

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7644713号

(P7644713)

(45)発行日 令和7年3月12日(2025.3.12)

(24)登録日 令和7年3月4日(2025.3.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 J 43/00 (2006.01)

C 0 7 J 43/00

C S P

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

A 6 1 K 31/58

A 6 1 K 47/10 (2017.01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/14 (2017.01)

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/44 (2017.01)

A 6 1 K 47/44

請求項の数 38 (全112頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-552742(P2021-552742)

(86)(22)出願日 令和2年3月4日(2020.3.4)

(65)公表番号 特表2022-523819(P2022-523819
A)

(43)公表日 令和4年4月26日(2022.4.26)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/020915

(87)国際公開番号 WO2020/180942

(87)国際公開日 令和2年9月10日(2020.9.10)

審査請求日 令和5年2月28日(2023.2.28)

(31)優先権主張番号 62/849,259

(32)優先日 令和1年5月17日(2019.5.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/814,568

(32)優先日 平成31年3月6日(2019.3.6)

最終頁に続く

(73)特許権者 521395746

プロペラ セラビューティクス インコー
ポレイテッドアメリカ合衆国, ノースカロライナ州,
ピッツボロ, モゼイク プールバード
1 2 0, スイート 1 2 0-3

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

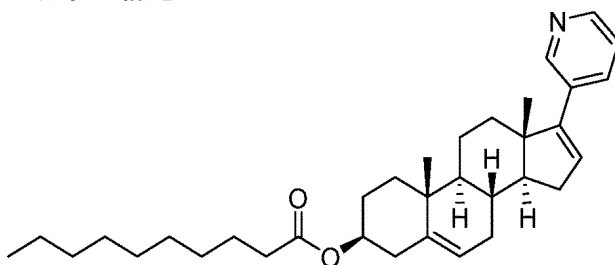
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アビラテロンプロドラッグ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造：



を有する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。

【請求項2】

請求項1に記載の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、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項3】

請求項1に記載のデカン酸アビラテロン、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項4】

筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化される、請求項2または3に記載の

医薬組成物。

【請求項 5】

前記薬学的に許容される担体が、薬学的に許容される油及び任意で更なる薬学的に許容される溶媒を含む、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記薬学的に許容される油が、トリグリセリドを含み、かつ、前記更なる薬学的に許容される溶媒が、存在する場合、アルコール、エステル及び／または酸性溶媒を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記薬学的に許容される油が、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、前記更なる薬学的に許容される溶媒が、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 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

性ホルモン依存性良性または悪性疾患、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から選択される 1 つ以上の疾患を有する対象への単回投与後、少なくとも 2 週間の期間にわたって、アビラテロンの治療上有効な血漿中濃度、または 1 ng/ml 以上のアビラテロンの血漿中濃度を提供するのに十分な量の前記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 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

性ホルモン依存性良性または悪性疾患、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から選択される 1 つ以上の疾患を治療する方法に使用するための、請求項 2 ～ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記方法は、それを必要とする対象へ、治療上有効な量の前記医薬組成物を投与することを含む、前記医薬組成物。

【請求項 10】

前記投与が、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射であり、任意で前記医薬組成物が、食物と共にまたは食物を伴わずに前記対象へ投与される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記 1 つ以上の疾患が、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、肝細胞癌、肺癌、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、クッシング症候群、クッシング病、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、及びこれらの組み合わせから選択される、請求項 9 または 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 1 つ以上の疾患が、去勢抵抗性前立腺癌及び去勢感受性前立腺癌から選択される性ホルモン依存性良性または悪性疾患である、請求項 9 または 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記 1 つ以上の疾患が、転移性去勢抵抗性前立腺癌及び転移性去勢感受性前立腺癌から選択される性ホルモン依存性良性または悪性疾患である、請求項 9 または 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記対象が、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体及び／または両側精巣摘除術によって治療される、請求項 9 ～ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記方法が、コルチコステロイドを前記対象へ投与することをさらに含む、請求項 9 ～ 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記方法が、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニソロン、メチルプレドニソロン、及び／またはデキサメタゾンを前記対象へ投与することをさらに含む、請求項 9 ～ 1

10

20

30

40

50

5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

週に1回または一週間超に1回前記対象へ投与される、請求項9～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記投与が、

(a) 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) $10 \text{ ng/ml} \sim 400 \text{ ng/ml}$ 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

を提供する、請求項9～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

請求項1に記載のデカン酸アビラテロン、薬学的に許容される油、及び薬学的に許容される溶媒を含む、医薬組成物であって、

前記デカン酸アビラテロンは、その塩基性形態であり、 $25 \text{ mg/ml} \sim 500 \text{ mg/ml}$ の濃度で存在し、

前記医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化され、

前記医薬組成物は、 $50 \text{ mg} \sim 2,000 \text{ mg}$ の量の前記デカン酸アビラテロンを含む、前記医薬組成物。

【請求項20】

前記薬学的に許容される油が、トリグリセリドを含み、前記薬学的に許容される溶媒が、アルコール、エステル及び／または酸性溶媒を含む、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記薬学的に許容される油が、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナツ油、ケン種子油、茶種子油、または大豆油を含み、前記薬学的に許容される溶媒が、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、前記デカン酸アビラテロンが、 $50 \text{ mg/ml} \sim 300 \text{ mg/ml}$ の濃度で存在する、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前立腺癌を治療するための、請求項19～21のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、それを必要とする対象へ、月に1回または一ヶ月超に1回、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、前記医薬組成物。

【請求項23】

筋肉内注射を介して投与される、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記医薬組成物が、月に1回～3ヶ月ごとに1回の範囲の投与頻度で前記対象へ投与される、請求項22または23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

4.6、6.9、8.7、17.5、18.3、18.6、19.1、19.6、及び20.8度の 2θ ($\pm 0.2^\circ$)のピークのうち1つ以上を有するX線粉末回折(XRPD)スペクトル； 69.0°C の開始温度(示差走査熱量測定(DSC))の日常的な試験及び処理を通して発生し得る該温度の変動を含む)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によって特性付けられる、結晶形で存在する、請求項1に記載のデカン酸アビラテロン。

【請求項26】

性ホルモン依存性良性または悪性疾患、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を有する対象への非経口投与に好適なデカン酸アビラテロン製剤を調製する方法であって、

a) 薬学的に許容される担体中で、下式：

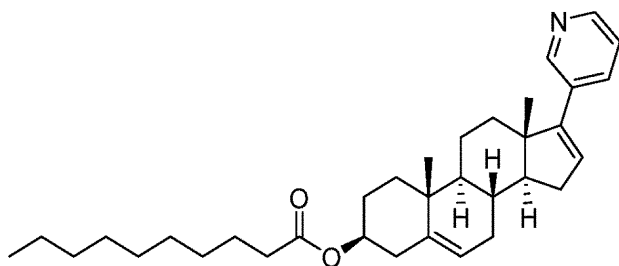
10

20

30

40

50



を有するデカン酸アビラテロンを混合して、混合物を形成することと、任意で

b) a) で形成した前記混合物を滅菌することとを含む、前記方法。

【請求項 27】

前記混合することが、前記薬学的に許容される担体中で前記デカン酸アビラテロンの結晶形を混合することを含み、前記結晶形が、4.6、6.9、8.7、17.5、18.3、18.6、19.1、19.6、及び20.8度の2θ(±0.2°)のピークのうち1つ以上を有するX線粉末回折(XRPD)スペクトル；69.0℃の開始温度(示差走査熱量測定(DSC)の日常的な試験及び処理を通して発生し得る該温度の変動を含む)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によって特性付けられる、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

前記薬学的に許容される担体が、薬学的に許容される油及び薬学的に許容される溶媒を含み、前記薬学的に許容される油が、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、前記薬学的に許容される溶媒が、ベンジルアルコールまたは安息香酸ベンジルを含み、前記デカン酸アビラテロンが、50mg/mL～300mg/mLの濃度で存在する、請求項26または27に記載の方法。

【請求項 29】

1) 請求項1に記載のデカン酸アビラテロン、
2) 薬学的に許容される油、及び
3) ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジルを含む、医薬組成物であって、

前記デカン酸アビラテロンがその塩基性形態であり、任意で、以下の1つ以上を特徴とする、前記医薬組成物：

- (i) 前記薬学的に許容される油がコーン油である、
- (ii) 前記医薬組成物が、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルを含み、前記ベンジルアルコールが5～10体積%の量で存在し、前記安息香酸ベンジルが10～20体積%の量で存在し、コーン油が70～85体積%の量で存在し、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、及び
- (iii) 前記デカン酸アビラテロンが、100mg/mL～300mg/mLの濃度で存在する。

【請求項 30】

1) 50mg～2000mgの請求項1に記載のデカン酸アビラテロン、
2) 薬学的に許容される油、及び
3) 薬学的に許容される溶媒を含む、単位製剤であって、

前記デカン酸アビラテロンが、その塩基性形態であり、25mg/mL～500mg/mLの濃度で存在し、任意で、以下の1つ以上を特徴とする、単位製剤：

- (i) 前記薬学的に許容される油がコーン油である、
- (ii) 前記薬学的に許容される溶媒が、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルを含む、
- (iii) 前記単位製剤が、5～10体積%の量のベンジルアルコール、10～20体積%の

10

20

30

40

50

量の安息香酸ベンジル、及び 70～85 体積%の量のコーン油を含み、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、及び

(iv) 前記デカン酸アピラテロンが、100mg/ml～300mg/mlの濃度で存在する。

【請求項 31】

前立腺癌の治療のための、請求項 29 に記載の医薬組成物または請求項 30 に記載の単位製剤であって、任意で、月に 1 回または一ヶ月超に 1 回、それを必要とする対象へ筋肉内注射により投与される、前記医薬組成物または単位製剤。

【請求項 32】

前記医薬組成物または前記単位製剤が、月に 1 回～3ヶ月ごとに 1 回、筋肉内注射を介して、それを必要とする対象へ投与される、請求項 29 に記載の医薬組成物または請求項 30 に記載の単位製剤。

【請求項 33】

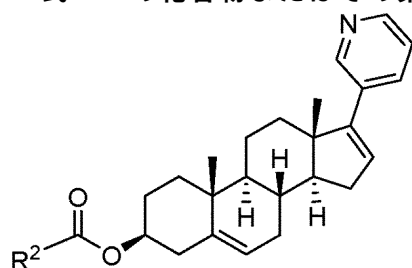
前記対象が、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニソロン、メチルプレドニソロン、及び／またはデキサメタゾンでさらに治療される、請求項 31 または 32 に記載の医薬組成物または単位製剤。

【請求項 34】

請求項 1 に記載のデカン酸アピラテロンの薬学的に許容される塩であって、該その薬学的に許容される塩が、シュウ酸塩、塩酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、またはリン酸塩である、該デカン酸アピラテロンの薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

式 II の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物であって、



式 II

式中、

R² は、C₇～C₁₆ アルキル；および、総炭素数が 4～30 の、シクロアルキルで置換されたアルキルから選択され、

前記医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化され、前記式 II の化合物またはその薬学的に許容される塩は、25mg/ml～500mg/mlの濃度で医薬組成物中に存在し、

任意で、以下の 1 つ以上を特徴とする、前記医薬組成物：

(i) 前記医薬組成物が非水性溶液または懸濁液である；および

(ii) 式 II の化合物またはその薬学的に許容される塩が、薬学的に許容される油に溶解または懸濁しており、任意で、前記薬学的に許容される油が、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、または大豆油である。

【請求項 36】

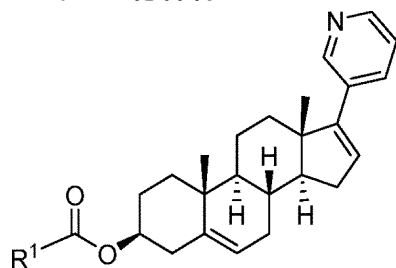
ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせをさらに含む、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

性ホルモン依存性良性または悪性疾患、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から選択される 1 つ以上の疾患の治療のための、請求項 35 または 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、



式 I

10

式中、 R^1 は、式 $-(CH_2)_n-CH_3$ を有するアルキルであり、式中、 n は、6、7、8、9、10、11、または12から選択される整数である。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2019年3月6日に出願の米国特許仮出願番号第62/814,568号及び2019年5月17日に出願の米国特許仮出願番号第62/849,259号の利益を請求し、それぞれの内容の全体が参照により本明細書に援用される。

20

【0002】

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、アンドロゲンまたはエストロゲンホルモン依存性良性または悪性疾患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】

30

【0003】

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）；化学式： $C_{24}H_{31}NO$ ；分子量：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チトクローム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、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14D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。

40

【0004】

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

50

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；C A S 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。

【0005】

経口投与型の酢酸アビラテロンは、胃腸管で吸収されない（かつ血漿で検出されない）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. Pharmaceuticals Biopharmaceutics 90:1, 2015（非特許文献1））。

10

【0006】

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）錠（250mg）は、転移性去勢抵抗性前立腺癌の患者及び転移性去勢感受性前立腺癌の患者に対する治療向けに、プレドニゾンとの併用で、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、去勢抵抗性前立腺癌患者に対しては毎日2回、または去勢感受性前立腺癌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、プレドニゾンかプレドニソロンのどちらかとの併用で承認されている。

20

【0007】

酢酸アビラテロンを食物と共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、曝露量の増加と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、場合によっては心臓血管副作用及び／または肝臓毒性などの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取される必要がある。実際、Zytiga（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。

【0008】

処方情報には、転移性去勢抵抗性前立腺癌の患者への1,000mgのZytiga（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±178ng/mL（平均値±標準偏差）であり、かつその曲線下面積（AUC）値は、1173±690ng・hr/mL（平均値±標準偏差）であったと説明されている。健康対象に対するZytiga（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、Zytiga（登録商標）が食物と共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、Zytiga（登録商標）が低脂肪食（脂肪7%、300カロリー）と共に投与された場合はおよそ7倍及び5倍高く、Zytiga（登録商標）が高脂肪食（脂肪57%、825カロリー）と共に投与された場合はおよそ17倍及び10倍高かった。

30

40

【0009】

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日あたりの大きな服用負担が余儀なくされる（毎日1回の4×250mg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、承認されている用法・用量は、1日あたりのC_{min}のアビラテロンとなり、これは、転移性去勢抵抗性前立腺癌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。

【0010】

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

50

かし、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。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【文献】Stappaerts et al., Eur. J. Pharmaceutics Biopharmaceutics 90:1, 2015

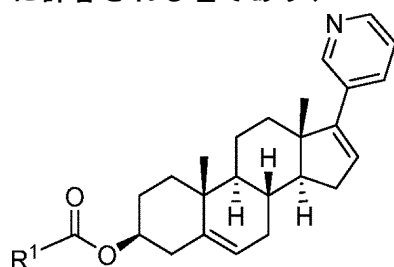
【発明の概要】

【0012】

様々な実施形態において、本開示は、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、及び例えば、性ホルモン依存性良性または悪性疾患ならびに／またはアンドロゲン及び／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の治療時における該薬剤の使用法を提供する。典型的には、本明細書における新規なアビラテロンプロドラッグは、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。本明細書に詳述するように、経口の酢酸アビラテロン製剤と比べて、本明細書にて開示する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日あたりの 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、デカン酸アビラテロンまたはイソカプロン酸アビラテロンなどの本明細書の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、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、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、本明細書にて開示する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、またはさらに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、患者に対する1日あたりの大きな服用負担（毎日1回の $4 \times 250 \text{ mg}$ 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、単独で非常に有意な改善を示す。

【0013】

本開示のいくつかの実施形態は、新規なアビラテロンプロドラッグを目的とする。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、



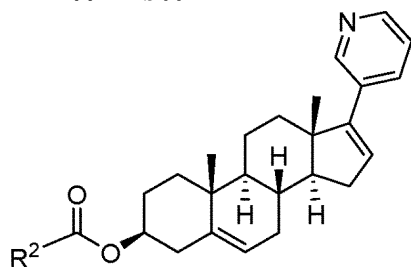
式I

式中の R^1 については、本明細書にて定義する。

【0014】

一代表的実施形態において、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、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（例えば、コルチゾール）過剰に起因する症候群を有する対象への非経口投与用のアビラテロンプロドラッグ製剤が提供される。一態様では、製剤は、アビラテロンの親油性エステル形態及び1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を（例えば、プロドラッグ製剤が、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合成油などの薬学的に許容される

油の溶液または懸濁液として存在するようにして；例えば、プロドラッグ製剤が、植物油ならびにその他の共溶媒及び賦形剤の溶液または懸濁液として存在するようにして）含む。ある特定の代表的実施形態では、アビラテロンの親油性エステル形態は、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、吉草酸エステル、カプロン酸エステル、エナント酸エステル、シピオン酸エステル、イソカプロン酸エステル、ブシクラート（bucclate）、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、デカン酸エステルまたはウン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、アビラテロンプロドラッグ製剤は、式ⅠⅠの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含む場合があり、



式Ⅱ

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、アビラテロンプロドラッグ製剤は、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 の濃度で製剤中に存在し得る。

【0015】

典型的には、製剤（例えば、本明細書のアビラテロンプロドラッグ製剤）の投与時に、アビラテロンの治療域血漿中濃度が達成され、少なくとも1週間、例えば、少なくとも2週間及び最大4週間以上持続する。一態様では、プロドラッグ製剤の非経口投与後の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 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 である。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。非経口投与は、IM注射、皮内注射、または皮下注射を介したものであってよい。一態様では、製剤は、アンドロゲン依存性癌またはエストロゲン依存性癌のようなアンドロゲン依存性疾患性及びエストロゲン依存性疾患などの性ホルモン依存性良性または悪性疾患の治療に好適である。性ホルモン依存性良性または悪性疾患としては、前立腺癌及び乳癌が挙げられる。前立腺癌としては、去勢抵抗性前立腺癌及び去勢感受性前立腺癌が挙げられる。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としては、卵巣癌、膀胱癌、肝細胞癌、肺癌などの様々ながんが挙げられる。CYP17A1の阻害により、アンドロゲン及び糖質コルチコイド（例えば、コルチゾール）の過剰産生の低減が期待される。本明細書のアビラテロンプロドラッグ製剤は、本明細書に記載の腫瘍性病態の治療に制限されず、アンドロゲン及び糖質コルチコイド（例えば、コルチゾール）過剰に起因する非腫瘍性症候群の治療にも使用され得る。一態様では、製剤は、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、の治療に好適である。

【0016】

非経口製剤は、（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未変化体の送達、（4）毎日の投与の必要性及び高い服用負担、及び（5）投与から数時間以内の食事の禁断、高い服用負担、及び矛盾する投与スケジュールによる食物と共に

服薬される補足的なプレドニゾンまたはプレドニソロンの毎日の投与の必要性に起因する患者の服薬遵守の低下、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り、長年満たされていないニーズを満たす。

【0017】

本開示の一目的は、有効用量の少なくとも1つの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非経口投与することによって17 α -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ことなどの、CYP17A1活性の阻害方法を提供することである。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良性または悪性疾患、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。

10

【0018】

本開示の一目的は、有効用量の少なくとも1つの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非経口投与することによっ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することである。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高コルチゾール血症に起因するなど、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、クッシング症候群疾患またはクッシング病を患っている。

【0019】

本開示の一目的は、有効用量の少なくとも1つの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非経口投与することによってアンドロゲン（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することである。いくつかの実施形態では、対象は、古典的または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などのアンドロゲン及び／またはエストロゲン関連のがんを患っている。

20

【0020】

別の目的は、有効用量の少なくとも1つのアビラテロンプロドラッグ製剤をこのような治療が必要な対象へ非経口投与することによって、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、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することである。一代表的実施形態では、方法は、アンドロゲン依存性癌またはエストロゲン依存性癌のような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などの性ホルモン依存性良性または悪性疾患を治療するためのものである。性ホルモン依存性良性または悪性疾患としては、前立腺癌または乳癌が挙げられる。前立腺癌としては、去勢抵抗性前立腺癌及び去勢感受性前立腺癌が挙げられる。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としては、卵巣癌、膀胱癌、肝細胞癌、肺癌などが挙げられる。一代表的実施形態では、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ものである。

30

【0021】

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、式IもしくはIIの少なくとも1つの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含むことができる。一態様では、製剤は、アビラテロンの親油性エステル形態及び1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む。ある特定の代表的実施形態では、アビラテロンの親油性エステル形態は、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、吉草酸エステル、カプロン酸エステル、エナント酸エステル、シピオン酸エステル、イソカプロン酸エステル、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、デカン酸エステルまたはウンデカン酸エステルであってよい。それを必要とする対象への製剤の投与時に、アビラテロンの治療域血漿中濃度が達成され、少なく

40

50

とも1週間、例えば、少なくとも2週間及び最大4週間以上持続する。一態様では、プロドラッグ製剤の非経口投与後の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である。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。非経口投与は、IM注射、皮内注射、または皮下注射を介したものであってよい。ある特定の実施形態では、方法は、少なくとも1つのアビラテロンプロドラッグ製剤の月に1回の投与を含む場合がある。一態様では、少なくとも1つのアビラテロンプロドラッグ製剤は、分割して投与され得る。別の代表的実施形態では、少なくとも1つのアビラテロンプロドラッグ製剤は、1つ以上の異なるプロドラッグ製剤及び／または少なくとも1つの他の薬物もしくは薬剤（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）と同時に投与され得る。ある特定の態様では、少なくとも1つのアビラテロンプロドラッグ製剤は、少なくとも1つの他の薬物または薬剤の前に投与され得る。あるいは、少なくとも1つのアビラテロンプロドラッグ製剤は、少なくとも1つの他の薬物または薬剤の後に投与され得る。他の代表的実施形態では、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初期治療及び連続的な治療を提供するために、数日、数週間、数ヶ月、または数年にわたって1つ以上の製剤の2回以上の投与が行われる場合がある。他の代表的実施形態では、少なくとも1つのアビラテロンプロドラッグ製剤は、少なくとも2種類の異なるアビラテロンの親油性エステル形態を含有する場合があり、また製剤は、1つ以上の異なるプロドラッグ製剤及び／または少なくとも1つ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）と同時に投与され得る。ある特定の態様では、少なくとも1つのアビラテロンプロドラッグ製剤は、少なくとも2種類の異なるアビラテロンの親油性エステル形態を含有する場合があり、また製剤は、少なくとも1つの他の薬物または薬剤の前に投与され得る。あるいは、少なくとも1つのアビラテロンプロドラッグ製剤は、少なくとも2種類の異なるアビラテロンの親油性エステル形態を含有する場合があり、また製剤は、少なくとも1つの他の薬物または薬剤の後に投与され得る。他の代表的実施形態では、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初期治療及び連続的な治療を提供するために、数日、数週間、数ヶ月、または数年にわたって少なくとも2種類の異なるアビラテロンの親油性エステル形態を含有する1つ以上の製剤の2回以上の投与が行われる場合がある。アビラテロンの親油性エステル形態は、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、吉草酸エステル、カブロン酸エステル、エナント酸エステル、シピオン酸エステル、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、デカン酸エステルまたはウンデカン酸エステルの中から選択され得る。

【0022】

別の目的は、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キットを提供することである。代表的実施形態では、キットは、1つ以上の製剤を含有するバイアル、アンプル、または予め装備されたシリンジなどの容器を含む。別の代表的実施形態では、キットは、製剤（複数可）の有効性を高めるか、または製剤（複数可）の望ましくない副作用（複数可）を低減させることができる1つ以上の製剤及び少なくとも1つの他の薬物または薬剤を含有する、バイアル、アンプル、または予め装備されたシリンジなどの容器を含む。他の代表的実施形態では、キットは、製剤（複数可）の有効性を高めるか、または製剤の望ましくない副作用（複数可）を低減させることができる1つ以上の製剤及び少なくとも1つの他の薬物または薬剤を含有する、バイアル、アンプル、または予め装備されたシリンジなどの容器を含む。製剤は、1種類のアビラテロンの親油性エステル形態または2種類以上の異なるアビラテロン

10

20

30

40

50

の親油性エステル形態を含有する場合があることが理解される。キット及びパッケージは、製剤の有効性を高めるか、または製剤の望ましくない副作用を低減させることができる製剤、希釈剤、緩衝液、アジュバント、薬学的に許容される担体、及び少なくとも1つの他の薬物または薬剤のうち1つ、全て、またはそれらの任意の組み合わせを含んで調製することができることを当業者であれば理解されるであろう。

【0023】

別の目的は、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、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方法を提供することである。

10

【0024】

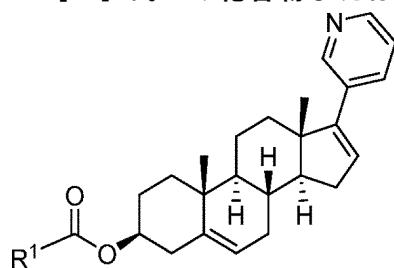
これらの及び他の目的は、ある特定の実施形態で実現することができる。

【0025】

いくつかの実施形態において、本開示は以下を提供する。

【0026】

〔1〕式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であって、



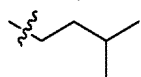
式I

20

式中、 R^1 は、 R^{10} 、 $O-R^{10}$ 、または NHR^{10} であり、前記 R^{10} は、

C_{7-30} アルキル； C_{7-30} アルケニル； C_{7-30} アルキニル；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；総炭素数が7～16の、フェニルで置換されたアルキル；総炭素数が5～16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；及び

30



から選択される、前記化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【0027】

〔2〕前記 R^1 は、 C_{7-16} アルキルである、〔1〕に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

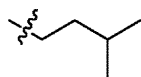
【0028】

〔3〕前記 R^1 は、式 $-(CH_2)_n-CH_3$ を有するアルキルであり、式中 n は、6、7、8、9、10、11、または12から選択される整数である、〔1〕または〔2〕に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

40

【0029】

〔4〕前記 R^1 は、式 $-(CH_2)_8-CH_3$ を有するアルキル、または



である、〔1〕に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

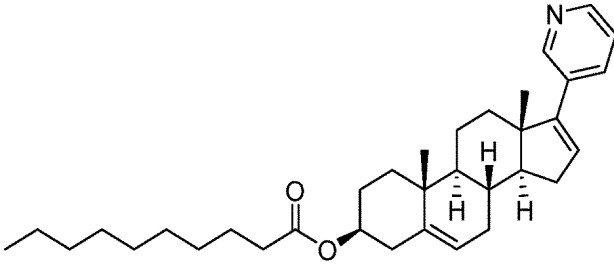
【0030】

50

〔5〕〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の化合物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。

【0031】

〔6〕下式



10

を有するデカン酸アビラテロン、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。

【0032】

〔7〕筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化される、〔5〕または〔6〕に記載の医薬組成物。

【0033】

〔8〕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更なる薬学的に許容される溶媒を含む、〔5〕～〔7〕のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

【0034】

〔9〕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、前記更なる薬学的に許容される溶媒は、存在する場合、アルコール、エステル及び／または酸性溶媒を含む、〔8〕に記載の医薬組成物。

【0035】

〔10〕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（落花生油）、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油から選択され、かつ、前記更なる薬学的に許容される溶媒は、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、〔8〕～〔9〕のいずれか1項に記載の医薬組成物。

30

【0036】

〔11〕性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰による症候群から選択される1つ以上の疾患を有する対象への単回投与後、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または8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、すなわち約1 ng/ml以上のアビラテロンの血漿中濃度を提供するのに十分な量の前記デカン酸アビラテロンまたはそれらの薬学的に許容される塩を含む、〔6〕～〔10〕のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【0037】

〔12〕性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン過剰に起因する症候群、及び高コルチゾール血症などの糖質コルチコイド過剰による症候群から選択される1つ以上の疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象へ、治療上有効な量の〔5〕～〔11〕のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

40

【0038】

〔13〕前記投与は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射である、〔12〕に記載の方法。

【0039】

〔14〕前記医薬組成物は、食物と共にまたは食物を伴わずに前記対象へ投与される、〔12〕～〔13〕のいずれか1項に記載の方法。

【0040】

50

【15】前記1つ以上の疾患は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、肝細胞癌、肺癌、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、クッシング症候群、クッシング病、古典的先天性副腎過形成、非古典的先天性副腎過形成、思春期早発症、多毛症、及びこれらの組み合わせから選択される、【12】～【14】のいずれか1項に記載の方法。

【0041】

【16】前記1つ以上の疾患は、去勢抵抗性前立腺癌及び去勢感受性前立腺癌から選択される性ホルモン依存性良性または悪性疾患である、【12】～【14】のいずれか1項に記載の方法。

【0042】

【17】前記1つ以上の疾患は、転移性去勢抵抗性前立腺癌及び転移性去勢感受性前立腺癌から選択される性ホルモン依存性良性または悪性疾患である、【12】～【14】のいずれか1項に記載の方法。

10

【0043】

【18】前記対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体及び／または両側精巣摘除術によって治療される、【12】～【17】のいずれか1項に記載の方法。

【0044】

【19】コルチコステロイドを前記対象へ投与することをさらに含む、【12】～【18】のいずれか1項に記載の方法。

【0045】

【20】プレドニゾン、プレドニソロン、及び／またはメチルプレドニソロンを前記対象へ投与することをさらに含む、【12】～【19】のいずれか1項に記載の方法。

20

【0046】

【21】前記医薬組成物は、週に1回または1週間超に1回、例えば、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回などの範囲の投与頻度で、前記対象へ投与される、【12】～【20】のいずれか1項に記載の方法。

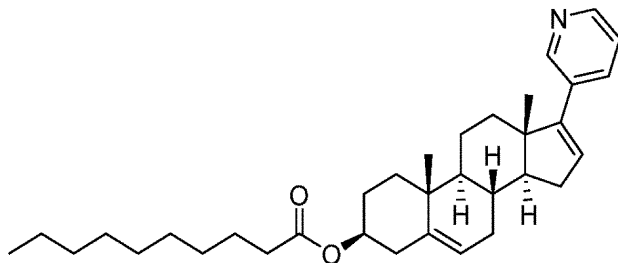
【0047】

【22】前記投与は、(a) 少なくとも2週間の期間にわたる 1.0 ng/ml を超えるアピラテロンの血漿中濃度；(b) 約 10 ng/ml ～約 400 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、を提供する、【12】～【21】のいずれか1項に記載の方法。

30

【0048】

【23】例えば単位製剤である医薬組成物であって、下式



40

を有する治療上有効な量のデカン酸アピラテロン、薬学的に許容される油、及び薬学的に許容される溶媒を含み、前記デカン酸アピラテロンは、約 25 mg/ml ～約 500 mg/ml の濃度で存在するその塩基性形態であり、例えば単位製剤である前記医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化され、例えば単位製剤である前記医薬組成物は、約 50 mg ～約 $2,000 \text{ mg}$ の量の前記デカン酸アピラテロンを含む、前記医薬組成物。

【0049】

【24】前記薬学的に許容される油は、トリグリセリドを含み、前記薬学的に許容される溶媒は、アルコール、エステル及び／または酸性溶媒を含む、【23】に記載の例えば

50

単位製剤である医薬組成物。

【0050】

〔25〕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、または大豆油を含み、前記薬学的に許容される溶媒は、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、前記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などの濃度で存在する、〔23〕または〔24〕に記載の例えば単位製剤である医薬組成物。

【0051】

〔26〕前立腺癌を治療する方法であって、それを必要とする対象へ、月に1回または一ヶ月超に1回、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回などの範囲の投与頻度で、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して〔23〕～〔25〕のいずれか1項に記載の例えば単位製剤である医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

10

【0052】

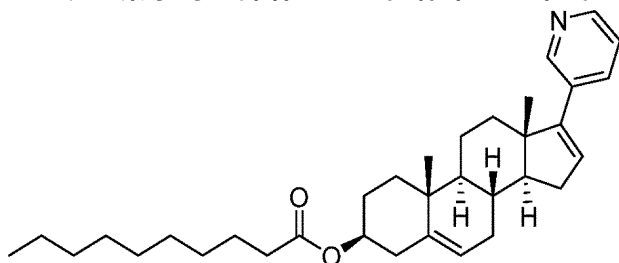
〔27〕例えば単位製剤である前記医薬組成物は、筋肉内注射を介して投与される、〔26〕に記載の方法。

【0053】

〔28〕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ビラテロン製剤を調製する方法であって、

20

a) 薬学的に許容される担体中で、下式



30

を有するデカン酸アビラテロンを混合して、混合物を形成することと、

b) 任意選択で、a) で形成した前記混合物を滅菌することとを含む、前記方法。

【0054】

〔29〕前記混合することは、前記薬学的に許容される担体中で前記デカン酸アビラテロンの結晶形を混合することを含み、前記結晶形は、4.6、6.9、8.7、17.5、18.3、18.6、19.1、19.6、及び20.8度の2θ(±0.2°)のピークのうち1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8または9個)を有するX線粉末回折(XRPD)スペクトル；約69.0℃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によって特性付けられる、〔28〕に記載の方法。

40

【0055】

〔30〕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薬学的に許容される溶媒を含み、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、または大豆油を含み、前記薬学的に許容される溶媒は、ベンジルアルコールまたは安息香酸ベンジルを含み、前記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、〔28〕または〔29〕に記載の方法。

【0056】

本開示の実施形態により、前立腺癌の化学療法を含む性ホルモン依存性疾患及び腫瘍学

50

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対象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。

【0057】

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、共に例示的かつ説明的なものであり、また本開示の更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。

【0058】

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、限定的なものとは見なすべきでないことも理解すべきである。

【0059】

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。

【0060】

添付図面は、更なる理解を提供するために含まれ、本発明の一部に組み込まれ、かつ本発明の一部を構成し、いくつかの実施形態を例示し、またその原理を説明するために説明と共に提供される。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図1】種々のアビラテロンまたは酢酸アビラテロン製剤をIM投与した後の、異なる期間（時間）でのラットにおけるアビラテロンの平均血漿中濃度（ng/ml）を示す図である。図1は、酢酸アビラテロンのヒマシ油溶液（70mg/ml）によって得られたプロファイル、酢酸アビラテロンのリン酸ナトリウム緩衝液、0.1% Tween懸濁液（70mg/ml）によって得られたプロファイル、アビラテロンのヒマシ油懸濁液（62.5mg/ml）によって得られたプロファイル、及びアビラテロンのリン酸ナトリウム緩衝液、0.1% Tween懸濁液（62.5mg/ml）によって得られたプロファイル、を示す。

【図2】種々の酢酸アビラテロン製剤をIMまたは静脈内（IV）投与した後の、異なる期間（時間）でのイヌにおけるアビラテロンの平均血漿中濃度（ng/ml）を示す。図2は、酢酸アビラテロン溶液（33%HP-β-シクロデキストリン水溶液）を10mg/kgの投与量でIV投与して得られたプロファイル、酢酸アビラテロンのヒマシ油溶液（66mg/ml）を21mg/kgの投与量でIM投与して得られたプロファイル、酢酸アビラテロンの10%ベンジルアルコールを含むヒマシ油溶液（91mg/ml）を30mg/kgの投与量でIM投与して得られたプロファイル、及び酢酸アビラテロンの50%安息香酸ベンジルを含むヒマシ油溶液（124mg/ml）を42mg/kgの投与量でIM投与して得られたプロファイル、を示す。

【図3】酢酸アビラテロンをIV投与（33%HP-β-シクロデキストリン水溶液の溶

10

20

30

40

50

液として 10.3 mg/ml で投与) した後の、異なる期間 (時間) でのイヌにおけるアビラテロン (上線) 及び酢酸アビラテロン (下線) の平均血漿中濃度 (ng/ml) を示す。

【図 4】酢酸アビラテロンの 10% ベンジルアルコールを含むヒマシ油溶液 (91 mg/ml) を 30 mg/kg の投与量で IM 投与した後の、異なる期間 (時間) でのイヌにおけるアビラテロン (上線) 及び酢酸アビラテロン (下線) の平均血漿中濃度 (ng/ml) を示す。

【図 5】 1.2 mg/kg のデカン酸アビラテロンをイヌに IV 投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【図 6】 1 mg/kg のプロピオン酸アビラテロンをイヌに IV 投与した後の、アビラテロン及びプロピオン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【図 7】 50 mg/kg のデカン酸アビラテロン (90% ヒマシ油 / 10% ベンジルアルコール) をイヌに IM 投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【図 8】 50 mg/kg のデカン酸アビラテロン (90% コーン油 / 10% ベンジルアルコール) をイヌに IM 投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【図 9】 41 mg/kg のプロピオン酸アビラテロン (90% ヒマシ油 / 10% ベンジルアルコール) をイヌに IM 投与した後の、アビラテロン及びプロピオン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【図 10】 41 mg/kg のプロピオン酸アビラテロン (90% コーン油 / 10% ベンジルアルコール) をイヌに IM 投与した後の、アビラテロン及びプロピオン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【図 11 A】イヌで観察されたものと同じであると想定される入力半減期を使用したヒトのコンピュータモデリングによる、デカン酸アビラテロンの筋肉内投与後の例示的な予測されるヒトのアビラテロン血漿中濃度を示す。2 週ごとに 120 mg のデカン酸アビラテロンを IM 投与した後の、コンピュータモデリング予測を示す。水平線は、約 8 ng/ml のアビラテロンの目標 C_{min} 値を表す。

【図 11 B】イヌで観察されたものと同じであると想定される入力半減期を使用したヒトのコンピュータモデリングによる、デカン酸アビラテロンの筋肉内投与後の例示的な予測されるヒトのアビラテロン血漿中濃度を示す。4 週ごとに 350 mg のデカン酸アビラテロンを IM 投与した後の、コンピュータモデリング予測を示す。水平線は、約 8 ng/ml のアビラテロンの目標 C_{min} 値を表す。

【図 11 C】イヌで観察されたものと同じであると想定される入力半減期を使用したヒトのコンピュータモデリングによる、デカン酸アビラテロンの筋肉内投与後の例示的な予測されるヒトのアビラテロン血漿中濃度を示す。6 週ごとに 1000 mg のデカン酸アビラテロンを IM 投与した後の、コンピュータモデリング予測を示す。水平線は、約 8 ng/ml のアビラテロンの目標 C_{min} 値を表す。

【図 11 D】イヌで観察されたものと同じであると想定される入力半減期を使用したヒトのコンピュータモデリングによる、デカン酸アビラテロンの筋肉内投与後の例示的な予測されるヒトのアビラテロン血漿中濃度を示す。2 ヶ月ごとに 1700 mg のデカン酸アビラテロンを IM 投与した後の、コンピュータモデリング予測を示す。水平線は、約 8 ng/ml のアビラテロンの目標 C_{min} 値を表す。

【図 12 A】実施例 6 A にて調製したデカン酸アビラテロン固体形態の代表的な X 線粉末回折 (XRPD) スペクトルを示す。

【図 12 B】実施例 6 A にて調製したデカン酸アビラテロン固体形態の示差走査熱量測定 (DSC) スペクトルを示す。

【図 12 C】実施例 6 A にて調製したデカン酸アビラテロン固体形態の熱重量分析 (TG

10

20

30

40

50

A) を示す。

【図13A】様々な量のベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルの存在下でコーン油中でのデカン酸アビラテロンの溶解度のプロットを示す。

【図13B】様々な量のベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルの存在下でコーン油中でのデカン酸アビラテロンの溶解度の等高線プロットを示す。

【図13C】添加剤を含まない油性ビヒクル、10%ベンジルアルコールを含む油性ビヒクル、20%安息香酸ベンジルを含む油性ビヒクル、または10%ベンジルアルコールと20%安息香酸ベンジルとの組み合わせを含む油性ビヒクルの粘度 ($\text{Pa} \cdot \text{s}$) を示す。

【図13D】23ゲージ針を用いて5mlのシリンジで試験した、添加剤を含まない油性ビヒクル、10%ベンジルアルコールを含む油性ビヒクル、20%安息香酸ベンジルを含む油性ビヒクル、または10%ベンジルアルコールと20%安息香酸ベンジルとの組み合わせを含む油性ビヒクルのグライド力 (N) を示す。

【図13E】27ゲージ針を用いて5mlのシリンジで試験した、添加剤を含まない油性ビヒクル、10%ベンジルアルコールを含む油性ビヒクル、20%安息香酸ベンジルを含む油性ビヒクル、または10%ベンジルアルコールと20%安息香酸ベンジルとの組み合わせを含む油性ビヒクルのグライド力 (N) を示す。

【図14A】1.2mg/kgのデカン酸アビラテロン (40%HP- β -シクロデキストリン25mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.4) の0.4mg/ml溶液) をオスのカニクイザル ($n=3$) にIV投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。

【図14B】デカン酸アビラテロンを90mg/kgの投与量で、デカン酸アビラテロン製剤 (90%コーン油、10%ベンジルアルコール、192mg/mlデカン酸アビラテロン) をオスのカニクイザル ($n=3$) に単回IM投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。

【図14C】この単回IM投与後の、観察されたステロイドレベル (プロゲステロン、コルチゾール及びテストステロンレベル) の経時的推移データを示す。図14Cに示すように、プロゲステロンレベル上昇の維持、ならびに糖質コルチコイド (コルチゾール) 及び性ホルモン (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、単回IM注射後、長時間のCYP17A1阻害が達成された。

【図14D】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の際のCYP17A1 17 α -ヒドロキシラーゼ及びC17, 20-リアーゼ活性の阻害は、(1) プロゲステロン及び鉱質コルチコイドレベルの上昇、(2) コルチゾールなどの糖質コルチコイドレベルの低下、及び(3) 性ホルモン、例えばテストステロン及びジヒドロテストステロンなどのアンドロゲン、ならびにエストラジオールなどのエストロゲンレベルの低下、をもたらす。

【図14E】デカン酸アビラテロン製剤 (90%コーン油、10%ベンジルアルコール、192mg/mlデカン酸アビラテロン) をオスのカニクイザル ($n=3$) にIM投与で0日目、7日目及び35日目に反復投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。デカン酸アビラテロンの各投与量は、90mg/kgである。

【図14F】デカン酸アビラテロン製剤1 (90%コーン油、10%ベンジルアルコール、207mg/mlデカン酸アビラテロン) または製剤2 (70%コーン油、10%ベンジルアルコール、20%安息香酸ベンジル、209mg/mlデカン酸アビラテロン) をオスのカニクイザル ($n=1$) にIM投与で0日目、7日目及び14日目に反復投与した後の、アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。デカン酸アビラテロンの各投与量は、100mg/kgである。

【図15A】1.2mg/kgのデカン酸アビラテロン (40%HP- β -シクロデキストリン25mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.4) の0.4mg/ml溶液) をオスのラット ($n=5$) にIV投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均

10

20

30

40

50

血漿中濃度の経時的推移データを示す。

【図15B】デカン酸アビラテロンを90mg/kgの投与量で、デカン酸アビラテロン製剤（90%コーン油、10%ベンジルアルコール、172mg/mlデカン酸アビラテロン）をオスのラット（n=5）に単回IM投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。

【図15C】デカン酸アビラテロン製剤（90%コーン油、10%ベンジルアルコール、172mg/mlデカン酸アビラテロン）をオスのラット（n=5）にIM投与で0日目、7日目及び35日目に反復投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。デカン酸アビラテロンの各投与量は、90mg/kgである。

【図16A】ラット、イヌ及びサルと、ヒトの場合は予測のアビラテロンの分布容積（Vss）の相対成長スケーリングを示す。

【図16B】56%のバイオアベイラビリティに基づいて1mgのアビラテロンを単回筋肉内投与した後のヒトにおけるアビラテロンの予測される血漿プロファイルを示す。

【図16C】56%のバイオアベイラビリティに基づいて4週ごとに1000mgのデカン酸アビラテロンの筋肉内投与を繰り返した後のヒトにおけるアビラテロンの予測される血漿プロファイルを示す。

【図16D】完全なバイオアベイラビリティを仮定して4週ごとに1000mgのデカン酸アビラテロンの筋肉内投与を繰り返した後のヒトにおけるアビラテロンの予測される血漿プロファイルを示す。

【図17A】1.0mg/kgのイソカブロン酸アビラテロンをイヌにIV投与した後の、アビラテロン及びイソカブロン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【図17B】イソカブロン酸アビラテロンをイヌにIM投与した後の、アビラテロン及びイソカブロン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【図17C】デカン酸アビラテロンをイヌにIM投与した後の、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【図17D】イソカブロン酸アビラテロンまたはデカン酸アビラテロンをイヌにIM投与した後の、アビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移データを示す。エラーバーは標準偏差を表している。

【発明を実施するための形態】

【0062】

詳細な説明

本開示は、長期間にわたって対象に劇薬アビラテロンの治療域血漿中レベルを送達する化合物及び組成物に関する。ラットでの最初の実験では、劇薬アビラテロンの懸濁液を筋肉内注射しても、所望の治療域血漿中レベルを達成できないことが判明した。しかし、本明細書で詳述するように、代表的な新規なアビラテロンプロドラッグ及び製剤を非経口（例えば、筋肉内）で投与する場合、所望の治療域血漿中レベルを長期間にわたって達成することが見出された。

【0063】

したがって、本開示の様々な実施形態は、市販の経口酢酸アビラテロン製剤などの既存のアビラテロン製剤に優る様々な利点を有するような新規なアビラテロンプロドラッグ及び製剤を対象とする。そのような利点としては、バイオアベイラビリティの向上、経口酢酸アビラテロン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、投与頻度の減少、劇薬の安定した血中レベルの維持、関連する副作用を低減できるC_{max}の低下、が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、例えば、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

10

20

30

40

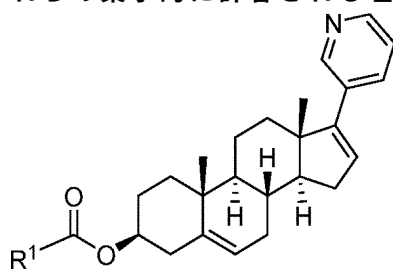
50

候群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を使用する方法もまた提供される。

【0064】

式Iの化合物

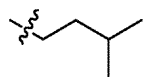
いくつかの実施形態において、本開示は、新規なアビラテロンプロドラッグを提供する。いくつかの実施形態では、新規なアビラテロンプロドラッグは、式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。



式I

【0065】

様々な基が、式I中の R^1 として好適である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、式Iの化合物が、エステル（例えば、親油性エステル）、カルバミン酸エステル、またはアビ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^1 は、 R^{10} 、 $O-R^{10}$ または NHR^{10} であり、ここで、 R^{10} は、 C_{7-30} アルキル； C_{7-30} アルケニル； C_{7-30} 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的に置換されたシクロアルキル；及び



のような分枝鎖 C_5 または C_6 アルキルから選択される。

【0066】

いくつかの好ましい実施形態では、 R^{10} は、 C_{7-30} アルキルである。本明細書で 사용되는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、 R^{10} は、直鎖 C_{7-30} アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、分枝鎖 C_{7-30} アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、直鎖 C_{7-16} アルキルであり、例えば、 R^{10} は、式 $-(CH_2)_n-CH_3$ を有する場合があります、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、 R^{10} は、分枝鎖 C_{7-16} アルキルであってよい。

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^{10} 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^{10} は、総数5～16の炭素を有し、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、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

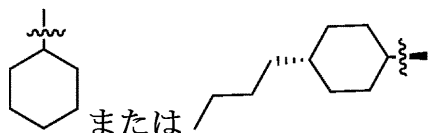
整数であり、 C_y は C_3-6 シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルなど）である。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、式 $-(CH_2)_n-C_y$ を有する場合があり、式中 n は1または2であり、 C_y はシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} はまた、 C_3-6 シクロアルキルで置換された分枝鎖アルキル（例えば、分枝鎖 C_2-6 ）であってよい。本明細書で使用される場合、分枝鎖 C_2 アルキルは、1, 1-二置換エチル基、例えば、 $CH(CH_3)-C_y$ であると理解されるべきである。

【0068】

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、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、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、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。

【0069】

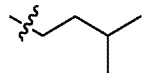
いくつかの実施形態では、 R^{10} は、1つ以上のアルキルで任意的に置換されたシクロアルキルであってよい。このような実施形態では、 R^{10} は、典型的には総数5~16の炭素有し、換言すれば、シクロアルキルとその任意の置換基の総炭素数が5~16である。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、非置換のまたは C_1-4 アルキルで置換された C_3-6 シクロアルキルであってよい。いくつかの特定の実施形態では、 R^{10} は、



であってよい。

【0070】

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、



であってよい。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。

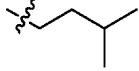
【0071】

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。

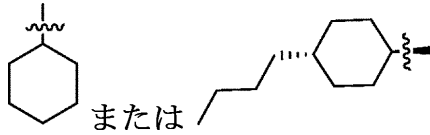
【0072】

いくつかの好ましい実施形態では、式Iの化合物は、アピ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 $-(CH_2)_n-C_y$ で表すことができ、式中 n は1~6の整数であり、 C_y 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であってよく、また C_y 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 中の R^1 は



であってよい。いくつかの特定の実施形態では、式 I 中の R^1 は



であってよい。 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。

【0073】

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。

【0074】

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、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、または文脈と矛盾する場合を除き、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。

【0075】

式 I の化合物は、本開示を鑑みて当業者によって容易に合成することができる。代表的化合物の例示的合成については、実施例のセクションにて記載する。例えば、典型的には、式 I のエステルは、アビラテロンを対応するカルボン酸と、または対応する塩化アシル、無水物などのそれ自体の活性化形態と反応させることにより調製することができる。塩化アシルなどの活性化形態を使用する例示的な反応条件については、実施例のセクションにて示す。

【0076】

アビラテロンプロドラッグ製剤

式 I の化合物を含む本明細書のアビラテロンプロドラッグは、それを必要とする対象、例えば、本明細書における性ホルモン依存性良性または悪性疾患、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アビラテロンを送達するのに有用である。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。

【0077】

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において、本開示は、式 I の化合物（例えば、本明細書にて定義する任意の 1 つ以上）、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（あるいは、本明細書においてアビラテロンプロドラッグ製剤と呼ばれることもある）を提供する。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、当該技術分野において公知のような、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」（以前は「Remington's Pharmaceutical Sciences」Universi

10

20

30

40

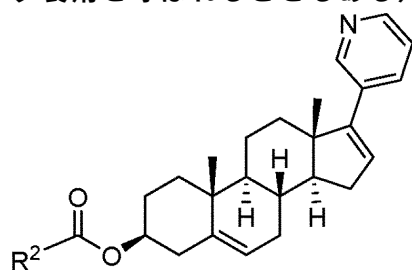
50

ty of the Sciences in Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.

(2005))、及び米国食品医薬品局の医薬品評価研究センターのFDA承認薬に含まれる不活性成分データベースに記載されているものが挙げられる。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、注射に適した任意の好適な非水性ビヒクルであってよい。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、注射用のビヒクルとして適している（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、注射用のビヒクルとして適してい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、注射用のビヒクルとして適している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などの薬学的に許容される溶媒をさらに含む。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。

【0078】

いくつかの実施形態において、本開示はまた、式IIの化合物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（あるいは、本明細書においてアビラテロンプロドラッグ製剤と呼ばれることもある）も提供する。



式II

式中のR²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。

し、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。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などの薬学的に許容される溶媒をさらに含む。

【0079】

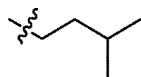
様々な基が、式II中の R^2 として好適である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、式IIの化合物が、エステル、カルバミン酸エステル、またはアピラテロンの炭酸エステルであるように選択され得る。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 R^{20} 、 $O-R^{20}$ または NHR^{20} であり、かつ、 R^{20} は、 C_{1-30} アルキル； C_{2-30} アルケニル； C_{2-30} アルキニル；典型的には総炭素数が4~30の、シクロアルキルで置換されたアルキル；典型的には総炭素数が7~30の、フェニルで置換されたアルキル；及び典型的には総炭素数が3~30の、1つ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

10

【0080】

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、

20



であってよい。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ます、式中 n は0~12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。

【0081】

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4~30、例えば総数5~16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5~16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、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^{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。

30

40

【0082】

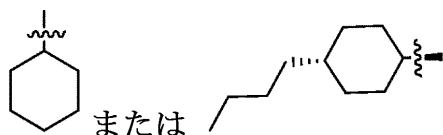
いくつかの実施形態では、 R^{20} はまた、フェニルで置換されたアルキルであってよい。典型的には、このような実施形態では、 R^{20} は、総数7~30、例えば総数7~16の炭素を有する(換言すれば、アルキル部分とフェニル部分の総炭素数が7~16である)。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、フェニルで置換された直鎖アルキルであり、例えば、 R^{20} は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ を有する場合があります、式中 n は1~6(例えば1、2、3、4、5、または6)の整数であり、 Cy はフェニルである。いくつかの実施形

50

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} ）であってもよい。フェニルは、典型的には非置換である。しかし、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。

【0083】

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、



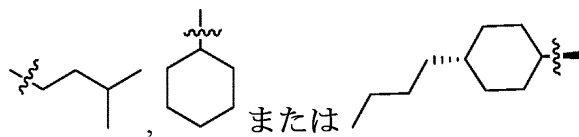
であってよい。

【0084】

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。

【0085】

いくつかの好ましい実施形態では、式IIの化合物は、アビ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II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II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II中の R^2 は、



であってよい。 R^2 のその他の好適な基は、本明細書にて定義する R^{20} 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。

【0086】

いくつかの実施形態では、式II中の R^2 はまた、 $O-R^{20}$ または NHR^{20} であって

よく、 R^{20} については、本明細書にて定義する。

【0087】

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、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、または文脈と矛盾する場合を除き、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。

【0088】

式ⅠⅠの化合物は、本開示を鑑みて当業者によって容易に合成することができる。代表的化合物の例示的合成については、実施例のセクションにて記載する。例えば、典型的には、式ⅠⅠのエステルは、アビラテロンを、対応するカルボン酸と、または対応する塩化アシル、無水物などのそれ自体の活性化形態と反応させることにより調製することができる。塩化アシルなどの活性化形態を使用する例示的な反応条件については、実施例のセクションにて示す。

【0089】

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、及び最も長時間の劇薬アビラテロンの曝露をもたらすことが確認された（図1を参照）。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ビヒクルであってよい。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、注射用のビヒクルとして適している（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、注射用のビヒクルとして適している植物油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°C 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、注射用のビヒクルとして適している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。

【0090】

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

10

20

30

40

50

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媒をさらに含むことができる。添加剤／共溶媒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なく、溶液の粘度及び／またはグライド力を低減させ（図 13 A～13 E、及び表 2 A～2 D 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、20～27 ゲージ、例えば 22～25 ゲージ）による注射が容易な、より高濃度の溶液をもたらすことが確認された。共溶媒は、ビヒクルの粘度を低下させて、適切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 または皮下注射の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できるといった利点がある（Wilson et al., Ann. Emerg. Med. 33 (5), 495, 1999）。いくつかの実施形態では、アピ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、共溶媒は、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、溶媒の約 0～50%、例えば 10%）で含まれることがある。

【0091】

いくつかの実施形態では、アピラテロンプロドラッグ製剤は、共溶媒として安息香酸ベンジルを、例えば、溶媒の約 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、アピラテロンプロドラッグ製剤は、共溶媒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が、溶媒の約 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、また安息香酸ベンジルは溶媒の約 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、溶媒の残りは、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任意の 1 つ以上であってもよい。実施例セクションにてより詳細に論じるように、種々の油性ビヒクルに安息香酸ベンジルを含めることは、様々な面で有利であることが判明した。例えば、図 13 A～13 E 及び表 2 A～2 D を参照されたい。例えば、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は、ベンジルアルコールのみか、または安息香酸ベンジルのみを使用するのとは比べて、低粘度及び低グライド力を実現することを示した。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%）を含む代表的アピラテロンプロドラッグ（デカン酸アピラテロン）製剤は、安息香酸ベンジルを含まない同じ油性ビヒクル、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ピ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ピラテロン血漿曝露量を実現することが判明した。

【0092】

本明細書に記載の油性ビヒクルは、典型的には、本開示のアピラテロンプロドラッグ向けに使用されるが、このような油性ビヒクルは、他の活性成分の製剤化への使用の可能性も検討される。いくつかの実施形態において、本開示はまた、油性ビヒクルの約 0～20%（例えば、0～15% または 0～10%、例えば約 10%）の量のベンジルアルコール、及び油性ビヒクルの約 0～50%（例えば、0～35% または 0～30%、例えば約 20%）の量の安息香酸ベンジルを含み、油性ビヒクルの残りは、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任意の 1 つ以上であってもよい、油性ビヒクルを提供する。

【0093】

アピラテロンエステルの溶解度は、植物油性ビヒクルに共溶媒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、アピ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、アピ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、アピラテロンエステルは、ビヒクル中に完全に溶解している。

【0094】

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。

10

【0095】

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。

【0096】

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ようなそれ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、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。

20

30

【0097】

本明細書に示すように、酢酸アビラテロン植物油IM注射について、イヌで評価した。酢酸アビラテロンのヒマシ油、共溶媒ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジル溶液を、様々な含量（66～124 mg/ml）で調製して、イヌに筋肉内注射し、親アビラテロン薬の血漿中レベルを3週間にわたって測定した（図2を参照）。イヌの研究によるデータは、酢酸アビラテロンをヒマシ油（ベンジルアルコールの有無にかかわらず）の溶液として与えたところ、504時間まで測定可能な血中レベルが得られたことを示した。これらの製剤の絶対バイオアベイラビリティの結果は、61.7～86.2%の範囲であった。これは、単回注射で、長期間にわたって対象にアビラテロンを送達することが可能であることを第1に示しており、したがって、週に1回～一週間超に1回などの少ない頻度の投与、例えば、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回などの範囲の投与頻度を可能にすることを意味している。

40

【0098】

理論に拘束されることを望まないが、油性ビヒクルから水性組織へのプロドラッグの放

50

出速度と、エステルプロドラッグの未変化体アビラテロンへの生物変換速度との両方によってコントロールされるので、プロドラッグの作用の持続時間は、プロドラッグ（例えば、エステル部分）の選択及び油性ビヒクルの選択に依拠すると考えられる。酢酸アビラテロンが経口で投与され、薬物が吸収される前に生物変換が起こる（したがって、プロドラッグが血漿中で観察されない）ケースとは異なり、アビラテロンプロドラッグを、イヌに非経口で（IVまたはIMのいずれかで）投与した場合、プロドラッグは、未変化体であるアビラテロンに変換され、血漿中で観察される（図3～10を参照）。したがって、本開示の態様は、注射、エステルプロドラッグの油性デポーからの制御放出（油相と水相との間の薬物の分配係数に依存する）、それに続くエステルプロドラッグのアビラテロン未変化体への生物変換を可能にするために、ビヒクル中のエステルプロドラッグの適切な溶解度を考慮に入れた、エステルプロドラッグ及び植物油／共溶媒ビヒクルの選択である。選択したアビラテロンプロドラッグ（酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、ペンタン酸エステル、ヘキサン酸エステル、ヘプタン酸エステル、イソカプロン酸エステル、シピオン酸エステル、及びデカン酸エステル）を調製し、いくつかの植物油及び共溶媒への溶解度を測定した（表2を参照）。

【0099】

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、対象、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性疾患（例えば転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢感受性前立腺癌）、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上有効な血漿中濃度を提供するように、十分な量の対応するプロドラッグを含むことができる。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、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媒、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。単位製剤に適した他の成分には、本明細書に記載されているものが含まれる。

【0100】

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または列挙した値の範囲のいずれか）の濃度で、単位製剤中に存在する。単位製剤のアビラテロンプロドラッグの量は、対応するアビラテロンプロドラッグのクリアランス速度、目的の投与頻度及び所望の血漿中レベルなど各種要因によって変更可能である。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の範囲であってよく、アビラテロンと等価であると表される場合、通常、約25 mg～約1750 mgの範囲であってよい。いくつかの

実施形態では、より少ない投与頻度、例えば月に1回の投与頻度を実現するために、プロドラッグは、対象ユーザーに対して安全な許容範囲内で、できる限り高い濃度で単位製剤に含むことが可能である。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。

【0101】

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、単位製剤を対象へ投与した後、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、対象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、対象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、実質的に一定となり得る。

【0102】

いくつかの実施形態では、単位製剤は、月に1回（または一ヶ月超に1回）の投与に適しており、それを必要とする対象への単回投与（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、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10 ng/ml～約400 ng/ml（例えば、約50 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）食事の影響がない；（d）食物を伴わずに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、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する場合がある。食事の影響がないということは、概して、単位製剤を食物と共にまたは食物を伴わずに対象へ投与する際に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対象間で、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、未治療の対象（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対象を意味する）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、未治療の対象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。

【0103】

いくつかの実施形態では、単位製剤は、月に1回（または一ヶ月超に1回）の投与に適しており、それを必要とする対象へ、1ヶ月に1回単位製剤を投与（例えば、筋肉内）した後に、単位製剤は、以下の（a）～（g）を達成する。（a）約10 ng/ml～約400 ng/ml（例えば、約50 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）食事の影響がない；（c）食物を伴わずに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} ；（g）アビラテロンの

血漿中濃度が、各投与後、例えば少なくとも1週間、例えば1週間～3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、対象への数回の投与後、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。

【0104】

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を単位製剤として調製することは有利ではあるが、いくつかの実施形態において、本開示はまた、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、また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。

【0105】

具体的な処方例

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、該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、油性ビヒクル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、用語「約」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あ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（一次溶媒）及び共溶媒の量は、油と共溶媒の両方を含む溶媒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。好適な共溶媒もまた、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）。好適な共溶媒の一例は、ベンジルアルコールである。好適な共溶媒の一例は、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、共溶媒は製剤に含まれない。いくつかの実施形態では、共溶媒は、安息香酸ベンジルを含まない。他の任意選択の成分についても本明細書に記載する。

（表A）処方例

10

20

30

40

50

成分	量／濃度		
	標準	例示的な範囲	より例示的な範囲
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）	溶媒の50%～100%	溶媒の70%～100%	溶媒の80%～100%、例えば90%
共溶媒（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）	溶媒の0%～50%	溶媒の0%～40%、または0%～30%	溶媒の0%～30%、または0%～20%、例えば10%または30%
その他の任意成分			

【0106】

図13A～13E及び実施例セクションにて示すように、ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジルは、コーン油などの油性ビヒクル中の本開示のアビラテロンプロドラッグの溶解度を向上させることができ、かつコーン油、ゴマ油、ピーナッツ油、綿実油、及びMiglyol 812（中鎖トリグリセリド、主にカプリル酸／カプリン酸トリグリセリドの混合物）を含む、種々の油性ビヒクルの粘度及びグライド力を低下させることができる。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。

（表B）更なる処方例

10

20

30

40

50

成分	量／濃度		
	標準	例示的な範囲	より例示的な範囲
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 またはイソカプロン 酸アビラテロン）	25 mg / ml ～ 5 00 mg / ml	50 mg / ml ～ 3 00 mg / ml ; 1 00 mg / ml ～ 3 00 mg / ml	75 mg / ml ～ 300 mg / ml、例えば1 50 mg / ml ～ 約 250 mg / ml
油（例えば、コーン 油、ゴマ油、ピーナ ッツ油、綿実油、及 び／またはM i g l y o l 812）	溶媒の30％～10 0％	溶媒の50％～9 0％	溶媒の60％～ 90％、例えば 70％
共溶媒1（例えば、 ベンジルアルコー ル）	溶媒の0％～20％	溶媒の0％～15％	溶媒の0％～1 0％、例えば1 0％
安息香酸ベンジル	溶媒の0％～50％	溶媒の0％～35％	溶媒の0％～3 0％、例えば2 0％
その他の任意成分			

【0107】

いくつかの実施形態において、本開示はまた、約50 mg / mL ～ 約200 mg / mL（例えば、70 mg / mL）の濃度の酢酸アビラテロンのヒマシ油溶液；約50 mg / mL ～ 約200 mg / mL（例えば、90 mg / mL）の濃度の酢酸アビラテロンの10％ベンジルアルコール／90％ヒマシ油溶液；約50 mg / mL ～ 約200 mg / mL（例えば、125 mg / mL）の濃度の酢酸アビラテロンの50％安息香酸ベンジル／50％ヒマシ油溶液；約50 mg / mL ～ 約300 mg / mL（例えば、200 mg / mL）の濃度プロピオン酸アビラテロンの10％ベンジルアルコール／90％ヒマシ油溶液；約50 mg / mL ～ 約300 mg / mL（例えば、168 mg / mL）の濃度のプロピオン酸アビラテロンの10％ベンジルアルコール／90％コーン油溶液；約100 mg / mL ～ 約300 mg / mL（例えば、160 mg / mL または 170 mg / mL）の濃度のデカン酸アビラテロンのヒマシ油溶液；約100 mg / mL ～ 約300 mg / mL（例えば、160 mg / mL または 170 mg / mL）の濃度のデカン酸アビラテロンのコーン油溶液；約100 mg / mL ～ 約300 mg / mL（例えば、160 mg / mL または 170 mg / mL）の濃度のデカン酸アビラテロンの10％ベンジルアルコール／90％ヒマシ油溶液；約100 mg / mL ～ 約300 mg / mL（例えば、160 mg / mL または 170 mg / mL）の濃度のデカン酸アビラテロンの10％ベンジルアルコール／90％コーン油溶液；約150 mg / mL ～ 約300 mg / mL（例えば、200 mg / mL または 240 mg / mL）の濃度のデカン酸アビラテロンの70％コーン油、10％ベンジルアルコール、20％安息香酸ベンジル溶液；約120 mg / mL ～ 約200 mg / mL（例えば、150 mg / mL または 160 mg / mL）の濃度のイソカプロン酸アビラテロンの90％コーン油、10％ベンジルアルコール溶液；などのある特定の製剤を提供する。いくつかの実施形態において、本開示はまた、実施例3A～3Jなどの本明細書にて調製される特定の製剤のいずれかを提供する。いくつかの実施形態において、本開示はまた

、実施例 1 の本明細書で記載される製剤を提供する。

【0108】

治療の方法

本開示のいくつかの実施形態は、それを必要とする対象にアビラテロンを送達する方法に関する。様々な実施形態において、本開示はまた、アビラテロンの投与が有益である疾病または疾患を治療または予防する方法を提供する。

【0109】

いくつかの実施形態において、本開示は、それを必要とする対象にアビラテロンを送達する方法を提供し、該方法は、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対象へ投与することを含む。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、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、例えば、アンドロゲン依存性またはエストロゲン依存性疾患を患っている。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。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、直接的に矛盾しない限り、対象は、ヒト対象、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ヒト患者であり得る。本発明で使用する場合、ホルモン依存性良性または悪性疾患は、用語「性」が前に付いているかどうかにかかわらず、アンドロゲン依存性またはエストロゲン依存性疾患などの性ホルモン依存性良性または悪性疾患として理解されるべきである。

【0110】

本明細書に詳述するように、サルのパラメータ研究において、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の単回筋肉内注射により、最大 8 週間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 阻害を達成できることが示された。図 14D に示すように、CYP17A1 17 α -ヒドロキシラーゼ及び C17, 20-リアーゼ活性の阻害は、(1) プロゲステロン及び鉱質コルチコイドレベルの上昇；(2) コルチゾールなどの糖質コルチコイドレベルの低下；(3) 性ホルモン、例えば、テストステロン及びジヒドロテストステロンなどのアンドロゲン、ならびにエストラジオールなどのエストロゲンのレベル低下、をもたらすことが予想される。したがって、本開示のアビラテロンプロドラッグ及び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、アンドロゲンやエストロゲンレベルなどの性ホルモンレベルの低下、ならびに／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や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。

【0111】

いくつかの実施形態において、本開示は、17 α -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、該方法は、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対象へ投与することを含む。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、対象は、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。

【0112】

いくつかの実施形態において、本開示は、それを必要とする対象において、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、該方法は、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対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、クッシング症候群またはクッシング

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。

【0113】

いくつかの実施形態において、本開示は、それを必要とする対象において、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、該方法は、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対象へ投与することを含む。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などのアンドロゲン及び／またはエストロゲン関連のがんを患っている。

10

【0114】

いくつかの実施形態において、性ホルモン依存性良性または悪性疾患、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が提供される。典型的には、方法は、治療上有効な量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いずれかを、それを必要とする対象へ投与することを含む。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、直接的に矛盾しない限り、対象は、ヒト対象、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ヒト患者であり得る。

20

【0115】

本明細書の方法での投与は、いずれの特定の経路にも限定されない。しかし、いくつかの好ましい実施形態では、投与は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射などの非経口投与である場合がある。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、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る筋肉内注射などの非経口投与である場合がある。言い換えると、対象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」と述べている現在市販されている Z y t i g a（登録商標）製剤に関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、患者の服薬遵守も向上させることができる。

30

【0116】

種々の性ホルモン依存性良性または悪性疾患は、本明細書の方法によって治療することができる。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、去勢抵抗性前立腺癌または去勢感受性前立腺癌である。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、転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢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、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種々の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。

40

【0117】

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、Z y t i g a（登録商標）のラベル（酢酸アビラテロン）には、Z y t i g a（登録商標）を服薬する患者は、ゴナドトロピン放出ホルモン（G n R H）類似体も同時に服薬するか、または両側精巣摘除術が既に行われている必要

50

があると記載されている。これに応じて、本開示の方法の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類似体及び／または両側精巣摘除術によって治療される場合がある。いくつかの実施形態では、方法はまた、有効な量のプレドニゾンまたはプレドニソロンを同時にまたは連続して対象へ投与することを含む。しかし、いくつかの実施形態では、本明細書の方法はまた、副腎皮質機能不全を引き起こすことなく、所望の治療効果を実現することができ、これにより、プレドニゾンまたはプレドニソロンを同時に投与することを避けることができる。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類似体及び／または両側精巣摘除術によって治療されない。いくつかの実施形態では、対象は、プレドニゾンまたはプレドニソロンによって治療されない。

【0118】

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へ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、プレドニソロン及び／またはメチルプレドニソ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。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アゴニスト、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、ビカルタミド、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、プレドニソロン、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、または本開示のアピラテロンプロドラッグもしくはアピ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。

【0119】

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。

【0120】

例えば、好適な抗がん剤としては、アセマンナン、アクリルピシン、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、クラドリビン、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、フィナステリド、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、オプレルベキン、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、ピラルピシン、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、テモポルフィン、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、バルルピシン、ベルテポルフィン、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、ポリアミン阻害剤；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などのビタミンD及びその類似体；ATRA、レチノイン酸、レチノイドなどのビタミンAの代謝物；短鎖脂肪酸；フェニル酪酸；及び非ステロイド性抗炎症剤が挙げられるが、これらに限定されない。抗腫瘍剤としては、チューブリン相互作用剤、トポイソメラーゼ阻害剤及び薬剤、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、アンキノマイシン、抗ネオプラストン、グリシン酸アフィジコリン、アスパラギナーゼ、バックカリン、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、塩酸カルメチゾール、クロルスルファキノキサロン (chlorosulfaminoxalone)、クランフェヌール、クラビリデノン、クリスナトール、クラデルム、シタラビン、サイトシチン (cytocy tin)、ダカルバジン、ダテリプチニウム、ジヘマトポ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、エポチロン、エルゴタミン、エトボシド、エトレチナート、フェンレチニド、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、ホモハリングトニン、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、ミナクチビン、ミトナフィド、ミトキドン、ミトキサントロン、モビダモール、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、パゼリプチン、ピロキサントロン、ポリヘマトポルフィリン、ポリプレニ酸 (polypreic acid)、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、スパトール、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、超酸化物不均化酵素、テニボシド、タリブラスチン、トコトリエノール、トポテカン、ウクライン、硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、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、及びウィタノリドが挙げられるが、これらに限定されない。キナーゼ阻害剤としては、p38阻害剤及びCDK阻害剤、TNF阻害剤、金属マトリックスポテアーゼ阻害剤 (MMP)、COX-2阻害剤 (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)、SOD模擬体、または $\alpha_v\beta_3$ 阻害薬などが挙げられる。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、ジデオキシグアナノシン、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、メトトレキサート、ノルスペルミジン、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、チアゾプリン、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、シブラテート、ジフェニルスピロムスチン、細胞増殖抑制性ジプラチナ (dip l a t i n u m c y t o s t a t i c)、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、ヘプスルファム、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

10

20

30

40

50

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（*trime lamol*）から選択され得るが、これらに限定されない。好適な抗生物質薬剤は、アクリルピシン、アクチノマイシンD、アクチノプラノン、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、エピルピシン、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、プレドニソロン、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、及びゾ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、プレドニソロン、またはデキサメタゾンが挙げられる。

【0121】

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。

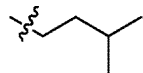
【0122】

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、一週間超に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、アビラテロンプロドラッグ、約50mg～約2000mg（例えば、約500mg、約1000mg、約1500mg、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、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100mg/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、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において、本明細書の方法は、週に1回、または数週間に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、ここで、この投与により、長期間、例えば1週間超、2週間超、3週間超、4週間超、及び最大6または8週間以上などにわたる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）がもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、約10ng/ml～約400ng/ml（例えば、約50ng/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10ng/ml～約400ng/ml（例えば、約50ng/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、または1日目～28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

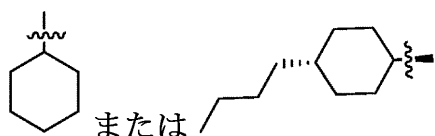
実施形態では、本投与により、約 1 ng/ml ～ 約 8 ng/ml 、または約 8 ng/ml 超、例えば 8.4 ng/ml 超のアビラテロンの定常状態の $C_{\min}$ がもたらされ得る。

【0123】

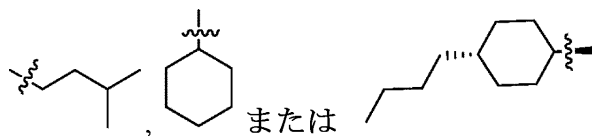
上記の週に1回または一週間超に1回の投与方法での使用に好適なアビラテロンプロドラッグには、本明細書に記載されているものが含まれる。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、本明細書に記載のアビラテロンの親油性エステル、例えば、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、（バテレート）ペンタン酸エステル、イソカブロン酸エステル、ブシクラート、シクロヘキサンカルボン酸エステル、フェニルプロピオン酸エステル、カブロン酸エステル（ヘキサン酸エステル）、エナント酸エステル（ヘプタン酸エステル）、シピオン酸エステル、オクタン酸エステル、ノンカノエート、デカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、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Iの化合物の式中、 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の間の整数である（例えば、 n は、6、7、8、9、10である）か； R^1 は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ で表されることがあり、式中 n は、1～6の整数であり、かつ Cy は、 C_{3-6} シクロアルキルまたはフェニルであるが、例えば、より具体的な実施形態では、 n は、1または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、またはフェニルであるか； R^1 は、



であるか；あるいは、 R^1 は、



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、式IIの化合物であってよく、例えば、式II中、 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の間の整数であるか；式II中の R^2 は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ で表されることがあり、式中 n は、1～6の整数であり、かつ Cy は、 C_{3-6} シクロアルキルまたはフェニルであるが、例えば、より具体的な実施形態では、 n は、1または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、またはフェニルであるか；式II中の R^2 は、



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また、酢酸アビラテロンまたは実施例2A～2Hのいずれかであってもよい。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、酢酸アビラテロン、プロピオン酸アビラテロンまたは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。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。

【0124】

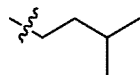
いくつかの実施形態では、月に1回または一ヶ月超に1回の投与、例えば、月に1回～数ヶ月ごとに1回、例えば月に1回～2ヶ月ごとに1回、または月に1回～3ヶ月ごとに1回の範囲の投与頻度が好ましい。このような実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、アビラテロンをゆっくり放出することだけではなく、十分な血漿中濃度でアビラテロンを放出して、対象ユーザーに有益となり得るようになる必要がある。月に1回または一ヶ月超に1回の投与は、典型的には、筋肉内、皮内、または皮下などの非経口投与である。本明細書の実施形態のいずれかでは、直接矛盾しない限り、投与は、筋肉内投与であり得る。

【0125】

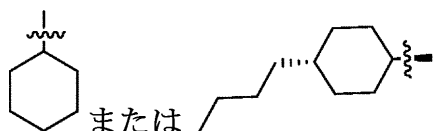
本明細書に詳述するように、酢酸アビラテロンの単回筋肉内投与により、アビラテロンの長期間にわたる放出がもたらされることが判明した。しかし、イヌのPK研究では、プロピオン酸アビラテロンの類似の投与は、酢酸アビラテロンの長期間放出からの改善は見られず、実際、プロピオン酸エステルで観察されたアビラテロン放出は、測定した全ての時点において酢酸エステルで観察されたものを下回った。さらに、予期せぬことに、アルキル鎖のブタン酸アビラテロンへの伸長は、種々の油性ビヒクル中での溶解度の急激な低下に繋がることが判明した。この予想外の傾向にもかかわらず、本発明者らは、本開示のある特定のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤、例えば、デカン酸アビラテロンなどの式Iの化合物は、酢酸エステル、プロピオン酸エステルまたはブタン酸エステルよりも、月に1回または数ヶ月に1回の投与での使用に優れている可能性があることを発見した。本開示のある特定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、例えば、デカン酸アビラテロンなどの式Iの化合物の $\tau_{1/2}$ などのPKプロファイルは、異なる油性ビヒクルが使用される場合でも大きく変化しないことも判明した。対照的に、実施例5Bに詳述するように、プロピオン酸アビラテロンでは、ヒマシ油またはコーン油の、どちらで処方されたかによって、PKプロファイルのいくらかのばらつきが観察された。

【0126】

いくつかの特定の実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における、（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、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、該方法は、月に1回、または一ヶ月超に1回、（例えば、本明細書に記載されるような）治療上有効な量の式Iの化合物、または（例えば、本明細書に記載されるような）式Iの化合物を含む医薬組成物を対象へ非経口投与することを含む。いくつかの実施形態では、非経口投与は、筋肉内、皮内、または皮下投与である。いくつかの好ましい実施形態では、式Iの化合物中、 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の間の整数である（例えば、 n は、6、7、8、9、または10である）か； R^1 は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ で表され、式中 n は、1～6の整数であり、かつ Cy は、 C_{3-6} シクロアルキルまたはフェニルであるが、例えば、より具体的な実施形態では、 n は、1または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、またはフェニルであるか； R^1 は、



であるか；あるいは、 R^1 は、



である。いくつかの実施形態では、本投与により、少なくとも4週間、例えば少なくとも

5週間、及び最大6または8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上有効な血漿中濃度がもたらされる。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上有効な血漿中濃度はまた、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、本投与により、約 10 ng/ml ～約 400 ng/ml （例えば、約 50 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} 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 10 ng/ml ～約 400 ng/ml （例えば、約 50 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} 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28日目に、約 1 ng/ml ～約 8 ng/ml 、または約 8 ng/ml 超、例えば 8.4 ng/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 1 ng/ml ～約 8 ng/ml 、または約 8 ng/ml 超、例えば 8.4 ng/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。いくつかの実施形態では、対象におけるアビラテロンの血漿中濃度は、例えば、投与後少なくとも1週間、例えば、1週間～3週間、実質的に一定のままであり得る。いくつかの実施形態では、投与は、対象が食事をとるかどうかに関係なく実行される。いくつかの実施形態では、本投与により、食物を伴わずに 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たアビラテロンの 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} がもたらされる。いくつかの実施形態では、本投与により、食物を伴わずに 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たアビラテロンの 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} がもたらされる。いくつかの実施形態では、式Iの化合物を含む医薬組成物は、本明細書に記載の単位製剤として製剤化され得る。このような医薬組成物向けの好適な担体、油性ビヒクル、賦形剤には、本明細書に記載されているものが含まれる。

【0127】

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、それを必要とする対象へ投与することができる。しかし、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、Zytiga（登録商標）製剤などの酢酸アビラテロンの経口投与と共に、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、対象は、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、対象へ投与され得る。

【0128】

いくつかの実施形態では、月に1回または一ヶ月超に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回または一ヶ月超に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。

【0129】

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Zytiga（登録商標）製品に優る多くの利点を有

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、食物を伴わずに1000mg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。
【0130】

したがって、いくつかの実施形態において、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含む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、該方法は、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、該投与により、食物を伴わずに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。種々の副作用または有害な影響が、FDAによって承認されたZytiga（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において、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、該方法は、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、該投与により、食物を伴わずに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、薬物の代謝の阻害が低減される。いくつかの実施形態において、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、該方法は、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、該投与により、食物を伴わずに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、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において、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、該方法は、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、該投与により、食物を伴わずに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において、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、該方法は、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、該投与により、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、例えば前述の通り、低用量のアビラテロンが必要な対象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。

【0131】

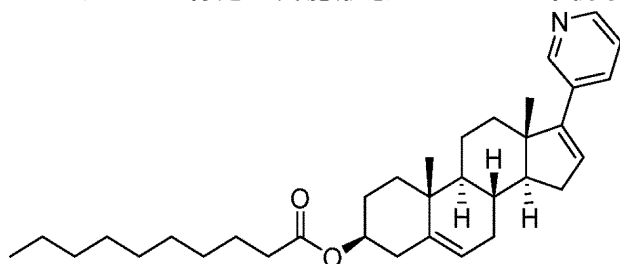
デカン酸アビラテロン

本開示のいくつかの実施形態は、特にデカン酸アビラテロンを対象としている。実施例セクションでより詳細に論じるように、薬物動態学的研究は、デカン酸アビラテロン製剤の筋肉内注射により、種々の動物モデルにおいて長期間にわたる治療上有効な量の血漿中アビラテロンがもたらされ得ることを示した。サルのパラメータ研究において、デカン酸アビラテロン製剤の単回筋肉内注射により、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阻害を達成できることがさらに示された。さらに、ラット、イヌ、及びサルのパラメータ研究をベースにして、相対成長スケールリングに基づくヒトパラメータ予測を行った。図16Cに示すように、相対成長スケールリングに基づいて、4週ごとに1回、各用量が約1000mgのデカン酸アビラテロンをヒトに筋肉内投与した後、 C_{min} は、定常状態で5ng/mLであることが見込まれるこ

とが予測された。加えて、実施例セクション及び図 1 4 F で詳述するように、デカン酸アビラテロン濃度が実質的に同じ、90%コーン油及び10%ベンジルアルコールでの同じ投与量のデカン酸アビラテロン製剤と比べて、油と溶媒とのある特定の組み合わせを含むデカン酸アビラテロン製剤は、IM注射後、サルにおいて著しく高いアビラテロン血漿中濃度を予想に反して実現し得ることが判明した。したがって、定常状態で5 ng/mLと予測された C_{min} を実現するのに必要とされるデカン酸アビラテロンの投与量を、減らすことが可能である。あるいは、定常状態の C_{min} を、予測された5 ng/mLを超えるレベルに増加させることができる。これらの開示は、アビラテロンは、アビラテロン親油性エステルプロドラッグなどのアビラテロンプロドラッグを注射することによって、より詳細には、週に1回よりも少ない、例えば2週に1回、月に1回、または一ヶ月超に1回の頻度の投与でデカン酸アビラテロンを注射することによって、対象（例えば、ヒト対象）に治療上有効な量が送達され得ることを実証する。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、8週ごとに1回などの範囲とすることができる。

【0132】

いくつかの特定の実施形態において、本開示は、下記式



を有するデカン酸アビラテロン、または、それらの薬学的に許容される塩である化合物を提供する。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、その塩基性形態である場合がある。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、シュウ酸塩、塩酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、リン酸塩などの薬学的に許容される塩であってもよい。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンの塩は、その塩基性形態でのデカン酸アビラテロンの調製及び精製のための合成中間体として使用され得る。本明細書で論じるように、デカン酸アビラテロンは、典型的には、その塩基性形態で本明細書のアビラテロンプロドラッグ製剤中に存在する。その塩形態として特に言及されない限り、または文脈と矛盾する場合を除き、デカン酸アビラテロンは、その塩基性形態であると理解されるべきである。

【0133】

デカン酸アビラテロンまたその薬学的に許容される塩は、本開示に鑑みて当業者によって容易に調製することができる。いくつかの代表的な合成方法について、本明細書に記載する。いくつかの実施形態において、本開示は、デカン酸アビラテロンを合成する方法を提供し、該方法は、アビラテロンをデカン酸または対応する塩化アシル、無水物（例えば、混合無水物）などその活性化形態と反応させることを含む。反応は、典型的には、カルボジイミドなどのカップリング剤の存在下にて実施され得る。実施例セクションに示すように、アビラテロンとデカン酸との結合は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、塩基（トリエチルアミンなど）、及び触媒量のDMAPの存在下にて実施され得る。デカン酸アビラテロンの塩は、典型的には、酢酸イソプロピル、酢酸エチルなどの有機溶媒内で、デカン酸アビラテロンを、シュウ酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、またはリン酸などの好適な酸と反応させることによって調製することができる。

【0134】

いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、結晶形、非晶質形態、またはこれらの組み合わせなどの固体形態で存在する場合がある。例えば、いくつかの実施形態にお

いて、本開示は、結晶形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、結晶形は、4.6、6.9、8.7、17.5、18.3、18.6、19.1、19.6、及び20.8度の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) のピークのうち1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8または9個）を有するX線粉末回折（XRPD）スペクトル；約69.0℃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によって特性付けられ得る。いくつかの実施形態では、結晶形は、図12Aに示すのと実質的に同じXRPDスペクトルによって特性付けられ得、例えば、XRPDスペクトルは、それらの相対強度に関係なく、図12Aに示す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、結晶形は、図12Bに示すのと実質的に同じDSCスペクトルによって特性付けられ得る。

10

【0135】

いくつかの実施形態において、本開示はまた、デカン酸アピラテロンの結晶形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媒内にて、デカン酸アピ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、デカン酸アピラテロンを、まず、室温または加熱下（例えば、約40℃）で、アセトンなどの第1溶媒に溶解させて溶液を形成し；次いで、その溶液を冷却して懸濁液を形成することができ、任意選択で、これに続いて、懸濁液を水などの第2溶媒（典型的には、その中ではデカン酸アピラテロンの溶解度が低い貧溶媒）で希釈して、一定時間（例えば、約12時間）攪拌して、結晶形を形成することができる。溶媒の量、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。例示的な手順についてもまた、実施例6Aにて示す。

20

【0136】

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、重量比、HPLC面積比、またはその両方の、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、重量比及び／またはHPLC面積比、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、重量比、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。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、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プロドラッグ製剤は、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、溶媒などの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。

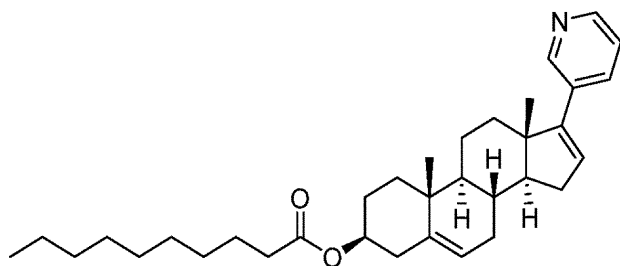
30

40

【0137】

いくつかの特定の実施形態において、本開示は、下記式

50



を有するデカン酸アビラテロン、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提供する。デカン酸アビラテロンは、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、デカン酸アビラテロンは、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ビ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ビラテロンは、本明細書に記載の結晶形であり、かつ該医薬組成物は、その結晶形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（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）によって調製することができる。

【0138】

典型的には、医薬組成物は、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。

【0139】

医薬組成物は、概して、非水性製剤、例えば、油を基剤とした製剤であり、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。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、または分溜ココナッツ油などの準合成油及び商標M i g l y o l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（c a p r i o i c a c i d）、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し、一方、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。

【0140】

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さらに、アルコール、エステル、酸などの薬学的に許容される溶媒（または油が溶媒として見なされる場合、共溶媒）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溶媒は、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溶媒は、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

10

20

30

40

50

れる溶媒は、ベンジルアルコールであってよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶媒は、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。本明細書で論じるように、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ビラテロンの溶解度を大幅に向上させることができる。

【0141】

いくつかの特定の実施形態において、本開示は、デカン酸アビラテロン、（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医薬組成物を提供する。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。

【0142】

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ビラテロンを含む。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、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、デカン酸アビラテロンは、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。

【0143】

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週間以上の期間にわたって、約1ng/ml以上、例えば約2ng/ml以上、約4ng/ml以上、約5ng/ml以上、約8ng/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4週間、例えば、少なくとも6週間及び最大8週間以上の期間にわたって、約0.5ng/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。

【0144】

いくつかの特定の実施形態において、本開示は、下記式

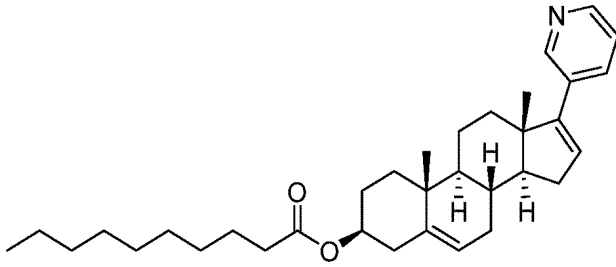
10

20

30

40

50



を有する治療上有効な量のデカン酸アビラテロン、薬学的に許容される油、及び薬学的に許容される溶媒を含む例えば単位製剤である医薬組成物を提供し、ここで、該デカン酸アビラテロンは、約25mg/ml～約500mg/ml、例えば約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するその塩基性形態であり、例えば単位製剤である該医薬組成物は、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該医薬組成物は、約50mg～約2,000mg、例えば約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、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、それを必要とする対象へ投与されてよい。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媒には、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、薬学的に許容される溶媒（または油が溶媒として見なされる場合、共溶媒）は、アルコール、エステル、酸などである。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶媒は、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溶媒は、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、デカン酸アビラテロン、（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。

【0145】

いくつかの実施形態において、本開示は、表Cに示すような例示的なデカン酸アビラテロン製剤を提供する。表の全ての数値は、用語「約」が前に付いているものとして理解さ

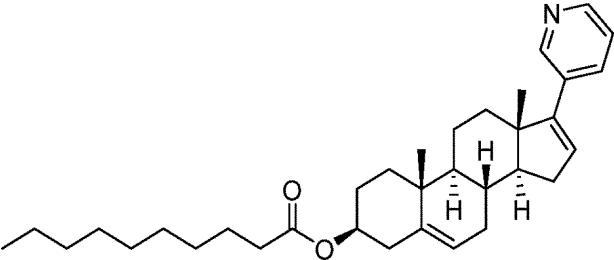
れるべきである。デカン酸アビラテロンの濃度は、最終製剤・m lあたりのデカン酸アビラテロンの量・m gで表され、これは、溶液または懸濁液である場合がある。表内の油（一次溶媒）及び共溶媒（ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジル）の量は、油と共溶媒の両方を含む溶媒のうちの体積パーセントとして表される。好適な油は、コーン油などの、本明細書に記載されるような薬学的に許容される油のいずれかを含む。任意の追加成分は、表Cには示されていない。本明細書の実施例3 F～3 Hは、表Cの代表的なデカン酸アビラテロン製剤を調製する手順を示している。

（表C）例示的デカン酸アビラテロン製剤

成分	量／濃度		
	標準	例示的な範囲	より例示的な範囲
デカン酸アビラテロン	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 1、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、ピーナッツ油、綿実油、及び／またはM i g l y o l 8 1 2）	溶媒の3 0 %～1 0 0 %	溶媒の5 0 %～9 0 %	溶媒の6 0 %～9 0 %、例えば7 0 %
ベンジルアルコール	溶媒の0 %～2 0 %	溶媒の0 %～1 5 %	溶媒の0 %～1 0 %、例えば1 0 %
安息香酸ベンジル	溶媒の0 %～5 0 %	溶媒の0 %～3 5 %	溶媒の0 %～3 0 %、例えば2 0 %

【0146】

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において、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ビラテロン製剤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、薬学的に許容される担体中で、下記式



を有するデカン酸アビラテロンを、混合し（例えば、溶解させまたは懸濁し）、混合物（例えば、溶液または懸濁液）を形成することを含む。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、薬学的に許容される担体中で本明細書に記載のデカン酸アビラテロンの結晶形を混合すること（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。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媒を含み、該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、該薬学的に許容される溶媒は、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、該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。

【0147】

いくつかの特定の実施形態において、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、該方法は、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。投与はいずれの特定の経路にも限定されない。しかし、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、食物と共にまたは食物を伴わずに必要とする対象へ投与することができる。

【0148】

本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、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、性ホルモン依存性良性または悪性疾患は、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、去勢抵抗性前立腺癌または去勢感受性前立腺癌である。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、転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢感受性前立腺癌である場合がある。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、本明細書の方法は、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、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、本明細書の方法は、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）過剰に起因する非腫瘍性症候群を治療するための方法であり得る。

【0149】

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対象へ投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態では、対象はまた、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体及び／または両側精巣摘除術によっても治療することができる。

【0150】

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）の生合成の低減、糖質コルチコイド（例えば、コルチゾール）の低減、鉱質コルチコイド過多（例えば、プロゲステロンの増加）をもたらす可能性がある、 17α -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は、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共に、アビラテロンの有効な血漿中レベル、及び長期間にわたる *in vivo* における CYP17A1 の阻害を提供することを示した。

【0151】

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、急性ストレス、疲労などの副腎機能不全に関連する1つ以上の症状の治療に有効な薬剤を、必要な対象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、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ことができる。いくつかの実施形態では、方法は、糖質コルチコイドを対象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、プレドニソロン、及び／またはメチルプレドニソロ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、プレドニソロン、メチルプレドニソロン、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対象へ投与することができる。

【0152】

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の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、または一ヶ月超に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、2週に1回、月に1回、または一ヶ月超に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）を対象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、デカン酸アビラテロン、約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、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、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100mg/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、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、本投与により、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または8週間以上などの期間、アビラテロンの治療上有効な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、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または8週間以上などの期間にわたって、 1.0 ng/ml 超（例えば、約 1 ng/ml ～約 8 ng/ml 、または約 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）の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 超（例えば、約 1 ng/ml ～約 8 ng/ml 、

10

20

30

40

50

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)のアピラテロンの定常状態の 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10 ng/ml～約400 ng/ml、例えば約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10～30 ng/ml、約20～60 ng/ml、約15～160 ng/mlもしくは約50～100 ng/mlなど、記載する値の任意の範囲の、アピ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、デカン酸アピラテロン製剤は、アピラテロンの唯一の供給源として、それを必要とする対象へ投与することができる。しかし、いくつかの実施形態では、デカン酸アピラテロン製剤はまた、別のアピラテロン療法の補足としても、それを必要とする対象へ投与することができる。

10

【0153】

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、該方法は、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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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ピラテロン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、去勢抵抗性前立腺癌または去勢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、転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢感受性前立腺癌である。

20

【0154】

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、該方法は、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、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100 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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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、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、去勢抵抗性前立腺癌または去勢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、転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢感受性前立腺癌である。

30

【0155】

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、該方法は、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、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100 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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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、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、去勢抵抗性前立腺癌または去勢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、転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢感受性前立腺癌である。

40

【0156】

50

いくつかの特定の実施形態において、本開示はまた、それを必要とする対象にアビラテロンを送達する方法も提供し、該方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、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100mg/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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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、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。

【0157】

いくつかの特定の実施形態において、本開示はまた、それを必要とする対象におけるCYP17A1活性を阻害する方法も提供し、該方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、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100mg/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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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、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、対象は、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。

【0158】

いくつかの特定の実施形態において、本開示はまた、それを必要とする対象における糖質コルチコイド（例えば、コルチゾール）のレベルを低減する方法も提供し、該方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、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100mg/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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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、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。

【0159】

いくつかの特定の実施形態において、本開示はまた、それを必要とする対象におけるアンドロゲン（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減する方法も提供し、該方法は、デカン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg

g、約1000mg、約1500mg、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100mg/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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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などのアンドロゲン及び／またはエストロゲン関連のがんを患っている。

【0160】

その他のアビラテロンプロドラッグ

本開示は、デカン酸アビラテロンに関する実施形態をより詳細に説明するが、当業者であれば、同様の実施形態もまた、本明細書に鑑みて本開示の他のアビラテロンプロドラッグに適用可能であることを理解されるであろう。例えば、デカン酸アビラテロンのように、薬物動態学的研究は、イソカブロン酸アビラテロン製剤の筋肉内注射により、長期間にわたる治療上有効な量の血漿中アビラテロンがもたらされ得ることを示した。したがって、特にデカン酸アビラテロン製剤及び治療の方法に対する本明細書に記載の実施形態は、デカン酸アビラテロンをイソカブロン酸アビラテロンに置き換えて、イソカブロン酸アビラテロンにも同様に適用可能である。

【0161】

例えば、いくつかの実施形態において、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、該方法は、本明細書に記載のイソカブロ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、本明細書に記載のイソカブロ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、食物と共にまたは食物を伴わずに必要とする対象へ投与することができる。適切な性ホルモン依存性良性または悪性疾患、アンドロゲン過剰に起因する症候群、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、用法・用量、併用治療などには、例えばデカン酸アビラテロンに関連する本明細書に記載のものが含まれる。

【0162】

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、該方法は、イソカブロン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、または記載する値の任意の範囲）で、またはイソカブロン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約100mg/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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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イソカブロン酸アビラテロンを含む医薬組成物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、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、去勢抵抗性前立腺癌または去勢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、転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢感受性前立腺癌である。

【0163】

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、該方法は、イソカプロン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、または記載する値の任意の範囲）で、またはイソカプロン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約100mg/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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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イソカプロン酸アビラテロンを含む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、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、去勢抵抗性前立腺癌または去勢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、転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢感受性前立腺癌である。

【0164】

いくつかの特定の実施形態において、本開示はまた、それを必要とする対象にアビラテロンを送達する方法も提供し、該方法は、イソカプロン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、または記載する値の任意の範囲）で、またはイソカプロン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約100mg/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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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イソカプロ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、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。

【0165】

いくつかの特定の実施形態において、本開示はまた、それを必要とする対象におけるCYP17A1活性を阻害する方法も提供し、該方法は、イソカプロン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、または記載する値の任意の範囲）で、またはイソカプロン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約100mg/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、または記載する値の任意の範囲）で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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イソカプロ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、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、対象は、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。

【0166】

いくつかの特定の実施形態において、本開示はまた、それを必要とする対象における糖質コルチコイド（例えば、コルチゾール）のレベルを低減する方法も提供し、該方法は、イソカプロン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg（例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、または記載する

値の任意の範囲)で、またはイソカプロン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約100mg/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、または記載する値の任意の範囲)で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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イソカプロ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、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。

10

【0167】

いくつかの特定の実施形態において、本開示はまた、それを必要とする対象におけるアンドロゲン(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減する方法も提供し、該方法は、イソカプロン酸アビラテロンの各用量が約50mg～約2000mg(例えば、約100mg、約350mg、約500mg、約1000mg、約1500mg、または記載する値の任意の範囲)で、またはイソカプロン酸アビラテロンの各用量が対象の体重の約0.5mg/kg～約100mg/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、または記載する値の任意の範囲)で、週に1回または一週間超に1回、例えば月に1回または一ヶ月超に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イソカプロ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などのアンドロゲン及び/またはエストロゲン関連のがんを患っている。

20

【0168】

非限定的な例示的实施形態

30

いくつかの実施形態において、本開示はまた、以下に示すように、非限定的な例示的实施形態1～66も提示する。

【0169】

実施形態1. ホルモン依存性良性または悪性疾患を有する対象への非経口投与に好適なアビラテロンプロドラッグ製剤であって、

(a) 1つ以上のアビラテロンの親油性エステル形態、及び

(b) 1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含み、

前記対象への前記投与時に、前記アビラテロンプロドラッグ製剤は、アビラテロンの治療域血漿中濃度を達成する、前記アビラテロンプロドラッグ製剤。

【0170】

40

実施形態2. 前記アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも1.0ng/mlである、実施形態1に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤。

【0171】

実施形態3. 前記アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも8ng/mlである、実施形態1に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤。

【0172】

実施形態4. 前記アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも2週間にわたって持続する、実施形態1に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤。

【0173】

実施形態5. 前記非経口投与は、筋肉内注射、皮内注射、及び皮下注射からなる群から

50

選択される、実施形態 1 に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤。

【0174】

実施形態 6．前記親油性エステル形態は、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、吉草酸エステル、カプロン酸エステル、エナント酸エステル、シピオン酸エステル、イソカプロン酸エステル、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、デカン酸エステル及びウンデカン酸エステルからなる群から選択される、実施形態 1 に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤。

【0175】

実施形態 7．前記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疾患及びエストロゲン依存性疾患からなる群から選択される、実施形態 1 に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤。

10

【0176】

実施形態 8．前記ホルモン依存性良性または悪性疾患は、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択される、実施形態 1 に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤。

【0177】

実施形態 9．前記前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌及び去勢感受性前立腺癌からなる群から選択される、実施形態 8 に記載のアビラテロンプロドラッグ製剤。

【0178】

実施形態 10．ホルモン依存性良性または悪性疾患を治療する方法であって、有効用量の少なくとも 1 つのアビラテロンプロドラッグ製剤をそのような治療が必要な対象に非経口で投与することを含み、前記アビラテロンプロドラッグ製剤は、

20

(a) 1 つ以上のアビラテロンの親油性エステル形態、及び

(b) 1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含み、

前記投与時に、前記少なくとも 1 つのアビラテロンプロドラッグ製剤は、アビラテロンの治療域血漿中濃度を達成する、前記方法。

【0179】

実施形態 11．前記アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも 1.0 ng/ml である、実施形態 10 に記載の方法。

【0180】

実施形態 12．前記アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも 8.0 ng/ml である、実施形態 10 に記載の方法。

30

【0181】

実施形態 13．前記アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも 2 週間にわたって持続する、実施形態 10 に記載の方法。

【0182】

実施形態 14．前記非経口投与は、筋肉内注射、皮内注射、及び皮下注射からなる群から選択される、実施形態 10 に記載の方法。

【0183】

実施形態 15．前記親油性エステル形態は、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、吉草酸エステル、カプロン酸エステル、エナント酸エステル、シピオン酸エステル、イソカプロン酸エステル、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、デカン酸エステル及びウンデカン酸エステルからなる群から選択される、実施形態 10 に記載の方法。

40

【0184】

実施形態 16．前記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疾患及びエストロゲン依存性疾患からなる群から選択される、実施形態 10 に記載の方法。

【0185】

実施形態 17．前記ホルモン依存性良性または悪性疾患は、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択される、実施形態 10 に記載の方法。

【0186】

50

実施形態 18. 前記前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌及び去勢感受性前立腺癌からなる群から選択される、実施形態 17 に記載の方法。

【0187】

実施形態 19. 前記方法は、前記少なくとも 1 つのアピラテロンプロドラッグ製剤の月に 1 回の投与をさらに含む、実施形態 10 に記載の方法。

【0188】

実施形態 20. 前記少なくとも 1 つのアピラテロンプロドラッグ製剤は、分割して投与される、実施形態 10 に記載の方法。

【0189】

実施形態 21. 前記少なくとも 1 つのアピラテロンプロドラッグ製剤は、少なくとも 1 つの他の薬物または薬剤と共に同時に投与される、実施形態 10 に記載の方法。

10

【0190】

実施形態 22. 前記少なくとも 1 つのアピラテロンプロドラッグ製剤は、少なくとも 1 つの他の薬物または薬剤の前に投与される、実施形態 10 に記載の方法。

【0191】

実施形態 23. 前記少なくとも 1 つのアピラテロンプロドラッグ製剤は、少なくとも 1 つの他の薬物または薬剤の後に投与される、実施形態 10 に記載の方法。

【0192】

実施形態 24. 実施形態 10 に記載のホルモン依存性良性または悪性疾患を治療するためのキットであって、少なくとも 1 つのアピラテロンプロドラッグ製剤を含む、前記キット。

20

【0193】

実施形態 25. ホルモン依存性良性または悪性疾患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方法であって、

(a) デカン酸アピラテロンを調製及び精製するステップと、

(b) 油と共溶媒との混合物を調製するステップと、

(c) 前記調製及び精製したデカン酸アピラテロンを、ステップ (b) による前記油とアルコールとの混合物の 1 つと組み合わせるステップと、

(d) ステップ (c) で形成した前記混合物を滅菌するステップと、

(e) ステップ (d) で滅菌した前記混合物を、1 つ以上薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と任意選択で組み合わせるステップとを含む、前記方法。

30

【0194】

実施形態 26. 前記調製及び精製したデカン酸アピラテロンは、LCMS m/z 504.4 (M+H); ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ H 0.877 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.043 (3H, s), 1.082 (3H, s), 1.268 (16H, m), 1.643 (15H, m), 1.842 (3H, m), 2.065 (3H, m), 2.290 (5H, m), 4.602 (1H, m), 5.404 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5.998 (1H, q, $J = 5$ Hz), 7.215 (1H, ddd, $J = 1, 5, 8$ Hz), 7.643 (1H, dt, $J = 2, 8$ Hz), 8.455 (1H, dd, $J = 2, 5$ Hz), 8.617 (1H, dd, $J = 1, 2$ Hz)、の化学的特性を有している、実施形態 25 に記載の方法。

40

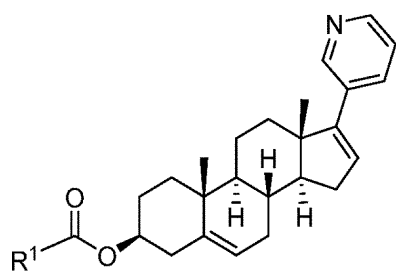
【0195】

実施形態 27. 前記油及び共溶媒の混合物は、90%ヒマシ油／10%ベンジルアルコール、及び90%コーン油／10%ベンジルアルコールからなる群から選択される、実施形態 25 に記載の方法。

【0196】

実施形態 28. 式 I の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩であって、

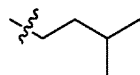
50



式 I

式中、 R^1 は、 R^{10} 、 $O-R^{10}$ 、または NHR^{10} であり、前記 R^{10} は、

C_{7-30} アルキル； C_{7-30} アルケニル； C_{7-30} アルキニル；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；総炭素数が7～16の、フェニルで置換されたアルキル；総炭素数が5～16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；及び



から選択される、前記化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【0197】

実施形態29．前記 R^{10} は、 C_{7-16} アルキルである、実施形態28に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【0198】

実施形態30．前記 R^{10} 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、実施形態28に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【0199】

実施形態31．前記 R^1 は、 C_{7-16} アルキルである、実施形態28に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【0200】

実施形態32．前記 R^1 は、式 $-(CH_2)_n-CH_3$ を有するアルキルであり、式中 n は、6～12の整数、例えば6、7、8、9、10、11、または12である、実施形態28に記載の化合物それらの薬学的に許容される塩。

【0201】

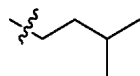
実施形態33．前記 R^1 は、式 $-(CH_2)_n-Cy$ で表され、式中 n は1～6の整数であり、 Cy は C_{3-6} シクロアルキルまたはフェニルである、実施形態28に記載の化合物それらの薬学的に許容される塩。

【0202】

実施形態34．前記 n は1または2であり、 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、実施形態33に記載の化合物それらの薬学的に許容される塩。

【0203】

実施形態35．前記 R^1 は、



である、実施形態28に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【0204】

実施形態36．前記 R^1 は、

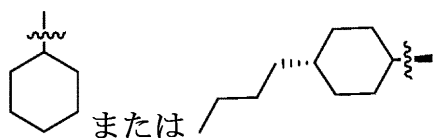
10

20

30

40

50



である、実施形態 28 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【0205】

実施形態 37. 実施形態 28～36 のいずれか 1 項に記載の化合物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。

【0206】

実施形態 38. 非経口投与用の製剤化される、実施形態 37 に記載の医薬組成物。

【0207】

実施形態 39. 筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化される、実施形態 38 に記載の医薬組成物。

【0208】

実施形態 40. 薬学的に許容される担体をさらに含む、実施形態 37 に記載の医薬組成物。

【0209】

実施形態 41. 前記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、注射用のビヒクルとして適している油、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、または大豆油など、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、実施形態 40 に記載の医薬組成物。

【0210】

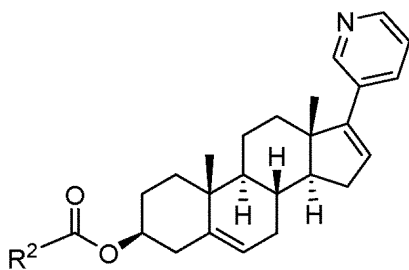
実施形態 42. 薬学的に許容される溶媒、例えば、ベンジルアルコールをさらに含む、実施形態 40 または 41 に記載の医薬組成物。

【0211】

実施形態 43. 非水性溶液または懸濁液である、実施形態 37～42 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【0212】

実施形態 44. 式 II の化合物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であって、



式 II

式中、 R^2 は、 R^{20} 、 $O-R^{20}$ 、または NHR^{20} であり、前記 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；総炭素数が 4～30 の、シクロアルキルで置換されたアルキル；総炭素数が 7～30 の、フェニルで置換されたアルキル；総炭素数が 3～30 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、

前記医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化され、前記式 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 の濃度で医薬組成物中に存在する、前記医薬組成物。

【0213】

実施形態45．前記式ⅠⅠ中の R^2 は、 C_{1-16} アルキル；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；総炭素数が7～16の、フェニルで置換されたアルキル；総炭素数が5～16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、実施形態44に記載の医薬組成物。

【0214】

実施形態46．前記式ⅠⅠ中の R^2 は、式 $-(CH_2)_n-CH_3$ を有するアルキルであり、式中 n は0～12の整数である、実施形態44に記載の医薬組成物。

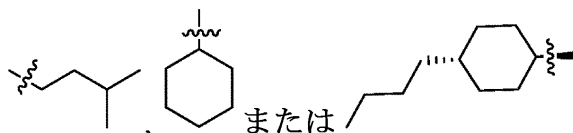
【0215】

実施形態47．前記式ⅠⅠ中の 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} シクロアルキルまたはフェニルである、実施形態44に記載の医薬組成物。

10

【0216】

実施形態48．前記式ⅠⅠ中の R^2 は、



である、実施形態44に記載の医薬組成物。

20

【0217】

実施形態49．非水性溶液または懸濁液である、実施形態44～48のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【0218】

実施形態50．前記式ⅠⅠの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される油、例えば、注射用のビヒクルとして適している油、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、または大豆油など、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に溶解または懸濁している、実施形態44～49のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【0219】

30

実施形態51．薬学的に許容される溶媒、例えば、ベンジルアルコールをさらに含む、実施形態44～50のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【0220】

実施形態52．ホルモン依存性良性または悪性疾患（例えば、転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢感受性前立腺癌）を有する対象への単回投与後、少なくとも2週間の期間にわたって、アピ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の前記式ⅠⅠの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含む、実施形態44～51のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【0221】

実施形態53．前記アピラテロンの治療上有効な血漿中濃度は、約 1 ng/ml 以上である、実施形態52に記載の医薬組成物。

40

【0222】

実施形態54．前記アピラテロンの治療上有効な血漿中濃度は、約 8 ng/ml 以上である、実施形態53に記載の医薬組成物。

【0223】

実施形態55．ホルモン依存性良性または悪性疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象へ、治療上有効な量の、実施形態28～36のいずれか1項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、あるいは実施形態37～54のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【0224】

50

実施形態 56. 前記投与は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射である、実施形態 55 に記載の方法。

【0225】

実施形態 57. 前記投与は、前記対象が食事をとるかどうかに関係なく実行される、すなわち前記化合物または医薬組成物は、食物と共にまたは食物を伴わずに投与される、実施形態 55 または 56 に記載の方法。

【0226】

実施形態 58. 前記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、実施形態 55 ～ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0227】

実施形態 59. 前記ホルモン依存性良性または悪性疾患は、去勢抵抗性前立腺癌または去勢感受性前立腺癌である、実施形態 55 ～ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0228】

実施形態 60. 前記ホルモン依存性良性または悪性疾患は、転移性去勢抵抗性前立腺癌または転移性去勢感受性前立腺癌である、実施形態 55 ～ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0229】

実施形態 61. 前記対象は、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体及び／または両側精巣摘除術によって治療される、実施形態 55 ～ 60 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0230】

実施形態 62. 有効な量のプレドニゾンまたはプレドニソロンを前記対象へ投与することをさらに含む、実施形態 55 ～ 61 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0231】

実施形態 63. 前記医薬組成物は、週に 1 回または一週間超に 1 回、例えば、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 回の範囲の投与頻度で、前記対象へ投与される、実施形態 55 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0232】

実施形態 64. 前記投与は、少なくとも 2 週間の期間にわたって 1.0 ng/ml 超のアビラテロンの血漿中濃度を提供する、実施形態 55 ～ 63 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0233】

実施形態 65. 前記投与は、少なくとも 2 週間の期間にわたって 8.4 ng/ml 超のアビラテロンの血漿中濃度を提供する、実施形態 55 ～ 63 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0234】

実施形態 66. 前記投与は、約 10 ng/ml ～ 約 400 ng/ml (例えば、約 50 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または定常状態の C_{max} を提供する、実施形態 55 ～ 65 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0235】

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対象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。

【0236】

用語「対象」とは、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) 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

10

20

30

40

50

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、対象はヒト対象である。

【0237】

用語「他の薬物または薬剤」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。このような「他の薬物または薬剤」の任意の好適な投与経路は、例えば、経口投与、非経口投与などにて使用可能である。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。

【0238】

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。用語「改良された徐放」は、本明細書で使用される場合、遅延放出、長期間または長時間放出、持続放出、または目標の放出などを包含すると理解されるべきである。例えば、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、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。種々の改良された徐放デバイスについては、これまでに説明されており(Stubbe et al., Pharm. Res. 21:1732, 2004)、そのようなデバイスは、代表的実施形態に適用できる可能性がある。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、対象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。

【0239】

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対象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、薬理学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。

【0240】

用語「有効な量」、「有効用量」、及び「治療域血漿中濃度」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対象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更なる拡大を防ぐのに十分な量、用量または濃度である。更なる例として、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、対象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）の間達成する濃度である。

10

【0241】

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、治療される対象の年齢、体重及び健康状態、投与の様式、経路及びスケジュール、個々の対象の応答、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。

【0242】

20

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。

【0243】

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、投与技法、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、当技術分野において既知であり、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」（以前は、「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援用される。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、溶媒、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。

30

40

【0244】

50

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対象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、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適していると予想される。

【0245】

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。

【0246】

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。

【0247】

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、また特定の官能基については、概して、本明細書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 Publisher, 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。

【0248】

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用語「アルキル」は、直鎖または分岐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、C₁₋₃₀アルキル、あるいはC₁～C₃₀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C₁アルキル、エチルなどのC₂アルキル、プロピルまたはイソプロピルなどのC₃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C₁₋₁₆アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分岐鎖C₃₋₁₆アルキル基である。

【0249】

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用語「シクロアルキル」は、3～12個の炭素原子を有する（すなわち、C₃₋₁₂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、C₃₋₈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、C₃₋₆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。

【0250】

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用語「アルケニル」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岐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。

【0251】

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用語「アルキニル」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岐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

【0252】

本明細書で使用される場合、用語「本開示のアビラテロンプロドラッグ（複数可）」は、式Iまたは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のうちいずれか、または実施例番号2A~2H、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）、その互変異性体、その配座異性体、及び／または薬学的に許容可能なそれらの塩類（例えば、HCl塩などの酸付加塩）のうちいずれかを意味する。本開示のプロドラッグの水和物及び溶媒和物は、本開示の組成物と見なされ、ここで、プロドラッグ（複数可）は、それぞれ、水または溶媒に関連している。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変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、*ex vivo*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、用語「本開示のアビラテロンプロドラッグ製剤（複数可）」は、本開示のアビラテロンプロドラッグのうちいずれか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3A~3Jで調製された製剤のうちいずれかを意味する。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。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また、イソカプロン酸アビラテロンであってもよい。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また、本明細書に記載されるようなイソカプロ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

【0253】

本開示のアビラテロンプロドラッグは、自然界で最も多く見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する1つ以上の原子を含む同位体標識されたまたは同位体濃縮された形態で存在しうる。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。

40

【0254】

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。

【実施例】

【0255】

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。

【0256】

50

実施例 1．アビラテロンプロドラッグの長時間作用型注射用製剤

製剤には、(1) アビラテロン 3 β -アルカノエート、及び (2) C-2～C-16 炭素の直鎖、分枝鎖、環式、及び芳香族アルカノート（すなわち、2～16 個の炭素原子からなる脂肪族及び芳香族のエステル）などの親油性のアビラテロンプロドラッグの長時間作用型注射用の油を基剤とした製剤が含まれる。アビラテロンエステルとしては、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）ペンタン酸エステル、イソカプロン酸エステル、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、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を挙げることができる。代表的実施形態では、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る。

【0257】

製剤は、薬学的に許容される油の、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のアビラテロンプロドラッグの溶液または懸濁液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、（ポリ不飽和、モノ不飽和、及び飽和）脂肪酸からなるトリグリセリドを含むことができ、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（落花生油）、ケシ種子油、茶種子油、及び大豆油などが挙げられる。油中のプロドラッグ溶解度に基づいて植物油を選択した。酢酸アビラテロンは、脂肪酸成分が主にオレイン酸（ヒドロキシル化モノ不飽和脂肪酸）に富むトリグリセリドを含むヒマシ油に最も溶解しやすいと決定した。逆に、より親油性のプロドラッグ（プロピオン酸アビラテロン及びデカン酸アビラテロン）は、脂肪酸成分が主にリノール酸（非ヒドロキシル化多価不飽和脂肪酸）、オレイン酸（非ヒドロキシル化不飽和脂肪酸）、パルミチン酸（非ヒドロキシル化飽和脂肪酸）、及びステアリン酸（非ヒドロキシル化飽和脂肪酸）であるトリグリセリドを含むコーン油により溶解しやすいことが判明した。驚くべきことに、ブタン酸アビラテロンは、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、またはデカン酸エステルプロドラッグよりも、ヒマシ油及びコーン油の両方における溶解度が低いことが判明した。また、植物油中のプロドラッグの融点と溶解度に逆相関関係があることにも注目した。表 1 に示す種々のアビラテロンプロドラッグの融点は、示差走査熱量測定によって測定した。

【0258】

（表 1）アビラテロンプロドラッグの融点

アビラテロンプロドラッグ	融点
酢酸エステル	127～130°C
プロピオン酸エステル	102°C
ブタン酸エステル	147°C
デカン酸エステル	38°C

【0259】

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共溶媒（すなわち可溶化剤）など、薬学的に許容される賦形剤を含有することができる。添加剤／共溶媒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、溶液の粘度及びグライド力を低減させ（図 13A～13E、及び表 2A～2D 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、20～27 ゲージ、例えば 22～25 ゲージ）による注射が容易な、より高濃度の溶液をもたらすことが判明した。実際に、共溶媒は、ビヒクルの粘度を低下させて、適切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される。IM または皮下注射の添加剤

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できるといった利点がある (Wilson et al. Ann. Emer. Med. 33 (5), 495, 1999)。

【0260】

アビラテロンエステルの溶解度は、植物油性ビヒクルに共溶媒を加えると影響を受ける場合がある。したがって、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、ビヒクル中に完全に溶解している。

【0261】

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。

【0262】

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ピング）によって滅菌されてもよい。

【0263】

アビラテロンプロドラッグ製剤は、例えば、 $25\text{ mg/ml} \sim 500\text{ mg/ml}$ などの様々な濃度で調製することができる。代表的実施形態では、濃度は、 $50\text{ mg/ml} \sim 300\text{ mg/ml}$ である。

【0264】

製剤は、IMまたは皮下注射後に、少なくとも1週間、及び最大2、3、4週間またはそれ以上の期間にわたって有効な量のアビラテロンを放出する。アビラテロンプロドラッグ製剤の投与後に達成されるアビラテロンの治療域血漿中レベルは、例えば、非経口投与後14～28日間、 $6 \sim 15\text{ ng/ml}$ であり得る。代表的実施形態では、治療域レベルは、非経口投与後14～28日間、 $8 \sim 12\text{ ng/ml}$ である。アビラテロンの 8.4 ng/ml を超える C_{min} は、好ましい前立腺特異抗原応答に関連し、かつ去勢抵抗性前立腺癌患者の無増悪生存期間の非常に重要な予測因子となる可能性があることがこれまでに実証されている (Carton et al., Eur. J. Cancer, 72:54, 2017)。

【0265】

実施例2. アビラテロンプロドラッグの合成

酢酸アビラテロン

酢酸アビラテロンは、Hetero Labs Limited, Indiaから入手した。

【0266】

他のアビラテロンエステルは、一般に、アビラテロンを $R^2\text{COOH}$ または $R^2\text{COC}$ などのその適切な活性化形態と反応させることによって合成することができる。反応は、典型的には、トリエチルアミンなどの適切な塩基と共に、 CHCl_3 などの非プロトン性ビヒクル中で実施される。プロピオン酸アビラテロン、ブタン酸アビラテロン、ペンタ

10

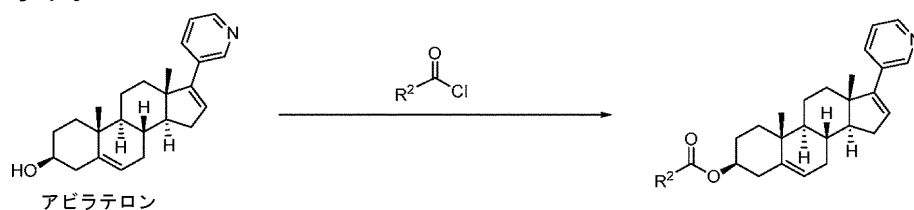
20

30

40

50

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、シピオン酸アビラテロン、及びデカン酸アビラテロンの調製の例を以下に示す。



【0267】

実施例2A．プロピオン酸アビラテロンの調製

プロピオン酸アビラテロンを以下のように調製した。

【0268】

15.0 g (42.9ミリモル)のアビラテロンを、500mLの丸底フラスコに加え、続いて450mLのクロロホルム及び11.96mL (85.8ミリモル、2.0当量)のトリエチルアミンを加えた。フラスコを窒素でパージし、混合物を氷浴で0℃まで冷却した。混合物を15分間攪拌した後、4.12mL (47.2ミリモル、1.1当量)の塩化プロパノイルを滴下して加え、続いてさらに6.57mL (47.2ミリモル、1.1当量)のトリエチルアミンを加えた。氷浴を取り外し、溶液をさらに2時間攪拌した。反応物をもう1度0℃に冷却し、さらに4.12mLの塩化プロパノイル及び6.57mLのトリエチルアミンをゆっくりと加えた。氷浴を再び取り外し、反応物をさらに16時間攪拌した。次いで、溶液を300mLの水で2回、300mLのブラインで1回洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカ上に充填した。粗製化合物を酢酸エチル／ヘキサン溶媒システムを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の化合物を約30%酢酸エチルで溶出した。純粋な画分を混ぜ合わせ、真空下で濃縮して、8.2gのプロピオン酸アビラテロンを黄色の固体として得た。これは、HPLC分析によれば、97.8%純粋であった。他の化学的特性は、LCMS m/z 406.3 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz): δ H 1.096 (11H, m), 1.625 (11H, m), 1.846 (3H, m), 2.067 (3H, m), 2.323 (5H, m), 4.627 (1H, m), 5.415 (1H, d, J = 5 Hz), 5.992 (1H, q, J = 5 Hz), 7.215 (1H, ddd, J = 1, 5, 8 Hz), 7.677 (1H, dt, J = 2, 8 Hz), 8.456 (1H, dd, J = 2, 5 Hz), 8.619 (1H, dd, J = 1, 2 Hz); 融点 (DSC) 101℃、であった。

【0269】

実施例2B．ブタン酸アビラテロンの調製

ブタン酸アビラテロンを以下のように調製した。

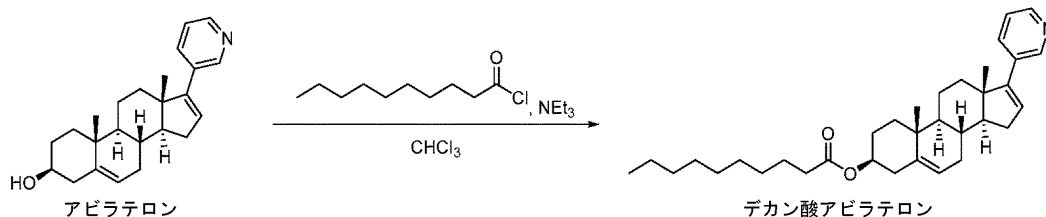
【0270】

7.0 g (20.0ミリモル)のアビラテロンを、500mLの丸底フラスコに加え、続いて210mLのクロロホルム及び5.58mL (40.0ミリモル、2.0当量)のトリエチルアミンを加えた。フラスコを窒素でパージし、混合物を氷浴で0℃まで冷却した。混合物を15分間攪拌した後、2.28mL (22.0ミリモル、1.1当量)の塩化ブタノイルを滴下して加え、続いてさらに3.07mL (22.0ミリモル、1.1当量)のトリエチルアミンを加えた。氷浴を取り外し、溶液をさらに2時間攪拌した。反応物をもう1度0℃に冷却し、さらに2.28mLの塩化ブタノイル及び3.07mLのトリエチルアミンをゆっくりと加えた。氷浴を再び取り外し、反応物をさらに16時間攪拌した。反応進行中、色は白色の混合物から黄色の溶液に急速に変化し、次にゆっくりと赤色の溶液に変化した。反応が完了したことをTLC及びLCMSで確認後、溶液を150mLの水で2回、150mLのブラインで1回洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で

乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカ上に充填した。粗製化合物を酢酸エチル／ヘキサン溶媒システムを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の化合物を約25%酢酸エチルで溶出した。純粋な画分を混ぜ合わせ、真空下で濃縮して、5.5 gのブタン酸アピラテロンを黄色の固体として得た。化学的特性は、LCMS m/z 420.4 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ H 0.948 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.043 (3H, s), 1.090 (3H, s), 1.633 (15H, m), 1.842 (3H, m), 2.065 (3H, m), 2.297 (5H, m), 4.608 (1H, m), 5.413 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5.990 (1H, q, $J = 5$ Hz), 7.215 (1H, ddd, $J = 1, 5, 8$ Hz), 7.643 (1H, dt, $J = 2, 8$ Hz), 8.455 (1H, dd, $J = 2, 5$ Hz), 8.615 (1H, dd, $J = 1, 2$ Hz); 融点 (DSC) 147°C、であった。

【0271】

実施例2C．デカン酸アピラテロンの調製



デカン酸アピラテロンを以下のように調製した。

【0272】

10.0 g (28.6ミリモル)のアピラテロンを、500mlの丸底フラスコに加え、続いて300mlのクロロホルム及び7.97ml (57.2ミリモル、2.0当量)のトリエチルアミンを加えた。フラスコを窒素でパージし、混合物を氷浴で0°Cまで冷却した。混合物を15分間攪拌した後、6.53ml (31.5ミリモル、1.1当量)の塩化デカノイルを滴下して加え、続いてさらに4.39ml (31.5ミリモル、1.1当量)のトリエチルアミンを加えた。氷浴を取り外し、溶液をさらに2時間攪拌した。反応物をもう1度0°Cに冷却し、さらに6.53mlの塩化デカノイル及び4.39mlのトリエチルアミンをゆっくりと加えた。氷浴を再び取り外し、反応物をさらに16時間攪拌した。反応進行中、色は白色の混合物から黄色の溶液に急速に変化し、次にゆっくりと赤色の溶液に変化した。反応が完了したことをTLC及びLCMSで確認後、溶液を200mlの水で2回、200mlのブラインで1回洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカ上に充填した。粗製化合物を酢酸エチル／ヘキサン溶媒システムを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の化合物を約20%酢酸エチルで溶出した。純粋な画分を混ぜ合わせ、真空下で濃縮して、8.0 gのデカン酸アピラテロンを黄色の固体として得た。化学的特性は、LCMS m/z 504.4 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ H 0.877 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.043 (3H, s), 1.082 (3H, s), 1.268 (16H, m), 1.643 (15H, m), 1.842 (3H, m), 2.065 (3H, m), 2.290 (5H, m), 4.602 (1H, m), 5.404 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5.998 (1H, q, $J = 5$ Hz), 7.215 (1H, ddd, $J = 1, 5, 8$ Hz), 7.643 (1H, dt, $J = 2, 8$ Hz), 8.455 (1H, dd, $J = 2, 5$ Hz), 8.617 (1H, dd, $J = 1, 2$ Hz); 融点 (DSC) 38°C、であった。

【0273】

実施例2D．ペンタン酸アピラテロンの調製

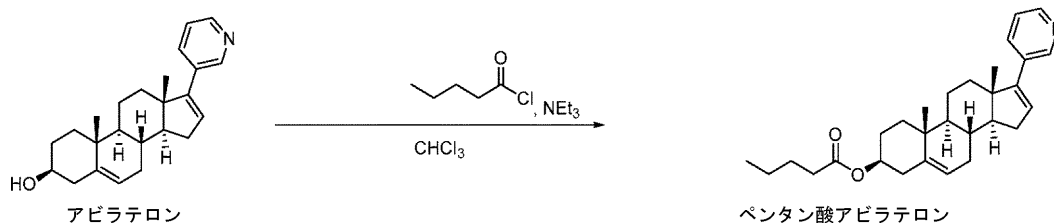
10

20

30

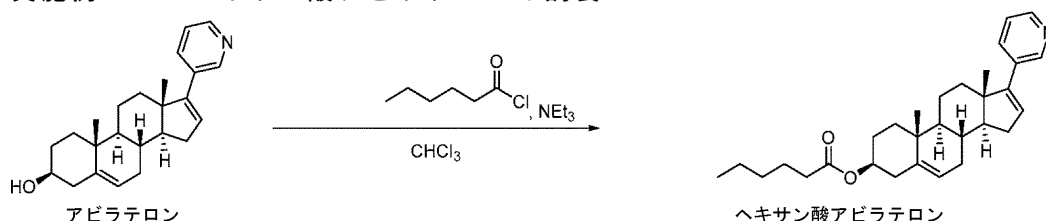
40

50



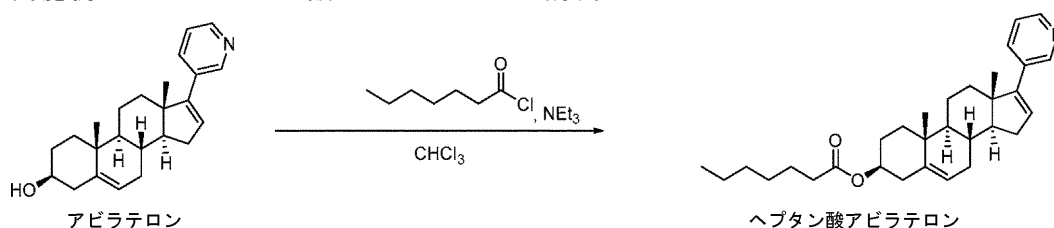
ペンタン酸アビラテロンを、デカン酸アビラテロンを調製する手順（実施例 2 C）と類似の手順を使用して調製したが、塩化デカノイルの代わりに塩化バレロイルを使用した。LCMS m/z 434.3 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ_{H} 0.9–2.2 (32H, m), 4.61 (1H, m), 5.41 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5.99 (1H, q, $J = 5$ Hz), 7.22 (1H, d d, $J = 1, 5, 8$ Hz), 7.63 (1H, d t, $J = 2, 8$ Hz), 8.45 (1H, d d, $J = 2, 5$ Hz), 8.62 (1H, d d, $J = 1, 2$ Hz)。【0274】

実施例 2 E. ヘキサン酸アビラテロンの調製



ヘキサン酸アビラテロンを、デカン酸アビラテロンを調製する手順（実施例 2 C）と類似の手順を使用して調製したが、塩化デカノイルの代わりに塩化ヘキサノイルを使用した。LCMS m/z 448.4 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ_{H} 0.9–2.2 (34H, m), 4.60 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5.98 (1H, q, $J = 5$ Hz), 7.21 (1H, d d, $J = 1, 5, 8$ Hz), 7.62 (1H, d t, $J = 2, 8$ Hz), 8.43 (1H, d d, $J = 2, 5$ Hz), 8.60 (1H, d d, $J = 1, 2$ Hz)。【0275】

実施例 2 F. ヘプタン酸アビラテロンの調製



ヘプタン酸アビラテロンを、デカン酸アビラテロンを調製する手順（実施例 2 C）と類似の手順を使用して調製したが、塩化デカノイルの代わりに塩化ヘプタノイルを使用した。LCMS m/z 462.4 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ_{H} 0.9–2.2 (36H, m), 4.61 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6.00 (1H, q, $J = 5$ Hz), 7.21 (1H, d d, $J = 1, 5, 8$ Hz), 7.64 (1H, d t, $J = 2, 8$ Hz), 8.45 (1H, d d, $J = 2, 5$ Hz), 8.61 (1H, d d, $J = 1, 2$ Hz)。【0276】

実施例 2 G. イソカプロン酸アビラテロンの調製

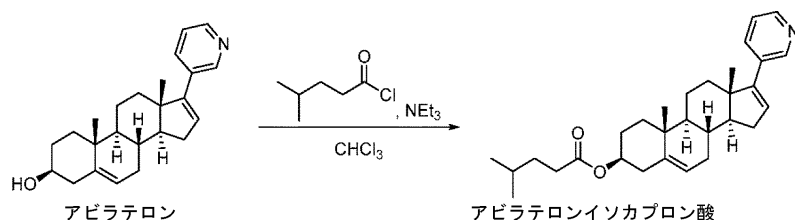
10

20

30

40

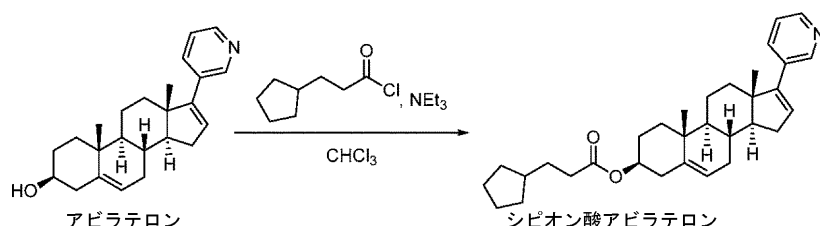
50



イソカプロン酸アビラテロンを、デカン酸アビラテロンを調製する手順（実施例 2 C）と類似の手順を使用して調製したが、塩化デカノイルの代わりに 4-メチルバレリル塩化物を使用した。LCMS m/z 448.4 ($M+H$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ_H 0.9–2.2 (34H, m), 4.61 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6.00 (1H, q, $J = 5$ Hz), 7.22 (1H, ddd, $J = 1, 5, 8$ Hz), 7.64 (1H, dt, $J = 2, 8$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J = 2, 5$ Hz), 8.62 (1H, dd, $J = 1, 2$ Hz)。

【0277】

実施例 2 H. シピオン酸アビラテロンの調製



スピオン酸アビラテロンを、デカン酸アビラテロンを調製する手順（実施例 2 C）と類似の手順を使用して調製したが、塩化デカノイルの代わりに 3-シクロペンチルプロパノイル塩化物を使用した。LCMS m/z 474.4 ($M+H$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ_H 0.9–2.3 (36H, m), 4.62 (1H, m), 5.41 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6.00 (1H, q, $J = 5$ Hz), 7.22 (1H, ddd, $J = 1, 5, 8$ Hz), 7.63 (1H, dt, $J = 2, 8$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J = 2, 5$ Hz), 8.62 (1H, dd, $J = 1, 2$ Hz)。

【0278】

実施例 3. アビラテロンプロドラッグの製剤の調製

実施例 3 A. 酢酸アビラテロンヒマシ油溶液の調製

酢酸アビラテロン注射用（IMデポー）ヒマシ油溶液を以下のように調製した。

【0279】

490 mg の酢酸アビラテロンを秤量し、クリンプストッパー付きの 10 mL 血清バイアルに入れた。8 mL のヒマシ油を、クリンプストッパー付きの別の 10 mL 血清バイアルに入れた。次に、2つのバイアルをアルミホイルで包み、30分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、7 mL の滅菌ヒマシ油を取り出し、滅菌酢酸アビラテロンに加え、バイアルに再び栓をし、クリンプシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローテーターにかけることによって、酢酸アビラテロンを溶解した。酢酸アビラテロンの滅菌溶液の最終濃度は 70 mg/mL であった。

【0280】

実施例 3 B. 酢酸アビラテロン・90%ヒマシ油、10%ベンジルアルコール溶液の調製

酢酸アビラテロン注射用（IMデポー）90%ヒマシ油、10%ベンジルアルコール溶液を以下のように調製した。

【0281】

10

20

30

40

50

700mgの酢酸アビラテロンを秤量し、クランプストッパー付きの10mL血清バイアルに入れた。8mLの90%ヒマシ油／10%ベンジルアルコール混合物を、クランプストッパー付きの別の10mL血清バイアルに入れた。次に、2つのバイアルをアルミホイルで包み、30分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、7mLの滅菌90%ヒマシ油／10%ベンジルアルコール溶液を取り出し、滅菌酢酸アビラテロンに加え、バイアルに再び栓をし、クランプシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローテーターにかけることによって、酢酸アビラテロンを溶解した。酢酸アビラテロンの滅菌溶液の最終濃度は91mg／mLであった。

【0282】

実施例3C．酢酸アビラテロン・50%ヒマシ油、50%安息香酸ベンジル溶液の調製

酢酸アビラテロン注射用（IMデポー）50%ヒマシ油、50%安息香酸ベンジル溶液を以下のように調製した。

【0283】

980mgの酢酸アビラテロンを秤量し、クランプストッパー付きの10mL血清バイアルに入れた。8mLの50%ヒマシ油／50%安息香酸ベンジル混合物を、クランプストッパー付きの別の10mL血清バイアルに入れた。次に、2つのバイアルをアルミホイルで包み、30分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、7mLの滅菌50%ヒマシ油／50%安息香酸ベンジル混合物溶液を取り出し、滅菌酢酸アビラテロンに加え、バイアルに再び栓をし、クランプシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローテーターにかけることによって、酢酸アビラテロンを溶解した。酢酸アビラテロンの滅菌溶液の最終濃度は124mg／mLであった。

【0284】

実施例3D．プロピオン酸アビラテロン・90%ヒマシ油、10%ベンジルアルコール溶液の調製

プロピオン酸アビラテロン注射用（IMデポー）90%ヒマシ油、10%ベンジルアルコール溶液を以下のように調製した。

【0285】

1,050mgのプロピオン酸アビラテロンを秤量し、クランプストッパー付きの10mL血清バイアルに入れた。8mLの90%ヒマシ油／10%ベンジルアルコール混合物を、クランプストッパー付きの別の10mL血清バイアルに入れた。次に、ビヒクルバイアルをアルミホイルで包み、30分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、8mLの滅菌90%ヒマシ油／10%ベンジルアルコール溶液を取り出し、プロピオン酸アビラテロンに加え、バイアルに再び栓をし、クランプシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローテーターにかけることによって、プロピオン酸アビラテロンを溶解した。プロピオン酸アビラテロンの滅菌溶液の最終濃度は197mg／mLであった。

【0286】

実施例3E．プロピオン酸アビラテロン・90%コーン油、10%ベンジルアルコール溶液の調製

プロピオン酸アビラテロン注射用（IMデポー）90%コーン油、10%ベンジルアルコール溶液を以下のように調製した。

【0287】

1,050mgのプロピオン酸アビラテロンを秤量し、クランプストッパー付きの10mL血清バイアルに入れた。8mLの90%コーン油／10%ベンジルアルコール混合物を、クランプストッパー付きの別の10mL血清バイアルに入れた。次に、ビヒクルバイアルをアルミホイルで包み、30分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、8mLの滅菌90%コーン油／10%ベンジルアルコール溶液を取り出し、プロピオン酸アビラテロンに加え、バイアルに再び

10

20

30

40

50

栓をし、クrimpシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローターにかけることによって、プロピオン酸アピラテロンを溶解した。プロピオン酸アピラテロンの滅菌溶液の最終濃度は168mg/mlであった。

【0288】

実施例3F．デカン酸アピラテロン・90%ヒマシ油、10%ベンジルアルコール溶液の調製

デカン酸アピラテロン注射用（IMデポー）90%ヒマシ油、10%ベンジルアルコール溶液を以下のように調製した。

【0289】

1,260mgのデカン酸アピラテロンを秤量し、クrimpストッパー付きの10mL血清バイアルに入れた。8mLの90%ヒマシ油/10%ベンジルアルコール混合物を、クrimpストッパー付きの別の10mL血清バイアルに入れた。次に、ビヒクルバイアルをアルミホイルで包み、30分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、8mLの滅菌90%ヒマシ油/10%ベンジルアルコール溶液を取り出し、デカン酸アピラテロンに加え、バイアルに再び栓をし、クrimpシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローターにかけることによって、デカン酸アピラテロンを溶解した。デカン酸アピラテロンの滅菌溶液の最終濃度は160mg/mlであった。

【0290】

実施例3G．デカン酸アピラテロン・90%コーン油、10%ベンジルアルコール溶液の調製

デカン酸アピラテロン注射用（IMデポー）90%コーン油、10%ベンジルアルコール溶液を以下のように調製した。

【0291】

1,260mgのデカン酸アピラテロンを秤量し、クrimpストッパー付きの10mL血清バイアルに入れた。8mLの90%コーン油/10%ベンジルアルコール混合物を、クrimpストッパー付きの別の10mL血清バイアルに入れた。次に、ビヒクルバイアルをアルミホイルで包み、30分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、8mLの滅菌90%コーン油/10%ベンジルアルコール溶液を取り出し、デカン酸アピラテロンに加え、バイアルに再び栓をし、クrimpシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローターにかけることによって、デカン酸アピラテロンを溶解した。デカン酸アピラテロンの滅菌溶液の最終濃度は170mg/mlであった。

【0292】

実施例3H．デカン酸アピラテロン（~200mg/ml）・70%コーン油、10%ベンジルアルコール、20%安息香酸ベンジル溶液の調製

デカン酸アピラテロン注射用（IMデポー、~200mg/ml）70%コーン油、10%ベンジルアルコール、20%安息香酸ベンジル溶液を以下のように調製した。

【0293】

2,500mgのデカン酸アピラテロンを秤量し、クrimpストッパー付きの20mL血清バイアルに入れた。60mLの70%コーン油/10%ベンジルアルコール/20%安息香酸ベンジル混合物を、クrimpストッパー付きの別の100mL血清バイアルに入れた。次に、ビヒクルバイアルをアルミホイルで包み、30分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、10mLの滅菌70%コーン油/10%ベンジルアルコール/20%安息香酸ベンジル溶液を取り出し、デカン酸アピラテロンに加え、バイアルに再び栓をし、クrimpシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローターにかけることによって、デカン酸アピラテロンを溶解した。デカン酸アピラテロンの滅菌溶液の最終濃度は209mg/mlであった。

【0294】

実施例 3 I. デカン酸アピラテロン (～240 mg/ml)・70%コーン油、10%ベンジルアルコール、20%安息香酸ベンジル溶液の調製

デカン酸アピラテロン注射用 (IMデポー、～240 mg/ml) 70%コーン油、10%ベンジルアルコール、20%安息香酸ベンジル溶液を以下のように調製した。

【0295】

3, 125 mg のデカン酸アピラテロンを秤量し、クリンプストッパー付きの 20 mL 血清バイアルに入れた。60 mL の 70%コーン油/10%ベンジルアルコール/20%安息香酸ベンジル混合物を、クリンプストッパー付きの別の 100 mL 血清バイアルに入れた。次に、ビヒクルバイアルをアルミホイルで包み、30 分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、10 mL の滅菌 70%コーン油/10%ベンジルアルコール/20%安息香酸ベンジル溶液を取り出し、デカン酸アピラテロンに加え、バイアルに再び栓をし、クリンプシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローテーターにかけることによって、デカン酸アピラテロンを溶解した。デカン酸アピラテロンの滅菌溶液の最終濃度は 2.42 mg/ml であった。

【0296】

実施例 3 J. イソカプロン酸アピラテロン・90%コーン油、10%ベンジルアルコール溶液の調製

イソカプロン酸アピラテロン注射用 (IMデポー) 90%コーン油、10%ベンジルアルコール溶液を以下のように調製した。

【0297】

1190 mg のイソカプロン酸アピラテロンを秤量し、クリンプストッパー付きの 10 mL 血清バイアルに入れた。8 mL の 90%コーン油/10%ベンジルアルコール混合物を、クリンプストッパー付きの別の 10 mL 血清バイアルに入れた。次に、ビヒクルバイアルをアルミホイルで包み、30 分の液体サイクルを使用してオートクレーブで滅菌した。滅菌後、バイアルを層流フードに移した。次に、6.4 mL の滅菌 90%コーン油/10%ベンジルアルコール溶液を取り出し、イソカプロン酸アピラテロンに加え、バイアルに再び栓をし、クリンプシールした。次に、超音波処理し、ボルテックスし、及びバイアルをローテーターにかけることによって、イソカプロン酸アピラテロンを溶解した。イソカプロン酸アピラテロンの滅菌溶液の最終濃度は 1.58 mg/ml であった。

【0298】

実施例 4 A. アピラテロンプロドラッグの溶解度試験

種々のアピラテロンプロドラッグの溶解度を以下のように試験した。結果を表 2 に示す。

【0299】

研究した各溶媒について、十分な量のプロドラッグを別々のガラスバイアルに量り入れ、1～2 mL の溶媒を加えた。得られた懸濁液を超音波処理し、ボルテックスした。プロドラッグが完全に溶解した場合は、過剰な物質が観察されるまでプロドラッグを追加した。溶解していないプロドラッグの大過剰がある場合、追加の希釈剤を追加することもある。使用した総質量及び体積を記録した。バイアルのそれぞれにしっかり蓋をして、必要に応じて光から保護するためにホイルで包んだ。バイアルを 25℃ (または必要とされる任意の他の温度) のインキュベータ内の実験用ローテーターにかけた。溶解度を評価する前に最低 1 日間、試料を平衡化させた。その後、再度、典型的には約 1 週間後、プロドラッグのそれぞれの溶解度を確認した。

【0300】

適切な時点で、バイアルをインキュベータから取り外した。バイアルのそれぞれからの少量の上澄液を、0.22 または 0.45 µm フィルタを具備するマイクロ遠心チューブに移した。液体の全てがフィルタを通過してチューブの底に達するまで、チューブを 10,000 rpm で遠心分離にかけた。あるいは、0.22 または 0.45 µm 注射器フィルタを使用して試料を濾過した。濾過した液体を HPLC を使用して評価した。試料を必要に応じて希釈し、試料濃度を基準に照らして同類として分類した。

【0301】

(表2) アビラテロンプロドラッグの溶解度

ビヒクル	アビラテロンプロドラッグの溶解度 (mg/ml)			
	酢酸エステル	プロピオン酸エステル	ブタン酸エステル	デカン酸エステル
ヒマシ油	74	154	36	188
ヒマシ油、10%ベンジルアルコール	112	188	52	190
ヒマシ油、10%安息香酸ベンジル	91	—	—	—
ヒマシ油、50%安息香酸ベンジル	148	—	—	—
ゴマ油	27	86	17	130
綿実油	27	85	17	152
コーン油	56	134	30	183
コーン油、10%ベンジルアルコール	—	223	—	277

10

20

【0302】

(表2) アビラテロンプロドラッグの溶解度 (続き)

ビヒクル	アビラテロンプロドラッグの溶解度 (mg/ml)				
	シピオン酸エステル	イソカプロン酸エステル	ヘプタン酸エステル	ヘキサン酸エステル	ペンタン酸エステル
ヒマシ油	48	120	124	173	89
ヒマシ油、10%ベンジルアルコール	108	160	171	188	121
コーン油	70	103	124	133	81
コーン油、10%ベンジルアルコール	121	183	189	204	146

30

【0303】

非経口製剤は、投与前に滅菌する必要がある。これは、熱滅菌法（例えば、乾熱または湿熱）、放射線滅菌（例えば、ガンマ線滅菌）、濾過滅菌（例えば、0.22マイクロメートルのメンブランフィルタ）またはガス滅菌法（例えば、ホルムアルデヒドまたはエチレンオキシドガス）を含む、様々な技術によって実現可能である。

40

【0304】

実施例4B. デカン酸アビラテロン製剤または油性ビヒクルの溶解度、粘度、及びグライドリ試験

本実施例では、種々のデカン酸アビラテロン製剤及び油性ビヒクルの特性を試験する。

【0305】

まず、更なる溶解度研究による、デカン酸アビラテロン製剤・70%コーン油、10%ベンジルアルコール、20%安息香酸ベンジルの溶解度の利点を示す。下記の表2Aを参照されたい。表2の研究に使用したデカン酸アビラテロンは、実施例6Aから得たもので

50

ある。

(表 2 A) 異なるビヒクル中のデカン酸アピラテロンの溶解度研究

処方			平衡飽和溶解度 (R T、m g / m l)
コーン油	ベンジルアルコール	安息香酸ベンジル	
1 0 0 %	—	—	6 3
9 0 %	—	1 0 %	7 9
8 0 %	—	2 0 %	9 4
9 5 %	5 %	—	1 0 8
9 0 %	1 0 %	—	1 7 0
8 5 %	5 %	1 0 %	1 4 8
7 0 %	1 0 %	2 0 %	2 4 0

【 0 3 0 6 】

本研究から分かるように、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は、コーン油中のデカン酸アピラテロンの溶解度を大幅に高めることができる。図 1 3 A 及び 1 3 B も参照されたい。

【 0 3 0 7 】

追加の実験もまた、安息香酸ベンジルを含めると、油性ビヒクルの粘度とグライド力が低下することも示した。このような油性ビヒクルは、本明細書のアピラテロンプロドラッグを製剤化する際に、必要に応じて有利に使用することができ、低い粘度及び低いグライド力のアピラテロンプロドラッグ製剤を提供することが期待される。

【 0 3 0 8 】

グライド力試験を、張力及び圧縮試験機（例えば、L l o y d プレスまたは等価物）、N E X Y G E N P l u s 材料試験ソフトウェア、または等価のロードセル 2 5 0 N、5 m L アーロックシリンジ（例えば、B e c t o n , D i c k i n s o n a n d C o m p a n y / B D、P / N 3 0 9 6 4 6）、または等価の 2 3 ゲージ、長さ 1. 5 インチ、薄壁、精密グライド針（例えば、B e c t o n , D i c k i n s o n a n d C o m p a n y / B D、P / N 3 0 5 1 9 4）、または等価の 2 7 ゲージ、長さ 1. 5 インチ、標準壁、精密グライド針（例えば、B e c t o n , D i c k i n s o n a n d C o m p a n y / B D、P / N 3 0 1 6 2 9）、または等価物を用いて実施した。

【 0 3 0 9 】

表 2 B は、添加剤を含まない油性ビヒクル、1 0 % ベンジルアルコールを含む油性ビヒクル、2 0 % 安息香酸ベンジルを含む油性ビヒクル、または 1 0 % ベンジルアルコールと 2 0 % 安息香酸ベンジルとの組み合わせを含む油性ビヒクルの粘度を示す。図 1 3 C も参照されたい。

(表 2 B) 添加剤を含む種々の油の粘度 (P a * s)

溶媒	なし	10%ベンジルアルコール	20%安息香酸ベンジル	20%安息香酸ベンジルと10%ベンジルアルコール
コーン油	0.0550	0.0386	0.0371	0.0267
ゴマ油	0.0594	0.0409	0.0395	0.0277
ピーナツ油	0.0671	0.0458	0.0434	0.0302
綿実油	0.0591	0.0408	0.0396	0.0280
M i g l y o l 812	0.0259	0.0193	0.0204	0.0154

10

【0310】

表2C及び2Dは、それぞれ、23ゲージ針、または27ゲージ針を使用した場合の、添加剤を含まない油性ビヒクル、10%ベンジルアルコールを含む油性ビヒクル、20%安息香酸ベンジルを含む油性ビヒクル、または10%ベンジルアルコールと20%安息香酸ベンジルとの組み合わせを含む油性ビヒクルのグライド力(N)を示す。図13D及び13Eも参照されたい。

20

(表2C) 添加剤を含む種々の油のグライド力(N)、23ゲージ針

溶媒	なし	10%ベンジルアルコール	20%安息香酸ベンジル	20%安息香酸ベンジルと10%ベンジルアルコール
コーン油	13.4	8.7	8.0	7.5
ゴマ油	12.4	9.7	8.7	6.1
ピーナツ油	14.6	12.9	10.9	6.6
綿実油	11.9	10.8	10.1	5.7
M i g l y o l 812	12.4	6.7	6.5	4.1

30

(表2D) 添加剤を含む種々の油のグライド力(N)、27ゲージ針

40

50

溶媒	なし	10%ベンジルアルコール	20%安息香酸ベンジル	20%安息香酸ベンジルと10%ベンジルアルコール
コーン油	91.5	66.4	53.0	48.5
ゴマ油	92.6	68.0	63.2	46.1
ピーナツ油	85.6	74.0	58.2	49.2
綿実油	99.3	68.4	63.8	45.0
M i g l y o l 812	46.8	35.4	37.7	27.2

10

【0311】

実施例5

アビラテロンプロドラッグ製剤投与後のラット、イヌにおけるアビラテロン血漿薬物動態
 実施例5A. ラット及びイヌにおけるアビラテロン及び酢酸アビラテロンのPK研究

20

最初のラット研究では、いくつかの製剤を検討した。これらの製剤を、酢酸アビラテロンをヒマシ油の溶液として、またはリン酸ナトリウム緩衝液、0.1% Tweenの懸濁液として、ならびに、ヒマシ油のアビラテロン懸濁液、またはリン酸ナトリウム緩衝液、0.1% Tweenの水性混合物として、構成した。これらの長時間作用型IM製剤の製造は、薬物を1つのバイアルに入れ、可溶化溶液を別のバイアルに入れ、それぞれのバイアルを滅菌するといった一般的な工程に従うものである。成分を滅菌してすぐ、滅菌条件下でそれらを共に混合し、最終製品を製造する。薬物が溶液である場合、滅菌工程中に薬物が分解する可能性があるため、滅菌は個別に行う。加えて、油の粘度または2つの配合物の懸濁性のために、濾過滅菌よりもこの滅菌工程を選択した。

【0312】

30

動物モデルとしてラットの代わりにイヌを使用して、別の研究を行った。4つの製剤をこの研究に取り入れた。それらの製剤は、水性システム（特定のIV）の酢酸アビラテロンの溶液、及び、酢酸アビラテロンのヒマシ油溶液、酢酸アビラテロンの90%ヒマシ油及び10%ベンジルアルコール溶液、または酢酸アビラテロンの50%ヒマシ油及び50%安息香酸ベンジル溶液であった。

【0313】

上記の製剤をIV注射またはIM注射としてラットまたはイヌの各動物の後肢（複数可）へ投与した。研究期間にわたって血漿試料を採取し、プロドラッグとアビラテロンとの両方を分析した。ラット研究の結果を、表3及び図1に提示する。

【0314】

40

（表3）アビラテロンまたは酢酸アビラテロンの種々の製剤をラットにIM注射した後のアビラテロンのグループ別平均血漿薬物動態パラメータ

50

グループ	動物	T_{max} (h r)	C_{max} (n g / m L)	AUC_{last} (n g * h r / m L)
1	数	5	5	5
	平均	39.2	21.6	93.4
	標準偏差	35.3	26.1	33.2
	変動係数%	90.2	121	35.5
2	数	5	5	5
	平均	8.00	3.84	32.9
	標準偏差	0.00	2.40	71.6
	変動係数%	0.00	62.6	21.8
3	数	5	5	4
	平均	2.60	13.3	16.3
	標準偏差	1.34	16.0	17.4
	変動係数%	51.6	120	107
4	数	3	3	0
	平均	1.67	1.43	
	標準偏差	0.577	0.261	

グループ1：酢酸アビラテロンのヒマシ油溶液（70mg/mL）；グループ2：酢酸アビラテロンのリン酸ナトリウム緩衝液、0.1% Tween 懸濁液（70mg/mL）；グループ3：アビラテロンのヒマシ油懸濁液（62.5mg/mL）；グループ4：アビラテロンのリン酸ナトリウム緩衝液、0.1% Tween 懸濁液（62.5mg/mL）
【0315】

ラット研究によるデータは、酢酸アビラテロンを含有する製剤がアビラテロンを含有する製剤よりも著しく良好に機能したことを示した。さらに、溶液としての酢酸アビラテロンを含有するグループ1の製剤は、溶液ではなく懸濁液としての酢酸アビラテロンを含有するグループ2の製剤よりも良好に機能した。

【0316】

図1は、酢酸アビラテロン製剤を35mg/kgの投与量で5匹のオスのラットの大腿筋にIM注射した後の、ラットにおけるアビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移を示す。酢酸アビラテロンIMデポー投与後の全身曝露量を評価するための血液試料を、投与してから1、2、4、8、24、48、72及び168時間後に採取し、アビラテロン及び酢酸アビラテロンについて分析した。本研究では、酢酸アビラテロンヒマシ油溶液製剤を、酢酸アビラテロン水性懸濁液製剤、ならびにアビラテロン水性溶液及びヒマシ油懸濁液と比較した。

【0317】

最初に、植物油及び水性溶液を含む懸濁液としてアビラテロンをラットに筋肉内投与することを試みた。驚くべきことに、アビラテロンそれ自体では、血漿中レベルは、非常に低いものであった（図1を参照）。また、驚くべきことに、水性懸濁液での酢酸アビラテロンの使用は、低い血漿中レベルをもたらした（図1を参照）。逆に、酢酸アビラテロンの植物油溶液は、筋肉内注射後、ラットにおける血漿中レベルが最も高かっただけでなく、最も長いアビラテロンの血漿中濃度をもたらした（図1を参照）。

【0318】

酢酸アビラテロンヒマシ油 I M デポー溶液製剤は、アビラテロン及び酢酸アビラテロン水性溶液及びヒマシ油懸濁液と比較して、168 時間にわたって、アビラテロンの優れた血漿中濃度を示した。

【0319】

イヌ研究の結果を、表 4 及び図 2 に提示する。

(表 4) 酢酸アビラテロンをイヌに I V 及び I M 注射した後のアビラテロンのグループ別平均血漿薬物動態パラメータ

グループ	投与量 (mg/kg)	動物	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} / 投与量	AUC _{last} (hr*ng/ mL)	AUC _{last} / 投与量	AUC _{INF} (hr*ng/mL)	AUC _{INF} / 投与量	t _{1/2} (hr)	%F
1	10	N	9	9	9	9	9	9	9	9	
		平均	0.0830	8560	856	5920	592	5990	599	4.64	
		SD	0.00	2170	217	1590	159	1630	163	1.33	
		CV%	0.00	25.4	25.4	26.9	26.9	27.3	27.3	28.6	
2	19	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均	56.0	60.6	2.89	8910	469	8990	473	78.4	86.2
		SD	13.9	14.4	0.684	1830	96.3	1790	94.2	10.2	9.58
		CV%	24.7	23.7	23.7	20.5	20.5	19.9	19.92	13.1	11.1
3	27	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均	56.0	97.7	3.26	14900	551	15000	555	87.3	85.7
		SD	13.9	39.2	1.45	3940	146	3940	146	3.73	2.11
		CV%	24.7	40.1	40.1	26.5	26.5	26.3	26.3	4.27	2.46
4	38	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		平均	21.3	153	4.04	12400	327	12500	329	66.0	61.7
		SD	23.1	33.5	0.882	3350	88.2	3370	88.6	13.4	28.8
		CV%	108	21.8	21.8	26.9	26.9	27.0	27.0	20.2	46.7

グループ 1：酢酸アビラテロン溶液（33%HP-β-シクロデキストリン水溶液）を10 mg/kg の投与量で I V 投与；グループ 2：酢酸アビラテロンのヒマシ油溶液（66

mg/ml)を21mg/kgの投与量でIM投与；グループ3：酢酸アビラテロンの10%ベンジルアルコールを含むヒマシ油溶液(91mg/ml)を30mg/kgの投与量でIM投与；グループ4：酢酸アビラテロンの50%安息香酸ベンジルを含むヒマシ油溶液(124mg/ml)を42mg/kgの投与量でIM投与。

【0320】

イヌの研究によるデータは、酢酸アビラテロンをヒマシ油（ベンジルアルコールの有無にかかわらず）の溶液として与えたところ、504時間まで測定可能な血中レベルが得られたことを示した。さらに、安息香酸ベンジルを含む製剤は、測定可能なレベルの酢酸アビラテロンを生成したが、製剤は注射部位でイヌを刺激することが判明し、1匹または2匹のイヌは、注射部位をなめたり、噛みついたりして傷口が生じた。これにより、これらの動物によって吸収されるプロドラッグの割合が大幅に減少し、この投与グループでの吸収されたプロドラッグの平均割合が大幅に減少した(61.7%)。これらの製剤の絶対バイオアベイラビリティの結果は、61.7~86.2%の範囲であった。

【0321】

図2は、種々の酢酸アビラテロン製剤を19、27、及び38mg/kgの投与量でオスのイヌの大腿筋に（各製剤を3匹のイヌに）IM注射した後の、イヌにおけるアビラテロンの平均血漿中濃度の経時的推移を示す。酢酸アビラテロンIMデポー投与後の全身曝露量を評価するための血液試料を、投与してから0.5、1、2、3、4、5、8、24、48、60、120、168、336及び504時間後に採取し、アビラテロン及び酢酸アビラテロンについて分析した。

【0322】

酢酸アビラテロンのヒマシ油、ヒマシ油/ベンジルアルコール、及びヒマシ油/安息香酸ベンジルIMデポー溶液製剤は、504時間の長時間にわたるアビラテロンの血漿中濃度を示した。

【0323】

IMデポー製剤のバイオアベイラビリティを測定するために、酢酸アビラテロンのIV投与(10mg/kgの投与量)を本研究に含めた。バイオアベイラビリティは、86.2%、85.7%、及び61.7%であることが判明した。

【0324】

コンピュータモデリングを使用して、IMラット及びイヌ研究から取得したデータに基づいて、ヒトへIM投与されるアビラテロンプロドラッグのヒト薬物動態プロファイルを予測した。モデリングでは、2~4週ごとに、IM投与量600mg~2,000mgの酢酸アビラテロンをヒト対象へ投与すると、ヒト対象における所望の血漿薬物動態プロファイル（すなわち、少なくとも2週間にわたる、80%を超えるバイオアベイラビリティ、1.0ng/ml~8.4ng/ml超、例えば1ng/ml超、2ng/ml超、4ng/ml超、または8.4ng/ml超のアビラテロンのC_{min}値、及びおよそ10ng/ml~400ng/mlのアビラテロンのC_{max}値）が得られると予測された。予測された2週ごとに投与されるIM投与量600mgの酢酸アビラテロンを、現在の経口投与量1,000mg/日（2週間の投与期間で14,000mgとなる）のZytiga（登録商標）と比較する必要がある。食事の影響の排除を伴う、IM送達の高いバイオアベイラビリティは、患者の変動性を低くし、これにより、より高い及び低い頻度の血漿トラフレベルと共に、より良好な有効性をもたらすはずである（参考、去勢抵抗性前立腺癌患者における前立腺特異抗原応答の改善及び無増悪生存期間の改善に関してはC_{min}は8.4ng/ml超である）（Carton et al., Eur. J. Can. 72:54, 2017）。

【0325】

実施例5B. イヌにおけるプロピオン酸アビラテロン及びデカン酸アビラテロンのPK研究

これは、ビーグル犬へ筋肉内注射(IM)及び静脈内注射で投与したいくつかのアビラテロンプロドラッグ（プロピオン酸エステル及びデカン酸エステル）の単回投与のバイオアベイラビリティ研究である。

【0326】

本研究に使用した製剤及び用量を以下に示す。

1) 筋肉内 (IM) ; プロピオン酸アビラテロンの10%ベンジルアルコール/90%ヒマシ油溶液 (197mg/mL) を、41mg/kgの用量で投与

2) 筋肉内 (IM) ; プロピオン酸アビラテロンの10%ベンジルアルコール/90%コーン油溶液 (168mg/mL) を、41mg/kgの用量で投与

3) 筋肉内 (IM) ; デカン酸アビラテロンの10%ベンジルアルコール/90%ヒマシ油溶液 (160mg/mL) を、50mg/kgの用量で投与

4) 筋肉内 (IM) ; デカン酸アビラテロンの10%ベンジルアルコール/90%コーン油溶液 (170mg/mL) を、50mg/kgの用量で投与

5) 静脈内 (IV) ; プロピオン酸アビラテロンの40%HP- β -CD/25mMリン酸ナトリウム (pH7.4) 溶液 (0.57mg/mL) を、1mg/kgの用量で投与

6) 静脈内 (IV) ; デカン酸アビラテロンの40%HP- β -CD/25mMのリン酸ナトリウム (pH7.4) 溶液 (0.37mg/mL) を、1.2mg/kgの用量で投与

【0327】

研究デザインの要約を下記の表5に示す。

(表5) 実験研究デザイン

グループ	試験物質	経路	投与量 (mg/kg) *	投与濃度 (mg/mL)	動物の数
1	40%HP- β -シクロデキストリン中のプロピオン酸アビラテロン	IV	1	0.57	6
2	40%HP- β -シクロデキストリン中のデカン酸アビラテロン	IV	1.2	0.37	6
3	90%ヒマシ油/10%ベンジルアルコール中のプロピオン酸アビラテロン	IM	41	197	3
4	90%コーン油/10%ベンジルアルコール中のプロピオン酸アビラテロン	IM	41	168	3
5	90%ヒマシ油/10%ベンジルアルコール中のデカン酸アビラテロン	IM	50	160	3
6	90%コーン油/10%ベンジルアルコール中のデカン酸アビラテロン	IM	50	170	3

*投与量は、プロドラッグ濃度である。

等価アビラテロン活性用量は、IV投与では0.82mg/kg、IM投与では35mg/kgであった。

【0328】

I V投与を介して全ての動物へ投与した。72時間のウォッシュアウト期間の後、I M経路を介して全てのイヌへ投与した。投与量は、10kgの想定体重をベースとした。I V投与後、投与してから0.083、0.1667、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、及び24時間後に血液を採取した。I M投与後、投与してから0.5、1、2、3、4、5、8、及び12時間後、ならびに1、2、3、5、7、14、21、28、35、42、49、56（デカン酸エステルのみ）及び63（デカン酸エステルのみ）日後に血液を採取した（投与した時間に近い時間で採取した）。血液を血漿に処理し、プロドラッグ及びアビラテロンについて得られた血漿試料を分析した。

【0329】

プロピオン酸アビラテロンのI V投与後、動物には定量可能な血漿中濃度が1つまたは2つしかなかったため、信頼できる薬物動態パラメータを評価することができなかった。

【0330】

Phoenix WinNonlin (v8.1) 非コンパートメント解析ファンクション（AUC算出のための線形台形法）を使用して、血漿中濃度対時間データに基づいて薬物動態分析を実施した。公称投与量値とサンプリング時間を計算に使用した。PK計算の目的で、「BLQ」と報告された濃度は全てゼロに設定した。

【0331】

C_{max}及び対応するT_{max}値を濃度対時間データの直接評価によって決定した。線形台形法を使用して全てのAUC計算を実施した。

【0332】

データが許す限り、終末消失速度定数（ラムダ_z、λ_z）を計算した。λ_zの値を、下記の制約付きで自然対数変換濃度対時間の回帰直線の傾きによって決定した。

- ・ データポイントは、1本の直線の周辺にランダムに分散しなければならない；
- ・ 回帰では、C_{max}の後の少なくとも3つのデータポイントを使用しなければならない；
- ・ 回帰の相関係数（R²）は、0.80超でなければならない；

【0333】

確認された終末相（λ_z）の信頼性を最適化するために、可能な場合には、λ_zを規定するのに使用するデータポイントを手動で選択した。上述のガイドラインを満たしていないラムダ_zプロファイルは、アスタリスクの付いているその動物のプロファイルのAUC_{INF}、t_{1/2}、CL/F、及びV_z/Fパラメータを除外し、かつ要約記述統計からその結果を除いた。

【0334】

AUC_{INF}値を次のように計算した：AUC_{last} + (C_{last}/λ_z)。CL/Fを次のように計算した：投与間隔ごとの投与量 / (AUC_{INF})。またV_z/Fを次のように計算した：投与間隔ごとの投与量 / (AUC_{INF} * λ_z)。終端t_{1/2}を次のように計算した：ln(2) / λ_z。ラムダ_z間隔が計算された半減期よりも少なくとも2倍を超えなかった場合、半減期の値は信頼できないものとしてアスタリスクを用いてフラグを立て、記述統計から除外した。

【0335】

平均血漿中濃度対時間データを標準偏差（SD）及び変動係数パーセント（CV%）と共に提示し、有効数字3桁で記録した。PKパラメータ値を平均、SD、及びCV%で提示する。個々のT_{max}値を有効数字2桁で記録したが、他の全ての値及び記述統計は、有効数字3桁で記録した。

【0336】

I V投与後の、プロドラッグ及びアビラテロンの個々の動物及びグループ別平均PKパラメータを表6及び表7に提示する。I M投与後の、プロドラッグ及びアビラテロンの個々の動物及びグループ別平均PKパラメータを表8及び表9に提示する。イヌへの投与後の、グループ別平均血漿中濃度の経時的推移を図5～図10にプロットする。

10

20

30

40

50

【0337】

I V投与の結果：デカン酸アビラテロン（プロドラッグ）のI V投与後、プロドラッグの平均C L値を計算すると8.88 mL/min/kgであり、これは、クリアランスが低いと見なされた。0.84 mg/kgの投与量値を使用した場合（プロドラッグのアビラテロンへの転化率を100%と仮定した場合）、アビラテロンの平均C L/F値は97.8 mL/min/kgであった。プロドラッグの平均V z値は0.659 L/kg、アビラテロンの平均V z/F値は13.0 L/kgであった。平均 $t_{1/2}$ 値は、それぞれ、プロドラッグの場合は0.86時間、アビラテロンの場合は1.5時間であった。

【0338】

投与後の最初の2時点しかプロピオン酸アビラテロンの曝露が観察されなかったため、信頼できるPKパラメータを計算することができなかった。プロピオン酸アビラテロン（プロドラッグ）のI V投与後、アビラテロンの平均C L/F値は114 mL/min/kg、平均V z/F値は20.8 L/kgであった。アビラテロンの平均 $t_{1/2}$ 値は、2.1時間であった。

【0339】

プロピオン酸アビラテロンのI V投与後のアビラテロンのC_{max}値は、ほぼ4倍高かったが、AUC値は等価であり（2倍以内の差）、プロドラッグ間の差はほんのわずかなものであることを示した。

【0340】

I M投与の結果：2つのデカン酸エステル製剤のI M投与後、アビラテロンの平均T_{max}値は、2つの製剤のどちらも5.0日であり、デカン酸エステルの平均T_{max}値は、製剤間で0.11～0.26日の範囲であった。プロドラッグ及びアビラテロンの平均曝露量（C_{max}とAUC値によって明示される）は、2つの製剤間で2倍以内の差であった。プロドラッグの終末消失相は、7日目の時点以降、安定した負の勾配が達成されなかったため、追加の動態パラメータを評価することができなかった。アビラテロンの平均 $t_{1/2}$ 値（終末 $t_{1/2}$ ）は、投与後、2ビヒクルで23及び24日であった。アビラテロンの絶対バイオアベイラビリティの推定値を、平均AUC_{INF}値を使用して、I V投与（145 h*ng/mL）及びI M投与（投与量及び時間単位に応じて補正＝グループ5は104 h*ng/mL、及びグループ6は134 h*ng/mL）後に計算した。バイオアベイラビリティは、それぞれ、グループ5は72%、及びグループ6は92%であった。

【0341】

2つのプロピオン酸エステル製剤のI M投与後、製剤間のアビラテロンの平均T_{max}値は、0.56または0.61日の範囲であり、プロピオン酸エステルの平均T_{max}値は、0.11～0.26日（2.3～6.2時間）の範囲であった。プロドラッグ及びアビラテロンの平均曝露量（C_{max}とAUC値によって明示される）は、2つの製剤間で2倍以内の差であった。7日目の時点を除いて（7日目以降の値はない）、プロドラッグの平均 $t_{1/2}$ 値は、投与後、2つの異なるビヒクルで0.98～1.7日であった。アビラテロンの平均 $t_{1/2}$ 値は、投与後、2ビヒクルで1.8及び4.5日であった。アビラテロンの絶対バイオアベイラビリティの推定値を、平均AUC_{INF}値を使用して、I V投与（127 h*ng/mL）及びI M投与（投与量及び時間単位に応じて補正＝グループ3は105 h*ng/mL、及びグループ4は94.1 h*ng/mL）後に計算した。バイオアベイラビリティは、それぞれ、グループ3は83%、及びグループ4は74%であった。

【0342】

表6～9及び図5～10に本実施例のPK研究の要約を提示する。

【0343】

コンピュータモデリングを使用して、ラット及びイヌ研究から取得したデータに基づいて、ヒトへI M投与されるデカン酸アビラテロンのヒト薬物動態プロファイルを予測した。WinNonlin Phoenixのfully-validated version（8.1）を使用して、薬物動態（PK）モデリング及びシミュレーションを実施した

10

20

30

40

50

。線形PK（指数関数）モデルを、アビラテロン（酢酸エステルまたはデカン酸エステル製剤）のラット及びイヌへのIV投与後のアビラテロンの血漿中濃度の経時的推移に適合させた。クリアランス（CL）及び分布容積（Vss）の導出したPKパラメータを、相対成長スケーリングによってヒトで予測した。イヌへのIM投与後のアビラテロンのバイオアベイラビリティの速度（K01）及び利用率（F）をデコンボリューションによって推定し、K01及びFの値はヒトで等価であると仮定した。予測したPKパラメータ（CL、Vss、K01、及びF）を使用して、（アビラテロンの線形反応速度を仮定した）種々の規定された用法・用量によるIM投与後のヒトにおける血漿中濃度の経時的推移をシミュレートした。モデリングにより、2週ごとの120mg程度の少量のデカン酸アビラテロンのIM投与は、約8ng/ml超のアビラテロンの定常状態でのCmin値、約14ng/mlのアビラテロンの定常状態でのCmax値を伴って、ヒトにおける治療上有効なアビラテロン血漿中濃度を達成できると予測した。また、モデリングにより、デカン酸アビラテロンのIM投与は、月に1回または一ヶ月超に1回のヒトでの用法・用量に好適であり、これにより、治療上有効なアビラテロンの血漿中濃度を得ることができると予測した。例えば、約350mgのデカン酸アビラテロンを4週に1回IM投与するだけで、約8ng/mlを超えるアビラテロンの定常状態でのCmin値を提供するのに十分である。アビラテロンの定常状態でのCmax値は、投与量に比例する。図11A、図11B、図11C、及び図11Dも参照されたい。本開示に照らして、場合によっては、用法・用量は、治療される対象におけるアビラテロンのある程度の曝露量を達成するために、より多い投与頻度または異なるアビラテロン薬物を伴う初期投与期間、それに続いて、本明細書に記載されるような月に1回（または一ヶ月超に1回）の用法・用量を含んでもよい。例えば、場合によっては、用法・用量は、2週に1回、例えば、約2～3回のデカン酸アビラテロンの初期IM投与、それに続く月に1回のデカン酸アビラテロンの投与を含んでもよい。コンピュータモデリングにより、このような用法・用量は、治療期間中の約8ng/mlを超えるアビラテロンの定常状態でのCmin値を達成できると予測した。

（表6）1.2mg/kgのデカン酸アビラテロンをイヌ（N=6）にIV投与した後のグループ別アビラテロンまたはデカン酸アビラテロンの平均血漿PKパラメータ

10

20

30

40

50

分析物 投与量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₈ (h*ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	V _z または V _z /F (L/kg)	CLまたは CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (h)
アビラテロン 0.83	平均	57.2	135	143	145	13.0	97.8	1.54
	SD	5.78	21.7	28.0	26.9	2.86	17.6	0.202
	CV%	10.1	16.0	19.6	18.5	22.0	18.0	13.1
デカン酸 アビラテロン 1.2	平均	1890	2250	2260	2260	0.659	8.88	0.858
	SD	220	143	141	142	0.0329	0.577	0.0202
	CV%	11.6	6.35	6.26	6.27	5.00	6.50	2.36

(表7) 1 mg / kg のプロピオン酸アビラテロンをイヌ (N = 6) に I V 投与した後のグループ別アビラテロンまたはプロピオン酸アビラテロンの平均血漿 P K パラメータ

10

20

30

40

50

分析物 投与量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₈ (h*ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	V _z /F (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (day)
アビラテロン 0.86	平均	222	112	126	127	20.8	114	2.11
	SD	30.8	11.9	14.1	14.2	2.53	12.9	0.142
	CV%	13.9	10.7	11.2	11.2	12.2	11.3	6.76
プロピオン酸 アビラテロン 1.0	平均	27.1						
	SD	5.47						
	CV%	20.2						

(表8) 41mg/kgのデカン酸アビラテロンをイヌにIM投与した後の個々の動物及びグループ別アビラテロンまたはデカン酸アビラテロンの平均血漿PKパラメータ

10

20

30

40

50

分析物	グループ	T _{max} (d)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₈ (d*ng/mL)	AUC _{last} (d*ng/mL)	AUC _{INF} (d*ng/mL)	V _z /F (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (d)
アビラテロン	5	3	3	3	3	2	2	2	2
	平均	5.0	5.66	99.2	141	178	6560	138	23
	SD	0.0	1.25	13.3	19.8	21.9	1170	17.0	1.3
	CV%	0.00	22.1	13.4	14.1	12.3	17.8	12.3	5.53
アビラテロン	6	3	3	3	3	2	2	2	2
	平均	5.0	8.99	135	184	229	5330	107	24
	SD	0.0	0.760	14.1	4.28	28.0	300	13.0	4.3
	CV%	0.00	8.45	10.5	2.33	12.2	5.62	12.2	17.8
デカン酸 アビラテロン	5	3	3	3	3	0	0	0	0
	平均	0.26	4.15	16.6	30.0				
	SD	0.21	0.673	1.72	8.07				
	CV%	81.2	16.2	10.3	26.9				
デカン酸 アビラテロン	6	3	3	3	3	0	0	0	0
	平均	0.11	6.61	21.9	35.9				
	SD	0.024	2.70	6.12	1.40				
	CV%	21.8	40.9	27.9	3.89				

(表9) 50 mg / kg のプロピオン酸アビラテロンをイヌ (N = 3) にIM投与した後の個々の動物及びグループ別アビラテロンまたはプロピオン酸アビラテロンの平均血漿PKパラメータ

10

20

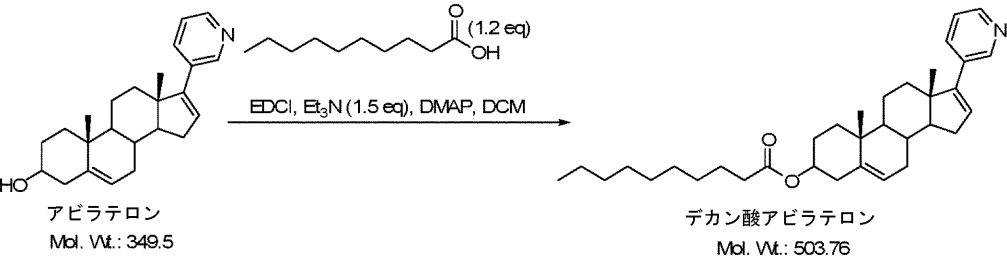
30

40

50

分析物	グループ	T _{max} (d)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₈ (d*ng/mL)	AUC _{last} (d*ng/mL)	AUC _{TNF} (d*ng/mL)	V _z /F (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (d)
アビラテロン	3	平均	22.8	215	217	219	1050	112	4.53
		SD	1.55	19.1	19.9	19.6	219	10.5	0.949
		CV%	75.5	8.88	9.20	8.92	20.9	9.38	21.0
アビラテロン	4	平均	74.9	198	190	196	467	124	1.81
		SD	29.0	12.0	14.5	11.7	36.8	7.45	0.135
		CV%	56.8	6.05	7.60	5.98	7.88	6.00	7.44
プロピオン酸 アビラテロン	3	平均	7.15	15.7	13.0	14.9	6870	1980	1.71
		SD	1.02	3.08	2.82	3.29	1570	481	0.502
		CV%	43.7	19.6	21.7	22.1	22.9	24.3	29.3
プロピオン酸 アビラテロン	4	平均	31.6	28.6	28.0	29.0	2110	1000	0.983
		SD	18.4	5.67	5.97	5.29	937	181	0.264
		CV%	91.6	19.8	21.3	18.2	44.4	18.0	26.9

【 0 3 4 4 】
実施例 6 A . デカン酸からのデカン酸アビラテロンの大規模調製



10

20

30

40

50

ジクロロメタン（3500 mL）中のアピラテロン（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DMA P（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時間撹拌した。

【0345】

続いて、10重量%のNaH₂PO₄水溶液（4000 mL）を加え、反応物を20分間撹拌した。有機層を分離し、10重量%のNaH₂PO₄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）で溶媒交換し、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の粗デカン酸アピラテロンを得た。

【0346】

510 gの粗デカン酸アピラテロンを40℃でアセトン（4000 mL）に溶解させた。溶液を濾紙に通して濾過した。濾液を12 Lの3つ口フラスコに移し、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、室温にて一晩撹拌した。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。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）：d_H 8.62（d, 1 H, J = 1.9 Hz）, 8.31（dd, 1 H, J = 4.9, 1.6 Hz）, 7.64（dt, 1 H, J = 7.9, 1.9 Hz）, 7.21（ddd, 1 H, J = 8.0, 4.9, 0.8 Hz）, 6.01–5.97（m, 1 H）, 5.44–5.40（m, 1 H）, 4.68–4.58（m, 1 H）, 2.39–2.23（m, 3 H）, 2.27（t, 2 H, J = 7.6 Hz）, 2.12–2.00（m, 3 H）, 1.91–1.54（m, 10 H）, 1.49（dt, 1 H, J = 11.9, 5.1 Hz）, 1.35–1.23（m, 12 H）, 1.20–1.07（m, 2 H）, 1.08（s, 3 H）, 1.05（s, 3 H）, 0.88（t, 3 H, 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%。

【0347】

HPLC法を使用して、本実施例で得られたデカン酸アピラテロンは、重量比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、デカン酸アピラテロン試料をメタノール内で調製した。HPLC条件は以下の通りであった：HPLCカラム：Halo C8（2.7 μm、100 × 3.0 mm）；注入量：5 μL；カラム温度：40℃；サンプル温度：周囲温度；検出：210 nm；移動相：25 mM 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）；流速：0.6 mL/min；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。

【0348】

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度の2θ、計数時間：120秒/フレーム、フレーム番号：

3、 θ 1位置：4度、 θ 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℃/minでDSCを実施した。代表的なXRPD及びDSCスペクトルを図12A~12B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℃/minでTGAを実施した。代表的なTGAトレースを図12Cに示す。

10

【0349】

実施例6B. デカン酸アピラテロン塩類の調製

デカン酸アピラテロンシュウ酸塩の調製

酢酸イソプロピルに溶解させたデカン酸アピラテロン(374 g、744ミリモル)の溶液5200 gを、12 Lの反応器に入れた。シュウ酸(18.0 g)を充填して、2時間攪拌した。懸濁液を72℃まで温め、2時間攪拌した。60℃まで冷却した後、シュウ酸(20 g)と酢酸イソプロピル(1000 g)を充填した。60℃で30分間加熱を続けた。さらにシュウ酸(20 g)と酢酸イソプロピル(600 g)を充填し、60℃で加熱を続けた。30分後、さらにシュウ酸(15.7 g)と酢酸イソプロピル(600 g)を充填した。反応温度を72℃まで上げて、加熱を18時間維持した。

20

【0350】

次に、反応物を室温まで冷却し、さらに5~10℃まで冷却し、スラリーを同一温度で2時間攪拌した。固形物を濾過し、冷酢酸イソプロピル(520 mL)ですすいだ。湿ったケーキを、乾燥トレイに移し、一定重量410 g(収率92.8%)になるまで真空オーブン内で45~50℃で乾燥させた。シュウ酸デカン酸アピラテロンのHPLCは、99.62 A%の純度を示した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.62 (br s, 2H), 8.84 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.69 (d, 1H, J = 5.5, 1.1 Hz), 8.24 (dt, 1H, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.75 (dt, 1H, J = 8.2, 5.5), 6.32-6.29 (m, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.28 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.93-1.47 (m, 11H), 1.38-1.11 (m, 14H), 1.10 (s, 6H), 0.88 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

30

【0351】

デカン酸アピラテロンHCl塩の調製

EtOAc(140 mL)に溶解したデカン酸アピラテロン(20ミリモル)の溶液を、2 M HCl/エーテル(12 mL; 24ミリモル; 1.2等価物)で処理した。懸濁液を50℃で一晩加熱し、次に、0~5℃まで2時間冷却した。固形物を適度に速く濾過し、それをEtOAcですすいで、7.97 gのデカン酸アピラテロンHCl塩(14.76ミリモル; 収率74%)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.70 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.58 (dd, 1H, J = 1.6, 5.6 Hz), 8.34 (dt, 1H, J = 8.3, 1.6 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 8.3, 5.6 Hz), 6.37-6.33 (m, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.43-2.31 (m, 3H), 2.27 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.92-1.45 (m, 13H), 1.36-1.23 (m, 13H), 1.21-1.10 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

40

50

【0352】

デカン酸アビラテロンベンゼンスルホン酸塩の調製

酢酸エチル（10ml）に溶解したデカン酸アビラテロン（0.57ミリモル）の溶液を、ベンゼンスルホン酸（0.72ミリモル）で処理した。得られた固形物のデカン酸アビラテロンベンゼンスルホン酸塩（0.72ミリモル）を、濾過によって分離した（収率74%）。¹H NMR（CDCl₃，400 MHz）：d_H 8.87（d，1H，J=1.7 Hz），8.81（brd，1H，J=5.6 Hz），8.32（dt，1H，J=8.1，1.4 Hz），7.97-7.92（m，2H），7.86（dd，1H，J=8.1，5.6 Hz），7.41-7.36（m，3H），6.36-6.32（m，1H），5.44-5.38（m，1H），4.68-4.56（m，1H），2.59-2.30（m，3H），2.27（t，2H，J=7.5 Hz），2.17-2.00（m，4H），1.91-1.54（m，10H），1.47（dt，1H，J=12.1，4.7 Hz），1.35-1.22（m，15H），1.20-1.10（m，1H），1.08（s，3H），1.06（s，3H），0.88（t，3H，J=7.2 Hz）。

10

【0353】

デカン酸アビラテロンp-トルエンスルホン酸塩の調製

酢酸エチル（10ml）に溶解したデカン酸アビラテロン（0.57ミリモル）の溶液を、p-トルエンスルホン酸（0.72ミリモル）で処理した。得られた固形物のデカン酸アビラテロンp-トルエンスルホン酸塩を、濾過によって分離した（収率64%）。¹H NMR（CDCl₃，400 MHz）：d_H 8.85（d，1H，J=1.7 Hz），8.81（brd，1H，J=5.6 Hz），8.31（dt，1H，J=8.4，1.6 Hz），7.85（dd，1H，J=8.3，5.8 Hz），7.82（dt，1H，J=8.3，1.6 Hz），7.18（d，2H，J=8.0 Hz），6.36-6.31（m，1H），5.45-5.39（m，1H），4.69-4.57（m，1H），2.57-2.30（m，6H），2.28（t，2H，J=7.5 Hz），2.19-2.00（m，4H），1.93-1.54（m，10H），1.46（dt，1H，J=4.8，1.20 Hz），1.36-1.10（m，16H），1.08（s，3H），1.06（s，3H），0.88（t，3H，J=6.9 Hz）。

20

30

【0354】

デカン酸アビラテロンリン酸塩の調製

酢酸イソプロピル（10ml）に溶解したデカン酸アビラテロン（1.0ミリモル）の溶液を、リン酸（69.6mg、0.61ミリモル）で処理した。得られた固形物のデカン酸アビラテロンリン酸塩を、濾過によって分離した（0.39g、収率65%）。¹H NMR（CDCl₃，400 MHz）：d_H 9.75（brs，4H），8.60（brs，2H），8.00（brd，1H，J=7.7），7.65（brs，1H），6.17（brs，1H），5.37（brs，1H），4.59（brs，1H），2.45-2.16（m，6H），2.09-1.78（m，5H），1.73-1.44（m，9H），1.35-1.21（m，16H），1.03（s，3H），0.95（s，3H），0.88（t，3H，J=6.9 Hz）。

40

【0355】

実施例7．ラット及びサルにおけるデカン酸アビラテロンの研究ならびにヒトにおける血漿プロファイルの相対成長スケールリング及び予測

実施例7A．サルにおけるデカン酸アビラテロンの研究

サルのPK研究では、90mg/kgのデカン酸アビラテロン製剤（90%コーン油、10%ベンジルアルコール、192mg/mlデカン酸アビラテロン）を、オスのカニクイザル（n=3）に筋肉内投与した。

【0356】

比較としてデカン酸アビラテロンの40%HP-β-シクロデキストリン25mMリン

50

酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4）溶液（0.4 mg/mL）の、投与量 1.2 mg/kg（平均 n = 3）での IV 投与を使用した。IV 投与では、血液試料を、0 時間、0.083 時間、0.17 時間、0.25 時間、0.5 時間、0.75 時間、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、及び 24 時間後に採取した。結果を表 10A 及び図 14A に示す。

（表 10A）サル の IV・PK パラメータ（算術平均）

	T _{max} (h)	C _{max} (n g/mL)	AUC _{inf} (n g·h/mL)	t _{1/2} (h)
デカン酸ア ビラテロン	0.083	2450	2860	2.27
アビラテロ ン	0.83	123	376	2.59

10

【0357】

90 mg/kg のデカン酸アビラテロン製剤（90% コーン油、10% ベンジルアルコール、192 mg/mL デカン酸アビラテロン）を、オスのカニクイザル（n = 3）に筋肉内注射することによって単回投与 PK 研究を実施した。デカン酸アビラテロン製剤を、27 ゲージ針を使用して、各後肢の大腿部に 2 回の注射に分けて筋肉内注射した。血液試料を、0 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、8 時間、24 時間、48 時間、72 時間、120 時間、168 時間、336 時間、504 時間、672 時間、840 時間、1008 時間、1176 時間、1344 時間後に採取した。デカン酸アビラテロン及びアビラテロンの血漿中濃度を測定した。結果を表 10B 及び図 14B に示す。

20

（表 10B）サル の単回投与 PK パラメータ（幾何平均；T_{max} は中央値）

	T _{max} (日)	C _{max} (n g/mL)	AUC (n g·日/mL)	t _{1/2} (日)	F (%)
デカン酸ア ビラテロン	0.74	11	69.6	10	0.8
アビラテロ ン	6.3	10	156	16	14

30

【0358】

プロゲステロン、コルチゾール及びテストステロンレベルも、この単回投与 PK 研究で分析した。図 14C に示すように、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、単回 IM 注射後、長期間の CYP17A1 阻害を実現した。本研究のサルは去勢されていないため、テストステロンレベルの低下はわずかなものである。

40

【0359】

反復投与の PK 研究も実施した。本研究では、デカン酸アビラテロン製剤（90% コーン油、10% ベンジルアルコール、192 mg/mL デカン酸アビラテロン）を、オスのカニクイザル（n = 3）に筋肉内注射で 0 日目、7 日目及び 35 日目に、反復投与（各投与量は 90 mg/kg）した。各投与のデカン酸アビラテロン製剤は、27 ゲージ針を使用して、各後肢の大腿部に 2 回の注射に分けて筋肉内注射した。血液試料を、0 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、8 時間、24 時間、48 時間、72 時間、120 時間、168 時間、192 時間、216 時間、240 時間、288 時間、

50

336時間、504時間、672時間、840時間、864時間、888時間、912時間、960時間、1008時間、1176時間、1344時間、1512時間、1680時間後に採取した。デカン酸アビラテロン及びアビラテロンの血漿中濃度を測定した。結果を図14Eに示す。

【0360】

実施例7B．サルにおけるアビラテロン曝露量に対する安息香酸ベンジルの影響の研究

本実施例では、2つの異なるデカン酸アビラテロン製剤のIM注射の薬物動態学的挙動を比較する。

- ・ 製剤1－デカン酸アビラテロンの濃度が207mg/mlの、90%コーン油、10%ベンジルアルコール中のデカン酸アビラテロン

- ・ 製剤2－デカン酸アビラテロンの濃度が209mg/mlの、70%コーン油、10%ベンジルアルコール20%安息香酸ベンジル中のデカン酸アビラテロン

【0361】

100mg/kgの製剤1及び2を、オスのカニクイザル（n=1）に筋肉内投与した。注射を、0日目、7日目、及び14日目に与えた。血液試料を、各注射の0時間、1時間、2.5時間、5時間、7.5時間、10時間、24時間、48時間、72時間、120時間、及び168時間後に採取した。血漿中アビラテロン濃度を図14Fに示す。

【0362】

図14Fに示すように、製剤2のIM注射は、同じ投与量の製剤1のIM注射と比較して、サルにおいて予想外に有意に高いアビラテロン血漿中濃度をもたらした。この傾向は、異なる投与レベルでの並行研究によっても確認された。

【0363】

実施例7C．ラットにおけるデカン酸アビラテロンの研究

ラットのPK研究では、90mg/kgのデカン酸アビラテロン製剤（90%コーン油、10%ベンジルアルコール、172mg/mlデカン酸アビラテロン）を、オスのラット（n=5）に筋肉内投与した。

【0364】

比較としてデカン酸アビラテロンの40%HP-β-シクロデキストリン25mMリン酸ナトリウム緩衝液（pH7.4）溶液（0.4mg/ml）の、投与量1.2mg/kg（平均n=5）でのIV投与を使用した。IV投与では、血液試料を、0時間、0.083時間、0.17時間、0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、2時間、4時間、8時間、及び24時間後に採取した。結果を表11A及び図15Aに示す。

（表11A）ラットIV・PKパラメータ

	T_{max} (h)	C_{max} (n g/ml)	AUC_{inf} (n g·h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
デカン酸ア ビラテロン	0.083	1800	1020	3.2
アビラテロ ン	0.167	55.1	75.6	1.5

【0365】

90mg/kgのデカン酸アビラテロン製剤（90%コーン油、10%ベンジルアルコール、172mg/mlデカン酸アビラテロン）を、オスのラット（n=5）に筋肉内注射することによって単回投与PK研究を実施した。デカン酸アビラテロン製剤を、27ゲージ針を使用して、後肢の大腿部に筋肉内注射した。血液試料を、0時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、8時間、24時間、48時間、72時間、120時間、168時間、336時間、504時間、672時間、840時間、1008時間、1176時間、1344時間後に採取した。デカン酸アビラテロン及びアビラテロンの血漿中濃度を測定した。結果を表11B及び図15Bに示す。

(表 1 1 B) ラット単回 I M 投与 P K パラメータ

	T_{max} (日)	C_{max} (n g / mL)	AUC (n g · 日 / mL)	$t_{1/2}$ (日)	F (%)
デカン酸ア ビラテロン	0. 4 6	1. 3	2 5	3 3	0. 8
アビラテロ ン	1 1	1. 1 9	5 3	2 3	2 2

10

【0366】

反復投与の P K 研究も実施した。本研究では、デカン酸アビラテロン製剤（90%コーン油、10%ベンジルアルコール、172mg/mLデカン酸アビラテロン）を、オスのラット（n=5）に筋肉内注射で0日目、7日目及び35日目に、反復投与（各投与量は90mg/kg）した。各投与のデカン酸アビラテロン製剤は、27ゲージ針を使用して、後肢の大腿部に筋肉内注射した。血液試料を、0時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、8時間、24時間、48時間、72時間、120時間、168時間、192時間、216時間、240時間、288時間、336時間、504時間、672時間、840時間、864時間、888時間、912時間、960時間、1008時間、1176時間、1344時間、1512時間、1680時間後に採取した。デカン酸アビラテロン及びアビラテロンの血漿中濃度を測定した。結果を図15Cに示す。

20

【0367】

実施例7D. ヒトにおけるアビラテロンの血漿プロファイルの相対成長スケーリング及び予測

この薬物動態（P K）分析では、ラット、イヌ及びサルへのアビラテロンの単回静脈内（I V）及び筋肉内（I M）投与後の、アビラテロンの血漿中濃度のモデリングを扱う。ラット、イヌ及びサルへのI V投与及びI M投与後、P KモデルからP Kパラメータを導出し、デカン酸アビラテロンのI M投与後のヒトにおけるアビラテロンの血漿プロファイルをデコンボリューション及び相対成長スケーリングによって予測した。

30

【0368】

デカン酸アビラテロンを、ラット及びサルへI V（1.2mg/kg）及びI M（90mg/kg）投与した。動物のそれぞれが、I V内及びI M投与を受けた。デカン酸アビラテロンを、イヌへI V（1.2mg/kg）及びI M（50mg/kg）、かつイヌへI M（87mg/kg）投与した。ラット、イヌ、及びサルに単回I V投与、かつイヌに単回筋肉内投与後、血漿試料を24時間採取した。ラット、イヌ及びサルに単回I M投与後、血漿試料を1344時間まで採取した。P Kの結果について、本明細書にて報告する。

【0369】

薬物動態モデリング：アビラテロンをラット、イヌ及びサルに単回静脈内投与した後の、個々の動物におけるアビラテロンの血漿中濃度プロファイルに、薬物動態モデル（0次入力を伴う1及び2-コンパートメント）を、WinNonlin Phoenix Version 8.2を使用して（予測した1/Cの重み有りまたは無しで）適合した。モデリングは、線形（用量比例）及び時間に独立な反応速度、かつデカン酸アビラテロンプロドラッグがアビラテロンへ完全に転換されるとする仮定をベースにした。ファンクション（0次吸収を含む1-コンパートメント動態を表す）は、WinNonlin Model 2であり、かつファンクション（0次吸収を含む2-コンパートメント動態を表す）は、WinNonlin Model 10であった。残差のパターン（残差Y対予測濃度または時間）及び推定パラメータの精度に応じて、重み付けを含んだ。適切なモデルを、（i）データに適合するモデルの目視検査、（ii）赤池情報量規準（AIC）の最低値、及び（iii）推定パラメータの精度（CV）に基づいて選択した。全身クリアランス

40

50

(CL) 及び見かけの分布容積 (V_{ss}) を、指数関数から導出した。

【0370】

デコンボリューション: WinNonlin Phoenix Version 8.2 を使用して、筋肉内投与からの入力速度及び程度をデコンボリューションによってシミュレートした。デコンボリューションは、線形システム分析に基づき、畳込み積分によって定義される: $G(t) = R(t) * H(t)$ 。G(t) は、筋肉内投与後の測定血漿中濃度プロファイルであり、H(t) は、セクション 3.2 に記載されている指数関数で表され、R(t)、時間の経過に伴う IM デポからの入力速度は、上述のデコンボリューションによって導出される。入力速度対時間の傾きにより、入力速度定数 (K_{01}) が生成される。入力速度対時間の積分により、累積入力関数及び絶対バイオアベイラビリティの推定値が生成される。

10

【0371】

ヒトへの相対成長スケールリング: 筋肉内投与後のヒトにおける血漿中濃度プロファイル (アビラテロンの動態を説明する) CL 及び V_{ss} 、ならびに体循環への入力 (吸収) 速度及び程度 (バイオアベイラビリティ) の予測に基づいてシミュレートした。動物におけるアビラテロンの動態を、指数モデルから導出された PK パラメータ (CL 及び V_{ss}) によって特性付けした。ヒトにおける CL 及び V_{ss} を、相対成長手法によって動物における CL 及び V_{ss} から予測した。 $V_{ss} = a \cdot W^x$ であり、式中、a は切片であり、W は体重であり、x は相対成長指数であり、ゆえに、 $\log V_{ss} = x \cdot \log W + \log a$ である (3 種の体重対 V_{ss} の対数の対数プロットから導出される)。ヒトにおける CL を、Tang^[5] のデータ駆動型法、すなわち、 $CL_{ヒト}/kg = 0.407 \cdot CL_{サル}/kg$ によって導出した。入力速度及び程度を、デコンボリューションによって導出した。

20

【0372】

結果: ラット、イヌ及びサルへの単回静脈内投与後の、それぞれのアビラテロンの血漿中濃度の経時的推移を双指数関数が最も良く表すと見なした。アビラテロンの血漿クリアランス (CL) は、ラット、イヌ及びサルにおいて、それぞれ 11414、6469 及び 2578 mL/h/kg であった。アビラテロンの定常状態での見かけの分布容積 (V_{ss}) は、ラット、イヌ及びサルにおいて、それぞれ 22313、14205 及び 5732 mL/kg であった。下記の表 12A を参照されたい。

30

(表 12A) デカン酸アビラテロンの静脈内及び筋肉内投与後のラット、イヌ及びサルにおけるアビラテロンの PK パラメータの概要

種	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	K_{01} (/h)	F (%)
ラット	11414	22313	0.00213	19
イヌ	6469	14205	0.00217	56
サル	2578	5732	0.00213	14

40

【0373】

それぞれ、ヒトにおける相対成長スケールリング予測 CL (ラット及びイヌの中から CL が非常に高い値であったサルからのみ) は、73 L/h であり、また V_{ss} (ラット、イヌ及びサルからの) は 437 L であった。ヒトにおける予測 V_{ss} は、全身の水分量よりもかなり大きく (42 L)、広範囲の組織分布を示した。ヒトにおける予測 CL は、肝血流量 (80 L/h) とそれほど違いはなかった。

【0374】

IM プロファイルと IV プロファイルのデコンボリューションにより、アビラテロンのバイオアベイラビリティの速度及び程度の推定値を得た。ラット、イヌ及びサルにおける IM バイオアベイラビリティは、それぞれ、19、56 及び 14% であった。ラット、イ

50

ヌ及びサルへのIM投与後の入力（IMデポーからの放出）半減期は、それぞれ325、319及び325時間であった。

【0375】

したがって、CL（73 L/h）、 V_{ss} （437 L）、 K_{01} （0.00213 h⁻¹）及びF（56%）のパラメータを使用して、ヒトにおける血漿プロファイルをシミュレートした。表12B、図16A及び16Bを参照されたい。

（表12B）デカン酸アピラテロンの筋肉内投与後のヒトにおけるアピラテロンの予測パラメータ*

パラメータ	推定値
CL（L/h）	73
V_{ss} （L）	437
K_{01} （/h）	0.00213
$t_{1/2}$ （h）	325
F（%）	56

10

*ヒトにおける1次吸収モデル及び線形反応速度を含む1-コンパートメント動態を仮定した予測

【0376】

1000mgのアピラテロンを毎月1回（すなわち、4週ごと）ヒトに筋肉内投与した後の、定常状態の予測 C_{min} 値は、5 ng/mLであった。図16Cを参照されたい。本発明者らは、この投与レベルでの毎月1回の筋肉内投与のヒトバイオアベイラビリティは、図16Cの予測で使用される56%よりも大きくなり得、完全なバイオアベイラビリティに近づくと考えている。完全なバイオアベイラビリティを仮定する場合、本発明者らは、1000mgのアピラテロンを毎月1回ヒトに筋肉内投与した後の、定常状態の予測 C_{min} 値は、9.3 ng/mLになると考えている。図16Dを参照されたい。

20

【0377】

結論：ヒトにおける分布容積（ V_{ss} ）（437 L）を、ラット、イヌ及びサルの間の適切な相関関係を伴う相対成長によって予測した。 V_{ss} は、ヒトにおける広範な組織分布を示している。ヒトにおける全身クリアランス（CL）（73 L/h）を、サルでの相対成長によって予測した。ヒトにおけるCLは、肝血流量とそれほど違いはなかった。吸収速度（325時間の吸収半減期）及びバイオアベイラビリティ（56%のF）を、筋肉内及び静脈内データのデコンボリューションから予測した。1000mgのデカン酸アピラテロンを4週に1回ヒトに筋肉内投与した後の、定常状態の予測 C_{min} は、5 ng/mLであった。

30

【0378】

実施例8．イヌにおけるイソカプロン酸アピラテロン及びデカン酸アピラテロンの研究

本研究の目的は、ビーグル犬への単回投与後の筋肉内（IM）製剤による、アピラテロンの2つの異なるエステル（イソカプロン酸エステル及びデカン酸エステル）の薬物動態（PK）を比較することであり、イソカプロン酸エステルの絶対バイオアベイラビリティの算出を可能にするために、イソカプロン酸アピラテロンの単回静脈内（IV）製剤を使用して比較した。

40

【0379】

本研究で使用するために、未治療のオスのビーグル犬を、Marshall Bioresources, North Rose, NYから入手した。動物は生後6～7ヶ月で、初回投与時の体重は7.0～7.9キログラムであった。

【0380】

3匹のオスのイヌ／グループの2つのグループに対して、PK向けの体重、臨床観察、及び血液採取などの標準的な評価を行った。3匹のイヌからなる1つのグループに、イソカプロン酸アピラテロンをIVを介して1日目に投与した（試験物質番号1、40%HP

50

ーβーシクロデキストリン中のイソカブロン酸アビラテロン)。最低72時間のウォッシュアウトの後、IMを介して6匹の全てのイヌへ投与した。イソカブロン酸アビラテロンのIV投与を受けた3匹のイヌに、イソカブロン酸アビラテロンIM調製物（試験物質番号2、90%コーン油／10%ベンジルアルコール中のイソカブロン酸アビラテロン）を与え、残りの3匹のイヌに、デカン酸アビラテロンIM調製物（試験物質番号3、90%コーン油／10%ベンジルアルコール中のデカン酸アビラテロン）を投与した。投与量は、10kgの想定体重をベースとしたが、これは、算出されたCL（またはCL/F）、Vz（またはVz/F）値、及びバイオアベイラビリティ評価に影響を及ぼす場合がある。研究デザインを下記表にまとめる。

研究グループ	試験物質	投与経路	投与量 (mg/kg)	用量濃度* (mg/mL)	用量体積 (mL/kg)	動物数
1	番号1	IV	1.0	0.3	3.3	3
2	番号2	IM	7.7	1.58	0.49	3
3	番号3	IM	8.7	1.55	0.56	3

*プロドラッグの濃度

*プロドラッグの濃度

【0381】

投与前と、IV投与後、投与してから0.083、0.1667、0.25、0.5、0.75、1、2、4、及び24時間後に血液を採取した。投与の直前と、IM投与後、投与してから0.5、1、2、3、4、5、8、及び24時間後、ならびに2、3、5、7、14、21、28、35、及び49日後に血液を採取した（投与した時間に近い時間で採取した）。血液を血漿に処理し、プロドラッグ及びアビラテロンについて得られた血漿試料を分析した。

【0382】

Phoenix WinNonlin (v8.1) 非コンパートメント解析ファンクション（AUC算出のための線形台形法）を使用して、血漿中濃度対時間データに基づいて薬物動態分析を実施した。例えば、実施例5Bを参照されたい。

【0383】

結果：1mg/kgのイソカブロン酸アビラテロンをIV投与した後の、アビラテロン及びイソカブロン酸アビラテロンの単回投与薬物動態：IV投与後、処置した全てのイヌにおいて、アビラテロン及びイソカブロン酸アビラテロンの全身曝露の証拠が観察された（表13A及び図17A）。イソカブロン酸アビラテロン（プロドラッグ）のIV投与後、プロドラッグの平均CL値を計算すると62.8mL/min/kgであり、これは高クリアランスと見なされた。0.78mg/kgの投与量値を使用した場合（プロドラッグのアビラテロンへの転化率を100%と仮定した場合）、アビラテロンの平均CL/F値は63.3mL/min/kgであった。プロドラッグの平均Vz値は1.91L/kg、アビラテロンの平均Vz/F値は4.22L/kgであった。平均t_{1/2}値は、それぞれ、プロドラッグの場合は、0.350時間、アビラテロンの場合は0.773時間であった。

【0384】

イソカブロン酸アビラテロンをIM投与した後の、アビラテロン及びイソカブロン酸アビラテロンの単回投与薬物動態：IM投与後、処置した全てのイヌにおいて、アビラテロン及びイソカブロン酸アビラテロンの全身曝露の証拠が観察された（表13B及び図17B）が、曝露量パラメータ（C_{max}及びAUC値）のCV%値では60～70%の範囲の大きなばらつきがあったことに注意する必要がある。IM投与後、平均T_{max}値は、それぞれ、アビラテロンでは1.7日、イソカブロン酸エステルプロドラッグでは0.19日であった。平均C_{max}値は、それぞれ、アビラテロンでは20.2ng/mL、イソカブロン酸エステルプロドラッグでは106ng/mLであった。平均AUC_{last}値は、それぞれ、アビラテロンでは266日*ng/mL、イソカブロン酸エステルプロドラッグ

では281日*ng/mLであった。平均 $t_{1/2}$ 値は、それぞれ、アビラテロンでは9.3日、イソカブロン酸エステルプロドラッグでは7.4日であった。

【0385】

アビラテロンの絶対バイオアベイラビリティの推定値を、平均AUC_{INF}値を使用して、0.78mg/kgのイソカブロン酸アビラテロンをIV投与(206h*ng/mL、または投与量を補正した場合131h*ng/mL)及び60mg/kgのイソカブロン酸アビラテロンのIM投与(投与量及び時間単位に応じて補正=114h*ng/mL)後に計算した。イソカブロン酸エステルから推定したアビラテロンバイオアベイラビリティを計算したところ、87%であったが、これらのデータは、10kgの想定体重をベースとしているため注意して解釈する必要がある。

10

【0386】

デカン酸アビラテロンのIM投与後のアビラテロン及びデカン酸アビラテロンの単回投与薬物動態：IM投与後、処置した全てのイヌにおいて、アビラテロン及びデカン酸アビラテロンの全身曝露の証拠が観察された(表13B及び図17C)。アビラテロン曝露量パラメータ(C_{max} 及びAUC値)には、60~70%のばらつきがあったが、デカン酸エステル曝露量パラメータは、CV%値が27%未満と、ばらつきは少なかった。IM投与後、平均 T_{max} 値は、それぞれ、アビラテロンでは5.7日、デカン酸エステルプロドラッグでは0.71日であった。平均 C_{max} 値は、それぞれ、アビラテロンでは7.82ng/mL、デカン酸エステルプロドラッグでは45.0ng/mLであった。平均AUC_{last}値は、それぞれ、アビラテロンでは176日*ng/mL、デカン酸エステルプロドラッグでは298日*ng/mLであった。平均 $T_{1/2}$ 値は、それぞれ、アビラテロンでは14日、デカン酸エステルプロドラッグでは6.7日であった。アビラテロンの絶対バイオアベイラビリティの推定値を、平均AUC_{INF}値を使用して、0.86mg/kgのデカン酸アビラテロンをIV投与(145h*ng/mL、または投与量に応じて補正した場合169h*ng/mL)及び60mg/kgをIM投与後(投与量及び時間単位に応じて補正=70.4h*ng/mL)に計算した。推定したアビラテロンバイオアベイラビリティを計算したところ、42%であったが、これらのデータは、10kgの想定体重をベースとしているため注意して解釈する必要がある。イソカブロン酸アビラテロンまたはデカン酸アビラテロンのIM投与後のアビラテロンの平均血漿中濃度プロファイルの比較を図17Dに示す。

20

30

(表13A) イヌにIV投与後のアビラテロンまたはイソカブロン酸アビラテロンの血漿PKパラメータの概要

40

50

分析物	投与量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (h*ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	V _z または V _{z/F} (L/kg)	CLまたは CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (h)
アビラテロン	0.78	3	3	3	3	3	3	3	3
		0.17	165	159	206	206	4.22	63.3	0.773
		0.0	17.2	3.48	12.5	12.5	0.125	3.85	0.0653
		0.00	10.5	2.18	6.08	6.09	2.97	6.08	8.45
イソカブロン酸 エスデル	1.0	3	3	3	3	3	3	3	3
		0.083	751	269	269	269	1.91	62.8	0.350
		0.0	158	40.0	40.0	40.0	0.349	8.61	0.0228
		0.00	21.0	14.9	14.9	14.9	18.3	13.7	6.52

(表13B) イヌにIM投与後のアビラテロンまたはアビラテロンプロドラッグの血漿PKパラメータの概要

10

20

30

40

50

グループ	分析物	T _{max} (d)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (d*ng/mL)	AUC _{INF} (d*ng/mL)	V _{z/F} (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (d)
2	イソカブロン酸 エステル	3	3	3	3	3	3	3
		平均	106	281	285	3640	238	7.40
		SD	67.2	186	188	1950	114	1.36
		CV%	63.5	66.1	65.9	53.6	47.8	18.4
2	アビラテロン	3	3	3	3	3	3	3
		平均	20.2	266	275	3910	201	9.31
		SD	13.2	192	197	2060	105	0.845
		CV%	65.4	72.2	71.6	52.7	52.4	9.07
3	デカン酸 エステル	3	3	3	3	3	3	3
		平均	45.0	295	299	2850	207	6.68
		SD	12.0	50.2	51.4	426	38.0	0.723
		CV%	26.6	17.0	17.2	15.0	18.4	10.8
3	アビラテロン	3	3	3	3	3	3	3
		平均	7.82	157	176	10900	386	13.8
		SD	4.48	105	121	9600	350	0.466
		CV%	57.3	67.1	68.8	88.1	90.5	3.37

【0387】

実施例 8 の結論：投与後、処置した全てのイヌにおいて、アビラテロンの全身曝露の証拠が観察された。平均 T_{max} 及び C_{max} 値を比較すると、イソカブロン酸エステルプロドラッグは、デカン酸エステルプロドラッグよりも、T_{max} 値が短く、C_{max} 値が高く、より急速に吸収されることを示唆している。イソカブロン酸エステルプロドラッグの IM 投与後のアビラテロンの平均 AUC 値は、デカン酸エステルプロドラッグと比べて、2 倍未満高いことが見受けられた。IV 投与後に観察された値と比べて、IM 投与後は長い半減期値が観察され、これは、プロドラッグは、IM 経路を介して投与される場合により遅い放出／吸収プロファイルを示唆している。デカン酸エステル投与後、ア

ビラテロンの半減期がより長いと見受けられるいくつかの証拠があり、これは、デカン酸エステルプロドラッグのより遅い吸収に起因すると思われる。

【0388】

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。

【0389】

本明細書で使用される場合、用語「約」は、本開示に関連する量を修飾し、数値的な量の変動を意味するが、そのような変動は、例えば、日常的な試験及び処理を通して、かかる試験及び処理の際の故意でない誤差を通して、本開示で用いられる成分／材料の製造、供給、または純度の差を通して発生し得る。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。用語「約」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、用語「約」は、報告される数値の20%以内を意味する。

10

【0390】

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見なされる。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、その要素「からなる」または「本質的になる」実施形態も想到される。

【0391】

本明細書に記載されている様々な態様、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。

【0392】

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。

20

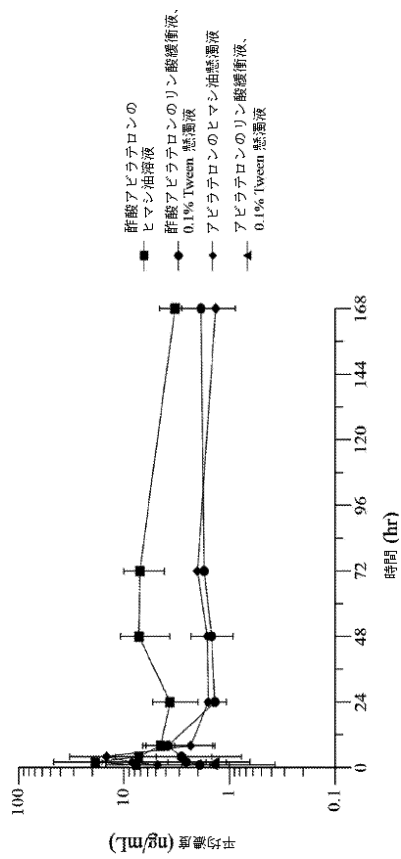
30

40

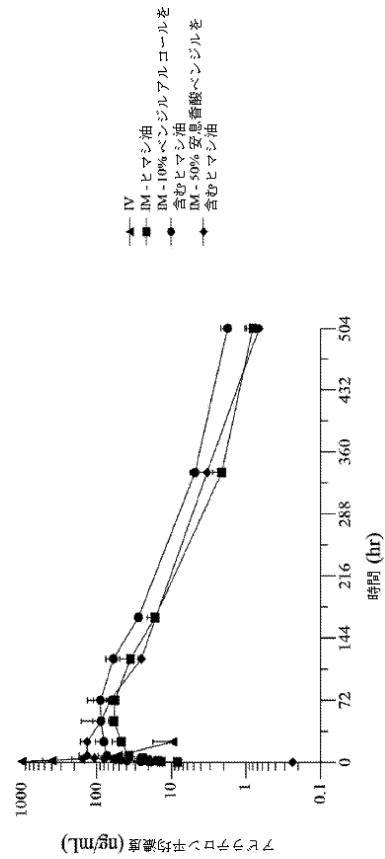
50

【図面】

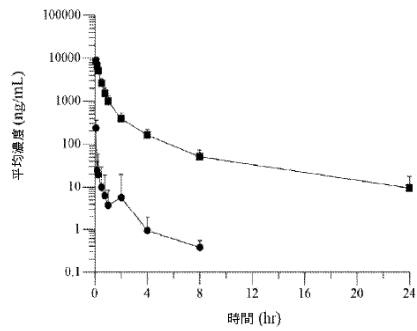
【図 1】



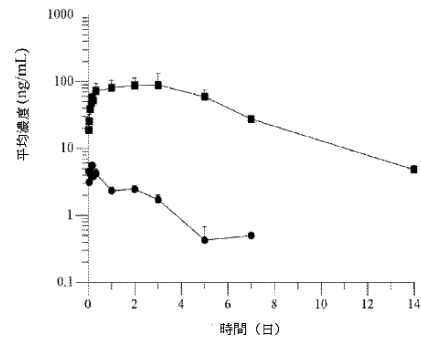
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

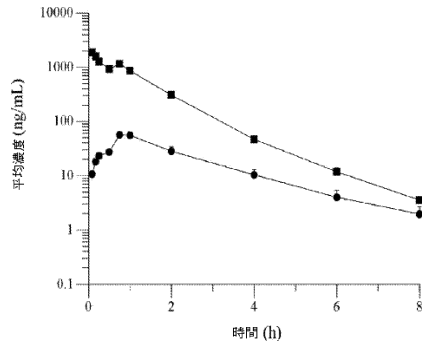
20

30

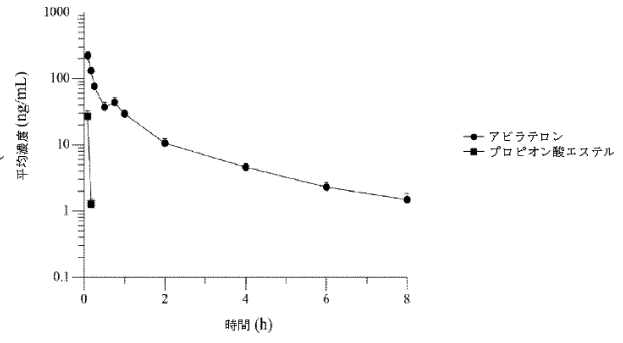
40

50

【図 5】

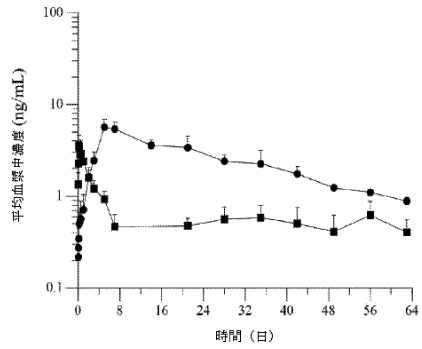


【図 6】

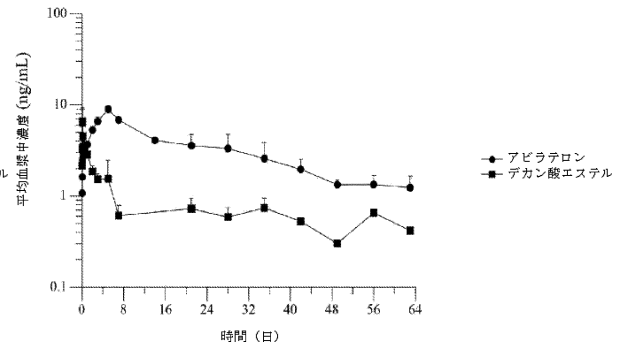


10

【図 7】

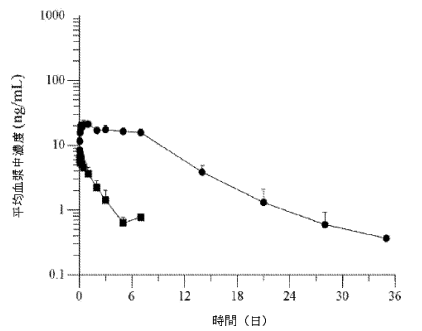


【図 8】

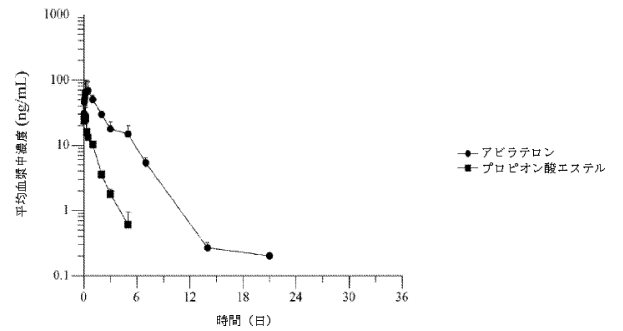


20

【図 9】



【図 10】

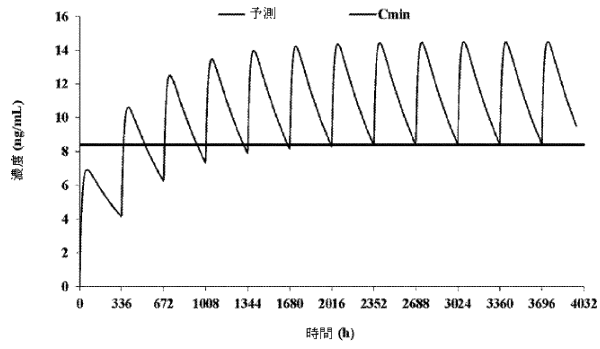


30

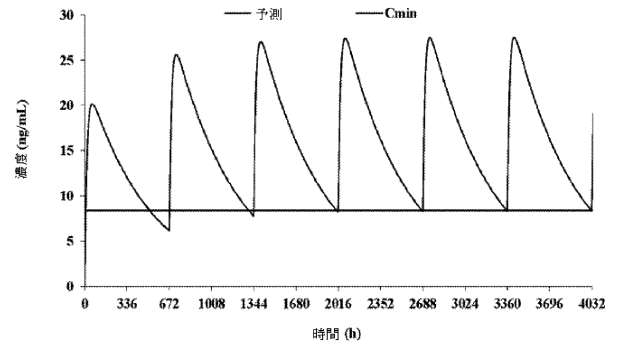
40

50

【図 1 1 A】

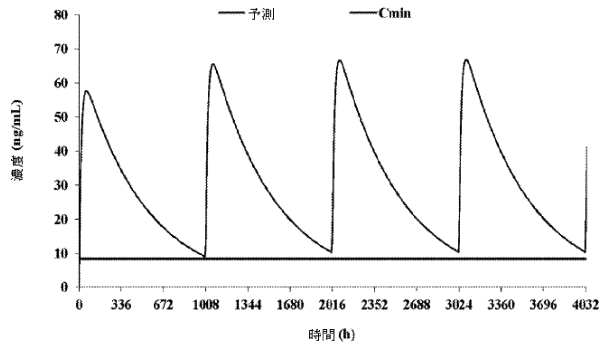


【図 1 1 B】

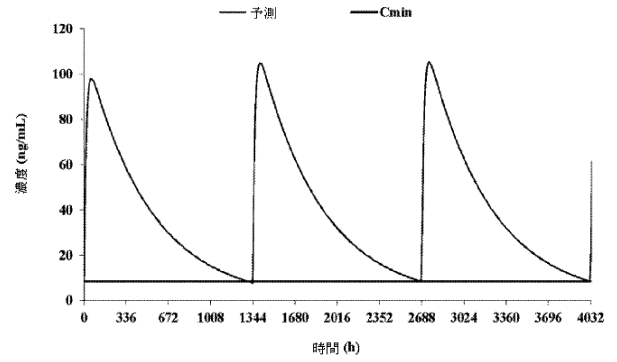


10

【図 1 1 C】



【図 1 1 D】



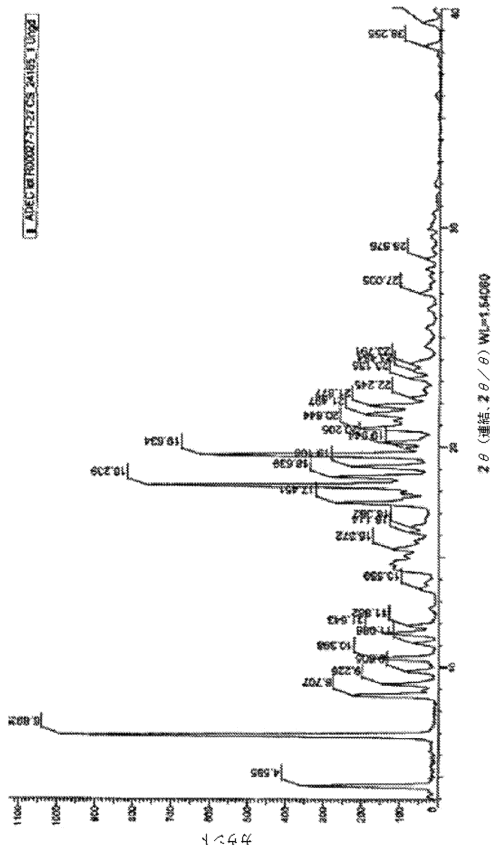
20

30

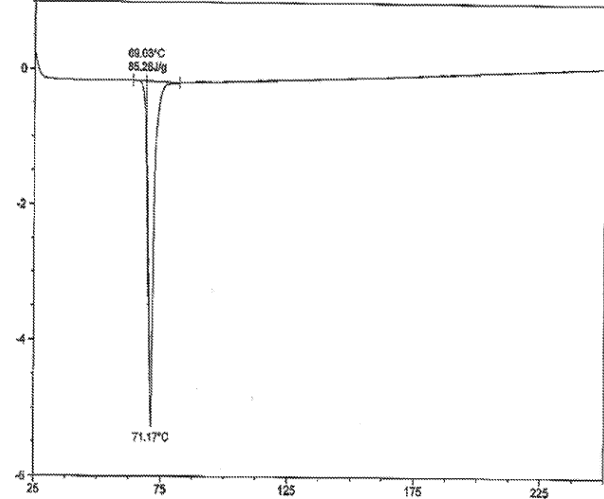
40

50

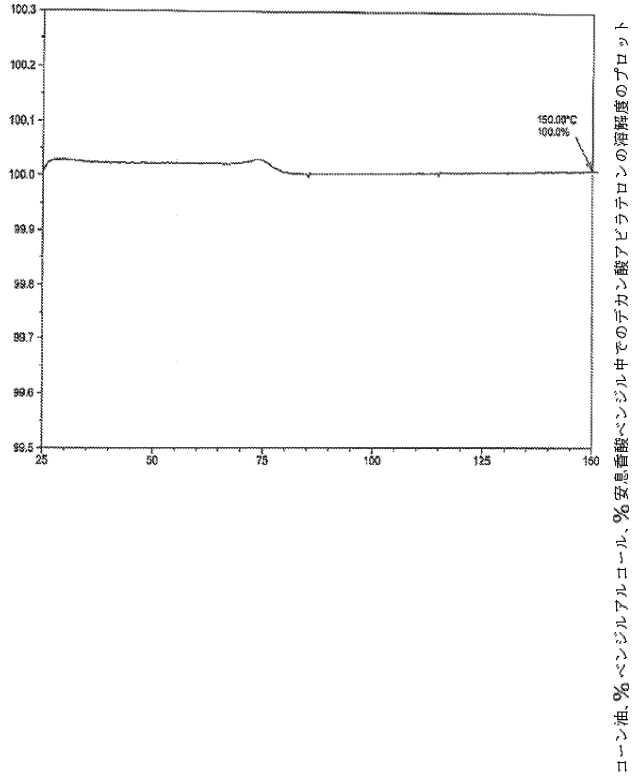
【図 12 A】



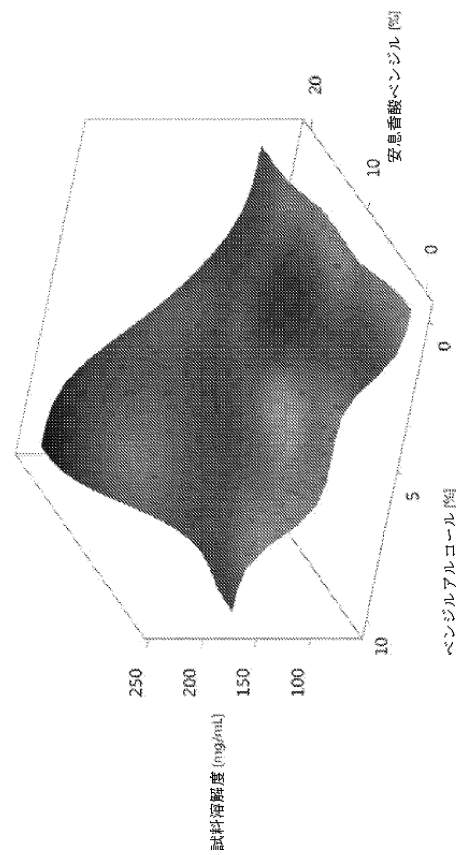
【図 12 B】



【図 12 C】



【図 13 A】



10

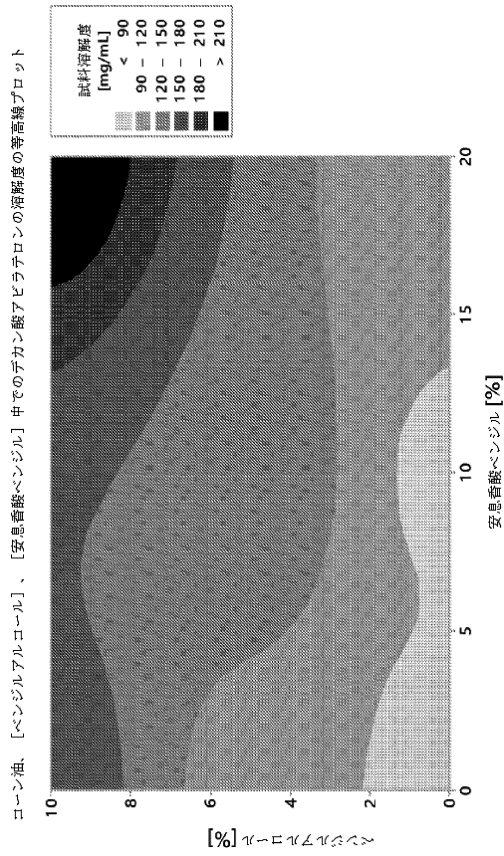
20

30

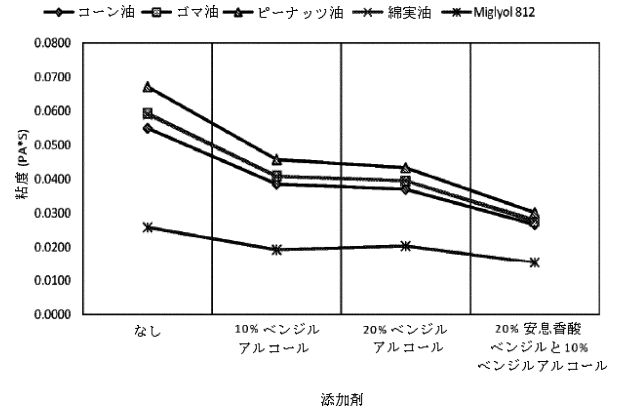
40

50

【図 1 3 B】



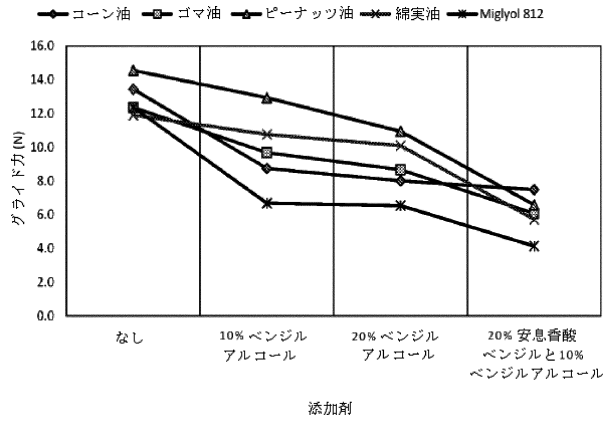
【図 1 3 C】



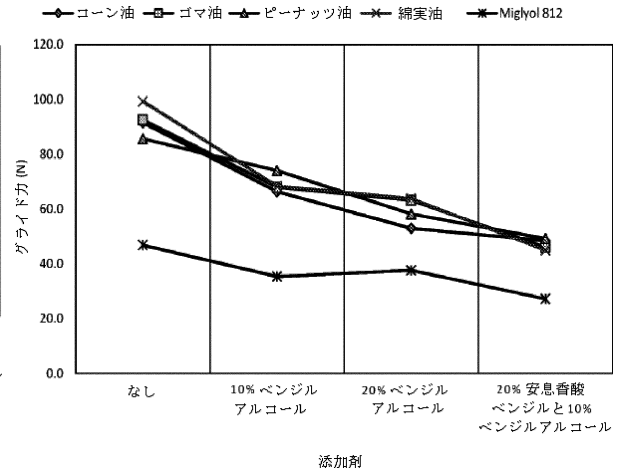
10

20

【図 1 3 D】



【図 1 3 E】

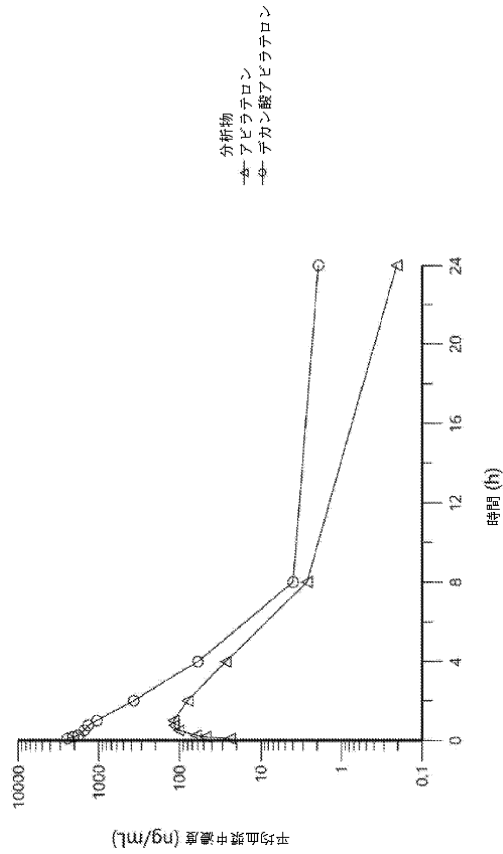


30

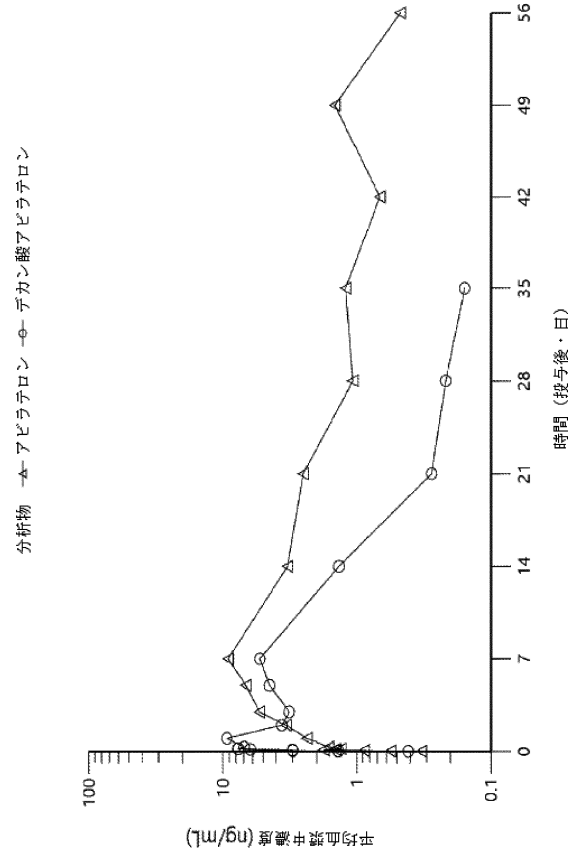
40

50

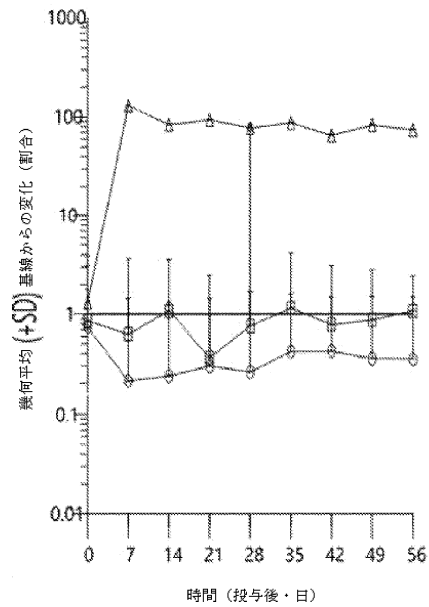
【図 1 4 A】



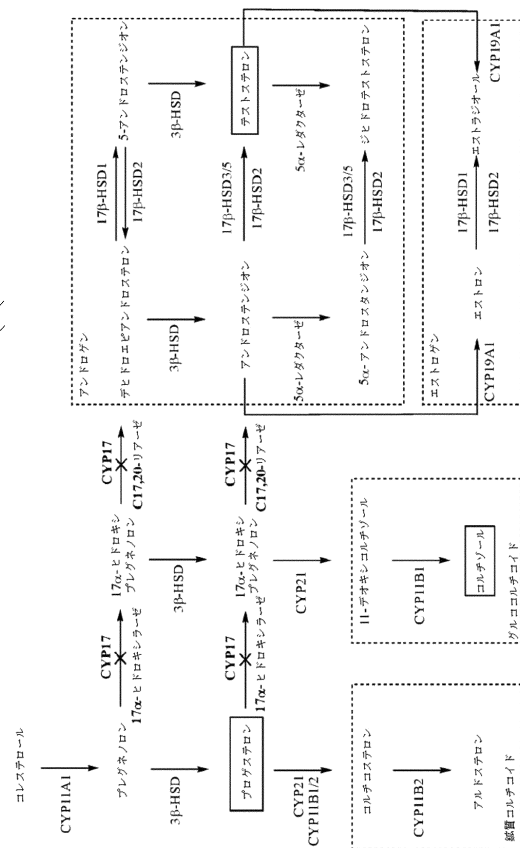
【図 1 4 B】



【図 1 4 C】



【図 1 4 D】



10

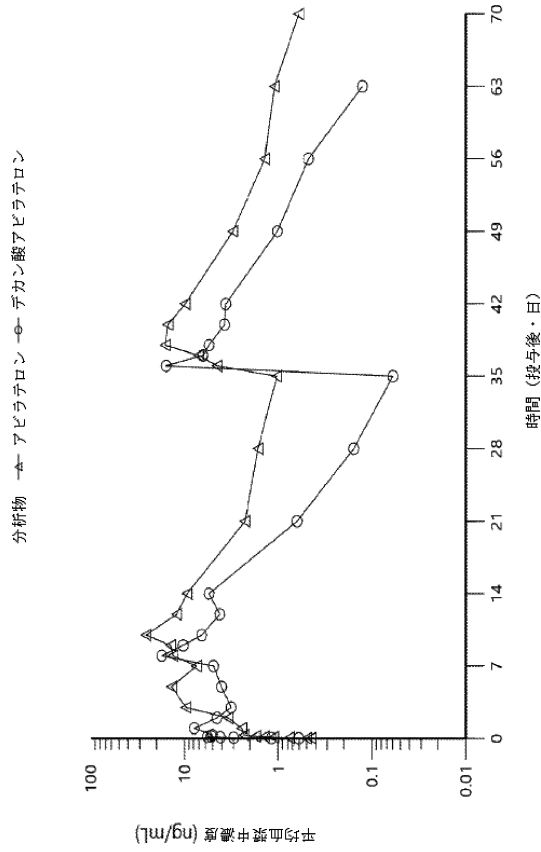
20

30

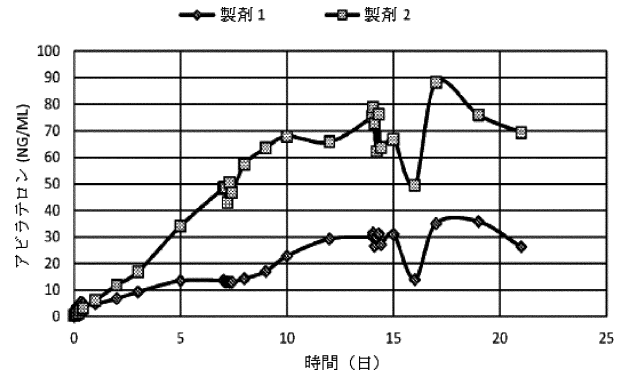
40

50

【図 14 E】



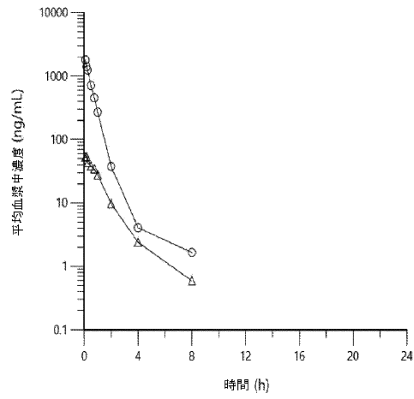
【図 14 F】



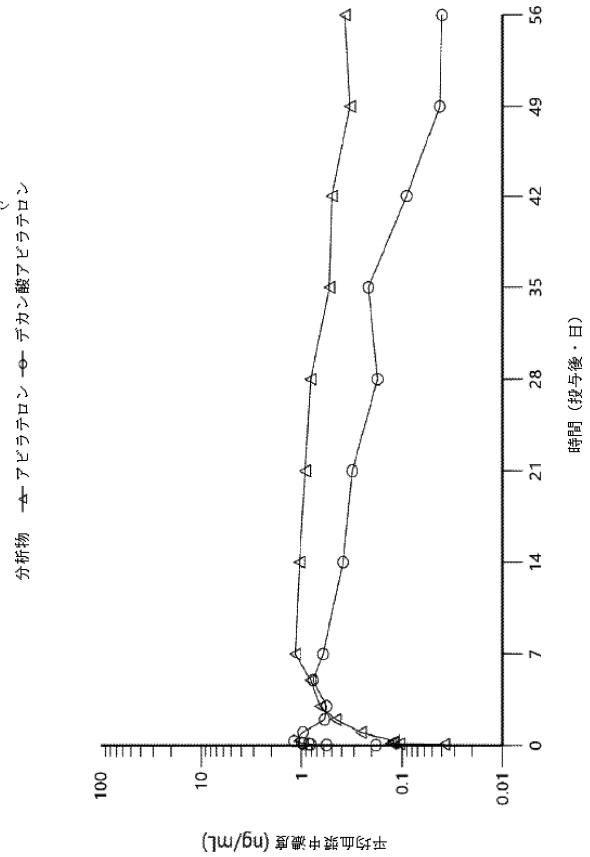
10

20

【図 15 A】



【図 15 B】

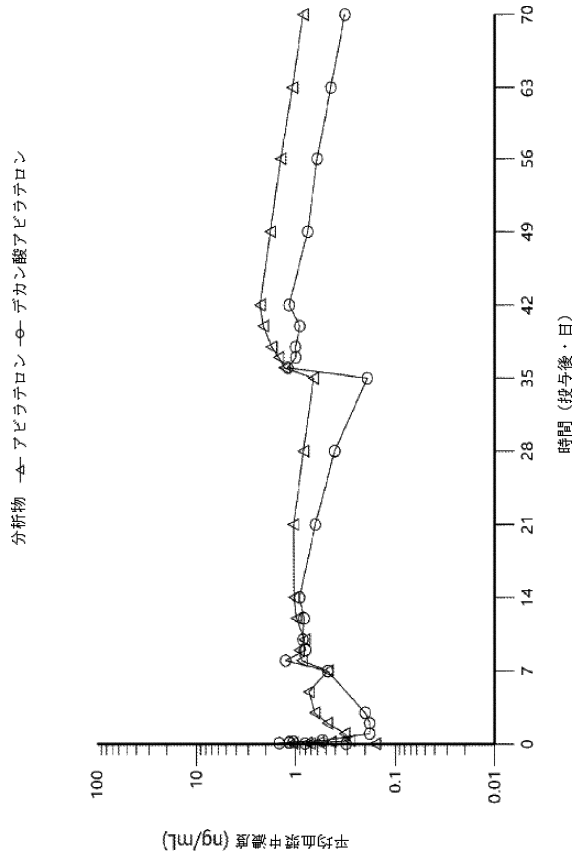


30

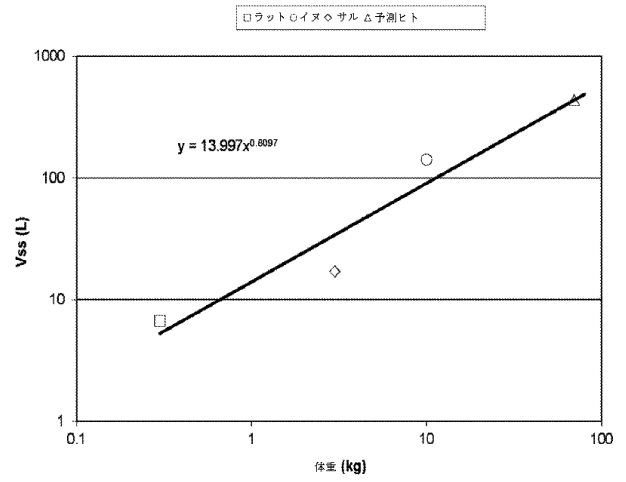
40

50

【図 15 C】



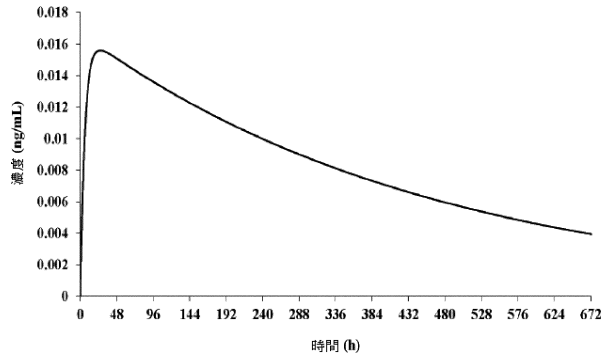
【図 16 A】



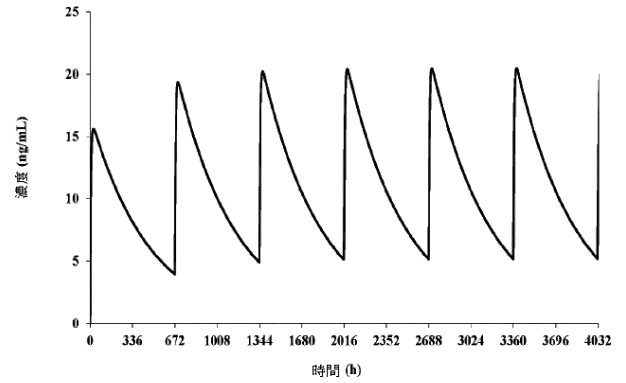
10

20

【図 16 B】



【図 16 C】

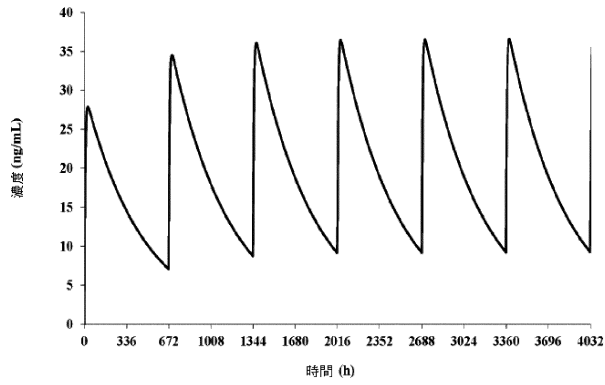


30

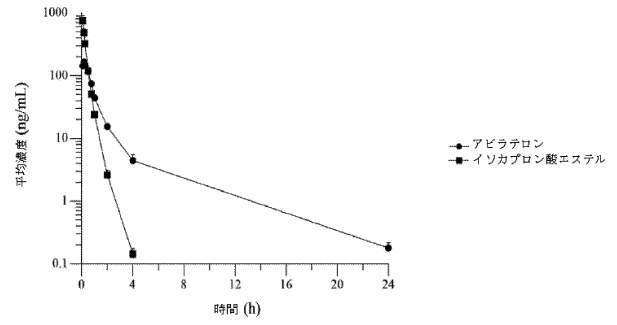
40

50

【図 1 6 D】

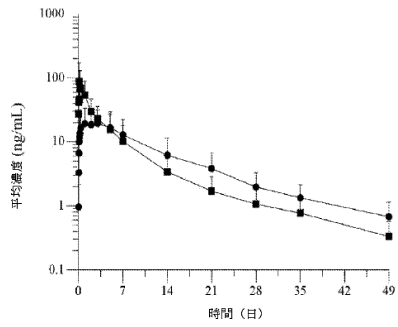


【図 1 7 A】

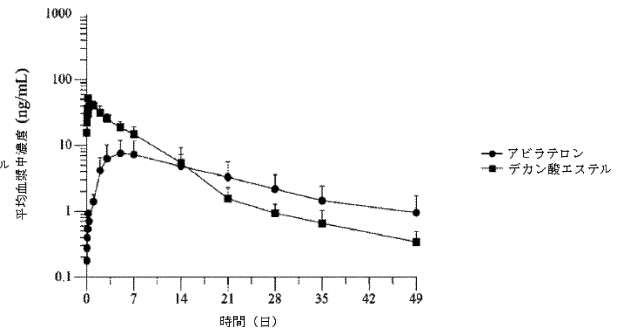


10

【図 1 7 B】

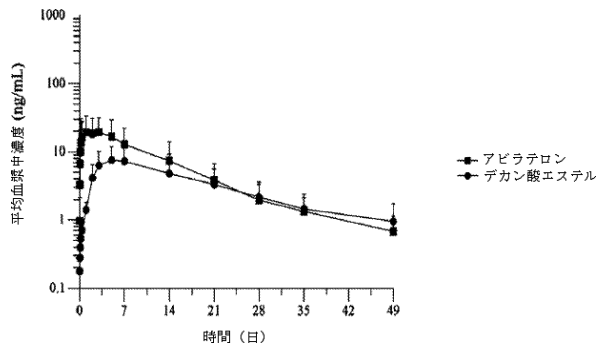


【図 1 7 C】



20

【図 1 7 D】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	5/38 (2006.01)	A 6 1 P	5/38
A 6 1 P	5/46 (2006.01)	A 6 1 P	5/46
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 シャープ マシュー ジェイ.

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
イト 1 3 0 エイ プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド内

(72)発明者 ムーア ウィリアム アール. ジュニア

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
イト 1 3 0 エイ プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド内

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献

特表 2 0 1 8 - 5 0 7 2 4 6 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 1 8 1 5 (W O, A 1)

特開 2 0 0 4 - 0 0 2 3 2 1 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 1 / 0 8 3 8 3 0 (W O, A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 3 3 0 3 6 (J P, A)

特表 2 0 0 8 - 5 4 6 7 1 3 (J P, A)

特表 2 0 1 8 - 5 0 5 2 0 6 (J P, A)

特表 2 0 1 0 - 5 0 1 5 7 5 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 J 4 3 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 5 7 3

A 6 1 K 3 1 / 5 7 5

A 6 1 K 3 1 / 5 8

A 6 1 K 4 7 / 1 0

A 6 1 K 4 7 / 1 4

A 6 1 K 4 7 / 4 4

A 6 1 P 5 / 0 0

A 6 1 P 5 / 3 8

A 6 1 P 5 / 4 6

A 6 1 P 1 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)