(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110312512 B
(45)授权公告日 2023.05.09

(21)申请号 201780072987.X
(22)申请日 2017.09.29
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110312512 A
(43)申请公布日 2019.10.08
(30)优先权数据
62/402,034 2016.09.30 US
62/402,055 2016.09.30 US
62/402,150 2016.09.30 US
62/492,839 2017.05.01 US
62/528,409 2017.07.03 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/074907 2017.09.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/060501 EN 2018.04.05
(73)专利权人 梦欧文科学有限责任公司
地址 瑞士巴塞尔
专利权人 武田药品工业株式会社
(72)发明人 B·M·约翰逊 L·西利
小保罗·N·马德 S·沃洛维茨
M·希伯德 M·谷本
V·R·拉贾塞卡拉
M·V·舒卡特梅
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/513(2006.01)
A61K 31/565(2006.01)
A61K 31/57(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
(56)对比文件
US 2014288031 A1,2014.09.25
CN 1768065 A,2006.05.03 (续)
审查员 左丽

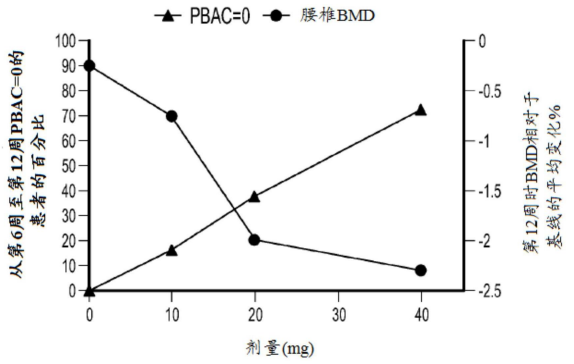
权利要求书2页 说明书181页 附图232页

(54)发明名称

用于治疗子宫肌瘤和子宫内膜异位症的方法

(57)摘要

用于治疗受试者的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血的方法，其包括向受试者施用10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg/天至5mg/天的激素替代药物。本公开具有用于减少受试者的月经出血的方法、用于减少因向受试者施用GnRH拮抗剂导致的受试者的骨矿物质密度损失的方法、用于抑制受试者的性激素的方法，减少受试者的血管舒缩症状或潮热的方法，以及用于减少患有子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症的受试者的性欲减退症状的方法。还提供了在正在被治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌症、子宫肌瘤或大量月经出血的一种或多种病症或症状的绝经期前女性中维持血糖谱、维持血脂谱和/或维持骨矿物质密度的方法；以及避孕和治疗不孕症的方法。



CN 110312512 B

[转续页]

[接上页]

(56)对比文件

Anonymous.Efficacy and safety of TAK-385 in the Treatment of Uterine Fibroids.《ClinicalTrials.gov》.Takeda,2013,https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01452659?id=NCT01452659&draw=2&rank=1&load=cart.

Anonymous.A Long-term Extension Study of TAK-385 in the Treatment of Endometriosis.《ClinicalTrials.gov》.Takeda,2014,https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01452685?term=NCT01452685&draw=2&rank=1.

Anonymous.Efficacy and Safety of TAK-385 in the Treatment of Endometriosis.《ClinicalTrials.gov》.Tadeka,2014,https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458301?term=NCT01458301&draw=2&rank=1.

Kazuhiro Miwa et al;.Discovery of 1-{4-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea(TAK-385) as a Potent, Orally Active, Non-Peptide Antagonist of the Human GnRH.《J.Med.Chem》.2011,(第54期),第4998-5012页.

Daisuke Nakata et al;.Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix),a novel, investigational,orally active,small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH)antagonist:Studies in human GnRH receptor knock-in mice.《European Journal of Pharmacology》.2013,(第723期),第167-174页.

1.一种组合制剂,所述组合制剂包含40 mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、0.5 mg 至2 mg 的雌二醇、和0.1 mg至1mg 的醋酸炔诺酮(NETA);所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血,或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛中的一者或多者。

2.根据权利要求 1 所述使用的组合制剂,其中所述治疗包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续4周。

3.根据权利要求 1 或 2 所述使用的组合制剂,其中所述治疗包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续 24周。

4.根据权利要求1或2所述使用的组合制剂,其中所述绝经期前女性是围绝经期女性。

5.根据权利要求1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂包含0.5 mg的NETA。

6.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂包含1 mg 的雌二醇。

7.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂包含0.5 mg 的 NETA、1 mg 的雌二醇和40 mg 的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

8.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂是单一剂型。

9.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂包含共同施用的单独剂型。

10.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中在施用所述组合制剂之前,所述治疗还包括每天一次地口服施用40 mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐至少连续 4周和至多连续 24 周。

11.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗子宫内膜异位症。

12.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗子宫腺肌症。

13.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗子宫肌瘤。

14.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗大量月经出血。

15.根据权利要求 14所述使用的组合制剂,其中所述大量月经出血与非恶性病因相关。

16.根据权利要求 14所述使用的组合制剂,其中所述大量月经出血与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一者或多者相关。

17.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗与子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛。

18.根据权利要求 17所述使用的组合制剂,其中所述疼痛与子宫内膜异位症相关。

19.根据权利要求 2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂的施用是每天一次持续

至少连续 48 周。

20.根据权利要求2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂的施用是每天一次持续至少连续 72 周。

21.根据权利要求2所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂的施用是每天一次持续至少连续 96 周。

22.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中在餐前施用所述组合制剂。

23.根据权利要求1或2所述使用的组合制剂,其中在进食前至少 30 分钟或受试者禁食时施用所述组合制剂。

24.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述使用用于治疗与子宫内膜异位症相关的疼痛,并且所述疼痛是性交疼痛、与排尿相关的疼痛、与排便相关的疼痛或骨盆疼痛。

25.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述使用用于治疗与子宫内膜异位症相关的骨盆疼痛,并且所述骨盆疼痛是痛经。

26.根据权利要求 1或2所述使用的组合制剂,其中所述绝经期前女性经历以下症状中的一种或多种的改善,所述症状选自由以下项组成的组:贫血、长斑、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、女性性功能障碍和抑郁。

用于治疗子宫肌瘤和子宫内膜异位症的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年9月30日提交的美国临时申请号62/402,034;2016年9月30日提交的美国临时申请号62/402,055;2016年9月30日提交的美国临时申请号62/402,150;2017年5月1日提交的美国临时申请号62/492,839;和2017年7月3日提交的美国临时申请号62/528,409的权益;这些专利的公开内容以引用方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开大体涉及治疗雌激素敏感病症的方法,并且更具体地涉及治疗有需要的受试者的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血,或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛的方法。本公开还涉及治疗促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂施用的一种或多种副作用的方法。

背景技术

[0004] 生殖系统的激素敏感性疾病,诸如子宫肌瘤、子宫内膜异位症和子宫腺肌症,可对许多女性的生活质量具有重大影响。在这些情况下,诸如雌激素和孕酮的激素可对症状的严重程度和/或频率具有影响。

[0005] 例如,子宫肌瘤是良性的、雌激素敏感的肿瘤(肌瘤),其在大约25%的育龄女性的子宫肌壁中生长。大多数子宫肌瘤无症状,但有约25%的患有子宫肌瘤的女性发展出需要治疗的症状。除了个体的遗传易感性外,雌激素、孕酮和人生长激素也都可能在子宫肌瘤生长的调节中起重要作用。虽然子宫肌瘤是通常无症状的良性肿瘤,但它们可引起使人虚弱的症状,诸如异常的子宫出血、经期感觉不适或痛经期、贫血、腹痛、腰痛、腰围增加和腹胀、尿频或尿潴留、便秘或排便疼痛、妊娠丢失、性交疼痛,以及在一些情况下不孕症。子宫内膜异位症是一种妇科医疗病症,其中来自子宫内膜的细胞生长到子宫腔外,最常见在卵巢上。子宫内膜异位症是一种慢性且通常进行性的疾病,其几乎全部发生在育龄女性中并且可引起非经期性盆腔疼痛、痛经、性交疼痛和不孕症。在育龄女性中的估计患病率为10%,并且在不孕女性中的估计患病率为20%至40%。子宫外的子宫内膜异位症病变部位表现出类似于子宫内膜的激素响应性模式。在月经周期期间,病变部位生长、分化并流入腹部,从而诱发一系列炎症事件,该一系列炎症事件可导致非经期性骨盆疼痛、月经期间疼痛、性交疼痛,并且在一些情况下导致不孕症。子宫腺肌症是一种不同于子宫内膜异位症的病症,其中子宫内膜组织存在于子宫肌层(子宫的肌肉层)内。子宫腺肌症患者可能会经历大量月经出血(HMB)和慢性疼痛等症状。

[0006] 用于这些病症的非手术疗法可包括非甾体抗炎药、口服避孕药和GnRH激动剂。外科手术可包括子宫切除术和子宫肌瘤切除术,并且当非手术疗法在治疗症状方面不成功或不再有效时可以使用。

[0007] 由于这些病症是激素敏感的,因此关注包括调节一种或多种激素(诸如雌激素或孕酮)的治疗方法,例如使用GnRH激动剂(GnRH受体激动剂)或GnRH拮抗剂(GnRH受体拮抗

剂)。实现缓解一种或多种症状的雌激素与孕酮平衡,同时还避免激素抑制的严重副作用是具有挑战性的。例如,如果雌二醇水平降至某一阈值以下,则可能发生骨矿物质密度(BMD)损失。骨矿物质密度随时间推移的损失会导致严重的负面影响,诸如骨折增加或骨质疏松症。抑制孕酮而不同时抑制雌激素可导致子宫内膜增生,子宫内膜增生是子宫内膜癌的风险因素。相反,如果雌激素或孕酮水平高于治疗上限,则雌激素或孕酮敏感症状和病症可能加重。这些激素相互作用的平衡因病症本身的敏感性而进一步复杂化,这是因为激素响应性妇科病症并非都对相同水平的雌激素或孕酮有响应。例如,某些病症表现出对雌激素的响应性层级-肌瘤(例如,子宫肌瘤),通常对雌激素比对子宫内膜异位症更有响应性。(参见R.L.Barbieri,Am.J.Obstet.Gynecol(1992),166(2):740-745)。此外,通过抑制孕酮可以更容易地减少一种病症的某些症状,而相同病症的其它症状可以更容易地对雌激素抑制作出响应。因此,开发可用于治疗多于一种病症、或多于一种症状或它们的组合的疗法是具有挑战性的。

[0008] GnRH肽激动剂,诸如醋酸亮丙瑞林(由AbbVie Endocrine Inc.以商标LUPRON和LUPANETA出售),通常用于治疗良性性激素依赖性妇科疾病,诸如子宫内膜异位症和子宫肌瘤。然而,促性腺激素分泌的瞬态增加通常优先于GnRH激动剂对性激素分泌的抑制效应。随后是脑垂腺的响应性降低(脱敏)和垂体性激素黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)分泌减少。由GnRH激动剂引起的激素的最初增加可导致称为临床发作的暂时性症状恶化。这种LH和FSH以超生理量分泌的初始刺激(或发作)阶段在性类固醇依赖性疾病中可能是不利的。暂时性症状恶化可能包括HMB恶化。GnRH激动剂治疗的有效性直到初始剂量后约3至4周才开始出现。此外,由使用GnRH激动剂进行治疗引起的完全雌激素戒断可导致不可接受的副作用,特别是加速的骨矿物质密度损失。GnRH激动剂也不能口服施用,因为它们是肽。此外,这些激动剂仅可作为贮库制剂使用,并且可能需要数月才能减退效应。

[0009] 相比之下,GnRH拮抗剂不是进行下调和脱敏,而是表现出对促性腺细胞的细胞膜上GnRH受体的经典竞争性阻断。抑制GnRH受体减少了促性腺激素的释放,从而减少女性雌激素和孕酮的下游产生。因此,GnRH拮抗剂可以具有快速起效并且比GnRH激动剂更快地实现激素抑制。在没有任何内在激动剂活性的情况下,可以完全避免与GnRH激动剂相关的临床发作。此外,GnRH拮抗剂的效应可以是可逆的,并且在停用后导致性腺功能的快速恢复。因此,GnRH拮抗剂可以为患者及其医生提供更多控制,以消除激素抑制的任何不希望的副作用。

[0010] 在个体患者的基础上,GnRH拮抗剂治疗策略是用较低剂量的拮抗剂(例如,较低剂量的噁拉戈利(elagolix))或较高剂量但仍然不是最大抑制剂量的反加(add-back)进行“穿针”,或Obseva所采用的方法(其为个体患者滴定)。许多女性对这些治疗响应不足。因此,目前的GnRH拮抗剂治疗导致由GnRH拮抗剂的不完全抑制引起的女性响应的显著变化。对于女性,有可能本发明的方法和用途可以避免由GnRH拮抗剂的不完全抑制引起的可变性的原因,否则这在因给药组合施用的激素引起的可变性之外还会增加可变性。使用非常抑制性的剂量,可以最小化或消除由不完全抑制引起的可变性,并且可变性可能仅由激素给药引起。

[0011] 已经尝试将激素替代药物与抑制性激素水平的活性成分组合以减轻活性成分对骨矿物质密度损失的影响。然而,现有的GnRH激动剂通常以与激素替代药物分开的剂型提

供,例如注射之后的胶囊或片剂。这对于必须记住不仅要服用活性产品成分,而且还要服用单独剂型的激素替代药物的受试者来说会产生依从性问题。这提出了关于GnRH激动剂或拮抗剂的长期给药的显著安全性问题,因为将在很长一段时间内经历由于缺乏依从性而导致的任何不利影响(例如,骨矿物质密度损失)。由于这些和其它原因,美国食品和药物管理局迄今尚未批准GnRH激动剂或拮抗剂的长期给药方案。如上所述,GnRH激动剂治疗通常具有初始"发作"期。在GnRH激动剂治疗开始时开始施用激素替代药物可进一步加剧激素发作症状。在发作后一直等到激素水平被抑制才施用激素替代药物仍然可以导致血管舒缩和其它症状。选择性孕酮受体调节剂(SPRM)是另一类可用于调节激素效应的化合物。SPRM是以组织特异性方式对孕酮受体具有混合拮抗和激动效应的剂。

[0012] 如上所述,在治疗激素响应性病症(诸如子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症)中实现激素、症状和副作用的平衡可能是困难的。仅将任何GnRH拮抗剂、GnRH激动剂或SPRM与激素替代药物组合可能无法产生足够的激素抑制以充分治疗一种或多种症状,或者可能无法维持足够高的激素水平以避免一种或多种有害的副作用。在一些情况下,受试者中一种或多种激素的血浆浓度可以在每天的过程中变化,使得既不能实现充分治疗也不能实现避免某些副作用。在其它情况下,在较长时间(诸如几个月)内的变化或不平衡可能阻止治疗长期使用,诸如超过3个月、6个月或12个月。例如,某些疗法被规定仅用于间歇使用,需要受试者停止治疗一段时间以降低有害副作用(诸如子宫内膜增生或骨矿物质密度损失)的风险。用这些疗法治疗还可能需要额外监测不希望的副作用,诸如超声、子宫内膜活组织检查和/或骨密度测定。

[0013] 因此,需要一种用于治疗激素敏感的妇科病症(诸如子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症)或与此类病症相关的症状的方法,该方法有效地治疗所述病症或症状,同时最小化或避免一种或多种通常与GnRH拮抗剂有关的副作用,并且有助于确保适当的给药,以便GnRH拮抗剂可以安全地用于长期治疗,并作为侵入性外科手术的替代方案。此外,需要可以口服施用,优选每日施用一次的非肽制剂。

发明内容

[0014] 不是试图通过施用某些剂量的GnRH拮抗剂来降低激素水平以实现目标激素范围,本发明的方法和用途可以使用非常抑制性的剂量,该剂量当与本文所述的激素药物组合时可以持续提供某一范围内的激素水平,该范围有效治疗如本文所述的例如子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫腺肌症等的症状,同时使通常与GnRH拮抗剂治疗相关的副作用最小化。因此,如在本文所述的方法和用途中所采用的,该非常抑制性的剂量当与激素的施用组合时,可以导致许多女性的雌二醇水平更紧密地分布,这不仅对于本文所述病症的症状是有效的,而且同时还使GnRH拮抗剂治疗的一种或多种副作用最小化。

[0015] 在一个方面,本文提供了一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血,或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛中的一者或多者。

[0016] 在一些变型中，治疗包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。在某些变型中，黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。在其它变型中，所述组合制剂包含约20mg至约50mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。在其它变型中，所述组合制剂包含约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[0017] 在一些变型中，所述组合制剂包含约1mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。在其它变型中，黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA)，并且所述组合制剂包含约0.5mg的NETA。

[0018] 在其它变型中，所述组合制剂包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇和约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[0019] 在某些变型中，所述组合制剂是单一剂型。在其它变型中，所述组合制剂包含共同施用的单独剂型。

[0020] 在其它变型中，在施用组合制剂之前，治疗还包括每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。

[0021] 在一些变型中，所述组合制剂用于治疗子宫内膜异位症。在其它变型中，所述组合制剂用于治疗子宫腺肌症。在其它变型中，所述组合制剂用于治疗子宫肌瘤。

[0022] 在一些变型中，所述组合制剂用于治疗大量月经出血。在某些变型中，大量月经出血与非恶性病因相关。在一些变型中，大量月经出血与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一者或多者相关。

[0023] 在一些变型中，所述组合制剂用于治疗与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛。在某些变型中，疼痛与子宫内膜异位症相关。在一些变型中，疼痛是慢性疼痛、性交疼痛、与排便相关的疼痛或与排尿相关的疼痛。

[0024] 在另一方面，本文提供了一种组合制剂，所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮；所述组合制剂同时或依序用于维持绝经期前女性的骨矿物质密度的方法中，其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。在一些变型中，所述方法包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[0025] 在另一方面，本文提供了一种组合制剂，所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-

(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的潮热、盗汗和其它血管舒缩症状中的一者或多者,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。在一些变型中,治疗包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[0026] 在另一方面,本文提供了一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于维持绝经期前女性的血脂谱或血糖范围中的一者或两者的方法中,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[0027] 在一些变型中,所述方法包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[0028] 在其它变型中,与治疗前的脂质谱或血糖范围相比,在治疗后或治疗期间绝经期前女性的脂质谱或血糖范围中的一者或多者不以有临床意义的方式改变。

[0029] 在另一方面,本文提供了一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者的方法中,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。在一些变型中,所述方法包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[0030] 在另一方面,本文提供了一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的头痛,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗绝经期前女性的

子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[0031] 在一些变型中，治疗包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[0032] 在某些变型中，头痛是与月经周期相关的偏头痛。

[0033] 在另一方面，本文提供了一种组合制剂，所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮；所述组合制剂同时或依序用于有需要的绝经期前女性的避孕的方法中。

[0034] 在一些变型中，所述方法包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[0035] 在任何上述方面的一些变型中，黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。在某些变型中，所述组合制剂包含约20mg至约50mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。在另外的变型中，所述组合制剂包含约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[0036] 在一些变型中，所述组合制剂是单一剂型。在其它变型中，所述组合制剂包含共同施用的单独剂型。

[0037] 在一些变型中，所述组合制剂包含约1mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。在其它变型中，黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA)，并且所述组合包含约0.5mg的NETA。

[0038] 在某些变型中，所述组合制剂包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇和约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[0039] 在其它变型中，在施用组合制剂之前，所述方法还包括每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。

[0040] 在另一方面，本文提供了一种组合制剂，所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮；所述组合制剂同时或依序用于实现绝经期前女性的至少12周或至少24周的闭经的方法中。在一些变型中，所述方法包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续12周或至少连续24周。

[0041] 在另一方面，本文提供了一种组合制剂，所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,

2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于改善绝经期前女性的生育力或防止绝经期前女性流产的方法中,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。在一些变型中,所述方法包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续12周或至少连续24周,以及当所述女性尝试或重新尝试受孕时停止治疗至少4周。

[0042] 在另一方面,本文提供了一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的贫血。在一个变型中,所述方法包括每天一次地向绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续12周或至少连续24周。

[0043] 在一些变型中,绝经期前女性正在经历大量月经出血。在某些变型中,大量月经出血与非恶性病因相关。

[0044] 在其它变型中,绝经期前女性患有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一种或多种有关的症状中的一者或多者。

[0045] 在任何上述方面的一些变型中,所述组合制剂的施用是每天一次持续至少连续48周、至少连续72周或至少连续96周。

[0046] 在某些变型中,暂停施用组合制剂以进行受孕和妊娠。在一些变型中,施用在分娩后恢复。

[0047] 在其它变型中,组合制剂在餐前施用。在一些变型中,施用是在进食前至少30分钟或受试者禁食时。在某些变型中,组合制剂在进食前至少1小时或进食后至少2小时施用。

[0048] 在一些变型中,组合制剂作为一种或多种速释剂型施用。

[0049] 在另一方面,本文提供了一种约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5.0mg雌二醇或相应量的雌二醇等效物、约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合制剂;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的症状性子宫肌瘤或子宫内膜异位症。

[0050] 在一些变型中,治疗包括每天一次地向所述女性施用所述组合制剂。在某些变型中,组合制剂的施用抑制子宫内膜。在一些变型中,组合制剂是单一剂型。

[0051] 在另一方面,本文提供了一种组合制剂,所述组合制剂包含约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗在每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-

(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.0mg的雌二醇和约0.5mg的醋酸炔诺酮的组合时继续具有潮热和其它血管舒缩症状以及骨矿物质密度损失中的一者或多者的绝经期前女性的潮热和其它血管舒缩症状以及骨矿物质密度损失中的一者或多者,其中所述治疗包括向所述绝经期前女性施用所述组合制剂。在一个变型中,组合制剂的施用抑制子宫内膜组织。

[0052] 在一个方面,提供了一种用于治疗有需要的绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一者或多者的方法,所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲(化合物1)或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。在一些变型中,黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。

[0053] 在一些变型中,对绝经期前女性进行子宫内膜异位症治疗。在其它变型中,对绝经期前女性进行子宫腺肌症治疗。在更进一步的变型中,对绝经期前女性进行子宫肌瘤治疗。

[0054] 在另一方面,提供了一种用于治疗有需要的绝经期前女性的大量月经出血的方法,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[0055] 在一些变型中,大量月经出血与非恶性病因相关。在某些变型中,大量月经出血与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一者或多者相关。

[0056] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗有需要的绝经期前女性的与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛的方法,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[0057] 在一些变型中,疼痛与子宫内膜异位症相关。在一些变型中,疼痛是慢性疼痛、性交疼痛、与排便相关的疼痛或与排尿相关的疼痛。

[0058] 在前述方法的某些变型中,在停止治疗后,所述绝经期前女性受孕或生产。在一些变型中,在治疗前,绝经期前女性经历一次或多次流产或不能受孕或它们的组合。

[0059] 在一个方面,提供了一种用于维持有需要的绝经期前女性的骨矿物质密度的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-

((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[0060] 在另一方面,提供了一种用于治疗有需要的绝经期前女性的潮热、盗汗或除潮热或盗汗外的血管舒缩症状的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[0061] 在另一方面,提供了一种用于维持有需要的绝经期前女性的血脂谱或血糖范围中的一者或两者的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;其中与治疗前的血脂谱或血糖范围相比,绝经期前女性的血脂谱或血糖范围中的一者或多者在治疗后或治疗期间不以有临床意义的方式改变。

[0062] 在另一方面,提供了一种用于治疗有需要的绝经期前女性的外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[0063] 在另一方面,还提供了一种用于治疗有需要的绝经期前女性的头痛的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲

基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。在一些变型中,头痛是与月经周期相关的偏头痛。

[0064] 在一个方面,提供了一种用于有需要的绝经期前女性的避孕的方法,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[0065] 在上述任何方法的某些变型中,黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。在其它变型中,所述组合包含约20mg至约50mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。在某些变型中,所述组合包含约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[0066] 在上文提供的任何方法的一些变型中,所述组合是单一剂型。在上文提供的方法的其它变型中,所述组合包含共同施用的单独剂型。

[0067] 在上述任何方法的其它变型中,所述组合包含约1mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[0068] 在上述任何方法的其它变型中,黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA),并且所述组合包含约0.5mg的NETA。

[0069] 在上述任何方法的某些变型中,所述组合包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇和约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[0070] 在上述任何方法的一些变型中,治疗在治疗期间导致避孕和闭经中的一者或两者。

[0071] 在上述任何方法的其它变型中,在施用所述组合至少连续4周后,绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。

[0072] 在上述任何方法的其它变型中,在施用所述组合至少连续4周后,在所述组合的日剂量之间,绝经期前女性的血清雌二醇浓度在20pg/ml与50pg/ml之间。

[0073] 在上述任何方法的某些变型中,在施用所述组合至少连续4周后,绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。

[0074] 在上述任何方法的其它变型中,在施用所述组合至少连续4周后,在所述组合的日剂量之间,绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/ml。

[0075] 在上述任何方法的一些变型中,对于患有子宫肌瘤的绝经期前女性,与治疗前的子宫肌瘤的数量和大小中的一者或两者相比,在治疗期间和/或治疗后子宫肌瘤的数量和

大小中的一者或两者减小。

[0076] 在上述任何方法的某些变型中，在施用所述组合之前，所述方法还包括每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。

[0077] 在上述任何方法的一些变型中，在治疗期间和/或治疗后，绝经期前女性经历以下症状中的一种或多种的改善，所述症状选自由以下项组成的组：贫血、不规则周期、点状出血、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量、日常生活活动、女性性功能障碍和抑郁。在一些变型中，疼痛是慢性疼痛。在其它变型中，疼痛是性交疼痛。在另外的变型中，疼痛是排便疼痛或排尿疼痛。

[0078] 在一个方面，提供了一种用于实现有需要的绝经期前女性的至少12周或至少24周避孕的方法，所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续12周或至少连续24周，所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[0079] 在另一方面，提供了一种用于防止有需要的绝经期前女性的流产的方法，所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者，所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用组合至少连续12周或至少连续24周，所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮；以及在所述女性重新尝试受孕时停止所述治疗至少4周。

[0080] 在另一方面，提供了一种用于改善有需要的绝经期前女性的生育力的方法，所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者，所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用组合至少连续12周或至少连续24周，所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮；以及在所述绝经期前女性尝试受孕时停止所述治疗至少4周的时间段。在一些变型中，在停止治疗后，所述绝经期前女性受孕或生产。在某些变型中，在治疗前，所述绝经期前女性经历一次或多次流产、无法受孕或它们的组合。

[0081] 在一个方面，提供了一种用于治疗有需要的绝经期前女性的贫血的方法，所述方

法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用组合至少连续12周或至少连续24周，所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[0082] 在某些变型中，绝经期前女性正在经历大量月经出血。在一些变型中，大量月经出血与非恶性病因相关。

[0083] 在上述方法的一些变型中，绝经期前女性患有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一种或多种有关的症状中的一者或多者。

[0084] 在上述任何方法的某些变型中，所述组合的施用是每天一次持续至少连续48周、至少连续72周或至少连续96周。

[0085] 在上述任何方法的其它变型中，暂停施用所述组合以进行受孕和妊娠。在一些变型中，施用在分娩后恢复。

[0086] 在上述任何方法的一些变型中，所述组合在餐前施用。在上述任何方法的其它变型中，施用是在进食前至少30分钟或受试者禁食时。在上述任何方法的一些变型中，所述组合在进食前至少1小时或进食后至少2小时施用。

[0087] 在上述任何方法的某些变型中，所述组合作为一种或多种速释剂型施用。

[0088] 在上述任何方法的其它变型中，治疗期间和/或治疗后的绝经期前女性的骨矿物质密度在治疗前的绝经期前女性的骨矿物质密度的±2％内。

[0089] 在另一方面，本文还提供了一种用于治疗患有症状性子宫肌瘤或子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法，所述方法包括每天一次地向所述女性施用约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5.0mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合，并且其中所述组合的施用抑制子宫内膜。在一些变型中，所述组合可有效治疗子宫肌瘤或子宫内膜异位症的症状并减少一种或多种副作用，所述副作用包括潮热、盗汗、骨矿物质密度损失或除潮热或盗汗外的血管舒缩症状中的一者或多者。在某些变型中，所述组合是单一剂型。

[0090] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗在每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.0mg的雌二醇和约0.5mg的醋酸炔诺酮的组合时继续具有潮热、盗汗和除潮热或盗汗外的血管舒缩症状、或骨矿物质密度损失中的一者或多者的绝经期前女性的方法，所述方法包括向所述绝经期前女性施用约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合，并且其中所述组合的施用抑制子宫内膜组织。

[0091] 在一个方面，本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一者或多者的药物的用途。

[0092] 在另一方面，本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的大量月经出血的药物的用途。

[0093] 在另一方面，本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛的药物的用途。在一些变型中，疼痛是慢性疼痛、性交疼痛、与排便相关的疼痛或与排尿相关的疼痛。

[0094] 在另一方面，本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于维持绝经期前女性的骨矿物质密度的药物的用途。

[0095] 在另一方面，本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的潮热、盗汗和其它血管舒缩症状中的一者或多者的药物的用途。

[0096] 在一个方面，本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于维持绝经期前女性的血脂谱或血糖范围中的一者或两者的药物的用途。

[0097] 在另一方面，本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者的药物的用途。

[0098] 在另一方面，本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的头痛的药物的用途。

[0099] 在一个方面，本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于绝经期前女性的避孕的药物的用途。

[0100] 在一些变型中，所述绝经期前女性已经用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-

基)苯基)-N'-甲氧基脲治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[0101] 在另一方面,本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于实现绝经期前女性的闭经的药物的用途。

[0102] 在一个方面,本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于防止绝经期前女性的流产的药物的用途。

[0103] 在另一方面,本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于改善绝经期前女性的生育力的药物的用途。

[0104] 在另一方面,本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的贫血的药物的用途。

[0105] 在上述任何用途的一些变型中,所述药物含有约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[0106] 在一个方面,本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和醋酸炔诺酮或其它黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的症状性子宫肌瘤或子宫内膜异位症的药物的用途。在一些变型中,所述药物含有约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5.0mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮。

[0107] 在另一方面,本文提供了N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和醋酸炔诺酮或其它黄体酮用于制造用于治疗在每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.0mg的雌二醇和约0.5mg的醋酸炔诺酮的组合时继续具有潮热和其它血管舒缩症状以及骨矿物质密度损失中的一者或多者的绝经期前女性的药物的用途,其中所述药物含有约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,

3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5.0mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮。

[0108] 根据下面的详细描述,本公开的其它目的和优点将变得显而易见。

附图说明

[0109] 在下文中参考附图更充分地描述了本公开的实施方案,附图中示出了本公开的一些但非全部实施方案。相同的附图标记贯穿全文指代相同的要素。

[0110] 图1是用于评估月经失血量的说明性月经失血评定图(Pictorial Blood Loss Assessment Chart)评分表。

[0111] 图2是用于测量子宫肌瘤疼痛的说明性数值评定量表(NRS)评分表。

[0112] 图3A至图3C示出了来自用于生活质量分析的说明性子宫肌瘤症状和健康相关生活质量(UFS-QOL)问卷的问题。

[0113] 图4是根据实施例4的群组1-10的剂量递增方案的表格。

[0114] 图5A至图5C是根据实施例4的群组1至6的血浆药代动力学(PK)参数的表格。

[0115] 图6A至图6C是根据实施例4的群组7的血浆PK参数的表格。

[0116] 图7A至图7F是根据实施例4的群组8至10的血浆PK参数的表格。

[0117] 图8是根据实施例4的群组1至6的血浆和尿PK参数的表格。

[0118] 图9是根据实施例4的群组7的血浆和尿PK参数的表格。

[0119] 图10是根据实施例4的群组7的尿PK参数的表格。

[0120] 图11是根据实施例4的在治疗期第1天和第14天的群组8至10的血浆和尿PK参数的表格。

[0121] 图12是根据实施例4的在治疗期第1天的群组8至10的尿PK参数的表格。

[0122] 图13是根据实施例4的治疗期第14天的群组8至10的尿PK参数的表格。

[0123] 图14示出了根据实施例4的进食和禁食状态下的血浆PK参数的统计分析。

[0124] 图15A和图15B图解地示出了根据实施例4的单剂量化合物1之后的平均血浆浓度对照时间曲线。

[0125] 图16示出了对根据实施例4的群组8至10的化合物1的血浆浓度的稳态评定。

[0126] 图17图解地示出了根据实施例4的多剂量爬坡部分(Multiple Rising Dose portion)中10mg化合物1相对于治疗日的平均谷浓度。

[0127] 图18图解地示出了根据实施例4的多剂量爬坡部分中20mg化合物1相对于治疗日的平均谷浓度。

[0128] 图19图解地示出了根据实施例4的多剂量爬坡部分中40mg化合物1相对于治疗日的平均谷浓度。

[0129] 图20示出了根据实施例4的化合物1的非时间依赖性的统计分析。

[0130] 图21图解地示出了来自根据实施例4的单剂量爬坡部分(Single Rising Dose portion)的单独剂量归一化的$AUC_{(0\text{-}inf)}$。

[0131] 图22图解地示出了来自根据实施例4的单剂量爬坡部分的单独剂量归一化的$C_{最大}$。

[0132] 图23图解地示出了来自根据实施例4的来自多剂量爬坡部分的单独剂量归一化的

$C_{最大}$。

[0133] 图24图解地示出了来自根据实施例4的多剂量爬坡部分的单独剂量归一化的$AUC_{(0-tau)}$。

[0134] 图25A和图25B图解地示出了根据实施例4的多剂量化合物1后的平均血浆浓度。

[0135] 图26A和图26B图解地示出了根据实施例4在进食和禁食条件下化合物1的平均血浆浓度。

[0136] 图27是根据实施例4的单剂量化合物1后的平均血清雌二醇(E_2)浓度的线性比例图。

[0137] 图28是根据实施例4的多剂量化合物1后的平均血清雌二醇(E_2)浓度的线性比例图。

[0138] 图29是根据实施例4的多剂量化合物1后平均血清孕酮浓度的线性比例图。

[0139] 图30A至图30H是根据实施例5A的人口统计学和基线特征的表格。

[0140] 图31是根据实施例5A的12周治疗期的从第6周至第12周的总月经失血评定图(PBAC)评分的表格。

[0141] 图32是根据实施例5A的从第6周至第12周的总月经失血评定图(PBAC)评分的表格,其示出了相对于12周治疗期的基线的变化。

[0142] 图33是根据实施例5A,与12周治疗期的基线相比,从第6周至第12周的总月经失血评定图(PBAC)评分小于10的受试者的比例的表格。

[0143] 图34是根据实施例5A的12周治疗期的肌瘤体积的表格。

[0144] 图35是根据实施例5A的12周治疗期的子宫体积的表格。

[0145] 图36图解地示出了根据实施例5A的12周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度,在所述12周治疗期中在餐前30分钟施用化合物1。

[0146] 图37是图36中所示的未改变的化合物1的血浆浓度的表格。

[0147] 图38图解地示出了根据实施例5A的12周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度。

[0148] 图39是图38中所示的未改变的化合物1的血浆浓度的表格。

[0149] 图40是在12周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度的表格,其中在餐前30分钟不施用化合物1。

[0150] 图41是根据实施例5A在12周治疗期内测量疼痛症状的NRS评分的表格。

[0151] 图42是根据实施例5A在12周治疗期内测量症状严重度的UFS-QOL评分的表格。

[0152] 图43是根据实施例5A在12周治疗期内的UFS-QOL评分(健康相关生活质量(HRQL)总计)的表格。

[0153] 图44是根据实施例5A在12周治疗期内测量子宫肌瘤对受试者的关注水平的影响的UFS-QOL评分的表格。

[0154] 图45是根据实施例5A在12周治疗期内测量受试者的活动的UFS-QOL评分的表格。

[0155] 图46是根据实施例5A在12周治疗期内测量受试者的精力/情绪的UFS-QOL评分的表格。

[0156] 图47是根据实施例5A在12周治疗期内测量受试者的控制水平的UFS-QOL评分的表格。

[0157] 图48是根据实施例5A在12周治疗期内测量受试者的自我意识的UFS-QOL评分的表

格。

[0158] 图49是根据实施例5A在12周治疗期内测量受试者性功能的UFS-QOL评分的表格。

[0159] 图50是根据实施例5A在12周治疗期内的血红蛋白浓度的表格。

[0160] 图51是根据实施例5A在12周治疗期内采用铁药伴随药物治疗的受试者中的血红蛋白浓度的表格。

[0161] 图52是根据实施例5A在12周治疗期内未采用铁药伴随药物治疗的受试者中的血红蛋白浓度的表格。

[0162] 图53是根据实施例5A在12周治疗期内的血细胞比容百分比的表格。

[0163] 图54是根据实施例5A在12周治疗期内的血清铁浓度的表格。

[0164] 图55是根据实施例5A在12周治疗期内的铁蛋白浓度的表格。

[0165] 图56A至图56D是描绘根据实施例5A在12周治疗期内的血清LH浓度的图。

[0166] 图57是图56A至图56D中描绘的血清LH浓度的表格。

[0167] 图58A至图58D是描绘根据实施例5A在12周治疗期内的血清FSH浓度的图。

[0168] 图59是图58A至图58D中描绘的血清FSH浓度的表格。

[0169] 图60A至图60D是描绘根据实施例5A在12周治疗期内的血清E_2浓度的图。

[0170] 图61是图60A至图60D中描绘的血清雌二醇(E_2)浓度的表格。

[0171] 图62A至图62D是描绘根据实施例5A在12周治疗期内的血清P浓度的图。

[0172] 图63是图62A至图62D中描绘的血清孕酮浓度的表格。

[0173] 图64是显示根据实施例5A在施用安慰剂或三种化合物1制剂(10mg、20mg和40mg)中的一种达12周治疗期后月经周期恢复的表格。

[0174] 图65A至图65C是根据实施例6的患者日记中包括的问题的一部分。

[0175] 图66A至图66B是来自用于生活质量分析的说明性工作生产和活动减损问卷(一般健康)的问题。

[0176] 图67是用于确定自开始治疗以来子宫肌瘤症状的变化的说明性患者总体感觉改善问卷的问题的表格。

[0177] 图68总结了根据实施例5A的从第6周至第12周的月经失血评定图(PBAC)评分<10的患者的比例。

[0178] 图69示出了中值血清雌二醇水平。

[0179] 图70图解地示出了根据实施例8的24周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度。

[0180] 图71是图70中所示的未改变的化合物1的血浆浓度的表格。

[0181] 图72图解地示出了根据实施例8的24周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度,在所述24周治疗期中在餐前30分钟施用化合物1。

[0182] 图73是图72中所示的未改变的化合物1的血浆浓度的表格。

[0183] 图74图解地示出了根据实施例8的24周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度,在所述24周治疗期中在餐前30分钟不施用化合物1。

[0184] 图75是图74中所示的未改变的化合物1的血浆浓度的表格。

[0185] 图76A至图76C是根据实施例8的人口统计学和基线特征的表格。

[0186] 图77图解地示出了根据实施例8的24周治疗期内的血清促黄体激素(LH)浓度。

[0187] 图78A至图78B是图77中描绘的血清LH浓度的表格。

[0188] 图79图解地示出了根据实施例8的24周治疗期内的血清促卵泡激素(FSH)浓度。

[0189] 图80A至图80B是图79中描绘的血清FSH浓度的表格。

[0190] 图81示出了根据实施例8的24周治疗期内的血清雌二醇(E_2)浓度。

[0191] 图82A至图82B是图81中描绘的血清雌二醇(E_2)浓度的表格。

[0192] 图83图解地示出了根据实施例8的24周治疗期内的血清孕酮浓度。

[0193] 图84A至图84B是图83中描绘的血清孕酮浓度的表格。

[0194] 图85是根据实施例8的24周治疗期内的生化子宫内膜异位症标志物(CA125)浓度的表格。

[0195] 图86是根据实施例8的24周治疗期内的生化子宫内膜异位症标志物(CA125)浓度相对于基线的百分比变化的表格。

[0196] 图87图解地示出了根据实施例8,通过在168天的治疗期内访诊骨盆疼痛获得的视觉模拟量表(VAS)评分的平均值。

[0197] 图88是通过访诊图87中描绘的骨盆疼痛获得的VAS评分的平均值的表格。

[0198] 图89图解地示出了根据实施例8,通过在168天治疗期内访诊骨盆疼痛获得的VAS评分平均值相对于基线的变化。

[0199] 图90是通过图89中描绘的访诊获得的VAS评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0200] 图91是根据实施例8,通过在168天治疗期内访诊(与醋酸亮丙瑞林比较)骨盆疼痛获得的VAS评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0201] 图92图解地示出了根据实施例8,通过在168天治疗期内访诊性交疼痛获得的VAS评分的平均值。

[0202] 图93是通过图92中描绘的对性交疼痛的访诊获得的VAS评分的平均值的表格。

[0203] 图94图解地示出了根据实施例8,通过在168天的治疗期内访诊性交疼痛获得的VAS评分的平均值相对于基线的变化。

[0204] 图95是通过图94中描绘的对性交疼痛的访诊获得的VAS评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0205] 图96是根据实施例8,通过在168天治疗期内访诊(与醋酸亮丙瑞林比较)性交疼痛获得的VAS评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0206] 图97图解地示出了根据实施例8,通过在168天治疗期内访诊痛经获得的VAS评分的平均值。

[0207] 图98是通过图97中描绘的对痛经的访诊获得的VAS评分的平均值的表格。

[0208] 图99图解地示出了根据实施例8,通过在168天的治疗期内访诊痛经获得的VAS评分的平均值相对于基线的变化。

[0209] 图100是通过图99中描绘的对痛经的访诊获得的VAS评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0210] 图101是根据实施例8,通过在168天治疗期内访诊(与醋酸亮丙瑞林比较)痛经获得的VAS评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0211] 图102是根据实施例8的在168天治疗期内的骨盆疼痛的改良的Biberoglu&Behrman(M-B&B)评分的平均值的表格。

[0212] 图103是根据实施例8的在168天治疗期内的痛经的M-B&B评分的平均值的表格。

[0213] 图104是根据实施例8的在168天治疗期内的深度性交疼痛的M-B&B评分的平均值的表格。

[0214] 图105是根据实施例8的在168天治疗期内的骨盆疼痛的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0215] 图106是根据实施例8的在168天治疗期内的痛经的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0216] 图107是根据实施例8的在168天治疗期内的深度性交疼痛的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0217] 图108是根据实施例8的在168天治疗期内的骨盆疼痛的M-B&B评分(与醋酸亮丙瑞林比较)的平均值相对于基线的变化的表格。

[0218] 图109是根据实施例8的在168天治疗期内的痛经的M-B&B评分(与醋酸亮丙瑞林比较)的平均值相对于基线的变化的表格。

[0219] 图110是根据实施例8的在168天治疗期内的深度性交疼痛的M-B&B评分(与醋酸亮丙瑞林比较)的平均值相对于基线的变化的表格。

[0220] 图111是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊痛经获得的Biberoglu&Behrman(B&B)评分的平均值的表格。

[0221] 图112是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊性交疼痛获得的B&B评分的平均值的表格。

[0222] 图113是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊骨盆疼痛获得的B&B评分的平均值的表格。

[0223] 图114是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊骨盆压痛获得的B&B评分的平均值的表格。

[0224] 图115是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊硬结获得的B&B评分的平均值的表格。

[0225] 图116是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊痛经获得的B&B评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0226] 图117是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊性交疼痛获得的B&B评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0227] 图118是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊骨盆疼痛获得的B&B评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0228] 图119是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊骨盆压痛获得的B&B评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0229] 图120是根据实施例8,通过在24周治疗期内访诊硬结获得的B&B评分的平均值相对于基线的变化的表格。

[0230] 图121是根据实施例8在168天治疗期内使用止痛药的天数的比例的表格。

[0231] 图122是根据实施例8在168天治疗期内使用止痛药的天数的比例相对于基线的变化的表格。

[0232] 图123是根据实施例8在168天治疗期内使用止痛药的天数的比例(与醋酸亮丙瑞

林比较)相对于基线的变化的表格。

[0233] 图124是根据实施例8的在168天治疗期内的平均出血量的表格。

[0234] 图125是根据实施例8的在168天治疗期内的平均出血量相对于基线的变化的表格。

[0235] 图126是根据实施例8的在168天治疗期内的平均出血量(与醋酸亮丙瑞林比较)相对于基线的变化的表格。

[0236] 图127A至图127B是根据实施例8的在168天治疗期内实现闭经的受试者的数量。

[0237] 图128是根据实施例8的在168天治疗期内实现闭经的受试者的比例(与醋酸亮丙瑞林比较)的表格。

[0238] 图129是根据实施例8的在24周治疗期内通过与疼痛有关的子宫内膜异位症健康调查表-30(EHP-30)获得的生活质量(QOL)统计学表格。

[0239] 图130是根据实施例8的在24周治疗期内关于控制和无力的QOL(EHP-30)统计学表格。

[0240] 图131是根据实施例8的在24周治疗期内关于情绪健康的QOL(EHP-30)统计学表格。

[0241] 图132是根据实施例8的在24周治疗期内关于社会支持的QOL(EHP-30)统计学表格。

[0242] 图133是根据实施例8的在24周治疗期内关于自身形象的QOL(EHP-30)统计学表格。

[0243] 图134是根据实施例8的在24周治疗期内关于疼痛的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计学表格。

[0244] 图135是根据实施例8的在24周治疗期内关于控制和无力的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计学表格。

[0245] 图136是根据实施例8的在24周治疗期内关于情绪健康的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计学表格。

[0246] 图137是是根据实施例8的在24周治疗期内关于社会支持的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计学表格。

[0247] 图138是根据实施例8的在24周治疗期内关于自身形象的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计学表格。

[0248] 图139是根据实施例8的在24周治疗期内关于疼痛的QOL(EHP-30)(与醋酸亮丙瑞林比较)相对于基线的变化的统计学表格。

[0249] 图140是根据实施例8的在24周治疗期内关于控制和无力的QOL(EHP-30)(与醋酸亮丙瑞林比较)相对于基线的变化的统计学表格。

[0250] 图141是根据实施例8的在24周治疗期内关于情绪健康的QOL(EHP-30)(与醋酸亮丙瑞林比较)相对于基线的变化的统计学表格。

[0251] 图142是根据实施例8的在24周治疗期内关于社会支持的QOL(EHP-30)(与醋酸亮丙瑞林比较)相对于基线的变化的统计学表格。

[0252] 图143是根据实施例8的在24周治疗期内关于自身形象的QOL(EHP-30)(与醋酸亮丙瑞林比较)相对于基线的变化的统计学表格。

[0253] 图144是用于心理测量分析的说明性子宫内膜异位症疼痛问卷。

[0254] 图145是用于痛经、骨盆疼痛和深度性交疼痛的说明性M-B&B分级量表。

[0255] 图146A至图146C是用于心理测量分析的说明性子宫内膜异位症症状量表(SEMS)。

[0256] 图147A至图147M是用于心理测量分析的说明性子宫内膜异位症症状电子量表(SEMS)。

[0257] 图148A至图148C是用于心理测量分析的说明性情绪状态形式。

[0258] 图149A至图149C是用于心理测量分析的说明性基线临床问卷。

[0259] 图150A至图150B是用于心理测量分析的说明性最终临床问卷。

[0260] 图151A至图151E是用于生活质量分析的说明性子宫内膜异位症健康调查表(EHP-30)问卷。

[0261] 图152A(图表)和图152B(表格)报告了根据实施例8A的总骨盆疼痛(mm)的平均VAS评分。

[0262] 图153A和图153B(表格)报告了根据实施例8A的痛经的平均VAS评分(mm)。

[0263] 图154A和图154B(表格)报告了根据实施例8A的非经期骨盆疼痛的平均VAS评分(mm)。

[0264] 图155A和图155B(表格)报告了根据实施例8A的性交疼痛的平均VAS评分(mm)。

[0265] 图156A至图156B报告了根据实施例8A在治疗期结束时的平均VAS评分(mm)相对于基线的变化(VAS评分的平均值和改善的(患者)B&B)。在每组中从左至右,条形是:安慰剂、10mg的化合物1(瑞卢戈利(relugolix))、20mg的化合物1、40mg的化合物1、亮丙瑞林。

[0266] 图157报告了根据实施例7,用化合物1治疗12周导致总体骨盆疼痛的显著剂量依赖性降低。在每组中从左至右,条形是:安慰剂、10mg的化合物1(瑞卢戈利)、20mg的化合物1、40mg的化合物1、亮丙瑞林。

[0267] 图158报告了根据实施例7,在治疗期结束时总体骨盆疼痛的VAS相对于基线的平均百分比变化。在每组中从左至右,条形是:安慰剂、10mg的化合物1(瑞卢戈利)、20mg的化合物1、40mg的化合物1、亮丙瑞林。

[0268] 图159报告了根据实施例7,在治疗期结束时总体骨盆疼痛和痛经的VAS相对于基线的平均百分比变化。在每组中从左至右,条形是:安慰剂、10mg的化合物1(瑞卢戈利)、20mg的化合物1、40mg的化合物1、亮丙瑞林。

[0269] 图160报告了根据实施例7,通过访诊获得的总体骨盆疼痛、非经期骨盆疼痛、痛经和性交疼痛的平均VAS评分相对于基线的变化。菱形标记表示安慰剂;较浅色的正方形标记表示10mg的化合物1;三角形标记表示20mg的化合物1;较深色的正方形标记表示40mg的化合物1;并且圆圈标记表示亮丙瑞林。

[0270] 图161示出了如实施例7中测定的药效动力学标志物的血清浓度(中值)。菱形标记表示安慰剂;较浅色的正方形标记表示10mg的化合物1;三角形标记表示20mg的化合物1;较深色的正方形标记表示40mg的化合物1;并且圆圈标记表示亮丙瑞林。

[0271] 图162是描绘在如实施例7的研究中所述施用化合物1后内分泌效应的起效/消退的图。

[0272] 图163是在具有和没有激素反加疗法的情况下,在1期研究中使用化合物1治疗的健康志愿者女性的雌二醇水平。

[0273] 图164是描绘治疗的最后一天(第6周)的血清雌二醇的平均值和标准偏差(SD)的图-顶部线是化合物1加上反加,而底部线是化合物1而没有反加。

[0274] 图165是描绘每周结果的C-端肽和N-端肽的平均值和标准偏差(SD)的图(左侧化合物1;右侧化合物1加上反加)。

[0275] 图166是描绘潮热的平均数量(任何严重性)的图表-顶部线使用化合物1;底线线是化合物1加上反加。

[0276] 图167是总结化合物1(瑞卢戈利)与GnRH拮抗剂噁拉戈利之间的一些差异的表格。

[0277] 图168描绘了在实施例9中描述的研究的第6周时化合物1(瑞卢戈利)AUC_{024}与$C_{平均}$雌二醇(E_2)浓度相比的散点图。

[0278] 图169描绘了在实施例9中描述的研究的第6周时$C_{平均}$雌二醇(E_2)与N-端肽(NTx)相对于基线的变化相比的散点图。

[0279] 图170描绘了在实施例9中描述的研究的第6周时$C_{平均}$雌二醇(E_2)与C-端肽(CTx)相对于基线的变化相比的散点图。

[0280] 图171描绘了在实施例9中描述的研究的第6周时受试者报告的月经出血程度对照$C_{平均}$雌二醇(E_2)的箱形图。

[0281] 图172是描绘在实施例5A中描述的研究中血清雌二醇(E_2)水平小于10pg/mL的受试者的百分比对照化合物1(瑞卢戈利)的剂量的图。

[0282] 图173是描绘在实施例5A中描述的研究中单独受试者的血清雌二醇(E_2)水平对照血浆化合物1浓度的图。

[0283] 图174是描绘在实施例5A中描述的研究中,在从第6周至第12周的月经失血评定图(PBAC)评分为0的受试者的百分比,以及在第12周时骨矿物质密度相对于基线的平均变化对照化合物1的剂量的图表。

[0284] 图175是描绘在实施例9中描述的研究中与基线体质指数相比在第3周时的化合物1(瑞卢戈利)AUC_{0-24}的图。

[0285] 图176是在实施例10中描述的研究中具有主要终点结果的PBAC响应者的比例的图。

[0286] 图177是描绘在实施例10中描述的研究中具有次要终点结果的响应者的比例的图。主要终点结果也包含在上下文中。

[0287] 图178A至图178C描绘了实施例10中描述的研究中受试者的次要终点肌瘤体积、次要终点子宫体积和次要血红蛋白的图。

[0288] 图179描绘了在实施例10中描述的研究中两个不同治疗组中随时间推移的骨矿物质密度的图。

[0289] 图180A至图180E描绘了实施例13和实施例14中描述的研究的eDiary条目。

[0290] 图181呈现了对在实施例18中描述的研究中的认知调查发现的概述。

[0291] 图182呈现了对通过实施例18中评估的SEMS测量的每个概念的总结,以及报告该概念的相关性的受试者的数量。

[0292] 图183A至图183C呈现了在实施例18中描述的研究中受试者报告的症状与患者报告的结局(PRO)的比较。

具体实施方式

[0293] 如上所述，实现减轻诸如子宫肌瘤、子宫内膜异位症和/或腺瘤的病症的一种或多种症状的激素的平衡，同时还避免激素抑制的某些副作用是具有挑战性的。已经令人惊讶地发现，在一些实施方案中，本文提供的方法可以治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症，或与这些病症相关的一种或多种症状。还已经令人惊讶地发现，在一些实施方案中，这些方法可以进一步包括预防或改善GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用，诸如骨矿物质密度损失或血管舒缩症状。例如，不是使用仅降低激素水平的剂量，而是完全或几乎完全抑制激素，然后反加如本文所述的特定量的激素，可导致大量女性的雌二醇水平分布更紧密并且可同时对于本文所述的症状是有效的，同时还控制通常与GnRH拮抗剂治疗相关的副作用。换句话说，与上述“穿针”方法相比，本发明的方法和用途可令人惊讶地导致对更多女性的成功治疗。因此，例如，对于给定水平的功效(关于症状控制)，本文所述的用途和方法可导致较少的骨矿物质密度损失，或者，对于给定量的骨矿物质密度改变，症状控制的效力更大。

[0294] 本文公开了用于使用口服活性GnRH拮抗剂N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲(化合物1)或其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血、不孕症；与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症有关的疼痛；贫血；或子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症的一种或多种症状；或防止流产的方法。还公开了用于在正在被用化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者的绝经期前女性中进行避孕；维持骨密度、正常血脂谱或正常血糖范围；或治疗潮热、盗汗、其它血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适和头痛中的一者或多者的方法。每天一次地向受试者口服施用化合物1或药学上可接受的盐可导致对雌激素和孕酮水平的快速抑制，而不会导致会导致症状加重的初始激素升高(也称为临床或激素发作)。

[0295] 例如，绝经期前女性可包括已开始月经期但尚未达到绝经期的女性。绝经期前女性可包括正在经历围绝经期的女性。女性是否为绝经期前的可以通过评估女性的病史来确定，例如通过向女性提问。对于尚未服药或服药一年或更长时间的女性，血清中FSH水平大于或等于30mIU/mL也可表明该女性已进入更年期。

[0296] 本文提供的方法包括共同施用激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)。如上所述，例如通过施用GnRH激动剂或GnRH拮抗剂来抑制雌激素和/或孕酮，或例如通过施用SPRM来改变孕酮的作用，可导致不希望的副作用。

[0297] 抑制雌激素可导致骨矿物质密度损失和血管舒缩副作用，诸如潮热或盗汗。骨矿物质密度损失可能是需要特别注意的副作用，因为受试者在短期(例如，数周或数月)内可能不知道骨矿物质密度正在损失，但随着时间的推移所述骨矿物质密度损失可导致严重的健康问题，诸如骨折和/或骨质疏松症的机会增加。当雌激素水平降至某一阈值以下时可能发生该骨矿物质密度损失，并且如果雌激素降至阈值以下，则该骨矿物质密度损失可能在短时间段内发生，例如每天仅发生几小时。因此，如果雌激素水平不能在治疗期间每天的过程中保持一致，则受试者可能在该天的一部分期间损失骨矿物质密度，这可能导致累积的负面长期健康后果。

[0298] 类似地，抑制孕酮而不同时抑制雌激素也可导致有害的副作用。女性中无对抗的雌激素可引起子宫内膜增生，这是子宫内膜癌的风险因素。抑制孕酮而不同时抑制雌激素的疗法可导致长期(例如三个月或更长时间)施用的负面影响。可以对患者规定其间中断的治疗周期，以降低严重不良副作用(例如子宫内膜增生)的风险。对于使用SPRM的疗法可能需要这种类型的间歇调度，其选择性地调节孕酮受体。

[0299] 如本文所述，施用激素替代药物与化合物1或其药学上可接受的盐的组合可有助于维持骨矿物质密度或治疗一种或多种血管舒缩症状(例如，潮热或盗汗)或施用化合物1或其药学上可接受的盐的其它副作用。这些其它副作用可包括例如外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适和头痛。在一些实施方案中，施用激素替代药物还可以预防或减少无对抗雌激素的一种或多种症状。减轻GnRH拮抗剂治疗的副作用，同时保持疗效(例如，减少与子宫肌瘤或子宫腺肌症相关的大量月经出血，或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛等)的能力可允许长期使用化合物1或其药学上可接受的盐。此外，这种安全有效的长期治疗可以提供通常被规定用于本文所述的某些病症(诸如子宫肌瘤和子宫内膜异位症)的外科手术(例如，子宫切除术或子宫肌瘤剔除术)或其它侵入性手术(例如，腹腔镜检查)的替代方案。因此，在一些实施方案中，具有这些病症的女性可以有效地长期管理她们的疾病的症状，而不会牺牲她们的生殖潜能。

[0300] 对于某些病症，还可能存在雌激素上限和孕酮上限。本文所述的病症及其症状是雌激素敏感的，诸如子宫内膜异位症和子宫肌瘤。这些病症可能因激素如雌激素升高超过上限而加重，即使该水平仅在短时间(例如每天几小时)内高于该极限也如此。在一些情况下，这种病症的加重可能在短期内不为受试者所知，但随着时间的推移会导致症状的发作。类似地，据信子宫肌瘤的某些症状(例如纤维瘤生长)对孕酮的响应大于对雌激素的响应。

[0301] 激素替代药物和化合物1或其药学上可接受的盐的剂量以及它们的组合的恒定施用对于维持治疗窗口内的化合物1和雌激素的浓度可能是重要的，其中化合物1的水平足以抑制内源性雌激素的产生，从而治疗症状和/或病症，而由激素替代药物提供的雌激素(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的水平足以预防低雌激素状态的一种或多种症状(例如，骨矿物质密度损失、血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)。如上所述，在一天的过程中落在该治疗窗口之外可能导致一种或多种负面副作用，诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状或所治疗的症状或病症的恶化。

[0302] 仅将任何GnRH拮抗剂或GnRH激动剂与激素替代药物组合可能无法产生足够的激素抑制以充分治疗一种或多种症状，或者可能无法维持足够高的激素水平以避免一种或多种有害副作用。在一些情况下，对于其它疗法，受试者中一种或多种激素的血浆浓度可以在每天的过程中变化，使得既不能实现充分治疗也不能避免某些副作用。在其它情况下，在其它疗法中，在较长时间段(诸如几个月)内的变化或不平衡可能阻止疗法的长期(诸如超过3个月、6个月或12个月)使用。令人惊奇的是，已经发现，与施用其它GnRH拮抗剂或GnRH激动剂相比，每天一次施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物可以使血浆雌激素浓度更稳定。

[0303] 图163描绘了根据实施例9的两个图，证明了每天一次地口服施用化合物1或化合物1和包含雌二醇和黄体酮醋酸炔诺酮(E_2/NETA)在内的激素替代药物的组合对血清雌二醇水平的影响。左边的图描绘了在当天施用之前在研究访诊时采集的血液样品中测量的中

值血清雌二醇谷浓度。如该图所示，每天一次地施用化合物1导致血清雌二醇浓度在数周内始终低于10pg/mL。施用雌二醇和NETA(E_2/NETA)反加的受试者还具有在每次研究访诊时测量的一致的血清雌二醇谷浓度，但所述血清雌二醇谷浓度高于20pg/mL的阈值。如右图所示，在施用化合物1和雌二醇和NETA(E_2/NETA)后24小时期间，第3周研究访诊期间的中值雌二醇浓度保持在20pg/mL至50pg/mL之间。施用化合物1而不施用激素替代药物导致在随后的24小时内血清雌二醇水平低于10pg/mL。通过施用化合物1和激素替代药物(诸如雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮)而将血清雌二醇水平保持在该20pg/mL至50pg/mL范围内，可以提供对雌激素敏感病症(诸如子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症)的一种或多种症状或大量月经出血的缓解，同时还降低GnRH拮抗剂的一种或多种副作用，诸如骨矿物质密度损失或血管舒缩症状。

[0304] 相反，其它GnRH拮抗剂，诸如噁拉戈利，在每天一次施用时抑制雌激素水平的效果较差或无效。图167总结了施用噁拉戈利与施用化合物1(瑞卢戈利)相比的一些方面。在一些研究中，每天两次地施用200mg或更多的噁拉戈利实现了对雌激素的最大抑制，而其它研究公开，每天一次地施用200mg的噁拉戈利在抑制E_2(雌二醇)方面的有效性低于将200mg在该天内分7次施用。(参见J.W.Ng等，“Dose-Dependent Suppression of Gonadotropins and Ovarian Hormones by Elagolix in Healthy Premenopausal Females”(海报，2016)；J.Grundy等，Nature(2008)，第83卷：增刊1，S9)噁拉戈利的IC50为1.5nM，并且噁拉戈利的半衰期为2.4-6.3h。(参见Chen等，J.Med.Chem.2008，51:7478-7485，化合物10b；Struthers等，J.Clin.Endocrinol.Metab.，2009年2月，94(2):545-551)。相比之下，化合物1可以通过施用40mg/天而将大多数受试者的E_2抑制到低于10pg/mL，IC50为0.12nM，并且半衰期为37-42小时。

[0305] 进一步令人惊讶的是，在一些实施方案中，可以使用相同剂量的化合物1或其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤和子宫内膜异位症，子宫肌瘤和子宫内膜异位症都是雌激素响应性疾病。雌激素依赖性疾病对雌激素的敏感性不同。这些疾病并非都对相同水平的雌激素有响应，而是表现出响应性的层级。肌瘤(例如，子宫肌瘤)通常比子宫内膜异位症对雌激素的响应性更强，因此使用相同剂量的化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫内膜异位症的能力可有效用于子宫肌瘤是令人惊讶的。关于雌激素敏感性的讨论可以在R.L.Barbieri，Am.J.Obstet.Gynecol(1992)，166(2):740-745中找到。

[0306] 还令人惊讶的是，在一些实施方案中，本文的方法可以治疗对孕酮敏感的症状或病症，以及对雌激素敏感的症状或病症。对于某些病症和/或症状，抑制孕酮可导致更好的改善。例如，认为纤维瘤组织对孕酮有响应，因此对孕酮的一致抑制可以减少患有子宫肌瘤的受试者的肌瘤的大小和/或数量。(参见S.E.Bulun，Uterine Fibroids，N.Engl.J.Med.(2013)，369:1344-1355)化合物1或其药学上可接受的盐还可以抑制内源性孕酮产生。如本文所述施用的化合物1或其药学上可接受的盐的剂量可足以抑制内源性孕酮产生，其中该孕酮抑制可治疗症状和/或病症，同时由激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)提供的雌激素和黄体酮水平可足以预防低雌激素状态的一种或多种的症状(例如，骨矿物质密度损失、血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或/或头痛)和/或预防与无对抗的雌激素相关的症状。此外，可能需要抑制孕酮和雌激素两者以治疗例如一种病症的多种症状。例如，据认为与子宫肌瘤相关的大量月经出血可能与雌激素水平

有关,因此对雌激素和孕酮两者的抑制导致某些患有子宫肌瘤的女性症状得到更大缓解。

[0307] 如前所述,仅任何GnRH激动剂或GnRH拮抗剂与激素替代药物的组合不能总是实现对激素敏感性病症的有效治疗和/或改善激素抑制的副作用。GnRH激动剂在初始临床发作期后也会导致对雌激素的抑制,其可以与反加激素疗法共同施用。然而,将GnRH激动剂与反加激素疗法组合以抑制雌激素具有混杂的结果。对使用GnRH激动剂和反加激素疗法评估子宫肌瘤治疗的十几项临床试验数据的回顾发现,治疗结局和对骨量、血管舒缩症状和生活质量的影响差异很大,其中一些数据是不确定的。(参见R.M.Moroni等,Cochrane Database of Systemic Reviews(2015),第3期,文章编号:CD010854)Gn RH激动剂Leprolelin可与激素反加疗法组合长达6个月。FDA未批准将治疗期延长至12个月。与将治疗延长至12个月的请求相关的数据显示,在一项或多项基线后骨矿物质密度测量中157名女性中有10名女性减少了超过5.0%,并且这些减少中除了一项以外的所有减少是在24周访诊之后。此外,该请求并不包括显示长达1年的治疗导致在治疗完成后对子宫内膜异位症症状的更好抑制或延长治疗益处的数据。(参见在2017年9月18日访问的www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/20-708S011_Lupron.cfm上的医学评论(Medical Review(s))第1部分、第2部分和第3部分)

[0308] 令人惊讶的是,鉴于通过施用GnRH激动剂实现的不一致结果,施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如,雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合可导致对子宫肌瘤的有效治疗和/或减少、预防或改善与低雌激素状态相关的一种或多种症状(例如,骨矿物质密度损失、诸如潮热或盗汗的血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)。例如,图165描绘了示出在单独施用化合物1(瑞卢戈利)或施用化合物1以及雌二醇/炔诺酮反加期间的两个时间点C-端肽和N-端肽与基线相比的变化的图。C-端肽和N-端肽是与骨转换相关的生物标志物。如图165所示,雌二醇/炔诺酮反加与化合物1的组合使用导致与用单独的化合物1进行治疗导致的相比,C-端肽和N-端肽相对于基线的变化显著降低。这表明,与单独的化合物1相比,施用化合物1和激素替代药物的组合导致更少的骨吸收。

[0309] 化合物1或其药学上可接受的盐具有比目前可用的GnRH激动剂更快的起效,并且与皮下或鼻内施用的可用肽GnRH激动剂不同,化合物1是可以口服且每天一次施用的非肽制剂。当与通常作为贮库制剂施用的GnRH激动剂(诸如醋酸亮丙瑞林)相比时,化合物1或其药学上可接受的盐提供了若干优点。此类优点包括但不限于口服施用、雌激素抑制的快速起效、不存在临床发作,以及治疗暂停后迅速恢复到基线雌激素水平。与使用贮库注射剂的治疗相比之下,使用每天一次施用的包含化合物1或其药学上可接受的盐的口服制剂进行的治疗可允许短期假日,在所述短期假日中受试者可停止治疗一段时间并且稍后重新开始治疗没有副作用或具有非常小的副作用。例如,激素水平更快地恢复到基线可能有利于管理并发疾病,或者有利于恢复希望尝试受孕和妊娠的女性的生育力。该对比在图162中示出,图162描述了在实施例7中描述的研究中在停止化合物1(瑞卢戈利)或亮丙瑞林(右图)后受试者中的血清雌二醇浓度。如图中所示,在停止化合物1后四周时,平均血清雌二醇浓度已恢复至与对照(安慰剂)相似的水平,而停止亮丙瑞林的受试者中的平均血清雌二醇浓度仅为对照的约五分之一。因此,本公开的治疗方法可以为绝经期前女性提供期望的快速开/关选项,从而允许根据需要或期望来进行间歇治疗。

[0310] 因此，本文提供了用于治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用口服剂型的促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂化合物1或其药学上可接受的盐与雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合。本文还提供了用于治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症的包含化合物1和雌二醇或雌二醇等效物以及黄体酮药物的药物组合物。如下所述，在一些实施方案中，所述方法包括向绝经期前女性施用约10mg至约60mg的化合物1或等量的其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。

[0311] 在某些实施方案中，可能需要首先施用化合物1或其药学上可接受的盐，而在转变为施用所述组合之前的一段时间内不进行反加疗法。该组合可以例如以固定剂量或两种或更多种共同施用的单独剂型施用。这例如在具有严重症状或多种症状，或者希望更快地缓解一种或多种症状的女性中可能是期望的。施用不含激素替代药物的化合物1或其药学上可接受的盐可以比施用所述组合更快地导致较低的血清雌二醇和/或血清孕酮水平，因此可以更快地缓解雌激素敏感病症或孕酮敏感病症的一种或多种症状。

[0312] 本文进一步提供了用于治疗选自由以下项组成的组的一种或多种症状或病症的方法和用于治疗选自由以下项组成的组的一种或多种症状或病症的药物组合物：大量月经出血、不孕症、女性性功能障碍(例如，性欲减退、唤起减少或性活动减少)、性别转变、点状出血、性激素驱动的癌症、镇痛化合物的使用(例如减少镇痛化合物的使用)、闭经、生育力(例如保持生育力)、贫血(与大量月经出血相关或与大量月经出血无关)、疼痛(例如性交疼痛、慢性疼痛、排便疼痛或排尿疼痛)、炎症、月经不调、与肌瘤大小和/或体积相关的症状、妊娠丢失、抑郁、慢性疲劳、焦虑、和睡眠障碍。在一些实施方案中，这些症状或病症中的一种或多种与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关。在其它实施方案中，这些症状或病症中的一种或多种与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症无关。在某些实施方案中，这些症状或病症中的一种或多种是在尚未被诊断患有子宫肌瘤、尚未被诊断患有子宫内膜异位症、或尚未被诊断患有子宫腺肌症，或者前述的任何组合的绝经期前女性中。

[0313] 本文提供的方法可允许在停止治疗后绝经期前女性受孕、妊娠或生产。如本文所述的在停止治疗后受孕、妊娠或生产的能力可能优于其它方法。如上所述，在短期或长期内治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症或与这些病症相关的症状(例如，大量月经出血或与这些病症中的一种或多种相关的疼痛)的许多方法涉及防止妊娠的外科手术(例如，子宫切除术)。相比之下，本文描述的方法，诸如用于在长时间段(例如至少连续24周)内治疗子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫腺肌症；大量月经出血；或者与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛的方法，可以使病症或症状得到足够的控制以避免外科手术，并允许绝经期前女性在停止治疗后受孕、妊娠或生产。在某些变型中，绝经期前女性在如本文所述的治疗前已经经历过一次或多次流产、或无法受孕或它们的组合。

[0314] 本文进一步提供了用于减少与施用GnRH拮抗剂(诸如化合物1)相关的一种或多种副作用的方法，其中所述副作用选自由骨矿物质密度损失、潮热、盗汗、除潮热或盗汗外的血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适和头痛组成的组。另外，本文提供了用于在已经施用了GnRH拮抗剂(诸如化合物1或其药学上可接受的盐)的受试者中维持血脂谱或用于维持正常血糖范围的方法。此类方法可包括向绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物。在一些实施方案中，受试者已被诊断患有子宫肌瘤、子宫内

膜异位症或子宫腺肌症。在其它实施方案中，绝经期前女性未被诊断患有子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症。

[0315] 如上所述，本文所述的方法和用途可以使许多女性增加对本文所述病症的症状的响应率，并收紧所经历的雌二醇水平的分布(缩窄范围)，同时仍保护骨健康。

[0316] 在整个本公开中，所公开的化合物1的量是指制剂中存在的化合物1游离形式的量。如本文所用的术语“相应量”是指获得制剂或方法中所述的化合物1游离形式的量所需的化合物1的药学上可接受的盐的量。本领域技术人员将清楚如何在考虑到化合物的游离形式与盐形式之间的分子量差异的情况下计算化合物的盐的“相应量”，例如化合物1的药学上可接受的盐的相应量。例如，约40mg的化合物1对应于约42.3mg的化合物1的盐酸盐。

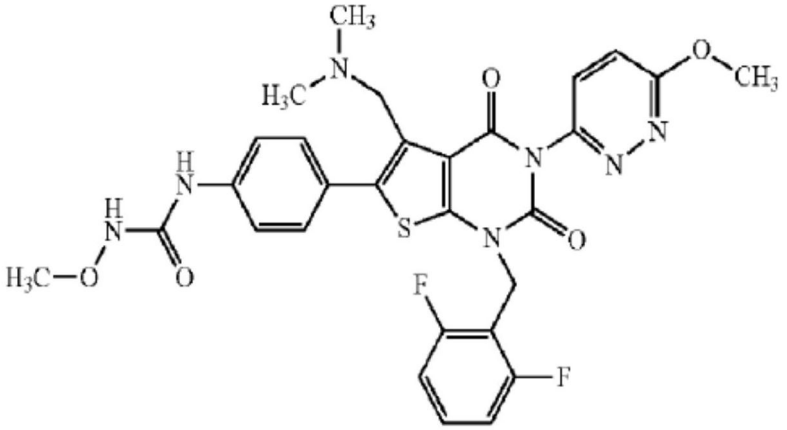
[0317] 生理学上可接受的、药学上可接受的或药理学上可接受的化合物和组合物可能包含生物学上不希望的或在其它方面不希望的材料。例如，可以将材料施用于个体而不会引起任何实质上不希望的生物效应或以有害的方式与包含所述材料的组合物的任何组分相互作用。

[0318] 如本文所用，治疗病症(例如特定疾病或病症)可包括治疗病症的一种或多种症状和/或预防病症的发生。治疗可包括改善一种或多种症状(例如，疼痛)或预防一种或多种症状，诸如预防新肌瘤或使现有肌瘤缩小，预防新的子宫腺肌瘤或子宫内膜异位症病变，或减少与现有病变的数量或与现有病变相关的炎症。改善疼痛可包括例如减轻骨盆疼痛(包括痛经)、非经期骨盆疼痛或性交疼痛。

[0319] 还提供了用于本文所述任何方法的组合制剂。在一些实施方案中，组合制剂同时或依序使用。在某些实施方案中，组合制剂包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物。在一些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐在制备用于根据本文所述任何方法治疗的药物中的用途。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物在制备用于根据本文所述任何方法治疗的药物中的用途。在一些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。

[0320] I.化合物1

[0321] 化合物1为N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N’-甲氧基脲。化合物1由以下化学结构表示：

[0322] 

[0323] 化合物1和包含化合物1的药物组合物可以通过美国专利7,300,935、美国专利号

8,058,280、美国专利号9,346,822、美国专利号9,758,528、PCT公开号WO 2016/136,849和美国专利号8,735,401中描述的方法制备，这些专利的公开内容以引用方式整体并入本文。化合物1在本文中也可称为“瑞卢戈利”。

[0324] 如本文所用，化合物1的盐优选是生理学上可接受的酸加成盐。这些盐包括例如与无机酸(例如，盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等)的盐，以及与有机酸(例如，甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等)的盐。

[0325] 化合物1是口服活性的非肽化合物。认为化合物1通过存在于垂体前叶嗜碱性细胞(分泌细胞)中的GnRH受体来拮抗GnRH，并抑制GnRH刺激的从这些细胞分泌促黄体激素和促卵泡激素。因此，该药物降低了包括雌二醇和孕酮在内的激素的血液浓度。由于化合物1是GnRH拮抗剂，因此认为它不会引起临床发作并且具有比GnRH激动剂更快的起效。与已知的GnRH激动剂不同，化合物1不是肽制剂。虽然肌内、皮下或鼻内地施用GnRH激动剂，但化合物1可以口服施用，这可以使GnRH拮抗剂的每日施用和稳态血浆水平的维持成为可能。另外，已显示化合物1对人GnRH受体的亲和力高于醋酸亮丙瑞林(肽激动剂)和西曲瑞克(cetrorelix)(肽拮抗剂)。

[0326] 与GnRH激动剂如醋酸亮丙瑞林不同，化合物1不是贮库或缓释制剂，并且激素水平在停止使用化合物1治疗后更快地恢复到基线，这可以为患者及其医生提供更大控制。因此，与使用贮库的治疗相比之下，本发明的治疗方法可允许短期假日，在所述短期假日中受试者可以停止治疗一段时间并且稍后重新开始治疗而没有副作用。例如，激素水平更快地恢复到基线可能有利于管理并发疾病，并且有利于恢复希望尝试妊娠的女性的生育力。此外，作为GnRH拮抗剂，化合物1具有快速起效。因此，本公开的治疗方法可以为受试者提供期望的快速开/关选项，从而允许根据需要或期望来进行间歇治疗。

[0327] 在一些实施方案中，化合物1的速释形式具有在约37小时与约42小时之间的消除半衰期($T_{1/2}$)，有时称为平均血浆半衰期。事实上，已发现化合物1的速释形式的$T_{1/2}$达到约61小时。

[0328] 在一些实施方案中，本文提供的方法不包括在施用P-糖蛋白(P-gp)抑制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合的6小时内施用化合物1或其药学上可接受的盐。P-gp介导来自某些细胞(诸如位于小肠、血脑屏障、肝细胞和肾近端管的细胞)的药物输出。P-gp可能受P-gp诱导剂或抑制剂的影响，P-gp诱导剂或抑制剂分别损害P-gp介导的摄入或外排或增强P-gp活性。CYP3A是单加氧酶的亚家族，其可参与药物代谢。P-gp或CYP3A诱导剂可包括卡马西平(carbamazepine)、利福平(rifampin)、圣约翰草(St.John’s wort)、波生坦(bosentan)、依法韦仑(efavirenz)、米托坦(mitotane)、莫达非尼(modafinil)或萘夫西林(nafcillin)。P-gp抑制剂可包括胺碘酮、阿奇霉素、卡托普利、卡维地洛、克拉霉素、考尼伐坦、环孢菌素、地尔硫卓、决奈达隆、eliglustat、红霉素、非洛地平、伊曲康唑、酮康唑、拉帕替尼，洛匹那韦/利托那韦、普罗帕酮、槲皮素、奎尼丁、利血平、雷诺嗪、沙奎那韦、特拉匹韦、替普那韦、替格瑞洛、他克莫司和维拉帕米。关于P-gp运输系统的讨论可以在J.D.Wesslery等，JACC(2013)61(25):2495-502中找到。在一些实施方案中，在P-gp抑制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合施用之前不短于6小时、不短于8小时、不短于10小时或不短于12小时施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，在P-gp抑

制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合施用之后不短于6小时、不短于8小时、不短于10小时或不短于12小时施用化合物1或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，例如当开始包括施用化合物1或其药学上可接受的盐的治疗时，在P-gp抑制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合施用之前不短于16小时、不短于20小时或不短于24小时施用化合物1或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中，例如当开始包括施用化合物1或其药学上可接受的盐的治疗时，在P-gp抑制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合施用之后不短于16小时、不短于20小时或不短于24小时施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0329] II.激素替代药物

[0330] 如上所述，本文提供了用于治疗或预防如本文所述的病症或症状的方法，其包括向有需要的绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。在一些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物，或黄体酮，或它们的组合。

[0331] 在一些实施方案中，以抑制雌激素产生的剂量(例如在24小时时段内导致持续的雌激素抑制的剂量)来施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述剂量将雌二醇产生抑制到小于20pg/mL或小于10pg/mL的血液血清水平。在一些实施方案中，激素替代药物与化合物1或其药学上可接受的盐的共同施用可以预防、减少或改善与低雌激素状态相关的症状，诸如骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛。在一些实施方案中，一种或多种血管舒缩症状选自潮热和盗汗。

[0332] 激素替代药物可包含黄体酮。例如，黄体酮可以指具有与孕酮相似的生物活性的化合物。可用于本文提供的方法和组合物中的黄体酮的实例包括炔诺酮、醋酸炔诺酮、诺孕酯、炔诺黄体酮、左炔诺黄体酮、屈螺酮、甲羟孕酮、孕酮、环丙孕酮、去氧孕烯、依托孕烯、醋酸诺美孕酮、醋酸甲羟孕酮、普罗美孕酮(promegestone)和地诺孕素。在一些实施方案中，黄体酮是醋酸炔诺酮。

[0333] 激素替代药物可包含雌二醇或雌二醇等效物。雌二醇等效物可以是例如具有与雌二醇(17-β-雌二醇)类似的生物活性的化合物。雌二醇等效物的实例包括马的结合雌激素、合成的结合雌激素、酯化雌激素(例如，环戊丙酸酯、戊酸雌二醇、乙酸雌二醇、苯甲酸雌二醇)、哌嗪雌酮硫酯，乙炔雌二醇、雌酮、雌三醇、甾醇、美雌醇、莫克雌醇、炔雌醚、甲基雌二醇、替勃龙和己烯雌酚。

[0334] III.子宫肌瘤

[0335] 子宫肌瘤是良性的、雌激素敏感的肿瘤(肌瘤)，其在大约25％的育龄女性的子宫肌壁中生长。子宫肌瘤的最常见症状是HMB，具有持续时间延长(10至14天，而不是通常的5至7天)和体积增大(与正常月经周期的小于80mL相比，每月经周期300至500mL)的月经周期。具体地，HMB被认为是由子宫腔表面积增加、由于肌瘤引起的不良子宫收缩，以及由于肌瘤附近的子宫内膜肥大导致的循环增加、充血或止血受损所引起的。持续性HMB可诱导缺铁性贫血以及相关的疲劳和能量损失。因此，HMB是导致子宫肌瘤患者生活质量恶化的主要因素。除HMB之外或独立于HMB可能发生的其它症状包括由于大肌瘤、腰痛、尿频或尿路梗阻、便秘和妊娠丢失导致的腹部和骨盆的压迫或疼痛。

[0336] 本文提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的子宫肌瘤的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合

(例如,雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)。本发明还提供了用于治疗绝经期前女性的与子宫肌瘤相关的大量月经出血的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。另外提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的子宫肌瘤相关的疼痛的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。还提供了用于治疗患有症状性子宫肌瘤的绝经期前女性的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。该组合可以例如作为固定剂量或两种或更多种共同施用的单独剂型施用。还提供了用于这些方法中的任一种的组合制剂。在一些实施方案中,组合制剂同时或依序使用。在某些实施方案中,组合制剂包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物。在某些实施方案中,激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物用于制备用于这些方法中的任一种进行治疗的药物的用途。在一些实施方案中,激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。

[0337] 在本文提供的用于治疗子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛,或患有症状性子宫肌瘤的女性的方法的一些实施方案中,绝经期前女性在治疗期间或治疗后经历一种或多种症状的改善。所述一种或多种症状可选自由以下项组成的组:贫血、大量月经出血、不规则周期、点状出血、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量、日常生活活动、女性性功能障碍和抑郁症。疼痛可以是例如背痛、骨盆疼痛、子宫疼痛、慢性疼痛、排便疼痛、排尿疼痛或性交疼痛,或它们的任何组合。因此,本文提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的与子宫肌瘤相关的一种或多种症状的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。

[0338] 日常生活活动例如可包括一项或多项人们倾向于每天不需要帮助就能完成的活动。这些活动可为:吃饭、洗澡、穿衣、洗漱、转移(行走)和节制。

[0339] 贫血可例如包括红细胞计数或血红蛋白低于正常的医学病症。对于男性,贫血通常被定义为血液血红蛋白水平低于13.5克/100mL,而对于女性,贫血通常被定义为血液血红蛋白水平低于12.0克/100mL。

[0340] 焦虑可例如包括感到忧虑、紧张或不安,并且可能与即将发生的事件或具有不确定结局的事件有关。

[0341] 慢性疼痛可例如包括持续性疼痛或复发性疼痛,其持续超过急性疾病或损伤的通常过程,或超过3至6个月。慢性疼痛可不利地影响受试者的健康。

[0342] 便秘可例如包括每周发生三次或更少的排便,并且可以包括当排便与坚硬、干燥的大便相关时排便不尽的感觉,或需要竭力排便,或它们的任何组合。

[0343] 抑郁症可例如包括重度抑郁症或临床抑郁症,并且是一种严重的情绪障碍。它可能具有影响受试者感觉、思考和处理日常活动(诸如睡觉、吃饭或工作)的症状。在一些实施方案中,要被诊断为患有抑郁症,症状必须存在至少两周。在一天的大部分时间、几乎每天、至少两周内经历以下病征和症状中的一种或多种的个体可能患有抑郁症:持续的悲伤、焦虑或“空虚”情绪;感到绝望或悲观;易怒;感到内疚、无价值或无助;丧失对爱好和活动兴趣或愉悦感;精力下降或疲劳;移动或说话更慢;感到焦躁不安或无法静坐;难以集中注意力、

进行记忆或做出决定;难以入睡、早醒型失眠或睡过头;食欲和/或体重变化;想要死或自杀,或自杀未遂;没有明确的身体原因和/或即使治疗也不会缓解的痛苦或疼痛、头痛、痉挛或消化问题。并非所有抑郁的患者都可能经历各种症状。一些人只会经历一些症状,而其它人可能会遇到很多症状。重度抑郁症的诊断可能需要几种持续的症状以及低情绪,但具有仅少数-但令人痛苦的-症状的人可受益于对她们的"亚综合征性"抑郁的治疗。症状的严重程度和频率以及持续时间将取决于个人及其特定疾病。症状也可能取决于疾病的阶段而变化。

[0344] 疲劳可例如包括与虚弱不同并且具有缓发性的疲劳感。

[0345] 女性性功能障碍可例如包括性反应、性欲、性高潮或与性活动相关的疼痛方面的持续、复发性问题,所述问题会使女性感到痛苦和/或使她与她的伴侣的关系紧张。女性性功能障碍可以使用一种或多种评定性功能参数(例如欲望、性欲和唤起)的问卷来测量。

[0346] 性交疼痛可例如包括由于医学或心理原因导致的痛苦的性交。疼痛可主要在生殖器的外表面上,或者在对子宫颈具有深压的骨盆更深处。它可以影响外阴或阴道的一小部分或在整个表面上被感觉到。

[0347] 例如,大量月经出血(HMB)可包括以下项中的任何一者:出血持续超过7天;在连续几个小时内出血每隔一小时浸透一个或多个卫生棉条或护垫;需要一次穿戴多于一个护垫来控制月经血流;需要在夜间更换护垫或卫生棉条;或月经血流具有大到四分之一或更大的凝块。大量月经出血可以指具有持续时间延长(10至14天,而不是通常的5至7天)和体积增大(与正常月经周期的小于80mL相比,每月经周期300至500mL)的月经周期。大量月经出血可能会破坏日常生活活动。使用碱羟高铁血红素方法,可以定量化女性产品中收集的血液量。如通过碱羟高铁血红素方法评定的,大量月经出血可包括在给定时期内血液的损失>80mL。使用月经失血评定图时,大量月经出血也可包括为至少100的评分。

[0348] 潮热也可以称为热潮红。

[0349] 失禁可例如包括不自主漏尿。

[0350] 炎症可以例如包括这样的生物过程,通过该生物过程,体内的白血细胞和细胞产生的物质参与针对一种或多种外来生物(诸如细菌和/或病毒)的保护性响应。炎症响应可由没有感染性的疾病病症或由有害刺激物(诸如受损细胞或刺激剂)触发。有时炎症可能会在试图保护身体时对身体造成伤害。

[0351] 不规则周期可例如包括比每21天更频繁发生的月经期;比每35天更不频繁发生的月经期;或持续超过8天的月经期。不来月经、月经提前或月经延后也可能是不规则周期的病征,特别地如果一种或多种病征频繁发生并且周期之间的时间和持续时间每个月显著地变化。

[0352] 疼痛可例如包括由于疾病或受伤引起的身体伤害或不适。

[0353] 生活质量(QOL)可例如包括与受试者的健康和快乐相关的受试者的总体幸福感。受试者的QOL可以通过一种或多种工具来测量,所述工具捕获个体对一种或多种疾病、综合征或症状如何影响其生活的不同区域(诸如进行日常生活活动的能力)的感知。

[0354] 睡眠障碍可例如包括影响受试者睡眠的一种或多种病症。这些可包括失眠、无法入睡和/或保持睡眠;睡眠过度、极度困倦;或睡眠失常,其涉及睡眠期间呼吸困难。本文公开的某些病症、综合征或症状(诸如子宫肌瘤,子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血

或疼痛)可能引起睡眠障碍。

[0355] 例如,点状出血可包括阴道的轻微出血。出血可能只是几个点,或者其可能是非常轻的血流。点状出血可发生在周期之间,恰好在正常周期之前或之后。虽然点状出血可能与月经期相似,但点状出血更轻微并且通常是短暂的。在大多数情况下,出血在仅仅几小时或几天内就停止。

[0356] 尿路梗阻可例如包括对尿液流出身体的部分或完全阻塞。

[0357] 尿频可例如包括在白天、夜间(夜尿)或两者期间排尿多次的需要。排尿可能以正常或低于正常的体积发生。

[0358] 在一些实施方案中,本文所提供的用于治疗子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛、或患有症状性子宫肌瘤的女性的方法导致在治疗期间和/或之后子宫肌瘤的数量减少、一个或多个子宫肌瘤的大小减小、或预防子宫肌瘤生长,或它们的任何组合。子宫肌瘤的大小和/或数量可以通过例如阴道超声、腹部超声、磁共振成像、计算机断层扫描或腹腔镜检查来评定。在一些实施方案中,本文提供的用于治疗患有症状性子宫肌瘤的绝经期前女性的方法抑制所述女性的子宫内膜。对子宫内膜的抑制可包括例如经阴道的超声中子宫内膜厚度小于或等于4mm;或子宫内膜活检显示子宫内膜萎缩或分泌特征弱;或与萎缩一致的稀缺样品。

[0359] 在一些实施方案中,用于治疗子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛或患有症状性子宫肌瘤的女性的方法在治疗期间导致避孕和闭经中的一者或两者。闭经可以例如指没有月经,诸如一次或多次错过月经期。连续错过至少三个月经期的女性可能具有闭经,也可能是15岁时未开始月经的女孩。避孕可例如指用于防止妊娠的一种或多种方法。这些方法可包括屏障方法,所述屏障方法通过防止接触的物理阻挡来防止精子到达卵子,例如避孕套、隔膜或杀精子剂。激素避孕方法可包括仅含黄体酮的避孕药或包含黄体酮和雌激素的组合激素避孕药。激素避孕方法通过抑制促性腺激素的分泌、防止排卵和改变位于子宫颈中的粘液的稠度以使精子更难以通过来起作用。避孕可以进一步包括子宫内装置,所述子宫内装置是放置在子宫内的植入物并且用作屏障方法,使得精子的通过更加困难并且还影响子宫内膜损害受精卵的植入。某些子宫内装置可进一步包含激素。

[0360] 如在用于治疗子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛或患有症状性子宫肌瘤的女性的方法中那样施用组合可导致对所述绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制。例如,在一些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后,绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。在一些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周后,绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。对卵巢雌激素产生的抑制可以通过在施用化合物1或其药学上可接受的盐而不共施用激素替代药物的受试者中血液雌激素水平在绝经后范围(诸如雌二醇水平<20pg/mL)内来证明。对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和包含雌二醇或雌二醇等效物的激素替代药物的受试者中的卵巢雌激素产生的抑制可以通过血液雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间来证明。在一些实施方案中,例如在施用较高剂量的激素替代药物(包含例如高达5mg的雌二醇或雌二醇等效物)的女性中,对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的女性的卵巢雌激素产生的抑制可以通过血液雌二醇水平在55pg/mL与150pg/mL之间来证明。对卵巢

雌激素产生的抑制还可以通过超声显示没有生长中的卵巢卵泡和/或通过存在闭经来证明。

[0361] 如上所述，用于治疗子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛、或患有症状性子宫肌瘤的女性的方法，可导致所述绝经期前女性的血清雌二醇浓度在一定范围内。在一些实施方案中，所述组合的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之内。在某些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周之后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。在一个实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。

[0362] 在用于治疗子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛或患有症状性子宫肌瘤的女性的方法中施用如本文所述的组合可导致对所述绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制。例如，在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后，绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。例如，在未施用孕酮的女性中，血液孕酮水平在绝经期后范围内的，例如孕酮水平<2ng/mL，可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。通过超声显示没有正在生长的卵巢卵泡和/或存在闭经也可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。

[0363] 如上所述，用于治疗子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛、或患有症状性子宫肌瘤的女性的方法，可导致所述绝经期前女性的血清孕酮浓度在一定范围内。在一些实施方案中，所述组合的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL、小于约4ng/mL、小于约3ng/mL、小于约2ng/mL或小于约1ng/mL。在某些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。在一个实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0364] 在上述方法中的任何方法的一些实施方案中，如上所述，所述组合的施用导致以下项的任何组合：对绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制；对绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制；或在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0365] 在一些实施方案中，将化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合口服施用至少连续24周。在某些实施方案中，所述组合包含约10mg至约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述组合包含约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0366] 激素替代药物可包含雌二醇或雌二醇等效物、黄体酮或它们的任何组合。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物。在其它实施方案中，激素替代药物包含黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮、醋酸炔诺酮、诺孕酯、炔诺黄体酮、左炔诺黄体酮、屈螺酮、甲羟孕酮、孕酮、环丙孕酮、去氧孕烯、依托孕烯、醋酸诺美孕酮、醋酸甲羟孕酮、普罗美孕酮，或地诺孕素。雌二醇等效物可以是例如马的结合雌激素、合成的结合雌激素、酯化雌激素(例如，环戊丙酸酯、戊酸雌二醇、乙酸雌二醇、苯甲酸雌二醇)、哌嗪雌酮硫酯，乙

炔雌二醇、雌酮、雌三醇、甾醇、美雌醇、莫克雌醇、炔雌醚、甲基雌二醇、替勃龙，或己烯雌酚。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮或其盐。

[0367] 在上述方法中的任何方法的一些实施方案中，激素替代药物包含约0.01mg至约5mg的黄体酮。例如，在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约2mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg、或约5mg的黄体酮。在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.1mg至约0.5mg的黄体酮，例如约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg或约0.5mg的黄体酮。在一些实施方案中，黄体酮是炔诺酮盐，例如醋酸炔诺酮。在某些实施方案中，激素替代药物包含约0.5mg的醋酸炔诺酮。在其它实施方案中，所述组合包含约0.625mg至约5mg的醋酸诺美孕酮，或约0.05mg至约0.5mg的左炔诺黄体酮，或约0.5至约5mg的地诺孕素。

[0368] 在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.5至约2mg的雌二醇，或相应量的雌二醇等效物。例如，在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.5mg至约1mg、约0.5mg至约1.5mg、约1mg至约1.5mg、约1mg至约2mg、1.5mg至约2mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、或约2mg的雌二醇，或相应量的雌二醇等效物。

[0369] 在一个实施方案中，激素替代药物包含约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物，和约0.01mg至约5mg的黄体酮。在一些实施方案中，激素替代药物包含约1mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。在某些实施方案中，黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。在一个实施方案中，黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA)。在某些实施方案中，该组合包含约0.5mg的NETA。

[0370] 在一个实施方案中，该组合包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇，以及约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0371] 在一些实施方案中，存在这样的绝经期前女性的群体，对于所述绝经期前女性，约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐不能充分治疗她们的症状和/或病症(例如，子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛，或与子宫肌瘤相关的一种或多种症状)。因此，在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。例如，在一些实施方案中，所述组合包含约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg或约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0372] 在一些实施方案中，存在这样的绝经期前女性的群体，对于所述绝经期前女性，约0.5mg至约2mg、约0.5mg至约1.5mg、约0.5mg至约1mg、或约1mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物不能充分治疗低雌激素状态的一种或多种副作用(例如，骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)。也可能存在这样的绝经期前女性群体，所述绝经期前女性在她们的血清雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间时经历GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用(例如，骨矿物质密度损失、一种或多种血管

舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)，并且对她们而言，这种经历比如果她们的症状和/或病症(例如，子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛，或与子宫肌瘤相关的一种或多种症状)未被很好治疗(例如，如果她们的血清雌二醇水平大于50pg/mL)时更负面地影响她们的QOL。因此，某些女性可能偏好施用较高剂量的激素替代药物，使得她们的平均每日循环血清雌二醇水平为约55pg/mL至约150pg/mL，诸如约55pg/mL、约60pg/mL、约65pg/mL、约70pg/mL、约75pg/mL、约80pg/mL、约85pg/mL、约90pg/mL、约95pg/mL、约100pg/mL、约105pg/mL、约110pg/mL、约115pg/mL、约120pg/mL、约125pg/mL、约130pg/mL、约135pg/mL、约140pg/mL、约145pg/mL或约150pg/mL。施用较高剂量的激素替代药物可以实现此类平均每日循环血清雌二醇水平，并且可以进一步降低GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用，并且仍然提供对症状和/或病症的某种治疗。因此，在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的组合包含在1.5mg至5.0mg之间、在约2mg至约5mg之间、在约3mg至约5mg之间、在约4mg至约5mg之间、在约1.5mg至约4mg之间、在约2mg至约4mg之间、在约3mg至约4mg之间、在约1.5mg至约3mg之间、或在约2mg至约3mg之间的雌二醇或雌二醇等效物。例如，在一些实施方案中，所述组合包含约1.5mg、约1.75mg、约2.0mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg或约5mg的雌二醇或雌二醇等效物。

[0373] 如上所述，在一些实施方案中，在不共施用激素替代药物的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐可以更快速地治疗与子宫肌瘤相关的一种或多种症状，或与子宫肌瘤相关的大量月经出血，或与子宫肌瘤相关的疼痛，因为可以在不补充雌二醇、雌二醇等效物和/或黄体酮的情况下抑制孕酮和雌激素水平。然而，同样如上所述，一种或多种负面副作用(例如，骨矿物质密度损失)可以由不使用激素替代药物的长期治疗产生。因此，在本文提供的用于治疗子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛或患有症状性子宫肌瘤的女性的方法的一些实施方案中，在施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，在施用本文所述的任何组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用约10mg至约60mg、或约20mg至约50mg、或约30mg至约50mg，例如约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg或约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在其它实施方案中，在施用本文所述的任何组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用约65mg至约140mg的化合物1或约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐，例如约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、或约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐在制备用于根据这些方法中的任何方法治疗的药物中的用途。

[0374] 在一些实施方案中，在施用本文所述的任何组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周、至少连续16周、至少连续20周或至多连续24周。在一个实施方案中，在施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用在约10mg至约60mg之间、在约20mg至约50mg之间、在约30mg至约50mg之间、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。在共施用所述组合之

前，在不共施用激素替代药物的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐一段时间可以在过渡到更长期的治疗前在开始时更积极地治疗子宫肌瘤的一种或多种症状、或与子宫肌瘤相关的大量月经出血、或与子宫肌瘤相关的疼痛。这例如在具有严重症状或多种症状，或者希望更快地缓解一种或多种症状的女性中可能是期望的。

[0375] 在如上所述用于治疗子宫肌瘤、与子宫肌瘤相关的大量月经出血、与子宫肌瘤相关的疼痛、或患有症状性子宫肌瘤的女性的方法中，可以每天一次地向绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合至少连续24周、至少连续36周、至少连续48周、至少连续72周、或至少连续96周。在一些实施方案中，暂停施用所述组合以进行受孕和/或妊娠。所述组合的施用可在分娩后恢复。在某些实施方案中，根据上述方法中的一种方法在治疗期间的绝经期前女性的骨矿物质密度在开始治疗前的骨矿物质密度的+或-3％，或+或-2％内。可以例如通过x射线或通过双能x射线吸收测定法来评定骨矿物质密度。

[0376] 如上所述，骨矿物质密度损失可能是在施用GnRH激动剂或拮抗剂的受试者中的关注问题。在一些实施方案中，使用化合物1进行的长期治疗是与激素替代药物组合，作为固定剂量或共施用的两种或更多种单独剂型而进行的。这种强制遵循激素替代药物方案可以向女性提供针对由受化合物1引起的某些副作用的保护，例如通过防止和/或最小化由于雌激素水平降低引起的骨矿物质密度损失。通过口服固定的组合剂量进行的这种针对骨质流失的保护创建了对大多数女性可能是安全的长期给药方案。

[0377] 此外，施用每天一次剂量的化合物1或其药学上可接受的盐可以使女性从具有非常低雌激素的稳定、一致的基线开始。也与化合物1一起施用的激素替代药物可以以受控方式替代被认为防止大多数女性中的骨矿物质密度损失的雌二醇剂量，并且可以减轻其它耐受性副作用，诸如血管舒缩症状。具体地，当雌二醇浓度在30-50pg/mL之间时，据信可以实现与雌激素抑制相关的大多数症状益处，同时使包括骨矿物质密度损失在内的副作用最小化。在20pg/mL至50pg/mL之间的雌二醇浓度也可以提供可以实现的与雌激素抑制相关的症状益处，同时使包括骨矿物质密度损失在内的副作用最小化。如本文所述，化合物1和激素替代药物的共施用可以在大多数女性中实现该雌二醇目标。化合物1和激素替代药物可以作为固定剂量组合施用，或者可以是共同施用的两种或更多种单独剂量。

[0378] 根据本公开，提供了一种用于在具有由于子宫肌瘤导致的大量月经出血的受试者中减少月经失血或实现闭经的方法。该方法包括：以第一口服剂量或剂型向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1或其药学上可接受的盐；以第二口服剂量或剂型向受试者共施用0.05mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一种。在一些实施方案中，施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0379] 另外，根据本发明，提供了另一种用于在具有由于子宫肌瘤导致的大量月经出血的受试者中减少失血或实现闭经的方法。该方法包括向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1，以及0.05mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一种。在一些实施方案中，施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0380] 提供了根据本公开的另一种用于在具有由于子宫肌瘤导致的大量月经出血的受试者中减少月经失血或实现闭经的方法。该方法包括向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1，以及0.01mg/天至5mg/天的作为唯一激素替代药物的NETA。在一些实施方案中，施用

相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0381] 此外，根据本发明，提供了一种用于抑制患有子宫肌瘤的受试者中的性激素的方法。该方法包括向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1。被抑制的性激素包括雌二醇、LH和FSH。此外，在一些实施方案中，受试者中孕酮的排卵后升高被抑制。在一些实施方案中，施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0382] 在用于治疗绝经期前女性的子宫肌瘤的一个实施方案中，向受试者施用口服固定剂型。口服固定组合剂量为10mg/天至60mg/天，优选40mg/天的化合物1或等同量的其药学上可接受的盐和0.01mg/天至5mg/天的雌激素和/或黄体酮。单一口服剂型可以每天一次地施用。单一口服剂型可以每天施用以用于长期治疗，或者用于较短的治疗期。较短的治疗期可包括每天施用至少连续7天、连续14天、连续28天、连续56天、连续84天或连续168天。优选地，治疗期是长期治疗，其可以包括每天施用至少48周的连续日期，所述连续日期可以是至少两个单独的24周时段的连续日期。此外，优选的较长施用期可包括：52周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期或128周或更长的连续日期。

[0383] 根据本公开内容，可以长期使用的口服疗法具有使女性能够避免可能导致术后并发症或未来妊娠并发症或甚至排除未来妊娠可能性的外科手术的潜能。具体地，固定的组合口服剂型是具有化合物1或其药学上可接受的盐和低剂量雌激素和孕酮的每天一次的单一丸剂，其可以长期使用，与其它目前批准的GnRH激动剂疗法不同。这种低剂量可以最小化低雌激素状态下的骨矿物质密度损失，以及通常与GnRH激动剂和拮抗剂相关的其它低雌激素症状，诸如潮热。

[0384] 虽然化合物1可以每天10mg、20mg、40mg或60mg的量施用，但优选以40mg施用。此外，赋形剂基质可以优化组合物中的稳定性，并且40mg量的化合物1可以维持用于治疗子宫肌瘤症状的有效剂量。在一些实施方案中，施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0385] 在用于治疗绝经期前女性的子宫肌瘤的另一个实施方案中，向受试者施用第一口服剂量或剂型和第二口服剂量或剂型。在一个实施方案中，第一口服剂量为10mg/天至60mg/天的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐，并且第二口服剂量为0.01mg/天至5mg/天的雌激素和/或黄体酮。第一口服剂型和第二口服剂型可每天施用一次或两次。例如，第一口服剂型和第二口服剂型可以每天施用较短的治疗期。在一些实施方案中，治疗期是每天施用至少48周的连续日期，所述连续日期可以是至少两个单独的24周时段的连续日期。此外，在一些实施方案中，优选的长期施用时期是：48周或更长的连续日期、52周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期、或128周或更长的连续日期。

[0386] 在一些实施方案中，第一口服剂型是片剂或胶囊，并且第二口服剂型是片剂或胶囊。在某些实施方案中，两种口服剂型优选具有速释特征。

[0387] 在一些实施方案中，激素替代药物，诸如雌二醇，以每天0.5mg、1.0mg、1.5mg或2.0mg的量施用，并且醋酸炔诺酮以每天0.1mg或0.5mg的量施用。雌二醇和NETA可以在与化合物1相同的时段内每天施用一次。与化合物1一样，在一些实施方案中，优选的是使用激素替代药物(诸如雌二醇和醋酸炔诺酮)进行施用达整个治疗期，例如48周或更长的连续日期，包括52周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期或128周或更长的连续日期。

[0388] 子宫肌瘤的主要症状是大量月经出血、贫血、膀胱或骨盆压迫和疼痛(例如,下腹部疼痛和腰痛)。这些症状可能会显著降低子宫肌瘤患者的QOL。

[0389] 根据本发明,另一种用于治疗大量月经出血的方法包括向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1或其药学上可接受的盐,以及优选0.01mg/天至5mg/天的雌激素和/或黄体酮。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0390] 此外,根据本公开,另一种用于治疗大量月经出血的方法包括以第一口服剂型向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1或其药学上可接受的盐,以及以第二口服剂型向所述受试者共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一种。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0391] 此外,根据本公开,另一种用于治疗大量月经出血的方法包括以第一口服剂型向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1或其药学上可接受的盐,以及以第二口服剂型向所述受试者共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一种。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0392] 通过施用化合物1或其药学上可接受的盐来治疗与子宫肌瘤相关的大量月经出血可以产生几种益处。具体地,如本文进一步所述,这些益处包括减少月经失血、改善QOL测量以及缩小肌瘤和子宫的体积。

[0393] 用于评估与子宫肌瘤相关的月经失血量的典型方法包括月经失血评定图(PBAC)评分和碱羟高铁血红素方法。图1示出了说明性PBAC评分表,所述说明性PBAC评分表包括跨越三个象形图范围(1:轻微玷污;5:中度玷污;10:饱和)的两个项目(卫生棉条和护垫)。这些项目代表月经周期过程中卫生材料的玷污水平,总评分范围为0(无)至无穷大。评分越高表示失血越多。PBAC评分表还允许受试者表明:她们是否在需要卫生保护的时期之间经历出血;她们是否排出了凝块,并且如果是的话,凝块的大致大小;她们是否经历了月经过多发作;以及她们是否需要双重保护(同时使用护垫和卫生棉条)。月经过多可包括例如出血过多而使女性卫生产品被迅速浸透和/或饱和。月经过多还可包括需要多于14个女性卫生产品的月经出血。

[0394] 在一些实施方案中,平均PBAC评分相对于基线的变化可导致在治疗期的第6周至第12周PBAC评分降低3.0至5.0倍(300%至500%),特别地3.5至4.5倍(350%至450%),以及更特别地4.0至4.2倍(400%至420%)。

[0395] 在一些实施方案中,平均肌瘤体积相对于基线的百分比变化可导致在连续12周治疗期结束时肌瘤体积减小3.5至6.5倍(350%至650%),特别地4.0至5.5倍(400%至550%),更特别地4.5至5.1倍(450%至510%)。

[0396] 在一些实施方案中,平均子宫体积相对于基线的百分比变化可导致在连续12周治疗期结束时子宫体积减小4.0至7.0倍(400%至700%),特别地4.5至6.5倍(450%至650%),更特别地4.8至5.5倍(480%至550%)。

[0397] 可以使用数字自我报告手段来评定与子宫肌瘤相关的疼痛。例如,数值评定量表(NRS)是一种用于评定疼痛的11项自我报告手段。如图2所示,其包括11项,范围是从0(没有疼痛)至10(可能的最严重疼痛)。较高的NRS评分反映了较高的疼痛水平。

[0398] 可以使用自我报告手段来评定生活质量(QOL)。例如,子宫肌瘤症状生活质量(UFS-QOL)问卷是一种37项自我报告手段,其评定症状严重程度和健康相关生活质量方面

的差异。其包括跨8个分量表(症状严重程度、注意力、活动、精力/情绪、控制、自我意识、性功能和健康相关生活质量的总评分)的8个症状相关问题和29个健康相关生活质量问题,其中分量表和总评分范围是从37(在所述时间内完全没有/无)至116(在所述时间内的很多时候/一直)。示例性的UFS-QOL问卷示出在图3A至图3C中。较高的UFS-QOL评分反映了较大的症状严重程度和对健康相关生活质量的症状影响。

[0399] 在一些实施方案中,平均UFS-QOL症状严重程度评分中相对于基线的变化可导致症状严重程度降低1.0至6.0倍(100%至600%),特别地2.0至5.0倍(200%至500%),以及更特别地2.5至4.5倍(250%至450%)。

[0400] 在一些实施方案中,平均UFS-QOL评分(总HRQL)相对于基线的变化可导致UFS-QOL HRQL总评分降低0.01至4.0倍(1%至400%),特别地0.05至2.0倍(5%至200%),以及更特别地0.10至1.0倍(10%至100%)。

[0401] 在一些实施方案中,平均血液血红蛋白浓度相对于基线的变化可导致血红蛋白血浓度增大3.0至6.0倍(300%至600%),特别地3.5至5.5倍(350%至550%),以及更特别地3.8至5.2倍(380%至520%)。

[0402] 在一些实施方案中,平均血细胞比容值相对于基线的变化可导致血细胞比容值增大3.0至7.0倍(300%至700%),特别地3.5至6.5倍(350%至650%),以及更特别地4.2至5.4倍(420%至540%)。

[0403] 在一些实施方案中,平均铁值相对于基线的变化可导致铁值增大6.0至16.0倍(600%至1600%),特别地8.0至14.0倍(800%至1400%),以及更特别地9.0至13.0倍(900%至1300%)。

[0404] 在一些实施方案中,平均铁蛋白浓度相对于基线的变化可导致铁蛋白浓度增大2.0至6.0倍(200%至600%),特别地2.5至5.5倍(250%至550%),以及更特别地3.0至4.5倍(300%至450%)。

[0405] 在一些实施方案中,中值LH浓度相对于基线的变化可导致LH浓度降低3.0至9.0倍(300%至900%),特别地4.0至8.0倍(400%至800%),以及更特别地4.7至6.7倍(470%至670%)。

[0406] 在一些实施方案中,中值FSH浓度相对于基线的变化可导致FSH浓度降低1.0至5.0倍(100%至500%),特别地1.5至4.5倍(150%至450%),以及更特别地2.1至4.1倍(210%至410%)。

[0407] 在一些实施方案中,中值雌二醇浓度相对于基线的变化可导致雌二醇浓度降低0.2至3.2倍(20%至320%),特别地0.8至2.6倍(80%至260%),以及更特别地1.0至2.4倍(100%至240%)。

[0408] 在一些实施方案中,中值孕酮浓度相对于基线的变化可导致孕酮浓度降低0.5至4.0倍(50%至400%),特别地0.8至3.7倍(80%至370%),以及更特别地1.2至3.2倍(120%至320%)。

[0409] 应当理解,作为所述方法的结果,可以发生上述实施方案中的两个、三个、四个、五个或更多个实施方案的组合。例如,在一些实施方案中,本文提供的方法导致如上所述的中值LH浓度、中值FSH浓度、中值雌二醇浓度和中值孕酮浓度相对于基线的变化。在上述实施方案中的任何实施方案的某些实施方案中,每天施用约40mg的化合物1或等同量的其药学

上可接受的盐。

[0410] 在某些实施方案中，对于用于治疗子宫肌瘤、治疗与子宫肌瘤相关的大量月经出血、治疗与子宫肌瘤相关的疼痛、或治疗患有上述症状性子宫肌瘤的绝经期前女性的方法中的任何方法，与开始治疗前相比，绝经期前女性实现了在治疗期间月经失血量<80mL；或者实现了在治疗期间月经失血量相对于基线减少至少50％；或者PBAC评分小于10；或它们的任何组合。在一些实施方案中，在开始治疗的至少30周、至少24周、或至少12周内，绝经期前女性实现了月经失血量<80mL，月经失血量相对于基线减少至少50％，或PBAC评分小于10，或它们的任何组合。在某些实施方案中，通过碱羟高铁血红素方法来测量月经失血量。

[0411] 在某些实施方案中，对于用于治疗子宫肌瘤、治疗与子宫肌瘤相关的大量月经出血、治疗与子宫肌瘤相关的疼痛、或治疗患有上述症状性子宫肌瘤的绝经期前女性的方法中的任何方法，绝经期前女性在开始治疗后6周、8周或10周时的子宫肌瘤疼痛的最大NRS评分为1或更低；或者与紧接在开始治疗前的6周、8周或10周时相比，在开始治疗后6周、8周或10周内的NRS评分为0的天数增加。在一些实施方案中，在开始治疗后的6周、8周或10周内，治疗期间35天内的平均NRS评分减小至少30％。在这些实施方案中的某些实施方案中，在紧接开始治疗前的6周、8周或10周内，绝经期前女性的子宫肌瘤相关的疼痛的最大NRS评分≥4。

[0412] 在其它实施方案中，对于用于治疗子宫肌瘤、治疗与子宫肌瘤相关的大量月经出血、治疗与子宫肌瘤相关的疼痛、或治疗患有上述症状性子宫肌瘤的绝经期前女性的方法中的任何方法，与开始治疗前相比，绝经期前女性在治疗期间的血红蛋白增加≥1g/dL。在某些实施方案中，绝经期前女性在开始治疗前的血红蛋白水平<12g/dL。在一些实施方案中，所述增大在开始治疗的20周、24周或28周内。

[0413] 在其它实施方案中，对于用于治疗子宫肌瘤、治疗与子宫肌瘤相关的大量月经出血、治疗与子宫肌瘤相关的疼痛、或治疗患有上述症状性子宫肌瘤的绝经期前女性的方法中的任何方法，绝经期前女性具有通过UFS-QOL测量的子宫肌瘤影响减小；通过UFS-QOL活动领域测量的子宫肌瘤对身体活动的干扰减少；通过UFS-QOL测量的子宫肌瘤对社交活动的干扰减少；通过UFS-QOL测量的子宫肌瘤引起的扰乱减少；通过UFS-QOL症状严重程度测量的子宫肌瘤相关症状减少；通过UFS-QOL健康相关的生活质量测量的子宫肌瘤相关的生活质量问题的减少；基于患者全面评定(PGA)的子宫肌瘤相关功能相对于基线的变化；基于PGA的子宫肌瘤症状减少；通过月经过多影响问卷评分测量的身体活动相对于基线的变化；通过月经过多影响问卷评分测量的社交和休闲活动相对于基线的变化；子宫体积减小；或子宫肌瘤体积减小。在这些度量中的任何度量的一些实施方案中，降低或变化为至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少100％或更大。在某些实施方案中，降低或变化在开始治疗的6周内、12周内、18周内、24周内或30周内发生。

[0414] 对于本公开的所有方法，受试者可以接受骨矿物质密度监测。然而，如上所述，在本公开的固定的组合口服剂型中，可以最小化骨矿物质密度损失，因为激素替代药物和化合物1被整合到单一剂型中。因此，在至少一个实施方案中，在没有骨矿物质密度监测的情况下，将发生用化合物1或其药学上可接受的盐进行的治疗。

[0415] IV.子宫内膜异位症

[0416] 子宫内膜异位症是一种性激素依赖性良性疾病，其中在形态和功能上与子宫内膜相似的组织在子宫腔外发育。子宫内膜异位症的主要临床症状是月经期间疼痛或痛经和不孕症。患有子宫内膜异位症的患者也经常经历非经期性盆腔疼痛，诸如下腹部疼痛和腰痛，以及性交疼痛、排便疼痛和排尿疼痛。这些症状可显著降低生活质量(QOL)。

[0417] 本文提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的子宫内膜异位症的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)。另外提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的与子宫内膜异位症相关的疼痛的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。还提供了用于治疗绝经期前女性的与子宫内膜异位症相关的大量月经出血的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。还提供了用于治疗患有症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。该组合可以例如作为固定剂量或两种或更多种共同施用的单独剂型施用。还提供了用于这些方法中的任一种的组合制剂。在一些实施方案中，组合制剂同时或依序使用。在某些实施方案中，组合制剂包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物用于制备用于这些方法中的任一种进行治疗的药物的用途。在一些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。

[0418] 在用于治疗子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的大量月经出血、与子宫内膜异位症相关的疼痛，或患有症状性子宫内膜异位症的女性的方法的一些实施方案中，绝经期前女性在治疗期间或治疗后经历一种或多种症状的改善。所述一种或多种症状可选自由以下项组成的组：贫血、大量月经出血、不规则周期、点状出血、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量、日常生活活动、女性性功能障碍和抑郁症。疼痛可以是例如背痛、骨盆疼痛、慢性疼痛、性交疼痛、子宫疼痛、排便疼痛、排尿疼痛，或它们的任何组合。在一些实施方案中，用于治疗患有症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法抑制了所述女性的子宫内膜。对子宫内膜的抑制可包括例如经阴道的超声中子宫内膜厚度小于或等于4mm；或子宫内膜活检显示子宫内膜萎缩或分泌特征弱；或与萎缩一致的稀缺样品。在一些实施方案中，用于治疗患有症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法减少小子宫腺肌瘤或子宫内膜异位病变的数量和大小，或者防止了子宫腺肌瘤或子宫内膜异位病变的生长。抑制或预防子宫内膜异位病变和子宫腺肌瘤的生长可以改善疼痛症状，诸如慢性疼痛、性交疼痛、排便疼痛或排尿疼痛。因此，本文提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。

[0419] 在一些实施方案中，本文所提供的用于治疗子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的疼痛(诸如性交疼痛、慢性疼痛、排便疼痛或排尿疼痛)、与子宫内膜异位症相关的大量月经出血或患有症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法在治疗期间导致避孕和闭经中的一者或两者。

[0420] 在用于治疗子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的疼痛(诸如性交疼痛、慢性

疼痛、排便疼痛或排尿疼痛)、与子宫内膜异位症相关的大量月经出血或患有症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法中施用如本文所提供的组合物可导致对绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制。例如,在一些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后,绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。在一些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周后,绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。对卵巢雌激素产生的抑制可以通过在施用化合物1或其药学上可接受的盐而不共施用激素替代药物的受试者中血液雌激素水平在绝经后范围(诸如雌二醇水平<20pg/mL)内来证明。对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和包含雌二醇或雌二醇等效物的激素替代药物的受试者中的卵巢雌激素产生的抑制可以通过血液雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间来证明。在一些实施方案中,例如在施用较高剂量的激素替代药物(包含例如高达5mg的雌二醇或雌二醇等效物)的女性中,对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的女性的卵巢雌激素产生的抑制可以通过血液雌二醇水平在55pg/mL与150pg/mL之间来证明。对卵巢雌激素产生的抑制还可以通过超声显示没有生长中的卵巢卵泡和/或通过存在闭经来证明。

[0421] 如上所述,本文所提供的用于治疗子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的疼痛(诸如性交疼痛、慢性疼痛、排便疼痛或排尿疼痛)、与子宫内膜异位症相关的大量月经出血或患有症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法可导致绝经期前女性的血清雌二醇浓度在一定范围内。在一些实施方案中,所述组合的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之内。在某些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周之后,在所述组合的日剂量之间,绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。在一个实施方案中,在施用所述组合至少连续4周后,在所述组合的日剂量之间,绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。

[0422] 在用于治疗子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的疼痛(诸如性交疼痛、慢性疼痛、排便疼痛或排尿疼痛)、与子宫内膜异位症相关的大量月经出血或患有症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法中施用本文所提供的组合物可导致对绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制。例如,在一些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后,绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。在一些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周后,绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。例如,在未施用孕酮的女性中,血液孕酮水平在绝经期后范围内的,例如孕酮水平<2ng/mL,可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。通过超声显示没有正在生长的卵巢卵泡和/或存在闭经也可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。

[0423] 如上所述,用于治疗子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的疼痛(诸如性交疼痛、慢性疼痛、排便疼痛或排尿疼痛)、与子宫内膜异位症相关的大量月经出血或患有症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法可导致绝经期前女性的血清孕酮浓度在一定范围内。在一些实施方案中,所述组合的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL、小于约4ng/mL、小于约3ng/mL、小于约2ng/mL或小于约1ng/mL。在某些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周后,在所述组合的日剂量之间,绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。在一个实施方案中,

在施用所述组合至少连续4周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0424] 在上述方法中的任何方法的一些实施方案中，如上所述，所述组合的施用导致以下项的任何组合：对绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制；对绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制；或在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0425] 在一些实施方案中，将化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合口服施用至少连续24周。在某些实施方案中，所述组合包含约10mg至约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述组合包含约20mg至约50mg、或约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物可以作为固定剂量的组合剂量施用，或者可以是共同施用的两种或更多种单独剂量。

[0426] 激素替代药物可包含雌二醇或雌二醇等效物、黄体酮或它们的任何组合。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物。在其它实施方案中，激素替代药物包含黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮、醋酸炔诺酮、诺孕酯、炔诺黄体酮、左炔诺黄体酮、屈螺酮、甲羟孕酮、孕酮、环丙孕酮、去氧孕烯、依托孕烯、醋酸诺美孕酮、醋酸甲羟孕酮、普罗美孕酮或地诺孕素。雌二醇等效物可以是例如马的结合雌激素、合成的结合雌激素、酯化雌激素(例如，环戊丙酸酯、戊酸雌二醇、乙酸雌二醇、苯甲酸雌二醇)、哌嗪雌酮硫酯，乙炔雌二醇、雌酮、雌三醇、甾醇、美雌醇、莫克雌醇、炔雌醚、甲基雌二醇、替勃龙或己烯雌酚。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮或其盐。

[0427] 在本文所述方法中的任何方法的一些实施方案中，激素替代药物包含约0.01mg至约5mg的黄体酮。例如，在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约2mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg、或约5mg的黄体酮。在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.1mg至约0.5mg的黄体酮，例如约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg或约0.5mg的黄体酮。在一些实施方案中，黄体酮是炔诺酮盐，例如醋酸炔诺酮。在某些实施方案中，激素替代药物包含约0.5mg的醋酸炔诺酮。在其它实施方案中，所述组合包含约0.625mg至约5mg的醋酸诺美孕酮，或约0.05mg至约0.5mg的左炔诺黄体酮，或约0.5至约5mg的地诺孕素。

[0428] 在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.5至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。例如，在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.5mg至约1mg、约0.5mg至约1.5mg、约1mg至约1.5mg、约1mg至约2mg、1.5mg至约2mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、或约2mg的雌二醇，或相应量的雌二醇等效物。

[0429] 在一个实施方案中，激素替代药物包含约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物，和约0.01mg至约5mg的黄体酮。在某些实施方案中，黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。在一个实施方案中，黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA)。在某些实施方案中，该组合包含约0.5mg的NETA。

[0430] 在一个实施方案中，该组合包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇，以及约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0431] 在一些实施方案中，存在这样的绝经期前女性的群体，对于所述绝经期前女性，约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐不能充分治疗她们的症状和/或病症(例如，子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的疼痛、与子宫内膜异位症相关的大量月经出血，或与子宫内膜异位症相关的一种或多种其它症状)。因此，在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。例如，在一些实施方案中，所述组合包含约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg或约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0432] 在一些实施方案中，存在这样的绝经期前女性的群体，对于所述绝经期前女性，约0.5mg至约2mg、约0.5mg至约1.5mg、约0.5mg至约1mg、或约1mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物不能充分治疗低雌激素状态的一种或多种副作用(例如，骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)。也可能存在这样的绝经期前女性群体，所述绝经期前女性在她们的血清雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间时经历GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用(例如，骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)，并且对她们而言，这种经历比如果他们的症状和/或病症(例如，子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的疼痛、与子宫内膜异位症相关的大量月经出血，或与子宫内膜异位症相关的一种或多种其它症状)未被很好治疗(例如，如果他们的血清雌二醇水平大于50pg/mL)时更负面地影响她们的QOL。因此，某些女性可能偏好施用较高剂量的激素替代药物，使得她们的平均每日循环血清雌二醇水平为约55pg/mL至约150pg/mL，诸如约55pg/mL、约60pg/mL、约65pg/mL、约70pg/mL、约75pg/mL、约80pg/mL、约85pg/mL、约90pg/mL、约95pg/mL、约100pg/mL、约105pg/mL、约110pg/mL、约115pg/mL、约120pg/mL、约125pg/mL、约130pg/mL、约135pg/mL、约140pg/mL、约145pg/mL或约150pg/mL。施用较高剂量的激素替代药物可以实现此类平均每日循环血清雌二醇水平，并且可以进一步降低GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用，并且仍然提供对症状和/或病症的某种治疗。因此，在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的组合包含在1.5mg至5.0mg之间、在约2mg至约5mg之间、在约3mg至约5mg之间、在约4mg至约5mg之间、在约1.5mg至约4mg之间、在约2mg至约4mg之间、在约3mg至约4mg之间、在约1.5mg至约3mg之间、或在约2mg至约3mg之间的雌二醇或雌二醇等效物。例如，在一些实施方案中，所述组合包含约1.5mg、约1.75mg、约2.0mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg或约5mg的雌二醇或雌二醇等效物。

[0433] 如上所述，在不共施用激素替代药物的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐可以更快速地治疗与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状，或与子宫内膜异位症相关的疼痛，或与子宫内膜异位症相关的大量月经出血，因为可以在不补充雌二醇、雌二醇等效物和/或黄体酮的情况下抑制孕酮和雌激素水平。然而，同样如上所述，一种或多种负面副作用(例如，骨矿物质密度损失)可以由不使用激素替代药物的长期治疗产生。因此，在本文提供的用于治疗子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的疼痛、与子宫内膜异位症相关

的大量月经出血、或患有症状性子宫内膜异位症的女性的方法的一些实施方案中，在施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，在施用本文所述的任何组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用约10mg至约60mg、或约20mg至约50mg、或约30mg至约50mg，例如约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg或约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在其它实施方案中，在施用本文所述的任何组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用约65mg至约140mg的化合物1、或约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐，例如约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、或约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐在制备用于根据这些方法中的任何方法治疗的药物中的用途。

[0434] 在一些实施方案中，在施用本文所述的任何组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周、至少连续16周、至少连续20周或至多连续24周。在一个实施方案中，在施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合之前，每天一次地向受试者口服施用在约10mg至约60mg之间、在约20mg至约50mg之间、在约30mg至约50mg之间、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。在共施用所述组合之前，在不共施用激素替代药物的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐一段时间可以在过渡到更长期的治疗前在开始时更积极地治疗子宫内膜异位症的一种或多种症状、或与子宫内膜异位症相关的大量月经出血、或与子宫内膜异位症相关的疼痛。这例如在具有严重症状或多种症状，或者希望更快地缓解一种或多种症状的女性中可能是期望的。

[0435] 在如上所述用于治疗子宫内膜异位症、与子宫内膜异位症相关的大量月经出血、与子宫内膜异位症相关的疼痛、或与子宫内膜异位症相关的一种或多种其它症状的方法中，可以每天一次地向绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合至少连续24周、至少连续36周、至少连续48周、至少连续72周、或至少连续96周。在一些实施方案中，暂停施用所述组合以进行受孕和/或妊娠。所述组合的施用可在分娩后恢复。在某些实施方案中，根据上述方法中的一种方法在治疗期间的绝经期前女性的骨矿物质密度在开始治疗前的骨矿物质密度的+或-3％，或+或-2％内。

[0436] 如上所述，骨矿物质密度损失可能是在施用GnRH激动剂或拮抗剂的受试者中的关注问题。在一些实施方案中，使用化合物1进行的长期治疗是与激素替代药物组合，作为固定剂量或共施用的两种或更多种单独剂型而进行的。这种强制遵循激素替代药物方案可以向女性提供针对由受化合物1引起的某些副作用的保护，例如通过防止和/或最小化由于雌激素水平降低引起的骨矿物质密度损失。通过口服固定的组合剂量进行的这种针对骨质流失的保护创建了对大多数女性可能是安全的长期给药方案。

[0437] 在一些实施方案中，通过施用每天一次剂量的化合物1或其药学上可接受的盐可以使女性从具有非常低雌激素的稳定基线开始。也与化合物1一起施用的激素替代药物可以以受控方式替代被认为防止大多数女性中的骨矿物质密度损失的雌二醇剂量，并且可以减轻其它耐受性副作用，诸如血管舒缩症状。具体地，当雌二醇浓度在30-50pg/mL之间时，据信实现了与雌激素抑制相关的大多数症状益处，同时使包括骨矿物质密度损失在内的副

作用最小化。在20pg/mL至50pg/mL之间的雌二醇浓度也可以提供可以实现的与雌激素抑制相关的症状益处,同时使包括骨矿物质密度损失在内的副作用最小化。如本文所述,化合物1和激素替代药物的共施用可以在大多数女性中实现该雌二醇目标。化合物1和激素替代药物可以作为固定剂量组合施用,或者可以是共同施用的两种或更多种单独剂量。

[0438] 根据本公开,提供了一种用于在具有由于子宫内膜异位症导致的大量月经出血的受试者中减少月经失血或实现闭经的方法。该方法包括:以第一口服剂量或剂型向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1;以第二口服剂量或剂型向受试者共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一种。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0439] 另外,根据本发明,提供了另一种用于在具有由于子宫内膜异位症导致的大量月经出血的受试者中减少失血或实现闭经的方法。该方法包括向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1,以及0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一种。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0440] 提供了根据本公开的另一种用于在具有由于子宫内膜异位症导致的大量月经出血的受试者中减少月经失血或实现闭经的方法。该方法包括向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1,以及0.01mg/天至5mg/天的作为唯一激素替代药物的NETA。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0441] 为了治疗子宫内膜异位症,优选口服施用如与药学上可接受的赋形剂一起配制的化合物1或其药学上可接受的盐。口服剂量可以是固体制剂的形式。此外,口服剂型可具有速释特征。然而,口服剂型可具有其它释放特征,包括例如缓释、控释、延迟释放、延时释放等。

[0442] 子宫内膜异位症的主要症状包括疼痛和不孕症。具体地,疼痛症状不仅包括痛经,而且还包括频繁的骨盆疼痛(例如,下腹部疼痛和腰痛)和月经期外的性交疼痛,所述疼痛可显著降低子宫内膜异位症患者的QOL。如上所述,化合物1是GnRH拮抗剂。因此,它可以通过降低血液E_2水平来诱导子宫内膜萎缩。在患有子宫内膜异位症的患者中,它可以抑制子宫内膜异位病变的生长,并且因此可以改善疼痛症状。

[0443] 通过施用化合物1或其药学上可接受的盐来治疗与子宫内膜异位症相关的骨盆疼痛可以产生几种益处。具体地,骨盆疼痛的减轻可能由本文所述的这种施用引起。骨盆疼痛可以是痛经、非经期骨盆疼痛和性交疼痛中的至少一种。

[0444] 用于评估对与子宫内膜异位症相关的疼痛的响应的典型方法包括例如视觉模拟量表(VAS)评分、改良的Biberoglu&Behrman(M-B&B)评分,以及Biberoglu&Behrman(B&B)评分。用于评估对与子宫内膜异位症相关的疼痛响应的方法还包括数值评定量表(NRS)和子宫内膜异位症症状量表(SEMS)。

[0445] 用于评估与子宫内膜异位症相关的生活质量(QOL)的典型方法包括子宫内膜异位症健康概况(EHP-30)评分。示例性EHP-30问卷在图151A至图151E中提供,包括30个问题,每个问题有5个答案选项。

[0446] 用于生成M-B&B评分的说明性量表、电子日记格式、问卷、表格等可包括例如:子宫内膜异位症疼痛问卷(参见图144);M-B&B分级量表(参见图145);在受试者中测试的SEMS(参见图146A至图146C);在受试者中测试的电子SEMS(参见图147A至图147M);情绪状态形

式(参见图148A至图148C);基线临床问卷(参见图149A至图149C);和最终临床问卷(参见图150A至图150B)。

[0447] 可以使用100mm量表来评估示例性VAS评分。对于疼痛强度,量表可以通过“没有疼痛”(评分为0)和“像你想象的那么糟糕的疼痛”(评分为100)来锚定。其它问题可以评估:月经是否存在、出血量(如果月经来潮的话);受试者是否有过性交;对性交疼痛的VAS评定(如果受试者有过性交);研究药物依从性;以及镇痛药的使用。可以使用由赞助者分发的患者日记来评估上述项目。受试者可以在治疗期期间每天填写患者日记或直到提前终止。如果服用禁用的镇痛药,则受试者可以在使用镇痛药之前在患者日记中记录这一事实以及伴随的疼痛症状。

[0448] 在本文提供的方法的一些实施方案中,VAS评分相对于基线的变化可导致没有骨盆疼痛的天数的比例增加1.5至4.5倍(150至450%),特别地2.0至4.0倍(200至400%),更特别地2.25至3.75倍(225至375%)。

[0449] 在本文提供的方法的一些实施方案中,VAS评分相对于基线的变化可导致骨盆疼痛减少1.5至4.5倍(150至450%),特别地2.0至4.0倍(200至400%),更特别地2.25至3.75倍(225至375%)。

[0450] 在本文提供的方法的一些实施方案中,M-B&B评分相对于基线的变化可导致骨盆疼痛减少1.25至4.0倍(125至400%),特别地1.5至3.5倍(150至350%),更特别地1.75至3.25倍(175至325%)。

[0451] 在本文提供的方法的一些实施方案中,M-B&B评分相对于基线的变化可导致没有骨盆疼痛的天数的比例增加1.25至4.5倍(125至450%),特别地1.5至4.0倍(150至400%),更特别地1.75至3.75倍(175至375%)。

[0452] 在本文提供的方法的一些实施方案中,VAS评分相对于基线的变化可导致痛经减少1.25至5.0倍(125至500%),特别地1.5至4.5倍(150至450%),更特别地1.6至4.0倍(160至400%)。

[0453] 在本文提供的方法的一些实施方案中,VAS评分相对于基线的变化可导致没有痛经的天数的比例增加2.0至10.0倍(200至1000%),特别地4.0至8.0倍(400至800%),更特别地4.5至7.5倍(450至750%)。

[0454] 在本文提供的方法的一些实施方案中,M-B&B评分相对于基线的变化可导致痛经减少3.0至11.0倍(300至1100%),特别地4.0至9.0倍(400至900%),更特别地5.0至8.0倍(500至800%)。

[0455] 在本文提供的方法的一些实施方案中,M-B&B评分相对于基线的变化可导致没有痛经的天数比例增加2.0至9.0倍(200至900%),特别地3.5至7.5倍(350至750%),更特别地4.0至7.0倍(400至700%)。

[0456] 在本文提供的方法的一些实施方案中,M-B&B评分相对于基线的变化可导致没有痛经的受试者增加25至100倍(2500至10000%),特别地50至75倍(5000至7500%),更特别地55到70倍(5500到7000%)。

[0457] 在本文提供的方法的一些实施方案中,M-B&B评分相对于基线的变化可导致没有性交疼痛的受试者增加1.05至2.5倍(105至250%),特别地1.1至1.5倍(110至150%),更特别地1.2至1.4倍(120至140%)。

[0458] 在本文提供的方法的一些实施方案中,M-B&B评分相对于基线的变化可导致没有深度性交疼痛的天数的比例增加2.0至10倍(200至1000%),特别地3.0至9.0倍(300至900%),更特别地3.5至8.5倍(350至850%)。

[0459] 在本文提供的方法的一些实施方案中,M-B&B评分相对于基线的变化可导致深度性交疼痛减少10至50倍(1000至5000%),特别地20至40倍(2000至4000%),更特别地25至35倍(2500至3500%)。

[0460] 在本文提供的方法的一些实施方案中,VAS评分相对于基线的变化可导致骨盆疼痛、痛经和性交疼痛减少1.1至5.0倍(110至500%),特别地1.5至4.0倍(150至400%),更特别地1.75至3.75倍(175至375%)。

[0461] 在本文提供的方法的一些实施方案中,EHP-30评分相对于基线的变化可导致生活质量(QOL)提高1.5至7.5倍(150至750%),特别地2.5至6.5倍(250至650%),并且更特别地3.0至6.0倍(300至600%)。

[0462] 应当理解,作为所述方法的结果,可以发生上述实施方案中的两个、三个、四个、五个或更多个实施方案的组合。例如,在一些实施方案中,本文提供的方法导致如上所述的骨盆疼痛的VAS评分相对于基线的变化和深度性交疼痛的M-B&B评分中相对于基线的变化。在上述实施方案中的任何实施方案的某些实施方案中,每天施用约40mg的化合物1或等同量的其药学上可接受的盐。

[0463] 在某些实施方案中,对于用于治疗子宫内膜异位症、治疗与子宫内膜异位症相关的疼痛、治疗与子宫内膜异位症相关的大量月经出血,或治疗患有上述症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法中的任何方法,所述绝经期前女性具有通过痛经NRS评分相对于基线的变化测量的痛经减少;通过NMPP NRS评分相对于基线的变化测量的疼痛减轻;通过性交疼痛NRS评分相对于基线的变化测量的性交疼痛减少;通过sB&B量表相对于基线的变化测量的性交疼痛功能障碍减少;通过疼痛PGA的严重程度评分相对于基线的变化测量的疼痛减轻;通过功能PGA相对于基线的变化测量的功能障碍减少;具有通过各个非疼痛EHP-30领域(控制和无力、社会支持、情绪健康和自身形象)相对于基线的变化测量的改善;通过sB&B量表相对于基线的变化测量的痛经功能障碍减少;通过sB&B量表相对于基线的变化测量的NMPP功能障碍减少;或者通过EHP-30疼痛领域评分相对于基线的变化测量的疼痛减轻。在一些实施方案中,这些量度中的任何量度的基线来自紧接在开始治疗前的6周、8周或10周内的评估。在某些实施方案中,对于用于治疗子宫内膜异位症、治疗与子宫内膜异位症相关的疼痛、治疗与子宫内膜异位症相关的大量月经出血,或治疗患有上述症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法中的任何方法,与紧接在开始治疗前的6周、8周或10周时相比,绝经期前女性在关于痛经的PGIC方面更好或好得多;在关于NMPP的PGIC方面更好或好得多;在关于性交疼痛的PGIC方面更好或好得多。在这些度量中的任何度量的一些实施方案中,降低或变化为至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%或更大。在某些实施方案中,降低或变化在开始治疗的6周内、12周内、18周内、24周内或30周内发生。

[0464] 对于本公开的所有方法,受试者可以接受骨矿物质密度监测以确保她们的安全性。然而,如上所述,在本公开的固定的组合口服剂型中,可以最小化骨矿物质密度损失,因为激素替代药物和化合物1被整合到单一剂型中。因此,在至少一个实施方案中,在没有骨

矿物质密度监测的情况下,将发生用化合物1或其药学上可接受的盐进行的治疗。

[0465] V.子宫腺肌症

[0466] 子宫腺肌症可以指子宫的内膜(子宫内膜)破裂进入子宫肌壁(子宫肌层)的病症。子宫腺肌症可引起痛经、性交疼痛、下腹部压力以及月经前的腹胀,并可导致大量月经出血。该病症可以位于整个子宫中或位于一个部位中。使用磁共振成像(MRI)或经阴道超声,医生可以看到子宫内疾病的特征。由于症状非常相似,因此子宫腺肌症常被误诊为子宫肌瘤。但是,这两种病症并不相同。虽然子宫肌瘤是在子宫壁内或子宫壁上生长的良性肿瘤,但子宫腺肌症的限定在子宫壁内的细胞质量更少。

[0467] 本文提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的子宫腺肌症的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合(例如,雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)。本文还提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的与子宫腺肌症相关的大量月经出血的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。还提供了用于治疗患有症状性子宫腺肌症的绝经期前女性的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。还提供了用于这些方法中的任一种的组合制剂。在一些实施方案中,组合制剂同时或依序使用。在某些实施方案中,组合制剂包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物。在某些实施方案中,激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物用于制备用于这些方法中的任一种进行治疗的药物的用途。在一些实施方案中,激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。

[0468] 在用于治疗子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛,或患有症状性子宫腺肌症的女性的方法的一些实施方案中,绝经期前女性在治疗期间或治疗后经历一种或多种症状的改善。所述一种或多种症状可选自由以下项组成的组:贫血、大量月经出血、不规则周期、点状出血、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量、日常生活活动、女性性功能障碍和抑郁症。疼痛可以是例如背痛、骨盆疼痛、子宫疼痛、慢性疼痛、排便疼痛、排尿疼痛或性交疼痛,或它们的任何组合。因此,本文提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的与子宫腺肌症相关的一种或多种症状的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。

[0469] 在一些实施方案中,本文所提供的用于治疗子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛、或患有症状性子宫腺肌症的绝经期前女性的方法在治疗期间导致避孕和闭经中的一者或两者。

[0470] 在用于治疗子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛、或患有症状性子宫腺肌症的绝经期前女性的方法中施用如本文所提供的组合物可以导致对绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制。例如,在一些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后,绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。在一些实施方案中,在施用所述组合至少连续4周后,绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。对卵巢雌激素产生的抑制可以通过在施用化合物1或其药学上可接受的盐而不共施用激素替代药物的受试者中血液雌激素水平在绝经后范围(诸如雌二醇水平

<20pg/mL)内来证明。对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和包含雌二醇或雌二醇等效物的激素替代药物的受试者中的卵巢雌激素产生的抑制可以通过血液雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间来证明。在一些实施方案中，例如在施用较高剂量的激素替代药物(包含例如高达5mg的雌二醇或雌二醇等效物)的女性中，对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的女性的卵巢雌激素产生的抑制可以通过血液雌二醇水平在55pg/mL与150pg/mL之间来证明。对卵巢雌激素产生的抑制还可以通过超声显示没有生长中的卵巢卵泡和/或通过存在闭经来证明。

[0471] 如上所述，用于治疗子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛、或患有症状性子宫腺肌症的绝经期前女性的方法，可导致所述绝经期前女性的血清雌二醇浓度在一定范围内。在一些实施方案中，所述组合的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之内。在某些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周之后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。在一个实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。

[0472] 在用于治疗子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛、或患有症状性子宫腺肌症的绝经期前女性的方法中施用如本文所提供的组合物可以导致对绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制。例如，在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后，绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。例如，在未施用孕酮的女性中，血液孕酮水平在绝经期后范围内的，例如孕酮水平<2ng/mL，可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。通过超声显示没有正在生长的卵巢卵泡和/或存在闭经也可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。

[0473] 如上所述，用于治疗子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛的方法，可导致绝经期前女性的血清孕酮浓度在一定范围内。在一些实施方案中，所述组合的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL、小于约4ng/mL、小于约3ng/mL、小于约2ng/mL或小于约1ng/mL。在某些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。在一个实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0474] 在上述方法中的任何方法的一些实施方案中，如上所述，所述组合的施用导致以下项的任何组合：对绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制；对绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制；或在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0475] 在一些实施方案中，将化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合口服施用至少连续24周。在某些实施方案中，所述组合包含约10mg至约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述组合包含约20mg至约50mg、30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0476] 激素替代药物可包含雌二醇或雌二醇等效物、黄体酮或它们的任何组合。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物。在其它实施方案中，激素替代药物

包含黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮、醋酸炔诺酮、诺孕酯、炔诺黄体酮、左炔诺黄体酮、屈螺酮、甲羟孕酮、孕酮、环丙孕酮、去氧孕烯、依托孕烯、醋酸诺美孕酮、醋酸甲羟孕酮、普罗美孕酮或地诺孕素。雌二醇等效物可以是例如马的结合雌激素、合成的结合雌激素、酯化雌激素(例如,环戊丙酸酯、戊酸雌二醇、乙酸雌二醇、苯甲酸雌二醇)、哌嗪雌酮硫酯,乙炔雌二醇、雌酮、雌三醇、甾醇、美雌醇、莫克雌醇、炔雌醚、甲基雌二醇、替勃龙或己烯雌酚。在某些实施方案中,激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮或其盐。

[0477] 在本文所述方法中的任何方法的一些实施方案中,激素替代药物包含约0.01mg至约5mg的黄体酮。例如,在一些实施方案中,激素替代药物包含约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约2mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg、或约5mg的黄体酮。在一些实施方案中,激素替代药物包含约0.1mg至约0.5mg的黄体酮,例如约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg或约0.5mg的黄体酮。在一些实施方案中,黄体酮是炔诺酮盐,例如醋酸炔诺酮。在某些实施方案中,激素替代药物包含约0.5mg的醋酸炔诺酮。在其它实施方案中,所述组合包含约0.625mg至约5mg的醋酸诺美孕酮,或约0.05mg至约0.5mg的左炔诺黄体酮,或约0.5至约5mg的地诺孕素。

[0478] 在一些实施方案中,激素替代药物包含约0.5至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。例如,在一些实施方案中,激素替代药物包含约0.5mg至约1mg、约0.5mg至约1.5mg、约1mg至约1.5mg、约1mg至约2mg、1.5mg至约2mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、或约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[0479] 在一个实施方案中,激素替代药物包含约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物,和约0.01mg至约5mg的黄体酮。在某些实施方案中,黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。在一个实施方案中,黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA)。在某些实施方案中,该组合包含约0.5mg的NETA。

[0480] 在一个实施方案中,该组合包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇,以及约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0481] 在一些实施方案中,存在这样的绝经期前女性的群体,对于所述绝经期前女性,约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐不能充分治疗她们的症状和/或病症(例如,子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛,或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状)。因此,在一些实施方案中,每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。例如,在一些实施方案中,所述组合包含约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg或约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0482] 在一些实施方案中,存在这样的绝经期前女性的群体,对于所述绝经期前女性,约0.5mg至约2mg、约0.5mg至约1.5mg、约0.5mg至约1mg、或约1mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物不能充分治疗低雌激素状态的一种或多种副作用(例如,骨矿物质密度损失、

一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)。也可能存在这样的绝经期前女性群体,所述绝经期前女性在她们的血清雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间时经历GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用(例如,骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛),并且对她们而言,这种经历比如果他们的症状和/或病症(例如,子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛,或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状)未被很好治疗(例如,如果他们的血清雌二醇水平大于50pg/mL)时更负面地影响她们的QOL。因此,某些女性可能偏好施用较高剂量的激素替代药物,使得她们的平均每日循环血清雌二醇水平为约55pg/mL至约150pg/mL,诸如约55pg/mL、约60pg/mL、约65pg/mL、约70pg/mL、约75pg/mL、约80pg/mL、约85pg/mL、约90pg/mL、约95pg/mL、约100pg/mL、约105pg/mL、约110pg/mL、约115pg/mL、约120pg/mL、约125pg/mL、约130pg/mL、约135pg/mL、约140pg/mL、约145pg/mL或约150pg/mL。施用较高剂量的激素替代药物可以实现此类平均每日循环血清雌二醇水平,并且可以进一步降低GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用,并且仍然提供对症状和/或病症的某种治疗。因此,在一些实施方案中,每天向绝经期前女性口服施用的组合包含在1.5mg至5.0mg之间、在约2mg至约5mg之间、在约3mg至约5mg之间、在约4mg至约5mg之间、在约1.5mg至约4mg之间、在约2mg至约4mg之间、在约3mg至约4mg之间、在约1.5mg至约3mg之间、或在约2mg至约3mg之间的雌二醇或雌二醇等效物。例如,在一些实施方案中,所述组合包含约1.5mg、约1.75mg、约2.0mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg或约5mg的雌二醇或雌二醇等效物。

[0483] 在不共施用激素替代药物的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐可以更快速地治疗与子宫腺肌症相关的一种或多种症状、或与子宫腺肌症相关的大量月经出血、或与子宫腺肌症相关的疼痛,因为可以在不补充雌二醇、雌二醇等效物和/或黄体酮的情况下抑制孕酮和雌激素水平。然而,如上所述,一种或多种负面副作用(例如,骨矿物质密度损失)可以由不使用激素替代药物的长期治疗产生。因此,在本文提供的用于治疗子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛、或患有症状性子宫腺肌症的女性的方法的一些实施方案中,在施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合之前,每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,在施用本文所述的任何组合之前,每天一次地向所述绝经期前女性口服施用约10mg至约60mg、或约20mg至约50mg、或约30mg至约50mg,例如约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg或约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,在施用本文所述的任何组合之前,每天一次地向所述绝经期前女性口服施用约65mg至约140mg的化合物1、或约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐,例如约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、或约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐在制备用于根据这些方法中的任何方法治疗的药物中的用途。

[0484] 在一些实施方案中,在施用本文所述的任何组合之前,每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周、至少连续16周、至少连续20周或至多连续24周。在一个实施方案中,在施用化合物1或其

药学上可接受的盐和激素替代药物的组合之前，每天一次地向受试者口服施用在约10mg至约60mg之间的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。在共施用所述组合之前，在不共施用激素替代药物的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐一段时间可以在过渡到更长期的治疗前在开始时更积极地治疗子宫腺肌症的一种或多种症状、或与子宫腺肌症相关的大量月经出血、或与子宫腺肌症相关的疼痛。这例如在具有严重症状或多种症状，或者希望更快地缓解一种或多种症状的女性中可能是期望的。

[0485] 在如上所述用于治疗子宫腺肌症、与子宫腺肌症相关的大量月经出血、与子宫腺肌症相关的疼痛、或患有症状性子宫腺肌症的绝经期前女性、或与子宫腺肌症相关的一种或多种其它症状的方法中，可以每天一次地向绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合至少连续24周、至少连续36周、至少连续48周、至少连续72周、或至少连续96周。在一些实施方案中，暂停施用所述组合以进行受孕和/或妊娠。所述组合的施用可在分娩后恢复。在某些实施方案中，根据上述方法中的一种方法在治疗期间的绝经期前女性的骨矿物质密度在开始治疗前的骨矿物质密度的+或-3％，或+或-2％内。

[0486] VI.其它症状和病症

[0487] 本文进一步提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的选自由以下项组成的组的一种或多种症状或病症的方法和用于治疗有需要的绝经期前女性的选自由以下项组成的组的一种或多种症状或病症的药物组合物：大量月经出血、不孕症、女性性功能障碍(例如，性欲减退、唤起减少或性活动减少)、性别转变、点状出血、性激素驱动的癌症、减少镇痛化合物的使用、闭经、保持生育力、贫血(与大量月经出血相关或与大量月经出血无关)、疼痛(诸如性交疼痛、慢性疼痛、排便疼痛或排尿疼痛)、炎症、月经不调、与肌瘤大小和/或体积相关的症状、妊娠丢失、抑郁、慢性疲劳、焦虑和睡眠障碍。还提供了一种用于有需要的绝经期前女性的避孕的方法。所述症状或病症中的一种或多种症状或病症可能与子宫内膜异位症、子宫肌瘤或子宫腺肌症有关，或者可能与子宫内膜异位症、子宫肌瘤或子宫腺肌症无关。例如，在一些实施方案中，绝经期前女性已被诊断患有子宫内膜异位症、子宫肌瘤或子宫腺肌症中的一种或多种。在其它实施方案中，绝经期前女性未被诊断患有子宫内膜异位症、子宫肌瘤或子宫腺肌症中的一种或多种。还提供了用于这些方法中的任一种的组合制剂。在一些实施方案中，组合制剂同时或依序使用。在某些实施方案中，组合制剂包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物用于制备用于这些方法中的任一种进行治疗的药物的用途。在一些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。

[0488] 这些方法可以包括向有需要的绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合。在一些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物，或黄体酮，或它们的组合。该组合可以例如作为固定剂量或两种或更多种共同施用的单独剂型施用。

[0489] 本文提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的大量月经出血的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。大量月经出血可以是例如与非恶性病因(例如子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症等)相关的大量月经出血。本文所述的用于治疗大量月经出血的方法不应用于治疗与恶性

病因(例如子宫内膜癌)有关的大量月经出血。治疗大量月经出血可包括与治疗前的基线相比,月经失血减少大于50%。治疗大量月经出血可包括月经失血低于80mL。

[0490] 在一些实施方案中,大量月经出血与一种或多种子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关。如本文所提供的用于治疗患有子宫肌瘤的绝经期前女性的大量月经出血的方法可以使得与治疗前子宫肌瘤的数量或大小相比,在治疗期间和/或治疗后减小子宫肌瘤的数量、一个或多个子宫肌瘤的大小,或它们的组合。

[0491] 本文提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合(例如,雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)。疼痛可以是例如骨盆疼痛、背痛、子宫疼痛、慢性疼痛、排便疼痛、排尿疼痛、或性交疼痛,或它们的任何组合。在一些实施方案中,疼痛与子宫内膜异位症相关。在其它实施方案中,疼痛与子宫腺肌症有关。

[0492] 本文还提供了用于治疗有需要的绝经期前女性的贫血的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合(例如,雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)。在一些实施方案中,绝经期前女性正在经历大量月经出血。大量月经出血可以与非恶性病因(诸如子宫内膜异位症或子宫肌瘤)相关。在一些实施方案中,绝经期前女性患有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、大量月经出血或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一种或多种有关的症状中的一者或多者。

[0493] 本文提供了用于改善正在用化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血、与子宫肌瘤相关的一种或多种症状、与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状(例如,疼痛)、或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状(例如疼痛)中的一者或多者的有需要的绝经期前女性的生育力的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如,雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合至少连续12周;然后在绝经期前女性尝试受孕时停止治疗至少4周。本文还提供了用于防止正在用化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血、与子宫肌瘤相关的一种或多种症状、与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状(例如,疼痛)、或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状(例如疼痛)中的一者或多者的有需要的绝经期前女性的流产的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合至少连续12周;然后在绝经期前女性尝试受孕时停止治疗至少4周。在某些实施方案中,在停止治疗前,每天一次地向绝经期前女性口服施用该组合至少16周、至少20周、至少24周、至少36周、至少48周、至少72周或更长时间。在某些实施方案中,当绝经期前女性尝试受孕时,停止治疗至少4周、至少8周、至少12周、至少16周、至少20周、至少24周、至少28周、在4至28周之间、在4至24周之间、在4至20周之间、在4至16周之间、在4至12周之间、或在4至8周之间。在一些实施方案中,绝经期前女性受孕、变得妊娠或生产。在某些实施方案中,绝经期前女性在治疗前经历过一次或多次流产、或无法受孕或它们的组合。

[0494] 还提供了用于有需要的绝经期前女性的避孕的方法,其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合(例如,雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)。在一些实施方案中,每天一次地施用该组合至少连续24

周、至少连续28周、至少连续32周、至少连续36周或至少连续40周。在一些实施方案中，该组合包含约10mg至约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物；和约0.01mg至约5mg的黄体酮。包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合可以作为固定剂量的组合剂量施用，或者可以是共同施用的两种或更多种单独剂量。避孕可以例如通过如上所述的对卵巢的雌激素和/或孕酮产生的抑制，或通过在无保护性交的情况下在10个月经周期中发生的较低妊娠率、或通过对排卵的抑制来证明。

[0495] 在一些实施方案中，本文提供的诸如用于治疗大量月经出血、贫血或疼痛；或用于避孕；或用于改善生育力的方法，导致在治疗期间的避孕和闭经中的一者或两者。在一些实施方案中，在停止本文所提供的方法后，绝经期前女性可以受孕、妊娠或生产。

[0496] 在前述方法中的任何方法的其它实施方案中，在上述诸如用于治疗大量月经出血、贫血或疼痛；或用于避孕；或用于改善生育力的方法期间和/或之后，绝经期前女性经历对选自由以下项组成的组的一种或多种症状的改善：贫血、不规则周期、长斑、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量、日常生活活动、女性性功能障碍和抑郁。在一些变型中，疼痛是性交疼痛。在其它变型中，疼痛是慢性疼痛。在另外的变型中，疼痛是排便疼痛或排尿疼痛。

[0497] 在患有子宫肌瘤的绝经期前女性中，上述的诸如用于治疗大量月经出血、贫血或疼痛；或用于避孕；或用于改善生育力的方法，可导致在治疗期间和/或之后子宫肌瘤的数量减少、一个或多个子宫肌瘤的大小减小、或预防子宫肌瘤生长，或它们的任何组合。子宫肌瘤的大小和/或数量可以通过例如阴道超声、腹部超声、磁共振成像、计算机断层扫描或腹腔镜检查来评定。在一些实施方案中，在患有症状性子宫肌瘤或症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性中，根据上述方法进行用于例如大量月经出血、贫血或疼痛；或用于避孕；或用于改善生育力的治疗，抑制了所述女性的子宫内膜。

[0498] 在本文提供的例如用于治疗大量月经出血、贫血或疼痛；或用于避孕；或用于改善生育力的方法的一些实施方案中，以雌激素抑制剂量(诸如在24小时时段内导致持续的雌激素抑制的剂量)施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述剂量将雌二醇产生抑制到小于20pg/mL或小于10pg/mL的血液血清水平。在一些实施方案中，激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)与化合物1或其药学上可接受的盐的共同施用可以预防、减少或改善与低雌激素状态相关的症状，诸如骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛。在一些实施方案中，一种或多种血管舒缩症状选自潮热和盗汗。

[0499] 在上述的诸如用于治疗大量月经出血、贫血或疼痛；或用于避孕；或用于改善生育力的方法中施用如本文所提供的组合，可导致对绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制。例如，在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后，绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。对卵巢雌激素产生的抑制可以通过在施用化合物1或其药学上可接受的盐而不共施用激素替代药物的受试者中血液雌激素水平在绝经后范围(诸如雌二醇水平<20pg/mL)内来证明。对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和包含雌二醇或雌二醇等效物的激素替代药物的受试者中的卵巢雌激素产生

的抑制可以通过血液雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间来证明。在一些实施方案中，例如在施用较高剂量的激素替代药物(包含例如高达5mg的雌二醇或雌二醇等效物)的女性中，对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的女性的卵巢雌激素产生的抑制可以通过血液雌二醇水平在55pg/mL与150pg/mL之间来证明。对卵巢雌激素产生的抑制还可以通过超声显示没有生长中的卵巢卵泡和/或通过存在闭经来证明。

[0500] 上述诸如用于治疗大量月经出血、贫血或疼痛;或用于避孕;或用于改善生育力的方法，可导致绝经期前女性的血清雌二醇浓度在一定范围内。在一些实施方案中，所述组合物的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之内。在某些实施方案中，在施用所述组合物至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周之后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。在一个实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合可以作为固定剂量的组合剂量施用，或者可以是共同施用的两种或更多种单独剂量。

[0501] 在上述的诸如用于治疗大量月经出血、贫血或疼痛;或用于避孕;或用于改善生育力的方法中施用如本文所提供的组合，可导致对绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制。例如，在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后，绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。例如，在未施用孕酮的女性中，血液孕酮水平在绝经期后范围内的，例如孕酮水平<2ng/mL，可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。通过超声显示没有正在生长的卵巢卵泡和/或存在闭经也可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。

[0502] 上述诸如用于治疗大量月经出血、贫血或疼痛;或用于避孕;或用于改善生育力的方法，可导致绝经期前女性的血清孕酮浓度在一定范围内。在一些实施方案中，所述组合的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL、小于约4ng/mL、小于约3ng/mL、小于约2ng/mL或小于约1ng/mL。在某些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。在一个实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0503] 在上述方法中的任何方法的一些实施方案中，如上所述，所述组合的施用导致以下项的任何组合:对绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制;对绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制;或在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0504] 本文所述的任何组合可适用于治疗上述症状和/或病症，诸如大量月经出血、贫血或疼痛;或改善生育力;或用于避孕。在某些实施方案中，所述组合包含约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、或约30mg至约50mg(例如约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、或约60mg)的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。激素替代药物可包括例如雌二醇或雌二醇等效物;或黄体酮;或它们的组合，如本文所述。在某些变型中，所述组合包含约0.5mg至约2mg的雌二醇，例如约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约1.75mg或约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物;和约0.01mg至约5mg，例如约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、或约5mg的黄体酮。在一些实施方案中，每天一次地施用该组合至少连续24周。

[0505] 激素替代药物可包含雌二醇或雌二醇等效物、黄体酮或它们的任何组合。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物。在其它实施方案中，激素替代药物包含黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮、醋酸炔诺酮、诺孕酯、炔诺黄体酮、左炔诺黄体酮、屈螺酮、甲羟孕酮、孕酮、环丙孕酮、去氧孕烯、依托孕烯、醋酸诺美孕酮、醋酸甲羟孕酮、普罗美孕酮或地诺孕素。雌二醇等效物可以是例如马的结合雌激素、合成的结合雌激素、酯化雌激素(例如，环戊丙酸酯、戊酸雌二醇、乙酸雌二醇、苯甲酸雌二醇)、哌嗪雌酮硫酯，乙炔雌二醇、雌酮、雌三醇、甾醇、美雌醇、莫克雌醇、炔雌醚、甲基雌二醇、替勃龙或己烯雌酚。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮或其盐。

[0506] 在本文所述方法中的任何方法的一些实施方案中，激素替代药物包含约0.01mg至约5mg的黄体酮。例如，在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约2mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg或约5mg的黄体酮。在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.1mg至约0.5mg的黄体酮，例如约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg或约0.5mg的黄体酮。在一些实施方案中，黄体酮是炔诺酮盐，例如醋酸炔诺酮。在某些实施方案中，激素替代药物包含约0.5mg的醋酸炔诺酮。在其它实施方案中，所述组合包含约0.625mg至约5mg的醋酸诺美孕酮，或约0.05mg至约0.5mg的左炔诺黄体酮，或约0.5至约5mg的地诺孕素。

[0507] 在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.5至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。例如，在一些实施方案中，激素替代药物包含约0.5mg至约1mg、约0.5mg至约1.5mg、约1mg至约1.5mg、约1mg至约2mg、1.5mg至约2mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、或约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[0508] 在一个实施方案中，激素替代药物包含约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物，和约0.01mg至约5mg的黄体酮。在某些实施方案中，黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。在一个实施方案中，黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA)。在某些实施方案中，该组合包含约0.5mg的NETA。

[0509] 在一个实施方案中，该组合包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇，以及约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0510] 包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合可以作为固定剂量的组合剂量施用，或者可以是共同施用的两种或更多种单独剂量。

[0511] 在一些实施方案中，存在这样的绝经期前女性的群体，对于所述绝经期前女性，约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐不能充分治疗她们的症状和/或病症(例如，大量月经出血、贫血、疼痛或不孕症)。因此，在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。例如，在一些实施方案中，所述组合包含约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg或约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0512] 在一些实施方案中，存在这样的绝经期前女性的群体，对于所述绝经期前女性，约0.5mg至约2mg、约0.5mg至约1.5mg、约0.5mg至约1mg、或约1mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物不能充分治疗低雌激素状态的一种或多种副作用(例如，骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)。也可能存在这样的绝经期前女性群体，所述绝经期前女性在她们的血清雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间时经历GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用(例如，骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)，并且对她们而言，这种经历比如果他们的症状和/或病症(例如，大量月经出血、贫血、疼痛或不孕症)未被很好治疗(例如，如果他们的血清雌二醇水平大于50pg/mL)时更负面地影响她们的QOL。因此，某些女性可能偏好施用较高剂量的激素替代药物，使得她们的平均每日循环血清雌二醇水平为约55pg/mL至约150pg/mL，诸如约55pg/mL、约60pg/mL、约65pg/mL、约70pg/mL、约75pg/mL、约80pg/mL、约85pg/mL、约90pg/mL、约95pg/mL、约100pg/mL、约105pg/mL、约110pg/mL、约115pg/mL、约120pg/mL、约125pg/mL、约130pg/mL、约135pg/mL、约140pg/mL、约145pg/mL或约150pg/mL。施用较高剂量的激素替代药物可以实现此类平均每日循环血清雌二醇水平，并且可以进一步降低GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用，并且仍然提供对症状和/或病症的某种治疗。因此，在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的组合包含在1.5mg至5.0mg之间、在约2mg至约5mg之间、在约3mg至约5mg之间、在约4mg至约5mg之间、在约1.5mg至约4mg之间、在约2mg至约4mg之间、在约3mg至约4mg之间、在约1.5mg至约3mg之间、或在约2mg至约3mg之间的雌二醇或雌二醇等效物。例如，在一些实施方案中，所述组合包含约1.5mg、约1.75mg、约2.0mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg或约5mg的雌二醇或雌二醇等效物。

[0513] 在不共施用激素替代药物的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐可以更快速地治疗上述的一种或多种症状或病症，例如大量月经出血、贫血或疼痛，因为可以在不补充雌二醇、雌二醇等效物和/或黄体酮的情况下抑制孕酮和雌激素水平。然而，如上所述，一种或多种负面副作用(例如，骨矿物质密度损失)可以由不使用激素替代药物的长期治疗产生。因此，在本文提供的用于治疗本文所述的一种或多种症状或病症(诸如大量月经出血、贫血、疼痛)；或用于避孕的方法的一些实施方案中，在施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，在施用本文所述的任何组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用约10mg至约60mg、或约20mg至约50mg、或约30mg至约50mg，例如约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg或约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在其它实施方案中，在施用本文所述的任何组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用约65mg至约140mg的化合物1或约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐，例如约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、或约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐在制备用于根据这些方法中的任何方法治疗的药物中的用途。

[0514] 在一些实施方案中，在施用本文所述的任何组合之前，每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐至少连续4周、至少连续8周、至少连续12

周、至少连续16周、至少连续20周或至多连续24周。在一个实施方案中，在施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合之前，每天一次地向受试者口服施用在约10mg至约60mg之间、在约20mg至约50mg之间、在约30mg至约50mg之间、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。在共施用所述组合之前，在不共施用激素替代药物的情况下施用化合物1或其药学上可接受的盐一段时间可以在过渡到更长期的治疗前在开始时更积极地治疗一种或多种症状。这例如在具有严重症状或多种症状，或者希望更快地缓解一种或多种症状的女性中可能是期望的。

[0515] 在如上所述用于治疗大量月经出血、贫血或疼痛；用于避孕；或用于改善生育力的方法中，可以每天一次地向绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合至少连续24周、至少连续36周、至少连续48周、至少连续72周、或至少连续96周。在一些实施方案中，暂停施用所述组合以进行受孕和/或妊娠。所述组合的施用可在分娩后恢复。在某些实施方案中，根据上述方法中的一种方法在治疗期间的绝经期前女性的骨矿物质密度在开始治疗前的骨矿物质密度的+或-3％，或+或-2％内。

[0516] 在一个实施方案中，可以通过本公开的治疗方法来提供心脏益处。此外，本公开的治疗方法可用于性别重置/跨性别转变方案。此外，本公开的治疗方法可用于在化疗期间保持生育力。

[0517] VII.GnRH拮抗剂的副作用

[0518] 本文还提供了用于减少与施用GnRH拮抗剂(诸如化合物1或其药学上可接受的盐)相关的一种或多种副作用的方法。所述一种或多种副作用可选自由以下项组成的组：骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热)、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适和头痛。另外，本文提供了用于在已经施用GnRH拮抗剂(诸如化合物1或其药学上可接受的盐)的受试者中维持血脂谱或维持正常血糖范围的方法。此类方法包括每天一次地向有需要的绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合。在一些实施方案中，受试者已被诊断患有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血，或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛。在其它实施方案中，受试者未被诊断患有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血，或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛。该组合可以例如作为固定剂量或两种或更多种共同施用的单独剂型施用。还提供了用于这些方法中的任一种的组合制剂。在一些实施方案中，组合制剂同时或依序使用。在某些实施方案中，组合制剂包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物用于制备用于根据这些方法中的任一种进行治疗的药物的用途。在一些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。

[0519] 本文提供了用于维持正在用化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血、与子宫肌瘤相关的一种或多种症状、与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状(例如，疼痛)、或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状(例如疼痛)中的一者或多者的有需要的绝经期前女性的骨密度的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合。在一些实施方案中，每天一次地施用该组合至少连

续24周、至少连续28周、至少连续32周、至少连续36周或至少连续40周。在一些实施方案中，该组合包含约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物；和约0.01mg至约5mg、或约0.1mg至约0.5mg的黄体酮。保持骨矿物质密度可以包括当与治疗开始之前的骨矿物质密度相比时，治疗期间的骨矿物质密度在+或-3％之内。在一些实施方案中，维持骨密度包括当与开始治疗前的骨矿物质密度相比时，治疗期间的骨矿物质密度在+或-2％内。

[0520] 本文提供了用于治疗正在用化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血、与子宫肌瘤相关的一种或多种症状、与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状(例如，疼痛)、或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状(例如疼痛)中的一者或多者的有需要的绝经期前女性的外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合。在一些实施方案中，每天一次地施用该组合至少连续24周、至少连续28周、至少连续32周、至少连续36周或至少连续40周。在一些实施方案中，该组合包含约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物；和约0.01mg至约5mg、或约0.1mg至约0.5mg的黄体酮。外阴阴道萎缩或阴道干燥的治疗可包括增加表面细胞的百分比和降低阴道上皮中旁基底细胞的百分比，将阴道pH从大于5.0降至小于5.0；和/或对如受试者所报告的选自干燥、性交疼痛和出血的一种或多种症状的改善。

[0521] 本文提供了用于治疗正在用化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血、与子宫肌瘤相关的一种或多种症状、与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状(例如，疼痛)、或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状(例如疼痛)中的一者或多者的有需要的绝经期前女性的头痛的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合。在一些实施方案中，每天一次地施用该组合至少连续24周、至少连续28周、至少连续32周、至少连续36周或至少连续40周。在一些实施方案中，该组合包含约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物；和约0.01mg至约5mg、或约0.1mg至约0.5mg的黄体酮。

[0522] 本文提供了用于治疗正在用化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血、与子宫肌瘤相关的一种或多种症状、与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状(例如，疼痛)、或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状(例如疼痛)中的一者或多者的有需要的绝经期前女性的疲劳或不适的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合。在一些实施方案中，每天一次地施用该组合至少连续24周、至少连续28周、至少连续32周、至少连续36周或至少连续40周。在一些实施方案中，该组合包含约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物；和

约0.01mg至约5mg、或约0.1mg至约0.5mg的黄体酮。

[0523] 在前述方法中的任何方法中，包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合可以作为固定剂量的组合剂量施用，或者可以是共同施用的两种或更多种单独剂量。

[0524] 在一些变型中，头痛是与月经周期相关的偏头痛。治疗头痛可包括降低受试者所报告的头痛的频率和/或严重程度。偏头痛可例如包括原发性头痛症，所述原发性头痛症的特征在于中度至重度的复发性头痛。头痛可能影响头部的一半、在性质上是脉动的，并且持续两到72小时。相关症状可包括恶心、呕吐，以及对光、声音或气味的敏感性。身体活动通常会使疼痛加剧。偏头痛可伴有先兆：通常是短暂时段的视觉干扰，其表明头痛很快就会发生。偶尔，可能会发生先兆，在所述先兆之后很少或没有头痛。

[0525] 本文还提供了用于维持正在用化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血、与子宫肌瘤相关的一种或多种症状、与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状(例如，疼痛)、或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状(例如疼痛)中的一者或多者的有需要的绝经期前女性的正常血脂谱或正常血糖范围中的一者或两者的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合。在一些实施方案中，每天一次地施用该组合至少连续24周、至少连续28周、至少连续32周、至少连续36周或至少连续40周。在一些实施方案中，该组合包含约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物；和约0.01mg至约5mg、或约0.1mg至约0.5mg的黄体酮。在一些实施方案中，维持正常血脂谱或正常血糖范围中的一者或两者包括与治疗开始前相比，在治疗期间不发生血脂谱和/或血糖范围的临床意义的变化。

[0526] 本文还提供了用于治疗正在用化合物1或其药学上可接受的盐治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血、与子宫肌瘤相关的一种或多种症状、与子宫内膜异位症相关的一种或多种症状(例如，疼痛)、或与子宫腺肌症相关的一种或多种症状(例如疼痛)中的一者或多者的有需要的绝经期前女性的盗汗、潮热或其它血管舒缩症状中的一者或多者的方法，其包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物(例如，雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮的组合)的组合。在一些实施方案中，每天一次地施用该组合至少连续24周、至少连续28周、至少连续32周、至少连续36周或至少连续40周。在一些实施方案中，该组合包含约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物；和约0.01mg至约5mg、或约0.1mg至约0.5mg的黄体酮。盗汗、潮热或其它血管舒缩症状的治疗可包括降低受试者所报告的盗汗、潮热或其它血管舒缩症状的频率和/或严重程度。

[0527] 在一些实施方案中，上述的诸如用于在绝经期前女性中治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热)、外阴阴道萎缩、阴道干燥或头痛)、或维持血脂谱、或维持正常血糖范围的方法，导致在治疗期间避孕和闭经中的一者或多者。在一些实施方案中，在停止本文所提供的方法后，绝经期前女性可以受孕、妊娠或生产。

[0528] 在其它实施方案中，在上述的诸如用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热)、外阴阴道萎缩、阴道干燥或头痛)、或用于维持血脂谱，或用于维持正常的血糖范围的方法期间和/或之后，绝经期前女性经历对选自由以下项组成的组的一种或多种症状的改善：贫血、不规则周期、长斑、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量、日常生活活动、女性性功能障碍和抑郁。在一些变型中，疼痛是性交疼痛。在其它变型中，疼痛是慢性疼痛。在另外的变型中，疼痛是排便疼痛或排尿疼痛。

[0529] 在患有子宫肌瘤的绝经期前女性中，上述的诸如用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热)、外阴阴道萎缩、阴道干燥或头痛)，或用于维持血脂谱，或用于维持正常血糖范围的方法，可导致在治疗期间和/或之后子宫肌瘤的数量减少，一个或多个子宫肌瘤的大小减小，或阻止子宫肌瘤生长，或它们的任何组合。在一些实施方案中，一个或多个子宫肌瘤的大小减小到不可检测，和/或子宫肌瘤的数量减少到零。子宫肌瘤的大小和/或数量可以通过例如阴道超声、腹部超声、磁共振成像、计算机断层扫描或腹腔镜检查来评定。在一些实施方案中，在患有症状性子宫肌瘤或症状性子宫内膜异位症的绝经期前女性中，作为根据上述的诸如用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热)、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)、或用于维持血脂谱、或用于维持正常血糖范围的方法进行治疗的结果，所述女性的子宫内膜受到抑制。

[0530] 在上述的诸如用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热))、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)、或用于维持血脂谱、或用于维持正常血糖范围的方法中施用如本文所提供的组合，可导致对绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制。例如，在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后，绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。对卵巢雌激素产生的抑制可以通过在施用化合物1或其药学上可接受的盐而不共施用激素替代药物的受试者中血液雌激素水平在绝经后范围(诸如雌二醇水平<20pg/mL)内来证明。对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和包含雌二醇或雌二醇等效物的激素替代药物的受试者中的卵巢雌激素产生的抑制可以通过血液雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间来证明。在一些实施方案中，例如在施用较高剂量的激素替代药物(包含例如高达5mg的雌二醇或雌二醇等效物)的女性中，对共施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的女性的卵巢雌激素产生的抑制可以通过血液雌二醇水平在55pg/mL与150pg/mL之间来证明。对卵巢雌激素产生的抑制还可以通过超声显示没有生长中的卵巢卵泡和/或通过存在闭经来证明。

[0531] 上述的诸如用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热))、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)、或用于维持血脂谱、或用于维持正常血糖范围的方法，可导致绝经期前女性的血清雌二醇浓度在一定范围内。在一些实施方案中，所述组合的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之内。在某些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周之后，在所述组合的日剂量之间，

绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。在一个实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/mL与约50pg/mL之间。

[0532] 在上述的诸如用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热))、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)、或用于维持血脂谱、或用于维持正常血糖范围的方法中施用如本文所提供的组合，可导致对绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制。例如，在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周或至少连续16周后，绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。在一些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。例如，在未施用孕酮的女性中，血液孕酮水平在绝经期后范围内的，例如孕酮水平<2ng/mL，可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。通过超声显示没有正在生长的卵巢卵泡和/或存在闭经也可以证明对卵巢孕酮产生的抑制。

[0533] 上述的诸如用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热))、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)、或用于维持血脂谱、或用于维持正常血糖范围的方法，可导致绝经期前女性的血血清孕酮浓度在一定范围内。在一些实施方案中，所述组合的施用导致在所述组合的日剂量之间绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL、小于约4ng/mL、小于约3ng/mL、小于约2ng/mL或小于约1ng/mL。在某些实施方案中，在施用所述组合至少连续4周、至少连续8周或至少连续12周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。在一个实施方案中，在施用所述组合至少连续4周后，在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0534] 在上述方法中的任何方法的一些实施方案中，如上所述，所述组合的施用导致以下项的任何组合：对绝经期前女性的卵巢雌激素产生的抑制；对绝经期前女性的卵巢孕酮产生的抑制；或在所述组合的日剂量之间，绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/mL。

[0535] 本文所述的任何组合可适用于治疗上述症状和/或病症，诸如用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热))、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)、或用于维持血脂谱、或用于维持正常血糖范围。在某些实施方案中，所述组合包含约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、或约30mg至约50mg(例如约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、或约60mg)的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。激素替代药物可包括例如雌二醇或雌二醇等效物；或黄体酮；或它们的组合，如本文所述。在某些变型中，所述组合包含约0.5mg至约2mg的雌二醇，例如约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约1.75mg或约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物；和约0.01mg至约5mg，例如约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、或约5mg的黄体酮。在一些实施方案中，每天一次地施用该组合至少连续24周。包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合可以作为固定剂量的组合剂量施用，或者可以是共同施用的两种或更多种单独剂量。

[0536] 激素替代药物可包含雌二醇或雌二醇等效物、黄体酮或它们的任何组合。在某些实施方案中，激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物。在其它实施方案中，激素替代药物包含黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮、醋酸炔诺酮、诺孕酯、炔诺黄体酮、左炔诺黄体酮、

屈螺酮、甲羟孕酮、孕酮、环丙孕酮、去氧孕烯、依托孕烯、醋酸诺美孕酮、醋酸甲羟孕酮、普罗美孕酮或地诺孕素。雌二醇等效物可以是例如马的结合雌激素、合成的结合雌激素、酯化雌激素(例如,环戊丙酸酯、戊酸雌二醇、乙酸雌二醇、苯甲酸雌二醇)、哌嗪雌酮硫酯,乙炔雌二醇、雌酮、雌三醇、甾醇、美雌醇、莫克雌醇、炔雌醚、甲基雌二醇、替勃龙或己烯雌酚。在某些实施方案中,激素替代药物包含雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮。黄体酮可以是例如炔诺酮或其盐。

[0537] 在本文所述方法中的任何方法的一些实施方案中,激素替代药物包含约0.01mg至约5mg的黄体酮。例如,在一些实施方案中,激素替代药物包含约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约2mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg或约5mg的黄体酮。在一些实施方案中,激素替代药物包含约0.1mg至约0.5mg的黄体酮,例如约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg或约0.5mg的黄体酮。在一些实施方案中,黄体酮是炔诺酮盐,例如醋酸炔诺酮。在某些实施方案中,激素替代药物包含约0.5mg的醋酸炔诺酮。在其它实施方案中,所述组合包含约0.625mg至约5mg的醋酸诺美孕酮,或约0.05mg至约0.5mg的左炔诺黄体酮,或约0.5至约5mg的地诺孕素。

[0538] 在一些实施方案中,激素替代药物包含约0.5至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。例如,在一些实施方案中,激素替代药物包含约0.5mg至约1mg、约0.5mg至约1.5mg、约1mg至约1.5mg、约1mg至约2mg、1.5mg至约2mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg或约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[0539] 在一个实施方案中,激素替代药物包含约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物,和约0.01mg至约5mg的黄体酮。在某些实施方案中,黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。在一个实施方案中,黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA)。在某些实施方案中,该组合包含约0.5mg的NETA。

[0540] 在一个实施方案中,该组合包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇,以及约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0541] 在一些实施方案中,存在这样的绝经期前女性的群体,对于所述绝经期前女性,约0.5mg至约2mg、约0.5mg至约1.5mg、约0.5mg至约1mg、或约1mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物不能充分治疗低雌激素状态的一种或多种副作用(例如,骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)。也可能存在这样的绝经期前女性群体,所述绝经期前女性在她们的血清雌二醇水平在20pg/mL与50pg/mL之间时经历GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用(例如,骨矿物质密度损失、一种或多种血管舒缩症状、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛),并且对她们而言,这种经历比对于其它女性更负面地影响她们的QOL。因此,某些女性可能偏好施用较高剂量的激素替代药物,使得她们的平均每日循环血清雌二醇水平为约55pg/mL至约150pg/mL,诸如约55pg/mL、约60pg/mL、约65pg/mL、约70pg/mL、约75pg/mL、约80pg/mL、约85pg/mL、约90pg/mL、约95pg/mL、约100pg/mL、约105pg/mL、约110pg/mL、约115pg/mL、约120pg/mL、约125pg/mL、约130pg/mL、约135pg/mL、约140pg/mL、约145pg/mL或约150pg/mL。施用较高剂量的激素替代药物可以实现此类平均每日循环血清雌二醇水平,并且可以与施用较低剂量的激素替代药物相比,进一步降低GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用。因此,在一些实施方案中,每天向绝

经期前女性口服施用的组合包含在1.5mg至5.0mg之间、在约2mg至约5mg之间、在约3mg至约5mg之间、在约4mg至约5mg之间、在约1.5mg至约4mg之间、在约2mg至约4mg之间、在约3mg至约4mg之间、在约1.5mg至约3mg之间、或在约2mg至约3mg之间的雌二醇或雌二醇等效物。例如，在一些实施方案中，所述组合包含约1.5mg、约1.75mg、约2.0mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3.0mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg或约5mg的雌二醇或雌二醇等效物。

[0542] 在用于治疗上述症状和/或病症，诸如用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用(诸如骨矿物质密度损失、血管舒缩症状(诸如盗汗或潮热))、外阴阴道萎缩、阴道干燥、疲劳、不适或头痛)、或用于维持血脂谱、或用于维持正常血糖范围的方法中，可以每天一次地向绝经期前女性口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合至少连续24周、至少连续36周、至少连续48周、至少连续72周或至少连续96周。在一些实施方案中，暂停施用所述组合以进行受孕和/或妊娠。所述组合的施用可在分娩后恢复。在某些实施方案中，根据上述方法中的一种方法在治疗期间的绝经期前女性的骨矿物质密度在开始治疗前的骨矿物质密度的+或-3％，或+或-2％内。

[0543] 在一些实施方案中，在施用40mg/天剂量的化合物1以及0.01mg/天至5mg/天剂量的雌激素和黄体酮中的至少一种连续28天后，骨矿物质密度损失最小化。在一些实施方案中，施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0544] 本文提供了用于治疗与施用GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用的方法。与施用GnRH拮抗剂相关的另外副作用包括血管舒缩症状、潮热、阴道干燥和性欲减退。

[0545] 在一个实施方案中，将化合物1与药物共施用以抵消因GnRH拮抗剂引起的任何性欲减退，所述化合物1和药物可能作为单独的口服剂型，并且优选为固定的组合口服剂型。这种用于增进女性性欲的药物允许受试者在治疗期期间保持性活动。这些药物包括5-HT_{1a}受体激动剂，诸如氟班色林。与化合物1类似，每天一次地口服施用氟班色林。在另一个实施方案中，将5-HT_{1a}受体激动剂(诸如氟班色林)与激素替代药物和化合物1共施用，5-HT_{1a}受体激动剂(诸如氟班色林)与激素替代药物和化合物1可能作为单独的口服剂型，并且优选为固定的组合口服剂型。在一些实施方案中，将化合物1的药学上可接受的盐与药物共施用。

[0546] 在一个实施方案中，将化合物1与至少一种化合物共同施用以降低受试者中潮热的发生率，所述化合物1与至少一种化合物可能作为单独的口服剂型，并且优选为固定的组合口服剂型。在一个实施方案中，所述用于减少潮热的至少一种化合物选自加巴喷丁、普瑞巴林、文拉法辛、氟西汀、帕罗西汀、阿司匹林(包括肠溶包衣和非肠溶包衣的阿司匹林)，以及NK3受体拮抗剂。在另一个实施方案中，将所述用于减少潮热的至少一种化合物与化合物1和激素替代药物共施用，所述至少一种化合物与化合物1和激素替代药物可能作为单独的口服剂型，并且优选为固定的组合口服剂型。在一些实施方案中，将化合物1的药学上可接受的盐与所述化合物共同施用。

[0547] 在一个实施方案中，可以通过本公开的治疗方法来提供心脏益处。而且，本公开的治疗方法可用于性别重置/跨性别转换方案。此外，本公开的治疗方法可用于在化疗期间保持生育力。

[0548] 与施用GnRH拮抗剂相关的其它副作用可包括血管舒缩症状、潮热、阴道干燥以及

性欲减退。

[0549] VIII.药物组合物

[0550] 本文提供的方法中的一些方法包括向绝经期前女性施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。这些方法可包括治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症;大量月经出血;与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛;或患有症状性子宫肌瘤或子宫内膜异位症的绝经期前女性中的一者或多者。该方法还可包括维持骨矿物质密度;治疗潮热、盗汗或其它血管舒缩症状;维持血脂谱或血糖范围中的一者或两者;治疗外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者;治疗疲劳或不适;治疗头痛;或者用于正在治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者的绝经期前女性的避孕的方法。该方法还可包括实现闭经、防止流产、改善生育力或治疗贫血。

[0551] 以本文所述的方法中的任何方法施用的组合可以是单一剂型,或包含共施用的单独剂型。单独剂型可以是单独的物理形式,例如两种、三种、四种、五种或更多种单独的片剂。例如,在一些实施方案中,所述组合包含一种包含化合物1或其药学上可接受的盐的片剂;和包含激素替代药物(例如,雌二醇和NETA)的第二片剂;或包含激素替代药物的第二片剂和第三片剂(例如,包含雌二醇的第二片剂和包含NETA的第三片剂)。

[0552] 单独剂型的共施用可包括同时施用或在时间上接近地施用,例如彼此在30分钟或更短时间内、彼此在20分钟或更短的时间内、彼此在15分钟或更短的时间内、彼此在10分钟或更短时间内、或彼此在5分钟或更短时间内施用单独剂型。

[0553] 根据本公开,提供了几种方法,所述方法包括治疗受试者的子宫肌瘤、在受试者中减少与子宫肌瘤相关的月经失血或实现闭经、抑制受试者的性激素、或减少受试者的因施用GnRH拮抗剂导致的骨矿物质密度损失、减少受试者的血管舒缩症状或潮热,以及减少受试者的性欲减退的症状。在一些实施方案中,所有此类方法可以是长持续时间的,例如48周或更长的连续日期,例如52周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期或128周或更长的连续日期。

[0554] 激素替代药物有时被称为反加或反加激素替代疗法。激素替代药物的共施用可以减轻或避免通常与GnRH拮抗剂相关的一种或多种副作用或症状,诸如骨矿物质密度损失和血管舒缩症状或潮热。将激素替代药物与化合物1共同施用,所述激素替代药物与化合物1可能作为单独的口服剂型,或为以固定的组合口服剂型。

[0555] 具体地,与共施用的单独剂型相比,固定剂量组合的口服剂量疗法可有助于确保化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的正确施用和以正确的比例施用。具体地,固定的组合口服剂型疗法可以增强患者的依从性。此外,固定的组合口服剂型可以通过帮助确保始终采取反加疗法来解决已知的副作用(诸如骨矿物质密度损失和潮热)来改善患者的结局。另外,固定的组合口服剂型可提供优于不能作为一种组合剂型或丸剂每天一次施用的疗法的优点。此外,这种最佳疗法可以允许在间歇治疗期间的快速开关,可以帮助维持女性的性活动,并且可以帮助保持未来的生育力。此外,在这种治疗期间可以控制女性的雌二醇水平。

[0556] 在一些实施方案中,对于治疗(例如,子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血或骨盆疼痛的治疗)可能重要的是,化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物在每次施用时组合。没有低雌激素状态的副作用的GnRH拮抗剂的治疗有效性可能需要

患者一致和正确地摄入化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物两者，而不无意地服用单独的化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物或以不正确的比率服用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物。因此，为了帮助确保这种治疗，化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的的单一制剂施用方式可以是非常有益的。因此，化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物可以作为单一剂型施用。或者，化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物可以作为单独剂型的组合施用，例如彼此在15分钟内施用。单独剂型可包含单独的物理形式，例如2种单独的片剂，其中一种片剂包含化合物1或其药学上可接受的盐，并且另一种片剂包含激素替代药物。

[0557] 根据本公开，提供了几种方法，所述方法包括：用于治疗受试者的子宫内膜异位症的方法；用于减轻受试者的与子宫内膜异位症相关的疼痛的方法，所述疼痛包括非经期性骨盆疼痛、痛经和性交疼痛；用于在受试者中减少与子宫内膜异位症相关的大量月经出血或实现闭经的方法；用于抑制受试者的性激素的方法；用于减少受试者的因向所述受试者施用GnRH拮抗剂而导致的骨矿物质密度损失的方法；用于减轻受试者的血管舒缩症状或潮热的方法；以及用于减轻受试者的性欲减退症状的方法。该方法包括向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1。在一些实施方案中，施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。关于用于抑制受试者的性激素的方法，性激素优选为雌二醇。此外，除了雌二醇之外，还可以抑制受试者中的促黄体激素(LH)和促卵泡激素(FSH)。此外，可以抑制受试者中孕酮的排卵后升高。

[0558] 因此，与共施用的单独剂型相比，固定的组合口服剂型或产品可确保化合物1和激素替代药物的正确施用。此外，本公开的口服剂型具有所需给药量为40mg的化合物1和量不大于5mg的激素替代药物，该口服剂型可以是一种用于子宫肌瘤或子宫内膜异位症的长期治疗的溶液。在其它实施方案中，将相应量的化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共施用。

[0559] 在一些实施方案中，如本文所用，口服剂型是固体(包括半固体)制剂，包括但不限于片剂、胶囊、囊片、丸剂、颗粒剂、口服溶解膜、锭剂、胶剂和粉剂。优选地，口服剂型是片剂或胶囊。

[0560] A.激素替代药物

[0561] 固定的组合口服剂型中的激素替代药物可以是一种组分，即黄体酮。黄体酮包括但不限于孕酮和合成黄体酮，诸如醋酸炔诺酮(也称为乙酸炔诺酮或NETA)、诺孕酯、炔诺黄体酮、左炔诺黄体酮、屈螺酮、甲羟孕酮、环丙孕酮、去氧孕烯和依托孕烯。在一个实施方案中，激素替代药物是NETA。

[0562] 激素替代药物也可具有雌激素。雌激素包括但不限于甾体雌激素，诸如雌二醇、雌酮、雌三醇、雌四醇、雌二醇酯(诸如环戊丙酸酯)、戊酸雌二醇、乙酸雌二醇和苯甲酸雌二醇、乙炔雌二醇和衍生物(诸如美雌醇、莫克雌醇和炔雌醚)，以及其它雌激素(诸如甲基雌二醇)。激素替代药物中的雌激素也可以是非甾体雌激素，包括但不限于己烯雌酚雌激素。在具有40mg的化合物1的口服剂型或产品中，雌激素可以0.1至2mg存在。

[0563] 优选的激素替代药物是雌激素、黄体酮或它们的组合。在一个实施方案中，雌激素是雌二醇。在另一个优选实施方案中，雌激素是雌二醇并且孕酮是NETA。在其它实施方案中，雌激素是雌二醇等效物。

[0564] 激素替代药物的具体剂量可取决于所使用的特定雌激素和/或黄体酮。当固定剂型中的激素替代药物仅为黄体酮时，激素替代药物的量可以不大于5mg，例如0.01mg至5mg。在一个实施方案中，激素替代药物为0.05mg至2.5mg。在本公开的一个实施方案中，其中推荐将固定剂量组合产品用于治疗子宫肌瘤，并且激素替代药物仅为NETA，NETA可以以至多5mg的量存在。

[0565] 当固定剂型中的激素替代药物是雌激素和黄体酮的组合时，在一个实施方案中，将固定剂量40mg的化合物1与0.1至2mg的雌二醇和0.1至0.5mg的NETA的组合共施用。在另一实施方案中，将40mg的化合物1与2mg的雌二醇和0.5mg的NETA的组合共同施用。在另一实施方案中，将40mg的化合物1与1.5mg的雌二醇和0.5mg的NETA的组合共同施用。在一个优选实施方案中，将40mg的化合物1与1mg的雌二醇和0.5mg的NETA的组合共同施用。在另一实施方案中，激素替代药物是0.5mg的雌二醇和0.1mg的NETA的组合。在一些实施方案中，将相应量的化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0566] 在一些实施方案中，雌二醇和NETA可以每天一次地施用，并且与化合物1施用相同的时段。与化合物1一样，雌二醇和NETA可用于长期施用，例如48周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期或128周或更长的连续日期。

[0567] 设想除了上述激素替代药物之外，其它成分也可用于减轻或避免通常与GnRH拮抗剂相关的副作用。例如，钙补充剂、降钙素、维生素D补充剂、锶或治疗剂(诸如二膦酸盐)可与口服剂型共同施用，以最小化因使用GnRH拮抗剂而可能发生的骨矿物质密度损失。

[0568] 在用于治疗子宫肌瘤的实施方案中，此类可能的其它成分可包括：选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性孕酮受体调节剂(SPRM)、多巴胺启动子，以及水飞蓟素(silibin)。在一些实施方案中，为了提供实例而非限制，SERM可以是雷洛昔芬，SPRM可以是维拉利桑(vilaprisan)、阿索立尼(asoprisnil)或醋酸乌利司他(ulipristal acetate)，并且多巴胺启动子可以是溴隐亭(bromocriptine)。

[0569] 1mg的雌激素剂量可足以防止骨矿物质密度损失。然而，由于雌激素提供的心脏保护效应，接受低剂量雌激素(即1mg剂量的雌激素)的年轻患者，可能面临增加的心血管风险，特别地对于激素替代药物的长期施用。此外，长期服用1mg雌激素的20多岁和30多岁的女性可能会由于低雌激素水平而具有卵巢早衰的风险。由于这些原因，年轻女性可能需要超过1mg的雌激素剂量，并可能需要高达2mg的雌激素剂量，以防止这些副作用。对于此类患者，医生可以开始服用1mg的雌激素剂量，并增加此类剂量，可能直到2mg的雌激素，只要受试者的症状(例如，与子宫内膜异位症相关的疼痛，包括非经期性骨盆疼痛、痛经和性交疼痛；HMB；与子宫肌瘤或子宫腺肌症相关的疼痛)不会复发即可。对于年轻女性，激素替代药物的耐受剂量越高，则对骨骼和心血管健康的预期影响越好。低雌激素症状可为骨矿物质密度损失、血管舒缩症状、疲劳、不适和头痛。可能存在这样的一些患者，对于所述患者包含至多2mg雌二醇或雌二醇等效物的激素替代药物比包含1mg或更少的雌二醇或雌二醇等效物的激素替代药物更适当地治疗一种或多种低雌激素症状。

[0570] B.化合物1或其药学上可接受的盐

[0571] 在本文所述的方法中的任何方法的一些实施方案中，该组合包含约10mg至约60mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、或约40mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。例如，该组合可包含约10mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约

50mg、约55mg或约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，该组合包含约40mg的化合物1，或其药学上可接受的盐。这些方法可包括治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症；大量月经出血；或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛中的一者或多者。该方法还可包括维持骨矿物质密度；治疗潮热、盗汗或其它血管舒缩症状；维持血脂谱或血糖范围中的一者或两者；治疗外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者；治疗疲劳或不适；治疗头痛；或者用于正在治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者的绝经期前女性的避孕的方法。该方法还可包括实现闭经、防止流产、改善生育力或治疗贫血。

[0572] 在一些实施方案中，存在这样的绝经期前女性的群体，对于所述绝经期前女性，约10mg至约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐不能充分治疗她们的症状和/或病症(例如，子宫内膜异位症；子宫肌瘤；子宫腺肌症；大量月经出血；与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛；或与子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫腺肌症相关的一种或多种其它症状；或GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用)。因此，在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，每天向绝经期前女性口服施用的所述组合包含约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。例如，在一些实施方案中，所述组合包含约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg或约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0573] 在一些实施方案中，应当注意，40mg，而不是10mg或20mg的化合物1是优选的，因为它可以足够有效地解决可能需要治疗的大多数患者的需要。换句话说，如果使用10mg或20mg的化合物1，则此类剂量可以仅为少数患者提供在治疗子宫肌瘤或子宫内膜异位症或上述其它症状和病症方面的令人满意的治疗。这种剂量的完全响应率已显示对于子宫肌瘤为21-44％，因此对于大多数患者而言可能不构成有效治疗。在这种剂量下的完全响应率可能不构成对大多数子宫内膜异位症患者的有效治疗。在一些实施方案中，施用相应量的化合物1的药用盐。

[0574] 在另一实施方案中，化合物1可以以口服薄溶膜的形式施用，所述口服薄溶膜可以：1)粘到患者的面颊内侧；2)在患者的舌头上溶解；或3)在舌下，即置于患者的舌下。

[0575] 在一些实施方案中，化合物1与激素替代药物的重量比可为10:01至10:5或60:0.01至60:5。在某些实施方案中，剂量的重量比可以为40:0.01至40:5。在一些实施方案中，施用相应量的化合物1的药用盐。

[0576] 在一些实施方案中，对于子宫肌瘤或子宫内膜异位症的治疗，可能需要可能以较低剂量(诸如20mg/天或10mg/天)的化合物1，来提供慢性治疗或长期疗法。具有降低骨矿物质密度损失所需的20mg的化合物1的剂量产品中的单激素或双激素的水平可以与具有40mg的化合物1的组合产品所需的单激素或双激素的水平相同或更低。所选择的激素替代药物可以包含几种先前列举的黄体酮中的一种黄体酮，并且还可以包含几种先前列举的雌激素中的一种雌激素。例如，具有20mg的化合物1的口服剂量产品可以具有0.25mg至5mg的单独NETA，或0.05至2mg的雌二醇和0.05mg至0.5mg的NETA。在一些实施方案中，施用相应量的化合物1的药用盐。在一些实施方案中，慢性或长期疗法用于治疗子宫腺肌症或大量月经出

血。

[0577] 取决于以下项中的一项或多项:症状严重程度、受试者年龄、体重和敏感度,可以改变施用的持续时间和间隔。然而,对于用于治疗子宫肌瘤或子宫内膜异位症,日剂量可以是固定量,通常为10mg至60mg的化合物1,优选20mg至50mg,并且最优选40mg,优选每天一次地施用。用于治疗子宫腺肌症或大量月经出血时,日剂量可以是固定量,通常为10mg至60mg的化合物1,优选20mg至50mg,并且最优选40mg,优选每天一次地施用。

[0578] C.赋形剂

[0579] 口服剂型可以是固体(包括半固体)制剂,包括但不限于片剂、胶囊、囊片、丸剂、锭剂、胶剂、颗粒剂和粉剂。优选地,口服剂型是片剂或胶囊。口服剂型可包含化合物1和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,口服剂型包含化合物1的药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0580] 基本赋形剂可以是赋形剂的共混物,并且所述赋形剂的量优化制剂的功效。以下是核心赋形剂,并且包括各种有机或无机赋形剂或载体物质,包括但不限于一种或多种填充剂或稀释剂、润滑剂、粘合剂、表面活性剂、pH调节剂、甜味剂、调味剂和崩解剂。可以存在具有药物添加剂的薄膜包衣,所述药物添加剂包括但不限于一种或多种成膜剂、包衣基质,包衣添加剂、增塑剂、有机酸、颜料或抗氧化剂、遮光剂、助流剂或抛光剂,以及着色剂。

[0581] 用于本公开的稀释剂包括有机材料和无机材料,包括但不限于右旋糖、乳糖、甘露醇、D-甘露醇(例如,PEARLITOL 50C、PEARLITOL 100SD、PEARLITOL 200SD、PEARLITOL 300DC,以及PEARLITOL 400DC)、淀粉钠、蔗糖、磷酸钙、无水磷酸钙、沉淀碳酸钙、硫酸钙、碳酸钙、硅酸钙、山梨糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、小麦淀粉、米淀粉、部分预糊化的淀粉、预胶化的淀粉、多孔淀粉,以及碳酸钙淀粉。在一些实施方案中,稀释剂是甘露醇。

[0582] 用于本公开的稀释剂或填料可包括有机材料和无机材料,包括但不限于羟丙基纤维素、结晶纤维素(例如,CEOLUS KG-802(等级:KG-802)和CEOLUS PH-302(等级:PH-302))、结晶纤维素(颗粒)、结晶纤维素(细颗粒)、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素(例如,羟丙甲纤维素2910)、淀粉、明胶、蔗糖、糊精、乳糖、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)、共聚维酮、阿拉伯胶、海藻酸钠和羧甲基纤维素。在一些实施方案中,稀释剂是D-甘露醇。在一些实施方案中,稀释剂是微晶纤维素。在一些实施方案中,稀释剂是乳糖。

[0583] 用于本公开的粘合剂包括但不限于羟丙基纤维素、结晶纤维素(例如,CEOLUS KG-802(等级:KG-802)和CEOLUS PH-302(等级:PH-302))、结晶纤维素(颗粒)、结晶纤维素(细颗粒)、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素(例如,羟丙甲纤维素2910)、淀粉、明胶、蔗糖、糊精、乳糖、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)和共聚维酮。可用作粘合剂的天然和合成胶剂包括但不限于阿拉伯树胶、海藻酸钠和羧甲基纤维素。在一些实施方案中,粘合剂是羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,粘合剂是羟丙基纤维素。

[0584] 用于本公开的崩解剂包括但不限于交联聚合物,诸如交联聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)、交联羧甲基纤维素钠(可斯卡麦勒斯钠)、交联羧甲醚纤维素钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠和羟基乙酸淀粉钠。用于本公开的其它崩解剂包括但不限于玉米淀粉、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、羟丙基淀粉,以及硅酸铝镁(magnesium alumino metasilicate)。在一些实施方案中,崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在一些实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0585] 用于本公开的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁;硬脂酸;硬脂酰富马酸钠;柠檬酸三乙酯;无机润滑剂,即滑石、胶体二氧化硅和气相二氧化硅;聚合物润滑剂,诸如聚乙二醇、PEG 4000和PEG 6000;矿物油;和氢化植物油。然而,可以采用其它化合物,诸如脂肪酸及其金属盐、脂肪酸酯及其盐、有机蜡、聚合物和无机物质。可用的脂肪酸包括但不限于月桂酸、棕榈酸和硬脂酸。可用的金属盐包括但不限于钙盐、镁盐和锌盐。可用的脂肪酸酯包括但不限于甘油酯,诸如单硬脂酸甘油酯、三山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯和二山嵛酸甘油酯。可用的糖酯包括但不限于脂肪酸的蔗糖酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯和蔗糖单棕榈酸酯。可用的其盐包括但不限于油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、十二烷基硫酸镁和十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中,润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石和胶体二氧化硅。在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。如本文所用,聚乙二醇是由式$H(OCH_2CH_2)_nOH$表示的化合物的通用术语,其中n是自然数(其中n不小于2000的化合物有时称为聚环氧乙烷)。

[0586] 在本公开的制剂中使用的着色剂的实例包括但不限于食用色素,诸如食用色素黄5号、食用色素红2号、食用色素蓝2号等;食用沉淀色料、红氧化铁和黄氧化铁。

[0587] 用于本公开制剂的pH调节剂的实例包括但不限于柠檬酸或其盐、磷酸或其盐、碳酸或其盐、酒石酸或其盐、富马酸或其盐、乙酸或其盐,以及氨基酸或其盐。

[0588] 本公开制剂中使用的表面活性剂的实例包括但不限于十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯80、聚氧乙烯(160)和聚氧丙烯(30)二醇。

[0589] 在本发明的制剂中使用的甜味剂的实例包括阿斯巴甜(商品名)、乙酰磺胺酸钾、三氯蔗糖、奇异果甜蛋白、糖精钠和甘草酸二钾。

[0590] 本公开制剂中使用的调味剂的实例包括薄荷醇、薄荷油、柠檬油和香草醛。

[0591] 在一些实施方案中,用于本文的颜料包括但不限于二氧化钛。

[0592] 在一些实施方案中,成膜剂/薄膜包衣基质是糖衣基质。用于本文的糖衣基质包括但不限于蔗糖与滑石、沉淀碳酸钙、明胶、阿拉伯树胶、支链淀粉或巴西棕榈蜡中的一种或多种的组合。

[0593] 在一些实施方案中,成膜剂/薄膜包衣基质是水溶性薄膜包衣基质。用于本文的水溶性薄膜包衣基质包括但不限于纤维素聚合物,诸如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(例如,羟丙甲纤维素2910,TC-5)、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素等;合成聚合物,诸如聚乙烯乙缩醛二乙氨基乙酯(polyvinyl acetaldiethylaminoacetate)、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E、聚乙烯吡咯烷酮等;以及多糖,诸如支链淀粉等。在一些实施方案中,水溶性薄膜包衣基质是羟丙基甲基纤维素(例如,羟丙甲纤维素2910,TC-5)。在一些实施方案中,成膜剂/薄膜包衣基质是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中,羟丙基甲基纤维素是羟丙甲纤维素2910。

[0594] 在一些实施方案中,成膜剂/薄膜包衣基质包括纤维素聚合物,诸如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素等;丙烯酸聚合物,诸如甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物S、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物悬浮液等;以及天然存在的物质,诸如虫胶等。

[0595] 在一些实施方案中,助流剂/抛光剂是巴西棕榈蜡。

[0596] 在一些实施方案中,用于本文的着色剂包括但不限于氧化铁。在一些实施方案中,

着色剂是红氧化铁。在一些实施方案中，着色剂是黄氧化铁。在一些实施方案中，着色剂是黄氧化铁和红氧化铁的组合。

[0597] 在一些实施方案中，用于本文的增塑剂包括但不限于聚乙二醇(例如，聚乙二醇6000)、柠檬酸三乙酯、蓖麻油、聚山梨醇酯等。

[0598] 在一些实施方案中，用于本文的有机酸包括但不限于柠檬酸、酒石酸、苹果酸、抗坏血酸等等。

[0599] 在一些实施方案中，本公开的口服制剂包含至少一种赋形剂，所述赋形剂在保持负载能力的同时改善稳定性。由本公开提供的包含羟基乙酸淀粉钠的口服制剂可具有改进的稳定性和更大的化合物1或其药学上可接受的盐的负载能力。

[0600] 可以以成剂量比例的方式来配制各种剂量的化合物1的片剂。也就是说，剂型中所有赋形剂与化合物1的重量比对于各个剂量是相同的(例如，10mg剂量含有50mg的第一赋形剂和1mg的第二赋形剂，并且20mg剂量含有100mg的第一赋形剂和2mg的第二赋形剂)。在一个实施方案中，可以将含有10mg至60mg的化合物1的片剂配制成与40mg的高生物利用度的片剂成剂量比例。在一些实施方案中，以成剂量比例的方式来制备包含相应量的化合物1的药学上可接受的盐的片剂。

[0601] D.说明性制剂

[0602] 在一个用于治疗子宫肌瘤或子宫内膜异位症的实施方案中，说明性的口服剂型可以以包含10mg至60mg的化合物1的量使用。在一个用于治疗子宫腺肌症或大量月经出血的实施方案中，说明性的口服剂型可以以包含10mg至60mg的化合物1的量使用。在某些实施方案中，使用相应量的其药学上可接受的盐。此外，口服剂型还可包含：30.5mg至183mg的甘露醇(包括D-甘露醇)；10mg至60mg的微晶纤维素；1.5mg至9mg的羟丙基纤维素；2.5mg至15mg的交联羧甲基纤维素钠；0.5mg至3mg的硬脂酸镁；1.78mg至10.68mg的羟丙甲纤维素2910；0.2mg至1.2mg的二氧化钛；以及任选地0.02mg至0.12mg的氧化铁。在处理期间去除水。

[0603] 在一个实施方案中，说明性的口服剂型包含：17.54重量％的化合物1；53.51重量％的甘露醇；17.54重量％的微晶纤维素；2.63重量％的羟丙基纤维素；4.39重量％的交联羧甲基纤维素钠；0.88重量％的硬脂酸镁；3.12重量％的羟丙甲纤维素2910；0.35重量％的二氧化钛；以及0.04重量％的氧化铁。

[0604] 在另一个用于治疗子宫肌瘤或子宫内膜异位症的实施方案中，本公开提供了用于这种治疗的优选口服剂型。在另一个用于治疗子宫腺肌症或大量月经出血的实施方案中，本公开提供了用于这种治疗的优选口服剂型。由本公开提供的口服剂型的量可以包含10mg至60mg的化合物1。此外，口服剂型还可包含：12.75mg至76.5mg的甘露醇(包括D-甘露醇)；1.25mg至7.5mg的羟基乙酸淀粉钠(A型)；0.75mg至4.5mg的羟丙基纤维素；0.25mg至1.5mg的硬脂酸镁；0.89mg至5.34mg的羟丙甲纤维素2910；0.1mg至0.6mg的二氧化钛；以及任选地0.01mg至0.06mg的氧化铁；和足量的巴西棕榈蜡。可以在处理期间去除水。

[0605] 在一个实施方案中，本公开提供的口服剂型包含：38.46重量％的化合物1；49.04重量％的甘露醇；4.81重量％的羟基乙酸淀粉钠；2.88重量％的羟丙基纤维素；0.96重量％的硬脂酸镁；3.42重量％的羟丙甲纤维素2910；0.38重量％的二氧化钛；0.04重量％的氧化铁；以及足量的巴西棕榈蜡。

[0606] 说明性的口服剂型包含：10mg的化合物1、30.5mg的甘露醇(包括D-甘露醇)、10mg

的微晶纤维素、1.5mg的羟丙基纤维素、2.5mg的交联羧甲基纤维素钠、0.5mg的硬脂酸镁、1.78mg的羟丙甲纤维素2910、0.2mg的二氧化钛，以及和任选地0.02mg的氧化铁。可以在该说明性口服剂型的处理期间去除水。

[0607] 在另一个实施方案中，口服剂型包含：40mg的化合物1、122mg的甘露醇(包括D-甘露醇)(填充剂/稀释剂)、40mg的微晶纤维素(填充剂/稀释剂)、6mg的羟丙基纤维素(粘合剂)、10mg的交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)、2mg的硬脂酸镁(润滑剂)、7.12mg的羟丙甲纤维素2910(薄膜包衣剂)、0.8mg的二氧化钛(颜料)，以及任选地0.08mg的氧化铁(着色剂)。可以在处理期间去除水。

[0608] 另一种说明性的口服剂型包含：60mg的化合物1、183mg的甘露醇(包括D-甘露醇)、60mg的微晶纤维素、9mg的羟丙基纤维素、15mg的交联羧甲基纤维素钠、3mg的硬脂酸镁、10.68mg的羟丙甲纤维素2910、1.2mg的二氧化钛，以及任选地0.12mg的氧化铁。可以在处理期间去除水。

[0609] 又一种说明性的剂型包含：10mg的化合物1、12.75mg的甘露醇(包括D-甘露醇)、1.25mg的羟基乙酸淀粉钠(A型)、0.75mg的羟丙基纤维素、0.25mg的硬脂酸镁、0.89mg的羟丙甲纤维素2910、0.1mg的二氧化钛，以及任选地0.01mg的氧化铁，以及足量的巴西棕榈蜡。可以在处理期间去除水。

[0610] 另一种优选的口服剂型包含：40mg的化合物1、51mg的甘露醇(包括D-甘露醇)(填充剂/稀释剂)、5mg的羟基乙酸淀粉钠(A型)(崩解剂)、3mg的羟丙基纤维素(粘合剂)、1mg的硬脂酸镁(润滑剂)、3.56mg的羟丙甲纤维素2910(薄膜包衣剂)、0.4mg的二氧化钛(颜料)，以及任选地0.04mg的氧化铁(着色剂)，以及足量的巴西棕榈蜡(片剂的助流剂/抛光剂)。可以在处理期间去除水。

[0611] 另一种示例性剂型包含60mg的化合物1、76.5mg的甘露醇(包括D-甘露醇)、7.5mg的羟基乙酸淀粉钠(A型)、4.5mg的羟丙基纤维素、1.5mg的硬脂酸镁、5.34mg的羟丙甲纤维素2910、0.6mg的二氧化钛，以及任选地0.06mg的氧化铁，以及足量的巴西棕榈蜡。可以在处理期间去除水。

[0612] 本公开提供的另一种说明性口服剂型包含：10mg的化合物1；12.75mg的甘露醇；1.25mg的羟基乙酸淀粉钠；0.75mg的羟丙基纤维素；0.25mg的硬脂酸镁；0.89mg的羟丙甲纤维素2910；0.1mg的二氧化钛；0.01mg的氧化铁；以及足量的巴西棕榈蜡。可以在处理期间去除水。

[0613] 本公开提供的另一种优选的口服剂型包含：40mg的化合物1；51mg的甘露醇(填充剂/稀释剂)；5mg的羟基乙酸淀粉钠(崩解剂)；3mg的羟丙基纤维素(粘合剂)；1mg的硬脂酸镁(润滑剂)；3.56mg的羟丙甲纤维素2910(薄膜包衣剂)；0.4mg的二氧化钛(颜料)；0.04mg的氧化铁(着色剂)；以及足量的巴西棕榈蜡(片剂的助流剂/抛光剂)。可以在处理期间去除溶剂(诸如水)。

[0614] 本公开提供的又一种说明性口服剂型包含：60mg的化合物1；76.5mg的甘露醇；7.5mg的羟基乙酸淀粉钠；4.5mg的羟丙基纤维素；1.5mg的硬脂酸镁；5.34mg的羟丙甲纤维素2910；0.6mg的二氧化钛；0.06mg的氧化铁；以及足量的巴西棕榈蜡。可以在处理期间去除水。

[0615] 所述说明性的口服剂型中的任一者可用于本文提供的方法中的任何方法中。这些

方法可包括治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症;大量月经出血;或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛中的一者或多者。该方法还可包括维持骨矿物质密度;治疗潮热、盗汗或其它血管舒缩症状;维持血脂谱或血糖范围中的一者或两者;治疗外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者;治疗疲劳或不适;治疗头痛;或者用于正在治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者的绝经期前女性的避孕的方法。该方法还可包括实现闭经、防止流产、改善生育力或治疗贫血。

[0616] 已经发现,对于子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血的治疗,本公开提供的上述包含羟基乙酸淀粉钠的口服剂型改善了储存稳定性,并且提供了更大的化合物1或其药学上可接受的盐的负载能力,使得化合物1的剂量可低至40mg。在一些实施方案中,使用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。这种更大的负载能力允许更小的剂型并且可以改善给药依从性。

[0617] 虽然化合物1可以每天10mg、20mg、40mg或60mg的量施用,但优选以40mg施用。此外,赋形剂基质可以优化组合物中的稳定性,并且40mg量的化合物1可以维持用于治疗子宫肌瘤症状的有效剂量。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0618] E.剂量包

[0619] 本公开提供了包含含有化合物1或其药学上可接受的盐的口服制剂的剂量包(dosage pack)。本公开还提供了这样的剂量包,所述剂量包包含含有化合物1或其药学上可接受的盐的口服制剂;以及含有激素替代药物的口服制剂。在一些实施方案中,剂量包包含单一口服制剂,所述单一口服制剂包含化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物。在其它实施方案中,剂量包包含单独的口服制剂,例如包含化合物1或其药学上可接受的盐的口服制剂,以及包含激素替代药物的单独口服制剂。剂量包可包含本文所述的任何说明性制剂。

[0620] 在某些实施方案中,剂量包用于治疗子宫内膜异位症;子宫肌瘤;子宫腺肌症;大量月经出血;与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛;或与子宫内膜异位症相关的一种或多种其它症状;或GnRH拮抗剂施用的一种或多种副作用。在一些实施方案中,剂量包包含两种或更多种口服制剂,其中至少一种口服制剂具有与至少一种另一口服制剂不同的颜色、形状和/或大小。

[0621] 在一些实施方案中,本公开提供的剂量包包含:包含赋形剂和约10mg至约60mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐的口服制剂;以及包含约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物;和约0.01mg至约5mg的黄体酮的口服制剂。在某些实施方案中,口服制剂是相同的制剂,而在其它实施方案中,口服制剂是两种或更多种单独的制剂。

[0622] 在一些实施方案中,本公开提供的剂量包包含:包含赋形剂和约65mg至约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐的口服制剂;以及包含约1.5mg至约5.0mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的口服制剂。在某些实施方案中,口服制剂是相同的制剂,而在其它实施方案中,口服制剂是两种或更多种单独的制剂。在一些实施方案中,口服制剂包含约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0623] 在一些实施方案中,本公开提供的剂量包包含:包含赋形剂和约10mg至约60mg的

化合物1或相应量的其药学上可接受的盐的口服制剂。在其它实施方案中，本公开提供的剂量包包含：包含赋形剂和约65mg至约140mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐的口服制剂。在一些实施方案中，口服制剂包含约65mg至约120mg的化合物1或相应量的其药学上可接受的盐。

[0624] 在某些此类实施方案中，一种或多种制剂独立地包含赋形剂，诸如一种或多种稀释剂、一种或多种粘合剂、一种或多种崩解剂、一种或多种润滑剂或它们的组合。在某些此类实施方案中，稀释剂包括甘露醇，粘合剂包括羟丙基纤维素，崩解剂包括羟基乙酸淀粉钠，并且润滑剂包括羟丙基纤维素。在一些实施方案中，一种或多种口服制剂还独立地包含一种或多种成膜剂/薄膜包衣基质、一种或多种颜料、一种或多种着色剂、一种或多种助流剂/抛光剂或它们的组合。在某些此类实施方案中，成膜剂/薄膜包衣基质包括羟丙甲纤维素2910，颜料包括二氧化钛，着色剂包括氧化铁，并且助流剂/抛光剂包括巴西棕榈蜡。

[0625] 在本公开的某些方面，剂量包的一种或多种口服制剂包含至少一种赋形剂，所述赋形剂在保持负载能力的同时改善稳定性。在一些实施方案中，本公开的剂量包的口服制剂中的羟基乙酸淀粉钠改善了化合物1或其药学上可接受的盐在口服剂型中的稳定性和负载能力。

[0626] 在一些实施方案中，本公开的剂量包的一种或多种口服制剂包括一种或多种片剂。在一些实施方案中，本公开的剂量包的一种或多种口服制剂具有速释特征。

[0627] IX.施用的时间安排

[0628] 对化合物1和激素替代药物的施用方式没有特别限制，前提条件是本公开的化合物和激素替代药物作为组合或共同施用地口服施用。在一些实施方案中，施用方式可以是例如(1)施用通过配制化合物1和激素替代药物而获得的单一制剂，(2)将通过单独地配制化合物1和激素替代药物而获得的两种制剂的经由相同途径同时施用，以及(3)将通过单独地配制化合物1和激素替代药物而获得的两种制剂经由相同途径顺序和间歇地施用。在一些实施方案中，将化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。单独剂型的共施用可包括同时施用或在时间上接近地施用，例如彼此在30分钟或更短时间内、彼此在20分钟或更短的时间内、彼此在15分钟或更短的时间内、彼此在10分钟或更短时间内、或彼此在5分钟或更短时间内施用单独剂型。

[0629] 在某些实施方案中，在开始施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合之前，在不施用激素替代药物的情况下每天一次地施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0630] 可以每天一次地在餐前施用根据上述方法中的任何方法的化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合。例如，该组合可以在进食前至少1小时或进食后至少2小时施用。在一些实施方案中，该组合在进食前至少30分钟施用，或在受试者禁食时施用。

[0631] 在一些实施方案中，本文提供的方法不包括在施用P-糖蛋白(P-gp)抑制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合的6小时内施用化合物1或其药学上可接受的盐(单独或与激素替代药物组合)。P-gp介导来自某些细胞(诸如位于小肠、血脑屏障、肝细胞和肾近端管的细胞)的药物输出。P-gp可能受P-gp诱导剂或抑制剂的影响，P-gp诱导剂或抑制剂分别损害P-gp介导的摄入或外排或增强P-gp活性。CYP3A是单加氧酶的亚家族，其可参与药物代谢。P-gp或CYP3A诱导剂可包括卡马西平(carbamazepine)、利福平(rifampin)、圣约翰

草(St.John's wort)、波生坦(bosentan)、依法韦仑(efavirenz)、米托坦(mitotane)、莫达非尼(modafinil)或萘夫西林(nafcillin)。P-gp抑制剂可包括胺碘酮、阿奇霉素、卡托普利、卡维地洛、克拉霉素、考尼伐坦、环孢菌素、地尔硫卓、决奈达隆、eliglustat、红霉素、非洛地平、伊曲康唑、酮康唑、拉帕替尼,洛匹那韦/利托那韦、普罗帕酮、槲皮素、奎尼丁、利血平、雷诺嗪、沙奎那韦、特拉匹韦、替普那韦、替格瑞洛、他克莫司和维拉帕米。关于P-gp运输系统的讨论可以在J.D.Wesslery等,JACC(2013)61(25):2495-502中找到。在一些实施方案中,在P-gp抑制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合施用之前不短于6小时、不短于8小时、不短于10小时或不短于12小时施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在P-gp抑制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合施用之后不短于6小时、不短于8小时、不短于10小时或不短于12小时施用化合物1或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,例如当开始包括施用化合物1或其药学上可接受的盐的治疗时,在P-gp抑制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合施用之前不短于16小时、不短于20小时或不短于24小时施用化合物1或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中,例如当开始包括施用化合物1或其药学上可接受的盐的治疗时,在P-gp抑制剂、CYP3A诱导剂或P-gp诱导剂或它们的任何组合施用之后不短于16小时、不短于20小时或不短于24小时施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0632] 在一些实施方案中,每天一次地口服施用化合物1或其药学上可接受的盐和激素替代药物的组合至少连续4周、至少连续8周、至少连续12周、至少连续16周、至少连续20周或至少连续24周、至少连续36周、至少连续48周、至少连续72周或至少连续96周。在一些实施方案中,每天口服施用该组合至少连续4周至连续24周。该组合可以作为单一剂型施用,或作为共同施用的两种单独剂型施用。

[0633] 长期每天施用,例如每天施用48周或更长的连续日期、52周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期或128周或更长的连续日期,可实现长期治疗。

[0634] 当向受试者施用口服剂型时,每天施用的时段可以变化。每天施用可进行连续7天、连续14天、连续28天、连续56天、连续84天或连续168天。较长时期的每天施用可以包括至少48周的连续日期,所述连续日期可以是至少两个单独的24周时段的连续日期。其它较长的施用期可包括48周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期或128周或更长的连续日期。在一些实施方案中,每天施用的时期为至少24周至不超过48周。在一个实施方案中,施用是慢性的,例如不限于治疗期。

[0635] 在一些实施方案中,对于长期施用,施用第一口服剂型和第二口服剂型达:48周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期或128周或更长的连续日期。在一些实施方案中,第一口服剂型是片剂或胶囊,并且第二口服剂型是片剂或胶囊。

[0636] 在一些实施方案中,该疗法具有使女性能够避免可能导致术后并发症或未来妊娠并发症或甚至排除未来妊娠可能性的外科手术的潜能。具体地,与目前批准的GnRH激动剂疗法不同,固定的组合口服剂型可以是具有化合物1和低剂量雌激素和黄体酮的每天一次的单一丸剂,可以长期使用。这种低剂量可用于最小化低雌激素状态下的骨矿物质密度损失,以及通常与GnRH激动剂和拮抗剂相关的其它低雌激素症状,诸如潮热。

[0637] 在一些实施方案中,例如,治疗受试者的子宫内膜异位症;减少受试者的与子宫内

膜异位症相关的疼痛，包括非经期性骨盆疼痛、痛经和性交疼痛；减少受试者的与子宫内膜异位症相关的大量月经出血；抑制受试者的性激素；减少受试者的因向所述受试者施用GnRH拮抗剂而导致的骨矿物质密度损失；减少受试者的血管舒缩症状或潮热；以及减少受试者的性欲减退的症状的治疗期可以例如是48周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期或128周或更长的连续日期。

[0638] 在一些实施方案中，每天施用该组合连续24周或更长时间、或连续48周或更长时间或连续96周或更长时间。在一些实施方案中，施用该组合达：48周或更长的连续日期、52周或更长的连续日期、76周或更长的连续日期、104周或更长的连续日期或128周或更长的连续日期。

[0639] X.药代动力学参数

[0640] 在一些实施方案中，生物利用度和药代动力学(PK)曲线或参数，诸如平均最大血浆浓度($C_{最大}$)、达到最大血浆浓度的平均时间($T_{最大}$)和口服施用后血浆浓度对照时间的曲线下的平均面积(AUC)，可以通过配制、所选赋形剂的类型和特定赋形剂来正面或负面地影响。化合物1在口服剂型中的安全性和功效可取决于这些PK参数在适当范围内。因此，在一些实施方案中，仔细选择赋形剂的类型和细节以实现化合物1的目标PK参数。在一些实施方案中，上述方法中使用的组合包含化合物1的药学上可接受的盐，并且化合物1的药学上可接受的盐在口服剂型中的安全性和功效取决于药代动力学参数在适当范围内。在一些实施方案中，可以在单剂量或重复剂量的施用之后测定健康受试者的药代动力学参数(每天一次，直至达到药代动力学稳态，至少长达5个半衰期)。可以例如在单剂量施用后测定食物或膳食的影响，其中将进食之前/期间/之后的化合物1的药代动力学与禁食状态(诸如至少在给药之前8小时或给药之后4小时没有进食)下的施用进行比较。在一些实施方案中，在施用化合物1后，在预定间隔时收集血液样品，收获血浆，并使用分析方法(例如具有串联质谱的高效液相色谱)来测定化合物1的浓度。可以使用如在诸如Phoenix®WinNonlin®的软件中实施的非隔室分析方法，根据每个单独受试者的血浆浓度-时间数据来确定药物动力学参数(例如C最大、AUC和半衰期)。然后可以使用统计方法来汇总或比较这些参数。

[0641] 化合物1或其药学上可接受的盐的PK曲线可以受或可以不受食物摄入的影响。在另一实施方案中，基于人类研究中化合物1的剂量-响应(暴露-响应)和/或药代动力学-药效动力学关系，在进食和禁食下施用(具有40mg量的化合物1(或相应量的其药学上可接受的盐)和速释制剂形式的激素替代药物的)固定组合口服剂型的实施方案的化合物1或其药学上可接受的盐、平均$C_{最大}$和平均血浆AUC值的差异可以显示为临床上显著的。

[0642] 在一些实施方案中，施用40mg量的化合物1和速释制剂形式的激素替代药物，并且在禁食状态下口服施用，即在餐后至少2小时并且在下一餐前不短于30分钟施用，可具有的化合物1的平均血浆$T_{1/2}$在约37小时与约42小时之间。在一些实施方案中，将相应量的化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物一起施用。

[0643] 餐前施用可产生几个益处。例如，餐前施用的平均$C_{最大}$可高于餐后施用的平均$C_{最大}$。而且，餐前施用的平均血浆$AUC_{(0-tau)}$可高于餐后施用的平均血浆$AUC_{(0-tau)}$。

[0644] 在本公开的一个实施方案中，提供了用于治疗子宫肌瘤的方法，其包括每天一次地向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1连续2周或更长的治疗期，以使得在治疗结束时测量的平均血浆半衰期($T_{1/2}$)为至少18小时。在本公开的一个实施方案中，提供了用于治

疗子宫内膜异位症、子宫肌瘤或大量月经出血的方法，其包括每天一次地向受试者施用10mg/天至60mg/天的化合物1连续2周或更长的治疗期，以使得在治疗结束时测量的平均血浆半衰期($T_{1/2}$)为至少18小时。在一些实施方案中，将相应量的化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0645] 在一些实施方案中，对于子宫肌瘤的治疗，优选口服施用与药学上可接受的赋形剂一起配制的化合物1。在一些实施方案中，口服剂量是固体制剂的形式。此外，在一些实施方案中，口服剂型优选具有速释特征。然而，口服剂型可具有其它释放特征，包括例如缓释、控释、延迟释放、延时释放等。速释剂型可包括标记量在30分钟内溶解≥85％的那些剂型。具体地，对于速释产品，由于盖伦方法(galenic method)，药物释放速率和/或药物吸收既不明显也不故意延迟。在一些实施方案中，口服剂型包含化合物1的药学上可接受的盐。

[0646] 在一些实施方案中，配制化合物1以实现用于使用低剂量的化合物1进行治疗的有效药物血浆水平。在一个实施方案中，餐前服用的化合物1和激素替代药物的单一固定组合剂型的40mg高生物利用度制剂在剂量施用后1小时提供至少约7.56ng/mL的血浆浓度。在一些实施方案中，这在剂量施用后1小时提供约16.2ng/mL的中值血浆浓度。在另一个实施方案中，这在剂量施用后1小时提供约28ng/mL的血浆浓度。该高生物利用度制剂可以在受试者中实现与当化合物1和激素替代药物单独共施用时相同的平均药物暴露。在一些实施方案中，口服剂型包含化合物1的药学上可接受的盐。

[0647] 在一些实施方案中，配制化合物1以实现受试者中药代动力学和药效动力学效应的低变化性。在一个实施方案中，在餐前口服化合物1的40mg“低变化性制剂”剂型提供了在受试者中更少经受变化的药物动力学和药效动力学效应，但是在受试者中实现与本文所述的其它实施方案相同的平均药物暴露。在一些实施方案中，口服剂型包含化合物1的药学上可接受的盐。

[0648] 在一个实施方案中，配制40mg的片剂，所述片剂具有高生物利用度且是非食品依赖的，并且提供了在受试者中更少经受变化的所需药代动力学和药效动力学效应。

[0649] 在一些实施方案中，患者可在餐前或餐后服用化合物1，这可能要求相对于禁食状态，消耗膳食对平均血浆AUC具有最小影响。在一个实施方案中，当口服化合物1的40mg“非食品依赖性制剂”剂型时，进食状态施用与禁食状态施用的AUC比率[平均血浆AUC($_{进食}$)/平均血浆AUC($_{禁食}$)]为0.8至1.25，优选0.95至1.05，更优选1.0。在一个实施方案中，该比率的90％置信区间在0.8至1.25的范围内。在一些实施方案中，制剂包含相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[0650] 如本文所述，在一些实施方案中，与禁食条件相比，在标准美国食品和药物管理局(FDA)高脂肪、高热量早餐(约800-1000卡路里，50％来自脂肪)开始后30分钟时施用单剂量之后，可降低和延迟血浆中的化合物1吸收。在进食条件下，中值$T_{最大}$可能会增加。与禁食条件相比，在进食条件下平均$C_{最大}$和平均血浆AUC_{∞}可减少，表明食物对化合物1的口服生物利用度具有临床意义的效应。在一些实施方案中，当与禁食条件相比时，观察到当每天在摄取标准化早餐(约600卡路里，27％来自脂肪)前30分钟时施用化合物1时，对化合物1的全身暴露减少到较小程度并且吸收速率没有明显变化。在一些实施方案中，受试者可以在早晨、空腹时服用化合物1，并且尽可能在给药后约30分钟时开始进食。在一些实施方案中，将化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0651] 在一个实施方案中，化合物1在进食前至少1小时或进食后至少2小时施用。施用也可以在进食前至少30分钟或受试者禁食时。

[0652] 在一个实施方案中，受试者可以在早晨、空腹时服用化合物1，并且尽可能在给药后约60分钟时开始进食。餐前施用可产生几个益处。例如，在一个实施方案中，餐前施用的最大血浆药物浓度($C_{最大}$)高于餐后施用的$C_{最大}$。而且，对于相同的实施方案，餐前施用时化合物1的血浆浓度-时间曲线下面积($AUC_{(0-tau)}$)高于餐后施用时的$AUC_{(0-tau)}$。在一些实施方案中，将化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0653] 在一个实施方案中，施用没有任何禁食或进食计划要求。口服剂型的施用可以是非食品依赖性的。

[0654] 对于非食品依赖性的口服剂型，可以增加化合物1的剂量，而不改变激素替代药物的剂量。例如，非食品依赖性的口服剂量可以是80至160mg/天或100mg至140mg/天的化合物1，和0.01mg至5mg/天的激素替代药物。在本公开的一个实施方案中，非食品依赖性的口服剂量可以是每天120mg的化合物1、1mg的雌二醇和0.5mg的NETA。在一些实施方案中，在这样的较高剂量下，化合物1可以显著抑制雌激素水平(无论是空腹还是饱胃时服用，以及无论是否与食品一起服用)。在一些实施方案中，激素替代药物(例如，雌二醇和NETA)是非食品依赖性的，并且将患者的雌激素水平带到所需范围以防止骨矿物质密度损失。因此，较高剂量的化合物1以及正常剂量的激素替代药物可提供这样的每天一次(任何时间)剂型，所述剂型是非食品依赖性的，并且使其进一步区别于其它常规选择如噁拉戈利。在一些实施方案中，将相应量的化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0655] 在一个实施方案中，增大固定组合口服剂量的化合物1与激素替代药物(例如，雌二醇和NETA)的重量比，以提供非食品依赖性的剂量。虽然40mg的化合物1可能是食品依赖性的，但是无论是否与食品一起服用，更高剂量的化合物1仍可(完全)抑制患有子宫肌瘤或子宫内膜异位症的患者的雌激素。此外，虽然40mg的化合物1可能是食品依赖性的，但是无论是否与食品一起服用，较高剂量的化合物1仍可(完全)抑制患有子宫腺肌症或大量月经出血的患者的雌激素。激素替代药物(例如，雌二醇和NETA)可以增大雌激素水平，以防止骨矿物质密度损失并减轻其它可能的副作用。激素替代药物雌二醇和NETA可以是非食品依赖性的成分。因此，在一些实施方案中，为了在固定组合口服剂量中为非食品依赖性的，可以将化合物1增加至更高的量(高于40mg)并且可以使激素替代药物雌二醇和NETA保持在相同水平(例如，1mg的雌二醇和0.5mg的NETA)。可能需要为患者提供用于治疗子宫肌瘤或子宫内膜异位症的每天一次口服药物，所述每天一次口服药物可在一天中的任何时间服用以增加依从性和减轻症状。还可能需要为患者提供用于治疗子宫腺肌症或大量月经出血的每天一次口服药物，所述每天一次口服药物可在一天中的任何时间服用以增加依从性和减轻症状。可能还希望这种非食品依赖性药物与化合物1和激素替代药物呈固定剂量，以便减轻长期副作用，诸如防止骨矿物质密度损失。在一些实施方案中，将相应量的化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0656] 从通过将化合物1施用于需要治疗的受试者来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血可以产生的几种益处。例如，对于连续14天治疗期的10mg/天至60mg/天的化合物1，在治疗期结束时化合物1的平均血浆半衰期($T_{1/2}$)可以是至少18小时。此外，对于连续14天治疗期的10mg/天至60mg/天的化合物1，从第1天至第14天，血浆药物浓

度-时间曲线下的面积($AUC_{(0-tau)}$)可增大至少1.5倍(150%),并且优选2倍(200%)或更高。在一个实施方案中,治疗患有子宫肌瘤的受试者。在另一实施方案中,治疗患有子宫内膜异位症的受试者。在又一实施方案中,治疗患有子宫腺肌症的受试者。在另一实施方案中,治疗患有大量月经出血的受试者。在一些实施方案中,将相应量的化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0657] 根据本公开,在治疗期结束时测量的化合物1的平均血浆半衰期可为至少18小时,优选至少约30小时,以及更优选至少约35小时。在一个甚至更优选的实施方案中,化合物1的平均血浆半衰期($T_{1/2}$)为约37小时至约42小时。在一些实施方案中,将化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0658] 与另一种GnRH拮抗剂噁拉戈利相比,化合物1可具有更高的效力和更长的平均血浆半衰期。与噁拉戈利相比,使用较低总日剂量的化合物1可以实现近似完全的雌激素抑制(中值小于10pg/mL)。具体地,在禁食状态下化合物1可以以每天一次40mg的剂量实现接近完全的雌激素抑制,而在禁食状态下噁拉戈利可能需要每天两次(BID)200mg或更高来实现类似的雌激素抑制。这种高雌激素抑制速率可能是在临床上重要的,因为激素替代药物可以提供雌激素和/或黄体酮的受控暴露。化合物1可以由于其约37小时至约42小时的较长平均血浆半衰期而每天施用一次,相较之下噁拉戈利的平均血浆半衰期为约2至6小时。在一些实施方案中,将化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0659] 将雌激素抑制到低水平可以提供一致的基线,在该基线上以受控方式反加低剂量的雌激素和黄体酮。这种激素反加疗法可以实现高于20pg/mL的雌二醇水平,该水平被认为保护女性免受骨矿物质密度损失。这种雌激素抑制加上反加低剂量雌激素和黄体酮的策略可以保护化合物1的临床益处,同时最小化骨矿物质密度损失和改善耐受性,从而可能使得能够长期使用。

[0660] 如上所述,在某些女性群体中,可能优选施用某一剂量的激素替代药物,该剂量导致平均每日循环雌激素水平的平均值为约55pg/mL至约150pg/mL,诸如约55pg/mL、约60pg/mL、约65pg/mL、约70pg/mL、约75pg/mL、约80pg/mL、约85pg/mL、约90pg/mL、约95pg/mL、约100pg/mL、约105pg/mL、约110pg/mL、约115pg/mL、约120pg/mL、约125pg/mL、约130pg/mL、约135pg/mL、约140pg/mL、约145pg/mL或约150pg/mL。应当理解,伴随每天激素替代药物(例如包含雌二醇的激素替代药物)施用的峰和谷可以产生高于和低于平均值(例如150pg/mL)的浓度。

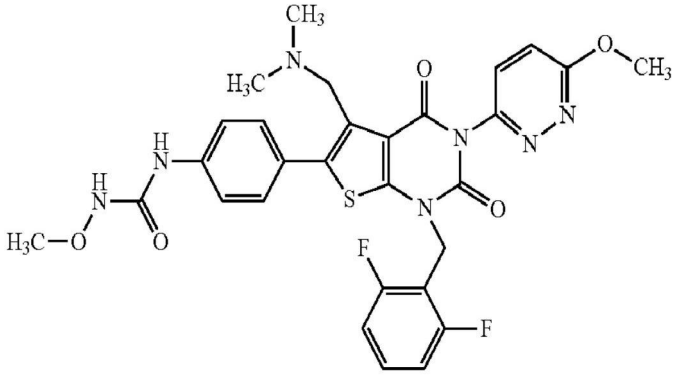
[0661] 在一些实施方案中,对于本公开的包括在禁食状态下(例如,在餐后至少2小时和在下一餐前不短于30分钟时)施用40mg的化合物1和激素替代药物的所有方法,化合物1的平均最大血浆浓度或即$C_{最大}$可以在5ng/mL至35ng/mL的范围内。优选地,平均$C_{最大}$可以在10ng/mL至30ng/mL,更优选15ng/mL至25ng/mL的范围内。在一些实施方案中,将相应量的化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0662] 此外,在一些实施方案中,对于本公开的包括在禁食状态下(例如,在餐后至少2小时和在下一餐前不短于30分钟时)口服施用40mg量的化合物1和激素替代药物的所有方法,化合物1的0至24小时的血浆对照时间曲线下的平均浓度或即AUC_{0-24}可以在50至200ng·h/mL的范围内,更优选在75-150ng·h/mL的范围内。在一些实施方案中,将相应量的化合物1的药学上可接受的盐与激素替代药物共同施用。

[0663] 实施例

[0664] 提供以下非限制性实施例以说明本公开。

[0665] 实施例1:制备化合物1

[0666] 

[0667] 将N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-5-((甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲(150mg,0.259mmol)溶于DMF(4ml)中,并向其中加入碘甲烷(0.010ml,0.164mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,与碳酸氢钠水溶液合并,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇=40/1)纯化,并从二氯甲烷/甲醇/二乙醚重结晶以得到无色结晶的标题化合物(17.3mg,17%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:2.15(6H,s),3.6-3.8(2H,m),3.82(3H,s),4.18(3H,s),5.35(2H),6.92(2H,t,J=8.2Hz),7.12(1H,d,J=8.8Hz),7.2-7.65(7H,m),7.69(1H,s)。

[0668] 实施例2:制备化合物1的薄膜包衣片剂

[0669] 通过使用实施例1中获得的化合物(40mg)、甘露醇(优选D-甘露醇)(122mg)、微晶纤维素(40mg)、羟丙基纤维素(6mg)、交联羧甲基纤维素钠(10mg)、硬脂酸镁(2mg)和足量的纯净水来制备薄膜包衣片剂。在处理期间去除水。在流化床干燥造粒机(LAB-1,Powrex Corporation)中,将实施例1中获得的化合物、D-甘露醇和微晶纤维素预热并混合,喷涂羟丙基纤维素水溶液,并干燥混合物以得到颗粒状粉末。向获得的颗粒状粉末中加入交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁,并将它们在袋中混合以得到混合粉末。将该混合粉末用具有6.0 mmφ捣具的旋转压片机(compact 10压片机,Kikusui Seisakusho Ltd.)压片,以得到片芯。将该片芯置于薄膜包衣机(DRC-200,Powrex Corporation)中,喷涂具有羟丙甲纤维素2910(7.12mg)、二氧化钛(0.8mg)和氧化铁(0.08mg)的组成的薄膜包衣溶液以得到薄膜包衣片剂。将获得的薄膜包衣片剂置于玻璃瓶中,将其密封并在60℃下保存2周。

[0670] 实施例3:制备化合物1的薄膜包衣片剂

[0671] 通过使用实施例1中获得的化合物(40mg)、甘露醇(包括D-甘露醇)(51mg)、羟基乙酸淀粉钠(A型)(5mg)、羟丙基纤维素(3mg)、硬脂酸镁(1mg)和足量的纯净水来制备薄膜包衣片剂。在处理期间去除水。在流化床干燥造粒机(LAB-1,Powrex Corporation)中,将实施例1中获得的化合物、甘露醇和羟基乙酸淀粉钠预热并混合,喷涂羟丙基纤维素水溶液,并干燥混合物以得到颗粒状粉末。向获得的颗粒状粉末中加入硬脂酸镁,并将它们在袋中混合以得到混合粉末。将该混合粉末用具有6.0 mmφ捣具的旋转压片机(compact 10压片机,Kikusui Seisakusho Ltd.)压片,以得到片芯。将该片芯置于薄膜包衣机(DRC-200,

Powrex Corporation)中,喷涂具有羟丙甲纤维素2910(3.56mg)、二氧化钛(0.4mg)、氧化铁(0.04mg)和足量的巴西棕榈蜡的组成的薄膜包衣溶液以得到薄膜包衣片剂。将获得的薄膜包衣片剂置于玻璃瓶中,将其密封并在60℃下保存2周。

[0672] 实施例4:用以评估化合物1对健康绝经期前女性的安全性、耐受性、药代动力学和药效动力学的影响的双盲、随机化、安慰剂对照、序贯组、递增单剂量和多剂量研究

[0673] 该研究是对健康绝经期前女性进行的1期双盲、随机、安慰剂对照、序贯组、递增单剂量和多剂量研究。十个组,每组12名健康的绝经期前成年女性参与该研究(群组1至10)。群组1-10的剂量递增方案示出于图4中,并在下面解释。

[0674] 群组1至6被称为该研究的单剂量爬坡(SRD)部分,其中以逐步升高的方式向群组进行给药。除群组1中的受试者外,给定群组中的所有受试者在同一天接受她们的研究药物剂量,所述群组1中的受试者被分成2个亚群组(群组1a和群组1b)。这两个亚群组之间的给药分隔开最少2天。后续群组之间的给药分隔开最少7天。在对群组1a中的受试者进行最少48小时评估之后,由研究者做出进行到群组1b的决定。使SRD部分中剩余群组的剂量逐步升高的决定是基于对前一群组中所有受试者的安全性和药代动力学数据的回顾。

[0675] 在群组1至6中,将受试者随机化以接受单剂量的化合物1(每个群组10名受试者)或安慰剂(每个群组2名受试者)。要求受试者在给药前禁食过夜(最少10小时)并在给药后继续禁食4小时。给予受试者给药期的菜单,所述菜单包括2次正餐和一次夜宵,每餐含有约25%的脂肪含量。计划了六个递增剂量组:1.0mg(群组1)、5.0mg(群组2)、10mg(群组3)、20mg(群组4)、40mg(群组5)和80mg(群组6)。群组1a、1b、2、3、4、5和6中的每一群组中的受试者仅在一天接受药物给药。

[0676] 群组1至7各自由12名年龄从18至49岁(包含端值)的健康绝经期前女性组成。将群组7中的受试者等同地随机化到2个序列中的1个中,所述两个序列均由相反次序的单剂量化合物1组成(40mg或根据SRD部分建立的最大耐受剂量(MTD)的一半)。在一个序列中,给药在禁食条件下(最少10小时)进行。在另一个序列中,在高脂肪、高卡路里早餐(提供约1000卡路里,其中50%的卡路里来自脂肪)开始后约30分钟时进行给药。因此,群组7中的所有12名受试者均以两个给药期接受化合物1,并且所有受试者接受药物给药2天(第1天和第7天)。在第7天过渡到另一个给药期之前,受试者具有清除期。

[0677] 群组8至10各自由12名年龄18至45岁(包括端值)的健康绝经期前女性组成。群组8至10被称为该研究的多剂量爬坡(MRD)部分,其中以逐步升高的方式向群组进行给药。直到研究者和赞助者评定了来自SRD群组的所有盲法安全性和药代动力学数据之后,才开始MRD部分。在标准早餐前约35分钟的禁食条件下,将群组8至10中的受试者随机化以接受每日多剂量的化合物1(每群组9名受试者)或多种日剂量的安慰剂(3名受试者)。受试者在她们的月经周期开始后2至7天内接受第一剂量的研究药物(第1天)。计划了三个递增剂量组:10mg每天一次(QD)(群组8)、20mg QD(群组9)以及40mg QD(群组10)。使群组8至10的每一个中的受试者在14天内(第1天至第14天)接受药物给药。MRD部分中的最高剂量不超过研究的SRD部分中建立的MTD的50%。

[0678] 用240mL的水将每剂量的化合物1或安慰剂施用于受试者。受试者必须饮用所有具有所述剂量的研究药物的水。除药物施用前1小时和药物施用后1小时外,受试者能够随意饮水,不包括给药时摄入的240mL水。

[0679] 通过对以下项的计算来进行对血浆和尿液中未改变的化合物1的PK评估:从时间0到最后可定量浓度的时间的血浆药物浓度-时间曲线下的面积(平均血浆$AUC_{[0-tlqc]}$);从时间0到无穷大的血浆药物浓度-时间曲线下的面积(平均血浆$AUC_{[0-inf]}$);从时间0到时间tau的血浆药物浓度-时间曲线下的面积,其中tau是给药间隔的时长(即,24小时)(平均血浆$AUC_{[0-tau]}$);平均$C_{最大}$;$C_{最小}$;$T_{最大}$;血浆药物浓度速率常数;平均血浆$T_{1/2}$;表观口服清除率(CL/F);表观分布容积(Vz/F);肾清除率(CLr);尿液中排出的药物总量(Ae);尿液中排出剂量不变的级分(Fe)(在适当的情况下);以及最终消除速率常数(λ-z)。

[0680] 在施用上述剂量的化合物1后,群组1-6的化合物1的血浆PK曲线示出于图5A至图5C中。具体地,图5A示出化合物1的平均$AUC_{[0-tlqc]}$和平均$AUC_{[0-inf]}$;图5B示出化合物1的平均$C_{最大}$、$T_{最大}$和λ_z;并且图5C示出了化合物1的平均血浆$T_{1/2}$、CL/F和Vz/F。

[0681] 在施用上述剂量的化合物1后,群组7的化合物1的血浆PK曲线示出在图6A至图6C中。具体地,图6A示出化合物1的平均$AUC_{[0-tlqc]}$和平均$AUC_{[0-inf]}$;图6B示出化合物1的$C_{最大}$、$T_{最大}$和λ_z;并且图6C示出了化合物1的平均血浆$T_{1/2}$、CL/F和Vz/F。

[0682] 在施用上述剂量的化合物1后,群组8-10的化合物1的血浆PK曲线示出于图7A至图7F中。具体地,图7A示出第1天化合物1的平均$C_{最大}$;图7B示出第1天的$T_{最大}$、CL/F和Vz/F;图7C示出第1天的平均血浆$AUC_{[0-tau]}$;图7D示出第14天的平均$C_{最大}$和$T_{最大}$;图7E示出第14天的CL/F、$C_{最小}$和Vz/F;并且图7F示出第14天的平均血浆$AUC_{[0-tau]}$。

[0683] 图8至图13是施用不同剂量的化合物1后的血浆和尿PK参数的表格。具体地,图8示出群组1至6的PK参数;图9和图10示出群组7的各种PK参数;图11示出第1天和第14天的群组8至10的PK参数;图12示出第1天的群组8至10的详细PK参数;并且图13示出了第14天的群组8至10的详细PK参数。

[0684] 使用描述性统计来总结药效动力学参数:雌二醇(E_2)、FSH、LH、孕酮、生长激素(GH)、催乳素(PRL)、促甲状腺素、促肾上腺皮质激素(ACTH)的血清浓度,以及尿6β-羟基皮质醇与皮质醇的比率(Q)。

[0685] 为了评定在群组1至6中单次给药后的剂量比例性,对经过自然对数(log)转换的平均$C_{最大}$、平均血浆$AUC_{(0-tlqc)}$和平均$AUC_{(0-inf)}$进行关于log(剂量)的回归分析。

[0686] 为了评定食物效应,使用群组7的log(平均$C_{最大}$)、log(血浆药物浓度-时间曲线下的面积[平均血浆AUC])作为因变量;治疗、序列、时期作为固定效应;以及受试者(序列)作为随机效应来执行方差分析。最小二乘方是指进食状态下的化合物1(测试)与禁食状态下的化合物1(参照)的比率,并且相应的90%CI表示平均$C_{最大}$、平均血浆$AUC_{(0-tlqc)}$和平均血浆$AUC_{(0-inf)}$。图14示出对与禁食状态相比,进食状态下40mg化合物1的血浆药代动力学参数的统计学分析。

[0687] 为了评定在群组8至10中多次给药后的剂量比例性,对经过对数转换的平均$C_{最大}$、$C_{最小}$和平均血浆$AUC_{(0-tau)}$进行关于log(剂量)的回归分析。

[0688] 在单剂量和多剂量后,化合物1被快速吸收,其中对于至多40mg的单剂量和多剂量,中值$T_{最大}$范围为0.78-1.75小时。80mg的单剂量后的中值$T_{最大}$为4小时。所有受试者在6小时内具有$T_{最大}$。

[0689] 当化合物1以单剂量(1至80mg)或多次QD剂量(10至40mg QD)给予时,化合物1的平均$C_{最大}$、$C_{最小}$和AUC参数与剂量超比例地增加。通过对单剂量和多剂量的药代动力学参数进行

单独统计分析证实了这种非比例性。如通过比较剂量归一化的平均$C_{最大}$和平均血浆AUC而图解表示的，非比例性的程度被认为是中等的。对于单剂量的化合物1，受试者之间的变化性通常为中等至高，其中在最高剂量下％CV高达130％。对于多剂量的化合物1，受试者之间的变化性为中等至高，其中％CV高达91％。与第1天相比，第14天所有剂量水平的平均$C_{最大}$和平均血浆AUC值都更高。

[0690] 图15A(线性标度)和图15B(对数线性标度)图解地示出了单剂量的化合物1后的平均血浆浓度比对时间的曲线。如图15A和图15B所示，化合物1的平均血浆浓度随化合物1的剂量而增加。群组1(1.0mg的化合物1)中的所有受试者在给药后36小时具有低于定量下限(BLQ)(0.0100ng/mL)的血浆浓度。其它群组(群组2-6)中的所有受试者在所有测量的时间点(即，给药后长达48小时)具有可检测的化合物1血浆浓度。对图15A和图15B中所示的各个血浆浓度曲线的检查证明，大多数受试者具有多于1个峰(通常2个峰，但偶尔更多)。第二峰最常见于给药后约2至6小时。化合物1的处置似乎是双相的，具有适度的分配阶段之后是更长的消除阶段。在第1天或第14天的研究的MRD部分中，第二峰不明显。

[0691] 化合物1的平均血浆$T_{1/2}$似乎不是剂量依赖性的，并且在5至80mg剂量后为约14至16小时，并且将似乎支持QD给药方案。最低剂量(1mg)后的平均血浆$T_{1/2}$为约6小时，并且比其它剂量的平均血浆$T_{1/2}$低。

[0692] 尿液中排泄的化合物1的量(Ae和Fe)相对于剂量是低的，其中在所有观测中平均Fe小于剂量的3％，表明因此CLr是化合物1消除中的可忽略组分。平均CLr不依赖于剂量或时间，并且范围为5.7至8.3L/h。

[0693] CL/F和Vz/F随着化合物1的剂量增加而降低，并且随着给药持续时间(即，在第1天和第14天之间)的延长而降低，表明生物利用度可能发生变化。

[0694] 在所有剂量下，在6至7天内达到稳态。图16示出了对群组8至10的化合物1的血浆浓度(ng/mL)的稳态评定。图16中的列表数据是基于方差分析(ANOVA)模型进行分析，该ANOVA模型针对日期具有固定效应并且针对受试者具有随机效应。如图16所示，第15天是第14天给药后24小时。通过取浓度值的自然对数的反对数来获得几何平均值(a)。通过在自然对数标度上采用平均值之间的差的反对数来获得％比率(b)。通过在自然对数标度上取平均值之间的差的90％置信区间的反对数来获得90％置信区间比率(c)(以百分比形式获得)。

[0695] 图17至图19示出了MRD部分中的化合物1的平均谷浓度对比日期(第1至15天)。图17示出10mg化合物1的结果，图18示出20mg化合物1的结果，并且图19示出40mg化合物1的结果。

[0696] 在化合物1的单次和多次给药之后，平均血浆$AUC_{(0-tau)}$在第1天和第14天之间加倍。化合物1的中值$T_{最大}$为约1至1.48小时，并且似乎不随剂量或从第1天至第14天而改变。对于MRD部分中的所有受试者，$T_{最大}$在2小时内发生。

[0697] 将来自MRD部分第14天的平均血浆$AUC_{(0-tau)}$与来自SRD部分的平均血浆$AUC_{(0-inf)}$进行比较的统计分析表明，化合物1的药代动力学是非时间依赖性的(即，对其代谢没有自身诱导或自动抑制)。图20示出对化合物1的非时间依赖性的统计分析。

[0698] 平均$C_{最大}$、$C_{最小}$和平均血浆$AUC_{(0-tau)}$的分析表明，在10至40mg的剂量范围内化合物1的多剂量药代动力学不是成剂量比例的。在单剂量和多剂量之后，化合物1浓度似乎相对于

剂量超比例地增加。

[0699] 来自SRD部分的单独剂量归一化平均血浆$AUC_{(0-inf)}$示出于图21中。来自SRD部分和MRD部分的单独剂量归一化平均$C_{最大}$分别示出于图22和图23中。来自MRD部分的单独剂量归一化平均血浆$AUC_{(0-tau)}$示出于图24中。在SRD部分以及MRD部分中发生剂量归一化平均血浆$AUC_{(0-inf)}$随着剂量增加而增大。对于SRD部分和MRD部分两者，非比例性的程度是中等的，并且似乎从40mg开始更显著。虽然受试者变化性通常很高，但SRD部分和MRD部分两者的剂量归一化平均$C_{最大}$图显示出类似的趋势。

[0700] 化合物1的平均血浆浓度随剂量增加而增大，并且与第1天相比通常在第14天时更高。所有群组中的所有受试者在所有测量的时间点具有可检测的化合物1的血浆浓度。对单独血浆浓度曲线的检查表明，在第1天或第14天，在群组1至6中看到的多个峰在群组8至10中不那么明显。该观察结果可能是由于研究的SRD部分和MRD部分之间的不同条件。SRD部分中的受试者在给药前至少10小时和给药后4小时禁食，而MRD部分的受试者在标准早餐前35分钟进行给药。

[0701] 图25A(线性标度)和图25B(对数线性标度)图解地示出了多剂量的化合物1后的平均血浆浓度。

[0702] 对在进食条件下与在禁食条件下相比，化合物1作为单次40mg剂量给予时的药代动力学的比较证明了显著的食物效应。具体地，与禁食条件相比，化合物1当与食物一起施用时的平均血浆浓度更低，并且当进食时，血浆浓度-时间曲线看起来更平滑，几乎没有第二峰的迹象。比较显示，给药前的食物摄入分别使平均$C_{最大}$和平均血浆AUC参数降低约60％和45％。图26A(线性标度)和26B(对数线性标度)图解地示出了在进食条件和禁食条件下化合物1的平均血浆浓度。与禁食条件相比，在进食条件下中值$T_{最大}$早约1小时出现，而在进食条件和禁食条件(约17小时)下的$T_{1/2}$是相似的。与禁食条件相比，在进食条件下CL/F和Vz/F更高，而与禁食条件相比，在进食条件下尿液中排出的化合物1的量(Ae和Fe)更低。CLr不受食物存在的影响。预计未来的给药方案将考虑食物效应以最大化患者对化合物1的暴露。

[0703] 对于接受单剂量的化合物1的受试者，与安慰剂相比，平均雌二醇(E_2)、LH和FSH浓度被抑制，并且抑制持续时间似乎随着化合物1的剂量增加而延长。取决于化合物1的剂量，平均E_2、LH和FSH浓度保持被抑制24至48小时。在单剂量的安慰剂后，平均雌二醇(E_2)浓度在给药后6小时降低，但随后再次增大，直至它们在给药后约12至16小时恢复至基线值。在单剂量的1至80mg化合物1后，平均雌二醇(E_2)浓度最初降低至与安慰剂相比相似程度，但随后保持被抑制。抑制持续时间随着化合物1剂量的增加而延长，使得在20和40mg化合物1后，在给药后36小时雌二醇(E_2)浓度仍然被完全抑制(其中在给药后48小时浓度仅略微增大)。在80mg化合物1后，平均雌二醇(E_2)浓度在给药后48小时仍然被完全抑制。图27是单剂量的化合物1后的平均雌二醇(E_2)浓度的线性比例图。

[0704] 多剂量的化合物1还以剂量相关的方式抑制雌二醇(E_2)、LH和FSH以及孕酮(P)浓度。在该研究的MRD部分中，在接受安慰剂的受试者中，与第1天相比，第14天的平均E_2浓度显著更高。这种增加与在这些绝经期前女性中期至晚期期间所预期的一致。然而，在接受多剂量的化合物1(10至40mg QD)的受试者中未观察到E_2的这种增加，表明在继续化合物1给药的情况下维持了E_2抑制。同样地，在安慰剂组(第8-12天)中观察到的LH和FSH的中期峰在接受40mg化合物1QD的受试者中不明显。虽然在SRD评估中发现5.0mg化合物1的剂量表现出

某种E_2抑制，但记录数据的变化性很大。因此，选择10mg剂量的化合物1作为MRD评估中的最低剂量，以确保在该水平下可以明显抑制E_2。图28和图29分别是多剂量的化合物1后的平均E_2和孕酮浓度的线性比例图。

[0705] 在接受安慰剂QD的受试者中观察到了排卵后预期的孕酮的自然内源性增加，而在接受10mg至40mg QD的化合物1的受试者中未观察到。这表明化合物1QD阻止排卵。

[0706] 化合物1对内源性GH、PRL、促甲状腺素和ACTH没有明显影响。

[0707] 尿6β-羟基皮质醇与皮质醇的比率与研究的SRD部分和MRD部分中的基线值相似，表明高达80mg的单剂量和高达40mg QD的多剂量的化合物1不抑制或诱导CYP34A。

[0708] 在研究期间总共68％的受试者经历一种或多种不良事件，其中化合物1组与安慰剂之间或剂量关系方面没有明显差异。大多数不良事件被认为具有轻度的强度。最常见的不良事件是头痛，并且安慰剂和化合物1后头痛的总频率相似。基于这些结果，在健康的绝经期前女性中使用高达80mg的单剂量和高达40mg QD的多剂量的化合物1持续14天后，发现化合物1似乎是安全且耐受良好的。

[0709] 总体而言，在研究的单次给药和多次给药部分两者中，安慰剂剂量组与化合物1剂量组之间的不良事件频率相似，没有明显的剂量关系。然而，在最高单剂量(80mg)和最高多次给药剂量(40mg QD)之后药物相关不良事件的频率高于可比剂量组，其中所述频率增加分布在几个系统器官类别中。

[0710] 平均血浆$T_{1/2}$不依赖于剂量，并且为约14至16小时，支持QD剂量方案。

[0711] CLr不是化合物1消除的实质途径，因为少于3％的剂量在尿液中排泄。CLr不依赖于剂量或时间。

[0712] 观察到了显著的食物效应。给药前的食物摄入分别使平均$C_{最大}$和平均血浆AUC降低约60％和45％。值得注意的是，与禁食给药相关的暴露增加是整体临床开发计划的重要发现。在考虑食物效应数据之后，剂量方案将基于在食物摄入前进行给药，以确保化合物1安全性评估包括研究受试者的潜在暴露最大化的情况。

[0713] 在研究期间，在最后一次给药后1周内监测血清化学、血液学、尿分析、生命体征和ECG。与安慰剂相比，化合物1剂量组中的这些参数没有有意义的变化。在包括安慰剂组在内的所有剂量组中观察到QT和校正的QT间期(QTc)间隔>450msec和500msec。

[0714] 实施例5A:对化合物1在治疗子宫肌瘤方面的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照研究

[0715] 这是一项用于在患有子宫肌瘤的绝经期前(年龄≥20岁)女性中评估12周口服施用3种剂量水平(10mg、20mg和40mg)的化合物1制剂与安慰剂相比的功效和安全性的随机、双盲研究。研究参与者是具有与UF(子宫肌瘤)相关的HMB(大量月经出血)的日本女性。

[0716] 主要终点是第6周至第12周的总月经失血评定图(PBAC)评分4<10的患者的比例。次要终点包括闭经(PBAC评分为0)、肌瘤和子宫体积、血红蛋白(Hb)、数值评定量表(NRS)评分、子宫肌瘤症状和生活质量(UFS-QOL)评分。促黄体激素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E2)和孕酮(P)的血清水平被评估为药效动力学终点。安全性终点包括不良事件(AE)、生命体征、体重、12导联心电图(ECG)、临床检验(clinical laboratory test)、骨矿物质密度(BMD)和月经恢复。

[0717] 该研究包括4至12周的预治疗期、12周的治疗期、4周的随访期，并且研究参与的总

时段为20至28周。

[0718] 要进入预治疗期,受试者必须通过经阴道超声、腹部超声、磁共振成像、计算机断层扫描或腹腔镜检查确诊为患有子宫肌瘤。另外,要进入预治疗期(在第1次访诊时)和治疗期(在第3次访诊时),受试者必须具有通过经阴道超声确认的最长直径>3cm的一个或多个可测量的非钙化肌瘤。在整个研究中仅测量了在第1次访诊时可测量的肌瘤中的最大肌瘤。

[0719] 所有受试者必须在第1次访诊前已经经历一次或多次正常的月经周期。在本申请中,正常的月经周期被定义为25至38天,并且包括至少连续3天的月经出血。同样,所有受试者必须在第2次访诊前也已经经历了正常的月经周期。

[0720] 受试者在第1次访诊当天至第7次访诊前一天(或直至提前终止)开始在患者日记中进行记录。在第2次访诊当天至第3次访诊前一天的单盲条件下施用研究药物(安慰剂)。第2次访诊是在第1次访诊后第一次月经的第1天至第5天。

[0721] 在第2次访诊与第3次访诊之间的时段期间,其中受试者必须已经经历至少1次正常月经周期,收集有关功效评估(包括PBAC评分和疼痛症状)的基线值。基线PBAC评分是紧接在第3次访诊前的整个月经周期的总PBAC评分。关于该实施例中的分析的人口统计学和基线特征的表格列于图30A至图30H中。

[0722] 要进入治疗期(在第3次访诊时),受试者必须已经被诊断为患有大量月经出血,并且在第3次访诊之前的一个月经周期中的总PBAC评分必须≥120(对应于超过80mL的失血量)。第3次访诊是在第1次访诊后的第二次月经周期的第1天至第5天。从第3次访诊至第7次访诊,受试者尝试在禁食状态下和在服用研究药物之前去诊所进行访诊。

[0723] 在第3次访诊时,将受试者随机分为安慰剂(57名受试者),或下列化合物1制剂之一:10mg(48名受试者)、20mg(56名受试者),以及40mg(55名受试者)。在双盲条件下,从第3次访诊当天至第7次访诊前一天(或直至治疗停止)施用化合物1制剂(10mg、20mg或40mg)或安慰剂。每天早晨在早餐前30分钟以单次口服剂量每天施用化合物1制剂或安慰剂。当错过在早餐前服药时,受试者在同一天的晚餐或午餐前30分钟服用研究药物。

[0724] 在本研究的过程中,患者在开始在双盲条件下施用研究药物(第3次访诊)后的一个月中每隔一周并且在之后每月地去诊所进行访诊。在每次访诊时都进行指定的检查和评估。

[0725] 在第3次访诊时,在给药后0.5至1.5小时和给药后2至5小时从每名可评估的受试者抽血两次。在第4次访诊、第5次访诊和第6次访诊时,在紧接每天给药之前从每名可评估的受试者抽血一次,并且在给药后0.5至1.5小时和给药后2至5小时从每名可评估的受试者再次抽血。对于在到研究地点进行访诊的前一天服用研究药物的患者,仅抽血一次。在第7次访诊时,在访诊时仅抽血一次。

[0726] 患者:将307名经筛选的患者中的216名随机化和纳入全分析组和安全性分析组(n=57,安慰剂组;n=48,10mg化合物1组;n=56,20mg化合物1组;以及n=55,40mg化合物1组)。总体而言,各治疗组在人口统计学和基线特征方面没有临床上显著的差异(表1)。与化合物1组相比,安慰剂组的子宫体积或肌瘤体积没有明显差异,并且平均基线PBAC评分略高。

[0727] 表1.人口统计学和基线特征

[0728]

特征	安慰剂 (n=57)	瑞卢戈利 10 mg (n=48)	瑞卢戈利 20 mg (n=56)	瑞卢戈利 40 mg (n=55)
年龄(岁)	42 (5.0)	43 (4.6)	43 (5.3)	41 (4.4)
BMI (kg/m^2)	24 (4.2)	23 (2.7)	22 (2.8)	22 (2.8)
生产经历	30 (52.6)	25 (52.1)	29 (51.8)	20 (36.4)
子宫肌瘤浆膜下肌瘤的类型	23 (40.4)	22 (45.8)	25 (44.6)	17 (30.9)
间质性肌瘤	42 (73.7)	39 (81.3)	44 (78.6)	45 (81.8)
粘膜下肌瘤	12 (21.1)	11 (22.9)	11 (19.6)	11 (20.0)
宫颈肌瘤	1 (1.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)
肌瘤体积(cm^3)	136 (159.1)	116 (127.4)	119 (117.4)	138 (199.8)
子宫体积(cm^3)	367 (276.6)	322 (285.0)	363 (304.6)	407 (361.8)
PBAC评分	328 (292.1)	269 (160.8)	276 (165.9)	260 (190.5)
NRS评分	0.8 (0.80)	0.7 (1.13)	0.8 (0.93)	0.6 (0.60)
UFS-QOL评分症状严重程度	28 (17.7)	29 (17.3)	26 (14.4)	25 (14.0)
HRQL总计	16 (18.8)	14 (11.9)	13 (11.5)	15 (15.5)
血红蛋白(g/dL)	12.1 (1.50)	12.2 (1.16)	12.2 (1.41)	12.0 (1.70)

患者数量(%)的平均值(SD)

[0729] 在1至80mg的单剂量的化合物1制剂后，血浆药物浓度在给药后0.5至4.0小时(最大药物浓度时间[$T_{最大}$])达到峰值($C_{最大}$)，具有的平均血浆半衰期($T_{1/2}$)为7.1至19.8小时。AUC和$C_{最大}$表现出略大于成剂量比例的方式的增加。在10至40mg的多剂量的第14天，血浆药物浓度在给药后1至1.5小时($T_{最大}$)达到峰值($C_{最大}$)，具有的平均血浆半衰期($T_{1/2}$)为19.2至24.6小时。化合物1的从时间0到无穷大的AUC($AUC_{(0-inf)}$)和$C_{最大}$通常以剂量成比例的方式增加。第1天的$AUC_{(0-tau)}$和$C_{最大}$以及第14天的$C_{最大}$大致以剂量依赖性方式增加，但第14天的$AUC_{(0-tau)}$表现出略高于成剂量比例方式的增加。在多次给药的第7天血浆药物浓度达到稳定状态，并且第14天的AUC和$C_{最大}$均高于第1天的值。单次给药后的AUC在禁食给药后比在餐

后或餐前给药后高。与餐后给药相比，餐前给药时多次给药的AUC和$C_{最大}$更高。这些发现表明，在一个实施方案中，食物影响化合物1制剂的药代动力学。然而，在一个优选实施方案中，化合物1制剂的药代动力学不受食物摄入的影响。

[0730] 与安慰剂相比，在单剂量的化合物1制剂(10至40mg)后血液LH、FSH、E_2和P浓度大致以成剂量比例的方式降低。在所有受试者中(除了一名受试者外)，LH浓度和E_2浓度显示为在每次剂量后快速下降，并且在整个治疗期保持下降。血浆P浓度显示为在给药所有剂量水平和方案后快速降低，并且在整个治疗期维持抑制。血浆FSH浓度也显示为在给药所有剂量水平和方案后快速降低，并且在餐前或餐后给予40mg化合物1的各组中在整个治疗期保持抑制。

[0731] 最常见的治疗中发生的不良事件(发生率>10％，并且超过安慰剂)包括潮热、子宫出血(不规则月经出血)、月经过多(或HMB)、头痛、生殖道出血。没有观察到认为与研究药物相关的严重治疗中发生的不良事件。不良事件率总结在表2中。

[0732] 表2.AE总结

[0733]

变量.n (%)	安慰剂 (n=57)	瑞卢戈利		
		10 mg (n=48)	20 mg (n=56)	40 mg (n=55)
任何AE	40 (70.2)	41 (85.4)	54 (96.4)	49 (89.1)
轻度	34 (59.6)	36 (75.0)	47 (83.9)	46 (83.6)
中度	6 (10.5)	5 (10.4)	7 (12.5)	2 (3.6)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
与研究药物相关的AE	23 (40.4)	33 (68.8)	51 (91.1)	45 (81.8)
导致研究药物停止的AE	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
严重的AE	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)
常见AE (任何组中≥10%的患者)				
鼻咽炎	16 (28.1)	9 (18.8)	4 (7.1)	7 (12.7)
热潮红	2 (3.5)	2 (4.2)	16 (28.6)	21 (38.2)
子宫出血	10 (17.5)	13 (27.1)	17 (30.4)	15 (27.3)
月经过多	4 (7.0)	6 (12.5)	13 (23.2)	12 (21.8)
头痛	1 (1.8)	1 (2.1)	8 (14.3)	8 (14.5)
生殖器出血	2 (3.5)	2 (4.2)	6 (10.7)	6 (10.9)
月经不规律	0 (0.0)	12 (25.0)	8 (14.3)	3 (5.5)

[0734] 图31示出了总PBAC评分，并且图32示出了在向受试者施用安慰剂或三种化合物1制剂(10mg、20mg和40mg)中的一种达12周治疗期后，从第6周至第12周总PBAC评分相对于基线的变化。

[0735] 将第6周至第12周的总PBAC评分<10的受试者的比例评估为主要终点。图33示出了满足基于基线处的子宫体积的该主要终点的受试者的比例。从第6周到第12周总PBAC评分<10的受试者的比例在安慰剂组中为0％，在10mg化合物1制剂组中为20.8％，在20mg化合物1制剂组中为43.6％，并且在40mg化合物1制剂组中为83.6％。因此，在40mg化合物1制剂组中较高比例的受试者达到研究的主要终点，表明了剂量-响应关系。观察到了在各个化合物1制剂组与安慰剂组之间从第6周至第12周的总PBAC评分<10的受试者的比例的统计学显著差异，并且证明了各个化合物1制剂组优于安慰剂组。观察到肌瘤体积和子宫体积的剂量依赖性降低。20mg和40mg化合物1组的头痛、子宫出血、月经过多和潮热的发生率比安慰剂组高大于10％；这些AE的严重程度为轻度或中度。

[0736] 将从第2周至第6周和从第2周至第12周的总PBAC评分<10的受试者的比例评估为次要终点。从第2周至第6周总PBAC评分<10的受试者的比例在安慰剂组中为0％，在10mg化合物1制剂组中为16.7％，在20mg化合物1制剂组中为42.9％，并且在40mg化合物1制剂组中为65.5％。从第2周至第12周总PBAC评分<10的受试者的比例在安慰剂组中为0％，在10mg化合物1制剂组中为12.5％，在20mg化合物1制剂组中为32.1％，并且在40mg化合物1制剂组中为61.8％。

[0737] 将从第6周至第12周、从第2周至第6周以及从第2周至第12周实现闭经(总PBAC评分等于0)的受试者的比例评估为次要终点。从第6周到第12周实现闭经的受试者的比例在安慰剂组中为0％，在10mg化合物1制剂组中为16.7％，在20mg化合物1制剂组中为38.2％，并且在40mg化合物1制剂组中为72.7％。从第2周至第6周实现闭经的受试者的比例在安慰剂组中为0％，在10mg化合物1制剂组中为12.5％，在20mg化合物1制剂组中为33.9％，并且在40mg化合物1制剂组中为54.5％。从第2周至第12周实现闭经的受试者的比例在安慰剂组中为0％，在10mg化合物1制剂组中为10.4％，在20mg化合物1制剂组中为28.6％，并且在40mg化合物1制剂组中为52.7％。

[0738] 从第6周至第12周的总PBAC评分(平均值±SD)在安慰剂组中为405.2±353.71，在10mg化合物1制剂组中为268.0±276.37，在20mg化合物1制剂组中为126.0±188.55，并且在40mg化合物1制剂组中为21.3±56.11。总PBAC评分相对于基线的变化在安慰剂组中为77.3±255.54，在10mg化合物1制剂组中为-1.4±222.94，在20mg化合物1制剂组中为-153.0±194.83，并且在40mg化合物1制剂组中为-238.7±203.34。

[0739] 将肌瘤体积评估为次要终点。参考图34，在第0周、第2周、第4周、第8周和第12周的肌瘤体积(平均值±SD)在安慰剂组中分别为136.13±159.111cm^3、134.42±140.559cm^3、136.44±159.095cm^3、132.79±140.825cm^3和128.26±130.414cm^3；在10mg化合物1制剂组中分别为115.57±127.396cm^3、116.68±152.833cm^3、90.89±108.009cm^3、97.47±117.339cm^3和97.09±126.578cm^3；在20mg化合物1制剂组中分别为118.68±117.364cm^3、98.63±112.118cm^3、101.51±132.419cm^3、86.34±103.084cm^3和75.09±89.699cm^3；并且在40mg化合物1制剂组中分别为138.00±199.758cm^3、109.29±132.534cm^3、100.04±139.060cm^3、86.01±120.639cm^3和77.88±110.873cm^3。第12周时肌瘤体积相对于基线的百分比变化在安慰剂组中为10.19±47.159％，在10mg化合物1制剂组中为-22.63±29.539％，在20mg化合物1制剂组中为-36.69±32.631％，并且在40mg化合物1制剂组中为-38.59±34.197％。在安慰剂组中，在治疗期期间肌瘤体积几乎没有变化。然而，在化合物1

制剂组中，这些体积倾向于从第2周开始减小，然后取决于治疗持续时间和化合物1制剂的剂量水平而继续减小。

[0740] 子宫体积也被评估为次要终点。参考图35，在第0周、第2周、第4周、第8周和第12周的子宫体积(平均值±SD)在安慰剂组中分别为366.51±276.607cm^3、384.88±313.354cm^3、381.17±298.220cm^3、380.19±289.302cm^3和379.38±300.058cm^3；在10mg化合物1制剂组中为322.12±285.002cm^3、305.07±265.810cm^3、258.10±171.703cm^3、259.64±190.452cm^3和252.93±175.064cm^3；在20mg化合物1制剂组中为363.33±304.622cm^3、294.81±269.990cm^3、291.73±327.844cm^3、290.93±413.549cm^3和259.44±322.759cm^3；并且在40mg化合物1制剂组中为406.63±361.814cm^3、293.51±288.596cm^3、267.74±275.256cm^3、224.91±227.442cm^3和208.03±209.312cm^3。第12周时子宫体积相对于基线的百分比变化在安慰剂组中为9.75±57.946％，在10mg化合物1制剂组中为-12.10±29.936％，在20mg化合物1制剂组中为-27.70±28.787％，并且在40mg化合物1制剂组中为-40.90±37.233％。在安慰剂组中，在治疗期期间子宫体积几乎没有变化。然而，在化合物1制剂组中，这些体积倾向于从第2周开始减小，然后取决于治疗持续时间和化合物1制剂的剂量而减小。

[0741] 在10mg、20mg和40mg化合物1制剂中，在所有治疗组中施用后0.5至1.5小时，未改变的化合物1的血浆药物浓度为最高的。在每次访诊中施用前的血浆药物浓度(谷值)在各个治疗组中是相当的，表明在施用化合物1制剂后2周时已达到稳态。群体PK分析显示，观察到的未改变的化合物1制剂的血浆浓度特征通过具有一级消除的2房室模型(进食条件)和相对生物利用度的剂量依赖性而被充分描述，并且没有协变量被鉴定为影响化合物1制剂的药代动力学。图38图解地示出了根据实施例5A的12周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度。图37是图38中所示的未改变的化合物1的血浆浓度的表格。

[0742] 当在餐前30分钟施用研究药物时，受试者中未改变的化合物1的血浆药物浓度较低。在餐前30分钟施用化合物1的12周治疗期内未改变的化合物1的血浆药物浓度图解地示出于图36中并且列出于图39中。在餐前30分钟未施用化合物1的12周治疗期内未改变的化合物1的血浆药物浓度列出于图40中。

[0743] 发现40mg化合物1制剂时的相对生物利用度相较于10mg化合物1制剂高30.9％。观察到受试者之间吸收曲线的相当大的变化性。仅估计具有在吸收阶段中收集的至少一个样品的受试者的一级吸收速率常数(ka)。吸收速率常数(ka)和表观口服清除率(CL/F)的估计群体值为0.416h^{-1}(CV％21.5)和198L/h(CV％7.83)。

[0744] 疼痛症状、其它临床症状和QOL被测量作为次要终点。使用NRS评分来评估从第1次访诊至第7次访诊前一天的患者日记中的疼痛症状。使用UFS-QOL评分来评估受试者的其它临床症状和QOL。受试者在第3次访诊、第5次访诊、第6次访诊和第7次访诊时完成UFS-QOL问卷。

[0745] NRS评分列出于图41中。从第6周至第12周的NRS评分(平均值±SD)在安慰剂组中为0.82±0.989，在10mg化合物1制剂组中为0.61±1.235，在20mg化合物1制剂组中为0.35±0.618，并且在40mg化合物1制剂组中为0.25±0.542。从第2周至第6周的NRS评分(平均值±SD)在安慰剂组中为0.82±1.045，在10mg化合物1制剂组中为0.67±1.228，在20mg化合物1制剂组中为0.48±0.970，并且在40mg化合物1制剂组中为0.29±0.564。从第2周至第12

周的NRS评分(平均值±SD)在安慰剂组中为0.82±0.992,在10mg化合物1制剂组中为0.63±1.217,在20mg化合物1制剂组中为0.44±0.855,并且在40mg化合物1制剂组中为0.27±0.535。

[0746] 图42至图49示出在向受试者施用安慰剂和三种化合物1制剂(10mg、20mg和40mg)中的一种或多种达12周治疗期后的UFS-QOL评分。具体地,图42列出了测量症状严重程度的UFS-QOL评分;图43列出了UFS-QOL HRQL总评分;图44列出了测量受试者的注意力的UFS-QOL评分;图45列出了测量对受试者活动的影响的UFS-QOL评分;图46列出了测量对受试者精力/情绪的影响的UFS-QOL评分;图47列出了测量对受试者控制的影响的UFS-QOL评分;图48列出了测量对受试者自我意识的影响的UFS-QOL评分;并且图49列出了测量对受试者性功能的影响的UFS-QOL评分。

[0747] 参考图42,在第0周、第4周、第8周和第12周时测量症状严重程度的UFS-QOL评分(平均值±SD)在安慰剂组中分别为27.64±17.726、25.01±16.990、25.68±17.291和23.48±17.226;在10mg化合物1制剂组中为29.31±17.291、23.78±14.736、24.55±16.105和23.28±16.053;在20mg化合物1制剂组中为25.84±14.431、23.12±14.327、18.53±13.304和16.56±14.024;并且在40mg化合物1制剂组中为25.29±13.989、24.10±16.141、18.08±15.187和14.05±15.272。第12周时相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为-3.58±13.325,在10mg化合物1制剂组中为-6.51±18.122,在20mg化合物1制剂组中为-8.97±15.530,并且在40mg化合物1制剂组中为-11.25±17.274。

[0748] 参考图43,在第0周、第4周、第8周和第12周时测量总健康相关生活质量(总HRQL)的UFS-QOL评分(平均值±SD)在安慰剂组中分别为16.06±18.797、14.19±17.284、13.32±18.601和14.19±18.797;在10mg化合物1制剂组中为14.35±11.914、11.28±10.342、13.39±13.179和13.01±13.270;在20mg化合物1制剂组中为12.79±11.510、11.10±13.829、9.54±10.904和9.63±12.735;并且在40mg化合物1制剂组中为15.04±15.536、11.31±12.082、11.20±12.279和9.52±10.885。第12周时相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为-2.20±11.555,在10mg化合物1制剂组中为-1.61±10.586,在20mg化合物1制剂组中为-2.11±10.529,并且在40mg化合物1制剂组中为-5.52±15.871。

[0749] 在向受试者施用安慰剂或各化合物1制剂(10mg、20mg和40mg)中的一种达12周治疗期后,通过测量贫血相关参数来评定出血特征,所述贫血相关参数包括血红蛋白(Hb)、血细胞比容(Ht)、铁(Fe)和铁蛋白。具体地,图50至图52列出了血红蛋白浓度;图53列出了血细胞比容百分比;图54列出了血清铁浓度;并且图55列出了铁蛋白浓度。具体而言,图51示出服用铁药伴随药物的受试者,并且图52示出未服用铁药伴随药物的受试者。

[0750] 参考图50,在第0周、第4周、第8周和第12周时的血液Hb浓度(平均值±SD)在安慰剂组中分别为12.11±1.504g/dL、12.15±1.518g/dL、12.33±1.554g/dL和12.42±1.353g/dL;在10mg化合物1制剂组中为12.18±1.159g/dL、12.56±1.191g/dL、12.55±1.164g/dL和12.55±1.350g/dL;在20mg化合物1制剂组中为12.15±1.407g/dL、12.79±1.495g/dL、12.88±1.379g/dL和12.94±1.225g/dL;并且在40mg化合物1制剂组中为11.99±1.699g/dL、12.45±1.644g/dL、12.81±1.543g/dL和12.91±1.380g/dL。在第12周时的血液Hb浓度相对于基线的变化在安慰剂组中为0.20±1.003g/dL,在10mg化合物1制剂组中为0.35±1.055g/dL,在20mg化合物1制剂组中为0.83±1.161g/dL,并且在40mg化合物1制

剂组中为0.92±1.183g/dL。因此，与安慰剂相比，20mg和40mg化合物1制剂的血液Hb浓度增大。参考图51至图52，无论是否存在铁制剂，化合物1制剂组中的血液Hb浓度都显示出增大的趋势。

[0751] 参考图53，在第0周、第4周、第8周和第12周时的Ht值(平均值±SD)在安慰剂组中分别为38.36±3.739％、38.31±3.985％、38.79±3.932％和39.13±3.324％；在10mg化合物1制剂组中为38.50±3.128％、39.48±3.327％、39.43±3.154％和39.37±3.639％；在20mg化合物1制剂组中为38.30±3.882％、40.06±3.773％、40.39±3.389％和40.54±3.003％；并且在40mg化合物1制剂组中为38.06±4.275％、39.44±4.012％、40.23±3.620％和40.53±3.307％。第12周时Ht值相对于基线的变化在安慰剂组中为0.51±2.583％，在10mg化合物1制剂组中为0.77±2.792％，在20mg化合物1制剂组中为2.31±3.522％，并且在40mg化合物1制剂组中为2.46±3.445。Ht值显示为在治疗期期内在安慰剂组和10mg化合物1制剂组中几乎没有变化，但在20mg和40mg化合物1制剂组中观察到了增大的趋势。

[0752] 参考图54，在第0周、第4周、第8周和第12周时的Fe值(平均值±SD)在安慰剂组中分别为64.0±45.85μg/dL、68.1±55.53μg/dL、68.3±54.24μg/dL和68.1±49.17μg/dL；在10mg化合物1制剂组中为63.8±40.05μg/dL、72.8±40.58μg/dL、67.3±34.74μg/dL和75.3±46.94μg/dL；在20mg化合物1制剂组中为62.6±43.00μg/dL、77.4±49.74μg/dL、84.2±49.42μg/dL和85.7±44.40μg/dL；并且在40mg化合物1制剂组中为56.5±34.85μg/dL、77.6±44.81μg/dL、78.2±41.91μg/dL和82.0±36.93μg/dL。在第12周时Fe值相对于基线的变化在安慰剂组中为2.3±57.87μg/dL，在10mg化合物1制剂组为11.0±42.94μg/dL，在20mg化合物1制剂组中为24.7±53.53μg/dL，并且在40mg化合物1制剂组中为25.5±44.43μg/dL。Fe值显示为在治疗期期间在安慰剂组和10mg化合物1制剂组中没有明显的增大趋势，但在20mg和40mg化合物1制剂组中观察到了临床上显著的增大。

[0753] 参考图55，在第0周、第4周、第8周和第12周时的铁蛋白值(平均值±SD)在安慰剂组中分别为13.93±12.463ng/mL、11.37±9.325ng/mL、11.37±8.497ng/mL和11.01±9.349ng/mL；在10mg化合物1制剂组中为13.17±12.217ng/mL、14.71±16.372ng/mL、12.43±11.117ng/mL和10.81±9.489ng/mL；在20mg化合物1制剂组中为14.79±11.396ng/mL、14.77±11.536ng/mL、16.34±15.659ng/mL和18.03±14.427ng/mL；并且在40mg化合物1制剂组中为12.94±12.384ng/mL、15.14±15.133ng/mL、18.10±16.177ng/mL和21.84±21.509ng/mL。在第12周时铁蛋白值相对于基线的变化在安慰剂组中为-3.30±7.110ng/mL，在10mg化合物1制剂组中为-2.56±6.833ng/mL，在20mg化合物1制剂组中为3.50±10.229ng/mL，在40mg化合物1制剂组中为8.91±13.131ng/mL。铁蛋白值在治疗期期间在安慰剂组和10mg化合物1制剂组中逐渐减小，但在20mg和40mg化合物1制剂组中倾向于逐渐增大。

[0754] 在施用安慰剂或三种化合物1制剂(10mg、20mg和40mg)中的一种达12周治疗期后的血清LH浓度分别图解地示出于图56A至图56D中，并且列出在图57中。具体地，在第0周、第2周、第4周、第8周和第12周时的LH浓度的中值在安慰剂组中分别为3.280mIU/mL、4.530mIU/mL、3.600mIU/mL、3.565mIU/mL和4.130mIU/mL；在10mg化合物1制剂组中分别为3.480mIU/mL、3.815mIU/mL、2.565mIU/mL、3.460mIU/mL和3.550mIU/mL；在20mg化合物1制

剂组中分别为3.485mIU/mL、2.520mIU/mL、1.750mIU/mL、2.260mIU/mL和2.685mIU/mL;在40mg化合物1制剂组中分别为3.520mIU/mL、0.720mIU/mL、0.550mIU/mL、0.570mIU/mL和0.650mIU/mL。在第12周时血清LH浓度相对于基线的中值变化在安慰剂组中为0.590mIU/mL,在10mg化合物1制剂组中为0.420mIU/mL,在20mg化合物1制剂组中为-0.895mIU/mL,并且在40mg化合物1制剂组中为-2.760mIU/mL。因此,在治疗期期间,在20mg和40mg化合物1制剂组中的血清LH浓度倾向于减小。

[0755] 在施用安慰剂或三种化合物1制剂(10mg、20mg和40mg)中的一种达12周治疗期后的血清FSH浓度分别图解地示出于图58A至图58D中,并且列出在图59中。具体地,在第0周、第2周、第4周、第8周和第12周时的血清FSH浓度的中值在安慰剂组中分别为6.580mIU/mL、3.570mIU/mL、5.280mIU/mL、5.080mIU/mL和5.140mIU/mL;在10mg化合物1制剂组中分别为6.645mIU/mL、5.990mIU/mL、5.225mIU/mL、6.150mIU/mL和6.200mIU/mL;在20mg化合物1制剂组中分别为6.125mIU/mL、5.705mIU/mL、4.660mIU/mL、4.840mIU/mL和5.710mIU/mL;并且在40mg化合物1制剂组中分别为6.140mIU/mL、4.280mIU/mL、3.710mIU/mL、3.210mIU/mL和2.950mIU/mL。在第12周时血清FSH浓度相对于基线的中值变化在安慰剂组中为-1.040mIU/mL,在10mg化合物1制剂组中为-1.060mIU/mL,在20mg化合物1制剂组中为-0.720mIU/mL,并且在40mg化合物1制剂组中为-3.180mIU/mL。因此,在治疗期期间,在40mg化合物1制剂组中的血清FSH浓度倾向于较低。

[0756] 在施用安慰剂或三种化合物1制剂(10mg、20mg和40mg)中的一种达12周治疗期后的血清E_2浓度分别图解地示出于图60A至图60D中,并且列出在图61中。具体地,在第0周、第2周、第4周、第8周和第12周时血清E_2浓度的中值在安慰剂组中分别为41.0pg/mL、142.0pg/mL、55.0pg/mL、91.5pg/mL和110.0pg/mL;在10mg化合物1制剂组中分别为46.5pg/mL、82.5pg/mL、58.0pg/mL、52.0pg/mL和57.0pg/mL;在20mg化合物1制剂组中分别为44.0pg/mL、25.0pg/mL、23.5pg/mL、16.0pg/mL和13.0pg/mL;在40mg化合物1制剂组中分别为40.0pg/mL、0.0pg/mL、0.0pg/mL、0.0pg/mL和0.0pg/mL。在第12周时血清E_2浓度相对于基线的中值变化在安慰剂组中为59.0pg/mL,在10mg化合物1制剂组中为0.0pg/mL,在20mg化合物1制剂组中为-18.5pg/mL,并且在40mg化合物1制剂组中为-35.0pg/mL。在40mg化合物1制剂组中,血清E_2浓度的中值在第2周时降至0.0pg/mL(小于定量限),并且保持至第12周。在治疗期期间,在40mg化合物1组中的血清E_2浓度倾向于较低。

[0757] 图172示出了血清E_2浓度小于10pg/mL的受试者的百分比作为剂量的函数。图173示出了单独受试者的血清E_2浓度作为血浆化合物1(瑞卢戈利)浓度的函数。这些图表明,化合物1的剂量对于实现在受试者之间具有低变化性的有效E_2抑制可能是重要的。

[0758] 在施用安慰剂或三种化合物1制剂(10mg、20mg和40mg)中的一种达12周治疗期后的血清P浓度分别图解地示出于图62A至图62D中,并且列出在图63中。具体地,在第0周、第2周、第4周、第8周和第12周时血清P浓度的中值在安慰剂组中分别为0.290ng/mL、7.740ng/mL、0.320ng/mL、0.300ng/mL和0.360ng/mL;在10mg化合物1制剂组中分别为0.270ng/mL、0.315ng/mL、0.440ng/mL、0.360ng/mL和0.410ng/mL;在20mg化合物1制剂组中分别为0.325ng/mL、0.235ng/mL、0.270ng/mL、0.250ng/mL和0.250ng/mL;在40mg化合物1制剂组中分别为0.300ng/mL、0.230ng/mL、0.240ng/mL、0.220ng/mL和0.250ng/mL。在第12周时血清P浓度相对于基线的中值变化在安慰剂组中为0.050ng/mL,在10mg化合物1制剂组中为

0.080ng/mL，在20mg化合物1制剂组中为-0.090ng/mL，并且在40mg化合物1制剂组中为-0.060ng/mL。在治疗期期间，在20mg和40mg化合物1制剂组中的血清P浓度没有增大。

[0759] 使用双X射线吸收测定法(DXA)来测量第二至第四腰椎(L2至L4)的骨矿物质密度(BMD)。在第0周和第12周时的骨矿物质密度值(平均值±SD)在安慰剂组中分别为1.1207±0.16933g/cm^{2}和1.1188±0.17186g/cm^2；在10mg化合物1制剂组中分别为1.0792±0.13998g/cm^{2}和1.0757±0.13907g/cm^2；在20mg化合物1制剂组中分别为1.0880±0.15287g/cm^{2}和1.0665±0.15479g/cm^2；并且在40mg化合物1制剂组中分别为1.0924±0.15355g/cm^{2}和1.0677±0.15306g/cm^2。骨矿物质密度相对于基线的百分比变化在安慰剂中为-0.24±2.218％，在10mg化合物1制剂组中为-0.75±2.350％，在20mg化合物1制剂组中为-2.01±2.334％，并且在40mg化合物1制剂组中为-2.28±2.194％。至于其它GnRH激动剂，据报道，在向患有子宫肌瘤的受试者施用醋酸亮丙瑞林后，骨矿物质密度降低-2.21±1.709％。本研究中骨矿物质密度的百分比变化被认为是与醋酸亮丙瑞林组的该结果相比相同水平或更低。

[0760] 生化骨代谢标志物(血清NTx和BAP)也被评定为骨代谢的补充标志物。

[0761] 图173示出了从第6周至第12周PBAC评分为0的受试者的百分比以及在第12周时骨矿物质密度相对于基线的平均百分比变化作为剂量的函数。该图表明随着化合物1的剂量增加，症状得到改善(PBAC＝0)。骨矿物质密度损失也随着较高剂量的化合物1而增加，但较高剂量之间的差异小于较低剂量之间的差异。

[0762] 图64示出了在施用安慰剂或三种化合物1制剂(10mg、20mg和40mg)中的一种达12周治疗期后，月经周期恢复。从最后一次剂量的研究药物到月经周期恢复的时段(平均值±SD)在安慰剂组中为18.6±8.75天，在10mg化合物1制剂组中为19.8±9.26天，在20mg化合物1制剂中为31.0±17.65天，并且在40mg化合物1制剂组中为36.4±7.63天。总体而言，确定在月经恢复方面没有临床上显著的问题，其中在化合物1组中月经恢复期为最后一次给药后20至35天(表3)。

[0763] 表3.其它安全终点

[0764]

终点		安慰剂	瑞卢戈利		
			10 mg	20 mg	40 mg
BMD, (%)	n	55	47	56	55
	平均值 (SD)	-0.2 (2.22)	-0.7 (2.35)	-2.0 (2.33)	-2.3 (2.19)
月经恢复期(天)	n	57	47	55	52
	平均值 (SD)	19 (8.8)	20 (9.3)	31 (17.6)	36 (7.6)

[0765] 总之，对于次要终点，从第6周至第12周的闭经实现(总PBAC评分等于0)在40mg化合物1(瑞卢戈利)组中为73％对比在安慰剂组中为0％(下表4)。安慰剂组的肌瘤体积和子宫体积在第12周时增大，而所有化合物1组的这些体积从第2周开始减小并且在第4周、第8周和第12周时继续减小，其中在40mg组中观察到了最大体积减小的趋势(表4)。在第12周时，40mg化合物1组中的子宫体积和肌瘤体积减小约40％，而安慰剂组增大约10％，导致与安慰剂相比，40mg组相对于基线变化约50％。到第12周时，20mg和40mg化合物1组中的Hb水

平升高，其中在40mg组中观察到了Hb的最高增加(表4)。患者报告的NRS评定指明，与安慰剂组相比，接受化合物1治疗的患者具有更低的NRS评分(即从第6周至第12周的疼痛症状更少)，并且施用40mg化合物1的组具有最大的疼痛减轻益处(表4)。与安慰剂相比，40mg化合物1组具有较低的UFS-QOL症状严重程度评分和较低的UFS-QOL HRQL总评分，表明在最高化合物1剂量组(40mg)中有对患者更大改善的趋势(表4)。与安慰剂相比，所有瑞卢戈利剂量均以剂量依赖性方式显著减少从第6周至第12周的月经失血，其中在40mg组中的患者比例最高(对于各次比较P<0.0003)。点估计[95％CI]*:每个瑞卢戈利组相对于安慰剂是统计学上显著的，p<0.0003。根据封闭的测试程序执行卡方检验(图68)。

[0766] 表4.次要终点

[0767]

变量	安慰剂 (n=57)	瑞卢戈利		
		10 mg (n=48)	20 mg (n=56)	40 mg (n=55)
闭经*，n (%)	0 (0.0)	8 (16.7)	21 (38.2)	40 (72.7)
第12周时相对于基线的变化，平均值(SD)				
肌瘤体积(%)	10 (47.2)	-23 (29.5)	-37 (32.6)	-39 (34.2)
子宫体积(%)	10 (57.9)	-12 (29.9)	-28 (28.8)	-41 (37.2)
血红蛋白(g/dL)	0.2 (1.00)	0.3 (1.05)	0.8 (1.16)	0.9 (1.18)
UFS-QOL评分 症状严重程度	-4 (13.3)	-7 (18.1)	-9 (15.5)	-11 (17.3)
HRQL总计	-2 (11.6)	-2 (10.6)	-2 (10.5)	-6 (15.9)
NRS评分**.平均值(SD)	0.8 (0.99)	0.6 (1.23)	0.4 (0.62)	0.2 (0.54)

*: 从第6周至第12周的PBAC为0

**: 从第6周至第12周的平均值

[0768] 另外，关于药效动力学，在40mg化合物1(瑞卢戈利)组中，在第2周时中值血清雌二醇(E_2)水平降低至<10pg/mL(低于定量下限)，并且保持这些非常低的浓度直至第12周(图69)。40mg剂量的化合物1导致LH、FSH和P相对于基线的最大变化。

[0769] 基于该研究中的功效和安全性发现，认为化合物1制剂在安全性方面没有临床上显著的问题。此外，基于该研究中的功效和安全性发现，40mg化合物1制剂被认为是用于治疗与子宫肌瘤相关的症状的有效剂量。

[0770] 实施例5B:对实施例5A的总结

[0771] 该实施例总结了如上关于实施例5A所述的一些发现。

[0772] PBAC评分在实施例5A中使用，并提供对月经失血量的估计。通过在治疗期期间让受试者在由赞助者分发的PBAC评分表上记录与月经失血相关的细节来评估PBAC评分。图1示出了说明性PBAC评分表，所述说明性PBAC评分表包括跨越三个象形图范围(1:轻微玷污；5:中度玷污;10:饱和)的两个项目(卫生棉条和护垫)。这些项目代表月经周期过程中卫生材料的玷污水平，总评分范围为0(无)至无穷大。评分越高表示失血越多。PBAC评分表还允许受试者表明:她们是否在需要卫生保护的时期之间经历出血;她们是否排出了凝块，并且如果是的话，凝块的大致大小;她们是否经历了月经过多发作;以及她们是否需要双重保护(同时使用护垫和卫生棉条)。如在实施例5A的PBAC评分表中所使用的，月经过多被定义为由于月经出血导致的衣服或内衣的溢血或玷污。

[0773] 通过将评分分配如下来指导受试者完成PBAC评分表:分别针对每个轻度玷污、中度玷污或完全饱和的女性卫生产品而加1分、5分或10分，分别针对每个最长直径小于1cm的血凝块或针对每个最长直径为1cm或更大的血凝块而加1分或5分，并且针对每次月经过多发作加5分。该评分与图1中所示的说明性PBAC评分表上列出的评分略有不同。总PBAC评分是通过加总针对上述各项的得分而得出的。

[0774] 在以具有以下赋形剂的制剂(“化合物1制剂”)每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1连续12周:122mg甘露醇、40mg微晶纤维素、6mg羟丙基纤维素、10mg交联羧甲基纤维素钠、2mg硬脂酸镁、7.12mg羟丙甲纤维素2910、0.8mg二氧化钛以及任选地0.08mg氧化铁(并且不含激素替代药物)后，从第6周至第12周的平均总月经失血评定图(PBAC)评分相对于基线的变化在安慰剂组中为77.3±255.54，并且在40mg化合物1制剂中为-238.7±203.34。

[0775] 使用经阴道超声来评估本文提及的所有肌瘤和子宫体积。具体而言，使用以下公式来计算肌瘤体积:D1×D2×D3×π/6，其中D1是肌瘤的最长直径;D2是在垂直于D1的角度的肌瘤最长直径;并且D3是跨垂直于D1/D2平面的D1与D2交叉点的肌瘤直径。

[0776] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后，在连续12周结束时平均肌瘤体积相对于基线的百分比变化在安慰剂时为10.19±47.159％，并且在40mg化合物1制剂时为-38.59±34.197％。

[0777] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后，在连续12周结束时平均子宫体积相对于基线的百分比变化在安慰剂时为9.75±57.946％，并且在40mg化合物1制剂时为-40.90±37.233％。

[0778] 数值评定量表(NRS)是一种用于评定疼痛的11项自我报告手段。如图2所示，其包括11项，范围是从0(没有疼痛)至10(可能的最严重疼痛)。较高的NRS评分反映了较高的疼痛水平。

[0779] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后，从第6周至第12周的平均数值评定量表(NRS)评分在安慰剂时为0.82±0.989，并且在40mg化合物1制剂时为0.25±0.542。

[0780] 子宫肌瘤症状生活质量(UFS-QOL)问卷是一种37项自我报告手段，其评定症状严重程度和健康相关生活质量方面的差异。其包括跨8个分量表(症状严重程度、注意力、活动、精力/情绪、控制、自我意识、性功能和健康相关生活质量的总评分)的8个症状相关问题和29个健康相关生活质量问题，其中分量表和总评分范围是从37(在所述时间内完全没有/

无)至116(在所述时间内的很多时候/一直)。实施例5A中使用的UFS-QOL问卷示出在图3A至图3C中。较高的UFS-QOL评分反映了较大的症状严重程度和对健康相关生活质量的症状影响。

[0781] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时测量症状严重程度的平均子宫肌瘤症状生活质量(UFS-QOL)评分相对于基线的变化在安慰剂时为-3.58±13.325,并且在40mg化合物1制剂时为-11.25±17.274。

[0782] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时平均子宫肌瘤症状生活质量评分(总HRQL)相对于基线的变化在安慰剂时为-2.20±11.555,并且在40mg化合物1制剂时为-5.52±15.871。

[0783] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时平均血液血红蛋白(Hb)浓度相对于基线的变化在安慰剂时为0.20±1.003g/dL,并且在40mg化合物1制剂时为0.92±1.183g/dL。

[0784] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时的平均血细胞比容(Ht)值相对于基线的变化在安慰剂时为0.51±2.583%,并且在40mg化合物1制剂时为2.46±3.445%。

[0785] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时平均铁(Fe)值相对于基线的变化在安慰剂时为2.3±57.87μg/dL,并且在40mg化合物1制剂时为25.5±44.43μg/dL。

[0786] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时平均铁蛋白值相对于基线的变化在安慰剂时为-3.30±7.110ng/mL,并且在40mg化合物1制剂时为8.91±13.131ng/mL。

[0787] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时中值促黄体激素浓度相对于基线的变化在安慰剂时为0.590mIU/mL,并且在40mg化合物1制剂时为-2.760mIU/mL。

[0788] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,中值FSH浓度相对于基线的变化在安慰剂时为-1.040mIU/mL,并且在40mg化合物1制剂时为-3.180mIU/mL。

[0789] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时中值E_2浓度相对于基线的变化在安慰剂时为59.0pg/mL,并且在40mg化合物1制剂时为-35.0pg/mL。

[0790] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时中值孕酮(P)浓度相对于基线的变化在安慰剂时为0.050ng/mL,并且在40mg化合物1制剂时为-0.060ng/mL。

[0791] 在每天一次地施用40mg/天剂量的化合物1和0.05mg/天至2.5mg/天的雌激素和/或黄体酮至少连续2周后,骨矿物质密度损失最小化。

[0792] 实施例6:用于评估在患有与子宫肌瘤相关的大量月经出血(HMB)的女性中共施用的化合物1与低剂量雌二醇和黄体酮的国际3期随机、双盲、安慰剂对照的功效和安全性研究

[0793] 这将是用于评估在患有与子宫肌瘤相关的大量月经出血的女性中,与安慰剂相比,每天一次地口服施用的40mg化合物1制剂以及包括1mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮的激

素替代药物的安全性和功效的随机、双盲研究。本实施例中描述的研究旨在用于形成即将到来的III期临床计划的基础，该III期临床计划支持批准化合物1作为患有子宫肌瘤的女性的治疗。

[0794] 该研究将包括初步研究和单独的扩展研究。初步研究将包括约10周的筛选期、24周的药物治疗期以及一个月的随访期。扩展研究将允许来自初步研究的那些受试者延长治疗期。具体地，扩展研究将允许向来自初步研究的关于安慰剂治疗的那些受试者施用化合物1达24周的时段，并且允许使在初步研究中关于化合物1药物治疗的那些受试者延长相同的治疗达另外24周。如果受试者的骨矿物质密度损失不超过-8.0％，则仅允许受试者进入扩展研究。

[0795] 计划约390名受试者将进入该研究。在这390名受试者中，约260名女性被随机化至化合物1加激素替代药物治疗，并且约130名女性将被随机化至安慰剂。

[0796] 要进入该研究，受试者必须是如通过碱羟高铁血红素方法测量的，在筛选期间的2个周期内被证实已被诊断出患有与子宫肌瘤相关的大量月经出血的18-50岁(包括端值)女性。如根据碱羟高铁血红素方法定义的大量月经出血是指在紧接第3次访诊前的整个月经周期中，平均月经失血≥80mL，其中每个周期的最小月经失血为70mL。第3次访诊将在研究开始后约8-12周时。可以通过使用生理盐水或凝胶造影剂执行的经腹部或经阴道盆腔超声来确认对大量月经出血的诊断。

[0797] 受试者将从第1次访诊当天开始在患者日记中进行记录。在第2次访诊和第3次访诊之间的时段期间，受试者必须经历至少2个月经周期，将收集用于功效评估(包括总月经失血量、疼痛症状和QOL)的基线值。受试者将每天在患者日记中进行记录，直到研究药物施用结束(第9次访诊)。

[0798] 第2次访诊将在第1次访诊后第一次月经的第1天至第5天之间进行。第3次访诊将在第1次访诊后第二次月经的第1天至第5天之间进行。从第3次访诊至第9次访诊，受试者将以双盲方式每天一次地接受研究药物(含有激素替代药物的化合物1制剂、化合物1制剂安慰剂和激素替代药物安慰剂)以及每日钙(至多1300mg)和维生素D(至多1000单位)。如果血红蛋白低于10g/dL并且平均血球体积低于正常下限，则患有缺铁性贫血的女性也将使用口服或肠胃外铁替代物进行治疗。所有女性都将在基线和第24周时使用双能X射线吸收测定法和子宫内膜活检评定骨矿物质密度。

[0799] 由于先前的研究已经证明当与高脂肪、高卡路里膳食一起施用时，可减少化合物1的血浆药物暴露，所以研究药物旨在针对该研究以禁食状态施用，即餐前至少1小时或餐后2小时。

[0800] 在本研究过程中，受试者将在双盲条件下随机化和开始研究药物施用(第3次访诊)后，每个月到研究地点访诊以在每次访诊时经历指定的检查和评估。

[0801] 在第3次访诊时，将在双盲条件下，从第3次访诊当天至第9次访诊前一天(或直至提前终止)以双盲、双模拟方法施用研究药物。研究药物将在早晨在以下禁食条件下作为单次口服剂量每天一次地服用：餐前至少一小时或餐后至少两小时。如果在早晨错过给药，则可以在当天晚些时间至少在吃下一餐前1小时和吃前一餐后2小时服用该剂量。

[0802] 受试者将每天填写患者日记。受试者将在患者日记中记录由于子宫肌瘤而在过去24小时内经历的疼痛症状，所述疼痛症状将用于计算NRS评分；以及有关临床试验药物、月

经出血、止痛药和补充剂使用的信息。要包括在患者日记中的具体问题示出在图2中和图65A至图65C中。

[0803] 本研究的主要终点是评估实现如通过碱羟高铁血红素(AH)方法测量的月经失血量小于80mL并且治疗的最后一个月的月经失血量相对于基线减少50％或更多的受试者的百分比。受试者将返回使用过的女性卫生产品，以用于通过AH方法定量月经失血。AH方法通过在溶液中搅打使用过的女性产品并根据校准曲线测量所得的羟高铁血红素吸光度来测量以毫升计的月经失血量。该方法根据当前的FDA方法验证指南进行验证，并且是用于评定大量月经出血的可接受的定量终点。女性产品将在筛选第1次访诊时分配并在每次访诊时收集，直到患者完成治疗或在完成治疗前终止参与研究。每次当患者提交来自月经周期的女性产品以供分析时，将收集静脉血样并送至实验室。

[0804] 本研究的次要终点旨在包括：1)从治疗的第5周至最后一个月实现持续性闭经的受试者的百分比；2)实现闭经的时间；3)治疗的最后一个月的月经失血量相对于基线的变化；4)治疗的最后一个月的血红蛋白浓度相对于基线的变化；5)子宫肌瘤相关的疼痛的数值评定量表(NRS)评分；6)治疗的最后一个月的肌瘤体积相对于基线的变化；7)治疗的最后一个月的子宫体积相对于基线的变化；8)第24周的骨矿物质密度相对于基线的变化(通过DXA评定)；以及9)子宫内膜活检，例如在治疗结束时子宫内膜厚度大于4mm的患者的百分比。

[0805] 受试者将完成各种问卷以评估子宫肌瘤对QOL的影响。具体地，一旦治疗期开始，受试者将完成在实施例5A中描述的UFS-QOL问卷。受试者还将完成工作效率和活动障碍变化问卷：一般健康2.0版(WPAI:GH)，该问卷由六个问题组成，这六个问题测量一般健康和具体症状对工作效率和工作以外生活的影响。来自WPAI:GH的问题示出在图66A至图66B中。预计受试者还将完成EuroQol，即患者总体感觉变化(如图67所示)，以及月经过多的影响问卷(MIQ)。虽然不打算成为本研究的一部分，但也可以让受试者完成资源利用问卷，以提供用于评估子宫肌瘤患者的QOL的另外工具。

[0806] 本研究还将评估化合物1与激素反加疗法的药代动力学和药效动力学效应。将进行分析的具体参数包括：1)雌二醇、促黄体激素、促卵泡激素和孕酮的浓度；2)$C_{最大}$、C_T和$AUC_{(0\text{-}tau)}$；以及3)化合物1、乙炔雌二醇和醋酸炔诺酮的血浆药物谷浓度。

[0807] 实施例7：对化合物1治疗子宫内膜异位症的功效的随机、双盲、安慰剂对照研究

[0808] 这是一项用于在年龄≥20岁的患有子宫内膜异位症的绝经前日本女性中评估12周口服施用3种剂量水平(10mg、20mg和40mg)的化合物1制剂与安慰剂相比的功效的随机、双盲研究。还使用醋酸亮丙瑞林(Leuplin®;也称为亮丙瑞林)注射液(每4周一次，每剂量3.75mg)作为参考药物来比较地评定该药物的功效。

[0809] 受试者在筛选前5年内被诊断出患有子宫内膜异位症，并且患有痛经和骨盆疼痛，所述痛经和骨盆疼痛如由研究者使用Biberoglu&Behrman(B&B)量表所确定的为1或都为至少“中等”的。主要终点是治疗期结束时整体骨盆疼痛的平均视觉模拟量表(VAS)评分相对于基线的变化(VAS“0＝没有疼痛”；“100＝疼痛像你可以想象的那么糟糕”)。次要终点包括治疗期期间骨盆疼痛、痛经和性交疼痛的VAS评分。安全性终点包括骨矿物质密度(BMD)、不良事件(AE)、生命体征、体重、12导联心电图(ECG)、临床检验和生化骨代谢标志物(血清I型胶原交联N-端肽和骨特异性碱性磷酸酶)。表5中提供了对所述组的人口统计学和基线特征

的总结。

[0810] 表5.人口统计学和基线特征

[0811]

特征平均值(SD)	安慰剂 (N = 99)	瑞卢戈利 10 mg (N = 103)	瑞卢戈利 20 mg (N = 100)	瑞卢戈利 40 mg (N = 103)	亮丙瑞林 (N = 82)
年龄[岁]	35.7 (6.06)	35.3 (6.22)	35.1 (6.78)	35.6 (6.04)	36.1 (6.13)
BMI [kg/m^2][1]	21.1 (3.01)	21.5 (3.35)	20.4 (2.46)	21.6 (3.14)	21.8 (3.40)
疾病持续时间[岁]	3.9 (4.65)	3.8 (5.04)	3.2 (3.84)	4.3 (5.47)	2.9 (3.78)
平均VAS评分[mm]					
总体骨盆疼痛[1]	15.6 (14.32)	14.6 (11.99)	15.6 (15.06)	15.3 (11.99)	15.2 (15.10)
痛经[1]	28.4 (16.59)	28.2 (17.64)	27.7 (18.94)	30.4 (17.04)	27.1 (19.78)
性交疼痛[2]	11.0 (14.25)	8.8 (14.24)	12.5 (16.48)	9.4 (15.42)	9.5 (10.71)
改良的(患者)B&B评分					
非经期骨盆疼痛[1]	0.6 (0.45)	0.7 (0.46)	0.6 (0.47)	0.7 (0.44)	0.7 (0.55)
痛经[1]	1.2 (0.44)	1.2 (0.47)	1.2 (0.48)	1.2 (0.47)	1.2 (0.47)
性交疼痛[2]	0.6 (0.45)	0.6 (0.60)	0.6 (0.55)	0.5 (0.48)	0.6 (0.45)
使用镇痛药的天数的比例[%][1]	10.0 (11.55)	12.5 (12.32)	13.3 (16.43)	12.0 (14.53)	11.6 (13.84)

[0812] [1]安慰剂:N=97,10mg化合物1(瑞卢戈利):N=103,20mg化合物1(瑞卢戈利):N=100,40mg化合物1(瑞卢戈利):N=103,亮丙瑞林:N=81,总计:N=484

[0813] [2]安慰剂:N=41,10mg化合物1:N=46,20mg化合物1:N=47,40mg化合物1:N=44,亮丙瑞林:N=26,总计:N=204

[0814] 受试者在第1次访诊当天开始在患者日记中进行记录。在第2次访诊与第3次访诊之间的时段期间,受试者必须已经经历至少1次月经周期,收集有关功效评估(包括生活质量(QOL)和疼痛症状)的基线值。受试者每天在患者日记中进行记录,直至治疗结束。第2次访诊是在第1次访诊后第一次月经周期的第1天至第5天。在第2次访诊当天至第3次访诊前一天的单盲条件下施用研究药物(化合物1制剂安慰剂和亮丙瑞林安慰剂)。第3次访诊是在第1次访诊后的第二次月经周期的第1天至第5天。从第3次访诊至第7次访诊,指导受试者在禁食状态下和在服用研究药物之前去诊所进行访诊。在第3次访诊时,以2:2:2:2:1的比率将受试者分别随机化至10mg、20mg、40mg的化合物1制剂组,以及安慰剂组或亮丙瑞林组。在双盲条件下,从第3次访诊当天至第7次访诊前一天(或直至治疗停止)施用化合物1制剂(10mg、20mg或40mg)+亮丙瑞林安慰剂、化合物1制剂安慰剂+亮丙瑞林安慰剂或化合物1制剂安慰剂+亮丙瑞林。每天早晨在早餐前30分钟作为单次口服剂量每天施用化合物1制剂或化合物1制剂安慰剂,并且每4周一次地皮下施用亮丙瑞林(或亮丙瑞林安慰剂)。该研究包括4至12周的预治疗期、12周的治疗期,并且研究参与的总时段为16至24周。在本研究的过程中,患者在开始于双盲条件下施用研究药物(第3次访诊)后的一个月中每隔一周并且在之后每月地去诊所进行访诊。在每次访诊时都进行指定的检查和评估。

[0815] 在1至80mg的单剂量的化合物1制剂后,血浆化合物1浓度在给药后0.5至4.0小时($T_{最大}$)达到峰平均$C_{最大}$,具有的平均血浆$T_{1/2}$为7.1至19.8小时。平均血浆AUC和平均$C_{最大}$表现出略大于成剂量比例的方式的增加。在10至40mg的多剂量的第14天,血浆化合物1浓度在给药后1至1.5小时($T_{最大}$)达到峰平均$C_{最大}$,具有的平均血浆$T_{1/2}$为19.2至24.6小时。化合物1的平均血浆$AUC_{(0-inf)}$和平均$C_{最大}$通常以剂量成比例的方式增大。第1天的平均血浆$AUC_{(0-tau)}$和平均$C_{最大}$以及第14天的平均$C_{最大}$大致以剂量依赖性方式增加,但第14天的平均血浆$AUC_{(0-tau)}$表现出略高于成剂量比例方式的增大。多次给药的第7天血浆化合物1浓度达到稳定状态,

并且第14天的平均血浆AUC和平均$C_{最大}$均高于第1天的值。单次给药后的平均血浆AUC在禁食给药后比在餐后或餐前给药后高。与餐后给药相比，餐前给药时多次给药的平均血浆AUC和平均$C_{最大}$更高。这些发现表明，食物影响化合物1制剂的药代动力学。

[0816] 与安慰剂相比，在单剂量的化合物1(10至80mg)后，血液LH、FSH、雌二醇(E_2)和孕酮(P)浓度大致以成剂量比例的方式降低。在所有受试者中，LH和雌二醇浓度显示为在每次剂量后快速下降，并且在整个治疗期保持下降。血浆孕酮浓度显示为在给药所有剂量水平和方案后快速降低，并且在整个治疗期维持抑制。血浆FSH浓度也显示为在给药所有剂量水平和方案后快速降低，并且在餐前或餐后给予40mg化合物1的各组中在整个治疗期保持抑制。

[0817] 表6.其它终点

[0818]

变量平均值(SD)	安慰剂	瑞卢戈利			亮丙瑞林
		10 mg	20 mg	40 mg	
改良的(患者) B&B					
非经期骨盆疼痛	-0.18 (0.361)	-0.21 (0.300)	-0.22 (0.440)	-0.33 (0.414)	-0.41 (0.448)
痛经	-0.17 (0.538)	-0.48 (0.645)	-0.76 (0.673)	-1.16 (0.487)	-1.16 (0.480)
深度性交疼痛	-0.07 (0.363)	-0.08 (0.485)	-0.10 (0.566)	-0.07 (0.492)	-0.36 (0.520)
医生B&B					
非经期骨盆疼痛	-0.5 (0.75)	-0.6 (0.76)	-0.8 (0.94)	-0.9 (0.84)	-1.1 (0.73)
痛经	-0.4 (0.76)	-1.0 (0.93)	-1.5 (0.91)	-2.0 (0.51)	-2.1 (0.49)
性交疼痛	-0.2 (0.72)	-0.2 (0.68)	-0.2 (0.81)	-0.1 (0.60)	-0.6 (0.68)
EHP-30评分相对于基线的变化					
疼痛	-5.6 (18.99)	-18.3 (19.76)	-17.8 (20.36)	-25.3 (20.87)	-23.2 (20.41)
控制和无力	-8.2 (18.74)	-13.7 (18.71)	-14.6 (23.59)	-17.2 (22.48)	-19.6 (23.27)
情绪健康	-6.3 (14.48)	-8.3 (16.44)	-8.9 (18.62)	-10.4 (17.77)	-8.8 (17.25)
社会支持	-3.2 (14.59)	-6.6 (10.29)	-8.4 (16.95)	-6.8 (15.19)	-6.8 (16.36)
自身形象	-3.9 (16.42)	-5.5 (11.56)	-6.3 (14.90)	-8.4 (16.18)	-6.1 (16.35)
使用镇痛药的天数的比例相对于基线的变化[%]	-2.0 (10.38)	-6.6 (10.80)	-6.3 (14.00)	-10.1 (13.44)	-8.3 (12.69)
实现闭经的患者[N (%)]	2 (2.1)	26 (25.2)	54 (54.0)	95 (92.2)	79 (97.5)

[0819] 注释：医师的B&B和EHP-30评分相对于基线的变化是第12周时的结果。其它另外的终点是治疗结束时的结果。

[0820] 与研究药物相关的所有不良事件被认为在严重程度方面为轻度或中度，并且在研究药物施用期间或完成之后恢复。主要不良事件是头痛，但化合物1制剂组与安慰剂组之间的头痛发生率相似。

[0821] 关于功效结果，在全分析组(FAS)中，治疗期结束时骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化被评估为主要终点。VAS评分的平均值(平均值±SD)相对于基线的变化分别在安慰剂组中为-3.753±10.5018mm，在10mg化合物1制剂组中为-6.168±9.1411mm，在20mg化合物1制剂组中为-8.070±13.3707mm，在40mg化合物1制剂组中为-10.418±11.0171mm，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-10.460±10.3013mm。在治疗期结束时，在各种化合物1制剂治疗组与安慰剂组之间观察到了在骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化方面的统计学上显著的差异。40mg化合物1制剂组中VAS评分的平均值相对于基线的变化与醋酸亮丙瑞林组中的所述变化相当。

[0822] 将治疗期期间骨盆疼痛、痛经和性交疼痛的VAS评分评估为次要终点。对于骨盆疼痛，在40mg化合物1制剂组中，在治疗期的第1天至第28天、第29天至第56天、第57天至第84天以及结束时，VAS评分的平均值相对于基线的变化分别为-3.761±7.8831mm、-8.960±9.8226mm、-10.464±11.0995mm以及-10.418±11.0171mm。在治疗期结束时VAS评分的平均

值相对于基线的变化在安慰剂组中为-3.753±10.5018mm，在10mg化合物1制剂组中为-6.168±9.1411mm，在20mg化合物1制剂组中为-8.070±13.3707mm，在40mg化合物1制剂组中为-10.418±11.0171mm，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-10.460±10.3013mm。

[0823] 在较高剂量水平的化合物1下，VAS评分相对于基线的变化较大，并且VAS评分的平均值相对于基线的变化以时间依赖性方式增大。40mg化合物1制剂组中VAS评分的特征与醋酸亮丙瑞林组的VAS评分的特征相似。

[0824] 在安慰剂组中，骨矿物质密度相对于基线降低的百分比变化(平均值±SD)在安慰剂组、10mg、20mg和40mg化合物1制剂组中分别为-0.07±1.727％、-0.95±1.875％、-1.34±2.087％和-2.08±2.220％。在该研究中，在40mg化合物1制剂组中观察到了与醋酸亮丙瑞林组中(-2.21±1.709％)相似的效应。

[0825] 关于痛经，在较高剂量水平的化合物1下，VAS评分的平均值相对于基线的变化较大，并且VAS评分以时间依赖性方式降低。然而，性交疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化显示为在任何剂量水平的化合物1下都没有明显的变化趋势。

[0826] 在10mg、20mg和40mg化合物1制剂中，在所有处理组中施用后0.5至1.5小时或2至5小时，未改变的化合物1的血浆浓度处于较高水平。在每次访诊时施用前的血浆药物浓度(谷值)在各个治疗组中是相当的，并且与化合物1的剂量水平成比例。群体PK分析显示，观察到的未改变的化合物1制剂的血浆浓度特征通过具有一级消除的2房室模型(进食条件)和相对生物利用度的剂量依赖性而被充分描述，并且没有协变量被鉴定为影响化合物1制剂的药代动力学。

[0827] 在40mg化合物1制剂组中，LH、FSH和孕酮的中值血清浓度以与醋酸亮丙瑞林组相当的方式，从治疗早期开始在整个治疗期持续降低。在40mg化合物1制剂组中，血清雌二醇浓度的中值从第2周降至低于定量下限(LLQ)，并且在整个治疗期持续降低。在醋酸亮丙瑞林组中，血清雌二醇浓度的中值从第4周降至低于LLQ，并且在整个治疗期持续降低。

[0828] 根据化合物1的不断增加的水平，血清CA125浓度相对于基线的百分比变化增大。在40mg化合物1制剂组中的百分比变化与醋酸亮丙瑞林组或亮丙瑞林组中的百分比变化相当。

[0829] 在本研究中，在患有子宫内膜异位症的患者中研究与施用安慰剂和醋酸亮丙瑞林或亮丙瑞林作为有效参照相比，口服施用10mg、20mg和40mg剂量的化合物1制剂12周的功效和安全性。

[0830] 在功效评估中，对于本研究中的主要终点，即治疗期结束时骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化，观察在各个化合物1制剂治疗组与安慰剂组之间的统计学上显著的差异。40mg化合物1制剂组中VAS评分的平均值相对于基线的变化与醋酸亮丙瑞林组中的所述变化相当。

[0831] 在较高剂量水平的化合物1中，通过访诊获得的骨盆疼痛和痛经的VAS评分的平均值相对于基线的变化在来自治疗早期的评分的时间依赖性过程中增大。取决于化合物1的剂量水平，使用止痛药的天数的比例和月经出血的量以时间依赖性方式减少，并且实现闭经的受试者的比例以时间依赖性方式增大。随着化合物1剂量增加，生化子宫内膜异位症标志物CA125的浓度降低，并且40mg化合物1制剂组中的浓度与醋酸亮丙瑞林组中的浓度大致相同。

[0832] 在用化合物1治疗12周时整体骨盆疼痛的减小在图157中示出。在治疗期结束时整体骨盆疼痛的VAS相对于基线的平均百分比变化在图158中示出。在治疗期结束时，整体骨盆疼痛和痛经的VAS相对于基线的平均百分比变化示出于图159中。通过访诊获得的整体骨盆疼痛、非经期性骨盆疼痛、痛经和性交疼痛的VAS相对于基线的变化在图160中示出。在该实施例中测定的药效动力学标志物的血清浓度(中值)示出于图161中。在图162中证明了化合物1上对血清雌二醇的效应的快速起效和快速抵消。

[0833] 基于该研究中的功效和安全性发现，认为化合物1制剂在安全性方面没有临床上显著的问题。此外，基于该研究中的功效和安全性发现，40mg化合物1被认为是治疗子宫内膜异位症的有效剂量。

[0834] 实施例8A:对化合物1治疗子宫内膜异位症的安全性的扩展研究

[0835] 这是对实施例7中进行的研究的开放标记扩展研究，用以在患有子宫内膜异位症的女性中评估每天一次地口服施用3种剂量水平(10mg、20mg和40mg)的化合物1制剂总共24周与安慰剂相比的安全性和功效。该2期研究的目的是评估化合物1在具有EM相关的疼痛的女性中施用24周时的安全性。此外，评定化合物1制剂的药代动力学和药效动力学效应。将醋酸亮丙瑞林(Leuplin®;或亮丙瑞林)用作参照以探索化合物1制剂的临床背景。

[0836] 研究参与者是招募的具有子宫内膜异位症(EM)相关的疼痛的绝经期前(≥20岁)日本女性，她们完成了先前12周研究并且符合条件继续参加另外12周的治疗。参与者已经确认具有正常的月经周期(每周期25至38天)并且被诊断为具有EM和EM相关的痛经和骨盆疼痛，所述痛经和骨盆疼痛如通过医师B&B量表确定的为至少中等严重程度的。主要终点是安全性，包括使用双能x射线吸收测定法、不良事件、生命体征、体重、12导联心电图和临床检验来评定骨矿物质密度(BMD)的变化。分析组被定义为施用化合物1的所有患者。次要终点是对24周内功效的评定，包括在治疗结束时(被定义为治疗结束前28天)的骨盆疼痛、痛经和性交疼痛的视觉模拟量表(VAS)评分(VAS“0＝没有疼痛”;“100＝疼痛像你可以想象的那么糟糕”。将来自先前2期研究的数据与来自本扩展研究的数据组合，以分析施用化合物1达24周的安全性、功效和药效动力学。在先前研究的随机患者(N＝487)中，397名入选到该扩展研究中;77名分配至安慰剂，78至89名分配至化合物1组，并且69名分配至亮丙瑞林。随机化患者和进入扩展研究的所有患者之间的基线特征相似。总体而言，各治疗组之间的人口统计学和基线特征没有显著差异(表7)。

[0837] 表7.人口统计学和基线特征

[0838]

特征	安慰剂 (N=99)	瑞卢戈利 10 mg (N=103)	瑞卢戈利 20 mg (N=100)	瑞卢戈利 40 mg (N=103)	亮丙瑞林 (N=82)
年龄(岁)	35.7 (6.06)	35.3 (6.22)	35.1 (6.78)	35.6 (6.04)	36.1 (6.13)
BMI (kg/m^2)[1]	21.1 (3.01)	21.5 (3.35)	20.4 (2.46)	21.6 (3.14)	21.8 (3.40)
疾病持续时间(年)	3.9 (4.65)	3.8 (5.04)	3.2 (3.84)	4.3 (5.47)	2.9 (3.78)
平均VAS评分(mm)[2]					
骨盆疼痛(整体)[1]	15.6 (14.32)	14.6 (11.99)	15.6 (15.06)	15.3 (11.99)	15.2 (15.10)
痛经[1]	28.4 (16.59)	28.2 (17.64)	27.7 (18.94)	30.4 (17.04)	27.1 (19.78)
性交疼痛[3]	11.0 (14.25)	8.8 (14.24)	12.5 (16.48)	9.4 (15.42)	9.5 (10.71)
平均改良的(患者) B&B评分					
非经期骨盆疼痛[1]	0.6 (0.45)	0.7 (0.46)	0.6 (0.47)	0.7 (0.44)	0.7 (0.55)
痛经[1]	1.2 (0.44)	1.2 (0.47)	1.2 (0.48)	1.2 (0.47)	1.2 (0.47)
性交疼痛[3]	0.6 (0.45)	0.6 (0.60)	0.6 (0.55)	0.5 (0.48)	0.6 (0.45)
使用镇痛药的天数的比例[%][1]	10.0 (11.55)	12.5 (12.32)	13.3 (16.43)	12.0 (14.53)	11.6 (13.84)

[0839] 注释:患者数量(%)的平均值(SD)

[0840] [1]:10mg、20mg和40mg瑞卢戈利组中分别为N=103,N=100和N=103,亮丙瑞林组中的N=81,并且安慰剂组中N=97。

[0841] [2]:基线处的平均VAS评分在安慰剂导入期期间的平均VAS评分。

[0842] [3]:10mg、20mg和40mg瑞卢戈利组中分别为N=46、N=47和N=44,亮丙瑞林组中的N=26,并且安慰剂组中N=41。

[0843] 如实施例7中所述,(先前2期研究)包括4至12周的预治疗期,在所述预治疗期中安慰剂导入(run-in)在第一次月经周期期间开始并持续至随机化;以及12周的治疗期。本扩展研究包括12周的附加治疗期和4周的随访期。总治疗持续时间为从先前2期研究开始24周。将患者被分配到与先前2期研究相同的治疗组。研究组包括10mg、20mg、40mg的化合物1、每天一次地口服的安慰剂或3.75mg的亮丙瑞林(注射,每4周一次)。

[0844] 40mg化合物1组中不良事件(包括子宫出血、月经过多和潮热)的发生率与亮丙瑞林组中的发生率相似。在用化合物1治疗时观察到了剂量依赖性的骨矿物质密度损失,其中40mg化合物1的结果与亮丙瑞林结果一致。治疗期最后4周内骨盆疼痛的平均视觉模拟量表评分相对于基线的变化(以mm为单位)在安慰剂组中为-3.222,在10mg、20mg和40mg化合物1组中分别为-6.849、-9.032和-11.924,并且在亮丙瑞林组中为-12.552。雌二醇水平随化合物1剂量的增加而降低,并且在整个40mg化合物1的24周治疗期保持低于绝经期后水平。在患有EM的女性中,用化合物1治疗24周通常耐受良好并且表现出与亮丙瑞林类似的骨盆疼痛减轻。化合物1,即每天一次的口服非肽GnRH受体拮抗剂,在该2期研究中表现出与可注射的亮丙瑞林相似的益处。用10mg、20mg或40mg化合物1治疗12周导致与安慰剂治疗相比骨盆疼痛和痛经显著减轻,并且通常与其作用机制一致地良好耐受(表8)。

[0845] 表8.不良事件(AE)总结

[0846]

变量，N (%)	安慰剂 (N=97)	瑞卢戈利 10 mg (N=103)	瑞卢戈利 20 mg (N=100)	瑞卢戈利 40 mg (N=103)	亮丙瑞林 (N=81)
任何TEAE	79 (81.4)	89 (86.4)	96 (96.0)	98 (95.1)	79 (97.5)
轻度	68 (70.1)	83 (80.6)	82 (82.0)	83 (80.6)	65 (80.2)
中度	9 (9.3)	6 (5.8)	14 (14.0)	15 (14.6)	14 (17.3)
重度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
与研究药物相关的TEAE	38 (39.2)	68 (66.0)	88 (88.0)	91 (88.3)	73 (90.1)
导致研究药物停止的TEAE	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (7.0)	2 (1.9)	9 (11.1)
严重的TEAE	5 (5.2)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
常见TEAE (任何组中≥10%的患者)					
鼻咽炎	32 (33.0)	31 (30.1)	31 (31.0)	31 (30.1)	26 (32.1)
头痛	10 (10.3)	5 (4.9)	12 (12.0)	11 (10.7)	11 (13.6)
子宫出血	8 (8.2)	28 (27.2)	36 (36.0)	30 (29.1)	32 (39.5)
月经不规律	5 (5.2)	21 (20.4)	21 (21.0)	7 (6.8)	5 (6.2)
月经过多	5 (5.2)	11 (10.7)	16 (16.0)	15 (14.6)	9 (11.1)
月经过少	2 (2.1)	12 (11.7)	12 (12.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (1.0)	4 (3.9)	11 (11.0)	10 (9.7)	11 (13.6)
热潮红	8 (8.2)	12 (11.7)	23 (23.0)	55 (53.4)	38 (46.9)

[0847] 注释:不良事件被定义为从第一剂时开始或第一剂之后到研究结束的任何不良医疗事件。如果患者报告了一个或多个事件,则该患者被计数一次。

[0848] 40mg化合物1(瑞卢戈利)组中的TEAE(包括子宫出血、月经过多和潮热(热潮红))的发生率与亮丙瑞林组中的发生率相似。对于化合物1组,存在骨矿物质密度相对于基线的时间和剂量依赖性降低。40mg化合物1组中骨矿物质密度的降低与亮丙瑞林组相似(表9)。在化合物1组中月经恢复期为最后一次剂量后的21至37天,并且在亮丙瑞林组中恢复期为40mg化合物1组的恢复期的约两倍长(表9)。各治疗组之间在实验室检验结果、生命体征、体重或ECG参数方面没有临床上显著的变化,并且在研究期间没有发生妊娠。

[0849] 表9.其它安全终点

[0850]

终点		安慰剂	化合物1			亮丙瑞林
			10 mg	20 mg	40 mg	
第24周时BMD相对于基线的变化(%)	N	75	81	77	88	64
	平均值(SD)	-0.2 (1.99)	-1.6 (2.34)	-2.6 (2.94)	-4.9 (2.91)	-4.4 (2.16)
月经恢复期(天)	N	93	103	95	97	72
	平均值(SD)	17 (8.5)	21 (12.3)	26 (13.0)	37 (9.5)	73 (21.2)

[0851] BMD:骨矿物质密度;SD:标准偏差

[0852] 在所有治疗组中施用后0.5至1.5小时或2至5小时,未改变的化合物1的血浆浓度处于较高水平,并且随着10mg、20mg和40mg化合物1的剂量递增而增大。在每次访诊时施用前的血浆药物浓度(谷值)对应于化合物1的剂量水平,并且在整个24周治疗期在各治疗组中相当,表明了化合物1在口服施用后的血浆浓度方面的成剂量比例趋势为在施用后2周时已达到稳态,并且长期施用化合物1制剂达24周时PK方面没有变化。在24周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度图解地示出于图70中并列出于图71中。

[0853] 当单独列出不能在餐前30分钟施用研究药物的受试者的未改变的化合物1的血浆浓度时,所述未改变的化合物1的血浆浓度低于在餐前30分钟施用所述研究药物的受试者。在餐前30分钟施用化合物1的24周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度图解地示出于图72中并列出于图73中,并且在餐前30分钟不施用化合物1的24周治疗期内未改变的化合物1的血浆浓度图解地示出于图74中并列出于图75中。

[0854] 与禁食条件相比,在标准美国食品和药物管理局(FDA)高脂肪、高卡路里早餐(约800-1000卡路里,50%来自脂肪)开始后30分钟时施用单剂量之后,可降低和延迟血浆中的化合物1吸收。在进食条件下,中值$T_{最大}$增大。与禁食条件相比,在进食条件下平均$C_{最大}$和平均血浆AUC_{∞}减小,表明食物对化合物1制剂的口服生物利用度具有临床意义的效应。在该研究中,每天在食入标准化早餐(约600卡路里,27%来自脂肪)前30分钟施用化合物1制剂。与禁食条件相比,在这些条件下对化合物1制剂的全身暴露降低至更小程度,并且未观察到吸收速率的明显变化。因此,在研究中,指导受试者在早晨起床空腹时服用化合物1制剂,并且尽可能在给药后约30分钟开始进食。

[0855] 24周治疗期的血清LH浓度图解地示出于图77中并列出于图78A至图78B中。关于该实施例中的分析的人口统计学和基线特征的表格列出于图76A至图76C中。在第24周时血清LH浓度的中值相对于基线的变化在安慰剂组中为0.945mIU/mL,在10mg化合物1制剂组中为0.300mIU/mL,在20mg化合物1制剂组中为-0.785mIU/mL,在40mg化合物1制剂组中为-2.480mIU/mL,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-3.140mIU/mL。如在醋酸亮丙瑞林组中一样,在治疗期期间40mg化合物1制剂组中的血清LH浓度较低。

[0856] 24周治疗期的血清FSH浓度图解地示出于图79中并列出于图80A至图80B中。在第24周时血清FSH浓度的中值相对于基线的变化在安慰剂组中为-0.985mIU/mL,在10mg化合物1制剂组中为-0.630mIU/mL,在20mg化合物1制剂组中为-0.990mIU/mL,在40mg化合物1制剂组中为-3.550mIU/mL,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-2.730mIU/mL。在治疗期期间,40mg化合物1制剂组中的血清FSH浓度较低。醋酸亮丙瑞林组表现出与40mg化合物1制剂组相似但

略高的特征。

[0857] 24周治疗期的血清雌二醇(E_2)浓度图解地示出于图81中并列出于图82A至图82B中。在第24周时血清E_2浓度的中值相对于基线的变化在安慰剂组中为56.0pg/mL，在10mg化合物1制剂组中为1.0pg/mL，在20mg化合物1制剂组中为-9.0pg/mL，在40mg化合物1制剂组中为-39.0pg/mL，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-40.0pg/mL。在治疗期期间，化合物1制剂的血清E_2浓度以剂量依赖性方式较低。在40mg化合物1制剂组中，血清E_2浓度的中值在第2周降至0.0pg/mL(小于定量下限:LLQ)，此后保持低于定量下限(LLQ)直至第24周。在醋酸亮丙瑞林组中，血清E_2浓度的中值在第4周降至LLQ，此后保持在LLQ直至第24周。24周治疗期的血清P浓度图解地示出于图83中并列出于图84A至图84B中。在第24周时血清孕酮(P)浓度相对于基线的中值变化在安慰剂组中为0.110ng/mL，在10mg化合物1制剂组中为0.000ng/mL，在20mg化合物1制剂组中为0.005ng/mL，在40mg化合物1制剂组中为-0.080ng/mL，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-0.070ng/mL。如在醋酸亮丙瑞林组中一样，在治疗期期间化合物1制剂组中的血清P浓度略低于安慰剂组中。

[0858] 24周治疗期内的生化子宫内膜异位症标志物(CA125)浓度相对于基线的百分比变化列出于图86中。在第24周时生化子宫内膜异位症功效生物标志物(CA125)浓度相对于基线的百分比变化(平均值±SD)分别在安慰剂组中为-14.01±55.858％，在10mg化合物1制剂组中为-39.08±41.893％，在20mg化合物1制剂组中为-46.24±33.099％，在40mg化合物1制剂组中为-56.69±45.139％，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-54.15±46.359％。从施用的早期阶段观察到，在较高剂量水平的化合物1制剂下CA125浓度变化较大。40mg化合物1制剂组中的变化与醋酸亮丙瑞林组中的变化相当。在第24周时CA125浓度小于或等于35U/mL的受试者的比例在安慰剂组、10mg化合物1制剂组、20mg化合物1制剂组、40mg化合物1制剂组和醋酸亮丙瑞林组中分别为54.8％、75.3％、81.1％、88.5％和88.9％。24周治疗期内的生化子宫内膜异位症标志物(CA125)浓度列出于图85中。

[0859] 在治疗期结束时骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂组中为-3.222±12.1616mm，在10mg化合物1制剂组中为-6.849±10.5616mm，在20mg化合物1制剂组中为-9.032±11.8432mm，在40mg化合物1制剂组中为-11.924±11.2609mm，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-12.552±12.5609mm，并且在整个24周治疗期在较高剂量水平的化合物1制剂下，所述变化以时间依赖性方式较大。在整个治疗期，在较高剂量水平的化合物1制剂下，痛经的VAS评分的平均值相对于基线的变化也以时间依赖性方式较大。40mg化合物1制剂组的骨盆疼痛和痛经的VAS评分的变化和特征与醋酸亮丙瑞林组相似。

[0860] 通过访诊获得的168天治疗期的骨盆疼痛的VAS评分的平均值图解地示出于图87中并列出于图88中。此外，虽然各个治疗组的骨盆疼痛的VAS评分的平均值为约15mm，但是在治疗期的第1天至第28天、第57天至第84天、第141天至第168天和结束时VAS评分的平均值(平均值±SD)在安慰剂组中分别为13.315±13.1953mm、11.776±13.5443mm、10.444±12.3696mm和12.387±12.7540mm；在10mg化合物1制剂组中为9.988±10.3249mm、8.400±10.1329mm、6.861±9.2099mm和7.746±9.0900mm；在20mg化合物1制剂组中为11.627±14.7324mm、6.675±10.8072mm、5.486±9.1562mm和6.557±11.2902mm；在40mg化合物1制剂组中为11.498±13.2341mm、4.785±8.9162mm、2.979±6.1704mm和3.335±6.4059mm；并且在醋酸亮丙瑞林组中为10.899±14.8866mm、5.013±12.0454mm、2.167±5.1999mm和

2.629±5.5783mm。

[0861] 在治疗期的第1天至第28天、第57天至第84天、第141天至第168天和结束时骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂组中分别为-2.294±8.9903mm、-3.945±10.7499mm、-4.866±12.4477mm和-3.222±12.1616mm;在10mg化合物1制剂组中为-4.606±7.1304mm、-6.282±9.1659mm、-7.872±11.2457mm和-6.849±10.5616mm;在20mg化合物1制剂组中为-3.962±6.6751mm、-8.547±13.8568mm、-8.678±10.6479mm和-9.032±11.8432mm;在40mg化合物1制剂组中为-3.761±7.8831mm、-10.537±11.0516mm、-12.919±11.8210mm和-11.924±11.2609mm;并且在醋酸亮丙瑞林组中为-4.282±7.3628mm、-10.364±10.4428mm、-13.804±12.8288mm和-12.552±12.5609mm。通过访诊获得的168天治疗期的骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化图解地示出于图89中并列出于图90中。通过访诊获得的168天治疗期的骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图91中。

[0862] 在整个治疗期,在较高剂量水平的化合物1制剂下,骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化以时间依赖性方式较大。40mg化合物1制剂组中骨盆疼痛的VAS评分的特征与醋酸亮丙瑞林组的VAS评分的特征相似。

[0863] 通过访诊获得的168天治疗期的性交疼痛的VAS评分的平均值图解地示出于图92中并列出于图93中。虽然各个治疗组的性交疼痛的VAS评分的平均值在基线处为8.8至12.5mm,但在治疗期的第1天至第28天、第57天至第84天、第141至168天和结束时VAS评分的平均值(平均值±SD)在安慰剂组中分别为10.676±16.5317mm、11.445±15.5573mm、9.192±12.7469mm和11.318±15.7393mm;在10mg化合物1制剂组中为9.608±15.4027mm、10.110±18.5404mm、5.550±11.1157mm和6.218±10.6280mm;在20mg化合物1制剂组中为10.809±15.5738mm、9.229±16.6530mm、3.806±8.9781mm和6.363±13.1847mm;在40mg化合物1制剂组中为9.522±13.6408mm、4.126±7.9652mm、3.531±9.6053mm和4.842±9.1145mm;在醋酸亮丙瑞林组中为7.288±16.2960mm、5.478±10.7612mm、5.565±12.5556mm和4.913±10.6249mm。

[0864] 在治疗期的第1天至第28天、第57天至第84天、第141天至第168天和结束时性交疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂组中分别为-1.464±6.1084mm、-5.018±14.8372mm、-3.256±15.8951mm和-1.145±12.6625mm;在10mg化合物1制剂组中为1.642±10.6212mm、-1.033±12.2047mm、-4.124±10.5641mm和-3.454±10.8509mm;在20mg化合物1制剂组中为0.953±12.3795mm、-0.191±10.6032mm、-4.012±12.5050mm和-3.553±11.5544mm;在40mg化合物1制剂组中为2.995±9.7916mm、-1.860±10.3161mm、-0.830±13.6774mm和-0.925±12.0373mm;并且在醋酸亮丙瑞林组中为-3.126±17.0520mm、-6.752±10.5824mm、-4.953±16.9523mm和-4.593±15.0878mm。通过访诊获得的168天治疗期的性交疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化图解地示出于图94中并列出于图95中。通过访诊获得的168天治疗期的性交疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图96中。

[0865] 通过访诊获得的168天治疗期的痛经的VAS评分的平均值图解地示出于图97中并列出于图98中。虽然各个治疗组的痛经的基线VAS评分的平均值为27至30mm,但是在治疗期的第1天至第28天、第57天至第84天、第141至168天和结束时VAS评分的平均值(平均值±

SD)在安慰剂组中分别为23.832±17.8381mm、21.728±18.3520mm、18.797±14.8825mm和22.607±17.5557mm;在10mg化合物1制剂组中为17.556±17.0427mm、13.568±15.5954mm、11.758±15.4431mm和12.857±15.0429mm;在20mg化合物1制剂组中为18.545±19.2141mm、6.626±13.5146mm、6.132±13.2012mm和7.878±14.2406mm;在40mg化合物1制剂组中为19.452±19.1065mm、0.569±2.5367mm、0.430±2.3141mm和0.918±4.3438mm;并且在醋酸亮丙瑞林组中为17.133±19.4179mm、0.000±0.0000mm、0.000±0.0000mm和0.174±1.1623mm。

[0866] 在治疗期的第1天至第28天、第57天至第84天、第141天至第168天和结束时痛经的VAS评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂组中分别为-4.547±16.4741mm、-6.857±15.8099mm、-8.676±16.4615mm和-5.772±17.1295mm;在10mg化合物1制剂组中为-10.657±17.0824mm、-14.747±16.8648mm、-15.191±17.6754mm和-15.356±18.0506mm;在20mg化合物1制剂组中为-9.158±16.6375mm、-20.689±21.4387mm、-19.860±19.1617mm和-19.825±20.4332mm;在40mg化合物1制剂组中为-10.979±14.8545mm、-30.094±17.2623mm、-31.210±17.7668mm和-29.513±17.5379mm;并且在醋酸亮丙瑞林组中为-9.985±15.7027mm、-27.558±19.9878mm、-28.373±20.7287mm和-26.944±19.9212mm。通过访诊获得的168天治疗期的痛经的VAS评分的平均值相对于基线的变化图解地示出于图99中并列出于图100中。通过访诊获得的168天治疗期的痛经的VAS评分的平均值相对于基线的变化(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图101中。

[0867] 如在骨盆疼痛中所观察到的,在整个治疗期在较高剂量水平的化合物1制剂下,痛经的VAS评分的平均值相对于基线的变化以时间依赖性方式较大。40mg化合物1制剂组中痛经的VAS评分的特征也与醋酸亮丙瑞林组的VAS评分的特征相当。

[0868] 对于骨盆疼痛,在治疗期结束时VAS评分的最大值相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为-8.1±27.50mm,在10mg化合物1制剂组中为-24.0±27.54mm,在20mg化合物1制剂组中为-33.3±30.14mm,在40mg化合物1制剂组中为-49.7±26.47mm,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-46.8±26.29mm。痛经的VAS评分的最大值相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为-9.3±30.27mm,在10mg化合物1制剂组中为-26.4±27.37mm,在20mg化合物1制剂组中为-39.1±34.29mm,在40mg化合物1制剂组中为-57.1±25.00mm,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-51.8±27.01mm。在整个治疗期,在较高剂量水平的化合物1下,骨盆疼痛和痛经相对于基线的变化较大。40mg化合物1制剂组中的VAS评分的特征也与醋酸亮丙瑞林组的VAS评分的特征相当。

[0869] 在治疗期结束时性交疼痛的最大VAS评分相对于基线的变化在安慰剂组中为-5.1±16.63mm,在10mg化合物1制剂组中为-4.2±16.30mm,在20mg化合物1制剂组中为-7.0±15.29mm,在40mg化合物1制剂组中为-2.5±17.17mm,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-10.3±19.76mm。

[0870] 对于骨盆疼痛,在治疗期结束时VAS评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为12.82±26.535%,在10mg化合物1制剂组中为17.90±24.924%,在20mg化合物1制剂组中为21.50±28.859%,在40mg化合物1制剂组中为36.59±34.849%,并且在醋酸亮丙瑞林组中为40.70±33.342%。痛经的VAS评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为13.48±34.975%,在10mg化

合物1制剂组中为29.28±43.277%，在20mg化合物1制剂组中为50.91±42.602%，在40mg化合物1制剂组中为78.45±29.838%，并且在醋酸亮丙瑞林组中为82.09±24.051%。

[0871] 在整个治疗期，在较高剂量水平的化合物1下，VAS评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化以时间依赖性方式较大。40mg化合物1制剂组中骨盆疼痛的VAS评分的特征与醋酸亮丙瑞林组的VAS评分的特征相似。

[0872] 与痛经和/或骨盆疼痛的情况相比，在治疗期结束时性交疼痛的VAS评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化在安慰剂组中为6.29±36.617%，在10mg化合物1制剂组中为9.72±38.401%，在20mg化合物1制剂组中为15.14±47.793%，在40mg化合物1制剂组中为4.50±40.796%，并且在醋酸亮丙瑞林组中为21.76±43.266%。

[0873] 对于骨盆疼痛，在治疗期结束时VAS评分中没有疼痛的受试者的百分比在安慰剂组、10mg化合物1制剂组、20mg化合物1制剂组、40mg化合物1制剂组和醋酸亮丙瑞林组中分别为0.0%、6.8%、20.0%、49.5%和56.8%。在较高剂量水平的化合物1制剂下观察到了较高百分比的受试者。40mg化合物1制剂组中的百分比的特征与醋酸亮丙瑞林组的百分比的特征相当。

[0874] 在治疗期结束时痛经的VAS评分中没有疼痛的受试者的百分比分别为5.2%、27.2%、59.0%、93.2%和97.5%。在整个治疗期，在较高剂量水平的化合物1制剂下观察到较高百分比的受试者。40mg化合物1制剂组中的百分比的特征也与醋酸亮丙瑞林组的百分比的特征相似。

[0875] 在治疗期结束时性交疼痛的VAS评分中没有疼痛的受试者的百分比分别为38.9%、48.0%、47.5%、48.7%和56.5%。

[0876] 对于骨盆疼痛，在治疗期结束时M-B&B评分的平均值相对于基线的变化(平均值±SD)分别在安慰剂组中为-0.172±0.3851，在10mg化合物1制剂组中为-0.260±0.3624，在20mg化合物1制剂组中为-0.268±0.3913，在40mg化合物1制剂组中为-0.400±0.4491，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-0.483±0.4860。痛经的在治疗期结束时M-B&B评分的平均值相对于基线的变化(平均值±SD)分别在安慰剂组中为-0.185±0.5491，在10mg化合物1制剂组中为-0.509±0.6675，在20mg化合物1制剂组中为-0.795±0.6490，在40mg化合物1制剂组中为-1.144±0.5014，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-1.160±0.4802，并且深度性交疼痛的在治疗期结束时M-B&B评分的平均值相对于基线的变化(平均值±SD)分别在安慰剂组中为-0.003±0.3796，在10mg化合物1制剂组中为-0.171±0.4683，在20mg化合物1制剂组中为-0.210±0.4936，在40mg化合物1制剂组中为-0.097±0.4325，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-0.208±0.5604。

[0877] 骨盆疼痛的168天治疗期的M-B&B评分的平均值列出于图102中，痛经的168天治疗期的M-B&B评分的平均值列出于图103中，并且深度性交疼痛的168天治疗期的M-B&B评分的平均值列出于图104中。

[0878] 骨盆疼痛的168天治疗期的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化列出于图105中，痛经的168天治疗期的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化列出于图106中，并且深度性交疼痛的168天治疗期的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化列出于图107中。

[0879] 骨盆疼痛的168天治疗期的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图108中，痛经的168天治疗期的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化(与

醋酸亮丙瑞林比较)列出于图109中,并且深度性交疼痛的168天治疗期的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图110中。

[0880] 如在VAS评分中观察到的,在整个治疗期在较高剂量水平的化合物1制剂下,骨盆疼痛和痛经的M-B&B相对于基线的变化以时间依赖性方式较大。40mg化合物1制剂组中的M-B&B评分的变化和特征也与醋酸亮丙瑞林组的M-B&B评分的变化和特征相当。

[0881] 在治疗期结束时骨盆疼痛的最大M-B&B评分相对于基线的变化(平均值±SD)分别在安慰剂组中为-0.4±0.87,在10mg化合物1制剂组中为-0.7±0.94,在20mg化合物1制剂组中为-0.7±0.79,在40mg化合物1制剂组中为-1.0±0.89%,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-1.3±0.82。痛经的在治疗期结束时的最大M-B&B评分相对于基线的变化(平均值±SD)分别在安慰剂组中为-0.2±0.86,在10mg化合物1制剂组中为-0.7±1.01,在20mg化合物1制剂组中为-1.4±1.12,在40mg化合物1制剂组中为-2.0±0.76,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-1.9±0.69。在40mg化合物1制剂组中观察到与醋酸亮丙瑞林组相当的响应。在治疗期结束时性交疼痛的最大M-B&B评分相对于基线的变化在安慰剂组中为0.0±0.57,在10mg化合物1制剂组中为-0.2±0.69,在20mg化合物1制剂组中为-0.3±0.59,在40mg化合物1制剂组中为-0.1±0.54,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-0.4±0.78。

[0882] 对于骨盆疼痛,在治疗期结束时M-B&B评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为12.98±27.490%,在10mg化合物1制剂组中为17.18±26.101%,在20mg化合物1制剂组中为17.75±30.339%,在40mg化合物1制剂组中为31.00±36.746%,并且在醋酸亮丙瑞林组中为33.42±34.007%。痛经的在治疗期结束时M-B&B评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为13.75±34.741%,在10mg化合物1制剂组中为29.55±42.700%,在20mg化合物1制剂组中为50.92±41.641%,在40mg化合物1制剂组中为73.98±29.567%,并且在醋酸亮丙瑞林组中为80.29±23.327%。

[0883] 在整个治疗期,在较高剂量水平的化合物1下,M-B&B评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化以时间依赖性方式较大。在较高剂量水平的化合物1制剂下,骨盆疼痛的M-B&B评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化也较大,但小于痛经的M-B&B评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化。40mg化合物1制剂组中的M-B&B评分的变化和特征也与醋酸亮丙瑞林组的M-B&B评分的变化和特征相当。

[0884] 与痛经和骨盆疼痛的情况相比,在治疗期结束时深度性交疼痛的M-B&B评分中没有疼痛的天数的比例相对于基线的变化在安慰剂组中为1.69±35.861%,在10mg化合物1制剂组中为8.32±35.972%,在20mg化合物1制剂组中为18.04±47.892%,在40mg化合物1制剂组中为8.15±43.207%,并且在醋酸亮丙瑞林组中为21.76±43.266%。

[0885] 对于骨盆疼痛,在治疗期结束时M-B&B评分中没有疼痛的受试者的百分比在安慰剂组、10mg化合物1制剂组、20mg化合物1制剂组、40mg化合物1制剂组和醋酸亮丙瑞林组中分别为18.6%、24.3%、34.0%、52.4%和63.8%。痛经的在治疗期结束时M-B&B评分中没有疼痛的受试者的百分比在安慰剂组、10mg化合物1制剂组、20mg化合物1制剂组、40mg化合物1制剂组和醋酸亮丙瑞林组中分别为6.2%、27.2%、61.0%、93.2%和97.5%。

[0886] 对于痛经,在较高剂量水平的化合物1制剂下,在治疗期结束时M-B&B评分中没有疼痛的受试者的百分比较高。40mg化合物1制剂组中的百分比的特征与醋酸亮丙瑞林组的

百分比的特征相当。骨盆疼痛的在治疗期结束时M-B&B评分中没有疼痛的受试者的百分比也在较高剂量水平的化合物1制剂下较大，但小于痛经的在治疗期结束时M-B&B评分中没有疼痛的受试者的百分比。

[0887] 在治疗期结束时性交疼痛的M-B&B评分中没有疼痛的受试者的百分比分别为38.9%、56.0%、52.5%、51.3%和56.5%。

[0888] 在第24周时痛经的B&B评分的平均值相对于基线的变化(平均值±SD)分别在安慰剂组中为-0.3±0.64，在10mg化合物1制剂组中为-1.0±0.87，在20mg化合物1制剂中为-1.5±0.94，在40mg化合物1制剂组中为-2.0±0.61，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-2.1±0.49。在安慰剂组、10mg化合物1制剂组、20mg化合物1制剂组、40mg化合物1制剂组和醋酸亮丙瑞林组中在第24周时痛经的B&B评分的平均值相对于基线的变化(平均值±SD)对于性交疼痛分别为-0.2±0.83、-0.3±0.67、-0.4±0.70、-0.1±0.43和-0.5±0.88，对于骨盆疼痛分别为-0.6±0.85、-0.8±0.79、-0.9±0.85、-1.0±0.86和-1.2±0.72，对于骨盆压痛分别为-0.6±0.74、-0.7±0.83、-0.8±0.79、-1.0±0.92和-1.1±0.78，并且对于硬结分别为-0.5±0.72、-0.6±0.81、-0.7±0.85、-0.8±0.81和-0.8±0.82。

[0889] 痛经的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值列出于图111中，性交疼痛的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值列出于图112中，骨盆疼痛的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值列出于图113中，骨盆压痛的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值列出于图114中，并且硬结的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值列出于图115中。

[0890] 痛经的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值相对于基线的变化列出于图116中，性交疼痛的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值相对于基线的变化列出于图117中，骨盆疼痛的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值相对于基线的变化列出于图118中，骨盆压痛的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值相对于基线的变化列出于图119中，并且硬结的通过访诊获得的24周治疗期的B&B评分的平均值相对于基线的变化列出于图120中。

[0891] 在第24周时痛经的B&B评分中没有疼痛的受试者的比例分别在安慰剂组中为1.5%，在10mg化合物1制剂组中为27.8%，在20mg化合物1制剂组中为64.9%，在40mg化合物1制剂组中为94.3%，并且在醋酸亮丙瑞林组中为100%。在整个治疗期，在较高剂量水平的化合物1制剂下观察到较高百分比的受试者。40mg化合物1制剂组中的百分比的特征也与醋酸亮丙瑞林组的百分比的特征相似。

[0892] 骨盆疼痛的B&B评分中没有疼痛的受试者的比例分别为27.9%、30.4%、39.2%、58.6%和68.9%，并且性交疼痛的B&B评分中没有疼痛的受试者的比例为42.9%、63.9%、53.6%、56.7%和70.6%，骨盆压痛的B&B评分中没有疼痛的受试者的比例为30.9%、35.4%、37.8%、57.5%和70.5%，并且硬结的B&B评分中没有疼痛的受试者的比例为33.8%、53.2%、44.6%、57.5%和75.4%。对于化合物1制剂，似乎没有明确的剂量相关或时间依赖性的百分比变化。

[0893] 在治疗期结束时使用止痛药的天数的比例相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为-0.60±10.251%，在10mg化合物1制剂组中为-6.32±9.817%，在20mg化合物1制剂组中为-7.36±14.585，在40mg化合物1制剂组中为-9.95±14.214%，并且和醋酸亮丙

瑞林组中为-10.06±13.063%。从施用早期开始使用止痛药的天数的较低百分比可以看出剂量相关的降低特征。40mg化合物1制剂组中的百分比的特征与醋酸亮丙瑞林组的百分比的特征相当。168天治疗期内使用止痛药的天数的比例列出于图121中。168天治疗期内使用止痛药的天数的比例相对于基线的变化列出于图122中。168天治疗期内使用止痛药的天数的比例相对于基线的变化(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图123中。

[0894] 在治疗期结束时出血量的平均评分(自我报告量,评分范围为0至5)相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组为-0.056±0.7274,在10mg化合物1制剂组中为-0.529±1.2185,在20mg化合物1制剂组中为-1.264±1.3280,在40mg化合物1制剂组中为-2.207±0.8149,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-2.320±0.7281。在整个治疗期,观察到在较高剂量水平的化合物1制剂下出血量的变化较大。40mg化合物1制剂组中百分比的特征与醋酸亮丙瑞林组的百分比的特征相似。168天治疗期的出血量的平均值列出于图124中。168天治疗期的出血量的平均值相对于基线的变化列出于图125中。168天治疗期的出血量的平均值相对于基线的变化(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图126中。

[0895] 在治疗期结束时实现闭经的受试者的百分比在安慰剂组、10mg化合物1制剂组、20mg化合物1制剂组、40mg化合物1制剂组和醋酸亮丙瑞林组中分别为4.1%、22.3%、54.0%、91.3%和97.5%。在较高剂量水平的化合物1制剂下观察到了较高百分比的实现闭经的受试者。40mg化合物1制剂组中的百分比的特征与醋酸亮丙瑞林组的百分比的特征相当。168天的治疗期内实现闭经的受试者的数量列出于图127A至图127B中。在168天的治疗期内实现闭经的受试者的比例(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图128中。

[0896] 在研究访诊期间,受试者每月一次地使用EHP-30来评定和记录她们自己的生活质量(QOL)。

[0897] 在第24周时疼痛的EHP-30评分相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂组中为-5.41±18.421,在10mg化合物1制剂组中为-16.98±20.286,在20mg化合物1制剂中为-20.58±19.650,在40mg化合物1制剂中为-25.94±19.902,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-26.38±20.341。在整个治疗期,观察到与安慰剂组相比,在所有剂量水平的化合物1制剂下EHP-30评分的变化更大。40mg化合物1制剂组中的EHP-30评分的特征也与醋酸亮丙瑞林组的EHP-30评分的特征相当。

[0898] 控制和无力的EHP-30评分相对于基线的变化分别在安慰剂组中为-6.92±15.848,在10mg化合物1制剂组中为-13.97±17.502,在20mg化合物1制剂组中为-20.04±21.880,在40mg化合物1制剂组中为-20.88±21.676,并且在醋酸亮丙瑞林组中为-24.80±23.839。在整个治疗期,观察到在较高剂量水平的化合物1制剂下EHP-30评分的变化较大。40mg化合物1制剂组中的EHP-30评分的特征也与醋酸亮丙瑞林组的EHP-30评分的特征相当。

[0899] 相比之下,在安慰剂组、10mg化合物1制剂组、20mg化合物1制剂组、40mg化合物1制剂组和醋酸亮丙瑞林组中的EHP-30得分相对于基线的变化对于情绪健康分别为-6.74±17.669、-8.38±15.918、-15.37±17.858、-13.26±16.316和-12.37±18.332,对于社会支持为-3.21±16.612、-7.52±10.840、-13.44±17.055、-10.28±17.109和-10.46±17.923,对于自身形象为-5.39±15.421、-5.91±12.811、-10.59±15.256、-9.68±17.744和-9.42±15.553。

[0900] 关于疼痛的24周治疗期的QOL(EHP-30)统计数据列出于图129中;关于控制和无力的24周治疗期的QOL(EHP-30)统计数据列出于图130中;关于情绪健康的24周治疗期的QOL(EHP-30)统计数据列出于图131中;关于社交支持的24周治疗期的QOL(EHP-30)统计数据列出于图132中;并且关于自身形象的24周治疗期的QOL(EHP-30)统计数据列出于图133中。

[0901] 关于疼痛的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据列出于图134中;关于控制和无力的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据列出于图135中;关于情绪健康的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据列出于图136中;关于社交支持的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据列出于图137中;并且关于自身形象的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据列出于图138中。

[0902] 关于疼痛的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图139中;关于控制和无力的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图140中;关于情绪健康的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图141中;关于社交支持的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图142中;并且关于自身形象的24周治疗期的QOL(EHP-30)相对于基线的变化的统计数据(与醋酸亮丙瑞林比较)列出于图143中。

[0903] 与骨盆疼痛、痛经和性交疼痛的VAS评分(最大值、没有疼痛的天数的比例,没有疼痛的受试者的比例)相关的其它终点的结果与VAS评分的平均值的那些结果相当。

[0904] 每次访诊时施用前未改变的化合物1的血浆浓度(谷值)对应于化合物1的剂量水平,并且在整个24周治疗期在各治疗组中相当,表明了化合物1在血浆浓度方面的成剂量比例趋势。这表明在施用后2周时已达到稳态,并且长期施用化合物1制剂达24周时PK方面没有变化。

[0905] 在24周治疗期期间,在较高剂量水平的化合物1制剂下,血清LH、FSH和孕酮(P)浓度倾向于较低。40mg化合物1制剂组中的特征类似于醋酸亮丙瑞林组中的特征。在40mg化合物1制剂组中,血清E_2浓度的中值从第2周降至低于定量下限(LLQ),并且在整个24周治疗期持续降低,而在醋酸亮丙瑞林组中,血清E_2浓度的中值从第4周降至LLQ,然后在整个24周治疗期持续降低。血清CA125浓度随着化合物1剂量的增大而降低,并且40mg化合物1制剂组中的结果与醋酸亮丙瑞林组中的结果相似。

[0906] 在本研究中,在子宫内膜异位症患者中研究与施用安慰剂和醋酸亮丙瑞林或亮丙瑞林作为有效参照相比,口服施用10mg、20mg和40mg剂量的化合物1制剂达24周的功效和安全性。

[0907] 关于功效,在子宫内膜异位症患者中,化合物1制剂对骨盆疼痛和痛经的效应在实施例5A研究中施用12周后保持延长12周(总共24周),并且在40mg化合物1制剂组中和醋酸亮丙瑞林或亮丙瑞林组中大致相同。E_2值在整个研究期被抑制。

[0908] 总之,各化合物1组中总体骨盆疼痛(图152A至图152B)、痛经(图153A至图153B)和非经期骨盆疼痛(图154A至图154B)的平均VAS评分相对于基线的降低是剂量依赖性的,其中在整个治疗期最大降低在40mg化合物1组中。40mg化合物1组中的总体骨盆疼痛、非经期骨盆疼痛和痛经的平均VAS评分相对于基线的降低与亮丙瑞林组的平均VAS评分相对于基

线的降低相似的。虽然40mg化合物1组和亮丙瑞林组存在随时间推移评分降低的趋势，但在各给药组中没有观察到性交疼痛的平均VAS评分相对于基线的明显趋势(图155A至图155B)。这些性交疼痛分析的样本量很小，因为并非所有入选的女性都经历基线性交疼痛或是性活跃的。在治疗结束时总体骨盆疼痛的VAS评分中没有疼痛的患者的比例在安慰剂组、10mg化合物1组、20mg化合物1组、40mg化合物1组和亮丙瑞林组中分别为0％、20％、50％和57％。40mg化合物1组的痛经的平均VAS评分相对于基线的降低是最大的，在治疗期结束期间表现出与亮丙瑞林类似的结果(图156A)。还观察到了非经期骨盆疼痛的平均VAS评分相对于基线的剂量依赖性降低(图156A)。总体而言，在骨盆疼痛、痛经和性交疼痛的平均改良(患者)B&B评分(图156B)和医生B&B评分方面获得了类似的结果。一致地，与安慰剂相比，在使用化合物1时观察到了剂量依赖性降低，并且40mg化合物1始终表现出最大的疼痛减轻。在治疗结束时总体骨盆疼痛的VAS评分中没有疼痛的患者的比例在安慰剂组、10mg化合物1组、20mg化合物1组、40mg化合物1组和亮丙瑞林组中分别为0％、7％、20％、50％和57％。

[0909] 基于该研究中的功效和安全性发现，认为化合物1制剂在安全性方面没有临床上显著的问题。此外，基于该研究中的功效和安全性发现，40mg化合物1被认为是治疗子宫内膜异位症的有效剂量。

[0910] 在该研究中，在子宫内膜异位症患者中评定化合物1制剂在连续24周的延长施用期内的疗效。在治疗期结束时骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂组中为-3.222±12.1616mm，在10mg化合物1制剂组中为-6.849±10.5616mm，在20mg化合物1制剂组中为-9.032±11.8432mm，在40mg化合物1制剂组中为-11.924±11.2609mm，并且在醋酸亮丙瑞林组中为-12.552±12.5609mm。

[0911] 在整个24周治疗期，在较高剂量水平的化合物1制剂下，骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化以时间依赖性方式较大。在整个24周治疗期，痛经的VAS评分的平均值(在评估期间在“具有月经的日期”的骨盆疼痛的VAS评分的平均值)相对于基线的变化在较高剂量水平的化合物1制剂下也以时间依赖性方式较大。40mg化合物1制剂组的骨盆疼痛和痛经的VAS评分的变化和特征与醋酸亮丙瑞林组相似。

[0912] 与骨盆疼痛、痛经和性交疼痛的VAS评分(最大值、没有疼痛的天数的比例，没有疼痛的受试者的比例)相关的其它终点的结果与VAS评分的平均值的那些结果相当。

[0913] 在整个24周治疗期，在较高剂量水平的化合物1制剂下，骨盆疼痛、痛经和深度性交疼痛的M-B&B评分的平均值(用于评估疼痛症状的自我报告工具)以时间依赖性方式降低。

[0914] 对于痛经，取决于化合物1制剂的剂量水平，B&B评分(通过由研究者进行访谈来评估疼痛症状的工具)以时间依赖性方式降低。

[0915] 此外，根据化合物1制剂的剂量水平，使用止痛药的天数的比例减小并且月经出血量减少，并且实现闭经的受试者的比例以时间依赖性方式增加，其中这在40mg化合物1制剂组中与在醋酸亮丙瑞林组中大致相同。

[0916] 为了评定受试者的QOL，使用EHP-30进行评估。在整个24周治疗期，在较高剂量水平的化合物1制剂下，“疼痛”和“控制和无力”的EHP-30评分相对于基线以时间依赖性方式降低。40mg化合物1制剂组中的EHP-30评分的特征也与醋酸亮丙瑞林组的EHP-30评分的特征相当。

[0917] 在每次访诊时施用前未改变的化合物1的血浆浓度(谷值)对应于化合物1制剂的剂量水平,并且在整个24周治疗期在各治疗组中相当,表明了化合物1的血浆浓度方面的成剂量比例趋势为在施用后2周时已达到稳态,并且长期施用化合物1制剂达24周时PK方面没有变化。

[0918] 在24周治疗期期间,在较高剂量水平的化合物1制剂下,血清LH、FSH和黄体酮(P)浓度较低。40mg化合物1制剂组中的特征类似于醋酸亮丙瑞林组中的特征。相比之下,在40mg化合物1制剂组中,血清E_2浓度的中值从第2周降至低于LLQ,并且在整个24周治疗期持续降低,而在醋酸亮丙瑞林组中,血清E_2浓度的中值从第4周降至LLQ,然后在整个24周治疗期持续降低。

[0919] 血清CA125浓度随着化合物1制剂剂量的增大而降低,并且40mg化合物1制剂组中的结果与醋酸亮丙瑞林组中的结果相似。施用24周后的结果与施用12周后的结果相似。

[0920] 与研究药物相关的所有不良事件被认为在24周后在严重程度方面为轻度或中度,并且在研究药物施用期间或完成之后恢复。主要不良事件是头痛,但化合物1制剂组与安慰剂组之间的头痛发生率相似。

[0921] 在受试者评定中使用了各种问卷、分级量表等。图144是用于心理测量分析的说明性子宫内膜异位症疼痛问卷。图145是用于痛经、骨盆疼痛和深度性交疼痛的说明性M-B&B分级量表。图146A至图146C是用于心理测量分析的说明性子宫内膜异位症症状量表(SEMS)。图147A至图147M是用于心理测量分析的说明性子宫内膜异位症症状电子量表(SEMS)。图148A至图148C是用于心理测量分析的说明性情绪状态形式。图149A至图149C是用于心理测量分析的说明性基线临床问卷。图150A至图150B是用于心理测量分析的说明性最终临床问卷。图151A至图151E是用于生活质量分析的说明性子宫内膜异位症健康调查表(EHP-30)问卷。

[0922] 实施例8B:对实施例7和实施例8A的总结

[0923] 该实施例总结了如上关于实施例7和实施例8A所述的一些发现。

[0924] 如实施例中所用,使用100mm量表来评估VAS评分。对于疼痛强度,通过“没有疼痛”(评分为0)和“像你想象的那么糟糕的疼痛”(评分为100)来锚定量表。对骨盆疼痛的VAS评定包括:月经是否存在、出血量(如果月经来潮的话);受试者是否有过性交;对性交疼痛的VAS评定(如果受试者有过性交);研究化合物1的依从性;以及镇痛药的使用。使用由赞助者分发的患者日记来评估上述项目。受试者在治疗期期间每天填写患者日记或直到提前终止。如果服用禁用的镇痛药,则受试者在使用镇痛药之前在患者日记中记录这一事实以及伴随的疼痛症状。

[0925] 如实施例中所使用的,使用M-B&B评分和B&B评分来评估月经期间的疼痛和与月经无关的骨盆疼痛。M-B&B评分由受试者记录在由赞助者提供的患者日记上。受试者在治疗期期间每天填写患者日记或直到提前终止。如果服用禁用的镇痛药,则受试者在使用镇痛药之前在患者日记中记录这一事实以及伴随的疼痛症状。研究者或副研究员通过访谈评定每名患者的疼痛,并每月一次地填写B&B。评定的项目如下所示。M-B&B评分包括:痛经(严重、中度、轻度、没有疼痛或无月经);骨盆疼痛(严重、中度、轻度或没有疼痛);深度性交疼痛(严重、中度、轻度、没有疼痛或无性交)。B&B评分包括:痛经(严重、中度、轻度、无或不适用);性交疼痛(严重、中度、轻度、无或不适用);骨盆疼痛(严重、中度、轻度或无);骨盆压痛

(严重、中度、轻度或无);和硬结(严重、中度、轻度或无)。

[0926] 对于M-B&B,使用子宫内膜异位症症状量表(SEMS)进行心理测量分析。用于生成M-B&B评分的说明性量表、电子日记格式、问卷、表格等包括例如:子宫内膜异位症疼痛问卷(参见图144);M-B&B分级量表(参见图145);在受试者中测试的SEMS(参见图146A至图146C);在受试者中测试的电子SEMS(参见图147A至图147M);情绪状态形式(参见图148A至图148C);基线临床问卷(参见图149A至图149C);和最终临床问卷(参见图150A至图150B)。

[0927] 用于评定与子宫内膜异位症相关的生活质量(QOL)的典型方法包括子宫内膜异位症健康调查表(EHP-30)评分。示例性EHP-30问卷在图151A至图151E中提供,包括30个问题,每个问题有5个答案选项。

[0928] 在以具有以下赋形剂的制剂("化合物1制剂")施用40mg/天剂量的化合物1连续28天:122mg甘露醇、40mg微晶纤维素、6mg羟丙基纤维素、10mg交联羧甲基纤维素钠、2mg硬脂酸镁、7.12mg羟丙甲纤维素2910、0.8mg二氧化钛和0.08mg氧化铁(并且不含激素替代药物)后,在连续28天结束时骨盆疼痛的视觉模拟量表(VAS)评分的平均值相对于基线的变化(平均值±SD)在安慰剂时为-2.294±8.9903mm,并且在40mg化合物1制剂时为-3.761±7.8831mm。VAS评分相对于基线的变化可导致骨盆疼痛减少1.2至2.0倍(200%),特别地1.4至1.8倍(140至180%),并且更特别地1.5至1.7倍(150至170%)。

[0929] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后,在连续84天结束时VAS评分的平均值中没有骨盆疼痛的天数的比例相对于基线的变化在安慰剂时为12.82±26.535%,并且在40mg化合物1制剂时为36.59±34.849%。

[0930] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续12周后,在连续12周结束时骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂时为-3.753±10.5018mm,并且在40mg化合物1制剂时为-10.418±11.0171mm。

[0931] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后,在连续84天结束时骨盆疼痛的改良的Biberoglu&Behrman(M-B&B)评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂时为-0.172±0.3851,并且在40mg化合物1制剂时为-0.400±0.4491。

[0932] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后,在连续84天结束时M-B&B评分的平均值中没有骨盆疼痛的天数的比例相对于基线的变化在安慰剂时为-12.98±27.490%,并且在40mg化合物1制剂时为31.00±36.746%。

[0933] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续28天后,在连续28天结束时痛经的VAS评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂时为-4.547±16.4741mm,并且在40mg化合物1制剂时为-10.979±14.8545mm。

[0934] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后,在连续84天结束时VAS评分的平均值中没有痛经的天数的比例相对于基线的变化在安慰剂时为13.48±34.975%,并且在40mg化合物1制剂时为78.45±29.838%。

[0935] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后,在连续84天结束时痛经的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂时为-0.185±0.5491,并且在40mg化合物1制剂时为-1.144±0.5014。

[0936] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续28天后,在连续28天结束时M-B&B评分的平均值中没有痛经的天数的比例相对于基线的变化在安慰剂时为13.75±34.741%,并且

在40mg化合物1制剂时为73.98±29.567%。

[0937] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后，在连续84天结束时Biberoglu&Behrman(B&B)评分的平均值中没有痛经的受试者相对于基线的变化在安慰剂时为1.5%，并且在40mg化合物1制剂时为94.3%。

[0938] 如实施例中所使用的，EHP-30评分是通过由受试者使用EHP-30问卷评定和记录她们自己的QOL而获得的。如图151A至图151E中所示，EHP-30问卷包括30个问题，每个问题具有5个答案选项。

[0939] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后，在连续84天结束时子宫内膜异位症健康调查表(EHP-30)评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂时为-5.41±18.421，并且在40mg化合物1制剂时为-25.94±19.902。

[0940] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后，骨盆疼痛、痛经和性交疼痛的VAS的平均值相对于基线的变化在安慰剂时为-3.753±10.5018mm，并且在40mg化合物1制剂时为-10.418±11.0171mm。

[0941] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后，在连续84天结束时M-B&B评分的平均值中没有性交疼痛的受试者相对于基线的变化在安慰剂时为38.9%，并且在40mg化合物1制剂时为51.3%。

[0942] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后，在连续84天结束时M-B&B评分的平均值中没有深度性交疼痛的天数的比例相对于基线的变化在安慰剂时为1.69±35.861%，并且在40mg化合物1制剂时为8.15±43.20%。

[0943] 在施用40mg/天剂量的化合物1制剂连续84天后，在连续84天结束时深度性交疼痛的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化在安慰剂时为-0.003±0.3796，并且在40mg化合物1制剂时为-0.097±0.4325。

[0944] 实施例9：在健康绝经期前女性中对在具有或不具有低剂量雌二醇/醋酸炔诺酮的情况下化合物1的药代动力学、药效动力学和安全性的研究

[0945] 这是一项使用每天一次的单独化合物1或化合物1与激素反加疗法(组合E_2/NETA)的组合来评定安全性的随机化、开放标签、重复剂量的研究，包括骨吸收、药代动力学和药效动力学终点的标志物。

[0946] 在2期研究中，化合物1(每天一次40mg)显著减少与UF相关的大量月经出血：83.6%的患者在12周治疗内实现PBAC评分<10，相比之下0%的接受安慰剂的患者在12周治疗内实现PBAC评分<10(Hoshiai，在ACOG.Obstet Gynecol上呈现，2017年；5月1日，87S:29)。

[0947] 在本研究中，在使用40mg化合物1或化合物1加低剂量E_2/醋酸炔诺酮(1mg/0.5mg的[E_2/NETA])反加疗法在健康绝经期前女性中在6周治疗期间收集PK、PD和安全性数据。

[0948] 方法：这是在美国的4个地点进行的为期6周的1期、随机化、开放标签、平行组研究。将女性随机化以每天一次地接受40mg化合物1或40mg化合物1加上反加(1mg/0.5mg的E_2/NETA)持续6周。给药的第一天发生在月经周期的第1天至第6天。在筛选前至少3个月禁用激素制剂。在整个研究中收集药代动力学(化合物1、E_2、雌酮、NETA)和药效动力学，包括N-端肽样品和C-端肽样品。使用每日日记捕获血管舒缩症状(从筛选直至随访)。

[0949] 人口统计学：招募了48名健康绝经期前女性，并且46名完成了该研究。一名女性在

第53天撤回同意，并且一名女性在第64天不再参与随访。大多数受试者为白种人(73%)或非裔美国人(17%)，年龄20至47岁，体质指数范围为19.9至33.7kg/m^2。

[0950] 药代动力学：化合物1血浆暴露不受雌二醇/醋酸炔诺酮的显著影响(表6)。

[0951] 在该研究中观察到的E_2和NETA暴露(AUC)(在第3周时分别为1080pg*h/mL和25.1ng*h/mL)不大于在历史研究中在接受相同剂量的相同剂量的组合E_2/NETA的健康绝经期后女性中观察到的E_2和NETA暴露(AUC)(分别为1621pg*h/mL和47.7ng*h/mL)。(ActivellaNDA 20-970，其可在2017年6月6日访问的www.accessdata.fda.gov.处获得)。

[0952] 在使用化合物1和反加治疗期间雌二醇暴露比单独的化合物1时高3.3倍(表10)。这些较高的暴露可具有使对骨质流失的效应最小化的潜能。

[0953] 表10.第6周药代动力学参数的几何平均值(CV%)

[0954]

分析:	化合物 1		雌二醇		炔诺酮	
PK 参数	化合物 1	化合物 1 +反加	化合物 1	化合物 1 +反加	化合物 1	化合物 1 +反加
$C_{最大}$ (ng/mL)	17.6 (48.3%)	18.7 (101%)	11.7 (185%)	43.1 (46.7%)	不适用	5.00 (30.7%)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	116 (42.3%)	130 (72.9%)	229 (144%)	727 (46.4%)	不适用	23.2 (48.2%)

[0955] 药效动力学：在开始治疗A(40mg化合物1)后观察到了对FSH、LH、雌二醇(E_2)和孕酮(P)的快速抑制。接受治疗B(40mg化合物1以及共施用的E_2/NETA[1mg/0.5mg])的受试者的血清雌二醇和雌酮(E_1)浓度与单独的化合物1时相比始终较高(在第43天时给药前的剂量浓度中值分别为27pg/mL相比5.46pg/mL)。第6周时化合物1的AUC_{0-24}与$C_{平均}$雌二醇浓度比较的散点图示出于图168中。向所有受试者施用相同剂量的化合物1(每天一次40mg)，但由于个体代谢，化合物的AUC_{0-24}可能存在一些变化。从图中可以看出，化合物1的较高AUC_{0-24}与未共施用激素反加疗法的受试者中的较低雌二醇$C_{平均}$浓度相关。然而，令人惊讶的是，在施用反加疗法的受试者中，在较高的AUC_{0-24}与较低的雌二醇$C_{平均}$之间没有相同的相关性。相反，即使当AUC_{0-24}为不同时，施用反加疗法的受试者中的雌二醇水平也是相对平坦的。与施用单独的化合物1相比，通过化合物1施用加上共施用E_2/NETA来完全抑制雌激素导致了E_2水平的更大一致性。

[0956] 这种较高的雌二醇浓度降低了骨吸收，并反映在吸收标志物N-端肽(NTx)和C-端肽(CTx)中，与单独40mg化合物1相比，所述吸收标志物在加入1mg/0.5mg的E_2/NETA时显著降低。雌二醇/炔诺酮的加入显著减轻了因使用化合物1进行治疗而导致的C-端肽和N-端肽的增加，这是骨吸收减少的迹象(图165)。图169提供了在第6周时$C_{平均}$雌二醇与N-端肽相对于基线的变化的比较的散点图。该图显示，在施用化合物1而不进行反加疗法的组中，较低的雌二醇与N-端肽相对于基线的较高变化相关，表明骨转换较高。然而，在共同施用反加疗法的组中，$C_{平均}$雌二醇水平在受试者中表现出较窄的范围，并且N-端肽相对于基线的变化不那么大，表明骨转换较低。类似的趋势示出于图170中，描绘了第6周时$C_{平均}$雌二醇与C-端肽相对于基线的变化的比较。图171描绘了在第6周时受试者报告的月经出血程度对照$C_{平均}$雌二醇的箱形图。如在图中所看出的，在接受化合物1的组中较高的雌二醇水平与较高程度的受试者报告月经出血相关，其中在接受化合物1和E_2/NETA的受试者中明显没有这种趋势。

[0957] 与接受单独的化合物1的患者相比，接受使用E_2/NETA进行的外源性治疗的受试者具有更高的雌二醇和雌酮暴露。在多剂量的治疗A(40mg化合物1)或治疗B(40mg化合物1和E_2/NETA[1mg/0.5mg])后，在第3周和第6周时的平均血清E_2浓度时间曲线在各次治疗中在形状方面是相似的，具有低峰谷比率。绝对雌二醇浓度在治疗B中较高，并且遵循典型的口服药代动力学特征。在第3周时与第6周相比在每次治疗中略高的浓度可能是生物学变化的结果。化合物1和E_2/NETA的共施用导致血清雌二醇总体暴露程度($C_{最大}$和AUC_{0-24})高3.3倍。分别为约25pg/mL和45pg/mL的中值$C_{谷}$值和$C_{最大}$值类似于报道为减轻通常由GnRH激动剂产生的低雌激素状态的骨再吸收效应的范围。类似地，化合物1和E_2/NETA的共施用导致血清雌酮峰值和总体暴露程度($C_{最大}$和AUC_{0-24})高约9至12倍。在施用单独的化合物1后，给药前雌二醇浓度<10pg/mL或<20pg/mL的受试者的百分比高于施用化合物1和E_2/NETA后。表11和表12提供了第3周和第6周时两个治疗组的药代动力学参数。表13已经列出了第3周和第6周时雌二醇的$C_{平均}$、$C_{最大}$和$C_{谷}$的中值(第25个四分位数，第75个四分位数)数据。

[0958] 表11.按照治疗和周分开的血清雌二醇非房室药代动力学参数和总结统计(PK群体)

[0959]

PK参数	治疗A: 40 mg化合物1 第3周 (N=23)	治疗A: 40 mg化合物1 第6周 (N=21)	治疗B: 40 mg化合物1和E_2/NETA (1 mg/0.5 mg) 第3周 (N=23)	治疗B: 40 mg化合物1和E_2/NETA (1 mg/0.5 mg) 第6周 (N=22)
$C_{最大}$ (pg/mL)	42.8 (124)	28.5 (55.3)	68.6 (94.5)	46.8 (17.3)
$t_{最大}$ (h)	8 (0.00, 24.00)	2 (0.00, 24.00)	6 (0.50, 12.00)	3 (0.50, 12.00)
AUC_{0-24} (pg·h/mL)	693 (1900)[a]	480 (917)[b]	1080 (1050)	784 (262)
$C_{谷}$ (pg/mL)	38.3 (124)	20 (54.3)	30.2 (23.2)	20.8 (7.81)
$C_{平均}$ (pg/mL)	28.9 (79.1)[a]	20.0 (38.2)[b]	44.9 (43.8)	32.6 (10.9)
$t_{1/2}$ (h)	不适用	12.5 (3.23)[c]	19.7 (7.16)[d]	17.1 (4.03)[e]

[0960] 缩写：h＝小时；N＝受试者的数量；NA＝不适用；SD＝标准偏差。

[0961] 除了$t_{最大}$外，显示了算术平均值(SD)，其中显示了中值和范围(最小值，最大值)。

[0962] [a]N＝21。未报告受试者1004和4008的AUC_{0-24}和$C_{平均}$的值。

[0963] [b]N＝19。未报告受试者2001和2011的AUC_{0-24}和$C_{平均}$的值。

[0964] [c]N＝4。仅报告了4名受试者(受试者2008、3001、3005和3014)的$t_{1/2}$的值。

[0965] [d]N＝13。未报告受试者1003、2002、2003、2007、2012、3002、3009、3013、4005和4012的$t_{1/2}$的值。

[0966] [e]N＝15。未报告受试者1003、2007、3004、3006、3009、3011和4002的$t_{1/2}$的值。

[0967] 表12.按照治疗和周分开的中值血清雌二醇$C_{最大}$和$C_{谷}$总结统计(PK群体)

[0968]

PK 参数	治疗 A: 40 mg 化合物 1 第 3 周 (N=23)	治疗 A: 40 mg 化合物 1 第 6 周 (N=21)	治疗 B: 40 mg 化合物 1 和 E_2/NETA (1 mg/0.5 mg) 第 3 周 (N=23)	治疗 B: 40 mg 化合物 1 和 E_2/NETA (1 mg/0.5 mg) 第 6 周 (N=22)
$C_{最大}$ (pg/mL)	9.55 (4.55, 606)	7.22 (2.74, 255)	44.7 (12.2, 487)	49.2 (13.0, 78.9)
$C_{谷}$ (pg/mL)	6.40 (2.56, 606)	5.77 (2.50, 255)	22.6 (3.02, 104)	21.4 (3.60, 39.0)

[0969] 缩写:h=小时;N=受试者的数量。

[0970] 显示了中值(最小值,最大值)。

[0971] 表13.第3周和第6周时E_2的$C_{平均}$、$C_{最大}$和$C_{谷}$的中值(最小值,最大值)[第25个四分位数,第75个四分位数)

[0972]

PK 参数	治疗 A: 40 mg 的化合物 1		治疗 B: 40 mg 化合物 1 和 E_2/NETA (1 mg/0.5 mg)	
	第 3 周 (N=23)	第 6 周 (N=21)	第 3 周 (N=23)	第 6 周 (N=22)
$C_{平均}$ (pg/mL)	7.84 (3.91, 371) [4.60, 19.7]	6.17 (2.89, 170) [4.72 18.0]	32.8 (6.50, 227) [26.2, 44.2]	31.5 (7.73, 50.2) [27.2, 42.2]
$C_{最大}$ (pg/mL)	9.55 (4.55, 606) [5.41, 33.9]	7.22 (2.74, 255) [5.10, 35.1]	44.7 (12.2, 487) [36.7, 56.7]	49.2 (13.0, 78.9) [34.4, 61.1]
$C_{谷}$ (pg/mL)	6.40 (2.56, 606) [3.94, 29.2]	5.77 (2.50, 255) [3.66, 11.5]	22.6 (3.02, 104) [16.5, 29.8]	21.4 (3.60, 39.0) [16.2, 25.7]

[0973]

[0974] 如在表13中所看到的,治疗B组在第3周的雌二醇$C_{平均}$(pg/mL)为32.8,其中最小值为6.50,最大值为227,第25个四分位数为26.2,并且第75个四分位数为44.2。在第6周,治疗B组的雌二醇$C_{平均}$(pg/mL)为31.5,其中最小值为7.73,最大值为50.2,第25个四分位数为27.2,并且第75个四分位数为42.2。这些E_2范围比用噁拉戈利进行滴定型治疗所报道的那些范围更窄,其中雌激素未被完全抑制,而是施用GnRH拮抗剂(噁拉戈利)以减少内源性雌激素直至其落入治疗窗内。据报道施用150mg噁拉戈利(不是全抑制剂量)实现了30.3pg/mL的中值雌二醇水平,但是具有的第25个四分位数和第75个四分位数分别为17.8和64.1。(参见Diamond等,Reprod.Sci.2014年3月,21(3):363-371)在一项单独研究中,发现在12周内施用150mg噁拉戈利在第4周、第8周和第12周时分别实现了为36.40(4.5,247.0)、39.60(6.8,182.00)和36.70(2.5,521.00)的中值(最小值,最大值)。(参见N.Acs等,Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders(2015),7(2):56-62)通过化合物1施用以及激素反加疗法的共同施用进行对雌激素的完全抑制而实现了雌二醇水平的更大一致性。

[0975] 表14.按照治疗和周分开的血浆化合物1非房室药代动力学参数和总结统计(PK群体)

[0976]

PK 参数	治疗 A: 40 mg 化合物 1		治疗 B: 40 mg 化合物 1 和 E_2/NETA(1 mg/0.5 mg)	
	第 3 周 (N=25)	第 6 周 (N=25)	第 3 周 (N=23)	第 6 周 (N=22)
$C_{最大}$ (ng/mL)	21.8 (14.7)	19.5 (10)	23.8 (17)	26 (21.4)
$t_{最大}$ (h)	2.02 (0.48, 4.05)	2 (0.5, 4)	3 (0.5, 4)	3 (0.5, 6)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	133 (61.2)	125 (43.3)	148 (87)	157 (94.7)
$C_{谷}$ (ng/mL)	2.57 (1.08)	2.45 (0.935)	2.8 (1.56)	2.96 (1.74)
$C_{平均}$ (ng/mL)	5.53 (2.55)	5.2 (1.8)	6.17 (3.62)	6.53 (3.94)
$t_{1/2}$ (h)	16.7 (4.88)[a]	17.1 (6.16)[b]	15.4 (5.56)[c]	17.6 (5.83)[c]

[0977]

[0978] 缩写:h=小时;N=受试者的数量;SD=标准偏差。

[0979] 除了$t_{最大}$外,显示了算术平均值(SD),其中显示了中值和范围(最小值,最大值)。

[0980] [a]N=22。未报告受试者2006、4001和4011的$t_{1/2}$的值。

[0981] [b]N=23。未报告受试者1001和3014的$t_{1/2}$的值。

[0982] [c]N=18。未报告第3周时的受试者1003、2003、2007、3004和3009以及第6周时的受试者2002、3002、3013和4002的$t_{1/2}$的值。

[0983] 表14总结了在第3周和第6周时两个治疗组的一些药代动力学参数。在多剂量的治疗A(40mg化合物1)或治疗B(40mg化合物1和E_2/NETA[1mg/0.5mg])后,在各次治疗中,平均血浆化合物1浓度时间曲线在第3周和第6周时在视觉上相似。用治疗A(40mg化合物1)和治疗B(40mg化合物1和E_2/NETA[1mg/0.5mg])治疗后化合物1的血浆药代动力学参数具有相似的峰值和总体暴露程度($C_{最大}$和AUC_{0-24})。通常,在QD化合物1施用的1至2周内实现稳态。化合物1暴露不受E_2/NETA加入的影响,这与E_2/NETA的低药物-药物相互作用潜能一致。如图175所示,体质指数与化合物1的药代动力学之间没有关系。

[0984] 表15.对最后28天治疗内的月经的总结

[0985]

类别	治疗 A: 40 mg 化合物 1 (N=25) n (%)	治疗 B: 40 mg 化合物 1 和 E_2/NETA (1 mg/0.5 mg) (N=23) n (%)	总计 (N=48) n (%)
没有出血	18 (72.0%)	9 (39.1%)	27 (56.3%)
没有轻度/正常/大量出血(即, 除点状出血外没有出血)	22 (88.0%)	11 (47.8%)	33 (68.8%)
没有正常/大量出血	23 (92.0%)	14 (60.9%)	37 (77.1%)

[0986] 缩写:n=非遗漏观察的数量;N=受试者的数量。

[0987] 表15总结了28天治疗内受试者的月经情况。总体而言,大多数受试者报告其月经

周期(第1天至第6天)中的第1天和第2天的子宫出血事件的发生率最高,其中48名受试者中有42名(87.5%)并且48名受试者中有32名(66.7%)分别在第1天和第2天报告出血。将给药的第1天安排与受试者的月经周期的第1-6天一致。在第2天之后,报告出血的受试者数量减少,并且在研究期间(第3天至第58天)48名受试者中每天报告出血的受试者通常≤10名(20.8%)。在第28天之后,48名受试者中报告出血的受试者的数量通常为≤5名(10.4%)。在治疗B(40mg化合物1和E_2/NETA[1mg/0.5mg])之后观察到出血的发生率通常高于治疗A(40mg化合物1)。在最后28天的治疗内,大多数受试者报告没有轻度、正常或大量出血(48名受试者中的33名[68.8%])且没有正常或大量出血(48名受试者中的37名[77.1%]),并且这些数字在治疗A(40mg化合物1)后(分别为25名受试者中的22名[88.0%]和25名受试者中的23名[92.0%])之后比治疗B(40mg化合物1和E2/NETA[1.0mg/0.5mg])之后(分别为23名受试者中的11名[47.8%]和23名受试者中的14名[60.9%])更大。

[0988] 图163进一步提供了两个证明两种不同治疗对血清雌二醇水平的影响的图表。如左侧图所示,每天一次地施用化合物1导致血清雌二醇浓度在数周内始终低于10pg/mL。施用E_2/NETA反加的受试者还具有在每次研究访诊时测量的一致的血清雌二醇谷浓度,但所述血清雌二醇谷浓度高于20pg/mL的阈值。如右图所示,在施用化合物1和E_2/NETA后24小时期间,第3周访诊期间的中值雌二醇浓度保持在20pg/mL与50pg/mL之间。施用化合物1而不施用激素替代药物导致在随后的24小时内血清雌二醇水平低于10pg/mL。

[0989] 安全性:最常见(≥10%)报告的不良事件是潮热、头痛、恶心和子宫出血事件(延迟、不规律)。大多数不良事件的严重程度是轻度的。

[0990] 一名受试者经历了2次与研究药物无关且与病毒性疾病有关的严重不良事件(晕厥和胸痛)。没有死亡、由于不良事件导致的退出,或报告的妊娠。

[0991] 潮热日记:受试者报告在加上反加疗法时潮热的频率(图166)和严重程度均下降。观察到研究治疗(治疗A[40mg化合物1]或治疗B[40mg化合物1和1mg/0.5mg E_2/NETA])中的每一者减轻了研究期间月经出血的发生率;在使用单独的化合物1或化合物1和E_2/NETA治疗后,在治疗的最后28天内报告没有月经出血(除点状出血外)的受试者的比例分别为88.0%和47.8%。在治疗的第6周期间,添加反加疗法:(1)使报告潮热的受试者的比例从60%降低至17%;(2)使每名受试者潮热的平均数量(任何严重程度)从72.6减少至12.6;并且(3)在报告严重潮热的受试者中,数量从63.2(n=5名受试者)减少至9.0(n=2名受试者)。

[0992] 总体而言,每天一次单独施用的治疗A(40mg化合物1)以及治疗B(40mg化合物1与使用E_2/NETA[1mg/0.5mg]的激素反加疗法的组合),通常在治疗6周的健康绝经期前女性的该研究群体中是良好耐受的。化合物1和E_2/NETA的组合的药代动力学和药效动力学数据,包括约25pg/mL的中值雌二醇$C_{谷}$值和约45pg/mL的$C_{最大}$值、与减少的骨吸收相关的范围,支持在3期研究中使用该组合来评估与子宫肌瘤相关的大量月经出血和子宫内膜异位症相关的疼痛。

[0993] 在此提供的数据表明,每天一次40mg的化合物1可靠地将育龄女性中的雌二醇抑制至低水平,但可能导致潮热和血管舒缩症状,以及诸如N-端肽和C-端肽的骨转换标志物的增加。共同施用由1.0mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮组成的激素反加疗法与化合物1减少了大多数女性中的潮热和血管舒缩症状。

[0994] 然而，尽管使用1.0mg雌二醇进行反加疗法，但是一些女性仍然具有临床相关的潮热。这些数据表明，与人们可预期的相反，可以使用较高剂量，特别是1.5mg-5mg雌二醇(诸如2.0mg-4.0mg雌二醇)与至多2.0mg(诸如1.5-2mg或1.25mg-2mg、1.5mg-2mg、或1.75-2mg)醋酸炔诺酮的组合与20mg-120mg化合物1(例如每天一次40mg)的共同施用，而不影响化合物1的减轻一些女性中子宫肌瘤或子宫内膜异位症的症状的有效性。此外，即使在化合物1和较低剂量的激素替代药物时经历有临床意义的血管舒缩症状的女性中，较高量的激素反加也可以能够改善潮热。

[0995] 对骨转换标志物的评定可以表明，将1.0mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮激素反加疗法与化合物1(例如，每天一次40mg)共同施用，无法将所有女性的骨转换完全减轻至基线。骨转换标志物数据表明，在一些女性中可能需要高于1.0mg的雌二醇的剂量来与化合物1共同施用。

[0996] 如图164所示，化合物1和E_2/NETA反加的共同施用导致平均血清雌二醇在20-50pg/mL治疗窗内。然而，如每个时间点的误差条(标准偏差)所示，一些受试者的血清雌二醇水平落在该窗口之外。这可能是由于吸收或代谢的差异造成的。因此，在某些女性群体中，可能有益的是增加化合物1或其药学上可接受的盐的剂量(例如，对于高于50pg/mL上限的那些女性)，或增加雌二醇或雌二醇等效物的剂量(例如，对于低于20pg/mL下限的那些女性)。

[0997] 如果血清雌二醇过高，则可以预期治疗子宫肌瘤(UF)和子宫内膜异位症的症状的功效降低。如果血清雌二醇过低，则可以预期骨矿物质密度损失增大并且血管舒缩症状/潮热增多。因此，可以预期，虽然增加激素反加疗法将有助于提高血清雌二醇(更好地预防骨矿物质密度损失/血管舒缩症状/潮热)，但是雌二醇越高于治疗窗口，则减少子宫肌瘤和子宫内膜异位症的症状的影响的有效性越小。使用激素反加疗法，可以预测化合物1的减少功效。这在2期功效数据中当激素反加疗法与另一种GnRH拮抗剂噁拉戈利共同施用对照单独的噁拉戈利时可以看到。增加反加剂量可导致更高的雌二醇水平，并降低减少与子宫肌瘤相关的出血或子宫内膜异位症相关的疼痛的功效。然而，与这些期望相反，在该1期研究中令人惊讶地发现，在大多数但不是所有女性中，有和没有反加的情况下化合物1的功效作用以改善低雌激素状态的症状。这些结果可表明，用化合物1与反加一起治疗子宫肌瘤、子宫腺肌症、大量月经出血和/或子宫内膜异位症是优于化合物1单一疗法的优选治疗方法。

[0998] 此外，这些数据还表明，有可能进一步增加激素反加疗法的剂量，以减少GnRH拮抗剂疗法的副作用而不丧失治疗功效，所述治疗功效为例如减少子宫肌瘤、子宫腺肌症、大量月经出血或子宫内膜异位症的症状。

[0999] 激素反加疗法导致减轻与施用单独的化合物1相关的骨吸收和血管舒缩症状的雌二醇血浆浓度。该研究进一步建议对化合物1与反加疗法的组合进行评估。在ClinicalTrials.gov;NCT03049735、NCT03103087、NCT03204318和NCT03204331处可以找到对在患有子宫肌瘤和子宫内膜异位症的女性中进行40mg化合物1与激素反加疗法的共同施用的3期研究的描述。

[1000] 实施例10:用于评估口服化合物1(40mg)与亮丙瑞林相比在治疗子宫肌瘤方面的功效和安全性的多中心、随机化、双盲、平行组、3期研究

[1001] 这是一项3期、多中心、随机化、双盲、平行组、非劣效性研究，用于在年龄≥20岁的

患有症状性子宫肌瘤的绝经期前受试者中，评估以40mg日剂量口服施用化合物1持续24周与亮丙瑞林注射(每4周一次，1.88mg或3.75mg皮下[SC]/时间)相比的功效和安全性。该研究的主要目的是评估每天一次地口服施用40mg化合物1持续12周的功效。

[1002] 受试者年龄为20岁或更大(包含端值)，患有子宫肌瘤。将总共281名受试者随机化并分成化合物1组(139名受试者)和亮丙瑞林组(142名受试者)。用于该研究的地点数量为约40。

[1003] 化合物1组的受试者在早餐前每天一次地口服施用40mg化合物1或安慰剂。亮丙瑞林组的受试者每4周一次地皮下施用1.88mg亮丙瑞林、3.75mg亮丙瑞林或安慰剂。两组的治疗持续时间为24周，并且随访期为4周。

[1004] 评定包括图3A至图3C中提供的子宫肌瘤症状和生活质量问卷的答案；图66A至图66B中提供的工作效率和活动障碍问卷：一般健康的答案；用于血液学、化学、尿液分析、激素和生化骨代谢标志物的临床检验。

[1005] 该研究的主要终点是从第6周至第12周总PBAC评分<10的受试者的比例。该研究的次要终点包括：总PBAC评分<10的受试者的比例(从第2周至第6周、从第18周至第24周，以及在研究药物的最终剂量之前的6周)；肌瘤体积(第2周、第4周、第8周、第12周和第24周)(在整个研究中仅测量了在第1次访诊时可测量的肌瘤中的最大肌瘤)；子宫体积(第2周、第4周、第8周、第12周和第24周)；血红蛋白(HGB)(第4周、第8周、第12周、第16周、第20周、第24周和随访)；数值评定量表(NRS)评分(从第6周至第12周、从第2周至第6周、从第18周至第24周，以及在最终剂量之前6周)；和子宫肌瘤症状和QOL(UFS-QOL)评分(第4周、第8周、第12周、第16周、第20周、第24周和随访)。安全性的次要终点包括：不良事件(AE)、生命体征、体重、标准12导联心电图(ECG)、临床检验、BMD、生化骨代谢标志物(血清N-端肽[NTELOP]和骨特异性碱性磷酸酶[BAP])

[1006] 与功效相关的其它终点包括：血细胞比容(HCT)、血清铁(Fe)和血清铁蛋白(第4周、第8周、第12周、第16周、第20周、第24周和随访)；在治疗期间使用镇痛药物(从第6周至第12周、从第2周至第6周、从第18周至第24周，以及最终剂量之前6周)；以及工作效率和活动障碍问卷：一般健康(WPAI:GH)(第2周、第4周、第8周、第12周和第24周)。

[1007] 与安全性有关的其它终点包括：从最后剂量的研究药物至月经周期恢复的时段，并且药效动力学效应包括：LH、FSH、雌二醇和孕酮(第2周、第4周、第8周、第12周、第16周、第20周、第24周和随访)。

[1008] 表16总结了该研究中受试者的处置。表17总结了受试者的人口统计学。表18提供了不良事件的总结。表19是对在任何治疗组中大于或等于5％的受试者中报告的不良事件的总结。表20总结了导致停止的不良事件。表21是对具有显著异常肝功能测试的受试者的总结。

[1009] 表16.受试者处置

		受试者的数量(%)		
		40 mg 化合物 1 (N=139)	**亮丙瑞林 (N=142)**	**总计 (N=281)**
	完成研究药物	122 (87.8)	131 (92.3)	253 (90.0)
	提前停止研究药物	16 (11.5)	11 (7.7)	27 (9.6)
	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[1010]	不良事件	10 (62.5)	7 (63.6)	17 (63.0)
	方案偏离	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (7.4)
	不再参与随访	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	受试者要求退出	1 (6.3)	2 (18.2)	3 (11.1)
	研究由赞助者终止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	缺乏功效	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.7)
	骨矿物质密度损失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	恢复导致手术	2 (12.5)	1 (9.1)	3 (11.1)
[1011]	降低 HGB 浓度	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)
	其它	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1012] 表17.受试者人口统计学

	化合物 1 (N=139)	亮丙瑞林 (N=142)
年龄(岁)		
平均值	43.2	42.6
SD	4.98	5.27
基线处的 BMI (kg/m^2)		
平均值	22.78	23.43
SD	3.506	3.657
生产经历(N[%])	74(53.2)	75(52.8)
疾病持续时间(年)		
平均值	4.36	4.72
SD	5.037	5.073
子宫肌瘤的类型		
浆膜下肌瘤(N[%])	54(38.8)	53(37.3)
间质性肌瘤(N[%])	117(84.2)	112(78.9)
粘膜下肌瘤(N[%])	13(9.4)	20(14.1)
宫颈肌瘤(N[%])	0(0.0)	0(0.0)
[1013] 基线处的肌瘤体积(cm^3)		
平均值	117.41	122.25
SD	126.533	124.270
基线处的子宫体积(cm^3)		
平均值	406.25	379.07
SD	392.354	331.568
基线处的 PBAC 评分		
平均值	254.3	263.7
SD	155.28	171.33
基线处的 UFS-QOL 评分		
症状严重程度		
平均值	28.4	29.7
SD	14.38	15.18
健康相关的总 QOL (HRQL)		
平均值	80.2	76.8
SD	16.73	19.57
基线处的 HGB (g/dL)		
平均值	11.49	11.62
SD	1.368	1.377
亮丙瑞林小瓶的剂量(N[%])		
[1014] 1.88 mg	121(87.7)	124(87.3)
3.75 mg	17(12.3)	18(12.7)

[1015] 表18.不良事件的总结

[1016]

	40 mg 化合物 1 (N=138)	亮丙瑞林 (N=142)
治疗中发生的 AE	131(94.9)	139(97.9)
不相关	11(8.0)	5(3.5)
相关	120(87.0)	134(94.4)
导致研究药停止	9(6.5)	7(4.9)
严重的治疗中发生的 AE	0(0.0)	2(1.4)
不相关	0(0.0)	2(1.4)
相关	0(0.0)	0(0.0)
SAE 导致研究药物停止	0(0.0)	0(0.0)
死亡	0(0.0)	0(0.0)

[1017] 表19.在任何治疗组中≥5%的受试者报告的不良事件

[1018]

系统器官类别 优选项	化合物 1 (N=138)	亮丙瑞林 (N=142)
一般疾病和施用部位条件		
不适	8 (5.8)	5 (3.5)
感染和侵染		
病毒性上呼吸道感染	39 (28.3)	46 (32.4)
调查		
γ-谷氨酰转移酶增加	7 (5.1)	9 (6.3)
骨密度下降	6 (4.3)	8 (5.6)
骨吸收测试异常	7 (5.1)	7 (4.9)
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
关节痛	8 (5.8)	9 (6.3)
骨吸收增加	7 (5.1)	8 (5.6)
神经系统疾病		
头痛	21 (15.2)	14 (9.9)
头晕	9 (6.5)	7 (4.9)
嗜睡	7 (5.1)	6 (4.2)
生殖系统和乳房疾病		
子宫出血	68 (49.3)	93 (65.5)
月经过多	34 (24.6)	22 (15.5)
生殖器出血	7 (5.1)	7 (4.9)
皮肤和皮下组织疾病		
多汗症	13 (9.4)	15 (10.6)
血管疾病		
热潮红	59 (42.8)	75 (52.8)

[1019]

[1020] 表20.导致停止的不良事件。

系统器官类别 优选项	化合物 1 (N=138)	亮丙瑞林 (N=142)
胃肠道疾病		
腹痛	0 (0.0)	1 (0.7)
恶心	0 (0.0)	1 (0.7)
一般疾病和施用部位条件		
不适	1 (0.7)	1 (0.7)
疲劳	1 (0.7)	0 (0.0)
发热	0 (0.0)	1 (0.7)
调查		
肝功能测试增大	1 (0.7)	1 (0.7)
血压升高	0 (0.0)	1 (0.7)
肝功能测试异常	0 (0.0)	1 (0.7)
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
关节痛	1 (0.7)	1 (0.7)
背痛	0 (0.0)	1 (0.7)
腱鞘炎	1 (0.7)	0 (0.0)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.7)	0 (0.0)
神经系统疾病		
头痛	1 (0.7)	0 (0.0)
精神障碍		
抑郁	1 (0.7)	0 (0.0)
皮肤和皮下组织疾病		
药疹	0 (0.0)	1 (0.7)
血管疾病		
热潮红	4 (2.9)	1 (0.7)
高血压	0 (0.0)	1 (0.7)

[1021]

[1022] 表21.肝功能测试明显异常的受试者

[1023]

变量	化合物 1 (N=138)	亮丙瑞林 (N=142)
任何明显异常的 LFT	3 (2.2)	2 (1.4)
ALT>3xULN	3 (2.2)	2 (1.4)
ALT>5xULN	1 (0.7)	0 (0.0)
AST>3xULN	2 (1.4)	0 (0.0)
AST>5xULN	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT 或 AST>3xULN，其中 Tbili>2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT 和 AST>3xULN	2 (1.4)	0 (0.0)
ALP>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)

[1024]

[1025] 图176是具有主要终点结果的PBAC响应者的比例的图。两组之间的非劣效界值为-15％。图177是描绘具有次要终点结果的响应者的比例的图。主要终点结果也包含在上下文

中。图178A描绘了次要终点肌瘤体积的图;图178B描绘了次要终点子宫体积的图;并且图178C描绘了两个不同治疗组的次要血红蛋白的图。图179描绘了两个不同治疗组中骨矿物质密度随时间推移的图。

[1026] 人口统计学和基线特征在各治疗组之间通常是均衡的。使用化合物1(82.2%)和亮丙瑞林(83.1%)时观察到了在第6周和第12周之间PBAC<10的受试者的类似比例。化合物1在统计学上不劣于符合主要研究目的的亮丙瑞林。次要功效终点的结果与主要终点的结果一致。治疗组之间不良事件的发生率通常相似。与肝功能相关的不良事件的发生率较低,并且通常在各组之间相似。使用化合物1时观察到的骨矿物质密度相对于基线的降低与使用亮丙瑞林时观察到的相似。

[1027] 发现化合物1在研究的由于子宫肌瘤而具有大量月经出血的受试者中是有效的并且通常良好耐受。

[1028] 实施例11:用于评估口服化合物1(40mg)在治疗与子宫肌瘤相关的疼痛症状方面的功效和安全性的多中心、随机化、双盲、平行组、安慰剂对照的3期研究

[1029] 这将是一项3期、多中心、随机化、双盲、平行组研究,用于评估在具有子宫肌瘤相关的疼痛症状的受试者中每天一次地口服施用化合物1(40mg)持续12周与安慰剂相比的功效。要包括在内,受试者必须已经通过经阴道超声或其它方法而被诊断为患有子宫肌瘤,并且经历与子宫肌瘤相关的疼痛症状(例如,下腹部疼痛和腰痛)。在双盲条件下随机化的受试者总数将是64(40mg化合物1组或安慰剂组各32名受试者)。本研究的目的将是在具有与子宫肌瘤相关的疼痛症状的受试者中评估每天一次地口服施用化合物1(40mg)持续12周与安慰剂相比的功效和安全性。受试者年龄将为20岁或更大(包括端值),并且患有子宫肌瘤。该研究将在大约15个地点进行。

[1030] 受试者将每天一次地在早餐前口服施用40mg化合物1或安慰剂。治疗持续时间将为12周,并且随访期将为4周。

[1031] 签署知情同意书后,受试者将从第1次访诊当天开始在患者日记中进行记录。在第2次访诊与第3次访诊之间的时段中,受试者必须已经经历1个月经周期,将收集用于对疼痛症状进行功效评估的基线值。受试者将每天在患者日记中进行记录,直到研究药物施用结束。第2次访诊将在第1次访诊之后的第一次月经的第一天和第五天之间进行。研究药物(安慰剂)将在第1次访诊之后的第一次月经当天至第3次访诊前一天以单盲条件施用。第3次访诊将在第1次访诊之后的第二次月经的第一天和第五天之间进行。从第2次访诊到第6次访诊,受试者将在禁食状态下和服用研究药物之前在早晨期间去研究地点进行访诊。在第3次访诊时,受试者将以1:1的比率随机化至40mg化合物1组或安慰剂组。研究药物(40mg化合物1或安慰剂)将在双盲条件下从第3次访诊当天至第6次访诊前一天(或直至提前终止)进行施用。

[1032] 该研究包括约1至6周的筛选,3至6周的导入期,12周的治疗期,以及4周的随访期。参与研究的总时段为约20周至28周。如果在随访结束时(第7次访诊)通过访诊没有观察到第一次治疗后月经的恢复,则受试者将使用诸如通过电话访问的可能手段进行进一步的随访,直到观察到第一次治疗后的月经恢复。在本研究过程中,受试者将到研究地点访诊以在每次访诊时接受指定的检查和评估。

[1033] 实施例12:用于在具有子宫内膜异位症相关的疼痛的女性中评估在具有和不具有

低剂量的雌二醇和醋酸炔诺酮的情况下施用的化合物1的国际3期随机化、双盲、安慰剂对照的功效和安全性研究

[1034] 这项研究将是一项国际3期随机化、双盲、安慰剂对照的功效和安全性研究，用于评估每天一次地口服40mg化合物1(瑞卢戈利)以及共施用12周或24周的低剂量雌二醇和醋酸炔诺酮(1.0mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮)与安慰剂相比的功效。将招募约600名具有子宫内膜异位症相关的疼痛的女性，并以1:1:1随机化至化合物1加低剂量激素反加疗法的组(组A，N≈200；24周每天一次地口服40mg化合物1并共施用1.0mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮)、化合物1单一疗法之后与低剂量激素反加疗法组共施用的组(组B，N≈200；12周每天一次地口服40mg化合物1，然后12周每天一次地口服40mg化合物1并共施用1.0mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮)或安慰剂组(组C，N≈200)。分层变量将包括：地理区域(北美对比世界其它地区)和手术子宫内膜异位症诊断后的年数(<5年或≥5年)。符合条件的患者将在筛选访诊的10年内通过腹腔镜检查或剖腹手术而被诊断或确认为患有子宫内膜异位症。此外，除了因子宫内膜异位症引起的慢性骨盆疼痛外，患者将不具有慢性骨盆疼痛病史，并且将不是正在使用阿片类镇痛药或频繁的非阿片类镇痛药来治疗除了由于子宫内膜异位症导致的慢性疼痛或复发性疼痛以外的慢性疼痛或复发性疼痛。接受激素避孕药的患者将在导入期开始前至少28天停用激素避孕药。子宫内膜活检也将在筛选时进行。将在第24周执行经阴道超声(有或没有经腹部超声)。仅当有指示时(任何位置的子宫内膜厚度≥4mm或如果在第24周超声时可见任何其它子宫内膜异常)，才在第24周访诊时进行子宫内膜活检。

[1035] 在基线第1天和第24周访诊之间，患者将每4周进行一次访诊。在导入期期间和第12周和第24周访诊时，每名患者将使用双能x射线吸收测定法(DXA)来评定骨矿物质密度。患者将完成从筛选访诊到随访访诊(包括在导入期后长达7天的窗口期间)的每日eDiary，以记录研究药物治疗、使用NRS对疼痛进行评定、月经出血、镇痛药使用，以及子宫内膜异位症相关的疼痛的功能效应(受试者的改良的Biberoglu和Behrman[sB&B])。如在活动安排中指明，访诊期间将在电子板中完成生活质量问卷、医生的总体感觉变化(PGIC)和患者全面评定(PGA)。从导入期开始到随访期结束，患者将被允许仅使用如在研究参考手册中列出的方案指定的挽救镇痛药物。

[1036] 实施例13：用于在具有与子宫肌瘤相关的大量月经出血的女性中评估共施用和不共施用低剂量雌二醇和醋酸炔诺酮的情况下的化合物1的国际3期随机化、双盲、安慰剂对照的功效和安全性研究

[1037] 这项研究将是一项国际3期随机化、双盲、安慰剂对照的功效和安全性研究，用于评估与24周安慰剂相比，24周每天一次地口服40mg化合物1并共施用低剂量的雌二醇和醋酸炔诺酮；和12周每天一次地口服40mg化合物1，然后12周每天一次地口服40mg化合物1并共施用低剂量的雌二醇和醋酸炔诺酮。将招募约390名具有与子宫肌瘤相关的大量月经出血的女性，并以1:1:1随机化至化合物1加低剂量的激素反加疗法的组(组A；N≈130；24周每天一次地口服40mg化合物1并共施用1.0mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮)；化合物1单一疗法之后共施用低剂量的激素反加疗法的组(组B；N≈130；12周每天一次地口服40mg化合物1，然后12周每天一次地口服40mg化合物1并共施用1.0mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮)或安慰剂组(组C；N≈130)。分层变量将包括：地理区域(北美对比世界其它地区)，和通过碱羟高铁血红素方法平均筛选月经失血量(<225mL对比≥225mL)。该研究将包括筛选期(至多约13

周)、随机化治疗期(24周)和随访期(约30天)。此外,可以根据需要为具有研究相关的安全性问题的患者安排不定期的随访访诊。子宫肌瘤的诊断将在筛选期间通过集中审查的经阴道(有或没有经腹部超声)确认。大量月经出血将被定义为在2个周期内每个周期的月经失血≥80mL,或者在筛选期间的1个周期中月经失血≥160mL。在随机化治疗期间,研究参与者将每天一次地口服盲法研究治疗24周。筛选时患有缺铁性小红细胞性贫血并且血红蛋白≥8g/dL且≤10g/dL的女性必须接受使用口服或肠胃外铁替代疗法的治疗。在基线第1天与第24周访诊之间,患者将每月参加访诊(即,每4周一次)。在筛选时、第12周和第24周访诊时,患者将使用双能x射线吸收测定法(DXA)来评定骨矿物质密度。子宫内膜活检也将在筛选时进行。将在第24周执行经阴道超声(有或没有经腹部超声),之后执行重复性子宫内膜活检。患者将具有配对的基线且在治疗结束时进行子宫内膜活检,不依赖于超声结果。女性产品将被标准化,并将通过碱羟高铁血红素方法收集和评定失血。将每月收集全血细胞计数和化学成分,并在筛选和第24周随访时评定子宫和子宫肌瘤的体积。患者将完成每日电子日记(eDiary),包括对研究治疗的依从性、月经出血、使用女性产品用于月经出血、通过数值评定量表记录的与子宫肌瘤相关的疼痛,以及使用止痛药来治疗因子宫肌瘤导致的疼痛。示例性的eDiary问题示出在图180A至图180E中。生活质量问卷将根据活动安排完成。通过监测不良事件、生命体征、体格检查(包括视力)、临床检验、12导联心电图、子宫内膜活检和骨矿物质密度评定来评定整个研究的安全性。将在第1次访诊筛选时测量身高,并且将以指定的间隔测量体重。收集样品以进行对化合物1、雌二醇和炔诺酮的PK评定和对促黄体激素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇和孕酮的药效动力学评定。所有完成第24周访诊的患者(包括随机化到安慰剂组的女性)将有机会入选开放标签扩展研究,在所述开放标签扩展研究中所有符合条件的患者将接受与低剂量雌二醇和醋酸炔诺酮共施用的化合物1。未入选扩展研究的患者将在治疗结束后(即患者最后一剂研究药物后)约30天进行随访访诊。

[1038] 实施例14:用于在具有与子宫肌瘤相关的大量月经出血的女性中评估共施用和不共施用低剂量雌二醇和醋酸炔诺酮的情况下的化合物1的国际3期随机化、双盲、安慰剂对照的功效和安全性研究

[1039] 这项研究将评估与24周安慰剂相比,24周每天一次地口服40mg化合物1(瑞卢戈利)并共施用低剂量的雌二醇和醋酸炔诺酮;和12周每天一次地口服40mg化合物1,然后12周每天一次地口服40mg化合物1并共施用低剂量的雌二醇和醋酸炔诺酮。将招募约390名具有与子宫肌瘤相关的大量月经出血的女性,并以1:1:1的比例随机化至化合物1加低剂量的激素反加疗法的组(组A;N≈130;将40mg的化合物1片剂与1.0mg雌二醇/0.5mg醋酸炔诺酮胶囊共施用24周);化合物1单一疗法之后共施用低剂量的激素反加疗法的组(组B;N≈130;将40mg化合物1片剂与化合物1安慰剂片剂共施用12周,然后将40mg化合物1片剂与1.0mg雌二醇/0.5mg醋酸炔诺酮胶囊共施用12周);或安慰剂组(组C;N≈130)。分层变量将包括:地理区域(北美对比世界其它地区),和通过碱羟高铁血红素方法平均筛选月经失血量(<225mL对比≥225mL)。该研究将包括筛选期(至多约13周)、随机化治疗期(24周)和随访期(约30天)。此外,可以根据需要为具有研究相关的安全性问题的患者安排不定期的随访访诊。子宫肌瘤的诊断将在筛选期间通过集中审查的经阴道(有或没有经腹部超声)确认。大量月经出血将被定义为在2个周期内每个周期的月经失血≥80mL,或者在筛选期间的1个周期中月经失血≥160mL。在随机化治疗期间,研究参与者将每天一次地口服盲法研究治疗24

周。筛选时患有缺铁性小红细胞性贫血并且血红蛋白≥8g/dL且≤10g/dL的女性必须接受使用口服或肠胃外铁替代疗法的治疗。在基线第1天与第24周访诊之间，患者将每月参加访诊(即，每4周一次)。在筛选时、第12周和第24周访诊时，患者将使用双能x射线吸收测定法(DXA)来评定骨矿物质密度。子宫内膜活检也将在筛选时进行。将在第24周执行经阴道超声(有或没有经腹部超声)。仅当有指示时(任何位置的子宫内膜厚度≥4mm或如果在第24周超声时可见任何其它子宫内膜异常)，才在第24周访诊时进行子宫内膜活检。女性产品将被标准化，并将通过碱羟高铁血红素方法收集和评定失血。将每月收集全血细胞计数和化学成分，并在筛选和第24周访诊时评定子宫和子宫肌瘤的体积。患者将完成每日电子日记(eDiary)，包括对研究治疗的依从性、月经出血、使用女性产品用于月经出血、通过数值评定量表记录的与子宫肌瘤相关的疼痛，以及使用止痛药来治疗因子宫肌瘤导致的疼痛。示例性的eDiary问题示出在图180A至图180E中。生活质量问卷将根据活动安排完成。通过监测受试者的子集中的不良事件、生命体征、体格检查(包括视力)、临床检验、12导联心电图、成对子宫内膜活检和骨矿物质密度评定来评定整个研究的安全性。将在第1次访诊筛选时测量身高，并且将以指定的间隔测量体重。收集样品以进行对化合物1、雌二醇和炔诺酮的PK评定和对促黄体激素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇和孕酮的药效动力学评定。所有完成第24周访诊的患者(包括随机化到安慰剂组的女性)将有机会入选开放标签扩展研究，在所述开放标签扩展研究中所有符合条件的患者将接受与低剂量雌二醇和醋酸炔诺酮共施用的化合物1。未入选扩展研究的患者将在治疗结束后(即患者最后一剂研究药物后)约30天进行随访访诊。

[1040] 实施例15:用于在具有子宫内膜异位症相关的疼痛的女性中评估在具有和不具有低剂量的雌二醇和醋酸炔诺酮的情况下施用的化合物1的国际3期随机化、双盲、安慰剂对照的功效和安全性研究

[1041] 这项研究将是一项国际3期随机化、双盲、安慰剂对照的功效和安全性研究，用于评估与安慰剂相比，每天一次地口服40mg化合物1(瑞卢戈利)以及共施用12周或24周的低剂量雌二醇(1.0mg)和醋酸炔诺酮(0.5mg)。将招募约600名具有与子宫内膜异位症相关的疼痛的女性，并以1:1:1的比例随机化至化合物1加低剂量的激素反加疗法的组(组A，N≈200;将40mg的化合物1片剂与1.0mg雌二醇/0.5mg醋酸炔诺酮胶囊共施用24周);化合物1单一疗法之后共施用低剂量的激素反加疗法的组(组B，N≈200;将40mg化合物1片剂与雌二醇/醋酸炔诺酮安慰剂胶囊共施用12周，然后将40mg化合物1片剂与1.0mg雌二醇/0.5mg醋酸炔诺酮胶囊共施用12周);或安慰剂组(组C，N≈200)。分层变量将包括:地理区域(北美对比世界其它地区)和手术子宫内膜异位症诊断后的年数(<5年或≥5年)。

[1042] 符合条件的患者将在筛选访诊的10年内通过腹腔镜检查或剖腹手术而被诊断或确认为患有子宫内膜异位症。此外，除了因子宫内膜异位症引起的慢性骨盆疼痛外，患者将不具有慢性骨盆疼痛病史，并且将不是正在使用阿片类镇痛药或频繁的非阿片类镇痛药来治疗除了由于子宫内膜异位症导致的慢性疼痛或复发性疼痛以外的慢性疼痛或复发性疼痛。接受激素避孕药的患者将在单盲导入期开始前28至56天停用激素避孕药。在筛选访诊时，患者将回答有关她们的痛经和非经期性骨盆疼痛(NMPP)的严重程度的问题。只有痛经和NMPP的疼痛被自我表征为中度、重度或非常严重的患者才会进入附加的筛选随访程序和导入程序。未通过在筛选访诊结束时获得的结果被排除的患者将被分发电子日记

(eDiary)，并将在第二天开始35天的导入期。在单盲导入期期间，仅对患者设盲，所述患者每天服用一片安慰剂片剂和一颗安慰剂胶囊，并在eDiary中每天报告她们的疼痛和镇痛药物使用情况。从第二次筛选访诊日开始(如果进行的筛选访诊超过1天)，在导入期期间，以及随后，将允许仅研究特异性镇痛药物。这些药物将被服用以控制疼痛而不是预防性。最终资格将基于疼痛严重程度，该疼痛严重程度是通过在导入期(第R1天至第R35天)期间获得的痛经和NMPP的指定数值评定量表(NRS)评分和NMPP的患者总体感觉变化(PGIC)确定的。在导入期结束和随机化日期(D1)之间的7天窗口期(第R36天至第R42天)被允许用于确认资格标准和将基线第1天访诊安排成符合月经周期的前14天。导入期(第R1天至第R35天)加上7天窗口(第R36天至第R42天)痛经和NMPP的NRS评分将作为研究的基线疼痛评定期。将导入第1天定义为服用第一剂单盲研究药物的日期。一旦确认资格，患者将在基线第1天被随机化，并且将在第1天开始双盲研究药物治疗。在随机治疗期期间，研究参与者将每天一次地口服盲法研究治疗(1片片剂和1颗胶囊)持续24周。最后一剂研究药物将在第24周访诊前一天服用。子宫内膜活检也将在筛选时进行。将在第24周执行经阴道超声(有或没有经腹部超声)，之后执行重复性子宫内膜活检。

[1043] 在基线第1天和第24周访诊之间，患者将每4周参加一次访诊。在导入期期间和第12周和第24周访诊时，每名患者将使用双能x射线吸收测定法(DXA)来评定骨矿物质密度。患者将完成从导入第1天的前一天到随访访诊(包括在导入期后7天的窗口期间)的每日eDiary，以记录研究药物治疗、使用NRS对疼痛进行评定、月经出血及其严重程度、镇痛药使用，以及子宫内膜异位症相关的疼痛的功能效应(使用受试者的改良的Biberoglu和Behrman[sB&B])。将在电子平板中完成访诊期间的功能评估(使用子宫内膜异位症健康调查表[EHP]-30)、生活质量问卷、PGIC和关于疼痛的患者全面评定(PGA)，并且将在纸质问卷上完成关于功能的PGA，如在活动时间表中所规定的。从筛选访诊的第二天，经历导入期直至随访期结束，患者将被允许仅使用如在研究参考手册中列出的方案指定的挽救镇痛药物。

[1044] 通过监测不良事件、生命体征、体格检查(包括视力和体重)、临床检验、12导联心电图(ECG)、子宫内膜活检和用DXA监测骨矿物质密度来评定整个研究的安全性。将收集药效动力学样品，以用于在研究期间间隔评定促黄体激素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇和孕酮。符合条件的患者(包括随机化到安慰剂组的女性)将有机会入选28周开放标签扩展研究，在所述开放标签扩展研究中患者将接受与低剂量雌二醇和醋酸炔诺酮共施用的化合物1。未入选扩展研究的患者将在患者最后一剂研究药物后约30天进行随访访诊。未进入扩展研究并且在第24周/提前终止访诊时相对于基线测量在腰椎(L1-L4)或全髋部处的矿物质密度损失>2％的患者将接受进一步测试和随访以评估恢复。由于无法解释的原因(例如，通过伴随药物或医疗程序无法解释)而自随访访诊起月经未恢复的患者将通过电话联系，以确定月经是否已恢复。视力下降的患者将被转介进行眼科会诊。

[1045] 实施例16：用于在具有与子宫肌瘤相关的大量月经出血的女性中评估共施用低剂量雌二醇和醋酸炔诺酮的情况下的化合物1的国际3期开放标签、单组、长期的功效和安全性扩展研究

[1046] 本研究将是一项国际3期开放标签、单组、长期的功效和安全性扩展研究，该扩展研究将招募已完成对在实施例13和实施例14中描述的3期随机化、双盲、安慰剂对照母研究

中的一项母研究的参与的符合条件的患者。所有患者将接受每天一次40mg的口服化合物1与低剂量的1.0mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮的共施用长达28周。将招募约600名具有与子宫肌瘤相关的大量月经出血的女性。该研究的目的将是评估使用化合物1与低剂量雌二醇/醋酸炔诺酮的共施用进行长达52周的治疗(包括在母研究期间的治疗)期间的长期功效和安全性。符合条件的患者将已经完成对母研究中的一项母研究的参与,并且同意参加该扩展研究。筛选和基线程序将在该扩展研究的同一次访诊(在该研究中称为"第24周/基线访诊")中进行,这与来自母研究的第24周访诊一致,并将被定义为母研究中最后第24周程序的完成日期。第24周/基线访诊将包括生命体征、体格检查、实验室评定、12导联心电图(ECG)、骨密度测定、对患者报告的结局的评定、经阴道超声和子宫内膜活检(如果需要的话)。当已经完成母研究中的第24周程序时,研究者将评定患者参与开放标签扩展研究的资格。资格评定将基于在第24周/基线访诊时获得的数据。在签署本扩展研究的同意书之前,不会进行任何研究程序。

[1047] 患者将在母研究中在第24周/基线访诊前一天接受其最后一剂研究药物,并且将在确定患者有资格参与该扩展研究并已提供知情同意参与后,在临床中接受该扩展研究的第一剂研究药物。本研究中第一剂研究药物的施用将确定入选到本研究中。然后研究参与者将每天一次地口服40mg的开放标记研究治疗(化合物1)与1.0mg雌二醇和0.5mg醋酸炔诺酮的共施用28周。

[1048] 在第36周访诊和第52周/提前终止访诊时,每名患者将使用双能x射线吸收测定法(DXA)来评定骨矿物质密度。生活质量问卷将根据活动安排完成。通过监测不良事件、生命体征和体重、体格检查、临床检验、12导ECG、使用DXA获得的骨矿物质密度和经阴道超声检查,来评定整个研究的安全性。

[1049] 相对于母研究基线测量,在第52周/提早终止访诊时腰椎(L1-L4)或全髋部的骨矿物质密度损失>3%的患者将在6(±1)月时进行另一次骨密度测定扫描。将在随访访诊时记录月经恢复状况。经未恢复的原因无法解释(如,在医疗程序或药物方面无法解释)的自随访访诊起月经尚未恢复的患者,将在随访访诊后3(+0.5)个月再次通过电话联系,以确定月经是否已恢复并询问可能影响月经恢复的因素。如果患者在第52周访诊完成后直接入选另一项化合物1临床研究,则可以免除根据该方案进行的随访访诊和随访程序,包括在6(±1)月时的随访骨密度测定扫描和月经恢复状况。

[1050] 实施例17:1期、开放标签、随机化、三向交叉研究评估在健康受试者中化合物1片剂制剂的相对生物利用度和食品对化合物1片剂制剂的影响

[1051] 这是一项开放标签、随机化、3向交叉、单剂量的研究,该研究被设计用于评估两种化合物1片剂制剂候选物(T4制剂B和T4制剂C)相对于第三种化合物1片剂制剂(T2制剂)的口服生物利用度,以及口服施用T4制剂B和C后食物对化合物1的PK的影响。有以下五种单剂量治疗方案:

[1052] • 方案A:化合物1,在禁食条件下120mg剂量的T2制剂。

[1053] • 方案B:化合物1,在禁食条件下120mg的T4制剂B。

[1054] • 方案C:化合物1,在进食条件(标准美国食品和药物管理局[FDA]的高脂肪、高卡路里早餐)下120mg的T4制剂B。

[1055] • 方案D:化合物1,在禁食条件下120mg的T4制剂C。

[1056] • 方案E:化合物1,在进食条件(标准美国FDA高脂肪、高卡路里早餐)下120mg的T4制剂C。

[1057] 在第1天给药化合物1之前的28天内进行筛选评定。确认资格后,受试者被随机分配到两个治疗组中的一个治疗组的序列中:

[1058] • 第1组:T2制剂(用作参考组的方案A)和T4制剂B(方案B和C)。

[1059] • 第2组:T2制剂(用作参考组的方案A)和T4制剂C(方案D和E)。

[1060] 在每个研究组中,每名受试者参与3个治疗期,其中各次剂量之间具有10天的清除间隔。受试者在第1天、第11天和第21天按指定的组和序列接受单次120mg口服剂量的化合物1,然后在给药后直至120小时的预定时间点进行连续血液采样以用于PK评定。在3个治疗期的每一个治疗期期间,受试者被限制在临床地点总共4天。每个符合条件的受试者在第-1天晚上检查进入临床地点并进行基线安全性评定。

[1061] 受试者在第-1天至第4天被限制在临床地点。在第4天(给药后72小时)进行PK血液采样后,让受试者从临床地点出院。指导受试者在第5天早晨返回研究诊所进行96小时PK评定,并在第6天早晨进行120小时PK评定。受试者在第10天晚上返回研究诊所,并且从第10天至第14天被限制在研究诊所中。在第14天(给药后72小时)进行PK血液采样后,让受试者从临床地点出院。指导受试者在第15天早晨返回研究诊所进行96小时PK评定,并在第16天早晨进行120小时PK评定。受试者在第20天晚上返回研究诊所,并且从第20天至第24天被限制在研究诊所中。在第24天(给药后72小时)进行PK血液采样后,让受试者从临床地点出院。指导受试者在第25天早晨返回研究诊所进行96小时PK评定,并在第26天早晨进行120小时PK评定。在第1天、第11天和第21天的早晨在进食或禁食状态下施用研究药物。在关闭在研究诊所期间,受试者接受安排在每天同一时间的标准化膳食。对于每个受试者,获得生命体征、体格检查、不良事件(AE)评定,实验室值(化学、血液学和尿液分析)和12导联心电图(ECG),以评估化合物1的安全性和耐受性。如果受试者完成3个治疗期和研究结束时(EOS)评定(最后一剂研究药物后30天)中的每一者,则认为所述受试者已完成研究。受试者可以随时停止参与该研究。每名受试者必须是包括在本研究中的年龄为18-55岁(包含端值)的健康成年男性。表22和表23总结了该研究的治疗组1和治疗组2。

[1062] 表22.第1组的治疗期序列

[1063]

序列	第 1 治疗期 [a]	第 2 治疗期 [a]	第 3 治疗期 [a]
1	方案 A[b]	方案 B[c]	方案 C[d]
2	方案 A	方案 C	方案 B
3	方案 B	方案 A	方案 C
4	方案 B	方案 C	方案 A
5	方案 C	方案 A	方案 B
6	方案 C	方案 B	方案 A

[1064] (a)每个治疗期的时长为10天。受试者在每个治疗期的第一天(即,第1天、第11天和第21天)接受单剂量的化合物1。

[1065] (b)方案A:化合物1,在禁食条件下120mg剂量(80mg+40mg片剂)的T2制剂。

[1066] (c)方案B:化合物1,在禁食条件下120mg(1×120mg片剂)的T4制剂B。

[1067] (d)方案C:化合物1,在进食条件下(标准美国FDA高脂肪、高卡路里早餐)120mg(1

×120mg片剂)的T4制剂B。

[1068] 表23.第2组的治疗期序列

[1069]

序列	第 1 治疗期[a]	第 2 治疗期[a]	第 3 治疗期[a]
1	方案 A[b]	方案 D[c]	方案 E[d]
2	方案 A	方案 E	方案 D
3	方案 D	方案 A	方案 E
4	方案 D	方案 E	方案 A
5	方案 E	方案 A	方案 D
6	方案 E	方案 D	方案 A

[1070] (a)每个治疗期的时长为10天。受试者在每个治疗期的第一天(即,第1天、第11天和第21天)接受单剂量的化合物1。

[1071] (b)方案A:化合物1,在禁食条件下120mg剂量(80mg+40mg片剂)的T2制剂。

[1072] (c)方案D:化合物1,在禁食条件下120mg(1×120mg片剂)的T4制剂C。

[1073] (d)方案E:化合物1,在进食条件下(标准美国FDA高脂肪、高卡路里早餐)120mg(1×120mg片剂)的T4制剂C。

[1074] 共有54名受试者入选并完成了研究。每个研究组中有27名受试者。所有54名受试者均包括在安全性群体和PK可评估群体中。在本研究期间,任何受试者均未发生重大的方案偏差。一名受试者具有与在早餐开始后超过30分钟发生的剂量施用间隔相关的微小方案偏差。在第3治疗期内,将在进食条件下向受试者施用T4制剂B;早餐开始后化合物1剂量施用的开始时间为31分3秒。在进食条件下口服施用T4制剂B后,该受试者的所有PK参数通常与该治疗组中PK参数的平均值相似;因此,将该受试者的PK参数包括在描述性和ANOVA统计分析中。下表24和表25提供了对施用不同制剂后的一些药代动力学参数的总结。

[1075] 表24.对在禁食条件下单次口服施用120mg化合物1作为T4制剂B或C片剂与T2制剂片剂相比后,化合物1的血浆药代动力学参数的总结统计

[1076]

参数(单位)	第 1 组		第 2 组	
统计	T2 形式.	T4 形式. B	T2 形式.	T4 形式. C
N	27	26	27	27
$t_{最大}$(h)				
中值	2.01	3.00	3.00	3.00
最小值，最大值	0.500, 6.00	0.502, 12.0	0.499, 6.02	0.499, 12.0
$C_{最大}$(ng/mL)				
GM	46.7	42.0	52.0	43.5

[1077]

CV%	115	153	93.3	147
AUC_{120} (ng•h/mL)				
GM	447	440	532	415
CV%	64.7	83.3	55.4	85.1
AUC∞ (ng•h/mL)				
GM	476	467	563	440
CV%	63.5	82.8	55.1	84.8
$t_{1/2z}$ (h)				
平均值	36.3	36.1[a]	34.9	35.5
SD	4.40	4.90	4.13	4.22
最小值，最大值	28.8, 46.5	27.4, 44.7	29.2, 44.8	25.4, 46.0

[1078] CV＝几何变异系数;GM＝几何平均值。(a)N＝27。

[1079] 表25.对在进食条件下单次口服施用120mg化合物1作为T4制剂B或C片剂后，化合物1的血浆药代动力学参数的总结统计

[1080]

参数(单位)统计	T4 制剂 B	T4 制剂 C
N	27	27
$t_{最大}$(h)		
中值	3.00	3.00
最小值，最大值	0.500, 8.00	1.00, 8.00
$C_{最大}$(ng/mL)		
GM	33.0	41.2
CV%	116	106
AUC_{120} (ng•h/mL)		
GM	350	386
CV%	65.0	52.4
AUC∞ (ng•h/mL)		
GM	372	409
CV%	64.1	51.8
$t_{1/2z}$ (h)		
平均值	35.1	35.4
SD	4.11	2.97
最小值，最大值	29.9, 45.7	29.9, 42.2

[1081] CV＝几何变异系数;GM＝几何平均值。

[1082] 本研究中包括的所有受试者均为健康男性，其中大部分为白种人(81％)和西班牙裔或拉美裔(65％)。研究受试者的总体平均(SD)年龄为38.9(10.8)岁，年龄范围为19至55岁。受试者的总体平均(SD)体重和BMI分别为83.4(12.7)kg和27.2(3.2)kg/m^2。各治疗组之间的人口统计学特征相似。没有受试者被排除在PK可评估群体之外;因此，该群体的人口统计学特征与安全性群体相同。表26中提供了该实施例中使用的各种制剂以及其它示例性制剂的配方信息。

[1083] 表26.示例性配方

[1084]

	功能	1-20 mg (T1)	40 mg (T2)	40 mg (T3)	40 mg (T4-B)	120 mg (T4-B)	120 mg (T4-C)
化合物 1	DS	1-20	40	40	40	120	120
甘露醇	稀释剂	80-61	122	122	51	153	234
微晶纤维素	稀释剂	10	20	40	-	-	30
聚乙二醇 8000	润滑剂	-	-	-	-	-	1.8
羟丙基纤维素	粘合剂	3	6	6	3	9	11.4
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	5	10	10	-	-	19.05
羟基乙酸淀粉钠	崩解剂	-	-	-	5	15	-
硬脂酸镁	润滑剂	1	2	2	1	3	3.75
纯化水*	溶剂	适量	适量	适量	适量	适量	适量
小计(片芯)		100	220	220	100	300	420
羟丙甲纤维素 2910	薄膜包衣	2.93	7.12	7.12	3.56	10.68	13.5
聚乙二醇 8000	增塑剂	0.67	-	-	-	-	-
二氧化钛	颜料	0.33	0.8	0.8	0.4	1.2	1.5
氧化铁,红色	着色剂	0.07	0.02	0.02	0.04	0.12	0.15

[1085]

氧化铁,黄色	着色剂	-	-	0.06	-	-	-
纯化水*		适量	适量	适量	适量	适量	适量
小计(FC层)		4	8	8	4	12	15.15
总计		104	228	228	104	312	435.15
巴西棕榈蜡		-	-	0.012	0.004	0.008	适量

[1086] 实施例18:子宫内膜异位症症状量表(SEMS)的内容确认

[1087] 该定性研究在15名具有子宫内膜异位症和至少与子宫内膜异位症相关的轻度疼痛的女性中进行,用以评估SEMS量表的可理解性。受试者代表一系列不同种族、民族性和教育水平,包括7名(47%)具有仅高中水平的受教育程度。总体而言,大多数受试者在所有测试的测量中都表现出对说明书、项目和响应选项的正确解释。具体地,主要终点测量痛经严重程度的NRS,并且100%受试者正确解释NMPP严重程度的NRS。此外,通过SEMS测量的所有概念均被11名或更多名受试者(>73%)报告为相关的;所有15名受试者(100.0%)经历了以下三个概念:“骨盆疼痛”、“大量出血”和“服用骨盆疼痛药物”。对于骨盆疼痛的概念,对受试者来说最有意义的改善维度是严重程度降低(73%的受试者)。总体而言,受试者发现很容易想到她们在过去24小时的症状(n=14,93.3%),过去24小时是用于协同主要终点的NRS的回忆期。痛经的协同主要终点PGIC、NMPP的PGIC和疼痛的PGA的潜在锚定也如预期的被100%受试者解释。在对PGIC进行汇报的14名受试者中,11名(79%)表示在区分所述7个类别方面没有难度,表明大多数人能够区分1类差异。类似地,大多数(约93%)的受试者表现为在区分5类关于疼痛的PGA方面没有困难。两个ePRO设备(手机和平板电脑)两者的可用性在受试者中获得了很高的评价。患者报告的结局仪器的内容和可理解性,特别是协同主要终点和关键次要终点的量度,即EHP-30疼痛范围获得确认,其中在EHP-30疼痛范围中包含的概念方面未发现重大差距。

[1088] 图181给出了每组独特响应选项的认知调查发现的概述。为了评定SEMS中包含的概念的相关性,如果受试者经历SEMS中包括的症状,则向受试者进行询问或由受试者自发报告。图182呈现了对通过在该实施例中评估的SEMS测量的每个概念的总结,以及报告该概念的相关性的受试者的数量。图183A至图183C呈现了受试者报告的症状与患者报告的结局(PRO)的比较,诸如可用于评估一种或多种治疗的功效的终点。表27总结了本研究中受试者的自我报告的人口统计学信息。

[1089] 表27.人口统计信息

[1090]

特征	总样本(N=15) n (%)
年龄(以年为单位)	
范围	25-49
平均值(SD)	33.87 (7.74)
性别	
女性	15 (100.0%)
人种(选择所有适用项)	
白种人	11 (73.3%)
黑人或非裔美国人	4 (26.7%)
种族划分	
不是西班牙裔或拉美裔	13 (86.7%)
西班牙裔或拉美裔	2 (13.3%)
最高学历	
高中毕业生(或同等学历)	7 (46.7%)

[1091] 所列举的实施方案

[1092] 实施方案I-1.一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血,或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛中的一者或多者。

[1093] 实施方案I-2.根据实施方案I-1所述使用的组合制剂,其中所述治疗包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[1094] 实施方案I-3.根据实施方案I-1或实施方案I-2所述使用的组合制剂,其中所述黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。

[1095] 实施方案I-4.根据实施方案I-1至I-3中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂包含约20mg至约50mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1096] 实施方案I-5.根据实施方案I-1至I-4中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂包含约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1097] 实施方案I-6.根据实施方案I-1至I-5中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂包含约1mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[1098] 实施方案I-7.根据实施方案I-1至I-6中任一项所述使用的组合制剂,其中所述黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA),并且所述组合制剂包含约0.5mg的NETA。

[1099] 实施方案I-8.根据实施方案I-1至I-7中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇和约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二

甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1100] 实施方案I-9.根据实施方案I-1至I-8中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂是单一剂型。

[1101] 实施方案I-10.根据实施方案I-1至I-8中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂包含共同施用的单独剂型。

[1102] 实施方案I-11.根据实施方案I-1至I-10中任一项所述使用的组合制剂,其中在施用所述组合制剂之前,所述治疗还包括每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。

[1103] 实施方案I-12.根据实施方案I-1至I-11中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗子宫内膜异位症。

[1104] 实施方案I-13.根据实施方案I-1至I-12中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗子宫腺肌症。

[1105] 实施方案I-14.根据实施方案I-1至I-13中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗子宫肌瘤。

[1106] 实施方案I-15.根据实施方案I-1至I-14中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗大量月经出血。

[1107] 实施方案I-16.根据实施方案I-15使用的组合制剂,其中所述大量月经出血与非恶性病因相关。

[1108] 实施方案I-17.根据实施方案I-15或I-16所述使用的组合制剂,其中所述大量月经出血与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一者或多者相关。

[1109] 实施方案I-18.根据实施方案I-1至I-17中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂用于治疗与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛。

[1110] 实施方案I-19.根据实施方案I-18所述使用的组合制剂,其中所述疼痛与子宫内膜异位症相关。

[1111] 实施方案I-20.一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于维持绝经期前女性的骨矿物质密度的方法中,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗所述绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[1112] 实施方案I-21.根据实施方案I-20所述使用的组合制剂,其中所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[1113] 实施方案I-22.一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,

6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的潮热、盗汗和其它血管舒缩症状中的一者或多者,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗所述绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[1114] 实施方案I-23.根据实施方案I-22所述使用的组合制剂,其中所述治疗包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[1115] 实施方案I-24.一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于维持绝经期前女性的血脂谱或血糖范围中的一者或两者的方法中,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗所述绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[1116] 实施方案I-25.根据实施方案I-24所述使用的组合制剂,其中所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[1117] 实施方案I-26.根据实施方案I-24或I-25所述使用的组合制剂,其中与治疗前的脂质谱或血糖范围相比,在治疗后或治疗期间所述绝经期前女性的脂质谱或血糖范围中的一者或多者不以有临床意义的方式改变。

[1118] 实施方案I-27.一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者的方法中,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗所述绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[1119] 实施方案I-28.根据实施方案I-27所述使用的组合制剂,其中所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[1120] 实施方案I-29.一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合

制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的头痛，其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗所述绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[1121] 实施方案I-30.根据实施方案I-29所述使用的组合制剂，其中所述治疗包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[1122] 实施方案I-31.根据实施方案I-29或I-30所述使用的组合制剂，其中所述头痛是与所述月经周期相关的偏头痛。

[1123] 实施方案I-32.一种组合制剂，所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮；所述组合制剂同时或依序用于绝经期前女性的避孕的方法中。

[1124] 实施方案I-33.根据实施方案I-32所述使用的组合制剂，其中所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续24周。

[1125] 实施方案I-34.根据实施方案I-20至I-33中任一项所述使用的组合制剂，其中所述黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。

[1126] 实施方案I-35.根据实施方案I-20至I-34中任一项所述使用的组合制剂，其中所述组合制剂包含约20mg至约50mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1127] 实施方案I-36.根据实施方案I-20至I-35中任一项所述使用的组合制剂，其中所述组合制剂包含约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1128] 实施方案I-37.根据实施方案I-20至I-36中任一项所述使用的组合制剂，其中所述组合制剂是单一剂型。

[1129] 实施方案I-38.根据实施方案I-20至I-36中任一项所述使用的组合制剂，其中所述组合制剂包含共同施用的单独剂型。

[1130] 实施方案I-39.根据实施方案I-20至I-38中任一项所述使用的组合制剂，其中所述组合制剂包含约1mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[1131] 实施方案I-40.根据实施方案I-20至I-39中任一项所述使用的组合制剂，其中所述黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA)，并且所述组合包含约0.5mg的NETA。

[1132] 实施方案I-41.根据实施方案I-20至I-40中任一项所述使用的组合制剂，其中所述组合制剂包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇和约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1133] 实施方案I-42.根据实施方案I-20至I-41中任一项所述使用的组合制剂，其中在施用所述组合制剂之前，所述方法还包括每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-

(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。

[1134] 实施方案I-43.一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于实现绝经期前女性的至少12周或至少24周的闭经的方法中。

[1135] 实施方案I-44.根据实施方案I-43所述使用的组合制剂,其中所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续12周或至少连续24周。

[1136] 实施方案I-45.一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于改善绝经期前女性的生育力或防止绝经期前女性流产的方法中,其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗所述绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[1137] 实施方案I-46.根据实施方案I-45所述使用的组合制剂,其中所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续12周或至少连续24周,以及当所述女性尝试或重新尝试受孕时停止治疗至少4周。

[1138] 实施方案I-47.一种组合制剂,所述组合制剂包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的贫血。

[1139] 实施方案I-48.根据实施方案I-47所述使用的组合制剂,其中所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用所述组合制剂至少连续12周或至少连续24周。

[1140] 实施方案I-49.根据实施方案I-43至I-48中任一项所述使用的组合制剂,其中所述绝经期前女性正在经历大量月经出血。

[1141] 实施方案I-50.根据实施方案I-49使用的组合制剂,其中所述大量月经出血与非恶性病因相关。

[1142] 实施方案I-51.根据实施方案I-43至I-50中任一项所述使用的组合制剂,其中所述绝经期前女性患有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一种或多种有关的症状中的一者或多者。

[1143] 实施方案I-52.根据实施方案I-1至I-51中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂的施用是每天一次持续至少连续48周、至少连续72周或至少连续96周。

[1144] 实施方案I-53.根据实施方案I-1至I-52中任一项所述使用的组合制剂,其中暂停

施用所述组合制剂以进行受孕和妊娠。

[1145] 实施方案I-54.根据实施方案I-53所述使用的组合制剂,其中施用在分娩后恢复。

[1146] 实施方案I-55.根据实施方案I-1至I54中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂在餐前施用。

[1147] 实施方案I-56.根据实施方案I-1至I-55中任一项所述使用的组合制剂,其中所述施用是在进食前至少30分钟或受试者禁食时。

[1148] 实施方案I-57.根据实施方案I-1至I-56中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂在进食前至少1小时或进食后至少2小时施用。

[1149] 实施方案I-58.根据实施方案I-1至I-57中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂作为一种或多种速释剂型施用。

[1150] 实施方案I-59.一种约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5.0mg雌二醇或相应量的雌二醇等效物、约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合制剂;所述组合制剂同时或依序用于治疗绝经期前女性的症状性子宫肌瘤或子宫内膜异位症。

[1151] 实施方案I-60.根据实施方案I-59所述使用的组合制剂,其中所述治疗包括每天一次地向所述女性施用所述组合制剂。

[1152] 实施方案I-61.根据实施方案I-59或I-60所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂的施用抑制所述子宫内膜。

[1153] 实施方案I-62.根据实施方案I-59至I-61中任一项所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂是单一剂型。

[1154] 实施方案I-63.一种约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合制剂,所述组合制剂同时或依序用于治疗在每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.0mg的雌二醇和约0.5mg的醋酸炔诺酮的组合时继续具有潮热和其它血管舒缩症状以及骨矿物质密度损失中的一者或多者的绝经期前女性的潮热、盗汗和除潮热或盗汗外的血管舒缩症状以及骨矿物质密度损失中的一者或多者,其中所述治疗包括向所述绝经期前女性施用所述组合制剂。

[1155] 实施方案I-64.根据实施方案I-63所述使用的组合制剂,其中所述组合制剂的施用抑制子宫内膜组织。

[1156] 实施方案I-65.一种用于治疗有需要的绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一者或多者的方法,所述方法包括每天一次地向所述绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1157] 实施方案I-66.根据实施方案I-65所述的方法,其中所述黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。

[1158] 实施方案I-67.根据实施方案I-65或I-66所述的方法,其中所述组合包含约20mg至约50mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1159] 实施方案I-68.根据实施方案I-65至I-67中任一项所述的方法,其中所述组合包含约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1160] 实施方案I-69.根据实施方案I-65至I-68中任一项所述的方法,其中所述组合包含约1mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[1161] 实施方案I-70.根据实施方案I-65至I-69中任一项所述的方法,其中所述黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA),并且所述组合包含约0.5mg的NETA。

[1162] 实施方案I-71.根据实施方案I-65至I-70中任一项所述的方法,其中所述组合包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇和约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1163] 实施方案I-72.根据实施方案I-65至I-71中任一项所述的方法,其中所述组合是单一剂型。

[1164] 实施方案I-73.根据实施方案I-65至I-71中任一项所述的方法,其中所述组合包含共同施用的单独剂型。

[1165] 实施方案I-74.根据实施方案I-65至I-73中任一项所述的方法,其中所述治疗在治疗期间导致避孕和闭经中的一者或两者。

[1166] 实施方案I-75.根据实施方案I-65至I-74中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,所述绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。

[1167] 实施方案I-76.根据实施方案I-65至I-75中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,在所述组合的日剂量之间,所述绝经期前女性的血清雌二醇浓度在约20pg/ml与约50pg/ml之间。

[1168] 实施方案I-77.根据实施方案I-65至I-76中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,所述绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。

[1169] 实施方案I-78.根据实施方案I-65至I-77中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,在所述组合的日剂量之间,所述绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/ml。

[1170] 实施方案I-79.根据实施方案I-65至I-78中任一项所述的方法,其中在施用所述组合之前,所述方法还包括每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。

[1171] 实施方案I-80.根据实施方案I-65至I-79中任一项所述的方法，其中在治疗期间和/或治疗后，绝经期前女性经历以下症状中的一种或多种的改善，所述症状选自由以下项组成的组：贫血、大量月经出血、不规则周期、长斑、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量、日常生活活动、女性性功能障碍和抑郁。

[1172] 实施方案I-81.根据实施方案I-65至I-80中任一项所述的方法，其中对所述绝经期前女性进行子宫内膜异位症治疗。

[1173] 实施方案I-82.根据实施方案I-65至I-81中任一项所述的方法，其中对所述绝经期前女性进行子宫腺肌症治疗。

[1174] 实施方案I-83.根据实施方案I-65至I-82中任一项所述的方法，其中对所述绝经期前女性进行子宫肌瘤治疗。

[1175] 实施方案I-84.根据实施方案I-65至I-83中任一项所述的方法，其中与治疗前的所述子宫肌瘤的所述数量和大小中的一者或两者相比，治疗期间和/或治疗后所述子宫肌瘤的所述数量和大小中的一者或两者减小。

[1176] 实施方案I-85.一种用于治疗有需要的绝经期前女性的大量月经出血的方法，所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周，所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1177] 实施方案I-86.根据实施方案I-85所述的方法，其中所述大量月经出血与非恶性病因相关。

[1178] 实施方案I-87.根据实施方案I-85或I-86所述的方法，其中所述大量月经出血与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一者或多者相关。

[1179] 实施方案I-88.根据实施方案I-85至I-87中任一项所述的方法，其中对于患有子宫肌瘤的绝经期前女性，与治疗前的所述子宫肌瘤的所述数量和大小中的一者或两者相比，在治疗期间和/或治疗后所述子宫肌瘤的所述数量和大小中的一者或两者减小。

[1180] 实施方案I-89.一种用于治疗有需要的绝经期前女性的与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛的方法，所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周，所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1181] 实施方案I-90.根据实施方案I-89所述的方法，其中所述疼痛与子宫内膜异位症相关。

[1182] 实施方案I-91.根据实施方案I-85至I-90中任一项所述的方法，其中所述黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。

[1183] 实施方案I-92.根据实施方案I-85至I-91中任一项所述的方法，其中所述组合包含约20mg至约50mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应

量的其药学上可接受的盐。

[1184] 实施方案I-93.根据实施方案I-85至I-92中任一项所述的方法,其中所述组合包含约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1185] 实施方案I-94.根据实施方案I-85至I-93中任一项所述的方法,其中所述组合是单一剂型。

[1186] 实施方案I-95.根据实施方案I-85至I-93中任一项的方法,其中所述组合包含共同施用的单独剂型。

[1187] 实施方案I-96.根据实施方案I-85至I-95中任一项所述的方法,其中所述组合包含约1mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[1188] 实施方案I-97.根据实施方案I-85至I-96中任一项所述的方法,其中所述黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA),并且所述组合包含约0.5mg的NETA。

[1189] 实施方案I-98.根据实施方案I-85至I-97中任一项所述的方法,其中所述组合包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇和约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1190] 实施方案I-99.根据实施方案I-85至I-98中任一项所述的方法,其中所述治疗在治疗期间导致避孕和闭经中的一者或两者。

[1191] 实施方案I-100.根据实施方案I-85至I-99中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,所述绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。

[1192] 实施方案I-101.根据实施方案I-21至I-100中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,在所述组合的日剂量之间,所述绝经期前女性的血清雌二醇浓度在20pg/ml与50pg/ml之间。

[1193] 实施方案I-102.根据实施方案I-85至I-101中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,所述绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。

[1194] 实施方案I-103.根据实施方案I-85至I-102中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,在所述组合的日剂量之间,所述绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/ml。

[1195] 实施方案I-104.根据实施方案I-85至I-103中任一项所述的方法,其中在施用所述组合之前,所述方法还包括每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。

[1196] 实施方案I-105.根据实施方案I-85至I-104中任一项所述的方法,其中在治疗期间和/或治疗后,绝经期前女性经历以下症状中的一种或多种的改善,所述症状选自由以下项组成的组:贫血、不规则周期、长斑、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量、日常生活活动、女性性功能障碍和抑郁。

[1197] 实施方案I-106.根据实施方案I-65至I-105中任一项所述的方法,其中在停止治

疗后,所述绝经期前女性受孕或生产。

[1198] 实施方案I-107.根据实施方案I-106所述的方法,其中在治疗前,所述绝经期前女性经历一次或多次流产或不能受孕或它们的组合。

[1199] 实施方案I-108.一种用于维持有需要的绝经期前女性的骨矿物质密度的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1200] 实施方案I-109.一种用于治疗有需要的绝经期前女性的潮热、盗汗或除潮热或盗汗外的血管舒缩症状的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1201] 实施方案I-110.一种用于维持有需要的绝经期前女性的血脂谱或血糖范围中的一者或两者的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;其中与治疗前的血脂谱或血糖范围相比,所述绝经期前女性的所述血脂谱或血糖范围中的一者或多者在治疗后或治疗期间不以有临床意义的方式改变。

[1202] 实施方案I-111.一种用于治疗有需要的绝经期前女性的外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,

2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1203] 实施方案I-112.一种用于治疗有需要的绝经期前女性的头痛的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1204] 实施方案I-113.根据实施方案I-112所述的方法,其中所述头痛是与所述月经周期相关的偏头痛。

[1205] 实施方案I-114.一种用于有需要的绝经期前女性的避孕的方法,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1206] 实施方案I-115.根据实施方案I-108至I-114中任一项所述的方法,其中所述黄体酮是量为约0.1mg至约0.5mg的炔诺酮或其盐。

[1207] 实施方案I-116.根据实施方案I-108至I-115中任一项所述的方法,其中所述组合包含约20mg至约50mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1208] 实施方案I-117.根据实施方案I-108至I-116中任一项所述的方法,其中所述组合包含约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1209] 实施方案I-118.根据实施方案I-108至I-117中任一项所述的方法,其中所述组合是单一剂型。

[1210] 实施方案I-119.根据实施方案I-108至I-117中任一项的方法,其中所述组合包含共同施用的单独剂型。

[1211] 实施方案I-120.根据实施方案I-108至I-119中任一项所述的方法,其中所述组合包含约1mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物。

[1212] 实施方案I-121.根据实施方案I-108至I-120中任一项所述的方法,其中所述黄体酮是醋酸炔诺酮(NETA),并且所述组合包含约0.5mg的NETA。

[1213] 实施方案I-122.根据实施方案I-108至I-121中任一项所述的方法,其中所述组合包含约0.5mg的NETA、约1mg的雌二醇和约40mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨

基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐。

[1214] 实施方案I-123.根据实施方案I-108至I-122中任一项所述的方法,其中所述治疗在治疗期间导致避孕和闭经中的一者或两者。

[1215] 实施方案I-124.根据实施方案I-108至I-123中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,所述绝经期前女性的卵巢雌激素产生被抑制。

[1216] 实施方案I-125.根据实施方案I-108至I-124中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,在所述组合的日剂量之间,所述绝经期前女性的血清雌二醇浓度在20pg/ml与50pg/ml之间。

[1217] 实施方案I-126.根据实施方案I-108至I-125中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,所述绝经期前女性的卵巢孕酮产生被抑制。

[1218] 实施方案I-127.根据实施方案I-108至I-126中任一项所述的方法,其中在施用所述组合至少连续4周后,在所述组合的日剂量之间,所述绝经期前女性的血清孕酮浓度小于约5ng/ml。

[1219] 实施方案I-128.根据实施方案I-108至I-127中任一项所述的方法,其中对于患有子宫肌瘤的绝经期前女性,与治疗前的所述子宫肌瘤的所述数量和大小中的一者或两者相比,在治疗期间和/或治疗后所述子宫肌瘤的所述数量和大小中的一者或两者减小。

[1220] 实施方案I-129.根据实施方案I-108至I-128中任一项所述的方法,其中在施用所述组合之前,所述方法还包括每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐至少连续4周和至多连续24周。

[1221] 实施方案I-130.根据实施方案I-108至I-129中任一项所述的方法,其中在治疗期间和/或治疗后,绝经期前女性经历以下症状中的一种或多种的改善,所述症状选自由以下项组成的组:贫血、不规则周期、长斑、炎症、疼痛、疲劳、尿路梗阻、尿频、失禁、便秘、焦虑、睡眠障碍、生活质量、日常生活活动、女性性功能障碍和抑郁。

[1222] 实施方案I-131.一种用于实现有需要的绝经期前女性的至少12周或至少24周避孕的方法,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续12周或至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1223] 实施方案I-132.一种用于防止有需要的绝经期前女性的流产的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续12周或至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲

或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;以及在所述女性重新尝试受孕时停止所述治疗至少4周。

[1224] 实施方案I-133.一种用于改善有需要的绝经期前女性的生育力的方法,所述有需要的绝经期前女性被用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐来治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续12周或至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮;以及在所述绝经期前女性尝试受孕时停止所述治疗至少4周的时间段。

[1225] 实施方案I-134.根据实施方案I-133所述的方法,其中在停止治疗后,所述绝经期前女性受孕或生产。

[1226] 实施方案I-135.根据实施方案I-133或I-134所述的方法,其中在治疗前,所述绝经期前女性经历一次或多次流产、不能受孕或它们的组合。

[1227] 实施方案I-136.一种用于治疗有需要的绝经期前女性的贫血的方法,所述方法包括每天一次地向所述有需要的绝经期前女性口服施用组合至少连续12周或至少连续24周,所述组合包含约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1228] 实施方案I-137.根据实施方案I-131至I-136中任一项所述的方法,其中所述绝经期前女性正在经历大量月经出血。

[1229] 实施方案I-138.根据实施方案I-137所述的方法,其中所述大量月经出血与非恶性病因相关。

[1230] 实施方案I-139.根据实施方案I-67至I-138中任一项所述的方法,其中所述绝经期前女性患有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、大量月经出血或与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一种或多种有关的症状中的一者或多者。

[1231] 实施方案I-140.根据实施方案I-65至I-139中任一项所述的方法,其中所述组合的施用是每天一次持续至少连续48周、至少连续72周或至少连续96周。

[1232] 实施方案I-141.根据实施方案I-65至I-140中任一项所述的方法,其中暂停施用所述组合以进行受孕和妊娠。

[1233] 实施方案I-142.根据实施方案I-141所述的方法,其中施用在分娩后恢复。

[1234] 实施方案I-143.根据实施方案I-65至I-142中任一项所述的方法,其中所述组合在餐前施用。

[1235] 实施方案I-144.根据实施方案I-65至I-143中任一项所述的方法,其中所述施用是在进食前至少30分钟或受试者禁食时。

[1236] 实施方案I-145.根据实施方案I-65至I-144中任一项所述的方法,其中所述组合

在进食前至少1小时或进食后至少2小时施用。

[1237] 实施方案I-146.根据实施方案I-65至I-145中任一项所述的方法，其中所述组合作为一种或多种速释剂型施用。

[1238] 实施方案I-147.根据实施方案I-65至I-146中任一项所述的方法，其中治疗期间和/或治疗后的所述绝经期前女性的骨矿物质密度在治疗前的所述绝经期前女性的骨矿物质密度的±2％内。

[1239] 实施方案I-148.一种用于治疗患有症状性子宫肌瘤或子宫内膜异位症的绝经期前女性的方法，所述方法包括每天一次地向所述女性施用约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5.0mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合，并且其中所述组合的施用抑制所述子宫内膜。

[1240] 实施方案I-149.根据实施方案I-148所述的方法，其中所述组合可有效治疗所述子宫肌瘤或子宫内膜异位症的症状并减少一种或多种副作用，所述副作用包括潮热、盗汗、骨矿物质密度损失或除潮热或盗汗外的血管舒缩症状中的一者或多者。

[1241] 实施方案I-150.根据实施方案I-148或I-149所述的方法，其中所述组合是单一剂型。

[1242] 实施方案I-151.一种用于治疗在每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.0mg的雌二醇和约0.5mg的醋酸炔诺酮的组合时继续具有潮热、盗汗和除潮热或盗汗外的血管舒缩症状、或骨矿物质密度损失中的一者或多者的绝经期前女性的方法，所述方法包括向所述绝经期前女性施用约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或或其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合，并且其中所述组合的施用抑制子宫内膜组织。

[1243] 实施方案I-152.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症中的一者或多者的药物的用途。

[1244] 实施方案I-153.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的大量月经出血的药物的用途。

[1245] 实施方案I-154.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的与子宫肌瘤、子宫内膜异位症或子宫腺肌症相关的疼痛的药物的用途。

[1246] 实施方案I-155.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于维持绝经期前女性的骨矿物质密度的药物的用途。

[1247] 实施方案I-156.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的潮热、盗汗或除潮热或盗汗外的血管舒缩症状中的一者或多者的药物的用途。

[1248] 实施方案I-157.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于维持绝经期前女性的血脂谱或血糖范围中的一者或两者的药物的用途。

[1249] 实施方案I-158.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的外阴阴道萎缩或阴道干燥中的一者或两者的药物的用途。

[1250] 实施方案I-159.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的头痛的药物的用途。

[1251] 实施方案I-160.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于绝经期前女性的避孕的药物的用途。

[1252] 实施方案I-161.根据实施方案I-155至I-160中任一项所述的用途,其中所述绝经期前女性已经用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[1253] 实施方案I-163.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于实现绝经期前女性的闭经的药物的用途。

[1254] 实施方案I-164.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于防止绝经期前女性的流产的药物的用途。

[1255] 实施方案I-165.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于改善绝经期前女

性的生育力的药物的用途。

[1256] 实施方案I-166.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的贫血的药物的用途。

[1257] 实施方案I-167.根据实施方案I-152至I-166中任一项所述的用途,其中所述药物含有约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约0.5mg至约2mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.01mg至约5mg的黄体酮。

[1258] 实施方案I-168.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和醋酸炔诺酮或其它黄体酮用于制造用于治疗绝经期前女性的症状性子宫肌瘤或子宫内膜异位症的药物的用途。

[1259] 实施方案I-169.根据实施方案I-168所述的用途,其中所述药物含有约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5.0mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮。

[1260] 实施方案I-170.N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物、和醋酸炔诺酮或其它黄体酮用于制造用于治疗在每天一次地口服施用约10mg至约60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.0mg的雌二醇和约0.5mg的醋酸炔诺酮的组合时继续具有潮热、盗汗、骨矿物质密度损失和除潮热或盗汗外的血管舒缩症状中的一者或多者的绝经期前女性的药物的用途,其中所述药物含有约65mg至约140mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐、约1.5mg至约5.0mg的雌二醇或相应量的雌二醇等效物、和约0.5mg至约2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮。

[1261] 实施方案I-171.根据实施方案I-1至I-11、I-14至I-18或I-20至I-64中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-65至I-80、I-83至I-89或I-91至I-151中任一项所述的方法;或根据实施方案I-152至I-170中任一项所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述绝经前妇女在治疗期间的月经失血量小于80mL;或者与开始治疗前相比,在治疗期间月经失血量相对于基线减少至少50%;或在治疗期间PBAC评分低于10;或它们的任何组合。

[1262] 实施方案I-172.根据实施方案I-171所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-171所述的方法;或根据实施方案I-171所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中在开始治疗的至少30周内、在至少24周内、或在至少12周内,所述绝经前妇女在治疗期间的月经失血量小于80mL;或者与开始治疗前相比,在治疗期间月经失血量相对于基线减少至少50%;或在治疗期间PBAC评分低于10;或它们的任何组合。

[1263] 实施方案I-173.根据实施方案I-1至I-11、I-14至I-18、I-20至I-64、I-171或I-172中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-65至I-80、I-83至I-89、I-91至I-151、I-171或I-172中任一项所述的方法;或根据实施方案I-152至I-170、I-171或I-172中任一项所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述绝经期前女性在开始治疗后具有的子宫肌瘤疼痛的最大NRS评分为1或更低;或者与开始治疗前相比,在开始治疗后NRS评分为0的天数增加;或者在治疗期间的35天内的平均NRS评分在开始治疗后减小至少30%。

[1264] 实施方案I-174.根据实施方案I-173所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-173所述的方法;或根据实施方案I-173所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述绝经期前女性在开始治疗后6周、8周或10周时具有的子宫肌瘤疼痛的最大NRS评分为1或更低;或者与紧接开始治疗前的6周、8周或10周时相比,在开始治疗后6周、8周或10周内NRS评分为0的天数增加;或者在治疗期间的35天内的平均NRS评分在开始治疗后6周、8周或10周内减小至少30%。

[1265] 实施方案I-175.根据实施方案I-174所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-174所述的方法;或根据实施方案I-174所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述绝经期前女性在开始治疗前的6周、8周或10周期间具有的子宫肌瘤相关的疼痛的最大NRS评分≥4。

[1266] 实施方案I-176.根据实施方案I-1至I-11、I-14至I-18、I-20至I-64或I-171至I-175中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-65至I-80、I-83至I-89、I-91至I-151或I-171至I-175中任一项所述的方法;或根据实施方案I-152至I-169或I-171至I-175中任一项所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中与开始治疗前相比,所述绝经期前女性在治疗期间的血红蛋白增加≥1g/dL。

[1267] 实施方案I-177.根据实施方案I-176所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-176所述的方法;或根据实施方案I-176所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二

甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述血红蛋白的增加在开始治疗的20周、24周或28周内。

[1268] 实施方案I-178.根据实施方案I-1至I-11、I-14至I-18、I-20至I-64或I-171至I-177中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-65至I-80、I-83至I-89、I-91至I-151或I-171至I-177中任一项所述的方法;或根据实施方案I-152至I-169或I-171至I-177中任一项所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述绝经前妇女具有通过UFS-QOL测量的子宫肌瘤影响减小;通过UFS-QOL活动领域测量的子宫肌瘤对身体活动的干扰减少;通过UFS-QOL测量的子宫肌瘤对社交活动的干扰减少;通过UFS-QOL测量的子宫肌瘤引起的扰乱减少;通过UFS-QOL症状严重程度测量的子宫肌瘤相关症状减少;通过UFS-QOL健康相关的生活质量测量的子宫肌瘤相关的生活质量问题的减少;基于患者全面评定(PGA)的子宫肌瘤相关功能相对于基线的变化;基于PGA的子宫肌瘤症状减少;通过月经过多影响问卷评分测量的身体活动相对于基线的变化;通过月经过多影响问卷评分测量的社交和休闲活动相对于基线的变化;子宫体积减小;或子宫肌瘤体积减小。

[1269] 实施方案I-179.根据实施方案I-178所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-178所述的方法;或根据实施方案I-178所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述减小或变化为至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%或更大。

[1270] 实施方案I-180.根据实施方案I-178或I-179所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-178或I-179所述的方法;或根据实施方案I-178或I-179所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述减小或改变发生在开始治疗的6周内、12周内、18周内、24周内或30周内。

[1271] 实施方案I-181.根据实施方案I-1至I-12或I-15至I-64中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-65至I-81、I-85至I-87、I-89至I-127或I-129至I-151中任一项所述的方法;或根据实施方案I-152至I-169或I-171至I-177中任一项所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述绝经期前女性具有通过痛经NRS评分相对于基线的变化测量的痛经减少;通过NMPP NRS评分相对于基线的变化测量的疼痛减轻;通过性交疼痛NRS评分相对于基线的变化测量的性交疼痛减少;通过sB&B量表相对于基线的变化测量的性交疼痛功能障碍减少;通过疼痛PGA的严重程度评分相对于基线的变化测量的疼痛减轻;通过功能PGA相对于基线的变化测量的功能障碍减少;具有通过各个非疼痛EHP-30领域(控制和无力、社会支持、情绪健康和自身形象)相对于基线的变化测量的

改善;通过sB&B量表相对于基线的变化测量的痛经功能障碍减少;通过sB&B量表相对于基线的变化测量的NMPP功能障碍减少;或者通过EHP-30疼痛领域评分相对于基线的变化测量的疼痛减轻,其中所述基线是在紧接开始治疗前的6周、8周或10周内确定的。

[1272] 实施方案I-182.根据实施方案I-1至I-12或I-15至I-64中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-65至I-81、I-85至I-87、I-89至I-127或I-129至I-151中任一项所述的方法;或根据实施方案I-152至I-169或I-171至I-177中任一项所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中与紧接开始治疗前的6周、8周或10周时相比,所述绝经期前女性在关于痛经的PGIC方面更好或更加好;在关于NMPP的PGIC方面更好或更加好;在关于性交疼痛的PGIC方面更好或更加好。

[1273] 实施方案I-183.根据实施方案I-181或I-182所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-181或I-182所述的方法;或根据实施方案I-181或I-182所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述减小或变化为至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%或更大。

[1274] 实施方案I-184.根据实施方案I-181至I-183中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-181至I-183中任一项所述的方法;或根据实施方案I-181至I-183中任一项所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述减小或改变发生在开始治疗的6周内、12周内、18周内、24周内或30周内。

[1275] 实施方案I-185.根据实施方案I-1至I-11、I-18或I-19中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-80、I-89至I-107或I-130中任一项所述的方法;或根据实施方案I-154所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述疼痛是慢性疼痛。

[1276] 实施方案I-186.根据实施方案I-1至I-11、I-18或I-19中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-80、I-89至I-107或I-130中任一项所述的方法;或根据实施方案I-154所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途,其中所述疼痛是性交疼痛。

[1277] 实施方案I-187.根据实施方案I-1至I-11、I-18或I-19中任一项所述同时或依序使用的组合制剂;或根据实施方案I-80、I-89至I-107或I-130中任一项所述的方法;或根据实施方案I-154所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药

学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途，其中所述疼痛是排便疼痛。

[1278] 实施方案I-188.根据实施方案I-1至I-11、I-18或I-19中任一项所述同时或依序使用的组合制剂；或根据实施方案I-80、I-89至I-107或I-130中任一项所述的方法；或根据实施方案I-154所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途，其中所述疼痛是排尿疼痛。

[1279] 实施方案I-189.根据实施方案I-32至I-42中任一项所述同时或依序使用的组合制剂；或根据实施方案I-114至I-130中任一项所述的方法；或根据实施方案I-160所述的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其药学上可接受的盐、雌二醇或雌二醇等效物和黄体酮用于制备药物的用途，其中用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或相应量的其药学上可接受的盐治疗所述绝经期前女性的子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫腺肌症或大量月经出血中的一者或多者。

[1280] 实施方案II-1.一种用于治疗受试者的子宫肌瘤的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续2周(14天)或更长的治疗期。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1281] 实施方案II-2.一种用于减少受试者的月经失血的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续2周(14天)或更长的治疗期。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1282] 实施方案II-3.一种抑制受试者性激素的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续2周(14天)或更长的治疗期。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1283] 实施方案II-4.一种用于减少因向受试者施用GnRH拮抗剂而导致的所述受试者的骨矿物质密度损失的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg/天至

60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续2周(14天)或更长的治疗期。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1284] 实施方案II-5.一种用于减少受试者的血管舒缩症状或潮热的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续2周(14天)或更长的治疗期。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1285] 实施方案II-6.一种用于减少受试者的血管舒缩症状或潮热的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲;0.01mg至5mg的激素替代药物;和0.05mg至10mg的选自由加巴喷丁、普瑞巴林、文拉法辛、氟西汀、帕罗西汀和阿司匹林组成的组的附加化合物达连续2周(14天)或更长的治疗期。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1286] 实施方案II-7.一种用于减轻受试者性欲减退的症状的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲;0.01mg至5mg的激素替代药物;和0.05mg至10mg的至少一种5-HT_{1a}受体激动剂达连续2周(14天)或更长的治疗期。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1287] 实施方案II-8.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中当从治疗期的第一天至最后一天测量时实现了PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍(150%)。

[1288] 实施方案II-9.根据实施方案II-8所述的方法,其中所述至少1.5倍是2倍或更大。

[1289] 实施方案II-10.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述治疗期为连续4周(28天)或更长。

[1290] 实施方案II-11.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述治疗期为连续8周(56天)或更长。

[1291] 实施方案II-12.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述治疗期为连续12周(84天)或更长。

[1292] 实施方案II-13.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述治疗期为连续24周(168天)或更长。

[1293] 实施方案II-14.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述治疗期为连续52周(364天)或更长。

[1294] 实施方案II-15.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中每天且连续施用至少48周以实现慢性状态。

[1295] 实施方案II-16.根据实施方案II-1至II-13所述的方法,其中所述施用是餐前的。

[1296] 实施方案II-17.根据实施方案II-1至II-13的方法,其中所述施用在进食前至少1小时或进食后至少2小时。

[1297] 实施方案II-18.根据实施方案II-1至II-13所述的方法,其中所述施用在进食前至少30分钟或受试者禁食时。

[1298] 实施方案II-19.根据实施方案II-1至II-13所述的方法,其中所述施用没有任何禁食要求。

[1299] 实施方案II-20.根据实施方案II-1至II-18所述的方法,其中当在禁食状态下施用时,平均$C_{最大}$在5ng/mL至35ng/mL的范围内。

[1300] 实施方案II-21.根据实施方案II-1至II-18所述的方法,其中当在禁食状态下施用时,平均血浆$AUC_{(0-24)}$为50ng·h/mL至200ng·h/mL。

[1301] 实施方案II-22.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述施用每天至少两次。

[1302] 实施方案II-23.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中在所述治疗期结束时测量的平均血浆半衰期($T_{1/2}$)为约37至约42小时。

[1303] 实施方案II-24.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述激素替代药物的量为至多约5mg。

[1304] 实施方案II-25.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述激素替代药物的量为0.05mg/天至2.5mg/天。

[1305] 实施方案II-26.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述激素替代药物选自由雌激素、黄体酮以及它们的组合组成的组。

[1306] 实施方案II-27.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述激素替代药物是1mg的雌二醇和0.5mg的NETA的组合。

[1307] 实施方案II-28.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述激素替代药物是1.5mg的雌二醇和0.5mg的NETA的组合。

[1308] 实施方案II-29.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述激素替代药物是2mg的雌二醇和0.5mg的NETA的组合。

[1309] 实施方案II-30.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述激素替代药物是5mg的NETA。

[1310] 实施方案II-31.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述激素替代药物是黄体酮。

[1311] 实施方案II-32.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中所述施用是口服的。

[1312] 实施方案II-33.根据实施方案II-1至II-7所述的方法,其中通过透皮贴剂、喷雾剂或植入物进行施用。

[1313] 实施方案II-34.根据实施方案II-7所述的方法,其中所述至少一种5-HT_{1a}受体激

动剂包含氟班色林。

[1314] 实施方案II-35.根据实施方案II-5所述的方法，其中施用至所述受试者的所述激素替代药物的量在所述治疗期内降低。

[1315] 实施方案II-36.根据实施方案II-1至II-7所述的方法，其中所述受试者是绝经期前女性。

[1316] 实施方案II-37.根据实施方案II-32所述的方法，其中所述施用是通过片剂、胶囊、囊片、丸剂、颗粒剂、粉剂、锭剂、胶剂或口服溶解膜。

[1317] 实施方案II-38.一种用于治疗受试者的子宫肌瘤的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲达连续2周(14天)或更长的治疗期，其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线，在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1318] 实施方案II-39.一种减少受试者的月经失血的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲达连续2周(14天)或更长的治疗期，其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线，在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1319] 实施方案II-40.一种抑制受试者的性激素的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲达连续2周(14天)或更长的治疗期，其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线，在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1320] 实施方案II-41.一种减少因向受试者施用GnRH拮抗剂导致的所述受试者的骨矿物质密度损失的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲达以及激素替代药物连续2周(14天)或更长的治疗期，其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线，在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药

学上可接受的盐。

[1321] 实施方案II-42.一种用于减少受试者的血管舒缩症状或潮热的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续2周(14天)或更长的治疗期,其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1322] 实施方案II-43.根据实施方案II-42所述的方法,其中所述口服剂量还包含0.05mg至10mg的选自由加巴喷丁、普瑞巴林、文拉法辛、氟西汀、帕罗西汀和阿司匹林组成的组的附加化合物。

[1323] 实施方案II-44.一种用于减轻受试者性欲减退的症状的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲;0.01mg至5mg的激素替代药物;和0.05mg至10mg的至少一种$5\text{-}HT_{1a}$受体激动剂达连续2周(14天)或更长的治疗期,其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1324] 实施方案II-45.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述至少1.5倍是2倍或更大。

[1325] 实施方案II-46.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述治疗期为连续4周(28天)或更长。

[1326] 实施方案II-47.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述治疗期为连续8周(56天)或更长。

[1327] 实施方案II-48.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述治疗期为连续12周(84天)或更长。

[1328] 实施方案II-49.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述治疗期为24周(168天)或更长。

[1329] 实施方案II-50.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述治疗期为52周(364天)或更长。

[1330] 实施方案II-51.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述施用是餐前的。

[1331] 实施方案II-52.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述施用在进食前至少1小时或进食后至少2小时。

[1332] 实施方案II-53.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述施用在进食前至少30分钟或受试者禁食时。

[1333] 实施方案II-54.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述施用没有任何禁食要求。

[1334] 实施方案II-55.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中餐前施用的平均血浆AUC($_{0\text{-}tau}$)高于餐后至少30分钟后施用的平均血浆AUC($_{0\text{-}tau}$)。

[1335] 实施方案II-56.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中餐前施用的平均$C_{最大}$高于餐后施用的平均$C_{最大}$。

[1336] 实施方案II-57.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述口服剂量是固定的组合口服剂型,其包含0.01mg至5mg的激素替代药物。

[1337] 实施方案II-58.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述施用是每天至少两次。

[1338] 实施方案II-59.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述口服剂量是固体口服剂量。

[1339] 实施方案II-60.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中所述口服剂量具有速释特性。

[1340] 实施方案II-61.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在所述治疗期结束时测量的所述平均血浆$T_{1/2}$为约37至约42小时。

[1341] 实施方案II-62.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其还包括向所述受试者共同施用激素替代药物。

[1342] 实施方案II-63.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天达连续2周或更长的治疗期后,当在所述治疗期结束时测量时,所述受试者的月经失血的月经失血评定图(PBAC)评分小于10。

[1343] 实施方案II-64.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,从第6周至第12周的总PBAC评分的平均值相对于基线的变化减小至少3倍。

[1344] 实施方案II-65.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,从第6周至第12周的总PBAC评分的平均值相对于基线的变化减小至少3.5倍。

[1345] 实施方案II-66.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,从第6周至第12周的总PBAC评分的平均值相对于基线的变化减小至少5倍。

[1346] 实施方案II-67.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,从第6周至第12周的总PBAC评分的平均值相对于基线的变化减小3.0至5.0倍。

[1347] 实施方案II-68.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,所述受试者在所述治疗期结束时的总PBAC评分为零。

[1348] 实施方案II-69.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,所述受试者的自所述治疗期的第2周至第6周、第6周至第12周和第2周至第12周中的一者或多者测量的总PBAC评分为零。

[1349] 实施方案II-70.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,所述受试者在治疗连续14天、28天、56天、84天、168天或364天后具有减小的肌瘤体积。

[1350] 实施方案II-71.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,平均肌瘤体积相对于基线的变化

减小至少3.5倍。

[1351] 实施方案II-72.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,平均肌瘤体积相对于基线的变化减小至少4倍。

[1352] 实施方案II-73.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,平均肌瘤体积相对于基线的变化减小3.5至6.5倍。

[1353] 实施方案II-74.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,平均子宫体积相对于基线的变化减小至少4倍。

[1354] 实施方案II-75.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,平均子宫体积相对于基线的变化减小至少4.5倍。

[1355] 实施方案II-76.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,平均子宫体积相对于基线的变化减小4.0至7.0倍。

[1356] 实施方案II-77.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,从第6周至第12周的在与子宫肌瘤相关的疼痛症状方面的数值评定量表(NRS)评分的平均值的变化是减小0.1倍。

[1357] 实施方案II-78.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,从第6周至第12周的在与子宫肌瘤相关的疼痛症状方面的NRS评分的平均值的变化是减小0.1至2.0倍。

[1358] 实施方案II-79.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,症状严重程度方面的子宫肌瘤症状生活质量(UFS-QOL)评分的平均值的变化是减小至少1倍。

[1359] 实施方案II-80.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,症状严重程度方面的UFS-QOL评分的平均值的变化是减小至少2倍。

[1360] 实施方案II-81.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,症状严重程度方面的UFS-QOL评分的平均值的变化是减小至少2.5倍。

[1361] 实施方案II-82.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,症状严重程度方面的UFS-QOL评分的平均值的变化是减小1.0倍至6.0倍。

[1362] 实施方案II-83.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,平均血液血红蛋白浓度相对于基线的变化为增大至少3倍。

[1363] 实施方案II-84.根据实施方案II-38至II-44所述的方法,其中在施用40mg/天连续12周后,当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,平均血液血红蛋白浓度相对于基

线的变化为增大至少3.5倍。

[1364] 实施方案II-85.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均血液血红蛋白浓度相对于基线的变化为增大至少3.8倍。

[1365] 实施方案II-86.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均血液血红蛋白浓度相对于基线的变化为增大3.0至6.0倍。

[1366] 实施方案II-87.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均血细胞比容浓度相对于基线的变化为增大至少3.0倍。

[1367] 实施方案II-88.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均血细胞比容浓度相对于基线的变化为增大至少3.5倍。

[1368] 实施方案II-89.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均血细胞比容浓度相对于基线的变化为增大至少4.2倍。

[1369] 实施方案II-90.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均血细胞比容浓度相对于基线的变化为增大3.0至7.0倍。

[1370] 实施方案II-91.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均铁浓度相对于基线的变化为增大至少6.0倍。

[1371] 实施方案II-92.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均铁浓度相对于基线的变化为增大至少8.0倍。

[1372] 实施方案II-93.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均铁浓度相对于基线的变化为增大至少9.0倍。

[1373] 实施方案II-94.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均铁浓度相对于基线的变化为增大6.0至16.0倍。

[1374] 实施方案II-95.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均铁蛋白浓度相对于基线的变化为增大至少2.0倍。

[1375] 实施方案II-96.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均铁蛋白浓度相对于基线的变化为增大至少2.5倍。

[1376] 实施方案II-97.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均铁蛋白浓度相对于基线的变

化为增大至少3.0倍。

[1377] 实施方案II-98.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，平均铁蛋白浓度相对于基线的变化为增大2.0至6.0倍。

[1378] 实施方案II-99.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，血清促黄体激素(LH)浓度的中值相对于基线的变化减小至少3.0倍。

[1379] 实施方案II-100.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，LH浓度的中值相对于基线的变化减小至少4.0倍。

[1380] 实施方案II-101.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，LH浓度的中值相对于基线的变化减小至少4.7倍。

[1381] 实施方案II-102.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，LH浓度的中值相对于基线的变化减小3.0至9.0倍。

[1382] 实施方案II-103.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，促卵泡激素(FSH)浓度的中值相对于基线的变化减小至少1.0倍。

[1383] 实施方案II-104.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，FSH浓度的中值相对于基线的变化减小至少1.5倍。

[1384] 实施方案II-105.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，FSH浓度的中值相对于基线的变化减小至少2.1倍。

[1385] 实施方案II-106.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，FSH浓度的中值相对于基线的变化减小1.0至5.0倍。

[1386] 实施方案II-107.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，雌二醇(E_2)浓度的中值相对于基线的变化减小至少0.2倍。

[1387] 实施方案II-108.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，E_2浓度的中值相对于基线的变化减小至少0.8倍。

[1388] 实施方案II-109.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，E_2浓度的中值相对于基线的变化减小至少1.0倍。

[1389] 实施方案II-110.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，E_2浓度的中值相对于基线的变化

减小0.2至3.2倍。

[1390] 实施方案II-111.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，中值孕酮(P)浓度相对于基线的变化减小至少0.5倍。

[1391] 实施方案II-112.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，P浓度的中值相对于基线的变化减小至少0.8倍。

[1392] 实施方案II-113.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，P浓度的中值相对于基线的变化减小至少1.2倍。

[1393] 实施方案II-114.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天连续12周后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，P浓度的中值相对于基线的变化减小0.5至4.0倍。

[1394] 实施方案II-115.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天至少连续2周并共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一者之后，从所述治疗期的第一天至最后一天的骨矿物质密度损失小于5％。

[1395] 实施方案II-116.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天至少连续2周并共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一者之后，从所述治疗期的第一天至最后一天的骨矿物质密度损失小于2％。

[1396] 实施方案II-117.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中在施用40mg/天至少连续2周并共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一者之后，与不共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和孕激素中的至少一者相比，骨矿物质密度损失减小至少50％。

[1397] 实施方案II-118.根据实施方案II-38至II-44所述的方法，其中所述口服剂量选自由片剂、胶囊、囊片、丸剂、颗粒剂、粉剂、锭剂、胶剂和口服溶解膜组成的组。

[1398] 实施方案II-119.根据实施方案II-44所述的方法，其中所述至少一种5-HT_{1a}受体激动剂包含氟班色林。

[1399] 实施方案II-120.根据实施方案II-1至II-7和II-41至II-44所述的方法，其中所述激素替代药物的施用是通过单独剂型。

[1400] 实施方案II-121.根据实施方案II-41至II-44所述的方法，其中所述口服剂量是固定的组合口服剂型。

[1401] 实施方案III-1.一种用于治疗受试者的子宫内膜异位症的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续7天或更长的治疗期。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1402] 实施方案III-2.一种用于减轻受试者的与子宫内膜异位症相关的疼痛的方法，所

述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续7天或更长的治疗期。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1403] 实施方案III-3.一种用于减少受试者的与子宫内膜异位症相关的大量月经出血的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续7天或更长的治疗期。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1404] 实施方案III-4.一种用于抑制受试者的性激素的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续7天或更长的治疗期。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1405] 实施方案III-5.一种用于减少因向受试者施用GnRH拮抗剂而导致的所述受试者的骨矿物质密度损失的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续7天或更长的治疗期。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1406] 实施方案III-6.一种用于减少受试者的血管舒缩症状或潮热的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续14天或更长的治疗期。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1407] 实施方案III-7.一种用于减少受试者的血管舒缩症状或潮热的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲;0.01mg至5mg的激素替代药物;和0.05mg至10mg的至少一种选自由加巴喷丁、普瑞巴林、文拉法辛、氟西汀、帕罗西汀和阿司匹林组成的组的附加化合物达连

续14天或更长的治疗期。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1408] 实施方案III-8.一种用于减轻受试者性欲减退的症状的方法，所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲；0.01mg至5mg的激素替代药物；和0.05mg至10mg的至少一种5-HT_{1a}受体激动剂达连续14天或更长的治疗期。在一些实施方案中，施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1409] 实施方案III-9.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时实现了PK曲线，在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增大至少1.5倍。

[1410] 实施方案III-10.根据实施方案III-9所述的方法，其中所述至少1.5倍是2倍或更大。

[1411] 实施方案III-11.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述治疗期为14天或更长。

[1412] 实施方案III-12.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述治疗期为28天或更长。

[1413] 实施方案III-13.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述治疗期为56天或更长。

[1414] 实施方案III-14.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述治疗期为12周(84天)或更长。

[1415] 实施方案III-15.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述治疗期为24周(168天)或更长。

[1416] 实施方案III-16.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述治疗期为52周(364天)或更长。

[1417] 实施方案III-17.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中每天且连续施用至少48周以实现慢性状态。

[1418] 实施方案III-18.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述施用是餐前的。

[1419] 实施方案III-19.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述施用在进食前至少1小时或进食后至少2小时。

[1420] 实施方案III-20.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述施用在进食前至少30分钟或受试者禁食时。

[1421] 实施方案III-21.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述施用没有任何禁食要求。

[1422] 实施方案III-22.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中当在禁食状态下施用时，平均$C_{最大}$在5ng/mL至35ng/mL的范围内。

[1423] 实施方案III-23.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中当在禁食状态下施用时，平均血浆$AUC_{(0-24)}$为50ng·h/mL至200ng·h/mL。

[1424] 实施方案III-24.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述施用每天至少两次。

[1425] 实施方案III-25.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中在所述治疗期结束时测量的平均血浆半衰期($T_{1/2}$)为约37至约42小时。

[1426] 实施方案III-26.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述激素替代药物选自由雌激素、黄体酮以及它们的组合组成的组。

[1427] 实施方案III-27.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述激素替代药物以至多约5mg的量存在。

[1428] 实施方案III-28.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述激素替代药物为0.05mg/天至2.5mg/天。

[1429] 实施方案III-29.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述激素替代药物是1mg的雌二醇和0.5mg的NETA的组合。

[1430] 实施方案III-30.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述激素替代药物是1.5mg的雌二醇和0.5mg的NETA的组合。

[1431] 实施方案III-31.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述激素替代药物是2mg的雌二醇和0.5mg的NETA的组合。

[1432] 实施方案III-32.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述激素替代药物是单独的NETA。

[1433] 实施方案III-33.根据实施方案III-32所述的方法，其中所述激素替代药物是5mg的NETA。

[1434] 实施方案III-34.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述激素替代药物是黄体酮。

[1435] 实施方案III-35.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述施用是口服进行的。

[1436] 实施方案III-36.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中通过透皮贴剂、喷雾剂或植入物进行施用。

[1437] 实施方案III-37.根据实施方案III-2所述的方法，其中所述与子宫内膜异位症相关的疼痛是非经期性骨盆疼痛、痛经和性交疼痛中的至少一种。

[1438] 实施方案III-38.根据实施方案III-8所述的方法，其中所述至少一种$5\text{-}HT_{1a}$受体激动剂包含氟班色林。

[1439] 实施方案III-39.根据实施方案III-6所述的方法，其中施用至所述受试者的所述激素替代药物的量在所述治疗期内降低。

[1440] 实施方案III-40.根据实施方案III-1至III-8所述的方法，其中所述受试者是绝经期前女性。

[1441] 实施方案III-41.根据实施方案III-35所述的方法，其中所述施用是以选自由片剂、胶囊、囊片、丸剂、颗粒剂、粉剂、锭剂、胶剂和口服膜剂组成的组的剂型进行的。

[1442] 实施方案III-42.一种用于治疗受试者的子宫内膜异位症的方法，所述方法包括

每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲达连续7天或更长的治疗期,其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1443] 实施方案III-43.一种用于减轻受试者的与子宫内膜异位症相关的疼痛的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲达连续7天或更长的治疗期,其中当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1444] 实施方案III-44.一种用于减少受试者的与子宫内膜异位症相关的大量月经出血的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲达连续7天或更长的治疗期,其中当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1445] 实施方案III-45.一种抑制受试者的性激素的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲达连续7天或更长的治疗期,其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1446] 实施方案III-46.一种减少因向受试者施用GnRH拮抗剂导致的所述受试者的骨矿物质密度损失的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg/天至60mg/天的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲达以及0.01mg至5mg的激素替代药物连续7天或更长的治疗期,其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-

甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1447] 实施方案III-47.一种用于减少受试者的血管舒缩症状或潮热的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲和0.01mg至5mg的激素替代药物达连续7天或更长的治疗期,其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1448] 实施方案III-48.根据实施方案III-47所述的方法,其中所述口服剂量还包含0.05mg至10mg的选自由加巴喷丁、普瑞巴林、文拉法辛、氟西汀、帕罗西汀和阿司匹林组成的组的附加化合物。

[1449] 实施方案III-49.一种用于减轻受试者性欲减退的症状的方法,所述方法包括每天至少一次地向所述受试者施用口服剂量为10mg至60mg的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲;0.01mg至5mg的激素替代药物;和0.05mg至10mg的至少一种5-HT_{1a}受体激动剂达连续7天或更长的治疗期,其中当从所述治疗期的第一天到最后一天测量时所述口服剂量具有PK曲线,在所述PK曲线中平均血浆$AUC_{(0-tau)}$增加至少1.5倍。在一些实施方案中,施用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1450] 实施方案III-50.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述至少1.5倍是2倍或更大。

[1451] 实施方案III-51.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述治疗期为14天或更长。

[1452] 实施方案III-52.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述治疗期为28天或更长。

[1453] 实施方案III-53.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述治疗期为56天或更长。

[1454] 实施方案III-54.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述治疗期为12周(84天)或更长。

[1455] 实施方案III-55.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述治疗期为24周(168天)或更长。

[1456] 实施方案III-56.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述治疗期为52周(364天)或更长。

[1457] 实施方案III-57.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述施用是餐前的。

[1458] 实施方案III-58.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述施用在进食前至少1小时或进食后至少2小时。

[1459] 实施方案III-59.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述施用在进食前至少30分钟或受试者禁食时。

[1460] 实施方案III-60.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述施用没有任何禁食要求。

[1461] 实施方案III-61.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中餐前施用的平均血浆AUC($_{0\text{-}tau}$)高于餐后至少30分钟后施用的平均血浆AUC($_{0\text{-}tau}$)。

[1462] 实施方案III-62.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中餐前施用的平均$C_{最大}$高于餐后施用的平均$C_{最大}$。

[1463] 实施方案III-63.根据实施方案III-42至III-45所述的方法,其中所述口服剂量是固定的组合口服剂型,其包含0.01mg至5mg的激素替代药物。

[1464] 实施方案III-64.根据实施方案III-46至III-49所述的方法,其中所述口服剂量是固定的组合口服剂型。

[1465] 实施方案III-65.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述施用每天至少两次。

[1466] 实施方案III-66.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述口服剂量是固体口服剂量。

[1467] 实施方案III-67.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中所述口服剂量具有速释特性。

[1468] 实施方案III-68.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中在所述治疗期结束时测量的所述平均血浆$T_{1/2}$为约37至约42小时。

[1469] 实施方案III-69.根据实施方案III-42至III-45所述的方法,其还包括向所述受试者共同施用激素替代药物。

[1470] 实施方案III-70.根据实施方案III-46至III-49所述的方法,其中向所述受试者共施用所述激素替代药物。

[1471] 实施方案III-71.根据实施方案III-48所述的方法,其中将所述附加化合物共施用于所述受试者。

[1472] 实施方案III-72.根据实施方案III-49所述的方法,其中将所述至少一种5-HT_{1a}受体激动剂共施用于所述受试者。

[1473] 实施方案III-73.根据实施方案III-43所述的方法,其中所述与子宫内膜异位症相关的疼痛是非经期性骨盆疼痛、痛经和性交疼痛中的至少一种。

[1474] 实施方案III-74.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,在骨盆疼痛方面的视觉模拟量表(VAS)评分的平均值相对于基线的变化为减小至少1.4倍。

[1475] 实施方案III-75.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,在没有骨盆疼痛的天数的比例方面的VAS评分的平均值相对于基线的变化增大至少2倍。

[1476] 实施方案III-76.根据实施方案III-42至III-49所述的方法,其中当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时,在骨盆疼痛方面的改良的Biberoglu&Behrman(M-B&B)评分的平均值相对于基线的变化为减小至少1.5倍。

[1477] 实施方案III-77.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在没有骨盆疼痛的天数的比例方面的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化增大至少1.5倍。

[1478] 实施方案III-78.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在痛经方面的VAS评分的平均值相对于基线的变化为减小至少1.5倍。

[1479] 实施方案III-79.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天连续84天后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在没有痛经的天数的比例方面的VAS评分的平均值相对于基线的变化增大4至8倍。

[1480] 实施方案III-80.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天连续84天后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在痛经方面的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化减小5至9倍。

[1481] 实施方案III-81.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天连续28天后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在没有痛经的天数的比例方面的M-B&B评分相对于基线的变化增大3.5至7.5倍。

[1482] 实施方案III-82.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天连续84天后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在没有痛经的天数的比例方面的M-B&B评分相对于基线的变化增大50至75倍。

[1483] 实施方案III-83.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天连续84天后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在没有性交疼痛的天数的比例方面的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化增大1.1至1.5倍。

[1484] 实施方案III-84.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天连续84天后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在深度性交疼痛方面的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化减小20至40倍。

[1485] 实施方案III-85.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天连续84天后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在骨盆疼痛、痛经和性交疼痛方面的VAS评分的平均值相对于基线的变化减小1.5至4.0倍。

[1486] 实施方案III-86.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天连续84天后，当从所述治疗期的第一天至最后一天测量时，在生活质量方面的子宫内膜异位症健康调查表(EHP-30)评分的平均值相对于基线的变化增大2.5至6.5倍。

[1487] 实施方案III-87.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天至少连续28天并共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一者之后，从治疗开始的骨矿物质密度损失小于5％。

[1488] 实施方案III-88.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天至少连续28天并共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一者之后，从治疗开始的骨矿物质密度损失小于2％。

[1489] 实施方案III-89.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中在施用40mg/天至少连续28天并共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和黄体酮中的至少一者之后，与不共施用0.01mg/天至5mg/天的雌激素和孕激素中的至少一者相比，骨矿物质密度损失减小至

少50％。

[1490] 实施方案III-90.根据实施方案III-42至III-49所述的方法，其中所述口服剂量选自由片剂、胶囊、囊片、丸剂、颗粒剂、粉剂、锭剂、胶剂和口服膜剂组成的组。

[1491] 实施方案III-91.根据实施方案III-49所述的方法，其中所述至少一种5-HT_{1a}受体激动剂包含氟班色林。

[1492] 实施方案III-92.根据实施方案III-1至III-8和III-46至II-49所述的方法，其中所述激素替代药物的施用是通过单独剂型。

[1493] 实施方案IV-1.一种用于维持正在治疗子宫内膜异位症或子宫肌瘤的女性的骨矿物质密度的方法，其包括：伴随每天一次地口服施用雌二醇抑制量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐，以及在0.05mg与2.5mg(或0.05mg与5mg)之间的激素替代药物。在一些实施方案中，所述盐是药学上可接受的盐。

[1494] 实施方案IV-2.一种用于治疗具有子宫内膜异位症相关的疼痛的女性的子宫内膜异位症相关的疼痛的方法，其包括：伴随每天一次地口服施用雌二醇抑制量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐，以及在0.05mg与2.5mg(或0.05mg与5mg)之间的激素替代药物。在一些实施方案中，所述盐是药学上可接受的盐。

[1495] 实施方案IV-3.一种用于减少具有子宫肌瘤的女性的大量月经出血的方法，其包括：伴随每天一次地口服施用雌二醇抑制量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐，以及在0.05mg与2.5mg(或0.05mg与5mg)之间的激素替代药物。在一些实施方案中，所述盐是药学上可接受的盐。

[1496] 实施方案IV-4.一种用于减少正在用雌二醇抑制量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐治疗的女性的雌二醇抑制副作用的方法，其包括：伴随每天一次地口服施用雌二醇抑制量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐，以及在0.05mg与2.5mg(或0.05mg与5mg)之间的激素替代药物。在一些实施方案中，所述盐是药学上可接受的盐。

[1497] 实施方案IV-5.一种用于减少正在用雌二醇抑制量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐治疗的女性的雌二醇抑制副作用的方法，其包括：每天一次地口服施用在0.05mg与2.5mg(或0.05mg与5mg)之间的激素替代药物，其中所述激素替代药物是在施用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐的约30分钟(或5分钟、10分钟、15分钟、20分钟或25分钟)内施用的。在一些实施方案中，所述盐是药学上可接受的盐。

[1498] 实施方案IV-6.一种用于维持正在用雌二醇抑制量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-

d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐治疗的女性的雌二醇水平的方法,其包括:每天一次地口服施用在0.05mg与2.5mg(或0.05mg与5mg)之间的激素替代药物,其中所述激素替代药物是在施用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐的约30分钟(或5分钟、10分钟、15分钟、20分钟或25分钟)内施用的。在一些实施方案中,所述盐是药学上可接受的盐。

[1499] 实施方案IV-7.一种用于施用雌二醇抑制量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐,以及在0.05mg与2.5mg(或0.05mg与5mg)之间的激素替代药物的方法。在一些实施方案中,所述盐是药学上可接受的盐。

[1500] 实施方案IV-8.根据实施方案IV-1至IV-7中任一项所述的方法,其还包括在伴随每天一次地施用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐和激素替代药物之前,施用N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐而不施用所述激素替代药物达12周。在一些实施方案中,所述盐是药学上可接受的盐。

[1501] 实施方案IV-9.根据实施方案IV-1至IV-8中任一项所述的方法,其中所述激素替代药物包含在0.1mg与0.5mg之间的醋酸炔诺酮(NETA)和在0.5mg与2mg之间的雌二醇。

[1502] 实施方案IV-10.根据实施方案IV-1至IV-8中任一项所述的方法,其中N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲或其盐的量在20mg与50mg之间。在一些实施方案中,使用相应量的N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-N'-甲氧基脲的药学上可接受的盐。

[1503] 实施方案V-1.一种用于治疗患有症状性子宫肌瘤或子宫内膜异位症的女性的方法,其包括一次性地向所述女性施用20-140mg(例如,25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg)的化合物1与1.5-5.0mg的雌二醇(例如,2.0mg-4.0mg的雌二醇)以及0.5-2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合的日剂量以抑制所述子宫内膜。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[1504] 实施方案V-2.根据实施方案V-1所述的方法,其中所述组合可有效地治疗所述子宫肌瘤或子宫内膜异位症的症状和减少潮热和/或其它血管舒缩症状和/或骨矿物质密度损失的副作用。

[1505] 实施方案V-3.根据实施方案V-1或V-2所述的方法,其中20-140mg(例如,40)的化合物1的日剂量包括1.5-5.0mg,例如单一剂型的2-4mg雌二醇和0.5-2.0mg炔诺酮。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[1506] 实施方案V-4.一种用于治疗当以每天一次地口服施用20-140mg(例如40mg)剂量的化合物1、1.0mg的雌二醇和0.5mg的醋酸炔诺酮时继续有潮热和/或其它血管舒缩症状和/或骨矿物质密度损失的女性的方法,所述方法包括向所述女性每天一次地口服施用20-

140mg(例如40mg)或更高剂量的化合物1,以及共施用的1.5-5mg(例如2.0-4.0mg)的雌二醇与0.5-2.0mg的醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合,以抑制子宫内膜组织。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

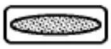
[1507] 实施方案V-5.根据实施方案V-4所述的方法,其中所述潮热和/或其它血管舒缩症状和/或骨矿物质密度损失被减少,同时不影响子宫肌瘤或子宫内膜异位症的症状的治疗的有效性。

[1508] 实施方案V-6.根据实施方案V-4或V-5所述的方法,其中20-140mg(例如,40mg)的化合物1的日剂量包括1.5-5.0mg,例如单一剂型的2-4mg雌二醇和0.5-2.0mg炔诺酮。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[1509] 实施方案V-7.一种用于治疗女性的子宫肌瘤和子宫内膜异位症的方法,所述方法包括向所述女性施用每日一次剂量的量为20-140mg(例如,40mg)的化合物1,以及进一步施用雌二醇和醋酸炔诺酮或其它黄体酮的组合,以用导致雌二醇水平不超过所述女性中的150pg/mL的平均每日浓度的量抑制子宫内膜组织。在一些实施方案中,施用相应量的化合物1的药学上可接受的盐。

[1510] 实施方案V-8:根据所述方法和用途中任一项所述的方法,其中暂停化合物1与雌二醇或雌二醇等效物以及黄体酮的组合以进行受孕或妊娠。

月份:_____

	护垫			卫生棉条			凝块		月经过多	评分
日期	轻度 (各自1 pt)	中度  (各自5 pt)	重度 (各自10 pt)	轻度 (各自1 pt)	中度 (各自5 pt)	重度 (各自10 pt)	5美分大小 (各自1 pt)	50美分大小 (各自5 pt)	每次发作5 pt	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
									总计	

计数您每天使用的卫生护垫和/或卫生棉条的数量(24小时)。

计算每天的评分，然后在月末将评分加总起来

图1

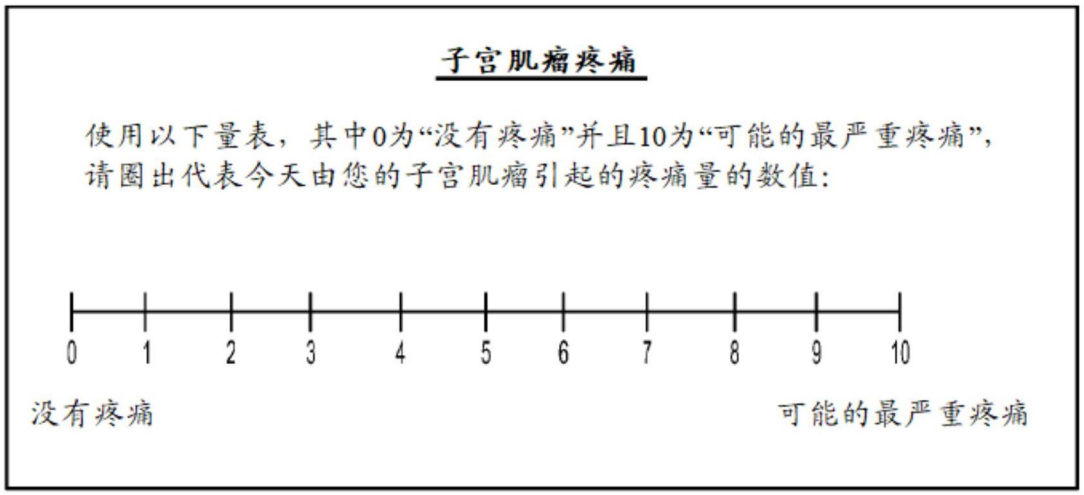


图2

	在上个月期间，您有多痛苦.....	完全不痛	轻微痛	稍微有点痛	很痛	极其痛
1	在您的月经期期间大量出血	□	□	□	□	□
2	在您的月经期期间排出血凝块	□	□	□	□	□
3	与您上一次的月经周期相比，您的月经期持续时间的波动	□	□	□	□	□
4	与您上一次的月经周期相比，您的月经周期时长的波动	□	□	□	□	□
5	感觉骨盆区域中紧绷或有压力	□	□	□	□	□
6	白天尿频	□	□	□	□	□
7	夜间尿频	□	□	□	□	□
8	感到疲劳	□	□	□	□	□

图3A

	在上个月期间，您的症状与子宫肌瘤有关的频繁程度是.....	在所述时间中从来没有	在所述时间中有少量	在所述时间中有一些	所述时间中的大部分	全部所述时间
9	让您对不可预测的发病期或持续时间感到焦虑？	□	□	□	□	□
10	让您对旅行感到焦虑吗？	□	□	□	□	□
11	干扰您的身体活动？	□	□	□	□	□
12	让您感到疲倦或疲惫？	□	□	□	□	□
13	缩短了您在锻炼或其他身体活动上花费的时间量？	□	□	□	□	□
14	让您觉得好像您无法掌控自己的生活？	□	□	□	□	□
15	让您担心弄脏内衣？	□	□	□	□	□
16	让您觉得效率低下？	□	□	□	□	□
17	让您在白天感到昏昏欲睡或困倦？	□	□	□	□	□
18	让您感到对体重增加难为情？	□	□	□	□	□
19	让您觉得很难进行您的惯常活动？	□	□	□	□	□
20	干扰您的社交活动？	□	□	□	□	□
21	让您对您肚子的大小和外观难为情？	□	□	□	□	□
22	让您担心弄脏床单？	□	□	□	□	□
23	让您感到悲伤、沮丧或无望？	□	□	□	□	□

图3B

	在上个月期间，您的症状与子宫肌瘤有关的频繁程度是……	在所述时间中从来没有	在所述时间中有少量	在所述时间中有一些	所述时间中的大部分	全部所述时间
24	让您感到沮丧和闷闷不乐？	□	□	□	□	□
25	让您感到精疲力竭？	□	□	□	□	□
26	让您担忧或担心自己的健康？	□	□	□	□	□
27	让您更仔细地计划活动？	□	□	□	□	□
28	让您因总是携带额外的卫生护垫、卫生棉条和衣服以避免发生意外而感到不便吗？	□	□	□	□	□
29	让您尴尬？	□	□	□	□	□
30	让您对自己的未来感到不确定？	□	□	□	□	□
31	让您感到急躁？	□	□	□	□	□
32	让您担心弄脏外衣吗？	□	□	□	□	□
33	会影响您在月经期期间穿的衣服的大小吗？	□	□	□	□	□
34	让您觉得自己无法掌控自己的健康？	□	□	□	□	□
35	让您感到虚弱，如同能量从您的体内排出一般？	□	□	□	□	□
36	降低您的性欲？	□	□	□	□	□
37	让您逃避性关系？	□	□	□	□	□

图3C

		SRD						食品影响	MRD		
	安慰剂	1.0 mg	5.0 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	40 mg或一半的MTD	10 mg QD	20 mg QD	40 mg QD
群组	禁食	禁食	禁食	禁食	禁食	禁食	禁食	进食/禁食	禁食	禁食	禁食
1 a/b	2	10									
2	2		10								
3	2			10							
4	2				10						
5	2					10					
6	2						10				
7	0							12			
8	3								9		
9	3									9	
10	3										9

图4

参数	统计	1.0 mg (N=10)	5.0 mg (N=10)	10 mg (N=10)	20 mg (N=10)	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)
AUC (O-t lqc) (ng*hr/mL)	N	10	10	10	10	10	10
	平均值	0.945	7.404	15.528	40.992	93.351	319.338
	SD	0.3131	2.5783	3.9677	20.9865	43.2431	220.9533
	几何平均值	0.907	6.965	14.904	34.488	84.406	258.790
	%CV	33.1300	34.8300	25.5500	51.2000	46.3200	69.1900
	中值	0.849	7.728	16.579	40.903	93.638	262.356
	最小值	0.69	3.82	6.39	6.51	42.17	99.59
	最大值	1.72	11.37	20.68	75.03	168.16	739.19
AUC (O-inf) (ng*hr/mL)	N	10	10	10	10	10	10
	平均值	1.072	8.046	16.956	45.162	103.684	348.096
	SD	0.3395	2.7729	3.9843	23.0727	47.8892	238.0285
	几何平均值	1.032	7.575	16.406	38.035	93.557	283.225
	%CV	31.6700	34.4600	23.5000	51.0900	46.1900	68.3800
	中值	0.969	8.443	18.045	45.249	107.666	293.453
	最小值	0.78	4.19	7.83	7.27	45.84	110.01
	最大值	1.88	12.05	22.32	82.79	186.03	809.55

图5A

参数	统计	1.0 mg (N=10)	5.0 mg (N=10)	10 mg (N=10)	20 mg (N=10)	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)
C最大值 (ng/mL)	N	10	10	10	10	10	10
	平均值	0.1424	0.6132	1.9032	4.4462	11.4330	51.4120
	SD	0.06242	0.21943	1.13706	2.81666	7.73259	66.66872
	几何平均值	0.1325	0.5793	1.6270	3.4981	9.3630	31.6081
	%CV	43.82000	35.79000	59.74000	63.35000	67.63000	129.68000
	中值	0.1245	0.5605	1.6100	3.7350	9.4600	32.9000
	最小值	0.087	0.297	0.467	0.502	4.170	8.720
	最大值	0.270	1.040	4.540	9.740	27.500	232.000
T最大值 (hr)	N	10	10	10	10	10	10
	平均值	0.810	1.946	1.711	2.098	1.898	3.796
	SD	0.3376	1.9670	1.8243	1.3922	1.5591	1.9478
	中值	0.775	0.990	1.015	1.750	1.500	4.000
	最小值	0.50	0.48	0.50	0.50	0.48	0.48
	最大值	1.50	6.00	6.00	4.00	4.00	6.00
λ_z (1/hr)	N	10	10	10	10	10	10
	平均值	0.11590	0.04807	0.04543	0.04307	0.04412	0.04430
	SD	0.029194	0.004674	0.006672	0.002277	0.007171	0.004705
	中值	0.10512	0.04887	0.04575	0.04272	0.04204	0.04434
	最小值	0.0812	0.0404	0.0325	0.0395	0.0318	0.0368
	最大值	0.1609	0.0572	0.0571	0.0468	0.0573	0.0499

图5B

参数	统计	1.0 mg (N=10)	5.0 mg (N=10)	10 mg (N=10)	20 mg (N=10)	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)
T1/2 (hr)	N	10	10	10	10	10	10
	平均值	6.3215	14.5419	15.5803	16.1307	16.0930	15.8132
	SD	1.52713	1.42534	2.51796	0.84847	2.67703	1.75965
	中值	6.5951	14.1812	15.1491	16.2250	16.4865	15.6371
	最小值	4.308	12.128	12.144	14.828	12.108	13.883
	最大值	8.541	17.172	21.363	17.556	21.820	18.821
CL/F (L/hr)	N	10	10	10	10	10	10
	平均值	1001.8	705.7	637.7	702.2	475.6	342.6
	SD	251.67	283.12	237.91	745.76	231.02	212.49
	中值	1032.9	596.7	554.2	442.8	371.5	288.1
	最小值	532	415	448	242	215	99
	最大值	1284	1194	1278	2749	873	727
Vz/F (L)	N	10	10	10	10	10	10
	平均值	8790.4	14949.1	14997.6	16301.1	10699.4	7870.3
	SD	1781.31	6804.03	8956.43	17440.73	4515.97	4919.31
	中值	9122.9	12847.5	11682.9	10758.8	10001.0	6856.2
	最小值	5138	8437	9709	5918	4919	2295
	最大值	10995	27250	39383	64360	17102	16737

图5C

参数	统计	40 mg 进食 (N=12)	40 mg 禁食 (N=11)
AUC (O-tlqc) (ng*hr/mL)	N	12	11
	平均值	55.792	110.782
	SD	21.7076	69.4023
	几何平均值	51.833	93.722
	%CV	38.9100	62.6500
	中值	51.938	99.967
	最小值	25.71	35.08
	最大值	94.13	266.07
AUC (O-inf) (ng*hr/mL)	N	12	11
	平均值	63.437	125.275
	SD	25.3950	80.1066
	几何平均值	58.674	105.501
	%CV	40.0300	63.9400
	中值	60.478	110.506
	最小值	29.39	39.20
	最大值	107.31	302.41
C最大值 (ng/mL)	N	12	11
	平均值	4.5908	13.8709
	SD	1.69972	12.00958
	几何平均值	4.2890	10.1753
	%CV	37.02000	86.58000
	中值	4.4000	7.9100
	最小值	1.570	3.870
	最大值	8.770	38.500

图6A

参数	统计	40 mg 进食 (N=12)	40 mg 禁食 (N=11)
T最大值 (hr)	N	12	11
	平均值	3.040	3.226
	SD	1.8565	2.0564
	中值	3.005	3.980
	最小值	1.00	0.50
	最大值	6.00	6.03
λ_z (1/hr)	N	12	11
	平均值	0.04147	0.04013
	SD	0.005761	0.006275
	中值	0.04089	0.04125
	最小值	0.0319	0.0284
	最大值	0.0552	0.0511
T1/2 (hr)	N	12	11
	平均值	16.9911	17.6896
	SD	2.23051	3.00630
	中值	16.9499	16.7998
	最小值	12.558	13.577
	最大值	21.738	24.384

图6B

参数	统计	40 mg 进食 (N=12)	40 mg 禁食 (N=11)
CL/F (L/hr)	N	12	11
	平均值	739.7	445.4
	SD	315.95	260.68
	中值	674.3	362.0
	最小值	373	132
	最大值	1361	1020
Vz/F (L)	N	12	11
	平均值	17932.0	11042.3
	SD	7702.13	6343.34
	中值	16569.7	8974.3
	最小值	9028	3534
	最大值	33876	24731

图6C

参数	统计	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
C最大值 (ng/mL)	N	9	9	9
	平均值	1.3902	8.0944	17.8356
	SD	0.43020	7.36850	8.45057
	几何平均值	1.3185	5.6302	15.7495
	%CV	30.94000	91.03000	47.38000
	中值	1.3400	5.0600	19.0000
	最小值	0.582	1.750	6.010
	最大值	1.960	21.800	29.500

图7A

参数	统计	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
T最大值(hr)	N	9	9	9
	平均值	0.996	1.181	1.274
	SD	0.5026	0.4548	0.4540
	中值	1.000	1.000	1.480
	最小值	0.48	0.50	0.48
	最大值	2.00	2.00	2.00
CL/F (L/hr)	N	9	9	9
	平均值	1244.5	959.7	697.6
	SD	454.88	525.52	323.29
	中值	1063.8	1101.1	682.1
	最小值	661	262	346
	最大值	2102	1918	1288
Vz/F (L)	N	9	9	9
	平均值	9626.8	6442.1	4486.4
	SD	3217.84	4182.91	2246.21
	中值	9241.1	6475.1	4138.9
	最小值	6102	1862	2240
	最大值	16861	14546	8325

图7B

参数	统计	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
AUC (O-tau) (ng*hr/mL)	N	9	9	9
	平均值	9.001	30.368	68.591
	SD	3.1805	22.3518	29.0593
	几何平均值	8.510	24.658	62.885
	%CV	35.3400	73.6000	42.3700
	中值	9.400	18.164	58.646
	最小值	4.76	10.42	31.06
	最大值	15.12	76.27	115.69

图7C

参数	统计	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
C最大值 (ng/mL)	N	9	9	9
	平均值	2.3456	10.8400	19.3289
	SD	1.06976	9.40906	8.71450
	几何平均值	2.1309	7.7140	17.2746
	%CV	45.61000	86.80000	45.09000
	中值	2.0500	8.2000	21.8000
	最小值	0.970	1.920	7.560
	最大值	4.230	30.800	30.300
T最大值(hr)	N	9	9	9
	平均值	0.903	1.382	1.149
	SD	0.4794	0.4817	0.3524
	中值	0.980	1.480	1.000
	最小值	0.48	0.50	0.48
	最大值	2.02	2.00	1.48

图7D

参数	统计	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
CL/F (L/hr)	N	9	9	9
	平均值	569.7	436.3	373.4
	SD	276.44	237.41	104.75
	中值	510.1	340.8	336.0
	最小值	307	172	240
	最大值	1141	965	552
C最小值 (ng/mL)	N	9	9	9
	平均值	0.4322	0.9477	2.3778
	SD	0.17211	0.31134	0.65001
	中值	0.4630	0.9650	2.2600
	最小值	0.154	0.586	1.500
	最大值	0.650	1.570	3.430
Vz/F (L)	N	9	9	9
	平均值	5041.8	3618.3	3086.5
	SD	2361.55	2399.69	1018.38
	中值	4437.0	2591.5	2491.0
	最小值	2756	1161	2088
	最大值	10231	8998	5034

图7E

参数	统计	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
AUC (0-tau) (ng*hr/mL)	N	9	9	9
	平均值	20.626	57.102	114.497
	SD	7.7049	27.5719	30.4617
	几何平均值	19.166	51.408	110.819
	%CV	37.3500	48.2900	26.6000
	中值	19.603	58.679	119.044
	最小值	8.76	20.72	72.50
	最大值	32.62	116.42	166.48

图7F

参数统计		1 mg 群组 1 N=10	5 mg 群组 2 N=10	10 mg 群组 3 N=10	20 mg 群组 4 N=10	40 mg 群组 5 N=10	80 mg 群组 6 N=10
AUC(O-tlqc) (ng.hr/mL)	平均值	0.95	7.40	15.5	41.0	93.4	319.3
	%CV	33.1	34.8	25.6	51.2	46.3	69.2
AUC(O-inf) (ng.hr/mL)	平均值	1.07	8.05	17.0	45.2	103.7	348.1
	%CV	31.7	34.5	23.5	51.1	46.2	68.4
C最大值 (ng/mL)	平均值	0.14	0.61	1.90	4.45	11.4	51.4
	%CV	43.8	35.8	59.7	63.4	67.6	129.7
T最大值 (hr)	中值	0.78	0.99	1.02	1.75	1.50	4.00
	最小值	0.50	0.48	0.50	0.50	0.48	0.48
	最大值	1.50	6.00	6.00	4.00	4.00	6.00
T1/2 (hr)	平均值	6.32	14.5	15.6	16.1	16.1	15.8
	%CV	24.2	9.80	16.2	5.26	16.6	11.1
CL/F (L/hr)	平均值	1001.8	705.7	637.7	702.2	475.6	342.6
	%CV	25.1	40.1	37.3	106.2	48.6	62.0
Vz/F (L)	平均值	8790.4	14949.1	14997.6	16301.1	10699.4	7870.3
	%CV	20.3	45.5	59.7	107.0	42.2	62.5
CLr (L/hr)	平均值	8.35	5.82	7.05	6.43	5.71	6.59
	SD	1.95	0.60	0.86	1.11	1.45	1.95
Ae(0-48) (ng)	平均值	8552.4	46234.2	121193.8	282502.9	586432.1	2086264.8
	SD	1787.3	14778.5	37096.4	144612.2	331076.2	1263075.1
Fe (%)	平均值	0.86	0.93	1.21	1.41	1.47	2.61
	SD	0.18	0.30	0.37	0.72	0.83	1.58

图8

参数	统计	40 mg (进食) 群组 7 N=12	40 mg (禁食) 群组 7 N=11
AUC(O-tlqc) (ng.hr/mL)	平均值	55.8	110.8
	%CV	38.9	62.7
AUC(O-inf) (ng.hr/mL)	平均值	63.4	125.3
	%CV	40.0	63.9
C最大值 (ng/mL)	平均值	4.59	13.9
	%CV	37.0	86.6
T最大值 (hr)	中值	3.01	3.98
	最小值	1.00	0.50
	最大值	6.00	6.03
T1/2 (hr)	平均值	17.0	17.7
	%CV	13.1	17.0
CL/F (L/hr)	平均值	739.7	445.4
	%CV	42.7	58.5
Vz/F (L)	平均值	17932.0	11042.3
	%CV	43.0	57.5
CLr (L/hr)	平均值	6.10	6.76
	SD	2.28	2.66
Ae (0-48) (ng)	平均值	367437.3	785231.9
	SD	157501.3	498301.5
Fe (%)	平均值	0.92	1.96
	SD	0.39	1.25

图9

参数	统计	40 mg 进食 (N=12)	40 mg 禁食 (N=11)
Ae (0-24) (ng)	N	12	11
	平均值	298277.78	668810.00
	SD	123149.878	431829.921
	中值	264198.25	526155.00
	最小值	107834.3	237740.0
	最大值	484530.0	1679920.0
Ae (0-48) (ng)	N	12	11
	平均值	367437.28	785231.91
	SD	157501.262	498301.527
	中值	327290.50	613642.00
	最小值	119894.3	269940.0
	最大值	622980.0	1947570.0
CLr (L/hr)	N	12	11
	平均值	6.1047	6.7583
	SD	2.2763	2.6624
	中值	5.9197	6.0225
	最小值	2.901	3.529
	最大值	9.763	12.006
Fe (%)	N	12	11
	平均值	0.919	1.963
	SD	0.3938	1.2458
	中值	0.818	1.534
	最小值	0.30	0.67
	最大值	1.56	4.87

图10

参数	统计	10 mg QD 群组 8 N=9		20 mg QD 群组 9 N=9		40 mg QD 群组 10 N=9	
天数		1	14	1	14	1	14
AUC(0-tau) (ng.hr/mL)	平均值	9.00	20.6	30.4	57.1	68.6	114.5
	%CV	35.3	37.4	73.6	48.3	42.4	26.6
C最大值 (ng/mL)	平均值	1.39	2.35	8.09	10.8	17.8	19.3
	%CV	30.9	45.6	91.0	86.8	47.4	45.1
C最小值 (ng/mL)	平均值	nc	0.43	nc	0.95	nc	2.38
	%CV		39.8		32.9		27.3
T最大值 (hr)	中值	1.00	0.98	1.00	1.48	1.48	1.00
	最小值	0.48	0.48	0.50	0.50	0.48	0.48
	最大值	2.00	2.02	2.00	2.00	2.00	1.48
CL/F (L/hr)	平均值	1244.5	569.7	959.7	436.3	697.6	373.4
	%CV	36.6	48.5	54.8	54.4	46.3	28.1
Vz/F (L)	平均值	9626.8	5041.8	6442.1	3618.3	4486.4	3086.5
	%CV	33.4	46.8	64.9	66.3	50.1	33.0
CLr (L/hr)	平均值	7.16	6.48	6.73	6.80	7.72	6.88
	SD	1.22	1.09	1.40	1.51	2.37	1.05
Ae (0-24) (ng)	平均值	63908.3	133516.4	187501.2	386014.5	483564.9	781916.1
	SD	22517.1	54251.2	125602.1	221641.6	166529.9	229873.0
Fe (%)	平均值	0.64	1.34	0.94	1.93	1.21	1.96
	SD	0.23	0.54	0.63	1.11	0.42	0.57

图11

参数	统计	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
Ae (0-24) (ng)	N	9	9	9
	平均值	63908.26	187501.17	483564.94
	SD	22517.082	125602.099	166529.865
	中值	61001.50	144746.00	446106.00
	最小值	32778.3	83845.5	244794.0
	最大值	102080.0	491438.5	752790.0
CLr (L/hr)	N	9	9	9
	平均值	7.1595	6.7303	7.7148
	SD	1.2178	1.3971	2.3694
	中值	6.8909	6.5351	7.8814
	最小值	5.466	3.715	2.774
	最大值	9.251	8.300	10.448
Fe (%)	N	9	9	9
	平均值	0.639	0.938	1.209
	SD	0.2252	0.6280	0.4163
	中值	0.610	0.724	1.115
	最小值	0.33	0.42	0.61
	最大值	1.02	2.46	1.88

图12

参数	统计	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)	40 mg (N=9)
Ae (0-24) (ng)	N	9	9	9
	平均值	133516.44	386014.50	781916.11
	SD	54251.164	221641.558	229873.004
	中值	141057.00	333928.00	702690.00
	最小值	57301.0	136682.5	550720.0
	最大值	213979.5	924280.0	1235100.0
CLr (L/hr)	N	9	9	9
	平均值	6.4821	6.7992	6.8776
	SD	1.0869	1.5060	1.0524
	中值	6.5597	6.5966	6.5485
	最小值	4.933	4.728	5.699
	最大值	7.834	9.988	8.825
Fe (%)	N	9	9	9
	平均值	1.335	1.930	1.955
	SD	0.5425	1.1082	0.5747
	中值	1.411	1.670	1.757
	最小值	0.57	0.68	1.38
	最大值	2.14	4.62	3.09

图13

参数	LS 平均比率(%) 进食/禁食	90% CI
AUC(O-tlqc) (ng·hr/mL)	55.25	43.30, 70.49
AUC(O-inf) (ng·hr/mL)	55.49	43.23, 71.22
C 最大值 (ng/mL)	40.96	25.78, 65.08

图14

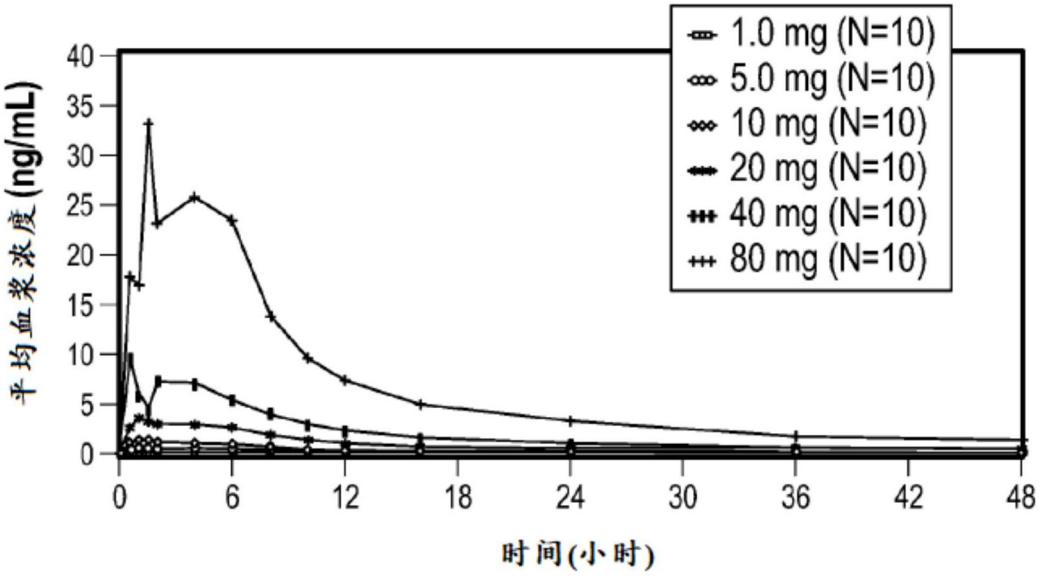


图15A

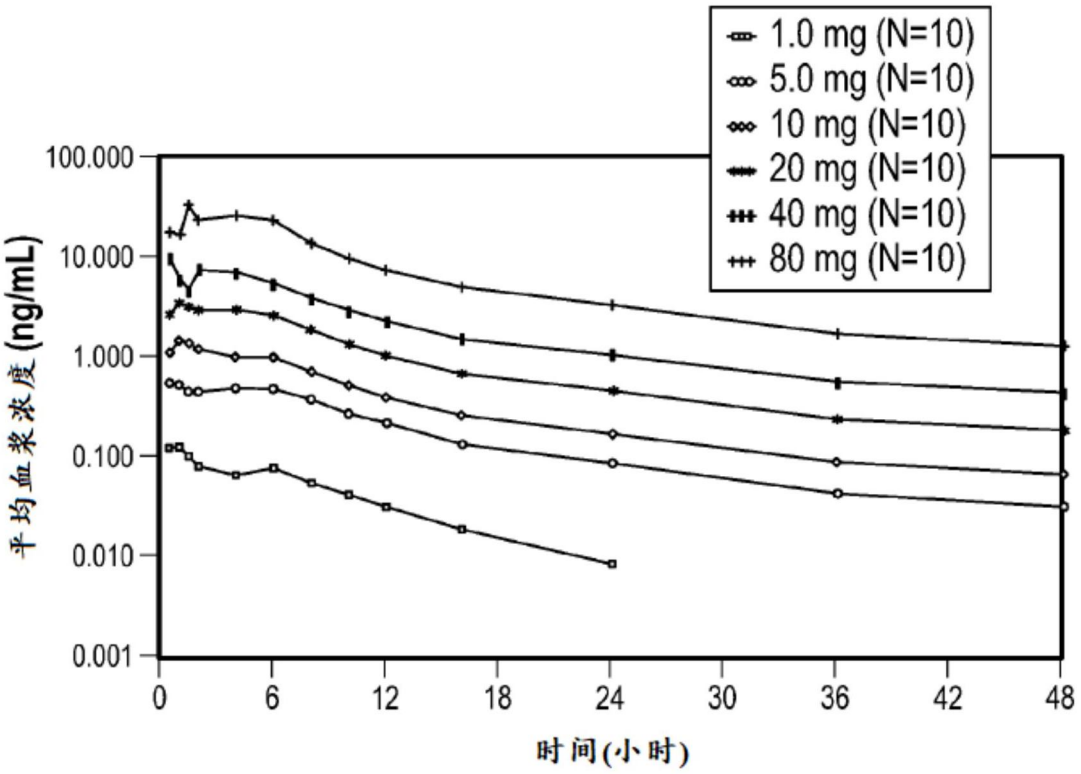

1.0 mg (N=10)
5.0 mg (N=10)
10 mg (N=10)
20 mg (N=10)
40 mg (N=10)
80 mg (N=10)
100.000
10.000
1.000
0.100
0.010
0.001
平均血浆浓度 (ng/mL)
0
6
12
18
24
30
36
42
48
时间(小时)

图15B

剂量	N	天数	几何平均值 (a)	比较	%比率 (b)	比率的90%置信区间 (c)
群组 8	9	4	0.21824	第5天至第15天对比第4天的平均值	163.92	(148.86, 180.50)
TAK-385 10 mg	9	5	0.28130	第6天至第15天对比第5天的平均值	130.26	(118.25, 143.50)
	9	6	0.35238	第7天至第15天对比第6天的平均值	104.44	(94.76, 115.11)
	9	7	0.38417	第8天至第15天对比第7天的平均值	95.28	(86.40, 105.08)
	9	8	0.36925	第9天至第15天对比第8天的平均值	99.01	(89.71, 109.27)
	9	9	0.33428	第10天至第15天对比第9天的平均值	111.01	(100.48, 122.65)
	9	10	0.33648	第11天至第15天对比第10天的平均值	112.47	(101.66, 124.43)
	9	11	0.30524	第12天至第15天对比第11天的平均值	130.82	(118.00, 145.04)
	9	12	0.34917	第13天至第15天对比第12天的平均值	119.60	(107.51, 133.04)
	9	13	0.42355	第14天至第15天对比第13天的平均值	97.90	(87.44, 109.61)
	9	14	0.42336	第15天对比第14天	95.93	(84.19, 109.30)
	9	15	0.40612			
群组 9	9	4	0.50550	第5天至第15天对比第4天的平均值	172.20	(156.54, 189.43)
TAK-385 20 mg	9	5	0.57901	第6天至第15天对比第5天的平均值	156.59	(142.30, 172.33)
	9	6	1.00968	第7天至第15天对比第6天的平均值	88.73	(80.59, 97.70)
	9	7	0.95455	第8天至第15天对比第7天的平均值	93.12	(84.52, 102.58)
	9	8	0.81713	第9天至第15天对比第8天的平均值	110.09	(99.86, 121.38)
	9	9	0.74287	第10天至第15天对比第9天的平均值	125.02	(113.29, 137.98)
	9	10	0.95968	第11天至第15天对比第10天的平均值	96.15	(87.00, 106.26)
	9	11	0.83939	第12天至第15天对比第11天的平均值	112.56	(101.64, 124.65)
	9	12	0.81200	第13天至第15天对比第12天的平均值	122.38	(110.14. 135.98)

剂量	N	天数	几何平均值 (a)	比较	%比率 (b)	比率的90%置信区间 (c)
	9	13	1.08388	第14天至第15天对比第13天的平均值	87.78	(78.50, 98.17)
	9	14	1.02922	第15天对比第14天	85.46	(75.11, 97.24)
	9	15	0.87962			
群组 10	9	4	1.51622	第6天、第8天、第10天、第12天、第14天和第15天对比第4天的平均值	142.80	(125.87, 162.02)
TAK-385 40 mg	9	6	2.06631	第8天、第10天、第12天、第14天和第15天对比第6天的平均值	105.77	(93.06, 120.22)
	9	8	2.28925	第10天、第12天、第14天和第15天对比第8天的平均值	94.37	(82.81, 107.54)
	9	10	2.03910	第12天、第14天和第15天对比第10天的平均值	108.01	(94.37, 123.61)
	9	12	2.05625	第14天和第15天对比第12天的平均值	110.84	(96.06, 127.90)
	9	14	2.60288	第15天对比第14天	76.68	(65.00, 90.46)
	9	15	1.99581			

图16

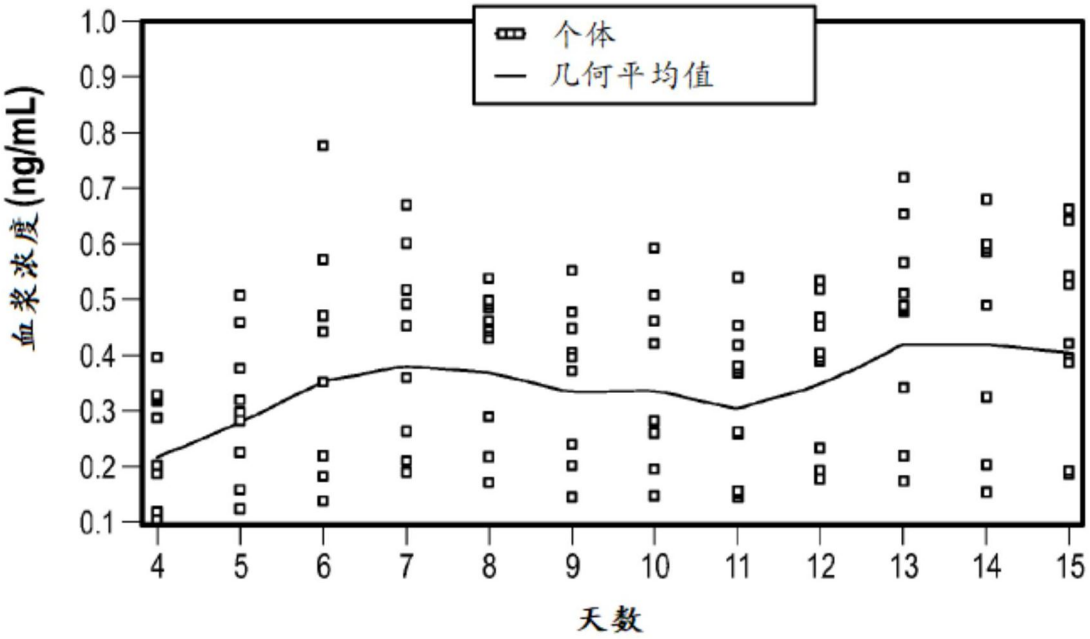

个体
几何平均值
血浆浓度(ng/mL)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
天数

图17

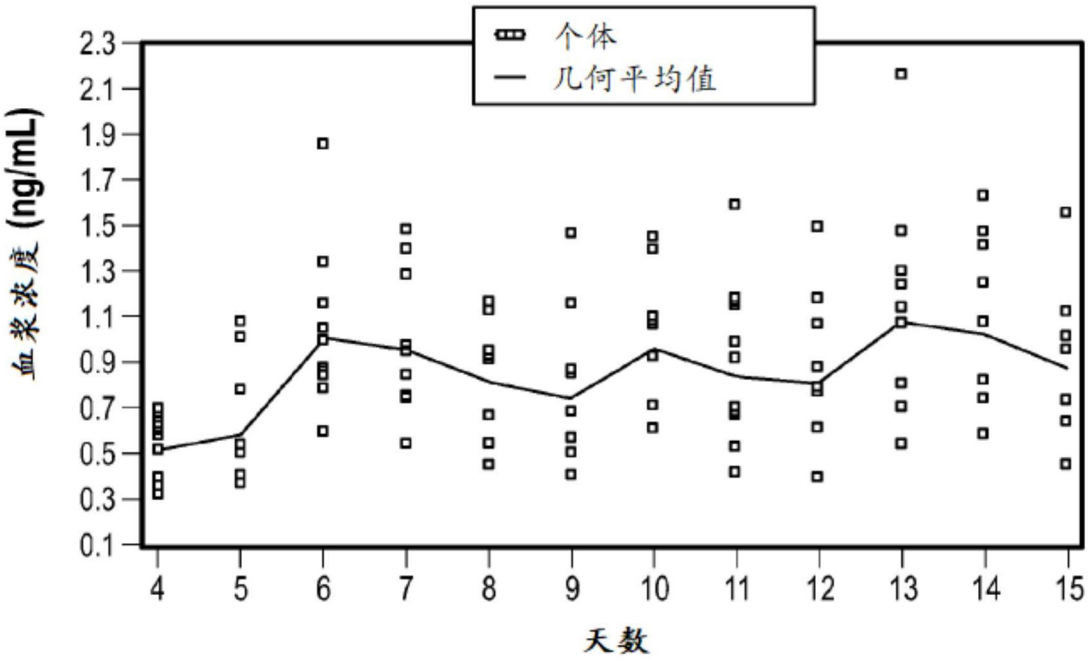

个体
几何平均值
血浆浓度 (ng/mL)
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.5
0.3
0.1
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
天数

图18

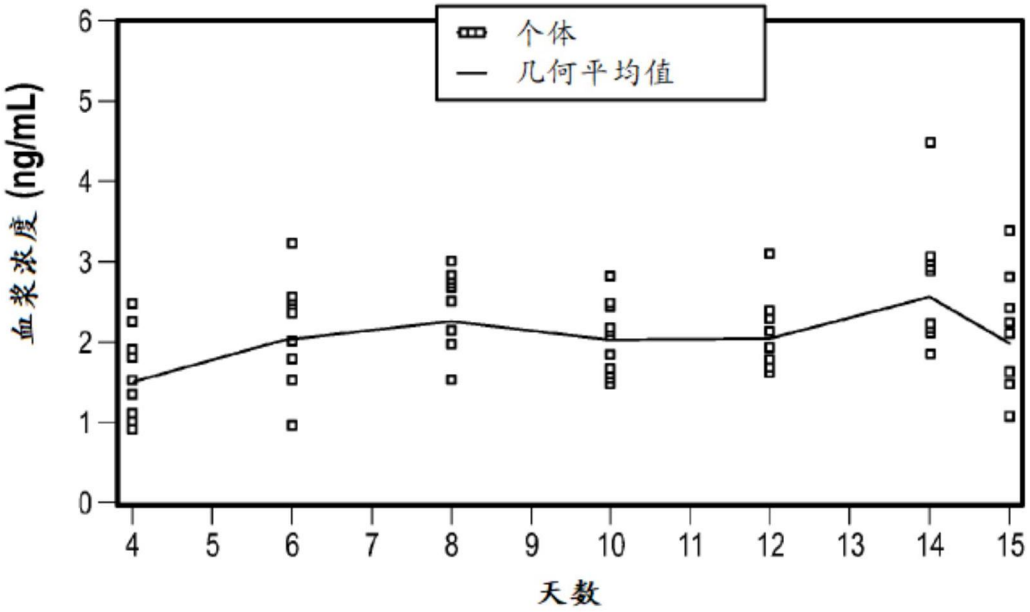


图19

剂量(mg)	LS 平均值		% 比率	90% CI
	AUC(O-inf) (ng.hr/mL) 第1天(参考)	AUC(O-tau) (ng.hr/mL) 第14天(测试)		
10	16.4	19.2	116.8	87.4, 156.1
20	38.0	51.4	135.2	82.5, 221.4
40	93.6	110.8	118.5	85.9, 163.3

图20

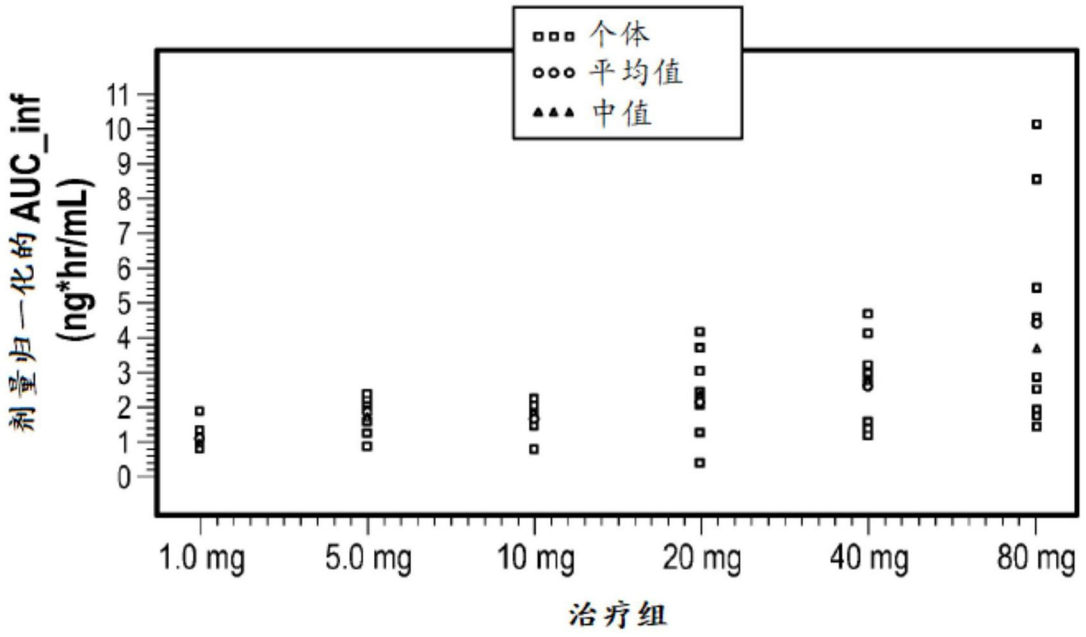

个体
平均值
中值
剂量归一化的AUC_inf
(ng*hr/mL)
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
1.0 mg
5.0 mg
10 mg
20 mg
40 mg
80 mg
治疗组

图21

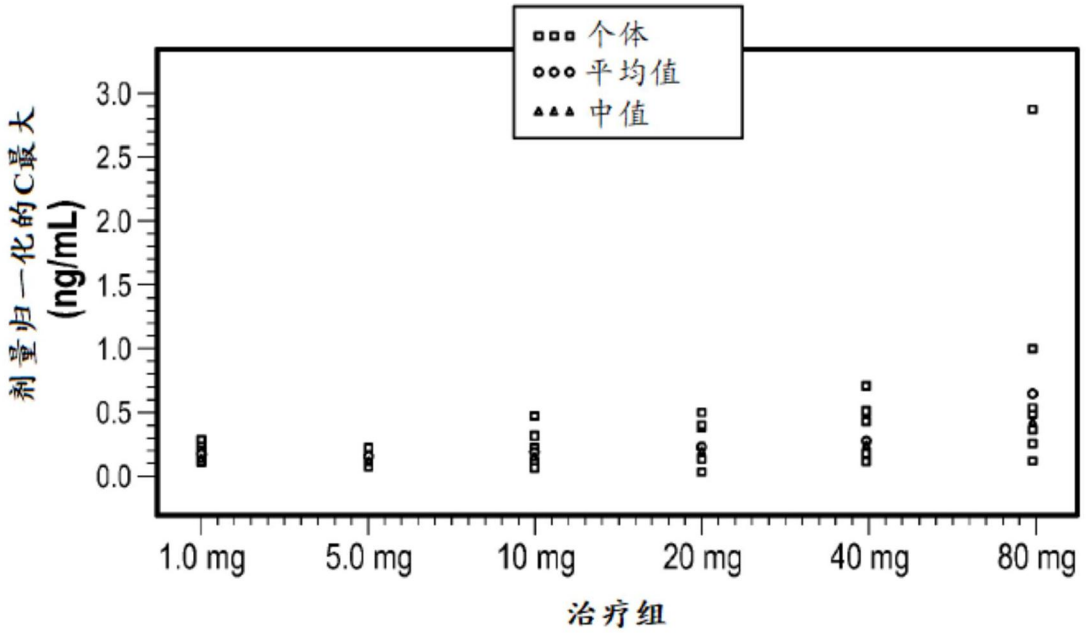

个体
平均值
中值
剂量归一化的C最大
(ng/mL)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1.0 mg
5.0 mg
10 mg
20 mg
40 mg
80 mg
治疗组

图22

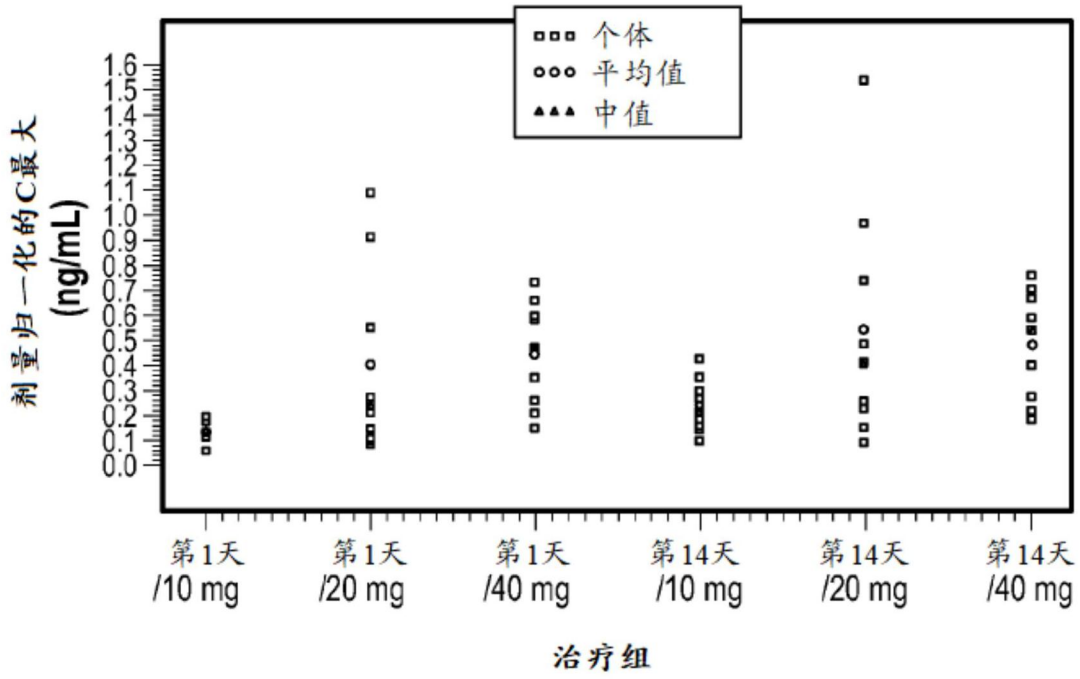

个体
平均值
中值
剂量归一化的C最大
(ng/mL)
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
第1天 /10 mg
第1天 /20 mg
第1天 /40 mg
第14天 /10 mg
第14天 /20 mg
第14天 /40 mg
治疗组

图23

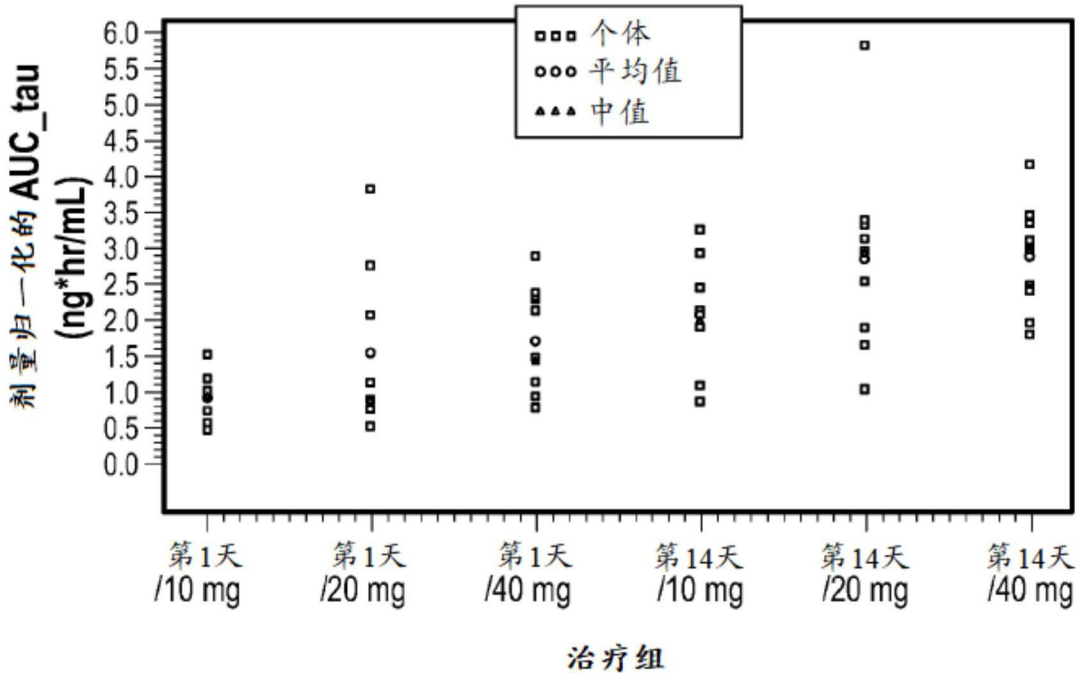

个体
平均值
中值
剂量归一化的AUC_tau
(ng*hr/mL)
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
第1天 /10 mg
第1天 /20 mg
第1天 /40 mg
第14天 /10 mg
第14天 /20 mg
第14天 /40 mg
治疗组

图24

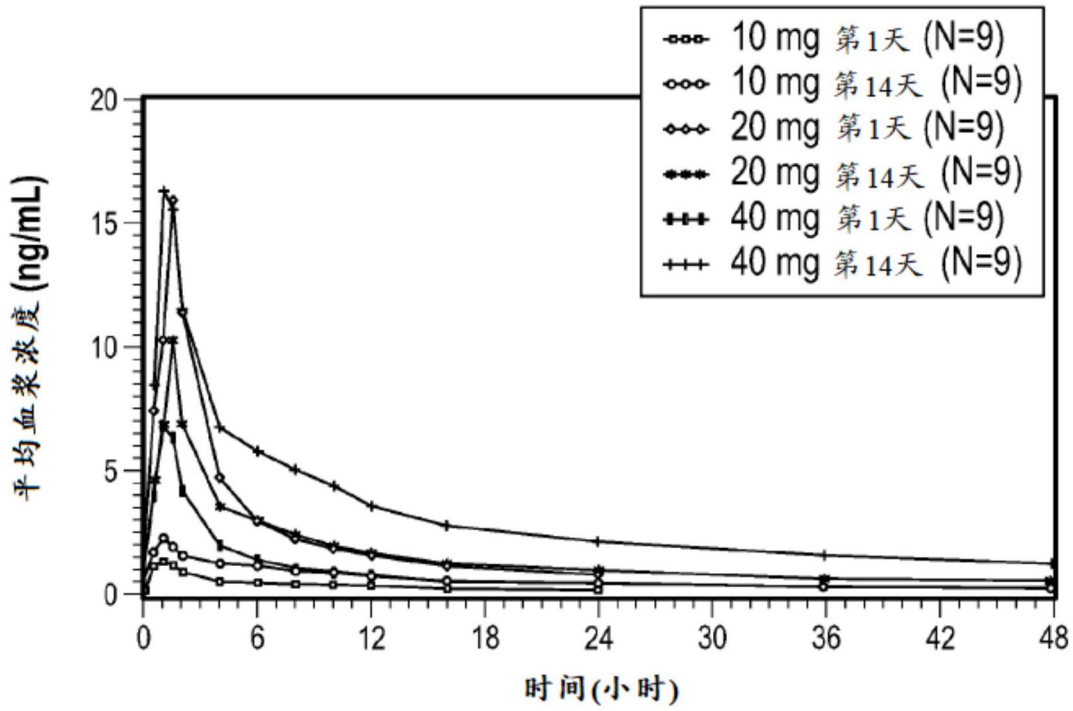

10 mg 第1天 (N=9)
10 mg 第14天 (N=9)
20 mg 第1天 (N=9)
20 mg 第14天 (N=9)
40 mg 第1天 (N=9)
40 mg 第14天 (N=9)
平均血浆浓度 (ng/mL)
时间(小时)
0
5
10
15
20
0
6
12
18
24
30
36
42
48

图25A

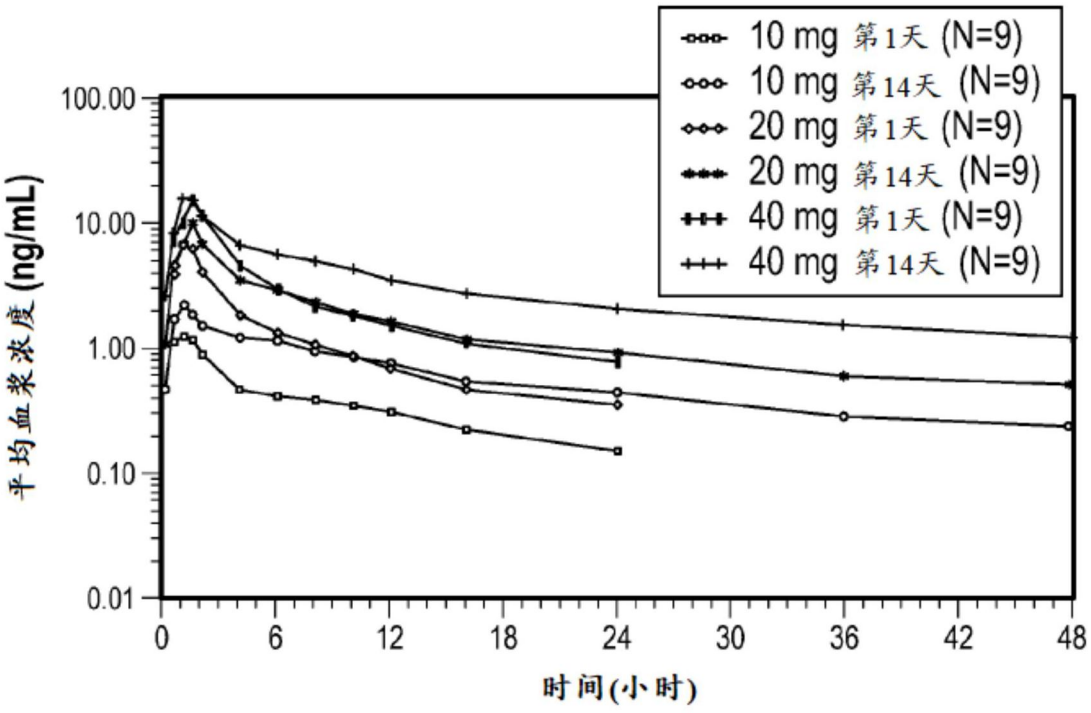

10 mg 第1天 (N=9)
10 mg 第14天 (N=9)
20 mg 第1天 (N=9)
20 mg 第14天 (N=9)
40 mg 第1天 (N=9)
40 mg 第14天 (N=9)
平均血浆浓度 (ng/mL)
时间(小时)
0.01
0.10
1.00
10.00
100.00
0
6
12
18
24
30
36
42
48

图25B

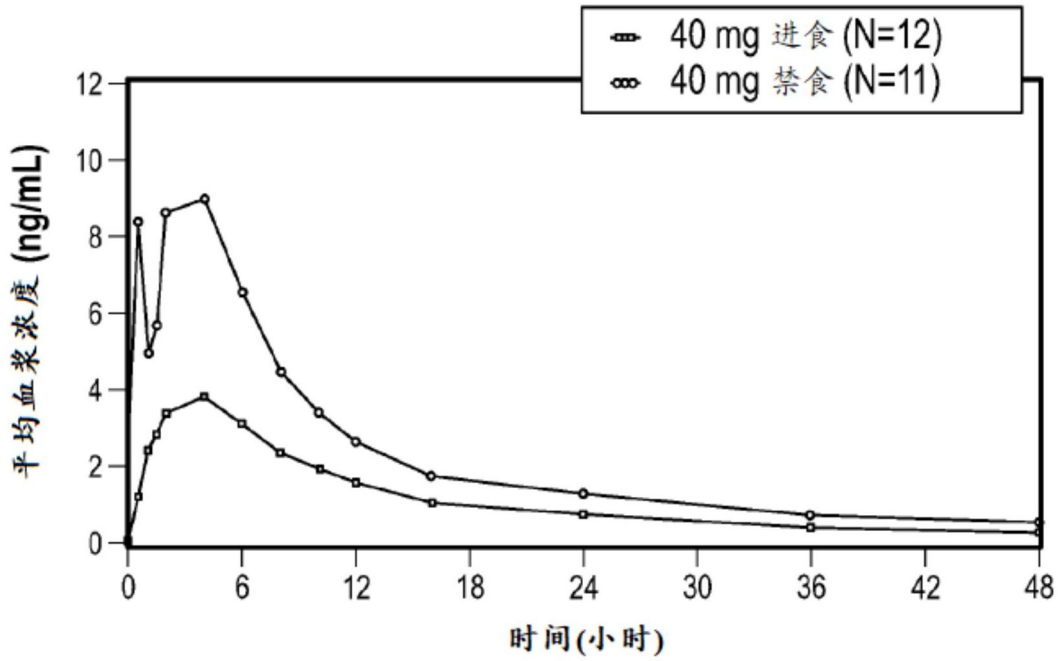

40 mg 进食 (N=12)
40 mg 禁食 (N=11)
平均血浆浓度 (ng/mL)
12
10
8
6
4
2
0
0
6
12
18
24
30
36
42
48
时间(小时)

图26A

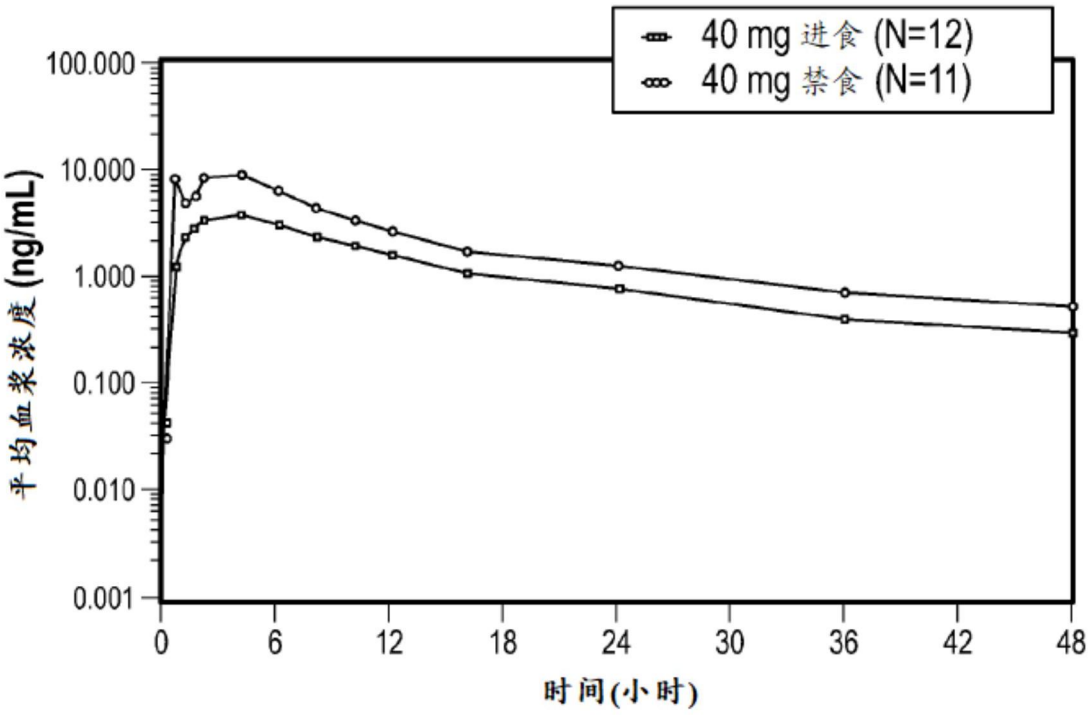

40 mg 进食 (N=12)
40 mg 禁食 (N=11)
平均血浆浓度 (ng/mL)
100.000
10.000
1.000
0.100
0.010
0.001
0
6
12
18
24
30
36
42
48
时间(小时)

图26B

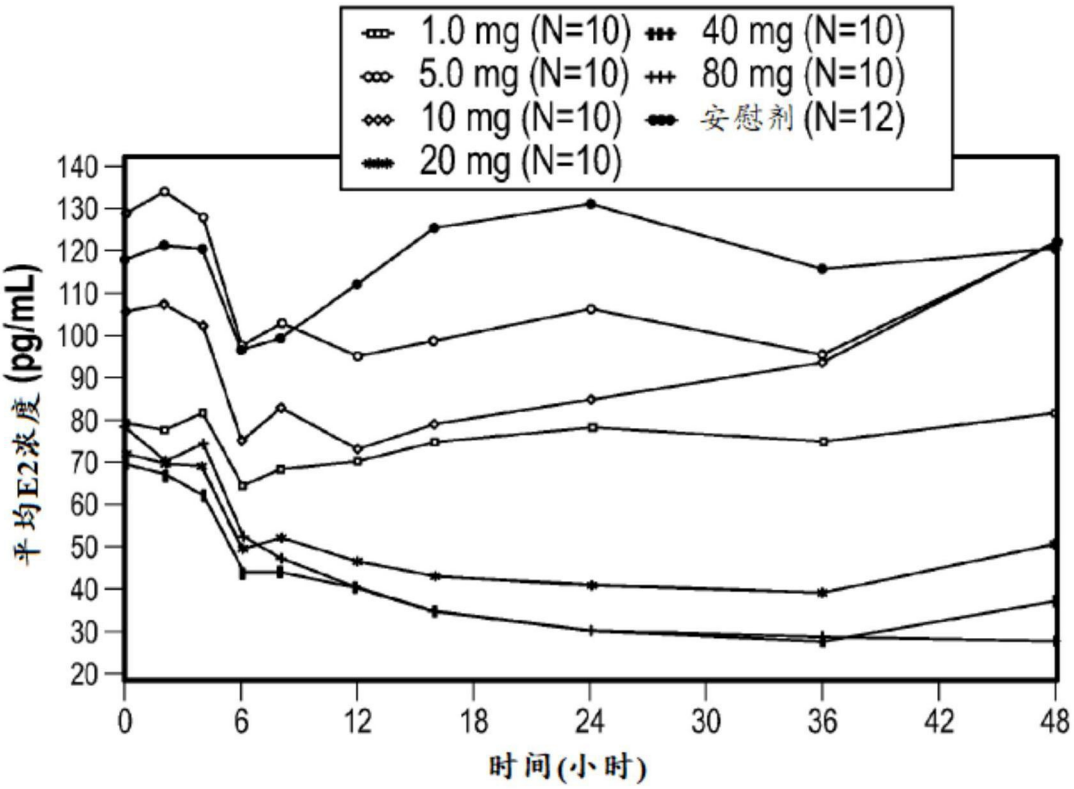

1.0 mg (N=10)
5.0 mg (N=10)
10 mg (N=10)
20 mg (N=10)
40 mg (N=10)
80 mg (N=10)
安慰剂 (N=12)
平均E2浓度 (pg/mL)
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
0
6
12
18
24
30
36
42
48
时间(小时)

图27

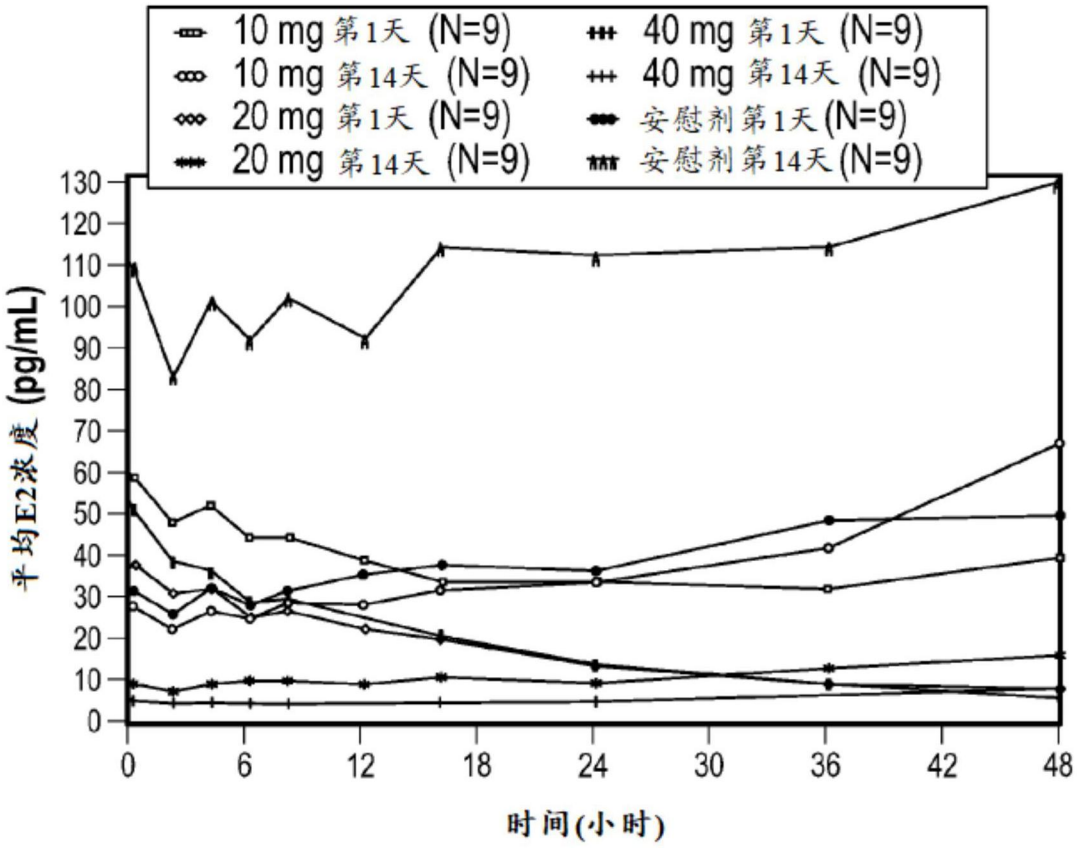

10 mg 第1天 (N=9)
10 mg 第14天 (N=9)
20 mg 第1天 (N=9)
20 mg 第14天 (N=9)
40 mg 第1天 (N=9)
40 mg 第14天 (N=9)
安慰剂第1天(N=9)
安慰剂第14天(N=9)
平均E2浓度 (pg/mL)
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
6
12
18
24
30
36
42
48
时间(小时)

图28

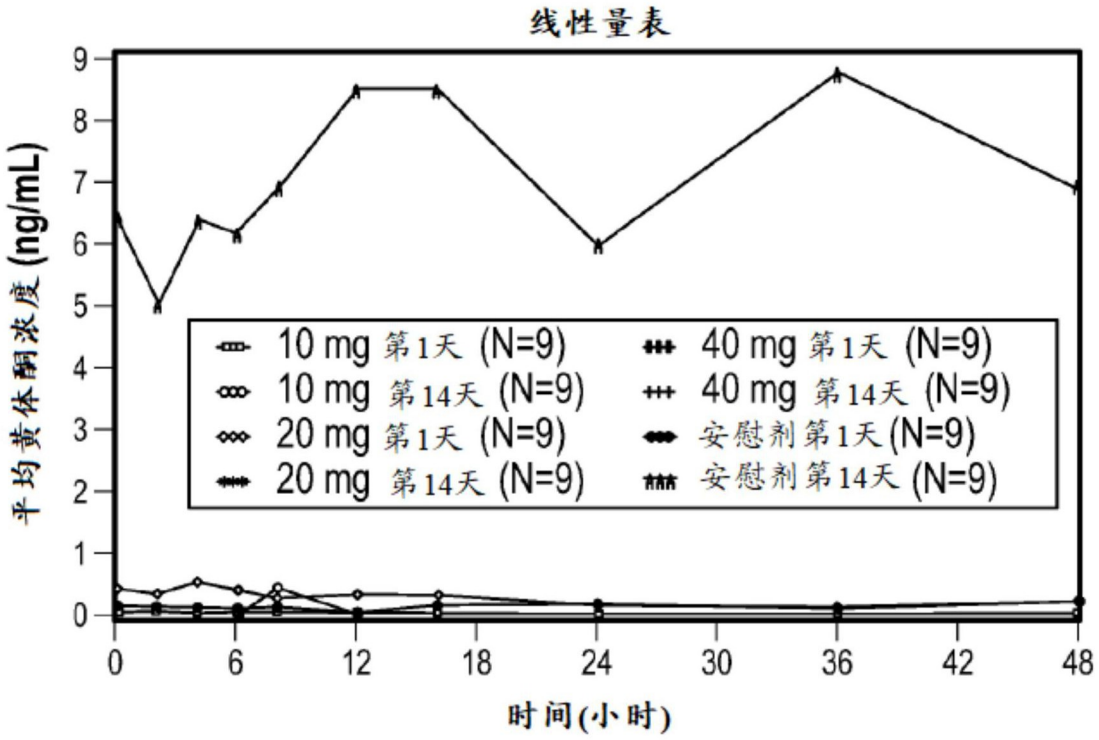

线性量表
平均黄体酮浓度 (ng/mL)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0
6
12
18
24
30
36
42
48
时间(小时)
10 mg 第1天 (N=9)
10 mg 第14天 (N=9)
20 mg 第1天 (N=9)
20 mg 第14天 (N=9)
40 mg 第1天 (N=9)
40 mg 第14天 (N=9)
安慰剂第1天 (N=9)
安慰剂第14天 (N=9)

图29

	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)	总计 (N=216)
年龄(岁) (N[%])					
20<=-<30	1 (1.8)	1 (2.1)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (2.3)
30<=-<40	12 (21.1)	10 (20.8)	10 (17.9)	16 (29.1)	48 (22.2)
40<=-<50	42 (73.7)	35 (72.9)	41 (73.2)	38 (69.1)	156 (72.2)
50<=-<= 最大值	2 (3.5)	2 (4.2)	3 (5.4)	0 (0.0)	7 (3.2)
年龄(岁)					
N	57	48	56	55	216
平均值	42.4	42.7	42.6	41.1	42.2
SD	5.05	4.59	5.32	4.37	4.87
最小值	29	28	27	28	27
Q1	40.0	40.5	40.0	39.0	40.0
中值	43.0	44.0	42.5	42.0	43.0
Q3	46.0	45.5	47.0	44.0	45.5
最大值	51	51	53	49	53
身高(cm) (N[%])					
最小值<=-<150	1 (1.8)	5 (10.4)	0 (0.0)	2 (3.6)	8 (3.7)
150<=-<160	29 (50.9)	17 (35.4)	36 (64.3)	24 (43.6)	106 (49.1)
160<=-<170	26 (45.6)	25 (52.1)	20 (35.7)	28 (50.9)	99 (45.8)
170<=-<= 最大值	1 (1.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (1.4)
身高(cm)					
N	57	48	56	55	216
平均值	159.5	158.8	157.9	160.1	159.1
SD	4.84	5.77	4.37	5.75	5.22
最小值	149	146	150	148	146
Q1	156.0	155.5	154.0	157.0	155.0
中值	159.0	160.0	158.0	160.0	159.0
Q3	163.0	163.0	162.0	165.0	163.0
最大值	171	170	165	174	174
基线处的体重(kg) (N[%])					
最小值<=-<50	12 (21.1)	4 (8.3)	14 (25.0)	7 (12.7)	37 (17.1)
50<=-<60	17 (29.8)	30 (62.5)	31 (55.4)	32 (58.2)	110 (50.9)
60<=-<70	16 (28.1)	10 (20.8)	10 (17.9)	13 (23.6)	49 (22.7)
70<=-<80	8 (14.0)	4 (8.3)	0 (0.0)	3 (5.5)	15 (6.9)
80<=-<= 最大值	4 (7.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (2.3)

图30A

	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)	总计 (N=216)
基线处的体重(kg)					
N	57	48	56	55	216
平均值	60.73	57.85	54.68	57.29	57.65
SD	11.759	7.781	7.660	7.136	9.050
最小值	44.3	41.4	41.3	43.0	41.3
Q1	50.40	52.90	49.80	52.80	51.55
中值	59.20	57.15	53.90	56.00	56.15
Q3	69.60	62.25	58.95	61.60	62.30
最大值	85.6	77.8	83.0	78.2	85.6
基线处的体质指数 (kg/m^2) (N[%])					
最小值<=-<18.5	6 (10.5)	1 (2.1)	3 (5.4)	3 (5.5)	13 (6.0)
18.5<=-<25.0	30 (52.6)	36 (75.0)	48 (85.7)	41 (74.5)	155 (71.8)
25.0<=-<最大值	21 (36.8)	11 (22.9)	5 (8.9)	11 (20.0)	48 (22.2)
基线处的体质指数 (kg/m^2)					
N	57	48	56	55	216
平均值	23.81	22.93	21.90	22.39	22.76
SD	4.243	2.715	2.831	2.806	3.295
最小值	17.2	17.7	17.4	15.8	15.8
Q1	20.50	21.15	19.95	20.50	20.40
中值	22.80	22.55	21.80	21.90	22.20
Q3	26.30	24.20	23.25	23.70	24.40
最大值	34.9	30.4	33.2	29.4	34.9
吸烟分类 (N[%])					
从不吸烟	39 (68.4)	35 (72.9)	38 (67.9)	38 (69.1)	150 (69.4)
现时吸烟者	9 (15.8)	4 (8.3)	9 (16.1)	7 (12.7)	29 (13.4)
曾吸烟者	9 (15.8)	9 (18.8)	9 (16.1)	10 (18.2)	37 (17.1)
生产经历 (N[%])					
是	30 (52.6)	25 (52.1)	29 (51.8)	20 (36.4)	104 (48.1)
否	27 (47.4)	23 (47.9)	27 (48.2)	35 (63.6)	112 (51.9)
疾病持续时间 (年) (N[%])					
最小值<=-<=1	21 (36.8)	16 (33.3)	16 (28.6)	21 (38.2)	74 (34.3)
1<-<=3	12 (21.1)	9 (18.8)	10 (17.9)	14 (25.5)	45 (20.8)
3<-<=5	5 (8.8)	6 (12.5)	8 (14.3)	7 (12.7)	26 (12.0)
5<-<=10	11 (19.3)	11 (22.9)	14 (25.0)	9 (16.4)	45 (20.8)
10<-<=最大值	8 (14.0)	6 (12.5)	8 (14.3)	4 (7.3)	26 (12.0)

图30B

	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)	总计 (N=216)
疾病持续时间(年)					
N	57	48	56	55	216
平均值	3.90	4.15	4.90	2.99	3.98
SD	4.347	4.344	4.868	3.523	4.325
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.20	0.50	0.60	0.30	0.40
中值	2.30	3.00	3.80	1.50	2.30
Q3	6.20	6.20	8.30	4.50	6.00
最大值	16.9	19.0	17.1	14.8	19.0
子宫肌瘤的类型					
浆膜下肌瘤(N[%])	23 (40.4)	22 (45.8)	25 (44.6)	17 (30.9)	87 (40.3)
间质性肌瘤(N[%])	42 (73.7)	39 (81.3)	44 (78.6)	45 (81.8)	170 (78.7)
粘膜下肌瘤(N[%])	12 (21.1)	11 (22.9)	11 (19.6)	11 (20.0)	45 (20.8)
宫颈肌瘤(N[%])	1 (1.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (2.3)
其它肌瘤(N[%])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
停用任何子宫肌瘤药物(N[%])					
是	18 (31.6)	9 (18.8)	21 (37.5)	13 (23.6)	61 (28.2)
否	39 (68.4)	39 (81.3)	35 (62.5)	42 (76.4)	155 (71.8)
子宫肌瘤药物的类型					
GnRH 激动剂(N[%])	9 (15.8)	4 (8.3)	13 (23.2)	4 (7.3)	30 (13.9)
草药(N[%])	9 (15.8)	4 (8.3)	6 (10.7)	7 (12.7)	26 (12.0)
其它子宫肌瘤药物(N[%])	5 (8.8)	2 (4.2)	3 (5.4)	5 (9.1)	15 (6.9)
针对子宫肌瘤的任何手术 (N[%])					
是	5 (8.8)	3 (6.3)	10 (17.9)	2 (3.6)	20 (9.3)
否	52 (91.2)	45 (93.8)	46 (82.1)	53 (96.4)	196 (90.7)
基线处的肌瘤体积(cm^3) (N[%])					
最小值<=-<=28	9 (16.1)	11 (22.9)	14 (25.5)	14 (25.9)	48 (22.5)
28<-<=170	36 (64.3)	25 (52.1)	27 (49.1)	27 (50.0)	115 (54.0)
170<-<=700	11 (19.6)	12 (25.0)	14 (25.5)	11 (20.4)	48 (22.5)
700<-<=最大值	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (0.9)
基线处的肌瘤体积(cm^3)					
N	56	48	55	54	213
平均值	136.13	115.57	118.68	138.00	127.46
SD	159.111	127.396	117.364	199.758	154.112
最小值	10.1	9.4	8.1	14.5	8.1
Q1	43.55	30.65	27.10	27.20	33.60
中值	82.00	61.60	72.10	68.20	69.10
Q3	141.25	170.85	173.60	167.00	160.90
最大值	688.1	653.8	446.5	1040.1	1040.1

图30C

	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)	总计 (N=216)
基线处的子宫体积(cm^3) (N[%])					
最小值<=-<=28	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28<-<=170	16 (28.6)	16 (33.3)	13 (23.6)	16 (29.6)	61 (28.6)
170<-<=700	32 (57.1)	26 (54.2)	36 (65.5)	30 (55.6)	124 (58.2)
700<-<=最大值	8 (14.3)	6 (12.5)	6 (10.9)	8 (14.8)	28 (13.1)
基线处的子宫体积(cm^3)					
N	56	48	55	54	213
平均值	366.51	322.12	363.33	406.63	365.86
SD	276.607	285.002	304.622	361.814	308.350
最小值	47.0	37.1	54.5	36.1	36.1
Q1	157.00	161.05	172.70	145.00	160.90
中值	262.95	212.00	271.70	290.95	251.70
Q3	482.60	383.75	427.50	557.60	452.80
最大值	1281.6	1479.1	1577.4	1929.4	1929.4
基线处的PBAC评分 (N[%])					
120<=-<200	20 (35.1)	23 (47.9)	27 (48.2)	27 (49.1)	97 (44.9)
200<=-<500	27 (47.4)	20 (41.7)	21 (37.5)	26 (47.3)	94 (43.5)
500<=-<=最大值	10 (17.5)	5 (10.4)	8 (14.3)	2 (3.6)	25 (11.6)
基线处的PBAC评分					
N	57	48	56	55	216
平均值	327.9	269.4	276.5	259.9	284.3
SD	292.05	160.80	165.89	190.51	211.53
最小值	120	120	123	120	120
Q1	165.0	139.0	155.0	159.0	156.5
中值	232.0	211.0	214.0	219.0	222.5
Q3	351.0	364.5	331.0	302.0	332.5
最大值	1838	740	735	1378	1838
基线处的NRS评分 (N[%])					
最小值<=-<4	57(100.0)	47 (97.9)	55 (98.2)	55(100.0)	214 (99.1)
4<=-<7	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
7<=-<=最大值	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基线处的NRS评分					
N	57	48	56	55	216
平均值	0.80	0.71	0.75	0.60	0.72
SD	0.802	1.130	0.931	0.600	0.874
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.20	0.20	0.15	0.10	0.20
中值	0.50	0.35	0.40	0.40	0.40
Q3	1.10	0.80	1.00	0.90	1.00
最大值	2.9	6.7	4.3	2.6	6.7

图30D

	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)	总计 (N=216)
基线处的症状严重程度的 UFS-QOL评分 (N[%])					
最小值<=-<=25	32 (56.1)	23 (47.9)	30 (53.6)	28 (50.9)	113 (52.3)
25<-<=50	19 (33.3)	19 (39.6)	25 (44.6)	26 (47.3)	89 (41.2)
50<-<=75	5 (8.8)	6 (12.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	13 (6.0)
75<-<=最大值	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
症状严重程度					
N	57	48	56	55	216
平均值	27.64	29.31	25.84	25.29	26.95
SD	17.726	17.291	14.431	13.989	15.875
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	12.50	18.80	15.60	12.50	15.60
中值	25.00	28.10	25.00	25.00	25.00
Q3	40.60	39.05	40.60	34.40	40.60
最大值	81.3	68.8	56.3	53.1	81.3
注意力 (N[%])					
最小值<=-<=25	42 (73.7)	33 (68.8)	39 (69.6)	42 (76.4)	156 (72.2)
25<-<=50	8 (14.0)	9 (18.8)	14 (25.0)	8 (14.5)	39 (18.1)
50<-<=75	6 (10.5)	4 (8.3)	2 (3.6)	4 (7.3)	16 (7.4)
75<-<=最大值	1 (1.8)	2 (4.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (2.3)
注意力					
N	57	48	56	55	216
平均值	19.56	22.50	19.11	19.45	20.07
SD	23.362	24.145	18.417	21.119	21.682
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	5.00	5.00	5.00	0.00	5.00
中值	10.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Q3	30.00	32.50	30.00	25.00	30.00
最大值	100.00	95.0	80.0	85.00	100.0
活动 (N[%])					
最小值<=-<=25	47 (82.5)	44 (91.7)	52 (92.9)	47 (85.5)	190 (88.0)
25<-<=50	7 (12.3)	4 (8.3)	4 (7.1)	7 (12.7)	22 (10.2)
50<-<=75	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
75<-<=最大值	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (0.9)

图30E

	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)	总计 (N=216)
活动					
N	57	48	56	55	216
平均值	11.03	9.75	8.61	9.49	9.72
SD	17.461	11.522	11.576	14.924	14.122
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中值	3.60	5.35	3.60	3.60	3.60
Q3	14.30	17.90	12.50	10.70	14.30
最大值	82.1	46.4	50.0	78.6	82.1
精力/情绪 (N[%])					
最小值<=-<=25	45 (78.9)	41 (85.4)	45 (80.4)	46 (83.6)	177 (81.9)
25<-<=50	5 (8.8)	6 (12.5)	9 (16.1)	6 (10.9)	26 (12.0)
50<-<=75	5 (8.8)	1 (2.1)	2 (3.6)	2 (3.6)	10 (4.6)
75<-<=最大值	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (1.4)
精力/情绪					
N	57	48	56	55	216
平均值	17.73	13.76	13.40	15.26	15.10
SD	22.167	13.219	15.003	18.465	17.675
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	3.60	3.60	0.00	3.60	3.60
中值	10.70	8.90	10.70	7.10	7.10
Q3	21.40	21.40	17.90	21.40	21.40
最大值	100.0	53.6	53.6	78.6	100.0
控制 (N[%])					
最小值<=-<=25	45 (78.9)	41 (85.4)	52 (92.9)	45 (81.8)	183 (84.7)
25<-<=50	5 (8.8)	7 (14.6)	3 (5.4)	7 (12.7)	22 (10.2)
50<-<=75	6 (10.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (5.5)	10 (4.6)
75<-<=最大值	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
控制					
N	57	48	56	55	216
平均值	17.63	12.71	10.45	15.18	14.05
SD	21.694	13.247	11.881	18.104	16.938
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	5.00	0.00	5.00	0.00
中值	10.00	10.00	5.00	10.00	10.00
Q3	25.00	20.00	15.00	25.00	20.00
最大值	95.0	50.0	55.0	75.0	95.0
自我意识 (N[%])					
最小值<=-<=25	47 (82.5)	38 (79.2)	46 (82.1)	38 (69.1)	169 (78.2)
25<-<=50	6 (10.5)	10 (20.8)	7 (12.5)	14 (25.5)	37 (17.1)
50<-<=75	3 (5.3)	0 (0.0)	3 (5.4)	1 (1.8)	7 (3.2)
75<-<=最大值	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (1.4)

图30F

	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)	总计 (N=216)
自我意识					
N	57	48	56	55	216
平均值	13.89	14.76	14.72	18.78	15.54
SD	20.437	15.493	16.739	22.406	19.046
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中值	8.30	12.50	8.30	8.30	8.30
Q3	16.70	25.00	25.00	33.30	25.00
最大值	91.7	50.0	58.3	100.0	100.0
性功能 (N[%])					
最小值<=-<=25	45 (78.9)	40 (83.3)	48 (85.7)	42 (76.4)	175 (81.0)
25<-<=50	3 (5.3)	4 (8.3)	7 (12.5)	8 (14.5)	22 (10.2)
50<-<=75	4 (7.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.5)	10 (4.6)
75<-<=最大值	5 (8.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	9 (4.2)
性功能					
N	57	48	56	55	216
平均值	18.42	15.63	12.50	16.82	15.86
SD	30.990	23.843	21.052	25.025	25.495
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
最大值	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
HRQL总计 (N[%])					
最小值<=-<=25	45 (78.9)	37 (77.1)	46 (82.1)	44 (80.0)	172 (79.6)
25<-<=50	8 (14.0)	11 (22.9)	10 (17.9)	8 (14.5)	37 (17.1)
50<-<=75	3 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	5 (2.3)
75<-<=最大值	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (0.9)
HRQL总计					
N	57	48	56	55	216
平均值	16.06	14.35	12.79	15.04	14.57
SD	18.797	11.914	11.510	15.536	14.801
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	3.40	4.75	3.40	6.00	3.85
中值	7.80	9.90	9.05	9.50	9.05
Q3	20.70	23.70	18.10	20.70	21.15
最大值	80.2	41.4	45.7	77.6	80.2
基线处的血红蛋白 (g/dL) (N[%])					
最小值<=-<10	4 (7.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	7 (12.7)	16 (7.4)
10<=-<12	23 (40.4)	21 (43.8)	17 (30.4)	18 (32.7)	79 (36.6)
12<=-<=最大值	30 (52.6)	27 (56.3)	34 (60.7)	30 (54.5)	121 (56.0)

图30G

	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)	总计 (N=216)
基线处的血红蛋白(g/dL)					
N	57	48	56	55	216
平均值	12.11	12.18	12.15	11.99	12.11
SD	1.504	1.159	1.407	1.699	1.456
最小值	7.5	10.0	9.0	7.7	7.5
Q1	11.10	11.15	11.05	10.70	11.10
中值	12.30	12.15	12.30	12.40	12.30
Q3	13.10	12.95	13.20	13.10	13.10
最大值	14.9	14.7	14.8	15.0	15.0
基线处的血细胞比容 (%)					
N	57	48	56	55	216
平均值	38.36	38.50	38.30	38.06	38.30
SD	3.739	3.128	3.882	4.275	3.775
最小值	26.6	32.0	28.7	28.2	26.6
Q1	36.00	36.40	35.80	35.40	35.90
中值	38.50	38.60	38.75	38.80	38.60
Q3	41.10	41.05	40.65	41.10	41.05
最大值	45.3	45.2	46.7	45.3	46.7
基线处的血清铁 (µg/dL)					
N	57	48	56	55	216
平均值	64.0	63.8	62.6	56.5	61.7
SD	45.85	40.05	43.00	34.85	41.06
最小值	10	11	13	9	9
Q1	27.0	33.5	31.5	28.0	31.0
中值	52.0	53.5	52.5	52.0	52.5
Q3	87.0	84.5	83.0	81.0	84.5
最大值	209	180	208	139	209
基线处的铁蛋白 (ng/mL)					
N	57	48	56	55	216
平均值	13.93	13.17	14.79	12.94	13.73
SD	12.463	12.217	11.396	12.384	12.057
最小值	1.2	2.6	2.1	1.2	1.2
Q1	5.10	4.45	4.20	4.70	4.65
中值	10.00	7.65	13.85	9.70	10.00
Q3	18.20	16.90	20.95	16.70	18.35
最大值	55.6	57.6	47.1	67.4	67.4

图30H

统计	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)
N	57	48	55	55
平均值	405.2	268.0	126.0	21.3
SD	353.71	276.37	188.55	56.11
最小值	53	0	0	0
Q1	146.0	80.5	0.0	0.0
中值	301.0	180.0	29.0	0.0
Q3	545.0	423.0	185.0	3.0
最大值	2056	1392	922	235

图31

统计	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)
N	57	48	55	55
平均值	77.3	-1.4	-153.0	-238.7
SD	255.54	222.94	194.83	203.34
最小值	-961	-406	-621	-1378
Q1	-42.0	-126.5	-217.0	-295.0
中值	64.0	-15.5	-141.0	-190.0
Q3	218.0	105.5	-9.0	-130.0
最大值	533	652	187	26

图32

(): 百分比

	治疗	是	否	总计
<基线处的子宫体积(cm^3)> 最小值<=-<=28	安慰剂	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	10 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	20 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0
	40 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0
28<=-<=170	安慰剂	0 (0.0)	16 (100)	16
	10 mg	5 (31.3)	11 (68.8)	16
	20 mg	4 (30.8)	9 (69.2)	13
	40 mg	12 (75.0)	4 (25.0)	16
170<=-<=700	安慰剂	0 (0.0)	32 (100)	32
	10 mg	4 (15.4)	22 (84.6)	26
	20 mg	18 (50.0)	18 (50.0)	36
	40 mg	26 (86.7)	4 (13.3)	30
700<=-<= 最大值	安慰剂	0 (0.0)	8 (100)	8
	10 mg	1 (16.7)	5 (83.3)	6
	20 mg	1 (20.0)	4 (80.0)	5
	40 mg	7 (87.5)	1 (12.5)	8

图33

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
	百分比		百分比		百分比		百分比	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	56		48		55		54	
平均值	136.13		115.57		118.68		138.00	
SD	159.111		127.396		117.364		199.758	
最小值	10.1		9.4		8.1		14.5	
Q1	43.55		30.65		27.10		27.20	
中值	82.00		61.60		72.10		68.20	
Q3	141.25		170.85		173.60		167.00	
最大值	688.1		653.8		446.5		1040.1	
第2周								
N	56	56	48	48	56	55	55	54
平均值	134.42	8.72	116.68	-4.10	98.63	-16.12	109.29	-16.29
SD	140.559	40.964	152.833	31.837	112.118	30.992	132.534	33.769
最小值	7.9	-76.4	2.1	-89.4	4.0	-71.1	3.5	-79.8
Q1	38.50	-15.10	30.55	-18.05	22.35	-39.90	25.60	-38.30
中值	87.65	2.40	64.50	-2.85	53.05	-17.00	55.00	-16.60
Q3	169.55	21.65	129.25	14.50	131.05	6.20	155.90	-3.80
最大值	554.9	154.7	830.1	115.0	477.9	78.1	581.3	103.4
第4周								
N	56	56	47	47	56	55	55	54
平均值	136.44	2.10	90.89	-16.20	101.51	-15.81	100.04	-27.23
SD	159.095	36.518	108.009	24.106	132.419	42.560	139.060	30.949
最小值	6.9	-67.9	4.8	-75.3	2.5	-81.9	3.3	-80.9
Q1	30.80	-18.15	26.70	-28.80	19.60	-50.60	23.00	-50.40
中值	77.90	3.20	54.20	-14.10	46.10	-21.10	45.50	-29.25
Q3	146.15	14.75	93.20	-2.20	119.70	4.80	128.50	-11.70
最大值	692.4	129.4	521.8	29.9	599.4	98.5	716.0	59.6
第8周								
N	56	55	47	47	54	53	55	54
平均值	132.79	7.43	97.47	-17.47	86.34	-27.51	86.01	-37.58
SD	140.825	35.436	117.339	32.559	103.084	34.276	120.639	27.719
最小值	8.4	-79.4	4.8	-74.7	2.1	-83.1	1.3	-92.5
Q1	41.90	-16.40	22.40	-37.10	16.40	-54.60	19.20	-56.50
中值	89.50	4.80	51.40	-19.60	39.20	-25.20	40.60	-35.25
Q3	151.65	22.50	124.20	3.70	117.50	-2.50	103.40	-23.50
最大值	695.6	99.0	531.2	59.9	413.6	76.0	649.1	35.9
第12周								
N	55	54	47	47	54	53	55	54
平均值	128.26	10.19	97.09	-22.63	75.09	-36.69	77.88	-38.59
SD	130.414	47.159	126.578	29.539	89.699	32.631	110.873	34.197
最小值	11.3	-72.6	2.4	-79.8	1.5	-87.1	2.3	-88.7
Q1	33.50	-17.10	23.80	-41.70	14.20	-64.30	16.50	-61.50
中值	86.60	-0.10	44.30	-22.60	33.70	-38.80	45.10	-40.25
Q3	161.10	31.30	119.80	1.60	112.60	-16.00	100.70	-24.60
最大值	690.8	145.9	626.2	44.3	400.3	51.6	649.9	107.4

(cm^3)

图34

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
	百分比		百分比		百分比		百分比	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	56		48		55		54	
平均值	366.51		322.12		363.33		406.63	
SD	276.607		285.002		304.622		361.814	
最小值	47.0		37.1		54.5		36.1	
Q1	157.00		161.05		172.70		145.00	
中值	262.95		212.00		271.70		290.95	
Q3	482.60		383.75		427.50		557.60	
最大值	1281.6		1479.1		1577.4		1929.4	
第2周								
N	56	56	48	48	56	55	55	54
平均值	384.88	7.36	305.07	-2.35	294.81	-14.45	293.51	-21.64
SD	313.354	42.244	265.810	25.628	269.990	29.022	288.596	29.350
最小值	31.7	-64.8	33.0	-50.7	37.7	-64.4	47.2	-86.4
Q1	154.75	-15.80	160.05	-16.60	137.95	-32.00	134.70	-39.10
中值	295.70	0.45	203.00	-4.05	208.65	-20.90	204.00	-25.80
Q3	487.25	18.30	340.95	5.15	371.15	-2.20	363.90	-9.50
最大值	1353.2	220.9	1219.2	96.2	1727.2	127.8	1746.1	92.5
第4周								
N	56	56	47	47	56	55	55	54
平均值	381.17	8.98	258.10	-9.69	291.73	-19.50	267.74	-28.05
SD	298.220	46.900	171.703	26.951	327.844	30.159	275.256	33.402
最小值	44.2	-54.2	21.4	-64.1	20.9	-86.3	35.1	-70.9
Q1	161.70	-17.10	159.50	-32.50	128.10	-40.50	115.30	-49.30
中值	298.70	-0.55	220.70	-10.50	208.55	-26.60	175.30	-35.85
Q3	490.15	15.80	284.60	6.50	322.25	-1.20	301.60	-17.60
最大值	1334.5	238.0	789.5	45.6	1896.3	81.4	1646.8	108.3
第8周								
N	56	55	47	47	54	53	55	54
平均值	380.19	4.28	259.64	-10.66	290.93	-23.00	224.91	-37.91
SD	289.302	40.100	190.452	32.130	413.549	33.724	227.442	31.819
最小值	31.3	-51.5	19.3	-67.6	22.6	-82.1	28.6	-86.3
Q1	165.50	-17.40	153.00	-33.60	111.40	-50.00	94.30	-59.80
中值	247.10	0.10	195.10	-8.00	174.60	-24.20	161.30	-43.60
Q3	516.70	15.30	313.50	5.60	311.20	-6.80	271.50	-30.60
最大值	1341.6	225.7	836.9	78.5	2274.4	60.2	1404.7	85.3
第12周								
N	55	54	47	47	54	53	55	54
平均值	379.38	9.75	252.93	-12.10	259.44	-27.70	208.03	-40.90
SD	300.058	57.946	175.064	29.936	322.759	28.787	209.312	37.233
最小值	47.5	-51.0	40.3	-65.7	21.6	-81.8	26.7	-83.5
Q1	168.40	-27.10	125.60	-34.00	99.20	-49.10	85.40	-62.70
中值	248.10	1.20	205.60	-18.60	178.85	-31.30	161.90	-48.85
Q3	498.40	18.10	305.80	6.40	308.00	-10.30	238.50	-36.80
最大值	1377.9	281.5	695.3	76.9	2155.7	64.3	1207.6	111.6

(cm^3)

图35

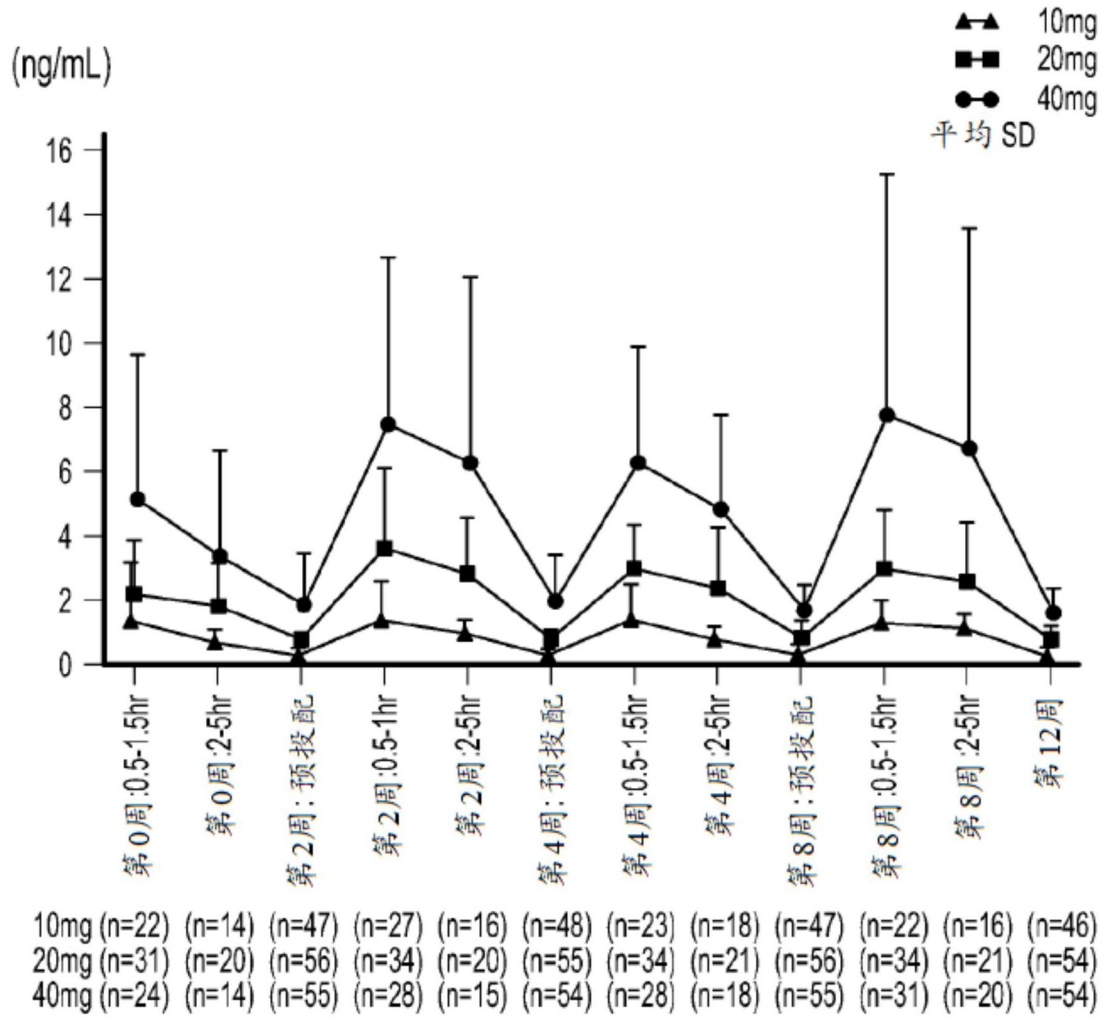

(ng/mL)
10mg
20mg
40mg
平均 SD
16
14
12
10
8
6
4
2
0
第0周:0.5-1.5hr
第0周:2-5hr
第2周:预投配
第2周:0.5-1hr
第2周:2-5hr
第4周:预投配
第4周:0.5-1.5hr
第4周:2-5hr
第8周:预投配
第8周:0.5-1.5hr
第8周:2-5hr
第12周
10mg (n=22) (n=14) (n=47) (n=27) (n=16) (n=48) (n=23) (n=18) (n=47) (n=22) (n=16) (n=46)
20mg (n=31) (n=20) (n=56) (n=34) (n=20) (n=55) (n=34) (n=21) (n=56) (n=34) (n=21) (n=54)
40mg (n=24) (n=14) (n=55) (n=28) (n=15) (n=54) (n=28) (n=18) (n=55) (n=31) (n=20) (n=54)

图36

随访													
分析物/治疗统计		第0周; 0.5-1.5hr	第0周; 2-5hr	第2周; 给药前	第2周; 0.5-1.5hr	第2周; 2-5hr	第4周; 给药前	第4周; 0.5-1.5hr	第4周; 2-5hr	第8周; 给药前	第8周; 0.5-1.5hr	第8周; 2-5hr	第12周
(ng/mL)													
10 mg	N	23	15	48	28	17	48	25	19	47	24	18	46
	平均值	1.319	0.6589	0.2971	1.365	0.9201	0.3137	1.350	0.8376	1.3588	1.309	1.036	0.3163
	SD	1.7911	0.39447	0.14874	1.1756	0.45834	0.16146	1.0676	0.35916	0.23052	0.69842	0.46983	0.20811
	最小值	0.00	0.238	0.936	0.229	0.396	0.119	0.330	0.236	0.116	0.527	0.366	0.917
	Q1	0.2510	0.3960	0.1870	0.6580	0.5930	0.2065	.07550	0.6480	0.1956	0.7230	0.7180	0.180
	中值	0.7660	0.4820	0.2605	1.080	0.7640	.02740	1.130	0.7880	0.2780	1.130	1.025	0.2505
	Q3	1.480	1.100	0.3775	1.365	1.080	.03810	1.520	1.080	0.4430	1.715	1.220	1.3660
	最大值	8.27	1.51	0.810	5.51	2.04	0.748	4.99	1.68	1.22	2.91	1.98	1.22
20 mg	N	32	21	56	36	22	55	35	22	54	36	22	54
	平均值	2.346	1.855	0.6963	3.488	2.791	0.7609	3.034	2.400	0.8073	3.049	2.580	0.7491
	SD	1.9670	1.2762	0.33665	2.4991	1.7543	0.32471	1.4465	1.7940	0.61029	1.7723	1.8209	0.41487
	最小值	0.210	0.288	0.00	0.912	0.856	0.264	0.988	0.731	0.273	0.782	0.979	0.0361
	Q1	0.5965	09350	0.4685	2.015	1.520	0.5030	1.780	1.440	0.5520	1.825	1.490	0.5090
	中值	1.930	1.650	0.6180	2.520	2.295	0.7120	3.070	1.850	0.6230	2.730	1.880	0.6930
	Q3	3.425	2.470	0.8705	4.640	3.350	1.000	4.040	2.750	0.8650	4.115	3.060	0.8810
	最大值	8.05	4.96	1.82	12.1	6.88	1.69	6.33	7.45	4.23	8.60	7.37	2.66
40 mg	N	25	15	55	30	17	54	31	20	55	32	20	54
	平均值	4.985	3.350	1.839	7.334	6.179	1.926	6.145	4.777	1.668	7.588	6.713	1.603
	SD	4.4498	3.1580	1.6126	5.0789	5.4690	1.4695	3.5320	2.7861	0.81689	7.4398	6.0820	0.78773
	最小值	0.00	0.00	0.00	0.976	1.97	0.00	1.06	1.86	0.00	2.07	0.947	0.00
	Q1	2.600	1.340	1.060	4.420	2.960	1.040	3.110	2.645	1.040	2.930	2.220	1.040
	中值	3.780	2.070	1.580	5.805	3.860	1.520	5.480	4.225	1.520	4.965	4.730	1.390
	Q3	7.330	3.970	2.080	10.00	7.430	2.220	8.410	6.415	2.320	8.660	9.405	2.030
	最大值	20.7	10.9	11.4	22.4	23.8	8.47	16.8	11.9	4.44	36.1	31.0	4.05

图37

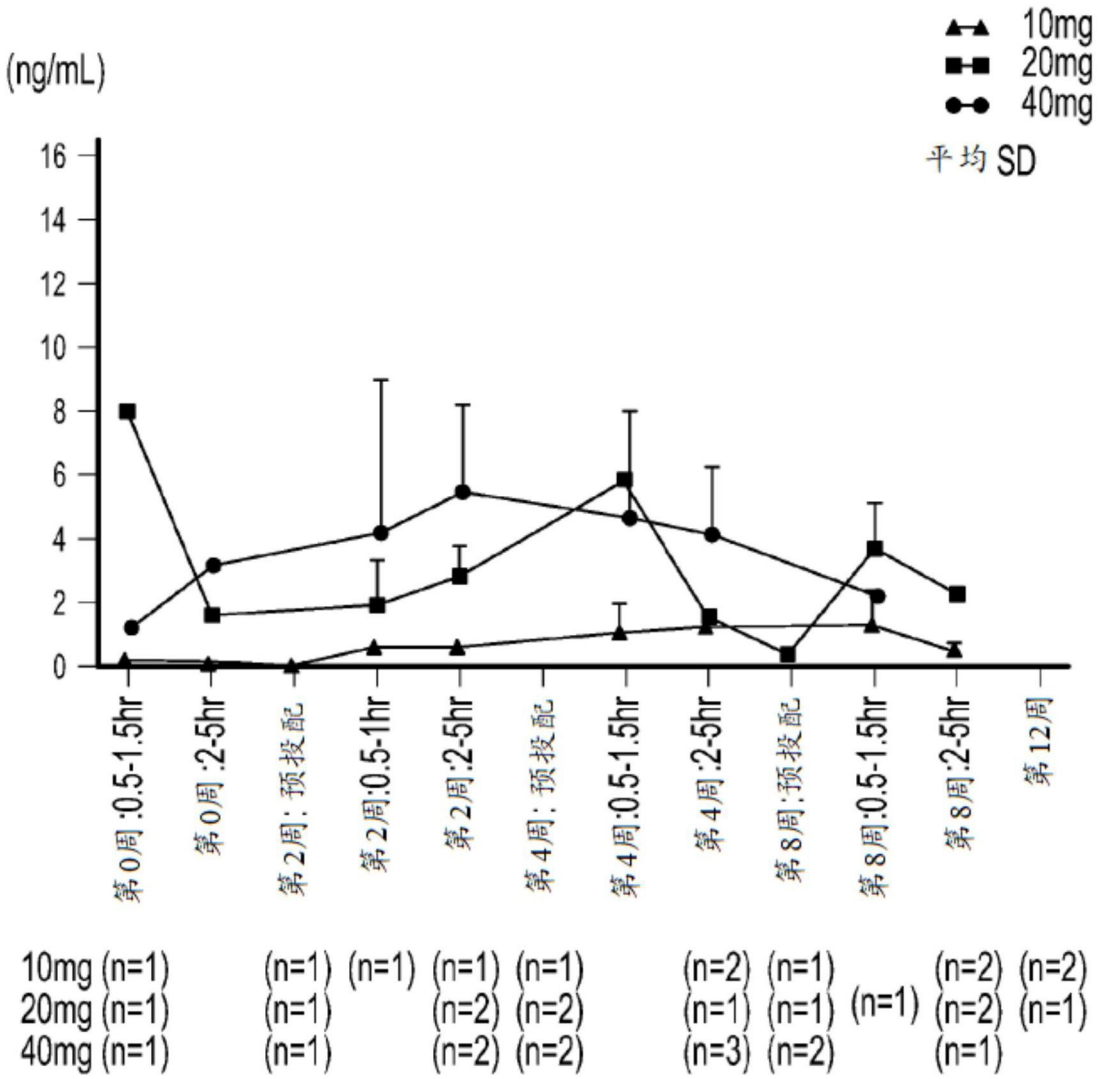

(ng/mL)
10mg
20mg
40mg
平均 SD
16
14
12
10
8
6
4
2
0
第0周:0.5-1.5hr
第0周:2-5hr
第2周;预投配
第2周:0.5-1hr
第2周:2-5hr
第4周;预投配
第4周:0.5-1.5hr
第4周:2-5hr
第8周;预投配
第8周:0.5-1.5hr
第8周:2-5hr
第12周
10mg (n=1) (n=1) (n=1) (n=1) (n=1) (n=2) (n=1) (n=2) (n=2)
20mg (n=1) (n=1) (n=2) (n=2) (n=1) (n=1) (n=1) (n=2) (n=1)
40mg (n=1) (n=1) (n=2) (n=2) (n=3) (n=2) (n=1)

图38

随访													
分析物/治疗统计		第0周; 0.5-1.5hr	第0周; 2-5hr	第2周; 给药前	第2周; 0.5-1.5hr	第2周; 2-5hr	第4周; 给药前	第4周; 0.5-1.5hr	第4周; 2-5hr	第8周; 给药前	第8周; 0.5-1.5hr	第8周; 2-5hr	第12周
(ng/mL)													
10 mg	N	22	14	47	27	16	48	23	18	47	22	16	46
	平均值	1.368	0.6889	0.3014	1.391	0.9327	0.3137	1.371	0.8091	0.3588	1.306	1.089	0.3163
	SD	1.8177	0.39113	0.14726	1.1899	0.47031	0.16146	1.0939	0.34682	0.23052	0.68704	0.46894	0.20811
	最小值	0.00	0.271	0.0987	0.229	0.396	0.119	0.330	0.236	0.116	0.527	0.366	0.0917
	Q1	0.3660	0.4250	0.1880	0.6460	0.5585	0.2065	0.7550	0.6480	0.1950	0.730	0.7670	0.1870
	中值	0.8020	0.4965	0.2610	1.080	0.8140	0.2740	1.130	0.7820	0.2780	1.130	1.075	0.2505
	Q3	1.480	1.100	0.3920	1.380	1.140	0.3810	1.520	0.8770	0.4430	1.690	1.330	0.3660
	最大值	8.27	1.51	0.810	5.51	2.04	0.748	4.99	1.68	1.22	2.91	1.98	1.22
20 mg	N	31	20	56	34	20	55	34	21	53	34	21	54
	平均值	2.162	1.863	0.6963	3.576	2.788	0.7609	2.952	2.435	0.8145	3.010	2.589	0.7491
	SD	1.6966	1.3087	0.33665	2.5338	1.8311	0.32471	1.3827	1.8304	0.61385	1.7997	1.8653	0.41487
	最小值	0.210	0.288	0.00	0.912	0.856	0.264	0.988	0.731	0.273	0.782	0.979	0.0361
	Q1	0.5770	0.9210	0.4685	2.030	1.510	0.5030	1.780	1.440	0.5560	1.770	1.490	0.5090
	中值	1.870	1.510	0.6180	2.520	2.295	0.7120	2.960	1.870	0.6230	2.580	1.760	0.6930
	Q3	3.360	2.645	0.8705	4.650	3.335	1.000	3.820	2.750	0.8650	3.800	3.060	0.8810
	最大值	6.14	4.96	1.82	12.1	6.88	1.69	6.33	7.45	4.23	8.60	7.37	2.66
40 mg	N	24	14	55	28	15	54	28	18	55	31	20	54
	平均值	5.141	3.355	1.839	7.552	6.264	1.926	6.292	4.840	1.668	7.760	6.713	1.603
	SD	4.4751	3.2771	1.6126	5.1144	5.7974	1.4695	3.5866	2.8937	0.81689	7.4981	6.0820	0.78773
	最小值	0.00	0.00	0.00	1.91	1.97	0.00	2.45	1.86	0.00	2.07	0.947	0.00
	Q1	2.665	1.340	1.060	4.520	2.730	1.040	3.265	2.570	1.040	3.030	2.220	1.040
	中值	3.790	1.955	1.580	5.805	3.860	1.520	5.190	4.225	1.520	5.050	4.730	1.390
	Q3	7.435	3.970	2.080	10.10	7.710	2.220	8.530	7.140	2.320	9.710	9.405	2.030
	最大值	20.7	10.9	11.4	22.4	23.8	8.47	16.8	11.9	4.44	36.1	31.0	4.05

图39

随访													
分析物/治疗统计		第0周; 0.5-1.5hr	第0周; 2-5hr	第2周; 给药前	第2周; 0.5-1.5hr	第2周; 2-5hr	第4周; 给药前	第4周; 0.5-1.5hr	第4周; 2-5hr	第8周; 给药前	第8周; 0.5-1.5hr	第8周; 2-5hr	第12周
(ng/mL)													
10 mg	N	1	1	1	1	1	0	2	1	0	2	2	0
	平均值	0.2510	0.2380	0.09360	0.6700	0.7180		1.109	1.350		1.343	0.6160	
	SD							0.94964			1.1420	0.23900	
	最小值	0.251	0.238	0.0936	0.670	0.718		0.437	1.35		0.535	0.447	
	Q1	0.2510	0.2380	0.09360	0.6700	0.7180		0.4370	1.350		0.5350	0.4470	
	中值	0.2510	0.2380	0.09360	0.6700	0.7180		1.109	1.350		1.343	0.6160	
	Q3	0.2510	0.2380	0.09360	0.6700	0.7180		1.780	1.350		2.150	0.7850	
	最大值	0.251	0.238	0.0936	0.670	0.718		1.78	1.35		2.15	0.785	
20 mg	N	1	1	0	2	2	0	1	1	0	2	2	0
	平均值	8.050	1.680		1.989	2.820		5.830	1.660	0.4290	3.710	2.370	
	SD				1.4022	0.96167					1.4566		
	最小值	8.05	1.68		0.997	2.14		5.83	1.66	0.429	2.68	2.37	
	Q1	8.050	1.680		0.9970	2.140		5.830	1.660	0.4290	2.680	2.370	
	中值	8.050	1.680		1.989	2.820		5.830	1.660	0.4290	3.710	2.370	
	Q3	8.050	1.680		2.980	3.500		5.830	1.660	0.4290	4.740	2.370	
	最大值	8.05	1.68		2.98	3.50		5.83	1.66	0.429	4.74	2.37	
40 mg	N	1	1	0	2	2	0	3	2	0	1	0	0
	平均值	1.240	3.280		4.283	5.545		4.770	4.205		2.270		
	SD				4.6768	2.6658		3.2133	2.1001				
	最小值	1.24	3.28		0.976	3.66		1.06	2.72		2.27		
	Q1	1.240	3.280		0.9760	3.660		1.030	2.720		2.270		
	中值	1.240	3.280		4.283	5.545		6.580	4.205		2.270		
	Q3	1.240	3.280		7.590	7.430		6.670	5.690		2.270		
	最大值	1.24	3.28		7.59	7.43		6.67	5.69		2.27		

图40

随访/ 统计	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)
从第6周至第12周				
N	57	48	55	55
平均值	0.82	0.61	0.35	0.25
SD	0.989	1.235	0.618	0.542
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.20	0.00	0.00	0.00
中值	0.40	0.20	0.00	0.00
Q3	1.00	0.60	0.50	0.20
最大值	3.8	6.5	2.9	2.5
从第2周至第6周				
N	57	48	56	55
平均值	0.82	0.67	0.48	0.29
SD	1.045	1.228	0.970	0.564
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.10	0.00	0.00	0.00
中值	0.40	0.20	0.10	0.00
Q3	1.20	0.95	0.40	0.30
最大值	3.9	6.5	4.4	2.6
从第2周至第12周				
N	57	48	56	55
平均值	0.82	0.63	0.44	0.27
SD	0.992	1.217	0.855	0.535
最小值	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.10	0.00	0.00	0.00
中值	0.40	0.20	0.10	0.00
Q3	0.90	0.65	0.30	0.20
最大值	3.8	6.5	4.4	2.6

图41

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	27.64		29.31		25.84		25.29	
SD	17.726		17.291		14.431		13.989	
最小值	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	12.50		18.80		15.60		12.50	
中值	25.00		28.10		25.00		25.00	
Q3	40.60		39.05		40.60		34.40	
最大值	81.3		68.8		56.3		53.1	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	25.01	-2.64	23.78	-5.53	23.12	-2.73	24.10	-1.19
SD	16.990	14.165	14.736	13765	14.327	13.501	16.141	13.821
最小值	0.0	-37.5	0.0	-34.4	0.0	-34.4	0.0	-34.4
Q1	12.50	-12.50	10.95	-12.50	10.95	10.95	12.50	-9.30
中值	18.80	-3.10	21.60	-6.20	23.45	23.45	18.80	0.00
Q3	34.40	6.20	35.95	3.10	34.40	34.40	31.30	6.20
最大值	68.8	37.5	59.4	25.0	56.3	56.3	71.9	34.4
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	25.68	-1.67	24.55	-5.25	18.53	-7.00	18.08	-7.21
SD	17.291	12.683	16.105	16.722	13.304	16.747	15.187	14.979
最小值	0.0	-31.3	0.0	-53.2	0.0	-56.3	0.0	-40.6
Q1	12.50	-6.30	12.50	-12.50	6.30	-21.90	3.10	-18.70
中值	25.00	0.00	18.80	-3.10	18.80	-4.70	18.80	-9.40
Q3	34.40	3.20	34.40	3.20	25.00	3.10	28.10	0.00
最大值	84.4	21.9	65.6	37.5	59.4	31.3	53.1	25.0
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	23.48	-3.58	23.28	-6.51	16.53	-8.97	14.05	-11.25
SD	17.226	13.325	16.053	18.122	14.024	15.530	15.272	17.274
最小值	0.0	-37.5	0.0	-40.7	0.0	-43.8	0.0	-40.6
Q1	9.40	-12.50	12.50	-21.90	6.30	-21.90	0.00	-25.00
中值	21.90	-3.10	21.90	-3.10	12.50	-7.80	9.40	-12.50
Q3	31.30	3.20	31.30	6.30	28.10	0.00	25.00	0.00
最大值	71.9	31.3	62.5	28.1	50.0	28.1	65.6	43.7

图42

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	16.06		14.35		12.79		15.04	
SD	18.797		11.914		11.510		15.536	
最小值	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	3.40		4.75		3.40		6.00	
中值	7.80		9.90		9.05		9.50	
Q3	20.70		23.70		18.10		2.70	
最大值	80.2		41.4		45.7		77.6	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	14.19	-1.88	11.28	-3.07	11.10	-1.69	11.31	-3.73
SD	17.284	10.649	10.342	8.124	13.829	8.087	12.082	9.464
最小值	0.0	-33.7	0.0	-27.6	0.0	-33.6	0.0	-37.9
Q1	1.70	-5.10	4.30	-7.35	2.60	-5.60	2.60	-6.00
中值	6.90	-0.90	7.80	-2.15	6.00	-1.70	6.90	-1.70
Q3	19.00	1.70	16.35	2.55	13.80	1.30	15.50	1.70
最大值	75.0	28.4	36.2	16.4	67.2	21.5	56.9	21.6
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	13.32	-2.91	13.39	-1.23	9.54	-2.21	11.20	-3.84
SD	18.601	14.795	13.179	9.990	10.904	8.430	12.279	14.719
最小值	0.0	-78.5	0.0	-16.4	0.0	-33.6	0.0	-68.1
Q1	1.70	-5.15	2.60	-6.90	2.60	-5.20	2.60	-8.60
中值	4.30	-2.60	9.50	-0.90	6.90	-1.70	6.90	-3.40
Q3	16.40	0.00	21.60	2.60	12.10	0.90	14.70	1.70
最大值	74.1	31.9	50.0	37.1	56.0	19.8	53.4	37.9
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	14.19	-2.20	13.01	-1.61	9.63	-2.11	9.52	-5.52
SD	18.797	11.555	13.270	10.586	12.735	10.529	10885	15.871
最小值	0.0	-33.6	0.0	-26.7	0.0	-32.7	0.0	-73.3
Q1	1.70	-6.90	3.40	-7.80	1.70	-6.10	1.70	-10.40
中值	6.00	-2.60	7.80	-0.90	5.60	-1.70	5.20	-2.60
Q3	20.70	1.70	19.80	1.80	12.90	0.90	13.80	1.80
最大值	76.7	56.0	56.0	43.0	53.4	35.4	47.4	31.9

图43

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	19.56		22.50		19.11		19.45	
SD	23.362		24.145		18.417		21.119	
最小值	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	5.00		5.00		5.00		0.00	
中值	10.00		15.00		15.00		15.00	
Q3	30.00		32.50		30.00		25.00	
最大值	100.0		95.0		80.0		85.0	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	14.30	-5.26	14.48	-8.02	16.16	-2.95	15.18	-4.27
SD	19.398	15.992	17.692	17.587	18.141	12.569	16.100	13.382
最小值	0.0	-60.0	0.0	-65.0	0.0	-45.0	0.0	-35.0
Q1	0.00	-10.00	0.00	-10.00	0.00	-7.50	0.00	-15.00
中值	5.00	0.00	10.00	0.00	10.00	0.00	10.00	0.00
Q3	20.00	0.00	20.00	0.00	22.50	2.50	25.00	5.00
最大值	75.0	35.0	90.0	25.0	90.0	20.0	60.0	35.0
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	15.89	-3.75	21.17	-1.81	14.44	-3.98	13.64	-5.82
SD	21.786	16.875	25.264	16.662	18.725	19.556	14.828	20.944
最小值	0.0	-75.0	0.0	-50.0	0.0	-55.0	0.0	-80.0
Q1	0.00	-10.00	0.00	-5.00	0.00	-10.00	0.00	-15.00
中值	5.00	-5.00	15.00	0.00	7.50	0.00	10.00	0.00
Q3	25.00	5.00	30.00	5.00	20.00	0.00	20.00	5.00
最大值	85.0	30.0	95.0	55.0	80.0	55.0	60.0	40.0
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	15.45	-4.27	21.70	-1.28	14.81	-3.61	9.18	-10.27
SD	23.180	12.451	25.158	18.693	21.390	16.963	12.163	22.698
最小值	0.0	-30.0	0.0	-65.0	0.0	-55.0	0.0	-85.0
Q1	0.00	-10.00	0.00	-5.00	0.00	-15.00	0.00	-20.00
中值	0.00	-5.00	15.00	0.00	5.00	0.00	0.00	-5.00
Q3	20.00	0.00	25.00	5.00	25.00	5.00	20.00	0.00
最大值	85.0	35.0	95.0	45.0	90.0	50.0	40.0	35.0

图44

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	11.03		9.75		8.61		9.49	
SD	17.461		11.522		11.576		14.924	
最小值	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	0.00		0.00		0.00		0.00	
中值	3.60		5.35		3.60		3.60	
Q3	14.30		17.90		12.50		10.70	
最大值	82.1		46.4		50.0		78.6	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	10.33	-0.69	7.00	-2.75	7.53	-1.08	6.23	-3.25
SD	15.878	12.302	8.895	9.174	13.953	9.983	10.156	10.011
最小值	0.0	-46.5	0.0	-32.1	0.0	-46.4	0.0	-35.7
Q1	0.00	-3.60	0.00	-7.10	0.00	-5.35	0.00	-3.60
中值	3.60	0.00	3.60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	14.30	3.50	10.70	3.55	3.55	1.75	7.10	0.00
最大值	71.4	42.8	35.7	21.4	21.4	25.0	42.9	21.4
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	10.27	-0.95	9.65	-10.30	6.05	-1.99	5.58	-3.90
SD	18.957	16.973	13730	10.291	11.621	10.300	10.091	15.588
最小值	0.0	-82.1	0.0	-25.0	0.0	-46.4	0.0	-75.0
Q1	0.00	-7.10	0.00	-3.60	0.00	-7.10	0.00	-3.60
中值	0.00	0.00	0.00	0.00	3.60	0.00	0.00	0.00
Q3	10.70	0.00	21.40	0.00	7.10	0.00	7.10	0.00
最大值	64.3	50.0	53.6	32.2	71.4	28.5	35.7	32.1
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	10.52	-0.85	7.37	-2.59	6.41	-1.59	4.68	-4.81
SD	18.422	13.437	8.698	9.288	12.378	11.269	8.845	15.981
最小值	0.0	-25.0	0.0	-39.3	0.0	-42.9	0.0	-78.6
Q1	0.00	-7.10	0.00	-7.10	0.00	-3.60	0.00	-7.10
中值	0.00	0.00	3.60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	10.70	0.00	14.30	3.50	7.10	0.00	3.60	0.00
最大值	75.0	67.9	28.6	25.0	57.1	39.3	35.7	28.6

图45

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	17.73		13.76		13.40		15.26	
SD	22.167		13.219		15.003		18.465	
最小值	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	3.60		3.60		0.00		3.60	
中值	10.70		8.90		10.70		7.10	
Q3	21.40		21.40		17.90		21.40	
最大值	100.0		53.6		53.6		78.6	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	16.50	-1.18	12.13	-1.64	10.84	-2.56	12.40	-2.86
SD	19.171	15.066	12.754	9.381	15.421	9.594	15.510	12.616
最小值	0.0	-46.4	0.0	-21.5	0.0	-32.1	0.0	-50.0
Q1	3.60	-3.60	3.60	-7.20	0.00	-7.20	0.00	-7.10
中值	10.70	0.00	8.90	0.00	3.60	-1.75	7.10	0.00
Q3	25.00	3.60	17.90	3.55	14.30	3.60	17.90	3.60
最大值	85.7	28.6	60.7	17.9	75.0	21.4	67.9	32.1
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	14.80	-3.06	13.23	-0.75	9.93	-1.98	12.92	-2.34
SD	20.723	19.288	14.963	12.480	12.362	11.139	17.262	19.706
最小值	0.0	-96.4	0.0	-28.6	0.0	-39.3	0.0	-71.5
Q1	0.00	-7.10	0.00	-7.10	0.00	-7.10	0.00	-7.10
中值	3.60	-3.50	7.10	0.00	3.60	0.00	7.10	0.00
Q3	25.00	3.60	21.40	3.50	17.90	3.60	17.90	3.60
最大值	82.1	35.7	60.7	39.3	46.4	25.0	75.0	57.1
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	15.72	-2.40	12.31	-1.67	9.39	-2.52	9.93	-5.33
SD	21.798	18.736	15.310	12.024	13.672	12.644	13.949	18.597
最小值	0.0	-60.7	0.0	-32.1	0.0	-35.8	0.0	-71.5
Q1	0.00	-7.20	0.00	-7.10	0.00	-7.20	0.00	-10.70
中值	10.70	-3.50	7.10	0.00	3.60	0.00	3.60	-3.60
Q3	21.40	7.10	21.40	3.60	14.30	0.00	14.30	0.00
最大值	92.9	78.6	64.3	42.9	50.0	42.9	64.3	46.4

图46

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	17.63		12.71		10.45		15.18	
SD	21.694		13.247		11.881		18.104	
最小值	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	0.00		5.00		0.00		5.00	
中值	10.00		10.00		5.00		10.00	
Q3	25.00		20.00		15.00		25.00	
最大值	95.0		50.0		55.0		75.0	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	14.30	-3.33	11.98	-0.73	10.98	0.54	10.73	-4.45
SD	21.701	11.739	11.928	10.964	15.475	9.519	14.318	9.985
最小值	0.0	-30.0	0.0	-20.0	0.0	-20.0	0.0	-45.0
Q1	0.00	-10.00	0.00	-7.50	0.00	-5.00	0.00	-10.00
中值	5.00	0.00	10.00	0.00	5.00	0.00	5.00	-5.00
Q3	15.00	0.00	20.00	5.00	12.50	2.50	15.00	0.00
最大值	100.0	40.0	45.0	40.0	75.0	35.0	70.0	15.0
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	12.95	-4.91	11.17	-1.70	9.07	-0.19	12.64	-2.55
SD	19.135	17.149	12.520	11.716	12.998	10.987	17.765	17.766
最小值	0.0	-90.0	0.0	-25.0	0.0	-20.0	0.0	-65.0
Q1	0.00	-10.00	5.00	-5.00	0.00	-5.00	0.00	-10.00
中值	5.00	0.00	5.00	0.00	5.00	0.00	5.00	0.00
Q3	17.50	0.00	15.00	0.00	15.00	0.00	15.00	0.00
最大值	85.0	35.0	55.0	45.0	50.0	45.0	80.0	65.0
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	15.27	-2.73	11.17	-1.70	8.24	-1.02	11.09	-4.09
SD	21.909	14.524	14.265	12.652	13.073	11.508	14.773	17.562
最小值	0.0	-50.0	0.0	-30.0	0.0	-20.0	0.0	-70.0
Q1	0.00	-10.0	0.00	-5.00	0.00	-5.00	0.00	-5.00
中值	5.00	0.00	5.00	-5.00	5.00	0.00	5.00	0.00
Q3	25.00	0.00	20.00	0.00	10.00	0.00	15.00	0.00
最大值	100.0	70.0	55.0	45.0	50.0	45.0	60.0	45.0

图47

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	13.89		14.76		14.72		18.78	
SD	20.437		15.493		16.739		22.046	
最小值	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	0.00		0.00		0.00		0.00	
中值	8.30		12.50		8.30		8.30	
Q3	16.70		25.00		25.00		33.30	
最大值	91.7		50.0		58.3		100.0	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	15.93	2.04	11.11	-3.65	11.75	-2.97	10.29	-8.48
SD	25.646	13.097	13.021	10.010	17.027	13.147	11.995	16.553
最小值	0.0	-25.0	0.0	-41.7	0.0	-33.3	0.0	-66.7
Q1	0.00	0.00	0.00	-8.30	0.00	-8.30	0.00	-16.70
中值	0.00	0.00	8.30	0.00	8.30	0.00	8.30	0.00
Q3	25.00	8.30	16.70	0.00	16.70	0.00	16.70	0.00
最大值	100.0	58.3	41.7	16.7	66.7	33.4	41.7	25.0
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	14.88	0.90	13.29	-1.78	8.48	-5.09	9.85	-8.93
SD	26.007	15.460	15.412	12.758	13.098	11.833	16.129	18.479
最小值	0.0	-50.0	0.0	-25.0	0.0	-25.0	0.0	-83.3
Q1	0.00	0.00	0.00	-8.40	0.00	-8.40	0.00	-16.60
中值	0.00	0.00	8.30	0.00	0.00	-4.15	0.00	0.00
Q3	16.70	0.00	25.00	0.00	16.70	0.00	16.70	0.00
最大值	100.0	58.3	50.0	33.3	50.0	41.7	66.7	25.0
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	16.21	2.11	14.89	-0.18	10.34	-3.24	9.99	-8.79
SD	25.176	12.746	18.049	14.896	14.199	11.027	15.831	21.060
最小值	0.0	-25.0	0.0	-41.7	0.0	-25.0	0.0	-83.3
Q1	0.00	0.00	0.00	-8.30	0.00	-8.30	0.00	-25.00
中值	8.30	0.00	8.30	0.00	0.00	0.00	8.30	0.00
Q3	25.00	8.30	25.00	8.30	16.70	0.00	8.30	0.00
最大值	100.0	58.3	83.3	58.3	50.0	33.3	66.7	33.4

图48

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	18.42		15.63		12.50		16.82	
SD	30.990		23.843		21.052		25.025	
最小值	0.0		0.0		0.0		0.0	
Q1	0.00		0.00		0.00		0.00	
中值	0.00		0.00		0.00		0.00	
Q3	25.00		25.00		25.00		25.00	
最大值	100.0		100.0		100.0		100.0	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	16.23	-2.19	13.80	-1.82	11.16	-1.34	18.64	1.82
SD	30.706	24.677	20.986	16.709	22.320	14.632	26.557	20.330
最小值	0.0	-100.0	0.0	-37.5	0.0	-50.0	0.0	-62.5
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	25.00	0.00	25.00	0.00	12.50	0.00	37.50	0.00
最大值	100.0	100.0	75.0	50.0	100.0	37.5	100.0	100.0
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	10.94	-7.81	13.30	-2.66	10.88	-0.23	17.27	0.45
SD	25.457	26.281	20.590	20.346	23.797	23.226	25.740	20.828
最小值	0.0	-100.0	0.0	-62.5	0.0	-50.0	0.0	-75.0
Q1	0.00	-6.25	0.00	-12.5	0.00	0.00	0.00	0.00
中值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	0.00	0.00	25.00	0.00	12.50	0.00	25.00	0.00
最大值	100.0	50.0	75.0	75.0	100.0	100.0	100.0	62.5
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	12.73	-6.15	15.16	-0.80	11.11	0.00	21.14	4.32
SD	26.624	22.932	26.572	22.931	26.115	24.160	31.629	26.045
最小值	0.0	-100.0	0.0	-62.5	0.0	-50.0	0.0	-50.0
Q1	0.00	0.00	0.00	-12.50	0.00	0.00	0.00	0.00
中值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q3	0.00	0.00	25.00	0.00	12.50	0.00	25.0	12.50
最大值	100.0	37.5	100.0	75.0	100.0	75.0	100.0	100.0

图49

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	12.11		12.18		12.15		11.99	
SD	1.504		1.159		1.407		1.699	
最小值	7.5		10.0		9.0		7.7	
Q1	11.10		11.15		11.05		10.70	
中值	12.30		12.15		12.30		12.40	
Q3	13.10		12.95		13.20		13.10	
最大值	14.9		14.7		14.8		15.0	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	12.15	0.03	12.56	0.38	12.79	0.64	12.45	0.47
SD	1.518	0.983	1.191	0.888	1.495	0.946	1.644	0.823
最小值	8.5	-2.5	9.4	-1.1	9.6	-1.6	8.2	-1.1
Q1	11.00	-0.30	11.90	-0.30	11.75	0.20	11.40	-0.10
中值	12.20	0.00	12.50	0.25	13.00	0.20	12.80	0.40
Q3	13.30	0.50	13.40	0.85	13.80	1.20	13.70	1.00
最大值	14.5	2.9	14.9	3.2	16.0	3.1	15.1	2.9
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	12.33	0.13	12.55	0.34	12.88	0.77	12.81	0.83
SD	1.554	1.174	1.164	0.847	1.379	1.028	1.543	0.974
最小值	6.5	-4.6	9.7	-1.6	9.2	-1.5	8.8	-0.8
Q1	11.30	-0.55	11.60	-0.30	12.40	0.20	12.10	0.10
中值	12.70	0.05	12.50	0.40	13.10	0.65	13.30	0.80
Q3	13.35	0.85	13.40	1.00	13.70	1.20	13.80	1.10
最大值	15.2	3.6	14.9	2.1	15.8	4.7	15.2	4.4
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	12.42	0.20	12.55	0.35	12.94	0.83	12.91	0.92
SD	1.353	1.003	1.350	1.055	1.225	1.161	1.380	1.183
最小值	8.6	-2.3	808	-2.2	9.3	-2.8	9.4	-1.1
Q1	11.60	-0.40	11.70	-0.20	12.50	0.10	12.30	0.00
中值	12.50	0.00	12.80	0.20	13.10	0.70	13.20	0.80
Q3	13.50	0.80	13.30	1.00	13.90	1.50	14.10	1.40
最大值	15.1	2.7	15.3	2.8	15.6	3.6	15.1	4.8
随访								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	12.04	-0.08	12.15	-0.03	12.52	0.37	12.62	0.63
SD	1.521	1.067	1.232	0.936	1.276	1.318	1.199	1.280
最小值	7.8	-4.0	8.9	-2.1	8.9	-4.7	9.4	-1.6
Q1	11.00	-0.60	11.45	-0.65	11.75	-0.30	12.10	-0.20
中值	12.20	0.00	12.20	-0.05	12.70	0.20	12.90	0.40
Q3	13.20	0.40	13.00	0.40	13.45	1.05	13.60	1.30
最大值	15.4	2.6	15.1	2.7	14.6	3.7	14.5	5.6

(g/dL)

图50

	安慰剂 (N=19)		10mg (N=14)		20mg (N=22)		40mg (N=12)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	19		14		22		12	
平均值	11.45		11.93		12.19		11.48	
SD	1.713		0.934		1.340		2.276	
最小值	7.5		10.6		9.5		7.7	
Q1	11.00		11.20		11.60		9.85	
中值	11.60		11.85		12.30		11.65	
Q3	12.80		12.80		12.70		13.05	
最大值	14.0		13.9		14.8		15.0	
第4周								
N	19	19	14	14	22	22	12	12
平均值	12.06	0.61	13.26	1.34	13.36	1.17	12.56	1.08
SD	1.828	1.058	0.928	0.771	1.221	1.040	2.128	1.161
最小值	8.5	-2.1	11.4	0.4	11.2	-0.9	8.2	-0.9
Q1	10.60	0.00	12.50	0.40	12.80	0.60	12.05	0.30
中值	12.20	0.70	13.30	1.35	13.00	1.05	13.05	1.05
Q3	13.30	1.20	13.80	1.80	14.00	1.40	13.95	2.00
最大值	14.5	2.9	14.9	3.2	16.0	3.4	15.1	2.9
第8周								
N	18	18	14	14	22	22	12	12
平均值	12.87	1.19	1304	1.11	13.42	1.23	13.12	1.63
SD	1.270	0.953	0.987	0.555	1.199	1.357	1.862	1.418
最小值	10.6	-0.6	11.5	0.4	11.2	-1.5	8.8	-0.2
Q1	12.20	0.60	12.20	0.80	12.80	0.40	12.70	0.75
中值	12.90	1.15	13.15	0.95	13.35	1.20	13.75	1.10
Q3	13.60	1.90	13.60	1.60	14.20	1.80	14.35	2.65
最大值	15.2	3.6	14.9	2.1	15.8	4.7	14.8	4.4
第12周								
N	18	18	14	14	22	22	12	12
平均值	12.66	0.99	12.99	1.06	13.47	1.28	13.28	1.80
SD	1.542	1.002	1.574	1.336	1.048	1.491	1.605	1.684
最小值	8.6	-0.9	8.8	-2.2	11.1	-2.8	9.4	-0.8
Q1	11.80	0.30	12.40	0.30	13.00	0.40	12.50	0.40
中值	12.65	1.10	13.15	1.10	13.45	1.35	13.90	1.85
Q3	13.90	1.50	14.00	2.10	14.10	2.10	14.30	3.00
最大值	15.1	2.7	15.3	2.8	15.6	3.6	14.9	4.8
随访								
N	19	19	14	14	22	22	12	12
平均值	11.77	0.32	12.21	0.29	12.79	0.60	12.74	1.26
SD	1.849	1.488	1.494	1.130	1.342	1.759	1.282	1.991
最小值	7.8	-4.0	8.9	-2.1	9.2	-4.7	9.5	-1.6
Q1	10.70	-0.40	11.50	-0.40	11.90	0.20	12.35	-0.10
中值	12.10	0.60	12.55	0.35	12.95	0.60	13.05	1.25
Q3	13.20	130	13.20	0.70	13.90	1.60	13.65	2.30
最大值	15.4	2.6	14.5	2.7	14.6	3.7	14.0	5.6

注释：在基线前开始并且在基线处正在服用的铁药物伴随药物。

图51

	(N=38)		10mg (N=34)		20mg (N=34)		40mg (N=43)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	38		34		34		43	
平均值	12.44		12.28		12.13		12.13	
SD	1.287		1.238		1.469		1.504	
最小值	10.6		10.0		9.0		8.6	
Q1	11.20		11.10		10.90		11.10	
中值	12.45		12.40		12.40		12.60	
Q3	13.60		13.20		13.30		13.10	
最大值	14.9		14.7		14.7		14.6	
第4周								
N	38	38	34	34	34	34	43	43
平均值	12.19	-0.26	12.26	-0.1	12.42	0.29	12.42	0.30
SD	1.362	0.812	1.176	0.538	1.556	0.701	1.512	0.618
最小值	8.6	-2.5	9.4	-1.1	9.6	-1.6	8.7	-1.1
Q1	11.00	-0.60	11.70	-0.30	11.20	-0.20	11.40	-0.10
中值	12.25	-0.20	12.45	0.00	12.90	0.30	12.80	0.30
Q3	13.30	0.10	12.90	0.30	13.10	0.60	13.70	0.70
最大值	14.3	2.6	14.6	1.6	15.2	1.9	15.1	1.6
第8周								
N	38	38	33	33	32	32	43	43
平均值	12.07	-0.38	12.35	0.02	12.51	0.46	12.73	0.60
SD	1.625	0.905	1.186	0.737	1.389	0.559	1.455	0.674
最小值	6.5	-4.6	9.7	-1.6	9.2	-0.7	9.3	-0.8
Q1	10.70	-0.70	11.50	-0.30	11.60	0.05	12.00	0.10
中值	12.50	-0.30	12.30	-0.20	12.60	0.50	13.10	0.60
Q3	13.20	0.10	13.30	0.50	13.55	0.90	13.70	0.90
最大值	14.8	1.0	14.4	1.6	14.8	1.4	15.2	2.0
第12周								
N	37	37	33	33	32	32	43	43
平均值	12.60	-0.18	12.37	0.05	12.57	0.52	12.80	0.67
SD	1.256	0.756	1.223	0.748	1.217	0.744	1.313	0.879
最小值	9.8	-2.3	9.6	-1.9	9.3	-1.3	9.5	-1.1
Q1	11.50	-0.50	11.60	-0.30	12.10	0.10	12.10	-0.10
中值	12.40	-0.20	12.70	0.00	12.65	0.55	12.90	0.70
Q3	13.30	0.40	13.20	0.50	13.40	0.95	13.90	1.20
最大值	14.9	1.3	14.7	1.6	14.3	2.2	15.1	2.9
随访								
N	38	38	34	34	34	34	43	43
平均值	12.17	-0.27	12.16	-0.15	12.35	0.22	12.58	0.45
SD	1.336	0.725	1.131	0.829	1.220	0.931	1.189	0.961
最小值	9.5	-2.2	9.9	-1.8	8.9	-1.7	9.4	-1.3
Q1	11.10	-0.60	11.40	-0.70	11.60	-0.30	11.70	-0.20
中值	12.25	-0.20	12.10	-0.15	12.55	0.00	12.90	0.30
Q3	13.30	0.10	12.90	0.40	13.30	0.80	13.30	1.20
最大值	14.7	1.5	15.1	1.9	14.2	2.7	14.5	2.7

注释：在基线前开始并且在基线处正在服用的铁药物伴随药物。

图52

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	38.36		38.50		38.30		38.06	
SD	3.739		3.128		3.882		4.275	
最小值	26.6		32.0		28.7		28.2	
Q1	36.00		36.40		35.80		35.40	
中值	38.50		38.60		38.75		38.80	
Q3	41.10		41.05		40.65		41.10	
最大值	45.3		45.2		46.7		45.3	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	38.31	-0.05	39.48	0.97	40.06	1.76	39.44	1.37
SD	3.985	2.738	3.327	2.346	3.773	2.572	4.012	2.551
最小值	28.9	-7.2	29.7	-2.9	31.0	-4.1	28.9	-3.5
Q1	35.70	-1.4	38.00	-0.60	37.70	0.35	37.90	-0.60
中值	38.50	0.00	38.95	0.80	40.30	1.40	40.10	1.10
Q3	42.10	1.50	42.60	2.25	42.20	2.85	42.00	2.90
最大值	449	8.9	47.3	9.0	47.8	10.9	45.6	9.8
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	38.79	0.22	39.43	0.84	4.39	2.16	40.23	2.17
SD	3.932	3.140	3.154	2.225	3.389	2.874	3.620	2.832
最小值	23.3	-12.3	31.8	-4.6	29.7	-5.6	32.7	-2.6
Q1	36.60	-1.35	37.30	-0.60	39.20	0.70	38.00	0.10
中值	39.25	0.05	39.30	0.70	40.80	2.00	40.90	1.50
Q3	41.15	1.70	41.90	2.30	42.00	3.60	43.10	3.80
最大值	47.3	10.6	47.0	6.5	48.1	14.1	46.9	12.1
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	39.13	0.51	39.37	0.77	40.54	2.31	40.53	2.46
SD	3.324	2.583	3.639	2.792	3.003	3.522	3.307	3.455
最小值	29.5	-6.0	29.3	-8.5	32.8	-8.0	33.2	-4.4
Q1	37.00	-1.10	37.60	-0.90	39.30	0.30	38.20	0.40
中值	39.50	0.30	39.70	0.80	40.60	2.15	40.80	1.80
Q3	41.20	2.00	41.20	2.60	42.40	3.50	43.20	4.50
最大值	45.4	9.5	48.2	7.7	49.0	11.5	46.3	12.6
随访								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	38.09	-0.27	38.15	-0.35	39.11	0.81	39.45	1.39
SD	3.625	2.959	3.311	2.391	3.085	3.753	2.923	3.560
最小值	28.8	-13.0	30.7	-7.1	30.9	-14.4	33.4	-4.6
Q1	36.20	-1.30	36.30	-1.90	37.70	-0.95	37.10	-1.00
中值	38.40	0.10	38.20	-0.40	39.25	0.20	40.20	100
Q3	40.30	1.00	40.55	0.85	41.15	3.05	40.70	3.30
最大值	46.1	8.5	45.6	6.0	44.9	11.3	44.3	14.2

图53

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	64.0		63.8		62.6		56.5	
SD	45.85		40.05		43.00		34.85	
最小值	10		11		13		9	
Q1	27.0		33.5		31.5		28.0	
中值	52.0		53.5		52.5		52.0	
Q3	87.0		84.5		83.0		81.0	
最大值	209		180		208		139	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	68.1	4.1	72.8	9.0	77.4	14.8	77.6	21.1
SD	55.53	48.48	40.58	44.95	49.74	55.47	44.81	41.36
最小值	13	-118	18	-113	18	-167	10	-78
Q1	37.0	-16.0	42.5	-3.0	40.0	-5.5	40.0	-4.0
中值	50.0	-1.0	66.5	11.0	64.5	13.5	74.0	18.0
Q3	76.0	14.0	93.5	23.5	101.0	41.5	114.0	48.0
最大值	316	212	204	164	206	176	187	168
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	68.3	3.3	67.3	3.0	84.2	23.2	78.2	21.7
SD	54.24	43.57	34.74	37.99	49.42	45.36	41.91	37.30
最小值	14	-96	17	-125	17	-94	18	-43
Q1	32.0	-19.5	38.0	-20.0	45.0	-4.0	49.0	-3.0
中值	55.0	-1.5	58.0	3.0	82.0	21.5	77.0	15.0
Q3	92.0	23.0	92.0	26.0	107.0	44.0	101.0	47.0
最大值	311	114	146	76	276	201	185	133
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	68.1	2.3	75.3	11.0	85.7	24.7	82.0	25.5
SD	49.17	57.87	16.94	42.94	44.40	53.53	36.93	44.43
最小值	11	-190	12	-86	19	-95	15	-70
Q1	27.0	-28.0	35.0	-9.0	58.0	2.0	55.0	3.0
中值	65.0	1.0	61.0	11.0	82.5	24.5	78.0	24.0
Q3	88.0	29.0	108.0	39.0	102.0	53.0	103.5	43.0
最大值	244	186	204	101	260	185	177	143
随访								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	70.4	6.4	68.9	5.1	80.9	18.3	78.8	22.3
SD	49.09	4.82	44.66	49.58	54.16	59.45	43.80	42.49
最小值	7	-99	14	-141	10	-126	15	-41
Q1	29.0	-1.0	36.5	-13.5	44.0	-805	43.0	-6.0
中值	61.0	3.0	63.5	0.0	71.0	16.0	80.0	16.0
Q3	100.0	26.0	92.5	25.5	103.5	41.5	107.0	46.0
最大值	238	152	251	196	286	211	223	134

图54

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	13.93		13.17		14.79		12.94	
SD	12.463		12.217		11.396		12.384	
最小值	1.2		2.6		2.1		1.2	
Q1	5.10		4.45		4.20		4.70	
中值	10.00		7.65		13.85		9.70	
Q3	18.20		16.90		20.95		16.70	
最大值	55.6		57.6		47.1		67.4	
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	11.37	-2.56	14.71	1.54	14.77	-0.02	15.15	2.21
SD	9.325	5.106	16.372	9.133	11.536	8.471	15.133	7.042
最小值	1.7	-26.5	1.7	-16.1	2.2	-26.7	1.1	-21.9
Q1	5.10	-4.20	4.10	-1.80	4.05	-2.75	4.40	-0.50
中值	7.50	-1.40	7.60	0.25	12.35	0.20	11.70	0.80
Q3	15.40	0.10	17.05	2.25	19.95	2.30	19.40	5.40
最大值	42.3	5.6	81.5	38.4	44.8	19.8	73.6	23.5
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	11.37	-2.78	12.43	-0.95	16.34	1.81	18.10	5.16
SD	8.497	8.446	11.117	4.763	15.659	11.703	16.177	8.646
最小值	1.1	-32.9	2.5	-13.9	2.3	-23.4	2.1	-14.4
Q1	4.75	-4.40	4.10	-1.80	4.00	-2.90	4.90	-0.10
中值	8.50	-0.95	9.80	-0.10	14.50	0.10	14.80	2.60
Q3	17.20	0.75	17.90	1.10	23.90	6.00	24.60	8.00
最大值	35.5	19.7	52.8	13.0	87.9	47.5	72.7	32.4
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	11.01	-3.30	10.81	-2.56	18.03	3.50	21.84	8.91
SD	9.349	7.110	9.489	6.833	14.427	10.229	21.509	13.131
最小值	1.6	-28.0	2.4	-20.1	1.9	-17.4	1.6	-13.6
Q1	4.20	-7.00	4.00	-6.90	5.20	-1.20	6.20	0.90
中值	8.40	-1.40	7.20	-0.40	15.60	1.00	13.40	4.80
Q3	15.50	0.00	15.70	0.30	27.70	8.80	28.30	12.80
最大值	40.4	22.7	43.4	14.0	61.6	29.0	88.9	54.5
随访								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	11.34	-2.59	10.79	-2.38	17.81	3.02	16.79	3.85
SD	12.785	12.953	9.252	7.432	17.367	14.410	15.048	8.559
最小值	1.4	-30.9	2.1	-25.8	2.1	-24.6	1.4	-13.8
Q1	3.80	-8.60	4.15	-3.45	5.35	-3.00	5.10	-0.20
中值	7.30	-1.30	6.80	-0.20	13.00	0.60	12.00	1.60
Q3	12.70	1.00	15.30	1.50	23.45	5.25	22.20	6.40
最大值	81.2	76.0	38.7	7.9	83.2	57.6	60.0	35.0

图55

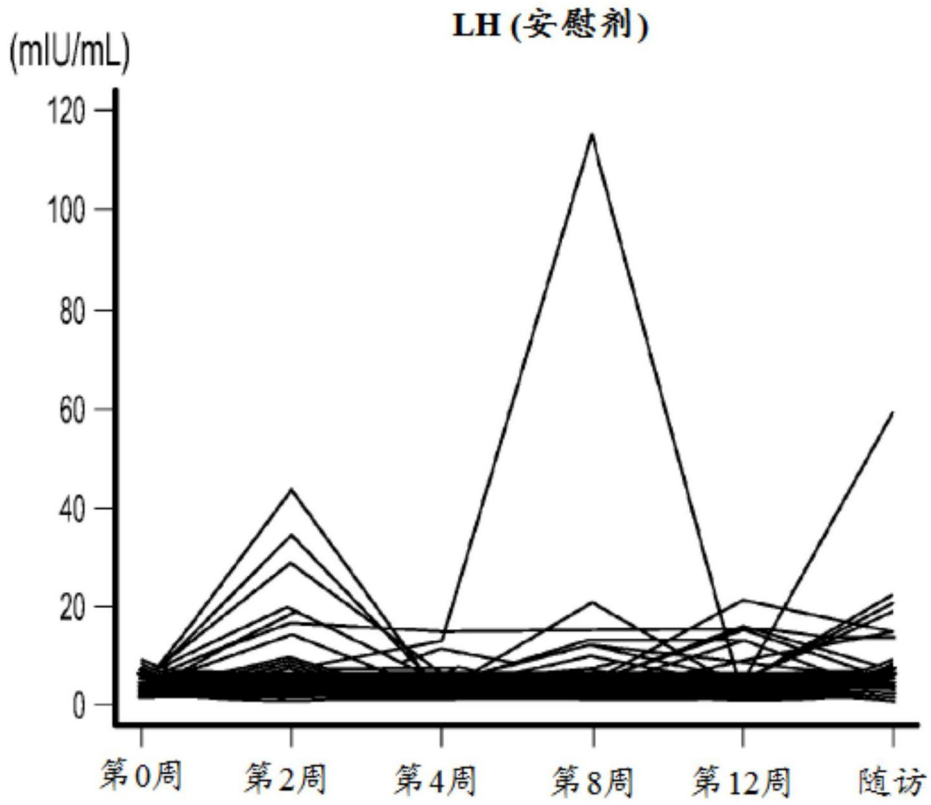


图56A

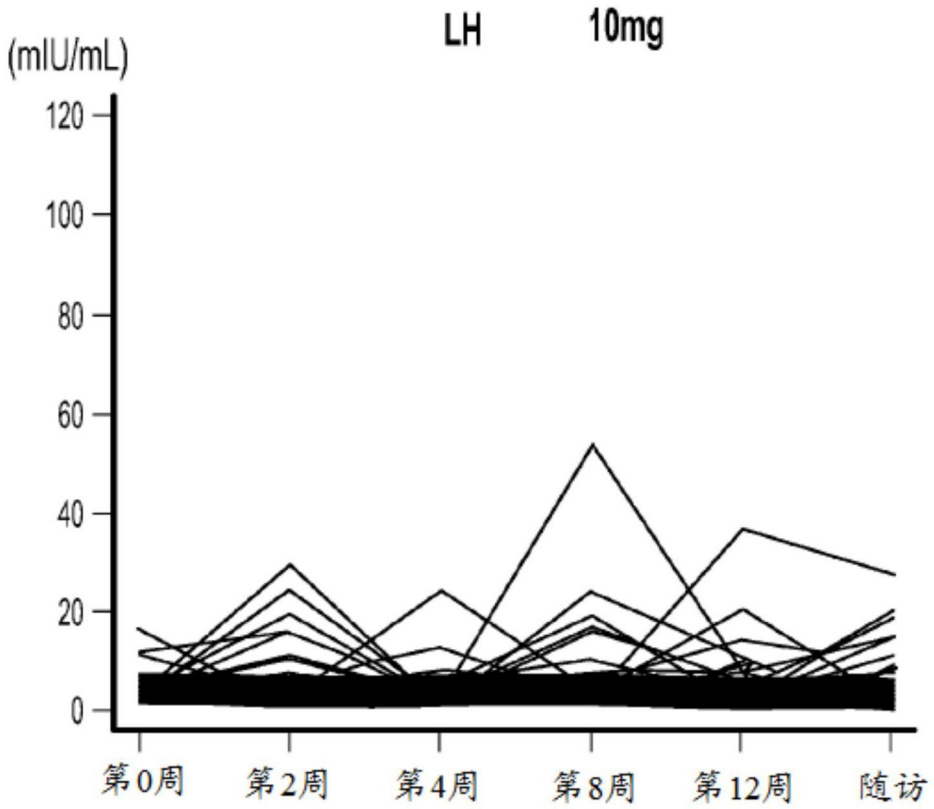


图56B

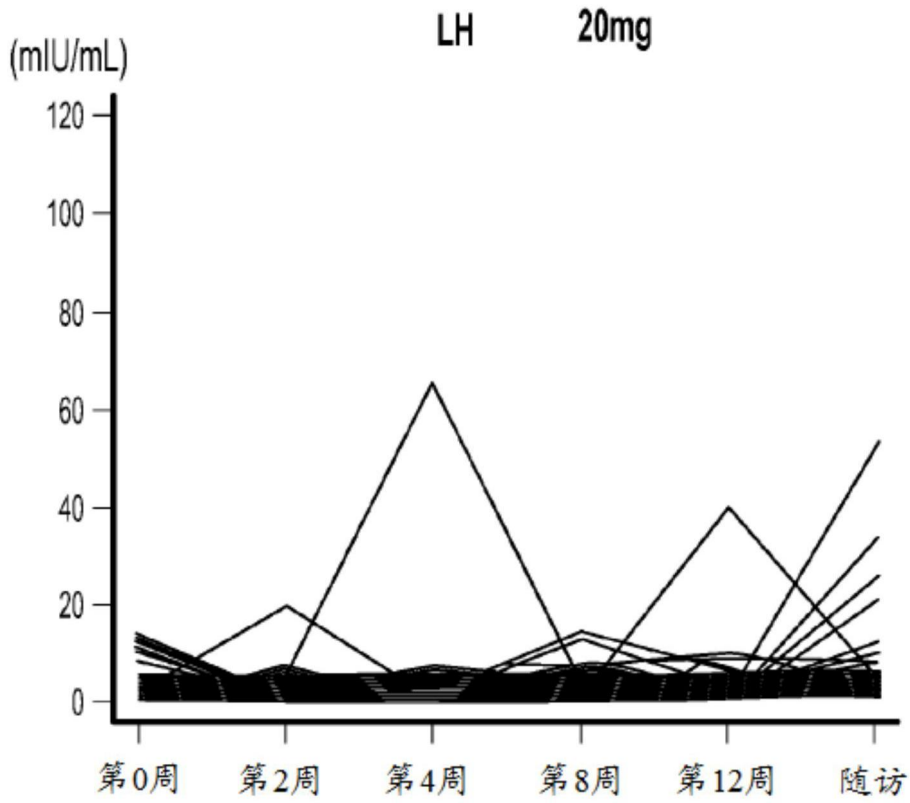


图56C

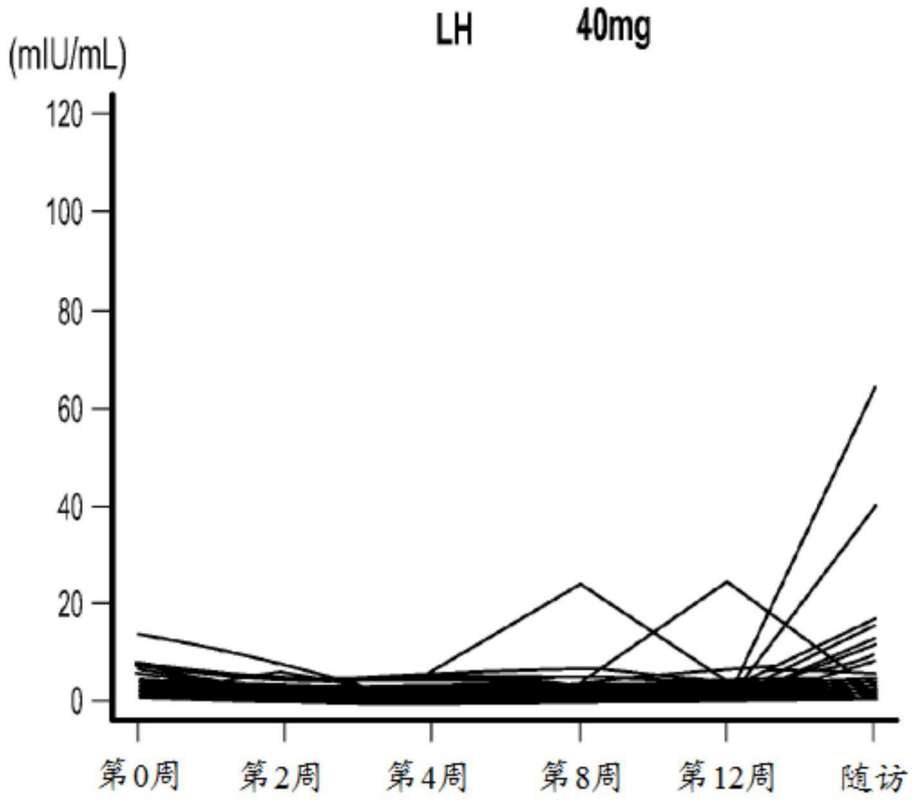


图56D

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	3.675		4.139		4.524		3.762	
SD	1.6512		2.8170		2.9313		2.1693	
最小值	1.55		0.90		0.00		0.80	
Q1	2.430		2.400		2.640		2.220	
中值	3.280		3.480		3.485		3.520	
Q3	4.480		4.930		5.230		4.230	
最大值	8.82		16.31		13.85		13.91	
第2周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	6.805	3.130	5.897	1.758	3.029	-1.495	1.467	-2.296
SD	8.1723	8.1934	6.1026	6.8703	2.8767	4.4337	1.7612	2.2667
最小值	0.63	-6.16	0.44	-15.45	0.15	-12.83	0.00	-7.04
Q1	2.470	-0.820	2.020	-1.625	1.220	-2.875	0.430	-3.630
中值	4.530	0.790	3.815	0.990	2.520	-1.005	0.720	-2.610
Q3	7.310	3.780	6.550	3.275	3.725	0.035	1.630	-0.800
最大值	44.06	41.63	29.22	26.26	19.58	17.39	8.21	4.74
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	4.121	0.446	3.808	-0.332	3.210	-1.314	1.263	-2.499
SD	2.5260	2.1496	3.8253	5.0298	8.6339	9.0577	1.7096	2.7978
最小值	1.42	-4.20	0.74	-12.77	0.13	-12.43	0.00	-13.64
Q1	2.580	-0.440	1.750	-2.570	0.840	-3.510	0.270	-3.790
中值	3.600	0.110	2.565	-0.860	1.750	-1.705	0.550	-2.870
Q3	4.670	0.900	4.810	1.315	2.780	-0.730	1.310	-0.910
最大值	14.43	9.25	24.28	22.70	65.42	59.73	6.66	4.54

图57

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	6.695	3.063	5.953	1.817	3.091	-1.301	1.555	-2.207
SD	15.2870	14.7377	8.6143	8.9287	2.9400	4.3215	3.3988	3.9825
最小值	0.95	-4.15	0.79	-13.80	0.11	-12.45	0.00	-13.34
Q1	2.290	-1.040	2.180	-1.250	1.090	-3.030	0.330	-3.610
中值	3.565	0.115	3.460	-0.040	2.260	-1.025	0.570	-2.920
Q3	5.585	1.990	5.370	3.270	4.000	1.140	1.120	-1.100
最大值	115.40	107.39	53.80	47.47	14.17	8.43	24.07	20.62
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	5.308	1.665	5.054	0.918	3.703	-0.690	1.757	-2.005
SD	4.2232	4.4314	5.9127	6.4867	5.5331	6.7558	3.4673	4.1533
最小值	0.86	-7.15	0.61	-15.05	0.14	-12.90	0.00	-13.04
Q1	2.570	-0.160	1.850	-0.960	1.270	-3.070	0.350	-3.490
中值	4.130	0.590	3.550	0.420	2.685	-0.895	0.650	-2.760
Q3	5.750	2.510	5.870	1.920	4.190	1.120	1.850	-1.080
最大值	21.11	19.05	36.55	29.70	39.99	37.43	24.60	21.96
随访								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	6.630	2.955	5.837	1.697	6.470	1.946	6.806	3.044
SD	8.7266	8.4124	5.7110	5.6417	8.5785	8.0722	9.9265	9.8358
最小值	0.66	-4.84	0.68	-11.58	1.05	-6.45	1.02	-4.05
Q1	2.750	-0.270	1.965	-1.105	3.045	-1.120	2.770	-0.890
中值	4.360	0.670	3.860	0.415	4.255	0.745	3.930	0.570
Q3	5.540	2.600	7.390	1.900	5.340	1.915	6.650	3.330
最大值	58.98	53.56	27.31	20.46	53.35	51.35	64.34	60.37

图57(续)

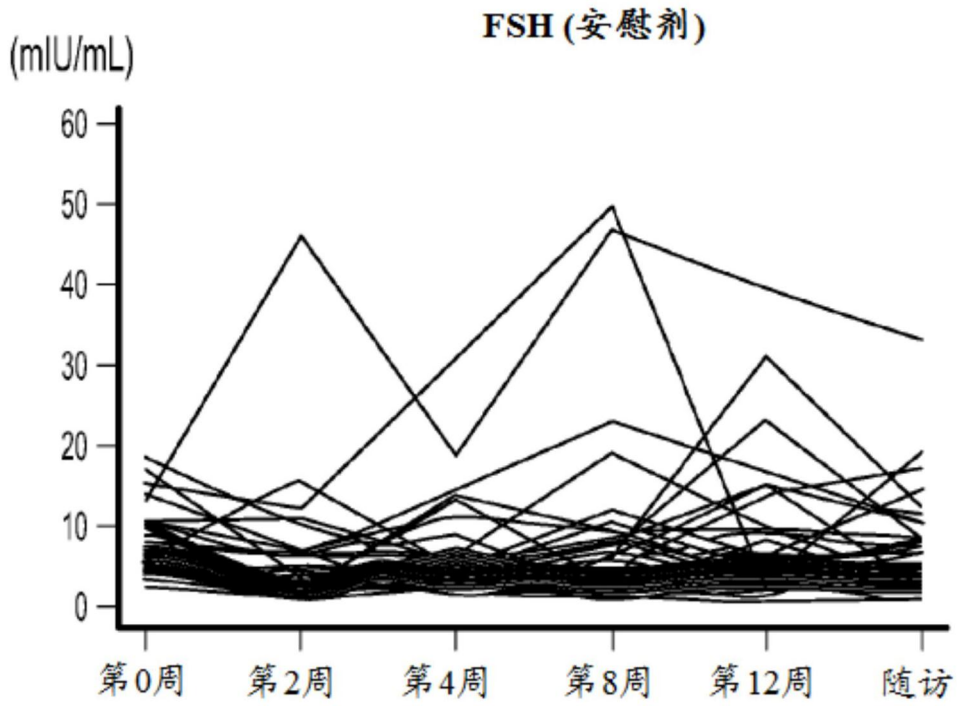

FSH (安慰剂)
(mIU/mL)
60
50
40
30
20
10
0
第0周
第2周
第4周
第8周
第12周
随访

图58A

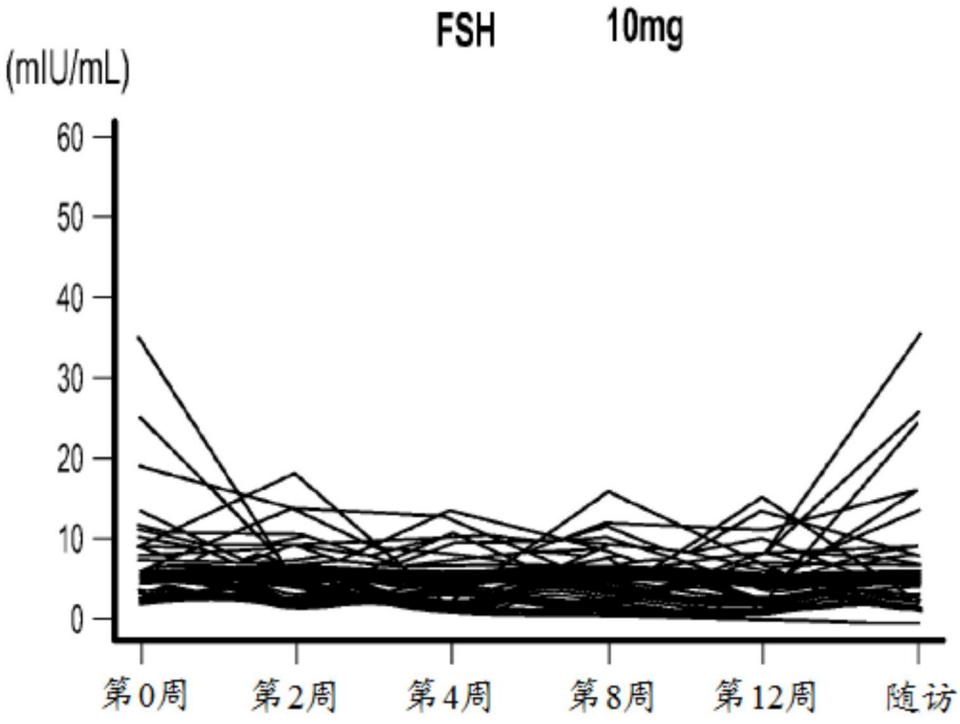

FSH 10mg
(mIU/mL)
60
50
40
30
20
10
0
第0周
第2周
第4周
第8周
第12周
随访

图58B

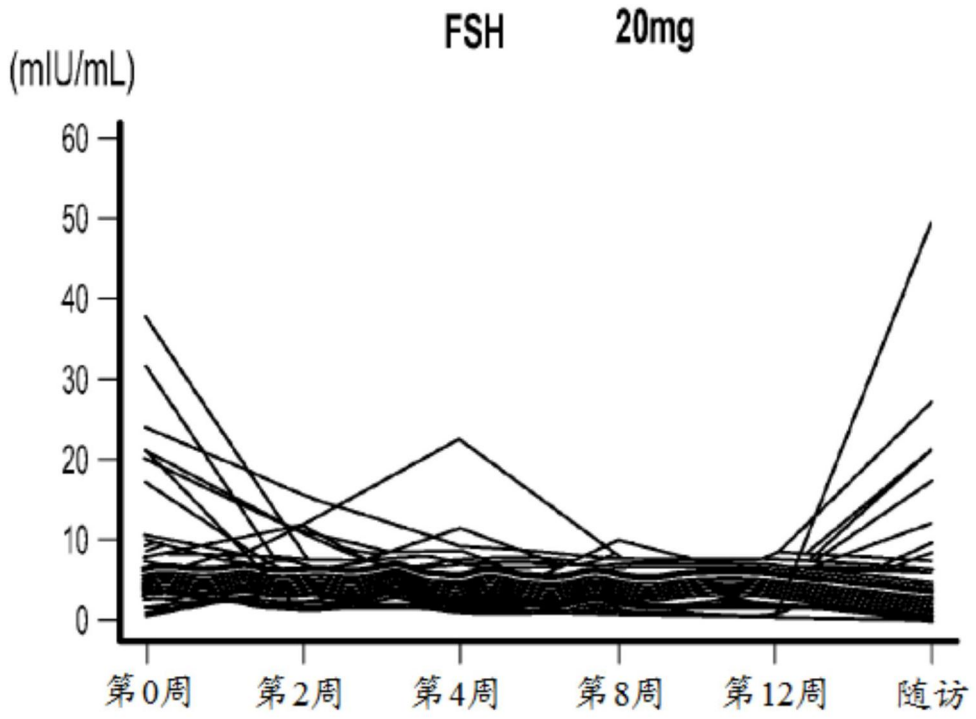

FSH 20mg
(mIU/mL)
60
50
40
30
20
10
0
第0周
第2周
第4周
第8周
第12周
随访

图58C

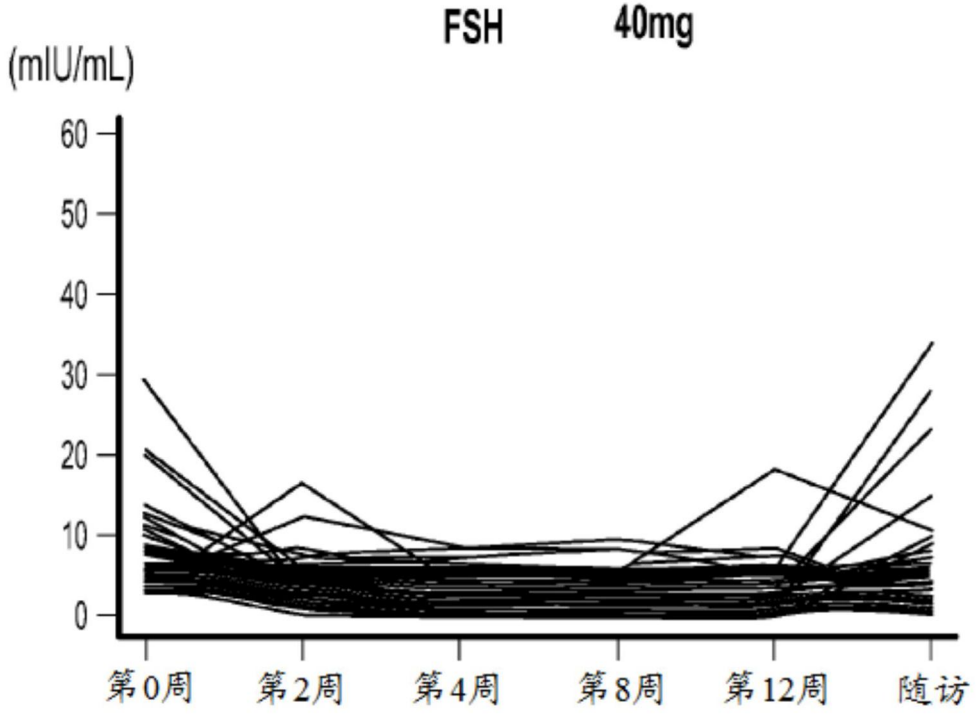

FSH 40mg
(mIU/mL)
60
50
40
30
20
10
0
第0周
第2周
第4周
第8周
第12周
随访

图58D

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	7.645		8.086		8.391		7.760	
SD	3.4048		5.7335		7.1619		4.8656	
最小值	3.18		2.56		1.49		3.50	
Q1	5.410		5.190		5.005		4.630	
中值	6.580		6.645		6.125		6.140	
Q3	8.560		9.000		8.380		8.880	
最大值	19.09		35.25		38.21		29.85	
第2周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	5.152	-2.493	6.426	-1.660	6.241	-2.150	4.931	-2.829
SD	6.2489	5.7479	3.4331	6.0057	2.8654	6.8712	2.7708	5.5737
最小值	1.52	-13.10	1.74	-30.40	2.08	-29.14	1.04	-25.89
Q1	2.750	-4.310	4.215	-2.735	4.295	-2.625	3.370	-4.650
中值	3.570	-2.740	5.990	-0.615	5.705	-0.675	4.280	-2.140
Q3	5.240	-1.130	7.860	0.935	7.465	0.900	6.290	-0.200
最大值	46.40	32.79	18.57	8.81	16.18	9.15	17.08	13.52
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	6.349	-1.296	5.613	-2.474	5.115	-3.276	3.837	-3.923
SD	4.7191	4.391	3.1100	5.7228	3.3136	7.4297	2.1475	4.9573
最小值	1.69	-13.47	1.24	-32.70	1.72	-30.39	0.62	-26.61
Q1	4.020	-3.480	2.940	-4.635	3.075	-4.440	1.970	-5.450
中值	5.280	-1.140	5.225	-0.765	4.660	-1.420	3.710	-2.960
Q3	6.780	0.010	7.125	0.640	5.910	0.165	5.660	-1.240
最大值	31.55	15.78	14.11	3.97	23.22	14.59	9.27	3.85
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	7.447	-0.241	6.241	-1.885	5.098	-3.423	3.631	-4.130
SD	8.9223	7.8464	3.0392	6.7324	2.2181	7.8873	2.1796	4.6422
最小值	1.39	-12.86	1.54	-33.43	1.26	-36.40	0.71	-25.62
Q1	3.555	-3.060	4.160	-2.430	3.070	-4.490	1.910	-5.800
中值	5.080	-1.620	6.150	-0.180	4.840	-0.875	3.210	-3.200
Q3	7.745	0.495	7.720	1.340	6.890	0.920	4.930	-1.570
最大值	49.96	34.19	16.31	8.54	10.62	4.76	10.09	3.28
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	6.999	-0.660	6.065	-2.061	5.526	-2.995	3.970	-3.790
SD	6.8985	5.4495	3.1520	6.2541	2.0815	7.7752	3.0045	5.0147
最小值	1.01	-13.01	1.24	-33.05	1.24	-30.90	0.68	-25.77
Q1	3.420	-3.120	3.020	-3.370	4.270	-3.730	2.020	-5.900
中值	5.140	-1.040	6.200	-1.060	5.710	-0.720	2.950	-3.180
Q3	6.770	0.370	7.580	1.540	7.360	1.190	6.090	-1.680
最大值	39.76	26.15	15.70	5.47	9.02	4.34	18.77	12.78

图59

随访								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	6.445	-1.200	6.940	-1.146	6.733	-1.659	5.669	-2.091
SD	5.2518	4.7664	6.8303	7.4756	7.8938	8.1339	6.4089	7.0762
最小值	1.46	-11.15	0.00	-28.49	0.76	-34.32	1.21	-15.50
Q1	3.720	-3.050	2.810	-3.535	2.460	-4.230	2.260	-4.040
中值	5.030	-1.500	5.365	-1.035	4.830	-1.540	3.890	-2.550
Q3	7.190	-0.060	7.270	1.165	6.930	1.460	6.090	-1.130
最大值	33.67	20.06	35.76	23.38	49.80	21.70	34.36	30.80

(mIU/mL)

图59(续)

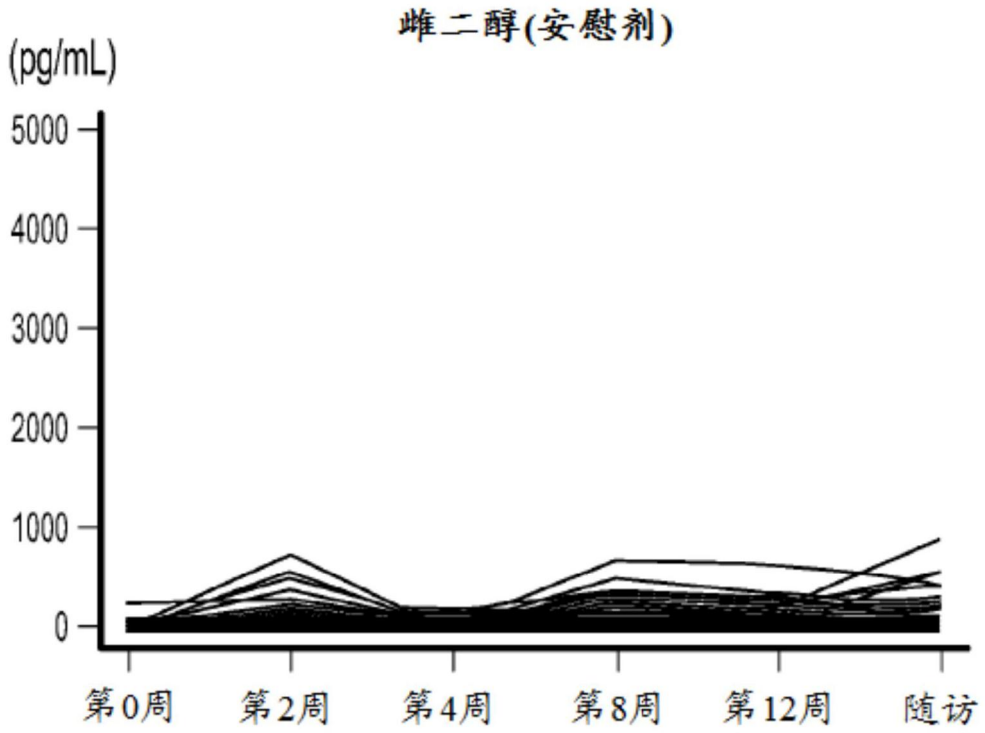


图60A

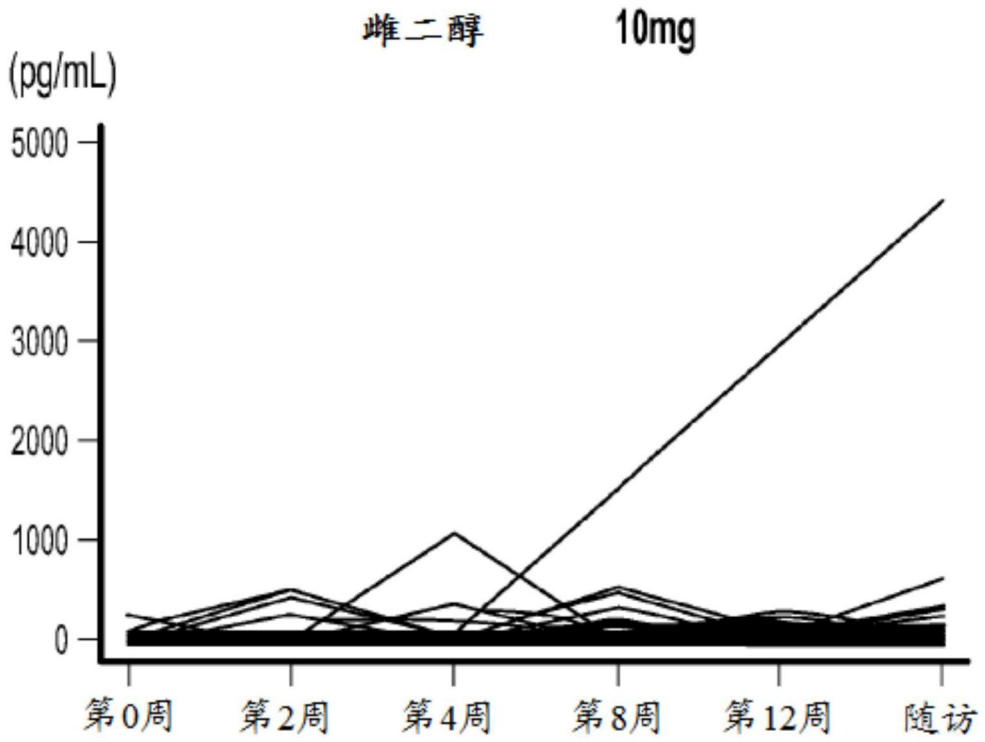

雌二醇
10mg
(pg/mL)
5000
4000
3000
2000
1000
0
第0周
第2周
第4周
第8周
第12周
随访

图60B

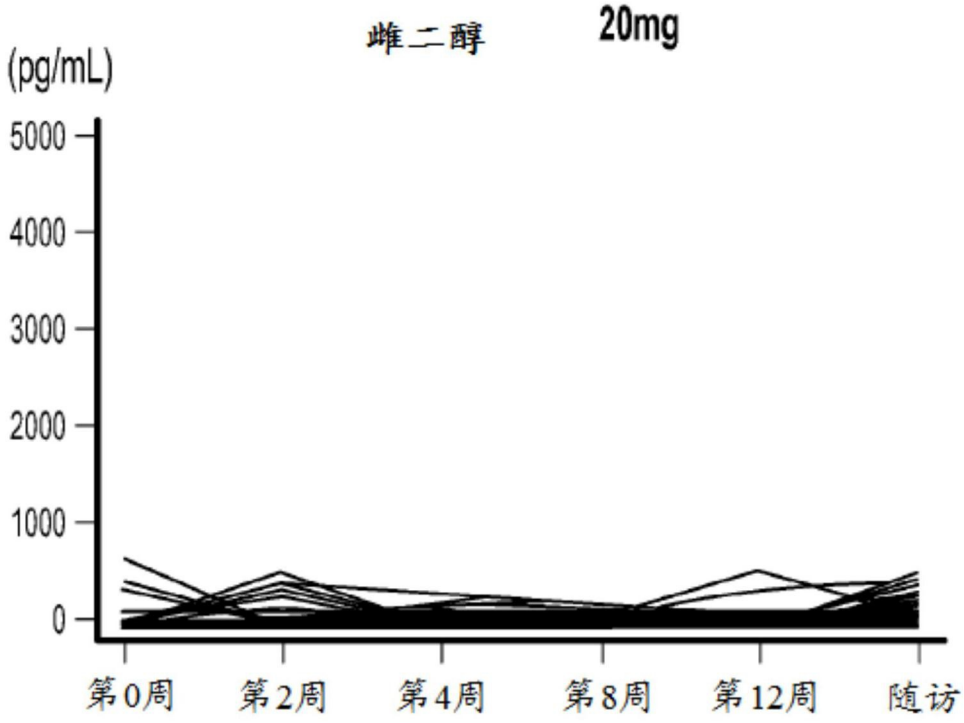

雌二醇
20mg
(pg/mL)
5000
4000
3000
2000
1000
0
第0周
第2周
第4周
第8周
第12周
随访

图60C

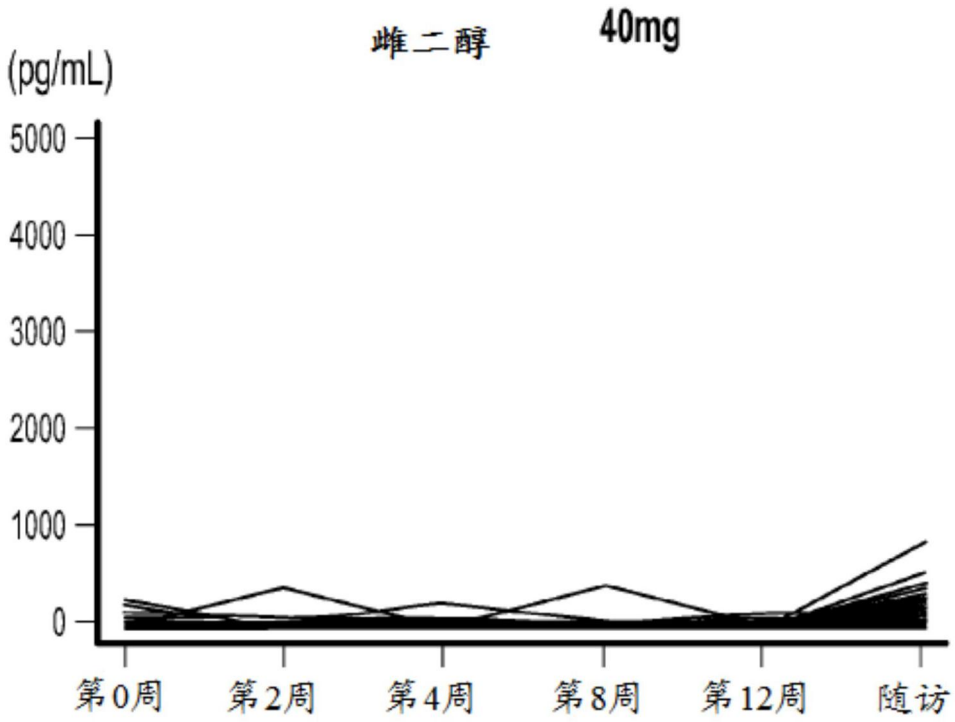

雌二醇
40mg
(pg/mL)
5000
4000
3000
2000
1000
0
第0周
第2周
第4周
第8周
第12周
随访

图60D

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	52.7		65.3		74.6		55.1	
SD	41.84		54.56		118.12		50.95	
最小值	0		0		0		0	
Q1	31.0		31.0		28.0		31.0	
中值	41.0		46.5		44.0		40.0	
Q3	71.0		83.5		65.6		59.0	
最大值	275		284		684		294	
第2周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	186.1	133.4	121.9	56.5	80.8	6.1	20.4	-34.7
SD	135.66	132.49	136.59	147.12	135.31	182.94	59.46	75.91
最小值	18	0	0	-214	0	-667	0	-294
Q1	95.0	54.0	29.5	-13.0	0.0	-38.5	0.0	-47.0
中值	142.0	104.0	82.5	11.0	25.0	-14.5	0.0	-34.0
Q3	223.0	168.0	138.5	85.5	58.0	13.5	19.0	-21.0
最大值	781	743	571	515	544	522	407	369
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	77.8	25.1	94.7	29.3	45.8	-28.8	11.3	-43.8
SD	60.29	61.02	173.48	181.53	65.44	128.50	37.39	58.25
最小值	0	-199	0	-222	0	-656	0	-294
Q1	37.0	-7.0	22.5	-42.5	0.0	-42.0	0.0	-55.0
中值	55.0	13.0	58.0	-9.0	23.5	-15.0	0.0	-35.0
Q3	102.0	67.0	91.0	39.0	66.0	11.5	0.0	-124.0
最大值	242	170	1120	1054	317	265	246	141
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	149.3	97.0	94.9	28.8	46.7	-23.0	13.9	-41.2
SD	149.27	148.04	122.88	128.25	61.63	117.98	59.56	78.67
最小值	0	-119	0	-211	0	-594	0	-294
Q1	42.5	4.5	23.0	-26.0	0.0	-45.0	0.0	-55.0
中值	91.5	37.5	52.0	-1.0	16.0	-23.0	0.0	-38.0
Q3	196.0	136.5	107.0	48.0	83.0	21.0	0.0	-23.0
最大值	721	636	576	544	221	159	433	391
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	145.2	92.5	77.5	11.4	40.6	-29.1	8.8	-46.3
SD	138.53	131.74	78.01	92.41	92.80	148.74	25.37	55.53
最小值	0	-179	0	-203	0	-684	0	-294
Q1	43.0	6.0	25.0	-42.0	0.0	-45.0	0.0	-55.0
中值	110.0	59.0	57.0	0.0	13.0	-18.5	0.0	-35.0
Q3	228.0	167.0	103.0	54.0	54.0	1.0	0.0	-24.0
最大值	681	596	344	278	576	506	153	74

图61

随访								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	164.7	112.1	220.4	155.1	145.6	71.0	190.8	135.7
SD	175.65	162.49	630.74	637.63	129.08	172.34	152.81	164.12
最小值	0	-70	12	-170	0	-535	0	-174
Q1	53.0	16.0	48.0	-6.0	45.5	-11.0	87.0	18.0
中值	106.0	69.0	110.5	23.5	115.0	45.0	168.0	121.0
Q3	187.0	149.0	178.0	134.5	200.0	153.5	265.0	221.0
最大值	937	891	4420	4392	539	512	872	828

(pg/mL)

图61(续)

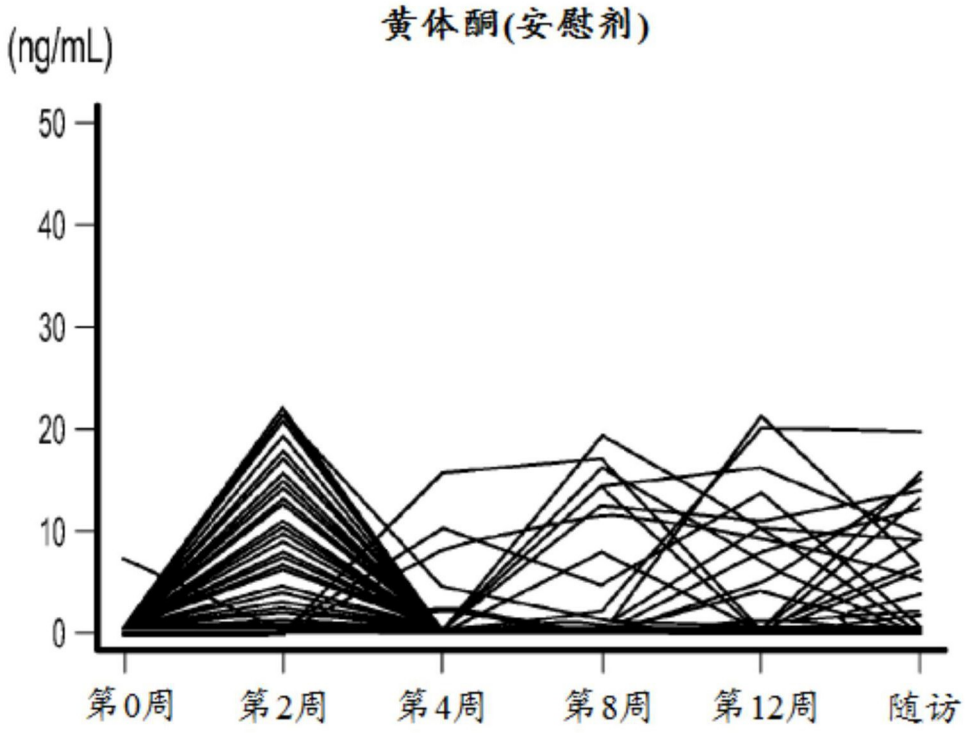


图62A

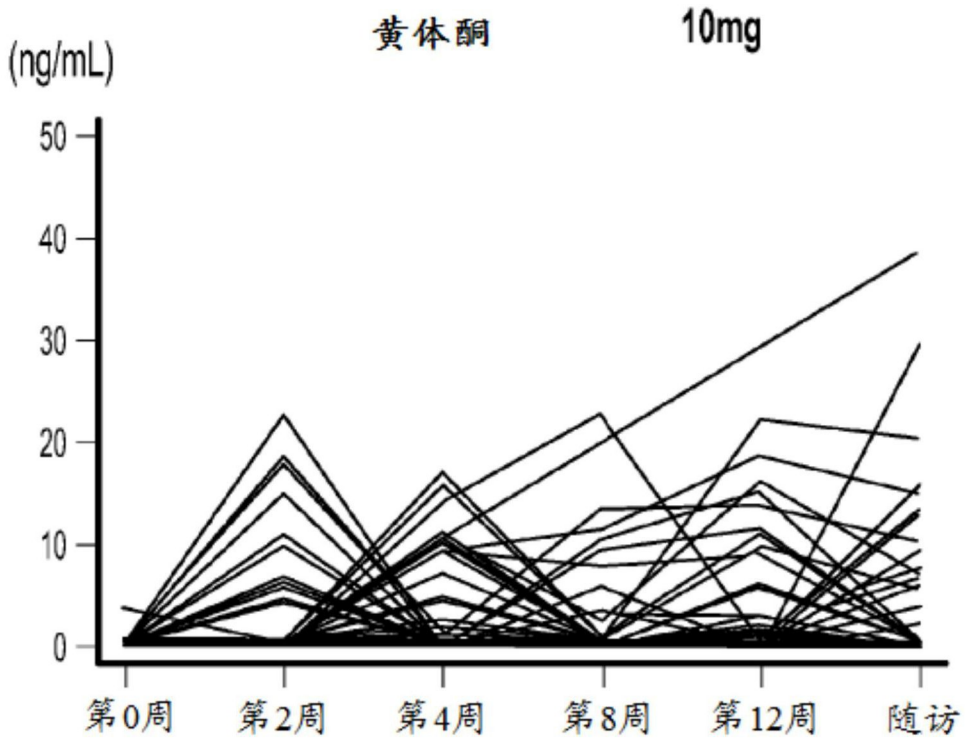

黄体酮
10mg
(ng/mL)
50
40
30
20
10
0
第0周
第2周
第4周
第8周
第12周
随访

图62B

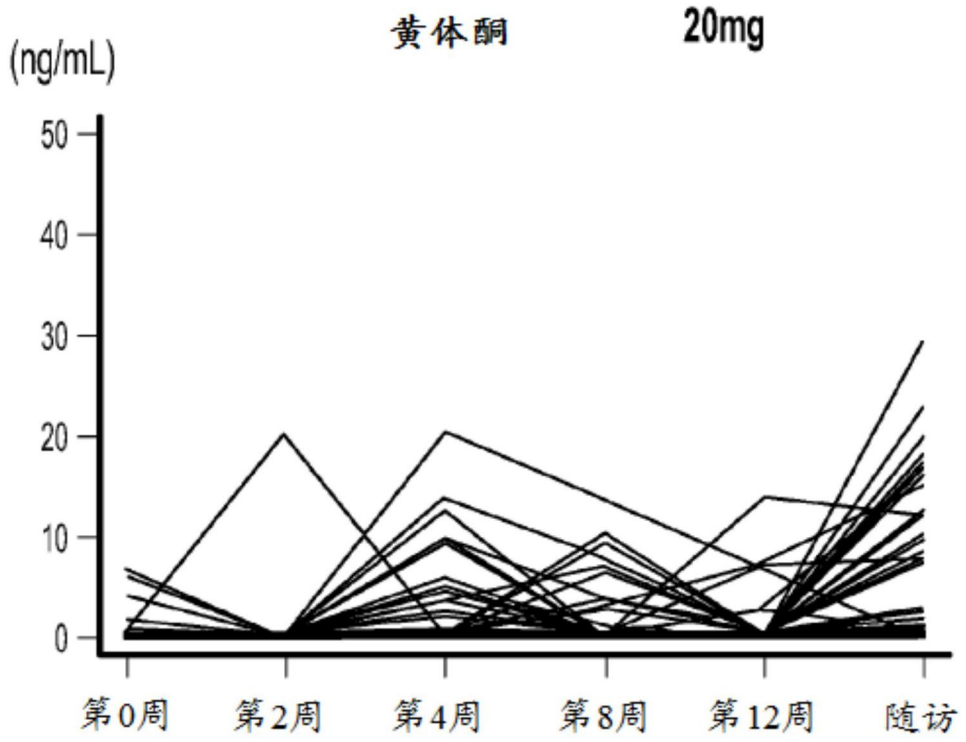

黄体酮
20mg
(ng/mL)
50
40
30
20
10
0
第0周
第2周
第4周
第8周
第12周
随访

图62C

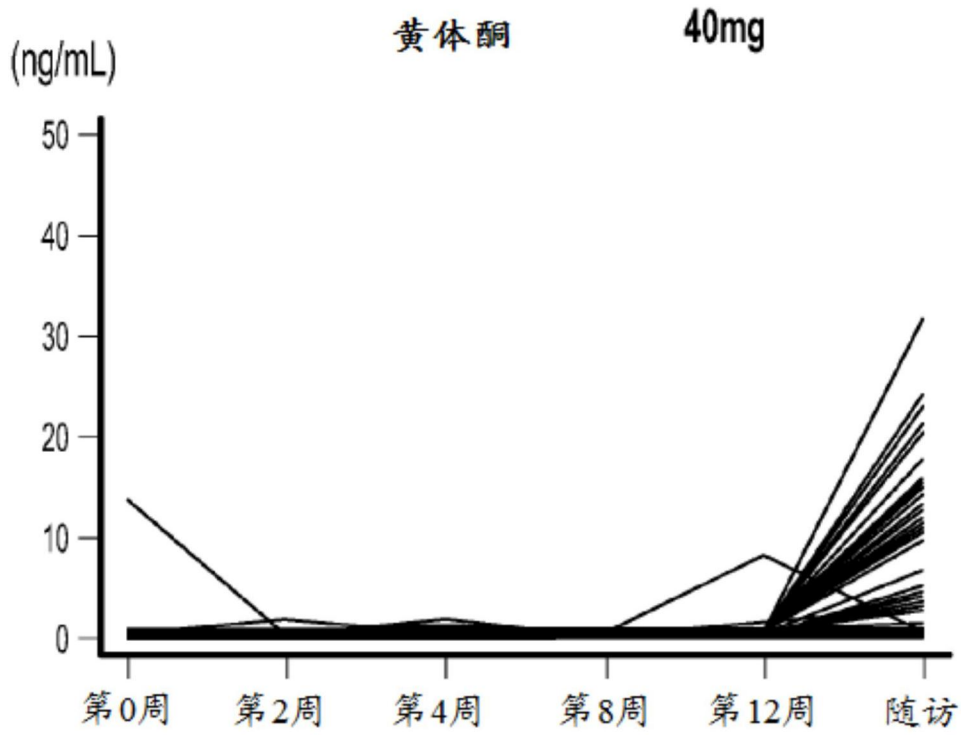


图62D

	安慰剂 (N=57)		10mg (N=48)		20mg (N=56)		40mg (N=55)	
随访/统计	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化	在随访时的观察到的值	相对于基线的变化
第0周								
N	57		48		56		55	
平均值	0.418		0.335		0.644		0.571	
SD	0.9331		0.5285		1.2669		1.8142	
最小值	0.00		0.00		0.00		0.08	
Q1	0.210		0.140		0.220		0.190	
中值	0.290		0.270		0.325		0.300	
Q3	0.380		0.400		0.425		0.390	
最大值	7.26		3.79		6.75		13.70	
第2周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	8.354	7.937	2.796	2.461	0.598	-0.046	0.299	-0.271
SD	6.9286	7.1320	5.5397	5.5927	2.6713	2.9958	0.2706	1.8091
最小值	0.16	6.99	0.00	-3.38	0.00	-6.53	0.06	-13.32
Q1	1.400	1.270	0.185	-0.035	0.140	-0.170	0.160	-0.110
中值	7.740	7.400	0.315	0.040	0.235	-0.070	0.230	-0.050
Q3	13.300	12.930	0.660	0.265	0.315	-0.010	0.350	0.030
最大值	22.20	21.93	22.80	22.72	20.20	19.88	1.77	1.22
第4周								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	1.057	0.639	3.449	3.114	2.292	1.648	0.320	-0.251
SD	2.7048	2.5000	4.9653	4.8588	4.1845	4.2533	0.3146	1.8377
最小值	0.00	-0.19	0.00	-0.23	0.00	-6.57	0.00	-13.39
Q1	0.150	-0.070	0.180	-0.025	0.190	-0.140	0.170	-0.130
中值	0.320	-0.010	0.440	0.080	0.270	-0.045	0.240	-0.050
Q3	0.490	0.170	6.130	5.915	2.510	1.715	0.350	0.010
最大值	15.90	15.58	17.10	16.70	20.40	19.95	1.83	1.75
第8周								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
平均值	2.480	2.0159	2.277	1.943	1.303	0.647	0.245	-0.326
SD	5.1106	4.9623	4.5311	4.5186	2.5023	2.8018	0.1421	1.7990
最小值	0.00	-0.28	0.00	-1.10	0.00	-6.54	0.04	-13.38
Q1	0.180	-0.080	0.190	-0.020	0.160	-0.160	0.150	-0.140
中值	0.300	-0.010	0.360	0.040	0.250	-0.035	0.220	-0.060
Q3	1.035	0.605	1.300	0.710	0.380	0.060	0.320	-0.010
最大值	19.60	19.27	22.90	22.39	10.40	9.98	0.77	0.11
第12周								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
平均值	2.793	2.367	3.430	3.096	0.862	0.206	0.432	-0.139
SD	5.2660	5.1833	5.7878	5.6113	2.3095	2.0388	1.1059	0.7549
最小值	0.07	-0.33	0.04	-0.31	0.00	-6.56	0.00	-5.39
Q1	0.230	-0.040	0.130	-0.040	0.140	-0.180	0.160	-0.120
中值	0.360	0.050	0.410	0.080	0.250	-0.090	0.250	-0.060
Q3	1.170	0.910	3.170	3.010	0.370	0.040	0.350	0.020
最大值	21.30	21.05	22.30	21.80	13.90	7.73	8.31	1.21

图63

随访								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
平均值	3.011	2.594	4.970	4.636	5.566	4.922	9.207	8.636
SD	4.9158	4.9385	8.1503	8.1333	7.4073	7.5263	8.1727	8.6304
最小值	0.06	-1.78	0.08	-0.30	0.00	-3.91	0.09	-13.13
Q1	0.270	-0.040	0.230	0.000	0.310	-0.025	1.240	0.900
中值	0.500	0.070	0.450	0.170	1.115	0.520	9.590	8.890
Q3	2.430	1.980	7.010	6.330	10.095	8.855	15.000	14.610
最大值	19.80	19.46	38.70	38.33	29.20	28.83	31.70	31.52

(ng/mL)

图63(续)

	安慰剂 (N=57)	10mg (N=48)	20mg (N=56)	40mg (N=55)
月经复潮持续时间(天数)				
N	57	47	55	52
平均值	18.6	19.8	31.0	36.4
SD	8.75	9.26	17.65	7.63
最小值	1	3	5	6
中值	19.0	22.0	28.0	37.0
最大值	52	40	113	54

图64

临床试验药物

1. 您**今天**服用了您的研究治疗剂量?

□ 是

如果是，请提供

日期: 日-月-年

时间: 小时:分钟 [上午、下午]

□ 否

2 您**在空腹时**服用了您的研究治疗剂量? (即，至少餐前1小时或餐后2小时)

□ 是

□ 否

图65A

月经出血

1. 您**今天**经历了任何月经出血?

☐ 是(这包括点状出血和流血) [Q2 选项-分类出血对比点状出血]

☐ 否

2. 您**今天**使用了月经产品? (即，护垫、卫生棉条、月经垫)?

☐ 是

☐ 否

图65B

止痛药(镇痛药)和补充剂的使用

1. 您**今天**服用过任何药物来治疗由您的子宫肌瘤引起的疼痛吗?

☐ 是

药物名称 _____ (通用名或商品名)

[药物总量 _____]

☐ 否

2. 您服用了钙/维生素D片剂吗?

☐ 是

☐ 否

图65C

以下问题询问您的健康问题对您工作和进行常规活动的能力的影响。健康问题是指任何身体或情绪问题或症状。如图所示，请填写空白或圈出数字。

1. 您目前正在工作(为薪酬工作)? _____ 否 _____ 是

如果否，勾选“否”并跳至问题6。

接下来的问题是关于**过去七天**的，不包括今天。

2. 在过去七天里，由于您的健康问题，您错过了多少小时的工作？包括由于您的健康问题，您在生病的日子里错过的小时数，您迟到、早退的时间等。不包括您因参加本研究而错过的时间。

_____ 小时

3. 在过去的七天里，您由于任何其他原因(诸如度假、假期、参加本研究的时间)而错过了多少小时的工作？

_____ 小时

4. 在过去的七天里，您实际上工作了几个小时？

_____ 小时 (如果是“0”，跳至问题6。)

图66A

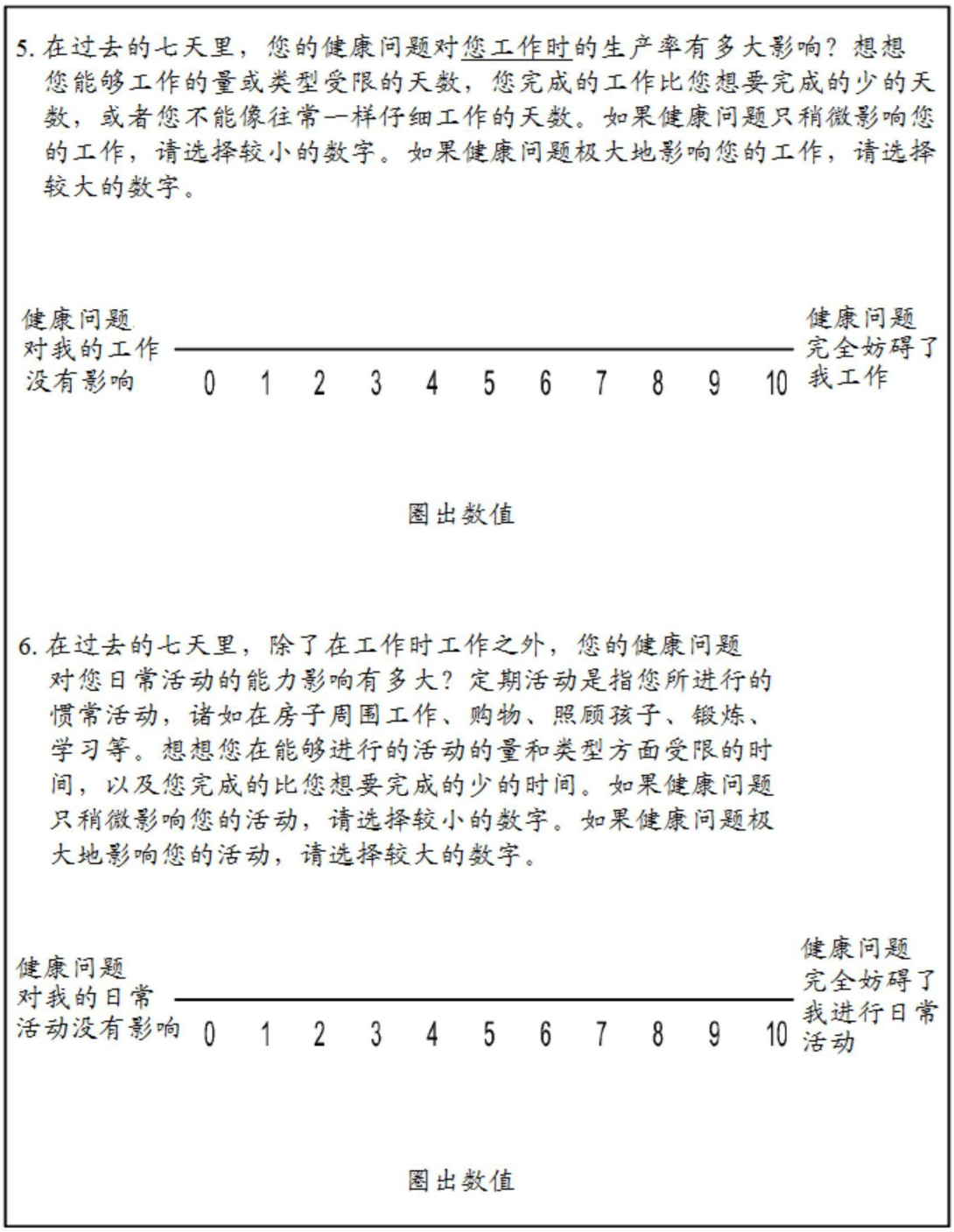

5. 在过去的七天里，您的健康问题对您工作时的生产率有多大影响？想想您能够工作的量或类型受限的天数，您完成的工作比您想要完成的少的天数，或者您不能像往常一样仔细工作的天数。如果健康问题只稍微影响您的工作，请选择较小的数字。如果健康问题极大地影响您的工作，请选择较大的数字。
健康问题对我的工作没有影响
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
健康问题完全妨碍了我工作
圈出数值
6. 在过去的七天里，除了在工作时工作之外，您的健康问题对您日常活动的能力影响有多大？定期活动是指您所进行的惯常活动，诸如在房子周围工作、购物、照顾孩子、锻炼、学习等。想想您在能够进行的活动的量和类型方面受限的时间，以及您完成的比您想要完成的少的时间。如果健康问题只稍微影响您的活动，请选择较小的数字。如果健康问题极大地影响您的活动，请选择较大的数字。
健康问题对我的日常活动没有影响
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
健康问题完全妨碍了我进行日常活动
圈出数值

图66B

我们想知道自您开始接受研究治疗以来您的子宫肌瘤症状是否有任何变化。
请完成以下内容。

1. 自从您开始接受研究治疗以来，您的子宫肌瘤症状有任何变化？请通过选择以下选项之一来表明您的症状是否有任何变化：

☐ 恶化(**转到问题2**)
☐ 几乎一样
☐ 变好(**转到问题3**)

2. 您认为自从您开始接受研究治疗以来，您的子宫肌瘤症状有多重？请选择以下选项之一：

☐ 几乎一样，几乎没有恶化
☐ 稍微恶化
☐ 有点恶化
☐ 中度恶化
☐ 大恶化
☐ 很大恶化
☐ 极其恶化

3. 您认为自从您开始接受研究治疗以来，您的子宫肌瘤症状的好转程度？请选择以下选项之一：

☐ 几乎一样，几乎没有好转
☐ 稍微好转
☐ 有点好转
☐ 中度好转
☐ 大好转
☐ 很大好转
☐ 极其好转

参与者名字缩写：_____

图67

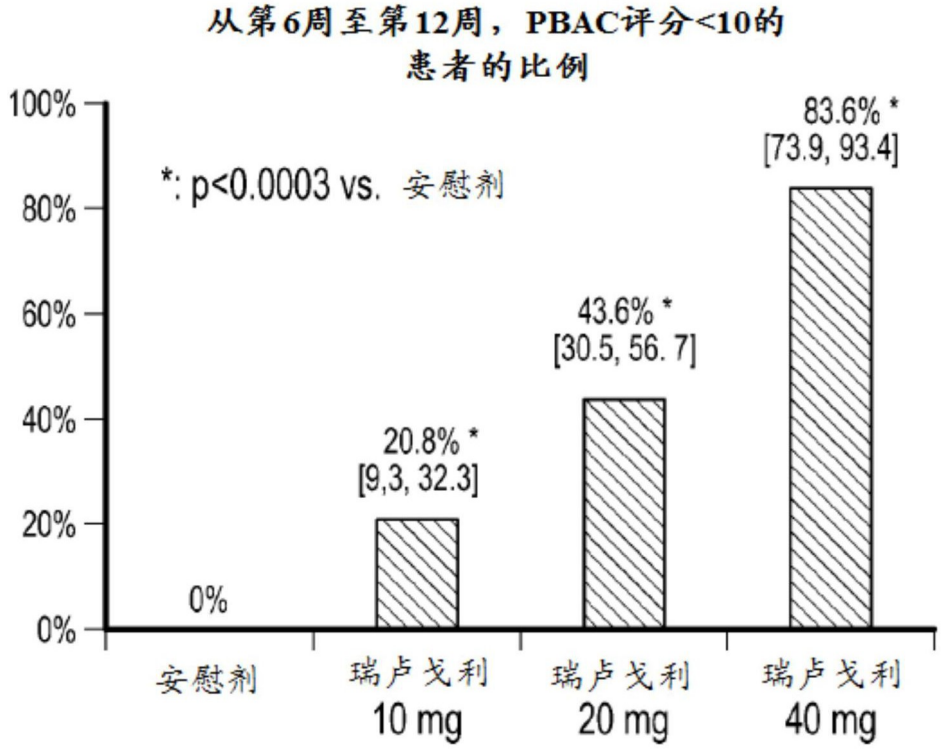
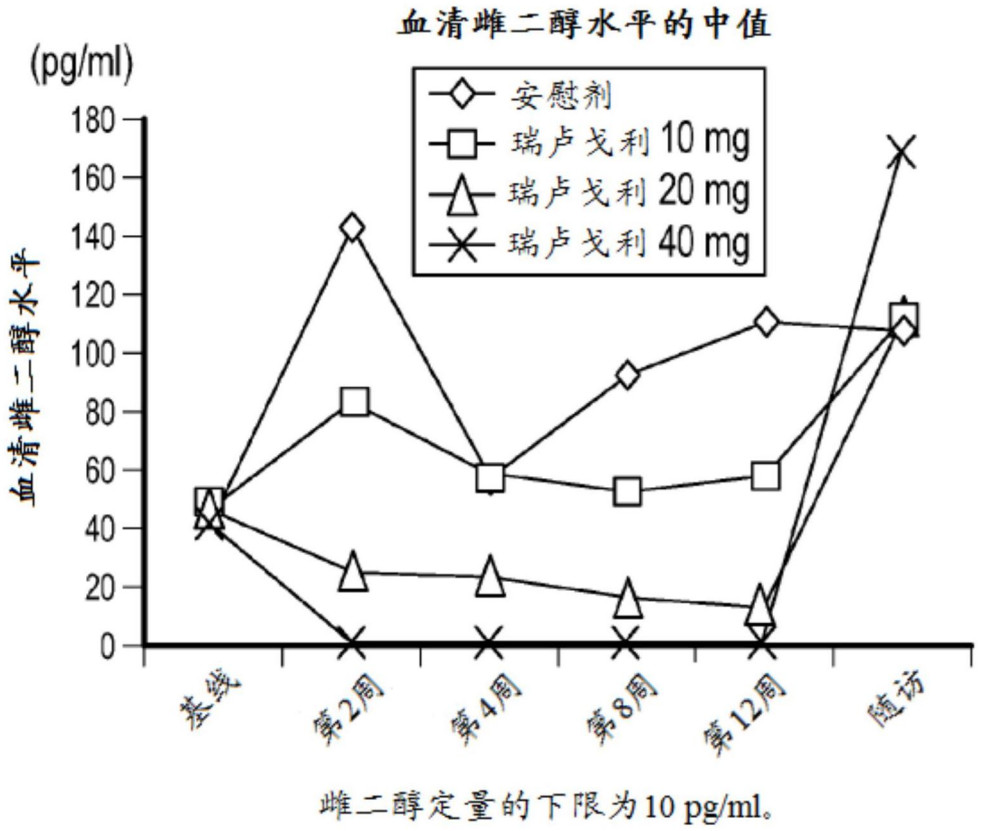
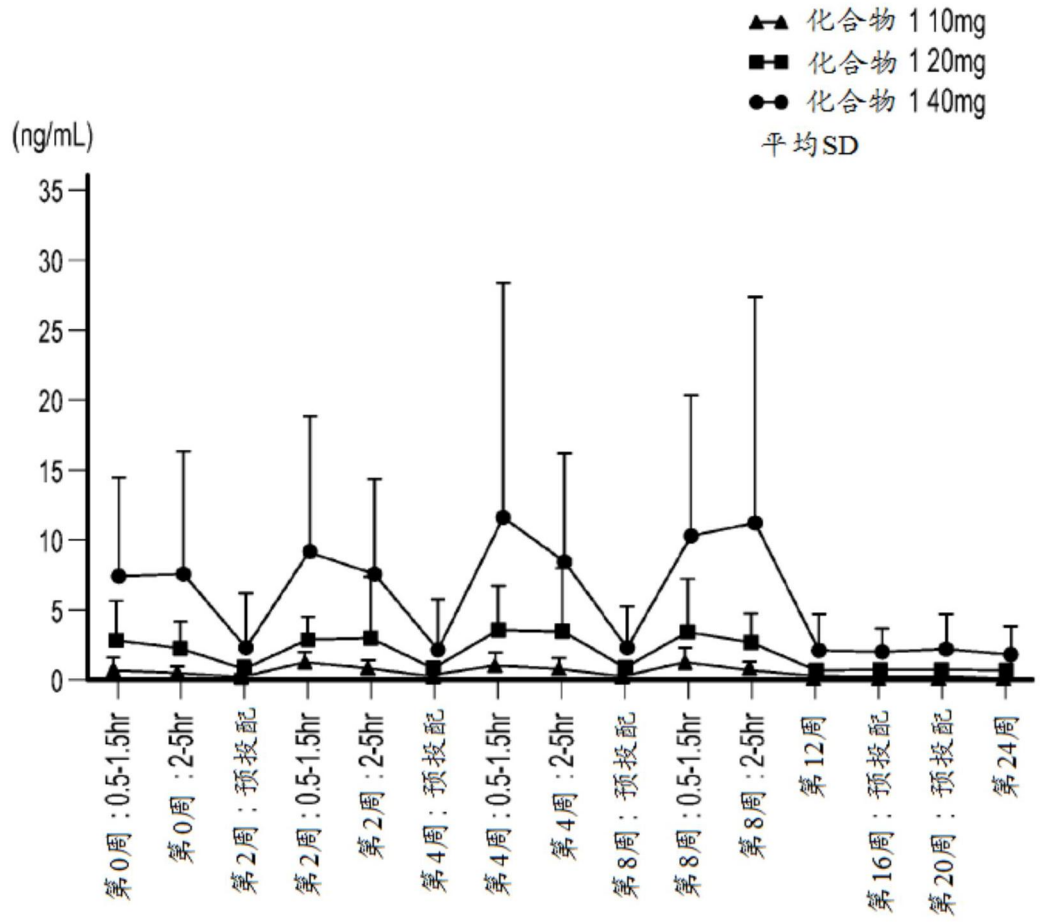


图68



雌二醇定量的下限为10 pg/ml。

图69



化合物 1 10mg (n=50)(n=33)(n=102)(n=58)(n=39)(n=103)(n=54)(n=35)(n=101)(n=58)(n=34)(n=100)(n=83)(n=79)(n=77)

化合物 1 20mg (n=45)(n=26)(n=100)(n=50)(n=31) (n=97) (n=49)(n=28) (n=92) (n=48)(n=30) (n=90) (n=77)(n=77)(n=73)

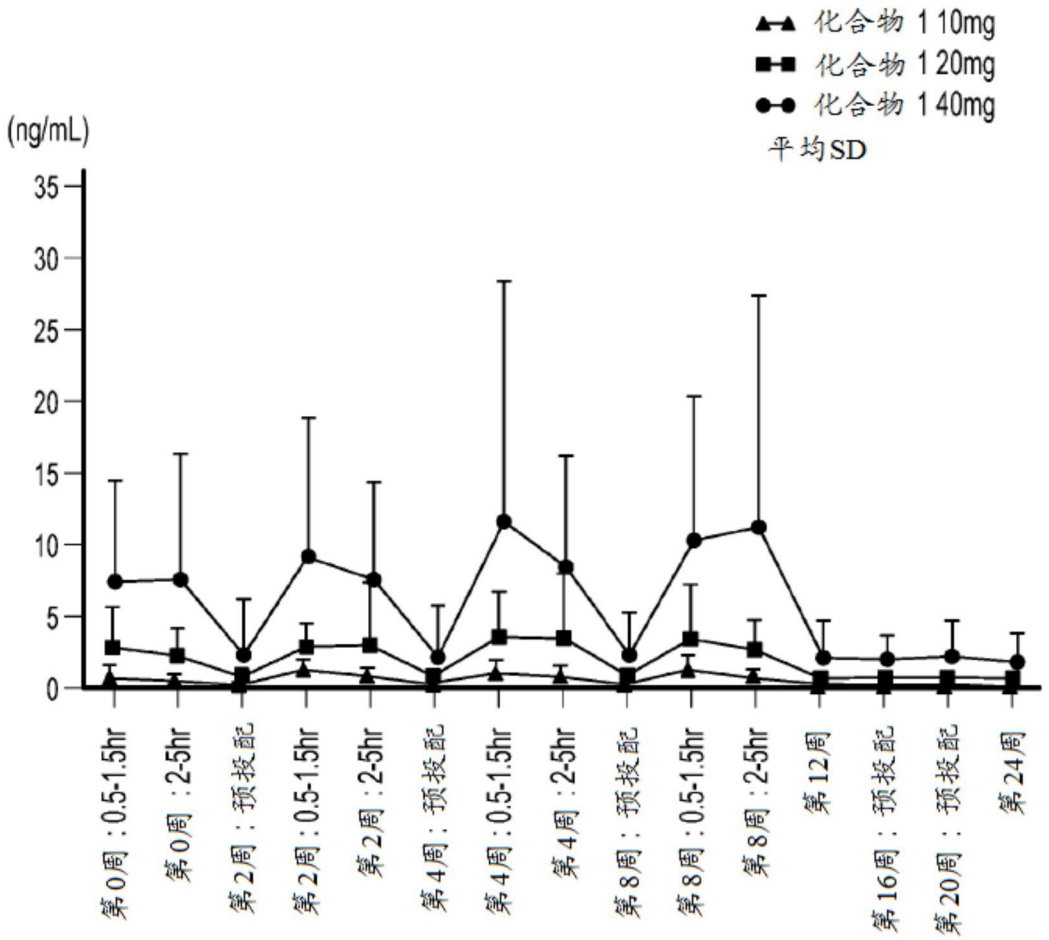
化合物 1 40mg (n=57)(n=37)(n=103)(n=66)(n=37)(n=100)(n=60)(n=32)(n=100)(n=57)(n=30)(n=101)(n=89)(n=87)(n=84)

图70

分析物/治疗	统计	随访 第0周:第0周 0.5-1.5hr	第0周:第0周 2-5hr	第2周:第2周 给药前	第2周:第2周 0.5-1.5hr	第2周:第2周 2-5hr	第4周:第4周 给药前	第4周:第4周 0.5-1.5hr	第4周:第4周 2-5hr	第8周:第8周 给药前	第8周:第8周 0.5-1.5hr	第8周:第8周 2-5hr	第12周给药前	第16周:第20周:给药前第24周
化合物 1 (ng/mL)														
化合物 1 10 mg	N	50	33	102	58	39	103	54	35	101	58	34	100	83	79	77
	平均值	0.8288	0.5641	0.3079	1.273	0.8893	0.3356	1.229	0.9502	0.3380	1.354	0.8445	0.2900	0.3230	0.3138	0.2811
	SD	0.94599	0.40905	0.16377	0.72473	0.43347	0.21682	0.84650	0.64644	0.21226	0.91596	0.38815	0.19348	0.22403	0.19052	0.13437
	最小值	0.0342	0.113	0.0263	0.198	0.167	0.0540	0.269	0.187	0.0754	0.283	0.273	0.00	0.00	0.0277	0.00
	Q1	0.3720	0.2990	0.1980	0.7700	0.5950	0.2060	0.6900	0.5370	0.2320	0.6720	0.5320	0.1830	0.2040	0.1920	0.2020
	中值	0.5290	0.4170	0.2715	1.205	0.8030	0.2660	0.9680	0.7920	0.2830	1.030	0.7065	0.2500	0.2680	0.2660	0.2510
	Q3	1.030	0.7060	0.3680	1.610	1.150	0.3970	1.510	1.160	0.3780	1.580	1.200	0.3320	0.3600	0.3560	0.3840
	最大值	6.18	2.12	1.16	3.34	2.26	1.35	4.81	3.27	1.28	3.73	1.74	1.46	1.26	0.947	0.782
化合物 1 20 mg	N	45	26	100	50	31	97	49	28	92	48	30	90	77	77	73
	平均值	2.891	2.154	0.8022	2.912	2.981	0.8162	3.515	3.567	0.7982	3.437	2.643	0.6936	0.6885	0.7131	0.6722
	SD	2.7706	2.0639	0.56368	1.6750	4.4730	0.50431	3.2291	4.3676	0.66000	3.8334	2.0642	0.35405	0.48006	0.40900	0.31168
	最小值	0.131	0.437	0.122	0.447	0.640	0.170	0.453	0.828	0.212	0.198	0.619	0.185	0.0149	0.00	0.00
	Q1	1.360	0.9180	0.4765	1.480	1.370	0.4640	2.240	1.695	0.4815	1.670	1.370	0.4140	0.4440	0.4610	0.4480
	中值	1.990	1.605	0.6465	2.575	2.100	0.6600	2.710	2.170	0.6440	2.450	2.230	0.6460	0.6280	0.5740	0.6330
	Q3	3.530	2.460	0.9055	4.260	3.120	0.9840	3.980	2.785	0.8990	3.870	3.050	0.8290	0.7770	0.8610	0.8180
	最大值	15.9	10.0	3.47	7.14	26.5	3.22	22.4	19.2	5.13	25.9	11.5	1.96	3.78	2.55	1.72
化合物 1 40 mg	N	57	37	103	66	37	100	60	32	100	57	30	101	89	87	84
	平均值	7.424	7.680	2.383	9.210	7.550	2.315	11.61	8.479	2.287	10.29	11.20	1.982	1.995	2.240	1.908
	SD	7.1719	8.7934	3.7299	9.6488	6.8462	3.5245	16.720	7.8284	3.0492	10.096	16.227	2.7931	1.6474	2.6029	2.0047
	最小值	0.00	0.727	0.603	1.57	0.820	0.118	1.86	1.03	0.201	1.27	1.87	0.0216	0.0222	0.00	0.448
	Q1	2.900	2.830	1.170	3.840	3.320	1.150	3.960	3.480	1.255	3.500	3.260	1.060	1.130	1.130	1.140
	中值	4.990	4.520	1.560	5.890	5.820	1.725	6.780	5.310	1.685	6.520	6.215	1.540	1.790	1.660	1.490
	Q3	8.810	10.40	2.460	10.60	8.680	2.380	11.45	11.65	2.520	13.00	9.890	2.220	2.280	2.300	2.060
	最大值	35.0	39.9	29.9	53.1	30.5	32.9	108	34.6	29.9	58.0	82.3	28.1	14.1	20.4	17.5

注释：由于研究地点的药物分配程序错误，最初随机化至40 mg化合物1组的受试者ID 2096-005在整个治疗期内施用了安慰剂治疗。基于此，在第4次随访、第5次随访、第6次随访和第7次随访/中止时测量PK样品，但在所有随访时化合物1的浓度<0.01 ng/mL(量化下限)。

图71



化合物 1 (n=50)(n=33)(n=101)(n=57)(n=38)(n=101)(n=52)(n=34)(n=100)(n=56)(n=33)(n=98) (n=82)(n=79)(n=77)
10mg

化合物 1 (n=44)(n=26) (n=98) (n=50)(n=31) (n=96) (n=49)(n=28) (n=91) (n=48)(n=30) (n=88) (n=77)(n=77)(n=72)
20mg

化合物 1 (n=57)(n=37)(n=103)(n=66)(n=37)(n=100)(n=60)(n=32) (n=96) (n=57)(n=30)(n=100)(n=89)(n=87)(n=84)
40mg

图72

随访																									
分析物/治疗		统计	第0周;第0周;0.5-1.5hr	第0周;2-5hr	第2周;第2周;给药前	第2周;第2周;0.5-1.5hr	第2周;2-5hr	第4周;第4周;给药前	第4周;第4周;0.5-1.5hr	第4周;2-5hr	第8周;第8周;给药前	第8周;第8周;0.5-1.5hr	第8周;2-5hr	第12周给药前	第16周;第20周;给药前	第24周									
化合物1(ng/mL)																									
化合物1	10 mg	N	50	33	101	57	38	101	52	34	100	56	33	98	82	79	77								
		平均值	0.8288	0.5641	0.3100	1.278	0.8909	0.3385	1.241	0.9672	0.3406	1.324	0.8301	0.2783	0.3251	0.3138	0.2811								
		SD	0.94599	0.40905	0.16312	0.73015	0.43917	0.21771	0.85247	0.64817	0.21168	0.88090	0.38482	0.15475	0.22458	0.19052	0.13437								
		最小值	0.0342	0.113	0.0263	0.198	0.167	0.0540	0.269	0.187	0.0789	0.283	0.273	0.00	0.00	0.0277	0.00								
		Q1	0.3720	0.2990	0.2080	0.7700	0.5950	0.2100	0.6960	0.5420	0.2325	0.6620	0.5320	0.1810	0.2060	0.1920	0.2020								
		中值	0.5290	0.4170	0.2740	1.210	0.8025	0.2670	0.9680	0.8375	0.2865	1.030	0.6800	0.2475	0.2685	0.2660	0.2510								
		Q3	1.030	0.7060	0.3680	1.610	1.150	0.3970	1.550	1.160	0.3805	1.580	1.170	0.3310	0.3600	0.3560	0.3840								
		最大值	6.18	2.12	1.16	3.34	2.26	1.35	4.81	3.27	1.28	3.73	1.74	0.937	1.26	0.947	0.782								
化合物1	20 mg	N	44	26	98	50	31	96	49	28	91	48	30	88	77	77	72								
		平均值	2.784	2.154	0.8002	2.912	2.981	0.8206	3.515	3.567	0.8032	3.437	2.643	0.6904	0.6885	0.7132	0.6712								
		SD	2.7081	2.0639	0.56335	1.6750	4.4730	0.50503	3.2291	4.3676	0.66186	3.8334	2.0642	0.35234	0.48006	0.40900	0.31374								
		最小值	0.131	0.437	0.122	0.447	0.640	0.170	0.453	0.828	0.212	0.198	0.619	0.185	0.0149	0.00	0.00								
		Q1	1.355	0.9180	0.4790	1.480	1.370	0.4680	2.240	1.695	0.4840	1.670	1.370	0.4125	0.4440	0.4610	0.4425								
		中值	1.990	1.605	0.6465	2.575	2.100	0.6640	2.710	2.170	0.6450	2.450	2.230	0.6460	0.6280	0.5740	0.6320								
		Q3	3.500	2.460	0.8910	4.260	3.120	0.9905	3.980	2.785	0.9110	3.870	3.050	0.8260	0.7770	0.8610	0.8190								
		最大值	15.9	10.0	3.47	7.14	26.5	3.22	22.4	19.2	5.13	25.9	11.5	1.86	3.78	2.55	1.72								
化合物1	40 mg	N	57	37	103	66	37	100	60	32	96	57	30	100	89	87	84								
		平均值	7.424	7.680	2.383	9.210	7.550	2.315	11.61	8.479	2.233	10.29	11.20	1.987	1.995	2.240	1.908								
		SD	7.1719	8.7934	3.7299	9.6488	6.8462	3.5245	16.720	7.8284	3.0509	10.096	16.227	2.8068	1.6474	2.6029	2.0047								
		最小值	0.00	0.727	0.603	1.57	0.820	0.118	1.86	1.03	0.201	1.27	1.87	0.0216	0.0222	0.00	0.448								
		Q1	2.900	2.830	1.170	3.840	3.320	1.150	3.960	3.480	1.245	3.500	3.260	1.050	1.130	1.130	1.140								
		中值	4.990	4.520	1.560	5.890	5.820	1.725	6.780	5.310	1.680	6.520	6.215	1.540	1.790	1.660	1.490								
		Q3	8.810	10.40	2.460	10.60	8.680	2.380	11.45	11.65	2.510	13.00	9.890	2.220	2.280	2.300	2.060								
		最大值	35.0	39.9	29.9	53.1	30.5	32.9	108	34.6	29.9	58.0	82.3	28.1	14.1	20.4	17.5								

图73

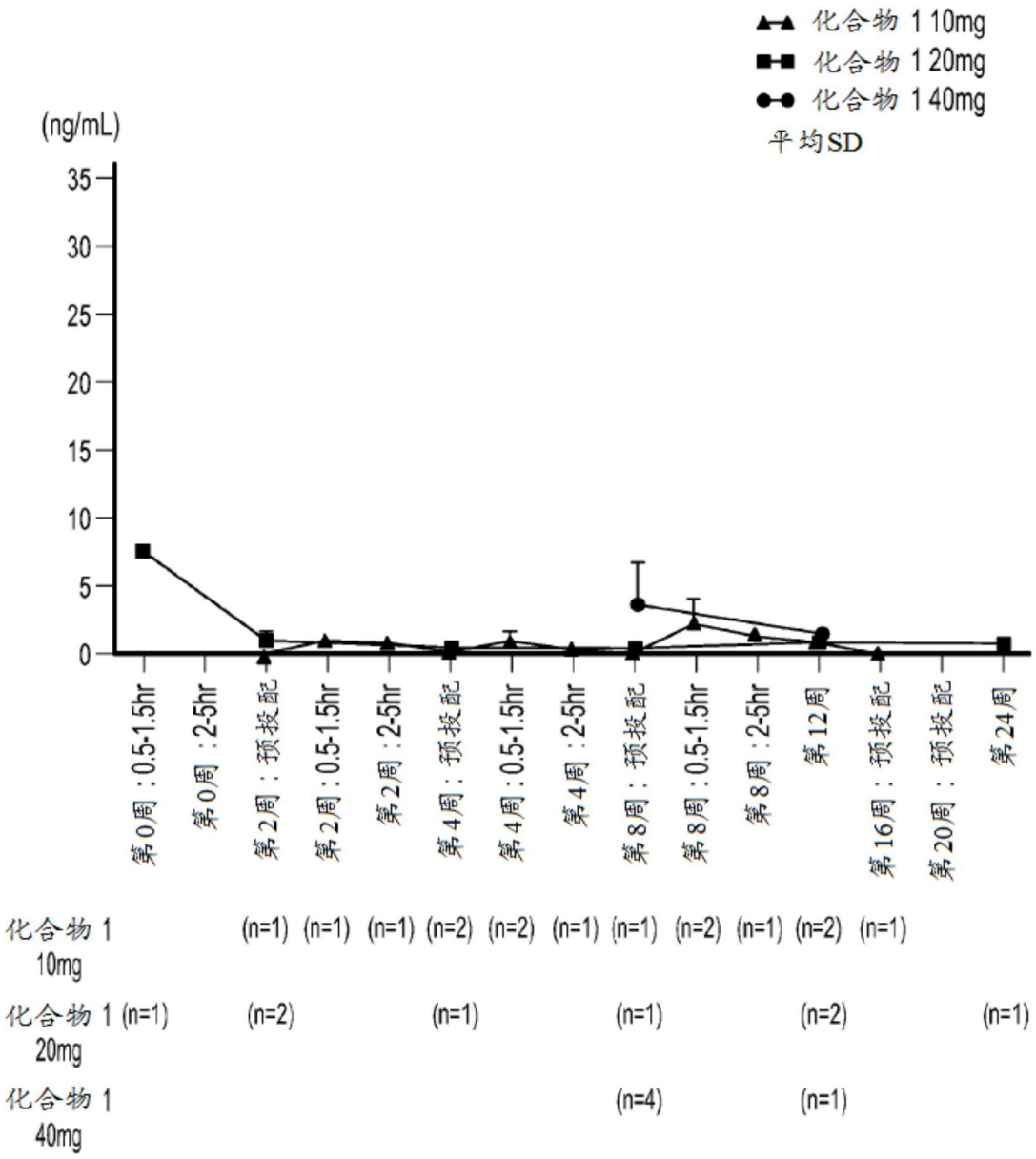

化合物 1 10mg
化合物 1 20mg
化合物 1 40mg
平均SD
(ng/mL)
35
30
25
20
15
10
5
0
第0周：0.5-1.5hr
第0周：2-5hr
第2周：预投配
第2周：0.5-1.5hr
第2周：2-5hr
第4周：预投配
第4周：0.5-1.5hr
第4周：2-5hr
第8周：预投配
第8周：0.5-1.5hr
第8周：2-5hr
第12周
第16周：预投配
第20周：预投配
第24周
化合物 1 10mg (n=1) (n=1) (n=1) (n=2) (n=2) (n=1) (n=1) (n=2) (n=1) (n=2) (n=1)
化合物 1 20mg (n=1) (n=2) (n=1) (n=1) (n=2) (n=1)
化合物 1 40mg (n=4) (n=1)

图74

随访																															
分析物/治疗	统计	第0周;第0周;第2周;第2周;第2周;第4周;第4周;第4周;第8周;第8周;第8周;第8周;第16周;第20周; 0.5-1.5hr	2-5hr	给药前	0.5-1.5hr	2-5hr	给药前	0.5-1.5hr	2-5hr	给药前	0.5-1.5hr	2-5hr	第12周给药前	给药前第24周																	
化合物 1 (ng/mL)																															
化合物 1 10 mg	N	0	0	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	1	2	1	0	0													
	平均值			0.08980	0.9860	0.8280	0.1880	0.9140	0.3720	0.0754	2.192	1.320	0.8620	0.1500																	
	SD						0.10465	0.84287			1.9205		0.84570																		
	最小值			0.0898	0.986	0.828	0.114	0.318	0.372	0.0754	0.834	1.32	0.264	0.150																	
	Q1			0.08980	0.9860	0.8280	0.1140	0.3180	0.3720	0.07540	0.8340	1.320	0.2640	0.1500																	
	中值			0.08980	0.9860	0.8280	0.1880	0.9140	0.3720	0.07540	2.192	1.320	0.8620	0.1500																	
	Q3			0.08980	0.9860	0.8280	0.2620	1.510	0.3720	0.07540	3.550	1.320	1.460	0.1500																	
	最大值			0.0898	0.986	0.828	0.262	1.51	0.372	0.0754	3.55	1.32	1.46	0.150																	
化合物 1 20 mg	N	1	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	1															
	平均值	7.570		0.8990			0.3880			0.3380			0.8320			0.7470														
	SD			0.80752									0.56286																	
	最小值	7.57		0.328			0.388			0.338			0.434			0.747														
	Q1	7.570		0.3280			0.3880			0.3380			0.4340			0.7470														
	中值	7.570		0.8990			0.3880			0.3380			0.8320			0.7470														
	Q3	7.570		1.470			0.3880			0.3380			1.230			0.7470														
	最大值	7.57		1.47			0.388			0.338			1.23			0.747														
化合物 1 40 mg	N	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0															
	平均值									3.580			1.520																		
	SD									3.1222																					
	最小值									1.62			1.52																		
	Q1									1.785			1.520																		
	中值									2.235			1.520																		
	Q3									5.375			1.520																		
	最大值									8.23			1.52																		

图75

	安慰剂 (N=77)	化合物1 10mg (N=84)	化合物1 20mg (N=78)	化合物1 40mg (N=89)	亮丙瑞林 (N=69)	总计 (N=397)
年龄(岁)						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	35.9	35.3	35.3	35.4	36.6	35.7
SD	5.99	6.41	7.01	6.15	6.14	6.34
身高(cm)						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	159.7	159.6	158.4	159.6	160.7	159.6
SD	5.21	4.82	5.85	5.08	4.48	5.14
基线处的体重(kg)						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	54.00	54.03	51.47	54.83	56.11	54.06
SD	7.864	8.073	6.530	8.624	8.826	8.119
基线处的BMI (kg/m^2)						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	21.17	21.22	20.53	21.52	21.74	21.23
SD	2.880	3.082	2.542	3.179	3.339	3.027
吸烟分类(N[%])						
从不吸烟	57 (74.0)	61 (72.6)	55 (70.5)	54 (60.7)	43 (62.3)	270 (68.0)
现时吸烟者	14 (18.2)	8 (9.5)	13 (16.7)	16 (18.0)	13 (18.8)	64 (16.1)
曾吸烟者	6 (7.8)	15 (17.9)	10 (12.8)	19 (21.3)	13 (18.8)	63 (15.9)
生产经历(N[%])						
是	28 (36.4)	34 (40.5)	30 (38.5)	32 (36.0)	28 (40.6)	152 (38.3)
否	49 (63.6)	50 (59.5)	48 (61.5)	57 (64.0)	41 (59.4)	245 (61.7)

图76A

	安慰剂 (N=77)	化合物1 10mg (N=84)	化合物1 20mg (N=78)	化合物1 40mg (N=89)	亮丙瑞林 (N=69)	总计 (N=397)
疾病持续时间(年)						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	3.80	3.64	3.42	4.14	3.06	3.64
SD	4.694	5.037	3.945	5.348	3.968	4.665
针对子宫内膜异位症的任何手术(N[%])						
是	21 (27.3)	20 (23.8)	17 (21.8)	18 (20.2)	19 (27.5)	95 (23.9)
否	56 (72.7)	64 (76.2)	61 (78.2)	71 (79.8)	50 (72.5)	302 (76.1)
停用任何子宫内膜异位症药物(N[%])						
是	58 (75.3)	57 (67.9)	64 (82.1)	61 (68.5)	51 (73.9)	291 (73.3)
否	19 (24.7)	27 (32.1)	14 (17.9)	28 (31.5)	18 (26.1)	106 (26.7)
基线处的VAS评分的平均值[1] (mm)						
骨盆疼痛						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	15.035	14.623	14.808	15.839	16.003	15.251
SD	13.9226	12.7215	13.9933	12.4982	15.8823	13.6942
痛经						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	28.082	26.860	26.630	31.572	28.446	28.384
SD	15.9511	17.1543	18.6387	17.4390	20.3506	17.8930
性交疼痛						
N	31	36	38	33	22	160
平均值	12.551	8.141	13.519	9.162	10.447	10.800
SD	15.2080	15.2022	17.0608	14.2543	11.2510	14.9798
基线处的M-B&B评分的平均值[2]						
深度性交疼痛						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	0.619	0.656	0.624	0.673	0.715	0.657
SD	0.4555	0.4807	0.4547	0.4521	0.5608	0.4786
痛经						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	1.148	1.140	1.154	1.238	1.209	1.178
SD	0.4485	0.4520	0.4866	0.4691	0.4800	0.4664
深度性交疼痛						
N	31	36	38	33	22	160
平均值	0.626	0.509	0.683	0.550	0.614	0.596
SD	0.4316	0.6013	0.5684	0.4668	0.4377	0.5131
基线处的B&B评分[3]						
痛经						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
SD	0.38	0.46	0.47	0.46	0.48	0.45
性交疼痛						
N	31	37	40	33	22	163
平均值	0.9	0.7	1.0	0.6	0.9	0.8
SD	0.68	0.67	0.73	0.55	0.75	0.69

图76B

	安慰剂 (N=77)	化合物1 10mg (N=84)	化合物1 20mg (N=78)	化合物1 40mg (N=89)	亮丙瑞林 (N=69)	总计 (N=397)
骨盆疼痛						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	1.6	1.7	1.6	1.5	1.6	1.6
SD	0.55	0.68	0.63	0.59	0.57	0.61
骨盆压痛						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	1.6	1.5	1.6	1.5	1.4	1.5
SD	0.72	0.83	0.74	0.81	0.74	0.77
持续时间						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	1.4	1.3	1.4	1.3	1.1	1.3
SD	0.75	0.95	0.85	0.88	0.86	0.86
基线处的EHP-30[4](mm)的量表评分						
疼痛						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	23.73	27.33	27.30	29.01	26.98	26.94
SD	18.772	20.988	19.434	20.124	20.154	19.904
控制和无力						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	25.11	25.00	30.40	26.59	28.93	27.12
SD	21.730	21.778	23.567	21.998	24.061	22.571
情绪健康						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	21.86	20.69	25.27	20.97	21.38	22.00
SD	20.427	20.282	19.715	18.252	20.076	19.695
社会支持						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	16.90	16.09	21.82	15.75	16.86	17.43
SD	20.535	17.418	21.834	18.710	21.424	19.968
自身形象						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	19.15.	15.48	17.95	14.79	16.30	16.66
SD	22.218	16.626	19.236	17.979	21.931	19.536
基线处使用镇痛药的天数的比例(%)						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	10.71	12.51	13.03	12.63	12.43	12.28
SD	12.431	12.398	16.096	15.034	14.638	14.139
基线处的平均出血量						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	2.283	2.250	2.290	2.421	2.392	2.327
SD	0.5440	0.5032	0.5600	0.5459	0.5862	0.5483
基线处的CA125 (U/mL)						
N	77	84	78	89	69	397
平均值	62.49	93.48	69.79	89.31	70.43	77.87
SD	50.297	162.990	88.388	111.715	87.305	108.649

图76C

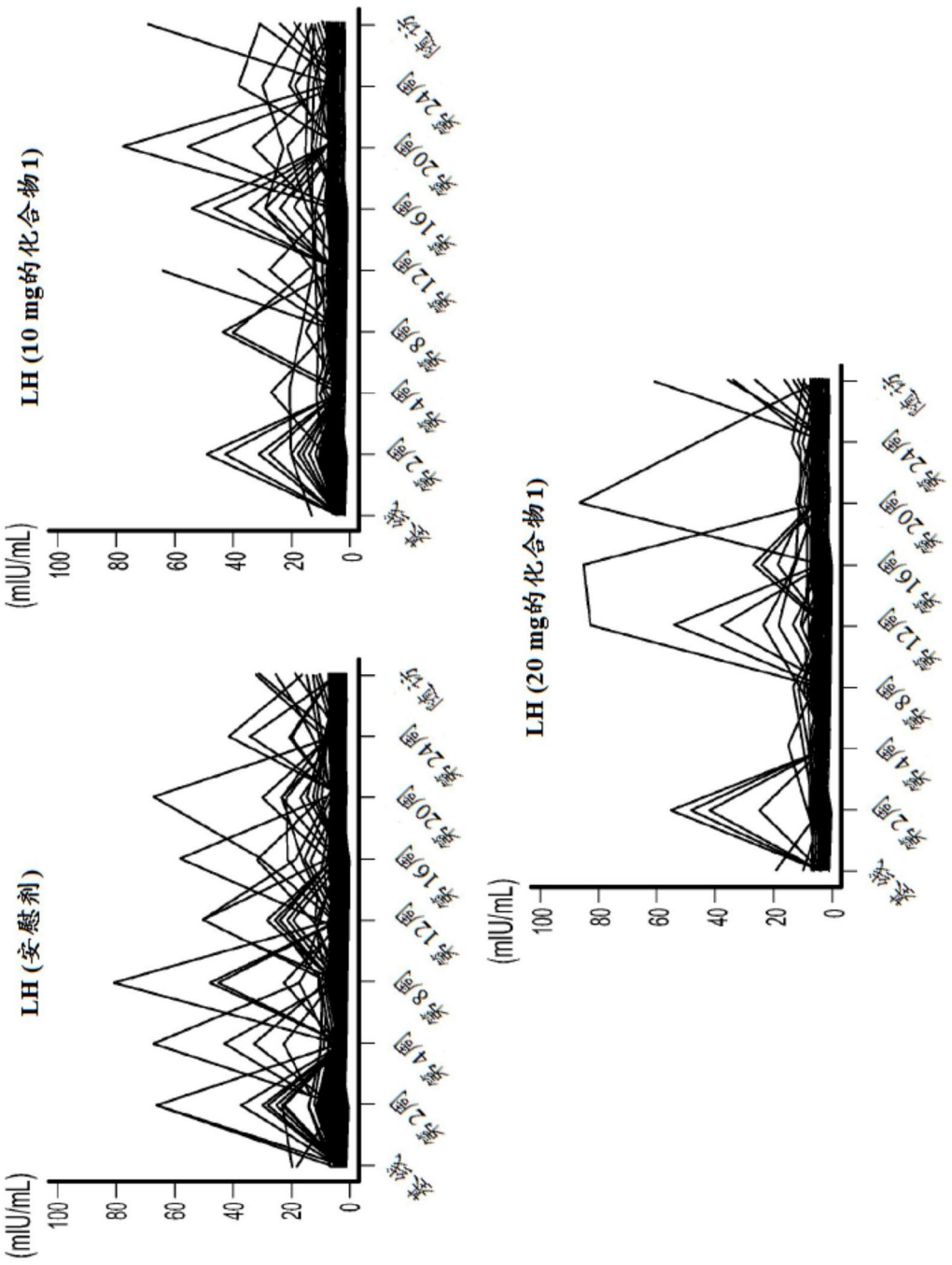

LH (安慰剂)
LH (10 mg的化合物1)
LH (20 mg的化合物1)
(mIU/mL)
0
20
40
60
80
100
筛选
第2周
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
随访

图77

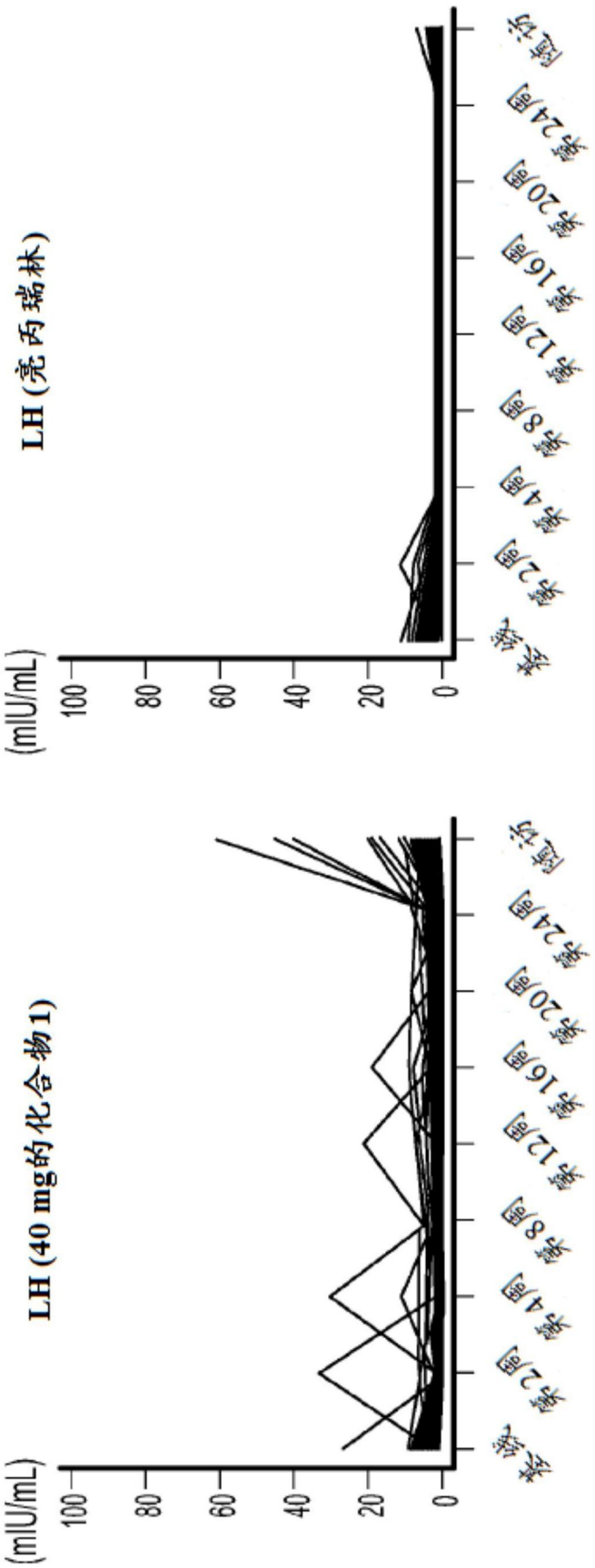

LH (40 mg的化合物1)
LH (壳丙瑞林)
(mIU/mL)
100
80
60
40
20
0
基线
第2周
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
随访

图77(续)

	安慰剂 (N=97)		化合物 1 10 mg (N=103)		化合物 1 20 mg (N=100)		化合物 1 40 mg (N=103)		亮丙瑞林 (N=81)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
基线										
N	97		103		100		103		81	
平均值	3.940		3.789		3.819		3.994		3.724	
SD	2.5105		1.6048		2.0763		2.8043		1.7718	
最小值	0.96		1.35		0.81		0.94		0.43	
中值	3.650		3.670		3.590		3.370		3.460	
最大值	19.99		12.57		19.04		26.80		10.61	
第2周										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
平均值	7.851	3.911	8.107	4.318	4.542	0.723	1.266	-2.729	2.526	-1.198
SD	9.6551	9.6834	9.0974	8.9196	8.4291	8.6710	3.4478	4.4552	1.4462	2.0110
最小值	0.75	-13.94	1.05	-4.37	0.11	-14.87	0.00	-26.50	0.77	-6.66
中值	4.600	1.380	5.250	1.610	3.125	-0.600	0.360	-2.860	2.200	-1.150
最大值	66.30	61.64	48.95	45.41	55.54	51.09	33.47	30.38	11.31	9.51
第4周										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
平均值	5.759	1.801	4.316	0.527	2.949	-0.879	1.188	-2.838	0.627	-3.099
SD	8.4572	7.5006	4.3789	4.1967	2.5558	3.1952	3.3008	4.3098	0.2783	1.7750
最小值	1.21	-12.63	0.67	-5.23	0.00	-15.20	0.00	-26.32	0.26	-10.01
中值	3.900	0.395	2.980	-0.450	2.230	-1.520	0.290	-2.910	0.560	-2.755
最大值	67.25	49.19	27.23	23.55	14.76	9.98	30.23	25.16	1.87	0.05
第8周										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
平均值	6.575	2.601	4.882	1.093	3.353	-0.484	0.957	-3.068	0.280	-3.435
SD	10.3306	10.1759	5.9970	6.2454	2.7942	3.5179	1.3395	3.1283	0.1980	1.8058
最小值	0.85	-4.35	0.66	-5.69	0.17	-16.46	0.00	-26.13	0.00	-10.45
中值	3.920	0.420	3.550	-0.060	2.575	-1.235	0.390	-2.800	0.240	-3.190
最大值	80.66	76.48	43.95	42.06	12.82	10.03	5.92	2.47	1.45	-0.29
第12周										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
平均值	6.425	2.467	5.838	2.042	5.493	1.692	1.301	-2.724	0.237	-3.525
SD	8.2179	8.5329	7.6968	7.8405	10.9445	10.9277	2.4863	3.7540	0.1380	1.7906
最小值	0.96	-13.86	0.47	-4.09	0.18	-17.35	0.00	-25.81	0.00	-10.42
中值	4.240	0.630	4.050	0.750	2.780	-0.870	0.530	-2.700	0.205	-3.300
最大值	50.57	46.41	64.40	61.23	83.13	78.68	21.35	17.21	0.71	-0.29

图78A

随访/统计	安慰剂 (N=97)		化合物 1 10 mg (N=103)		化合物 1 20 mg (N=100)		化合物 1 40 mg (N=103)		亮丙瑞林 (N=81)	
	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第16周										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
平均值	6.628	2.495	6.978	3.186	5.550	1.692	1.364	-2.643	0.208	-3.521
SD	8.5115	8.7861	9.3092	9.1207	10.2887	10.4251	2.4363	3.7229	0.1308	1.8180
最小值	0.51	-12.64	0.35	-4.35	0.17	-17.70	0.00	-25.97	0.00	-10.43
中值	3.900	0.370	4.140	0.760	3.350	0.255	0.700	-2.590	0.200	-3.350
最大值	58.23	51.55	54.44	48.43	85.59	81.14	19.04	13.97	0.62	-0.26
第20周										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
平均值	7.315	3.182	7.566	3.771	4.822	0.946	1.294	-2.766	0.212	-3.488
SD	8.9251	9.4121	13.4823	13.3110	9.8074	10.1956	1.5747	3.2894	0.1579	1.8610
最小值	1.29	-12.65	0.57	-5.28	0.17	-17.00	0.00	-25.95	0.00	-10.61
中值	5.075	0.830	4.230	0.500	3.560	-0.420	0.730	-2.540	0.185	-3.260
最大值	67.85	63.99	78.03	73.71	86.97	84.15	8.55	5.35	0.75	-0.25
第24周										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
平均值	6.188	2.281	5.668	1.893	3.670	-0.207	1.352	-2.672	0.192	-3.489
SD	6.6334	6.8009	6.1118	5.7256	2.9395	3.6364	1.5916	3.2403	0.1468	1.8984
最小值	0.93	-10.71	0.14	-4.65	0.21	-17.60	0.00	-25.25	0.00	-10.61
中值	4.240	0.945	3.600	0.300	2.790	-0.785	0.880	-2.480	0.180	-3.140
最大值	41.71	37.73	38.30	35.82	13.36	8.58	8.11	3.97	0.65	-0.30
随访										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
平均值	6.264	2.156	7.543	3.779	6.447	2.575	6.590	2.583	0.870	-2.858
SD	6.1913	6.4505	9.1424	9.1983	8.6445	8.9157	8.9079	8.9640	1.3407	2.2122
最小值	0.39	-12.16	0.87	-4.57	0.12	-13.81	0.57	-15.11	0.00	-10.38
中值	4.380	0.610	4.960	1.540	4.520	0.590	4.470	0.630	0.300	-2.420
最大值	32.36	26.60	68.94	64.28	61.02	57.48	60.76	55.84	7.19	2.72

(mIU/mL)

图78B

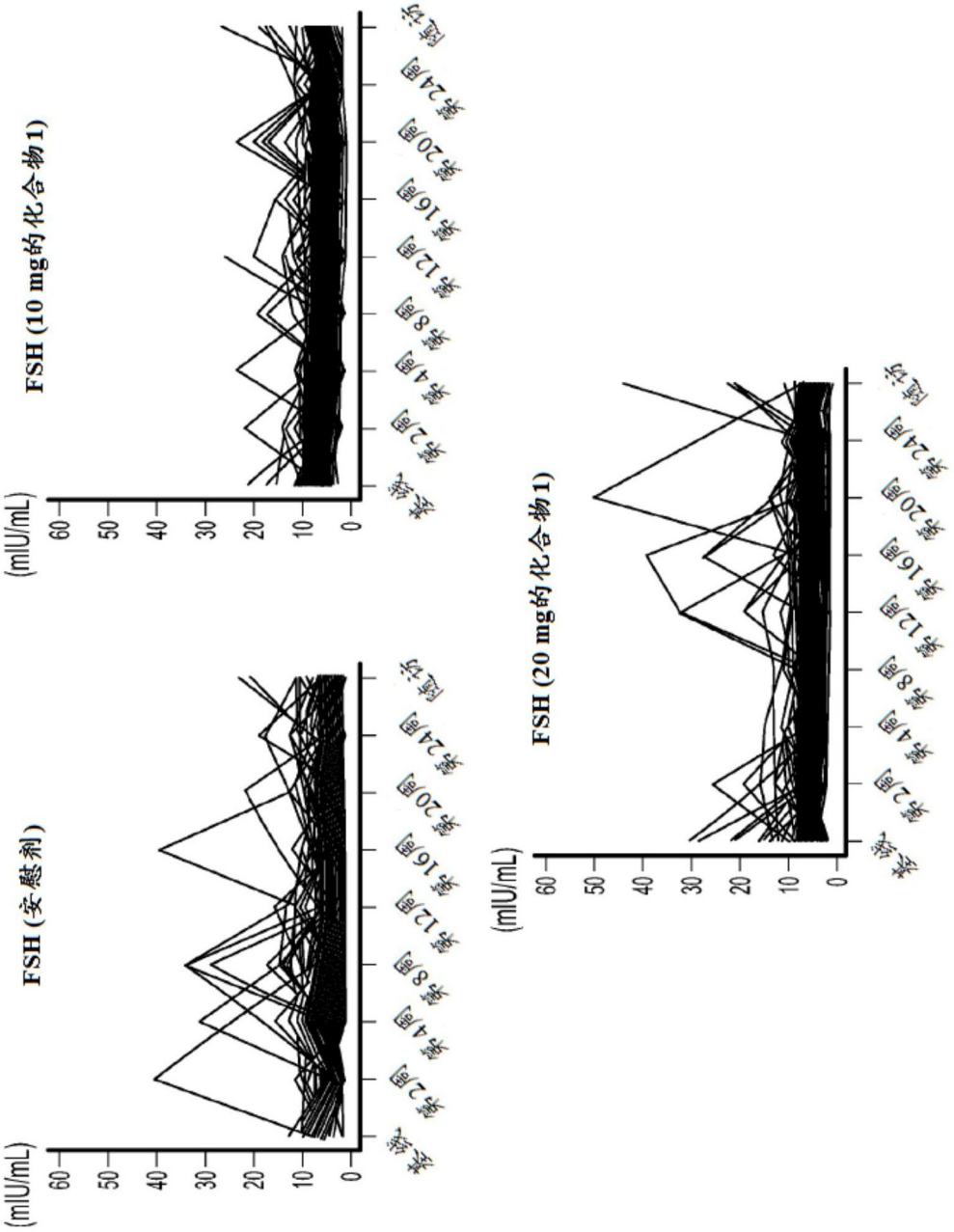

FSH (安慰剂)
FSH (10 mg的化合物1)
FSH (20 mg的化合物1)
(mIU/mL)
0
10
20
30
40
50
60
筛选
第2周
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
随访

图79

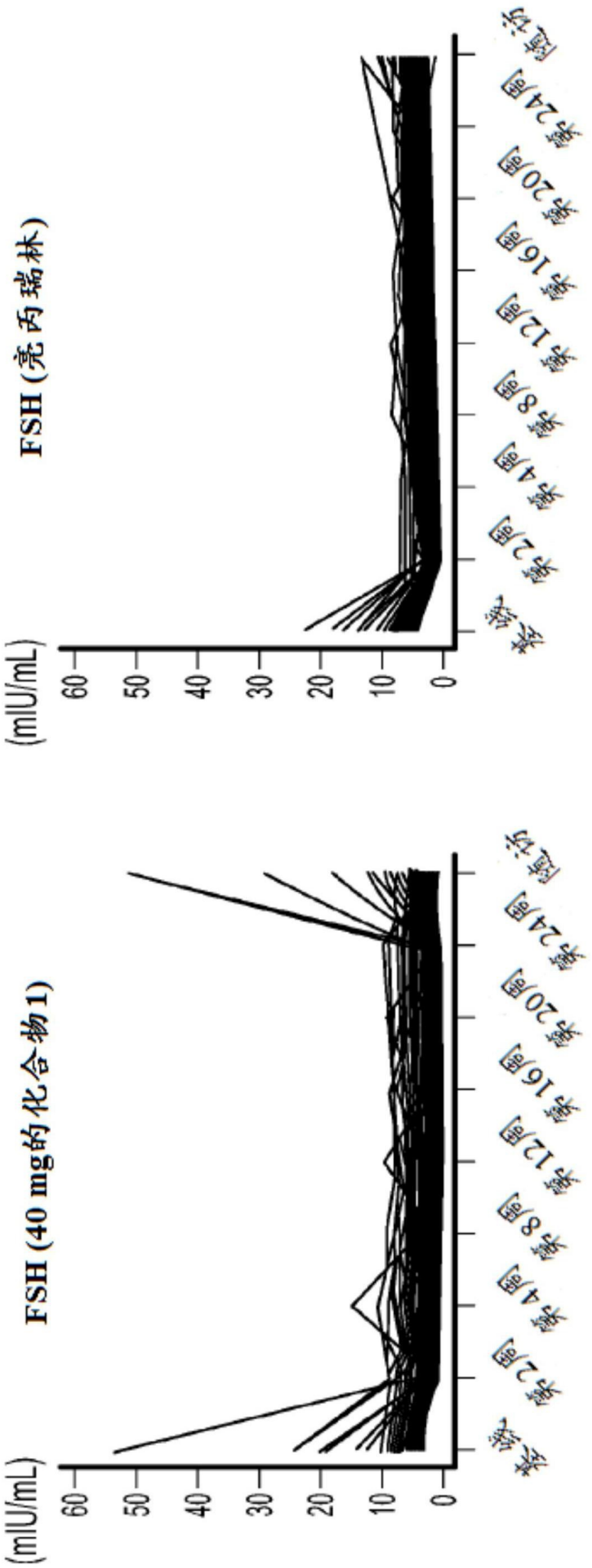

FSH (40 mg的化合物1)
(mIU/mL)
0
10
20
30
40
50
60
筛选
第2周
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
随访
FSH (壳丙瑞林)
(mIU/mL)
0
10
20
30
40
50
60
筛选
第2周
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
随访

图79(续)

	安慰剂 (N=97)		化合物 1 10 mg (N=103)		化合物 1 20 mg (N=100)		化合物 1 40 mg (N=103)		亮丙瑞林 (N=81)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
基线										
N	97		103		100		103		81	
平均值	6.433		7.101		7.353		7.518		7.234	
SD	1.9662		2.7828		4.5689		5.9428		3.5726	
最小值	1.58		2.54		1.33		3.05		3.08	
中值	6.240		6.640		6.025		6.240		6.410	
最大值	13.06		21.20		30.18		52.98		22.48	
第2周										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
平均值	4.843	-1.590	6.549	-0.552	6.181	-1.173	3.800	-3.718	1.927	-5.307
SD	4.2961	4.3405	2.8633	3.5922	3.3981	4.8390	1.9227	5.9567	1.4846	3.8511
最小值	1.36	-9.21	1.80	-14.73	1.77	-21.60	0.60	-49.59	0.21	-21.53
中值	3.800	-2.330	5.930	-0.290	5.875	-0.610	3.390	-2.550	1.660	-4.480
最大值	40.39	31.49	21.95	15.95	25.14	15.62	9.07	4.67	6.07	0.50
第4周										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
平均值	6.474	0.056	5.540	-1.560	5.076	-2.290	3.121	-4.394	2.198	-5.059
SD	4.3629	3.8596	2.9462	3.5549	2.7136	4.4859	2.3970	6.2362	1.2708	3.8044
最小值	1.16	-6.89	1.16	-12.68	1.21	-21.85	0.38	-49.47	0.55	-20.56
中值	5.650	-0.235	5.090	-1.120	4.720	-1.690	2.320	-3.740	1.935	-4.285
最大值	30.97	21.22	23.71	16.07	14.31	4.60	14.71	10.80	6.48	1.33
第8周										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
平均值	6.197	-0.232	5.572	-1.529	5.097	-2.322	2.757	-4.758	3.209	-4.062
SD	5.7041	5.3020	2.7445	3.7307	2.3862	4.5041	1.9080	5.9827	1.4897	3.8714
最小值	1.18	-7.74	1.26	-15.39	0.68	-20.50	0.36	-49.02	0.82	-19.72
中值	5.190	-1.240	5.340	-1.260	4.635	-1.655	2.250	-3.830	3.030	-3.380
最大值	33.96	27.87	19.46	12.49	12.21	3.94	8.95	2.32	8.06	3.05
第12周										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
平均值	5.533	-0.917	6.056	-1.037	5.859	-1.595	2.806	-4.710	3.614	-3.729
SD	2.9936	2.5433	3.7250	3.9115	4.9502	5.1730	1.8637	5.9563	1.4384	3.8085
最小值	0.66	-7.59	1.21	-18.94	0.82	-20.95	0.17	-48.91	1.00	-18.31
中值	5.190	-1.190	5.510	-1.020	4.805	-0.960	2.390	-3.760	3.355	-2.925
最大值	15.93	5.48	25.78	17.97	32.08	19.92	9.28	1.64	8.10	5.02

图80A

随访/统计	安慰剂 (N=97)		化合物 1 10 mg (N=103)		化合物 1 20 mg (N=100)		化合物 1 40 mg (N=103)		亮丙瑞林 (N=81)	
	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第16周										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
平均值	5.405	-1.153	5.889	-0.959	6.213	-1.613	2.922	-4.462	3.719	-3.685
SD	4.7732	4.6310	2.9180	3.6358	4.9984	6.1769	1.9871	5.8759	1.4623	3.7537
最小值	1.33	-7.86	0.79	-11.21	1.15	-21.24	0.18	-48.73	0.97	-18.13
中值	4.390	-1.390	5.360	-0.680	5.300	-1.285	2.580	-3.660	3.660	-2.840
最大值	39.34	30.44	15.27	9.19	38.73	26.57	8.68	3.46	8.01	1.63
第20周										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
平均值	5.571	-0.987	6.147	-0.747	6.122	-1.738	2.978	-4.482	3.927	-3.504
SD	3.1388	3.1512	3.9377	4.2252	5.6231	6.8834	2.0633	5.9161	1.3854	3.9422
最小值	1.21	-7.71	0.74	-10.03	1.13	-25.00	0.20	-49.04	1.52	-18.69
中值	4.860	-0.945	5.350	-0.990	5.680	-1.180	2.380	-3.650	3.890	-2.935
最大值	21.84	14.42	23.70	14.65	49.55	36.49	9.34	1.85	7.57	4.49
第24周										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
平均值	5.751	-0.871	5.807	-1.131	5.229	-2.532	3.003	-4.467	4.018	-3.428
SD	3.3327	3.4772	2.4162	2.8207	2.1699	4.9399	2.0197	5.7857	1.5223	3.7910
最小值	1.21	-8.19	1.02	-8.25	1.02	-22.31	0.24	-48.06	1.50	-17.57
中值	5.030	-0.985	5.740	-0.630	5.525	-0.990	2.500	-3.550	3.790	-2.730
最大值	18.84	11.98	12.23	8.34	10.96	4.33	9.67	2.39	7.94	3.58
随访										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
平均值	5.306	-1.174	5.650	-1.215	5.431	-2.444	5.161	-2.223	5.442	-1.962
SD	3.6079	3.5195	3.9525	4.3882	5.7715	6.4303	6.3417	6.5751	2.1984	3.7938
最小值	1.17	-8.26	0.98	-14.37	0.54	-23.68	0.69	-23.85	0.80	-16.34
中值	4.850	-1.330	4.630	-1.380	4.410	-2.510	3.670	-2.500	4.990	-1.420
最大值	22.84	14.60	26.47	17.29	43.19	30.30	51.09	45.83	13.28	6.02

(mIU/mL)

图80B

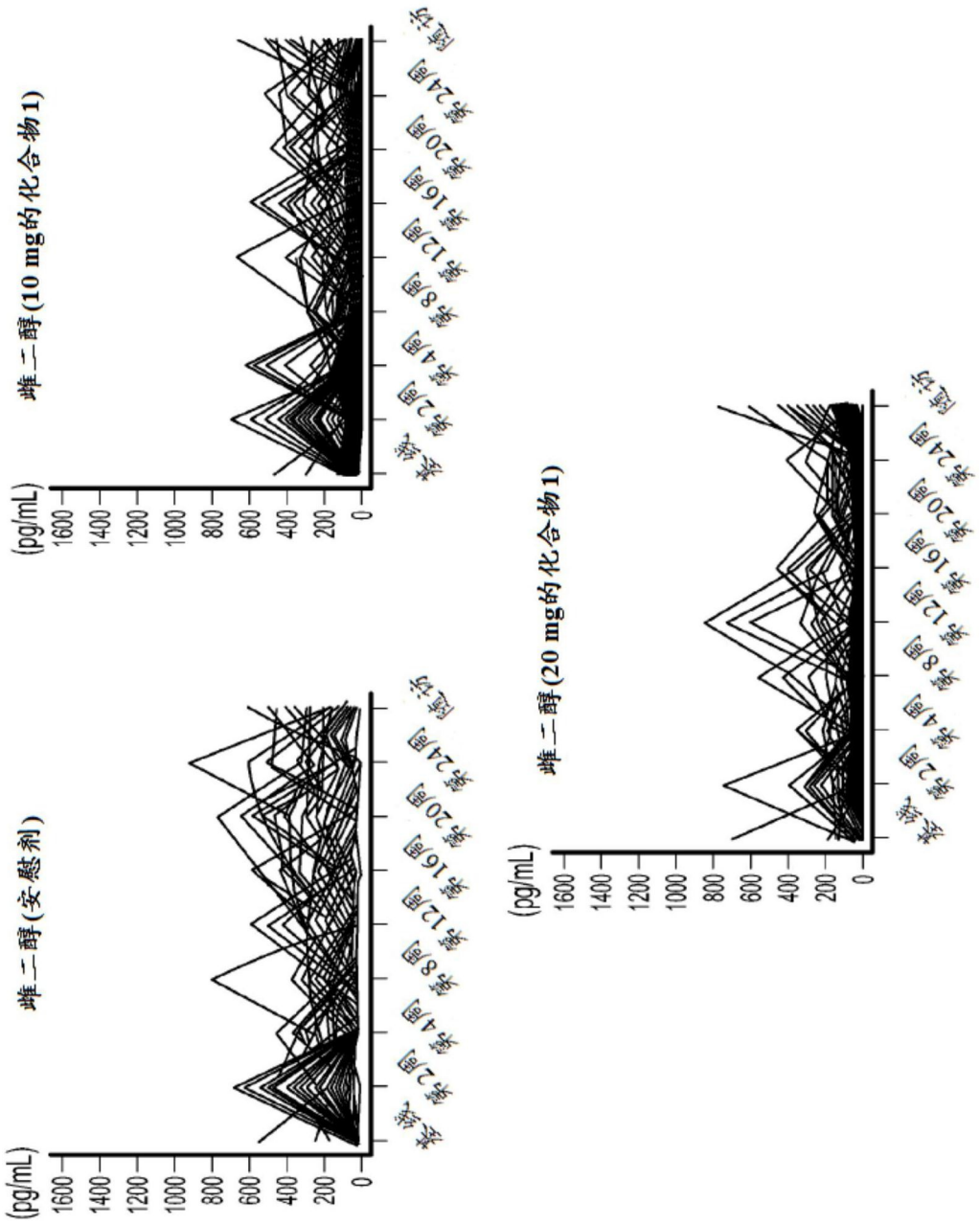

雌二醇(安慰剂)
雌二醇(10 mg的化合物1)
雌二醇(20 mg的化合物1)
(pg/mL)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
筛选
第2周
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
随访

图81

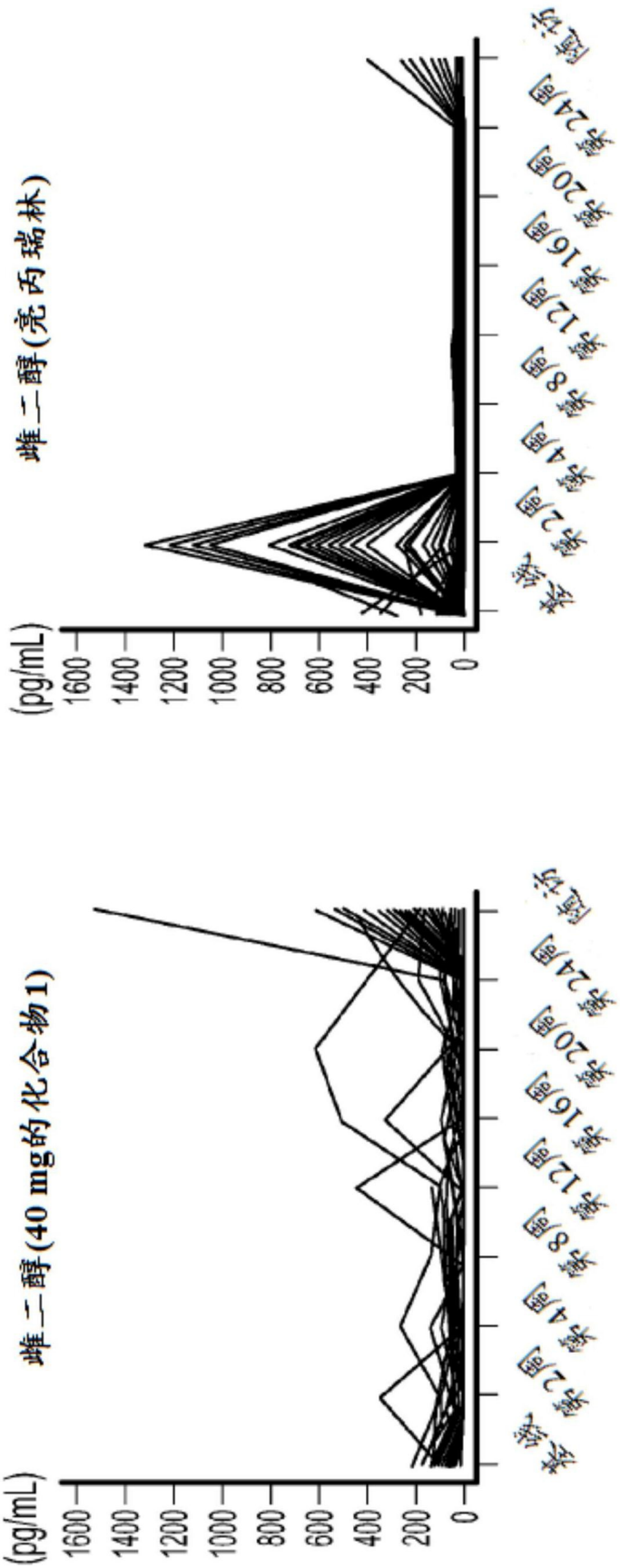

雌二醇(亮丙瑞林)
(pg/mL)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
筛选
第2/3周
第4/5周
第8/9周
第12/13周
第16/17周
第20/21周
第24/25周
随访
雌二醇(40 mg的化合物1)
(pg/mL)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
筛选
第2/3周
第4/5周
第8/9周
第12/13周
第16/17周
第20/21周
第24/25周
随访

图81(续)

	安慰剂 (N=97)		化合物1 10 mg (N=103)		化合物1 20 mg (N=100)		化合物1 40 mg (N=103)		亮丙瑞林 (N=81)	
随访/统计	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
基线										
N	97		103		100		103		81	
平均值	54.3		57.1		55.6		52.5		60.1	
SD	59.80		53.40		71.72		35.34		65.72	
最小值	12		20		0		13		0	
中值	41.0		45.0		41.0		44.0		42.0	
最大值	533		460		691		220		419	
第2周										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
平均值	205.4	151.1	130.1	73.0	58.1	2.5	12.7	-39.8	204.0	143.9
SD	139.90	150.78	154.02	160.40	101.31	117.87	39.18	42.45	341.69	342.04
最小值	0	-337	0	-365	0	-642	0	-170	0	-407
中值	170.0	110.0	56.0	11.0	26.5	-14.0	0.0	-36.0	12.0	-18.0
最大值	683	606	699	652	746	665	354	258	1320	1281
第4周										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
平均值	90.6	36.3	81.3	24.1	43.2	-12.4	11.2	-41.3	2.0	-58.5
SD	85.88	95.47	105.13	120.67	61.03	92.42	33.39	36.80	5.24	64.98
最小值	15	-468	0	-436	0	-645	0	-170	0	-401
中值	56.0	14.0	48.0	3.0	24.0	-19.0	0.0	-36.0	0.0	-42.0
最大值	451	404	616	576	351	312	264	90	22	0
第8周										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
平均值	121.1	66.5	70.9	13.8	52.2	-3.5	8.2	-44.4	3.1	-57.7
SD	106.79	108.94	66.28	84.08	88.11	112.72	20.64	33.02	7.74	65.76
最小值	19	-253	0	-398	0	-665	0	-170	0	-397
中值	94.0	41.0	50.0	-3.0	25.0	-16.5	0.0	-37.0	0.0	-40.0
最大值	807	646	294	272	556	522	134	48	30	0
第12周										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
平均值	149.8	95.1	90.1	32.9	72.1	16.0	13.3	-39.2	3.8	-57.6
SD	123.91	141.67	98.14	112.97	139.84	161.96	49.29	58.15	10.14	69.21
最小值	13	-478	0	-436	0	-673	0	-170	0	-419
中值	112.0	62.0	62.0	19.0	24.5	-19.5	0.0	-41.0	0.0	-40.0
最大值	602	576	672	641	836	817	443	387	50	21

图82A

随访/统计	安慰剂 (N=97)		化合物1 10 mg (N=103)		化合物1 20 mg (N=100)		化合物1 40 mg (N=103)		亮丙瑞林 (N=81)	
	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第16周										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
平均值	165.5	114.1	99.5	40.2	60.8	4.4	15.4	-38.6	4.6	-57.4
SD	127.20	129.86	120.47	129.34	103.14	129.80	65.07	56.97	8.91	68.71
最小值	0	-113	0	-403	0	-671	0	-170	0	-383
中值	132.0	82.0	51.0	7.0	23.5	-13.5	0.0	-40.0	0.0	-39.0
最大值	593	566	586	547	456	423	509	289	36	3
第20周										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
平均值	166.4	115.6	91.5	32.1	47.2	-9.5	14.6	-39.9	4.3	-58.1
SD	161.32	154.69	103.25	115.44	57.05	89.54	67.35	58.16	8.53	73.66
最小值	14	-120	0	-386	0	-560	0	-170	0	-419
中值	110.5	66.5	61.0	13.0	23.0	-17.0	0.0	-40.0	0.0	-35.5
最大值	773	647	483	437	256	213	615	395	31	14
第24周										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
平均值	158.4	106.7	84.5	25.5	52.3	-4.9	11.7	-40.6	3.9	-59.9
SD	161.01	161.32	109.67	117.16	71.85	107.43	37.61	46.18	8.63	72.23
最小值	0	-118	0	-410	0	-663	0	-170	0	-380
中值	94.0	56.0	39.0	1.0	26.5	-9.0	0.0	-39.0	0.0	-40.0
最大值	934	887	517	432	408	345	267	187	39	33
随访										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
平均值	150.2	92.7	129.1	69.8	144.9	88.1	178.6	124.6	30.5	-31.5
SD	117.97	126.72	126.68	129.83	142.61	167.35	190.85	191.38	67.43	104.95
最小值	0	-341	0	-409	0	-655	0	-109	0	-408
中值	122.0	66.0	88.0	35.0	107.0	45.0	137.0	89.0	11.0	-28.0
最大值	608	502	651	556	765	712	1510	1459	392	374

(pg/mL)

图82B

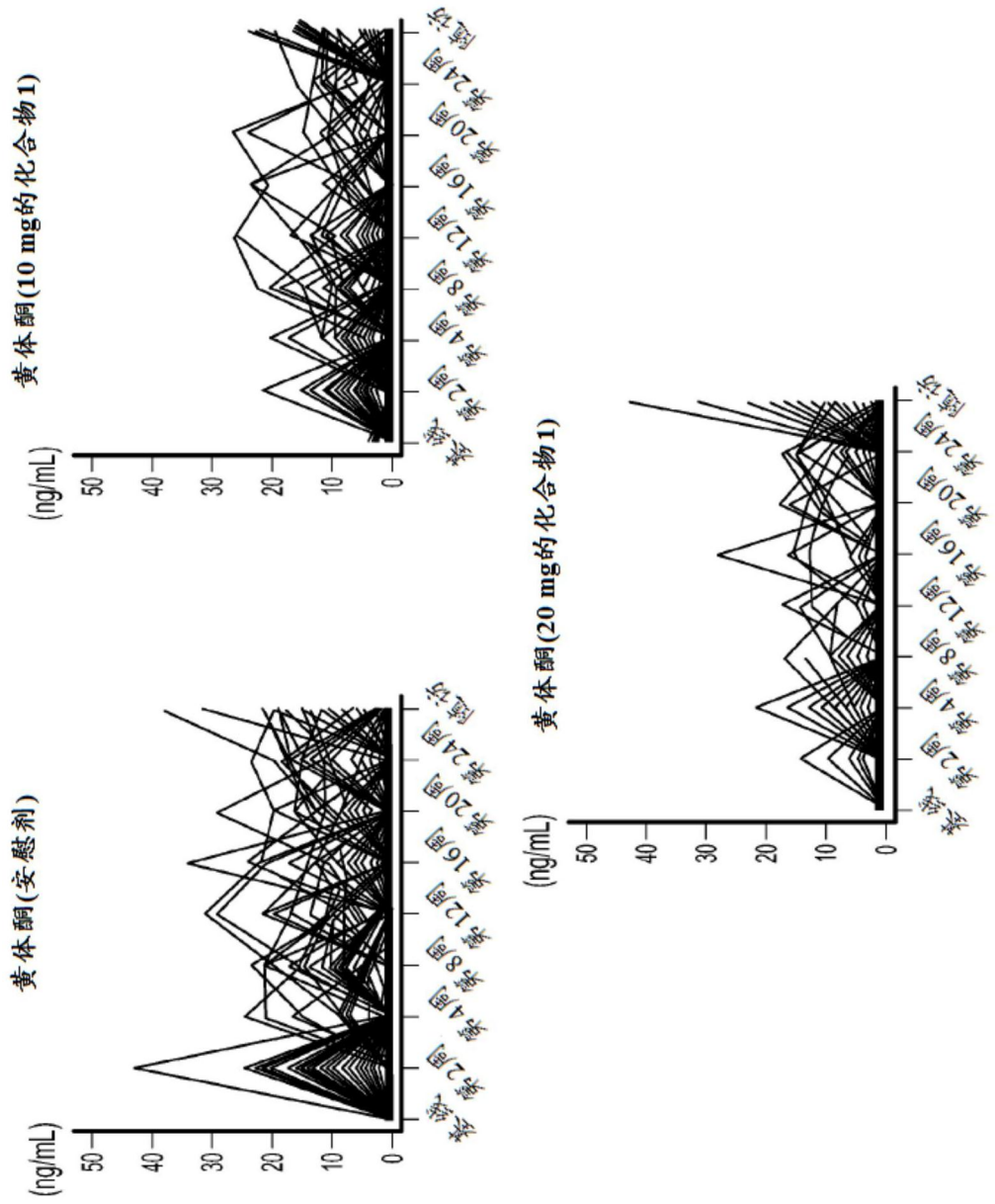
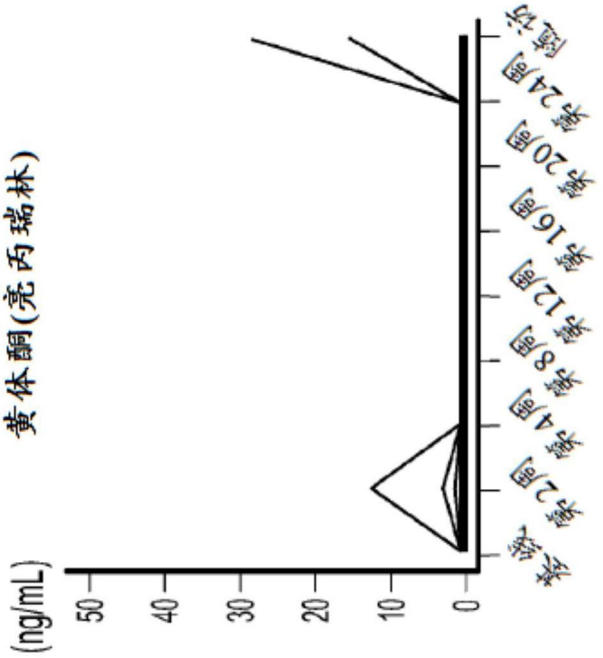

黄体酮(10 mg的化合物1)
黄体酮(20 mg的化合物1)
黄体酮(安慰剂)
(ng/mL)
0
10
20
30
40
50
第1天
第2周
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
随访

图83


黄体酮(亮丙瑞林)
(ng/mL)
50
40
30
20
10
0
筛选
第2周
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
随访

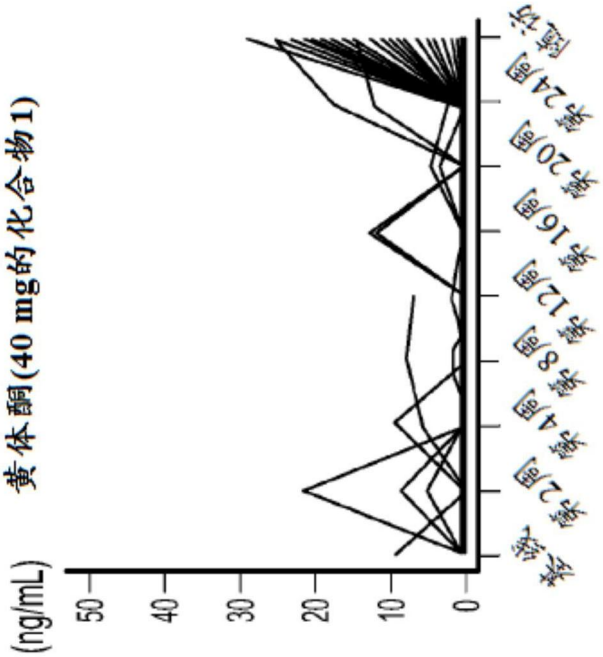

黄体酮(40 mg的化合物1)
(ng/mL)
50
40
30
20
10
0
筛选
第2周
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
随访

图83(续)

随访/统计	安慰剂 (N=97)		化合物1 10 mg (N=103)		化合物1 20 mg (N=100)		化合物1 40 mg (N=103)		亮丙瑞林 (N=81)	
	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
基线										
N	97		103		100		103		81	
平均值	0.367		0.444		0.348		0.434		0.338	
SD	0.2374		0.4848		0.2043		0.8914		0.1675	
最小值	0.00		0.04		0.00		0.00		0.07	
中值	0.340		0.350		0.285		0.330		0.330	
最大值	1.41		3.68		1.36		9.18		1.28	
第2周										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
平均值	8.219	7.852	1.778	1.334	0.655	0.306	0.600	0.167	0.511	0.173
SD	8.1673	8.2238	4.0191	4.0886	1.7395	1.7721	2.2123	2.3900	1.3763	1.3791
最小值	0.07	-0.52	0.00	-3.52	0.00	-0.94	0.00	-8.87	0.00	-0.91
中值	5.450	5.210	0.340	-0.020	0.270	-0.035	0.250	-0.060	0.290	-0.020
最大值	43.00	42.32	21.50	21.42	13.60	13.50	20.70	20.40	12.30	11.94
第4周										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
平均值	1.969	1.604	2.556	2.112	1.687	1.339	0.502	0.069	0.254	-0.084
SD	4.3210	4.3189	4.1054	4.1367	3.4741	3.4736	1.3777	1.6452	0.1395	0.1348
最小值	0.00	-0.87	0.00	-3.52	0.00	-0.29	0.00	-8.88	0.00	-0.88
中值	0.375	0.030	0.440	0.040	0.350	0.010	0.260	-0.060	0.240	-0.065
最大值	24.70	24.56	20.30	20.07	20.90	20.31	9.43	9.37	0.62	0.11
第8周										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
平均值	3.865	3.497	2.870	2.426	1.484	1.134	0.352	-0.081	0.265	-0.075
SD	6.0154	5.9917	4.6452	4.7227	2.9854	2.9929	0.7703	1.1699	0.1386	0.1276
最小值	0.00	-0.25	0.07	-3.50	0.00	-0.40	0.00	-8.88	0.00	-0.73
中值	0.680	0.120	0.490	0.080	0.295	-0.020	0.240	-0.070	0.270	-0.060
最大值	23.40	23.19	22.50	22.03	16.60	16.25	7.60	7.32	0.60	0.16
第12周										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
平均值	4.224	3.854	2.883	2.435	1.510	1.159	0.345	-0.088	0.247	-0.093
SD	6.6269	6.6161	5.2326	5.2948	3.5727	3.5874	0.6684	1.1004	0.1269	0.1361
最小值	0.00	-1.10	0.00	-3.45	0.00	-0.40	0.00	-8.83	0.00	-0.83
中值	0.580	0.170	0.390	0.020	0.355	-0.020	0.240	-0.090	0.240	-0.070
最大值	31.20	31.06	26.50	26.03	16.70	16.46	6.38	6.10	0.53	0.12

图84A

随访/统计	安慰剂 (N=97)		化合物1 10 mg (N=103)		化合物1 20 mg (N=100)		化合物1 40 mg (N=103)		亮丙瑞林 (N=81)	
	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化	在随访时观察到的值	相对于基线的变化
第16周										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
平均值	4.837	4.460	2.473	2.001	1.468	1.128	0.522	0.076	0.247	-0.091
SD	7.0789	7.0809	4.8197	4.8924	4.1143	4.1127	1.7533	2.0108	0.1267	0.1525
最小值	0.00	-1.11	0.06	-3.44	0.00	-0.40	0.00	-8.92	0.00	-0.91
中值	1.010	0.470	0.400	0.020	0.275	-0.050	0.220	-0.070	0.230	-0.060
最大值	34.10	34.10	23.50	23.10	27.30	26.69	12.50	12.31	0.57	0.13
第20周										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
平均值	3.487	3.109	2.372	1.892	1.525	1.193	0.339	-0.100	0.264	-0.076
SD	5.9037	5.9008	4.9131	4.9933	3.6715	3.6901	0.6027	1.1140	0.1283	0.1487
最小值	0.00	-1.01	0.08	-3.45	0.00	-0.32	0.00	-8.86	0.00	-0.86
中值	0.515	0.075	0.390	-0.010	0.280	-0.030	0.210	-0.080	0.260	-0.050
最大值	29.40	28.75	26.70	26.46	17.30	17.24	4.61	4.14	0.56	0.13
第24周										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
平均值	4.029	3.642	2.125	1.645	2.363	2.032	0.580	0.143	0.248	-0.099
SD	6.1053	6.1163	3.7671	3.8558	4.3576	4.3484	2.2138	2.4249	0.1171	0.1560
最小值	0.00	-0.78	0.06	-3.51	0.00	-0.41	0.00	-8.86	0.00	-0.96
中值	0.530	0.110	0.400	0.000	0.340	0.005	0.220	-0.080	0.270	-0.070
最大值	23.40	23.26	15.90	15.53	16.80	16.27	17.30	17.24	0.51	0.10
随访										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
平均值	4.780	4.402	4.455	3.983	4.807	4.468	8.301	7.856	0.882	0.545
SD	7.7944	7.7892	6.0513	6.0515	7.5004	7.5100	8.3767	8.5456	3.7114	3.7152
最小值	0.00	-0.84	0.06	-3.42	0.08	-0.39	0.00	-7.92	0.00	-0.71
中值	0.540	0.260	0.800	0.410	1.010	0.760	6.240	5.890	0.280	-0.030
最大值	37.90	37.22	23.90	23.22	41.90	41.29	28.60	28.39	27.50	27.10

(ng/mL)

图84B

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
生物化学子宫内膜异位症标志物(CA125)(U/mL)	基线	安慰剂	97	58.42	48.650	7.9	47.00	288.0
		化合物1 10mg	103	85.33	149.891	6.9	38.10	1070.0
		化合物1 20mg	100	67.44	83.191	8.3	44.95	589.0
		化合物1 40mg	103	85.93	105.800	7.1	43.40	586.0
		亮丙瑞林	81	67.96	83.523	7.5	32.90	417.0
	第12周	安慰剂	94	46.63	56.804	5.9	32.50	450.0
		化合物1 10mg	103	36.89	56.927	4.2	21.30	509.0
		化合物1 20mg	98	24.87	24.313	4.7	17.80	182.0
		化合物1 40mg	102	21.27	21.048	3.6	13.85	124.0
		亮丙瑞林	80	21.24	30.846	3.7	12.50	194.0
	第24周	安慰剂	73	44.13	38.729	7.3	31.50	230.0
		化合物1 10mg	81	37.50	48.743	5.5	22.10	319.0
		化合物1 20mg	74	25.55	23.720	5.4	18.20	140.0
		化合物1 40mg	87	20.18	21.616	4.0	12.70	113.0
		亮丙瑞林	63	20.11	27.151	3.9	11.20	143.0

图85

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
生化子宫内膜异位症标志物(CA125)相对于基线的百分比变化(%)	第12周	安慰剂	94	-16.46	38.785	-78.5	-20.40	135.0
		化合物1 10mg	103	-34.04	87.314	-95.7	-47.10	793.0
		化合物1 20mg	98	-46.08	36.418	-98.6	-51.10	112.2
		化合物1 40mg	102	-55.67	35.898	-97.8	-62.95	109.3
		亮丙瑞林	80	-54.95	36.069	-94.4	-60.50	149.5
	第24周	安慰剂	73	-14.01	55.858	-83.3	-24.00	273.6
		化合物1 10mg	81	-39.08	41.893	-93.3	-47.60	145.0
		化合物1 20mg	74	-46.24	33.099	-98.5	-51.25	47.8
		化合物1 40mg	87	-56.69	45.139	-98.0	-65.50	179.2
		亮丙瑞林	63	-54.15	46.359	-92.8	-60.30	201.8

图86

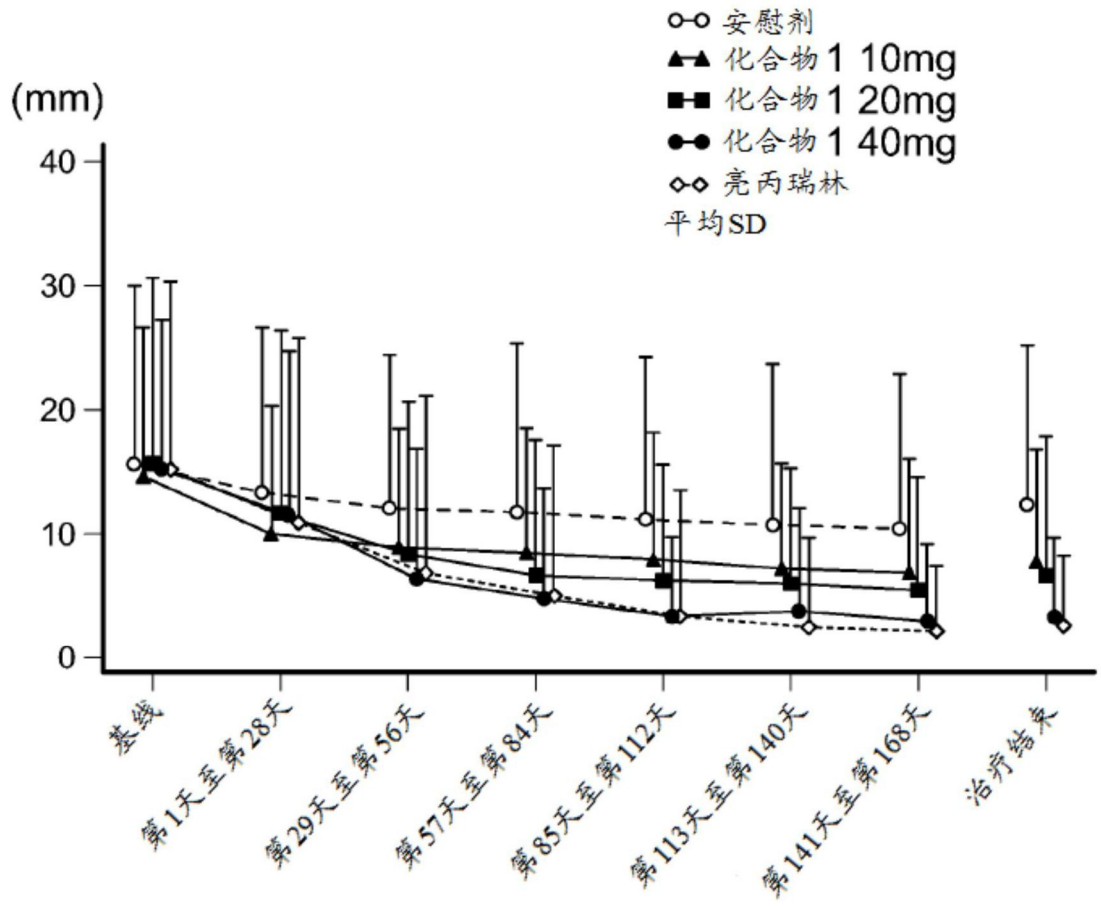

安慰剂
化合物1 10mg
化合物1 20mg
化合物1 40mg
亮丙瑞林
平均SD
(mm)
40
30
20
10
0
基线
第1天至第28天
第29天至第56天
第57天至第84天
第85天至第112天
第113天至第140天
第141天至第168天
治疗结束

图87

变量/随访		治疗	总结统计 N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	95% CI 下限	上限
骨盆疼痛的VAS评分的平均值(mm)	基线	安慰剂	97	15.610	14.3204	0.82	11.330	64.96	12.7235	18.4959
		化合物1 10mg	103	14.595	11.9866	0.30	12.000	69.26	12.2520	16.9373
		化合物1 20mg	100	15.589	15.0569	0.48	11.090	69.85	12.6014	18.5766
		化合物1 40mg	103	15.259	11.9932	1.86	12.190	81.23	12.9150	17.6029
		亮丙瑞林	81	15.181	15.1029	0.08	11.000	76.39	11.8413	18.5204
	第1天至第28天	安慰剂	97	13.315	13.1953	0.00	8.750	57.93	10.6560	15.9749
		化合物1 10mg	103	9.988	10.3249	0.00	6.640	43.25	7.9705	12.0062
		化合物1 20mg	100	11.627	14.7324	0.00	6.320	63.36	8.7041	14.5505
		化合物1 40mg	103	11.498	13.2341	0.00	7.000	82.57	8.9119	14.0848
		亮丙瑞林	81	10.899	14.8866	0.00	6.000	76.82	7.6076	14.1910
	第29天至第56天	安慰剂	96	12.041	12.3114	0.00	6.750	45.57	9.5464	14.5355
		化合物1 10mg	103	8.858	9.6429	0.00	5.750	52.11	6.9737	10.7430
		化合物1 20mg	99	8.324	12.2852	0.00	3.820	58.61	5.8738	1.7743
		化合物1 40mg	101	6.362	10.4401	0.00	2.320	49.86	4.3010	8.4230
		亮丙瑞林	79	6.873	14.2302	0.00	1.320	77.00	3.6859	10.0607
	第57天至第84天	安慰剂	95	11.776	13.5443	0.00	6.890	73.67	9.0166	14.5348
		化合物1 10mg	101	8.400	10.1329	0.00	4.930	50.75	6.3992	10.4000
		化合物1 20mg	94	6.675	10.8072	0.00	2.520	65.14	4.4614	8.8884
		化合物1 40mg	101	4.785	8.9162	0.00	0.790	53.93	3.0249	6.5452
		亮丙瑞林	78	5.013	12.0454	0.00	0.195	65.86	2.2970	7.7286
	第85天至第112天	安慰剂	77	11.175	12.9918	0.00	5.890	53.21	8.2263	14.1238
		化合物1 10mg	84	7.895	10.2362	0.00	3.860	50.36	5.6738	10.1166
		化合物1 20mg	78	6.280	9.2399	0.00	3.340	48.61	4.1963	8.3629
		化合物1 40mg	89	3.364	6.3640	0.00	0.460	38.36	2.0233	4.7045
		亮丙瑞林	69	3.418	10.0341	0.00	0.070	68.79	1.0080	5.8289
	第113天至第140天	安慰剂	75	10.694	13.0408	0.00	5.570	49.89	7.6937	13.6945
		化合物1 10mg	84	7.111	8.5152	0.00	3.810	48.68	5.2627	8.9585
		化合物1 20mg	77	6.011	9.2439	0.00	1.820	55.82	3.9131	8.1093
		化合物1 40mg	89	3.733	8.3028	0.00	0.040	40.86	1.9840	5.4820
		亮丙瑞林	68	2.848	7.2362	0.00	0.000	50.14	0.7329	4.2359
	第141天至第168天	安慰剂	71	10.444	12.3696	0.00	5.500	49.19	7.5164	13.3721
		化合物1 10mg	80	6.861	9.2099	0.00	3.105	49.93	4.8113	8.9104
		化合物1 20mg	77	5.486	9.1562	0.00	2.180	42.04	3.4080	7.5644
		化合物1 40mg	88	2.979	6.1704	0.00	0.000	39.43	1.6717	4.2865
		亮丙瑞林	63	2.167	5.1999	0.00	0.000	23.46	0.8572	3.4764
	治疗期结束	安慰剂	97	12.387	12.7540	0.11	7.210	50.00	9.8168	14.9578
		化合物1 10mg	103	7.746	9.0900	0.00	4.360	49.93	5.9692	9.5223
		化合物1 20mg	100	6.557	11.2902	0.00	2.535	62.25	4.3166	8.7970
		化合物1 40mg	103	3.335	6.4059	0.00	0.040	37.68	2.0833	4.5872
		亮丙瑞林	81	2.629	5.5783	0.00	0.000	25.39	1.3958	3.8627

图88

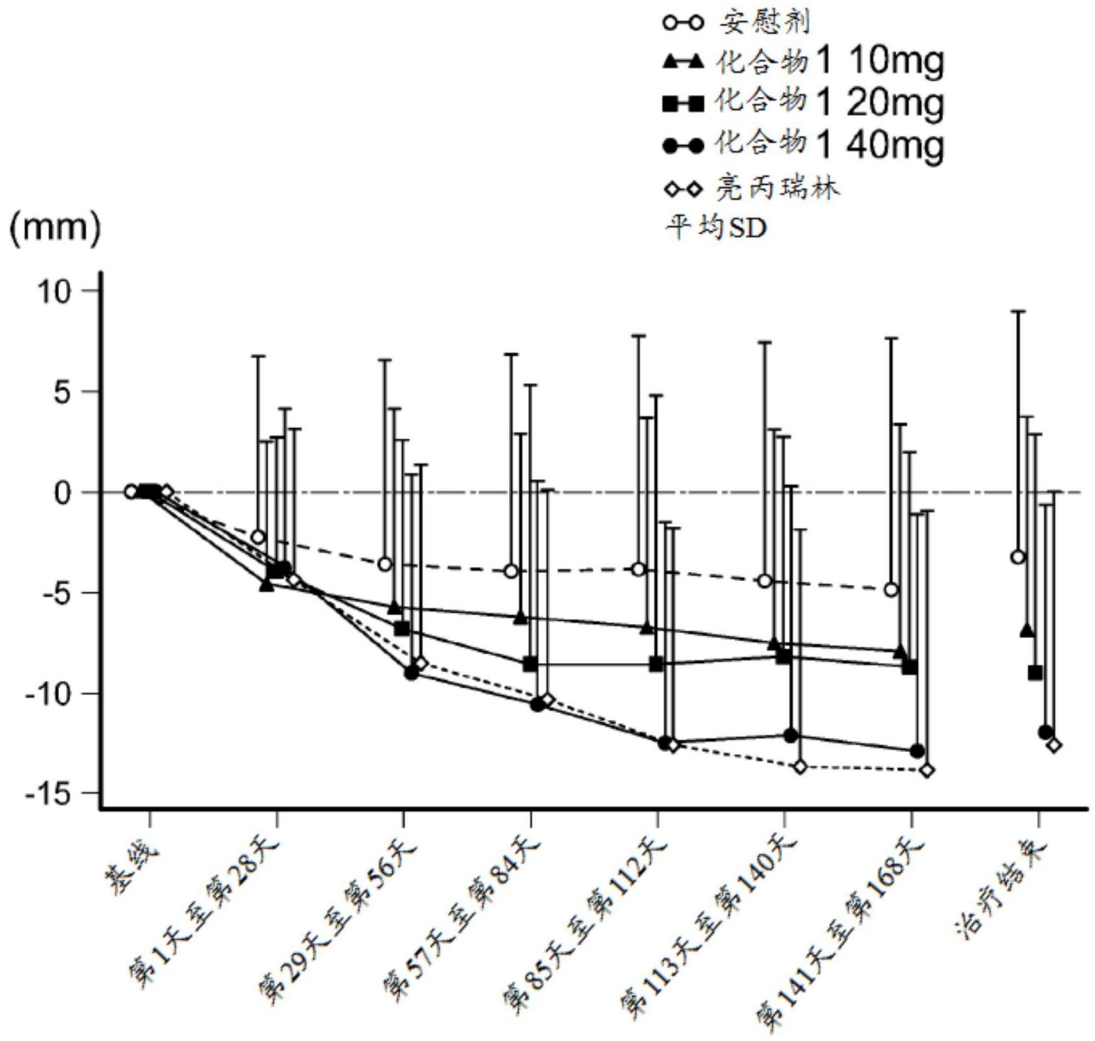

安慰剂
化合物1 10mg
化合物1 20mg
化合物1 40mg
亮丙瑞林
平均SD
(mm)
10
5
0
-5
-10
-15
基线
第1天至第28天
第29天至第56天
第57天至第84天
第85天至第112天
第113天至第140天
第141天至第168天
治疗结束

图89

变量/随访		治疗	总结统计						95% CI	
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	下限	上限
骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化(mm)	第1天至第28天	安慰剂	97	-2.294	8.9903	-34.17	-2.680	23.64	-4.1062	-0.4823
		化合物1 10mg	103	-4.606	7.1304	-33.87	-3.570	12.29	-5.9999	-3.2127
		化合物1 20mg	100	-3.962	6.6751	-24.94	-3.395	11.64	-5.2862	-2.6372
		化合物1 40mg	103	-3.761	7.8831	-29.95	-2.920	30.97	-5.3012	-2.2199
		亮丙瑞林	81	-4.282	7.3628	-36.98	-2.820	14.52	-5.9096	-2.6536
	第29天至第56天	安慰剂	96	-3.604	10.1906	-30.81	-3.360	29.21	-5.6688	-1.5392
		化合物1 10mg	103	-5.736	9.8576	-60.69	-3.780	13.54	-7.6629	-3.8098
		化合物1 20mg	99	-6.787	9.3858	-41.71	-5.750	21.35	-8.6594	-4.9155
		化合物1 40mg	101	-8.960	9.8226	-44.66	-8.110	24.61	-10.8990	-7.0208
		亮丙瑞林	79	-8.618	9.9690	-52.37	-6.410	23.93	-10.8513	-6.3854
	第57天至第84天	安慰剂	95	-3.945	10.7499	-45.96	-3.660	36.64	-6.1353	-1.7556
		化合物1 10mg	101	-6.282	9.1659	-50.65	-4.540	10.23	-8.0914	-4.4725
		化合物1 20mg	94	-8.547	13.8568	-64.33	-5.795	36.40	-11.3851	-5.7088
		化合物1 40mg	101	-10.537	11.0516	-63.05	-9.200	28.68	-12.7185	-8.3551
		亮丙瑞林	78	-10.364	10.4428	-54.59	-7.885	14.70	-12.7183	-8.0094
	第85天至第112天	安慰剂	77	-3.860	11.5776	-41.25	-3.320	41.53	-6.4877	-1.2321
		化合物1 10mg	84	-6.727	10.4187	-62.26	-4.260	14.32	-8.9883	-4.4663
		化合物1 20mg	78	-8.528	13.2829	-64.33	-5.465	14.87	-11.5228	-5.5331
		化合物1 40mg	89	-12.475	10.9347	-69.73	-10.000	15.74	-14.7780	-10.1712
		亮丙瑞林	69	-12.585	10.8106	-55.12	-9.140	0.24	-15.1816	-9.9877
	第113天至第140天	安慰剂	75	-4.407	11.8397	-48.39	-4.390	31.71	-7.1306	-1.6825
		化合物1 10mg	84	-7.512	10.5832	-57.72	-5.070	15.97	-9.8086	-5.2152
		化合物1 20mg	77	-8.153	10.8432	-48.89	-6.350	17.53	-10.6144	-5.6921
		化合物1 40mg	89	-12.106	12.3644	-75.66	-9.880	28.65	-14.7101	-9.5009
		亮丙瑞林	68	-13.681	11.8045	-55.41	-10.290	2.70	-16.5386	-10.8240
	第141天至第168天	安慰剂	71	-4.866	12.4477	-56.08	-3.210	20.89	-7.8120	-1.9193
		化合物1 10mg	80	-7.872	11.2457	-57.94	-5.390	17.22	-10.3746	-5.3694
		化合物1 20mg	77	-8.678	10.6479	-57.49	-6.000	17.32	-11.0949	-6.2614
		化合物1 40mg	88	-12.919	11.8210	-76.87	-9.960	7.74	-15.4234	-10.4141
		亮丙瑞林	63	-13.804	12.8288	-63.71	-10.260	-0.08	-17.0347	-10.5729
	治疗期结束	安慰剂	97	-3.222	12.1616	-56.03	-3.020	36.03	-5.6735	-0.7713
		化合物1 10mg	103	-6.849	10.5616	-57.94	-4.820	17.22	-8.9131	-4.7848
		化合物1 20mg	100	-9.032	11.8432	-64.33	-5.970	17.32	-11.3821	-6.6823
		化合物1 40mg	103	-11.924	11.2609	-76.80	-9.700	8.53	-14.1245	-9.7229
		亮丙瑞林	81	-12.552	12.5609	-63.71	-9.020	3.33	-15.3290	-9.7742

图90

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
骨盆疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化(mm)	第1天至第28天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.325	-2.4442	1.7948
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.320	-1.7422	2.3830
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.521	-1.7231	2.7652
	第29天至第56天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	2.882	-0.0413	5.8054
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.831	-1.0418	4.7036
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.342	-3.2720	2.5889
	第57天至第84天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	4.082	1.1839	6.9798
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.817	-1.9404	5.5742
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.173	-3.3830	3.0370
	第85天至第112天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	5.857	2.4556	9.2592
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	4.057	0.0762	8.0372
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.110	-3.3374	3.5575
	第113天至第140天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	6.169	2.5770	9.7618
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	5.528	1.8098	9.2464
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	1.576	-2.2821	5.4338
	第141天至第168天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	5.932	1.9466	9.9170
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	5.126	1.2028	9.0484
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.885	-3.1100	4.8801
	治疗期结束	化合物1 10mg-亮丙瑞林	5.703	2.3389	9.0675
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	3.519	-0.0702	7.1091
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.628	-2.8443	4.1001

图91

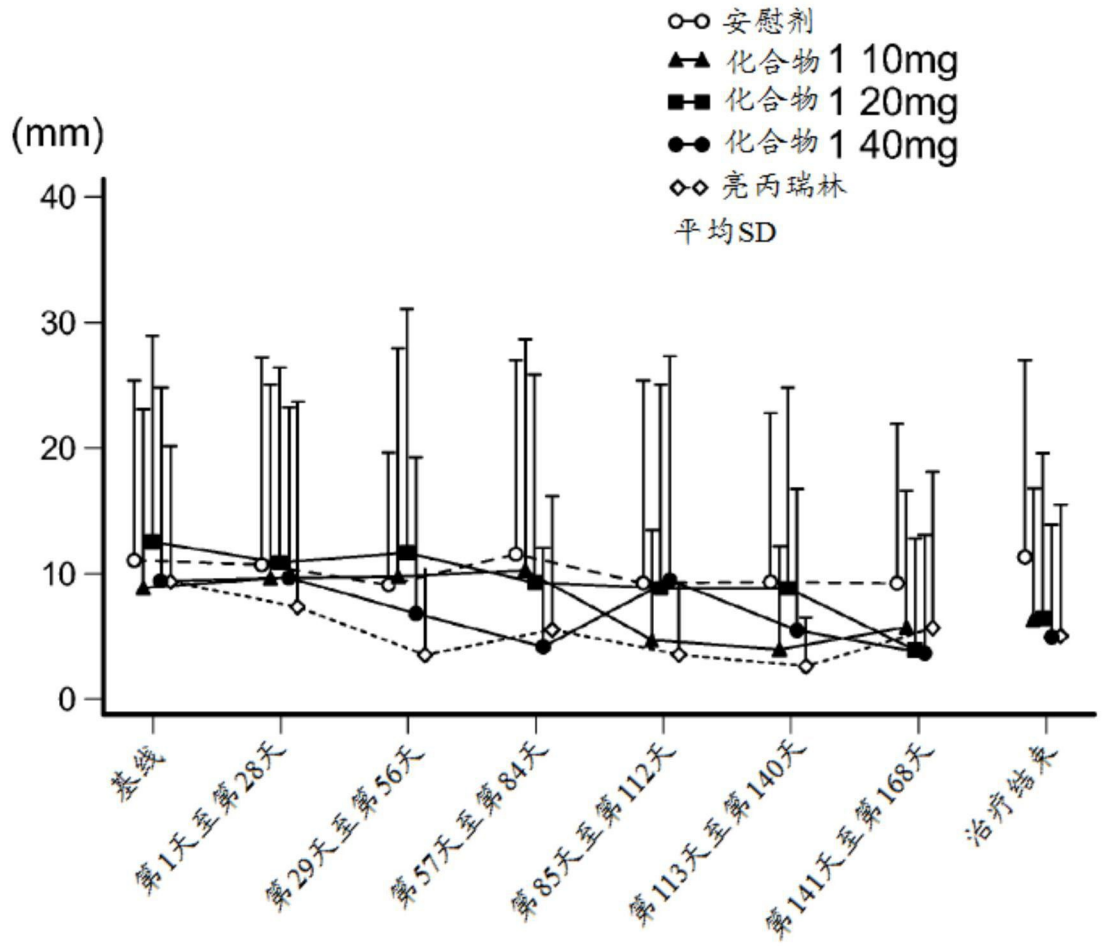

安慰剂
化合物1 10mg
化合物1 20mg
化合物1 40mg
亮丙瑞林
平均SD
(mm)
40
30
20
10
0
基线
第1天至第28天
第29天至第56天
第57天至第84天
第85天至第112天
第113天至第140天
第141天至第168天
治疗结束

图92

变量/随访		治疗	总结统计						95% CI	
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	下限	上限
性交疼痛的VAS评分的平均值(mm)	基线	安慰剂	41	11.046	14.2483	0.00	4.00	60.00	6.5490	15.5437
		化合物1 10mg	46	8.822	14.2407	0.00	1.550	72.00	4.5934	13.0514
		化合物1 20mg	47	12.470	16.4833	0.00	4.500	60.00	7.6301	17.3095
		化合物1 40mg	44	9.389	15.4208	0.00	2.800	64.67	4.7005	14.0772
		亮丙瑞林	26	9.455	10.7051	0.00	6.250	44.00	5.1315	13.7793
	第1天至第28天	安慰剂	44	10.676	16.5317	0.00	4.750	81.00	5.6496	15.7018
		化合物1 10mg	50	9.608	15.4027	0.00	2.735	75.00	5.2302	13.9850
		化合物1 20mg	44	10.809	15.5738	0.00	2.625	53.50	6.0738	15.5435
		化合物1 40mg	42	9.522	13.6408	0.00	2.065	53.00	5.2714	13.7729
		亮丙瑞林	25	7.288	16.2960	0.00	0.860	67.00	0.5609	14.0143
	第29天至第56天	安慰剂	38	9.115	10.4655	0.00	4.800	40.40	5.6748	12.5546
		化合物1 10mg	48	9.751	18.2336	0.00	1.915	78.00	4.4570	15.0459
		化合物1 20mg	49	11.660	19.4615	0.00	1.750	68.00	6.0698	17.2498
		化合物1 40mg	39	6.711	12.6281	0.00	1.000	64.00	2.6172	10.8043
		亮丙瑞林	24	3.440	6.8993	0.00	0.000	27.00	0.5263	6.3529
	第57天至第84天	安慰剂	36	11.445	15.5573	0.00	4.165	58.00	6.1814	16.7091
		化合物1 10mg	50	10.110	18.5404	0.00	1.550	73.00	4.8405	15.3787
		化合物1 20mg	35	9.229	16.6530	0.00	0.830	72.00	3.5081	14.9491
		化合物1 40mg	40	4.126	7.9652	0.00	0.125	33.00	1.5789	6.6736
		亮丙瑞林	24	5.478	10.7612	0.00	0.000	41.75	0.9343	10.0224
	第85天至第112天	安慰剂	27	9.226	16.1421	0.00	5.500	70.00	2.8400	15.6111
		化合物1 10mg	35	4.574	8.8940	0.00	0.000	38.00	1.5191	7.6295
		化合物1 20mg	31	8.927	16.1695	0.00	0.500	57.00	2.9958	14.8578
		化合物1 40mg	31	9.564	17.7291	0.00	1.800	62.00	3.0608	16.0669
		亮丙瑞林	23	3.484	5.6895	0.00	0.000	18.00	1.0236	5.9442
	第113天至第140天	安慰剂	33	9.305	13.4358	0.00	2.500	47.00	4.5413	14.0696
		化合物1 10mg	38	3.804	8.4116	0.00	0.000	47.50	1.0397	6.5693
		化合物1 20mg	30	8.789	16.0423	0.00	0.500	52.00	2.7984	14.7789
		化合物1 40mg	34	5.410	11.3459	0.00	0.000	47.00	1.4515	9.3691
		亮丙瑞林	15	2.522	3.8630	0.00	0.000	11.00	0.3827	4.6613
	第141天至第168天	安慰剂	20	9.192	12.7469	0.00	2.915	42.00	3.2258	15.1572
		化合物1 10mg	36	5.550	11.1157	0.00	0.000	46.00	1.7893	9.3113
		化合物1 20mg	29	3.806	8.9781	0.00	0.000	35.00	0.3911	7.2213
		化合物1 40mg	31	3.531	9.6053	0.00	0.000	51.00	0.0074	7.0539
		亮丙瑞林	18	5.565	12.5556	0.00	0.000	47.00	-0.6788	11.8088
	治疗期结束	安慰剂	36	11.318	15.7393	0.00	3.875	58.00	5.9924	16.6432
		化合物1 10mg	50	6.218	10.6280	0.00	0.290	46.00	3.1976	9.2384
		化合物1 20mg	40	6.363	13.1847	0.00	0.585	53.00	2.1461	10.5794
		化合物1 40mg	39	4.842	9.1145	0.00	0.170	33.00	1.8870	7.7961
		亮丙瑞林	23	4.913	10.6249	0.00	0.000	47.00	0.3185	9.5076

图93

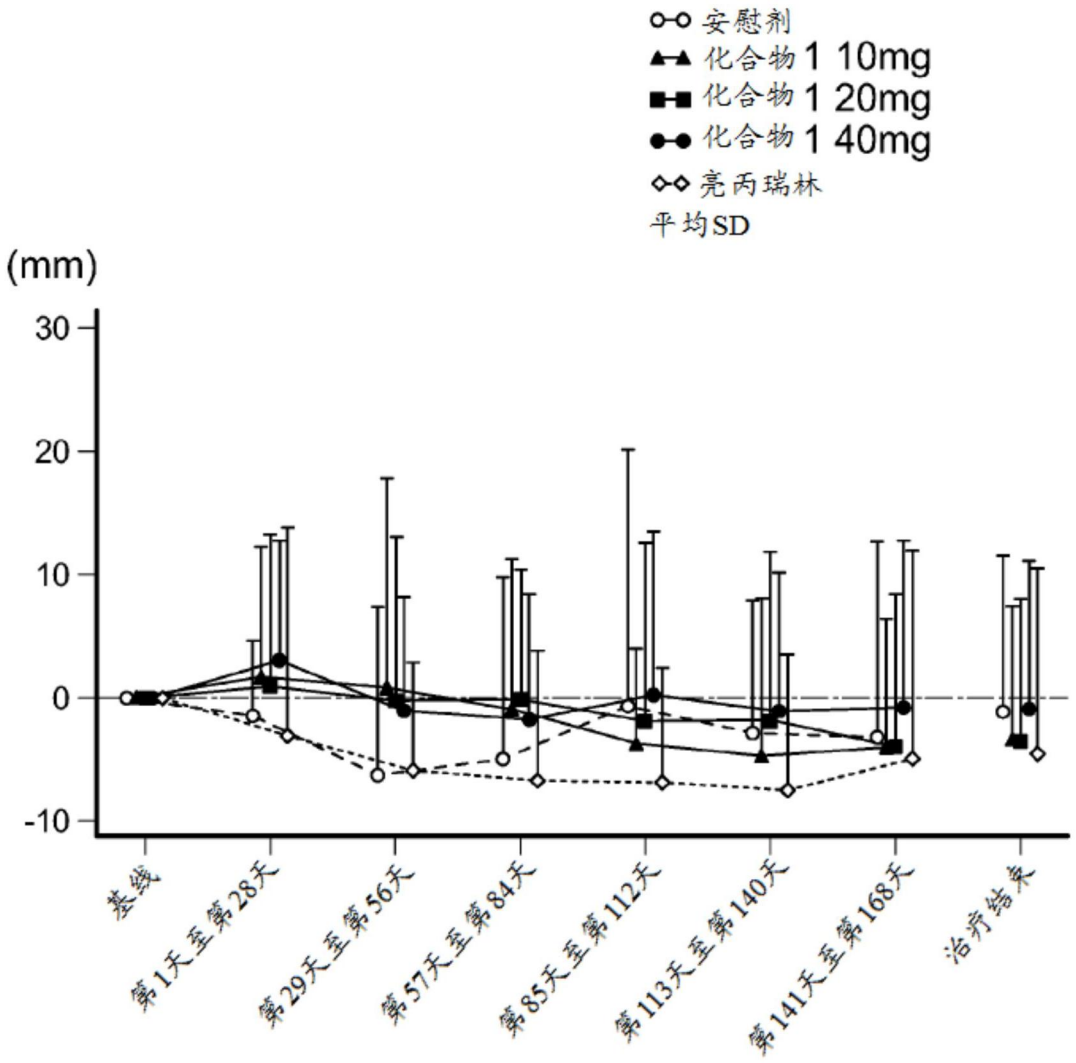

安慰剂
化合物1 10mg
化合物1 20mg
化合物1 40mg
亮丙瑞林
平均SD
(mm)
30
20
10
0
-10
基线
第1天至第28天
第29天至第56天
第57天至第84天
第85天至第112天
第113天至第140天
第141天至第168天
治疗结束

图94

变量/随访		治疗	总结统计					95% CI	
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	下限	上限
性交疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化(mm)	第1天至第28天	安慰剂	37	-1.464	6.1084	-17.50	0.000	8.25	-3.5007	0.5726
		化合物1 10mg	39	1.642	10.6212	-38.00	0.000	26.50	-1.8007	5.0853
		化合物1 20mg	39	0.953	12.3795	-32.67	0.000	50.00	-3.0599	4.9661
		化合物1 40mg	33	2.995	9.7916	-21.67	0.000	35.00	-0.4774	6.4665
		亮丙瑞林	21	-3.126	17.0520	-31.00	-3.500	45.00	-10.8882	4.6358
	第29天至第56天	安慰剂	31	-6.324	13.7901	-53.00	-3.250	22.90	-11.3821	-1.2656
		化合物1 10mg	40	0.700	17.1416	-41.00	0.000	67.50	-4.7824	6.1819
		化合物1 20mg	40	-0.358	13.4556	-34.24	0.000	36.00	-4.6616	3.9451
		化合物1 40mg	32	-1.085	9.2912	-30.50	0.000	23.00	-4.4349	2.2649
		亮丙瑞林	17	-5.988	8.9457	-25.00	-4.670	13.00	-10.5871	-1.3882
	第57天至第84天	安慰剂	30	-5.018	14.8372	-55.00	0.000	13.50	-10.5583	0.5223
		化合物1 10mg	41	-1.033	12.2047	-25.00	0.000	59.50	-4.8852	2.8194
		化合物1 20mg	33	-0.191	10.6032	-35.67	0.000	29.50	-3.9503	3.5691
		化合物1 40mg	33	-1.860	10.3161	31.67	0.000	22.00	-5.5182	1.7976
		亮丙瑞林	18	-6.752	10.5824	-26.00	-5.770	16.75	-12.0142	-1.4891
	第85天至第112天	安慰剂	22	-0.715	20.9133	-32.50	-1.050	66.00	-9.9879	8.5570
		化合物1 10mg	28	-3.865	7.9514	-34.00	-0.155	4.18	-6.9486	-0.7821
		化合物1 20mg	28	-1.911	14.4995	-35.67	-1.800	43.80	-7.5330	3.7116
		化合物1 40mg	22	0.265	13.2572	-32.50	0.000	34.00	-5.6125	6.1434
		亮丙瑞林	19	-6.915	9.4608	-33.00	-4.000	1.30	-11.4747	-2.3548
	第113天至第140天	安慰剂	26	-2.913	10.8470	-30.00	-0.500	15.83	-7.2946	1.4677
		化合物1 10mg	28	-4.879	12.8937	-60.00	-0.070	6.28	-9.8786	0.1207
		化合物1 20mg	26	-1.778	13.6186	-35.04	-1.495	38.80	-7.2787	3.7226
		化合物1 40mg	25	-1.063	11.3013	-34.00	0.000	32.00	-5.7282	3.6018
		亮丙瑞林	13	-7.552	11.1102	-37.00	-4.670	5.00	-14.2661	-0.8385
	第141天至第168天	安慰剂	16	-3.256	15.8951	-45.00	0.000	16.00	-11.7261	5.2136
		化合物1 10mg	28	-4.124	10.5641	-46.50	-0.070	15.60	-8.2206	-0.0279
		化合物1 20mg	26	-4.012	12.5050	-33.47	-1.250	35.00	-9.0628	1.0390
		化合物1 40mg	22	-0.830	13.6774	-35.00	0.000	48.00	-6.8947	5.2338
		亮丙瑞林	14	-4.953	16.9523	-40.50	-3.000	36.33	-14.7408	4.8351
	治疗期结束	安慰剂	29	-1.145	12.6625	-45.00	0.000	16.00	-5.9617	3.6715
		化合物1 10mg	40	-3.454	10.8509	-46.50	-0.500	29.00	-6.9238	0.0168
		化合物1 20mg	34	-3.553	11.5544	-33.47	-0.965	35.00	-7.5848	0.4783
		化合物1 40mg	31	-0.925	12.0373	-35.00	0.000	29.00	-5.3398	3.4908
		亮丙瑞林	18	-4.593	15.0878	-40.50	-3.250	36.33	-12.0963	2.9096

图95

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
性交疼痛的VAS评分的平均值相对于基线的变化(mm)	第1天至第28天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	4.768	-2.3819	11.9189
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	4.079	-3.5958	11.7543
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	6.121	-1.2006	13.4421
	第29天至第56天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	6.687	-2.1433	15.5181
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	5.629	-1.5161	12.7749
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	4.903	-0.6370	10.4423
	第57天至第84天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	5.719	-0.9308	12.3683
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	6.561	0.3217	12.8004
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	4.891	-1.2380	11.0208
	第85天至第112天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	3.049	-2.0913	8.1900
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	5.004	-2.6143	12.6223
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	7.180	-0.2060	14.5663
	第113天至第140天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	2.673	-5.7255	11.0723
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	5.774	-3.0760	14.6245
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	6.489	-1.3043	14.2825
	第141天至第168天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.829	-7.7647	9.4219
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.941	-8.5778	10.4597
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	4.122	-6.3092	14.5540
	治疗期结束	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.140	-5.8492	8.1289
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.040	-6.4921	8.5723
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	3.669	-4.2135	11.5512

图96

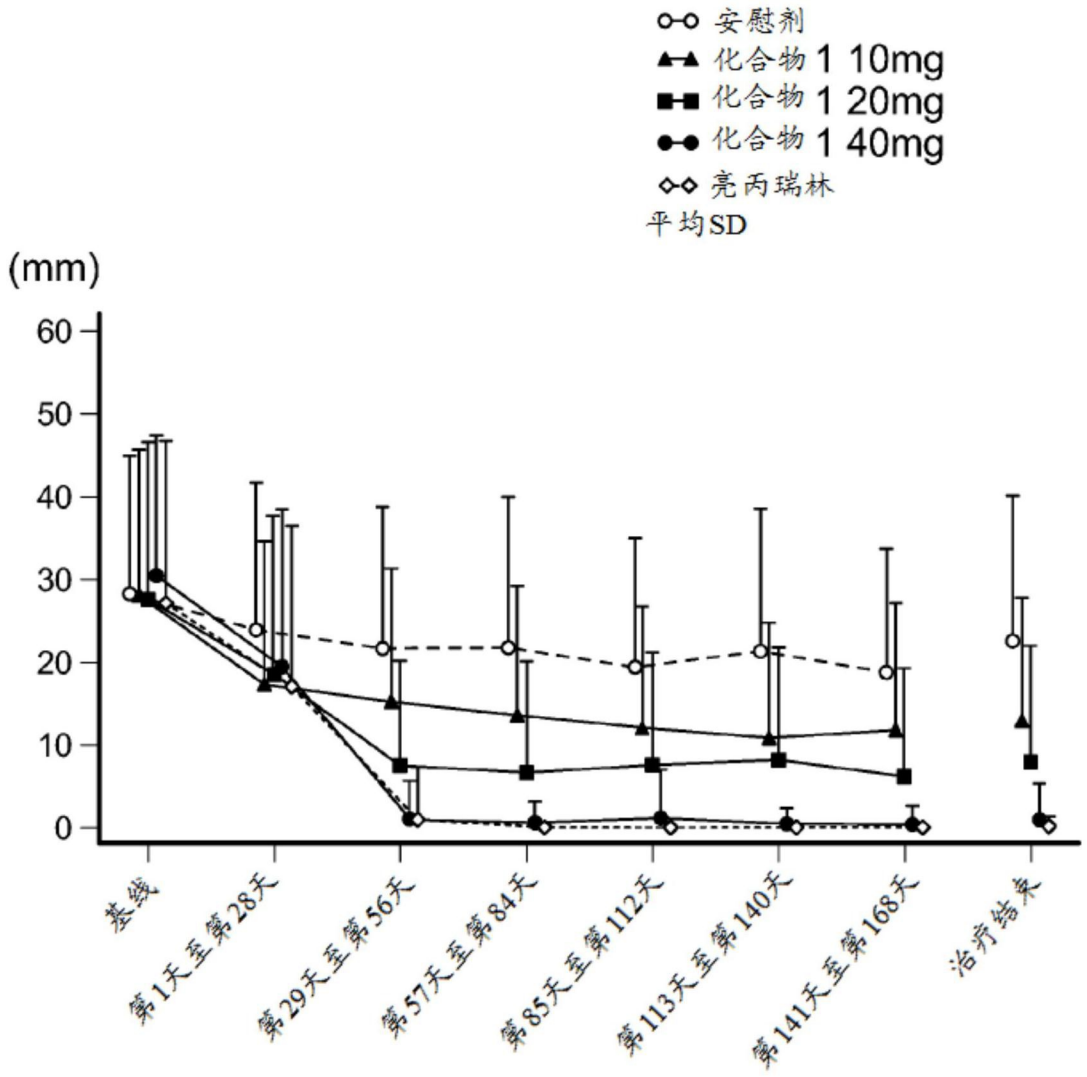

安慰剂
化合物1 10mg
化合物1 20mg
化合物1 40mg
亮丙瑞林
平均SD
(mm)
60
50
40
30
20
10
0
基线
第1天至第28天
第29天至第56天
第57天至第84天
第85天至第112天
第113天至第140天
第141天至第168天
治疗结束

图97

变量/随访		治疗	总结统计						95% CI	
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	下限	上限
痛经的VAS评分的平均值(mm)	基线	安慰剂	97	28.379	16.5910	0.00	24.600	74.50	25.0349	31.7226
		化合物1 10mg	103	28.213	17.6370	0.00	25.140	70.67	24.7663	31.6603
		化合物1 20mg	100	27.703	18.9350	0.00	25.365	80.00	23.9458	31.4600
		化合物1 40mg	103	30.430	17.0426	5.25	30.090	82.00	27.0995	33.7611
		亮丙瑞林	81	27.118	19.7795	0.00	21.500	92.80	22.7448	31.4920
	第1天至第28天	安慰剂	97	23.832	17.8381	0.00	20.250	73.40	20.2367	27.4270
		化合物1 10mg	103	17.556	17.0427	0.00	12.250	73.56	14.2256	20.8872
		化合物1 20mg	100	18.545	19.2141	0.00	11.875	73.50	14.7323	22.3573
		化合物1 40mg	103	19.452	19.1065	0.00	14.500	86.00	15.7176	23.1859
		亮丙瑞林	81	17.133	19.4179	0.00	10.750	86.33	12.8397	21.4270
	第29天至第56天	安慰剂	96	21.718	17.0320	0.00	18.200	82.00	18.2670	25.1690
		化合物1 10mg	103	15.394	15.9513	0.00	11.200	72.00	12.2764	18.5114
		化合物1 20mg	99	7.433	12.7505	0.00	0.000	63.33	4.8901	9.9762
		化合物1 40mg	101	1.032	4.5411	0.00	0.000	29.25	0.1352	1.9281
		亮丙瑞林	79	0.972	6.3180	0.00	0.000	55.00	-0.4430	2.3873
	第57天至第84天	安慰剂	95	21.728	18.3520	0.00	17.170	73.67	17.9891	25.4661
		化合物1 10mg	101	13.568	15.5954	0.00	8.000	66.00	10.4890	16.6465
		化合物1 20mg	94	6.626	13.5146	0.00	0.000	93.00	3.8581	9.3942
		化合物1 40mg	101	0.569	2.5367	0.00	0.000	14.67	0.0679	1.0695
		亮丙瑞林	78	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000
	第85天至第112天	安慰剂	77	19.419	15.4500	0.00	16.400	70.40	15.9121	22.9256
		化合物1 10mg	84	11.943	14.8590	0.00	6.580	62.50	8.7187	15.1679
		化合物1 20mg	78	7.616	13.6165	0.00	0.000	66.00	4.5460	10.6861
		化合物1 40mg	89	1.039	5.9676	0.00	0.000	51.40	-0.2179	2.2963
		亮丙瑞林	69	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000
	第113天至第140天	安慰剂	75	21.299	17.3486	0.00	19.170	67.00	17.3071	25.2902
		化合物1 10mg	84	10.769	14.0906	0.00	5.300	60.57	7.7110	13.8267
		化合物1 20mg	77	8.040	13.8727	0.00	0.000	56.60	4.8912	11.1886
		化合物1 40mg	89	0.390	2.0190	0.00	0.000	15.00	-0.0354	0.8152
		亮丙瑞林	68	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000
	第141天至第168天	安慰剂	71	18.797	14.8825	0.00	16.200	55.20	15.2748	22.3201
		化合物1 10mg	80	11.758	15.4431	0.00	4.540	56.83	8.3208	15.1942
		化合物1 20mg	77	6.132	13.2012	0.00	0.000	56.50	3.1359	9.1285
		化合物1 40mg	88	0.430	2.3141	0.00	0.000	19.67	-0.0604	0.9202
		亮丙瑞林	63	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000
	治疗期结束	安慰剂	97	22.607	17.5557	0.00	19.000	82.00	19.0683	26.1449
		化合物1 10mg	103	12.857	15.0429	0.00	7.710	56.83	9.9173	15.7973
		化合物1 20mg	100	7.878	14.2406	0.00	0.000	64.06	5.0521	10.7035
		化合物1 40mg	103	0.918	4.3438	0.00	0.000	30.00	0.0688	1.7667
		亮丙瑞林	81	0.174	1.1623	0.00	0.000	9.38	-0.0826	0.4315

图98

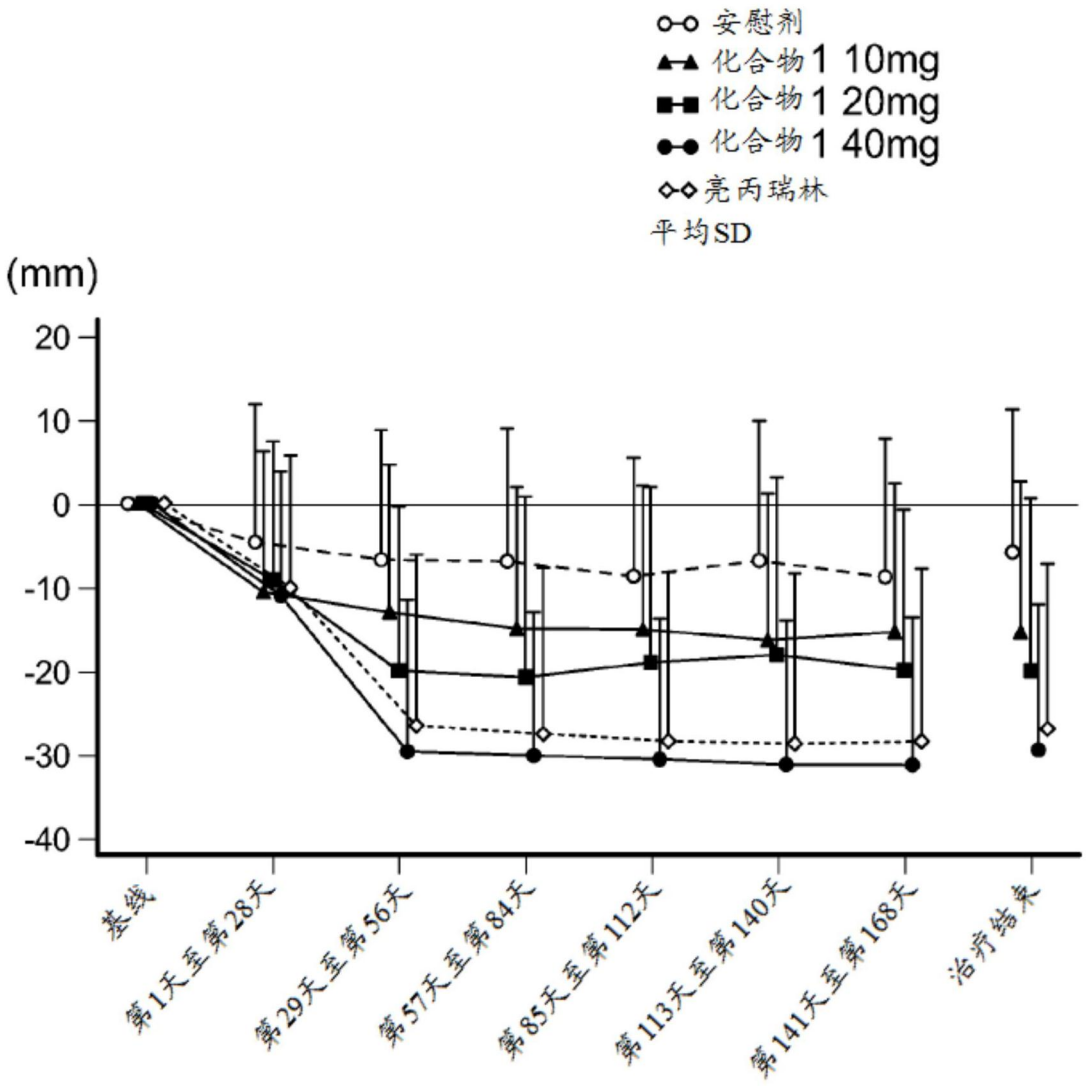

安慰剂
化合物1 10mg
化合物1 20mg
化合物1 40mg
亮丙瑞林
平均SD
(mm)
20
10
0
-10
-20
-30
-40
基线
第1天至第28天
第29天至第56天
第57天至第84天
第85天至第112天
第113天至第140天
第141天至第168天
治疗结束

图99

变量/随访		治疗	总结统计					95% CI	
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值	下限	上限
痛经的VAS评分的平均值相对于基线的变化(mm)	第1天至第28天	安慰剂	97	-4.547	16.4741	-54.25	-5.120	48.00	-7.8672	-1.2266
		化合物1 10mg	103	-10.657	17.0824	-70.67	-9.310	21.86	-13.9955	-7.3183
		化合物1 20mg	100	-9.158	16.6375	-80.00	-7.045	29.86	-12.4593	-5.8569
		化合物1 40mg	103	-10.979	14.8545	-43.30	-10.600	34.60	-13.8817	-8.0754
		亮丙瑞林	81	-9.985	15.7027	-45.98	-8.420	24.76	-13.4572	-6.5129
	第29天至第56天	安慰剂	96	-6.693	15.5192	-50.00	-5.815	32.70	-9.8378	-3.5488
		化合物1 10mg	103	-12.819	17.4978	-58.14	-9.530	18.37	-16.2392	-9.3997
		化合物1 20mg	99	-19.880	19.6246	-80.00	-17.310	18.90	-23.7945	-15.9663
		化合物1 40mg	101	-29.631	18.1588	-82.00	-30.090	22.25	-33.2154	-26.0458
		亮丙瑞林	79	-26.506	20.3326	-92.80	-21.200	12.00	-31.0601	-21.9516
	第57天至第84天	安慰剂	95	-6.857	15.8099	-46.14	-9.280	36.13	-10.0772	-3.6359
		化合物1 10mg	101	-14.747	16.8648	-63.27	-12.250	18.15	-18.0765	-11.4179
		化合物1 20mg	94	-20.689	21.4387	-80.00	-17.675	52.00	-25.0805	-16.2984
		化合物1 40mg	101	-30.094	17.2623	-82.00	-29.880	-5.25	-33.5014	-26.6858
		亮丙瑞林	78	-27.558	19.9878	-92.80	-23.145	0.00	-32.0650	-23.0519
	第85天至第112天	安慰剂	77	-8.663	14.1539	-38.83	-10.430	34.83	-11.8759	-5.4508
		化合物1 10mg	84	-14.917	17.1865	-58.14	-10.035	24.29	-18.6462	-11.1869
		化合物1 20mg	78	-19.014	21.1116	-80.00	-14.790	25.63	-23.7738	-14.2539
		化合物1 40mg	89	-30.532	16.8634	-82.00	-30.000	-0.11	-34.0848	-26.9802
		亮丙瑞林	69	-28.446	20.3506	-92.80	-24.140	0.00	-33.3344	-23.5569
	第113天至第140天	安慰剂	75	-6.735	16.6093	-44.00	-7.200	45.20	-10.5561	-2.9132
		化合物1 10mg	84	-16.091	17.4065	-58.14	-14.080	38.67	-19.8685	-12.3136
		化合物1 20mg	77	-17.953	21.0936	-78.67	-15.620	53.86	-22.7404	-13.1651
		化合物1 40mg	89	-31.182	17.2889	-82.00	-30.600	1.57	-34.8238	-27.5398
		亮丙瑞林	68	-28.666	20.4184	-92.80	-25.070	0.00	-33.6088	-23.7242
	第141天至第168天	安慰剂	71	-8.676	16.4615	-58.50	-7.110	25.75	-12.5724	-4.7797
		化合物1 10mg	80	-15.191	17.6754	-70.33	-14.010	30.69	-19.1245	-11.2575
		化合物1 20mg	77	-19.860	19.1617	-80.00	-16.920	14.64	-24.2096	-15.5112
		化合物1 40mg	88	-31.210	17.7668	-82.00	-30.750	-5.71	-34.9741	-27.4452
		亮丙瑞林	63	-28.373	20.7287	-92.80	-24.140	0.00	-33.5935	-23.1526
	治疗期结束	安慰剂	97	-5.772	17.1295	-58.50	-6.710	45.20	-9.2245	-2.3198
		化合物1 10mg	103	-15.356	18.0506	-63.27	-13.820	30.69	-18.8838	-11.8282
		化合物1 20mg	100	-19.825	20.4332	-80.00	-16.795	20.53	-23.8795	-15.7707
		化合物1 40mg	103	-29.513	17.5379	-82.00	-29.880	-2.86	-32.9401	-26.0849
		亮丙瑞林	81	-26.944	19.9212	-92.80	-21.500	0.00	-31.3489	-22.5390

图100

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
痛经的VAS评分的平均值相对于基线的变化(mm)	第1天至第28天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.672	-5.5037	4.1601
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.827	-3.9595	5.6134
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.993	-5.4571	3.4701
	第29天至第56天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	13.686	8.1446	19.2282
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	6.625	0.6882	12.5626
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-3.125	-8.7983	2.5488
	第57天至第84天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	12.811	7.3708	18.2517
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	6.869	0.5820	13.1560
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.535	-8.0376	2.9674
	第85天至第112天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	13.529	7.5333	19.5250
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	9.432	2.6513	16.2123
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.087	-7.9371	3.7635
	第113天至第140天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	12.575	6.5120	18.6388
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	10.714	3.8783	17.5492
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.515	-8.4669	3.4363
	第141天至第168天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	13.182	6.8290	19.5351
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	8.513	1.8344	15.1908
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.837	-9.0508	3.3775
	治疗期结束	化合物1 10mg-亮丙瑞林	11.588	6.0512	17.1247
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	7.119	1.1585	13.0792
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.569	-8.0255	2.8883

图101

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
骨盆疼痛的M-B&B评分的平均值	基线	安慰剂	97	0.648	0.4536	0.00	0.620	1.85
		化合物1 10mg	103	0.656	0.4615	0.00	0.620	2.14
		化合物1 20mg	100	0.626	0.4749	0.00	0.530	1.88
		化合物1 40mg	103	0.654	0.4410	0.00	0.630	2.31
		亮丙瑞林	81	0.675	0.5451	0.00	0.570	2.48
	第1天至第28天	安慰剂	97	0.529	0.4418	0.00	0.420	2.00
		化合物1 10mg	103	0.527	0.4333	0.00	0.450	1.83
		化合物1 20mg	100	0.524	0.5050	0.00	0.390	2.25
		化合物1 40mg	102	0.538	0.4747	0.00	0.470	2.24
		亮丙瑞林	80	0.493	0.4920	0.00	0.340	2.58
	第29天至第56天	安慰剂	96	0.495	0.4803	0.00	0.280	2.05
		化合物1 10mg	103	0.476	0.4320	0.00	0.360	1.52
		化合物1 20mg	99	0.434	0.4457	0.00	0.290	1.57
		化合物1 40mg	101	0.400	0.4328	0.00	0.250	1.61
		亮丙瑞林	79	0.378	0.4919	0.00	0.180	2.57
	第57天至第84天	安慰剂	94	0.453	0.4786	0.00	0.290	2.00
		化合物1 10mg	101	0.446	0.4511	0.00	0.320	1.64
		化合物1 20mg	94	0.381	0.4399	0.00	0.185	1.76
		化合物1 40mg	101	0.324	0.4420	0.00	0.070	1.75
		亮丙瑞林	78	0.287	0.4847	0.00	0.040	2.36
	第85天至第112天	安慰剂	77	0.449	0.4816	0.00	0.240	2.09
		化合物1 10mg	84	0.418	0.4082	0.00	0.310	1.36
		化合物1 20mg	78	0.386	0.4397	0.00	0.185	1.59
		化合物1 40mg	89	0253	0.3714	0.00	0.040	1.43
		亮丙瑞林	69	0.230	0.4442	0.00	0.000	2.57
	第113天至第140天	安慰剂	75	0.407	0.4814	0.00	0.200	2.00
		化合物1 10mg	84	0.411	0.4148	0.00	0.270	1.33
		化合物1 20mg	77	0.341	0.4308	0.00	0.110	1.65
		化合物1 40mg	89	0.256	0.4379	0.00	0.000	1.86
		亮丙瑞林	68	0.194	0.3908	0.00	0.000	2.04
	第141天至第168天	安慰剂	71	0.390	0.4729	0.00	0.170	2.00
		化合物1 10mg	80	0.354	0.4131	0.00	0.140	1.22
		化合物1 20mg	77	0.343	0.4161	0.00	0.120	1.22
		化合物1 40mg	88	0.229	0.3597	0.00	0.000	1.21
		亮丙瑞林	63	0.171	0.3444	0.00	0.000	1.32
	治疗期结束	安慰剂	97	0.476	0.4820	0.00	0.350	2.00
		化合物1 10mg	103	0.396	0.4208	0.00	0.230	1.43
		化合物1 20mg	100	0.358	0.4376	0.00	0.180	2.00
		化合物1 40mg	103	0.254	0.3767	0.00	0.000	1.29
		亮丙瑞林	80	0.199	0.3632	0.00	0.000	1.36

图102

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
痛经的M-B&B评分的平均值	基线	安慰剂	97	1.164	0.4412	0.00	1.170	2.14
		化合物1 10mg	103	1.187	0.4739	0.00	1.170	2.33
		化合物1 20mg	100	1.174	0.4812	0.00	1.200	2.44
		化合物1 40mg	103	1.207	0.4652	0.00	1.220	2.50
		亮丙瑞林	81	1.171	0.4681	0.00	1.140	2.60
	第1天至第28天	安慰剂	97	1.011	0.4948	0.00	1.000	2.33
		化合物1 10mg	103	0.872	0.5226	0.00	1.000	2.67
		化合物1 20mg	100	0.810	0.5753	0.00	0.830	2.75
		化合物1 40mg	103	0.830	0.5809	0.00	1.000	2.29
		亮丙瑞林	81	0.835	0.5893	0.00	1.000	2.11
	第29天至第56天	安慰剂	96	0.982	0.5027	0.00	1.000	2.25
		化合物1 10mg	103	0.760	0.5726	0.00	0.860	2.25
		化合物1 20mg	99	0.399	0.5611	0.00	0.000	2.50
		化合物1 40mg	101	0.055	0.2209	0.00	0.000	1.38
		亮丙瑞林	79	0.033	0.1886	0.00	0.000	1.50
	第57天至第84天	安慰剂	95	0.943	0.5684	0.00	1.000	2.38
		化合物1 10mg	101	0.679	0.6044	0.00	0.710	2.00
		化合物1 20mg	94	0.339	05354	0.00	0.000	2.57
		化合物1 40mg	101	0.040	0.1669	0.00	0.000	1.00
		亮丙瑞林	78	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
	第85天至第112天	安慰剂	77	0.905	0.4661	0.00	0.900	2.00
		化合物1 10mg	84	0.624	0.5699	0.00	0.670	2.00
		化合物1 20mg	78	0.420	0.5583	0.00	0.000	1.83
		化合物1 40mg	89	0.049	0.2486	0.00	0.000	2.00
		亮丙瑞林	69	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
	第113天至第140天	安慰剂	75	0.945	0.5395	0.00	1.000	2.10
		化合物1 10mg	84	0.581	0.5570	0.00	0.500	2.00
		化合物1 20mg	77	0.404	0.5358	0.00	0.000	1.80
		化合物1 40mg	89	0.033	0.1564	0.00	0.000	1.00
		亮丙瑞林	68	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
	第141天至第168天	安慰剂	71	0.907	0.5197	0.00	0.860	2.17
		化合物1 10mg	80	0.622	0.6103	0.00	0.470	2.20
		化合物1 20mg	77	0.298	0.5433	0.00	0.000	2.00
		化合物1 40mg	88	0.047	0.2070	0.00	0.000	1.17
		亮丙瑞林	63	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
	治疗期结束	安慰剂	97	0.979	0.5462	0.00	1.000	2.14
		化合物1 10mg	103	0.679	0.5781	0.00	0.600	2.20
		化合物1 20mg	100	0.380	0.5660	0.00	0.000	2.11
		化合物1 40mg	103	0.063	0.2525	0.00	0.000	1.50
		亮丙瑞林	81	0.011	0.0750	0.00	0.000	0.63

图103

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
深度性交疼痛的M-B&B评分的平均值	基线	安慰剂	41	0.554	0.4475	0.00	0.670	1.00
		化合物1 10mg	46	0.562	0.6029	0.00	0.330	2.00
		化合物1 20mg	47	0.636	0.5483	0.00	0.670	2.00
		化合物1 40mg	44	0.546	0.4836	0.00	0.500	1.33
		亮丙瑞林	26	0.596	0.4502	0.00	0.835	1.00
	第1天至第28天	安慰剂	44	0.514	0.5123	0.00	0.415	2.00
		化合物1 10mg	50	0.565	0.5236	0.00	0.515	2.00
		化合物1 20mg	44	0.607	0.5606	0.00	0.535	2.00
		化合物1 40mg	42	0.573	0.6264	0.00	0.500	2.00
		亮丙瑞林	25	0.405	0.5533	0.00	0.000	2.00
	第29天至第56天	安慰剂	38	0.594	0.4779	0.00	0.750	1.60
		化合物1 10mg	48	0.524	0.6284	0.00	0.125	2.00
		化合物1 20mg	49	0.641	0.6839	0.00	0.500	2.00
		化合物1 40mg	39	0.440	0.5178	0.00	0.130	2.00
		亮丙瑞林	24	0.318	0.4556	0.00	0.000	1.00
	第57天至第84天	安慰剂	36	0.647	0.6063	0.00	0.930	2.00
		化合物1 10mg	50	0.527	0.5964	0.00	0.270	2.00
		化合物1 20mg	35	0.453	0.5538	0.00	0.000	2.00
		化合物1 40mg	40	0.360	0.4517	0.00	0.000	1.33
		亮丙瑞林	24	0.357	0.4568	0.00	0.000	1.00
	第85天至第112天	安慰剂	27	0.526	0.5729	0.00	0.330	2.00
		化合物1 10mg	35	0.315	0.4306	0.00	0.000	1.00
		化合物1 20mg	31	0.494	0.6231	0.00	0.000	2.00
		化合物1 40mg	31	0.556	0.7068	0.00	0.250	3.00
		亮丙瑞林	23	0.333	0.4715	0.00	0.000	1.00
	第113天至第140天	安慰剂	33	0.509	0.4825	0.00	0.500	1.17
		化合物1 10mg	38	0.325	0.4415	0.00	0.000	1.20
		化合物1 20mg	30	0.436	0.5664	0.00	0.065	2.00
		化合物1 40mg	34	0.314	0.4404	0.00	0.000	1.15
		亮丙瑞林	15	0.311	0.4492	0.00	0.000	1.00
	第141天至第168天	安慰剂	20	0.513	0.5185	0.00	0.460	1.33
		化合物1 10mg	36	0.320	0.4626	0.00	0.000	1.40
		化合物1 20mg	29	0.337	0.5127	0.00	0.000	2.00
		化合物1 40mg	31	0.287	0.4126	0.00	0.000	1.00
		亮丙瑞林	18	0.407	0.6913	0.00	0.000	2.00
	治疗期结束	安慰剂	36	0.591	0.5682	0.00	0.585	2.00
		化合物1 10mg	50	0.368	0.4740	0.00	0.000	1.40
		化合物1 20mg	40	0.378	0.5079	0.00	0.000	2.00
		化合物1 40mg	39	0.366	0.4503	0.00	0.000	1.00
		亮丙瑞林	23	0.388	0.5457	0.00	0.000	2.00

图104

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
骨盆疼痛的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化	第1天至第28天	安慰剂	97	-0.119	0.3283	-1.03	-0.070	0.77
		化合物1 10mg	103	-0.130	0.2526	-0.90	-0.120	0.48
		化合物1 20mg	100	-0.101	0.3347	-1.27	-0.050	0.66
		化合物1 40mg	102	-0.122	0.2962	-1.11	-0.095	0.89
		亮丙瑞林	80	-0.189	0.3365	-1.32	-0.105	0.38
	第29天至第56天	安慰剂	96	-0.152	0.3785	-1.19	-0.125	1.43
		化合物1 10mg	103	-0.181	0.3111	-1.56	-0.150	0.53
		化合物1 20mg	99	-0.178	0.3540	-1.30	-0.120	0.74
		化合物1 40mg	101	-0.256	0.3457	-1.31	-0.240	0.61
		亮丙瑞林	79	-0.312	0.4436	-1.50	-0.170	1.09
	第57天至第84天	安慰剂	94	-0.187	0.3512	-1.27	-0.150	0.94
		化合物1 10mg	101	-0.218	0.3014	-1.09	-0.170	0.47
		化合物1 20mg	94	-0.239	0.4548	-1.52	-0.195	0.76
		化合物1 40mg	101	-0.332	0.4026	-1.36	-0.270	0.71
		亮丙瑞林	78	-0.399	0.4625	-1.67	-0.285	0.67
	第85天至第112天	安慰剂	77	-0.170	0.3957	-1.28	-0.160	1.54
		化合物1 10mg	84	-0.239	0.3380	-1.40	-0.175	0.45
		化合物1 20mg	78	-0.237	0.4251	-1.52	-0.210	0.75
		化合物1 40mg	89	-0.420	0.3867	-1.45	-0.350	0.39
		亮丙瑞林	69	-0.485	0.4304	-1.77	-0.350	0.24
	第113天至第140天	安慰剂	75	-0.213	0.3819	-1.37	-0.190	1.20
		化合物1 10mg	84	-0.245	0.3647	-1.41	-0.190	0.42
		化合物1 20mg	77	-0.272	0.3845	-1.38	-0.210	0.59
		化合物1 40mg	89	-0.418	0.4921	-2.31	-0.360	1.70
		亮丙瑞林	68	-0.524	0.4510	-1.81	-0.395	0.28
	第141天至第168天	安慰剂	71	-0.235	0.3632	-1.37	-0.190	0.65
		化合物1 10mg	80	-0.314	0.3654	-1.45	-0.195	0.37
		化合物1 20mg	77	-0.269	0.3918	-1.38	-0.210	0.74
		化合物1 40mg	88	-0.448	0.4511	-2.31	-0.390	0.45
		亮丙瑞林	63	-0.537	0.4599	-1.81	-0.360	0.00
	治疗期结束	安慰剂	97	-0.172	0.3851	-1.37	-0.150	1.40
		化合物1 10mg	103	-0.260	0.3624	-1.45	-0.170	0.53
		化合物1 20mg	100	-0.268	0.3913	-1.52	-0.180	0.73
		化合物1 40mg	103	-0.400	0.4491	-2.31	-0.340	0.57
		亮丙瑞林	80	-0.483	0.4860	-1.81	-0.340	0.64

图105

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
痛经的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化	第1天至第28天	安慰剂	97	-0.153	0.4546	-1.40	-0.170	1.14
		化合物1 10mg	103	-0.315	0.5008	-2.33	-0.400	0.89
		化合物1 20mg	100	-0.365	0.5306	-1.63	-0.400	1.25
		化合物1 40mg	103	-0.378	0.5247	-1.50	-0.430	1.20
		亮丙瑞林	81	-0.336	0.5442	-1.67	-0.350	0.87
	第29天至第56天	安慰剂	96	-0.181	0.4806	-1.43	-0.215	1.00
		化合物1 10mg	103	-0.427	0.6105	-2.25	-0.380	1.20
		化合物1 20mg	99	-0.770	0.6751	-2.10	-0.770	1.00
		化合物1 40mg	101	-1.157	0.5022	-2.50	-1.200	0.38
		亮丙瑞林	79	-1.147	0.5106	-2.60	-1.170	0.36
	第57天至第84天	安慰剂	94	-0.220	0.4977	-1.83	-0.200	0.85
		化合物1 10mg	101	-0.518	0.6568	-2.25	-0.430	1.00
		化合物1 20mg	94	-0.830	0.6575	-2.44	-0.900	1.10
		化合物1 40mg	101	-1.172	0.4778	-2.50	-1.200	0.00
		亮丙瑞林	78	-1.179	0.4732	-2.60	-1.155	0.00
	第85天至第112天	安慰剂	77	-0.243	0.5029	-1.83	-0.250	1.14
		化合物1 10mg	84	-0.515	0.6519	-2.25	-0.440	1.00
		化合物1 20mg	78	-0.735	0.6649	-2.44	-0.640	0.71
		化合物1 40mg	89	-1.189	0.4690	-2.50	-1.220	0.00
		亮丙瑞林	69	-1.209	0.4800	-2.60	-1.170	0.00
	第113天至第140天	安慰剂	75	-0.196	0.5257	-1.50	-0.220	1.20
		化合物1 10mg	84	-0.559	0.6840	-2.25	-0.555	1.50
		化合物1 20mg	77	-0.738	0.6426	-2.44	-0.700	1.25
		化合物1 40mg	89	-1.205	0.4542	-2.50	-1.250	0.00
		亮丙瑞林	68	-1.214	0.4817	-2.60	-1.170	0.00
	第141天至第168天	安慰剂	71	-0.217	0.5172	-1.43	-0.210	0.83
		化合物1 10mg	80	-0.525	0.6922	-2.33	-0.500	1.49
		化合物1 20mg	77	-0.844	0.6089	-2.00	-1.000	0.83
		化合物1 40mg	88	-1.198	0.4754	-2.50	-1.220	0.00
		亮丙瑞林	63	-1.210	0.4946	-2.60	-1.170	0.00
	治疗期结束	安慰剂	97	-0.185	0.5491	-1.83	-0.200	1.20
		化合物1 10mg	103	-0.509	0.6675	-2.25	-0.430	1.49
		化合物1 20mg	100	-0.795	0.6490	-2.10	-0.750	1.10
		化合物1 40mg	103	-1.144	0.5014	-2.50	-1.200	0.14
		亮丙瑞林	81	-1.160	0.4802	-2.60	-1.140	0.00

图106

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
深度性交疼痛的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化	第1天至第28天	安慰剂	37	-0.056	0.3395	-1.00	0.000	1.00
		化合物1 10mg	39	0.062	0.4084	-1.00	0.000	1.00
		化合物1 20mg	39	0.064	0.5602	-1.00	0.000	2.00
		化合物1 40mg	33	0.053	0.4618	-1.00	0.000	1.00
		亮丙瑞林	21	-0.209	0.6311	-1.00	0.000	1.33
	第29天至第56天	安慰剂	31	-0.101	0.4087	-1.00	0.000	0.85
		化合物1 10mg	40	0.021	0.5106	-1.00	0.000	1.75
		化合物1 20mg	40	-0.027	0.6317	-1.19	0.000	2.00
		化合物1 40mg	32	-0.072	0.4321	-1.00	0.000	1.00
		亮丙瑞林	17	-0.199	0.4568	-1.00	0.000	0.50
	第57天至第84天	安慰剂	30	-0.075	0.3370	-1.00	0.000	0.50
		化合物1 10mg	41	-0.077	0.4927	-1.50	0.000	1.00
		化合物1 20mg	33	-0.079	0.5723	-1.33	0.000	1.00
		化合物1 40mg	33	-0.098	0.5080	-1.00	0.000	1.00
		亮丙瑞林	18	-0.339	0.5202	-1.00	-0.165	0.50
	第85天至第112天	安慰剂	22	-0.007	0.4329	-1.00	0.000	1.00
		化合物1 10mg	28	-0.178	0.3531	-1.00	0.000	0.45
		化合物1 20mg	28	-0.208	0.5875	-1.33	-0.225	1.40
		化合物1 40mg	22	-0.051	0.5484	-0.80	0.000	2.00
		亮丙瑞林	19	-0.202	0.4500	-1.00	0.000	0.50
	第113天至第140天	安慰剂	26	-0.109	0.3042	-1.00	0.000	0.36
		化合物1 10mg	28	-0.191	0.4146	-1.00	0.000	0.50
		化合物1 20mg	26	-0.194	0.5121	-1.20	-0.015	1.00
		化合物1 40mg	25	-0.204	0.3203	-1.00	0.000	0.17
		亮丙瑞林	13	-0.256	0.5118	-1.00	0.000	0.50
	第141天至第168天	安慰剂	16	-0.038	0.4199	-1.00	0.000	0.58
		化合物1 10mg	28	-0.204	0.4235	-1.00	0.000	0.40
		化合物1 20mg	26	-0.222	0.5360	-1.13	-0.100	1.00
		化合物1 40mg	22	-0.171	0.3178	-1.00	0.000	0.20
		亮丙瑞林	14	-0.191	0.5545	-1.00	0.000	1.00
	治疗期结束	安慰剂	29	0.003	0.3796	-1.00	0.000	0.58
		化合物1 10mg	40	-0.171	0.4683	-1.00	0.000	1.08
		化合物1 20mg	34	-0.210	0.4936	-1.13	-0.015	1.00
		化合物1 40mg	31	-0.097	0.4325	-1.00	0.000	1.00
		亮丙瑞林	18	-0.208	0.5604	-1.00	0.000	1.00

图107

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
骨盆疼痛的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化	第1天至第28天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.059	-0.0269	0.1449
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.087	-0.0120	0.1866
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.066	-0.0267	0.1588
	第29天至第56天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.131	0.0206	0.2415
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.133	0.0153	0.2512
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.056	-0.0605	0.1717
	第57天至第84天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.181	0.0675	0.2936
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.160	0.0214	0.2985
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.067	-0.0612	0.1944
	第85天至第112天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.247	0.1238	0.3693
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.248	0.1081	0.3875
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.065	-0.0635	0.1940
	第113天至第140天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.279	0.1482	0.4096
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.252	0.1150	0.3893
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.106	-0.0452	0.2569
	第141天至第168天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.224	0.0872	0.3600
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.268	0.1255	0.4101
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.089	-0.0590	0.2376
	治疗期结束	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.223	0.0989	0.3464
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.215	0.0859	0.3440
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.083	-0.0543	0.2195

图108

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
痛经的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化	第1天至第28天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.021	-0.1317	0.1733
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-0.028	-0.1868	0.1299
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.042	-0.1981	0.1145
	第29天至第56天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.720	0.5520	0.8881
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.377	0.1960	0.5579
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.010	-0.1604	0.1395
	第57天至第84天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.661	0.4875	0.8350
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.349	0.1733	0.5249
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.007	-0.1347	0.1484
	第85天至第112天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.694	0.5072	0.8801
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.474	0.2830	0.6655
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.020	-0.1299	0.1704
	第113天至第140天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.656	0.4615	0.8496
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.476	0.2878	0.6646
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.009	-0.1392	0.1575
	第141天至第168天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.685	0.4811	0.8895
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.366	0.1778	0.5543
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.013	-0.1450	0.1704
	治疗期结束	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.651	0.4777	0.8250
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.366	0.1945	0.5365
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.016	-0.1283	0.1601

图109

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
深度性交疼痛的M-B&B评分的平均值相对于基线的变化	第1天至第28天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.271	0.0016	0.5397
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.273	-0.0446	0.5899
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.262	-0.0368	0.5607
	第29天至第56天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.220	-0.0680	0.5071
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.172	-0.1680	0.5122
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.127	-0.1394	0.3927
	第57天至第84天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.262	-0.0214	0.5460
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.260	-0.0666	0.5868
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.241	-0.0603	0.5430
	第85天至第112天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.024	-0.2122	0.2604
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-0.007	-0.3280	0.3147
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.150	-0.1699	0.4704
	第113天至第140天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.065	-0.2386	0.3680
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.062	-0.2905	0.4143
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.052	-0.2219	0.3254
	第141天至第168天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.013	-0.3242	0.2978
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-0.031	-0.3952	0.3328
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.019	-0.2754	0.3141
	治疗期结束	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.037	-0.2459	0.3205
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-0.001	-0.3042	0.3015
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.111	-0.1768	0.3987

图110

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
痛经的B&B评分	基线	安慰剂	97	2.0	0.37	1	2.0	3
		化合物1 10mg	103	2.1	0.48	1	2.0	3
		化合物1 20mg	100	2.1	0.43	1	2.0	3
		化合物1 40mg	103	2.1	0.47	1	2.0	3
		亮丙瑞林	81	2.1	0.49	1	2.0	3
	第4周	安慰剂	96	1.7	0.70	0	2.0	3
		化合物1 10mg	103	1.4	0.82	0	1.0	3
		化合物1 20mg	99	1.3	0.80	0	1.0	3
		化合物1 40mg	102	1.3	0.90	0	1.0	3
		亮丙瑞林	81	1.1	0.80	0	1.0	3
	第8周	安慰剂	95	1.6	0.75	0	2.0	3
		化合物1 10mg	103	1.1	0.88	0	1.0	3
		化合物1 20mg	96	0.6	0.79	0	0.0	2
		化合物1 40mg	101	0.1	0.44	0	0.0	2
		亮丙瑞林	79	0.0	0.19	0	0.0	1
	第12周	安慰剂	93	1.6	0.76	0	2.0	3
		化合物1 10mg	101	1.1	0.86	0	1.0	3
		化合物1 20mg	92	0.6	0.81	0	0.0	3
		化合物1 40mg	101	0.1	0.24	0	0.0	1
		亮丙瑞林	76	0.0	0.00	0	0.0	0
	第16周	安慰剂	75	1.5	0.66	0	2.0	3
		化合物1 10mg	84	0.9	0.81	0	1.0	3
		化合物1 20mg	78	0.5	0.75	0	0.0	3
		化合物1 40mg	89	0.1	0.38	0	0.0	3
		亮丙瑞林	69	0.0	0.00	0	0.0	0
	第20周	安慰剂	74	1.6	0.80	0	2.0	3
		化合物1 10mg	81	1.0	0.85	0	1.0	3
		化合物1 20mg	77	0.7	0.83	0	0.0	2
		化合物1 40mg	87	0.1	0.33	0	0.0	2
		亮丙瑞林	64	0.0	0.00	0	0.0	0
	第24周	安慰剂	68	1.7	0.62	0	2.0	3
		化合物1 10mg	79	1.0	0.80	0	1.0	3
		化合物1 20mg	74	0.5	0.81	0	0.0	3
		化合物1 40mg	87	0.1	0.39	0	0.0	2
		亮丙瑞林	61	0.0	0.00	0	0.0	0

图111

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
性交疼痛的B&B评分	基线	安慰剂	41	0.9	0.73	0	1.0	3
		化合物1 10mg	47	0.7	0.71	0	1.0	2
		化合物1 20mg	49	0.9	0.72	0	1.0	3
		化合物1 40mg	44	0.7	0.61	0	1.0	2
		亮丙瑞林	26	0.8	0.73	0	1.0	3
	第4周	安慰剂	43	0.7	0.67	0	1.0	2
		化合物1 10mg	50	0.7	0.69	0	1.0	2
		化合物1 20mg	43	0.8	0.59	0	1.0	2
		化合物1 40mg	42	0.6	0.66	0	1.0	2
		亮丙瑞林	27	0.5	0.75	0	0.0	3
	第8周	安慰剂	37	0.8	0.63	0	1.0	3
		化合物1 10mg	46	0.6	0.65	0	0.0	2
		化合物1 20mg	49	0.7	0.71	0	1.0	2
		化合物1 40mg	38	0.6	0.60	0	0.5	2
		亮丙瑞林	24	0.4	0.58	0	0.0	2
	第12周	安慰剂	37	0.8	0.65	0	1.0	2
		化合物1 10mg	50	0.6	0.72	0	1.0	3
		化合物1 20mg	37	0.6	0.69	0	0.0	2
		化合物1 40mg	40	0.5	0.55	0	0.0	2
		亮丙瑞林	24	0.3	0.56	0	0.0	2
	第16周	安慰剂	28	0.8	0.86	0	1.0	3
		化合物1 10mg	37	0.4	0.50	0	0.0	1
		化合物1 20mg	33	0.6	0.70	0	0.0	2
		化合物1 40mg	32	0.6	0.71	0	0.5	3
		亮丙瑞林	23	0.3	0.49	0	0.0	1
	第20周	安慰剂	32	0.7	0.59	0	1.0	2
		化合物1 10mg	36	0.4	0.60	0	0.0	2
		化合物1 20mg	30	0.5	0.57	0	0.0	2
		化合物1 40mg	33	0.5	0.56	0	0.0	2
		亮丙瑞林	17	0.3	0.47	0	0.0	1
	第24周	安慰剂	21	0.7	0.66	0	1.0	2
		化合物1 10mg	36	0.4	0.55	0	0.0	2
		化合物1 20mg	28	0.5	0.58	0	0.0	2
		化合物1 40mg	30	0.4	0.50	0	0.0	1
		亮丙瑞林	17	0.4	0.71	0	0.0	2

图112

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
骨盆疼痛的B&B评分	基线	安慰剂	97	1.5	0.54	1	2.0	3
		化合物1 10mg	103	1.7	0.67	1	2.0	3
		化合物1 20mg	100	1.6	0.62	1	2.0	3
		化合物1 40mg	103	1.5	0.61	1	1.0	3
		亮丙瑞林	81	1.6	0.56	1	2.0	3
	第4周	安慰剂	95	1.2	0.69	0	1.0	2
		化合物1 10mg	103	1.2	0.61	0	1.0	3
		化合物1 20mg	99	1.1	0.69	0	1.0	3
		化合物1 40mg	102	1.0	0.65	0	1.0	3
		亮丙瑞林	81	1.0	0.61	0	1.0	2
	第8周	安慰剂	95	1.1	0.62	0	1.0	2
		化合物1 10mg	103	1.0	0.75	0	1.0	3
		化合物1 20mg	96	1.0	0.68	0	1.0	3
		化合物1 40mg	101	0.9	0.65	0	1.0	3
		亮丙瑞林	79	0.8	0.67	0	1.0	2
	第12周	安慰剂	93	1.1	0.64	0	1.0	3
		化合物1 10mg	101	1.0	0.77	0	1.0	3
		化合物1 20mg	92	0.8	0.73	0	1.0	3
		化合物1 40mg	101	0.6	0.60	0	1.0	2
		亮丙瑞林	76	0.5	0.62	0	0.0	2
	第16周	安慰剂	75	1.0	0.71	0	1.0	3
		化合物1 10mg	84	1.0	0.77	0	1.0	3
		化合物1 20mg	78	0.7	0.63	0	1.0	2
		化合物1 40mg	89	0.5	0.60	0	0.0	2
		亮丙瑞林	69	0.4	0.55	0	0.0	2
	第20周	安慰剂	74	1.0	0.80	0	1.0	3
		化合物1 10mg	81	0.9	0.68	0	1.0	3
		化合物1 20mg	77	0.8	0.71	0	1.0	3
		化合物1 40mg	87	0.5	0.64	0	0.0	3
		亮丙瑞林	64	0.4	0.59	0	0.0	2
	第24周	安慰剂	68	1.0	0.80	0	1.0	3
		化合物1 10mg	79	0.8	0.67	0	1.0	3
		化合物1 20mg	74	0.7	0.65	0	1.0	2
		化合物1 40mg	87	0.5	0.64	0	0.0	3
		亮丙瑞林	61	0.4	0.58	0	0.0	2

图113

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
骨盆压痛的B&B评分	基线	安慰剂	97	1.6	0.71	0	2.0	3
		化合物1 10mg	103	1.5	0.80	0	2.0	3
		化合物1 20mg	100	1.5	0.78	0	2.0	3
		化合物1 40mg	103	1.6	0.81	0	2.0	3
		亮丙瑞林	81	1.4	0.72	0	2.0	3
	第4周	安慰剂	96	1.3	0.82	0	1.0	3
		化合物1 10mg	103	1.2	0.83	0	1.0	3
		化合物1 20mg	99	1.1	0.85	0	1.0	3
		化合物1 40mg	102	1.2	0.80	0	1.0	3
		亮丙瑞林	81	1.0	0.76	0	1.0	2
	第8周	安慰剂	95	1.2	0.82	0	1.0	3
		化合物1 10mg	103	1.1	0.79	0	1.0	3
		化合物1 20mg	96	0.9	0.74	0	1.0	3
		化合物1 40mg	101	0.9	0.69	0	1.0	3
		亮丙瑞林	79	0.7	0.63	0	1.0	2
	第12周	安慰剂	93	1.2	0.85	0	1.0	3
		化合物1 10mg	101	1.0	0.81	0	1.0	3
		化合物1 20mg	92	0.8	0.75	0	1.0	3
		化合物1 40mg	101	0.7	0.67	0	1.0	3
		亮丙瑞林	76	0.7	0.70	0	1.0	3
	第16周	安慰剂	75	1.1	0.79	0	1.0	3
		化合物1 10mg	84	0.8	0.79	0	1.0	3
		化合物1 20mg	78	0.9	0.76	0	1.0	3
		化合物1 40mg	89	0.7	0.69	0	1.0	3
		亮丙瑞林	69	0.4	0.61	0	0.0	2
	第20周	安慰剂	74	1.0	0.78	0	1.0	2
		化合物1 10mg	81	0.8	0.75	0	1.0	3
		化合物1 20mg	77	0.8	0.74	0	1.0	3
		化合物1 40mg	87	0.5	0.66	0	0.0	3
		亮丙瑞林	64	0.4	0.61	0	0.0	2
	第24周	安慰剂	68	1.0	0.82	0	1.0	3
		化合物1 10mg	79	0.8	0.74	0	1.0	3
		化合物1 20mg	74	0.8	0.74	0	1.0	3
		化合物1 40mg	87	0.5	0.66	0	0.0	3
		亮丙瑞林	61	0.3	0.50	0	0.0	2

图114

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
硬结的B&B评分	基线	安慰剂	97	1.4	0.72	0	2.0	3
		化合物1 10mg	103	1.2	0.92	0	1.0	3
		化合物1 20mg	100	1.4	0.83	0	1.0	3
		化合物1 40mg	103	1.3	0.86	0	2.0	3
		亮丙瑞林	81	1.1	0.85	0	1.0	3
	第4周	安慰剂	96	1.3	0.77	0	1.0	3
		化合物1 10mg	103	1.0	0.88	0	1.0	3
		化合物1 20mg	99	0.9	0.77	0	1.0	3
		化合物1 40mg	102	1.1	0.85	0	1.0	3
		亮丙瑞林	81	0.9	0.79	0	1.0	2
	第8周	安慰剂	95	1.2	0.81	0	1.0	3
		化合物1 10mg	103	0.8	0.78	0	1.0	3
		化合物1 20mg	96	0.9	0.79	0	1.0	3
		化合物1 40mg	101	0.8	0.73	0	1.0	3
		亮丙瑞林	79	0.6	0.67	0	1.0	2
	第12周	安慰剂	93	1.0	0.78	0	1.0	3
		化合物1 10mg	101	0.7	0.74	0	1.0	3
		化合物1 20mg	92	0.8	0.76	0	1.0	3
		化合物1 40mg	101	0.7	0.68	0	1.0	2
		亮丙瑞林	76	0.4	0.62	0	0.0	2
	第16周	安慰剂	75	1.0	0.73	0	1.0	3
		化合物1 10mg	84	0.7	0.72	0	1.0	3
		化合物1 20mg	78	0.8	0.78	0	1.0	3
		化合物1 40mg	89	0.6	0.71	0	1.0	3
		亮丙瑞林	69	0.3	0.56	0	0.0	2
	第20周	安慰剂	74	1.0	0.83	0	1.0	3
		化合物1 10mg	81	0.6	0.69	0	1.0	3
		化合物1 20mg	77	0.7	0.78	0	1.0	3
		化合物1 40mg	87	0.5	0.68	0	0.0	3
		亮丙瑞林	64	0.3	0.50	0	0.0	2
	第24周	安慰剂	68	0.9	0.86	0	1.0	3
		化合物1 10mg	79	0.6	0.79	0	0.0	3
		化合物1 20mg	74	0.7	0.78	0	1.0	3
		化合物1 40mg	87	0.5	0.68	0	0.0	3
		亮丙瑞林	61	0.3	0.56	0	0.0	2

图115

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
痛经的B&B评分相对于基线的变化	第4周	安慰剂	96	-0.3	0.64	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	103	-0.7	0.85	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	99	-0.8	0.86	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	102	-0.7	0.90	-3	-1.0	1
		亮丙瑞林	81	-1.0	0.84	-3	-1.0	1
	第8周	安慰剂	95	-0.4	0.71	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	103	-1.0	0.92	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	96	-1.5	0.87	-3	-2.0	0
		化合物1 40mg	101	-2.0	0.64	-3	-2.0	0
		亮丙瑞林	79	-2.0	0.56	-3	-2.0	0
	第12周	安慰剂	93	-0.4	0.76	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	101	-1.0	0.93	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	92	-1.5	0.91	-3	-2.0	1
		化合物1 40mg	101	-2.0	0.51	-3	-2.0	-1
		亮丙瑞林	76	-2.1	0.49	-3	-2.0	-1
	第16周	安慰剂	75	-0.4	0.70	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	84	-1.1	0.90	-3	-1.0	0
		化合物1 20mg	78	-1.5	0.91	-3	-2.0	1
		化合物1 40mg	89	-2.0	0.54	-3	-2.0	0
		亮丙瑞林	69	-2.1	0.48	-3	-2.0	-1
	第20周	安慰剂	74	-0.4	0.82	-3	0.0	1
		化合物1 10mg	81	-1.1	0.91	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	77	-1.4	0.94	-3	-2.0	1
		化合物1 40mg	87	-2.0	0.56	-3	-2.0	0
		亮丙瑞林	64	-2.1	0.48	-3	-2.0	-1
	第24周	安慰剂	68	-0.3	0.64	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	79	-1.0	0.87	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	74	-1.5	0.94	-3	-2.0	1
		化合物1 40mg	87	-2.0	0.61	-3	-2.0	0
		亮丙瑞林	61	-2.1	0.49	-3	-2.0	-1

图116

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
性交疼痛的B&B评分相对于基线的变化	第4周	安慰剂	36	-0.2	0.71	-3	0.0	1
		化合物1 10mg	39	0.1	0.65	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	38	0.0	0.68	-1	0.0	2
		化合物1 40mg	33	0.0	0.53	-1	0.0	1
		亮丙瑞林	22	-0.5	0.86	-2	0.0	1
	第8周	安慰剂	30	-0.3	0.69	-2	0.0	2
		化合物1 10mg	39	-0.1	0.70	-1	0.0	2
		化合物1 20mg	41	-0.2	0.77	-2	0.0	2
		化合物1 40mg	31	0.0	0.60	-1	0.0	2
		亮丙瑞林	17	-0.5	0.87	-2	0.0	1
	第12周	安慰剂	31	-0.2	0.72	-3	0.0	1
		化合物1 10mg	41	-0.2	0.68	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	35	-0.2	0.81	-2	0.0	1
		化合物1 40mg	33	-0.1	0.60	-1	0.0	1
		亮丙瑞林	19	-0.6	0.68	-2	-1.0	0
	第16周	安慰剂	23	0.0	0.60	-1	0.0	1
		化合物1 10mg	30	-0.2	0.57	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	29	-0.4	0.68	-2	0.0	1
		化合物1 40mg	23	-0.1	0.67	-1	0.0	2
		亮丙瑞林	19	-0.5	0.77	-2	0.0	0
	第20周	安慰剂	25	-0.2	0.72	-3	0.0	1
		化合物1 10mg	27	-0.3	0.66	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	26	-0.5	0.58	-1	-0.5	1
		化合物1 40mg	25	-0.2	0.55	-1	0.0	1
		亮丙瑞林	14	-0.6	0.65	-2	-0.5	0
	第24周	安慰剂	17	-0.2	0.83	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	28	-0.3	0.67	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	25	-0.4	0.70	-2	0.0	1
		化合物1 40mg	22	-0.1	0.43	-1	0.0	1
		亮丙瑞林	13	-0.5	0.88	-2	0.0	1

图117

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
骨盆疼痛的B&B评分相对于基线的变化	第4周	安慰剂	96	-0.3	0.79	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	103	-0.5	0.79	-3	0.0	2
		化合物1 20mg	99	-0.5	0.84	-3	0.0	2
		化合物1 40mg	102	-0.5	0.78	-3	0.0	1
		亮丙瑞林	81	-0.7	0.76	-2	-1.0	1
	第8周	安慰剂	95	-0.5	0.78	-2	-1.0	1
		化合物1 10mg	103	-0.6	0.88	-3	-1.0	2
		化合物1 20mg	96	-0.6	0.84	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	101	-0.7	0.88	-3	-1.0	2
		亮丙瑞林	79	-0.8	0.81	-2	-1.0	1
	第12周	安慰剂	93	-0.5	0.75	-2	-1.0	2
		化合物1 10mg	101	-0.6	0.76	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	92	-0.8	0.94	-3	-1.0	2
		化合物1 40mg	101	-0.9	0.84	-3	-1.0	1
		亮丙瑞林	76	-1.1	0.73	-3	-1.0	1
	第16周	安慰剂	75	-0.6	0.78	-2	-1.0	2
		化合物1 10mg	84	-0.7	0.83	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	78	-0.9	0.80	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	89	-1.0	0.78	-3	-1.0	0
		亮丙瑞林	69	-1.2	0.71	-3	-1.0	0
	第20周	安慰剂	74	-0.6	0.81	-2	-1.0	2
		化合物1 10mg	81	-0.7	0.78	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	77	-0.8	0.83	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	87	-1.0	0.84	-3	-1.0	2
		亮丙瑞林	64	-1.2	0.69	-3	-1.0	0
	第24周	安慰剂	68	-0.6	0.85	-2	-1.0	1
		化合物1 10mg	79	-0.8	0.79	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	74	-0.9	0.85	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	87	-1.0	0.86	-3	-1.0	2
		亮丙瑞林	61	-1.2	0.72	-3	-1.0	0

图118

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
骨盆压痛的B&B评分相对于基线的变化	第4周	安慰剂	96	-0.3	0.63	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	103	-0.3	0.74	-2	0.0	2
		化合物1 20mg	99	-0.4	0.77	-3	0.0	2
		化合物1 40mg	102	-0.4	0.69	-3	0.0	1
		亮丙瑞林	81	-0.5	0.74	-2	0.0	2
	第8周	安慰剂	95	-0.4	0.69	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	103	-0.4	0.75	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	96	-0.6	0.78	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	101	-0.7	0.81	-3	-1.0	1
		亮丙瑞林	79	-0.7	0.67	-2	-1.0	1
	第12周	安慰剂	93	-0.5	0.80	-3	0.0	2
		化合物1 10mg	101	-0.5	0.73	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	92	-0.7	0.79	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	101	-0.9	0.89	-3	-1.0	1
		亮丙瑞林	76	-0.8	0.77	-2	-1.0	1
	第16周	安慰剂	75	-0.5	0.68	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	84	-0.6	0.83	-2	-1.0	1
		化合物1 20mg	78	-0.7	0.84	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	89	-0.8	0.78	-3	-1.0	1
		亮丙瑞林	69	-1.0	0.80	-3	-1.0	1
	第20周	安慰剂	74	-0.6	0.78	-3	-0.5	1
		化合物1 10mg	81	-0.6	0.83	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	77	-0.8	0.83	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	87	-1.0	0.87	-3	-1.0	1
		亮丙瑞林	64	-1.0	0.82	-2	-1.0	1
	第24周	安慰剂	68	-0.6	0.74	-2	-1.0	1
		化合物1 10mg	79	-0.7	0.83	-2	-1.0	1
		化合物1 20mg	74	-0.8	0.79	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	87	-1.0	0.92	-3	-1.0	1
		亮丙瑞林	61	-1.1	0.78	-3	-1.0	0

图119

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
硬结的B&B评分相对于基线的变化	第4周	安慰剂	96	-0.2	0.50	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	103	-0.2	0.66	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	99	-0.4	0.72	-3	0.0	1
		化合物1 40mg	102	-0.2	0.63	-2	0.0	2
		亮丙瑞林	81	-0.2	0.56	-2	0.0	1
	第8周	安慰剂	95	-0.3	0.56	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	103	-0.4	0.64	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	96	-0.6	0.81	-3	0.0	1
		化合物1 40mg	101	-0.6	0.80	-3	-1.0	2
		亮丙瑞林	79	-0.5	0.78	-2	0.0	1
	第12周	安慰剂	93	-0.4	0.65	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	101	-0.5	0.69	-2	0.0	1
		化合物1 20mg	92	-0.6	0.79	-3	-0.5	1
		化合物1 40mg	101	-0.7	0.82	-3	-1.0	2
		亮丙瑞林	76	-0.7	0.82	-3	-1.0	1
	第16周	安慰剂	75	-0.5	0.60	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	84	-0.6	0.78	-2	-1.0	1
		化合物1 20mg	78	-0.7	0.81	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	89	-0.7	0.82	-3	-1.0	2
		亮丙瑞林	69	-0.8	0.79	-3	-1.0	0
	第20周	安慰剂	74	-0.4	0.72	-2	0.0	1
		化合物1 10mg	81	-0.6	0.77	-2	-1.0	1
		化合物1 20mg	77	-0.7	0.86	-3	-1.0	1
		化合物1 40mg	87	-0.8	0.82	-3	-1.0	1
		亮丙瑞林	64	-0.8	0.80	-3	-1.0	0
	第24周	安慰剂	68	-0.5	0.72	-2	-1.0	1
		化合物1 10mg	79	-0.6	0.81	-3	-1.0	1
		化合物1 20mg	74	-0.7	0.85	-3	-1.0	2
		化合物1 40mg	87	-0.8	0.81	-3	-1.0	1
		亮丙瑞林	61	-0.8	0.82	-3	-1.0	1

图120

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
使用止痛药的天数的比例(%)	基线	安慰剂	97	10.02	11.549	0.0	7.10	57.1
		化合物1 10mg	103	12.52	12.323	0.0	8.60	50.0
		化合物1 20mg	100	13.25	16.426	0.0	8.00	76.9
		化合物1 40mg	103	11.98	14.528	0.0	8.00	67.5
		亮丙瑞林	81	11.61	13.836	0.0	8.00	85.7
	第1天至第28天	安慰剂	97	8.95	11.842	0.0	7.10	64.3
		化合物1 10mg	103	6.03	9.026	0.0	3.60	46.4
		化合物1 20mg	100	8.86	14.744	0.0	3.60	75.0
		化合物1 40mg	103	7.14	12.612	0.0	3.60	75.0
		亮丙瑞林	81	7.72	14.086	0.0	3.60	82.1
	第29天至第56天	安慰剂	96	8.59	11.170	0.0	7.10	78.6
		化合物1 10mg	103	6.56	9.748	0.0	3.60	60.7
		化合物1 20mg	99	5.93	12.661	0.0	0.00	81.8
		化合物1 40mg	101	1.94	5.565	0.0	0.00	32.1
		亮丙瑞林	79	4.21	14.812	0.0	0.00	89.3
	第57天至第84天	安慰剂	95	7.97	9.569	0.0	7.10	50.0
		化合物1 10mg	101	5.82	9.143	0.0	3.60	60.7
		化合物1 20mg	94	5.90	12.963	0.0	0.00	60.7
		化合物1 40mg	101	1.96	7.145	0.0	0.00	53.6
		亮丙瑞林	78	3.72	15.744	0.0	0.00	100.0
	第85天至第112天	安慰剂	77	8.86	12.037	0.0	3.60	53.6
		化合物1 10mg	84	5.82	7.869	0.0	3.60	46.4
		化合物1 20mg	78	5.13	12.149	0.0	0.00	64.3
		化合物1 40mg	89	1.29	3.742	0.0	0.00	17.9
		亮丙瑞林	69	2.23	13.379	0.0	0.00	100.0
	第113天至第140天	安慰剂	75	8.79	11.461	0.0	7.10	57.1
		化合物1 10mg	84	6.04	8.033	0.0	3.60	46.4
		化合物1 20mg	77	5.52	13.289	0.0	0.00	82.1
		化合物1 40mg	89	2.17	9.335	0.0	0.00	75.0
		亮丙瑞林	68	2.38	12.641	0.0	0.00	92.9
	第141天至第168天	安慰剂	71	9.21	12.620	0.0	7.10	71.4
		化合物110mg	80	5.72	8.630	0.0	1.80	46.4
		化合物120mg	77	5.11	15.208	0.0	0.00	89.3
		化合物140mg	88	1.83	8.001	0.0	0.00	59.3
		亮丙瑞林	63	1.08	5.470	0.0	0.00	39.3
	治疗期结束	安慰剂	97	9.42	11.614	0.0	7.10	71.4
		化合物110mg	103	6.20	8.786	0.0	3.60	46.4
		化合物120mg	100	5.89	14.644	0.0	0.00	89.3
		化合物140mg	103	2.03	7.791	0.0	0.00	60.7
		亮丙瑞林	81	1.55	6.539	0.0	0.00	39.3

图121

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
使用止痛药的天数的比例相对于基线的变化(%)	第1天至第28天	安慰剂	97	-1.07	10.313	-41.7	0.00	42.2
		化合物1 10mg	103	-6.49	9.041	-32.9	-4.10	14.3
		化合物1 20mg	100	-4.40	10.721	-39.1	-3.15	28.2
		化合物1 40mg	103	-4.84	11.803	-54.7	-3.60	50.0
		亮丙瑞林	81	-3.89	9.637	-33.7	-3.50	32.4
	第29天至第56天	安慰剂	96	-1.49	12.865	-39.3	0.00	69.5
		化合物1 10mg	103	-5.97	10.516	-46.4	-3.50	17.7
		化合物1 20mg	99	-7.46	12.299	-62.6	-3.80	18.6
		化合物1 40mg	101	-10.27	12.569	-58.3	-6.90	10.7
		亮丙瑞林	79	-7.61	12.404	-52.0	-7.70	39.5
	第57天至第84天	安慰剂	95	-2.22	10.670	-50.0	0.00	32.1
		化合物1 10mg	101	-6.81	11.102	-46.4	-3.80	21.3
		化合物1 20mg	94	-7.16	14.939	-76.9	-3.85	24.5
		化合物1 40mg	101	-10.26	13.483	-64.3	-6.90	23.8
		亮丙瑞林	78	-8.24	13.636	-52.0	-7.85	53.8
	第85天至第112天	安慰剂	77	-1.85	12.678	-35.7	-1.80	45.8
		化合物1 10mg	84	-6.69	11.923	-50.0	-3.50	21.4
		化合物1 20mg	78	-7.91	13.836	-66.2	-4.20	35.2
		化合物1 40mg	89	-11.35	14.427	-67.5	-7.40	6.0
		亮丙瑞林	69	-10.20	11.376	-52.0	-8.00	14.3
	第113天至第140天	安慰剂	75	-1.83	12.356	-46.4	-1.20	32.1
		化合物1 10mg	84	-6.47	11.210	-39.3	-3.50	13.7
		化合物1 20mg	77	-7.39	13.625	-76.9	-3.90	15.6
		化合物1 40mg	89	-10.47	15.980	-67.5	-7.10	60.7
		亮丙瑞林	68	-10.06	12.997	-52.0	-7.70	37.1
	第141天至第168天	安慰剂	71	-1.45	10.920	-46.4	0.00	25.0
		化合物110mg	80	-6.92	10.391	-42.8	-4.40	12.5
		化合物1 20mg	77	-7.80	15.187	-76.9	-5.40	46.4
		化合物1 40mg	88	-10.82	14.941	-67.5	-7.25	25.0
		亮丙瑞林	63	-11.94	13.331	-67.8	-8.30	7.1
	治疗期结束	安慰剂	97	-0.60	10.251	-50.0	0.00	37.3
		化合物1 10mg	103	-6.32	9.817	-42.8	-3.60	13.7
		化合物1 20mg	100	-7.36	14.585	-76.9	-4.00	28.5
		化合物1 40mg	103	-9.95	14.214	-67.5	-6.50	21.4
		亮丙瑞林	81	-10.06	13.063	-67.8	-7.70	28.6

图122

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
使用止痛药的天数的比例相对于基线的变化(%)	第1天至第28天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-2.60	-5.326	0.128
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-0.51	-3.532	2.515
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.96	-4.152	2.238
	第29天至第56天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.64	-1.713	4.999
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.15	-3.527	3.824
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.67	-6.369	1.039
	第57天至第84天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.43	-2.221	5.079
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.08	-3.267	5.419
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.02	-6.048	2.013
	第85天至第112天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	3.51	-0.235	7.264
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	2.29	-1.868	6.456
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-1.15	-5.323	3.032
	第113天至第140天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	3.59	-0.291	7.471
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	2.67	-1.713	7.060
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.40	-5.103	4.293
	第141天至第168天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	5.03	1.105	8.947
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	4.15	-0.686	8.977
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	1.12	-3.540	5.782
	治疗期结束	化合物1 10mg-亮丙瑞林	3.75	0.419	7.076
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	2.70	-1.403	6.812
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.12	-3.904	4.137

图123

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
流血量的平均值	基线	安慰剂	97	2.286	0.5371	1.00	2.330	3.33
		化合物1 10mg	103	2.296	0.5265	1.00	2.380	3.60
		化合物1 20mg	100	2.310	0.5541	1.00	2.310	4.50
		化合物1 40mg	103	2.407	0.5405	1.00	2.400	4.50
		亮丙瑞林	81	2.371	0.5723	1.00	2.380	4.00
	第1天至第28天	安慰剂	97	2.170	0.5485	0.00	2.170	3.75
		化合物1 10mg	103	1.846	0.6232	0.00	2.000	3.67
		化合物1 20mg	100	1.781	0.6576	0.00	1.730	3.50
		化合物1 40mg	103	1.828	0.6987	0.00	1.710	4.00
		亮丙瑞林	81	1.859	0.7876	0.00	1.750	4.11
	第29天至第56天	安慰剂	96	2.216	0.6140	0.00	2.250	4.25
		化合物1 10mg	103	1.860	1.0702	0.00	2.140	4.00
		化合物1 20mg	99	1.012	1.1788	0.00	0.000	3.75
		化合物1 40mg	101	0.181	0.5754	0.00	0.000	2.60
		亮丙瑞林	79	0.176	0.4935	0.00	0.000	3.33
	第57天至第84天	安慰剂	95	2.259	0.6244	0.00	2.330	3.80
		化合物1 10mg	101	1.638	1.1519	0.00	2.000	4.00
		化合物1 20mg	94	0.904	1.1664	0.00	0.000	3.50
		化合物1 40mg	101	0.139	0.5740	0.00	0.000	3.50
		亮丙瑞林	78	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
	第85天至第112天	安慰剂	77	2.184	0.5654	0.00	2.200	3.17
		化合物1 10mg	84	1.700	1.1043	0.00	2.000	3.57
		化合物1 20mg	78	1.071	1.2284	0.00	0.000	3.33
		化合物1 40mg	89	0.151	0.5872	0.00	0.000	3.18
		亮丙瑞林	69	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
	第113天至第140天	安慰剂	75	2.295	0.5662	0.00	2.330	3.50
		化合物1 10mg	84	1.540	1.1674	0.00	2.000	4.50
		化合物1 20mg	77	1.226	1.3331	0.00	0.000	4.00
		化合物1 40mg	89	0.137	0.5491	0.00	0.000	2.88
		亮丙瑞林	68	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
	第141天至第168天	安慰剂	71	2.198	0.6388	0.00	2.290	3.50
		化合物1 10mg	80	1.639	1.1442	0.00	2.000	3.50
		化合物1 20mg	77	0.873	1.1896	0.00	0.000	3.50
		化合物1 40mg	88	0.172	0.6565	0.00	0.000	3.50
		亮丙瑞林	63	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00
	治疗期结束	安慰剂	97	2.230	0.6437	0.00	2.290	4.25
		化合物1 10mg	103	1.767	1.0709	0.00	2.110	3.75
		化合物1 20mg	100	1.046	1.2174	0.00	0.000	3.50
		化合物1 40mg	103	0.200	0.6837	0.00	0.000	3.41
		亮丙瑞林	81	0.051	0.3297	0.00	0.000	2.50

图124

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
流血量的平均值相对于基线的变化	第1天至第28天	安慰剂	97	-0.116	0.6741	-2.00	-0.100	1.64
		化合物1 10mg	103	-0.450	0.8425	-3.00	-0.450	1.75
		化合物1 20mg	100	-0.528	0.8755	-3.17	-0.500	1.57
		化合物1 40mg	103	-0.580	0.7151	-2.00	-0.620	1.64
		亮丙瑞林	81	-0.512	0.7953	-2.83	-0.580	1.50
	第29天至第56天	安慰剂	96	-0.076	0.7273	-1.60	-0.155	2.65
		化合物1 10mg	103	-0.436	1.1223	-3.60	-0.190	1.60
		化合物1 20mg	99	-1.291	1.2438	-3.40	-1.690	2.00
		化合物1 40mg	101	-2.242	0.7077	-4.50	-2.300	-0.07
		亮丙瑞林	79	-2.215	0.6799	-4.00	-2.250	0.47
	第57天至第84天	安慰剂	95	-0.038	0.7185	-1.83	-0.130	2.42
		化合物1 10mg	101	-0.661	1.2117	-3.43	-0.330	1.50
		化合物1 20mg	94	-1.405	1.1435	-3.25	-1.800	1.21
		化合物1 40mg	101	-2.284	0.6812	-4.50	-2.330	-0.07
		亮丙瑞林	78	-2.393	0.5608	-4.00	-2.415	-1.00
	第85天至第112天	安慰剂	77	-0.099	0.6799	-2.38	-0.140	1.80
		化合物1 10mg	84	-0.551	1.1531	-2.86	-0.310	1.64
		化合物1 20mg	78	-1.219	1.2592	-3.00	-1.585	1.58
		化合物1 40mg	89	-2.270	0.7254	-4.50	-2.330	0.20
		亮丙瑞林	69	-2.392	0.5862	-4.00	-2.430	-1.00
	第113天至第140天	安慰剂	75	-0.007	0.6710	-1.60	0.000	1.50
		化合物1 10mg	84	-0.710	1.2643	-3.60	-0.465	2.12
		化合物1 20mg	77	-1.055	1.3914	-3.00	-1.500	2.37
		化合物1 40mg	89	-2.284	0.6952	-4.50	-2.330	0.28
		亮丙瑞林	68	-2.388	0.5893	-4.00	-2.415	-1.00
	第141天至第168天	安慰剂	71	-0.102	0.7294	-2.50	-0.130	1.37
		化合物1 10mg	80	-0.587	1.2463	-3.20	-0.225	2.00
		化合物1 20mg	77	-1.408	1.2903	-3.50	-1.830	2.10
		化合物1 40mg	88	-2.251	0.7503	-4.50	-2.330	0.33
		亮丙瑞林	63	-2.395	0.6032	-4.00	-2.430	-1.00
	治疗期结束	安慰剂	97	-0.056	0.7274	-2.38	-0.110	2.65
		化合物1 10mg	103	-0.529	1.2185	-3.60	-0.210	1.75
		化合物1 20mg	100	-1.264	1.3280	-3.50	-1.680	2.10
		化合物1 40mg	103	-2.207	0.8149	-4.50	-2.330	0.67
		亮丙瑞林	81	-2.320	0.7281	-4.00	-2.380	1.50

图125

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
流血量的平均值相对于基线的变化	第1天至第28天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.062	-0.1793	0.3025
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-0.016	-0.2643	0.2316
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.068	-0.2880	0.1523
	第29天至第56天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.779	1.4966	2.0609
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.924	0.6163	1.2312
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.028	-0.2337	0.1787
	第57天至第84天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.732	1.4400	2.0249
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.989	0.7086	1.2687
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.109	-0.0785	0.2973
	第85天至第112天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.842	1.5395	2.1437
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.174	0.8464	1.5008
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.123	-0.0891	0.3344
	第113天至第140天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.677	1.3485	2.0058
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.333	0.9740	1.6922
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.104	-0.1036	0.3110
	第141天至第168天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.808	1.4698	2.1458
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.987	0.6378	1.3361
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.144	-0.0821	0.3698
	治疗期结束	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.791	1.4884	2.0932
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.056	0.7313	1.3809
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.113	-0.1149	0.3410

图126

变量/随访		治疗	是	否	总计
实现闭经的受试者(%)	第1天至第28天	安慰剂	1 (1.0)	96 (99.0)	97
		化合物1 10mg	2 (1.9)	101 (98.1)	103
		化合物 1 20mg	2 (2.0)	98 (98.0)	100
		化合物 1 40mg	1 (1.0)	102 (99.0)	103
		亮丙瑞林	3 (3.7)	78 (96.3)	81
	第29天至第56天	安慰剂	1 (1.0)	95 (99.0)	96
		化合物1 10mg	20 (19.4)	83 (80.6)	103
		化合物 1 20mg	54 (54.5)	45 (45.5)	99
		化合物 1 40mg	91 (90.1)	10 (9.9)	101
		亮丙瑞林	67 (84.8)	12 (15.2)	79
	第57天至第84天	安慰剂	3 (3.2)	92 (96.8)	95
		化合物 1 10mg	28 (27.7)	73 (72.3)	101
		化合物 1 20mg	56 (59.6)	38 (40.4)	94
		化合物 1 40mg	95 (94.1)	6 (5.9)	101
		亮丙瑞林	78 (100)	0 (0.0)	78
	第85天至第112天	安慰剂	3 (3.9)	74 (96.1)	77
		化合物 1 10mg	21 (25.0)	63 (75.0)	84
		化合物 1 20mg	43 (55.1)	35 (44.9)	78
		化合物 1 40mg	83 (93.3)	6 (6.7)	89
		亮丙瑞林	69 (100)	0 (0.0)	69

图127A

变量/随访		治疗	是	否	总计
	第113天至第140天	安慰剂	2 (2.7)	73 (97.3)	75
		化合物 1 10mg	26 (31.0)	58 (69.0)	84
		化合物 1 20mg	40 (51.9)	37 (48.1)	77
		化合物 1 40mg	83 (93.3)	6 (6.7)	89
		亮丙瑞林	68 (100)	0 (0.0)	68
	第141天至第168天	安慰剂	3 (4.2)	68 (95.8)	71
		化合物 1 10mg	23 (28.8)	57 (71.3)	80
		化合物 1 20mg	47 (61.0)	30 (39.0)	77
		化合物 1 40mg	82 (93.2)	6 (6.8)	88
		亮丙瑞林	63 (100)	0 (0.0)	63
	治疗期结束	安慰剂	4 (4.1)	93 (95.9)	97
		化合物 1 10mg	23 (22.3)	80 (77.7)	103
		化合物 1 20mg	54 (54.0)	46 (46.0)	100
		化合物 1 40mg	94 (91.3)	9 (8.7)	103
		亮丙瑞林	79 (97.5)	2 (2.5)	81

图127B

变量			估计值	95% CI	
				下限	上限
实现闭经的受试者的比例(%)	第1天至第28天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-1.8	-6.663	3.139
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-1.7	-6.648	3.240
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.7	-7.261	1.795
	第29天至第56天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-65.4	-76.393	-54.393
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-30.3	-42.868	-17.661
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	5.3	-4.538	15.116
	第57天至第84天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-72.3	-81.007	-63.547
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-40.4	-50.346	-30.505
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-5.9	-10.551	-1.331
	第85天至第112天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-75.0	-84.260	-65.740
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-44.9	-55.909	-33.834
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-6.7	-11.951	-1.532
	第113天至第140天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-69.0	-78.934	-59.161
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-48.1	-59.211	-36.892
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-6.7	-11.951	-1.532
	第141天至第168天	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-71.3	-81.168	-61.332
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-39.0	-49.853	-28.069
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-6.8	-12.084	-1.552
	治疗期结束	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-75.2	-83.925	-66.477
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-43.5	-53.867	-33.194
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-6.3	-12.684	0.147

图128

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
疼痛	基线	安慰剂	97	24.84	20.022	0.0	20.50	97.7
		化合物1 10mg	103	28.58	21.806	0.0	22.70	93.2
		化合物1 20mg	100	26.73	18.610	0.0	23.85	72.7
		化合物1 40mg	103	28.93	20.148	0.0	25.00	75.0
		亮丙瑞林	81	26.52	19.592	0.0	22.70	86.4
	第4周	安慰剂	96	22.99	19.709	0.0	19.35	97.7
		化合物1 10mg	103	17.74	19.520	0.0	11.40	90.9
		化合物1 20mg	99	15.11	17.042	0.0	9.10	79.5
		化合物1 40mg	102	14.44	17.771	0.0	9.10	81.8
		亮丙瑞林	81	16.10	18.740	0.0	9.10	90.9
	第8周	安慰剂	95	19.93	18.735	0.0	15.90	97.7
		化合物1 10mg	103	13.83	17.348	0.0	9.10	93.2
		化合物1 20mg	96	8.24	11.376	0.0	4.50	52.3
		化合物1 40mg	101	4.86	10.129	0.0	0.00	47.7
		亮丙瑞林	79	6.85	11.940	0.0	0.00	52.3
	第12周	安慰剂	93	19.35	21.539	0.0	13.60	88.6
		化合物1 10mg	101	10.53	13.845	0.0	4.50	61.4
		化合物1 20mg	92	8.99	15.187	0.0	0.00	61.4
		化合物1 40mg	101	3.26	9.343	0.0	0.00	47.7
		亮丙瑞林	76	3.83	9.401	0.0	0.00	52.3
	第16周	安慰剂	75	16.79	14.857	0.0	15.90	61.4
		化合物1 10mg	84	9.69	12.436	0.0	4.50	56.8
		化合物1 20mg	78	7.66	13.069	0.0	0.0	70.5
		化合物1 40mg	89	3.12	7.758	0.0	0.0	34.1
		亮丙瑞林	69	3.03	8.204	0.0	0.0	45.5
	第20周	安慰剂	74	19.65	18.911	0.0	13.60	75.0
		化合物1 10mg	81	10.38	12.709	0.0	6.80	65.9
		化合物1 20mg	77	6.97	11.889	0.0	0.00	50.0
		化合物1 40mg	87	3.19	10.918	0.0	0.00	77.3
		亮丙瑞林	64	1.70	5.665	0.0	0.00	29.5
	第24周	安慰剂	68	18.85	18.389	0.0	13.60	77.3
		化合物1 10mg	79	10.38	15.386	0.0	4.50	75.0
		化合物1 20mg	74	6.42	11.181	0.0	0.00	52.3
		化合物1 40mg	87	2.43	6.292	0.0	0.00	29.5
		亮丙瑞林	61	1.23	4.223	0.0	0.00	27.3

图129

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
控制和无力	基线	安慰剂	97	25.77	20.815	0.0	20.80	91.7
		化合物1 10mg	103	27.43	23.010	0.0	20.80	91.7
		化合物1 20mg	100	28.63	22.530	0.0	25.00	100.0
		化合物1 40mg	103	25.85	21.239	0.0	20.80	91.7
		亮丙瑞林	81	27.83	22.904	0.0	20.80	100.0
	第4周	安慰剂	96	21.18	19.592	0.0	16.70	95.8
		化合物1 10mg	103	18.94	19.949	0.0	12.50	91.7
		化合物1 20mg	99	20.75	22.674	0.0	12.50	100.0
		化合物1 40mg	102	17.48	18.537	0.0	8.30	87.5
		亮丙瑞林	81	18.42	20.687	0.0	12.50	91.7
	第8周	安慰剂	95	18.60	17.984	0.0	12.50	66.7
		化合物1 10mg	103	16.43	20.952	0.0	8.30	100.0
		化合物1 20mg	96	14.46	17.038	0.0	8.30	66.7
		化合物1 40mg	101	9.78	14.515	0.0	4.20	70.8
		亮丙瑞林	79	12.03	17.227	0.0	4.20	79.2
	第12周	安慰剂	93	17.70	18.076	0.0	12.50	79.2
		化合物1 10mg	101	13.62	16.733	0.0	8.30	70.8
		化合物1 20mg	92	14.54	18.719	0.0	8.30	75.0
		化合物1 40mg	101	8.46	14.121	0.0	4.20	75.0
		亮丙瑞林	76	9.10	14.793	0.0	4.20	75.0
	第16周	安慰剂	75	16.06	16.772	0.0	8.30	75.0
		化合物1 10mg	84	11.91	15.241	0.0	4.20	75.0
		化合物1 20mg	78	11.97	15.622	0.0	4.20	79.2
		化合物1 40mg	89	6.32	9.887	0.0	0.00	37.5
		亮丙瑞林	69	9.73	14.618	0.0	4.20	70.8
	第20周	安慰剂	74	20.16	20.495	0.0	12.50	91.7
		化合物1 10mg	81	11.94	14.987	0.0	4.20	70.8
		化合物1 20mg	77	8.61	12.564	0.0	4.20	66.7
		化合物1 40mg	87	6.52	13.063	0.0	0.00	66.7
		亮丙瑞林	64	6.64	10.799	0.0	0.00	50.0
	第24周	安慰剂	68	18.87	20.457	0.0	12.50	75.0
		化合物1 10mg	79	11.35	15.428	0.0	4.20	66.7
		化合物1 20mg	74	10.53	13.777	0.0	4.20	50.0
		化合物1 40mg	87	5.61	9.672	0.0	0.00	41.7
		亮丙瑞林	61	5.60	10.698	0.0	0.00	50.0

图130

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
情绪健康	基线	安慰剂	97	22.98	19.976	0.0	16.70	83.3
		化合物1 10mg	103	21.81	20.092	0.0	16.70	87.5
		化合物1 20mg	100	23.75	19.336	0.0	20.80	75.0
		化合物1 40mg	103	20.39	17.502	0.0	16.70	100.0
		亮丙瑞林	81	21.19	19.056	0.0	16.70	95.8
	第4周	安慰剂	96	21.06	20.584	0.0	16.70	91.7
		化合物1 10mg	103	15.54	17.592	0.0	8.30	75.0
		化合物1 20mg	99	20.03	19.487	0.0	16.70	87.5
		化合物1 40mg	102	15.28	16.338	0.0	12.50	87.5
		亮丙瑞林	81	15.28	17.840	0.0	8.30	91.7
	第8周	安慰剂	95	18.42	20.070	0.0	12.50	87.5
		化合物1 10mg	103	14.41	17.245	0.0	8.30	66.7
		化合物1 20mg	96	15.54	16.770	0.0	12.50	79.2
		化合物1 40mg	101	11.10	14.652	0.0	4.20	58.3
		亮丙瑞林	79	14.25	19.114	0.0	8.30	91.7
	第12周	安慰剂	93	16.40	19.568	0.0	8.30	87.5
		化合物1 10mg	101	13.66	16.183	0.0	8.30	62.5
		化合物1 20mg	92	15.40	18.695	0.0	8.30	87.5
		化合物1 40mg	101	10.23	13.708	0.0	4.20	58.3
		亮丙瑞林	76	12.89	18.744	0.0	4.20	83.3
	第16周	安慰剂	75	16.89	19.884	0.0	8.30	87.5
		化合物1 10mg	84	12.00	15.632	0.0	4.20	66.7
		化合物1 20mg	78	13.14	16.101	0.0	8.30	83.3
		化合物1 40mg	89	8.62	13.218	0.0	0.00	54.2
		亮丙瑞林	69	12.02	17.804	0.0	4.20	91.7
	第20周	安慰剂	74	17.46	20.340	0.0	8.30	91.7
		化合物1 10mg	81	12.24	14.438	0.0	8.30	54.2
		化合物1 20mg	77	10.34	12.177	0.0	4.20	50.0
		化合物1 40mg	87	8.14	12.581	0.0	0.00	54.2
		亮丙瑞林	64	9.05	15.117	0.0	0.00	66.7
	第24周	安慰剂	68	15.93	18.377	0.0	10.40	62.5
		化合物1 10mg	79	12.56	16.913	0.0	4.20	58.3
		化合物1 20mg	74	10.19	12.900	0.0	4.20	50.0
		化合物1 40mg	87	7.86	13.104	0.0	0.00	58.3
		亮丙瑞林	61	9.43	16.316	0.0	0.00	66.7

图131

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
社会支持	基线	安慰剂	97	17.67	19.993	0.0	12.50	100.0
		化合物1 10mg	103	16.52	17.697	0.0	12.50	62.5
		化合物1 20mg	100	19.96	20.622	0.0	12.50	81.3
		化合物1 40mg	103	15.73	18.689	0.0	12.50	75.0
		亮丙瑞林	81	17.07	20.306	0.0	12.50	81.3
	第4周	安慰剂	96	17.59	20.491	0.0	20.50	75.0
		化合物1 10mg	103	12.70	16.129	0.0	6.30	62.5
		化合物1 20mg	99	15.61	20.416	0.0	6.30	81.3
		化合物1 40mg	102	12.89	17.832	0.0	6.30	93.8
		亮丙瑞林	81	13.98	19.071	0.0	6.30	81.3
	第8周	安慰剂	95	14.75	18.309	0.0	6.30	68.8
		化合物1 10mg	103	11.85	17.043	0.0	6.30	81.3
		化合物1 20mg	96	13.04	18.654	0.0	0.00	81.3
		化合物1 40mg	101	9.91	16.142	0.0	0.00	68.8
		亮丙瑞林	79	13.38	21.156	0.0	0.00	100.0
	第12周	安慰剂	93	14.33	19.740	0.0	6.30	75.0
		化合物1 10mg	101	9.67	14.895	0.0	0.00	56.3
		化合物1 20mg	92	11.50	18.360	0.0	6.30	93.8
		化合物1 40mg	101	8.92	14.297	0.0	0.00	81.3
		亮丙瑞林	76	10.62	17.658	0.0	0.00	68.8
	第16周	安慰剂	75	13.43	19.381	0.0	6.30	75.0
		化合物1 10mg	84	8.87	14.438	0.0	0.00	75.0
		化合物1 20mg	78	11.79	19.119	0.0	0.00	81.3
		化合物1 40mg	89	6.40	12.823	0.0	0.00	62.5
		亮丙瑞林	69	10.43	19.792	0.0	0.00	93.8
	第20周	安慰剂	74	13.19	19.348	0.0	6.30	81.3
		化合物1 10mg	81	8.58	14.448	0.0	0.00	68.8
		化合物1 20mg	77	9.51	16.344	0.0	0.00	75.0
		化合物1 40mg	87	6.12	11.952	0.0	0.00	62.5
		亮丙瑞林	64	8.02	14.507	0.0	0.00	56.3
	第24周	安慰剂	68	15.00	21.532	0.0	6.30	81.3
		化合物1 10mg	79	8.79	14.252	0.0	0.00	62.5
		化合物1 20mg	74	8.71	14.960	0.0	0.00	68.8
		化合物1 40mg	87	5.69	11.472	0.0	0.00	68.8
		亮丙瑞林	61	7.80	15.134	0.0	0.00	56.3

图132

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
自身形象	基线	安慰剂	97	19.41	22.203	0.0	8.30	100.0
		化合物1 10mg	103	15.86	16.690	0.0	16.70	75.0
		化合物1 20mg	100	15.66	18.133	0.0	8.30	83.3
		化合物1 40mg	103	14.97	18.686	0.0	8.30	75.0
		亮丙瑞林	81	16.25	21.886	0.0	8.30	100.0
	第4周	安慰剂	96	18.75	21.864	0.0	8.30	83.3
		化合物1 10mg	103	12.62	15.650	0.0	8.30	66.7
		化合物1 20mg	99	11.86	16.838	0.0	8.30	83.3
		化合物1 40mg	102	11.76	15.968	0.0	8.30	75.0
		亮丙瑞林	81	13.06	20.324	0.0	8.30	100.0
	第8周	安慰剂	95	15.43	20.306	0.0	8.30	91.7
		化合物1 10mg	103	10.60	14.300	0.0	0.00	83.3
		化合物1 20mg	96	9.03	15.040	0.0	0.00	91.7
		化合物1 40mg	101	8.25	15.609	0.0	0.00	83.3
		亮丙瑞林	79	11.49	19.124	0.0	0.00	100.0
	第12周	安慰剂	93	15.59	20.897	0.0	8.30	91.7
		化合物1 10mg	101	10.40	14.502	0.0	0.00	58.3
		化合物1 20mg	92	9.87	15.720	0.0	0.00	75.0
		化合物1 40mg	101	6.76	13.626	0.0	0.00	83.3
		亮丙瑞林	76	10.74	18.554	0.0	0.00	100.0
	第16周	安慰剂	75	15.22	20.061	0.0	8.30	83.3
		化合物1 10mg	84	8.93	12.990	0.0	0.00	50.0
		化合物1 20mg	78	9.08	15.329	0.0	0.00	75.0
		化合物1 40mg	89	4.68	10.432	0.0	0.00	58.3
		亮丙瑞林	69	9.90	18.813	0.0	0.00	83.3
	第20周	安慰剂	74	15.20	20.243	0.0	8.30	75.0
		化合物1 10mg	81	9.26	14.196	0.0	0.00	66.7
		化合物1 20mg	77	7.14	12.662	0.0	0.00	50.0
		化合物1 40mg	87	5.26	10.639	0.0	0.00	58.3
		亮丙瑞林	64	9.11	19.287	0.0	0.00	100.0
	第24周	安慰剂	68	14.95	19.074	0.0	8.30	75.0
		化合物1 10mg	79	9.81	14.045	0.0	0.00	58.3
		化合物1 20mg	74	7.21	12.288	0.0	0.00	50.0
		化合物1 40mg	87	5.17	11.094	0.0	0.00	58.3
		亮丙瑞林	61	7.92	17.576	0.0	0.00	100.0

图133

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
疼痛相对于基线的变化	第4周	安慰剂	96	-1.85	17.661	-63.6	-2.30	47.7
		化合物1 10mg	103	-10.83	16.514	-72.8	-9.10	45.4
		化合物1 20mg	99	-11.75	17.853	-70.5	-11.40	43.2
		化合物1 40mg	102	-14.60	17.987	-68.2	-11.40	31.8
		亮丙瑞林	81	-10.41	16.720	-84.1	-9.10	27.2
	第8周	安慰剂	95	-4.86	16.816	-68.2	-4.50	43.2
		化合物1 10mg	103	-14.74	19.705	-75.0	-13.60	27.2
		化合物1 20mg	96	-18.18	18.264	-72.7	-15.90	15.9
		化合物1 40mg	101	-23.74	20.122	-72.7	-22.70	22.7
		亮丙瑞林	79	-19.91	19.952	-84.1	-15.90	22.8
	第12周	安慰剂	93	-5.58	18.988	-54.5	-6.80	88.6
		化合物1 10mg	101	-18.32	19.758	-90.9	-13.70	22.8
		化合物1 20mg	92	-17.76	20.355	-72.7	-15.90	45.4
		化合物1 40mg	101	-25.34	20.865	-75.0	-22.70	40.9
		亮丙瑞林	76	-23.15	20.410	-86.4	-18.20	9.1
	第16周	安慰剂	75	-7.39	14.857	-36.4	-6.80	34.1
		化合物1 10mg	84	-17.64	20.071	-81.8	-14.75	36.4
		化合物1 20mg	78	-19.64	18.587	-72.7	-15.90	4.6
		化合物1 40mg	89	-25.89	20.561	-72.7	-22.70	18.2
		亮丙瑞林	69	-23.95	20.089	-86.4	-18.20	6.8
	第20周	安慰剂	74	-4.58	21.259	-61.3	-4.60	63.6
		化合物1 10mg	81	-16.67	19.786	-75.0	-15.90	25.0
		化合物1 20mg	77	-19.77	18.717	-72.7	-18.20	18.2
		化合物1 40mg	87	-25.58	22.338	-75.0	-22.70	65.9
		亮丙瑞林	64	-25.32	20.816	-86.4	-19.35	4.5
	第24周	安慰剂	68	-5.41	18.421	-65.9	-6.80	61.4
		化合物1 10mg	79	-16.98	20.286	-81.8	-15.90	38.6
		化合物1 20mg	74	-20.58	19.650	-72.7	-17.00	25.0
		化合物1 40mg	87	-25.94	19.902	-75.0	-22.70	2.3
		亮丙瑞林	61	-26.38	20.341	-86.4	-20.50	0.0

图134

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
控制和无力相对于基线的变化	第4周	安慰剂	96	-4.60	17.712	-75.0	-4.20	45.9
		化合物1 10mg	103	-8.49	14.523	-58.3	-8.30	25.0
		化合物1 20mg	99	-8.08	18.647	-70.8	-8.30	50.0
		化合物1 40mg	102	-8.54	14.986	-58.3	-4.20	20.8
		亮丙瑞林	81	-9.41	16.384	-95.8	-8.30	25.0
	第8周	安慰剂	95	-7.14	16.600	-54.1	-4.20	54.1
		化合物1 10mg	103	-11.00	19.477	-70.8	-8.30	41.7
		化合物1 20mg	96	-14.41	21.804	-91.7	-12.50	37.5
		化合物1 40mg	101	-15.92	21.883	-83.4	-12.50	29.2
		亮丙瑞林	79	-16.30	24.343	-95.8	-16.70	54.2
	第12周	安慰剂	93	-8.20	18.740	-75.0	-8.30	66.7
		化合物1 10mg	101	-13.70	18.709	-87.5	-8.30	20.8
		化合物1 20mg	92	-14.58	23.593	-95.8	-10.45	33.3
		化合物1 40mg	101	-17.24	22.478	-83.4	-12.50	41.7
		亮丙瑞林	76	-19.58	23.265	-95.8	-16.70	45.9
	第16周	安慰剂	75	-9.28	17.040	-83.4	-8.30	33.4
		化合物1 10mg	84	-13.09	17.510	-66.7	-8.40	45.8
		化合物1 20mg	78	-18.42	22.581	-91.7	-12.50	33.3
		化合物1 40mg	89	-20.27	21.542	-91.7	-12.50	12.5
		亮丙瑞林	69	-19.20	23.100	-95.8	-16.70	41.6
	第20周	安慰剂	74	-5.29	17.976	-50.0	-4.20	41.7
		化合物1 10mg	81	-12.96	16.668	-66.7	-8.30	16.6
		化合物1 20mg	77	-21.31	21.081	-91.7	-16.70	8.4
		化合物1 40mg	87	-20.35	23.908	-83.4	-16.70	66.7
		亮丙瑞林	64	-22.99	21.734	-91.7	-16.70	8.3
	第24周	安慰剂	68	-6.92	15.848	-54.2	-8.30	37.5
		化合物1 10mg	79	-13.97	17.502	-66.7	-8.30	29.1
		化合物1 20mg	74	-20.04	21.880	-91.7	-14.55	16.7
		化合物1 40mg	87	-20.88	21.676	-83.4	-12.50	12.5
		亮丙瑞林	61	-24.80	23.839	-95.8	-16.70	8.3

图135

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
情绪健康相对于基线的变化	第4周	安慰剂	96	-1.99	15.074	-37.5	-4.10	75.0
		化合物1 10mg	103	-6.27	11.503	-54.2	-4.20	16.7
		化合物1 20mg	99	-3.79	14.697	-58.3	-4.10	29.2
		化合物1 40mg	102	-5.14	13.415	-62.5	-4.15	29.2
		亮丙瑞林	81	-5.91	14.628	-87.5	-4.20	25.0
	第8周	安慰剂	95	-4.65	13.617	-54.1	-4.10	29.2
		化合物1 10mg	103	-7.40	15.725	-54.2	-4.20	50.0
		化合物1 20mg	96	-8.55	15.224	-54.1	-8.30	25.0
		化合物1 40mg	101	-9.48	17.230	-100.0	-4.20	25.0
		亮丙瑞林	79	-7.33	16.324	-70.8	-4.20	41.7
	第12周	安慰剂	93	-6.27	14.482	-75.0	-4.20	20.9
		化合物1 10mg	101	-8.29	16.442	-58.3	-4.20	33.3
		化合物1 20mg	92	-8.88	18.620	-58.3	-4.20	41.7
		化合物1 40mg	101	-10.35	17.767	-95.8	-8.30	33.3
		亮丙瑞林	76	-8.77	17.253	-83.3	-8.30	45.8
	第16周	安慰剂	75	-5.33	16.004	-54.1	-4.20	45.8
		化合物1 10mg	84	-8.68	15.495	-58.3	-4.20	37.5
		化合物1 20mg	78	-12.13	18.008	-66.7	-8.30	16.7
		化合物1 40mg	89	-12.35	16.716	-83.3	-8.30	12.5
		亮丙瑞林	69	-9.36	15.774	-79.2	-8.30	29.2
	第20周	安慰剂	74	-4.84	16.949	-54.1	-4.20	45.8
		化合物1 10mg	81	-8.29	14.396	-50.0	-4.20	29.1
		化合物1 20mg	77	-14.34	15.825	-58.3	-8.40	20.8
		化合物1 40mg	87	-13.17	16.899	-75.0	-8.30	33.3
		亮丙瑞林	64	-12.18	16.646	-70.8	-8.30	33.3
	第24周	安慰剂	68	-6.74	17.669	-58.4	-4.20	45.8
		化合物1 10mg	79	-8.38	15.918	-58.3	-4.20	41.6
		化合物1 20mg	74	-15.37	17.858	-66.6	-12.50	20.8
		化合物1 40mg	87	-13.26	16.316	-62.5	-8.30	16.7
		亮丙瑞林	61	-12.37	18.332	-87.5	-8.30	29.2

图136

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
社会支持相对于基线的变化	第4周	安慰剂	96	-0.26	15.253	-50.0	0.00	75.0
		化合物1 10mg	103	-3.82	12.010	-37.5	0.00	37.5
		化合物1 20mg	99	-4.11	16.006	-62.5	0.00	56.2
		化合物1 40mg	102	-2.76	12.273	-37.5	0.00	37.5
		亮丙瑞林	81	-3.09	12.346	-62.5	0.00	31.3
	第8周	安慰剂	95	-3.09	13.426	-56.2	0.00	37.5
		化合物1 10mg	103	-4.68	11.640	-37.5	0.00	31.3
		化合物1 20mg	96	-6.77	15.255	-43.8	-6.25	43.8
		化合物1 40mg	101	-5.82	13.621	-56.3	0.00	18.7
		亮丙瑞林	79	-3.96	17.624	-62.5	0.00	62.5
	第12周	安慰剂	93	-3.23	14.591	-50.0	0.00	43.8
		化合物1 10mg	101	-6.57	10.290	-43.7	-6.30	18.8
		化合物1 20mg	92	-8.43	16.950	-43.8	-6.30	31.3
		化合物1 40mg	101	-6.81	15.189	-56.3	0.00	18.8
		亮丙瑞林	76	-6.75	16.355	-62.5	0.00	25.0
	第16周	安慰剂	75	-3.92	13.587	-50.0	0.00	37.5
		化合物1 10mg	84	-7.23	10.829	-37.5	-6.30	25.0
		化合物1 20mg	78	-10.02	16.746	-50.0	-6.30	31.3
		化合物1 40mg	89	-9.35	17.433	-62.5	-6.20	31.3
		亮丙瑞林	69	-6.44	16.778	-62.5	0.00	25.0
	第20周	安慰剂	74	-4.14	15.603	-62.5	0.00	43.8
		化合物1 10mg	81	-7.34	11.304	-37.5	-6.30	18.8
		化合物1 20mg	77	-11.94	16.479	-56.3	-6.30	18.7
		化合物1 40mg	87	-9.92	15.826	-62.5	-6.20	18.8
		亮丙瑞林	64	-9.38	16.709	-62.5	0.00	6.3
	第24周	安慰剂	68	-3.21	16.612	-62.5	0.00	43.8
		化合物1 10mg	79	-7.52	10.840	-43.7	-6.30	12.5
		化合物1 20mg	74	-13.44	17.055	-62.5	-6.30	25.0
		化合物1 40mg	87	-10.28	17.109	-75.0	-6.20	25.0
		亮丙瑞林	61	-10.46	17.923	-62.5	-6.30	25.0

图137

变量/随访		治疗	总结统计					
			N	平均值	SD	最小值	中值	最大值
自身形象相对于基线的变化	第4周	安慰剂	96	-0.78	14.099	-58.3	0.00	50.0
		化合物1 10mg	103	-3.24	11.509	-33.4	0.00	41.7
		化合物1 20mg	99	-3.54	11.550	-41.7	0.00	33.3
		化合物1 40mg	102	-3.27	12.750	-58.3	0.00	25.0
		亮丙瑞林	81	-3.19	12.940	-50.0	0.00	25.0
	第8周	安慰剂	95	-4.12	14.837	-75.0	0.00	33.4
		化合物1 10mg	103	-5.26	10.881	-33.4	0.00	16.7
		化合物1 20mg	96	-6.77	13.911	-75.0	0.00	16.7
		化合物1 40mg	101	-6.94	17.082	-66.7	0.00	33.3
		亮丙瑞林	79	-5.17	15.113	-58.3	0.00	25.0
	第12周	安慰剂	93	-3.94	16.421	-75.0	0.00	41.7
		化合物1 10mg	101	-5.53	11.562	-33.4	0.00	25.0
		化合物1 20mg	92	-6.34	14.895	-58.3	-4.15	41.7
		化合物1 40mg	101	-8.42	16.184	-66.7	0.00	33.3
		亮丙瑞林	76	-6.14	16.350	-58.3	0.00	50.0
	第16周	安慰剂	75	-4.22	14.519	-75.0	0.00	33.3
		化合物1 10mg	84	-6.55	11.059	-33.4	0.00	25.0
		化合物1 20mg	78	-8.87	16.080	-75.0	-8.30	25.0
		化合物1 40mg	89	-10.12	18.098	-66.7	0.00	25.0
		亮丙瑞林	69	-6.40	15.997	-66.7	0.00	33.4
	第20周	安慰剂	74	-4.39	15.674	-83.3	0.00	33.3
		化合物1 10mg	81	-6.07	11.933	-33.4	0.00	50.0
		化合物1 20mg	77	-10.07	16.017	-75.0	-8.30	16.7
		化合物1 40mg	87	-9.87	17.679	-75.0	-8.30	25.0
		亮丙瑞林	64	-7.81	16.659	-75.0	0.00	25.0
	第24周	安慰剂	68	-5.39	15.421	-83.3	0.00	33.3
		化合物1 10mg	79	-5.91	12.811	-41.7	0.00	41.6
		化合物1 20mg	74	-10.59	15.256	-75.0	-8.30	16.7
		化合物1 40mg	87	-9.68	17.744	-75.0	0.00	25.0
		亮丙瑞林	61	-9.42	15.553	-58.3	0.00	25.0

图138

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
疼痛相对于基线的变化	第4周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.42	-5.286	4.445
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-1.34	-6.467	3.794
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-4.18	-9.303	0.939
	第8周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	5.17	-0.679	11.015
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.73	-3.980	7.439
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-3.83	-9.774	2.110
	第12周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	4.83	-1.173	10.838
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	5.39	-0.847	11.627
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.19	-8.383	4.007
	第16周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	6.31	-0.139	12.752
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	4.31	-1.993	1.620
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-1.94	-8.393	4.506
	第20周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	8.66	1.962	15.349
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	5.55	-1.0.7	12.138
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.25	-7.317	6.810
	第24周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	9.40	2.557	16.247
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	5.80	-1.024	12.634
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.44	-6.190	7.067

图139

变量/随访		差	95% CI		
				下限	上限
控制和无力相对于基线的变化	第4周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.93	-3.578	5.429
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.33	-3.890	6.556
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.88	-3.709	5.464
	第8周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	5.30	-1.114	11.706
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.89	-5.001	8.781
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.38	-6.438	7.192
	第12周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	5.88	-0.346	12.112
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	5.00	-2.177	12.174
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	2.34	-4.496	9.181
	第16周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	6.11	-0.382	12.599
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	0.78	-6.678	8.234
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-1.07	-8.116	5.973
	第20周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	10.03	3.723	16.329
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	1.67	-5.477	8.823
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	2.64	-4.852	10.126
	第24周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	10.83	3.918	17.735
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	4.76	-3.037	12.551
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	3.92	-3.531	11.380

图140

变量/随访		差	95% CI		
			下限		上限
情绪健康相对于基线的变化	第4周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.36	-4.158	3.443
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	2.12	-2.212	6.460
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.77	-3.329	4.872
	第8周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.08	-4.793	4.643
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-1.22	-5.937	3.495
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.16	-7.147	2.835
	第12周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.48	-4.556	5.510
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-0.11	-5.620	5.407
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-1.58	-6.843	3.675
	第16周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.67	-4.341	5.688
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-2.77	-8.320	2.784
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-3.00	-8.164	2.172
	第20周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	3.89	-1.212	8.989
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-2.16	-7.581	3.256
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.99	-6.457	4.472
	第24周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	3.98	-1.752	9.713
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-3.00	-9.187	3.178
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.90	-6.567	4.769

图141

变量/随访		差	95% CI		
				下限	上限
社会支持相对于基线的变化	第4周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.74	-4.298	2.827
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-1.02	-5.298	3.262
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.33	-3.282	3.945
	第8周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.72	-5.006	3.575
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-2.81	-7.720	2.094
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-1.86	-6.456	2.734
	第12周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.18	-3.786	4.147
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-1.68	-6.786	3.426
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.06	-4.769	4.641
	第16周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.79	-5.228	3.650
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-3.59	-9.062	1.888
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.91	-8.345	2.523
	第20周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	2.04	-2.568	6.653
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-2.56	-8.108	2.984
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.54	-5.813	4.733
	第24周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	2.93	-1.905	7.772
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-2.98	-8.950	2.989
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	0.18	-5.581	5.937

图142

变量/随访			差	95% CI	
				下限	上限
自身形象相对于基线的变化	第4周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0 .05	-3.612	3.513
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-0.35	-3.953	3.258
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.08	-3.851	3.688
	第8周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.09	-3.896	3.711
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-1.60	-5.938	2.736
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-1.77	-6.582	3.050
	第12周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	0.61	-3.532	4.751
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-0.20	-4.969	4.561
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.28	-7.154	2.589
	第16周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	-0.15	-4.482	4.190
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-2.47	-7.705	2.775
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-3.71	-9.167	1.74 1
	第20周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	1.74	-2.957	6.438
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-2.26	-7.712	3.198
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-2.06	-7.674	3.556
	第24周	化合物1 10mg-亮丙瑞林	3.52	-1.226	8.257
		化合物1 20mg-亮丙瑞林	-1.16	-6.425	4.104
		化合物1 40mg-亮丙瑞林	-0.25	-5.825	5.316

图143

子宫内膜异位症疼痛问卷

请通过圈出最佳描述您上个月的
平均子宫内膜异位症疼痛的一个数值，来评定您的疼痛。

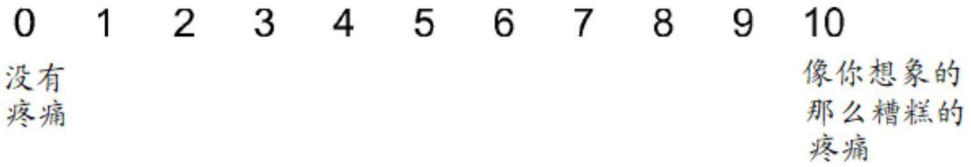


图144

改进的Biberoglu和Behrman分级量表

对于以下三种症状中的每一种，
请标出最佳描述您过去24小时体验的圆圈。

	程度	描述
1. 痛经	○3 重度	整天卧床，丧失行为能力
	○2 中度	一天的一部分时间卧床，部分丧失工作效率
	○1 轻度	部分丧失工作效率
	○0 没有疼痛	过去24小时内没有与月经相关的疼痛
	○9 没有月经	在过去4个小时内没有月经

	程度	描述
2. 骨盆疼痛	○3 重度	明显的骨盆疼痛
	○2 中度	偶尔骨盆疼痛
	○1 轻度	需要强效镇痛药
	○0 没有疼痛	过去24小时内没有骨盆疼痛

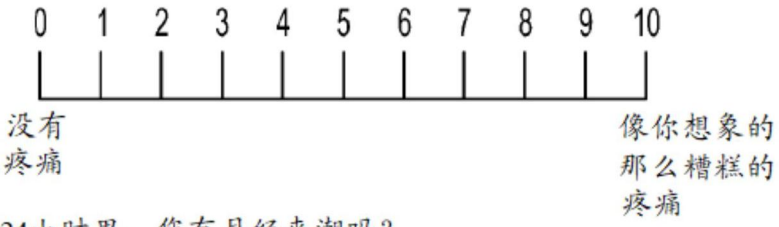
	程度	描述
3 深度性交疼痛	○3 重度	由于疼痛逃避性交
	○2 中度	性交疼痛到导致中断的程度
	○1 轻度	忍受疼痛
	○0 没有疼痛	在性交过程中没有疼痛
	○9 不进行性交	由于其他原因而不进行性交

图145

子宫内膜异位症症状量表

对于以下问题，请圈出一个数值以评定在过去24小时内
您的骨盆疼痛(与您的月经期无关)。

1. 您如何评定过去24小时内您的骨盆疼痛？骨盆疼痛被定义为与月经周期无关的下腹部局部疼痛。



2. 在过去的24小时里，您有月经来潮吗？

☐是 ☐否

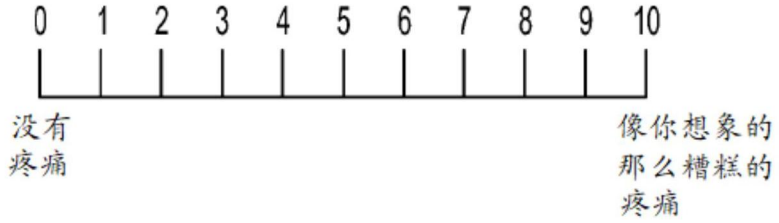
如果问题2的回答为“否”，请跳至问题5。

3. 与正常月经期相比，您如何描述过去24小时内的出血量？

☐点状出血 ☐轻度 ☐中度 ☐重度

对于以下问题，请圈出一个数值以评定在过去24小时内
您的与月经相关的骨盆疼痛。

4. 您如何评定过去24小时内由于月经导致的您的骨盆疼痛？



5. 在过去的24小时里，您已经或试图进行阴道性交？

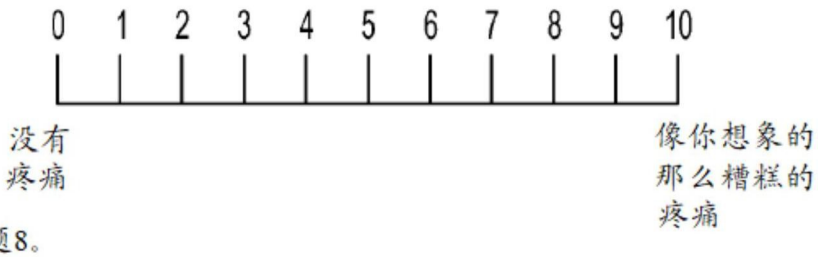
☐是 ☐否

如果问题5的回答为“否”，请跳至问题7。

图146A

对于以下问题，请圈出一个数值以评定阴道性交期间您的骨盆疼痛。

6. 您如何评定阴道性交期间您的骨盆疼痛？请将您的评定限制为过去24小时内的性接触？



请跳至问题8。

7. 在过去的24小时内，您是否因为预期到疼痛而逃避阴道性交？

☐ 是 ☐ 否

8. 在过去24小时内您是否服用任何药物来缓解您的子宫内膜异位症疼痛？

☐ 是 ☐ 否

如果问题8的回答是“否”，请跳至问题10。

9. 请记录您在过去24小时内服用以缓解子宫内膜异位症疼痛的药物。药物可包括非处方药、草药、维生素或补充剂。

_____

_____

_____

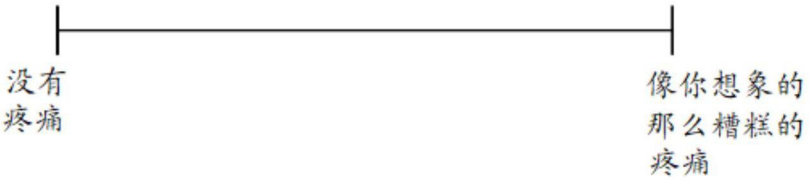
_____

_____

图146B

对于以下问题，请在该行上放置一个垂直标记，以显示您如何评定过去24小时内您的骨盆疼痛(与您的月经期无关)。

10. 您如何评定过去24小时内您的骨盆疼痛？骨盆疼痛被定义为与月经周期无关的下腹部局部疼痛。



对于以下问题，请在该行上放置一个垂直标记，以显示您如何评定过去24小时内您的与月经有关的骨盆疼痛。

11. 您如何评定过去24小时内由于月经导致的您的骨盆疼痛？

对于以下问题，请在该行上放置一个垂直标记，以显示您如何评定在性交过程中您的骨盆疼痛(如果适用的话)。

12. 您如何评定阴道性交期间您的骨盆疼痛？请将您的评定限制为过去24小时内的性接触？

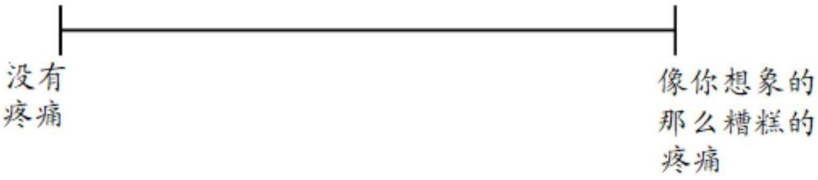


图146C

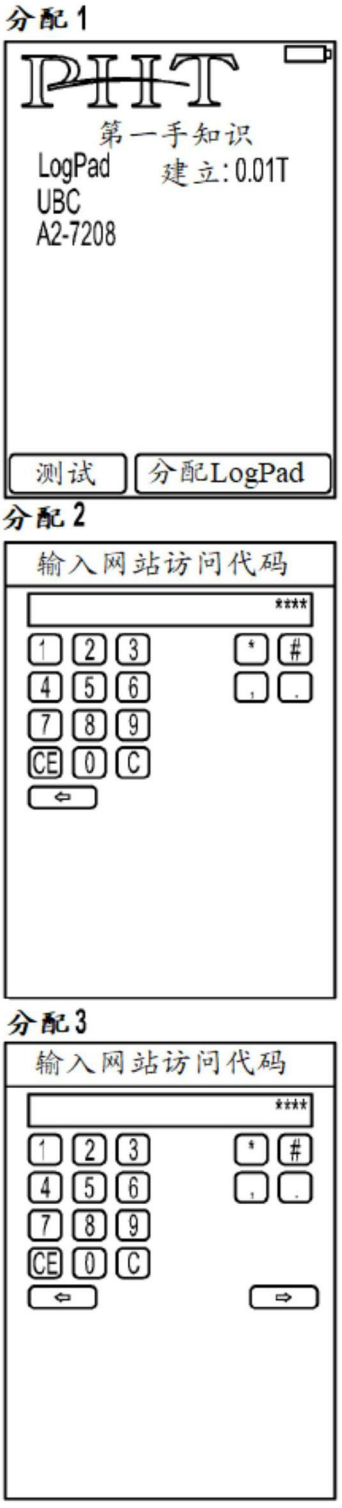

分配 1
PHT
第一手知识
LogPad
建立:0.01T
UBC
A2-7208
测试
分配LogPad
分配 2
输入网站访问代码
****
1 2 3 * #
4 5 6 , .
7 8 9
CE 0 C
分配 3
输入网站访问代码
****
1 2 3 * #
4 5 6 , .
7 8 9
CE 0 C

图147A

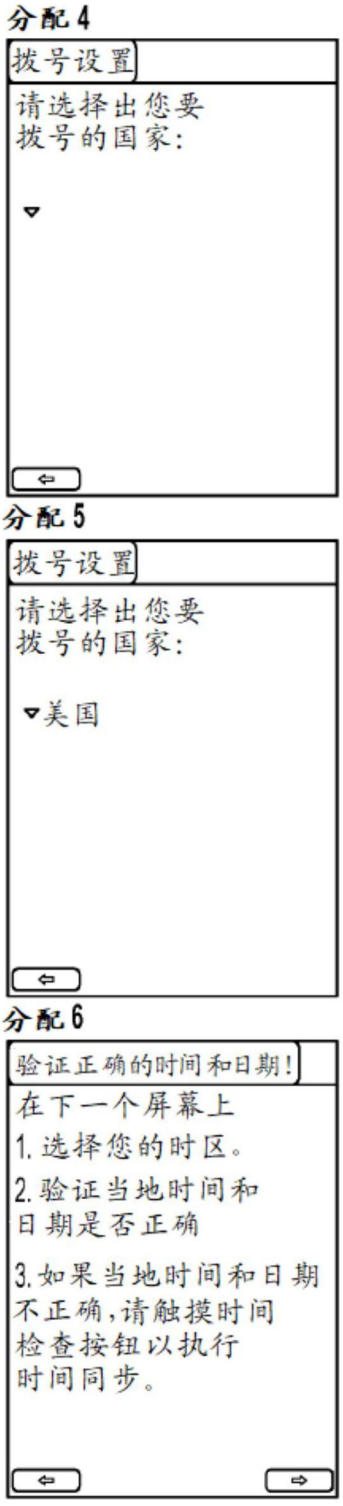

分配 4
拨号设置
请选择出您要
拨号的国家:
分配 5
拨号设置
请选择出您要
拨号的国家:
美国
分配 6
验证正确的时间和日期!
在下一个屏幕上
1. 选择您的时区。
2. 验证当地时间和
日期是否正确
3. 如果当地时间和日期
不正确,请触摸时间
检查按钮以执行
时间同步。

图147B

分配 7

分配 8

分配 9

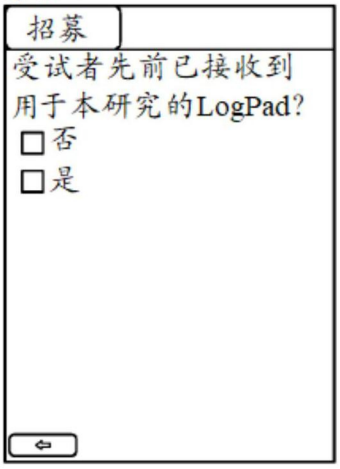


图147C

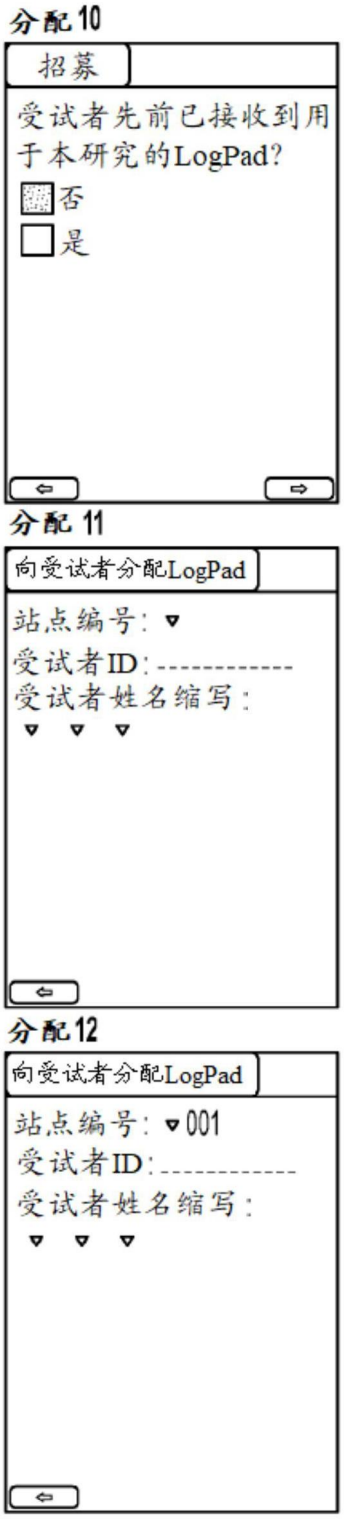
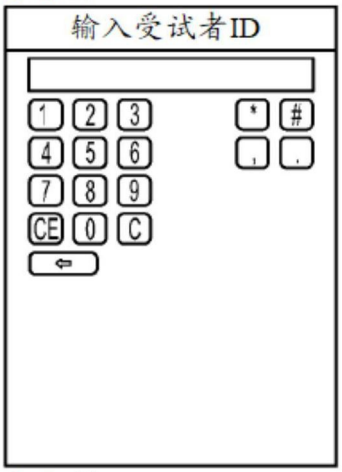
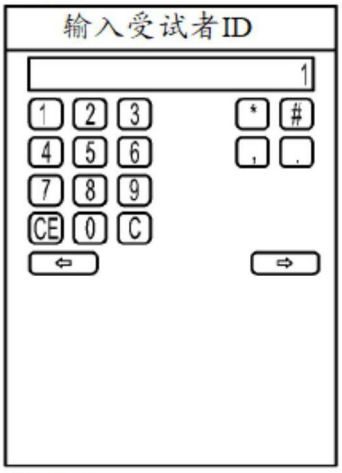

分配10
招募
受试者先前已接收到用于本研究的LogPad?
否
是
分配11
向受试者分配LogPad
站点编号:
受试者ID:----------
受试者姓名缩写:
分配12
向受试者分配LogPad
站点编号: 001
受试者ID:----------
受试者姓名缩写:

图147D

分配13



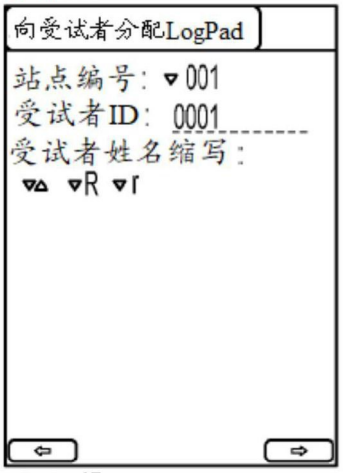
分配14



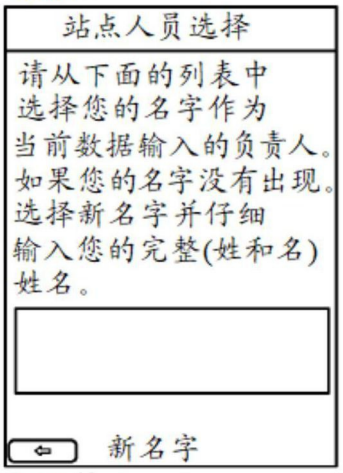
分配15

图147E

分配16



分配17

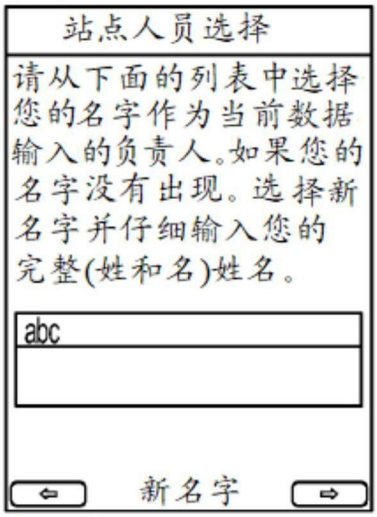


分配18

图147F

分配 19

分配 20



分配 21

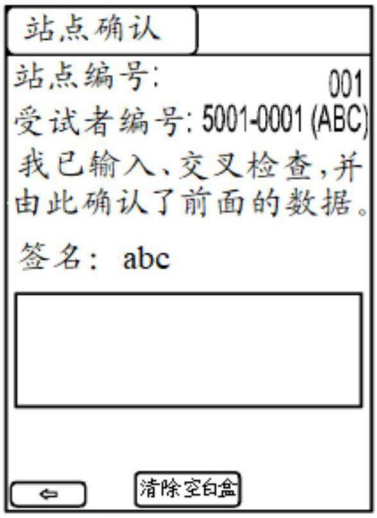
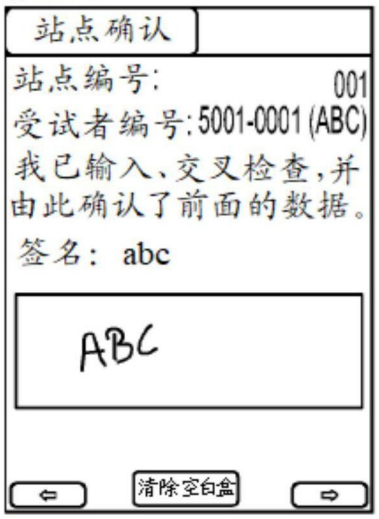


图147G

分配 22

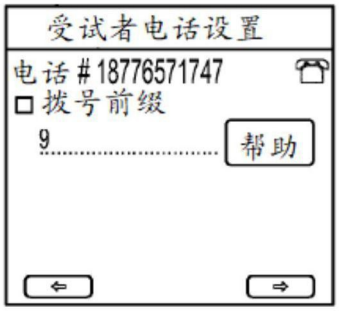


分配 23

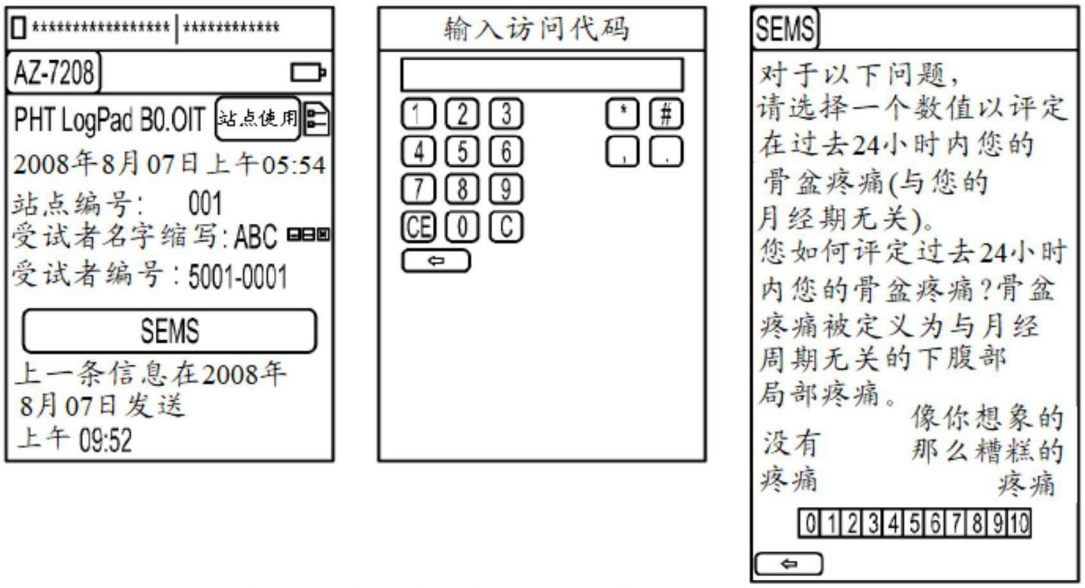
分配 24

图147H

分配 25



LogPad主网关/受试者网关访问/SEMS 1代码(如果选择了SEMS)



LogPad主网关/站点网关访问/结束LogPad使用代码(如果选择了站点使用)

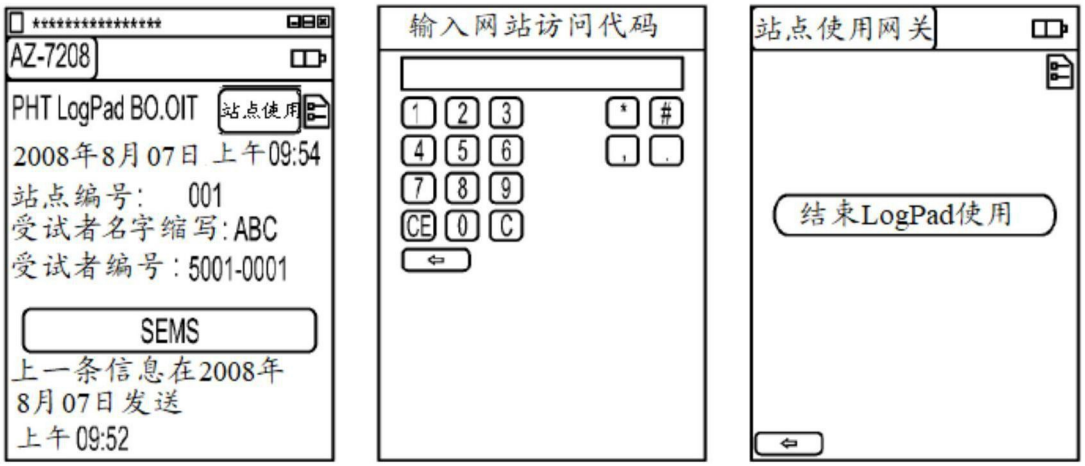


图147I

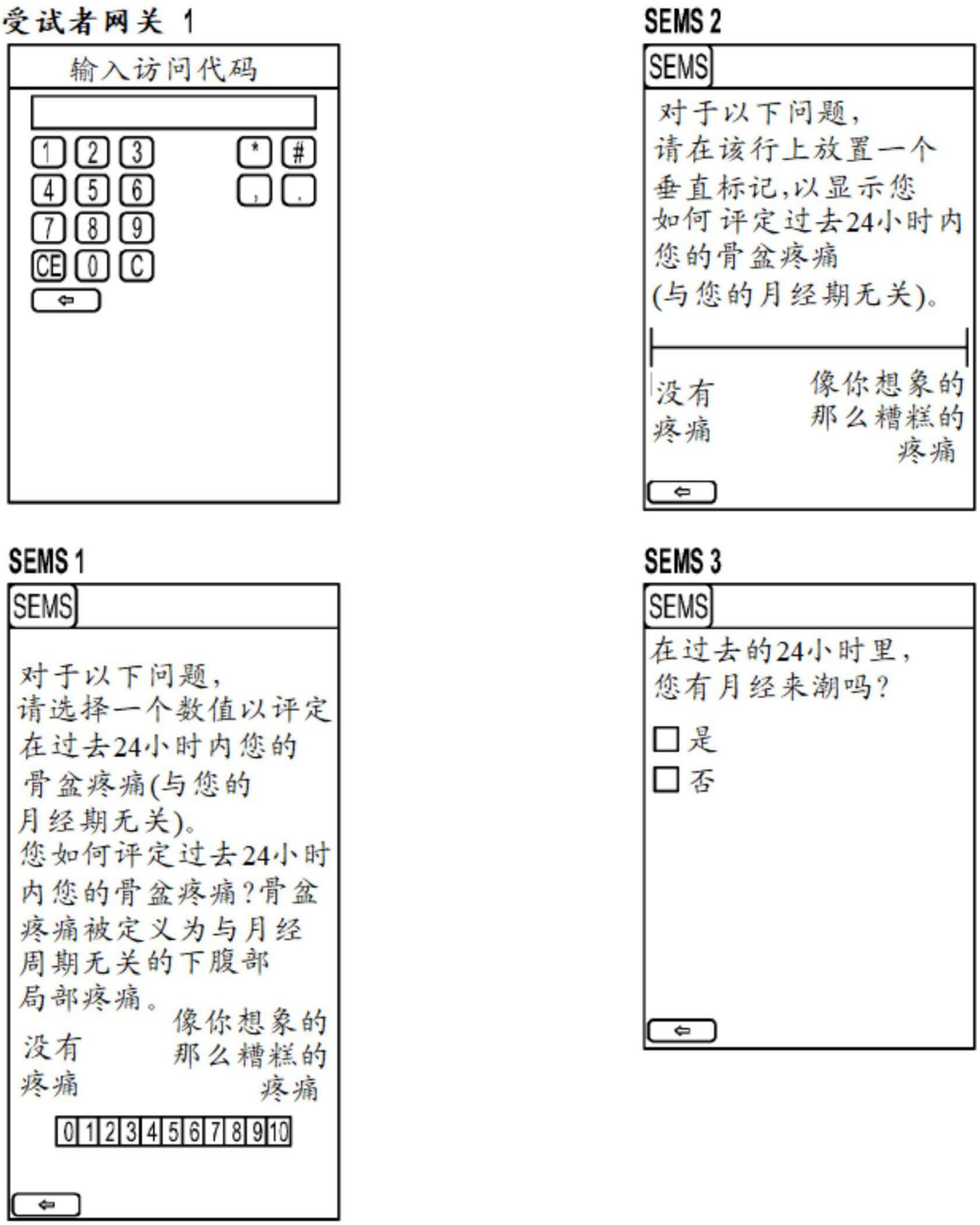
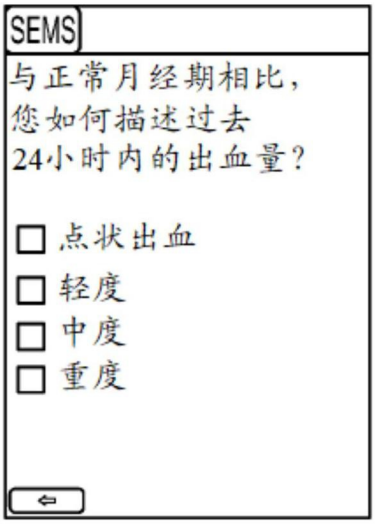
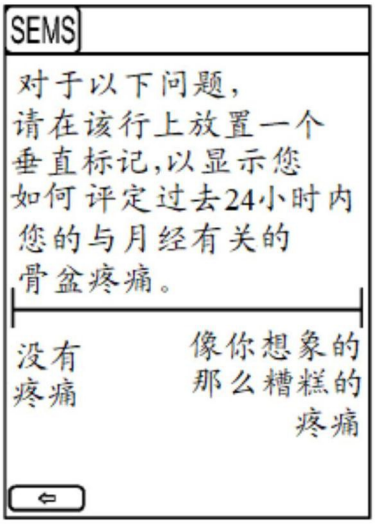

受试者网关 1
输入访问代码
1 2 3 * #
4 5 6 , .
7 8 9
CE 0 C
SEMS 2
SEMS
对于以下问题，
请在该行上放置一个
垂直标记，以显示您
如何评定过去24小时内
您的骨盆疼痛
(与您的月经期无关)。
没有疼痛
像你想象的那么糟糕的疼痛
SEMS 1
SEMS
对于以下问题，
请选择一个数值以评定
在过去24小时内您的
骨盆疼痛(与您的
月经期无关)。
您如何评定过去24小时
内您的骨盆疼痛？骨盆
疼痛被定义为与月经
周期无关的下腹部
局部疼痛。
没有疼痛
像你想象的那么糟糕的疼痛
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
SEMS 3
SEMS
在过去的24小时里，
您有月经来潮吗？
是
否

图147J

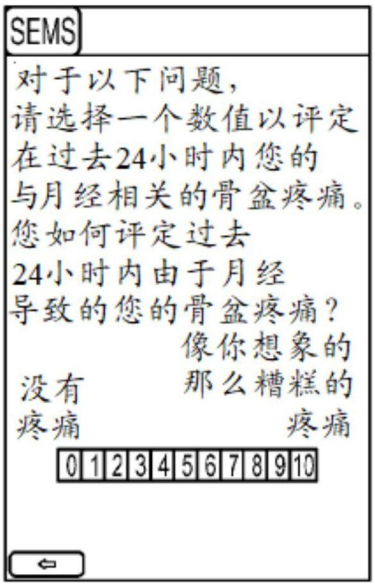
SEMS 4



SEMS 6



SEMS 5



SEMS 7

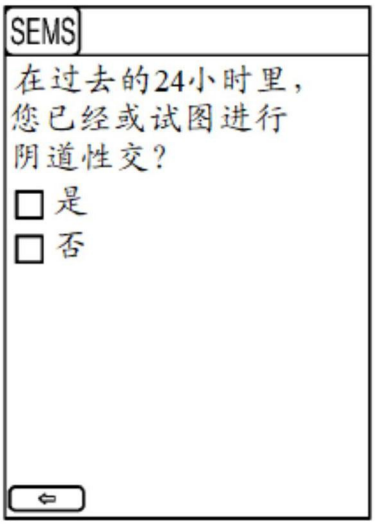


图147K

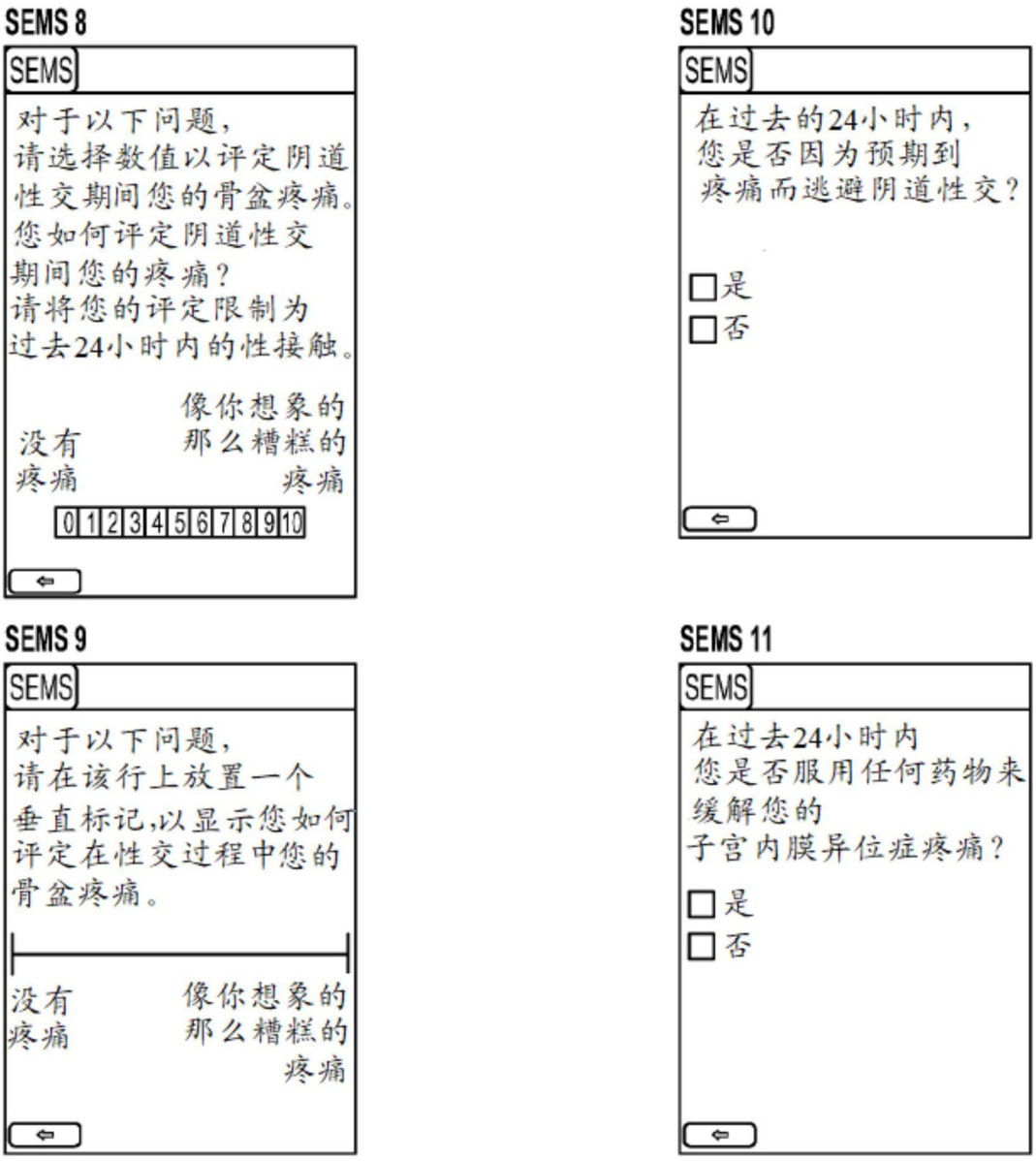

SEMS 8
SEMS
对于以下问题，
请选择数值以评定阴道性交期间您的骨盆疼痛。
您如何评定阴道性交期间您的疼痛？
请将您的评定限制为过去24小时内的性接触。
没有疼痛
像你想象的那么糟糕的疼痛
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
SEMS 9
SEMS
对于以下问题，
请在该行上放置一个垂直标记，以显示您如何评定在性交过程中您的骨盆疼痛。
没有疼痛
像你想象的那么糟糕的疼痛
SEMS 10
SEMS
在过去的24小时内，
您是否因为预期到疼痛而逃避阴道性交？
是
否
SEMS 11
SEMS
在过去24小时内
您是否服用任何药物来缓解您的
子宫内膜异位症疼痛？
是
否

图147L

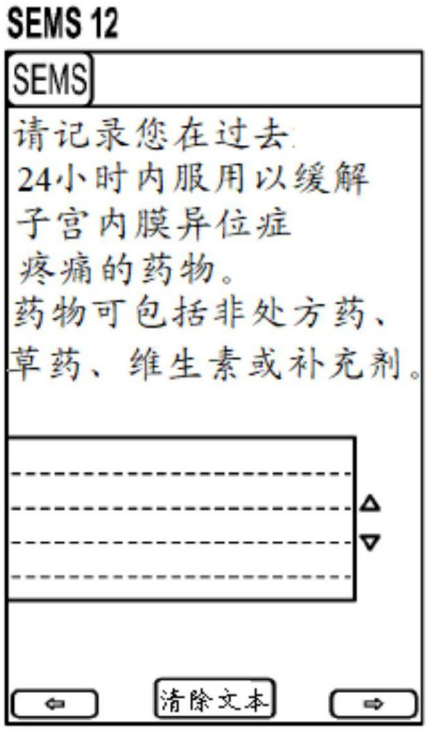

SEMS 12
SEMS
请记录您在过去
24小时内服用以缓解
子宫内膜异位症
疼痛的药物。
药物可包括非处方药、
草药、维生素或补充剂。
清除文本

图147M

情绪状态量表(POMS)™简要表格

以下是描述人们感受的字词的列表。请仔细阅读每个字词。然后用X标记最能描述您在**过去一周**中感受到的世界。包括今天。

	完全不疼痛	有点疼痛	中度	相当多的疼痛	极其疼痛
1.紧张	☐	☐	☐	☐	☐
2. 愤怒	☐	☐	☐	☐	☐
3. 疲惫不堪	☐	☐	☐	☐	☐
4.充满活力的	☐	☐	☐	☐	☐
5. 困惑	☐	☐	☐	☐	☐
6. 摇摇欲坠	☐	☐	☐	☐	☐
7. 伤心	☐	☐	☐	☐	☐
8. 活跃	☐	☐	☐	☐	☐
9. 不悦	☐	☐	☐	☐	☐
10.精力充沛	☐	☐	☐	☐	☐
11.感觉无价值	☐	☐	☐	☐	☐
12.心神不安	☐	☐	☐	☐	☐
13. 疲劳	☐	☐	☐	☐	☐

图148A

情绪状态量表(POMS)™简要表格

以下是描述人们感受的字词的列表。请仔细阅读每个字词。然后用X标记最能描述您在**过去一周**中感受到的世界。包括今天。

	完全不疼痛	有点疼痛	中度	相当多的疼痛	极其疼痛
14. 懊恼	☐	☐	☐	☐	☐
15. 泄气	☐	☐	☐	☐	☐
16. 紧张	☐	☐	☐	☐	☐
17. 孤独	☐	☐	☐	☐	☐
18. 糊涂	☐	☐	☐	☐	☐
19. 疲惫	☐	☐	☐	☐	☐
20. 焦虑	☐	☐	☐	☐	☐
21. 沮丧	☐	☐	☐	☐	☐
22. 呆滞	☐	☐	☐	☐	☐
23. 厌倦	☐	☐	☐	☐	☐
24. 不知所措	☐	☐	☐	☐	☐
25. 狂怒	☐	☐	☐	☐	☐
26. 高效的	☐	☐	☐	☐	☐

图148B

情绪状态量表(POMS)™简要表格

以下是描述人们感受的字词的列表。请仔细阅读每个字词。然后用X标记最能描述您在**过去一周**中感受到的世界。包括今天。

	完全不疼痛	有点疼痛	中度	相当多的疼痛	极其疼痛
27. 劲头十足	☐	☐	☐	☐	☐
28. 易怒	☐	☐	☐	☐	☐
29. 健忘	☐	☐	☐	☐	☐
30. 精力充沛	☐	☐	☐	☐	☐

图148C

基线临床问卷

请根据患者的记录和疾病状态的临床评定来回答以下问题。

一般	
1. 身高(以英寸计)：	□□ 英寸
2. 体重(以磅计)：	□□□ 磅(lbs)
3. 经产状况(#受试者已经分娩过的次数)：	□□ 次数

子宫内膜异位症	
4. 子宫内膜异位症诊断的日期	□□ mm □□ dd □□□□ yyyy
5. 子宫内膜异位症时期[基于修订的美国生育学会子宫内膜异位症分类](请用X标记适用于该患者的时期的相应方框)：	
□ 时期 I □ 时期 II □ 时期 III □ 时期 IV □ 时期未知	
6. 子宫内膜异位症分期的日期	□□ mm □□ dd □□□□ yyyy
7. 子宫内膜异位症的先前手术缩小	□ 是 □ 否 □ 未知

图149A

基线临床问卷

副发病变

8. 请用X标记适用于该患者的任何副发病变的相应方框

☐ 无 ☐ 充血性心力衰竭 ☐ 急性心肌梗塞 ☐ 中风 ☐ 癫痫 ☐ 帕金森病

☐ 高血压 ☐ 关节炎 ☐ 焦虑症 ☐ 哮喘 ☐ 偏头痛

☐ 其它副发病变。_____

☐ 其它副发病变。_____

用于治疗子宫内膜异位症疼痛的镇痛药物

9. 用X标记患者在过去3个月内服用的任何镇痛药物

☐ 无 ☐ 轻度镇痛药[1] ☐ 中度镇痛药[2] ☐ 强镇痛药[3]

☐ 其它(列举):_____

☐ 其它(列举):_____

[1]轻度镇痛药=无至偶尔使用非麻醉镇痛药或抗前列腺素药物

[2]中度镇痛药=经常使用非麻醉镇痛药或抗前列腺素药物

[3]强镇痛药=需要麻醉镇痛药

图149B

基线临床问卷

月经周期	
10. 请说明患者最近开始月经来潮的时间：	☐☐ mm ☐☐ dd 20☐☐ yyyy

门诊患者随访	
11. 请说明过去6个月内关于子宫内膜异位症的门诊患者随访次数：	☐☐ 随访

性行为		
12. 患者是性活跃的(目前有阴道性交)?	☐ 是 (在此于问题12处停止)	☐ 否 (前进到问题12a)
12a. 请用X标记参与者<u>不是性活跃的</u>所有原因(目前)	☐ 目前没有伴侣 ☐ 因个人原因戒绝。 ☐ 子宫内膜异位症相关的疼痛使性关系不舒服。 ☐ 有与子宫内膜异位症无关的身体问题会导致性关系不舒服。 ☐ 其它(列举): _____	

图149C

最终临床问卷

说明：请根据患者的记录和疾病状态的临床评定来回答以下问题。

用于治疗子宫内膜异位症疼痛的镇痛药物
1. 用X标记患者在过去3个月内服用的任何镇痛药物
☐ 无 ☐ 轻度镇痛药[1] ☐ 中度镇痛药[2] ☐ 强镇痛药[3] ☐ 其它(列举)：_____ ☐ 其它(列举)：_____

[1]轻度镇痛药=无至偶尔使用非麻醉镇痛药或抗前列腺素药物

[2]中度镇痛药=经常使用非麻醉镇痛药或抗前列腺素药物

[3]强镇痛药=需要麻醉镇痛药

门诊患者随访
2. 请说明过去6个月内关于子宫内膜异位症的门诊患者随访次数： ☐☐ 随访

图150A

最终临床问卷

性行为	
3. 患者是性活跃的(目前有阴道性交)?	☐ 是(在此于问题3处停止) ☐ 否(前进到问题3a)
3a. 请用X标记参与者不是性活跃的所有原因(目前)。	☐ 目前没有伴侣。 ☐ 因个人原因戒绝。 ☐ 子宫内膜异位症相关的疼痛使性关系不舒服。 ☐ 有与子宫内膜异位症无关的身体问题会导致性关系不舒服。 ☐ 其它(列举): _____

图150B

牛津大学 国家子宫内膜异位症协会

子宫内膜异位症健康调查表问卷(EHP 30)

©Nuffield妇产科和卫生服务研究机构
牛津大学
与国家子宫内膜异位症协会合作

- 本调查问卷开发用于测量子宫内膜异位症对女性生活质量的影响。
- 请回答所有问题。
- 我们知道您可能患有子宫内膜异位症很长一段时间。我们也明白，您现在的感受可能与您过去的感受有所不同。然而，请您回答仅与子宫内膜异位症**在过去4周内**对您的生活的影响有关的问题。
- 没有正确或错误的答案，所以请勾选最能代表您的感受和体验的答案。
- 由于一些问题的私密性，请理解如果您不愿意，则无需回答任何问题。
- 您提供的信息和答案将得到最严格的保密。
- 如果您在完成本调查问卷时遇到任何问题或希望得到任何帮助或援助，请联系xxxxxx,他们将很乐意为您提供帮助。
- 完成调查问卷后，请将其以预先提供的预付信封返回。
- 我们非常感谢您愿意花时间帮助我们完成这项重要的研究，并期待收到您的答案。
- 该研究由来自美国Pharmacia的教育基金资助。

图151A

部分1：核心问卷

在最近的4周内，
由于您的子宫内膜异位症，您具有以下情况的频繁程度

	从不	很少	有时	经常	总是
1.由于疼痛而不能参加社交活动？	☐	☐	☐	☐	☐
2.由于疼痛而不能在家附近工作？	☐	☐	☐	☐	☐
3.发现因为疼痛而难以站立？	☐	☐	☐	☐	☐
4.发现因为疼痛而难以坐下？	☐	☐	☐	☐	☐
5.发现因为疼痛而难以行走？	☐	☐	☐	☐	☐
6.发现因为疼痛而难以锻炼或做您想做的休闲活动？	☐	☐	☐	☐	☐
7.由于疼痛而使您食欲减退和/或无法进食？	☐	☐	☐	☐	☐

在进入下一页之前，
请检查您是否**为每个问题勾选了一个方框**

图151B

在最近的4周内，
由于您的子宫内膜异位症，您具有以下情况的频繁程度

	从不	很少	有时	经常	总是
8. 由于疼痛而难以正常入眠？	☐	☐	☐	☐	☐
9. 由于疼痛而不得不上床/躺下？	☐	☐	☐	☐	☐
10. 由于疼痛而无法做您想做的事情？	☐	☐	☐	☐	☐
11. 觉得无法应付疼痛？	☐	☐	☐	☐	☐
12. 总体觉得不舒服？	☐	☐	☐	☐	☐
13. 因为您的症状没有好转而感到沮丧？	☐	☐	☐	☐	☐
14. 因为您无法控制自己的症状而感到沮丧？	☐	☐	☐	☐	☐

在进入下一页之前，请检查您是否
为每个问题勾选了一个方框

图151C

在最近的4周内，
由于您的子宫内膜异位症，您具有以下情况的频繁程度

	从不	很少	有时	经常	总是
15. 感觉无法忘记您的症状？	☐	☐	☐	☐	☐
16. 感觉好像您的症状正在统治您的生活？	☐	☐	☐	☐	☐
17. 感觉您的症状正在夺走您的生命？	☐	☐	☐	☐	☐
18. 感觉沮丧？	☐	☐	☐	☐	☐
19. 感觉想哭/伤心？	☐	☐	☐	☐	☐
20. 感觉很痛苦？	☐	☐	☐	☐	☐
21. 有情绪波动？	☐	☐	☐	☐	☐
22. 感觉脾气暴躁或心浮气燥？	☐	☐	☐	☐	☐

在进入下一页之前，请检查您是否
为每个问题勾选了一个方框

图151D

在最近的4周内，
由于您的子宫内膜异位症，您具有以下情况的频繁程度

	从不	很少	有时	经常	总是
23.感觉暴力或好斗？	☐	☐	☐	☐	☐
24.感觉无法告诉别人您的感受如何？	☐	☐	☐	☐	☐
25.感觉其他不明白您经历了什么？	☐	☐	☐	☐	☐
26.感觉好像别人认为您在无病呻吟？	☐	☐	☐	☐	☐
27.感觉孤单？	☐	☐	☐	☐	☐
28.因为您不能总是穿您想要选择的衣服而感到沮丧？	☐	☐	☐	☐	☐
29.感觉您的外表受到了影响？	☐	☐	☐	☐	☐
30.缺乏信心？	☐	☐	☐	☐	☐

请检查您是否**为每个问题勾选了一个方框**

图151E

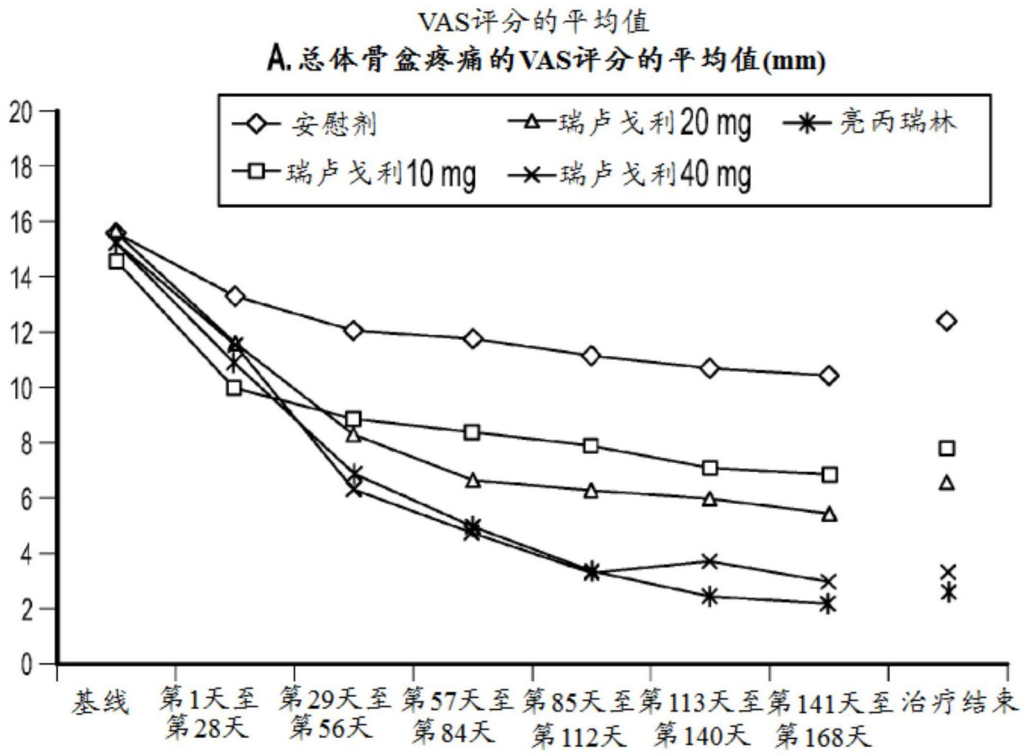


图152A

VAS评分的平均值(SD)(mm): 总体骨盆疼痛				
	N	基线	N	第24周
安慰剂	97	15.6 (14.3)	71	10.4 (12.4)
瑞卢戈利 10 mg	103	14.6 (12.0)	80	6.9 (9.2)
瑞卢戈利 20 mg	100	15.6 (15.1)	77	5.5 (9.2)
瑞卢戈利 40 mg	103	15.3 (12.0)	88	3.0 (6.2)
亮丙瑞林	81	15.2 (15.1)	63	2.2 (5.2)

图152B

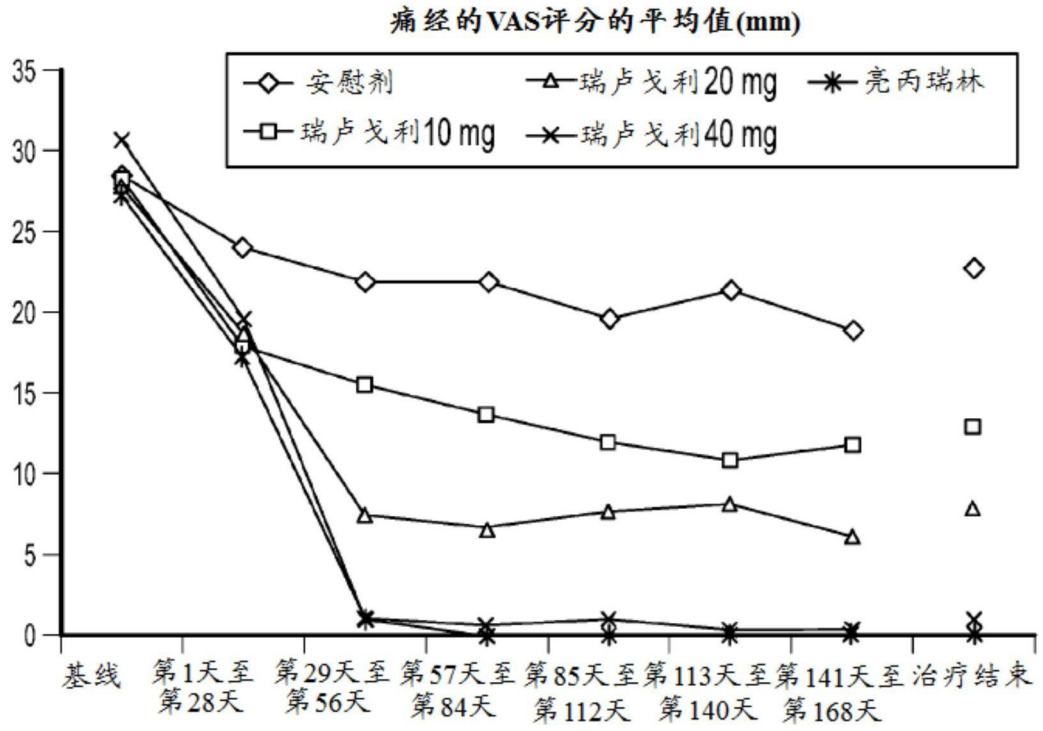


图153A

VAS评分的平均值(SD)(mm): 痛经				
	N	基线	N	第24周
安慰剂	97	28.4 (16.6)	71	18.8 (14.9)
瑞卢戈利 10 mg	103	28.2 (17.6)	80	11.8 (15.4)
瑞卢戈利 20 mg	100	27.7 (18.9)	77	6.1 (13.2)
瑞卢戈利 40 mg	103	30.4 (17.0)	88	0.4 (2.3)
亮丙瑞林	81	27.1 (19.8)	63	0.0 (0.0)

图153B

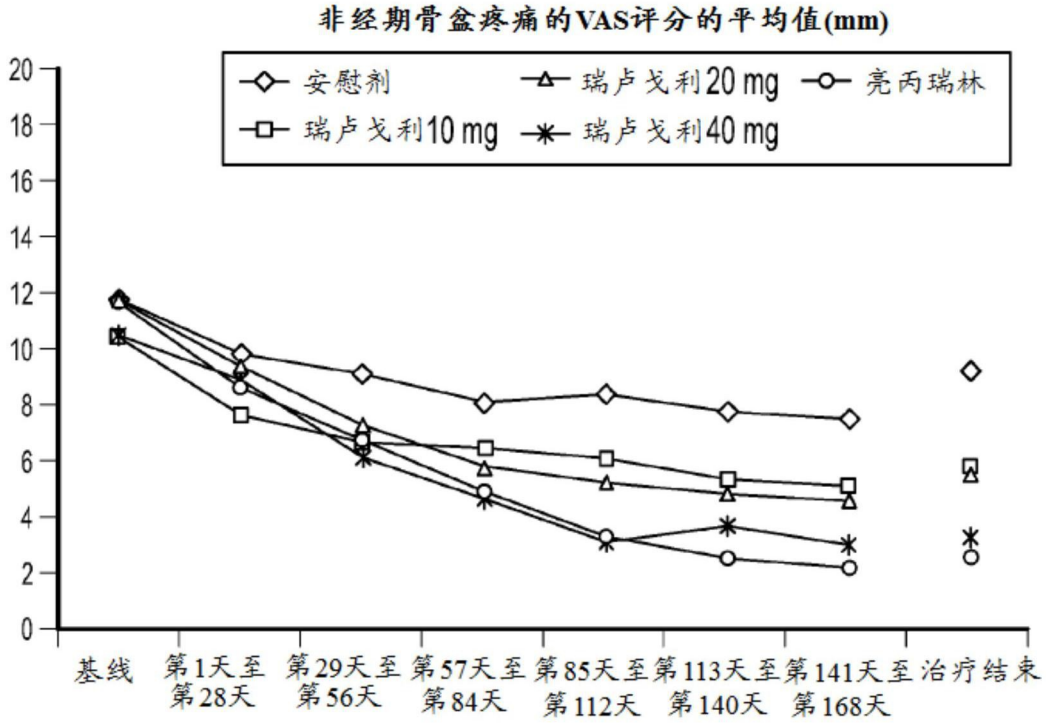


图154A

VAS评分的平均值(SD)(mm): 非经期骨盆疼痛				
	N	基线	N	第24周
安慰剂	97	11.9 (14.7)	71	7.6 (12.5)
瑞卢戈利 10 mg	103	10.5 (11.9)	80	5.2 (8.6)
瑞卢戈利 20 mg	100	11.8 (14.7)	77	4.6 (8.2)
瑞卢戈利 40 mg	103	10.6 (11.8)	88	3.0 (6.3)
亮丙瑞林	81	11.8 (15.6)	63	2.2 (5.2)

图154B

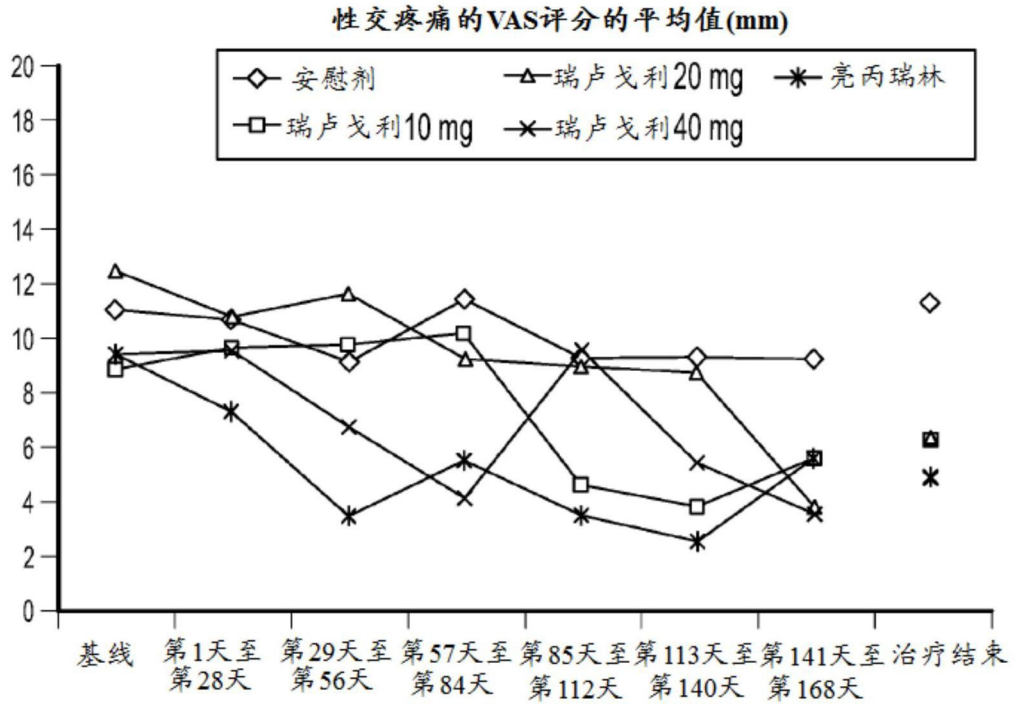


图155A

VAS评分的平均值(SD)(mm): 性交疼痛				
	N	基线	N	第24周
安慰剂	41	11.0 (14.2)	20	9.2 (12.7)
瑞卢戈利 10 mg	46	8.8 (14.2)	36	5.6 (11.1)
瑞卢戈利 20 mg	47	12.5 (16.5)	29	3.8 (9.0)
瑞卢戈利 40 mg	44	9.4 (15.4)	31	3.5 (9.6)
亮丙瑞林	26	9.5 (10.7)	18	5.6 (12.6)

图155B

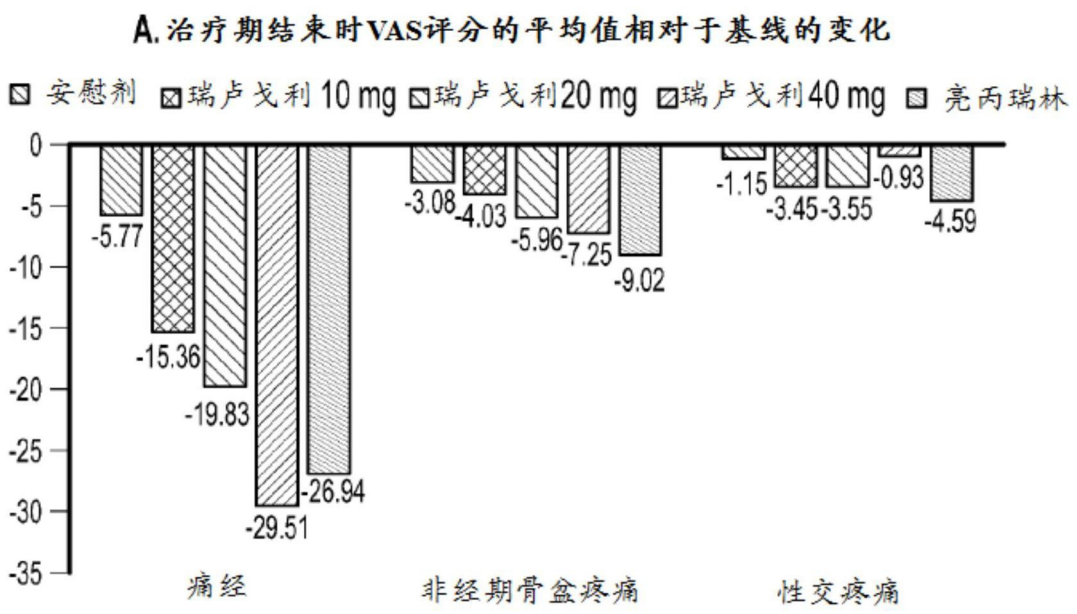

A. 治疗期结束时VAS评分的平均值相对于基线的变化
安慰剂
瑞卢戈利 10 mg
瑞卢戈利20 mg
瑞卢戈利40 mg
亮丙瑞林
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
-5.77
-15.36
-19.83
-29.51
-26.94
-3.08
-4.03
-5.96
-7.25
-9.02
-1.15
-3.45
-3.55
-0.93
-4.59
痛经
非经期骨盆疼痛
性交疼痛

图156A

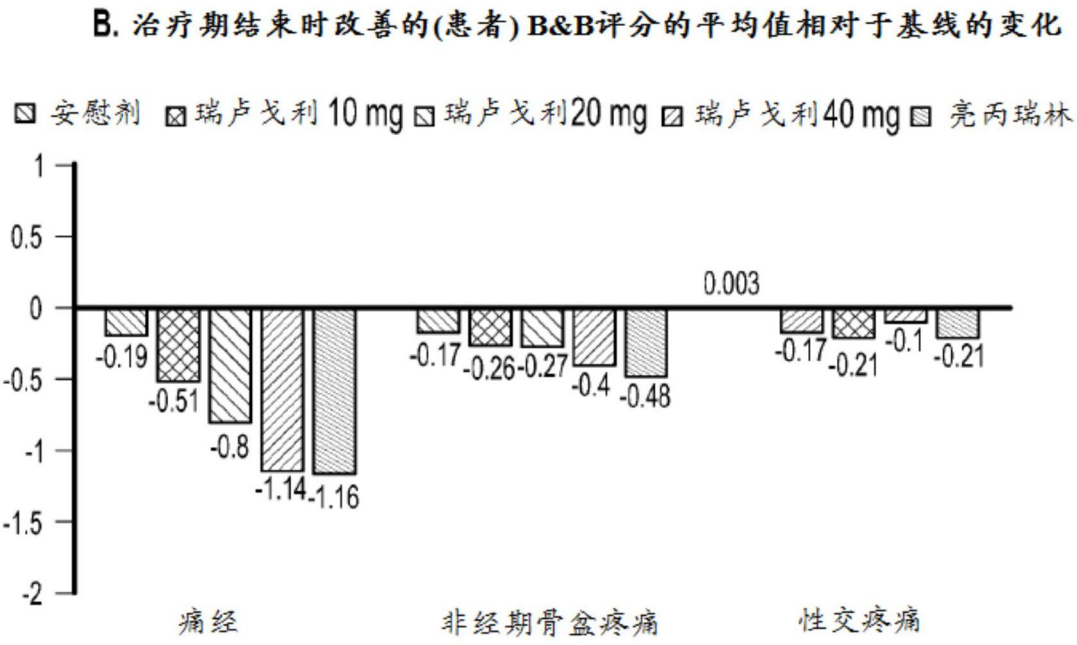

B. 治疗期结束时改善的(患者) B&B评分的平均值相对于基线的变化
安慰剂
瑞卢戈利 10 mg
瑞卢戈利20 mg
瑞卢戈利40 mg
亮丙瑞林
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
-2
-0.19
-0.51
-0.8
-1.14
-1.16
-0.17
-0.26
-0.27
-0.4
-0.48
0.003
-0.17
-0.21
-0.1
-0.21
痛经
非经期骨盆疼痛
性交疼痛

图156B

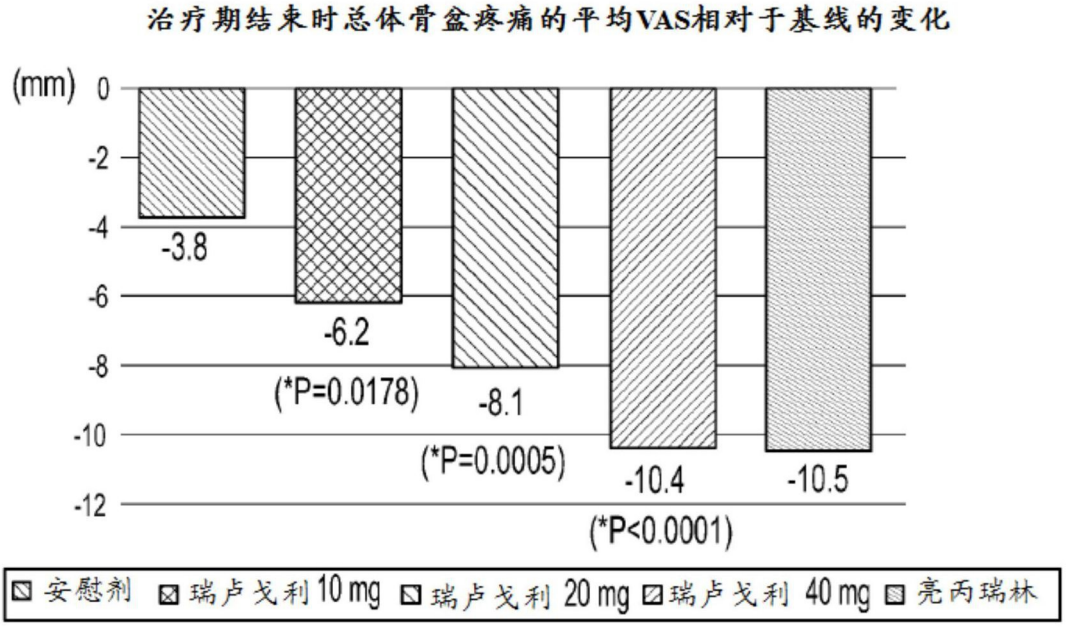

治疗期结束时总体骨盆疼痛的平均VAS相对于基线的变化
(mm)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-3.8
-6.2
(*P=0.0178)
-8.1
(*P=0.0005)
-10.4
-10.5
(*P<0.0001)
安慰剂
瑞卢戈利 10 mg
瑞卢戈利 20 mg
瑞卢戈利 40 mg
亮丙瑞林
*根据封闭的测试程序执行针对每个瑞卢戈利对比安慰剂的
协方差分析。没有提供亮丙瑞林对比安慰剂的P值。

图157

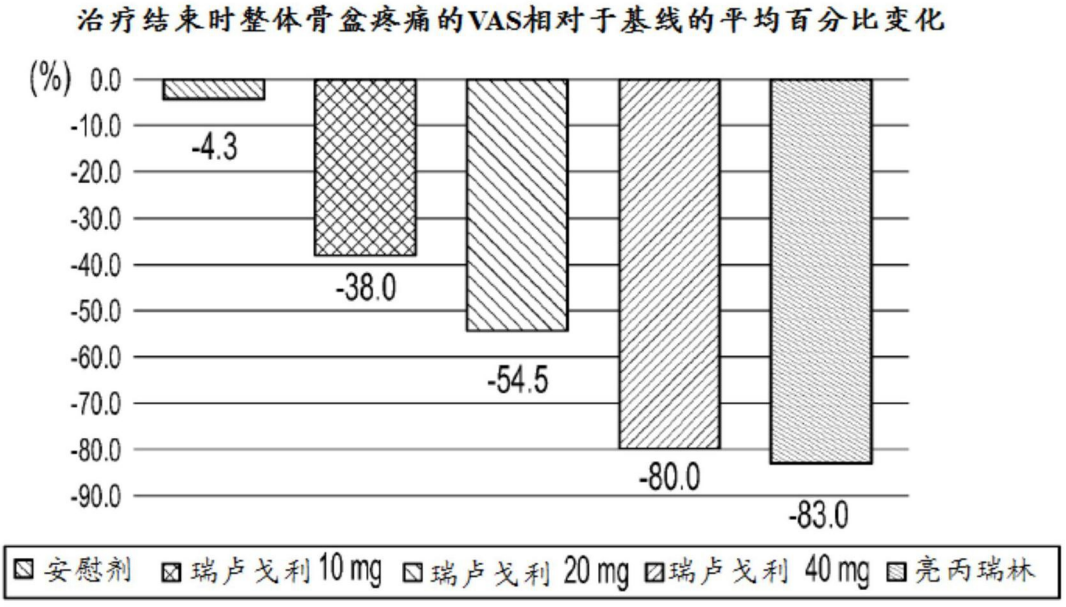

治疗结束时整体骨盆疼痛的VAS相对于基线的平均百分比变化
(%)
0.0
-10.0
-20.0
-30.0
-40.0
-50.0
-60.0
-70.0
-80.0
-90.0
-4.3
-38.0
-54.5
-80.0
-83.0
安慰剂
瑞卢戈利 10 mg
瑞卢戈利 20 mg
瑞卢戈利 40 mg
亮丙瑞林

图158

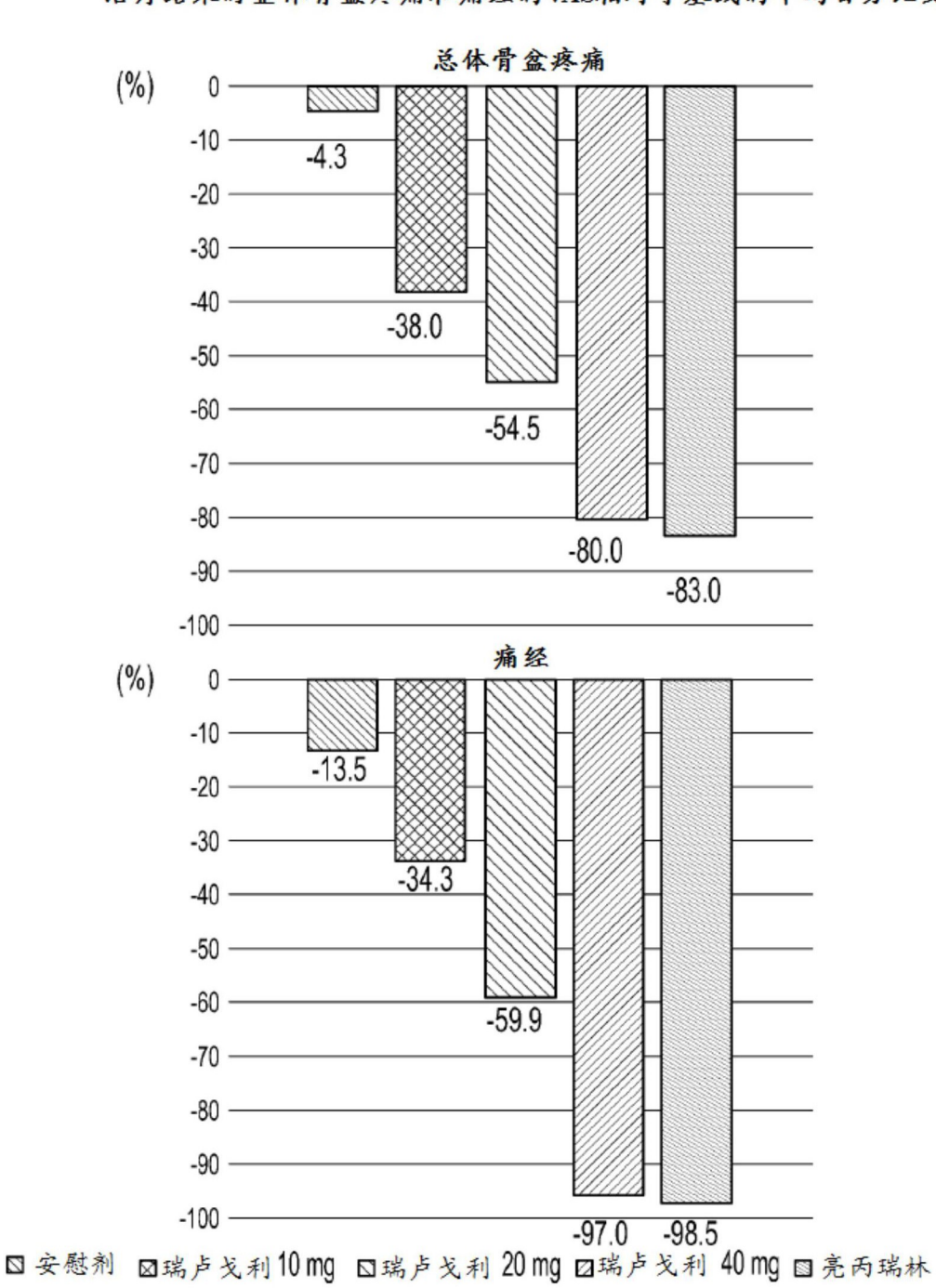

治疗结束时整体骨盆疼痛和痛经的VAS相对于基线的平均百分比变化
总体骨盆疼痛
(%)
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
-4.3
-38.0
-54.5
-80.0
-83.0
痛经
(%)
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
-13.5
-34.3
-59.9
-97.0
-98.5
安慰剂
瑞卢戈利 10 mg
瑞卢戈利 20 mg
瑞卢戈利 40 mg
亮丙瑞林

图159

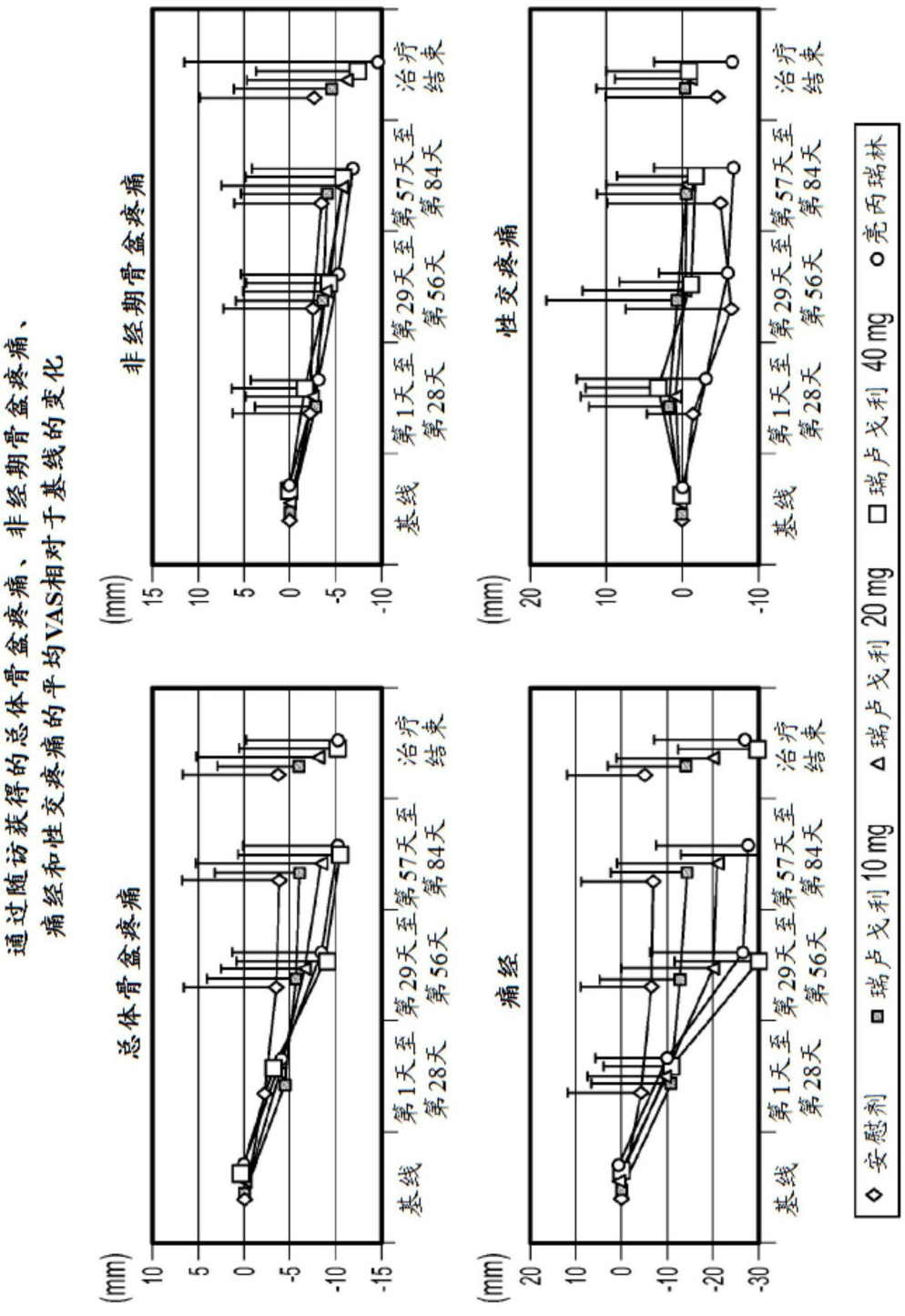

通过随访获得的总体骨盆疼痛、非经期骨盆疼痛、
痛经和性交疼痛的平均VAS相对于基线的变化
非经期骨盆疼痛
总体骨盆疼痛
性交疼痛
痛经
(mm)
基线
第1天至第28天
第29天至第56天
第57天至第84天
治疗结束
◇ 安慰剂
□ 瑞卢戈利 10 mg
△ 瑞卢戈利 20 mg
○ 亮丙瑞林 40 mg

图160

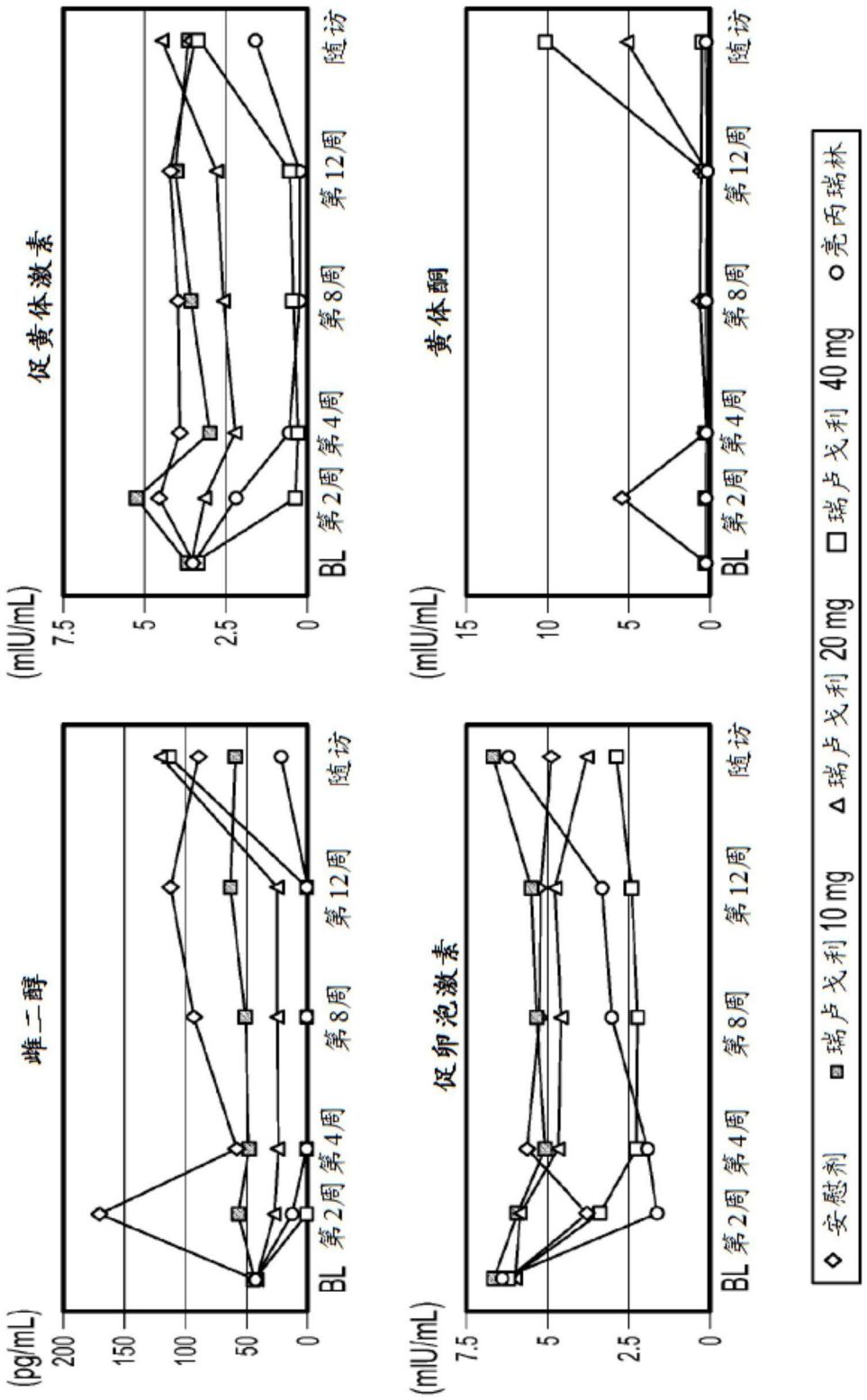

促黄体激素
(mIU/mL)
7.5
5
2.5
0
BL 第2周 第4周 第8周 第12周 随访
黄体酮
(mIU/mL)
15
10
5
0
BL 第2周 第4周 第8周 第12周 随访
雌二醇
(pg/mL)
200
150
100
50
0
BL 第2周 第4周 第8周 第12周 随访
促卵泡激素
(mIU/mL)
7.5
5
2.5
0
BL 第2周 第4周 第8周 第12周 随访
◇ 安慰剂
■ 瑞卢戈利 10 mg
△ 瑞卢戈利 20 mg
□ 瑞卢戈利 40 mg
○ 亮丙瑞林

图161

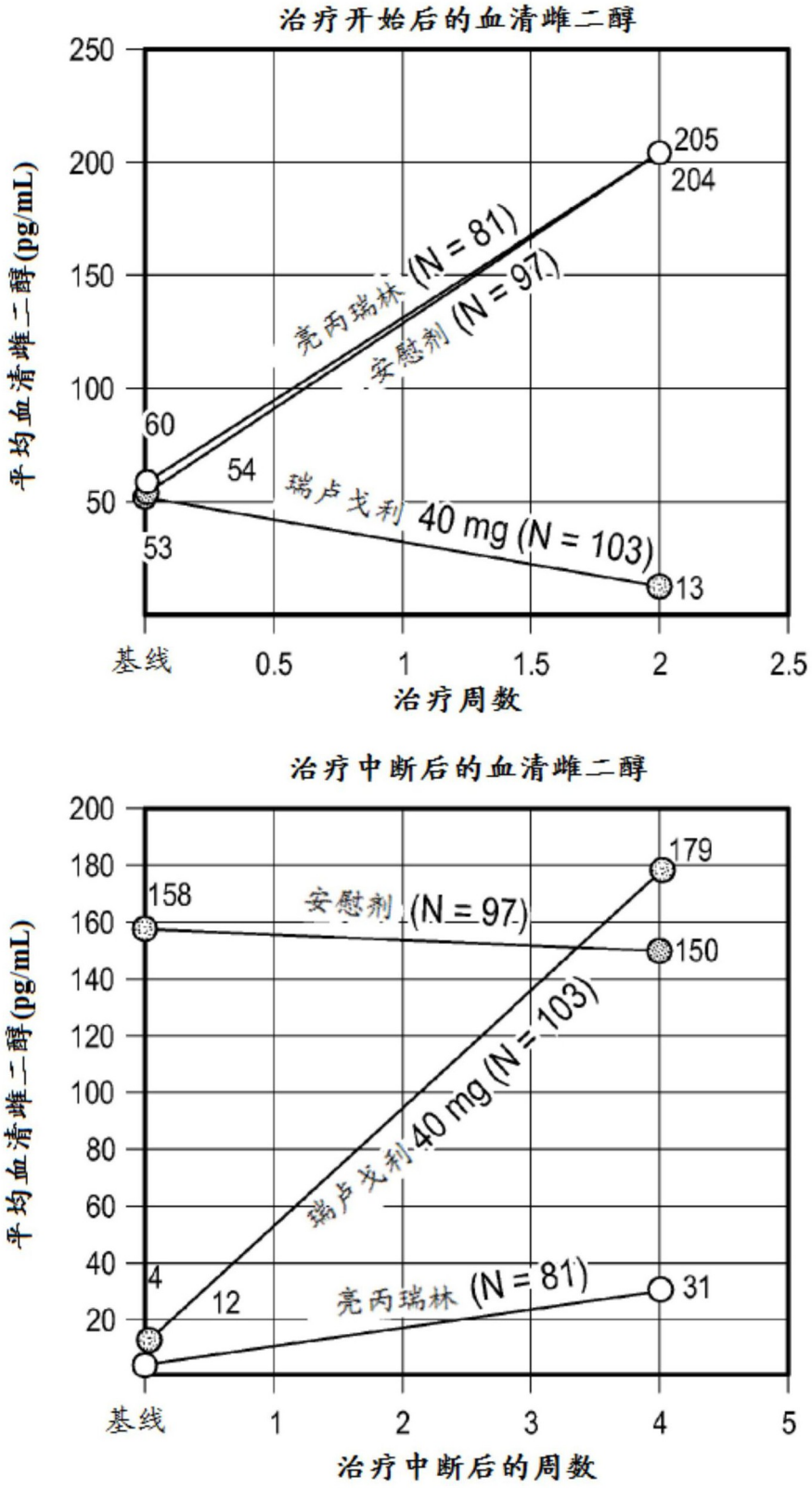

治疗开始后的血清雌二醇
平均血清雌二醇(pg/mL)
250
200
150
100
50
205
204
60
54
53
13
亮丙瑞林 (N = 81)
安慰剂 (N = 97)
瑞卢戈利 40 mg (N = 103)
基线
0.5
1
1.5
2
2.5
治疗周数
治疗中断后的血清雌二醇
平均血清雌二醇(pg/mL)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
158
179
150
4
12
31
安慰剂 (N = 97)
瑞卢戈利 40 mg (N = 103)
亮丙瑞林 (N = 81)
基线
1
2
3
4
5
治疗中断后的周数

图162

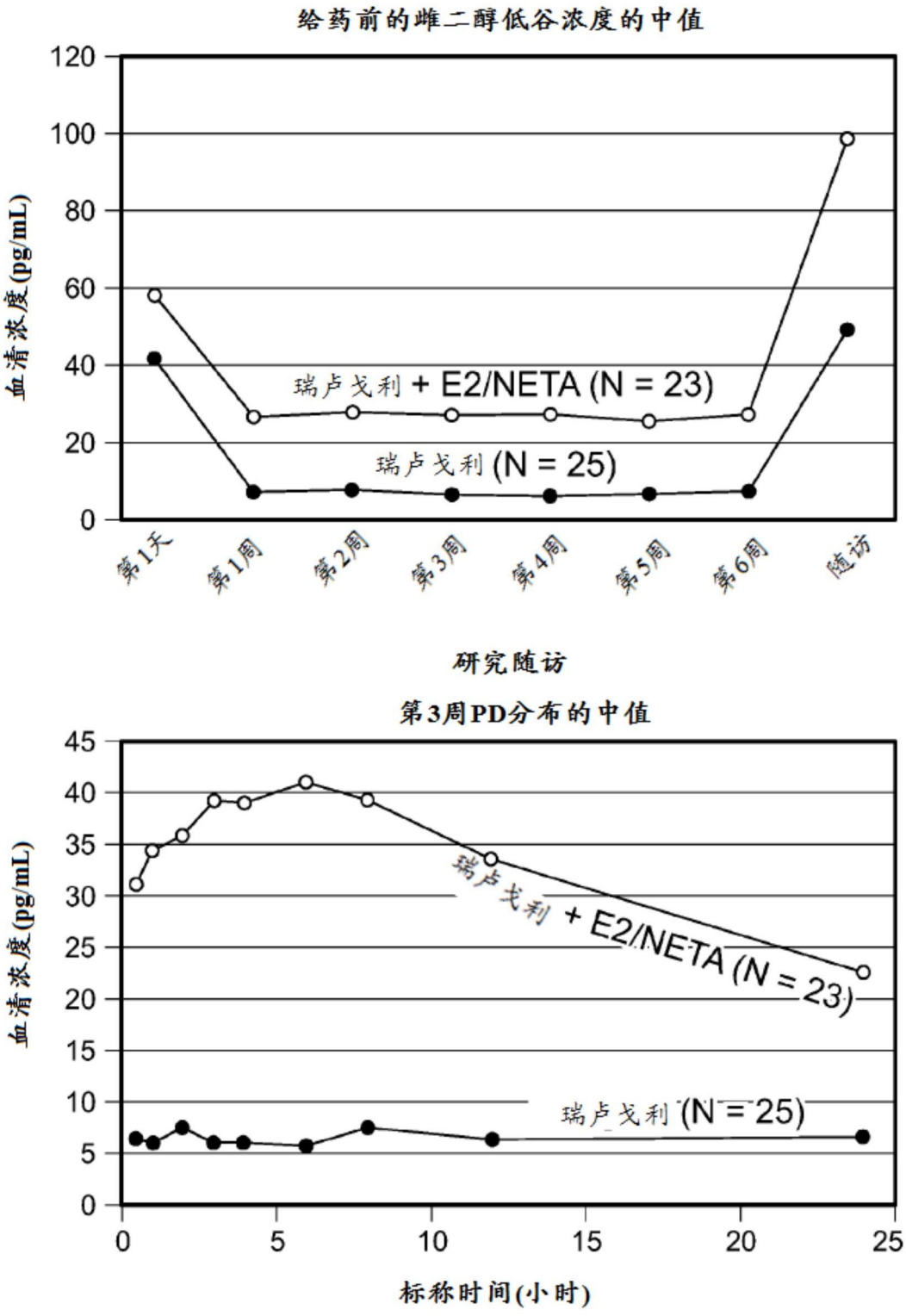

给药前的雌二醇低谷浓度的中值
血清浓度(pg/mL)
120
100
80
60
40
20
0
瑞卢戈利 + E2/NETA (N = 23)
瑞卢戈利 (N = 25)
第1天
第1周
第2周
第3周
第4周
第5周
第6周
随访
研究随访
第3周PD分布的中值
血清浓度(pg/mL)
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
瑞卢戈利 + E2/NETA (N = 23)
瑞卢戈利 (N = 25)
0
5
10
15
20
25
标称时间(小时)

图163

治疗最后一天(第6周)的平均(SD)血清雌二醇——
顶部线是化合物1加上反加，并且底部线是化合物1而没有反加。

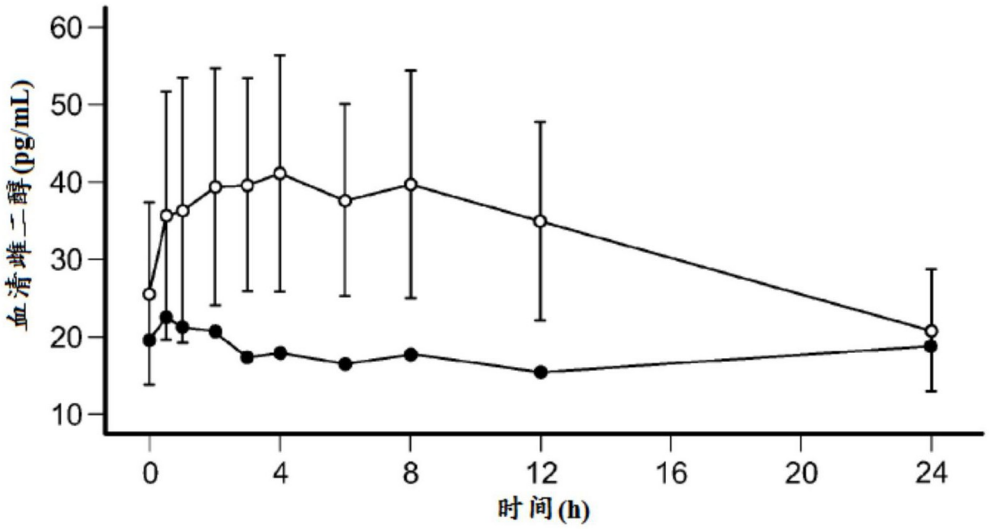


图164

每周结果的平均(SD) C-端肽和N-端肽(左侧为化合物1
(瑞卢戈利)；右侧为化合物1加上反加)。

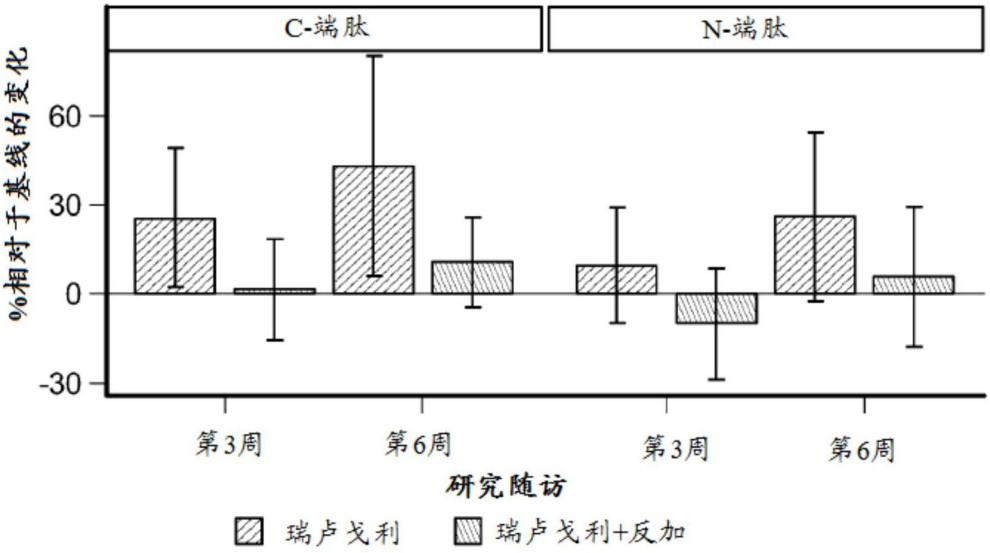


图165

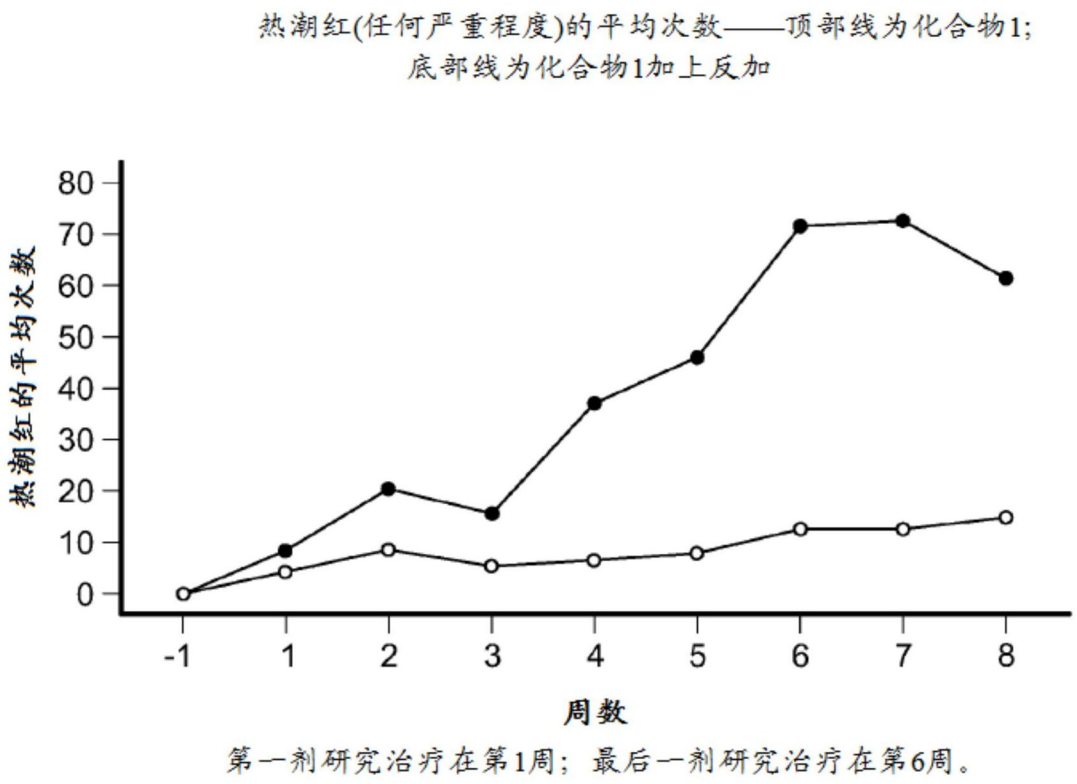

热潮红(任何严重程度)的平均次数——顶部线为化合物1;
底部线为化合物1加上反加
热潮红的平均次数
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-1
1
2
3
4
5
6
7
8
周数
第一剂研究治疗在第1周；最后一剂研究治疗在第6周。

图166

	瑞卢戈利[1]	噁拉戈利[2]
观察到的半衰期	37-42 小时	2-6 小时
观察到的效力[3]	IC_{50} = 0.12 nM	IC_{50} = 1.5 nM
3期给药频率	子宫肌瘤[4]：每天一次(计划的) 子宫内膜异位症[5]：每天一次(计划的)	子宫肌瘤[4]：每天两次 子宫内膜异位症[5]：每天一次或两次
按照适应症的3期剂量	子宫肌瘤[4]：每天一次40 mg(计划的) 子宫内膜异位症[5]:每天一次40 mg(计划的)	子宫肌瘤[4]：每天两次300 mg 子宫内膜异位症[5]:每天一次150 mg;或每天两次200mg
观察到最大雌激素抑制时的剂量	每天一次40 mg	每天两次200 mg-300 mg
3期中反加疗法的使用	子宫肌瘤[4]：计划于2017年第一季度开始使用反加疗法进行3期临床试验 子宫内膜异位症[5]：计划于2017年上半年开始使用反加疗法进行3期临床试验	子宫肌瘤[4]：2016年开始使用和不使用反加疗法的3期临床试验 子宫内膜异位症[5]：不是在最初的3期试验中；预计将于2016年开始使用反加疗法进行3b期
食品影响	是：每天一次空腹服用	是：高达每天两次空腹服用
正在进行前列腺癌临床试验	是：正在进行2期临床试验;计划于2017年第一季度开始3期临床试验	否

1根据迄今为止的临床试验结果和我们的针对瑞卢戈利的3期开发计划

2基于迄今为止公开获得的非临床和临床数据以及针对噁拉戈利的3期开发计划

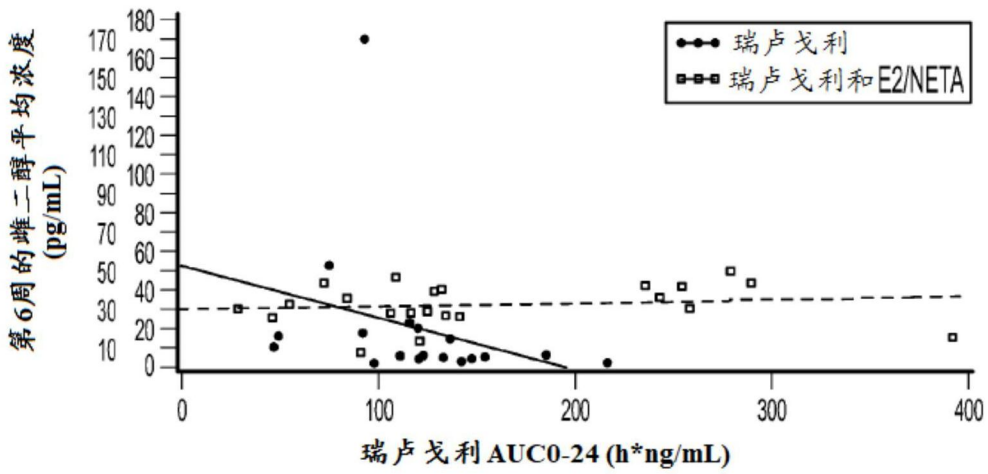
3 IC_{50}是将给定生物过程抑制一半所需的药物浓度的定量量度；越低的IC_{50}表示越有效的药物

4与子宫肌瘤相关的大量月经出血的目标适应症

5与子宫内膜异位症相关的疼痛的目标适应症

图167

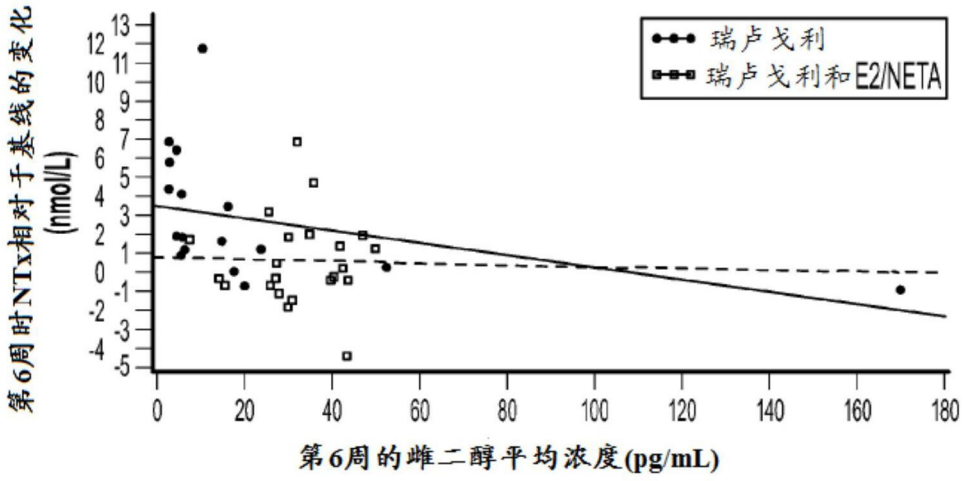
图14.2.3.17第8周时瑞卢戈利AUC0-24对比Cavg E2的散点图(PK/PD分析集)



瑞卢戈利的回归方程=53.013-0.271831×AUC0-24 (h*ng/mL); n=19; r=0.298; p值=0.215
瑞卢戈利和E2/NETA的回归方程=29.978+0.017025× AUC0-24 (h*ng/mL); n=22; r=0.148; p值=0.512

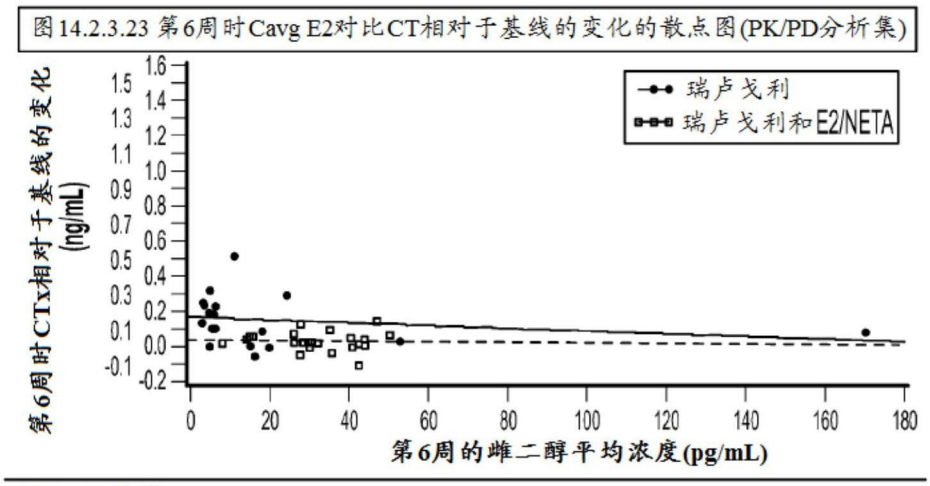
图168

图14.2.3.17第6周时Cavg E2对比NTx相对于基线的变化的散点图(PK/PD分析集)



NTX: N-端肽
瑞卢戈利的回归方程=3.469-0.032345×Cavg (pg/mL); n=25; r=0.39; p值=0.098
瑞卢戈利和E2/NETA的回归方程=0.757-0.004697×Cavg (pg/mL); n=22; r=0.022; p值=0.923

图169

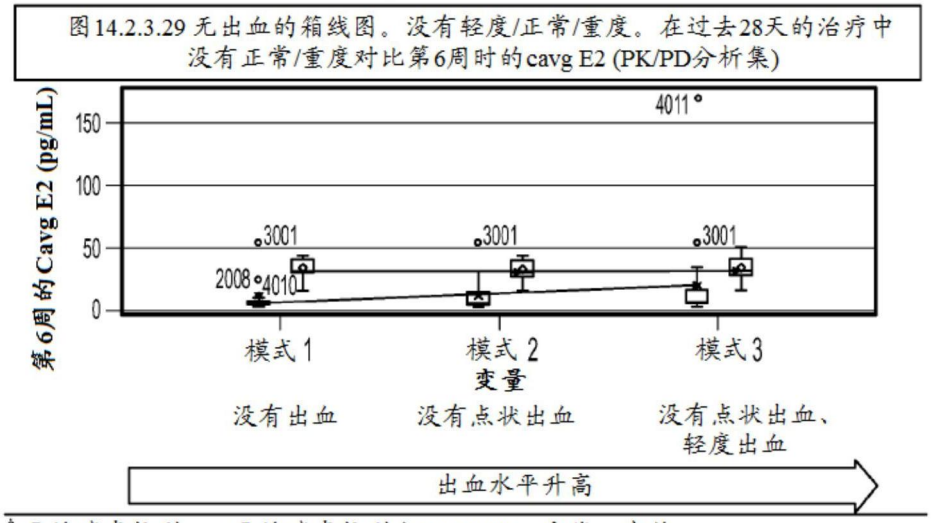


CTX: C-端肽

瑞卢戈利的回归方程=0.169-0.000778×Cavg (pg/mL); n=24; r=0.213; p值=0.382

瑞卢戈利和E2/NETA的回归方程=0.037-0.000136×Cavg (pg/mL); n=22; r=0.027; p值=0.905

图170



*:平均瑞卢戈利: ◇:平均瑞卢戈利和E2/NETA; 实线: 中值;

箱: 25%和75%四分位数(IQR); 晶须(Whiskers): 下限/上限四分位数的1.5*IQR内的最低/最高值

圆圈: 超出晶须的观察

模型1: 没有出血; 模式2: 没有轻度/正常/重度出血; 模式3: 没有正常/大量出血

图171

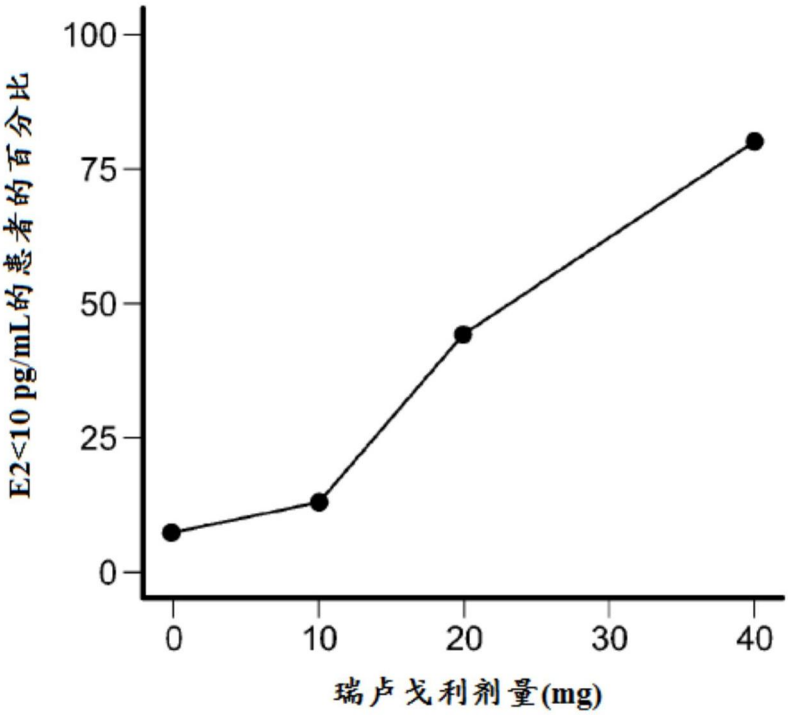

E2<10 pg/mL的患者的百分比
100
75
50
25
0
0
10
20
30
40
瑞卢戈利剂量(mg)

图172

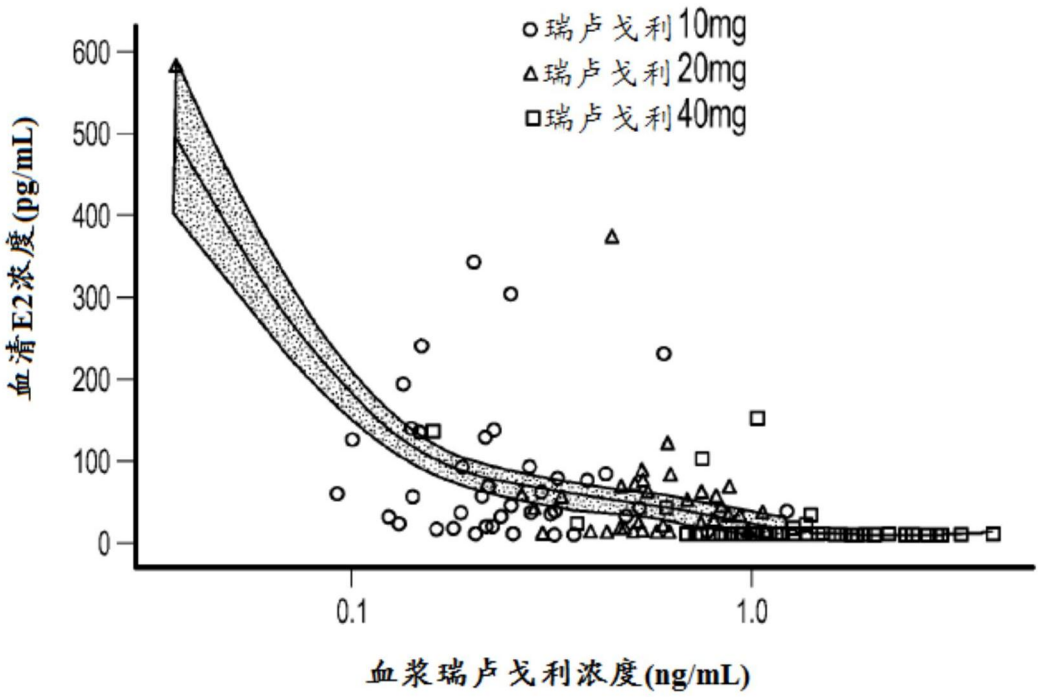

瑞卢戈利10mg
瑞卢戈利20mg
瑞卢戈利40mg
血清E2浓度(pg/mL)
600
500
400
300
200
100
0
0.1
1.0
血浆瑞卢戈利浓度(ng/mL)

图173

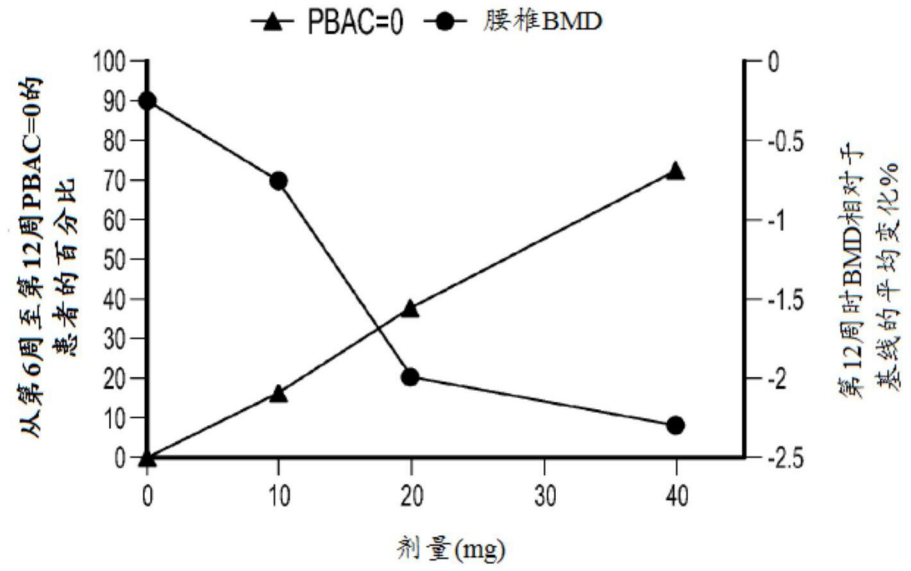
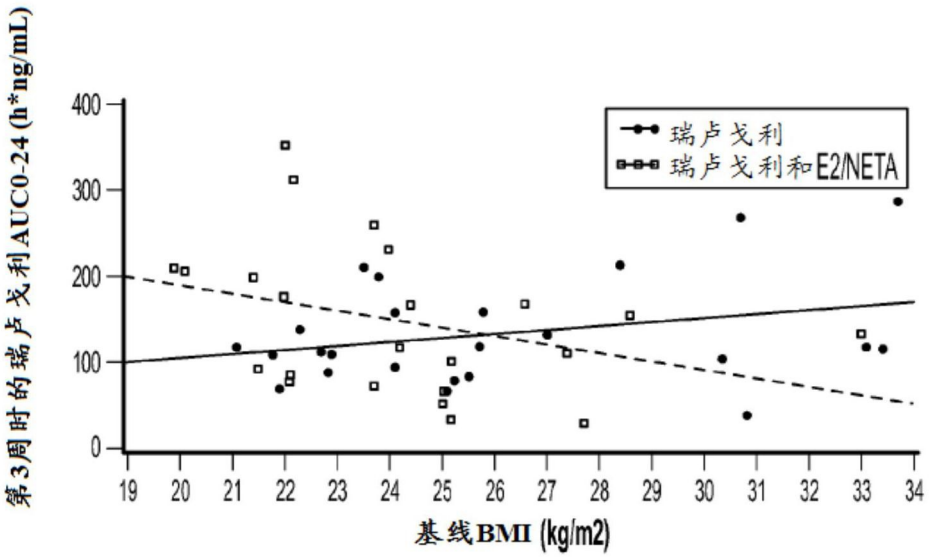


图174



化合物1 (瑞卢戈利)的回归方程=12.178+4.63203×BMI (kg/m^2); n=25; r=0.294; p值=0.154

化合物1和 E_2/NETA的回归方程=388.202-9.919759×BMI (kg/m^2); n=23; r=0.346; p值=0.106

图175

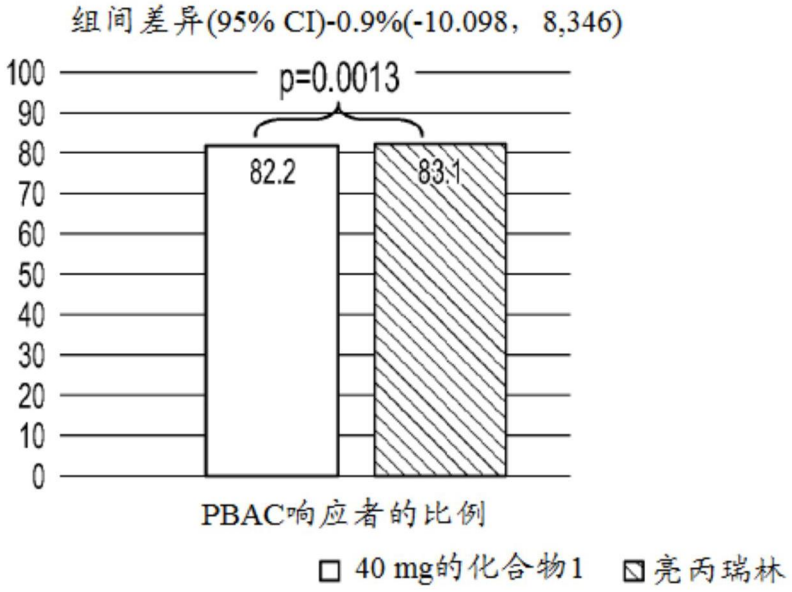

组间差异(95% CI)-0.9%(-10.098， 8,346)
p=0.0013
82.2
83.1
PBAC响应者的比例
40 mg的化合物1
亮丙瑞林

图176

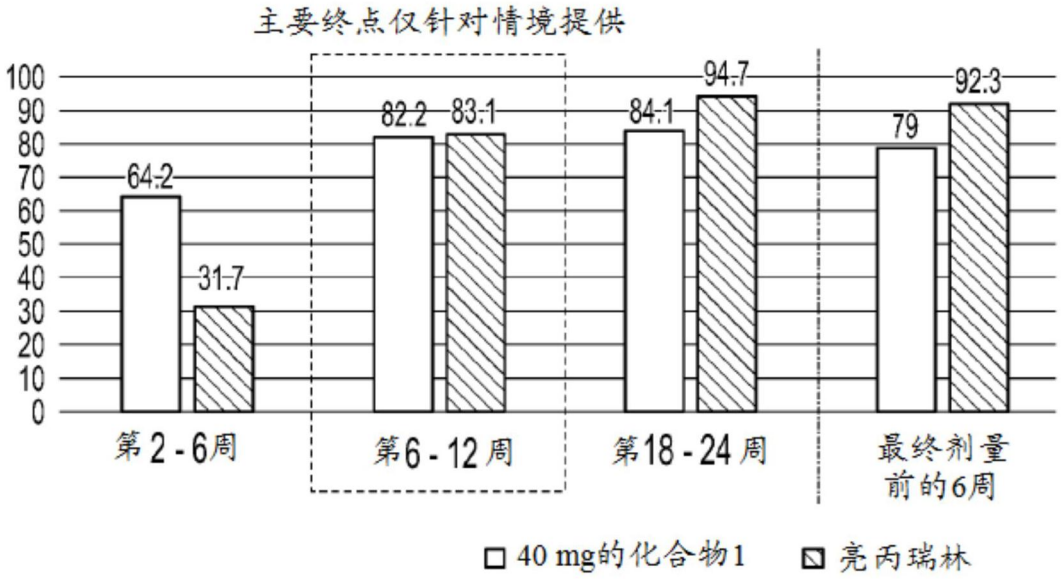

主要终点仅针对情境提供
64.2
31.7
82.2
83.1
84.1
94.7
79
92.3
第 2 - 6周
第6 - 12 周
第18 - 24 周
最终剂量前的6周
40 mg的化合物1
亮丙瑞林

图177

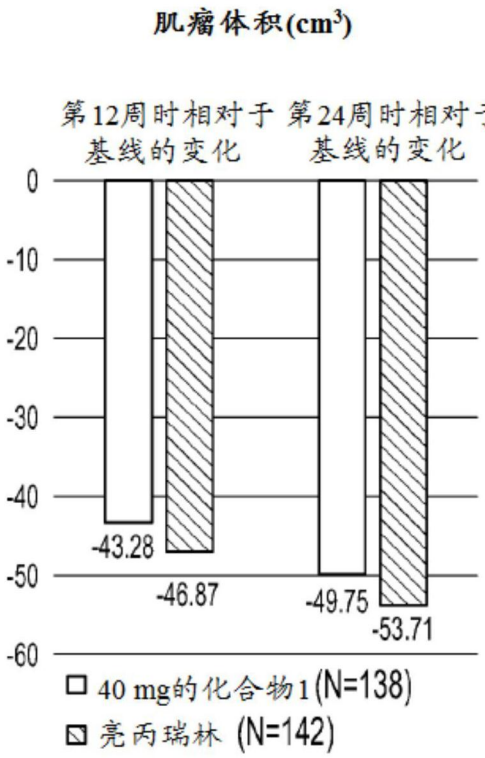


图 178A

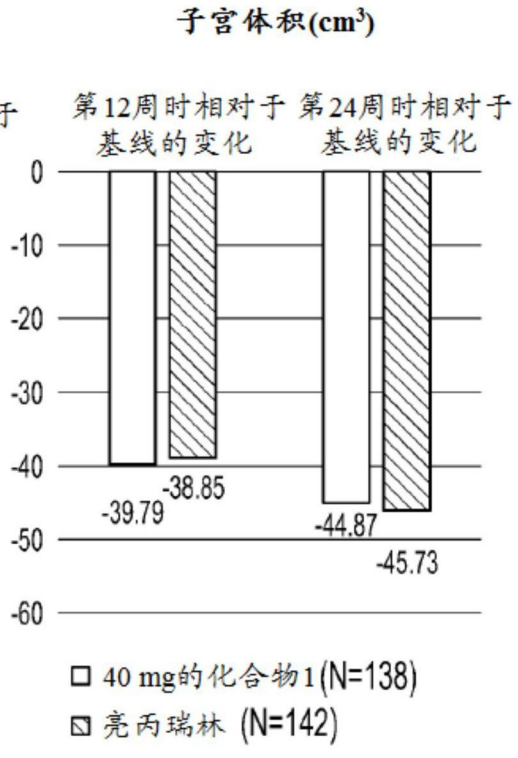


图 178B

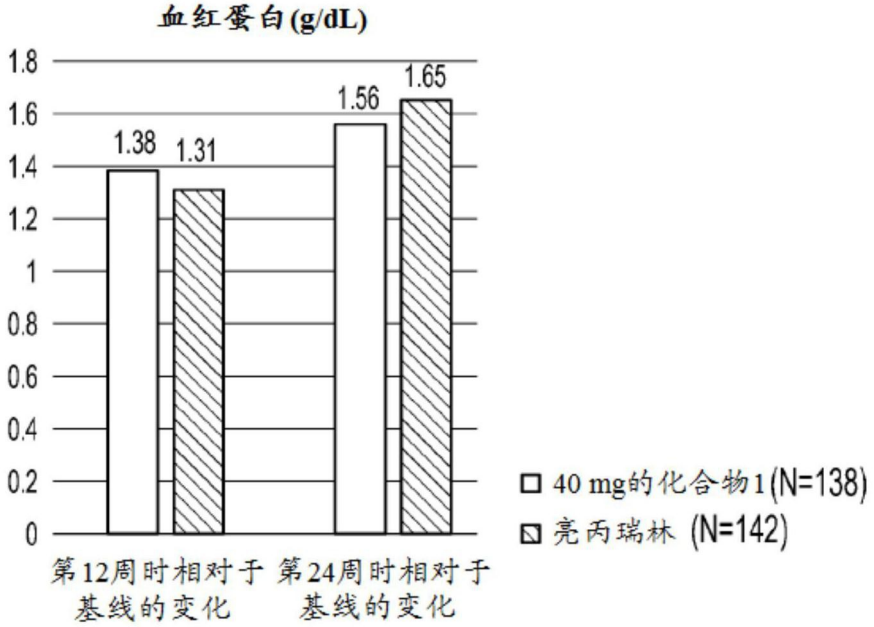


图178C

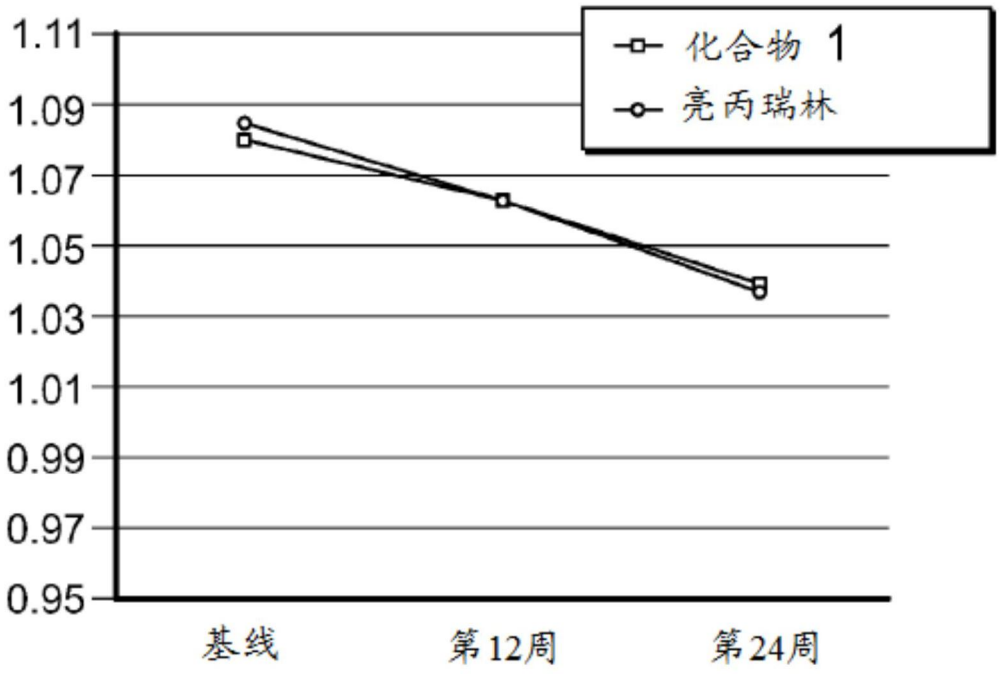


图179

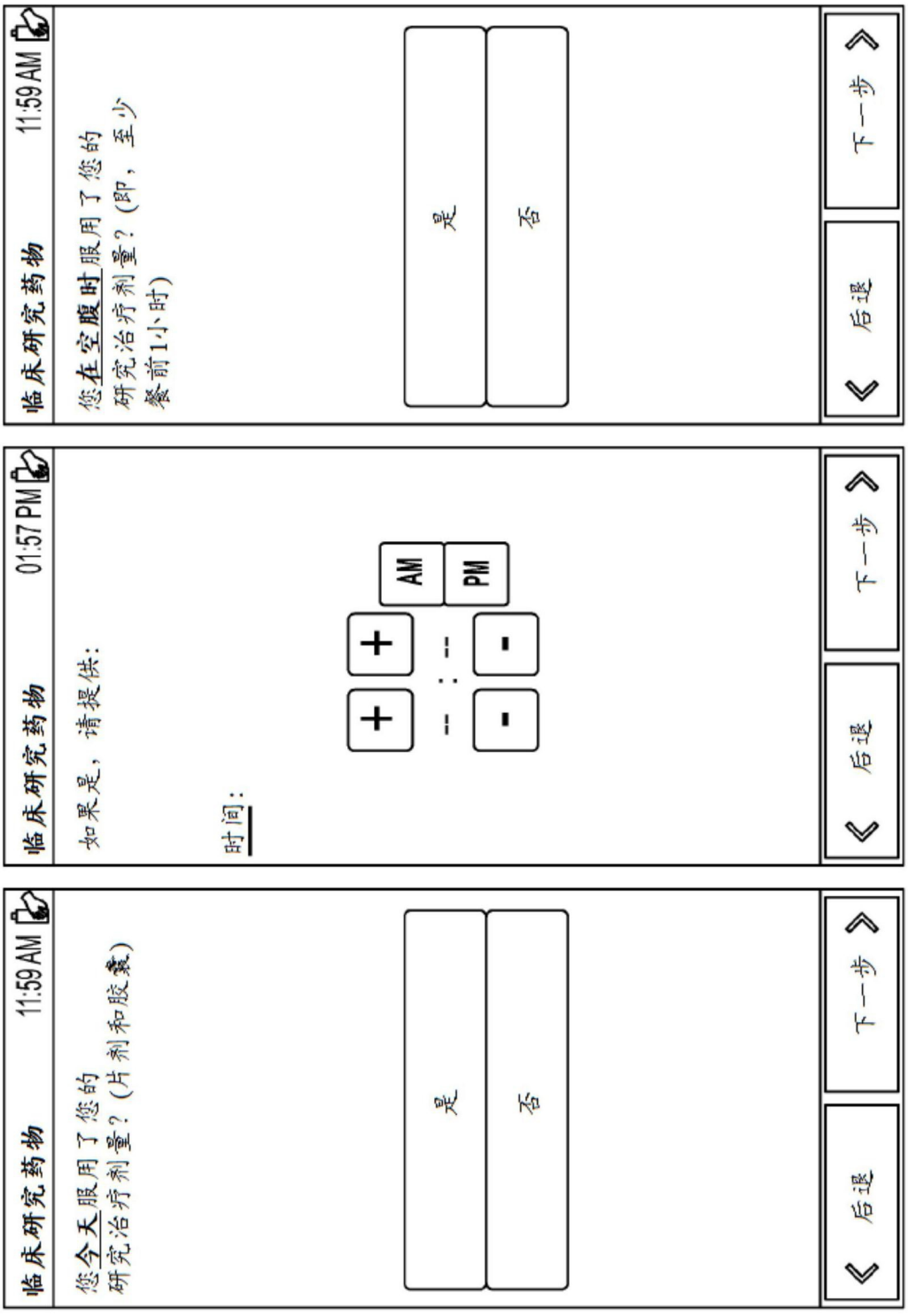

临床研究药物
11:59 AM
您今天服用了您的研究治疗剂量？(片剂和胶囊)
是
否
后退
下一步
临床研究药物
01:57 PM
如果是，请提供：
时间：
AM
PM
后退
下一步
临床研究药物
11:59 AM
您在空腹时服用了您的研究治疗剂量？(即，至少餐前1小时)
是
否
后退
下一步

图180A

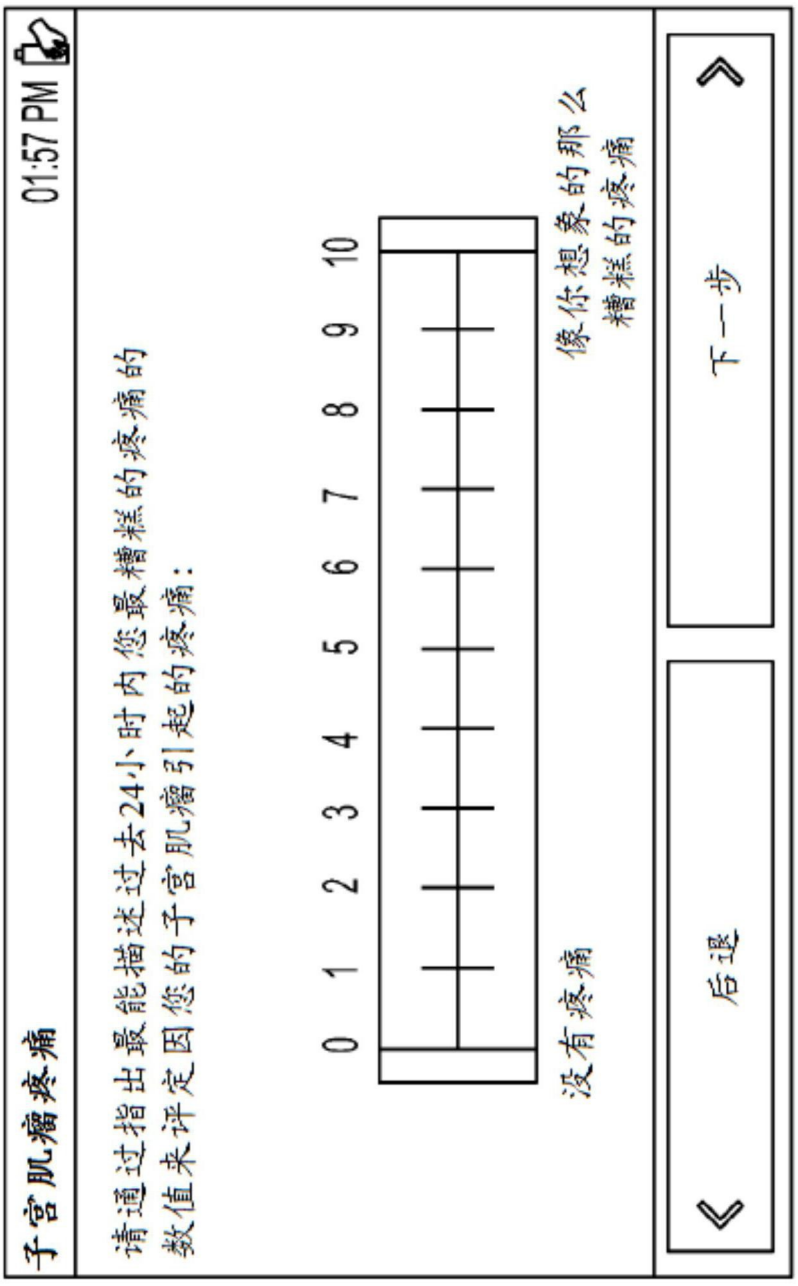

子宫肌瘤疼痛
01:57 PM
请通过指出最能描述过去24小时内您最糟糕的疼痛的
数值来评定因您的子宫肌瘤引起的疼痛：
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
没有疼痛
像你想象的那么
糟糕的疼痛
后退
下一步

图180A(续)

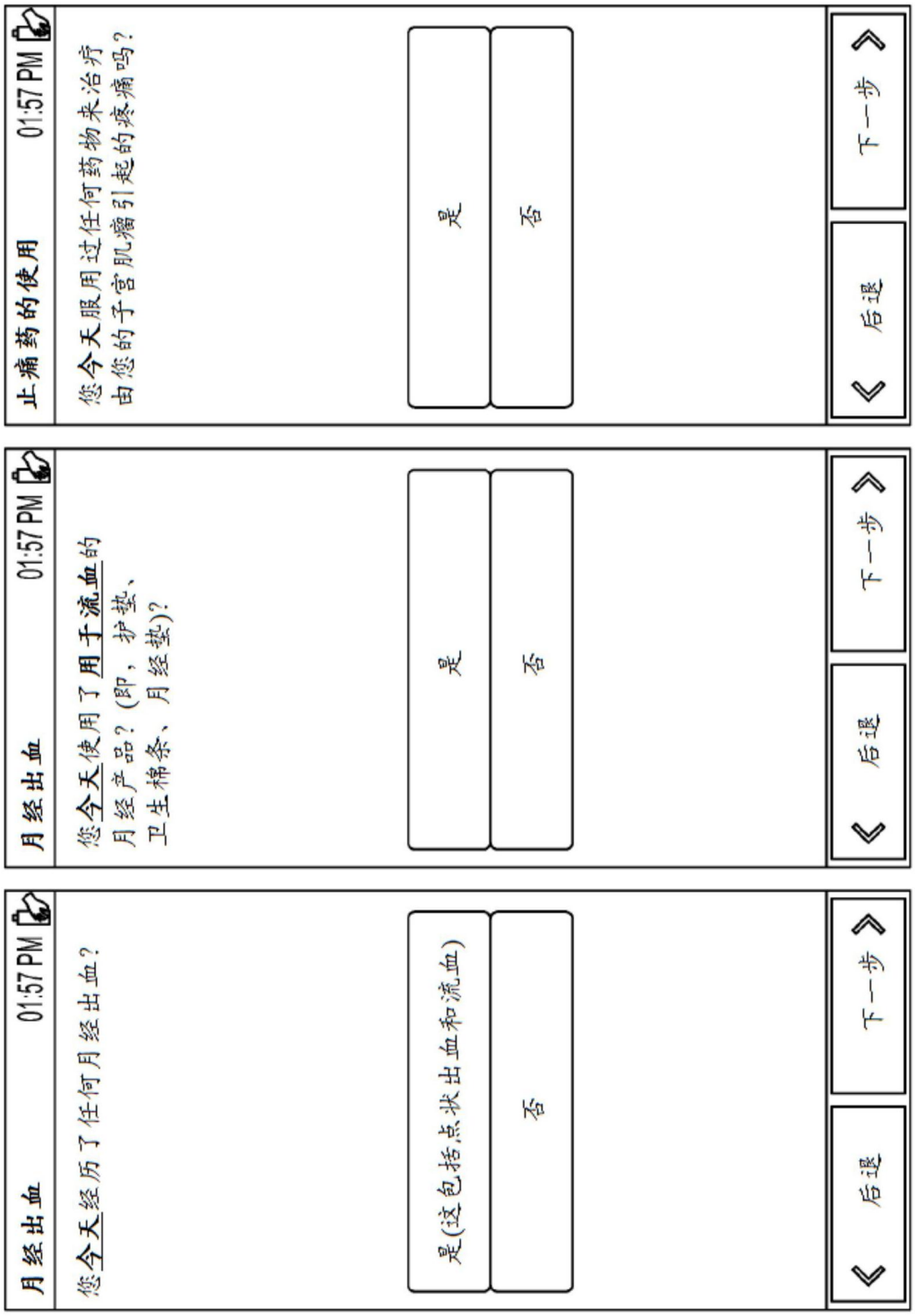

月经出血
01:57 PM
您今天经历了任何月经出血？
是(这包括点状出血和流血)
否
后退
下一步
月经出血
01:57 PM
您今天使用了用于流血的月经产品？(即，护垫、卫生棉条、月经垫)?
是
否
后退
下一步
止痛药的使用
01:57 PM
您今天服用过任何药物来治疗由您的子宫肌瘤引起的疼痛吗？
是
否
后退
下一步

图180B

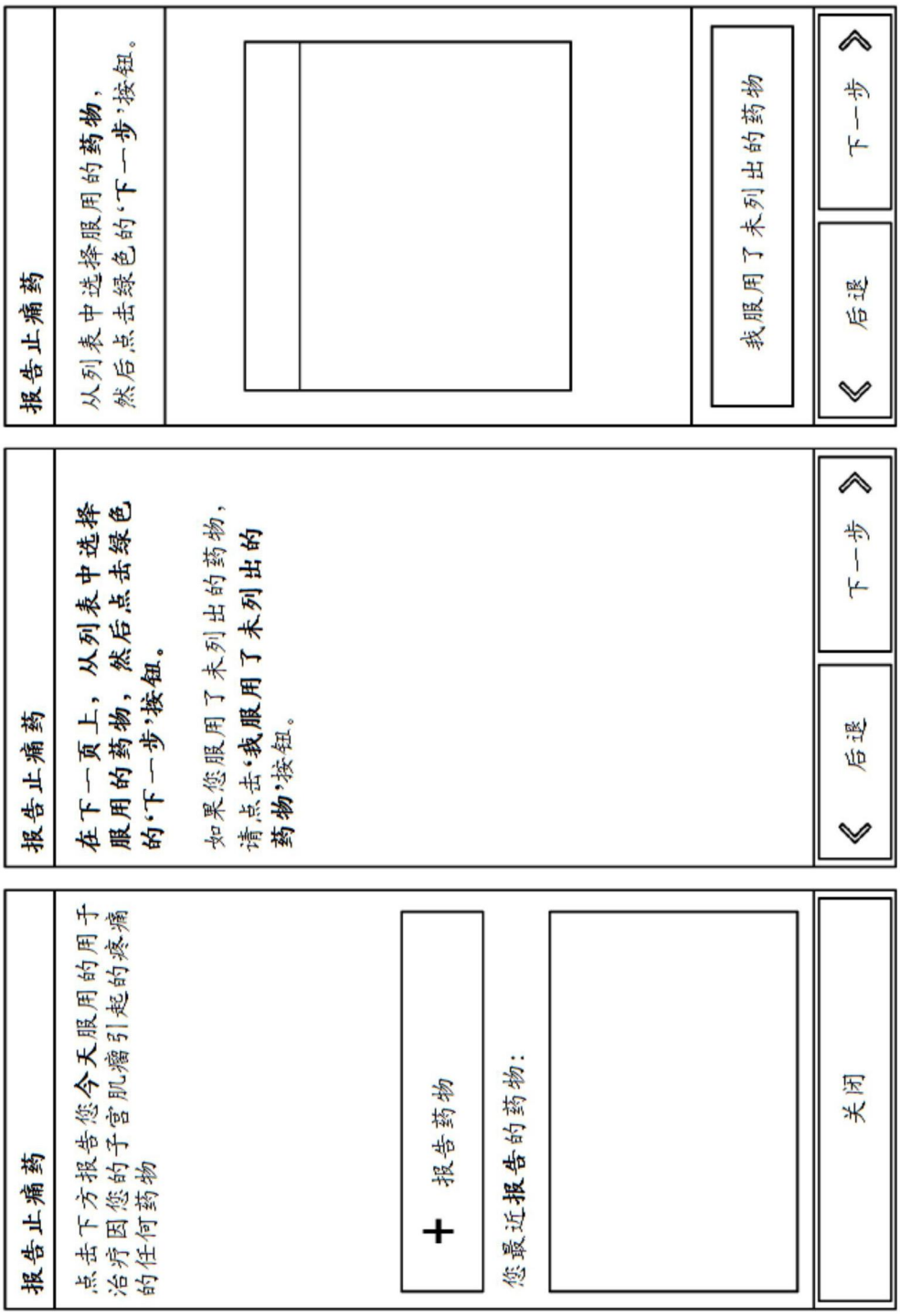

报告止痛药
点击下方报告您今天服用的用于治疗因您的子宫肌瘤引起的疼痛的任何药物
+ 报告药物
您最近报告的药物：
关闭
报告止痛药
在下一页上，从列表中选择服用的药物，然后点击绿色的'下一步'按钮。
如果您服用了未列出的药物，请点击'我服用了未列出的药物'按钮。
后退
下一步
报告止痛药
从列表中选择服用的药物，然后点击绿色的'下一步'按钮。
我服用了未列出的药物
后退
下一步

图180B(续)

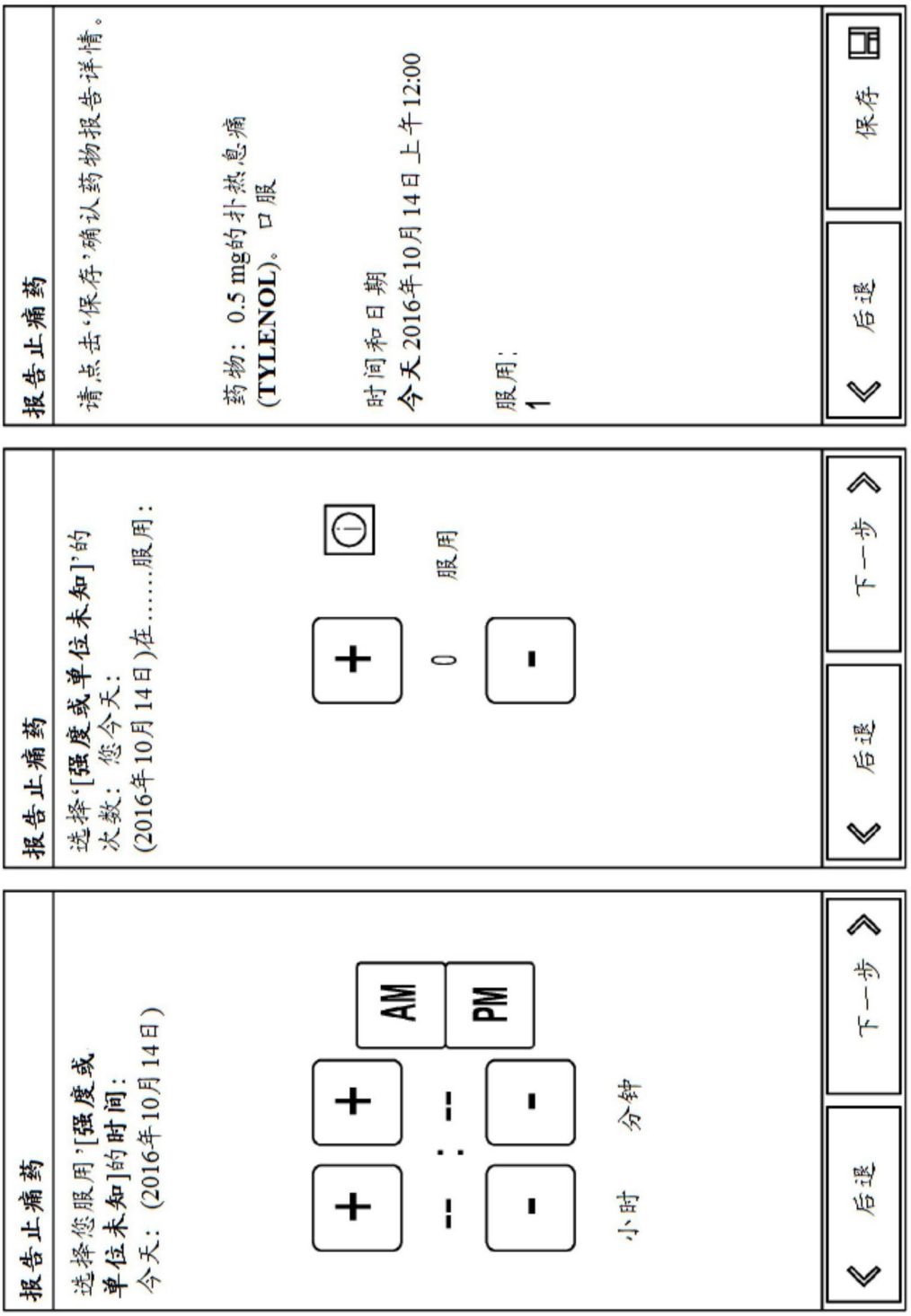

报告止痛药
选择您服用'[强度或单位未知]的时间:
今天: (2016年10月14日)
AM
PM
小时
分钟
后退
下一步
报告止痛药
选择'[强度或单位未知]'的次数: 您今天:
(2016年10月14日)在.....服用:
0
服用
后退
下一步
报告止痛药
请点击'保存'确认药物报告详情。
药物: 0.5 mg的扑热息痛(TYLENOL)。口服
时间和日期
今天 2016年10月14日 上午12:00
服用:
1
后退
保存

图180C

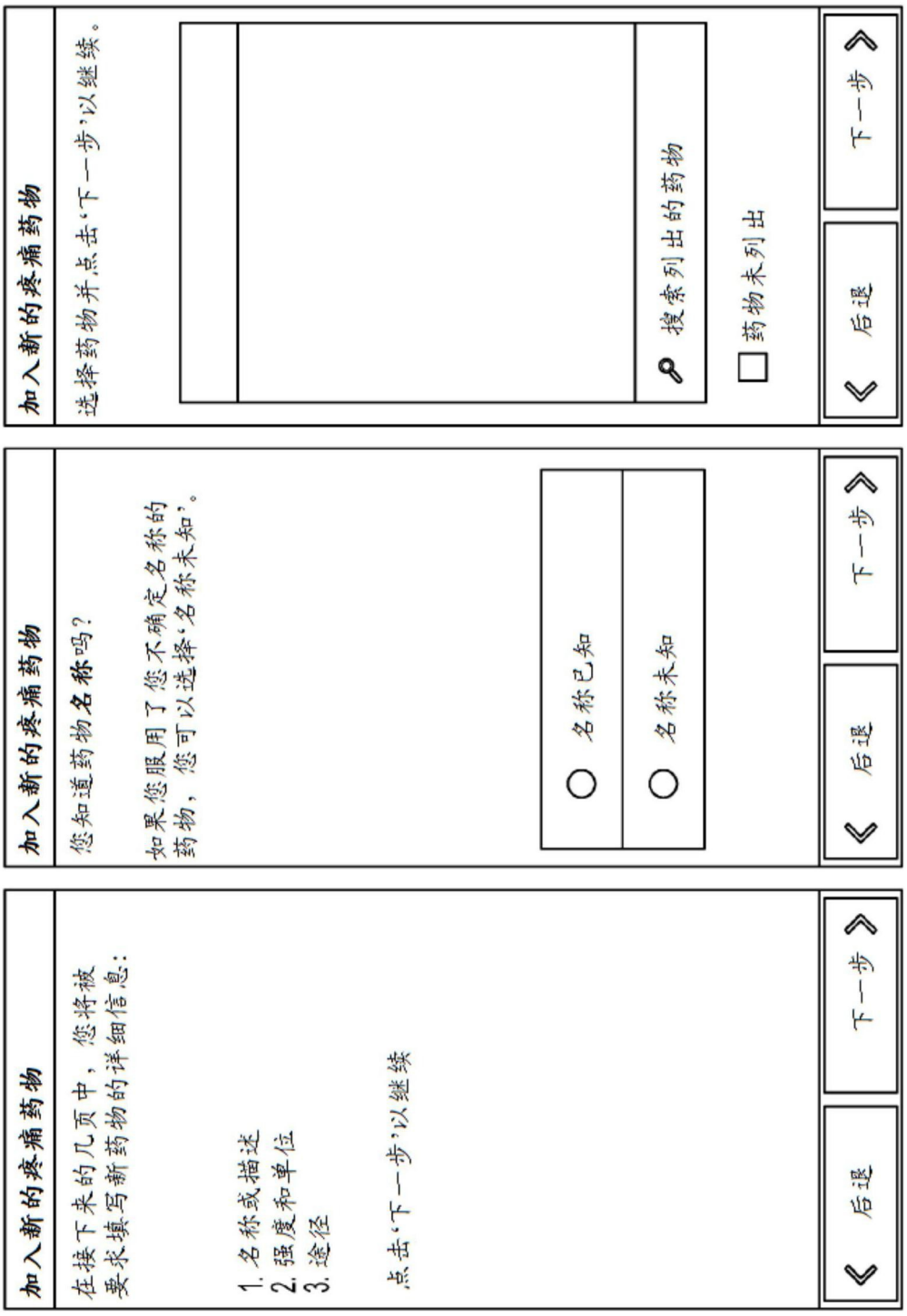

加入新的疼痛药物
在接下来的几页中，您将被要求填写新药物的详细信息：
1.名称或描述
2.强度和单位
3.途径
点击‘下一步’以继续
后退
下一步
加入新的疼痛药物
您知道药物名称吗？
如果您服用了您不确定名称的药物，您可以选择‘名称未知’。
名称已知
名称未知
后退
下一步
加入新的疼痛药物
选择药物并点击‘下一步’以继续。
搜索列出的药物
药物未列出
后退
下一步

图180C(续)

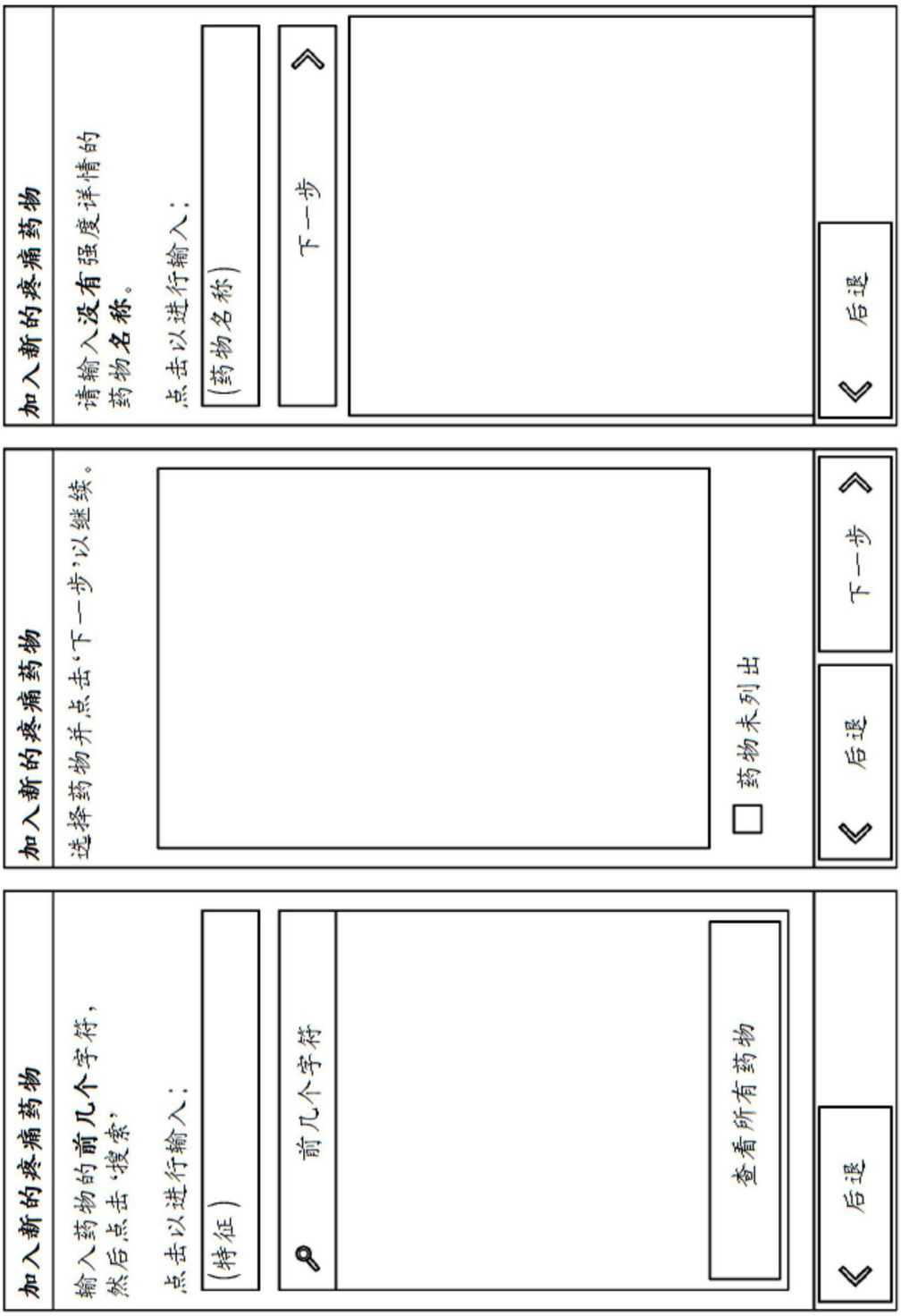

加入新的疼痛药物
输入药物的前几个字符，
然后点击'搜索'
点击以进行输入：
(特征)
前几个字符
查看所有药物
后退
加入新的疼痛药物
选择药物并点击'下一步'以继续。
药物未列出
后退
下一步
加入新的疼痛药物
请输入没有强度详情的
药物名称。
点击以进行输入：
(药物名称)
下一步
后退

图180D

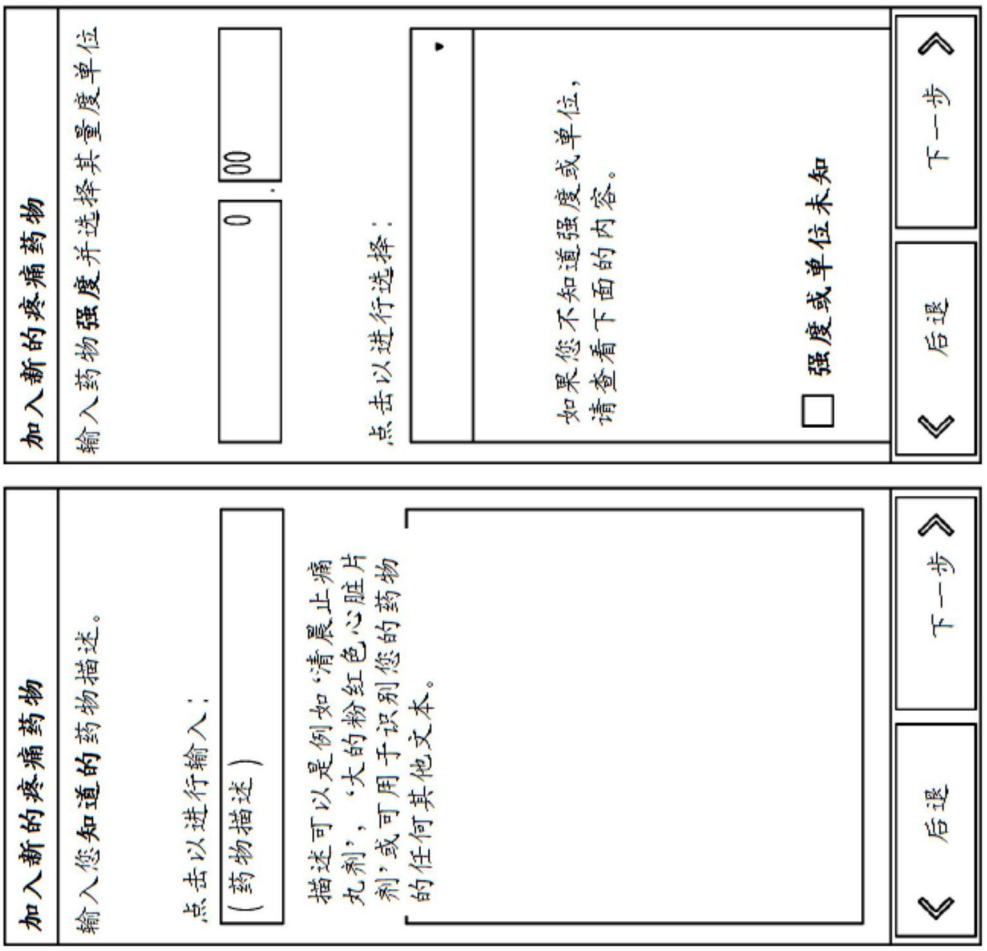

加入新的疼痛药物
输入药物强度并选择其量度单位
0
.00
点击以进行选择：
如果您不知道强度或单位，
请查看下面的内容。
强度或单位未知
后退
下一步
加入新的疼痛药物
输入您知道的药物描述。
点击以进行输入：
（药物描述）
描述可以是例如‘清晨止痛
丸剂’，‘大的粉红色心脏片
剂’或可用于识别您的药物
的任何其他文本。
后退
下一步

图180D(续)

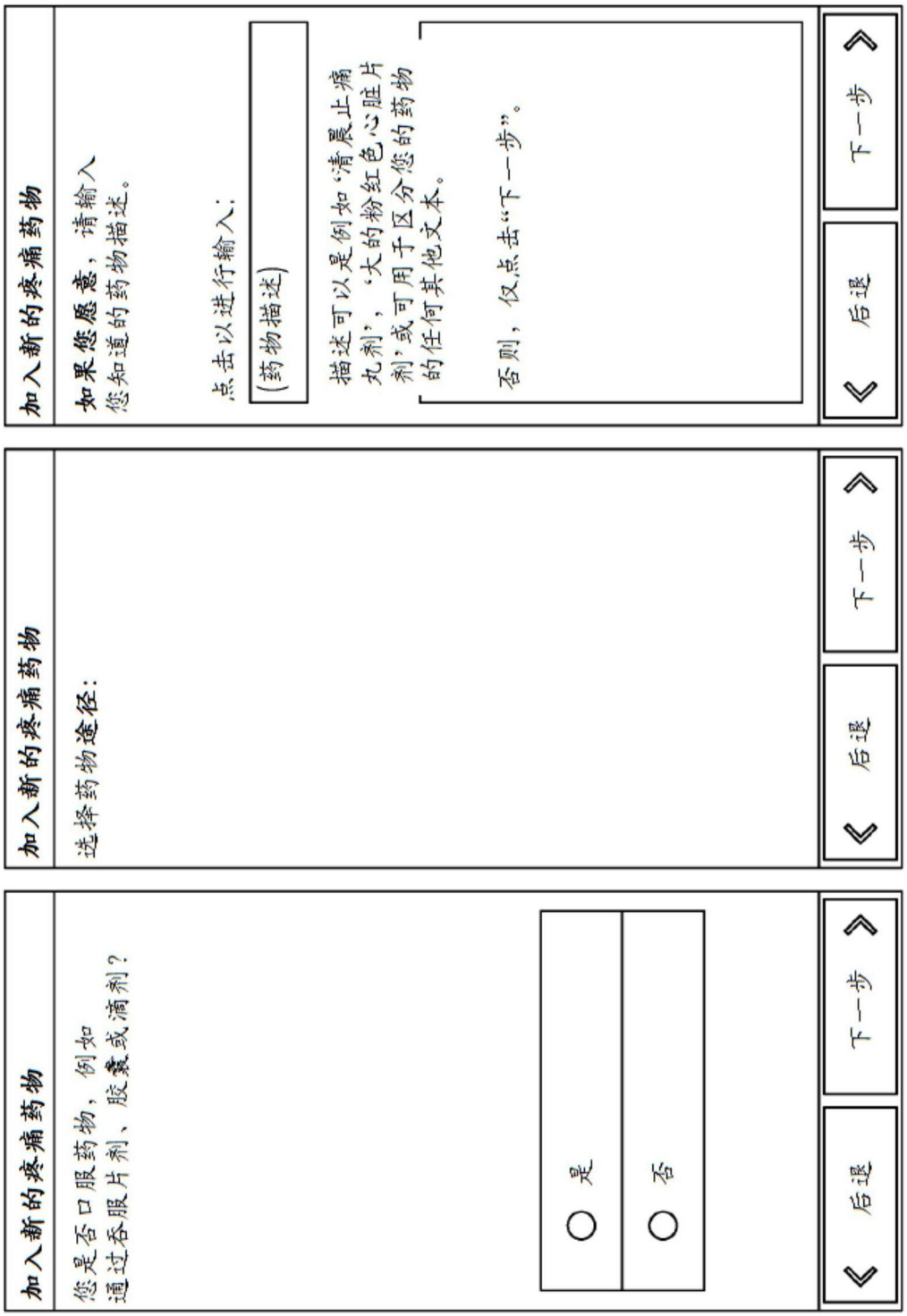

加入新的疼痛药物
您是否口服药物，例如
通过吞服片剂、胶囊或滴剂？
是
否
后退
下一步
加入新的疼痛药物
选择药物途径：
后退
下一步
加入新的疼痛药物
如果您愿意，请输入
您知道的药物描述。
点击以进行输入：
(药物描述)
描述可以是例如“清晨止痛
丸剂”，“大的粉红色心脏片
剂”或可用于区分您的药物
的任何其他文本。
否则，仅点击“下一步”。
后退
下一步

图180E

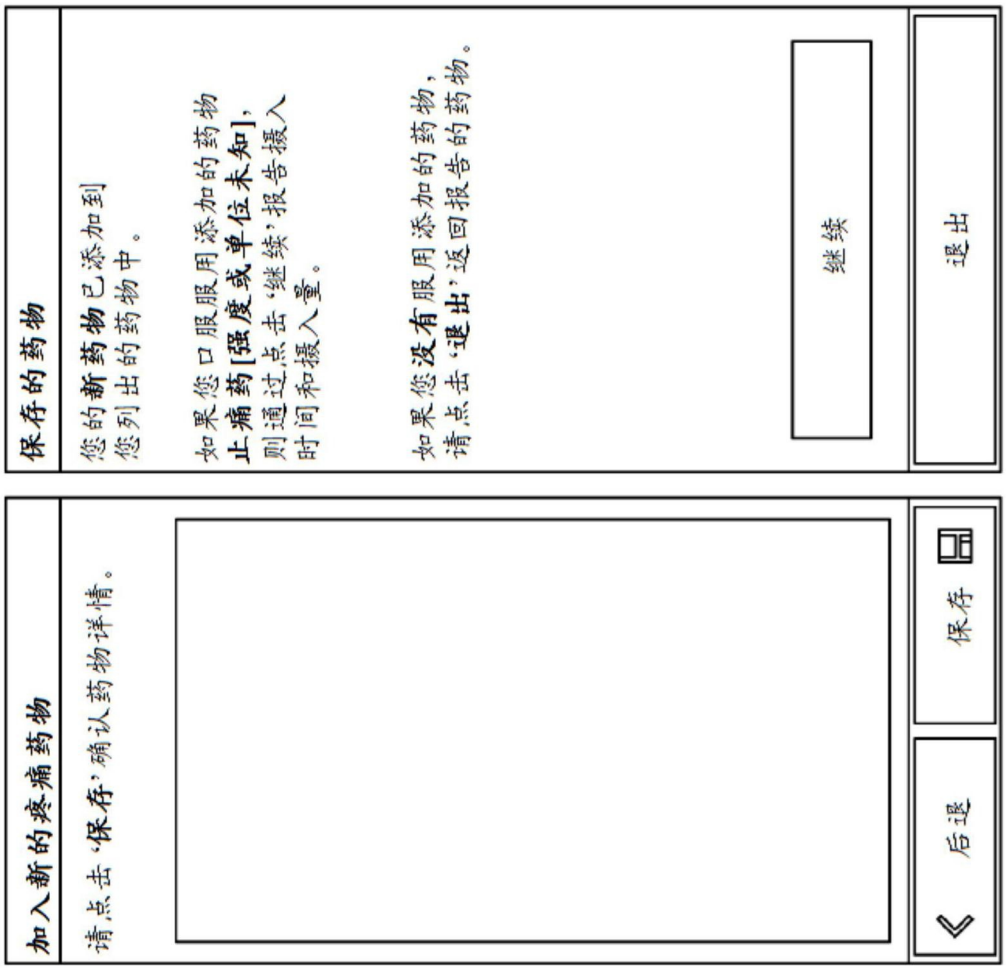

加入新的疼痛药物
请点击'保存'确认药物详情。
后退
保存
保存的药物
您的新药物已添加到
您列出的药物中。
如果您口服服用添加的药物
止痛药[强度或单位未知],
则通过点击'继续'报告摄入
时间和摄入量。
如果您没有服用添加的药物,
请点击'退出'返回报告的药物。
继续
退出

图180E(续)

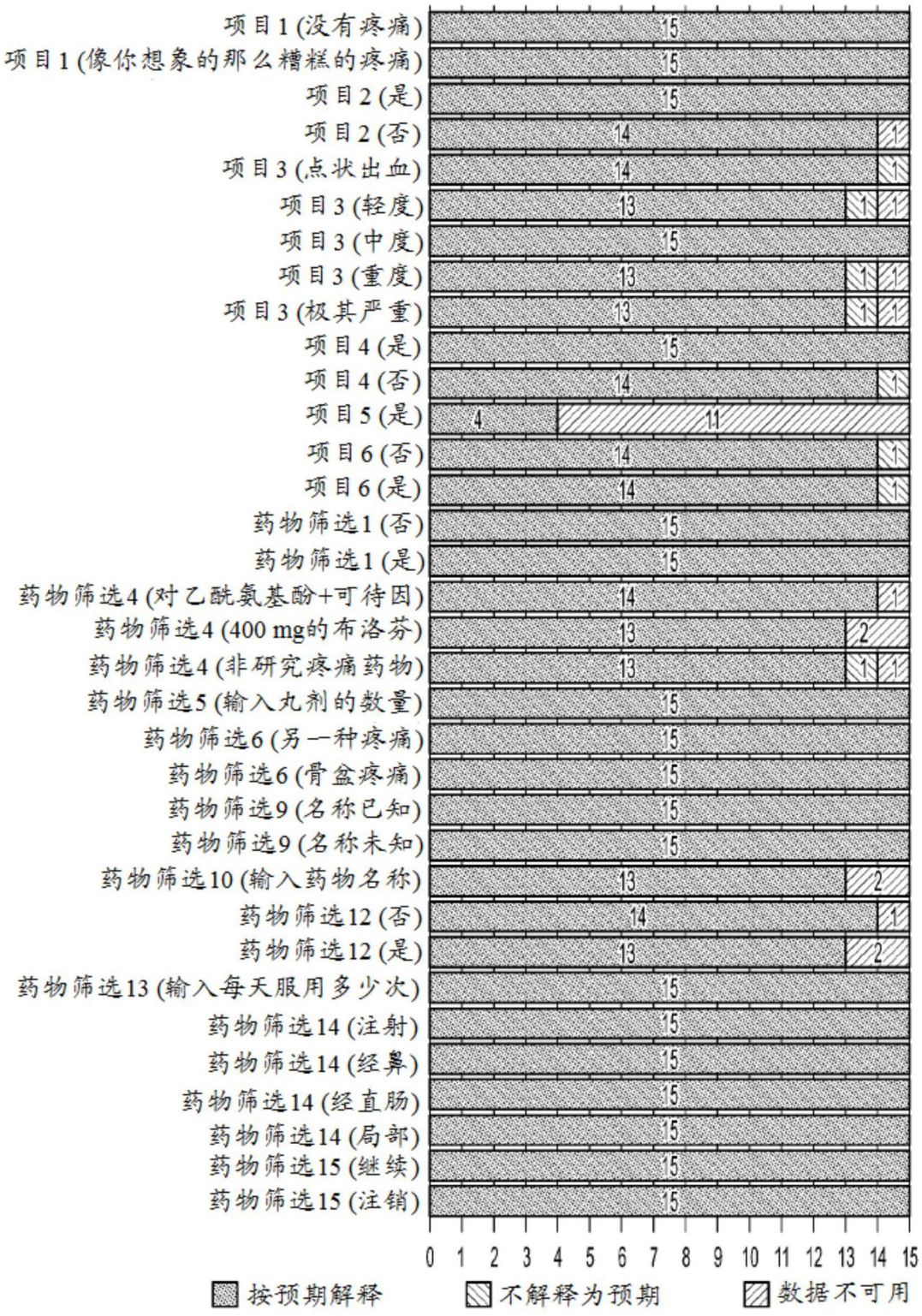

项目1 (没有疼痛) 15
项目1 (像你想象的那么糟糕的疼痛) 15
项目2 (是) 15
项目2 (否) 14 1
项目3 (点状出血) 14 1
项目3 (轻度) 13 1 1
项目3 (中度) 15
项目3 (重度) 13 1 1
项目3 (极其严重) 13 1 1
项目4 (是) 15
项目4 (否) 14 1
项目5 (是) 4 11
项目6 (否) 14 1
项目6 (是) 14 1
药物筛选1 (否) 15
药物筛选1 (是) 15
药物筛选4 (对乙酰氨基酚+可待因) 14 1
药物筛选4 (400 mg的布洛芬) 13 2
药物筛选4 (非研究疼痛药物) 13 1 1
药物筛选5 (输入丸剂的数量) 15
药物筛选6 (另一种疼痛) 15
药物筛选6 (骨盆疼痛) 15
药物筛选9 (名称已知) 15
药物筛选9 (名称未知) 15
药物筛选10 (输入药物名称) 13 2
药物筛选12 (否) 14 1
药物筛选12 (是) 13 2
药物筛选13 (输入每天服用多少次) 15
药物筛选14 (注射) 15
药物筛选14 (经鼻) 15
药物筛选14 (经直肠) 15
药物筛选14 (局部) 15
药物筛选15 (继续) 15
药物筛选15 (注销) 15
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
按预期解释
不解释为预期
数据不可用

图181

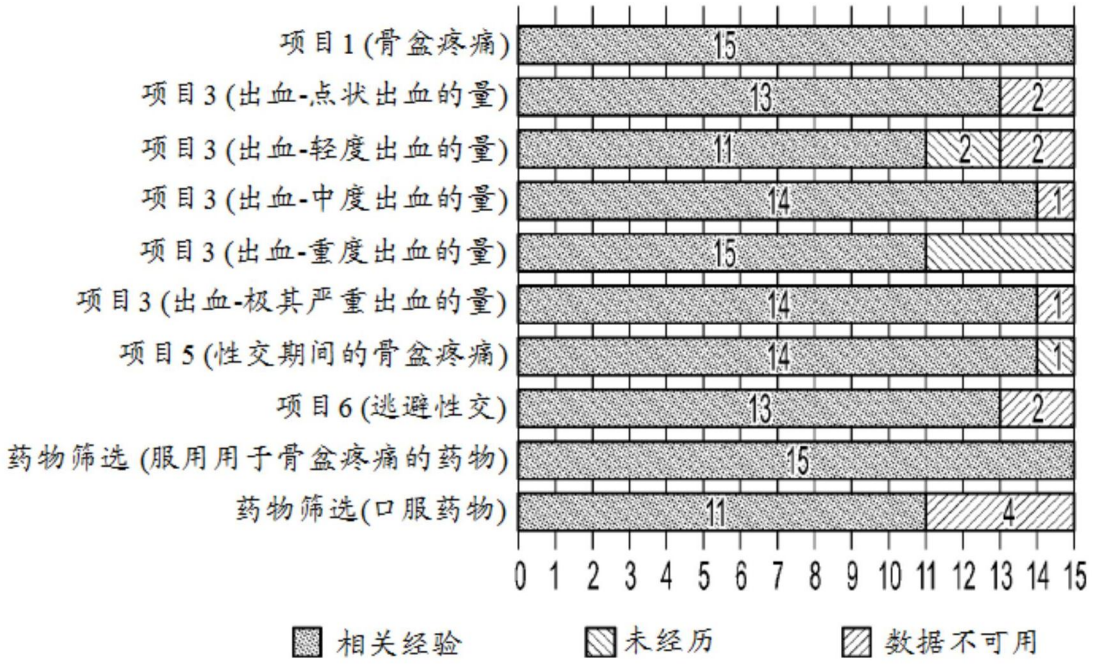
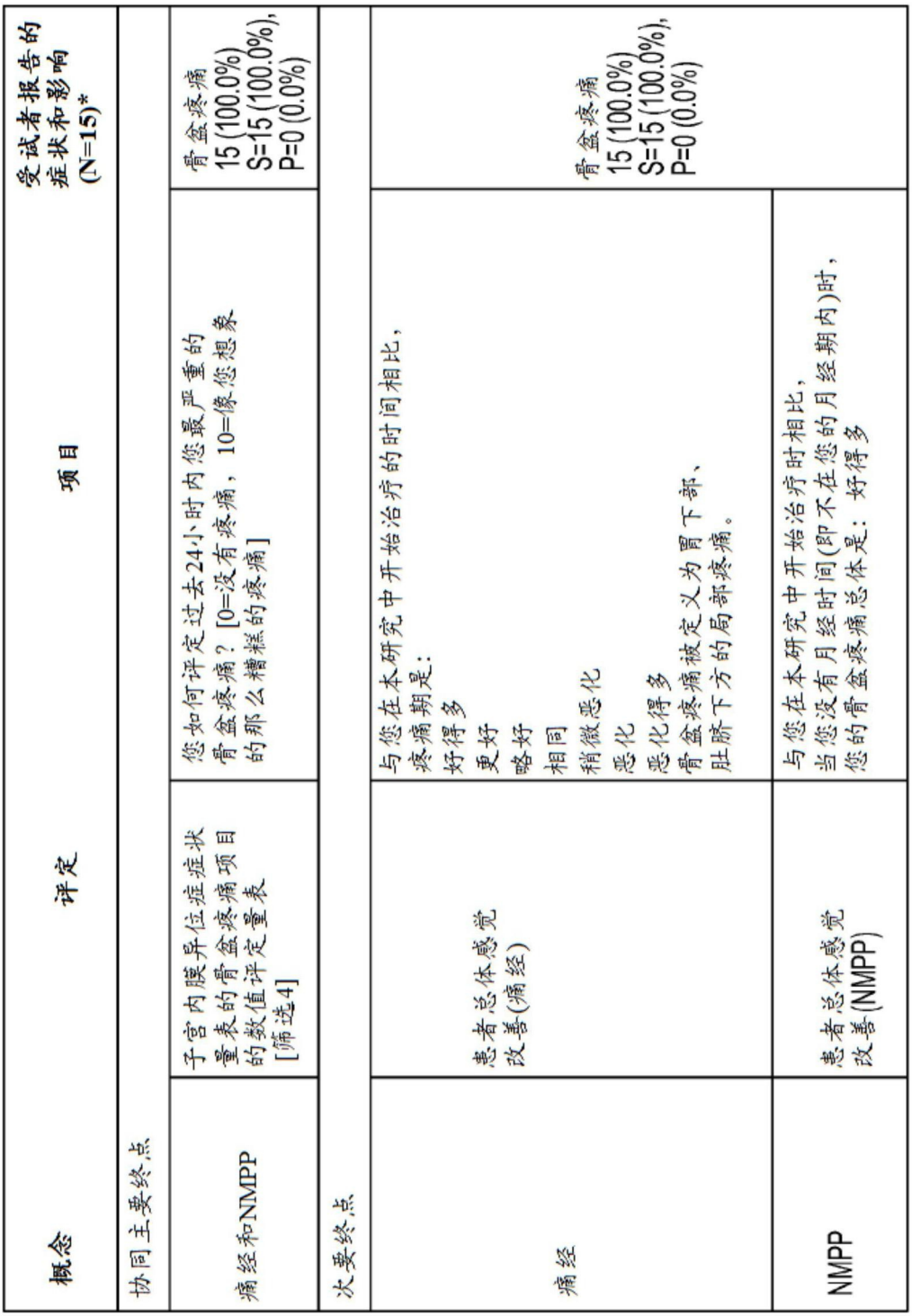
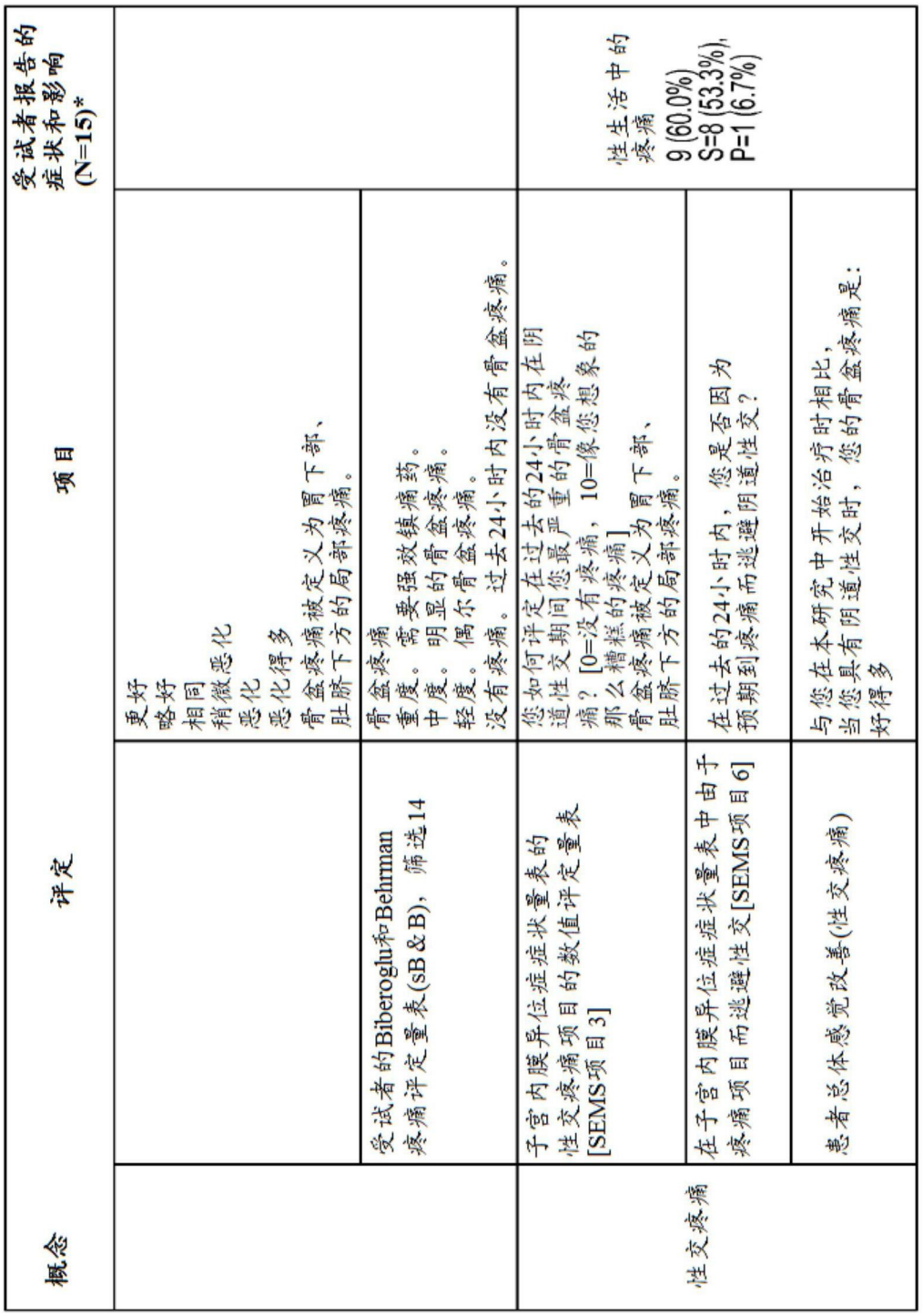

项目1(骨盆疼痛)
项目3(出血-点状出血的量)
项目3(出血-轻度出血的量)
项目3(出血-中度出血的量)
项目3(出血-重度出血的量)
项目3(出血-极其严重出血的量)
项目5(性交期间的骨盆疼痛)
项目6(逃避性交)
药物筛选(服用用于骨盆疼痛的药物)
药物筛选(口服药物)
15
13
2
11
2
2
14
1
15
14
1
14
1
13
2
15
11
4
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
相关经验
未经历
数据不可用

图182



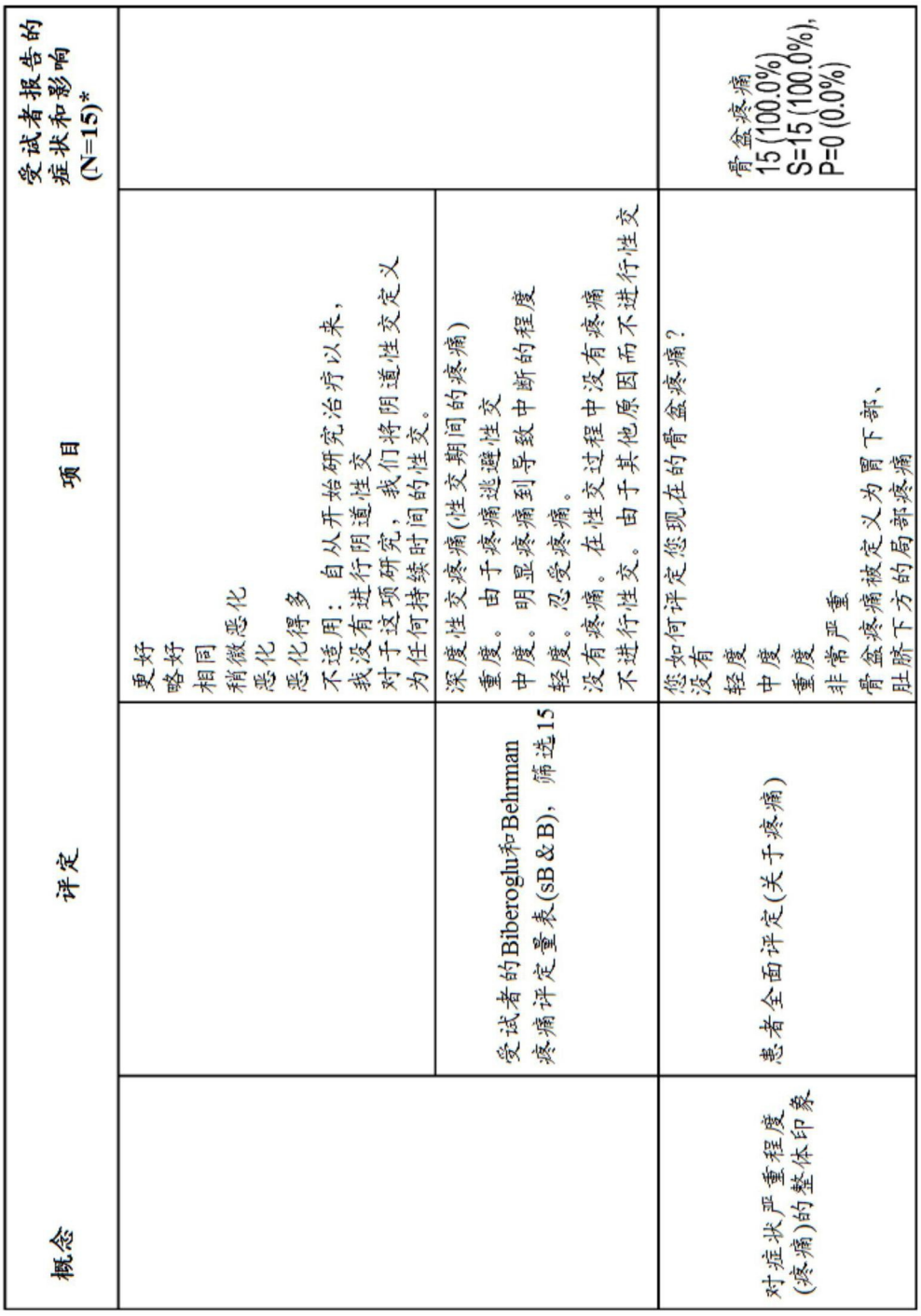
概念	评定	项目	受试者报告的症状和影响 (N=15)*
协同主要终点			
痛经和NMPP	子宫内膜异位症症状量表的骨盆疼痛项目的数值评定量表[筛选4]	您如何评定过去24小时内您最严重的骨盆疼痛？[0=没有疼痛，10=像您想象的那么糟糕的疼痛]	骨盆疼痛 15 (100.0%) S=15 (100.0%), P=0 (0.0%)
次要终点			
痛经	患者总体感觉改善(痛经)	与您在本研究中开始治疗的时间相比，疼痛期是： 好得多 更好 略好 相同 稍微恶化 恶化 恶化得多 骨盆疼痛被定义为胃下部、肚脐下方的局部疼痛。	骨盆疼痛 15 (100.0%) S=15 (100.0%), P=0 (0.0%)
NMPP	患者总体感觉改善(NMPP)	与您在本研究中开始治疗时相比，当您没有月经时间(即不在您的月经期内)时，您的骨盆疼痛总体是：好得多	

图183A



概念	评定	项目	受试者报告的症状和影响 (N=15)*	
		更好 略好 相同 稍微恶化 恶化 恶化得多 骨盆疼痛被定义为胃下部、肚脐下方的局部疼痛。		
	受试者的Biberoglu和Behrman疼痛评定量表(sB & B)，筛选14	骨盆疼痛 重度。需要强效镇痛药。 中度。明显的骨盆疼痛。 轻度。偶尔骨盆疼痛。 没有疼痛。过去24小时内没有骨盆疼痛。		
性交疼痛	子宫内膜异位症症状量表的性交疼痛项目的数值评定量表[SEMS项目3]	您如何评定在过去的24小时内在阴道性交期间您最严重的骨盆疼痛？[0=没有疼痛，10=像您想象的那么糟糕的疼痛] 骨盆疼痛被定义为胃下部、肚脐下方的局部疼痛。	性生活中的疼痛 9 (60.0%) S=8 (53.3%), P=1 (6.7%)	
	在子宫内膜异位症症状量表中由于疼痛项目而逃避性交[SEMS项目6]	在过去的24小时内，您是否因为预期到疼痛而逃避阴道性交？		
	患者总体感觉改善(性交疼痛)	与您在本研究中开始治疗时相比，当您具有阴道性交时，您的骨盆疼痛是：好得多		

图183B



概念	评定	项目	受试者报告的症状和影响 (N=15)*
		更好 略好 相同 稍微恶化 恶化得多 不适用：自从开始研究治疗以来，我没有进行阴道性交 对于这项研究，我们将阴道性交定义为任何持续时间的性交。	
	受试者的Biberoglu和Behrman疼痛评定量表(sB&B)，筛选15	深度性交疼痛(性交期间的疼痛) 重度。由于疼痛逃避性交 中度。明显疼痛到导致中断的程度 轻度。忍受疼痛。 没有疼痛。在性交过程中没有疼痛 不进行性交。由于其他原因而不进行性交	
对症状严重程度(疼痛)的整体印象	患者全面评定(关于疼痛)	您如何评定您现在的骨盆疼痛？ 没有 轻度 中度 重度 非常严重 骨盆疼痛被定义为胃下部、肚脐下方的局部疼痛	骨盆疼痛 15 (100.0%) S=15 (100.0%), P=0 (0.0%)

图183C