

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6916744号
(P6916744)

(45) 発行日 令和3年8月11日 (2021.8.11)

(24) 登録日 令和3年7月20日 (2021.7.20)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/573	(2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/107

請求項の数 29 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-566315 (P2017-566315)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月20日 (2016.6.20)
 (65) 公表番号 特表2018-524325 (P2018-524325A)
 (43) 公表日 平成30年8月30日 (2018.8.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/053662
 (87) 国際公開番号 W02016/207778
 (87) 国際公開日 平成28年12月29日 (2016.12.29)
 審査請求日 令和1年6月13日 (2019.6.13)
 (31) 優先権主張番号 62/182,988
 (32) 優先日 平成27年6月22日 (2015.6.22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 15173860.6
 (32) 優先日 平成27年6月25日 (2015.6.25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 514006350
 カシオペア ソシエタ ペル アチオニ
 イタリア アイー 20020 ミラノ ラ
 イナーテ ヴィア シー. コロンボ 1
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高濃度配合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脱毛症の治療及び / 又は発毛の増加を必要とする対象における前記脱毛症の治療及び / 又は発毛の増加のための、少なくとも 2 . 1 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートと、製薬上許容できる 1 種以上の溶媒と、を含む、薬学的配合物であって、前記薬学的配合物は、約 5 重量 % 未満の水を含有し、前記コルテキソロン - 17 - プロピオネートは、前記配合物に完全に可溶化されており、前記薬学的配合物が前記対象に局所投与されることを特徴とする、薬学的配合物。

【請求項 2】

前記薬学的配合物は、約 2 . 5 重量 % ~ 15 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、請求項 1 に記載の薬学的配合物。

【請求項 3】

前記薬学的配合物は、約 2 . 5 重量 %、約 5 重量 %、又は約 7 . 5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の薬学的配合物。

【請求項 4】

前記薬学的配合物は、液体又は半固体の配合物である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の薬学的配合物。

【請求項 5】

前記薬学的配合物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、クリーム、ゲル、フォーム、又は軟膏である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の薬学的配合物

。

【請求項 6】

前記薬学的配合物は、3重量%未満の水を含有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の薬学的配合物。

【請求項 7】

前記薬学的配合物は無水である、請求項1～6のいずれか一項に記載の薬学的配合物。

【請求項 8】

前記脱毛症は、男性型脱毛症、円形脱毛症、休止期脱毛症、成長期脱毛症、牽引性脱毛症、又は前述のいずれかの組み合わせである、請求項1～7のいずれか一項に記載の薬学的配合物。

10

【請求項 9】

前記配合物は、1日1回又は2回局所投与されることを特徴とする、請求項1～8のいずれか一項に記載の薬学的配合物。

【請求項 10】

前記配合物が液体であり、約0.2～約2.0mLの前記配合物が各塗布の間に投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の薬学的配合物。

【請求項 11】

少なくとも2.1重量%の濃度におけるコルテキソロン-17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む、局所用薬学的配合物であって、前記局所用薬学的配合物は、約5重量%未満の水を含み、前記局所用薬学的配合物は、無水であり、前記コルテキソロン-17 - プロピオネートは、前記配合物に完全に可溶化されている、局所用薬学的配合物。

20

【請求項 12】

前記薬学的配合物は、約2.5重量%～15重量%のコルテキソロン-17 - プロピオネートを含む、請求項11に記載の局所用薬学的配合物。

【請求項 13】

前記薬学的配合物は、約2.5重量%、約5重量%、又は約7.5重量%のコルテキソロン-17 - プロピオネートを含む、請求項12に記載の局所用薬学的配合物。

【請求項 14】

前記薬学的配合物は、液体又は半固体の配合物である、請求項11～13のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

30

【請求項 15】

前記薬学的配合物は、3重量%未満の水を含む、請求項11～14のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

【請求項 16】

約50mgのコルテキソロン-17 - プロピオネートを含む一定量の前記配合物の前記塗布の際に、前記配合物は、約7.0ng/mL未満のコルテキソロン-17 - プロピオネートの平均定常状態 C_{max} をもたらすか；あるいは約50mgのコルテキソロン-17 - プロピオネートを含む一定量の前記配合物の前記塗布の際に、前記配合物は、約8.0時間未満のコルテキソロン-17 - プロピオネートの平均定常状態 T_{max} をもたらすか；あるいは約50mgのコルテキソロン-17 - プロピオネートを含む一定量の前記配合物の前記塗布の際に、前記配合物は、約64.1($ng \cdot h$)/mL未満のコルテキソロン-17 - プロピオネートのAUCをもたらす、請求項11～15のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

40

【請求項 17】

前記配合物は、前記脱毛症の治療における使用のためのものである、請求項11～16のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

【請求項 18】

前記製薬上許容できる1種以上の溶媒が、 $C_1 \sim C_7$ アルコール、ポリオールエーテル、ポリオール、天然油、エステル、トリカプリリン(2,3-ジ(オクタノイルオキシ)

50

プロピルオクタノエート)、中鎖トリグリセリド、カプリロカプロイルポリオキシル - 8 グリセリド、又は前述のいずれかの組み合わせから選択される、請求項 11 に記載の局所用薬学的配合物。

【請求項 19】

前記製薬上許容できる 1 種以上の溶媒は、ポリオール、ポリオールエーテル、及び C₁ ~ C₇ アルコールからなる群から選択される、請求項 11 ~ 18 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

【請求項 20】

前記配合物は酸化防止剤及び / 又は乳化剤を更に含む、請求項 11 ~ 19 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

10

【請求項 21】

脱毛症の治療及び / 又は発毛の増加を必要とする対象における前記脱毛症の治療及び / 又は発毛の増加のための薬学的配合物の製造のためのコルテキソロン - 17 - プロピオネートの使用であって、前記薬学的配合物が、少なくとも 2 . 1 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートと、製薬上許容できる 1 種以上の溶媒とを含み、前記薬学的配合物は、約 5 重量 % 未満の水を含有し、前記コルテキソロン - 17 - プロピオネートは、前記配合物に完全に可溶化されている、使用。

【請求項 22】

前記薬学的配合物は無水である、請求項 21 に記載のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの使用。

20

【請求項 23】

前記薬学的配合物が、約 2 . 5 重量 %、約 5 重量 %、又は約 7 . 5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、請求項 21 又は 22 に記載のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの使用。

【請求項 24】

前記薬学的配合物は、3 重量 % 未満の水を含有する、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項に記載のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの使用。

【請求項 25】

前記配合物が、1 日 1 回又は 2 回の局所投与に適している、請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの使用。

30

【請求項 26】

前記配合物が液体であり、各塗布の間の約 0 . 2 ~ 約 2 . 0 mL の投与に適している、請求項 21 ~ 25 のいずれか一項に記載のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの使用。

【請求項 27】

発毛の増加を必要とする対象における発毛の増加のための薬学的配合物の製造のためのコルテキソロン - 17 - プロピオネートの使用であって、前記薬学的配合物が、少なくとも 2 . 1 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートと、製薬上許容できる 1 種以上の溶媒とを含み、前記薬学的配合物は、約 5 重量 % 未満の水を含有し、前記コルテキソロン - 17 - プロピオネートは、前記配合物に完全に可溶化されている、使用。

40

【請求項 28】

前記薬学的配合物は無水である、請求項 27 に記載のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの使用。

【請求項 29】

前記薬学的配合物が、約 2 . 5 重量 %、約 5 重量 %、又は約 7 . 5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、請求項 27 又は 28 に記載のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

50

脱毛症は、体からの脱毛をもたらす、複数の様々な病因を有する疾患群である。脱毛症の最も一般的な形態は、男性型脱毛症（「AGA」）である。AGAはまた、一般的に男性型脱毛（alopecia androgenetica）、壮年性脱毛症（male pattern baldness）、又は男性型若しくは女性型脱毛とも呼ばれる。AGAは、40歳を超える男性の約50%に影響を及ぼすことが報告されている。この形態の脱毛症は、最終的に、70歳までの白人男性の最大80%、及び全ての女性の約半分に影響を及ぼす場合がある。脱毛は多くの場合、美容上及び心理的理由のために、患者にとっては大きな懸念の原因となるが、全身性疾患の重要なサインにもなる場合がある。

【0002】

AGAは、アンドロゲン依存性でもある遺伝的な毛嚢疾患である。具体的には、ジヒドロテストステロンが、AGAの進展及び進行に大きな役割を果たす。AGAによる脱毛は進行性であり、疾患を患う患者は、一定時間を経て、通常の硬毛と軟毛の毛髪比率（4：1）における減少を体験する。このプロセスの間で、硬毛ははっきりとしない毛髪に変化し、最終的に軟毛になる。男性では側頭領域の毛髪が薄くなり、AGAの進行とともに、冠（頂）部領域に進行する。女性は通常、冠部領域でより薄毛となり、男性型パターンを示すことはそれほど多くない。

【0003】

生体内では、AGAは、5 α -レダクターゼアイソザイムの量及び活性の増加を特徴とする。これらの酵素は、テストステロン（T）をその活性化代謝物であるジヒドロテストステロン（DHT）に転化する。毛嚢アンドロゲン受容体に対するホルモンの結合能力が増加しているため、毛嚢レベルにおける高濃度のDHTが、毛周期を短くし、頭皮の毛嚢を徐々に小型化する。毛嚢の小型化の後では、線維路（fibrous tracts）が残る。これらのDHT依存性効果は多くの場合で可逆的と考えられており、AGAは、DHT生成を低下させることが可能であるか、又は毛嚢アンドロゲン受容体とのDHT/T相互作用に拮抗することが可能な薬剤を用いる医学的治療の影響を受けやすい場合がある。

【0004】

現在のAGAの医療管理は、外科的治療と薬理的治療の選択肢を含む。AGAに対する外科的介入の最も一般的な形態は、毛髪移植である。この処置は、過去40年間にわたって成功して行われてきた。毛髪移植には、毛嚢単位ストリップ手術（follicular unit strip surgery（FUSS））又は毛嚢単位抽出（follicular unit extraction（FUE））のいずれか一方により、患者の頭皮の安全なドナー領域（SDA）内から、無傷の毛嚢を回収することを伴う。過去10年間にわたって、これらの処置を改善することにより、著しく改善された毛髪の生存と、より自然な外観の成果がもたらされた。

【0005】

手術後における整容性は多くの場合満足できるものであるが、手術は、禿げた領域を覆うのに十分な量のドナープラグ（すなわち毛嚢）が利用可能である場合のみに行うことが可能である。更に、毛髪移植は通常、大量の脱毛を経験した患者、及びAGAが未だ進行していない患者のために確保されている。例えば、より若い患者においては、アンドロゲン、特にDHTが新しく移植された毛嚢に作用する可能性があり、同一の薄毛がもたらされ、結果的に元々存在する毛嚢に影響を与えた脱毛がもたらされるため、毛髪移植は通常推奨されていない。このため、AGAの初期開始時及び初期段階においては、薬理的な介入を行うのが好ましい。

【0006】

現在では、AGAの治療には、わずか2つの医薬生成物：（ROGAINE（登録商標）及びそのジェネリック形態として市販されている）ミノキシジル、及び（PROPECIA（登録商標）として市販されている）フィナステリドが認可されている。局所用医薬品として配合されているミノキシジルは現在、2つの強度レベル - 2%（局所用溶液）及び5%（局所用溶液又はフォームとして）で利用可能である。その効果を発揮するために、ミノキシジルは、酵素スルホトランスフェラーゼにより活性代謝物であるミノキシジルサルフェートに転換する必要がある。この酵素は、成長期の毛嚢の外側毛根鞘に存在する

10

20

30

40

50

。

【 0 0 0 7 】

ミノキシジルが発毛を促す正確なメカニズムは依然として不明であるが、ミノキシジルサルフェートが、細胞膜内の A T P 感受性カリウムチャネルを開いて血管拡張をもたらすと考えられている。しかしながら、血管拡張は、ミノキシジルが誘発する発毛を担っているようには思われない。毛嚢における、ミノキシジルがもたらすことが可能な他の効果としては、a) 真皮乳頭での血管内皮増殖因子 (V E G F) m R N A の発現の増加 (薬剤が真皮乳頭での血管新生を誘発することを示す)、b) 発毛を刺激する細胞保護酵素である、細胞保護プロスタグランジンシンターゼ - 1 の活性化、及び c) 発毛促進剤である肝細胞増殖因子 (H G F) の発現の増加、が挙げられる。

10

【 0 0 0 8 】

種々の臨床試験において、ミノキシジルは、プラセボとの比較で、治療の 6 ~ 1 2 ヶ月後における毛髪の総数及び非軟毛の毛髪数を著しく改善することに効果的であることが判明した。更に、ミノキシジルの調製物は十分に耐性があり、軽度の副作用しか有さない。これらの有益な効果にも関わらず、ミノキシジルは、ジヒドロテストステロン (D H T)、又は毛嚢周辺での D H T の蓄積を担う酵素の 5 - レダクターゼ (遺伝的に影響を受けやすい個体における、男性型禿頭症の主要なメディエータ) を減少させない。結果的に、治療が停止すると D H T が減少して、最終的に、遺伝的に影響を受けやすい毛嚢を破壊する。

【 0 0 0 9 】

20

一方で、フィナステリドは、毛嚢でテストステロンの D H T への転化を担う I I 型 5 レダクターゼを阻害する。フィナステリドは、1 m g の錠剤配合物で経口投与される。フィナステリド 1 m g を 1 度経口投与することで、ベースラインと比較して、血清 D H T 及び頭皮 D H T が最大 7 0 % 減少する。公開されたいくつかの臨床試験では、フィナステリド 1 m g は、治療の 6 ヶ月後に、プラセボと比較して毛髪の総数を著しく改善するのに効果的であることが判明した。フィナステリド 1 m g を用いた治療における患者の、プラセボと比較しての毛髪の総数の著しい増加は、長期間の治療 (最大 6 0 ヶ月) でも維持された。

【 0 0 1 0 】

フィナステリドは脱毛を効果的に停止させ、新しい毛髪の成長を改善するものの、使用に関係して、起こりうる副作用が存在する。まず何よりも、フィナステリドは催奇性作用が疑われるために、女性には禁忌が示されている。したがって、妊娠中又は妊娠の可能性のある女性は、A G A を患っているかどうかに関係なく、破壊された、又は破損した錠剤と接触することを避けるように強く警告されている。更に、フィナステリドは全身に送達されるため、毛嚢の D H T 量を低下させるだけでなく、血漿中の D H T 量も低下させる。この全身作用は、フィナステリドの主な副作用を担っており、リビドーの低下、勃起不全 (インプテンス)、射精障害、及び射精量の低下を誘発する。さほど一般的でない他の副作用としては、乳房腫脹、動悸、睾丸の痛み、投与停止後の性欲の持続的な減少、不妊症、及び鬱病が挙げられる。

30

【 0 0 1 1 】

フィナステリド及びミノキシジルによる治療に係る欠陥及び欠点の観点から、脱毛症、特に A G A を治療するための新規の方法及び活性剤が、当該技術分野において求められていることが明らかである。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート (1 7 - プロピオニルオキシ - 2 1 - ヒドロキシ - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン) は、アンドロゲン性ホルモンと受容体とを結合させない既知の局所用抗アンドロゲン薬である。この薬剤は、座瘡、脱毛症、並びに皮膚及び皮膚付属物の治療に好適であることが知られている。例えば、米国特許第 8

50

、143、240号及び同第8、865、690号を参照のこと。この化合物は、それぞれが特有の性質を有する、複数の異なる結晶性多形体に存在することもまた知られている。例えば、米国特許第8、785、427号を参照のこと。これらの特許のそれぞれは、その全体が参照として本明細書に援用されている。

【0013】

コルテキソロン - 17 - プロピオネートの特定の配合物は当該技術分野において開示されているが、活性物質固有の溶解限度により、そして、より高濃度の投与を行うことで、（特に反復投与の後で）活性物質及び/又はその代謝産物への、より大きな、そして不必要な全身曝露をもたらす可能性があるという懸念により、これらの配合物は、2重量%未満の濃度に限定されていた。

10

【0014】

これらの懸念にもかかわらず、現在では、局所投与のために、治療薬としてコルテキソロン - 17 - プロピオネートを2重量%を超える濃度で含む薬学的配合物を作製することが可能であることが予想外にも発見されている。これらの薬学的配合物は、脱毛症の治療に好ましい特性を有し、本明細書で記載される薬物動態学的プロファイルによって明示されるように、治療薬の最適な局所送達をもたらす。特に、これらの薬物動態学的プロファイルは、本明細書に記載する配合物が、皮膚及び/又は頭皮でコルテキソロン - 17 - プロピオネートの局所送達を有利に最大化しながら、同時にコルテキソロン - 17 - プロピオネート又はそのあらゆる代謝産物の全身曝露を最小化することを示す。このような薬剤配置の結果として、好適な期間、例えば、数日、数週、又は数ヶ月間、毎日局所投与を行った後で、有利な臨床結果を実現することが可能である。更に、本明細書に記載する薬学的配合物は、好ましい安定性プロファイルを有し、少なくとも2年間間、室温での最終製品の保存を可能にすることも発見されている。

20

【0015】

ある実施形態において、本開示は、脱毛症の治療を必要とする患者における脱毛症の治療方法であって、前記方法は、少なくとも2.1重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む、薬学的配合物を前記患者に局所投与することを含む、方法を提供する。

【0016】

ある実施形態において、薬学的配合物は、約2.1重量%～約20重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約2.1重量%～約17重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約2.5重量%～約17重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、医薬組成物は、約2.5重量%～約15重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、医薬組成物は、約3重量%～約15重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約6重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約7重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約7.5重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約8重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約9重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約10重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約11重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約12重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約13重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約14重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約15重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。

30

40

【0017】

50

ある実施形態において、薬学的配合物は、約 2 . 1 重量% ~ 約 5 . 5 重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約 2 . 5 重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約 3 重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約 4 重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。更に別の実施形態では、薬学的配合物は、約 5 重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。また更なる実施形態において、薬学的配合物は、約 5 . 5 重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。なお更に別の実施形態において、薬学的配合物は、5 重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。

【0018】

10

ある実施形態において、薬学的配合物は液体又は半固体の配合物である。更なる実施形態において、薬学的配合物は、溶液、懸濁液、エマルション、マイクロエマルション、クリーム、ゲル、フォーム、又は軟膏である。

【0019】

ある実施形態において、薬学的配合物は、無水であり、約 5 重量%未満の水を含有する。更なる実施形態では、薬学的配合物は溶液である。

【0020】

ある実施形態において、配合物は、1回用量の局所塗布後に約 0 . 5 ~ 約 3 ng / mL の、コルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 C_{max} をもたらす。ある実施形態において、1回の局所用量の投与後におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 C_{max} は、約 0 . 5 ~ 約 1 . 5 ng / mL である。別の実施形態では、1回の局所用量の投与後におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 C_{max} は、 $1 . 04 \pm 0 . 41$ ng / mL である。

20

【0021】

更に別の実施形態では、配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所塗布後に、約 3 ng / mL 未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 C_{max} をもたらす。

【0022】

いくつかの実施形態において、配合物は、1回の局所用量の投与後に、約 20 時間未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 T_{max} をもたらす。別の実施形態では、配合物は、1回の局所用量の投与後に、約 15 時間未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 T_{max} をもたらす。なお更に別の実施形態では、配合物は、1回の局所用量の投与後に、約 12 時間未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 T_{max} をもたらす。そして、なお更に別の実施形態において、配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 $6 . 22 \pm 5 . 17$ 時間のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 T_{max} をもたらす。

30

【0023】

ある実施形態において、配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 $25 (ng \cdot h) / mL$ 未満の平均 AUC_{0-t} をもたらす。別の実施形態では、配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 $20 (ng \cdot h) / mL$ 未満の平均 AUC_{0-t} をもたらす。そして、更に他の実施形態では、配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 $15 . 69 \pm 4 . 3 (ng \cdot h) / mL$ の平均 AUC_{0-t} をもたらす。

40

【0024】

いくつかの実施形態において、配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 $3 . 82 \pm 1 . 34$ ng / mL のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均定常状態 C_{max} をもたらす。

【0025】

別の実施形態では、配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネート

50

を含む1回用量の局所投与後に、約4.38 ± 1.96時間のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均定常状態 T_{max} をもたらす。

【0026】

いくつかの実施形態において、配合物は、約50mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む1回用量の局所投与後に、約37.37 ± 12.36 (ng * h) / mLの平均定常状態 AUC_{0-t} をもたらす。

【0027】

いくつかの実施形態において、本発明の配合物は、毎日又はBIDの塗布の6ヶ月後に、標的面積における毛髪数の、8本/cm²以上の、ベースラインからの平均変化をもたらす。

10

【0028】

いくつかの実施形態において、脱毛症は、男性型脱毛症、円形脱毛症、休止期脱毛症、成長期脱毛症、牽引性脱毛症、又は前述のいずれかの組み合わせである。ある実施形態において、円形脱毛症は、拡散性円形脱毛症、単在性円形脱毛症、多在性円形脱毛症、蛇行性脱毛症、全頭脱毛症、及び全身性脱毛症からなる群から選択される。

【0029】

いくつかの実施形態において、脱毛症は男性型脱毛症である。

【0030】

いくつかの実施形態において、配合物は、少なくとも1種の酸化防止剤、少なくとも1種の乳化剤、又は前述の組み合わせを更に含む。

20

【0031】

いくつかの実施形態において、配合物は、1日1回又は2回投与される。

【0032】

いくつかの実施形態において、配合物は液体である。

【0033】

いくつかの実施形態において、約0.2 ~ 約2.0 mLの配合物を各塗布の間に投与する。

【0034】

更なる実施形態において、本開示は、少なくとも2.1重量%の濃度のコルテキソロン - 17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む、局所用薬学的配合物を提供する。

30

【0035】

ある実施形態において、配合物は、約2.1重量% ~ 約20重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約2.1重量% ~ 約17重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約2.5重量% ~ 約17重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、組成物は、約2.5重量% ~ 15重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、組成物は、約3重量% ~ 約15重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約6重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約7重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約7.5重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約8重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約9重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約10重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約11重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約12重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約13重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約14重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約15重量%のコル

40

50

テキソロン - 17 - プロピオネートを含む。

【0036】

ある実施形態において、配合物は、約2.1重量%～約5.5重量%の濃度でコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、配合物は、約2.5重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、局所用薬学的配合物は、約3重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、約4重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。更に別の実施形態において、薬学的配合物は、約5重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。また更なる実施形態において、薬学的配合物は、約5.5重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。そして、なお更に別の実施形態において、薬学的配合物は、5重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。

10

【0037】

ある実施形態において、薬学的配合物は、液体又は半固体の配合物である。いくつかの実施形態において、液体又は半固体の配合物は、溶液、懸濁液、エマルション、マイクロエマルション、クリーム、ゲル、フォーム、又は軟膏である。

【0038】

いくつかの実施形態において、薬学的配合物は、無水であり、約5重量%未満の水を含む。別の実施形態では、薬学的配合物は、無水であり、約3重量%未満の水を含む。

【0039】

いくつかの実施形態において、局所用薬学的配合物は溶液である。

20

【0040】

いくつかの実施形態において、配合物は、約50mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む一定量の配合物の塗布の際に、約7.0ng/mL未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均定常状態 C_{max} をもたらす。

【0041】

別の実施形態では、配合物は、約50mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む一定量の配合物の塗布の際に、約8.0時間未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均定常状態 T_{max} をもたらす。

【0042】

ある実施形態において、配合物は、約50mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む一定量の配合物の塗布の際に、約64.1 (ng * h) / mL未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートのAUCをもたらす。

30

【0043】

ある実施形態において、配合物は、脱毛症の治療における使用のためのものである。

【0044】

ある実施形態において、製薬上許容できる1種以上の溶媒は、ポリオール、ポリオールエーテル、及びC₁～C₇アルコールからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、C₁～C₇アルコールは、エタノール、イソプロパノール、又はメタノールである。別の実施形態では、C₁～C₇アルコールはエタノールである。ある実施形態において、エタノールは96度である。いくつかの実施形態において、エタノールは無水エタノールである。

40

【0045】

いくつかの実施形態において、ポリオールは、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、及びヘキサントリオールからなる群から選択される。特定の実施形態では、ポリオールはプロピレングリコールである。

【0046】

ある実施形態において、ポリオールエーテルは、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレン - ポリプロピレントリブロックコポリマー、ジプロピレングリコール、及びジエチレングリコールモノエチルエーテルからなる群から選択される。特定の実施形態では、ポリオールエーテルはジエチレングリコールモノエチルエーテルで

50

ある。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態において、ポリオールはプロピレングリコールであり、ポリオールエーテルはジエチレングリコールモノエチルエーテルであり、 $C_1 \sim C_7$ アルコールはエタノールである。

【 0 0 4 8 】

ある実施形態において、配合物は無水であり、5重量%未満の水、又は3重量%未満の水を含有する。

【 0 0 4 9 】

別の実施形態では、配合物は乳化剤を更に含む。

10

【 0 0 5 0 】

ある実施形態において、配合物は酸化防止剤を更に含む。いくつかの実施形態において、酸化防止剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、アスコルビルパルミテート、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、及びプロピルガラートからなる群から選択される。ある実施形態において、酸化防止剤はアスコルビルパルミテートである。

【 0 0 5 1 】

ある実施形態において、乳化剤は、(ポリオキシル - 15 - ヒドロキシステアレートとしても知られている) PEG - 15 ヒドロキシステアレート、PEG - 30 ステアレート、PEG - 40 ラウレート、PEG - 40 オレエート、ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、PEG - 20 セトステアリルエーテル、ポリオキシル 25 セトステアリル、セトマクロゴール 1000、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエートプロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシル 5 ヒマシ油、ポリオキシル 15 ヒマシ油、ポリオキシル 35 ヒマシ油、ポリオキシル 40 硬化ヒマシ油、カプリロカプロイル (caprylocapryl) ポリオキシル - 8 グリセリド、カプリロカプロイルポリオキシルグリセリド、ラウロイルポリオキシルグリセリド、オレオイルポリオキシルグリセリド、及び前述のいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施形態において、乳化剤はポリソルベート 80 である。

20

【 0 0 5 2 】

別の実施形態では、本発明の記載は、脱毛症の治療方法を提供し、該方法は、脱毛症の治療を必要とする対象に、本明細書に記載した局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、1日2回の配合物の局所投与を少なくとも6ヶ月間行うことにより、同じ期間、経口用フィナステリドを投与した際に観察される発毛に相当する発毛が得られる。一態様では、本方法は、リビドーの低下、勃起不全 (インポテンス)、射精障害、及び射精量の低下からなる群から選択される副作用の発生の低下をもたらす。

30

【 0 0 5 3 】

別の実施形態では、本発明の記載は、脱毛症の治療方法を提供し、該方法は、脱毛症の治療を必要とする対象に、本明細書に記載した局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、配合物の局所投与を少なくとも6ヶ月間行うことによって、ビヒクルと比較して、約12.7%の、非軟毛の標的面積における毛髪数 (Target Area Hair Count) (TAHC) のベースラインからの変化の平均値が達成される。

40

【 0 0 5 4 】

別の実施形態では、本発明の記載は、脱毛症の治療方法を提供し、該方法は、脱毛症の治療を必要とする対象に、本明細書に記載した局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、配合物の局所投与を少なくとも6ヶ月間行うことによって、ビヒクルと比較して、約0.30%の重み付き平均発毛評価 (Hair Growth Assessment) (HGA) スコアが達成される。

【 0 0 5 5 】

別の実施形態では、本発明の記載は、脱毛症の治療方法を提供し、該方法は、脱毛症の

50

治療を必要とする対象に、本明細書に記載した局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、配合物の局所投与を少なくとも6ヶ月間行うことによって、ビヒクルと比較して、約0.43の医師による重み付き平均全般重症度評価(Investigator's Global Assessment)(IGA)スコアが達成される。

【0056】

別の実施形態では、本発明の記載は、脱毛症の治療方法を提供し、該方法は、脱毛症の治療を必要とする対象に、本明細書に記載した局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、配合物の局所投与を少なくとも6ヶ月間行うことにより、全身での抗アンドロゲン性副作用が発生しない。

【0057】

10

別の実施形態では、本発明の記載は、脱毛症の治療方法を提供し、該方法は、脱毛症の治療を必要とする対象に、本明細書に記載した局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、配合物の局所投与は、

【0058】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、9本/cm²以上の、ベースラインからの平均変化、又は

【0059】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、10本/cm²以上の、ベースラインからの平均変化、又は

【0060】

20

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、11本/cm²以上の、ベースラインからの平均変化、又は

【0061】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、12本/cm²以上の、ベースラインからの平均変化、又は

【0062】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.20以上の重み付き平均HGAスコア、又は

【0063】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.30以上の重み付き平均HGAスコア、又は

30

【0064】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.40以上の重み付き平均HGAスコア、又は

【0065】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.10以上の重み付き平均IGAスコア、又は

【0066】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.20以上の重み付き平均IGAスコア、又は

40

【0067】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.30以上の重み付き平均IGAスコア、又は

【0068】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約10%の対象における好ましい(正の)HGAスコア、又は

【0069】

毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約20%の対象における好ましい(正の)HGAスコア、又は

【0070】

50

毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約30%の対象における好ましい
(正の)H G Aスコア、又は

【0071】

毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約10%の対象における好ましい
(正の)I G Aスコア、又は

【0072】

毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約20%の対象における好ましい
(正の)I G Aスコア、又は

【0073】

毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約30%の対象における好ましい
(正の)I G Aスコア、又は

【0074】

毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約40%の対象における好ましい
(正の)I G Aスコア

をもたらす。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

脱毛症の治療を必要とする対象における前記脱毛症の治療の方法であって、前記方法は、
前記対象に、少なくとも2.1重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートと、
製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む、薬学的配合物を局所投与することを含み、
前記コルテキソロン - 17 - プロピオネートは、前記配合物に完全に可溶化されている
方法。

(項目2)

前記薬学的配合物は、少なくとも2.1重量% ~ 約20重量%のコルテキソロン - 17
- プロピオネートを含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

医薬組成物は、約2.5重量% ~ 15重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネート
を含む、項目1又は2に記載の方法。

(項目4)

前記医薬組成物は、約15重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、
項目3に記載の方法。

(項目5)

前記薬学的配合物は、約10重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む
、項目3に記載の方法。

(項目6)

前記薬学的配合物は、約8重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、
項目3に記載の方法。

(項目7)

前記薬学的配合物は、約7.5重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含
む、項目3に記載の方法。

(項目8)

前記薬学的配合物は、少なくとも2.1重量% ~ 約5.5重量%のコルテキソロン - 1
7 - プロピオネートを含む、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記薬学的配合物は、約3重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、
項目8に記載の方法。

(項目10)

前記薬学的配合物は、約4重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、
項目8に記載の方法。

(項目11)

10

20

30

40

50

前記薬学的配合物は、約 5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、
項目 8 に記載の方法。

(項目 12)

前記薬学的配合物は、約 5 . 5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、
項目 8 に記載の方法。

(項目 13)

前記薬学的配合物は、5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、
項目 8 に記載の方法。

(項目 14)

前記薬学的配合物は、液体又は半固体の配合物である、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に
記載の方法。

(項目 15)

前記薬学的配合物は、溶液、懸濁液、エマルション、マイクロエマルション、クリーム
、ゲル、フォーム、又は軟膏である、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記薬学的配合物は、無水であり、約 5 重量 % 未満の水を含有する、項目 1 ~ 15 のい
ずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

前記薬学的配合物は溶液である、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記配合物は、1 回用量の局所塗布後に約 0 . 5 ~ 約 3 n g / m L の、コルテキソロン
- 17 - プロピオネートの平均 $C_{m a x}$ をもたらす、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記
載の方法。

(項目 19)

1 回の局所用量の投与後の、前記コルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 $C_{m a x}$
は、約 0 . 5 ~ 約 1 . 5 n g / m L である、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

1 回の局所用量の投与後の、前記コルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均 $C_{m a x}$
は、 $1 . 04 \pm 0 . 41$ n g / m L である、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記配合物は、約 50 m g のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量
の局所塗布後に、約 3 n g / m L 未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均
 $C_{m a x}$ をもたらす、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記配合物は、1 回の局所用量の投与後に、約 20 時間未満のコルテキソロン - 17
- プロピオネートの平均 $T_{m a x}$ をもたらす、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法

。

(項目 23)

前記配合物は、1 回の局所用量の投与後に、約 15 時間未満のコルテキソロン - 17
- プロピオネートの平均 $T_{m a x}$ をもたらす、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記配合物は、1 回の局所用量の投与後に、約 12 時間未満のコルテキソロン - 17
- プロピオネートの平均 $T_{m a x}$ をもたらす、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

前記配合物は、約 50 m g のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量
の局所投与後に、約 $6 . 22 \pm 5 . 17$ 時間のコルテキソロン - 17 - プロピオネート
の平均 $T_{m a x}$ をもたらす、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

前記配合物は、約 50 m g のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量
の局所投与後に、約 $25 (n g \cdot h) / m L$ 未満の平均 AUC_{0-t} をもたらす、項目 1

10

20

30

40

50

～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 $20 (ng \cdot h) / mL$ 未満の平均 AUC_{0-t} をもたらす、項目 26 に記載の方法。

(項目28)

前記配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 $15.69 \pm 4.3 (ng \cdot h) / mL$ の平均 AUC_{0-t} をもたらす、項目 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 $3.82 \pm 1.34 ng / mL$ のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均定常状態 C_{max} をもたらす、項目 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 4.38 ± 1.96 時間のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均定常状態 T_{max} をもたらす、項目 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

前記配合物は、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む 1 回用量の局所投与後に、約 $37.37 \pm 12.36 (ng \cdot h) / mL$ の平均定常状態 AUC_{0-t} をもたらす、項目 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

前記脱毛症は、男性型脱毛症、円形脱毛症、休止期脱毛症、成長期脱毛症、牽引性脱毛症、又は前述のいずれかの組み合わせである、項目 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目33)

前記円形脱毛症は、拡散性円形脱毛症、単在性円形脱毛症、多在性円形脱毛症、蛇行性脱毛症、全頭脱毛症、及び全身性脱毛症からなる群から選択される、項目 32 に記載の方法。

(項目34)

前記脱毛症は男性型脱毛症である、項目 1 ～ 32 のいずれか一項に記載の方法。

(項目35)

前記配合物は、少なくとも 1 種の酸化防止剤、少なくとも乳化剤、又は前述の組み合わせを更に含む、項目 1 ～ 34 のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記配合物は、1 日 1 回又は 2 回局所投与される、項目 1 ～ 35 のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記配合物は液体である、項目 1 ～ 14 又は項目 18 ～ 36 のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

約 0.2 ～ 約 2.0 mL の前記配合物を各塗布の間に投与する、項目 1 ～ 37 のいずれか一項に記載の方法。

(項目39)

少なくとも 2.1 重量 % の濃度におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートと、製薬上許容できる 1 種以上の溶媒と、を含む、局所用薬学的配合物であって、前記コルテキソロン - 17 - プロピオネートは、前記配合物に完全に可溶化されている、局所用薬学的配合物。

(項目40)

前記配合物は、コルテキソロン - 17 - プロピオネートを少なくとも 2.1 重量 % ～

10

20

30

40

50

約 20 重量 % の濃度で含む、項目 39 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 41)

前記薬学的配合物は、少なくとも 2.1 重量 % ~ 約 17 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 39 又は 40 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 42)

医薬組成物は、約 2.5 重量 % ~ 15 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 39 ~ 41 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 43)

前記医薬組成物は、約 15 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 42 に記載の局所用薬学的配合物。

10

(項目 44)

前記薬学的配合物は、約 10 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 42 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 45)

前記薬学的配合物は、約 8 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 42 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 46)

前記薬学的配合物は、約 7.5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 42 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 47)

前記配合物は、コルテキソロン - 17 - プロピオネートを少なくとも 2.1 重量 % ~ 約 5.5 重量 % の濃度で含む、項目 39 に記載の局所用薬学的配合物。

20

(項目 48)

前記薬学的配合物は、約 3 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 47 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 49)

前記薬学的配合物は、約 4 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 47 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 50)

前記薬学的配合物は、約 5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 47 に記載の局所用薬学的配合物。

30

(項目 51)

前記薬学的配合物は、約 5.5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 47 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 52)

前記薬学的配合物は、5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む、項目 47 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 53)

前記薬学的配合物は、液体又は半固体の配合物である、項目 39 ~ 52 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

40

(項目 54)

前記液体又は半固体配合物は、溶液、懸濁液、エマルション、マイクロエマルション、クリーム、ゲル、フォーム、又は軟膏である、項目 53 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 55)

前記薬学的配合物は、無水であり、約 5 重量 % 未満の水を含む、項目 39 ~ 54 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 56)

前記薬学的配合物は、無水であり、約 3 重量 % 未満の水を含む、項目 55 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 57)

50

前記薬学的配合物は溶液である、項目 55 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 58)

約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む一定量の前記配合物の前記塗布の際に、前記配合物は、約 7.0 ng/mL 未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均定常状態 C_{max} をもたらず、項目 39 ~ 57 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 59)

約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む一定量の前記配合物の前記塗布の際に、前記配合物は、約 8.0 時間未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの平均定常状態 T_{max} をもたらず、項目 39 ~ 57 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

10

(項目 60)

約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む一定量の前記配合物の前記塗布の際に、前記配合物は、約 64.1 (ng * h) / mL 未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートの AUC をもたらず、項目 39 ~ 57 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 61)

前記配合物は、前記脱毛症の治療における使用のためのものである、項目 39 ~ 60 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 62)

前記製薬上許容できる 1 種以上の溶媒は、ポリオール、ポリオールエーテル、及び $C_1 \sim C_7$ アルコールからなる群から選択される、項目 39 ~ 61 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

20

(項目 63)

前記 $C_1 \sim C_7$ アルコールは、エタノール、イソプロパノール、又はメタノールである、項目 62 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 64)

前記 $C_1 \sim C_7$ アルコールはエタノールである、項目 63 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 65)

前記エタノールは 96 度である、項目 64 に記載の局所用薬学的配合物。

30

(項目 66)

前記エタノールは無水エタノールである、項目 65 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 67)

前記ポリオールは、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、及びヘキサントリオールからなる群から選択される、項目 62 ~ 67 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 68)

前記ポリオールはプロピレングリコールである、項目 67 に記載の局所用薬学的配合物。

40

(項目 69)

前記ポリオールエーテルは、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレン - ポリプロピレントリブロックコポリマー、ジプロピレングリコール、及びジエチレングリコールモノエチルエーテルからなる群から選択される、項目 62 ~ 68 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 70)

前記ポリオールエーテルはジエチレングリコールモノエチルエーテルである、項目 69 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 71)

前記ポリオールはプロピレングリコールであり、前記ポリオールエーテルはジエチレン

50

グリコールモノエチルエーテルであり、前記 $C_1 \sim C_7$ アルコールはエタノールである、
項目 6 2 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 7 2)

前記配合物は無水であり、5 重量 % 未満の水又は 3 重量 % 未満の水を含有する、項目 7
1 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 7 3)

前記配合物は乳化剤を更に含む、項目 3 9 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の局所用薬学的
配合物。

(項目 7 4)

前記配合物は酸化防止剤を更に含む、項目 3 9 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の局所用薬
学的配合物。

(項目 7 5)

前記酸化防止剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、ブチル化ヒドロキシアニ
ソール (BHA)、アスコルビルパルミテート、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、
及びプロピルガラートからなる群から選択される、項目 7 4 に記載の局所用薬学的配合物
。

(項目 7 6)

前記酸化防止剤はアスコルビルパルミテートである、項目 7 5 に記載の局所用薬学的配
合物。

(項目 7 7)

前記乳化剤は、(ポリオキシシル - 15 - ヒドロキシステアレートとしても既知である)
PEG - 15 ヒドロキシステアレート、PEG - 30 ステアレート、PEG - 40 ラウレ
ート、PEG - 40 オレエート、ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベ
ート 80、PEG - 20 セトステアリルエーテル、ポリオキシシル 25 セトステアリル、セ
トマクロゴール 1000、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソ
ルビタンモノオレエートプロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エ
ステル、ポリオキシシル 5 ヒマシ油、ポリオキシシル 15 ヒマシ油、ポリオキシシル 35 ヒマシ
油、ポリオキシシル 40 硬化ヒマシ油、カプリロカプリルポリオキシシル - 8 グリセリド、カ
プリロカプロイルポリオキシシルグリセリド、ラウロイルポリオキシシルグリセリド、オレオ
イルポリオキシシルグリセリド、及び前述のいずれかの組み合わせからなる群から選択され
る、項目 7 3 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 7 8)

前記乳化剤はポリソルベート 80 である、項目 7 7 に記載の局所用薬学的配合物。

(項目 7 9)

脱毛症の治療方法であって、前記方法は、前記脱毛症の治療を必要とする対象に、項目
3 9 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、前記
配合物を少なくとも 6 ヶ月間、1 日 2 回局所投与することにより、同じ期間、経口用フィ
ナステリドを投与した際に観察される発毛に相当する発毛が達成される、方法。

(項目 8 0)

前記方法は、リビドーの低下、勃起不全 (インポテンス)、射精障害、及び射精量の低
下からなる群から選択される副作用の発生の低下をもたらす、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

脱毛症の治療方法であって、前記方法は、前記脱毛症の治療を必要とする対象に、項目
3 9 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、前記
配合物の前記局所投与を少なくとも 6 ヶ月間行うことによって、ビヒクルと比較して、約
12.7% の、非軟毛の標的面積における毛髪数 (TAHC) のベースラインからの変化の
平均値が達成される、方法。

(項目 8 2)

脱毛症の治療方法であって、前記方法は、前記脱毛症の治療を必要とする対象に、項目
3 9 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、前記

10

20

30

40

50

配合物の前記局所投与を少なくとも6ヶ月間行うことによって、ビヒクルと比較して、約0.30の重み付き平均発毛評価(HGA)スコアが達成される、方法。

(項目83)

脱毛症の治療方法であって、前記方法は、前記脱毛症の治療を必要とする対象に、項目39~78のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、前記配合物の前記局所投与を少なくとも6ヶ月間行うことによって、ビヒクルと比較して、約0.43の医師による重み付き平均全般重症度評価(IGA)スコアが達成される、方法。

(項目84)

脱毛症の治療方法であって、前記方法は、前記脱毛症の治療を必要とする対象に、項目39~78のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、前記配合物の前記局所投与を少なくとも6ヶ月間行うことにより、全身での抗アンドロゲン性副作用が発生しない、方法。

(項目85)

脱毛症の治療方法であって、前記方法は、前記脱毛症の治療を必要とする対象に、項目39~78のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物を局所投与することを含み、前記配合物の前記局所投与は、

a) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、9本/cm²以上の、ベースラインからの平均変化、又は

b) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、10本/cm²以上の、ベースラインからの平均変化、又は

c) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、11本/cm²以上の、ベースラインからの平均変化、又は

d) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、12本/cm²以上の、ベースラインからの平均変化、又は

e) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.20以上の重み付き平均HGAスコア、又は

f) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.30以上の重み付き平均HGAスコア、又は

g) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.40以上の重み付き平均HGAスコア、又は

h) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.10以上の重み付き平均IGAスコア、又は

i) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.20以上の重み付き平均IGAスコア、又は

j) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、0.30以上の重み付き平均IGAスコア、又は

k) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約10%の対象における好ましい(正の)HGAスコア、又は

l) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約20%の対象における好ましい(正の)HGAスコア、又は

m) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約30%の対象における好ましい(正の)HGAスコア、又は

n) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約10%の対象における好ましい(正の)IGAスコア、又は

o) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約20%の対象における好ましい(正の)IGAスコア、又は

p) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約30%の対象における好ましい(正の)IGAスコア、又は

q) 毎日若しくはBIDの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約40%の対象における好ま

10

20

30

40

50

しい（正の）I G A スコアをもたらす、方法。

（項目 8 6）

前記配合物は、前記脱毛症の治療における使用のためのものである、項目 3 3 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

（項目 8 7）

前記脱毛症は、男性型脱毛症、円形脱毛症、休止期脱毛症、成長期脱毛症、牽引性脱毛症、又は前述のいずれかの組み合わせである、項目 8 6 に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

（項目 8 8）

前記脱毛症は男性型脱毛症である、項目 8 7 に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

10

（項目 8 9）

前記円形脱毛症は、拡散性円形脱毛症、単在性円形脱毛症、多在性円形脱毛症、蛇行性脱毛症、全頭脱毛症、及び全身性脱毛症からなる群から選択される、項目 8 7 に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

（項目 9 0）

前記配合物は、1 日 1 回又は 2 回投与される、項目 8 6 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

（項目 9 1）

前記配合物を少なくとも 6 ヶ月間、1 日 2 回局所投与することにより、同じ期間、経口用フィナステリドを投与した際に観察される発毛に相当する発毛が達成される、項目 8 6 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

20

（項目 9 2）

前記局所投与は、リビドーの低下、勃起不全（インポテンス）、射精障害、及び射精量の低下からなる群から選択される副作用の発生の低下をもたらす、項目 9 1 に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

（項目 9 3）

前記配合物の前記局所投与を少なくとも 6 ヶ月間行うことによって、ビヒクルと比較して、約 1 2 . 7 の、非軟毛の標的面積における毛髪数（T A H C）のベースラインからの変化の平均値が達成される、項目 8 6 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

30

（項目 9 4）

前記配合物の前記局所投与を少なくとも 6 ヶ月間行うことによって、ビヒクルと比較して、約 0 . 3 0 の重み付き平均発毛評価（H G A）スコアが達成される、項目 8 6 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

（項目 9 5）

前記配合物の前記局所投与を少なくとも 6 ヶ月間行うことによって、ビヒクルと比較して、約 0 . 4 3 の医師による重み付き平均全般重症度評価（I G A）スコアが達成される、項目 8 6 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の局所用薬学的配合物。

（項目 9 6）

前記配合物の前記局所投与を少なくとも 6 ヶ月間行うことにより、全身抗アンドロゲン性副作用が発生しない、項目 8 6 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

40

（項目 9 7）

前記配合物の前記局所投与は、
a）毎日若しくは B I D の塗布の 6 ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、9 本 / c m² 以上の、ベースラインからの平均変化、又は
b）毎日若しくは B I D の塗布の 6 ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、1 0 本 / c m² 以上の、ベースラインからの平均変化、又は
c）毎日若しくは B I D の塗布の 6 ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、1 1 本 / c m² 以

50

上の、ベースラインからの平均変化、又は

d) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、 $12 \text{ 本} / \text{cm}^2$ 以上の、ベースラインからの平均変化、又は

e) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、0.20以上の重み付き平均H G Aスコア、又は

f) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、0.30以上の重み付き平均H G Aスコア、又は

g) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、0.40以上の重み付き平均H G Aスコア、又は

h) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、0.10以上の重み付き平均I G Aスコア、又は

i) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、0.20以上の重み付き平均I G Aスコア、又は

j) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、0.30以上の重み付き平均I G Aスコア、又は

k) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約10%の対象における好ましい(正の)H G Aスコア、又は

l) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約20%の対象における好ましい(正の)H G Aスコア、又は

m) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約30%の対象における好ましい(正の)H G Aスコア、又は

n) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約10%の対象における好ましい(正の)I G Aスコア、又は

o) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約20%の対象における好ましい(正の)I G Aスコア、又は

p) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約30%の対象における好ましい(正の)I G Aスコア、又は

q) 毎日若しくはB I Dの塗布の6ヶ月後に、少なくとも約40%の対象における好ましい(正の)I G Aスコアをもたらす、項目86~90のいずれか一項に記載の使用のための局所用薬学的配合物。

【図面の簡単な説明】

【0075】

前述の発明の概要、並びに以下の実施形態の詳細な説明は、添付の図面とともに読むことでより理解できるであろう。説明のために、図面は、特定の実施形態を使用して記載し得る。しかし、本明細書に記載する化合物、配合物及び組成物は、図面で論じられる、又は図面に記載される正確な実施形態に限定されるものではないことが理解されなければならない。

【0076】

【図1】実施例9で記載する男性型脱毛症(A G A)を患う男性における、第2相臨床試験での6ヶ月の治療後における2つの治療群での、研究対象で実施した発毛評価(H G A)の度数分布を示す。

【0077】

【図2】実施例9で記載するA G Aを患う男性における、第2相臨床試験の6ヶ月の治療後における2つの治療群での、発毛に関する医師による全般重症度評価(I G A)の度数分布を示す。

【発明を実施するための形態】

【0078】

本明細書に記載する配合物は、現在利用可能な脱毛症、特にA G Aの治療法に大きな改善をもたらす、医師が効果的で役に立つ、そして安全な脱毛症、特にA G Aの治療を行うことができるようになると考えられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

本明細書に記載する局所投与用の薬学的配合物は、治療薬コルテキソロン - 17 - プロピオネートの最適な局所送達をもたらし、脱毛症、特にAGAの治療で使用する際には、効能の観点から、市販されているフィナステリド1mg錠剤（PROPECIA（登録商標））を1日1回経口投与する場合と同様の結果を、最小の副作用で達成することが可能であるということが見出されている。PROPECIA（登録商標）はAGAの治療に関して認可されている。本明細書に記載する配合物の効果とPROPECIA（登録商標）の効果の比較は、アメリカ食品医薬品局のウェブサイトで入手可能な情報、及びPROPECIA（登録商標）の添付文書で提供される情報に基づいて、実施例11で提供される。

10

【 0 0 8 0 】

本明細書に記載する薬学的配合物は、全身への曝露を最小化し、それ故に安全である。実験の項の実施例9で記載する研究結果は、コルテキソロン - 17 - プロピオネート5%溶液は局所的に十分耐性があったことを示している。コルテキソロン - 17 - プロピオネート5%溶液とビヒクル治療群との間で、局所耐容性サインの発生は低く、「治療で発現した」局所耐容性サインの発生は通常類似していた。局所耐容性サインの大部分は、最小/微小～中程度の深刻度であった。スケーリングと痒みが、最も頻繁に観察された「治療で発現した」サインであり、紅斑、毛嚢炎及び色素沈着過度を患う対象はより少なかった。更に、有害事象（AE）の発生は2つの治療群で同様であり、大部分の事象は通常は深刻度が中程度であり、試験物品には関係しなかった。重要なことに、コルテキソロン - 17 - プロピオネートの全身抗アンドロゲン性活性に相関する可能性があるAE（例えばリビドーの低下、勃起不全及び射精障害）は、6ヶ月の治療の間に発生しなかった。実施例9の研究では、頭皮に局所塗布した場合、本明細書に記載する配合物は、治療薬の局所送達を達成するのに最適である、すなわち、治療対象で抗アンドロゲン性反応を生じさせ得る、過剰な全身性分布を回避したこともまた確認されている。頭皮にコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布した後の、循環コルテキソロン - 17 - プロピオネートが少量であることもまた、実施例6で例示されたPKパラメータから明らかである。少なくともこの性質が、本明細書に記載する配合物をフィナステリド1mg錠剤（PROPECIA（登録商標））と区別している。PROPECIA（登録商標）の添付文書で報告されているように、この薬剤はリビドーの低下、勃起不全（インポテンス）、射精障害、及び射精量の低下等の多くの副作用を有する。患者の1%以上で報告されている、PROPECIA（登録商標）のこれらの有害事象は、治療薬により発揮される全身抗アンドロゲン性活性が原因である。PROPECIA（登録商標）とは異なり、本明細書に記載する配合物は、標的部位（すなわち毛嚢）への治療薬の送達を、全身吸着を最小化しながら最大化することが可能であり、このことは、全身抗アンドロゲン性反応によるものを含む大きな有害事象無しで、（毛嚢での局所活性のために）再発毛を促す効能を特徴とする薬理学的プロファイルに変換される。

20

30

【 0 0 8 1 】

実験の項で記載する研究に基づいて、本明細書に記載する配合物は、AGAの治療に関して、現在利用可能な全身抗アンドロゲン性薬剤であるPROPECIA（登録商標）に対して大きな改善を示していることが明らかとなっている。AGAを患う対象で、（患部の頭皮に6ヶ月間、1日2回局所塗布を行うことで）第2相臨床試験をした場合の、実施例4bに開示した本発明の例示的配合物は、2つのコプライマリーエンドポイント（co-primary endpoint）（非軟毛TAHCでのベースラインからの平均変化と、対象によるHGAアンケートの自己評価）により評価したとおり、発毛の刺激に効果的であることが示され、これはビヒクルに対して、より大規模での改善があった。実施例11で論じるとおり、実施例4bの本例示的配合物を局所投与することにより、PROPECIA（登録商標）の主な副作用を担うことが知られている全身抗アンドロゲン性反応、例えば、リビドーの低下、勃起不全（インポテンス）及び射精障害無しで、6ヶ月でのPROPECIA（登録商標）の平均変化にほぼ等しかった、6ヶ月での非軟毛TAHCの平均変化（実

40

50

施例 4 b の配合物については 12.7 と P r o p e c i a (登録商標) の 2 つの第 3 相臨床試験で公開された結果から計算した 12.2) がもたらされた。

【0082】

冠詞「a」、「an」、及び「the」は、1つ又は1つを超える(すなわち、少なくとも1つの)、冠詞の文法的な目的語を指すのに使用される。例として、「an element (要素)」は、1つの要素又は1つを超える要素を意味する。

【0083】

本明細書で使用する場合、用語「約」は、特に断りのない限り、明記した値の $\pm 10\%$ を意味する。

【0084】

本明細書で使用する場合、語句「活性剤」と「治療薬」は互換性があり、コルテキソロン-17-プロピオネートを意味する。

【0085】

本明細書で使用する場合、用語「脱毛症」とは、明記したとおり、一括して又は個別に、男性型脱毛症(AGA)、(拡散性円形脱毛症、単在性円形脱毛症、多在性円形脱毛症、蛇行性脱毛症、全頭脱毛症、及び全身性脱毛症を含む)円形脱毛症、休止期脱毛症、成長期脱毛症、及び牽引性脱毛症を意味する。

【0086】

本明細書で使用する場合、用語「無水」とは、実質的に水を含まないこと、すなわち、約5重量%未満の水であり、ある実施形態においては本明細書で明記するように、約3重量%未満の水を有することを意味する。

【0087】

本明細書で使用する場合、用語「酸化防止剤」には、当業者に既知の製薬上許容できる酸化防止剤が含まれる。例としては、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、アスコルビルパルミテート、アスコルビン酸、(ビタミンEとしても知られている) - トコフェロール、プロピルガラート等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

本明細書で使用する場合、語句「曲線下面積」又は「AUC」とは、服用量の活性剤自体、又はそれを含む配合物の塗布後の、時間が経過した際の、活性剤(又は明記したその代謝産物の1つ)の血漿濃度の変化により定義される曲線下の面積を意味する。「AUC_{0-∞}」とは、用量の塗布後に、 t_0 から ∞ まで外挿した濃度-時間曲線下の面積である。「AUC_{0-t}」とは、用量の塗布後の、時間0から時間tまでの濃度-時間曲線下の面積であり、tは測定可能な濃度を有する最後の時点である。AUC_∞とは、平均定常状態AUCを意味する。

【0089】

本明細書で使用する場合、語句「C₁~C₇アルコール」とは、局所用薬学的配合物の使用に好適な、最大7個の炭素を有するアルコールを意味する。このようなC₁~C₇アルコールの例としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、n-プロパノール、ベンジルアルコール等が挙げられるが、これらに限定されない。あらゆる特定の論理に束縛されることを望むものではないが、C₁~C₇アルコール、及び特に短鎖C₁~C₇アルコール(例えばエチル、プロピル又はイソプロピルアルコール)は、コルテキソロン-17-プロピオネート上で可溶性活性を発揮すると考えられている。更に、このようなC₁~C₇アルコールは、本明細書に記載する配合物の展延性に寄与すると考えられている。

【0090】

本明細書で使用する場合、用語「C_{max}」とは、活性剤(又はその代謝産物)の血漿濃度v s 時間のグラフにおける、活性剤又はその代謝産物の最大濃度を意味する。C_{max}とは、活性剤(又はその分解生成物若しくは代謝産物)の血漿濃度v s 定常状態のレベルに到達した時間のグラフでの、活性剤又はその分解生成物の最大濃度を意味する。

10

20

30

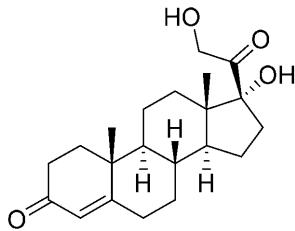
40

50

【 0 0 9 1 】

本明細書で使用する場合、(「11 - デオキシコルチソル」又は「ライヒシュタイン物質」としても知られている)「コルテキソロン」とは、以下の構造を有する化合物を意味する。

【化1】

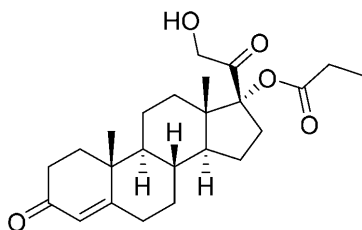


10

【 0 0 9 2 】

本明細書で使用する場合、「コルテキソロン - 17 - プロピオネート」とは、化合物 17 - プロピオニルオキシ - 21 - ヒドロキシ - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオンを意味し、以下の化学構造と同等である。

【化2】



20

【 0 0 9 3 】

本明細書で使用する場合、用語「代謝産物」とは、コルテキソロン - 17 - プロピオネートの生体内代謝又は分解から得られるこれらの化合物を意味する。代表的な既知の代謝産物としては、コルテキソロン及びテトラヒドロコルテキソロンが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 4 】

本明細書で使用する場合、用語「分解生成物」とは、コルテキソロン - 17 - プロピオネートの生体外分解から得られるこれらの化合物を意味する。代表的な既知のコルテキソロン - 17 - プロピオネート分解生成物としては、コルテキソロン - 21 - プロピオネート及びコルテキソロンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 9 5 】

本明細書で使用する場合、用語「エステル」とは、エチルアセテート及びエチルラクテートを含むがこれらに限定されないエステル化有機溶媒を意味する。

【 0 0 9 6 】

本明細書で使用する場合、語句「天然油」とは、天然源から単離可能なそれらの油類を意味する。代表的な天然油としては、アーモンド油、オリーブ油、綿実油、ベニバナ油、サフラワーオイル等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 0 9 7 】

本明細書で使用する場合、用語「ポリオール」とは、2 個以上のヒドロキシル基を含有する有機分子を意味する。代表的なポリオールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、ヘキサントリオール等が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 8 】

本明細書で使用する場合、語句「ポリオールエーテル」とは、局所用薬学的配合物での使用に好適なポリオールエーテルを意味する。代表的なポリオールエーテルとしては、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレン - ポリプロピレントリ

50

ブロックコポリマー、ジブロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0099】

本明細書で使用する場合、語句「浸透促進剤」とは、活性剤の浸透を増加させる、製薬上許容できる化合物を意味する。代表的な浸透促進剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシシルグリセリド、ジメチルスルホキシド、ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(TRANSCUTOL(登録商標))、ジメチルイソソルビド、ジエチルセバケート、アゾン(azone)、メントール、ネロール、カンファー、メチルサリチレート、Tween 80、SDS、ベンザルコニウムクロリド、ポリオキシシロキサン硬化ヒマシ油(CREMOPHOR(登録商標) RH40、KOLLIPHOR(登録商標) RH40)、ジデシルジメチルアンモニウムブロミド(DDAB)、ジデシルトリメチルアンモニウムブロミド(DTAB)、脂肪酸エステル(例えば、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート等)、脂肪酸(例えば、オレイン酸、パルミチン酸、リノール酸)及びこれらの塩、脂肪族アルコール(例えば、オレイルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコール等)、中鎖トリグリセリド、並びに前述のいずれかの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0100】

本明細書で使用する場合、用語「溶媒」とは、本明細書に記載する配合物中にコルテキソロン-17-プロピオネートを可溶化するために用いられる、頭皮を含むがこれに限定されない局所塗布に好適な1つの製薬上許容できる溶媒、又は2種以上の製薬上許容できる溶媒の混合物を意味する。

20

【0101】

本明細書で使用する場合、「テトラヒドロコルテキソロン」とは、ケミカル・アブストラクツ・サービス(CAS)登録番号68-60-0を有する化合物を意味する。

【0102】

本明細書で使用する場合、用語「 T_{max} 」とは、活性剤の塗布後に、活性剤(又はその代謝産物)の最大血漿中濃度に到達した時間を意味する。用語「 T_{max} 」とは、活性剤(又はその代謝産物)の血漿濃度vs定常状態レベルに到達した時間のグラフ上での、活性剤又はその代謝産物の最大濃度の時間を意味する。

30

【0103】

用語「治療する」「治療すること」及び「治療」とは、怪我、疾病又は状態の治療又は緩和の成功のあらゆるしるしを意味し、軽減;寛解;症状の低下、若しくは怪我、疾病若しくは状態を患者に一層耐容性があるようにすること;変質若しくは低下速度の減速;又は患者の肉体的若しくは精神的健康状態の改善等の任意の客観的若しくは主観的パラメータを含む。症状の治療又は緩和は、身体検査、精神神経検査、又は精神医学検査の結果を含む客観的又は主観的パラメータに基づくことができる。

【0104】

用語「予防すること」とは、このような用語が適用される病気、疾患若しくは状態の開始若しくは再発、又は病気、疾患若しくは状態と関係する1種以上の症状の発生、存在を防止すること、あるいは遅らせることを意味する。用語「予防すること」とはまた、病気、疾患又は状態の発生を低下させることを意味する。用語「予防」とは、予防する行動を意味する。

40

【0105】

本明細書で使用する場合、語句「重量%」とは、所与の値に関して、重量%が重量体積%(w/v)、及び総重量対重量百分率(w/w)である実施形態を包含し、これらを開示することを意図している。例えば、10重量%の要素「X」を含む実施形態は、10重量%の「X」(w/v)及び10重量%の「X」(w/w)の両方を含む実施形態を開示する。同様に、また再び例として、10重量%の「X」、20重量%の「Y」及び60重量%の「Z」を含む実施形態は、a)10重量%の「X」(w/v)、20重量%の「Y

50

」(w/v)、及び60重量%の「Z」(w/v)；並びにb)10重量%の「X」(w/w)、20重量%の「Y」(w/w)、及び60重量%の「Z」(w/w)を含む実施形態を開示する。前述の内容にかかわらず、ある実施形態において、値は具体的に「(w/w)」又は「(w/v)」と記載される。これらの例において、値は、標識した値のみ、すなわち、両方ではなく(w/w)のみ、又は(w/v)のみを開示するものとして解釈されなければならない。

【0106】

本明細書で使用する場合、用語「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「有する(having)」、「含む(including)」、「含有する(containing)」等は、「～を含むがこれらに限定されない」を意味するオープンエンドの用語である。本明細書にて開示した所与の実施形態が特定の要素を「含む」範囲で、本開示はまた、これらの要素「から本質的になる」、かつこれらの要素「からなる」実施形態を具体的に想到し、開示すると理解されるべきである。

10

【0107】

本明細書で使用する場合、用語「から本質的になる(consists essentially of)」、「から本質的になる(consisting essentially of)」等は、セミクローズドの用語として解釈されるべきであり、これは、実施形態の基本的特性及び新規の特性に実質的に影響を及ぼす他の成分は含まれないことを意味する。

【0108】

本明細書で使用する場合、用語「からなる(consists of)」、「からなる(consisting of)」等は、特定の要素の集合「からなる」実施形態が、その実施形態で明記されないあらゆる要素、工程又は成分を除外するように、クローズドの用語として解釈されるべきである。

20

【0109】

本明細書で使用する場合、用語「標的面積における毛髪数」又は「TAHC」とは、ベースラインからの、頭皮の標的面積における非軟毛の毛髪の数の変化を意味する。標的面積は、例えば、 1 cm^2 、又は 5.1 cm^2 の円(直径1インチ)とすることができる。

【0110】

本明細書で使用する場合、用語「発毛評価」又は「HGA」とは、対象の頭皮のベースラインの標準化全体写真を、「リアルタイム」の標準化全体写真と比較する対象により与えられるスコアを意味する。

30

【0111】

本明細書で使用する場合、用語「医師による全般重症度評価」又は「IGA」とは、対象の頭皮のベースラインの標準化全体写真を「リアルタイム」の標準化全体写真と比較する評価者により与えられるスコアを意味する。

【0112】

本明細書で使用する場合、用語「Bis In Die」又は「BID」は「1日2回」を意味する。

【0113】

本明細書で使用する場合、用語「割り当て群」とは、調査の元で治療を受ける群、又は対照として標準的な治療(すなわちプラセボ治療)を受ける群のいずれか一方に無作為に割り当てられた臨床試験に参加するヒトの群を意味する。

40

【0114】

本明細書で使用する場合、用語「エタノール」とはエチルアルコール、すなわち、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ を意味し、純粋な(無水)エタノール、及び96度エタノールを含み、後者は、通常は約4体積%～約5.1体積%の範囲の量で水を含有するエタノールである。

【0115】

本開示は、溶媒と、少なくとも2.1重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート～最大で約20重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート(これらの値の中間値を全て含む)を含む、完全に可溶化したコルテキソロン-17-プロピオネートの薬

50

学的配合物を提供する。特定の実施形態では、配合物は、少なくとも2.1重量%～最大で約17重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、少なくとも2.5重量%～最大で約17重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、少なくとも2.5重量%～最大で約15重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、又は少なくとも3重量%～最大で約15重量%のコルテキソロン-17-プロピオネートを含むことができる。別の実施形態では、配合物は、約6、約7、約7.5、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、又は約15重量%のコルテキソロン-17-プロピオネートを含むことができる。

【0116】

本開示はまた、溶媒と、少なくとも2.1重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート～最大で約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート（これらの値の中間値を全て含む）を含む、完全に可溶化したコルテキソロン-17-プロピオネートの薬学的配合物を提供する。特定の実施形態では、配合物は、少なくとも2.2～最大約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、少なくとも2.3～最大約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、少なくとも2.4～最大約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、少なくとも2.5～最大約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、少なくとも2.6～最大約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、少なくとも2.7～最大約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、少なくとも2.8～最大約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、少なくとも2.9～最大約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネート、又は少なくとも3.0～最大約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネートを含むことができる。別の実施形態では、配合物は、約2.3、約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、又は約5.5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネートを含むことができる。特定の実施形態では、配合物は、約5重量%のコルテキソロン-17-プロピオネートを含むことができる。これらの実施形態のそれぞれにおいて、コルテキソロン-17-プロピオネートは、配合物中に完全に可溶化されている。本明細書で使用する場合、「完全に可溶化した」とは、少なくとも95重量%、少なくとも98重量%、少なくとも99重量%、又は少なくとも99.9重量%のコルテキソロン-17-プロピオネートが配合物中に可溶化されていることを意味する。

【0117】

2重量%を超えるコルテキソロン-17-プロピオネートの溶解度はこれまでに報告されておらず、実現困難であった。例えば、国際公開第2009/019138号は、最大2重量%のコルテキソロン-17-プロピオネートを有する配合物について開示しているが、より高濃度の配合物が調製可能であるか否か、又はこのような配合物をどのように調製すべきかについては教示、あるいは示唆していない。

【0118】

同様に、Celasco, et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 54, No. 12, 881～886 (2004)は、0.2 mLの懸濁ビヒクル中に、コルテキソロン-17-プロピオネートの5 mg サンプルを懸濁することについて教示している。しかし、国際公開第2009/019138号と同様に、Celascoは、完全に可溶化した高濃度配合物が調製可能であるか否か、又は調製すべきか否かについては記載していない。

【0119】

ある実施形態において、配合物は無水であり、約5重量%未満の水を含む。更なる実施形態では、無水配合物は、約3%重量未満の水を含む。

【0120】

ある実施形態において、配合物は、（例えば、溶液若しくは懸濁液若しくはエマルジョン若しくはマイクロエマルジョンを含む）液体であることができるか、又は（例えば、クリーム、ゲル、若しくは軟膏、若しくはフォームを含む）半固体であることができる。配

合物の形態（溶液、ゲル、エマルション等）に関係なく、配合物は、頭皮及び／又は皮膚上で延展されるのに好適な稠度を有する。

【0121】

－実施形態では、配合物は液体配合物であることができる。

【0122】

別の実施形態において、配合物は無水であることができる。別の実施形態において、配合物は溶液であることができる。いくつかの実施形態において、溶液は、約5重量%未満の水を有する無水である。別の実施形態では、無水溶液は、約3重量%未満の水を有する。

【0123】

－実施形態では、本開示は、局所投与に好適な薬学的配合物を提供し、配合物は、少なくとも2.1重量%の量のコルテクソロン-17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む。

【0124】

別の実施形態において、本開示は、局所投与に好適な薬学的配合物を提供し、配合物は、約2.1重量%～約20重量%の範囲の量のコルテクソロン-17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む。本発明の本態様における、コルテクソロン-17 - プロピオネートの好適な範囲及び量は、コルテクソロン-17 - プロピオネートを含む局所用薬学的配合物に関連して上述している。

【0125】

別の実施形態において、本開示は、局所投与に好適な薬学的配合物を提供し、配合物は、約2.1重量%～約5.5重量%の範囲の量のコルテクソロン-17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む。本発明の本態様における、コルテクソロン-17 - プロピオネートの好適な範囲及び量は、コルテクソロン-17 - プロピオネートを含む局所用薬学的配合物に関連して上述している。

【0126】

更に別の実施形態において、本開示は、脱毛症の治療及び／又は予防に使用するための、局所投与に好適な薬学的配合物を提供し、配合物は、少なくとも2.1重量%の量のコルテクソロン-17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む。

【0127】

別の実施形態において、本開示は、脱毛症の治療及び／又は予防に使用するための、局所投与に好適な薬学的配合物を提供し、配合物は、約2.1重量%～約20重量%の範囲の量のコルテクソロン-17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む。本発明の本態様における、コルテクソロン-17 - プロピオネートの好適な範囲及び量は、コルテクソロン-17 - プロピオネートを含む局所用薬学的配合物に関連して上述している。

【0128】

なお更に別の実施形態において、本開示は、脱毛症の治療及び／又は予防に使用するための、局所投与に好適な薬学的配合物を提供し、配合物は、約2.1重量%～約5.5重量%の範囲の量のコルテクソロン-17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む。本発明の本態様における、コルテクソロン-17 - プロピオネートの好適な範囲及び量は、コルテクソロン-17 - プロピオネートを含む局所用薬学的配合物に関連して上述している。

【0129】

別の実施形態において、本開示は、脱毛症の治療を必要とする哺乳類における、脱毛症の治療及び／又は予防方法を提供し、該方法は、局所投与に好適な有効量の薬学的配合物を局所投与することを含み、配合物は、少なくとも2.1重量%の量のコルテクソロン-17 - プロピオネートと、製薬上許容できる1種以上の溶媒と、を含む。

【0130】

本発明の更なる態様は、脱毛症の治療を必要とする哺乳類における、脱毛症の治療及び／又は予防方法であり、前記方法は、局所投与に好適な治療量の薬学的配合物を局所投与することを含み、配合物は、約 2 . 1 重量% ~ 約 2 0 重量% の範囲の量のコルテキソロン - 1 7 - プロピオネートと、製薬上許容できる 1 種以上の溶媒と、を含む。本発明の本態様における、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネートの好適な範囲及び量は、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネートを含む局所用薬学的配合物に関連して上述している。

【 0 1 3 1 】

本発明の更なる態様は、脱毛症の治療を必要とする哺乳類における、脱毛症の治療及び／又は予防方法であり、前記方法は、局所投与に好適な治療量の薬学的配合物を局所投与することを含み、前記配合物は、約 2 . 1 重量% ~ 約 5 . 5 重量% の範囲の量のコルテキソロン - 1 7 - プロピオネートと、1 種以上の生理学上許容できる溶媒と、を含む。本発明の本態様における、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネートの好適な範囲及び量は、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネートを含む局所用薬学的配合物に関連して上述している。

【 0 1 3 2 】

ある実施形態において、哺乳類はヒトである。

【 0 1 3 3 】

特定の実施形態では、局所投与は、配合物を皮膚及び／又は頭皮に塗布することを含む。

【 0 1 3 4 】

特定の実施形態では、脱毛症は、男性型脱毛症 (A G A)、(拡散性円形脱毛症、単在性円形脱毛症、多在性円形脱毛症、蛇行性脱毛症、全頭脱毛症及び全身性脱毛症を含む) 円形脱毛症、休止期脱毛症、成長期脱毛症、及び牽引性脱毛症である。特定の実施形態では、脱毛症は A G A である。

【 0 1 3 5 】

ある実施形態において、薬学的配合物は、溶液、ゲル、液体軟膏、懸濁液、マイクロエマルジョン、又はフォームの形態であることができる。

【 0 1 3 6 】

溶媒、及び明記した量のコルテキソロン - 1 7 - プロピオネートに加えて、本明細書に記載する配合物は所望により、少なくとも 1 種の浸透促進剤、及び所望により少なくとも 1 種の製薬上許容できる賦形剤もまた含有することができる。

【 0 1 3 7 】

ある実施形態において、配合物は、少なくとも 1 種の酸化防止剤、少なくとも 1 種の乳化剤、又は前述の組み合わせを更に含むことができる。

溶媒

【 0 1 3 8 】

ある実施形態において、溶媒は、約 5 重量% 未満の水を含む無水であることができる。別の実施形態では、溶媒は無水であることができ、約 3 % 重量未満の水を含む。

【 0 1 3 9 】

ある実施形態において、溶媒は、水、C₁ ~ C₇ アルコール、ポリオールエーテル、ポリオール、天然油、エステル、トリカプリリン (2 , 3 - ジ (オクタノイルオキシ) プロピルオクタノエート)、中鎖トリグリセリド、カプリロカプロイルポリオキシル - 8 グリセリド、及び前述のいずれかの組み合わせを含む群又はこれらからなる群から選択することができる。

【 0 1 4 0 】

いくつかの実施形態において、配合物は、少なくとも約 5 0 重量% の溶媒を含むことができる。別の実施形態では、配合物は、少なくとも約 6 0 重量% の溶媒を含むことができる。別の実施形態では、配合物は、少なくとも約 7 0 重量% の溶媒を含むことができる。別の実施形態では、配合物は、少なくとも約 8 0 重量% の溶媒を含むことができる。別の実施形態では、配合物は、少なくとも約 8 5 重量% の溶媒、少なくとも約 9 0 重量% の溶

10

20

30

40

50

媒、少なくとも約 9.1 重量%の溶媒、少なくとも約 9.2 重量%の溶媒、少なくとも約 9.3 重量%の溶媒、少なくとも約 9.4 重量%の溶媒、又は少なくとも約 9.5 重量%の溶媒を含むことができる。

【0141】

ある実施形態において、溶媒は、 $C_1 \sim C_7$ アルコール、ポリオールエーテル、ポリオールの混合物を含むことができる。このような実施形態において、配合物は、約 10 ~ 約 50 重量%のポリオールエーテル、約 5 重量% ~ 約 55 重量%のポリオール、及び約 5 ~ 約 50 重量%の $C_1 \sim C_7$ アルコールを含むことができる。特定の実施形態では、 $C_1 \sim C_7$ アルコール、ポリオールエーテル、及びポリオールの混合物は、w/w/w 基準で約 1 : 1 : 1 の比率で存在することができる。ある実施形態において、 $C_1 \sim C_7$ アルコール、ポリオールエーテル、及びポリオールのそれぞれは、約 30 重量%で存在する。

10

【0142】

特定の実施形態では、配合物は、約 15 ~ 約 45 重量%のポリオールエーテル、約 20 ~ 約 40 重量%のポリオールエーテル、約 25 ~ 約 35 重量%のポリオールエーテル、又は約 30 ~ 約 35 重量%のポリオールエーテルを含むことができる。特定の実施形態では、配合物は、約 30 重量%のポリオールエーテルを含むことができる。別の実施形態では、配合物は、約 32 重量%のポリオールエーテルを含むことができる。

【0143】

特定の実施形態では、ポリオールエーテルは、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレン - ポリプロピレントリブロッコポリマー、ジプロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (TRANSCUTOL (登録商標))、及びこれらの組み合わせを含む群又はこれらからなる群から選択される。

20

【0144】

ポリオールエーテルがポリエチレングリコールである場合、ポリエチレングリコールは、ポリエチレングリコール 200、ポリエチレングリコール 300、ポリエチレングリコール 400、ポリエチレングリコール 540、及びポリエチレングリコール 600 を含む群又はこれらからなる群から選択されることができる。特定の実施形態では、ポリオールエーテルはポリエチレングリコール 200 であることができる。別の実施形態では、ポリオールエーテルはポリエチレングリコール 400 であることができる。更に別の実施形態では、ポリオールエーテルはジエチレングリコールモノエチルエーテルであることができる。

30

【0145】

特定の実施形態では、ポリオールは、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、ヘキサントリオール、及びこれらの組み合わせを含む群又はこれらからなる群から選択することができる。特定の実施形態では、ポリオールはグリセロールであることができる。別の実施形態では、ポリオールはプロピレングリコールであることができる。

【0146】

特定の実施形態では、ポリオールは、全配合物の約 5 重量% ~ 約 55 重量%、全配合物の約 10 重量% ~ 約 50 重量%、全配合物の約 20 重量% ~ 約 45 重量%、ある実施形態においては、約 25 重量% ~ 約 40 重量%の範囲の量で存在することができる。特定の実施形態では、ポリオールは、全配合物の約 30 重量%を占める。更なる実施形態において、全配合物の約 30 重量%を占めるポリオールはプロピレングリコールであることができる。

40

【0147】

いくつかの実施形態において、配合物は、約 5 ~ 約 50 重量%の $C_1 \sim C_7$ アルコールを含むことができる。特定の実施形態では、配合物は、約 15 ~ 約 45 重量%の $C_1 \sim C_7$ アルコール、約 20 ~ 約 40 重量%の $C_1 \sim C_7$ アルコール、又は約 25 ~ 約 35 重量%の $C_1 \sim C_7$ アルコールを含むことができる。特定の実施形態では、配合物は、約 30 重量%の $C_1 \sim C_7$ アルコールを含むことができる。更に別の実施形態において、配合物

50

は、 $C_1 \sim C_7$ アルコールを約 10 重量% ~ 約 40 重量%、又は約 15 重量% ~ 約 35 重量%の範囲の量で含むことができる。

【0148】

特定の実施形態では、 $C_1 \sim C_7$ アルコールは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*n*-プロパノール、及びベンジルアルコールを含む群又はこれらからなる群から選択される。特定の実施形態では、 $C_1 \sim C_7$ アルコールはエタノールである。いくつかの実施形態において、エタノールは全配合物の約 30 重量%を占める。別の実施形態では、 $C_1 \sim C_7$ アルコールはイソプロパノールである。

【0149】

いくつかの実施形態において、 $C_1 \sim C_7$ アルコールは、通常は約 4 体積% ~ 約 5.1 体積%の範囲の小さな水の分画を含有することができる。配合物が無水である実施形態において、約 4 体積% ~ 約 5.1 体積%の水を有する $C_1 \sim C_7$ アルコールは、完成した配合物そのものの含水量が、約 5 重量%未満又は約 3%重量未満となるような量で配合物中に存在することができる。

【0150】

ある実施形態において、溶媒は、ポリオール、ポリオールエーテル、及び $C_1 \sim C_7$ アルコールを含むことができる。特定の実施形態では、溶媒は、 $C_1 \sim C_7$ アルコールとしてエタノール、ポリオールエーテルとしてジエチレングリコールモノメチルエーテル、及びポリオールとしてプロピレングリコールを含むことができる。これらの溶媒は許容される任意の割合で存在することができるが、通常はそれぞれが配合物の約 25 ~ 約 35 重量%となるように存在する。

浸透促進剤

【0151】

ある実施形態において、溶媒に加えて、本明細書にて開示した配合物は、1種以上の浸透促進剤を含むことができる。特定の論理に束縛されることを望むものではないが、浸透促進剤は、皮膚（頭皮を含む）及び/又は毛嚢に治療薬を送達することに有益に影響を及ぼすと考えられている。有利には、そしていくつかの実施形態においては、溶媒、又は溶媒のいくつかの成分は、浸透促進剤として作用する。例えば、配合物がエタノール及び/又はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む実施形態において、これらの溶媒はまた、皮膚（頭皮を含む）及び/又は毛嚢への活性剤の浸透を促進するように作用することができる。エタノール及び/又はジエチレングリコールモノエチルエーテルの存在にかかわらず、本明細書に記載する配合物は、所望により、追加の浸透促進剤を更に含むことができる。

【0152】

本明細書に記載する配合物に組み込むことが可能な更なる浸透促進剤の例としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシグリセリド、ジメチルスルホキシド、ピロリドン、*N*-メチル-2-ピロリドン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（TRANSCUTOL（登録商標））、ジメチルイソソルビド、ジエチルセバケート、アゾン（azone）、メントール、ネロール、カンファー、メチルサリチレート、Tween 80、SDS、ベンザルコニウムクロリド、ポリオキシ40硬化ヒマシ油（CREMOPHOR（登録商標）RH40、KOLLIPHOR（登録商標）RH40）、ジデシルジメチルアンモニウムプロミド（DDAB）、ジデシルトリメチルアンモニウムプロミド（DTAB）、脂肪酸エステル（例えば、イソプロピルミリスレート、イソプロピルパルミテート等）、脂肪酸（例えば、オレイン酸、パルミチン酸、リノール酸）及びこれらの塩、脂肪族アルコール（例えば、オレイルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコール等）、中鎖トリグリセリド、並びに前述のいずれかの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0153】

一実施形態では、浸透促進剤はジメチルイソソルビドである。別の実施形態では、浸透促進剤は、ジメチルイソソルビドとジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む混合

10

20

30

40

50

物である。別の実施形態では、少なくとも１種の浸透促進剤はジメチルスルホキシドである。

【０１５４】

ある実施形態において、浸透促進剤は、配合物の総重量に対して約１重量％～約５０重量％の範囲の量で存在することができる。別の実施形態では、浸透促進剤は、配合物の総重量に対して約２重量％～約４０重量％、又は配合物の総重量に対して約５重量％～約３５重量％で存在することができる。いくつかの実施形態によれば、皮膚浸透促進剤は、本明細書に記載する配合物中に、配合物の総重量に対して約１重量％、約２重量％、約５重量％、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、約２５重量％、約３０重量％、約３５重量％、約４０重量％、約４５重量％、又は約５０重量％の量で存在することができる。

10

【０１５５】

その他の成分

酸化により活性剤の分解が引き起こされる可能性があるため、いくつかの実施形態では、配合物は最大約１重量％の酸化防止剤を更に含むことができる。酸化防止剤は、ＢＨＴ、ＢＨＡ、アスコルビルパルミテート、アスコルビン酸、（ビタミンＥとしても知られている）- トコフェロール、プロピルガラート、及び前述のいずれかの組み合わせを含む群又はこれらからなる群から選択することができる。

【０１５６】

特定の実施形態では、配合物は、最大約０．５重量％の酸化防止剤を含むことができるか、約０．５重量％の酸化防止剤を含むことができる。特定の実施形態では、酸化防止剤はアスコルビルパルミテートであることができる。別の実施形態では、酸化防止剤はＢＨＡであることができる。更に別の実施形態では、酸化防止剤はＢＨＴであることができる。更に別の実施形態において、配合物は約０．５重量％のアスコルビルパルミテートを含むことができる。

20

【０１５７】

いくつかの実施形態において、配合物は乳化剤を更に含むことができる。いかなる特定の論理にも束縛されることを望むものではないが、乳化剤は、存在する場合、配合物中での任意の固体物質（活性剤等）の溶解を支援又は促進すると考えられている。しかし、別の実施形態においては、乳化剤は、２つの非混和性液体を互いに混合すること（例えば、エマルジョン又はマイクロエマルジョン）を促進するために存在することができる。

30

【０１５８】

別の実施形態では、いかなる特定の論理にも束縛されることを望むものではないが、乳化剤は生成物の展延性を増加させることができる。例えば、特定の論理に束縛されることを望むものではないが、配合物が液体溶液である場合、好適な量の乳化剤が存在することにより、配合物と、皮膚及び／又は頭皮の浅層の脂質環境との間の表面張力を低下させると考えられている。乳化剤により、配合物が一層容易に延展するようになり、治療薬が皮膚（頭皮を含む）及び／又は毛嚢に浸透することを補助すると考えられている。

【０１５９】

ある実施形態において、乳化剤は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）- 脂肪酸モノエステル（（ポリオキシシル-１５-ヒドロキシステアレートとしても知られている）ＰＥＧ-１５ヒドロキシステアレート、ＰＥＧ-３０ステアレート、ＰＥＧ-４０ラウレート、ＰＥＧ-４０オレエート等）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート２０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０等）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（ＰＥＧ-２０セトステアリルエーテル、ポリオキシシル２５セトステアリル、セトマクロゴール１０００等）、ソルビタン脂肪酸エステル（ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエート等）、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油の誘導体（ポリオキシシル５ヒマシ油、ポリオキシシル１５ヒマシ油、ポリオキシシル３５ヒマシ油、ポリオキシシル４０硬化ヒマシ油等）、カプリロカプリルポリオキシシル-８グリセリド、ポリ

40

50

オキシグリセリド（カプリルカプロイルポリオキシグリセリド、ラウロイルポリオキシグリセリド、オレオイルポリオキシグリセリド等）、加えて前述のいずれかの組み合わせを含む群又はこれらからなる群から選択することができる。

【0160】

特定の実施形態では、配合物は、全配合物の最大約0.5重量%の量の乳化剤を含むことができる。いくつかの実施形態において、乳化剤は、0.05～0.2重量%の範囲の量で存在することができる。更に別の実施形態において、配合物は、最大約0.1重量%の量の乳化剤を含むことができるか、又は約0.1重量%の乳化剤を含むことができる。特定の実施形態では、乳化剤はポリオキシ40硬化ヒマシ油であることができる。別の実施形態では、乳化剤はポリオキシ-15-ヒドロキシステアレートであることができる。特定の実施形態では、乳化剤はポリソルベート80であることができる。更に別の実施形態において、乳化剤は、配合物中に約0.1重量%で存在することができる。

10

薬物動態学的パラメータ

【0161】

驚くべきことに、本明細書に記載する配合物は、コルテキソロン-17-プロピオネート及び/又はその代謝産物の両方の、許容される薬学動態学的プロファイルをもたらす、また、本明細書に記載する配合物は、全身への曝露を最小化しながら、治療薬の優れた局所送達をもたらすようであることが判明している。いかなる特定の論理にも束縛されることを望むものではないが、活性剤は、体循環を介して送達されるよりも、毛嚢に直接送達される際に最も効果的であると考えられているため、このことは有益な結果である。したがって、局所塗布後に、全身で広範に得られるほど多くの浸透を行わずに、活性剤を十分に浸透させて送達し毛嚢に到達させることが可能なことが、本開示の配合物の利点である。

20

【0162】

例えば、ある実施形態において、本明細書に記載する配合物は、約2 ng/mL～約6 ng/mL、約2.5 ng/mL～約5.5 ng/mL、又は約3 ng/mL～約5 ng/mLの、コルテキソロン-17-プロピオネートの平均定常状態 C_{max} をもたらす。ある実施形態において、コルテキソロン-17-プロピオネートの平均定常状態 C_{max} は、約4 ng/mL、又は約3.8 ng/mLであることができる。別の実施形態では、平均定常状態 C_{max} は、約6 ng/mL未満、約5 ng/mL未満、約4 ng/mL未満、約3 ng/mL未満、又は約2 ng/mL未満であることができる。

30

【0163】

ある実施形態において、本明細書に記載する配合物は、約2～約7時間の、約2.5～約6.5時間の、約3～約6時間の、約3.5～約5時間の、又は約4～約5時間の、コルテキソロン-17-プロピオネートの平均定常状態 T_{max} をもたらす。特定の実施形態では、コルテキソロン-17-プロピオネートの平均定常状態 T_{max} は、約4.5又は4.4時間であることができる。ある実施形態において、コルテキソロン-17-プロピオネートの平均定常状態 T_{max} は、約8時間未満、約7時間未満、約6時間未満、約5時間未満、又は約4時間未満であることができる。

40

【0164】

本発明の配合物はまた、約20 (ng·h)/mL～約55 (ng·h)/mLの、約25 (ng·h)/mL～約50 (ng·h)/mLの、約25 (ng·h)/mL～約45 (ng·h)/mLの、又は約30 (ng·h)/mL～約40 (ng·h)/mLの、望ましいAUCをもたらす。ある実施形態において、平均AUCは、約35 (ng·h)/mL又は約37 (ng·h)/mLであることができる。別の実施形態では、AUCは、約55 (ng·h)/mL未満、約45 (ng·h)/mL未満、約40 (ng·h)/mL未満、又は約35 (ng·h)/mLであることができる。

【0165】

本発明の配合物はまた、コルテキソロン-17-プロピオネートについての所望の排泄プロファイルをもたらす。例えば、配合物の最初の局所塗布の後で、ある実施形態にお

50

いて、投与される約 0.5 %未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを患者の尿から検出することができる。別の実施形態では、約 0.4 %未満、約 0.35 %未満、約 0.3 %未満、又は約 0.25 %未満、約 0.2 %未満、又は約 0.15 %未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを所与の患者の尿で検出することができる。ある実施形態において、所与の患者の尿からは、コルテキソロン - 17 - プロピオネートを検出することができない。

【 0 1 6 6 】

ある実施形態において、定常状態を達成した後、投与される約 700 μ g 未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを患者の尿から検出することができる。別の実施形態では、約 650 μ g 未満、約 600 μ g 未満、約 500 μ g 未満、約 400 μ g 未満、約 300 μ g 未満、又は約 250 μ g 未満のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを所与の患者の尿で検出することができる。ある実施形態において、定常状態を達成した後であっても、コルテキソロン - 17 - プロピオネートは所与の患者の尿では検出することができない。

10

【 0 1 6 7 】

ある実施形態において、コルテキソロンもまた、患者の尿から検出することができる。例えば、ある実施形態において、配合物の最初の局所塗布の後で、約 0.5 μ g 未満のコルテキソロンを患者の尿から検出することができる。別の実施形態では、約 0.4 μ g 未満、約 0.35 μ g 未満、約 0.3 μ g 未満、又は約 0.25 μ g 未満、約 0.2 μ g 未満、又は約 0.15 μ g 未満のコルテキソロンを所与の患者の尿で検出することができる。ある実施形態において、コルテキソロンは所与の患者の尿で検出することができない。

20

【 0 1 6 8 】

定常状態を達成した後、ある実施形態においては、約 2 μ g 未満のコルテキソロンを患者の尿で検出することができる。別の実施形態では、約 1.75 μ g 未満、約 1.5 μ g 未満、約 1.25 μ g 未満、約 1 μ g 未満、約 0.75 μ g 未満、又は約 0.5 μ g 未満のコルテキソロンを所与の患者の尿で検出することができる。ある実施形態において、定常状態を達成した後であっても、コルテキソロンは所与の患者の尿で検出することができない。

【 0 1 6 9 】

ある実施形態において、テトラヒドロコルテキソロンもまた患者の尿で検出することができる。例えば、ある実施形態において、配合物の最初の局所塗布の後で、約 150 μ g 未満のテトラヒドロコルテキソロンを患者の尿から検出することができる。別の実施形態では、約 125 μ g 未満、約 100 μ g 未満、約 75 μ g 未満、約 65 μ g 未満、約 55 μ g 未満、又は約 50 μ g 未満のテトラヒドロコルテキソロンを所与の患者の尿で検出することができる。ある実施形態において、テトラヒドロコルテキソロンは所与の患者の尿で検出することができない。

30

【 0 1 7 0 】

定常状態を達成した後、ある実施形態においては、約 400 μ g 未満のテトラヒドロコルテキソロンを患者の尿から検出することができる。別の実施形態では、約 350 μ g 未満、約 325 μ g 未満、約 300 μ g 未満、約 225 μ g 未満、約 150 μ g 未満、又は約 230 μ g 未満のテトラヒドロコルテキソロンを所与の患者の尿で検出することができる。ある実施形態において、定常状態を達成した後であっても、テトラヒドロコルテキソロンは所与の患者の尿で検出することができない。

40

【 0 1 7 1 】

投与方法

本明細書に記載する配合物を、種々のスケジュールに従って投与することができる。一実施形態では、配合物の投与方法は連続的であることができる。例えば、医師により規定されるとおりに、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回又はそれ以上で配合物を局所に塗布することができる。特定の実施形態では、本明細書に記載する配合物を1日1回、又は1日2回を局所に塗布することができる。特定の実施形態によれば、本明細書に記載

50

する配合物を1日1回局所に塗布することができる。別の実施形態によれば、本明細書に記載する配合物を1日2回局所に塗布することができる。

【0172】

ある実施形態において、投与レジメンは次第に少なくすることができる。すなわち、配合物を最初の期間は1日1回、その後の第2期間は1日2回、その後の第3期間は1日3回等で塗布することができる。特定の実施形態では、対象の医師により決定された適切な治療期間で、配合物は第1日目に1日1回、その後、1日2回塗布することができる。

【0173】

ある実施形態において、配合物を一定の日、週、又は月にわたって塗布することができる。例えば、配合物は、最大1、2、3、4、5、6、又は7日間；約2週間、約3週間、又は約4週間；約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、約1年（すなわち、約12ヶ月）、約13ヶ月、約14ヶ月、約15ヶ月、約16ヶ月、約17ヶ月、約18ヶ月、約19ヶ月、約20ヶ月、約21ヶ月、約22ヶ月、約23ヶ月、又は約24ヶ月にわたって、1日1回、2回、3回、4回、又は5回塗布することができる。特定の実施形態によれば、配合物は、第1日目に1回、その後、約4週間にわたり1日2回塗布することができる。

【0174】

別の実施形態では、配合物は、頭皮に、1ヶ月間にわたり1日1回、2ヶ月間にわたり1日1回、3ヶ月間にわたり1日1回、4ヶ月間にわたり1日1回、5ヶ月間にわたり1日1回、6ヶ月間にわたり1日1回、8ヶ月間にわたり1日1回、12ヶ月間にわたり1日1回、14ヶ月間にわたり1日1回、16ヶ月間にわたり1日1回、18ヶ月間にわたり1日1回、20ヶ月間にわたり1日1回、22ヶ月間にわたり1日1回、又は24ヶ月間にわたり1日1回、局所塗布することができる。ある実施形態において、配合物は、頭皮に、6ヶ月間わたり1日1回局所塗布することができる。ある実施形態において、配合物は、頭皮に、12ヶ月間にわたり1日1回局所塗布することができる。

【0175】

別の実施形態では、配合物は、頭皮に、約1ヶ月間にわたり、約2ヶ月間にわたり、約3ヶ月間にわたり、約4ヶ月間にわたり、約5ヶ月間にわたり、約6ヶ月間にわたり、約8ヶ月間にわたり、約12ヶ月間にわたり、約14ヶ月間にわたり、約16ヶ月間にわたり、約18ヶ月間にわたり、約20ヶ月間にわたり、約22ヶ月間にわたり、又は約24ヶ月間にわたり、1日2回局所塗布することができる。ある実施形態において、配合物は、頭皮に、6ヶ月間にわたり1日2回局所塗布することができる。ある実施形態において、配合物は、頭皮に、12ヶ月間にわたり1日2回局所塗布することができる。

【0176】

別の実施形態では、配合物は、約1ヶ月間にわたり、約2ヶ月間にわたり、約3ヶ月間にわたり、約4ヶ月間にわたり、約5ヶ月間にわたり、約6ヶ月間にわたり、約8ヶ月間にわたり、約12ヶ月間にわたり、約14ヶ月間にわたり、約16ヶ月間にわたり、約18ヶ月間にわたり、約20ヶ月間にわたり、約22ヶ月間にわたり、又は約24ヶ月間にわたり、1日2回を超えて（すなわち、TID、QID等）塗布することができる。ある実施形態において、配合物は、6ヶ月間にわたり、頭皮に1日2回を超えて（すなわち、TID、QID等）局所塗布することができる。ある実施形態において、配合物は、12ヶ月間にわたり、頭皮に1日2回を超えて（すなわち、TID、QID等）局所塗布することができる。

【0177】

別の実施形態では、配合物の投与様式は周期的とすることができる。例えば、配合物をまず所望の期間、上述のとおり連続した方法で塗布することが可能であり、次いで、塗布を一定期間、例えば数日間中断し、次いで、配合物の塗布を上述のとおり再び開始することができる。治療期間は、同一又は異なることができる1つ以上の周期を含むことができる。ある実施形態において、治療期間は、以下のとおりであることができる：a) 配合物を頭皮に一定期間、例えば4ヶ月間、連続投与により局所塗布する、b) 塗布を数日

間、例えば、2～5日中断する、そして3)局所塗布を更なる期間、例えば、6ヶ月継続する。

【0178】

コルテキソロン - 17 - プロピオネートを必要とする患者に塗布可能なコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、変えることができる。いくつかの実施形態において、約400mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約375mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約350mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約325mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約300mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約275mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約250mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、又は約225mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができる。いくつかの実施形態において、約200mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約175mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約150mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約125mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約100mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約75mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約50mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、約25mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができ、又は約6.25mgのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを塗布することができる。一度の塗布で所与の患者に投与されるべき適量の配合物を決定することは、当該技術を有する医師の技量の範囲内である。

【0179】

特定の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約20mg～約400mgの範囲であることができる。別の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約20mg～約350mgの範囲であることができる。別の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約20mg～約300mgの範囲であることができる。別の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約20mg～約250mgの範囲であることができる。

【0180】

特定の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約20mg～約200mgの範囲であることができる。別の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約20mg～約170mgの範囲であることができる。別の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約20mg～約150mgの範囲であることができる。特定の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約20mg～約100mgの範囲であることができる。特定の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、又は約100mgであることができる。別の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約25mgであることができる。別の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約30mgであることができる。なお更に別の実施形態において、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約50mgであることができる。なお更に別の実施形態において、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピ

オネートの量は、約 80 mg であることができる。なお更に別の実施形態において、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約 100 mg であることができる。別の実施形態では、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約 110 mg、約 111 mg、約 112 mg、約 113 mg、約 114 mg、約 115 mg、約 116 mg、約 117 mg、約 118 mg、約 119 mg、又は約 200 mg であることができる。なお更に別の実施形態において、一度の塗布におけるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの量は、約 150 mg であることができる。

【0181】

ただの例として、約 50 mg のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを、1 mL の、本明細書にて開示した配合物の実施形態に投与することができると考えられ、ここで、配合物は、約 5 重量 % のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含む。

10

【0182】

いくつかの実施形態において、配合物は、1日1回又は1日2回、患者自身により投与することができる。特定の実施形態では、配合物が、約 5 重量 % の活性剤濃度を有する液体形態である場合、配合物は、1日1回又は1日2回、約 0.2 ~ 約 2.0 mL、約 0.5 ~ 約 1.5 mL の範囲の用量、そして更なる実施形態では約 1 mL で、自身により投与されることができる。

【0183】

別の実施形態では、配合物が、約 2.5 重量 % の活性剤濃度を有する液体形態である場合、配合物は、1日1回又は1日2回、約 0.2 ~ 約 2.0 mL、約 0.5 ~ 約 1.5 mL の範囲の用量、そして更なる実施形態では約 1 mL で、自身により投与されることができる。

20

【0184】

別の実施形態では、配合物が、約 3 重量 % の活性剤濃度を有する液体形態である場合、配合物は、1日1回又は1日2回、約 0.2 ~ 約 2.0 mL、約 0.5 ~ 約 1.5 mL の範囲の用量、そして更なる実施形態では約 1 mL で、自身により投与されることができる。

【0185】

別の実施形態では、配合物が、約 7.5 重量 % の活性剤濃度を有する液体形態である場合、配合物は、1日1回又は1日2回、約 0.2 ~ 約 2.0 mL、約 0.5 ~ 約 1.5 mL の範囲の用量、そして更なる実施形態では約 1 mL で、自身により投与されることができる。

30

【0186】

別の実施形態では、配合物が、約 8 重量 % の活性剤濃度を有する液体形態である場合、配合物は、1日1回又は1日2回、約 0.2 ~ 約 2.0 mL、約 0.5 ~ 約 1.5 mL の範囲の用量、そして更なる実施形態では約 1 mL で、自身により投与されることができる。

【0187】

別の実施形態では、配合物が、約 10 重量 % の活性剤濃度を有する液体形態である場合、配合物は、1日1回又は1日2回、約 0.2 ~ 約 2.0 mL、約 0.5 ~ 約 1.5 mL の範囲の用量、そして更なる実施形態では約 1 mL で、自身により投与されることができる。

40

【0188】

別の実施形態では、配合物が、約 15 重量 % の活性剤濃度を有する液体形態である場合、配合物は、1日1回又は1日2回、約 0.2 ~ 約 2.0 mL、約 0.5 ~ 約 1.5 mL の範囲の用量、そして更なる実施形態では約 1 mL で、自身により投与されることができる。

【0189】

別の実施形態では、配合物が、約 20 重量 % の活性剤濃度を有する液体形態である場合、配合物は、1日1回又は1日2回、約 0.2 ~ 約 2.0 mL、約 0.5 ~ 約 1.5 mL

50

の範囲の用量、そして更なる実施形態では約 1 mL で、自身により投与されることができる。

【0190】

本明細書に記載する配合物は、治療を必要とする任意の身体面、例えば頭皮、顔（例えば眉毛、睫毛、上唇、下唇、顎、頬、顎髭領域、若しくは口髭領域）、腕、腋窩、脚、胸部、腹部、又は前述のいずれかの組み合わせに塗布することができる。ある実施形態において、治療は顔には加えられない。別の実施形態では、配合物を頭皮に塗布することができる。

効能パラメータ

【0191】

10

驚くべきことに、本明細書に記載する薬学的配合物は、治療薬であるコルテキソロン - 17 - プロピオネートの、標的部位（すなわち、毛嚢）への送達を最大化、全身吸着を最小化することができることが判明している。したがって、局所塗布後に、全身で広範に得られるほど多くの浸透を行わずに、活性剤を十分に浸透させて送達し、毛嚢に到達することができるのは本開示の薬学的配合物の利点である。このことは、全身抗アンドロゲン性反応によるもの（治療薬の低全身性吸着）を含む、大きな有害事象無しで、再発毛（毛嚢での局所活性）を促進する効能を特徴とする薬理学的プロファイルに変換される。

【0192】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、8 本 / cm^2 以上の、ベースラインからの平均変化をもたらし。

20

【0193】

別の実施形態では、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、9 本 / cm^2 以上の、ベースラインからの平均変化をもたらし。

【0194】

別の実施形態では、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、10 本 / cm^2 以上の、ベースラインからの平均変化をもたらし。

【0195】

別の実施形態では、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、11 本 / cm^2 以上の、ベースラインからの平均変化をもたらし。

30

【0196】

別の実施形態では、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、標的面積の毛髪数の、12 本 / cm^2 以上の、ベースラインからの平均変化をもたらし。

【0197】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、0.20 以上の重み付き平均 H G A スコアをもたらし。

【0198】

40

別の実施形態では、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、0.30 以上の重み付き平均 H G A スコアをもたらし。

【0199】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、0.40 以上の重み付き平均 H G A スコアをもたらし。

【0200】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、0.10 以上の重み付き平均 I G A スコアをもたらし。

【0201】

別の実施形態では、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に

50

、 0.20 以上の重み付き平均 IGA スコアをもたらす。

【0202】

別の実施形態では、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、 0.30 以上の重み付き平均 IGA スコアをもたらす。

【0203】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、少なくとも約 10 % の対象における好ましい (正の) HGA スコアをもたらす。

【0204】

別の実施形態では、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、少なくとも約 20 % の対象における好ましい (正の) HGA スコアをもたらす。

【0205】

別の実施形態において、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、少なくとも約 30 % の対象における好ましい (正の) HGA スコアをもたらす。

【0206】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、少なくとも約 10 % の対象における好ましい (正の) IGA スコアをもたらす。

【0207】

別の実施形態では、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、少なくとも約 20 % の対象における好ましい (正の) IGA スコアをもたらす。

【0208】

別の実施形態において、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、少なくとも約 30 % の対象における好ましい (正の) IGA スコアをもたらす。

【0209】

別の実施形態において、本明細書に記載する配合物は、毎日又は B I D の塗布の 6 ヶ月後に、少なくとも約 40 % の対象における好ましい (正の) IGA スコアをもたらす。

【0210】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載する配合物は、全身抗アンドロゲン性を発揮することなく、毛髪の再成長を刺激し、上で開示された T A H C、HGA スコア及び IGA スコアをもたらすのに効果的である。このような配合物には、全身抗アンドロゲン性反応に起因する副作用がない。前記副作用としては、リビドーの低下、勃起不全 (インポテンス)、射精障害、及び射精量の低下が挙げられるが、これらに限定されない。

保存安定性

【0211】

保存安定性は、薬学生成物の重要な基準値である。一般に、安定性がより大きいことは、所与の配合物の輸送及び保存の両方が一層容易になり、薬局で保存される可能性が増加すること、そして、患者が特別な保存のための指示に心配する必要がないことを意味する。本明細書に記載する配合物は、少なくとも約 3 ヶ月、少なくとも約 6 ヶ月、少なくとも約 9 ヶ月、少なくとも約 12 ヶ月、少なくとも約 15 ヶ月、少なくとも約 18 ヶ月、少なくとも約 21 ヶ月、又は少なくとも約 2 年間、それぞれの室温又は冷蔵温度での最終配合物の保存を可能にする望ましい安定性プロファイルを有する。

【0212】

例えば、コルテキソロン - 17 - プロピオネートの主な分解経路の 1 つは、コルテキソロン - 21 - プロピオネート (17 a - ヒドロキシ - 21 - プロピオニルオキシ - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン) へのエステル交換である。

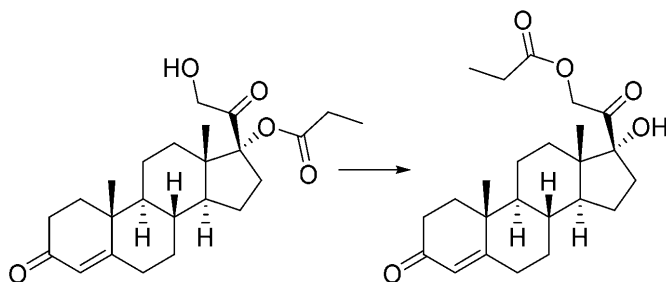
10

20

30

40

【化 3】



【 0 2 1 3 】

驚くべきことに現在では、本明細書にて開示した配合物を約 6 未満、そしてある実施形態においては約 5 未満、約 4 ~ 約 5、又は約 4 の pH に維持することで、この分解プロセスを劇的に遅らせることができることが発見されている。特定の実施形態では、pH は 4 であることができる。適切な pH は、好適な量の pH 調整剤を添加することにより得ることができる。

【 0 2 1 4 】

許容される pH 調整剤としては、当業者に知られている、製薬上許容できる有機及び無機酸が挙げられる。このような酸の例としては、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、2 , 2 - ジクロロ酢酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、2 - オキシグルタル酸、4 - アセトアミド安息香酸、4 - アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、L - アスコルビン酸、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、(+) - 樟脳酸、(+) - カンファ - 10 - スルホン酸、カプリン酸 (デカン酸)、カプロン酸 (ヘキサン酸)、カプリル酸 (オクタン酸)、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラム酸、ドデシル硫酸、エタン - 1 , 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D - グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、乳酸、ラク トピオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、L - リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸、及びウンデシレン酸が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、pH 調整剤はクエン酸であることができる。

【 0 2 1 5 】

ある実施形態において、約 2 4 ヶ月の期間の保存後に、本明細書に記載する配合物は、室温又は冷蔵温度にて、約 5 重量 % 未満のコルテキソロン - 21 - プロピオネート、又は他の分解生成物を有することができる。

【 0 2 1 6 】

pH は安定性にとって重要であることができるが、酸化防止剤を配合物に加えることで、保存安定性の維持を補助可能であることも発見されている。酸化防止剤は、pH 調整剤に加えて存在することができる。しかし、いくつかの実施形態においては、pH 調整剤は、実質的に又は完全に存在しなくてもよい。酸化防止剤は、本明細書の他の場所で明記した量で存在することができる。

【 0 2 1 7 】

驚くべきことに、本明細書で開示したコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含有する配合物は、コルテキソロン - 17 - プロピオネート及び / 又はその代謝産物の両方の、許容される薬学動態学的プロファイルをもたらし、全身への曝露を最小化しながら、頭皮及び / 又は皮膚に、治療に有効な量の治療薬をもたらすことが見出されている。特定の論理に束縛されることを望むものではないが、本明細書にて開示した配合物は、本明細書にて開示した配合物の性質により最小化されたより深い浸透により、治療薬を真皮に送達すると考えられている。この効果は、以下の実施例 6 及び 7 で報告されるフランチ細胞

10

20

30

40

50

データで明示されている。

【 0 2 1 8 】

標的部位にて治療薬の治療量が多くなり、体循環内で少量となる、このような好ましい薬物動態学的プロファイルのおかげで、本明細書で開示した配合物は、大きな有害事象なしに脱毛症を治療するのに有効である。

【 0 2 1 9 】

更に、本明細書で開示した配合物は、（製薬ガイドライン（Pharmaceutical Guidelines）により規定される、冷蔵又は室温での保存の際に）最終生成物を少なくとも2年間保存することを可能にする最適な安定性プロファイルを有する。

【実施例】

【 0 2 2 0 】

本明細書に記載する配合物をここで、以下の実施例を参照して更に詳述する。これらの実施例は、説明のみを目的としており、本明細書に記載の実施形態は、決してこれらの実施例に限定されると解釈されるべきではない。むしろ、実施形態は、本明細書でもたらされる教示の結果として明らかになるものの任意及びすべての改変例を包含すると解釈されるべきである。

【 0 2 2 1 】

実施例1：コルテキソロン - 17 - プロピオネートの溶解性の評価

【 0 2 2 2 】

コルテキソロン - 17 - プロピオネートの5% w/v溶液を作製するために、5gのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを、表1に示す100mLの溶媒又は溶媒混合液のそれぞれに加えた。表1の例において、エタノールとは、96度エタノールを意味する。

【 0 2 2 3 】

【表1】

表1

溶媒(v:v)	室温でのコルテキソロン-17 α -プロピオネートの溶解性
水	不溶性
エタノール	高度に可溶性
TRANSCUTOL(登録商標)	大変可溶性
プロピレングリコール	低度に可溶性
ミリスチン酸イソプロピル	不溶性
イソプロピルパルミテート、	不溶性
カプリルカプロイルポリオキシル-8グリセリドNF (LABRASOL(登録商標))	低度に可溶性
TRANSCUTOL(登録商標)/水(1:1)	不溶性
TRANSCUTOL(登録商標)/水/エタノール(1:1:1)	可溶性
エタノール/プロピレングリコール(1:1)	可溶性
エタノール/プロピレングリコール/TRANSCUTOL(登録商標)(1:1:1)	大変可溶性
水/プロピレングリコール/TRANSCUTOL(登録商標)(1:1:1)	不溶性
水/プロピレングリコール/TRANSCUTOL(登録商標)(1:1:2)	可溶性

【 0 2 2 4 】

表1のデータから確認できるように、単独で、又は二成分混合物中で使用する場合、水は、コルテキソロン - 17 - プロピオネートにとって不適な溶媒である。TRANSC

UTOL（登録商標）は、これを使用した各混合物中での治療薬の溶解度を増加させた。エタノールも同様に、コルテキソロン - 17 - プロピオネートを速やかに可溶化することが判明したが、局所塗布後に起こりうる熱傷、及び誤用の可能性のために、単独で使用することはできない。

【0225】

実施例2：コルテキソロン - 17 - プロピオネート溶解性におけるpHの評価

【0226】

好適な容器の中で、攪拌しながら、50gのコルテキソロン - 17 - プロピオネートを、TRANSCUTOL（登録商標）（461g）とエタノール96度（200g）の混合物中に溶解させた。コルテキソロン - 17 - プロピオネートを完全に溶解させた後、水（283g）をゆっくりと添加した。最後に、ポリソルベート80（5g）と - トコフェロール（ビタミンE）（1g）を配合物に添加した。標準的なpH電極を使用して、この配合物の自然のpHを測定したら、約5.1であった。

【0227】

次に配合物を、それぞれ、重量が約300gの3つの等しいバッチに分けた。クエン酸を第1のバッチに添加して、pHを約4まで下げた。クエン酸ナトリウムを第2のバッチに添加して、pHを約6まで上げた。自然の約5.1のpHを有する第3のバッチを対照として使用した。次に、3つのバッチに、30で、短期間の安定性調査を施し、結果を表2に示す。

【0228】

【表2】

表2

pH	コルテキソロン-21-プロピオネートの含量*			
	時間0	1ヶ月後 (30°C)	2ヶ月後 (30°C)	3ヶ月後 (30°C)
4	0.04%	0.16%	0.26%	0.37%
5.1	0.68%	1.48%	1.85%	1.80%
6	10.79%	NA	NA	NA
*コルテキソロン-21-プロピオネートの含量は、(コルテキソロン-21-プロピオネートの%(w/w))/(コルテキソロン-17α-プロピオネートの%(w/w)×100)として計算				

【0229】

上記データは、コルテキソロン - 21 - プロピオネートの生成は、約4のpHで著しく低下したことをはっきりと示している。

【0230】

実施例3：酸化防止剤の評価

【0231】

TRANSCUTOL（登録商標）、プロピレングリコール、及びエタノール（96度）（重量比で約1：1：1）の混合物中に5重量%のコルテキソロン - 17 - プロピオネートを含有し、更にポリソルベート80を約0.1重量%含有する配合物に、以下の酸化防止剤を添加した： - トコフェロール（ビタミンE）0.3重量%；ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）0.01重量%、又はアスコルビルパルミテート0.5重量%。次に、3つの配合物を短期間の安定性条件下で調査した。結果を表3に示す。

【0232】

【表 3】

表 3

酸化防止剤	不純物含量の合計(不純物の割合=(各不純物の%(w/w)の合計/コルテキソロン-17- α プロピオネートの%(w/w))*100)			
	時間0	1ヶ月後 (30℃)	2ヶ月後 (30℃)	3ヶ月後 (30℃)
α -トコフェロール (ビタミンE)	0.62%	1.33%	1.56%	1.78%
BHA	1.37%	2.86%	2.57%	NA
アスコルビルパルミテート	0.05%	0.22%	0.29%	0.37%

10

【0233】

アスコルビルパルミテートでは、全分解生成物の量が最小となった。

【0234】

実施例 4 a : 無水 5 % w / w 溶液

【0235】

溶媒混合物中に治療薬を可溶化し、続いて、酸化防止剤(アスコルビルパルミテート)と乳化剤(ポリソルベート80)を添加することにより、下表4に示す成分を有する、コルテキソロン-17- α -プロピオネートの5重量%(w/w)溶液を調製した。

【0236】

20

【表 4】

表 4

成分	量(g/100g)	量(Kg/15Kgバッチ)
コルテキソロン-17 α -プロピオネート	5.00	0.75
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	31.50	4.725
アルコール(エタノール)	31.50	4.725
アスコルビルパルミテート	0.50	0.075
ポリソルベート80	0.10	0.015
プロピレングリコール	31.40	4.710

30

【0237】

この配合物は、表5に示す安定性プロファイル(40 / 75 % RH)をもたらした。

【0238】

【表 5】

表 5

時点	コルテキソロン-17 α - プロピオネート (%w/w)	コルテキソロン-21- プロピオネート%*	全不純物%*
0	5.108	0.07	0.13
1ヶ月	5.046	1.08	1.19
3ヶ月	4.989	2.78	3.11
6ヶ月	4.847	4.76	5.23

40

* コルテキソロン-21-プロピオネートと全不純物の割合は、実施例2及び3で記載のとおり計算。

【0239】

実施例 4 b : 無水 5 % w / v 溶液

【0240】

50

溶媒混合物中に治療薬を可溶化した後、酸化防止剤（アスコルビルパルミテート）と乳化剤（ポリソルベート80）を添加することにより、下表6に示す成分を有するコルテキソロン-17-プロピオネートの5%（w/v）溶液を調製した。

【0241】

【表6】

表6

成分	量(g/100mL)	量(Kg/20L バッチ)	量(Kg/50L バッチ)
コルテキソロン-17 α - プロピオネート	5.000	1.000	2.500
ジエチレングリコールモノエチルエーテル (TRANSCUTOL(登録商標))	30.000	6.000	15.000
アルコール(エタノール)	30.000	6.000	15.000
アスコルビルパルミテート	0.500	0.100	0.250
ポリソルベート80	0.100	0.020	0.050
プロピレングリコール	100mLに対する適量	20Lに対する適量	50Lに対する適量

10

【0242】

実施例5：5% w/w 水溶液

【0243】

溶媒混合物中に治療薬を可溶化した後、酸化防止剤と乳化剤を添加することにより、下表7に示す成分を有するコルテキソロン-17-プロピオネートの配合物を調製した。

20

【0244】

【表7】

表7

成分	量(g/100g)	量(Kg/15Kgバッチ)
コルテキソロン-17 α -プロピオネート	5.00	0.750
TRANSCUTOL(登録商標)	46.10	6.915
精製水	28.30	4.245
エタノール	20.00	3.00
ポリソルベート80	0.50	0.075
α -トコフェロール(ビタミンE)	0.10	0.015
クエン酸、一水和物	pH4.0~4.5とするための 適量	pH4.0~4.5とするための 適量

30

【0245】

40 / 75% RHでの、この配合物の安定性を表8に示す。

【0246】

【表8】

表8

時点	コルテキソロン-17 α - プロピオネート (%W/W)	コルテキソロン-21- プロピオネート%	全不純物%
0	5.127	0.08	0.14
1ヶ月	5.064	1.19	1.38
3ヶ月	4.962	3.79	4.21
6ヶ月	4.546	7.66	8.41

40

【0247】

不純物のプロファイルに基づくと、実施例4aで調製した配合物は、実施例5の水性配合物よりも安定している。

50

【 0 2 4 8 】

実施例 6：臨床評価

【 0 2 4 9 】

実施例 4 b で記載した配合物を臨床試験で調査して、薬物動態学的プロファイル、安全性、及び耐容性を評価した。調査プロトコルに従い、脱毛症を患う頭皮領域に、(5 0 m g のコルテキソロン - 1 7 - プロピオネートに対応する) 1 m L の配合物を調査日 1 日目に 1 日 1 回、次いで、調査日 2 ~ 2 8 日目に 1 日 2 回塗布した。配合物は、表 9 及び表 1 0 に示す薬物動態学的プロファイル、並びに表 1 1 に示す排泄データをもたらした。Windows (登録商標) 用 SAS (登録商標) パージョン 9 . 1 . 3、サービスパック 4、及び Phoenix WinNonLin 6 . 3 (Pharsight Corporation, USA) を使用して、統計分析を行った。

【 0 2 5 0 】

【表 9】

表 9 - 1 回用量の投与後における PK パラメータ

	C _{max} (ng/mL) (N=18)	T _{max} (h) (N=18)	AUC _{0~t} (ng*h)/mL (N=18)
平均(±SD)	1.04±0.41	6.22±5.17	15.69±4.30
中央(範囲)	0.98 (0.57~1.96)	4.0(4~24)	15.26 (9.47~24.53)

【 0 2 5 1 】

【表 1 0】

表 1 0 - 反復用量の投与後 (定常状態) における PK

	C _{max} (ng/mL) (N=17)	T _{max} (h) (N=17)	AUC _τ (ng*h)/mL (N=17)	T _{1/2} (h)(N=16)
平均(±SD)	3.82±1.34	4.38±1.96	37.37±12.36	17.84±9.12
中央(範囲)	4.03 (1.77~7.04)	4.0(0.5~8)	37.71 (18.39~64.11)	14.84 (7.93~47.73)

【 0 2 5 2 】

【表 1 1】

表 1 1 - 1 回及び 5 5 回目の塗布における排泄パラメータ

塗布	1回目の塗布(1日目)(N=18)		55回目の塗布(28日目)(N=17)	
	コルテキソロン-17α-プロピオネート			
パラメータ	全て	無し	全て	無し
排泄した検体(μg)	126.37±48.99	0.16±0.34	429.53±178.24	2.72±1.54
排泄した割合	0.25±0.10	0±0	--	--
	コルテキソロン			
排泄した検体(μg)	0.06±0.26	BLQL	0.64±0.74	BLQL
	テトラヒドロコルテキソロン			
排泄した検体(μg)	71.45±21.36	BLQL	226.03±100.10	0.46±0.65

【 0 2 5 3 】

実施例 7：フランチ細胞の拡散試験 1

【 0 2 5 4 】

生体外調査において、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネートの皮膚浸透潜在力を、標準的なフランチ細胞を使用してシプロテロンアセテートと比較した。プロトコルに従って、0 . 7 ~ 1 重量 (w / w) の範囲の濃度を有する飽和溶液として、3 0 0 m g のそれぞれの試験用配合物を 2 . 5 4 c m² の露出した皮膚領域に塗布した。レセプターチャ

ンバの容積は、標準的なプロトコールに従ったペニシリン/ストレプトマイシンを含有するリン酸緩衝生理食塩水/ウシ胎児血清(2:1)4.75mL~6.4mLの範囲であり、 32 ± 1 の温度で維持した。300rpmにて攪拌を維持した。

【0255】

実験は3通りで48時間行った。48時間の試験期間の間で、100μLの分画を5~7つの時点で取り出した。100μLの分画を分析のために取り出した後、等容積の新鮮な受容流体で置き換えた。実験の最後で、フランチ細胞から皮膚を取り出し、透明の接着テープ(Kores, Spain)を用いたテープストリッピング(20x)により、皮膚の角質層を取り除いた。

【0256】

プロピレングリコール:オレイルアルコール(9:1)の混合物中に溶解することにより、ストリッピングを分析した。得られた混合物をシプロテロンアセテートとコルテクソロン-17-プロピオネートの濃度について分析し、その結果を下表12に示す。

【0257】

【表12】

表12

化合物	塗布濃度 [%]	皮膚濃度 [μg/g]	浸透速度 [ng/mL/h]
酢酸シプロテロン	0.94	89.4±4.6	141±17
コルテクソロン-17α- プロピオネート	0.99	231±19	1410±137

【0258】

データから確認できるように、コルテクソロン-17-プロピオネートは、シプロテロンアセテートよりも約3倍多く皮膚に浸透し、シプロテロンアセテートよりも約10倍大きい浸透速度を有する。

【0259】

実施例8:フランチ細胞拡散試験2

【0260】

受容流体中の活性剤の濃度を次に、実施例7のシステムとほぼ同一のシステムを使用して測定した。3つのヒトドナーの皮膚サンプルを使用し、累積浸透量(μg/cm²)として表される浸透を表13に示す。この実験では、実施例4aの無水溶液と実施例5の水溶液を比較した。それぞれが同量のコルテクソロン-17-プロピオネート(5%)を含有した。

【0261】

【表13】

表13

時間[h]	実施例4aの無水溶液	実施例5の水溶液
5	0.862	0.94
7	2.75	1.36
9	6.36	1.97
24	38.1	12.5
26	45.7	14.9
28	55.7	19.6

【0262】

表13のデータから明らかなように、配合物中の水は、皮膚へのコルテクソロン-17-プロピオネートの浸透を低下させることができる。

【0263】

実施例 9：男性型脱毛症（AGA）を患う男性での第 2 相臨床試験

【0264】

実施例 4 b で記載した配合物を、多施設共同の無作為化二重盲検第 2 相管理下試験で調査した。本調査では、実施例 4 b の配合物（コルテクソロン - 17 - プロピオネート 5 % 溶液）を、プラセボとしてのビヒクル溶液と比較した。活性物質を含有する配合物とビヒクル配合物の両方を、男性型脱毛症（AGA）を患う男性に 26 週間、1 日 2 回塗布した。本調査は、臨床研究調査用の「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に準拠している。

【0265】

目的

10

【0266】

本調査の主な目的は、AGA を患う男性での、（実施例 4 b の組成物を有する）コルテクソロン - 17 - プロピオネート 5 % 溶液（1 日 2 回）及びビヒクル溶液（1 日 2 回）の局所塗布の安全性及び効能を比較することであった。

【0267】

調査対象

【0268】

対象の年齢は 18 ~ 50 歳で、頭皮の側部及び頂部領域に軽度 ~ 中程度の AGA を有し、III（vertex 型）~ V（IIIv、IV、V）の修正ハミルトン - ノーウッド分類評価（modified Hamilton-Norwood Scale rating）を有し、脱毛症が進行中であ

20

【0269】

治療

【0270】

対象は、割り当て群に応じてコルテクソロン - 17 - プロピオネート 5 % 溶液又はビヒクル対照溶液のいずれか一方を受け取り、6 ヶ月間にわたり 1 日 2 回、頭皮の脱毛領域（頂部及び側部）に、提供された配合物を塗布した。

【0271】

訪問スケジュール

【0272】

30

対象は、ベースライン（訪問 2）、1 ヶ月目（訪問 3）、2 ヶ月目（訪問 4）、4 ヶ月目（訪問 5）、及び 6 ヶ月目（訪問 6）で訪問した。対照のスクリーニング（訪問 1）を、ベースラインの訪問（訪問 2）の 2 週間以内に行った。全ての調査訪問において、効能及び安全性エンドポイントについては全て測定を行った。ただし、訪問 2 及び訪問 3 については例外で、局所耐容性評価（LTA）及び有害事象（AE）評価のみを行った。

【0273】

調査測定

【0274】

表 14 では、脱毛分類、効能エンドポイント及び安全性エンドポイントについての調査測定が報告されている。

40

【0275】

【表 1 4】

表 1 4. 調査測定

評価の種類	調査測定
脱毛分類	修正ノーウッドーハミルトン分類を使用して、スクリーニング訪問での対象の適格性を評価した。本調査に適格となるには、対象は、脱毛が進行中で、修正ハミルトンノーウッド分類III (vertex型)～V(IIIv、IV、V)と評価される、頂部及び側部領域での軽度～中程度のAGAを有している必要があった。
効能	<p>・標的面積における毛髪数(TAHC)を評価するための、標準化マクロ撮影を2ヶ月、4ヶ月、及び6ヶ月の時点で行った。</p> <p>・標準化全体撮影(対象自身での評価、及び調査者の全体評価のため)を、スクリーニング時、並びに2ヶ月、4ヶ月及び6ヶ月の時点で実施した。</p> <p>・2ヶ月、4ヶ月及び6ヶ月の時点で、対象自身での評価(SSA)アンケートを、対象により完了してもらった。対象は、自身の頭皮のベースライン標準化全体写真を使用して、現在の訪問での「リアルタイム」標準化全体写真と横に並べて比較し、発毛評価(HGA)、発毛指数(Hair Growth Index)(HGI)及び発毛満足スケール(Hair Growth Satisfaction Scale)(HGSS)についての比較評価を提供した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HGAー以下の7段階スケールを用いて、頭皮発毛をベースラインと比較した: 大いに減少(ー3)、適度に減少(ー2)、僅かに減少(ー1)、変化無し(0)、僅かに増加(1)、適度に増加(2)、大いに増加(3)。 2. HGIー医療効果アンケートでの3つの質問により、発毛をベースラインと比較した: [1]「治療開始以来、薄毛領域を確認すると、(頭皮を)確認することができる」、 [2]「治療の開始以来、毛髪は(頭皮を)覆っている」、及び[3]「治療開始以来、頭皮の薄い領域の外観(厚み/質/量)は...である」これらを、以下の7段階スケールを使用してスコアリングした:非常に少ない(ー3)、適度に少ない(ー2)、僅かに少ない(ー1)、同じ量(0)、僅かに多い(1)、適度に多い(2)、非常に多い(3)。 3. HGSSー5つの質問により、毛髪の外観/発育をベースラインと比較した。 以下について、どの程度満足しているか。[1]毛髪全体の外観、[2]頭部の治療領域内の、薄毛領域の外観、[3]治療領域で確認可能な頭皮の量、[4]治療領域での毛髪の量、[5]治療領域での発毛。これらを、以下の7段階スケールを使用してスコアリングした。非常に不満(ー3)、不満(ー2)、幾分不満(ー1)、中間/満足もしていないし、不満もない(0)、幾分満足(1)、満足(2)、非常に満足(3)。 <p>・頭皮発毛の変化を測定する医師による全般重症度評価(IGA)。評価者は、ベースラインで記録した対象の頭皮の標準化全体写真(上を参照)を使用し、7段階スケール:大いに減少(ー3)、適度に減少(ー2)、僅かに減少(ー1)、変化無し(0)、僅かに増加(1)、適度に増加(2)、大いに増加(3)を使用して、対象の頭皮発毛についての、クリニック訪問時における評価と比較した。</p>
安全性	各訪問時に、局所及び全身の有害事象(AE)を評価した。紅斑、スケーリング、痒み、及び熱傷/刺すような痛みの局所耐容性評価(LTA)を、個別の5段階スケール:無し(0)、最小(1)、軽度(2)、中程度(3)、及び重度(4)で評価し、ベースライン、並びに1ヶ月、2ヶ月、4ヶ月及び6ヶ月の時点で実施した。更に、調査者らは、個別の5段階評価:無し(0)、僅か(1)、軽度(2)、中程度(3)、及び重度(4)で評価した、皮膚萎縮、末梢血管拡張、毛嚢炎、色素減少、及び色素沈着過剰を含む、ステロイドの局所塗布に関係するものとして知られている反応を評価した。

10

20

30

【0 2 7 6】

表 1 5 では、効能又は安全性エンドポイントとして分類される調査エンドポイントが報告されている。

【0 2 7 7】

【表 15】

表 15. 調査エンドポイント

エンドポイントの種類	エンドポイント
効能	<p><u>主なエンドポイント:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 6ヶ月の時点での、デジタル画像解析を使用した、標的面積における毛髪数 (TAHC) [非軟毛の毛髪の数] のベースラインからの変化。 6ヶ月の時点での、発毛評価 (HGA) の質問による治療有益性の対象による評価。 <p><u>二次的エンドポイント:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 6ヶ月の時点での、発毛指数 (HGI) 及び発毛満足スケール (HGSS) のアンケートによる、治療有益性の対象による評価。 2. 6ヶ月の時点での、医師による全般重症度評価 (IGA)。
安全性	<ol style="list-style-type: none"> 局所耐容性。 局所及び全身AE。

10

【0278】

治療予定 (ITT) の集団は、調査用薬剤の少なくとも 1 回の塗布を受けた、無作為化した全ての対象を含み、安全性評価に用いた主な集団であった。プロトコールあたりの (PP) 集団は、調査を終え、主なプロトコールの異常を有しない ITT 集団の部分集合であり、効能エンドポイントの統計分析のための主たる集団として考えた。調査の最後で、ITT を以下のとおり、研究群に細分した。31 人の対象をコルテキソロン - 17 - プロピオネート溶液 5 % 群、33 人の対象をビヒクル溶液群。調査の最後で、PP 集団を、以下のとおり、研究群に細分した。23 人の対象をコルテキソロン - 17 - プロピオネート溶液 5 % 群、25 人の対象をビヒクル溶液群。

20

【0279】

6ヶ月の時点における、非軟毛標的面積における毛髪数 (TAHC) のベースラインからの変化 (主な効能エンドポイント)

【0280】

2ヶ月、4ヶ月、及び6ヶ月の時点で集めた標準化マクロ写真からのデジタル画像解析を使用して、非軟毛標的面積における毛髪数 (TAHC) を計算した。表 16 は、PP 集団についての、6ヶ月の時点での非軟毛 TAHC のベースラインからの変化について報告している。値は、治療6ヶ月後の、頭皮の 1 cm^2 領域における、非軟毛毛髪の数、ベースラインからの変化を意味している。

30

【0281】

【表 16】

表 16. 6ヶ月の時点での、非軟毛 TAHC のベースラインからの変化

6ヶ月の時点での、非軟毛TAHCのベースラインからの変化 (面積: 1 cm^2)	コルテキソロン-17 α - プロピオネート5%溶液 (実施例4b) n	ビヒクル
PP集団		
N	23	25
平均値	12.7	2.9
中央値	13.0	1.0
標準偏差	32.94	18.08
最小、最大	-66.0、86.0	-26.0、50.0

40

【0282】

上のデータで示したように、コルテキソロン - 17 - プロピオネート 5 % 溶液は、6ヶ月の時点で、ビヒクルと比較して非軟毛 TAHC が、ベースラインからより大きく変化した。(実施例 4b による) コルテキソロン - 17 - プロピオネート 5 % 溶液は、非軟毛 TAHC のベースラインからの平均変化 (2.9) を有したビヒクルに対して、非軟毛

50

T A H C のベースラインからのより大きな平均変化 (1 2 . 7) を有した。

【 0 2 8 3 】

6 ヶ月の時点における発毛評価

【 0 2 8 4 】

対象は、自身の頭皮のベースライン標準化全体写真を使用して、6 ヶ月の時点における「リアルタイム」標準化全体写真と横に並べて比較し、H G A についての比較評価を行った。対象は、7 段階スケールを使用して発毛を評価した。図 1 は、6 ヶ月の時点における2 つの治療群についての、H G A の度数分布を示す。この図において、負の H G A スコア (- 3、- 2、及び - 1) は、「好ましくない」と名付けられた全体 H G A スコアにグルーピングされ、スコア 0 は「変化無し」と名付けられ、正のスコア (+ 1、+ 2 及び + 3) は、「好ましい」と名付けられた全体 H G A スコアにグルーピングされた。6 ヶ月の時点における P P 集団の H G A スコアは、表 1 7 で報告されている。

【 0 2 8 5 】

【表 1 7 】

表 1 7 . 6 ヶ月の時点における P P 集団の H G A スコア

HGAスコア	コルテキソロン-17 α - プロピオネート5%溶液 (実施例4b)	ビヒクル 対象の数(%)
	対象の数(%)	
+3	1(4.3%)	0(0.0%)
+2	3(13.0%)	2(8.0%)
+1	5(21.7%)	2(8.0%)
0	8(34.8%)	11(44.0%)
-1	5(21.7%)	8(32.0%)
-2	1(4.3%)	2(8.0%)
-3	0(0.0%)	0(0.0%)

【 0 2 8 6 】

頭皮の発毛を「好ましい」と評価した対象集団は、ビヒクル (1 6 %) と比較して、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート 5 % 溶液 (3 9 %) で一方的に多かった。好ましい発毛となったこれらの対象において、発毛を大いに増加した (+ 3)、適度に増加した (+ 2)、及び僅かに増加した (+ 1) と評価した対象集団は、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート 5 % 溶液においてそれぞれ 4 %、1 3 %、及び 2 2 %、並びに、ビヒクルにおいてそれぞれ 0 %、8 %、及び 8 % であった。6 ヶ月の時点による、治療群 (P P 集団) の両方についての重み付き平均 H G A を計算した。コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート 5 % 溶液は、プラセボ (- 0 . 2 4) と比較して、6 ヶ月の時点でより高い H G A 重み付き平均 (0 . 3 0) を有した。

【 0 2 8 7 】

このデータは、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート 5 % 溶液群の対象は、ビヒクル溶液と比較して大規模な改善を有したことを示している。

【 0 2 8 8 】

6 ヶ月の時点における発毛指数 (H G I)

【 0 2 8 9 】

対象は、自身の頭皮のベースライン標準化全体写真を使用して、6 ヶ月の時点における「リアルタイム」標準化全体写真と横に並べて比較し、H G I についての比較評価を行った。医療効果アンケートでの3 つの質問により、発毛をベースラインと比較した。頭皮の発毛を「好ましい」と評価した対象集団は、ビヒクル (Q 1 : 1 6 %、Q 2 : 1 2 %、及び Q 3 : 2 0 %) と比較して、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート 5 % 溶液におい

て大きかった（Q 1：39%、Q 2：35%、及びQ 3：43%）。

【0290】

6ヶ月の時点における発毛満足スケール（HGS S）

【0291】

対象は、自身の頭皮のベースライン標準化全体写真を使用して、6ヶ月の時点における「リアルタイム」標準化全体写真と横に並べて比較し、HGS Sについての比較評価を行った。5つの質問を用いて、毛髪の外観/発毛をベースラインから比較した。頭皮の発毛に満足した対象集団は、ビヒクル溶液と比較してコルテキソロン - 17 - プロピオネート5%溶液で多かった。質問番号1～5（Q 1～Q 5）に関して、頭皮の発毛を好ましい（スコア + 1、+ 2 及び + 3）と評価した対象集団は、ビヒクル溶液（Q 1 / Q 3：8%、Q 2 / Q 4 / Q 5：20%）と比較してコルテキソロン - 17 - プロピオネート5%溶液で多かった（Q 1：38%、Q 2～Q 5：30%）。コルテキソロン - 17 - プロピオネート5%溶液に関して、6ヶ月の時点において、HGS S質問のいずれに対しても「非常に不満」（スコア - 3）となった対象はいなかったが、ビヒクルに関しては、6ヶ月の時点で、HGS S質問の全てにおいて、「非常に不満」だった対象が数名いた。

【0292】

6ヶ月の時点における、医師による全般重症度評価（IGA）

【0293】

6ヶ月の時点で、調査者らは、ベースラインで記録した対象の頭皮の標準化全体写真を使用して、7段階スケールを用いて、対象の頭皮の発毛のその時点での評価と比較した。図2は、6ヶ月の時点における、2つの治療群（1つはコルテキソロン - 17 - プロピオネート、1つはビヒクル溶液）についてのIGA度数分布を示す。図2において、負のIGAスコア（- 3、- 2 及び - 1）を、「好ましくない」と名付けられた全体IGAスコアにブルーピングし、スコア0は「変化無し」と名付けられ、正のスコア（+ 1、+ 2 及び + 3）を、「好ましい」と名付けられた全体IGAスコアにブルーピングした。6ヶ月の時点におけるPP集団についてのIGAスコアが、表18で報告されている。

【0294】

【表18】

表18. 6ヶ月の時点におけるPP集団についてのIGAスコア

IGAスコア	コルテキソロン-17 α - プロピオネート5%溶液 (実施例4b)	ビヒクル 対象の数(%)
	対象の数(%)	
+3	0(0.0%)	0(0.0%)
+2	3(13.0%)	0(0.0%)
+1	7(30.4%)	9(36.0%)
0	11(47.8%)	11(44.0%)
-1	1(4.3%)	4(16.0%)
-2	1(4.3%)	1(4.0%)
-3	0(0.0%)	0(0.0%)

【0295】

好ましいIGAスコア（スコア + 1、+ 2 及び + 3）を有した対象集団は、ビヒクル群（36%）よりもコルテキソロン - 17 - プロピオネート5%溶液群で高く（43%）、好ましくないIGAスコア（スコア - 1、- 2 及び - 3）を有した対象集団は、ビヒクル（20%）と比較してコルテキソロン - 17 - プロピオネートで少なかった（9%）。両方の治療群（PP集団）に関して、6ヶ月の時点での重み付き平均IGAを計算した。6ヶ月の時点で、コルテキソロン - 17 - プロピオネート5%溶液はプラセボ（0.12）と比較して高いIGA重み付き平均（0.43）を有した。

【 0 2 9 6 】

このデータは、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート 5 % 溶液群の対象は、ビヒクル溶液と比較して大規模な改善を有したことを示している。

【 0 2 9 7 】

局所耐容性と有害事象評価

【 0 2 9 8 】

局所耐容性評価分析を、試験物品を少なくとも 1 回塗布した対象全て (ITT 集団) で行った。LTA の各サインの発生は調査を通して低く、一般に、治療群間で同様であった。報告された局所耐容性サインについては、大部分のサインが、治療後に存在する痒み、スケーリング、紅斑、毛嚢炎、色素沈着過剰、及び色素減少 (発生の降順) について最小限 ~ 中程度の深刻度であった。

10

【 0 2 9 9 】

有害事象 (AE) の発生は治療群間で同様であり、大部分の事象は通常は深刻度が中程度であり、試験物品には関係しなかった。コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート 5 % 溶液群においては、AE は 31 人の対象のうち 18 人で発生した (58.1%) が、ビヒクル群では、AE は 33 人の対象のうち 17 人で発生した (51.5%)。AE の大部分は中程度であった。ビヒクル群では 4 つの AE が深刻と評価され、これらのうち 1 つのみ (頭痛) が、試験物品に関係する可能性があった。コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート群では、深刻な AE は生じなかった。

【 0 3 0 0 】

20

重要なことに、全身抗アンドロゲン性反応による可能性があると考えられる有害事象 (例えば、リビドーの低下、勃起不全、及び / 又は射精疾患) は、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート 5 % 溶液で治療した患者のいずれにおいても、6 ヶ月間発生しなかった。

【 0 3 0 1 】

結論

【 0 3 0 2 】

調査は、限定数の対象における第 2 相 POC 調査であり、調査群間での統計学的な有意差を示すだけの影響力はなかった。しかしこの調査は、ビヒクルと比較して、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネート 5 % 溶液において発毛の優れた改善を示した。6 ヶ月の時点で、PP 集団では、ビヒクル (2.9) と比較して、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネートでは、非軟毛標的面積における毛髪数 (TAHC) のベースラインからの優れた変化があった (12.7)。発毛評価アンケート (調査の別の一次効能エンドポイント) の結果は、定量的な TAHC 測定と一致し、頭皮発毛を好ましいと評価した対象の割合は、ビヒクル (16%) と比較してコルテキソロン - 1 7 - プロピオネート (39%) で大きかった。頭皮発毛を好ましいと評価した対象においては、コルテキソロン - 1 7 - プロピオネートは、ビヒクルと比較して大規模な改善を有する傾向にあった。二次エンドポイントの結果は一般的に、一次エンドポイントの結果に一致した。

30

【 0 3 0 3 】

実施例 10 : 15 % (w/v) 溶液

40

【 0 3 0 4 】

溶媒混合物中に治療薬を可溶化した後、酸化防止剤 (アスコルビルパルミテート) と乳化剤 (ポリソルベート 80) を添加することにより、下表 19 に示す成分を有するコルテキソロン - 1 7 - プロピオネートの 15 % (w/v) 溶液を調製した。

【 0 3 0 5 】

【表 19】

表 19

成分	量(g/100mL)	量(Kg/20Lバッチ)
コルテキソロン-17 α -プロピオネート	15.000	3.000
ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol(登録商標))	28.000	5.600
アルコール(エタノール)	28.000	5.600
アスコルビルパルミテート	0.500	0.100
ポリソルベート80	0.100	0.020
プロピレングリコール	100mLに対する適量	20Lに対する適量

10

【0306】

実施例 11：実施例 4b の配合物と、市販されているフィナステリド 1 mg 錠剤 (PROPECIA (登録商標)) の効果の比較

【0307】

米国食品医薬品局 (FDA) がオンラインで公開している 2 つの第 3 相臨床試験で記載されている、フィナステリド 1 mg 錠剤 (PROPECIA (登録商標)) の結果に基づくと、実施例 9 で報告されているように、コルテキソロン - 17 - プロピオネート 5 % 溶液 (実施例 4b による) について、6 ヶ月の時点での、非軟毛 TAHC のベースラインからの平均変化は、フィナステリド 1 mg 錠剤 (商標名 Propecia (登録商標)) を 1 日 1 回経口投与した 2 つの第 3 相臨床試験で観察される、6 ヶ月の時点における、非軟毛 TAHC のベースラインからの平均変化に非常に類似している、と結論を下すことができる。下表 20 は、FDA によりオンラインで公開されている、PROPECIA (登録商標) について NDA で記載されている 2 つのフィナステリド試験における、6 ヶ月の時点での、TAHC のベースラインからの変化 (活性フィナステリド群のデータ) を報告している。

20

【0308】

【表 20】

表 20. 2 つのフィナステリド第 3 相臨床試験における、6 ヶ月の時点での、TAHC のベースラインからの平均変化 (活性フィナステリド群のデータが報告されている) ー 元のデータ

30

試験	6 ヶ月の時点での、非軟毛 TAHC のベースラインからの変化 (標的面積: 5.1 cm ² 、1 インチの直径の円に相当)
087	69.5
089	58.4
組み合わせ (試験 087 + 089)	62.4

【0309】

2 つのフィナステリド試験において、標的面積は 5.1 cm² であり、これは 1 インチ直径の円に対応する。フィナステリド試験で得た、6 ヶ月の時点における、TAHC のベースラインからの変化と、本発明の実施例 9 の試験 (標的面積が 1 cm² であったもの) における、コルテキソロン - 17 - プロピオネートで得た、6 ヶ月における TAHC のベースラインからの変化を比較するために、表 21 に示す標的面積を有する全表面の差を考慮に入れて、元のフィナステリドデータを再計算した (すなわち、値を 5.1 で除した)。

40

【0310】

【表 2 1】

表 2 1. 1 cm^2 の標的面積で再計算した、2つのフィナステリド第3相臨床試験の6ヶ月の時点における、TAHCのベースラインからの平均変化
(活性フィナステリド群のデータが報告されている)

試験	1 cm^2 の標的面積で再計算した、6ヶ月の時点での、 非軟毛TAHCのベースラインからの変化
087	13.6
089	11.5
組み合わせ(試験087+089)	12.2

10

【0311】

したがって、フィナステリドの、6ヶ月の時点での、TAHCのベースラインからの変化は以下のとおりであった。試験087においては13.6、試験089においては11.5、2つの試験の組み合わせにおいては12.2。これらの値は、実施例4bにしたがって調製したコルテキソロン-17-プロピオネート5%溶液に関する、PP集団での6ヶ月の時点における、TAHCのベースラインからの変化(12.7)にほぼ同一であることが明らかである。上述のように、6ヶ月の時点で、1日1回経口投与したフィナステリド1mg錠剤と、患者の頭皮に1日2回局所投与したコルテキソロン-17-プロピオネート5%溶液の、発毛として測定した効能は類似している。

【0312】

20

本明細書における専門語又は用語は、説明の目的のためであり、限定を行うためのものではない。そのために、本明細書の用語及び/又は専門語は、本明細書における教示及び手引きの観点から、当業者に解釈されなければならない。

【0313】

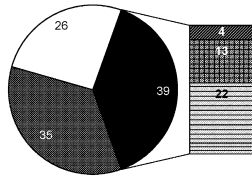
本発明の広がり及び範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても限定されるべきではないが、以下の特許請求の範囲及びそれらの等価物に従ってのみ規定されるべきである。

【0314】

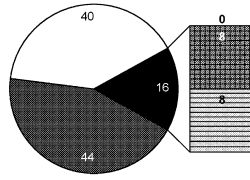
本出願で言及又は参照される全ての特許、特許出願、及び他の参考文献は、それらの全体が参照として本明細書に援用されている。

30

【図 1】

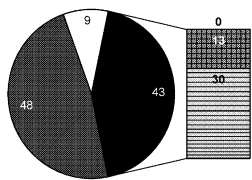
コルテキソロン-17 α -プロピオネート5%溶液

ビヒクル溶液

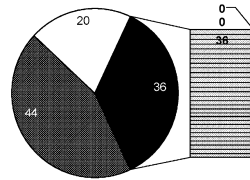


HGAスコア: ○ 好ましくない ● 変化無し ● 好ましい ■ +3 ▨ +2 ▤ +1

【図 2】

コルテキソロン-17 α -プロピオネート5%溶液

ビヒクル溶液



IGAスコア: ○ 好ましくない ● 変化無し ● 好ましい ■ +3 ▨ +2 ▤ +1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14

(72)発明者 ロンゴ, ルイーダ マリア
 イタリア国 アイ - 2 2 0 6 0 コモ フィジーノ セレンツァ, ヴィア プリヴァータ オル
 セニーゴ 1 2

審査官 今村 明子

(56)参考文献 特表2007-532634(JP,A)
 特表2013-504522(JP,A)
 特表2007-522199(JP,A)
 History of Changes for Study: NCT02279823, ClinicalTrials.gov archive [online], 2014年10月30日, [2020年4月24日検索], インターネット, <URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02279823?A=1&B=1&C=merged#StudyPageTop>>
 ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, 2004年, Vol.54, No.12, pp.881-886

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S
 (STN)