

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-537883

(P2017-537883A)

(43) 公表日 平成29年12月21日(2017.12.21)

(51) Int.Cl.

A61K 31/575 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/575
A 61 P 35/00
A 61 K 9/22
A 61 K 9/52

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2017-520520 (P2017-520520)
(86) (22) 出願日 平成27年11月16日 (2015.11.16)
(85) 翻訳文提出日 平成29年6月12日 (2017.6.12)
(86) 國際出願番号 PCT/US2015/060940
(87) 國際公開番号 WO2016/081383
(87) 國際公開日 平成28年5月26日 (2016.5.26)
(31) 優先権主張番号 62/080,868
(32) 優先日 平成26年11月17日 (2014.11.17)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 515243992
アルノ セラピューティクス インコーポ
レイテッド
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
8822 フレミントン ルート 31
ノース 200
(74) 代理人 100147485
弁理士 杉村 慎司
(74) 代理人 230118913
弁護士 杉村 光嗣
(74) 代理人 100119530
弁理士 富田 和幸

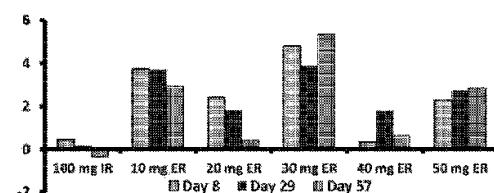
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】オナプリストン持続放出組成物および方法

(57) 【要約】

オナプリストン持続放出調剤物およびオナプリストン持続放出調剤物の施与方法が提供される。オナプリストン持続放出調剤物は、有害な副作用の可能性が低減された即時放出調剤物と比較して、十分な治療活性を提供する。ここに記載の態様は、約2mgから約100mgまでの量で有効成分としてオナプリストンを含む持続放出薬剤組成物を提供する。持続放出薬剤組成物は(ここでER調剤物とも称し)、望ましい剤形(例は、タブレット、カプセル、など)のために、および有効成分の放出を遅らせるために適した賦形剤をさらに含むことができる。

Figure 3



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

オナプリストンが約2mgから約50mgまでの量で存在するオナプリストンを含む持続放出性薬剤組成物。

【請求項 2】

薬剤組成物の剤形はタブレットおよびカプセルからなる群より選ばれる、請求項1の持続放出性薬剤組成物。

【請求項 3】

オナプリストンの純度は少なくとも約98%である、請求項1の持続放出性薬剤組成物。

【請求項 4】

オナプリストンの不活性賦形剤に対する比は約0.05ないし約5%である、請求項1の持続放出性薬剤組成物。

【請求項 5】

オナプリストンは、約2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mg、および50mgからなる群より選ばれる量で存在する、請求項1の持続放出性薬剤組成物。

【請求項 6】

持続放出性調剤物の10mgをペイシェントに一日二回施与して後のオナプリストンのAUCは、約8-12時間にわたって少なくとも約1578ng*h/mlである、請求項1の持続放出性薬剤組成物。

【請求項 7】

持続放出性調剤物の10mgをペイシェントに一日二回施与して後のオナプリストンのCmaxは、約8-12時間にわたって少なくとも約240ng/mlである、請求項1の持続放出性薬剤組成物。

【請求項 8】

持続放出性薬剤組成物をペイシェントに一日二回施与して後の約8日に定常状態の血しょう濃度は達成される、請求項1の持続放出性薬剤組成物。

【請求項 9】

持続放出性オナプリストン薬剤組成物をペイシェントに一日二回施与することを含み、持続放出性オナプリストン薬剤組成物は少なくとも約2mgないし約50mgのオナプリストンを含む、オナプリストンがガンを有するペイシェントに施与される方法。

【請求項 10】

持続放出性オナプリストン薬剤組成物は一日一回施与される、請求項9の方法。

【請求項 11】

オナプリストンは少なくとも約98%純粋である、請求項9の方法。

【請求項 12】

持続放出性オナプリストン薬剤組成物におけるオナプリストンの量は、約2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mgおよび50mgからなる群より選ばれる、請求項9の方法。

【請求項 13】

ガンはプロゲステロン受容体を発現する、請求項9の方法。

【請求項 14】

ガンは、胸部ガン、前立腺ガン、卵巣ガン、および子宮頸内膜ガンからなる群より選ばれる、請求項13の方法。

【請求項 15】

請求項1の持続放出性オナプリストン薬剤組成物をヒト対象に一日二回施与することを含み、持続放出性調剤物の10mgのペイシェントへ一日二回施与して後のオナプリストンのAUCは約8-12時間にわたって少なくとも約1578ng*h/mlである、オナプリストンにより処置可能な障害を有するヒト対象を処置する方法。

【請求項 16】

持続放出性オナプリストン薬剤組成物はヒト対象に一日一回施与される、請求項15の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

請求項1の持続放出性オナプリストン薬剤組成物の10mgをヒト対象に一日二回施与することを含み、ヒト対象におけるオナプリストンのCmaxは約8-12時間にわたり少なくとも約240ng/mlである、オナプリストンにより処置可能な障害を有するヒト対象を処置する方法。

【請求項 18】

持続放出性オナプリストン薬剤調剤物は一日一回ヒト対象に施与される、請求項17の方法。

【請求項 19】

請求項1の持続放出性薬剤組成物を対象に一日二回施与することを含み、定常状態血しよう濃度が約8日にて達成される、オナプリストンにより処置可能な障害を有するヒト対象を処置する方法。

10

【請求項 20】

持続放出性オナプリストン薬剤調剤物は一日一回ヒト対象に施与される、請求項19の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****優先権主張**

この出願は、2014年11月17日付け出願の米国仮特許出願第62/080868号に対し優先権を主張する。上記に参照した出願は、十分に再掲されたかのように、参照によってここに組み込まれる。上記に参照した出願およびここに引用されるすべての参考文献は、制限するものではないが、特許および特許出願を含め、その全体が参考することによって組み込まれる。

20

【0002】**背景**

オナプリストン(ONA)は、潜在的な避妊用途および良性婦人科疾患、たとえば、子宮平滑筋腫の処置などのようなものにおける使用のために最初に開発された抗プロゲスチン薬およびプロゲステロン受容体アンタゴニスト(拮抗剤とも言う)である。しかしながら、オナプリストンは、進行性乳がんにおいて著しい活性を示した。ONAはプロゲステロン受容体(PR)に結合すると考えられ、PRがDNAに結合するのを防ぎ、そしてそれによってPR誘導性DNA転写が抑制または排除される。例は、Klijn(クライン)ら、Progesterone antagonists and progesterone receptor modulation in the treatment of breast cancer(乳がんの処置におけるプロゲステロンアンタゴニストおよびプロゲステロン受容体モジュレーターズ)、Steroids(ステロイド)、v. 65(第65巻)、pp. 825-830(第825-830頁)(2000); Jonat(ヨナト)ら、The clinical efficacy of progesterone antagonists in breast cancer(乳がんにおけるプロゲステロンアンタゴニストの臨床的有効性)、Endocrine Therapy of Breast Cancer(エンドクライイン・セラピー・オブ・ブレスト・キヤンサー)、pp. 117-124参照。

30

【0003】

オナプリストンは、I型プロゲステロン受容体(PR)アンタゴニストであり、それはPR誘導性DNA転写を妨げる。たとえば、免疫組織化学的仲介診断法(immunohistochemistry companion diagnostic procedure)を用いて測定されたがんペイシェント(主として患者のことを言う)からの組織サンプルにおける転写活性化されたPR(APR)の存在は、オナプリストン抗がん活性による処置に対する感受性を示す。オナプリストン抗がん活性は、複合的な前臨床モデル、およびホルモン療法ナイーブ(未経験とも言う)またはタモキシフェン耐性乳がんを有するペイシェントでの臨床試験において立証される。乳がんモデルにおいて有望な活性があるにもかかわらず、腫瘍学的薬物としてのオナプリストンの開発は、肝機能検査の異常により終了された。例は、Robertson(ロバートソン)ら、Eur J Cancer.(ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・キャンサー)35(2):214-8(1999年2月)

40

50

参照。

【0004】

プロゲステロン受容体（PR）の発現は、胸部[Mote (モート) 2000、Lange (ラング) 2008]、子宮内膜[Kim (キム) 2013、Mortel (モルテル) 1984]、前立腺[Lange 2007、Bonkoff (バンホフ) 2001]、卵巣[Sieh (シー) 2013]、およびいくつかの他のがん[Yin (イン) 2010、Ishibashi (イシバシ) 2005、Blankenstein (ブランケンスタイン) 2000]において説明されている。アンチプロゲスチン（抗黄体ホルモンとも言う）は、様々な種類のがん細胞の増殖に抑制的効果を有することが示されており、およびアンチプロゲスチン処置は乳がん[Jonat 2013]、子宮内膜がん[Thigpen (シグペン) 1999]、前立腺がん[Taplin (タプリン) 2008]および子宮肉腫[Koivisto-Korander (コイヴィスト-コランダー) 2007]において研究された。10

【0005】

プロゲステロンの作用は、二つの別個の核内受容体タンパク質、PRAおよびPRB、単一のPR遺伝子の二つの転写アイソフォームによって媒介される。正常胸部の内腔上皮細胞において、および正常子宮内膜において、双方のPRアイソフォームは発現され、およびプロゲスチンリガンドの生理学的効果を媒介することが必要とされる[Mote 2002、Arnett-Mansfield (アーンネット-マンスフィールド) 2004]。二つのPRアイソフォームは双方とも、悪性組織、たとえば、乳がん、子宮内膜がん、卵巣がんおよび前立腺がんのようなもので検出された[Cottu (コット) 2015]。20

【0006】

ONAはI型のアンチプロゲスチンであり、それは、PRモノマーが二量体化するのを妨げ、リガンド誘発性リン酸化を抑制し、PRとそのコアクチベーター（共活性化物質とも言う）との会合を妨げ、そしてそのようにしてPR媒介性DNA転写を妨げる。ONAは、他のアンチプロゲスチンとは対照的に、PR複合体がDNAに結合することを可能にせず、PR媒介遺伝子を調節しないか、またはそれを最小限にしか調節せず、およびリガンド誘発性PRリン酸化を抑制する[Beck (ベック) 1996; Afhuppe (アヒュペ) 2009]。前臨床活性は、子宮内膜がんを含め、いくつかのモデルにおいて示され[Mueller (ミューラー) 2003]、およびONAの臨床上の抗がん活性はホルモン療法ナイーブ[Robertson 1999]またはタモキシフェン耐性[Jonat 2002]の乳がんを有するペイシェントにおいて以前に報告されている。30

【0007】

転写活性化されたPR（APR）は、免疫組織化学（IHC）を用いる核内分布パターンの観察評価によって検出することができる。この方法を用いて、子宮の類内膜がんにおける潜在的に予測的なIHCバイオマーカーとしてAPRを使用することができる。米国特許第9,046,534号明細書を参照。APR検出は、ONAに反応する可能性がより一層高いペイシェントを識別するために、コンパニオン（付随とも言う）診断として開発されている[Bonneterre (ボンネットレ) 2015]。40

【0008】

ONAの元の即時放出（IR）製剤を採用する初期の臨床試験は、ONAが肝機能試験（LFTs）における異常を除いて良好に耐容されることを示している[Cameron (カameron) 1996、Cameron 2003、Croxatto (クロックサト) 1994、Jonat 2002、Robertson 1999]。これらのLFT異常のために、元のIR製剤の研究は中止された。Id. (同上)40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

以前に、100mgの即時放出製剤において、がん（例は、胸部、子宮内膜、その他）を有する患者にオナプリストンを提供し、およびQD (Quaque Die、一日一回) を提供した。オナプリストンはまた、内分泌学研究において、1および10mgの即時放出用量でペイシェントに与えられ、ゴナドトロビン（黄体形成ホルモン[LH] および卵胞刺激ホルモン[FSH]）分泌を抑えることに対するオナプリストンの用量依存的効果がもたらされた。Cameron 2003。しかしながら、これらの研究では、未知の純度のオナプリストンの即時放出製剤が使50

用された。重要なことに、これらの研究は、たとえば、がんなどのような疾患を治療するに適した用量および製剤ではなく、潜在的な避妊用途に適したオナプリストンの用量および製剤に取り組んだ。

【0010】

必要とされるのは、PRの連続的抑制を可能にするオナプリストンの改良された調剤物、およびそれを施与する方法であり、オナプリストンによる以前の臨床的経験より低い毒性につながる用量にてがんペイシェントに臨床的利益を提供するために十分な生物学的利用能がもたらされる。

【課題を解決するための手段】

【0011】

ここに説明する態様は、有効成分としてオナプリストンを約2mgから約100mgまでの量で含む持続放出(extended-release)薬剤組成物を提供する。持続放出薬剤組成物(またここにおいてER調剤物とも言う)は、望ましい剤形(例は、タブレット、カプセル、など)および活性成分の放出を遅延させるために適する賦形剤をさらに含む。

【0012】

さらなる態様は、高度に精製されたオナプリストン(例は、少なくとも約98%)を利用するオナプリストンER調剤物を提供する。別の態様では、ER調剤物においてオナプリストンの不活性賦形剤に対する比は約0.05ないし約5%である。

【0013】

さらなる態様において、オナプリストンのAUC(曲線下面積、血中濃度曲線下面積とも言う)は、10mg用量のBID(Bis In Die、すなわち、一日二回)をペイシェントに施与して後約8-12時間の期間にわたって少なくとも約1578ng*h/mlである。

【0014】

別の態様において、オナプリストンのCmax(最大血しょう濃度)は、10mg用量BIDをペイシェントに施与して後約8-12時間にわたって少なくとも約240ng/mlである。まだ別の態様では、オナプリストンの定常状態血しょう濃度は、持続放出性(extended release)オナプリストン薬剤組成物の初期の用量後の約8日に達成される。別の態様では、持続放出オナプリストン薬剤組成物は、少なくとも約10mgないし約50mgのオナプリストンを含む。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】ONA用量レベル(10mg、20mg、30mg、40mg、50mgの持続放出BID(一日につき二回)および100mgのQD(一日につき一回)あたりの模範的なCmax(最大活性成分濃度)を示し;

【図2】ONA用量レベル(10mg、20mg、30mg、40mg、50mgの持続放出調剤物BID(一日につき二回)および100mgのQD(一日につき一回)あたりの模範的なAUCを示し;

【図3】ONA用量レベル(10mg、20mg、30mg、40mg、50mgの持続放出調剤物BID(一日につき二回)および100mgのQD(一日につき一回)あたりの模範的な蓄積を示し;および

【図4】4Aおよび4Bは、持続放出調剤物BID(図4A)および100mg調剤物QDについての用量レベルあたりの時間に対する模範的なONA血しょうレベルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下に詳述する。

ここに記載されるいくつかの模範的な態様を説明する前に、本発明が、以下の説明に記載される構成またはプロセスステップの詳細に制限されるものでないことを理解すべきである。ここに記載の態様は、様々な方法で実践し、または実行することが可能である。

【0017】

別の態様では、オナプリストンER調剤物は、オナプリストン(ONA)((8S,11R,13R,14S,17S)-11-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-17-ヒドロキシ-17-(3-ヒドロキシプロピル)-13-メチル-1,2,6,7,8,11,12,14,15,16-デカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-3-オン)、以下の構造を有する抗プロゲスチン薬およびプロゲステロン受容体拮抗物質を含む。

10

20

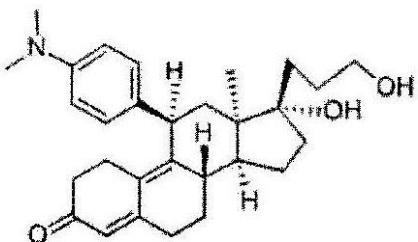
30

40

50

【0018】

【化1】



10

【0019】

一態様では、オナプリストンのER調剤物（ER formulations）が提供される。「持続放出性」という用語は、ペイシェントに施与され、および活性成分（すなわち、薬物）の放出を遅らせるためにメカニズムを有する薬剤組成物または薬物調剤物に言及する。たとえば、ER薬剤組成物には、活性成分（例は、オナプリストン）および活性成分の放出を遅らせる賦形剤〔例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、Eudragit^(R)（商標、オイドラギット）{Evonik Industries（エボニック・インダストリーズ社）}、継続放出（sustained release）調剤物（ポリメタクリラート）、ポリビニルピロリドン（PVP）、カラギーナン、など〕が含まれる。「即時放出（immediate release）」（IR）という用語は、調剤物をペイシェントに施与して後に活性成分の放出を遅らせる機構を持たない薬剤組成物または薬物調剤物に言及する。模範的な持続放出性調剤物は、たとえば、ここで表4に提供される。ここで使用するように、用語「処置」、「防止」、または同様な用語は、かららずしも100%または十分な処置または予防を意味しない。むしろ、これらの用語は、当技術において有益であると認識されるように、特定の疾患の様々な程度の処置または予防に言及する（例は、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%、または1%）。用語「処置」または「予防」はまた、ある期間にわたり疾患の発症を遅延させること、または発症を無期限に遅らせることに言及する。「処置」または「処置する」という用語は、薬物または処置をペイシェントに施与すること、またはペイシェントまたは第三者（例は、世話人、家族、または医療従事者）が薬物または処置を管理するペイシェントに薬物を処方することに言及する。

20

【0020】

一態様は、オナプリストンが約2mgから約50mgまでの量で存在するオナプリストンを含む持続放出薬剤組成物を提供する。オナプリストンは、たとえば、2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mg、および50mgの量において、一日につき複数回（例は、一日につき二回）または一日につき一回、任意の適切な持続放出性調剤物（例は、表4の調剤物）にて提供することができる。ER調剤物には、タブレットの溶解およびその後のオナプリストンの胃腸管への放出を遅らせ、次いで経時的に患者の血流に吸収させ、それによってIR調剤物と比較してCmax濃度が低下される賦形剤を含むことができる。同様の放出プロファイルは、浸透性タブレットまたはタブレットの放出プロファイルの持続放出をもたらすポリマーにより被覆されたタブレットフィルムの使用を介して達成することができる。

30

【0021】

別の態様において、オナプリストンER調剤物は、有効成分プラス賦形剤の合計重量で約50mgから400mgまでの範囲における任意の適切な剤形（例は、タブレット、カプセル、など）において提供することができる。別の態様において、タブレットは、マトリクスタブレット、フィルムコーティングタブレットまたは浸透圧ポンプであることができる。さらに別の態様において、オナプリストンER調剤物は、オナプリストンの望ましい用量を達成するために、一日につき一回、一日につき二回（BID）、またはそれよりも多くのオナプリストンにより処置を必要とするペイシェントに施与することができる。

40

【0022】

さらなる態様は、オナプリストンの純度が少なくとも約98%であるオナプリストンER調

50

剤物を提供する。理論によって束縛されないが、高純度のオナプリストンの形態を部分的にでも使用すると、肝機能検査異常が減少し、すべての用量にてがんペイシェントについて臨床的利益がもたらされると考えられる。

【0023】

別の態様では、オナプリストンER調剤物においてオナプリストンの対不活性賦形剤の比は約0.05(例は、表4)ないし約5%である。

【0024】

さらなる態様は、10mgのオナプリストンER調剤物をペイシェントBIDに投与して後にオナプリストンのAUCが、約8-12時間にわたって少なくとも約1578ng*h/mlであるER調剤物を提供する。一態様では、期間は約±2時間で変動することができる。

10

【0025】

別の態様は、10mgのオナプリストンER調剤物をペイシェントBIDに投与して後にオナプリストンのCmaxが約8-12時間にわたり少なくとも約240ng/mlであるオンナプリストンER調剤物を提供する。一態様では、期間は約±2時間で変動し得る。

【0026】

別の態様は、オナプリストンの定常状態血しょう濃度が、オナプリストンER調剤物をペイシェントに一日に二回(BID)投与して後に約8日にて達成されるオナプリストンER調剤物を提供する。

20

【0027】

さらなる態様は、がんペイシェントに、一日二回(BID)、オナプリストンER調剤物を施与することを含む、ペイシェントにオナプリストンを施与する方法を提供し、そこでは、オナプリストンER調剤物には、少なくとも約10mgないし約50mgのオナプリストンが含まれる。一態様では、ER調剤物は一日一回施与される。別の態様では、オナプリストンER調剤物においてオナプリストンは少なくとも約98%純粋である。

【0028】

一態様では、オナプリストンは少なくとも約98%純粋でそれをペイシェントに施与される。さらに別の態様では、オナプリストンER調剤物においてオナプリストンは、たとえば、2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、37.5mg、および50mgの量で提供することができる。

30

【0029】

さらに別の態様において、オナプリストンER調剤物は、処置を必要とするヒト対象に、一日二回(BID)施与することができ、そこでは、オナプリストンER調剤物は、少なくとも約10mgないし約50mgのオナプリストンを含む。一態様では、ER調剤物は一日一回施与される。別の態様では、障害は、胸部ガン、子宮内膜ガン、前立腺ガン、卵巣ガン、子宮類内膜ガン(uterine endometrioid cancers)、およびPRを発現する他のタイプのガンからなる群より選ばれる。

【0030】

別の態様では、オナプリストンER調剤物は、オナプリストンで処置することが可能な障害を有するヒト対象に施与され、そこでは、オナプリストンのAUCは、ペイシェントBIDに対して10mgのオナプリストンER調剤物を施与して後に約8-12時間にわたって少なくとも1578ng*h/mlである。別の態様では、期間は約±2時間によって変動することができる。

40

【0031】

別の態様では、オナプリストンER調剤物は、オナプリストンER調剤物を対象に一日二回(BID)施与することによってオナプリストンにより処置可能な障害を有するヒト対象に施与され、そこで、ヒト対象においてオナプリストンのCmaxは約8-12時間にわたって少なくとも約240ng/mlである。別の態様において、オナプリストンER調剤物は一日一回施与される。さらに別の態様では、期間は約±2時間で変動し得る。

【0032】

別の態様において、オナプリストンER調剤物は、一日二回のオナプリストン(BID)で処置可能な障害を有するヒト対象に施与され、そこで、定常状態血しょう濃度は約8日で

50

達成される。

【0033】

第一の研究(ARN-AR18-CT-101)(表1)からの52体のペイシェントについて、オナプリストンについてのPK結果が入手可能である。オナプリストンPKについての変動性は、IR対ER調剤物について中等度およびそれよりも上である。オナプリストンCmaxおよびER形態についてのAUC値は、施与用量に比例する(図1および2)。観察された平均AUC値に基づいて、ER対IR調剤物についての経口バイオアベイラビリティは約50%である(図24)。ER形態についての後のTmax値は、IR形態と比較してER形態について若干より一層低い用量訂正されたCmax値をもたらす。定常状態は、8日の前に7.5時間の平均t_{1/2}で達成される。

【0034】

表1は、10から50mgまでの持続放出オナプリストンからの単回経口投与後に一次オナプリストン薬物動態曝露パラメーターについて、100mgの即時放出オナプリストン(試験ARN-AR18-CT-101)からのものと比べて記述統計量を比較する。ERオナプリストン後の曝露は、IRオナプリストンのものよりも遅く現れ、持続放出調剤物と一致する。しかしながら、持続放出様様は全体の暴露期間において反映されない。研究の規模は小さいが、オナプリストンの曝露は概して、ERオンプリストン用量に比例して増加する。50mgERオナプリストンでの暴露は、調剤物に依存して、100mgのIRオナプリストンの暴露のおよそ20-50%である。これらのパラメーターにおける変動性は、双方の調剤物についておよびERオナプリストンの用量レベルに亘って同様である。

【0035】

【表1】

10

20

30

40

50

研究ARN-AR18-CT-101からの52のペイシェントについてのPK結果の概略

形態	ER	ER	ER	ER	ER	IR
用量(mg)	10	20	30	40	50	100
N	12	12	6	10	6	6
AUC_{tau} (ng*h/mL)						
平均	1578	4228	4856	6833	8966	40800
CV%	75	94	19	65	53	51
C_{max} (ng/mL)						
平均	240	586	767	870	1459	4296
CV%	67	77	15	67	48	54
t_{max} (時間)						
平均	3.4	3.8	3.8	5.2	2.5	1.3
CV%	47	50	51	68	55	61
t_{1/2} (時間)						
平均	8.9	7.9	3.9	23.9	11.1	23.6
CV%	120	39	31	183	140	165

【0036】

PK結果は、第二の研究(ARN-AR18-CT-102)からの19体のペイシェントにおいて利用可能であり、および10から50mgまでの持続放出オナプリストンの単回経口投与後のCmaxおよびAUCについての線形用量関係を示す(表2)。ARN-AR18-CT-101研究を確認すると、ER調剤物は、およそ8時間のt_{1/2}およびおよそ3-4時間のTmaxを伴う用量放出仕様に従って実行されると考えられる。またこの研究では、8日以内に定常状態にも達する。日付29および57のデータは、一旦定常状態に達すると、経時的に蓄積の証拠を示さない。オナプリスト

ン曝露は概して、ERオナプリストン用量調剤物に比例してより一層少なくしか増加しない。これらのパラメーターにおける変動性は、ERオナプリストンの用量レベルにわたって類似する。

【0037】

【表2】

研究 ARN-AR18-CT-102 からの 19 のペイシェントについての PK 結果の概略

パラメーター 平均(CV%)	オナプリストン ER 一日二回用量				
	10mg n=5	20mg n=5	30mg n=3	40mg n=3	50mg n=3
T _{max} , h	4.0 (43)	3.6 (46)	4.0 (50)	3.0 (88)	3.3 (35)
C _{max} , ng/mL	260 (51)	362 (41)	325 (62)	680 (14)	538 (44)
AUC _i , ng/mL*h	7013 (53)	9745 (44)	14380 (18)	17300 (27)	23541 (39)
CL, L/h	1.85 (48)	2.04 (31)	2.13 (18)	2.18 (10)	2.4 (46)
t _{1/2} , h	5.46 (63)	5.61 (30)	9.46 (44)	5.45 (55)	15.9 (53)

10

20

30

40

【0038】

図1および2は、10から50mgまでの持続放出性オナプリストンの単回経口投与量後の相対的全身性オナプリストン曝露を、100mg即時放出オナプリストンからのものと比較した模範的な比較の結果を示す（研究ARN-AR18-CT-101）。オナプリストン曝露は、Cmax（図1）およびAUC（図2）によって評価され、ERオナプリストン用量範囲にわたって直線的に増加し、およびすべてのER用量レベルでIRオナプリストンについての用量よりも低い。驚くべきことに、ここに開示するように、ERオナプリストン調剤物は、より一層低いオナプリストン曝露にもかかわらず、ペイシェントに臨床的利益を提供した。

【0039】

図3は、10から50mgまでの持続放出オナプリストンの一回二回の経口投与量後のオナプリストン蓄積の程度を、毎日の経口の100mg即時放出のオナプリストンからのものと比べた模範的な比較の結果を示す（研究ARN-AR18-CT-101）。一日二回与えられるERオナプリストン調剤物についての蓄積は、毎日与えられるIRオナプリストンについてのものよりも相当に大きい。

【0040】

図4Aおよび4Bは、50mgの持続放出オナプリストンの単回経口投与量後の個々の対象についての模範的な血しょうオナプリストン濃度-時間プロファイルを、100mg即時放出オナプリストンからのものと比較して示す（試験ARN-AR18-CT-101）。ERオナプリスオントについてのプロファイルは概して、IRオナプリストンについてのものよりも、最大濃度にゆっくりと到達し、ER調剤物からの薬物の持続放出性が支持される。ERオナプリストンのすべての用量レベルでの濃度は概して、100mgのIRオナプリストンについてのものよりも低い。驚くべきことに、ここに開示されるように、ERオナプリストン調剤物は、より一層低いオナプリストン曝露にもかかわらず、ペイシェントに臨床的利益を提供した。

【0041】

【表3】

研究 ARN-AR18-CT-101 における有効性

腫瘍タイプ	用量	応答	%変化 STL	継続時間 週
しょう液性 (Serous) OC	10	PR	-52	40
しょう液性 OC	50	SD	-7	34
顆粒膜 (Granulosa) OC	40	SD	-24	24
顆粒膜 OC	30	SD	+5	32
EC	30	SD	-13	30+
EC	20	SD	+5	32
BC	50	SD	-7	32+
BC	20	SD	NA	28
BC	40	SD	-10	24

10

20

30

40

【0042】

臨床上の利益 (PR (partial response、部分応答または24週間以上のSD (stable disease、安定した病気)) が、オナプリストンER調剤物を用いて卵巣ガン、乳ガンおよび子宮類内膜ガンにおいて観察された。漿液性卵巣ガンを有する一體のペイシェントは、PR (32週間の継続時間) を経験し、および8体のペイシェントは少なくとも24週間SDを有した (表3)。中央値の無増悪生存期間 (PFS) は57.5日 (範囲21-281) であった。

【0043】

研究ARN-AR18-CT-101において、PR陽性 固形腫瘍を有する52体の雌性ペイシェントにおいて、10-50mgからのBIDの用量でオナプリストンER調剤物を受け取った9/46のペイシェント (20 %) が臨床的利益を示し、それに対して、0/6 (0 %) のペイシェントが一日一回の100mgオナプリストンIR調剤物を受けた。少なくとも24週間RECIST (固形ガン効果判定基準) 1.1部分応答 (パーシャルレスポンス) または安定した疾患として規定された臨床効果応答は、ERを受けているペイシェントにおいてだけ見られた。興味深いことに、臨床的利益を有するペイシェントの7/9 (78 %) は、確立された100mgのIR用量未満の用量を受け、および部分応答を有するペイシェントは、最も低いER用量レベル、10mgのBIDにて処置された。

【0044】

ARN-AR18-CT-102に関して、前立腺ガンのペイシェント21体のうち2体は12週後にSDを有した。処置の継続期間の中央値は8週間であった。

【実施例】

【0045】

50

以下の非制限的な例は、ここに記載の態様を例示する。ここに記載されているすべての要素が必要なわけではない。実際に、この技術において熟練の者（当業者とも言う）は、ここに記載された方法の多数の追加的な使用および変形を見出し、それらを、本発明者らは、請求の範囲によってだけ制限されることを意図する。ここで引用するすべての参考文献は、その全体が参照することによって組み込まれる。

【0046】

例1

【0047】

ER製剤

【0048】

【表4】

10

オナプリストン持続放出製剤

成分	タブレットあたりの量(mg)				機能
	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	
オナプリストン	2.50	5.00	10.00	20.00	活性
ラクトース一水和物	10.25	20.50	41.00	82.00	フィラー
微結晶性セルロース	10.25	20.50	41.00	82.00	フィラー
プレゼラチン化でんぶん	10.00	20.00	40.00	80.00	錠剤分解物質
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	16.50	33.00	66.00	132.00	バインダー/修飾離型剤
コロイド状二酸化ケイ素	0.25	0.50	1.00	2.00	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	0.25	0.50	1.00	2.00	潤滑剤
タブレット重量(mg)	50.00	100.00	200.00	400.00	

20

30

【0049】

表4は、模範的なオナプリストン持続放出性製剤を提供する。一つの態様において、タブレットは、望ましい用量を達成するために、単独でまたは任意の望ましい組合せで患者に提供することができる。

【0050】

例2- 模範的なオナプリストンER製剤の調製

【0051】

オナプリストン持続放出製剤は、以下の模範的な方法によって調製することができる：

【0052】

ステップ1：ミリングによって、またはワイヤースクリーンを通過させることによって、次いで、得られる脱塊した（de-lumped）オナプリストンを適切なメッシュサイズ（例は、425または710ミクロン）のワイヤースクリーンにさらに通すことによって、オナプリストン原薬（drug substance）を脱塊させる。

40

【0053】

ステップ2：コロイド状二酸化ケイ素および約半分のアルファ化デンプンを、適切なメッシュサイズのスクリーン（篩とも言う、例えば、425または710ミクロン）を通して別々にステンレス鋼製混合容器中にスクリーニングする（篩い分けるとも言う）。このブレンドに、ステップ1からの先にスクリーニングされたオナプリストン原薬を添加する。

【0054】

ステップ3：混合物をブレンドし、および適切なメッシュサイズ（例は、425または710

50

ミクロン)のスクリーンを通して篩い分けする。

【0055】

ステップ4：残りのプレゼラチン化でんぶんを、適切なメッシュサイズ（例は、425または710ミクロン）のスクリーンを通してステンレス鋼製混合容器（ステップ2から）中にスクリーニングする。ステップ3からの先にスクリーニングした混合物を容器に加える。

【0056】

ステップ5：混合物を、均質な混合を達成するためにブレンドする。

【0057】

ステップ6：微結晶性セルロースのおよそ半分、ラクトースー水和物の半分およびヒドロキシプロピルメチルセルロースの半分を、適切なメッシュサイズ（例は、425または710ミクロン）のスクリーンを通して、より一層大きなステンレス鋼製混合容器中に別々にスクリーニングする。ステップ5からの混合物をこの容器に添加し、および残りの微結晶性セルロース、ラクトースー水和物およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを適切なメッシュサイズ（例は、425または710ミクロン）のスクリーンを通して容器にスクリーニングする。

10

【0058】

ステップ7：混合物を均質な混合をさらに達成するためにブレンドする。

【0059】

ステップ8：ステップ7からの混合物を、適切なメッシュサイズ（例は、425または710ミクロン）のスクリーンを介してステアリン酸マグネシウムと共に、ステップ4からの容器中に同時スクリーニング（co-screen）する。

20

【0060】

例3

【0061】

患者および方法

【0062】

適格性

【0063】

組み入れ基準には以下が含まれる：

30

【0064】

(1) Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(固形ガン効果判定基準) 、バージョン1.1 (RECIST 1.1)あたりの評価可能な疾患を有する再発性または転移性のプロゲステロン受容体発現ガン（例は、子宮内膜、卵巣、乳ガンまたは子宮肉腫）で以前に処置された18歳以上の閉経後女性患者；

【0065】

(2) プロゲステロン受容体 (PR) および活性化プロゲステロン受容体 (APR) 状態を決定するために利用可能な組織ブロックまたは生検標本を有する患者；および

【0066】

(3) Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸がん臨床試験グループ) (ECO G) の一般状態が0-1であり、およびインフォームド・コンセントに署名された患者。

40

【0067】

包含目的のためのPR決定は、各参加センターの病理学部門においてアーカイブされた組織ブロックに対して行われた。中央PR/APR評価が計画されたが、包含および処置に関して回顧的であった。

【0068】

重要な除外基準には、著しく障害がある肝臓または腎臓機能、クレアチニクリアランス60mL/分未満、合計ビリルビン>正常上限 (ULN) 、アルカリホスファターゼ>ULN (または肝臓で $>2.5 \times ULN$ または骨転移で $5 \times ULN$) 、ALT/AST>ULN (または肝臓転移で $>2.5 \times ULN$) 、QTcF>480ミリ秒、慢性炎症性肝臓状態、重度の合併症、制御されない脳転移、前の治療からの不十分なウォッシュアウト、タブレットの嚥下または吸収の不能、CYP3A4の抑制

50

剤、誘導物質または基質の使用、またはプロゲスチンに基づくホルモン補充療法の使用が含まれる。

【0069】

例4

【0070】

研究設計および処置

【0071】

本研究は、オープンラベル、多施設、無作為化、並行群、ここで検討した試験の第I相部分を有する二つの部分の相1-2の試験であった。推奨相2の用量 (RP2D) を決定するために、この相1の研究において登録された患者を、六つ(6)のコホート、すなわち：ER ON Aタブレットの五つ(5)のコホート (10mg BID、20mg BID、30mg BID、40mg BID、50mg BID) およびIRタブレット製剤を用いる一つ(1)のコホート (100mgのQD) に平行に無作為化した。試験はフランス国において五つ(5)のセンターで行われた (ClinicalTrials.govにてNCT02052128として登録)。

10

【0072】

本研究は、フランス国 の国家倫理委員会 (Ile de France III Comite pour la Protection des Personnes)、ANSM (フランスの規制当局) および個々のサイトの科学審査委員会によって承認され、および書面によるインフォームド・コンセントが各研究患者から得られた。

20

【0073】

高度に精製されたONAタブレットは、当業者による標準的な製薬化学的精製方法によって可能である。放出動力学を有するER製剤はタブレット用量に依存して10-12時間からである。オリジナルの研究設計には、20名の患者の拡張コンポーネントが含まれた。以前のONA研究が処置のおよそ6週間にてLFTsにおけるスパイク(急上昇)が示したため、安全性プロファイルを十分に特徴付けるために、8週間の用量制限毒性(dose-limiting toxicity, DLT)観察期間を利用した。

20

【0074】

患者は、進行性疾患 (PD、病勢進行とも言う) または投薬不耐性が報告されるまで処置された。本発明者らは、この研究の設計が、用量増加のための第1相プロトコルに関する最近提案された指針と合致すると考える [Iasonos (イアソンズ) 2015]。

30

【0075】

例5

【0076】

薬物動態学的方法

【0077】

血液サンプルは、ONA後0、1、2、3、4、6、8、12(次のBID用量の前)、および24(次の用量前-100mgのIRについてだけ)時間、ならびに8、29および57日の0時間(薬物摂取直前)で採取した。ONA、モノ脱メチル化オナブリストン(M1)および血しょうおよび尿中の他の代謝産物の血しょう濃度は、タンデム質量分析法検出(UPLC-MS/MS)アッセイを用いた検証済みの超高性能液体クロマトグラフィーを用いて分析した。薬物動態モデリングは、PKパラメーターCmax、Tmax、AUC0-last、AUC0-8、t1/2、Vd、CL、およびVcを評価するために、Monolix(モノリクス)ソフトウェアを用いて行った。

40

【0078】

上記の説明は特定の態様に言及するが、これらの態様は単なる例示であることを理解すべきである。当業者には、ここに記載の多様な形態および方法に対して様々な改変および変形を行うことができることは明らかであろう。したがって、本説明には、添付の請求の範囲およびそれらの等価物の範囲内にある改変および変形が含まれることが意図される。

【0079】

参考文献

1. Afhuppe (アフュッペ) W、Sommer (ソマー) A、Muller (マラー) Jら、Global gene

50

expression profiling of progesterone receptor modulators in T47D cells provides a new classification system. (T47D細胞におけるプロゲステロン受容体モジュレーターの全体的な遺伝子発現プロファイリングは、新しい分類システムを提供する。) J Steroid Biochem Mol Biol (ザ・ジャーナル・オブ・ステロイド・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー) 2009; 113 : 101-115.

2 . Arnett-Mansfield RL、DeFazio (デファジオ) A、Mote PAら、Sub-nuclear Distribution of Progesterone Receptors A and B in Normal and Malignant Endometrium. (正常および悪性子宮内膜におけるプロゲステロン受容体AおよびBの核内分布。) The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・エンドocrinology・アンド・メタボリズム) 2004; 89 : 1429-1442.

3 . Beck CA、Zhang (チャン) Y、Weigel (バイゲル) Nら、Two Types of Anti-progestins Have Distinct Effects on Site-specific Phosphorylation of Human Progesterone Receptor. (二つのタイプの抗プロゲスチンはヒトプロゲステロン受容体の部位特異的リン酸化に明確な効果を有する。) The Journal of Biological Chemistry (ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー) 1996; 271 : 1209-1217.

4 . Benagiano (ベナジャノ) G、Bastianelli (バスピアネリ) C、Farris (ファリス) M.、Selective progesterone receptor modulators 3: use in oncology, endocrinology and psychiatry. (選択的プロゲステロン受容体モジュレーター3: 腫瘍学、内分泌学および精神医学での使用。) Expert Opin. Pharmacother (エキスパート・オピニオン・オン・ファルマコセラピー) 2008; 9 : 2487-2496.

5 . Blankenstein MA、Verheijen (フェルハイゼン) FM、Jacobs (ジェーコブス) JMら、Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. (ヒト髄膜腫におけるプロゲステロン受容体の発生、調節、および意義。) Steroids (ステロイド) 2000; 65 : 795-800

6 . Bonkhoff H、Fixemer (フィクスマー) T、Hunsicker (ハンシッカー) I、およびRemberger (レンベーガー) K.、Progesterone Receptor Expression in Human Prostate Cancer: Correlation With Tumor Progression. (ヒト前立腺癌におけるプロゲステロン受容体発現: 腫瘍進行との相関。) Prostate (ザ・ prostate) 2001; 48 : 285-291.

7 . Bonneterre J、Hutt (ウット) E、Bosq (ボスク) Jら、Development of a technique to detect the activated form of the progesterone receptor and correlation with clinical and histopathological characteristics of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. (プロゲステロン受容体の活性化形態を検出するための技術の開発および子宮体部の類内膜がんの臨床的および組織病理学的特徴との相関。) Gynecologic Oncology (ガイネコロジック・オンコロジー) 2015; doi : 10.1016/j.ygyno.2015.06.037

8 . Cameron S、Critchley (クリッチュリー) HOD、Buckley (バックリー) CHら、The effects of post-ovulatory administration of onapristone on the development of a secretory endometrium. (オナプリストンの排卵後投与が分泌性子宮内膜の発達に及ぼす影響。) Human Reproduction (ヒューマン・リプロダクション) 1996; 11 (1) : 40-49.

9 . Cameron ST、Glasier (グラシア) AF、Narvekar (ナーベカー) Nら、Effects of onapristone on postmenopausal endometrium. (オナフロンの閉経後子宮内膜への影響。) Steroids 2003; 68 : 1053-1059.

10 . Cottu P、A Italiano (イタリアーノ) 、A Varga (バルガ) ら、Onapristone (ONA) in progesterone receptor (PR)-expressing tumors: Efficacy and biomarker results of a dose-escalation phase 1 study. (プロゲステロン受容体(PR)-発現腫瘍におけるオナプリストン(ONA) : 用量増加第1相研究の有効性およびバイオマーカーの結果。) J Clin Oncol (ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー) 2015; 33 (suppl; abstr 5593) 。

11 . Croxatto H、Salvatierra (サルバティエラ) AA、Fuentealba (フエンテアルバ) Bら、Effect of the antiprogestin onapristone on follicular growth in women. (女性

10

20

30

40

50

においての卵胞成長に及ぼす抗プロゲスチンオナプリストンの効果。) Human Reproduction 1994; 9 : 1442-1447。

12 . Goyeneche (ホイエネチェ) AA および Telleria (テラリア) CM. 、 Antiprogestins in gynecological diseases. (婦人科疾患における抗プロゲスチン。) Reproduction (リ プロダクション) 2015 149 : R15-R33。

13 . Graham (グラハム) D 、 Bosq J 、 Caillaud (カイロード) JM ら、 Determination of the activated form of the progesterone receptor (PR) in endometrial cancer (EC). (子宮内膜がん (EC) におけるプロゲステロン受容体 (PR) の活性化形態の決定。) JCI in Oncol 2013; 31 (suppl; abstr 5602) 。

14 . Hopp (ホップ) TA 、 Weiss (ウェイス) HL 、 Hilsenbeck (ヒルゼンベック) SG ら、 Breast Cancer Patients with Progesterone Receptor PR-A-Rich Tumors Have Poorer Disease-Free Survival Rates. (プロゲステロン受容体 PR-A に富む腫瘍を有する乳がん患者は、より一層低い疾患フリー生存率を有する。) Clin Cancer Res (クリニカル・キャンサー・リサーチ) 2004 10; 2751 10

15 . Hutt E 、 Bosq J 、 Powell (ポウエル) MA 、 Leblanc (ルブラン) E 、 Fujiwara (フジワラ) K 、 Herzog (エルゾーク) TJ 、 Coleman (コールマン) RL 、 Graham D 、 Clarke (クラーク) C 、 Gilles (ギレス) EM 、 Zukiwski (ズーキワスキ) AA 、 Monk (マンク) BJ. 、 Clinical and pathological correlation of the activated form of the progesterone receptor (APR) in Endometrial Cancer (EC). (子宮内膜がん (EC) におけるプロゲステロン受容体 (APR) の活性化形態の臨床的および病理学的相関。) ECC 2013、 # 1.002 20

16 . Iasonos (アイアソノス) A 、 Gonen (ゴネン) M 、 Bosl (ボスロ) GJ. 、 Scientific Review of Phase I Protocols With Novel Dose-Escalation Designs: How Much Information Is Needed? (新規用量-エスカレーションデザインを用いた第I相プロトコルの科学的レビュー：どの程度の情報が必要であるか？) Journal of Clinical Oncology 2015 : JCO. 2014.59. 8466.

17 . Ishibashi H 、 Suzuki (スズキ) T 、 Suzuki S ら、 Progesterone receptor in non-small cell lung cancer--a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy. (非小細胞肺がんにおけるプロゲステロン受容体--強力な予後因子および内分泌療法の可能性のある標的。) Cancer Res (キャンサー・リサーチ) 2005; 65 (14) : 6450-8. 30

18 . Jonat W 、 Giurescu (ジュレスク) M 、 Robertson JFR. 、 The clinical efficacy of progesterone antagonists in breast cancer. (乳がんにおけるプロゲステロンアンタゴニストの臨床的有効性。) Endocrine Ther Breast Cancer (エンドクライイン・マネジメント・オブ・ブレスト・キャンサー) 2002 (8) : 117-124.

19 . Jonat W 、 Bachelot (バケロ) T 、 Ruhstaller (リューストーラー) P ら、 Randomized phase 2 study of lonaprisan as second line therapy for progesterone receptor positive breast cancer. (プロゲステロン受容体陽性乳がんのための二次 (選択) 治療としてのロナブリサンの無作為化第2相試験。) Ann Oncol (アナルズ・オブ・オンコロジー) 2013; 24 : 2543-2548.

20 . Kim JJ 、 Kurita (クリタ) T 、 および Bulun (ブールン) SE. 、 Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer. (子宮内膜がん、子宮内膜症、子宮筋腫、および乳がんにおけるプロゲステロン作用。) Endocrine Rev (エンドクライイン・レビューズ) 2013; 34 : 130-162. 40

21 . Klijn JGM 、 Setyono-Han (セティオノ-ハン) B 、 Foekens (フォウケンズ) JA. 、 Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. (乳がんの治療におけるプロゲステロンアンタゴニストおよびプロゲステロン受容体モジュレーター。) Steroids 2000; 65 : 825-830.

22 . Koivisto-Korander R 、 Leminen (ラミネン) A および Heikinheimo (ハイキンハイモ) O. 、 Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma. (再発性プロゲステロン受容体陽性子宮平滑筋肉腫の治療としての 50

ミフェプリストン。) *Obstetrics and Gynecology* (オブステトリックス・アンド・ガイネコロジー) 2007; 109 : 512-514。

23 . Lanari (ラナリ) C、Wargon (ワーゴン) V、Rojas (ロハス) P および Molinolo (モリノロ) AA. 、Antiprogestins in breast cancer treatment: are we ready? (乳がん治療における抗黄体ホルモン : 準備はできているか ?) *Endocrine-Related Cancer* (エンドクライイン-リレー-テッド・キャンサー) 2012; 19 : R35-R50.

24 . Lange CA、Gioeli (ジオエリ) D、Hammes (ハムメス) SR、および PC Marker (マーカー) 、*Integration of Rapid Signaling Events with Steroid Hormone Receptor Action in Breast and Prostate Cancer*. (乳がんおよび前立腺がんにおけるステロイドホルモンレセプター作用を伴う迅速なシグナル伝達事象の統合。) *Annu Rev Physiol* (アニュアル・レビュー・オブ・フィジオロジー) 2007; 69 : 171-99.

25 . Lange CA、Sartorius (サートリアス) CA、Abdel-Hafiz (アブダル-ハーフィズ) H 10 ら、*Progesterone Receptor Action: Translating Studies in Breast Cancer Models to Clinical Insights*. (プロゲステロン受容体の作用 : 乳がんモデルの研究を臨床的知見に変換する。) *Innov Endocrinol Cancer* (イノベーティブ・エンドクライノロジー・オブ・キャンサー) 2008; 7 : 94-110。

26 . Mortel R、Zaino R、および Satyashwaroop (サティアスワロップ) PG. *Heterogeneity and Progesterone- Receptor Distribution in Endometrial Adenocarcinoma*. (子宮内膜腺がんにおける異種性およびプロゲステロン受容体分布。) *Cancer* (キャンサー) 19 84; 53 : 113-116.

27 . Mote P および Clarke C. *Relative expression of progesterone receptors A and B in premalignant and invasive breast lesions*. (前癌病変および浸潤性乳房病変におけるプロゲステロン受容体AおよびBの相対的発現。) *Breast Cancer Research* (ブレスト・キャンサー・リサーチ) 2000; 2 (Suppl 1) : P2.01 doi : 10.1186 / bcr103.

28 . Mote PA、Bartow (バルト) S、Tran (トラン) N、Clarke CL. *Loss of co-ordinate expression of progesterone receptors A and B is an early event in breast carcinogenesis*. (プロゲステロン受容体AおよびBの調整された発現の喪失は、乳がん発症における初期の事象である。) *Breast Cancer Res Treat* (ブレスト・キャンサー・リサーチ・アンド・トリートメント) 2002; 72 (2) : 163-72.

29 . Mote PA、Graham JD、Clarke CL. *Progesterone receptor isoforms in normal and malignant breast*. (正常および悪性乳房におけるプロゲステロン受容体アイソフォーム。) *Ernst Schering Found Symp Proc*. (アーンスト・シェーリング・ファウンデーション・シンポジウム・プロシードィングズ) 2007; (1) : 77-107.

30 . Mueller MD、Vigne (ビニュ) JL、Pritts (プリッツ) EA ら、*Progestins activate vascular endothelial growth factor gene transcription in endometrial adenocarcinoma cells*. (プロゲスチンは子宮内膜腺がん細胞において血管内皮増殖因子遺伝子転写を活性化する。) *Fertil Steril* (ファーティリティ・アンド・ステリリティ) 2003; 79 : 386-392.

31 . Rezai (レザーライ) K、Cottu PH、Huguet (ユゲー) S ら、*Population pharmacokinetic (PPK) modeling of onapristone in patients (pts) with progesterone receptor (PR)-expressing cancers*. (プロゲステロン受容体 (PR) 発現がんを有する患者 (pts) におけるオナブリストンの集団薬物動態 (PPK) モデリング。) *AACR Annual Meeting* (アメリカン・アソシエーション・フォー・キャンサー・リサーチ・アニュアル・ミーティング) 2015. Abstract (アブストラクト) 4523.

32 . Robertson JFR、Willsher (ウィルシャー) PC、Winterbottom (ウィンター-ボトム) L 10 ら、*Onapristone, a Progesterone Receptor Antagonist, as First-line Therapy in Primary Breast Cancer*. (原発性乳がんにおける第1選択療法としてのオナブリストン、プロゲステロン受容体拮抗薬。) *Eur J Cancer* 1999; 35 : 214-218.

33 . Sieh W、Kobel (ケーベル) M、Longacre (ロングエーカー) TA 10 ら、*Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis cons*

10

20

30

40

50

ortium study. (ホルモン受容体発現および卵巣がん生存 : 卵巣腫瘍組織解析コンソーシアム研究。 Lancet Oncol (ザ・ランセット・オンコロジー) 2013; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70253-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70253-5))

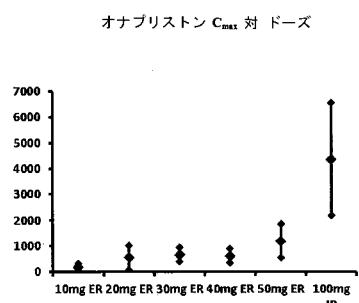
34 . Taplin ME、Manola (マイノラ) J、Oh Wら、A phase II study of mifepristone (RU-486) in castration-resistant prostate cancer, with a correlative assessment of androgen-related hormones. (アンドロゲン関連ホルモンの相関評価を伴う、去勢抵抗性前立腺がんにおけるミフェブリストン (RU-486) の第II相研究。) J Compil BJU Int (ジャーナル・コンピレーション・BJU・インターナショナル) 2008; 101 : 1084-1089.

35 . Thigpen JT、Brady (ブレーディ) M、Alvarez (アルバレス) Rら、Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group. (進行性または再発性の子宮内膜がんの治療における経口メドロキシプロゲステロンアセテート : 婦人科腫瘍学グループによる用量応答研究) J Clin Oncol 1999; 17 : 1736-1744.

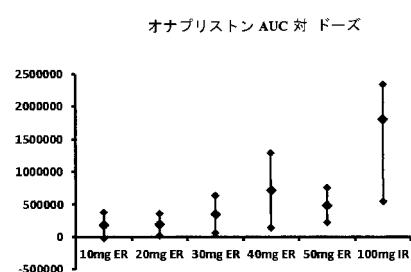
36 . Yin P、Lin (リン) Z、Reierstad (レイエルスタッド) Sら、Transcription Factor KLF11 Integrates Progesterone Receptor Signaling and Proliferation in Uterine Leiomyoma Cells. (転写因子KLF11は子宮平滑筋腫細胞におけるプロゲステロン受容体シグナル伝達および増殖を統合する。) Cancer Res 2010; 70 (4) ; 1722-30.

10

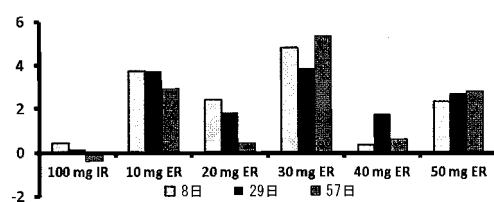
【図 1】



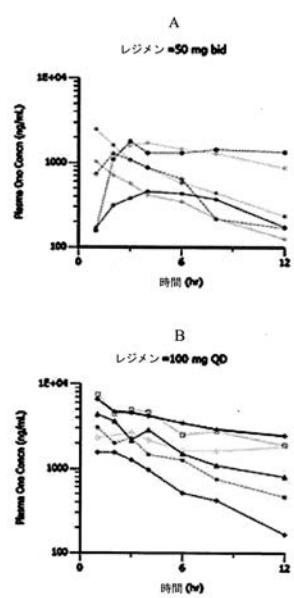
【図 2】



【図 3】



【図4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/060940
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/56 (2016.01) CPC - A61K 31/56 (2015.12) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/56, 31/575, 45/06; C07J 41/00 (2016.01) CPC - A61K 31/56, 31/575, 45/06; C07J 41/00 (2015.12)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/450, 514/110, 170, 179; IPC(8) - A61K 31/56, 31/575, 45/06; C07J 41/00; CPC - A61K 31/56, 31/575, 45/06; C07J 41/00 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google Scholar. Search terms used: onapristone, cancer.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0271819 A1 (PRONI/UK) 18 September 2014 (18.09.2014) entire document	1, 2, 4, 5, 9, 10, 12-14
Y		3, 6-8, 11, 15-20
Y	US 2013/0029953 A1 (NICKISCH et al) 31 January 2013 (31.01.2013) entire document	3, 11
Y	US 2011/0293511 A1 (JOHNS et al) 01 December 2011 (01.12.2011) entire document	6, 7, 15-18
Y	US 2012/0230983 A1 (MULLER et al) 13 September 2012 (13.09.2012) entire document	8, 19, 20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 January 2016	Date of mailing of the international search report 28 JAN 2016	
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 アレグザンダー ズキンスキ

アメリカ国 メリーランド州 20871 クラークスバーグ トレゴニング プレイス 120
03

(72)発明者 ステファン ブロニーク

アメリカ国 テキサス州 78746 オースティン スパイグラス ドライブ 1781 ナンバー 399

F ターム(参考) 4C076 AA38 AA67 BB01 CC27 DD29 DD41 DD67 EE31 EE38 FF31
4C086 AA01 AA02 DA11 MA01 MA04 MA35 MA37 NA06 NA12 ZB26