

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6912852号  
(P6912852)

(45) 発行日 令和3年8月4日(2021.8.4)

(24) 登録日 令和3年7月13日(2021.7.13)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/568	(2006.01)	A 6 1 K 31/568
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22

請求項の数 25 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-540032 (P2013-540032)
(86) (22) 出願日	平成23年11月17日 (2011.11.17)
(65) 公表番号	特表2013-543004 (P2013-543004A)
(43) 公表日	平成25年11月28日 (2013.11.28)
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/061254
(87) 國際公開番号	W02012/068410
(87) 國際公開日	平成24年5月24日 (2012.5.24)
審査請求日	平成26年11月17日 (2014.11.17)
審判番号	不服2018-34 (P2018-34/J1)
審判請求日	平成30年1月4日 (2018.1.4)
(31) 優先権主張番号	61/534,174
(32) 優先日	平成23年9月13日 (2011.9.13)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	511134551 ホワイト マウンテン ファーマ, インコ ーポレイテッド アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101 28、ニューヨーク、アパートメント 8 エー、90ス ツリート 21イー.
(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(72) 発明者	ホワイト, ヒラリー, ディー. アメリカ合衆国 バーモント州 0506 7-0148、エス. ポムフレット、ディ ンズモア ロード 195

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】対象における慢性または解決不能な疼痛を処置するための、および/または痛覚閾値を高めるための方法、およびこれに用いる医薬組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

疼痛に対する 1 ) 非ステロイド性抗炎症薬もしくは NSAID 鎮痛剤 ; 2 ) モルヒネ関連のオピオイド鎮痛剤クラスの薬物 ; または 3 ) 抗うつ薬のいずれか 1 つも服用していないテストステロン欠乏症状を有する女性のヒト対象における、慢性炎症性疼痛を軽減するための、疼痛を軽減する量のテストステロンを含む組成物であって、

ここで、女性のヒト対象は、約 0.1 ng / mL ~ 約 1.0 ng / mL の D S L (診断システム研究所)基準範囲の下半分である、約 0.5 nm / mL 以下の総テストステロン血清レベルを有し、

疼痛は、安全かつ効果的に軽減され、

組成物が、約 1.0 mg ~ 約 1.2.8 mg のテストステロンの 1 日単位用量を女性のヒト対象に送達するために製剤化され、

ここでこの送達により、遊離テストステロン血清レベルまたは 24 時間遊離テストステロン A U C が治療効果および安全性のために必要なレベルを超えて上昇することなく、正常状態の総テストステロン血清レベルがもたらされ、

ここで送達が、経皮投与による、前記組成物。

## 【請求項 2】

女性のヒト対象の総テストステロン血清レベルを、ベースラインから約 0.1 ng / mL ~ 約 1.0 ng / mL の D S L 基準範囲の中間または上部範囲に回復させるが、基準範囲の上限を顕著に超えず、有害な臨床的副作用がない、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

解決不能なストレッサー状態に起因する疼痛を患っている女性のヒト対象における慢性炎症性疼痛を軽減するための、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

解決不能なストレッサー状態が、心的外傷後ストレス障害 (P T S D) 、事故、外傷、手術、自己免疫疾患、慢性未解決または急性のウイルス感染、感染症、癌、慢性疲労または物理的ディストレス、神経障害、痛覚過敏、アロディニア、悲嘆、感情的ディストレス、うつ病、気分変調、外科的生殖腺除去、薬理学的に誘発される生殖腺除去、D S M - I V 障害 3 0 7 . 8 0 ( 心理的要因に関連した疼痛性障害 ) および D S M - I V 障害 3 0 7 . 8 9 ( 心理的要因と一般身体疾患の両方に関連した疼痛性障害 ) からなる群から選択される、請求項 3 に記載の組成物

10

## 【請求項 5】

組成物が経皮投与用ゲルとして製剤化され、ここでゲルは、テストステロンおよび薬学的に許容し得る担体を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 6】

遊離テストステロン血清レベルが、約 1 . 0 0 p g / m L ~ 約 3 . 3 p g / m L に上昇し、24時間遊離テストステロン A U C レベルが、約 3 5 . 1 8 p g - h / m L ~ 約 7 2 . 6 0 p g - h / m L に上昇する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 7】

遊離テストステロン血清レベルが、約 2 . 0 0 p g / m L ~ 約 3 . 3 p g / m L に上昇し、24時間遊離テストステロン A U C レベルが、約 4 0 p g - h / m L ~ 約 6 5 p g - h / m L に上昇する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

20

## 【請求項 8】

疼痛に対する 1 ) 非ステロイド性抗炎症薬もしくはN S A I D 鎮痛剤 ; 2 ) モルヒネ関連のオピオイド鎮痛剤クラスの薬物 ; または 3 ) 抗うつ薬のいずれか 1 つも服用していないテストステロン欠乏症状を有する男性のヒト対象における、慢性炎症性疼痛を軽減するための、疼痛を軽減する量のテストステロンを含む組成物であって、

ここで、男性のヒト対象は、約 2 . 4 n g / m L ~ 約 9 . 5 n g / m L のMayo (Mayo Medical Laboratories) 基準範囲の下半分である、約 6 n g / m L 以下の総テストステロン血清レベルを有し、

30

疼痛は、安全かつ効果的に軽減され、

組成物が、約 3 5 m g ~ 約 1 0 0 m g のテストステロンの 1 日単位用量を男性のヒト対象に送達するために製剤化され、

ここでこの送達により、遊離テストステロン血清レベルまたは 24 時間遊離テストステロン A U C が治療効果および安全性のために必要なレベルを超えて上昇することなく、定常状態の総テストステロン血清レベルがもたらされ、

ここで送達が、経皮投与による、前記組成物。

## 【請求項 9】

テストステロンの 1 日単位用量が、定常状態の総テストステロン血清レベルを、約 4 . 0 n g / m L ~ 約 9 . 5 n g / m L の範囲内に投与後少なくとも 24 時間維持するように選択される、請求項 8 に記載の組成物。

40

## 【請求項 10】

遊離テストステロン血清レベルが、約 9 0 p g / m L ~ 約 3 0 0 p g / m L に上昇し、24時間遊離テストステロン A U C レベルが、約 3 5 0 p g - h / m L ~ 約 8 0 0 p g - h / m L に上昇する、請求項 8 に記載の組成物。

## 【請求項 11】

組成物が、テストステロンおよび少なくとも 1 種の薬学的に許容し得る担体から本質的になる、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 12】

女性のヒト対象が、内因性オピオイドペプチド欠乏であり、組成物が、女性のヒト対象

50

の内因性オピオイドペプチド産生を増加させる、請求項1に記載の組成物。

【請求項13】

内因性オピオイドペプチドが、エンケファリン、エンドルフィン、ダイノルフィン、アドレノルフィン、アミドルフィン、およびオピオルフィンからなる群から選択される、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

内因性オピオイドペプチドレベルが、脳脊髄液において測定される、請求項12に記載の組成物。

【請求項15】

疼痛に対する1)非ステロイド性抗炎症薬もしくはNSAID鎮痛剤；2)モルヒネ関連のオピオイド鎮痛剤クラスの薬物；または3)抗うつ薬のいずれか1つも服用していない慢性炎症性疼痛を患っているテストステロン欠乏の女性のヒト対象の痛覚閾値を高めるために用いられる、痛覚閾値を高める量のテストステロンを含む組成物であって、

女性のヒト対象が、約0.1ng/mL～約1.0ng/mLのDRL基準範囲の下部分である、約0.5ng/mL以下の総テストステロン血清レベルを有し、

女性のヒト対象の痛覚閾値は、高められ、

組成物が、約1.0mg～約12.8mgのテストステロンの1日単位用量を女性のヒト対象に送達するために製剤化され、

ここでこの送達により、遊離テストステロン血清レベルまたは24時間遊離テストステロンAUCが治療効果および安全性のために必要なレベルを超えて上昇することなく、定常状態の総テストステロン血清レベルがもたらされ、

ここで送達が、経皮投与による、前記組成物。

【請求項16】

女性のヒト対象のテストステロン血清レベルを、ベースラインから約0.1ng/mL～約1.0ng/mLのDRL基準範囲の中間または上部範囲に回復させるが、基準範囲の上限を顕著に超えず、有害な臨床的副作用がない、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

C反応性タンパク質の上昇、赤血球沈降速度の上昇または解決不能なストレッサー状態から選択される少なくとも1つのテストステロン欠乏症を患う女性のヒト対象の痛覚閾値を高めるための、請求項15に記載の組成物。

【請求項18】

女性のヒト対象が、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、事故、外傷、手術、自己免疫疾患、慢性未解決または急性のウイルス感染、感染症、癌、慢性疲労または物理的ディストレス、神経障害、痛覚過敏、アロディニア、悲嘆、感情的ディストレス、うつ病、気分変調、外科的生殖腺除去、および薬理学的に誘発される生殖腺除去、DSM-IV障害307.80(心理的要因に関連した疼痛性障害)およびDSM-IV障害307.89(心理的要因と一般身体疾患の両方に関連した疼痛性障害)からなる群から選択される解決不能なストレッサー状態を患っている、請求項15に記載の組成物。

【請求項19】

組成物が経皮投与用ゲルとして製剤化され、ここでゲルは、テストステロンおよび少なくとも1種の薬学的に許容し得る担体を含む、請求項15～18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項20】

遊離テストステロン血清レベルが、約1.00pg/mL～約3.3pg/mLに上昇し、24時間遊離テストステロンAUCレベルが、約35.18pg·h/mL～約72.60pg·h/mLに上昇する、請求項15～18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

遊離テストステロン血清レベルが、約2.00pg/mL～約3.3pg/mLに上昇し、24時間遊離テストステロンAUCレベルが、約40pg·h/mL～約65pg·h/mLに上昇する、請求項15～18のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 2】

疼痛に対する 1 ) 非ステロイド性抗炎症薬もしくは N S A I D 鎮痛剤 ; 2 ) モルヒネ関連のオピオイド鎮痛剤クラスの薬物 ; または 3 ) 抗うつ薬のいずれか 1 つも服用していない慢性炎症性疼痛を患っているテストステロン欠乏の男性のヒト対象の痛覚閾値を高めるために用いられる、痛覚閾値を高める量のテストステロンを含む組成物であって、

男性のヒト対象が、約 2 . 4 n g / m L ~ 約 9 . 5 n g / m L の Mayo 基準範囲の下半分である、約 6 n g / m L 以下の総テストステロン血清レベルを有し、

男性のヒト対象の痛覚閾値は、高められ、

組成物が、約 3 5 m g ~ 約 1 0 0 m g のテストステロンの 1 日単位用量を男性のヒト対象に送達するために製剤化され、

ここでこの送達により、遊離テストステロン血清レベルまたは 24 時間遊離テストステロン A U C が治療効果および安全性のために必要なレベルを超えて上昇することなく、定常状態の総テストステロン血清レベルがもたらされ、

ここで送達が、経皮投与による、前記組成物。

## 【請求項 2 3】

テストステロンの 1 日単位用量が、定常状態の総テストステロン血清レベルを、約 2 . 4 n g / m L ~ 約 9 . 5 n g / m L の範囲内に投与後少なくとも 24 時間維持するように選択される、請求項 2 2 に記載の組成物。

## 【請求項 2 4】

遊離テストステロン血清レベルが、約 9 0 p g / m L ~ 約 3 0 0 p g / m L に上昇し、24 時間遊離テストステロン A U C レベルが、約 3 5 0 p g - h / m L ~ 約 8 0 0 p g - h / m L に上昇する、請求項 2 2 に記載の組成物。

## 【請求項 2 5】

組成物が、テストステロンおよび少なくとも 1 種の薬学的に許容し得る担体から本質的になる、請求項 1 5 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本出願は、2010 年 11 月 18 日に出願された米国仮特許出願第 61/415,258 号、および 2011 年 9 月 13 日に出願された米国仮特許出願第 61/534,174 号に対する優先権を主張し、これらの出願の各々はその全体が本明細書に組み込まれる。

## 【0 0 0 2】

## 緒言

本発明は、ヒト対象に対し、疼痛を軽減するアンドロゲンを安全かつ効果的な方法で投与することに関する。本発明は、アンドロゲン欠乏症状（本明細書の別の箇所で定義される）を有するヒト対象における、解決不能な慢性または急性の疼痛（以下では慢性疼痛または疼痛のどちらかで呼ぶ）を軽減する方法であって、ヒト対象に対して、疼痛を軽減する量のアンドロゲンを含む組成物を投与することを含む前記方法に関し、ここで、段落 [ 0 0 1 8 ] ~ [ 0 0 1 9 ] で議論されるように、対象のアンドロゲン血清レベルは基準範囲内の安全なレベルに回復されて、疼痛は安全かつ効果的に軽減される。本発明におけるこの炎症性または慢性疼痛は、下の段落 [ 0 0 2 3 ] ~ [ 0 0 2 7 ] に記載されるように、線維筋痛症とは異なる、別のものである。

## 【0 0 0 3】

本発明はまた、解決不能な疼痛を有するかまたは有さない患者両方において、ヒト対象に対し、痛覚閾値を高めるアンドロゲンを安全かつ効果的な方法で投与することにも関する。本発明はさらに、段落 [ 0 0 0 8 ]、[ 0 0 2 9 ] ~ [ 0 0 3 3 ]、および [ 0 0 4 1 ] に定義されるようなアンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象の、痛覚閾値を高める方法であって、痛覚閾値を高める量のアンドロゲンを含む組成物を対象に投与することを含む前記方法に関し、ここで、対象のアンドロゲン血清レベルは適切な基準範囲内の安全なレベルに回復されて、これにより対象の痛覚閾値は、安全かつ効果的に高められる。

## 【0004】

解決不能な疼痛または低閾値疼痛を処置するための、アンドロゲンの使用はユニークである。本発明は、慢性炎症性疼痛状態による疼痛に、およびその処置戦略の処方にに関する。かかる慢性疼痛状態は、慢性疼痛に対する多くの異なる処置を開発するための中心として見られてきた。したがって、多くの処置戦略の概念化は、これらの疼痛状態それぞれについての疼痛の原因の理解を中心に展開されてきており、それぞれが治療への最善のアプローチの例として有益である。簡単に述べれば、処置は、慢性疼痛の異なる種類それぞれのために開発しなければならなかった。本発明は、この集団への異なるアプローチに焦点を当てており、そのアプローチとは、疼痛を、アンドロゲンレベルを枯渇させアンドロゲン欠乏状態を誘発する、環境的および/または遺伝的素因のいずれかから派生する種々の生物学的ストレッサーに起因するものとして見ることによるものである。解決不能な疼痛を処置するための現在の標準実践の疼痛療法は、アンドロゲン性ステロイドホルモンのクラスの薬物を含まない。同じアプローチは、痛覚閾値の低い患者の処置にも適用される。

10

## 【0005】

本発明のすべての態様について記載されるように、アンドロゲンは、生物学的活性を有するアンドロゲンであり、「生物活性アンドロゲン」または「アンドロゲン」とも呼ばれる。これは様々な手段によって投与され、経皮または経粘膜投与、経口投与、持続放出カプセル、注射による、および座薬による、などを含むがこれらに限定されない。アンドロゲンは、毎日投与することもできる。あるいは、アンドロゲンは、対象に対して任意の期間投与することができ、ここで対象の疼痛は緩和され、および/または対象の疼痛閾値は安全かつ有効的に高められる。またアンドロゲンは、疼痛のない対象に対して任意の期間投与することができ、ここで対象の疼痛閾値は安全かつ有効的に高められる。またアンドロゲンは、対象における内因性オピオイドペプチドのレベルを高めるために投与することができる。

20

## 【背景技術】

## 【0006】

慢性または急性疼痛のための現在の治療の多くは、効果がないか、および/または便益に対してかなりのリスクを有するか、どちらかである。今まで、治癒して幸福感を得られるような方法で疼痛を解決することができない患者において、慢性または急性疼痛どちらかに対する、信頼性の高い満足できる方法を見出すことは困難である。いくつかのよりよく知られている疼痛治療は、以下の使用を含む：1) 非ステロイド性抗炎症薬またはNSAID鎮痛剤；2) モルヒネ関連のオピオイド鎮痛剤クラスの薬物、例えばオキシコドンおよびヒドロモルファン；および3) 抗うつ薬の使用、例えばセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)および選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)クラスの薬物であって、デュロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、およびフルオキセチン、三環クラスの抗うつ薬を含むもの；および認知行動療法。しかし、これらのアプローチは全て、有効性の欠如、および/または多くの場合便益を上回る意図しない副作用のどちらかに悩まされている。例えば、NSAIDクラスの鎮痛剤は、一定期間にわたって慢性疼痛に使用する場合、重要な消化管の刺激を引き起こし得る。オピオイドまたはモルヒネ関連クラスの薬物に関しては、最近のデータによれば、長期の使用が、それ自体疼痛の原因となり疼痛を引き起こし得ることが示されている(Mao, J., "Opioid-induced Abnormal Pain Sensitivity," *Current Pain and Headache Reports*, 2006, 10:67-70)。また、オピエートに対する副作用は、吐き気および嘔吐、錯乱、免疫機能不全、男性における骨粗しょう症につながる正常以下のテストステロンレベル、中毒、時間経過による有効性の欠如(耐性)、および便秘を含む。抗うつ薬は、覚醒障害、射精障害およびオーガズム達成困難を含む性機能障害の副作用を有するものとして、ならびに自殺のリスク増加についてのFDA指令によるブラックボックス警告を有するものとして、臨床分野でよく知られている。抗うつ薬のその他の一般的な副作用としては、吐き気、不眠、めまい、振戦、および性欲減退が挙げられる。

30

## 【0007】

40

50

性ステロイドホルモンは通常、性的健康についての診療の場 (clinic) において重要であると考えられているが、慢性疼痛を軽減するための診療の場において、日常的診療または標準療法として使用されたことはなかった。アンドロゲン、エストロゲンおよびプログesterone、またはそれらのアゴニストおよびアンタゴニストは、性的障害を治療するための診療の場において生殖内分泌学者により使用される。これらのホルモンの使用は、通常、生殖や二次の性的形質などの性機能に関係のない部分では考慮されていない。しかし最近になって、例えばエストロゲンは、男性の健康において骨プレートの形成に重要であることが認識されている (Smith et al., The New England Journal of Medicine, 1994, 331:1056-1061 ; Ohlsson and Vandenberg, European J. of Endocrinology, 2009, 160:883-889)。同様にアンドロゲンは、生殖におけるその役割を超えて、総合的な健康のために重要な10あるらしい。本発明は、健康な血清レベルのテストステロンの、疼痛の軽減および/または痛覚閾値を高めることについての非生殖性神経内分泌の健康に対する、および幸福な感情を促進するための、重要性に関する。また性ホルモンは、特にエストロゲン、プログesterone、そして今テストステロンは、主観的幸福感と生活の質に相関させ得るとの証拠が蓄積されている。実際、テストステロンを含む性ステロイドホルモンの高すぎるかまたは低すぎるレベルは、幸福感の喪失をもたらす。具体的には、テストステロンは、ドーパミン、セロトニン、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA)、およびエンケファリン作動性に影響を与える可能性があり、そのすべてが幸福感および気分の変調に寄与する。診療の場においてテストステロン欠乏を評価するための最良の方法は、血液血清レベルが基準範囲の下半分にあるヒト対象において、低すぎるアンドロゲンレベルの臨床症状を探すことである。20

#### 【0008】

アンドロゲン不全の臨床症状は、限定することなく、性欲減退、インポテンス、慢性疲労、不眠、ほてり、発汗、脱毛症または脱毛、気分変化、気分変動、神経衰弱、幸福感の喪失、不十分なエリスロポエチンの産生などによる貧血、記憶障害、集中できないこと、アルツハイマー病（アンドロゲン不全の患者はより高いリスクを有する）、男性更年期（アンドロゲンの低い産生）、寝汗、無排卵性月経周期、無月経、月経過多、機能性子宮出血、子宮出血、希発月経、頻発月経、筋肉量の減少、骨粗しょう症、圧迫骨折、および肥満（不健康的な脂肪対筋肉比）を含み得る（段落 [0041] 参照）。また、糖尿病、高血圧症、クラインフェルター、ウィルソン・ターナーおよびアンドロゲン非感受性症候群などの疾患は、性機能低下症を発生し得る。30

#### 【0009】

急性 v/s 慢性疼痛。急性疼痛は、通常は神経系で誘発されて、個人に対して外傷の可能性と状況への対処の必要性を喚起する感覚である。慢性疼痛は異なっている。通常は本来炎症性である慢性疼痛は、国立神経疾患・脳卒中研究所により、6カ月以上持続可能な、持続性の痛みとして定義されている。ここで、疼痛信号は神経系において、数週間、数ヶ月、さらには数年間もの間発火し続ける。例えばぎっくり腰などの初期の災難や重篤な感染症があったのかもしれません、または例えば関節炎、癌、もしくは耳の感染症などの痛みの継続的な原因が存在しているかもしれないが、しかし神経系は不適切にも、これを抑制して痛みの侵襲を解決することができない。一部の人々は、いかなる過去の外傷や身体の損傷の証拠もなしで、慢性的な疼痛に苦しむ。疼痛の強度が時間と共に増幅され、疼痛の領域が増加されるところの、疼痛の時間的加重および「ワインドアップ」現象の関与が考えられているが、しかし、疼痛を制御するための生物学的メカニズムは、明確な定義がないままである。さらに、一部の人々が他の人々より痛みの影響を受けやすい理由は、よく理解されていない。多くの慢性疼痛状態は高齢者を襲うが、高齢者に限定されるものではない。一般的な慢性疼痛の病状には、頭痛、腰痛、癌性疼痛、関節炎の痛み、神経の痛み（末梢神経または中枢神経系自体への損傷に起因する疼痛）、そしていわゆる「心因性」の疼痛（過去の病気や外傷、または神経系の内部または外部の損傷の、目に見える任意の徵候による疼痛ではなく、例えば心理的な外傷によるもの）が含まれる。ここで我々は疼痛を、解決不能な慢性または急性の炎症性疼痛、または、個体の上/内部への解決不能なス40

トレス／ディストレスによる、異常に低い痛覚閾値として定義する。

【0010】

疼痛に伴う、または疼痛により引き起こされる多くの状態があり、そのうちのいくつかには慢性疼痛が関与する。慢性疼痛の処置に関する多数の理論もある。現在大規模な研究が、疼痛に関する、疼痛が体内でどのように伝達され知覚されるかについて、および疼痛を克服するかまたは少なくとも緩和する処置についてなされている。身体における受容器の重要性および、いくつかの神経伝達物質がどのように機能するかが研究されているが（例えばMillan, 2000, *Prog. Neurobiol.* 66:255-474参照）、しかし臨床における効果的な処置の問題は解決されていない。

【0011】

個人に対するストレスは解決され得るが（「ユーストレス（eustress）」）、ストレスが個人によって解決できない場合（ディストレス）、これが解決不能な疼痛の基礎となり得る。慢性疼痛は、疾患、手術、様々な種類の外傷および／または物理的ディストレスを含む、多種多様のストレッサー条件とストレッサー状態の結果であり得ることが知られている。悲嘆などの感情的ディストレス、および免疫系、神経系、内分泌系、およびその他の生体系内の病的状態もまた、疼痛に寄与するストレッサー状態として機能し得る。かかるストレスは、女性と男性の両方で解決不能な疼痛をもたらし得る。Selyeはストレスを、「任意の要求に対する、身体の非特異的反応。ストレッサーは、任意の時にストレスを生産する作用因子（agent）である」として定義している（Selye, *CMA Journal*, 1976, 15:53-56の53頁）。Selyeの「一般適応症候群」は、ストレスに対する個人の抵抗の3つの段階を認識する：最初の警告期、その警告に対する抵抗期、および解決されない場合に、疲憊期。さらにSelyeは、個人がストレッサーに対して、適応と対処応答によりストレスを解決するよう応答するという用語「ユーストレス」を作り出し、これは、個人のストレス応答が解決できない「ディストレス」に相対するものである。しかし、認知行動修正トレーニングにもかかわらず、例えば、ある個体は他よりもなぜ、より良く適応できるのか、または、以前に適応することができた個人がなぜ、もはやそうすることができなくなるのかは、よく理解されていない。言い換えれば、個人は時には、ストレスが解消されるようにストレスに適応することができ、一方別の状況では、この個人は適応できず、個人に対するストレスは未解決のままである。ストレスが解決されると、その結果はユーストレス状態である。ストレスが解決不能である場合、結果はディストレス状態であり、幸福感の欠如であり、疼痛および／または病気がもたらされる。問題の一部は、様々な神経内分泌や免疫経路が、いかにして我々のストレスへの応答を調節し、個人におけるユーストレスおよび幸福感を促進するかまたは促進できないかについての、理解不足である。戦闘訓練中に調査された個人によって例示されるように（Opstad, P.K., et al., *J. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992, 74:1176-83）、ストレスそれ自体が、身体のアンドロゲンの供給を異化し消耗させ得ることは、広く理解されていない。ここで本発明では、アンドロゲン療法はアンドロゲンの健康な血清レベルを回復し、それによりディストレスを改善することができ、部分的または完全にそのストレスを解決でき、幸福感とともにユーストレス状態を再確立することができる。さらに、アンドロゲン過剰の臨床的証拠なしに重要な臨床応答を提供しつつ、ストレスなしのアンドロゲンレベルを効果的かつ安全なレベルに回復するアンドロゲン療法は、疼痛の効果的な処理と抑制によって主に駆動され、そのメカニズムがここに明確に示される。最後に、一態様において、本発明は、ストレスを処理し疼痛を軽減可能なアンドロゲン療法の使用を包含する。

【0012】

解決不能な炎症性疼痛の現在の処置。慢性炎症性疼痛の処置には、急性疼痛に対するものと同じ処置のいくつかが含まれ、例えばオピオイド、非オピオイド鎮痛剤、および抗炎症薬などである。慢性疼痛の処置はまた、抗うつ薬、鍼治療、局所的な電気的刺激、および脳刺激などの追加のアプローチ、ならびに手術を含むことができる。一部の医師はプラセボを用い、これはいくつかのケースでは、疼痛の軽減または除去をもたらしている。精神療法、緩和、および薬物療法、バイオフィードバック、および行動修正もまた、慢性疼

10

20

30

40

50

痛の処置に用いることができる。

【0013】

性ステロイドホルモン、特にアンドロゲンは、疼痛の処理に重要となり得る。アンドロゲンおよびエストロゲンの両方が、動物モデルの痛覚に役割を果たすといういくつかの証拠があるが、しかしこれは、ヒトにおける慢性疼痛については十分に検討または承認されていない。さらに、性別は痛覚に影響を及ぼし得るようである。例えばテストステロンは、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) の産生を減少させ、一方エストラジオールはSHBG産生を増加させることが知られている。SHBGは、性ステロイドホルモンを生物学的に利用可能なプールから隔離するよう作用し、性ステロイドホルモンが血液脳関門 (BBB) を通過して中枢神経系に侵入することを防ぐ。血液脳関門は、エストラジオールよりテストステロンに対してより透過性であるという証拠が存在する；げっ歯類において、胎児は、テストステロンではなく、SHBG様タンパク質、すなわち末梢エストロゲンを中枢神経系から隔離するために作用すると考えられている胎児新生児 (fetoneonatal) エストロゲン結合タンパク質 (-フェトプロテイン) を有している (MacLusky et al., Science, 1981, 211:1294)。また、SHBGが、性ホルモンが血液脳関門を通過して中枢神経系へと侵入するのを防ぐことができるという概念は、ヒト-げっ歯類モデルにおいて示されている (Pardridge W.M. et al. The American Journal of Physiology, 1980, 239:1 E103-E108)。これらの知見は、血清から血液脳関門を通過して中枢神経系へと最も効果的に遷移して抗痛覚を媒介するのは、17-エストラジオールではなく、テストステロンであるという理論とも一致している。疼痛信号を伝達するのに重要であることが知られているのは、脊髄の侵害受容リレーニューロンであり、逆にこれらはまた、疼痛の抑制にも関与し得る。

【0014】

性腺または性ステロイドホルモンは、炎症細胞応答を下方制御する。性腺ステロイドホルモン (エストロゲン、プロゲスチンおよびアンドロゲン) と炎症の間に逆相関があることはよく知られている。まず、思春期において、胸腺が対応して「退縮」するときに性腺ステロイドホルモンの血清レベルが急上昇し、この時、胸腺細胞充実性が低下し、胸腺細胞の発達が低下し、胸腺移出T細胞 (RTE) (末梢胸腺細胞、T細胞またはTリンパ球としても知られている、の良好な尺度であり、炎症において重要である) によって測定される、胸腺細胞の末梢への出力が減少する。第2に、妊娠中、性腺ステロイドホルモンの血清レベルが急上昇し、これによりさらに胸腺退縮が生じ、その結果末梢胸腺細胞数が顕著に減少するが、これはそうでなければ胚を異物として認識して拒絶する。妊娠中の胸腺T細胞出力の減少と同時に、感染への高感受性、例えば風疹 (はしか) 感染への妊娠の高リスク、が生じ、これは流産傾向をもたらし得 (これ自体は、母親の胎児に対する免疫耐性を克服するための炎症反応であり、それにより胎児を異物として拒絶する)、または胎児に深刻な害をもたらす。実際に研究者は、妊娠中の感染に対するこの感受性の増加を用いて、動物を病原体 (そうしないと免疫系によって排除される病原体) に成功裏に感染させ、これらの病原体を研究するための動物モデル系を作製する。第3に、生殖腺除去 (例えば動物の卵巣摘出) は、胸腺退縮の逆転、胸腺細胞充実性および胸腺出力の回復、および末梢T細胞レパートリーの増加 (多様性および数の両方において) をもたらす (Perisic M. et al., "Role of ovarian hormones in age-associated thymic involution revisited," Immunobiology, 2010, 215(4):275-293)。第4に、動物への性腺ステロイドホルモンの注射による、外因性ホルモンを用いた性腺摘出の援助は、末梢の胸腺細胞とT細胞の数を減少させる (Zoller A.L. et al., "Murine pregnancy leads to reduced proliferation of maternal thymocytes and decreased thymic emigration," Immunology, 2007 121(2):207-215)。

【0015】

女性におけるホルモン補充療法は、アンドロゲンではなく、エストロゲンおよびプロゲスチンに焦点を当てている。Women's Health Initiative (WHI) の臨床試験は、その目的が、健康な女性における経口投与の併用ホルモン補充療法のリスクと利点を、エスト

ロゲンおよび酢酸メドロキシプロゲステロンを使用して予測的に評価することであったが、比較的最近になって中止された (Fletcher, S. W., et al., J. Amer. Med. Assoc., 2002, 288: 366-368)。冠状動脈性心臓病、乳癌、脳卒中、および肺塞栓症のリスク増加は、大腸癌、子宮内膜癌、股関節骨折およびその他の原因による死亡における利点の増加を上回り、これらのホルモンを服用している女性の間の危険率の包括指標について、小さいながらも統計的に有意なリスクの増加をもたらす。しかし著者らは、彼らの研究は健康な女性のみを評価しており、ホルモン欠乏症状を有する者を評価していないことを指摘した。これは、処置によって、ホルモンの血清レベルが、同年齢の女性のホルモンの正常なレベルを超えるレベルに上昇した可能性があることを意味する。さらに、これらの処置は経口的に投与された。他の送達経路、例えば経皮系も検討すべきであり、その理由は、経皮送達がこれらの患者の便益を増加させ、および/またはリスクを減少させ得るからである。W H I の研究の著者により、ホルモン補充療法が依然として、例えば、ほてりなどの閉経周辺期症状の緩和に有効であると考えられることが指摘された。W H I の試験の完了以来、ホルモン補充療法は、W H I の試験に比べて若年層の 50 ~ 59 歳の女性において、より大きな利点とより少ないリスクを示すことが見出されている (van de Weijer et al., Maturitas, 2008, 60:59)。2009 年 3 月 31 日、エストロゲン補充療法から救済を得られなかった女性のほてりに対して処方された、エストロゲンと組み合わせたメチルテストステロン (Solvay からのESTRATEST (R)) が市場から撤退されたが、これは、Solvay が FDA に対して有効性を実証できなかったためである。FDA の新しい規制システム (薬効の検討および実装、DES I) はESTRATEST (R) に対して薬効を証明するための追加の試験を要求し、これにより、ESTRATEST (R) は、FDA の DES I リストの未承認薬のカテゴリに該当することを余儀なくされた。

#### 【0016】

アンドロゲン療法は、例えばエイズにおいて、筋肉の消耗に対して有効であるが、慢性炎症性疼痛状態を処置するためには承認されていない。性ホルモン補充療法を評価するほとんどの臨床試験では、女性におけるエストロゲンおよびプロゲスチンに焦点を当てている。テストステロン欠乏の可能性のある個体におけるテストステロン補充療法については、経皮送達システムを使用して対処され始めている。例えば、筋肉量の低下のある疾患状態は、経皮的なテストステロン投与で処置することができる。これには、AIDS の女性における消耗性症候群 (Miller, K., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83: 2717-2725; Javanbakht, M. et al., J. of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, 85:2395-2401) が挙げられる。

#### 【0017】

しかし依然として、慢性疼痛のための、安全かつ効果的で最小限の副作用の疼痛用治療剤を開発する必要性は、満たされていない。また、テストステロンなどのアンドロゲンが欠乏している女性および男性の両方によって頻繁に経験される、解決不能な慢性および急性疼痛のための処置を提供する必要がある。

#### 【発明の概要】

#### 【0018】

アンドロゲンは、疼痛およびディストレスの感覚を調節するのに有用となり得る；したがって、アンドロゲン療法は、解決不能な慢性炎症性疼痛状態またはそれらに関連するディストレス状態の処置に使用することができる。本発明は、慢性疼痛状態、およびその処置戦略の処方にに関する。本発明の基礎は、女性および男性に影響を及ぼすストレッサー状態による慢性疼痛の、テストステロンによる処置であり、該ストレッサー状態は、アンドロゲン欠乏状態またはアンドロゲン欠乏症状を引き起こすために、かかる患者における疼痛の感覚に重大な影響を有する（「ディストレス」）。したがって、テストステロンを含むアンドロゲンが欠乏している女性および男性両方が経験する慢性疼痛に対する処置を提供して、慢性疼痛またはストレッサー状態を緩和する必要性が存在する。

#### 【0019】

ここで本発明の基本的原理および基礎（アンドロゲン療法により慢性炎症性疼痛を処置

10

20

30

40

50

するための ) は、動物におけるこれらの異なる観測を、アンドロゲンがヒトにおける慢性疼痛を抑制または下方制御する基本メカニズムを提供する、統一的経路 ( 「サークル仮説」 ) に組み入れることである。図 3 A ~ 3 B は、下の段落 [ 0042 ] ~ [ 0046 ] により完全に記載されているように、中枢神経系における痛覚に関連するテストステロンについての仮説の代謝経路を示す。通常、疼痛刺激またはストレス状態は、サブスタンス P を上方制御し、サブスタンス P は实际上、CNS における疼痛またはストレスについての信号である。疼痛またはストレスはまた、セロトニンレベルの低下を引き起こし、したがって幸福感を減少させる。そしてサブスタンス P は、脊髄の侵害受容リレーニューロン内のアロマターゼを刺激する。このサブスタンス P によるアロマターゼの制御は、身体が疼痛やストレスに適切に対応できるようにするために、迅速かつ複雑な方法で作用することができる、プロテインキナーゼとリンタンパク質ホスファターゼにより媒介される。テストステロンは、アロマターゼの基質として、エストロゲンよりもはるかに容易に血液脳関門を通過することができ ( 性ステロイドホルモンの血液脳関門 ( BBB ) を越えての通過は、性ホルモン結合グロブリンおよびアロマターゼ酵素学によって高度に制御されている ) 、こうして脊髄侵害受容リレーニューロンにおけるアロマターゼが、中枢神経系内でテストステロンを 17 - エストラジオールに変換することを許容する。エンケファリン ( オピオイドペプチド ) は、17 - エストラジオールに応答して脊髄侵害受容リレーニューロン内で発現され、疼痛の抑制とサブスタンス P の負のフィードバックの下方制御が生じ、これにより経路の全サークルを休止状態に戻す。しかし未解決の慢性炎症性疼痛またはその他のストレッサー や外傷を有する患者では、このサイクルは「フラストレートされて ( frustrated ) 」進行することができない：テストステロンは、未解決の慢性炎症性疼痛またはストレッサー 状態に応答して消耗されて枯渇し、脊髄での 17 - エストラジオールの枯渇が生じ、例えばエンケファリンなどのオピオイドペプチドが産生できなくなり、および疼痛 / ストレス状態が緩和できなくなる。したがって、不十分なテストステロンのレベルによって、初期の疼痛刺激やストレッサーからの回復が不可能となるのみでなく、これらはまた、慢性疼痛状態に寄与して、ディストレスの状態 ( 他の場所で定義する ) の確立を助ける。アロマターゼはまた、脊髄に加えて脳および末梢でも見出され、これらのメカニズムが疼痛およびストレスに応答して CNS および末梢でも生じることを可能とする。このサークル仮説は、以下の段落 [ 0042 ] ~ [ 0046 ] でより詳細に議論されている。

#### 【 0020 】

アンドロゲンの背景。 一般に本発明で用いるアンドロゲンは、生物学的に活性なアンドロゲンである。生物学的に活性なアンドロゲンは、それらの天然の状態で活性であることができ、また対象が摂取すると生物学的に活性な状態に代謝される、前駆体またはプロドラッグであってもよい。生物学的に活性なアンドロゲンは、テストステロン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、デヒドロエピアンドロステロン、ダナゾール、フルオキシメステロン、オキサンドロロン、ナンドロロンデカノアート、ナンドロロンフェンプロピオナート、オキシメタロン、スタノゾロール、メタンドロステノロン、テストラクトン、ブレグネノロン、ジヒドロテストステロン、メチルテストステロン、生物活性アンドロゲン前駆体、またはテストステロンエステルであってよいが、これらに限定はされない。本発明は、上記の ( または他の ) 任意のアンドロゲンの使用を組み込むことができるが、テストステロンはしばしば、典型的なアンドロゲン化合物として論じられる。

#### 【 0021 】

アンドロゲンは、アンドロゲン受容体に結合するだけでなく、細胞内でアンドロゲン受容体 ( AR ) から独立した経路を介して作用し、低テストステロンの生理学的影響およびその結果としての幸福感の損失を、改善し逆転させることができる。本発明は、AR レベルおよび AR から独立したレベルの両方で作用できて、アンドロゲン欠乏の症状を軽減する。本発明の処置は、一次療法として、他の薬理剤の代わりに、またはこれと組み合わせることができる。当業者は、これらの教示に基づいて、かかる処置の恩恵を受けるであろう患者を識別することができ、患者に用いるための効果的および安全な用量を決定するこ

10

20

30

40

50

とができる。

【 0 0 2 2 】

アンドロゲンは疼痛を調節することができる：動物モデルにおいて、テストステロン濃度が上昇している場合、妊娠中の疼痛は、オピエート産生を介して軽減するように見える。事例証拠は、両側卵巣摘出（テストステロンは卵巣および副腎で生産される）を受けた女性において、疼痛症状の危険性が高いことを示唆し、一方、症状は、妊娠中の患者では一時的に和らげられるように見える。妊娠中、片頭痛の頻度が低下し、顎障害（TMD）の疼痛が軽減することが知られており、また妊娠後、性ステロイドホルモンレベルが通常よりも大きく低下する可能性がある場合、幸福感が喪失され得る（Sances G. et al., *Cephalgia*, 2003, 23:197-205）。

10

【 0 0 2 3 】

アンドロゲンは、非炎症性線維筋痛症患者の臨床症状を改善することができる（反直感的概念、何故ならば、アンドロゲンは歴史的に、疼痛反応に影響を与えるホルモンというよりも生殖ホルモンであると考えられてきたため）。一般にアンドロゲンと性ステロイドホルモンについての多くの科学文献は、これらの再生を促進する能力に関するものである。アンドロゲンは特に、筋力の促進におけるその役割と乱用の可能性について注目される。

【 0 0 2 4 】

Whiteら（米国特許第5,935,949号および米国特許第7,799,769号）は前に、以下のような概念の最初の証拠を提供する研究を行った：すなわち、女性の線維筋痛症の患者に経皮的に投与されたテストステロンが、血清ホルモン濃度を、ベースラインレベルから閉経前の女性に通常見出されるレベル付近まで大幅にかつ安全に上昇させ、かつ、非炎症性の線維筋痛症の圧痛点の疼痛症状を、一緒になってこの症候群を定義するその他の線維筋痛症の症状と共に改善することができ、しかもアンドロゲン過剰症の症状の広範なリストのいずれも誘発することなしにであった。

20

【 0 0 2 5 】

米国特許第7,799,769号および米国特許第5,935,949号のどちらも、本発明の段落 [ 0 0 2 5 ] ~ [ 0 0 2 9 ] に記載の非線維筋痛症の慢性炎症性疼痛状態に関するものではなく、またこれらをカバーするものでもない。前述の特許について上に記載したような線維筋痛症の圧痛点の疼痛が、多くの他の種類の疼痛から区別されること、およびアンドロゲンホルモン療法が、痛覚閾値の低い、臨床または未解決のストレス状態における、非線維筋痛症の慢性炎症性疼痛を軽減するためには考慮されていないことは、明らかである。

30

【 0 0 2 6 】

慢性炎症性疼痛は、線維筋痛症の筋肉圧痛点疼痛から、臨床的に区別される。慢性炎症性疼痛が、線維筋痛症に関連する圧痛点の非炎症性疼痛とは異なる臨床的実体であることは明らかである。この結論は、以下に基づく：1) 精神障害の診断と統計マニュアル（DSM）の医療診断用の基準は明らかに異なっている；2) 線維筋痛症は、未知のメカニズムのびまん性の疾患であり、腰の上および下側ならびに右および左側の、明確な広範かつ痛みを伴う圧痛点により定義され；慢性炎症性疼痛の原因は一般的に知られており、例えば自己免疫、癌、感染症および外傷などにおいて見出される、骨、神経、および結合組織の病理に関連することができる（ただし、その他のストレッサーも慢性炎症性疼痛を引き起こし得る）；3) 赤血球沈降速度は、線維筋痛症患者では変化しないが、慢性炎症性疼痛状態では上昇する；4) 慢性炎症性疼痛患者の多くは、処置のために神経科医や麻酔科医を訪ね、一方線維筋痛症の患者は、一般にリウマチ専門医を訪ねる；5) 各群で用いられる処置および鎮痛剤は一般的に異なっている（慢性炎症性疼痛患者は鎮痛剤、オピオイド、筋弛緩薬などを処方され - 例えば腰痛に関する場合；線維筋痛症患者は、鎮痛剤と共に、睡眠のために抗うつ薬および/または鎮静剤を処方される）；6) 外傷または事故に起因する神経炎症性疼痛のために、多くの場合固定化が必要であるが、線維筋痛症患者には固定化を推奨されない；7) 線維筋痛症の疼痛はほとんどが女性に生じるのに対し、慢性炎症性疼痛のリスクは男性と女性で同等である。

40

50

## 【0027】

慢性炎症性疼痛患者のための臨床試験は、線維筋痛症患者のためのものとは異なる。さらに、医師が行うことができる異なる検査があり、これもまた、特定の状態の病因と、患者の状態を分類する方法についての指標を与える。例えば、赤血球沈降速度、または「赤沈」として知られている臨床検査は、患者の赤血球が所定時間に試験管またはアッセイ容器の底に沈降する速度を測定する。これは、患者における炎症プロセスの存在を示す非特異的な検査である。炎症反応は、疼痛信号を神経系に伝達する白血球からの、免疫系由来のメディエーターの指標である。そして通常、慢性炎症性疼痛状態を処置するのは神経科医である。すべての慢性炎症性疼痛状態は、陽性または上昇した「赤沈」を有し、炎症プロセスが確認される。一方線維筋痛症は、線維筋痛症がリウマチ学の病気であり、かかる患者は「正常」な赤沈から変化していない「赤沈」を有する点で、慢性炎症性疼痛とは異なる。これは線維筋痛症が、例えば慢性炎症性疼痛などの、自己免疫疾患または感染症の状態を代表するものとは大きく異なるプロセスにより引き起こされることを示す。さらに、慢性炎症性疼痛を有する患者ではテストステロンのレベルは低下する可能性があり、低いテストステロンレベルは高度炎症状態をもたらし得、慢性炎症性疼痛状態を悪化させる。慢性炎症性疼痛を呈する患者は神経科医を訪ねる傾向があり、一方線維筋痛症患者はリウマチ専門医を訪ねる傾向がある。一般的には、これらの2つの異なるセットの医師は、独自に異なる処置に精通している。例えば、多くの線維筋痛症患者を診るリウマチ専門医は、同じ処置を、多くの慢性炎症性患者が訪ねる神経科医が見るようには見ないであろう。これらは2つの異なる医療の世界であり、神経科の疼痛の医師は、線維筋痛症の処置を、慢性炎症性疼痛を処置する方法としては検討しない。例えば、神経科医はオピオイド鎮痛剤を処方する可能性があり、これは実際にテストステロンのレベルを低下させ、疼痛を悪化させるという、意図しない結果をもたらし得る。

10

20

30

## 【0028】

本発明の医療技術の当業者は、炎症性慢性疼痛患者に対して、非炎症性の線維筋痛症の圧痛点の慢性疼痛のために開発されたテストステロンゲル療法を適用しないであろう。炎症性慢性疼痛患者を処置する臨床医は、この時点では、線維筋痛症患者のために開発された療法を用いて彼らの患者を処置することについて、いくつかのレベルで制約される。まず、本発明の前には、ヒトの慢性炎症性疼痛に対するテストステロン療法の有効性についての、基本メカニズムが解明されていなかった。第2に、現在の臨床実践のパラダイムおよび賠償制約 (reimbursement constraints) のために、医師は、痛みの根拠となる証拠に基づくメカニズムの経路に限定されたベストプラクティスに留まることになる。事実医師らは、証拠に基づくベストプラクティスの医療の使用に、これまで以上に制約されつつある。したがって、現在までの医療行為は、生殖免疫学の基礎となる概念 (White et al., "CD3+CD8+ CTL Activity Within the Human Female Reproductive Tract," J. Immunol., 1997, 158(6):3017-3027)、または線維筋痛症の圧痛点疼痛のための療法 (米国特許第5,935,949号および第7,799,769号参照) を、本明細書に記載の慢性炎症性疼痛に対するアンドロゲン療法とリンクさせることに失敗してきた。具体的には、段落 [0042] ~ [0046] で説明する「サークル仮説」は、本発明の前には進展されてこなかった。第3に、認可外の処方はFDAにより制限されており、FDAはこれに対する訴訟を、特に乱用の可能性のある療法に対して強化してきた。

40

## 【0029】

慢性炎症性疼痛状態およびアンドロゲン欠乏の臨床徴候と症状を有する患者を識別する。A) アンドロゲン療法により慢性炎症性疼痛を軽減する。本発明は、ヒト対象における慢性炎症性疼痛またはディストレス状態を軽減する方法であって、1)ヒト対象が、以下のいずれか1つを有することを診断すること：a) C反応性タンパク質の上昇、b) 赤血球沈降速度の上昇、c) 次のDSM-IV規定の障害のいずれか1つ：心理的要因に関連した疼痛性障害 307.80、心理的要因と一般身体疾患の両方に関連した疼痛性障害 307.89、アルツハイマー型を含む認知症と血管性認知症 290、アルコール関連障害 291、薬物離脱と精神病性障害 292、気分、不安、および精神障害 293、認知症、

50

認知障害、および頭部外傷を含む健忘障害 294、気分障害 206.90；不安障害 300、男性と女性の性的障害 302.70～302.74, 302.9；アルコールおよび薬物依存性障害 303、アルコール、薬物、およびニコチン中毒 305；睡眠障害 307.42；急性ストレス障害 308、心的外傷後ストレス障害を含む適応障害 309、人格障害 310；抑うつ障害 311；睡眠障害 327、神経遮断薬誘発性障害 332、333；男性性障害 607/608、女性性障害 625；加齢関連認知低下 780.93、d) 段落 [0008]、[0029]～[0033]、および [0041] に記載されたアンドロゲン欠乏症の臨床症状、または、e) 本明細書の別の箇所、例えば段落 [0041] に記載された未解決のディストレス状態；および、2) 対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること、を含む、前記方法に関する。対象が上記(1)で定義された徵候の少なくとも1つを、2)適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルと共に有する場合；アンドロゲンを含む組成物の疼痛軽減量をヒト対象に投与することができ、ここで疼痛は安全かつ効果的に軽減されるか、またはディストレス状態が改善される。

#### 【0030】

慢性炎症性疼痛状態およびアンドロゲン欠乏の臨床徵候を有する患者を識別する。B)  
アンドロゲン療法により患者の痛覚閾値を高める。本発明はまた、ヒト対象の痛覚閾値を高める方法であって、ヒト対象が、上記段落 [0029] の(1)で定義された徵候の任意の1つを有することを診断すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；そして、対象が、上記段落 [0029] の(1)で定義された徵候の少なくとも1つを、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルと共に有する場合に、痛覚閾値増加量のアンドロゲンを含む組成物を、ヒト対象に対して投与することを含み、ここで対象の痛覚閾値は安全かつ効果的に高められる、前記方法に関する。

#### 【0031】

アンドロゲン療法についての患者の検査と評価。本発明はさらに、ヒト対象がアンドロゲン投与から恩恵を受けるかどうかを決定するための方法であって、必要に応じて、以下の検査および評価の任意の組み合わせ：A) 上記段落 [0029] の(1)で定義された徵候の任意の1つについて検査すること；B) 対象の血清を検査して、そのアンドロゲンレベルが適切な基準範囲の下半分にあるかどうかを決定すること；C) アンドロゲン欠乏の臨床症状について患者を検査すること、これには、限定することなく、性欲減退、性機能障害、慢性疲労、貧血、筋肉：脂肪の低い比率、および脱毛症を含む；D) 疼痛レベルを評価すること；E) 対象の痛覚閾値を評価すること；および／またはF) 限定することなく疼痛、身体機能、心理的機能、全体的健康および睡眠を評価するものを含む、測定基準を用いて検査すること、を含む、前記方法に関する。対象がアンドロゲン療法の基準を満たす場合、アンドロゲンを含む組成物を対象に対して投与することができ、ここで対象のアンドロゲン血清レベルは、適切な基準範囲の中間～上部範囲に回復される。

#### 【0032】

本発明はまた、ヒト対象がアンドロゲン投与から恩恵を受けるかどうかを決定するためのキットであって、対象がアンドロゲンの投与によって処置可能なアンドロゲン欠乏症を有すると診断するための指示書を含む、キットにも関する。この指示書は、ヘルスケア提供者に対して、対象のアンドロゲン血清レベルをいかにして検査し、対象が段落 [0029] の基準のいずれかを満たすかどうかをいかにして決定するかについての指示を含む。指示書はさらに、ヘルスケア提供者に対して、対象の痛覚閾値をいかにして検査するかを指示すること；および、対象が、適切な基準範囲の下半分にあるアンドロゲンレベル、低い痛覚閾値、および上記段落 [0029] の(1)の徵候の少なくとも1つを有する場合に、ヘルスケア提供者に対して、対象にアンドロゲンを含む組成物を投与するように指示することを含み；こうして、対象のアンドロゲン血清レベルは適切な基準範囲の中間～上部範囲に回復され、臨床症状または低い痛覚閾値は安全かつ効果的に改善される。

#### 【0033】

10

20

30

40

50

本発明はまた、アンドロゲン欠乏および内因性オピオイドペプチド欠乏のヒト対象における、内因性オピオイドペプチド産生を増加させる方法にも関する。方法は以下を含む：ヒト対象が、以下の少なくとも1つ：a) C反応性タンパク質の上昇、b) 赤血球沈降速度の上昇、c) DSM-IV 307.80障害、d) DSM-IV 307.89障害、またはe) 未解決のストレッサー状態、を有することを診断すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；対象が、低い内因性オピオイドペプチドレベルを有するかどうかを決定すること；および対象が、以下の少なくとも1つ：a) C反応性タンパク質の上昇、b) 赤血球沈降速度の上昇、c) DSM-IV 307.80障害、d) DSM-IV 307.89障害、またはe) 未解決のストレッサー状態を、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルおよび低い内因性オピオイドペプチドレベルと共に有するかどうかを決定すること；アンドロゲンおよびオピオイドペプチド欠乏を有するヒト対象に対して、アンドロゲンを含む組成物を投与すること、ここで、対象の内因性オピオイドペプチド産生は増加される。

## 【0034】

本発明によれば、アンドロゲン療法は、本発明の上記態様の全てのために投与されるべき、一次療法である。さらに、本発明によれば、一次アンドロゲン療法を受ける対象はまた、外因性オピオイド誘発性性腺機能低下症または一次アンドロゲン療法に加えてかかる補助オピオイド療法を必要とする可能性のある別の状態を有する場合に、補助オピオイド療法も受けてよい。さらに、アンドロゲンは本発明の方法の一次療法として留まるが、その他の化合物、例えば限定することなく抗うつ薬もまた、補助療法として投与してよい。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0035】

本発明の一定の側面は、添付の図面を参照して考慮することで、詳細な説明によりさらによく理解されるであろう。

## 【0036】

【図1A-C】図1A～1Cは、女性患者の集団における血清の総テストステロン濃度が、テストステロンゲル療法に応答して増加することを示す。

## 【0037】

【図2A-C】図2A～2Cは、女性患者の集団における遊離のテストステロン濃度が、テストステロンゲル療法に応答して増加することを示す。

## 【0038】

【図3A-B】図3A～3Bは、正常(A)および欠乏(B)対象における中枢神経系の痛覚に関連した、テストステロンの仮説の代謝経路を示す。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0039】

本開示は多くの異なる形態で実施することができるが、図面および議論の提示は、本開示が1または2以上の本発明の原理の例示であって、本発明のいずれの1つをも、解説されている態様に限定することを意図するものではない、という理解の上でなされている。

## 【0040】

なぜアンドロゲン療法は、未解決の疼痛、未解決のディストレス状態、または疼痛への耐性の低下に対して有効なのか。本発明は、いかにして、そしてなぜ、アンドロゲンが疼痛の病態生理の重要な部分であり、慢性炎症性疼痛を有する個人にアンドロゲンを治療的に与えた場合に、アンドロゲン処置がその疼痛を顕著に解決するのかにも関する。「アンドロゲン療法」とは、単一のアンドロゲンまたはアンドロゲンの組み合わせの投与を含むことを意味する。アンドロゲンの投与は、単回投与またはある期間にわたる投与であることができる。「緩和する」とは、患者に対して、病気の症状または状態に耐えることを容易にし、これを軽減または低減させ、または軽くして開放することを意味する。「アンドロゲンが欠乏した」または「アンドロゲン欠乏(症)」とは、1)患者のテストステロン血清レベルが基準範囲の下半分にあり、かつ以下の少なくとも1つを伴うことを意味する：2 a)段落[0028]に記載したように、慢性もしくは急性の未解決な炎症性疼痛の

10

20

30

40

50

存在（本明細書の別の箇所で定義される疼痛評価）、またはディストレス状態もしくはアンドロゲン欠乏の症状、2 b）幸福感の欠如と共に低い痛覚閾値（本明細書の別の箇所で定義される閾値検査）、または2 c）ストレスに適応または解決することの失敗（別の箇所において、「ディストレス」の不適応および未解決状態として定義されたストレッサー）。「一次療法」とは、対象に対して与えられる主要なまたは最初に用いられる治療であって、慢性炎症性疼痛の処置のため、対象の痛覚閾値を高めるため、または対象の内因性オピオイドペプチドの産生および/またはレベルを増加させるための、前記治療を意味する。「補助療法」または「アジュバント療法」とは、対象の一次療法を増強または補完するために与えられる、二次療法を意味する。

【0041】

10

疼痛とストレッサー状態は関連しており定義される。さらに、本発明の焦点は、多様な種類のストレッサーに付随する疼痛であって、限定はされないが以下を含むものにある：1) P T S D、これは戦闘またはシェルショックまたは湾岸戦争症候群を含む、2) 事故、3) 外傷、4) 手術、5) 関節炎を含む、リウマチ性疾患などの自己免疫疾患、6) 慢性の未解決または急性のウイルス感染、7) 感染症、8) 癌、9) 慢性疲労または物理的ディストレス、10) 神経障害、11) 痛覚過敏、12) アロディニア、13) 悲嘆、感情的ディストレス、またはうつ病、14) 外科的または薬理学的に誘発される性腺摘出、または15) 気分変調。さらに含まれるのは、血清または脳脊髄液のサブスタンスPレベルの上昇を伴う疼痛状態、さらに、血清または脳脊髄液のエンドルフィン、および/またはセロトニン、ドーパミン、N M D A、またはエンケファリン作動性の低下を伴う疼痛状態であり、これらは全て、雌および雄において慢性疼痛を引き起こしえる。これらの条件をコードするD S M - I V 障害としては、コード307.80「心理的要因に関連する疼痛性障害」（心理的要因が疼痛に大きな役割を果たしている）；およびコード307.89「心理的要因と一般身体疾患の両方に関連する疼痛性障害」（心理的要因が疼痛に大きな役割を果たすことも果たさないこともある）が含まれ；急性および慢性の両方の疼痛を含み；および腹部、背部、骨、頭または脳、脚、腕、内臓、皮膚、免疫系、神経系および胸などの部位を含む。疼痛に影響を与える追加の障害は、上記段落[0029]に挙げられている。ストレス、ユーストレス、およびディストレスは、上記段落[0011]に定義されている。さらに対象は、慢性疼痛の原因となるかこれを悪化させる、追加のストレッサー状態を伴う慢性の身体疾患を有することもある。

20

【0042】

30

本発明の基本的原理または基盤（アンドロゲン療法により慢性炎症性疼痛を処置するための）は、動物における次の二見異なる観測を、アンドロゲンがヒトにおける慢性疼痛を抑制または下方制御するところの基本メカニズムを提供する、統合的経路（「サークル仮説」）に組み入れることである。図3 A ~ 3 B は、中枢神経系における痛覚に関連するテストステロンの仮説の代謝経路を示す。図3 A は、正常な個人における経路を示す。

健康状態におけるサークル仮説の概要：痛みの刺激、ストレス状態、または外傷は、サブスタンスPの増加によって信号伝達される。疼痛、ストレスまたは外傷はまた、セロトニンレベル（および、疼痛の下方制御の調節を助けるその他のストレス媒介性神経化学物質）を低下または変化させる原因となる（M.J. Millan, Progress in Neurobiology, 2002 66:355-474）。これにより、幸福感の喪失がもたらされる。サブスタンスPは、プロテインキナーゼおよびリンタンパク質ホスファターゼにより媒介される高度に調節されたプロセスにおいて、中枢神経系の侵害受容リレーニューロン内の酵素アロマターゼを刺激することが見出されており、ここでプロテインキナーゼおよびリンタンパク質ホスファターゼは、細胞機能の古典的「ゲートキーパー」レギュレーターとしてのそれらの状態と整合して、アロマターゼを（それぞれ）リン酸化および脱リン酸化する。アロマターゼはこれにより刺激されてその基質であるテストステロンに作用し、テストステロンは末梢から提供可能であって、血液脳関門（B B B）をこの目的のために通過することができ（これも高度に調節されたプロセスである；本明細書の別の箇所を参照）、C N S の脊髄後角内でテストステロンを17-エストラジオールに変換する。17-エストラジオールの増加

40

50

は、脊髄後角侵害受容リレーニューロンのエンケファリン（オピオイドペプチド）をコードするmRNAの、続く上方制御を引き起こす。これらのオピオイドペプチドは、サブスタンスPを下方制御でき（Zachariou et al., Euro. J. Pharmacol., 1997, 323:159-165）、また疼痛を抑制し、ストレッサー状態を健康なベースライン状態（ユーストレス）に近づけることができる。サブスタンスPの減少とセロトニンレベルの増加はまた、疼痛を抑制するかまたは「ワインドダウン（wind-down）」し、疼痛／ストレスの前の状態または「恒常性」、すなわち幸福感に戻るのを助ける。

#### 【0043】

アロマターゼは、脊髄の侵害受容リレーニューロンだけでなく、脳および末梢にも見出され、これらの任意の部位における疼痛経路に関して、非常に重要なプレイヤーとなり得る。さらに、テストステロンを（エストロゲンよりも）、末梢から血液脳関門を通って中枢神経系へと入りやすくするメカニズムが存在する。これらのメカニズムには、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）およびアロマターゼとその基質であるテストステロンの複雑な制御が、部分的に関与する。

#### 【0044】

アンドロゲン欠乏または不健康状態におけるサークル仮説の概要：図3Bは、慢性疼痛を有する患者における同じサイクルを示し、これは、段落[0011]～[0029]に定義された任意のストレッサーと関連することができる。慢性炎症性疼痛状態または解決不能なストレスもしくは外傷は、平衡障害またはディストレス状態をもたらし得、これはこれらの患者において、適切に解決されない。したがって、不適切または低すぎるアンドロゲン／テストステロンの患者は、次のような「フラストレートサイクル」を有することが予測される：上記の疼痛処理経路、すなわち通常は疼痛を解決し、患者を健康状態（ユーストレス）に戻す経路は、 BBBを通過して末梢から CNSに移行したテストステロンを絶え間なく利用し、最終的に脊髄後角侵害受容リレーニューロンのテストステロン枯渇をもたらす。上記のように、疼痛またはストレスについての信号として作用するサブスタンスPは、後角内でアロマターゼを刺激する。しかし、テストステロンが使い果たされて枯渢しているため、アロマターゼ酵素には利用可能な基質がなく、したがってアロマターゼは「フラストレートサイクル」に関与し、テストステロンを17-エストラジオールに変換できない。さらに、テストステロンが枯渢して17-エストラジオールが発現されないために、オピオイドペプチド（エンケファリン）は上方制御されず、オピエート媒介性の侵害受容信号の抑制が起きず、異常な、慢性の、広がる一方の、びまん性の疼痛「ワインドアップ」現象がもたらされる。フラストレートサイクルは、侵害受容C線維の繰り返し作用、疼痛の増加、および痛覚過敏、すなわち疼痛への過感受性および痛覚閾値の低下をもたらす。サブスタンスPは上昇したままであり、セロトニンは低下したままであり、患者は、疼痛への過感受性状態、または異常に低い痛覚閾値による疼痛の高リスク状態に留まって幸福感を喪失し、この状態は、例えばアンドロゲンまたはテストステロン補充療法により疼痛処理サイクルが回復されるまで継続する。まとめると、慢性疼痛はテストステロンを枯渢させ、サイクルはフラストレートし、疼痛は適切に処理されない。不十分なテストステロンレベルは、痛みの刺激、炎症性疼痛、ストレッサー、または外傷状態からの回復を媒介することができず、新しい平衡障害またはディストレス状態をもたらし、これはそのうちに、神経可塑性と呼ばれるプロセスを通して変更された神経回路またはパターンを設定し、これによってディストレス状態が定着される。

#### 【0045】

本質的に、これはエンケファリン、エンドルフィン、およびその他のオピオイドペプチド分子が侵害受容リレーニューロン上の阻害受容器を刺激するメカニズムと整合する。次に、サブスタンスPなどの興奮性エフェクターの放出が阻害され、これと共に興奮性エフェクターが放出される隣の場所における阻害受容器も阻害される（Zachariou et al., Euro. J. Pharmacol., 1997, 323: 159-165）。別の著者らもこれらの概念に対して、特に動物において知識を提供したが、テストステロン療法は、臨床で見られる慢性炎症性疼痛の広汎な種類に対して、すなわち、現在の一般的および標準の疼痛療法に抵抗性であり得

10

20

30

40

50

る疼痛の全てに対して、未だに用いられてはいない。

【0046】

サークル仮説の詳細：神経伝達物質として作用するサブスタンスPは、疼痛インパルスをCNS内の上行経路に沿って伝達することが知られている (Foldes, 1991 *Anaesthesia* 1, *Reanimat.*, 2005, 16:287-298 ; Siemion et al., *Amino Acids*, 2005, 29:161-176)。サブスタンスPはまた、炎症のマーカーでもある。したがってサブスタンスPは、免疫系と神経内分泌系の間の連絡を可能とし、末梢およびCNSの間の神経系の内部で、侵害受容信号伝達に介在する。性ステロイドホルモンが脊髄後角内でオピオイドペプチドを誘発することができ、さらに、このオピオイドペプチドがサブスタンスPを阻害できることが知られている (Zachariou et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 323:159-165)。本発明は、慢性疼痛状態の根本的な原因に關し、および1)彼らの性ステロイドホルモン濃度が疼痛信号を適切に減衰するには低すぎる場合、または2)ストレッサーそれ自体がテストステロンを枯渇させた場合のどちらかであるストレスの多い事象、これらのどちらの状態も侵害受容リレー信号を適切に下方調節することおよびワイドアップ疼痛現象を抑制することの失敗をもたらす、を経験する個人に関する。我々の患者の両方の種類、すなわち慢性の解決不能な炎症性疼痛の患者、および異常に低い痛覚閾値のディストレス患者は、この「サークル仮説」の文脈において理解することができる。

【0047】

サブスタンスP (Pは「粉体」を表し、これは神経組織抽出物の乾燥アセトン粉末中に発見されたからである)は、タキキニン神経ペプチドとしても知られているいくつかのニューロキニンペプチドの1つである。これらのペプチドは、通常長さが約10～約12のアミノ酸を形成して、神経細胞を興奮させ、行動反応を誘発し、平滑筋を収縮させるよう機能する。さらに、これらのペプチドは強力な血管拡張剤である。ヒトにおいて、ニューロキニンは2つのタキキニン遺伝子TAC1およびTAC3によってコードされる。TAC1は、ニューロキニンA (以前はサブスタンスKとして知られていた)、神経ペプチドK (また、ニューロキニンKとしても知られる)、神経ペプチドガンマおよびサブスタンスPをコードする。TAC1遺伝子の異なるスプライスフォームは、異なるニューロキニンの産生をもたらす。TAC3遺伝子は、ニューロキニンBをコードする。上述したように、サブスタンスPは痛覚に關与し、痛みを伴う炎症性傷害および組織損傷を末梢受容器からCNSへと送信し、そのため、これは炎症のよく知られたマーカーである。これは、神経伝達物質および神経修飾物質の両方として機能する。

【0048】

胸腺もまた慢性炎症性疼痛において役割を果たし得る。胸腺は、胸腺細胞を成熟させ発達させまたは「教育して」、それらが抹消組織へ遊出して、宿主を襲撃する「危険」、デイストレス、病原体等に応答することに役割を果たす、「主要リンパ器官」として知られている。胸腺T細胞は、炎症反応における主要成分であり駆動力であり、免疫系が認識した危険に応答する。これらのリンパ球は二相の方法で厳しく調節されており、まず、感染などの疾患に応答して増殖する (拡張相)。襲撃がクリアされ免疫系がもはや危険を感じしなくなると、これらの応答T細胞は収縮相を通過し、下方制御または死滅するようプログラムされて、無症状のレベルを再度確立する ('ユーストレス')。慢性炎症性疼痛状態には、免疫細胞のバランスの崩れた抑制なしの増大が関与するが、これは、自己免疫様ともなり得る炎症の環境であり、無症状の非炎症状態に戻ることができず、疼痛、ひりひり感、および適切に解決されない炎症 ('ディストレス') をもたらす。慢性炎症性疼痛状態に關連する共通のマーカーとしては、限定することなく、サブスタンスP、赤血球沈降速度の上昇、C反応性タンパク質またはCRPの上昇 (段落 [0029] 参照) が挙げられる。性腺ステロイドホルモンは炎症細胞を抑制するように作用することができ (段落 [0014] 参照)、およびこれと同時に、CNS内でのアロマターゼによるテストステロンのエストロゲンへの変換は、後角侵害受容リレーニューロンでの痛覚を抑制する。この痛覚信号伝達の下方調節は、侵害受容リレーニューロンのCNS下方経路内でも起きるようであり、疼痛を解決する。疼痛を制御する、脳構造から脊髄後角への下方性神経経路

10

20

30

40

50

の一般的な概説について：（参照：Millan, M.J. “Descending control of pain”, Progress in Neurobiology, 2002, 66:355-474）。本発明には、テストステロンの血清レベルをより高いレベルに高めることが関与し、このレベルとは、基準範囲内で安全であり臨床的に効果的であり、炎症性疼痛信号伝達を下方調節して疲労を緩和し、こうして健康的な無症状状態（ユーストレス）と幸福感を促進するようなレベルである。

#### 【0049】

内因性アンドロゲンの源とディストレスにおけるH P A / H P O 軸の役割。副腎低応答性を誘発する慢性的なストレスはまた、副腎でのアンドロゲン産生も減少させ得る。副腎は、正常な個体における循環テストステロン濃度の約25%を占め、性腺からさらに25%（閉経後の卵巣は、通常いくらかのアンドロゲンを生産し続ける）、および副腎と性腺の両方に由来する、主としてアンドロステンジオンである前駆体ホルモンから50%である。性ステロイドホルモンの産生は、H P O（視床下部 - 下垂体 - 卵巣 / 性腺）軸に加えてH P A（視床下部 - 下垂体 - 副腎）軸を介して、ストレスに応答して枯渇するか、および / または下方調節されることが見出されている（Opstad, J. Clin. Endocrin. Metab., 1992 74(5):1176-1183）。したがって、慢性的ストレスによる副腎低応答性は、テストステロン産生の大幅な減少をもたらす可能性があり、これは性腺機能の低減に追加され得る。

10

#### 【0050】

患者が経験する慢性疼痛は、H P A 軸内の機能不全ストレス応答、すなわち、過剰なA C T H 応答とコルチゾン応答の低下に関連していると考えられ、マスターストレスホルモンC R H（コルチコトロピン放出ホルモン）に対する副腎低応答性を示しており、これは開始事象が解決された後も持続する。顕著に上昇したサブスタンスP濃度は、全ての種類の慢性炎症性疼痛患者の脳脊髄液に見出すことができ、これらの患者における疼痛信号伝達の増加と関連するようであり、その理由は、末梢において、サブスタンスPがマスト細胞の脱顆粒およびヒスタミンの放出を誘導することができ、これが直接侵害受容ニューロンを（炎症性免疫細胞と共に）励起し、慢性疼痛状態でのワインドアップ現象を増幅するからである。

20

#### 【0051】

侵害受容性疼痛処理における性ステロイドホルモンの役割。データは、脊髄後角で疼痛信号を送信する侵害受容リレー細胞でのオピエート産生における、アンドロゲンおよびエストロゲンの役割を支持しており、疼痛知覚におけるテストステロンの関与についての基本メカニズムを提供する。この根拠はおそらく、負の調節神経信号が侵害受容性疼痛信号を下方調節し、安静健康状態または恒常性（「ユーストレス」の状態）を回復するという「ゲートコントロール理論」に関連している。慢性疼痛患者において、ストレッサー（「ディストレス」の状態）に起因する恒常性の損失はおそらく悪化し、これは、ストレス誘発性疲労またはテストステロンの異化作用によって駆動されて、テストステロン欠乏状態となる。神経可塑性とは、神経内分泌経路の能力であって、Melzack (Pain Mechanism: A New Theory, Science, 1965, 150(3699):971-979) およびその他によれば「アロスタシス」または「アロスタティックロード」と呼ばれる病理（または、Selyeによれば「ディストレス」の状態）に関連付けることができる、平衡状態が変化したセットに入る前記能力であり、これは疼痛に対する過敏性、疼痛の増幅、疼痛領域の拡大（ワインドアップ現象）を許容し、こうして慢性疼痛状態が確立される。免疫系だけでなく神経細胞に由来する疼痛の免疫メディエーターも、しばしばこの病理学に貢献する。

30

#### 【0052】

ストレッサーおよびストレス状態および疼痛の概念を、慢性炎症性疼痛を処置するためのアンドロゲン療法の概念に組み入れることは、新規かつユニークなアイディアである。慢性炎症性疼痛は、多くの異なる臨床症状および既知の原因を有する。しかしつつ、ストレッサー状態の重要性はよく理解されておらず、慢性炎症性疼痛状態の病因において対処されていない。また、健全な性ステロイドホルモンのバランスを考慮することは、疼痛クリニックの分野での標準的技法ではない。急性であれ長期であれ、ストレッサー状態は患者の全

40

50

身的防御に大きな被害を与え、ホルモンバランスを危うくし、これにより患者の疼痛状態に影響をおよぼす。

#### 【0053】

ストレッサー状態に入る患者は、後述するように、慢性的疼痛について2つの源からの高いリスクにさらされている。まず、対象が低いテストステロンを示すか、テストステロン欠乏の境界にあるか、またはテストステロン欠乏になっている場合で、かかる対象がストレッサー状態に入る場合に、慢性疼痛はより容易に起こり得る。したがって、この患者は高いリスクにあり、疼痛状態および臨床的「ディストレス」状態になりやすい。第2に、疼痛状態の対象が、初めは正常なアンドロゲンレベルであるにもかかわらずストレッサー状態になる場合、かかる対象の急性疼痛は、アンドロゲン枯渇およびアンドロゲン欠乏状態の発症のために慢性疼痛になり得る。両方の場合、アンドロゲン欠乏およびその症状のために、脊髄後角の侵害受容性疼痛リレー細胞を抑制し幸福感を促進するはずのオピエートが産生されなくなる。

#### 【0054】

ストレッサーによってアンドロゲン枯渇が引き起こされることの証拠は、厳しい訓練を受けた軍人において見出すことができる。Opstad (J. Clin. Endocrin. Metab., 1992, 74(5):1176-1183) は、24時間休みなしでの身体活動を要求される5日間軍事持久力トレーニングコースに参加した人が、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオンおよび $17\alpha$ -ヒドロキシプロゲステロンを含むいくつかのアンドロゲン化合物の血漿レベルの減少を示すことを開示している。これらの化合物の血漿レベルは、ストレス条件下で、最大60%~80%低下される。

#### 【0055】

前臨床動物試験は、アンドロゲンが、脊髄の侵害受容リレーニューロンを介して疼痛信号伝達を抑制するのに重要となり得るとの概念と整合するが、本発明とは異なり、慢性疼痛を有するヒトでの研究を予測しない。

テストステロンは、前臨床試験において、中枢神経系内で重要であることが知られているが、これは臨床に転換されていない。アンドロゲン受容体は、種々の動物モデルのCNSで、特定パターンの発現で広く見出すことができる。またテストステロン濃度は、足への疼痛を誘発するホルマリン皮下注射に応答して、ラットの脳および脊髄において著しく減少することが示されている。これらの動物において、中枢神経系におけるテストステロンの損失は、5 $\alpha$ -レダクターゼによるジヒドロテストステロンへのその代謝によることが実証された (Amini, H. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 2002, 74:199-204)。これらの著者は、ジヒドロテストステロンが、脳内のGABA<sub>A</sub>受容体複合体の効果的なモジュレーターである5 $\alpha$ -アンドロスタン-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -ジオールへと代謝され得ることを指摘した。GABA<sub>A</sub>受容体は脳全体に見出され、大脳辺縁系、特に扁桃体におけるGABA<sub>A</sub>受容体モジュレーターの作用は、恐怖の感情に関連付けられている。GABA<sub>A</sub>受容体イオンチャネル複合体は、脳における抑制イオンチャネルである。したがってテストステロンは、疼痛の調節のためのみでなく、テストステロンの代謝物の、GABA<sub>A</sub>受容体の神経ステロイド部位への結合を介して、感情的な幸福感にも関連している可能性があるが、しかし、これは検証されねばならない。

#### 【0056】

動物モデルにおいて、テストステロンと痛覚の間に因果関係が示唆されている。例えば、性ホルモンがげっ歯類において、痛覚閾値を高めることができるとの考えを支持する証拠があり、例えば妊娠中や (Gintzler, A. R., Science, 1980, 210:193-195)、テストステロン濃度、およびエストロゲンおよびプロゲステロンの濃度が、動物モデルおよびヒトの両方において上昇している場合 (Bammann, B. L. et al., Am. J. Obstet. Gynecol., 1980, 137:293-298) である。しかし、ヒトにおいてアンドロゲンの使用により、慢性炎症性疼痛を抑制する、または個人の痛覚閾値を高めることは、考慮または試験されていない。

#### 【0057】

10

20

30

40

50

他の動物実験では、アロマターゼ陽性細胞が、高等脊椎動物（ウズラ）の脊髄後角、ここで痛覚の初期処理が行われる、に見出された（Biomqvist, A., Compar. Neurol., 2000 423:549-551 ; Evrard, H. et al., J. Comparative Neurology, 2000, 423:552-564）。テストステロンを17エストラジオールに変換するアロマターゼの存在は興味深く、なぜならばエストロゲンが、内因性オピエートの合成に重要な侵害受容性疼痛リレーニューロン内の部位である、脊髄後角の表層に由来するエストロゲン受容体陽性細胞での、オピエートの転写を誘発できることが知られているからである（Amandusson, A. et al., Neurosci. Lett., 1996 196:25-28 ; Amandusson, A. et al., Eur. J. Neurosci., 1996, 8: 2440-2445 ; Amandusson, A. et al., Pain, 1999 83:243-248）。エストロゲンの卵巣摘出雌ラットへの投与は、脊髄エンケファリン転写を増加することが実証されており（Amandusson, A. et al., Pain, 1999, 83:243-248）、エストロゲン受容体陽性細胞はプレプロエンケファリンmRNAと共に局在する（Amandusson, A. et al., Eur. J. Neurosci., 1996, 8:2440-2445）。これら内因性オピエートは、エンケファリン作動性の神経細胞に作用して、一次求心神経線維および脳幹から下行する疼痛調節纖維の両方において、侵害受容リレー細胞の阻害を媒介する（Ma, W. et al., Neuroscience, 1997, 77:793-811）。エストロゲンよりもむしろテストステロンの方が疼痛を抑制するために重要であり、それは部分的に、エストロゲン対アンドロゲンが血液脳関門を通過する能力の、SHBG（性ホルモン結合グロブリン）による分別制御による、と考えるのには十分な理由があるが、十分なエストロゲンを投与された動物は、それでも疼痛の軽減を有することができる。しかし、女性におけるエストロゲンまたはエストロゲン-プロゲスチンホルモン補充療法（HRT）が、抗侵害受容性であることについて特に有効であることは、知られていない。このようにアンドロゲンは、むしろエストロゲンよりも、疼痛を抑制するために末梢からCNSに効果的に移動する、関連あるホルモンであるように見える。10 20

#### 【0058】

疼痛の抑制におけるアンドロゲンの重要性のさらなる証拠は、雌および雄ラットの性腺摘出が、ホルマリン試験に対する疼痛応答の増加（すなわち痛覚閾値の低下）をもたらした研究において見出される（雄ラットにおいて既に確認されている、テストステロン血漿レベルの低下およびエストラジオール血漿レベルの増加と共に）。逆に、テストステロンによる処置は、増加したテストステロンの血漿レベルと共に疼痛応答の軽減をもたらした。さらに、雌マウスを誕生直後にテストステロンに暴露すると、雄の経路に類似した、成人における鎮痛の薬理学的に定義されたパターンが誘導される。しかしながら少なくとも2つの研究においては、雄または雌の性腺摘出は、ラットにおける鎮痛の改善をもたらした（Nayebi and Ahmadiani, Pharmacol. Biochem. Behav., 1999, 64:467-71 ; Stoffel et al., J. Pain, 2005, 6(4):261-274）。これらのin vivoでの動物実験の結果が異なるという事実は、上述の前臨床試験および動物モデルが、ヒト対象における有効性または安全性について示唆的ではあるが、予測的ではないことを示している。したがって、アンドロゲン療法の、ヒトにおける疼痛を抑制する能力を直接評価できることは望ましい。さらに、アンドロゲン療法を、慢性疼痛状態の処置に用いることができる望ましい。交絡要因の年齢、および発生および疼痛処置に関連するその他における雄と雌の間の性差に関連する雄雌二形性の追加の様相（facet）は、ヒトにおける慢性疼痛処置の予測不能な性質を指摘する。手短に言えば、前臨床動物モデル実験は、テストステロンまたはその他のアンドロゲンが、成人の雄および雌において疼痛を下方調節可能であるという概念を示唆するが、本発明者は予想外なことに、アンドロゲンを使用して、ヒトにおける慢性疼痛を成功裏に処置できることを見出した。30 40

#### 【0059】

長期のオピオイドの使用は、HPG（視床下部下垂体性腺）軸の抑制によりテストステロンレベルを低下することができる。性腺摘出されたラットの痛覚に対する効果を実証する前臨床動物試験は（矛盾した複雑な発見にも関わらず）、臨床の疼痛の専門家に、彼らの慢性疼痛患者における長期のオピオイド使用に付随するアンドロゲン欠乏症状の、明白な副作用に目を向けさせた。こうして、これらの患者に対して、長期のオピオイド使用は50

、疼痛感受性を増悪または悪化させることが知られているだけでなく（オピオイドの複雑性およびそれらの疼痛との関係を実証する）、長期のオピオイド療法に付随するアンドロゲン様欠乏症状が、HPG軸のオピオイドによる下方制御を介して、主に、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）の抑制を通して生じると考えられ、これは、テストステロンを含む性ステロイドホルモンの産生の減少をもたらし得る（例えば、Abs et al., J. of Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 85(6):2215-2222）。性ステロイドホルモンと痛覚の間の相互作用に関する原因と結果を割り当てる能力、および包括的かつ論理的なメカニズムを提供する能力はしかし、わかりにくいままである。

#### 【0060】

これらの線に沿って、患者のテストステロン補充療法を維持オピオイド処置として意図する臨床家がテストステロンの役割を見るところの、欠陥のある仮定を明らかにすることは、意味あることである。Tennantらの開示によれば、慢性疼痛に対する一次療法として既に維持オピオイドを受けている4人の慢性疼痛の対象に、補助テストステロン療法を与えて、これらの患者の幸福感の改善を試みた（“Testosterone Replacement in Chronic Pain Patients,” Practical Pain Management, 2010, 12-15）。これらの対象それぞれにおいて、テストステロン（常に、主たるオピオイド療法と組み合わせた補助療法として）は、生活の質の改善をもたらしたとされている。しかし、この研究からいかなる結論も導き出すことは困難であり、その理由は以下である：1)この研究は4人のみの患者からなる、2)均一な包含／除外基準がない、3)対照群がない、4)統計解析が行われていない、5)統計的有意性は実証されていない、6)テストステロンはそれ自体一次療法として、すなわちオピオイドなしで、試験されていない、7)試験されたエンドポイントは、生活の質の変化のみである、8)疼痛はエンドポイントとして試験されていない、および9)オピオイド・テストステロンの組み合わせ療法において、患者に投与された追加の薬物および／またはホルモンが、得られたかもしれないかなる結果をも混乱させた。

#### 【0061】

Tennantは本願とは全く異なるメカニズムを進展させる。Tennantの事例報告に意味があると考えられるとしても、Tennantは、テストステロンをそれ自体または一次療法として、疼痛に対する処置として、テストステロンが疼痛に対して直接的効果を有する可能性、またはテストステロンがそれ自体鎮痛作用を有する可能性について、示唆も考慮していない。可能性のあるメカニズムについて、Tennantは、任意の鎮痛効果は、外因性オピオイドからのものであると仮定した。Tennantはテストステロンが直接痛覚に作用できるとは考えず、テストステロンのみを一次療法として、オピオイド処置有りまたは無しで試験することはなかった。Tennantは、テストステロンが、オピオイドペプチドのそれらのオピオイド受容体への結合を改善することにより、一次療法オピオイドを補助したと考えた。Tennantの考えでは、テストステロンのみの試験は意味がなく、何故ならばテストステロンは一次療法の外因性オピオイドとの組み合わせにおいてのみ、それらの薬理学的效果を増強する効果を有することができるからである。

#### 【0062】

Daniellは、Tennantにより引用されたものと同じ研究を引用し、同様に、抗痛覚がテストステロンではなく、外因性オピオイドによって媒介されるだろうこと、および、テストステロン補充療法は、維持オピオイド療法を受けている患者における非疼痛症状を緩和するよう作用すると結論づけた。Daniellらは、維持または一次オピオイド療法を受けている男性における、非盲検試験（プラセボなし）を行って、補助テストステロン療法が、性機能、気分やうつ病を含む、テストステロン欠乏の非疼痛性症状を逆転させられるかどうかを判断した（Daniell et al., “Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency,” J. Pain, 2006, 7(3):200-210）。疼痛を評価して、一次療法としてのオピオイドの作用を向上させることができるかどうかを判断したが、疼痛重症度スコアに有意な変化は見られなかった。Daniellは、「これらの所見をプラセボ群の不在下で解釈することは困難である」と結論づけた。

#### 【0063】

10

20

30

40

50

本発明はどのようにTennantから、およびDaniellから異なるのか。TennantおよびDaniell両者の推論の根拠は、彼らの推論における欠陥の説明も含み、以下のようなである：1) Stoffelらはラットにおける研究を実施して、オピオイド受容体アゴニスト誘発性の抗痛覚を、性腺摘出が減少させることがあり、性ステロイドホルモンが増加させることがあることを示した (Stoffel et al., J. Pain, 2005, 6(4):261-274)。しかしStoffelは実際には、効果が非常に変動的であったため、性ホルモンのオピオイド鎮痛への影響は性ホルモンの痛覚への効果ではないようであり、代わりに、オピオイド受容体に対する「性腺ステロイドの組織的な効果によってより容易に説明されるかもしれない」と結論付けた。性腺摘出が痛覚閾値を（低めるよりも）高めることができるという、雄および雌動物両方におけるこの種類の変動するデータは、他者によっても確認されている（例えばNayebi and Ahmandiani, Pharmacol. Biochem. Behav., 1999, 64:467-471参照）。2) Tennantは、Holadayによる研究を、テストステロンとオピオイドの間の関係の証拠として誤って引用している (J. Pharmacol. Exp. Therapeut., 1979, 208(2):176-183)。Holadayの研究は、グルココルチコイドとオピオイドの間の相互作用を支持するが、しかし性ステロイドホルモンとオピオイドの間の相互作用については言及も考察もしていない。3) Tennantは、Long and Holadayによる研究を、テストステロンがオピオイドの血液脳関門を越えた輸送を改善することの証拠として誤って引用している (Science, 1985, 227:1580-1583)。実際には、Long and Holadayは、副腎皮質機能が、（副腎摘出 v/s 副腎復調、およびコルチコステロン（グルココルチコイド）補充を介して）同位体標識 BSA に対する脳組織の透過性を調節するとの証拠を提供する。性ステロイドホルモンは、グルココルチコイドとは機能的に全く異なり（ただし、両方とも副腎皮質で生産される）、Long and Holadayの研究では全く言及も考察もされていない。本発明とは異なって、TennantおよびDaniellの両者は、血液脳関門に関する関連するメカニズムおよび痛覚とのその関係が、侵害受容リレーニューロンの後角内アロマターゼの基質として使用するための、BBBを通過したテストステロンの性ホルモン結合グロブリン (SHBG) による調節である可能性を、考慮していない（これについては証拠があり、例えばMacLusky et al., Science, 1981, 211:1294-1303参照）。4) TennantおよびDaniellの両者は、アンドロゲン補充療法を、一次療法の維持オピオイドを受けている慢性疼痛患者における補助療法として評価し、これはテストステロン欠乏症状に対する改善を探すことによっており、挙げられた症状には、一次オピオイド療法により媒介されるもの以外の疼痛は含まれず、TennantもDaniellも、テストステロンの作用のメカニズムを、疼痛に関連すると考えていない。むしろテストステロンは、Tennant (表3参照) およびDaniellの両方により、疼痛のない生活症状の質の改善のための補助療法として評価されている。

#### 【0064】

結論：オピオイドおよび抗うつ薬を含む様々な薬物および処置が、テストステロンのレベルを低下させるという副作用を有し得ることは、しばらくの間認識されている。しかし本発明とは異なり、当業者はこの考えを次のステップに進めて、テストステロンを一次療法としてまたはオピオイドなしで単独で用いて、慢性疼痛患者を処置することが、脊髄の侵害受容ニューロン内で内因性オピオイドペプチドを上方調節するテストステロンの能力を介して、疼痛症状を安全に、統計的に有意に改善できること（サークル仮説）- しかも外因性オピオイドによる一次療法の病的状態および副作用なしにできることを、全く考えなかつた。また誰もが、本発明とは異なり、これが生じるところの包括的および論理的メカニズムであつて、ヒトにおける抗侵害受容性疼痛の治療薬としての外因性オピエートなしで、テストステロンが直接作用する能力の元となる生物学的経路についての詳細かつ強力な証拠を提供する前記メカニズムを、提唱してはいなかつた。

#### 【0065】

本発明は、アンドロゲン欠乏症状、および / または異常に低い痛覚閾値（およびその結果として慢性炎症性疼痛状態を有する高い罹患率またはその高いリスク）を有する患者における、炎症性疼痛を軽減するまたは「ディストレス」の臨床状態を緩和する方法に関する：概要。本発明は、例えば段落 [0029] に記載のような、アンドロゲン欠乏のヒト

10

20

30

40

50

対象における炎症性疼痛またはディストレスの臨床状態を軽減する方法であって、以下を含む前記方法に関する：ヒト対象が、上の段落 [ 0 0 2 9 ] または [ 0 0 4 1 ] に定義された徵候の少なくとも 1 つを有することを診断すること：対象が、適切な基準範囲の下半分の血清アンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；および、対象が、上の段落 [ 0 0 2 9 ] または [ 0 0 4 1 ] に定義された徵候の少なくとも 1 つを、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルと共に有する場合に；アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象に対して、疼痛を軽減する量のアンドロゲンを含む組成物を、一次療法として投与すること、ここで疼痛は、安全かつ効果的に軽減される。本発明はまた、アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象に対して、疼痛を軽減する量のアンドロゲンから本質的になる組成物を投与することを意図し、ここで、疼痛は、安全かつ効果的に軽減される。

10

## 【 0 0 6 6 】

本発明の以下の態様のそれぞれについて、用語「上昇している」とは、測定された統計量についての正常もしくは基準範囲の上限またはそれを超える値を意味し、測定された統計量としては、限定することなく、C 反応性タンパク質、赤血球沈降速度、またはサブスタンス P レベルを含む。用語「減少している」とは、測定された統計量の値についての正常もしくは基準範囲より下または下限の値を意味し、測定された統計量としては、限定することなく、内因性オピオイドペプチドのレベルを含む。

## 【 0 0 6 7 】

本発明はヒト対象における慢性炎症性疼痛を軽減する方法に関する。特に、本発明は、アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象における慢性炎症性疼痛を軽減する方法であって、ヒト対象が、以下の少なくとも 1 つ：a ) C 反応性タンパク質の上昇、b ) 赤血球沈降速度の上昇、c ) D S M - I V 3 0 7 . 8 0 障害、d ) D S M - I V 3 0 7 . 8 9 障害、または e ) 未解決のストレッサー状態、を有することを診断すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；を含む、前記方法に関する。対象が、以下の少なくとも 1 つ：a ) C 反応性タンパク質の上昇、b ) 赤血球沈降速度の上昇、c ) D S M - I V 3 0 7 . 8 0 障害、d ) D S M - I V 3 0 7 . 8 9 障害、または e ) 未解決のストレッサー状態を、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルと共に有する場合；方法は、アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象に対して、疼痛を軽減する量のアンドロゲンを含む組成物を投与することを含み、ここで、対象の疼痛は、安全かつ効果的に軽減される。本発明のこの態様はまた、アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象に対して、疼痛を軽減する量のアンドロゲンから本質的になる組成物を投与することを意図し、ここで、対象の疼痛は、安全かつ効果的に軽減される。

20

## 【 0 0 6 8 】

代替的に、本発明は、アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象における慢性炎症性疼痛を軽減する方法であって、ヒト対象が、以下の少なくとも 1 つ：a ) C 反応性タンパク質の上昇、b ) 赤血球沈降速度の上昇、c ) D S M - I V 3 0 7 . 8 0 障害、d ) D S M - I V 3 0 7 . 8 9 障害、または e ) 未解決のストレッサー状態、を有することを診断すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；から本質的になる、前記方法に関する。対象が、以下の少なくとも 1 つ：a ) C 反応性タンパク質の上昇、b ) 赤血球沈降速度の上昇、c ) D S M - I V 3 0 7 . 8 0 障害、d ) D S M - I V 3 0 7 . 8 9 障害、または e ) 未解決のストレッサー状態を、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルと共に有する場合；方法は、アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象に対して、疼痛を軽減する量のアンドロゲンを含む組成物を投与することを含み、ここで疼痛は、安全かつ効果的に軽減される。本発明のこの態様はまた、アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象に対して、疼痛を軽減する量のアンドロゲンから本質的になる組成物を投与することを意図し、ここで、対象の疼痛は、安全かつ効果的に軽減される。

30

## 【 0 0 6 9 】

本発明は、ヒト対象において痛覚閾値を高める方法に関する。本発明はまた、アンドロゲン欠乏のヒト対象の痛覚閾値を高める方法であって、ヒト対象が、上の段落 [ 0 0 2 9 ]

40

50

] および [ 0 0 4 1 ] に定義された徵候の少なくとも 1 つを有することを診断すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；および、対象が上の段落 [ 0 0 2 9 ] および [ 0 0 4 1 ] に定義された徵候の少なくとも 1 つ、例えば解決不能なディストレス状態を、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルと共に有する場合に；アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象に対して、アンドロゲンを含む組成物を一次療法として投与すること、を含む前記方法に關し、ここで対象の痛覚閾値は、安全かつ効果的に高められる。本発明のこの態様はまた、アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象に対して、痛覚閾値を高める量のアンドロゲンから本質的になる組成物を投与することも意図し、ここで対象の痛覚閾値は、安全かつ効果的に高められる。

## 【 0 0 7 0 】

代替的に、本発明は、アンドロゲン欠乏のヒト対象の痛覚閾値を高める方法であって、ヒト対象が、以下の少なくとも 1 つ：a ) C 反応性タンパク質の上昇、b ) 赤血球沈降速度の上昇、c ) D S M - I V 3 0 7 . 8 0 障害、d ) D S M - I V 3 0 7 . 8 9 障害、または e ) 未解決のストレッサー状態、を有することを診断すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；から本質的になる、前記方法に關する。対象が、以下の少なくとも 1 つ：a ) C 反応性タンパク質の上昇、b ) 赤血球沈降速度の上昇、c ) D S M - I V 3 0 7 . 8 0 障害、d ) D S M - I V 3 0 7 . 8 9 障害、または e ) 未解決のストレッサー状態を、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルと共に有する場合、方法は、アンドロゲン欠乏を有するヒト対象に対して、痛覚閾値を高める量のアンドロゲンを含む組成物を投与することを含み、ここで対象の痛覚閾値は、安全かつ効果的に高められる。本発明のこの態様はまた、アンドロゲン欠乏症状を有するヒト対象に対して、痛覚閾値を高める量のアンドロゲンから本質的になる組成物を投与することも意図し、ここで対象の痛覚閾値は、安全かつ効果的に高められる。

## 【 0 0 7 1 】

本発明は、ヒト対象がアンドロゲン投与から恩恵を受けるかどうかを検査するための方法に關する。本発明はさらに、ヒト対象がアンドロゲン投与から恩恵を受けるかどうかを決定するための方法であって、上の段落 [ 0 0 2 9 ] および [ 0 0 4 1 ] に定義された徵候の少なくとも 1 つについて検査すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；対象の痛覚閾値を検査すること；および、対象が上の段落 [ 0 0 2 9 ] および [ 0 0 4 1 ] に定義された徵候の少なくとも 1 つを、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルおよび低い痛覚閾値と共に有する場合に、対象に対して、アンドロゲンを含む組成物を疼痛処置の一次療法として投与すること、を含む前記方法に關し、ここで対象のアンドロゲン血清レベルは、適切な基準範囲の中間～上部範囲に安全かつ効果的に回復される。本発明のこの態様はまた、対象に対して、アンドロゲンから本質的になる組成物を投与することも意図し、ここで対象のアンドロゲン血清レベルは、適切な基準範囲の中間～上部範囲に安全かつ効果的に回復される。

## 【 0 0 7 2 】

代替的に、本発明は、ヒト対象がアンドロゲン投与から恩恵を受けるかどうかを決定するための方法であって、以下の少なくとも 1 つ：a ) C 反応性タンパク質の上昇、b ) 赤血球沈降速度の上昇、c ) D S M - I V 3 0 7 . 8 0 障害、d ) D S M - I V 3 0 7 . 8 9 障害、または e ) 未解決のストレッサー状態、について検査すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；対象の痛覚閾値を検査すること；から本質的になる、前記方法に關する。対象が、以下の少なくとも 1 つ：a ) C 反応性タンパク質の上昇、b ) 赤血球沈降速度の上昇、c ) D S M - I V 3 0 7 . 8 0 障害、d ) D S M - I V 3 0 7 . 8 9 障害、または e ) 未解決のストレッサー状態を、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルと共に有する場合、ならびに、対象が適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルおよび低い痛覚閾値を有する場合に、対象は、アンドロゲン療法の候補者である。本発明のこの態様は、アンドロゲン欠乏症状を有する対象に対して、痛覚閾値を高める量のアンドロゲンを含むかまたはこれから本質的になる組成物を投与することも意図し、ここで対象のアンドロゲン血清レベルは、適切な

10

20

30

40

50

基準範囲の中間～上部範囲に安全かつ効果的に回復される。

【0073】

患者選択のための医師の診断キット。本発明はまた、ヒト対象が一次療法としてのアンドロゲン投与から恩恵を受けるかどうかを決定するためのキットであって、対象が、アンドロゲンを含む組成物の投与により、またはアンドロゲンから本質的になる組成物の投与により処置可能な、アンドロゲン欠乏関連の疾患を有することを診断するための指示書を含む、前記キットに関する。指示書は、ヘルスケア提供者に対して、対象のアンドロゲン血清レベルを如何にして検査するか、および対象が、上の段落 [0029] および [0041] に定義された徴候の少なくとも1つを有するかどうかを如何にして決定するかを指示することを含むことができる。指示書はさらに、ヘルスケア提供者に対して、対象の痛覚閾値を如何にして検査するかを指示すること；および、ヘルスケア提供者に対して、対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有し、低い痛覚閾値を有し、および上の段落 [0029] および [0041] に定義された徴候の少なくとも1つを有する場合に、該対象にアンドロゲンを投与するように指示すること、を含むことができ；こうして、対象のアンドロゲン血清レベルは、適切な基準範囲の中間～上部範囲に安全かつ効果的に回復される。指示書はさらに、ヘルスケア提供者に対して、外因性オピオイド療法を受けている患者を除外すること、またはかかるオピオイド療法を、一次療法ではなく、補助療法として含めることを指示することができる。

10

【0074】

患者の選択。患者は、以下に基づき選択される：1) 彼らのテストステロン血清レベルが基準範囲の下半分にあることと同時に、少なくとも次の1つ：2 a) 慢性または急性の未解決の疼痛の存在（本明細書の別の箇所で定義される疼痛評価）、および／または2 b) 低い痛覚閾値（本明細書の別の箇所で定義される閾値検査）と共に幸福感の欠如、および／または2 c) ストレスに適応するか解決することへの失敗（「ディストレス」の不適応および未解決状態として本明細書で定義されたストレッサー）。医師は、次のどちらかを実施することができる：1) 患者選択用の診断キットを用いる、または2) テストステロン血清レベルが基準範囲の下半分にあり、未解決の疼痛またはディストレスまたは異常に低い痛覚閾値を有すると既に診断された者の処置を持続し、ここで維持処置は、患者選択用診断キットからは独立している。

20

【0075】

医師が個人を、処置について評価するのを支援するため、アンドロゲン欠乏の症状を考慮することもできる。アンドロゲン欠乏の対象は一般に、多様な症状を示し、これには限定することなく、解決不能な疼痛、幸福感の喪失、ほてり、発汗、不眠、神経衰弱、過敏、疲労、意欲喪失、短期記憶の問題、自尊心の低下、うつ病、エネルギーレベルの低下、性欲の減退または喪失、筋肉量減少、脱毛、腹部肥満、（段落 [0008] および [0040] 参照）が挙げられる。男性において、精液容量の減少および勃起機能の低下は、アンドロゲン欠乏の症状の可能性がある。一次アンドロゲン処置を受ける対象はまた、同時に外因性オピオイドの補助投与を受けてもよいし受けなくてもよい。本明細書において、用語「同時に」とは、組み合わせの効果を生産するために時間的に十分近いことを意味する（すなわち同時にとは、同時刻であってもよく、または、短時間内に互いに前後して生じる2または3以上の事象であってもよい）。

30

【0076】

代替的に、本発明は、ヒト対象がアンドロゲン投与から恩恵を受けるかどうかを決定するためのキットであって、対象が、アンドロゲンの投与により処置可能なアンドロゲン欠乏症状を有することを診断するための指示書を含む、前記キットに関する。指示書は、ヘルスケア提供者に対して、対象のアンドロゲン血清レベルを如何にして検査するかを指示すること；ヘルスケア提供者に対して、対象が、以下の少なくとも1つ：a) C反応性タンパク質の上昇、b) 赤血球沈降速度の上昇、c) DSM - I V 3 0 7 . 8 0 障害、d) DSM - I V 3 0 7 . 8 9 障害、またはe) 未解決のストレッサー状態、を有するかどうかを決定することを指示すること；ヘルスケア提供者に対して、痛覚閾値を如何にして検

40

50

査するかを指示すること；および、ヘルスケア提供者に対して、対象が、適切な基準範囲の下部のアンドロゲンレベルを有し、低い痛覚閾値を有し、および以下の少なくとも1つ：a) C反応性タンパク質の上昇、b) 赤血球沈降速度の上昇、c) DSM-IV 307.80障害、d) DSM-IV 307.89障害、またはe) 未解決のストレッサー状態、を有する場合に、アンドロゲンを含むか、これから本質的になる組成物を投与するよう、指示すること、から本質的になり；こうして、対象のアンドロゲン血清レベルは、適切な基準範囲の中間～上部範囲に回復される。

【0077】

テストステロンの投与は、内因性オピオイドペプチドのレベルを高めることができる。本発明はまた、アンドロゲン欠乏およびオピオイドペプチド欠乏のヒト対象における内因性オピオイドペプチド産生を増加させる方法であって、ヒト対象が、以下の少なくとも1つ：a) C反応性タンパク質の上昇、b) 赤血球沈降速度の上昇、c) DSM-IV 307.80障害、d) DSM-IV 307.89障害、またはe) 未解決のストレッサー状態、を有することを診断すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；対象が、低い内因性オピオイドペプチドレベルを有するかどうかを決定すること；および対象が、以下の少なくとも1つ：a) C反応性タンパク質の上昇、b) 赤血球沈降速度の上昇、c) DSM-IV 307.80障害、d) DSM-IV 307.89障害、またはe) 未解決のストレッサー状態を、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルおよび低い内因性オピオイドペプチドレベルと共に有する場合；アンドロゲンおよびオピオイドペプチド欠乏を有するヒト対象に対して、アンドロゲンを含む組成物を投与すること、を含む前記方法に関し、ここで、対象の内因性オピオイドペプチド産生は増加される。対象の内因性オピオイドペプチドレベルは、脳脊髄液において測定することができるが、しかし当業者は、限定することなく抹消を含む別の部位においても内因性オピオイドペプチドレベルについて如何にして検査するかを知っている。さらに、当業者はまた、脳脊髄液において疼痛または有効性の別の指標についても試験することができる。本発明のこの態様はまた、アンドロゲン欠乏症状を有する対象に対して、内因性オピオイドペプチドを増加させる量のアンドロゲンから本質的になる組成物を投与することも意図し、ここで対象の内因性オピオイドペプチドレベルは、安全かつ効果的に高められる。

【0078】

代替的に、本発明は、アンドロゲン欠乏および内因性オピオイドペプチド欠乏のヒト対象における内因性オピオイドペプチド産生を増加させる方法であって、ヒト対象が、以下の少なくとも1つ：a) C反応性タンパク質の上昇、b) 赤血球沈降速度の上昇、c) DSM-IV 307.80障害、d) DSM-IV 307.89障害、またはe) 未解決のストレッサー状態、を有することを診断すること；対象が、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルを有するかどうかを決定すること；対象が、低い内因性オピオイドペプチドレベルを有するかどうかを決定すること；から本質的になる前記方法に関する。対象が、以下の少なくとも1つ：a) C反応性タンパク質の上昇、b) 赤血球沈降速度の上昇、c) DSM-IV 307.80障害、d) DSM-IV 307.89障害、またはe) 未解決のストレッサー状態を、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲンレベルおよび低い内因性オピオイドペプチドレベルと共に有する場合；方法は、アンドロゲンおよびオピオイドペプチド欠乏を有するヒト対象に対して、アンドロゲンを含む組成物を投与することを含み、ここで、対象の内因性オピオイドペプチド産生は増加される。本発明のこの態様はまた、アンドロゲン欠乏症状を有する対象に対して、内因性オピオイドペプチドを増加させる量のアンドロゲンから本質的になる組成物を投与することも意図し、ここで、対象の内因性オピオイドペプチドレベルは安全かつ効果的に高められる。

【0079】

オピオイドペプチドは、神経伝達物質として機能するペプチド分子のクラスである。内因性オピオイドペプチドは中枢神経系内の部位で産生することができ、これには限定することなく下垂体、視床下部、および脊髄を含む。内因性オピオイドペプチドはまた、末梢

10

20

30

40

50

内で產生することもできる。これらの内因性オピオイドペプチドは、その作用において外因性オピオイド化合物に類似する。本発明に用いることができるオピオイドペプチドとしては、エンケファリン、エンドルフィン、ダイノルフィン、アドレノルフィン、アミドルフィン、およびオピオルフィンを含むが、これらに限定はされない。オピオイドペプチドのこれらのサブグループの各々もまた、複数のメンバーを有する。例えば、エンドルフィンとしては、エンドルフィン、エンドルフィンおよびエンドルフィンを含むが、これらに限定はされない。エンケファリンとしては、A1a(2)-MePhe(4)-G1y(5)-エンケファリン、D-ペニシラミン(2,5)-エンケファリン、ロイシンエンケファリン、およびメチオニンエンケファリンの活性体を含むが、これらに限定はされない。その他のオピオイドペプチドとしては、プロオピオメラノコルチニン(POMC)が含まれ、これの遺伝子は、エンドルフィンおよびエンドルフィンをコードする。外因性オピオイド化合物と同様に、内因性オピオイドペプチドは、オピオイド受容体に結合してその作用を発揮する。薬理学的研究によれば、オピオイドペプチドが結合可能なオピオイド受容体のいくつかのサブタイプが存在することが示されている。例えば研究されているものとしては、 $\mu$ 1、 $\mu$ 2、1、2、1、2オピオイド受容体がある。本明細書で定義されるオピオイドペプチドには、これらのオピオイド受容体に結合することにより薬理活性を媒介するオピオイドペプチドが含まれる。

#### 【0080】

本発明の上記態様の各々について、追加のパラメータを決定することができる。例えば、アンドロゲン組成物を用いて処置可能な徵候の1つの測定としては、対象の内因性オピオイドペプチドのレベルを測定することであり、そしてこれが正常レベルまたは基準範囲より下に下がった場合、対象は、アンドロゲン欠乏のその他の条件またはその症状が満たされれば、処置の候補者となってよい。測定することができる別の徵候は、サブスタンスPであり、対象のサブスタンスPレベルが正常レベルを超えて高く増加した場合、対象は、アンドロゲン欠乏のその他の条件またはその症状が満たされれば、処置の候補者となってよい。

#### 【0081】

本発明にしたがって、アンドロゲン療法は、本発明の上記態様の全てについて、投与されるべき一次療法である。さらに、本発明にしたがって、一次アンドロゲン療法を受けている対象はまた、彼らが外因性オピオイド誘発性の性腺機能低下症または一次アンドロゲン療法に加えて補助オピオイド療法を必要とするようなその他の状態を有する場合に、補助オピオイド療法も受けることができる。さらに、アンドロゲンが本発明の方法について一次療法であり続ける場合に、その他の化合物、例えば限定することなく抗うつ薬なども、補助療法として投与してよい。

#### 【0082】

したがって、上記の全てのパラメータを用いて、当業者は疼痛軽減または痛覚閾値を高める必要のある対象に対して、「個別化された」処置プログラムを設計または実施することができる。具体的には、1または2以上のキットを、種々の代謝機能、および/またはかかる機能に対して重要な化合物のレベルについて、測定および/または検査するように設計することができる。例えば、限定することなくテストステロンなどのアンドロゲンの血清レベルを決定できるのみでなく、アンドロゲンを分解する酵素のレベルおよび活性も決定することができる。エンケファリンなどの内因性オピオイドペプチドは、炎症性疼痛のための重要なマーカーであるサブスタンスPと同様に、測定することができる。これらの種々の代謝化合物および成分のレベルを決定することによって、アンドロゲン療法は、特定の患者の必要性に応じて、調節および調整することができる。調整は、アンドロゲンおよびその受容体の異化分解(catabolic breakdown)と飽和に依存することができる。さらに、一次療法として投与されるアンドロゲンのレベルを調整することにより、例えばオピオイドまたは抗うつ薬などの補助療法は、下方向に調整することができ、したがってこれらの処置のいくつかの有害な副作用を回避する。別の例として、個別化医療キットは、テストステロンおよびその他の内因性アンドロゲンを分解する酵素の活性を評価するこ

とからなることができ、ここでは、これらの酵素の標的化遺伝子発現アレイプロファイリングによる評価を用いて、個人が高い分解活性を有し、有効性のために高用量のテストステロン療法を必要とするかどうか、または低い分解活性を有し、安全性のために低用量のテストステロン療法を必要とするかどうかを決定する。同様に、個人を、経時的に内因性のエンケファリンについて検査することができ、テストステロンの用量が十分であるか（エンケファリンが正常範囲に高められた）、または用量を増加する必要があるか（エンケファリンは正常範囲まで高められていない）を決定する。サブスタンスPが検査でき、そのレベルが正常な休止状態まで低下した場合、テストステロンの用量を一定に保持することができ、またはアンドロゲン過剰の兆候が存在する場合は、減少することもできる；サブスタンスPレベルが低下しない場合、テストステロンの用量は、テストステロンの基準範囲内である安全なレベルまで増加することができる。当業者は、これらの分子のレベルについて脊髄または抹消で検査するかどうか、および脳脊髄液または血清を検査するかどうかを判断するであろう。

#### 【0083】

ストレスおよび疼痛は通常、疼痛の免疫メディエーターと緊密に関連する。慢性炎症性疼痛の存在を決定する1つの方法は、赤血球沈降速度、または上述の「赤沈」である。慢性炎症性疼痛の患者は、最も頻繁に赤沈の上昇を示し、これは、免疫メディエーターの役割を実証する。慢性炎症性疼痛状態の第2の検査であるC反応性タンパク質試験も、慢性炎症性疼痛を非炎症性疼痛から区別するために使用することができる。炎症状態は、C反応性タンパク質レベルの増加を引き起こし、一方、炎症状性成分に関係しない条件は変化しないであろう。処置について慢性炎症性疼痛患者を選択する目的のために、男性について $> 22 \text{ mm / 時間}$ 、女性について $> 29 \text{ mm / 時間}$ という異常な赤血球沈降速度、および/または $> 3 \text{ mg / dL}$ の異常なC反応性タンパク質の結果を有する患者を選択することができ、これは患者が炎症状性疼痛を有することを示す。さらに、ニューロキニンペプチドであるサブスタンスPもまた、炎症状性疼痛のマーカーである。したがって、対象をサブスタンスPの存在、不在、および/またはレベルについて検査することは、慢性炎症性疼痛状態の診断に用いることができる別 の方法である。

#### 【0084】

基準範囲の下半分にある女性の患者を選定するためには、総テストステロン、遊離テストステロンおよび/または生物学的に利用可能なテストステロンのいずれかを考慮することができる。総テストステロンを考慮する場合、「総テストステロンの基準範囲の下半分」は、DSL総テストステロン血清レベルアッセイを用いる場合、約 $0.5 \text{ ng / mL}$ 以下として定義され；Mayo Medical Labsの総テストステロン血清レベルアッセイを用いる場合は、約 $0.4 \text{ ng / mL}$ 以下として定義される（表1）。当業者は、その他の同等のアッセイ試験を用いて、基準範囲の下半分について定義および試験できることを理解する。

#### 【0085】

基準範囲の下半分にある男性の患者を選定するために、「総テストステロンの基準範囲の下半分」とは、Mayo Medical Labsの総テストステロン血清レベルアッセイを用いる場合、約 $6 \text{ ng / mL}$ 以下として定義される。独自の基準範囲の別の試験を用いる場合、当業者は患者を選定する血清レベル限界値を、適切な基準範囲を用いて男性 v s 女性について同等の方法で評価するだろう。

#### 【0086】

アンドロゲン療法を投与する方法。本発明は、アンドロゲン欠乏の臨床症状、慢性炎症性疼痛、または解決不能なディストレス状態を有するヒト対象であって（上記段落【0029】および【0041】参照）、そのアンドロゲン血清レベルが適切な基準範囲の下半分にある前記対象を処置する方法に関する。方法は、ヒト対象に対して、疼痛を軽減する量のアンドロゲンを含む組成物を一次療法として投与し、得られた血清レベルが有効性のために十分に上昇され、しかし基準範囲の上限を大幅には超えないようにすることを含む。本発明はさらに、アンドロゲン欠乏の臨床症状または解決不能なディストレス状態を有

10

20

30

40

50

する、アンドロゲン欠乏のヒト対象であって（上記段落 [ 0029 ] および [ 0041 ] 参照）、そのアンドロゲン血清レベルが適切な基準範囲の下半分にある前記対象の、痛覚閾値を高める方法であって、痛覚閾値を高める量のアンドロゲンを含む組成物を一次療法として投与し、得られた血清レベルが有効性のために十分に上昇され、しかし基準範囲の上限を大幅には超えないようにすることを含む、前記方法に関する。投与は、個々の患者に応じて、毎日、または限定することなく毎週または毎月を含む任意のベースで行うことができる。本発明の対象は、女性対象または男性対象であってよい。処置する疼痛は、多くの状況から引き起こされることができ、さらに、対象の生活に導入される追加の 1 または 2 以上のストレッサーによって悪化され得る。さらに対象は、慢性的な痛みを引き起こしたり悪化させる追加的なストレッサー状態を伴う、慢性的な身体疾患を有することもある。本明細書の他の箇所で定義されているストレッサー状態は、対象における慢性疼痛の原因となり得、および / または対象は低すぎるアンドロゲンレベルのために、ストレス / ディストレスの影響を受けやすい可能性もある。組成物はまた、本質的にアンドロゲンからなることができる。アンドロゲンは、生物学的に活性なアンドロゲンができる、多様な手段により投与することができ、これには限定することなく、経皮投与、経口投与、口腔投与、注射、埋込みペレット、または座薬を含む。

#### 【 0087 】

例えば、いくつかの事例において（男女両方に対し）、アンドロゲン組成物の最初のボーラス用量を投与し、その後に維持用量を投与することが望ましい。維持用量は、所定の時点において血清アンドロゲンレベルを測定することによって決定することができ、こうして、定常状態血清レベルが達成されてこれらのレベルが適切な基準範囲内に維持されることが保証される。血清アンドロゲンレベルが経時的に変化する場合、維持用量は適宜変更することができる。あるいは、アンドロゲン組成物は、1日 1 回投与量、または分割用量として投与することができる。例えば、組成物は、1日 2 回（例えば朝と晩）、1日 3 回（例えば食事と一緒に）、または任意のその他のレジメンで、投与することができる。再度、対象の血清アンドロゲンレベルは定常状態に達し、適切な基準範囲内に維持され、経時的に調整することができる。さらに、本発明の各態様において、対象のアンドロゲン血中レベルを、対象がアンドロゲン治療を受けている間に適当な間隔で測定することが望ましい。これにより、定常状態アンドロゲン血清レベルが達成され処置が有効であるかどうかを、決定することができる。さらに、アンドロゲン組成物投与の、より長く作用する別の方法も考えることができ、これには限定することなく、下の段落 [ 0141 ] ~ [ 0145 ] に記載するように、デポ製剤、筋肉内注射、および皮下注射を含む。したがって、用量および / または投与レジメンは、対象の健康状態の変化（正または負のどちらか）の際には変更することができ、こうして、定常状態および適切な基準範囲内のアンドロゲン血清レベルを再達成することができる。代替的に、内因性オピオイドペプチドまたはサブスタンス P のレベルもモニタリングすることができ、および用量および / または投与計画を必要に応じて変更して、内因性オピオイドペプチドまたはサブスタンス P の適切なレベルが維持されることを保証する。

#### 【 0088 】

本発明の一態様において、生物活性アンドロゲンはテストステロンエステルであってよく、例えば、テストステロンエナントートまたはテストステロンシピオナートであるが、これらに限定されない。本発明の別の態様において、生物活性アンドロゲンはテストステロンである。上述したように、これは、対象の慢性疼痛の処置に、および / または対象の痛覚閾値を高めるために、適用可能である。

#### 【 0089 】

本発明は、アンドロゲン欠乏、すなわち段落 [ 0008 ]、[ 0029 ] ~ [ 0033 ] および [ 0041 ] に定義されたアンドロゲン欠乏の症状を有するヒト対象における、慢性疼痛を軽減する方法であって、アンドロゲン欠乏の症状を有するヒト対象に対して、疼痛を軽減する量のアンドロゲンを一次療法として投与することを含み、ここで疼痛は安全かつ効果的に軽減される、前記方法に関する。対象は、慢性疼痛、および慢性ストレッ

10

20

30

40

50

サー状態（ストレッサー状態は段落 [ 0 0 1 1 ] 、 [ 0 0 2 9 ] および [ 0 0 4 1 ] に定義される）に起因する疼痛からなる群から選択される状態を患っていることができる。方法はまた、アンドロゲン欠乏の対象における痛覚閾値を高める方法であって、対象に対して、痛覚閾値を高める量のアンドロゲンを一次療法として投与することを含み、こうして、本明細書の別の箇所に定義されているように、対象の痛覚閾値は安全かつ効果的に高められる、前記方法に関する。

【 0 0 9 0 】

さらに、対象の血清アンドロゲンレベルは、（上限の平均値）+ / -（平均の標準誤差：S E M）で定義された、適切な基準範囲の上限以下の血清レベルに回復される。いくつかのケースでは、わずかに基準範囲を超えるアンドロゲン血清レベルであっても安全かつ有効であり、ここでは「安全」を、適切な基準範囲の上限値の平均値の標準誤差内で、アンドロゲン過剰の臨床症状を引き起こさないとして定義する。一般に本発明で使用されるアンドロゲンは、生物活性アンドロゲンである。生物活性アンドロゲンは、その天然の状態で活性であることができ、および／または、対象への送達時に生物活性状態へと代謝される、前駆体またはプロドラッグであってもよい。本方法は、生物学的に活性なアンドロゲンの投与を包含するが、これは限定することなく、以下であってよい：テストステロン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、デヒドロエピアンドロステロン、ダナゾール、フルオキシメステロン、オキサンドロロン、ナンドロロンデカノエート、ナンドロロンフェンプロピオネート、オキシメタロン、スタノゾロール、メタンドロステノロン、テストラクトン、プレグネノロン、ジヒドロテストステロン、メチルテストステロン、生物活性アンドロゲン前駆体、またはテストステロンエステル。テストステロンエステルが投与される場合、これは、限定はされないが、テストステロンエナンタートまたはテストステロンシピオナートであってよい。テストステロンは、本発明で用いるアンドロゲンであることができる。

【 0 0 9 1 】

本発明の方法は、女性および男性対象の両方で実践することができる。女性対象に対して、生物活性アンドロゲンは、ゲルとして毎日の局所投与用に製剤化された、薬学的に許容し得る担体中約0.1m g～約12.8m gのアンドロゲンの1日単位用量を経皮的に投与することができ、ここでゲルは、遊離アンドロゲン血清レベルまたは24時間遊離アンドロゲンA U Cが治療効果および安全について要求されるレベルを超えることなく、定常状態の総アンドロゲン血清レベルを送達するように、製剤化される。

【 0 0 9 2 】

男性対象に対して、生物活性アンドロゲンは、ゲルとして毎日の局所投与用に製剤化された、薬学的に許容し得る担体中、約35m g～約100m gのアンドロゲンの1日単位用量を経皮的に投与することができ、ここでゲルは、遊離アンドロゲン血清レベルまたは24時間遊離アンドロゲンA U Cが治療効果および安全について要求されるレベルを超えることなく、定常状態の総アンドロゲン血清レベルを送達するよう、製剤化される。したがって、慢性疼痛は軽減され、遊離テストステロンの血清レベルは、基準範囲の上部（+ / - S E M）またはこれより下のレベルに上昇させることができる。

【 0 0 9 3 】

ヒトの研究に用いられるアンドロゲン - 形態および送達。ホルモン補充療法を伴うほとんどの治験は、天然に女性に見出されるホルモンの誘導体を使用してきた。これらの誘導体化されたホルモンは、それらの特許性と延長された半減期のために奨励されている。アンドロゲンも例外ではなく、なぜならば、女性のために最も処方されるアンドロゲンホルモンはメチルテストステロンであり、ここでC-17位置でのメチル化はその経口バイオアベイラビリティを増加させている。しかし患者のサブセットは、誘導体化されたホルモンを良好に耐容しない。誘導体化された化合物は正常に代謝されないため、実用化のために最適な候補ではない。しかし、内因性ホルモンと構造的に同じである非誘導体化外因性ホルモンは、10～100分の範囲の短い血漿 / 血清半減期を有し得るため、天然のホルモンの経口投与を問題あるものにしている。この問題を解決するために、経皮送達システ

10

20

30

40

50

ムがテストステロンのために開発され、これは、薬物療法の経口製剤で問題となり得る初回通過肝毒性を最小限に抑えつつ、持続的送達を提供する。さらに、最適な患者耐容性のために、経皮的ゲル送達は、経皮パッチ送達システムの繰り返しの使用により多くの患者が経験する皮膚刺激も回避する。しかし、アンドロゲン送達の別の形態も利用可能であり、それぞれが利点と欠点の両方を有する。

#### 【0094】

アンドロゲン血清レベルを基準範囲内に維持することにより、アンドロゲン療法の投与の間に安全性を維持する。女性（または男性）に対して、基準範囲外の血清レベルを達成するアンドロゲンの投与は、安全でない可能性がある。ここでクレームされている約0.9 ng / mL ~ 約1.4 ng / mLという女性に対する総テストステロンレベルは極めて狭い範囲であり、下の表1に示す基準範囲よりもさらに狭い。ここでクレームされる範囲を超えるレベルは、例えば、多毛症、座瘡、恒久的変声、感情の変化、およびさらに重篤な副作用である心臓病、癌、および肝臓疾患を引き起こし得る。したがって、テストステロン血清血中レベルを基準範囲内に維持し、アンドロゲン過剰の臨床症状を回避することにより、安全性を維持することが重要である。また安全性は、テストステロンの血中レベルを、基準範囲の下半分のベースラインレベルから基準範囲の上半分へと大幅に上昇させ、一方でアンドロゲン欠乏の臨床症状を大幅に軽減することにより実証されるように、有効性と連結されなければならない。これらの変化および副作用の例は、以下に説明される。

#### 【0095】

患者のアンドロゲン血清レベルを、適切な基準範囲の中間～上部範囲内に維持することが望ましい。アンドロゲンが過剰に投与されると、アンドロゲン過剰の臨床症状が現れる可能性がある。これらの症状は、厄介な程度から危険な範囲までにわたり得る。一般に、アンドロゲン過剰の症状としては、過度および異常な多毛、怒りの増加、不利な脂質の変化、心血管疾患、肝機能異常、体重増加、異常な脂質対筋肉比、座瘡、性欲の変化、浮腫、機能および構造的肝臓障害、癌、恒久的な変声、感情または気分の変化、および糖尿病を含むが、これらに限定されない。

#### 【0096】

安全性を評価するために、女性患者に対して、「遊離テストステロンの基準範囲の上限」を、DSL遊離テストステロン血清レベルアッセイを用いた場合に約3.3 pg / mL以下（表1）；Mayo Medical Labsの遊離テストステロン血清レベルアッセイを用いた場合に約19 pg / mL以下、と規定されるように用量調節した。独自の基準範囲の別の試験を用いる場合は、当業者は同等の方法で安全な血清レベル限界値を評価するであろう。

#### 【0097】

安全性を評価するために、男性患者に対して、「遊離テストステロンの基準範囲の上限」を、Mayo Medical Labsの遊離テストステロン血清レベルアッセイを用いた場合に約300 pg / mL以下（表1）と規定されるように用量調節した。独自の基準範囲の別の試験を用いる場合は、当業者は同等の方法で安全な血清レベル限界値を評価するであろう。

#### 【0098】

基準範囲を超える高いテストステロンのレベルは、テストステロンの有害な影響をもたらすことが示されている。男性化卵巣腫瘍を有する女性はその良い例を提供する。Regnier et al., (2002 J. Clin. Endocrinol. Metab. 87(7): 3074)は、男性化卵巣腫瘍を有する女性（テストステロンを分泌し、症例の約80%においてアンドロゲン過剰をもたらす）であって、時間の経過とともに徐々に悪化した多毛症も有する前記女性についてのケーススタディを開示している。彼女の総テストステロンレベルは3.9 ng / mL ~ 7.0 ng / mLの間であり、女性についての基準範囲を大幅に超えている（表1）。腫瘍が除去された後、彼女のテストステロンレベルは正常に戻り、多毛症は沈静化し、アンドロゲン過剰は再発しなかった。

#### 【0099】

乳癌を含む一定の条件の女性は、女性についての基準範囲よりも高い総テストステロン

10

20

30

40

50

レベルを有することが示されている。例えば、閉経後の乳癌患者は、基準範囲を超える約 1.55 ng / mL の総テストステロンレベルを有し得ることが示されている。1.55 ng / mL を超えるテストステロンレベルの女性は、乳癌発症のリスクが 4 倍高い (Ho et al., Singapore Med. J., 2009, 50(5):513)。

#### 【0100】

さらに、女性から男性への性転換者 (FTM) であって、その総テストステロン血清レベルが男性のレベル、すなわち  $> 300 \text{ ng / dL}$  ( $> 3 \text{ ng / mL}$ ) となることを目的としてテストステロン投与された者について、この遺伝子型の女性におけるこのようなレベルの安全性についての研究が行われた。Jacobeit (Eur. J. Endocrinol., 2009, 161:795) は、女性に投与することにより、約  $620 \text{ + / - } 130 \text{ ng / dL}$  ( $6.2 \text{ + / - } 1.3 \text{ ng / mL}$ ) の正常性腺機能の男性の基準範囲内の安定な血清総テストステロンレベルを、36ヶ月間達成したことを開示する。Gooren et al. (J. Sexual Med., 2008, 5:765) は、男性基準範囲またはそれを超えるテストステロン用量を与えられた、女性から男性への性転換者が、多毛症および心血管疾患や糖尿病の男性様のリスク増加を示したことを教示する。Bachmann et al. (Fertil. Steril., 2002, 77(4):660) は、テストステロンおよび他のアンドロゲンが、多くの有害な副作用を、特に不適切にまたは高すぎる用量で投与された場合に有することを教示する。特に、テストステロンは、座瘡、体重増加、過剰な毛、怒りの増加、不利な脂質の変化、および肝機能異常を引き起こし得る。Franke et al. (Clin. Chem., 1997, 43(7):1262) は、アナボリックステロイドの過剰投与が、体重増加、座瘡、多毛症、性欲の変化、浮腫、機能および構造的肝臓障害を含む多くの健康上の問題を引き起こす可能性があることを開示している。Gooren はさらに、心血管疾患や多毛症を含むテストステロン誘発性の副作用のリスクは、テストステロンの投与を中止した女性から男性への性転換者で逆転することを教示している。最後に、テストステロンおよび他の生物活性アンドロゲンは Anabolic Steroid Control Act の下での Schedule C-II 規制物質であり、したがって、癌、肝疾患、および心臓疾患の危険な副作用を考慮すると、過剰投与することは危険となる可能性がある。

#### 【0101】

安全かつ効果的な様式での男性に対するアンドロゲン療法の投与。 男性に対して、対象者のテストステロンレベルが男性の基準範囲を超えるような用量の投与は、上述のように、類似する十分に文書で実証された健康問題をもたらすが、ただし、男性の基準範囲は、女性に対するものより約 10 倍高いオーダーである。

#### 【0102】

遊離および / または生物学的に利用可能なテストステロンは、男性と女性の両方に対し安全な血清レベルに維持されるべきである。 上記の研究のすべては、テストステロンや他の生物活性アンドロゲンを用いて、女性と男性両方を処置する難しさを示している。女性および男性に投与される用量が、アンドロゲンレベルを適切でクレームされた範囲に、または用いた検出アッセイに基づき同等に安全でかつ効果的な範囲に導くことを、確認することが重要である (表 1 参照)。

#### 【0103】

「安全」とは、血清レベルが、基準範囲の上限の平均の標準誤差 SEM の範囲内であり、アンドロゲン過剰の不健康な臨床症状が存在しないことを意味する。「効果的」とは、以下を意味する：1) アンドロゲン療法が、ベースライン血清レベルを、基準範囲の下半分から、大幅に高い血清レベルだが依然として基準範囲内で安全なレベルへと上昇させること、および 2) アンドロゲン療法が、大幅な臨床的改善をもたらすこと。例えば、アンドロゲン療法は、安全プロファイルが維持されている限り、血清アンドロゲンレベルをベースラインから適切な基準範囲の中間または上部に、またはさらにやや高くに上昇させることができる。総テストステロンは、テストステロンの血清レベルを考慮する場合の因子であるが、in vivo での生物学的作用のために利用可能なテストステロンの指標は、遊離テストステロンである。さらに、遊離で生物学的に利用可能なテストステロンは一般的に一定の比率で残り、これらは生物学的利用可能性の信頼できる指標であり、一方 SHBG

10

20

30

40

50

結合テストステロンは生物学的に利用できず、合計プールにおける変化に応じて変化する (Felig, P. and L.A. Frohman, "Endocrinology and Metabolism" McGraw Hill, 4th edition, 2001, 647)。

【0104】

男性および女性におけるアンドロゲン血清レベルの試験。女性および男性についての基準範囲は、約10倍異なる。下記の表1は、女性および男性両方の基準範囲を示し、2種類の異なる基準範囲検出方法からのデータを示す（男性の基準範囲は、1つの試験方法のみを使用して示す）。例えば、女性に対する、診断システム研究所（Diagnostic Systems Laboratories）（DSL）の基準範囲は、約0.1ng/mL～約1.0ng/mLである。Mayo Medical Laboratoriesの診断試験を用いて決定された基準範囲は、約0.08ng/mL～約0.6ng/mLである。基準範囲は、血清レベルを測定するための検出用キットおよび方法によってわずかに異なることが知られている。Mayo Medical Laboratoriesの診断試験を使用して計算された男性用の基準範囲は、約2.4ng/mL～約9.5ng/mLである。血清テストステロンの基準範囲を比較する場合、1つの試験からの基準範囲を別のものに翻訳する必要があることを思い出すことが重要である。当業者は、どのモノクローナル抗体（mAb）を検出に用いたかおよび用いたかどうか（DSLなどの初期の検出システムは検出mAbを用いる）、またはmAbを検出に用いなかつたかどうか（Mayo Medical Labなどのより最近に開発された検出システムは、代わりにタンデム質量分析を用いる）に従って、診断試験によってその基準範囲が変化することについて知っている。したがって、DSL試験を用いる場合、安全な総テストステロン血清レベル範囲の上限は約1.0ng/dLであり、これに対してMayo Medical Lab試験を利用する場合は、約0.6ng/dLである。DSL試験を用いる場合、安全な遊離テストステロン範囲の上限は約3.3pg/mLであり、これに対してMayo Medical Lab試験を利用する場合は、約19pg/mLである。さらに、基準範囲は個人における「正常」範囲とされるものの近似に過ぎず、なぜならば基準範囲は、「対照」集団が欠乏を有する対象からの有為なデータを含む場合には、下方に歪むからである。生活にストレッサーの多い今日において、集団においてかなりの発生率でアンドロゲン欠乏が存在し、そのために、下限値が健康な下限値から下方に偏ったアンドロゲン基準範囲がもたらされることが予想される。

## 【表1】

表1. テストステロン血清基準範囲

	D S L 基準範囲 <sup>1</sup>	Mayo基準範囲 <sup>1</sup>
女性のTT <sup>2</sup> (年齢40-60歳)	0.1-1.0 ng/mL (10-100 ng/dL) (100-1000 pg/mL)	0.08-0.6 ng/mL (8-60 ng/dL) (80-600 pg/mL)
女性のBioT (年齢20-50歳) (年齢>50歳、不明)	決定せず <sup>3</sup>	0.008-0.100 ng/mL (0.8-10 ng/dL) (8-100 pg/mL)
女性のFT <sup>2</sup> (閉経前)	0.0003-0.0033 ng/mL (0.03-0.33 ng/dL) (0.3-3.3 pg/mL)	0.003-0.019 ng/mL (0.3-1.9 ng/dL) (3-19 pg/mL)
TT中のBioTの% TT中のFTの% BioT中のFTの%		TTの10-17%がBioT TTの3-4%がFT BioTの19-38% がFT
男性のTT <sup>2</sup> (年齢>18歳)		2.4-9.5 ng/mL (240-950 ng/dL) (2,400-9,500 pg/mL)
男性のBioT (年齢40-49歳)		0.61-2.13 ng/mL (61-213 ng/dL) (610-2,130 pg/mL)
男性 TT中のFTの%		TTの2.0-4.8% がFT [TTの~22%がBioT]
男性のFT		0.09-0.3 ng/mL (9-30 ng/dL) (90-300 pg/mL)

略語：

TT=総テストステロン (遊離テストステロン+アルブミンに弱く結合したテストステロン+性ホルモン結合

グロブリンSHBGに強く結合したテストステロン) :

FT=遊離テストステロン (未結合)

BiT=生物学的に利用可能な (または生物学的に活性な) テストステロン (遊離テストステロン+アルブミンに弱く結合したテストステロン)

<sup>1</sup>基準範囲は試験に用いた抗体に依存して変化するため、この表の値に用いた基準範囲のソースを示す：D S L (Diagnostic Systems Laboratories)；Mayo (Mayo Medical Laboratories)、TT、FTおよびBiTの検査のための、病院における一般的検査サービス (AmSO<sub>4</sub>沈殿の後にタンデム質量分析により分析)。D S Lなどの抗体検出試験からの基準範囲に基づくクレームは、比較のために、テストステロンの抗体検出によらないMayo Medical Lab基準範囲に変換する必要がある。上記の表は、この目的で用いることができる。<sup>2</sup>男性テストステロンレベルは、一般に女性のテストステロンレベルのおよそ10倍である；遊離テストステロンは、総テストステロンのおよそ1~5%である。

## 【0105】

すべてのこれらの理由により、慢性炎症性疼痛患者であって、アンドロゲン欠乏、またはアンドロゲン欠乏の臨床症状に対して処置を受けている前記患者について、テストステロンのレベルを含むアンドロゲン血清レベルをモニタリングして、その血清レベルを、男性 vs 女性について特定的で適切な基準範囲の上限のSEM内に安全に維持することが望ましい。これは、テストステロンの基準範囲が男性に対して女性より約10倍の違いがあ

10

20

30

40

50

つても、男性および女性の両方に当てはまる。逆に、上の段落 [ 0 0 1 1 ] 、 [ 0 0 2 9 ] および [ 0 0 4 1 ] に示すように、慢性炎症性疼痛の患者または、ディストレスの臨床症状について処置される患者であって、アンドロゲン欠乏、またはアンドロゲン欠乏の臨床症状に対して処置を受けていた前記患者に対して、その血清レベルを、ベースラインレベルから基準範囲の上限に近づけ / 上限内に上昇させ、臨床的効果を実現することが望ましい。

#### 【 0 1 0 6 】

本発明の目的のために、慢性疼痛は、臨床分野で通常考えられるように炎症性疼痛であり、線維筋痛症の非炎症性の圧痛点筋肉痛とは区別される。慢性炎症性疼痛の患者群（少なくとも 3か月疼痛を有するか、解決不能な疼痛を有する）を、アンドロゲン血清レベルについてスクリーニングすることができる。処置すべき患者は、適切な基準範囲の下半分のアンドロゲン血清レベルを示す。

10

#### 【 0 1 0 7 】

低い痛覚閾値の患者群を考える場合、これには、対処または適合では解決不可能な相当なストレス（すなわち、ストレスはディストレスとなっている）を有する患者を含む。これらの患者は、上の段落 [ 0 0 1 1 ] 、 [ 0 0 2 9 ] および [ 0 0 4 1 ] で述べたように、ストレスの臨床徵候または状態を有する可能性が高い。または彼らは、例えば、幸福感の欠如または性欲減退などの臨床的兆候を有する可能性があり（人生を楽しむ能力の不足）、臨床的ディストレスのより明白な症状に対する高いリスクを示唆する。血清アンドロゲンレベルが確認でき、適切な基準範囲の下半分にあることが判明した場合、これらの患者はまた、痛覚計（または他の適切な測定システムまたは測定基準）を用いて、低い痛覚閾値についてチェックすることができる。適切な基準範囲の下半分の血清アンドロゲン濃度と相関する低い痛覚閾値は、処置すべき患者の群を構成するであろう。

20

#### 【 0 1 0 8 】

一般に、上述したような患者は、アンドロゲン（またはテストステロン）基準範囲の下半分の血清レベルと低い痛覚閾値によって、基準範囲の上半分の血清レベルと正常な痛覚閾値を有する患者に対して、階層化することができる。最初の群は、本発明の方法による処置の候補者である。第 2 群の者はこれらの方法によって処置されるべきではなく、またはプラセボ群で使用することができる。

#### 【 0 1 0 9 】

30

クリニックにおける、慢性炎症性疼痛を処置するための抗うつ薬などの現在の治療法の欠点。医師は、疼痛の処置に、抗うつ薬および認知行動療法を採用し始めている。例えば、デュロキセチンなどのセロトニン・ノルエピネフリン再取込み阻害剤（S N R I）、ならびにフルオキセチンおよびセルトラリンなどの選択的セロトニン再取込み阻害剤（S S R I）、および三環系クラスの抗うつ薬は、疼痛を処置するのに有用となり得る。残念ながら、これらの薬剤による処置を受けている患者は、有効性の欠如および / または、多くの場合に利点よりも悪い意図しない副作用に苦しむ可能性があり、例えば性的な副作用（例えば覚醒障害およびオーガズム達成困難）、および自殺リスクの増加についての F D A 指令によるブラックボックス警告などである。これらの薬物の、他の一般的な副作用としては、恶心、射精障害、不眠症、めまい、震え、および性欲減退、ならびに抗うつ薬の処置によるテストステロン濃度の枯渇である。

40

#### 【 0 1 1 0 】

多くの臨床状態は、アンドロゲンレベルの低下に、したがって慢性疼痛および慢性ストレッサー状態の高いリスクに関連する。本明細書に開示された処置は、これらの状態のいずれも緩和することができ、さらに別の治療によって引き起こされた問題を緩和することができ、ここで状態および治療により誘発された問題は、低下した、または低いテストステロンに関連するか、またはこれを引き起こす。T レベルに直接影響するいくつかの慢性状態がある。いくつかの慢性の身体疾患および疾病は、テストステロンレベルに直接影響し、および / またはこれを低下させる。例えば、睾丸摘出術または両側卵巣摘出術（精巣または両側の卵巣の外科的切除）は、テストステロンレベルを 50 % も減少させることが

50

できる。低いテストステロンのレベルはまた、視床下部、下垂体、および / または副腎不全に関連付けられる。限定することなくシーハン症候群およびアジソン病を含む副腎疾患などを含む、あらゆる原因による下垂体機能低下症は、低テストステロンのレベルを引き起こす可能性がある。最後に、拒食症、臨床的うつ病、進行癌、および熱傷外傷を含むがこれに限定はされない慢性疾患はまた、低いテストステロン濃度の原因である。注目すべきことには、加齢もまたテストステロンおよびその前駆体、D H E A およびアンドロステンジオンのレベル低下と関連している。おそらくこれは、卵巣 / 精巣および副腎の自然老化によって引き起こされる。

#### 【 0 1 1 1 】

対象に全身的に与えられた薬物も、テストステロンレベルの低下を引き起こし得る。 テストステロンレベルの低下を引き起こし得る薬剤の例としては、全身性グルココルチコイドまたは経口エストロゲンを含むが、これに限定はされない。テストステロンレベルの低下は、グルココルチコイドを用いた副腎皮質刺激ホルモンレベルと経口エストロゲン療法による黄体形成ホルモンレベルの抑制に関連付けられる。経口エストロゲンの使用者は、性ホルモン結合グロブリン ( S H B G ) レベルの増加に起因する、遊離テストステロンの著しく低いレベルを有する。甲状腺機能亢進症と過剰な甲状腺薬のどちらもが、S H B G レベルも増加させ、遊離テストステロンレベルの低下につながる。これらのケースでは、状態および処置の両方が、テストステロンの低いレベルを引き起こす可能性がある。

#### 【 0 1 1 2 】

テストステロンを直接低下させることができる他の薬剤としては、限定はされないが、トラゾドン、イミプラミン、筋弛緩薬、鎮痛剤（例えば、非ステロイド性抗炎症薬 ( N S A I D S ) ）、C O X - 2 阻害剤（例えばセレコキシブ、トラマドール）、睡眠薬（例えば、ゾルピデム、アルプラゾラム ( alprazolam ) ）、バルビツラート、鎮静剤、クロニジン、メチルドパ、スピロノラクトン（抗アンドロゲン特性を有する）、および選択的アンドロゲン受容体モジュレーター ( S A R M ) を含む。さらに、アンドロゲン応答に影響を与えることに関する経路の選択的部分を切断する薬物もまたテストステロン血清レベルに影響を与える。これらの薬物としては、限定することなく、5 - アルファ還元酵素（テストステロンをジヒドロテストステロンに変換する酵素）の競合的阻害剤（例えばフィナステリド、デュタステリド）、ゴナドトロピン放出ホルモン ( G n R H ) アゴニスト（例えば、腫瘍からテストステロンを奪うゴセレリン、ロイプロリド、ブセレリン、ナファレリン、デスロレリン）、G n R H アンタゴニスト（例えば、セトロレリクス、アバレリクス、ガニレリクス、デガレリクス）、アンタゴニストとしてアンドロゲン受容体に結合する抗アンドロゲン（例えばビカルタミド、フルタミド、両方とも前立腺癌の処置に用いられる）、コルチコステロイド（例えば、コルチゾール、アルドステロン、コルチゾン、ブレドニゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド）、およびケトコナゾールを含む。

#### 【 0 1 1 3 】

さらに、種々のレクリエーショナルドラッグ（例えばアルコール、マリワナ、コカイン、ヘロイン、メタドン）も、テストステロンおよび性機能の低下を引き起こし得る。

#### 【 0 1 1 4 】

例えば抗うつ薬で処置される慢性の身体疾患も、テストステロンレベルの低下に関連付けることができる。 身体疾患の1つのセットとしては、特に抗うつ薬などの特定の薬剤で処置される身体疾患を含むが、これらに限定されない。具体的な徴候としては、男性および女性の両方における性機能の低下がある。かかる徴候には、心理社会的問題、心理的障害（うつ病および不安を含むがこれに限定されない）、生理学的 / 身体疾患（閉経、加齢に伴う性的欲求の減少、および疲労を含むがこれに限定されない）が挙げられる。抗うつ薬で処置され得る身体疾患の別のセットとしては、慢性疾患の全ての形態を含む（心血管疾患、糖尿病、関節炎、腎不全および癌を含むがこれに限定されない。婦人科癌および / または乳癌は特に、かかる問題の原因となり得る）。

#### 【 0 1 1 5 】

10

20

30

40

50

前述の疾患を示している患者であって、低い性的欲求および／または低いテストステロンレベルに関連する要素も有する前記患者は、種々の医薬剤で処置することができる。例えば、うつ病および不安は、限定することなく以下を含む多数の剤の任意の1つで処置することができる：三環系抗うつ薬（例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、ブトリプチリン、ドキセピン）、選択的セロトニン再取込み阻害剤（SSRI）（例えば、フルオキセチン、セルトラリン、シタロプラム、パロキセチン）、セロトニン・ノルエピネフリン再取込み阻害剤（SNRI）（例えば、デュロキセチン、ベンラファキシン、デスペンラファキシン）、抗不安薬および抗精神病薬（例えば、抗うつ薬、抗ヒスタミン剤、ベンゾジアゼピン、アザピロン（azaspirones））、および遮断薬（例えば、カルベジロール（carvediol）、アセブトロール、メトプロロール、アテノロール、チモロール、ラベトロール）。処置される状態およびこれらの状態を処置するために使用される剤の両方が、テストステロンのレベルを減少させることができ、アンドロゲン欠乏、またはその症状を悪化させる。

#### 【0116】

本発明は、一次療法として、および上記医薬剤と併用して使用することができ、処置される状態およびこれらの状態を処置するために使用される剤によりもたらされる、性機能の低下および低いテストステロンレベルに抗することができる。

#### 【0117】

少なくとも部分的には、疾患および疾病的ストレス（Selyeの用語を用いて「ディストレス」）に起因するにもかかわらず、テストステロン減少の詳細な促進メカニズムは明確に定義されていない。しかし、ここに提示される説明は、本明細書においてまとめられたデータにより強力に支持される首尾一貫した概観の提供に、重要な役割を果たす。

#### 【0118】

上述したように、抗うつ薬は一次アンドロゲン療法と組み合わせて補助療法とすることができます。ここでは、アンドロゲンの利点は、SNRI、SSRIまたは三環系抗うつ薬の利点と協調して働くことができる可能性がある。したがって、本発明はさらに、1)アンドロゲンを単独でまたは抗うつ薬と組み合わせて投与することを含む、疼痛の処置、または2)アンドロゲンを単独でまたは抗うつ薬と組み合わせて投与することを含む、解決不能なディストレス状態としてのまたは幸福感の欠如と組み合わせたうつ病の処置、および3)これらの患者が、基準範囲の下半分にアンドロゲンの血清レベルを有する場合、に関する。アンドロゲンは、前に記載されているものであることができる。抗うつ薬は、デュロキセチン、フルオキセチン、セルトラリンを含むSSRIまたはSNRI、および三環系抗うつ薬から選択することができる。抗うつ薬化合物の用量は、これらの化合物の投与の通常の範囲とすることができます。処置は、アンドロゲン単独、または抗うつ薬化合物との組み合わせにすることができます。

#### 【0119】

サークル仮説は、アンドロゲン欠乏の臨床症状の合理的処置のための、基本メカニズムおよび総合的・生物学的情況やパラダイムを提供する。基礎となるサークル仮説は、上記のように、慢性疼痛と、および／または、ディストレス状態もしくは幸福感の欠如した患者から構成される、異常に低い痛覚閾値の患者集団の両方に対して適用される。試験プロトコルから収集された情報を使用して、アンドロゲン療法のための患者を適切に選択することが可能である。

#### 【0120】

対象を評価し治療するための方法。したがって、本発明はまた、対象がアンドロゲン療法で処置されるべきかどうかを決定する方法に関する。かかる方法は、対象のアンドロゲン血清レベルを検査すること；対象の痛覚閾値を検査すること、を含み、ここで対象が、低いアンドロゲン血清レベルおよび低い痛覚閾値を、または別の箇所に定義されたようなアンドロゲン欠乏の臨床的証拠もしくは症状を有する場合、対象に対してアンドロゲンを投与する。

#### 【0121】

10

20

30

40

50

本発明の一態様において、生物活性アンドロゲンはテストステロンエステルであってもよく、例えば、限定することなく、テストステロンエナンタートまたはテストステロンシピオナートなどである。別の態様において、生物活性アンドロゲンはテストステロンである。上記のように、これは、対象における慢性疼痛を処置するための方法、および対象における痛覚閾値を高める方法の両方に適用可能である。

【0122】

女性の用量。本発明の一態様において、および、ヒト女性対象における慢性疼痛を処置するための方法、および女性の対象における痛覚閾値を高める方法の両方について、アンドロゲンは約0.1mg～約12.8mgのアンドロゲンの単位用量で投与することができる。一態様において、アンドロゲンは、ゲルとして毎日の局所投与用に製剤化された薬学的に許容し得る担体中の、経皮製剤として製剤化することができ、ここでゲルは、遊離アンドロゲン血清レベルまたは24時間遊離アンドロゲンAUCが治療効果および安全について要求されるレベルを超えることなく、定常状態の総アンドロゲン血清レベルを送達するよう、製剤化される。好ましくは、アンドロゲンの1日単位用量は、約1.0mg～約12.8mgである。より好ましくは、アンドロゲンの1日単位用量は、約2.5mg～約10.0mgである。さらにより好ましくは、アンドロゲンの1日単位用量は、約3.2mg～約9.6mgである。最も好ましくは、アンドロゲンの1日単位用量は、約6.0mg～約8.0mgである。アンドロゲンの1日単位用量は、約6.5mgまたは約7.5mgであることができる。

【0123】

別の態様において、用量範囲は増分することができる。例えば、女性対象に投与する用量は、約2.5mg；5.0mg；7.5mg；または10.0mgであることができる。特定の対象に対する最も適切な用量を決定するために、医師は患者に低い用量から開始して、効果的かつ安全でもある用量が達成されるまで、投与量を徐々に增量してよい。さらに別の態様では、0.8%のゲル製剤を用いて、増分用量率を3.2mgから開始し、6.4mg、9.6mg、および12.8mgへと徐々に増加させることができる。例えば、経皮製剤の場合には、患者は、0.8%テストステロンまたはプラセボゲルを1日当たり2パケットから開始することができ、これを最初の4週間続ける。各パケットはその中に、400mgの0.8%テストステロンゲル（3.2mgのテストステロン、10%または320μgの生物学的に利用可能なテストステロンを送達するため）、または400mgのプラセボゲルを含むことができる。4週間後、血清遊離テストステロンについて>3.3pg/mLの検査結果（DSL基準範囲を超えるテストステロン血清レベル）の患者は、用量を1ゲルパケット/日だけ減らすことができる。血清遊離テストステロンについて1.9pg/mLの検査結果（DSL基準範囲の下半分内またはそれを下回る）の患者は、血清レベルが基準範囲+/-SEMのおよそ中間範囲と上限の間まで上昇するまで、用量を1ゲルパケット/日だけ増加することができる。基準範囲+/-SEM内に維持することが重要なのは、総テストステロンではなく、遊離テストステロンおよび/または生物学的に利用可能なテストステロンのレベルであり、なぜならば、安全性と強く相關するのは、遊離テストステロンまたは生物学的に利用可能なテストステロンだからである。

【0124】

本発明の一態様において、1日単位用量は、約0.1%～約10.0%のアンドロゲンを有する経皮ゲルを介して送達することができる。好ましくは、経皮ゲルは、約0.5%～約5.0%のアンドロゲンを有することができる。より好ましくは、経皮ゲルは、約0.5%～約2.5%のアンドロゲンを有することができる。最も好ましくは、経皮ゲルは、約0.8%～1.0%のアンドロゲンを有することができる。

【0125】

アンドロゲンの1日単位用量は、約4.0mg～約10.0mg、または約6.0mg～約8.0mgにすることができる。実際に血液に送達されるゲル中のアンドロゲンについての10%の生物学的利用能において、アンドロゲンの送達されるべき1日単位用量は

10

20

30

40

50

、約4.0mg～約10.0mg、または約6.0mg～約8.0mgのアンドロゲンとすることができる。

#### 【0126】

本発明の製剤は、好ましくは、0.8%テストステロンの800mgゲルの単位用量(6.4mgのテストステロン)で用いられ、次に、4週間後の血清レベルに応じて、0.8%テストステロンの400mgゲルの単位用量(3.2mgのテストステロン)に下方調整するか、または0.8%テストステロンの1200mgゲルの単位用量(9.6mgのテストステロン)に上方調整して、安全かつ効果的な血清レベルを達成するための単位用量を維持する。

#### 【0127】

代替的に、テストステロンは女性に対して、種々の異なる方法で投与することができ、これには限定することなく、注射、経口投与、口腔投与、埋込みペレット、または座薬を含む。投与の代替方法を女性のために選択する場合、上記段落[0087]に記載されているように、投与レジメンも変化させてよい。

女性に対するアンドロゲン血清レベルの目標。本発明の別の態様において、ならびに、対象における慢性疼痛を処置する方法、および女性のヒト対象における痛覚閾値を高める方法の両方について、アンドロゲンの1日単位用量は、定常状態総アンドロゲン血清レベルが、約0.7ng/mL～約1.6ng/mLの間の範囲内に維持されるように、および好ましくは、本明細書の別の箇所で定義されているように、遊離アンドロゲン血清レベルまたは24時間遊離アンドロゲンAUCが、治療効果および安全について要求されるレベルを超えることなく、投与後少なくとも24時間、約0.9ng/mL～約1.4ng/mLの間の範囲内に維持されるように、選択してよい。さらに、遊離アンドロゲン血清レベルおよび24時間遊離アンドロゲンAUCは、治療効果および安全について要求されるレベルを超えて上昇させてはならない。特に、遊離アンドロゲン血清レベルは、約1.00pg/mL～約3.3pg/mL+/-2SEMの間に上昇させることができる。(DSL試験による約3.3pg/mLは、遊離テストステロンを測定するMayo Medical Labs質量分光光度法による約19pg/mLと等価である、表1。基準範囲の上限は、どの遊離テストステロン測定法を用いるかによって決定される)。24時間遊離アンドロゲンAUCレベルは、約35.18pg·h/mL～約72.60pg·h/mLの間に上昇させることができる；より好ましくは、遊離アンドロゲン血清レベルは、約2.00pg/mL～約3.3pg/mLの間に、および24時間遊離アンドロゲンAUCレベルは、約40pg·h/mL～約65pg·h/mLの間に上昇させることができる。アンドロゲン欠乏の臨床症状を有する閉経後の女性については、閉経前の女性の基準範囲全体を用いて、最適な望ましい血清テストステロンレベルを決定することができる。

#### 【0128】

男性の用量。本発明のさらに別の態様において、ならびに、男性ヒト対象における慢性疼痛を処置するための方法、および男性ヒト対象における痛覚閾値を高める方法の両方について、アンドロゲンは、約35mg～約100mgのアンドロゲンの単位用量で投与することができる。一態様において、アンドロゲンは、ゲルとして毎日の局所投与用に製剤化された薬学的に許容し得る担体中の、経皮製剤として製剤化することができる。さらに、ゲルは、遊離アンドロゲン血清レベルまたは24時間遊離アンドロゲンAUCが治療効果および安全について要求されるレベルを超えることなく、定常状態の総アンドロゲン血清レベルを送達するよう、製剤化される。

#### 【0129】

本発明の一態様において、男性に対するアンドロゲンの1日単位用量は、約50mg～約90mg/日、または約65mg～約85mg/日であることができる。代替的に、アンドロゲンの1日単位用量は、約75mgまたは約80mgであってよい。一態様において、ここで例示されるように、上記の単位用量を、定常状態血清アンドロゲンレベルが24時間以内に達成されるような、経皮ゲルの1日1回の1日単位用量として投与することができる。代替的な製剤および用量を用いることもできる(上記段落[0087]に記載

10

20

30

40

50

されているように) ; ただし好ましい態様は、「多すぎず早すぎない」テストステロンの安全な送達を保つ製剤であり、すなわち、危険な急上昇なしに、血中レベルをベースラインを超えて上昇させて、臨床的効果および、療法の開始から数日の内に定常状態を達成する送達率を実現させる。別の投与経路については、用量は当業者により容易に変更可能である。究極的には、安全かつ効果的な疼痛の軽減および同時の望ましいアンドロゲン血清レベルは、種々の投与経路および種々の用量レベルを用いて得ることができ、これはケースバイケースで決定することができる。

#### 【0130】

別の態様において、用量範囲は増分することができる。例えば男性対象に投与する用量は、約 50 mg ; 75 mg ; 80 mg ; または 90 . 0 mg であることができる。特定の対象に対する最も適切な用量を決定するために、医師は患者に低い用量から開始して、効果的かつ安全でもある用量が達成されるまで、投与量を徐々に増量してよい。さらに別の態様では、増分用量率を 50 mg から開始して、70 mg 、 80 mg 、および 90 mg へと徐々に増加することができる。経皮製剤の場合には、患者は、1 日当たり、当業者により男性用に製剤化されたテストステロンの適切な数のパケットまたはプラセボゲルから開始して、最初の 4 週間続けることができる。各パケットはその中に、適切な量のテストステロンゲルまたは対応するプラセボゲルを含むことができる。4 週間後、血清遊離テストステロンについて適切な男性基準範囲を超える検査結果の患者は、用量を、適切な基準範囲が達成されて維持されるまで、経時的に低下することができる。血清遊離テストステロンについて男性基準範囲より低いかまたはこれの下半分の検査結果の任意の患者は、血清レベルが基準範囲 + / - SEM のおよそ中間範囲と上限の間に上昇するまで、用量を経時的に増加することができる。上記したように、基準範囲 + / - SEM 内に維持するのが重要なのは、総テストステロンではなく、遊離テストステロンおよび / または生物学的に利用可能なテストステロンのレベルであり、なぜならば、安全性と緊密に相關するのは、遊離テストステロンまたは生物学的に利用可能なテストステロンだからである。

#### 【0131】

本発明の一態様において、1 日単位用量は、約 0 . 1 % ~ 約 10 . 0 % のアンドロゲンを有する経皮ゲルを介して送達することができる。好ましくは、経皮ゲルは、約 0 . 5 % ~ 約 5 . 0 % のアンドロゲンを有することができる。より好ましくは、経皮ゲルは、約 0 . 5 % ~ 約 2 . 5 % のアンドロゲンを有することができる。最も好ましくは、経皮ゲルは、約 0 . 8 % ~ 1 . 0 % のアンドロゲンを有することができる。

#### 【0132】

代替的に、テストステロンは男性に対して、種々の異なる方法で投与することができ、これには限定することなく、注射、経口投与、口腔投与、埋込みペレット、または座薬を含む。投与の代替方法を男性のために選択する場合、上記段落 [0087] に記載されているように、投与レジメンも変化させてよい。

#### 【0133】

男性に対するアンドロゲン血清レベルの目標。 男性に対するアンドロゲンの1日単位用量は、定常状態総アンドロゲン血清レベルが約 2 . 4 ng / mL ~ 約 9 . 5 ng / mL の間の範囲内に、投与後少なくとも 24 時間維持されるよう、選択することができる。さらに、遊離アンドロゲン血清レベルおよび 24 時間遊離アンドロゲン AUC は、本明細書の別の箇所で記載されているように、治療効果および安全について要求されるレベルを超えてはならない。具体的には、遊離アンドロゲン血清レベルは約 90 pg / mL ~ 約 300 pg / mL の間に上昇させることができ、また 24 時間遊離アンドロゲン AUC レベルは、約 350 pg - h / mL ~ 約 800 pg - h / mL の間に上昇させることができる; より好ましくは、遊離アンドロゲン血清レベルは約 150 pg / mL ~ 約 300 pg / mL の間に上昇させることができ、また 24 時間遊離アンドロゲン AUC レベルは、約 400 pg - h / mL ~ 約 700 pg - h / mL の間に上昇させることができる。上記のように、これらの好ましい範囲は、Mayo Medical Labs の基準範囲または任意のその他の基準研究所について、調整することができる。

10

20

30

40

50

**【 0 1 3 4 】**

本発明の別の態様において、男性対象に対する単位用量は、本明細書の別の箇所で記載されているように、定常状態総アンドロゲン血清レベルが約4.0 ng / mL ~ 約9.5 ng / mL の間の範囲内に、好ましくは約6.0 ng / mL ~ 約9.5 ng / mL の間に、投与後少なくとも24時間維持され、かつ遊離アンドロゲン血清レベルまたは24時間遊離アンドロゲン A U C が、治療効果および安全について要求されるレベルを超えることのないように、選択することができる。

**【 0 1 3 5 】**

アンドロゲンおよび少なくとも1種の薬学的に許容し得る坦体のための経皮ゲル製剤。 経皮ゲルの製剤は、当分野において標準であり知られており、浸透促進剤を含む様々な成分を含むことができる。浸透促進剤は異なる強さを有し、所望の経皮送達効果を得るために最適化することができる。例えば、オレイン酸および水酸化ナトリウムなどの浸透促進剤は強力で、経皮送達される薬物のより多くより早い送達を可能にし、男性用に承認されたアンドロゲン組成物にしばしば使用される。これらの製剤は、このような男性特異的な浸透促進剤が、男性が必要とする比較的多量のテストステロンの吸収の達成を助けることができるとの考えに基づく。強力すぎる浸透促進剤が使用されている場合は、血流にはあまりにも早く薬物があふれ、その結果「多すぎかつ早すぎる」送達プロファイルがもたらされる。多くの男性用製剤において、これらの強力な浸透促進剤が使用されていることは明らかであり、それは、かかる浸透促進剤成分を含有する組成物が、アンドロゲン血清レベルのスパイク（急上昇）をもたらすからである。かかるスパイクは、通常は投与後最初の2時間以内であるが、男性と女性の両方において、アンドロゲンの持続的かつ効果的な送達を妨げる可能性がある。さらに、男性のために時に使用されるデポ製剤は、あまりにも多くのアンドロゲンをあまりに早く送達する。最後に、男性の経皮製剤は、患者から患者と接触する他の人へのゲルの伝達に関して、ブラックボックス警告を携えており、一方デポ筋肉注射は、初期の高すぎるレベルのテストステロンと、送達期間の最後の低すぎるレベルのリスクがある。

10

20

30

**【 0 1 3 6 】**

より強力でない浸透促進剤をより均一な薬物送達プロファイル用に使用することができる。 さらに、より強力でない浸透促進剤を用いた、または浸透促進剤なしの経皮製剤を、危険なスパイクなしで、より均一な速度で皮膚内に吸収させることができる。かかる浸透促進剤は本発明のために採用されており、危険なスパイクを避けつつ堅牢で安全な送達が実現されるように、男性においても使用することができる。経皮送達中に、アンドロゲンの一部は直接血流に入り、アンドロゲンの一部は脂肪組織によって吸収される。テストステロンおよびその他のアンドロゲン化合物は疎水性であるので、それらは脂肪組織中に保持され、脂肪組織に固有の疎水性環境に存在するテストステロン固有の疎水特性により、持続された期間にわたって均等に血流に放出される。定常状態アンドロゲン血中レベルは、一般に遅くとも24時間以内に達成される。

**【 0 1 3 7 】**

さらに、本発明は、アンドロゲンを含む経皮組成物の安全かつ効果的な投与であって。慢性疼痛を処置するための、対象の痛覚閾値を高めるための、および対象における内因性オピオイドペプチド産生を増加させるための、前記投与に関する。組成物は、アンドロゲンから本質的になることができる。本発明はさらに、アンドロゲン（例えば、テストステロン）の血清レベルを適切な基準範囲の上部付近のレベルに、顕著におよび独自に上昇させる、経皮組成物の投与に関する。本発明はまた、アンドロゲン組成物の一次療法としての、外因性オピオイド処置を補助療法として受けている患者に対する投与、または、アンドロゲン組成物の、併用外因性オピオイド処置を受けていない患者に対する投与にも関する。さらに、他の化合物、例えば限定はしないが抗うつ薬なども、一次アンドロゲン療法に対する補助療法として、投与することができる。

40

**【 0 1 3 8 】**

当業者であれば、男性または女性に適した、安全かつ効果的で、必要な血清アンドロゲ

50

ンレベルを達成するために適切な製剤を、導出することができるであろう。医薬ハンドブックは、経皮組成物の配合者に豊富な情報を提供し、配合者が、所望の薬物送達プロファイルを得るために適切な組成物を決定することを支援する。次のテキスト : Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (eds. Allen, Jr., et al., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 8th Edition, 2005) および Remington: The Science and Practice of Pharmacy (ed. Alfonso R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20th Edition, 2000) などは、経皮製剤、およびそのために使用され得る成分に関する章を含む。かかる周知の情報および技術を用いて、当業者は、経皮的アンドロゲン組成物を製剤化し、成分の種類および濃度を調整することができ、こうして、血清アンドロゲンレベルは、安全かつ効果的で適切な基準範囲内にあり、アンドロゲン血清レベルの潜在的に危険なスパイクなしに、24時間以内に定常状態が達成される。選択された製剤は、アンドロゲン欠乏、疼痛、および / またはディストレスの臨床症状の改善を、アンドロゲン過剰の危険な臨床症状または無効アンドロゲン投与のいずれかを引き起こすことなく実現する。

#### 【0139】

経皮ゲル製剤は、現在の方法および経皮パッチ法に勝る利点を有し、これには以下を含む：1) 約24時間以内での定常状態、2) 1日1回の投与で毎日それぞれ24時間にわたる均等な送達、しかも基準範囲の上限を超えることがない、3) 多すぎる薬物の早すぎる送達と、その結果としてのそれぞれ24時間にわたる危険な血清スパイクプロファイルとを避ける、4) 初回通過代謝効果の回避、5) 他のゲルおよびパッチで見られる皮膚刺激の回避、6) これらは全て、血清テストステロンレベルをベースラインレベルより上に大幅に上昇させることに関して、および、アンドロゲン過剰または有害な臨床的副作用の証拠なしに炎症性疼痛を軽減し、または痛覚閾値を高め、または内因性オピオイドペプチドを増加させることにおいて、顕著な臨床的有効性を実現することに関して、安全性および有効性を最適化する。

#### 【0140】

投与経路。この開示により当業者には明らかであるように、他の薬学的に許容し得るアンドロゲン療法も、所望の血清アンドロゲンプロファイルが得られれば、使用することができる。アンドロゲンまたはアンドロゲンの組合せを本発明による安全かつ効果的な様式で投与することができるような有効量および経路もまた、使用することができ、これらは上の段落 [0087] に記載されている。

#### 【0141】

アンドロゲンは、経皮的に、経口で（即時放出錠剤またはカプセル、口腔内崩壊錠剤またはカプセル、およびび腸溶性錠剤またはカプセル、および遅延放出錠剤またはカプセル、またはプロドラッグとしてのアンドロゲンの形態として）、注射により（筋肉内、腹腔内、静脈内、または皮下）；口腔内投与により、埋込みペレット、糖衣錠または座薬を介して、投与することができる。当業者は、これらのことにより送達される用量を調整し、こうして、アンドロゲン組成物の血流への送達により、所望の安全かつ有効なアンドロゲン血清レベルをもたらすことができる。

#### 【0142】

生物活性アンドロゲンは、薬学的に許容し得る担体と共に製剤化することができる。かかる担体としては、限定はされないが、生理食塩水、緩衝食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、およびこれらの組み合わせを含む。この用語は、特に細胞培養培地を除く。経口的に投与される薬物に対して、薬学的に許容し得る担体としては、限定はされないが、薬学的に許容し得る賦形剤、例えば不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、平滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤を含む。好適な不活性希釈剤は、炭酸ナトリウムおよびカルシウム、リン酸ナトリウムおよびカルシウム、およびラクトースを含み、一方トウモロコシデンプンおよびアルギン酸は、好適な崩壊剤である。結合剤は、デンプンおよびゼラチンを含んでよく、一方平滑剤は、存在する場合、一般にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。必要に応じて、錠剤は、胃腸管での吸収を

10

20

30

40

50

遅延させるために、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの材料で被覆してもよい。

【0143】

経皮投与について、製剤は、限定することなく、アンドロゲン、浸透促進剤又は賦形剤、乳化剤、ゲル化剤；潤滑剤、増粘剤、溶媒または共溶媒、軟化剤、保湿剤、タンパク質安定化剤、保湿剤、結晶化抑制剤、中和剤、緩衝剤、アルコール、および水を含むことができる。製剤と投与経路の変更は当業者には明らかであり、生物活性アンドロゲンの投与時に、安全かつ効果的なアンドロゲンの血清レベルが得られるようにする。

【0144】

筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内使用について、本発明のアンドロゲン組成物は一般に、適切なpHおよび等張性に緩衝された、滅菌水溶液または懸濁液中で提供される。適切な水性ビヒクルとしては、リングル液および等張性塩化ナトリウムが挙げられる。本発明の水性懸濁液は、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、およびトラガカントゴムなどの懸濁化剤、ならびにレシチンなどの湿潤剤を含んでよい。水性懸濁液のための適切な保存剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびn-ブロピルが挙げられる。

【0145】

さらに、アンドロゲン療法は、急性および慢性両方の解決不能な疼痛を軽減するための有用な手段を提供する。慢性疼痛は、神経科医により、3か月以上持続する疼痛として定義される。慢性疼痛は特に激しい衰弱をもたらし、びまん性または局所性であることができる。急性疼痛または3か月未満しか持続しない疼痛もまた、この急性疼痛が、同時にアンドロゲン欠乏またはアンドロゲン欠乏の症状に付随する場合は、アンドロゲン療法で治療することができる。処置に適した急性疼痛は、解決不能なストレスまたはディストレス状態および/または異常に低い痛覚閾値と関連する可能性が高い。

【0146】

好ましい態様において、一次疼痛療法として投与されるアンドロゲンは、テストステロン、テストステロンの活性代謝物、例えばジヒドロテストステロンまたはアンドロステンジオンまたはメチルテストステロンなどのテストステロン誘導体、テストステロンエンタートまたはテストステロンシピオナートである。本発明において有用であると考えられているアンドロゲンの利用可能な薬理学的製剤の例としては、限定はされないが、ダナゾール、フルオキシメステロン、オキサンドロロン、メチルテストステロン、ナンドロロンデカノエート、ナンドロロンフェンプロピオネート、オキシメタロン、スタノゾロール、メタンドロステノロン、テストラクトン、ブレグネノロンおよびデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)を含む。

【0147】

「サークル仮説」。以上詳細に説明したように、図3A～3Bは、痛覚に関連してテストステロンについて提案された代謝経路を示す。他の生物活性アンドロゲンも、慢性疼痛の処置に用いてよい。図3A～3Bは、健常対象および慢性疼痛の対象における、仮説の代謝経路を示している。図3Aは、健常な個人において、痛み/ストレスの刺激が侵害受容リレーニューロンにおいてサブスタンスPを上方調節し、同時にセロトニンレベルが低下することを示す。これは、幸福感の喪失と整合する。サブスタンスPは次にアロマターゼを刺激することが見出され、これは中枢神経系内でテストステロンのエストラジオールへの変換を許容し、続いてオピエートおよび/またはエンケファリン作動性および他の疼痛抑制メディエーターの上方調節と、その結果として疼痛およびサブスタンスPの抑制が生じる。図3Bにおいて、欠乏レベルのテストステロンを有する対象は、次のようなフラストレートサイクルを有することが推測される：アロマターゼは、アンドロゲン欠乏のためにテストステロンをエストラジオールに変換することに失敗し、これによりサブスタンスPと痛覚信号を抑制するオピエートペプチドおよび/またはその他のメディエーターの誘発が不十分になり、その結果異常な慢性、びまん性に広がった疼痛と、疼痛およびディストレスの臨床状態のワインドアップ増悪がもたらされる。本質的に、身体が痛みお

10

20

30

40

50

より／またはストレスの刺激を受けると、テス<sup>ト</sup>ステロンの代謝は、疼痛に対処し克服するためのメカニズムとして増加される。テス<sup>ト</sup>ステロンなどのアンドロゲンが枯渇している場合、これはストレスの条件の下ではそうなるが(Opstad, J., 2002, 74: 99-204)、疼痛と戦う身体のメカニズムが破たんする。アンドロゲン療法は、このフラストレートサイクルを断ち切り、アンドロゲン欠乏またはアンドロゲン欠乏の症状と共に悪化する急性および慢性の疼痛の両方を、緩和することができる。

例 1

【 0 1 4 8 】

アンドロゲン療法の圧痛点疼痛に対する有効性および安全性についての概念の証明。投与するのに重要な治療は、エストロゲンではなくテス<sup>ト</sup>ステロンであるという事実は、閉経前の女性の線維筋痛症患者について健康なボランティアとの比較で記載されている、血清由来の遊離テス<sup>ト</sup>ステロン濃度(非結合テス<sup>ト</sup>ステロン)の顕著な減少によって示唆される(Dessein PH et al., 1999 Pain 83: 313)。女性の線維筋痛症の処置のためのアンドロゲンホルモンの経皮送達の薬物動態、臨床的有効性と安全性は、1~2相臨床試験(米国特許第7799769 B2号)において前に実証された。その研究に用いられた経皮テス<sup>ト</sup>ステロンゲルは、安全かつ臨床的に効果的であることが示された。線維筋痛症と本発明における慢性炎症性疼痛状態の間の明確な差は、以下により証拠づけられる：1)この2種類の疼痛を通常に処置する臨床医が、異なる重複しないタイプであること、2) DSM診断基準における明確な違い、3)慢性疼痛の発生およびその病因における明確な違い(線維筋痛症の筋肉圧痛点疼痛は、一意に非炎症性であることが知られている)、および4)症状および臨床的処置における明確な違い。上記のすべての理由から、慢性炎症性疼痛の処置に精通する専門家は、アンドロゲンゲル療法を慢性炎症性疼痛状態に対して利用することは考えないであろう。これは、アンドロゲン療法が、現在臨床でいかなる慢性炎症性疼痛状態を処置するためにも使用されていないという事実により強調される。したがって本発明は、ユニークで明確な指示および処置方法を提供する。しかしながら、前述の研究は、経皮的アンドロゲンゲル製剤が、線維筋痛症の女性におけるテス<sup>ト</sup>ステロンの血清レベルを安全かつ臨床的に効果的な方法で大幅に上昇させるために使用可能であることを示している。

【 0 1 4 9 】

米国特許第7,799,769 B2号で引用された研究では、テス<sup>ト</sup>ステロンはゲルとして製剤化され、低アンドロゲンレベルの女性を処置するために使用された。これらのテス<sup>ト</sup>ステロンゲルで処置された患者からの血清テス<sup>ト</sup>ステロン濃度データの薬物動態解析は、平均血清総テス<sup>ト</sup>ステロンおよび遊離テス<sup>ト</sup>ステロンの濃度が、処置に応答して、基準範囲の下半分のレベルから基準範囲の上部のレベルまで大幅に増加したことを明らかにした。血清濃度は数時間以内に迅速に増加し、危険なスパイクなしで24時間以内に定常状態に達し、28日間の時間経過の最後まで維持された。したがって、治療に応答して、これらの増加した血清レベルは定常状態で平衡となり、安全なレベルに留まった。線維筋痛症患者の処置における重要な臨床的有効性は、筋肉の圧痛点疼痛の軽減について、および他の線維筋痛に固有の症状の軽減について実証された。線維筋痛症に特異的ではない症状には、大きな変化はなかった。圧痛点試験の合計は、28日目対1日目で0.012のp値にて統計的有意性を示した。圧痛点検査(線維筋痛症に関連する症状を測定するために特別に設計された試験)を、米国リウマチ学会規定の基準について経験と知識のある、資格を有するリウマチ専門医により実施した。なお、これらの患者は、神経科医はなくリウマチ専門医を訪れたことを指摘する。慢性炎症性疼痛の患者は、この状態を処置するために別のトレーニングおよびスキルのセットを有する神経科医を訪れるであろう。

【 0 1 5 0 】

女性における安全な方法での薬物の送達は、男性に比べ女性特有の性ステロイドホルモンの生理を考慮することにより達成された。この製剤は、女性が必要とする適切な薬物動態プロファイルを独自に提供し、彼らの総および遊離テス<sup>ト</sup>ステロンの血清レベルを何時間かの内に臨床的に効果的なレベルまで上昇させ、一方で安全な血清レベルを超えないよ

10

20

30

40

50

うにするが、これは、定義されているように、部分的には、平均遊離テストステロンレベルを女性に対する基準範囲の上限内に維持すること、およびアンドロゲン過剰の任意の臨床症状を回避することによるものである。強力な臨床的安全性プロファイルには、次の要素が含まれる：1) 血液パネル評価後の、正常な心臓機能、肝機能および腎機能、2) 試験した患者において、良好な全体的一般的健康の維持を示す臨床評価、3) 処置に起因する有害事象がないこと、および4) アンドロゲン過剰の臨床証拠がないこと、例えば多毛症または心血管系パラメータにおける不健康な変化がないこと。その他では、女性でのアンドロゲン過剰が示され、例えば女性から男性への性転換患者は容易に、これらのアンドロゲン過剰の症状を有する。

## 【0151】

10

男性用製剤は、必然的に、男性の効果的な臨床的処置に必要な大ボーラスのアンドロゲンを迅速かつ効果的に送達するための、賦形剤または皮膚透過促進剤を必要とする。女性に適用された場合、男性用ゲル製剤は、多すぎるボーラスのテストステロンを早すぎる時間で送達することができ、女性のアンドロゲン生理において独自に異なっている生物学的経路を圧倒する。かかるゲルは、次のどちらかのような特性を本質的に有することができる：安全性を維持し女性の基準範囲を超えることを避けるために、ゲルを低すぎる容量で用いるか、または、高い血清レベルの初期のピークの後に、すなわち、レベルが全24時間にわたり有効性を維持するには低すぎる場合の24時間送達プロファイルの下半期の間に、薬物の臨床的に効果的な送達を維持するために、危険で高すぎる容量で用いることができる。

20

## 【0152】

要約すると、例1は、アンドロゲンレベルの低下した女性は、一意的に女性に適するよう設計された送達プロファイルの経皮テストステロンゲル製剤であって、男性用テストステロンゲル製剤を女性に用いる場合に付随する固有の落とし穴を回避するものを受け取ることができるという、概念の証拠を提供する。これらの結果は、1) 薬物動態学的有効性（血清レベルが大幅に上昇された）、2) 安全性（血清レベルが安全な遊離テストステロンの基準範囲のレベルで維持され、アンドロゲン過剰の臨床または血液パネル症状はなかった）の観点から、慢性疼痛の個人を処置するために試験されたテストステロン経皮ゲル製剤の機能特性を支持する。この例は、患者における、線維筋痛症に関連した非炎症性の筋肉圧痛点疼痛の大幅な改善を示す。

30

## 予測例

## 計画された予測研究

## 【0153】

2つの異なる種類の患者における臨床研究を将来的に行って、アンドロゲン療法の、1) 疼痛を緩和する、および2) 痛覚閾値を高める、有効性を確認する。具体的には、患者は、血清アンドロゲンレベルの改善後の、慢性疼痛の軽減、および痛覚閾値の調節について検討される。最初の薬物送達ビヒクルは、安全かつ効果的な血清レベルをもたらす経皮送達系アンドロゲンを用いたゲル製剤であろう。最初の処置後、血清レベルをモニタリングして、レベルを適切な基準範囲内に維持し、悪影響を回避する。基準範囲を超えるアンドロゲンレベルをもたらす用量は、安全かつ効果的な用量が維持されるように低減される。最初に女性について検討すべきである；男性はその後に、同様のアプローチで検討する。最初の最も可能性の高い製剤は、女性に対して1日単位用量として投与される、1%または0.8%テストステロンゲルである。活性なアンドロゲンの10倍程度の量を送達する男性用製剤は、その後に試験する。すべての試験において、対象が同時の外因性オピオイド療法を受けない治療群を含むことができる。

40

## 予測例1

血清テストステロンレベルについて疼痛患者のサブグループをスクリーニングするための  
集団調査

## 【0154】

様々な種類の慢性または未解決の疼痛患者を、適切な基準範囲の下半分のテストステロ

50

ンレベルについて最初にスクリーニングすることができる。疼痛患者は男女別に分類され、癌患者、術後患者、事故の犠牲者、退役軍人、および神経障害、痛覚過敏、アロディニア、うつ病、およびリウマチ／自己免疫／疾患の患者を含んでよいが、これらに限定されない。患者のこれらのサブセットも、そのアンドロゲン欠乏症の臨床症状の評価によって階層化される。血液は、患者群のそれぞれについて、処置開始時に、および試験におけるいくつかの特定の時点で再度、静脈穿刺によって採取される。アンドロゲンレベルは、臨床試験サンプルを処理し、ヒトにおけるホルモンのレベルを検査する、実験室の専門家によって決定される。テストステロンを含む性ステロイドホルモンの血清レベルについての検査の熟練者は、血液採取の標準的実践について知っているだろう。患者群は、女性および男性のサブセットに分離される。他の診断または治療用の検査が適宜使用される。ビジュアルアナログスケール（VAS）疼痛知覚評価試験は、かかる検査の一例である。血液は、一日の一般的な時に、好ましくはアンドロゲンのピーク時間である午前8時に、午前0時からの絶食後に採取される。その他の検査としては、血清総ホルモンレベル、血清遊離ホルモンレベル、血清結合グロブリン、血清エストラジオールレベル、および心臓の健康、腎機能および肝機能、身体機能、心理機能などの評価、および回復睡眠の測定が含まれてよい。試験する医師はまた、医師のフォームを完成させる。結果は、アンドロゲン血清レベルとアンドロゲン欠乏症の症状によって階層化される。

10

#### 予測例 2

##### 疼痛患者の非盲検のテストステロン療法試験

###### 【0155】

20

疼痛患者におけるアンドロゲン療法の有効性を試験するための、疼痛における概念実証試験。上で評価した1または2の群を、大規模な臨床試験の予備的な有効性試験の試験集団として選択する。最初の目標は、疼痛の臨床症状を有する患者の1つの群、または複数群であって、適切な基準範囲の下半分内の低テストステロンのスクリーニングレベルの比率が最も高い前記の群である。試験の目的は、すでに試験された群の1つにおいて、非盲検のアンドロゲン療法の有効性を示すことである。試験は、その設計がスクリーニング調査と類似である。評価は、予測例1と同様に、試験中の適切なタイミングおよび試験終了時に行われ、またベースラインデータも含む。患者には、その症状および疼痛レベルを定量的に評価するための、口頭によるVASフォームおよび患者アンケートが提供され、これは例1と少なくとも部分的に類似しており、疼痛処置におけるテストステロン療法の有効性を実証するためである。従来の統計解析も適用される。

30

#### 予測例 3

##### 疼痛患者の二重盲検プラセボ対照試験

###### 【0156】

上述した前の試験の結果に基づき、より大規模で長期の臨床試験を、患者の最も適切なサブセットにおいて実施する。患者は最初に、適切な基準範囲の下半分のテストステロンレベルについてスクリーニングする。次に彼らを、次のレジメンのいずれかに無作為に割り当てる：1) プラセボを毎日3か月間；2) テストステロンまたは他の生物活性アンドロゲンを含むアンドロゲン療法を3か月間。処置は、疼痛を有する活性処置群と、疼痛なしのプラセボ処置群とに無作為に割り付ける。非盲検の拡大試験も追加してよい。処置、評価および分析は前の試験と同様であるが、この試験からは、より大規模で長期であるために、より具体的な情報が集められるであろう。評価および検査は、予測例1および2と同様である。

40

#### 予測例 4

##### 低い痛覚閾値の患者における集団調査。

###### 【0157】

予測例1～3をモデルとして用いて、患者集団を、上記の基準に基づいて、ただし低い痛覚閾値を有する個人を調査することを目的として選択する。これらの患者の幾人かは、低い痛覚閾値と共に幸福感が欠如している。ストレス状態を解決することに失敗または解決する能力の低さにより、または「ディストレス」の不適応状態の維持により定義される

50

、生活において長年にわたりストレッサーを有する患者を、遊離のテストステロンのレベルについて検査する。低アンドロゲンレベルが、適切な基準範囲の下半分内であるとして確立されてしまうと、処置の前に、疼痛に対する耐性の低い閾値が記載される。患者は、多くの方法の任意のものを用いて、痛覚閾値について検査されるかまたはチャレンジされ、前記方法としては、限定することなく以下が挙げられる：疼痛評価を結合した、検証された運動機能試験 (Mannerkorpi et al., 1999 *Arthritis Care and Research*, 12: 193) 、痛覚計による、皮膚の特定の敏感な圧痛点への圧力の適用と、VAS 疼痛スコア付け（標準リウマチ評価手法）、または、左親指への油圧ピストンによる圧力刺激適用の制御された増加および、VAS 疼痛スコア付け (Gracely et al., 2002 *Arthritis & Rheumatism* 46: 1333)。疼痛および不快感を評価する別 の方法は、前の疼痛閾値テストに加えて、SF-36 健康調査、身体機能および心理的機能の測定、および／または他の同様の検証機器および測定法を含んでよい。したがって、非盲検集団調査は、テストステロンレベルが適切な基準範囲の下半分にあることが示され、痛覚閾値が低く、多数の長期のストレッサーの1つを有する患者において実施される。アンドロゲン療法は次に、患者のテストステロンレベルを安全かつ効果的に増加させ、低い痛覚閾値の大幅な改善を示すために、用いられる。

#### 予測例 5

低痛覚閾値患者の非盲検テストステロン療法試験

##### **【0158】**

集団調査のあとに、概念実証試験を行う。これは、集団調査と同様の試験となり、予測例 2 と同様のプロトコルに従う。上で評価した群の1つを、大規模臨床試験の予備的有効性試験の検査集団として選択する。

#### 予測例 6

低痛覚閾値患者の二重盲検プラセボ対照試験

##### **【0159】**

概念実証試験のあとに、盲検プラセボ対照試験を行う。これは概念実証試験と同様であり、痛覚閾値が増加した患者の様々なサブセットの1つにおける、前の試験結果に基づいた、より大規模かつ長期の臨床試験となる。この試験は、予測例 3 と同様のプロトコルに従う。

##### **【0160】**

当業者は、最良の、最も正確で、最も再現性のある結果を得るために、上記したように、検査プロトコルを変化させる方法を知っている。

##### **【0161】**

本発明の様々な態様を上述してきたが、かかる開示は単なる例として提示されており、限定するものではないことが理解されるべきである。したがって、本発明の幅および範囲は、上述した例示の態様のいずれによっても限定されるべきではなく、以下の特許請求の範囲およびその均等物にしたがってのみ定義されるべきである。

##### **【0162】**

本発明についてここに完全に説明したため、当業者は、本発明の範囲またはその任意の態様に影響を及ぼすことなく、条件、製剤および他のパラメータの広くかつ等価の範囲内で、同様のことが実施できることを理解する。本明細書に引用したすべての特許、特許出願および刊行物は、その全体が参照によって完全に組み込まれる。

10

20

30

40

【図 1 A - C】

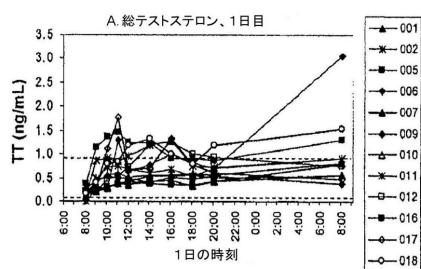


図1A

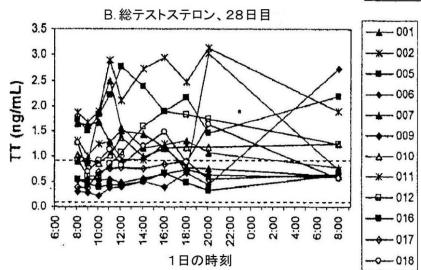


図1B

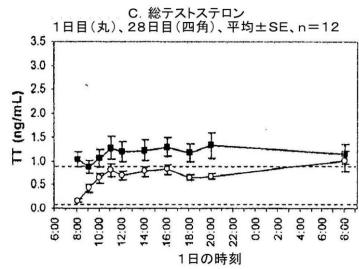


図1C

【図 2 A - C】

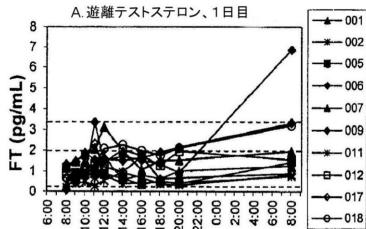


図2A

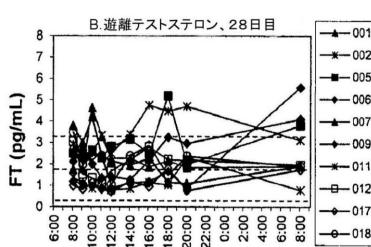


図2B

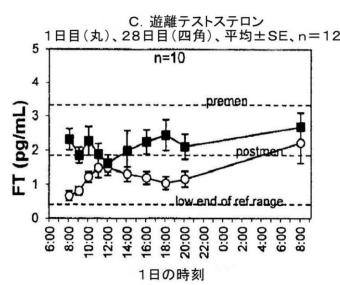


図2C

【図 3 A】

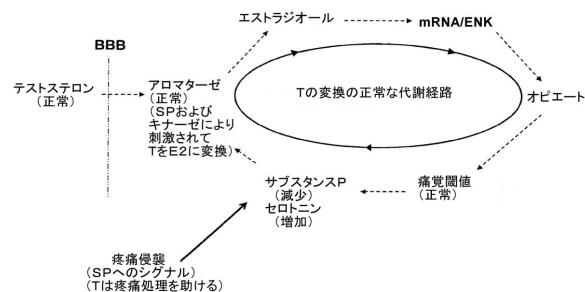


図3A

【図 3 B】

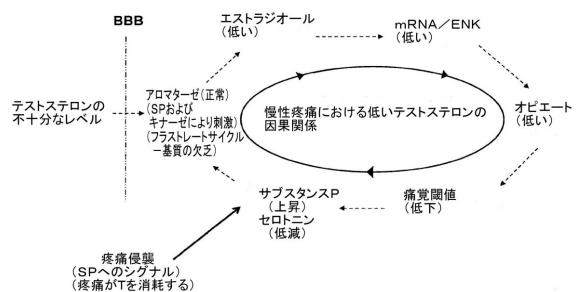


図3B

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	25/24	(2006.01) A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/04	(2006.01) A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	31/12	(2006.01) A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01) A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	37/08	(2006.01) A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(31)優先権主張番号 61/415,258

(32)優先日 平成22年11月18日(2010.11.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## 合議体

審判長 藤原 浩子

審判官 穴吹 智子

審判官 前田 佳与子

(56)参考文献 特表2004-507511(JP, A)

特表2005-515964(JP, A)

特表2007-523856(JP, A)

国際公開第2008/118423(WO, A1)

Ann. Rheum. Dis., 1996, Vol. 55, No. 11, pp. 811-815

Neuroscience, 2006, Vol. 143, No. 3, pp. 885-893

Arthritis research and therapy, 2009, Vol. 11, No. 3, pp. R97 p. 1-12 <http://arthritis-research.com/content/11/3/R97>

Practical Pain Management, July/August 2010, pp. 12-15

Indian J. Physiol. Pharmacol., 1995, Vol. 39, No. 4, pp. 423-424)

金子周司編 ベーシック薬学教科書シリーズ16 薬理学、p 145~148、(株)化学同人、2009年9月30日発行

日本内科学会雑誌、Vol. 87、No. 12、pp. 2390~2395、平成10年12月10日発行

日本神経治療学会監修、日本神経治療学会治療指針作成委員会編集、標準的神経治療：慢性疼痛 p 593~605 (神経治療学 Vol. 27、No. 4、pp. 593~605、2010年7月より全文転載したもの) <http://www.jsnt.gr.jp/guideline/mansei.html>

Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2007, Vol. 21, No. 3, pp. 549-565

Stress, 2007, Vol. 10, No. 1, pp. 13-25

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

PubMed