

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-549196

(P2023-549196A)

(43)公表日 令和5年11月22日(2023.11.22)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全76頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-528189(P2023-528189)	(71)出願人	519112689
(86)(22)出願日	令和3年11月10日(2021.11.10)		ミオバント サイエンスズ ゲーエムベー
(85)翻訳文提出日	令和5年5月10日(2023.5.10)		ハー
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/081304		スイス国、4 0 5 1 バーゼル、アエツ
(87)国際公開番号	WO2022/101303		シェングラーベン 2 7、フロア 2 2
(87)国際公開日	令和4年5月19日(2022.5.19)	(74)代理人	100136629
(31)優先権主張番号	63/112,523		弁理士 鎌田 光宣
(32)優先日	令和2年11月11日(2020.11.11)	(74)代理人	100080791
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 高島 一
(31)優先権主張番号	63/151,423	(74)代理人	100125070
(32)優先日	令和3年2月19日(2021.2.19)		弁理士 土井 京子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100121212
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 田村 弥栄子
	最終頁に続く	(74)代理人	100174296
			弁理士 富麻 博文
			最終頁に続く

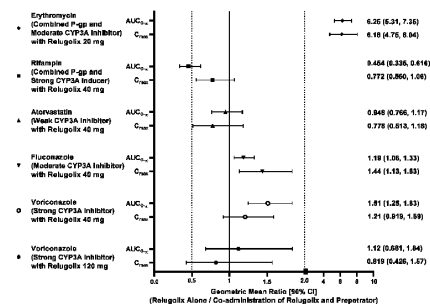
(54)【発明の名称】 レルゴリクスの投与方法

(57)【要約】

本開示は、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素(化合物1)、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの経口配合剤、ならびにそれらの投与を含む、前立腺癌、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血または子宮筋腫、子宮内膜症および腺筋症に伴う疼痛のための治療方法および使用に関する。

【選択図】図6

FIG. 6



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

前立腺癌の治療方法に使用するためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む:

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを対象に投与すること。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の使用のための、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む:

約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを対象に投与すること。

20

【請求項 3】

請求項 1 に記載の使用のための、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む:

第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、約1mgから約360mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む経口負荷用量配合を対象に投与すること;ならびに

30

第2の治療期間中に1日1回連続24週間以上、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩;ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与すること。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の使用のための、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む:

40

約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩;ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を1日1回対象に投与すること;

血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中組み合わせ経口配合の投与を中止すること;ならびに

休止期間の終わりに1日1回組み合わせ経口配合の投与を再開すること。

【請求項 5】

50

前立腺癌の治療を必要とする対象のそれにおける同時または連続的使用のための、約1 mgから約360 mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01 mgから約1000 mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤。

【請求項6】

前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法に使用するための経口配合剤であって、該方法は以下を含む：

第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、約1 mgから約360 mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む経口負荷用量配合を対象に投与すること；ならびに

第2の治療期間中に1日1回連続24週間以上、約1 mgから約120 mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01 mgから約1000 mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与すること。

【請求項7】

前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法に使用するための、約1 mgから約120 mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01 mgから約1000 mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤であって、該方法は以下を含む：

1日1回対象に経口配合剤を投与すること；

血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中経口配合剤の投与を中止すること；ならびに

休止期間の終わりに経口配合剤を1日1回対象に投与を再開すること。

【請求項8】

前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法であって、約1 mgから約120 mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを投与することを含む方法。

【請求項9】

前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法であって、以下を含む方法：

第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、約1 mgから約360 mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む経口負荷用量配合を対象に投与すること；ならびに

第2の治療期間中に1日1回連続24週間以上、約1 mgから約120 mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01 mgから約1000 mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与すること。

【請求項 10】

経口負荷用量配合がさらに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む、請求項3に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、請求項6の使用のための経口配合剤または請求項9の方法。

【請求項 11】

前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法であって、以下を含む方法：

約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を1日1回対象に投与すること；

血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中組み合わせ経口配合の投与を中止すること；ならびに

休止期間の終わりに組み合わせ経口配合を1日1回対象に投与を再開すること。

【請求項 12】

約20mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を投与することを含む、請求項2～4もしくは10のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、請求項5～7のいずれか1項の使用のための経口配合剤または請求項8～11のいずれか1項の方法。

【請求項 13】

前記投与は、治療の初めに1～3日間、約50mgから約100、約50から約180、もしくは約50mgから約240mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに0.1mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの経口負荷用量配合の1日1回の投与を含む、請求項2～4もしくは10のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、請求項5～7のいずれか1項に記載の使用のための経口配合剤または請求項8～11のいずれか1項の方法。

【請求項 14】

前記投与が、約15mgから約30mg、約15mgから約40mg、もしくは約15mgから約80mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの経口維持用量配合の1日1回の投与を含む、請求項2～4もしくは10のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、請求項5～7のいずれか1項の使用のための経口配合剤または請求項8～11のいずれか1項の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

経口維持用量製剤の投与が経口負荷用量製剤の最後の用量の投与の翌日に始まる、請求項 14 の使用または方法のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項 16】

前立腺癌がホルモン依存性前立腺癌である、先行する請求項のいずれかの使用のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

10

【請求項 17】

前立腺癌が進行性前立腺癌である、先行する請求項のいずれかの使用のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 18】

前立腺癌が、転移性、非転移性、局所進行性、進行性ホルモン感受性、進行性去勢抵抗性または再発性の前立腺癌である、先行する請求項のいずれかの使用のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

20

【請求項 19】

最重度の去勢が行われている、先行する請求項のいずれかの使用のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 20】

最重度の去勢が投与開始後 24 から 48 時間以内に行われて投与終了まで維持される、請求項 19 の使用のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

30

【請求項 21】

去勢抵抗性までの時間が、GnRH アゴニスト療法を受けている対象においてより長い、請求項 20 の使用のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

40

【請求項 22】

前記休止期間が、最長 4 週間、最長 12 週間、最長 24 週間、最長 36 週間または最長 52 週間である、請求項 4、7 または 11 ~ 21 のいずれかの使用のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 23】

対象が前立腺癌の症状の再発を感じる場合休止期間が中断される、請求項 4、7 または 11 ~ 21 のいずれかの使用のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチ

50

ルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 2 4】

経口配合剤を連続12週間以上、連続24週間以上、連続48週間以上、連続52週間以上、連続72週間以上または連続96週間以上投与する、先行する請求項のいずれかの使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

10

【請求項 2 5】

少なくとも連続24週間の治療後、少なくとも連続36週間の治療後または少なくとも連続52週間の治療後投与を中止する、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用のための経口配合剤。

【請求項 2 6】

前記投与が、少なくとも5日間P-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせのみの予備投与量を毎日投与した後に行われる、先行する請求項のいずれかの使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

20

【請求項 2 7】

P-gp阻害剤の予備投与量が、前記P-gp阻害剤の約0.01mgから約100mgである、請求項24の使用のための経口配合剤。

【請求項 2 8】

子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の治療方法に使用するためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む：

30

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたはエストラジオール等価体、プロゲスチンならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを閉経前女性に投与すること。

【請求項 2 9】

請求項28に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む：

40

1日1回閉経前女性に以下を含む組み合わせを投与すること：

約1mgから約40mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；

約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；

約0.01mgから約5mgのプロゲスチン；ならびに

約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせ。

50

【請求項 30】

子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の1つ以上の治療に同時または連続的に使用するための、約1mgから約40mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤。

【請求項 31】

子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、を治療するための方法であって、1日1回閉経前女性に以下を含む組み合わせを投与することを含む方法：

約1mgから約40mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；

約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；

約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに

約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせ。

【請求項 32】

閉経前女性が閉経前後の女性である、請求項 29 に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、請求項 30 の使用のための経口配合剤あるいは請求項 31 の方法。

【請求項 33】

組み合わせの少なくとも連続4週間の投与後に閉経前女性の卵巢エストロゲン産生が抑制される、請求項 29～32 のいずれか1項の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 34】

閉経前女性が治療前に比べて治療開始後に疼痛の低減を感じる、請求項 29～33 のいずれか1項の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 35】

疼痛が骨盤痛である、請求項 29～34 のいずれか1項の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 36】

骨盤痛が月経困難症である、請求項 35 の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 37】

女性が、貧血、生理不順、不正出血、炎症、疼痛、疲労、尿路閉塞、頻尿、尿失禁、便秘、不安症状、睡眠障害、生活の質、日常生活の活動、女性的機能不全およびうつ病からなる群より選ばれる前記症状の1つ以上において改善を感じる、請求項29～36のいずれか1項の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項38】

閉経前女性が治療前に比べて治療開始後に無月経症を経験する、請求項29～37のいずれか1項の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

10

【請求項39】

治療前の子宮筋腫の数および大きさのひとつまたは両方と比べて、治療開始後では子宮筋腫の数および大きさのひとつまたは両方が減少する、請求項29～38のいずれか1項の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

20

【請求項40】

子宮容積が治療前に比べて治療開始後に減少する、請求項29～39のいずれか1項の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項41】

約2mgから約20mgまたは約5mgから約20mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む、請求項29～40のいずれか1項の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

30

【請求項42】

P-gp阻害剤が表1のP-gp阻害剤のいずれかから選択される、先行する請求項のいずれかの使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

40

【請求項43】

P-gp阻害剤がエリスロマイシンである、先行する請求項のいずれかの使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル))-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項44】

CYP3A阻害剤が表2のCYP3A阻害剤のいずれかから選択される、先行する請求項のいずれかの使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル

50

)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 4 5】

CYP3A阻害剤がポリコナゾールである、先行する請求項のいずれかの、使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 4 6】

経口配合剤を単回剤形として投与する、先行する請求項のいずれかの使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 4 7】

経口配合剤が共投与される別々の剤形を含む、先行する請求項のいずれかの使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、使用のための経口配合剤あるいは方法。

【請求項 4 8】

前立腺癌治療用薬剤の製造のための、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの使用。

【請求項 4 9】

子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の1つ以上の治療用薬剤の製造のための、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたはエストラジオール等価体、プロゲステンならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2020年11月11日に提出された米国仮出願No. 63/112,523、および2021年2月19日に提出された米国仮出願No. 63/151,423の利益を主張し、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

背景

化合物1、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素は、子宮筋腫に伴う重い月経出血や他の症状、子宮内膜症に伴う疼痛や他の症状、および前立腺癌などの種々の状態の治療に有用な新薬として開発されたゴナドトロピン-放出ホルモン(GnRH)拮抗薬である。化合物1は、他の

10

20

30

40

50

疾患または障害の治療にも有用であり得る。参照、例、米国特許No. 7,300,935、米国特許No. 8,058,280、米国特許No. 8,735,401、米国特許No. 9,346,822、米国特許No. 10,449,191、米国出願No. 16/563,161(現在米国特許No. 10,786,501として発行)、米国公開No. 2019/0262346(現在米国特許No. 11,033,551として発行)、WO2018060501およびWO2018060463。

【0003】

化合物1は、レルゴリクスとして知られ、化合物1および特定の合成中間体の調製方法は、米国特許No. 7,300,935、米国特許No. 8,058,280、米国特許No. 8,735,401、米国特許No. 9,346,822、および米国特許No. 9,758,528に記載されている。化合物1および中間体およびそれらの結晶形の他の調製方法は、米国特許No. 9,758,528、米国特許No. 10,150,778、米国特許No. 10,464,945、米国特許No. 10,544,160、および米国特許No. 11,053,257において見出すことができる。化合物1の固形調製物は、米国特許No. 10,350,170において見出すことができる。化合物1の結晶形は、PCT/EP2020/078493(PCT公報WO2021069711)およびPCT/EP2020/078475(PCT公報WO2021069700)において見出すことができる。先行するすべての内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0004】

WO2018060463に記載されるように、化合物1は、前立腺癌の治療に有用である。前立腺癌は、男性における癌のなかで2番目に多く、米国における男性の癌による死亡の2番目の主因である。米国国立がん研究所によると、現在米国では約290万人の男性が前立腺癌と共に生き、毎年約18万人の男性が新たに診断されている。

【0005】

WO2018060501に記載されるように、化合物1は、女性生殖器系のホルモン感受性疾患の治療に有用である。これらの疾患は、多くの女性の生活の質において重大な影響を有している。これらの状態では、エストロゲンやプロゲステロンなどのホルモンは、症状の重症度および/または頻度に強い影響を与えることがある。例えば、子宮筋腫は、約25%の生殖年齢の女性の子宮の筋肉壁中で成長する良性のエストロゲン感受性腫瘍(筋腫)である。多くの子宮筋腫は、無症候であるが、子宮筋腫を有する約25%の女性では治療が要求される症状を発現する。個々の遺伝傾向に加えて、エストロゲン、プロゲステロンおよびヒト成長ホルモンは、すべて子宮筋腫の成長の調節において重要な役割を果たす可能性がある。子宮筋腫は、無症候なことが多い良性腫瘍であるが、異常な子宮出血、重いまたは苦しい月経、貧血、腹痛、腰痛、腹囲の増加および腹部膨満感、頻尿もしくは尿閉、便秘もしくは排便痛、妊娠喪失、性交痛、場合によっては不妊症などの衰弱症状を引き起こす可能性がある。子宮内膜症は、子宮内膜の細胞が子宮腔外、最も一般的には卵巣で増殖する婦人科系医学的状态である。子宮内膜症は、ほぼ生殖年齢にあたる女性のみで発症する慢性かつ通常進行性の疾患で、非月経時骨盤痛、月経困難症、性交疼痛症および不妊症を引き起こす可能性がある。有病率は、妊娠可能な女性で10%、不妊の女性で20%から40%と推定されている。子宮外の子宮内膜症病変は、子宮内膜と同様のホルモン反応パターンを示す。月経周期の間に、病変は成長し、分化し、腹部へ脱落することで、炎症現象のカスケードを誘導し、非月経時の骨盤痛、月経時の痛み、性交痛、場合によっては不妊症につながる可能性がある。腺筋症は、子宮筋層(子宮の筋肉層)内に子宮内膜組織が見られる、子宮内膜症とは異なる状態である。腺筋症の患者は、他の症状の中でも重い月経出血(HMB)や慢性疼痛を経験するかもしれない。

【0006】

驚いたことに、本明細書で詳しく検討するように、化合物1およびP-糖蛋白質(P-gp)阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの経口での共投与が化合物1のバイオアベイラビリティを増加させることを見出した。このことは、所望の薬効および安全性に必要な範囲において治療上の曝露を維持しながら、低用量の化合物1を投与することができるので、患者、例えば前立腺癌患者または女性生殖器系のホルモン感受性疾患患者にとって利益をもたらす。

【発明の概要】

【0007】

要約

本明細書に開示するのは、前立腺癌の治療を必要とする対象のそれにおける同時または連続的使用のための、約1mgから約360mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；および約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤である。

【0008】

いくつかのバリエーションでは、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法に使用するための経口配合剤は、第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、約1mgから約360mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む経口負荷用量配合を対象に投与すること；ならびに第2の治療期間中に1日1回連続24週間以上、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与すること、を含む。

【0009】

いくつかのバリエーションでは、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法に使用するための経口配合剤は、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含み、該方法は以下を含む：経口配合剤を1日1回対象に投与すること；血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中経口配合剤の投与を中止すること；ならびに休止期間の終わりに経口配合剤を1日1回対象に投与を再開すること。

【0010】

また本明細書で開示することは、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを投与することを含む、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法である。

【0011】

いくつかのバリエーションでは、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法は、第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、約1mgから約360mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む経口負荷用量配合を対象に投与すること；ならびに第2の治療期間中に1日1回連続24週間以上、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与すること、を含む。

【0012】

いくつかのバリエーションでは、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法は、1日1回、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を対象に投与すること；血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中組み合わせ経口配合の投与を中止すること；ならびに休止期間の終わりに組み合わせ経口配合を1日1回対象に投与を再開すること、を含む。

10

【0013】

さらに本明細書に開示することは、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の1つ以上の治療に同時または連続的に使用するための、約1mgから約40mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤である。

20

【0014】

いくつかのバリエーションでは、1日1回、約1mgから約40mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む組み合わせを閉経前女性に投与することを含む、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の治療方法。

30

【0015】

また本明細書に開示することは、前立腺癌治療用薬剤の製造のための、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの使用である。

【0016】

いくつかのバリエーションでは、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の1つ以上の治療用薬剤の製造のための、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたはエストラジオール等価体、プロゲステン、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの使用である。

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1Aおよび図1Bは、化合物1(20mg単独)の投与および化合物1(定常状態のエリスロマイシン中に20mg、1200mg/day)の投与後、0~120時間および0~24時間のそれぞれの未変化の化合物1の平均血漿濃度の時間プロファイルを示す。図1Cは、対数線形スケールで表示した同じデータを示す。

50

【図 2】図 2 は、Caco-2 細胞単分子膜を通過する[3H] ジゴキシシ(3 $\mu\text{mol/L}$)、[3H] エストロ 3-スルフェート(0.1 $\mu\text{mol/L}$)、[14C]アンチピリン(10 $\mu\text{mol/L}$)および[14C]マンニトール(10 $\mu\text{mol/L}$)の経細胞的な輸送を示す。

【図 3】図 3 は、Caco-2 細胞単分子膜を通過する[14C]化合物 1(3 $\mu\text{mol/L}$)の経細胞的な輸送量を示す。

【図 4】図 4A は、Caco-2 細胞中の化合物 1 のフラックスを示す。図 4B は、Caco-2 細胞中のジゴキシシフラックスを示す。

【図 5】図 5 は、実施例 1～4 に記載された薬物相互作用研究の投与スケジュールのまとめを示す。ラベルは、レルゴリクスが共投与された日を表記する。

【図 6】図 6 は、P-gp および／または CYP3A 阻害剤および誘導剤との共投与による化合物 1 の AUC および Cmax に関する幾何平均比および 90% CI のフォレストプロットを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

本明細書に開示することは、前立腺癌の治療のために、1 日 1 回、経口活性 GnRH 拮抗薬 (GnRH 受容体拮抗薬) である化合物 1 またはその医薬上許容し得る塩に P-gp 阻害剤または P-gp 阻害剤および CYP3A 阻害剤の組み合わせを併用して使用する方法である。また記載されるのは、女性生殖器系のホルモン感受性疾患の治療のために、化合物 1 またはその医薬上許容し得る塩に、ホルモン補充薬 (例えば、エストラジオールもしくはエストラジオール等価体、またはプロゲステン、またはその組み合わせ) を併用して、P-gp 阻害剤または P-gp 阻害剤および CYP3A 阻害剤の組み合わせを併用して、1 日 1 回使用する方法である。また記載されているのは、化合物 1 またはその医薬上許容し得る塩、および P-gp 阻害剤または P-gp 阻害剤および CYP3A 阻害剤の組み合わせの経口配合剤ならびに化合物 1 またはその医薬上許容し得る塩、ホルモン補充薬、ならびに P-gp 阻害剤または P-gp 阻害剤および CYP3A 阻害剤の組み合わせの経口配合剤である。

20

【0019】

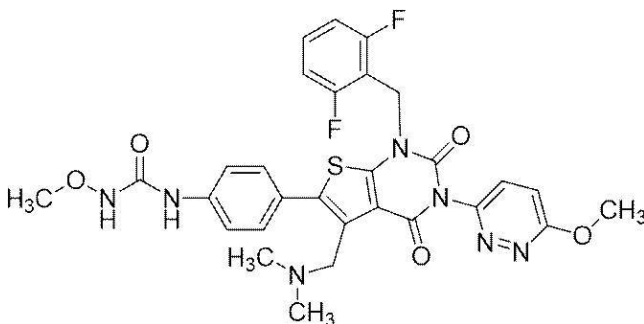
化合物 1

本明細書で使用されるように、化合物 1、すなわち、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素は式：

30

【0020】

【化 1】



40

【0021】

で表される。

レルゴリクスとしても知られ化合物および化合物 1 を含む医薬組成物は、米国特許 7,300,935、米国特許 No. 8,058,280、米国特許 No. 9,346,822、米国特許 No. 9,758,528、米国特許 8,735,401 および WO 2016 136849 に記載された方法により製造することができ、その開示は参照により本願に組み込まれる。

【0022】

いくつかの実施形態では、化合物 1 は、医薬上許容し得る塩である。「生理学的に許容し得る」、「医薬上許容し得る」または「薬理学的に許容し得る」化合物および組成物は

50

、生物学的ではない、または別の点では望ましくない材料を含むこともある。例えば、材料は、実質的に望ましくない生物学的効果を生じることなくまたはそれが含まれる組成物の成分のいずれかと有害な方法で相互作用することなく個々に投与することができる。特定のかかる実施形態では、化合物1の医薬上許容し得る塩は、医薬上許容し得る酸付加塩である。かかる塩としては、限定されないが、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など）との塩、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）との塩が挙げられる。

【0023】

本開示を通して、開示される化合物1の量は、製剤中に存在する化合物1の遊離体の量を意味する。本明細書で使用される用語「対応量」は、製剤に記載された化合物1の遊離体の量を得るために必要な化合物1の医薬上許容し得る塩の量を指す。化合物の遊離体と塩の形態との間の分子量の差を考慮して、化合物1の医薬上許容し得る塩の対応量などの化合物の塩の「対応量」を計算する方法は、当業者には明らかであろう。例えば、化合物の遊離塩基80.0mgは、HCl塩84.7mgに対応するだろう。

10

【0024】

化合物1は、経口活性のある非ペプチド性のGnRH拮抗薬として特徴づけられる。化合物1は、下垂体前葉の好塩基球（分泌細胞）に存在するGnRH受容体を介してGnRHに拮抗し、これらの細胞からのGnRH刺激によるLHおよびFSHの分泌を阻害することが示されている。その結果、本薬はテストステロン、エストラジオールおよびプロゲステロンなどのホルモンの血中濃度を低下させる。

20

【0025】

また、本明細書に記載されるものは、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素(化合物1)ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの経口配合剤、ならびにそれらの投与を含む治療方法および使用である。

【0026】

療法用途及び治療方法

本開示は、化合物1ならびにP-糖蛋白質(P-gp)阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの治療有効量を投与することを含む障害の治療方法および使用；あるいは本明細書に記載される化合物1ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を提供することにより、障害の治療を必要とする対象の障害を治療する。P-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを伴う化合物1の投与は、化合物1の投与量を有意に減らし、それにより薬効を維持しながらその薬に対する患者の合計の曝露を低下させることができる。

30

【0027】

経口投与後の化合物1の吸収は、化合物1が基質である腸のP-gpによって主に媒介される。P-gpは膜貫通型トランスポーターであり、腸細胞内から腸内腔への基質の活発な頂部排出に寄与し、それによって基質薬物の経口バイオアベイラビリティを制限している。また、化合物1は、NADPH強化ヒト肝ミクロソーム(HLM)における薬物代謝酵素CYP3AおよびCYP2C8の基質であり、それぞれ化合物1のin vitroでの肝代謝に45%および37%寄与している。P-gpおよびCYP3Aはともに腸に発現し、レルゴリクスの絶対的バイオアベイラビリティが比較的低い(11.6%)ことに寄与しているかもしれないので、腸のP-gp排出および／またはCYP3Aを介した代謝による薬物相互作用の可能性が見込まれると考えられた。化合物1の20mg投与と中等度のCYP3A4及びP-gp阻害剤であるエリスロマイシンを用いた薬物相互作用研究では、化合物1のAUC及びC_{max}が共に6.2倍増加した。また、P-gp阻害作用を有しない強力なCYP3A4阻害剤であるポリコナゾールと40mg及び120mgの投与量の化合物1との薬物相互作用研究では、化合物1のAUC及びC_{max}が共に約1.5倍増加した。P-gp阻害作用を有しない強力なCYP3A阻害剤（ポリ

40

50

コナゾール）および他の中程度のCYP3A阻害剤（フルコナゾール）を伴う化合物1の共投与は、臨床的に意味のある化合物1への曝露量の増加を起こさなかったもので、エリスロマイシンで認められた曝露量の増加は、主に腸内のP-gp排出阻害およびより少ない程度のCYP3Aに起因するものと考えられる。したがって、これらの経路、特にP-gpを阻害することにより、臨床的に意味のある吸収を介した化合物1への曝露量の変化がもたらされる。

【0028】

化合物1の腸排出(すなわちP-gpを介して)および/または初回通過代謝を低減または最小化することは、所望の薬力学効果を達成するのに十分と考えられる全身の(すなわち、血漿)曝露を達成するための化合物1の低用量の経口投与を可能にするかもしれない。

10

【0029】

本開示の方法は、上記を達成することができる。P-gpまたはP-gp/CYP3A阻害剤組み合わせを伴う化合物1の共投与は、化合物1の経口吸収／初回通過代謝を制限する主要経路の阻害をもたらすことができ、阻害剤の非存在下での化合物1の経口投与と比較して、所望の全身の曝露を達成するための化合物1の低用量の経口投与を可能にするかもしれない。

【0030】

必要な有効性を維持しながら、化合物1の全体的な曝露を低下させることは、多くの理由で患者にとって有益であり得る。例えば、バイオアベイラビリティに対するP-gp輸送の影響を回避できることで、P-gpの活性を誘導する他の薬と一緒に化合物1を使用することができ、さらには、投与される薬物の絶対量を最小化することで、長期の高用量曝露で存在する可能性のある副作用を軽減することができる。治療過程に投与される化合物1の絶対量を少なくすることは、商業的および経済的な利点もある。具体的には、医薬品自体の製造コスト全体を削減することができ、関連して、製造プロセスにおける無駄を削減することができる（例えば、試薬の削減、溶媒の削減）。

20

【0031】

さらに、P-gp、またはCYP3A、またはその両方を阻害する薬物と化合物1の共投与は、上記のように化合物1の曝露の増加を引き起こすことがある（例えば、エリスロマイシン）。P-gpまたはCYP3Aの阻害剤である薬も処方されている患者における薬物動態学的相互作用を回避するために、用量をずらす戦略が採用され得る。化合物1と共投与薬の投与タイミングは、化合物1の曝露の増加の原因となる薬物速度論的相互作用を最小化または低減するために十分な量の時間（例えば、4時間または8時間）だけ離し、化合物1と阻害剤の共投与を可能にし、それによって化合物1の曝露を所望の有効性および安全性の範囲に維持する。

30

【0032】

開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、障害は、ホルモン依存性の状態である。ホルモン依存性の状態としては、性ホルモン依存性の癌（例えば、前立腺癌、子宮癌、乳癌および卵巣癌）、性ホルモン依存性の癌の骨転移、前立腺肥大、子宮筋腫(hysteromyoma)(子宮筋腫(uterine fibroid))、腺筋腫、メトロ線維腫、早熟思春期、無月経、月経前期症候群、月経困難症、多房性卵巣症候群、多嚢胞性卵巣症候群、にきび、不妊症、ホットフラッシュ、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、およびこれらの状態に伴う症状が挙げられ得る。かかる症状としては、貧血、生理不順、不正出血、炎症、疼痛、疲労、尿路閉塞、頻尿、尿失禁、便秘、不安症状、睡眠障害、生活の質の低下、日常生活の活動に伴う困難性、女性的機能不全およびうつ病などが挙げられ得る。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は、前立腺癌、子宮癌、乳癌または卵巣癌である。化合物1が治療に有用であるさらなる障害は、米国特許7,300,935、米国特許No. 8,058,280、米国特許No. 8,735,401、米国特許No. 9,346,822、米国特許No. 10,449,191、米国出願No. 16/563,161、米国公開No. 2019/0262346、WO2018060501およびWO2018060463に記載され、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

40

50

【0033】

開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は、前立腺癌である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は、子宮癌である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は、乳癌である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は卵巣癌である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は子宮筋腫である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は子宮筋腫に伴う重い月経出血である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は、子宮筋腫に伴う疼痛または他の症状である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は子宮内膜症である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は、子宮内膜症に伴う疼痛である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は、腺筋症である。開示の方法および使用のいくつかの実施形態では、ホルモン依存性の状態は重い月経出血である。

10

【0034】

「患者」または「対象」は、哺乳類である。哺乳類の例としては、限定されないが、ヒト；チンパンジー、サル、ヒヒおよびアカゲザルなどの非ヒト霊長類；牛、馬、ヒツジ、ヤギおよびブタ；ウサギ、犬および猫；ならびにラット、マウスおよびモルモットなどのげっ歯類などの哺乳綱の任意のメンバーが挙げられ得る。

20

【0035】

いくつかの実施形態では、患者または対象はヒトである。いくつかの実施形態では、患者はホルモン依存性の状態を有する男性である。いくつかの実施形態では、患者は、前立腺癌の男性である。いくつかの実施形態では、患者は、ホルモン依存性の状態を有する女性である。いくつかの実施形態では、患者は、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または子宮筋腫、子宮内膜症に伴う疼痛、子宮内膜症または腺筋症に伴う疼痛を有する閉経前女性である。

【0036】

前立腺癌

化合物1またはその医薬上許容し得る塩にP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを併用して投与することを含む、前立腺癌の治療方法が本明細書で提供される。本明細書に記載される方法のいずれかにおける使用のための化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む組み合わせ製剤も提供される。前立腺癌の治療の追加の方法は、WO 2018060463において教示される。

30

【0037】

本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌はホルモン依存性前立腺癌である。「ホルモン依存性前立腺癌」、「ホルモン感受性前立腺癌」、「アンドロゲン依存性前立腺癌」、または「アンドロゲン感受性前立腺癌」は、その発生の初期に成長するために比較的高いレベルのアンドロゲンを必要とする前立腺癌を指すことができる。かかる前立腺癌は、アンドロゲンレベルを減少させるか、またはアンドロゲン活性をブロックする治療がその成長を効果的に阻害できるため、アンドロゲン／ホルモン依存性またはアンドロゲン／ホルモン感受性と呼ばれることがある。

40

【0038】

本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌は進行性前立腺癌である。前立腺癌は、典型的には、前立腺および前立腺の周囲の領域を超えて広がっている場合、「進行性」とみなされる。それは、近くの組織、リンパ節、骨、または身体他の部分に広がる可能性がある。前立腺に直接隣接する組織に広がる場合は、「局所進行性前立腺癌」としばしば呼ばれる。前立腺に直接隣接する組織を超えて広がる場合、典型的に「転移性前立腺癌」と呼ばれる。転移性前立腺癌は、典型的に、骨、肺、肝臓、脳、骨盤外リンパ節または他の臓器に広がる可能性があり、ホルモン感受性でありうる。

50

下記の前立腺癌のタイプも一般的に「進行性」をみなされる：治癒を目的とした第1次の外科的または放射線療法後のPSA生化学的再発；新たに診断された転移性前立腺癌；即時の放射線または外科的療法が適応とならない進行した限局性疾患；あるいは前立腺切除術または放射線後に疾患が進行した男性。進行性前立腺癌の臨床的再発は、症状を伴う場合に起こる。したがって、「進行性」前立腺癌は、診断用画像検査での証拠の有無、および臨床症状の有無にかかわらず存在し得る。本開示の治療方法および使用は、進行性前立腺癌の緩和治療を含む。

【0039】

本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌は、進行性ホルモン感受性前立腺癌である。本明細書で使用される「進行性ホルモン依存性前立腺癌」、「進行性ホルモン感受性前立腺癌」、「進行性アンドロゲン依存性前立腺癌」または「進行性アンドロゲン感受性前立腺癌」は、前立腺および前立腺の周囲の領域を超えて広がっている前立腺癌を指すことがある。アンドロゲンレベルが抑制されると（例えば、血清テストステロンを去勢レベル $<50\text{ ng/dL}$ 以下に低下させるホルモン療法）、前立腺癌の成長が抑制される、または癌が縮小することさえある。

【0040】

本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌は、局所進行性、進行性去勢抵抗性または再発性である。「局所進行前立腺癌」は、前立腺から脱出し始めた癌、または前立腺のすぐ外側、または近くの領域に広がっている癌を指す場合がある。それは、ステージT3またはT4の前立腺癌として特徴づけられることもある。前立腺癌は、前立腺カプセル、精嚢、骨盤内リンパ節、膀胱および直腸(back passage)（直腸(rectum)）などの1つ以上に広がっていることもある。「進行性去勢抵抗性前立腺癌」または「進行性ホルモン抵抗性前立腺癌」は、前立腺および前立腺の周囲の領域を超えて広がっている去勢抵抗性前立腺癌を指すこともある。このタイプの癌は、体内のアンドロゲンレベルが極めて低いか検出されない場合でも、成長および進行し続ける。「再発性前立腺癌」は、手術、放射線療法および/またはホルモン療法などの初期治療後に発見された、または再発した前立腺癌を指すこともある。再発性前立腺癌は、生化学的および/または臨床的再発を有することもある。一部の患者は、再発性前立腺癌の証拠としてPSAレベルのみ上昇している(生化学的再発)かもしれないし、他の患者は再発性前立腺癌の証拠を、X線やスキャン(臨床的再発)において有するだろう。「生化学的再発」は、初期の治療後の前立腺癌の再発を指すこともあるが、再発は標準的な画像方法によっては測定できない。従って、前立腺癌は、画像診断検査での証拠の有無や臨床症状の有無にかかわらず存在しうる。前立腺癌の再発は、血液検査によって決定されるPSAの上昇によって特定される。生化学的再発の基準は、放射線治療後の再発の場合は「nadir+ 2 ng/mL 」、前立腺摘出術後の再発の場合は $>0.2\text{ ng/mL}$ 、他のすべての治療後の再発の場合は $>2\text{ ng/mL}$ のPSAの上昇が挙げられ得る。「臨床的再発」とは、前立腺癌の初期治療後に、前立腺癌の増殖または広がりに関連する臨床症状が再発することを指すこともある。

【0041】

本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌である。本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌は、去勢抵抗性転移性前立腺癌である。本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌は、去勢抵抗性非転移性前立腺癌である。「去勢抵抗性前立腺癌」または「ホルモン感受性前立腺癌」は、体内のアンドロゲンレベルが極めて低いか検出されない場合でも、成長し続ける前立腺癌を指すこともある。例えば、去勢抵抗性前立腺癌では、血清テストステロンを去勢レベル($<50\text{ ng/dL}$)にするためにホルモン療法を使用した後でも、PSAが上昇増加し、癌が成長する他の徴候を示すことがある。去勢抵抗性前立腺癌に対して、ホルモン療法（例えば、血清テストステロンレベルの抑制）を継続し、血清テストステロンを低下させるために使用される薬物の継続投与に加えて、治療プロトコルに追加の療法が追加される。去勢抵抗性前立腺癌は、転移性(去勢抵抗性転移性前立腺癌)または非転移性(去勢抵抗性非転移性前立腺癌)前立腺癌のいず

れであってもよい。「転移性去勢抵抗性前立腺癌」または「去勢抵抗性転移性前立腺癌」は、前立腺を越えて広がり、アンドロゲンレベルが抑制された設定（すなわち、血清テストステロンを去勢レベル $<50\text{ ng/dL}$ 以下に下げるホルモン療法）において成長および進行（PSAの上昇を含むがこれに限らない）し続けている前立腺癌を指す場合がある。いくつかの実施形態では、化合物1またはその医薬上許容し得る塩を含む経口製剤の1日1回投与は、血清FSHレベルを低下させ、したがって、去勢抵抗性前立腺癌を発症する対象の割合を低下させるかもしれない。いくつかの実施形態では、化合物1またはその医薬上許容し得る塩を含む経口製剤の1日1回投与は、血清FSHレベルを低下させ、したがって、去勢抵抗性前立腺癌の発症を遅らせるかもしれない。本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌は、ホルモン感受性転移性前立腺癌である。本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌は、ホルモン感受性非転移性前立腺癌である。

10

【0042】

本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、前立腺癌は、ホルモンナティブ（naive）進行性前立腺癌である。「ホルモンナティブ進行性前立腺癌」は、2つの病態：生化学的再発または従来の転移性前立腺癌に細分化することができ、ホルモン療法またはアンドロゲン除去療法（ADT）の経験がないことにより特徴づけられる。

【0043】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約1mから約360mg未満の化合物1、またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。本明細書で使用されるように、「経口配合剤」は、文脈上明らかにそうでないと判断されない限り、用語「経口負荷用量配合」、「経口負荷用量製剤」、「経口負荷投与量」、「経口負荷用量」、「経口維持用量配合」、「経口維持用量製剤」、「経口維持投与量」などを包含する。「経口負荷用量配合」、「経口負荷用量製剤」、「経口負荷投与量」または「経口負荷用量」は、化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの初回量であり、異なる維持投与量に変更前の治療過程の開始時に投与することができる量である。本明細書に記載されるように、それは典型的には、化合物1またはその医薬上許容し得る塩、および任意でP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせのより多い初回量、または体内で治療上有効な量の薬物を迅速に達成するために与えられる一連のかかる投与量である。「治療有効量」は、特定の障害もしくは疾患または1つ以上のその症状を治療および/または疾患もしくは障害の発症を予防するのに十分な化合物の量を指すことができる。例えば、前立腺癌治療のための治療有効量としては、治療が前立腺癌の1つ以上の症状の改善をもたらす、前立腺癌の進行を遅くする、その結果の寛解などの場合の量が挙げられる。「経口維持用量配合」、「経口維持用量製剤」、「経口維持投与量」または「経口維持用量」は、負荷投与量を服用する一定の期間の後に与えられる化合物1またはその医薬上許容し得る塩ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの用量であり、典型的には、負荷用量が所望の治療上の効果を依然として維持するよりも低い化合物1またはその医薬上許容し得る塩の用量である。

20

30

40

【0044】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約360mg未満の化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約1mgから約360mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約1mgから約120mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせ

50

を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約1mgから約40mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約120mg未満の化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約360mg未満の化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約60mgから約340mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約20mgから約100mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約4mgから約20mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法および使用の経口配合剤は、約20mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。

10

20

【0045】

開示は、1日1回、化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を投与することを含み、前立腺癌の治療を必要とする対象のそのための方法および使用も提供する。1日1回の化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤の投与は、休止期間中中止され、対象の血清テストステロンレベルの上昇を導くことができる。ある実施形態では、1日1回の化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤の投与を休止期間の終わりに再開する。いくつかの実施形態では、1日1回の化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む組み合わせ経口配合の投与は、中止後には再開しない。ある実施形態では、対象が前立腺癌の症状の再発を感じる場合休止期間が中断される。

30

【0046】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法または使用の経口配合剤は、連続12週間以上、連続24週間以上、連続48週間以上、連続52週間以上、連続72週間以上または連続96週間以上投与する。

【0047】

本開示は、360mg未満の化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を1日1回対象に投与すること；血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中組み合わせ経口配合の投与を中止すること；ならびに休止期間の終わりに組み合わせ経口配合を1日1回対象に投与を再開すること；を含む、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法を提供する。いくつかの実施形態では、約1mgから約360mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を1日1回対象に投与すること；血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中組み合わせ経口配合の投与を中止すること；ならびに休止期間

40

50

の終わりに組み合わせ経口配合を1日1回対象に投与を再開すること；を含む、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法を提供する。

【0048】

前述又は後述のいずれかの実施形態では、休止期間は、最長52週間、最長36週間、最長24週間、最長12週間、最長8週間または最長4週間である。いくつかの実施形態では、対象が前立腺癌の症状の再発を感じる場合休止期間が中断される。いくつかの実施形態では、少なくとも連続24週間の治療後、少なくとも連続36週間の治療後または少なくとも連続52週間の治療後に投与は中止される。

【0049】

いくつかの実施形態では、本開示は、少なくともひとつの経口負荷用量配合および少なくともひとつの維持用量配合を含む、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法および使用である。いくつかの実施形態では、方法および使用は、第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、約1mgから約360mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む経口負荷用量配合を対象に投与すること；ならびに1日1回、連続4週間以上、連続8週間以上、連続12週間以上、連続16週間以上、連続20週間以上または連続24週間以上、約1mgから約120mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法および使用は、1日1回、少なくとも連続24週間、約20mgの化合物1および約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与することを含む。

10

20

【0050】

いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、さらに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。

【0051】

いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約10mgから約350mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約20mgから約350mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約20mgから約300mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約20mgから約250mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約20mgから約200mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約20mgから約150mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約20mgから約100mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約20mgから約50mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約30mgから約350mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約30mgから約300mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約30mgから約250mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約30mgから約200mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約30mgから約150mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約30mgから約100mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約20mgから約50mgを含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約40mgから約350mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口負荷用量配合は、約40mgから約300mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつか

30

40

50

20

30

50

、経口維持用量配合は、約20mgから約30mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口維持用量配合は、約15mgから約30mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口維持用量配合は、約15mgから約40mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。いくつかの実施形態では、経口維持用量配合は、約15mgから約80mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む。

【0053】

当業者によって理解されるように、経口負荷用量配合および経口維持用量配合は変化するかもしれないが、経口負荷用量配合は、経口維持用量配合よりも多くなるだろう。

【0054】

開示は、前立腺癌の治療を必要とする去勢が行われている対象の前立腺癌を治療するための方法および使用も提供する。本明細書で使用されるように、「医療去勢」は、一般的に血清テストステロンレベルが約 ≤ 50 ng/dLを指し、また「最重度の去勢」は、一般的に血清テストステロンレベル約 ≤ 20 ng/dLを指す。いくつかの実施形態では、最重度の去勢は、投与開始後24から48時間以内に行われ、投与終了まで維持される。

【0055】

いくつかの実施形態では、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法に使用するための経口配合剤は、第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、経口負荷用量配合を対象に投与すること、および第2の治療期間中に1日1回連続24週間以上、経口維持用量配合を対象に投与ことを含む。

【0056】

発症に関してさらに、いくつかの実施形態では、治療の初めに1日1回、1～3日間、360mg未満の化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む本開示の経口負荷用量配合を投与し；ならびに1日1回、120mg未満の化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む本開示の経口維持用量配合の投与を経口負荷用量配合の最後の用量の投与の翌日に開始し、ならびにひとつの治療期間の間継続した後（例えば、少なくとも連続4週間以上、少なくとも連続8週間以上、少なくとも連続12週間以上、少なくとも連続16週間以上、少なくとも連続20週間以上、連続24週間以上、連続36週間以上、連続48週間以上、連続52週間以上、連続72週間以上または連続96週間以上）、最重度の去勢レベル20 ng/dL(1.73 nmol/L)以下の血清テストステロンは、投与開始後4週間以内に達成され投与終了まで維持されうる。

【0057】

いくつかのケースでは、本明細書の方法または使用のいずれかのための経口配合剤で治療の開始前にP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの予備投与量のみを患者に投与することは有益かもしれない。いくつかの本開示の実施形態では、P-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせのみ投与してから、経口配合剤の投与を行う。いくつかの実施形態では、少なくとも5日間、毎日P-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせのみを投与してから、経口配合剤の投与を行う。いくつかの実施形態では、P-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの予備投与量は、約0.01mgから約1000mgである。

【0058】

さらに、前立腺癌治療用薬剤の製造のための化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの使用が本明細書で提供される。

【0059】

女性の保健適用症

化合物1またはその医薬上許容し得る塩をP-gp阻害剤と併用して投与することを含む、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内

10

20

30

40

50

膜症または腺筋症に伴う疼痛の1つ以上を治療する方法を本明細書で提供する。本明細書に記載のいずれかの方法における使用のための、化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む組み合わせ剤も提供する。本明細書に記載される状態の治療のすべての関連のある方法は、WO2018060501に教示される。

【0060】

閉経前の女性としては、例えば、月経は始まっているがまだ閉経に至っていない女性が挙げられ得る。閉経前の女性としては、閉経前後を経験している女性が挙げられ得る。女性が閉経前であるかどうかは、例えば、女性に質問することによって、女性の病歴を評価することによって決定することができる。1年以上生理がない女性では、血清中のFSHレベルが30mIU/mL以上であれば、その女性が閉経していることを示すこともある。

10

【0061】

化合物1またはその医薬上許容し得る塩などのGnRH拮抗薬の対象への投与は、エストロゲンおよびプロゲステロンレベルの迅速な抑制およびそれによる望まない副作用をもたらすかもしれないので、本明細書で提供される方法としては、ホルモン補充薬（例えば、エストラジオールまたはエストラジオール等価体およびプロゲステンの組み合わせ）の共投与も挙げられ、本明細書でも、加減（add-back）として呼ばれる。具体的には、化合物1またはその医薬上許容し得る塩に、エストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；プロゲステン；ならびにP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤を併用して投与することを含む、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の1つ以上の治療方法が本明細書で提供される。

20

【0062】

ある実施形態では、組み合わせの投与に移行する前の一定期間、加減（add-back）療法なしで、化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを最初に投与することが望ましいかもしれない。組み合わせは、一定用量または2つ以上の共投与される別々の剤形のいずれかとして投与されてもよい。このことは、例えば、重度の症状または多数の症状を有する、1つ以上の症状をより素早く緩和することが望まれる女性において、望ましいかもしれない。ホルモン補充薬なしの化合物1またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの投与は、組み合わせ投与よりも血清エストロゲン感受性またはプロゲステロン感受性状態の1つ以上の症状をより素早く緩和するかもしれない。

30

【0063】

子宮筋腫、子宮筋腫に伴う重い月経出血、子宮筋腫に伴う疼痛、または症候性子宮筋腫を有する女性の治療方法のように、経口配合剤の投与は、閉経前女性の卵巢エストロゲン産生の抑制を起こすかもしれない。例えば、いくつかの実施形態では、少なくとも連続4週間、少なくとも連続8週間、少なくとも12連続週間または少なくとも連続16週間の組み合わせの投与後は閉経前女性の卵巢エストロゲン産生が抑制される。

40

【0064】

いくつかの実施形態では、本開示は、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法であり、該方法は、閉経前女性に1日1回、40mg未満の化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩；約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む組み合わせを投与することを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法であり、該方法は、閉経前女性に1日1回、約1mgから約40mgの化合物1または

50

その対応量の医薬上許容し得る塩；約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む組み合わせを投与することを含む。

【0065】

従って、本明細書では、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の1つ以上の治療に同時または連続的に使用するための、40mg未満の化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩；約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を提供する。いくつかの実施形態では、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の1つ以上の治療に同時または連続的に使用するための、約1mgから約40mgの化合物1またはその対応量の医薬上許容し得る塩；約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤である。

10

【0066】

いくつかの本明細書に記載される方法又は使用の実施形態では、経口配合剤は、約1mgから約40mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約1mgから約30mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約1mgから約20mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約1mgから約10mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約2mgから約40mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約2mgから約30mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約2mgから約20mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約2mgから約10mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約5mgから約40mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約5mgから約30mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約5mgから約20mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約5mgから約10mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約10mgから約40mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約10mgから約30mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約10mgから約20mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約10mgから約15mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約20mgから約40mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約20mgから約30mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約15mgから約25mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、経口配合剤は、約20mgから約25mgの化合物1を含む。

20

30

【0067】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ホルモン補充薬は、約0.01mgから約5mgのプロゲステンを含む。例えば、いくつかの実施形態では、ホルモン補充薬は、約0.01mg、約0.05mg、約0.1mg、約0.5mg、約0.75mg、約1mg、約1.25mg、約1.5mg、約2mg、約2.25mg、約2.5mg、約2.75mg、約3.0mg、約3.25mg、約3.5mg、約3.75mg、約4.0mg、約4.25mg、約4.5mg、約4.75mgまたは約5mgのプロゲステンを含む。いくつかの実施形態では、ホルモン補充薬は、約0.1mgから約0.5mgのプロゲステン、例えば約0.1mg、約0.2mg、約0.3mg、約0.4mgまたは約0.5mgのプロゲステンを含む。いくつかの実施形態では、プロゲステンはノルエチンドロン塩であり、例えば、ノルエチンドロン酢酸塩である。ある実施形態では、ホルモン補充薬は、約0.5mgのノルエチンドロン酢酸塩を含む。他の実施形態では、組み合わせは、約0.625mgから約5mgのノメゲストロール酢酸塩、または約0.05mgから約0.5

40

50

mgのレボノルゲストレルまたは約0.5から約5mgのジエノゲストを含む。

【0068】

いくつかの実施形態では、ホルモン補充薬は、約0.5から約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体を含む。例えば、いくつかの実施形態では、ホルモン補充薬は、約0.5mgから約1mg、約0.5mgから約1.5mg、約1mgから約1.5mg、約1mgから約2mg、約1.5mgから約2mg、約0.5mg、約0.75mg、約1mg、約1.25mg、約1.5mgもしくは約2mgのエストラジオール、または対応量のエストラジオール等価体を含む。いくつかの実施形態では、ホルモン補充薬は、約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体、および約0.01mgから約5mgのプロゲスチンを含む。ある実施形態では、約0.1mgから約0.5mgの量のプロゲスチンはノルエチンドロンまたはその塩である。ひとつの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロン酢酸塩(NETA)である。ある実施形態では、組み合わせは、約0.5mgのNETAを含む。

10

【0069】

ある実施形態では、子宮筋腫の治療方法、子宮筋腫に伴う重い月経出血の治療方法、子宮筋腫に伴う疼痛の治療方法、または上記の症候性子宮筋腫を有する閉経前女性の治療方法のいずれについても、月経前の女性が、治療開始6週間、8週間または10週間後に子宮筋腫の疼痛に対して最大NRSスコア1以下となる；あるいは治療開始直前の6週間、8週間または10週間と比較して、治療開始後6週間、8週間または10週間以内にNRSスコアが0となる日数が増加する。いくつかの実施形態では、治療中の35日間にわたる平均NRSスコアは、治療開始後6週間、8週間、または10週間以内に、少なくとも30%減少している。これらの実施形態のいくつかでは、閉経前の女性は、治療開始直前4週間以上、6週間以上、8週間以上、または10週間以上の子宮筋腫関連痛の最大NRSスコアを有する。疼痛の改善としては、例えば、骨盤痛（月経困難症など）、非月経時骨盤痛、または性交疼痛症の軽減が挙げられ得る。

20

【0070】

本明細書で提供される子宮筋腫、子宮筋腫に伴う重い月経出血、子宮筋腫に伴う疼痛または症候性子宮筋腫を有する女性の治療方法のいくつかの実施形態では、閉経前女性は、治療中または治療後に1つ以上の症状の改善を経験する。1つ以上の症状は、貧血、重い月経出血、生理不順、不正出血、炎症、疼痛、疲労、尿路閉塞、頻尿、尿失禁、便秘、不安症状、睡眠障害、生活の質、日常生活の活動、女性的機能不全およびうつ病からなる群より選ばれ得る。疼痛は、例えば、背部痛、骨盤痛、子宮痛、慢性疼痛、排便痛、排尿痛もしくは性交疼痛症、または任意のそれらの組み合わせであり得る。このように、1日1回、化合物1またはその医薬上許容し得る塩、P-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせ、ならびにホルモン補充薬の組み合わせを閉経前女性に投与することを含む、1つ以上の子宮筋腫に伴う症状の治療を必要とする閉経前女性のその方法を本明細書で提供する。

30

【0071】

さらに、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の1つ以上の治療用薬剤の製造のための化合物1またはその医薬上許容し得る塩；エストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；プロゲスチン；ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの使用を本明細書で提供する。

40

【0072】

P-gpおよびCYP3A阻害剤

上述の通り、P-gpは、化合物1のような薬などの基質の腸細胞内から腸管内腔への排出に寄与する膜貫通型トランスポーターであり、それによって経口バイオアベイラビリティが制限される。CYP3Aは、代謝酵素のチトクロームP450ファミリーのメンバーであり、同様に特定の薬物基質の経口バイオアベイラビリティを制限する。

【0073】

50

In vivo研究からのP-gp阻害剤の選択を表1に、CYP3A阻害剤の選択を表2に示す。それぞれにおいて、研究のための例示的な用量、作用する基質、および最大AUCRを示す。

【0074】

表1の化合物はP-gp阻害剤として特定され、表2の化合物はCYP3A阻害剤として特定されるが、いくつかの実施形態では、表1のP-gp阻害剤はCYP3A阻害剤でもある。いくつかの実施形態では、表2のCYP3A阻害剤は、P-gp阻害剤でもある。

【0075】

いくつかの実施形態では、開示の経口配合剤は、表1からのP-gp阻害剤を含む。ある実施形態では、開示の経口配合剤は、表1からのP-gp阻害剤及び表2からのCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、P-gp阻害剤は表1からのものである。本明細書に記載される方法および使用のいくつかの実施形態では、P-gp阻害剤は表1からでありCYP3A阻害剤は表2からである。

【0076】

いくつかの実施形態では、開示の経口配合剤は、約0.01mgから約1000mg；約0.01mgから約0.1mg；0.01mgから約1mg；約0.01mgから約5mg；約1mgから約5mg；約1mgから約10mg；10mgから約20mg；約20mgから約30mg；約30mgから約40mg；約40mgから約50mgのP-gp阻害剤；約50mgから約60mg；約60mgから約70mg；約70mgから約80mg；約80mgから約90mg；約90mgから約100mg；約1mgから約100mg；約100mgから約1000mg；約200mgから約1000mg；約300mgから約1000mg；約300mgから約1000mg；約400mgから約1000mg；約500mgから約1000mg；約600mgから約1000mg；約700mgから約1000mg；約800mgから約1000mg；約900mgから約1000mg；約1mgから約200mg；約200mgから約400mg；約400mgから約600mg；約600mgから約800mg；約800mgから約1000mg；約50mg；約100mg；約200mg；約300mg；約400mg；約500mg；約600mg；約700mg；約800mg；もしくは約900mg；のP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、前立腺癌の治療を必要とする対象のそのための本明細書に記載される方法および使用は、約0.01mgから約100mg；約0.01mgから約0.1mg；0.01mgから約1mg；約0.01mgから約5mg；約1mgから約5mg；約1mgから約10mg；10mgから約20mg；約20mgから約30mg；約30mgから約40mg；約40mgから約50mgのP-gp阻害剤；約50mgから約60mg；約60mgから約70mg；約70mgから約80mg；約80mgから約90mg；約90mgから約100mg；約1mgから約100mg；約100mgから約1000mg；約200mgから約1000mg；約300mgから約1000mg；約300mgから約1000mg；約400mgから約1000mg；約500mgから約1000mg；約600mgから約1000mg；約700mgから約1000mg；約800mgから約1000mg；約900mgから約1000mg；約1mgから約200mg；約200mgから約400mg；約400mgから約600mg；約600mgから約800mg；約800mgから約1000mg；約50mg；約100mg；約200mg；約300mg；約400mg；約500mg；約600mg；約700mg；約800mg；もしくは約900mg；のP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを投与することを含む。

【0078】

本開示のいくつかの実施形態では、経口負荷用量配合または経口維持用量配合は、約0.01mgから約100mg；約0.01mgから約0.1mg；0.01mgから約1mg；約0.01mgから約5mg；約1mgから約5mg；約1mgから約10mg；10mgから約20mg；約20mgから約30mg；約30mgから約40mg；約40mgから約50mgのP-gp阻害剤；約50mgから約60mg；約60mgから約70mg；約70mgから約80mg；約80mgから約90mg；約90mgから約100；約1mgから約100mg；約100mgから約1000mg；約200mgから約1000mg；約300mgから約1000mg；約300mgから約1000mg；約400mgから約10

10

20

30

40

50

00mg；約500mgから約1000mg；約600mgから約1000mg；約700mgから約1000mg；約800mgから約1000mg；約900mgから約1000mg；約1mgから約200mg；約200mgから約400mg；約400mgから約600mg；約600mgから約800mg；約800mgから約1000mg；約50mg；約100mg；約200mg；約300mg；約400mg；約500mg；約600mg；約700mg；約800mg；もしくは約900mg；のP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、女性の保健適用症、例えば子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の1つ以上などの治療を必要とする対象のそのための本明細書に記載される方法および使用は、約0.01mgから約100mg；約0.01mgから約0.1mg；0.01mgから約1mg；約0.01mgから約5mg；約1mgから約5mg；約1mgから約10mg；10mgから約20mg；約20mgから約30mg；約30mgから約40mg；約40mgから約50mgのP-gp阻害剤；約50mgから約60mg；約60mgから約70mg；約70mgから約80mg；約80mgから約90mg；約90mgから約100mg；約1mgから約100mg；約100mgから約1000mg；約200mgから約1000mg；約300mgから約1000mg；約300mgから約1000mg；約400mgから約1000mg；約500mgから約1000mg；約600mgから約1000mg；約700mgから約1000mg；約800mgから約1000mg；約900mgから約1000mg；約1mgから約200mg；約200mgから約400mg；約400mgから約600mg；約600mgから約800mg；約800mgから約1000mg；約50mg；約100mg；約200mg；約300mg；約400mg；約500mg；約600mg；約700mg；約800mg；もしくは約900mg；のP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを投与することを含む。

【0080】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1: P-gp プローブ*の阻害剤 in vivo

阻害剤 ^a	例示的用量(経口)	基質 ^b	最大AUCR またはCL比
アログリプチン	100mg QD(7 日)	フェキソフェナジン	1.26
アミオダロン	600mg SD	ダビガトラン ^c	1.58
	400 mg/day(5 日)	ジゴキシン(IV)	0.74(CL比)
	800 mg/day(7 日)	ジゴキシン	1.68
高麗人参(Panax ginseng)	70 mL 発酵紅参液(14 日)	フェキソフェナジン	1.31
アスナプレビル	200 mg BID(13 日)	ジゴキシン	1.30
アトルバスタチン(酸)	80 mg QD(10 日)	ジゴキシン	1.20(C _{max} 比)
AZD5672	150 mg QD(13 日)	ジゴキシン	1.33
アジスロマイシン	250 mg QD(5 日)	フェキソフェナジン	1.72
カナグリフロジン	300 mg QD(7 日)	ジゴキシン	1.20
カブマチニブ	400 mg BID(メジアン: 7.14 週)	ジゴキシン	1.47
カプトプリル	12.5 mg TID(7 日)	ジゴキシン	1.39
カルベジロール	6.25 mg BID(7 日)	ジゴキシン	1.57
クラリスロマイシン	500 mg BID(5 日)	ダビガトラン	4.02
	500 mg BID(7 日)	ジゴキシン	1.68
	500 mg BID(7 日)	フェキソフェナジン	2.54
クロピドグレル	300 mg SD	ダビガトラン	1.35
コビシスタット (cobicstat)	150 mg QD(22 日)	ダビガトラン	2.37
	150 mg QD(10 日)	ジゴキシン	1.41(C _{max} 比)
コニパブタン	40 mg BID(10 日)	ジゴキシン	1.43
クレモフォルEL	1440 mg SD	フェキソフェナジン	1.28
クレモフォルRH	600 mg TID(9 日)	ジゴキシン	1.21
クルクミン	1000 mg QD(14 日)	タリノロール	1.54
ダクラタスビル	60 mg QD(10 日)	ジゴキシン	1.27
ダクラタスビル/アスナプレビル/ ベクラブビル	30 mg/200 mg/75 mg BID(15 日)	ジゴキシン	1.22
ジルチアゼム	60 mg TID(10 日)	ジゴキシン	1.44
ジブラフェノン	100 mg TID(7 日)	ジゴキシン	1.41(C _{max} 比)
ジオスミン	150 mg QD(10 日)	フェキソフェナジン	1.66
ドロネダロン	400 mg BID(10 日)	ジゴキシン	2.33
エラゴリクス	200 mg SD	ジゴキシン	1.32
エリグルスタット	100 mg(PMs)および150 mg(他)(7 日)	ジゴキシン	1.49
エリスロマイシン	500 mg TID(7 日)	フェキソフェナジン	2.09
	2 g SD	タリノロール	1.52
フェロジピン	2.5 mg SD	ジゴキシン	1.49
五味子(Schisandra chinensis)	300 mg BID(14 日)	タリノロール	1.52
フリバンセリン	100 mg QD(8 日)	ジゴキシン	1.93
フルボキサミン	50 mg QD(7 日)	フェキソフェナジン	1.78
フォスタマチニブ	0.25 mg QD(15 日)	ジゴキシン	1.37
銀杏	120 mg TID(14 日)	タリノロール	1.25
グレカプレビル/ピブレンタスビル	300 mg/120 mg QD(10 日)	ダビガトラン	2.38

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

【表 1 - 2】

阻害剤 ^a	例示の用量(経口)	基質 ^b	最大AUCR またはCL比
	400 mg/120 mg QD(12 日)	ジゴキシシン	1.48
インジナビル	80 mg TID(21 日)	フェキソフェナジン	3.31
インジナビル/リトナビル	800 mg/100 mg BID(1 day)	フェキソフェナジン	4.84
イサブコナゾール	提供されていない	ジゴキシシン(提供されて いない)	1.25
イストラデフィリン	40 mg QD(21 日)	ジゴキシシン	1.21
イトラコナゾール	200 mg QD(5 日)	ダビガトラン	6.92
	200 mg QD(5 日)	ジゴキシシン	1.68
	100 mg BID(5 日)	フェキソフェナジン	3.01
イバカフトル	150 mg Q12H(9 日)	ジゴキシシン	1.32
ケトコナゾール	400 mg QD(8 日)	ダビガトラン	2.53
	400 mg QD(7 日)	フェキソフェナジン	2.74
ラパチニブ	提供されていない	ジゴキシシン	2.80
ロピナビル/リトナビル	400 mg/100 mg BID(14 日)	ジゴキシシン	1.81
	400 mg/100 mg SD	フェキソフェナジン	4.14
マリバビル	400 mg BID(8 日)	ジゴキシシン	1.22
ミベフラジル	150 mg QD(7 日)	ジゴキシシン	1.31
ミフェプリストン	1200 mg QD(10 日)	ジゴキシシン	1.36
オオアザミ	140 mg TID(14 日)	タリノロール	1.30
ミラベグロン	100 mg QD(14 日)	ジゴキシシン	1.26
ネファゾドン	200 mg BID(8 日)	ジゴキシシン	1.29(Cmax比)
ネルフィナビル	1250 mg BID(14 日)	ジゴキシシン	1.35
ネラチニブ	240 mg QD(multiple doses)	ジゴキシシン	1.32
ニフェジピン	10 mg TID(7 日)	ジゴキシシン	1.23
ニトレンジピン	20 mg QD(7 日)	ジゴキシシン	1.16
オシメルチニブ	80 mg SD	フェキソフェナジン	1.54
パリタプレビル/リトナビル/オム ピタスビル	150/100/25 mg QD(19 日)	ジゴキシシン	1.35
パロキセチン	20 mg QD(7 日)	フェキソフェナジン	1.38
ペキシダルチニブ	1800 mg SD	ジゴキシシン	1.32(Cmax比)
ピペリン	20 mg QD(10 日)	フェキソフェナジン	1.70
プロパフェノン	300 mg TID(3 日)	ジゴキシシン(IV)	1.29
	600 mg QD(7 日)	ジゴキシシン	0.69(CL比)
	250-500 mg/kg QD(7 日)	ジゴキシシン	0.33(CL比)e
ケルセチン	500 mg TID(7 日)	フェキソフェナジン	1.56
キニジン	1000 mg(200 mg Q2H)	ダビガトラン	1.53
	200 mg QID(6 日)	ジゴキシシン(IV)	0.36(CL比)
	600 mg BID(8 日)	ジゴキシシン	2.66
	25 mg SD	フェキソフェナジン	2.14
キニーネ	200 mg TID(9 日)	ジゴキシシン(IV)	0.75(CL比)
ラノラジン	750 mg BID(6 日)	ジゴキシシン	1.88
リファンピン	600 mg QD SD	ダビガトラン	2.32
	600 mg QD(28 日)	ジゴキシシン	1.46
	600 mg QD SD	フェキソフェナジン	(S) 3.57(R) 3.21f
リトナビル	300 mg BID(11 日)	ジゴキシシン(IV)	1.86
	400 mg BID(14 日)	ジゴキシシン	1.47
	200 mg TID(1 日)、300 mg BID(7	フェキソフェナジン	2.75

【0082】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

阻害剤 ^a	例示的用量(経口)	基質 ^b	最大AUCR またはCL比
	日)、400 mg BID(13 日)		
ローラピタント	180 mg SD	ジゴキシシン	1.27
ルカパリブ	600 mg TID(12 日)	ジゴキシシン	1.21
サキナビル/リトナビル	1000 mg/100 mg BID(16 日)	ジゴキシシン	1.68
セラサイクリン	150 mg SD	ジゴキシシン	1.26(Cmax比)
シメプレビル	150 mg QD(7 日)	ジゴキシシン	1.39
ソホスブビル/ベルパタスビル/ボ キシラプレビル	400/100/200 mg QD(11 日)	ダビガトラン	2.59
セントジョーンズワートエキス	900 mg SD	フェキソフェナジン	1.31
界面活性剤 TPGS	0.04% 十二指腸内 SD	タリノロール	1.20
スボレキサント	40 mg(11 日)	ジゴキシシン	1.27
タリノロール	100 mg SD	ジゴキシシン	1.23
テリスロマイシン	800 mg QD(5 日)	ジゴキシシン	1.36
テラプレビル	750 mg TID(16 日)	ジゴキシシン	1.82
テルミサルタン	120 mg QD(7 日)	ジゴキシシン	1.22
テザカフトル/イバカフトル	100/150 mg QD(14 日)	ジゴキシシン	1.30
ティカグレロル	400 mg QD(16 日)	ジゴキシシン	1.28
チプラナビル/リトナビル	500/200 mg BID(2 日)	ジゴキシシン(IV)	1.46
	500/200 mg BID(2 日)	ジゴキシシン	1.65
トルバプタン	60 mg QD(5 日)	ジゴキシシン	1.18
ツカチニブ	300 mg BID(14 日)	ジゴキシシン	1.50
バルベナジン	80 mg SD	ジゴキシシン	1.33
ヴァルスポダー(PSC 833)	200 mg BID(5 日)	ジゴキシシン	3.05
バンデタニブ	300 mg SD	ジゴキシシン	1.22
ベルパタスビル	100 mg QD(4 日)	ジゴキシシン	1.34
ベムラフェニブ	960 mg BID(28 日)	ジゴキシシン	1.91
ベネトクラクス	100 SD	ジゴキシシン	1.38(Cmax比)
ベラパミル	120 mg SD	ダビガトラン	2.42
	80 mg BID(4 日) then TID(10 日)	ジゴキシシン(IV)	1.24
	80 mg BID(4 日) then TID(10 日)	ジゴキシシン	1.50
	80 mg TID(6 日)	フェキソフェナジン	2.51
ボクロスポリン	0.4 mg/kg Q12H(11 日)	ジゴキシシン	1.25
ヴォラパクサル	2.5および40 mg(7 日)	ジゴキシシン	1.57(Cmax比)
ザヌブルチニブ	160 mg BID(7 日)	ジゴキシシン	1.34(Cmax比)

* - プローブは規制当局の勧告に基づいて選択された：ダビガトランエテキシレート、ジゴキシシン、フェキソフェナジン（FDA、EMA、MHLW）およびタリノロール（FDA）；注 - フェキソフェナジンおよびタリノロールは、OATP など他のトランスポーターによっても輸送される a - 阻害剤は、基質の感度に差があるためアルファベット順に表示 b - 特に断りのない限り経口投与；c - プロドラッグとして投与されるダビガトランエテキシレートは P-gp 基質であるが、PK が測定される活性型ダビガトランは基質ではない；d - マイクロドーズ試験；e - 試験は小児集団で行われた；f - リファンピンの反復投与（6 日間）における AUC 比：(S) - 2.40,(R) - 1.90(Accession #23115085)

【0083】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2:CYP3A プローブの阻害剤 in vivo

阻害剤	代表的な 用量(経口)	基質 ¹	最大AUCR
強いCYP3A阻害剤(AUCR ≥ 5またはCL比 ≤ 0.20)			
VIEKIRA PAK ²	注 ² を参照	タクロリムス2	55.76
インジナビル／リトナビル	800/100 mg BID(1日)	アルフェンタニル	36.50
チプラナビル／リトナビル	500/200 mg BID(2日)	ミダゾラム	26.91
リトナビル	3 doses of 100 mg over 24 h	ミダゾラム	26.41
コビススタット(GS-9350)	200 mg QD(14日)	ミダゾラム	19.03
ケトコナゾール	400 mg QD(5日)	ミダゾラム	17.08
トロレアンドマイシン	500 mg 単回用量	ミダゾラム	14.80
テラプレビル	750 mg TID(16日)	ミダゾラム	13.50
ダノプレビル／リトナビル	200/100 mg QD(14日)	ミダゾラム	13.42
エルビテグラビル／リトナビル	150/100 mg QD(10日)	ミダゾラム	12.80
サキナビル／リトナビル	1000/100 mg BID(14日)	ミダゾラム	12.48
ロピナビル／リトナビル	400/100 mg BID(2日)	アルフェンタニル	11.47
イトラコナゾール	200 mg QD(4日)	ミダゾラム	10.80
インジナビル	800 mg QD(4用量2日にわたる)	ミダゾラム	9.67
ボリコナゾール	200 mg BID(9日)	ミダゾラム	9.63
ミフェプリストン	1200 mg QD(10日)	シンバスタチン	推定 9.55*
ミベフラジル	100 mg 単回用量	ミダゾラム	8.86
LCL161	600 mg 単回用量	ミダゾラム	8.80
クラリスロマイシン	500 mg BID(7日)	ミダゾラム	8.39
ジョサマイシン	用量は提供されていない	イバブラジン	7.70
ボサコナゾール	400 mg BID(7日)	ミダゾラム	6.23
テリスロマイシン	800 mg QD(6日)	ミダゾラム	6.20
グレープフルーツジュースDS ³	240 mL TID(2日)およびミダゾラムの前90分、60分、30分	ミダゾラム	5.95
セリチニブ	750 mg QD(期間は提供されていない；PBPKモデル化)	ミダゾラム	5.84(PBPK)
コニバブタン	40 mg BID(5日)	ミダゾラム	5.76
ツカチニブ	300 mg BID(10日)	ミダゾラム	5.74
ネファゾドン	100-200 mg BID(12日)	ミダゾラム	5.44
ネルフィナビル	1250 mg BID(14日)	ミダゾラム	5.29
サキナビル	1200 mg TID(5日)	ミダゾラム	5.18
リボシクリブ	600 mg QD(8日)	ミダゾラム	5.17
イデラリシブ	150 mg BID(8日)	ミダゾラム	5.15
ボセプレビル	800 mg TID(6日)	ミダゾラム	5.05
中程度のCYP3A阻害剤(2 ≤ AUCR < 5または0.20 < CL比 ≤ 0.50)			
エリスロマイシン	1000 mg 単回用量	ミダゾラム	4.99
フルコナゾール	400 mg 単回用量	ミダゾラム	4.93
アタザナビル／リトナビル	300/100 mg BID	マラビロク	4.90
ダルナビル	1200 mg BID(14日)	サキナビル	4.90
ACT-539313	200 mg BID(10日)	ミダゾラム	4.53
デュベリシブ	25 mg QD(5日)	ミダゾラム	4.30

【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

阻害剤	代表的な用量(経口)	基質 ¹	最大AUCR
ジルチアゼム	60 mg TID(2 日)	ミダゾラム	4.06
ダルナビル／リトナビル	400/100 mg BID(8 日)	シルデナフィル	4.00
ドロネダロン	400 mg BID(14 日)	シンバスタチン	3.66
クリゾチニブ	250 mg BID(28 日)	ミダゾラム	3.65
アタザナビル	400 mg QD(7 日)	マラピロク	3.57
フェドラチニブ	500 mg QD(15 日)	ミダゾラム	3.52
レターモビル	480 mg QD(10 日 ; PBPK モデル化)	ミダゾラム	3.44(PBPK)
GSK2647544	80 mg BID(7 日)	シンバスタチン	3.30
アプレピタント	80-125 mg QD(5 日)	ミダゾラム	3.29
レファムリン	600 mg BID(4 日)	ミダゾラム	3.18
カソピタント	120 mg QD(14 日)	ミダゾラム	3.13
アンブレナビル	1200 mg BID(10 日)	リファブチン	2.93
ファルダプレビル	240 mg BID(14 日)	ミダゾラム	2.92
イマチニブ	400 mg QD(7 日)	シンバスタチン	2.92
ペラパミル	80 mg TID(2 日)	ミダゾラム	2.92
ラブコナゾール	200 mg QD 9 日(プロドラッグ BFE1224として)	ミダゾラム	2.87
ネツピタント	300 mg 単回用量	ミダゾラム	2.44
ニロチニブ	400 mg BID(12 日)	ミダゾラム	2.40
イストラデフィリン	80 mg QD(15 日)	ミダゾラム	2.40
グレープフルーツジュース	240 mL QD(4 日)	ミダゾラム	2.39
トフィソパム	100 mg TID(9 日)	ミダゾラム	2.36
シクロスポリン	提供されていない(1~5年)	ミダゾラム	2.21
ACT-178882	300 mg QD(14 日)	ミダゾラム	2.19
シプロフロキサシン4	500 mg 単回用量	シルデナフィル	2.12
ボクセロートル	1500 mg QD(30 日 ; PBPK モデル化)	ミダゾラム	2.05(PBPK)
マグノリアバイン(Schisandra sphenanthera)	3 カプセル(= 11.25 mg deoxyschizandrin) BID(7 日)	ミダゾラム	2.05
イサブコナゾール	200 mg TID(11 日)	ミダゾラム	2.03
シメチジン	200-400 mg QID(1.5 日)	ミダゾラム	2.02
FK1706	60 mg QD(14 日)	ミダゾラム	2.01
弱いCYP3A阻害剤(1.25 ≤ AUCR < 2または0.50 < CL比 ≤ 0.80)			
フェネブルチニブ	200 mg BID(8 日)	ミダゾラム	1.94
タビモレリン	2.86-3.21 mg QD(7 日)	ミダゾラム	1.93
アムロジピン	5 mg QD(4 日)	シンバスタチン	1.93
リングパント	150 mg QD(5 日)	ミダゾラム	1.91
ラノラジン	1000 mg BID(7 日)	シンバスタチン	1.89
ブレビスカピン	40 mg TID(15 日)	ミダゾラム	1.84
ロミタピド	60 mg QD(7 日)	シンバスタチン	1.77
ホスアプレピタント (IV)	150 mg 単回30分注入	ミダゾラム	1.76
セビリアオレンジ(Citrus aurantium)ジュース	240 mL 単回用量	フェロジピン	1.76
アミオダロン	400 mg QD(4 日)	シンバスタチン酸	1.76
ラロトレチニブ	100 mg BID(10 日)	ミダゾラム	1.70
ジオスミン	500 mg QD(10 日)	カルバマゼピン	1.68

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

阻害剤	代表的な 用量(経口)	基質 ¹	最大AUCR
クロルゾキサゾン	250 mg単回用量(part of a 6-drug cocktail)	ミダゾラム	1.68
M100240	50 mg単回用量	ミダゾラム	1.66
フルボキサミン	50-100 mg BID(12 日)	ミダゾラム	1.66
ラニチジン	150 mg BID(1.5 日)	ミダゾラム	1.66
ヒドラスチス (goldenseal)	1,323 mg(= 24.1 mg イソキノリンアルカロイド) TID(14 日)	ミダゾラム	1.63
クロトリマゾール	10 mg TID(5 日)	ミダゾラム	1.61
オラパリブ	300 mg BID(7 日 ; PBPK モデル化)	ミダゾラム	1.61(PBPK)
タクロリムス	提供されていない(1~5 年)	ミダゾラム	1.61
ASP8477	100 mg QD(9 日)	ミダゾラム	1.59
パルボシクリブ	125 mg QD(8 日)	ミダゾラム	1.58
シロスタゾール	100 mg BID(7 日)	ロバスタチン	1.56
ティカグレロル	180 mg bid(7 日)	シンバスタチン	1.56
ハッカ油	600 mg(= 300 uL ハッカ油) 単回用量	フェロジピン	1.55
イバカフトル	150 mg BID(6 日)	ミダゾラム	1.54
GSK2248761	100 mg QD(12 日)	ミダゾラム	1.54
Guan Mai Ning	3 錠剤 TID(7 日)	シンバスタチン	1.51
エントレクチニブ	600 mg 単回用量	ミダゾラム	1.50
オシロドロスタット	50 mg 単回用量	ミダゾラム	1.49
AZD2327	15 mg QD(7 日)	ミダゾラム	1.49
ピペリン	20 mg QD(10 日)	カルバマゼピン	1.48
レスベラトロール	500 mg QD(10 日)	カルバマゼピン	1.48
ロキシスロマイシン	300 mg QD(6 日)	ミダゾラム	1.47
スボレキサント	80 mg QD(14 日)	ミダゾラム	1.47
プロピペリン	15 mg BID(7 日)	ミダゾラム	1.46
イソニアジド	90 mg BID(4 日)	トリアゾラム	1.46
ベルベリン	300 mg TID(14 日)	ミダゾラム	1.45
ホルモン避妊薬	エストロゲンの低用量のOC(< 35 ug エチニルエストラジオール)(> 3 月)	トリアゾラム	1.44
デラビルジン	400 mg TID(9 日)	インジナビル	1.44
ダクラタスビル	60 mg QD(7 日)	シメプレビル	1.44
ルラシドン	120 mg QD(8 日)	ミダゾラム	1.44
シメプレビル	150 mg QD(11 日)	ミダゾラム	1.43
SCY-078(MK-3118)	750 mg QD(8 日)	タクロリムス	1.42
アトルバスタチン	10-40 mg/日(慢性治療)	ミダゾラム IV	1.41
トルバプタン	60 mg 単回用量	ロバスタチン	1.41
ルカパリブ	600 mg BID(12 日)	ミダゾラム	1.39
アルモレキサント	200 mg QD(9 日)	ミダゾラム	1.37
GSK1292263	300 mg BID(9 日)	シンバスタチン	1.36
エバセトラピッド	300 mg QD(15 日)	ミダゾラム	1.35
リナグリプチン	10 mg QD(6 日)	シンバスタチン	1.34
グラゾプレビル(Zepatierの成分)	200 mg QD(7 日)	ミダゾラム	1.34
ラシジピン	4 mg QD(8 日)	シンバスタチン	1.33
クランベリージュース	240 mL倍強度ジュース、1グラス	ミダゾラム	1.33

【 0 0 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

阻害剤	代表的な 用量(経口)	基質 ¹	最大AUCR
	q 15分 x 3		
パゾパニブ	800 mg QD(17 日)	ミダゾラム	1.32
フォスタマチニブ	100 mg BID(6 日)	ミダゾラム	1.32
エベロリムス	10 mg QD(5 日)	ミダゾラム	1.31
ブルーベリージュース	2 用量の300 mL、16時間空ける	ブスピロン	1.31
フリバンセリン	50 mg BID(4 日)	シンバスタチン	1.31
ラパチニブ	1500 mg QD(8 日)	ミダゾラム	1.31
プロダルマブ5	210 mg単回用量 皮下	ミダゾラム	1.30
AMD070	200 mg BID(8 日)	ミダゾラム	1.29
アルプラゾラム	1 mg TID(7 日)	ブスピロン	1.29
Tong Xin Luo	4 カプセル TID(7 日)	シンバスタチン	1.29
グレカプレビルおよびピブレン タスビル	300/120 mg QD(10 日)	ミダゾラム	1.27
ビカルタミド	150 mg QD(>3月)	ミダゾラム	1.27
シタキセンタン	100 mg QD(7 日)	シルデナフィル	1.27
アジスロマイシン	500 mg QD(3 日)	ミダゾラム	1.27
ルマテペロン	42 mg(細部は提供されていない)	ミダゾラム	1.26
オベチコール酸	25 mg QD(13 日)	ミダゾラム	1.26
銀杏	120 mg TID(28 日)	ミダゾラム	1.25
テリフルノミド	14-70 mg QD(14 日)	ミダゾラム	1.25

*AUC(inhibited)/2 に基づいて評価した値[シンバスタチンは 40 mg SD 単独および 80 mg SD とミフェプリストンを投与した];注: ¹比較可能なように、プローブ基質であるミダゾラムを用いた DDI 試験を最初を選択する。ミダゾラムを用いた試験がない場合は、他のプローブ基質または感受性基質の AUC 比を提示する。²VIEKIRA PAK=パリタプレビル/リトナビル 150/100mg+オンビタスビル 25mg+ダサズビル 800mg を 28 日間。タクロリムスは、VIEKIRA PAK で阻害できる OATP1B1/1B3 の基質でもある。3240mL GFJ 倍強度を 3 日間 TID 投与した

【0087】

例示的な実施形態

実施形態 1-1. 前立腺癌の治療を必要とする対象のそれにおける同時または連続的使用のための、約1mgから約360mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩;ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせ;を含む経口配合剤。

【0088】

実施形態 1-2. 以下を含む、前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法に使用するための経口配合剤:

第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、約1mgから約360mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む経口負荷用量配合を対象に投与すること;ならびに

第2の治療期間中に1日1回連続24週間以上、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩;ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与すること。

【0089】

実施形態 1-3. 前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法に使用するための、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gpおよびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤であって、該方法は以下を含む：

1日1回、対象に経口配合剤を投与すること；

血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中、経口配合剤の投与を中止すること；ならびに

休止期間の終わりに経口配合剤を1日1回対象に投与を再開すること。

10

【0090】

実施形態 1-4. 前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法であって、該方法は、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを投与することを含む。

【0091】

実施形態 1-5. 前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法であって、該方法は以下を含む：

20

第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、約1mgから約360mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む経口負荷用量配合を対象に投与すること；ならびに

第2の治療期間中に1日1回連続24週間以上、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与すること。

30

【0092】

実施形態 1-6. 経口負荷用量配合は、さらに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む、実施形態1-2の経口配合剤または実施形態1-5の方法。

【0093】

実施形態 1-7. 前立腺癌の治療を必要とする対象のその方法であって、該方法は以下を含む：

1日1回、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を対象に投与すること；

40

血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中組み合わせ経口配合の投与を中止すること；ならびに

休止期間の終わりに組み合わせ経口配合を1日1回対象に投与を再開すること。

【0094】

実施形態 1-8. 約20mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[

50

2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む、実施形態I-1からI-3のいずれか1つの経口配合剤または実施形態I-4からI-7のいずれか1つの方法。

【0095】

実施形態 I-9. 前記投与が、1日1回、治療の初めに1～3日間、約50mgから約100、約50から約180、もしくは約50mgから約240mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに0.1mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口負荷用量配合の投与を含む、実施形態I-1からI-3のいずれか1つに記載の使用のための経口配合剤または実施形態I-4からI-7のいずれか1つの方法。

10

【0096】

実施形態 I-10. 前記投与が、1日1回、約15mgから約30mg、約15mgから約40mg、もしくは約15mgから約80mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合の投与を含む、実施形態I-1からI-3のいずれか1つの経口配合剤または実施形態I-4からI-7のいずれか1つの方法。

20

【0097】

実施形態 I-11. 経口維持用量製剤投与は、経口負荷用量製剤の最後の用量の投与後の翌日に始める、実施形態I-10の方法。

【0098】

実施形態 I-12. 前立腺癌がホルモン依存性前立腺癌である、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0099】

実施形態 I-13. 前立腺癌が進行性前立腺癌である、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0100】

実施形態 I-14. 前立腺癌が、転移性、非転移性、局所進行性、進行性ホルモン感受性、進行性去勢抵抗性または再発性である、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

30

【0101】

実施形態 I-15. 最重度の去勢が行われている、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0102】

実施形態 I-16. 投与開始後24から48時間以内に最重度の去勢が行われ、投与終了まで維持される、実施形態I-15の経口配合剤または方法。

【0103】

実施形態 I-17. 去勢抵抗性までの時間が、GnRHアゴニスト療法を受けている対象の時間よりも長い、実施形態I-16の経口配合剤または方法。

40

【0104】

実施形態 I-18. 前記休止期間が最長4週間、最長12週間、最長24週間、最長36週間または最長52週間である、実施形態I-3またはI-7からI-17のいずれかの経口配合剤または方法。

【0105】

実施形態 I-19. 対象が前立腺癌の症状の再発を感じる場合休止期間が中断される、実施形態I-3またはI-7からI-17いずれかの経口配合剤または方法。

【0106】

50

実施形態 I-20. 経口配合剤は、連続12週間以上、連続24週間以上、連続48週間以上、連続52週間以上、連続72週間以上または連続96週間以上投与される、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0107】

実施形態 I-21. 投与は、少なくとも連続24週間の治療後、少なくとも連続36週間の治療後または少なくとも連続52週間の治療後に中止される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための経口配合剤。

【0108】

実施形態 I-22. 前記投与は、少なくとも5日間P-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせのみの予備投与量を毎日投与した後に行われる、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0109】

実施形態 I-23. P-gp阻害剤の予備投与量は、前記P-gp阻害剤の約0.01mgから約100mgである、実施形態I-20の経口配合剤。

【0110】

実施形態 I-24. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の1つ以上の治療に同時または連続的に使用するための、約1mgから約40mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤。

【0111】

実施形態 I-25. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法であって、該方法は、1日1回、閉経前女性に以下を含む組み合わせを投与することを含む：

約1mgから約40mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；

約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；

約0.01mgから約5mgのプロゲステン；ならびに

約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせ。

【0112】

実施形態 I-26. 閉経前女性が閉経前後の女性である、実施形態I-24の経口配合剤または実施形態I-25の方法。

【0113】

実施形態 I-27. 組み合わせの少なくとも連続4週間の投与後に閉経前女性の卵巣エストロゲン産生が抑制される、実施形態I-24からI-26のいずれか1つの経口配合剤または方法。

【0114】

実施形態 I-28. 閉経前女性が治療前に比べて治療開始後に疼痛の低減を感じる、実施形態I-24からI-27のいずれか1つの経口配合剤または方法。

【0115】

実施形態 I-29. 疼痛が骨盤痛である、実施形態I-24からI-28のいずれか1つの経口配合剤または方法。

【0116】

10

20

30

40

50

実施形態 1-30. 骨盤痛が月経困難症である、実施形態 1-29 の方法。

【0117】

実施形態 1-31. 女性が、貧血、生理不順、不正出血、炎症、疼痛、疲労、尿路閉塞、頻尿、尿失禁、便秘、不安症状、睡眠障害、生活の質、日常生活の活動、女性的機能不全およびうつ病からなる群より選ばれる、1つ以上の前記症状の改善を感じる、実施形態 1-24 から 1-30 のいずれか 1 つの経口配合剤または方法。

【0118】

実施形態 1-32. 閉経前女性が、治療前に比べて治療開始後に無月経症を経験する、実施形態 1-24 から 1-31 のいずれか 1 つの経口配合剤または方法。

【0119】

実施形態 1-33. 治療前の子宮筋腫の数および大きさのひとつまたは両方と比べて、治療開始後では子宮筋腫の数および大きさのひとつまたは両方が減少する、実施形態 1-24 から 1-32 のいずれか 1 つの経口配合剤または方法。

【0120】

実施形態 1-34. 子宮容積が治療前に比べて治療開始後に減少する、実施形態 1-24 から 1-33 のいずれか 1 つの経口配合剤または方法。

【0121】

実施形態 1-35. 約 2 mg から約 20 mg、または約 5 mg から約 20 mg の N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素を含む、実施形態 1-24 から 1-34 のいずれか 1 つの経口配合剤または方法。

【0122】

実施形態 1-36. P-gp 阻害剤が表 1 の P-gp 阻害剤のいずれかから選択される、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0123】

実施形態 1-37. P-gp 阻害剤がエリスロマイシンである、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0124】

実施形態 1-38. CYP3A 阻害剤が表 2 の CYP3A 阻害剤のいずれかから選択される、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0125】

実施形態 1-39. CYP3A 阻害剤がポリコナゾールである、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0126】

実施形態 1-40. 経口配合剤を単回剤形として投与する、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0127】

実施形態 1-41. 経口配合剤が共投与される別々の剤形を含む、先行する実施形態のいずれかの経口配合剤または方法。

【0128】

実施形態 1-42. 前立腺癌治療用薬剤の製造のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、ならびに P-gp 阻害剤または P-gp 阻害剤および CYP3A 阻害剤の組み合わせの使用。

【0129】

実施形態 1-43. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の 1 つ以上の治療用薬剤の製造のための N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)

10

20

30

40

50

フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたはエストラジオール等価体、プロゲスチンならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの使用。

【0130】

実施形態 1-44. 前立腺癌の治療方法に使用するためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを対象に投与すること。

10

【0131】

実施形態 1-45. 実施形態1-44に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む：

約1mgから約120mgの the N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを対象に投与すること。

20

【0132】

実施形態 1-46 実施形態 1-44に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む：

第1の治療期間中に少なくとも1日、1日1回、約1mgから約360mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む経口負荷用量配合を対象に投与すること；ならびに

30

第2の治療期間中に1日1回連続24週間以上、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口維持用量配合を対象に投与すること。

【0133】

実施形態 1-47. 実施形態1-44または1-45に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む：

40

1日1回、約1mgから約120mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口配合剤を対象に投与すること；

血清テストステロンレベルの上昇を可能にするために休止期間中組み合わせ経口配合の投与を中止すること；ならびに

50

休止期間の終わりに1日1回組み合わせ経口配合の投与を再開すること。

【0134】

実施形態 I-48. 経口負荷用量配合が、さらに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む、実施形態I-46に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0135】

実施形態 I-49. 約20mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩を含む、実施形態I-45からI-48のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0136】

実施形態 I-50. 前記投与が、治療の初めに1～3日間、1日1回、約50mgから約100、約50から約180、もしくは約50mgから約240mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに0.1mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを含む経口負荷用量配合の投与を含む、実施形態I-45からI-48のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0137】

実施形態 I-51. 前記投与が、約15mgから約30mg、約15mgから約40mg、もしくは約15mgから約80mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩、ならびに約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせの経口維持用量配合の1日1回投与を含む、実施形態I-45からI-48のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0138】

実施形態 I-52. 経口維持用量製剤投与を経口負荷用量製剤の最後の用量の投与後の翌日に始める、実施形態I-51に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0139】

実施形態 I-53. 前立腺癌がホルモン依存性前立腺癌である、実施形態I-45からI-52のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0140】

10

20

30

40

50

実施形態 1-54. 前立腺癌が進行性前立腺癌である、実施形態1-45から1-53のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0141】

実施形態 1-55. 前立腺癌が、転移性、非転移性、局所進行性、進行性ホルモン感受性、進行性去勢抵抗性または再発性である、実施形態1-45から1-54のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

10

【0142】

実施形態 1-56. 最重度の去勢が行われている、実施形態1-45から1-55のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0143】

実施形態 1-57. 投与開始後24から48時間以内に最重度の去勢が行われ、投与終了まで維持される、実施形態1-56に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその

20

【0144】

実施形態 1-58. 去勢抵抗性までの時間が、GnRHアゴニスト療法を受けている対象においてより長い、実施形態1-57に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0145】

実施形態 1-59. 前記休止期間が、最長4週間、最長12週間、最長24週間、最長36週間または最長52週間である、実施形態1-47から1-58のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

30

【0146】

実施形態 1-60. 対象が前立腺癌の症状の再発を感じる場合休止期間が中断される、実施形態1-47から1-58のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0147】

40

実施形態 1-61. 経口配合剤が、連続12週間以上、連続24週間以上、連続48週間以上、連続52週間以上、連続72週間以上または連続96週間以上投与される、実施形態1-45から1-60のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0148】

実施形態 1-62. 前記投与が、少なくとも5日間P-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせのみの予備投与量を毎日投与した後に行われる、実施形態1-45から1-61のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((

50

ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0149】

実施形態 I-63. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛、の治療方法に使用するためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたはエストラジオール等価体、プロゲステンならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを閉経前女性に投与すること。

【0150】

実施形態 I-64. 実施形態 I-63に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は以下を含む：

1日1回、閉経前女性に：

約1mgから約40mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその対応量の医薬上許容し得る塩；

約0.5mgから約2mgのエストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体；

約0.01mgから約5mgの プロゲステン；ならびに

約0.01mgから約1000mgのP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびa CYP3A阻害剤の組み合わせ

を含む組み合わせを投与すること。

【0151】

実施形態 I-65. 閉経前女性が閉経前後の女性である、実施形態I-64に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0152】

実施形態 I-66. 組み合わせの少なくとも連続4週間の投与後に閉経前女性の卵巣エストロゲン産生が抑制される、実施形態I-64またはI-65に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0153】

実施形態 I-67. 閉経前女性が治療前に比べて治療開始後に疼痛の低減を感じる、実施形態I-64またはI-66のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0154】

実施形態 I-68. 疼痛が骨盤痛である、実施形態I-64またはI-67のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミ

ジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0155】

実施形態 1-69. 骨盤痛が月経困難症である、実施形態1-68に記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0156】

実施形態 1-70. 女性が、貧血、生理不順、不正出血、炎症、疼痛、疲労、尿路閉塞、頻尿、尿失禁、便秘、不安症状、睡眠障害、生活の質、日常生活の活動、女性的機能不全およびうつ病からなる群より選ばれる、1つ以上の前記症状の改善を感じる、実施形態1-64または1-69のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0157】

実施形態 1-71. 閉経前女性が、治療前に比べて治療開始後に無月経症を経験する、実施形態1-64または1-70のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0158】

実施形態 1-72. 治療前の子宮筋腫の数および大きさのひとつまたは両方と比べて、治療開始後では子宮筋腫の数および大きさのひとつまたは両方が減少する、実施形態1-64または1-71のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素もしくはその医薬上許容し得る塩。

【0159】

実施形態 1-73. 子宮容積が治療前に比べて治療開始後に減少する、実施形態1-64または1-72のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0160】

実施形態 1-74. 実施形態1-64または1-73のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であって、該方法は、約2mgから約20mgまたは約5mgから約20mgのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素を投与することを含む。

【0161】

実施形態 1-75. P-gp阻害剤が表1のP-gp阻害剤のいずれかから選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0162】

実施形態 1-76. P-gp阻害剤がエリスロマイシンである、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチ

ル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0163】

実施形態 1-77. CYP3A阻害剤が表2のCYP3A阻害剤のいずれかから選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0164】

実施形態 1-78. CYP3A阻害剤がポリコナゾールである、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

10

【0165】

実施形態 1-79. 経口配合剤を単回剤形として投与する、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

【0166】

実施形態 1-80. 経口配合剤が共投与される別々の剤形を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のためのN-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩。

20

【0167】

実施形態 II-1. 前立腺癌の治療方法に使用するための化合物であって、

化合物は、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、P-gp阻害剤、またはCYP3A阻害剤であり、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを対象に投与すること。

30

【0168】

実施形態 II-2. 前立腺癌の治療方法に使用するための化合物であって、

化合物は、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であり、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを対象に投与すること。

40

【0169】

実施形態 II-3. 前立腺癌の治療方法に使用するための化合物であって、

化合物はP-gp阻害剤であり、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを対象に投与すること。

50

【0170】

実施形態 II-4. 前立腺癌の治療方法に使用するための化合物であって、化合物はCYP3A阻害剤であり、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、ならびにP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを対象に投与すること。

【0171】

実施形態 I-45からI-80が実施形態 I-44に関連する限りにおいて、実施形態 I-45からI-80のそれらの特徴は、実施形態 II-1からII-4と併用して適用でき、本明細書に開示されることにより準用されることが理解されるであろう。

10

【0172】

実施形態 III-1. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法に使用するための化合物であって、

化合物は、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、P-gp阻害剤、CYP3A阻害剤、エストラジオール、エストラジオール等価体、またはプロゲスチンであり、該方法は以下を含む：

20

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたは対応量のエストラジオール等価体、プロゲスチンならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを閉経前女性に投与すること。

【0173】

実施形態 III-2. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法に使用するための化合物であって、

化合物は、N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩であり、該方法は以下を含む：

30

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたはエストラジオール等価体、プロゲスチン、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを閉経前女性に投与すること。

【0174】

実施形態 III-3. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法に使用するための化合物であって、

40

化合物は、P-gp阻害剤であり、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたはエストラジオール等価体、プロゲスチン、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを閉経前女性に投与すること。

【0175】

実施形態 III-4. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性

50

の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法に使用するための化合物であって、

化合物は、CYP3A阻害剤であって、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたはエストラジオール等価体、プロゲステロン、ならびにP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを閉経前女性に投与すること。

【0176】

実施形態 III-5. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法に使用するための化合物であって、

10

化合物はエストラジオールであり、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオール、プロゲステロン、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを閉経前女性に投与すること。

【0177】

実施形態 III-6. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法に使用するための化合物であって、

20

化合物はエストラジオール等価体であって、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオール等価体、プロゲステロン、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを閉経前女性に投与すること。

【0178】

実施形態 III-7. 子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、重い月経出血、または閉経前女性の子宮筋腫、子宮内膜症もしくは腺筋症に伴う疼痛の治療方法に使用するための化合物であって、

30

化合物はプロゲステロンであり、該方法は以下を含む：

N-(4-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N'-メトキシ尿素またはその医薬上許容し得る塩、エストラジオールまたはエストラジオール等価体、プロゲステロン、ならびにP-gp阻害剤またはP-gp阻害剤およびCYP3A阻害剤の組み合わせを閉経前女性に投与すること。

【0179】

実施形態 I-65からI-80が実施形態 I-64に関連する限りにおいて、それらの特徴は、実施形態 III-1からIII-7と併用して適用でき、本明細書に開示されることにより準用されることが理解されるであろう。

40

【0180】

本発明の様々な態様およびバリエーションの非限定的な例が、本明細書に記載され、添付の図面に図示される。

【0181】

本明細書に提示された説明は、説明の目的で、本発明の徹底的な理解を提供するために、特定の命名法を使用した。しかし、当業者には、本発明を実施するために特定の詳細が必要でないことは明らかであろう。したがって、本発明の特定の実施形態の前述の説明は、例示および説明の目的で提示される。これらは、網羅的であること、または本発明を開

50

示された正確な形態に限定することを意図しておらず、明らかに、多くの修正およびバリエーションが、上記の教示に照らして可能である。実施形態は、本発明の原理およびその実用的な応用を説明するために選択され、説明され、それにより、当業者は、企図された特定の使用に適するように様々な修正を加えて本発明および様々な実施形態を利用することができる。以下の特許請求の範囲およびその均等物が本発明の範囲を定義することが意図される。

【実施例】

【0182】

実施例1：健常人における化合物1の単回経口投与時の薬物動態に及ぼすフルコナゾールおよびアトルバスタチンの複数回経口投与の効果を評価する第1相非盲検薬物相互作用研究

10

健常成人において、化合物1の中等度及び弱度のチトクロームP450 CYP3A阻害剤フルコナゾール（アーム1）およびアトルバスタチン（アーム2）との薬物相互作用を評価するために、第1相非ランダム化非盲検固定順番2アーム試験が実施された。

【0183】

最初の治療日に、被験対象は化合物1の40mg用量を単回服用した。次の連続5日間（2から6日）は、化合物1のウォッシュアウト期間とするため、試験薬は投与しなかった。フルコナゾール（アーム1）およびアトルバスタチン（アーム2）の投与は、6日目に開始した。アーム1の対象は、6日目にフルコナゾール（400mg）を経口服用し、7日から14日まで1日200mgを服用した。アーム2の対象は、6日から14日まで1日用量80mgのアトルバスタチンを経口服用した。10日目には、両アームの対象は、フルコナゾールまたはアトルバスタチンのどちらかと一緒に共投与される40mg化合物1の単回経口用量を服用した。すべての試験手続きに対応するため、対象は16日間（1日目から15日目のすべての予定された手続きの完了まで）試験実施施設に拘束された。

20

【0184】

対象数（計画および解析）：本試験では、約40名の対象を計画し、各アームに均等に分け、あらゆる尽力により各治療アームに同数の男女の対象を登録した。合計40名の対象が試験に登録され、20名の対象が各試験アームに無作為に割り当てられた。すべて40名の対象（100%）は少なくとも1用量の試験薬を服用し、安全性およびPK評価集団に含まれた。このうち38名が計画通りに試験を完了し、化合物1のPKパラメータを確実に評価するために、試験期間1日目と10日目の両方の血漿および尿の濃度時間データに貢献した。フルコナゾールのアームの1名の対象は、血漿PKパラメータを評価できなかったため、10日目の評価はできず、アトルバスタチンのアームの1名の対象は、個人的な緊急事態により3日目の朝に同意を取り下げたため、4日目から15日目までのデータがなかった。

30

【0185】

診断および主要登録基準：同意時に18歳から55歳まで含めた健常な男性および女性対象が登録された。対象はスクリーニング時の体重 ≥ 45 kgおよび肥満度指数18.0から30.0 kg/m²までであり、全員が非喫煙者であった。

【0186】

試験製品、投与量および投与様式、バッチ番号：化合物1は、40mgの用量強度の錠剤として供給された。本試験では、40mgの化合物1錠の1ロットが投与された（ロット#103074）。アトルバスタチン80mg錠とフルコナゾール200mg錠は、製造元のオリジナルパッケージで供給された。投与日には、一晩の絶食後、朝食の30分前にコップ1杯の水とともに試験薬を朝経口投与した。1日目と10日目に化合物1の40mg錠を1錠経口投与することとした。6日目から14日目まではフルコナゾール（200mg錠）またはアトルバスタチン（80mg錠）を経口投与することとした。

40

【0187】

治療期間：許容されえない治療に関する毒性がない場合には、対象は22日間試験に残る。

50

【0188】

対比療法、投与量および投与様式、バッチ番号：各試験アームに対する対比療法は、経口化合物1錠剤(40mg、ロット #103074)単独での治療から構成された。

【0189】

薬物動態評価：各治療アームにおいて、化合物1の血漿および尿濃度を測定するために血液(約4mL)および尿サンプルを1日目および10日目の投与後120時間まで採取した。追加の血液サンプルをフルコナゾールおよびアトルバスタチン(および活性代謝物)の定常状態の血漿濃度を評価するために8日から12日まで取った。試験薬に対する血漿および尿濃度は、GLP検証液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。

【0190】

安全性評価：安全性は、有害事象(AE)および重篤な有害事象(SAE)の発生率、期間、重症度；臨床検査評価、定期的な身体検査、口腔内温度、心拍数、拡張期および収縮期血圧などのバイタルサインの変化；ならびに12誘導心電図(ECG)により評価した。

【0191】

統計方法－安全性解析：臨床検査パラメータおよびAEのデータサマリーよりなる安全性データ解析を少なくとも1用量の試験薬を服用したすべての対象において行った。AEはMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 17.0)を用いてコード化した。1つ以上のAEを経験した対象の数と割合は、化合物1、フルコナゾール、アトルバスタチンの投与量との関係、およびNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03, effective date 2010 June 14に基づく重症度により要約された。すべてのAEは対象別データリストに記載された；しかし、試験薬の初回用量の投与後、試験終了(22日目±3日目)までに発生した治療下で発現したAE(TEAE)のみを要約した。最も多く報告されたTEAE(全対象の少なくとも10%について報告されたもの)を要約した。試験の各アームに対して、TEAEは、MedDRA器官別大分類および基本語(Preferred Term)ごとに集計した。臨床検査パラメータは、ベースラインに対する治療後のシフトおよび臨床的に重要な異常のデータリストによる記述統計学を用いて要約された。バイタルサインとECGデータは、記述統計学を用いてベースライン値からの変化で要約された。

【0192】

統計的方法－薬物動態学的解析：個々の化合物1の血漿および尿の濃度－時間データを、標準的なノンコンパートメント法を用いて分析し、限定されないが：観察最大血漿濃度(C_{max})、単回用量の最大(ピーク)濃度の初回発生時刻、時刻0から最終測定可能濃度までの血漿濃度対時間曲線下面積、時刻0から無限大までの血漿濃度対時間曲線下面積(AUC_{0-inf})、終末動態半減期、見かけの終末相分布容量、見かけの全身のクリアランス、投与量のパーセントで表示された、尿中に排泄された化合物1の量、および腎臓クリアランスなどのPKパラメータを評価した。記述統計には、数、算術平均、標準偏差(SD)、変動係数(CV%)、幾何平均およびCV%、最小値、最大値、中央値などが含まれる。個々の血漿および尿の化合物1濃度－時間データは、治療、試験日、対象識別子(ID)、および公称/実測時間によってリスト化し、安全性集団のすべての対象について、治療、試験日、および公称時間により記述的に要約された。同様に、化合物1の個々の血漿および尿のPKパラメータは、治療、対象IDおよび試験日によりリスト化され、PK評価集団のすべての対象について、治療および試験日により記述的に要約された。さらに、フルコナゾールおよびアトルバスタチン(および活性代謝物)の個々のトラフ血漿濃度は、対象ID、試験日、および公称/実測時間によりリスト化され、公称試験日により記述的に要約された。

【0193】

動態：計40名の対象が登録され、本試験において薬物を服用した；20名の対象は、各治療アームに割り当てられた。アトルバスタチンアームの1名の対象は、3日目に同意を撤回した(個人的な緊急事態のため)；したがって、39名の対象が計画通りに試験を完了した。

10

20

30

40

50

【0194】

人口統計学のおよびベースライン特徴：すべての対象の平均年齢（SD）は38.8（9.72）歳であり、21歳から55歳に及ぶ。各治療アームに同数の男女が登録された（各10名〔50%〕）。対象は主に白人（34名〔85%〕）とヒスパニックまたはラテン系（31名〔78%〕）であった。人口統計学的には、アーム1とアーム2の間で類似していた。

【0195】

薬物動態の結果：フルコナゾールとアトルバスタチン（および活性代謝物）の投与前濃度－時間プロファイルは、試験期間中、定常状態の条件の達成を示した。対象によって明らかなばらつきはあるが、中等度のCYP3A阻害剤であるフルコナゾールと共投与中の化合物1の血漿濃度は、化合物1単独と比較した場合、一般的に高かった。定常状態のフルコナゾールの存在下、C_{max}およびAUC_{0-inf}値は、約44%（幾何平均比〔GMR；共投与／化合物1単独〕）（90%信頼区間〔CI〕：13%、83%）および19%（90%CI：6%、33%）上昇した。しかし、これらの中程度の変化は、化合物1の曝露中に観察された全体的な変動（C_{max}で86%、AUC_{0-inf}で43%のCV）と同様の大きさであったため、臨床的に重要ではないと判断された。

【0196】

弱いCYP3A阻害剤であるアトルバスタチンの化合物1のPKに対する効果は対象のなかでかなり変動した。化合物1に対する平均総全身曝露（AUC_{0-inf}）は、定常状態のアトルバスタチンの存在下で変化しなかったが、C_{max}は平均で約22%（90%CI：-49%、18%）低下した。化合物1のC_{max}において観察された全体的な変動（75%CV）との関連で見ると、この所見は、化合物1のPKに対するアトルバスタチンの臨床的に意味のある効果の欠如を示唆する。

【0197】

治療下で発現した有害事象：TEAEは、化合物1の単独投与およびアトルバスタチンまたはフルコナゾールとの併用投与で同様であった。フルコナゾールまたはアトルバスタチンアームでそれぞれ＜5%の対象に発生し、最も多く報告されたTEAEは、掻痒（0〔0%〕、3〔15%〕）、丘疹性発疹（0〔0%〕、2〔10%〕）、紅斑性発疹（0〔0%〕；3〔15%〕）および節足動物咬傷（2〔10%〕、1〔5%〕）である。3名の対象は化合物1に関連するとみなされる4つの事象を経験した。傾眠とめまいの事象を報告した1名の対象および知覚低下の事象を報告した2名の対象は、治験責任医師により化合物1に関連するとみなされた。4事象とも重症度はグレード1であり、関連する客観的または身体検査所見はなかった。

【0198】

死亡、その他のSAE、およびAEによる中止：本試験では、死亡またはSAEは報告されなかった。1名の対象が、試験1日目に化合物1の40mg用量を単回服用後、試験を中止した（個人的な緊急事態により3日目に同意を撤回した）。残りの対象は、予定通りすべての用量の試験治療を受けた。

【0199】

その他の安全対策：臨床検査値には、臨床的に意味のある経時的な傾向は認められなかった。バイタルサインまたはECG所見についても、経時的な傾向は認められなかった。

【0200】

40mg単回用量の化合物1と中等度のCYP3A阻害剤フルコナゾール（200mg 1日1回〔QD〕）との共投与の結果、化合物1の全身曝露（C_{max}：44%；AUC_{0-inf} 19%）では中程度の増加がみられたが、化合物1の曝露中の全体的な変動という面で見ると临床上関連のある程度ではなかった。40mg単回用量の化合物1と弱いCYP3A阻害剤アトルバスタチン（80mg QD）の共投与の結果、临床上意味のある相互作用はみられなかった。これらの結果は、化合物1の動態にCYP3A代謝が主に寄与していないことを支持する。フルコナゾールまたはアトルバスタチンの併用または非併用で投与された化合物1の40mg単回用量は、忍容性が良かった。40mg単回用量の化合物1とフルコナゾールまたはアトルバスタチンとの共投与は、化合物1の単独投与と比べて、化合物1の曝露または安全性プロファイルに対して临床上有意な影響を示さなかった。新たな安全性シグナルは観察されな

10

20

30

40

50

かった。

【0201】

実施例2：健常な成人男性および女性における化合物1の薬物動態に及ぼすポリコナゾールの効果を評価するための2部、非盲検、固定順番、2期間クロスオーバー試験

健常な成人男性および女性において、化合物1の薬物動態に及ぼすポリコナゾールの潜在的な効果を評価するために、2部、非盲検、固定順番、2期間クロスオーバー薬物相互作用試験が行われた。各試験は2つの連続した治療期間（治療期間1および治療期間2）からなり、試験参加者は固定（単回）順番のクロスオーバー方式で試験治療を受けた。治療期間1と治療期間2の1日目の試験薬投与の間には、10日間のウォッシュアウト期間があった。

10

【0202】

各試験参加者は、治療期間1の1日目の試験薬投与前30日以内のスクリーニング訪問で、試験適格性についてスクリーニングされた。

【0203】

治療期間1の1日目に、試験参加者は、安全性パラメータの評価および試験制限のコンプライアンスのために、臨床研究ユニット（CRU）に入院した。治療期間1の1日目に、少なくとも10時間の夜間絶食後、試験参加者は、40mg（パート1）または120mg（パート2）の単回用量の化合物1を240mLの水とともに1回服用した（パート1：治療A；パート2：治療C）。化合物1の血漿濃度を測定するための血液サンプルを、投与前と投与後120時間採取した。試験参加者は、治療期間1の3日目にCRUから退院し、48時間後の血液サンプルを採取した後、4、5、6日目の朝にCRUに戻り、その後の血液サンプルを採取した。さらに4日間のウォッシュアウト期間を経て、安全性パラメータの評価と試験制限を伴うコンプライアンスのために試験参加者は治療期間2の1日目の夕方にCRUにチェックインした。試験参加者は、治療期間2の残りの期間（1日目から13日目まで）、CRUに残った。

20

【0204】

治療期間2の1日目に、試験参加者は、朝に1時間の絶食後に最初の400mg用量のポリコナゾールを服用し、服用後1時間は絶食を続けた。試験参加者は、再び12時間後に1時間の絶食の後に追加の400mg用量のポリコナゾールを服用し、服用後1時間は絶食を続けた。治療期間2の2日目から12日目には、試験参加者は、2日目の朝に200mg用量のポリコナゾールを12時間（q12h）ごとに服用し始めた（試験薬投与の前後1時間は絶食）。ポリコナゾールおよびN-酸化物代謝物の血漿濃度の測定のための血液サンプルを6日、7日および8日目の投与前に採取し、6日目の夜の投与で始め、8日目の朝の投与で終了した。治療期間2の8日目に少なくとも10時間の1晩の絶食の後に試験参加者は、40mg（パート1）または120mg（パート2）のいずれかの用量の化合物1を200mg用量のポリコナゾール（共投与）と一緒に240mLの水で服用し、投与後4時間の絶食を続けた（パート1：治療B；パート2：治療D）。化合物1の血漿濃度を測定するための血液サンプルは、投与前から投与後120時間まで採取した。化合物1の血漿濃度を測定するための血液サンプルを採取している間は、試験参加者は、200mg用量のポリコナゾールを12時間ごとに服用し続け、最後の投与は血液サンプル採取の120時間前に服用した。治療期間2の13日目に、120時間の血液サンプル採取の後、試験参加者は退院手続きを完了し、CRUから解放された。

30

40

【0205】

安全性は、バイタルサインの測定および臨床検査試験および有害事象の評価を繰り返すことにより試験中モニターされた。試験参加者は、治療期間2の最後の試験薬投与から約10日後にCRUに外来通院した。

【0206】

参加者数（計画および分析された）：パート1：16名を計画した。全体として、16名の参加者が登録され、少なくとも1つの用量の試験薬を服用したため、安全性集団に含まれる。全体として、これら16名の参加者のすべてが、薬物動態濃度集団および薬物動態パラメ

50

ータ集団の判断基準を満たした。パート2：16名が計画された。全体として、合計16名の参加者が登録され、少なくともひとつの用量の試験薬を服用したため、安全性集団に含まれる。全体として、これら16名の参加者のすべてが、薬物動態濃度集団および薬物動態パラメータ集団の判断基準を満たした。

【0207】

診断と主な参加・除外基準：健常で非喫煙の、18歳以上65歳以下までの男女で、肥満度指数（BMI）が18.5以上30.0 kg/m²以下であること。

【0208】

試験期間、投与量、投与様式およびバッチ番号：化合物1の40mg（ロット#1602106）および120mg（ロット # 1615761）錠剤。化合物1の40mg（パート1）および化合物1の120mg（パート2）を含有する即時放出性経口圧縮錠剤がMyovantから供給された。ポリコナゾールを200mg含有する市販のポリコナゾール錠剤である、ポリコナゾール錠剤（ロット#17180424、#17181964および#17180564）は、試験サイトにより調達された。

10

【0209】

試験期間の持続期間：治療期間1の1日目に少なくとも10時間の1晩の絶食後、試験参加者は、40mg（パート1）または120mg（パート2）の単回用量の化合物1を240mLの水と一緒に服用した。治療期間2の1日目に、試験参加者は、朝に1時間の絶食後に最初の400mg用量のポリコナゾールを服用し、服用後1時間は絶食を続けた。試験参加者は、再び12時間後に1時間の絶食の後に追加の400mg用量のポリコナゾールを服用し、服用後1時間は絶食を続けた。治療期間2の2日目から12日目には、試験参加者は、2日目の朝に200mg用量のポリコナゾールを12時間（q12h）ごとに服用し始めた（試験薬投与の前後1時間は絶食）。

20

【0210】

人口統計およびベースラインの特徴：パート1：大部分の参加者は女性（81.3%）、白人（93.8%）およびヒスパニックまたはラテン系（87.5%）であった。平均年齢は、41.3歳であり、20歳から56歳に及んだ。平均BMIは、27.21kg/m²であり、すべての試験参加者のBMIは≤30 kg/m²であった。パート2：すべての参加者は、男性であり、大部分は白人（62.5%）およびヒスパニックまたはラテン系（75.0%）であった。平均年齢は43.4歳であり、32歳から56歳に及んだ。平均BMIは、27.74 kg/m²であり、すべての試験参加者のBMIは≤30 kg/m²であった。

30

【0211】

40

50

【表 3】

表 3: 目的、評価項目、統計的方法および結果

目的	評価項目	統計分析	結果
第 1			
化合物 1 およびポリコナゾールの共投与後の化合物 1 の薬物動態に及ぼすポリコナゾールの効果を評価する	化合物 1 の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} および C_{max}	ノンコンパートメント解析を使用して薬物動態パラメータを計算した。化合物 1 の薬物動態に及ぼすポリコナゾールの効果を評価するために、治療を固定効果、対象をランダム効果とする混合効果モデルを用いて、対数変換薬物動態パラメータを解析した。	化合物 1 40mg $AUC_{0-\infty}$: 幾何平均比 (GMR; 共投与 [化合物 1+ ポリコナゾール]/化合物 1 単独) および 90% CI 1.5115 (1.2458, 1.8339). AUC_{0-t} : 幾何平均比 (GMR; 共投与 [化合物 1+ ポリコナゾール]/化合物 1 単独) および 90% CI 1.4876 (1.2161, 1.8197). C_{max} : 幾何平均比 (GMR; 共投与 [化合物 1+ ポリコナゾール]/化合物 1
第 2			
化合物 1 およびポリコナゾールの共投与後の化合物 1 の薬物動態に及ぼすポリコナゾールの効果を評価する	化合物 1 の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} および C_{max}	ノンコンパートメント解析を使用して薬物動態パラメータを計算した。化合物 1 の薬物動態に及ぼすポリコナゾールの効果を評価するために、治療を固定効果、対象をランダム効果とする混合効果モデルを用いて、対数変換薬物動態パラメータを解析した。	化合物 1 40 mg $AUC_{0-\infty}$: 幾何平均比 (GMR; 共投与 [化合物 1+ ポリコナゾール]/化合物 1 単独) および 90% CI 1.5115 (1.2458, 1.8339). AUC_{0-t} : 幾何平均比 (GMR; 共投与 [化合物 1+ ポリコナゾール]/化合物 1 単独) および 90% CI 1.4876 (1.2161, 1.8197). C_{max} : 幾何平均比 (GMR; 共投与 [化合物 1+ ポリコナゾール]/化合物 1

【0212】

曝露: パート 1: 治療期間 1 において、16 名のすべての参加者は、40 mg 単回用量の化合物 1 単独を服用した。2 名の参加者は、治療期間 2 の前に試験を途中で中止し、14 名の参加者は治療期間 2 において少なくともひとつの用量のポリコナゾールを服用した。別の参加者は、ポリコナゾールを 7 回服用後治療期間 2 の 4 日目に途中で中止した。13 名の残りの参加者は、ポリコナゾールのすべての用量、ならびに 40 mg 化合物 1 およびポリコナゾールの共投与 (合計 2 用量の 40 mg 化合物 1、2 用量の 400 mg ポリコナゾールおよび 22 用量の 200 mg ポリコナゾール) を服用した。ただし合計 21 用量の 200 mg ポリコナゾールを服用した参加者 #1015 を除く (最後の [夜] 用量のポリコナゾールは治療期間 2 の 12 日目に投与されなかった)。パート 2: 16 名のすべての参加者は、試験の治療期間 1 に 120 mg 単回用量の化合物 1 単独を服用した。2 名の参加者は治療期間 2 の前に試験を途中で中止し、14 名の残りの参加者は、治療期間 2 において、ポリコナゾール単独のすべての用量、ならびに 120 mg 化合物 1 およびポリコナゾールの共投与 (合計: 2 用量の 120 mg 化合物 1、2 用量の 400 mg ポリコナゾールおよび 22 用量の 200 mg ポリコナゾール) を服用した。

【0213】

薬物動態の結果: パート 1: 40 mg 化合物 1 とポリコナゾールの共投与後、化合物 1 の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} および C_{max} は、40 mg 化合物 1 単独投与後の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} および C_{max} に比べて、それぞれ、1.51 倍、1.49 倍および 1.21 倍増加した; 化合物 1 の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} および C_{max} についての GMR (共投与 [化合物 1+ ポリコナゾール]/化合物 1 単独) および 90% CI は、それぞれ 1.5115 (1.2458, 1.8339)、1.4876 (1.2161, 1.8197) および 1.2074 (0.9193, 1.5857) であった。パート 2: 化合物 1 の $AUC_{0-\infty}$ 、AU

C_{0-t}およびC_{max}は、ポリコナゾールの効果の根拠となる主要な薬物動態パラメータとして事前に決められた。120mg化合物1およびポリコナゾールの共投与後、化合物1のAUC_{0-∞}、AUC_{0-t}は、それぞれ約1.12倍および1.10倍増加した(AUC_{0-∞} AUC_{0-t}についてのGMR[共投与{化合物1+ ポリコナゾール}/化合物1単独]および90% CIは、1.1181 [0.6806, 1.8371]、1.0980 [0.6645, 1.8143]であった)。しかし、化合物1のC_{max}は、120mg化合物1およびポリコナゾールの共投与後18%減少した(C_{max}についてのGMR[共投与{化合物1+ ポリコナゾール}/化合物1単独]および90% CIは、0.8185 [0.4261, 1.5724]であった)。化合物1のAUCおよびC_{max}についてのGMRの90% CIはいずれも1を含んだが、とりわけ試験のサンプルサイズに対して、CIは、対象内の変動が大きいためにかなり広がった(CV%: パート2の85.7~126.1%対パート1の28.2~40.5%)。

10

【0214】

安全性の結果: パート1: 全体として、試験のパート1では、16名の参加者のうち11名(68.8%)に合計20個の有害事象が報告された。ほぼすべての有害事象は、重症と評価された1件の重篤な有害事象を除き、治験責任医師により軽度または中等度の有害事象と評価された。すべての有害事象は、治療期間2において、ポリコナゾール単独投与後または40mg化合物1とポリコナゾールの共投与後のいずれかに報告され、治験責任医師により薬物関連と判断された。1名の参加者(#1015)に40mg化合物1およびポリコナゾールの共投与後、臨床的に関心があるALT上昇(グレード2/中等度)およびAST上昇(グレード2/中等度)の有害事象が報告された。1名の参加者(#1008)に40mg化合物1およびポリコナゾールの共投与後に急性胆のう炎(グレード3/重症)の重篤な有害事象が報告された。死亡または中止に至る有害事象は報告されなかった。パート2: 全体として、試験のパート2において、16名の参加者のうち12名(75.0%)に合計19個の有害事象が報告された。すべての有害事象は、治験責任医師により軽度または中等度の有害事象と評価され、性質上一過性で、介入せずに消失した。すべての有害事象は、治療期間2において、ポリコナゾール単独投与後または120mg化合物1とポリコナゾールの共投与後のいずれかに報告され、治験責任医師により薬物関連と判断された。死亡、重篤な有害事象、中止に至る有害事象は報告されなかった。

20

【0215】

下記の結果は、本試験からの結果に基づいてなされ得る: パート1(40mg化合物1): 化合物1と強力なCYP3A4阻害剤であるポリコナゾールの共投与後、臨床上意味があるとは判断されない、化合物1への曝露中に中程度で可変の増加が観察された。化合物1の合計の曝露(AUC_{0-∞}およびAUC_{0-t})および最高濃度(C_{max})は、40mg化合物1およびポリコナゾールの共投与後にそれぞれ、1.5倍、1.5倍および1.2倍増加した(化合物1のAUC_{0-∞}、AUC_{0-t}およびC_{max}についてのGMR[共投与{40mg化合物1 + ポリコナゾール}/40mg化合物1単独]および90% CIは、それぞれ1.5115 [1.2458, 1.8339]、1.4876 [1.2161, 1.8197]および1.2074 [0.9193, 1.5857]である)。全体として、健康な成人男女への、40mg単回用量の化合物1単独の投与およびポリコナゾール投与(40mg Q12H x 1日および200mg Q12H x 12日)に8日目の40mg化合物1の共投与は、概ね安全で忍容性が良かった。可逆的で重篤でないグレード2のトランスアミナーゼ上昇(ALTおよびAST)($\geq 3 \times$ 正常の上限(プロトコル-臨床的に関心のある具体的な有害事象)に達する)が、1人の参加者に治療期間2での化合物1の共投与後に報告された。その事象は治験責任医師により薬物関連と判断され、試験薬投与の中止に至った。

30

40

【0216】

パート2(120mg化合物1): 化合物1と強力なCYP3A4阻害剤であるポリコナゾールの共投与後、臨床上意味があるとは判断されない、化合物1への曝露中に小さくかなり可変の変化が観察された。120mg化合物1およびポリコナゾールの共投与後に、化合物1の合計の曝露(AUC_{0-∞}およびAUC_{0-t})は、それぞれ、1.2倍および1.1倍増加したが、化合物1の最高濃度(C_{max})は18%減少した(化合物1のAUC_{0-∞}、AUC_{0-t}およびC_{max}についてのGMR[共投与{化合物1 + ポリコナゾール}/化合物1単独]および90% CIは、そ

50

れぞれ1.1181 [0.6806, 1.8371]、1.0980 [0.6645, 1.8143]および0.8185 [0.4261, 1.5724]である)。健常な成人男性への、120mg単回用量の化合物1単独の投与およびポリコナゾール投与（400mg Q12H x 1日および200mg Q12H x 12日）に8日目の120mg化合物1の共投与は、概ね安全で忍容性が良かった。

【0217】

実施例3：健常な成人対象における化合物1の薬物動態に及ぼすりファンピンの効果を決定する試験

表4は、健常な成人対象における化合物1の薬物動態に及ぼすりファンピンの効果に対する試験設計と結果を示す。

【0218】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4: 健常な成人対象における化合物 1 の薬物動態に及ぼすリファンピンの効果に対する試験設計と結果

試験のタイトル	健常な成人対象における化合物 1 の薬物動態に及ぼすリファンピンの効果を決定する試験
目的	試験の第 1 の目的は: 単回用量の経口化合物 1 単独投与および反復用量の経口リファンピン投与後の血漿 PK パラメータを比較することであった。 試験の第 2 の目的は: 単回用量の経口化合物 1 単独投与および反復用量の経口リファンピン投与後の安全性および忍容性を決定することであった。
試験設計/方法論	これは、経口化合物 1 の、単回用量を単独、次に反復用量のリファンピンと一緒に共投与としての、非盲検、単一順番クロスオーバー試験であった。 対象は 1 日目の試験薬投与前 30 日以内に試験への登録のためのスクリーニングを行った。試験は 3 つの治療期間から構成された (下記図式参照) および対象は 19 日間臨床ユニットに拘束された。期間 1 では、対象は 1 日目にユニットにチェックインし、1 日目に 40mg 化合物 1 の単回用量を服用した。薬物動態サンプルを 120 時間採取した (6 日目の朝まで)。期間 2 は 6 日目に始まり、対象は 600 mg リファンピンを 1 日 1 回 (QD) 7 日間 (12 日目まで) 投与された。期間 3 は 13 日目に始まり、対象は、単回用量の 40mg 化合物 1 および 600 mg リファンピン (QD) を服用した。リファンピン QD 投与を 14 日目から 17 日目まで続けた。血漿サンプルを 13 日目に化合物 1 を投与後 120 時間採取した (18 日目の朝まで)。対象は最後の PK 採取および安全性評価が終了した後に臨床ユニットから解放された。 試験の概観 (1) 30 日以内のスクリーニング; (2) 期間 1 (1 日目から 5 日目) 化合物 1 (40 mg 単回用量)、120 時間 PK; (3) 期間 2 (6 日目から 12 日目) リファンピン (600 mg QD), (期間 1 リファンピン投与前に採取した 120 時間 PK サンプル); (4) 期間 3 (13 日目から 18 日目)、13 日目の化合物 1 (40 mg 単回用量) + 13 日目から 17 日目のリファンピン 600 mg QD、化合物 1 の単回用量後の 120 時間 PK; (5) フォローアップ訪問; (最後の投与後 7~14 日目) 略語: PK = 薬物動態; QD = 1 日 1 回 治療アームおよび期間 対象は固定治療順序に従って下記治療を受けた。

10

20

30

40

【0219】

【表 4 - 2】

	<table><tr><th>期間</th><th>治療</th><th>期間</th></tr><tr><td>1</td><td>化合物 1 (40 mg の単回用量)</td><td>1 日</td></tr><tr><td>2</td><td>リファンピン (600 mg QD x 7 日)</td><td>7 日</td></tr><tr><td>3</td><td>化合物 1 (40 mg の単回用量) + リファンピン (600 mg QD x 5 日)</td><td>5 日</td></tr></table>	期間	治療	期間	1	化合物 1 (40 mg の単回用量)	1 日	2	リファンピン (600 mg QD x 7 日)	7 日	3	化合物 1 (40 mg の単回用量) + リファンピン (600 mg QD x 5 日)	5 日
期間	治療	期間											
1	化合物 1 (40 mg の単回用量)	1 日											
2	リファンピン (600 mg QD x 7 日)	7 日											
3	化合物 1 (40 mg の単回用量) + リファンピン (600 mg QD x 5 日)	5 日											
	略語: QD =1 日 1 回												
	各対象は約 8 週間試験に参加した (30 日間のスクリーニング期間および 19 日間の拘束期間を含む)。有事事象評価、バイタルサイン、身体検査、臨床検査テストおよび ECG データなどの安全性評価を治療期間を通して採取した。終了した対象は、フォローアップ訪問を含む試験のすべてのフェーズを終了した人である。試験の終了は最後の対象の最後の訪問として定義された。												
標的集団/計画された対象の数	合計 18 名の対象が計画された。18 名の対象が試験に登録され、18 人の対象中 16 人 (88.9%) が試験を終了した。18 名の対象のうち 1 人 (5.6%) は同意を撤回し、18 名の対象のうち 1 人 (5.6%) は治療下で発現した有害事象のために試験を中止した。18 名のすべての対象は安全性および PK 解析セットに含められた。												
算入のための主な判断基準	対象は、年齢が 18 歳以上 55 歳以下、体重が男性で 50kg 以上、女性で 45kg 以上、肥満度指数が 18.5 以上 32.0 kg/m ² 以下の範囲内にあり、病歴、身体検査、臨床検査、心臓モニタリングなどの医療評価に基づいて、責任と経験のある治験責任医師により健常と判断された男性または女性であった。												
化合物およびロット#	化合物 1 の 40mg 錠剤 (ロット番号: Z654F04B) およびリファンピン 300 mg カプセル (ロット番号: 201997P1) などの治験製品は、それぞれ Takeda Development Center Americas, Inc. および DaVita Clinical Research から提供された。												
評価のための判断基準/評価項目													
薬物動態													
下記化合物 1 の PK パラメータをノンコンパートメント法を用いて可能な限り各対象に対して計算した: 最高濃度 (C _{max})、最高濃度到達時間 (t _{max})、時刻ゼロから最後の数量化できる濃度までの濃度-時間曲線下面積 (AUC) (AUC _{0-t})、時刻ゼロから無限大までに推定される AUC (AUC _{0-∞})、終末消失相半減期 (t _{1/2})、経口クリアランス (CL/F) および見かけの分布容積 (V _z /F)。													
安全性													
化合物 1 (40 mg) 単独、リファンピン (600 mg)、ならびに化合物 1 (40 mg) とリファンピン (600 mg) の組み合わせの安全性および忍容性を有害事象、バイタルサイン、身体検査、臨床検査安全性試験 (血液学的および血液化学試験および尿検査)、および 12 誘導 ECG に関して評価した。													
統計的方法/薬物動態													
化合物 1 の血漿濃度を記述統計学を用いて、治療および公称サンプル時間によってリスト化しまとめた。													

【 0 2 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

血漿濃度データは、線形および半対数スケールでグラフ表示された。化合物 1 の濃度-時間データについては、以下のプロットが提示された。

- ・ 期間および治療ごとに層別化した個々の対象の血漿濃度対時間プロファイル；
- ・ 期間および治療ごとに層別化した算術平均 (+/-算術 SD) 濃度対時間プロファイル；
- ・ 期間および治療ごとに層別化した濃度対時間プロファイルの中央値 (+/-最小値/最大値)。

化合物 1 の血漿中 PK パラメータは、すべての PK 解析セット対象の濃度-時間プロファイルから評価した。PK パラメータは、治療ごとにまとめた。

化合物 1 の血漿中 PK に及ぼすリファンピンの効果は、治療を固定効果、対象をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。PK パラメータは、解析前に自然対数変換した。AUC_{0-∞}、AUC_{0-t}、および C_{max} について、化合物 1+リファンピン治療 (Test) と化合物 1 単独治療 (参照) の間の幾何最小二乗平均比と 90%信頼区間(CI)を、平均差の指数と対応する 90%CI をとることで評価した。

安全性

有害事象、バイタルサイン、身体検査、臨床検査テストおよび 12 誘導 ECG などの安全性パラメータを記述統計学を用いてまとめた。正式な統計分析は行わなかった。

結果/薬物動態のまとめ

前処置およびリファンピンとの共投与後に化合物 1 を投与した場合、化合物 1 の曝露の推定値が減少したことを実証した (期間 3) が、終末 t_{1/2} は期間間で同様であった。幾何平均化合物 1 の C_{max} は、化合物 1 単独投与と比較して、リファンピンとの共投与の場合では 23%低く、AUC_{0-∞}は 55%低くなった。これらのデータは、リファンピンによる化合物 1 の全身クリアランスの変化はほとんどなかったことを示唆する。曝露の減少は、腸内 P-gp の誘導による経口吸収の減少の結果である可能性が高い。先行研究では、中程度の CYP3A4 阻害剤 (フルコナゾール) との共投与は化合物 1 の曝露に関連する影響を与えなかったが、CYP3A4/P-gp 二重阻害剤のエリスロマイシンは曝露を 6 倍増加させた。後者の場合、今回の試験と同様に、化合物 1 の終末半減期には変化が観察されなかった。総合すると、これらのデータは、腸内 P-gp 輸送が化合物 1 の曝露の主要な決定要因であることを示唆し、今回の試験結果は腸内 P-gp の誘導と一致する。

3 名の対象が期間 3 中にリファンピンを中止した。これらの対象のそれぞれで観察された化合物 1 の曝露の減少は、試験集団全体の平均値と同様であり、これらの対象においてリファンピン中止が薬物動態の結果に大きな影響を及ぼさないことが示された。

安全性

本薬物間相互作用試験において、40mg の化合物 1 を 1 日目と 13 日目にそれぞれ 2 回投与し、600mg のリファンピンを 6 日目から 17 日目の 12 日間毎日投与したところ、健常男女対象に全体として忍容性が良かった。重症の治療下で発現した有害事象、重篤な有害事象、死亡例はなかった。1 名の対象が 10 日目に中等度のウイルス性胃腸炎の有害事象により試験から離脱したが、これは試験薬である化合物 1 とは無関係であった。

全体として、18 名中 18 名 (100%) が試験中に合計 47 件の治療下で発現した有害事象を経験し、治療下で発現した有害事象の大部分は試験薬である化合物 1 とは無関係であると治験責任医師により評価された。治療下で発現した有害事象は、重症度ではほとんどが軽度で、試験終了までにすべてが回復した。一般に、治療下で発現した有害事象の数と頻度は、化合物 1 の 40 mg 単回経口投与後 (期間 1)、化合物 1 の 40mg 単回用量とリファンピン 600 mg QD の共投与後、リファンピンの 600mg QD を 4

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

日間投与後（期間 3）とでは同程度であったが、リファンピン 600 mg QD を 7 日間投与（期間 2）では数と頻度は最も多かった。2 名以上の対象に報告された治療下で発現した有害事象は、着色尿（17 名、期間 2）、疲労／無力感（6 名；期間 1 に 2 名、期間 2 に 4 名）、頭痛（2 名、期間 2）、視界不良（2 名、期間 1）、月経痛（2 名、期間 1）などであった。消化不良（1 名、期間 1）、疲労（2 名、期間 1 に 1 名、期間 2 に 1 名）、子宮出血（2 名、期間 1）などの 4 名（22.2%）の 5 つの治療下で発現した有害事象は、治験責任医師により試験薬、化合物 1 に関連していると評価された。バイタルサイン、身体検査、臨床検査値、ECG データなどの追加の安全性評価は、全体的に目立たなかった。投与後 13 日目の血液サンプルにおいて軽度の AST 上昇という治療下で発現した有害事象が 1 件確認されたが、約 5 日間で消失し、試験薬である化合物 1 とは無関係と評価された。治療下で発現した ALT の結果はすべて正常範囲内であった。

結論

40mg 化合物 1 単独、40mg 化合物 1 と 600 mg リファンピンとの共投与、ならびに 600mg リファンピン単独で治療された 18 名の健常な男女対象の本集団において、試験データは下記の結論を支持する：

薬物動態

- ・幾何平均化合物 1 の Cmax は、化合物 1 単独投与と比較して、前処置およびリファンピンとの共投与の場合では 23% 低く、AUC_{0-∞} は 55% 低くなった。

- ・化合物 1 の終末半減期は、前処置およびリファンピンとの共投与の有無にかかわらず同様であった。

安全性

- ・40mg 化合物 1 単独、40mg 化合物 1 と 600 mg リファンピンとの共投与、ならびに 600mg リファンピン単独で治療された健常な男女は概ね忍容性が良かった。

- ・本試験中重症の治療下で発現した有害事象、重篤な有害事象または死亡は報告されなかった。

- ・一般に、治療下で発現した有害事象の数と頻度は、化合物 1 の 40 mg 単回経口用量後、化合物 1 の 40mg 単回用量とリファンピン 600 mg QD の共投与後、リファンピンの 600mg QD を 4 日間投与後とでは同程度であったが、リファンピン 600 mg QD を 7 日間投与後では数と頻度は最も多かった。

- ・バイタルサイン、身体検査、臨床検査値、ECG データなどの安全性評価は、全体的に目立たなかった。

- ・パートナーとの妊娠が 1 件報告され、妊娠は化合物 1 およびリファンピンの最終投与から約 2 ヶ月後と推定された。本報告の時点ではフォローアップを依頼し、保留中である。

【0222】

実施例 4：健常な成人男女対象における化合物 1 の単回経口用量の薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの複数回経口投与の効果を評価するための第 1 相非盲検薬物相互作用試験

本試験は、健常な成人男女対象における化合物 1 の単回経口用量の薬物動態ならびに安全性および忍容性に及ぼすエリスロマイシンの効果を調査するために行われた。

【0223】

方法論：これは、健常な日本人成人男女対象における化合物 1 の単回経口用量の薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの複数回経口投与の効果を調査することを目的とする第 1 相非盲検薬物相互作用試験であった。これは単一施設研究であった。化合物 1 に及ぼすエリスロマイシンの効果は、単独および CYP3A4 阻害剤であるエリスロマイシンの定常状態で投与した場合の、未変化化合物 1 の血漿濃度および尿中排泄率、ならびに化合物 1 の安

全性を比較することによって検討した。20名の対象(10名の男性および10名の女性)が試験薬を服用した。対象は1日目と15日目の朝食30分前に20 mgの化合物1の経口単回用量を服用した。エリスロマイシン300mgを1日4回(各食事と就寝30分前)10日目から19日目の10日間服用した。対象は、15日目の朝食30分前に300mgのエリスロマイシンと20mgの化合物1を同時に服用した。評価期間は試験薬投与の開始後27日間続いた。表5は試験設計の概観を示す。

【0224】

【表5】

表5：単回用量の化合物1のPKおよび安全性および忍容性に及ぼすエリスロマイシンの効果を評価するための試験設計の概観

期間	スクリーニング		治療										フォローアップ			
			化合物1単独					エリスロマイシン単独		組み合わせ期間						
日	-28から -2	-1	1	2から5	6	7から8	9	10から12	13から14	15	16から19	20	27			
試験性	インフォームド コンセント スクリーニング	チヘクイン	化合物1 投与		チヘク アウ ト		チヘク イン	エリス ロマイ シン 投与	エリス ロマイ シン 投与	化合物1+ エリスロ マイシン 投与	エリス ロマイ シン 投 与	チヘ ク アウ ト	フォロ ー ア ッ プ			
										化合物1PK						
			化合物1 PK		エリスロマイシン PK											
			外来患者		入院患者					入院患者					外来患者	

【0225】

対象の数：計画：20名の対象(10名の男性および10名の女性)。スクリーニング：48名の対象。治療期間での登録：20名の対象(10名の男性および10名の女性)。解析：薬物動態：20名の対象、安全性：20名の対象

【0226】

算入のための診断および主な判断基準：年齢が20から45歳の健常な日本人男女の対象であって、インフォームドコンセントの直前に少なくとも3回の規則正しい生理周期を有し体重が少なくとも40kgの女性、男性の場合は50kg、および肥満度指数(BMI)は18.5および25.0 kg/m²の間である。

【0227】

治療期間：28日のスクリーニング期間の後に対象は、試験場所に、化合物1単独投与のために7日間(-1日目から6日目)、化合物1とエリスロマイシンでの組み合わせ治療のために12日間(9日目から20日目)再び拘束された。化合物1を1日目および15日目に投与し、エリスロマイシンを10日間(10日目から19日目)投与した。フォローアップ訪問は27日目に設けられた。

【0228】

試験製品、用量および投与様式：化合物1(20mg錠剤、20mg/日；経口；ロットZ6548032)；エリスロマイシン(100mg錠剤、1200mg/日 - 各300mgを1日4回；経口；ロットZ654D011)。

【0229】

統計的方法－血漿濃度：化合物1の血漿濃度を各予定されたサンプリング間隔にわたり記

述統計学を用いて各投与条件ごとに(化合物1単独、エリスロマイシンとの併用で)まとめた。化合物1の血漿濃度の時間プロファイルのプロット(個々のデータ、およびそれぞれの標準偏差(SD)データを含む算術平均)を、各投与条件ごとに作成した。薬物動態(PK)パラメータ[AUMC(0-tlqc)およびAUMC(0-inf)を除く]を記述統計学を用いて各期間でまとめた。化合物1のAUC(0-inf)、AUC(0-120)、AUC(0-tlqc)およびC_{max}を従属変数、投与条件を固定効果として自然対数変換した分散分析(ANOVA)に基づき、投与条件(組み合わせ/単独)間の比の両側信頼区間(CI)(信頼係数レベル; 90%および95%)を算出した。また、上記の解析は、参照のため、対数変換をしないでを行った。また、必要に応じて、対数変換したT_{max}、MRT、zも同様に評価した。また、性別に関連する解析も一部行った。

10

【0230】

統計的方法—尿中排泄率：化合物1の累積尿中排泄率(用量の%)を、各予定されたサンプリング間隔にわたり各投与条件ごとに、記述統計学を用いてまとめた。化合物1の累積尿中排泄率の時間プロファイルのプロット(個々のデータ、およびそれぞれのSDデータ付き算術平均)を、各投与条件ごとに作成した。

【0231】

安全性：すべての治療下で発現した有害事象(TEAE)をAE、または試験薬投与開始日以降に発症した併存する病状の悪化または合併症と定義した。頻度分布は、各治療期間(化合物1単独、エリスロマイシン単独、および組み合わせ)について、器官別大分類(SOC)および基本語(PT)により以下のように提供した：すべてのTEAE、重症度別TEAE、試験薬に関するTEAE、重症度別試験薬に関するTEAE、試験薬中止の原因となったTEAE。SOCはアルファベット順に、PTは事象頻度の降順に表示した。SOCおよびPTによりまとめられたTEAEは、事象頻度の降順で表示した。重篤なTEAEの発生率を算出することとした。同一対象に同一SOCの事象が複数回記録された場合、その対象をSOCの1対象としてカウントすることとした。同じPTの事象が同一対象に複数回記録された場合、その対象をPTの1対象としてカウントすることとした。同じPTまたはSOCの事象が異なる強度で複数回記録された場合、最も重篤なカテゴリーで1対象としてカウントすることとした。TEAEは、MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities)を用いてコード化した。

20

【0232】

バイタルサイン、体重、ECG所見および臨床検査テストに関しては、ベースライン、観察値およびベースラインからの変化を連続変数について各測定時間ポイントに対してまとめられた。また、観測値についてはケースプロットも提示された。カテゴリー変数については、試験薬投与前後のデータについてシフト表が示された。

30

【0233】

ベースライン人口統計学および他のベースラインの特徴：合計で48名が本試験のためにスクリーニングされた。これらのうち、20名の対象が試験薬を服用した。PK分析セットにおいて、年齢(平均 ± SD)は、男性対象では27.8 ± 3.88歳、女性対象では24.4 ± 3.44歳であり、男性/女性対象を合わせると26.1 ± 3.97歳；身長はそれぞれ、170.1 ± 3.54 cm、157.5 ± 4.33 cmおよび163.8 ± 7.52 cm；体重はそれぞれ、65.34 ± 6.014 kg、50.25 ± 6.470 kgおよび57.80 ± 9.843 kg；BMIはそれぞれ、22.49 ± 1.488 kg/m²、20.17 ± 1.947 kg/m²および21.33 ± 2.064 kg/m²で、男性と女性の間では身長と体重以外では有意な差を示さなかった。

40

【0234】

対象の内訳：試験薬を服用した20名の対象すべてが中止することなく本試験を終了し、PK解析セットおよび安全性分析セットに含められた。

【0235】

未変化化合物1の血漿濃度：PK解析セットにおいて、20mg化合物1を単独投与した後(化合物1単独期間)、エリスロマイシン(1200mg/日)の定常状態で20mg化合物1を投与した後(組み合わせ期間)の未変化化合物1の平均血漿濃度の時間プロファイルなら

50

びに120時間にわたる結果を、図1Aに示す。図1Bは、0～24時間の期間にわたる同じデータを示す。表6は、化合物1のPKパラメータに関する記述統計を示す。

【0236】

【表6】

表6: 化合物1のPKパラメータに関する記述統計

変数	治療	N	統計							
			平均	Geo 平均	SD	CV	Geo CV	最小	メジアン	最大
AUC (0-120) (ng*hr/mL)	単独	20	42.03	36.64	24.130	57.4	56.7	14.4	36.40	98.3
	組み合わせ	20	235.0	227.6	59.047	25.1	26.8	139	225.0	322
AUC (0-t _{1/2}) (ng*hr/mL)	単独	20	42.03	36.64	24.130	57.4	56.7	14.4	36.40	98.3
	組み合わせ	20	235.0	227.6	59.047	25.1	26.8	139	225.0	322
MRT (0-t _{1/2}) (hr)	単独	20	21.07	20.93	2.3718	11.3	11.7	16.6	21.20	24.8
	組み合わせ	20	21.80	21.71	1.9702	9.0	8.8	18.3	21.40	26.9
C _{max} (ng/mL)	単独	20	9.191	6.629	8.6165	93.7	96.4	1.74	6.825	37.2
	組み合わせ	20	44.48	40.97	19.828	44.6	42.6	17.7	39.60	93.7
T _{max} (hr)	単独	20	0.9000	0.8054	0.44721	49.7	50.8	0.500	1.000	2.00
	組み合わせ	20	1.425	1.387	0.33541	23.5	24.5	1.00	1.500	2.00
AUC (0- inf) (ng*hr/mL)	単独	20	45.03	39.28	25.845	57.4	56.4	15.0	38.30	104
	組み合わせ	20	253.2	245.4	63.242	25.0	26.4	154	241.0	348
z (hr ⁻¹)	単独	20	0.01622	0.01575	0.0038021	23.4	26.4	0.00896	0.01690	0.0225
	組み合わせ	20	0.01583	0.01573	0.0018756	11.8	11.5	0.0127	0.01585	0.0212
T _{1/2} (hr)	単独	20	45.54	44.02	13.118	28.8	26.3	30.8	41.05	77.3
	組み合わせ	20	44.36	44.08	5.0034	11.3	11.6	32.7	43.85	54.4
CL/F (L/hr)	単独	20	575.9	509.2	289.47	50.3	56.3	193	522.0	1330
	組み合わせ	20	84.25	81.52	22.683	26.9	26.5	57.4	82.90	130
V _z /F (L)	単独	20	38170	32320	25702	67.3	62.6	11000	30050	122000
	組み合わせ	20	5423	5185	1795.0	33.1	30.3	3680	4695	10200
MRT (hr)	単独	20	32.47	32.05	5.6189	17.3	16.2	24.0	30.70	49.5
	組み合わせ	20	33.57	33.40	3.4811	10.4	10.5	27.4	33.95	40.2

投与直後の未変化化合物1の血漿濃度は、化合物1単独期間よりも組み合わせ期間の方が高かった。各対象のT_{max}は、両方の治療期間においても2時間以内に到達した。化合物1はT_{max}に達した後、最初の4から6時間は急速に減少し、その後、各治療期間において徐々に減少した。T_{1/2}（平均±SD）は化合物1単独期間で45.54±13.118時間、組み合わせ期間で44.36±5.0034時間であり、ほとんど差がなかった。C_{max}（平均±SD）は、化合物1単独期間9.191±8.6165ng/mL、組み合わせ期間44.48±19.828ng/mL、AUC（0-inf）は化合物1単独期間45.03±25.845ng*hr/mL、組み合わせ期間253.2±63.242 ng*hr/mLであった。C_{max}およびAUC（0-inf）は、化合物1単独期間よりも組み合わせ期間の方が高くなった。

【0237】

自然対数変換後のAUC（0-inf）およびC_{max}の期間間比（組み合わせ／単独）[95% CI]は、624.66% [513.20, 760.33]および617.95% [449.57, 849.39]であった、それぞれ表7に示す。

【0238】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7: 投与条件の間の化合物 1 の PK パラメータの比(組み合わせ/単独)

測定物質	パラメータ	比(%)	90% CI		95% CI	
			下限	上限	下限	上限
化合物1	AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	624.66	531.04	734.79	513.20	760.33
	AUC(0-120) (ng*hr/mL)	621.11	528.62	729.79	510.98	754.97
	AUC(0-t _{lqc}) (ng*hr/mL)	621.11	528.62	729.79	510.98	754.97
	C _{max} (ng/mL)	617.95	475.14	803.69	449.57	849.39

10

【0239】

未変化化合物1の尿中排泄率：投与後120 時間までの化合物1の累積尿中排泄率(平均 ± SD) は、化合物1単独期間では1.571 ± 0.9868%および組み合わせ期間では8.466 ± 1.8392%であった。腎クリアランス(C_{LR})は、化合物1単独期間では7.056 ± 1.2579 L/hrおよび組み合わせ期間では6.803 ± 0.95296 L/hrであり、治療期間の間ではほとんど差を示さなかった。

【0240】

エリスロマイシンの血漿濃度：各投与日におけるエリスロマイシンの血漿濃度(平均 ± SD)は、117.9 ± 76.630から262.4 ± 217.52 ng/mLの間であった。すべての対象は13から19日目の間ほぼ一定のエリスロマイシンの血漿濃度を維持した。

20

【0241】

性差による化合物1の薬物動態比較：未変化化合物1の血漿濃度のPKパラメータを男性対象および女性対象の間で比較した場合、いずれの治療期間においてもAUCにはほとんど差が見られなかった。組み合わせ期間におけるC_{max}は男性対象よりも女性対象において高い傾向がみられたが、個々の対象間のばらつきを考慮すると、結果は男女間で差があることを正確に示してはいなかった。

【0242】

累積尿中排泄率は、男性及び女性対象の両方において、化合物1単独期間に比べて、組み合わせ期間において明らかな増加を示したが、C_{LR}は、男性でも女性対象においてもエリスロマイシンの共投与により影響されていなかった。

30

【0243】

安全性の結果：安全性分析セットにおいて、すべての対象において、TEAEの発生率は35%(7/20対象、7事象)であった。各治療期間のTEAEの発生率は、化合物1単独期間では5%(1/20対象、1事象)、エリスロマイシン単独期間では0%(0/20対象、0事象)、ならびに組み合わせ期間では30%(6/20対象、6事象)であった。すべてのTEAEは、女性対象のみに報告された(70%、7/10対象、7事象)。詳しくは、月経不順(50%、5/10女性対象)、子宮出血(10%、1/10女性対象)、および下痢(10%、1/10女性対象)であった。これらのTEAEのいずれも、試験薬に関連し、重症度では軽度と判断されたが、無治療で回復した。臨床検査テスト(血清化学、血液学および尿検査)、バイタルサイン、体重およびECG結果において臨床上の有意な変化はいずれの対象にも観察されなかった。

40

【0244】

薬物動態の結果：化合物1をエリスロマイシンと併用して投与した場合、血漿中の化合物1の曝露は約6倍増加した。組み合わせ期間および化合物1単独期間の間でのT_{1/2}およびC_{LR}には差はなかった。図1Aおよび図1Bに示されるように、エリスロマイシンとの共投与時の化合物1への曝露の増加(AUCおよびC_{max})は、最大血漿濃度までの平均時間(t_{max})に変化がない吸収段階で生じる。これは、腸内P-gpおよび/または第一通過(全身循環前)CYP3A媒介代謝の阻害に関連する経口バイオアベイラビリティの増加によるものである。平均レルゴリクス濃度の平行な低下速度は、単独またはエリスロマイシンを伴う投与後の終末排泄速度が同様であることを示す(図1C)。これは、肝CYP3A媒介代謝

50

の阻害のみによる全身クリアランスの減少ではなく、経口バイオアベイラビリティの増大と一致する。

【0245】

安全性に関する結論：化合物1の薬理作用により起こることが知られているTEAEの発生率は、化合物1単独投与期間よりも組み合わせ期間の方が高かったが、いずれのTEAEも軽度で、無治療で回復した。いずれの治療期間においても、試験薬に関連した重篤なTEAEは報告されなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、体重またはECG結果に臨床的に有意な変化は報告されなかった。結論として、化合物1単独の投与と比較して、全体的な安全性プロファイルに新たな臨床的に有意な影響はなかった。

【0246】

実施例1～4に記載された薬物相互作用試験の投与スケジュールの概要を図5に示す。ラベルは、どの日にレルゴリクスが共投与されたかを示す。

【0247】

実施例5：化合物1の非線形PK特性に対するP-gpトランスポーターの効果を判定するための試験

P-gpおよびBCRP阻害剤であるエラクリダールの前投与の有無にかかわらず、雄性Sprague-Dawleyラットに単回経口（PO）または静脈内（IV）投与後の化合物1の以前に観察された非線形薬物動態（PK）特性においてP-gpトランスポーターが役割を果たすかどうかを判定するための試験が行われた。投与後24時間まで血漿中の化合物1をモニターした。表8にみられる用量製剤と試験に使用した動物の完全な詳細については、一般的な実験設計を示す。

【0248】

試験および対照物品：化合物1（ロットM285-011、純度：99.9%）が本試験で使用した試験物品であった。試験物品製剤の再構築に使用されたビヒクルは、0.5% HPMC/0.6% クエン酸およびエタノール；N, N-ジメチルアセトアミド（DMA）；ポリエチレングリコール 400；および滅菌水の1:1:4:4 混合液（容積）であった。

【0249】

試験システム：本試験で使用された動物は、記載され、すべての用量、血漿濃度および導きだされるPKパラメータは化合物1の遊離塩基として提示された。雄性Sprague-Dawleyラットにエラクリダール塩酸塩（0.3および1.0 mg/kg）または0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）/1% Tween（登録商標）80（MP Biomedicals [Solon, OH, USA]）をPOで1回投与した。30分後、1.0-mg/kg 化合物1を単回のPOまたはIV用量として投与した。実験設計は、ラテン方格を模した。化合物1を頸静脈カテーテルを介して10から20秒かけてIV 投与したのち、0.9% 滅菌生理食塩水を0.3 mLフラッシュした。投与0.083、0.25、0.5、1、2、4、8および24時間後にすべての動物から全血サンプルを採取した。

【0250】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8 : 実験設計

グループ	動物 ^a の数	前処置				試験物品 (化合物 1、1.0mg/kg)		
		前処置 ^b	用量 (mg/kg)	用量 Conc (mg/ mL)	用量容積 (mL/kg)	用量 Conc (mg/ mL)	用量容 積 (mL/kg)	ルート ; レジメン
1	3	エラクリダー ル塩酸塩	0.3	0.06	5	0.2	5	PO ^c ; 単回用量
2	3	0.5% HPMC/ 1%Tween (登 録商標) 80	N/A	N/A		0.2	5	
3	3	エラクリダー ル塩酸塩	1.0	0.2		1	1	IV 注入 ^d ; 単回 用量
4	3	0.5% HPMC/ 1%Tween (登 録商標) 80	N/A	N/A		1	1	

Conc = 濃度 ; HPMC = ヒドロキシプロピルメチルセルロース ; IV = 静脈内 (静脈内に) ; N/A = 該当なし ; PO = 経口 (経口的に)。^a全動物は雄性であった。^bエラクリダール塩酸塩または 0.5% HPMC/1%Tween (登録商標) 80 (MP Biomedicals [Solon, OH, USA]) を化合物 1 投与 30 分前に 1 回 PO 投与した。^cビヒクルは 0.5% HPMC/0.6% クエン酸およびエタノール ; N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) ; ポリエチレングリコール 400 ; および滅菌水の 1:1:4:4 混合液 (容積) であった。^dIV 注入は、頸静脈カテーテルを介して 10 から 20 秒かけ、その後 0.9% 滅菌生理食塩水を 0.3mL フラッシュした (United States Pharmacopeia [USP])。

【0251】

血漿中化合物 1 についての見かけの平均 AUC₂₄ (時刻 0 から 24 時間の血漿濃度 - 時間曲線下面積) および最高観察血漿濃度 (C_{max}) ならびに AUC₂₄ および C_{max} 倍率変化を表 9 にまとめる。

【0252】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9：雄性 Sprague-Dawley ラットへの 1.0mg/kg の化合物 1 の経口および静脈内投与後の血漿中の主要な薬物動態パラメータのまとめ

前処置 ^a	AUC ₂₄ ^b (hr*ng/mL)	C _{max} ^b (ng/mL)	AUC ₂₄ 倍率変化 ^c	C _{max} 倍率変化 ^d
PO 投与				
エラクリダール	64.1	10.7		
(0.3 mg/kg)			16.4	21.2
対照	3.92	0.504		
IV 投与				
エラクリダール	329	233		
(1.0 mg/kg)			1.46	1.17
対照	225	199		

AUC₂₄ = 時刻 0 から 24 時間の血漿濃度－時間曲線下面積；C_{max} = 最高観察血漿濃度；IV= 静脈内(静脈内に)；PO = 経口(経口的に)。

注：n =全用量グループ中 3 個

a 前処置は PO で投与された。

b 値は平均として提示される。

c エラクリダール前処置有平均 AUC₂₄/エラクリダール前処置無し平均 AUC₂₄ として計算された。

d エラクリダール前処置有平均 C_{max}/エラクリダール前処置無し平均 C_{max} として計算された。

【0253】

単回 IV 投与後、ラットをエラクリダールで前処置した場合、化合物 1 の AUC₂₄ および C_{max} に実質的な増加は見られなかった。単回 PO 投与後、ラットをエラクリダールで前処置した場合、化合物 1 の AUC₂₄ および C_{max} は実質的に増加し（それぞれ、～16.4 倍および 21.2 倍）、化合物 1 の経口吸収が実質的に改善したことが示された。化合物 1 は P-gp の基質であるが、BCRP の基質ではないため、P-gp および BCRP 阻害剤であるエラクリダールによる前処置後の化合物 1 の経口吸収の改善は、この効果が P-gp 阻害に起因することを実証する。表 10 は、エラクリダールの有無によるラットに経口投与した後の化合物 1 の薬物動態パラメータを示す。

【0254】

【表 10】

表 10：雄性 Sprague-Dawley ラットへの 1.0mg/kg の化合物 1 の経口および静脈内投与後の血漿中の主要な薬物動態パラメータのまとめ

前処置	化合物 1 (mg/kg)	AUC ₂₄ (hr*ng/mL)		AUC _∞ (hr*ng/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (hr)		t _{1/2z} (hr)		AUC ₂₄ 倍 率変化 ^a	C _{max} 倍率 変化 ^b
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD		
エラクリダール ^c	1.0	64.1	37.6	65.4	38.5	10.7	6.91	1.4	1.0	4.2	0.35	16.4	21.2
対照 ^d	1.0	3.92	0.851	3.79	1.23	0.504	0.133	4.0	0.0	3.7	1.2		

AUC_∞ = 時刻 0 から無限大までの血漿濃度－時間曲線下面積；AUC₂₄ = 時刻 0 から 24 時間までの血漿濃度－時間曲線下面積；C_{max} = 最高観察血漿濃度；SD = 標準偏差；t_{1/2z} = ln(2)/Az として計算された終末消失半減期；t_{max} = C_{max} に到達する時間。注：n = 3。 ^a エラクリダール前処置有平均 AUC₂₄/エラクリダール前処置無し平均 AUC₂₄ として計算された。 ^b エラクリダール前処置有平均 C_{max}/エラクリダール前処置無し平均 C_{max} として計算された。 ^c 経口で投与された(PO)。 ^d 対照には 0.5% HPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)/1% Tween (登録商標) 80(MP Biomedicals [Solon, OH, USA]) が投与された。経口で投与された(PO)。

【0255】

実施例6：化合物1の透過性を判定するための試験

Caco-2細胞を用いて、1および2時間37℃でインキュベーション後に $[^{14}\text{C}]$ 化合物1($3\text{ }\mu\text{mol/L}$)の経細胞輸送を調べた。

【0256】

$[^{14}\text{C}]$ 化合物1の内腔側から基底膜側への見かけの透過係数(P_{app})値は $0.513 \times 10^{-6}\text{ cm/sec}$ であり、基底膜側から内腔側へのそれは $8.43 \times 10^{-6}\text{ cm/sec}$ であった。また、 P_{app} 比は16.4であった。

【0257】

$30\text{ }\mu\text{mol/L}$ キニジンと一緒にインキュベーション後の $[^{14}\text{C}]$ 化合物1の P_{app} 値は、内腔側から基底膜側へは $2.34 \times 10^{-6}\text{ cm/sec}$ 、および基底膜側から内腔側へは $5.06 \times 10^{-6}\text{ cm/sec}$ であった。 $30\text{ }\mu\text{mol/L}$ キニジンと一緒にインキュベーション後の P_{app} 比は、2.2であった。 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ GF120918と一緒にインキュベーション後の $[^{14}\text{C}]$ 化合物1の P_{app} 値は、内腔側から基底膜側へは $2.75 \times 10^{-6}\text{ cm/sec}$ 、および基底膜側から内腔側へは $1.98 \times 10^{-6}\text{ cm/sec}$ であった。 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ GF120918と一緒にインキュベーション後の P_{app} 比は0.7であった。 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ KO143と一緒にインキュベーション後の $[^{14}\text{C}]$ 化合物1の P_{app} 値は、内腔側から基底膜側へは $0.465 \times 10^{-6}\text{ cm/sec}$ 、および基底膜側から内腔側へは $7.02 \times 10^{-6}\text{ cm/sec}$ であった。 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ KO143と一緒にインキュベーション後の P_{app} 比は15.1であった。

【0258】

基底膜側から内腔側への $[^{14}\text{C}]$ 化合物1の P_{app} 値は、内腔側から基底膜側への値よりも高く、方向性透過を示した。 P_{app} 比は、キニジン(P-糖蛋白質 [P-gp] 阻害剤)およびGF120918(P-gpおよび乳癌耐性蛋白質 [BCRP] 阻害剤)の存在下では低下した。 P_{app} 比は、KO143(BCRP 阻害剤)の存在下では低下しなかった、これらの結果は、化合物1がP-gpの基質であることを示唆した。

【0259】

$[^{14}\text{C}]$ 化合物1の P_{app} 値は、GF120918の存在下では、内腔側から基底膜側では $2.75 \times 10^{-6}\text{ cm/sec}$ であった。この値は、 $[^{14}\text{C}]$ マンニトールの値より高く、および $[^{14}\text{C}]$ アンチピリンの値の約10%であった。これらの結果は、化合物は中等度の透過性を有することを示唆した。

【0260】

図2は、Caco-2細胞単分子膜を通過する、 $[3\text{H}]$ ジゴキシシン($3\text{ }\mu\text{mol/L}$)、 $[3\text{H}]$ エストロン 3-スルフェート($0.1\text{ }\mu\text{mol/L}$)、 $[14\text{C}]$ アンチピリン($10\text{ }\mu\text{mol/L}$)および $[14\text{C}]$ マンニトール($10\text{ }\mu\text{mol/L}$)の経細胞輸送を示す。各バー(P_{app} 値)は、3つのサンプルの平均 $\pm$ SDを表す。各点(P_{app} 比)は、3つのサンプルの平均 P_{app} 値を用いて計算された。Caco-2細胞は37℃でインキュベーションした。

【0261】

図3は、Caco-2細胞単分子膜を通過する $[14\text{C}]$ 化合物1($3\text{ }\mu\text{mol/L}$)の経細胞輸送量を示す。各値は、3つのサンプルの平均 $\pm$ SDを表す。Caco-2細胞は37℃でインキュベーションした。

【0262】

実施例7：ミカエリスメンテン定数(K_m)および最大排出速度(V_{max})を決定しCaco-2細胞における化合物1と排出トランスポーターP-gp(MDR1にコードされる)との相互作用の可能性を評価するための試験

実施例6は、Caco-2細胞モデルを用いて、化合物1がP-gpの基質であることを示した。この研究では、P-gp阻害剤LY335979の非存在下または存在下で、放射性炭素(^{14}C)で標識した複数濃度の化合物1を用いて、Caco-2細胞における基底外側から内腔(B-to-A)方向でのP-gpによる化合物1の透過クリアランスが評価された。化合物1の K_m および V_{max} は、それぞれ $66.5\text{ }\mu\text{M}$ および 3047 pmol/hr であった。化合物1のP-gp媒介膜浸透クリアランスは93.9%であった。要するに、Caco-2細胞において、化合物1の

P-gpに対する親和性、化合物1の最大P-gp排出能、および化合物1の透過クリアランスに対するP-gpの寄与は高いことが示された。

【0263】

試験および対照物品：試験物品化合物1(ロット M285-011)および[14C]化合物1(ロット A-131116)は、Takeda Pharmaceutical Company Limited(Fujisawa, Kanagawa, Japan)から提供された。P-gp阻害剤 LY335979(ロット MP-2014-003)は、Millenniumの社員により合成された。対照P-gp基質ジゴキシン(ロット SLBF1625 V)は、Sigma-Aldrich Chemical. Company(St Louis, MO, USA)から購入した。3H標識ジゴキシン(ロット 1817185)は、Moravek Biochemicals(Brea, CA, USA)から購入した。Caco-2細胞はAmerican Type Culture Collection(ATCC)(Manassas, VA, USA)から入手した。ストック細胞は、162-cm² 組織培養Tフラスコで培養し、その後使用した。表11に、Caco-2細胞における化合物1およびジゴキシンのP-gpによる動態パラメータを、表12に、Caco-2細胞におけるジゴキシンの輸送速度を示す。

10

【0264】

【表11】

表11：Caco-2細胞における化合物1およびジゴキシンのP-gpを用いた動態パラメータ

	化合物1		ジゴキシン	
	P-gp 媒介	受動拡散	P-gp 媒介	受動拡散
K_m (μ M) ^a	66.5	NA	469 ^c	NA
V_{max} (pmol/hr) ^a	3047	NA	7960 ^c	NA
CL (μ L/hr)	45.8	3.00	17.0	3.07
膜透過クリアランス比 ^b	93.9	NA	84.7	NA

20

CL = 膜透過クリアランス； K_m = ミカエリスメンテン定数；NA = 該当なし；

V_{max} = 最大排出速度。^a K_m および V_{max} はXL-Fit Excel Add-in Version 5.3.1.3(ID Business Solutions Ltd [Cambridge, MA, USA])を用いて計算した。^b膜透過クリアランス比= CL(P-gp)/(CL[P-gp] + CL[受動])。

^c推定値。

【0265】

30

【表12】

表12：Caco-2細胞における化合物1およびジゴキシンのP-gpを用いた動態パラメータ

濃度 (μ M)	輸送速度 (dQ/dt, B-to-A) ^a (pmol/hr)	
	LY335979 ^b 無し (排出+受動拡散)	LY335979 あり (受動拡散)
300	3979 $\pm$ 105 ^c	926 $\pm$ 42
150	2552 $\pm$ 18	450 $\pm$ 32
75.1	1303 $\pm$ 31	256 $\pm$ 14
37.6	572 $\pm$ 16	113 $\pm$ 8
18.8	298 $\pm$ 10	64.9 $\pm$ 2.5
9.43	151 $\pm$ 5	27.2 $\pm$ 1.5
4.74	84.8 $\pm$ 2.7	16.0 $\pm$ 0.5
2.39	53.5 $\pm$ 1.3	6.94 $\pm$ 1.37

40

B-to-A = 基底外側から内腔；dQ/dt = 単位時間当たりのレシーバーチャンバーに存在する薬物の総量(例、pmol/hr)。^aデータは平均 $\pm$ 平均の標準誤差[SEM] (n = 3)として表現する。^bLY335979はP-gpの阻害剤であり、10 μ Mで試験された。

^cn = 2。アッセイの最後での低経上皮電気抵抗(TEER)のためこの濃度での3番目のウェルからのデータは除いた。

50

【0266】

図4Aは、Caco-2細胞における化合物1のフラックスを示す。黒三角= 合計のフラックス；白三角 = P-gp媒介フラックス；白丸 = 受動拡散媒介フラックス。注：ミカエリスメンテン定数(K_m)= 66.5 μ M；最大排出速度(V_{max}) = 3047 pmol/hr。受動フラックス速度は受動拡散の勾配であった： $y = 3.00X + 47.9$ 。

【0267】

図4Bは、Caco-2細胞におけるジゴキシンのフラックスを示す。黒三角 = 合計のフラックス；白三角 = P-gp媒介フラックス；白丸 = 受動拡散媒介フラックス。注：ミカエリスメンテン定数(K_m) $> 300 \mu$ M (推定値は469 μ Mである)；最大排出速度(V_{max}) > 3053 pmol/hr (推定値は7960 pmol/hrである)。受動フラックス速度は受動拡散の勾配であった： $y = 3.07X + 2.85$ 。

10

【0268】

実施例8：実施例1-4の非盲検臨床試験のまとめ

健常成人対象において4件の非盲検、2期間クロスオーバー薬物相互作用試験は、以下の共投与後の化合物1のPKを評価した：[1] エリスロマイシン、P-gpおよび中等度のCYP3A阻害剤；[2]アトルバスタチンおよびフルコナゾール、それぞれ弱いおよび中等度のCYP3A阻害剤；[3]ポリコナゾール、P-gp阻害を有しない強力なCYP3A阻害剤；ならびに[4] リファンピン、P-gpおよび強力なCYP3A誘導剤の混合。

【0269】

エリスロマイシンとの共投与は、半減期は変化せず化合物1のAUCおよび C_{max} において6.2倍の増加をもたらした(表)。したがって、観察された曝露量の増加は、全身的な排出の阻害よりもむしろ、腸のP-gp媒介排出および／または初回通過(全身循環前)CYP3A媒介代謝の阻害に起因する、経口バイオアベイラビリティの増加の結果である。

20

【0270】

CYP3A阻害剤であるアトルバスタチン、フルコナゾール及びポリコナゾールとの共投与により、化合物1のAUCまたは C_{max} は最大1.5倍増加した。P-gpおよび強力なCYP3A誘導剤であるリファンピンは、化合物1の曝露を55%減少させた。

【0271】

まとめると、薬物相互作用試験の結果は、化合物1の曝露が、組み合わさったCYP3AおよびP-gp阻害剤と共投与した場合には臨床的に意味のある程度に増加したが、限定的なP-gpの効果を有するCYP3A阻害剤では増加しないことを示し、P-gpが化合物1経口バイオアベイラビリティの主な原動力(driver)であることを示している。その効果を表13にまとめる。P-gpおよび／またはCYP3A阻害剤および誘導剤との共投与の場合の化合物1のAUCおよび C_{max} の幾何平均比を示すフォレストプロットを、図6に示す。

30

【0272】

40

50

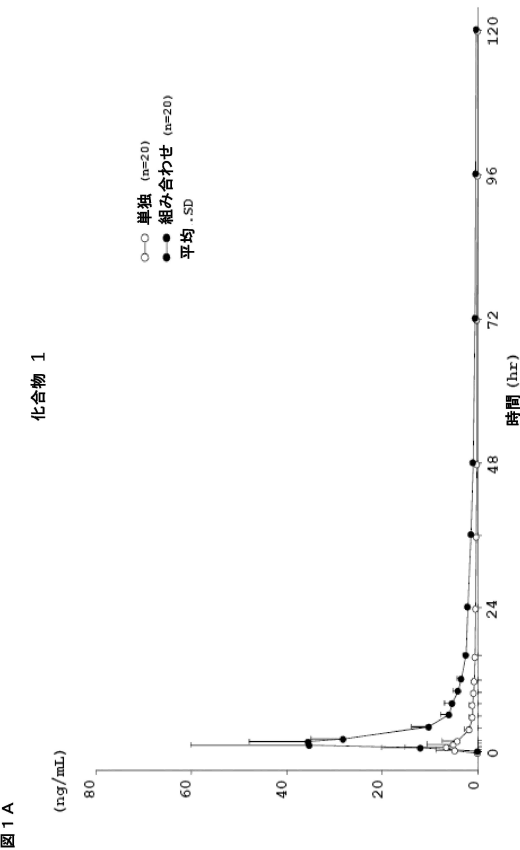
【表 13】

表 13：化合物 1 の PK パラメータに及ぼす P-gp および CYP3A 阻害剤および誘導剤の効果

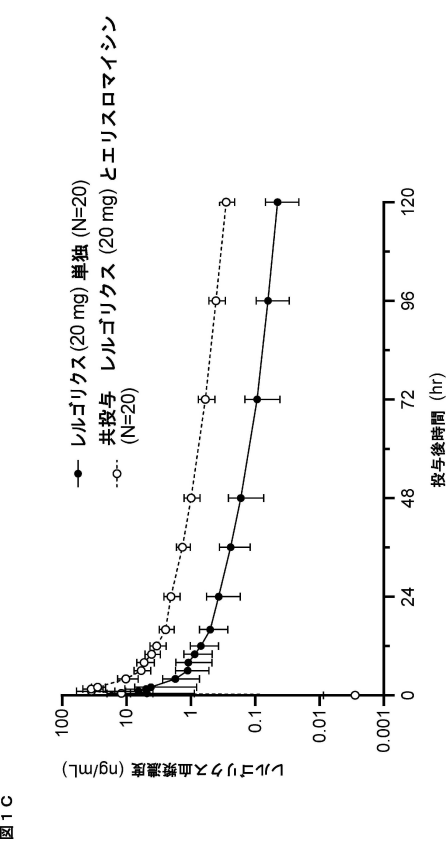
試験	薬物動態パラメータ		
	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$t_{1/2}$ (時間)
	幾何平均比：組み合わせ/単独 (90% 信頼区間)	幾何平均比：組み合わせ/単独 (90% 信頼区間)	単独 組み合わせ
エリスロマイシン (n=20)	6.25	6.18	44.0
300 mg QID	(5.31, 7.35)	(4.75, 8.04)	44.1
アトルバスタチン (n=19)	0.95	0.78	36.5
80 mg QD	(0.77, 1.17)	(0.51, 1.18)	41.1
フルコナゾール (n=19)	1.19	1.44	34.8
200 mg QD	(1.06, 1.33)	(1.13, 1.83)	39.2
ボリコナゾール (n=13)	1.51	1.21	35.6
200 mg Q12H	(1.25, 1.83)	(0.92, 1.59)	45.3
*ボリコナゾール (n=14)	1.51	1.21	44.7
200 mg Q12H	(1.25, 1.83)	(0.919, 1.59)	45.8
リファンピン (n=16)	0.45	0.77	41.5
600 mg QD	(0.33, 0.62)	(0.56, 1.06)	39.6

薬物動態パラメータは、エリスロマイシン試験（化合物 1 20mg）および*ボリコナゾール試験（化合物 1 120mg）を除き 40mg 単回経口用量の化合物 1 を用いて測定された。エリスロマイシン、アトルバスタチンおよびフルコナゾールは化合物 1 との共投与の 5 日前から、ボリコナゾール、リファンピンは化合物 1 との共投与の 7 日前から投与された。略語： $AUC_{0-\infty}$ 、時刻 0 から無限大まで推定濃度-時間曲線下面積； C_{max} 、最高血漿濃度； $t_{1/2}$ 、半減期。 $t_{1/2}$ は、算術平均で表すこともできる。例えば、エリスロマイシンについては、 $t_{1/2}=45.5$ 時間および 44.4 時間（それぞれ、単独および組み合わせで）である。リファンピンについては、 $t_{1/2}=42.3$ 時間および 41.7 時間（それぞれ、単独および組み合わせで）。

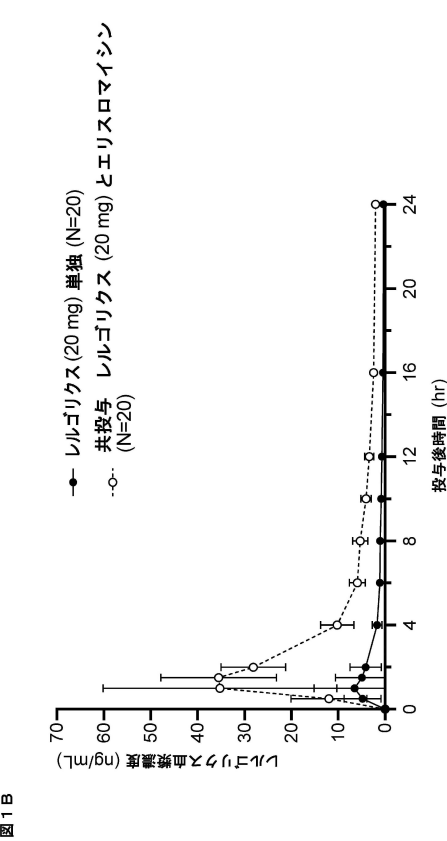
【図面】
【図 1 A】



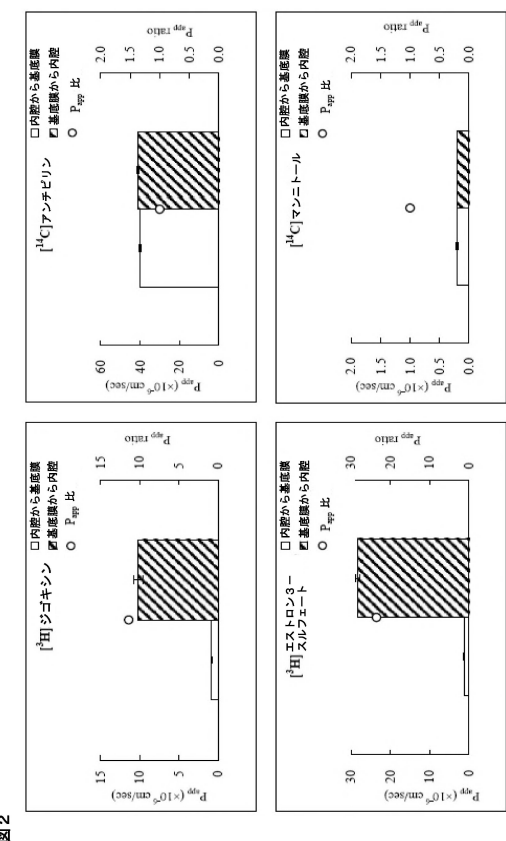
【図 1 C】



【図 1 B】



【図 2】



【図 3】

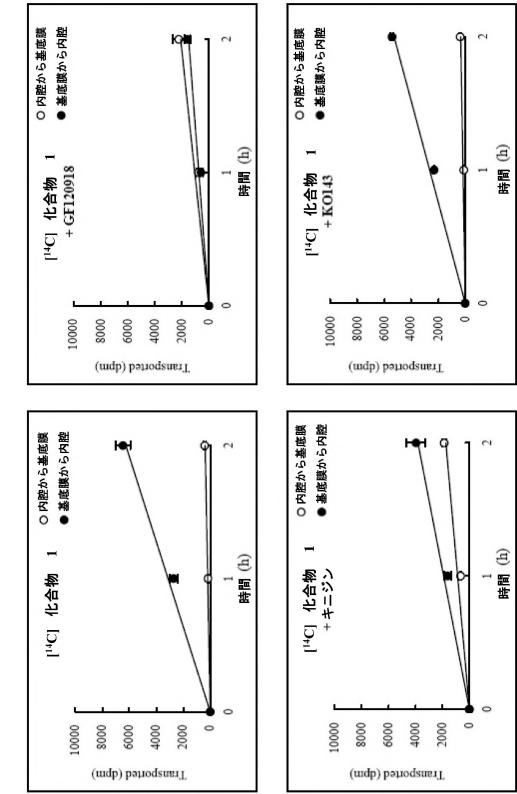


図 3

【図 5】

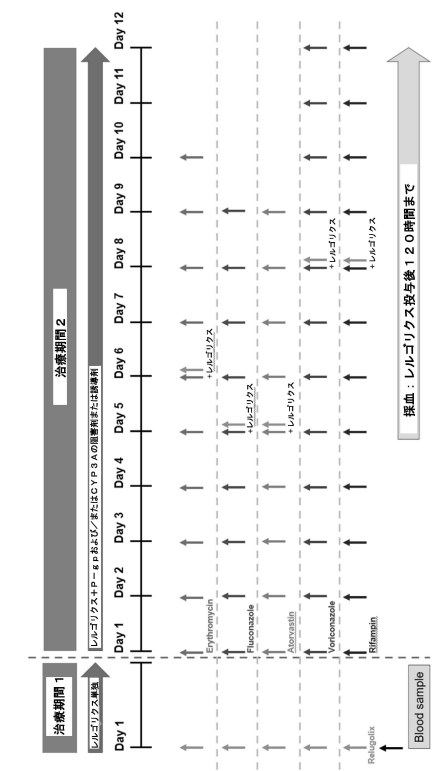


図 5

【図 4】

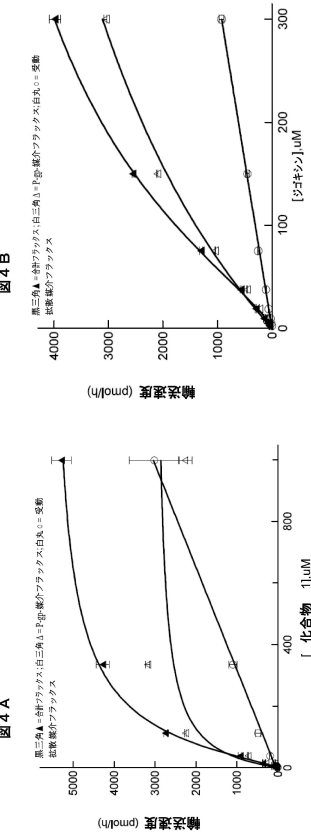


図 4 A

図 4 B

【図 6】

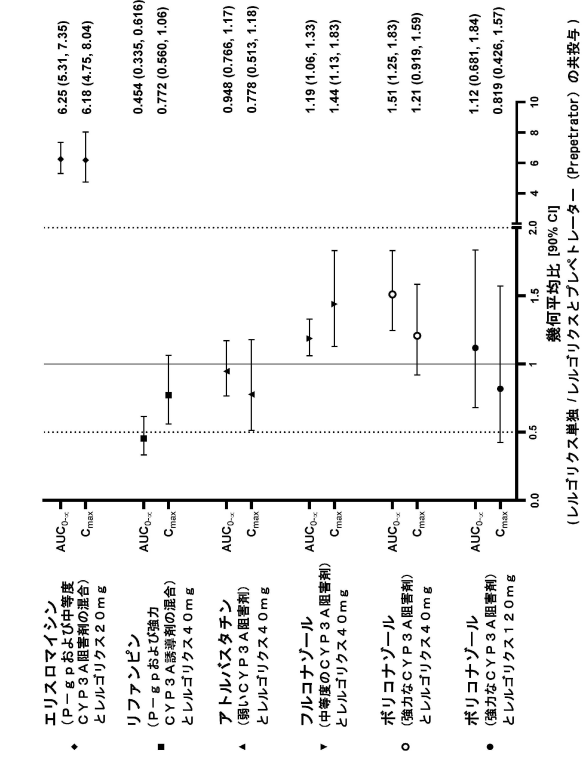


図 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/081304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/519 A61K31/565 A61K31/57 A61K45/06 A61P5/30
A61P5/34 A61P15/00 A61P15/12 A61P35/00 A61K31/506
A61K31/7048 A61K31/40 A61K31/4196 A61K31/496

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)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/224196 A1 (RAJASEKHAR VIJAYKUMAR REDDY [US] ET AL) 25 July 2019 (2019-07-25)	1, 2, 8, 12, 16-18, 24, 25
Y	paragraphs [0028], [0336], [0510], [0580]; claims; examples ----- -/--	1-27, 48

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

18 February 2022

Date of mailing of the international search report

01/03/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Venturini, Francesca

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/081304

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAVID B. MACLEAN ET AL: "Medical Castration Using the Investigational Oral GnRH Antagonist TAK-385 (Relugolix): Phase 1 Study in Healthy Males", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 100, no. 12, 1 December 2015 (2015-12-01), pages 4579-4587, XP055459555, US ISSN: 0021-972X, DOI: 10.1210/jc.2015-2770	1-27, 48
Y	results, discussion -----	1-27, 48
X	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 Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 14, 28 July 2011 (2011-07-28), pages 4998-5012, XP055012890, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200216q	1-49
Y	results and discussion, conclusion -----	1-49
X	AL-HENDY AYMAN ET AL: "Treatment of symptoms of uterine fibroids with relugolix combination therapy: efficacy and safety results from the phase 3 liberty 1 clinical trial", FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 112, no. 3, 1 September 2019 (2019-09-01), XP085828606, ISSN: 0015-0282, DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2019.08.012	28-47, 49
Y	abstract -----	28-47, 49
Y	WO 2017/040841 A1 (ABBVIE INC [US]) 9 March 2017 (2017-03-09) paragraph [0030] - paragraph [0062]; examples -----	28-47, 49
Y	US 2019/054088 A1 (JAYANTH JAYANTHY [US] ET AL) 21 February 2019 (2019-02-21) paragraph [0324] - paragraph [0343]; tables -----	28-47, 49
1 Y	WO 2018/224498 A1 (OBSEVA SA [CH]) 13 December 2018 (2018-12-13) page 113, paragraph relugolix - page 114; claims -----	28-47, 49
1	----- -/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/081304

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	AL-HENDY AYMAN ET AL: "Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 384, no. 7, 18 February 2021 (2021-02-18), pages 630-642, XP055893363, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa2008283 results discussion -----	28-47,49

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 3 of 3

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/081304

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2019224196 A1	25-07-2019	AU 2017334035 A1	16-05-2019
		BR 112019006228 A2	18-06-2019
		CA 3038875 A1	05-04-2018
		CN 110248661 A	17-09-2019
		EP 3518932 A2	07-08-2019
		JP 2019529574 A	17-10-2019
		MA 46361 A	31-03-2021
		US 2019224196 A1	25-07-2019
		US 2020129507 A1	30-04-2020
		US 2021205303 A1	08-07-2021
		WO 2018060463 A2	05-04-2018
WO 2017040841 A1	09-03-2017	AU 2016317955 A1	26-07-2018
		AU 2021204104 A1	15-07-2021
		CA 3002791 A1	09-03-2017
		EP 3344245 A1	11-07-2018
		HK 1258062 A1	01-11-2019
		US 2017056403 A1	02-03-2017
		US 2018235963 A1	23-08-2018
		US 2020121680 A1	23-04-2020
		US 2020268752 A1	27-08-2020
		WO 2017040841 A1	09-03-2017
US 2019054088 A1	21-02-2019	TW 201919632 A	01-06-2019
		US 2019054088 A1	21-02-2019
		WO 2019036712 A1	21-02-2019
WO 2018224498 A1	13-12-2018	AU 2018280742 A1	30-01-2020
		CA 3066190 A1	13-12-2018
		CN 110996956 A	10-04-2020
		EA 201992612 A1	20-05-2020
		EP 3634418 A1	15-04-2020
		JP 2020522571 A	30-07-2020
		KR 20200027481 A	12-03-2020
		MA 49256 A	26-05-2021
		SG 11201911598W A	30-01-2020
		US 2020138819 A1	07-05-2020
		WO 2018224498 A1	13-12-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 K	31/565 (2006.01)	A 6 1 K	31/565
A 6 1 K	31/57 (2006.01)	A 6 1 K	31/57
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	31/7048(2006.01)	A 6 1 K	31/7048
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506

,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,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(74)代理人 100152308

弁理士 中 正道

(74)代理人 100201558

弁理士 亀井 恵二郎

(72)発明者 ミゴヤ、エリザベス エム。

スイス国、４０５１ バーゼル、アエッシェングラーベン ２７、フロア ２２、ミオバント サイ
エンシズ ゲーエムベーハー内

(72)発明者 バックリー、デヴィッド ビー。

スイス国、４０５１ バーゼル、アエッシェングラーベン ２７、フロア ２２、ミオバント サイ
エンシズ ゲーエムベーハー内

(72)発明者 アルホナ フェレイラ、フアン カミーロ

スイス国、４０５１ バーゼル、アエッシェングラーベン ２７、フロア ２２、ミオバント サイ
エンシズ ゲーエムベーハー内

(72)発明者 イ、テンーイ

スイス国、４０５１ バーゼル、アエッシェングラーベン ２７、フロア ２２、ミオバント サイ
エンシズ ゲーエムベーハー内

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA52 NA05 ZA211 ZA212 ZA811 ZB261 ZC111 ZC112 ZC752

4C086 AA01 AA02 BC42 CB26 DA09 DA10 EA13 GA07 MA02 MA04

MA06 MA52 NA05 ZA21 ZA81 ZC11 ZC75