(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5635231号
(P5635231)

(45)発行日　平成26年12月3日(2014.12.3)　(24)登録日　平成26年10月24日(2014.10.24)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 9/10	(2006.01)	A61K	9/10
A61K 31/167	(2006.01)	A61K	31/167
A61K 31/4166	(2006.01)	A61K	31/4166
A61K 47/04	(2006.01)	A61K	47/04
A61P 13/08	(2006.01)	A61P	13/08

請求項の数 13　(全 36 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2008-503447(P2008-503447)
(86)(22)出願日	平成18年3月31日(2006.3.31)
(65)公表番号	特表2008-534546(P2008-534546A)
(43)公表日	平成20年8月28日(2008.8.28)
(86)国際出願番号	PCT/EP2006/003194
(87)国際公開番号	WO2006/103112
(87)国際公開日	平成18年10月5日(2006.10.5)
審査請求日	平成21年3月31日(2009.3.31)
審判番号	不服2012-23424(P2012-23424/J1)
審判請求日	平成24年11月27日(2012.11.27)
(31)優先権主張番号	PA200500452
(32)優先日	平成17年3月31日(2005.3.31)
(33)優先権主張国	デンマーク(DK)

(73)特許権者　507324739
リッズ　エービー
ＬＩＤＤＳ　ＡＢ
スウェーデン、エス－２５２　２０　ヘルシングボルグ、クラガタン　８－１０
Ｋｕｌｌａｇａｔａｎ　８－１０，Ｓ－２５２　２０　Ｈｅｌｓｉｎｇｂｏｒｇ，ＳＷＥＤＥＮ
(74)代理人　100065248
弁理士　野河　信太郎
(72)発明者　レンネルナス，ハンス
スウェーデン、エス－７５６　５２　ウップサラ、ダグ　ハンマースコールズ　ヴァグ　２３８　エフ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】活性物質の局所送達に基づく前立腺疾患の治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ｉ）抗アンドロゲン薬剤および／または細胞静止剤から選択される１以上の活性物質および／またはプロドラッグの初期増加投与量を与える第一の成分；および

ｉｉ）硫酸カルシウムから選択される生分解性セラミックキャリヤー中に抗アンドロゲン薬剤および／または細胞静止剤である１以上の活性物質を含む、前立腺への局所投与用の放出制御性医薬組成物である第二の成分

を含む、前立腺関連疾患の治療のためのキット。

【請求項２】

前記第一の成分が、前立腺への局所投与用の医薬組成物である請求項１に記載のキット。

【請求項３】

前記硫酸カルシウムが、粉末形態である請求項１または請求項２に記載のキット。

【請求項４】

前記硫酸カルシウムが、その半水和物もしくは２水和物またはそれらの混合物である請求項１～３のいずれか一つに記載のキット。

【請求項５】

水を基礎とする溶液である第三の成分をさらに含む、請求項１～４のいずれか一つに記載のキット。

【請求項６】

前記抗アンドロゲン薬剤が、フルタミドから選択される請求項１に記載のキット。
【請求項７】
前記細胞静止剤が、シクロホスファミドである請求項１に記載のキット。
【請求項８】
前記第三の成分が、第一の成分および／または第二の成分と共に調製されている請求項５に記載のキット。
【請求項９】
前記第一の成分が、経口、経皮、肺、鼻、舌下、直腸またはいずれかの非経口経路によって投与されるか、または前立腺組織に局所投与される請求項１～８のいずれか一つに記載のキット。
【請求項１０】
前記第二の成分が、経尿道、経直腸または経会陰経路を介して前立腺組織またはその近傍に注射される請求項１～９のいずれか一つに記載のキット。
【請求項１１】
前記第二の成分が、前記第一の成分と同時に投与されるか、または前記第一の成分の投与から７日以内に前記第２の成分が投与される請求項１～１０のいずれか一つに記載のキット。
【請求項１２】
前記前立腺関連疾患が、前立腺癌、良性前立腺肥大症、または急性もしくは慢性前立腺炎から選択される請求項１～１１のいずれか一つに記載のキット。
【請求項１３】
前記前立腺関連疾患が、前立腺癌である請求項１２に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ｉ）１以上の活性物質の初期バースト／増加投与量を対象へ任意に投与し、次いでｉｉ）生分解性キャリヤー中に１以上の活性物質を含む放出制御性医薬組成物を前立腺内へ局所投与することによる前立腺関連疾患の新規治療方法に関する。キャリヤーは生分解性物質セラミックおよび／または生分解性ポリマーであり得る。キャリヤーは好適には生体適合性である。この方法は、例えば、前立腺癌，良性前立腺肥大症または急性および慢性前立腺炎の治療に適している。
【背景技術】
【０００２】
前立腺癌は、男性における非皮膚癌の最も一般的な原因であり、世界的に発病率が増加している主な致命的な悪性腫瘍である。前立腺癌の死亡率は、１９９４年以降毎年およそ４％で着実に減少しているが、発病率は、２％より僅かに低いが毎年増加している。米国の男性にとって、前立腺癌は、最も高い発病率、そして全ての癌の２番目に高い死亡率を持ち続けている。２００４年には、米国内に２３０，０００より多い前立腺癌の新たな患者があり、その疾患で男性２９，０００人が亡くなった。グループとして、癌は男性の主な死因の第２番目であり、単独で見ると、前立腺癌は米国男性の全死因の１０位以内である。前立腺癌の発病率が年齢と共に増加しているので、高齢化社会は、将来の前立腺癌による死亡の増加をもたらすと予想されている。また、改善された診断法は、早期診断をもたらし、今や多くの男性が、まだ身体的および性的に活発な間に治療されている。
【０００３】
医療または外科的去勢術を含む前立腺癌に対する現在の治療は、クオリティ・オブ・ライフの多くの面に対して重大な影響を与える。フルタミド（ユーレキシン（Ｅｕｌｅｘｉｎ、登録商標）、シェリング；ユーレシン（Ｅｕｌｅｃｉｎ）；フルタカン（Ｆｌｕｔａｃａｎ）；フルタミド（Ｆｌｕｔａｍｉｄ））、ビカルタミド（カソデックス（Ｃａｓｏｄｅｘ、登録商標）、アストラゼネカ）およびニルタミド（アナンドロン（Ａｎａｎｄｒｏｎ、登録商標）、アベンティス）を用いる非ステロイド性経口投与治療は、前立腺癌の

いろいろの病期において証明された効果を有し、去勢術に対し代替えの治療方針を示す。以前に未治療の男性に対する生存データは、局所進行疾患が、抗アンドロゲン単剤療法が去勢術と有意差がない生存利益を提供することを明らかにする。不幸にも全身性ホルモン治療は、広範な副作用も生じる。

【０００４】

これらのデータは、例えば、局所対象ならびに非依存性アンドロゲンの遅延および前立腺癌の侵襲に影響を及ぼすことに集中する方針により、改善されるかもしれないことによる代替えの治療方法と治療剤の研究と探求を刺激した。抗アンドロゲン療法、すなわち、高い効力および重篤な副作用の低い確率の効を奏する結果を提供する１つの方法は、腫瘍部位における治療部位の局所的な特定の対象を確実にし、それによって全身性の効果を最小限にすることである。

【０００５】

良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）は、６０歳の男性の５０％以上で、かつ８５歳の男性の約９０％において組織学的に検出することができる。症状はこれらの男性の１／４で生ずる。現在の老人人口における増加に伴い、ＢＰＨの症例の数は増加しつつある。American Urological Association Guidelines on Management of BPHによると、前立腺の経尿道切除（ＴＵＲＰ）は、症状性ＢＰＨのための最も通常の外科的処置である。しかしながら、結果は患者に必ずしも満足されない。というのは、ＴＵＲＰでは入院が必要であって、種々の合併症の危険性があるからである。「α」－１ブロッカーを含めた医学的処置は、ＢＰＨの管理のためのもう１つの可能な選択であるが、長期間で耐性が起こりかねない。医療的処置および放射線療法の間に位置する最小の侵襲的な療法がＢＰＨのために導入されてきたが、現在の方法は進歩した技術および高価なデバイスを必要とする。

【０００６】

前立腺炎症および前立腺癌の間の関係は、益々、泌尿器科学において臨床的および基礎的科学研究の焦点となりつつある。疫学的および臨床学的研究のレビューは、慢性前立腺炎症および前立腺癌の発症の間の関連性を提案してきた。この結びつきの生物学的妥当性に対する証拠は、前立腺癌腫形成のインビボ炎症モデルから、前立腺癌を持つ血清、尿、および腫瘍における増大した炎症メディエーターおよび酸化的ストレスのマーカーまでの範囲である。前立腺癌に対する炎症の原因的役割はいまだ確立されていないが、可能なメカニズムは、反応性酸素種の発生、シクロオキシゲナーゼ－２の誘導、および癌の誘導または増殖に至りかねないパラクリン因子の放出を含む。前立腺炎症は、特に、細菌感染が伴う場合、血清中ＰＳＡレベルの上昇が関係する。

【０００７】

前立腺は直腸に対して腹側に位置する。前立腺の上方には、膀胱があり、下方には尿生殖隔膜がある。精液小胞は射精管を形成し、後方－横方向に前立腺に入り、前立腺のほぼ中央にある尿道に出現する。前立腺は線維症被膜によって覆われ、弾性コンシステンシーを有する。前立腺の機能は、精液の乳状物質を分泌することである。思春期前には、この機能は存在せず、前立腺は非常に小さい。多くの器官とは異なり、前立腺の成長は男性の寿命を通じて継続し、しばしば、前立腺の良性前立腺肥大症をもたらす。

【０００８】

前立腺癌の病理学および病理生理学

ハイグレードの前立腺上皮内肥大症の組織病理学は、悪性のように見える細胞によってライニングされた構造的に良性の前立腺腺房よりなる群から選択される。癌腫を伴う前立腺は、癌腫無しのそれよりもこれらの病巣をより多く有する。広範なハイグレードの前立腺上皮内新形成を伴う前立腺もまたより多病巣癌腫を有する。診断の時点において、患者の大部分は、肥大または転移無しの局所的前立腺癌病を有する。

【０００９】

局所的に進んだ非転移性疾患は、前立腺被膜を通って貫入し、またはデジタル直腸調査によると、精液小胞に進入する疾患を有する患者を含む。局所的に進んだ疾患の発生は集団間で変化し、スクリーニング努力によって検知されないか、あるいはスクリーニング間

隔の間に迅速に進む疾患を持つ異常に攻撃的な天然履歴を有する患者よりなる。

【００１０】

アンドロゲンは、男性生殖管の分化および成長、思春期成熟および男性の二次性徴の発生、精子形成の開始および調節および男性の性的挙動において必須の役割を演じる。ステロイドアンドロゲンは筋肉の質量、骨の質量、および強度を増加させ；男性型脱毛症を刺激し；および血清脂質プロフィールおよび脂肪分布を変化させる。精巣によって合成され分泌されるテストステロン、およびその最も優れた５－還元代謝産物であるジヒドロテストステロン（ＤＨＰ）は主な生物学的に活性な内因性アンドロゲンである。テストステロンおよびジヒドロテストステロンは組織－特異的生物学的効果を発揮する。例えば、テストステロンは筋肉質量、性的発育、および精子形成を刺激するように機能し、他方、ジヒドロテストステロンは、顔および身体の毛髪成長、アクネ、および前立腺肥大において非常に重要な役割を演じる。テストステロンおよびジヒドロテストステロン両方の作用は、細胞内アンドロゲン受容体（ＡＲ），リガンド－活性化転写因子の核レセプタースーパーファミリーのメンバーによって媒介される。テストステロンまたはジヒドロテストステロンの結合に際して、アンドロゲンレセプターは立体配座の変化を受け、アンドロゲン応答エレメントといわれる特異的ＤＮＡ配列に結合し、核共調節因子とで複合体を形成し、および標的遺伝子の転写を変調する。

【００１１】

アンドロゲンは前立腺癌の発生および治療で重要である。外科的または医学的去勢術によるテストステロンの撤去は前立腺癌のためのよく知られた処置であり、転移性前立腺癌を持つ患者の７５％～８０％で有効である。動物においては、テストステロンおよびジヒドロテストステロンは誘導された前立腺癌腫瘍を有するが、男性におけるアンドロゲンおよび癌発生の間の関連性はあまり明瞭でない。

【００１２】

治療のオプション

現在、初期段階の前立腺癌のための治療オプションは４つの広いカテゴリーにグループ分けすることができる；

－観察（「待機し、アプローチを見る」）、

－外科的処置（根治的な前立腺切除）、

－放射線療法（外的ビーム放射線療法、近接照射療法または両方）、

－ホルモン療法。

【００１３】

特に、老人の患者および共存症を持つ患者は処置なくして観察してもよい。外科的処置（根治的前立腺切除）および放射線療法（外的ビーム放射線療法、近接照射療法または両方）は、介入を必要とする患者のための認められた治癒的オプションである。

【００１４】

根治的前立腺切除は、それに対して他の局所的処置が比較される標準であった。この手法は改良されており、高い治癒率がもたらされ、適当に選択された患者において減少した発病率を伴う。発病率の低下は、低下した疾患制御をもたらさなかった。

【００１５】

外的ビーム放射線療法は７～８週間の毎日の処置を含む。それは初期段階前立腺癌では広範に研究されており、根治的前立腺切除と同様に技術革新を受け、外科的処置のそれに匹敵する生存を示す結果を伴うが、異なる副作用プロフィールを伴う。注目する前立腺領域へ直接的に放射性源を入れることを含む近接照射療法は、多くのセンターで用いられている。初期段階前立腺癌のための治療として、それは、現在、根治的前立腺切除および外的ビーム放射性療法のそれに匹敵する無病生存率を達成する。近接照射療法の利点は、周囲における健康な組織での投与量エスカレーション無しに癌における投与量エスカレーションである。全てのこれらの局所的処置は改良されており、その結果、匹敵する治癒率がもたらされるが、それらは、全て、種々の副作用プロフィールを有する。

【００１６】

ホルモン療法は、初期段階疾患を持つ幾人かの患者についての補助剤状況で効果的であるが、単独で、かつ観察に対する代替法として用いることができる。前立腺はホルモン－応答性器官であり、この観察は、血清テストステロンを低下させるか、またはこのホルモンの作用をブロックするかのいずれかである前立腺癌に対する介入の基礎であった。

【００１７】

ホルモンは、限定された成功でもって前立腺切除と組み合わされて用いられてきた。しかしながら、ホルモンは、恐らくは、それらの異なる作用メカニズムのため、放射線療法と組み合わせた場合に生存結果を改良する。ホルモン療法は、独立して、前立腺癌を破壊し、および腫瘍を放射線に対して感受性とする。中間段階および局所的に進行した疾患における外的ビーム放射線療法に加えてホルモン療法の利点は多くのランダム化実験で示されてきた。１以上の貧弱な予後因子（ハイグレード疾患、高ＰＳＡ（前立腺特異的抗原）、または両方）を有する初期段階疾患を持つ選択された患者において特別な改良があるように見え、もし当然の帰結としての試験で確認されれば、ホルモン関連療法は、恐らくは、将来において、初期段階疾患を持つ患者においてさらに多く用いられ得る。

【００１８】

最も普通に用いられる経口ホルモン療法は、現在、ビカルタミド（カソデックス（Ｃａｓｏｄｅｘ））およびフルタミド（ユーレキシン（Ｅｕｌｅｘｉｎ）、ユーレシン（Ｅｕｌｅｃｉｎ）、フルタカン（Ｆｌｕｔａｃａｎ）、フルタミド（Ｆｌｕｔａｍｉｄ））である。ビカルタミドおよびフルタミドの副作用スペクトルは下痢、胸部肥大、悪心、インポテンス、性欲減退、腹痛、膨満、疲労、無力症、骨粗鬆症、発汗、のぼせ、性欲または勃起機能喪失、体重増加、女性化乳房および肝毒性、ならびに結果としても、減少したクオリティ・オブ・ライフを含む。これらの副作用は、かなりの程度、投与量および血漿／組織濃度に関連し、かくして、全身循環および前立腺組織の外側の異なる組織における高レベルの活性薬物に依存する。および、重要なことには、これらの副作用のいずれも、前立腺組織における局所的薬物作用に関連せず、または該作用によって媒介されない。したがって、局所的濃度／量対時間プロフィールを改良し、前立腺組織における抗癌剤の作用を増大させることを狙う新規な治療的適用に焦点を当てるのが合理的である。

【００１９】

そのようなアプローチは有効である。というのは、経口フルタミド療法は前立腺内ジヒドロテストステロン（テストステロンの活性な代謝産物）の細胞内アンドロゲンレセプター（ＡＲ）への結合の抑制を介して作用すると報告されているからである。

【００２０】

また、前立腺の疾患を治療するための多くの他の方法が開発されている。いくつかは、（性腺刺激ホルモン－放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストおよびＧｎＲＨアンタゴニストのような）活性物質を含有する持続性薬物送達製剤の筋肉内または皮下適用に基づく。また、活性物質の前立腺内（例えば、抗生物質）および病巣内注射も記載されている。これらの方法は、延長された全身曝露を生じ、または実質的時間にわたって反復的注射を必要とするという不利を有する。

【００２１】

したがって、より効果的な治療に導き、同時に、療法およびラジオ波処置の必要性を低下させ、かつホルモン関連副作用を最小化にするのを可能とする前立腺関連疾患の治療のための新しい方法を開発する必要性が存在する。この目的で、本発明者らは、１以上の活性物質の放出制御性組成物の疾患となった前立腺組織内の局所的注射を含む方法を開発した。

【００２２】

そのような部位－特異的薬物送達アプローチは、局所化された疾患のための哺乳動物における全身薬理学的治療方法と比較して多数の利点を有する。例えば、多数の深刻な副作用の発生は有意に低く、薬物は、より高く、より変化せず、かつより予測できる局所的薬物利用可能性および効果でもって、疾患の部位、すなわち、効果部位へ送達されるものである。部位－特異的送達組成物が与えられる毎日の投与量は全身経口療法におけるより有

意に低い。よって、部位－特異的薬物送達の結果、低下した投与量関連副作用がもたらされ得る。というのは、活性薬物およびその活性代謝産物の全身濃度は、特に、対応する経口薬物療法と比較して低いからである。低全身濃度の活性薬物はいずれかの方法で他の薬物と相互作用するようには見えず、すなわち、薬物－薬物相互作用がなく、またいずれの食品－薬物相互作用も予測されない。

【００２３】

発明の詳細な記載

治療の方法

本発明は、対象の前立腺関連疾患の治療方法に関し、該方法は、

ｉ）１以上の活性物質の初期バースト／増加投与量を対象に任意に投与し、次いで、

ｉｉ）生体分解性セラミックキャリヤー中の１以上の活性物質を含む放出制御性医薬組成物を前立腺に局所投与することを含む。

【００２４】

通常、治療する対象は哺乳動物、好ましくはヒトである。本発明者らは、１以上の活性物質の初期バーストまたは増加投与量、続いての、同一または異なる活性物質を含む局所投与される組成物によって供される制御放出を含む治療が適当かつ効果的な方法であり得ることを見出した。増加投与量は作用部位において特定の活性物質の適当な初期濃度を確実とする。初期増加方法は、前立腺における薬物の最小必要レベルが直ちにまたは３時間以内に到達され、最適な定常－状態濃度－効果関係が一度に、または３時間以内に確立されることを保証し、（治療期間の開始から不十分な療法を回避する）。また、増加投与量は遅延放出製剤の局所的投与によって引き起こされる血漿内ＰＳＡ（前立腺特異的抗原）を低下させるのを助け、それは耐性発生を回避するのを助ける。増加の後、局所的に投与された放出制御性組成物は、各活性物質についての前立腺組織での局所的治療濃度間隔内での疾患の前立腺組織内で活性物質の遅延された送達を提供する。換言すれば、増加投与量は、放出制御性組成物が局所的に十分な濃度の活性化合物での長続きする効果を確実としつつ、抗癌効果の即時開始を確実とする。

【００２５】

治療すべき対象の疾患および状態に依存し、増加投与量および放出制御性組成物は同時に、実質的に同時に、または逐次的に投与してもよい。本明細書中に記載されるように、増加投与量が放出制御性組成物によって供される状況があり得る。したがって、ｉ）およびｉｉ）の投与は時間的に別々であってよく、好ましくは２４時間未満である。

【００２６】

しかしながら、特別な態様において、増加投与量を投与する工程は任意であって、ある場合には、疾患および、例えば、いずれかの予備的処置に依存して回避してもよい。そのような状況は、例えば、定常状態濃度が達成されて、本明細書中に記載されるように前立腺組織において、現在の治療を局所的制御放出治療にシフトさせることが意図されるように、患者が既に処置されている場合において起こり得る。

【００２７】

本発明の重要な特徴は、前立腺組織内への放出制御性医薬組成物の投与、およびそのような組成物の特徴である。特に適当な組成物は、外科手術無しに、例えば、注射または最小限の侵襲的手術によって前立腺組織に投与するのが容易であって、活性物質を疾患の前立腺組織に局所的に放出しつつ、それが延長された時間の間前立腺組織に留まる組成物である。この目的で、本発明者らは、適当な放出制御性組成物を開発した（ＷＯ ２００５／０３９５３７参照）。端的に述べれば、そのような放出制御性組成物は生分解性セラミック－ベースのマトリックスに基づく。該組成物は、液体として留まってもよく、またはインビボにて固化して、インビボで固体および生分解性インプラントを形成することができる液体形態（分散液、懸濁液、またはペーストとして）注射してもよい。別法として、それはプレ固化体として投与してもよい。

【００２８】

注射可能な放出制御性組成物は、５～２０分の時間スパン内に硬化（固化）するように

設計され、ここに、固体インプラントが周囲の組織の運きに抵抗した後に、尿は組織を通して流れる。固化プロセスは、主として、投与に際して組成物に、および周囲の組織に含有される水の量、ならびに組成物が固化するのに必要な時間によって支配される。反応は、身体の外部および内部（インビボ）の両方で、水（体液）で起こり、これは、固化プロセスの一部である。

【００２９】

本発明の方法によれば、セラミックは、カニューレ、大きなボアニードル、チューブまたはカテーテルを通じて適用されるのに十分小さな、種々の形状、例えば、円筒、ビーズ、ロッド等の予備硬化した固体として移植してもよい。ヒト前立腺は多数の部位で貫通してもよく、遅延放出組成物の非常に多数のボディを充填してもよい。液体、分散液または懸濁液、または固体として移植するかにかかわらず、移植され固化された組成物は、生分解が完了するまで疾患の組織に留まる。

【００３０】

本発明の方法は、前立腺癌、良性前立腺肥大症、または急性もしくは慢性前立腺炎を含めた前立腺関連疾患を治療することを意図する。該方法は増加投与量および放出制御性組成物を任意に投与することを含み；少なくとも後者は、経尿道、経直腸または経会陰経路を介して前立腺組織またはその近傍に注射される。放出制御性組成物の注射は、臨床的に用いられる標準的なシリンジ、ニードル、チューブシステムおよびカニューレを通じて可能とされる。放出制御性組成物は、癌細胞またはそうでなければ疾患の組織が存在する前立腺中の部位の前立腺組織に移植することもできる。この投与は、慣用的なシストスコピーによって、あるいは超音波画像法；磁気共鳴画像法；Ｘ線透過型画像法；コンピューター断層画像法；ポジトロン断層法またはガンマカメラ／ＳＰＥＣＴを含めた同位体に基づく画像法；磁気またはラジオ波に基づく位置決定システム等を使用することによって、直腸を介して；または腹部を介して手動ガイダンスによって尿道を通じて可能とされる。

【００３１】

増加用量は、もしあれば、例えば、経口、経皮、肺、鼻、舌下、直腸またはいずれかの非経口経路のようないずれかの適当な経路によって投与することができるか、あるいはそれは前立腺組織に局所投与することができる。増加投与量の経口投与は、特定の処置で効果的な既に知られた組成物で行うことができる。増加投与量の局所投与は、持続放出組成物に関するのと同様な方法で移植された放出制御性製剤からのものであり得る。増加投与量および放出制御性投与は、１つの同一の局所的に移植された組成物に由来してもよい。一般に、遅延放出のための薬物物質またはいくつかの化合物の組合せを含有するインプラントは、該インプラントの表面の該薬物物質またはいくつかの化合物の該組合せの容易に放出可能な含有量で利用可能な投与量のある程度の割合を有することができると認識される。いくつかの場合において、そのような量は局所的増加投与量を供するのに十分なものであってよく、したがって、そのような状況においては、別々の増加投与量は必要とされない。また、例えば、スプレイ技術を適用することによって、該薬物物質またはいくつかの化合物を該組合せよりなるインプラントの特殊な迅速に放出可能な外層を作ることも可能である。

【００３２】

組成物に含有されるセラミック固有の特性のため、組成物はラジオ波不伝導であって、標準的な臨床ラジオスコピー方法で観察可能であり、かくして、生分解性セラミックに基づく放出制御性組成物の位置決定は、例えば、超音波画像法；磁気共鳴画像法；Ｘ線透過型画像法；コンピューター断層画像法；ポジトロン断層法またはガンマカメラ／ＳＰＥＣＴを含めた同位体に基づく画像法；磁気またはラジオ波に基づく位置決定システムによって、注射の間に、および処理時間の間に容易にモニターすることができる。したがって、放出制御性組成物が、前立腺組織の健康な部分ではなく疾患の組織の部分に圧倒的に到達するのを確実とするのが可能である。好ましい実施形態において、本発明の方法はそのようなモニタリングを含む。

【００３３】

放出制御性組成物のラジオ波不伝導特性を用いて、放射線治療の精度を増大させ、かくして、補助剤／ネオ補助剤局所ホルモンおよび抗ホルモン治療を短い増加有りまたは無しで、高い精度の外的ビーム放射線療法と組み合わせる可能性を供することもできる。

【００３４】

前記した方法でのモニタリングは、治療期間の間に使用することもできる。本発明による方法で用いられる好ましい放出制御性組成物は、主として、侵食および／または拡散によって活性物質を放出し、すなわち、そのような場合、放出制御性医薬組成物の分解速度は、１以上の活性物質の放出速度をインビボでモニタリングするための手段である。通常、そのようなモニタリングは、もしあれば、放出制御性医薬組成物の前立腺組織への１回目の注射後、毎約１ヶ月、毎約２ヶ月または毎約３ヶ月のように注射から所定の間隔後になすのが推奨される。

【００３５】

前記したように、放出制御性医薬組成物は、モニタリングおよび投与量調整のために処置された対象においてインビボで目に見える。結果として、放出制御性組成物の投与量は、さらなる投与量によって修正することができ、投与形態の分解、および活性物質の放出の個体間の差をモニターし、標準化されたプロトコルよりはむしろより高い精度でもって説明することができる。さらに、治療の間に、前立腺のサイズ、ならびに前立腺内の状態は、例えば、ｐＨに関して変化し得る。そのような変化もまた、活性物質の投与量または必要な放出の修正を生じさせることもできる。

【００３６】

モニタリングが予期されるよりも速い分解を明らかとするか、あるいはそれが放出制御性医薬組成物の有意な分解を示す場合には、治療する対象は、通常、１以上の活性物質の１以上の補充投与量のさらなる投与を必要とする。この投与量は活性物質のバースト／増加投与量、および／または放出制御性医薬組成物の形態の注射であり得る。

【００３７】

放出制御性医薬組成物は、所定の期間に活性物質を放出するように設計することができる。通常、放出期間は、（例えば、最初の注射された放出制御性医薬組成物の注射から約１週間、約２週間、約３週間、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、好ましくは約６ヶ月以上のような）約１週間～約６ヶ月であり、したがって、いずれにせよ、正規の間隔での放出制御性組成物の投与を反復する必要があり得る（すなわち、もし放出期間が約１ヶ月であれば、更新された投与は最初の投与から約３週間～約１ヶ月後に行うことができ、他方、もし放出期間が約６ヶ月であれば、更新された投与は最初の投与から約５～６ヶ月後に行うことができる）。いくつかの場合、医師の診断および治療の選択に依存して、増加投与量を補う必要もあり得る。

【００３８】

治療応答をモニターするためのもう１つのまたは代替の方法は、血漿中のＰＳＡ（前立腺特異的抗原）（前立腺癌および良性前立腺肥大症についてのよく確立されたバイオ－マーカー）をアッセイすることによるものであり、すなわち、前立腺癌を持つ患者の管理および経過観察で通常診療で用いられるのと同一の診断システムである。有効な局所的処置は血漿中ＰＳＡレベルを低下させ、かくして、転移性組織の危険性を低下させる。有効な局所的処置の効果は、前立腺関連疾患についてのいずれかの他のバイオマーカーの血漿中および／または組織中レベルも低下させるものである。したがって、本発明の１つの実施形態において、該方法は、さらに、１以上の活性物質の血漿中レベルをモニターすることによって１以上の活性物質の放出速度をインビボでモニターする工程を含む。

【００３９】

好ましい実施形態において、工程ｉ）およびｉｉ）における活性物質は２－ヒドロキシ－フルタミドであるか、またはそれを供する。２－ヒドロキシ－フルタミドはフルタミドの活性な代謝産物であり、すなわち、フルタミドの投与は有効な治療濃度の２－ヒドロキシ－フルタミドを、少なくとも経口、経皮、肺、鼻、舌下、直腸、皮下または筋肉内投与の後に供することができる。

【００４０】
もう１つの特別な実施形態において、工程ｉ）における活性物質はフルタミドであって、工程ｉｉ）における活性物質は２－ヒドロキシ－フルタミドである。
もう１つの好ましい実施形態において、工程ｉ）およびｉｉ）における活性物質はビカルタミドである。
【００４１】
活性物質フルタミドまたは２－ヒドロキシ－フルタミドについては、通常の前立腺癌患者についての工程ｉ）における増加投与量は、経口投与では１日当たり好ましくは約５００ｍｇ～約１０００ｍｇのような約１００ｍｇ～約２０００ｍｇの範囲であって、前立腺における局所投与につき１日当たり好ましくは約５ｍｇ～約５０ｍｇのような約１ｍｇ～約１００ｍｇの範囲である。工程ｉｉ）における放出制御性医薬組成物は、少なくとも１ヶ月、３ヶ月、６ヶ月またはそれ以上の期間の間に、１日当たり約０．１ｍｇ～約１００ｍｇの範囲の活性物質の量を供する。
【００４２】
活性物質ブカルタミドについては、通常の前立腺癌患者についての工程ｉ）における増加投与量は、経口投与につき１日当たり好ましくは約２５ｍｇ～約５００ｍｇのような約１０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲であって、前立腺における局所投与につき１日当たり好ましくは約５ｍｇ～約５０ｍｇのような約１ｍｇ～約５０ｍｇの範囲である。工程ｉｉ）における放出制御性医薬組成物は、少なくとも１ヶ月、３ヶ月、６ヶ月またはそれ以上の間において、１日当たり約０．１ｍｇ～約１００ｍｇの範囲の活性物質の量を投与する。
【００４３】
２５０ｍｇのフルタミドおよび／または２－ヒドロキシ－フルタミドの１日３回経口投与の後、血漿、血清、または血液中の活性な代謝産物の定常状態濃度は、血漿、血清、または血液中で好ましくは約５００～約２０００ｎｇ／ｍｌの範囲である。本発明の方法では、２－ヒドロキシ－フルタミドまたはブカルタミドの血漿中濃度は、同等な治療効果を供する１日投与量での標準規格フルタミド組成物の経口投与後に得られる値の、例えば、少なくとも１０％または少なくとも５％以下のような少なくとも２５％まで低下される。
【００４４】
ビカルタミドを緩和的治療においてゴナドレリン類似体と共に用いる場合、通常の投与量は毎日５０ｍｇであり、他方、毎日の１５０ｍｇの投与量を単一療法として与えることもできる。標準規格のビカルタミド組成物は、例えば、カソデックス（登録商標）（例えば、Martindale The Complete Drug Reference、第３４版、Pharmaceutical、２００５参照）のような商業的に入手可能な錠剤製品である。
【００４５】
標準規格のフルタミド組成物は、例えば、ユーレシン（登録商標）、フルタカン（登録商標）、フルタミド（登録商標）、ユーレキシン（登録商標）等（例えば、Martindale The Complete Drug Reference、第３４版、Pharmaceutical、２００５参照）のような商業的に入手可能な錠剤またはカプセル剤製品である。適当な治療効果を得るために通常用いられる１日投与量は毎日３回２５０ｍｇ、すなわち、７５０ｍｇの合計日投与量である。この投与量は、疾患の前立腺組織における活性部位の有効濃度を得るのに十分でなければならない。
【００４６】
本発明による方法は、フルタミド、２－ヒドロキシフルタミドおよび／またはビカルタミドの使用を含む場合、約１ヶ月から約６ヶ月の期間で、定常状態において、約０．００１ｎＭ～約１０．０μＭの範囲の前立腺組織中の２－ヒドロキシ－フルタミドの局所濃度を得ることを目的とする。前立腺中での活性物質の濃度は、前記した分解速度のモニタリングに基づき、かつ前立腺の容量および必要であれば血漿中濃度を考慮し、放出制御性医薬組成物の一回目のまたはいずれかの補充的注射の投与の後に定常状態において見積もることができる。前立腺中の活性物質の濃度はバイオプシーによって測定することもできる。全ての３つの薬物、フルタミド、２－ヒドロキシフルタミド、ブカルタミドは親油性（

疎水性）であり、低い程度の水素結合および低い分子量を有する。結果として、全ての３つの薬物は血管の空間を横切って、細胞膜および他の細胞内構成要素を横切って迅速かつ効果的に輸送され、最小拮抗濃度を超えて十分に高い局所濃度プロフィールを供する。

【００４７】

導入部において述べたように、抗アンドロゲン効果を呈する薬物での伝統的な経口処置養生法は、多数の副作用を引き起こす。本発明の方法は、活性物質を前立腺組織内に局所的に放出しつつ、投与部位に留まる放出制御性組成物の局所投与を含む。したがって、伝統的な経口投与、あるいは循環系による活性物質の疾患前立腺組織への輸送および分布を含む他の投与経路によって現在用いられるものよりも、１日当たりかつ患者の体重当たりかなり低い投与量で治療効果を得ることが可能である。さらに、本発明の方法は、インプラントの形態である活性物質（すなわち、制御放出性組成物のそれ）を提供し、すなわち、活性物質が放出されるまで、それは生分解性セラミック内に固定化されている。したがって、循環系における活性物質の濃度は、伝統的な処置と比較して顕著に低下する。結果として、全ての用量－依存性副作用は低減化される。

【００４８】

したがって、フルタミド、２－ヒドロキシ－フルタミドおよび／ビカルタミドの使用を含む特別な実施形態において、処置は、例えば、同等の治療効果を供する１日投与量での標準規格フルタミドまたはビカルタミド組成物の経口投与後に得られるのと比較して、例えば、下痢、胸部肥大、悪心、インポテンス、性欲減退、腹痛、膨満、疲労、無力症、骨粗鬆症、発汗、のぼせ、性欲または勃起機能喪失、体重増加、女性化乳房および肝毒性のような用量依存性副作用の低減を与える。

【００４９】

肝臓組織中での活性物質（例えば、２－ヒドロキシ－フルタミドまたはフルタミドまたはビカルタミド）の濃度は、薬物誘発肝臓特異的副作用の可能性の指標を与える。フルタミド、２－ヒドロキシ－フルタミドおよび／またはブカルタミドの使用を含む特別な実施形態において、肝臓組織中の２－ヒドロキシ－フルタミドまたはビカルタミドの局所濃度は、同等な治療効果を供する１日投与量での標準規格フルタミドまたはビカルタミド組成物の経口投与後に吸収相の間に得られるものよりも、例えば、少なくとも約２５、少なくとも約５０、少なくとも約７５倍または少なくとも約１００倍低などのような少なくとも５倍低い。肝臓組織中の活性物質の濃度は、バイオプシーによって測定することができ、および／または活性薬物の末梢規定血漿中濃度、および伝統的な薬物動態学的計算方法の使用から見積もることができる。

【００５０】

本発明の方法は、外的放射線、短い療法、外科的処置または特殊化された治療食のような、前立腺癌、前立腺肥大症または急性および慢性前立腺炎のためのいずれかの確立された治療方法または新規な実験的治療と組み合わせて用いるのによく適している。

【００５１】

本発明は、本発明に従って用いるためのキットにも関する。そのようなキットは、１以上の成分および、任意に、該キットの使用のための指示書を含むことができる。そのようなキットの例は、例えば、１以上の活性物質および、任意の、１以上の医薬上許容される賦形剤または添加剤と混合されたセラミックキャリヤーを含有する粉末組成物の形態の第一の成分、および第二の成分としての、使用前に第一の成分と混合し、次いで、そのようにして得られた組成物の固化前または後のいずれかに対象に投与されることを意図した水または水性媒体であり得る。

【００５２】

該第一または第二の成分いずれかは、活性物質の放出速度を調整し、組成物の注射性を改良し（例えば、セルロースまたはセルロース誘導体のような増粘剤を含めた粘度調整剤）、または組成物の固化特性を改良するのに適した１以上の物質を含むことができる。この目的で、それは、組成物の意図した使用に依存する固化プロセスを増加または減少させる物質であり得る。例えば、薬物物質の安定性を改良するための安定化剤のようなさらな

る添加剤を含めることができる（例えば、抗酸化剤、ｐＨ調整剤など）。
【００５３】
もう１つの実施形態において、本発明のキットは、第一の成分として、１以上の活性物質の組成物を含むことができ、ここに、投与後のこれらの物質の放出は、活性物質の適度に高い局所的初期濃度を確保するために比較的速いことを意図する。そのようなキットの第二の成分は、適当には、本明細書中に記載されたセラミック組成物の形態である１以上の活性物質の放出制御型組成物を含有することができる。任意に、使用前に第二の成分と混合され、次いで、そのように得られた組成物の固化の前または後のいずれかに対象に投与されることを意図した水または水性媒体の形態の第三の成分を含める。
【００５４】
したがって、本発明は：
ｉ）生分解性かつ水和性セラミックキャリヤーおよび１以上の活性物質を含む第一の成分、
ｉｉ）水または水性媒体を含む第二の成分；を含むキットにも関する。
【００５５】
別法として、本発明のキットは：
ｉ）生分解性かつ水和性のセラミックキャリヤーおよび、任意に、１以上の活性物質を含む第一の成分、
ｉｉ）水または水性媒体および１以上の活性物質を含む第二の成分；
を含む。
【００５６】
もう１つの実施形態において、本発明によるキットは：
ｉ）生分解性かつ水和性のセラミックキャリヤーおよび、任意の、１以上の活性物質を含む第一の成分、
ｉｉ）１以上の活性物質を含む第二の成分、
ｉｉｉ）水または水性媒体および、任意に、１以上の活性物質を含む第三の成分；
を含む。
【００５７】
本発明によるキットは、適当には、１以上の活性物質の制御された放出のための組成物の調製で用いられる。
【００５８】
特別な実施形態において、キットは：
ｉ）１以上の活性物質および／またはプロドラッグの初期増加投与量を与える第一の成分；
および
ｉｉ）生分解性セラミックキャリヤー中に１以上の活性物質を含む放出制御性医薬組成物を含む第二の成分；
を含む。
【００５９】
そのようなキットにおいて、第二の成分は例えば、セラミックキャリヤーを含む医薬組成物を含めた注射組成物のような、前立腺への局所投与用の医薬組成物であり得る。
【００６０】
特別な実施形態を以下に述べる。しかしながら、これらの例は説明目的だけのためであり、断じて本発明を限定することを意図しない。
【００６１】
第一の実施形態において、前立腺関連疾患の治療用のキットは以下のものを含む：
第一の成分Ａ：３週間～６ヶ月の放出持続のための、全組成物の５０％までの合計量で、活性薬物または活性薬物の組合せを含有する粉末形態である水和可能なセラミックに基づく非経口医薬製剤。セラミックは、好適には、硫酸カルシウムに基づくことができ、活性薬物は、好適には、単独、いずれかの組合せでの、抗アンドロゲン、例えば、２－ヒドロ

キシフルタミド；酵素阻害剤、例えば、フィナステリド；細胞静止剤、例えば、シクロホスファミド；抗炎症剤、例えば、ＮＳＡＩＤである。

【００６２】

第二の成分Ｂ：注射ペーストを調製するための水性溶液。

【００６３】

投与すべき製剤は、ＡをＢと粉末中の５０％までの水の割合で混合することによって調製し、１０ｍｌまでの合計量にて、注射によってまたは外科的処置によって前立腺中に位置させる。該組成物はインビボまたはエクスビボにて水和によって固化することができる。

【００６４】

特に注目するこのタイプのキットにおいて、Ａは以下のものを含有する：
２．２５ｇの硫酸カルシウム２水和物（例えば、水和形態の、Ｒｉｅｄｅｌ－ｄｅ－Ｈａｅｎ製の製品番号１２０９０、またはＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ製の製品番号３０，７６６－１）または４．７５ｇの硫酸カルシウム２水和物の、あるいは：
２．２５ｇの硫酸カルシウム２水和物および２．５ｇの硫酸カルシウム半水和物または５．０ｇの硫酸カルシウム半水和物の組合せ；
のセラミック粉末ミックスに混合された、２５０ｍｇの２－ヒドロキシフルタミド（例えば、Ｍｉｃｒｏｍｏｌ製のカタログ番号１６１．０１）。

【００６５】

特に注目するこのタイプのキットにおいて、Ｂは：
１．０％の（増粘剤としての）メチルセルロースおよび１．０％の（硬化遅延剤としての）酢酸、または粘度および硬化時間の同様な効果を持つ同様な添加剤を含む５．０ｍｌの水溶液；
を含有する。

【００６６】

該メチルセルロースは、適切には、Ｆｌｕｋａ製の製品番号６４６３２．Ｐｈ　Ｅｕｒであり、該酢酸は、適当には、Ｆｌｕｋａ製の製品番号４５７４１である。該溶液は、適宜、Ｆｌｕｋａ製の製品番号９５２８０、Aqua Purificata、Ph Eurから調製される。

【００６７】

前立腺への注射に適した粘度を持つペーストは、３．５ｍｌの該水溶液を２．５ｇの硫酸カルシウム二水和物および５．０ｇの硫酸カルシウム半水和物および２５０ｍｇの２－ヒドロキシフルタミドによって達成され；あるいは他の粉末ミックスについてのものと対応するものである。

【００６８】

該水溶液はスパチュラを用いて粉末と混合され、適当には１０ｍｌのシリンジに移され、（ペーストの硬化のため）混合から５分以内に注射して前立腺に入れられる。注射では、長さ４～５インチで１２～１５ゲージカニューレを直腸および直腸壁を介して前立腺に挿入する。好ましくは、各前立腺葉は個々に貫入される。カニューレおよび（超音波不透明）ペーストの注射の位置決定は、適切には、超音波画像法を用いて行われる。ペーストの最終硬化はインビボで起こる。

【００６９】

第二の実施形態において、以下のものを含有する前立腺関連疾患の治療用のキットが提供される：
Ａ：その間に薬物の３０％～５０％が最初の１～７日の間に放出され、薬物の５０％～７０％が投与から１週間～６ヶ月後に放出される、３週間～６ヶ月の合計放出持続のための、３０％までの合計量の、抗アンドロゲン薬物、例えば、２－ヒドロキシフルタミドを含有する粉末形態である、硫酸カルシウムに基づく非経口医薬組成物；
Ｂ：注射ペーストに対するＡの調製用の水性溶液。

【００７０】

投与すべき製剤は、ＡをＢと、粉末中５０％の水までの割合にて混合することによって

調製し、１０ｍｌまでの合計量にて、注射によって、または外科的処置によって前立腺に位置させる。組成物は、インビボまたはエクスビボにて水和によって固化することができる。

【００７１】

このタイプの特に注目されるキットを第一の実施形態に記載する。

【００７２】

第三の実施形態は、前立腺関連疾患の治療用の医薬製剤を提供する。該製剤は以下のものを含む。

【００７３】

水和可能なセラミック、例えば、硫酸カルシウムおよび活性薬物の粉末。該活性薬物は、好適には、５０％までの合計量の、単独またはいずれかの組合せでの、抗アンドロゲン、例えば、２－ヒドロキシフルタミド；酵素阻害剤、例えば、フィナステリド；細胞静止剤、例えば、シクロホスファミド；抗炎症剤、例えば、ＮＳＡＩＤ、および水を基礎とする溶液であり得る。使用に際しては、水溶液は粉末と混合して、ペーストを調製する。

【００７４】

水を基礎とする溶液は、適当には、メチルセルロースのような増粘剤、および酢酸のような水和遅延剤を含有することができる。

【００７５】

混合された製剤を前立腺内に位置させ、これは、活性薬物の３週間～６ヶ月の合計放出持続を提供する。放出期間の間、薬物の３０％～５０％は最初の１～７日の間に放出され、薬物の５０％～７０％は投与から１週間～６ヶ月後に放出される。

【００７６】

このタイプの特に注目するキットは第一の実施形態に記載される。

【００７７】

第四の実施形態において、任意の形状の、または粒状形態の薬物放出インプラントは、水和可能セラミック、例えば、硫酸カルシウム、および１以上の活性薬剤、例えば、２－ヒドロキシフルタミドのような抗アンドロゲン、または活性薬物の組合せを含有する。

【００７８】

該インプラントは前立腺内に位置させ、それは、活性薬物の３週間～６ヶ月の合計放出持続を供する。放出期間の間に、薬物の３０％～５０％が最初の１～７日の間に放出され、薬物の５０％～７０％は前立腺内に位置させてから１週間～６週間後に放出される。

【００７９】

特に注目されるこのタイプのインプラントは：
２５０ｍｇの２－ヒドロキシフルタミド（例えば、Ｍｉｃｒｏｍｏｌ製のカタログ番号１６１.０１）、
２つの関連薬物負荷に対応する、２.２５ｇまたは４.７５ｇのリン酸カルシウム半水和物（例えば、Ｒｉｅｄｅｌ－ｄｅ－Ｈａｅｎ製の製品番号１２０９０、またはＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ製の製品番号３０，７６６－１）、
２.０または４.０ｍｌの水、適当にはＦｌｕｋａ製の製品番号９５２８０、Aqua Purificata、Ph Eur.
から調製される。

【００８０】

このペーストミックスから、適当には、５または１０のインプラントが、例えば、ロッドまたは球として成型され、外科的処置を通じて前立腺内に位置させる前に硬化される。

【００８１】

実施形態５は、内側水和コアおよびセラミックの外側層から構成される、水和可能なセラミック、例えば、リン酸カルシウムおよび活性な薬剤、例えば、２－ヒドロキシフルタミドのような抗アンドロゲン、または活性薬物の組合せを含有する、任意の形状の、または粒状形態の薬物放出インプラントに関する。

【００８２】

インプラントは前立腺内に位置させ、これは、活性薬物の３週間～６ヶ月の合計放出持続を供する。放出期間の間に、薬物の３０％～５０％は最初の１～７日の間に放出され、薬物の５０％～７０％は前立腺内に位置させてから１週間～６ヶ月後に放出される。

【００８３】

このタイプの特に注目するインプラントは第四の実施形態に記載される。

【００８４】

実施形態６は、粉末形態の水和可能なセラミックを基礎とするキャリヤー（例えば、リン酸カルシウム）、および活性薬剤を含有する医薬製剤を提供する。活性薬物は、好適には、単独で、またはいずれかの組合せにて、抗アンドロゲン、例えば、２－ヒドロキシフルタミド；酵素阻害剤、例えば、フィナステリド；細胞静止剤、例えば、シクロホスファミド；抗炎症剤、例えば、ＮＳＡＩＤであり得る。

【００８５】

該粉末は２（またはそれを超える）粒サイズの画分から構成され；１つは適当には＜１０ミクロンの非水和粒、および１つは５０～５００ミクロンの範囲の水和された粒である。一方または両方の粒サイズ画分は活性な薬物と混合することができる。該製剤は、さらに、水を含有し、これは粉末と混合されて、注射または外科的処置によって前立腺内に位置させるべきペーストを形成する。

【００８６】

前立腺において、該製剤は、活性薬物の３週間～６ヶ月の合計放出持続を提供する。放出期間の間に、薬物の３０％～５０％は最初の１～７日の間に放出され、薬物の５０％～７０％は投与から１週間～６ヶ月後に放出される。

【００８７】

このタイプの特に注目するこのタイプの医薬製剤は以下のものよりなる。

２.２５ｇのリン酸カルシウム２水和物（例えば、水和形態、Ｒｉｅｄｅｌ－ｄｅ－Ｈａｅｎ製の製品番号１２０９０、またはＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ製の製品番号３０，７６６－１）に抱埋された、２５０ｍｇの２－ヒドロキシフルタミド（例えば、Ｍｉｃｒｏｍｏｌ製のカタログ番号１６１.０１）。２－ヒドロキシフルタミドおよびリン酸カルシウム２水和物の粉末ミックスは、適当には、５０～１５０または１５０～５００ミクロンの粒サイズを有する。

５.０ｇの硫酸カルシウム半水和物（例えば、Ｒｉｅｄｅｌ－ｄｅ－Ｈａｅｎ製の製品番号１２０９０、またはＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ製の製品番号３０，７６６－１）。

第一の実施形態におけるような、１.０％の（増粘剤としての）メチルセルロース、および１.０％の（硬化遅延剤としての）酢酸を含む３.５ｍｌの水溶液。ペーストは、第一の実施形態におけるように調製し、投与される。

【００８８】

実施形態７は以下のものを含有する前立腺関連疾患の治療用のキットを提供する。

Ａ：１～７日の放出持続のための、全組成物の５０％未満の合計量の、活性薬物または活性薬物の組合せを含む粉末形態の水和可能なセラミックを基礎とする非経口製剤。（該セラミックは、好適には、硫酸カルシウムに基づくことができ、活性薬物は、好適には、単独でまたはいずれかの組合せにて、抗アンドロゲン、例えば、２－ヒドロキシフルタミド；酵素阻害剤、例えば、フィナステリド；細胞静止剤、例えば、シクロホスファミド；抗炎症剤、例えば、ＮＳＡＩＤであり得る）。

Ｂ：３週間～６ヶ月の放出持続のための、全組成物の５０％未満の合計量の、活性薬物または活性薬物の組合せを含有する粉末形態の水和可能なセラミックに基づく非経口製剤。（該セラミックは、好適には、硫酸カルシウムに基づくものであって、該活性薬物は、好適には、単独でまたはいずれかの組合せにて、抗アンドロゲン、例えば、２－ヒドロキシフルタミド；酵素阻害剤、例えば、フィナステリド；細胞静止剤、例えば、シクロホスファミド；抗炎症剤、例えば、ＮＳＡＩＤであり得る）。

Ｃ：注射可能なペースト形態に対するＡおよびＢの調製用の水を基礎とする溶液。

【００８９】

ＡはＣと共に調製され、１０ｍｌまでの量にて前立腺内に注射される。
【００９０】
ＢはＣと共に調製され、Ａと同一の場合において、またはＡの投与から７日以内に、１０ｍｌまでの量にて前立腺に注射される。
【００９１】
実施形態８は以下のものを含有する前立腺癌治療用のキットを提供する。
Ａ：数時間以内の全身曝露のための、静脈内、皮下、筋肉内、肺などの投与のための、（単独で、またはいずれかの組合せでの、抗アンドロゲン、例えば、２－ヒドロキシフルタミド；酵素阻害剤、例えば、フィナステリド；細胞静止剤、例えば、シクロホスファミド；抗炎症剤、例えば、ＮＳＡＩＤのような）活性薬物または活性薬物の組合せを含む経口錠剤または注射溶液。
該成分Ａは、適当にはポリエチレングリコール（４０％）およびエタノール（６％）を含む滅菌セーライン（５４％）に溶解させた、２－ヒドロキシフルタミド、フルタミドまたはビカルタミドの２５０ｍｇ（または同様な）経口錠剤、または２５ｍｇの２－ヒドロキシフルタミド、フルタミドまたはブカルタミドの静脈内溶液であり得る。
Ｂ：３週間～６ヶ月の放出持続のための、全組成物の５０％未満の合計量の、活性薬物または活性薬物の組合せを含有する粉末形態の水和可能セラミックに基づく非経口製剤。（該セラミックは、好適には、リン酸カルシウムに基づくことができ、該活性薬物は、好適には、単独でまたはいずれかの組合せにて、抗アンドロゲン、例えば、２－ヒドロキシフルタミド；酵素阻害剤、例えば、フィナステリド；細胞静止剤、例えば、シクロホスファミド；抗炎症剤、例えば、ＮＳＡＩＤ）。
Ｃ：ペーストに対するＢの調製用の水を基礎とする溶液。
【００９２】
ＢおよびＣは、適当には、第一の実施形態におけるように調製される。
【００９３】
ＢはＣとで調製され、Ａと同じ場合に、またはＡの投与から７日以内に、１０ｍｌまでの量で前立腺内に注射される。
【００９４】
実施形態９は、水和可能なセラミック、例えば、硫酸カルシウムおよび活性薬物、例えば、抗アンドロゲン、または活性薬物の組合せから構成される任意の形状のまたは粒状形態の薬物放出インプラントを提供し、該インプラントは、活性薬物についての異なる放出速度を持つ２以上の区別可能な相を含有する。
【００９５】
該インプラントは前立腺内に位置させ、これは、活性薬物の３週間～６ヶ月の合計放出持続を供する。放出期間の間に、薬物の３０％～５０％は最初の１～７日の間に放出され、薬物の５０％～７０％は前立腺に位置させてから１週間～６ヶ月後に放出される。
【００９６】
このタイプの特に注目されるインプラントは以下のものから調製される：
２５０ｍｇの２－ヒドロキシフルタミド（Ｍｉｃｒｏｍｏｌ製のカタログ番号１６１．０１）
その中に２－ヒドロキシフルタミドが混合された２．２５ｇの硫酸カルシウム２水和物、および２．５ｇの硫酸カルシウム半水和物（例えば、Ｒｉｅｄｅｌ－ｄｅ－Ｈａｅｎ製の製品番号１２０９０、またはＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ製の製品番号３０，７６６－１）。
２．０ｍｌの水、適当には、Ｆｌｕｋａ製の製品番号９５２８０、Aqua Purificata、Ph Eur。
【００９７】
このペースト状ミックスから適当には、５または１０のインプラントを、例えば、ロッドまたは球として成型し、外科的処置を介して前立腺内に位置させる前に硬化させる。
【００９８】

本発明の別の態様において、それは、前立腺関連疾患の治療用の、本明細書中に定義されたキットの調製のための第一および第二の成分の使用に関する。

【００９９】

本発明の態様のいずれかに関して述べられた全ての詳細は本発明の他の態様にも適用されることは強調されるべきである。

【０１００】

本発明による方法で用いられる活性物質。

本発明との関係では、用語「活性物質」とは、治療的に、予防的に、および／または診断的に活性な物質、または生物学的効果を有する物質を示すことを意図する。該用語は、例えば、医薬上許容される塩、複合体、溶媒和物、またはそのプロドラッグのようないずれかの適当な形態の、あるいは例えば、結晶、アモルファスまたは多形形態のようないずれかの物理的形態の、あるいはもし関連すれば、いずれかの鏡像異性またはラセミ形態を含めたいずれかの立体生体の形態、または前記のいずれかの組合せの形態で活性物質を含むことを意図する。

【０１０１】

本発明による方法において、該１以上の活性物質は、アンドロゲン、またはその誘導体（いずれかの塩形態、いずれかの結晶形態、いずれかの鏡像異性形態を含む）、抗アンドロゲンまたはその誘導体、非ステロイド選択的アンドロゲン受容体調節剤、またはその誘導体、エストロゲンまたはその誘導体、抗エストロゲンまたはその誘導体、デスターゲンまたはその誘導体、抗エスターゲンまたはその誘導体、オリゴヌクレオチド、プロゲスターゲンまたはその誘導体、性腺刺激ホルモン－放出ホルモン、またはその類似体またはその誘導体、性腺刺激ホルモン阻害剤またはその誘導体、性腺刺激ホルモンアンタゴニストまたはその誘導体、副腎および／または前立腺酵素阻害剤、抗生物質、シクロオキシゲナーゼ阻害剤またはその誘導体、５－α－レダクターゼ阻害剤、α－アンドロゲン作動性アンタゴニスト、非ステロイド抗炎症薬剤（ＮＳＡＩＤＳ）、コルチコステロイド、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤またはその誘導体（スタチン）、膜流出および／または膜輸送蛋白質、免疫システム調節剤、脈管形成阻害剤、およびその組合せを含む群から選択される。

【０１０２】

該治療的に、予防的におよび／または診断的に活性な薬物物質は、医薬上許容される塩、活性な鏡像異性体形態、その溶媒和物または複合体の形態、またはいずれかの適当な結晶またはアモルファス形態であり得るか、あるいはそれはプロドラッグの形態であり得る。

【０１０３】

特別な実施形態において、２つの活性物質を用い、１つは抗アンドロゲンから選択され、他方は性腺刺激ホルモン－放出モルモンまたはその類似体から選択される。

【０１０４】

もう１つの特別な実施形態において、２以上の活性物質はフルタミド、２－ヒドロキシ－フルタミド、シクロテロン酢酸、メゲステロール酢酸、ニルタミドおよびビカルタミドなどを含めた抗アンドロゲンよりなる群から選択される。好ましい態様において、１以上の活性物質は２－ヒドロキシ－フルタミド、フルタミドまたはビカルタミドである。

【０１０５】

５－αレダクターゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤（スタチン）、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、非ステロイド抗炎症薬剤（ＮＳＡＩＤＳ）、コルチコステロイド、α－アドレナリン作動性アンタゴニスト、エストロゲン、（シクロホスファミド、５－フルオロウラシル、ビンクリスチン、シスプラチン、エピルビシン、タキソテールのような）抗癌薬剤、放射線増強因子（低酸素サイトトキシン）または成長および抗成長因子と、フルタミド、２－ヒドロキシ－フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、またはシプロテロン酢酸、メゲステロール酢酸のような非ステロイド抗アンドロゲンとの組合せは、さらに、本明細書中で述べたもののようないずれかの前立腺関連疾患に対する治療効果を改

良することができる。
【０１０６】
さらに、活性物質と、先に述べた群の１つ内のいずれかの組合せ、または活性物質と先に述べた群の２以上からの活性物質のいずれかの組合せを本発明による方法において、あるいは本発明によるキットにおいて用いることができる。本発明をそれに限定することなく、本発明による使用のための適当な組合せの例を以下に掲げる。
【０１０７】
少なくとも２ヶ月の治療用のインプラントとしての前立腺癌の治療で用いられる薬物物質：各々２００～２０００ｍｇおよび０．５～４ｍｇの投与量のヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドの組合せ。局所増加投与量は、もしあれば、例えば、５％～２５％の投与量のような０％～２５％の間の投与量であり得る。該増加投与量は一方または両方の薬物物質のためとすることができ、異なる組成物および／または他の投与経路によって与えることができ、該投与量は、各々、ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドのための２５０ｍｇおよび１ｍｇであり得る。
【０１０８】
少なくとも２ヶ月の治療用のインプラントとしての、良性前立腺肥大（ＢＰＨ）の治療で用いられる薬物物質：各々、２００～２０００ｍｇおよび０．５～４ｍｇの投与量のヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドの組合せ。局所増加投与量は、もしあれば、例えば、５％～２５％の投与量のような０％～２５％の間の投与量とすることができる。増加投与量は一方または両方の薬物物質のためであってよく、異なる組成物および／または他の投与経路によって与えることができ、投与量は、各々、ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドについての２５０および１ｍｇとすべきである。
【０１０９】
少なくとも２ヶ月の治療用のインプラントとしての、良性前立腺肥大（ＢＰＨ）およびプロスタタイト（ｐｒｏｓｔａｔｉｔｅ）の治療用のＬＩＤＤＳ薬物送達技術で用いられる薬物：２００～２０００ｍｇおよび０．５～４ｍｇの投与量のヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドの組合せ。局所的増加投与量は、例えば、５％～２５％の投与量のような０％～２５％の間の投与量であり得る。増加投与量は一方または両方の薬物物質のためであってよく、異なる組成物および／または他の投与経路によって与えることができ、該投与量は各々、ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドについての２５０および１ｍｇとすべきである。
【０１１０】
前立腺炎の治療で用いられる薬剤：シプロフロキサシン。
前立腺炎の治療で用いられる薬剤の組合せ：シプロフロキサシンおよび抗生物質。
前立腺炎の治療で用いられる薬剤の組合せ：シプロフロキサシンおよびナプロキセン（またはいずれかの他のＮＳＡＩＤＳ）。
前立腺炎の治療で用いられる薬剤の組合せ：シプロフロキサシンおよびプロデニゾロン（またはいずれかの他のコルチコステロイド）
【０１１１】
本発明の方法で用いられる医薬組成物。
本発明による方法は、任意に、活性物質の２つの連続的放出速度を含むことができ、１つは増加またはバースト投与量を得るための活性物質の相対的に速い放出であり、第二のものは治療効果を維持するための長期間の間における同一活性物質および／またはプロドラッグの局所的放出制御性速度である。
【０１１２】
もしあれば、増加効果を生気させる放出は、例えば、経口、非経口、鼻、直腸、肺、経皮、局所、局所的などの投与のようないずれかの適当な薬物送達システムとすることができ、それは、例えば、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ、スプレイ、錠剤、カプセル、サシェ、粉末、点剤、クリーム、軟膏、ゲル、ヒドロゲルなどの形態とすることができ、あるいはそれは、局所移植のための生分解性遅延放出製剤における活性物質の自由に

放出可能な部分によって供することができる。

【０１１３】

さて、放出制御性薬物送達システムに転じると、１以上の活性物質および／またはプロドラッグのためのキャリヤーは生分解性水和性セラミックまたは生分解性セラミックの混合物である。生分解性水和性セラミックは、例えば、α－硫酸カルシウム、β－硫酸カルシウム、硫酸カルシウム半水和物などの硫酸カルシウム；リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、フッ化カルシウム、ケイ酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、フッ化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、硫酸バリウム、リン酸バリウム、炭酸バリウム、フッ化バリウム、ケイ酸バリウム、ヒドロキシアパタイトまたはその混合物から選択される非水和、水和、半水和または部分的水和セラミックである。本発明の好ましい態様において、生分解性水和性セラミックは、例えば、α－硫酸カルシウム、β－硫酸カルシウム、硫酸カルシウム半水和物またはその混合物のような非水和、水和、半水和または部分的水和硫酸カルシウムである。

【０１１４】

本発明による使用のための放出制御性組成物におけるセラミックの使用は非常に適している。というのは、それは、投与前に水性媒体と直ちにまたは実質的に直ちに混合される乾燥形態の組成物の調製を可能とするからである。各得られた混合物において、使用されるセラミックは水を吸着し、硬化プロセスを開始させることができ、それにより、組成物はさらに固化する。還元すれば、特定の期間において、組成物はシリンジを介する前立腺組織への投与を可能とするための十分な流動性（粘度）を有する。この期間は、とりわけ、使用する特定のセラミック、医薬賦形剤、もしあれば、使用される１以上の活性物質の添加、分散媒体として使用される水性媒体の構成、および使用される個々の量、または濃度に依存する。したがって、個々の構成要素およびその量の適切な選択によって、組成物の投与を可能とするのに十分な時間ウィンドウを得ることが可能である。一旦組成物が（例えば、組成物を先に本明細書中に記載したように疾患組織に標的化することによって）投与すれば、組成物は迅速に固化し、すなわち、活性物質は、それがセラミック内に含有されている限り、疾患組織に固定化される。生分解性セラミック放出制御性製剤もまた、前立腺またはその近傍に移植されるより硬化体として使用することもできる。好ましい体は粒状形態のものであり、これは液体に懸濁させることができる。この特定のキャリヤー物質の固化プロセスは、かくして、該体の外部および／または内部の両方で起こり得る。

【０１１５】

放出制御性医薬組成物は、例えば、超音波ガイダンスまたは他の関連方法によって前立腺組織内に位置させ、インプラント（すなわち、固化した組成物）は、活性物質の遅延性放出によって特徴付けられる局所組織において活性物質濃度－時間プロファイルを提供する。前立腺癌（ＰＣ）、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）または急性および慢性前立腺炎の治療において制御された活性物質送達速度は、投与される活性物質の予期された薬理学的効果の結果として前立腺組織の予期された減少したサイズ／容量につき調整することができる。

【０１１６】

通常は、放出制御性医薬組成物中の活性物質の薬物負荷、すなわち、放出制御性組成物の全重量と比較した活性物質の合計量は、約０.５重量％～約４０重量％、約１重量％～約３０重量％、約２重量％～約２０重量％、好ましくは約５重量％～約１０重量％のような約０.１重量％～約５０重量％の範囲である。

【０１１７】

活性物質は固化に先立ってセラミックに混合され、セラミック物質のマトリックスに取り込まれる。活性物質の濃度および混合手法の詳細に依存して、活性物質は、分子量レベルで、個体分散液として、異なる結晶および塩形態であるより大きな沈殿としてのような異なる方法で、あるいは他の方法で存在させることができる。

【０１１８】

迅速な投与を可能とし、もしあれば、患者に対する不便を最小化するために、本発明者

らは、前立腺組織に投与される放出制御性医薬組成物の容量は約０．１ｍｌ～約６ｍｌ、約０．２５ｍｌ～約４ｍｌ、好ましくは約０．５ｍｌ～約２ｍｌのような約０．０５ｍｌ～約８ｍｌの範囲とすべきであることを見出した。容量は（実質的に同一の時間にて）１回を超える注射に分割して、全または実質的に全疾患前立腺容量を超えて投与量を拡大することができる。注射の数は５０のように多く好ましくは２０未満とすることができる。

【０１１９】

本発明の方法では、ｉ）活性物質を含有する放出制御性医薬組成物の柔軟組織への局所投与、およびｉｉ）適当な時間に渡る疾患組織における、またはその近傍における標的化制御放出は可能とされる。

【０１２０】

単独で、または組み合わせた、活性物質のそのような標的化および制御された送達は、活性物質の局所濃度－時間プロフィール、およびそれらの局所的薬理学的効果を最適化し、全身曝露を最小化し、これは、副作用を低下させると考えられる。

【０１２１】

活性物質の放出

放出制御性インプラントからの放出速度は、より少ない下痢のような低下した副作用にて、または血清または組織中の活性代謝産物の低下濃度として、または低下したＰＳＢ値として測定可能である。

【０１２２】

制御された放出とは、本明細書中においては、好ましくは関連組織における活性薬物物質の処理半減期を越える期間に渡る時間内の遅延性放出をいう。制御された放出の概念／用語は、遅延性、持続性、プログラムされた、修飾された、または遅延された放出と実質的に同義である。制御された放出とは、初期バーストを含めた、または含めない、所定の放出パターンをいう。本発明との関係では、用語放出は用語送達と実質的に同義で用いられる。

【０１２３】

先に記載したように、放出制御性組成物からの活性物質の放出は、前立腺癌（ＰＣ）、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）または急性および慢性前立腺炎の治療において、例えば、約１週間～約６ヶ月のような適当な時間の間に起こる。

【０１２４】

特別な実施形態において、放出制御性医薬組成物に含有される１以上の活性物質（合計）の最大で約２０重量％がヒトへの注射から最大で５日後以内に放出され、および／または放出制御性医薬組成物に含有された活性物質の最大で約５０重量％がヒトへの注射から１ヶ月以上の後に放出される。

【０１２５】

さらに、または別の実施形態において、放出制御性医薬組成物に含有された活性物質の最大で約７５重量％が、ヒトへの注射から、例えば、２ヶ月以上後のように１．５ヶ月以上放出され、および／または放出制御性医薬組成物に含有された活性物質の最大で約１００重量％がヒトへの注射から３ヶ月以上または６ヶ月後のように２ヶ月以上放出される。

【０１２６】

以下の非限定的実施例は本発明を説明する意図である。

【０１２７】

実施例１

このインビボ実施例は、現在利用可能な挿入技術および超音波ガイダンスでもって、麻酔の間に２－ヒドロキシ－フルタミドを含むセラミックを基礎とする放出制御性医薬組成物をイヌ前立腺に局所投与することが可能であり、および該方法が適用および作用の部位において活性物質の放出制御性プロフィールを供することを説明する。

【０１２８】

方法および材料

まず、４匹の雄イヌ（Ｈ１－Ｈ４）（Ｌａｂｒａｂｏｒ、およそ１歳および体重３０ｋ

ｇ）に、３０秒の間、単一ボーラス投与量によって２－ヒドロキシ－フルタミド（２５ｍｇ）を静脈内投与した。静脈内溶液基剤は滅菌されたセーライン５４％、滅菌ポリエチレングリコール４００　４６％およびエタノール（９５％）６％であった。１.０ｍｌの血液試料を５、１０、１５、３０、６０、９０、１２０、２４０、３６０および６００分において橈側皮静脈から採取した。血液試料を直ちに３０００ｒｐｍにおいて遠心し、分析まで血漿試料を－８０℃で凍結した。

【０１２９】

一週間後、同一の動物に、放出制御性医薬組成物によって、２－ヒドロキシ－フルタミドを前立腺組織に局所投与した。２－ヒドロキシ－フルタミド投与量は０ｍｇ（Ｈ１）、３０ｍｇ（Ｈ３）、６０ｍｇ（Ｈ２）および１２０ｍｇ（Ｈ４）であり、各イヌには１つのインプラントのみを与えた。Ｈ１が対照である場合、２－ヒドロキシ－フルタミドを含まない組成物を与えた。２－ヒドロキシ－フルタミドの全ての用量は一晩の絶食後に与えた。イヌ１（Ｈ１）およびイヌ３（Ｈ３）には手術前に浣腸を施した。直腸を通じての医薬組成物の局所的前立腺適用の後、抗生物質（キノロン）を通常の投与量で投与した。

【０１３０】

放出制御性医薬組成物は硫酸カルシウムセラミックおよび２－ヒドロキシ－フルタミド（Ｍｉｃｒｏｍｏｌ製のカタログ番号１６１.０１）から構成された。インプラントを調製するために、硫酸カルシウム半水和物（硫酸カルシウム－０.５－水和物、Ｒｉｅｄｅｌ－ｄｅ　Ｈａｅｎ製の製品番号１２０９０）を水および活性剤と微粉砕粉末として混合して、注射ペーストを形成した。該ペーストは約５分以内にインビボで固体インプラントに固化する。水に対するセラミック粉末の比率は１：２であって、活性剤の該投与量（３０、６０または１２０ｍｇ）を合計０.８ｍｌのペーストと混合する。

【０１３１】

放出制御性医薬組成物を超音波ガイダンスによってニードルを通じて前立腺組織に局所的に挿入した。動物は挿入手法の間は一般的な麻酔下に置いた。ニードル（０.９ｍｍの外形で１５ｃｍ長）を準備された直腸に挿入し（手術前に浣腸を与えた）、直腸および腹部壁を通じて挿入し、超音波ガイダンスによって前立腺組織に位置させた。医薬組成物は、およそ１２ｍｍの長さの複数の薄いストリングとして、かつ１～２ｍｍの直径にて与えた。

【０１３２】

放出制御性医薬組成物の前立腺組織内への投与の後、血液試料を３週間の間採取した。１.０ｍｌの試料を、０日において、６時間後に、次いで、インプラントの投与後１、２、３、４、５、６、９、１２、１４、１６、１９および２０日の朝に橈側皮静脈から採取した。血液試料は３０００ｒｐｍにて直ちに遠心し、分析するまで血漿試料を－２０℃にて凍結した。

【０１３３】

２０日において、各イヌをペントバルビタールおよびカリウムの混合物の静脈内投与量で停止させた。以下の器官を、効果および安全性の評価のために、外科的に摘出し、凍結した：前立腺、精巣、肝臓および腎臓。これらの器官を、２－ヒドロキシ－フルタミドおよびセラミックを基礎とするインプラントの局所的組織暴露の結果として注意深く調べた。

【０１３４】

血漿および組織試料における２－ヒドロキシ－フルタミドの定量はＨＰＬＣ－ＭＳによって行った。ＨＰＬＣは、ＣＴＣ　Ｐａｌオートサンプラーを備えたＳｕｒｖｅｙｏｒ　ＨＰＬＣシステムで行った。分析カラムは、ガードカラムに連結されたＺｏｒｂａｘ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ－１８（２.１ｍｍ×５０ｍｍ，粒子サイズ５μｍ）であった。分析カラムは、ガードカラムに連結されたＺｏｒｂａｘ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ－１８（２.１ｍｍ×５０ｍｍ，粒子サイズ５μｍ）であった。溶離剤は、溶媒Ａ（水性ギ酸０.１％）およびＢ（アセトニトリル）よりなるものである、５分での溶媒Ｂの２５％～９０％の直線グラジエントを適用した。次いで、溶媒Ｂの割合を１分以内に２５％まで降下させ

、次の注射に先立ってこのレベルで２分間平衡化させた。容量流速は２００μＬ／分であって、注射容量は２０μＬであった。ＨＰＬＣカラムの出口をＴＳＱ　Ｑｕａｎｔｕｍ　Ｕｌｔｒａタンデムトリプル４極マススペクトロメーター（ＴｈｅｒｍｏＦｉｎｎｉｇａｎ，Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ，Ｃａ，ＵＳＡ）にカップリングさせた。ｍ／ｚ　２９１［Ｍ－Ｈ］$^-$→２０５の転移を、２－ヒドロキシ－フルタミドで用い、ｍ／ｚ　３１６［Ｍ－Ｈ］$^-$→２７３をミルタミド（内部標準）で用いた。定量の限界はイヌ血漿においては０．５０ｎｇ／ｍｌであった。キャリブレーション試料は、ブランク血漿試料を異なる濃度の１００μＬの２－ヒドロキシ－フルタミドの溶液でスパイクすることによって調製した。キャリブレーション曲線は、２－ヒドロキシ－フルタミド濃度の関数としての２－ヒドロキシ－フルタミドおよび内部標準のピーク面積比率の直線回帰によって構築した。該方法の性能は、ブランク血漿を２－ヒドロキシ－フルタミドでスパイクすることによって調製された質制御（ＱＣ）試料を用いて検討した。レベルは下方キャリブレーション曲線（０．５～１３７０ｎｇ　２－ヒドロキシ－フルタミド／ｍＬ血漿）については１２、１２０および６１０ｎｇ／ｍＬ（ｎ＝３）であり、より高いキャリブレーション曲線（２．７３～１０．９μｇ　２－ヒドロキシ－フルタミド／ｍＬ血漿）については０．１２、０，６１および５．７５μｇ／ｍＬ（ｎ＝３）であった。分析ランの精度は１００＊（ＱＣ試料での平均測定濃度／スパイクされた濃度）％として計算し、ラン内の精度は各ＱＣレベルにおける測定した濃度の相対的標準偏差（ＲＳＤ％）として計算した。

【０１３５】

１００μＬの容量におけるイヌ血漿（未知，ＱＣまたはキャリブレーション試料）を１００μＬの内部標準溶液（０．０２５をμｇ／ｍＬにおけるミルタミド）および２５０μＬのアセトニトリルと混合した。引き続いてのボルテックスミックスを２０秒間行い、続いて、１０分間遠心した。４５０μＬの上清を透明な試験管に移し、窒素の温和な流れの中で５０℃にて蒸発乾固させた。残渣を１００μＬ水性ギ酸（０．１％）中で復元し、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析のためのバイアルに移した。データを、各々、静脈内および局所投与について、図１および図２に示す。

【０１３６】

２－ヒドロキシ－フルタミドの微視的薬理学的抗増殖効果を、単一放出制御性医薬組成物としての２－ヒドロキシ－フルタミドの局所投与の前および後のイヌ前立腺組織の容量－重量比率として知られた。

【０１３７】

結果

動物は正常な挙動を有し、放出制御性医薬組成物を非常によく許容した。（２－ヒドロキシ－フルタミドのより高い血漿暴露を全てのイヌで経験した場合）静脈内投与の後に、全てのイヌは下痢にかかり、これは、イヌ前立腺組織内への放出制御性医薬組成物の局所投与後にいずれの動物においても観察されなかった。

【０１３８】

実験は、超音波ガイダンスの間における現在利用可能な挿入技術にて、麻酔の間に、イヌ前立腺組織への２－ヒドロキシ－フルタミドを含有するセラミックを基礎とする医薬組成物を投与することが可能であったことを示した。

【０１３９】

静脈内注射についての全ての薬物動態学的変数を表１に報告し、各イヌにおける２－ヒドロキシ－フルタミドの血漿濃度－時間プロフィールは図１に掲げる。２－ヒドロキシ－フルタミドは静脈内投与の後に迅速に排出され、排出半減期は１．７５±０．２であった。

【０１４０】

【表１】

表１　静脈内投与後の２－ヒドロキシ－フルタミドの薬物動態学的変数

動物番号	投与量 (mg)	ＡＵＣ (ng/ml・時間)	Ｃｌ (ml／分)	Ｖ (ｌ)	$t_{1/2}$ (時間)	C_{max} (ng／ml)
イヌ１(Ｈ１)	２５	１２６０	３３０	４９	1.７０	６３９
イヌ２(Ｈ２)	２５	７１６	５８１	６０	1.2	８１６
イヌ３(Ｈ３)	２５	１２５７	３３１	６３	2.2	６５３
イヌ４(Ｈ４)	２５	１４９９	２７８	４６	1.9	８３５

ＡＵＣ＝血漿濃度－時間曲線下面積、ＣＬ＝クリアランス、Ｖ＝分布の容量、および$T_{1/2}$＝排出半減期

【０１４１】

２－ヒドロキシ－フルタミドの放出速度は、セラミックを基礎とした放出制御性医薬組成物で有意に遅延されたことが示された。薬物物質が組成物にて与えられた場合、排出半減期は、投与された３匹の動物について３５～４５時間の範囲であった（表２および図２）。さらに、各組成物投与量後の２－ヒドロキシ－フルタミドの血漿濃度－時間プロフィールは重なり、すなわち、血漿暴露の増加（ＡＵＣ）は増大したインプラント投与量と共に直線的に増加した。これは、不可逆的結合および／または周囲の組織への局所化インプラントからの薬物の送達に関与するいずれの非直線的プロセスもなかったことを意味する。前立腺内組織からの２－ヒドロキシ－フルタミドの生物学的利用性の近似は平均して１００％を超えており、これは、活性化合物の主な分解は前立腺組織内で起こらなかったことを示す。

【０１４２】

【表２】

表２

局所投与後の２－ヒドロキシ－フルタミドの薬物動態学的変数

動物番号	投与量 (mg)	ＡＵＣ (ng/ml・時間)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (時間)	$t_{1/2}$ (時間)
イヌ１(Ｈ１)					
イヌ２(Ｈ２)	６０	４０２４	６９.５	６	４５
イヌ３(Ｈ３)	３０	９９０	２６.４	６	３５
イヌ４(Ｈ４)	１２０	９４０９	１４２	２４	４１

ＡＵＣ＝血漿濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝最大血漿濃度、t_{max}＝C_{max}までの時間、$t_{1/2}$＝排出半減期

【０１４３】

表２で見られるように、静脈内および局所インプラント投与の間には２－ヒドロキシ－フルタミドの全身暴露の大きな差はないことも示される。静脈内投与（２５ｍｇ）後に観察された２－ヒドロキシ－フルタミドの最大濃度（C_{max}）は局所インプラント投与（１２０ｍｇ）後に観察された対応するC_{max}値よりも約６倍高い。図１および２参照。最大血漿濃度は、静脈内投与量は局所インプラント投与量の１／５（２０％）に過ぎないにも拘らず６倍高いことに注意するのは興味深い。静脈内投与後に達成された有意により高い

血漿濃度（特に、ピーク濃度）は、フルタミドでの経口療法後のよく知られた副作用であるモニターされた下痢にやはり従う。

【０１４４】

２－ヒドロキシ－フルタミドの局所投与後に測定された容量（前）および重量（後）に基づいて観察された巨視的効果があった（表３）。得られたデータは、２つのより高い投与量（６０ｍｇ，Ｈ２および１２０ｍｇ，Ｈ４）の結果、プラセボ（Ｈ１）および低投与量（３０ｍｇ，Ｈ３）と比較して巨視的効果がもたらされたことを示唆する。

【０１４５】

【表３】

表３　前立腺組織の測定された容量（前）および重量（後）
（０＝効果なし、＋＝穏和な効果、＋＋＝中程度、＋＋＋＝強い効果）

動物番号	容量（cm^3）	重量（ｇ）	投与量（ｍｇ）	触診
イヌ１(Ｈ１)	１１.９	１７	対照	０
イヌ２(Ｈ２)	１３.３	１３	６０	＋＋
イヌ３(Ｈ３)	１２.４	１７	３０	０
イヌ４(Ｈ４)	１１.３	１３	１２０	＋＋＋

【０１４６】

３週間の処理の後、２－ヒドロキシ－フルタミドの濃度は前立腺組織において定量することが可能でなかった。これは、恐らくは、セラミックを基礎とするインプラントの挿入から直接０～７日後の薬物の比較的迅速な放出の結果である。前立腺組織における活性薬物物質を定量するのは可能でなかったにも拘らず、２－ヒドロキシ－フルタミドの明らかな抗増殖効果を測定することは可能であった。この観察は、活性な薬物物質の長い効果の持続のためであり、これは、前立腺細胞の遅い増殖によって裏付けられる。したがって、前立腺癌の間歇的エンドクリン処理は、注意深い臨床的調査を受けつつある処理アプローチである。

【０１４７】

実施例２

本動物実験の主な目的は、アンドロゲンレセプター（ＡＲ）に対する選択的アンタゴニストである２－ヒドロキシフルタミドでの新規な局所的薬物送達システムの薬物動態、効率および安全性を調べることであった。セラミックを基礎とする薬物送達生成物を雄ヒツジ中のアンドロゲン依存性組織（尿道球腺）に投与した。合計１１匹の雄ヒツジを２つの別々の群に分けた。１つの群には尿道球腺への単一投与としての局所的インプラント送達システムによって２－ヒドロキシフルタミドを与え、２ヶ月の間モニターした。この処理群における各ヒツジは２５０ｍｇの単一投与量によって前立腺インプラントを受けた。他の群は、いずれの活性薬物物質も含まないセラミック製剤のみを受けた。

【０１４８】

インプラント薬物送達システムを、直腸超音波ガイダンスの間に、滅菌ニードルを介してアンドロゲン依存性組織（尿道球腺）へ直腸を介して局所挿入した。動物は挿入手法を通じて麻酔中であった。滅菌されたセラミックを基礎とするインプラントは２つの主な成分：硫酸カルシウム（$CaSO_4-0.5H_2O$）および２－ヒドロキシフルタミドを有した。該製剤の組成は２５０ｍｇの２－ヒドロキシフルタミド＋２.２５ｇ硫酸カルシウム二水和物＋５.０ｇの硫酸カルシウム半水和物であり、それを溶液：（１％酢酸および１％メチルセルロースを含む）３.５ｍｌの水溶液と混合した。そのように調製された組成物をガラスバイアルにパッキングし、使用に先立ってガンマ線照射で滅菌した。アンドロ

ゲン感受性尿道球腺の各葉へ注射された量や約２．０～３．０ｍｌであった。

【０１４９】

血漿試料中の２－ヒドロキシ－フルタミドの定量はＨＰＬＣ－ＭＳによって行った。ＨＰＬＣはＣＴＣ　Ｐａｌオートサンプラーを備えたＳｕｒｖｅｙｏｒ　ＨＰＬＣシステムで行った。分析カラムは、ガードカラムに連結されたＺｏｒｂａｘ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ－１８（２．１ｍｍ×５０ｍｍ，粒子サイズ５μｍ）であった。キャリブレーション曲線は、２－ヒドロキシ－フルタミド濃度の関数としての２－ヒドロキシ－フルタミドおよび内部標準のピーク面積比率の直線回帰によって作成した。該方法の性能は、ブランク血漿を２－ヒドロキシ－フルタミドでスパイクすることによって調製された質制御（ＱＣ）試料を用いて検討した。

【０１５０】

１００μＬの容量のヒツジ血漿（未知，ＱＣまたはキャリブレーション試料）を１００μＬの内部標準溶液（０．０２５μｇ／ｍＬのフルタミド）および２５０μＬのアセトニトリルと混合した。引き続いてのボルテックスを２０秒間行い、続いて、１０分間遠心した。４５０μＬの上清を透明な試験管に移し、窒素の穏和な流れの中で５０℃にて蒸発乾固した。残渣を１００μＬの水性ギ酸（０．１％）中で復元し、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析のためにバイアルに移した。

【０１５１】

該製剤は１１匹の雄ヒツジ内に首尾よく投与された。血漿暴露プロフィールに基づき、薬物動態学的変数を標準的な方法で計算した（表４）。

【０１５２】

【表４】

表４　７匹の雄ヒツジにおいてアンドロゲン依存性組織（尿道球腺）への２５０ｍｇの２－ヒドロキシフルタミドの放出制御性インプラント薬物送達システムの投与後の２－ヒドロキシ－フルタミドの薬物動態学的変数

動物番号	投与量 (ｍｇ)	ＡＵＣ (ng/ml*時間)	C_{max} (ｎｇ／ｍｌ)	t_{max} (時間)	$t_{1/2}$ (時間)
ヒツジ３	２５０	４２８７	２６	２４	１５９
ヒツジ４	２５０	３７２５	８４	６	２５３
ヒツジ６	２５０	３３９０	３５	６	１１７
ヒツジ７	２５０	３７５５	１９.８	６	６７
ヒツジ８	２５０	１８５５	１６.３	６	１６８
ヒツジ９	２５０	４９４８	３４	６	１１９
ヒツジ１２	２５０	４４３６	３１	６	１４０
平均		３７７１	４２	９	１４６
ＳＥＭ		９９３	２４	７	５８

【０１５３】

排出半減期は約１４６時間まで延長され、これは、前立腺に注射された放出制御性製剤からの２－ヒドロキシフルタミドの低下した薬物放出速度の結果である。６時間に測定された第一の血漿濃度もまた最高であり、これは、丁度挿入後の活性薬物の比較的迅速な薬物放出を確認する。このピーク血漿濃度は、２－ヒドロキシフルタミドの局所的薬理学的効果に好適であると考えられる。血漿濃度は実験を通じて低く、観察された副作用に依存するアンドロゲンはなかった。２－ヒドロキシフルタミドの平均血漿濃度－時間プロフィールを図３に示す。注射から３ヶ月後に前立腺内の２－ヒドロキシフルタミドのレベルを定量することも可能であった。全て一緒に考え合わすと、延長された半減期および定量可能な組織内量は、放出制御性インプラントからの放出が守備よく延長されたことを示す。同一において、アンドロゲン依存性組織（尿道球腺）の減少した容量および重量によって示されるように巨視的効果。ヒツジ尿道球腺の左側葉（スケール上０～１ｃｍのセクション）へのセラミックインプラント製剤の単一腺内注射跡の尿道球腺の容量に対する２－ヒドロキシ－フルタミドの巨視的効果を図４に示す。右側葉（スケール上１～４ｃｍからの

セクション）は未処理であって、無傷容量を有した。未処理の右側葉は評価目的のために切断されてある。尿道はスケール上で約１．３ｃｍに位置し、該線を通って垂直に走る。左側および右側葉は、未処理である場合、同一のサイズおよび容量を有する。

【０１５４】

これらの観察は本発明の調査の目的を確認し、これは、尿道球腺へ投与された２－ヒドロキシフルタミドの放出制御性インプラントの結果、低い血漿濃度がもたらされ、同時に、局所的抗アンドロゲン効果を供することを示すものであった。

【０１５５】

実施例３

現在の臨床前試験の全体的な目的は、ヒト前立腺組織における特異的かつ標的化された抗アンドロゲン療法のための新規な局所的インプラント薬物送達システムを開発することであった。この戦略は癌治療で有用な革新的医薬製品を開発することを目的とし、これは、アンドロゲンレセプターに対する拮抗作用が中枢的機能である（前立腺癌、良性前立腺肥大症のような）種々の疾患状態における少数の副作用しか伴わないより効果的な療法にかなり貢献する。

【０１５６】

本動物実験の主な目的は、雄イヌにおける種々の治療期間の間における、ヒト前立腺内の活性部位としてのアンドロゲンレセプター（ＡＲ）の選択的アンタゴニストである２－ヒドロキシフルタミドでの新しい局所的薬物送達システムの有効性および安全性を調べることにあった。

【０１５７】

該イヌは、このタイプの実験における証明された適当性のためテストモデルとして選択した。該実験はＨａｒｌａｎ　Ｗｉｎｋｅｌｍａｎｎ　ＧｍｂＨ，ドイツ国からの１２匹の雌ビーグルイヌで行った。

【０１５８】

滅菌放出制御性インプラントはセラミック化合物および２－ヒドロキシフルタミドから構成された。貯蔵および取り扱い支持を与えた。低および高投与量の製剤の組成物は２５０ｍｇの２－ヒドロキシフルタミド＋２．２５ｇ硫酸カルシウム二水和物＋５．０ｇのリン酸カルシウム半水和物であり、それを（１％酢酸および１％メチルセルロースを含む）３．５ｍｌの水溶液と混合した。

【０１５９】

最終製剤の作業は実験の日において訓練された個人によって滅菌条件の間に行われた。アンドロゲン感受性尿道球腺の各葉に注射された量は低投与量（２５０ｍｇ）では約２．０～３．０ｍｌであって、高投与量（５００ｍｇ）では４．０～６．０ｍｌであった。

【０１６０】

１日目において、挿入手法に先立って、動物を少なくとも１２時間絶食させた。インプラント薬物送達システムは、直腸超音波ガイダンスの間に滅菌ニードルを通して直腸を介して前立腺組織に局所的に挿入した。各動物は挿入手法の間は麻酔下に置いた。

【０１６１】

群、投与量レベル、実験期間および動物数を以下の表５に掲げる。

【０１６２】

【表５】

群	投与量* （ｍｇ／インプラント）	実験の期間	動物番号	
Ａ	２５０	３ヶ月	７～１０	
Ｂ	５００	３ヶ月	１１～１４	
Ｃ	５００	６ヶ月	１５～１８	

【０１６３】

薬物動態用の血液試料は以下のように収集した：１日目：挿入前および挿入後６時間。

血液試料を２、３、４、５、６および７日目の朝にサンプリングした。実験の残りの間に、血液試料を１週間につき１回収集した。

【０１６４】

およそ３ｍｌの血液試料を頚静脈から吸い取った。血液は、抗凝固剤としてのＥＤＴＡを含有するバキュテイナーにサンプリングした。血液を遠心（１０分１２７０Ｇ，プラス４℃）まで氷水に入れた。血漿をＮｕｎｃ低温チューブ（Ｎｕｎｃ，Ｄｅｎｍａｒｋ）に移し、－１８℃以下で凍結し、ドライアイスにてＳｗｅｄｉｓｈ　Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｕｐｐｓａｌａに分析のために送った。

【０１６５】

血漿の薬物動態学的変数は標準的薬物動態学的方法を用いて計算し、２５０ｍｇおよび５００ｍｇのインプラント投与量を共に表６および７に掲げる。生物学的利用性（Ｆ）は、それが実施例１に示したイヌ実験において静脈内投与量によって与えられる場合、２－ヒドロキシフルタミドのクリアランスについての平均値を用いることによって近似した。

【０１６６】

【表６】

表６　４匹の動物における２５０ｍｇの局所インプラント投与量後におけるヒドロキシ－フルタミドの薬物動態学的変数

動物番号	投与量（ｍｇ）	ＡＵＣ (ng/ml*時間)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (時間)	Ｆ（％）	$t_{1/2}$ (時間)
イヌ７	２５０	５４４６	５８	６	４６	３４
イヌ８	２５０	５９２１	８５	６	５０	３９
イヌ９	２５０	１３２３７	１３１	６	１１２	２６
イヌ１０	２５０	８７０１	９７	４８	７４	３２
平均		８３２６	９３	１７	７１	３３
ＳＥＭ		３５７５	３０	２１	３０	５

【０１６７】

【表７】

表７　４匹の動物における５００ｍｇの局所インプラント投与量後におけるヒドロキシ－フルタミドの薬物動態学的変数

動物番号	投与量（ｍｇ）	ＡＵＣ (ng/ml*時間)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (時間)	Ｆ（％）	$t_{1/2}$ (時間)
イヌ１１	５００	１３００９	１４２	６	１１０	５９
イヌ１２	５００	１３４２０	２０２	６	１１３	３４
イヌ１３	５００	１１６３１	１３３	４８	９８	２８
イヌ１４	５００	１０２０７	１０２	４８	８６	５７
平均		１２０６７	１４５	２７	１０２	４５
ＳＥＭ		１４５７	４２	２４	１２	１６

【０１６８】

本動物実験における血漿の薬物動態学的データ（排出半減期）は、インプラント放出制御性製剤のバージョンは、実施例２に示されたヒツジにおいて実験で用いたバージョンよ

りも迅速な放出速度を有したことを示した。これは、そのような放出制御性インプラント投与形態の異なる組成物を用いることによって、インビボで薬物放出速度を調整することが可能であることを示す。これは、前立腺におけることなる疾患を治療する場合に非常に有用である。

【０１６９】

動物は治療をよく許容し、副作用は観察されなかったことも明らかであった。例えば、抗アンドロゲン２－ヒドロキシ－フルタミドの低血漿暴露に従った下痢は観察されなかった。２５０ｍｇおよび５００ｍｇ投与量についての平均血漿濃度－時間プロフィールは図５に挙げる。放出制御性製剤の前立腺内注射後に観察された２－ヒドロキシフルタミドの高い生物学的利用性は、有意な分解が前立腺で起こらないことを示す。イヌにおける排尿容量に対する処理の効果はなく、これは、本放出制御性インプラントの投与手法がインビボでよく許容されることを明らかに示す。組織病理学分析を用いることによる前立腺組織の巨視的知見は、２－ヒドロキシフルタミドのような抗アンドロゲンの局所的暴露の結果として該腺の予期された萎縮に従う、２－ヒドロキシフルタミドで処理された群において空胞化および嚢胞性腺房の増大した発生率はないことを示した。全てを一緒にすると、これらの局所的効果および副作用の不存在による、本局所的放出制御性インプラントの臨床的な合理的性能が確認される。

【０１７０】

実施例４

計画された臨床前試験

ラットまたはイヌにおけるフィナステリドの開放平行群設計試験

試験番号１

目的は、少なくとも３週間～６ヶ月処理についての放出制御性インプラントとしての０．２～４ｍｇの投与量におけるフィナステリドの薬物動態および薬理を調べることである。フィナステリドは５－α－レタクターゼ阻害剤であり、前立腺内でのジヒドロテストステロンの局所的形成を低下させるものである。

【０１７１】

仮定は、前立腺癌の治療の安全性および有効性は、前立腺癌および／または良性前立腺肥大（ＢＰＨ）の局所的処理のためのフィナステリドを用いることによって得ることができるということである。

【０１７２】

該実験の目的は、前立腺癌および／または良性前立腺肥大（ＢＰＨ）の改良された局所的放出制御性処理のための異なる投与量のフィナステリドの安全性および有効性を評価することである。

【０１７３】

該実験計画は以下のようになろう：フィナステリドの開放平行群設計の投与量を見出す実験（臨床前相）は２８匹の雄動物（ラットまたはイヌ）で行われる。

【０１７４】

フィナステリドは少なくとも２３週間～６ヶ月の処理の間、放出制御性インプラントとして０．５～５ｍｇの投与量で投与され、０．５～５ｍｇのフィナステリド、２．２５ｇ＋硫酸カルシウム二水和物＋５．０ｇ硫酸カルシウム半水和物を溶液：（１％酢酸および１％メチルセルロースを含む）３．５ｍｌの水溶液と混合される。

【０１７５】

フィナステリド試料は投与前および６時間にて、次いで、実験薬物の投与から１週間後に１回採取される。血液試料は末梢静脈から採取される。各血液試料を遠心し、血漿を別々のチューブにサンプリングし、全ての試料を分析まで凍結を維持する（－７０℃）。

【０１７６】

各実験日に、動物には絶食状態で薬物が与えられる。薬物投与は、実験が行われる実験室における標準的手法に従って与えられる。インプラント薬物送達システムは、直腸超音波ガイダンスの間に滅菌ニードルを通して直腸を介して前立腺組織内に局所的に挿入され

る。動物は挿入手法の間は麻酔下にあり得る。

【０１７７】

処理の効果は副作用および局所的効果両方の評価に関してモニターされる。局所的組織病理学および巨視的効果（重量／容量）のような薬理学的変数は、標準的薬理学的評価によって分析される。

【０１７８】

各薬物についての薬物動態学的変数は、非区画分析およびＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　４．０（Pharsight　Corp.、Mountain　View、CA、USA）を用いて計算される。最大ピーク血漿濃度（C_{max}）、および最大ピークが起こる時点（t_{max}）は血漿－濃度－時間プロフィールから直接的に誘導される。見掛けの最終排出半減期（$t_{1/2}$）はk_eから得られる。

【０１７９】

含める基準は：体重が約２５０ｇの雄ラット、および体重が約１０～２０ｋｇの雄イヌである。

【０１８０】

効果変数は：実験薬物の薬理学的変数、薬物動態学的変数および実験薬物の血漿濃度プロフィールである。

【０１８１】

実施例５

計画された臨床前試験

ラットまたはイヌにおける２－ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドの開放平行群設計実験

【０１８２】

実験番号２

目的は、少なくとも３週間～６ヶ月の処理の間の、放出制御性インプラントとしての２００～４０００ｍｇおよび０．５～４ｍｇの投与量の２－ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドの組合せの薬物動態および薬理を調べることにある。２－ヒドロキシフルタミドは純粋な抗アンドロゲン化合物であり、フィナステリドは５－α－レダクターゼ阻害剤である。２－ヒドロキシフルタミドは前立腺内でアンドロゲンレセプター（ＡＲ）においてアンタゴニストとして作用し、フィナステリドは前立腺内でジヒドロテストステロンの局所的形成を低下させる。

【０１８３】

仮定は、前立腺癌および／または良性前立腺肥大（ＢＰＨ）の局所的放出制御性インプラント処理の安全性および効率が、２－ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドの組合せを用いることによって得ることができるというものである

【０１８４】

実験の目的は、前立腺癌および／または良性前立腺肥大（ＢＰＨ）の改良された局所的放出制御性処理のための異なる投与量の２－ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドの組合せの安全性および効率を評価することである。

【０１８５】

実験設計は以下の通りに計画される：

２－ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドの組合せの開放平行群設計の投与量を見出す実験（臨床前相）は２８匹の雄動物（ラットまたはイヌ）で行われる。

【０１８６】

２－ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドは、少なくとも３週間～６ヶ月の処理の間に、放出制御性インプラントとして２００～４０００ｍｇおよび０．５～５ｍｇの投与量で与えられる。２００～４０００ｍｇの２－ヒドロキシフルタミド＋０．５～５ｍｇのフィナステリド＋２．２５ｇのリン酸カルシウム二水和物＋５．０ｇの硫酸カルシウム半水和物は溶液：（１％酢酸および１％メチルセルロースを含む）３．５ｍｌの水溶液と混合される。

【０１８７】

２－ヒドロキシフルタミドおよびフィナステリドの測定用の血液試料は投与前および６時間にて、次いで、実験薬物の投与から１週間後に一度採取される。血液試料は末梢静脈から採取される。各血液試料を遠心し、血漿を別々のチューブにサンプリングし、全ての試料は分析まで凍結維持される（－７０℃）。

【０１８８】

各実験日に、動物には絶食させた状態で薬物が与えられる。薬物投与は、実験が行われる実験室における標準的手法に従って与えられる。インプラント薬物送達システムは、直腸超音波ガイダンスの間に滅菌ニードルを通して前立腺組織に局所的に挿入される。動物は挿入手法の間は麻酔下に置かれる。

【０１８９】

処理の効果は副作用および局所的効果両方の評価に関してモニターされる。局所組織病理学および巨視的効果（重量／容量）のような薬理学的変数は標準的な薬理学的評価によって分析される。

【０１９０】

各薬物についての薬物動態学的変数は、非区画分析およびＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　４.０（Pharsight　Corp.、Mountain　View、CA、USA）を用いて計算される。最大ピーク血漿濃度（C_{max}）、および最大ピークが起こる時点（t_{max}）は血漿－濃度－時間プロフィールから直接的に導かれる。見掛けの停止排出半減期（$t_{1/2}$）はk_eから計算される。

【０１９１】

含める基準：約２５０ｇの体重の雄ラット、および約１０～２０ｋｇの体重の雄イヌ。

効果変数：両方の薬物の薬理学的変数。両方の薬物の薬物動態学的変数および血漿濃度プロフィール。

時間スケジュール：約１～２年

【０１９２】

実施例６

計画された臨床前試験

ラットまたはイヌにおけるドキサゾシンおよびフィナステリドの開放平行群設計実験

実験番号３

該実験の目的は、少なくとも３週間～６ヶ月の処理の間における、放出制御性インプラントとしての４～４０ｍｇおよび０.５～４ｍｇの投与量のドキサゾシンおよびフィナステリドの組合せの薬物動態および薬理を調べることにある。ドキザゾシンはα－アドレナリン作動性アンタゴニスト化合物であり、フィナステリドは５－α－レダクターゼ阻害剤である。ドキサゾシンは前立腺の筋肉内でα－アドレナリンレセプターにおいて選択的アンタゴニストとして作用し、フィナステリドは前立腺内でジヒドロテストステロンの局所的形成を低下させる。

【０１９３】

仮定は、良性前立腺肥大（ＢＰＨ）の局所的放出制御性インプラント治療の安全性および効率が、ドキサゾシンおよびフィナステリドの組合せを用いることによって得ることができるというものである。

【０１９４】

該実験の目的は、良性前立腺肥大（ＢＰＨ）の改良された局所的放出制御性処理のための異なる投与量のドキサゾシンおよびフィナステリドの組合せの安全性および効率を評価することにある。

【０１９５】

実験の設計は以下のように計画される：

【０１９６】

ドキサゾシンおよびフィナステリドの組合せの開放平行群設計の投与量を見出す実験（臨床前相）は２８匹の雄動物（ラットまたはイヌ）において行われる。

【０１９７】

ドキサゾシンおよびフィナステリドは、少なくとも３週間～６ヶ月の処理の間、放出制

御性インプラントとして４～４０ｍｇおよび０．５～５ｍｇの投与量で与えられる。組成物は以下の粉末の混合物から作成される：４～４０ｍｇのドキサゾシン＋０．５～５ｍｇのフィナステリド＋２．２５ｇの硫酸カルシウム二水和物＋５．０ｇの硫酸カルシウム半水和物は溶液：（１％酢酸および１％メチルセルロースを含む）３．５ｍｌの水溶液と混合される。

【０１９８】

ドキサゾシンおよびフィナステリドの測定用の血液試料は投与前および６時間にて、次いで、実験薬物の投与から１週間後に１回採取される。血液試料は末梢静脈から採取される。各血液試料を遠心し、結晶を別々のチューブにサンプリングし、全ての試料を分析まで凍結維持する（－７０℃）。

【０１９９】

各実験日に、動物に薬物を絶食状態で与える。薬物投与は、実験が行われる研究室における標準的な手法に従って与えられる。インプラント薬物送達システムは、直腸超音波ガイダンスの間に滅菌ニードルを通じて前立腺組織内に局所的に挿入される。動物は挿入手法の間は麻酔下に置かれる。

【０２００】

治療の効果は、副作用および局所的効果両方の評価をモニターする。局所的組織病理学および巨視的効果（体重／容量）のような薬理学的変数は、標準的な薬理学的評価によって分析される。

【０２０１】

各薬物についての薬物動態学的変数は非区画分析およびＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　４．０（Ｐharsight　Corp.、Mountain　View、CA、USA）を用いて計算される。最大ピーク濃度（C_{max}）、および最大ピークが起こる時点（t_{max}）は血漿－濃度－時間プロフィールから直接的に導かれる。見掛けの停止排出半減期（$t_{1/2}$）はk_eから得られる。

【０２０２】

含める基群は：約２５０ｇの体重の雄ラット、および約１０～２０ｋｇの体重の雄イヌである。

【０２０３】

効果変数は以下のものである：両方の薬物の薬理学的変数。両方の薬物の薬物動態学的変数および血漿濃度プロフィールである。

時間スケジュールは、実験の開始から１～２年となるように計画される。

【０２０４】

実施例７

ラットまたはイヌにおけるシプロフロキサチンの開放平行群設計実験－計画された実験

実験番号４

目的は、少なくとも１週間～６週間の処理の間における、放出制御性インプラントとしての５００～５０００ｍｇの投与量のシプロフロキサチンの薬物動態および薬理を調べることである。シプロフロキサチンは細菌前立腺炎に対して用いられる。

【０２０５】

仮定は、急性および慢性細菌前立腺炎の局所的放出制御性インプラント処理の安全性および有効性は、シプロフロキサチンを用いることによって得ることができるというものである。前立腺内注射は、感染した器官における良好な利用性のため細菌に対する効果を増加させることができる。

【０２０６】

実験の目的は、急性および慢性細菌前立腺炎の改良された局所的放出制御性処理についての異なる投与量のシプロフロキサチンの安全性および有効性を評価することにある。

【０２０７】

実験計画は以下の通りである：ジプロフロキサチンの開放平行群設計の投与量を見出す実験（臨床前相）は２８匹の雄動物（ラットまたはイヌ）で行われる。シプロフロキサチンは、少なくとも１週間～６週間の処理の間に、放出制御性インプラントとして５００～

５０００ｍｇの投与量で与えられる。組成物は以下の粉末の混合物から作成される：５００～５０００ｍｇのシプロフロキサチン＋２．２５ｇ硫酸カルシウム二水和物＋５．０ｇ硫酸カルシウム半水和物は溶液：（１％酢酸および１％メチルセルロースを含む）３．５ｍｌの水溶液と混合される。

【０２０８】

シプロフロキサチンの測定用の血液試料は、投与前および６時間にて、次いで、実験薬物の投与から１週間後に１回採取される。血液試料は末梢静脈から採取される。各血液試料を遠心し、血漿を別々のチューブにサンプリングし、全ての試料は分析まで凍結維持される（－７０℃）。

【０２０９】

各実験日に、動物には絶食状態で薬物を与える。薬物投与は、実験が行われる実験室における標準的な手法に従って与える。インプラント薬物送達システムは、直腸超音波ガイダンスの間に滅菌ニードルを通して直腸を介して前立腺に局所的に挿入される。動物は挿入手法の間に麻酔下に置かれる。

【０２１０】

処理の効果は、副作用および局所的効果の両方の評価に関してモニターされる。局所的組織病理学、巨視的効果（重量／容量）および残りの細菌活性のような薬理学的変数は、標準的な薬理学的評価によって分析される。

【０２１１】

各薬物についての薬物動態学的変数は、非区画分析およびＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　４．０（Pharsight　Corp.、Mountain　View、CA、USA）を用いて計算される。最大ピーク血漿濃度（C_{max}）、および最大ピークが起こる時点（t_{max}）は血漿－濃度－時間プロフィールから直接的に導かれる。見掛けの停止排出半減期（$t_{1/2}$）はk_eから得られる。

【０２１２】

含める基準は：約２５０ｇの体重の雄ラット、および約１０～２０ｋｇの体重の雄イヌである。

効果変数は以下の通りである：シプロフロキサチンの薬理学的変数。シプロフロキサチンの薬物動態学的変数および血漿濃度プロフィール。

【０２１３】

実施例８

ラットまたはイヌにおけるシプロフロキサチンおよびナプロキセンの開放平行群設計実験－計画された実験

実験番号５

目的は、少なくとも１週間～６週間の処理の間における、放出制御性インプラントとしての５００～５０００ｍｇおよび２００～５０００ｍｇの投与量の組合せで与えるシプロフロキサチンおよびナプロキセンの薬物動態および薬理を調べることにある。シプロフロキサチンは細菌前立腺炎に対して用いられ、ナプロキセンは炎症に対して用いられる。

【０２１４】

仮定は、急性および慢性細菌前立腺炎の局所的放出制御性インプラント治療の安全性および有効性は、シプロフロキサチンおよびナプロキセンの組合せを用いて得ることができるというものである。前立腺内注射は、感染された器官における良好な利用可能性のため細菌に対する効果を増加させることができる。改良された抗炎症効果もまた、局所的投与によって達成することが可能である。

【０２１５】

目的は、急性および慢性細菌前立腺炎の改良された局所的放出制御性治療のための異なる投与量のシプロフロキサチンおよびナプロキセンの組合せの安全性および効率を評価することにある。

【０２１６】

実験計画は以下の通りである：シプロフロキサチンおよびナプロキセンの組合せの開放平行群設計の投与量を見出す実験（臨床前相）は２８匹の雄動物（ラットまたはイヌ）に

おいてなされる。

【０２１７】

シプロフロキサチン（５００～５０００ｍｇ）およびナプロキセン（２００～５０００ｍｇ）の組合せは、少なくとも１週間～６週間の処理の間、放出制御性インプラントとして与えられる。組成物は以下の粉末の混合物から作成される：５００～５０００ｍｇのシプロフロキサチン＋ナプロキセン２０００～５０００ｍｇ。２．２５ｇの硫酸カルシウム二水和物＋５．０ｇの硫酸カルシウム半水和物は（１％酢酸および１％メチルセルロースを含む）３．５ｍｌの水溶液と混合される。

【０２１８】

シプロフロキサチンおよびナプロキセンの測定用の血液試料は投与前および６時間にて、次いで、実験薬物の投与から１週間後に１回与えられる。血液試料は末梢静脈から採取される。各血液試料を遠心し、血漿を別々のチューブにサンプリングし、全ての試料は分析まで凍結維持される（－７０℃）。

【０２１９】

各実験日に、動物には絶食状態で薬物が与えられる。薬物投与は、実験が行われる実験室における標準的な手法に従って与えられる。インプラント薬物送達システムは、直腸超音波ガイダンスの間に滅菌ニードルを通して直腸を介して前立腺組織に局所的に挿入される。動物は、挿入手法の間は麻酔下に置かれる。

【０２２０】

該処理の効果は、副作用および局所的効果の両方の評価に関してモニターされる。局所的組織病理学、巨視的効果（重量／容量）および残りの細菌効果のような薬理学的変数は、標準的な薬理学的評価によって分析される。

【０２２１】

各薬物についての薬物動態学的変数は、非区画分析およびＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　４．０（Pharsight　Corp.、Mountain　View、CA、USA）を用いて計算される。最大ピーク血漿濃度（C_{max}）、および最大ピークが起こる時点（t_{max}）は、血漿－濃度－時間プロフィールから直接的に導かれる。見掛けの停止排出半減期（$t_{1/2}$）はk_eから得られる。

【０２２２】

含める基準は：約２５０ｇの体重の雄ラット、および約１０～２０ｋｇの体重の雄イヌである。

効果変数は以下の通りである：両方の薬物の薬理学的変数。両方の薬物の薬物動態学的変数および血漿濃度プロフィール。

【０２２３】

実施例９

計画された、ラットまたはイヌにおけるシプロフロキサチンおよびプレドニゾロンの開放平行郡設計実験

実験番号６

目的は、少なくとも１週間～６週間の処理のための、放出制御性インプラントとしての５００～５０００ｍｇおよび１０～３００ｍｇの投与量の組合せで与えられるシプロフロキサチンおよびプレドニゾロンの薬物動態および薬理を調べることにある。

シプロフロキサチンは細菌前立腺炎に対して用いられ、プレドニゾロンは炎症に対して用いられる。

【０２２４】

仮定は、急性および慢性細菌前立腺炎の局所的放出制御性インプラント処理の安全性および有効性は、シプロフロキサチンおよびプレドニゾロンの組合せを用いることによって得ることができるというものである。前立腺内注射は、感染された器官における良好な利用性のため細菌に対する効果を増加させることができる。改良された抗炎症効果もまた局所投与によって達成するのが可能である。

【０２２５】

該実験の目的は、急性および慢性前立腺炎の改良された局所的放出制御性処理のための

異なる投与量のシプロフロキサチンおよびプレドニゾロンの組合せの安全性および有効性を評価することにある。

【０２２６】

実験の設計は以下のようになろう：シプロフロキサチンおよびナプロキセンの組合せの開放平行群設計の投与量を見出す実験（臨床前相）は２８匹の雄動物（ラットまたはイヌ）においてなされる。

【０２２７】

シプロフロキサチン（５００～５０００ｍｇ）およびプレドニゾロン（１０～３００ｍｇ）の組合せは少なくとも１週間～６週間の処理の間に、放出制御性インプラントとして与えられる。組成物は以下の粉末の混合物から作成される：５００～５０００ｍｇのシプロフロキサチン＋プレドニゾロン１０～３００ｍｇ。２.２５ｇの硫酸カルシウム二水和物＋５.０ｇの硫酸カルシウム半水和物を溶液：（１％酢酸および１％メチルセルロースを含む）３.５ｍｌの水溶液と混合させる。

【０２２８】

シプロフロキサチンおよびプレドニゾロンの測定用の血液試料は投与前および６時間にて、次いで、実験薬物の投与から１週間後に１回採取される。血液試料は末梢静脈から採取される。各血液試料を遠心し、血漿を別々のチューブにサンプリングし全ての試料を分析まで凍結維持する（－７０℃）。

【０２２９】

各実験日に、動物に絶食状態で薬物を与える。薬物投与は、実験が行われる研究室における標準的手法に従って与えられる。インプラント薬物送達システムは、直腸超音波ガイダンスのあいだに滅菌ニードルを通して直腸を介して前立腺組織に局所的に挿入される。動物は挿入手法の間は麻酔下に置かれる。

【０２３０】

該処理の効果は、副作用および局所的効果の両方の評価に関してモニターされる。局所的組織病理学、巨視的効果（体重／容量）および残りの細菌活性のような薬理学的変数は、標準的な薬理学的評価によって分析される。

【０２３１】

各薬物についての薬物動態学的変数は、非区画分析およびＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　４.０（Pharsight　Corp.、Mountain　View、CA、USA）を用いて計算される。最大ピーク血漿濃度（C_{max}）、および最大ピークが起こる時点（t_{max}）は、血漿－濃度－時間プロフィールから直接的に導かれる。見掛けの停止排出半減期（$t_{1/2}$）はk_eから得られる。

【０２３２】

含める基準は：約２５０ｇの体重の雄ラット、および約１０～２０ｋｇの雄イヌである。

効果変数は以下の通りである：両方の薬物の薬理学的変数。両方の薬物の薬物動態学的変数および血漿濃度。

【０２３３】

実施例１０

計画された、ラットまたはイヌにおけるシクロホスファミドおよびタキソテールの開放平行郡設計実験

実験番号７

目的は、少なくとも１日～１４日の処理のあいだに、放出制御性インプラントとしての５０～１５００ｍｇ／m^2および５～１５０ｍｇ／m^2の投与量の組合せにて与えられるシクロホスファミドおよびタキソテールの薬物動態および薬理を調べることにある。シクロホスファミドおよびタキソテールは癌の治療で用いられる。

【０２３４】

仮定は、癌治療で用いられる局所的放出制御性インプラント処理の安全性および有効性が、シクロホスファミドおよびタキソテールの組合せを用いることによって得ることができるというものである。前立腺内注射は、腫瘍における良好な利用性のため前立腺癌に対

する効果を増加させることができる。

【０２３５】

目的は、癌の改良された局所的放出制御性治療のための異なる投与量のシクロホスファミドおよびタキソテールの組合せの安全性および有効性を評価することにある。

【０２３６】

実験の計画は以下の通りである：シクロホスファミドおよびタキソテールの組合せの開放平行群設計の投与量を見出す実験（臨床前相）は、２８匹の雄動物（ラットまたはイヌ）においてなされる。

【０２３７】

シクロホスファミド（５０～１５００ｍｇ／m^2）およびタキソテール（５～１５０ｍｇ／m^2）の薬理学的組合せは、少なくとも１日～１４日の処理の間に、放出制御性インプラントとして与えられる。組成物は以下の粉末の混合物から作成される：２０～７５０ｍｇのシクロホスファミド＋タキソテール２～８０ｍｇ。２.２５ｇのリン酸カルシウム二水和物＋５.０ｇの硫酸カルシウム半水和物は溶液：（１％酢酸および１％メチルセルロースを含む）３.５ｍｌの水溶液と混合される。

【０２３８】

シクロホスファミドおよびタキソテールの測定用の血液試料は投与前および６時間にて、次いで、実験薬物の投与から１週間後に１回採取される。血液試料は末梢静脈から採取される。各血液試料を遠心し、結晶を別々のチューブにサンプリングし、全ての試料を分析まで凍結維持する（－７０℃）。

【０２３９】

各実験日に、動物に絶食状態で薬物を与える。薬物投与は、実験が行われる研究室における標準的手法に従って与えられる。インプラント薬物送達システムは、直腸超音波ガイダンスの間に滅菌ニードルを通して直腸を介して前立腺組織に局所的に挿入される。動物は挿入手法の間には麻酔下に置かれる。

【０２４０】

該処理の効果は、副作用および局所的効果両方の評価に関してモニターされる。局所的組織病理学および巨視的効果（重量／容量）のような薬理学的変数は、標準的な薬理学的評価によって分析される。

【０２４１】

各薬物についての薬物動態学的変数は、非区画分析およびＷｉｎＮｏｎｌｉｎ４.０（Pharsight Corp.、Mountain View、CA、USA）を用いて計算される。最大ピーク血漿濃度（C_{max}）、および最大ピークが起こる時点（t_{max}）は血漿－濃度－時間プロフィールから直接的に誘導される。見掛けの停止排出半減期（$t_{1/2}$）はk_eから得られる。

【０２４２】

含める基準は：約２５０ｇの体重の雄ラット、および約１０～２０ｋｇの体重の雄イヌである。

効果の変数は以下の通りである：両方の薬物の薬理学的変数。両方の薬物の薬物動態学的変数および血漿濃度プロフィール。

【図面の簡単な説明】

【０２４３】

【図１】犬における静脈内投与後の血漿濃度－時間プロファイルを表す図である。

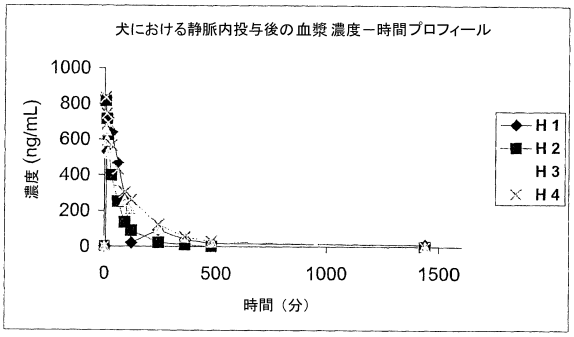
【図２】犬における局所投与後の血漿濃度－時間プロファイルを表す図である。

【図３】雄羊における放出制御性インプラントの局所投与後の平均血漿濃度－時間プロファイルを表す図である。

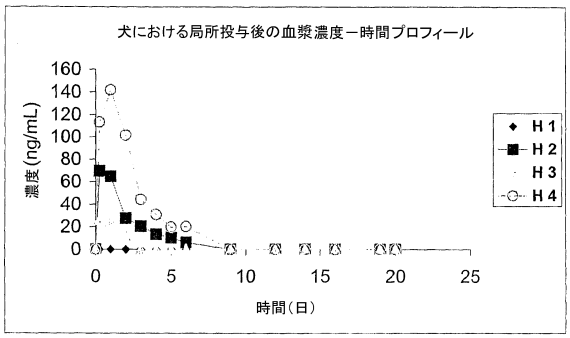
【図４】ヒツジ尿道球腺の左側葉（スケール上０～１ｃｍのセクション）へのセラミックインプラント製剤の単一腺内注射跡の尿道球腺の容量に対する２－ヒドロキシ－フルタミドの巨視的効果を表す図である。

【図５】犬における前立腺皮下インプラントの平均血漿濃度－時間プロファイルを表す図である。

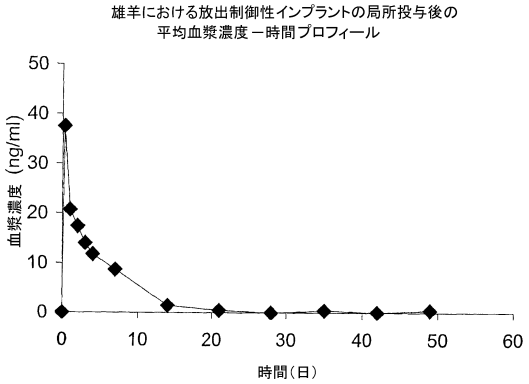
【図１】



【図２】



【図３】



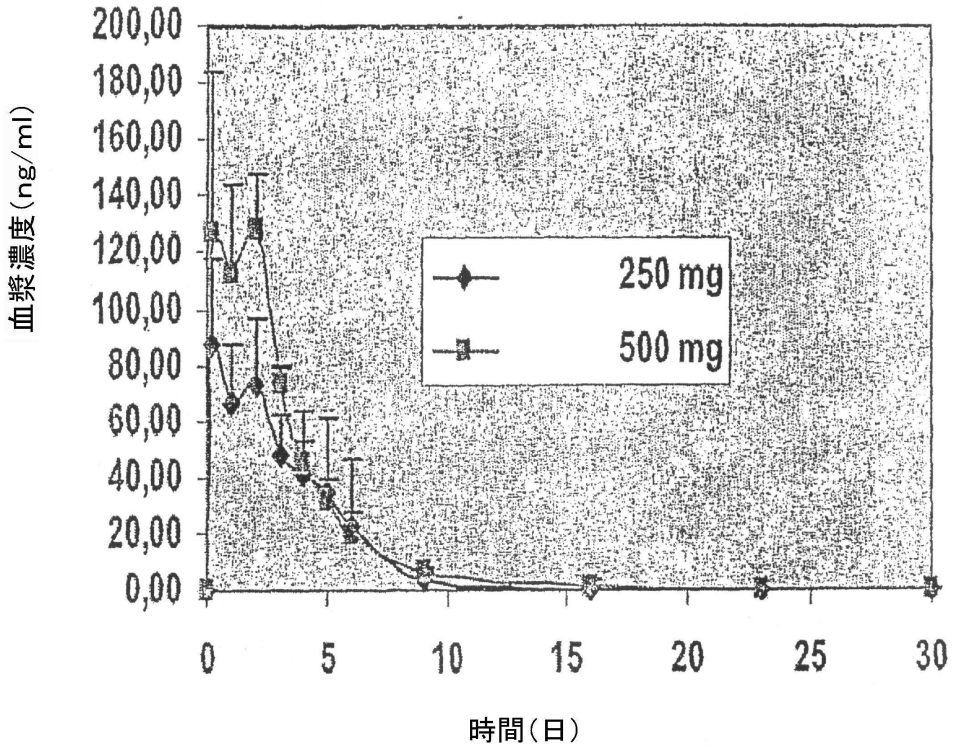
【図４】



Fig. 4

【図５】

犬における前立腺皮下インプラントの平均血漿濃度－時間プロフィール



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01) Ａ６１Ｐ 35/00

(72)発明者 レンネルナス，ボ
スウェーデン、エス－４５１ ４４ ウッデヴァッラ、トゥンビンダレグ．１２
(72)発明者 ヒュゴッソン，ヨナス
スウェーデン、エス－４３４ ９６ クングスバッカ、アルヴァカーバイヴァグ ６１８９
(72)発明者 アクセン，ニクラス
スウェーデン、エス－７４０ ２１ ジャーラサ、サトラーナ（番地なし）

合議体
審判長 星野 紹英
審判官 加賀 直人
審判官 小川 慶子

(56)参考文献 特表２００１－５１７６１３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０１／１０４６３（WO，Ａ１）
特表２００１－５２４９３７（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００３／０１４７９３６（ＵＳ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 9/10
A61K 31/167
A61K 31/4166
A61K 47/04
A61P 13/08
A61P 35/00