

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-506382
(P2024-506382A)

(43)公表日 令和6年2月13日(2024.2.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/58	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54	4 C 0 8 5	
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	4 C 2 0 6	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全129頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-548868(P2023-548868)			(71)出願人	521395746
(86)(22)出願日	令和4年2月14日(2022.2.14)				プロペラ セラビューティクス インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年9月27日(2023.9.27)				アメリカ合衆国 2 7 3 1 2 ノースカロライナ州 ピッツボロ ヒルズボロ ストリート 4 8 0 スイート 1 3 0 エイ
(86)国際出願番号	PCT/US2022/016278			(74)代理人	100107456
(87)国際公開番号	WO2022/174134				弁理士 池田 成人
(87)国際公開日	令和4年8月18日(2022.8.18)			(74)代理人	100162352
(31)優先権主張番号	63/149,550				弁理士 酒巻 順一郎
(32)優先日	令和3年2月15日(2021.2.15)			(74)代理人	100123995
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 野田 雅一
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く			(72)発明者	シャープ, マシュー, ジェイ. アメリカ合衆国, ノースカロライナ州, ピッツボロ, ヒルズボロ ストリート 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アビラテロンプロドラッグ

(57)【要約】
前立腺癌などの性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象に非経口投与するための徐放性アビラテロンプロドラッグ製剤、方法、及びキット。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

性ホルモン依存性癌またはアンドロゲン受容体駆動型癌を治療することを、それを必要とする去勢していない対象において行う方法であって、前記方法は、治療上有効な量の、アピラテロンプロドラッグ（例えば、アピラテロン親油性エステル）を含む医薬組成物を前記対象に非経口投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記対象は、前記対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のゴナドトロピン放出ホルモン作動薬及び／または拮抗薬によって治療されない、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記対象は、ブセレリン、ロイプロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン、及びトリプトレリンから選択される薬物によって治療されない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象は、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクサ（linzagolixa）、及びレルゴリクスから選択される薬物によって治療されない、請求項 1 または 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬に感受性であるか、またはそうでなければ不耐性である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

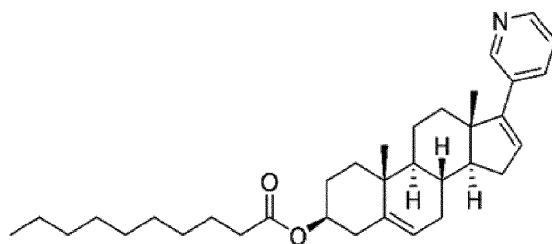
【請求項 6】

前記対象は、グルココルチコイド補充療法によって治療されない、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記アピラテロンプロドラッグは、デカン酸アピラテロン

【化 1】



30

デカン酸アピラテロン

またはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記医薬組成物は、前記アピラテロンプロドラッグ及び薬学的に許容される担体を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、及び任意選択で、さらなる薬学的に許容される溶剤を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記薬学的に許容される油は、トリグリセリド（例えば、長鎖及び／または中鎖トリグリセリド）、を含み、かつ前記さらなる薬学的に許容される溶剤は、存在する場合、アルコール、エステル及び／または酸性溶剤を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油から選択され、かつ前記さらなる薬学的に許

50

容される溶剤は、存在する場合、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを含む、請求項 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む、請求項 8～11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記医薬組成物は、1 ミリリットル当たり、(a) 約 100 mg～約 300 mg (例えば、約 100 mg、約 120 mg、約 150 mg、約 180 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の塩基性形態のデカン酸アピラテロン；(b) 約 50 mg～約 150 mg (例えば、約 75 mg、約 100 mg、または約 125 mg) の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg～約 300 mg (例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の安息香酸ベンジル、及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 14】

前記医薬組成物は、0.1 Pa・s 未満、例えば、約 0.05 Pa・s 以下の粘度を有することを特徴とする、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記医薬組成物は、21 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 1～10 N のグライド力、及び／または 23 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 2～15 N のグライド力、及び／または 27 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 30～150 N のグライド力を有することを特徴とする、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 16】

前記医薬組成物は、USP<788> 及び／または<789> に従って測定された、サイズが 10 µm 以上の 1000 個以下の粒子、及びサイズが 25 µm 以上の 300 個以下の粒子を有することを特徴とする、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記医薬組成物は、USP<85> に従って測定された、100 EU/ml 未満、例えば、25 EU/ml 未満の細菌エンドトキシンを有することを特徴とする、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 18】

前記対象は、前立腺切除術を受けていない、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象は、放射線療法によってさらに治療される、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性膠芽腫である、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 21】

前記性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌は、前立腺癌である、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記前立腺癌は、局部的前立腺癌、例えば、高リスク局部的前立腺癌である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記前立腺癌は、転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢抵抗性前立腺癌、または転移性去勢抵抗性前立腺癌である、請求項 21 に記載の方法。

50

【請求項 24】

前記前立腺癌は、新たに診断された高リスク転移性ホルモン感受性前立腺癌である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

前記前立腺癌は、転移性 CRPC (mCRPC) であり、前記対象は、化学療法の臨床的必要性が示されていない、アンドロゲン除去療法が失敗した後の無症候性または軽度の症候性の対象である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 26】

前記前立腺癌は、転移性 CRPC (mCRPC) であり、前記対象の疾患は、ドセタキセルベースまたはカバジタキセルベースの化学療法レジメンなどのタキサンベースの化学療法レジメン中またはその後に進行している、請求項 21 に記載の方法。

10

【請求項 27】

前記前立腺癌は、難治性前立腺癌である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 28】

ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される 1 つ以上の薬剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 5 及び 7 ～ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

ポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤、例えば、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、及びフルゾパリブを前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 30】

第 1 世代アンドロゲン受容体拮抗薬、例えば、プロキサルトアミド、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、トピルタミドを前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

第 2 世代アンドロゲン受容体拮抗薬 (例えば、アパルタミド、ダロルタミド、またはエンザルタミド) を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

第 3 世代アンドロゲン受容体拮抗薬 (N 末端ドメイン阻害剤など) またはアンドロゲン受容体分解誘導分子を、単独で、または 1 つ以上の第 1 世代もしくは第 2 世代アンドロゲン受容体拮抗薬と組み合わせて前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 33】

タキサンベースの化学療法剤 (例えば、ドセタキセル、カバジタキセル、パクリタキセルなど) または白金ベースの化学療法剤 (例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど) などの化学療法剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

S i p u l e u c e l - T、免疫チェックポイント阻害剤 (例えば、ペムブロリズマブもしくはニボルマブなどの抗 PD - 1 抗体、またはアベルマブもしくはアテゾリズマブなどの抗 PD - L 1 抗体)、または抗 CTLA - 4 抗体 (例えば、イピリムマブ) などを投与することなど、免疫療法剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 35】

ブリナツモマブまたはソリトマブなどの二重特異性 T 細胞エンゲージャー (BiTE) 療法を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 36】

50

キナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ、ダサチニブ、カボザンチニブ、エルダフィチニブ、ドビチニブ、カピバセルチブ、オンバンセルチブ、イパタセルチブ、アフレセルチブ、アリセルチブ、アピトリシブ、オパガニブなどを前記対象に投与することをさらに含む、請求項1～35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項37】

骨保護剤（例えば、デノスマブ、ゾレンドロン酸（*zoledronic acid*））を前記対象に投与することをさらに含み、前記対象は、骨転移を伴う前立腺癌（例えば、CRPC）を患っていることを特徴とする、請求項1～36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

1) 抗IL23標的モノクローナル抗体、例えば、チルドラキズマブ、2) 亜セレン酸ナトリウムなどのセレン、3) EZH2阻害剤、例えば、CPI-1205、GSK2816126、またはタゼメトスタット、4) CDK4/6阻害剤、例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、6) プロモドメイン及びエクストラターミナルドメイン（BET）阻害剤、例えば、CCS1477、INCB057643、アロブレシブ、ZEN-3694またはモリブレシブ（GSK525762）、7) 抗CD105抗体、例えば、TRC105またはカロツキシマブ、8) ニクロサミド、9) A2A受容体拮抗薬、例えば、AZD4635、10) PI3K阻害剤、例えば、AZD-8186、ブパリシブ、またはダクトリシブ、11) さらに非ステロイドCYP17A1阻害剤、例えば、セビテロネル、12) 抗プロゲステゲン、例えば、オナプリストン、13) ナビトクラクス、14) HSP90阻害剤、例えば、オナレスピブ（AT13387）、15) HSP27阻害剤、例えば、OGX-427、16) 5 α 還元酵素阻害剤、例えば、デュタステリド、17) メトホルミン、18) AMG-386、19) デキストロメトルファン、20) テオフィリン、21) ヒドロキシクロロキン、及び22) レナリドマイドから選択される治療剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項1～37のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

FLT-3（FMS様チロシンキナーゼ）阻害剤、AXL（アネクセレクト（*anexelekt*））阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、CDK1、2、4、5、6、7、または9阻害剤などのCDK（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、網膜芽細胞腫（Rb）阻害剤、プロテインキナーゼB（AKT）阻害剤、SRC阻害剤、IkappaBキナーゼ1（IKK1）阻害剤、PIM-1調節物質、Lemurチロシンキナーゼ2（LMTK2）調節物質、Lyn阻害剤、オーロラA阻害剤、ANPK（A核プロテインキナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）調節物質、c-jun N末端キナーゼ（JNK）調節物質、Big MAPキナーゼ（BMK）調節物質、p38マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）調節物質、及びこれらの組み合わせから選択される1つ以上のキナーゼ調節物質を前記対象に投与することをさらに含む、請求項1～38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

前記対象は、前記医薬組成物を投与される前に、化学療法未治療またはホルモン療法未治療である、請求項1～39のいずれか1項に記載の方法。

【請求項41】

前記医薬組成物の前記投与により、前記アビラテロンプロドラッグの初回投与から15日以内に、血清テストステロンレベルの約50ng/dL以下への持続的な低下を達成するために、前記対象に有効量のアビラテロンがもたらされる、請求項1～40のいずれか1項に記載の方法。

【請求項42】

血清テストステロンレベルの低下を必要とする対象において、血清テストステロンレベルを低下させる方法であって、前記方法は、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む医薬組成物を前記対象に非経口投与することを含み、前記

10

20

30

40

50

投与により、前記アビラテロンプロドラッグの初回投与から15日以内に、(1)前記対象が去勢していない対象である場合に約50 ng/dL以下、または(2)前記対象が去勢した対象である場合に約1 ng/dL以下への血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる、前記方法。

【請求項43】

前記対象は、去勢していない対象である、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記対象は、前記対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬によって治療されない、請求項42または43に記載の方法。

10

【請求項45】

前記対象は、ブセレリン、ロイプロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン、及びトリブトレリンから選択される薬物によって治療されない、請求項42または43に記載の方法。

【請求項46】

前記対象は、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクサ(linzagolixa)、及びレルゴリクスから選択される薬物によって治療されない、請求項42、43、または45に記載の方法。

20

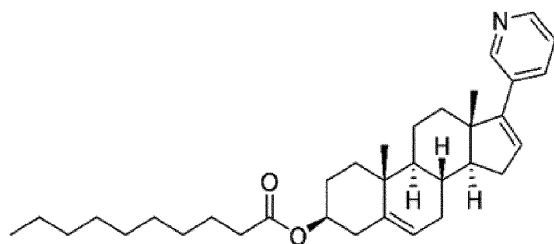
【請求項47】

前記対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬に感受性であるか、またはそうでなければ不耐性である、請求項42～46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン

【化2】



30

デカン酸アビラテロン

またはその薬学的に許容される塩を含む、請求項42～47のいずれか1項に記載の方法。

【請求項49】

前記医薬組成物は、前記アビラテロンプロドラッグ及び薬学的に許容される担体を含む、請求項42～48のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

前記薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、及び任意選択で、さらなる薬学的に許容される溶剤を含む、請求項49に記載の方法。

40

【請求項51】

前記薬学的に許容される油は、トリグリセリド(例えば、長鎖及び／または中鎖トリグリセリド)、を含み、かつ前記さらなる薬学的に許容される溶剤は、存在する場合、アルコール、エステル及び／または酸性溶剤を含む、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナツ油、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油から選択され、かつ前記さらなる薬学的に許容される溶剤は、存在する場合、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれら

50

の組み合わせを含む、請求項 50 または 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む、請求項 49～52 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 54】

前記医薬組成物は、1 ミリリットル当たり、(a) 約 100 mg～約 300 mg (例えば、約 100 mg、約 120 mg、約 150 mg、約 180 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の塩基性形態のデカン酸アピラテロン；(b) 約 50 mg～約 150 mg (例えば、約 75 mg、約 100 mg、または約 125 mg) の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg～約 300 mg (例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の安息香酸ベンジル；及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、請求項 42～53 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 55】

前記医薬組成物は、0.1 Pa・s 未満、例えば、約 0.05 Pa・s 以下の粘度を有することを特徴とする、請求項 42～54 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 56】

前記医薬組成物は、21 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 1～10 N のグライド力、及び／または 23 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 2～15 N のグライド力、及び／または 27 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 30～150 N のグライド力を有することを特徴とする、請求項 42～55 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 57】

前記医薬組成物は、USP<788>及び／または<789>に従って測定された、サイズが 10 µm 以上の 1000 個以下の粒子、及びサイズが 25 µm 以上の 300 個以下の粒子を有することを特徴とする、請求項 42～56 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 58】

前記医薬組成物は、USP<85>に従って測定された、100 EU/mL 未満、例えば、25 EU/mL 未満の細菌エンドトキシンを有することを特徴とする、請求項 42～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 59】

前記対象は、性ホルモン依存性癌またはアンドロゲン受容体駆動型癌を有することを特徴とする、請求項 42～58 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 60】

前記対象は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性膠芽腫を有することを特徴とする、請求項 42～59 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 61】

前記対象は、前立腺癌を有することを特徴とする、請求項 42～59 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 62】

前記前立腺癌は、局部的前立腺癌、例えば、高リスク局部的前立腺癌である、請求項 61 に記載の方法。

40

【請求項 63】

前記対象は、前立腺切除術を受けていない、請求項 42～62 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 64】

前記対象は、放射線療法によってさらに治療される、請求項 42～63 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 65】

前記医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して投与される、請求項 1～64 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 6 6】

前記医薬組成物は、週に 1 回または数週間に 1 回、前記対象に投与される、請求項 1 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記医薬組成物は、月に 1 回または数ヶ月に 1 回、例えば 2 ヶ月ごとに 1 回または 3 ヶ月ごとに 1 回、前記対象に投与される、請求項 1 ～ 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記医薬組成物は、食事の有無に関係なく前記対象に投与される、請求項 1 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記投与により、(a) 単回投与から少なくとも 2 週間の期間にわたって、 1.0 ng/ml を超えるアビラテロンの血漿中濃度；(b) 約 3 ng/ml ～ 約 300 ng/ml のアビラテロンの単回投与もしくは定常状態での C_{max} 、または (c) (a) 及び (b) の両方がもたらされる、請求項 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

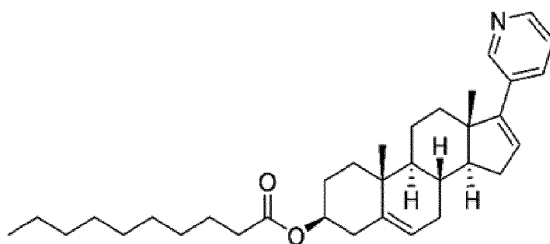
【請求項 7 0】

前記対象は、前記アビラテロンプロドラッグの前記投与の前に、中度～重度の肝機能障害（チャイルドブークラス B または C）などの肝機能障害を患っている、請求項 1 ～ 6 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 1】

医薬組成物であって、1 ミリリットル当たり、(a) 約 100 mg ～ 約 300 mg （例えば、約 100 mg 、約 120 mg 、約 150 mg 、約 180 mg 、約 200 mg 、または約 250 mg ）の量の塩基性形態のデカン酸アビラテロン；(b) 約 50 mg ～ 約 150 mg （例えば、約 75 mg 、約 100 mg 、または約 125 mg ）の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg ～ 約 300 mg （例えば、約 100 mg 、約 150 mg 、約 200 mg 、または約 250 mg ）の量の安息香酸ベンジル；及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含み、デカン酸アビラテロンは、以下の構造

【化 3】



デカン酸アビラテロン

を有する、前記医薬組成物。

【請求項 7 2】

1 ミリリットル当たり、(a) 約 180 mg の量の塩基性形態のデカン酸アビラテロン；(b) 約 50 mg ～ 約 150 mg （例えば、約 75 mg 、約 100 mg 、または約 125 mg ）の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg ～ 約 300 mg （例えば、約 100 mg 、約 150 mg 、約 200 mg 、または約 250 mg ）の量の安息香酸ベンジル；及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

1 ミリリットル当たり、(a) 約 200 mg の量の塩基性形態のデカン酸アビラテロン；(b) 約 50 mg ～ 約 150 mg （例えば、約 75 mg 、約 100 mg 、または約 125 mg ）の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg ～ 約 300 mg （例えば、約 100 mg 、約 150 mg 、約 200 mg 、または約 250 mg ）の量の安息香酸ベンジル；及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、請求項 7 1 に記載の医薬組

成物。

【請求項 7 4】

前記医薬組成物中のベンジルアルコールとベンジルベンゾエートとの重量比は、約 2 : 1 ~ 約 1 : 5 (例えば、約 1 : 1 ~ 1 : 3、例えば、約 1 : 2) の範囲にある、請求項 7 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

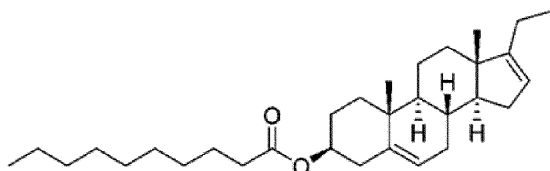
前記デカン酸アビラテロンは、実質的に純粋なものである、例えば、重量で少なくとも 9 5 %、好ましくは、少なくとも 9 8 %、例えば、約 9 8 . 5 %、約 9 9 %、約 9 9 . 5 % 以上の純度を有することを特徴とする、請求項 7 1 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 7 6】

前記デカン酸アビラテロンは、以下の式

【化 4】



を有するエチルプラステロンデカン酸エステルを 1 重量 % 未満 (例えば、0 . 3 重量 % 未満、0 . 2 重量 % 未満、または 0 . 1 重量 % 未満など、0 . 5 重量 % 未満) 有することを特徴とする、請求項 7 1 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 7 7】

前記デカン酸アビラテロンは、検出可能な量のエチルプラステロンデカン酸エステルを有しないことを特徴とする、請求項 7 1 ~ 7 5 及び 9 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 8】

前記医薬組成物は、0 . 1 P a * s 未満、例えば、約 0 . 0 5 P a * s 以下の粘度を有することを特徴とする、請求項 7 1 ~ 7 7 及び 9 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

前記医薬組成物は、2 1 G、1 . 5 インチ針を用いて測定する場合、約 1 ~ 1 0 N のグライド力、及び / または 2 3 G、1 . 5 インチ針を用いて測定する場合、約 2 ~ 1 5 N のグライド力、及び / または 2 7 G、1 . 5 インチ針を用いて測定する場合、約 3 0 ~ 1 5 0 N のグライド力を有することを特徴とする、請求項 7 1 ~ 7 8 及び 9 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 8 0】

前記医薬組成物は、USP < 7 8 8 > 及び / または < 7 8 9 > に従って測定された、サイズが 1 0 μ m 以上の 1 0 0 0 個以下の粒子、及びサイズが 2 5 μ m 以上の 3 0 0 個以下の粒子を有することを特徴とする、請求項 7 1 ~ 7 9 及び 9 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 8 1】

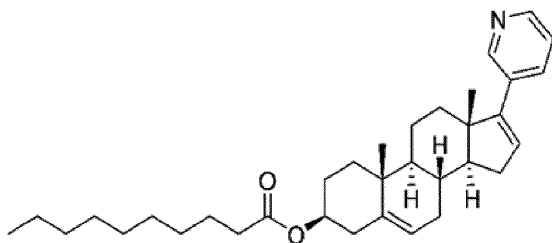
前記医薬組成物は、USP < 8 5 > に従って測定された、1 0 0 E U / m l 未満、例えば、2 5 E U / m l 未満の細菌エンドトキシンを有することを特徴とする、請求項 7 1 ~ 8 0 及び 9 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 2】

5 0 p p m 未満のパラジウム含有量を有することを特徴とする、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンであって、デカン酸アビラテロンは、以下の構造

50

【化 5】



デカン酸アビラテロン

10

を有する、前記実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

【請求項 8 3】

10 ppm未満のパラジウム含有量を有する、請求項 8 2 に記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

【請求項 8 4】

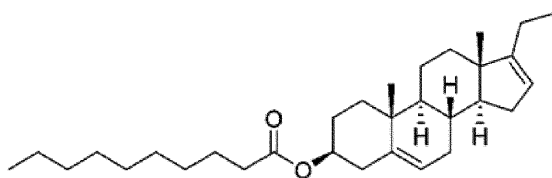
重量で少なくとも 95%、好ましくは、少なくとも 98%、例えば、約 98.5%、約 99%、約 99.5%以上の純度を有することを特徴とする、請求項 8 2 または 8 3 に記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

【請求項 8 5】

以下の式

20

【化 6】



を有するエチルプラステロンデカン酸エステルを 1 重量%未満（例えば、0.3 重量%未満、0.2 重量%未満、または 0.1 重量%未満など、0.5 重量%未満）有することを特徴とする、請求項 8 2 ～ 8 4 のいずれか 1 項に記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

30

【請求項 8 6】

結晶形 A などの結晶形である、請求項 8 2 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

【請求項 8 7】

表 D に示される仕様に適合する、請求項 8 2 ～ 8 6 のいずれか 1 項に記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

【請求項 8 8】

医薬組成物を調製するための方法であって、a) 請求項 8 2 ～ 8 7 のいずれか 1 項に記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを薬学的に許容される担体において混合して、混合物を形成することと、任意選択で、b) a) で形成される前記混合物を滅菌することと、を含む、前記方法。

40

【請求項 8 9】

前記薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、及び任意選択で、薬学的に許容される溶剤を含む、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナツ油、ケシ種子油、茶種子油、または大豆油を含む、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記任意選択の薬学的に許容される溶剤は、ベンジルアルコールまたはベンジルベンゾ

50

エートを含む、請求項 89 または 90 に記載の方法。

【請求項 92】

前記薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む、請求項 88～91 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 93】

前記デカン酸アビラテロンは、約 50 mg/mL～約 300 mg/mL の濃度で存在する、請求項 88～92 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 94】

前記医薬組成物は、1 ミリリットル当たり、(a) 約 100 mg～約 300 mg (例えば、約 100 mg、約 120 mg、約 150 mg、約 180 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の塩基性形態の前記実質的に純粋なデカン酸アビラテロン；(b) 約 50 mg～約 150 mg (例えば、約 75 mg、約 100 mg、または約 125 mg) の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg～約 300 mg (例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の安息香酸ベンジル；及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、請求項 88～93 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 95】

前記医薬組成物は、1 ミリリットル当たり、(a) 約 180 mg の量の塩基性形態の前記実質的に純粋なデカン酸アビラテロン；(b) 約 50 mg～約 150 mg (例えば、約 75 mg、約 100 mg、または約 125 mg) の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg～約 300 mg (例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の安息香酸ベンジル；及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、請求項 88～93 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 96】

前記医薬組成物は、1 ミリリットル当たり、(a) 約 200 mg の量の塩基性形態の前記実質的に純粋なデカン酸アビラテロン；(b) 約 50 mg～約 150 mg (例えば、約 75 mg、約 100 mg、または約 125 mg) の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg～約 300 mg (例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の安息香酸ベンジル；及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、請求項 88～93 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 97】

前記医薬組成物は、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルを含み、前記医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、約 2：1～約 1：5 (例えば、約 1：1～1：3、例えば、約 1：2) の範囲にある、請求項 88～96 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 98】

請求項 88～97 のいずれか 1 項に記載の方法によって生成される医薬組成物。

【請求項 99】

前記医薬組成物は、請求項 71～81 及び 98 のいずれか 1 項から選択される、請求項 1～70 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、概して、アビラテロンの新規なプロドラッグ、及び長時間作用型デポベース非経口製剤のアビラテロンプロドラッグに関する。本開示は、様々ながん（前立腺癌、膀胱癌、肝細胞癌、肺癌、乳癌及び卵巣癌など）を含む、アンドロゲンもしくはエストロゲンホルモン依存性良性もしくは悪性疾患、またはアンドロゲン受容体駆動型癌を患う患者への筋肉内（IM）注射、及びアンドロゲンの過剰産生に起因する非腫瘍性症候群（古典的及び非古典的先天性副腎過形成、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群思春期早発症、多毛症などを含む）、または糖質コルチコイド、典型的にはコルチゾールの過剰産生に起因す

50

るクッシング症候群またはクッシング病などの病態の治療などの広範囲の用途を対象とする。

【背景技術】

【0002】

アビラテロン（（3β）-17-（ピリジン-3-イル）アンドロスター-5，16-ジエン-3-オール、CAS 番号：154229-19-3）、式： $C_{24}H_{31}NO$ 、モル重量：349.5 g/mol）は、CYP17A1（コレステロール、ステロイド、及び他の脂質の合成を触媒し、薬物代謝に関与する酵素のシトクロムP450スーパーファミリーのメンバーである）の阻害剤である。CYP17A1は、17α-ヒドロキシラーゼ活性及び17，20リアーゼ活性の両方を有する。アビラテロンは、CYP17A1 17α-ヒドロキシラーゼ及び17，20リアーゼ酵素活性を強力かつ選択的に阻害する。CYP17A1の17α-ヒドロキシラーゼ活性は、コルチゾールなどの糖質コルチコイドの産生に必要である。しかしながら、CYP17A1のヒドロキシラーゼ活性及び17，20リアーゼ活性の両方は、17α-ヒドロキシプレグネノロンから性ステロイド前駆体、デヒドロエピアンドロステロンへの変換を通じた、アンドロゲンステロイド（例えば、アンドロステンジオン、テストステロン及びジヒロテストステロン）及びエストロゲンステロイド（エストロン、エストラジオール、エストリオール）の産生に必要である（図1を参照されたい）。したがって、アビラテロンは、性腺（主に精巣及び卵巣）、及び性腺外（副腎及びその腫瘍）におけるアンドロゲン及びエストロゲンの合成を阻害する。

10

20

【0003】

アビラテロン自体は吸収されにくい、酢酸アビラテロンプロドラッグとして経口投与することができる。酢酸アビラテロンもまた吸収されにくい、腸内でアビラテロンに変換され得、これにより酢酸エステルプロドラッグの開裂後の血流へ吸収されにくい。酢酸アビラテロン（（3β）-17-（3-ピリジル）アンドロスター-5、酢酸エステル；CAS 番号154229-18-2）は、去勢抵抗性または去勢感受性前立腺癌の治療向けに、商標名Zytiga（登録商標）で米国において承認されている。酢酸アビラテロンは、現在、世界中で入手可能である。

【0004】

経口投与型の酢酸アビラテロンプロドラッグは、胃腸管でそれほど吸収されない（かつプロドラッグは血漿でほとんど検出され得ない）ことが知られている。代わりに、酢酸アビラテロンは、腔内環境で加水分解されてアビラテロンになり、アビラテロン過飽和が発生し、これにより、アビラテロン吸収の強力な推進力を生み出す役割を果たすことが明らかとなっている（Stappaerts et al., Eur. J. Pharmaceutics Biopharmaceutics 90:1, 2015）。

30

【0005】

アビラテロンは、副腎によるステロイドの正常な生理的産生を妨げるため、そのプロドラッグ製剤は、一般に、副腎機能不全を防ぐために低用量のステロイドの投与で処方される。実際、Zytiga（登録商標）（250mgの錠剤）は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の患者及び転移性去勢感受性前立腺癌（CSPC）の患者に対する治療向けに、プレドニゾンとの併用のみで、米国において承認されている。Zytiga（登録商標）の処方情報では、CRPC患者に対しては毎日2回、またはCSPC患者に対しては毎日1回のプレドニゾン（5mg）の経口投与との併用で、毎日1回の1000mg（4×250mgの錠剤）の経口投与が推奨されている。欧州では、Zytiga（登録商標）の使用は、プレドニゾンまたはプレドニゾロンのどちらかとの併用のみで承認されている。

40

【0006】

酢酸アビラテロンを食事とともに投与することにより、酢酸アビラテロンの吸収が増加する（したがって、曝露量の増加及び曝露量の大幅なばらつきとなる可能性があり、それにより、心臓血管副作用及び／または肝臓毒性を含む様々な副作用を引き起こす可能性がある）ので、プロドラッグは、食事の少なくとも1時間前、または2時間後の空腹時に摂

50

取されるべきである。実際、Z y t i g a（登録商標）の処方情報には、空腹時に服薬しなければならず、経口投与の少なくとも2時間前、及び経口投与の少なくとも1時間後は、食事をとってはならないと記載されている。

【0007】

処方情報には、転移性CRPC患者への1,000mgのZ y t i g a（登録商標）の毎日の経口投与の場合、アビラテロンの定常状態での C_{max} 値は、 $226 \pm 178 \text{ ng/mL}$ （平均値±標準偏差）であり、かつその曲線下面積（AUC）値は、 $1173 \pm 690 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ （平均値±標準偏差）であったと説明している。健康対象に対するZ y t i g a（登録商標）の単回投与（1,000mg）クロスオーバー試験により、アビラテロンの全身曝露量は、Z y t i g a（登録商標）が食事とともに投与された場合に増加したことが確認された。具体的には、アビラテロンの C_{max} 値及びAUC値は、それぞれ、Z y t i g a（登録商標）が低脂肪食（脂肪7%、300カロリー）とともに投与された場合はおよそ7倍及び5倍高く、Z y t i g a（登録商標）が高脂肪食（脂肪57%、825カロリー）とともに投与された場合はおよそ17倍及び10倍高かった。

10

【0008】

現在承認されているプロドラッグ酢酸アビラテロンの経口固形製剤には、いくつかの欠点がある。例えば、バイオアベイラビリティが非常に低く、患者に対する1日当たりの大きな服用負担が余儀なくされる（毎日1回の $4 \times 250 \text{ mg}$ 錠剤）。加えて、バイオアベイラビリティが低いことと食事の影響が大きいこととの組み合わせが原因で患者における血中レベルの大幅なばらつきが生じる。さらに、アビラテロンは急速に排泄されるので、この承認されている用法・用量は、1日当たりの C_{min} のアビラテロンとなり、これは、転移性CRPC患者における治療効果の喪失に関連すると考えられている。

20

【0009】

非経口モードの投与（例えば、非経口経路）は、他の分類の薬物で調査されてきた。しかしながら、現在まで、アビラテロンの徐放性注射用プロドラッグ製剤は存在していない。

【発明の概要】

【0010】

本開示は、一般に、例えば、性ホルモン依存性の良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動型癌、及び／またはアンドロゲン及び／またはグルココルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象の治療における、新規なアビラテロンプロドラッグ、長時間作用型アビラテロンプロドラッグ製剤、及びそれらを使用する方法に関するものであり、2020年10月6日にPropella Therapeutics, Inc.に発行された米国特許第10,792,292 B2号、及び2020年9月2日に出願された米国仮出願第63/073,502号も参照されたく、これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0011】

新規なアビラテロンプロドラッグは、典型的には、アビラテロンの脂肪酸エステルであり得、これは、開裂時に、アビラテロン及び安全かつ分解可能な脂肪酸成分を放出する。経口の酢酸アビラテロン製剤と比べて、本明細書の新規なアビラテロンプロドラッグ及び製剤は、バイオアベイラビリティの向上、食事の影響の排除、服用負担の低減、投与頻度の減少、及びアビラテロンの有効血漿中レベルの持続、例えば、酢酸アビラテロンの経口投与で観察された1日当たりの C_{min} レベルを上回る、例えば、アビラテロンプロドラッグ製剤の投与後少なくとも1週間、典型的には少なくとも2週間、及び最大10週間以上の継続的な血漿曝露、を提供するという点で画期的である。さらに、代表的なアビラテロンプロドラッグの薬物動態学及び薬力学研究は、性ホルモン依存性良性もしくは悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群及び／または糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象を治療するための、新規なアビラテロンプロドラッグ及び製剤は、週に1回、月に1回、2ヶ月ごとに1回、3ヶ月ごとに1回、またはさらにより少ない頻度の投与に好適であることを実証する。この特性は、患者に対

40

50

する1日当たりの大きな服用負担（毎日1回の $4 \times 250 \text{ mg}$ の錠剤）が必要な現在市販されているZytiga（登録商標）錠剤よりも、単独で著しい改善を示す。

【0012】

本明細書に詳細に記載されるように、本開示は、デカン酸アビラテロンなどのアビラテロンプロドラッグを投与することは、対象を去勢する必要なく、または血清アンドロゲンレベルを低下させるのに有効な量の別の薬物を対象へ投与する必要なく、血清アンドロゲンレベルの持続的な低下を達成することができることをさらに示す。本開示はまた、アビラテロンプロドラッグの投与が概して良好な耐容性であることを示す。例えば、試験用量でのデカン酸アビラテロンの筋肉内投与から肝臓毒性は観察されなかった。加えて、本開示は、アビラテロンプロドラッグの新規な非経口製剤、特に、薬学的開発により適し得るデカン酸アビラテロン製剤を提供する。本明細書に記載の組成物及び方法は、（1）低いバイオアベイラビリティ、（2）摂取した食物との相互作用、（3）効果を低下させ、副作用を増大させる可能性のある、血中レベルが大幅にばらつく親薬物の送達、（4）毎日の投与の必要性及び高い服用負担、（5）去勢の必要性、ならびに（6）投与から数時間以内の絶食、高い服用負担、及び食物と一緒に摂取されなければならないための矛盾する投与スケジュールによる補足的なプレドニゾンまたはプレドニゾロンの毎日の投与の必要性に起因する不十分な患者の服薬遵守、の影響を被る経口製剤に対する代替物を提供することによって、長年満たされていないニーズを満たす。

10

【0013】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を提供する。

20

〔1〕性ホルモン依存性癌またはアンドロゲン受容体駆動型癌を治療することを、それを必要とする対象、例えば、去勢されていない対象において行う方法であって、方法は、治療上有効な量のアビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む医薬組成物を対象へ投与、典型的には、非経口的に投与することを含む、方法。

〔2〕対象は、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のゴナドトロピン放出ホルモン作動薬及び／または拮抗薬によって治療されない、〔1〕に記載の方法。

〔3〕対象は、ブセレリン、ロイプロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン、及びトリプトレリンから選択される薬物によって治療されない、〔1〕に記載の方法。

30

〔4〕対象は、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクサ（linzagolixa）、及びレルゴリクスから選択される薬物によって治療されない、〔1〕または〔3〕に記載の方法。

〔5〕対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬に感受性であるか、またはそうでなければ不耐性である、〔1〕～〔4〕のいずれか1つの方法。

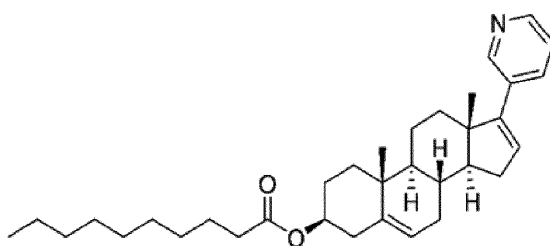
〔6〕対象は、グルココルチコイド補充療法によって治療されない、〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の方法。

【0014】

〔7〕アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンまたはその薬学的に許容される塩を含む、〔1〕～〔6〕のいずれか1つに記載の方法。

40

【化1】



デカン酸アビラテロン

50

〔 8 〕 医薬組成物は、アピラテロンプロドラッグ及び薬学的に許容される担体を含む、〔 1 〕 ～ 〔 7 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 9 〕 薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、及び任意選択で、さらなる薬学的に許容される溶剤を含む、〔 8 〕 に記載の方法。

〔 1 0 〕 薬学的に許容される油は、トリグリセリド（例えば、長鎖及び／または中鎖トリグリセリド）を含み、かつさらなる薬学的に許容される溶剤は、存在する場合、アルコール、エステル及び／または酸性溶剤を含む、〔 9 〕 に記載の方法。

〔 1 1 〕 薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケン種子油、茶種子油、及び大豆油から選択され、かつさらなる薬学的に許容される溶剤は、存在する場合、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを含む、〔 9 〕 または〔 1 0 〕 に記載の方法。

〔 1 2 〕 薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む、〔 8 〕 ～ 〔 1 1 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 0 0 1 5 〕

〔 1 3 〕 医薬組成物は、1 ミリリットル当たり、（ a ） 約 1 0 0 m g ～ 約 3 0 0 m g （例えば、約 1 0 0 m g 、 約 1 2 0 m g 、 約 1 5 0 m g 、 約 1 8 0 m g 、 約 2 0 0 m g 、 または約 2 5 0 m g ） の量の塩基性形態のデカン酸アピラテロン；（ b ） 約 5 0 m g ～ 約 1 5 0 m g （例えば、約 7 5 m g 、 約 1 0 0 m g 、 または約 1 2 5 m g ） の量のベンジルアルコール；（ c ） 約 1 0 0 m g ～ 約 3 0 0 m g （例えば、約 1 0 0 m g 、 約 1 5 0 m g 、 約 2 0 0 m g 、 または約 2 5 0 m g ） の量の安息香酸ベンジル；及び（ d ） 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、〔 1 〕 ～ 〔 1 2 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 1 4 〕 医薬組成物は、0 . 1 P a * s 未満、例えば、約 0 . 0 5 P s * s 以下の粘度を有することを特徴とする、〔 1 〕 ～ 〔 1 3 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 1 5 〕 医薬組成物は、2 1 G 、 1 . 5 インチ針を用いて測定する場合、約 1 ～ 1 0 N のグライド力、及び／または 2 3 G 、 1 . 5 インチ針を用いて測定する場合、約 2 ～ 1 5 N のグライド力、及び／または 2 7 G 、 1 . 5 インチ針を用いて測定する場合、約 3 0 ～ 1 5 0 N のグライド力を有することを特徴とする、〔 1 〕 ～ 〔 1 4 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 1 6 〕 医薬組成物は、U S P < 7 8 8 > 及び／または < 7 8 9 > に従って測定された、サイズが 1 0 μ m 以上の 1 0 0 0 個以下の粒子、及びサイズが 2 5 μ m 以上の 3 0 0 個以下の粒子を有することを特徴とする、〔 1 〕 ～ 〔 1 5 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 1 7 〕 医薬組成物は、U S P < 8 5 > に従って測定された、1 0 0 E U / m l 未満、例えば、2 5 E U / m l 未満の細菌エンドトキシンを有することを特徴とする、〔 1 〕 ～ 〔 1 6 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 0 0 1 6 〕

〔 1 8 〕 対象は、前立腺切除術を受けていない、〔 1 〕 ～ 〔 1 7 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 1 9 〕 対象は、放射線療法によってさらに治療される、〔 1 〕 ～ 〔 1 8 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 2 0 〕 性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性膠芽腫である、〔 1 〕 ～ 〔 1 9 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 2 1 〕 性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌は、前立腺癌である、〔 1 〕 ～ 〔 1 9 〕 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔 2 2 〕 前立腺癌は、局部的前立腺癌、例えば、高リスク局部的前立腺癌である、〔 2 1 〕 に記載の方法。

〔 2 3 〕 前立腺癌は、転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢抵抗性前立腺癌、または転移性去勢抵抗性前立腺癌である、〔 2 1 〕 に記載の方法。

〔 2 4 〕 前立腺癌は、新たに診断された高リスク転移性ホルモン感受性前立腺癌である

、〔21〕に記載の方法。

〔25〕前立腺癌は、転移性CRPCであり、対象は、化学療法の臨床的必要性が示されていない、アンドロゲン除去療法が失敗した後の無症候性または軽度の症候性の対象である、〔21〕に記載の方法。

〔26〕前立腺癌は、転移性CRPCであり、対象の疾患は、ドセタキセルベースまたはカバジタキセルベースの化学療法レジメンなどのタキサンベースの化学療法レジメン時またはその後に進行している、〔21〕に記載の方法。

〔27〕前立腺癌は、難治性前立腺癌である、〔21〕に記載の方法。

〔0017〕

〔28〕対象にヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾン、及びデキサメタゾンから選択される1つ以上の薬剤を投与することをさらに含む、〔1〕～〔5〕及び〔7〕～〔27〕のいずれか1つに記載の方法。 10

〔29〕対象にポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤、例えば、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、及びフルゾパリブを投与することをさらに含む、〔1〕～〔28〕のいずれか1つに記載の方法。

〔30〕対象に第1世代アンドロゲン受容体拮抗薬、例えば、プロキサルトアミド、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、トビルタミドを投与することをさらに含む、〔1〕～〔29〕のいずれか1つに記載の方法。

〔31〕対象に第2世代アンドロゲン受容体拮抗薬（例えば、アパルタミド、ダロルタミド、またはエンザルタミド）を投与することをさらに含む、〔1〕～〔30〕のいずれか1つに記載の方法。 20

〔32〕対象に第3世代アンドロゲン受容体拮抗薬（N末端ドメイン阻害剤など）またはアンドロゲン受容体分解誘導分子を、単独で、または1つ以上の第1世代または第2世代アンドロゲン受容体拮抗薬と組み合わせて投与することをさらに含む、〔1〕～〔31〕のいずれか1つに記載の方法。

〔33〕対象にタキサンベースの化学療法剤（例えば、ドセタキセル、カバジタキセル、パクリタキセルなど）または白金ベースの化学療法剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど）などの化学療法剤を投与することをさらに含む、〔1〕～〔32〕のいずれか1つに記載の方法。

〔34〕対象にSipuleucel-T、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、ペムブロリズマブもしくはニボルマブなどの抗PD-1抗体、またはアベルマブもしくはアテゾリズマブなどの抗PD-L1抗体）、または抗CTLA-4抗体（例えば、イピリムマブ）などを投与することなど、免疫療法剤を投与することをさらに含む、〔1〕～〔33〕のいずれか1つに記載の方法。 30

〔0018〕

〔35〕対象にブリナツモマブまたはソリトマブなどの二重特異性T細胞エンゲージャー（BiTE）療法を投与することをさらに含む、〔1〕～〔34〕のいずれか1つに記載の方法。

〔36〕対象にキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ、ダサチニブ、カボザンチニブ、エルダフィチニブ、ドビチニブ、カピバセルチブ、オンバンセルチブ、イパタセルチブ、アフレセルチブ、アリセルチブ、アピトリシブ、オパガニブなどを投与することをさらに含む、〔1〕～〔35〕のいずれか1つに記載の方法。 40

〔37〕対象に骨保護剤（例えば、デノスマブ、ゾレンドロン酸（zoledronic acid））を投与することをさらに含み、かつ対象が、骨転移を伴う前立腺癌（例えば、CRPC）を患っていることを特徴とする、〔1〕～〔36〕のいずれか1つに記載の方法。

〔38〕対象に、1）抗IL23標的モノクローナル抗体、例えば、チルドラキズマブ；2）亜セレン酸ナトリウムなどのセレン、3）EZH2阻害剤、例えば、CPI-1205、GSK2816126、またはタゼメトスタット、4）CDK4／6阻害剤、例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、6）プロモドメイン及びエクスト 50

ラターミナルドメイン (BET) 阻害剤、例えば、CCS1477、INCB057643、アロプレシブ、ZEN-3694またはモリプレシブ (GSK525762)、7) 抗CD105抗体、例えば、TRC105またはカロツキシマブ、8) ニクロサミド、9) A2A受容体拮抗薬、例えば、AZD4635、10) PI3K阻害剤、例えば、AZD-8186、プバリシブ、またはダクトリシブ、11) さらなる非ステロイドCYP17A1阻害剤、例えば、セビテロネル、12) 抗プロゲストゲン、例えば、オナプリストン、13) ナビトクラクス、14) HSP90阻害剤、例えば、オナレスピブ (AT13387)、15) HSP27阻害剤、例えば、OGX-427、16) 5アルファ還元酵素阻害剤、例えば、デュタステリド、17) メトホルミン、18) AMG-386、19) デキストロメトルフアン、20) テオフィリン、21) ヒドロキシクロロキン、及び22) レナリドマイドから選択される治療剤を対象に投与することをさらに含む、[1] ~ [37] のいずれか1つに記載の方法。

10

[39] 対象に、FLT-3 (FMS様チロシンキナーゼ) 阻害剤、AXL (アネクセレクト (anexelekt)) 阻害剤 (例えば、ギルテリチニブ)、CDK1、2、4、5、6、7、または9阻害剤などのCDK (サイクリン依存性キナーゼ) 阻害剤、網膜芽細胞腫 (Rb) 阻害剤、プロテインキナーゼB (AKT) 阻害剤、SRC阻害剤、IkkappaBキナーゼ1 (IKK1) 阻害剤、PIM-1調節物質、Lemurチロシンキナーゼ2 (LMTK2) 調節物質、Lyn阻害剤、オーロラA阻害剤、ANPK (A核プロテインキナーゼ) 阻害剤、細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 調節物質、c-junN末端キナーゼ (JNK) 調節物質、Big MAPキナーゼ (BMK) 調節物質、p38マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) 調節物質、及びこれらの組み合わせから選択される1つ以上のキナーゼ調節物質を投与することをさらに含む、[1] ~ [38] のいずれか1つに記載の方法。

20

[40] 対象は、医薬組成物を投与される前に、化学療法未治療またはホルモン療法未治療である、[1] ~ [39] のいずれか1つに記載の方法。

[0019]

[41] 医薬組成物の投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与から15日以内に、(1) 対象が去勢していない対象である場合に約50 ng/dL以下、または(2) 対象が去勢した対象である場合に約1 ng/dL以下への血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するために、対象に有効量のアビラテロンがもたらされる、[1] ~ [40] のいずれか1つに記載の方法。

30

[42] 血清テストステロンレベルを低下させることを、それを必要とする対象において行う方法であって、対象にアビラテロンプロドラッグ (例えば、アビラテロン親油性エステル) を含む医薬組成物を経口投与することを含み、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与から15日以内に、(1) 対象が去勢していない対象である場合に約50 ng/dL以下、または(2) 対象が去勢した対象である場合に約1 ng/dL以下への血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる、方法。

[43] 対象は、去勢していない対象である、[42] に記載の方法。

[44] 対象は、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び/または作動薬によって治療されない、[42] または[43] に記載の方法。

40

[45] 対象は、プセレリン、ロイプロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン、及びトリプトレリンから選択される薬物によって治療されない、[42] または[43] に記載の方法。

[46] 対象は、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクサ (linzagolixa)、及びレルゴリクスから選択される薬物によって治療されない、[42]、[43]、または[45] に記載の方法。

[47] 対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び/または作動薬に感受性であ

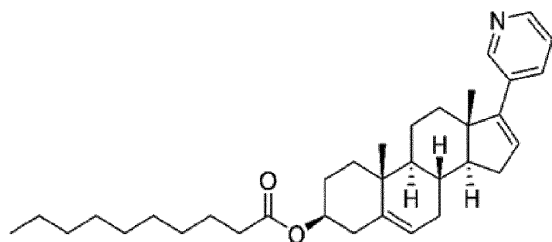
50

るか、またはそうでなければ不耐性である、〔４２〕～〔４６〕のいずれか１つに記載の方法。

〔００２０〕

〔４８〕アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンまたはその薬学的に許容される塩を含む、〔４２〕～〔４７〕のいずれか１つに記載の方法。

〔化２〕



デカン酸アビラテロン

10

〔４９〕医薬組成物は、アビラテロンプロドラッグ及び薬学的に許容される担体を含む、〔４２〕～〔４８〕のいずれか１つに記載の方法。

〔５０〕薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、及び任意選択で、さらなる薬学的に許容される溶剤を含む、〔４９〕に記載の方法。

〔５１〕薬学的に許容される油は、トリグリセリド（例えば、長鎖及び／または中鎖トリグリセリド）を含み、かつさらなる薬学的に許容される溶剤は、存在する場合、アルコール、エステル及び／または酸性溶剤を含む、〔５０〕に記載の方法。

20

〔５２〕薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油から選択され、かつさらなる薬学的に許容される溶剤は、存在する場合、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを含む、〔５０〕または〔５１〕に記載の方法。

〔５３〕薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む、〔４９〕～〔５２〕のいずれか１つに記載の方法。

〔００２１〕

〔５４〕医薬組成物は、１ミリリットル当たり、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の塩基性形態のデカン酸アビラテロン；（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール；（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル；及び（ｄ）１ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、〔４２〕～〔５３〕のいずれか１つに記載の方法。

30

〔５５〕医薬組成物は、０．１Pa*s未満、例えば、約０．０５Pa*s以下の粘度を有することを特徴とする、〔４２〕～〔５４〕のいずれか１つに記載の方法。

〔５６〕医薬組成物は、２１G、１．５インチ針を用いて測定する場合、約１～１０Nのグライド力、及び／または２３G、１．５インチ針を用いて測定する場合、約２～１５Nのグライド力、及び／または２７G、１．５インチ針を用いて測定する場合、約３０～１５０Nのグライド力を有することを特徴とする、〔４２〕～〔５５〕のいずれか１つに記載の方法。

40

〔５７〕医薬組成物は、USP<788>及び／または<789>に従って測定された、サイズが１０μm以上の１０００個以下の粒子、及び２５μm以上のサイズを有する３００個以下の粒子を有することを特徴とする、〔４２〕～〔５６〕のいずれか１つに記載の方法。

〔５８〕医薬組成物は、USP<85>に従って測定された、１００EU/mL未満、例えば、２５EU/mL未満の細菌エンドトキシンを有することを特徴とする、〔４２〕～〔５７〕のいずれか１つに記載の方法。

50

〔59〕対象は、性ホルモン依存性癌またはアンドロゲン受容体駆動型癌を有することを特徴とする、〔42〕～〔58〕のいずれか1つに記載の方法。

〔60〕対象は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性膠芽腫を有することを特徴とする、〔42〕～〔59〕のいずれか1つに記載の方法。

〔61〕対象は、前立腺癌を有することを特徴とする、〔42〕～〔59〕のいずれか1つに記載の方法。

〔62〕前立腺癌は、局部的前立腺癌、例えば、高リスク局部的前立腺癌である、〔61〕に記載の方法。

〔0022〕

〔63〕対象は、前立腺切除術を受けていない、〔42〕～〔62〕のいずれか1つに記載の方法。

〔64〕対象は、放射線療法によってさらに治療される、〔42〕～〔63〕のいずれか1つに記載の方法。

〔65〕医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して投与される、〔1〕～〔64〕のいずれか1つに記載の方法。

〔66〕医薬組成物は、週に1回または数週間に1回、対象に投与される、〔1〕～〔65〕のいずれか1つに記載の方法。

〔67〕医薬組成物は、月に1回または数ヶ月に1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、対象に投与される、〔1〕～〔66〕のいずれか1つに記載の方法。

〔68〕医薬組成物は、食事を伴って、または伴わずに対象に投与される、〔1〕～〔67〕のいずれか1つに記載の方法。

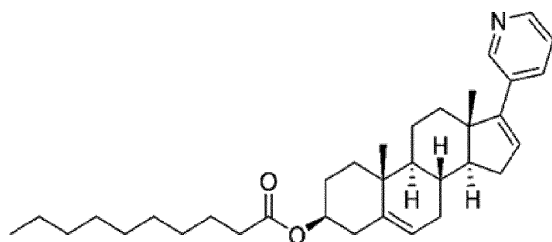
〔69〕投与により、(a) 単回投与から少なくとも2週間の期間にわたって、 1.0 ng/ml を超えるアピラテロンの血漿中濃度；(b) 約 5 ng/ml ～約 300 ng/ml のアピラテロンの単回投与もしくは定常状態での C_{max} ；または(c) (a) 及び(b)の両方がもたらされる、〔1〕～〔68〕のいずれか1つに記載の方法。

〔70〕対象は、アピラテロンプロドラッグの投与前に、中等度から重度の肝機能障害（チャイルドプークラスBまたはC）などの肝機能障害を患っている、〔1〕～〔69〕のいずれか1つに記載の方法。

〔0023〕

〔71〕医薬組成物は、1ミリリットル当たり、(a) 約 100 mg ～約 300 mg （例えば、約 100 mg 、約 120 mg 、約 150 mg 、約 180 mg 、約 200 mg 、または約 250 mg ）の量の塩基性形態のデカン酸アピラテロン；(b) 約 50 mg ～約 150 mg （例えば、約 75 mg 、約 100 mg 、または約 125 mg ）の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg ～約 300 mg （例えば、約 100 mg 、約 150 mg 、約 200 mg 、または約 250 mg ）の量の安息香酸ベンジル；及び(d) 1ミリリットルに対して適量のコーン油を含み、デカン酸アピラテロンは、以下の構造を有する。

〔化3〕



デカン酸アピラテロン

〔72〕1ミリリットル当たり、(a) 約 180 mg の量の塩基性形態のデカン酸アピラテロン；(b) 約 50 mg ～約 150 mg （例えば、約 75 mg 、約 100 mg 、または約 125 mg ）の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg ～約 300 mg （例え

ば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の安息香酸ベンジル；及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、[71] に記載の医薬組成物。

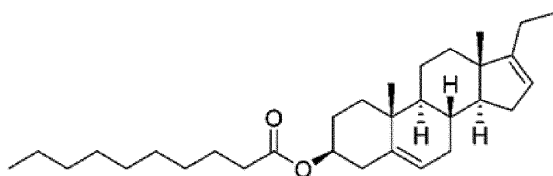
[73] 1 ミリリットル当たり、(a) 約 200 mg の量の塩基性形態のデカン酸アピラテロン；(b) 約 50 mg ～ 約 150 mg (例えば、約 75 mg、約 100 mg、または約 125 mg) の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg ～ 約 300 mg (例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、または約 250 mg) の量の安息香酸ベンジル；及び (d) 1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、[71] に記載の医薬組成物。

[74] 医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルとの重量比は、約 2 : 1 ～ 約 1 : 5 (例えば、約 1 : 1 ～ 1 : 3、例えば、約 1 : 2) の範囲にある、[71] ～ [73] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[75] デカン酸アピラテロンは、実質的に純粋である、例えば、重量で少なくとも 95 %、好ましくは、少なくとも 98 %、例えば、約 98.5 %、約 99 %、約 99.5 % 以上の純度を有することを特徴とする、[71] ～ [74] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[0024]

[76] デカン酸アピラテロンは、以下の式を有するエチルプラステロンデカン酸エステルを 1 重量 % 未満 (例えば、0.3 重量 % 未満、0.2 重量 % 未満、または 0.1 重量 % 未満など、0.5 重量 % 未満) 有することを特徴とする、[71] ～ [75] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。



[77] デカン酸アピラテロンは、検出可能な量のエチルプラステロンデカン酸エステルを有しないことを特徴とする、[71] ～ [75] 及び [98] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[78] 医薬組成物は、0.1 Pa・s 未満、例えば、約 0.05 Pa・s 以下の粘度を有することを特徴とする、[71] ～ [77] 及び [98] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[79] 医薬組成物は、21 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 1 ～ 10 N のグライド力、及び／または 23 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 2 ～ 15 N のグライド力、及び／または 27 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 30 ～ 150 N のグライド力を有することを特徴とする、[71] ～ [78] 及び [98] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

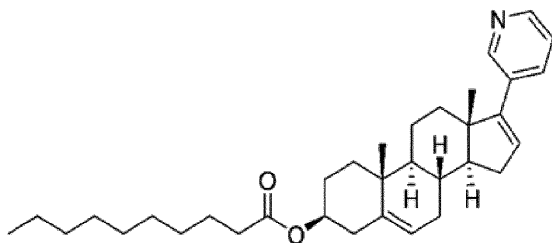
[80] 医薬組成物は、USP <788> 及び／または <789> に従って測定された、サイズが 10 µm 以上の 1000 個以下の粒子、及びサイズが 25 µm 以上の 300 個以下の粒子を有することを特徴とする、[71] ～ [79] 及び [98] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[81] 医薬組成物は、USP <85> に従って測定された、100 EU/ml 未満、例えば、25 EU/ml 未満の細菌エンドトキシンを有することを特徴とする、[71] ～ [80] 及び [98] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[0025]

[82] 50 ppm 未満のパラジウム含有量を有することを特徴とする、実質的に純粋なデカン酸アピラテロンであって、デカン酸アピラテロンは、以下の構造を有する、実質的に純粋なデカン酸アピラテロン。

【化 5】



デカン酸アビラテロン

10

【83】10ppm未満のパラジウム含有量を有する、【82】に記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

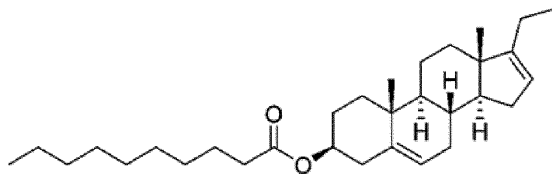
【84】重量で少なくとも95%、好ましくは、少なくとも98%、例えば、約98.5%、約99%、約99.5%以上の純度を有することを特徴とする、【82】または【83】に記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

【0026】

【85】以下の式を有するエチルプラステロンドカン酸エステルを1重量%未満（例えば、0.3重量%未満、0.2重量%未満、または0.1重量%未満など、0.5重量%未満）を有することを特徴とする、【82】～【84】のいずれか1つに記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

20

【化 6】



【86】結晶形、例えば、【108】～【113】のいずれかの結晶形Aである、【82】～【85】のいずれか1つに記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

【87】表Dに示される仕様に適合する、【82】～【86】のいずれか1つに記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン。

30

【88】医薬組成物を調製するための方法であって、a) 【82】～【87】のいずれか1つの実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを薬学的に許容される担体（例えば、本明細書に記載されるもののいずれか）と混合して、混合物を形成することと、任意選択で、b) a) で形成される混合物を滅菌することと、を含む、方法。

【89】薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載のもののいずれか）、及び任意選択で薬学的に許容される溶剤（例えば、本明細書に記載のもののいずれか）を含む、【88】に記載の方法。

【0027】

【90】薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、または大豆油を含む、【89】に記載の方法。

40

【91】任意選択の薬学的に許容される溶剤は、ベンジルアルコール及び／またはベンジルベンゾエートを含む、【89】または【90】に記載の方法。

【92】薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む、【88】～【91】のいずれか1つに記載の方法。

【93】デカン酸アビラテロンは、約50mg/mL～約300mg/mLの濃度で存在する、【88】～【92】のいずれか1つに記載の方法。

【94】医薬組成物は、1ミリリットル当たり、(a) 約100mg～約300mg（例えば、約100mg、約120mg、約150mg、約180mg、約200mg、または約250mg）の量の塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン；(b) 約

50

50 mg～約150 mg（例えば、約75 mg、約100 mg、または約125 mg）の量のベンジルアルコール；（c）約100 mg～約300 mg（例えば、約100 mg、約150 mg、約200 mg、または約250 mg）の量の安息香酸ベンジル；及び（d）1ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、[88]～[93]のいずれか1つに記載の方法。

[95] 医薬組成物は、1ミリリットル当たり、（a）約180 mgの量の塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アピラテロン；（b）約50 mg～約150 mg（例えば、約75 mg、約100 mg、または約125 mg）の量のベンジルアルコール；（c）約100 mg～約300 mg（例えば、約100 mg、約150 mg、約200 mg、または約250 mg）の量の安息香酸ベンジル；及び（d）1ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、[88]～[93]のいずれか1つに記載の方法。

10

[96] 医薬組成物は、1ミリリットル当たり、（a）約200 mgの量の塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アピラテロン；（b）約50 mg～約150 mg（例えば、約75 mg、約100 mg、または約125 mg）の量のベンジルアルコール；（c）約100 mg～約300 mg（例えば、約100 mg、約150 mg、約200 mg、または約250 mg）の量の安息香酸ベンジル；及び（d）1ミリリットルに対して適量のコーン油を含む、[88]～[93]のいずれか1つに記載の方法。

[97] 医薬組成物は、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルを含み、医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルとの重量比は、約2：1～約1：5（例えば、約1：1～1：3、例えば、約1：2）の範囲にある、[88]～[96]のいずれか1つに記載の方法。

20

[98] [88]～[97]のいずれか1つに従う方法によって生成される医薬組成物。

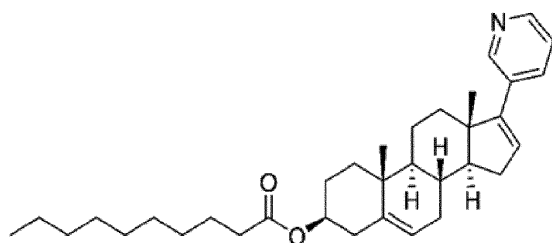
[99] 医薬組成物は、[71]～[81]及び[98]のいずれか1つから選択される、[1]～[70]のいずれか1つに記載の方法。

[0028]

[100] デカン酸アピラテロンの結晶形Aを調製する方法であって、方法は、a) デカン酸アピラテロンを第1の溶剤に溶解して、第1の溶液を形成することと、b) 活性炭を第1の溶液に添加することと、c) 活性炭を除去して、第2の溶液を形成することと、d) デカン酸アピラテロンを前2の溶液から結晶化して、デカン酸アピラテロンの結晶形Aを形成することと、を含み、デカン酸アピラテロンは、以下の構造を有する、方法。

30

[化7]



デカン酸アピラテロン

40

[101] 結晶化ステップd)は、第2の溶液を冷却することと、第1の溶剤の量を減少させることと、及び／またはデカン酸アピラテロンが第1の溶剤よりも低い溶解度を有する貧溶剤を添加することと、を含む、[100]に記載の方法。

[102] 第1の溶剤は、アセトン、ジオキサン、1-プロパノール、メチル tert-ブチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブタノール、クロロホルム、酢酸エチル、ニトロメタン、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、2-ブタノール、酢酸イソプロピル、エタノール、メタノール、トルエン、アセトニトリル、ヘプタン、2-プロパノール、2-ブタノン、2-メチルテトラヒドロフラン、メタノールとテトラヒドロフランとの組み合わせ、メタノールとクロロホ

50

ルムとの組み合わせ、アセトニトリルと α -ブタノールとの組み合わせ、及びアセトニトリルと2-プロパノールとの組み合わせから選択される、[100]または[101]の方法。

[103] 第1の溶剤は、酢酸エチル、 α -ブタノール、クロロホルム、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、アセトニトリル、2-ブタノン、ヘプタン、トルエン、及びメタノールから選択され、結晶化ステップd)が、第2の溶液を冷却すること、及び／または第1の溶剤の量を減少させることを含む、[102]に記載の方法。

[104] 第1の溶剤は、アセトンである、[100]または[101]に記載の方法。

[105] 貧溶剤は、水である、[101]～[104]のいずれか1つに記載の方法。

[0029]

[106] 第2の溶液中の貧溶剤と第1の溶剤との体積の比は、約1:50～約1:10の範囲にある、[101]～[105]のいずれか1つに記載の方法。

[107] 本明細書の実施例1Bに記載されるプロセスと実質的に同じである、[100]の方法。

[108] デカン酸アビラテロンの形態B及び形態C、例えば、XRPDによる検出可能な量の形態B及び形態Cを実質的に含まない、[100]～[107]のいずれか1つに記載の方法によって調製される、デカン酸アビラテロンの結晶形A。

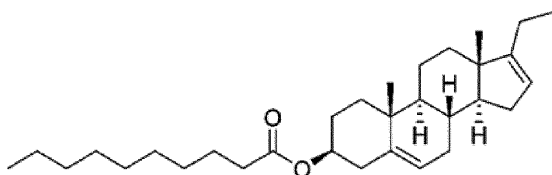
[109] 実質的に純粋である、[108]に記載のデカン酸アビラテロンの結晶形A。

[110] 10ppm未満など、50ppm未満のパラジウム含有量を有することを特徴とする、[108]または[109]に記載のデカン酸アビラテロンの結晶形A。

[111] 重量で少なくとも95%、好ましくは、少なくとも98%、例えば、約98.5%、約99%、約99.5%以上の純度を有することを特徴とする、[108]～[110]のいずれか1つに記載のデカン酸アビラテロンの結晶形A。

[0030]

[112] 以下の式を有するエチルプラステロンデカン酸エステルを1重量%未満（例えば、0.3重量%未満、0.2重量%未満、または0.1重量%未満など、0.5重量%未満）有することを特徴とする、[108]～[111]のいずれか1つに記載のアビラテロンデカン酸エチルの結晶形A。



[113] 表Dに示される仕様に適合する、[108]～[112]のいずれか1つに記載のデカン酸アビラテロンの結晶形A。

[114] 結晶形Aのデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物。

[115] 結晶形Bのデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物。

[116] 結晶形Cのデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物。

[0031]

本開示の実施形態により、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌、例えば、前立腺癌の治療を含む、性ホルモン依存性疾患及び腫瘍学の分野における長年のニーズを満たすことが可能である。また、本開示の実施形態により、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群の治療の分野における長年のニーズを満たすことも可能である。本開示の実施形態に

より、長時間作用型徐放性デポベース非経口製剤のアビラテロンプロドラッグ、その製造方法、それを使用する治療方法、及び前立腺癌を含む様々な疾患の治療を必要とする患者への製剤の投与に便利なキットを提供することによって、酢酸アビラテロンの先行技術の製剤（市販の経口製剤を含む）の主要な欠点及び欠陥を克服することができる。

【0032】

以下に述べる詳細のより良好な理解を得るため、また当該技術分野へ本寄与のより良好な理解を得るために、特徴をより広義に概説した。当然のことながら、追加の特徴について、以下にてさらに説明する。実際、前述の一般的な説明と以下に述べる詳細な説明とは、ともに例示的かつ説明的なものであり、また本開示のさらなる説明を提供することを目的とするものであると理解すべきである。

10

【0033】

この点で、少なくとも1つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明が、その出願において、以下の説明にて記載する、または以下の図面にて示す、構成の詳細及び構成の配置に制限されないと理解すべきである。本発明は、他の実施形態も可能であり、かつ様々な方法で実施または実行することができる。さらに、本明細書において用いられる表現及び用語は、説明の目的のためのものであり、限定的なものとはみなすべきでないことも理解すべきである。

【0034】

したがって、本開示の基礎となる概念が、本開示のいくつかの目的を実施するために、他の製剤、方法、システム、キット及び組成物の設計のベースとして直ちに利用され得ることを、当業者であれば理解するであろう。したがって、本開示の趣旨及び範囲から逸脱しないような範囲内の等価の構造が、本開示に含まれることが重要である。

20

【0035】

添付図面は、さらなる理解を提供するために含まれ、本明細書の一部に組み込まれ、かつ本明細書の一部を構成し、いくつかの実施形態を例示し、記載とともに、その原理を説明する。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】アンドロゲン、エストロゲン、糖質コルチコイド、プロゲステロン及び鉱質コルチコイドの合成に対するCYP17A1阻害の効果を示す生化学的経路を表す。

30

【図2A】形態Aとして示される、実施例1Aで調製されたデカン酸アビラテロン（本明細書では代替的に「Abidec」と略される）固体形態の代表的なX線粉末回折（XRPD）スペクトルを表す。

【図2B】形態Aとして示される、実施例1Aで調製されたデカン酸アビラテロン固体形態の代表的な示差走査熱量測定（DSC）スペクトルを示す。

【図2C】形態Aとして示される、実施例1Aで調製されたデカン酸アビラテロン固体形態の代表的な熱重量分析（TGA）を示す。

【図2D】形態Bのデカン酸アビラテロンの代表的なXRPDスペクトルを表す。

【図2E】形態Bのデカン酸アビラテロンの代表的なDSCスペクトルを示す。

【図2F】形態Bのデカン酸アビラテロンの代表的なTGAを示す。

40

【図2G】形態Cのデカン酸アビラテロンの代表的なXRPDスペクトルを表す。

【図2H】形態Cのデカン酸アビラテロンの代表的なDSCスペクトルを示す。

【図2I】形態Cのデカン酸アビラテロンの代表的なTGAを示す。

【図3】高純度のデカン酸アビラテロンのバッチの代表的分析を示す。

【図4A】化学的に去勢し、性的に成熟したオスのカニクイザルに、29日目に酢酸アビラテロン（5mg/kg、15mg/kg、及び45mg/kg）を単回経口投与し、かつ43日目にデカン酸アビラテロン（10mg/kg、30mg/kg、及び100mg/kg）を単回IM注射した後の、アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的プロファイルデータを示す。

【図4B】化学的に去勢し、性的に成熟したオスのカニクイザルに、デカン酸アビラテロ

50

ン（ $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、及び $100\text{mg}/\text{kg}$ ）を単回IM注射した後の、注射後最大98日までの、アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的プロファイルデータを示す。

【図5A】化学的に去勢し、性的に成熟したオスのカニクイザルに、デカン酸アビラテロン（ $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、及び $100\text{mg}/\text{kg}$ ）を単回IM注射した後の、注射後最大98日までの、ジヒドロテストステロンレベル（図面の表示DHT）の経時的プロファイルデータを示す。デキサメタゾン（Dex）及びメチルプレドニゾロンアセテート（MethPred）もまた、実施例3に示されるスケジュールに従って投与した。

【図5B】化学的に去勢し、性的に成熟したオスのカニクイザルに、デカン酸アビラテロン（ $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、及び $100\text{mg}/\text{kg}$ ）を単回IM注射した後の、注射後最大98日までの、テストステロンレベル（図面の表示T）の経時的プロファイルデータを示す。デキサメタゾン（Dex）及びメチルプレドニゾロンアセテート（MethPred）もまた、実施例3に示されるスケジュールに従って投与した。

【図5C】化学的に去勢し、性的に成熟したオスのカニクイザルに、デカン酸アビラテロン（ $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、及び $100\text{mg}/\text{kg}$ ）を単回IM注射した後の、注射後最大98日までの、コルチゾールレベル（図面の表示Cort）の経時的プロファイルデータを示す。デキサメタゾン（Dex）及びメチルプレドニゾロンアセテート（MethPred）もまた、実施例3に示されるスケジュールに従って投与した。

【図5D】化学的に去勢し、性的に成熟したオスのカニクイザルに、デカン酸アビラテロン（ $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、及び $100\text{mg}/\text{kg}$ ）を単回IM注射した後の、注射後最大70日までの、プロゲステロンレベル（図面の表示Prog）の経時的プロファイルデータを示す。デキサメタゾン（Dex）及びメチルプレドニゾロンアセテート（MethPred）もまた、実施例3に示されるスケジュールに従って投与した。

【図6A】生殖腺が無傷である、性的に成熟したオスのカニクイザルに、2週間に1回溶媒またはデカン酸アビラテロン（ $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $60\text{mg}/\text{kg}$ 、及び $200\text{mg}/\text{kg}$ ）をIM注射した後の、最初の注射後最大85日までの、血清アンドロゲンレベル（デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、テストステロン、またはジヒドロテストステロン）の経時的プロファイルデータを示す。注記：図中の0日目は、研究の-1日目に収集された試料を示す：andro=アンドロステンジオン、DHEA=デヒドロエピアンドロステロン、DHT=ジヒドロテストステロン、T=テストステロン。

【図6B】生殖腺が無傷である、性的に成熟したオスのカニクイザルに、2週間に1回溶媒またはデカン酸アビラテロン（ $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $60\text{mg}/\text{kg}$ 、及び $200\text{mg}/\text{kg}$ ）をIM注射した後の、最初の注射後最大85日までの、血清コルチゾール及びプロゲステロンレベルの経時的プロファイルデータを示す。注記：図中の0日目は、研究の-1日目に収集された試料を示す：cort=コルチゾール、prog=プロゲステロン。

【図6C】生殖腺が無傷である、性的に成熟したオスのカニクイザルに、2週間に1回溶媒またはデカン酸アビラテロン（ $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $60\text{mg}/\text{kg}$ 、及び $200\text{mg}/\text{kg}$ ）をIM注射した後の、最初の注射後最大85日までの、血清コルチゾール及びプロゲステロンレベルの経時的プロファイルデータを示す。注記：図中の0日目は、研究の-1日目に収集された試料を示す：17OHP=17OH-プロゲステロン、aldo=アルドステロン、cortico=コルチコステロン、DOC=デオキシコルチコステロン。

【図7A】ラット、株、CD（登録商標）[CrL:CD（登録商標）(SD)]に、デカン酸アビラテロン（ $90\text{mg}/\text{kg}$ ）を単回IM注射した後の、投与後最大168時間までの、アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的プロファイルデータを示す。

【図7B】ラット、株、CD（登録商標）[CrL:CD（登録商標）(SD)]に、デカン酸アビラテロン（ $90\text{mg}/\text{kg}$ ）を単回IM注射した後の、投与後最大168時間までの、デカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的プロファイルデータを示す。

【図7C】ラット、株、CD（登録商標）[CrL:CD（登録商標）(SD)]に、アビラテロン（ $1.1\text{mg}/\text{kg}$ ）もしくはデカン酸アビラテロン（ $1.6\text{mg}/\text{kg}$ ）を

10

20

30

40

50

単回 I V 注射したか、または溶媒もしくはデカン酸アビラテロン (90 mg / kg) を単回 I M 注射した後の、投与後 168 時間までの、平均血清アンドロステジオン (図面の表示 A n d r o) レベルの経時的プロファイルデータを示す。

【図 7 D】ラット、株、C D (登録商標) [C r l : C D (登録商標) (S D)] に、アビラテロン (1.1 mg / kg) もしくはデカン酸アビラテロン (1.6 mg / kg) を単回 I V 注射したか、または溶媒もしくはデカン酸アビラテロン (90 mg / kg) を単回 I M 注射した後の、投与後最大 168 時間後までの、平均血清プロゲステロン (図面の表示 P r o g) レベルの経時的プロファイルデータを示す。

【図 7 E】ラット、株、C D (登録商標) [C r l : C D (登録商標) (S D)] に、アビラテロン (1.1 mg / kg) もしくはデカン酸アビラテロン (1.6 mg / kg) を単回 I V 注射したか、または溶媒もしくはデカン酸アビラテロン (90 mg / kg) を単回 I M 注射した後の、投与後最大 168 時間後までの、平均血清テストステロン (図面の表示 T) レベルの経時的プロファイルデータを示す。

【図 7 F】ラット、株、C D (登録商標) [C r l : C D (登録商標) (S D)] に、アビラテロン (1.1 mg / kg) もしくはデカン酸アビラテロン (1.6 mg / kg) を単回 I V 注射したか、または溶媒もしくはデカン酸アビラテロン (90 mg / kg) を単回 I M 注射した後の、投与後最大 168 時間までの、平均血清コルチゾール (図面の表示 P r o g) レベルの経時的プロファイルデータを示す。

【図 7 G】ラット、株、C D (登録商標) [C r l : C D (登録商標) (S D)] に、アビラテロン (1.1 mg / kg) を単回 I V 注射した後の、投与後最大 168 時間までの、平均血清テストステロン (図面の表示 T) レベルの経時的プロファイルデータを示す。

【図 7 H】ラット、株、C D (登録商標) [C r l : C D (登録商標) (S D)] に、アビラテロン (90 mg / kg) を単回 I M 注射した後の、投与後最大 168 時間までの、平均血清テストステロン (図面の表示 T) レベルの経時的プロファイルデータを示す。

【図 8 A】ラット、株、C D (登録商標) [C r l : C D (登録商標) (S D)] に、アビラテロン (1.1 mg / kg) もしくはデカン酸アビラテロン (1.6 mg / kg) を単回 I V 注射したか、またはデカン酸アビラテロン (90 mg / kg) を単回 I M 注射した後の、投与後最大 168 時間までの、A U C 最後で表されるアビラテロンへの血漿及び組織曝露を示す。

【図 8 B】ラット、株、C D (登録商標) [C r l : C D (登録商標) (S D)] に、デカン酸アビラテロン (1.6 mg / kg) を単回 I V 注射したか、またはデカン酸アビラテロン (90 mg / kg) を単回 I M 注射した後の、投与後最大 168 時間までの、A U C 最後で表されるアビラテロンへの血漿及び組織曝露を示す。

【発明を実施するための形態】

【0037】

広い態様では、本開示は、血清ステロイドホルモンレベルの調節を必要とする対象における血清ステロイドホルモンレベルを調節するための新規な方法、及びそのようなステロイドホルモンに関連する疾患または障害を治療または予防するための新規な方法、ならびに方法に有用なアビラテロンプロドラッグ及び製剤に関する。本開示の実施形態は、アビラテロンプロドラッグが、C Y P 17 A 1 活性の持続的な阻害を達成するために、週に 1 回または数週間に 1 回の投薬頻度で対象に投与され得ることに部分的に基づいている。本開示の実施形態はまた、対象にアビラテロンプロドラッグを投与することで、対象を去勢する必要なく、または対象に、血清アンドロゲンレベルを低下させるのに有効な量の別の薬物を投与することなく、血清アンドロゲンレベルの持続的な低下を達成することができるという予期しない発見に部分的に基づいている。

【0038】

本明細書にさらに詳述され、米国特許第 10,792,292 B2 号及び米国仮出願第 63/073,502 号に部分的に記載されるように、本明細書の方法は、関連する副作用を低減させることができる、血清テストステロンの迅速かつ持続的な低下、去勢の必要がない、経口アビラテロンアセテート製剤を使用する方法と比較した肝臓毒性の低減ま

10

20

30

40

50

たはそれがない、改善されたバイオアベイラビリティ、経口アビラテロンアセテート製剤に関連する食事の影響の排除、服用負担の低減、患者の服薬遵守の向上、投与頻度の低減、活性薬物の安定した血中濃度の持続、 C_{max} の低減などを含むがこれらに限定されない、多くの態様において既存の方法よりも有利であり得る。

【0039】

したがって、様々な実施形態では、本開示は、テストステロンレベルを低下させるための、血清ステロイドホルモンレベルを調節するための新規な方法、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌などの、そのようなステロイドによって媒介されるか、またはそれに関連する疾患もしくは障害を治療もしくは防止するための新規な方法、及び／または方法に有用なアビラテロンプロドラッグ及び製剤を提供する。

10

【0040】

治療方法

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の疾患または障害の治療を必要とする対象において本明細書に記載の疾患または障害を治療する方法を提供する。方法は、典型的には、治療上有効な量の、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む医薬組成物を、去勢していない対象などの対象に、非経口的に投与することを含み、これは、 $CYP17A1$ を阻害するのに有効であり得、アンドロゲン、エストロゲン、糖質コルチコイド、プロゲステロン、及び鉱質コルチコイドなどの対象における様々なステロイドホルモンレベルを調節することができる。

【0041】

20

本明細書の方法は、多くの態様において、経口酢酸アビラテロンを使用する方法よりも有利である。例えば、経口の酢酸アビラテロン製剤と比べて、本明細書の医薬組成物を非経口的に投与することは、バイオアベイラビリティの向上、食事の影響の排除、服用負担の低減、投与頻度の減少、及びアビラテロンの有効血漿中レベルの持続、例えば、アビラテロンプロドラッグ製剤の投与後少なくとも1週間、典型的には、少なくとも2週間、及び最大10週間以上の、酢酸アビラテロンの経口投与で観察された1日当たりの C_{min} レベルを上回る継続的な血漿曝露、を提供することができる。本明細書に詳述されるように、アビラテロンプロドラッグを投与することは、 $CYP17A1$ の持続的な阻害を達成することができる（米国特許第10,792,292 B2号、及び米国仮特許出願第63/073,502号も参照されたい）。特に、本開示の実施例3に示すように、化学的に去勢したサルに10mg/kg、30mg/kg、または100mg/kgの用量で代表的なアビラテロンプロドラッグ、デカン酸アビラテロンを単回投与したところ、最大70日間まで、プロゲステロンレベル上昇の持続、ならびにコルチゾール、ジヒドロテストステロン、及びテストステロンレベルの低下によって証明されるように、 $CYP17A1$ 阻害の持続がもたらされた。10mg/kgの投与グループにおいてアビラテロンの血漿中濃度が1ng/mL未満まで低下した後であっても、PD効果が持続することが観察されることも明らかとなった。理論に拘束されることを望まないが、観察されたこれらの長期のPD効果は、アビラテロンによる $CYP17A1$ の緩慢かつ強固な結合に一部起因する可能性があり、これにより、 $CYP17A1$ の不可逆的阻害が効果的に達成された可能性がある（例えば、Cheong E. J. Y., et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 374:438-451 (2020)を参照されたい）。したがって、アビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤は、 $CYP17A1$ 活性の阻害、コルチゾールレベルなどの糖質コルチコイドレベルの低下、アンドロゲン及び／またはエストロゲンレベルなどの性ホルモンレベルの低下、及び／またはコルチゾールレベルなどの高糖質コルチコイドレベルに関連する疾患の治療、及び／またはアンドロゲン及び／またはエストロゲンレベルなどの性ホルモンレベルが高いことに起因する疾患の治療のために、有利に使用することができる。

30

40

【0042】

本明細書の実施例のセクションでも詳述されるように、本開示は、アビラテロンプロドラッグの投与は、去勢またはテストステロンレベルを低下させるのに有効な別の薬物を必

50

要とせず、プロドラッグの初回投与後数日以内に対象におけるテストステロンの持続的な低下をもたらすこともできることを予期せず示す。具体的には、2週間ごとに投与されるいくつかの用量（20、60、または200mg/kg/用量）での去勢していないサルへのデカン酸アビラテロンの筋肉内投与は、初回投与後15日以内に、テストステロン、アンドロステンジオン、デヒドロエピアンドロステロン、及びジヒドロテストステロンを含む血清アンドロゲンレベルの持続的な低下を達成した。同じ持続的な低下は、ラットにおける別の研究においても観察され、単回の筋肉内用量のデカン酸アビラテロンが、最大168時間（最後の試験時点）までテストステロンの持続的な低下を達成したことが見出された。理論に拘束されることを望まないが、アビラテロンプロドラッグの筋肉内投与は、アビラテロンの有効血漿中レベルの持続、ならびにアビラテロン及びアビラテロンプロドラッグの、睪丸などへの好ましい組織分布の両方をもたらしたと考えられ、これは、経口酢酸アビラテロン製剤（例えば、Zytiga（登録商標））によって達成されない血清ステロイドに対する観察された効果に寄与し得る。本明細書の方法は、所望のテストステロンレベルを達成するために去勢に依存しないため、本明細書の方法を、少なくとも、去勢されることを望まない、及び／または性腺テストステロン抑制薬に感受性である、もしくはそうでなければ不耐性である対象を治療するために使用することは、有利である。

10

【0043】

本開示は、アビラテロンプロドラッグを投与することが概して良好な耐容性を有し、例えば、試験用量でのデカン酸アビラテロンの筋肉内投与から肝臓毒性が観察されなかったことをさらに示す。したがって、本明細書の方法はまた、アビラテロンプロドラッグの投与前に、中等度から重度の肝障害（チャイルドブークラスBまたはC）などの肝障害を患っている対象を有利に治療することができる。

20

【0044】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の疾患または障害の治療を必要とする去勢していない対象において、本明細書に記載の疾患または障害を治療する方法を提供し、方法は、治療上有効な量の、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む医薬組成物を対象に、非経口的に投与することを含む。本明細書で使用される「去勢」、「去勢した」、及び同様の用語は、外科的及び化学的去勢を含む全ての形態の去勢を包含するものとして理解されるべきである。

30

【0045】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の疾患または障害を治療することを、それを必要とする対象において行う方法を提供し、方法は、治療上有効な量の、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む医薬組成物を対象に、非経口的に投与することを含み、対象は、アビラテロンプロドラッグの投与前に、中等度から重度の肝障害（チャイルドブークラスBまたはC）などの肝障害を患っている。

【0046】

典型的には、本明細書の方法では、血清及び／または性腺テストステロンレベルを低下させるのに有効な別の薬物は、アビラテロンプロドラッグによる治療中に、アビラテロンプロドラッグの投与と同時に対象に投与されず、そうでなければ、アビラテロンプロドラッグによる治療を妨害する。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外の性腺テストステロン抑制薬で、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外のいかなる性腺テストステロン抑制薬によっても治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、いかなるゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬によっても治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、プセレリン、ロイプロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン、及びトリプトレリンか

40

50

ら選択される薬物によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクサ（*linzagolixa*）及びレルゴリクスから選択される薬物によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬に感受性であり得るか、またはそうでなければ作動薬に不耐性であり得る。

【0047】

本明細書の方法によるいくつかの実施形態では、グルココルチコイド補充療法（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾンなどのグルココルチコイドを投与すること）は望ましくない。例えば、グルココルチコイドは、糖尿病などの基礎疾患を有し得る対象に対して禁忌であり得る。いくつかの実施形態では、方法は、対象がグルココルチコイド補充療法で治療されていないことも特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される薬剤によって治療されない。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、エプレレノンなどの鉱質コルチコイド受容体拮抗薬を対象へ投与することを含む場合がある。例えば、グルココルチコイド補充療法が望ましくない、及び／または投与されない本明細書の実施形態のいずれかにおいて、方法は、対象に、エプレレノンなどの鉱質コルチコイド受容体拮抗薬を投与することを含む場合がある。

【0048】

様々な疾患または障害は、本明細書の方法によって治療されるのに好適である。例えば、いくつかの実施形態では、疾患または障害は、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び糖質コルチコイド過剰に起因する症候群であり得る。いくつかの実施形態では、ホルモン依存性良性または悪性疾患は、アンドロゲンまたはエストロゲン依存性癌などのアンドロゲン依存性及びエストロゲン依存性疾患である場合がある。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性疾患は、前立腺癌または乳癌である場合がある。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性疾患は、CRPCまたはCSPCである。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性疾患は、転移性CRPCまたは転移性CSPCである。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性疾患はまた、卵巣癌、膀胱癌、肝細胞癌、または肺癌である場合がある。例えば、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、古典的または非古典的先天性副腎過形成、思春期早発症、多毛症などのアンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／またはクッシング症候群、クッシング病などのコルチゾール過剰に起因する症候群など、アンドロゲン過剰及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する様々な非腫瘍性症候群もまた、本明細書の方法によって治療することができる。

【0049】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書の方法は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性膠芽腫であり得る。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌は、前立腺癌（例えば、本明細書に記載されるもののうちのいずれか）である。本明細書の方法による治療に好適な前立腺癌は特に限定されず、限定はされないが、アピラテロンまたはその誘導体（特に酢酸アピラテロン）の製造販売が承認されている（例えば、米国または欧州において）か、またはアピラテロンまたはその誘導体（例えば、酢酸アピラテロン）が本出願の出願時にウェブサイト clinicaltrials.gov に登録されている試験などの臨床試験中または臨床試験後である、前立腺癌のいずれかを含む。例えば、いくつかの実施形態では、前立腺癌は、原発性／局部的前立腺癌（新たに診断されたまたは早期の）、進行性前立腺癌（例えば、再発性前立腺癌、局所的に進行性前立腺癌などの去勢後の）、再発性前立腺癌（例えば、一次療法に応答しなかった前立腺癌）、非転移性去勢抵抗性前立腺癌、転移性前立腺癌、

転移性去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）、またはホルモン感受性前立腺癌である場合がある。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、局部的前立腺癌、例えば、高リスク局部的前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌を患う患者は、例えば根治的前立腺摘出術後の前立腺特異的抗原の量が増加していることを特徴とする。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢抵抗性前立腺癌、または転移性去勢抵抗性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、新たに診断された高リスク転移性ホルモン感受性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性CRPC（mCRPC）であり、対照は、化学療法の臨床的必要性が示されていない、アンドロゲン除去療法が失敗した後の無症候性または軽度の症候性の対照である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性CRPC（mCRPC）であり、対象の疾患は、ドセタキセルベースまたはカバジタキセルベースの化学療法レジメンなどのタキサンベースの化学療法レジメン時またはその後に進行している。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、難治性前立腺癌である。本明細書で使用される場合、及び別途指定されない限り、語句「難治性前立腺癌」は、抗がん治療法に応答しない前立腺癌、または抗がん治療法に十分に応答しない前立腺癌を意味する。難治性前立腺癌はまた、再発性または回帰性前立腺癌を含む場合がある。本明細書で使用される場合、別途指定されない限り、語句「回帰性前立腺癌」は、抗がん治療法に一度は反応したが、そのような治療に反応しなくなったか、またはそのような治療に十分に反応しなくなった前立腺癌を意味する。本明細書で使用される場合、及び別途指定されない限り、語句「再発する（または再発性）前立腺癌」は、患者が以前に前立腺癌であると診断されて治療を受けたか、以前にがんではないと診断された後に、再発した前立腺癌を意味する。

10

20

【0050】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、乳癌を治療するためのものである。本明細書の方法による治療に好適な乳癌は特に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、乳癌は、分子アポクリンHER2陰性乳癌、転移性乳癌、例えばER+転移性乳癌、ER+及びHER2陰性乳癌、AR+三重陰性乳癌などである場合がある。

【0051】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、21ヒドロキシラーゼ欠乏症に関連し、また本明細書の方法によって治療することができる。

【0052】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、前立腺癌、乳癌、副腎癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、ワルデンストレーマクログロブリン血症、単クローン性ガンマグロブリン血症、良性単クローン性ガンマグロブリン血症、重鎖病、骨及び結合組織肉腫、脳腫瘍、甲状腺癌、膵臓癌、下垂体癌、眼癌、膣内癌、外陰部癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢癌、胆管癌、肺癌、精巣癌、陰茎癌、口腔癌、皮膚癌、腎臓癌、ウィルムス腫瘍及び膀胱癌などのがんを有する、去勢していない対象などの対照を治療するために使用することができる。

30

【0053】

いくつかの実施形態では、本明細書における方法は、対象を1つ以上の追加の療法によって治療することを含む場合がある。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、さらに放射線療法を受ける。いくつかの実施形態では、方法は、前立腺癌を治療するためのものであり、かつ例えば、本明細書の以下に記載されるような、Combination Treatment for Prostate Cancer（前立腺癌の併用療法）と題するセクションに記載される、1つ以上の追加の療法剤を対象へ投与することをさらに含む併用療法を含む。有用な追加の治療の非限定的な例としては、本明細書の要約セクションの[28]～[39]に記載されているもののいずれかも挙げられる。

40

【0054】

本明細書の方法によって治療されるのに好適な対象は、特に限定されず、これには、疾患または治療及び他の特徴の様々な段階にある対象が含まれる。例えば、本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、指定がない限り、または別段の矛盾がない限り、対象は

50

、去勢していない対象であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、対象が去勢しているかどうかにかかわらず、対象にアビラテロンプロドラッグを含む医薬組成物を投与することもできる。いくつかの実施形態では、対象は、前立腺切除を受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、アビラテロンプロドラッグの投与前に、中等度から重度の肝障害（チャイルドブークラス B または C）などの肝障害を患っていることを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬に感受性であるか、またはそうでなければ不耐性であることを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書の医薬組成物を投与される前に、化学療法未治療またはホルモン療法未治療であることを特徴とし得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、患者は、本明細書の医薬組成物を投与される前に、化学療法またはホルモ

10

【0055】

本明細書の方法のための好適な医薬組成物及びアビラテロンプロドラッグは、特に限定されず、本明細書の記載のデカン酸アビラテロン製剤などの本明細書に記載のもののいずれか、例えば、本明細書の要約セクションの [71] ~ [81] 及び [98] などの要約セクションに記載のもののいずれか、ならびに米国特許第 10, 792, 292 B2 号、及び米国仮出願第 63 / 073, 502 号に記載のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤のいずれかを含む。典型的に、本明細書の方法に好適な医薬組成物は、アビラテロンプロドラッグを含む長時間作用型非経口製剤である。いくつかの実施形態では、長時間作用型非経口製剤は、単回投与後の対象における長期間（例えば、少なくとも 1 週間、例えば、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、及び最大 6 週間、または 8 週間以上など）にわたって治療上有効な血漿レベルのアビラテロンを送達するように製剤化することができる。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療上有効な血漿中濃度は、少なくとも 1 ng/ml 、例えば、少なくとも 2 ng/ml 、少なくとも 4 ng/ml 、少なくとも 8 ng/ml の濃度であり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療上有効な血漿中濃度はまた、約 0.5 ng/ml 以上である

20

30

【0056】

本明細書の方法のための投与経路及び用法・用量も、特に限定されず、本明細書に記載されるもののいずれかを含む。典型的には、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して対象に投与することができる。例えば、いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介して対象に投与される。本明細書の非経口投与は、いくつかの実施形態において有利であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、非経口投与は、対象が食事をとるかどうかに関係なく実行することができ、したがって、いくつかの実施形態では、本開示のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤は、食事の有無に関係なく対象に投与することができる。言い換えると、患者が食後または空腹であるかは重要ではない。このことは、薬物は「少なくとも食事の 1 時間前、または食時の 2 時間後の空腹時に、水と一緒に服薬しなければならない」と述べる現在市販されている Zytiga（登録商標）製剤に関連する制限を排除する。したがって、他の利点の中でも、本明細書の方法は、患者の服薬遵守を改善することができる。

40

50

【0057】

本明細書の方法の用量及び頻度も、特に限定されず、本明細書に記載されるもののいずれかを含む。一般的に、医薬組成物は、週に1回または数週間に1回、対象に投与される。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、本明細書のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤を、週に1回～数ヶ月ごとに1回の範囲の投与頻度で投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、月に1回または数ヶ月に1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、対象に投与される。本明細書に記載されるように、 10 mg/kg 、 30 mg/kg 、または 100 mg/kg の用量の代表的なアビラテロンプロドラッグ、デカン酸アビラテロンの単回投与により、化学的に去勢したサルにおいて、最大70日間以上、CYP17A1阻害の持続がもたらされた。この結果は、本明細書に記載のより少ない頻度の投与スケジュールを裏付ける。いくつかの特定の実施形態では、本明細書の方法は、月に1回～数ヶ月ごとに1回、例えば1ヶ月ごとに1回、2ヶ月ごとに1回、3ヶ月ごとに1回、またはさらにより少ない頻度の投与の範囲の投与頻度で、本明細書のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤を投与することを含む。各投与に対する本明細書のアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）の投与量は、典型的には、対象の体重の 0.5 mg/kg ～ 200 mg/kg 、例えば約 0.5 mg ～約 200 mg/kg （例えば、約 0.5 mg/kg 、約 1 mg/kg 、約 5 mg/kg 、約 10 mg/kg 、約 20 mg/kg 、約 30 mg/kg 、約 50 mg/kg 、約 90 mg/kg 、約 100 mg/kg 、約 200 mg/kg 、または記載する値の任意の範囲）の範囲で変更可能である。いくつかの実施形態では、本投与により、（a）単回投与から少なくとも2週間の期間にわたる（例えば、最大10週間以上）、 1.0 ng/ml を超えるアビラテロンの血漿中濃度；（b）約 5 ng/ml ～約 300 ng/ml のアビラテロンの単回投与もしくは定常状態での C_{max} ；または（c）（a）及び（b）の両方などの本明細書に記載の薬物動態プロファイルのいずれかがもたらされ得る。いくつかの実施形態では、また、本投与により、投与後7日目（すなわち、投与時から168時間）のアビラテロンの血漿中濃度よりも少なくとも10倍高い、対象の組織中のアビラテロンの濃度がもたらされ得、組織は、肝臓、肺、精巣、鼠径リンパ、腸骨リンパ、副腎、及び前立腺から選択される。

10

20

【0058】

いくつかの実施形態では、具体的には、本明細書における前立腺癌を治療する方法において、本明細書におけるアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）の投与量及び頻度は、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7～15日の間など）に、血清テストステロンレベルを、去勢していない対象において約 50 ng/dL 以下（例えば、約 40 ng/dL 以下、約 30 ng/dL 以下、約 20 ng/dL 以下、約 10 ng/dL 以下など）に、または去勢した対象において約 1 ng/dL 以下に低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされるように、調整することができる。例えば、いくつかの実施形態では、投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与後15日目に測定して、血清テストステロンレベルを、去勢していない対象において約 50 ng/dL 以下（例えば、約 40 ng/dL 以下、約 30 ng/dL 以下、約 20 ng/dL 以下、約 10 ng/dL 以下など）に、または去勢した対象において約 1 ng/dL 以下に低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7～15日の間など）に、去勢していない対象において約 50 ng/dL 以下（例えば、約 40 ng/dL 以下、約 30 ng/dL 以下、約 20 ng/dL 以下、約 10 ng/dL 以下など）、または去勢した対象において約 1 ng/dL 以下の血清テストステロンレベルを達成かつ維持するなど、血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本明細書のアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）の投与量及び頻度は、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7～15日間など）に、ベースラインから血清テストステロンレベ

30

40

50

ルを50%以上、好ましくは75%以上を低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされるように、調整することができる。例えば、いくつかの実施形態では、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与後15日目に測定して、ベースラインから血清テストステロンレベルを50%以上、好ましくは75%以上を低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7日～15日間など）に、ベースラインから50%以上、好ましくは75%以上などの血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。明確にするために、語句「血清テストステロンレベルの持続的な低下」は、血清テストステロンレベルが、1日以上、3日以上、7日以上、及び最大1ヶ月、または数ヶ月であり得る持続的な期間にわたって、去勢していない対象において約50 ng/dL以下、もしくは去勢した対象において約1 ng/dL以下、またはベースラインと比較して50%以下などの低下したレベルに留まることを指すと理解されるべきである。本明細書に例示されるように、血清テストステロンレベルは、用量依存的に低下させることができ、200 mg/kg/用量の高用量で、血清テストステロンレベルは、少なくとも85日間、75%以上低下させることができる。

10

【0059】

ステロイドホルモンレベルを低下させる方法

本開示のいくつかの実施形態は、血清ステロイドホルモンレベルを低下させることを、それを必要とする対象において行う方法を対象とする。

20

【0060】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、血清テストステロンレベルを低下させることを、それを必要とする対象において行う方法を提供し、方法は、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む医薬組成物を対象に、非経口的に投与することを含む。典型的には、具体的には、対象が前立腺癌を有することを特徴とする場合、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7～15日間など）に、血清テストステロンレベルを、去勢していない対象において約50 ng/dL以下（例えば、約40 ng/dL以下、約30 ng/dL以下、約20 ng/dL以下、約10 ng/dL以下など）に、または去勢した対象において約1 ng/dL以下に低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。例えば、いくつかの実施形態では、投本与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与後15日目に測定して、血清テストステロンレベルを、去勢していない対象において約50 ng/dL以下（例えば、約40 ng/dL以下、約30 ng/dL以下、約20 ng/dL以下、約10 ng/dL以下など）に、または去勢した対象において約1 ng/dL以下に低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7～15日の間など）に、去勢していない対象において、約50 ng/dL以下（例えば、約40 ng/dL以下、約30 ng/dL以下、約20 ng/dL以下、約10 ng/dL以下など）、または去勢した対象において約1 ng/dL以下の血清テストステロンレベルを達成かつ維持するなど、血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。典型的には、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7～15日間など）に、ベースラインから血清テストステロンレベルを50%以上、好ましくは75%以上を低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。例えば、いくつかの実施形態では、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与後15日目に測定して、ベースラインから血清テストステロンレベルを50%以上、好ましくは75%以上を低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7日～15日間など）に、ベースラインから50%以上、好ましくは75%以上などの血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。

30

40

50

【0061】

血清テストステロンレベルを低下させるための本明細書の方法によって治療されるのに好適な対象は、特に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、去勢していない対象であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、対象が去勢しているかどうかにかかわらず、対象にアビラテロンプロドラッグを含む医薬組成物を投与することもできる。典型的には、本明細書の方法では、血清及び／または性腺テストステロンレベルを低下させるのに有効な別の薬物は、アビラテロンプロドラッグによる治療中に、アビラテロンプロドラッグの投与と同時に対象に投与されず、そうでなければ、アビラテロンプロドラッグによる治療を妨害する。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外の性腺テストステロン抑制薬で、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外のいかなる性腺テストステロン抑制薬によっても治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、いかなるゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬によっても治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、プセレリン、ロイプロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン、及びトリプトレリンから選択される薬物によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクサ（linzagolixa）及びレルゴリクスから選択される薬物によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬に感受性であり得るか、またはそうでなければ作動薬に不耐性であり得る。

10

20

【0062】

テストステロンの低下を必要とする対象は、典型的には、アンドロゲンを媒介するか、またはそれに関連する1つ以上の疾患または障害を患っている。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、性ホルモン依存性癌またはアンドロゲン受容体駆動型癌、例えば、本明細書に記載のもののいずれかを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、対象は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性膠芽腫を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、対象は、前立腺癌（例えば、本明細書に記載のもののいずれかを）を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、局部的前立腺癌、例えば、高リスク局部的前立腺癌である。いくつかの実施形態では、対象は、前立腺切除を受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、放射線療法によってさらに治療される。

30

【0063】

血清テストステロンレベルを低下させるための本明細書の方法のための好適な医薬組成物及びアビラテロンプロドラッグは、特に限定されず、本明細書の記載のデカン酸アビラテロン製剤などの本明細書に記載のもののいずれか、例えば、本明細書の概要セクションの[71]～[81]及び[98]などの概要セクションに記載のもののいずれか、ならびに米国特許第10,792,292 B2号、及び米国仮出願第63/073,502号に記載のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤のいずれかを含む。典型的には、医薬組成物は、アビラテロンプロドラッグを含む長時間作用型非経口製剤である。いくつかの実施形態では、長時間作用型非経口製剤は、単回投与の後、長期間（例えば、少なくとも1週間、例えば、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、及び最大6週間、または8週間以上など）にわたって有効な血漿中レベルのアビラテロンを送達して、血清テストステロンレベルを低下（例えば、去勢していない対象において約50 ng/dL以下、もしくは去勢した対象において約1 ng/dL以下に、またはベースラインと比較して50%以上）させるように製剤化することができる。いくつかの実施形態では、アビラテロンの有効な血漿中濃度は、少なくとも1 ng/mL、例えば、少なくとも2 ng/mL、少なくとも4 ng/mL、少なくとも8 ng/mLの濃度

40

50

であり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの有効な血漿中濃度は、約 0.5 ng/ml 以上であり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの有効な血漿中濃度はまた、約 0.1 ng/ml 以上であり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、対象に投与して、(a) 単回投与から少なくとも2週間の期間にわたって、 1.0 ng/ml を超えるアビラテロンの血漿中濃度；(b) 約 5 ng/ml ~ 約 300 ng/ml のアビラテロンの単回投与もしくは定常状態での C_{max} 、または(c) (a) 及び(b) の両方をもたらすように製剤化することができる。

【0064】

本明細書の方法のための投与経路及び用法・用量も、特に限定されず、本明細書に記載されるもののいずれかを含む。典型的には、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して対象に投与することができる。例えば、いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介して対象に投与される。一般的に、医薬組成物は、週に1回または数週間に1回、対象に投与される。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、月に1回または1ヶ月以上に1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、対象に投与される。

【0065】

いくつかの実施形態では、本開示は、 17α -ヒドロキシラーゼ活性及び $17, 20$ -リアーゼ活性を阻害するなど、 $CYP17A1$ 活性を阻害する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤のいずれかを、 $CYP17A1$ 活性の阻害を必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、去勢していない対象である。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ような性ホルモン依存性良性または悪性疾患を患っている。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ような、アンドロゲン過剰に起因する症候群及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を患っている。いくつかの実施形態では、対象は、例えば、本明細書に記載の性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌を患っている。方法のための好適な医薬組成物、対象、用法・用量、及び投与経路は、本明細書の要約セクションで示される方法に関連して記載されるもののいずれかなど、任意の組み合わせでの本明細書に記載されるもののいずれかを含む。

【0066】

いくつかの実施形態において、本開示は、それを必要とする患者において、糖質コルチコイド（例えば、コルチゾール）のレベルを低下させる方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤のいずれかを患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、去勢していない対象である。いくつかの実施形態では、患者は、クッシング症候群またはクッシング病などの本明細書に記載されるような高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を患っている。方法のための好適な医薬組成物、対象、用法・用量、及び投与経路は、本明細書の要約セクションで示される方法に関連して記載されるもののいずれかなど、任意の組み合わせでの本明細書に記載されるもののいずれかを含む。

【0067】

いくつかの実施形態において、本開示は、それを必要とする患者において、アンドロゲン（例えば、テストステロン及び／またはジヒドロテストステロン）及び／またはエストロゲンのレベルを低下させる方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤のいずれかを患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、去勢していない対象である。いくつかの実施形態では、対象は、アンドロゲン受容体駆動型癌を患っている。いくつかの実施形態では、対象は、先天性副腎過形成（例えば、古典的または非古典的な先天性副腎過形成）、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群性早発性思春期、多毛症などのアンドロゲン過剰に起因する症候群を患っている。いくつかの実施形態では、対象は、前立腺癌または乳癌を患っているなどのアンドロゲン及び／またはエストロゲンに関連するがんを患っている。いくつかの実施形態では

、対象は、本明細書に記載される性ホルモン依存性癌を患っている。方法のための好適な医薬組成物、対象、用法・用量、及び投与経路は、本明細書の要約セクションで示される方法に関連して記載されるもののいずれかなど、任意の組み合わせでの本明細書に記載されるもののいずれかを含む。

【0068】

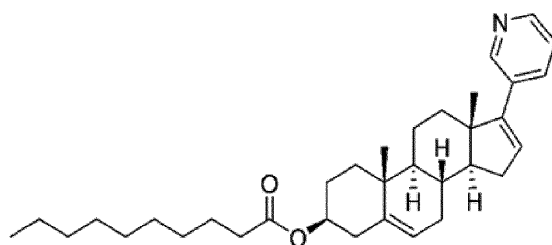
アビラテロンプロドラッグ及び製剤

様々なアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤も本明細書で提供され、これは、本明細書の方法に使用することができる。例えば、いくつかの実施形態では、アビラテロン薬物は、アビラテロン親油性エステル、例えば、アビラテロンの、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、（バテレート（*vaterate*））ペンタン酸エステル、イソカプロン酸エステル、ブシクラート（*buciclate*））、シクロヘキサンカルボン酸エステル、フェニルプロピオン酸エステル、カプロン酸エステル（ヘキサン酸エステル）、エナント酸エステル（ヘプタン酸エステル）、シピオン酸エステル、オクタン酸エステル、ノンカノエート（*noncanoate*）、デカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ドデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、テトラデカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、またはヘキサデカン酸エステルであり得る。他の好適なアビラテロンプロドラッグとしては、米国特許第10,792,292 B2号及び米国仮出願第63/073,502号に記載されているもののいずれかが挙げられ、これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0069】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、指定がない限り、または別段の矛盾がない限り、アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬物的に許容される塩であり得る。

【化9】



デカン酸アビラテロン

【0070】

典型的には、アビラテロンプロドラッグを含む医薬組成物（または代替的に本明細書においてアビラテロンプロドラッグ製剤と称される）は、非経口投与用に製剤化される。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化される場合がある。

【0071】

医薬組成物は、概して、非水性製剤、例えば、油ベースの製剤であり、かつ、（例えば、本明細書に記載されるような）非水性の薬学的に許容される担体を含む。医薬組成物は、典型的には、アビラテロンプロドラッグ及び薬学的に許容される担体を含む。薬学的に許容される担体は、特に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、例えば植物由来の油または脂肪酸の合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む注射用の薬学的に許容される油を含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または分溜ココナツ油などの準合成油及び商標Miglyolで販売されているような中鎖トリグリセリドであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、脂肪酸に由来するトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、独立してポリ不飽和、モノ不飽和、または飽和であることがある、長鎖及び／または中鎖脂肪酸に由来するトリ

グリセリドを含む。当業者によって理解されるように、中鎖脂肪酸は、6～12個の炭素を含む、例えば、カプロン酸（caproic acid）、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸などであり、短鎖脂肪酸は、典型的には、6個より少ない炭素を有すが、長鎖脂肪酸は、典型的には、13～21個の炭素を含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油を含み、このような油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油（落花生油）、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油から選択することができる。いくつかの特定の実施形態では、薬学的に許容される担体は、脂肪酸成分が主にリノール酸、オレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸であるトリグリセリドを含む、コーン油を含むことができる。

【0072】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油に加えて、薬学的に許容される担体は、アルコール、エステル、酸などの薬学的に許容される溶剤（または油が溶剤としてカウントされる場合は共溶剤）をさらに含む場合がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶剤は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、エタノール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート80、酢酸、及び／または酢酸エチルを含む場合がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶剤は、ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジルであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶剤は、ベンジルアルコールと安息香酸ベンジルとの組み合わせであってよい。ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルの組み合わせによって、薬学的に許容される油中のデカン酸アピラテロンの溶解度を大幅に向上させることができる。

【0073】

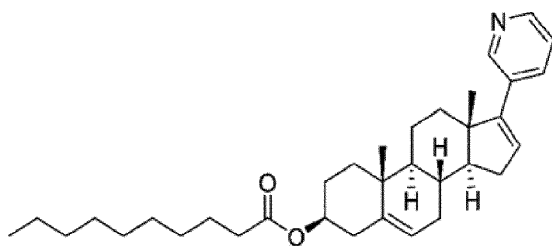
いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油及びさらなる薬学的に許容される溶剤を含むことができ、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油から選択され、さらなる薬学的に許容される溶剤は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む。

【0074】

デカン酸アピラテロンを含む例示的な製剤

いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、以下の式を有するデカン酸アピラテロン、

【化10】



またはそれらの薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を含む。デカン酸アピラテロンは、典型的には、その塩基性形態で医薬組成物中に存在し、文脈に反することが明白でない限り、そのように理解されるべきである。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、本明細書に記載の実質的に純粋な形態である場合がある。例えば、医薬組成物は、実質的に純粋なデカン酸アピラテロンを薬学的に許容される担体及び任意の他の成分と混合することによって調製することができる。いくつかの特定の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アピラテロンは、本明細書に記載の結晶形、好ましくは結晶形Aであり、医薬組成物は、結晶形（例えば、結晶形A）を薬学的に許容される担体及び任意選択の他の成分と混合（例えば、溶解、懸濁、またはそうでなければ混

合物の形成)することによって調製することができる。

【0075】

デカン酸アピラテロンは、典型的には、例えば、薬学的利用に好適な高純度の形態で調製される。いくつかの実施形態において、本開示は、例えば、重量、HPLC面積、またはその両方に対して80%を超える、好ましくは90%を超える(例えば、95%超、97%超、98%超、99%超、99.5%超の)純度を有する、実質的に純粋な形態のデカン酸アピラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、重量及び/またはHPLC面積に対して約95%、約97%、約99%、約99.5%、約99.9%、または明記する値の任意の範囲の純度によって特性付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、重量に対して約95%、約97%、約99%、約99.5%、約99.9%、または明記する値の任意の範囲の純度によって特性付けられ得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンはまた、150ppm未満、100ppm未満、50ppm未満、または10ppm未満などの低いパラジウム含有量を有することの特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、本明細書の表Dに示される仕様に適合する(実施例1Bを参照されたい)。実質的に純粋なデカン酸アピラテロンを調製するための例示的な手順については、実施例セクションにて示す。デカン酸アピラテロンの純度を測定するのに好適なHPLC法についても、実施例セクションにて記載する。実質的に純粋なデカン酸アピラテロンは、固体形態(例えば、本明細書に記載の結晶形、好ましくは結晶形A、非晶質形態、またはこれらの組み合わせ)、または溶液、懸濁液、または別の形態であってもよい。誤解を避けるために、本明細書の実質的に純粋なデカン酸アピラテロン及び1つ以上の他の成分を含むアピラテロンブロッグ薬剤は、本明細書の実質的に純粋なデカン酸アピラテロンと、1つ以上の他の成分との混合物であると理解されるべきであり、例えば、そのような製剤は、実質的に純粋なデカン酸アピラテロンを薬学的に許容される油、溶剤などの1つ以上の他の成分と混合すること(例えば、溶解させること、懸濁すること、または別の方法で混合物を形成すること)によって直接的にまたは間接的に得ることができる。

10

20

【0076】

いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、デカン酸アピラテロン、薬学的に許容される油(例えば、本明細書に記載されるような)、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油はコーン油である。いくつかの実施形態では、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、及びコーン油の合計量が100%となる状態で、ベンジルアルコールが、約5~10体積%の量で存在し、安息香酸ベンジルが、約10~20体積%の量で存在し、かつコーン油が、約70~85体積%の量で存在する。

30

【0077】

医薬組成物は、典型的には、約25mg/mL~約500mg/mLの濃度のデカン酸アピラテロンを含む。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、約50mg/mL、約100mg/mL、約150mg/mL、約200mg/mL、約250mg/mL、約300mg/mL、約350mg/mL、約400mg/mL、約500mg/mLまたは記載する値の任意の範囲の濃度で存在し得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、約100mg/mL~約300mg/mL、例えば約150mg/mL~約250mg/mL、約200mg/mL~約300mg/mLなどの濃度で存在し得る。

40

【0078】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、塩基性形態、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジル中のデカン酸アピラテロンを含む。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、約50~300mg/mLの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、ベンジルアルコールは、約50~150mg/mLの量である。いくつかの実施形態では、安息香酸ベンジルは、約100~300mg/mLの量である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1ミリリットル当たり、(a)約100mg~

50

約 300 mg（例えば、約 100 mg、約 120 mg、約 150 mg、約 180 mg、約 200 mg、または約 250 mg）の量の塩基性形態のデカン酸アビラテロン；（b）約 50 mg～約 150 mg（例えば、約 75 mg、約 100 mg、または約 125 mg）の量のベンジルアルコール；（c）約 100 mg～約 300 mg（例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、または約 250 mg）の量の安息香酸ベンジル；及び（d）1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中のベンジルアルコールとベンゾエートとの重量比は、約 2：1～約 1：5（例えば、約 1：1～1：3、例えば、約 1：2）の範囲にある。

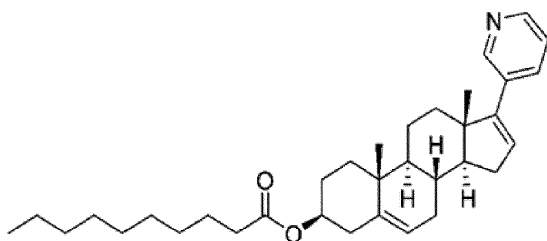
【0079】

実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含む例示的な製剤

10

いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、以下の式を有する、実質的に純粋なデカン酸アビラテロン、

【化 11】



20

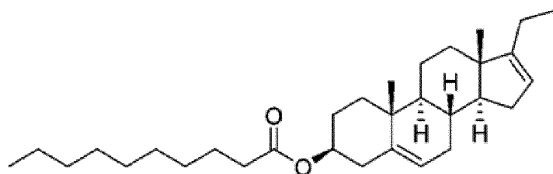
または、それらの薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される担体中に分散または溶解した塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含む。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、重量に対して少なくとも 95 %、好ましくは、少なくとも 98 %、例えば約 98.5 %、約 99 %、約 99.5 % 以上の純度を有する。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、重量に対して及び／または HPLC 面積に対して、純度が約 95 %、約 97 %、約 99 %、約 99.5 %、約 99.9 %、または明記する値の任意の範囲であることを特徴とする場合がある。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、重量に対して、純度が約 95 %、約 97 %、約 99 %、約 99.5 %、約 99.9 %、または明記する値の任意の範囲であることを特徴とする場合がある。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンはまた、150 ppm 未満、100 ppm 未満、50 ppm 未満、または 10 ppm 未満などの低いパラジウム含有量を有することを特徴とすることができる。アビラテロンは、典型的には、パラジウム触媒交差カップリング反応のステップで合成される。したがって、利用可能なアビラテロンは、一般に、望ましくないレベルのパラジウム残留物を有し、これは、粗デカン酸アビラテロン生成物中に運ばれ得る。本明細書に記載されるように、本開示は、溶剤としてのアセトン及び水及び活性炭を再結晶化するプロセスを使用することによって、実施例 1 B におけるデカン酸アビラテロンのパラジウム含有量を 5 ppm 未満、特に、3.7 ppm 未満に減少させることが可能であることを示す。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、本明細書の表 D に示される仕様に適合する（実施例 1 B を参照）。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、エチルプラステロンに由来する不純物を含む。例えば、いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、下記式を有するエチルプラステロンデカン酸エステルを含む。

30

40

50

【化 1 2】



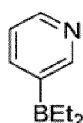
典型的には、存在する場合、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、2重量%未満、例えば1重量%未満、0.5重量%未満、例えば0.3重量%未満、0.2重量%未満、または0.1重量%未満の量のエチルプラステロンデカン酸エステルを含む。

10

【0080】

エチルプラステロンデカン酸エステルの量は、本明細書に記載したようなHPLC法によって容易に測定することができる。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンはまた、検出可能な量のエチルプラステロンデカン酸エステルを含んでいない場合がある。高純度のアビラテロン出発物質は、市販品から容易に入手できる。アビラテロン内の3-ピリジル基を導入するための交差カップリング反応で

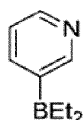
【化 1 3】



20

を使用するプロセスから得られたアビラテロン出発物質は、最終的にエチルプラステロンに変換することができる少量の不純物を含有し得る。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、検出可能な量のエチルプラステロンを有しないアビラテロン出発物質、例えば、

【化 1 4】



30

との交差カップリングを含まないプロセスから得られるものから調製することができる。実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、本明細書に記載のような結晶形などの固体形態であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、結晶形Aであり得、これは、以下のピークのうちの1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、または9）を有するX線パワー回折（XRPD）スペクトルを特徴とすることができる。4.6、6.9、8.7、17.5、18.3、18.6、19.1、19.6、及び20.8度2θ、±0.2°、約69.0℃での開始温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（DSC）パターン、またはこれらの組み合わせ。いくつかの実施形態では、結晶形Aは、図2Aに示されるのと実質的に同じXRPDスペクトルを特性とすることができ、例えば、XRPDスペクトルは、それらの相対強度に関係なく、図2Aに示されるピークに対応するそれぞれの回折角度（角度2θ、±0.2°）でのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶形Aは、図2Bに示されるのと実質的に同じDSCスペクトルを特性とすることができる。

40

【0081】

いくつかの実施形態では、本開示はまた、デカン酸アビラテロンの結晶形Aを調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、アセトン及び水などの好適な溶剤内にて、デカン酸アビラテロンを再結晶化することを含む場合がある。典型的な方法では、デカン酸アビラテロンを、まず、室温または加熱下（約40℃など）で、アセトンなどの

50

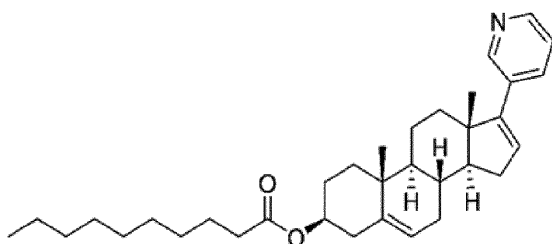
第 1 溶剤に溶解させて、溶液を形成し得、次いで、その溶液を冷却して、懸濁液を形成し得、任意選択で、続いて、これを水などの第 2 の溶剤（典型的には、デカン酸アビラテロンの溶解度が低い貧溶剤）で希釈し、一定時間（約 1 2 時間など）攪拌して、結晶形を形成し得る。溶剤の量、濃度などは、本開示を鑑みて当業者によって調節することができる。例示的な手順も実施例 1 A に示す。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、本開示はまた、デカン酸アビラテロンの結晶形 A を調製する方法を提供し、方法は、a) デカン酸アビラテロンを第 1 の溶剤に溶解して、第 1 の溶液を形成することと、b) 活性炭を第 1 の溶液に添加することと、c) 活性炭を除去して、第 2 の溶液を形成することと、d) デカン酸アビラテロンを第 2 の溶液から結晶化して、
デカン酸アビラテロンの結晶形 A を形成することと、を含み、デカン酸アビラテロンは、以下の構造を有する。

10

【 化 1 5 】



20

デカン酸アビラテロン

【 0 0 8 3 】

典型的には、結晶化ステップ d) は、第 2 の溶液を冷却すること、第 1 の溶剤の量を減少させること、及び／またはデカン酸アビラテロンが第 1 の溶剤よりも低い溶解度を有する貧溶剤を添加することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、結晶化ステップ d) は、第 2 の溶液を、例えば、約 4 0 °C から室温に冷却することを含む。いくつかの実施形態では、結晶化ステップ d) は、第 2 の溶液を冷却し、第 1 の溶剤の量を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、結晶化ステップ d) は、第 1 の溶剤の量を減らすこと、及びデカン酸アビラテロンが第 1 の溶剤よりも低い溶解度を有する貧溶剤を添加することを含む。いくつかの実施形態では、結晶化ステップ d) は、第 2 の溶液を冷却すること、第 1 の溶剤の量を減少させること、及びデカン酸アビラテロンが第 1 の溶剤よりも低い溶解度を有する貧溶剤を添加することを含む。

30

【 0 0 8 4 】

様々な溶剤が、第 1 の溶剤として好適であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、第 1 の溶剤は、アセトン、ジオキサン、1-プロパノール、メチル t e r t -ブチルエーテル、イソプロピルエーテル、n-ブタノール、クロロホルム、酢酸エチル、ニトロメタン、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、2-ブタノール、酢酸イソプロピル、エタノール、メタノール、トルエン、アセトニトリル、ヘプタン、2-プロパノール、2-ブタノン、2-メチルテトラヒドロフラン、メタノールとテトラヒドロフランとの組み合わせ、メタノールとクロロホルムとの組み合わせ、アセトニトリルとn-ブタノールとの組み合わせ、及びアセトニトリルと2-プロパノールとの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、第 1 の溶剤は、酢酸エチル、n-ブタノール、クロロホルム、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、アセトニトリル、2-ブタノン、ヘプタン、トルエン、及びメタノールから選択されるものから選択され、結晶化ステップ d) は、第 2 の溶液を冷却すること及び／または第 1 の溶剤の量を減少させることを含む。

40

【 0 0 8 5 】

いくつかの好ましい実施形態では、第 1 の溶剤は、アセトンであり得る。

【 0 0 8 6 】

50

いくつかの好ましい実施形態では、貧溶剤は、水であり得る。

【0087】

いくつかの好ましい実施形態では、結晶化ステップd)は、デカン酸アピラテロンが第1の溶剤よりも低い溶解度を有する貧溶剤を添加することを含む。いくつかの実施形態では、第1の溶剤は、アセトンであり、貧溶剤は、水である。

【0088】

貧溶剤が使用される場合、第2の溶液中の貧溶剤と第1の溶剤との体積の比は、典型的には、約1:50~約1:10の範囲にあり、例えば、約1:50、約1:30、約1:20、約1:10、またはその間の任意の範囲である。

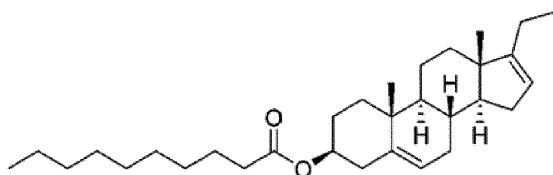
【0089】

溶剤の量、濃度などは、本開示を鑑みて当業者によって調節することができる。例示的な手順も、実施例1Bに示される。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンの結晶形Aを調製する方法は、実施例1Bに示される手順と実質的に同じであり得る。

【0090】

本明細書の方法のいずれかによって調製される、デカン酸アピラテロンの結晶形Aも、本開示の新規な組成物である。典型的には、本明細書の方法のいずれかに従って調製されたデカン酸アピラテロンの結晶形Aは、形態B及び形態Cのデカン酸アピラテロン、例えば、XRPDによる検出可能な量の形態B及び形態Cを実質的に含まないことを特徴とすることができる。典型的には、本明細書の方法のいずれかに従って調製されたデカン酸アピラテロンの結晶形Aは、実質的に純粋なものであることを特徴とすることができ、例えば、結晶形Aは、(1)50ppm未満、例えば、10ppm未満のパラジウム含有量を有すること、(2)重量で少なくとも95%、好ましくは、少なくとも98%、例えば、約98.5%、約99%、約99.5%以上の純度を有すること、(3)1%未満(例えば、0.3%未満、0.2%未満、または0.1%未満など0.5%未満)の、以下の式を有するエチルプラステロンデカン酸エステルを有すること、

【化16】



(4)表Dに示される仕様に適合すること、またはそれらの任意の組み合わせを有することを特徴とすることができる。

【0091】

いくつかの実施形態では、本開示はまた、デカン酸アピラテロンの結晶形Bを提供する。いくつかの実施形態では、結晶形Bは、以下のピークのうちの1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、または7)を有するX線パワー回折(XRPD)スペクトルを特徴とすることができる。4.4、6.6、14.8、16.4、18.1、21.6、及び22.2度2θ、±0.2°、それぞれ約60.6℃及び約64.9℃での開始温度で2つの吸熱ピークを有する示差走査熱量測定(DSC)パターン、またはこれらの組み合わせ。いくつかの実施形態では、結晶形Bは、図2Dに示されるのと実質的に同じXRPDスペクトルを特性とすることができ、例えば、XRPDスペクトルは、それらの相対強度に関係なく、図2Dに示されるピークに対応するそれぞれの回折角度(角度2θ、±0.2°)でのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶形Bは、図2Eに示されるのと実質的に同じDSCスペクトルを特性とすることができる。結晶形Bは、典型的には、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルアセトアミド(DMA)、メチルtert-ブチルエーテル、2-プロパノール、またはヘプタンなどの好適な溶剤にデカン酸アピラテロンを溶解して、溶液を形成し、溶液を約-10℃~約-20℃などに冷却して、結晶形を形成することによって調製することができる。例示的な手順は、本明細書の実施例

1 C に示す。

【0092】

いくつかの実施形態では、本開示はまた、デカン酸アピラテロンの結晶形 C を提供する。いくつかの実施形態では、結晶形 C は、以下のピークのうちの 1 つ以上を有する X 線パワー回折 (XRPD) スペクトルを特徴とすることができる。4.9、6.3、14.5、及び 15.3、度 2θ 、 $\pm 0.2^\circ$ 、それぞれ約 58.7℃ 及び約 66.6℃ での開始温度で 2 つの吸熱ピークを有する示差走査熱量測定 (DSC) パターン、またはこれらの組み合わせ。いくつかの実施形態では、結晶形 C は、図 2 G に示されるのと実質的に同じ XRPD スペクトルを特性とすることができ、例えば、XRPD スペクトルは、それらの相対強度に関係なく、図 2 G に示されるピークに対応するそれぞれの回折角度 (角度 2θ 、 $\pm 0.2^\circ$) でのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶形 C は、図 2 H に示されるのと実質的に同じ DSC スペクトルを特性とすることができる。結晶形 C は、典型的には、エタノールと 2-ブタノールとの 1:1 の混合物などの好適な溶剤中にデカン酸アピラテロンを溶解させ、蒸発などによって溶剤の量を減少させて、結晶形を形成することによって調製することができる。例示的な手順は、本明細書の実施例 1 C に示す。

10

【0093】

デカン酸アピラテロンを含む本明細書の医薬組成物は、典型的には、本明細書に記載の好適な溶媒中のデカン酸アピラテロンの溶液である。典型的には、溶液は、結晶形 A、B、及び/または C などの固体形態のデカン酸アピラテロンのうちの 1 つ以上を、好適な溶媒に溶解させることによって調製することができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、本開示は、固体形態のデカン酸アピラテロンのうちの 1 つ以上を含む医薬組成物も提供する。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載の結晶形 A を含む場合がある。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載の結晶形 B を含む場合がある。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載の結晶形 C を含む場合がある。

20

【0094】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、(例えば、本明細書に記載されるような) 薬学的に許容される油、及び任意選択で、(例えば、本明細書に記載されるような) さらなる薬学的に許容される溶剤を含む薬学的に許容される担体中に分散または溶解した塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アピラテロンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、トリグリセリド (例えば、長鎖及び/または中鎖トリグリセリド)、を含み、かつさらなる薬学的に許容される溶剤は、存在する場合、アルコール、エステル及び/または酸性溶剤を含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油から選択され、かつさらなる薬学的に許容される溶剤は、存在する場合、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む。

30

【0095】

いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、(例えば、本明細書に記載されるような) 薬学的に許容される油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジル中に溶解した塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アピラテロンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジル中に溶解した塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アピラテロンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、(a) 約 25 mg/mL ~ 約 500 mg/mL (例えば、約 25 mg/mL、約 50 mg/mL、約 100 mg/mL、約 120 mg/mL、約 150 mg/mL、約 180 mg/mL、約 200 mg/mL、約 250 mg/mL、約 300 mg/mL、約 400 mg/mL、約 500 mg/mL、または約 100 mg/mL ~ 約 300 mg/mL などの記載する値の任意の範囲) の濃度の塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アピラテロン; (b) 約 50 mg ~ 約 150 mg/mL の量のベンジルアルコール; (c) 約 100 m

40

50

g ～約 300 mg / mL の量の安息香酸ベンジル；及び（d）薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載されるような）、例えば、医薬組成物の体積に対して適量のコーン油、を含む。いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、1 ミリリットル当たり、（a）約 100 mg ～約 300 mg（例えば、約 100 mg、約 120 mg / mL、約 150 mg / mL、約 180 mg / mL、約 200 mg / mL、または約 250 mg、の記載する値の任意の範囲）の量の塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン；（b）約 50 mg ～約 150 mg（例えば、約 75 mg、約 100 mg、もしくは約 125 mg、または記載する値の任意の範囲）の量のベンジルアルコール；（c）約 100 mg ～約 300 mg（例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、もしくは約 250 mg、または記載する値の任意の範囲）の量の安息香酸ベンジル；及び（d）1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中のベンジルアルコールとベンゾエートとの重量比は、約 2：1 ～約 1：5（例えば、約 1：1 ～1：3、例えば、約 1：2）の範囲にある。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを薬学的に許容される担体と混合すること（例えば、溶解させること）によって調製することができる。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンをコーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルと混合すること（例えば、溶解させること）によって調製することができる。

10

【0096】

実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物は、典型的に非経口投与用に製剤化される。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、所望の粘度、グライド力、微粒子の数、エンドトキシンなどを伴い、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射などの非経口注射用に製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（1）0.1 Pa・s 未満、例えば約 0.05 Pa・s 以下の粘度；（2）21 G、1.5 インチ針を用いて素口絵する場合、約 1 ～10 N のグライド力、及び／または 23 ゲージ（または 23 G）、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 2 ～15 N のグライド力、及び／または 27 G、1.5 インチ針を用いて測定する場合、約 30 ～150 N のグライド力；（3）USP <788> 及び／または <789> に従って測定された、10 μm 以上のサイズの 1000 個以下の粒子、及び 25 μm 以上のサイズの 300 個以下の粒子；及び／または（4）USP <85> に従って測定された、100 EU / mL 未満、例えば、25 EU / mL 未満の細菌エンドトキシンを有することを特徴とする。粘度及びグライド力の測定方法は、当技術分野において既知であり、本明細書においても実施例 2 で例示される。グライド力測定は、5 mL シリンジ用の 5 mL 充填剤または 3 mL シリンジ用の 2 mL 充填剤を使用して行うことができる。本明細書で言及する USP 法 <788>、<789> 及び <85> は、当業者にも知られているような現在のバージョンの方法であると理解されるべきである。

20

30

【0097】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、特に明記されるか、文脈と明らかに反する場合を除き、デカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（アビラテロンプロドラッグ製剤とも呼ばれる場合がある）は、本明細書に記載のような実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物のいずれかであってよい。

40

【0098】

デカン酸アビラテロンは、典型的には、前立腺癌などの本明細書に記載の疾病または疾患を治療するのに治療上有効な量で医薬組成物に含まれる。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象への単回投与後、少なくとも 1 週間、例えば、少なくとも 2 週間、少なくとも 4 週間、及び最大 6 または 8 週間以上、例えば、最大 10 週間以上の期間にわたって、アビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供するのに十分な量で医薬組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロ

50

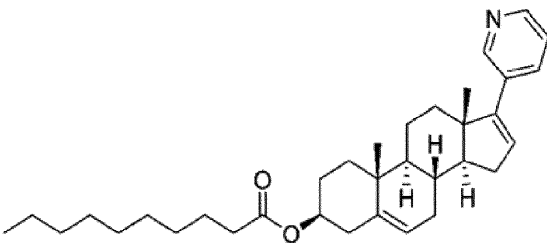
ンは、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象への単回投与後、少なくとも1週間、例えば、少なくとも2週間、少なくとも4週間、及び最大6または8週間以上、例えば、最大10週間以上の期間にわたって、約1 ng/ml以上、例えば約2 ng/ml以上、約4 ng/ml以上、約5 ng/ml以上、約8 ng/ml以上などのアビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供するのに十分な量で医薬組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象への単回投与後、少なくとも1週間、例えば、少なくとも2週間、少なくとも4週間、及び最大6または8週間以上、例えば、最大10週間以上の期間にわたって、約0.5 ng/ml以上のアビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供するのに十分な量で医薬組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象への単回投与後、少なくとも1週間、例えば、少なくとも2週間、少なくとも4週間、及び最大6または8週間以上、例えば、最大10週間以上の期間にわたって、約0.1 ng/ml以上のアビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供するのに十分な量で医薬組成物中に存在し得る。

10

20

【0099】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、以下の式を有するデカン酸アビラテロン、
【化17】



30

薬学的に許容される油、及び薬学的に許容される溶剤を含む、例えば、単位製剤である医薬組成物を提供し、デカン酸アビラテロンは、その塩基性形態であり、約25 mg/ml～約500 mg/ml、例えば、約50 mg/ml、約100 mg/ml、約120 mg/ml、約150 mg/ml、約180 mg/ml、約200 mg/ml、約250 mg/ml、約300 mg/ml、約350 mg/ml、約400 mg/ml、約500 mg/ml、または記載する値の任意の範囲の濃度で存在し、例えば、単位製剤である医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射などの非経口注射用に製剤化され、例えば、単位製剤である医薬組成物は、約50 mg～約5,000 mg、例えば、約100 mg、約350 mg、約500 mg、約1,000 mg、約1,500 mg、約2,000 mg、約5,000 mg、または記載する値の任意の範囲の量のデカン酸アビラテロンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単位製剤であってよい。典型的には、投与量に応じて、単位製剤の1つ以上（例えば、1つ）が、それを必要とする患者へ投与されてよい。例えば単位製剤である医薬組成物中の薬学的に許容される油は、本明細書に記載のもののいずれかであってよい。例えば、いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、植物由来の油または脂肪酸の合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、注射用の薬学的に許容される油である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または分溜ココナツ油などの準合成油及び商標Miglyolで販売されているような中鎖トリグリセリドであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、脂肪酸に由来するトリグリセリドを含むことができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、独立してポリ不飽和、モノ不飽和、または飽和であること

40

50

がある、長鎖及び／または中鎖脂肪酸に由来するトリグリセリドを含むことができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油（落花生油）、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油から選択することができる。いくつかの特定の実施形態では、薬学的に許容される油は、脂肪酸成分が主にリノール酸、オレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸であるトリグリセリドを含む、コーン油を含むことができる。また、例えば単位製剤である医薬組成物中の薬学的に許容される溶剤には、本明細書に記載のもののいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、アルコール、エステル、酸などの薬学的に許容される溶剤（または油が溶剤としてカウントされる場合は共溶剤）。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶剤は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、エタノール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート 80、酢酸、及び／または酢酸エチルを含む場合がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶剤は、ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジルであってよい。いくつかの実施形態では、例えば単位製剤である医薬組成物は、デカン酸アピラテロン、（例えば、本明細書に記載されるような）薬学的に許容される油、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油はコーン油である。いくつかの実施形態では、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、及びコーン油の合計量が 100% となる状態で、ベンジルアルコールが、約 5～10 体積% の量で存在し、安息香酸ベンジルが、約 10～20 体積% の量で存在し、かつコーン油が、約 70～85 体積% の量で存在する。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、本明細書に記載のような実質的に純粋な形態である。いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、（a）約 25 mg/ml～約 500 mg/ml（例えば、約 25 mg/ml、約 50 mg/ml、約 100 mg/ml、約 120 mg/ml、約 150 mg/ml、約 180 mg/ml、約 200 mg/ml、約 250 mg/ml、約 300 mg/ml、約 400 mg/ml、約 500 mg/ml、または記載する値の任意の範囲、例えば約 100 mg/ml～約 300 mg/ml）の濃度の、その塩基性形態での本明細書の実質的に純粋なデカン酸アピラテロンなどのデカン酸アピラテロン；（b）約 50 mg～約 150 mg/ml の量のベンジルアルコール；（c）約 100 mg～約 300 mg/ml の量の安息香酸ベンジル；及び（d）薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載されるような）、具体的には、例えば、医薬組成物の体積に対して適量のコーン油、を含む。いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、1 ミリリットル当たり、（a）約 100 mg～約 300 mg（例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、もしくは約 250 mg、または記載する値の任意の範囲）の量の塩基性形態の本明細書の実質的に純粋なデカン酸アピラテロンなどのデカン酸アピラテロン；（b）約 50 mg～約 150 mg（例えば、約 75 mg、約 100 mg、もしくは約 125 mg、または記載する値の任意の範囲）の量のベンジルアルコール；（c）約 100 mg～約 300 mg（例えば、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、もしくは約 250 mg、または記載する値の任意の範囲）の量の安息香酸ベンジル、及び（d）1 ミリリットルに対して適量のコーン油を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中のベンジルアルコールとベンゾエートとの重量比は、約 2：1～約 1：5（例えば、約 1：1～1：3、例えば、約 1：2）の範囲にある。いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、デカン酸アピラテロン、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、及びコーン油を、各々、本開示の実施例 2 に示されるのと実質的に同じそれぞれの量（1 ミリリットル当たりの mg）で含む。

【0100】

いくつかの実施形態では、本開示は、表 C に示されるような例示的なデカン酸アピラテロン製剤を提供する。表中の全ての数値は、「約」という用語が先行していると理解されるべきである。デカン酸アピラテロンの濃度は、最終製剤・ml 当たりのデカン酸アピラテロンの量・mg で表され、これは、溶液または懸濁液である場合がある。表内の油（一次溶剤）及び共溶剤（ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジル）の量は、油及び共溶剤の両方を含む溶剤のうちの体積パーセントとして表される。好適な油は、コーン

10

20

30

40

50

油などの、本明細書に記載されるような薬学的に許容される油のいずれかを含む。任意の追加成分は、表 C には示されていない。

【 0 1 0 1 】

【表 1】

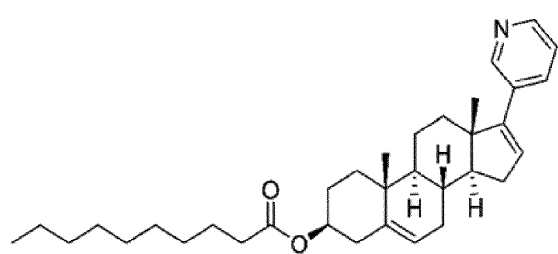
表 C. 例示的なデカン酸アピラテロン製剤

成分	量／濃度		
	典型的	例示的な範囲	さらなる例示的な範囲
デカン酸アピラテロン	2 5 m g ／ m l ～ 5 0 0 m g ／ m l	5 0 m g ／ m l ～ 3 0 0 m g ／ m l ； 1 0 0 m g ／ m l ～ 3 0 0 m g ／ m l	7 5 m g ／ m l ～ 3 0 0 m g ／ m l 、 例 えば、1 5 0 m g ／ m l ～ 約 2 5 0 m g ／ m l
油（例えば、コーン油、ヒマシ油、ゴマ油、ピーナツ油、綿実油、及び／またはM i g l y o l 8 1 2）	3 0 % ～ 1 0 0 % の 溶 剤	5 0 % ～ 9 0 % の 溶 剤	6 0 % ～ 9 0 % の 溶 剤、例えば、7 0 %
ベンジルアルコール	0 % ～ 2 0 % の 溶 剤	0 % ～ 1 5 % の 溶 剤	0 % ～ 1 0 % の 溶 剤、例えば、1 0 %
安息香酸ベンジル	0 % ～ 5 0 % の 溶 剤	0 % ～ 3 5 % の 溶 剤	0 % ～ 3 0 % の 溶 剤、例えば、2 0 %

【 0 1 0 2 】

本明細書の医薬組成物または単位製剤は、本明細書にて開示する方法を鑑みて当業者によって調製することができる。いくつかの実施形態では、本開示は、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象への非経口投与に好適なデカン酸アピラテロン製剤を調製するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、以下の式を有するデカン酸アピラテロンを、

【化 1 8】



薬学的に許容される担体中で混合（溶解または懸濁など）して、混合物（溶液または懸濁液など）を形成することを含む。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、本明細書に記載のような実質的に純粋な形態である。いくつかの実施形態では、方法は、混合物（例えば、溶液または懸濁液）を滅菌することをさらに含む。いくつかの実施形態では、溶解させることまたは懸濁することは、本明細書に記載のデカン酸アピラテロンの結晶形（例えば、結晶型 A）を薬学的に許容される担体中で混合（例えば、溶解または懸濁）することを含んでもよい。いくつかの実施形態では、混合すること（例えば、溶解させ

ることまたは懸濁すること)は、薬学的に許容される担体中で本明細書に記載の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを混合すること(例えば、溶解させることまたは懸濁すること)を含んでもよい。好適な薬学的に許容される担体及び量、デカン酸アビラテロンの量、デカン酸アビラテロンの濃度には、本明細書に記載のもののいずれかが含まれる。例えば、いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油及び薬学的に許容される溶剤を含み、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、または大豆油を含み、薬学的に許容される溶剤は、ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジルを含み、デカン酸アビラテロンは、約50mg/mL～約300mg/mL、例えば約100mg/mL～約300mg/mLの濃度で存在する。

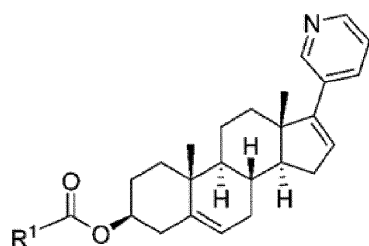
10

【0103】

式Iのアビラテロンプロドラッグ

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、米国特許第10,792,292B2号、及び米国仮出願第63/073,502号に記載されるもののうちのいずれかによるアビラテロンプロドラッグを含む場合がある。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式Iのアビラテロンプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩を含むことができ、

【化19】



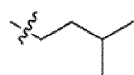
20

式I

式中、R¹が、R¹⁰、O-R¹⁰、またはNHR¹⁰であり、R¹⁰が、C₇₋₃₀アルキル；C₇₋₃₀アルケニル；C₇₋₃₀アルキニル；典型的には総炭素数が5～16のシクロアルキルで置換されたアルキル；典型的には総炭素数が7～16のフェニルで置換されたアルキル；典型的には総炭素数が5～16の1つ以上のアルキルで任意に置換されたシクロアルキル；及び

30

【化20】



などの分枝鎖C₅またはC₆アルキルから選択される。

【0104】

いくつかの好ましい実施形態では、R¹⁰は、C₇₋₃₀アルキルである。本明細書で使用される場合、置換されることが明示的に述べられていない限り、アルキルは非置換であると理解されるべきである。ただし、アルキルは直鎖型または分枝鎖型のいずれかである場合がある。いくつかの実施形態では、R¹⁰は、直鎖C₇₋₃₀アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、R¹⁰は、分枝鎖C₇₋₃₀アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、R¹⁰は、直鎖C₇₋₁₆アルキルであり、例えば、R¹⁰は、式-(CH₂)_n-CH₃を有する場合があり、式中nは6～15の間(例えば、6、7、8、9、10、11または12などの6～12の間)の整数である。いくつかの実施形態では、R¹⁰は、分枝鎖C₇₋₁₆アルキルであってよい。

40

【0105】

いくつかの実施形態では、R¹⁰はまた、シクロアルキルで置換されたアルキルであっ

50

てよい。典型的には、このような実施形態では、 R^{10} は、総数5～16の炭素有し、換言すれば、アルキル部分とシクロアルキル部分の総炭素数が5～16である。シクロアルキルは、典型的には非置換である。しかしながら、いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、例えば1つまたは2つの低級アルキル（例えば、 C_{1-4} アルキル）で任意的に置換されてよい。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、典型的には、総炭素数6～12の C_{3-6} シクロアルキルで置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 C_{3-6} シクロアルキルで置換された直鎖アルキルであり、例えば、 R^{10} は、式-(CH_2) $_n$ - C_y を有する場合があります、式中 n は1～6（例えば1、2、3、4、5、または6）の整数であり、 C_y は C_{3-6} シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルなど）である。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、式-(CH_2) $_n$ - C_y を有する場合があります、式中 n は1または2であり、 C_y はシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} はまた、 C_{3-6} シクロアルキルで置換された分枝鎖アルキル（例えば、分枝鎖 C_{2-6} ）であってよい。本明細書で使用される場合、分枝鎖 C_2 アルキルは、1，1-二置換エチル基、例えば、 $CH(CH_3)-C_y$ であると理解されるべきである。

10

【0106】

いくつかの実施形態では、 R^{10} はまた、フェニルで置換されたアルキルであってよい。典型的には、このような実施形態では、 R^{10} は、総数7～16の炭素有し、換言すれば、アルキル部分とフェニル部分の総炭素数が5～16である。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、フェニルで置換された直鎖アルキルであり、例えば、 R^{10} は、式-(CH_2) $_n$ - C_y を有する場合があります、式中 n は1～6（例えば1、2、3、4、5、または6）の整数であり、 C_y はフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、式-(CH_2) $_n$ - C_y を有する場合があります、式中 n は1または2であり、 C_y はフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} はまた、フェニルで置換された分枝鎖アルキル（例えば、分枝鎖 C_{2-6} ）であってよい。フェニルは、典型的には非置換である。しかしながら、いくつかの実施形態では、フェニルは、例えば1つまたは2つの低級アルキル（例えば、 C_{1-4} アルキル）で任意的に置換されてよい。

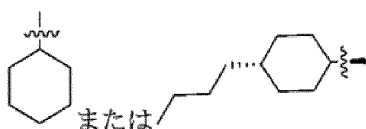
20

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、1つ以上のアルキルで任意的に置換されたシクロアルキルであってよい。このような実施形態では、 R^{10} は、典型的には総数5～16の炭素有し、換言すれば、シクロアルキルとその任意の置換基の総炭素数が5～16である。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、非置換のまたは C_{1-4} アルキルで置換された C_{3-6} シクロアルキルであってよい。いくつかの特定の実施形態では、 R^{10} は、

30

【化21】



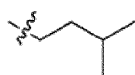
であり得る。

40

【0108】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、分枝鎖 C_5 または C_6 アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、

【化22】



であり得る。その他の分枝鎖 C_5 または C_6 アルキルもまた、好適である。

【0109】

50

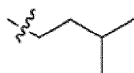
いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 C_{7-30} アルケニルまたは C_{7-30} アルキニルなどの不飽和脂肪族基であってよい。

【0110】

いくつかの好ましい実施形態では、式 I の化合物は、アビラテロンのエステルであり、例えば、 R^1 は、 R^{10} であり、 R^{10} については、本明細書にて定義する。いくつかの実施形態では、式 I 中の R^1 は、 C_{7-16} アルキルである場合があり、例えば、アルキルは、 $-(CH_2)_n-CH_3$ の式を有し、式中 n は 6 ~ 12 の間の整数（例えば、6、7、8、9、10、11 または 12）である。いくつかの実施形態では、式 I 中の R^1 は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ で表すことができ、式中 n は 1 ~ 6 の整数であり、 Cy は C_3-6 シクロアルキルまたはフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、 n は 1 または 2 であってもよく、また Cy はシクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルである。いくつかの特定の実施形態では、式 I の R^1 は、

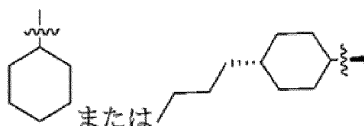
10

【化 23】



であり得る。いくつかの特定の実施形態では、式 I の R^1 は、

【化 24】



20

であり得る。 R^1 のその他の好適な基は、本明細書にて定義する R^{10} のいずれかを含む。

【0111】

いくつかの実施形態では、式 I 中の R^1 はまた、 $O-R^{10}$ または NHR^{10} であってよく、 R^{10} については、本明細書にて定義する。

【0112】

典型的には、式 I の化合物は、塩基性形態で製剤中に、例えば、非水性製剤中に存在し得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、式 I の化合物の薬学的に許容される塩もまた有用である。その塩形態として特に言及されない限り、または文脈と矛盾しない限り、式 I の化合物は、本明細書に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤中でその塩基性形態であり得る。いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、実質的に純粋な形態である場合がある。

30

【0113】

アビラテロンプロドラッグ製剤

いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグを含む医薬組成物は、本明細書の方法に使用することができる、米国特許第 10,792,292 B2 号、及び米国仮出願第 63/073,502 号に記載されるもののうちのいずれかによるアビラテロンプロドラッグ製剤であり得る。典型的には、アビラテロンプロドラッグは、筋肉内製剤、皮内製剤、または皮下製剤などの非経口製剤として製剤化され、また、いくつかの実施形態では、長時間にわたって、例えば、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、及び最大 6 または 8 週間以上、例えば、最大 10 週間以上などにわたって、アビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を送達するように製剤化することができる。

40

【0114】

アビラテロンエステル、カルバミン酸エステル、炭酸エステル、などの様々なアビラテロンプロドラッグが、本開示の組成物及び方法に好適である。いくつかの実施形態では、

50

医薬組成物は、式Ⅰの化合物（例えば、本明細書にて定義されるいずれか1つ以上）、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射など非経口投与用に製剤化することができる。医薬組成物は、典型的には、薬学的に許容される担体を含む。好適な担体としては、当該技術分野で既知のもの、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」（旧「Remington's Pharmaceutical Sciences」、University of the Sciences in Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2005)）及びFDA承認薬物中に存在する不活性成分に関する米国食品医薬品局（U. S. Food and Drug Administration）のFDA医薬品評価センター（Center for Drug Evaluation and Research）のデータベースに記載されるものが含まれる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、筋肉内、皮内、または皮下医薬品向けに、FDAによって使用が承認されている担体、例えば、FDAの不活性成分データベースに登録されているものであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、米国薬局方に記載されているような、注射に好適な任意の好適な非水性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、例えば、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、または大豆油であってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用の溶媒として好適である（例えば、本明細書に記載されるような）油、例えば、米国薬局方の対応する各条に記載されているような基準を満たすものであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用の溶媒として好適な植物由来の油であってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、脂肪酸の合成モノグリセリドまたはジグリセリドなど、例えば、液体であり、10℃に冷却されても透明な液体のままであり、140以下のヨウ素価を有するような、注射用の溶媒として好適な合成油であってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または分溜ココナッツ油などの準合成油及び商標Miglyolで販売されているような中鎖トリグリセリドであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、脂肪酸に由来するトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、独立してポリ不飽和、モノ不飽和、または飽和であることがある、長鎖及び／または中鎖脂肪酸に由来するトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、2つ以上の異なる薬学的に許容される油が使用される場合がある。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非水性溶液または懸濁液である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせなどの薬学的に許容される溶剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、約25mg/ml～約500mg/ml（例えば、約25mg/ml、約50mg/ml、約100mg/ml、約150mg/ml、約200mg/ml、約250mg/ml、約300mg/ml、約400mg/ml、約500mg/mlまたは列挙した値の範囲のいずれか）の濃度で医薬組成物中に存在し得る。

【0115】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法で使用するのに好適な医薬組成物は、式Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む場合がある。

10

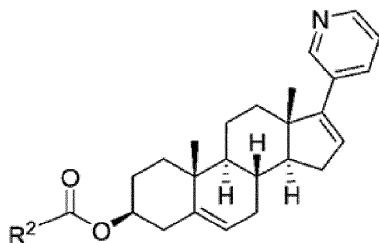
20

30

40

50

【化 2 5】



式II

10

式中の R^2 については、本明細書にて定義する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化することができる。いくつかの実施形態では、式IIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、約 25 mg/ml ～約 500 mg/ml （例えば、約 25 mg/ml 、約 50 mg/ml 、約 100 mg/ml 、約 150 mg/ml 、約 200 mg/ml 、約 250 mg/ml 、約 300 mg/ml 、約 400 mg/ml 、約 500 mg/ml または列挙した値の範囲のいずれか）の濃度で医薬組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非水性溶液または懸濁液である。いくつかの実施形態では、式IIの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、または大豆油などの（例えば、本明細書に記載されるような）薬学的に許容される油中に溶解または懸濁している。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせなどの薬学的に許容される溶剤をさらに含む。

20

【0116】

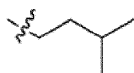
様々な基が、式II中の R^2 として好適である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、式IIの化合物が、エステル、カルバミン酸エステル、またはアピラテロンの炭酸エステルであるように選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 R^{20} 、 $O-R^{20}$ または NHR^{20} であり、かつ、 R^{20} は、 C_{1-30} アルキル； C_{2-30} アルケニル； C_{2-30} アルキニル；典型的には総炭素数が $4\sim30$ のシクロアルキルで置換されたアルキル；典型的には総炭素数が $7\sim30$ のフェニルで置換されたアルキル；及び典型的には総炭素数が $3\sim30$ の1つ以上のアルキルで任意的に置換されたシクロアルキルから選択される。

30

【0117】

いくつかの好ましい実施形態では、 R^{20} は、 C_{1-16} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、直鎖 C_{1-16} アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、分枝鎖 C_{3-16} アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、分枝鎖 C_5 または C_6 アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 6】



40

であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、式 $-(CH_2)_n-CH_3$ を有する場合があり、式中 n は $0\sim12$ の間（例えば、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 または 12 などの $6\sim12$ の間）の整数である。

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^{20} はまた、シクロアルキルで置換されたアルキルであってよい。典型的には、このような実施形態では、 R^{20} は、総数 $4\sim30$ 、例えば総数 $5\sim16$ の炭素を有する（換言すれば、アルキル部分とシクロアルキル部分の総炭素数が $5\sim16$ である）。シクロアルキルは、典型的には非置換である。しかしながら、いくつか

50

の実施形態では、シクロアルキルは、例えば 1 つまたは 2 つの低級アルキル（例えば、 C_{1-4} アルキル）で任意的に置換されてよい。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、典型的には、総炭素数 6 ～ 12 の C_{3-6} シクロアルキルで置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 C_{3-6} シクロアルキルで置換された直鎖アルキルであり、例えば、 R^{20} は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ を有する場合があります、式中 n は 1 ～ 6（例えば 1、2、3、4、5、または 6）の整数であり、 Cy は C_{3-6} シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルなど）である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ を有する場合があります、式中 n は 1 または 2 であり、 Cy はシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^{20} はまた、 C_{3-6} シクロアルキルで置換された分枝鎖アルキル（例えば、分枝鎖 C_{2-6} ）であってよい。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、 R^{20} はまた、フェニルで置換されたアルキルであってよい。典型的には、このような実施形態では、 R^{20} は、総数 7 ～ 30、例えば、総数 7 ～ 16 の炭素を有する（すなわち、アルキル部分及びフェニル部分の総炭素数が 7 ～ 16 である）。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、フェニルで置換された直鎖アルキルであり、例えば、 R^{20} は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ を有する場合があります、式中 n は 1 ～ 6（例えば 1、2、3、4、5、または 6）の整数であり、 Cy はフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ を有する場合があります、式中 n は 1 または 2 であり、 Cy はフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^{20} はまた、フェニルで置換された分枝鎖アルキル（例えば、分枝鎖 C_{2-6} ）であってよい。フェニルは、典型的には非置換である。しかしながら、いくつかの実施形態では、フェニルは、例えば 1 つまたは 2 つの低級アルキル（例えば、 C_{1-4} アルキル）で任意的に置換されてよい。

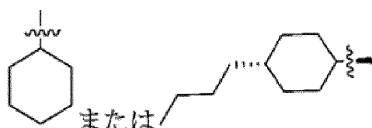
20

【0120】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、1 つ以上のアルキルで任意的に置換されたシクロアルキルであってよい。このような実施形態では、 R^{20} は、典型的には総数 3 ～ 30、例えば総数 5 ～ 16 の炭素を有する（換言すれば、シクロアルキルとその任意の置換基の総炭素数が 5 ～ 16 である）。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、非置換のまたは C_{1-4} アルキルで置換された C_{3-6} シクロアルキルであってよい。いくつかの特定の実施形態では、 R^{20} は、

30

【化 27】



であり得る。

【0121】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 C_{2-30} アルケニルまたは C_{2-30} アルキニルなどの不飽和脂肪族基であってよい。

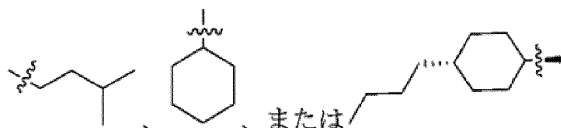
40

【0122】

いくつかの好ましい実施形態では、式 I I の化合物は、アピラテロンエステルであり、例えば、 R^2 は、 R^{20} であり、 R^{20} については、本明細書にて定義する。いくつかの実施形態では、式 I I 中の R^2 は、 C_{1-16} アルキルである場合があります、例えば、アルキルは、 $-(CH_2)_n-CH_3$ の式を有し、式中 n は 0 ～ 12 の整数である。いくつかの実施形態では、式 I I 中の R^2 は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ で表すことができ、式中 n は 1 ～ 6 の整数であり、 Cy は C_{3-6} シクロアルキルまたはフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、 n は 1 または 2 であってもよく、また Cy はシクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルである。いくつかの特定の実施形態では、式 I I の R^2 は、

50

【化 2 8】



であり得る。R²のその他の好適な基は、本明細書にて定義するR²⁰のいずれかを含む。いくつかの実施形態では、アビラテロンエステルは、アビラテロンの、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、（バテレート（vaterate））ペンタン酸エステル、イソカブロン酸エステル、ブシクラート、シクロヘキサンカルボン酸エステル、フェニルプロピオン酸エステル、カブロン酸エステル（ヘキサン酸エステル）、エナント酸エステル（ヘプタン酸エステル）、シピオン酸エステル、オクタン酸エステル、ノンカノエート（noncanoate）、デカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ドデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、テトラデカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、またはヘキサデカン酸エステルであってよい。いくつかの実施形態では、アビラテロンエステルは、酢酸アビラテロン、プロピオン酸アビラテロン、及びデカン酸アビラテロンであってよい。いくつかの特定の実施形態では、アビラテロンエステルは、ペンタン酸アビラテロン、ヘキサン酸アビラテロン、ヘプタン酸アビラテロン、デカン酸アビラテロン、イソカブロン酸アビラテロン、またはシピオン酸アビラテロンであってよい。

10

20

【0123】

いくつかの実施形態では、式II中のR²はまた、O-R²⁰またはNH-R²⁰であってよく、R²⁰については、本明細書にて定義する。

【0124】

典型的には、式IIの化合物は、塩基性形態で製剤中に、例えば、非水性製剤中に存在し得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、式IIの化合物の薬学的に許容される塩もまた有用である。その塩形態として特に言及されない限り、または文脈と矛盾しない限り、式IIの化合物は、本明細書に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤中でその塩基性形態であり得る。いくつかの実施形態では、式IIの化合物は、実質的に純粋な形態である場合がある。

【0125】

実質的に純粋な式IまたはIIの化合物（例えば、デカン酸アビラテロン）を含む医薬組成物は、典型的には、非経口投与用に製剤化される。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、所望の粘度、グライド力、微粒子の数、エンドトキシンなどを伴い、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射などの非経口注射用に製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（1）0.1 Pa・s未満、例えば約0.05 Pa・s以下の粘度；（2）21 G、1.5インチ針を用いて測定する場合、約1~10 Nのグライド力、及び／または23ゲージ（または23 G）、1.5インチ針を用いて測定する場合、約2~15 Nのグライド力、及び／または27 G、1.5インチ針を用いて測定する場合、約30~150 Nのグライド力；（3）USP<788>及び／または<789>に従って測定された、10 µm以上のサイズの1000個以下の粒子、及び25 µm以上のサイズの300個以下の粒子；及び／または（4）USP<85>に従って測定された、100 EU/ml未満、例えば、25 EU/ml未満の細菌エンドトキシンを有することを特徴とする。粘度及びグライド力の測定方法は、当技術分野において既知であり、本明細書においても実施例1で例示される。本明細書で言及するUSP法<788>、<789>及び<85>は、当業者にも知られているような現在のバージョンの方法であると理解されるべきである。

30

40

【0126】

典型的には、本開示のアビラテロンプロドラッグは、非水性溶液または懸濁液として製剤化される。いくつかの実施形態では、非水性溶液または懸濁液は、水性溶液または懸濁液と比較した場合、より長い期間、血漿中でより高濃度のアビラテロンを提供する。例え

50

ば、本明細書で詳述するように、酢酸アビラテロンプロドラッグの、水性懸濁液及び植物油溶液のIM注射について、ラットで評価した。驚くべきことに、酢酸アビラテロンプロドラッグの植物油溶液（水性懸濁液ではない）は、最も高い血漿中レベル、及び最も長時間の実薬アビラテロンの曝露をもたらしたことが確認された。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書のアビラテロンプロドラッグ製剤は、薬学的に許容される担体中に溶解したまたは分散させた本開示のアビラテロンプロドラッグ（例えば、式IまたはIIの化合物）を含む場合がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、米国薬局方に記載されているような、注射に適した任意の好適な非水性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、例えば、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、または大豆油であってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用の溶媒として好適である（例えば、本明細書に記載されるような）油、例えば、米国薬局方の対応する各条に記載されているような基準を満たすものであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用の溶媒として好適である植物由来の油であってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、脂肪酸の合成モノグリセリドまたはジグリセリドなど、例えば、液体であり、10℃に冷却されても透明な液体のままであり、140以下のヨウ素価を有するような、注射用の溶媒として好適な合成油であってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または分溜ココナッツ油などの準合成油及び商標Miglyolで販売されているような中鎖トリグリセリドであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、脂肪酸に由来するトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、独立してポリ不飽和、モノ不飽和、または飽和であることがある、長鎖及び／または中鎖脂肪酸に由来するトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、筋肉内、皮内、または皮下医薬品向けに、FDAによって使用が承認されている油、例えば、FDAの不活性成分データベースに登録されているもののいずれかであってよい。いくつかの特定の実施形態では、薬学的に許容される油は、ヒマシ油またはコーン油である。いくつかの実施形態では、2つ以上の異なる薬学的に許容される油が使用される場合がある。

10

20

30

40

50

【0127】

他の成分もまた、本明細書のアビラテロンプロドラッグ製剤に任意選択で含めることができる。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ製剤は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、エタノール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート80、酢酸、及び酢酸エチルなどの薬学的に許容される溶剤をさらに含むことができる。添加剤／共溶剤ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルは、プロドラッグの溶解度を上げるだけではなく、溶液の粘度及び／またはグライド力を低減させ（米国特許第10,792,292 B2を参照されたい）、それにより、IM注射用に許容可能なゲージ針（例えば、22～25ゲージなどの20～27ゲージ）による注射がより容易である、より高濃度の溶液が提供されることが確認された。共溶剤は、溶媒の粘度を低下させて、好適な注射針またはカニューレを介した注射を可能にするその能力に基づいて選択することができる。IMまたは皮下注射における添加剤としてのベンジルアルコールには、注射部位で局部麻酔薬として作用することができるという利点がある（Wilson et al. Ann. Emer. Med. 33 (5), 495, 1999）。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ製剤は、ベンジルアルコールをさらに含む。いくつかの実施形態では、共溶剤は、存在する場合、注射部位への刺激（すなわち最小限の、または耐えられる程度の刺激）を引き起こさないようなレベル（例えば、溶剤の約0～50%、例えば10%）で含まれることがある。

【0128】

いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ製剤は、共溶剤として安息香酸ベンジルを、例えば、溶剤の約0～50%、典型的には0～35%または0～30%、または約20%含んでもよい。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ製剤は、

共溶剤としてベンジルアルコールと安息香酸ベンジルとの組み合わせを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ベンジルアルコールは、溶剤の約0～20%（例えば、0～15%または0～10%、例えば約10%）の量で存在してもよく、安息香酸ベンジルは、溶剤の約0～50%（例えば、0～35%または0～30%、例えば約20%）の量で存在してもよく、溶剤の残りは、コーン油、ヒマシ油、ゴマ油、ピーナッツ油、綿実油、及び／またはMiglyol 812などの本明細書に記載の薬学的に許容される油のうちのいずれか1つ以上であり得る。さらに、予想外に、油（コーン油70%）及びベンジルアルコール（10%）及び安息香酸ベンジル（20%）を含む代表的アビラテロンプロドラッグ（デカン酸アビラテロン）製剤は、安息香酸ベンジルを含まない同じ油性溶媒、すなわち、コーン油90%及びベンジルアルコール10%を含む、実質的にデカン酸アビラテロンの濃度は同じであり、同じ量で投与された製剤と比べると、サルにおいてより高いアビラテロン血漿曝露量を実現することが判明した。

10

【0129】

アビラテロンエステルの溶解度は、植物油性溶媒に共溶剤を加えると影響を受ける場合がある。いくつかの実施形態では、アビラテロンエステルは、組成物内に完全に溶解するが、他の実施形態では、アビラテロンエステルは、組成物内に部分的に分散される。一実施形態では、アビラテロンエステルは、溶媒中に完全に溶解している。

【0130】

アビラテロンプロドラッグ製剤はまた、薬学的に許容される保存剤、ポリマー類、抗酸化剤、抗菌剤、キレート剤、及び他の賦形剤を含有する場合があります。かかる他の賦形剤としては、クエン酸、デキストロース、アスコルビン酸、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、ベタデックススルホブチルエーテルナトリウム、塩化カルシウム、カルボメトキシセルロースナトリウム、クロロブタノール、クレアチン、クロスカルメロース、二塩基性リン酸カリウム、ドクサートナトリウム、エデト酸ナトリウム、グリセリン、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルベタデックス、乳酸、ラクトース、レシチン、マレイン酸、マンニトール、メグルミン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、塩化ミリピチウム (miripitium chloride)、モノチオグリセロール、フェノール、ポロキサマー188、ポリグラクチン、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート80、プロピルパラベン、酢酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、ソルビトール、ショ糖、酒石酸、クエン酸三ナトリウム、トロマンタジン、トロメタミン、及び尿素などが挙げられる。

20

30

【0131】

アビラテロンプロドラッグ製剤は、当業者に知られている方法（例えば、ガンマ線照射、ミクロン濾過及びオートクレービング）によって滅菌されてもよい。

【0132】

アビラテロンの長時間作用放出

本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤（例えば、本明細書に記載されるような式IまたはIIの化合物を含有する製剤）は、典型的には、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する、アビラテロンの長時間作用放出を必要とする対象に、長時間作用放出型のアビラテロンを、好ましくは筋肉内、皮内、または皮下製剤などの非経口製剤として提供するように製剤化される。いくつかの実施形態では、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤（例えば、本明細書に記載されるような式IまたはIIの化合物を含有する製剤）は、ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象に、単回投与後、長時間（例えば、少なくとも1週間、例えば、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、及び最大6または8週間以上、例えば、最大10週間以上など）にわたって、アビラテロンの治療域血漿中レベルを送達するように製剤化することができる。いくつ

40

50

かの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも 1 ng/ml 、例えば、少なくとも 2 ng/ml 、少なくとも 4 ng/ml 、少なくとも 8 ng/ml の濃度である場合がある。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、約 0.5 ng/ml 以上である場合がある。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、約 0.1 ng/ml 以上であってもよい。

【0133】

単位製剤

いくつかの実施形態では、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤（例えば、本明細書に記載されるような式 I または II の化合物を含有する製剤）は、単位製剤として製剤化することができる。いくつかの実施形態では、単位製剤は、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性疾患（例えば、転移性 CRPC または転移性 CSPC）、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象への単回投与（例えば、筋肉内注射）後、単位製剤が、少なくとも 2 週間、例えば、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、少なくとも 5 週間、及び最大 6 または 8 週間以上、例えば、最大 10 週間以上などの期間にわたって、対象におけるアビラテロンの治療域血漿中濃度を提供するように、十分な量の対応するそれぞれのプロドラッグを含む場合がある。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも 1 ng/ml 、例えば、少なくとも 2 ng/ml 、少なくとも 4 ng/ml 、少なくとも 8 ng/ml の濃度であってもよい。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、約 0.5 ng/ml 以上である場合がある。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、約 0.1 ng/ml 以上であってもよい。いくつかの実施形態では、単位製剤は、筋肉内、皮内、皮下製剤などの非経口製剤である。いくつかの実施形態では、単位製剤は、非水性溶液または懸濁液である。いくつかの実施形態では、単位製剤は、薬学的に許容される油、例えば、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ種子油、茶種子油、または大豆油などの植物油中に溶解または懸濁したアビラテロンプロドラッグ（式 I または II の化合物）を含む。いくつかの実施形態では、2 つ以上の異なる薬学的に許容される油が単位製剤で使用される場合がある。いくつかの実施形態では、単位製剤は、薬学的に許容される溶剤、例えば、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジルまたはこれらの組み合わせなどのアルコール、エステル、及び／または酸をさらに含むことができる。単位製剤に好適な他の成分には、本明細書に記載されているものが含まれる。

【0134】

アビラテロンプロドラッグ（例えば、式 I または II の化合物）は、典型的には、約 25 mg/ml ～ 約 500 mg/ml （例えば、約 25 mg/ml 、約 50 mg/ml 、約 100 mg/ml 、約 150 mg/ml 、約 200 mg/ml 、約 250 mg/ml 、約 300 mg/ml 、約 400 mg/ml 、約 500 mg/ml または記載する値の任意の範囲）の濃度で、単位製剤中に存在する。単位剤形中のアビラテロンプロドラッグの量は、それぞれのアビラテロンプロドラッグのクリアランスレート、意図された投与頻度、及び所望の血漿レベルなどの様々な要因に応じて変化し得る。典型的には、アビラテロンプロドラッグの量は、約 50 mg ～ 約 2000 mg の範囲であり得、これは、アビラテロンの等価物として表される場合、典型的には、約 25 mg ～ 約 1750 mg の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグの量は、約 50 mg ～ 約 5000 mg の範囲など、より高くてもよい。いくつかの実施形態では、月に 1 回、2 ヶ月ごとに 1 回、または 3 ヶ月ごとに 1 回の投薬頻度などのより少ない投薬頻度を達成するために、プロドラッグは、単位剤形に、対象の使用者に安全に忍容可能な量及び／または濃度で含まれ得る。典型的には、単位製剤は、筋肉内、皮内、または皮下注射などの非経口注射に好適な粘度を有するように製剤化される。

【0135】

いくつかの実施形態では、単位製剤は、ある一定の薬物動態（PK）プロファイル、例

10

20

30

40

50

えば、最初の上昇期間後に曲線が実質的に平坦となるPKプロファイルを得るように製剤化することができる。典型的には、単位製剤を患者へ投与した後、投与後初めの数時間から数週間（例えば、5日間または1週間）までの間、患者におけるアビラテロンの血漿中濃度は上昇し、次いで、徐々に横這いになることがある（例えば、図2～4を参照されたい）。いくつかの実施形態では、この最初の上昇期間後、患者におけるアビラテロンの血漿中濃度は、横這い状態になり、かつ長期間、例えば、少なくとも数日間（例えば、2、3、4、5、または6日間）または少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、少なくとも10週間など、実質的に一定となり得る。

【0136】

いくつかの実施形態では、単位製剤は、月に1回（または数ヶ月に1回、例えば2ヶ月ごとに1回、もしくは3ヶ月ごとに1回）の投与に好適であり、それを必要とする患者への単回投与（例えば、筋肉内）後に、単位製剤は、以下の（a）～（f）のうち1つ以上を特徴とするPKプロファイルを実現する。（a）単位製剤は、少なくとも4週間、例えば、最大6週間、または最大8週間、または最大10週間以上、対象におけるアビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供する；（b）約5 ng/ml～約300 ng/ml（例えば、約50 ng/ml～約100 ng/ml、約10 ng/ml～約100 ng/ml、または約15 ng/ml～約160 ng/ml）のアビラテロンの単回投与の C_{max} ；（c）食事の影響なし；（d）食事を伴わずに1000 mgのZytiga（登録商標）を毎日1回、経口投与した場合の定常状態で観察されているアビラテロンの C_{max} と比較して、少なくとも30%低いアビラテロンの単回投与の C_{max} ；（e）投与後28日目の、約1 ng/ml～約8 ng/ml、または約8 ng/mlを超える、アビラテロンの単回投与の C_{min} ；（f）アビラテロンの血漿中濃度が、投与後、例えば、少なくとも1週間、例えば1週間～3週間、1週間～10週間、または2週間～8週間、実質的に一定のままである。いくつかの実施形態では、ある期間にわたって実質的に一定であるということは、その期間中の任意の1日（すなわち、24時間）に観察された最も高い濃度は、同じその日に観察された最も低い濃度の4倍以下、例えば、2倍以下であることを意味し得る。食事の影響がないということは、概して、単位製剤を食事に関係なく患者へ投与する際にPKの大幅な差異が観察されないと理解されるべきであり、例えば、いくつかの実施形態では、食事の影響がないということは、食後または空腹時に投与された患者間で、アビラテロンの C_{max} 及びAUCが実質的に同じ（例えば、80%～125%）であることを意味する場合がある。本発明で使用する場合、単回投与の C_{max} は、未治療の患者（概して、投与前に少なくとも3日間、例えば少なくとも1週間、いずれのアビラテロン薬物治療も受けておらず、投与前に観察可能な血漿中のアビラテロンがない患者を意味する）への単回投与後に達成される C_{max} であると理解されるべきである。本明細書で使用される単回投与の C_{min} とは、未治療の患者への単回投与後の所定の日、例えば、投与後28日目に観察される最小濃度を意味する。

【0137】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、1ヶ月ごとに1回（または1ヶ月以上に1回、例えば、2ヶ月ごとに1回、または3ヶ月ごとに1回）投与するのに好適であり、それを必要とする対象に1ヶ月ごとに1回（または1ヶ月以上に1回、例えば、2ヶ月ごとに1回、または3ヶ月ごとに1回）単位剤形を投与すると、単位剤形は、以下を達成する。（a）約5 ng/ml～約300 ng/ml（例えば、約50 ng/ml～約100 ng/ml、約10 ng/ml～約100 ng/ml、または約15 ng/ml～約160 ng/ml）のアビラテロンの定常状態の C_{max} ；（b）食物の影響なし；（c）食事を伴わずに1000 mgのZytiga（登録商標）を毎日1回、経口投与した場合の定常状態で観察されているアビラテロンの C_{max} と比較して、少なくとも30%低いアビラテロンの定常状態の C_{max} ；（d）約1 ng/ml～約8 ng/ml、または約8 ng/mlを超える、アビラテロンの定常状態の C_{min} ；及び（g）アビラテロンの血漿中濃度は、各投与後、例えば、少なくとも1週間、例えば、1週間～3週間、1週間～10週

10

20

30

40

50

間、または2週間～8週間、実質的に一定のままである。本発明で使用される場合、定常状態の C_{max} または C_{min} とは、典型的には、患者への数回の投与後、定常状態に達した後に観察される C_{max} または C_{min} であると理解されるべきである。

【0138】

いくつかの実施形態では、単位製剤は、バイアルまたはアンプルなどの容器にパッケージされてよい。いくつかの実施形態では、単位製剤は、プレフィルドシリンジまたはディスポシリンジなどのシリンジを備えたキット内に含まれてもよい。当業者に知られているその他のパッケージ及び／または容器も有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の複数の単位製剤を含むキットも提供される。いくつかの実施形態では、キットはさらにシリンジを含んでいてもよい。典型的には、所望の単回投与量を満たすために、1つ以上の（例えば1つの）単位製剤が使用される。いくつかの実施形態において、本開示は、複数の単回使用を可能にするアビラテロンプロドラッグ製剤を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、複数の単位製剤に分割可能なアビラテロンプロドラッグ製剤も提供する。

10

【0139】

例示的な特定の製剤

いくつかの実施形態において、本開示はまた、いくつかの特定のアビラテロンプロドラッグ製剤を提供し、アビラテロンプロドラッグ製剤は、いくつかの実施形態では、単位製剤または複数の単位製剤である場合がある。例えば、下記表（表A及びB）は、油性溶媒中のいくつかの代表的アビラテロンエステルプロドラッグ製剤を示している。表の全ての数値は、「約」という用語が前に付いているものとして理解されるべきである。アビラテロンプロドラッグの濃度は、最終製剤・mL当たりのアビラテロンプロドラッグの量・mgで表され、これは、溶液または懸濁液である場合がある。表内の油（一次溶剤）及び共溶剤の量は、油及び共溶剤の両方を含む溶剤のうちの体積パーセントとして表されている。好適な油は、本明細書に記載されるような薬学的に許容される油のいずれかを含む。好適な共溶剤もまた、本明細書に記載のもののうちいずれか、例えば、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせなど、アルコール、エステル及び／または酸を含む（例えば、表Bを参照されたい）。好適な共溶剤は、ベンジルアルコールである。好適な共溶剤の一例は、ベンジルアルコールと安息香酸ベンジルとの組み合わせである。いくつかの実施形態では、共溶剤は製剤に含まれない。いくつかの実施形態では、共溶剤は、安息香酸ベンジルを含まない。他の任意選択の成分も本明細書に記載する。

20

30

【0140】

40

50

【表 2】

表A. 例示的な製剤

成分	量／濃度		
	典型的	例示的な範囲	さらなる例示的な範囲
アビラテロンプロドラッグ（例えば、酢酸アビラテロン、デカン酸アビラテロン、ペンタン酸アビラテロン、ヘキサン酸アビラテロン、ヘプタン酸アビラテロン、イソカプロン酸アビラテロン、またはシピオン酸アビラテロン）	25 mg/ml ～ 500 mg/ml	50 mg/ml ～ 300 mg/ml ; 100 mg/ml ～ 300 mg/ml	75 mg/ml ～ 300 mg/ml
油（例えば、ヒマシ油、コーン油）	50%～100%の溶剤	70%～100%の溶剤	80%～100%の溶剤、例えば、90%
共溶剤（例えば、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせ）	0%～50%の溶剤	0%～40%または0%～30%の溶剤	0%～30%または0%～20%の溶剤、例えば、10%または30%
他の任意選択の成分			

10

20

30

40

【0141】

いくつかの実施形態において、本開示は、アビラテロンプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含むアビラテロンプロドラッグ製剤を提供するが、ここで、薬学的に許容される担体とは、（例えば、本明細書に記載されるような）薬学的に許容される油、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルを含むものである。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであってよい。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、イソカプロン酸アビラテロンであってよい。薬学的に許容される油は、典型的には、脂肪酸に由来するトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または分溜ココナッツ油などの準合成油及び商標Miglyolで販売されているような中鎖トリグリセリドであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油（落花生油）、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油から選択することができる。いくつかの実施形態において、本開示は、表Bに示すある特定の例示的な処方を提供する。

【0142】

50

【表 3】

表B. さらなる例示的な製剤

成分	量／濃度		
	典型的	例示的な範囲	さらなる例示的な範囲
アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロンまたはイソカブロン酸アビラテロン）	25 mg / ml ～ 500 mg / ml	50 mg / ml ～ 300 mg / ml ; 100 mg / ml ～ 300 mg / ml	75 mg / ml ～ 300 mg / ml 1、例えば、150 mg / ml ～ 約 250 mg / ml
油（例えば、コーン油、ゴマ油、ピーナツ油、綿実油、及び／またはMiglyol 812）	30 % ～ 100 % の溶剤	50 % ～ 90 % の溶剤	60 % ～ 90 % の溶剤、例えば、70 %
共溶剤 1（例えば、ベンジルアルコール）	0 % ～ 20 % の溶剤	0 % ～ 15 % の溶剤	0 % ～ 10 % の溶剤、例えば、10 %
安息香酸ベンジル	0 % ～ 50 % の溶剤	0 % ～ 35 % の溶剤	0 % ～ 30 % の溶剤、例えば、20 %
他の任意選択の成分			

10

20

【0143】

本明細書で使用される場合、アビラテロンプロドラッグ製剤の溶剤系が2つ以上の溶剤（油を含む）を含む場合、アビラテロンプロドラッグ製剤は、特定の濃度で、x % の油及び y % の共溶剤（例えば、90 % コーン油及び10 % ベンジルアルコール）溶剤系中のアビラテロンプロドラッグ溶液として表される場合がある。そのような表現では、「v / v」がその後に続くかどうかにかかわらず、x % 及び y % は、特に明記されるか、文脈と明らかに反する場合を除き、体積パーセンテージに基づく理解されるべきである。

30

【0144】

併用治療

いくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の他の薬物または薬剤（例えば、別のがん化学療法薬、ホルモン補充薬、またはホルモン除去薬）を、同じ投与経路または異なる投与経路を通して、同時にまたは連続して対象に投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態では、他の薬物または薬剤は、プレドニゾン、プレドニゾロン及び／またはメチルプレドニゾロンなどのステロイドであってもよい。いくつかの実施形態では、他の薬物または薬剤は、パクリタキセル、ミトキサントロン、及び／またはドセタキセルなどの化学療法薬物であってもよい。典型的には本明細書の方法において投与されないが、本明細書の方法のいくつかの実施形態では、他の薬剤または薬物は、ロイプロリド、デスロレリン、ゴセレリン、またはトリプトレリンなどの GnRH 作動薬、例えば、酢酸ロイプロリド（例えば、長時間作用型 IM 注射用製剤）であってもよい。いくつかの実施形態では、他の薬剤または薬物は、セオカルシトール、ピカルタミド、フルタミド、限定はされないが、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、またはデキサメタゾンを含む糖質コルチコイドであってもよい。投与される他の薬物または薬剤の量は、変更可能であり、典型的には、単独で、または本開示のアビラテロンプロドラッグもしくはアビラテロンプロドラッグ製剤と組み合わせて、対応する疾病または疾患（例えば、前立腺癌）を治療するのに有効な量であってもよい。

40

50

【0145】

追加の好適な他の薬物または薬剤は、本明細書に記載のものを含む。例えば、有用な他の薬物または薬剤としては、抗がん剤、ホルモン除去剤、抗アンドロゲン剤、分化剤、抗腫瘍剤、キナーゼ阻害剤、抗代謝剤、アルキル化剤、抗生物質剤、免疫剤、インターフェロン型剤、挿入剤、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答改質剤、有糸分裂阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、遺伝子治療薬、及び抗アンドロゲン剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0146】

例えば、好適な抗がん剤としては、アセマンナン、アクリルビシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミフォスチン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンセスチム、ベキサロテン、ブロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリピン、クロトリマゾール、ダクリズマブ、デクスラゾキサン、ジラゼブ、ドコサノール、ドキシフルリジン、プロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、ジクロフェナク、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロニチン、エミテフル、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナスチリド、リン酸フルダラビン、ホルメスタン、ホテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、グリコピン、ヘプタプラチン、イバンドロン酸、イミキモド、ヨーベングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミトグアゾン、ミトラクトール、モルグラモスチム、ナファレリン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、オペレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシバニール、ピラルビシン、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ロムルチド、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモボルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオキサイド、サリドマイド、チマルファシン、チロトロピンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキサート、ウベニメクス、バルルビシン、ベルテボルフィン、ビノレルビンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な抗アンドロゲン剤としては、ビカルタミド、フルタミド及びニルタミドが挙げられるが、これらに限定されない。好適な分化剤としては、これらに限定されないが、ポリアミン阻害剤；ビタミンD及びその類似体、例えば、カルシトリオール、ドキセルカルシフェロール及びセオカルシトール；ビタミンAの代謝産物、例えば、ATRA、レチノイン酸、レチノイド；短鎖脂肪酸；フェニル酪酸塩；及び非ステロイド性抗炎症剤。これらに限定されないが、チューブリン相互作用剤、トポイソメラーゼ阻害剤及び阻害剤を含む、抗悪性腫瘍剤、アシトレチン、アルストニン、アモナフィド、アンフェチニル、アムサクリン、アニコマイシン、抗ネオプラストン、アフィジコリングリシン酸塩、アスパラギナーゼ、バックリン、バトラシリン、ベンフルロン、ベンゾトリプト、プロモホスファミド、カラセミド、カルメチゾール塩酸塩、クロルスルファキノキサロン、クランフェヌル、クラビリデノン、クリナトール、クラデルム、シタラビン、サイトサイトイン、ダカルバジン、ダテリピチニウム、ジヘマトボルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン、ジナリン、ディスタマイシン、ドセタキセル、エリプラビン、酢酸エリプチニウム、エボチロン、エルゴタミン、エトボシド、エトレチン酸塩、フェレチニド、硝酸ガリウム、ゲンクワダフニン、ヘキサデシルホスホコリン、ホモハリントニン、ヒドロキシ尿素、イルモホシン、イソグルタミン、イソトレチノイン、ロイコレグリン、ロニダミン、メルバロン、メロシアン誘導体、メチルアニリノアクリジン、ミナクチピン、ミトナフィド、ミトキドン、ミトキサントロン、モピダモール、モトレチニド、N-(レチノイル)アミノ酸、N-アシル化-デヒドロアラニン、ナファザトロム、ノコダゾール誘導体、オクレオチド、オキサノシン、パクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリ

10

20

30

40

50

ブチン、ピロキサントロン、ポリヘマトポルフィリン、ポリプレイン酸、プロビマン、プロカルバジン、プログルミド、ラゾキサン、レテリプチン、スパトル、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、ストリボルジノン、スーパーオキシドジスムターゼ、テニポシド、タリブラスチン、トコトリエノール、トポテカン、ウクライナ、硫酸ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビネストラミド、ビノレルビン、ビントリプトール、ビンゾリジン、及びウィザノリド、p38阻害剤及びCDK阻害剤を含むキナーゼ阻害剤、TNF阻害剤、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害剤(MMP)、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、及びエトリコキシブを含むCOX-2阻害剤、SOD模倣物、または $\alpha_v\beta_3$ 阻害剤を含む。好適な抗代謝剤は、5-FU-フィブリノゲン、アカンチホリック酸、アミノチアジアゾール、ブレキナルナトリウム、カルモフル、シクロペンチルシトシン、リン酸シタラビンステアレート、シタラビン複合体、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドクス、ドキシフルリジン、ファザラビン、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、5-フルオロウラシル、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、イソプロピルピロリジン、メトベンザプリム、メトトレキセート、ノルスベルミジン、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、チオグアニン、チアゾフリン、トリメトレキサート、チロシンキナーゼ阻害剤、及びウリシチンから選択され得るが、これらに限定されない。好適なアルキル化剤は、アルドホスファミド類似体、アルトレタミン、アナキシロン、ベストラブシル、ブドチタン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シプラテート、ジフェニルスピロムスチン、細胞増殖抑制性ジプラチナ(*diplatinum cytostatic*)、エルムスチン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、ホテムスチン、ヘブスルファム、イホスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マフォスファミド、ミトラクトール、オキサリプラチン、プレドニムスチン、ラニムスチン、セムスチン、スピロムスチン、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン、テトラプラチン及びトリメラモール(*trimelamol*)から選択され得るが、これらに限定されない。好適な抗生物質剤は、アクラルピシン、アクチノマイシンD、アクチノブラノン、アドリアマイシン、アエロプリシニン誘導体、アムルピシン、アントラサイクリン、アジノマイシンA、ビスカベリン、硫酸ブレオマイシン、プリオスタチン-1、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ジトリサルピシンB、デキサメタゾン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン-フィブリノゲン、エルサマイシン-A、エビルピシン、エルブスタチン、エソルピシン、エスペラマイシン-A1、エスペラマイシン-A1b、ホストリエシン、グリドバクチン、グレガチン-A、グリーンカマイシン、ハービマイシン、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド類、イダルピシン、イルジン、カズサマイシン、ケサリロジン、メノガリル、マイトマイシン、ネオエナクチン、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルピシン、ポロスラマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ピリンダナイシンA、ラパマイシン、リゾキシシン、ロドルピシン、シバノミシン、シウエンマイシン、ソランジシン-A、スパルソマイシン、タリソマイシン、テルペンテシン、ソラジン、トリクロザリンA、及びソルピシンから選択され得るが、これらに限定されない。好適なステロイドの非限定的例としては、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、またはデキサメタゾンが挙げられる。

【0147】

前立腺癌の併用治療

前立腺癌治療は、多くの場合、例えば、放射線療法、手術、アンドロゲン除去療法、ホルモン療法、化学療法、免疫療法、及び様々な複合製剤などの複数の療法を含む。ウェブサイト clinicaltrials.gov で検索すると、介入薬剤として列挙されるアビラテロン／酢酸アビラテロンによる250を超える臨床試験が表示され、そのような臨床試験の大多数は、前立腺癌を治療するための併用療法を含む。本明細書で論じるように、経口酢酸アビラテロン製剤と比べて、本明細書のアビラテロンプロドラッグは、バイオアベイラビリティの向上、食事の影響の排除、服用負担の低減、投与頻度の減少、及び

アビラテロンの有効血漿中レベルの持続、さらに、アビラテロンプロドラッグ製剤投与後最大70日間以上のプロゲステロンレベル上昇の維持、ならびにコルチゾール、ジヒドロテストステロン、及びテストステロンレベルの低下を伴う長期のCYP17A1阻害をもたらすことができる。それらの優れた薬物動態及び／または薬力学プロファイルの見地から、本明細書のアビラテロンプロドラッグは、酢酸アビラテロンの経口投与と置き換えるか、または酢酸アビラテロンの経口投与を補うために、様々な併用療法において有利に使用することができる。

【0148】

さらに、本開示は、対象にアビラテロンプロドラッグを投与することは、対象を去勢する必要なく、または血清アンドロゲンレベルを低下させるのに有効な量の別の薬物を対象へ投与することなく、血清アンドロゲンレベルの持続的な低下を達成することができることを示す。したがって、本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかにおいて、特に指定されないか、または明らかに文脈と反対でない限り、本明細書の方法は、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量で、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外の性腺テストステロン抑制薬によって対象を治療しない併用治療を含む場合がある。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、いかなるGnRHアンゴニスト及び拮抗薬によっても対象を治療しない併用治療を含む場合がある。

【0149】

いくつかの実施形態では、本開示は、併用療法によって前立腺癌（例えば、本明細書に記載のもののいずれか）を治療することを、それを必要とする対象、例えば、去勢していない対象において行う方法を提供し、方法は、本明細書の治療上有効な量のアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）またはアビラテロンプロドラッグ製剤、及び1つ以上の追加の療法剤を対象へ投与することを含む。1つ以上の追加の療法剤は、同じ投与経路または異なる投与経路を介して、本明細書のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤の投与とともに、任意の順序で同時にまたは連続して患者へ投与することができる。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、放射線療法または手術を用いて患者を治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、抗がん剤、ホルモン除去剤、抗アンドロゲン剤、分化剤、抗腫瘍剤、キナーゼ阻害剤、抗代謝剤、アルキル化剤、抗生物質剤、免疫剤、インターフェロン型剤、挿入剤、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答改質剤、有糸分裂阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、遺伝子治療薬、またはこれらの組み合わせから選択される1つ以上の他の薬剤を患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、化学療法薬、ホルモン補充薬、またはホルモン除去薬から選択される1つ以上の他の薬剤を患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、アンドロゲン除去療法を用いて患者を治療することを含む。以下の併用療法の多くは、前立腺癌の様々な治療法に関連して説明するが、本開示はそれに限定されない。また、いくつかの実施形態では、後述の併用療法は、本明細書に記載の他のがんなどの、本明細書に記載の他の疾患または障害の治療で使用することもできる。

【0150】

多くの特定の実施形態では、併用療法は、典型的には、糖質コルチコイドを患者へ投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される1つ以上の薬剤を患者へ投与することを含む。しかしながら、いくつかの実施形態では、グルココルチコイド補充療法（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾンなどのグルココルチコイドを投与すること）は望ましくない。例えば、グルココルチコイドは、糖尿病などの基礎疾患を有し得る対象に対して禁忌であり得る。いくつかの実施形態では、方法は、対象がグルココルチコイド補充療法で治療されていないことも特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される薬剤によって治療されない。いくつかの実施形態で

は、方法は、エプレレノンなどの鉱質コルチコイド受容体拮抗薬を対象へ投与することを含む場合がある。例えば、グルココルチコイド補充療法が所望されない、及び／または投与されない、本明細書の実施形態のいずれかにおいて、方法は、エプレレノンなどの鉱質コルチコイド受容体拮抗薬を対象へ投与することを含む場合がある。

【0151】

本明細書の方法のための併用療法はまた、典型的には含まないが、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）類似体の対象への投与を介してなどのアンドロゲン除去療法を含み得る。含まれる場合、併用療法に好適なGnRH類似体は、特に限定されず、GnRH作動薬及びGnRH拮抗薬の両方を含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、ブセレリン、ロイプロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリンもしくはトリプトレリンなどのゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）作動薬、及び／またはアバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクサ（linzagolixa）もしくはレルゴリクスなどのGnRH拮抗薬を患者へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のGnRH作動薬及びGnRH拮抗薬のいずれも投与されない。

10

【0152】

アンドロゲン受容体活性の阻害

いくつかの実施形態では、併用療法は、AR拮抗薬、またはAR活性の下方制御もしくは阻害することなど、アンドロゲン受容体（AR）活性を低減するように患者を治療することを含む。

20

【0153】

いくつかの実施形態では、方法は、アンドロゲン受容体（AR）拮抗薬を患者へ投与することを含む場合がある。様々なAR拮抗薬が当該技術分野において知られており、これには、限定されないが、第1及び第2世代のAR拮抗薬（例えば、Rice, M. A., et al., Front Oncol. 9:801 (2019) を参照されたい）、ならびにN末端ドメイン阻害剤などの第3世代AR拮抗薬が含まれる。いくつかの実施形態では、方法は、限定されないが、プロキサリタミド、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、トビルタミドなどを含む第1世代アンドロゲン受容体拮抗薬を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、限定されないが、例えば、アパルタミド、ダロルタミドまたはエンザルタミドを含む第2世代アンドロゲン受容体拮抗薬を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、アパルタミドを患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、エンザルタミドを患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、N末端ドメイン阻害剤などの第3世代アンドロゲン受容体拮抗薬を患者へ投与することを含む。N末端ドメイン阻害剤は、当該技術分野において既知である。非限定的な有用な例としては、米国特許出願公開第2020/0123117号（その内容は参照により本明細書に援用される）に記載されているもののいずれかが挙げられる。AR拮抗薬が投与される実施形態では、第1、第2、及び第3AR拮抗薬から選択され得る1つ以上のそのような拮抗薬が、単独で、または任意の組み合わせで投与される場合があるという点に留意すべきである。

30

40

【0154】

アンドロゲン受容体を直接標的とする薬剤に加えて、例えば、上流キナーゼ活性及び／またはアンドロゲン受容体転写活性の調節を含むアンドロゲン受容体活性を調節する他の方法及び／または薬剤もまた、本明細書の併用療法において使用することができる。例えば、いくつかの実施形態では、併用療法は、1つ以上の上流キナーゼ調節物質を患者へ投与することを含む場合があり、その活性化または阻害により、AR活性を低減させることができる。そのような上流キナーゼは、例えば、Shah, K. and Bradbury, N. A., Cancer cell microenviron. 2(4):doi:10.14800/ccm.1023 (2015)、及びKoul H. K. et al. Genes & Cancer 4(9-10):342-359 (2013)に記載さ

50

れるように、当該技術分野において知られている。いくつかの実施形態では、方法は、F L T - 3 (F M S 様チロシンキナーゼ) 阻害剤、A X L (アネクセレクト (a n e x e l e k t o)) 阻害剤 (例えば、ギルテリチニブ)、C D K 1、2、4、5、6、7、または9 阻害剤などのC D K (サイクリン依存性キナーゼ) 阻害剤、網膜芽細胞腫 (R b) 阻害剤、プロテインキナーゼB (A K T) 阻害剤、S R C 阻害剤、I k a p p a B キナーゼ 1 (I K K 1) 阻害剤、P I M - 1 調節物質、L e m u r チロシンキナーゼ 2 (L M T K 2) 調節物質、L y n 阻害剤、オーロラA 阻害剤、A N P K (A 核プロテインキナーゼ) 阻害剤、細胞外シグナル調節キナーゼ (E R K) 調節物質、c - j u n N 末端キナーゼ (J N K) 調節物質、B i g M A P キナーゼ (B M K) 調節物質、p 3 8 マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (M A P K) 調節物質、及びこれらの組み合わせから選択される1 つ以上のキナーゼ調節物質を対象へ投与することを含む。好適なキナーゼ調節物質／阻害剤は、特に限定されず、例えば、モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、R N A またはD N A ベース薬剤など、小分子薬、抗体を含むポリペプチドなどの既知のもの

10

【0155】

いくつかの実施形態では、併用療法は、A R を下方制御するか、または別の方法でA R 活性を阻害する薬剤を患者へ投与することを含む場合がある。理論に拘束されることを望まないが、A R 活性は、転写及び／または翻訳を妨害する様々な分子 (例えば、R N A サイレncing 剤 (例えば、アンチセンス、s i R N A、s h R N A、マイクロR N A)、リボザイム及びD N A ザイム) の使用により、A R 自体のゲノム及び／または転写レベル、あるいはA R 活性の調節の役割を果たすA R の上流標的及びA R によって調節される下流標的のゲノム及び／または転写レベルで、影響を受ける可能性があるか、または、例えば、拮抗薬、ポリペプチドを切断する酵素、タンパク質の活性を妨害する小分子 (例えば、競合リガンド) などの使用により、タンパク質レベルで影響を受ける可能性がある。

20

【0156】

いくつかの実施形態では、A R の下方制御またはA R 活性の阻害は、標的遺伝子 (例えば、本明細書に記載のようなA R またはA R の好適な上流及び下流標的など) のR N A サイレncing を介して達成することができる。本明細書で使用される場合、語句「R N A サイレncing」とは、対応するタンパク質コード遺伝子の発現の阻害または「サイレncing」をもたらす、R N A 分子によって媒介される、調節メカニズム (例えば、R N A 干渉 (R N A i)、転写遺伝子サイレncing (T G S)、転写後遺伝子サイレncing (P T G S)、クエリング、共抑制、及び翻訳抑制) のグループを指す。R N A サイレncing は、植物、動物、及び真菌などの多くの種類の生物で観察されている。

30

【0157】

本明細書で使用される場合、「R N A サイレncing 剤」という用語は、標的遺伝子の発現を特異的に阻害または「サイレncing」できるR N A を指す。いくつかの実施形態では、R N A サイレncing 剤は、転写後サイレncing メカニズムを介してm R N A 分子の完全なプロセッシング (例えば、完全な翻訳及び／または発現) を防ぐことができる。R N A サイレncing 剤は、ノンコーディングR N A 分子、例えば、対になった鎖を含むR N A 二本鎖、ならびにそのような小さなノンコーディングR N A を生成することができる前駆体R N A を含む。例示的なR N A サイレncing 剤としては、低分子干渉R N A (s i R N A)、m i R N A 及びs h R N A などの二本鎖R N A (d s R N A) が挙げられる。一実施形態では、R N A サイレncing 剤は、R N A 干渉を誘導することができる。別の実施形態では、R N A サイレncing 剤は、翻訳抑制を媒介することができる。二本鎖干渉R N A (例えば、s i R N A) の鎖は、ヘアピンまたはステムループ構造 (例えば、s h R N A またはs h - R N A) を形成するために連結される場合がある。したがって、記載するように、本開示のいくつかの実施形態のR N A サイレncing 剤はまた、短ヘアピンR N A (s h R N A) である場合がある。

40

【0158】

本開示のいくつかの実施形態のR N A サイレncing 剤は、R N A のみを含有する分子

50

に限定される必要はなく、さらに化学的に修飾されたヌクレオチド及び非ヌクレオチドを含むことを理解されよう。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供するRNAサイレンシング剤は、細胞透過性ペプチドに機能的に関連する場合がある。本明細書で使用される場合、「細胞透過性ペプチド」は、短アミノ酸配列（約12～30残基）または機能的モチーフを含むペプチドであり、細胞の血漿及び／または核膜を通過する膜透過性複合体の輸送に関連するエネルギー独立型（すなわち、非エンドサイトーシス）転座特性を与えるものである。

【0160】

別の実施形態によれば、RNAサイレンシング剤は、miRNAまたはその模倣体である場合がある。「マイクロRNA」、「miRNA」、及び「miR」という用語は、同義であり、遺伝子発現を調節する、長さが約19～28個のヌクレオチドの非コード一本鎖RNA分子の集合を指す。miRNAは、広範囲の生物に見られ、発達、恒常性、及び病因に関与することが示されている。「マイクロRNA模倣」という用語は、RNA経路に入り、遺伝子発現を調節することが可能な合成非コードRNAを指す。miRNA模倣は、内因性マイクロRNA（miRNA）の機能を模倣し、成熟した二本鎖分子または模倣前駆体（例えば、pre-miRNA）として設計することができる。

【0161】

ARの下方制御またはAR活性の阻害は、標的遺伝子（例えば、本明細書に記載のようなARまたはARの好適な上流及び下流標的など）の遺伝子編集によっても達成することができる。遺伝子編集は、例えば、クラスター化された規則的な間隔のある短パルンドローム繰り返しCRISPR-CAS9システムを用いて実施され得る。CRISPR-CAS9システムは、これまでに文献に記載されており、例えば、CAS9及びガイドRNAを含む場合がある。他の遺伝子編集技術も、これまでに文献に記載されており、それらを使用することもできる。

【0162】

標的（例えば、本明細書に記載のようなARまたはARの好適な上流及び下流標的など）を下方制御することができる別の薬剤は、標的のmRNA転写物またはDNA配列を特異的に切断することができるDNAザイム分子である。DNAザイムは、一本鎖及び二本鎖標的配列の両方を切断することができる、一本鎖ポリヌクレオチドである。（Breakeker et al., Chemistry and Biology 1995; 2: 655; Santoro, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 943: 4262）。DNAザイムの一般的なモデル（「10～23」モデル）がこれまでに提案されている。「10～23」DNAザイムは、それぞれ7～9個のデオキシリボヌクレオチドからなる2つの基質認識ドメインによって挟まれた、15個のデオキシリボヌクレオチドの触媒領域を有する。このタイプのDNAザイムは、プリン：ピリミジン接合部でその基質RNAを効果的に切断することができる。（Santoro et al., Khachigian, Curr. Opin. Mol. Ther. 2002; 4: 119-121.）

【0163】

標的（例えば、本明細書に記載のようなARまたはARの好適な上流及び下流標的など）の下方制御はまた、標的をコードするmRNA転写物で特異的にハイブリダイズすることができるアンチセンスポリヌクレオチドを用いることによって影響を受ける可能性がある。

【0164】

標的（例えば、本明細書に記載のようなARまたはARの好適な上流及び下流標的など）を下方制御することができる別の薬剤は、標的をコードするmRNA転写物を特異的に切断することができるリボザイム分子である。リボザイムは、目的のタンパク質をコードするmRNAの切断による遺伝子発現の配列特異的阻害にますます使用されている。（Welch et al., Curr. Opin. Biotechnol. 1998; 9:

486-96.)

【0165】

標的（例えば、本明細書に記載のようなARまたはARの好適な上流及び下流標的など）を下方制御することができる別の薬剤は、標的に結合する及び／または標的を切断する任意の分子である。そのような分子は、標的の拮抗薬であるか、標的の阻害性ペプチドである場合がある。

【0166】

標的（例えば、本明細書に記載のようなARまたはARの好適な上流及び下流標的など）を下方制御するために本開示のいくつかの実施形態に沿って使用され得る別の薬剤は、標的活性化及び／または基質結合を防ぐ分子である。

10

【0167】

ARを下方制御するか、またはAR活性を阻害するために本開示のいくつかの実施形態に沿って使用され得る別の薬剤は、タンパク質分解誘導キメラ分子（PROTAC）技術をベースにしたようなアンドロゲン受容体分解誘導薬である。例えば、Kregel, S. et al. Neoplasia 22 (2) : 111-119 (2020) を参照されたい。

【0168】

標的（例えば、本明細書に記載のようなARまたはARの好適な上流及び下流標的など）を下方制御するために本開示のいくつかの実施形態に沿って使用され得る別の薬剤は、標的の転写活性、より詳細にはARの転写活性の活性化を抑制または下方制御するためのものである。例えば、そのような薬剤は、ARの核転座を妨害し、ARのタンパク質レベルを下方制御し、ARへのホルモン結合を低減し、転写補因子（例えば、ステロイド受容体コアクチベーター1（SRC1）及び転写媒介因子2（TIF2））の動員を妨害し、AR-DNA結合、例えば特定のDNA応答要素（ARE、またはアンドロゲン応答要素）への結合を妨害し、AR標的遺伝子エンハンサーへのAR動員を阻害し、及び／またはAR-クロマチン結合などを阻害することができるか、または別の方法で、DNA結合依存性もしくは非DNA結合依存性ARシグナル伝達経路を阻害することができる。AR転写活性を阻害または妨害することができる好適な薬剤は、そのような活性を阻害または妨害することができる当技術分野において知られているもののいずれか、及び本明細書で例示する薬剤のいずれかを含む。例えば、第1世代AR拮抗薬（例えば、ビカルタミド）などの特定のAR拮抗薬は、ARの核転座を阻害することによってAR転写活性を阻害することが知られている。ヒ素化合物（例えば、三酸化ヒ素）などの他の薬剤もまた、AR転写活性を阻害することが知られている。例えば、Rosenblatt A. E., et al, Mol. Endocrinol. 23 (3) : 412-421 (2009) を参照されたい。

20

30

【0169】

いくつかの実施形態では、併用療法は、1つ以上の化学療法剤を患者へ投与することを含む場合がある。好適な化学療法剤は、当技術分野において知られているもののいずれかを含む。いくつかの実施形態では、方法は、タキサンベースの化学療法剤（例えば、ドセタキセル、カバジタキセル、パクリタキセルなど）及び／または白金ベースの化学療法剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど）を患者へ投与することを含む。

40

【0170】

いくつかの実施形態では、併用療法は、放射線療法を用いて患者を治療することを含む場合がある。好適な放射線療法は、当技術分野において知られているもののいずれかを含む。いくつかの実施形態では、方法は、体幹部定位放射線療法または中性子放射線によって患者を治療することを含む。

【0171】

いくつかの実施形態では、併用療法は、ラジウム223、例えば、Xofigo（ラジウム223二塩化物）注入を用いて患者を治療することを含む場合がある。

50

【0172】

いくつかの実施形態では、併用療法は、1つ以上の免疫療法剤を患者へ投与することを含む場合がある。好適な免疫療法は、当技術分野において知られているもののいずれかを含む。いくつかの実施形態では、方法は、Sipuleucel-Tを対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、免疫チェックポイント阻害剤を対象へ投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、ペムブロリズマブもしくはニボルマブなどの抗PD-1抗体、及び／またはアベルマブもしくはアテゾリズマブなどの抗PD-L1抗体を患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、イピリマブなどの抗CTLA-4抗体を患者へ投与することを含む。

【0173】

いくつかの実施形態では、併用療法は、ブリナツモマブまたはソリトマブなどの二重特異的T細胞エンゲージャー（BiTE）療法を対象へ投与することを含む場合がある。

【0174】

いくつかの実施形態では、併用療法は、1つ以上のポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤を患者へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、前立腺癌を患う患者は、DNA修復欠陥も患っている。いくつかの実施形態では、前立腺癌を患う患者は、DNA修復欠陥を患っていない。好適なPARP阻害剤は、当技術分野において知られているもののいずれかを含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ及びフルゾパリブから選択されるPARP阻害剤を患者へ投与することを含む。

【0175】

いくつかの実施形態では、併用療法は、1つ以上のキナーゼ阻害剤を患者へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、患者は、異常なレベルの対応するキナーゼを有することの特徴とする。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アンドロゲン受容体の活性を低減することができるか、がん治療に有益なものである。好適なキナーゼ阻害剤は、当技術分野において知られているもののいずれかを含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、スニチニブ、ダサチニブ、カボザンチニブ、エルダフィチニブ、ドビチニブ、カピバセルチブ、オンバンセルチブ、イパタセルチブ、アフレルセルチブ、アリセルチブ、アピトリシブ、及びオパガニブから選択されるキナーゼ阻害剤を患者へ投与することを含む。

【0176】

いくつかの実施形態では、併用療法は、1つ以上の骨保護剤を患者へ投与することを含む場合がある。そのような実施形態では、典型的には、対象は、骨転移を伴う前立腺癌（例えば、CRPC）を患っていることを特徴とする。好適な骨保護剤は、当技術分野において知られているもののいずれかを含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、デノスマブ及びゾレンドロン酸（zoledronic acid）から選択される骨保護剤を患者へ投与することを含む。

【0177】

いくつかの実施形態では、併用療法は、前立腺癌の治療にとって有用である1つ以上の追加の薬剤を、単独で、または本明細書のアビラテロンプロドラッグなどのアビラテロン薬物と組み合わせて、患者へ投与することを含む場合がある。このような追加の薬剤は、特に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、1）抗IL23標的モノクローナル抗体、例えば、チルドラキズマブ；2）亜セレン酸ナトリウムなどのセレン；3）EZH2阻害剤、例えば、CPI-1205、GSK2816126、またはタゼメトスタット；4）CDK4/6阻害剤、例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ；6）プロモドメイン及びエクストラターミナルドメイン（BET）阻害剤、例えば、CCS1477、INCB057643、アロプレシブ、ZEN-3694またはモリプレシブ（GSK525762）；7）抗CD105抗体、例えば、TRC105またはカロツキシマブ；8）ニクロサミド；9）A2A受容体拮抗薬、例えば、AZD4635；10）ホスホイノシチド3キナーゼ（PI3K）阻害剤、例えば、AZD-818

10

20

30

40

50

6、ブパリシブ、またはダクトリシブ；11）さらなる非ステロイドCYP17A1阻害剤、例えば、セビテロネル；12）抗プロゲストゲン、例えば、オナプリストン；13）ナビトクラクス；14）HSP90阻害剤、例えば、オナレスピブ（AT13387）；15）HSP27阻害剤、例えば、OGX-427；16）5アルファ還元酵素阻害剤、例えば、デュタステリド；17）メトホルミン；18）AMG-386；19）デキストロメトルフアン；20）テオフィリン；21）ヒドロキシクロロキン；及び22）レナリドマイドから選択される治療剤を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、併用療法は、FLT-3（FMS様チロシンキナーゼ）阻害剤、AXL（アネクセレクト（anexelekt））阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、CDK1、2、4、5、6、7、または9阻害剤などのCDK（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、網膜芽細胞腫（Rb）阻害剤、プロテインキナーゼB（AKT）阻害剤、SRC阻害剤、I kappa Bキナーゼ1（IKK1）阻害剤、PIM-1調節物質、Lemurチロシンキナーゼ2（LMTK2）調節物質、Lyn阻害剤、オーロラA阻害剤、ANPK（A核プロテインキナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）調節物質、c-jun N末端キナーゼ（JNK）調節物質、Big MAPキナーゼ（BMK）調節物質、p38マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）調節物質、及びこれらの組み合わせから選択される1つ以上のキナーゼ調節物質を対象へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、中枢性メモリーT細胞を含むT細胞媒介細胞療法などの細胞療法は、併用療法の一部である場合がある。

10

20

【0178】

いくつかの実施形態では、併用療法は、1）オラパリブ、ニラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブを含むがこれらに限定されない、ポリ（ADPリボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤；2）エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド、ODM-204、TAS3681を含むがこれらに限定されない、アンドロゲン受容体リガンド結合ドメイン阻害剤；3）ガレテロン、アビラテロン、酢酸アビラテロンを含むがこれらに限定されない、CYP17の追加の阻害剤；4）ドセタキセル、パクリタキセル、カバジタキセル（XRP-6258）を含むがこれらに限定されない、微小管阻害剤；5）ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブを含むがこれらに限定されない、PD-1またはPD-L1の調節物質；6）酢酸シプロテロン、ロイプロリドを含むがこれらに限定されない、ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬；7）フィナステリド、デュタステリド、ツロステリド、ベクスロステリド、イゾンステリド、FCE28260、SKF105,111を含むがこれらに限定されない、5 α 還元酵素阻害剤；8）ベバシズマブ（Avasitin）を含むがこれらに限定されない、血管内皮成長因子阻害剤；9）OSU-HDAC42を含むがこれらに限定されない、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；10）VITAXINを含むがこれらに限定されない、インテグリン α -v- β 3阻害剤；11）スニツミブ（sunitemib）を含むがこれらに限定されない、受容体チロシンキナーゼ阻害剤；12）アルペリシブ、ブパリシブ、イデアリシブ（idealisib）を含むがこれらに限定されない、ホスホイノシチド3キナーゼ阻害剤；13）クリゾチニブ、アレクチニブを含むがこれらに限定されない、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）阻害剤；14）ZD-4054を含むがこれらに限定されない、エンドセリン受容体A拮抗薬；15）MDX-010（イピリムマブ）を含むがこれらに限定されない、抗CTLA4阻害剤；16）OGX427を含むがこれらに限定されない熱ショックタンパク質27（HSP27）阻害剤；17）ARV-330、ARV-110を含むがこれらに限定されない、アンドロゲン受容体分解誘導薬；18）VPC-14449を含むがこれらに限定されない、アンドロゲン受容体DNA結合ドメイン阻害剤；19）BI-894999、GSK525762、GS-5829を含むがこれらに限定されない、プロモドメイン及びエクストラターミナルモチーフ（BET）阻害剤；20）シントカミドを含むがこれらに限定されない、アンドロゲン受容体N末端ドメイン阻害剤；21）ラジウム233またはそれらの塩を含むがこれらに限定されない、 α 粒子を放出する放射性治療剤；22）ニクロサミド；またはその関連組成物；23）

30

40

50

タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、ピピンドキシフェン、ラソフォキシフェン、エンクロミフェンを含むがこれらに限定されない、選択的エストロゲン受容体調節物質（SERM）；24）フルベストラント、ZB716、OP-1074、エラケストラント、AZD9496、GDC0810、GDC0927、GW5638、GW7604を含むがこれらに限定されない、選択的エストロゲン受容体分解誘導薬（SERD）；25）アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾールを含むがこれらに限定されない、アロミターゼ（aromitasase）阻害剤；26）ミフェプリストン、ロナプリソン（lonaprisson）、オナプリストン、アソプリスニル、ロナプリスニル（lonaprisnil）、ウリプリスタル、テラプリストンを含むがこれらに限定されない、選択的プロゲステロン受容体調節物質（SPRM）；27）ミフェプリストン、COR108297、COR125281、ORIC-101、PT150を含むがこれらに限定されない、糖質コルチコイド受容体阻害剤；28）パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブを含む、CDK4／6阻害剤；29）トラスツズマブ、ネラチニブを含むがこれらに限定されない、HER2受容体拮抗薬；及び30）エベロリムス、テムシロリムスを含むがこれらに限定されない、ラパマイシンの哺乳類標的（mTOR）阻害剤から選択される1つ以上の薬剤を患者へ投与することを含む場合がある。

10

20

30

40

50

【0179】

本明細書の併用療法は、任意の特定の数の追加の療法に特に限定されない。例えば、本明細書のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤、ならびにヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン及びデキサメタゾンなどの糖質コルチコイドを投与することに加えて、併用療法は、典型的には、本明細書に記載の1、2、3、4、5、6以上の追加の療法を含む場合がある。例えば、いくつかの実施形態では、併用療法は、1つの追加の療法、例えば、本明細書に記載のもののうちのいずれか1つ、例えば、GnRH作動薬、GnRH拮抗薬、アンドロゲン受容体拮抗薬、化学療法、PARP阻害剤、キナーゼ阻害剤、免疫療法、放射線療法、手術、アンドロゲン除去療法などを含む場合がある。いくつかの実施形態では、併用療法は、本明細書に記載の2つ以上の追加の療法を含む場合がある。例えば、いくつかの特定の実施形態では、併用療法は、PARP阻害剤及びアンドロゲン除去療法剤を患者へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、併用療法は、GnRH作動薬及び放射線療法剤を患者へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、併用療法は、GnRH作動薬、化学療法剤、及び放射線療法剤を患者へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体拮抗薬（例えば、第1、第2、及び／または第3世代AR拮抗薬）、GnRH作動薬、及び任意選択で、放射線療法剤、化学療法剤、インドメタシン、または5 α 還元酵素阻害剤を患者へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体拮抗薬（例えば、第1、第2、及び／または第3世代AR拮抗薬）及び放射線療法剤を患者へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体拮抗薬（例えば、第1、第2、及び／または第3世代AR拮抗薬）及び化学療法剤を患者へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体拮抗薬（例えば、第1、第2、及び／または第3世代AR拮抗薬）及び抗CTLA4抗体を患者へ投与することを含む場合がある。論じたこれらの組み合わせは、有用な組み合わせの例であり、限定するものではなく、本明細書に記載の追加の療法の他の組み合わせも可能であることを理解すべきである。しかしながら、好ましい実施形態では、併用療法は、GnRH作動薬、GnRH拮抗薬、アンドロゲン除去療法を対象へ投与することを含まない、及び／または対象の去勢を含まない。

【0180】

本明細書に記載の併用療法のいずれかにおいて、特に明記されるか、文脈と明らかに反する場合を除き、方法は、本明細書に記載のようなデカン酸アビラテロン、または本明細書に記載のようなデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物を、1つ以上の追加の療法剤と

組み合わせて投与することを含む場合がある。

【0181】

いくつかの実施形態では、本明細書の前立腺癌を治療する方法（例えば、本明細書に記載のもののいずれか）は、併用療法と併用されないという点に留意すべきである。例えば、方法は、本明細書の治療上有効な量のアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）またはアビラテロンプロドラッグ製剤を、本明細書に記載の1つ以上の追加の療法剤を伴わずに患者へ投与することを含む。

【0182】

用法・用量

本開示のアビラテロンプロドラッグ及び製剤は、概して、対象ユーザーにアビラテロンの長時間作用を提供することができる。この長時間作用放出プロファイルにより、少ない投与頻度、例えば週に1回、月に1回、2ヶ月ごとに1回、3ヶ月ごとに1回またはそれより少ない頻度での対象ユーザーへのアビラテロンの投与が可能になり、これにより、患者の服薬遵守を向上させ、かつ服用負担を減らすことができる。

【0183】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、週に1回または、数週間に1回の用法・用量を含む場合がある。典型的には、投与頻度は、週に1回～数ヶ月ごとに1回、例えば週に1回～8週ごとに1回、または週に1回～3ヶ月ごとに1回、例えば月に1回、2ヶ月ごとに1回、または3ヶ月ごとに1回の範囲とすることができる。いくつかの実施形態では、服薬ごとの投与量は、約50mg～約5000mg（例えば、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲）のデカン酸アビラテロンである。いくつかの実施形態では、服薬ごとのアビラテロンプロドラッグの投与量は、対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg（例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約200mg/kg、または記載する値の任意の範囲）である。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、週に1回、または1週間以上に1回、例えば、2週に1回、月に1回、本開示のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤を、それを必要とする対象へ投与することを含む場合があり、本投与により、長期間、例えば、1週間以上、2週間以上、3週間以上、4週間以上、及び最大6または8週間以上、例えば、最大10週間以上などにわたって、対象におけるアビラテロンの治療上有効な血漿中濃度（例えば、本明細書に記載されるような、0.5ng/ml以上、1ng/ml以上、8ng/ml以上、または8.4ng/ml以上）が、いくつかの実施形態では、本投与により、約5ng/ml～約300ng/ml（例えば、約50ng/ml～約100ng/ml、約10ng/ml～約100ng/ml、または約15ng/ml～約160ng/ml）のアビラテロンの単回投与の C_{max} がもたらされ得る。いくつかの実施形態では、本投与により、約5ng/ml～約300ng/ml（例えば、約50ng/ml～約100ng/ml、約10ng/ml～約100ng/ml、または約15ng/ml～約160ng/ml）のアビラテロンの定常状態の C_{max} がもたらされ得る。いくつかの実施形態では、本投与により、投与後1日目～7日目、1日目～14日目、1日目～21日目、1日目～28日目、1日目～70日目、または7日目～70日目の各日における、約1ng/ml～約8ng/ml、または約8ng/ml超、例えば8.4ng/ml超のアビラテロンの単回投与の C_{min} がもたらされ得る。いくつかの実施形態では、本投与により、約1ng/ml～約8ng/ml、または約8ng/ml超、例えば8.4ng/ml超のアビラテロンの定常状態の C_{min} がもたらされ得る。

【0184】

上記の週に1回または数週間に1回の投与方法での使用に好適なアビラテロンプロドラッグには、本明細書に記載されているものが含まれる。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、本明細書に記載のアビラテロンの親油性エステル、例えば、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、（バテレート）ペンタン酸エステ

10

20

30

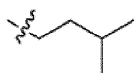
40

50

ル、イソカブロン酸エステル、ブシクラート、シクロヘキサンカルボン酸エステル、フェニルプロピオン酸エステル、カブロン酸エステル（ヘキサン酸エステル）、エナント酸エステル（ヘプタン酸エステル）、シピオン酸エステル、オクタン酸エステル、ノンカノエート、デカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ドデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、テトラデカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、及びヘキサデカン酸エステルであってよい。いくつかの好ましい実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、式 I の化合物であってよく、例えば、式中、 R^1 は、 C_7-16 アルキル、例えば、 $-(CH_2)_n-CH_3$ の式を有するアルキルであり、式中、 n は、6～12 の整数（例えば、 n は、6、7、8、9、10 である）であるか、または R^1 は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ で表され、式中、 n は、1～6 の整数であり、 Cy は、 C_3-6 シクロアルキルもしくはフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、 n は、1 もしくは 2 である場合があり、 Cy は、シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはフェニルであるか、または R^1 は、

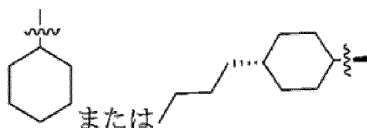
10

【化 29】



であるか、または R^1 は、

【化 30】

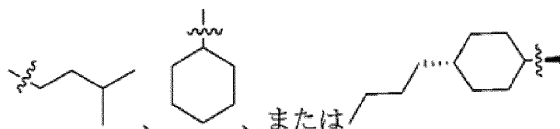


20

である、式 I の化合物であってもよい。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、式 II の化合物であってよく、式中、式 II の R^2 は、 C_1-16 アルキル、例えば、 $-(CH_2)_n-CH_3$ の式を有するアルキルであり、式中、 n は、0～12 の整数であるか、または R^2 は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ で表され、式中、 n は、1～6 の整数であり、 Cy は、 C_3-6 シクロアルキルもしくはフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、 n は、1 もしくは 2 である場合があり、 Cy は、シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはフェニルであるか、または式 II の R^2 は、

30

【化 31】



である。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、特に指定がない限り、または文脈と直接矛盾しない限り、アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり得る。

40

【0185】

いくつかの実施形態では、月に 1 回または数ヶ月に 1 回の投与、例えば、月に 1 回～数ヶ月ごとに 1 回、例えば月に 1 回～2 ヶ月ごとに 1 回、または月に 1 回～3 ヶ月ごとに 1 回の範囲の投与頻度が好ましい。このような実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、アビラテロンをゆっくり放出することだけではなく、十分な血漿中濃度でアビラテロンを放出して、対象ユーザーに有益となり得るようにする必要がある。月に 1 回または数ヶ月に 1 回の投与は、典型的には、筋肉内、皮内、または皮下などの非経口投与である。本明細書の実施形態のいずれかでは、直接矛盾しない限り、投与は、筋肉内投与であり得る。

。

【0186】

50

本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤は、アビラテロンの唯一の供給源として、それを必要とする患者へ投与することができる。しかしながら、いくつかの実施形態において、他のアビラテロン薬物／製剤は除外されない。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書の投与は、Z y t i g a（登録商標）製剤などの酢酸アビラテロンの経口投与とともに、任意の順序で同時にまたは連続して組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、患者は、既存のアビラテロン療法の補足としてアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤を使用することができる。さらに、本明細書の投与は、単一の本開示のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤の投与に限定されない。いくつかの実施形態では、2つ以上の本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤が、患者へ投与され得る。

10

【0187】

いくつかの実施形態では、月に1回または数ヶ月に1回の投与の前に、本明細書の方法は、週に1回または2週に1回の投与など、投与頻度の高い初期治療期間を含む場合がある。初期治療期間は、同じアビラテロンプロドラッグまたは異なるアビラテロンプロドラッグなどの異なるアビラテロン薬物を投与することを含む場合がある。典型的には、初期治療期間は、本明細書に記載の月に1回または数ヶ月に1回の投与の前に、約1 ng / ml ～ 約8 ng / ml または約8 ng / ml 超のアビラテロンの血漿中濃度を実現するために用いられてよい。しかしながら、いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、そのような初期治療期間を含まない。

【0188】

20

本明細書で論じるように、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤は、現在市販されているZ y t i g a（登録商標）製品に優るいくつかの利点を有する。例えば、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤の対象への投与により、典型的には、アビラテロンのC_{max}の低下（例えば、食事を伴わずに1000 mg のZ y t i g a（登録商標）を毎日1回、経口投与した場合の定常状態で観察されたアビラテロンのC_{max}と比較して、少なくとも30%低い）がもたらされる。

【0189】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、アビラテロンのC_{max}に関連する副作用を有するなど、高アビラテロン曝露量に関連した副作用を有する対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤を対象へ投与することを含み、本投与により、食事を伴わずに1000 mg のZ y t i g a（登録商標）を毎日1回、経口投与することと比べると、副作用が低減される。好適な投与経路、投与量、頻度には、本明細書に記載されているものが含まれる。様々な副作用または有害な影響が、FDAによって承認されたZ y t i g a（登録商標）処方情報に記載されている（例えば、2018年2月または2019年6月版を参照されたい）。いくつかの実施形態では、本開示は、その代謝がアビラテロンによって阻害される、例えば、CYP2D6及び／またはCYP2C8の基質薬も投与される対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤を対象へ投与することを含み、本投与により、食事を伴わずに1000 mg のZ y t i g a（登録商標）を毎日1回、経口投与することと比べると、薬物の代謝の阻害が低減される。いくつかの実施形態では、本開示は、高血圧、低カリウム血症、または鉍質コルチコイド過剰に起因する体液貯留を有する、またはそれらを有する可能性のある対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤を対象へ投与することを含み、本投与により、食事を伴わずに1000 mg のZ y t i g a（登録商標）を毎日1回、経口投与することと比べると、高血圧、低カリウム血症、及び体液貯留が低減されるか、または高血圧、低カリウム血症、及び体液貯留を有する可能性が低減される。いくつかの実施形態では、本開示は、副腎皮質機能不全を有する、またはそれを有する可能性のある対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤を対象へ投与するこ

30

40

50

とを含み、本投与により、食事を伴わずに1000mgのZytiga（登録商標）を毎日1回、経口投与することと比べると、副腎皮質機能不全または副腎皮質機能不全を有する可能性が低減される。いくつかの実施形態では、本開示は、Zytiga（登録商標）を服薬した後の重篤なまたは致命的な肝臓毒性を有する対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤を対象へ投与することを含み、本投与により、肝臓毒性が低減される。

理論に拘束されることを望まないが、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤の投与により、典型的には、低減はするものの有効なアビラテロン曝露量がもたらされ、したがって、例えば前述のとおり、低用量のアビラテロンが必要な患者にとって有益であると考えられる。好適な用法・用量、投与経路には、本明細書に記載されているものが含まれる。

10

【0190】

デカン酸アビラテロンを使用する例示的な方法

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を治療する方法を提供し、方法は、本明細書に記載のデカン酸アビラテロンを含む、治療上有効な量の医薬組成物（例えば、本明細書の要約セクションの[71]～[81]及び[98]などの要約セクションに記載のもののいずれか）を、それを必要とする対象、例えば、それを去勢していない対象へ投与することを含む。投与はいずれの特定の経路にも限定されない。しかしながら、デカン酸アビラテロンは、典型的には、例えば筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して非経口で投与される。いくつかの実施形態では、投与は、筋肉内注射によるものである。酢酸アビラテロンの経口投与とは異なり、本明細書に記載のデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載の単位製剤）は、食事に関係なく必要とする患者へ投与することができる。いくつかの実施形態では、対象は、去勢していない対象である。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、対象が去勢されているかどうかにかかわらず、対象にデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物を投与することもできる。加えて、本明細書に示すように、試験用量でのデカン酸アビラテロンの筋肉内投与から肝臓毒性は観察されなかった。したがって、本明細書の方法はまた、アビラテロンプロドラッグの投与前に、中等度から重度の肝障害（チャイルドブークラスBまたはC）などの肝障害を患っている対象を有利に治療することができる。

20

30

【0191】

方法によって治療することができる性ホルモン依存性良性または悪性疾患には、性ホルモン依存性癌などの本明細書に記載のもののいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性疾患は、アンドロゲン依存性癌またはエストロゲン依存性癌などのアンドロゲン依存性疾患及びエストロゲン依存性疾患から選択される場合がある。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性の良性または悪性障害は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、肝細胞癌、及び肺癌などから選択することができる。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性の良性または悪性障害は、前立腺癌または乳癌であり得る。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性疾患は、CRPCまたはCSPCである。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性疾患は、転移性CRPCまたは転移性CSPCである。本方法によって治療することができるアンドロゲン過剰に起因する症候群及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群には、本明細書に記載のもののいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、方法は、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、先天性副腎過形成（例えば、古典的または非古典的先天性副腎過形成）、思春期早発症、多毛症などのアンドロゲン過剰に起因する、対象における非腫瘍性症候群を治療するための方法であり得る。いくつかの実施形態では、方法は、クッシング症候群またはクッシング病などの糖質コルチコイド（例えば、コルチゾール）過剰に起因する症候群を治療するための方法であり得る。

40

【0192】

50

いくつかの特定の実施形態では、方法は、前立腺癌（例えば、本明細書に記載の）、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌腫、または多形性アンドロゲン受容体陽性膠芽腫などの性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌を治療するためのものである。

【0193】

本明細書の方法は、対応する疾病または疾患に対して1つ以上の追加の療法と組み合わせて使用することができる。例えば、方法は、1つ以上の他の薬物または薬剤（例えば、本明細書に記載されるような、別のがん化学療法薬、ホルモン補充薬、またはホルモン除去薬など）を、同じ投与経路または異なる投与経路を通して、同時にまたは連続して患者へ投与することを含んでもよい。有用な追加の治療の非限定的な例としては、本明細書の要約セクションの[28]～[39]に記載されているもののいずれかも挙げられる。

10

【0194】

典型的には、本明細書の方法では、血清及び／または性腺テストステロンレベルを低下させるのに有効な別の薬物は、デカン酸アビラテロンによる治療中に、デカン酸アビラテロンの投与と同時に投与されないか、またはそうでなければ、デカン酸アビラテロンによる治療を妨害する。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量で、デカン酸アビラテロン以外の性腺テストステロン抑制薬によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、デカン酸アビラテロン以外の性腺テストステロン抑制薬によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、いかなるゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬によっても治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、ブセレリン、ロイプロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン、及びトリプトレリンから選択される薬物によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリクサ（linzagolixa）及びレルゴリクスから選択される薬物によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン拮抗薬及び／または作動薬に感受性であり得るか、またはそうでなければ作動薬に不耐性であり得る。

20

【0195】

本明細書で論じるように、アビラテロンは、アンドロゲン（例えば、テストステロン）の生合成の低下、糖質コルチコイド（例えば、コルチゾール）の低下、及び鉱質コルチコイド過剰（例えば、プロゲステロンの増加）をもたらす可能性がある、17 α -ヒドロキシラーゼ／C17，20-リアーゼ（CYP17）阻害剤である。また、副腎機能不全が、Zytiga（登録商標）などのアビラテロン療法に関連していることが知られている。本明細書のデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物の筋肉内投与により、プロゲステロンレベルの上昇、及びコルチゾールレベルの低下とともに、アビラテロンの有効な血漿中レベルをもたらす、長期間にわたってCYP17A1をインビボで阻害することを示した。

30

【0196】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法（例えば、前立腺癌を治療すること、または古典的もしくは非古典的先天性副腎過形成を治療すること）は、本明細書に記載されるようなデカン酸アビラテロンの投与に関連する糖質コルチコイド（複数可）の低減を相殺する薬剤を患者へ投与することを含むことができる。いくつかの実施形態では、方法は、急性ストレス、疲労などの副腎不全に関連する1つ以上の症状の治療時における有効な薬剤を、それ必要とする対象に投与することを含む場合がある。いくつかの特定の実施形態では、方法は、コルチコステロイドなどのステロイドを対象へ投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、方法は、糖質コルチコイドを患者へ投与することを含むことができる。いくつかの特定の実施形態では、方法はまた、プレドニゾン、プレドニゾロン、及び／またはメチルプレドニゾロンを患者へ投与することを含むことができる。いく

40

50

つかの特定の実施形態では、方法はまた、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及び／またはデキサメタゾンを対象へ投与することを含むことができる。いくつかの実施形態では、方法はまた、コルチゾール欠乏症の治療に有効な薬剤、例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及び／またはデキサメタゾンを患者へ投与することを含むことができる。いずれかのこのような実施形態では、薬剤は、同じ投与経路または異なる投与経路を介して、任意の順序で同時にまたは連続して患者へ投与することができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、グルココルチコイド補充療法（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾンなどのグルココルチコイドを投与すること）は望ましくない。例えば、グルココルチコイドは、糖尿病などの基礎疾患を有し得る対象に対して禁忌であり得る。いくつかの実施形態では、方法は、対象がグルココルチコイド補充療法で治療されていないことも特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される薬剤によって治療されない。いくつかの実施形態では、方法は、エプレレノンなどの鉱質コルチコイド受容体拮抗薬を対象へ投与することを含む場合がある。例えば、グルココルチコイド補充療法が望ましくない、及び／または投与されない本明細書の実施形態のいずれかにおいて、方法は、対象に、エプレレノンなどの鉱質コルチコイド受容体拮抗薬を投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態では、方法は、前立腺癌を治療するためのものであり、かつ例えば、本明細書の「前立腺癌の併用療法」の章に記載されているような1つ以上の追加の療法剤を患者へ投与することをさらに含む併用療法を含む。有用な追加の治療の非限定的な例としては、本明細書の要約セクションの[28]～[39]に記載されているもののいずれかも挙げられる。

10

20

30

40

50

【0197】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、週に1回あるいはそれ未満の頻度の投与頻度を特徴とする場合がある。典型的には、投与頻度は、週に1回～数ヶ月ごとに1回、例えば週に1回～3ヶ月ごとに1回、または週に1回～8週ごとに1回の範囲、例えば月に1回、2ヶ月ごとに1回、または3ヶ月ごとに1回とすることができる。いくつかの実施形態では、方法は、週に1回、2週に1回、3週に1回、月に1回、または数ヶ月に1回、例えば2ヶ月ごとに1回、または3ヶ月ごとに1回デカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載の単位製剤）を患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、2週に1回、月に1回、または数ヶ月に1回、例えば2ヶ月ごとに1回、または3ヶ月ごとに1回デカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載の単位製剤）を患者へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、服薬ごとの投与量は、約50mg～約5000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲）のデカン酸アビラテロンである。いくつかの実施形態では、服薬ごとのデカン酸アビラテロンの投与量は、対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg（例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約200mg/kg、または記載する値の任意の範囲）である。いくつかの実施形態では、投与は、筋肉内注射を介したものである。いくつかの実施形態では、単回用量の投与により、治療上有効なアビラテロンの血漿中濃度が、少なくとも1週間、例えば、少なくとも2週間、例えば、少なくとも3週間、少なくとも4週間、及び最大6週間もしくは8週間以上、例えば、最大10週間以上などの期間もたらされる。いくつかの実施形態では、単回用量の投与により、少なくとも1週間、例えば、少なくとも2週間、例えば、少なくとも3週間、少なくとも4週間、及び最大6週間もしくは8週間以上、例えば、最大10週間以上等の期間にわたって、1.0ng/ml（例えば、約1ng/ml～約8ng/ml、または約2ng/ml以上、約4ng/ml以上、約5ng/ml以上、または約8ng/ml以上）を超えるアビラテロンの血漿中濃度がもた

らされる。いくつかの実施形態では、本投与により、 1.0 ng/ml （例えば、約 1 ng/ml ～ 約 8 ng/ml 、約 2 ng/ml 以上、約 4 ng/ml 以上、約 5 ng/ml 以上、または約 8 ng/ml 以上）を超えるアビラテロンの定常状態 $C_{\min}$ がもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、約 5 ng/ml ～ 約 300 ng/ml 、例えば、約 5 ng/ml 、約 10 ng/ml 、約 15 ng/ml 、約 20 ng/ml 、約 30 ng/ml 、約 50 ng/ml 、約 60 ng/ml 、約 100 ng/ml 、約 150 ng/ml 、約 160 ng/ml 、または、例えば、約 $10 \sim 30 \text{ ng/ml}$ 、約 $20 \sim 60 \text{ ng/ml}$ 、約 $15 \sim 160 \text{ ng/ml}$ もしくは約 $50 \sim 100 \text{ ng/ml}$ など、記載する値の任意の範囲の、アビラテロンの単回投与または定常状態の $C_{\max}$ がもたらされる。いくつかの実施形態では、また、本投与により、投与後7日目（すなわち、投与時から168時間）のアビラテロンの血漿中濃度よりも少なくとも10倍高い、対象の組織中のアビラテロンの濃度がもたらされ得、組織は、肝臓、肺、精巣、鼠径リンパ、腸骨リンパ、副腎、及び前立腺から選択される。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロン製剤は、アビラテロンの唯一の供給源として、それを必要とする患者へ投与することができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロン製剤はまた、別のアビラテロン療法の補足としても、それを必要とする患者へ投与することができる。

10

20

30

40

50

【0198】

いくつかの実施形態では、具体的には、本明細書における前立腺癌を治療する方法において、デカン酸アビラテロンの投与量及び頻度は、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7～15日の間など）に、血清テストステロンレベルを、去勢していない対象において約 50 ng/dL 以下（例えば、約 40 ng/dL 以下、約 30 ng/dL 以下、約 20 ng/dL 以下、約 10 ng/dL 以下など）に、または去勢した対象において約 1 ng/dL 以下に低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされるように、調整することができる。例えば、いくつかの実施形態では、投本与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与後15日目に測定して、血清テストステロンレベルを、去勢していない対象において約 50 ng/dL 以下（例えば、約 40 ng/dL 以下、約 30 ng/dL 以下、約 20 ng/dL 以下、約 10 ng/dL 以下など）に、または去勢した対象において約 1 ng/dL 以下に低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7～15日の間など）に、去勢していない対象において約 50 ng/dL 以下（例えば、約 40 ng/dL 以下、約 30 ng/dL 以下、約 20 ng/dL 以下、約 10 ng/dL 以下など）、または去勢した対象において約 1 ng/dL 以下の血清テストステロンレベルを達成かつ維持するなど、血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンの投与量及び頻度は、本投与により、デカン酸アビラテロンの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7～15日間など）に、ベースラインから血清テストステロンレベルを50%以上、好ましくは75%以上低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされるように、調整することができる。例えば、いくつかの実施形態では、本投与により、デカン酸アビラテロンの初回投与後15日目に測定して、ベースラインから血清テストステロンレベルを50%以上、好ましくは75%以上低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、デカン酸アビラテロンの初回投与の15日以内（例えば、7日以内、7日～15日間など）に、ベースラインから50%以上、75%以上の血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。

【0199】

いくつかの特定の例において、本開示は、前立腺癌を治療する方法を提供し、方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約 50 mg ～ 約 5000 mg （例えば、約 100 mg 、約 350 mg 、約 500 mg 、約 1000 mg 、約 1500 mg 、約 2000 mg 、約 5000 mg 、または記載する値の任意の範囲）で、デカン酸アビラテロンの各用量が対象

の体重の約 0.5 mg/kg ～ 約 200 mg/kg (例えば、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 50 mg/kg、約 90 mg/kg、約 100 mg/kg、約 200 mg/kg、または記載する値の任意の範囲) で、週に 1 回または数週間に 1 回、例えば、月に 1 回または数ヶ月ごとに 1 回、例えば 2 ヶ月ごとに 1 回または 3 ヶ月ごとに 1 回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載の単位製剤を、それを必要とする対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロンは、筋肉内注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、CRPC または CSPC である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性 CRPC または転移性 CSPC である。本方法によって治療することができる好適な前立腺癌には、本明細書に記載のもののいずれかも含まれる。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、局所性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、対象は、前立腺切除を受けていない。いくつかの実施形態では、前立腺癌を治療する方法は、例えば、本明細書の「前立腺癌の併用療法」の章に記載されているような 1 つ以上の追加の療法剤を患者へ投与することをさらに含む併用療法を含む。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、放射線療法によって治療される。

10

【0200】

いくつかの特定の例において、本開示は、前立腺癌を治療する方法を提供し、方法は、デカン酸アピラテロンの各用量が約 50 mg ～ 約 2000 mg (例えば、約 100 mg、約 350 mg、約 500 mg、約 1000 mg、約 1500 mg、約 2000 mg、約 5000 mg または記載する値の任意の範囲) で、またはデカン酸アピラテロンの各用量が対象の体重の約 0.5 mg/kg ～ 約 200 mg/kg (例えば、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 50 mg/kg、約 90 mg/kg、約 100 mg/kg、約 200 mg/kg または記載する値の任意の範囲) で、週に 1 回または数週間に 1 回、例えば月に 1 回または数ヶ月ごとに 1 回、例えば 2 ヶ月ごとに 1 回、3 ヶ月ごとに 1 回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載のデカン酸アピラテロン (例えば、本明細書の実質的に純粋なデカン酸アピラテロン) を含む医薬組成物 (例えば、本明細書に記載の単位製剤) を、それを必要とする対象、例えば、それを必要とする去勢していない対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、局所性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性 CRPC または転移性 CSPC である。本方法によって治療することができる好適な前立腺癌には、本明細書に記載のもののいずれかも含まれる。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、局所性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、対象は、前立腺切除を受けていない。いくつかの実施形態では、前立腺癌を治療する方法は、例えば、本明細書の「前立腺癌の併用療法」の章に記載されているような 1 つ以上の追加の療法剤を患者へ投与することをさらに含む併用療法を含む。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、放射線療法によって治療される。有用な追加の治療の非限定的な例としては、本明細書の要約セクションの [28] ～ [39] に記載されているもののいずれかも挙げられる。

20

30

【0201】

いくつかの特定の例において、本開示は、前立腺癌を治療する方法を提供し、方法は、デカン酸アピラテロンの各用量が約 50 mg ～ 約 5000 mg (例えば、約 100 mg、約 350 mg、約 500 mg、約 1000 mg、約 1500 mg、約 2000 mg、約 5000 mg または記載する値の任意の範囲) で、またはデカン酸アピラテロンの各用量が対象の体重の約 0.5 mg/kg ～ 約 200 mg/kg (例えば、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 50 mg/kg、約 90 mg/kg、約 100 mg/kg、約 200 mg/kg または記載する値の任意の範囲) で、週に 1 回または数週間に 1 回、例えば月に 1 回または数ヶ月ごとに 1 回、例えば 2 ヶ月ごとに 1 回または 3 ヶ月ごとに 1 回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載の単位製剤を、それを必要とする対象

40

50

、例えば、それを必要とする去勢していない対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、単位製剤は、筋肉内注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、CRPCまたはCSPCである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性CRPCまたは転移性CSPCである。本方法によって治療することができる好適な前立腺癌には、本明細書に記載のもののいずれかも含まれる。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、局所性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、対象は、前立腺切除を受けていない。いくつかの実施形態では、前立腺癌を治療する方法は、例えば、本明細書の「前立腺癌の併用療法」の章に記載されているような1つ以上の追加の療法剤を患者へ投与することをさらに含む併用療法を含む。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、放射線療法によって治療される。

10

【0202】

いくつかの特定の例において、本開示は、前立腺癌を治療する方法を提供し、方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約5000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲）で、またはデカン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg（例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約200mg/kg、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または数週間に1回、例えば月に1回または数ヶ月ごとに1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介してデカン酸アビラテロン（例えば、本明細書の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン）を、それを必要とする対象、例えば、それを必要とする去勢していない対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、筋肉内注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動型癌は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性膠芽腫である。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性癌またはアンドロゲン受容体駆動型癌は、本明細書に記載の前立腺癌である。

20

【0203】

いくつかの特定の例において、本開示は、局所性前立腺癌を治療する方法を提供し、方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約5000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲）で、またはデカン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg（例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約200mg/kg、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または数週間に1回、例えば月に1回または数ヶ月ごとに1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介してデカン酸アビラテロン（例えば、本明細書の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン）を、それを必要とする対象へ投与することを含み、対象は、前立腺切除を受けていない。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、筋肉内注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、対象は、放射線療法によって治療される。

30

40

【0204】

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、乳癌を治療することを、それを必要とする対象、例えば、それを必要とする去勢していない対象において行う方法も提供し、方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約5000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲）で、デカン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg（例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg

50

／kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約200mg/kg、または記載する値の任意の範囲)で、週に1回または数週間に1回、例えば月に1回または数ヶ月ごとに1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載のデカン酸アピラテロンを含む医薬組成物(例えば、本明細書に記載の単位製剤)を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、乳癌は、分子アポクリンHER2陰性乳癌、転移性乳癌、例えばER+転移性乳癌、ER+及びHER2陰性乳癌、AR+三重陰性乳癌などである場合がある。いくつかの実施形態では、方法は、アロマターゼ阻害、例えば、エキセメスタンを対象へ投与することをさらに含む。

【0205】

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、21ヒドロキシラーゼ欠乏症を治療することを、それを必要とする対象、例えば、去勢していない対象において行う方法も提供し、方法は、デカン酸アピラテロンの各用量が約50mg～約5000mg(例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲)で、デカン酸アピラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg(例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、200mg/kg、または記載する値の任意の範囲)で、週に1回または数週間に1回、例えば月に1回または数ヶ月ごとに1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載のデカン酸アピラテロンを含む医薬組成物(例えば、本明細書に記載の単位製剤)を対象へ投与することを含む。

【0206】

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、アピラテロンを送達することを、それを必要とする対象、例えば、去勢していない対象において行う方法も提供し、方法は、デカン酸アピラテロンの各用量が約50mg～約5000mg(例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲)で、またはデカン酸アピラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg(例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約200mg/kg、または記載する値の任意の範囲)で、週に1回または数週間に1回、例えば月に1回または数ヶ月ごとに1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載のデカン酸アピラテロンを含む医薬組成物(例えば、本明細書に記載の単位製剤)を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、対象は、例えば、本明細書に記載されるような、ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び/または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を患っている。

【0207】

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、CYP17A1活性を阻害することを、それを必要とする対象、例えば、去勢していない対象において行う方法も提供し、方法は、デカン酸アピラテロンの各用量が約50mg～約5000mg(例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲)で、またはデカン酸アピラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg(例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約200mg/kg、または記載する値の任意の範囲)で、週に1回または数週間に1回、例えば月に1回または数ヶ月ごとに1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、筋肉内

10

20

30

40

50

注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載のデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載の単位製剤）を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介して投与される。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ような性ホルモン依存性良性または悪性疾患を患っている。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ような、アンドロゲン過剰に起因する症候群及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を患っている。

【0208】

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、糖質コルチコイド（例えば、コルチゾール）のレベルを低下させることを、それを必要とする対象、例えば、去勢していない対象において行う方法も提供し、方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約5000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲）で、またはデカン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg（例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約200mg/kg、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または数週間に1回、例えば月に1回または数ヶ月ごとに1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載のデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載の単位製剤）を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、患者は、クッシング症候群またはクッシング病などの本明細書に記載されるような高コルチゾール血症を患っている。

【0209】

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、アンドロゲン（例えば、テストステロン及び／またはジヒドロテストステロン）及び／またはエストロゲンのレベルを低下させることを、それを必要とする対象、例えば、去勢していない対象において行う方法も提供し、方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約5000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲）で、またはデカン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約200mg/kg（例えば、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約50mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約200mg/kg、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または数週間に1回、例えば月に1回または数ヶ月ごとに1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載のデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載の単位製剤）を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、対象は、先天性副腎過形成（例えば、古典的または非古典的な先天性副腎過形成）、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群性早発性思春期、多毛症などのアンドロゲン過剰に起因する症候群を患っている。いくつかの実施形態では、対象は、前立腺癌または乳癌を患っているなどのアンドロゲン及び／またはエストロゲンに関連するがんを患っている。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載されるものなどのアンドロゲン受容体駆動型癌を患っている。

【0210】

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、血清テストステロンのレベルを低下させることを、それを必要とする対象、例えば、去勢していない対象において行う方法も提供し、方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約5000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約5000mg、または記載する値の任意の範囲）で、デカン酸アビラテロン

の各用量が対象の体重の約 0.5 mg/kg ～約 200 mg/kg (例えば、約 0.5 mg/kg 、約 1 mg/kg 、約 5 mg/kg 、約 10 mg/kg 、約 20 mg/kg 、約 30 mg/kg 、約 50 mg/kg 、約 90 mg/kg 、約 100 mg/kg 、約 200 mg/kg 、または記載する値の任意の範囲) で、週に1回または数週間に1回、例えば月に1回または数ヶ月ごとに1回、例えば2ヶ月ごとに1回または3ヶ月ごとに1回、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して本明細書に記載のデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物 (例えば、本明細書に記載の単位製剤) を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、具体的には、対象が前立腺癌を有することの特徴とする場合、本投与により、デカン酸アビラテロンの初回投与の15日以内 (例えば、7日以内、7～15日の間など) に、血清テストステロンレベルを、去勢していない対象において約 50 ng/dL 以下 (例えば、約 40 ng/dL 以下、約 30 ng/dL 以下、約 20 ng/dL 以下、約 10 ng/dL 以下など)、または去勢した対象において約 1 ng/dL 以下に低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。例えば、いくつかの実施形態では、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与後15日目に測定して、血清テストステロンレベルを、去勢していない対象において約 50 ng/dL 以下 (例えば、約 40 ng/dL 以下、約 30 ng/dL 以下、約 20 ng/dL 以下、約 10 ng/dL 以下など) に、または去勢した対象において約 1 ng/dL 以下に低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、アビラテロンプロドラッグの初回投与の15日以内 (例えば、7日以内、7～15日の間など) に、去勢していない対象において約 50 ng/dL 以下 (例えば、約 40 ng/dL 以下、約 30 ng/dL 以下、約 20 ng/dL 以下、約 10 ng/dL 以下など)、または去勢した対象において約 1 ng/dL 以下の血清テストステロンレベルを達成かつ維持するなど、血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、デカン酸アビラテロンの初回投与の15日以内 (例えば、7日以内、7～15日間など) に、ベースラインから血清テストステロンレベルを50%以上、好ましくは75%以上低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。例えば、いくつかの実施形態では、本投与により、デカン酸アビラテロンの初回投与後15日目に測定して、ベースラインから血清テストステロンレベルを50%以上、好ましくは75%以上低下させるのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、デカン酸アビラテロンの最初の投与の15日以内 (例えば、7日以内、7日～15日間など) に、ベースラインから50%以上、75%以上の血清テストステロンレベルの持続的な低下を達成するのに有効な量のアビラテロンがもたらされる。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載されるような性ホルモン依存性癌またはアンドロゲン受容体駆動型癌を患っている。

10

20

30

40

50

【0211】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、指定がない限り、または別段の矛盾がない限り、デカン酸アビラテロンは、医薬組成物中に製剤化され、これは、1ミリリットル当たり、(a) 約 100 mg ～約 300 mg (例えば、約 100 mg 、約 120 mg 、約 150 mg 、約 180 mg 、約 200 mg 、または約 250 mg) の量の塩基性形態のデカン酸アビラテロン；(b) 約 50 mg ～約 150 mg (例えば、約 75 mg 、約 100 mg 、または約 125 mg) の量のベンジルアルコール；(c) 約 100 mg ～約 300 mg (例えば、約 100 mg 、約 150 mg 、約 200 mg 、または約 250 mg) の量の安息香酸ベンジル；及び(d) 1ミリリットルに対して適量のコーン油を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中のベンジルアルコールとベンゾエートとの重量比は、約2:1～約1:5 (例えば、約1:1～1:3、例えば、約1:2) の範囲にある。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、(1) $0.1 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 未満、例えば約 $0.05 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 以下の粘度；(2) 21 G (または 23 G)、1.5インチ針を用いて測定する場合、約1～10Nのグライド力、及び/または 23 G (または 23 G)、1.5インチ針を用いて測定する場合、約2～15Nのグライド力、及び/または 27 G 、1.5インチ

針を用いて測定する場合、約30～150Nのグライド力、(3) USP<788>及び／または<789>に従って測定された、サイズが10μm以上の1000個以下の粒子、及びサイズが25μm以上の300個以下の粒子；及び／または(4) USP<85>に従って測定された、100EU／ml未満、例えば25EU／ml未満の細菌エンドトキシンを有することを特徴とする。粘度及びグライド力の測定方法は、当技術分野において既知であり、本明細書においても実施例2で例示される。本明細書で言及するUSP法<788>、<789>及び<85>は、当業者にも知られているような現在のバージョンの方法であると理解されるべきである。本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、指定がない限り、または別段の矛盾がない限り、デカン酸アピラテロンは、本明細書の要約セクションの[71]～[81]及び[98]のいずれかによる医薬組成物中に製剤化され得る。本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、指定がない限り、または別段の矛盾がない限り、デカン酸アピラテロンは、本明細書の実施例2に示されるものに従って、1ミリリットル当たりのベースで成分を伴って、医薬組成物中に製剤化され得る。

10

【0212】

前立腺癌などの性ホルモン依存性良性または悪性疾患を有する患者を治療するための製剤、方法及びキットを本明細書で提供する。性ホルモン依存性良性または悪性疾患（例えば、前立腺癌）、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象を治療するのに有用な製剤を調製するための方法も提供する。参照番号が代表的実施形態の詳細に付与され、その例が添付の図面に示されている。

20

【0213】

「対象」という用語は、本発明で使用する場合、限定はされないが、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、例えば、アンドロゲン依存性疾患またはエストロゲン依存性疾患（前立腺癌及び乳癌を含む）、アンドロゲン受容体駆動型癌に対する化学療法を受ける必要がある、または受けることができる動物またはヒトか、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、先天性副腎過形成（例えば、古典的または非古典的先天性副腎過形成）、思春期早発症、多毛症などのアンドロゲン過剰に起因する非腫瘍性症候群、及び／またはクッシング症候群またはクッシング病などの高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する非腫瘍性症候群に対する治療を受ける必要がある、または受けることができる動物またはヒトを意味する。好ましい実施形態では、患者はヒト対象である。

30

【0214】

「他の薬物または薬剤」という用語は、本発明で使用する場合（例えば、少なくとも1つのアピラテロンプロドラッグ製剤の前に、同時に、及びその後、少なくとも1つの他の薬物または薬剤を投与する場合）、製剤（複数可）の有効性を高め、製剤（複数可）の望ましくない副作用（複数可）を低減し、または特定の疾患の治療を向上させることができる、少なくとも1つの他の化合物、製剤、分子、生物学的製剤などを意味する。そのような「他の薬物または薬剤」の任意の好適な投与経路、例えば、経口投与が使用され得る。性ホルモン依存性良性または悪性疾患（例えば、アンドロゲン依存性疾患またはエストロゲン依存性疾患）、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰症候群に起因する症候群及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起因する症候群を有する対象を治療する当業者であれば、意図する目的（複数可）のために、そのような「他の薬物または薬剤」を選択及び使用する方法を認識及び理解するであろう。

40

【0215】

製剤は、任意選択で、改良された徐放デバイスまたは方法を介して投与されてよい。本明細書で使用される場合、「修飾放出」という用語は、遅延放出、長時間もしくは長期放出、持続的放出、または標的放出などを包含するものとして理解されるべきである。例えば、いくつかの実施形態では、修飾放出デバイスまたは方法は、本開示のプロドラッグ及び製剤のアピラテロンの放出をさらに延長することができる。いくつかの実施形態では、改良された徐放デバイスまたは方法はまた、薬剤または製品（例えば、薬物または生物学的製剤）を、その投与（及び、例えば、注入を含み得る）直後よりも遅い時間に放出する

50

ことができる、任意のデバイスまたは方法を含む場合がある。様々な修飾放出デバイスが記載 (Stubble et al., Pharm. Res. 21:1732, 2004) されており、代表的な実施形態に適用可能であり得る。改良された徐放デバイス及び方法は、全ての基準を考慮し、患者に代わって最良の判断を行った後に、過度の実験を必要とすることなく当業者によって認識及び利用することが可能である。

【0216】

実施形態の製剤及び薬剤は、例えば、前立腺癌を示している患者における前立腺腫瘍組織及び異常または悪性の前立腺細胞の存在を低減または排除するために、薬理的または生理学的に許容可能かつ有効な量で投与される。同様に、実施形態の製剤及び薬剤は、予防上または治療上有効な量で、単独でまたは他の治療剤もしくは治療法（例えば、放射線療法及び手術）と組み合わせて投与され、そのような量とは、意図される予防または治療目的を満たし、そのような製剤及び薬剤の投与から得られる利益を提供する量と理解されるべきである。

【0217】

「有効な量」、「有効用量」、及び「治療域血漿中濃度」という用語は、本明細書で使用される場合、限定はされないが、疾病、疾患または病態の発症、存在または進行を、治療、遅延、緩速、阻害または排除することができる量、用量または濃度を意味する。例えば、「有効な量」、「有効用量」、または「治療域血漿中濃度」は、前立腺癌を示している患者における前立腺腫瘍組織及び異常または悪性の前立腺細胞の存在の低減または排除が可能であり、つまりは、病気を（部分的にまたは完全に）治療するか、または疾病、疾患または病態の発症またはさらなる拡大を防ぐのに十分な量、用量または濃度である。さらなる例として、製剤の有効な量とは、腫瘍量を臨床的に大幅に低減させるために、単独でまたは他の治療剤もしくは治療法（例えば、放射線療法及び手術）と組み合わせて、投与される量を意味する。当業者は、製剤の投与後に、腫瘍量の臨床的に大幅な低減（または本明細書に記載の性ホルモン依存性良性または悪性疾患または別の疾患もしくは症候群の改善）がいつ起こったかを理解するであろう。「有効な量」、「有効用量」、または「治療域血漿中濃度」は、患者に重大な害を及ぼさない量、用量、濃度であり、いずれの場合においても、いかなる有害な副作用も、利益より重要であることが理解される。ほんの一例として、アピラテロンプロドラッグ製剤の有効な量または用量は、プロドラッグ製剤の非経口投与後の、対象におけるアピラテロンの少なくとも 1 ng/ml 、例えば、少なくとも 1 ng/ml 、少なくとも 2 ng/ml 、少なくとも 4 ng/ml 、または少なくとも 8 ng/ml の血漿中濃度を達成することができる量を意味し、かつ効果的な血漿中濃度は、投与後、少なくとも1週間、例えば、少なくとも2週間（例えば、4、6、8週間以上）の間達成される。

【0218】

概して、本開示による製剤の投与の用量範囲は、所望の効果（複数可）を生み出すものである。有用な投与量は、治療される患者の年齢、体重及び健康状態、投与の様式、経路及びスケジュール、個々の患者の応答、ならびに製剤による治療が求められる前立腺癌の種類または病期（あるいは、本明細書に記載の性ホルモン依存性良性もしくは悪性疾患または別の症候群もしくは疾患の重症度）に応じて変化する。用量は、原発性腫瘍及び他の基礎となる病態の性質または重症度、疫学的病態、他の活性化合物の併用、及び投与経路によっても変化する。加えて、用量は、局所過敏症、全身有害作用、及び免疫耐性などの有害な副作用の存在によって決定される。

【0219】

製剤（及び他の薬剤（複数可））の有効用量は、全ての基準を考慮し、患者に代わって最良の判断を行った後に、当業者による実験（例えば、薬物動態学的研究）を必要とすることなく決定することができる（また、ほとんどの場合、利用する特定の製剤によって決定される）。投与量は、特定の症例によって異なるが、いずれにせよ、性ホルモン依存性良性または悪性疾患（例えば前立腺癌）、アンドロゲン受容体駆動型癌、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び／または高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰に起

因する症候群に対する臨床的な効果または改善を生じさせるのに十分な量である。

【0220】

実施形態の製剤及び薬剤は、任意選択で、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて投与することができる（またはそれらを含むことができる）。製剤、投与技術、医薬組成物、医薬組成物の調製方法、及び薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤は、当該技術分野で知られており、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」（旧「Remington's Pharmaceutical Sciences」、University of the Sciences in Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2005)）に記載されており、その開示は、参照により本明細書に組み込まれる。当業者は、既知の注射用の生理学的に許容される滅菌溶液を使用することができる。非経口注射または注入用の使用準備済溶液を調製するために、等張水溶液、例えば、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）または対応する血漿タンパク質溶液が容易に入手可能である。製剤は、凍結乾燥調製物または乾燥調製物として存在することができ、例えばパーツのキットとして、滅菌状態で使用の直前に既知の注射用溶液で溶解することが可能である。加えて、製剤は、1つ以上の許容可能な担体を含むことができ、そのような1つ以上の許容可能な担体には、例えば、溶剤、分散体、コーティング、アジュバント、安定化剤、希釈剤、保存剤、抗菌及び抗カビ剤、等張剤、吸収改質剤などが含まれ得る。「希釈剤」には、水、生理食塩水、リン酸塩－緩衝生理食塩水（PBS）、デキストロース、エタノール、グリセロールなどが含まれ得る。等張剤には、塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、及びラクトースなどが含まれ得る。安定剤には、アルブミン及びエチレンジアミン四酢酸のアルカリ塩などが含まれる。

10

20

【0221】

任意の好適な投与経路は、代表的実施形態に従って、有効な量／用量の製剤及び薬剤を患者に提供するために用いられ得る。好適な投与経路は、薬理学、免疫学、医学、腫瘍学などの当業者によって、過度の実験なしに容易に決定することができる。しかしながら、製剤は主に、IM注射、皮内注射、または皮下注射などによる非経口投与に好適であると予想される。

【0222】

本明細書で使用される略語は、化学分野及び生物学分野の範囲内における従来の意味を有する。

30

【0223】

見出し及び小見出しは、便宜上及び／または正式な準拠のためにのみ使用され、対象技術を制限するものではなく、対象技術の説明の解釈に関連して参照されるものではない。主題開示の1つの見出しまたは1つの小見出しに基づいて記載された特徴は、様々な実施形態において、他の見出しまたは小見出しに基づいて記載された特徴と組み合わせられてよい。さらに、1つの見出しまたは1つの小見出しに基づく全ての特徴が、実施形態において一緒に使用されるとは限らない。

【0224】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、本開示に関連する量を修飾し、例えば、日常的な試験及び処理により、そのような試験及び処理の際の誤差により、本開示で用いられる成分／材料の製造、供給、または純度の差異により発生し得る数値的な量の変動を指す。本明細書で使用される場合、「約」が付く特定の値は、例えば、10%を含む約10%などの特定の値を含む。「約」という用語によって修飾されているかどうかにかかわらず、特許請求の範囲は、列挙される量の等価物を含む。一実施形態では、「約」という用語は、報告される数値の20%以内を意味する。

40

【0225】

これは、本明細書の可変的部分である特定の実施形態は、同じ識別名を用いる別の特定の実施形態と同じであっても異なってもよいことも理解されたい。

50

【0226】

特定の官能基及び化学用語の定義について、以下にてより詳細に説明する。化学元素については、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edの内表紙によって識別され、特定の官能基については、概して、その中に記載されるように定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに特定の機能性部分及び反応性については、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、及びCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。本開示は、本明細書に記載の置換基の例示的なリストによるいずれの方式によっても限定されることを意図するものではない。

10

【0227】

本明細書で使用される場合、それ自体または別の基の一部として使用される「アルキル」という用語は、直鎖または分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素を指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、1～30個の炭素原子を含む（すなわち、 C_{1-30} アルキル、あるいは C_1-C_{30} アルキルとして表される）か、または指定された数の炭素原子を含む（すなわち、メチルなどの C_1 アルキル、エチルなどの C_2 アルキル、プロピルまたはイソプロピルなどの C_3 アルキルなど）場合がある。一実施形態では、アルキル基は、直鎖 C_{1-16} アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分枝鎖 C_{3-16} アルキル基である。誤解のないように説明すると、炭素数のある範囲が列挙される場合、当業者であれば理解されるように、炭素数は、その範囲内の各個別の整数及びそのような整数のサブ範囲を含む。例えば、本明細書における「 C_{7-16} 」は、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{7-16} 、 C_{7-15} 、 C_{7-14} 、 C_{7-13} 、 C_{7-12} 、 C_{7-11} 、 C_{7-10} 、 C_{7-9} 、 C_{7-8} 、 C_{8-16} 、 C_{8-15} 、 C_{8-14} 、 C_{8-13} 、 C_{8-12} 、 C_{8-11} 、 C_{8-10} 、 C_{8-9} 、 C_{9-16} 、 C_{9-15} 、 C_{9-14} 、 C_{9-13} 、 C_{9-12} 、 C_{9-11} 、 C_{9-10} 、 C_{10-16} 、 C_{10-15} 、 C_{10-14} 、 C_{10-13} 、 C_{10-12} 、 C_{10-11} 、 C_{11-16} 、 C_{11-15} 、 C_{11-14} 、 C_{11-13} 、 C_{11-12} 、 C_{12-16} 、 C_{12-15} 、 C_{12-14} 、 C_{12-13} 、 C_{13-16} 、 C_{13-15} 、 C_{13-14} 、 C_{14-16} 、 C_{14-15} 、及び C_{15-16} を含む。「5～16の炭素数」など本明細書に記載されるような他の範囲も同様であることを理解すべきである。

20

30

【0228】

本明細書で使用される場合、それ自体または別の基の一部として使用される「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素原子を有する（すなわち、 C_{3-12} シクロアルキル）か、または指定された数の炭素原子を有する1～3個の環を含む飽和及び部分的に不飽和の（例えば、1つまたは2つの二重結合を含む）環式脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、シクロアルキル基は、2個の環を有する。一実施形態では、シクロアルキル基は、1個の環を有する。別の実施形態では、シクロアルキル基は、 C_{3-8} シクロアルキル基である。別の実施形態では、シクロアルキル基は、 C_{3-6} シクロアルキル基である。「シクロアルキル」はまた、上記のようにシクロアルキル環が、1つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と融合した環系を含み、ここで結合点は、シクロアルキル環上にあり、そのような例では、炭素数は、引き続き、シクロアルキル環系の炭素数を指す。非限定的な例示的シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダ

40

50

マンチル、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニルが含まれる。

【0229】

本明細書で使用される場合、それ自体または別の基の一部として使用される「アルケニル」という用語は、1つ以上（例えば、1、2または3個）の炭素対炭素の二重結合を含む直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素を意味する。一実施形態では、アルケニル基は、 C_{2-16} アルケニル基である。

【0230】

本明細書で使用される場合、それ自体または別の基の一部として使用される「アルキニル」という用語は、1つ以上（例えば、1、2または3個）の炭素対炭素の三重結合を含む直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素を意味する。一実施形態では、アルキニルは、1個の炭素-炭素三重結合を有する。一実施形態では、アルキニル基は、 C_{2-16} アルキニル基である。

10

【0231】

本明細書で使用される場合、「本開示のアビラテロンプロドラッグ（複数可）」という用語は、式IもしくはIIの本明細書に記載の化合物、アビラテロンプロドラッグの親油性エステル、その同位体的標識化合物（複数可）（例えば、重水素濃縮化合物）、その可能な立体異性体（ジアステレオ異性体、鏡像異性体、及びラセミ混合物を含む）、その互変異性体、その配座異性体、及び／またはその薬学的に許容される塩（例えば、HCl塩などの酸付加塩）のいずれかを指す。本開示のプロドラッグの水和物及び溶剤和物は、本開示の組成物とみなされ、ここで、プロドラッグ（複数可）は、それぞれ、水または溶剤と関連している。本開示のプロドラッグのいくつかはまた、様々な多形性形態または非晶質形態で存在することができる。本明細書に記載のプロドラッグは、生理学的条件下で化学的变化を容易に受けて活性アビラテロンを提供する化合物を含む。さらに、プロドラッグは、エクスピボ環境で化学的または生化学的方法によって変換され得る。本明細書で使用される場合、「本開示のアビラテロンプロドラッグ製剤（複数可）」という用語は、本開示のアビラテロンプロドラッグのうちのいずれか1つ以上を含む医薬組成物または製剤のいずれか、例えば、実施例2で調製された製剤のうちいずれかを指す。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、文脈と直接矛盾しない限り、本開示のアビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであってよい。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、文脈と直接矛盾しない限り、本開示のアビラテロンプロドラッグ製剤は、本明細書に記載されるようなデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物のうちいずれかであってもよい。

20

30

【0232】

本開示のアビラテロンプロドラッグは、原子質量、または原子質量とは異なる質量数、または自然界で最も多く見られる質量数を有する1つ以上の原子を含む同位体標識されたか、または同位体濃縮された形態で存在し得る。同位体は、放射性または非放射性同位体であってよい。水素、炭素、酸素、及び窒素などの原子の同位体としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、及び ^{18}O が挙げられるが、これらに限定されない。これらの及び／または他の原子の他の同位体を含む化合物は、本開示の範囲内である。

【0233】

実線及び破線のくさび形の結合は、当技術分野において慣習的な立体化学を意味する。

40

【0234】

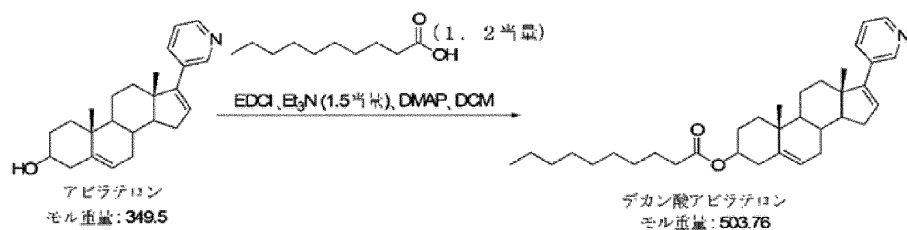
以下の実施例は、例証の目的のためのみに提供され、請求される主題の範囲を限定することを意図するものではない。

【0235】

実施例1A．デカン酸からのデカン酸アビラテロンの大規模調製

50

【化 3 2】



ジクロロメタン (3500 mL) 中のアビラテロン (381.9 g、1.09 mol) の懸濁液にトリエチルアミン (165 g、1.64 mol) 及び触媒量の DMAP (13.35 g、0.109 mol) を加えた。ジクロロメタン (500 mL) の溶液としてのデカン酸 (225 g、1.31 mol)、続いて EDCI (293 g、1.53 mol) を懸濁液に加え、次に反応物を 20～25℃ で 19 時間攪拌した。

10

【0236】

次いで、10 重量 % の水溶液 NaH_2PO_4 (4000 mL) を添加し、反応物を 20 分間攪拌した。有機層を分離し、10 重量 % の NaH_2PO_4 水溶液 (2000 mL) 及びブライン (2000 mL) で抽出した。有機層をアセトニトリル (4750 mL) で溶剤交換し、浴の温度を 40℃ 未満に維持しながら 3100 g に濃縮した。懸濁液をアセトニトリル (900 g) で希釈した。固形物を濾過により分離し、510 g の粗デカン酸アビラテロンを得た。

20

【0237】

510 g の粗デカン酸アビラテロンを 40℃ でアセトン (4000 mL) に溶解した。溶液を濾紙に通して濾過した。濾液を 12 L の 3 口フラスコに移し、5100 g まで希釈し、40℃ まで再加熱し、溶液を形成した。溶液を 20℃ までゆっくり冷却し懸濁液を形成した。これを水 (1020 mL) で希釈し、室温にて一晩攪拌した。固形物を濾過し、フラスコを濾液ですすぎ、濾過用漏斗へ移した。湿ったケーキを乾燥トレイに移し、真空オーブン内で 40～45℃ で一晩乾燥させて、白色固体として 457.1 g (収率 90%) を得た。この固体の結晶形態は、A 形態と指定する。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} 8.62 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 8.31 (dd, 1H, $J = 4.9, 1.6$ Hz), 7.64 (dt, 1H, $J = 7.9, 1.9$ Hz), 7.21 (ddd, 1H, $J = 8.0, 4.9, 0.8$ Hz), 6.01–5.97 (m, 1H), 5.44–5.40 (m, 1H), 4.68–4.58 (m, 1H), 2.39–2.23 (m, 3H), 2.27 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.12–2.00 (m, 3H), 1.91–1.54 (m, 10H), 1.49 (dt, 1H, $J = 11.9, 5.1$ Hz), 1.35–1.23 (m, 12H), 1.20–1.07 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz)。元素分析、理論値 (0.055% 水分レベルに対する補正值): C、81.0%、H、9.8%、N、2.8%; 実測値: C、81.1%、H、10.2%、N、2.8%。この固体の示差走査熱量計 (DSC) パターンは、約 69.0℃ の開始温度で吸熱ピークを示す (図 2B を参照されたい)。

30

40

【0238】

HPLC 法を使用して、本実施例で得られたデカン酸アビラテロンは、重量に対して 99.7% の純度を有することが判明した。HPLC 分析では、0.05 mg/mL (アッセイ分析用) または 5 mg/mL (不純物分析用) の濃度で、デカン酸アビラテロン試料をメタノール内で調製した。HPLC 条件は、以下のとおりである。HPLC カラム: Halo C8 (2.7 μm , 100 $\times$ 3.0 mm)、注入量: 5 μL ; カラム温度: 40℃、試料温度: 周囲温度、検出: 210 nm; 移動相: 25 mM の酢酸アンモニウム、pH 8.0 (MPA) 及び 95/5 のアセトニトリル/テトラヒドロフラン (MPB); 流

50

量：0.6 mL/分；グラジエント：65/35のMPA/MPBから開始して、35分で100%MPBに到達し、40分まで100%MPBを維持し、40.10分で、65/35のMPA/MPBに戻し、45分の終了まで65/35のMPA/MPBを維持。

【0239】

また、本実施例で得られた白色固体を、X線粉末回折（XRPD）及び示差走査熱量測定（DSC）によって特性付けした。検出器としてVantec-500を使用して、 θ - θ 垂直ゴニオメーターを備えるBrukerのD8 Discover・X線回折計によってXRPDを実施した。標準条件：電圧40 kV、電流40 mA、放射線：Cu、温度：周囲温度、X線源出口スリットサイズ：0.5 mmピンホール、筒口（snout）コリメーター：0.5 mm、試料ホルダー：研磨石英板。動作条件：検出器距離、30 cm、カイ積分範囲、4~40度 2θ 、計数時間、120秒/フレーム、フレーム数：3、シータ1位置、4度、シータ2位置、4度、フレーム幅、12、スキャン軸、連動。使用したソフトウェアは、GADDソフトウェア、General Area Detector Diffraction System、バージョン4.1.50；及びDIFFRAC.EVA、バージョン4.0であった。TA Instruments Q2000（Thermal Advantage V 5.0.0-適格）を用いて、試料サイズ2~10 mg、加熱範囲25℃~250℃、加熱速度10℃/分でDSCを実施した。代表的なXRPD及びDSCスペクトルを図2A~2Bに示す。この試料に対して熱重量分析（TGA）も実施した。TA Instruments TGA Q500（Thermal Advantage V 5.2.5-適格）を用いて、試料サイズ5~20 mg、加熱範囲25℃~150℃、加熱速度10℃/分でTGAを実施した。代表的なTGAトレースを図2Cに示す。

10

20

【0240】

実施例1B．高純度デカン酸アピラテロンの調製

この実施例は、デカン酸アピラテロンを精製して、残留パラジウムを除去するプロセスを示す。本実施例に使用したデカン酸アピラテロンを、実施例1Aに示すのと同様の手順を使用して調製した。

【0241】

粗デカン酸アピラテロン（7.17 kg）を室温で、アセトン（142 kg）に溶解した。活性炭（1.43 kg）を添加し、生じたスラリーを室温で4時間攪拌した。混合物を濾過して、活性炭を除去し、固体をアセトン（142 kg）で洗浄した。合わせたアセトン濾液を40℃での真空蒸留によって濃縮した。次いで、約72 Lのアセトンを含む濃縮された濾液を20℃に冷却し、水（4.3 kg）をゆっくりと添加した。混合物を20℃で12時間攪拌し、デカン酸アピラテロンを濾過によって回収した。生成物を1:1のアセトン/水（7.2 kg）で洗浄し、40℃で、真空下で乾燥して、5.524 kgの純粋なデカン酸アピラテロン（形態A）を得た。分析データは、実施例1Aに記載のものと一致する。得られたデカン酸アピラテロンの代表的な分析証明書を以下の表Dに示す。得られたデカン酸アピラテロンの純度を、HPLC方法1を使用して解析し、詳細は、以下の実施例2を参照されたい。

30

【0242】

40

50

【表 4】

表D、デカン酸アピラテロンの仕様及び分析

試験方法	仕様	結果
外見	白色から黄色の固体	白色の固体
I R-A T Rによる同定	試料スペクトルは、 デカン酸アピラテロ ン基準標準スペクト ルと一致する。	適合
H P L Cによるデカン酸アピラテロン含有量 (% w / w)	9 8 - 1 0 2 (乾燥 ベース)	9 9 . 6
H P L Cによる関連物質 (% w / w)		
アピラテロン	N M T 0 . 5	検出されず
デカン酸エチルプラステロン	N M T 0 . 5	0 . 4
任意の不特定不純物	N M T 0 . 1	検出されず
総不純物	N M T 1 . 0	0 . 4
ガスクロマトグラフィーによる残留溶剤 (p p m)		
ジクロロメタン	N M T 6 0 0	1 8 1
アセトニトリル	N M T 4 1 0	検出されず
アセトン	N M T 5 0 0 0	検出されず
L C - M Sによる残留EDU (EDC I カップ リング試薬副生成物) (% w / w)	N M T 0 . 1 5	< 0 . 0 5
ガスクロマトグラフィーによる残留デカン酸 (p p m)	N M T 5 0 0 0	N T
イオンクロマトグラフィーによるトリエチルア ミン (% w / w)	N M T 0 . 5	< 0 . 1
I C Pによるパラジウム (p p m)	N M T 1 0	3 . 7
カール・フィッシャーによる水 (% w / w)	N M T 1 . 0	0 . 1 2
点火時の残留物 (% w / w)	N M T 0 . 5	< 0 . 0 5
X R P Dによる物理的形態	報告結果	結晶
U S P < 6 1 > による微生物計数		
総好気性微生物数 (T A M C) C F U / g	1 0 0 以下	< 5 0
総複合酵母及びカビ (T Y M C) C F U / g	1 0 以下	< 5 0
U S P < 8 5 > E U / g による菌体内毒素	3 5 0 以下	5 1 . 4 未満

注記：n d = 検出されない。N T = 試験しなかった。N M T = 以上ではない

【0 2 4 3】

粗デカン酸アピラテロンは、1 3 0 p p m の P d を含有した。単にアセトン／水からの再結晶は、P d レベルを 1 2 0 p p m に低下させた。しかしながら、この実施例に記載されるプロセスを使用することによって、最終的なデカン酸アピラテロンを精製して、わずか 3 . 7 p p m の P d 含有量を有することができる。

【0 2 4 4】

実施例 1 C . デカン酸アピラテロンの多形スクリーニング

デカン酸アピラテロンについても、多形スクリーニング研究を行った。形態 A に加えて、実施例 1 A に示すように、デカン酸アピラテロンの 2 つの他の多形、すなわち、形態 B 及び形態 C が同定された。

【0 2 4 5】

− 1 5 ° C で冷却することによる結晶化：約 3 0 m g のデカン酸アピラテロンを最小体積の溶剤に溶解させた。試料を、完全に溶解しない場合、5 0 ° C で 1 時間加熱した。試料を冷凍庫に入れ、2 日後に濾過した（沈殿物が見える場合）。この結晶化方法を使用した結果を、以下の表 E 1 に示す。

【0 2 4 6】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 E 1. 冷却による結晶化の結果

溶剤	外見	形態
エタノール	白色の固体	B
ジクロロメタン	*	*
THF	*	*
DMF	白色の固体	A + B
酢酸エチル	白色の固体	B
DMA	白色の固体	B
イソプロピルエーテル	白色の固体	A
アセトン	白色の固体	A
1-プロパノール	白色の固体	A + B
クロロホルム	*	*
トリフルオロエタノール	*	*
2-ブタノール	白色の固体	A + B
ジエチルエーテル	白色の固体	A
MTBE	白色の固体	B
コーン油／ベンジルアルコール（1：1）	溶剤凍結	*
ベンジルアルコール	*	*
2-プロパノール	白色の固体	B
ヘプタン	白色の固体	B
トルエン	*	*
メタノール	白色の固体	B
2-ブタノン	白色の固体	A
アセトニトリル	白色の固体	A + B

*回収された固体なし

10

20

30

【0247】

バイナリ 1：1 の溶剤混合物からの蒸発：約 25 mg のデカン酸アピラテロンを約 10 mL の総体積の溶剤に溶解させた。試料を 1 psi の窒素パージ下で蒸発させた。この結晶化方法を使用した結果を、以下の表 E 2 に示す。

【0248】

40

50

【表 6】

表 E 2. 溶剤からの蒸発の結果

溶剤 1	溶剤 2	外見	形態
MTBE	クロロホルム	ガラス	－
MTBE	アセトン	ガラス	－
トルエン	ヘプタン	ガラス	－
トルエン	ジオキサン	ガラス	－
ジクロロメタン	ジエチルエーテル	ガラス	－
メタノール	THF	白色の固体	A + B
メタノール	クロロホルム	白色の固体	A + B
酢酸エチル	エタノール	ガラス	－
2－ブタノール	ヘプタン	白色の固体	B
2－ブタノン	エタノール	白色の固体	C
2－ブタノン	アセトニトリル	白色の固体	B
アセトニトリル	t－ブタノール	白色の固体	A + B
アセトニトリル	2－プロパノール	白色の固体	A + B
1－プロパノール	ヘプタン	ガラス	－
アセトン	クロロホルム	ガラス	－

【 0 2 4 9 】

貧溶剤添加：約 2 5 m g のデカン酸アピラテロンを 1 ～ 2 m L の溶剤中に溶解させ、続いて 2 ～ 4 m L の貧溶剤を添加する。沈殿物を形成した場合、試料を濾過した。この結晶化方法を使用した結果を、以下の表 E 3 に示す。

【 0 2 5 0 】

【表 7】

表 E 3. 貧溶剤添加の結果

溶剤	貧溶剤	形態
ジクロロメタン	ACN/水	*
THF	水	*
エタノール	水	A+B
ジオキサン	水	*
2-ブタノール	水	*
1-プロパノール	水	A
アセトン	水	*
DMA	水	*
クロロホルム	ACN/水	A
トリフルオロエタノール	水	A
t-ブタノール	水	A
DMF	水	*
酢酸エチル	ACN/水	A+B
コーン油/ベンジルアルコール (1:1)	ACN/水	*
ベンジルアルコール	ACN/水	A+B
安息香酸ベンジル	ACN/水	*
2-ブタノン	水	A
トルエン	ACN/水	*
メタノール	水	A+B
2-プロパノール	水	A

*沈殿物が形成されていないか、または十分な固体が回収されていない

【0251】

単一溶剤からの溶剤再結晶：様々な溶剤を使用してデカン酸アピラテロンを再結晶した。再結晶実験のスケールは、約 2 ~ 10 mL であった。過剰なデカン酸アピラテロンを飽和温度で様々な溶剤系と接触させて攪拌することによって、飽和溶液を調製した。固体が溶剤中に完全に溶解しなかった場合、母液を残留固体から濾過によって分離した。次いで、母液を、飽和温度を超えて加熱して、いかなる残った固体を溶解した。次いで、各溶液の温度を成長温度に調整し、制御された窒素剪断流を導入して、溶剤蒸発を開始した。研究中に使用された溶剤系パネルの再結晶条件を、表 E 4 ~ E 5 に要約する。XRD 解析を行った。

【0252】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 E 4：周囲温度での単一溶剤系からの高速蒸発実験の概要

溶剤	形態	溶剤	形態
ジオキサン	A	2-ブタノール	A
1-プロパノール	A	酢酸イソプロピル	A+C
MTBE	A	エタノール	A
イソプロピルエーテル	A+C	水	*
t-ブタノール	A	メタノール	A
クロロホルム	A	トルエン	A+C
アセトン	A	アセトニトリル	A
酢酸エチル	A	ヘプタン	A
ニトロメタン	A	2-プロパノール	A+B
DMA	A	2-ブタノン	A
THF	A	2-メチルTHF	A
DMF	A		
ジエチルエーテル	A		

10

*回収された固体はない

20

【0253】

【表 9】

表 E 5：55℃での単一溶剤系からの高速蒸発実験の概要

溶剤	形態	溶剤	形態
酢酸エチル	A	DMA	ガラス
1-プロパノール	ガラス	2-プロパノール	A
エタノール	ガラス	アセトニトリル	A
t-ブタノール	A	2-ブタノン	A
クロロホルム	A	ヘプタン	A
イソプロピルエーテル	A	トルエン	A
2-ブタノール	ガラス	メタノール	A
ジオキサン	ガラス	水	*
THF	A	2-メチルTHF	ガラス
DMF	ガラス		

30

*回収された固体はない

40

【0254】

非競争的スラリー実験：形態 A のデカン酸アピラテロンを溶剤に曝露し、得られた懸濁液を周囲温度で 1 週間攪拌することによって、非競争的スラリー実験を行った。固体を濾過し、XRD で分析して、得られた形態（複数可）を決定した。本研究で使用した溶剤には、水、アセトニトリル、イソプロピルエーテル／アセトニトリル（1：4）、2-ブタノール／水（1：1）、1-プロパノール／水（1：1）、t-ブタノール／水（1：1）、エタノール／水（1：1）、THF／水（1：1）、アセトン／水（1：1）、ジオキサン／水（1：1）、2-ブタノン／水（1：1）、メタノール、DMF／水（1：1）、酢酸エチル／水（1：1）、ヘプタンが含まれる。それらの X 線散乱挙動に基づいて、全ての非競争的スラリー実験は、出発材料からの変化をもたらさなかった。

50

【 0 2 5 5 】

競合研究も実施した。競合スラリー：1～2 mL の溶剤中に懸濁した約 20 mg のデカン酸アピラテロン。試料を 3 日間攪拌し、濾過した。競合試験の結果を以下の表 E 6 に示す。

【 0 2 5 6 】

【表 10】

表 E 6. 競合スラリーの結果

溶剤	開始形態	最終形態
アセトニトリル	A + B	A
	A + C	A
	B + C	A
メタノール	A + B	A
	A + C	*
	B + C	*

*回収された固体はない—十分な材料がなく、溶解度が高すぎる

【 0 2 5 7 】

形態の特性付け：溶剤系再結晶パネルから生成された固体を粉末 X R D によって分析した。好ましい粒子効果を軽減するために、二次元検出システムを使用して、全ての X R D スクリーニングデータを収集した。二次元検出器は、同心円状のデバイコーンに沿って統合され、パターンの変動を低減するのに役立つ。円錐形の環に明るい斑点が現れる場合、それは、ピーク強度の変化を含む観察された回折パターンのかんりのばらつきをもたらし得る、強い好ましい粒子効果を示す。デカン酸アピラテロンのいくつかの試料は、散乱挙動の出現に基づいて好ましい粒子効果を示した。

【 0 2 5 8 】

この分析の結果は、材料が少なくとも 3 つの一次多形として存在することを明らかにした。観察された形態を、形態 A、B、及び C として指定した。

【 0 2 5 9 】

回折挙動に基づいてデータを異なる形態に分類した後、各形態を研究して、形態の他の特性を区別できるかどうかを決定した。各形態の特性付けは、各形態を代表する回折データを他の形態の回折データと比較することから始めた。これには、一般的に N M R、D S C、及び T G A が続いた。

【 0 2 6 0 】

この研究で使用した最初の材料は、形態 A であり、これは、実施例 1 A に示される代表的な特徴付けデータと一致しており、以下の概要表 E 7 も参照されたい。

【 0 2 6 1 】

形態 B は、様々な結晶化実験、特に低温（−10～−20℃）で行われるもので得られた。この形態の特徴的な回折挙動は、代表的な X R P D スペクトル、図 2 D に示される。形態 B の ¹H N M R スペクトルは、有機不純物を示さず、A D E C の予想される構造と一致する。形態 B の代表的な D S C 及び T G A スペクトルを図 2 E 及び 2 F に示す。

【 0 2 6 2 】

形態 C は、エタノール及び 2-ブタノンの 1：1 の混合物からの蒸発によって得た。この形態の特徴的な回折挙動は、代表的な X R P D スペクトル、図 2 G に示される。1つの「純粋な」形態 C 試料について得られた回折図は、より高い回折角度で形態 A との著しい重複を示し、したがって、いくつかの形態 A を含み得ることに留意されたい。形態 C の ¹H N M R スペクトルは、有機不純物を示さず、A D E C の予想される構造と一致する。形態 C の代表的な D S C 及び T G A スペクトルを図 2 H 及び 2 I に示す。

【 0 2 6 3 】

以下の表 E 7 は、デカン酸アピラテロン形態 A、B、及び C の代表的な分析を要約する。

【表 1 1】

表 E 7. デカン酸アピラテロン（ADEC）形態 A、B、及び C の結果の概要。

技術	特性	形態				
		A	B		C	
X R D	結晶？	あり	あり		あり＊	
T G A	1 5 0℃での損失重量％	0. 0	0. 2		0. 0	
D S C	吸熱	第 1	第 1	第 2	第 1	第 2
	開始（℃）	6 7. 3	6 0. 6	6 4. 9	5 8. 7	6 6. 6
	ピーク最大（℃）	6 9. 8	6 1. 7	6 6. 0	6 1. 8	6 8. 0
	Δ H（J／g）	8 0. 0	3 6. 4	3 6. 8	5 1. 1	3. 9
N M R	ADEC 構造と一致していますか？	あり				
	残留溶剤	検出せず				
D V S	最大 H ₂ O 取り込み量（重量％）	該当なし－非吸湿性				

＊いくつかの形態 A が含有され得る

【 0 2 6 4 】

多形スクリーン再結晶実験は、形態 A、B、C、または形態の混合物のいずれかを生成した。形態 A は、非競争的及び競争的スラリー実験に基づいて、周囲条件下で熱力学的に安定した形態であると予想される。

【 0 2 6 5 】

実施例 2. デカン酸アピラテロン製剤の調製

必要量のコーン油のおよそ半分を、好適な容器（約 1，750 ml）に加えた。必要量のベンジルアルコール（360 g）の重さを量り、コーン油に加えた。必要量の安息香酸ベンジル（720 g）の重さを量り、コーン油に加えた。本混合物を、適切なミキサー（例えば、シャフトミキサー）を使用して、最低 10 分間、または全てのベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルが溶解するまで混合した。適切な量のデカン酸アピラテロン（720 g）の重さを量り、コーン油／ベンジルアルコール／安息香酸ベンジルの溶液に加え、適切なミキサー（例えば、シャフトミキサー）を使用して、最低 30 分間、またはデカン酸アピラテロンの全てが溶解するまで混合した。続いて、得られた溶液をその最終体積（3，600 ml）までコーン油で希釈し、以下に示す組成物を含む溶液を作成した。

【 0 2 6 6 】

【表 1 2】

表 1 A. デカン酸アピラテロン製剤の成分

成分	1 mL当たりの量 (mg)	3. 6 Lバッチの量 (グラム) *
デカン酸アピラテロン	2 0 0	7 2 0
ベンジルアルコール	1 0 0	3 6 0
安息香酸ベンジル	2 0 0	7 2 0
コーン油	1 mLに対して適量	3, 6 0 0 mLに対して適量

*これは、代表的なバッチサイズであり、必要な医薬品の量に基づいてバッチサイズが変更可能である。

【0 2 6 7】

原薬分析：前述の製剤を調製するために使用されるデカン酸アピラテロンを、再結晶ステップを含まないことを除いて、実施例 1 A に記載されるプロセスと類似のプロセスによって得た。デカン酸アピラテロンは、典型的には、重量に対して 9 9 % 以上の純度を有する (HPLC によって測定した場合)。HPLC 法 1 を使用したデカン酸アピラテロンの典型的なバッチは、図 3 に示されるような質を有する。それに基づいて、そのようなデカン酸アピラテロンバッチの割り当てられる純度は、重量で約 9 9 . 4 % であり、以下の方法によって計算される。1 0 0 % - (HPLC 不純物 % + カール・フィッシャー水分 % + 残留溶剤 %)。デカン酸アピラテロンの純度を測定するために使用する HPLC 法は、HPLC 法 1 であり得、3 . 0 × 1 0 0 mm の寸法及び 2 . 7 μm の粒子径を用いる Advanced Materials Technology Halo C8 逆相カラムを使用して、分離を行う。直線グラジエントプログラム (2 0 分) を、2 5 mM 水性酢酸アンモニウム緩衝液及びメタノールとアセトニトリルとの混合物で構成される移動相 (下記表 1 B のグラジエントプロファイルを参照) とともに使用する。メタノール希釈液中で作業標準溶液及び試料溶液を調製する。典型的な注入量は、5 μL であり、検出波長は 2 1 0 nm である。

【0 2 6 8】

【表 1 3】

表 1 B. HPLC 方法 1 のグラジエントプロファイル

移動相 A : 9 0 % 水、1 0 % メタノール中の 2 5 mM 酢酸アンモニウム

移動相 B : 9 0 % アセトニトリル、1 0 % メタノール中の 2 5 mM 酢酸アンモニウム

時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0	5 0	5 0
2 0	5	9 5
2 5	5	9 5
2 5 . 1	5 0	5 0
3 0	5 0	5 0

【0 2 6 9】

次に、滅菌条件下にて、標準的なポンプシステム (例えば、蠕動ポンプ) を使用して溶液を 0 . 2 2 ミクロン P V D F フィルタを通過させることによって最終溶液を滅菌し、滅菌バイアル (2 1 9 個のバイアル、充填量 1 5 mL) に入れる。充填したバイアルを、ゴム製ストッパで密閉し、次いで、最終生成物の完全性を確保するようにふたをする。バイアルの充填量及びサイズは、製造される用量に基づいて変更可能である。

【0 2 7 0】

デカン酸アピラテロン製剤の分析方法

逆相高性能液体クロマトグラフィー分析方法であるHPLC法2を使用して、デカン酸アビラテロン製剤のアッセイ、関連物質、及び保持時間による識別を行った。HPLC法2：4.6×100mmの寸法及び3.5µmの粒子径を用いるXBridge Shield RP18逆相カラムを使用して、分離を行う。直線グラジエントプログラム（25分）を、40mM水性重炭酸アンモニウム緩衝液及びメタノールとアセトニトリルとの混合物で構成される移動相（下記表1Cのグラジエントプロファイルを参照）とともに使用する。イソプロピルアルコール希釈液中で作業標準溶液及び試料溶液を調製する。典型的な注入量は、10µLであり、検出波長は254nmである。

【0271】

【表14】

表1C. HPLC方法2のグラジエントプロファイル

移動相A：50：25：25の40mM炭酸水素アンモニウム緩衝液：MeOH：ACN

移動相B：50：50のMeOH：ACN

時間（分）	移動相A（%）	移動相B（%）
0	100	0
25	0	100
35	0	100
35.1	100	0
40	100	0

【0272】

グライド力決定：グライド力測定：250Nロードセル及びNexygen Plus物質試験ソフトウェアを用いる引張及び圧縮試験機器（例えば、Lloydプレスまたは等価物）を使用して分析方法を実施する。2つの別々のシリンジ／針構成（23ゲージ（23G）1.5インチ薄壁精度グライド針で構成された5mLのLuer-Lockシリンジ、及び27ゲージ（27G）1.5インチ標準壁精度グライド針で構成された5mLのLuer-Lockシリンジ）を分析測定に使用した。グライド力測定を、5mL試料サイズ及び一定の圧縮率を用いて行った。

【0273】

粘度：粘度：rSpace Rheometryソフトウェアを用いるMalvern Kinexus Lab+粘度測定機器を使用して分析方法を実施する。医薬品の粘度測定用に下記のパラメータを設定した。

- ・ボブ形状：C25 DIN スプライン付き
- ・カップ形状：C25 DIN AL
- ・分析温度：20.0℃
- ・手動ギャップ：1.0mm
- ・切断速度：50s⁻¹
- ・試験時間：1分
- ・サンプリング間隔：15秒

【0274】

微粒子：医薬品中の粒子の数をUSP<788>及び／または<789>の現在のバージョンに従って測定した。

【0275】

細菌エンドトキシン：USP<85>の現在のバージョンに従って細菌エンドトキシン試験を行った。

【0276】

分析結果：

下記表は、前述の方法による分析結果を示している。

【0277】

【表 15】

表 2. デカン酸アビラテロン製剤の代表的な分析方法

試験の説明	分析結果：
外見	目に見える微粒子を含まない透明黄色溶液を含有する、赤いフリップオフキャップ、金属オーバーシール、及びゴム製ストッパを備える透明なガラスバイアル
HPLCによる同定	適合
HPLCによるクロマトグラフィー純度 (標識クレーム%、200mg/mL)	98.9
HPLCによる関連物質 (%w/w) RRT 1.19 RRT 1.21 RRT 1.39 総不純物	0.11 0.13 0.12 0.4
粘度 (Pa・s)	0.05420
グライド力 (N) 23G 1.5インチ針 27G 1.5インチ針	7.6962 70.326
微粒子 (HIA) 粒子 $\geq 10\mu\text{m}$ 粒子 $\geq 25\mu\text{m}$	352 68
USP<85>EU/mLによる細菌エンドトキシン	<25

10

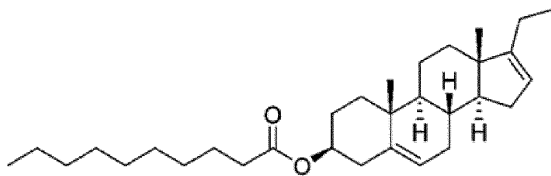
20

【0278】

30

相対保持時間 1.19 の不純物は、

【化 33】



であると特定した。

【0279】

40

上述の同様の手順に従って、約 180mg/mL の濃度のデカン酸アビラテロンを有するデカン酸アビラテロン製剤も、実施例 1B に従って調製したデカン酸アビラテロンを使用して調製した。180mg/mL の製剤の成分は、1ミリリットル当たり、以下を含む。デカン酸アビラテロン、約 180mg/mL、ベンジルアルコール、約 100mg/mL、ベンジルベンゾエート、約 200mg/mL、及び 1mL に対して適量のコーン油。

【0280】

180mg/mL のデカン酸アビラテロン製剤（上記の製剤の詳細を参照）のグライド力も、2つの別個のシリンジ／針構成を使用して試験した。23ゲージ（23G）1.5インチ薄壁精度グライド針で構成された 5mL の Luer-Lock シリンジ、及び 21ゲージ（21G）1.5インチ標準壁精度グライド針で構成された 5mL の Luer-Lock

50

k シリンジ。グライド力測定を、5 mL 試料サイズ及び一定の圧縮率を用いて行った。180 mg/mL のデカン酸アビラテロン製剤について観察された平均グライド力は、以下のとおりである。3.2835 (21 G、1.5 インチ針について) 及び 6.7863 (23 G、1.5 インチ針について)。3 mL シリンジの 2 mL 充填物を使用して、グライド力測定も行った。これらの設定下で、180 mg/mL のデカン酸アビラテロン製剤について観察される平均グライド力は、以下のとおりである。1.0957 (21 G、1.5 インチ針について) 及び 2.1481 (23 G、1.5 インチ針について)。

【0281】

200 mg/mL 及び 180 mg/mL のデカン酸アビラテロン製剤の両方が、25°C / 60% RH 及び 40°C / 75% RH において、少なくとも 3 ヶ月間保存に安定していることが見出された。

【0282】

実施例 3. 化学的に去勢したサルにおけるデカン酸アビラテロンの PK / PD 研究

本研究は、化学的に去勢した性的に成熟したオスのカニクイザルにおける酢酸アビラテロンの単回経口強制投与量と、デカン酸アビラテロンの単一分子内注射量を比較する。

【0283】

本研究に使用する試験物質を下記表 3 A に示す。

【表 16】

表 3 A. 試験物質の説明

試験物質	説明	濃度
酢酸ロイプロリド	Lupron Depot 懸濁液	7.5 mg/mL
酢酸アビラテロン	メチルセルロース A4M (0.5% w/v)、Tween 80 (0.1% w/v)、及び塩化ナトリウム (0.9% w/v)。	1 mg/mL 3 mg/mL 9 mg/mL
デカン酸アビラテロン	10%ベンジルアルコール (w/v) 及び 20%安息香酸ベンジル (w/v) を含むコーン油 (実施例 2 を参照)	200 mg/mL

【0284】

本研究の投与スケジュールは、下記表 3 B に示されるものに従う。

10

20

30

40

50

【表 17】

表 3 B. 投与スケジュールの説明

グループ 番号	用量経 路	試験材料	用量レベ ル	試験投 与日数	用量体 積 ^a (mL/kg)	用量濃度 (mg/mL)	主な研究
							男性
1	IM	Lupron ^b	0.3mg/kg	1、30、	0.04	7.5	3
2				57、	0.04	7.5	3
3				85、及 び 113	0.04	7.5	3
1	PO	酢酸アビラテロ ン	5mg/kg	29	5	1	c
2			15mg/kg			3	c
3			45mg/kg			9	c
1	IM	デカン酸アビラ テロン	10mg/kg	43	0.05	200	c
2			30mg/kg		0.15		c
3			100mg/kg		0.5		c
1	IM	デキサメタゾン	0.5mg/kg	105 ^a	0.25	2	c
2							c
3							c
1	IM	酢酸メチルプレ ドニゾロン	1.29mg/kg	120、	0.016	80	c
2				127、及			c
3				び 134			c

PO=経口強制、IM=筋肉内。
^a最新の体重測定に基づく。
^b動物は、1日目、30日目、57日目、85日目及び113日目に筋肉内注射を介して、性腺テストステロン抑制薬である Lupron Depot(デポ懸濁液のための酢酸ロイプロリド)で前処理される。
^c同じ動物に、29日目に酢酸アビラテロンの単回経口強制投与を行い、続いて43日目にデカン酸アビラテロンの単回筋肉内注射を行う。デキサメタゾン用量は、105日目(106日目の連続サンプリング開始の16時間+/-30分前)に投与される。

10

20

30

酢酸アビラテロン及びデカン酸エステルの用量レベルは、アビラテロンの等価用量ではなくプロドラッグに基づき、例えば、表に示した10mg/kgデカン酸アビラテロンの用量は、アビラテロン等価用量で表すと約6.9mg/kgである。

【0285】

単回IMデカン酸アビラテロン注射から得られたPK結果を、10mg/kg、30mg/kg、及び100mg/kgの用量の各々について、図4A及び4B（IM注射後最大98日までの、経時的なアビラテロンの血漿中濃度）、また下記表（表4A～4C、IM注射後最大70日の期間に基づく）に示す。

【0286】

40

50

【表 18】

表 4 A : 10 mg / kg 用量で観察されたアビラテロンの血漿中濃度プロファイル

動物	Cmax (ng/mL)	Tmax (日)	AUC0-t (日*ng/mL)	AUC0-∞ (日*ng/mL)	t1/2 (日)	F (%)
1001	16.2	8.0	225	235	14.3	180
1002	13.2	8.0	157	166	9.7	127
1003	11.3	13.0	212	236	19.4	180
数	3	3	3	3	3	3
平均	13.6	9.6	198	212	14.8	162
標準偏差	2.47	2.8	36.1	40.3	4.8	30.7
最小	11.3	8.0	157	166	9.7	127
中央値	13.2	8.0	212	235	14.3	180
最大	16.2	13.0	225	236	19.4	180
幾何平均	13.4	9.4	196	209	13.9	160
幾何変動係数%	18.2	28.6	19.4	20.5	35.5	20.4

【0287】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 4 B : 30 mg / kg 用量で観察されたアビラテロンの血漿中濃度プロファイル

動物	Cmax (ng/mL)	Tmax (日)	AUC0-t (日*ng/mL)	AUC0-∞ (日*ng/mL)	t1/2 (日)	F (%)
2001	11.2	14.0	281	293	11.6	74.6
2002	13.4	14.0	285	290	7.84	73.9
2003	16.8	9.0	449	492	17.7	125
数	3	3	3	3	3	3
平均	13.8	12.3	338	358	12.4	91.3
標準偏差	2.82	2.89	96.2	116	4.95	29.5
最小	11.2	9.0	281	290	7.8	73.9
中央値	13.4	14.0	285	293	11.6	74.6
最大	16.8	14.0	449	492	17.7	125
幾何平均	13.6	12.1	330	347	11.1	88.4
幾何変動 係数%	20.5	25.9	27.2	30.9	42.3	30.9

【0288】

10

20

30

40

50

【表 20】

表 4 C : 100 mg/kg 用量で観察されたアビラテロンの血漿中濃度プロファイル

動物	Cmax (ng/mL)	Tmax (日)	AUC0-t (日*ng/mL)	AUC0-∞ (日*ng/mL)	t1/2 (日)	F (%)
3001	53.4	13.0	1270	1330	15.6	102.9
3002	53.8	11.0	1200	1200	8.1	7.5
3003	95.3	0	1760	1770	6	135
数	3	3	3	3	3	3
平均	67.5	11.0	1410	1430	10.4	110.2
標準偏差	24.1	2.0	307	298	4.3	22.8
最小	53.4	9.0	1200	1200	6.6	91.7
中央値	53.8	11.0	1270	1330	8.5	102.6
最大	95.3	13.0	1760	1770	15.9	135.4
幾何平均	64.9	10.9	1390	1410	9.7	108
幾何変動係数%	34.2	18.6	21	20.3	43.8	20.3

【0289】

上記の PK 結果は、デカン酸アビラテロンのバイオアベイラビリティが 100% になり得ることを示している。また、単回筋肉内投与により、最大 98 日間以上の長時間のアビラテロン血漿曝露がもたらされる。例えば、10 mg/kg の用量であっても、アビラテロンは、70 日目に血漿中で測定可能であった。30 mg/kg 及び 100 mg/kg の用量の場合、それぞれ 70 日目のアビラテロンの血漿中濃度は、1 ng/mL ~ 10 ng/mL の範囲である。

【0290】

プロゲステロン、コルチゾール、ジヒドロテストステロン、及びテストステロンレベルもまた、本研究で分析した。図 5 A、5 B、5 C、及び 5 D に示すように、プロゲステロンレベルの上昇の維持、ならびにコルチゾール、ジヒドロテストステロン、及びテストステロンレベルの低下によって証明されるように、3 つの全ての用量で、単回用量 IM 注射後、最大 70 日間以上の長時間の CYP17A1 阻害が達成された。本実施例のスケジュールに従ってデキサメタゾン及びメチルプレドニゾロンアセテートを投与する効果も図 5 A、5 B、5 C、及び 5 D に示された。

【0291】

本実施例の単回デカン酸アビラテロン筋肉内注射から観察された PK/PD 特性は、月に 1 回、または数ヶ月に 1 回、例えば 2 ヶ月に 1 回または 3 ヶ月に 1 回の投与頻度の用法・用量をさらに裏付けている。

【0292】

実施例 4. 28 日間の回復期間を有するオスのカニクイザルにおけるデカン酸アビラテロ

ンの13週間の筋肉内毒性研究

この実施例は、オスのカニクイザルにおいて、2週間に1回、13週間の筋肉内注射として投与された場合の試験物質、デカン酸アピラテロンの潜在的な毒性を研究し、任意の所見の潜在的な可逆性を評価する。さらに、デカン酸アピラテロン及びアピラテロンの毒物動態特性（TK）、ならびに血清ホルモンレベル、ならびに血漿及び血清中の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）及び黄体形成ホルモン（LH）レベルに対するデカン酸アピラテロン処置の影響をそれぞれ決定した。

【0293】

研究デザインは以下のとおりであった。

【表21】

10

表5 A. 実験デザイン

群番号	試験材料	用量レベル (mg/kg/用量)	用量 部位 の数	用量体積/ 部位 ^a (mL/kg)	用量濃度 (mg/mL)	主研究の オスの数	回収研究の オスの数
1	溶媒対照	0	4	0.25	0	4	2
2	デカン酸アピラテロン	20	1	0.10	200	4	—
3	デカン酸アピラテロン	60	2	0.15	200	4	—
4	デカン酸アピラテロン	200	4	0.25	200	4	2

No = 番号、“—” = 該当なし。

^a最新の体重測定に基づく。

20

【0294】

試験系／動物：生殖腺が無傷である、性的に成熟したオスのカニクイザル。試験材料の投与：溶媒対照及び試験物質は、研究中に筋肉内注射を介して2週間に1回、13週間（1日目、15日目、29日目、43日目、57日目、及び71日目）投与した。この実施例で使用されるデカン酸アピラテロン製剤は、実施例2に示されるものと同じ成分を有し、コーン油、ベンジルアルコール（10% w/v）、及び安息香酸ベンジル（20% w/v）を含有する。用量レベルは、20、60、または200 mg/kg/用量であり、それぞれ、0.10、0.15、及び0.25 mL/kg/部位の用量体積で投与された。対照群は、0.25 mL/kg/部位の用量体積で、処置群と同じ方法で溶媒対照を受けた。

30

【0295】

溶媒対照及び試験物質製剤を、腰椎背部の軸上筋へのボーラス筋肉内注射を介して投与した。0及び200 mg/kg/用量の動物は、4つの用量部位に投与し、20 mg/kg/用量の動物は、1つの用量部位に投与し、60 mg/kg/用量の動物は、2つの用量部位に投与した。針（23ゲージ、5/8インチ）を皮膚表面に垂直に挿入した。注射部位の場所が各投与について文書化した。加えて、各注射部位は、紅斑及び腫脹の評価を目的として、針挿入の正確な部位に単一の大きな点でマークした。各注射部位は、少なくとも週に1回、剖検前に再度マークした。軸上筋の上の皮膚を、用量投与の少なくとも48時間前に毛髪を剃った。

40

【0296】

個々の用量は、最新の体重に基づいた。製剤を、投与前に少なくとも1時間35℃（±5℃）で温めた。

【0297】

LH分析（血清）のための試料収集：LHの血清濃度を決定するために、血液試料（約

50

2.5 mL) を全ての動物から大腿静脈を介して収集した。動物を、1つの逸脱を除いて、採血の前に絶食させた。

【表 2 2】

表 5 B. LH 分析試料収集スケジュール

群番号	試料収集時点 ^a				
	－1 日目	8 日目	1 5 日目	7 8 日目	8 5 日目
1、2、3、及び 4	X	X	X	X	X

X＝試料を収集した。

^a全ての試料を 06:00～07:00 の間に収集し、投与日に試料を投与前に収集した。

10

【0 2 9 8】

ACTH 分析（血漿）のための試料収集：ACTH の血漿中濃度を決定するために、血液試料（約 2.5 mL）を全ての動物から大腿静脈を介して収集した。動物を、1つの逸脱を除いて、採血の前に絶食させた。

【表 2 3】

表 5 C. ACTH 分析試料収集スケジュール

グループ番号	試料収集時点 ^a				
	－1 日目	8 日目	1 5 日目	7 8 日目	8 5 日目
1、2、3、及び 4	X	X	X	X	X

X＝試料を収集した。

^a全ての試料を 06:00～07:00 の間に収集し、投与日に試料を投与前に収集した。

20

【0 2 9 9】

ステロイドホルモン分析（血清）のための試料収集：血液試料（約 2.5 mL）は、ステロイドホルモン分析のために全ての動物から大腿静脈を介して収集した。動物を、採血の前に絶食させた。

【表 2 4】

表 5 D. ステロイドホルモン分析試料収集スケジュール

グループ番号	試料収集時点 ^a				
	－1 日目	8 日目	1 5 日目	7 8 日目	8 5 日目
1、2、3、及び 4	X	X	X	X	X

X＝試料を収集した。

^a全ての試料を 06:00～07:00 の間に収集し、投与日に試料を投与前に収集した。

30

【0 3 0 0】

デカン酸アピラテロン処置動物からの個々のデカン酸アピラテロン及びアピラテロンの血漿中濃度の経時的プロファイルを、モデル非依存的方法を使用して解析した。毒物動態パラメータを、1日目、29日目、及び71日目に各動物について得た。毒物動態解析について、定量下限未満の濃度（デカン酸アピラテロン及びアピラテロンについては $LLQ = 0.5 \text{ ng/mL}$ ）を 0 に設定した。単一の 144 時間の試料を、29日目の 1匹の動物からの時限収集のために許容範囲外で収集し、この時点の実際の時間を毒物動態データ分析に使用した。公称時間を、グラフィック表現及び濃度表生成に使用した。各動物について、以下の毒物動態パラメータを決定した。観察された最大血漿中濃度（ C_{max} ）、観察された最大血漿中濃度の時間（ T_{max} ）、及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）。時間 0～336 時間（ $AUC_{0-336 \text{ 時間}}$ ）の AUC 及び時間 0～最終の定量

40

50

可能な試料の時間（AUC_T最終）のAUCを、少なくとも3つの連続した定量可能な濃度を用いて全ての動物について線形台形法によって計算した。

【0301】

この研究では、以下のパラメータ及び評価項目を評価した。死亡率、臨床徴候、体重、体重増加、眼科検査及び心電図検査、臨床病理パラメータ（血液検査、凝固検査、臨床化学検査、及び尿検査）、LH及びACTH分析、毒物動態パラメータ、総剖検所見、臓器重量、ならびに組織病理検査。統計分析は、グループペアワイズ比較（一般ANOVA）を使用して実行した。

【0302】

結果：

10

全ての動物は、予定された剖検まで生存した。

【0303】

非有害なデカン酸アビラテロン関連の臨床観察には、注射部位での腫脹及び／または結節が含まれた。他の臨床的または獣医学的観察は、試験物質に関連していなかった。

【0304】

非有害なデカン酸アビラテロンの体重減少は、試験物質を投与した全てのグループで認められた。体重減少は、試験物質の予想される薬理学的効果であったため、有害とはみなされなかった。

【0305】

デカン酸アビラテロン投与は、眼科所見、または定性的もしくは定量的ECGパラメータに影響を及ぼさなかった。

20

【0306】

カニクイザルへのデカン酸アビラテロンの投与は、20mg/kg/日以上でのオスのアルブミン濃度の最小限の低下、及び20及び200mg/kg/日での個々のオスのグロブリン濃度の最小～軽度の増加と関連付けられ、これらは、注射部位での炎症に関連する急性期応答及び／または肺での最小～中等度の炎症に関連する可能性が高い。200mg/kg/用量でのオスもまた、赤血球分布幅（RDW）の最小の増加、ならびに平均赤血球体積（MCV）及び平均赤血球ヘモグロビン（MCH）の最小の減少を有し、これは、赤血球サイズの全体的な減少を伴う赤血球サイズの変動の増加を示した。回復期の終わりに、アルブミン及びグロブリンの変化は、回復期に続く罹患したオスの解決に向かう傾向を示し、RDW、MCV、及びMCHの変化は、同様の大きさで持続した。

30

【0307】

また、デカン酸アビラテロン投与後、20mg/kg/用量以上でのオスにおけるACTH濃度の増加があった。ACTH濃度の増加は、試験物質関連のアンドロゲン産生の阻害に対する代償反応である可能性が高い。アビラテロンデカン酸投与後、LH濃度に対する明確な影響はなかった。

【0308】

デカン酸アビラテロン投与後の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）への影響は、表6Aに詳述する。

40

【表 2 5】

表 6 A. A C T Hに対するデカン酸アビラテロン関連の効果

グループ 用量 (m g / k g / 用量) 性別	2 2 0 M	3 6 0 M	4 2 0 0 M
A C T H			
8 日 目	1. 7 2 倍	2. 5 5 倍*	4. 9 0 倍*
1 5 日 目	2. 6 3 倍	2. 3 5 倍*	5. 1 4 倍*
7 8 日 目	2. 3 0 倍*	1. 3 3 倍*	4. 6 5 倍*
8 5 日 目	1. 8 9 倍*	1. 3 6 倍*	4. 6 6 倍*

M=男性 F=女性。

数値は、前処理（－1日目）平均値と比較した処置群平均値の倍数変化を示す。

*平均値は、 $p < 0.01$ での対照平均と統計的に異なる。

A C T H－副腎皮質刺激ホルモン。

10

【0 3 0 9】

デカン酸アビラテロン投与後のL Hに対する影響を表 6 B に詳述する。

【表 2 6】

20

表 6 B. L Hに対するデカン酸アビラテロン関連の効果

A b i D e c (m g / k g)	数	－1 日 目	8 日 目	1 5 日 目	7 8 日 目	8 5 日 目
0	6	4. 2 5	7. 3 3	7. 9 0	8. 6 9	8. 6 3
2 0	4	1. 6 7	1. 6 7	1. 6 7	5. 6 7	3. 1 2
6 0	4	2. 2 3	2. 7 8	2. 7 3	7. 1 2	7. 0 7
2 0 0	6	1. 6 7	1. 9 8	2. 3 3	5. 0 4	5. 2 7

30

【0 3 1 0】

平均デカン酸アビラテロン血漿毒物動態パラメータ及びアビラテロン血漿毒物動態パラメータは、以下の表 6 C 及び 6 D に提供される。

40

50

【表 2 7】

表 6 C. オスのサルにおける 20、60、及び 200 mg/kg のデカン酸アビラテロンの筋肉内注射による 2 週間に 1 回の後の 1 日目、29 日目、及び 71 日目のデカン酸アビラテロンの毒物動態パラメータ

分析物	用量レベル		
デカン酸アビラテロン	20 mg/kg	60 mg/kg	200 mg/kg
C_{max} (ng/mL)			
投与 1 日目	6.27	15.8	71.3
投与 29 日目	10.1	25	95.9
投与 71 日目	7.02	13.2	66.6
$AUC_{0-336時間}$ (h * ng/mL) ^a			
投与 1 日目	888	2040	13100
投与 29 日目	1580	4080	17400
投与 71 日目	891	2190	12400

^a 用量投与後 14 日間にわたって測定した AUC。

10

【0311】

20

【表 2 8】

表 6 D. オスのサルにおける 20、60、及び 200 mg/kg のデカン酸アビラテロンの筋肉内注射による 2 週間に 1 回の後の 1 日目、29 日目、及び 71 日目のアビラテロン毒物動態パラメータ

分析物	用量レベル		
アビラテロン	20 mg/kg	60 mg/kg	200 mg/kg
C_{max} (ng/mL)			
投与 1 日目	12.5	38.8	91.8
投与 29 日目	17.6	38.6	95.3
投与 71 日目	7.2	20.5	65.1
$AUC_{0-336時間}$ (h * ng/mL) ^a			
投与 1 日目	2080	7600	16700
投与 29 日目	4060	8680	24200
投与 71 日目	1730	5200	17800

^a 用量投与後 14 日間にわたって測定した AUC。

30

【0312】

40

C_{max} 及び AUC によって測定される、デカン酸アビラテロンの IM 投与後のアビラテロンへの血漿曝露は、カニクイザルにおける酢酸アビラテロンを用いた毒性試験で達成されたレベルよりも低かった。副腎及び乳腺、雄性生殖器官、及び胸腺に対する強力な CYP17 阻害に起因する予想される薬理学的媒介作用は、デカン酸アビラテロン投与後に観察され、これは、経口酢酸アビラテロンによって誘導されるものと本質的に同様であった。しかしながら、デカン酸アビラテロンによる処置は、臨床病理学及び組織病理学における所見の欠如によって証明されるように、サルへの経口酢酸アビラテロン投与に関連する肝への悪影響の証拠をもたらさなかった。

【0313】

生殖腺が無傷である、性的に成熟したオスのカニクイザルにおけるデカン酸アビラテロンの投与は、用量依存的に現れ、200 mg/kg/用量の動物においてテストステロン

50

について85日目まで持続した、循環アンドロゲンレベルの強力な低下をもたらした。デカン酸アビラテロンは、測定された他のステロイドの循環レベルに対して予測可能な効果を有した。図6A～6Dを参照されたい。一般に、CYP17ヒドロキシラーゼ／リアーゼの「上流」のステロイド（プロゲステロン、鉱質コルチコイド）は、血清濃度の上昇を示し、CYP17酵素の「下流」のステロイド（グルココルチコイド、アンドロゲン）は、血清濃度の低下を示した。

【0314】

【表29】

表7A. デカン酸アビラテロン投与前後の血清ステロイド濃度

グループ	用量 (mg/kg)	日		デヒドロエピアンドロステロン	アンドロステンジオン	テストステロン	ジヒドロテストステロン
1 (n=4)	0	-1	平均 (pg/ml)	4482	333	15775	2517
			SD	2240	98	6865	578
		15	平均 (pg/ml)	3592	309	14646	2298
			SD	2652	113	3783	679
			CFB (%)	-20%	-7%	-7%	-9%
		85	平均 (pg/ml)	2705	313	14396	1647
			SD	2031	113	6783	590
			CFB (%)	-40%	-6%	-9%	-35%
2 (n=4)	20	-1	平均 (pg/ml)	5608	224	6109	1466
			SD	4043	21	3100	277
		15	平均 (pg/ml)	1500	39	2148	195
			SD	247	6	697	94
			CFB (%)	-73%	-82%	-65%	-87%
		85	平均 (pg/ml)	1372	106	6286	578
			SD	233	37	3192	269
			CFB (%)	-76%	-53%	3%	-61%
3 (n=4)	60	-1	平均 (pg/ml)	4996	339	5375	1178
			SD	2540	123	1978	194
		15	平均 (pg/ml)	1271	20	335	64
			SD	142	0	149	4
			CFB (%)	-75%	-94%	-94%	-95%
		85	平均 (pg/ml)	1200	79	5453	361
			SD	0	70	5809	443

グループ	用量 (mg/kg)	日		デヒドロエピアンドロステロン	アンドロステンジオン	テストステロン	ジヒドロテストステロン
			CFB (%)	-76%	-77%	1%	-69%
4 (n=4)	200	-1	平均 (pg/ml)	3302	290	9963	1715
			SD	1411	139	3439	626
		15	平均 (pg/ml)	1200	20	100	67
			SD	0	0	58	8
			CFB (%)	-64%	-93%	-99%	-96%
		85	平均 (pg/ml)	1200	39	1246	165
			SD	0	37	1588	158
			CFB (%)	-64%	-87%	-87%	-90%

CFB=ベースラインからの変化（-1日目）

【0315】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

表 7 B. デカン酸アピラテロン投与前後の血清ステロイド濃度

グループ	用量 (mg/kg)	日		プロゲステロン	デオキシ コルチゾール	コルチ コステロン	アルドス テロン	コルチゾ ール	17OH- プロゲステ ロン
1 (n=4)	0	-1	平均 (pg/ml)	20	651	3740	234	173676	450
			SD	0	366	1864	178	34243	202
		15	平均 (pg/ml)	20	360	3174	410	166134	328
			SD	0	220	1310	350	39409	94
			CFB (%)	0%	-45%	-15%	75%	-4%	-27%
		85	平均 (pg/ml)	20	305	3052	464	161016	375
			SD	0	202	1231	122	15428	240
			CFB (%)	0%	-53%	-18%	99%	-7%	-17%
2 (n=4)	20	-1	平均 (pg/ml)	20	674	3196	143	147717	370
			SD	0	974	1397	55	36103	537

グループ	用量 (mg/kg)	日		プロゲステロン	デオキシ コルチゾール	コルチ コステロン	アルドス テロン	コルチゾ ール	17OH- プロゲステ ロン
		15	平均 (pg/ml)	10328	241	110635	45	34897	4289
			SD	3082	41	22043	41	11034	1165
			CFB (%)	51539%	-64%	3361%	-68%	-76%	1060%
		85	平均 (pg/ml)	9562	357	93869	199	62490	7647
			SD	7813	60	12479	375	39301	4520
			CFB (%)	47710%	-47%	2837%	40%	-58%	1968%
3 (n=4)	60	-1	平均 (pg/ml)	20	338	3032	238	141723	156
			SD	0	334	1648	125	30215	76
		15	平均 (pg/ml)	13859	93	163079	14	18271	1631
			SD	2036	50	29602	7	3143	516
			CFB (%)	69193%	-72%	5279%	-94%	-87%	944%
		85	平均 (pg/ml)	13609	315	120598	194	39689	6821
			SD	6232	240	20970	215	29538	8357
			CFB (%)	67947%	-7%	3878%	-18%	-72%	5546%
4 (n=4)	200	-1	平均 (pg/ml)	20	276	3184	209	116735	184
			SD	0	233	3906	147	46895	69
		15	平均 (pg/ml)	11999	44	130133	19	7703	474
			SD	5806	33	11962	11	4324	263
			CFB (%)	59894%	-84%	4238%	-91%	-93%	158%
		85	平均 (pg/ml)	15180	141	113629	37	19682	3296
			SD	5224	121	10230	54	12365	4359
			CFB (%)	75799%	-49%	3468%	-82%	-83%	1696%

CFB = ベースラインからの変化 (−1 日)

【0316】

本研究は、1 日目の A b i D e c の初回投与後、全ての投与群において 15 日目の血清アンドロゲン濃度の強力な抑制を実証した (表 7 A)。テストステロン抑制は、用量依存적であるように見え、用量群 C F B 内の 15 日目は、20、60、及び 200 mg / kg 用量群についてそれぞれ −87%、−95% 及び −96% であった。血清テストステロン濃度は、200 mg / kg 用量群において、反復 A b i D e c 投与後、抑制されたままであった (ベースラインから −87% 減少) が、85 日目までに 2 つの低用量群においてベースラインに戻った。テストステロン濃度とは異なり、評価された他の 3 つのアンドロゲンは、15 日目の最初の抑制後、85 日目にベースラインへの同様の回復を実証しなかった。これは、15 日目及び 85 日目に各投与群内で抑制されたままであった、副腎アンドロゲンデヒドロエピアンドロステロン (D H E A) で最も顕著であった。アンドロステンジオン及びジヒドロテストステロンの血清濃度は、20 及び 60 mg / kg 用量群で 85 日目に増加したが、依然として、それぞれ −1 日目を 53 ~ 77% 及び 61 ~ 69% 下回っていた。2 つの低用量群で 15 日目以降に主にテストステロンで観察された、アンドロゲン濃度の増加は、動物が化学的去勢またはグルココルチコイド補充を受けていないことを考えると予想外ではなく、これらの両方は、それぞれ、C Y P 17 阻害後の L H 及び A C T H による性腺及び副腎駆動の増加を相殺するであろう。

【0317】

A b i D e c 投与に応答して、プロゲステロンの予想される増加、C Y P 1 7 ヒドロキシラーゼの「上流」の産生、及びコルチゾールの減少、C Y P 1 7 ヒドロキシラーゼの「下流」の産生があった (C o n l e y a n d B i r d , 1 9 9 7) 。最大の C F B は、高用量 A b i D e c 群で観察され、全ての用量群における変化は、8 5 日目まで概して維持された。

【0318】

1 7 O H - プロゲステロン及び C Y P 1 7 ヒドロキシラーゼの「上流」の追加のステロイド濃度を同様に表 7 B に示す。1 7 O H - プロゲステロン、これは、C Y P 1 7 ヒドロキシラーゼの後に産生されるが、リアーゼの前に、8 5 日目まで A b i D e c 投与によって増加した。霊長類では、1 7 O H - プロゲステロンは、副腎で見られるように、他のステロイドに容易に変換されないため、C Y P 1 7 リアーゼ阻害とともに蓄積し得る (C o n l e y a n d B i r d , 1 9 9 7) 。鉱質コルチコイドに関して、コルチコステロン濃度は、A b i D e c 投与とともに増加し、アルドステロン及びデオキシコルチコステロン濃度に相応する低下があった。これらの変化は、レニン-アンジオテンシン系を阻害するコルチコステロン上昇及びその後のアルドステロン低下を伴う C Y P 1 7 ヒドロキシラーゼ阻害でも予想される (A n g e t a l , 2 0 0 9) 。

10

【0319】

全体として、生殖腺が無傷である、性的に成熟したオスのカニクイザルにおける A b i D e c の投与は、強力な循環アンドロゲンの減少をもたらし、これは、用量依存的であるように見え、高用量 2 0 0 m g / k g の動物において、テストステロンについて 8 5 日目まで持続した。

20

【0320】

デカン酸アビラテロンの隔週の I M 投与後、デカン酸アビラテロン及びアビラテロンの平均 C m a x 及び A U C 0 - 3 3 6 時間値は、1 日目、2 9 日目、及び 7 1 日目に、ほぼ用量比例様式で用量増加に伴って増加した。デカン酸アビラテロン及びアビラテロンへの全身曝露 (A U C 0 - 3 3 6 時間) は、デカン酸アビラテロンの繰り返し投与後に一貫して変化するようには思われなかった。アビラテロンへの全身曝露は、2 0 m g / k g のデカン酸アビラテロンより約 1 . 8 ~ 2 . 7 倍大きく、6 0 m g / k g のデカン酸アビラテロンより 2 . 2 ~ 3 . 9 倍大きく、2 0 0 m g / k g のデカン酸アビラテロンと同様であった。

30

【0321】

デカン酸アビラテロンの筋肉内注射は、終末期剖検において、2 0 m g / k g 以上で睾丸、乳腺、副腎、及び肺に、6 0 m g / k g 以上で副精巣、前立腺、精囊、及び胸腺に試験物質関連の顕微鏡所見をもたらした。溶媒関連の (コーン油) 顕微鏡所見は、終末期剖検での溶媒対照を含む、全ての用量レベルで注射部位及び腸骨リンパ節で観察された。

【0322】

雄性生殖管における試験物質関連の変化は、睾丸における最小から中等度の生殖細胞枯渇及び最小から軽度のライディッヒ細胞肥大、副精巣における軽度から重度の管腔減少精子及び／または最小から軽度の生殖細胞破片の増加、軽度から中等度の前立腺萎縮、ならびに最小から軽度の精巣萎縮からなった。雄性生殖管における相対的な肉眼的所見は、2 0 0 m g / k g での片側の小さな精巣の単一の出現からなった。雄性生殖管の所見は、一般に、精巣、副精巣、及び前立腺の絶対及び相対重量の減少に対応した。乳腺では、試験物質関連の所見は、最小から軽度の小葉及び／または導管過形成からなった。肺の所見は、最小から中等度の肉芽腫性炎症からなった。副腎の変化は、最小から中等度の皮質肥大からなった。肉眼的に両側に拡大した副腎の単一の出現は、2 0 0 m g / k g で観察された。胸腺では、試験物質関連の変化は、最小から中等度のリンパ球の増加からなった。副腎及び胸腺の所見は、副腎及び胸腺の絶対及び相対重量の増加と相関した。試験物質関連の顕微鏡所見は、回復期間後も持続した。

40

【0323】

溶媒 (コーン油) 関連の注射部位の変化は、最小から顕著な慢性炎症、最小から顕著な

50

線維化、最小から中等度の壊死、最小から中等度の骨格筋線維変性／再生、及び／または最小から軽度の出血からなった。局所（腸骨動脈）リンパ節における溶媒関連の顕微鏡的变化は、最小から中等度の肉芽腫性炎症からなった。溶媒関連の顕微鏡的变化は、依然として回復剖検で観察された。

【0324】

本試験の結果に基づいて、20、60、及び200mg/kg/用量の用量レベルのデカン酸アピラテロンの隔週の筋肉内注射は、良好な耐容性を有した。試験物質に関連する獣医学的観察、眼科所見、またはECG効果は認められなかった。非有害な試験物質関連の所見には、注射部位での臨床観察、体重減少、ならびに投与部位での組織反応の一部として認めされた臨床化学及び血液学関連の変化が含まれた。200mg/kg/用量での病理学的所見は、最高の非重度の毒性用量を超えた。したがって、本研究において、最高の非重度の毒性用量は、60mg/kg/用量であった。

10

【0325】

実施例5. CD・[CrI:CD（登録商標）（SD）] ラットにおける単回静脈内または筋肉内注射後のデカン酸アピラテロン対アピラテロンの組織取り込み研究

この研究の目的は、静脈内（IV）及び筋肉内（IM；デカン酸アピラテロンのみ）注射後のデカン酸アピラテロン及びアピラテロンの取り込みの決定のために組織試料を収集することである。さらに、血液ステロイドレベルも評価した。

【0326】

試験系／動物：ラット、株、CD（登録商標）[CrI:CD（登録商標）（SD）]、Charles River Laboratories, Inc. デカン酸アピラテロンIM注射10%ベンジルアルコール（w/v）及び20%安息香酸ベンジル（w/v）を含むコーン油中の200mg/mL。デカン酸アピラテロンIV注射の試験物質：40%HP-β-CD/25mMリン酸ナトリウム（pH7.4）中の0.385mg/mLの溶液。アピラテロンIV注射の試験物質：40%HP-β-CD/25mMリン酸ナトリウム（pH7.4）中の0.405mg/mLの溶液。IM注射の溶媒：10%ベンジルアルコール（w/v）及び20%安息香酸ベンジル（w/v）を含むコーン油。実験デザインを以下の表8Aに示す。本研究は、以下に記載されるプロトコルに従った。

20

【0327】

【表31】

30

表8A. 実験デザイン：

グループ	用量経路	試験材料	用量レベル (mg/kg)	用量体積 ^a (mL/kg)	用量濃度 (mg/mL)	主な研究 ^b オス
1	IM	溶媒	0	0.45	0	4
2	IV	デカン酸アピラテロン	1.6	4.2	0.385	20
3	IM	デカン酸アピラテロン	90	0.45	200	8
4	IV	アピラテロン	1.1	2.7	0.405	20

IM＝筋肉内注射、IV＝静脈内注射

^a 最新の体重測定に基づく。

^b 動物は、セクション1.3に概説されている間隔で時限剖検（4匹／性別／グループ）を受ける。

40

【0328】

筋肉内注射の場合、試験物質及び溶媒は、1日目に単回筋肉内用量として1回、グループ1及び3の動物に投与する。用量は、後脚の大腿二頭筋へのボーラス筋肉内注射を介して投与する。試験物質は、投与前に少なくとも1時間35℃（±5℃）で温める。個々の用量は、最新の体重に基づく。

【0329】

IV注射の場合、試験物質は、グループ2及び4の動物に単回静脈内ボーラス注射として1日目に1回投与する。試験物質は、ボーラス静脈内注射（2分未満）として尾静脈を介して投与する。個々の用量は、最新の体重に基づく。

【0330】

50

血清ステロイド分析のために、血液試料は、以下のプロトコルに従って、投与前及び終末期剖検時に各研究グループの動物から収集された。動物は、72時間及び168時間の剖検のために指定され、動物は、予定された採血の前に一晩絶食させる。血漿試料は、ACTHレベル分析のために使用する。血清試料は、LHレベル分析及びステロイドレベル分析のために使用する。血漿試料も様々な時点で収集され、デカン酸アビラテロン及びアビラテロンについて分析する。代表的な組織の試料を収集し、スナップ冷凍し、解析する。肺、肝臓、副腎、前立腺、精巣（試料1及び2）、及びリンパ節組織を収集する。投与部位（複数可）を排出するリンパ節（複数可）：鼠径部（グループ1～4）及び腸骨動脈（グループ1及び3のみ）。リンパ節、下顎及びリンパ節腸間膜組織も収集する。肝臓、副腎、前立腺、精巣（試料1）及びリンパ節凍結試料を、デカン酸アビラテロン及びアビラテロンについて分析する。以下の表8Bは、各群についての試料収集及び分析を示す。

10

【0331】

【表32】

表8B. 試料収集及び分析

グループ	製剤	数	投与前	終末期剖検				
				2時間	6時間	24時間	72時間	168時間
1	IM 溶媒	4	S					S*/A/T
2	IV デカン酸アビラテロン (1.6mg/kg) (1.1mg/kg アビラテロンに等しい)	4	S	S*/A/T				
		4	S		S*/A/T			
		4	S			S*/A/T		
		4	S				S*/A/T	
		4	S					S*/A/T
3	IM デカン酸アビラテロン (90mg/kg)	4	S				S*/A/T	
		4	S					S*/A/T
4	IV アビラテロン (1.1mg/kg)	4	S	S*/A/T				
		4	S		S*/A/T			
		4	S			S*/A/T		
		4	S				S*/A/T	
		4	S					S*/A/T

20

30

40

S＝投与前血漿試料（ステロイド分析）、S*＝剖検時の血漿試料（ステロイド分析）

A＝血漿試料（剖検時のアビラテロン及びデカン酸アビラテロン）

T＝剖検時の組織収集

【0332】

50

結果：

アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの血清ステロイドレベル及び血漿中濃度を図 7 A～7 Hに示す。図に示すように、デカン酸アビラテロンの単一の筋肉内投与は、循環アンドロゲンレベル（アンドロステンジオン及びテストステロン）の強力な低下をもたらし、プロゲステロン及びコルチコステロンのレベルを増加させた。

【0333】

アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの血漿と組織濃度の比較（IVアビラテロン対IV及びIMデカン酸アビラテロン）を以下の表に示す。

【表33】

表9. アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの血漿及び組織濃度

組織	IVアビラテロン (1.1 mg/kg) 投与後2時間	IVデカン酸アビラテロン (1.6 mg/kg) 投与後2時間		IMデカン酸アビラテロン (90 mg/kg) 投与後7日	
	アビラテロン	アビラテロン	デカン酸	アビラテロン	デカン酸
血漿 (ng/ml)	22.2 (1)	24.3 (1)	85.5 (1)	3.2 (1)	3.1 (1)
肝臓 (ng/g)	474 (21倍) *	606 (25倍)	1017 (12倍)	194 (60倍)	10.4 (3倍)
肺 (ng/g)	281 (13倍)	578 (24倍)	1914 (22倍)	201 (63倍)	735 (237倍)
精巣 (ng/g)	121 (5倍)	132 (5倍)	14.7 (0.2倍)	48.3 (15倍)	1.3 (0.4倍)
鼠径リンパ (ng/g)	763 (34倍)	273 (11倍)	159 (1.9倍)	591 (185倍)	254 (82倍)
腸骨リンパ (ng/g)				2070 (647倍)	90975 (29,000倍)
副腎 (ng/g)	154 (7倍)	250 (10倍)	277 (3.2倍)	52.1 (16倍)	12.1 (3.9倍)
前立腺 (ng/g)	238 (11倍)	275 (11倍)	43.0 (0.5)	88.6 (28倍)	0

*括弧内の値は、各群の組織対血漿中濃度の比率を表す。

【0334】

アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの血漿及び組織AUCの比較を図8A～8Bに示す。

【0335】

本開示内で言及される各参照は、それらのそれぞれの全体が本明細書に援用される。

【0336】

ある属として記載されている本開示の態様に関して、全ての個々の種は、本開示の別々に独立した態様とみなされる。本開示の態様が、ある要素を「含む」ものとして記載されている場合、実施形態もその要素「からなる」または「本質的になる」も想到される。

【 0 3 3 7 】

本明細書に記載の様々な態様、実施形態、及び選択肢はいずれも、あらゆる変形形態で組み合わせることができる。

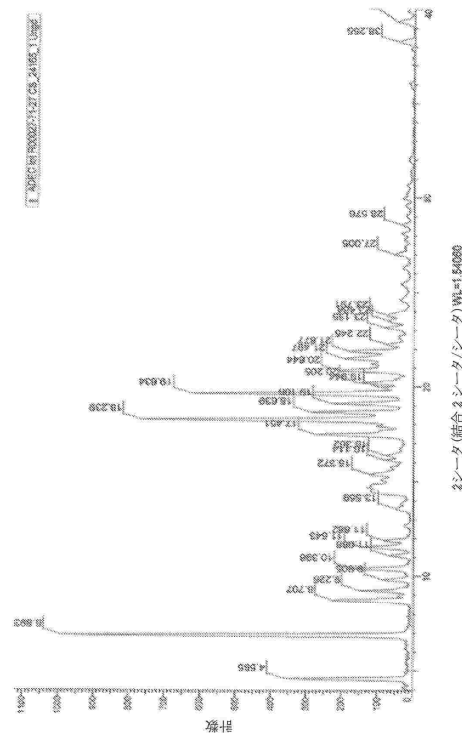
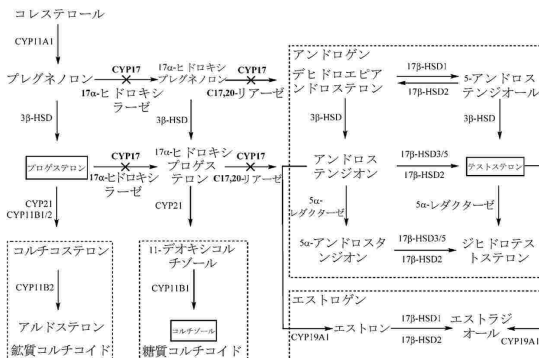
【 0 3 3 8 】

ここで本発明のいくつかの実施形態を説明したが、前述のものは単なる例示であり、限定されず、単なる例示により提示されたものであることは当業者には明らかであるはずである。多数の改変及び他の実施形態が、当業者の範囲内であり、本発明及びそれに相当するものの範囲内にあることが考えられる。本発明の変形形態は、当業者には容易に明らかとなり、本発明は、それらの代替物を含むことを意図していることが理解されよう。さらに多くの修正が当業者に起こり得るので、本発明を厳密な構造及び操作に限定することは望ましくなく、したがって、例示されかつ記載された操作、全ての好適な変形形態及び等価物が、本発明の範囲に当てはまるものとして使用される場合がある。

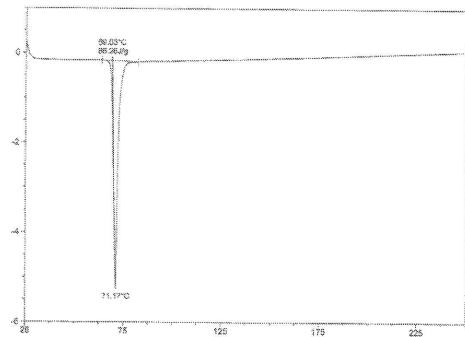
【図面】

【図 1】

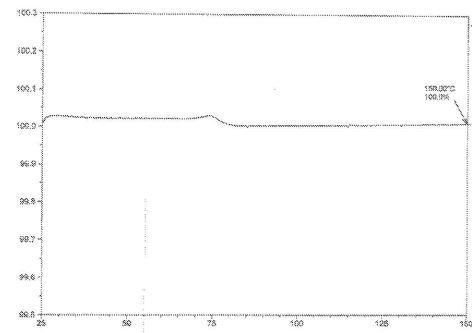
【図 2 A】



【図 2 B】



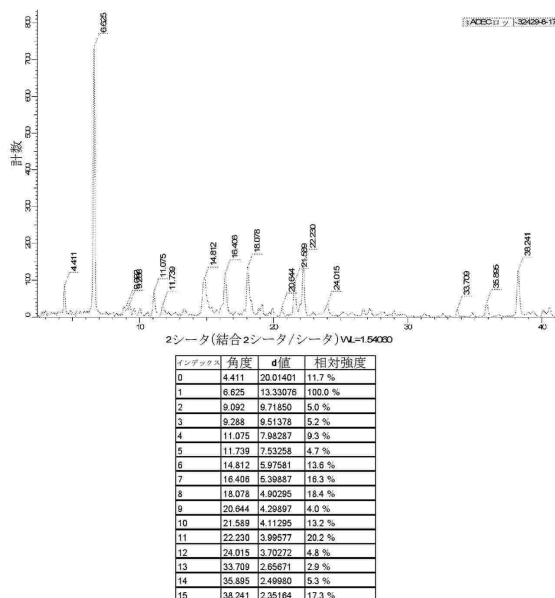
【図 2 C】



10

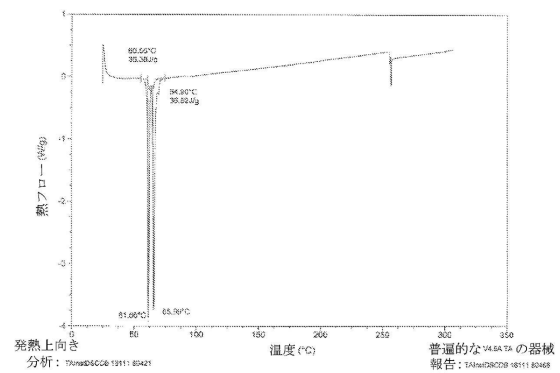
20

【図 2 D】



30

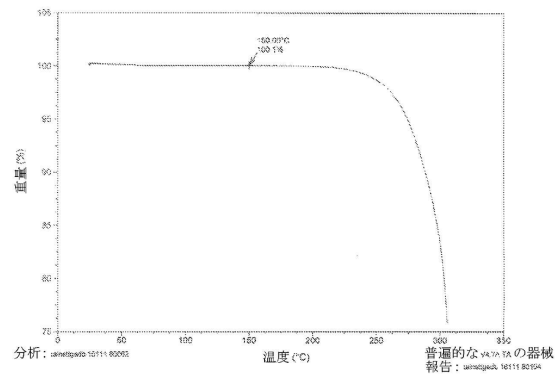
【図 2 E】



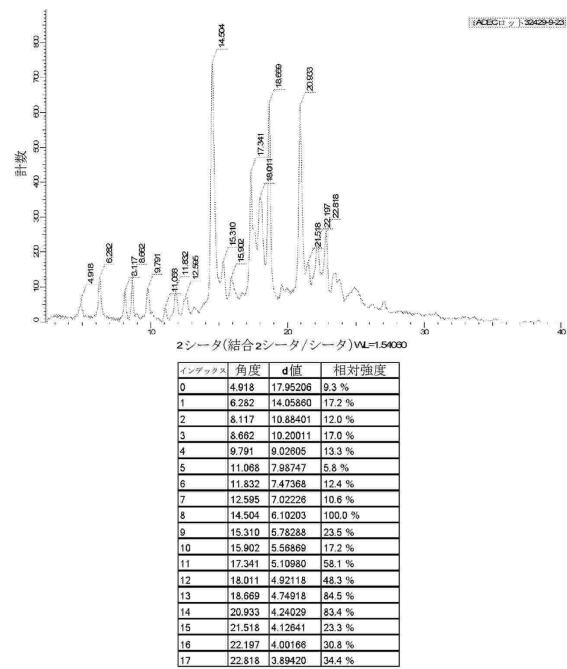
40

50

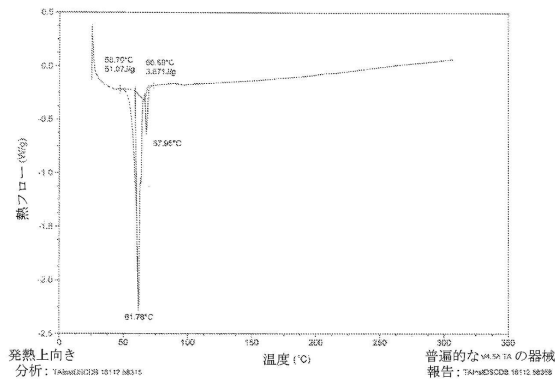
【図 2 F】



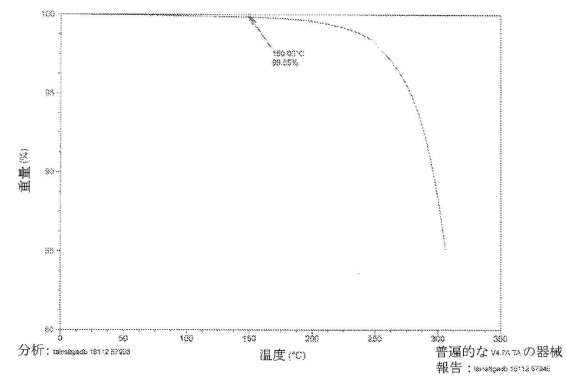
【図 2 G】



【図 2 H】



【図 2 I】



10

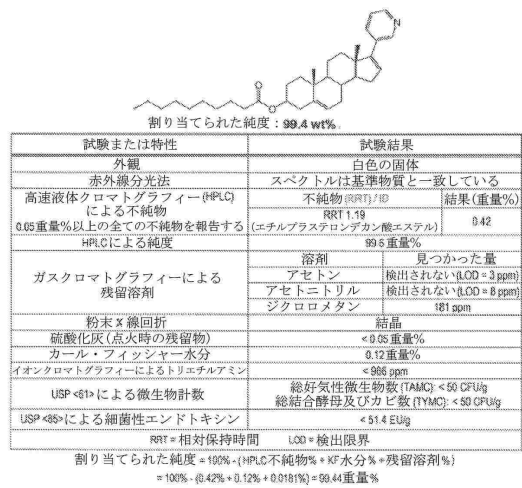
20

30

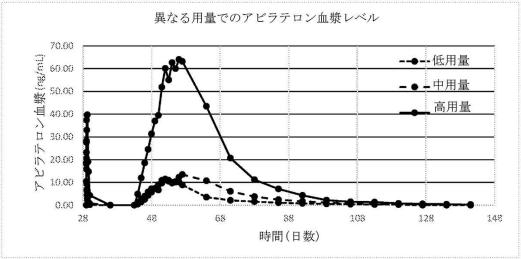
40

50

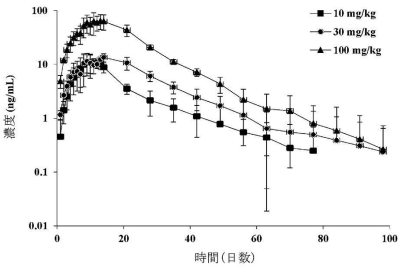
【 図 3 】



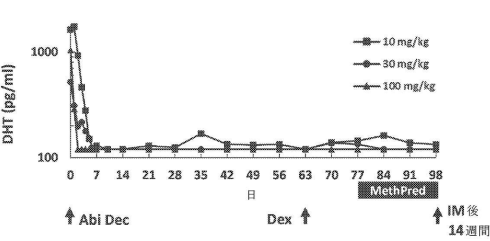
【 図 4 A 】



【 図 4 B 】



【 図 5 A 】



10

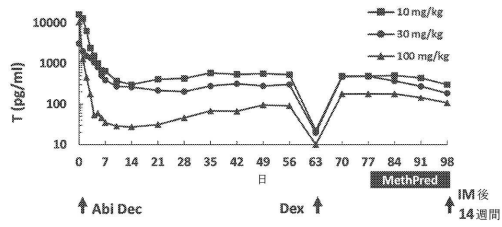
20

30

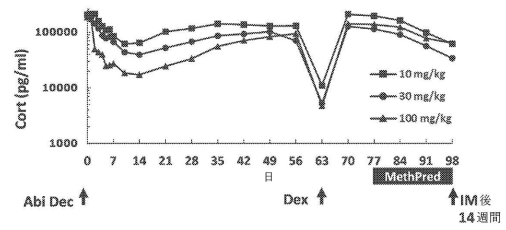
40

50

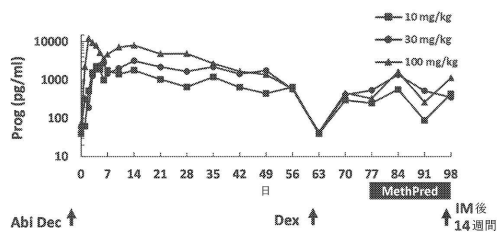
【図 5 B】



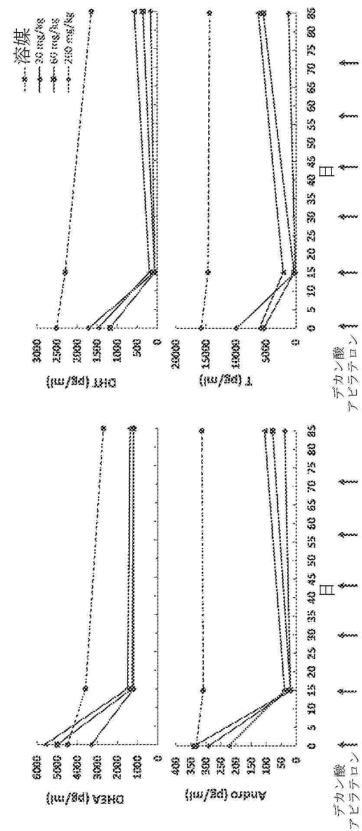
【図 5 C】



【図 5 D】



【図 6 A】



10

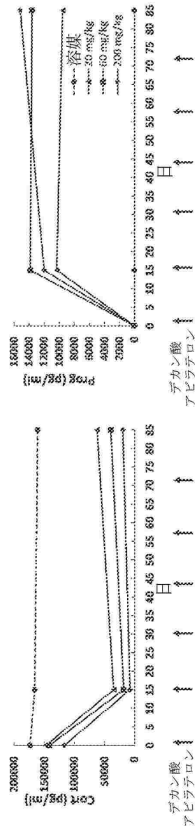
20

30

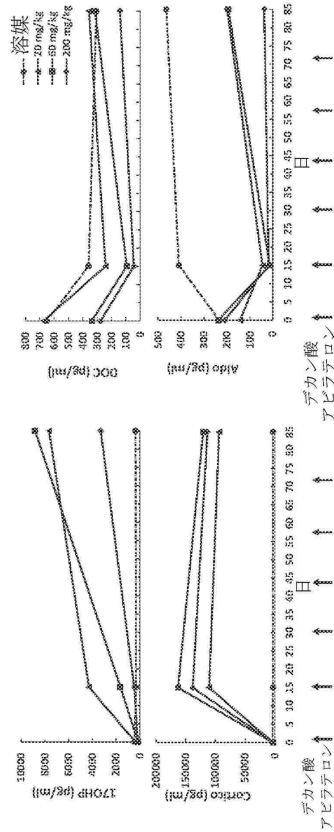
40

50

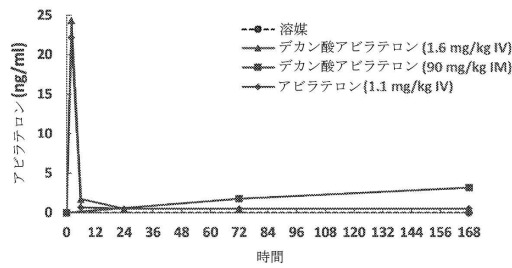
【図 6 B】



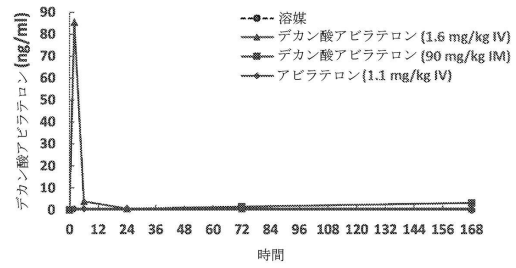
【図 6 C】



【図 7 A】



【図 7 B】



10

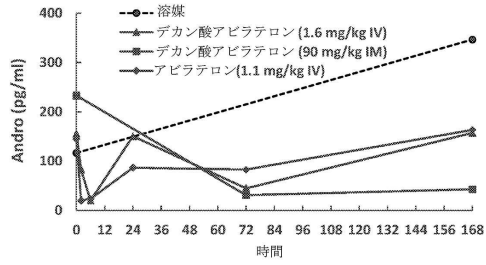
20

30

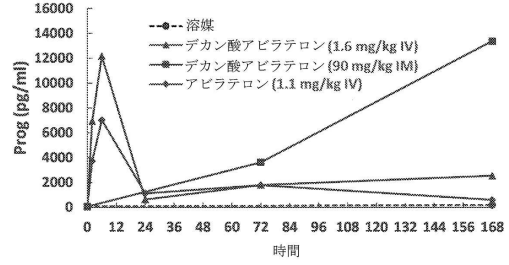
40

50

【図 7 C】



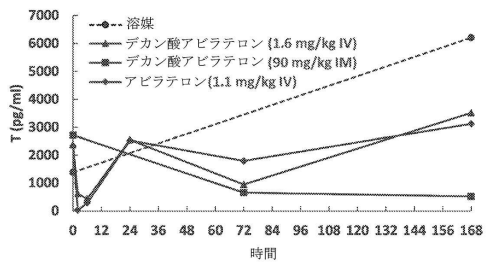
【図 7 D】



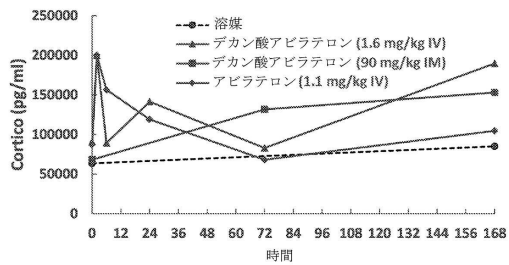
10

20

【図 7 E】



【図 7 F】

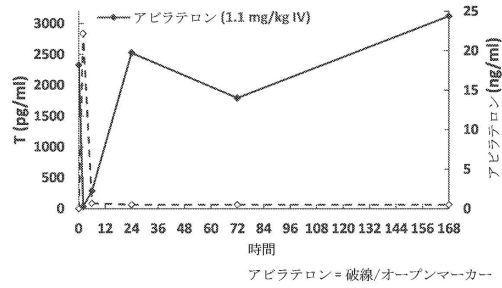


30

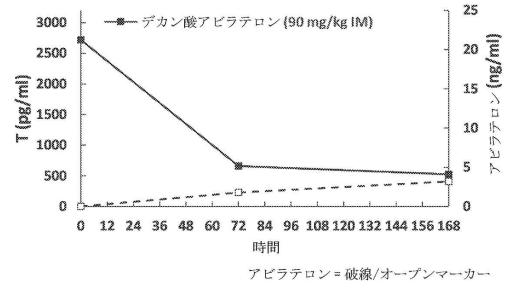
40

50

【図 7 G】



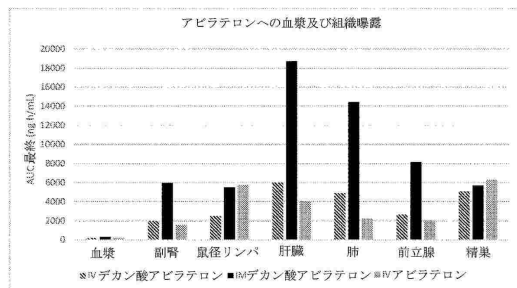
【図 7 H】



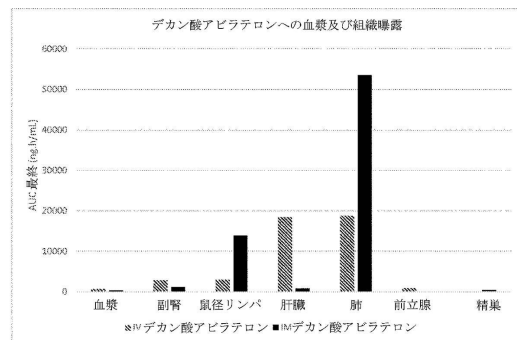
10

20

【図 8 A】



【図 8 B】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/016278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/00	A61K9/08
	A61K47/44	A61P35/00
ADD.	A61K31/58	A61K47/10
	A61K47/14	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/281945 A1 (SHARP MATTHEW J [US] ET AL) 10 September 2020 (2020-09-10)	1-99
Y	the whole document	18-27
	paragraphs [0002], [0011], [0014], [0128], [0147], [0154], [0170], [0363], [0364]; examples 3E, 31, 7A; table 2A	

Y	EP 3 610 876 A1 (ARAGON PHARMACEUTICALS INC [US]) 19 February 2020 (2020-02-19)	18, 19, 21-27
	paragraphs [0005], [0021], [0260]; claims 6, 7; example 13	

Y	CA 3 133 620 A1 (DISPERSOL TECHNOLOGIES LLC [US]; UNIV TEXAS [US]) 24 September 2020 (2020-09-24)	20
	page 3, line 1 - line 4	
	page 75, line 26 - line 32	

	-/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 6 May 2022		Date of mailing of the international search report 17/05/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Benbow, Susanne

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/016278

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2022/051330 A1 (PROPELLA THERAPEUTICS INC [US]) 10 March 2022 (2022-03-10) the whole document -----	1-99

1

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/016278

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020281945 A1		10-09-2020	AU 2020232706 A1	16-09-2021
			CA 3131034 A1	10-09-2020
			CN 114026106 A	08-02-2022
			EP 3935068 A1	12-01-2022
			JP 2022523819 A	26-04-2022
			KR 20210136072 A	16-11-2021
			US 2020281945 A1	10-09-2020
			US 2020368255 A1	26-11-2020
			WO 2020180942 A1	10-09-2020

EP 3610876 A1		19-02-2020	AR 094654 A1	19-08-2015
			AR 117670 A2	25-08-2021
			AU 2014207839 A1	23-07-2015
			AU 2018204485 A1	12-07-2018
			AU 2019222864 A1	19-09-2019
			BR 112015016796 A2	11-07-2017
			CA 2898025 A1	24-07-2014
			CA 3105517 A1	24-07-2014
			CA 3105552 A1	24-07-2014
			CA 3105575 A1	24-07-2014
			CL 2015001983 A1	02-10-2015
			CL 2016002312 A1	03-02-2017
			CL 2019001290 A1	09-08-2019
			CN 105007920 A	28-10-2015
			CN 106963762 A	21-07-2017
			CN 110123812 A	16-08-2019
			CN 110123818 A	16-08-2019
			CR 20150357 A	24-08-2015
			DK 2945628 T3	04-05-2020
			EA 201591340 A1	30-12-2015
			EA 201991772 A1	30-12-2019
			EP 2945628 A1	25-11-2015
			EP 3610876 A1	19-02-2020
			EP 3797770 A1	31-03-2021
			ES 2794498 T3	18-11-2020
			GT 201500206 A	14-09-2017
			HK 1217636 A1	20-01-2017
			HR P20200991 T1	16-10-2020
			HU E050752 T2	28-01-2021
			IL 239741 A	30-06-2020
			IL 259450 A	30-11-2020
			IL 274386 A	01-01-2022
			IL 281240 A	01-12-2021
			JO 3606 B1	27-08-2020
			JP 6335192 B2	30-05-2018
			JP 6509405 B2	08-05-2019
			JP 6903703 B2	14-07-2021
			JP 2016508991 A	24-03-2016
			JP 2018135368 A	30-08-2018
			JP 2019131577 A	08-08-2019
			KR 20150105464 A	16-09-2015
			KR 20210013367 A	03-02-2021
			LT 2945628 T	25-05-2020
			NI 201500093 A	27-06-2016
			NZ 709627 A	31-05-2019
			NZ 745556 A	29-11-2019
			NZ 749217 A	29-11-2019
			NZ 749218 A	29-11-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/016278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		PE 20151250 A1	31-08-2015	
		PE 20191710 A1	28-11-2019	
		PH 12015501552 A1	21-09-2015	
		PL 2945628 T3	21-09-2020	
		PT 2945628 T	19-06-2020	
		SG 10201907684P A	30-10-2019	
		SG 10201912716P A	27-02-2020	
		SG 11201505384S A	28-08-2015	
		SI 2945628 T1	29-01-2021	
		TW 201440767 A	01-11-2014	
		TW 201831182 A	01-09-2018	
		TW 201936188 A	16-09-2019	
		UA 118025 C2	12-11-2018	
		US 2014199236 A1	17-07-2014	
		US 2016220548 A1	04-08-2016	
		US 2021177821 A1	17-06-2021	
		UY 35268 A	31-07-2014	
		WO 2014113260 A1	24-07-2014	

CA 3133620	A1	24-09-2020	AU 2020240017 A1	04-11-2021
			CA 3133620 A1	24-09-2020
			CN 113825514 A	21-12-2021
			EP 3941478 A1	26-01-2022
			WO 2020190900 A1	24-09-2020

WO 2022051330	A1	10-03-2022	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5025 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K	31/4184 (2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/277 (2006.01)	A 6 1 K	31/277	
A 6 1 K	31/165 (2006.01)	A 6 1 K	31/165	
A 6 1 K	31/4155 (2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/4166 (2006.01)	A 6 1 K	31/4166	
A 6 1 K	31/337 (2006.01)	A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	33/243 (2019.01)	A 6 1 K	33/243	
A 6 1 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/663 (2006.01)	A 6 1 K	31/663	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

4 8 0, スイート 1 3 0 エー, ケアオブ プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド

(72)発明者 ムーア, ウィリアム, アール.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ州, ピッツボロ, ヒルズボロ ストリート 4 8 0, スイ
ート 1 3 0 エー, ケアオブ プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C076 CC27 CC42 DD37 DD45 DD46 EE53 EE59
4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZC032 ZC202 ZC352 ZC422 ZC751
4C085 AA14 BB11 CC23 EE03
4C086 AA01 AA02 BA02 BC36 BC37 BC38 BC39 BC50 BC69 CB05
CB09 CB11 DA10 GA07 GA08 GA09 GA12 GA16 HA12 HA24 HA26
HA28 NA05 NA15 ZB26 ZC20 ZC75
4C206 AA01 AA02 GA01 GA31 JA19 JB16 KA01 MA02 MA04 NA05
ZB26 ZC75