

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7292566号  
(P7292566)

(45)発行日 令和5年6月19日(2023.6.19)

(24)登録日 令和5年6月9日(2023.6.9)

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/519 (2006.01)  
A 6 1 P 15/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/519  
A 6 1 P 15/00

Z M D

請求項の数 11 (全105頁)

(21)出願番号 特願2019-566909(P2019-566909)  
 (86)(22)出願日 平成30年6月5日(2018.6.5)  
 (65)公表番号 特表2020-522525(P2020-522525)  
 A)  
 (43)公表日 令和2年7月30日(2020.7.30)  
 (86)国際出願番号 PCT/EP2018/064767  
 (87)国際公開番号 WO2018/224497  
 (87)国際公開日 平成30年12月13日(2018.12.13)  
 審査請求日 令和3年6月1日(2021.6.1)  
 (31)優先権主張番号 62/515,232  
 (32)優先日 平成29年6月5日(2017.6.5)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73)特許権者 000104560  
 キッセイ薬品工業株式会社  
 長野県松本市芳野19番48号  
 (74)代理人 100151231  
 弁理士 柳 伸子  
 (74)代理人 100196807  
 弁理士 飯塚 雅人  
 (74)代理人 100209440  
 弁理士 鈴木 皓  
 (72)発明者 ロウマイエ、アーネスト  
 スイス国、プラン-レ-ウアット シー  
 エイチ-1228 シュマン デ オー、  
 12 オブセヴァ エス.エー.内  
 ゴットランド、ジャン-ピエール  
 スイス国、プラン-レ-ウアット シー  
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 子宮筋腫を治療し、月経失血を低下させるゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト投与計画

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

化合物3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物であって、前記化合物は、約100mg/日または約200mg/日の用量で、ヒト患者に投与される、子宮筋腫を治療するための薬学的組成物。

## 【請求項2】

前記化合物は、約100mg/日の用量で、前記ヒト患者に投与される、請求項1に記載の薬学的組成物。

## 【請求項3】

前記化合物が、その薬学的に許容される塩の形態で前記ヒト患者に投与される、請求項2に記載の薬学的組成物。

## 【請求項4】

前記薬学的に許容される塩は、コリン塩である、請求項3に記載の薬学的組成物。

## 【請求項5】

前記化合物が、前記ヒト患者に経口投与される、請求項2に記載の薬学的組成物。

## 【請求項6】

前記化合物が、1日1回前記ヒト患者に投与される、請求項2に記載の薬学的組成物。

## 【請求項7】

前記化合物は、約 2 0 0 m g / 日の用量で、前記ヒト患者に投与される、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 8】**

前記化合物が、その薬学的に許容される塩の形態で前記ヒト患者に投与される、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 9】**

前記薬学的に許容される塩は、コリン塩である、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 10】**

前記化合物が、前記ヒト患者に経口投与される、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 11】**

前記化合物が、1日1回前記ヒト患者に投与される、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

10

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

本発明は、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニストの投与によって、患者、例えば、子宮筋腫を示すかまたは子宮筋腫を有すると診断された患者における月経失血の低下方法に関する。

**【背景技術】**

**【0 0 0 2】**

子宮筋腫は、平滑筋腫とも呼ばれ、女性における最も一般的な良性腫瘍である。子宮筋腫は、生殖年齢にある女性に高度に蔓延し、35～50歳の女性の50%以上で特定されている。この病状の発生率は、年齢と正の相関があり、外科的介入、例えば、子宮摘出術によって一般的に対処される(Buttram et al., Fertil Steril. 1981; 43: 445-446; 及び Day Baird et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 188: 100-107)。子宮筋腫に関する症状には、一般的に、大量または長期の月経出血、骨盤圧及び骨盤内圧迫、背部痛、及び低い生殖成績が含まれる。月経周期毎に80mlまたはそれ以上の月経血の損失として現れ得る大量の月経出血は、子宮筋腫の主な症状である鉄欠乏性貧血をもたらし得、子宮摘出術を含み得る外科的介入の主な原因となる。

20

**【0 0 0 3】**

子宮筋腫症状を治療する現在承認されている治療法は、短期的な利益のみをもたらし、外科的介入前にのみ一般的に示されるかまたは有害な副作用により長期間投与には不適合である。例えば、子宮筋腫に罹患している患者、及び付随する貧血を発症した患者における月経失血の低下のための治療方法の改善が必要とされている。

30

**【発明の概要】**

**【0 0 0 4】**

本発明は、患者、例えば、哺乳動物患者(例えば、ヒト)に、月経失血を低下させる GnRHアンタゴニストを投与するための組成物及び方法を提供する。患者は、子宮筋腫に罹患しており得、例えば、子宮筋腫と関連する大量の月経出血による貧血をさらに示し得る。例えば、患者は、鉄欠乏性貧血を有し得る。本発明の組成物及び方法と併用され得るGnRHアンタゴニストには、チエノ[3,4d]ピリミジン誘導体、例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩が含まれる。本明細書に記載されるGnRHアンタゴニストによる患者の治療は、内因性17-エストラジオールレベルの、例えば、50pg/ml未満、20pg/ml未満、及び10pg/ml未満のレベルへの抑制を引き起こし得る。17-エストラジオールの低下は、月経失血が減少する重要な治療上の利益をもたらす。骨ミネラル密度の低下などの低エストロゲン血症に起因し得る副作用を阻止するため、いくつかの実施形態では、本発明は、エストロゲン及びプログesteroneの組み合わせなどのアドバック療法を、GnRHア

40

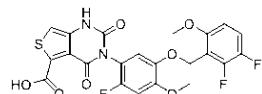
50

ンタゴニスト治療を受けている患者に投与するための組成物及び方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、患者に投与される GnRHアンタゴニストのみの用量は、骨ミネラル密度の低下及び／または他の副作用を誘発せず、これらの実施形態では、アドバック療法を必要としない。従って、本明細書に記載の組成物及び方法は、大量の月経出血を抑制しながら、17-エストラジオールの低下と関連する副作用の発生を同時に予防、最小化、または低下させる有利なGnRHアンタゴニスト投与計画を提供する。

【0005】

第1の態様では、本発明は、患者（例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者）における月経失血の量の低下方法であって、式（I）

【化1】



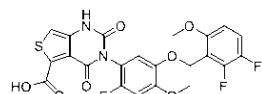
（I）

によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、約100mg/日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

【0006】

別の態様では、本発明は、患者（例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者）における子宮筋腫の治療方法であって、式（I）

【化2】



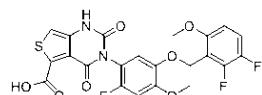
（I）

によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、約100mg/日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

【0007】

別の態様では、本発明は、患者（例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者、例えば、子宮筋腫を有するもの）における無月経の誘発方法であって、式（I）

【化3】



（I）

によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、約100mg/日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

【0008】

別の態様では、本発明は、患者（例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者、

10

20

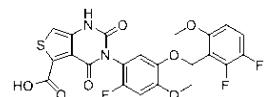
30

40

50

例えば、子宮筋腫を有するもの)の血液中のヘモグロビンの量及び/または濃度を増加させる方法であって、式(Ⅰ)

【化4】



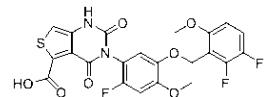
(Ⅰ)

によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、約100mg/日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

【0009】

別の態様では、本発明は、患者(例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者、例えば、子宮筋腫を有するもの)の血液中の17-エストラジオール、卵胞刺激ホルモン(FSH)、及び/または黄体形成ホルモン(LH)の濃度の低下方法であって、式(Ⅰ)

【化5】



(Ⅰ)

によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、約100mg/日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

【0010】

上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、化合物は、例えば、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で経口投与され得る。化合物は、とりわけ、12時間、24時間、48時間、72時間、1週、1ヶ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、12時間毎に1~10用量(例えば、12時間毎に1用量、12時間毎に2用量、12時間毎に3用量、12時間毎に4用量、12時間毎に5用量、12時間毎に6用量、12時間毎に7用量、12時間毎に8用量、12時間毎に9用量、または12時間毎に10用量)、24時間毎に1~10用量(例えば、24時間毎に1用量、24時間毎に2用量、24時間毎に3用量、24時間毎に4用量、24時間毎に5用量、24時間毎に6用量、24時間毎に7用量、24時間毎に8用量、24時間毎に9用量、または24時間毎に10用量)、48時間毎に1~10用量(例えば、48時間毎に1用量、48時間毎に2用量、48時間毎に3用量、48時間毎に4用量、48時間毎に5用量、48時間毎に6用量、48時間毎に7用量、48時間毎に8用量、48時間毎に9用量、または48時間毎に10用量)、72時間毎に1~10用量(例えば、72時間毎に1用量、72時間毎に2用量、72時間毎に3用量、72時間毎に4用量、72時間毎に5用量、72時間毎に6用量、72時間毎に7用量、72時間毎に8用量、72時間毎に9用量、または72時間毎に10用量)、1週間毎に1~10用量(例えば、1週間毎に1用量、1週間毎に2用量、1週間毎に3用量、1週間毎に4用量、1週間毎に5用量、1週間毎に6用量、1週間毎に7用量、1週間毎に8用量、1週間毎に9用量、または1週間毎に10用量)、または1ヶ月毎に1~60用量(例えば、1ヶ月毎に30~60用量、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、

10

20

30

40

50

1日7回、1日8回、1日9回、1日10回、週7回、週8回、週9回、週10回、週11回、週12回、週13回、週14回、またはそれ以上)で患者に投与され得る。

【0011】

いくつかの実施形態では、化合物は、約100mg/日(例えば、100mg/日)の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、48時間毎に約200mg(例えば、48時間毎に200mg)の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、72時間毎に約300mg(例えば、72時間毎に300mg)の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約700mg/週(例えば、700mg/週)の量で患者に投与される。

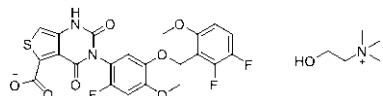
【0012】

いくつかの実施形態では、化合物は、例えば、100mg/日の量を達成するように、12時間毎に約50mg(例えば、12時間毎に50mg)の量で、6時間毎に約25mg(例えば、6時間毎に25mg)の量で、4時間毎に約16.67mg(例えば、4時間毎に16.67mg)の量で、3時間毎に約12.5mg(例えば、3時間毎に12.5mg)の量などで患者に投与される。

【0013】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式(I)

【化6】



10

20

(I)

に示す、式(I)によって表される化合物のコリン塩である。

【0014】

いくつかの実施形態では、患者は、子宮筋腫を有し、月経失血は、子宮筋腫と関連する(例えば、に起因する)。患者は、子宮筋腫と関連する貧血などの貧血を有し得る。例えば、いくつかの実施形態では、患者は、例えば、子宮筋腫と関連する大量の月経出血による鉄欠乏性貧血を有する。

【0015】

30

いくつかの実施形態では、化合物は、結晶状態である。化合物は、約7.1°2、約11.5°2、約19.4°2、約21.5°2、約22.0°2、約22.6°2、約23.5°2、及び約26.2°2で特徴的X線粉末回折ピークを呈し得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約55.5ppm、約57.1ppm、約58.7ppm、約69.8ppm、約98.1ppm、約110.3ppm、約111.6ppm、約113.7ppm、約118.0ppm、約145.3ppm、約149.8ppm、及び約155.8ppmを中心とした<sup>13</sup>C固体状態核磁気共鳴(NMR)ピークを呈する。化合物は、約-151.8ppm、-145.2ppm、及び-131.6ppmを中心とした<sup>19</sup>F固体状態NMRピークを呈し得る。

【0016】

40

いくつかの実施形態では、化合物は、患者に経口投与される。本発明の組成物及び方法と併用され得る他の投与経路は、本明細書に記載される。

【0017】

いくつかの実施形態では、方法は、アドバッック療法を患者に投与することを含む。アドバッック療法は、GnRHアンタゴニストと同時、GnRHアンタゴニストの投与前、またはGnRHアンタゴニストの投与後に患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、アドバッック療法は、単一の薬学的組成物中にGnRHアンタゴニスト、エストロゲン、及び1つ以上の追加の薬剤、例えば、プロゲスチンを含む固定用量の多剤混合薬として投与される。例えば、アドバッック療法は、GnRHアンタゴニスト、エストロゲン(例えば、17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、または抱合体エストロゲン、例え

50

ば、抱合体ウマエストロゲンの形態で)、及び/またはプロゲスチン(例えば、数ある薬剤の中で、ノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(本明細書で、「NETA」とも呼ばれる)、例えば、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノン)の固定用量の多剤混合薬として、单一の薬学的組成物、例えば、单一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で投与されてよい。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、経口、経皮、または膣内投与される。

#### 【0018】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1日、1週間、1ヶ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、1日毎に、例えば、1日1~10回、またはそれ以上(例えば、1日に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上の回数)患者に投与される。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、例えば、GnRHアンタゴニストと同時に患者に1日1回投与される。例えば、GnRHアンタゴニストは、患者に経口投与され得、GnRHアンタゴニストの経口投与と同時に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または膣内投与され得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、例えば、上述及び本明細書中に記載される、GnRHアンタゴニストをさらに含む、例えば、单一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液薬学的組成物の形態で患者に投与される。

10

#### 【0019】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、化合物の投与後に患者に1日1回投与される。例えば、GnRHアンタゴニストは、患者に経口投与され得、GnRHアンタゴニストの経口投与後に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または膣内投与され得る。

#### 【0020】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、化合物の投与前に患者に1日1回投与される。例えば、GnRHアンタゴニストは、患者に経口投与され得、GnRHアンタゴニストの経口投与前に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または膣内投与され得る。

#### 【0021】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲンを含む。いくつかの実施形態では、エストロゲンは、17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、及び抱合体エストロゲン、例えば、抱合体ウマエストロゲンからなる群から選択される。

30

#### 【0022】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、17-エストラジオールである。17-エストラジオールは、例えば、約0.1mg~約2.5mgの用量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、または2.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、17-エストラジオールは、1.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、17-エストラジオールは、0.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

40

#### 【0023】

17-エストラジオールは、1日、1週間、または1ヶ月毎に1回以上患者に投与され得る。17-エストラジオールは、例えば、約0.1mg/日~約2.5mg/日の用量で、例えば、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日

50

、2.0mg/日、2.1mg/日、2.2mg/日、2.3mg/日、2.4mg/日、または2.5mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、17-エストラジオールは、1.0mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、17-エストラジオールは、0.5mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【0024】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、エチニルエストラジオールである。エチニルエストラジオールは、例えば、約1.0μg～約6.0μgの用量で、例えば、約1.0μg、1.1μg、1.2μg、1.3μg、1.4μg、1.5μg、1.6μg、1.7μg、1.8μg、1.9μg、2.0μg、2.1μg、2.2μg、2.3μg、2.4μg、2.5μg、2.6μg、2.7μg、2.8μg、2.9μg、3.0μg、3.1μg、3.2μg、3.3μg、3.4μg、3.5μg、3.6μg、3.7μg、3.8μg、3.9μg、4.0μg、4.1μg、4.2μg、4.3μg、4.4μg、4.5μg、4.6μg、4.7μg、4.8μg、4.9μg、5.0μg、5.1μg、5.2μg、5.3μg、5.4μg、5.5μg、5.6μg、5.7μg、5.8μg、5.9μg、または6.0μgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、5.0μgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、2.5μgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

#### 【0025】

エチニルエストラジオールは、1日、1週間、または1カ月毎に1回以上患者に投与され得る。エチニルエストラジオールは、例えば、約1.0μg/日～約6.0μg/日の用量で、例えば、約1.0μg/日、1.1μg/日、1.2μg/日、1.3μg/日、1.4μg/日、1.5μg/日、1.6μg/日、1.7μg/日、1.8μg/日、1.9μg/日、2.0μg/日、2.1μg/日、2.2μg/日、2.3μg/日、2.4μg/日、2.5μg/日、2.6μg/日、2.7μg/日、2.8μg/日、2.9μg/日、3.0μg/日、3.1μg/日、3.2μg/日、3.3μg/日、3.4μg/日、3.5μg/日、3.6μg/日、3.7μg/日、3.8μg/日、3.9μg/日、4.0μg/日、4.1μg/日、4.2μg/日、4.3μg/日、4.4μg/日、4.5μg/日、4.6μg/日、4.7μg/日、4.8μg/日、4.9μg/日、5.0μg/日、5.1μg/日、5.2μg/日、5.3μg/日、5.4μg/日、5.5μg/日、5.6μg/日、5.7μg/日、5.8μg/日、5.9μg/日、または6.0μg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、5.0μg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、2.5μg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

20

#### 【0026】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、抱合体エストロゲン、例えば、抱合体ウマエストロゲンである。抱合体エストロゲンは、例えば、約0.1mg～約2.0mgの用量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、または2.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.625mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.45mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.3mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

30

40

50

【 0 0 2 7 】

抱合体エストロゲンは、1日、1週間、または1カ月毎に1回以上患者に投与され得る。抱合体エストロゲンは、例えば、約0.1mg/日～約2.0mg/日の用量で、例えば、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、または2.0mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.625mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.45mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.3mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、プロゲスチンを含む。いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロンまたはそのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン、または別の薬剤、例えば、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、またはドロスピレノンからなる群から選択される。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを产生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを产生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンである。

20

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロンである。ノルエチンドロンは、例えば、約0.05mg～約5.0mgの用量で、例えば、約0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、または5.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、1.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.1mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

30

【 0 0 3 1 】

ノルエチンドロンは、1日、1週間、または1カ月毎に1回以上患者に投与され得る。ノルエチンドロンは、例えば、約0.05mg/日～約5.0mg/日の用量で、例えば、約0.05mg/日、0.06mg/日、0.07mg/日、0.08mg/日、0.09mg/日、0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、2.0mg/日、2.1mg/日、2.2mg/日、2.3mg/日、2.4mg/日、2.5mg/日、2.6mg/日、2.7mg/日、2.8mg/日、2.9mg/日、3.0mg/日、3.1mg/日、3.2mg/日、3.3mg/日、3.4mg/日、3.5mg/日、3.6mg/日、3.7mg/日、3.8mg/日、3.9mg/日、4.0mg/日、4.1mg/日、4.2mg/日、4.3mg/日、4.4mg/日、4.5mg/日、4.6mg/日、4.7mg/日、4.8mg/日、4.9mg/日、5.0mg/日。

40

. 5 mg / 日、 3 . 6 mg / 日、 3 . 7 mg / 日、 3 . 8 mg / 日、 3 . 9 mg / 日、 4 . 0 mg / 日、 4 . 1 mg / 日、 4 . 2 mg / 日、 4 . 3 mg / 日、 4 . 4 mg / 日、 4 . 5 mg / 日、 4 . 6 mg / 日、 4 . 7 mg / 日、 4 . 8 mg / 日、 4 . 9 mg / 日、 または 5 . 0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、1 . 0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0 . 5 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0 . 1 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、酢酸ノルエチンドロンである。酢酸ノルエチンドロンは、例えば、約 0 . 0 5 mg ~ 約 5 . 0 mg の用量で、例えば、約 0 . 0 5 mg、0 . 0 6 mg、0 . 0 7 mg、0 . 0 8 mg、0 . 0 9 mg、0 . 1 mg、0 . 2 mg、0 . 3 mg、0 . 4 mg、0 . 5 mg、0 . 6 mg、0 . 7 mg、0 . 8 mg、0 . 9 mg、1 . 0 mg、1 . 1 mg、1 . 2 mg、1 . 3 mg、1 . 4 mg、1 . 5 mg、1 . 6 mg、1 . 7 mg、1 . 8 mg、1 . 9 mg、2 . 0 mg、2 . 1 mg、2 . 2 mg、2 . 3 mg、2 . 4 mg、2 . 5 mg、2 . 6 mg、2 . 7 mg、2 . 8 mg、2 . 9 mg、3 . 0 mg、3 . 1 mg、3 . 2 mg、3 . 3 mg、3 . 4 mg、3 . 5 mg、3 . 6 mg、3 . 7 mg、3 . 8 mg、3 . 9 mg、4 . 0 mg、4 . 1 mg、4 . 2 mg、4 . 3 mg、4 . 4 mg、4 . 5 mg、4 . 6 mg、4 . 7 mg、4 . 8 mg、4 . 9 mg、または 5 . 0 mg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、1 . 0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0 . 5 mg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0 . 1 mg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【 0 0 3 3 】

酢酸ノルエチンドロンは、1日、1週間、または1カ月毎に1回以上患者に投与され得る。酢酸ノルエチンドロンは、例えば、約 0 . 0 5 mg / 日 ~ 約 5 . 0 mg / 日の用量で、例えば、約 0 . 0 5 mg / 日、0 . 0 6 mg / 日、0 . 0 7 mg / 日、0 . 0 8 mg / 日、0 . 0 9 mg / 日、0 . 1 mg / 日、0 . 2 mg / 日、0 . 3 mg / 日、0 . 4 mg / 日、0 . 5 mg / 日、0 . 6 mg / 日、0 . 7 mg / 日、0 . 8 mg / 日、0 . 9 mg / 日、1 . 0 mg / 日、1 . 1 mg / 日、1 . 2 mg / 日、1 . 3 mg / 日、1 . 4 mg / 日、1 . 5 mg / 日、1 . 6 mg / 日、1 . 7 mg / 日、1 . 8 mg / 日、1 . 9 mg / 日、2 . 0 mg / 日、2 . 1 mg / 日、2 . 2 mg / 日、2 . 3 mg / 日、2 . 4 mg / 日、2 . 5 mg / 日、2 . 6 mg / 日、2 . 7 mg / 日、2 . 8 mg / 日、2 . 9 mg / 日、3 . 0 mg / 日、3 . 1 mg / 日、3 . 2 mg / 日、3 . 3 mg / 日、3 . 4 mg / 日、3 . 5 mg / 日、3 . 6 mg / 日、3 . 7 mg / 日、3 . 8 mg / 日、3 . 9 mg / 日、4 . 0 mg / 日、4 . 1 mg / 日、4 . 2 mg / 日、4 . 3 mg / 日、4 . 4 mg / 日、4 . 5 mg / 日、4 . 6 mg / 日、4 . 7 mg / 日、4 . 8 mg / 日、4 . 9 mg / 日、または 5 . 0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、1 . 0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0 . 5 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0 . 1 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、プロゲステロンである。プロゲステロンは、例えば、約 5 0 mg ~ 約 2 5 0 mg の用量で、例えば、約 5 0 mg、5 5 mg、6 0 mg、6 5 mg、7 0 mg、7 5 mg、8 0 mg、8 5 mg、9 0 mg、9 5 mg、1 0 0 mg、1 0 5 mg、1 1 0 mg、1 1 5 mg、1 2 0 mg、1 2 5 mg、1 3 0 mg、1

10

20

30

40

50

35 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、または250 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、200 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、100 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【0035】

プロゲステロンは、1日、1週間、または1ヶ月毎に1回以上患者に投与され得る。プロゲステロンは、例えば、約50 mg / 日～約250 mg / 日の用量で、例えば、約50 mg / 日、55 mg / 日、60 mg / 日、65 mg / 日、70 mg / 日、75 mg / 日、80 mg / 日、85 mg / 日、90 mg / 日、95 mg / 日、100 mg / 日、105 mg / 日、110 mg / 日、115 mg / 日、120 mg / 日、125 mg / 日、130 mg / 日、135 mg / 日、140 mg / 日、145 mg / 日、150 mg / 日、155 mg / 日、160 mg / 日、165 mg / 日、170 mg / 日、175 mg / 日、180 mg / 日、185 mg / 日、190 mg / 日、195 mg / 日、200 mg / 日、205 mg / 日、210 mg / 日、215 mg / 日、220 mg / 日、225 mg / 日、230 mg / 日、235 mg / 日、240 mg / 日、245 mg / 日、または250 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、200 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、100 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

20

30

#### 【0036】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルゲスチメートである。ノルゲスチメートは、例えば、約0.01 mg～約2.0 mgの用量で、例えば、約0.01 mg、0.02 mg、0.03 mg、0.04 mg、0.05 mg、0.06 mg、0.07 mg、0.08 mg、0.09 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1.0 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、または2.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルゲスチメートは、0.09 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

30

#### 【0037】

ノルゲスチメートは、1日、1週間、または1ヶ月毎に1回以上患者に投与され得る。ノルゲスチメートは、例えば、約0.01 mg / 日～約2.0 mg / 日の用量で、例えば、約0.01 mg / 日、0.02 mg / 日、0.03 mg / 日、0.04 mg / 日、0.05 mg / 日、0.06 mg / 日、0.07 mg / 日、0.08 mg / 日、0.09 mg / 日、0.1 mg / 日、0.2 mg / 日、0.3 mg / 日、0.4 mg / 日、0.5 mg / 日、0.6 mg / 日、0.7 mg / 日、0.8 mg / 日、0.9 mg / 日、1.0 mg / 日、1.1 mg / 日、1.2 mg / 日、1.3 mg / 日、1.4 mg / 日、1.5 mg / 日、1.6 mg / 日、1.7 mg / 日、1.8 mg / 日、1.9 mg / 日、または2.0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルゲスチメートは、0.09 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

40

#### 【0038】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、メドロキシプロゲステロンである。メドロキシプロゲステロンは、例えば、約0.5 mg～約10.0 mgの用量で、例えば、約0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1.0 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、2.0 mg、2.1 mg、2.2 mg、2.3 mg、2.4 mg、2

50

. 5 mg、2.6 mg、2.7 mg、2.8 mg、2.9 mg、3.0 mg、3.1 mg  
 、3.2 mg、3.3 mg、3.4 mg、3.5 mg、3.6 mg、3.7 mg、3.8  
 mg、3.9 mg、4.0 mg、4.1 mg、4.2 mg、4.3 mg、4.4 mg、4  
 .5 mg、4.6 mg、4.7 mg、4.8 mg、4.9 mg、5.0 mg、5.1 mg  
 、5.2 mg、5.3 mg、5.4 mg、5.5 mg、5.6 mg、5.7 mg、5.8  
 mg、5.9 mg、6.0 mg、6.1 mg、6.2 mg、6.3 mg、6.4 mg、6  
 .5 mg、6.6 mg、6.7 mg、6.8 mg、6.9 mg、7.0 mg、7.1 mg  
 、7.2 mg、7.3 mg、7.4 mg、7.5 mg、7.6 mg、7.7 mg、7.8  
 mg、7.9 mg、8.0 mg、8.1 mg、8.2 mg、8.3 mg、8.4 mg、8  
 .5 mg、8.6 mg、8.7 mg、8.8 mg、8.9 mg、9.0 mg、9.1 mg  
 、9.2 mg、9.3 mg、9.4 mg、9.5 mg、9.6 mg、9.7 mg、9.8  
 mg、9.9 mg、または10.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、5.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、2.5 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、1.5 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

## 【0039】

メドロキシプロゲステロンは、1日、1週間、または1ヶ月毎に1回以上患者に投与され得る。メドロキシプロゲステロンは、例えば、約0.5 mg / 日～約10.0 mg / 日の用量で、例えば、約0.5 mg / 日、0.6 mg / 日、0.7 mg / 日、0.8 mg / 日、0.9 mg / 日、1.0 mg / 日、1.1 mg / 日、1.2 mg / 日、1.3 mg / 日、1.4 mg / 日、1.5 mg / 日、1.6 mg / 日、1.7 mg / 日、1.8 mg / 日、1.9 mg / 日、2.0 mg / 日、2.1 mg / 日、2.2 mg / 日、2.3 mg / 日、2.4 mg / 日、2.5 mg / 日、2.6 mg / 日、2.7 mg / 日、2.8 mg / 日、2.9 mg / 日、3.0 mg / 日、3.1 mg / 日、3.2 mg / 日、3.3 mg / 日、3.4 mg / 日、3.5 mg / 日、3.6 mg / 日、3.7 mg / 日、3.8 mg / 日、3.9 mg / 日、4.0 mg / 日、4.1 mg / 日、4.2 mg / 日、4.3 mg / 日、4.4 mg / 日、4.5 mg / 日、4.6 mg / 日、4.7 mg / 日、4.8 mg / 日、4.9 mg / 日、5.0 mg / 日、5.1 mg / 日、5.2 mg / 日、5.3 mg / 日、5.4 mg / 日、5.5 mg / 日、5.6 mg / 日、5.7 mg / 日、5.8 mg / 日、5.9 mg / 日、6.0 mg / 日、6.1 mg / 日、6.2 mg / 日、6.3 mg / 日、6.4 mg / 日、6.5 mg / 日、6.6 mg / 日、6.7 mg / 日、6.8 mg / 日、6.9 mg / 日、7.0 mg / 日、7.1 mg / 日、7.2 mg / 日、7.3 mg / 日、7.4 mg / 日、7.5 mg / 日、7.6 mg / 日、7.7 mg / 日、7.8 mg / 日、7.9 mg / 日、8.0 mg / 日、8.1 mg / 日、8.2 mg / 日、8.3 mg / 日、8.4 mg / 日、8.5 mg / 日、8.6 mg / 日、8.7 mg / 日、8.8 mg / 日、8.9 mg / 日、9.0 mg / 日、9.1 mg / 日、9.2 mg / 日、9.3 mg / 日、9.4 mg / 日、9.5 mg / 日、9.6 mg / 日、9.7 mg / 日、9.8 mg / 日、9.9 mg / 日、または10.0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、5.0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、2.5 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、1.5 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

## 【0040】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ドロスピレノンである。ドロスピレノンは、例えば、約0.1 mg～約1.0 mgの用量で、例えば、約0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、または1.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつ

10

20

30

40

50

かの実施形態では、ドロスピレノンは、0.5 mg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0.25 mg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

【0041】

ドロスピレノンは、1日、1週間、または1ヶ月毎に1回以上患者に投与され得る。ドロスピレノンは、例えば、約0.1 mg / 日～約1.0 mg / 日の用量で、例えば、約0.1 mg / 日、0.2 mg / 日、0.3 mg / 日、0.4 mg / 日、0.5 mg / 日、0.6 mg / 日、0.7 mg / 日、0.8 mg / 日、0.9 mg / 日、または1.0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0.5 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0.25 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲン及びプロゲスチンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、17-エストラジオール及びノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む。

【0043】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.75 mg～約1.25 mg の17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び約0.25 mg～約0.75 mg のノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1.0 mg の17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び0.5 mg のノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1.0 mg の17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び、同じ薬学的組成物中で、0.5 mg のノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1.0 mg の17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び、別個の薬学的組成物中で、0.5 mg のノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（例えば、経口投与される）を含む。

20

30

【0044】

いくつかの実施形態では、化合物は、約100 mg の化合物（例えば、100 mg の化合物）、約0.75 mg～約1.25 mg の17-エストラジオール、及び約0.25 mg～約0.75 mg のノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約100 mg の化合物（例えば、100 mg の化合物）、約1.0 mg の17-エストラジオール（例えば、1.0 mg の17-エストラジオール）、及び約0.5 mg のノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢

40

50

酸ノルエチンドロン（例えば、0.5 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、100 mg の化合物、1.0 mg の 17-エストラジオール、及び 0.5 mg の酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。

【0045】

いくつかの実施形態では、上記の固定用量組成物は、とりわけ、12時間、24時間、48時間、72時間、1週、1カ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、12時間毎に1～10用量（例えば、12時間毎に1用量、12時間毎に2用量、12時間毎に3用量、12時間毎に4用量、12時間毎に5用量、12時間毎に6用量、12時間毎に7用量、12時間毎に8用量、12時間毎に9用量、または12時間毎に10用量）、24時間毎に1～10用量（例えば、24時間毎に1用量、24時間毎に2用量、24時間毎に3用量、24時間毎に4用量、24時間毎に5用量、24時間毎に6用量、24時間毎に7用量、24時間毎に8用量、24時間毎に9用量、または24時間毎に10用量）、48時間毎に1～10用量（例えば、48時間毎に1用量、48時間毎に2用量、48時間毎に3用量、48時間毎に4用量、48時間毎に5用量、48時間毎に6用量、48時間毎に7用量、48時間毎に8用量、48時間毎に9用量、または48時間毎に10用量）、72時間毎に1～10用量（例えば、72時間毎に1用量、72時間毎に2用量、72時間毎に3用量、72時間毎に4用量、72時間毎に5用量、72時間毎に6用量、72時間毎に7用量、72時間毎に8用量、72時間毎に9用量、または72時間毎に10用量）、1週間毎に1～10用量（例えば、1週間毎に1用量、1週間毎に2用量、1週毎に3用量、1週毎に4用量、1週毎に5用量、1週間毎に6用量、1週間毎に7用量、1週間毎に8用量、1週間毎に9用量、または1週間毎に10用量）、または1カ月毎に1～60用量（例えば、1カ月毎に30～60用量、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日7回、1日8回、1日9回、1日10回、週7回、週8回、週9回、週10回、週11回、週12回、週13回、週14回、またはそれ以上）で患者に投与される。いくつかの実施形態では、上記の固定用量組成物は、患者に1日1回投与される。

【0046】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約 0.25 mg～約 0.75 mg の 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び約 0.05 mg～約 0.2 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、0.5 mg の 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び 0.1 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（例えば、経口投与される）を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、0.5 mg の 17-エストラジオール（例えば、経口投与される）、及び、別個の薬学的組成物中で、0.1 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（例えば、経口投与される）を含む。

【0047】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、化合物は、約 100 mg の化合物（例えば、100 mg の化合物）、約 0.25 mg ~ 約 0.75 mg の 17 - エストラジオール、及び約 0.05 mg ~ 約 0.2 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約 100 mg の化合物（例えば、100 mg の化合物）、約 0.5 mg の 17 - エストラジオール（例えば、0.5 mg の 17 - エストラジオール）、及び約 0.1 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（例えば、0.1 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、100 mg の化合物、0.5 mg の 17 - エストラジオール、及び 0.1 mg の酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。

#### 【0048】

いくつかの実施形態では、上記の固定用量組成物は、とりわけ、12時間、24時間、48時間、72時間、1週、1ヶ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、12時間毎に1~10用量（例えば、12時間毎に1用量、12時間毎に2用量、12時間毎に3用量、12時間毎に4用量、12時間毎に5用量、12時間毎に6用量、12時間毎に7用量、12時間毎に8用量、12時間毎に9用量、または12時間毎に10用量）、24時間毎に1~10用量（例えば、24時間毎に1用量、24時間毎に2用量、24時間毎に3用量、24時間毎に4用量、24時間毎に5用量、24時間毎に6用量、24時間毎に7用量、24時間毎に8用量、24時間毎に9用量、または24時間毎に10用量）、48時間毎に1~10用量（例えば、48時間毎に1用量、48時間毎に2用量、48時間毎に3用量、48時間毎に4用量、48時間毎に5用量、48時間毎に6用量、48時間毎に7用量、48時間毎に8用量、48時間毎に9用量、または48時間毎に10用量）、72時間毎に1~10用量（例えば、72時間毎に1用量、72時間毎に2用量、72時間毎に3用量、72時間毎に4用量、72時間毎に5用量、72時間毎に6用量、72時間毎に7用量、72時間毎に8用量、72時間毎に9用量、または72時間毎に10用量）、1週間毎に1~10用量（例えば、1週間毎に1用量、1週間毎に2用量、1週間毎に3用量、1週間毎に4用量、1週間毎に5用量、1週間毎に6用量、1週間毎に7用量、1週間毎に8用量、1週間毎に9用量、または1週間毎に10用量）、1ヶ月毎に1~60用量（例えば、1ヶ月毎に30~60用量、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日7回、1日8回、1日9回、1日10回、週7回、週8回、週9回、週10回、週11回、週12回、週13回、週14回、またはそれ以上）で患者に投与される。いくつかの実施形態では、固定用量組成物を、患者に1日1回投与される。

#### 【0049】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与する前に、20 pg / ml 超、30 pg / ml 超、40 pg / ml 超、または 50 pg / ml 超の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。17 - エストラジオールの血清濃度は、化合物を患者に投与した後に、50 pg / ml 未満に低下し得る。例えば、いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、50 pg / ml 未満、45 pg / ml 未満、40 pg / ml 未満、35 pg / ml 未満、30 pg / ml 未満、25 pg / ml 未満、20 pg / ml 未満、15 pg / ml 未満、または 10 pg / ml 未満に低下する 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、10 pg / ml ~ 約 40 pg / ml 未満、例えば、5 pg / ml、10 pg / ml、15 pg / ml、20 pg / ml、25 pg / ml、30 pg / ml、35 pg / ml、または 40 pg / ml の

10

20

30

40

50

17 - エストラジオールの血清濃度に低下する 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5 pg / ml ~ 50 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度（例えば、5 pg / ml、6 pg / ml、7 pg / ml、8 pg / ml、9 pg / ml、10 pg / ml、11 pg / ml、12 pg / ml、13 pg / ml、14 pg / ml、15 pg / ml、16 pg / ml、17 pg / ml、18 pg / ml、19 pg / ml、20 pg / ml、21 pg / ml、22 pg / ml、23 pg / ml、24 pg / ml、25 pg / ml、26 pg / ml、27 pg / ml、28 pg / ml、29 pg / ml、30 pg / ml、31 pg / ml、32 pg / ml、33 pg / ml、34 pg / ml、35 pg / ml、36 pg / ml、37 pg / ml、38 pg / ml、39 pg / ml、40 pg / ml、41 pg / ml、42 pg / ml、43 pg / ml、44 pg / ml、45 pg / ml、46 pg / ml、47 pg / ml、48 pg / ml、49 pg / ml、または 50 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度）を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5 pg / ml ~ 20 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度（例えば、5 pg / ml、6 pg / ml、7 pg / ml、8 pg / ml、9 pg / ml、10 pg / ml、11 pg / ml、12 pg / ml、13 pg / ml、14 pg / ml、15 pg / ml、16 pg / ml、17 pg / ml、18 pg / ml、19 pg / ml、または 20 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度）を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5 pg / ml ~ 10 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度（例えば、5 pg / ml、6 pg / ml、7 pg / ml、8 pg / ml、9 pg / ml、または 10 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度）を呈する。

#### 【0050】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約 1 ~ 約 22 日以内に、例えば、約 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、または 22 日以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約 8 日 ~ 約 15 日以内に、50 pg / ml 未満または上記で指定したいずれかの範囲内の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。

#### 【0051】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約 1 ~ 約 22 日以内に、例えば、約 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、または 22 日以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約 8 日 ~ 約 15 日以内に、20 pg / ml 未満または上記で指定したいずれかの範囲内の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。

#### 【0052】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約 1 ~ 約 22 日以内に、例えば、約 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、または 22 日以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約 8 日 ~ 約 15 日以内に、10 pg / ml 未満または上記で指定したいずれかの範囲内の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。

#### 【0053】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に無月経を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約 2 週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約 3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、または 14 日以内に無月経を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約 1 週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約 3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日以内に無月経を呈す

10

20

30

40

50

る。いくつかの実施形態では、無月経は、少なくとも約7日、少なくとも約14日、少なくとも約28日、またはそれ以上、例えば、約7日～約6週間またはそれ以上の期間（例えば、約7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日、40日、41日、42日、またはそれ以上）にわたって持続される。

#### 【0054】

いくつかの実施形態では、患者は、上記または本明細書に記載の本発明の態様または実施形態のいずれかによる毎日治療などの、化合物による治療の開始前に大量の月経出血を呈する。患者は、例えば、化合物による治療の開始前に、月経周期毎に80mlまたはそれ以上の月経失血（例えば、80ml、85ml、90ml、95ml、100ml、105ml、110ml、115ml、120ml、125ml、またはそれ以上の月経失血）を呈し得る。

10

#### 【0055】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、月経周期毎に80ml未満（例えば、60ml／月経周期、55ml／月経周期、50ml／月経周期、45ml／月経周期、40ml／月経周期、35ml／月経周期、または30ml／月経周期）に低下した月経失血を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約2週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、または14日以内に、月経周期毎に80ml未満に低下した月経失血を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約1週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、または7日以内に、月経周期毎に80ml未満に低下した月経失血を呈する。

20

#### 【0056】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物による治療の開始前に患者が呈する月経失血の量の測定値に対して、化合物を患者に投与した後に、月経周期毎に約25%体積またはそれ以上、例えば、周期毎に約25%～約50%体積%、またはそれ以上の低下の月経失血（例えば、月経周期毎に25体積%、30体積%、35体積%、40体積%、45体積%、または50体積%、またはそれ以上の低下の月経失血）を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物による治療の開始前に患者が呈する月経失血の量の測定値に対して、月経周期毎に約25%体積またはそれ以上、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約2週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、または14日以内に、周期毎に約25体積%～約50体積%低下する月経失血を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物による治療の開始前に患者が呈する月経失血の量の測定値に対して、月経周期毎に約25%体積またはそれ以上、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約1週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、または7日以内に、周期毎に約25体積%～約50体積%低下する月経失血を呈する。

30

#### 【0057】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、持続的に低濃度の血清プロゲステロンを呈する。例えば、患者は、化合物を患者に最初に投与してから最長で12日、24日、36日、42日、48日、4週間、8週間、12週間、24週間、36週間、48週間、52週間、64週間、または76週間、またはそれ以上（例えば、約8日～約42日間、またはそれ以上）、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約1日、2日連続、3日連続、4日連続、5日連続、6日連続、7日連続、8日連続、9日連続、10日連続、11日連続、12日連続、13日連続、14日連続、15日連続、16日連続、17日連続、18日連続、19日連続、20日連続、21日連続、22日連続、23日連続、24日連続、25日連続、26日連続、27日連続、28日連続、29日連続

40

50

、30日連続、31日連続、32日連続、33日連続、34日連続、35日連続、36日連続、37日連続、38日連続、39日連続、40日連続、41日連続、42日連続、またはそれ以上にわたって、持続的に低濃度の血清プロゲステロンを呈し得る。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、約0.5nM～約0.7nMの血清プロゲステロン濃度を呈する。例えば、患者は、化合物を患者に投与した後に、0.50nM、0.55nM、0.60nM、0.65nM、または0.70nMのプロゲステロンの血清濃度を呈し得る。血清プロゲステロンレベルは、排卵と正の相関があるため、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストは、そのため、例えば、治療周期の期間を通じて、患者における排卵を抑制し得る。

【0058】

10

いくつかの実施形態では、患者は、例えば、本明細書に記載される数値評価スコア及び/または言語評価スコアを用いて評価した際に、化合物を患者に投与した後に骨盤痛の低下を呈する。

【0059】

いくつかの実施形態では、患者は、例えば、本明細書に記載される数値評価スコア及び/または言語評価スコアを用いて評価した際に、化合物を患者に投与した後に背部痛の低下を呈する。

【0060】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5%超の骨ミネラル密度の低下を呈しない。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、1%超の骨ミネラル密度の低下を呈しない。

20

【0061】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、例えば、患者の脊椎または大腿骨において、二重エネルギーX線吸収測定法によって評価される。

【0062】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中の骨特異的アルカリホスファターゼ（BAP）の濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のBAPの濃度と比較することによって評価される。

【0063】

30

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のデオキシピリジノリン（DPD）の濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のDPDの濃度と比較することによって評価される。

【0064】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のI型コラーゲンC末端テロペプチド（CTX）の濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のCTXの濃度と比較することによって評価される。

【0065】

40

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のプロコラーゲン1N末端ペプチド（PINP）の濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のPINPの濃度と比較することによって評価される。

【0066】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び/または上記指定した用量/日のいずれかで）投与される。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び/または上記指定した用量/日のいずれかで）投与され、各々は、約4～72週間またはそれ以上の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎

50

日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、52週間、53週間、54週間、55週間、56週間、57週間、58週間、59週間、60週間、61週間、62週間、63週間、64週間、65週間、66週間、67週間、68週間、69週間、70週間、71週間、72週間、またはそれ以上持続する。

10

#### 【0067】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～64週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、52週間、53週間、54週間、55週間、56週間、57週間、58週間、59週間、60週間、61週間、62週間、63週間、または64週間持続する。

20

#### 【0068】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～52週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、または52週間持続する。

30

#### 【0069】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～48週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、または48週間持続する。

40

#### 【0070】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～24週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5

50

週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、または24週間持続する。

【0071】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～12週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、または12週間持続する。

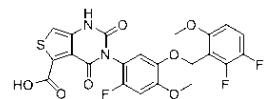
【0072】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約4週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約6週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約8週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約12週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約24週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約36週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約48週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約52週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約64週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約72週間の期間持続する。

【0073】

別の態様では、本発明は、患者（例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者）における月経失血の量の低下方法であって、式（I）

【化7】



(I)

によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-(5-fluoro-4-methoxy-2H-1,4-dioxin-3-yl)-5-(4-fluorophenyl)-1,2-dioxin-3-yl]-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-1,2-dihydro-3,1-benzodioxole-3,3-dione

10

20

30

40

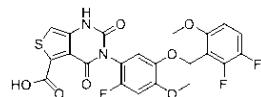
50

ン酸またはその薬学的に許容される塩を、約200mg/日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

【0074】

別の態様では、本発明は、患者（例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者）における子宮筋腫の治療方法であって、式（I）

【化8】



10

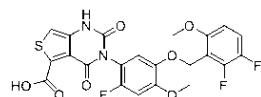
（I）

によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、約200mg/日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

【0075】

別の態様では、本発明は、患者（例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者、例えば、子宮筋腫を有するもの）における無月経の誘発方法であって、式（I）

【化9】



20

（I）

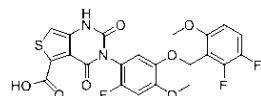
によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、約200mg/日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

30

【0076】

別の態様では、本発明は、患者（例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者、例えば、子宮筋腫を有するもの）の血液中のヘモグロビンの量及び/または濃度を増加させる方法であって、式（I）

【化10】



40

（I）

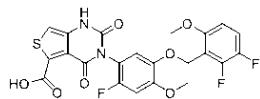
によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、約200mg/日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

【0077】

別の態様では、本発明は、患者（例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者、例えば、子宮筋腫を有するもの）の血液中の17-エストラジオール、卵胞刺激ホルモン（FSH）、及び/または黄体形成ホルモン（LH）の濃度の低下方法であって、式（I）

50

## 【化 1 1】



( I )

によって表される化合物である GnrH アンタゴニストの 3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、約 200 mg / 日の量で、患者に投与することを含む、方法を特徴とする。

## 【 0 0 7 8 】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、化合物は、例えば、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で経口投与され得る。化合物は、とりわけ、12時間、24時間、48時間、72時間、1週、1ヶ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、12時間毎に1~10用量（例えば、12時間毎に1用量、12時間毎に2用量、12時間毎に3用量、12時間毎に4用量、12時間毎に5用量、12時間毎に6用量、12時間毎に7用量、12時間毎に8用量、12時間毎に9用量、または12時間毎に10用量）、24時間毎に1~10用量（例えば、24時間毎に1用量、24時間毎に2用量、24時間毎に3用量、24時間毎に4用量、24時間毎に5用量、24時間毎に6用量、24時間毎に7用量、24時間毎に8用量、24時間毎に9用量、または24時間毎に10用量）、48時間毎に1~10用量（例えば、48時間毎に1用量、48時間毎に2用量、48時間毎に3用量、48時間毎に4用量、48時間毎に5用量、48時間毎に6用量、48時間毎に7用量、48時間毎に8用量、48時間毎に9用量、または48時間毎に10用量）、72時間毎に1~10用量（例えば、72時間毎に1用量、72時間毎に2用量、72時間毎に3用量、72時間毎に4用量、72時間毎に5用量、72時間毎に6用量、72時間毎に7用量、72時間毎に8用量、72時間毎に9用量、または72時間毎に10用量）、1週毎に1~10用量（例えば、1週毎に1用量、1週毎に2用量、1週毎に3用量、1週毎に4用量、1週毎に5用量、1週毎に6用量、1週間毎に7用量、1週間毎に8用量、1週間毎に9用量、または1週間毎に10用量）、または1ヶ月毎に1~60用量（例えば、1ヶ月毎に30~60用量、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日7回、1日8回、1日9回、1日10回、週7回、週8回、週9回、週10回、週11回、週12回、週13回、週14回、またはそれ以上）で患者に投与され得る。

## 【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、化合物は、約 200 mg / 日（例えば、200 mg / 日）の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、48時間毎に約 400 mg（例えば、48時間毎に 400 mg）の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、72時間毎に約 600 mg（例えば、72時間毎に 600 mg）の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約 1 , 400 mg / 週（例えば、1 , 400 mg / 週）の量で患者に投与される。

## 【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、化合物は、例えば、200 mg / 日の量を達成するように、12時間毎に約 100 mg（例えば、12時間毎に 100 mg）の量で、6時間毎に約 50 mg（例えば、6時間毎に 50 mg）の量で、4時間毎に約 33.33 mg（例えば、4時間毎に 33.33 mg）の量で、3時間毎に約 25 mg（例えば、3時間毎に 25 mg）の量などで患者に投与される。

## 【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式 ( I I )

10

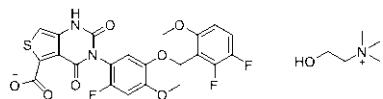
20

30

40

50

## 【化12】



( I I )

に示す、式( I )によって表される化合物のコリン塩である。

## 【0082】

いくつかの実施形態では、患者は、子宮筋腫を有し、月経失血は、子宮筋腫と関連する（例えば、に起因する）。患者は、子宮筋腫と関連する貧血などの貧血を有し得る。例えば、いくつかの実施形態では、患者は、例えば、子宮筋腫と関連する大量の月経出血による鉄欠乏性貧血を有する。

10

## 【0083】

いくつかの実施形態では、化合物は、結晶状態である。化合物は、約7.1°2、約11.5°2、約19.4°2、約21.5°2、約22.0°2、約22.6°2、約23.5°2、及び約26.2°2で特徴的X線粉末回折ピークを呈し得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約55.5ppm、約57.1ppm、約58.7ppm、約69.8ppm、約98.1ppm、約110.3ppm、約111.6ppm、約113.7ppm、約118.0ppm、約145.3ppm、約149.8ppm、及び約155.8ppmを中心とした<sup>13</sup>C固体状態核磁気共鳴(NMR)ピークを呈する。化合物は、約-151.8ppm、-145.2ppm、及び-131.6ppmを中心とした<sup>19</sup>F固体状態NMRピークを呈し得る。

20

## 【0084】

いくつかの実施形態では、化合物は、患者に経口投与される。本発明の組成物及び方法と併用され得る他の投与経路は、本明細書に記載される。

## 【0085】

いくつかの実施形態では、方法は、アドバッック療法を患者に投与することを含む。アドバッック療法は、GnRHアンタゴニストと同時に、GnRHアンタゴニストの投与前、またはGnRHアンタゴニストの投与後に患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、アドバッック療法は、単一の薬学的組成物中にGnRHアンタゴニスト、エストロゲン、及び1つ以上の追加の薬剤、例えば、プロゲスチンを含む固定用量の多剤混合薬として投与される。例えば、アドバッック療法は、GnRHアンタゴニスト、エストロゲン（例えば、17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、または抱合体エストロゲン、例えば、抱合体ウマエストロゲンの形態で）、及び/またはプロゲスチン（例えば、数ある薬剤の中で、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを产生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを产生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン（本明細書で、「NETA」とも呼ばれる）、例えば、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノン）の固定用量の多剤混合薬として、単一の薬学的組成物、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で投与されてよい。いくつかの実施形態では、アドバッック療法は、経口、経皮、または膣内投与される。

30

## 【0086】

いくつかの実施形態では、アドバッック療法は、1日、1週間、1ヶ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、1日毎に、例えば、1日1~10回、またはそれ以上（例えば、1日に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上の回数）患者に投与される。いくつかの実施形態では、アドバッック療法は、例えば、GnRHアンタゴニストと同時に患者に1日1回投与される。例えば、GnRHアンタゴニストは、患者に経口投与され得、GnRHアンタゴニストの経口投与と同時に、アドバッック療法は、患者に経口、経皮、または膣内投与され得る。いくつかの実施形態では、アドバッック療法は、例

40

50

えば、上述及び本明細書中に記載される、GnRHアンタゴニスト、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液をさらに含む薬学的組成物の形態で患者に投与される。

#### 【0087】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、化合物の投与後に患者に1日1回投与される。例えば、GnRHアンタゴニストは、患者に経口投与され得、GnRHアンタゴニストの経口投与後に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または膣内投与され得る。

#### 【0088】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、化合物の投与前に患者に1日1回投与される。例えば、GnRHアンタゴニストは、患者に経口投与され得、GnRHアンタゴニストの経口投与前に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または膣内投与され得る。

10

#### 【0089】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲンを含む。いくつかの実施形態では、エストロゲンは、17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、及び抱合体エストロゲン、例えば、抱合体ウマエストロゲンからなる群から選択される。

#### 【0090】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、17-エストラジオールである。17-エストラジオールは、例えば、約0.1mg～約2.5mgの用量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、または2.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、17-エストラジオールは、1.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、17-エストラジオールは、0.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

20

#### 【0091】

17-エストラジオールは、1日、1週間、または1ヵ月毎に1回以上患者に投与され得る。17-エストラジオールは、例えば、約0.1mg/日～約2.5mg/日の用量で、例えば、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、2.0mg/日、2.1mg/日、2.2mg/日、2.3mg/日、2.4mg/日、または2.5mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、17-エストラジオールは、1.0mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、17-エストラジオールは、0.5mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

30

#### 【0092】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、チニルエストラジオールである。エチニルエストラジオールは、例えば、約1.0μg～約6.0μgの用量で、例えば、約1.0μg、1.1μg、1.2μg、1.3μg、1.4μg、1.5μg、1.6μg、1.7μg、1.8μg、1.9μg、2.0μg、2.1μg、2.2μg、2.3μg、2.4μg、2.5μg、2.6μg、2.7μg、2.8μg、2.9μg、3.0μg、3.1μg、3.2μg、3.3μg、3.4μg、3.5μg、3.6μg、3.7μg、3.8μg、3.9μg、4.0μg、4.1μg、4.2μg、4.3μg、4.4μg、4.5μg、4.6μg、4.7μg、4.8μg、4.9μg、5.0μg、5.1μg、5.2μg、5.3μg、5.4μg、5.5μg、5.6μg、5.7μg、5.8μg、5.9μg、または6.0μgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオ

40

50

ールは、5.0 μg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、2.5 μg の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

【0093】

エチニルエストラジオールは、1日、1週間、または1ヵ月毎に1回以上患者に投与され得る。エチニルエストラジオールは、例えば、約1.0 μg / 日～約6.0 μg / 日の用量で、例えば、約1.0 μg / 日、1.1 μg / 日、1.2 μg / 日、1.3 μg / 日、1.4 μg / 日、1.5 μg / 日、1.6 μg / 日、1.7 μg / 日、1.8 μg / 日、1.9 μg / 日、2.0 μg / 日、2.1 μg / 日、2.2 μg / 日、2.3 μg / 日、2.4 μg / 日、2.5 μg / 日、2.6 μg / 日、2.7 μg / 日、2.8 μg / 日、2.9 μg / 日、3.0 μg / 日、3.1 μg / 日、3.2 μg / 日、3.3 μg / 日、3.4 μg / 日、3.5 μg / 日、3.6 μg / 日、3.7 μg / 日、3.8 μg / 日、3.9 μg / 日、4.0 μg / 日、4.1 μg / 日、4.2 μg / 日、4.2 μg / 日、4.3 μg / 日、4.4 μg / 日、4.5 μg / 日、4.6 μg / 日、4.7 μg / 日、4.8 μg / 日、4.9 μg / 日、5.0 μg / 日、5.1 μg / 日、5.2 μg / 日、5.3 μg / 日、5.4 μg / 日、5.5 μg / 日、5.6 μg / 日、5.7 μg / 日、5.8 μg / 日、5.9 μg / 日、または6.0 μg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、5.0 μg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、エチニルエストラジオールは、2.5 μg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

20

30

40

【0094】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、抱合体エストロゲン、例えば、抱合体ウマエストロゲンである。抱合体エストロゲンは、例えば、約0.1 mg～約2.0 mgの用量で、例えば、約0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1.0 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、または2.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.625 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.45 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.3 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

30

【0095】

抱合体エストロゲンは、1日、1週間、または1ヵ月毎に1回以上患者に投与され得る。抱合体エストロゲンは、例えば、約0.1 mg / 日～約2.0 mg / 日の用量で、例えば、約0.1 mg / 日、0.2 mg / 日、0.3 mg / 日、0.4 mg / 日、0.5 mg / 日、0.6 mg / 日、0.7 mg / 日、0.8 mg / 日、0.9 mg / 日、1.0 mg / 日、1.1 mg / 日、1.2 mg / 日、1.3 mg / 日、1.4 mg / 日、1.5 mg / 日、1.6 mg / 日、1.7 mg / 日、1.8 mg / 日、1.9 mg / 日、または2.0 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.625 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.45 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、抱合体エストロゲンは、0.3 mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

40

【0096】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、プロゲスチンを含む。いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロンまたはそのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン、または別の薬剤、例えば、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシブ

50

ロゲステロン、またはドロスピレノンからなる群から選択される。

【0097】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンである。

【0098】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロンである。ノルエチンドロンは、例えば、約0.05mg～約5.0mgの用量で、例えば、約0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、または5.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、1.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.1mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

20

20

【0099】

ノルエチンドロンは、1日、1週間、または1ヵ月毎に1回以上患者に投与され得る。ノルエチンドロンは、例えば、約0.05mg/日～約5.0mg/日の用量で、例えば、約0.05mg/日、0.06mg/日、0.07mg/日、0.08mg/日、0.09mg/日、0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、2.0mg/日、2.1mg/日、2.2mg/日、2.3mg/日、2.4mg/日、2.5mg/日、2.6mg/日、2.7mg/日、2.8mg/日、2.9mg/日、3.0mg/日、3.1mg/日、3.2mg/日、3.3mg/日、3.4mg/日、3.5mg/日、3.6mg/日、3.7mg/日、3.8mg/日、3.9mg/日、4.0mg/日、4.1mg/日、4.2mg/日、4.3mg/日、4.4mg/日、4.5mg/日、4.6mg/日、4.7mg/日、4.8mg/日、4.9mg/日、または5.0mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、1.0mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.5mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ノルエチンドロンは、0.1mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

30

40

【0100】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、酢酸ノルエチンドロンである。酢酸ノルエチンドロンは、例えば、約0.05mg～約5.0mgの用量で、例えば、約0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、

50

3.6 mg、3.7 mg、3.8 mg、3.9 mg、4.0 mg、4.1 mg、4.2 mg、4.3 mg、4.4 mg、4.5 mg、4.6 mg、4.7 mg、4.8 mg、4.9 mg、または5.0 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、1.0 mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0.5 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0.1 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【0101】

酢酸ノルエチンドロンは、1日、1週間、または1カ月毎に1回以上患者に投与され得る。酢酸ノルエチンドロンは、例えば、約0.05 mg/日～約5.0 mg/日の用量で、例えば、約0.05 mg/日、0.06 mg/日、0.07 mg/日、0.08 mg/日、0.09 mg/日、0.1 mg/日、0.2 mg/日、0.3 mg/日、0.4 mg/日、0.5 mg/日、0.6 mg/日、0.7 mg/日、0.8 mg/日、0.9 mg/日、1.0 mg/日、1.1 mg/日、1.2 mg/日、1.3 mg/日、1.4 mg/日、1.5 mg/日、1.6 mg/日、1.7 mg/日、1.8 mg/日、1.9 mg/日、2.0 mg/日、2.1 mg/日、2.2 mg/日、2.3 mg/日、2.4 mg/日、2.5 mg/日、2.6 mg/日、2.7 mg/日、2.8 mg/日、2.9 mg/日、3.0 mg/日、3.1 mg/日、3.2 mg/日、3.3 mg/日、3.4 mg/日、3.5 mg/日、3.6 mg/日、3.7 mg/日、3.8 mg/日、3.9 mg/日、4.0 mg/日、4.1 mg/日、4.2 mg/日、4.3 mg/日、4.4 mg/日、4.5 mg/日、4.6 mg/日、4.7 mg/日、4.8 mg/日、4.9 mg/日、または5.0 mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、1.0 mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0.5 mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、酢酸ノルエチンドロンは、0.1 mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【0102】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、プロゲステロンである。プロゲステロンは、例えば、約50 mg～約250 mgの用量で、例えば、約50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、または250 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、200 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、100 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【0103】

プロゲステロンは、1日、1週間、または1カ月毎に1回以上患者に投与され得る。プロゲステロンは、例えば、約50 mg/日～約250 mg/日の用量で、例えば、約50 mg/日、55 mg/日、60 mg/日、65 mg/日、70 mg/日、75 mg/日、80 mg/日、85 mg/日、90 mg/日、95 mg/日、100 mg/日、105 mg/日、110 mg/日、115 mg/日、120 mg/日、125 mg/日、130 mg/日、135 mg/日、140 mg/日、145 mg/日、150 mg/日、155 mg/日、160 mg/日、165 mg/日、170 mg/日、175 mg/日、180 mg/日、185 mg/日、190 mg/日、195 mg/日、200 mg/日、205 mg/日、210 mg/日、215 mg/日、220 mg/日、225 mg/日、230 mg/日、235 mg/日、240 mg/日、245 mg/日、または250 mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

20

30

40

50

g / 日、235mg / 日、240mg / 日、245mg / 日、または250mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、200mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、100mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【0104】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルゲスチメートである。ノルゲスチメートは、例えば、約0.01mg ~ 約2.0mgの用量で、例えば、約0.01mg、0.02mg、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、または2.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルゲスチメートは、0.09mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【0105】

ノルゲスチメートは、1日、1週間、または1ヶ月毎に1回以上患者に投与され得る。ノルゲスチメートは、例えば、約0.01mg / 日 ~ 約2.0mg / 日の用量で、例えば、約0.01mg / 日、0.02mg / 日、0.03mg / 日、0.04mg / 日、0.05mg / 日、0.06mg / 日、0.07mg / 日、0.08mg / 日、0.09mg / 日、0.1mg / 日、0.2mg / 日、0.3mg / 日、0.4mg / 日、0.5mg / 日、0.6mg / 日、0.7mg / 日、0.8mg / 日、0.9mg / 日、1.0mg / 日、1.1mg / 日、1.2mg / 日、1.3mg / 日、1.4mg / 日、1.5mg / 日、1.6mg / 日、1.7mg / 日、1.8mg / 日、1.9mg / 日、または2.0mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ノルゲスチメートは、0.09mg / 日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

#### 【0106】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、メドロキシプロゲステロンである。メドロキシプロゲステロンは、例えば、約0.5mg ~ 約10.0mgの用量で、例えば、約0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、5.0mg、5.1mg、5.2mg、5.3mg、5.4mg、5.5mg、5.6mg、5.7mg、5.8mg、5.9mg、6.0mg、6.1mg、6.2mg、6.3mg、6.4mg、6.5mg、6.6mg、6.7mg、6.8mg、6.9mg、7.0mg、7.1mg、7.2mg、7.3mg、7.4mg、7.5mg、7.6mg、7.7mg、7.8mg、7.9mg、8.0mg、8.1mg、8.2mg、8.3mg、8.4mg、8.5mg、8.6mg、8.7mg、8.8mg、8.9mg、9.0mg、9.1mg、9.2mg、9.3mg、9.4mg、9.5mg、9.6mg、9.7mg、9.8mg、9.9mg、または10.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、5.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、2.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、1.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

10

20

30

40

50

## 【0107】

メドロキシプロゲステロンは、1日、1週間、または1ヵ月毎に1回以上患者に投与され得る。メドロキシプロゲステロンは、例えば、約0.5mg/日～約10.0mg/日の用量で、例えば、約0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、1.1mg/日、1.2mg/日、1.3mg/日、1.4mg/日、1.5mg/日、1.6mg/日、1.7mg/日、1.8mg/日、1.9mg/日、2.0mg/日、2.1mg/日、2.2mg/日、2.3mg/日、2.4mg/日、2.5mg/日、2.6mg/日、2.7mg/日、2.8mg/日、2.9mg/日、3.0mg/日、3.1mg/日、3.2mg/日、3.3mg/日、3.4mg/日、3.5mg/日、3.6mg/日、3.7mg/日、3.8mg/日、3.9mg/日、4.0mg/日、4.1mg/日、4.2mg/日、4.3mg/日、4.4mg/日、4.5mg/日、4.6mg/日、4.7mg/日、4.8mg/日、4.9mg/日、5.0mg/日、5.1mg/日、5.2mg/日、5.3mg/日、5.4mg/日、5.5mg/日、5.6mg/日、5.7mg/日、5.8mg/日、5.9mg/日、6.0mg/日、6.1mg/日、6.2mg/日、6.3mg/日、6.4mg/日、6.5mg/日、6.6mg/日、6.7mg/日、6.8mg/日、6.9mg/日、7.0mg/日、7.1mg/日、7.2mg/日、7.3mg/日、7.4mg/日、7.5mg/日、7.6mg/日、7.7mg/日、7.8mg/日、7.9mg/日、8.0mg/日、8.1mg/日、8.2mg/日、8.3mg/日、8.4mg/日、8.5mg/日、8.6mg/日、8.7mg/日、8.8mg/日、8.9mg/日、9.0mg/日、9.1mg/日、9.2mg/日、9.3mg/日、9.4mg/日、9.5mg/日、9.6mg/日、9.7mg/日、9.8mg/日、9.9mg/日、または10.0mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、5.0mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、2.5mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、メドロキシプロゲステロンは、1.5mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

## 【0108】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ドロスピレノンである。ドロスピレノンは、例えば、約0.1mg～約1.0mgの用量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、または1.0mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0.5mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0.25mgの用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

## 【0109】

ドロスピレノンは、1日、1週間、または1ヵ月毎に1回以上患者に投与され得る。ドロスピレノンは、例えば、約0.1mg/日～約1.0mg/日の用量で、例えば、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、または1.0mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0.5mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、ドロスピレノンは、0.25mg/日の用量で、例えば、経口投与によって患者に投与される。

## 【0110】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲン及びプロゲスチンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、17-エストラジオール及びノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステ

10

20

30

40

50

ル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む。

【0111】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.75mg～約1.25mgの17-エストラジオール(例えば、経口投与される)、及び約0.25mg～約0.75mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、経口投与される)を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1.0mgの17-エストラジオール(例えば、経口投与される)、及び0.5mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、経口投与される)を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1.0mgの17-エストラジオール(例えば、経口投与される)、及び、同じ薬学的組成物中で、0.5mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、経口投与される)を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、1.0mgの17-エストラジオール(例えば、経口投与される)、及び、別個の薬学的組成物中で、0.5mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、経口投与される)を含む。

10

20

30

【0112】

いくつかの実施形態では、化合物は、約200mgの化合物(例えば、200mgの化合物)、約0.75mg～約1.25mgの17-エストラジオール、及び約0.25mg～約0.75mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約200mgの化合物(例えば、200mgの化合物)、約1.0mgの17-エストラジオール(例えば、1.0mgの17-エストラジオール)、及び約0.5mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、0.5mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン)を含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、200mgの化合物、1.0mgの17-エストラジオール、及び0.5mgの酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。

【0113】

いくつかの実施形態では、上記の固定用量組成物は、とりわけ、12時間、24時間、48時間、72時間、1週、1ヶ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、12時間毎に1～10用量(例えば、12時間毎に1用量、12時間毎に2用量、12時間毎に3用量、12時間毎に4用量、12時間毎に5用量、12時間毎に6用量、12時間毎に7用量、12時間毎に8用量、12時間毎に9用量、または12時間毎に10用量)、24時間毎に1～10用量(例えば、24時間毎に1用量、24時間毎に2用量、24時間毎に3用量、24時間毎に4用量、24時間毎に5用量、24時間毎に6用量、24時間毎に7用量、24時間毎に8用量、24時間毎に9用量、または24時間毎に10用量)、48時間毎に1～10用量(例えば、48時間毎に1用量、48時間毎に2用量、48時間毎に3用量、48時間毎に4用量、48時間毎に5用量、48時間毎に6用量、48

40

50

時間毎に 7 用量、 48 時間毎に 8 用量、 48 時間毎に 9 用量、または 48 時間毎に 10 用量)、 72 時間毎に 1 ~ 10 用量(例えば、 72 時間毎に 1 用量、 72 時間毎に 2 用量、 72 時間毎に 3 用量、 72 時間毎に 4 用量、 72 時間毎に 5 用量、 72 時間毎に 6 用量、 72 時間毎に 7 用量、 72 時間毎に 8 用量、 72 時間毎に 9 用量、または 72 時間毎に 10 用量)、 1 週毎に 1 ~ 10 用量(例えば、 1 週間毎に 1 用量、 1 週間毎に 2 用量、 1 週間毎に 3 用量、 1 週間毎に 4 用量、 1 週間毎に 5 用量、 1 週間毎に 6 用量、 1 週間毎に 7 用量、 1 週間毎に 8 用量、 1 週間毎に 9 用量、または 1 週間毎に 10 用量)、または 1 カ月毎に 1 ~ 60 用量(例えば、 1 カ月毎に 30 ~ 60 用量、例えば、 1 日 1 回、 1 日 2 回、 1 日 3 回、 1 日 4 回、 1 日 5 回、 1 日 6 回、 1 日 7 回、 1 日 8 回、 1 日 9 回、 1 日 10 回、週 7 回、週 8 回、週 9 回、週 10 回、週 11 回、週 12 回、週 13 回、週 14 回、またはそれ以上)で患者に投与される。いくつかの実施形態では、上記の固定用量組成物は、患者に 1 日 1 回投与される。10

#### 【0114】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約 0.25 mg ~ 約 0.75 mg の 17 - エストラジオール(例えば、経口投与される)、及び約 0.05 mg ~ 約 0.2 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、経口投与される)を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、0.5 mg の 17 - エストラジオール(例えば、経口投与される)、及び 0.1 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、経口投与される)を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、0.5 mg の 17 - エストラジオール(例えば、経口投与される)、及び、同じ薬学的組成物中で、0.1 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、経口投与される)を含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、0.5 mg の 17 - エストラジオール(例えば、経口投与される)、及び、別個の薬学的組成物中で、0.1 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、経口投与される)を含む。20

#### 【0115】

いくつかの実施形態では、化合物は、約 200 mg の化合物(例えば、200 mg の化合物)、約 0.25 mg ~ 約 0.75 mg の 17 - エストラジオール、及び約 0.05 mg ~ 約 0.2 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約 200 mg の化合物(例えば、200 mg の化合物)、約 0.5 mg の 17 - エストラジオール(例えば、0.5 mg の 17 - エストラジオール)、及び約 0.1 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン(例えば、0.1 mg のノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン)を含む固定用量組成物で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、200 mg の化合物、0.5 mg の 17 - エストラジオール、及び 0.1 mg の酢酸ノルエチンドロンを含む固定用量組成物で患者に投与される。30

#### 【0116】

50

いくつかの実施形態では、上記の固定用量組成物は、とりわけ、12時間、24時間、48時間、72時間、1週、1ヶ月、または1年毎に1回以上の用量で、例えば、12時間毎に1～10用量（例えば、12時間毎に1用量、12時間毎に2用量、12時間毎に3用量、12時間毎に4用量、12時間毎に5用量、12時間毎に6用量、12時間毎に7用量、12時間毎に8用量、12時間毎に9用量、または12時間毎に10用量）、24時間毎に1～10用量（例えば、24時間毎に1用量、24時間毎に2用量、24時間毎に3用量、24時間毎に4用量、24時間毎に5用量、24時間毎に6用量、24時間毎に7用量、24時間毎に8用量、24時間毎に9用量、または24時間毎に10用量）、48時間毎に1～10用量（例えば、48時間毎に1用量、48時間毎に2用量、48時間毎に3用量、48時間毎に4用量、48時間毎に5用量、48時間毎に6用量、48時間毎に7用量、48時間毎に8用量、48時間毎に9用量、または48時間毎に10用量）、72時間毎に1～10用量（例えば、72時間毎に1用量、72時間毎に2用量、72時間毎に3用量、72時間毎に4用量、72時間毎に5用量、72時間毎に6用量、72時間毎に7用量、72時間毎に8用量、72時間毎に9用量、または72時間毎に10用量）、1週間毎に1～10用量（例えば、1週間毎に1用量、1週間毎に2用量、1週間毎に3用量、1週間毎に4用量、1週間毎に5用量、1週間毎に6用量、1週間毎に7用量、1週間毎に8用量、1週間毎に9用量、または1週間毎に10用量）、1ヶ月毎に1～60用量（例えば、1ヶ月毎に30～60用量、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日7回、1日8回、1日9回、1日10回、週7回、週8回、週9回、週10回、週11回、週12回、週13回、週14回、またはそれ以上）で患者に投与される。いくつかの実施形態では、固定用量組成物を、患者に1日1回投与される。  
10  
20

#### 【0117】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与する前に、20 pg / ml超、30 pg / ml超、40 pg / ml超、または50 pg / ml超の17-エストラジオールの血清濃度を呈する。17-エストラジオールの血清濃度は、化合物を患者に投与した後に、50 pg / ml未満に低下し得る。例えば、いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、50 pg / ml未満、45 pg / ml未満、40 pg / ml未満、35 pg / ml未満、30 pg / ml未満、25 pg / ml未満、20 pg / ml未満、15 pg / ml未満、または10 pg / ml未満に低下する17-エストラジオールの血清濃度を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、10 pg / ml～約40 pg / ml未満、例えば、5 pg / ml、10 pg / ml、15 pg / ml、20 pg / ml、25 pg / ml、30 pg / ml、35 pg / ml、または40 pg / mlの17-エストラジオールの血清濃度に低下する17-エストラジオールの血清濃度を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5 pg / ml～50 pg / mlの17-エストラジオールの血清濃度（例えば、5 pg / ml、6 pg / ml、7 pg / ml、8 pg / ml、9 pg / ml、10 pg / ml、11 pg / ml、12 pg / ml、13 pg / ml、14 pg / ml、15 pg / ml、16 pg / ml、17 pg / ml、18 pg / ml、19 pg / ml、20 pg / ml、21 pg / ml、22 pg / ml、23 pg / ml、24 pg / ml、25 pg / ml、26 pg / ml、27 pg / ml、28 pg / ml、29 pg / ml、30 pg / ml、31 pg / ml、32 pg / ml、33 pg / ml、34 pg / ml、35 pg / ml、36 pg / ml、37 pg / ml、38 pg / ml、39 pg / ml、40 pg / ml、41 pg / ml、42 pg / ml、43 pg / ml、44 pg / ml、45 pg / ml、46 pg / ml、47 pg / ml、48 pg / ml、49 pg / ml、または50 pg / mlの17-エストラジオールの血清濃度）を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5 pg / ml～20 pg / mlの17-エストラジオールの血清濃度（例えば、5 pg / ml、6 pg / ml、7 pg / ml、8 pg / ml、9 pg / ml、10 pg / ml、11 pg / ml、12 pg / ml、13 pg / ml、14 pg / ml、15 pg / ml、16 pg / ml、17 pg / ml、18 pg / ml、19 pg / ml）  
30  
40  
50

、または $20\text{ pg}/\text{ml}$ の $17\text{-エストラジオール}$ の血清濃度)を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、 $5\text{ pg}/\text{ml} \sim 10\text{ pg}/\text{ml}$ の $17\text{-エストラジオール}$ の血清濃度(例えば、 $5\text{ pg}/\text{ml}$ 、 $6\text{ pg}/\text{ml}$ 、 $7\text{ pg}/\text{ml}$ 、 $8\text{ pg}/\text{ml}$ 、 $9\text{ pg}/\text{ml}$ 、または $10\text{ pg}/\text{ml}$ の $17\text{-エストラジオール}$ の血清濃度)を呈する。

#### 【0118】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約1～約22日以内に、例えば、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、または22日以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約8日～約15日以内に、 $50\text{ pg}/\text{ml}$ 未満または上記で指定したいずれかの範囲内の $17\text{-エストラジオール}$ の血清濃度を呈する。

10

#### 【0119】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約1～約22日以内に、例えば、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、または22日以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約8日～約15日以内に、 $20\text{ pg}/\text{ml}$ 未満または上記で指定したいずれかの範囲内の $17\text{-エストラジオール}$ の血清濃度を呈する。

20

#### 【0120】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約1～約22日以内に、例えば、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、または22日以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約8日～約15日以内に、 $10\text{ pg}/\text{ml}$ 未満または上記で指定したいずれかの範囲内の $17\text{-エストラジオール}$ の血清濃度を呈する。

30

#### 【0121】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に無月経を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約2週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、または14日以内に無月経を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約1週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、または7日以内に無月経を呈する。いくつかの実施形態では、無月経は、少なくとも約7日、少なくとも約14日、少なくとも約28日、またはそれ以上、例えば、約7日～約6週間またはそれ以上の期間(例えば、約7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日、40日、41日、42日、またはそれ以上)にわたって持続される。

40

#### 【0122】

いくつかの実施形態では、患者は、上記または本明細書に記載の本発明の態様または実施形態のいずれかによる毎日治療などの、化合物による治療の開始前に大量の月経出血を呈する。患者は、例えば、化合物による治療の開始前に、月経周期毎に $80\text{ ml}$ またはそれ以上の月経失血(例えば、 $80\text{ ml}$ 、 $85\text{ ml}$ 、 $90\text{ ml}$ 、 $95\text{ ml}$ 、 $100\text{ ml}$ 、 $105\text{ ml}$ 、 $110\text{ ml}$ 、 $115\text{ ml}$ 、 $120\text{ ml}$ 、 $125\text{ ml}$ 、またはそれ以上の月経失血)を呈し得る。

#### 【0123】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、月経周期毎に $80\text{ ml}$ 未満(例えば、 $60\text{ ml}$  / 月経周期、 $55\text{ ml}$  / 月経周期、 $50\text{ ml}$  / 月経周期、 $45$

50

m 1 / 月経周期、4 0 m 1 / 月経周期、3 5 m 1 / 月経周期、または3 0 m 1 / 月経周期)に低下した月経失血を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約2週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、または14日以内に、月経周期毎に8 0 m 1 未満に低下した月経失血を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約1週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、または7日以内に、月経周期毎に8 0 m 1 未満に低下した月経失血を呈する。

#### 【0124】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物による治療の開始前に患者が呈する月経失血の量の測定値に対して、化合物を患者に投与した後に、月経周期毎に約2 5 % 体積またはそれ以上、例えば、周期毎に約2 5 体積% ~ 約5 0 体積%、またはそれ以上の低下の月経失血(例えば、月経周期毎に2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、または5 0 体積%、またはそれ以上の低下の月経失血)を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物による治療の開始前に患者が呈する月経失血の量の測定値に対して、月経周期毎に約2 5 % 体積またはそれ以上、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約2週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、または14日以内に、周期毎に約2 5 体積% ~ 約5 0 体積% 低下する月経失血を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物による治療の開始前に患者が呈する月経失血の量の測定値に対して、月経周期毎に約2 5 % 体積またはそれ以上、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約1週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、または7日以内に、周期毎に約2 5 体積% ~ 約5 0 体積% 低下する月経失血を呈する。

#### 【0125】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、持続的に低濃度の血清プロゲステロンを呈する。例えば、患者は、化合物を患者に最初に投与してから最長で12日、24日、36日、42日、48日、4週間、8週間、12週間、24週間、36週間、48週間、52週間、64週間、または76週間、またはそれ以上(例えば、約8日 ~ 約42日間、またはそれ以上)、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約1日、2日連続、3日連続、4日連続、5日連続、6日連続、7日連続、8日連続、9日連続、10日連続、11日連続、12日連続、13日連続、14日連続、15日連続、16日連続、17日連続、18日連続、19日連続、20日連続、21日連続、22日連続、23日連続、24日連続、25日連続、26日連続、27日連続、28日連続、29日連続、30日連続、31日連続、32日連続、33日連続、34日連続、35日連続、36日連続、37日連続、38日連続、39日連続、40日連続、41日連続、42日連続、またはそれ以上にわたって、持続的に低濃度の血清プロゲステロンを呈し得る。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、約0 . 5 n M ~ 約0 . 7 n Mの血清プロゲステロン濃度を呈する。例えば、患者は、化合物を患者に投与した後に、0 . 5 0 n M、0 . 55 n M、0 . 60 n M、0 . 65 n M、または0 . 70 n Mのプロゲステロンの血清濃度を呈し得る。血清プロゲステロンレベルは、排卵と正の相関があるため、本明細書に記載のG n R Hアンタゴニストは、そのため、例えば、治療周期の期間を通じて、患者における排卵を抑制し得る。

#### 【0126】

いくつかの実施形態では、患者は、例えば、本明細書に記載される数値評価スコア及び/または言語評価スコアを用いて評価した際に、化合物を患者に投与した後に骨盤痛の低下を呈する。

#### 【0127】

いくつかの実施形態では、患者は、例えば、本明細書に記載される数値評価スコア及び/または言語評価スコアを用いて評価した際に、化合物を患者に投与した後に背部痛の低下を呈する。

10

20

30

40

50

## 【0128】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5%超の骨ミネラル密度の低下を呈しない。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、1%超の骨ミネラル密度の低下を呈しない。

## 【0129】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、例えば、患者の脊椎または大腿骨において、二重エネルギーX線吸収測定法によって評価される。

## 【0130】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のBAPの濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のBAPの濃度と比較することによって評価される。

10

## 【0131】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のDPDの濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のDPDの濃度と比較することによって評価される。

## 【0132】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のCTXの濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のCTXの濃度と比較することによって評価される。

20

## 【0133】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のPINPの濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のPINPの濃度と比較することによって評価される。

## 【0134】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与される。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4～72週間またはそれ以上の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、52週間、53週間、54週間、55週間、56週間、57週間、58週間、59週間、60週間、61週間、62週間、63週間、64週間、65週間、66週間、67週間、68週間、69週間、70週間、71週間、72週間、またはそれ以上持続する。

30

## 【0135】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～64週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、52週間、53週間、54週間、55週間、56週間、57週間、58週間、59週間、60週間、61週間、62週間、63週間、64週間、65週間、66週間、67週間、68週間、69週間、70週間、71週間、72週間、またはそれ以上持続する。

40

50

6週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、52週間、53週間、54週間、55週間、56週間、57週間、58週間、59週間、60週間、61週間、62週間、63週間、または64週間持続する。

#### 【0136】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～52週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、または52週間持続する。

10

#### 【0137】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～48週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、または48週間持続する。

20

#### 【0138】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～24週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、または24週間持続する。

30

#### 【0139】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～12週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、または12週間持続する。

#### 【0140】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約4週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約6週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約8週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または

40

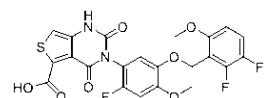
50

上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約12週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約24週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約36週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約48週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約52週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約64週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約72週間の期間持続する。

【0141】

さらに別の態様では、本発明は、患者、例えば、ヒト患者（例えば、閉経前の女性ヒト患者）、例えば、子宮筋腫を有するものにおける月経失血の量の低下方法であって、治療有効量の式（I）

【化13】



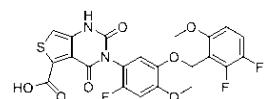
(I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、アドバック療法と組み合わせて、前記患者に投与することを含む、方法を特徴とする。アドバック療法は、骨ミネラル密度損失、例えば、5%を超える骨ミネラル密度の損失を予防するのに十分な量で投与され得る（例えば、1%を超える骨ミネラル密度損失を予防するように）。

【0142】

さらなる態様では、本発明は、患者、例えば、ヒト患者（例えば、閉経前の女性ヒト患者）における子宮筋腫の治療方法であって、治療有効量の式（I）

【化14】



(I)

によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、アドバック療法と組み合わせて、前記患者に投与することを含む、方法を特徴とする。アドバック療法は、骨ミネラル密度損失、例えば、5%を超える骨ミネラル密度の損失を予防するのに十分な量で投与され得る（例えば、1%を超える骨ミネラル密度損失を予防するように）。

【0143】

さらに別の態様では、本発明は、患者、例えば、ヒト患者（例えば、閉経前の女性ヒト

10

20

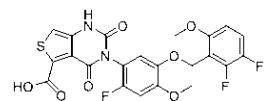
30

40

50

患者)における無月経の誘発方法であって、治療有効量の式(Ⅰ)

【化15】



(Ⅰ)

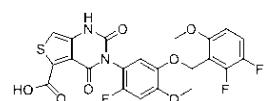
によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、アドバッック療法と組み合わせて、前記患者に投与することを含む、方法を特徴とする。アドバッック療法は、骨ミネラル密度損失、例えば、5%を超える骨ミネラル密度の損失を予防するのに十分な量で投与され得る(例えば、1%を超える骨ミネラル密度損失を予防するように)。

10

【0144】

さらなる態様では、本発明は、患者、例えば、ヒト患者(例えば、閉経前の女性ヒト患者)の血液中のヘモグロビンの量及び/または濃度を増加させる方法であって、治療有効量の式(Ⅰ)

【化16】



20

(Ⅰ)

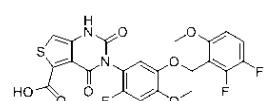
によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、アドバッック療法と組み合わせて、前記患者に投与することを含む、方法を特徴とする。アドバッック療法は、骨ミネラル密度損失、例えば、5%を超える骨ミネラル密度の損失を予防するのに十分な量で投与され得る(例えば、1%を超える骨ミネラル密度損失を予防するように)。

【0145】

別の態様では、本発明は、患者(例えば、ヒト患者、例えば、閉経前の女性ヒト患者、例えば、子宮筋腫を有するもの)の血液中の17-エストラジオール、卵胞刺激ホルモン(FSH)、及び/または黄体形成ホルモン(LH)の濃度の低下方法であって、治療有効量の式(Ⅰ)

30

【化17】



(Ⅰ)

によって表される化合物であるGnRHアンタゴニストの3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩を、アドバッック療法と組み合わせて、前記患者に投与することを含む、方法を特徴とする。アドバッック療法は、骨ミネラル密度損失、例えば、5%を超える骨ミネラル密度の損失を予防するのに十分な量で投与され得る(例えば、1%を超える骨ミネラル密度損失を予防するように)。

40

【0146】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、アドバッック療法は、エストロゲンを含む。エストロゲンは、例えば、約0.1mg~約2.5mgの17-エストラジオール、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6

50

mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、または2.5mgの17-エストラジオールであり得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約1.0mgの17-エストラジオールを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.5mgの17-エストラジオールを含む。

#### 【0147】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エチニルエストラジオールを、例えば、約1.0μg～約6.0μgの量で、例えば、約1.0μg、1.1μg、1.2μg、1.3μg、1.4μg、1.5μg、1.6μg、1.7μg、1.8μg、1.9μg、2.0μg、2.1μg、2.2μg、2.3μg、2.4μg、2.5μg、2.6μg、2.7μg、2.8μg、2.9μg、3.0μg、3.1μg、3.2μg、3.3μg、3.4μg、3.5μg、3.6μg、3.7μg、3.8μg、3.9μg、4.0μg、4.1μg、4.2μg、4.2μg、4.3μg、4.4μg、4.5μg、4.6μg、4.7μg、4.8μg、4.9μg、5.0μg、5.1μg、5.2μg、5.3μg、5.4μg、5.5μg、5.6μg、5.7μg、5.8μg、5.9μg、または6.0μgのエチニルエストラジオールを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約5.0μgのエチニルエストラジオールを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約2.5μgのエチニルエストラジオールを含む。

#### 【0148】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、抱合体ウマエストロゲンを、例えば、約0.1mg～約2.0mgの量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、または2.0mgの抱合体ウマエストロゲンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.625mgの抱合体ウマエストロゲンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.45mgの抱合体ウマエストロゲンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.3mgの抱合体ウマエストロゲンを含む。

#### 【0149】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、プロゲスチンを含む。例えば、アドバック療法は、約0.05mg～約5.0mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含み得る。例えば、アドバック療法は、約0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、または5.0mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含み得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.5mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.1mgのノルエチンドロン、または、

10

20

30

40

50

インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む。

【0150】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、プロゲステロンを、例えば、約50mg～約250mgの量で、例えば、約50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、または250mgのプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約200mgのプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約100mgのプロゲステロンを含む。

10

【0151】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、ノルゲスチメートを、例えば、約0.01mg～約2.0mgの量で、例えば、約0.01mg、0.02mg、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、または2.0mgのノルゲスチメートを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.09mgのノルゲスチメートを含む。

20

【0152】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、メドロキシプロゲステロンを、例えば、約0.5mg～約10.0mgの量で、例えば、約0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、5.0mg、5.1mg、5.2mg、5.3mg、5.4mg、5.5mg、5.6mg、5.7mg、5.8mg、5.9mg、6.0mg、6.1mg、6.2mg、6.3mg、6.4mg、6.5mg、6.6mg、6.7mg、6.8mg、6.9mg、7.0mg、7.1mg、7.2mg、7.3mg、7.4mg、7.5mg、7.6mg、7.7mg、7.8mg、7.9mg、8.0mg、8.1mg、8.2mg、8.3mg、8.4mg、8.5mg、8.6mg、8.7mg、8.8mg、8.9mg、9.0mg、9.1mg、9.2mg、9.3mg、9.4mg、9.5mg、9.6mg、9.7mg、9.8mg、9.9mg、または10.0mgのメドロキシプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約5.0mgのメドロキシプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約2.5mgのメドロキシプロゲステロンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約1.5mgのメドロキシプロゲステロンを含む。

30

【0153】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、ドロスピレノンを、例えば、約0.1mg～約1.0mgの量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、または1.0mgのドロスピレノンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.5mgのドロスピレノンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.25mgのド

40

50

ロスピレノンを含む。

【0154】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.75mg～約1.25mgの17-エストラジオール、及び約0.25mg～約0.75mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約1.0mgの17-エストラジオール及び約0.5mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む。

10

【0155】

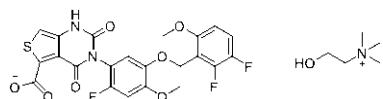
いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.25mg～約0.75mgの17-エストラジオール、及び約0.05mg～約0.2mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、約0.5mgの17-エストラジオール及び約0.1mgのノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを產生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを產生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む。

20

【0156】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式(I I)

【化18】



(I I)

に示す、式(I)によって表される化合物のコリン塩である。

30

【0157】

いくつかの実施形態では、患者は、子宮筋腫と関連する貧血などの貧血を有する。例えば、いくつかの実施形態では、患者は、例えば、子宮筋腫と関連する大量の月経出血による鉄欠乏性貧血を有する。

【0158】

いくつかの実施形態では、化合物は、結晶状態である。化合物は、約7.1°2、約11.5°2、約19.4°2、約21.5°2、約22.0°2、約22.6°2、約23.5°2、及び約26.2°2で特徴的X線粉末回折ピークを呈し得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約55.5ppm、約57.1ppm、約58.7ppm、約69.8ppm、約98.1ppm、約110.3ppm、約111.6ppm、約113.7ppm、約118.0ppm、約145.3ppm、約149.8ppm、及び約155.8ppmを中心とした<sup>13</sup>C固体状態核磁気共鳴(NMR)ピークを呈する。化合物は、約-151.8ppm、-145.2ppm、及び-131.6ppmを中心とした<sup>19</sup>F固体状態NMRピークを呈し得る。

40

【0159】

いくつかの実施形態では、化合物は、例えば、約100mg/用量～約200mg/用量(例えば、約100mg/用量または約200mg/用量)の量で患者に経口投与される。本発明の組成物及び方法と併用され得る他の投与経路は、本明細書に記載される。化合物は、1日、1週間、または1カ月毎に1回以上(例えば、1日、1週間、または1カ月毎に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上の回数)患者に投与

50

され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約 100 mg / 日または約 200 mg / 日の量で患者に投与される。

【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、化合物は、例えば、100 mg / 日の量を達成するように、12時間毎に約 50 mg ( 例えば、12時間毎に 50 mg ) の量で、6時間毎に約 25 mg ( 例えば、6時間毎に 25 mg ) の量で、4時間毎に約 16.67 mg ( 例えば、4時間毎に 16.67 mg ) の量で、3時間毎に約 12.5 mg ( 例えば、3時間毎に 12.5 mg ) の量などで患者に投与される。

【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、化合物は、約 100 mg / 日 ( 例えば、100 mg / 日 ) の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、48時間毎に約 200 mg ( 例えば、48時間毎に 200 mg ) の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、72時間毎に約 300 mg ( 例えば、72時間毎に 300 mg ) の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約 700 mg / 週 ( 例えば、700 mg / 週 ) の量で患者に投与される。

10

【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態では、化合物は、例えば、200 mg / 日の量を達成するように、12時間毎に約 100 mg ( 例えば、12時間毎に 100 mg ) の量で、6時間毎に約 50 mg ( 例えば、6時間毎に 50 mg ) の量で、4時間毎に約 33.33 mg ( 例えば、4時間毎に 33.33 mg ) の量で、3時間毎に約 25 mg ( 例えば、3時間毎に 25 mg ) の量などで患者に投与される。

20

【 0 1 6 3 】

いくつかの実施形態では、化合物は、約 200 mg / 日 ( 例えば、200 mg / 日 ) の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、48時間毎に約 400 mg ( 例えば、48時間毎に 400 mg ) の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、72時間毎に約 600 mg ( 例えば、72時間毎に 600 mg ) の量で患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約 1,400 mg / 週 ( 例えば、1,400 mg / 週 ) の量で患者に投与される。

【 0 1 6 4 】

化合物は、例えば、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で患者に投与され得る。

30

【 0 1 6 5 】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、患者に毎日、例えば、1、2、3、4、またはそれ以上の回数で毎日投与される。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、例えば、GnRHアンタゴニストと同時に患者に1日1回投与される。例えば、GnRHアンタゴニストは、患者に経口投与され得、GnRHアンタゴニストの経口投与と同時に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または腔内投与され得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、例えば、本明細書中に記載される、GnRHアンタゴニスト、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液をさらに含む薬学的組成物の形態で患者に投与される。

40

【 0 1 6 6 】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、GnRHアンタゴニストの投与後に、患者に毎日、例えば、1、2、3、4、またはそれ以上の回数で毎日 ( 例えば、1日1回 ) 投与される。例えば、GnRHアンタゴニストは、患者に経口投与され得、GnRHアンタゴニストの経口投与後に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または腔内投与され得る。

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態では、アドバック療法は、化合物の投与前に、患者に毎日、例えば、1、2、3、4、またはそれ以上の回数で毎日 ( 例えば、1日1回 ) 投与される。例えば、GnRHアンタゴニストは、患者に経口投与され得、GnRHアンタゴニストの経口

50

投与前に、アドバック療法は、患者に経口、経皮、または腔内投与され得る。

【0168】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、50 pg / ml 未満に低下する 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。例えば、いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、50 pg / ml 未満、45 pg / ml 未満、40 pg / ml 未満、35 pg / ml 未満、30 pg / ml 未満、25 pg / ml 未満、20 pg / ml 未満、15 pg / ml 未満、または10 pg / ml 未満に低下する 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、10 pg / ml ~ 約 40 pg / ml 未満に低下する 17 - エストラジオールの血清濃度、例えば、5 pg / ml、10 pg / ml、15 pg / ml、20 pg / ml、25 pg / ml、30 pg / ml、35 pg / ml、または40 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5 pg / ml ~ 50 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度(例えば、5 pg / ml、6 pg / ml、7 pg / ml、8 pg / ml、9 pg / ml、10 pg / ml、11 pg / ml、12 pg / ml、13 pg / ml、14 pg / ml、15 pg / ml、16 pg / ml、17 pg / ml、18 pg / ml、19 pg / ml、20 pg / ml、21 pg / ml、22 pg / ml、23 pg / ml、24 pg / ml、25 pg / ml、26 pg / ml、27 pg / ml、28 pg / ml、29 pg / ml、30 pg / ml、31 pg / ml、32 pg / ml、33 pg / ml、34 pg / ml、35 pg / ml、36 pg / ml、37 pg / ml、38 pg / ml、39 pg / ml、40 pg / ml、41 pg / ml、42 pg / ml、43 pg / ml、44 pg / ml、45 pg / ml、46 pg / ml、47 pg / ml、48 pg / ml、49 pg / ml、または50 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度)を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5 pg / ml ~ 20 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度(例えば、5 pg / ml、6 pg / ml、7 pg / ml、8 pg / ml、9 pg / ml、10 pg / ml、11 pg / ml、12 pg / ml、13 pg / ml、14 pg / ml、15 pg / ml、16 pg / ml、17 pg / ml、18 pg / ml、19 pg / ml、または20 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度)を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5 pg / ml ~ 10 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度(例えば、5 pg / ml、6 pg / ml、7 pg / ml、8 pg / ml、9 pg / ml、または10 pg / ml の 17 - エストラジオールの血清濃度)を呈する。

【0169】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約 1 ~ 約 22 日以内に、例えば、約 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、または 22 日以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約 8 日 ~ 約 15 日以内に、50 pg / ml 未満または上記で指定したいずれかの範囲内の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。

【0170】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約 1 ~ 約 22 日以内に、例えば、約 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、または 22 日以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約 8 日 ~ 約 15 日以内に、20 pg / ml 未満または上記で指定したいずれかの範囲内の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する。

【0171】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約 1 ~ 約 22 日以内に、例えば、約 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、

10

20

30

40

50

21日、または22日以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約8日～約15日以内に、10 p g / m l 未満または上記で指定したいずれかの範囲内の 17-エストラジオールの血清濃度を呈する。

【0172】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に無月経を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約2週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、または14日以内に無月経を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約1週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、または7日以内に無月経を呈する。いくつかの実施形態では、無月経は、少なくとも約7日、少なくとも約14日、少なくとも約28日、またはそれ以上、例えば、約7日～約6週間またはそれ以上の期間（例えば、約7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日、40日、41日、42日、またはそれ以上）にわたって持続される。

10

【0173】

いくつかの実施形態では、患者は、上記または本明細書に記載の本発明の態様または実施形態のいずれかによる毎日治療などの、化合物による治療の開始前に大量の月経出血を呈する。患者は、例えば、化合物による治療の開始前に、月経周期毎に80 m l またはそれ以上の月経失血（例えば、80 m l、85 m l、90 m l、95 m l、100 m l、105 m l、110 m l、115 m l、120 m l、125 m l、またはそれ以上の月経失血）を呈し得る。

20

【0174】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、月経周期毎に80 m l 未満（例えば、60 m l / 月経周期、55 m l / 月経周期、50 m l / 月経周期、45 m l / 月経周期、40 m l / 月経周期、35 m l / 月経周期、または30 m l / 月経周期）に低下した月経失血を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約2週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、または14日以内に、月経周期毎に80 m l 未満に低下した月経失血を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に最初に投与してから約1週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、または7日以内に、月経周期毎に80 m l 未満に低下した月経失血を呈する。

30

【0175】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物による治療の開始前に患者が呈する月経失血の量の測定値に対して、化合物を患者に投与した後に、月経周期毎に約25%体積またはそれ以上、例えば、周期毎に約25体積%～約50体積%、またはそれ以上の低下の月経失血（例えば、月経周期毎に25%、30%、35%、40%、45%、または50体積%、またはそれ以上の低下の月経失血）を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物による治療の開始前に患者が呈する月経失血の量の測定値に対して、月経周期毎に約25%体積またはそれ以上、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約2週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、または14日以内に、周期毎に約25体積%～約50体積%低下する月経失血を呈する。いくつかの実施形態では、患者は、化合物による治療の開始前に患者が呈する月経失血の量の測定値に対して、月経周期毎に約25%体積またはそれ以上、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約1週間以内に、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約3日、4日、5日、6日、または7日以内に、周期毎に約25体積%～約50体積%低下する月経失血を呈する。

40

50

## 【0176】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、持続的に低濃度の血清プロゲステロンを呈する。例えば、患者は、化合物を患者に最初に投与してから最長で12日、24日、36日、42日、48日、4週間、8週間、12週間、24週間、36週間、48週間、52週間、64週間、または76週間、またはそれ以上（例えば、約8日～約42日間、またはそれ以上）、例えば、化合物を患者に最初に投与してから約1日、2日連続、3日連続、4日連続、5日連続、6日連続、7日連続、8日連続、9日連続、10日連続、11日連続、12日連続、13日連続、14日連続、15日連続、16日連続、17日連続、18日連続、19日連続、20日連続、21日連続、22日連続、23日連続、24日連続、25日連続、26日連続、27日連続、28日連続、29日連続、30日連続、31日連続、32日連続、33日連続、34日連続、35日連続、36日連続、37日連続、38日連続、39日連続、40日連続、41日連続、42日連続、またはそれ以上にわたって、持続的に低濃度の血清プロゲステロンを呈し得る。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、約0.5nM～約0.7nMの血清プロゲステロン濃度を呈する。例えば、患者は、化合物を患者に投与した後に、0.50nM、0.55nM、0.60nM、0.65nM、または0.70nMのプロゲステロンの血清濃度を呈し得る。血清プロゲステロンレベルは、排卵と正の相関があるため、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストは、そのため、例えば、治療周期の期間を通じて、患者における排卵を抑制し得る。

10

## 【0177】

いくつかの実施形態では、患者は、例えば、本明細書に記載される数値評価スコア及び/または言語評価スコアを用いて評価した際に、化合物を患者に投与した後に骨盤痛の低下を呈する。

20

## 【0178】

いくつかの実施形態では、患者は、例えば、本明細書に記載される数値評価スコア及び/または言語評価スコアを用いて評価した際に、化合物を患者に投与した後に背部痛の低下を呈する。

## 【0179】

いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、5%超の骨ミネラル密度の低下を呈しない。いくつかの実施形態では、患者は、化合物を患者に投与した後に、1%超の骨ミネラル密度の低下を呈しない。

30

## 【0180】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、例えば、患者の脊椎または大腿骨において、二重エネルギーX線吸収測定法によって評価される。

## 【0181】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のBAPの濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のBAPの濃度と比較することによって評価される。

## 【0182】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のDPDの濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のDPDの濃度と比較することによって評価される。

40

## 【0183】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のCTXの濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のCTXの濃度と比較することによって評価される。

## 【0184】

いくつかの実施形態では、骨ミネラル密度は、投与後の患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のPINPの濃度を、投与前に患者から単離された試料（例えば、尿試料）中のPINPの濃度と比較することによって評価される。

50

## 【0185】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与される。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各々は、約4～72週間またはそれ以上の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され得、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、52週間、53週間、54週間、55週間、56週間、57週間、58週間、59週間、60週間、61週間、62週間、63週間、64週間、65週間、66週間、67週間、68週間、69週間、70週間、71週間、72週間、またはそれ以上持続する。

10

## 【0186】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～64週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され得、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、52週間、53週間、54週間、55週間、56週間、57週間、58週間、59週間、60週間、61週間、62週間、63週間、または64週間持続する。

20

## 【0187】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～52週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され得、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、または52週間持続する。

30

## 【0188】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～48週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され得、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、

40

50

30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、または48週間持続する。

【0189】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～24週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され得、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、または24週間持続する。

10

【0190】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に投与され、各々は、約4～12週間の期間持続する。例えば、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日（例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され得、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、または12週間持続する。

【0191】

いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約4週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約6週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約8週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約12週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約24週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約36週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約48週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約52週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約64週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に（例えば、毎日、例えば、1日1回及び／または上記指定した用量／日のいずれかで）投与され、各治療周期は、約72週間の期間持続する。

20

30

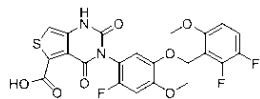
40

【0192】

別の態様では、本発明は、式（I）

50

## 【化19】

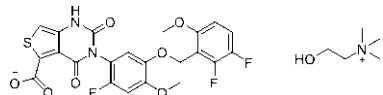


( I )

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、及び本明細書に記載の本発明の態様または実施形態のいずれかの方法を行うようにキットのユーザーに指示する添付文書、を含むキットを特徴とする。いくつかの実施形態では、キット内の化合物は、以下の式(II)

10

## 【化20】



( II )

に示す、式( I )によって表される化合物のコリン塩である。

## 【0193】

いくつかの実施形態では、キットは、約100mg/単位剤形(例えば、100mg/単位剤形)の量で、上記の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、そのコリン塩)を含む。いくつかの実施形態では、キットは、約200mg/単位剤形(例えば、200mg/単位剤形)の量で、上記の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、そのコリン塩)を含む。キットは、1つ以上の単位剤形、例えば、1日~30日、1日~60日、1日~90日、1日~120日、またはそれ以上にわたって化合物を1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、化合物を含み得る。

20

## 【0194】

いくつかの実施形態では、キットは、上述または本明細書に記載のエストロゲン及び/またはプロゲスチンなどのアドバック療法を含む薬学的組成物をさらに含む。

## 【0195】

いくつかの実施形態では、キットは、エストロゲン、例えば、17-エストラジオールを含む。17-エストラジオールは、約0.1mg~約2.5mg/単位剤形の量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、5.0mg、5.1mg、5.2mg、5.3mg、5.4mg、5.5mg、5.6mg、5.7mg、5.8mg、5.9mg、または6.0mg/単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日~30日、1日~60日、1日~90日、1日~120日、またはそれ以上にわたって17-エストラジオールを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、17-エストラジオールを含み得る。

30

## 【0196】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、エチニルエストラジオールである。エチニルエストラジオールは、約1.0μg~約6.0μg/単位剤形の量で、例えば、約1.0μg、1.1μg、1.2μg、1.3μg、1.4μg、1.5μg、1.6μg、1.7μg、1.8μg、1.9μg、2.0μg、2.1μg、2.2μg、2.3μg、2.4μg、2.5μg、2.6μg、2.7μg、2.8μg、2.9μg、3.0μg、3.1μg、3.2μg、3.3μg、3.4μg、3.5μg、3.6μg、3.7μg、3.8μg、3.9μg、4.0μg、4.1μg、4.2μg、4.3μg、4.4μg、4.5μg、4.6μg、4.7μg、4.8μg、4.9μg、5.0μg、5.1μg、5.2μg、5.3μg、5.4μg、5.5μg、5.6μg、5.7μg、5.8μg、5.9μg、または6.0μg/単位剤形の量で

40

50

、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたってエチニルエストラジオールを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、エチニルエストラジオールを含み得る。

【0197】

いくつかの実施形態では、エストロゲンは、抱合体エストロゲン、例えば、抱合体ウマエストロゲンである。抱合体エストロゲンは、約0.1mg～約2.0mg/単位剤形の量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、または2.0mg/単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたって抱合体エストロゲンを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、抱合体エストロゲンを含み得る。

【0198】

いくつかの実施形態では、キットは、プロゲスチンを含む。いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロンまたはそのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン、または別の薬剤、例えば、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、またはドロスピレノンからなる群から選択される。

【0199】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンである。

【0200】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルエチンドロンである。ノルエチンドロンは、約0.05mg～約5.0mg/単位剤形の量で、例えば、約0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、または5.0mg/単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたってノルエチンドロンを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、ノルエチンドロンを含み得る。

【0201】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、酢酸ノルエチンドロンである。酢酸ノルエチンドロンは、約0.05mg～約5.0mg/単位剤形の量で、例えば、約0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、5.0mg/単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたって酢酸ノルエチンドロンを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、酢酸ノルエチンドロンを含み得る。

10

20

30

40

50

9 mg、または5.0 mg / 単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたって酢酸ノルエチンドロンを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、酢酸ノルエチンドロンを含み得る。

#### 【0202】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、プロゲステロンである。プロゲステロンは、約50 mg～約250 mg / 単位剤形の量で、例えば、約50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、または250 mg / 単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたってプロゲステロンを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、プロゲステロンを含み得る。

#### 【0203】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ノルゲスチメートである。ノルゲスチメートは、約0.01 mg～約2.0 mg / 単位剤形の量で、例えば、約0.01 mg、0.02 mg、0.03 mg、0.04 mg、0.05 mg、0.06 mg、0.07 mg、0.08 mg、0.09 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1.0 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、または2.0 mg / 単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたってノルゲスチメートを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、ノルゲスチメートを含み得る。

#### 【0204】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、メドロキシプロゲステロンである。メドロキシプロゲステロンは、約0.5 mg～約10.0 mg / 単位剤形の量で、例えば、約0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1.0 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、2.0 mg、2.1 mg、2.2 mg、2.3 mg、2.4 mg、2.5 mg、2.6 mg、2.7 mg、2.8 mg、2.9 mg、3.0 mg、3.1 mg、3.2 mg、3.3 mg、3.4 mg、3.5 mg、3.6 mg、3.7 mg、3.8 mg、3.9 mg、4.0 mg、4.1 mg、4.2 mg、4.3 mg、4.4 mg、4.5 mg、4.6 mg、4.7 mg、4.8 mg、4.9 mg、5.0 mg、5.1 mg、5.2 mg、5.3 mg、5.4 mg、5.5 mg、5.6 mg、5.7 mg、5.8 mg、5.9 mg、6.0 mg、6.1 mg、6.2 mg、6.3 mg、6.4 mg、6.5 mg、6.6 mg、6.7 mg、6.8 mg、6.9 mg、7.0 mg、7.1 mg、7.2 mg、7.3 mg、7.4 mg、7.5 mg、7.6 mg、7.7 mg、7.8 mg、7.9 mg、8.0 mg、8.1 mg、8.2 mg、8.3 mg、8.4 mg、8.5 mg、8.6 mg、8.7 mg、8.8 mg、8.9 mg、9.0 mg、9.1 mg、9.2 mg、9.3 mg、9.4 mg、9.5 mg、9.6 mg、9.7 mg、9.8 mg、9.9 mg、または10.0 mg / 単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたってメドロキシプロゲステロンを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、メドロキシプロゲステロンを含み得る。

#### 【0205】

いくつかの実施形態では、プロゲスチンは、ドロスピレノンである。ドロスピレノンは

10

20

30

40

50

、約0.1mg～約1.0mg/単位剤形の量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、または1.0mg/単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたってドロスピレノンを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、ドロスピレノンを含み得る。

#### 【0206】

いくつかの実施形態では、キットは、エストロゲン及びプロゲスチン、例えば、17-エストラジオール及びノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロンを含む。17-エストラジオールは、約0.1mg～約2.5mg/単位剤形の量で、例えば、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、または2.5mg/単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたって17-エストラジオールを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、17-エストラジオールを含み得る。ノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル（例えば、酢酸ノルエチンドロン）は、約0.05mg～約5.0mg/単位剤形の量で、例えば、約0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg、3.1mg、3.2mg、3.3mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4.0mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、または5.0mg/単位剤形の量で、キット内に存在し得る。キットは、1つ以上の単位剤形で、例えば、1日～30日、1日～60日、1日～90日、1日～120日、またはそれ以上にわたってノルエチンドロンを1日1回投与するのに十分な単位剤形の量で、ノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル（例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含み得る。

#### 【0207】

いくつかの実施形態では、キットは、式(I)によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩、及びアドバック療法（例えば、エストロゲン及び/またはプロゲスチン）を、固定用量組成物、例えば、これらの薬剤の各々を互いに組み合わせて含む、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液中に含む。いくつかの実施形態では、化合物、エストロゲン、及びプロゲスチンは、存在する場合、別個の薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、化合物は、1つの薬学的組成物中に存在し、エストロゲン及びプロゲスチンは、別個の薬学的組成物において互いに組み合わせて存在する。

#### 【0208】

##### 定義

本明細書で使用される場合、用語「約」とは、記載されている値の上下10%以内である値を指す。例えば、「約5nM」の値とは、4.5nM～5.5nMの量を指す。

10

20

30

40

50

## 【0209】

本明細書で使用される場合、用語「アドバック療法」とは、放置すれば、エストラジオールの過度な抑制に起因する副作用に対抗するための、例えば、GnRHアンタゴニスト（例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩）による治療計画中のエストロゲンの投与を指す。かかる副作用には、例えば、骨ミネラル密度（BMD）の低下を含み得る。患者のBMDは、例えば、患者の脊椎または大腿骨において、二重エネルギーX線吸収測定法によって評価され得る。GnRHアンタゴニストの投与が引き起こすBMDの低下を軽減するように、アドバック療法は、本明細書に記載の方法に従って患者に投与され得る。例えば、アドバック療法は、患者が、5%超のBMDの低下を呈さない（例えば、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、またはそれ以下を超えない）ように、GnRHアンタゴニスト療法を受けている患者に投与され得る。アドバック療法は、17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、または抱合エストロゲン、例えばウマエストロゲンの形態でエストロゲンを含み得、及びさらに、プロゲスチンなどの1つ以上の追加の薬剤（例えば、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノンなどのプロゲスチンの中でもとりわけ、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを产生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを产生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含み得る。アドバック療法は、例えば、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で、経口投与用に製剤化され得る。アドバック療法は、エストロゲン（例えば、17-エストラジオールの形態で）、及びプロゲスチンなどの追加の薬剤（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを产生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを产生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む共製剤を特徴とし得る。例えば、アドバック療法は、エストロゲン（例えば、17-エストラジオールの形態で）及びプロゲスチン（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを产生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを产生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）の両方を含む单一錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、单一の薬学的組成物中にGnRHアンタゴニスト、エストロゲン、及び1つ以上の追加の薬剤、例えば、プロゲスチンを含む固定用量の多剤混合薬として投与される。例えば、アドバック療法は、GnRHアンタゴニスト、エストロゲン（例えば、E2の形態で）、及びプロゲスチン（例えば、ノルエチンドロン、または、インビボで代謝されて、ノルエチンドロンを产生する化合物、例えば、インビボで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを产生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）の固定用量の多剤混合薬として、单一の薬学的組成物、例えば、单一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で投与されてよい。

## 【0210】

本明細書で使用される場合、用語「親和性」とは、リガンド及び受容体などの2つの分子間の結合相互作用の強度を指す。用語「 $K_i$ 」は、本明細書で使用される場合、目的の特定の分子に関するアンタゴニストの抑制定数を指すよう意図され、モル濃度（M）として表される。アンタゴニスト-標的の相互作用に関する $K_i$ 値は、例えば、当該技術分野で確立されている方法を使用して判定することができる。分子標的に関するアンタゴニストの $K_i$ を判定するために使用することのできる方法としては、例えば、USS9,040,693号に記載される競合結合実験が挙げられる。用語「 $K_d$ 」は、本明細書で使用される場合、例えば、2つの分子の解離速度定数（ $k_d$ ）の2つの分子の会合速度定数（ $k_a$ ）

10

20

30

40

50

)に対する比から得ることのできる解離定数を指すよう意図され、モル濃度 (M) として表される。受容体 - リガンドの相互作用に関する  $K_d$  値は、例えば、当該技術分野で確立されている方法を使用して判定することができる。受容体 - リガンド相互作用の  $K_d$  を判定するために使用することのできる方法としては、例えば、B I A C O R E (登録商標) システムなどのバイオセンサーシステムの使用による表面プラズモン共鳴が挙げられる。

#### 【0211】

本明細書で使用される場合、用語「無月経」とは、本明細書に記載の投与計画に従って GnRHアンタゴニスト治療を受けているヒト女性患者などの患者において月経がないことを指す。そのため、無月経は、月経失血の低下、例えば、本明細書に記載の投与計画に従って GnRHアンタゴニスト治療を受けている子宮筋腫患者における月経失血の低下の臨床指標である。

#### 【0212】

本明細書で使用される場合、用語「利益」及び「応答」は、子宮筋腫を有する及び/または大量の月経出血に罹患している対象、例えば、女性ヒト対象の文脈において交換可能に使用される。これらの用語とは、対象の状態における任意の臨床改善を指す。子宮筋腫を有する、及び/または大量の月経出血を呈する、及び本明細書に記載の GnRHアンタゴニスト (例えば、チエノ [3, 4d] ピリミジン化合物、例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩) による治療を受けている対象の文脈における例示的な利益としては、(i) 例えば、月経周期毎に 80ml またはそれ以上の初期値 (本明細書に記載の投与計画に従った治療の開始前に記録された) から、GnRHアンタゴニストの投与後の月経周期毎の月経失血の、例えば、60ml、55ml、50ml、45ml、40ml、35ml、30ml、25ml、20ml、15ml、10ml、5ml、またはそれ以下の低下した値への月経失血の低下、(ii) GnRHアンタゴニストを患者に最初に投与する前に、月経周期毎に患者が失った月経血の量の測定値に対して、例えば、月経周期毎に 25 体積% またはそれ以上の月経失血の低下 (例えば、月経周期毎に 25 体積%、30 体積%、35 体積%、40 体積%、45 体積%、50 体積%、55 体積%、60 体積%、65 体積%、70 体積%、75 体積%、80 体積%、85 体積%、90 体積%、95 体積%、96 体積%、97 体積%、98 体積%、99 体積%、99.9 体積%、99.99 体積%、またはそれ以上 (例えば、100 体積%) の月経失血の低下)、(iii) 例えば、少なくとも約 5 日、少なくとも約 7 日、少なくとも約 10 日、少なくとも約 4 週間、少なくとも約 8 週間、少なくとも約 12 週間、少なくとも約 16 週間、少なくとも約 20 週間、少なくとも約 24 週間、少なくとも約 28 週間、少なくとも約 32 週間、少なくとも約 36 週間、少なくとも約 40 週間、少なくとも約 44 週間、少なくとも約 48 週間、少なくとも約 52 週間、またはそれ以上の期間、例えば、約 5 日 ~ 約 52 週間の期間持続する無月経などの、GnRHアンタゴニストを患者に投与した後の無月経の開始、(iv) 患者が GnRHアンタゴニストを患者に投与した後に月経出血を呈する患者の月経周期中の日数の低下、例えば、約 1% ~ 約 100% の低下 (例えば、28日の月経周期における約 1 日 ~ 約 28 日の低下、例えば、患者の月経周期における約 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、22 日、23 日、24 日、25 日、26 日、27 日、または 28 日、または日数全体の低下)、及び (v) GnRHアンタゴニストを患者に投与した後の患者における血清ヘモグロビン濃度の増加、例えば、約 1% ~ 100% またはそれ以上、例えば、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%) による表面プラズモン共鳴が挙げられる。

10

20

30

40

50

%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、500%、またはそれ以上の増加が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0213】

本明細書で使用される場合、用語「結晶性」または「結晶形態」とは、原子、イオン、分子、または分子集合体の規則的な三次元配列である物理的状態を有することを意味する。結晶形態は、明確に定義された対称性に従って配置され、三次元で繰り返される単位格子をなす、非対称ユニットと呼ばれる構成要素の格子配列を有する。これに対し、用語「非晶質」または「非晶質形態」とは、系統立てられていない（秩序のない）構造を指す。治療用化合物の物理的状態は、X線回折、偏光顕微鏡法、及び/または示差走査熱量測定などの例示的な技術によって判定され得る。

10

#### 【0214】

本明細書で使用される場合、用語「用量」とは、例えば、雌哺乳動物対象（例えば、女性ヒト対象）における月経失血の量を減らすために、障害または状態の治療のための所与の時間中に対象に投与される、治療薬、例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストの量を指す。本明細書に記載される治療薬、例えば、本明細書の式（I）によって表されるGnRHアンタゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、例えば、本明細書の式（II）によって表されるコリン塩は、例えば、所与の治療期間にわたって、単回投与または複数回投与で投与され得る。いずれの場合にも、治療薬は、治療薬の1つ以上の単位剤形を用いて投与され得る。2つ以上の単位剤形を用いて投与する場合には、単位剤形は、例えば、同じかまたは異なる投与経路によって、同時または異なる時間に投与され得る。例えば、治療薬、例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストの200mgの単回投与は、例えば、200mgの治療薬の単一単位剤形（例えば、200mgの治療薬を含む、単一錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液）、または、2つの100mgの治療薬の単一単位剤形（例えば、各々が100mgの治療薬を含む、2つの錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液）を用いて、（例えば、経口）投与され得る。同様に、治療薬、例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストの100mgの単回投与は、例えば、100mgの治療薬の単一単位剤形（例えば、100mgの治療薬を含む、単一錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液）、または、2つの50mgの治療薬の単一単位剤形（例えば、各々が50mgの治療薬を含む、2つの錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液）を用いて、（例えば、経口）投与され得る。

20

#### 【0215】

本明細書で使用される場合、用語「二重エネルギーX線吸収測定法」（DEXA）とは、患者（例えば、ヒト患者）における骨ミネラル密度を測定する分光法を指し、2つの異なる周波数のX線放射が、患者の標的骨に向けて透過される。透過放射線の吸収は、その後、標的骨内の骨ミネラル密度の尺度と相關することができる。DEXAを用いて骨ミネラル密度を判定する方法は、例えば、Mazess et al., American Journal of Clinical Nutrition 51:1106-1112 (1990) に詳細に記載されている。

30

#### 【0216】

本明細書で使用される場合、用語「内因性」とは、特定の生物（例えば、ヒト）または生物内の特定の位置（例えば、器官、組織、またはヒト細胞などの細胞）に自然に見出される分子（例えば、ポリペプチド、核酸、または補助因子）を説明するものである。

40

#### 【0217】

本明細書で使用される場合、用語「外因性」とは、特定の生物（例えばヒト）または生物内の特定の位置（例えば、器官、組織、またはヒト細胞などの細胞）に自然に見出され

50

ない分子（例えば、ポリペプチド、核酸、または補助因子）を説明するものである。外因性物質には、外部源から生物または生物から抽出された培養物に提供されるものが含まれる。

#### 【0218】

本明細書で使用される場合、用語「ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト」または「GnRHアンタゴニスト」とは、例えば、1つ以上のゴナドトロピンの放出（卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンのような）が抑制されるように、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体を抑制することができる化合物を指す。本明細書で記載される組成物及び方法と共に使用するためのGnRHアンタゴニストとしては、例えば、米国特許第9,169,266号に記載されるような、チエノ[3,4d]ピリミジン誘導体及びバリアント、例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩が挙げられ、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

#### 【0219】

本明細書で使用される場合、用語「大量の月経出血」、「大量の月経失血」、及び「月経過多」は、交換可能に使用され、月経周期毎に、異常に大量の月経失血、例えば、80mlまたはそれ以上（例えば、80ml、90ml、100ml、110ml、120ml、130ml、140ml、150ml、160ml、170ml、180ml、190ml、200ml、またはそれ以上）の月経失血を指す（The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss. The Obstetrician & Gynaecologist 6:88-92 (2004)）。

#### 【0220】

本明細書で使用される場合、用語「IC50」とは、参照アゴニストの有効性または生物学的標的の恒常的活性を、例えば、競合リガンド結合アッセイで測定した場合に50%低減させる、物質（アンタゴニスト）の濃度を指す。例示的な競合リガンド結合アッセイとしては、とりわけ、当該技術分野で公知の競合放射性リガンド結合アッセイ、競合酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、及び蛍光異方性ベースのアッセイが挙げられる。

#### 【0221】

2つ以上の治療薬を対象に提供または投与することの文脈において、例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニスト（例えば、本明細書に記載のチエノ[3,4d]ピリミジン化合物、例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩）及びアドバック療法を対象に提供または投与することの文脈において本明細書で使用される場合、語句「と組み合わせて」とは、2つ以上の治療薬を、（i）同時に、または（ii）後に投与された薬剤が対象に提供される一方、対象の血漿及び/または1つ以上の組織（複数可）または腺（複数可）（例えば、脳下垂体組織）中に、先に投与された薬剤またはその代謝物質が検出可能な濃度でまだ存在するように、異なる時間のいずれかで、対象（例えば、哺乳動物対象、例えば、子宮筋腫を有する女性ヒト対象）に送達することを指す。例えば、ある治療薬（例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニスト）は、例えば、単一の薬学的組成物で、または、対象に同時に（例えば、同じかまたは異なる投与経路によって）投与される別個の組成物で、全ての薬剤を対象に同時に投与することによって、別の治療薬または薬剤（例えば、本明細書に記載の1つ以上のアドバック治療薬）と組み合わせて対象に投与され得る。別の例では、1つの治療薬は、ある治療薬を対象に最初に投与した後、最初の薬剤が対象の血漿及び/または組織（複数可）中で検出可能な濃度でまだ存在しながら、同じかまたは異なる投与経路のいずれかによって他の治療薬を投与することによって、別ものと組み合わせて、対象に投与さ

10

20

30

40

50

れ得る。各薬剤を（例えば、同時にまたは異なる時間で）最初に投与した後、対象が最初の薬剤の投与を受ける度に毎回、対象は、残りの薬剤（複数可）を受ける必要はない。例えば、対象が、1日投与量の最初の薬剤、及び毎週投与量の残りの薬剤（複数可）を受ける場合には、先に投与された薬剤またはその代謝物質が、後に投与された薬剤の投与時に、対象の血漿及び／または1つ以上の組織（複数可）または腺（複数可）中で検出可能な濃度でまだ存在している限り、2つ以上の薬剤は、互いに「組み合わせて」投与されると見なされる。2つ以上の薬剤の投与のタイミングは、一致する必要はない。

#### 【0222】

本明細書で使用される場合、用語「月経周期」とは、生殖能力と関連する女性、例えば、ヒト女性における生理的変化の繰り返し周期を指す。周期の長さは、女性によって変化し得る一方、28日は、一般的に、ヒト女性における平均排卵周期の代表として理解される。

10

#### 【0223】

本明細書で使用される場合、用語「数値評価スコア」（NRS）とは、患者が経験している痛みの程度を示す0～10の11点数値スケール内のスコアを指す。例えば、0のスコアは、患者が痛みを経験していないことを示し得る一方、1～3のスコアは、患者が軽度の痛みを経験していることを示し得る。4～6のスコアは、患者が中度の痛みを経験していることを示し得、7～10のスコアは、患者が重度の痛みを経験していることを示し得る。典型的には、NRSスコアを判定するため、患者には、現在経験している痛みのレベル、並びにその最も激しい発生と最も少ない発生時に経験する痛みを示すように求められる。NRSを判定する方法は、例えば、McCaffery et al., Pain: Clinical Manual for Nursing Practice. Baltimore (1993)に詳細に記載されている。

20

#### 【0224】

治療薬の投与の文脈における本明細書で使用される場合、用語「定期的に」とは、治療期間にわたって、薬剤の2回以上の投与を指す（例えば、1日、1週、1ヶ月、または1年に2回以上）。

#### 【0225】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的組成物」とは、哺乳動物に影響を及ぼしている特定の疾患または状態、例えば、子宮筋腫または大量の月経出血、例えば、それから生じるものを作成し、処置、または制御するために、哺乳動物、例えば、ヒトなどの患者に投与される治療用化合物を含む混合物を意味する。

30

#### 【0226】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」とは、合理的な利益／リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、及び他の問題となる合併症を伴わずに哺乳動物（例えば、ヒト）などの患者の組織と接触させるのに好適な化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

#### 【0227】

本明細書で使用される場合、用語「試料」とは、患者から単離された検体（例えば、血液、血液成分（例えば、血清または血漿）、尿、唾液、羊水、脳脊髄液、組織（例えば、胎盤組織または皮膚組織）、胸水、絨毛膜絨毛試料、及び細胞）を指す。

40

#### 【0228】

本明細書で使用される場合、「特異的に結合する」及び「結合する」という表現は、例えば、特異性のあるリガンドによって認識されるタンパク質及び他の生物学的分子の異種集団における特定のタンパク質の存在を判定する結合反応を指す。タンパク質に特異的に結合するリガンド（例えば、タンパク質、プロテオグリカン、またはグリコサミノグリカン）は、例えば、100nM未満のKDでそのタンパク質に結合する。例えば、タンパク質に特異的に結合するリガンドは、最大100nM（例えば、1pM～100nM）のKDでそのタンパク質に結合し得る。タンパク質またはそのドメインに対して特異的な結合を呈さないリガンドは、その特定のタンパク質またはそのドメインに対して100nM超

50

( 例えば、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 μM、100 μM、500 μM、または1 mM超 ) の K<sub>D</sub> を呈し得る。特定のタンパク質に対するリガンドの親和性を判定するためには、様々なアッセイ形式が使用され得る。例えば、固相 E L I S A アッセイは、標的タンパク質に特異的に結合するリガンドを特定するために日常的に使用されている。特定のタンパク質の結合を判定するために使用され得るアッセイ形式及び条件の説明に関しては、例えば、Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) 及び Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1999) を参照されたい。 10

### 【 0 2 2 9 】

本明細書で使用される場合、用語「対象」及び「患者」は、交換可能に使用され、本明細書に記載される特定の疾患または状態（例えば、子宮筋腫を有する患者で発症している大量の月経失血）の治療を受ける、または、本明細書に記載の方法によって疾患または状態を有すると診断される、哺乳動物（例えば、ヒト）などの生物を指す。患者の例としては、疾患または状態、例えば、大量の月経出血の治療を受けている、ヒトなどの哺乳動物が挙げられる。本明細書に記載の投与計画に従って、GnRHアンタゴニストを用いた「治療を必要とする」これらの患者には、例えば、子宮筋腫を有するとすでに診断された女性患者、例えば、月経周期毎に40 ml超の月経失血を呈するヒト女性患者、例えば、月経周期毎に80 mlまたはそれ以上の月経失血を呈するヒト女性患者が含まれる。月経周期毎に80 mlまたはそれ以上の月経失血は、大量の月経出血を示しており、月経過多とも呼ばれる（The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss. The Obstetrician & Gynaecologist 6: 88 - 92 (2004)）。本明細書に記載のGnRHアンタゴニスト投与計画、例えば、チエノ [3, 4 d] ピリミジン誘導体及びバリアント、例えば、3 - [2 - フルオロ - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [3, 4 d] ピリミジン - 5 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩の投与のための投与計画によるGnRHアンタゴニスト治療を必要とする患者には、月経過多を呈する女性ヒト患者、例えば、子宮筋腫を示すまたは有すると診断されたものが含まれる。例えば、本明細書に記載の組成物及び方法を用いて治療され得る患者には、(i) 大量の月経失血（例えば、月経周期毎に80 ml ~ 200 mlまたはそれ以上の損失、例えば、月経周期毎に80 ml、85 ml、90 ml、95 ml、100 ml、105 ml、110 ml、115 ml、120 ml、125 ml、130 ml、135 ml、140 ml、145 ml、150 ml、155 ml、160 ml、165 ml、170 ml、175 ml、180 ml、185 ml、190 ml、195 ml、200 ml、またはそれ以上の損失）を呈するもの、(ii) 前の2つの月経周期のそれぞれで、大量の月経失血（例えば、月経周期毎に80 ml ~ 200 mlまたはそれ以上の損失、例えば、月経周期毎に80 ml、85 ml、90 ml、95 ml、100 ml、105 ml、110 ml、115 ml、120 ml、125 ml、130 ml、135 ml、140 ml、145 ml、150 ml、155 ml、160 ml、165 ml、170 ml、175 ml、180 ml、185 ml、190 ml、195 ml、200 ml、またはそれ以上の損失）を呈したもの、(iii) 約21日～約40日の月経周期、例えば、約21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日、31日、32日、33日、34日、35日、36日、37日、38日、39日、または40日の月経周期を有するもの、(iv) 閉経前のもの、及び/または(v) 子宮筋腫を有すると診断されたものが含まれる。本明細書に記載のGnRHアンタゴニスト投与計画を用いて治療され得る患者には、例えば、GnRHアンタゴニスト（例えば、チエノ [3, 4 d] ピリミジン化合物、例えば、3 - [2 - フルオロ - 5 - (20

10

20

30

40

50

2, 3 -ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ) -4-メトキシフェニル] -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ[3, 4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩)を最初に投与する前に、前述の特性のうちの1つ以上または全てを呈するものが含まれる。

【0230】

チエノ[3, 4d]ピリミジン化合物、例えば、3-[2-フルオロ-5-(2, 3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチエノ[3, 4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩などのGnRHアンタゴニストの文脈における本明細書で使用される場合、用語「治療上有効な量」とは、子宮筋腫を有する及び/または大量の月経出血を呈する対象に対して有益な治療結果を達成するGnRHアンタゴニストの量を指す。例えば、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストの「治療上有効な量」は、(i)例えば、月経周期毎に80mlまたはそれ以上の初期値(本明細書に記載の投与計画に従った治療の開始前に記録された)から、GnRHアンタゴニストの投与後の月経周期毎の月経失血の、例えば、60ml、55ml、50ml、45ml、40ml、35ml、30ml、25ml、20ml、15ml、10ml、5ml、またはそれ以下の低下した値への月経失血の低下、(ii)GnRHアンタゴニストを患者に最初に投与する前に、月経周期毎に患者が失った月経血の量の測定値に対して、例えば、月経周期毎に25体積%またはそれ以上の月経失血の低下(例えば、月経周期毎に25体積%、30体積%、35体積%、40体積%、45体積%、50体積%、55体積%、60体積%、65体積%、70体積%、75体積%、80体積%、85体積%、90体積%、95体積%、96体積%、97体積%、98体積%、99体積%、99.9体積%、99.99体積%、またはそれ以上(例えば、100体積%)の月経失血の低下)、(iii)例えば、少なくとも約5日、少なくとも約7日、少なくとも約10日、少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、少なくとも約12週間、少なくとも約16週間、少なくとも約20週間、少なくとも約24週間、少なくとも約28週間、少なくとも約32週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間、少なくとも約44週間、少なくとも約48週間、少なくとも約52週間、またはそれ以上の期間、例えば、約5日～約52週間の期間持続する無月経などの、GnRHアンタゴニストを患者に投与した後の無月経の開始、(iv)患者がGnRHアンタゴニストを患者に投与した後に月経出血を呈する患者の月経周期中の日数の低下、例えば、約1%～約100%の低下(例えば、28日の月経周期における約1日～約28日の低下、例えば、患者の月経周期における約1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、または28日、または日数全体の低下)、及び(v)GnRHアンタゴニストを患者に投与した後の患者における血清ヘモグロビン濃度の増加、例えば、約1%～100%またはそれ以上、例えば、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、500%、またはそれ以上の増加を達成することができる量である。

【0231】

本明細書で使用される場合、用語「治療する」または「治療」とは、その目的が、子宮

10

20

30

40

50

筋腫を示す及び／または有すると以前に診断された患者における、大量の月経出血などの望ましくない生理的変化または障害を予防または遅らせる（低減する）目的における治療的処置を指す。本明細書に記載される子宮筋腫を有する患者の治療の成功を示す有益または所望の臨床結果としては、子宮筋腫を有する患者における月経失血の低下などの症状の緩和が挙げられるが、これらに限定されない。非限定例として、ヒト女性患者などの患者における子宮筋腫は、患者が、本明細書に記載の投与計画に従って、月経周期毎に 80 ml またはそれ以上の初期値（本明細書に記載の投与計画に従った治療の開始前に記録された）から、GnRH アンタゴニスト、例えば、3 - [2 - フルオロ - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン - 5 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩を、患者に投与した後の月経周期毎の月経失血の、例えば、60 ml、55 ml、50 ml、45 ml、40 ml、35 ml、30 ml、25 ml、20 ml、15 ml、10 ml、5 ml、またはそれ以下の低下した値への月経失血の低下を呈する場合には、本明細書に記載の投与計画を用いて治療されると見なされ得る。月経失血の低下は、例えば、GnRH アンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日～約 52 週間、約 3 日～約 24 週間、または約 3 日～約 28 日以内に起これり得る。月経周期毎の月経失血の低下は、例えば、24 週の治療期間の患者の最終月経周期中に起これり得る。患者における子宮筋腫の治療の成功のさらなる臨床指標は、GnRH アンタゴニストを患者に最初に投与する前に、月経周期毎に患者が失った月経血の量の測定値に対して、例えば、月経周期毎に 25 体積% またはそれ以上の月経失血の低下（例えば、月経周期毎に 25 体積%、30 体積%、35 体積%、40 体積%、45 体積%、50 体積%、55 体積%、60 体積%、65 体積%、70 体積%、75 体積%、80 体積%、85 体積%、90 体積%、95 体積%、96 体積%、97 体積%、98 体積%、99 体積%、99.9 体積%、99.99 体積%、またはそれ以上（例えば、100 体積%）の月経失血の低下）を呈するという所見である。例えば、子宮筋腫の治療の成功は、患者が、GnRH アンタゴニストを患者に最初に投与する前に、月経周期毎に患者が失った月経血の量の測定値に対して、例えば、月経周期毎に 50 体積% またはそれ以上の月経失血の低下（例えば、月経周期毎に 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.9%、99.99%、またはそれ以上（例えば、100%）の月経失血の低下）を呈するという所見によつて示唆され得る。月経失血の低下は、例えば、GnRH アンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日～約 52 週間、約 3 日～約 24 週間、または約 3 日～約 28 日以内に起これり得る。いくつかの実施形態では、月経失血の低下は、GnRH アンタゴニスト、例えば、3 - [2 - フルオロ - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロチエノ [3, 4d] ピリミジン - 5 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩の 24 週の治療期間の最後の 28 日以内に観察される。月経失血の低下及び子宮筋腫の治療成功の別の重要な臨床指標は、無月経である。従って、別の例では、ヒト女性患者などの患者における子宮筋腫は、患者が、GnRH アンタゴニストを患者に投与した後に無月経を呈する場合には、本明細書に記載の投与計画を用いて治療されると見なされ得る。無月経は、例えば、少なくとも約 5 日、少なくとも約 7 日、少なくとも約 10 日、少なくとも約 4 週間、少なくとも約 8 週間、少なくとも約 12 週間、少なくとも約 16 週間、少なくとも約 20 週間、少なくとも約 24 週間、少なくとも約 28 週間、少なくとも約 32 週間、少なくとも約 36 週間、少なくとも約 40 週間、少なくとも約 44 週間、少なくとも約 48 週間、少なくとも約 52 週間、またはそれ以上、例えば、約 5 日～約 52 週間の期間（例えば、約 5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、22 日、23 日、24 日、25 日、26 日、27 日、28 日、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、12 週間、13 週間、14 週間、15 週間、16 週間、17 週間、18 週間、19 週間、20 週間、21 週間、22 週間、23 週間、24 週間、25 週間）

10

20

30

40

50

、 2 6 週間、 2 7 週間、 2 8 週間、 2 9 週間、 3 0 週間、 3 1 週間、 3 2 週間、 3 3 週間  
 、 3 4 週間、 3 5 週間、 3 6 週間、 3 7 週間、 3 8 週間、 3 9 週間、 4 0 週間、 4 1 週間  
 、 4 2 週間、 4 3 週間、 4 4 週間、 4 5 週間、 4 6 週間、 4 7 週間、 4 8 週間、 4 9 週間  
 、 5 0 週間、 5 1 週間、 5 2 週間、 またはそれ以上 ) の期間持続され得る。無月経は、例  
 えば、 GnRHアンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日 ~ 約 5 2 週間、約 3 日  
 ~ 約 2 4 週間、 または約 3 日 ~ 約 2 8 日以内に起こり得る。いくつかの実施形態では、子  
 宮筋腫の治療成功は、患者が、GnRHアンタゴニスト、例えば、3 - [ 2 - フルオロ -  
 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] -  
 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 -  
 カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩の 2 4 週間の治療期  
 間の最後の 2 8 日以内に無月経の持続を呈するという観察によって示唆される。子宮筋腫  
 の治療成功は、患者が月経出血を呈する患者の月経周期中の日数の低下、例えば、約 1 %  
 ~ 約 1 0 0 % の低下 ( 例えば、2 8 日の月経周期における約 1 日 ~ 約 2 8 日の低下、例  
 えば、患者の月経周期における約 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日  
 、1 0 日、1 1 日、1 2 日、1 3 日、1 4 日、1 5 日、1 6 日、1 7 日、1 8 日、1 9 日  
 、2 0 日、2 1 日、2 2 日、2 3 日、2 4 日、2 5 日、2 6 日、2 7 日、または 2 8 日、  
 または日数全体の低下 ) としても現れ得る。患者が月経出血を呈する患者の月経周期にお  
 ける日数の低下は、例えば、GnRHアンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日  
 ~ 約 5 2 週間、約 3 日 ~ 約 2 4 週間、または約 3 日 ~ 約 2 8 日以内に観察され得る。患者  
 が月経出血を呈する患者の月経周期における日数の低下は、例えば、2 4 週間の治療期間  
 の患者の最終月経周期中に観察され得る。子宮筋腫を有する患者の治療成功の追加の臨床  
 指標には、患者が、例えば、約 1 % ~ 1 0 0 % またはそれ以上の血清ヘモグロビン濃度の  
 増加、例えば、1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 1  
 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、1 5 %、1 6 %、1 7 %、1 8 %、1 9 %、2 0 %、2 1  
 %、2 2 %、2 3 %、2 4 %、2 5 %、2 6 %、2 7 %、2 8 %、2 9 %、3 0 %、3 1  
 %、3 2 %、3 3 %、3 4 %、3 5 %、3 6 %、3 7 %、3 8 %、3 9 %、4 0 %、4 1  
 %、4 2 %、4 3 %、4 4 %、4 5 %、4 6 %、4 7 %、4 8 %、4 9 %、5 0 %、5 1  
 %、5 2 %、5 3 %、5 4 %、5 5 %、5 6 %、5 7 %、5 8 %、5 9 %、6 0 %、6 1  
 %、6 2 %、6 3 %、6 4 %、6 5 %、6 6 %、6 7 %、6 8 %、6 9 %、7 0 %、7 1  
 %、7 2 %、7 3 %、7 4 %、7 5 %、7 6 %、7 7 %、7 8 %、7 9 %、8 0 %、8 1  
 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1  
 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、1 0 0 %、2  
 0 0 %、5 0 0 %、またはそれ以上の増加を呈するという所見が含まれる。血清ヘモグロ  
 ビンの増加は、例えば、GnRHアンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日 ~ 約  
 5 2 週間、約 3 日 ~ 約 2 4 週間、または約 3 日 ~ 約 2 8 日以内に観察され得る。いくつか  
 の実施形態では、血清ヘモグロビンの増加は、GnRHアンタゴニスト、例えば、3 - [  
 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキ  
 シフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピ  
 リミジン - 5 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩によ  
 る治療を開始した 2 4 週間以内に観察される。

#### 【 0 2 3 2 】

本明細書で使用される場合、用語「治療期間」及び「治療周期」は、交換可能に使用さ  
 れ、例えば、女性ヒト患者などの患者における子宮筋腫を治療するかまたは月経失血の量  
 を低下させるように、本明細書に記載の GnRHアンタゴニストなどの治療薬を、本明細  
 書に記載のアドバック療法と任意に組み合わせて、患者に投与され得る期間を指す。本明  
 細書に記載される治療期間は、数日、数週、数カ月、または数年の期間を有し得る。例  
 えば、本明細書に記載の GnRHアンタゴニスト、例えば、チエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン  
 化合物 ( 例えば、3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジ  
 ルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ  
 チエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例

10

20

30

40

50

えば、そのコリン塩)の投与のための治療期間は、1日以上から1ヶ月以上または1年以上、例えば、約4週～約52週間、またはそれ以上持続し得る。本明細書に記載の GnRHアンタゴニスト、例えば、チエノ[3,4d]ピリミジン化合物(例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩)を、アドバック療法と任意に組み合わせて、子宮筋腫を有する女性ヒト患者などの患者に定期的に投与する例示的な治療期間としては、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、52週間、またはそれ以上の周期が挙げられる。例えば、GnRHアンタゴニスト(例えば、及びアドバック療法)は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日投与され得、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、48週間、49週間、50週間、51週間、52週間、またはそれ以上持続する。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニスト(例えば、及びアドバック療法)は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約4～48週間の期間持続する。例えば、GnRHアンタゴニスト(例えば、及びアドバック療法)は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日投与され得、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、40週間、41週間、42週間、43週間、44週間、45週間、46週間、47週間、または48週間持続する。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニスト(例えば、及びアドバック療法)は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約4～24週間の期間持続する。例えば、GnRHアンタゴニスト(例えば、及びアドバック療法)は、1回以上の治療周期の間、患者に毎日投与され得、各々は、約4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、または24週間持続する。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニスト(例えば、及びアドバック療法)は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約4週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニスト(例えば、及びアドバック療法)は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約6週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニスト(例えば、及びアドバック療法)は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約8週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、GnRHアンタゴニスト(例えば、及びアドバック療法)は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約12週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、Gn

10

20

30

40

50

R H アンタゴニスト（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約24週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニスト（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約36週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニスト（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約48週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニスト（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約52週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニスト（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約64週間の期間持続する。いくつかの実施形態では、G n R H アンタゴニスト（例えば、及びアドバック療法）は、1回以上の治療周期の間、患者に定期的に投与され、各々は、約76週間の期間持続する。

#### 【0233】

本明細書で使用される場合、用語「言語評価スコア」（VRS）とは、子宮内膜症などの疾患または状態の治療中または治療を以前に受けた患者が経験している疼痛レベルを示すために使用される主観的なマルチポイントスケールを指す。VRSは、5ポイントスケールであり得、患者が現在経験している疼痛のレベルを判定するために、患者に1つ以上の質問を促すことで評価することができる。VRSを評価する方法は、例えば、Jensen et al., Journal of Pain and Symptom Management 41: 1073-1093 (2011) に詳細に記載されている。

#### 【0234】

処置を患者に投与した一定の期間、例えば、大量の月経失血を示す患者にG n R H アンタゴニストを投与した一定の期間以内に治療効果を達成する文脈において本明細書で使用される場合、「前記投与した約4週間以内」、「前記投与した約8週間以内」、「前記投与した約12週間以内」、「前記投与した約24週間以内」、「前記投与した約36週間以内」などの語句は、特定のG n R H アンタゴニストを患者に初回投与した日から測定して約指定された期間以内の治療上の表現型の達成を指す。G n R H アンタゴニストを大量の月経失血に罹患している患者、例えば、ヒト子宮筋腫を有する患者に投与することで達成され得る例示的な治療上の表現型としては、患者の血清中の17-エストラジオール（E2）、黄体形成ホルモン（LH）、及び/または卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度の低下、並びに月経失血の低下が挙げられる。例えば、患者が、G n R H アンタゴニストを患者に投与した最初の発生日から約4日以内に、（例えば、患者から単離された試料中で評価されるように）E2、LH、またはFSH濃度の減少をそれぞれ提示する場合には、患者は、本明細書に記載の投与スケジュールに従って、G n R H アンタゴニストを患者に投与した「約4日以内」に、E2、LH、またはFSHレベルの低下を呈すると見なされる。患者には、アドバック療法の有無に依らず、例えば、100mg/日または200mg/日の投与スケジュールで、例えば、本明細書に記載の式（I）または（II）によって表されるG n R H アンタゴニストを投与し得る。患者が、式（I）または（II）によって表されるG n R H アンタゴニストを患者に投与した最初の発生日から約4日以内に、目的の治療上の表現型を提示する場合には、患者は、G n R H アンタゴニストを患者に投与した約4日以内に、目的の治療上の表現型、例えば、E2レベルの低下（例えば、20pg/ml ~ 50pg/mlまたはそれ以下のE2レベル、例えば、10pg/ml未満のE2レベル）を呈すると見なされる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0235】

【図1】アドバック療法の有無に依らず、化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度の中央値に対する、アドバック療法の有無に依らない様々な用量の化合物（II）の効果を示すグラフである。ある特定の対象は、独立型治療薬として、100mg/日または200mg/日の化合物（II）を受けた一方、他のものは、

10

20

30

40

50

化合物（II）を、1.0mg/日の17-エストラジオール及び0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロン（図全体を通して、「HI」アドバック療法と呼ばれる）と組み合わせて、または、0.5mg/日の17-エストラジオール及び0.1mg/日の酢酸ノルエチンドロン（図全体を通して、「LD」アドバック療法と呼ばれる）と組み合わせて受けた。データを以下の順序で示し、43日目に観察された下から上：200mgの化合物（II）のみ、100mgの化合物（II）のみ、HI+200mgの化合物（II）、HI+100mgの化合物（II）、LD+100mgの化合物（II）。

【図2】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の間にわたって、健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度の中央値に対する、アドバック療法無しの、100mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q1」として示され、及び第3四分位点は、「3Q1」として示される。

【図3】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の間にわたって、健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度の中央値に対する、アドバック療法無しの、200mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q4」として示され、及び第3四分位点は、「3Q4」として示される。

【図4】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の間にわたって、健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度の中央値に対する、0.5mg/日の17-エストラジオール及び0.1mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、100mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q2」として示され、及び第3四分位点は、「3Q2」として示される。

【図5】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の間にわたって、健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度の中央値に対する、1.0mg/日の17-エストラジオール及び0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、100mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q3」として示され、及び第3四分位点は、「3Q3」として示される。

【図6】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の間にわたって、健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度の中央値に対する、1.0mg/日の17-エストラジオール及び0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、200mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q5」として示され、及び第3四分位点は、「3Q5」として示される。

【図7】42日の治療期間、その後、対象を監視するが、治療薬を投与しない13日の治療後期間にわたって、アドバック療法無しの100mg/日の化合物（II）を受けたヒト女性対象の間の血清17-エストラジオールレベルの分布を示すグラフである。各棒の網掛け領域は、以下の血清17-エストラジオールレベルに対応し、各棒の上から下：>60pg/ml、20~60pg/ml、及び<20pg/ml。

【図8】42日の治療期間、その後、対象を監視するが、治療薬を投与しない13日の治療後期間にわたって、アドバック療法無しの200mg/日の化合物（II）を受けたヒト女性対象の間の血清17-エストラジオールレベルの分布を示すグラフである。1日の棒の網掛け領域は、以下の血清17-エストラジオールレベルに対応し、棒の上から下：20~60pg/ml及び<20pg/ml。55日目の棒の網掛け領域は、以下の血清17-エストラジオールレベルに対応し、棒の上から下：>60pg/ml及び20~60pg/ml。

【図9】42日の治療期間、その後、対象を監視するが、治療薬を投与しない13日の治療後期間にわたって、0.5mg/日の17-エストラジオール及び0.1mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて、100mg/日の化合物（II）を受けたヒト女

10

20

30

40

50

性対象の間の血清 17 - エストラジオールレベルの分布を示すグラフである。各棒の網掛け領域は、以下の血清 17 - エストラジオールレベルに対応し、各棒の上から下：> 60 pg / ml、20 ~ 60 pg / ml、及び < 20 pg / ml。

【図 10】42日の治療期間、その後、対象を監視するが、治療薬を投与しない13日の治療後間にわたって、1.0 mg / 日の 17 - エストラジオール及び 0.5 mg / 日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて、100 mg / 日の化合物 (II) を受けたヒト女性対象の間の血清 17 - エストラジオールレベルの分布を示すグラフである。各棒の網掛け領域は、一般的に、以下の血清 17 - エストラジオールレベルに対応し、各棒の上から下：> 60 pg / ml、20 ~ 60 pg / ml、及び < 20 pg / ml。

【図 11】42日の治療期間、その後、対象を監視するが、治療薬を投与しない13日の治療後間にわたって、1.0 mg / 日の 17 - エストラジオール及び 0.5 mg / 日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて、200 mg / 日の化合物 (II) を受けたヒト女性対象の間の血清 17 - エストラジオールレベルの分布を示すグラフである。各棒の網掛け領域は、一般的に、以下の血清 17 - エストラジオールレベルに対応し、各棒の上から下：> 60 pg / ml、20 ~ 60 pg / ml、及び < 20 pg / ml。

【図 12】24時間の期間にわたって、健康なヒト女性対象の血清 17 - エストラジオール濃度の中央値に対する、アドバック療法の有無に依らない様々な用量の化合物 (II) の効果を示すグラフである。図 12 に示す測定値を、アドバック療法の有無に依らず、化合物 (II) を対象に示された投与量で1日1回投与した42日の治療スケジュールの23日目に記録した。データを以下の順序で示し、24日目に観察された下から上：200 mg の化合物 (II) のみ、100 mg の化合物 (II) のみ、H I + 200 mg の化合物 (II)、H I + 100 mg の化合物 (II)、L D + 100 mg の化合物 (II)。

【図 13】化合物 (II) を対象に1日1回投与した42日の治療スケジュールの23日目の24時間の期間にわたって、健康なヒト女性対象の血清 17 - エストラジオール濃度の中央値に対する、アドバック療法無しの、100 mg / 日の化合物 (II) の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q1」として示され、及び第3四分位点は、「3Q1」として示される。

【図 14】化合物 (II) を対象に1日1回投与した42日の治療スケジュールの23日目の24時間の期間にわたって、健康なヒト女性対象の血清 17 - エストラジオール濃度の中央値に対する、アドバック療法無しの、200 mg / 日の化合物 (II) の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q4」として示され、及び第3四分位点は、「3Q4」として示される。

【図 15】化合物 (II) 及びアドバック療法を対象に1日1回投与した42日の治療スケジュールの23日目の24時間の期間にわたって、健康なヒト女性対象の血清 17 - エストラジオール濃度の中央値に対する、0.5 mg / 日の 17 - エストラジオール及び 0.1 mg / 日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、100 mg / 日の化合物 (II) の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q2」として示され、及び第3四分位点は、「3Q2」として示される。

【図 16】化合物 (II) 及びアドバック療法を対象に1日1回投与した42日の治療スケジュールの23日目の24時間の期間にわたって、健康なヒト女性対象の血清 17 - エストラジオール濃度の中央値に対する、1.0 mg / 日の 17 - エストラジオール及び 0.5 mg / 日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、100 mg / 日の化合物 (II) の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q3」として示され、及び第3四分位点は、「3Q3」として示される。

【図 17】化合物 (II) 及びアドバック療法を対象に1日1回投与した42日の治療スケジュールの23日目の24時間の期間にわたって、健康なヒト女性対象の血清 17 - エストラジオール濃度の中央値に対する、1.0 mg / 日の 17 - エストラジオール及び 0.5 mg / 日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、200 mg / 日の化合物 (II) の効果を示すグラフである。第1四分位点は、「1Q5」として示され、及び第3四分位点は、「3Q5」として示される。

10

20

30

40

50

【図18】アドバック療法の有無に依らず、化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く55日の期間にわたって、健康なヒト女性対象の血清プロゲステロン濃度の中央値に対する、アドバック療法の有無に依らない様々な用量の化合物（II）の効果を示すグラフである。データを以下の順序で示し、50日目に観察された下から上： $H_1 + 200\text{mg}$  の化合物（II）、 $200\text{mg}$  の化合物（II）のみ、 $H_1 + 100\text{mg}$  の化合物（II）、 $LD + 100\text{mg}$  の化合物（II）、 $100\text{mg}$  の化合物（II）のみ。

【図19】A図は、42日の治療期間、その後、対象を監視するが、治療薬を投与しない治療後期間にわたって、15人の健康なヒト女性対象の各々の血清プロゲステロン濃度に対する、 $0.5\text{mg}/\text{日}$  の 17-エストラジオール及び $0.1\text{mg}/\text{日}$  の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、 $100\text{mg}/\text{日}$  の化合物（II）の効果を示すグラフである。B図は、42日の治療期間、その後、対象を監視するが、治療薬を投与しない治療後期間にわたって、15人の健康なヒト女性対象の各々の血清プロゲステロン濃度に対する、 $1.0\text{mg}/\text{日}$  の 17-エストラジオール及び $0.5\text{mg}/\text{日}$  の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、 $200\text{mg}/\text{日}$  の化合物（II）の効果を示すグラフである。

【図20】11日のスクリーニング期間、4日の消退期間、42日の治療期間、及び13日の治療後評価期間にわたって、ヒト女性対象における月経出血に対する、アドバック療法無しの $100\text{mg}/\text{日}$  の化合物（II）の効果を示すチャートである。月経失血の評価は、アルカリヘマチン法を用いて実施した。チャートの各行は、実験の全期間にわたる個々の対象の出血パターンを示す。チャートは、シェーディング連続体を使用して、以下のように日ごとに失った月経血の量を伝える：各行の最も暗いスポットは、最も多い出血の日を表し、中間の暗さのスポットは、中程度の出血を表し、及び少し暗いスポットは、点状出血を示す。チャートの最も明るいスポットは、月経出血が観察されなかったことを示す。

【図21】11日のスクリーニング期間、4日の消退期間、42日の治療期間、及び13日の治療後評価期間にわたって、ヒト女性対象における月経出血に対する、 $0.5\text{mg}/\text{日}$  の 17-エストラジオール及び $0.1\text{mg}/\text{日}$  の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、 $100\text{mg}/\text{日}$  の化合物（II）の効果を示すチャートである。月経失血の評価は、アルカリヘマチン法を用いて実施した。チャートの各行は、実験の全期間にわたる個々の対象の出血パターンを示す。チャートは、シェーディング連続体を使用して、以下のように日ごとに失った月経血の量を伝える：各行の最も暗いスポットは、最も多い出血の日を表し、中間の暗さのスポットは、中程度の出血を表し、及び少し暗いスポットは、点状出血を示す。チャートの最も明るいスポットは、月経出血が観察されなかったことを示す。

【図22】11日のスクリーニング期間、4日の消退期間、42日の治療期間、及び13日の治療後評価期間にわたって、ヒト女性対象における月経出血に対する、 $1.0\text{mg}/\text{日}$  の 17-エストラジオール及び $0.5\text{mg}/\text{日}$  の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、 $100\text{mg}/\text{日}$  の化合物（II）の効果を示すチャートである。月経失血の評価は、アルカリヘマチン法を用いて実施した。チャートの各行は、実験の全期間にわたる個々の対象の出血パターンを示す。チャートは、シェーディング連続体を使用して、以下のように日ごとに失った月経血の量を伝える：各行の最も暗いスポットは、最も多い出血の日を表し、中間の暗さのスポットは、中程度の出血を表し、及び少し暗いスポットは、点状出血を示す。チャートの最も明るいスポットは、月経出血が観察されなかったことを示す。

【図23】11日のスクリーニング期間、4日の消退期間、42日の治療期間、及び13日の治療後評価期間にわたって、ヒト女性対象における月経出血に対する、アドバック療法無しの $200\text{mg}/\text{日}$  の化合物（II）の効果を示すチャートである。月経失血の評価は、アルカリヘマチン法を用いて実施した。チャートの各行は、実験の全期間にわたる個々の対象の出血パターンを示す。チャートは、シェーディング連続体を使用して、以下のように日ごとに失った月経血の量を伝える：各行の最も暗いスポットは、最も多い出血の日を表し、中間の暗さのスポットは、中程度の出血を表し、及び少し暗いスポットは、点状出血を示す。チャートの最も明るいスポットは、月経出血が観察されなかったことを示す。

10

20

30

40

50

す。

【図24】11日のスクリーニング期間、4日の消退期間、42日の治療期間、及び13日の治療後評価期間にわたって、ヒト女性対象における月経出血に対する、1.0 mg/日の17-エストラジオール及び0.5 mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、200 mg/日の化合物（II）の効果を示すチャートである。月経失血の評価は、アルカリヘマチン法を用いて実施した。チャートの各行は、実験の全期間にわたる個々の対象の出血パターンを示す。チャートは、シェーディング連続体を使用して、以下のように日ごとに失った月経血の量を伝える：各行の最も暗いスポットは、最も多い出血の日を表し、中間の暗さのスポットは、中程度の出血を表し、及び少し暗いスポットは、点状出血を示す。チャートの最も明るいスポットは、月経出血が観察されなかったことを示す。

【図25】アドバック療法の有無に依らず、化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、健康なヒト女性対象から得られた尿試料中の、骨吸収のバイオマーカーであるデオキシピリジノリンのクレアチニンに対する比に対する、アドバック療法の有無に依らない様々な用量の化合物（II）の効果を示すグラフである。ある特定の対象は、独立型治療薬として、100 mg/日または200 mg/日の化合物（II）を受けた一方、他のものは、化合物（II）を、1.0 mg/日の17-エストラジオール及び0.5 mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて、または、0.5 mg/日の17-エストラジオール及び0.1 mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて受けた。

【図26】アドバック療法の有無に依らず、化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、健康なヒト女性対象から得られた尿試料中の、骨ミネラル密度損失のバイオマーカーであるI型コラーゲンC末端テロペプチドに対する、アドバック療法の有無に依らない様々な用量の化合物（II）の効果を示すグラフである。ある特定の対象は、独立型治療薬として、100 mg/日または200 mg/日の化合物（II）を受けた一方、他のものは、化合物（II）を、1.0 mg/日の17-エストラジオール及び0.5 mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて、または0.5 mg/日の17-エストラジオール及び0.1 mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて受けた。

【図27】アドバック療法の有無に依らず、化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、健康なヒト女性対象から得られた尿試料中の、骨ミネラル密度損失のバイオマーカーである骨特異的アルカリホスファターゼに対する、アドバック療法の有無に依らない様々な用量の化合物（II）の効果を示すグラフである。ある特定の対象は、独立型治療薬として、100 mg/日または200 mg/日の化合物（II）を受けた一方、他のものは、化合物（II）を、1.0 mg/日の17-エストラジオール及び0.5 mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて、または0.5 mg/日の17-エストラジオール及び0.1 mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて受けた。

【図28】アドバック療法の有無に依らず、化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、健康なヒト女性対象から得られた尿試料中の、骨吸収のバイオマーカーであるデオキシピリジノリンに対する、アドバック療法の有無に依らない様々な用量の化合物（II）の効果を示すグラフである。ある特定の対象は、独立型治療薬として、100 mg/日または200 mg/日の化合物（II）を受けた一方、他のものは、化合物（II）を、1.0 mg/日の17-エストラジオール及び0.5 mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて、または0.5 mg/日の17-エストラジオール及び0.1 mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて受けた。

【図29】アドバック療法の有無に依らず、化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、健康なヒト女性対象から得られた尿試料中の、骨ミネラル密度損失のバイオマーカーであるプロコラーゲン1N末端プロペプチドに対する、アドバック療法の有無に依らない様々な用量の化合物（II）の

10

20

30

40

50

効果を示すグラフである。ある特定の対象は、独立型治療薬として、100mg/日または200mg/日の化合物（II）を受けた一方、他のものは、化合物（II）を、1.0mg/日の17-エストラジオール及び0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて、または0.5mg/日の17-エストラジオール及び0.1mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて受けた。

【図30】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、15人の健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度に対する、アドバック療法無しの、100mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。

【図31】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、15人の健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度に対する、アドバック療法無しの、200mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。

【図32】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、15人の健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度に対する、0.5mg/日の17-エストラジオール及び0.1mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、100mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。

【図33】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、15人の健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度に対する、1.0mg/日の17-エストラジオール及び0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、100mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。

【図34】化合物（II）を対象に1日1回42日間投与した後、治療後の監視期間が続く43日の期間にわたって、15人の健康なヒト女性対象の血清17-エストラジオール濃度に対する、1.0mg/日の17-エストラジオール及び0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせた、200mg/日の化合物（II）の効果を示すグラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0236】

本発明は、女性ヒト患者などの患者における月経失血を低下させるための組成物及び方法を特徴とする。患者は、子宮筋腫を示すかまたは有すると診断され得、患者の月経周期中の月経血の過剰の損失による鉄欠乏性貧血などの付随する貧血を有し得る。本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストを、患者における月経血の損失を低下させるように、規定された投与計画に従って、ヒト女性患者などの患者に投与することができる。本明細書に記載の組成物及び方法との併用に好適なGnRHアンタゴニストとしては、チエノ[3,4d]ピリミジン誘導体、例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸及びその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩が挙げられる。

##### 【0237】

本明細書に記載のGnRHアンタゴニストは、例えば、子宮筋腫患者における大量の月経出血の低下のための有用な治療的パラダイムを表す。脳下垂体前葉から卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）の放出を減衰させることによって、本明細書に記載のGnRHアンタゴニストを使用して、エストロゲンの産生を、例えば、20pg/ml未満（例えば、10pg/ml未満）に抑制することができる。内因性血清エストロゲン濃度の低下は、以下の実施例1に記載されるように、月経失血の低下と相関する。しかしながら、過剰な低エストロゲン血症は、骨ミネラル密度の低下の潜在的に有害な副作用と関連している（Barbieri, Am. J. Obstet. Gynecol. 1

10

20

30

40

50

66:740-745(1992)。本発明は、GnRHアンタゴニストである、以下の化合物(I)及び(II)に示す、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸及びその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩の投与のための投与計画は、両方とも、患者における月経失血を効果的に低下させ、エストロゲン調節による観察されている骨ミネラル密度の低下の有害な副作用を誘発しないという発見に一部は基づく。

【 0 2 3 8 】

本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、患者は、アドバック療法と任意に組み合わせて、例えば、約 100 mg / 用量または約 200 mg / 用量の量、例えば、100 mg / 日または 200 mg / 日の用量の GnRH アンタゴニストで治療され得る。本明細書に記載の投与計画によれば、例えば、子宮筋腫を有する患者などの患者は、骨ミネラル密度の損失を誘発せずに患者が失う月経血の量を低下させるために、アドバック療法を必要とせずに、独立型治療として 100 mg または 200 mg の GnRH アンタゴニストである 3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩で治療され得る。別の例では、患者は、骨ミネラル密度の損失を誘発せずに患者が失う月経血の量を低下させるために、アドバック療法と組み合わせて、100 mg / 日または 200 mg / 日の GnRH アンタゴニストである 3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩で治療され得る。

10

【 0 2 3 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、子宮筋腫を示すまたは有すると診断されたヒト女性患者などの患者は、100mg/日または200mg/日の用量で、GnRHアンタゴニストである3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩の1日1回投与スケジュールを受けることができる。治療は、長期化することもあり、1回以上の治療周期、例えば、4週間、6週間、8週間、12週間、24週間、48週間、またはそれ以上持続する治療周期で継続し得る。

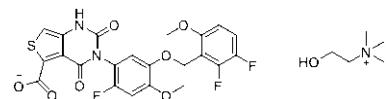
20

【 0 2 4 0 】

3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 I )

以下の式 ( I I ) によって表される 3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸、及びそのコリン塩は、経口で有効な、非ペプチド G n R H アンタゴニストである。これらの化合物は、患者、例えば、子宮筋腫を示す及び / または有すると以前に診断された患者における、内因性の 17 - エストラジオール ( E 2 ) 濃度を抑制し、月経失血を著しく低下させることができる。

【化 2 1】



( I I )

50

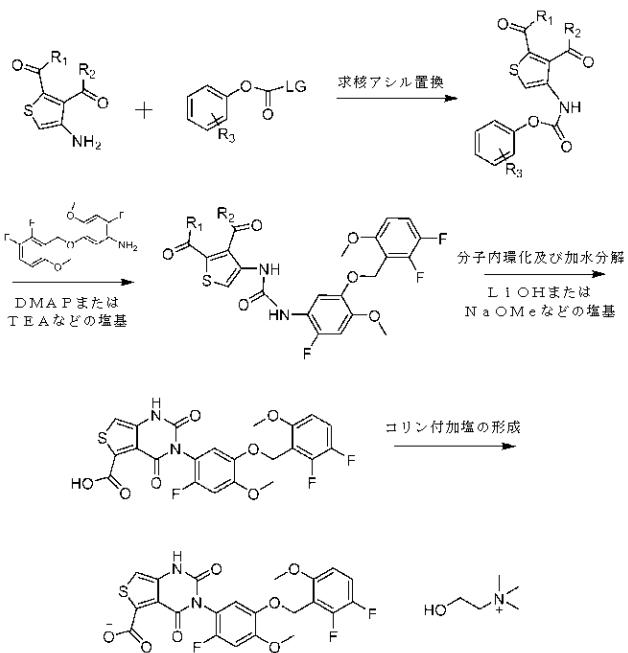
## 【0241】

化合物(I)及びその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩(化合物(II))は、例えば、WO 2014/042176に記載の方法論を用いて合成することができ、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。化合物(I)及びそのコリン塩の調製に使用され得る例示的な合成スキームを、以下のスキーム1に示す。

## 【0242】

## スキーム1. 化合物(I)及びそのコリン塩の例示的な調製

## 【化22】



式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は各々独立して、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ基であり；LGは、とりわけ、塩素または臭素などの離核性脱離基であり；R<sub>3</sub>は、ハロゲン、アシル基、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、またはニトロ置換基などの任意の置換基を表し；DMA Pは、N-ジメチルアミノピリジンを示し；TEAは、トリメチルアミンを示す。

## 【0243】

結晶化合物(II)は、例えば、米国特許第9,169,266号に分光学的に特徴付けられており、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。前述の結晶形態のいくつかは、約7.1°2、約11.5°2、約19.4°2、約21.5°2、約22.0°2、約22.6°2、約23.5°2、及び約26.2°2で特徴的X線粉末回折ピークを呈することを示している。さらに、この結晶形態は、約55.5 ppm、約57.1 ppm、約58.7 ppm、約69.8 ppm、約98.1 ppm、約110.3 ppm、約111.6 ppm、約113.7 ppm、約118.0 ppm、約145.3 ppm、約149.8 ppm、及び約155.8 ppmを中心とした<sup>13</sup>C固体状態NMRピークを呈する。この結晶形態は、約-151.8 ppm、-145.2 ppm、及び-131.6 ppmを中心とした<sup>19</sup>F固体状態NMRピークをさらに呈する。

## 【0244】

化合物(I)、並びにその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩は、ヒトGnRH受容体(27.4 nM)に対する高親和性を呈し、血清LH濃度及びE2分泌を著しく抑制することができる。以下の実施例1に記載されるように、化合物(I)及びその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩(化合物(II))は、独立型治療薬として、または、例えば、1.0 mgのE2及び0.5 mgの酢酸ノルエチンドロン及び0.5 mgのE2及び0.1 mgの酢酸ノルエチンドロンの用量によるアドバック療法と組み合わせて、100 mg/日の用量で投与される場合、並びに、例えば、1.0 mgのE2及

10

20

30

40

50

び 0 . 5 m g の酢酸ノルエチンドロンの 1 日投与量のアドバック療法と組み合わせて、 2 0 0 m g / 日の用量で投与される場合、骨ミネラル密度の損失を誘発せずに、月経失血を呈するヒト患者において無月経を誘発することができる。

#### 【 0 2 4 5 】

本明細書に記載の組成物及び方法を用いて、子宮筋腫を示すまたは有すると診断された患者は、アドバック療法と任意に組み合わせて、例えば、1 0 0 m g / 日または 2 0 0 m g / 日の用量の化合物 ( I ) またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩で毎日治療され得る。子宮筋腫を有することに加えて、患者は、鉄欠乏性貧血などの付随する貧血を有し得る。大量の月経出血を呈する患者における無月経の持続を誘発させる能力を示すように、化合物 ( I ) 及びその薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩 ( 化合物 ( I I ) ) は、本明細書に記載の投与計画に従って、大量の月経出血を経験しており、かつ、鉄欠乏性貧血などの付随する貧血を場合により有する患者に投与することができる。このようにして、治療は、月経失血の低下を誘発し得、さらなる赤血球細胞欠乏を削減することによって、患者の貧血を付随的に改善し得る。

10

#### 【 0 2 4 6 】

##### 治療成功を評価する方法

本明細書に記載の組成物及び方法を用いた子宮筋腫の治療成功は、様々な臨床症状で検出することができる。いくつかの実施形態では、子宮筋腫を有する患者の治療は、患者が月経失血の低下を呈するという所見に現れ得る。低下は、本明細書に記載の G n R H アンタゴニストの投与後に、例えば、月経周期毎に 8 0 m l またはそれ以上の初期値から、月経周期毎の月経失血の、例えば、6 0 m l 、 5 5 m l 、 5 0 m l 、 4 5 m l 、 4 0 m l 、 3 5 m l 、 3 0 m l 、 2 5 m l 、 2 0 m l 、 1 5 m l 、 1 0 m l 、 5 m l 、 またはそれ以下の値への低下であり得る。月経失血の低下は、例えば、G n R H アンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日 ~ 約 5 2 週、約 3 日 ~ 約 2 4 週、または約 3 日 ~ 約 2 8 日以内に起こり得る。月経周期毎の月経失血の低下は、例えば、2 4 週の治療期間の患者の最終月経周期中に起こり得る。

20

#### 【 0 2 4 7 】

患者における子宮筋腫の治療の成功のさらなる指標は、本明細書に記載の G n R H アンタゴニストを患者に最初に投与する前に、月経周期毎に患者が失った月経血の量の測定値に対して、例えば、月経周期毎に 2 5 体積% またはそれ以上の月経失血の低下 ( 例えば、月経周期毎に 2 5 体積% 、 3 0 体積% 、 3 5 体積% 、 4 0 体積% 、 4 5 体積% 、 5 0 体積% 、 5 5 体積% 、 6 0 体積% 、 6 5 体積% 、 7 0 体積% 、 7 5 体積% 、 8 0 体積% 、 8 5 体積% 、 9 0 体積% 、 9 5 体積% 、 9 6 体積% 、 9 7 体積% 、 9 8 体積% 、 9 9 体積% 、 9 9 . 9 体積% 、 9 9 . 9 9 体積% 、 またはそれ以上 ( 例えば、1 0 0 体積% ) の月経失血の低下 ) を呈するという所見を含む。例えば、子宮筋腫の治療の成功は、患者が、G n R H アンタゴニストを患者に最初に投与する前に、月経周期毎に患者が失った月経血の量の測定値に対して、例えば、月経周期毎に 5 0 体積% またはそれ以上の月経失血の低下 ( 例えば、月経周期毎に 5 0 % 、 5 5 % 、 6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、 9 9 . 9 % 、 9 9 . 9 9 % 、 またはそれ以上 ( 例えば、1 0 0 % ) の月経失血の低下 ) を呈するという所見によって示唆され得る。月経失血の低下は、例えば、G n R H アンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日 ~ 約 5 2 週、約 3 日 ~ 約 2 4 週、または約 3 日 ~ 約 2 8 日以内に起こり得る。いくつかの実施形態では、月経失血の低下は、G n R H アンタゴニスト、例えば、3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩の 2 4 週の治療期間の最後の 2 8 日以内に観察される。

30

#### 【 0 2 4 8 】

月経失血の低下及び子宮筋腫の治療成功の別の重要な臨床指標は、無月経である。従つて、別の例では、ヒト女性患者などの患者における子宮筋腫は、患者が、G n R H アンタ

40

50

ゴニストを患者に投与した後に無月経を呈する場合には、本明細書に記載の投与計画を用いて治療されると見なされ得る。無月経は、例えば、少なくとも約 5 日、少なくとも約 7 日、少なくとも約 10 日、少なくとも約 4 週間、少なくとも約 8 週間、少なくとも約 12 週間、少なくとも約 16 週間、少なくとも約 20 週間、少なくとも約 24 週間、少なくとも約 28 週間、少なくとも約 32 週間、少なくとも約 36 週間、少なくとも約 40 週間、少なくとも約 44 週間、少なくとも約 48 週間、少なくとも約 52 週間、またはそれ以上、<sup>10</sup> 例えば、約 5 日～約 52 週間の期間（例えば、約 5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、22 日、23 日、24 日、25 日、26 日、27 日、28 日の期間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、12 週間、13 週間、14 週間、15 週間、16 週間、17 週間、18 週間、19 週間、20 週間、21 週間、22 週間、23 週間、24 週間、25 週間、26 週間、27 週間、28 週間、29 週間、30 週間、31 週間、32 週間、33 週間、34 週間、35 週間、36 週間、37 週間、38 週間、39 週間、40 週間、41 週間、42 週間、43 週間、44 週間、45 週間、46 週間、47 週間、48 週間、49 週間、50 週間、51 週間、52 週間、またはそれ以上）の期間持続され得る。

#### 【0249】

無月経は、例えば、GnRH アンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日～約 5 週、約 3 日～約 24 週、または約 3 日～約 28 日以内に起こり得る。いくつかの実施形態では、子宮筋腫の治療成功は、患者が、GnRH アンタゴニスト、<sup>20</sup> 例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩の 24 週間の治療期間の最後の 28 日以内に無月経の持続を呈するという観察によって示唆される。

#### 【0250】

子宮筋腫の治療成功は、患者が月経出血を呈する患者の月経周期中の日数の低下、<sup>30</sup> 例えば、約 1%～約 100% の低下（例えば、28 日の月経周期における約 1 日～約 28 日の低下、例えば、患者の月経周期における約 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日、18 日、19 日、20 日、21 日、22 日、23 日、24 日、25 日、26 日、27 日、または 28 日、または日数全体の低下）としても現れ得る。患者が月経出血を呈する患者の月経周期における日数の低下は、<sup>40</sup> 例えば、GnRH アンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日～約 52 週、約 3 日～約 24 週、または約 3 日～約 28 日以内に観察され得る。患者が月経出血を呈する患者の月経周期における日数の低下は、<sup>50</sup> 例えば、24 週間の治療期間の患者の最終月経周期中に観察され得る。

#### 【0251】

子宮筋腫を有する患者の治療成功の追加の臨床指標には、患者が、<sup>40</sup> 例えば、約 1%～100% またはそれ以上の血清ヘモグロビン濃度の増加、<sup>50</sup> 例えば、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、500%、またはそれ以上の増加を呈するという所見が含まれる。血清ヘモグロビンの増加は、<sup>50</sup> 例えば、GnRH アンタゴニストを患者に最初に投与してから約 3 日～約 52 週、約 3 日～約 24 週、または約 3

日～約28日以内に観察され得る。いくつかの実施形態では、血清ヘモグロビンの増加は、GnRHアンタゴニスト、例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩による治療を開始した24週間以内に観察される。

#### 【0252】

子宮筋腫を有する患者の治療成功のさらに別の臨床指標は、患者が、17-エストラジオール、FHS、及び/またはLHの血清濃度の低下を呈するという所見である。例えば、ヒト患者における子宮筋腫の治療成功は、これらの物質が10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、またはそれ以上のいずれかで低下することによって示唆され得る。特に、ヒト患者における血清17-エストラジオール濃度が、50pg/ml未満、20pg/ml未満、10pg/ml未満、または5pg/ml未満に低下したという所見は、患者の治療が成功したという兆候、及び患者が、例えば、上記のように、月経失血の量の低下を呈し得るという兆候として役立ち得る。

#### 【0253】

##### 月経失血の評価方法

###### アルカリヘマチン法による月経失血の定量化

月経失血を定量化する技術は、当該技術分野で公知であり、例えば、アルカリヘマチン法が挙げられ、例えば、Hallberg et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16: 244-248 (1964) に記載され、その開示は、患者による失血の量を評価する技術に関係するため、参照により本明細書に組み込まれる。アルカリヘマチニアプローチでは、例えば、生理用ナプキン、臍タンポン、または綿パッドに染み込んだ月経血を、5% (w/v) の水酸化ナトリウム溶液などの塩基性水溶液中で再構成する。このインキュベーションにより、(i) ヘモグロビン鉄含有ポルフィリンを抽出し、及び(ii) 各キレート中の第一鉄イオンを、ヒドロキシ配位鉄イオンに酸化することで、ヘマチンを形成することができる。ヘマチンは、検出可能な発色団であり、550～546nmで光を吸収する。染み込んだ月経血試料の水性水酸化ナトリウムによるインキュベーションから得られたヘマチンの濃度を、静脈血の水性水酸化ナトリウムによるインキュベーションから得られたヘマチンの濃度と比較することによって、子宮筋腫を有する患者などの患者が失った月経血の量を化学量論的に判定することができる。元のアルカリヘマチン法に対する改善は、当該技術分野で公知であり、例えば、Newton et al., Contraception 16: 269-282 (1977)、及びvan Eijkelen et al., Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 22: 345-351 (1986) に記載され、その各々の開示は、患者が失った月経血の量の判定方法に関係するため、参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0254】

##### 抑制された月経失血の定性的尺度

月経失血の定量化に加えて、当業者は、例えば、本明細書に記載されるGnRHアンタゴニストなどの治療薬による治療を受けている患者が、日ごとの失血の相対的な程度であるジャーナルまたは他のマニュアルログを維持するシステムを実装することによって、月経失血を定性的に監視することができる。例えば、患者は、失血が、大量失血、中程度失血、点状失血、または失血観察されずとして特徴付けられる定性的尺度を用いて、失血の量をランク付けしてもよい。定性的失血の患者の毎日の評価を比較することによって、当業者は、GnRHアンタゴニスト、例えば、-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩を患者に投与する一定期間にわたって、例えば、1回以上の治療周期の期間にわたって、月経失血の抑制を監視することができる。

10

20

30

40

50

## 【0255】

## アドバック療法

GnRHアンタゴニスト療法の潜在的な副作用の中の1つは、エストロゲンの過度の枯渇による骨ミネラル密度の低下である (Newhall-Perry et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology 173: 824-829 (1995))。この潜在的な副作用を阻止するため、本明細書に記載の組成物及び方法を用いてGnRHアンタゴニスト療法を受けている患者に、アドバック療法を投与することができる。アドバック療法は、プロゲスチン（例えば、ノルエチンドロンまたはそのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン、または別の薬剤、例えば、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、またはドロスピレノン）と任意に組み合わせて、エストロゲン（例えば、17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、または抱合体エストロゲン、例えば、抱合体ウマエストロゲン）を含み得る。

## 【0256】

内因性エストロゲンは、女性生殖器系の発育と維持及び第二次性徴に大きな役割を果たしている。循環エストロゲンが代謝の相互転換の動的平衡に存在するにもかかわらず、エストラジオールは、主要な細胞内ヒトエストロゲンであり、受容体レベルではその代謝物質であるエストロンやエストリオールよりも実質的により有力である。通常、成人女性の循環エストロゲンの主要源は、卵胞であり、月経周期の段階に応じて毎日70~500μgのエストラジオールが分泌されている。閉経後、ほとんどの内因性エストロゲンは、副腎皮質により分泌されたアンドロステンジオンを末梢組織によってエストロンに変換することにより産生される。従って、エストロン及び硫酸塩抱合型のエストロンスルフェートは、閉経後の女性における最も豊富な循環エストロゲンである。循環エストロゲンは、ネガティブフィードバック機構を通じて、ゴナドトロピン、LH及びFSHの下垂体分泌を調節する。エストロゲンは、閉経後の女性に見られるこれらのホルモンレベル上昇を低下するように作用する。

## 【0257】

プロゲスチン化合物、例えば、ノルエチンドロン及びそのエステル（例えば、酢酸ノルエチンドロン）、並びにプロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノンは、エストロゲン受容体レベルを減少させる、活性の低い代謝物質へのエストロゲンの局所代謝を増加させる、またはエストロゲンへの細胞応答を鈍くする遺伝子産物を誘発することによって、細胞分化を強化し、エストロゲンの作用に一般に拮抗する。プロゲスチンは、標的遺伝子においてプロゲステロン応答要素と相互作用する特定のプロゲステロン受容体に結合することによって、標的細胞への影響を発揮する。プロゲステロン受容体は、女性生殖管、乳房、下垂体、視床下部、及び中枢神経系において同定されている。プロゲスチンは、天然ホルモンプロゲステロンのものと同様の子宮内膜の変化をもたらす。プロゲスチンは、アドバック療法において、エストロゲンと組み合わせて含まれ得る。例えば、本明細書に記載の方法に従って、エストロゲン（例えば、E2）を、プロゲスチン（例えば、ノルエチンドロンまたはそのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）と併せて、アンタゴニストによって誘発され得る低エストロゲン血症に対抗するようにGnRHアンタゴニスト療法を受けている患者に投与することができる。このようにして、アドバック療法を使用して、骨ミネラル密度の低下などの潜在的に有害な副作用を軽減または予防することができる。

## 【0258】

アドバック療法は、経口投与用に製剤化されてよい。例えば、本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて投与されるアドバック療法は、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液として製剤化されてよい。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲン、例えば、17-エストラジオール、及びプロゲスチン、例えば、酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンの両方を含む。エストロゲン及びプロゲスチンは、別々に投与してもよく、または単一組成物、例えば、単一の錠剤

10

20

30

40

50

、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液中に混入してもよい。例えば、アドバック療法は、エストロゲン（例えば、E2の形態で）、及びプロゲスチンなどの追加の薬剤（例えば、ノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）を含む共製剤を特徴とし得る。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、エストロゲン（例えば、E2の形態で）及びプロゲスチン（例えば、ノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）の両方を含む単一錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で患者に投与される。いくつかの実施形態では、アドバック療法は、単一の薬学的組成物中に GnRHアンタゴニスト、エストロゲン、及び1つ以上の追加の薬剤、例えば、プロゲスチンを含む固定用量の多剤混合薬として投与される。例えば、アドバック療法は、GnRHアンタゴニスト、エストロゲン（例えば、E2の形態で）、及びプロゲスチン（例えば、ノルエチンドロン、または、インビポで代謝されて、ノルエチンドロンを産生する化合物、例えば、インビポで脱エステル化されて、ノルエチンドロンを産生するノルエチンドロンのエステル、例えば、酢酸ノルエチンドロン）の固定用量の多剤混合薬として、単一の薬学的組成物、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液の形態で投与されてよい。

#### 【0259】

##### 薬学的組成物

本明細書に記載した組成物及び方法と共に使用するのに適したGnRHアンタゴニストは、インビポでの投与に好適な生体適合性形態で、女性ヒト患者などの患者に投与するための薬学的組成物へと製剤化され得る。GnRHアンタゴニスト、例えば、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩を含む薬学的組成物は、好適な希釈剤、担体、または賦形剤をさらに含み得る。GnRHアンタゴニストは、例えば、経口または静脈内注射によって患者に投与され得る。通常の保管及び使用条件下において、薬学的組成物は、例えば、微生物の増殖を防止するために、防腐剤を含有してもよい。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22<sup>nd</sup> ed.) 及び The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33) に記載されている。

#### 【0260】

薬学的組成物は、無菌の水溶液、分散液、または粉末、例えば、無菌溶液もしくは分散液の用時調製のためのものを含み得る。全事例において、その形態は、当該技術分野で既知の技術を使用して滅菌することができ、治療を必要とする患者に容易に投与され得る程度まで流動化することができる。

#### 【0261】

薬学的組成物は、例えば、本明細書に記載されるように、単体または1つ以上の薬学的に許容される担体と組み合わせて、患者、例えば、ヒト患者に投与され得、その割合は、溶解度及び/または化合物の化学的性質、選択された投与経路、及び標準製薬法によって判定され得る。

#### 【実施例】

#### 【0262】

以下の実施例は、本明細書に記載の組成物及び方法がどのように使用、作製、及び評価され得るかの説明を当該技術分野における通常の技術を有する医師に提供するために記述され、純粹に本発明の例示であることを意図し、本発明者らが自身の発明とみなすものの

10

20

30

40

50

範囲を限定することを意図するものではない。

【0263】

実施例1.3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸・コリン塩の、ヒト女性対象における血清エストラジオール及び月経失血に対する効果の評価

対象集団及び研究デザイン

血清17-エストラジオール濃度及び月経失血に対する化合物(II)の効果を評価するため、計75人の健康なヒト女性対象を、以下の表1に記載されるように、5つの治療群に分割した。化合物による治療(II)の開始前に、4週間にわたって対象をスクリーニングした。4週間のスクリーニング期間の終わりに、各治療群の対象に、等価投与量の酢酸ノルエチンドロンを5mg×1日3回で投与した。この15mg/日投与量を計11日間投与し、対象間の月経を同期することができた。その後、対象は、次の4日間治療しなかった。この消退期間後に、対象を、表1に記載の投与量に従って、1日1回42日間、アドバッック療法の有無に依らず、化合物(II)で治療した。42日の治療周期後、対象を13日間さらに監視した。

【0264】

【表1】

表1. 3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸・コリン塩を受けている対象の治療群

治療アーム	化合物(II)の投与量	アドバッック療法
1	100mg/日	無し
2	100mg/日	1.0mg/日のβ17-エストラジオール+0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロン
3	100mg/日	0.5mg/日のβ17-エストラジオール+0.1mg/日の酢酸ノルエチンドロン
4	200mg/日	無し
5	200mg/日	1.0mg/日のβ17-エストラジオール+0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロン

【0265】

本明細書で使用される場合、1.0mg/日の17-エストラジオール及び0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロンのアドバッック計画は、「高用量」または「HI」アドバッック投与量と呼ばれる一方、0.5mg/日の17-エストラジオール及び0.1mg/日の酢酸ノルエチンドロンのアドバッック計画は、「低用量」または「LD」アドバッック投与量と呼ばれた。このラベリング規則は、実施例全体で使用され、図面でさらに言及される。

【0266】

3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸・コリン塩の血清エストラジオールに対する効果

42日の治療周期にわたって各対象の17-エストラジオール(E2)レベルを評価する際に、血清E2濃度の低下は、対象に投与された化合物(II)の量の関数として観察された。図1に示すように、血清E2レベルの中央値は、用量依存的に低下し、全てのアドバッック計画で観察された血清E2レベルの中央値は、約20pg/ml~約40pg/mlの範囲内であった。さらに、図2、4、及び5は、アドバッック療法の有無に依らずに100mg/日の用量で投与した場合、化合物(II)は、血清E2濃度の低下の低変動性を呈したことを示す。図3に示すように、アドバッック療法の不在下で200mg/日

10

20

30

40

50

の用量で投与した場合、化合物（II）は、血清E2濃度の抑制の実質的な変動性が無いことを呈した。化合物（II）を1.0mgのE2及び0.5mgの酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて投与した場合、血清E2レベルの中央値は、25pg/ml～32pg/mlの間に抑制された（図6）。この用量依存性及び血清E2の低変動の低下は、この調査の各治療群における全ての対象の血清E2濃度を示す図30～34にも現れる。

#### 【0267】

図7～11は、42日の治療周期全体で、20pg/ml未満、20pg/ml～60pg/ml、及び60pg/ml超の血清E2濃度を呈した対象の割合の図形表示を提供する。200mg/日の化合物（II）独立型治療群における全ての対象が、8、15、22、29、及び36日の治療期間の各々で20pg/ml未満の血清E2濃度を呈したため、用量依存的低下も再び現れる。アドバック療法の不在下で100mg/日の化合物（II）で治療した対象のうち、大多数の対象は、8、15、及び22日の治療期間の各々で20pg/ml未満のE2レベルを呈した。

10

#### 【0268】

42日の治療周期にわたる血清E2濃度の低下に加えて、化合物（II）は、化合物を最初に投与してから24時間にわたって、血清E2レベルの用量依存的低下を誘発した。全治療周期にわたって観察されたように、24時間ウィンドウにわたる血清E2の低下は、用量依存的に生じ（図12～17）、低変動性によって一般的に特徴付けられた。

#### 【0269】

3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4d]ピリミジン-5-カルボン酸・コリン塩の月経失血に対する効果

20

化合物（II）の月経失血に対する効果を評価するため、各対象が失った月経血の量を、11日のスクリーニング期間、4日の消退期間、42日の治療期間、及び13日の治療後評価期間を含む研究全体にわたって評価した。月経失血の評価は、対象の日ごとの出血が大量、中程度、または軽度の点状出血であったかどうかについて対象を毎日記録した際に、電子ダイアリー法を用いて実施した。

#### 【0270】

図20～24に示すように、化合物（II）は、月経失血の抑制を示す、無月経の持続を誘発することができた。

30

#### 【0271】

100mg/日の化合物（II）独立群における対象のうち、無月経は、治療の最後の4週間で少なくとも86%の対象（12/14の対象）で観察され、出血無しまたは点状出血は、治療の最後の4週間で少なくとも93%の対象（13/14の対象）で観察された。0.5mgのE2及び0.1mgの酢酸ノルエチンドロンも受けた100mg/日の化合物（II）群における対象のうち、無月経は、治療の最後の4週間で少なくとも21%の対象（3/14の対象）で観察され、出血無しまたは点状出血は、治療の最後の4週間で少なくとも57%の対象（8/14の対象）で観察された。1.0mgのE2及び0.5mgの酢酸ノルエチンドロンも受けた100mg/日の化合物（II）群における対象のうち、無月経は、治療の最後の4週間で少なくとも53%の対象（8/15の対象）で観察され、出血無しまたは点状出血は、治療の最後の4週間で少なくとも93%の対象（14/15の対象）で観察された。従って、驚くべきことに、100mg/日の化合物（II）を投与した対象のうち、より高投与量のアドバック療法（1.0mg/日のE2及び0.5mg/日の酢酸ノルエチンドロン）を受けた対象は、より低投与量のアドバック療法（0.5mg/日のE2及び0.1mg/日の酢酸ノルエチンドロン）を投与した対象に対して、より持続した月経失血の低下を呈した。

40

#### 【0272】

200mg/日の化合物（II）独立群における対象のうち、無月経は、治療の最後の4週間で少なくとも87%の対象（13/15の対象）で観察され、出血無しまたは点状出血は、治療の最後の4週間で100%の対象（15/15の対象）で観察された。1.

50

0 mg の E 2 及び 0 . 5 mg の酢酸ノルエチンドロンも受けた 2 0 0 mg / 日の化合物 ( I I ) 群における対象のうち、無月経は、治療の最後の 4 週間で少なくとも 3 3 % の対象 ( 5 / 1 5 の対象 ) で観察され、出血無しまたは点状出血は、治療の最後の 4 週間で少なくとも 6 0 % の対象 ( 9 / 1 5 の対象 ) で観察された。

#### 【 0 2 7 3 】

3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸・コリン塩の血清プロゲステロンに対する効果

血清 E 2 濃度の調節に加えて、化合物 ( I I ) はさらに、4 2 日の治療期間全体で一貫して低レベルのプロゲステロンを維持することができた ( 図 1 8 ) 。図 1 8 及び 1 9 に示すように、化合物 ( I I ) は、本研究における 3 つの異常値を除いて、血清プロゲステロンレベルの低下 ( 0 . 5 1 n M ~ 0 . 6 9 n M ) を低変動性で維持することができた ( 図 1 9 ) 。血清プロゲステロンレベルは、排卵と正の相関があるため、本明細書に記載の GnRH アンタゴニストは、例えば、治療周期の期間を通じて、患者における排卵を調節することができる。

#### 【 0 2 7 4 】

3 - [ 2 - フルオロ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 4 d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸・コリン塩の骨ミネラル密度に対する効果

化合物 ( I I ) が血清 E 2 及びプロゲステロンレベルを調節し、月経出血を削減する能力を評価することに加えて、骨ミネラル密度のバイオマーカーに対する効果について化合物 ( I I ) を評価した ( 図 2 5 ~ 2 9 ) 。これらのマーカーには、クレアチニン正規化 DPD が含まれ、これは、骨吸収が増加する場合に、より大量に排泄される。図 2 5 に示すように、クレアチニン正規化 DPD は、1 . 0 mg / 日の E 2 及び 0 . 5 mg / 日の酢酸ノルエチンドロンと組み合わせて 1 0 0 mg / 日の化合物 ( I I ) を受けた対象のうちで最小の増加を呈した。

#### 【 0 2 7 5 】

##### 結論

7 5 人のヒト女性対象における化合物 ( I I ) の薬物動態及び薬力学的効果の評価に基づいて、この化合物は、アドバック療法の有無に依らず、血清 E 2 を用量依存的に抑制することが観察された。この血清 E 2 濃度の低下は、特に、治療期間の最後の 4 週間以内に、無月経の持続の誘発と相関した。さらに、化合物 ( I I ) で治療した対象は、治療ウィンドウを通じて、一貫して低レベルのプロゲステロンを呈し、化合物 ( I I ) が、排卵の調節にさらなる利益をもたらすことを示した。

#### 【 0 2 7 6 】

この調査の結果は、化合物 ( I I ) が、1 0 0 mg / 日及び 2 0 0 mg / 日で投与された場合、E 2 を、大量の月経出血などの子宮筋腫の症状を治療すると期待されるレベルに急減させたことを示す。独立型投与で見られた著しい E 2 低下は、例えば、2 0 0 mg / 日の化合物 ( I I ) を投与される患者、及び潜在的には、1 0 0 mg / 日の化合物を投与される患者における骨ミネラル密度損失を最小にするためのアドバック療法の使用を支持する。本研究におけるアドバック療法を、1 0 0 mg / 日及び 2 0 0 mg / 日の化合物 ( I I ) で治療した対象にさらに投与することで、E 2 レベルは、骨ミネラル密度損失を最小にすると期待される標的範囲に戻った。治療の最後の 4 週間で観察された出血パターンに関して、大多数の患者は、化合物 ( I I ) のみで治療した場合に無月経を達成した。とりわけ、各治療群における大多数の患者は、「無月経」または「点状出血のみ」として特徴付けられる出血のいずれかの状態を達成し、アドバック療法と任意に組み合わせた化合物 ( I I ) の利点をさらに実証した。

#### 【 0 2 7 7 】

本研究の結果を以下の表 2 及び 3 にまとめる。

#### 【 0 2 7 8 】

10

20

30

40

50

## 【表2】

表2. 治療の1及び6週間後のE2レベルの中央値 (IQR: 25~75%)

化合物 (I I) 1日用量	100 mg (n = 14)	100 mg (n = 14)	100 mg (n = 15)	200 mg (n = 14)	200 mg (n = 15)
アドバック E 2 / N E T A	—	0.5 mg / 0.1 mg	1 mg / 0. 5 mg	—	1 mg / 0.5 mg
E2 1週 [pg/mL]	12 (9~18)	25 (18~30)	35 (26~45)	5 (4~7)	27 (22~38)
E2 6週 [pg/mL]	18 (9~27)	40 (31~50)	34 (26~47)	3 (2~3)	25 (21~34)

10

## 【0279】

## 【表3】

表3. 治療の最後の4週間の出血パターン

化合物 (I I) 1日用量	100 mg (n = 14)	100 mg (n = 14)	100 mg (n = 15)	200 mg (n = 15)	200 mg (n = 15)
アドバック E2 / N E T A	—	0.5 mg / 0.1 mg	1 mg / 0. 5 mg	—	1 mg / 0. 5 mg
無月経 (出血無し)	86%	21%	53%	87%	33%
無月経 + 点 状出血のみ	93%	57%	93%	10	60%

20

## 【0280】

実施例2. 子宮筋腫及び付随する貧血を有する患者の治療のためのGnRHアンタゴニスト投与計画の使用

本明細書に記載の投与計画を用いて、子宮筋腫に罹患し、かつ、鉄欠乏性貧血などの付随する貧血を有するヒト患者を、月経失血の低下を呈するように、効果的に治療することができる。例えば、患者が、子宮筋腫、及び大量の月経失血による貧血を有すると特定する際に、当該技術分野における通常の技術を有する医師は、1日投与量の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩、例えば、そのコリン塩を患者に処方することができる。化合物は、例えば、独立型治療薬としてまたはアドバック療法と組み合わせて（例えば、1.0 mg / 日の 17-エストラジオール及び 0.5 mg / 日の酢酸ノルエチンドロンまたは 0.5 mg / 日の 17-エストラジオール及び 0.1 mg / 日の酢酸ノルエチンドロン）、100 mg / 日の用量で、患者に毎日投与され得る。別の例では、患者には、アドバック療法と組み合わせて（例えば、1.0 mg / 日の 17-エストラジオール及び 0.5 mg / 日の酢酸ノルエチンドロンまたは 0.5 mg / 日の 17-エストラジオール及び 0.1 mg / 日の酢酸ノルエチンドロン）、200 mg / 日のGnRHアンタゴニストを投与され得る。

30

## 【0281】

アドバック療法を患者に投与する場合には、アドバック療法は、例えば、GnRHアンタゴニスト及びエストロゲン、並びに任意にプロゲスチンを含む固定用量の薬学的組成物、例えば、単一の錠剤、カプセル、ジェルキャップ、粉末、液体溶液、または液体懸濁液

40

50

で、GnRHアンタゴニストと組み合わせて投与され得る。あるいは、アドバッック療法は、例えば、経口、経皮、または腔内投与によって、別個の組成物で投与され得る。

【0282】

月経出血を呈する患者における無月経の持続を誘発させる能力を示すように（例えば、上の実施例1に示すように）、化合物(I)及びその薬学的に許容される塩、例えば、コリン塩（化合物(II)）は、大量の月経出血を経験しており、かつ、鉄欠乏性貧血などの付随する貧血を有する患者に投与し、月経失血の低下を誘発、さらなる赤血球細胞欠乏を削減することによって、患者の貧血を付随的に改善することができる。

【0283】

当該技術分野における通常の技術を有する医師は、月経失血の低下に向かう患者の進歩を評価するために、GnRHアンタゴニストの治療周期にわたって患者の月経失血を監視し得る。この目的のために、医師は、当該技術分野で公知のまたは本明細書に記載の1つ以上的方法を使用して、GnRHアンタゴニスト療法にわたって患者の月経失血の低下を評価し得る。例えば、医師は、上述しかつHallberg et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16: 244-248 (1964)に記載されるアルカリヘマチン法を用いて、患者が失った月経血の量を定量化し得、その開示は、患者による失血の量を評価する技術に関係するため、参照により本明細書に組み込まれる。さらにまたはあるいは、医師は、治療周期の各日に患者が失った月経血の量を定性的に評価することによって、患者の月経失血の低下を監視し得る。失血の評価は、治療周期の長さ、または連続した治療周期の間に経過する期間を知らせ得る。

10

【0284】

他の実施形態

本明細書において言及される全ての公開文献、特許、及び特許出願は、独立した公開文献または特許出願のそれぞれが参照により組み込まれていると明確かつ個別に示されていたかのように、参照により本明細書に組み込まれている。

【0285】

本発明をその特定の実施形態との関連で説明したが、さらなる修正が可能であること、及び、本出願は、本発明の原理に概ね従い、かつ本発明が属する当該技術分野で既知または慣習的な行為の範囲内であり、上文に記述された本質的な特徴に適用され得る本発明からの発展形態を含め、本発明のあらゆる変化形態、使用、または適応形態を対象とするよう意図され、及び特許請求の範囲に倣うことは理解されよう。

30

【0286】

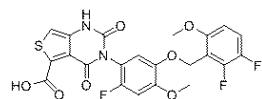
他の実施形態は、特許請求の範囲内である。

【項目1】

ヒト患者における月経失血の量の低下方法であって、

式(I)

[化1]



40

(I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、約100mg/日の量でヒト患者に投与することを含む、方法。

【項目2】

ヒト患者が、子宮筋腫を有する、項目1に記載の方法。

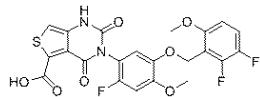
【項目3】

ヒト患者における子宮筋腫の治療方法であって、

式(I)

[化2]

50



(I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、約100mg/日の量でヒト患者に投与することを含む、方法。

[項目4]

化合物が、式(I)のコリン塩である、項目1~3のいずれか1項に記載の方法。

[項目5]

コリン塩が、結晶状態である、項目4に記載の方法。

[項目6]

コリン塩が、約7.1°2、約11.5°2、約19.4°2、約21.5°2、約22.0°2、約22.6°2、約23.5°2、及び約26.2°2で特徴的X線粉末回折ピークを呈する、項目5に記載の方法。

[項目7]

コリン塩が、約55.5ppm、約57.1ppm、約58.7ppm、約69.8ppm、約98.1ppm、約110.3ppm、約111.6ppm、約113.7ppm、約118.0ppm、約145.3ppm、約149.8ppm、及び約155.8ppmを中心とした<sup>13</sup>C固体状態核磁気共鳴(NMR)ピークを呈する、項目5または6に記載の方法。

[項目8]

コリン塩が、約-151.8ppm、-145.2ppm、及び-131.6ppmを中心とした<sup>19</sup>F固体状態NMRピークを呈する、項目5~7のいずれか1項に記載の方法。

[項目9]

化合物が、ヒト患者に経口投与される、項目1~8のいずれか1項に記載の方法。

[項目10]

アドバック療法が、ヒト患者に投与されることを含む、項目1~9のいずれか1項に記載の方法。

[項目11]

アドバック療法が、化合物と同時にヒト患者に1日1回投与される、項目10に記載の方法。

[項目12]

アドバック療法が、化合物の投与の前にヒト患者に1日1回投与される、項目10に記載の方法。

[項目13]

アドバック療法が、化合物の投与の後にヒト患者に1日1回投与される、項目10に記載の方法。

[項目14]

アドバック療法が、化合物を含む薬学的組成物の形態でヒト患者に投与される、項目10に記載の方法。

[項目15]

アドバック療法が、エストロゲンを含む、項目10~14のいずれか1項に記載の方法。

[項目16]

エストロゲンが、17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、及び抱合体エストロゲンからなる群から選択される、項目15に記載の方法。

[項目17]

エストロゲンが、17-エストラジオールである、項目16に記載の方法。

[項目18]

10

20

30

40

50

17 - エストラジオールが、1.0 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 17 に記載の方法。

〔項目 19〕

17 - エストラジオールが、約 0.5 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 17 に記載の方法。

〔項目 20〕

エストロゲンが、エチニルエストラジオールである、項目 16 に記載の方法。

〔項目 21〕

エチニルエストラジオールが、約 5.0 μg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 20 に記載の方法。

10

〔項目 22〕

エチニルエストラジオールが、約 2.5 μg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 20 に記載の方法。

〔項目 23〕

エストロゲンが、抱合体エストロゲンである、項目 16 に記載の方法。

〔項目 24〕

抱合体エストロゲンが、約 0.625 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 23 に記載の方法。

〔項目 25〕

抱合体エストロゲンが、約 0.45 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 23 に記載の方法。

20

〔項目 26〕

抱合体エストロゲンが、約 0.3 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 23 に記載の方法。

〔項目 27〕

アドバック療法が、プロゲスチンを含む、項目 10 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 28〕

プロゲスチンが、ノルエチンドロンまたはそのエステル、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノンからなる群から選択される、項目 27 に記載の方法。

30

〔項目 29〕

プロゲスチンが、酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンである、項目 28 に記載の方法。

〔項目 30〕

酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンが、約 1.0 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 29 に記載の方法。

〔項目 31〕

酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンが、約 0.5 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 29 に記載の方法。

40

〔項目 32〕

酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンが、約 0.1 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 29 に記載の方法。

〔項目 33〕

プロゲスチンが、プロゲステロンである、項目 28 に記載の方法。

〔項目 34〕

プロゲステロンが、約 200 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 33 に記載の方法。

〔項目 35〕

プロゲステロンが、約 100 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 33 に記載の方法。

50

## [項目 3 6]

プロゲスチンが、ノルゲスチメートである、項目 2 8 に記載の方法。

## [項目 3 7]

ノルゲスチメートが、約 0 . 0 9 m g / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 3 6 に記載の方法。

## [項目 3 8]

プロゲスチンが、メドロキシプロゲステロンである、項目 2 8 に記載の方法。

## [項目 3 9]

メドロキシプロゲステロンが、約 5 m g / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 3 8 に記載の方法。

10

## [項目 4 0]

メドロキシプロゲステロンが、約 2 . 5 m g / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 3 8 に記載の方法。

## [項目 4 1]

メドロキシプロゲステロンが、約 1 . 5 m g / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 3 8 に記載の方法。

## [項目 4 2]

プロゲスチンが、ドロスピレノンである、項目 2 8 に記載の方法。

## [項目 4 3]

ドロスピレノンが、約 0 . 5 m g / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 4 2 に記載の方法。

20

## [項目 4 4]

ドロスピレノンが、約 0 . 2 5 m g / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 4 2 に記載の方法。

## [項目 4 5]

アドバック療法が、約 1 . 0 m g の 17 - エストラジオール及び約 0 . 5 m g の酢酸ノルエチンドロンを含む、項目 1 0 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 4 6]

アドバック療法が、約 0 . 5 m g の 17 - エストラジオール及び約 0 . 1 m g の酢酸ノルエチンドロンを含む、項目 1 0 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

## [項目 4 7]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、5 0 p g / m l 未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 4 8]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 8 ~ 約 1 5 日以内に、5 0 p g / m l 未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 4 7 に記載の方法。

## [項目 4 9]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、2 0 p g / m l 未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 1 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 5 0]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 8 ~ 約 1 5 日以内に、2 0 p g / m l 未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 4 9 に記載の方法。

40

## [項目 5 1]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、1 0 p g / m l 未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 5 2]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 8 ~ 約 1 5 日以内に、1 0 p g / m l 未満の E 2 の血清濃度を呈する、項目 5 1 に記載の方法。

## [項目 5 3]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に無月経を呈する、項目 1 ~ 5 2 のいずれ

50

か 1 項に記載の方法。

〔項目 5 4〕

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 2 週間以内に無月経を呈する、項目 5 3 に記載の方法。

〔項目 5 5〕

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 1 週間以内に無月経を呈する、項目 5 3 に記載の方法。

〔項目 5 6〕

無月経が、少なくとも 7 日間持続する、項目 5 3 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 5 7〕

無月経が、少なくとも 14 日間持続する、項目 5 3 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 5 8〕

無月経が、少なくとも 28 日間持続する、項目 5 3 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 5 9〕

ヒト患者が、鉄欠乏性貧血を有する、項目 1 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 6 0〕

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、約 0.5 nM ~ 約 0.7 nM の血清プロゲステロン濃度を呈する、項目 1 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 6 1〕

約 0.5 nM ~ 約 0.7 nM の血清プロゲステロン濃度が、約 8 日 ~ 約 42 日間持続する、項目 6 0 に記載の方法。

〔項目 6 2〕

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に骨盤痛の低下を呈する、項目 1 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 6 3〕

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に背部痛の低下を呈する、項目 1 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 6 4〕

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、5 % 超の骨ミネラル密度 (BMD) の低下を呈さない、項目 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔項目 6 5〕

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、1 % 超の BMD の低下を呈さない、項目 6 4 に記載の方法。

〔項目 6 6〕

BMD が、二重エネルギー X 線吸収測定法によって評価される、項目 6 4 または 6 5 に記載の方法。

〔項目 6 7〕

BMD が、ヒト患者の脊椎または大腿骨で評価される、項目 6 6 に記載の方法。

〔項目 6 8〕

BMD が、投与の後のヒト患者から単離された試料中の骨特異的アルカリホスファターゼ (BAP) の濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中の BAP の濃度と比較することによって評価される、項目 6 4 または 6 5 に記載の方法。

〔項目 6 9〕

BMD が、投与の後のヒト患者から単離された試料中のデオキシピリジノリン (DPD) の濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中の DPD の濃度と比較することによって評価される、項目 6 4 または 6 5 に記載の方法。

〔項目 7 0〕

BMD が、投与の後のヒト患者から単離された試料中の I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (CTX) の濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中の CTX の濃度と比較することによって評価される、項目 6 4 または 6 5 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## [項目 7 1]

BMDが、投与の後のヒト患者から単離された試料中のプロコラーゲン1N末端ペプチド(P1NP)の濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中のP1NPの濃度と比較することによって評価される、項目64または65に記載の方法。

## [項目 7 2]

化合物が、ヒト患者に約6週間毎日投与される、項目1～71のいずれか1項に記載の方法。

## [項目 7 3]

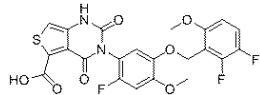
化合物が、ヒト患者に42日間毎日投与される、項目1～71のいずれか1項に記載の方法。

10

## [項目 7 4]

式(I)

[化3]



(I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、及び項目1～73のいずれか1項に記載の方法を行うようにキットのユーザーに指示する添付文書、を含むキット。

20

## [項目 7 5]

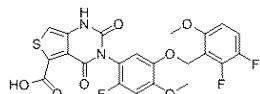
化合物が、式(I)のコリン塩である、項目74に記載のキット。

## [項目 7 6]

ヒト患者における月経失血の量の低下方法であって、

式(I)

[化4]



30

(I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、約200mg/日の量でヒト患者に投与することを含む、方法。

## [項目 7 7]

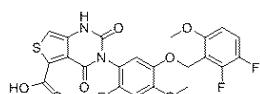
ヒト患者が、子宮筋腫を有する、項目76に記載の方法。

## [項目 7 8]

ヒト患者における子宮筋腫の治療方法であって、

式(I)

[化5]



40

(I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、約200mg/日の量でヒト患者に投与することを含む、方法。

## [項目 7 9]

化合物が、式(I)のコリン塩である、項目76～78のいずれか1項に記載の方法。

## [項目 8 0]

コリン塩が、結晶状態である、項目79に記載の方法。

50

## [項目 8 1]

コリン塩が、約 7.1°2、約 11.5°2、約 19.4°2、約 21.5°2、約 22.0°2、約 22.6°2、約 23.5°2、及び約 26.2°2 で特徴的 X 線粉末回折ピークを呈する、項目 8 0 に記載の方法。

## [項目 8 2]

コリン塩が、約 55.5 ppm、約 57.1 ppm、約 58.7 ppm、約 69.8 ppm、約 98.1 ppm、約 110.3 ppm、約 111.6 ppm、約 113.7 ppm、約 118.0 ppm、約 145.3 ppm、約 149.8 ppm、及び約 155.8 ppm を中心にした  $^{13}\text{C}$  固体状態 NMR ピークを呈する、項目 8 0 または 8 1 に記載の方法。

10

## [項目 8 3]

コリン塩が、約 -151.8 ppm、-145.2 ppm、及び -131.6 ppm を中心にした  $^{19}\text{F}$  固体状態 NMR ピークを呈する、項目 8 0 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 8 4]

化合物が、ヒト患者に経口投与される、項目 7 6 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 8 5]

アドバック療法をヒト患者に投与することを含む、項目 7 6 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

## [項目 8 6]

アドバック療法が、化合物と同時にヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 8 5 に記載の方法。

## [項目 8 7]

アドバック療法が、化合物の投与の前にヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 8 5 に記載の方法。

## [項目 8 8]

アドバック療法が、化合物の投与の後にヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 8 5 に記載の方法。

## [項目 8 9]

アドバック療法が、化合物を含む薬学的組成物の形態でヒト患者に投与される、項目 8 6 に記載の方法。

30

## [項目 9 0]

アドバック療法が、エストロゲンを含む、項目 8 5 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 9 1]

エストロゲンが、17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、及び抱合体エストロゲンからなる群から選択される、項目 9 0 に記載の方法。

## [項目 9 2]

エストロゲンが、17-エストラジオールである、項目 9 1 に記載の方法。

## [項目 9 3]

17-エストラジオールが、約 1.0 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 9 2 に記載の方法。

40

## [項目 9 4]

17-エストラジオールが、約 0.5 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 9 2 に記載の方法。

## [項目 9 5]

エストロゲンが、エチニルエストラジオールである、項目 9 1 に記載の方法。

## [項目 9 6]

エチニルエストラジオールが、約 5.0  $\mu\text{g}$  / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 9 5 に記載の方法。

## [項目 9 7]

50

エチニルエストラジオールが、約2.5 μg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目95に記載の方法。

[項目98]

エストロゲンが、抱合体エストロゲンである、項目91に記載の方法。

[項目99]

抱合体エストロゲンが、約0.625mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目98に記載の方法。

[項目100]

抱合体エストロゲンが、約0.45mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目98に記載の方法。

10

[項目101]

抱合体エストロゲンが、約0.3mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目98に記載の方法。

[項目102]

アドバック療法が、プロゲスチンを含む、項目85～101のいずれか1項に記載の方法。

[項目103]

プロゲスチンが、ノルエチンドロンまたはそのエステル、プロゲステロン、ノルゲスチメート、メドロキシプロゲステロン、及びドロスピレノンからなる群から選択される、項目102に記載の方法。

20

[項目104]

プロゲスチンが、酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンである、項目103に記載の方法。

[項目105]

酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンが、約1.0mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目104に記載の方法。

[項目106]

酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンが、約0.5mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目104に記載の方法。

30

[項目107]

酢酸ノルエチンドロンまたはノルエチンドロンが、約0.1mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目104に記載の方法。

[項目108]

プロゲスチンが、プロゲステロンである、項目103に記載の方法。

[項目109]

プロゲステロンが、約200mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目108に記載の方法。

[項目110]

プロゲステロンが、約100mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目108に記載の方法。

40

[項目111]

プロゲスチンが、ノルゲスチメートである、項目103に記載の方法。

[項目112]

ノルゲスチメートが、約0.09mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目111に記載の方法。

[項目113]

プロゲスチンが、メドロキシプロゲステロンである、項目103に記載の方法。

[項目114]

メドロキシプロゲステロンが、約5mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目113に記載の方法。

50

## [項目 115]

メドロキシプロゲステロンが、約 2.5 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 113 に記載の方法。

## [項目 116]

メドロキシプロゲステロンが、約 1.5 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 113 に記載の方法。

## [項目 117]

プロゲスチンが、ドロスピレノンである、項目 103 に記載の方法。

## [項目 118]

ドロスピレノンが、約 0.5 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 117 に記載の方法。

10

## [項目 119]

ドロスピレノンが、約 0.25 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 117 に記載の方法。

## [項目 120]

アドバック療法が、約 1.0 mg の 17-エストラジオール及び約 0.5 mg の酢酸ノルエチンドロンを含む、項目 85 ~ 119 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 121]

アドバック療法が、約 0.5 mg の 17-エストラジオール及び約 0.1 mg の酢酸ノルエチンドロンを含む、項目 85 ~ 119 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

## [項目 122]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、50 pg / ml 未満の 17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 76 ~ 121 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 123]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 8 ~ 約 15 日以内に、50 pg / ml 未満の 17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 122 に記載の方法。

## [項目 124]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、20 pg / ml 未満の 17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 76 ~ 123 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 125]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 8 ~ 約 15 日以内に、20 pg / ml 未満の 17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 124 に記載の方法。

30

## [項目 126]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、10 pg / ml 未満の 17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 76 ~ 125 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 127]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 8 ~ 約 15 日以内に、10 pg / ml 未満の E2 の血清濃度を呈する、項目 126 に記載の方法。

## [項目 128]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に無月経を呈する、項目 76 ~ 127 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## [項目 129]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 2 週間以内に無月経を呈する、項目 128 に記載の方法。

## [項目 130]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 1 週間以内に無月経を呈する、項目 128 に記載の方法。

## [項目 131]

無月経が、少なくとも 7 日間持続する、項目 128 ~ 130 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

## [項目132]

無月経が、少なくとも14日間持続する、項目128～131のいずれか1項に記載の方法。

## [項目133]

無月経が、少なくとも28日間持続する、項目128～132のいずれか1項に記載の方法。

## [項目134]

ヒト患者が、鉄欠乏性貧血を有する、項目76～133のいずれか1項に記載の方法。

## [項目135]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、約0.5nM～約0.7nMの血清プロゲステロン濃度を呈する、項目76～134のいずれか1項に記載の方法。

10

## [項目136]

約0.5nM～約0.7nMの血清プロゲステロン濃度が、約8日～約42日間持続する、項目135に記載の方法。

## [項目137]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に骨盤痛の低下を呈する、項目76～136のいずれか1項に記載の方法。

## [項目138]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に背部痛の低下を呈する、項目76～137のいずれか1項に記載の方法。

20

## [項目139]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、5%超のBMDの低下を呈さない、項目76～138のいずれか1項に記載の方法。

## [項目140]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、1%超のBMDの低下を呈さない、項目139に記載の方法。

## [項目141]

BMDが、二重エネルギーX線吸収測定法によって評価される、項目139または140に記載の方法。

30

## [項目142]

BMDが、ヒト患者の脊椎または大腿骨で評価される、項目141に記載の方法。

## [項目143]

BMDが、投与後のヒト患者から単離された試料中のBAPの濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中のBAPの濃度と比較することによって評価される、項目139または140に記載の方法。

## [項目144]

BMDが、投与後のヒト患者から単離された試料中のDPDの濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中のDPDの濃度と比較することによって評価される、項目139または140に記載の方法。

40

## [項目145]

BMDが、投与後のヒト患者から単離された試料中のCTXの濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中のCTXの濃度と比較することによって評価される、項目139または140に記載の方法。

## [項目146]

BMDが、投与後のヒト患者から単離された試料中のPINPの濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中のPINPの濃度と比較することによって評価される、項目139または140に記載の方法。

## [項目147]

化合物が、ヒト患者に約6週間毎日投与される、項目76～146のいずれか1項に記載の方法。

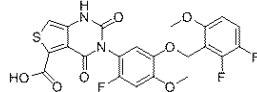
50

〔項目148〕

化合物が、ヒト患者に42日間毎日投与される、項目76～146のいずれか1項に記載の方法。

〔項目149〕

式(I)

〔化6〕

10 (I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、及び項目76～148のいずれか1項に記載の方法を行うようにキットのユーザーに指示する添付文書、を含むキット。

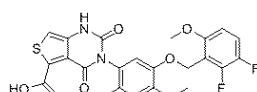
〔項目150〕

化合物が、式(I)のコリン塩である、項目149に記載のキット。

〔項目151〕

ヒト患者における月経失血の量の低下方法であって、

治療有効量の式(I)

〔化7〕

(I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、アドバック療法と組み合わせて、ヒト患者に投与することを含み、

アドバック療法は、約1.0mgの17-エストラジオール及び約0.5mgの酢酸ノルエチンドロンを含む、方法。

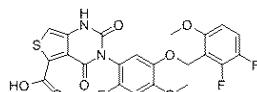
〔項目152〕

ヒト患者が、子宮筋腫を有する、項目151に記載の方法。

〔項目153〕

ヒト患者における子宮筋腫の治療方法であって、

治療有効量の式(I)

〔化8〕

(I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、アドバック療法と組み合わせて、ヒト患者に投与することを含み、

アドバック療法は、約1.0mgの17-エストラジオール及び約0.5mgの酢酸ノルエチンドロンを含む、方法。

〔項目154〕

化合物が、式(I)のコリン塩である、項目151～153のいずれか1項に記載の方法。

〔項目155〕

コリン塩が、結晶状態である、項目154に記載の方法。

〔項目156〕

10

20

30

40

50

コリン塩が、約 7.1°2、約 11.5°2、約 19.4°2、約 21.5°2、約 22.0°2、約 22.6°2、約 23.5°2、及び約 26.2°2 で特徴的 X 線粉末回折ピークを呈する、項目 155 に記載の方法。

[項目 157]

コリン塩が、約 55.5 ppm、約 57.1 ppm、約 58.7 ppm、約 69.8 ppm、約 98.1 ppm、約 110.3 ppm、約 111.6 ppm、約 113.7 ppm、約 118.0 ppm、約 145.3 ppm、約 149.8 ppm、及び約 155.8 ppm を中心にした <sup>13</sup>C 固体状態 NMR ピークを呈する、項目 155 または 156 に記載の方法。

[項目 158]

コリン塩が、約 -151.8 ppm、-145.2 ppm、及び -131.6 ppm を中心にした <sup>19</sup>F 固体状態 NMR ピークを呈する、項目 155 ~ 157 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 159]

化合物が、ヒト患者に経口投与される、項目 151 ~ 158 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 160]

化合物が、約 100 mg の用量でヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 151 ~ 159 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 161]

化合物が、約 100 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 160 に記載の方法。

[項目 162]

化合物が、約 200 mg の用量でヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 151 ~ 159 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 163]

化合物が、約 200 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 162 に記載の方法。

[項目 164]

アドバック療法が、ヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 151 ~ 163 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 165]

アドバック療法が、化合物と同時にヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 164 に記載の方法。

[項目 166]

アドバック療法が、化合物の投与の前にヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 164 に記載の方法。

[項目 167]

アドバック療法が、化合物の投与の後にヒト患者に 1 日 1 回投与される、項目 164 に記載の方法。

[項目 168]

アドバック療法が、化合物を含む薬学的組成物の形態でヒト患者に投与される、項目 165 に記載の方法。

[項目 169]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、50 pg / ml 未満の 17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 151 ~ 168 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 170]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約 8 ~ 約 15 日以内に、50 pg / ml 未満の 17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 169 に記載の方法。

[項目 171]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、20 pg / ml 未満の 17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目 151 ~ 170 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## [項目172]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約8～約15日以内に、20 pg/m<sup>1</sup>未満の17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目171に記載の方法。

## [項目173]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、10 pg/m<sup>1</sup>未満の17-エストラジオールの血清濃度を呈する、項目151～172のいずれか1項に記載の方法。

## [項目174]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約8～約15日以内に、10 pg/m<sup>1</sup>未満のE2の血清濃度を呈する、項目173に記載の方法。

## [項目175]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に無月経を呈する、項目151～174のいずれか1項に記載の方法。

## [項目176]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約2週間以内に無月経を呈する、項目175に記載の方法。

## [項目177]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約1週間以内に無月経を呈する、項目176に記載の方法。

## [項目178]

無月経が、少なくとも7日間持続する、項目175～177のいずれか1項に記載の方法。

10

## [項目179]

無月経が、少なくとも14日間持続する、項目175～178のいずれか1項に記載の方法。

## [項目180]

無月経が、少なくとも28日間持続する、項目175～179のいずれか1項に記載の方法。

## [項目181]

ヒト患者が、鉄欠乏性貧血を有する、項目151～180のいずれか1項に記載の方法。

## [項目182]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、約0.5 nM～約0.7 nMの血清プロゲステロン濃度を呈する、項目151～181のいずれか1項に記載の方法。

30

## [項目183]

約0.5 nM～約0.7 nMの血清プロゲステロン濃度が、約8日～約42日間持続する、項目182に記載の方法。

## [項目184]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に骨盤痛の低下を呈する、項目151～183のいずれか1項に記載の方法。

## [項目185]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に背部痛の低下を呈する、項目151～184のいずれか1項に記載の方法。

40

## [項目186]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、5%超のBMDの低下を呈さない、項目151～185のいずれか1項に記載の方法。

## [項目187]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、1%超のBMDの低下を呈さない、項目186に記載の方法。

## [項目188]

BMDが、二重エネルギーX線吸収測定法によって評価される、項目186または187に記載の方法。

50

## [項目 189]

BMD が、ヒト患者の脊椎または大腿骨で評価される、項目 188 に記載の方法。

## [項目 190]

BMD が、投与の後のヒト患者から単離された試料中の BAP の濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中の BAP の濃度と比較することによって評価される、項目 186 または 187 に記載の方法。

## [項目 191]

BMD が、投与の後のヒト患者から単離された試料中の DPD の濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中の DPD の濃度と比較することによって評価される、項目 186 または 187 に記載の方法。

10

## [項目 192]

BMD が、投与の後のヒト患者から単離された試料中の CTX の濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中の CTX の濃度と比較することによって評価される、項目 186 または 187 に記載の方法。

## [項目 193]

BMD が、投与の後のヒト患者から単離された試料中の P1NP の濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中の P1NP の濃度と比較することによって評価される、項目 186 または 187 に記載の方法。

## [項目 194]

化合物及びアドバック療法が、ヒト患者に約 6 週間毎日投与される、項目 151 ~ 193 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

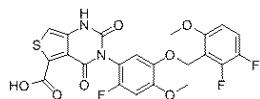
## [項目 195]

化合物及びアドバック療法が、ヒト患者に 42 日間毎日投与される、項目 151 ~ 193 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 196]

式 (I)

## [化 9]



30

## (I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、及び項目 151 ~ 195 のいずれか 1 項に記載の方法を行うようにキットのユーザーに指示する添付文書、を含むキット。

## [項目 197]

化合物が、式 (I) のコリン塩である、項目 196 に記載のキット。

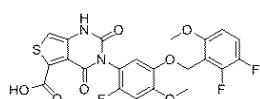
## [項目 198]

ヒト患者における月経失血の量の低下方法であって、

治療有効量の式 (I)

40

## [化 10]



## (I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、アドバック療法と組み合わせて、ヒト患者に投与することを含み、

アドバック療法は、約 0.5 mg の 17-エストラジオール及び約 0.1 mg の酢酸ノルエチンドロンを含む、方法。

50

## [項目 199]

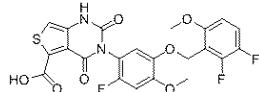
ヒト患者が、子宮筋腫を有する、項目 198 に記載の方法。

## [項目 200]

ヒト患者における子宮筋腫の治療方法であって、

治療有効量の式 (I)

## [化 111]



10

(I)

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、アドバック療法と組み合わせて、ヒト患者に投与することを含み、

アドバック療法は、約 0.5 mg の 17-エストラジオール及び約 0.1 mg の酢酸ノルエチンドロンを含む、方法。

## [項目 201]

化合物が、式 (I) のコリン塩である、項目 198 ~ 200 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 202]

コリン塩が、結晶状態である、項目 201 に記載の方法。

20

## [項目 203]

コリン塩が、約 7.1°2、約 11.5°2、約 19.4°2、約 21.5°2、約 22.0°2、約 22.6°2、約 23.5°2、及び約 26.2°2 で特徴的 X 線粉末回折ピークを呈する、項目 202 に記載の方法。

## [項目 204]

コリン塩が、約 55.5 ppm、約 57.1 ppm、約 58.7 ppm、約 69.8 ppm、約 98.1 ppm、約 110.3 ppm、約 111.6 ppm、約 113.7 ppm、約 118.0 ppm、約 145.3 ppm、約 149.8 ppm、及び約 155.8 ppm を中心にした <sup>13</sup>C 固体状態 NMR ピークを呈する、項目 202 または 203 に記載の方法。

30

## [項目 205]

コリン塩が、約 -151.8 ppm、-145.2 ppm、及び -131.6 ppm を中心にした <sup>19</sup>F 固体状態 NMR ピークを呈する、項目 202 ~ 204 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 206]

化合物が、ヒト患者に経口投与される、項目 198 ~ 205 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 207]

化合物が、約 100 mg の用量でヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 198 ~ 206 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## [項目 208]

化合物が、約 100 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 207 に記載の方法。

## [項目 209]

化合物が、約 200 mg の用量でヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 198 ~ 206 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [項目 210]

化合物が、約 200 mg / 日の用量でヒト患者に投与される、項目 209 に記載の方法。

## [項目 211]

アドバック療法が、ヒト患者に 1 日 1 回以上投与される、項目 198 ~ 210 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

## [項目212]

アドバック療法が、化合物と同時にヒト患者に1日1回投与される、項目211に記載の方法。

## [項目213]

アドバック療法が、化合物の投与の前にヒト患者に1日1回投与される、項目211に記載の方法。

## [項目214]

アドバック療法が、化合物の投与の後にヒト患者に1日1回投与される、項目211に記載の方法。

## [項目215]

アドバック療法が、化合物を含む薬学的組成物の形態でヒト患者に投与される、項目212に記載の方法。

10

## [項目216]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、50 pg / ml未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目198～215のいずれか1項に記載の方法。

## [項目217]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約8～約15日以内に、50 pg / ml未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目216に記載の方法。

## [項目218]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、20 pg / ml未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目198～217のいずれか1項に記載の方法。

20

## [項目219]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約8～約15日以内に、20 pg / ml未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目218に記載の方法。

## [項目220]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、10 pg / ml未満の 17 - エストラジオールの血清濃度を呈する、項目198～219のいずれか1項に記載の方法。

## [項目221]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約8～約15日以内に、10 pg / ml未満の E2 の血清濃度を呈する、項目220に記載の方法。

30

## [項目222]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に無月経を呈する、項目198～221のいずれか1項に記載の方法。

## [項目223]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約2週間以内に無月経を呈する、項目222に記載の方法。

## [項目224]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に最初に投与した約1週間以内に無月経を呈する、項目223に記載の方法。

40

## [項目225]

無月経が、少なくとも7日間持続する、項目222～224のいずれか1項に記載の方法。

## [項目226]

無月経が、少なくとも14日間持続する、項目222～225のいずれか1項に記載の方法。

## [項目227]

無月経が、少なくとも28日間持続する、項目222～226のいずれか1項に記載の方法。

## [項目228]

ヒト患者が、鉄欠乏性貧血を有する、項目198～227のいずれか1項に記載の方法。

50

## [項目229]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、約0.5nM～約0.7nMの血清プロゲステロン濃度を呈する、項目198～228のいずれか1項に記載の方法。

## [項目230]

約0.5nM～約0.7nMの血清プロゲステロン濃度が、約8日～約42日間持続する、項目229に記載の方法。

## [項目231]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に骨盤痛の低下を呈する、項目198～230のいずれか1項に記載の方法。

## [項目232]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に背部痛の低下を呈する、項目198～231のいずれか1項に記載の方法。

## [項目233]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、5%超のBMDの低下を呈さない、項目198～232のいずれか1項に記載の方法。

## [項目234]

ヒト患者が、化合物をヒト患者に投与した後に、1%超のBMDの低下を呈さない、項目233に記載の方法。

## [項目235]

BMDが、二重エネルギーX線吸収測定法によって評価される、項目233または234に記載の方法。

10

## [項目236]

BMDが、ヒト患者の脊椎または大腿骨で評価される、項目235に記載の方法。

## [項目237]

BMDが、投与の後のヒト患者から単離された試料中のBAPの濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中のBAPの濃度と比較することによって評価される、項目233または234に記載の方法。

## [項目238]

BMDが、投与の後のヒト患者から単離された試料中のDPDの濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中のDPDの濃度と比較することによって評価される、項目233または234に記載の方法。

20

## [項目239]

BMDが、投与の後のヒト患者から単離された試料中のCTXの濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中のCTXの濃度と比較することによって評価される、項目233または234に記載の方法。

## [項目240]

BMDが、投与の後のヒト患者から単離された試料中のPINPの濃度を、投与の前にヒト患者から単離された試料中のPINPの濃度と比較することによって評価される、項目233または234に記載の方法。

30

## [項目241]

化合物及びアドバック療法が、ヒト患者に約6週間毎日投与される、項目198～240のいずれか1項に記載の方法。

40

## [項目242]

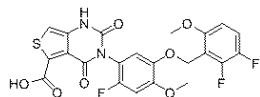
化合物及びアドバック療法が、ヒト患者に42日間毎日投与される、項目198～240のいずれか1項に記載の方法。

## [項目243]

式(I)

## [化12]

50



( I )

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、及び項目 198 ~ 242 のいずれか 1 項に記載の方法を行うようにキットのユーザーに指示する添付文書、を含むキット。

[ 項目 244 ]

化合物が、式 ( I ) のコリン塩である、項目 243 に記載のキット。

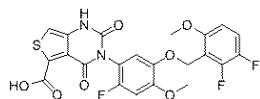
10

[ 項目 245 ]

子宮筋腫を有するヒト患者における月経失血の量の低下方法であって、

式 ( I )

[ 化 131 ]



( I )

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、約 100 mg / 日の量でヒト患者に投与することを含み、

20

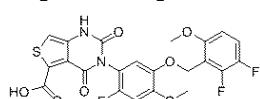
17 - エストラジオールを約 1.0 mg / 日の量で、及び酢酸ノルエチンドロンを約 0.5 mg / 日の量でヒト患者に投与することをさらに含む、方法。

[ 項目 246 ]

子宮筋腫を有するヒト患者における月経失血の量の低下方法であって、

式 ( I )

[ 化 141 ]



30

( I )

によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、約 200 mg / 日の量でヒト患者に投与することを含み、

17 - エストラジオールを約 1.0 mg / 日の量で、及び酢酸ノルエチンドロンを約 0.5 mg / 日の量でヒト患者に投与することをさらに含む、方法。

[ 項目 247 ]

化合物、17 - エストラジオール、及び酢酸ノルエチンドロンが、約 4 週間 ~ 約 5 週間の治療期間にわたってヒト患者に投与される、項目 245 または 246 に記載の方法。

40

[ 項目 248 ]

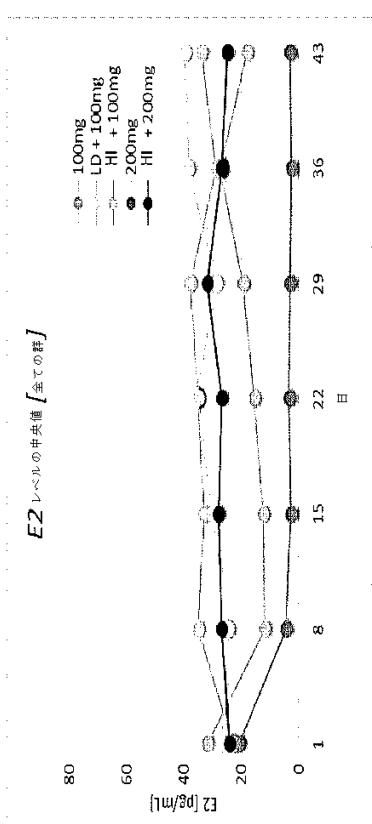
化合物、17 - エストラジオール、及び酢酸ノルエチンドロンが、約 4 週間 ~ 約 4 週間の治療期間にわたってヒト患者に投与される、項目 245 または 246 に記載の方法。

[ 項目 249 ]

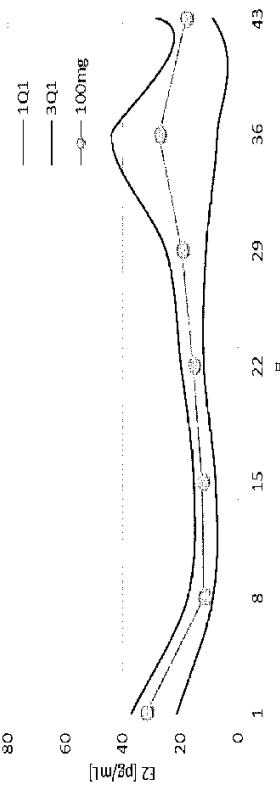
化合物、17 - エストラジオール、及び酢酸ノルエチンドロンが、約 4 週間 ~ 約 2 週間の治療期間にわたってヒト患者に投与される、項目 245 または 246 に記載の方法。

50

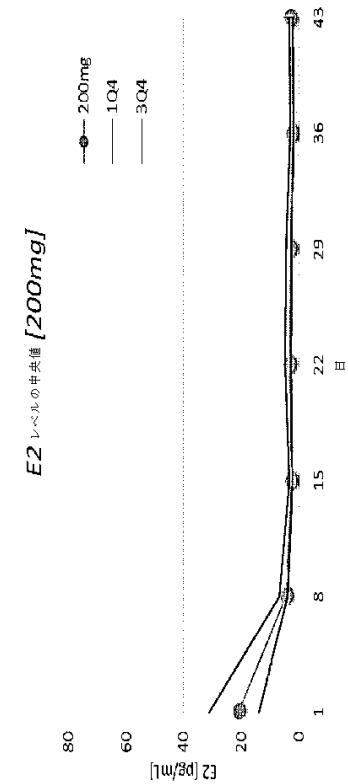
【図面】  
【図 1】



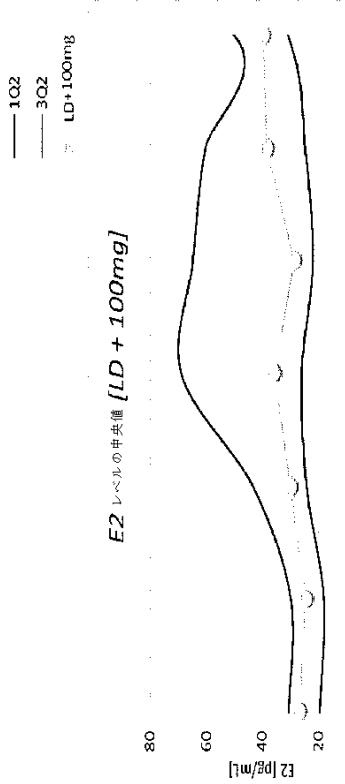
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

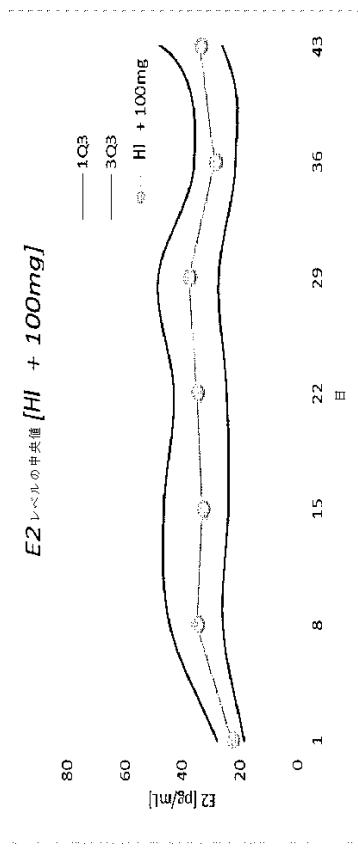
20

30

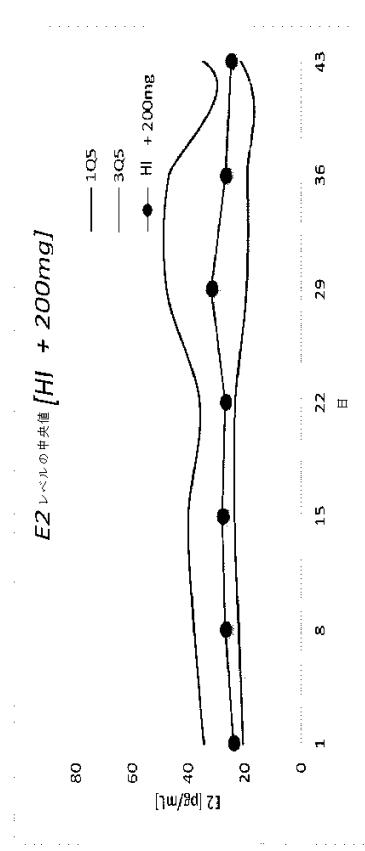
40

50

【図 5】



【図 6】



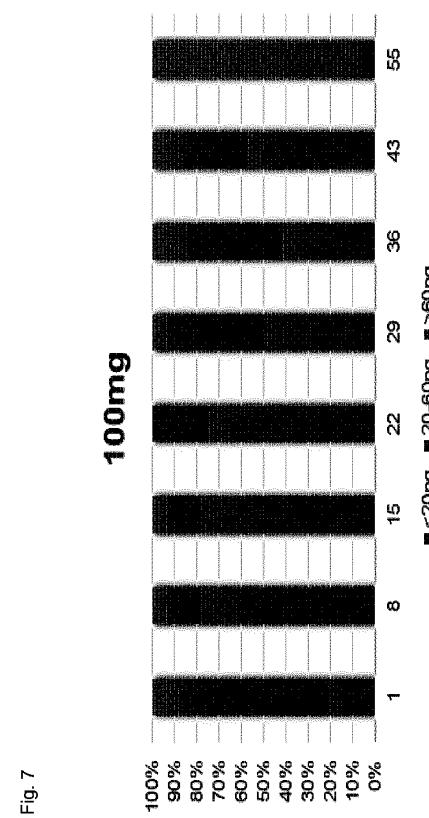
10

20

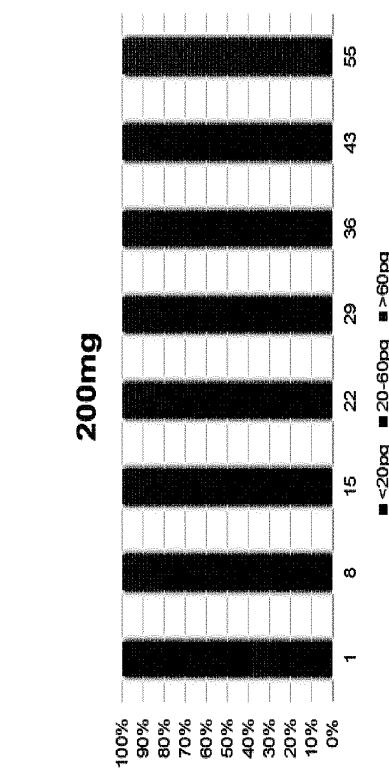
30

40

【図 7】



【図 8】



50

【図 9】

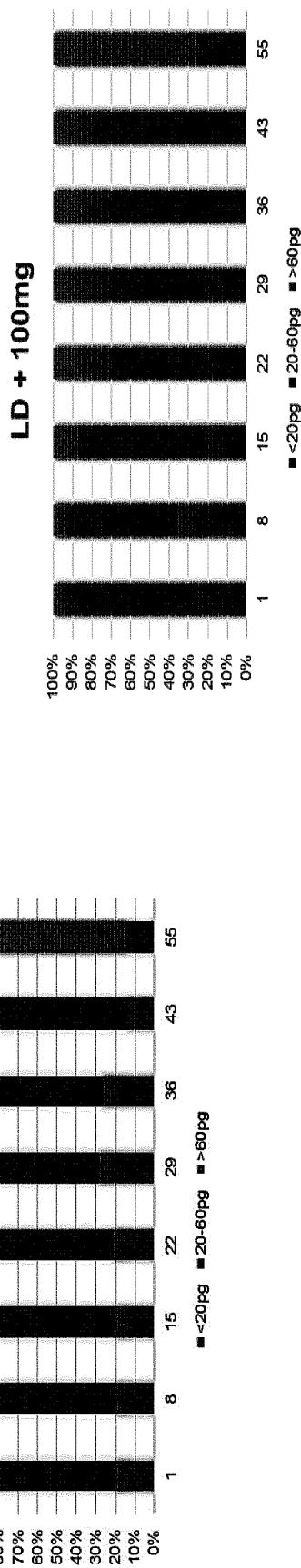


Fig. 9

【図 11】

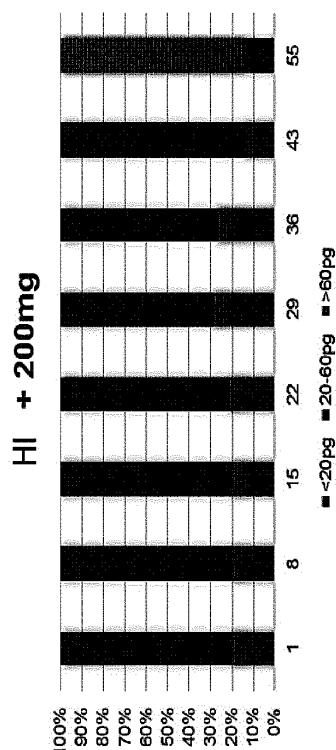


Fig. 11

【図 10】

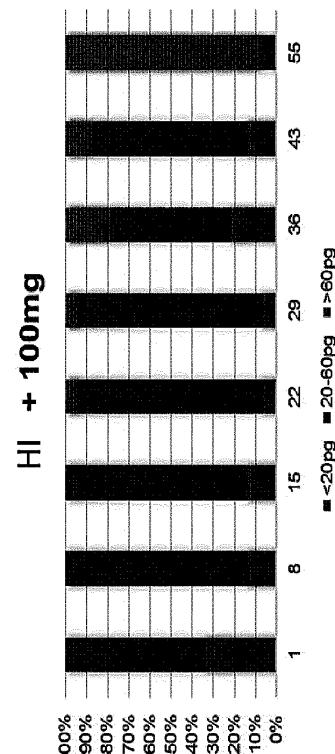
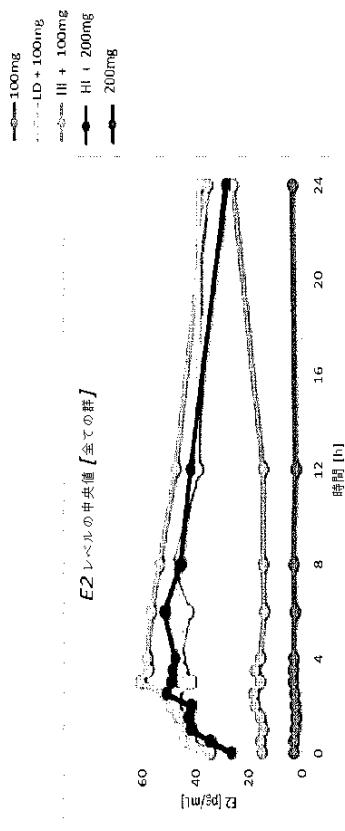


Fig. 10

10

【図 12】



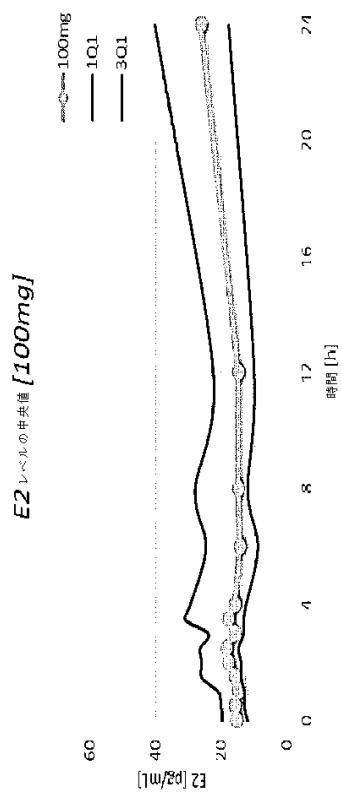
20

30

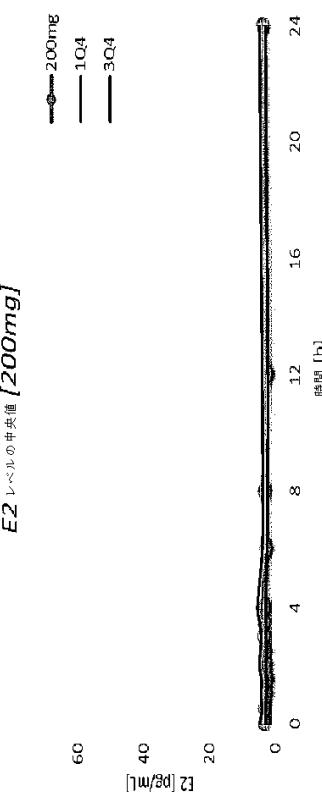
40

50

【図 1 3】



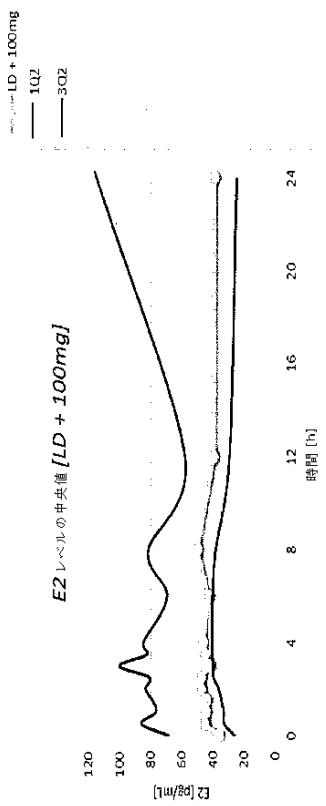
【図 1 4】



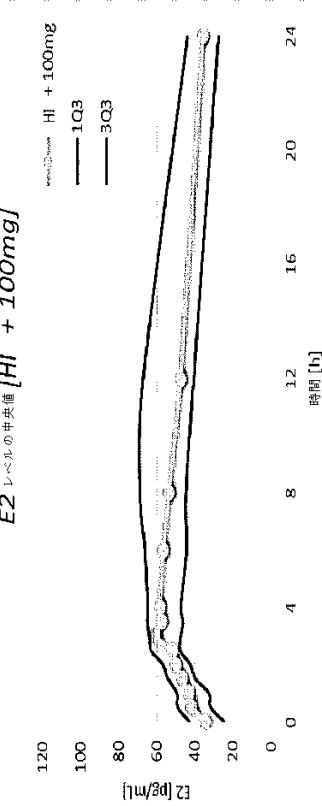
10

20

【図 1 5】



【図 1 6】

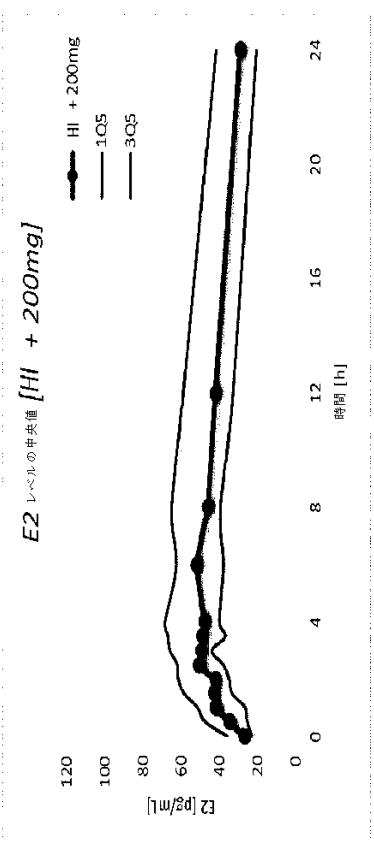


30

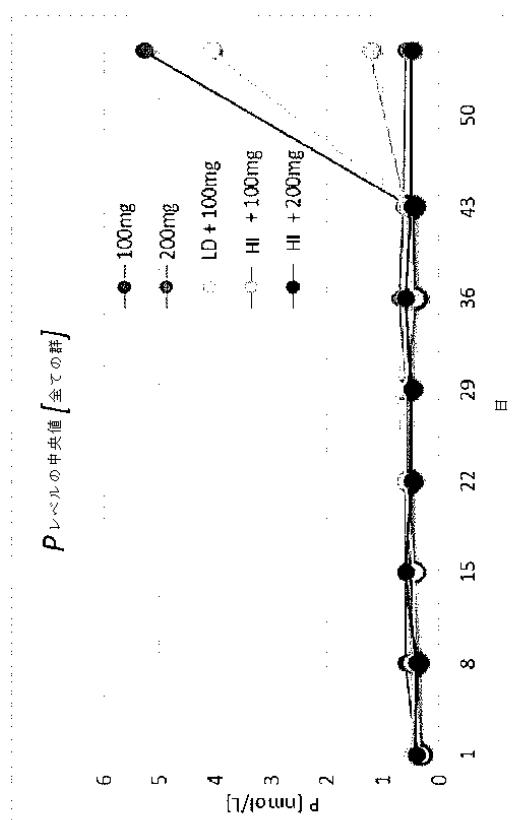
40

50

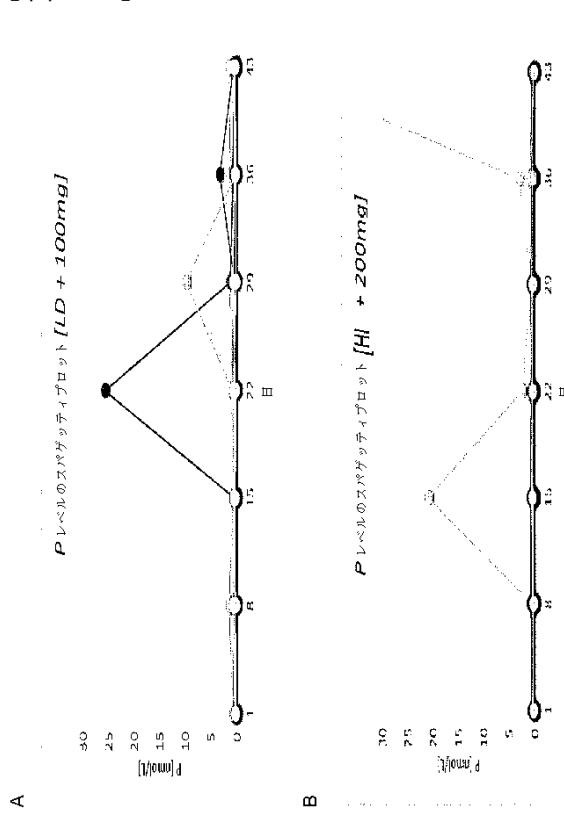
【図 17】



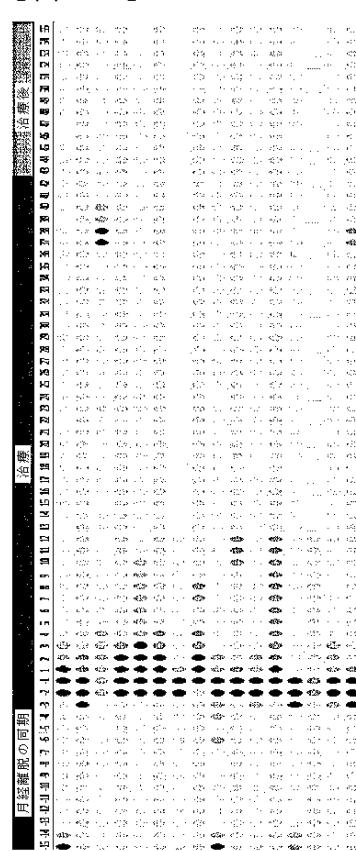
【図 18】



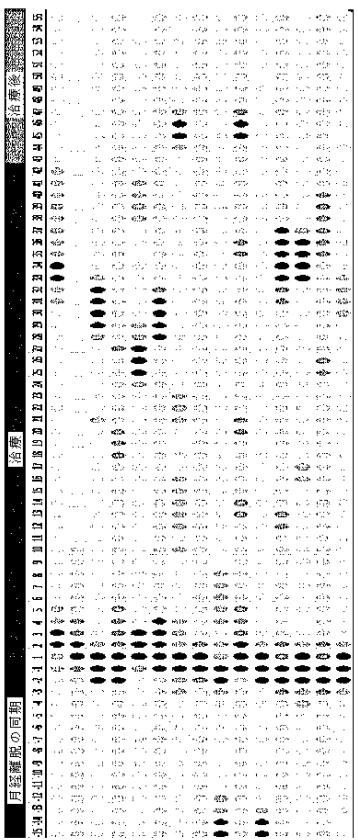
【図 19】



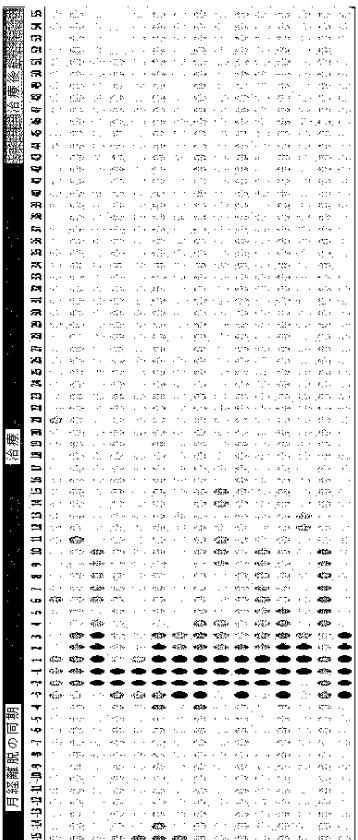
【図 20】



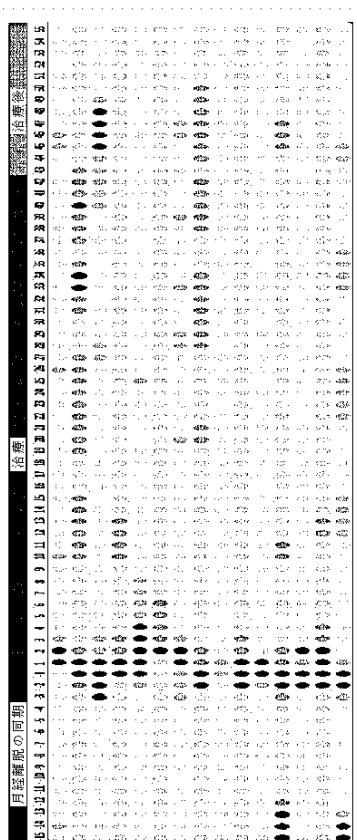
【図 21】



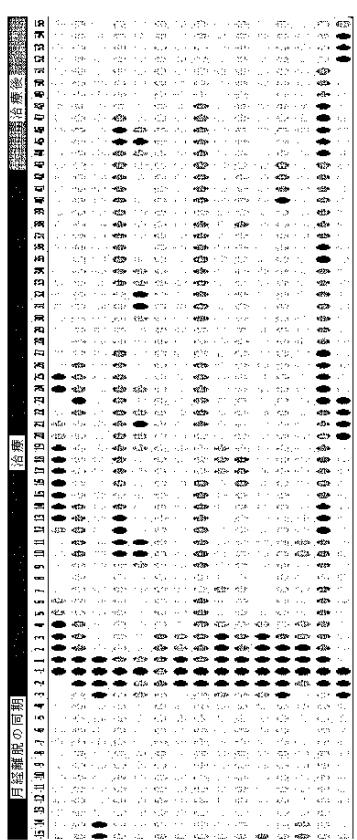
【図 23】



【図 22】



【図 24】



10

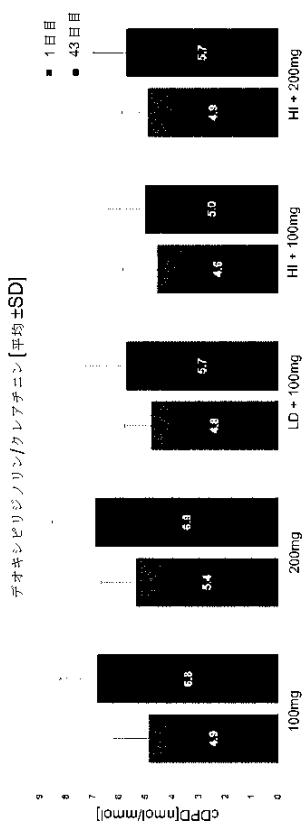
20

30

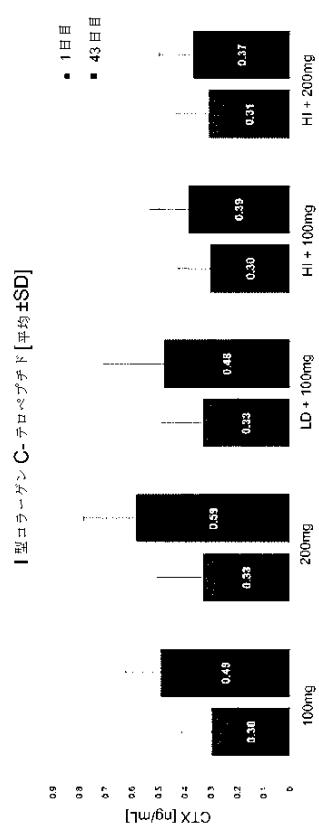
40

50

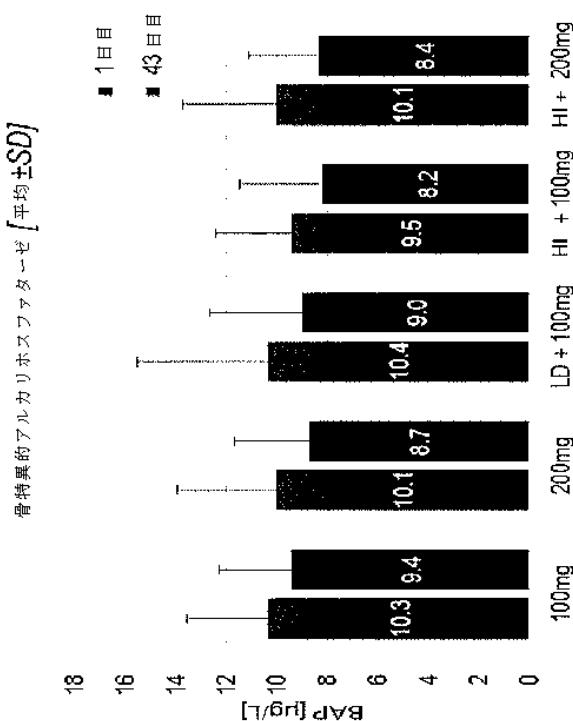
【図 25】



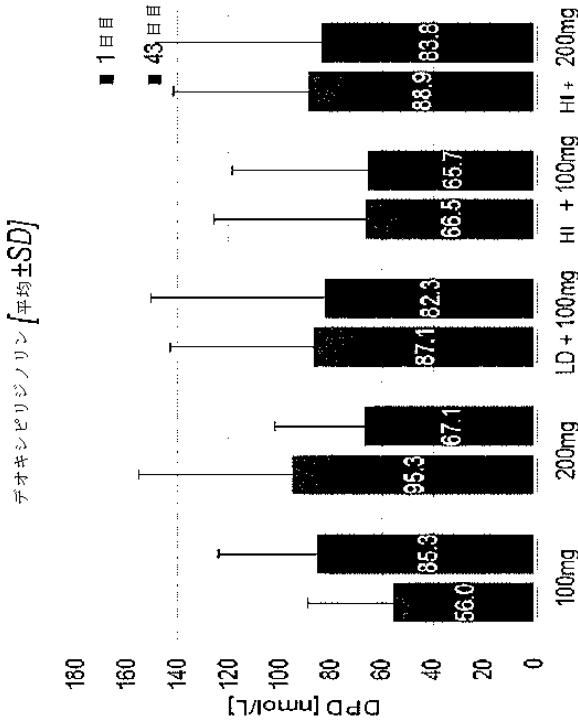
【図 26】



【図 27】



【図 28】



10

20

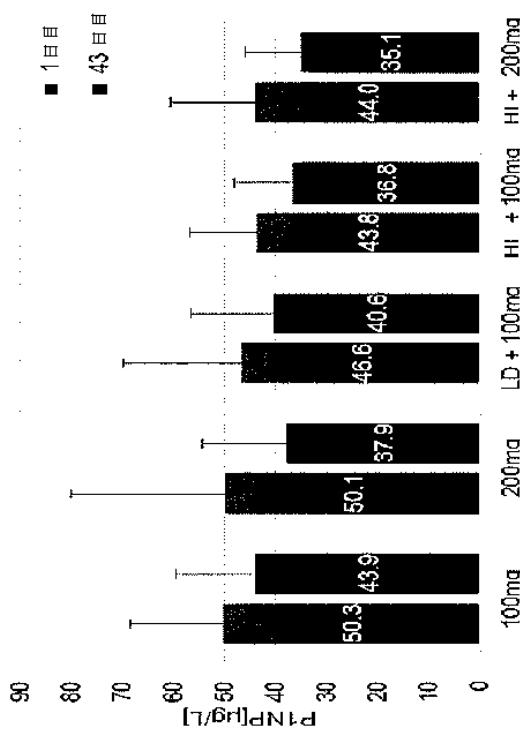
30

40

50

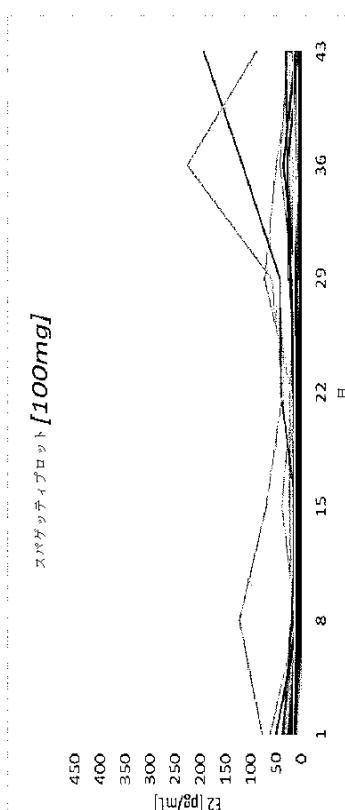
【図 29】

プロコラーゲン 1 N-末端プロペプチド [平均±SD]



【図 30】

スペクチャプロット [100mg]

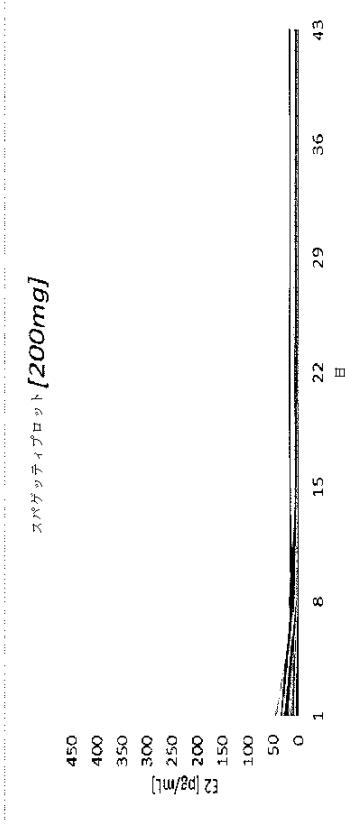


10

20

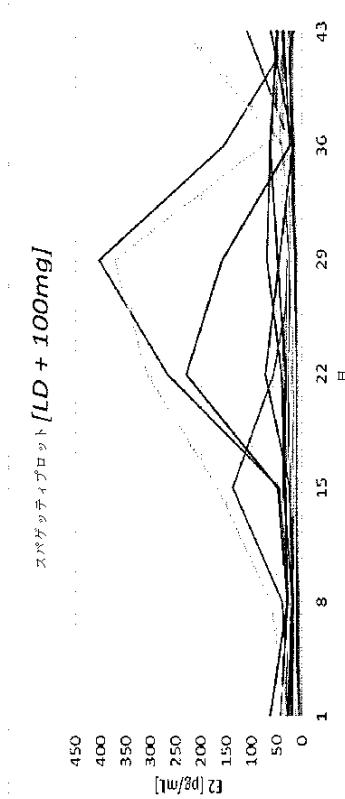
【図 31】

スペクチャプロット [200mg]



【図 32】

スペクチャプロット [LD + 100mg]

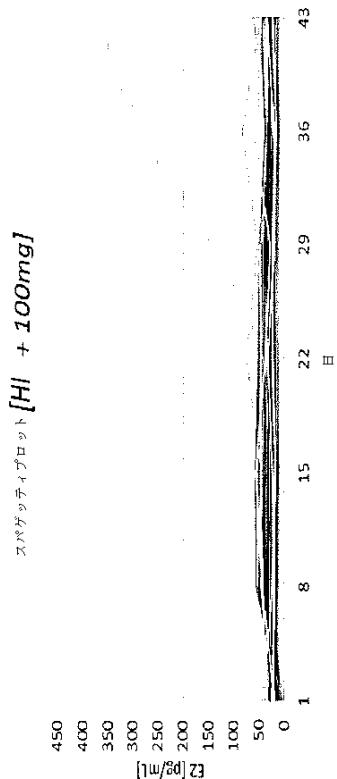


30

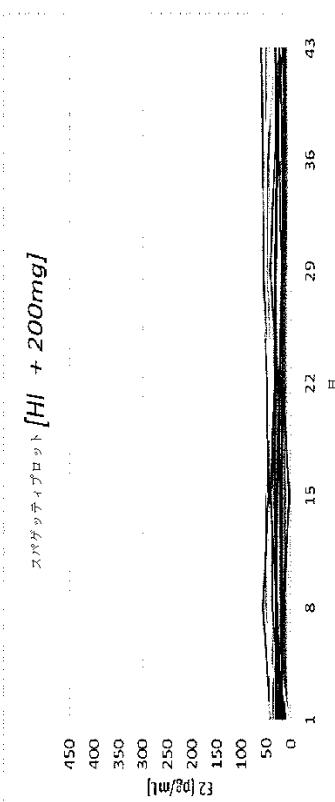
40

50

【図 3 3】



【図 3 4】



10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

エイチ - 1 2 2 8 シュマン デ オー、1 2 オブセヴァ エス . エー . 内

(72)発明者 ポール、オリヴァー

スイス国、プラン - レ - ウアット シーエイチ - 1 2 2 8 シュマン デ オー、1 2 オブセヴァ  
エス . エー . 内

審査官 井上 能宏

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 9 9 5 0 7 ( WO , A 1 )

特表 2 0 1 6 - 5 1 3 7 0 8 ( J P , A )

特表 2 0 0 3 - 5 2 5 2 4 9 ( J P , A )

Fertility and Sterility , 2017年06月01日 , Vol. 108, No. 1 , Pages 152-160

ANNUAL REPORT 2016 , OBSEVA OBSTETRICS & BEYOND , 2017年04月21日 , Pages 1-4  
8 , [http://obseva.across.health/wp-content/uploads/2019/07/ObsEva\\_AR\\_2016.pdf](http://obseva.across.health/wp-content/uploads/2019/07/ObsEva_AR_2016.pdf)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

A 6 1 K

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )