(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-508944
(P2025-508944A)
(43)公表日　令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/58 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/58	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*5/24 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/24	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*5/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/28	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*13/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全137頁）　最終頁に続く

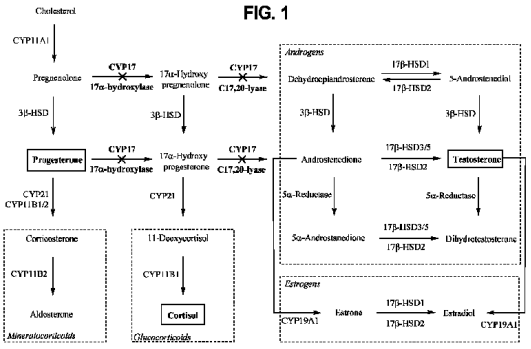
(21)出願番号　特願2024-551978(P2024-551978)
(86)(22)出願日　令和5年2月15日(2023.2.15)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月29日(2024.10.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/013116
(87)国際公開番号　WO2023/167783
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　63/315,240
(32)優先日　令和4年3月1日(2022.3.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/425,839
(32)優先日　令和4年11月16日(2022.11.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　521395746
プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，ノースカロライナ州，ピッツボロ，モゼイク ブールバード １２０，スイート １２０－３
(74)代理人　100107456
弁理士　池田 成人
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
(74)代理人　100123995
弁理士　野田 雅一
(72)発明者　シャープ，マシュー ジェイ．
アメリカ合衆国，ノースカロライナ州，ピッツボロ，モゼイク ブールバード
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アビラテロンプロドラッグ

(57)【要約】
性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、例えば前立腺癌、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を患うヒト対象に非経口投与するための徐放性アビラテロンプロドラッグ製剤、方法、及びキット。
【選択図】図１

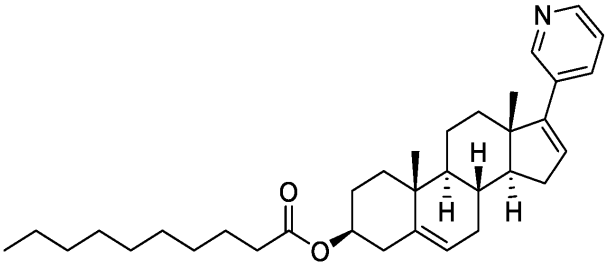
FIG. 1



10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
疾患または障害の治療を必要とするヒト対象における前記疾患または前記障害を治療する方法であって、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む、治療上有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含み、前記疾患または前記障害は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、またはアンドロゲン過剰に起因する症候群である、前記方法。
【請求項２】
前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の方法。
【化１】



デカン酸アビラテロン
【請求項３】
前記方法は、前記ヒト対象において、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性を選択的に阻害する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記疾患または前記障害は、多嚢胞卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、先天性副腎過形成（ＣＡＨ）、または子宮内膜症である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
前記疾患または前記障害は、がんであり、前記がんは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記がんは、前立腺癌、子宮内膜癌、または卵巣癌である、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記がんは、前立腺癌である、請求項５に記載の方法。
【請求項８】
前記がんは、１つ以上のリンパ節に転移しており、前記医薬組成物を投与することは、前記１つ以上のリンパ節における前記がんの増殖を阻害するのに有効である、請求項５～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記がんは、６以下のグリーソンスコアで特徴付けられる、前立腺癌である、請求項５～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
前記ヒト対象は、測定可能な前立腺特異的抗原を有する、請求項５～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記がんは、限局性前立腺癌、例えば、高リスクの限局性前立腺癌である、請求項５～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記がんは、転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢抵抗性前立腺癌、または転移性去勢抵抗性前立腺癌である、請求項５～７のいずれか１項

に記載の方法。
【請求項１３】
前記がんは、新たに診断された高リスク転移性ホルモン感受性前立腺癌である、請求項５～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
前記がんは、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、前記ヒト対象は、化学療法がまだ臨床的に適応されていない、アンドロゲン除去療法の失敗後に無症状であるか、または軽度の症状である、請求項５～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
前記がんは、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、前記ヒト対象の疾患は、ドセタキセル系またはカバジタキセル系化学療法レジメンなどのタキサン系化学療法レジメン中、またはその後に進行している、請求項５～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記がんは、難治性前立腺癌である、請求項５～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
（ｉ）前記ヒト対象の疾患は、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行している、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、プロゲステロンのレベルの上昇による耐性を含む、プレドニゾンと組み合わせた酢酸アビラテロンの治療に対して耐性を生じている、請求項５～１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
前記医薬組成物は、その塩基性形態のデカン酸アビラテロン及び薬学的に許容される担体を含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、及び任意選択で、更なる薬学的に許容される溶媒を含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記薬学的に許容される油は、トリグリセリド（例えば、長鎖及び／または中鎖トリグリセリド）を含み、前記更なる薬学的に許容される溶媒は、存在する場合、アルコール、エステル、及び／または酸性溶媒を含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ油、茶油、及び大豆油から選択され、前記更なる薬学的に許容される溶媒は、存在する場合、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを含む、請求項１９または２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む、請求項１８～２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
前記医薬組成物は、各ミリリットル当たり、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、及び（ｄ）適量～１ミリリットルのコーン油を含む、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
前記医薬組成物は、各ミリリットル当たり、（ａ）約１８０ｍｇの量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３

００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、及び（ｄ）適量～１ミリリットルのコーン油を含む、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２５】

前記医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である、請求項１８～２４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２６】

前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり、前記デカン酸アビラテロンは、実質的に純粋であり、例えば、少なくとも９５重量％、好ましくは、少なくとも９８重量％、例えば、約９８．５％、約９９％、約９９．５％またはそれ以上の重量純度を有することを特徴とする、請求項１～２５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２７】

前記医薬組成物は、約０．０５Ｐａ＊ｓ以下など、０．１Ｐａ＊ｓ未満の粘度を有することを特徴とする、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２８】

前記医薬組成物は、２１Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約１～１０Ｎ、及び／または２３Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約２～１５Ｎ、及び／または２７Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約３０～１５０Ｎのグライド力を有することを特徴とする、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２９】

前記医薬組成物は、ＵＳＰ＜７８８＞及び／または＜７８９＞に従って測定した場合、１０μｍ以上のサイズを有する粒子を１０００個以下有し、かつ２５μｍ以上のサイズを有する粒子を３００個以下有することを特徴とする、請求項１～２８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３０】

前記医薬組成物は、ＵＳＰ＜８５＞に従って測定した、１００ＥＵ／ｍｌ未満、例えば、２５ＥＵ／ｍｌ未満の菌体内毒素を有することを特徴とする、請求項１～２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３１】

前記ヒト対象は、非去勢である、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３２】

前記ヒト対象は、去勢されている、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３３】

前記ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及び／またはアンタゴニストで治療される、請求項１～３０及び３２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３４】

前記医薬組成物は、筋肉内注射を介して前記ヒト対象に投与される、請求項１～３３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３５】

前記医薬組成物は、前記ヒト対象に、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回投与される、請求項１～３４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３６】

前記医薬組成物の各投与は、前記ヒト対象に、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙された値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンを投与することを含み、好ましくは、前記医薬組成物は、前記ヒト対象に３か月毎に１回投与され、前記医薬組成物の各投与は、前記ヒト対象に、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを投与することを含む、請求項１～３５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３７】

前記ヒト対象に、第１世代のアンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、プロキサルタミド、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、トピルタミドを投与することを更に含む、請求項１～３６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３８】

前記ヒト対象に、第２世代のアンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、アパルタミド、ダロルタミド、またはエンザルタミド）を投与することを更に含む、請求項１～３７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３９】

前記第２世代のアンドロゲン受容体アンタゴニストは、エンザルタミドである、請求項３８に記載の方法。

【請求項４０】

前記ヒト対象に、第３世代のアンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、Ｎ末端ドメイン阻害剤）またはアンドロゲン受容体分解分子を、単独で、または１つ以上の第１世代もしくは第２世代のアンドロゲン受容体アンタゴニストと併用して投与することを更に含む、請求項１～３９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４１】

前記ヒト対象に、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される１つ以上の薬剤、好ましくは、デキサメタゾンを更に投与することを含む、請求項１～４０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４２】

前記ヒト対象に、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤、例えば、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、及びフルゾパリブを投与することを更に含む、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４３】

前記ヒト対象に、化学療法剤、例えば、タキサン系化学療法剤（例えば、ドセタキセル、カバジタキセル、パクリタキセルなど）、または白金系化学療法剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど）を投与することを更に含む、請求項１～４２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４４】

前記ヒト対象に、免疫療法を投与すること、例えば、シプロイセルＴ、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、ペムブロリズマブもしくはニボルマブなどの抗ＰＤ－１抗体、またはアベルマブもしくはアテゾリズマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体）、または抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）などを投与することを更に含む、請求項１～４３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４５】

前記ヒト対象に、ブリナツモマブまたはソリトマブなどの二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）療法を投与することを更に含む、請求項１～４４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４６】

前記ヒト対象に、キナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ、ダサチニブ、カボザンチニブ、エルダフィチニブ、ドビチニブ、カピバセルチブ、オンバンセルチブ、イパタセルチブ、アフレセルチブ、アリセルチブ、アピトリシブ、オパガニブなどを投与することを更に含む、請求項１～４５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４７】

前記ヒト対象に、骨保護剤（例えば、デノスマブ、ゾレンドロン酸）を投与することを更に含み、前記ヒト対象は、骨転移を伴う前立腺癌（例えば、ＣＲＰＣ）を有することを特徴とする、請求項１～４６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４８】

前記ヒト対象に、１）抗ＩＬ２３ターゲティングモノクローナル抗体、例えば、チルドラキズマブ、２）セレン、例えば、セレン酸ナトリウム、３）ＥＺＨ２阻害剤、例えば、

ＣＰＩ－１２０５、ＧＳＫ２８１６１２６、またはタゼメトスタット、４）ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、６）ブロモドメイン及び末端外ドメイン（ＢＥＴ）阻害剤、例えば、ＣＣＳ１４７７、ＩＮＣＢ０５７６４３、アロブレシブ、ＺＥＮ－３６９４、またはモリブレシブ（ＧＳＫ５２５７６２）、７）抗ＣＤ１０５抗体、例えば、ＴＲＣ１０５、またはカロツキシマブ、８）ニクロサミド、９）Ａ２Ａ受容体アンタゴニスト、例えば、ＡＺＤ４６３５、１０）ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、ＡＺＤ－８１８６、ブパルリシブ、またはダクトリシブ、１１）更なる非ステロイド性ＣＹＰ１７Ａ１阻害剤、例えば、セビテロネル、１２）抗プロゲストゲン、例えば、オナプリストン、１３）ナビトクラックス、１４）ＨＳＰ９０阻害剤、例えば、オナレスピブ（ＡＴ１３３８７）、１５）ＨＳＰ２７阻害剤、例えば、ＯＧＸ－４２７、１６）５－α－レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド、１７）メトホルミン、１８）ＡＭＧ－３８６、１９）デキストロメトルファン、２０）テオフィリン、２１）ヒドロキシクロロキン、及び２２）レナリドミドから選択される治療剤を投与することを更に含む、請求項１～４７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４９】

前記ヒト対象に、ＦＬＴ－３（ＦＭＳ様チロシンキナーゼ）阻害剤、ＡＸＬ（ａｎｅｘｅｌｅｋｔｏ）阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、ＣＤＫ１、２、４、５、６、７または９阻害剤などのＣＤＫ（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、網膜芽細胞腫（Ｒｂ）阻害剤、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）阻害剤、ＳＲＣ阻害剤、ＩκＢキナーゼ１（ＩＫＫ１）阻害剤、ＰＩＭ－１モジュレーター、Ｌｅｍｕｒチロシンキナーゼ２（ＬＭＴＫ２）モジュレーター、Ｌｙｎ阻害剤、オーロラＡ阻害剤、ＡＮＰＫ（核タンパク質キナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル制御キナーゼ（ＥＲＫ）モジュレーター、ｃ－ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）モジュレーター、Ｂｉｇ　ＭＡＰキナーゼ（ＢＭＫ）モジュレーター、ｐ３８マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）モジュレーター、及びこれらの組み合わせから選択される１つ以上のキナーゼモジュレーターを投与することを更に含む、請求項１～４８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５０】

前記ヒト対象は、（ｉ）化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者など、前記医薬組成物を投与される前に化学療法ナイーブまたはホルモン療法ナイーブである、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、前記医薬組成物を投与される前に、中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピュー分類ＢまたはＣ）などの肝障害を患っている、請求項１～４９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５１】

（ｉ）前記ヒト対象は、前立腺癌を有し、前記方法は、ヒト対象のプロゲステロンのレベルを、前記医薬組成物の最初の投与から４週間後、６週間後、または１２週間後に測定した場合に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンなど、不良な臨床転帰及び薬剤耐性に関連するレベルまで上昇させない、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、前立腺癌を有し、前記ヒト対象は、前記医薬組成物の最初の投与の前に、Ｚｙｔｉｇａ（経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾン）治療などのアビラテロン治療を３か月行った後に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルを有することを特徴とする、請求項１～５０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５２】

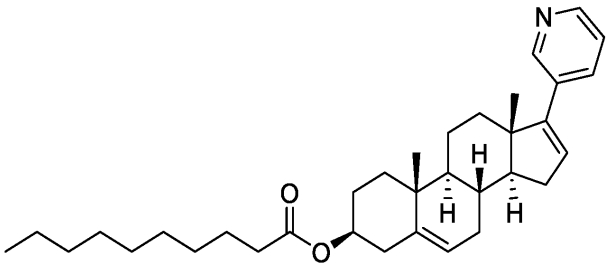
前記ヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用を患っているか、または前記ヒト対象は、ミネラルコルチコイド毒性などのＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用に感受性である、請求項１～５１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５３】

前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり、前記投与されたデカン酸アビラテロンの少なくとも一部分は、リンパ系を介して吸収される、請求項１～５２のいずれか１項に記載の方法。

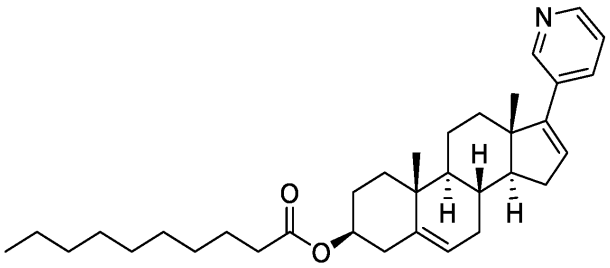
【請求項５４】
前記医薬組成物の投与は、前記医薬組成物の最初の投与の１５日以内に、前記ヒト対象の血清テストステロンレベルのベースラインの５０％以下までの持続的な低減を達成するのに有効である、請求項１～５３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５５】
前記血清テストステロンレベルの持続的な低減は、前記ヒト対象の前記血清テストステロンレベルがベースラインの５０％以下に低下すると、前記血清テストステロンレベルは、前記医薬組成物の最初の投与後の８週間以上まで、ベースラインの５０％以下のままであることを特徴とする、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記医薬組成物の投与は、（ｉ）前記医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより４０％超上、及び／または（ｉｉ）前記医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、前記ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない、請求項１～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
前記医薬組成物の投与は、（ｉ）前記医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）前記医薬組成物の最初の投与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）前記医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、前記ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない、請求項１～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
該当する場合、前記医薬組成物の投与は、前記ヒト対象の前立腺特異的抗原のレベルを低下させ、好ましくは、前記前立腺特異的抗原のレベルは、前記医薬組成物の最初の投与後及び／または前記医薬組成物の１つ以上のその後の投与後の少なくとも１つの時点で、ベースラインＰＳＡレベルと比較して、５０％以下、好ましくは９０％以下に低下する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
血清テストステロンレベルを低下させる必要があるヒト対象における血清テストステロンレベルを低下させる方法であって、前記方法は、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含み、前記医薬組成物は、前記医薬組成物の最初の投与から１５日以内に、前記ヒト対象の血清テストステロンレベルのベースラインの５０％以下までの持続的な低減を達成するのに有効な量で投与され、前記医薬組成物の投与は、（ｉ）前記医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより４０％超上、及び／または（ｉｉ）前記医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、前記ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させず、好ましくは、（ｉ）前記医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）前記医薬組成物の最初の投与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）前記医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、前記ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない、前記方法。
【請求項６０】
前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項５９に記載の方法。

【化２】



デカン酸アビラテロン

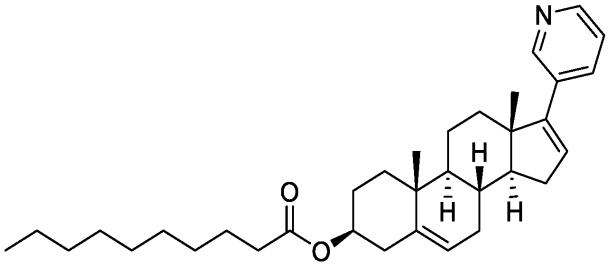
【請求項６１】
前記ヒト対象は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、またはアンドロゲン過剰に起因する症候群に罹患している、請求項５９または６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記疾患または前記障害は、請求項４～１７に記載されるもののいずれかである、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記血清テストステロンレベルの持続的な低減は、前記ヒト対象の血清テストステロンレベルがベースラインの５０％以下に低下すると、前記血清テストステロンレベルは、前記医薬組成物の最初の投与後の８週間以上まで、ベースラインの５０％以下のままであることを特徴とする、請求項５９～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６４】
前記ヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用を患っているか、または前記ヒト対象は、ミネラルコルチコイド毒性などのＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用に感受性である、請求項５９～６３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６５】
がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、前記がんは、１つ以上のリンパ節に転移した性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、前記方法は、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む、治療上有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含む、前記方法。
【請求項６６】
前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項６５に記載の方法。
【化３】



デカン酸アビラテロン

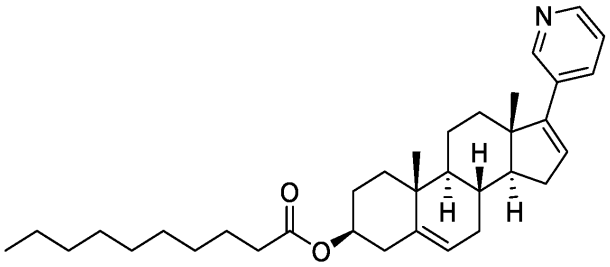
【請求項６７】
前記医薬組成物を投与することは、前記１つ以上のリンパ節における前記がんの増殖を阻害するのに有効である、請求項６５または６６に記載の方法。
【請求項６８】

前記がんは、前立腺癌である、請求項６５～６７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６９】
がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、前記がんは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、前記ヒト対象の疾患は、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行しており、前記方法は、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む、治療上有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含む、前記方法。
【請求項７０】
前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項６９に記載の方法。
【化４】



デカン酸アビラテロン

【請求項７１】
前記がんは、前立腺癌である、請求項６９または７０に記載の方法。
【請求項７２】
がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、前記がんは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、前記方法は、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む、治療上有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含み、前記ヒト対象は、前記医薬組成物の最初の非経口投与の前、それと同時、またはその後に、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニストで更に治療される、前記方法。
【請求項７３】
前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項７２に記載の方法。
【化５】

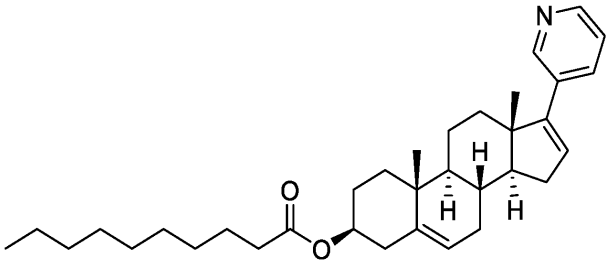


デカン酸アビラテロン

【請求項７４】
前記がんは、前立腺癌である、請求項７２または７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記医薬組成物は、請求項１８～３０のいずれかに記載されているとおりである、請求項５９～７４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７６】
前記医薬組成物は、筋肉内注射を介して前記ヒト対象に投与される、請求項５９～７５

のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７７】
前記医薬組成物は、前記ヒト対象に、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回投与される、請求項５９～７６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７８】
前記医薬組成物の各投与は、前記ヒト対象に、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙された値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンを投与することを含み、好ましくは、前記医薬組成物は、前記ヒト対象に３か月毎に１回投与され、前記医薬組成物の各投与は、前記ヒト対象に、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを投与することを含む、請求項５９～７７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７９】
前記ヒト対象は、去勢されている、請求項５９～７８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８０】
前記ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及び／またはアンタゴニストで治療される、請求項５９～７９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８１】
前記ヒト対象は、非去勢である、請求項５９～７８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８２】
（ｉ）前記ヒト対象は、化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者など、前記医薬組成物を投与される前に化学療法ナイーブまたはホルモン療法ナイーブである、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、前記医薬組成物を投与される前に、中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピュー分類ＢまたはＣ）などの肝障害を患っている、請求項５９～８１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８３】
（ｉ）前記ヒト対象は、前立腺癌を有し、前記方法は、ヒト対象のプロゲステロンのレベルを、前記医薬組成物の最初の投与から４週間後、６週間後、または１２週間後に測定した場合に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルなど、不良な臨床転帰及び薬剤耐性に関連するレベルまで上昇させない、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、前立腺癌を有し、前記ヒト対象は、前記医薬組成物の最初の投与の前に、Ｚｙｔｉｇａ（経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾン）治療などのアビラテロン治療を３か月行った後に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルを有することを特徴とする、請求項５９～８２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８４】
前記ヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用を患っているか、または前記ヒト対象は、ミネラルコルチコイド毒性などのＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用に感受性である、請求項６５～８３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８５】
前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり、前記投与されたデカン酸アビラテロンの少なくとも一部分は、リンパ系を介して吸収される、請求項５９～８４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８６】
前記ヒト対象に、請求項３７～４９のいずれか１項に記載の１つ以上の追加の療法を投与することを更に含む、請求項５９～８５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８７】
前記アビラテロンプロドラッグは、前記アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、前記ヒト対象の血清テストステロンレベルを、ベースラインより９０％以下に低下させるのに有効な量で投与される、請求項１～８６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８８】
前記アビラテロンプロドラッグは、前記アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、前記ヒト対象の前記血清テストステロンレベルを、前記ヒト対象が非去勢ヒト対象である場合、約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または前記ヒト対象が去勢されたヒト対象である場合、約１ｎｇ／ｄＬ以下に低下させるのに有効な量で投与される、請求項１～８７のいずれか１項に記載の方。
【請求項８９】
前記ヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性の選択的阻害から利益を得る、請求項１～８８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９０】
該当する場合、前記医薬組成物の投与は、前記ヒト対象においてミネラロコルチコイド毒性を引き起こさない、請求項１～４０及び４２～８９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９１】
該当する場合、前記ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性を治療するために有効な薬剤で治療されていない、請求項１～４０及び４２～９０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９２】
該当する場合、前記ヒト対象は、グルココルチコイドまたはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストである薬剤で治療されていない、請求項１～４０及び４２～９０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９３】
デカン酸アビラテロン溶液を含む医薬組成物であって、前記デカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２０ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、または約５ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含み、前記デカン酸アビラテロンは、以下の構造を有する、前記医薬組成物。
【化６】



デカン酸アビラテロン

【請求項９４】
前記デカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１８０ｍｇの量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、または約２ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含む、請求項９３に記載の医薬組成物。
【請求項９５】

前記医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である、請求項９３または９４に記載の医薬組成物。

【請求項９６】

前記医薬組成物は、請求項９３～９５に記載のもののいずれかである、請求項１～９２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９７】

前記ヒト対象に、（ｉ）１～３か月毎に１回、好ましくは、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを３か月毎に１回、筋肉内に、及び（ｉｉ）デキサメタゾンを１日１回経口的に、好ましくは、約０．５ｍｇ／日の１日用量で投与することを含む、請求項１～９０及び９６のいずれか１項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、米国仮出願第６３／３１５，２４０号（２０２２年３月１日出願）及び同第６３／４２５，８３９号（２０２２年１１月１６日出願）の利益を主張し、これらの各内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本開示は、概して、アビラテロンの新規プロドラッグ、及びアビラテロンプロドラッグの長時間作用型デポーベースの非経口製剤に関する。本開示は、様々ながん（例えば、前立腺癌、膀胱癌、肝細胞癌、肺癌、乳癌及び卵巣癌など）を含む、アンドロゲンもしくはエストロゲンホルモン依存性良性または悪性障害、またはアンドロゲン受容体駆動性癌など性ホルモン依存性もしくはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害を患う患者への筋肉内（ＩＭ）注射のため、及びアンドロゲンの過剰産生に起因する非腫瘍性症候群（古典的及び非古典的両方の先天性副腎過形成、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、思春期早発症、多毛症などを含む）の治療のためなどの広範囲の用途を目的とする。

【背景技術】

【０００３】

アビラテロン（（３β）－１７－（ピリジン－３－イル）アンドロスター５，１６－ジエン－３－オール；ＣＡＳ番号：１５４２２９－１９－３）；式：$C_{24}H_{31}NO$、モル重量：３４９．５ｇ／ｍｏｌ）は、ＣＹＰ１７Ａ１（コレステロール、ステロイド、及び他の脂質の合成を触媒し、薬物代謝に関与する酵素のチトクロムＰ４５０スーパーファミリーのメンバーである）の阻害剤である。ＣＹＰ１７Ａ１は、１７α－ヒドロキシラーゼ活性及び１７，２０－リアーゼ活性の両方を有する。アビラテロンは、ＣＹＰ１７Ａ１１７α－ヒドロキシラーゼ及び１７，２０－リアーゼ酵素活性の両方を強力かつ選択的に阻害し、これらは以下、それぞれ、単にＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性及びＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性、またはヒドロキシラーゼもしくはリアーゼ活性と呼ばれることがある。ＣＹＰ１７Ａ１の１７α－ヒドロキシラーゼ活性は、コルチゾールなどのグルココルチコイドの生成に必要である。しかしながら、ＣＹＰ１７Ａ１のヒドロキシラーゼ活性及び１７，２０－リアーゼ活性の両方は、１７α－ヒドロキシプレグネノロンから性ステロイド前駆体であるデヒドロエピアンドロステロンへの変換を介した、アンドロゲンステロイド（例えば、アンドロステンジオン、テストステロン、及びジヒロテストステロン）及びエストロゲンステロイド（エストロン、エストラジオール、エストラトリオール）の生成に必要である。図１を参照されたい。このように、アビラテロンは、生殖腺内（主に精巣及び卵巣）及び生殖腺外（例えば、副腎及び腫瘍自体）でのアンドロゲン及びエストロゲンの合成を阻害する。

【０００４】

アビラテロン自体は吸収されにくいが、酢酸アビラテロンプロドラッグとして経口投与することができる。酢酸アビラテロンもまた、吸収されにくいが、腸内でアビラテロンに変換され得、これは、酢酸プロドラッグの切断後に血流に吸収されにくい。酢酸アビラテ

ロン（（３β）－１７－（３－ピリジル）アンドロスター５、アセテート；ＣＡＳ番号１５４２２９－１８－２）は、去勢抵抗性または去勢感受性前立腺癌の治療用に、商標名Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）で米国において承認されている。酢酸アビラテロンは現在、世界中で入手可能である。

【０００５】

経口投与された酢酸アビラテロンプロドラッグは、胃腸管ではあまり吸収されない（プロドラッグは血漿中にほとんど検出され得ない）ことが知られている。代わりに、酢酸アビラテロンは、管腔内環境でアビラテロンに加水分解されて、アビラテロン過飽和が生成され、これが、アビラテロン吸収の強力な原動力を司ることが示されている（Ｓｔａｐｐａｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ． Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ９０：１，２０１５）。

【０００６】

アビラテロンは、副腎によるステロイドの正常な生理的産生を遮断するため、そのプロドラッグ製剤は、一般に、副腎機能不全を防ぐために低用量のステロイドの投与で処方される。実際、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）（２５０ｍｇ錠剤）は、米国では、転移性去勢抵抗性前立腺癌（ＣＲＰＣ）の患者及び転移性去勢感受性前立腺癌（ＣＳＰＣ）の患者の治療のために、プレドニゾンとの併用でのみ承認されている。Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）に添付されている処方情報では、ＣＲＰＣ患者には１日２回、またはＣＳＰＣ患者には１日１回経口投与されるプレドニゾン（５ｍｇ）と組み合わせて、１日１回１，０００ｍｇ（４×２５０ｍｇ錠剤）の経口投与が推奨されている。欧州では、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）の使用は、プレドニゾンまたはプレドニゾロンのいずれかとの併用でのみ承認されている。

【０００７】

酢酸アビラテロンを食物と共に投与することにより、酢酸ビラテロンの吸収が増加し、したがって、曝露量の増加と曝露量の大幅なばらつきをもたらす可能性があり、それにより、場合によっては、心臓血管副作用及び／または肝臓毒性などの様々な副作用を引き起こす可能性があるため、プロドラッグは、食事の少なくとも１時間前、または食事の２時間後の空腹時に摂取する必要がある。実際、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）の処方情報では、空腹時に服用しなければならず、経口投与の少なくとも２時間前、及び経口投与の少なくとも１時間後は、食物を摂ってはならないと記載されている。

【０００８】

処方情報では、転移性ＣＲＰＣ患者におけるＺｙｔｉｇａ（登録商標）の１日経口用量１，０００ｍｇの場合、アビラテロンの定常状態でのC_{max}値は、２２６±１７８ｎｇ／ｍＬ（平均±ＳＤ）であり、その曲線下面積（ＡＵＣ）値は、１１７３±６９０ｎｇ．ｈｒ／ｍＬ（平均±ＳＤ）であったと説明されている。健常対象に対するＺｙｔｉｇａ（登録商標）の単回用量（１，０００ｍｇ）クロスオーバー試験では、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）を食物と共に投与すると、アビラテロンの全身曝露が増加することが判明した。具体的には、アビラテロンのC_{max}値及びＡＵＣ値は、それぞれ、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）が低脂肪食（７％脂肪、３００カロリー）と共に投与された場合は約７倍及び５倍高く、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）が高脂肪食（５７％脂肪、８２５カロリー）と共に投与された場合は約１７倍及び１０倍高かった。

【０００９】

現在承認されているプロドラッグ酢酸アビラテロンの経口固形剤形には、いくつかの欠点がある。例えば、これは、バイオアベイラビリティが非常に低く、患者は毎日大量の錠剤を服用する必要がある（１日１回４×２５０ｍｇの錠剤）。更に、これは、バイオアベイラビリティが低いことと食物の影響が大きいこととの組み合わせにより、患者の血中濃度を大きく変動させる。更に、アビラテロンは速やかに排泄されるため、この承認された投与レジメンは、アビラテロンの１日当たりのC_{min}となり、これは、転移性ＣＲＰＣ患者における治療効果の喪失と関連すると考えられている。更に、酢酸アビラテロンは、非選択性ＣＹＰ１７Ａ１阻害剤であり、ヒドロキシラーゼ活性とリアーゼ活性の両方を阻

害し、ヒドロキシラーゼ上流のステロイドの望ましくない増加をもたらすことが知られていた。例えば、酢酸アビラテロンの経口投与は、プロゲステロンのレベルを上昇させる可能性があり、これにより、特定のプロゲステロン活性化変異アンドロゲン受容体を活性化し、ＣＹＰ１７Ａ１阻害に対する耐性をもたらす可能性があることが知られていた。例えば、Ｃｈｅｎ，Ｅ．Ｊ．ｅｔ　ａｌ．Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ．Ｒｅｓ．２１（６）：１２７３－１２８０（２０１４）を参照されたい。

【００１０】

非経口モードの投与（例えば、非経口経路）は、他のクラスの薬物で検討されてきた。しかしながら、現在まで、市販されているアビラテロンの徐放性注射用プロドラッグ製剤は存在してしない。

【発明の概要】

【００１１】

本開示は、概して、新規のアビラテロンプロドラッグ、長時間作用型アビラテロンプロドラッグ製剤、ならびに、例えば、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象を治療する際に、これを使用する方法に関する。２０２０年１０月６日にＰｒｏｐｅｌｌａ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．に発行された米国特許第１０，７９２，２９２（Ｂ２）号、２０２１年９月１日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０４８６０７号、及び２０２２年２月１４日に出願された同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１６２７８号も参照されたい（これらの各内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【００１２】

新規のアビラテロンプロドラッグは、典型的には、アビラテロンの脂肪酸エステルであり得、これは、切断されると、アビラテロン及び安全かつ分解可能な脂肪酸成分を放出する。経口の酢酸アビラテロン製剤と比較して、本明細書の新規のアビラテロンプロドラッグ及び製剤は、バイオアベイラビリティの向上、食物の影響の排除、服用負担の低減、投与頻度の減少、及びアビラテロンの有効な血漿中濃度の持続、例えば、アビラテロンプロドラッグ製剤の投与後、少なくとも１週間、典型的には少なくとも２週間、かつ最大１０週間以上の持続、を提供するという点で、画期的である。更に、代表的なアビラテロンプロドラッグの薬物動態及び薬力学試験は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象を治療するための、新規なアビラテロンプロドラッグ及び製剤は、週１回、月１回、２ヶ月に１回、３ヶ月に１回、またはより少ない頻度での投与に好適であることを実証する。この特徴だけで、患者にとって１日の大きな服用負担（１日１回４×２５０ｍｇの錠剤）が必要な、現在市販されているＺｙｔｉｇａ（登録商標）錠剤よりも、大幅に改善されていることが表されている。

【００１３】

本明細書で詳述されるように、本開示は、アビラテロンプロドラッグ、特にデカン酸アビラテロンを投与することにより、ヒト対象において、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性を選択的に阻害することができ、これが、リアーゼ選択性が所望される、または有益とみなされる場合の新たな治療選択肢を提供することを示す。特に、本明細書の実施例のセクション及び図に示すように、デカン酸アビラテロンの筋肉内注射（複数可）で治療されたヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害が原因で生じ得るステロイドレベルの著しい上昇を伴わずに、リアーゼ選択性を達成することができる。更に、本明細書の臨床結果は、デカン酸アビラテロンで治療されたヒト対象が、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）錠剤をヒト対象に投与することに関連する一般的な副作用であるミネラロコルチコイド毒性を経験しなかったことを示している。例えば、ＭｃＫａｙ，Ｒ．Ｒ．ｅｔ　ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ１２５（４）：５２４－５３２（２０１９）を参照されたい。デカン酸アビラテロンの投与後にヒトで判明したリアーゼ選択性

は予想外であった。同じ選択性は、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）錠剤をヒト対象に投与することを介しては観察されなかった。例えば、酢酸アビラテロンの経口投与は、重大な副作用につながり得る、ミネラロコルチコイドの濃度を８０倍に上昇させ得ることが知られており、酢酸アビラテロンを投与されている男性の３０％は、ミネラロコルチコイド過剰の徴候及び症状－高血圧、低カリウム血症及び浮腫－を生じ、酢酸アビラテロン経口レジメンから産生されるプロゲステロン及びプレグネノロンの４０倍の増加が、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体などを刺激する可能性があるため、レジメンに対する耐性を生じさせる可能性が高い。例えば、Ｗｒｉｇｈｔ，Ｃ．，ｅｔ　ａｌ．Ｅｕｒ，Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１８２（４）：４１３－４２１（２０２０）及びＺｙｔｉｇａ（登録商標）処方情報（２０１１）を参照されたい。一方、図１１は、コホート３、４、及び５で観察されたコルチコステロン及びプロゲステロンのベースラインからの倍率変化が、２８日目のＺｙｔｉｇａに関する文献で報告されている変化と比較して、有意に減少していることを示している。更に、本開示は、アビラテロンプロドラッグ、特にデカン酸アビラテロンの投与が、１つ以上のリンパ節に転移したがんを減少させるか、または消失させるのに有効であることを示している。理論に束縛されるものではないが、リンパ節に転移したがんの治療における観察された有効性は、部分的には、薬剤（例えば、デカン酸アビラテロンなどの親油性プロドラッグ）のリンパ系に送達されるため、リンパ系内の活性薬剤の濃度が高くなることに一因があると考えられている。

【００１４】

本開示はまた、アビラテロンプロドラッグ、特にデカン酸アビラテロンの投与により、治療期間全体を通して患者のＰＳＡレベルを一貫して低下させ得ることを示す（例えば、図７を参照されたい）。更に、ＣＲＰＣ患者における奏効率（ＰＳＡレベルの低下に関して）もまた、酢酸アビラテロン及びエンザルタミドについて文献報告された奏効率と比較した場合、本明細書に記載の試験で観察されたものがはるかに高い。例えば、図９Ａ及び図９Ｂを参照されたい。

【００１５】

また、本開示は、特定の薬学的に許容される抗酸化剤が、アビラテロンプロドラッグ、特にデカン酸アビラテロン製剤を室温保存で安定化させるのに有利であることを示す。

【００１６】

更に、本開示は、アビラテロンプロドラッグ、特にデカン酸アビラテロンの投与が、アンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療、特に、エンザルタミド治療後に疾患（がん）が進行した患者を治療する際に有効であり得ることを示す。いくつかの実施形態では、本明細書のアビラテロンプロドラッグはまた、がん増殖の抑制における相乗効果を達成するために、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニストと併用して使用することもできる。

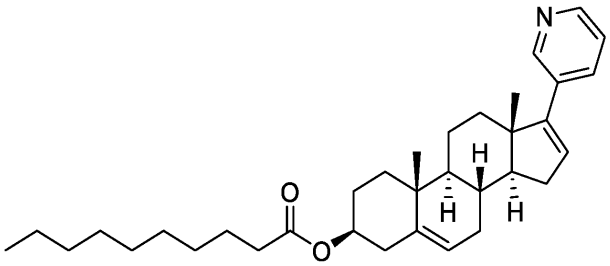
【００１７】

本開示はまた、デカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することが、一般に忍容性が高いことを示している。これは、試験した用量でのデカン酸アビラテロンの筋肉内投与による肝毒性は観察されなかった、動物試験における以前の観察結果と一致する。

【００１８】

したがって、本明細書に記載の組成物及び方法は、ヒト対象において、市販の経口製剤Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）錠剤によっては実現できない、新しい治療の選択肢を提供する。更に、本明細書に記載の組成物及び方法は、（１）低いバイオアベイラビリティ、（２）摂取した食物との相互作用、（３）有効性の低下及び副作用の増加の可能性を伴う、変動性の高い血中濃度の親薬物の送達、（４）１日の投与量及び大きな服用負担の必要性、（５）去勢の必要性、（６）投与の数時間以内に絶食が必要であること、服用負担が大きいこと、食事と一緒に服用するため投与スケジュールが相反するプレドニゾンまたはプレドニゾロンを毎日補完的に投与する必要があることなどから、患者のコンプライアンスが低いこと、ならびに（７）望ましくないミネラロコルチコイド過剰、特にプロゲステロン、という問題を抱えている経口製剤に代わるものを提供することにより、長期の切実な満

たされていないニーズを満たす。
【００１９】
いくつかの実施形態では、本開示は、列挙された段落［１］～［１０９］において以下の実施形態を提供する。
【００２０】
［１］ 疾患または障害の治療を必要とするヒト対象における前記疾患または前記障害を治療する方法であって、前記方法は、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む、治療上有効な量の医薬組成物を投与すること、好ましくは、非経口投与することを含み、前記疾患または前記障害は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、またはアンドロゲン過剰に起因する症候群である、前記方法。
【００２１】
［２］前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、［１］に記載の方法。
【化１】



デカン酸アビラテロン

【００２２】
［３］前記方法は、前記ヒト対象において、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性を選択的に阻害する、［１］または［２］に記載の方法。
【００２３】
［４］前記疾患または前記障害は、多嚢胞卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、先天性副腎過形成（ＣＡＨ）、または子宮内膜症である、［１］～［３］のいずれか１つに記載の方法。
【００２４】
［５］前記疾患または前記障害は、がんであり、前記がんは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌である、［１］～［３］のいずれか１つに記載の方法。
【００２５】
［７］前記がんは、前立腺癌、子宮内膜癌、または卵巣癌である、［５］に記載の方法。
【００２６】
［７］前記がんは、前立腺癌である、［５］に記載の方法。
【００２７】
［８］前記がんは、１つ以上のリンパ節に転移しており、前記医薬組成物を投与することは、前記１つ以上のリンパ節における前記がんの増殖を阻害するのに有効である、［５］～［７］のいずれか１つに記載の方法。
【００２８】
［９］前記がんは、６以下のグリーソンスコアで特徴付けられる、前立腺癌である、［５］～［８］のいずれか１つに記載の方法。
【００２９】
［１０］前記ヒト対象は、測定可能な前立腺特異的抗原を有する、［５］～［９］のいずれか１つに記載の方法。
【００３０】
［１１］前記がんは、限局性前立腺癌、例えば、高リスクの限局性前立腺癌である、［

５］～［７］のいずれか１つに記載の方法。
【００３１】
［１２］前記がんは、転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢抵抗性前立腺癌、または転移性去勢抵抗性前立腺癌である、［５］～［７］のいずれか１つに記載の方法。
【００３２】
［１３］前記がんは、新たに診断された高リスク転移性ホルモン感受性前立腺癌である、［５］～［７］のいずれか１つに記載の方法。
【００３３】
［１４］前記がんは、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、前記ヒト対象は、化学療法がまだ臨床的に適応されていない、アンドロゲン除去療法の失敗後に無症状であるか、または軽度の症状である、［５］～［７］のいずれか１つに記載の方法。
【００３４】
［１５］前記がんは、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、前記ヒト対象の疾患は、ドセタキセル系またはカバジタキセル系化学療法レジメンなどのタキサン系化学療法レジメン中、またはその後に進行している、［５］～［７］のいずれか１つに記載の方法。
【００３５】
［１６］　前記がんは、難治性前立腺癌である、［５］～［７］のいずれか１つに記載の方法。
【００３６】
［１７］（ｉ）前記ヒト対象の疾患は、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行している、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、プロゲステロンのレベルの上昇による耐性を含む、プレドニゾンと組み合わせた酢酸アビラテロンの治療に対して耐性を生じている、［５］～［１６］のいずれか１つに記載の方法。
【００３７】
［１８］　前記医薬組成物は、その塩基性形態のデカン酸アビラテロン及び薬学的に許容される担体を含む、［１］～［１７］のいずれか１つに記載の方法。
【００３８】
［１９］　前記薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、及び任意選択で、更なる薬学的に許容される溶媒を含む、［１８］に記載の方法。
【００３９】
［２０］前記薬学的に許容される油は、トリグリセリド（例えば、長鎖及び／または中鎖トリグリセリド）を含み、前記更なる薬学的に許容される溶媒は、存在する場合、アルコール、エステル、及び／または酸性溶媒を含む、［１９］に記載の方法。
【００４０】
［２１］　前記薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ油、茶油、及び大豆油から選択され、前記更なる薬学的に許容される溶媒は、存在する場合、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを含む、［１９］または［２０］に記載の方法。
【００４１】
［２２］　前記薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む、［１８］～［２１］のいずれか１つに記載の方法。
【００４２】
［２３］　前記医薬組成物は、各ミリリットル当たり、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、及び（ｄ）適量

～１ミリリットルのコーン油を含む、［１］～［２２］のいずれか１つに記載の方法。
【００４３】
［２４］　前記医薬組成物は、各ミリリットル当たり、（ａ）約１８０ｍｇの量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、及び（ｄ）適量～１ミリリットルのコーン油を含む、［１］～［２２］のいずれか１つに記載の方法。
【００４４】
［２５］前記医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である、［１８］～［２４］のいずれか１つに記載の方法。
【００４５】
［２６］前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり、前記デカン酸アビラテロンは、実質的に純粋であり、例えば、少なくとも９５重量％、好ましくは、少なくとも９８重量％、例えば、約９８．５％、約９９％、約９９．５％またはそれ以上の重量純度を有することを特徴とする、［１］～［２５］のいずれか１つに記載の方法。
【００４６】
［２７］前記医薬組成物は、約０．０５Ｐａ＊ｓ以下など、０．１Ｐａ＊ｓ未満の粘度を有することを特徴とする、［１］～［２６］のいずれか１つに記載の方法。
【００４７】
［２８］　前記医薬組成物は、２１Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約１～１０Ｎ、及び／または２３Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約２～１５Ｎ、及び／または２７Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約３０～１５０Ｎのグライド力を有することを特徴とする、［１］～［２７］のいずれか１つに記載の方法。
【００４８】
［２９］　前記医薬組成物は、ＵＳＰ＜７８８＞及び／または＜７８９＞に従って測定した場合、１０μｍ以上のサイズを有する粒子を１０００個以下有し、かつ２５μｍ以上のサイズを有する粒子を３００個以下有することを特徴とする、［１］～［２８］のいずれか１つに記載の方法。
【００４９】
［３０］前記医薬組成物は、ＵＳＰ＜８５＞に従って測定した、１００ＥＵ／ｍｌ未満、例えば、２５ＥＵ／ｍｌ未満の菌体内毒素を有することを特徴とする、［１］～［２９］のいずれか１つに記載の方法。
【００５０】
［３１］前記ヒト対象は、非去勢である、［１］～［３０］のいずれか１つに記載の方法。
【００５１】
［３２］前記ヒト対象は、去勢されている、［１］～［３０］のいずれか１つに記載の方法。
【００５２】
［３３］前記ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及び／またはアンタゴニストで治療される、［１］～［３０］及び［３２］のいずれか１つに記載の方法。
【００５３】
［３４］前記医薬組成物は、筋肉内注射を介して前記ヒト対象に投与される、［１］～［３３］のいずれか１つに記載の方法。
【００５４】
［３５］前記医薬組成物は、前記ヒト対象に、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回投与される、［１］～［３４］のいずれか１つに記載の方法。
【００５５】

［３６］前記医薬組成物の各投与は、前記ヒト対象に、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙された値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンを投与することを含み、好ましくは、前記医薬組成物は、前記ヒト対象に３か月毎に１回投与され、前記医薬組成物の各投与は、前記ヒト対象に、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを投与することを含む、［１］～［３５］のいずれか１つに記載の方法。

【００５６】

［３７］前記ヒト対象に、第１世代のアンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、プロキサルタミド、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、トピルタミドを投与することを更に含む、［１］～［３６］のいずれか１つに記載の方法。

【００５７】

［３８］前記ヒト対象に、第２世代のアンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、アパルタミド、ダロルタミド、またはエンザルタミド）を投与することを更に含む、［１］～［３７］のいずれか１つに記載の方法。

【００５８】

［３９］前記第２世代のアンドロゲン受容体アンタゴニストは、エンザルタミドである、［３８］に記載の方法。

【００５９】

［４０］前記ヒト対象に、第３世代のアンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、Ｎ末端ドメイン阻害剤）またはアンドロゲン受容体分解分子を、単独で、または１つ以上の第１世代もしくは第２世代のアンドロゲン受容体アンタゴニストと併用して投与することを更に含む、［１］～［３９］のいずれか１つに記載の方法。

【００６０】

［４１］前記ヒト対象に、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される１つ以上の薬剤、好ましくは、デキサメタゾンを更に投与することを含む、［１］～［４０］のいずれか１つに記載の方法。

【００６１】

［４２］前記ヒト対象に、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤、例えば、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、及びフルゾパリブを投与することを更に含む、［１］～［４１］のいずれか１つに記載の方法。

【００６２】

［４３］前記ヒト対象に、化学療法剤、例えば、タキサン系化学療法剤（例えば、ドセタキセル、カバジタキセル、パクリタキセルなど）、または白金系化学療法剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど）を投与することを更に含む、［１］～［４２］のいずれか１つに記載の方法。

【００６３】

［４４］　前記ヒト対象に、免疫療法を投与すること、例えば、シプロイセルＴ、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、ペムブロリズマブもしくはニボルマブなどの抗ＰＤ－１抗体、またはアベルマブもしくはアテゾリズマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体）、または抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）などを投与することを更に含む、［１］～［４３］のいずれか１つに記載の方法。

【００６４】

［４５］　前記ヒト対象に、ブリナツモマブまたはソリトマブなどの二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）療法を投与することを更に含む、［１］～［４４］のいずれか１つに記載の方法。

【００６５】

［４６］前記ヒト対象に、キナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ、ダサチニブ、カボザンチニブ、エルダフィチニブ、ドビチニブ、カピバセルチブ、オンバンセルチブ、イパタセルチブ、アフレセルチブ、アリセルチブ、アピトリシブ、オパガニブなどを投与することを更に含む、［１］～［４５］のいずれか１つに記載の方法。

【００６６】
［４７］前記ヒト対象に、骨保護剤（例えば、デノスマブ、ゾレンドロン酸）を投与することを更に含み、前記ヒト対象は、骨転移を伴う前立腺癌（例えば、ＣＲＰＣ）を有することを特徴とする、［１］～［４６］のいずれか１つに記載の方法。
【００６７】
［４８］前記ヒト対象に、１）抗ＩＬ２３ターゲティングモノクローナル抗体、例えば、チルドラキズマブ、２）セレン、例えば、セレン酸ナトリウム、３）ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＣＰＩ－１２０５、ＧＳＫ２８１６１２６、またはタゼメトスタット、４）ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、６）ブロモドメイン及び末端外ドメイン（ＢＥＴ）阻害剤、例えば、ＣＣＳ１４７７、ＩＮＣＢ０５７６４３、アロブレシブ、ＺＥＮ－３６９４、またはモリブレシブ（ＧＳＫ５２５７６２）、７）抗ＣＤ１０５抗体、例えば、ＴＲＣ１０５、またはカロツキシマブ、８）ニクロサミド、９）Ａ２Ａ受容体アンタゴニスト、例えば、ＡＺＤ４６３５、１０）ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、ＡＺＤ－８１８６、ブパルリシブ、またはダクトリシブ、１１）更なる非ステロイド性ＣＹＰ１７Ａ１阻害剤、例えば、セビテロネル、１２）抗プロゲストゲン、例えば、オナプリストン、１３）ナビトクラックス、１４）ＨＳＰ９０阻害剤、例えば、オナレスピブ（ＡＴ１３３８７）、１５）ＨＳＰ２７阻害剤、例えば、ＯＧＸ－４２７、１６）５－α－レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド、１７）メトホルミン、１８）ＡＭＧ－３８６、１９）デキストロメトルファン、２０）テオフィリン、２１）ヒドロキシクロロキン、及び２２）レナリドミドから選択される治療剤を投与することを更に含む、［１］～［４７］のいずれか１つに記載の方法。
【００６８】
［４９］前記ヒト対象に、ＦＬＴ－３（ＦＭＳ様チロシンキナーゼ）阻害剤、ＡＸＬ（ａｎｅｘｅｌｅｋｔｏ）阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、ＣＤＫ１、２、４、５、６、７または９阻害剤などのＣＤＫ（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、網膜芽細胞腫（Ｒｂ）阻害剤、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）阻害剤、ＳＲＣ阻害剤、ＩκＢキナーゼ１（ＩＫＫ１）阻害剤、ＰＩＭ－１モジュレーター、Ｌｅｍｕｒチロシンキナーゼ２（ＬＭＴＫ２）モジュレーター、Ｌｙｎ阻害剤、オーロラＡ阻害剤、ＡＮＰＫ（核タンパク質キナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル制御キナーゼ（ＥＲＫ）モジュレーター、ｃ－ｊｕｎＮ末端キナーゼ（ＪＮＫ）モジュレーター、Ｂｉｇ　ＭＡＰキナーゼ（ＢＭＫ）モジュレーター、ｐ３８マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）モジュレーター、及びこれらの組み合わせから選択される１つ以上のキナーゼモジュレーターを投与することを更に含む、［１］～［４８］のいずれか１つに記載の方法。
【００６９】
［５０］（ｉ）前記ヒト対象は、化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者など、前記医薬組成物を投与される前に化学療法ナイーブまたはホルモン療法ナイーブである、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、前記医薬組成物を投与される前に、中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピュー分類ＢまたはＣ）などの肝障害を患っている、［１］～［４９］のいずれか１つに記載の方法。
【００７０】
［５１］　（ｉ）前記ヒト対象は、前立腺癌を有し、前記方法は、ヒト対象のプロゲステロンのレベルを、前記医薬組成物の最初の投与から４週間後、６週間後、または１２週間後に測定した場合に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルなど、不良な臨床転帰及び薬剤耐性に関連するレベルまで上昇させない、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、前立腺癌を有し、前記ヒト対象は、前記医薬組成物の最初の投与の前に、Ｚｙｔｉｇａ（経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾン）治療などのアビラテロン治療を３か月行った後に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルを有することを特徴とする、［１］～［５０］のいずれか１つに記載の方法。
【００７１】
［５２］　前記ヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ

以上の副作用を患っているか、または前記ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性などのＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用に感受性である、［１］～［５１］のいずれか１つに記載の方法。

【００７２】

［５３］　前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり、前記投与されたデカン酸アビラテロンの少なくとも一部分は、リンパ系を介して吸収される、［１］～［５２］のいずれか１つに記載の方法。

【００７３】

［５４］前記医薬組成物の投与は、前記医薬組成物の最初の投与の１５日以内に、前記ヒト対象の血清テストステロンレベルのベースラインの５０％以下までの持続的な低減を達成するのに有効である、［１］～［５３］のいずれか１つに記載の方法。

【００７４】

［５５］前記血清テストステロンレベルの持続的な低減は、前記ヒト対象の血清テストステロンレベルがベースラインの５０％以下に低下すると、前記血清テストステロンレベルは、前記医薬組成物の最初の投与後の８週間以上まで、ベースラインの５０％以下のままであることを特徴とする、［５４］に記載の方法。

【００７５】

［５６］前記医薬組成物の投与は、（ｉ）前記医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより４０％超上、及び／または（ｉｉ）前記医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、前記ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない、［１］～［５５］のいずれか１つに記載の方法。

【００７６】

［５７］前記医薬組成物の投与は、（ｉ）前記医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）前記医薬組成物の最初の投与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）前記医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、前記ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない、［１］～［５５］のいずれか１つに記載の方法。

【００７７】

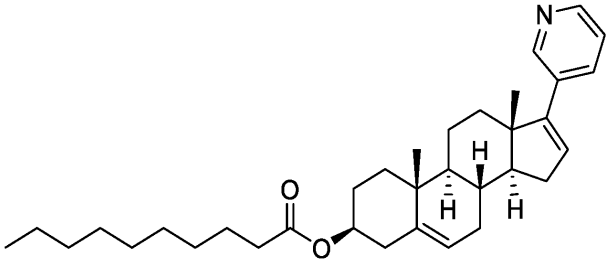
［５８］　該当する場合、前記医薬組成物の投与は、前記ヒト対象の前立腺特異的抗原のレベルを低下させ、好ましくは、前記前立腺特異的抗原のレベルは、前記医薬組成物の最初の投与後及び／または前記医薬組成物の１つ以上のその後の投与後の少なくとも１つの時点で、ベースラインＰＳＡレベルと比較して、５０％以下、好ましくは９０％以下に低下する、［１］～［５７］のいずれか１つに記載の方法。

【００７８】

［５９］血清テストステロンレベルを低下させる必要があるヒト対象における血清テストステロンレベルを低下させる方法であって、前記方法は、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含み、前記医薬組成物は、前記医薬組成物の最初の投与から１５日以内に、前記ヒト対象の血清テストステロンレベルのベースラインの５０％以下までの持続的な低減を達成するのに有効な量で投与され、前記医薬組成物の投与は、（ｉ）前記医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより４０％超上、及び／または（ｉｉ）前記医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、前記ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させず、好ましくは、（ｉ）前記医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）前記医薬組成物の最初の投与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）前記医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、前記ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない、前記方法。

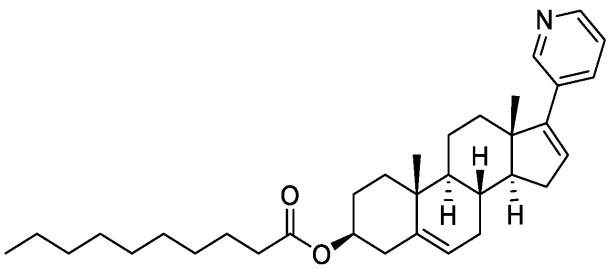
【００７９】

［６０］　前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、［５９］に記載の方法。
【化２】



デカン酸アビラテロン

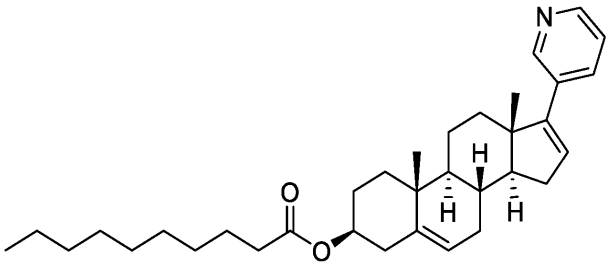
【００８０】
［６１］前記ヒト対象は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、またはアンドロゲン過剰に起因する症候群に罹患している、［５９］または［６０］に記載の方法。
【００８１】
［６２］前記疾患または前記障害は、［４］～［１７］に記載されるもののいずれかである、［６１］に記載の方法。
【００８２】
［６３］前記血清テストステロンレベルの持続的な低減は、前記ヒト対象の血清テストステロンレベルがベースラインの５０％以下に低下すると、前記血清テストステロンレベルは、前記医薬組成物の最初の投与後の８週間以上まで、ベースラインの５０％以下のままであることを特徴とする、［５９］～［６２］のいずれか１つに記載の方法。
【００８３】
［６４］前記ヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用を患っているか、または前記ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性などのＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用に感受性である、［５９］～［６３］に記載の方法。
【００８４】
［６５］がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、前記がんは、１つ以上のリンパ節に転移した性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、前記方法は、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む、治療上有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含む、前記方法。
【００８５】
［６６］　前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、［６５］に記載の方法。
【化３】



デカン酸アビラテロン

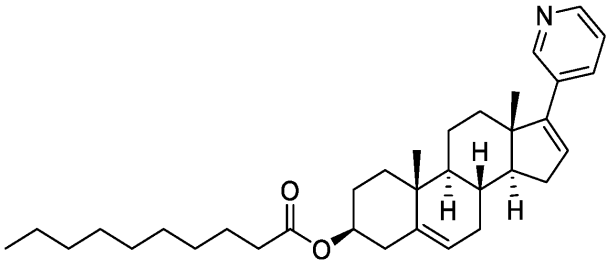
【００８６】
［６７］前記医薬組成物を投与することは、前記１つ以上のリンパ節における前記がん

の増殖を阻害するのに有効である、［６５］または［６６］に記載の方法。
【００８７】
［６８］　前記がんは、前立腺癌、例えば、該当する場合、［８］～［１７］に記載されるもののうちのいずれかである、［６５］～［６７］のいずれか１つに記載の方法。
【００８８】
［６９］がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、前記がんは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、前記ヒト対象の疾患は、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行しており、前記方法は、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む、治療上有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含む、前記方法。
【００８９】
［７０］　前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、［６９］に記載の方法。
【化４】



デカン酸アビラテロン

【００９０】
［７１］　前記がんは、前立腺癌、例えば、該当する場合、［８］～［１７］に記載されるもののうちのいずれかである、［６９］または［７０］に記載の方法。
【００９１】
［７２］がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療する方法であって、前記がんは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、前記方法は、前記ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む、治療上有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含み、前記ヒト対象は、前記医薬組成物の最初の非経口投与の前、それと同時、またはその後に、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニストで更に治療される、前記方法。
【００９２】
［７３］　前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である、［７２］に記載の方法。
【化５】



デカン酸アビラテロン

【００９３】
［７４］前記がんは、前立腺癌、例えば、該当する場合、［８］～［１７］に記載されるもののうちのいずれかである、［７２］または［７３］に記載の方法。

【００９４】
［７５］前記医薬組成物は、［１８］～［３０］のいずれかに記載されているとおりである、［５９］～［７４］のいずれか１つに記載の方法。
【００９５】
［７６］前記医薬組成物は、筋肉内注射を介して前記ヒト対象に投与される、［５９］～［７５］のいずれか１つに記載の方法。
【００９６】
［７７］前記医薬組成物は、前記ヒト対象に、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回投与される、［５９］～［７６］のいずれか１つに記載の方法。
【００９７】
［７８］前記医薬組成物の各投与は、前記ヒト対象に、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙された値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンを投与することを含み、好ましくは、前記医薬組成物は、前記ヒト対象に３か月毎に１回投与され、前記医薬組成物の各投与は、前記ヒト対象に、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを投与することを含む、［５９］～［７７］のいずれか１つに記載の方法。
【００９８】
［７９］前記ヒト対象は、去勢されている、［５９］～［７８］のいずれか１つに記載の方法。
【００９９】
［８０］前記ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及び／またはアンタゴニストで治療される、［５９］～［７９］のいずれか１つに記載の方法。
【０１００】
［８１］前記ヒト対象は、非去勢である、［５９］～［７８］のいずれか１つに記載の方法。
【０１０１】
［８２］（ｉ）前記ヒト対象は、化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者など、前記医薬組成物を投与される前に化学療法ナイーブまたはホルモン療法ナイーブである、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、前記医薬組成物を投与される前に、中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピュー分類ＢまたはＣ）などの肝障害を患っている、［５９］～［８１］のいずれか１つに記載の方法。
【０１０２】
［８３］（ｉ）前記ヒト対象は、前立腺癌を有し、前記方法は、ヒト対象のプロゲステロンのレベルを、前記医薬組成物の最初の投与から４週間後、６週間後、または１２週間後に測定した場合に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルなど、不良な臨床転帰及び薬剤耐性に関連するレベルまで上昇させない、及び／または（ｉｉ）前記ヒト対象は、前立腺癌を有し、前記ヒト対象は、前記医薬組成物の最初の投与の前に、Ｚｙｔｉｇａ（経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾン）治療などのアビラテロン治療を３か月行った後に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルを有することを特徴とする、［５９］～［８２］のいずれか１つに記載の方法。
【０１０３】
［８４］前記ヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用を患っているか、または前記ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性などのＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用に感受性である、［６５］～［８３］のいずれか１つに記載の方法。
【０１０４】
［８５］前記アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり、前記投与されたデカン酸アビラテロンの少なくとも一部分は、リンパ系を介して吸収される、［５９］～［８４］のいずれか１つに記載の方法。
【０１０５】

［８６］前記ヒト対象に、［３７］～［４９］のいずれか１つに記載の１つ以上の追加の療法を投与することを更に含む、［５９］～［８５］のいずれか１つに記載の方法。

【０１０６】

［８７］前記アビラテロンプロドラッグは、前記アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、前記ヒト対象の血清テストステロンレベルを、ベースラインより８０％以下、例えば、ベースラインより８５％以下、またはベースラインより９０％以下に低下させるのに有効な量で投与される、［１］～［８６］のいずれか１つに記載の方法。

【０１０７】

［８８］前記アビラテロンプロドラッグは、前記アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、前記ヒト対象の前記血清テストステロンレベルを、前記ヒト対象が非去勢ヒト対象である場合、約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または前記ヒト対象が去勢されたヒト対象である場合、約１ｎｇ／ｄＬ以下に低下させるのに有効な量で投与される、［１］～［８７］のいずれか１つに記載の方法。

【０１０８】

［８９］前記ヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性の選択的阻害から利益を得る、［１］～［８８］のいずれか１つに記載の方法。

【０１０９】

［９０］該当する場合、前記医薬組成物の投与は、前記ヒト対象においてミネラロコルチコイド毒性を引き起こさない、［１］～［４０］及び［４２］～［８９］のいずれか１つに記載の方法。

【０１１０】

［９１］　該当する場合、前記ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性を治療するために有効な薬剤で治療されていない、［１］～［４０］及び［４２］～［９０］のいずれか１つに記載の方法。

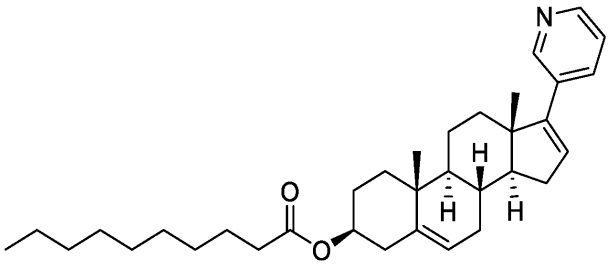
【０１１１】

［９２］該当する場合、前記ヒト対象は、グルココルチコイドまたはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストである薬剤で治療されていない、［１］～［４０］及び［４２］～［９０］のいずれか１つに記載の方法。

【０１１２】

［９３］デカン酸アビラテロン溶液を含む医薬組成物であって、前記デカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２０ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、または約５ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含み、前記デカン酸アビラテロンは、以下の構造を有する、前記医薬組成物。

【化６】



デカン酸アビラテロン

【０１１３】

［９４］　前記デカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１８０ｍｇの量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、または約２ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含む、［９３］に記載の医薬組成物。

【０１１４】

［９５］前記医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である、［９３］または［９４］に記載の医薬組成物。

【０１１５】

［９６］前記デカン酸アビラテロンは、実質的に純粋であり、例えば、少なくとも９５重量％、好ましくは、少なくとも９８重量％、例えば、約９８．５％、約９９％、約９９．５％またはそれ以上の重量純度を有することを特徴とする、［９３］～［９５］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１１６】

［９７］　前記デカン酸アビラテロン溶液は、ヘッドスペースを有する容器、例えば、バイアル、アンプル、ボトルなどに含まれ、前記ヘッドスペースは、窒素ガスなどの不活性ガスで満たされている、［９３］～［９６］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１１７】

［９８］　前記デカン酸アビラテロン溶液は、シリンジに含まれている、［９３］～［９６］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１１８】

［９９］室温で１か月間以上、好ましくは、２か月間、または３か月間以上、貯蔵安定性である、［９３］～［９８］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１１９】

［１００］前記デカン酸アビラテロン溶液は、約０．０５Ｐａ＊ｓ以下など、０．１Ｐａ＊ｓ未満の粘度を有することを特徴とする、［９３］～［９９］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１２０】

［１０１］前記デカン酸アビラテロン溶液は、２１Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約１～１０Ｎ、及び／または２３Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約２～１５Ｎ、及び／または２７Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約３０～１５０Ｎのグライド力を有することを特徴とする、［９３］～［１００］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１２１】

［１０２］前記デカン酸アビラテロン溶液は、ＵＳＰ＜７８８＞及び／または＜７８

９＞に従って測定した場合、１０μｍ以上のサイズを有する粒子を１０００個以下有し、かつ２５μｍ以上のサイズを有する粒子を３００個以下有することを特徴とする、［９３］～［１０１］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１２２】

［１０３］前記デカン酸アビラテロン溶液は、ＵＳＰ＜８５＞に従って測定した、１００ＥＵ／ｍｌ未満、例えば、２５ＥＵ／ｍｌ未満の菌体内毒素を有することを特徴とする、［９３］～［１０２］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１２３】

［１０４］前記医薬組成物は、単位剤形の形態であり、前記単位剤形は、約１ｍｌ～約２０ｍｌの前記デカン酸アビラテロン溶液を含む、［９３］～［１０３］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１２４】

［１０５］前記医薬組成物は、単位剤形の形態であり、前記単位剤形は、約１ｍｌまたは２ｍｌの前記デカン酸アビラテロン溶液を含む、［９３］～［１０３］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１２５】

［１０６］前記医薬組成物は、単位剤形の形態であり、前記単位剤形は、約３ｍｌの前記デカン酸アビラテロン溶液を含む、［９３］～［１０３］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１２６】

［１０７］前記医薬組成物は、単位剤形の形態であり、前記単位剤形は、約４ｍｌ～約１０ｍｌ（例えば、約４、５、６、７、８、９、または１０ｍＬ）の前記デカン酸アビラテロン溶液、好ましくは、約７ｍｌの前記デカン酸アビラテロン溶液を含む、［９３］～［１０３］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０１２７】

［１０８］前記医薬組成物は、該当する場合、［９３］～［１０７］に記載のもののいずれかである、［１］～［９２］のいずれか１つに記載の方法。

【０１２８】

［１０９］前記ヒト対象に、（ｉ）１～３か月毎に１回、好ましくは、３か月毎に１回、好ましくは、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを３か月毎に１回、筋肉内に、及び（ｉｉ）デキサメタゾンを１日１回経口的に、好ましくは、約０．５ｍｇ／日の１日用量で投与することを含む、［１］～［９０］及び［１０８］のいずれか１つに記載の方法。

【０１２９】

本開示の実施形態は、前立腺癌などの性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌の治療を含む、性ホルモン依存性障害及び腫瘍学の分野における長期にわたる必要性を満たすことができる。本開示の実施形態はまた、アンドロゲン過剰症候群による症候群の治療の分野での長期にわたる必要性を満たすことができる。本開示の実施形態は、アビラテロンプロドラッグの長時間作用型徐放性デポーベースの非経口製剤、それを製造する方法、それを使用する治療方法、及び前立腺癌を含む様々な障害の治療を必要とする対象への製剤の簡便な投与のためのキットを提供することによって、酢酸アビラテロンの先行技術の製剤（市販の経口剤形を含む）の主要な欠点及び欠陥を克服することができる。

【０１３０】

したがって、以下に続くその詳細な説明がよりよく理解され得るように、かつ当技術分野への本寄与がよりよく理解され得るように、比較的に広く特徴が概説されている。当然ながら、以下に更に説明する追加の特徴がある。実際、前述の一般的な説明と以下に述べる詳細な説明とは両方とも、例示的かつ説明的なものであり、本開示の更なる説明を加えることを意図していると理解すべきである。

【０１３１】

この点に関して、少なくとも１つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明が、その出

願において、以下の説明に記載される、または図面に示される、構成の詳細及び構成要素の配置に限定されないことを理解されたい。本発明は、他の実施形態も可能であり、かつ様々な方法で実践及び実施することができる。更に、本明細書に採用されている表現及び用語は、説明を目的としており、限定的なものとみなすべきでないことも理解すべきである。

【０１３２】

したがって、当業者であれば、本開示の基になる概念が、本開示のいくつかの目的を実行するための他の製剤、方法、システム、キット、及び組成物の設計のための基礎として容易に利用できることを理解するであろう。したがって、本開示の趣旨及び範囲から逸脱しない限り、同等の構造が本開示に含まれることが重要である。

【０１３３】

添付の図面は、更なる理解を提供するために含まれ、本明細書に組み込まれると共に本明細書の一部を構成し、いくつかの実施形態を例示して、その記載と共に発明の原理を説明する。

【図面の簡単な説明】

【０１３４】

【図１】アンドロゲン、エストロゲン、グルココルチコイド、プロゲステロン及びミネラロコルチコイドの合成におけるＣＹＰ１７Ａ１阻害の影響を示す生化学的経路を提示する。

【図２】高純度デカン酸アビラテロンのバッチの代表的な分析を示す。

【図３Ａ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のベースライン（サイクル１、１日目の値またはＣ１Ｄ１値）からの血清テストステロンレベルの変化の結果を示す。コホート１及び２にはまた、プレドニゾン５ｍｇを１日１回または１日２回経口投与した。コホート３、４、及び５には、デキサメタゾン０．５ｍｇを１日１回経口投与した。他の図のコホート１、２、３、４、及び５は、それぞれ同じグルココルチコイドレジメンで治療された。

【図３Ｂ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のベースライン（サイクル１、１日目の値）からの血清デヒドロエピアンドロステロンサルフェート（ＤＨＥＡ－Ｓ）レベルの変化の結果を示す。

【図３Ｃ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のベースライン（サイクル１、１日目の値）からの血清デヒドロエピアンドロステロン（ＤＨＥＡ）レベルの変化の結果を示す。

【図３Ｄ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のベースライン（サイクル１、１日目の値）からの血清アンドロステンジオンレベルの変化の結果を示す。

【図３Ｅ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のベースライン（サイクル１、１日目の値）からの血清プロゲステロンレベルの変化の結果を示す。

【図３Ｆ】コホート３、４、及び５の患者に、それぞれ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のベースライン（サイクル１、１日目の値）からの血清１１－デオキシコルチコステロンレベルの変化の結果を示す。

【図３Ｇ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のベースライン（サイクル１、１日目の値）からの血清コルチコステロンレベルの変化の結果を示す。

【図４Ａ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のデカン酸アビラテロンの血漿中濃度の経時的推移を示す。
【図４Ｂ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のアビラテロンの血漿中濃度の経時的推移を示す。
【図４Ｃ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後の硫酸アビラテロンの血漿中濃度の経時的推移を示す。
【図４Ｄ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のアビラテロンＮ－オキシドの血漿中濃度の経時的推移を示す。
【図４Ｅ】コホート１、２、３、４、及び５の患者に、それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、または１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを筋肉内注射した後のＮ－オキシド硫酸アビラテロンの血漿中濃度の経時的推移を示す。
【図５】患者１にデカン酸アビラテロン１８０ｍｇを筋肉内注射した後のベースラインと比較した、血清ステロイドレベルの変化を示す。
【図６】患者２にデカン酸アビラテロン３６０ｍｇを筋肉内注射した後のベースラインと比較した、血清ステロイドレベルの変化を示す。
【図７】コホート３、４、及び５に関する試験期間中の前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）応答に対する患者のスイムプロット（ベースラインからの変化％）を示す。
【図８Ａ】コホート３、４、及び５のすべての患者に関する試験期間中の最良のＰＳＡ応答（ベースラインからの変化％）を示す。
【図８Ｂ】コホート３、４、及び５の化学療法前のＣＲＰＣ患者に関する試験期間中の最良のＰＳＡ応答（ベースラインからの変化％）を示す。
【図９Ａ】コホート３、４、及び５の化学療法ナイーブなＣＲＰＣ患者からの試験の任意の時点でのベースラインからのＰＳＡの５０％以上の低下を達成した患者の割合と、酢酸アビラテロン（ＡＡ）／プレドニゾンまたはエンザルタミド（Ｅｎｚａ）から得られた文献報告値との比較を示す。化学療法前のＣＲＰＣ患者の結果。ＰＲＬ－０２は、ｉ．ｍ．デカン酸アビラテロン治療を表す。
【図９Ｂ】コホート３、４、及び５の化学療法ナイーブなＣＲＰＣ患者からの試験の任意の時点でのベースラインからのＰＳＡの９０％以上の低下を達成した患者の割合と、酢酸アビラテロン（ＡＡ）またはエンザルタミド（Ｅｎｚａ）から得られた文献報告値との比較を示す。化学療法前のＣＲＰＣ患者の結果。
【図１０】ＣＲＰＣと共に試験された全患者の試験期間中のベースラインからのＰＳＡの変化率のプロットを示す。
【図１１Ａ】コホート３、４、または５における平均ミネラロコルチコイドのベースラインからの倍率増加を比較する棒グラフを示す。Ｚｙｔｉｇａ／プレドニゾン。
【図１１Ｂ】コホート４及び５の患者の血清プロゲステロンレベルの経時的推移を示す。ＬＬＯＱは１．５９ｎＭであった。コホート１～３の最大の個々のプロゲステロンレベルは、２．５ｎＭである。
【図１２】デカン酸アビラテロン溶液の製造プロセスで通常実行される工程を示す、代表的なフローチャートを示す。

【発明を実施するための形態】

【０１３５】

広義の態様では、本開示は、性ホルモンに関連する疾患または障害を治療または予防するための新規の方法に関する。本開示のいくつかの実施形態は、部分的に、アビラテロンプロドラッグがヒト対象に投与され、ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性を選択的に阻害することができるという予想外の発見に基づく。本開示のいくつかの実施形態はまた、部分的に、アビラテロンプロドラッグをヒト対象に投与することによ

り、１つ以上のリンパ節に転移したがんを低減または排除することができるという予想外の発見に基づく。本開示のいくつかの実施形態は、部分的に、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行したヒト対象の治療において、アビラテロンプロドラッグを投与することが有効であり得るという予想外の発見に基づく。本開示に示されるデータは更に、本明細書のアビラテロンプロドラッグが、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニストと組み合わせて使用された場合、相乗効果を達成し得ることを示唆している。本開示のいくつかの実施形態は、部分的には、デカン酸アビラテロン製剤中の薬学的に許容される抗酸化剤、特にモノチオグリセロールの包含により、室温で９か月以上貯蔵安定な製剤がもたらされ得るという本出願人の発見に基づく。

【０１３６】

本明細書で詳述され、米国特許第１０，７９２，２９２（Ｂ２）号、ならびにＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０４８６０７号及び同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１６２７８号に部分的に説明されるように、本明細書の方法は、これらに限定されないが、血清テストステロンの迅速かつ持続的な低減、去勢の必要がないこと、酢酸アビラテロン経口製剤を使用する方法と比較して肝臓毒性の低減または排除、バイオアベイラビリティの改善、酢酸アビラテロン経口製剤に関連する食物の影響の排除、服用負担の低減、患者コンプライアンスの向上、投与頻度の減少、活性薬の安定した血中レベルの維持、関連する副作用を軽減し得るC_{max}の低下などを含む、多くの態様で既存の方法よりも更に有利であり得る。

【０１３７】

理論に束縛されるものではないが、本明細書のデカン酸アビラテロンを使用する製剤及び方法は、１）デカン酸アビラテロンが、活発に取り込まれるか、または細胞や組織への浸透性が高く、より高濃度のアビラテロン当量を組織に送達する、２）したがって、デカン酸アビラテロンの有効性は、血漿レベルに依存せず、実際、デカン酸アビラテロンは、最初に組織に送達され得、血漿中濃度は、二次的であり、組織からの排泄によるものであり得る、３）デカン酸アビラテロンの薬理学的半減期が長いことは、組織内でのデカン酸アビラテロンのアビラテロンへの変換が遅いことの結果である可能性がある、及び４）デカン酸アビラテロンの筋肉内投与から観察されるアビラテロンの高い組織濃度は、腸管で放出されるアビラテロンの溶解性及び透過性が低いため（すなわち、細胞及び組織で濃度を上昇させるには高い血漿中濃度が必要である）、経口レジメンによって生成することができない、という点で、経口酢酸アビラテロンレジメンよりも明確に利点を提供するとも考えられている。

【０１３８】

したがって、様々な実施形態では、本開示は、テストステロンレベルを低下させるためなど、血清ステロイドホルモンレベルを調節するための新規の方法、そのようなステロイドによって媒介されるもしくは関連する疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌を治療または予防するための新規の方法、及び／または当方法に有用なアビラテロンのプロドラッグ及び製剤を提供する。

【０１３９】

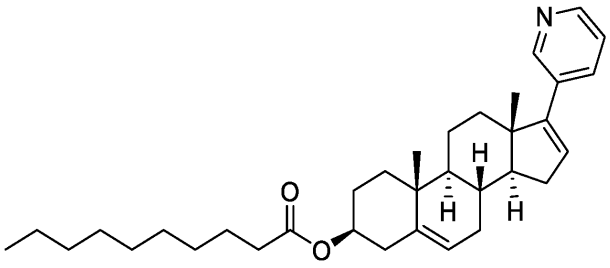
治療方法

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載される疾患または障害の治療を必要とするヒト対象における疾患または障害を治療する方法を提供する。方法は、典型的には、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む、治療上有効な量の医薬組成物をヒト対象に非経口投与することを含む。疾患または障害は、典型的には、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、またはアンドロゲン過剰に起因する症候群である。

【０１４０】

通常、アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩である。

【化７】



デカン酸アビラテロン

本明細書で使用する場合、その塩基性形態の「デカン酸アビラテロン」という用語は、上記の構造を有すると理解されるべきである。本明細書で使用する場合、「デカン酸アビラテロン」は、塩形態であると明示的に言及されない限り、または文脈から明らかに反する場合を除き、その塩基性形態であるとして理解されるべきである。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、方法は、アビラテロンプロドラッグの投与が、ヒト対象においてＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性を選択的に阻害し得ることを特徴とする。例えば、概要セクションの［３］及び［４］～［５８］及び［１０８］～［１０９］（該当する場合）に記載されている方法のいずれかを参照されたい。本明細書の実施例３に示すように、本発明者らは、予想外にも、デカン酸アビラテロンをヒト対象に筋肉内投与することにより、経口酢酸アビラテロン（Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）錠剤）治療では示されなかったリアーゼ選択性が達成されることを見出した。血清ステロイドレベルは、デカン酸アビラテロンの投与が、テストステロンなどのアンドロゲンのレベルを有意に低下させたが、ヒドロキシラーゼの上流のステロイドは有意に低下せず、約４週間でベースラインのレベルに戻ったことを示す。例えば、図３Ｅを参照されたい。図３Ｅに示すように、最高用量でも、プロゲステロンレベルは約６週間でベースラインに戻り、プロゲステロンレベルは、第２のサイクル中（すなわち、８４日目のデカン酸アビラテロンの２回目の投与後）有意に増加しなかった。従って、本明細書の方法は、リアーゼ選択性が望まれるまたは有益であるとみなされるヒト対象の疾患または障害、例えば、子宮内膜癌、子宮内膜症、卵巣癌、及び前立腺癌（限局性前立腺癌など）を治療するために有利に使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、酢酸アビラテロンの経口治療によるものなど、ヒドロキシラーゼ阻害に関連する１つ以上の副作用に罹患しているか、または副作用を受けやすいヒト対象を治療するために特に有用であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、プロゲステロンレベルの上昇など、ヒドロキシラーゼ阻害によるステロイドレベルの上昇及び／または低下に不耐性であるか、または感受性であるヒト対象を治療するために特に有用であり得る。本明細書に記載の諸実施形態のいずれかでは、本明細書の方法はまた、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性の選択的阻害から利益を得るであろう、ヒト対象を治療するために特に有用であり得る。例えば、プロゲステロンが前立腺癌において発がん性ホルモンとして作用することが実証されていることから、プロゲステロンの増加（血漿プロゲステロンレベルが３ｎＭ超など）も不良な臨床転帰と関連することも示されている。Ｈｏｕ ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，３：１００５６１（２０２２）。また、アビラテロン治療（例えば、Ｚｙｔｉｇａ）に応答した患者は、一般に、１～２年以内に再発する。Ｃｈｅｎらは、このような耐性が発現する機序の一つとして、プロゲステロンレベルの上昇に関連する可能性があり、これは、特定の変異型アンドロゲン受容体を発現する腫瘍細胞の選択及び／または活性化につながる可能性があることを示している。例えば、Ｃｈｅｎ，Ｅ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ． Ｒｅｓ．２１（６）：１２７３－１２８０（２０１４）を参照されたい。したがって、プロゲステロンのレベルが上昇している、及び／または酢酸アビラテロンの経口治療後など、プロゲステロンのレベルの上昇に起因するミネラルコルチコイド毒性または薬

剤耐性などの１つ以上の副作用の影響を受けやすい、前立腺癌患者は、本明細書の方法を用いて有益に治療されるであろう。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、プロゲステロンのレベルの上昇による耐性を含む、プレドニゾンと組み合わせた酢酸アビラテロンの経口治療に対して耐性を発現したヒト対象を治療するために特に有用であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、前立腺癌を有するヒト対象を治療するためのものであり、本方法は、ヒト対象のプロゲステロンのレベルを、不良な臨床転帰及び薬剤耐性と関連するレベルまで上昇させない。いくつかの実施形態では、本明細書の方法はプロゲステロンレベルの有意な上昇を引き起こさないので、そのような患者では、プロゲステロンのレベルを低下させるための別の薬剤は、プロゲステロンのレベルの上昇に関連する副作用（複数可）及び／または薬剤耐性を制御するために必要ではない。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療するためのものであることを特徴とし、がんは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、これは、１つ以上のリンパ節に転移している。例えば、概要セクションの［６５］～［６８］及び［７５］～［９２］及び［１０８］～［１０９］（該当する場合）に記載されている方法のいずれかを参照されたい。いくつかの実施形態では、医薬組成物を投与することは、１つ以上のリンパ節におけるがんの増殖を阻害するのに有効である。本明細書の実施例３に示すように、少なくとも患者１では、デカン酸アビラテロンを投与することで、１つ以上のリンパ節に転移したがんは完全に消失した。理論に束縛されるものではないが、リンパ節に転移したがんの治療における観察された有効性は、部分的には、薬剤（例えば、デカン酸アビラテロンなどの親油性プロドラッグ）のリンパ系に送達されるため、リンパ系内の活性薬剤の濃度が高くなることに一因があると考えられている。観察された有効性は、本明細書の実施例に示す前立腺癌に限定されないことが予想される。いくつかの実施形態では、１つ以上のリンパ節に転移したがんは、前立腺癌であり得る（例えば、本明細書に記載されるもの）。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、方法は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療するためのものであることを特徴とし、がんは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、ヒト対象の疾患は、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行している。例えば、概要セクションの［６９］～［７１］及び［７５］～［９２］及び［１０８］～［１０９］（該当する場合）に記載されている方法のいずれかを参照されたい。いくつかの実施形態では、がんは、前立腺癌である（例えば、本明細書に記載されるもの）。本明細書の実施例３にも示すように、エンザルタミド治療後に疾患（前立腺癌）が進行した少なくとも患者２では、デカン酸アビラテロンの投与も有効であることが見出された。本明細書のこれ及び他の結果は、本明細書のアビラテロンプロドラッグ、特に、デカン酸アビラテロンが、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニストと組み合わせて使用された場合、相乗効果を達成し得ることを示唆している。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、方法は、がんの治療を必要とするヒト対象におけるがんを治療するためのものであることを特徴とし、がんは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、ヒト対象は、医薬組成物の非経口投与の前、それと同時、またはその後に、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニストで更に治療されている。例えば、概要セクションの［７２］～［７４］及び［７５］～［９２］及び［１０８］～［１０９］（該当する場合）に記載されている方法のいずれかを参照されたい。例えば、いくつかの実施形態では、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニストは、医薬組成物の最初の非経口投与に続いて投与される。いくつかの実施形態では、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニストは、医薬組成物の最初の非経口投与の前に投与される。エンザルタミド（Ｘｔａｎｄｉ）などのアンドロゲン受容体アンタゴニストは、典型的には、異なる投与頻度で経口投与されるので、非経口投与及びそのよう

なアンドロゲン受容体アンタゴニスト（複数可）を用いたヒト対象の併用治療のための投与レジメンは、特に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（複数可）は、経口投与（または別の投与経路）により、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（複数可）に典型的な投与レジメン、例えば、それぞれのアンドロゲン受容体アンタゴニスト（複数可）について米国食品医薬品局が承認した投与レジメンで、ヒト対象に投与することができる。例えば、いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（複数可）はエンザルタミドであり、エンザルタミドは、約１６０ｍｇの１日用量で１日１回、ヒト対象に経口投与され得る。いくつかの実施形態では、エンザルタミド治療は、医薬組成物の最初の非経口投与の少なくとも１日前に開始することができる。いくつかの実施形態では、エンザルタミド治療は、医薬組成物の最初の非経口投与と同じ日に開始することができる。いくつかの実施形態では、エンザルタミド治療は、医薬組成物の最初の非経口投与の少なくとも１日後に開始することができる。いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（複数可）は、がん治療に対する相乗効果を達成するために、医薬組成物の非経口投与と組み合わせてヒト対象に投与することができる。

【０１４５】

本明細書の方法で治療されるのに適したヒト対象は、特に限定されず、これには、様々な段階の疾患または治療及び他の特徴があるものが含まれる。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、非去勢のヒト対象であり得る。ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１６２７８に詳述されているように、アビラテロンプロドラッグの投与は、去勢、またはテストステロンレベルを下げる効果のある別の薬剤を必要とすることなく、プロドラッグの最初の投与後の数日以内に対象のテストステロンを持続的に低減させることができることが判明した。しかしながら、いくつかの実施形態では、ヒト対象は去勢されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及び／またはアンタゴニストで治療されるなど、化学的に去勢され得る。本明細書で使用する場合、「去勢」、「去勢する（された）」などの用語は、外科的及び化学的去勢を含む去勢のすべての形態を包含すると理解されるべきである。いくつかの実施形態では、本明細書の方法はまた、ヒト対象が去勢されているか否かにかかわらず、アビラテロンプロドラッグを含む医薬組成物をヒト対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、前立腺切除術を受けていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アビラテロンプロドラッグの投与の前に、中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピュー分類ＢまたはＣ）などの肝障害を患っていることを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、前立腺癌を有し、本明細書の方法は、ヒト対象のプロゲステロンのレベルを、医薬組成物の最初の投与から４週間後、６週間後、または１２週間後に測定した場合に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルなど、不良な臨床転帰及び薬剤耐性に関連するレベルまで上昇させない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、前立腺癌を有し、ヒト対象は、医薬組成物の最初の投与の前に、Ｚｙｔｉｇａ（経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾン）治療などのアビラテロン治療を３か月行った後に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルを有することを特徴とする。例えば、Ｚｙｔｉｇａ（経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾン）治療などの酢酸アビラテロン治療後に血清または血漿プロゲステロンレベルの上昇を経験する前立腺癌患者、特に、プロゲステロンのレベルが治療の３か月後に約３ｎＭを超えて上昇した患者は、本明細書に記載の方法を用いた酢酸アビラテロン治療に切り替えることによって有利に治療することができる。いくつかの実施形態では、文脈に矛盾しない限り、本明細書の「３ｎＭ」のプロゲステロンレベルは、血漿プロゲステロンレベルを指し得る。いくつかの実施形態では、文脈に矛盾しない限り、本明細書の「３ｎＭ」のプロゲステロンレベルは、血清プロゲステロンレベルを指し得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／またはアゴニストに対して感受性であること、またはそれに不耐性であることを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、本明細書の医薬組成物を投与される前に、化学療法ナイーブまたはホルモン療法ナイーブとして特徴付けられ得

る。しかしながら、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、本明細書の医薬組成物を投与される前に、化学療法またはホルモン療法で治療され得る。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ヒト対象は、タキサン系化学療法レジメン、例えば、ドセタキセル系化学療法またはカバジタキセル系化学療法などの化学療法及び／またはホルモン療法中、もしくはその後に進行している疾患または障害（例えば、前立腺癌）を有することができる。いくつかの実施形態では、ヒト対象の疾患は、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行している。いくつかの実施形態では、ヒト対象の疾患は、経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾンベースの治療などの経口の酢酸アビラテロンベースの治療中または治療後に進行している。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、プロゲステロンのレベルの上昇による耐性を含む、プレドニゾンと組み合わせた酢酸アビラテロンの治療に対して耐性を発現している。上述のように、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用を患っているか、またはその副作用に感受性であるヒト対象もまた、ヒドロキシラーゼ活性よりもリアーゼ活性を選択的に阻害する本明細書の方法で有利に治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書の方法はまた、本明細書に記載の特性のいずれか１つ以上を有するヒト対象を特定及び／または選択する工程と、本明細書に記載の特性の１つ以上を有する、例えば、概要セクションの［４］～［１７］、［３１］～［３３］、［６１］～［６２］、［６４］、［６５］、［６９］、［７９］～［８４］及び［８９］に記載の特性のいずれかを有するとして同定及び／または選択されたヒト対象に、本明細書に記載の医薬組成物を投与する工程と、を含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書の方法はまた、ヒト対象が本明細書に記載の特性のいずれか１つ以上を有するかを判定する工程と、本明細書に記載の特性の１つ以上を有する、例えば、概要セクションの［４］～［１７］、［３１］～［３３］、［６１］～［６２］、［６４］、［６５］、［６９］、［７９］～［８４］及び［８９］に記載の特性のいずれかを有するとして判定されたヒト対象に、本明細書に記載の医薬組成物を投与する工程と、を含むことができる。

【０１４６】

本明細書の方法では、ヒト対象が非去勢であり、及び／または去勢されることを望まない場合、血清及び／または生殖腺テストステロンレベルを低下させるのに有効な別の薬物は、アビラテロンプロドラッグの投与と同時に、アビラテロンプロドラッグによる治療中に、またはアビラテロンプロドラッグによる治療を妨害する他の方法で、ヒト対象に投与されない。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ヒト対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量で、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外の生殖腺テストステロン抑制薬で治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ヒト対象の血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／またはアゴニストで治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、投与されたアビラテロンプロドラッグ以外のいかなる生殖腺テストステロン抑制薬でも治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／またはアゴニストで治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ブセレリン、リュープロリド、デスロレリン、フェルチレリン、ヒスチレン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン、及びトリプトレリンから選択される薬物で治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリキサ、及びレルゴリクスから選択される薬物で治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／またはアゴニストに対して感受性であり得るか、またはそれに不耐性であり得る。

【０１４７】

様々な疾患または障害は、本明細書に記載される方法で治療するのに適している。例えば、いくつかの実施形態では、疾患または障害は、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌、またはアンドロゲン過剰に起因する症候群であり得る

。いくつかの実施形態では、ホルモン依存性良性または悪性障害は、アンドロゲン依存性障害またはエストロゲン依存性障害、例えば、アンドロゲンまたはエストロゲン依存性癌であり得る。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性障害は、前立腺癌または乳癌であり得る。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性障害は、ＣＲＰＣまたはＣＳＰＣである。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性障害は、転移性ＣＲＰＣまたは転移性ＣＳＰＣであり得る。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性障害はまた、卵巣癌、膀胱癌、肝細胞癌、または肺癌であり得る。アンドロゲン過剰に起因する様々な非腫瘍性症候群、例えば、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、古典的または非古典的先天性副腎過形成、思春期早発症、多毛症などのアンドロゲン過剰に起因する症候群もまた、本明細書の方法で治療することができる。

【０１４８】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書の方法は、多嚢胞卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、先天性副腎過形成（ＣＡＨ）、または子宮内膜症を治療するためのものである。

【０１４９】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書の方法は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌は、１つ以上のリンパ節に転移しており、医薬組成物を投与することは、１つ以上のリンパ節におけるがんの増殖を阻害するのに有効である。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌は、１つ以上のリンパ節に転移している前立腺癌であり、医薬組成物を投与することは、１つ以上のリンパ節におけるがんの増殖を阻害するのに有効である。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性神経膠芽腫であり得る。

【０１５１】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書の方法は、前立腺癌、子宮内膜癌、または卵巣癌を治療するためのものである。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、前立腺癌（例えば、本明細書に記載されるもののいずれか）を治療するためのものである。

【０１５３】

本明細書の方法で治療されるのに好適な前立腺癌は、特に限定されず、アビラテロンまたはその誘導体（特に、酢酸アビラテロン）が、（例えば、米国または欧州で）販売を承認されている前立腺癌、またはアビラテロンまたはその誘導体（例えば、酢酸アビラテロン）が臨床試験中である、または臨床試験中であった（例えば、本出願の出願日現在、ウェブサイトｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖに登録されている臨床試験）前立腺癌のいずれかを含むが、これらに限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、前立腺癌は、原発性／限局性前立腺癌（新たに診断された、または早期）、進行性前立腺癌（例えば、再発性前立腺癌に対する去勢後、局所進行性前立腺癌など）、再発性前立腺癌（例えば、一次療法に応答しなかった前立腺癌）、非転移性去勢抵抗性前立腺癌、転移性前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌（ＣＲＰＣ）、またはホルモン感受性前立腺癌であり得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、限局性前立腺癌、例えば、高リスクの限局性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌を有するヒト対象は、例えば、前立腺全摘出術後に、前立腺特異的抗原の量が上昇することを特徴とする。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢感受性前立腺癌、非転移性去勢抵抗性前立腺癌、または転移性去勢抵抗性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、新たに診断された高リスク転移性ホルモン感受性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣであり、いくつかの実施形態では、ＣＲＰＣ

を有する患者は、化学療法ナイーブである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、いくつかの実施形態では、ｍＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、ヒト対象は、化学療法がまだ臨床的に適応されていない、アンドロゲン除去療法の失敗後に無症状であるか、または軽度の症状である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、前記ヒト対象の疾患は、ドセタキセル系またはカバジタキセル系化学療法レジメンなどのタキサン系化学療法レジメン中、またはその後に進行している。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、難治性前立腺癌である。本明細書で使用する場合、特に明記しない限り、「難治性前立腺癌」という語句は、抗がん治療に反応しない前立腺癌、または抗がん治療に十分に反応しない前立腺癌を意味する。難治性前立腺癌には、再発性（ｒｅｃｕｒｒｉｎｇ）または再発性（ｒｅｌａｐｓｉｎｇ）前立腺癌も含まれ得る。本明細書で使用する場合、特に明記しない限り、「再発性前立腺癌」という語句は、一度は抗がん治療に応答したが、そのような治療にもはや応答しなくなるか、またはそのような治療に十分に応答しなくなる前立腺癌を意味する。本明細書で使用する場合、特に明記しない限り、「再発性（または、再発）前立腺癌」という語句は、患者が以前に前立腺癌と診断されて治療を受けた後、または以前にがんはないと診断された後に再発した前立腺癌を意味する。

【０１５４】

前立腺癌は、特定のグリーソンスコアで特徴付けることができる。通常、病理医は、がん細胞が前立腺内でどのように配置されているかを観察し、２つの異なる位置、がんが最も明らかな領域と別の増殖領域から３～５のスケールでスコアを割り当てる。健常細胞と同様に見えるがん細胞は、低いスコアを付与される。健康な細胞のように見えない、またはより侵襲的に見えるがん細胞は、より高いスコアを付与される。２つの領域のスコアを合計し、全体スコアを６～１０とする。

【０１５５】

本明細書の方法は、特定のグリーソンスコアを有する前立腺癌に特に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、前立腺癌は、６以下のグリーソンスコアを有することを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、７以下のグリーソンスコアを有することを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、８以下のグリーソンスコアを有することを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、９以下のグリーソンスコアを有することを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、１０以下のグリーソンスコアを有することを特徴とし得る。

【０１５６】

前立腺癌は、特定のレベルの前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）によって特徴付けられ得る。例えば、他の指標と組み合わせて、ＰＳＡレベル１０ｎｇ／ｍｌ未満、グリーソンスコア≦６、かつ臨床病期≦Ｔ２ａは、前立腺癌を有するかもしくは前立腺癌の転移性疾患を発症するか、または前立腺癌で死亡するリスクは低いとみなされ得る。ＰＳＡレベル１０～２０ｎｇ／ｍｌ、グリーソンスコア７、または臨床病期Ｔ２ｂ／ｃは、中リスクとみなされ得る。ＰＳＡレベル２０ｎｇ／ｍｌ超、グリーソンスコア≧８、または臨床病期≧Ｔ３は、高リスクとみなされ得る。更に、場合によっては、特定の治療後の前立腺癌の患者は、一定期間検出不可能なＰＳＡを有し得る。場合によっては、最下点を上回る０．２ｎｇ／ｍｌ以上、２．０ｎｇ／ｍｌ以上などのＰＳＡレベルのその後の上昇は、再発性前立腺癌を示し得る。本明細書の方法は、任意の特定のレベルのＰＳＡを有するヒト対象を治療するために特に限定されない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、最下点に対して２．０ｎｇ／ｍｌ以上のＰＳＡの増加を有することを特徴とし得る。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、新たに診断された高リスク転移性ホルモン感受性前立腺癌を治療するためのものである。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法はまた、乳癌を治療するためにも使用され得

る。本明細書の方法による治療に適した乳癌は、特に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、乳癌は、分子アポクリンＨＥＲ２陰性乳癌、転移性乳癌、例えば、ＥＲ＋転移性乳癌、ＥＲ＋及びＨＥＲ２陰性乳癌、ＡＲ＋トリプルネガティブ乳癌などであり得る。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、２１－ヒドロキシラーゼ欠損に関連する疾患または障害もまた、本明細書の方法を用いて治療され得る。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、がん、例えば、前立腺癌、乳癌、副腎癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、単クローン性免疫グロブリン血症、良性単クローン性免疫グロブリン血症、重鎖疾患、骨及び結合組織肉腫、脳腫瘍、甲状腺癌、膵臓癌、下垂体癌、眼癌、膣癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢癌、胆管癌、肺癌、精巣癌、腎臓癌（ｐｅｎａｌ　ｃａｎｃｅｒ）、口腔癌、皮膚癌、腎臓癌、ウェルムス腫瘍及び／または膀胱癌を有するヒト対象を治療するために使用することができる。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、１つ以上の追加の療法でヒト対象を治療することを含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、放射線療法で更に治療される。いくつかの実施形態では、ヒト対象は更に、手術を受ける。いくつかの実施形態では、方法は、前立腺癌を治療するためのものであり、併用療法を含み、これは、例えば、本明細書で下記に記載される前立腺癌のための併用治療というタイトルのセクションの下で本明細書に記載される、１つ以上の追加の療法をヒト対象に投与することを更に含む。有用な追加の療法の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［３７］～［４９］に記載されているもののいずれかも挙げられる。

【０１６２】

本明細書の方法によるいくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ、特に、デカン酸アビラテロンは、デキサメタゾンと併用してヒト対象に投与される。例えば、本明細書に記載される方法のいずれでは、明記されない限り、または文脈に反しない限り、方法は、デカン酸アビラテロン及びデキサメタゾンをヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、前立腺癌を治療するためのもの、例えば、化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者を含む、化学療法ナイーブＣＲＰＣ患者であるヒト対象を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、（ｉ）１～３か月毎に１回、好ましくは、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを３か月毎に１回、筋肉内に、及び（ｉｉ）デキサメタゾンを１日１回経口的に、投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、ヒト対象に、約０．５ｍｇ／日など、約０．１～１ｍｇ／日の用量で経口投与される。追加の療法はまた、デカン酸アビラテロン及びデキサメタゾン治療を併用して使用することができ、これは、本明細書の概要のセクションの［３７］～［４９］に記載される適用可能な療法のいずれかなど、本明細書に記載されるそのような他の療法のいずれかを含むが、これらに限定されない。

【０１６３】

デキサメタゾンとアビラテロンプロドラッグ（好ましくは、デカン酸アビラテロン）の併用治療は、別のグルココルチコイド、例えば、プレドニゾンまたはプレドニゾロンとの併用と比較して有利であると考えられている。経口の酢酸アビラテロンとの関連では、プレドニゾンと比較して、デキサメタゾンは、上流（ｕｐｓｔｒｅａｔ）ステロイドレベルのより良好な制御、ＡＣＴＨレベルの良好な制御、前立腺癌の治療における良好な効果、良好かつ持続性のあるＰＳＡ応答及び無増悪生存期間（ＰＦＳ）、グルココルチコイド受容体のアゴニスト活性の低下（酢酸アビラテロンとプレドニゾン治療に対する耐性メカニズムである）、ならびに長い半減期などを提供するために有利に使用され得ることが示されている。理論に束縛されるものでないが、半減期が長いことが、デキサメタゾンが、本明細書の長時間作用型アビラテロンプロドラッグ、特に、デカン酸アビラテロンとの併用

に適したグルココルチコイドである、理由の一つであると考えられている。更に、酢酸アビラテロン及びプレドニゾン治療が進行した患者において、酢酸アビラテロンのグルココルチコイドパートナーをプレドニゾンからデキサメタゾンに切り替えると、前立腺癌の臨床抵抗性の排除につながり得ることが知られた。例えば、ＪＡＭＡ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，５（８），１１５９－１１６７（２０１９）、Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ，１１１（１２），２２４８－２２５３（２０１４）、Ｔｈｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ，１９（１２），１２３１－１２４０（２０１４）、Ｔｈｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ，２０（５），ｅ１３－ｅ１３（２０１５）、Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ，１１９（９），１０５２－１０５９（２０１８）、及びＥｕｒｏｐｅａｎ　Ｕｒｏｌｏｇｙ，６７（４），６７３－６７９（２０１５）を参照されたい。

【０１６４】

本明細書の方法によるいくつかの実施形態では、グルココルチコイド補充療法（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾンなどのグルココルチコイドを投与する）は、望ましくない。例えば、グルココルチコイドは、糖尿病などの基礎疾患を有し得るヒト対象には禁忌であり得る。いくつかの実施形態では、方法はまた、ヒト対象がグルココルチコイド補充療法で治療されていないことを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される薬剤で治療されていない。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、ヒト対象に、エプレレノンなどのミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストを投与することを含み得る。例えば、本明細書の実施形態のいずれかでは、グルココルチコイド補充療法が望まれない場合、及び／またはそれが投与されない場合、方法は、ヒト対象に、エプレレノンなどのミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストを投与することを含み得る。

【０１６５】

本明細書の方法によるいくつかの実施形態では、ミネラロコルチコイド毒性を治療するための薬剤は必要とされず、ヒト対象に投与されない。本明細書で論じられるように、いくつかの実施形態では、ヒト対象へのデカン酸アビラテロンの筋肉内投与などのアビラテロンプロドラッグの投与は、リアーゼ選択性を達成することができ、ミネラロコルチコイドレベルの有意な増加を引き起こさず、及び／またはミネラロコルチコイド過剰による毒性を引き起こさない。したがって、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性を治療するのに有効な薬剤で治療されていない。特に、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、グルココルチコイドまたはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストである薬剤で治療されていない。

【０１６６】

本明細書の方法に好適な医薬組成物及びアビラテロンプロドラッグは、特に限定されず、本明細書に記載のデカン酸アビラテロン製剤のいずれか、例えば、本明細書の概要セクションの［１８］～［３０］または［９３］～［１０７］など本明細書の概要のセクションに記載されているもののいずれか、実施例のセクションに記載されているもののいずれか、ならびに米国特許第１０，７９２，２９２（Ｂ２）号、及びＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０４８６０７号及び同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１６２７８号に記載されているアビラテロンプロドラッグならびにアビラテロンプロドラッグ製剤のいずれかなど、本明細書に記載されているもののいずれかを含む。典型的には、本明細書の方法に好適な医薬組成物は、アビラテロンプロドラッグを含む長時間作用型非経口製剤である。いくつかの実施形態では、長時間作用型非経口製剤は、単回投与後に、長期間（例えば、少なくとも１週間、例えば、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、及び最大６週間または８週間以上など）にわたって治療上有効な血漿中レベルのアビラテロンをヒト対象に送達するように製剤化され得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療上有効な血漿中濃度は、少なくとも１ｎｇ／ｍｌ、例えば、少なくとも２ｎｇ／ｍｌ、少なくとも４ｎｇ／ｍｌ、少なくとも８ｎｇ／ｍｌの濃度であり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療上有効な血漿中濃度は、約０．５ｎｇ／ｍｌ以上でもあり

得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療上有効な血漿中濃度は、約０．１ｎｇ／ｍｌ以上でもあり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ヒト対象に投与されるように製剤化され得、（ａ）単回投与から少なくとも２週間の期間、アビラテロンの血漿中濃度が０．５ｎｇ／ｍｌ超、（ｂ）約１ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌ、例えば、約１ｎｇ／ｍｌ～約１０ｎｇ／ｍｌのアビラテロンの単回投与または定常状態のC_{max}、または（ｃ）（ａ）及び（ｂ）の両方など、本明細書に記載のＰＫプロファイルを提供する。

【０１６７】

本明細書の方法のための投与経路及び投与レジメンもまた、特に限定されず、本明細書に記載されるもののいずれかを含む。典型的には、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介してヒト対象に投与することができる。例えば、いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介してヒト対象に投与される。本明細書における非経口投与は、いくつかの実施形態では有利であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、非経口投与は、ヒト対象が食物を有するかどうかにかかわらず、実施することができ、したがって、いくつかの実施形態では、本開示のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤は、食物の有無にかかわらず、ヒト対象に投与することができる。言い換えれば、ヒト対象の摂食または絶食状態は重要ではない。これにより、薬剤は「食事の少なくとも１時間前または２時間後に、水と共に空腹時に服用しなければならない」という、現在市販されているＺｙｔｉｇａ（登録商標）製剤に関連する制限がなくなる。したがって、本明細書の方法は、他の利点の中でもとりわけ、患者のコンプライアンスを改善することができる。

【０１６８】

本明細書の方法のための投薬量及び頻度もまた、特に限定されず、本明細書に記載されるもののいずれかを含む。一般に、医薬組成物は、ヒト対象に、週１回または１週間を超えて１回投与される。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、本明細書のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤を、１週間に１回～数か月毎に１回の範囲の投与頻度で投与することを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ヒト対象に、月１回または１か月を超えて１回、例えば、２か月毎に１回または３か月毎に１回投与される。

【０１６９】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書の方法は、本明細書のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤を、月に１回～数か月毎に１回の範囲の投与頻度、例えば、月１回、２か月毎に１回、３か月毎、またはそれを少ない投与頻度で投与することを含み得る。各投与についての本明細書のアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）の投与量は、典型的には、ヒト対象の体重の０．５ｍｇ／ｋｇ～２００ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または列挙された値の間の任意の範囲）の範囲で変動し得る。いくつかの実施形態では、投与することは、本明細書に記載の薬物動態プロファイルのいずれか、例えば、（ａ）単回用量から少なくとも２週間（例えば、最大１０週間以上）の期間、アビラテロンの血漿中濃度が０．５ｎｇ／ｍｌ超、（ｂ）約１ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌ、例えば、約１ｎｇ／ｍｌ～約１０ｎｇ／ｍｌのアビラテロンの単回投与または定常状態のC_{max}、または（ｃ）（ａ）及び（ｂ）の両方、を提供し得る。いくつかの実施形態では、投与することはまた、投与の７日後（すなわち、投与時から１６８時間）のアビラテロンの血漿中濃度よりも少なくとも１０倍高い、ヒト対象の組織中のアビラテロン濃度を提供し得、組織は、肝臓、肺、精巣、鼠径リンパ節、腸骨リンパ節、副腎、及び前立腺から選択される。

【０１７０】

典型的には、投与されるアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）

の量は、医薬組成物の最初の投与の１５日以内に、ヒト対象の血清テストステロンレベルのベースラインより５０％以下、例えば、ベースラインより約６０％以下、ベースラインより約７０％以下、ベースラインより約８０％以下、またはベースラインより約９０％下、ベースラインより約９５％以下の持続的な低減を達成するのに有効であるように調整され得る。いくつかの実施形態では、血清テストステロンレベルの持続的な低減は、ヒト対象の血清テストステロンレベルがベースラインより５０％以下に低下すると、血清テストステロンレベルは、医薬組成物の最初の投与後の８週間以上まで、ベースラインの５０％以下のままであることを特徴とする。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）は、アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、ヒト対象の血清テストステロンレベルを、ベースラインより８０％以下に低下させるのに有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）は、アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、ヒト対象の血清テストステロンレベルを、ベースラインより８５％以下に低下させるのに有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）は、アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、ヒト対象の血清テストステロンレベルを、ベースラインより９０％以下に低下させるのに有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）は、アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、血清テストステロンレベルを、前記ヒト対象が非去勢ヒト対象である場合、約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または前記ヒト対象が去勢されたヒト対象である場合、約１ｎｇ／ｄＬ以下に低下させるのに有効な量で投与される。本明細書で例示されるように、アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）は、ミネラルコルチコイドのレベルを有意に上昇させることなく、ヒト対象に投与することができ、かかる任意の増加は、アビラテロンプロドラッグの最初の投与後の４～６週間以内にベースラインレベルに戻る。いくつかの好ましい実施形態では、アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）の投与は、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の４週間後にベースラインより４０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）の投与は、アビラテロンプロドラッグの２回目の投与の２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない。いくつかの実施形態では、医薬組成物の投与は、（ｉ）医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）医薬組成物の最初の投与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）アビラテロンプロドラッグの２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、特に、本明細書の前立腺癌を治療する方法では、本明細書のアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）の投与量及び頻度は、投与することが、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、非去勢のヒト対象で約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または去勢されたヒト対象（例えば、ＧｎＲＨアゴニスト及び／またはアンタゴニストで化学的に去勢されたヒト対象）で約１ｎｇ／ｄＬ以下に、血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のアビラテロンを提供するように、調整することができる。例えば、いくつかの実施形態では、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の１５日後に測定した場合、非去勢のヒト対象で約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または去勢されたヒト対象で約１ｎｇ／ｄＬ以下に、血清テストステロンレベル

を低下させるのに有効な量のアビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、非去勢のヒト対象で約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または去勢されたヒト対象で約１ｎｇ／ｄＬ以下に血清テストステロンレベルを達成して維持するなど、血清テストステロンレベルの持続的な低減を達成するために有効な量のアビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、本明細書のアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）の投与量及び頻度は、投与することが、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、ベースラインからの血清テストステロンレベルを５０％以上、好ましくは７５％以上を低下させる有効な量のアビラテロンを提供するように調整することができる。例えば、いくつかの実施形態では、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の１５日後に測定した場合、ベースラインからの血清テストステロンレベルを５０％以上、好ましくは７５％以上を低下させる有効な量のアビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与から１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、５０％以上、７５％以上などのベースラインからの血清テストステロンレベルの持続的な低減を達成するために有効な量のアビラテロンを提供する。明確にするために、「血清テストステロンレベルの持続的な低減」という語句は、血清テストステロンレベルが、持続的な期間（１日以上、３日以上、７日以上、及び最大で１か月、または数か月であり得る）、非去勢のヒト対象では約５０ｎｇ／ｄＬ以下、もしくは去勢されたヒト対象では約１ｎｇ／ｄＬ以下、またはベースラインと比較して５０％以下などの低減したレベルに留まることを指すとして理解されるべきである。本明細書で例示するように、血清テストステロンレベルは、長期間にわたり用量依存的に低下し得る。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、医薬組成物の投与がヒト対象における前立腺特異的抗原のレベルを低下させることを特徴とし得る。例えば、いくつかの好ましい実施形態では、前立腺特異的抗原のレベルは、医薬組成物の最初の投与後及び／または医薬組成物の１つ以上のその後の投与後の少なくとも１つの時点で、ベースラインＰＳＡレベルと比較して、５０％以下、好ましくは９０％以下に低下し得る。いくつかの好ましい実施形態では、前立腺特異的抗原のレベルは、治療期間中の少なくとも１つの時点で定量下限（ＬＬＯＱ）未満に低減され得る。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、以下の結果のうちのいずれか１つ以上を達成することを特徴とし得る：（ａ）ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に基づく客観的奏効率（ＣＲ及びＰＲの確認のための最短期間は４週間）、（ｂ）少なくとも３週間後の２回目の連続したＰＳＡ評価によって確認された、ベースラインから５０％以上のＰＳＡの低下、（ｃ）少なくとも３週間後に追加の評価によって確認された、循環腫瘍細胞数（ＣＴＣ）の５細胞／７．５ｍＬ未満の血中最低値への変換（ベースライン時にＣＴＣ数が５細胞／７．５ｍＬ以上の対象について）、及び（４）画像診断による無増悪生存期間（ｒＰＦＳ）。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、経口Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）錠剤による対応する治療よりも良好な以下の結果のいずれか１つ以上を達成することを特徴とし得る：（１）試験薬の最初の投与から何らかの原因による死亡日までの期間と定義される、全生存期間、（２）すべての時点の応答の中で最良の放射線学的応答として定義される、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に基づく最良総合効果（ＢＯＲ）、（３）ＣＴＣ及び／またはＰＳＡ及び／またはＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１及びＰＣＷＧ３を使用して、進行または何らかの原因による死亡の記録がある日までのＤＯＲ（最初に記録され、確認された応答の日からの時間の長さとして定義）。

【０１７４】

本明細書の実施形態のいずれかでは、明記されない限り、または文脈から明らかに矛盾しない限り、本明細書の方法は、デカン酸アビラテロンを、１～３か月毎に１回、例えば

、３か月毎に１回の投与頻度で、ヒト対象に筋肉内投与することを含み得、各投与は、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙した値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含む。いくつかの好ましい実施形態では、本明細書の方法は、３か月毎に１回の投与頻度でデカン酸アビラテロンをヒト対象に筋肉内投与することを含み得、各投与は、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含む。いくつかの好ましい実施形態では、本明細書の方法は、３か月毎に１回の投与頻度でデカン酸アビラテロンをヒト対象に筋肉内投与することを含み得、各投与は、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与すること、及び約０．５ｍｇ／日の１日用量でデキサメタゾンを経口的にヒト対象に投与することを含む。

【０１７５】

ステロイドホルモンレベルを低下させる方法

本開示のいくつかの実施形態は、血清ステロイドホルモンレベルの低下を必要とするヒト対象における血清ステロイドホルモンレベルを低下させる方法、特に、ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性を選択的に阻害することによって血清ステロイドホルモンレベルを低下させるための方法に関する。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、本開示は、血清テストステロンレベルを低下させる必要があるヒト対象における血清テストステロンレベルを低下させる方法を提供し、方法は、ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含み、医薬組成物は、医薬組成物の最初の投与から１５日以内に、ヒト対象の血清テストステロンレベルのベースラインの５０％以下までの持続的な低減を達成するのに有効な量で投与され、医薬組成物の投与は、（ｉ）医薬組成物の最初の投与からベースラインより４０％超上、及び／または（ｉｉ）医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させず、好ましくは、（ｉ）医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）医薬組成物の最初の投与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない。典型的には、投与されるアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）の量は、医薬組成物の最初の投与の１５日以内に、ヒト対象の血清テストステロンレベルのベースラインより５０％以下、例えば、ベースラインより約６０％以下、ベースラインより約７０％以下、ベースラインより約８０％以下、またはベースラインより約９０％下、ベースラインより約９５％以下の持続的な低減を達成するのに有効であるように調整され得る。いくつかの実施形態では、血清テストステロンレベルの持続的な低減は、ヒト対象の血清テストステロンレベルがベースラインより５０％以下に低下すると、血清テストステロンレベルは、医薬組成物の最初の投与後の８週間以上まで、ベースラインより５０％以下のままであることを特徴とする。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）は、アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、ヒト対象の血清テストステロンレベルを、ベースラインより８０％以下、例えば、ベースラインより８５％以下、またはベースラインより９０％以下に低下させるのに有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）は、アビラテロンプロドラッグの最初の投与から２４週後に測定した場合、血清テストステロンレベルを、前記ヒト対象が非去勢ヒト対象である場合、約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または前記ヒト対象が去勢されたヒト対象である場合、約１ｎｇ／ｄＬ以下に低下させるのに有効な量で投与される。

【０１７７】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、血清テストステロンレベルを低下させる必

要があるヒト対象における血清テストステロンレベルを低下させる方法を提供し、方法は、ヒト対象に、アビラテロンプロドラッグ（例えば、アビラテロン親油性エステル）を含む有効な量の医薬組成物を非経口投与することを含み、医薬組成物の投与は、（ｉ）医薬組成物の最初の投与からベースラインより４０％超上、及び／または（ｉｉ）医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させず、好ましくは、（ｉ）医薬組成物の最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）医薬組成物の最初の投与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）医薬組成物の２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない。典型的には、特にヒト対象が前立腺癌を有すると特徴付けられる場合、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、非去勢のヒト対象で約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または去勢されたヒト対象で約１ｎｇ／ｄＬ以下に血清テストステロンレベルを低下させる有効な量のアビラテロンを提供する。例えば、いくつかの実施形態では、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の１５日後に測定した場合、非去勢のヒト対象で約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または去勢されたヒト対象で約１ｎｇ／ｄＬ以下に、血清テストステロンレベルを低下させる有効な量のアビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、非去勢のヒト対象で約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または去勢されたヒト対象で約１ｎｇ／ｄＬ以下に血清テストステロンレベルを達成して維持するなど、血清テストステロンレベルの持続的な低減を達成するために有効な量のアビラテロンを提供する。典型的には、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与から１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、５０％以上、好ましくは７５％以上のベースラインからの血清テストステロンレベルを低下させる有効な量のアビラテロンを提供する。例えば、いくつかの実施形態では、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与の１５日後に測定した場合、ベースラインからの血清テストステロンレベルを５０％以上、好ましくは７５％以上を低下させる有効な量のアビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、投与することは、アビラテロンプロドラッグの最初の投与から１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、５０％以上、７５％以上などのベースラインからの血清テストステロンレベルの持続的な低減を達成するために有効な量のアビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、血清テストステロンレベルの持続的な低減は、ヒト対象の血清テストステロンレベルがベースラインより５０％以下に低下すると、血清テストステロンレベルは、医薬組成物の最初の投与後の８週間以上まで、ベースラインの５０％以下のままであることを特徴とする。いくつかの実施形態では、血清テストステロンレベルの持続的な低減は、ヒト対象の血清テストステロンレベルが、非去勢ヒト対象では約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、あるいは去勢されたヒト対象では約１ｎｇ／ｄＬ以下になると、血清テストステロンレベルは、医薬組成物の最初の投与後の８週間以上まで、非去勢ヒト対象では約５０ｎｇ／ｄＬ以下、あるいは去勢されたヒト対象では約１ｎｇ／ｄＬ以下のままであることを特徴とする。

【０１７８】

血清テストステロンレベルを低下させるための本明細書の方法で治療されるのに適したヒト対象は、特に限定されず、本明細書に記載されるもののいずれかを含む。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、非去勢のヒト対象であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は去勢されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ゴナドトロ

ピン放出ホルモンアゴニスト及び／またはアンタゴニストで治療されるなど、化学的に去勢され得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アビラテロンプロドラッグの投与の前に、中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピュー分類ＢまたはＣ）などの肝障害を患っていることを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、前立腺癌を有し、本明細書の方法は、ヒト対象のプロゲステロンのレベルを、医薬組成物の最初の投与から４週間後、６週間後、または１２週間後に測定した場合に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルなど、不良な臨床転帰及び薬剤耐性に関連するレベルまで上昇させない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、前立腺癌を有し、ヒト対象は、本明細書の医薬組成物の最初の投与の前に、Ｚｙｔｉｇａ（経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾン）治療などのアビラテロン治療を３か月行った後に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／またはアゴニストに対して感受性であること、またはそれに不耐性であることを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、本明細書の医薬組成物を投与される前に、化学療法ナイーブまたはホルモン療法ナイーブとして特徴付けられ得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、本明細書の医薬組成物を投与される前に、化学療法またはホルモン療法で治療され得る。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ヒト対象は、タキサン系化学療法レジメン、例えば、ドセタキセル系化学療法またはカバジタキセル系化学療法などの化学療法及び／またはホルモン療法中、もしくはその後に進行している疾患または障害（例えば、前立腺癌）を有することができる。いくつかの実施形態では、ヒト対象の疾患は、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行している。いくつかの実施形態では、ヒト対象の疾患は、経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾンベースの治療などの経口の酢酸アビラテロンベースの治療中または治療後に進行している。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、プロゲステロンのレベルの上昇による耐性を含む、プレドニゾンと組み合わせた酢酸アビラテロンの治療に対して耐性を発現している。上述のように、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用を患っているか、またはその副作用に感受性であるヒト対象もまた、ヒドロキシラーゼ活性よりもリアーゼ活性を選択的に阻害する本明細書の方法で有利に治療することができる。

【０１７９】

テストステロンの低下を必要とするヒト対象は、典型的には、アンドロゲンに媒介されるかもしくはそれに関連する、１つ以上の疾患または障害を患っている。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、またはアンドロゲン過剰に起因する症候群に罹患している。好適な疾患または障害としては、本明細書に記載されるもののいずれか、例えば、概要のセクションの［４］～［１７］に記載されるもののいずれかが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、性ホルモン依存性癌またはアンドロゲン受容体駆動性癌、例えば、本明細書に記載されているもののいずれかを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌は、１つ以上のリンパ節に転移している。いくつかの実施形態では、医薬組成物を投与することは、１つ以上のリンパ節におけるがんの増殖を阻害するのに有効である。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性神経膠芽腫を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、前立腺癌（例えば、本明細書に記載されているもののいずれか）を有することを特徴とする。例えば、いくつかの実施形態では、前立腺癌は、原発性／限局性前立腺癌（新たに診断された、または早期）、進行性前立腺癌（例えば、再発性前立腺癌に対する去勢後、局所進行性前立腺癌など）、再発性前立腺癌（例えば、一次療法に応答しなかった前立腺癌）、非転移性去勢抵抗性前立腺癌、転移性前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌（ＣＲＰＣ）、またはホルモン感受性前立腺癌であり得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣであり、いくつかの実施形態では、ＣＲＰＣを有する患

者は、化学療法ナイーブである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、いくつかの実施形態では、ｍＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、子宮内膜癌または卵巣癌を患っている。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、多嚢胞卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、先天性副腎過形成（ＣＡＨ）、または子宮内膜症を患っている。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、新たに診断された高リスク転移性ホルモン感受性前立腺癌を有する。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、前立腺切除術を受けていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、放射線療法で更に治療される。

【０１８０】

血清テストステロンレベルを低下させるための本明細書の方法に好適な医薬組成物及びアビラテロンプロドラッグは、特に限定されず、本明細書に記載のデカン酸アビラテロン製剤のいずれか、例えば、本明細書の概要セクションの［１８］～［３０］または［９３］～［１０７］など本明細書の概要のセクションに記載されているもののいずれか、実施例のセクションに記載されているもののいずれか、ならびに米国特許第１０，７９２，２９２（Ｂ２）号、及びＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０４８６０７号及び同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１６２７８号に記載されているアビラテロンプロドラッグならびにアビラテロンプロドラッグ製剤のいずれかなど、本明細書に記載されているもののいずれかを含む。典型的には、医薬組成物は、アビラテロンプロドラッグを含む長時間作用型非経口製剤である。いくつかの実施形態では、長時間作用型非経口製剤は、単回投与後に、長期間（例えば、少なくとも１週間、例えば、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、及び最大６週間または８週間以上など）にわたって有効な血漿中レベルのアビラテロンを送達するように製剤化され得、ヒト対象の血清テストステロンレベルを低下させる（例えば、非去勢ヒト対象では約５０ｎｇ／ｄＬ以下、もしくは去勢されたヒト対象では約１ｎｇ／ｄＬ以下に、またはベースラインと比較して５０％以上）。いくつかの実施形態では、アビラテロンの有効な血漿中濃度は、少なくとも１ｎｇ／ｍｌ、例えば、少なくとも２ｎｇ／ｍｌ、少なくとも４ｎｇ／ｍｌ、少なくとも８ｎｇ／ｍｌの濃度であり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの有効な血漿中濃度は、約０．５ｎｇ／ｍｌ以上でもあり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの有効な血漿中濃度は、約０．１ｎｇ／ｍｌ以上でもあり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ヒト対象に投与されるように製剤化され得、（ａ）単回投与から少なくとも２週間の期間、アビラテロンの血漿中濃度が０．５ｎｇ／ｍｌ超、（ｂ）約１ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌ、例えば、約１ｎｇ／ｍｌ～約１０ｎｇ／ｍｌのアビラテロンの単回投与または定常状態のC_{max}、または（ｃ）（ａ）及び（ｂ）の両方を提供する。

【０１８１】

血清テストステロンレベルを低下させるための本明細書の方法のための投与経路及び投与レジメンもまた、特に限定されず、本明細書に記載されるもののいずれかを含む。典型的には、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介してヒト対象に投与することができる。例えば、いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射を介してヒト対象に投与される。一般に、医薬組成物は、ヒト対象に、週１回または１週間を超えて１回投与される。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ヒト対象に、月１回または１か月を超えて１回、例えば、２か月毎に１回または３か月毎に１回投与される。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、本開示は、アンドロゲン（例えば、テストステロン及び／またはジヒドロテストステロン）及び／またはエストロゲンのレベルの低下を必要とするヒト対象におけるアンドロゲン及び／またはエストロゲンのレベルを低下させる方法を提供し、方法は、ヒト対象に、本開示のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤のいずれかを投与することを含む。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アンドロゲン受容体駆動性癌を患っている。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、先天性副腎過形成（例えば、古典的または非古典的先天性副腎過形成）、子宮内膜症、多嚢胞卵

巣症候群、思春期早発症、多毛症などのアンドロゲン過剰に起因する症候群を患っている。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アンドロゲン及び／またはエストロゲン関連のがん、例えば、前立腺癌または乳癌を患っている。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、本明細書に記載の性ホルモン依存性癌を患っている。方法に適した医薬組成物、対象、投与レジメン、及び投与経路は、本明細書の概要のセクションに示される方法に関連して記載されるいずれかなど、任意の組み合わせで本明細書に記載されるいずれかを含む。

【０１８３】

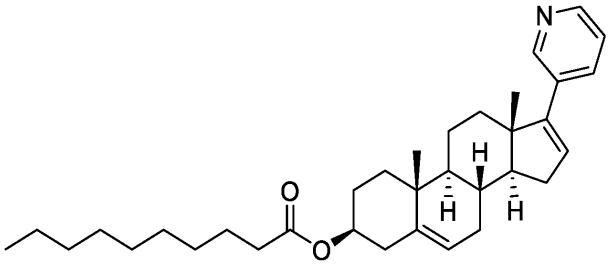
アビラテロンプロドラッグ及び製剤

様々なアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤も本明細書で提供され、これらは本明細書の方法に使用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、アビラテロン薬物は、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、（バテレート（ｖａｔｅｒａｔｅ））ペンタン酸エステル、イソカプロン酸エステル、ブシクレート、シクロヘキサンカルボン酸エステル、フェニルプロピオン酸エステル、カプロン酸エステル（ヘキサン酸エステル）、エナント酸エステル（ヘプタン酸エステル）、シピオン酸エステル、オクタン酸エステル、ノナン酸エステル、デカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ドデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、テトラデカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、またはヘキサデカン酸エステルなどのアビラテロン親油性エステルであり得る。他の好適なアビラテロンプロドラッグは、米国特許第１０，７９２，２９２（Ｂ２）号、ならびにＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０４８６０７号及び同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１６２７８号に記載されるもののいずれかを含み、各特許の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。米国仮特許出願第６３，４２５，８３９号に記載されているデカン酸アビラテロン製剤のいずれも、本明細書の方法に使用することができる。

【０１８４】

本明細書に記載の諸実施形態のいずれかでは、明記されない限り、または文脈に反しない限り、アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩であり得る。

【化８】



デカン酸アビラテロン

【０１８５】

典型的には、アビラテロンプロドラッグを含む医薬組成物（または、あるいは本明細書ではアビラテロンプロドラッグ製剤と称される）は、非経口投与用に製剤化される。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化され得る。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される担体及び薬学的に許容される抗酸化剤に溶解したデカン酸アビラテロンを含む、デカン酸アビラテロン溶液を含む。本明細書の目的のために、デカン酸アビラテロン、薬学的に許容される担体、薬学的に許容される抗酸化剤、及び任意選択で他の成分の液体混合物は、抗酸化剤及び任意の他の成分によって生じる薬学的に許容される担体中のデカン酸アビラテロンの溶解度へのあらゆる影響を考慮して、液体混合物中のデカン酸アビラテロンの量が２５℃で薬学的に許容される担体中の飽和点（すなわち、デカン酸アビラテロンの最大溶解度）未満である場合

、デカン酸アビラテロン溶液として特徴付けることができる。

【０１８７】

医薬組成物は、一般に、非水性製剤、例えば、油性製剤であり、非水性の薬学的に許容される担体（例えば、本明細書に記載されるもの）を含む。医薬組成物は、典型的に、アビラテロンプロドラッグ及び薬学的に許容される担体を含む。薬学的に許容される担体は、特に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、例えば、植物由来の油または脂肪酸の合成モノグリセリドもしくはジグリセリドを含む薬学的に許容される注射用油を含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または半合成油、例えば、分画ヤシ油及び中鎖トリグリセリド（商標Ｍｉｇｌｙｏｌの下で販売されているものなど）であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、脂肪酸に由来するトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、長鎖脂肪酸及び／または中鎖脂肪酸に由来するトリグリセリドを含み、これは、独立して、ポリ不飽和、モノ不飽和、または飽和であり得る。当業者であれば理解するように、中鎖脂肪酸は、通常、６～１２個の炭素を含み、例えば、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸などであり、短鎖脂肪酸は、通常、６個未満の炭素を有し、一方、長鎖脂肪酸は、通常、１３～２１個の炭素を含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油を含み、このような油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油（落花生油）、ケシ油、茶油、及び大豆油から選択することができる。いくつかの特定の実施形態では、薬学的に許容される担体は、脂肪酸成分が主にリノール酸、オレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸である、トリグリセリドを含む、コーン油を含むことができる。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油に加えて、薬学的に許容される担体は、アルコール、エステル、酸などの薬学的に許容される溶媒（または、油が溶媒とみなされる場合の共溶媒）を更に含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶媒は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、エタノール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート８０、酢酸、及び／または酢酸エチルを含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶媒は、ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジルであり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶媒は、ベンジルアルコールであり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶媒は、ベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの組み合わせであり得る。薬学的に許容される油中のデカン酸アビラテロンなどのアビラテロンプロドラッグの溶解度は、ベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの組み合わせによって著しく増強され得る。

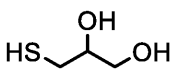
【０１８９】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油及び更なる薬学的に許容される溶媒を含んでもよく、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ油、茶油、及び大豆油から選択され、更なる薬学的に許容される溶媒は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む。いくつかの実施形態では、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル及びコーン油を合わせた体積を１００％とした場合、ベンジルアルコールは約５～１０体積％の量で存在し、安息香酸ベンジルは約１０～２０体積％の量で存在し、コーン油は約７０～８５体積％の量で存在する。

【０１９０】

本明細書の医薬組成物に好適な薬学的に許容される抗酸化剤は、特に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書の医薬組成物は、

【化９】



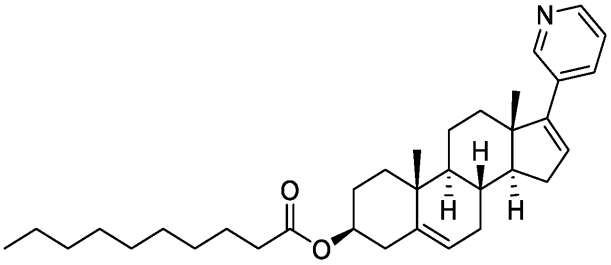
の化学構造を有する３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、別名モノチオグリセロールなどのチオ含有抗酸化剤を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書の医薬組成物は、α－トコフェロールなどのトコフェロール型抗酸化剤を含み得る。

デカン酸アビラテロンを含む例示的な製剤

【０１９１】

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

【化１０】



、

またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む。デカン酸アビラテロンは、典型的には、その塩基性形態で医薬組成物中に存在し、文脈に反することが明白でない限り、そのように理解されるべきである。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンはまた、本明細書に記載の実質的に純粋な形態であり得る。例えば、医薬組成物は、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを薬学的に許容される担体及び任意の他の成分と混合することから調製することができる。いくつかの特定の実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、本明細書に記載の結晶形態、好ましくは、結晶形態Ａであり、医薬組成物は、結晶形態（例えば、形態Ａ）を薬学的に許容される担体及び任意の他の成分と共に混合する（例えば、溶解するか、懸濁するか、または他の方法で混合物を形成する）ことによって調製することができる。

【０１９２】

いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、（１）デカン酸アビラテロン、（２）薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載されるもの）、（３）薬学的に許容される溶媒（例えば、本明細書に記載されるもの）、及び（４）３－メルカプト－１，２－プロパンジオールを含む。

【０１９３】

いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、（１）デカン酸アビラテロン、（２）ベンジルアルコール、（３）安息香酸ベンジル、（４）コーン油、及び（５）３－メルカプト－１，２－プロパンジオールを含む。

【０１９４】

デカン酸アビラテロンは、典型的には、例えば、薬学的用途に適した高純度形態で調製される。いくつかの実施形態では、本開示は、重量、ＨＰＬＣ面積またはその両方で、８０％超、好ましくは９０％超（例えば、９５％超、９７％超、９８％超、９９％超、９９．５％超）の純度を有するなど、実質的に純粋な形態のデカン酸アビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、重量純度及び／またはＨＰＬＣ面積純度が、約９５％、約９７％、約９９％、約９９．５％、約９９．９％、または特定の値の間の任意の範囲であることを特徴とすることができる。例えば、いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、重量純度が、約９５％、約９７％、約９９％、約９９．５％、約９９．９％、または特定の値の間の任意の範囲であることを特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンはまた、１５０ｐｐｍ未満、１００ｐｐｍ未満、５０ｐｐｍ未満、または１０ｐｐｍ未満などの低いパラジウム含有量を有することを特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、本明細書の表Ｄに示す仕様に適合する（実施例１Ｂを参照されたい）。実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを調製するための例示的な手順を、実施例のセクションに示す。デ

カン酸アビラテロンの純度を測定するのに好適なＨＰＬＣ方法もまた、実施例のセクションに記載されている。実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、固体形態（例えば、本明細書に記載の結晶形態、好ましくは、形態Ａ、非晶質形態、またはこれらの組み合わせ）であり得るか、または溶液、懸濁液、もしくは別の形態であり得る。誤解を避けるために、本明細書の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン及び１つ以上の他の成分を含むアビラテロンプロドラッグ製剤は、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンと１つ以上の他の成分の混合物として理解されるべきであり、例えば、そのような製剤は、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを薬学的に許容される油、溶媒などの１つ以上の他の成分と直接的または間接的に混合する（例えば、溶解する、懸濁する、もしくは他の方法で混合物を形成する）ことによって得てもよい。

【０１９５】

いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、デカン酸アビラテロン、薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載される）、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、コーン油である。いくつかの実施形態では、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル及びコーン油を合わせた体積を１００％とした場合、ベンジルアルコールは約５～１０体積％の量で存在し、安息香酸ベンジルは約１０～２０体積％の量で存在し、コーン油は約７０～８５体積％の量で存在する。

【０１９６】

医薬組成物は、典型的には、約２５ｍｇ／ｍｌ～約５００ｍｇ／ｍｌの濃度のデカン酸アビラテロンを含む。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、約５０ｍｇ／ｍｌ、約１００ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、約２５０ｍｇ／ｍｌ、約３００ｍｇ／ｍｌ、約３５０ｍｇ／ｍｌ、約４００ｍｇ／ｍｌ、約５００ｍｇ／ｍｌ、または列挙された値の間の任意の範囲の濃度で存在し得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、約１００ｍｇ／ｍｌ～約３００ｍｇ／ｍｌ、例えば、約１５０ｍｇ／ｍｌ～約２５０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ～約３００ｍｇ／ｍｌなどの濃度で存在し得る。

【０１９７】

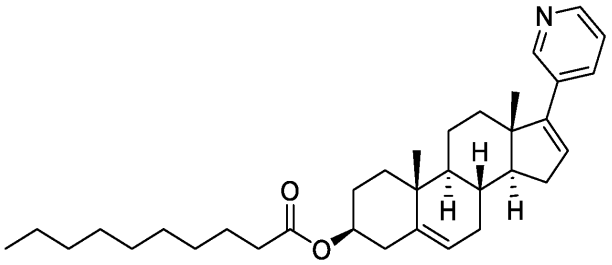
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、その塩基性形態のデカン酸アビラテロン、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含み得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、約５０～３００ｍｇ／ｍＬの量で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、ベンジルアルコールは、約５０～１５０ｍｇ／ｍＬの量である。いくつかの実施形態では、安息香酸ベンジルは、約１００～３００ｍｇ／ｍＬの量である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、各ミリリットル当たり、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、及び（ｄ）適量～１ミリリットルのコーン油を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、デカン酸アビラテロン溶液を含み、デカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２０ｍ

ｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、または約５ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含み、それから本質的になり、またはそれからなり、前記デカン酸アビラテロンは、以下の構造を有する。

【化１１】



デカン酸アビラテロン

【０１９９】

いくつかの実施形態では、本明細書のデカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１８０ｍｇの量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、または約２ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含み、それから本質的になり、またはそれからなる。

【０２００】

デカン酸アビラテロン溶液中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、通常、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である。

【０２０１】

いくつかの特定の実施形態では、本明細書のデカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１８０ｍｇの量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約１００ｍｇの量のベンジルアルコール、（ｃ）約２００ｍｇの量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、または約２ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含み、それから本質的になり、またはそれからなる。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンなどのデカン酸アビラテロンを、薬学的に許容される担体及び薬学的に許容される抗酸化剤と混合する（例えば、溶解する）ことによって調製することができる。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、塩基性形態での実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを、コーン油、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、及び３－メルカプト－１，２－プロパンジオールと混合する（例えば、溶解する）ことによって調製することができ、各成分の量は、本明細書に記載されるもののいずれかであり得る。

【０２０３】

デカン酸アビラテロン溶液は、典型的には、ヘッドスペースを有する容器、例えば、バイアル、アンプル、ボトルなどに含まれ得る。好ましい実施形態では、容器のヘッドスペースは、窒素ガスなどの不活性ガスで満たされている。

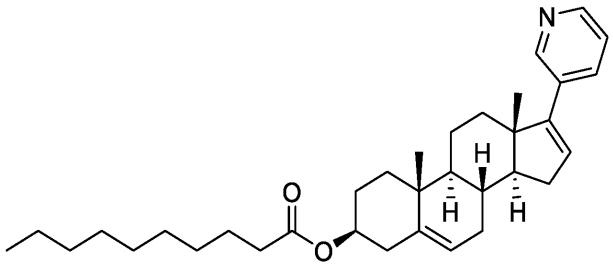
【０２０４】

いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロン溶液はまた、シリンジに含まれ得る。実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含む、例示的な製剤

【０２０５】

いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、以下の式：

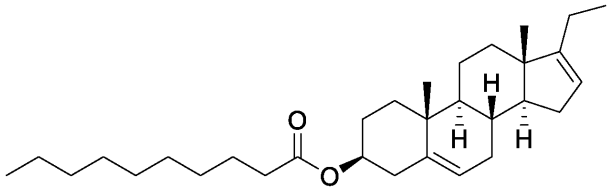
【化１２】



、

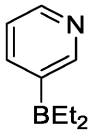
を有する実質的に純粋なデカン酸アビラテロン、またはその薬学的に許容される塩を含み、これは、薬学的に許容される担体に分散または溶解されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、その塩基性形態での実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含み、これは、薬学的に許容される担体に分散または溶解されている。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、少なくとも９５重量％、好ましくは、少なくとも９８％、例えば、約９８．５％、約９９％、約９９．５％、またはそれ以上の重量純度を有する。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、重量純度及び／またはＨＰＬＣ面積純度が、約９５％、約９７％、約９９％、約９９．５％、約９９．９％、または特定の値の間の任意の範囲であることを特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、重量純度が、約９５％、約９７％、約９９％、約９９．５％、約９９．９％、または特定の値の間の任意の範囲であることを特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンはまた、１５０ｐｐｍ未満、１００ｐｐｍ未満、５０ｐｐｍ未満、または１０ｐｐｍ未満などの低いパラジウム含有量を有することを特徴とすることができる。アビラテロンは、典型的には、パラジウム触媒クロスカップリング反応の工程で合成される。このように、利用可能なアビラテロンは、一般に、望ましくないレベルのパラジウム残基を有し、これは、粗製デカン酸アビラテロン生成物に担持され得る。本明細書に記載のとおり、本開示は、溶媒としてアセトンと水、及び活性炭を用いた再結晶化のプロセスを使用して、デカン酸アビラテロンのパラジウム含有量を５ｐｐｍ未満、特に実施例１Ｂでは３．７ｐｐｍ未満に低減させることが可能であることを示している。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、本明細書の表Ｄに示す仕様に適合する（実施例１Ｂを参照されたい）。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、エチルプラステロンに由来する不純物を含む。例えば、いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、以下の式を有するエチルデカン酸プラステロンを含む。

【化１３】



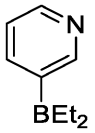
通常、存在する場合、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、エチルデカン酸プラステロンを、２重量％未満、例えば、１重量％未満、０．５重量％未満、例えば、０．３重量％未満、０．２重量％未満、または０．１重量％未満の量で含む。エチルデカン酸プラステロンの量は、本明細書に記載のものなどのＨＰＬＣ方法によって容易に決定することができる。いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンはまた、検出可能な量のエチルデカン酸プラステロンを含有し得る。アビラテロン出発物質は、高純度で商業的供給源から容易に入手可能である。アビラテロンに３－ピリジル基を導入するためのクロスカップリング反応で、

【化１４】



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

【化１５】



とのクロスカップリングを含まないプロセスから得られるものから調製され得る。実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、本明細書に記載の結晶形態などの固体形態であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンは、結晶形態Ａであり得、これは、以下のピーク：４．６、６．９、８．７、１７．５、１８．３、１８．６、１９．１、１９．６、及び２０．８、２θ±０．２°の１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、または９）を有するＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）スペクトル；約６９．０℃の開始温度での吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）パターン；またはこれらの組み合わせによって特徴付けられる。例示的な手順は、実施例１Ａにも示されている。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、その塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含み、これは、薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載の）及び任意選択で更なる薬学的に許容される溶媒（例えば、本明細書に記載の）を含む、薬学的に許容される担体に分散または溶解されている。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、トリグリセリド（例えば、長鎖及び／または中鎖トリグリセリド）を含み、更なる薬学的に許容される溶媒は、存在する場合、アルコール、エステル、及び／または酸性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ油、茶油、及び大豆油から選択され、更なる薬学的に許容される溶媒は、存在する場合、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む。

【０２０７】

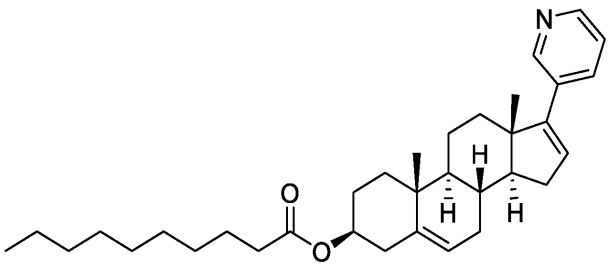
いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、その塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含み、これは、薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載される）、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルに溶解されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、その塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含み、これは、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルに溶解されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（ａ）約２５ｍｇ／ｍｌ～約５００ｍｇ／ｍｌ（例えば、約２５ｍｇ／ｍｌ、約５０ｍｇ／ｍｌ、約１００ｍｇ／ｍｌ、約１２０ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約１８０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、約２５０ｍｇ／ｍｌ、約３００ｍｇ／ｍｌ、約４００ｍｇ／ｍｌ、約５００ｍｇ／ｍｌ、または列挙された値の間の任意の範囲、例えば、約１００ｍｇ／ｍｌ～約３００ｍｇ／ｍｌ）の濃度の、その塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ／ｍＬの量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ／ｍＬの量の安息香

酸ベンジル、（ｄ）薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載される）、例えば、コーン油（例えば、医薬組成物の体積に適量の）を含む。いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、各ミリリットル当たり、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇもしくは約２５０ｍｇ、または列挙された値の任意の範囲）の量のその塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇもしくは約１２５ｍｇ、または列挙された値の任意の範囲）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇもしくは約２５０ｍｇ、または列挙された値の任意の範囲）の量の安息香酸ベンジル、及び（ｄ）適量～１ミリリットルのコーン油を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを薬学的に許容される担体と混合する（例えば、溶解する）ことによって調製することができる。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンをコーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルと混合する（例えば、溶解する）ことによって調製することができる。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、その塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含み、これは、薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載される）、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジル、ならびに薬学的に許容される抗酸化剤に溶解されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、その塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含み、これは、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジル、ならびに３－メルカプト－１，２－プロパンジオールに溶解されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、デカン酸アビラテロン溶液を含み、デカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量のその塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２０ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、または約５ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含み、それから本質的になり、またはそれからなり、前記デカン酸アビラテロンは、以下の構造を有する。

【化１６】



デカン酸アビラテロン

いくつかの実施形態では、本明細書のデカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１８０ｍｇの量のその塩基性形態の実質的に純粋なデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、（ｄ）

約０．５ｍｇ～約２ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、または約２ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含み、それから本質的になり、またはそれからなる。デカン酸アビラテロン溶液中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、通常、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である。

【０２０９】

実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物は、通常、非経口投与用に製剤化される。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、望ましい粘度、グライド力、微粒子数、菌体内毒素などを有し、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（１）約０．０５Ｐａ＊ｓ以下など、０．１Ｐａ＊ｓ未満の粘度、（２）２１Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約１～１０Ｎ、及び／または２３Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約２～１５Ｎ、及び／または２７Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約３０～１５０Ｎのグライド力、（３）ＵＳＰ＜７８８＞及び／または＜７８９＞に従って測定した場合、１０μｍ以上のサイズを有する粒子を１０００個以下、かつ２５μｍ以上のサイズを有する粒子を３００個以下、及び／または（４）ＵＳＰ＜８５＞に従って測定した、１００ＥＵ／ｍｌ未満、例えば、２５ＥＵ／ｍｌ未満の菌体内毒素を有することを特徴とする。粘度及びグライド力を測定する方法は当技術分野で既知であり、本明細書の実施例２にも例示されている。グライド力測定は、５ｍＬシリンジに５ｍＬの充填を、または３ｍＬシリンジに２ｍＬの充填を使用して行うことができる。本明細書で参照されるＵＳＰ方法＜７８８＞、＜７８９＞、及び＜８５＞は、そのような方法の現在のバージョンとして理解されるべきであり、これらも当業者によって既知である。

【０２１０】

本明細書に記載の諸実施形態のいずれかでは、特に指定がない限り、または文脈に反しない限り、デカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（代替的に、アビラテロンプロドラッグ製剤と称され得る）は、本明細書に記載される実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物のいずれかであり得る。

【０２１１】

医薬組成物中のデカン酸アビラテロンは、典型的には、前立腺癌などの本明細書に記載の疾患または障害を治療するための治療上有効な量で含まれる。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、性ホルモン依存性もしくはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象への単回投与後、少なくとも１週間、例えば、少なくとも２週間、少なくとも４週間、及び最大６または８週間以上、例えば最大１０週間以上の期間にわたって、アビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供するのに十分な量で医薬組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、性ホルモン依存性もしくはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象への単回投与後、少なくとも１週間、例えば、少なくとも２週間、少なくとも４週間、及び最大６または８週間以上、例えば最大１０週間以上の期間にわたって、約１ｎｇ／ｍｌ以上、例えば、約２ｎｇ／ｍｌ以上、約４ｎｇ／ｍｌ以上、約５ｎｇ／ｍｌ以上、約８ｎｇ／ｍｌ以上などのアビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供するのに十分な量で医薬組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、性ホルモン依存性もしくはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象への単回投与後、少なくとも４週間、例えば、少なくとも６週間、及び最大８週間以上、例えば最大１０週間以上の期間にわたって、約０．５ｎｇ／ｍｌ以上のアビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供するのに十分な量で医薬組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、性ホルモン依存性もしくはアンドロゲン

受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象への単回投与後、少なくとも４週間、例えば、少なくとも６週間、及び最大８週間以上、例えば最大１０週間以上の期間にわたって、約０．１ｎｇ／ｍｌ以上のアビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供するのに十分な量で医薬組成物中に存在し得る。

【０２１２】

本明細書の医薬組成物は、通常、単位剤形であり、これは、それぞれが所定量の活性化合物（複数可）を含有する、バイアル、アンプル、プレフィルドシリンジなどの個別の単位の剤形を指す。通常、本明細書の各単位剤形は、単回使用用であり、実質的にすべての含まれる活性化合物（複数可）は、一度に対象に投与されるか、または対象によって服用される。明確にするために、１つ以上の単位剤形は、活性化合物（複数可）の所望の用量を満たすために、各投与事象において対象に投与されてもよい。例えば、プレフィルドシリンジは、典型的には、実質的にすべてのプレフィルド溶液または懸濁液を一度に対象に注射するための単回注射に使用されてもよく、そのようなプレフィルドシリンジのうちの１つ以上は、同じ量または異なる量の活性化合物（複数可）を有してもよく、各投与事象において所望の用量の活性化合物（複数可）を満たすように対象に投与してもよい。例えば、３か月毎の１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンの投与レジメンの場合、各投与事象では、１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンの総用量が必要であり、これは、それぞれ９００ｍｇのデカン酸アビラテロンを有する２つの単位剤形を投与することによって満たすことができる。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、本開示は、約１ミリリットル（ｍｌ）～約２０ｍｌの本明細書に記載のデカン酸アビラテロン溶液（例えば、本明細書の概要のセクションに示される［９３］～［１０３］に列挙されるもの）を含む単位剤形を提供する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約１ｍｌのデカン酸アビラテロン溶液を含み得る。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約２ｍｌのデカン酸アビラテロン溶液を含み得る。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約３ｍｌのデカン酸アビラテロン溶液を含み得る。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約４ｍｌ～約１０ｍｌ（例えば、約４ｍｌ、約５ｍｌ、約６ｍｌ、約７ｍｌ、約８ｍｌ、約９ｍｌ、約１０ｍｌ、または列挙された値の間の任意の範囲もしくは値）のデカン酸アビラテロン溶液を含み得る。

【０２１４】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、約１～８ミリリットル、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、または８ミリリットルの本明細書のデカン酸アビラテロン溶液を含む単位剤形を提供し、例えば、いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１８０ｍｇの量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約１００ｍｇの量のベンジルアルコール、（ｃ）約２００ｍｇの量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、または約２ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含み、それから本質的になり、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、単位剤形のデカン酸アビラテロン溶液は、バイアル、アンプル、ボトルなどのヘッドスペースを有する容器に含まれ、ヘッドスペースは、窒素ガスなどの不活性ガスで満たされている。

【０２１５】

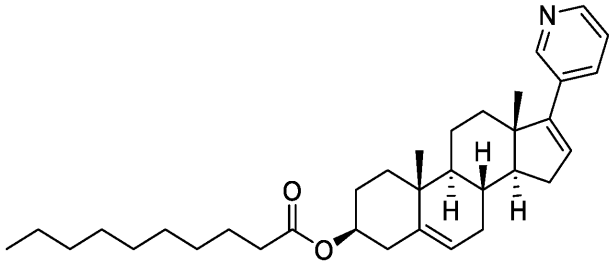
本明細書の実施形態のいずれかでは、本明細書の単位剤形などの医薬組成物はまた、室温で貯蔵安定性であること、例えば、室温（２５±２℃）で６０％相対湿度（ＲＨ）±５％ＲＨにて、約１か月、２か月、３か月、６か月、９か月またはそれ以上で保存されるときに安定であることを特徴とすることができる。貯蔵安定性とは、医薬組成物が、初期の医薬組成物、すなわち、貯蔵の開始時の医薬組成物と同等のものとして当業者によって許容されることを意味する。貯蔵安定性は、通常、以下のうちの１つ以上によって特徴付けられる：（１）実質的に同じ量の薬物関連不純物、個々の不純物または全体的な不純物の

いずれの有意な増加量なし、（２）実質的に同じ量のデカン酸アビラテロン、（３）実質的に同じ物理的特性、例えば、粘度、物理的状態、色など。「実質的に同じ」とは、８０～１２５％または測定誤差範囲内での意味と理解されるべきである。

【０２１６】

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

【化１７】



薬学的に許容される油、及び薬学的に許容される溶媒を含む医薬組成物、例えば、単位剤形を提供し、デカン酸アビラテロンは、その塩基性形態であり、これは、約２５ｍｇ／ｍｌ～約５００ｍｇ／ｍｌ、例えば、約５０ｍｇ／ｍｌ、約１００ｍｇ／ｍｌ、約１２０ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約１８０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、約２５０ｍｇ／ｍｌ、約３００ｍｇ／ｍｌ、約３５０ｍｇ／ｍｌ、約４００ｍｇ／ｍｌ、約５００ｍｇ／ｍｌ、または列挙された値の間の任意の範囲の濃度で存在し、医薬組成物、例えば、単位剤形は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射などの非経口注射用に製剤化され、医薬組成物、例えば、単位剤形は、約５０ｍｇ～約５，０００ｍｇ、例えば、約１００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１５００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約５０００ｍｇ、または列挙された値の間の任意の範囲の量のデカン酸アビラテロンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単位剤形であり得る。通常、投与量に応じて、単位剤形のうちの１つ以上（例えば、１つ）は、それを必要とするヒト対象に投与され得る。例えば、いくつかの実施形態では、各単位剤形は、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、または約１８００ｍｇのデカン酸アビラテロンを含み得、製剤中のデカン酸アビラテロンの濃度は、約１８０ｍｇ／ｍｌ、または製剤の約１ｍｌ、約２ｍＬ、約３ｍＬ、約７ｍｌ、約１０ｍｌであり、これは、例えば、ボトル、バイアル、アンプル、またはプレフィルドシリンジにパッケージされ得る。医薬組成物、例えば、単位剤形中の薬学的に許容される油は、本明細書に記載されるもののいずれかであり得る。例えば、いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、植物由来の油、または脂肪酸の合成モノグリセリドもしくはジグリセリドを含む薬学的に許容される注射用油である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または半合成油、例えば、分画ヤシ油及び中鎖トリグリセリド（商標Ｍｉｇｌｙｏｌの下で販売されているものなど）であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、脂肪酸由来のトリグリセリドを含むことができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、長鎖脂肪酸及び／または中鎖脂肪酸に由来するトリグリセリドを含み得、これは、独立して、ポリ不飽和、モノ不飽和、または飽和であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油（落花生油）、ケシ油、茶油、及び大豆油から選択することができる。いくつかの特定の実施形態では、薬学的に許容される油は、脂肪酸成分が主にリノール酸、オレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸である、トリグリセリドを含む、コーン油を含むことができる。医薬組成物、例えば、単位剤形中の薬学的に許容される溶媒はまた、本明細書に記載されるもののいずれかを含む。いくつかの実施形態では、アルコール、エステル、酸などの薬学的に許容される溶媒（または、油が溶媒とみなされる場合の共溶媒）。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶媒は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、エタノール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート８０、酢酸、及び／または酢酸エチルを含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶媒

は、ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジルであり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物、例えば、単位剤形は、デカン酸アビラテロン、薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載される）、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、コーン油である。いくつかの実施形態では、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル及びコーン油を合わせた体積を１００％とした場合、ベンジルアルコールは約５～１０体積％の量で存在し、安息香酸ベンジルは約１０～２０体積％の量で存在し、コーン油は約７０～８５体積％の量で存在する。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、本明細書に記載されるように実質的に純粋な形態である。いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、（ａ）約２５ｍｇ／ｍｌ～約５００ｍｇ／ｍｌ（例えば、約２５ｍｇ／ｍｌ、約５０ｍｇ／ｍｌ、約１００ｍｇ／ｍｌ、約１２０ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約１８０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、約２５０ｍｇ／ｍｌ、約３００ｍｇ／ｍｌ、約４００ｍｇ／ｍｌ、約５００ｍｇ／ｍｌ、または列挙された値の間の任意の範囲、例えば、約１００ｍｇ／ｍｌ～約３００ｍｇ／ｍｌ）の濃度の、その塩基性形態の本明細書の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンなどのデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ／ｍＬの量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ／ｍＬの量の安息香酸ベンジル、（ｄ）薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載される）、特に、コーン油（例えば、医薬組成物の体積に適量の）を含む。いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、各ミリリットル当たり、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇもしくは約２５０ｍｇ、または列挙された値の任意の範囲）の量のその塩基性形態の本明細書の実質的に純粋なデカン酸アビラテロンなどのデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇもしくは約１２５ｍｇ、または列挙された値の任意の範囲）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇもしくは約２５０ｍｇ、または列挙された値の任意の範囲）の量の安息香酸ベンジル、及び（ｄ）適量～１ミリリットルのコーン油を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である。いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、デカン酸アビラテロン、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、及びコーン油を含み、それぞれは、本開示の実施例２に示されるものと実質的に同じ各量（１ミリリットル当たりのｍｇ）であり、例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１ミリリットル当たり、デカン酸アビラテロン約２００ｍｇ、ベンジルアルコール約１００ｍｇ、安息香酸ベンジル約２００ｍｇ、及び適量～１ｍＬのコーン油を含むか、またはデカン酸アビラテロン約１８０ｍｇ、ベンジルアルコール約１００ｍｇ、安息香酸ベンジル約２００ｍｇ、及び適量～１ｍＬのコーン油を含む。いくつかの特定の実施形態では、医薬組成物は、デカン酸アビラテロン、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、コーン油、及びモノチオグリセロールを含み、それぞれは、本開示の実施例４に示されるものと実質的に同じ各量（１ミリリットル当たりのｍｇ）である。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、本開示は、表Ｃに示す例示的なデカン酸アビラテロン製剤を提供する。表中のすべての数値は、「約」という用語が先行するものと理解されるべきである。デカン酸アビラテロンの濃度は、溶液または懸濁液であり得る、最終製剤１ｍｌ当たりのデカン酸アビラテロンの量（ｍｇ）を指す。表中の油（主要溶媒）及び共溶媒（ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジル）の量は、油及び共溶媒の両方を含む、溶媒の体積パーセントとして表されている。適切な油としては、コーン油など、本明細書に記載の薬学的に許容される油のいずれかが挙げられる。任意の追加の成分は、表Ｃには示されていない。

【表１】

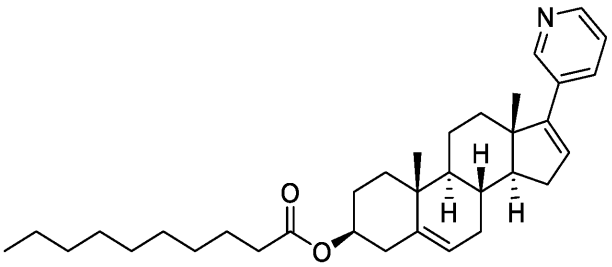
表Ｃ．例示的なデカン酸アビラテロン製剤

成分	量／濃度		
	基準	例示的な範囲	より例示的な範囲
デカン酸アビラテロン	２５ｍｇ／ｍｌ～５００ｍｇ／ｍｌ	５０ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、１００ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ	７５ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、例えば、１５０ｍｇ／ｍｌ～約２５０ｍｇ／ｍｌ
油（例えば、コーン油、ヒマシ油、ゴマ油、ピーナッツ油、綿実油、及び／またはＭｉｇｌｙｏｌ８１２）	溶媒の３０％～１００％	溶媒の５０％～９０％	溶媒の６０％～９０％、例えば７０％
ベンジルアルコール	溶媒の０％～２０％	溶媒の０％～１５％	溶媒の０％～１０％、例えば、１０％
安息香酸ベンジル	溶媒の０％～５０％	溶媒の０％～３５％	溶媒の０％～３０％、例えば、２０％

【０２１８】

本明細書の医薬組成物または単位剤形は、本明細書に開示される方法を考慮して、当業者によって調製され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象への非経口投与に好適なデカン酸アビラテロン製剤を調製するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、デカン酸アビラテロンを混合すること（例えば、溶解させることまたは懸濁すること）を含み、これは、薬学的に許容される担体中に以下の式：

【化１８】



及び任意選択で薬学的に許容される抗酸化剤（例えば、モノチオグリセロール）を有し、混合物（溶液または懸濁液など）を形成する。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、本明細書に記載されるように実質的に純粋な形態である。いくつかの実施形態では、方法は、混合物（例えば、溶液または懸濁液）を、滅菌濾過などによって滅菌することを更に含む。いくつかの実施形態では、方法は、ヘッドスペースを有する容器内に混合物を充填することと、容器のヘッドスペースに不活性ガスを導入することと、任意選択で容器をキャップする／密封することと、を更に含む。例示的な製造プロセスは、本明細書の実施例５にも記載されている。いくつかの実施形態では、容器は、バイアル、アンプル、またはボトルであり得る。いくつかの実施形態では、方法は、混合物をシリンジに加

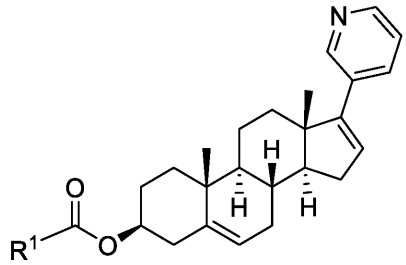
えることを更に含む。いくつかの実施形態では、溶解させること、または懸濁させることは、薬学的に許容される担体中に、本明細書に記載のデカン酸アビラテロンの結晶形態（例えば、形態Ａ）を混合する（例えば、溶解させる、または懸濁させる）ことを含み得る。いくつかの実施形態では、混合する（溶解させる、または懸濁させるなど）ことは、薬学的に許容される担体中に記載される、本明細書に記載される実質的に純粋なデカン酸アビラテロンを混合する（例えば、溶解させる、または懸濁させる）ことを含み得る。好適な薬学的に許容される担体及び量、デカン酸アビラテロンの量、デカン酸アビラテロンの濃度、薬学的に許容される抗酸化剤（例えば、モノチオグリセロール）、及びそれらの量は、本明細書に記載されるもののいずれかを含む。例えば、いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油及び薬学的に許容される溶媒を含み、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ油、茶油、または大豆油を含み、薬学的に許容される溶媒は、ベンジルアルコール及び／または安息香酸ベンジルを含み、デカン酸アビラテロンは、約５０ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、例えば、約１００ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、例えば、約１８０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在し、薬学的に許容される抗酸化剤は、約２ｍｇ／ｍｌ以下の量のモノチオグリセロールである。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、本明細書に記載される任意の量での、コーン油、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、１５０ｍｇ／ｍＬ～約２５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、約１８０ｍｇ／ｍＬまたは約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される抗酸化剤は、モノチオグリセロールであり、これは、約０．５ｍｇ／ｍｌ、約１ｍｇ／ｍＬ、約２ｍｇ／ｍＬ、または列挙された値の間の任意の範囲の量であり得る。

【０２１９】

式Ｉのアビラテロンプロドラッグ

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、米国特許第１０，７９２，２９２（Ｂ２）号、ならびにＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０４８６０７号及び同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１６２７８号に記載されるもののいずれかによるアビラテロンプロドラッグを含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式Ｉのアビラテロンプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩を含み得、

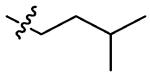
【化１９】



式Ｉ

Ｒ^{1}は、Ｒ^{10}、Ｏ－Ｒ^{10}またはＮＨＲ^{10}であり、Ｒ^{10}は、Ｃ$_{7-30}$アルキル；Ｃ$_{7-30}$アルケニル；Ｃ$_{7-30}$アルキニル；通常、総炭素数が５～１６であるシクロアルキルで置換されたアルキル；通常、総炭素数が７～１６であるフェニルで置換されたアルキル；任意選択で、通常、総炭素数が５～１６である、１つ以上のアルキルで置換されたシクロアルキル；及び

【化２０】



などの分岐Ｃ５またはＣ６アルキルから選択される。

【０２２０】

いくつかの好ましい実施形態では、R^{10}は、C_{7-30}アルキルである。本明細書で使用する場合、置換されていると明示的に述べられていない限り、アルキルは、非置換として理解されるべきである。しかしながら、アルキルは、直鎖状または分岐状のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、R^{10}は、直鎖状C_{7-30}アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、R^{10}は、分岐状C_{7-30}アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、R^{10}は、直鎖上C_{7-16}アルキルであり、例えば、R^{10}は、式－（CH_2）$_n$－CH_3を有し得、nは、６～１５の整数（例えば、６～１２、例えば、６、７、８、９、１０、１１、または１２）である。いくつかの実施形態では、R^{10}は、分岐状C_{7-16}アルキルであり得る。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、R^{10}はまた、シクロアルキルで置換されたアルキルであり得る。通常、そのような実施形態では、R^{10}は、総炭素数が５～１６であり、すなわち、アルキル部分及びシクロアルキル部分からの総炭素数は、５～１６である。シクロアルキルは、通常、非置換である。しかしながら、いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、任意選択で、例えば、１つまたは２つの低級アルキル（例えば、C_{1-4}アルキル）で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R^{10}は、典型的には、総炭素数が６～１２であるC_{3-6}シクロアルキルで置換されたアルキルであり得る。いくつかの実施形態では、R^{10}は、C_{3-6}シクロアルキルで置換された直鎖状アルキルであり得、例えば、R^{10}は、式－（CH_2）$_n$－Cyを有し得、式中、nは、１～６の整数（例えば、１、２、３、４、５、または６）であり、Cyは、C_{3-6}シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルなど）である。いくつかの実施形態では、R^{10}は、式－（CH_2）$_n$－Cyを有することができ、nは、１または２であり、Cyは、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^{10}はまた、C_{3-6}シクロアルキルで置換された分岐状アルキル（例えば、分岐状C_{2-6}）であり得る。本明細書で使用する場合、分岐状Ｃ２アルキルは、１，１－二置換エチル基、例えば、－CH（CH_3）－Cyとして理解されるべきである。

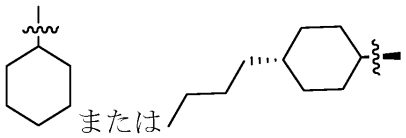
【０２２２】

いくつかの実施形態では、R^{10}はまた、フェニルで置換されたアルキルであり得る。通常、そのような実施形態では、R^{10}は、総炭素数が７～１６であり、すなわち、アルキル部分及びフェニル部分からの総炭素数は、５～１６である。いくつかの実施形態では、R^{10}は、フェニルで置換された直鎖状アルキルであり得、例えば、R^{10}は、式－（CH_2）$_n$－Cyを有し得、nは、１～６の整数（例えば、１、２、３、４、５、または６）であり、Cyは、フェニルである。いくつかの実施形態では、R^{10}は、式－（CH_2）$_n$－Cyを有することができ、nは、１または２であり、Cyは、フェニルである。いくつかの実施形態では、R^{10}はまた、フェニルで置換された分岐状アルキル（例えば、分岐状C_{2-6}）であり得る。フェニルは、通常、非置換である。しかしながら、いくつかの実施形態では、フェニルは、任意選択で、例えば、１つまたは２つの低級アルキル（例えば、C_{1-4}アルキル）で置換されていてもよい。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、任意選択で、１つ以上のアルキルで置換されたシクロアルキルであり得る。そのような実施形態では、R^{10}は、通常、総炭素数が５～１６であり、すなわち、シクロアルキル及びその任意の置換基の総炭素数は、５～１６である。いくつかの実施形態では、R^{10}は、非置換であるか、またはC_{1-4}アルキルで置換されているのいずれかである、C_{3-6}シクロアルキルであり得る。いくつかの特定の実施形態では、R^{10}は、

【化２１】

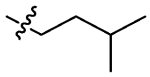


であり得る。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、分岐状Ｃ５またはＣ６アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、R^{10}は、

【化２２】



であり得る。他の分岐状Ｃ５またはＣ６アルキルも、好適である。

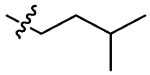
【０２２５】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、不飽和脂肪族基、例えば、C_{7-30}アルケニルまたはC_{7-30}アルキニルであり得る。

【０２２６】

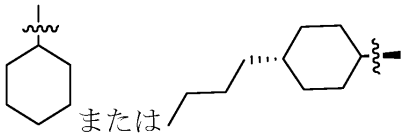
いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉの化合物は、アビラテロンのエステルであり、例えば、R^{1}は、R^{10}であり、R^{10}は、本明細書で定義されている。いくつかの実施形態では、式ＩのR^{1}は、C_{7-16}アルキル、例えば、－（CH_2）$_n$－CH_3の式を有するアルキルであり得、ｎは、６～１２の整数（例えば、６、７、８、９、１０、１１、または１２）である。いくつかの実施形態では、式ＩのR^{1}は、式－（CH_{2n}－Ｃｙで表すことができ、ｎは、１～６の整数であり、Ｃｙは、C_{3-6}シクロアルキルまたはフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、ｎは、１または２であり得、Ｃｙは、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルである。いくつかの特定の実施形態では、式（Ｉ）のR^{1}は、

【化２３】



であってよい。いくつかの特定の実施形態では、式（Ｉ）のR^{1}は、

【化２４】



であってよい。R^{1}の他の好適な基には、本明細書で定義されるR^{10}のいずれかが含まれる。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、式ＩのR^{1}はまた、Ｏ－R^{10}またはNHR^{10}であり得、R^{10}は、本明細書で定義されている。

【０２２８】

通常、式Ｉの化合物は、塩基性形態で製剤中に、例えば、非水性製剤中で存在することができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩も有用である。その塩形態で特に言及されない限り、または文脈と矛盾しない限り、式Ｉの化合物は、本明細書に記載されるアビラテロンプロドラッグ製剤中のその塩基性形態であり得る。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、実質的に純粋な形態であり得る。

【０２２９】

アビラテロンプロドラッグ製剤

いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグを含む医薬組成物は、米国特許第１０，７９２，２９２（Ｂ２）号、ならびにＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０４８６０７号及び同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１６２７８号に記載されるもののいずれかに

よるアビラテロンプロドラッグ製剤であり得、本明細書の方法に使用されることができる。典型的には、アビラテロンプロドラッグは、筋肉内、皮内、または皮下製剤などの非経口製剤として製剤化することができ、いくつかの実施形態では、長期間にわたって、例えば、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、及び最大６週間または８週間以上、例えば、最大１０週間以上など、治療上有効なアビラテロンの血漿中濃度を送達するように製剤化することができる。

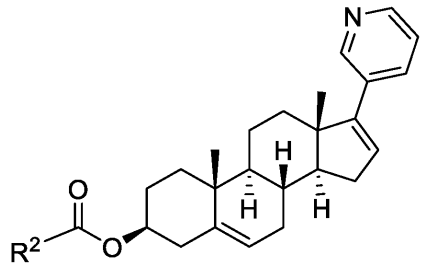
【０２３０】

アビラテロンエステル、カルバメート、またはカーボネートなどの様々なアビラテロンプロドラッグが、本開示の組成物及び方法に好適である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式Ｉの化合物（例えば、本明細書で定義されるいずれか１つ以上）、またはその薬学的に許容される塩を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射などの非経口投与用に製剤化することができる。医薬組成物は、通常、薬学的に許容される担体を含む。好適な担体としては、当技術分野で既知のもの、例えば、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ”（以前は、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，”Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．（２００５））、及び米国食品医薬品局の薬物評価及び研究センターのＦＤＡ承認の薬物に存在する不活性成分のデータベースに記載されているものを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、筋肉内、皮内、または皮下用の製剤としてＦＤＡが使用することを承認している担体、例えば、ＦＤＡの不活性成分のデータベースに列挙されているものであり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、米国薬局方に記載されているものなどの、注射に適した任意の適切な非水性ビヒクルであり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、例えば、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ油、茶油、または大豆油であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用のビヒクルとしての使用に適した油（例えば、本明細書に記載される）であり得、例えば、対応する米国薬局方の研究書に記載されている基準を満たす。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用ビヒクルとしての使用に適した植物由来の油であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用ビヒクルとして使用するのに適した合成油、例えば、脂肪酸の合成モノまたはジグリセリド、例えば、液体であり、１０℃に冷却しても透明であり、ヨウ素価が１４０以下のものであり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または半合成油、例えば、分画ヤシ油及び中鎖トリグリセリド（商標Ｍｉｇｌｙｏｌの下で販売されているものなど）であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、脂肪酸由来のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、長鎖脂肪酸及び／または中鎖脂肪酸に由来するトリグリセリドを含み、これは、独立して、ポリ不飽和、モノ不飽和、または飽和であり得る。いくつかの実施形態では、２つ以上の異なる薬学的に許容される油が使用され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非水性溶液または懸濁液である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせなどの、薬学的に許容される溶媒を更に含む。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩は、約２５ｍｇ／ｍｌ～約５００ｍｇ／ｍｌ（例えば、約２５ｍｇ／ｍｌ、約５０ｍｇ／ｍｌ、約１００ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、約２５０ｍｇ／ｍｌ、約３００ｍｇ／ｍｌ、約４００ｍｇ／ｍｌ、約５００ｍｇ／ｍｌ、または列挙した値の間の任意の範囲）の濃度で医薬組成物中に存在することができる。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法での使用に好適な医薬組成物は、式ＩＩの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むことができ、

【化２５】



式ＩＩ

Ｒ２は、本明細書で定義されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物またはその薬学的に許容される塩は、約２５ｍｇ／ｍｌ～約５００ｍｇ／ｍｌ（例えば、約２５ｍｇ／ｍｌ、約５０ｍｇ／ｍｌ、約１００ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、約２５０ｍｇ／ｍｌ、約３００ｍｇ／ｍｌ、約４００ｍｇ／ｍｌ、約５００ｍｇ／ｍｌ、または列挙した値の間の任意の範囲）の濃度で医薬組成物中に存在することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非水性溶液または懸濁液である。いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物またはその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載される）、例えば、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ油、茶油、または大豆油に溶解または懸濁される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせなどの、薬学的に許容される溶媒を更に含む。

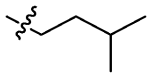
【０２３２】

式ＩＩのＲ２として、様々な基が好適である。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、式ＩＩの化合物がアビラテロンのエステル、カルバメート、またはカーボネートであるように選択することができる。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、Ｒ２０、Ｏ－Ｒ２０、またはＮＨＲ２０であり、Ｒ２０は、Ｃ１－３０アルキル；Ｃ２－３０アルケニル、Ｃ２－３０アルキニル；通常、総炭素数が４～３０であるシクロアルキルで置換されたアルキル；通常、総炭素数が７～３０であるフェニルで置換されたアルキル；及び、任意選択で、通常、総炭素数が３～３０である、１つ以上のアルキルで置換されたシクロアルキルから選択される。

【０２３３】

いくつかの好ましい実施形態では、Ｒ２０は、Ｃ１－１６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ２０は、直鎖状Ｃ１－１６アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、Ｒ２０は、分岐状Ｃ３－１６アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、Ｒ２０は、分岐状Ｃ５またはＣ６アルキルであり得る。いくつかの実施形態では、Ｒ２０は、

【化２６】



であり得る。いくつかの実施形態では、Ｒ２０は、式－（ＣＨ２）ｎ－ＣＨ３を有し得、ｎは、０～１２（例えば、６～１２、例えば、６、７、８、９、１０、１１または１２）の整数である。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、Ｒ２０はまた、シクロアルキルで置換されたアルキルであり得る。通常、そのような実施形態では、Ｒ２０は、総炭素数が４～３０、例えば、５～１６（すなわち、アルキル部分及びシクロアルキル部分からの総炭素数は、５～１６）である。シクロアルキルは、通常、非置換である。しかしながら、いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、任意選択で、例えば、１つまたは２つの低級アルキル（例えば、Ｃ１－４アルキル）で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ２０は、典型的に

は、総炭素数が６～１２であるC_{3-6}シクロアルキルで置換されたアルキルであり得る。いくつかの実施形態では、R^{20}は、C_{3-6}シクロアルキルで置換された直鎖状アルキルであり得、例えば、R^{20}は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙを有し得、式中、ｎは、１～６の整数（例えば、１、２、３、４、５、または６）であり、Ｃｙは、C_{3-6}シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルなど）である。いくつかの実施形態では、R^{20}は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙを有することができ、ｎは、１または２であり、Ｃｙは、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^{20}はまた、C_{3-6}シクロアルキルで置換された分岐状アルキル（例えば、分岐状C_{2-6}）であり得る。

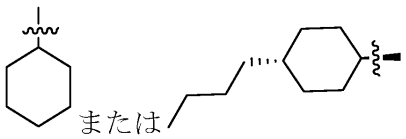
【０２３５】

いくつかの実施形態では、R^{20}はまた、フェニルで置換されたアルキルであり得る。通常、そのような実施形態では、R^{20}は、総炭素数が７～３０、例えば、７～１６（すなわち、アルキル部分及びフェニル部分からの総炭素数は、７～１６）である。いくつかの実施形態では、R^{20}は、フェニルで置換された直鎖状アルキルであり得、例えば、R^{20}は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙを有し得、ｎは、１～６の整数（例えば、１、２、３、４、５、または６）であり、Ｃｙは、フェニルである。いくつかの実施形態では、R^{20}は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙを有することができ、ｎは、１または２であり、Ｃｙは、フェニルである。いくつかの実施形態では、R^{20}はまた、フェニルで置換された分岐状アルキル（例えば、分岐状C_{2-6}）であり得る。フェニルは、通常、非置換である。しかしながら、いくつかの実施形態では、フェニルは、任意選択で、例えば、１つまたは２つの低級アルキル（例えば、C_{1-4}アルキル）で置換されていてもよい。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、R^{20}は、任意選択で、１つ以上のアルキルで置換されたシクロアルキルであり得る。そのような実施形態では、R^{20}は、通常、総炭素数が３～３０、例えば、５～１６（すなわち、シクロアルキル及びその任意の置換基の総炭素数は、５～１６）である。いくつかの実施形態では、R^{20}は、非置換であるか、またはC_{1-4}アルキルで置換されているのいずれかである、C_{3-6}シクロアルキルであり得る。いくつかの特定の実施形態では、R^{20}は、

【化２７】



であり得る。

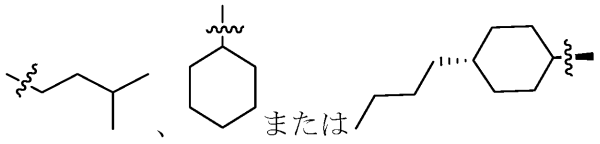
【０２３７】

いくつかの実施形態では、R^{20}は、不飽和脂肪族基、例えば、C_{2-30}アルケニルまたはC_{2-30}アルキニルであり得る。

【０２３８】

いくつかの好ましい実施形態では、式ＩＩの化合物は、アビラテロンエステルであり、例えば、R^2は、R^{20}であり、R^{20}は、本明細書で定義されている。いくつかの実施形態では、式ＩＩのR^2は、C_{1-16}アルキル、例えば、－（CH_2）$_n$－CH_3の式を有するアルキルであり得、ｎは、０～１２の整数である。いくつかの実施形態では、式ＩＩのR^2は、式－（CH_{2n}－Ｃｙで表すことができ、ｎは、１～６の整数であり、Ｃｙは、C_{3-6}シクロアルキルまたはフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、ｎは、１または２であり得、Ｃｙは、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルである。いくつかの特定の実施形態では、式ＩＩのR^2は、

【化２８】



であってよい。Ｒ^{2}の他の好適な基には、本明細書で定義されるＲ^{20}のいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、アビラテロンエステルは、アビラテロンの酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、（バテレート（ｖａｔｅｒａｔｅ））ペンタン酸エステル、イソカプロン酸エステル、ブシクレート、シクロヘキサンカルボン酸エステル、フェニルプロピオン酸エステル、カプロン酸エステル（ヘキサン酸エステル）、エナント酸エステル（ヘプタン酸エステル）、シピオン酸エステル、オクタン酸エステル、ノンカノエート（ｎｏｎｃａｎｏａｔｅ）、デカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ドデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、テトラデカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、またはヘキサデカン酸エステルであり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンエステルは、酢酸アビラテロン、プロピオン酸アビラテロン、及びデカン酸アビラテロンであり得る。いくつかの特定の実施形態では、アビラテロンエステルは、ペンタン酸アビラテロン、ヘキサン酸アビラテロン、ヘプタン酸アビラテロン、デカン酸アビラテロン、イソカプロン酸アビラテロン、またはシピオン酸アビラテロンであり得る。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、式ＩＩのＲ^{2}はまた、Ｏ－Ｒ^{20}またはＮＨＲ^{20}であり得、Ｒ^{20}は、本明細書で定義されている。

【０２４０】

通常、式ＩＩの化合物は、塩基性形態で製剤中に、例えば、非水性製剤中で存在することができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物の薬学的に許容される塩も有用である。その塩形態で特に言及されない限り、または文脈と矛盾しない限り、式ＩＩの化合物は、本明細書に記載されるアビラテロンプロドラッグ製剤中のその塩基性形態であり得る。いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物は、実質的に純粋な形態であり得る。

【０２４１】

実質的に純粋な式ＩまたはＩＩの化合物（例えば、デカン酸アビラテロン）を含む医薬組成物は、通常、非経口投与用に製剤化される。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、望ましい粘度、グライド力、微粒子数、菌体内毒素などを有し、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射用に製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（１）約０．０５Ｐａ＊ｓ以下など、０．１Ｐａ＊ｓ未満の粘度、（２）２１Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約１～１０Ｎ、及び／または２３Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約２～１５Ｎ、及び／または２７Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約３０～１５０Ｎのグライド力、（３）ＵＳＰ＜７８８＞及び／または＜７８９＞に従って測定した場合、１０μｍ以上のサイズを有する粒子を１０００個以下、かつ２５μｍ以上のサイズを有する粒子を３００個以下、及び／または（４）ＵＳＰ＜８５＞に従って測定した、１００ＥＵ／ｍｌ未満、例えば、２５ＥＵ／ｍｌ未満の菌体内毒素を有することを特徴とする。粘度及びグライド力を測定する方法は当技術分野で既知であり、本明細書の実施例２にも例示されている。本明細書で参照されるＵＳＰ方法＜７８８＞、＜７８９＞、及び＜８５＞は、そのような方法の現在のバージョンとして理解されるべきであり、これらも当業者によって既知である。

【０２４２】

典型的には、本開示のアビラテロンプロドラッグは、非水性溶液または懸濁液として製剤化される。いくつかの実施形態では、非水性溶液または懸濁液は、水性溶液または懸濁液と比較した場合、血漿中に高レベルのアビラテロンをより長い期間、提供する。例えば、本明細書で詳述されるように、酢酸アビラテロンプロドラッグの水性懸濁液及び植物油

溶液のＩＭ注射を、ラットにおいて評価した。驚くべきことに、酢酸アビラテロンプロドラッグの植物油溶液（水性懸濁液ではない）は、活性薬物アビラテロンの最高の血漿中レベル及び最長の曝露期間をもたらすことが判明した。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書のアビラテロンプロドラッグ製剤は、薬学的に許容される担体中に溶解または分散される、本開示のアビラテロンプロドラッグ（例えば、式ＩまたはＩＩの化合物）を含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、米国薬局方に記載されているものなどの、注射に適した任意の適切な非水性ビヒクルであり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油、例えば、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ油、茶油、または大豆油であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用のビヒクルとしての使用に適した油（例えば、本明細書に記載される）であり得、例えば、対応する米国薬局方の研究書に記載されている基準を満たす。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用ビヒクルとしての使用に適した植物由来の油であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、注射用ビヒクルとして使用するのに適した合成油、例えば、脂肪酸の合成モノまたはジグリセリド、例えば、液体であり、１０℃に冷却しても透明であり、ヨウ素価が１４０以下のものであり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または半合成油、例えば、分画ヤシ油及び中鎖トリグリセリド（商標Ｍｉｇｌｙｏｌの下で販売されているものなど）であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、脂肪酸由来のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、長鎖脂肪酸及び／または中鎖脂肪酸に由来するトリグリセリドを含み、これは、独立して、ポリ不飽和、モノ不飽和、または飽和であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、筋肉内、皮内、または皮下用の製剤としてＦＤＡによって使用が承認されているもののいずれか、例えば、ＦＤＡの不活性成分のデータベースに列挙されているものであり得る。いくつかの特定の実施形態では、薬学的に許容される油は、ヒマシ油またはコーン油である。いくつかの実施形態では、２つ以上の異なる薬学的に許容される油が使用され得る。

【０２４３】

他の成分もまた、任意選択で、本明細書のアビラテロンプロドラッグ製剤に含まれてもよい。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ製剤は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、エタノール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート８０、酢酸、及び酢酸エチルなどの、薬学的に許容される溶媒を更に含み得る。添加剤／共溶媒であるベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルは、プロドラッグの溶解度を増加させる、ならびに溶液の粘度及び／またはグライド力を低減させるという利点を有することが確認された。例えば、米国特許第１０，７９２，２９２（Ｂ２）号、及びＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０４８６０７号及び同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１６２７８号を参照されたい。これらは、ＩＭ注射用の許容可能なゲージ針（例えば、２２～２５ゲージなどの２０～２７ゲージ）を介して注射するのがより容易であったより濃縮された溶液を提供した。共溶媒は、適切な注射針またはカニューレを介した注射を可能にするためにビヒクルの粘度を低下させる、その能力に基づいて選択することができる。ＩＭ注射または皮下注射における添加剤としてのベンジルアルコールは、注射部位で局所麻酔として作用し得るという利点も有する（Ｗｉｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ａｎｎ．Ｅｍｅｒ．Ｍｅｄ．３３（５），４９５，１９９９）。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ製剤は、ベンジルアルコールを更に含む。いくつかの実施形態では、共溶媒は、存在する場合、注射部位に刺激を引き起こさない（または、最小限の刺激もしくは耐えられる刺激のみ）ような量（例えば、溶媒の約０～５０％、例えば、約１０％）で含まれ得る。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ製剤は、共溶媒として安息香酸ベンジル、例えば、溶媒の約０～５０％、典型的には、０～３５％もしくは０～３０％、または約２０％を含み得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ製剤は、

共溶媒としてベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、ベンジルアルコールは、溶媒の約０～２０％（例えば、０～１５％または０～１０％、例えば、約１０％）の量で存在し得、安息香酸ベンジルは、溶媒の約０～５０％（例えば、０～３５％または０～３０％、例えば、約２０％）の量で存在し得、溶媒の残部は、本明細書に記載される薬学的に許容される油のうちのいずれか１つ以上、例えば、コーン油、ヒマシ油、ゴマ油、ピーナッツ油、綿実油、及び／またはＭｉｇｌｙｏｌ８１２であり得る。ベンジルアルコールと安息香酸ベンジルとの組み合わせは、ベンジルアルコールまたは安息香酸ベンジルだけを使用した場合と比較した場合、より低い粘度及びグライド力を達成することが示された。更に、油（コーン油、７０％）及びベンジルアルコール（１０％）及び安息香酸ベンジル（２０％）を含む代表的なアビラテロンプロドラッグ（デカン酸アビラテロン）製剤が、実質的に同じ濃度のデカン酸アビラテロンを有し、同量投与される安息香酸ベンジルを含まない同じ油ビヒクル、すなわち、９０％のコーン油と１０％のベンジルアルコールを含む製剤と比較した場合、サルにおいてはるかに高いアビラテロン血漿曝露を達成することが予想外に見出された。

【０２４５】

アビラテロンエステルの溶解度は、植物油ビヒクルに共溶媒を追加すると影響を受ける可能性がある。いくつかの実施形態では、アビラテロンエステルは、組成物中に完全に溶解し、他の実施形態では、アビラテロンエステルは、組成物中に部分的に分散される。一実施形態では、アビラテロンエステルは、ビヒクル中に完全に溶解される。

【０２４６】

アビラテロンプロドラッグ製剤はまた、薬学的に許容される防腐剤、ポリマー、抗酸化剤、抗菌剤、キレート剤、及び他の賦形剤、例えば、クエン酸、デキストロース、アスコルビン酸、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、ベタデクススルホブチルエーテルナトリウム、塩化カルシウム、カルボメトキシセルロースナトリウム、クロロブタノール、クレアチン、クロスカルメロース、リン酸水素二カリウム、ナトリウムドクサート、エデト酸ナトリウム、グリセリン、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルベタデックス、乳酸、ラクトース、レシチン、マレイン酸、マンニトール、メグルミン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、塩化ミリピチウム、モモチオグリセロール、フェノール、ポロキサマー１８８、ポリグラクチン、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート８０、プロピルパラベン、酢酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、ソルビトール、スクロース、酒石酸、クエン酸三ナトリウム、トロマンタジン、トロメタミン、及び尿素を含有し得る。例えば、いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ製剤は、モノチオグリセロールなどの薬学的に許容される抗酸化剤を含有し得る。

【０２４７】

アビラテロンプロドラッグ製剤は、当業者に既知の方法（例えば、ガンマ線照射、ミクロン濾過、及びオートクレーブ滅菌）によって滅菌することができる。

【０２４８】

アビラテロンの長時間作用型放出

本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤（例えば、本明細書に記載される式ＩまたはＩＩの化合物を含有するもの）は、典型的には、アビラテロンの長時間作用型放出を必要とするヒト対象、例えば、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象に、好ましくは、非経口製剤として、例えば、筋肉内、皮内製剤、または皮下製剤としてアビラテロンの長時間作用型放出を提供するように製剤化される。いくつかの実施形態では、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤（例えば、本明細書に記載される式ＩまたはＩＩの化合物を含有するもの）は、単回投与後に、長期間（例えば、少なくとも１週間、例えば、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、及び最大６週間または８週間以上、例えば、最大１０週間以上など）に

わたって、ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有する対象に、治療域血漿中レベルのアビラテロンを送達するように製剤化され得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも１ｎｇ／ｍｌ、例えば、少なくとも２ｎｇ／ｍｌ、少なくとも４ｎｇ／ｍｌ、少なくとも８ｎｇ／ｍｌの濃度であり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、約０．５ｎｇ／ｍｌ以上でもあり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、約０．１ｎｇ／ｍｌ以上でもあり得る。

【０２４９】

単位剤形

いくつかの実施形態では、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤（例えば、本明細書に記載される式ＩまたはＩＩの化合物を含有するもの）は、単位剤形として製剤化され得る。いくつかの実施形態では、単位剤形は、ヒト対象、例えば、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害（例えば、転移性ＣＲＰＣまたは転移性ＣＳＰＣ）、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象への単回投与（例えば、筋肉内注射）の後、単位剤形が、少なくとも２週間、例えば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、及び最大６または８週間以上、例えば、最大１０週間以上などの期間にわたって、ヒト対象におけるアビラテロンの治療上有効な血漿中濃度を提供するように、十分な量のそれぞれのプロドラッグを含み得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、少なくとも１ｎｇ／ｍｌ、例えば、少なくとも２ｎｇ／ｍｌ、少なくとも４ｎｇ／ｍｌ、少なくとも８ｎｇ／ｍｌの濃度であり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、約０．５ｎｇ／ｍｌ以上でもあり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンの治療域血漿中濃度は、約０．１ｎｇ／ｍｌ以上でもあり得る。いくつかの実施形態では、単位剤形は、筋肉内、皮内、または皮下製剤などの非経口製剤である。いくつかの実施形態では、単位剤形は、非水性溶液または懸濁液である。いくつかの実施形態では、単位剤形は、薬学的に許容される油、例えば、植物油、例えば、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、ケシ油、茶油、または大豆油に溶解または懸濁されるアビラテロンプロドラッグ（例えば、式ＩまたはＩＩの化合物）を含む。いくつかの実施形態では、２つ以上の異なる薬学的に許容される油が、単位剤形で使用され得る。いくつかの実施形態では、単位剤形は、薬学的に許容される溶媒、例えば、アルコール、エステル、及び／または酸、例えば、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせを更に含むことができる。単位剤形用の他の好適な成分には、本明細書に記載されるものが含まれる。

【０２５０】

アビラテロンプロドラッグ（例えば、式ＩまたはＩＩの化合物）は、通常、約２５ｍｇ／ｍｌ～約５００ｍｇ／ｍｌ（例えば、約２５ｍｇ／ｍｌ、約５０ｍｇ／ｍｌ、約１００ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、約２５０ｍｇ／ｍｌ、約３００ｍｇ／ｍｌ、約４００ｍｇ／ｍｌ、約５００ｍｇ／ｍｌ、または列挙した値の間の任意の範囲）の濃度で単位剤形中に存在することができる。単位剤形中のアビラテロンプロドラッグの量は、それぞれのアビラテロンプロドラッグのクリアランス速度、意図される投与頻度、及び所望の血漿中レベルなどの様々な要因に応じて変わり得る。典型的には、アビラテロンプロドラッグは、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇの範囲であり得、アビラテロンの当量として表される場合、典型的には、約２５ｍｇ～約１７５０ｍｇの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグの量はまた、より高くてもよく、例えば、約５０ｍｇ～約５０００ｍｇの範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、月１回、２か月毎に１回、または３か月毎に１回などの、より低い頻度の投与頻度を達成するために、プロドラッグは、ヒト対象の使用者が安全に許容できる量及び／または濃度で単位剤形に含めることができる。典型的には、単位剤形は、筋肉内、皮内、または皮下注

射に適したものなど、非経口注射に適した粘度を有するように製剤化される。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、特定の薬物動態（ＰＫ）プロファイル、例えば、初期上昇期間後に実質的に平坦な曲線を有するＰＫプロファイルを達成するように製剤化され得る。典型的には、単位剤形がヒト対象に投与された後、最初の数時間から投与後の数日間（例えば、５日または１週間）まで、ヒト対象のアビラテロンの血漿中濃度を上昇させることができ、これは、その後、徐々に横ばい状態になる。いくつかの実施形態では、この最初の上昇期間の後、ヒト対象のアビラテロンの血漿中濃度は、横ばい状態になり得、長期間、例えば、少なくとも数日間（例えば、２、３、４、５、または６日間）、または少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも６週間、少なくとも８週間、少なくとも１０週間など、実質的に一定となり得る。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、１か月１回（または、２か月毎に１回、または３か月毎に１回など、１か月を超えて１回）の投与に適しており、それを必要とするヒト対象への単回投与（例えば、筋肉内）では、前記単位剤形は、以下のうちの１つ以上を特徴とするＰＫプロファイルを達成する：（ａ）単位剤形は、少なくとも４週間、例えば、最大６週間もしくは８週間、または最大１０週間もしくはそれ以上、ヒト対象において治療上有効なアビラテロンの血漿中濃度を提供する、（ｂ）約１ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌ、例えば、約１ｎｇ／ｍｌ～約１０ｎｇ／ｍｌのアビラテロンの単回用量C_{max}、（ｃ）食物の影響なし、（ｄ）食物なしで、１０００ｍｇのＺｙｔｉｇａ（登録商標）の１日１回経口用量で定常状態で観察されたアビラテロンのC_{max}と比較して、少なくとも３０％減少したアビラテロンの単回用量C_{max}、（ｅ）約０．１ｎｇ／ｍｌ～約８ｎｇ／ｍｌの投与の２８日後のアビラテロンの単回用量C_{min}、（ｆ）アビラテロンの血漿中濃度は、例えば、投与後少なくとも１週間、例えば、１週間～３週間、１週間～１０週間、または２週間～８週間、実質的に一定のままである。いくつかの実施形態では、ある期間にわたって実質的に一定とは、その期間中に任意の１日（すなわち、２４時間）に観察された最高濃度が、同じ日に観測された最低濃度の４倍以下、例えば、２倍以下であることを意味し得る。食物の影響がないとは、一般に、単位剤形を食物と一緒に対象に投与しても、食物と一緒に投与しなくても、ＰＫに有意差が認められないと理解されるべきであり、例えば、いくつかの実施形態では、食物の影響がないとは、アビラテロンは、摂食状態または絶食状態で投与された対象の間で、アビラテロンのC_{max}とＡＵＣが実質的に同じ（例えば、８０％～１２５％）であることを意味し得る。本明細書で使用される単回用量C_{max}は、治療ナイーブの対象（一般に、投与前少なくとも１週間など少なくとも３日以内にアビラテロンの投薬を受けておらず、投与前に観察可能な血漿中アビラテロンがないヒト対象を指す）への単回投与後に達成されるC_{max}として理解されるべきである。本明細書で使用される単回用量C_{min}は、未処置の対象への単回投与に次いで、所与の１日、例えば、投与後２８日目に観察された最小濃度を指す。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、１か月毎に１回（または、２か月毎に１回、または３か月毎に１回など、１か月を超えて１回）の投与に適しており、それを必要とするヒト対象に１か月毎に１回（または、２か月毎に１回、または３か月毎に１回など、１か月を超えて１回）の単位剤形の投与（例えば、筋肉内投与）では、単位剤形は、以下を達成する：（ａ）約１ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌ、例えば、約１ｎｇ／ｍｌ～約１０ｎｇ／ｍｌのアビラテロンの定常状態C_{max}、（ｂ）食物の影響なし、（ｃ）食物なしで、１０００ｍｇのＺｙｔｉｇａ（登録商標）の１日１回経口用量で定常状態で観察されたC_{max}と比較して、少なくとも３０％減少したアビラテロンの定常状態C_{max}、（ｄ）約０．１ｎｇ／ｍｌ～約８ｎｇ／ｍｌのアビラテロンの定常状態C_{min}、及び（ｇ）アビラテロンの血漿中濃度は、例えば、各投与後少なくとも１週間、例えば、１週間～３週間、１週間～１０週間、または２週間～８週間、実質的に一定のままである。本明細書で使用される定常状態C_{max}またはC_{min}とは、定常状態に達した後、通常は、ヒ

ト対象への数回の投与に続いて観察されるＣｍａｘまたはＣｍｉｎと理解されるべきである。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、バイアルやアンプルなどの容器にパッケージされ得る。いくつかの実施形態では、単位剤形は、プレフィルドシリンジに、または使い捨てシリンジなどのシリンジを備えたキットに含まれ得る。他のパッケージング及び／または容器も有用であり、これらは当業者に既知である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複数の単位剤形を含むキットも、提供される。いくつかの実施形態では、キットは、シリンジを更に含み得る。通常、１つ以上（例えば、１つ）の単位剤形は、所望の単回投与量を満たすために使用される。いくつかの実施形態では、本開示は、複数の単回使用を可能にするアビラテロンプロドラッグ製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、複数の単位剤形に細分され得るアビラテロンプロドラッグ製剤を提供する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、概要のセクションの［１８］～［３０］または［９３］～［１０７］に示されるものなど、本明細書に記載される医薬組成物のいずれかを含むことができる。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙された値の間の任意の範囲もしくは値のデカン酸アビラテロンを含む。

【０２５５】

例示的な特定の製剤

いくつかの実施形態では、本開示はまた、いくつかの特定なアビラテロンプロドラッグ製剤を提供し、これは、いくつかの実施形態では、単位剤形または複数の単位剤形であり得る。例えば、下記の表（表Ａ及び表Ｂ）は、油ビヒクル中のいくつかの代表的なアビラテロンエステルプロドラッグ製剤を示す。表中のすべての数値は、「約」という用語が先行するものと理解されるべきである。アビラテロンプロドラッグの濃度は、溶液または懸濁液であり得る、最終製剤１ｍｌ当たりのアビラテロンプロドラッグの量（ｍｇ）を指す。表中の油（主要溶媒）及び共溶媒の量は、油及び共溶媒の両方を含む、溶媒の体積パーセントとして表されている。適切な油としては、本明細書に記載の薬学的に許容される油のいずれかが挙げられる。好適な共溶媒にはまた、本明細書に記載されるもののいずれか、例えば、アルコール、エステル、及び／または酸、例えば、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、またはこれらの組み合わせが含まれる。例えば、表Ｂを参照されたい。適切な共溶媒の一例は、ベンジルアルコールである。適切な共溶媒の一例は、ベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの組み合わせである。いくつかの実施形態では、製剤中に共溶媒は含まれない。いくつかの実施形態では、共溶媒は、安息香酸ベンジルを含まない。他の任意選択の成分が、本明細書に記載されている。

【表２】

表Ａ．例示的な製剤

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

【０２５６】

いくつかの実施形態では、本開示は、アビラテロンプロドラッグ及び薬学的に許容される担体を含むアビラテロンプロドラッグ製剤を提供し、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される油（例えば、本明細書に記載される）、ベンジルアルコール、及び安息香酸ベンジルを含む。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり得る。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、イソカプロン酸アビラテロンであり得る。薬学的に許容される油は、典型的には、脂肪酸由来のトリグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、天然油、合成油、または半合成油、例えば、分画ヤシ油及び中鎖トリグリセリド（商標Ｍｉｇｌｙｏｌの下で販売されているものなど）であり得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される油は、植物油、ヒマシ油、コーン油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油（落花生油）、ケシ油、茶油、及び大豆油から選択することができる。いくつかの実施形態では、本開示は、表Ｂに示される特定の例示的な製剤を提供する。

【表３】

表Ｂ．更なる例示的な製剤

成分	量／濃度		
	基準	例示的な範囲	より例示的な範囲
アビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロンまたはイソカプロン酸アビラテロン）	２５ｍｇ／ｍｌ～５００ｍｇ／ｍｌ	５０ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、１００ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ	７５ｍｇ／ｍｌ～３００ｍｇ／ｍｌ、例えば、１５０ｍｇ／ｍｌ～約２５０ｍｇ／ｍｌ
油（例えば、コーン油、ゴマ油、ピーナッツ油、綿実油、及び／またはＭｉｇｌｙｏｌ８１２）	溶媒の３０％～１００％	溶媒の５０％～９０％	溶媒の６０％～９０％、例えば７０％
共溶媒１　（例えば、ベンジルアルコール）	溶媒の０％～２０％	溶媒の０％～１５％	溶媒の０％～１０％、例えば、１０％
安息香酸ベンジル	溶媒の０％～５０％	溶媒の０％～３５％	溶媒の０％～３０％、例えば、２０％
他の任意の成分			

【０２５７】

本明細書で使用する場合、アビラテロンプロドラッグ製剤の溶媒系が２つ以上の溶媒（油を含む）を含む場合、アビラテロンプロドラッグ製剤は、特定の濃度でｘ％の油及びｙ％の共溶媒（例えば、９０％のコーン油及び１０％のベンジルアルコール）を有する溶媒系中のアビラテロンプロドラッグ溶液として表すことができる。かかる表現において、「ｖ／ｖ」が続くか否かにかかわらず、ｘ％及びｙ％は、特に指定がない限り、または文脈から明らかに反しない限り、体積百分率に基づくものと理解されるべきである。

【０２５８】

併用治療

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、１つ以上の他の薬物または薬剤（例えば、別のがん化学療法薬、ホルモン補充薬、またはホルモン除去薬）を、同じ投与経路または異なる投与経路を介して、アビラテロンプロドラッグの投与と同時にまたは連続してヒト対象へ投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態では、他の薬物または薬剤は、ステロイド、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、及び／またはメチルプレドニゾロンであり得る。いくつかの実施形態では、他の薬物または薬剤は、化学療法薬、例えば、パクリタキセル、ミトキサントロン、及び／またはドセタキセルであり得る。本明細書の方法のいくつかの実施形態では、他の薬剤または薬物は、ＧｎＲＨアゴニスト、例えば、リュープロリド、デスロレリン、ゴセレリン、またはトリプトレリン、例えば、酢酸リュープロリド（例えば、長時間作用型ＩＭ注射用製剤）であり得る。いくつかの実施形態では、他の薬剤または薬物は、セオカルシトール、ビカルタミド、フルタミド、限定はされないが、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、またはデキサメタゾンを含むグルココルチコイドであり得る。投与される他の薬物または薬剤の量は変動し得、典型的には、単独で、または本開示のアビラテロンプロドラッグもしくはアビラテロンプロドラッグ製剤と組み合わせてのいずれかで、それぞれの疾患または障害（例えば、前立腺癌）を治療するのに有効な量であり得る。

【０２５９】

追加の適切な他の薬物または薬剤には、本明細書に記載されるものが含まれる。例えば、有用な他の薬物または薬剤としては、抗がん剤、ホルモン除去剤、抗アンドロゲン剤、分化剤、抗腫瘍剤、キナーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生物質剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤、挿入剤、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、有糸分裂阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、遺伝子治療薬、及び抗アンドロゲン剤が含まれるが、これらに限定されない。

【０２６０】

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

ゾキサン、レテリプチン、スパトール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、ストリポリジノン、スーパーオキシドジスムターゼ、テニポシド、タリブラスチン、トコトリエノール、トポテカン、ウクレイン、硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビネストラミド、ビノレルビン、ビントリプトール、ビンゾリジン、及びウィタノライドを含む、抗腫瘍剤；ｐ３８阻害剤及びＣＤＫ阻害剤を含むキナーゼ阻害剤；ＴＮＦ阻害剤；メタロマトリックスプロテアーゼ阻害剤（ＭＭＰ）；セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、及びエトリコキシブを含むＣＯＸ－２阻害剤；ＳＯＤ模倣体；またはα$_{v}$β$_{3}$阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。好適な代謝拮抗剤は、５－ＦＵ－フィブリノーゲン、アカンチホリック酸（ａｃａｎｔｈｉｆｏｌｉｃ　ａｃｉｄ）、アミノチアジアゾール、ブレキナルナトリウム、カルモフール、シクロペンチルシトシン、リン酸シタラビンステアレート、シタラビン共役体、デザグアニン（ｄｅｚａｇｕａｎｉｎｅ）、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス（ｄｉｄｏｘ）、ドキシフルリジン、ファザラビン、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、５－フルオロウラシル、Ｎ－（２’－フラニジル）－５－フルオロウラシル、イソプロピルピロリジン、メトベンザプリム（ｍｅｔｈｏｂｅｎｚａｐｒｉｍ）、メトトレキセート、ノルスペルミジン、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、チオグアニン、チアゾフリン、トリメトレキセート、チロシンキナーゼ阻害剤、及びウリシチン（ｕｒｉｃｙｔｉｎ）から選択され得るが、これらに限定されない。好適なアルキル化剤は、アルド－ホスファミド類似体、アルトレタミン、アナキシロン、ベストラブシル、ブドチタン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シプラテート、ジフェニルスピロムスチン、二白金細胞分裂阻害剤、エルムスチン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、フォテムスチン、ヘプスルファム、イホスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マホスファミド、ミトラクトール、オキサリプラチン、プレドニムスチン、ラニムスチン、セムスチン、スピロムスチン、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン、テトラプラチン、及びトリメラモールから選択され得るが、これらに限定されない。適切な抗生物質は、アクラルビシン、アクチノマイシンＤ、アクチノプラノン、アドリアマイシン、アエロプリシニン誘導体、アムルビシン、アントラサイクリン、アジノマイシン－Ａ、ビスカベリン、硫酸ブレオマイシン、ブリオスタチン－１、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジトリサルビシンＢ、デキサメタゾン、ドキソルビシン、ドキソルビシン－フィブリノーゲン、エルサマイシン－Ａ、エピルビシン、エルブスタチン、エソルビシン、エスペラマイシン－Ａ１、エスペラマイシン－Ａ１ｂ、フォストリエシン、グリドバクチン、グレガチン－Ａ、グリンカマイシン、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド、イダルビシン、イルジン、カズサマイシン、ケサリロジン、メノガリル、マイトマイシン、ネオエナクチン、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルビシン、ポロトラマイシン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ピリンダマイシンＡ、ラパマイシン、リゾキシン、ロドルビシン、シバノマイシン、シウェンマイシン、ソランギシン－Ａ、スパルソマイシン、タリソマイシン、ターペンテシン、トラジン、トリクロザリンＡ、及びゾルビシンから選択され得るが、これらに限定されない。好適なステロイドの非限定的な例としては、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、またはデキサメタゾンが挙げられる。

【０２６１】

前立腺癌に対する併用治療

前立腺癌の治療には、多くの場合、例えば、放射線療法、手術、アンドロゲン除去療法、ホルモン療法、化学療法、免疫療法、及び様々な薬物の組み合わせを含む、複数の療法が含まれる。ウェブサイトｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖでの検索では、介入剤として記載されているアビラテロン／酢酸アビラテロンを用いた２５０を超える臨床試験が特定され、かかる臨床試験の多くは、前立腺癌を治療するための併用療法を含む。本明細書で論じられるように、経口の酢酸アビラテロン製剤と比較して、本明細書におけるアビラテロンプロドラッグは、プロゲステロンのようなＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼの

上流にあるステロイドの望ましくない増加を伴わずに、アビラテロンプロドラッグ製剤の投与の７０日後またはそれ以上までジヒドロテストステロン、及びテストステロンレベルの減少を伴う、バイオアベイラビリティの増加、食物の影響の排除、服用負担の軽減、投与頻度の減少、及びアビラテロンの有効な血漿中レベルの持続、ならびにＣＹＰ１７Ａ１阻害の延長を提供することができる。それらの優れた薬物動態プロファイル及び／または薬力学プロファイルを考慮して、本明細書のアビラテロンプロドラッグは、酢酸アビラテロンの経口投与を置き換える、または補完する様々な併用療法において有利に使用され得る。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、本開示は、前立腺癌の治療を必要とするヒト対象において、前立腺癌（例えば、本明細書に記載されるもののうちのいずれか）を併用療法で治療する方法を提供し、方法は、本明細書の治療上有効な量のアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）またはアビラテロンプロドラッグ製剤、及び１つ以上の追加の療法をヒト対象に投与することを含む。１つ以上の追加の療法は、本明細書のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤の投与と同時または連続して任意の順序でヒト対象に投与することができ、これは、同じまたは異なる投与経路を介するものであり得る。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、ヒト対象を放射線療法または手術で治療することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、抗がん剤、ホルモン除去剤、抗アンドロゲン剤、分化剤、抗腫瘍剤、キナーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗生物質剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤、挿入剤、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、有糸分裂阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、遺伝子治療薬、またはこれらの組み合わせから選択される１つ以上の他の薬剤をヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、化学療法薬、ホルモン補充薬、またはホルモン除去薬から選択される１つ以上の他の薬剤をヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象をアンドロゲン除去療法で治療することを含む。以下の併用療法の多くは、前立腺癌に対する様々な治療に関連して記載されるが、本開示は、そのように限定されない。また、いくつかの実施形態では、下記に記載される併用療法はまた、本明細書に記載の他のがんなどの、本明細書に記載の他の疾患または障害の治療にも使用され得る。

【０２６３】

より特定の実施形態では、併用療法は通常、ヒト対象にグルココルチコイドを投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される１つ以上の薬剤、好ましくは、デキサメタゾンをヒト対象に投与することを含む。しかしながら、いくつかの実施形態では、グルココルチコイド補充療法（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾンなどのグルココルチコイドを投与する）は、望ましくない。例えば、グルココルチコイドは、糖尿病などの基礎疾患を有し得るヒト対象には禁忌であり得る。いくつかの実施形態では、方法はまた、ヒト対象がグルココルチコイド補充療法で治療されていないことを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される薬剤で治療されていない。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、エプレレノンなどのミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストを投与することを含み得る。例えば、本明細書の実施形態のいずれかでは、グルココルチコイド補充療法が望まれない場合、及び／またはそれが投与されない場合、方法は、ヒト対象に、エプレレノンなどのミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストを投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、ミネラロコルチコイド毒性を治療するための薬剤は必要とされず、ヒト対象に投与されない。いくつかの実施形態では、方法はまた、ヒト対象が、ミネラロコルチコイド毒性を治療するのに有効な薬剤で治療されていないことを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象が、グルココルチコイドまたはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストである薬剤

で治療されていないことを特徴とし得る。
【０２６４】
本明細書の方法のための併用療法はまた、ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）類似体をヒト対象に投与することによるなど、アンドロゲン除去療法も含み得る。含まれる場合、併用療法に好適なＧｎＲＨ類似体は特に限定されず、ＧｎＲＨアゴニスト及びＧｎＲＨアンタゴニストの両方を含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニスト、例えば、ブセレリン、リュープロリド、デスロレリン、フェリレリン、ヒストレリン、ゴナドレリン、レシレリン、ゴセレリン、ナファレリン、ペフォレリン、もしくはトリプトレリン、及び／またはＧｎＲＨアンタゴニスト、例えば、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、リンザゴリキサ、またはレルゴリクスをヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、本明細書に記載のＧｎＲＨアゴニスト及びＧｎＲＨアンタゴニストのいずれも投与されていない。
【０２６５】
アンドロゲン受容体活性の阻害
いくつかの実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体（ＡＲ）活性を低下させるためにヒト対象を治療することを含み、例えば、ＡＲアンタゴニスト、またはＡＲ活性を下方制御もしくは阻害する薬剤を含む。
【０２６６】
いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、アンドロゲン受容体（ＡＲ）アンタゴニストを投与することを含み得る。限定するものではないが、第１世代及び第２世代のＡＲアンタゴニスト（例えば、Ｒｉｃｅ，Ｍ．Ａ．，ｅｔ　ａｌ．Ｆｒｏｎｔ　Ｏｎｃｏｌ．９：８０１（２０１９）を参照されたい）、及び第３世代のＡＲアンタゴニスト、例えば、Ｎ末端ドメイン阻害剤を含む、様々なＡＲアンタゴニストが当技術分野で既知である。いくつかの実施形態では、方法は、これらに限定されないが、プロキサルタミド、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、トピルタミドなどを含む、第１世代のアンドロゲン受容体アンタゴニストをヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、これらに限定されないが、例えばアパルタミド、ダロルタミド、またはエンザルタミドを含む、第２世代のアンドロゲン受容体アンタゴニストをヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象にアパルタミドを投与することを含む。いくつかの好ましい実施形態では、方法は、ヒト対象にエンザルタミドを投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、第３世代のアンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、Ｎ末端ドメイン阻害剤を投与することを含む。Ｎ末端ドメイン阻害剤は、当技術分野で既知である。非限定的な有用な例としては、米国出願公開第２０２０／０１２３１１７号に記載されているもののいずれかが挙げられ、同特許の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。ＡＲアンタゴニストが投与される諸実施形態では、第１、第２、または第３のＡＲアンタゴニスト単独、または任意の組み合わせから選択され得る、１つ以上のかかるアンタゴニストを投与することができることに留意されたい。
【０２６７】
アンドロゲン受容体を直接標的とする薬剤に加えて、例えば、上流のキナーゼ活性及び／またはアンドロゲン受容体転写活性の調節を含む、アンドロゲン受容体の活性を調節する他の方法及び／または薬剤もまた、本明細書の併用療法に使用することができる。例えば、いくつかの実施形態では、併用療法は、ヒト対象に、１つ以上の上流のキナーゼモジュレーターを投与することを含むことができ、その活性化または阻害は、ＡＲ活性を低減させ得る。そのような上流のキナーゼは、当技術分野で既知であり、例えば、Ｓｈａｈ，Ｋ．ａｎｄ　Ｂｒａｄｂｕｒｙ，Ｎ．Ａ．，Ｃａｎｃｅｒ　ｃｅｌｌ　ｍｉｃｒｏｅｎｖｉｒｏｎ．２（４）：ｄｏｉ：１０．１４８００／ｃｃｍ．１０２３（２０１５）、及びＫｏｕｌ　Ｈ．Ｋ．ｅｔ　ａｌ．Ｇｅｎｅｓ　＆　Ｃａｎｃｅｒ４（９－１０）：３４２－３５９（２０１３）に記載のとおりである。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、ＦＬＴ－３（ＦＭＳ様チロシンキナーゼ）阻害剤、ＡＸＬ（ａｎｅｘｅｌｅｋｔｏ

）阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、ＣＤＫ１、２、４、５、６、７または９阻害剤などのＣＤＫ（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、網膜芽細胞腫（Ｒｂ）阻害剤、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）阻害剤、ＳＲＣ阻害剤、ＩκＢキナーゼ１（ＩＫＫ１）阻害剤、ＰＩＭ－１モジュレーター、Ｌｅｍｕｒチロシンキナーゼ２（ＬＭＴＫ２）モジュレーター、Ｌｙｎ阻害剤、オーロラＡ阻害剤、ＡＮＰＫ（核タンパク質キナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル制御キナーゼ（ＥＲＫ）モジュレーター、ｃ－ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）モジュレーター、Ｂｉｇ　ＭＡＰキナーゼ（ＢＭＫ）モジュレーター、ｐ３８マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）モジュレーター、及びこれらの組み合わせから選択される１つ以上のキナーゼモジュレーターを投与することを含む。好適なキナーゼモジュレーター／阻害剤は特に限定されず、これには、既知のもののいずれか、例えば、小分子薬、モノクローナル抗体もしくはその抗原結合断片などの抗体を含むポリペプチド、ＲＮＡまたはＤＮＡベースの薬剤が含まれる。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、併用療法は、ＡＲを下方制御するか、またはＡＲ活性を阻害する薬剤をヒト対象に投与することを含み得る。理論に束縛されるものではないが、ＡＲ活性は、転写及び／または翻訳を阻害する種々の分子（例えば、ＲＮＡサイレンシング剤（例えば、アンチセンス、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、マイクロＲＮＡ）、リボザイム及びＤＮＡｚｙｍｅ）を用いて、ＡＲ自体のゲノムレベル及び／または転写レベル、またはＡＲ活性を制御する役割を果たすＡＲの上流標的ならびにＡＲによって制御される下流標的のゲノムレベル及び／または転写レベルで、または、例えば、アンタゴニスト、ポリペプチドを切断する酵素、タンパク質の活性を阻害する低分子（例えば、競合リガンド）などを用いて、タンパク質レベルで影響され得る。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、ＡＲの下方制御またはＡＲ活性の阻害は、標的遺伝子（例えば、ＡＲ、または本明細書に記載のＡＲの好適な上流及び下流の標的など）のＲＮＡサイレンシングを介して達成され得る。本明細書で使用する場合、「ＲＮＡサイレンシング」という語句は、対応するタンパク質コード遺伝子の発現の阻害または「サイレンシング」をもたらすＲＮＡ分子によって媒介される、一群の調節機構（例えば、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）、転写遺伝子サイレンシング（ＴＧＳ）、転写後遺伝子サイレンシング（ＰＴＧＳ）、クエリング、共抑制、及び翻訳抑制）を指す。ＲＮＡサイレンシングは、植物、動物、及び真菌を含む多くのタイプの生物で観察されている。

【０２７０】

本明細書で使用する場合、「ＲＮＡサイレンシング剤」という用語は、標的遺伝子の発現を特異的に阻害または「サイレンシング」することができるＲＮＡを指す。いくつかの実施形態では、ＲＮＡサイレンシング剤は、転写後サイレンシング機構を介したｍＲＮＡ分子の完全なプロセシング（例えば、完全な翻訳及び／または発現）を妨げることができる。ＲＮＡサイレンシング剤には、非コードＲＮＡ分子、例えば、対になった鎖を含むＲＮＡ二重鎖、及びこのような低分子非コードＲＮＡが生成され得る前駆体ＲＮＡが含まれる。例示的なＲＮＡサイレンシング剤には、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）（ｄｓＲＮＡ）、ｍｉＲＮＡ及びｓｈＲＮＡなどの二本鎖ＲＮＡが含まれる。一実施形態では、ＲＮＡサイレンシング剤は、ＲＮＡ干渉を誘導することができる。別の実施形態では、ＲＮＡサイレンシング剤は、翻訳抑制を媒介することができる。二本鎖干渉ＲＮＡ（例えば、ｓｉＲＮＡ）の鎖を接続して、ヘアピンまたはステム－ループ構造（例えば、ｓｈＲＮＡまたはｓｈ－ＲＮＡ）を形成してもよい。したがって、上述のように、本開示のいくつかの実施形態のＲＮＡサイレンシング剤はまた、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）であり得る。

【０２７１】

本開示のいくつかの実施形態のＲＮＡサイレンシング剤は、ＲＮＡのみを含有するそれらの分子に限定される必要はなく、更に、化学修飾ヌクレオチド及び非ヌクレオチドを包含することが理解されよう。

【０２７２】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるＲＮＡサイレンシング剤は、細胞透過性ペプチドと機能的に関連し得る。本明細書で使用する場合、「細胞透過性ペプチド」とは、短い（約１２～３０残基）アミノ酸配列または機能的モチーフを含むペプチドであり、これは、細胞の形質膜及び／または核膜を横切る膜透過性複合体の輸送に関連する、エネルギー非依存性（すなわち、非エンドサイトーシス性）の移動特性を付与する。
【０２７３】
別の実施形態によれば、ＲＮＡサイレンシング剤は、ｍｉＲＮＡまたはその模倣体であり得る。「マイクロＲＮＡ」、「ｍｉＲＮＡ」、及び「ｍｉＲ」という用語は同義語であり、遺伝子発現を制御する、約１９～２８ヌクレオチド長の非コード一本鎖ＲＮＡ分子の集合を指す。ｍｉＲＮＡは、幅広い生物に見られ、発生、恒常性、及び疾患の病因に関与していることが示されている。「マイクロＲＮＡ模倣体」という用語は、ＲＮＡｉ経路に入り、遺伝子発現を調節することができる合成非コードＲＮＡを指す。ｍｉＲＮＡ模倣体は、内因性マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）の機能を模倣し、成熟した二本鎖分子または模倣前駆体（例えば、プレｍｉＲＮＡ）として設計され得る。
【０２７４】
ＡＲの下方制御またはＡＲ活性の阻害はまた、標的遺伝子（例えば、本明細書に記載のＡＲ、またはＡＲの好適な上流及び下流の標的など）の遺伝子編集によっても達成され得る。遺伝子編集は、例えば、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ｃｌｕｓｔｅｒｅｄ ｒｅｇｕｌａｒｌｙ ｉｎｔｅｒｓｐａｃｅｄ ｓｈｏｒｔ ｐａｌｉｎｄｒｏｍｉｃ ｒｅｐｅａｔｓ）ＣＲＩＳＰＲ－ＣＡＳ９システムを用いて行うことができる。ＣＲＩＳＰＲ－ＣＡＳ９システムは、文献に記載されており、例えば、ＣＡＳ９及びガイドＲＮＡを含むことができる。他の遺伝子編集技術もまた、文献に記載されており、使用することもできる。
【０２７５】
標的（例えば、本明細書に記載のＡＲまたはＡＲの好適な上流及び下流の標的など）を下方制御することができる別の薬剤は、標的のｍＲＮＡ転写物またはＤＮＡ配列を特異的に切断することができるＤＮＡザイム分子である。ＤＮＡザイムは、一本鎖及び二本鎖標的配列の両方を切断することができる一本鎖ポリヌクレオチドである。（Ｂｒｅａｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｙ１９９５；２：６５５；Ｓａｎｔｏｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ１９９７；９４３：４２６２）。ＤＮＡザイムの一般的なモデル（「１０～２３」モデル）が提案されている。「１０～２３」ＤＮＡザイムは、１５個のデオキシリボヌクレオチドの触媒ドメインを有し、それぞれ７～９個のデオキシリボヌクレオチドの２つの基質認識ドメインに挟まれている。このタイプのＤＮＡザイムは、プリン：ピリミジン接合部でその基質ＲＮＡを効果的に切断することができる（Ｓａｎｔｏｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｋｈａｃｈｉｇｉａｎ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２００２；４：１１９－１２１）。
【０２７６】
標的（例えば、本明細書に記載のＡＲ、またはＡＲの好適な上流及び下流の標的など）の下方制御もまた、標的をコードするｍＲＮＡ転写物と特異的にハイブリダイズすることができるアンチセンスポリヌクレオチドを使用することによって影響を受け得る。
【０２７７】
標的（例えば、本明細書に記載のＡＲ、またはＡＲの好適な上流及び下流の標的など）を下方制御することができる別の薬剤は、標的をコードするｍＲＮＡ転写物を特異的に切断することができるリボザイム分子である。リボザイムは、目的のタンパク質をコードするｍＲＮＡの切断による遺伝子発現の配列特異的阻害に使用されることが増えている。（Ｗｅｌｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１９９８；９：４８６－９６）。
【０２７８】
標的（例えば、本明細書に記載のＡＲ、またはＡＲの好適な上流及び下流の標的など）

を下方制御することができる別の薬剤は、標的に結合する及び／または標的を切断する任意の分子である。そのような分子は、標的のアンタゴニスト、または標的の阻害ペプチドであり得る。

【０２７９】

標的（例えば、本明細書に記載のＡＲ、またはＡＲの好適な上流及び下流の標的など）を下方制御するために本開示のいくつかの実施形態と共に使用することができる別の薬剤は、標的の活性化及び／または基質結合を防ぐ分子である。

【０２８０】

ＡＲを下方制御するかまたはＡＲの活性を阻害するために本開示のいくつかの実施形態と共に使用することができる別の薬剤は、アンドロゲン受容体分解剤、例えば、タンパク質分解ターゲティングキメラ（ＰＲＯＴＡＣ）技術に基づくものである。例えば、Ｋｒｅｇｅｌ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．Ｎｅｏｐｌａｓｉａ２２（２）：１１１－１１９（２０２０）を参照されたい。

【０２８１】

標的（例えば、本明細書に記載のＡＲ、またはＡＲの好適な上流及び下流の標的など）を下方制御するために本開示のいくつかの実施形態と共に使用され得る別の薬剤は、標的の転写活性の活性化、より具体的には、ＡＲの転写活性を抑制または下方制御するものである。例えば、そのような薬剤は、ＡＲの核移行を干渉し、ＡＲのタンパク質レベルを下方制御し、ＡＲへのホルモン結合を減少させ、転写補因子（例えば、ステロイド受容体コアクチベーター１（ＳＲＣ１）及び転写中間因子２（ＴＩＦ２））の動員を妨害し、ＡＲ－ＤＮＡ結合、例えば、特定のＤＮＡ応答エレメント（ＡＲＥまたはアンドロゲン応答エレメント）への結合に干渉し、ＡＲ標的遺伝子エンハンサーへのＡＲ動員を阻害し、及び／またはＡＲ－クロマチン結合を阻害することなどができ、または、さもなければＤＮＡ結合依存性もしくは非ＤＮＡ結合依存性のＡＲシグナル伝達経路を阻害することができる。ＡＲ転写活性を阻害または干渉することができる適切な薬剤には、当技術分野で既知のもののいずれか、及びかかる活性を阻害または干渉することができる本明細書で例示される薬剤のいずれかが含まれる。例えば、特定のＡＲアンタゴニスト、例えば、第１世代のＡＲアンタゴニスト（例えば、ビカルタミド）は、ＡＲの核移行を阻害することによってＡＲ転写活性を阻害することが知られている。ヒ素化合物（例えば、三酸化ヒ素）などの他の薬剤もまた、ＡＲ転写活性を阻害することが知られている。例えば、Ｒｏｓｅｎｂｌａｔｔ　Ａ．Ｅ．，ｅｔ　ａｌ，Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．２３（３）：４１２－４２１（２００９）を参照されたい。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、併用療法は、１つ以上の化学療法剤をヒト対象に投与することを含み得る。適切な化学療法剤としては、当技術分野で公知のもののいずれかが挙げられる。いくつかの実施形態では、方法は、タキサン系化学療法剤（例えば、ドセタキセル、カバジタキセル、パクリタキセルなど）及び／または白金系化学療法剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど）をヒト対象に投与することを含む。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、併用療法は、ヒト対象を放射線療法で治療することを含み得る。適切な放射線療法には、当技術分野で既知のもののいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象を体幹部定位放射線療法または中性子放射線で治療することを含む。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、併用療法は、ヒト対象をラジウム－２２３、例えば、ゾーフィゴ（二塩化ラジウム－２２３）注射で治療することを含み得る。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、併用療法は、１つ以上の化学療法剤をヒト対象に投与することを含み得る。適切な免疫療法には、当技術分野で既知のもののいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、方法は、シプロイセル－Ｔをヒト対象に投与することを含む。い

くつかの実施形態では、方法は、免疫チェックポイント阻害剤をヒト対象に投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、ペムブロリズマブもしくはニボルマブなどの抗ＰＤ－１抗体、及び／またはアベルマブもしくはアテゾリズマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体をヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブをヒト対象に投与することを含む。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、併用療法は、ブリナツモマブまたはソリトマブなどの二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）療法をヒト対象に投与することを含み得る。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、併用療法は、１つ以上のポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤をヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌を有するヒト対象はまた、ＤＮＡ修復欠損も有する。いくつかの実施形態では、前立腺癌を有するヒト対象は、ＤＮＡ修復欠損も有さない。好適なＰＡＲＰ阻害剤には、当技術分野で既知のもののいずれかが含まれる。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、及びフルゾパリブから選択されるＰＡＲＰ阻害剤をヒト対象に投与することを含む。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、併用療法は、１つ以上のキナーゼ阻害剤をヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、異常なレベルのそれぞれのキナーゼを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アンドロゲン受容体の活性を低下させることができるか、またはがん治療に有益であり得る。好適なキナーゼ阻害剤には、当技術分野で既知のもののいずれかが含まれる。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、スニチニブ、ダサチニブ、カボザンチニブ、エルダフィチニブ、ドビチニブ、カピバセルチブ、オンバンセルチブ、イパタセルチブ、アフレセルチブ、アリセルチブ、アピトリシブ、及びオパガニブから選択されるキナーゼ阻害剤をヒト対象に投与することを含む。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、併用療法は、１つ以上の骨保護剤をヒト対象に投与することを含み得る。このような実施形態では、通常、ヒト対象は、骨転移を伴う前立腺癌（例えば、ＣＲＰＣ）を有することを特徴とする。好適な骨保護剤は、当技術分野で既知のもののいずれかを含む。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、デノスマブ及びゾレンドロン酸から選択される骨保護剤をヒト対象に投与することを含む。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、併用療法は、前立腺癌を治療するのに有用な１つ以上の追加の薬剤を、それ自体で、または本明細書のアビラテロンプロドラッグなどのアビラテロン薬と組み合わせて、ヒト対象に投与することを含み得る。かかる追加の薬剤は、特に限定されない。例えば、いくつか実施形態では、方法は、ヒト対象に、１）抗ＩＬ２３ターゲティングモノクローナル抗体、例えば、チルドラキズマブ、２）セレン、例えば、セレン酸ナトリウム、３）ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＣＰＩ－１２０５、ＧＳＫ２８１６１２６、またはタゼメトスタット、４）ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、６）ブロモドメイン及び末端外ドメイン（ＢＥＴ）阻害剤、例えば、ＣＣＳ１４７７、ＩＮＣＢ０５７６４３、アロブレシブ、ＺＥＮ－３６９４、またはモリブレシブ（ＧＳＫ５２５７６２）、７）抗ＣＤ１０５抗体、例えば、ＴＲＣ１０５、またはカロツキシマブ、８）ニクロサミド、９）Ａ２Ａ受容体アンタゴニスト、例えば、ＡＺＤ４６３５、１０）ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、例えば、ＡＺＤ－８１８６、ブパルリシブ、またはダクトリシブ、１１）更なる非ステロイド性ＣＹＰ１７Ａ１阻害剤、例えば、セビテロネル、１２）抗プロゲストゲン、例えば、オナプリストン、１３）ナビトクラックス、１４）ＨＳＰ９０阻害剤、例えば、オナレスピブ（ＡＴ１３３８７）、１５）ＨＳＰ２７阻害剤、例えば、ＯＧＸ－４２７、１６）５－α－レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド、１７）メトホルミン、１８）ＡＭＧ－

３８６、１９）デキストロメトルファン、２０）テオフィリン、２１）ヒドロキシクロロキン、及び２２）レナリドミドから選択される治療剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、併用療法は、ヒト対象に、ＦＬＴ－３（ＦＭＳ様チロシンキナーゼ）阻害剤、ＡＸＬ（ａｎｅｘｅｌｅｋｔｏ）阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、ＣＤＫ１、２、４、５、６、７または９阻害剤などのＣＤＫ（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、網膜芽細胞腫（Ｒｂ）阻害剤、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）阻害剤、ＳＲＣ阻害剤、ＩκＢキナーゼ１（ＩＫＫ１）阻害剤、ＰＩＭ－１モジュレーター、Ｌｅｍｕｒチロシンキナーゼ２（ＬＭＴＫ２）モジュレーター、Ｌｙｎ阻害剤、オーロラＡ阻害剤、ＡＮＰＫ（核タンパク質キナーゼ）阻害剤、細胞外シグナル制御キナーゼ（ＥＲＫ）モジュレーター、ｃ－ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）モジュレーター、Ｂｉｇ　ＭＡＰキナーゼ（ＢＭＫ）モジュレーター、ｐ３８マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）モジュレーター、及びこれらの組み合わせから選択される１つ以上のキナーゼモジュレーターを投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、セントラルメモリーＴ細胞を含むＴ細胞媒介性細胞療法などの細胞療法も、併用療法の一部であり得る。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、併用療法は、１）これらに限定されないが、オラパリブ、ニラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブを含むポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤、２）これらに限定されないが、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド、ＯＤＭ－２０４、ＴＡＳ３６８１を含むアンドロゲン受容体リガンド結合ドメイン阻害剤、３）これらに限定されないが、ガレテロン、アビラテロン、酢酸アビラテロンを含むＣＹＰ１７Ａ１の追加の阻害剤、４）これらに限定されないが、ドセタキセル、パクリタキセル、カバジタキセル（ＸＲＰ－６２５８）を含む微小管阻害剤、５）これらに限定されないが、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブを含むＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１のモジュレーター、６）これらに限定されないが、酢酸シプロテロン、リュープロリドを含むゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト、７）これらに限定されないが、フィナステリド、デュタステリド、ツロステリド、ベクスロステリド、イゾンステリド、ＦＣＥ２８２６０、ＳＫＦ１０５，１１１を含む５－αレダクターゼ阻害剤、８）これに限定されないが、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ）を含む血管内皮増殖因子阻害剤、９）これに限定されないが、ＯＳＵ－ＨＤＡＣ４２を含むヒストンデアセチラーゼ阻害剤、１０）これに限定されないが、ＶＩＴＡＸＩＮを含むインテグリンアルファ－ｖ－ベータ－３阻害剤、１１）これに限定されないが、スニツミブを含む受容体チロシンキナーゼ阻害剤、１２）これらに限定されないが、アルペリシブ、ブパルリシブ、イデアリシブを含む、ホスホイノシタイド３－キナーゼ阻害剤、１３）これらに限定されないが、クリゾチニブ、アレクチニブを含む未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）阻害剤、１４）これに限定されないが、ＺＤ－４０５４を含むエンドセリン受容体Ａアンタゴニスト、１５）これに限定されないが、ＭＤＸ－０１０（イピリムマブ）を含む抗ＣＴＬＡ４阻害剤、１６）これに限定されないが、ＯＧＸ４２７を含む熱ショックタンパク質２７（ＨＳＰ２７）阻害剤、１７）これらに限定されないが、ＡＲＶ－３３０、ＡＲＶ－１１０を含むアンドロゲン受容体分解剤、１８）これに限定されないが、ＶＰＣ－１４４４９を含むアンドロゲン受容体ＤＮＡ結合ドメイン阻害剤、１９）これらに限定されないが、ＢＩ－８９４９９９、ＧＳＫ５２５７６２、ＧＳ－５８２９を含むブロモドメイン及び末端外モチーフ（ＢＥＴ）阻害剤、２０）これに限定されないが、シントカミドを含むアンドロゲン受容体Ｎ末端ドメイン阻害剤、２１）これに限定されないが、ラジウム２３３またはその塩を含むアルファ粒子放出放射性治療剤、２２）ニクロサミド、またはその関連化合物、２３）これらに限定されないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、ピピンドキシフェン、ラソフォキシフェン、エンクロミフェンを含む選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）、２４）これらに限定されないが、フルベストラント、ＺＢ７１６、ＯＰ－１０７４、エラセストラント、ＡＺＤ９４９６、ＧＤＣ０８１０、ＧＤＣ０９２７、ＧＷ５６３８、ＧＷ７６０４を含む選択的エストロゲン受容体分解剤（ＳＥＲ

Ｄ）、２５）これらに限定されないが、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾールを含むアロマターゼ阻害剤、２６）これらに限定されないが、ミフェプリストン、ロナプリゾン、オナプリストン、アソプリスニル、ロナプリスニル、ウリプリスタル、テラプリストンを含む選択的プロゲステロン受容体モジュレーター（ＳＰＲＭ）、２７）これらに限定されないが、ミフェプリストン、ＣＯＲ１０８２９７、ＣＯＲ１２５２８１、ＯＲＩＣ－１０１、ＰＴ１５０を含むグルココルチコイド受容体阻害剤、２８）パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブを含むＣＤＫ４／６阻害剤、２９）これらに限定されないが、トラスツズマブ、ネラチニブを含むＨＥＲ２受容体アンタゴニスト、３０）これらに限定されないが、エベロリムス、テムシロリムスを含む哺乳動物標的のラパマイシン（ｍＴＯＲ）阻害剤から選択される１つ以上の薬剤をヒト対象に投与することを含み得る。

【０２９２】

本明細書の併用療法は、何らの特定の数の追加の療法に特に限定されない。例えば、本明細書のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤、ならびに任意のグルココルチコイド、例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンを投与することに加えて、併用療法は、通常、本明細書に記載の追加の１、２、３、４、５、６以上の療法を含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、併用療法は、１つの追加の療法、例えば、本明細書に記載されるもののうちのいずれか１つ、例えば、ＧｎＲＨアゴニスト、ＧｎＲＨアンタゴニスト、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、化学療法、ＰＡＲＰ阻害剤、キナーゼ阻害剤、免疫療法、放射線療法、手術、アンドロゲン除去療法などを含み得る。いくつかの実施形態では、併用療法は、本明細書に記載の２つ以上の更なる療法を含み得る。例えば、いくつかの特定の実施形態では、併用療法は、ＰＡＲＰ阻害剤及びアンドロゲン除去療法をヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、併用療法は、ＧｎＲＨアゴニスト及び放射線療法をヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、併用療法は、ＧｎＲＨアゴニスト、化学療法剤、及び放射線療法をヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、第１、第２、及び／または第３世代のＡＲアンタゴニスト）、ＧｎＲＨアゴニスト、及び任意選択で、放射線療法、化学療法剤、インドメタシン、または５－αレダクターゼ阻害剤をヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、第１、第２、及び／または第３世代のＡＲアンタゴニスト）及び放射線療法をヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、第１、第２、及び／または第３世代のＡＲアンタゴニスト）及び化学療法剤をヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、併用療法は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、第１、第２、及び／または第３世代のＡＲアンタゴニスト）及び抗ＣＴＬＡ４抗体をヒト対象に投与することを含み得る。論じられるこれらの組み合わせは、有用な組み合わせの例であり、決して限定するものではなく、本明細書に記載の追加の療法の他の組み合わせも許容されることを理解されたい。しかしながら、いくつかの実施形態では、併用療法は、ＧｎＲＨアゴニスト、ＧｎＲＨアンタゴニスト、アンドロゲン除去療法をヒト対象に投与することを含まず、及び／またはヒト対象の去勢を含まない。

【０２９３】

本明細書に記載の併用療法のいずれにおいても、本方法は、特に指定がない限り、または文脈に反しない限り、本明細書に記載のデカン酸アビラテロン、または本明細書に記載のデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物を、１つ以上の追加の療法と組み合わせて投与することを含み得る。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、本明細書の前立腺癌の治療方法（例えば、本明細書に記載されるもののいずれか）は、併用療法と併用されないことに留意すべきである。例えば、方法は、治療上有効な量のアビラテロンプロドラッグ（例えば、デカン酸アビラテロン）ま

たはアビラテロンプロドラッグ製剤を、本明細書に記載の１つ以上の追加の療法を伴わずに、ヒト対象に投与することを含む。

【０２９５】

投与レジメン

本開示のアビラテロンプロドラッグ及び製剤は、一般に、ヒト対象ユーザーにアビラテロンの長時間作用型放出を提供することができる。この長時間作用型放出プロファイルにより、週１回、月１回、２か月毎に１回、３か月毎に１回、または更に低い頻度などの低い投与頻度でアビラテロンをヒト対象ユーザーに投与することが可能となり、患者コンプライアンスを改善し、服用負担を低減させることができる。

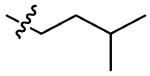
【０２９６】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、週１回または１週間を超えて１回の投与レジメンを有し得る。通常、投与頻度は、週１回～数か月毎に１回、例えば、週１回～８週間毎に１回、または週１回～３か月毎に１回、例えば、月１回、２か月毎に１回、または３か月毎に１回の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、各用量の投与量は、約５０ｍｇ～約５０００ｍｇ（例えば、約５００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１５００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約５０００ｍｇ、または列挙された値の間の任意の範囲）のアビラテロンプロドラッグである。いくつかの実施形態では、各用量についてのアビラテロンプロドラッグの投与量は、ヒト対象の体重の約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または列挙された値の間の任意の範囲）であり得る。

【０２９７】

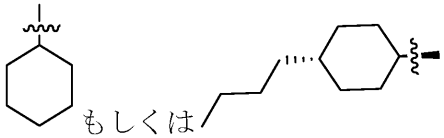
週１回の使用、または１週を超えて１回の使用の上記の投与方法に好適なアビラテロンプロドラッグは、本明細書に記載されるものを含む。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、本明細書に記載のアビラテロンの親油性エステルであり得、例えば、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ブタン酸エステル、（バテレート（ｖａｔｅｒａｔｅ））ペンタン酸エステル、イソカプロン酸エステル、ブシクレート、シクロヘキサンカルボン酸エステル、フェニルプロピオン酸エステル、カプロン酸エステル（ヘキサン酸エステル）、エナント酸エステル（ヘプタン酸エステル）、シピオン酸エステル、オクタン酸エステル、ノンカノエート（ｎｏｎｃａｎｏａｔｅ）、デカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ドデカン酸エステル、トリデカン酸エステル、テトラデカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、及びヘキサデカン酸エステルであり得る。いくつかの好ましい実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、式Ｉの化合物、例えば、式Ｉの化合物であり得、R^1は、C_{7-16}アルキル、例えば、－（CH_2）$_n$－CH_3（ｎは、６～１２の整数である（例えば、ｎは、６、７、８、９、１０である））の式を有するアルキルであるか、またはR^1は、式－（CH_2）$_n$－Ｃｙ（ｎは、１～６の整数であり、Ｃｙは、C_{3-6}シクロアルキルまたはフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、ｎは、１または２であり、Ｃｙは、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルである）で表されるか、またはR^1は、

【化２９】



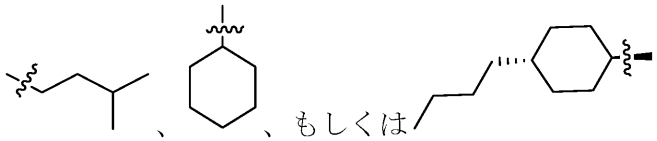
であるか、またはR^1は、

【化３０】



である。いくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、式ＩＩの化合物であり得、式ＩＩのＲ^{2}は、Ｃ$_{1-16}$アルキル、例えば、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＣＨ$_{3}$（ｎは、０～１２の整数である）の式を有するアルキルであり得るか、または式ＩＩのＲ^{2}は、式－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｃｙ（ｎは、１～６の整数であり、Ｃｙは、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルまたはフェニルであり、例えば、より具体的な実施形態では、ｎは、１または２であり得、Ｃｙは、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルである）で表すことができるか、または式ＩＩのＲ^{2}は、

【化３１】



であり得る。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、明記されない限り、または文脈に直接的に反しない限り、アビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり得る。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、月１回または１か月を超えて１回の投与が望ましく、例えば、投与頻度は、月１回～数か月毎に１回、例えば、月１回～２か月毎に１回、または月１回～３か月毎に１回の範囲である。そのような実施形態では、アビラテロンプロドラッグは、アビラテロンをゆっくりと放出するだけでなく、アビラテロンがヒト対象ユーザーにとって有益であり得るように十分な血漿中濃度でアビラテロンを放出する必要がある。月１回または１か月を超えて１回の投与は、通常、筋肉内、皮内、または皮下などの非経口投与である。本明細書の実施形態のいずれにおいても、直接的に反しない限り、投与は筋肉内投与であり得る。

【０２９９】

本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤は、それを必要とするヒト対象に、アビラテロンの唯一の供給源として投与することができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、他のアビラテロン薬／製剤は除外されない。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書の投与は、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）製剤などの酢酸アビラテロンの経口投与と、同時または任意の順序でのいずれかで、組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、既存のアビラテロン療法への追加として、アビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤を使用することができる。更に、本明細書の投与は、本開示の単一のアビラテロンプロドラッグまたはアビラテロンプロドラッグ製剤を投与することに限定されない。いくつかの実施形態では、２つ以上の本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤が、ヒト対象に投与され得る。

【０３００】

いくつかの実施形態では、月１回または１か月を超えて１回の投与の前に、本明細書の方法は、週１回または２週間に１回の投与などのより高い投与頻度での初期の治療期間を含むことができる。初期の治療期間は、同じアビラテロンプロドラッグ、または異なるアビラテロンプロドラッグなどの異なるアビラテロン薬を投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、そのような初期の治療期間を含まない。

【０３０１】

本明細書で論じられるように、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤は、現在市販されているＺｙｔｉｇａ（登録商標）製品よりも多くの利点を有する。例えば、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤をヒト対象に投与することは、通常、アビラテロンのＣ$_{max}$の低下をもたらす（例えば、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）の１日１回１０００ｍｇを食物なしで経口投与した場合に定常状態で観察されるアビラテロンのＣ$_{max}$と比較して、少なくとも３０％低下する）

。

【０３０２】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、アビラテロンのＣmaxx関連の副作用を有するなど、高アビラテロン曝露に関連する副作用を有する、対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤をヒト対象に投与することを含み、投与は、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）の１日１回１０００ｍｇの経口用量を食物なしで投与することと比較して、副作用を軽減する。適切な投与経路、投与量、頻度は、本明細書に記載するものを含む。ＦＤＡによって承認されたＺｙｔｉｇａ（登録商標）の処方情報（例えば、２０１８年２月版または２０１９年６月版を参照のこと）には、様々な副作用または有害作用が記載されている。いくつかの実施形態では、本開示はまた、例えば、ＣＹＰ２Ｄ６及び／またはＣＹＰ２Ｃ８の基質である薬物など、その代謝がアビラテロンによって阻害される薬物を投与される対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤をヒト対象に投与することを含み、投与は、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）の１日１回１０００ｍｇの経口用量を食物なしで投与することと比較して、薬物の代謝の阻害を低減させる。いくつかの実施形態では、本開示は、ミネラロコルチコイド過剰に起因する高血圧、低カリウム血症、または体液貯留を患っているか、またはそれを患うリスクがあるヒト対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤をヒト対象に投与することを含み、投与は、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）の１日１回１０００ｍｇの経口用量を食物なしで投与することと比較して、高血圧、低カリウム血症、及び体液貯留を低減させるか、またはこれらのリスクを低減させる。いくつかの実施形態では、本開示は、副腎皮質機能不全を患っているか、またはそれを患うリスクがあるヒト対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤をヒト対象に投与することを含み、投与は、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）の１日１回１０００ｍｇの経口用量を食物なしで投与することと比較して、副腎皮質機能不全、またはそれを患うリスクを低減させる。いくつかの実施形態では、本開示は、Ｚｙｔｉｇａ（登録商標）を服用した後に重度または致命的な肝毒性を有するヒト対象を治療する方法を提供し、方法は、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤をヒト対象に投与することを含み、投与は、肝毒性を低下させる。理論に束縛されるものではないが、本開示のアビラテロンプロドラッグ及びアビラテロンプロドラッグ製剤を投与することは、通常、低減されているが有効なアビラテロン曝露をもたらし、そのため、例えば、上記のとおり、より低用量のアビラテロンを必要とする対象にとって有益であると考えられる。適切な投与レジメン、投与経路には、本明細書に記載されるものが含まれる。

【０３０３】

デカン酸アビラテロンを使用する例示的な方法

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を治療する方法を提供し、本明細書に記載のデカン酸アビラテロン（例えば、本明細書の概要のセクション、例えば、本明細書の概要のセクションの［１８］～［３０］もしくは［９３］～［１０７］に記載されるもののいずれか、または実施例のセクションに記載されるもののいずれか）を含む治療上有効な量の医薬組成物をそれを必要とするヒト対象に投与することを含む。投与は、いずれの特定の経路にも限定されない。しかしながら、デカン酸アビラテロンは、通常、非経口的に、例えば、筋肉内注射、皮内注射、または皮下注射を介して投与される。いくつかの実施形態では、投与は、筋肉内注射による。酢酸アビラテロンの経口投与とは異なり、本明細書に記載のデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載の単位剤形）は、食物の有無にかかわらず、それを必要とするヒト対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、非去勢のヒト対象である。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、去勢されたヒト対象である。いくつかの実施形

態では、本明細書の方法はまた、ヒト対象が去勢されているか否かにかかわらず、デカン酸アビラテロンを含む医薬組成物をヒト対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、本明細書の方法はまた、デカン酸アビラテロンの投与の前に、中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピュー分類ＢまたはＣ）などの肝障害を患っているヒト対象を有利に治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書の方法はまた、前立腺癌を患うヒト対象を有利に治療することができ、本明細書の方法は、ヒト対象のプロゲステロンのレベルを、医薬組成物の最初の投与から４週間後、６週間後、または１２週間後に測定した場合に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルなど、不良な臨床転帰及び薬剤耐性に関連するレベルまで上昇させない。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、前立腺癌を患うヒト対象を治療するためのものであり、ヒト対象は、本明細書の医薬組成物の最初の投与の前に、Ｚｙｔｉｇａ（経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾン）治療などのアビラテロン治療を３か月行った後に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルを有することを特徴とする。

【０３０４】

本方法で治療され得る性ホルモン依存性良性または悪性障害には、性ホルモン依存性癌など、本明細書に記載されるもののいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性障害は、アンドロゲン依存性障害及びエストロゲン依存性障害、例えば、アンドロゲン依存性またはエストロゲン依存性癌から選択され得る。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性障害は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、肝細胞癌、及び肺癌などから選択され得る。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性障害は、前立腺癌または乳癌であり得る。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性障害は、ＣＲＰＣまたはＣＳＰＣである。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性良性または悪性障害は、転移性ＣＲＰＣまたは転移性ＣＳＰＣであり得る。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣであり、いくつかの実施形態では、ＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、いくつかの実施形態では、ｍＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。本方法で治療され得るアンドロゲン過剰に起因する症候群には、本明細書に記載されるものが含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、ヒト対象における、アンドロゲン過剰に起因する非腫瘍性症候群、例えば、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、先天性副腎過形成（例えば、古典的または非古典的先天性副腎過形成）、思春期早発症、多毛症などを治療するための方法であり得る。

【０３０５】

いくつかの特定の実施形態では、方法は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌、例えば、前立腺癌（例えば、本明細書に記載）、アンドロゲン受容体陽性唾液管癌、またはアンドロゲン受容体陽性多形性神経膠芽腫を治療するための方法である。

【０３０６】

本明細書の方法は、それぞれの疾患または障害のための１つ以上の追加の療法と組み合わせて使用することができる。例えば、方法は、１つ以上の他の薬物または薬剤（例えば、本明細書に記載されるように、例えば、別のがん化学療法薬、ホルモン補充薬、またはホルモン除去薬）を、同じ投与経路または異なる投与経路を介して、同時にまたは連続してヒト対象へ投与することを含んでもよい。有用な追加の療法の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［３７］～［４９］に記載されているもののいずれかも挙げられる。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法（例えば、前立腺癌の治療、または古典的もしくは非古典的先天性副腎過形成の治療）は、グルココルチコイド（複数可）の低減を相殺する薬剤をヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、急性ストレス、疲労などの副腎機能不全に関連する１つ以上の症状の治療に有効な薬剤を必要とするヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの特定の実施形態では

、本明細書の方法は、コルチコステロイドなどのステロイドをヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、本方法は、グルココルチコイドをヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの特定の実施形態では、方法はまた、プレドニゾン、プレドニゾロン、及び／またはメチルプレドニゾロンをヒト対象に投与することを含む。いくつかの特定の実施形態では、方法は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及び／またはデキサメタゾンをヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法はまた、コルチゾール欠損の治療に有効な薬剤、例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及び／またはデキサメタゾンをヒト対象に投与することを含む。そのような任意の実施形態では、薬剤は、デカン酸アビラテロンの投与に関して、同じまたは異なる投与経路を介して、同時にまたは連続してのいずれかで、ヒト対象に投与され得る。

【０３０８】

本明細書の方法によるいくつかの実施形態では、アビラテロンプロドラッグ、特に、デカン酸アビラテロンは、デキサメタゾンと併用してヒト対象に投与される。例えば、本明細書に記載の方法のいずれかでは、特に指定がない限り、または文脈に反しない限り、方法は、デカン酸アビラテロン及びデキサメタゾンをヒト対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、前立腺癌を治療するためのもの、例えば、化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者を含む、化学療法ナイーブＣＲＰＣ患者であるヒト対象を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、（ｉ）１～３か月毎に１回、好ましくは、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを３か月毎に１回、筋肉内に、及び（ｉｉ）デキサメタゾンを１日１回経口的に、投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、ヒト対象に、約０．５ｍｇ／日など、約０．１～１ｍｇ／日の用量で経口投与される。追加の療法はまた、デカン酸アビラテロン及びデキサメタゾン治療を併用して使用することができ、これは、本明細書の概要のセクションの［３７］～［４９］に記載される適用可能な療法のいずれかなど、本明細書に記載されるそのような他の療法のいずれかを含むが、これらに限定されない。

【０３０９】

しかしながら、いくつかの実施形態では、グルココルチコイド補充療法（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾンなどのグルココルチコイドを投与する）は、望ましくない。例えば、グルココルチコイドは、糖尿病などの基礎疾患を有し得るヒト対象には禁忌であり得る。いくつかの実施形態では、方法はまた、ヒト対象がグルココルチコイド補充療法で治療されていないことを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンから選択される薬剤で治療されていない。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、エプレレノンなどのミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストを投与することを含み得る。例えば、本明細書の実施形態のいずれかでは、グルココルチコイド補充療法が望まれない場合、及び／またはそれが投与されない場合、方法は、ヒト対象に、エプレレノンなどのミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストを投与することを含み得る。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、グルココルチコイド補充療法が必要とされないようにグルココルチコイドレベルの低減を引き起こさない。そのような実施形態では、ヒト対象は、グルココルチコイドがヒト対象に対して禁忌でない場合でも、グルココルチコイド補充療法及び／またはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストの使用を回避することができる。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、ミネラロコルチコイドレベルの有意な増加を引き起こさず、及び／またはミネラロコルチコイド過剰に起因する毒性を引き起こさない。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、ミネラロコルチコイド毒性を治療するための薬剤は必要とされず、ヒト対象に投与されないことを特徴とする。いくつかの実

施形態では、本明細書の方法はまた、ヒト対象が、ミネラロコルチコイド毒性を治療するのに有効な薬剤で治療されていないことを特徴とする。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、ヒト対象が、グルココルチコイドまたはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストである薬剤で治療されていないことを特徴とする。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、方法は、前立腺癌を治療するためのものであり、併用療法を含み、これは、例えば、前立腺癌のための併用治療というタイトルのセクションの下で本明細書に記載される、１つ以上の追加の療法をヒト対象に投与することを更に含む。有用な追加の療法の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［３７］～［４９］に記載されているもののいずれかも挙げられる。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、週１回、または更に少ない頻度の投与頻度によって特徴付けることができる。通常、投与頻度は、週１回～数か月毎に１回、例えば、週１回～３か月毎に１回、または週１回～８週間毎に１回、例えば、月１回、２か月毎に１回、または３か月毎に１回の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、方法は、デカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載の単位剤形）を、１週間に１回、２週間に１回、３週間に１回、１か月毎に１回、または１か月を超えて１回、例えば、２か月毎に１回、または３か月毎に１回、ヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、デカン酸アビラテロンを含む医薬組成物（例えば、本明細書に記載の単位剤形）を、２週間に１回、１か月毎に１回、または１か月を超えて１回、例えば、２か月毎に１回、または３か月毎に１回、ヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、各用量の投与量は、約５０ｍｇ～約５０００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１５００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約５０００ｍｇ、または列挙された値の間の任意の範囲）のデカン酸アビラテロンである。いくつかの実施形態では、各用量についてのデカン酸アビラテロンの投与量は、ヒト対象の体重の約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または列挙された値の間の任意の範囲）であり得る。いくつかの実施形態では、投与は、筋肉内注射を介する。いくつかの実施形態では、単回用量の投与は、少なくとも１週間、例えば、少なくとも２週間、例えば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、及び最大６週間または８週間以上、例えば、最大１０週間以上など、治療上有効なアビラテロンの血漿中濃度を提供する。いくつかの実施形態では、単回用量の投与は、少なくとも１週間、例えば、少なくとも２週間、例えば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、及び最大６または８週間以上、例えば、最大１０週間以上などの期間にわたって、１．０ｎｇ／ｍｌ超（例えば、約１ｎｇ／ｍｌ～約８ｎｇ／ｍｌ、または約２ｎｇ／ｍｌ以上、約４ｎｇ／ｍｌ以上、約５ｎｇ／ｍｌ以上、または約８ｎｇ／ｍｌ以上）のアビラテロンの血漿中濃度を提供する。いくつかの実施形態では、投与は、約１ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌ、例えば、約１ｎｇ／ｍｌ～約１０ｎｇ／ｍｌのアビラテロンの単回用量または定常状態C_{max}を提供する。いくつかの実施形態では、投与することはまた、投与の７日後（すなわち、投与時から１６８時間）のアビラテロンの血漿中濃度よりも少なくとも１０倍高い、ヒト対象の組織中のアビラテロン濃度を提供し得、組織は、肝臓、肺、精巣、鼠径リンパ節、腸骨リンパ節、副腎、及び前立腺から選択される。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロン製剤は、アビラテロンの唯一の供給源として、それを必要とするヒト対象に投与され得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロン製剤はまた、別のアビラテロン療法への追加として、それを必要とするヒト対象に投与することができる。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、特に、本明細書の前立腺癌を治療する方法では、デカン酸アビラテロンの投与量及び頻度は、投与することが、デカン酸アビラテロンの最初の投与の

１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、非去勢のヒト対象で約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または去勢されたヒト対象で約１ｎｇ／ｄＬ以下に、血清テストステロンレベルを低下させるのに有効な量のアビラテロンを提供するように、調整することができる。例えば、いくつかの実施形態では、投与することは、デカン酸アビラテロンの最初の投与の１５日後に測定した場合、非去勢のヒト対象で約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または去勢されたヒト対象で約１ｎｇ／ｄＬ以下に、血清テストステロンレベルを低下させる有効な量のアビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、投与することは、デカン酸アビラテロンの最初の投与の１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、非去勢のヒト対象で約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または去勢されたヒト対象で約１ｎｇ／ｄＬ以下に血清テストステロンレベルを達成して維持するなど、血清テストステロンレベルの持続的な低減を達成するために有効な量のアビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンの投与量及び頻度は、投与することが、デカン酸アビラテロンの最初の投与の１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、ベースラインからの血清テストステロンレベルを５０％以上、好ましくは７５％以上を低下させる有効な量のアビラテロンを提供するように、調整することができる。例えば、いくつかの実施形態では、投与することは、デカン酸アビラテロンの最初の投与の１５日後に測定した場合、ベースラインからの血清テストステロンレベルを５０％以上、好ましくは７５％以上を低下させる有効な量のアビラテロンを提供する。いくつかの実施形態では、投与することは、デカン酸アビラテロンの最初の投与から１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、５０％以上、７５％以上などのベースラインからの血清テストステロンレベルの持続的な低減を達成するために有効な量のアビラテロンを提供する。

【０３１５】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、またはアンドロゲン過剰に起因する症候群（例えば、本明細書に記載されるもののいずれか）を、それを必要とするヒト対象において治療する方法を提供し、方法は、デカン酸アビラテロンを、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回の投与頻度で、ヒト対象に筋肉内投与することを含み、各投与は、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙した値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンの投与は、ヒト対象においてＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性よりもＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、性ホルモン依存性もしくはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、またはアンドロゲン過剰に起因する症候群は、リアーゼ選択性が望まれるまたは有益であるとみなされるヒト対象の疾患または障害、例えば、子宮内膜癌、子宮内膜症、卵巣癌、及び前立腺癌（限局性前立腺癌など）である。

【０３１６】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、前立腺癌（例えば、本明細書に記載されるもののいずれか）を、それを必要とするヒト対象において治療する方法を提供し、方法は、デカン酸アビラテロンを、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回の投与頻度で、ヒト対象に筋肉内投与することを含み、各投与は、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙した値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣまたはＣＳＰＣである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣまたは転移性ＣＳＰＣである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、限局性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は

、ＣＲＰＣであり、いくつかの実施形態では、ＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、いくつかの実施形態では、ｍＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。前立腺癌の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［８］～［１７］に記載されているもののいずれかを含む。いくつかの実施形態では、前立腺癌を治療する方法は、併用療法を含み、これは、例えば、前立腺癌のための併用治療というタイトルのセクションの下で本明細書に記載される、１つ以上の追加の療法をヒト対象に投与することを更に含む。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、エンザルタミドで治療され、例えば、エンザルタミドを約１６０ｍｇの１日用量で１日１回経口投与することで治療される。いくつかの実施形態では、方法は、デカン酸アビラテロン及びデキサメタゾンを、ヒト対象、例えば、化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者を含む、化学療法ナイーブＣＲＰＣ患者であるヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、（ｉ）１～３か月毎に１回、好ましくは、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを３か月毎に１回、筋肉内に、及び（ｉｉ）デキサメタゾンを１日１回経口的に、投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、ヒト対象に、約０．５ｍｇ／日など、約０．１～１ｍｇ／日の用量で経口投与される。有用な追加の療法の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［３７］～［４９］に記載されているもののいずれかも挙げられる。しかしながら、いくつかの実施形態では、ミネラロコルチコイド毒性を治療するための薬剤は必要とされず、ヒト対象に投与されない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性を治療するのに有効な薬剤で治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、グルココルチコイドまたはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストである薬剤で治療されていない。

【０３１７】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、癌の治療を必要とするヒト対象において癌を治療する方法を提供し、癌は、１つ以上のリンパ節に転移している、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、方法は、デカン酸アビラテロンを、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回の投与頻度で、ヒト対象に筋肉内投与することを含み、各投与は、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙した値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンを投与することは、１つ以上のリンパ節におけるがんの増殖を阻害するのに有効である。いくつかの実施形態では、がんは、前立腺癌である（例えば、本明細書に記載されるもののいずれか）。例えば、いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣまたはＣＳＰＣである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣであり、いくつかの実施形態では、ＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、いくつかの実施形態では、ｍＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。前立腺癌の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［８］～［１７］に記載されているもののいずれかを含む。いくつかの実施形態では、方法は、併用療法を含み、これは、例えば、前立腺癌のための併用治療というタイトルのセクションの下で本明細書に記載される、１つ以上の追加の療法をヒト対象に投与することを更に含む。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、エンザルタミドで治療され、例えば、エンザルタミドを約１６０ｍｇの１日用量で１日１回経口投与することで治療される。いくつかの実施形態では、方法は、デカン酸アビラテロン及びデキサメタゾンを、ヒト対象、例えば、化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者を含む、化学療法ナイーブＣＲＰＣ患者であるヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、（ｉ）１～３か月毎に１回、好ましくは、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを３か月毎に１回、筋肉内に、及び（ｉｉ）デキサメタゾンを１日１回経口的に、投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、ヒト対象に、約０．５ｍ

ｇ／日など、約０．１～１ｍｇ／日の用量で経口投与される。有用な追加の療法の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［３７］～［４９］に記載されているもののいずれかも挙げられる。しかしながら、いくつかの実施形態では、ミネラロコルチコイド毒性を治療するための薬剤は必要とされず、ヒト対象に投与されない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性を治療するのに有効な薬剤で治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、グルココルチコイドまたはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストである薬剤で治療されていない。

【０３１８】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、癌の治療を必要とするヒト対象において癌を治療する方法を提供し、癌は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、ヒト対象の疾患は、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行しており、方法は、デカン酸アビラテロンを、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回の投与頻度で、ヒト対象に筋肉内投与することを含み、各投与は、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙した値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、がんは、前立腺癌である（例えば、本明細書に記載されるもののいずれか）。例えば、いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣまたはＣＳＰＣである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣまたは転移性ＣＳＰＣである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、限局性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣであり、いくつかの実施形態では、ＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、いくつかの実施形態では、ｍＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。前立腺癌の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［８］～［１７］に記載されているもののいずれかを含む。いくつかの実施形態では、方法は、併用療法を含み、これは、例えば、前立腺癌のための併用治療というタイトルのセクションの下で本明細書に記載される、１つ以上の追加の療法をヒト対象に投与することを更に含む。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、エンザルタミドで治療され、例えば、エンザルタミドを約１６０ｍｇの１日用量で１日１回経口投与することで治療される。いくつかの実施形態では、方法は、デカン酸アビラテロン及びデキサメタゾンを、ヒト対象、例えば、化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者を含む、化学療法ナイーブＣＲＰＣ患者であるヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、（ｉ）１～３か月毎に１回、好ましくは、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを３か月毎に１回、筋肉内に、及び（ｉｉ）デキサメタゾンを１日１回経口的に、投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、ヒト対象に、約０．５ｍｇ／日など、約０．１～１ｍｇ／日の用量で経口投与される。有用な追加の療法の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［３７］～［４９］に記載されているもののいずれかも挙げられる。しかしながら、いくつかの実施形態では、ミネラロコルチコイド毒性を治療するための薬剤は必要とされず、ヒト対象に投与されない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性を治療するのに有効な薬剤で治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、グルココルチコイドまたはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストである薬剤で治療されていない。

【０３１９】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、癌の治療を必要とするヒト対象において癌を治療する方法を提供し、癌は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性癌であり、方法は、デカン酸アビラテロンを、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回の投与頻度で、ヒト対象に筋肉内投与することを含み、各投与は、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙した値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与

することを含み、ヒト対象は、デカン酸アビラテロンの非経口投与の前、それと同時、またはその後に、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニストで更に治療される。いくつかの実施形態では、ヒト対象は更に、エンザルタミドで治療される。いくつかの実施形態では、エンザルタミドは、約１６０ｍｇの１日用量で１日１回、ヒト対象に経口投与され得る。いくつかの実施形態では、エンザルタミド治療は、デカン酸アビラテロンの最初の投与の少なくとも１日前に開始することができる。いくつかの実施形態では、エンザルタミド治療は、デカン酸アビラテロンの最初の投与と同じ日に開始することができる。いくつかの実施形態では、エンザルタミド治療は、デカン酸アビラテロンの最初の非経口投与の少なくとも１日後に開始することができる。いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体アンタゴニスト（複数可）は、がん治療に対する相乗効果を達成するために、医薬組成物の非経口投与と組み合わせてヒト対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、がんは、前立腺癌である（例えば、本明細書に記載されるもののいずれか）。例えば、いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣまたはＣＳＰＣである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣまたは転移性ＣＳＰＣである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、限局性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、ＣＲＰＣであり、いくつかの実施形態では、ＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性ＣＲＰＣ（ｍＣＲＰＣ）であり、いくつかの実施形態では、ｍＣＲＰＣを有する患者は、化学療法ナイーブである。前立腺癌の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［８］～［１７］に記載されているもののいずれかを含む。いくつかの実施形態では、方法は、併用療法を含み、これは、例えば、前立腺癌のための併用治療というタイトルのセクションの下で本明細書に記載される、１つ以上の追加の療法をヒト対象に投与することを更に含む。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、エンザルタミドで治療され、例えば、エンザルタミドを約１６０ｍｇの１日用量で１日１回経口投与することで治療される。いくつかの実施形態では、方法は、デカン酸アビラテロン及びデキサメタゾンを、ヒト対象、例えば、化学療法ナイーブｍＣＲＰＣ患者を含む、化学療法ナイーブＣＲＰＣ患者であるヒト対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ヒト対象に、（ｉ）１～３か月毎に１回、好ましくは、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンを３か月毎に１回、筋肉内に、及び（ｉｉ）デキサメタゾンを１日１回経口的に、投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、ヒト対象に、約０．５ｍｇ／日など、約０．１～１ｍｇ／日の用量で経口投与される。有用な追加の療法の非限定的な例としてはまた、本明細書の概要のセクションの［３７］～［４９］に記載されているもののいずれかも挙げられる。しかしながら、いくつかの実施形態では、ミネラロコルチコイド毒性を治療するための薬剤は必要とされず、ヒト対象に投与されない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ミネラロコルチコイド毒性を治療するのに有効な薬剤で治療されていない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、グルココルチコイドまたはミネラロコルチコイド受容体アンタゴニストである薬剤で治療されていない。

【０３２０】

いくつかの特定の実施形態では、本開示は、血清テストステロンレベルを低下させる必要があるヒト対象における血清テストステロンレベルを低下させる方法を提供し、方法は、デカン酸アビラテロンを、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回の投与頻度で、ヒト対象に筋肉内投与することを含み、各投与は、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙した値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含み、デカン酸アビラテロンの投与は、（ｉ）デカン酸アビラテロンの最初の投与の４週間後にベースラインより４０％超上、及び／または（ｉｉ）デカン酸アビラテロンの２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させず、好ましくは、（ｉ）デカン酸アビラテロンの最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）デカン酸アビラテロンの最初の投

与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）デカン酸アビラテロンの２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、デカン酸アビラテロンの最初の投与の１５日以内に、ヒト対象の血清テストステロンレベルをベースラインより５０％以下に持続的な低減を達成する有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、デカン酸アビラテロンの最初の投与から１５日後に測定した場合、血清テストステロンレベルを、前記ヒト対象が非去勢ヒト対象である場合、約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または前記ヒト対象が去勢されたヒト対象である場合、約１ｎｇ／ｄＬ以下に低下させるのに有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、デカン酸アビラテロンの最初の投与から２４週後に測定した場合、ヒト対象の血清テストステロンレベルを、ベースラインより８０％以下、例えば、ベースラインより８５％以下、またはベースラインより９０％以下に低下させるのに有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、デカン酸アビラテロンの最初の投与から２４週間後に測定した場合、血清テストステロンレベルを、前記ヒト対象が非去勢ヒト対象である場合、約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、または前記ヒト対象が去勢されたヒト対象である場合、約１ｎｇ／ｄＬ以下に低下させるのに有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、デカン酸アビラテロンは、デカン酸アビラテロンの最初の投与から１５日以内（例えば、７日以内、７～１５日など）に、５０％以上、７５％以上などのベースラインからの血清テストステロンレベルの持続的な低減を達成するために有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、血清テストステロンレベルの持続的な低減は、ヒト対象の血清テストステロンレベルがベースラインより５０％以下に低下すると、血清テストステロンレベルは、デカン酸アビラテロンの最初の投与後の８週間以上まで、ベースラインの５０％以下のままであることを特徴とする。いくつかの実施形態では、血清テストステロンレベルの持続的な低減は、ヒト対象の血清テストステロンレベルが、非去勢ヒト対象では約５０ｎｇ／ｄＬ以下（例えば、約４０ｎｇ／ｄＬ以下、約３０ｎｇ／ｄＬ以下、約２０ｎｇ／ｄＬ以下、約１０ｎｇ／ｄＬ以下など）、あるいは去勢されたヒト対象では約１ｎｇ／ｄＬ以下になると、血清テストステロンレベルは、デカン酸アビラテロンの最初の投与後の８週間以上まで、非去勢ヒト対象では約５０ｎｇ／ｄＬ以下、あるいは去勢されたヒト対象では約１ｎｇ／ｄＬ以下のままであることを特徴とする。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、前立腺癌（例えば、本明細書に記載のもののいずれか）を患っている。

【０３２１】

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、ＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性を阻害する必要があるヒト対象におけるＣＹＰ１７Ａ１リアーゼ活性を阻害する方法を提供し、方法は、デカン酸アビラテロンを、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回の投与頻度で、ヒト対象に筋肉内投与することを含み、各投与は、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙した値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含み、デカン酸アビラテロンの投与は、（ｉ）デカン酸アビラテロンの最初の投与の４週間後にベースラインより４０％超上、及び／または（ｉｉ）デカン酸アビラテロンの２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させず、好ましくは、（ｉ）デカン酸アビラテロンの最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）デカン酸アビラテロンの最初の投与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）デカン酸アビラテロンの２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受

容体駆動性の疾患または障害を患っている。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、例えば、本明細書に記載されている性ホルモン依存性良性または悪性障害を患っている。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、例えば、本明細書に記載されているアンドロゲン過剰に起因する症候群を患っている。

【０３２２】

いくつかの特定の実施形態では、本開示はまた、アンドロゲン（例えば、テストステロン及び／またはジヒドロテストステロン）及び／またはエストロゲンのレベルの低下を必要とするヒト対象におけるアンドロゲン及び／またはエストロゲンのレベルを低下させる方法を提供し、方法は、デカン酸アビラテロンを、１～３か月毎に１回、例えば、３か月毎に１回の投与頻度で、ヒト対象に筋肉内投与することを含み、各投与は、約５０ｍｇ～約２０００ｍｇ、例えば、約１８０ｍｇ、約３６０ｍｇ、約７２０ｍｇ、約１２６０ｍｇ、約１８００ｍｇ、または列挙した値の間の任意の範囲のデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含み、デカン酸アビラテロンの投与は、（ｉ）デカン酸アビラテロンの最初の投与の４週間後にベースラインより４０％超上、及び／または（ｉｉ）デカン酸アビラテロンの２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより４０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させず、好ましくは、（ｉ）デカン酸アビラテロンの最初の投与から４週間後にベースラインより２０％超上、（ｉｉ）デカン酸アビラテロンの最初の投与から６週間、８週間、１０週間及び／または１２週間後にベースラインより２０％超上、及び／または（ｉｉｉ）デカン酸アビラテロンの２回目の投与から２週間～１２週間後にベースラインより２０％超上まで、ヒト対象の血清プロゲステロンレベルを上昇させない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、先天性副腎過形成（例えば、古典的または非古典的先天性副腎過形成）、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、思春期早発症、多毛症などのアンドロゲン過剰に起因する症候群を患っている。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、アンドロゲン及び／またはエストロゲン関連のがん、例えば、前立腺癌または乳癌を患っている。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、本明細書に記載されているものなどのアンドロゲン受容体駆動性癌を患っている。

【０３２３】

デカン酸アビラテロンを投与することを含む、本明細書の方法で治療されるのに好適なヒト対象は、特に限定されない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、非去勢のヒト対象であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は去勢されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及び／またはアンタゴニストで治療されるなど、化学的に去勢され得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、デカン酸アビラテロンの投与の前に、中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピュー分類ＢまたはＣ）などの肝障害を患っていることを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、本明細書の方法はまた、前立腺癌を患うヒト対象を有利に治療することができ、本明細書の方法は、ヒト対象のプロゲステロンのレベルを、医薬組成物の最初の投与から４週間後、６週間後、または１２週間後に測定した場合に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルなど、不良な臨床転帰及び薬剤耐性に関連するレベルまで上昇させない。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、前立腺癌を有し、ヒト対象は、本明細書の医薬組成物の最初の投与の前に、Ｚｙｔｉｇａ（経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾン）治療などのアビラテロン治療を３か月行った後に、約３ｎＭを超える血清または血漿プロゲステロンレベルを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト及び／またはアゴニストに対して感受性であること、またはそれに不耐性であることを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、デカン酸アビラテロンを投与される前に、化学療法ナイーブまたはホルモン療法ナイーブとして特徴付けられ得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、デカン酸アビラテロンを投与される前に、化学療法またはホルモン療法で治療され得る。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ヒト対象は、タキサン系化学療法レジメン、例えば、ドセタキセル系化学療法またはカバジタキセル系化学療法などの化学療法及び／またはホルモン療法中、もしくはその後に進行している疾患または障害（例

えば、前立腺癌）を有することができる。いくつかの実施形態では、ヒト対象の疾患は、エンザルタミドベースの治療などのアンドロゲン受容体アンタゴニストベースの治療中または治療後に進行している。いくつかの実施形態では、ヒト対象の疾患は、経口の酢酸アビラテロン及びプレドニゾンベースの治療などの経口の酢酸アビラテロンベースの治療中または治療後に進行している。例えば、いくつかの実施形態では、ヒト対象は、プロゲステロンのレベルの上昇による耐性を含む、プレドニゾンと組み合わせた酢酸アビラテロンの治療に対して耐性を発現している。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼ活性の阻害に関連する１つ以上の副作用を患っているとして特徴付けることができる。

【０３２４】

いくつかの好ましい実施形態では、本明細書の方法は、３か月毎に１回の投与頻度でデカン酸アビラテロンをヒト対象に筋肉内投与することを含み得、各投与は、約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンをヒト対象に投与することを含む。

【０３２５】

本明細書に記載の諸実施形態のいずれかでは、特に指定がない限り、または文脈に反しない限り、デカン酸アビラテロンは、医薬組成物中に製剤化され得、医薬組成物は、各ミリリットル当たり、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、及び（ｄ）適量～１ミリリットルのコーン油を含むことができる。本明細書に記載の諸実施形態のいずれかでは、特に指定がない限り、または文脈に反しない限り、デカン酸アビラテロンは、医薬組成物中に製剤化され得、医薬組成物は、デカン酸アビラテロン溶液を含み、デカン酸アビラテロン溶液の各ミリリットルは、（ａ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ（例えば、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、または約１２５ｍｇ）の量のベンジルアルコール、（ｃ）約１００ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、または約２５０ｍｇ）の量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２０ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、または約５ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ミリリットルのコーン油を含み、それから本質的になり、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物中のベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの重量比は、約２：１～約１：５（例えば、約１：１～１：３、例えば、約１：２）の範囲である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（１）約０．０５Ｐａ＊ｓ以下など、０．１Ｐａ＊ｓ未満の粘度、（２）２１Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約１～１０Ｎ、及び／または２３Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約２～１５Ｎ、及び／または２７Ｇ、１．５インチ針を使用して測定した場合、約３０～１５０Ｎのグライド力、（３）ＵＳＰ＜７８８＞及び／または＜７８９＞に従って測定した場合、１０μｍ以上のサイズを有する粒子を１０００個以下、かつ２５μｍ以上のサイズを有する粒子を３００個以下、及び／または（４）ＵＳＰ＜８５＞に従って測定した、１００ＥＵ／ｍｌ未満、例えば、２５ＥＵ／ｍｌ未満の菌体内毒素を有することを特徴とする。粘度及びグライド力を測定する方法は当技術分野で既知であり、本明細書の実施例２にも例示されている。本明細書で参照されるＵＳＰ方法＜７８８＞、＜７８９＞、及び＜８５＞は、そのような方法の現在のバージョンとして理解されるべきであり、これらも当業者によって既知である。

【０３２６】

本明細書に記載の諸実施形態のいずれかでは、特に指定がない限り、または文脈に反しない限り、デカン酸アビラテロンは、本明細書の概要のセクションの［１８］～［３０］

または［９３］～［１０７］のいずれか１つに記載の医薬組成物中に製剤化され得る。
【０３２７】
本明細書に記載の諸実施形態のいずれかでは、特に指定がない限り、または文脈に反しない限り、デカン酸アビラテロンは、本明細書の実施例２または実施例４などの実施例に示されるものに従ってミリリットル当たりの成分と共に医薬組成物中で製剤化され得る。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１ミリリットル当たり、デカン酸アビラテロン約２００ｍｇ、ベンジルアルコール約１００ｍｇ、安息香酸ベンジル約２００ｍｇ、及び適量～１ｍＬのコーン油を含むか、またはデカン酸アビラテロン約１８０ｍｇ、ベンジルアルコール約１００ｍｇ、安息香酸ベンジル約２００ｍｇ、及び適量～１ｍＬのコーン油を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１ミリリットル当たり、（ａ）約１８０ｍｇの量のその塩基性形態のデカン酸アビラテロン、（ｂ）約１００ｍｇの量のベンジルアルコール、（ｃ）約２００ｍｇの量の安息香酸ベンジル、（ｄ）約０．５ｍｇ～約２ｍｇ（例えば、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、または約２ｍｇ）の量の３－メルカプト－１，２－プロパンジオール、及び（ｅ）適量～１ｍＬのコーン油を含む。
【０３２８】
本明細書では、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、例えば、前立腺癌を有するヒト対象を治療するための製剤、方法、及びキットが提供される。また、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害（例えば、前立腺癌）、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を有するヒト対象を治療するのに有用な製剤を調製するための方法が提供される。次に、代表的な実施形態を詳細に参照し、その例を添付図面に示す。
【０３２９】
本明細書で使用する場合、「ヒト対象」という用語は、これらに限定されないが、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害、例えば、アンドロゲン依存性障害またはエストロゲン依存性障害（前立腺癌及び乳癌を含む）、アンドロゲン受容体駆動性癌に対して化学療法を必要とする、または化学療法を受けることができるヒト、アンドロゲン過剰に起因する非腫瘍性症候群、例えば、子宮内膜症、多嚢胞卵巣症候群、先天性副腎過形成（例えば、古典的または非古典的先天性副腎過形成）、思春期早発症、多毛症などに対する治療を必要とする、または治療を受けることができるヒトを意味する。
【０３３０】
本明細書で使用する場合、「他の薬物または薬剤」という用語は（例えば、少なくとも１つのアビラテロンプロドラッグ製剤と共に少なくとも１つの他の薬物または薬剤の投与の前、投与と同時、及び投与の後を指す場合）、製剤（複数可）の有効性を増強し、製剤（複数可）の望ましくない副作用を減少させ、または特定の障害の治療を改善することができる、少なくとも１つの他の化合物、製剤、分子、生物学的製剤などを意味する。そのような「他の薬物または薬剤」の任意の適切な投与経路は、例えば、経口投与、非経口投与などを使用することができる。性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害（例えば、アンドロゲン依存性障害またはエストロゲン依存性障害）、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群を患うヒト対象を治療する当業者であれば、意図された目的（複数可）のためにそのような「他の薬物または薬剤」を選択し、使用する方法を知っており、理解している。
【０３３１】
製剤は、任意選択で、改良放出デバイスまたは方法を介して投与することができる。本明細書で使用する場合、「改良された放出」という用語は、遅延放出、長時間（ｐｒｏｌｏｎｇｅｄ）もしくは長時間（ｅｘｔｅｎｄｅｄ）放出、徐放、または標的放出などを包含すると理解されるべきである。例えば、いくつかの実施形態では、改良放出デバイスまたは方法は、本開示のプロドラッグ及び製剤のアビラテロンの放出を更に延長することが

できる。いくつかの実施形態では、改良放出デバイスまたは方法はまた、薬剤または生成物（例えば、薬物または生物製剤）をその投与直後よりも後の時点で放出できる、任意のデバイスまたは方法も含み得る（さらに、例えば、インプラントも含み得る）。様々な改良放出デバイスが記載されており（Ｓｔｕｂｂｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．２１：１７３２，２００４）、代表的な実施形態に適用可能であり得る。改良放出デバイス及び方法は、当業者であれば、あらゆる基準を考慮し、ヒト対象に代わって最良の判断をおこなったうえで、過度な実験を行うことなく同定し、採用することができる。

【０３３２】

諸実施形態の製剤及び薬剤は、前立腺癌を呈するヒト対象における、例えば、前立腺腫瘍組織、及び異常または悪性前立腺細胞の存在を低減または消失させるために、薬理学的または生理学的に許容される有効な量で投与される。同様に、諸実施形態の製剤及び薬剤は、単独で、または他の治療剤もしくは治療モダリティ（例えば、放射線療法及び手術）と組み合わせて、予防上または治療上有効な量で投与され、これらは、意図される予防的または治療的な目的を満たし、そのような製剤及び薬剤の投与から得られる利益を提供する量として理解されるべきである。

【０３３３】

本明細書で使用する場合、「有効な量」、「有効用量」、及び「治療域血漿中濃度」という用語は、障害、疾患もしくは状態の発症、存在、または進行を治療、遅延、減速、阻害、または排除することができる量、用量、または濃度を意味するが、これらに限定されない。例えば、「有効な量」、「有効用量」、または「治療域血漿中濃度」は、前立腺癌を呈するヒト対象における前立腺腫瘍組織及び異常または悪性前立腺細胞の存在を低減または排除することが可能であり、これは、病気を（部分的にまたは完全に）治癒させる、または障害、疾患もしくは状態の発症、もしくは更なる拡大を予防するのに十分である。更に例えば、有効な量の製剤は、腫瘍量の臨床的に有意な低減を達成するために、単独で、または他の治療剤もしくは治療モダリティ（例えば、放射線療法及び手術）と組み合わせて投与される量を指す。当業者であれば、製剤の投与後に、腫瘍量の臨床的に有意な減少（または、性ホルモン依存性もしくはアンドロゲン受容体駆動性の疾患もしくは障害、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、または本明細書に記載される別の疾患もしくは症候群の改善）が生じた場合を、理解するであろう。「有効な量」、「有効用量」、または「治療域血漿中濃度」は、ヒト対象に致命的な有害性を及ぼさない量、用量、または濃度であり、いかなる場合においても、有害な副作用があっても、有益性が上回ると理解される。単なる例示として、アビラテロンプロドラッグ製剤の有効な量または用量とは、プロドラッグ製剤の非経口投与後、ヒト対象において少なくとも０．１ｎｇ／ｍｌ、例えば、少なくとも０．５ｎｇ／ｍｌ、少なくとも１ｎｇ／ｍｌ、少なくとも２ｎｇ／ｍｌ、少なくとも４ｎｇ／ｍｌ、または少なくとも８ｎｇ／ｍｌのアビラテロンの血漿中濃度を達成できる量を意味し、有効な血漿中濃度は、投与後、少なくとも１週間、例えば、少なくとも２週間（例えば、４週間、６週間、８週間以上）にわたって得られる。

【０３３４】

一般に、本開示による製剤の投与のための用量範囲は、所望の効果（複数可）をもたらすものである。投与される有用な投与量は、治療されるヒト対象の年齢、体重、及び健康状態、投与モード、経路、及びスケジュール、個々の対象の応答、ならびに製剤による治療が求められる前立腺癌（または、性ホルモン依存性もしくはアンドロゲン受容体駆動性の疾患もしくは障害、例えば、性ホルモン依存性良性もしくは悪性障害、または本明細書に記載の別の症候群もしくは障害の重症度）のタイプまたは病期によって変化する。投与量はまた、原発性腫瘍及び他の基礎疾患の性質または重症度、免疫学的状態、他の活性化合物の併用、ならびに投与経路によっても変化する。更に、投与量は、局所の過敏性、全身性の有害作用、及び免疫寛容などの任意の有害な副作用の存在によって決定される。

【０３３５】

製剤（及び、他の薬剤（複数可））の有効用量は、すべての基準を考慮し、患者に代わって最良の判断を行った後、当業者であれば、（例えば、薬物動態学的研究によって）過

度の実験を行うことなく決定することができる（多くの場合、使用される特定の製剤に依存する）。投与される投与量は、特定の場合に依存するであろうが、いずれにしても、それは、性ホルモン依存性またはアンドロゲン受容体駆動性の疾患または障害、例えば、性ホルモン依存性良性または悪性障害（例えば、前立腺癌）、アンドロゲン受容体駆動性癌、及び／またはアンドロゲン過剰に起因する症候群に対する臨床的利益またはその改善に十分な量である。

【０３３６】

諸実施形態の製剤及び薬剤は、任意選択で、１つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて投与することができる（または、それらを含むことができる）。製剤、投与技法、医薬組成物、医薬組成物を調製する方法、ならびに薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤は、当技術分野で既知であり、例えば、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ”（以前は、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，”Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．（２００５））に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。当業者であれば、既知の注射可能な生理学的に許容される滅菌溶液を使用することができる。非経口注射または注入用のすぐに使用できる溶液を調製する場合、等張水溶液、例えば、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、または対応する血漿タンパク質溶液が容易に利用可能である。製剤は、凍結乾燥物または乾燥調製物として存在することができ、これらは、例えば、部分キットとして、使用する前に無菌条件下で既知の注射可能な溶液で直接再構成することができる。更に、製剤は、１つ以上の許容される担体を含むことができる（これは、例えば、溶媒、分散媒、コーティング、アジュバント、安定化剤、希釈剤、防腐剤、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤、吸収調整剤などを含むことができる）。「希釈剤」としては、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、デキストロース、エタノール、グリセロールなどが挙げられ得る。等張剤としては、とりわけ、塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、及びラクトースを挙げることができる。安定剤としては、とりわけ、アルブミン、及びエチレンジアミン四酢酸のアルカリ塩が挙げられる。

【０３３７】

任意の適切な投与経路は、代表的な実施形態による有効な量／投与量の製剤及び薬剤をヒト対象に提供するために用いることができる。適切な投与経路は、過度な実験を行うことなく、薬理学、免疫学、医学、腫瘍学などの当業者によって容易に決定され得る。しかしながら、製剤は、主に非経口投与、例えば、ＩＭ注射、皮内注射、または皮下注射に適することが予想される。

【０３３８】

本明細書で使用されている略語は、化学分野と生物分野における従来の意味を有する。

【０３３９】

本明細書で使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、そのような意図がないことが明示的に述べられていない限り、または文脈から明確に明らかでない限り、複数の指示対象を含む。例えば、特に指定がない限り、または文脈に反しない限り、「本明細書の方法」に言及する場合、本明細書に記載される適用可能な方法のいずれかを含むと理解されるべきである。

【０３４０】

見出し及び小見出しは、便宜上及び／または形式的なコンプライアンスのためにのみ使用され、ヒト対象の技術を制限するものではなく、ヒト対象の技術の説明の解釈に関連して参照されることはない。ヒト対象の開示の１つの見出しまたは１つの小見出しの下に記載された特徴は、様々な実施形態で、他の見出しまたは小見出しの下に記載された特徴と組み合わせることができる。更に、単一の見出しまたは単一の小見出しのもとにあるすべての特徴が、必ずしも実施形態において一緒に使用されるわけではない。

【０３４１】
本明細書で使用する場合、本開示に関連する量を修正する「約」という用語は、例えば、日常的な試験及び取り扱いによって、そのような試験及び取り扱いにおけるエラーによって、本開示に採用される成分／材料の製造、供給源、または純度の違いなどによって生じ得る数値量の変動を指す。本明細書で使用する場合、「約」特定の値には特定の値も含まれ、例えば、約１０％には１０％が含まれる。「約」という用語で修飾されているかどうかにかかわらず、請求項は、その列挙された量の等価物を含む。一実施形態では、「約」という用語は、報告された数値の２０％以内を意味する。
【０３４２】
本明細書の可変部分の特定の実施形態は、同じ識別子を有する別の特定の実施形態と同じであっても異なってもよいこともまた、理解されたい。
【０３４３】
特定の官能基及び化学用語の定義を、以下に更に詳細に記載する。化学元素は、ｔｈｅ Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５ｔｈＥｄ．の見返しに従って特定され、特定の官能基は、一般的に、そこに記載されているように定義される。更に、有機化学の一般原理、ならびに特定の官能部分及び反応性は、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９；Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９；及びＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載されている。本開示は、本明細書に記載の置換基の例示的な列挙によって、いかなる方法でも限定されることを意図するものではない。
【０３４４】
本明細書で使用する場合、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素を指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、１～３０個の炭素原子（すなわち、Ｃ$_{1-30}$アルキル、または代替的にＣ$_{1}$～Ｃ$_{30}$アルキルとして表される）、または指定された数の炭素原子（すなわち、メチルなどのＣ$_{1}$アルキル、エチルなどのＣ$_{2}$アルキル、プロピルまたはイソプロピルなどのＣ$_{3}$アルキルなど）を含むことができる。一実施形態では、アルキル基は、直鎖Ｃ$_{1-16}$アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分岐鎖Ｃ$_{3-16}$アルキル基である。明確にするために、炭素数の範囲が列挙されている場合、それは、その範囲内の個々の整数、及び当業者であれば理解するような整数の間の部分範囲を包含する。例えば、本明細書の「Ｃ$_{7-16}$」は、Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{9}$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{7-16}$、Ｃ$_{7-15}$、Ｃ$_{7-14}$、Ｃ$_{7-13}$、Ｃ$_{7-12}$、Ｃ$_{7-11}$、Ｃ$_{7-10}$、Ｃ$_{7-9}$、Ｃ$_{7-8}$、Ｃ$_{8-16}$、Ｃ$_{8-15}$、Ｃ$_{8-14}$、Ｃ$_{8-13}$、Ｃ$_{8-12}$、Ｃ$_{8-11}$、Ｃ$_{8-10}$、Ｃ$_{8-9}$、Ｃ$_{9-16}$、Ｃ$_{9-15}$、Ｃ$_{9-14}$、Ｃ$_{9-13}$、Ｃ$_{9-12}$、Ｃ$_{9-11}$、Ｃ$_{9-10}$、Ｃ$_{10-16}$、Ｃ$_{10-15}$、Ｃ$_{10-14}$、Ｃ$_{10-13}$、Ｃ$_{10-12}$、Ｃ$_{10-11}$、Ｃ$_{11-16}$、Ｃ$_{11-15}$、Ｃ$_{11-14}$、Ｃ$_{11-13}$、Ｃ$_{11-12}$、Ｃ$_{12-16}$、Ｃ$_{12-15}$、Ｃ$_{12-14}$、Ｃ$_{12-13}$、Ｃ$_{13-16}$、Ｃ$_{13-15}$、Ｃ$_{13-14}$、Ｃ$_{14-16}$、Ｃ$_{14-15}$、及びＣ$_{15-16}$を包含する。「５～１６個の炭素数」などの本明細書に記載される他の範囲、も同様に理解されるべきである。
【０３４５】
本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、それ自体として、または

別の基の一部として使用する場合、３～１２個の炭素原子（すなわち、C_{3-12}シクロアルキル）または指定された数の炭素を有する１～３個の環を含有する、飽和及び部分的に不飽和の（例えば、１つまたは２つの二重結合を含む）環式脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、シクロアルキル基は、２個の環を有する。一実施形態では、シクロアルキル基は、１個の環を有する。別の実施形態では、シクロアルキル基は、C_{3-8}シクロアルキル基である。別の実施形態では、シクロアルキル基は、C_{3-6}シクロアルキル基である。「シクロアルキル」はまた、上で定義されたシクロアルキル環が１つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合している環系も含み、結合点は、シクロアルキル環上にあり、このような例では、炭素数は、引き続き、シクロアルキル環系の炭素数を指す。非限定の例示的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダマンチル、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニルが含まれる。

【０３４６】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、それ自体でまたは別の基の一部として使用される場合、１つ以上（例えば、１、２、または３）の炭素間二重結合を含有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、アルケニル基は、C_{2-16}アルケニル基である。

【０３４７】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、それ自体でまたは別の基の一部として使用される場合、１つ以上（例えば、１、２、または３）の炭素間三重結合を含有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、アルキニルは、１つの炭素－炭素三重結合を有する。一実施形態では、アルキニル基は、C_{2-16}アルキニル基である。

【０３４８】

本明細書で使用する場合、「本開示のアビラテロンプロドラッグ（複数可）」という用語は、式ＩまたはＩＩによる本明細書に記載の化合物、アビラテロンプロドラッグの親油性エステル、その同位体標識化合物（複数可）（例えば、重水素濃縮化合物）、その可能な立体異性体（ジアステレオ異性体、エナンチオマー、及びラセミ混合物を含む）、その互変異性体、その立体配座異性体、及び／またはその薬学的に許容される塩（例えば、ＨＣｌ塩などの酸付加塩）のいずれかを指す。本開示のプロドラッグの水和物及び溶媒和物は、本開示の組成物とみなされ、プロドラッグ（複数可）は、それぞれ、水または溶媒と会合している。本開示のプロドラッグのいくつかはまた、様々な多形形態または非晶質形態で存在し得る。本明細書に記載のプロドラッグは、生理学的条件下で化学的変化を容易に受けて、活性アビラテロンを提供する化合物を含む。更に、プロドラッグは、ｅｘ ｖｉｖｏ環境において化学的または生化学的方法によって変換され得る。本明細書で使用する場合、「本開示のアビラテロンプロドラッグ製剤（複数可）」という用語は、本開示のアビラテロンプロドラッグのいずれか１つ以上を含む医薬組成物または製剤のいずれか、例えば、実施例２または４で調製された製剤のいずれかを指す。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、文脈と直接矛盾しない限り、本開示のアビラテロンプロドラッグは、デカン酸アビラテロンであり得る。本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、文脈と直接矛盾しない限り、本開示のアビラテロンプロドラッグ製剤は、本明細書に記載のデカン酸アビラテロンを含む医薬組成物のいずれかであり得る。

【０３４９】

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

【０３５０】

実線及び破線の楔形の結合は、当技術分野において慣習的な立体化学を示す。

【０３５１】

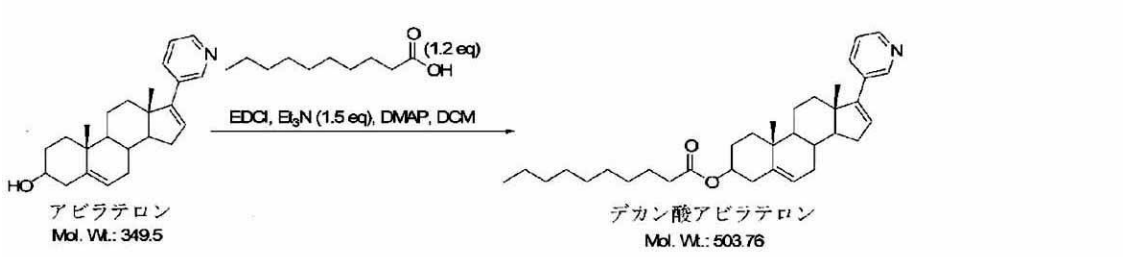
以下の実施例は、例証の目的のためのみに提供されており、請求される主題の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【０３５２】

実施例１Ａ．デカン酸からのデカン酸アビラテロンの大規模調製

【化３２】



ジクロロメタン（３５００ｍＬ）中のアビラテロン（３８１．９ｇ、１．０９ｍｏｌ）の懸濁液に、トリエチルアミン（１６５ｇ、１．６４ｍｏｌ）及び触媒量のＤＭＡＰ（１３．３５ｇ、０．１０９ｍｏｌ）を添加した。ジクロロメタン（５００ｍＬ）溶液としてのデカン酸（２２５ｇ、１．３１ｍｏｌ）を懸濁液に添加し、続いて、ＥＤＣＩ（２９３ｇ、１．５３ｍｏｌ）を添加し、次いで、反応物を２０～２５℃で１９時間撹拌した。

【０３５３】

次いで、１０重量％のＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$水溶液（４０００ｍＬ）を加え、反応物を２０分間撹拌した。有機層を分離し、１０重量％のＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$水溶液（２０００ｍＬ）及びブライン（２０００ｍＬ）で抽出した。有機層をアセトニトリル（４７５０ｍＬ）と溶媒交換し、浴温度を４０℃未満に維持しながら、３１００ｇに濃縮した。懸濁液を、アセトニトリル（９００ｇ）で希釈した。固体を濾過により単離して、粗製デカン酸アビラテロン５１０ｇを得た。

【０３５４】

粗製デカン酸アビラテロン５１０ｇを、アセトン（４０００ｍＬ）に４０℃で溶解させた。溶液を、濾紙を通して濾過した。濾液を１２Ｌの３つ口フラスコに移し、５１００ｇに希釈し、４０℃に再加熱して、溶液を形成させた。溶液をゆっくりと２０℃に冷却して、懸濁液を形成させた。これを水（１０２０ｍＬ）で希釈し、室温で一晩撹拌した。固形物を濾過し、フラスコを濾液ですすぎ、濾過漏斗に移した。湿ったケーキを乾燥トレイに移し、真空オーブン内で４０～４５℃で一晩乾燥させて、白色固体として４５７．１ｇ（収率９０％）を得た。この固体の結晶形態を、形態Ａと呼ぶ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）：ｄ$_H$　８．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），８．３１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．９，１．６Ｈｚ），７．６４（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１．９Ｈｚ），７．２１（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０，４．９，０．８Ｈｚ）、６．０１－５．９７（ｍ，１Ｈ），５．４４－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．５８（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），２．１２－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．５４（ｍ，１０Ｈ），１．４９（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ），１．３５－１．２３（ｍ，１２Ｈ），１．２０－１．０７（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）。元素分析、理論値（０．０５５％水分レベルに対する補正値）：Ｃ，８１．０％，Ｈ，９．８％，Ｎ，２．８％；実測値：Ｃ，８１．１％，Ｈ，１０．２％，Ｎ，２．８％。この固体の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）パターンは、約６９．０℃に開始温度を有する吸熱ピークを示す。

【０３５５】

本実施例で得られたデカン酸アビラテロンは、ＨＰＬＣ法を使用して、９９．７重量％

の純度を有すると決定された。ＨＰＬＣ分析用に、デカン酸アビラテロン試料を、０．０５ｍｇ／ｍＬ（アッセイ分析用）または５ｍｇ／ｍＬ（不純物分析用）の濃度でメタノール中に調製した。ＨＰＬＣ条件は以下のとおりである：ＨＰＬＣカラム：Ｈａｌｏ　Ｃ８（２．７ｕｍ、１００×３．０ｍｍ）、注射量：５ｕＬ；カラム温度：４０℃；試料温度：周囲；検出：２１０ｎｍ；移動相：２５ｍＭの酢酸アンモニウム、ｐＨ８．０（ＭＰＡ）及び９５／５のアセトニトリル／テトラヒドロフラン（ＭＰＢ）；流速：０．６ｍｌ／分；勾配：６５／３５ＭＰＡ／ＭＰＢから開始し、３５分で１００％ＭＰＢに達し、１００％ＭＰＢで４０分を保持し、４０．１０分で６５／３５ＭＰＡ／ＭＰＢに戻し、６５／３５ＭＰＡ／ＭＰＢで保持し、４５分で終了。

【０３５６】

また、本実施例で得られた白色の固体を、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）及び示差走査熱量測定（ＤＳＣ）によって特徴付けた。ＸＲＰＤは、検出器としてＶａｎｔｅｃ－５００を使用して、θ－θ垂直ゴニオメータを備える、Ｂｒｕｋｅｒ製Ｄ８　Ｄｉｓｃｏｖｅｒ　Ｘ線回折計で行った。標準条件：電圧４０ｋＶ、電流４０ｍＡ、放射線：Ｃｕ、温度：周囲、Ｘ線源出口スリットサイズ：０．５ｍｍピンホール、筒口（ｓｎｏｕｔ）コリメータ：０．５ｍｍ、試料ホルダー：研磨石英板。動作条件：検出器距離：３０ｃｍ、カイ積分範囲：４～４０度２θ、計数時間：１２０秒／フレーム、フレーム数：３、θ１位置：４度、θ２位置：４度、フレーム幅：１２、走査軸：連動。使用したソフトウェアは、ＧＡＤＤｓソフトウェア、Ｇｅｎｅｒａｌ　ａｒｅａ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ　Ｄｉｆｆｒａｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ、バージョン４．１．５０、及びＤＩＦＦＲＡＣ．ＥＶＡ、バージョン４．０を含む。ＤＳＣは、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ２０００（Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｖ　５．０．０－適格）を用いて、試料サイズ２～１０ｍｇ、加熱範囲２５℃～２５０℃、加熱速度１０℃／分で行った。この試料で熱重量分析（ＴＧＡ）も実施した。ＴＧＡは、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　ＴＧＡ　Ｑ５００（Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　Ｖ５．２．５－認定）を用いて、試料サイズ５～２０ｍｇ、加熱範囲２５℃～１５０℃、加熱速度１０℃／分で行った。デカン酸アビラテロンの形態Ａの代表的なＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡスペクトルは、米国特許第１０，７９２，２９２号に示されている。

【０３５７】

実施例１Ｂ．高純度のデカン酸アビラテロンの調製

本実施例は、デカン酸アビラテロンを精製して、残渣パラジウムを除去するプロセスを示す。本実施例で使用したデカン酸アビラテロンは、実施例１Ａに示したものと同様の手順を使用して調製した。

【０３５８】

粗製デカン酸アビラテロン（７．１７ｋｇ）を、室温でアセトン（１４２ｋｇ）に溶解させた。活性炭（１．４３ｋｇ）を添加し、得られたスラリーを室温で４時間撹拌した。混合物を濾過して活性炭を除去し、固形物をアセトン（１４２ｋｇ）で洗浄した。合わせたアセトン濾液を４０℃で真空蒸留によって濃縮した。次いで、約７２Ｌのアセトンを含有した濃縮濾液を２０℃に冷却し、水（４．３ｋｇ）をゆっくりと添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌し、デカン酸アビラテロンを濾過により回収した。生成物を１：１アセトン／水（７．２ｋｇ）で洗浄し、真空下で４０℃で乾燥させて、５．５２４ｋｇの純粋なデカン酸アビラテロン（形態Ａ）を得た。分析データは、実施例１Ａに記載されたものと一致する。得られたデカン酸アビラテロンの代表的な分析証明書を、以下の表Ｄに示す。得られたデカン酸アビラテロンの純度を、ＨＰＬＣ法１を使用して分析した。以下の実施例２の詳細を参照されたい。

【表４】

表Ｄ．デカン酸アビラテロンの仕様及び分析

試験方法	仕様	結果
外見	白色～黄色の固体	白色固体
ＩＲ－ＡＴＲによる同定	試料スペクトルは、デカン酸アビラテロン参照標準スペクトルと一致する	適合
ＨＰＬＣによるデカン酸アビラテロン含量（ｗ／ｗ％）	９８～１０２（乾燥基準）	９９．６
ＨＰＬＣによる関連物質（ｗ／ｗ％） アビラテロン デカン酸エチルプラステロン 任意の非規格不純物 全不純物	 ＮＭＴ０．５ ＮＭＴ０．５ ＮＭＴ０．１ ＮＭＴ１．０	 ｎｄ ０．４ ｎｄ ０．４
ガスクロマトグラフィーによる残留溶媒（ｐｐｍ） ジクロロメタン アセトニトリル アセトン	 ＮＭＴ６００ ＮＭＴ４１０ ＮＭＴ５０００	 １８１ ｎｄ ｎｄ
ＬＣ－ＭＳによる残留ＥＤＵ（ＥＤＣＩカップリング試薬副生成物）（ｗ／ｗ％）	ＮＭＴ０．１５	＜０．０５
ガスクロマトグラフィーによる残留デカン酸（ｐｐｍ）	ＮＭＴ５０００	ＮＴ
イオンクロマトグラフィーによるトリエチルアミン（ｗ／ｗ％）	ＮＭＴ０．５	＜０．１
ＩＣＰによるパラジウム（ｐｐｍ）	ＮＭＴ１０	３．７
カール・フィッシャーによる水（ｗ／ｗ％）	ＮＭＴ１．０	０．１２
点火時の残留物（ｗ／ｗ％）	ＮＭＴ０．５	＜０．０５
ＸＲＰＤによる物理的形態	報告結果	結晶
ＵＳＰ＜６１＞による微生物列挙 総好気性微生物数（ＴＡＭＣ）ＣＦＵ／ｇ 総酵母及びカビ（ＴＹＭＣ）ＣＦＵ／ｇ	 ≦１００ ≦１０	 ＜５０ ＜５０
ＵＳＰ＜８５＞による菌体内毒素ＥＵ／ｇ	≦３５０	＜５１．４

注意：ｎｄ＝検出されず。ＮＴ＝試験せず。ＮＭＴ＝以下。

【０３５９】

粗製デカン酸アビラテロンは、１３０ｐｐｍのＰｄを含んだ。アセトン／水のみからの再結晶化は、Ｐｄレベルを１２０ｐｐｍに低下させた。しかしながら、本実施例に記載のプロセスを使用することにより、最終的なデカン酸アビラテロンは、Ｐｄ含有量がわずか３．７ｐｐｍとなるように精製することができる。

【０３６０】

実施例２．デカン酸アビラテロン製剤の調製

必要量のコーン油の約半分を、適切な容器に加えた（約１，７５０ｍｌ）。必要量のベンジルアルコール（３６０ｇ）を秤量し、コーン油に加えた。必要量の安息香酸ベンジル（７２０ｇ）を秤量し、コーン油に加えた。この混合物を、適切なミキサー（例えば、シ

ャフトミキサー）を用いて、最低１０分間、またはすべてのベンジルアルコール及び安息香酸ベンジル酸が溶液に入るまで混合した。適切な量のデカン酸アビラテロン（７２０ｇ）を秤量し、コーン油／ベンジルアルコール／安息香酸ベンジル溶液に加え、適切なミキサー（例えば、シャフトミキサー）を使用して、最低３０分間、またはすべてのデカン酸アビラテロンが溶液に入るまで混合した。次に、得られた溶液をコーン油で最終体積（３，６００ｍｌ）まで希釈して、以下の組成を有する溶液を作成した。

【表５】

表１Ａ．デカン酸アビラテロン製剤の成分

成分	ｍＬ当たりの量（ｍｇ）	３．６Ｌバッチの量（グラム）＊
デカン酸アビラテロン	２００	７２０
ベンジルアルコール	１００	３６０
安息香酸ベンジル	２００	７２０
コーン油	ＱＳを１ｍＬに	ＱＳを３，６００ｍＬに

＊これは代表的なバッチサイズであり、バッチサイズは必要な医薬品の量に基づいて変更され得る。

【０３６１】

薬物物質の分析：上記の製剤を調製するために使用したデカン酸アビラテロンは、再結晶化工程がないことを除き、実施例１Ａに記載したものと同様のプロセスから得た。デカン酸アビラテロンは、通常、９９重量％（ＨＰＬＣにより測定）以上の純度を有する。デカン酸アビラテロンの典型的なバッチは、ＨＰＬＣ法１を使用して、図３に示す品質を有する。それに基づいて、そのようなデカン酸アビラテロンバッチの付与された純度は、以下の方法によって計算して、約９９．４重量％である：１００％－（ＨＰＬＣ不純物％＋カール・フィッシャー水分％＋残留溶媒％）。デカン酸アビラテロンの純度を測定するために使用するＨＰＬＣ法は、ＨＰＬＣ方法１であり得る：分離を、３．０×１００ｍｍの寸法及び２．７μｍの粒径を使用して、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｈａｌｏ Ｃ８逆相カラムを用いて行う。直線勾配プログラム（２０分間）を、２５ｍＭの水性酢酸アンモニウム緩衝液、及びメタノールとアセトニトリルの混合物からなる移動相で使用する（下記の表１Ｂの勾配プロファイルを参照されたい）。作業標準溶液及び試料溶液を、メタノール希釈剤中で調製する。典型的な注入量は５μＬであり、検出波長は２１０ｎｍである。

表１Ｂ．ＨＰＬＣ方法１の勾配プロファイル

移動相Ａ：９０％水、１０％メタノール中２５ｍＭの酢酸アンモニウム

移動相Ｂ：９０％アセトニトリル、１０％メタノール中２５ｍＭの酢酸アンモニウム

【表６】

時間（分）	移動相Ａ（％）	移動相Ｂ（％）
０	５０	５０
２０	５	９５
２５	５	９５
２５．１	５０	５０
３０	５０	５０

【０３６２】

次いで、無菌条件下で、最終溶液を、標準的なポンプシステム（例えば、蠕動ポンプ）を使用して、溶液を０．２２ミクロンのＰＶＤＦフィルターに通すことによって滅菌し、滅菌バイアル（２１９バイアル、１５ｍｌの充填量）に入れる。充填したバイアルをゴム栓で密封し、次いで、キャップをして、最終生成物の完全性を確保する。バイアルの充填

量及びサイズは、製造しようとしている用量に基づいて変わり得る。

【０３６３】

デカン酸アビラテロン製剤の分析方法

デカン酸アビラテロン製剤のアッセイ、関連物質、及び保持時間による同定を、逆相高速液体クロマトグラフ分析方法であるＨＰＬＣ方法２を使用して実施した。ＨＰＬＣ方法２：分離を、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８逆相カラムを用いて、４．６×１００ｍｍの寸法及び３．５μｍの粒径を使用して行う。直線勾配プログラム（２５分間）を、４０ｍＭの重炭酸アンモニウム緩衝液、及びメタノールとアセトニトリルの混合物からなる移動相で使用する（下記の表１Ｃの勾配プロファイルを参照されたい）。作業標準溶液及び試料溶液を、イソプロピルアルコール希釈剤中で調製する。典型的な注入量は１０μＬであり、検出波長は２５４ｎｍである。

表１Ｃ．ＨＰＬＣ方法２の勾配プロファイル

移動相Ａ：５０：２５：２５　４０ｍＭ重炭酸アンモニウム緩衝液：ＭｅＯＨ：ＡＣＮ

移動相Ｂ：５０：５０　ＭｅＯＨ：ＡＣＮ

【表７】

時間（分）	移動相Ａ（％）	移動相Ｂ（％）
０	１００	０
２５	０	１００
３５	０	１００
３５．１	１００	０
４０	１００	０

【０３６４】

グライド力の決定：分析方法は、２５０Ｎロードセルとｎｅｘｙｇｅｎ　Ｐｌｕｓ材料試験ソフトウェアを備えた引張圧縮試験機（例えば、Ｌｌｏｙｄプレスまたは同等のもの）を用いて実施する。２つの別個のシリンジ／針構成を分析測定に使用した（２３ゲージ（２３Ｇ）１．５インチの薄壁精密グライド針で構成された５ｍＬのＬｕｅｒ－Ｌｏｋシリンジと、２７ゲージ（２７Ｇ）１．５インチの通常壁精密グライド針で構成された５ｍＬのＬｕｅｒ－Ｌｏｋシリンジ）。グライド力の測定は、５ｍＬの試料サイズ及び一定の圧縮率を用いて行われる。

【０３６５】

粘度：分析方法は、ｒＳｐａｃｅ　Ｒｈｅｏｍｅｔｒｙソフトウェアを備えたＭａｌｖｅｒｎ　Ｋｉｎｅｘｕｓ　Ｌａｂ＋粘度計を使用して実施される。以下のパラメータは、医薬品の粘度測定のために開発した：

・ボブ形状：スプラインＣ２５　ＤＩＮ

・カップ形状：Ｃ２５　ＤＩＮ　ＡＬ

・分析温度：２０．０℃

・手動ギャップ：１．０ｍｍ

・剪断速度：５０秒$^{-1}$

・試験時間：１分

・サンプリング間隔：１５秒

【０３６６】

微粒子：医薬品中の粒子数を、ＵＳＰ＜７８８＞及び／または＜７８９＞の現行版に従って測定した。

【０３６７】

菌体内毒素：菌体内毒素試験を、ＵＳＰ＜８５＞の現行版に従って行った。

【０３６８】

分析結果

以下の表は、上記の方法を使用した分析結果を示す。

【表８】

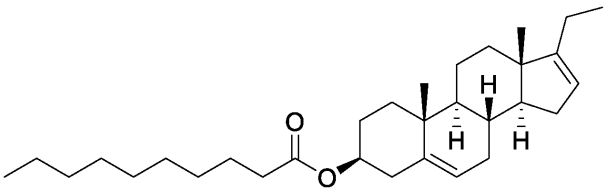
表２．デカン酸アビラテロン製剤の代表的な分析結果

試験内容	分析結果
外見	赤色フリップオフキャップ、金属オーバーシール及びゴム栓を備えた透明なガラスバイアルに、視認できる微粒子を含まない透明な黄色の溶液が入っている
ＨＰＬＣによる同定	適合
ＨＰＬＣによるクロマトグラフ純度（ラベル表示量の%、２００ｍｇ／ｍｌ）	９８．９
ＨＰＬＣによる関連物質（ｗ／ｗ%） ＲＲＴ１．１９ ＲＲＴ１．２１ ＲＲＴ１．３９ 総不純物	 ０．１１ ０．１３ ０．１２ ０．４
粘度（Ｐａ＊ｓ）	０．０５４２０
グライド力（Ｎ） ２３Ｇ　１．５インチ針 ２７Ｇ　１．５インチ針	 ７．６９６２ ７０．３２６
微粒子（ＨＩＡＣ） 粒子≧１０μｍ 粒子≧２５μｍ	 ３５２ ６８
ＵＳＰ＜８５＞による菌体内毒素　ＥＵ／ｍＬ	＜２５

【０３６９】

１．１９の相対保持時間を有する不純物は、

【化３３】



のように決定された。

【０３７０】

上述の同様の手順に従って、約１８０ｍｇ／ｍＬの濃度のデカン酸アビラテロンを有するデカン酸アビラテロン製剤をまた、実施例１Ｂに従って調製したデカン酸アビラテロンを使用して調製した。１８０ｍｇ／ｍＬ製剤の成分は、各ミリリットル当たり、以下を含む：デカン酸アビラテロン、約１８０ｍｇ／ｍＬ；ベンジルアルコール、約１００ｍｇ／ｍＬ；安息香酸ベンジル、約２００ｍｇ／ｍＬ；及びコーン油、適量～１ｍＬ。

【０３７１】

また、１８０ｍｇ／ｍＬのデカン酸アビラテロン製剤（上記の製剤の詳細を参照された

い）のグライド力を、２つの別個のシリンジ／針構成：２３ゲージ（２３Ｇ）１．５インチの薄壁の精密グライド針で構成された５ｍＬのＬｕｅｒ－Ｌｏｋシリンジ、及び２１ゲージ（２１Ｇ）１．５インチの通常壁の精密グライド針で構成された５ｍＬのＬｕｅｒ－Ｌｏｋシリンジを使用して試験した。グライド力の測定は、５ｍＬの試料サイズ及び一定の圧縮率を用いて行われる。１８０ｍｇ／ｍＬのデカン酸アビラテロン製剤で観察された平均グライド力は、以下のとおりである：３．２８３５（２１Ｇ、１．５インチ針の場合）及び６．７８６３（２３Ｇ、１．５インチ針の場合）。また、グライド力の測定は、３ｍＬシリンジに２ｍＬ充填を使用して行った。これらの設定下で、１８０ｍｇ／ｍＬのデカン酸アビラテロン製剤で観察された平均グライド力は、以下のとおりである：１．０９５７（２１Ｇ、１．５インチ針の場合）及び２．１４８１（２３Ｇ、１．５インチ針の場合）。

【０３７２】

２００ｍｇ／ｍＬ及び１８０ｍｇ／ｍＬのデカン酸アビラテロン製剤の両方が、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨで少なくとも３か月は貯蔵安定であることが判明した。

【０３７３】

実施例３．進行性前立腺癌患者の患者におけるデカン酸アビラテロンの筋肉内投与の非盲検試験

これは、進行性前立腺癌患者におけるデカン酸アビラテロンデポーの筋肉内投与の第１／２ａ相非盲検多施設試験である。

【０３７４】

製剤及び投与レジメン：試験で使用した製剤（筋肉内［ｉ．ｍ．］注射用のデカン酸アビラテロン）は、濃度１８０ｍｇ／ｍＬのデカン酸アビラテロンの溶液製剤であり、５．５ｍＬの溶液中のデカン酸アビラテロン９９０ｍｇを含有する１０ｍＬバイアルとして提供される。実施例２の製剤の更なる詳細を参照のこと（各ミリリットル当たり：デカン酸アビラテロン、約１８０ｍｇ／ｍＬ；ベンジルアルコール、約１００ｍｇ／ｍＬ；安息香酸ベンジル、約２００ｍｇ／ｍＬ；及びコーン油、適量～１ｍＬ）。デカン酸アビラテロンを、８４日（±３日）毎にｉ．ｍ．注射として投与する。用量漸増は、修正されたフィボナッチ数列で進行する。新たなデータに基づいて、中間用量を評価してもよい。

【表９】

コホート	用量	体積
1	１８０ｍｇ	１．０ｍＬ
2	３６０ｍｇ	２．０ｍＬ
3	７２０ｍｇ	４．０ｍＬ
4	１２６０ｍｇ	７．０ｍＬ
5	１８００ｍｇ	１０．０ｍＬ

【０３７５】

第２ａ相試験のために推奨される第２相用量（ＲＰ２Ｄ）は、第１相からの用量であり、これは、最大耐用量（ＭＴＤ）を超えず、血清テストステロンを適切に抑制する（すなわち、２４週間時でベースラインから１ｎｇ／ｄＬ未満または９０％を超える低下）。

【０３７６】

本試験の主要目的は、デカン酸アビラテロンの安全性及び忍容性を評価すること、及びＭＴＤを超えず、治療の過程で適切なテストステロン抑制を提供する、デカン酸アビラテロンデポーの予備的な推奨第２相用量（ＲＰ２Ｄ）を決定することである。第２ａ相の主要目的は、２４週間時にテストステロンがベースラインから１ｎｇ／ｄＬ以下、または９０％以上減少した患者の割合を特徴付けることである。両相において、デカン酸アビラテロンの薬物動態プロファイル及び薬力学的効果も評価する。第２ａ相の副次的目的には、以下も含まれる。（１）（ｉ）２８日目までに血清テストステロンレベルがベースライン

から１ｎｇ／ｄＬ以下、または９０％以上減少すること、（ｉｉ）血清テストステロンレベルがベースラインから１ｎｇ／ｄＬ以下または９０％以上減少するまでの時間経過と変化、（ｉｉｉ）血清テストステロンレベルがベースラインから１ｎｇ／ｄＬ以下、または９０％以上低下している期間を比較することにより、Ａ群（ＰＲＬ－０２＋デキサメタゾン）及びＢ群（酢酸アビラテロン＋プレドニゾン）の予備的有効性を評価すること。（２）以下に列挙した結果のいずれかによって定義される応答。これらのいずれかが生じた場合、対象は、以下に応答したとみなされる。（ｉ）ＣＲ及びＰＲの確認のための最短期間が４週間でのＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に基づく客観的奏効率、（ｉｉ）少なくとも３週間後の２回目の連続したＰＳＡ評価によって確認された、ベースラインからのＰＳＡの５０％以上の低下、（ｉｉｉ）少なくとも３週間後に追加の評価によって確認された、循環腫瘍細胞数（ＣＴＣ）の５細胞／７．５ｍＬ未満の血中最低値への変換（ベースライン時にＣＴＣ数が５細胞／７．５ｍＬ以上の対象について）、（ｉｖ）画像診断による無増悪生存期間（ｒＰＦＳ）。（３）試験薬の最初の投与から何らかの原因による死亡日までの時間として定義される全生存期間（ＯＳ）。（４）すべての時点の応答の中で最良の放射線学的応答として定義される、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に基づく最良総合効果（ＢＯＲ）。（５）ＣＴＣ及び／またはＰＳＡ及び／またはＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１及びＰＣＷＧ３を使用して、進行または何らかの原因による死亡の記録がある日までのＤＯＲ（最初に記録され、確認された応答の日からの時間の長さとして定義）。

【０３７７】

試験設計：これは、進行性前立腺癌患者におけるデカン酸アビラテロンデポーの筋肉内投与の第１／２ａ相非盲検多施設試験である。第１相では、すべての患者は、プレドニゾンまたはデキサメタゾンの毎日の経口投与と組み合わせて、８４日間の治療サイクルでデカン酸アビラテロンデポーがｉ．ｍ．投与される。第２ａ相では、患者を１：１にランダム化し、デキサメタゾンとの併用（Ａ群）または酢酸アビラテロン連日投与＋プレドニゾン併用（Ｂ群）の８４日間の治療サイクルでデカン酸アビラテロンデポーがｉ．ｍ．投与される。両相では、患者は、血清テストステロンレベルの予定された定期的な評価を受ける。参加者は、実施計画書に概説される任意の中止基準を満たすまで治療を継続することができる。

【０３７８】

第１相では、治療期間中、ＭＴＤを超えず、血清テストステロンを適切に抑制するＲＰ２Ｄを特定することを目的とした３＋３デザインに従う。第２ａ相では、第１相から選択されたＲＰ２Ｄの安全性、忍容性、及び薬力学的効果が確認される。第１相及び第２ａ相では、試験中止の基準を満たす患者に、治療終了の３０日後及びその後１２週間毎に接触し、患者の病状、生存状況、及びその後の前立腺癌治療に関する任意の情報を収集する。生存追跡調査は、死亡、同意の撤回、または試験の終了まで継続する。

【０３７９】

第１相－用量漸増：転移性去勢感受性前立腺癌（ｍＣＳＰＣ）を有する適格患者及び転移性去勢抵抗性前立腺癌（ｍＣＲＰＣ）を有する適格患者を登録する。投与するデカン酸アビラテロンの初回用量は、完了した非ヒト霊長類毒性研究及び薬理学研究からの所見に基づいており、用量漸増は、修正されたフィボナッチ数列で進行する。安全性検討委員会（ＳＲＣ）を設置し、利用可能なコホートの安全性データ、ならびに薬物動態及び薬力学的所見（特にテストステロン抑制）を検討し、中間用量を検討するべきかどうかを含む用量漸増に関する決定を推奨する。

【０３８０】

各用量コホートで、３～４人の患者を登録する。最初の２８日間（ＤＬＴ期間）に用量制限毒性（ＤＬＴ）を経験する患者がいない場合、次のコホートで用量を漸増させる。ＤＬＴは、明らかに患者の基礎疾患または外的な原因によるものでない限り、有害事象共通用語規準（ＣＴＣＡＥ）基準ｖ５．０を使用して、試験薬に起因するか否かにかかわらず、以下のいずれかとして定義される：

血液学

・グレード３以上の血液毒性（例外：グレード３のリンパ球減少）
非血液学
・ＡＳＴ、ＡＬＴまたはビリルビンのグレード３以上の上昇
・薬剤誘発性肝障害（ＤＩＬＩ）基準を満たしている
・以下を除く、他のグレード３以上の非血液毒性：
ｏ適切な制吐剤及び他の支援療法を伴う、７２時間以下持続するグレード３の悪心、嘔吐、または下痢
ｏ５日間以内にグレード２以下に改善したグレード３の疲労
ｏ４８時間以内にグレード２以下に改善するグレード３の電解質の不均衡
ｏ治験責任医師によって臨床的に関連すると特定されない限り、無症状及び／または速やかに可逆的な（７日間以内にベースラインまたはグレード１以下に戻された）他の非血液検査グレード３のＡＥ。
・最初の２８日間にＤＬＴ以外の何らかの理由でコホートから早期に中止された患者を、入れ替える。

【０３８１】

コホートの最初の３～４人の患者のうちの１人がＤＬＴを経験した場合、最大６人の患者が、その同じ用量のコホートに登録される。これ以上ＤＬＴを経験する患者がいない場合は、用量を次のコホートに増加させてもよい。６人の患者のうち１人以上が特定の用量コホートでＤＬＴを経験した場合、最大耐用量（ＭＴＤ）を超えており、用量の漸増を停止し、前の用量をＭＴＤとして宣言することができる。あるいは、追加の中間用量を検討してもよい。

【０３８２】

デキサメタゾン（０．５ｍｇ／日）と組み合わせて、またはＬＨＲＨアゴニストもしくはアンタゴニストを受けていない患者においてデカン酸アビラテロンを検討するために、更なるコホート（複数可）を追加してもよい。追加のコホート（複数可）は、独立して運営され、同じ規則及び事象スケジュールに従う。デキサメタゾンコホート（複数可）、及びＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニストを投与していない患者のコホートは、スポンサーの判断により開始する。デキサメタゾンを用いた第１のコホート、またはＬＨＲＨアゴニストまたはアンタゴニストを投与していない患者のコホートにおいて評価したデカン酸アビラテロンの用量は、プレドニゾンコホートで試験用に選択した用量以下である。ただし、そのプレドニゾンコホートですでにＤＬＴが観察された場合、デキサメタゾンとの併用療法の最初の評価には、次に低用量のデカン酸アビラテロンが選択される。

【０３８３】

第２ａ相試験のために推奨される第２相用量（ＲＰ２Ｄ）は、第１相からの用量であり、これは、最大耐用量（ＭＴＤ）を超えず、治療期間中、血清テストステロンを適切に抑制する（すなわち、ベースラインから１ｎｇ／ｄＬ以下または９０％以上の低下）。

【０３８４】

第２ａ相：ｍＣＲＰＣの適格患者は、最大４８人の患者を対象とした非盲検ランダム化並行試験である試験の第２ａ相に登録される。患者を１：１比でランダム化し、デカン酸アビラテロン＋デキサメタゾン（Ａ群）、または酢酸アビラテロン＋プレドニゾン（Ｂ群）のいずれかを投与する。

【０３８５】

選択された適格基準及び除外基準：適格基準には、例えば、以下が含まれる。（１）行われる任意の試験関連手順の前に取得される書面によるインフォームドコンセント。（２）同意時に少なくとも１８歳以上の男性患者。（３）前立腺癌の組織学的証拠、（４）第１相では、患者は以下の文書化された状態のうちの１つを有していなければならない：（ａ）ｍＣＳＰＣ、（ｂ）前立腺癌の生化学的再発を伴うＣＳＰＣ（前立腺癌ワーキンググループ３［ＰＣＷＧ３］のＰＳＡ進行の定義を使用）、（ｃ）オリゴ転移性前立腺癌を有するＣＳＰＣ（例えば、陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）陽性）、及び（ｄ）ｍＣＲＰＣ、第２ａ相では、ｍＣＲＰＣ患者。（５）スクリーニング来院の少なくとも１か月前に精巣

摘出手術を受けているか、またはゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストもしくはアンタゴニスト療法を継続している。例外：併用しないＧｎＲＨアゴニストまたはアンタゴニストのコホートで試験中の患者。（６）スクリーニング時の血清テストステロンレベルが５０ｎｇ／ｄＬ未満、ただし、２ｎｇ／ｄＬ超。（７）ｉ．ｍ．注射に適切な筋肉量。（８）米国東海岸癌臨床試験グループのパフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ ＰＳ）が０または１。（９）以下として定義される適切な骨髄予備能：（ａ）絶対好中球数（ＡＮＣ）が１，５００／μＬ以上、（ｂ）血小板（ＰＬＴ）が１００，０００／μＬ以上、及び（ｃ）ヘモグロビン（ＨＧＢ）が９ｇｍ／ｄＬ以上。（１０）１．５×基準検査値の正常上限値（ＵＬＮ）以下の血清クレアチニン、またはクレアチニンクリアランスを計算するための検証済みのアルゴリズムによって決定したように、計算されたクレアチニンクリアランスが５０ｍＬ／分以上として定義される、適切な腎機能。（１１）アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）がＵＬＮの２．５倍以下、総ビリルビンがＵＬＮの１．５倍以下として定義される、適切な肝機能。ジルベール病に続発するビリルビン上昇を除く。ジルベール病の診断の確定には、以下を必要とする：非抱合型（間接）ビリルビン値の上昇；過去１２か月以内の正常な全血球数、血液スメア、及び網状赤血球数；過去１２か月以内の正常なアミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ。（１２）血清アルブミン３ｇｍ／ｄＬ以上、及び血清カリウム３．５ｍＥｑ／Ｌ以上。（１３）生殖不能ではなく、妊娠の可能性のある女性パートナーと異性行為を行っている患者は、スクリーニング時から、薬物治療の全期間を通じて、デカン酸アビラテロンの最終投与から９０日後まで、男性用コンドーム及び殺精子薬などの非常に効果的な避妊手段を使用する意思がなければならない。（１４）第２ａ相のみで、患者は以下のうちの１つ以上を有している必要がある：（ａ）スクリーニング時に中央検査機関が確認した、ＣＴＣ数が５細胞／７．５ｍｌ血液以上、（ｂ）ＲＥＣＩＳＴ１．１による測定可能な疾患、及びスクリーニング時にサイズが１ｃｍ以上の標的病変、及び（ｃ）スクリーニング時にＰＳＡ値が２μｇ／Ｌ（２ｎｇ／ｍｌ）以上。除外基準としては、例えば、デカン酸アビラテロン、アビラテロン、デカン酸アビラテロン、プレドニゾン、またはデキサメタゾン、またはそれらの賦形剤もしくは成分のいずれかに対する既知の過敏性が挙げられる。

【０３８６】

統計的方法：記述統計を使用して、ベースラインの特性、試験治療の曝露、安全性変数、及び予備的有効性が要約される。カテゴリ変数または名目変数は、頻度及び割合で要約される。連続変数は、標準要約統計（Ｎ、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値）を使用して要約される。すべての有効性評価項目について、点推定値周りの９５％信頼区間を示す。

【０３８７】

安全性分析：有害事象は、重症度、重篤度、及び試験治療との関連性で要約される。検査データ、バイタルサイン、ＰＦＴ及びＥＣＧは、ベースライン値と比較される。

【０３８８】

薬物動態分析：血漿ＰＫパラメータの決定には、アビラテロン、デカン酸アビラテロン、及び特定の既知のアビラテロン代謝物（すなわち、硫酸アビラテロン、Ｎ－オキシドアビラテロン、Ｎ－オキシド硫酸アビラテロン、Ｄ４アビラテロン、及び３－ケト－５－アルファアビラテロン）の血漿中レベルに基づく最大（C_{max}）及び最小（C_{min}）の観察濃度、C_{max}までの時間（T_{max}）、見かけの分布容積（Ｖｄ／Ｆ）、見かけの全身クリアランス（ＣＬ／Ｆ）、様々なＡＵＣ基準（AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{tau}）及び半減期を含むが、これらに限定されない可能性がある。

【０３８９】

薬力学的分析：前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）、血清テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン（ＤＨＥＡ）、硫酸デヒドロエピアンドロステロン（ＤＨＥＡ－Ｓ）、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン（ＤＨＴ）、プロゲステロン、コルチゾール、副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）、コルチコステロン、１１－デキソイコルチコステ

ロン（１１－ＤＯＣ）、及び１１－デオキシコルチゾールの決定。

【０３９０】

有効性分析（第２ａ相のみ）：治療群によるテストステロン応答を、２４週目での血清テストステロンレベル１ｎｇ／ｄＬ以下の達成、または２４週目でのテストステロンの９０％以下の低下；１ｎｇ／ｄＬ以下までの血清テストステロンレベルの時間経過及び変化；ならびに１ｎｇ／ｄＬ以下の血清テストステロンレベルの持続期間について表にする。臨床応答を、ＰＣＷＧ３応答基準、及び／またはＲＥＣＩＳＴ１．１及び／またはＰＳＡ応答及び／またはＣＴＣ基準を使用してコホートごとに表にする。ＲＰ２Ｄで治療された患者のＯＲＲ、ＤＯＲ、ＰＦＳ、及びＯＳについての要約統計を作成する。

【０３９１】

部分的な結果：試験進行中であるが、以下の結果は、数個のコホート及び特定の患者の予備的な薬物動態及び薬力学的アウトカムを示す。利用可能なデータに基づいて、第２相の推奨用量は、３か月（１２週間）毎に１回の約１２６０ｍｇのデカン酸アビラテロンである。本臨床研究のすべてのコホート１及び２は、プレドニゾン５ｍｇを経口で１日１回または２回投与して治療された。更に、すべてのコホート３～５は、デキサメタゾン０．５ｍｇを１日１回経口投与して治療された。これらのコホートについて本明細書に示す結果は、それに応じて理解されるべきである。

【０３９２】

血清ステロイドレベル：部分的な結果は、コホート１～５で、血清テストステロンレベルがベースラインから低下し、コホート５では１６８日目に最大９５％が観察され、コホート３及び４では、それぞれ、８０％及び８６％の低下が観察されたことを示す。以下の図３Ａ及び表３Ａを参照されたい。スクリーニングの平均値と投与前試料のサイクル１の１日目の平均値から計算した、ベースラインＴレベルの中央値は、７．４５ｎｇ／ｄＬであった。７２０ｍｇ以上を投与された患者では、１６人の患者のうち１３人のテストステロンレベルは、ベースラインと比較して９０％減少、または２８日目に１ｎｇ／ｄＬ以下に低下した値であった。

【表１０】

表３Ａ．血清テストステロン用量応答

試験日	コホート1 (n)	180 mg (%CFB)	コホート2 (n)	360 mg (%CFB)	コホート3 (n)	720 mg (%CFB)	コホート4 (n)	1260 mg (%CFB)	コホート5 (n)	1800 mg (%CFB)
1	3	0%	3	0%	4	0%	6	0%	6	0%
2	3	-33%	3	-11%	4	-41%	6	-51%	5	-41%
3	3	-42%	3	0%	4	-50%	6	-65%	5	-46%
5	3	-48%	3	-28%	4	-48%	6	-69%	5	-62%
7	3	-52%	3	-49%	4	-65%	6	-79%	5	-76%
10	3	-61%	3	-51%	4	-74%	6	-79%	5	-79%
14	3	-67%	3	-67%	4	-82%	6	-80%	6	-85%
21	3	-71%	3	-72%	4	-87%	6	-88%	5	-88%
28	3	-73%	3	-71%	4	-85%	6	-89%	6	-88%
42	3	-65%	3	-64%	4	-81%	6	-90%	5	-93%
56	3	-55%	2	-60%	3	-83%	6	-89%	5	-79%
70	3	-47%	2	-56%	3	-81%	5	-80%	6	-87%
77			2	-56%	3	-80%	6	-87%	5	-88%
84			2	-49%	3	-76%	6	-83%	4	-88%
112			1	-79%	3	-94%	6	-93%	3	-83%
140			1	-63%	3	-88%	4	-89%	2	-96%
168			1	-32%	3	-80%	3	-86%	2	-95%
196			1	-56%	3	-93%	2	-97%	2	-98%

【０３９３】

また、血清ＤＨＥＡ－Ｓ、ＤＨＥＡ、アンドロステンジオンのレベルが、ベースライン

から有意に低下することも観察された。図３Ｂ、図３Ｃ、及び図３Ｄを参照されたい。

【０３９４】

図３Ｅに示すように、ベースラインからのプロゲステロンの変化は有意ではなく、すべてのコホートで、すぐにベースラインに戻った。以下の表３Ｂも参照されたい。コホート５では、プロゲステロンレベルは最初の投与後の最初の２週間以内に上昇したが、６週目あたりにベースラインに戻り、２回目のサイクル中には、すべてのコホートでプロゲステロンレベルの有意な増加は観察されなかった。コホート４及び５の絶対血清プロゲステロンレベルについては、図１１Ｂも参照されたい。ＬＬＯＱは１．５９ｎＭであった。コホート１～３で観察された最大の血清プロゲステロンレベルは、２．５ｎＭであることに留意されたい。図３Ｆ及び図３Ｇは、コホート３、４、及び５における血清１１－デオキシコルチコステロン及びコルチコステロン応答を示し、この傾向は、上記のプロゲステロンレベルで観察されたものと同様である。第１のサイクルについて、下の表３Ｃに示すまとめを参照されたい。

【表１１】

表３Ｂ．血清プロゲステロン用量応答

試験日	コホート1 (n)	180 mg (%CFB)	コホート2 (n)	360 mg (%CFB)	コホート3 (n)	720 mg (%CFB)	コホート4 (n)	1260 mg (%CFB)	コホート5 (n)	1800 mg (%CFB)
1	3	0%	3	0%	4	0%	6	0%	6	0%
14	3	0%	3	37%	4	-1%	4	20%	6	165%
28	3	8%	3	8%	3	-2%	6	35%	6	86%
42							1	0%	2	0%
56	3	0%	3	0%	3	0%	5	0%	6	12%
70	2	0%					3	22%	3	0%
84			2	0%	3	0%	5	0%	5	8%
112							1	6%		
140							1	0%	1	0%
168			1	0%	3	6%	4	1%	2	-7%
196									2	52%
224					1	0%	1	0%	2	-7%
252			1	0%	1	0%	3	0%	2	0%

【表１２】

表３Ｃ．サイクル１中のプロゲステロン及びコルチコステロンの変化のまとめ
パーセント（%）

投与群	上流ステロイド	Day 14	Day 28	Day 56	Day 84
720 mg (N=4)	プロゲステロン	-1	-2	0	0
	コルチコステロン	49	27	9	-33
1,260 mg (N=6)	プロゲステロン	20	35	6	6
	コルチコステロン	184	490	19	32
1,800 mg (N=6)	プロゲステロン	165	86	12	13
	コルチコステロン	455	269	84	100

【０３９５】

ＰＳＡレベル：ベースラインのＰＳＡレベルの中央値は３．０１ｎｇ／ｍＬであった。部分的な結果は、ＰＳＡ５０が１６人の患者のうち１５人で観察されたことを示す（コホート３、４、及び５）。図７、図８Ａ、図８Ｂ、及び図１０を参照。ＰＳＡ９０は、患者１６名中８名で観察された。図９Ａ及び図９Ｂに示すように、本明細書のＰＲＬ－０２（デカン酸アビラテロンｉ．ｍ．）による治療後にＰＳＡ５０及び９０を達成した患者（化学療法を受けていないＣＲＰＣ）の割合は、酢酸アビラテロン（ＡＡ）及びエンザルタミド（Ｅｎｚａ）について報告された割合よりもはるかに高い。以下の表は、プロゲステロンレベルの上昇を伴わずに、観察されたＰＳＡの低下を更にまとめている。

【表１３】

表３Ｄ．プロゲステロン上昇を伴わないロバストなＰＳＡ活性
化学療法ナイーブＣＲＰＣ　ＰＳＡの１００％が５０％超低下；ＣＳＰＣ　Ｐｔの７５％が検出不可能なＰＳＡ‡

コホート	ＩＤ	用量（ｍｇ）	群	ベースラインのＰＳＡ	最良ＰＳＡ応答＊	来院	来院日のプロゲステロン（ｎＭ）ˆ	検出不可能なＰＳＡ#
5	０６－１５０１	１８００	ｍＣＲＰＣ	１９．１８	４８％	Ｃ１Ｄ８４	＜ＬＬＯＱ	無
5	０６－１５０２	１８００	ｍＣＳＰＣ	２．８３	－９９．６％	Ｃ２Ｄ８４	＜ＬＬＯＱ	有
5	０４－１５０３	１８００	ｍＣＳＰＣ	０．０３	－６７％	Ｃ１Ｄ８４	２．５４	有
5	０２－１５０４	１８００	ｍＣＲＰＣ	１０．０７	－９２．４	Ｃ１Ｄ２８	＜ＬＬＯＱ	無
5	０２－１５０５	１８００	ｍＣＳＰＣ	２１．９６	－９８％	Ｃ１Ｄ８４	０．５０	無
5	０４－１５０６	１８００	ｍＣＲＰＣ	０．５２	－５４％	Ｃ１Ｄ２８	＜ＬＬＯＱ	無
4	０６－１４０１	１２６０	ｍＣＲＰＣ	３９．５４	－９９．９７％	Ｃ３Ｄ８４	＜ＬＬＯＱ	有
4	０６－１４０２	１２６０	ｍＣＲＰＣ	１０．４３	－９３％	Ｃ４Ｄ２８	＜ＬＬＯＱ	無
4	０２－１４０３	１２６０	ｍＣＲＰＣ	１９．４５	－９８％	Ｃ４Ｄ２８	＜ＬＬＯＱ	無
4	０６－１４０４	１２６０	ｍＣＳＰＣ	０．０３	－６７％	Ｃ２Ｄ８４	＜ＬＬＯＱ	有
4	０２－１４０５	１２６０	ｍＣＲＰＣ	３１１．８０	－９４％	Ｃ１Ｄ５６	＜ＬＬＯＱ	無
4	０４－１４０６	１２６０	ｍＣＳＰＣ	３．１８	－８２％	Ｃ１Ｄ５６	２．９０†	無

‡７／７のＣＲＰＣ　Ｐｔｓ及び３／４のＣＳＰＣ　Ｐｔｓのこれまでの結果
＊検査値が超高感度アッセイＬＬＯＱ（０．０２ｎｇ／ｍＬ）未満の場合、ベースライン後のＰＳＡ値０．０１ｎｇ／ｍＬを応答の計算に使用した。
ˆプロゲステロンアッセイＬＬＯＱ＝１．５９ｎＭ；サイクル１後の２１個の試料のうち、２ｎＭを超えたものは２個のみ（２．６４、３．３４ｎＭ）、両方とも１８００ｍｇの用量
＃ＰＳＡ＜０．２ｎｇ／ｍＬ（臨床的に検出不可能）として定義；６つのＰＳＡ値のうち５つが、超高感度アッセイＬＬＯＱ　（０．０２ｎｇ／ｍＬ）未満
†２８日目と７０日目の値の平均。

【０３９６】

薬物動態結果：コホート１、２、３、４、及び５（それぞれ、１８０ｍｇ、３６０ｍｇ、７２０ｍｇ、１２６０ｍｇ、及び１８００ｍｇのデカン酸アビラテロン）に関する薬物動態分析の部分的な結果を、図４Ａ～図４Ｅに示す。コホート３では、患者０８－１３０１が、全コホート中で唯一、すべてのアビラテロン値についてＬＬＯＱ未満に留まっている患者であることに留意されたい。また、デカン酸アビラテロンについては、０８－１３０１でＡｂｉｄｅｃのごくわずかな増加が観察され、その後０ｎｇ／ｍｌに減少した。１８００ｍｇの用量（コホート５）で観察されたＣ$_{max}$は、第１サイクル（０～８４日）中に５．５５ｎｇ／ｍｌであり、第２サイクル中に２．８８ｎｇ／ｍｌであった。１２６０ｍｇの用量（コホート４）で観察されたＣ$_{max}$は、第１サイクル（０～８４日）中に

４．３２ｎｇ／ｍｌであり、第２サイクル中に５．１１ｎｇ／ｍｌであった。
【０３９７】
安全性の結果：部分的な結果もまた、すべてのコホート１～５の安全性プロファイルが優れていることを示している。ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼの上流でのステロイドのわずかな増加にもかかわらず、第１相試験では、これまでにミネラロコルチコイドの過剰に関連する安全性の問題は認められていない。ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼからの上流のステロイドの増加もまた、Ｚｙｔｉｇａで観察されるよりもはるかに少ない。
【０３９８】
患者１．この患者はコホート１に含まれ、デカン酸アビラテロン１８０ｍｇを投与した。本患者は６２歳で、ＣＳＰＣを有し、グリーソンスコア６以下を有し、左総腸骨及び大腿リンパ節の関与ならびに測定可能なＰＳＡで試験に参加した。患者は、デガレリクス（２０２１年３月～５月）及びリュープロリド（２０２１年６月開始）を受けた。２０２１年７月１２日にデカン酸アビラテロンを患者に注射したが、持続的なアンドロゲン抑制が観察された（治療２１～５６日目でテストステロンが５９～６１％低下）。図５を参照。患者は、テストステロンレベル１ｎｇ／ｄＬ以下に到達せず、臨床プロトコルに従って臨床試験を中止した。図５にも示すように、この患者では、ベースラインからのプロゲステロンの増加は観察されず、これは、デカン酸アビラテロンが優先的にＣＹＰ１７Ａ１リアーゼを阻害し、ＣＹＰ１７Ａ１ヒドロキシラーゼを阻害しないことを裏付ける。２０２１年９月２４日に、この患者は、エンザルタミド（Ｘｔａｎｄｉ）治療を開始した。フォローアップ分析及び試験後のＰＥＴ／ＣＴスキャンは、この患者が以前のリンパ節病変の完全な解消を達成し、ＰＳＡがＬＬＯＱ未満であったことを示す。
【０３９９】
患者２．この患者はコホート２に含まれ、デカン酸アビラテロン３６０ｍｇを投与した。本患者は６８歳の男性で、ＣＳＰＣを有し、グリーソンスコア７を有し、胸骨及び右腸骨に硬化性病変がある状態で試験に参加した。患者は、Ｌｕｐｒｏｎ（２０１１～２０１２）、放射線療法（２０１２年５月）、Ｅｌｉｇａｒｄ（２０１５）、ドセタキセル（２０１５）、Ｐｒｏｖｅｎｇｅ（２０１６）、Ｋｅｙｔｒｕｄａ（２０１８）、Ｌｕｐｒｏｎ（２０１８）、及びＸｔａｎｄｉ（２０１９年１０月～２０２１年６月）を受けた。この患者のステロイド応答を図６に示す。図６に示されるように、この患者はまた、持続的なアンドロゲン抑制を達成した。ベースライン（プロゲステロン）からベースラインに戻る一過性の「上流」ステロイドの増加があり、デカン酸アビラテロンがＣＹＰ１７Ａ１リアーゼを優先的にブロックすることを示唆している。
【０４００】
実施例４．デカン酸アビラテロン製剤の調製、及び安定性試験
本実施例では、１８０ｍｇ／ｍＬで種々のデカン酸アビラテロン製剤を調製し、それらの貯蔵安定性を試験するための手順を示す。製剤１は、添加された抗酸化剤を含有しない。製剤１を、窒素オーバーレイの有無にかかわらず、バイアルに充填した。製剤２は、抗酸化剤としてモノチオグリセロールを含有する。製剤２を、窒素オーバーレイ有で、バイアルに充填した。製剤３は、抗酸化剤としてα－トコフェロールを含有する。製剤３を、窒素オーバーレイ有で、バイアルに充填した。
【０４０１】
デカン酸アビラテロン原薬の調製は、２０２２年８月１８日に公開された国際公開第ＷＯ２０２２／１７４１３４号に記載されている。
【０４０２】
原薬（デカン酸アビラテロン）の分析のために、アッセイ、関連物質、及び保持時間による同定を、逆相高速液体クロマトグラフィー分析方法を使用して行う。分離は、３．０×１００ｍｍの寸法及び２．７μｍの粒径を使用して、Ａｄｖａｎｃｅｄ ｍａｔｅｒｉａｌｓ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｈａｌｏ Ｃ８逆相カラムで行う。直線勾配プログラム（２０分間）を、２５ｍＭの水性酢酸アンモニウム緩衝液、及びメタノールとアセトニトリルの混合物からなる移動相で使用する。作業標準溶液及び試料溶液を、メタノール希釈

剤中で調製する。典型的な注入量は５μＬであり、検出波長は２１０ｎｍである。
勾配プロファイル：
移動相Ａ：９０％水、１０％メタノール中２５ｍＭの酢酸アンモニウム
移動相Ｂ：９０％アセトニトリル、１０％メタノール中２５ｍＭの酢酸アンモニウム
【表１４】

時間（分）	移動相Ａ（％）	移動相Ｂ（％）
０	５０	５０
２０	５	９５
２５	５	９５
２５．１	５０	５０
３０	５０	５０

【０４０３】
製剤１～３の詳細を以下に示す。製剤１：各ｍＬ当たり、デカン酸アビラテロン、１８０．０ｍｇ、ベンジルアルコール、１００．０ｍｇ、安息香酸ベンジル、２００．０ｍｇ、コーン油（超精製）、適量～１．０ｍＬ。製剤２：各ｍＬ当たり、デカン酸アビラテロン、１８０．０ｍｇ、ベンジルアルコール、１００．０ｍｇ、安息香酸ベンジル、２００．０ｍｇ、モノチオグリセロール、２．０ｍｇ、コーン油（超精製）、適量～１．０ｍＬ。製剤３：各ｍＬ当たり、デカン酸アビラテロン、１８０．０ｍｇ、ベンジルアルコール、１００．０ｍｇ、安息香酸ベンジル、２００．０ｍｇ、α－トコフェロール、０．７５ｍｇ、コーン油（超精製）、適量～１．０ｍＬ。
【０４０４】
この試験で使用したバイアルは、１０ｍＬ、２０ｍｍ、透明ガラスクリンプバイアル、Ｂｌｏｗｂａｃｋ（Ｗｅｓｔ　ＩＤ６８０００３９０）である。ストッパは、Ｄａｔｗｙｌｅｒセラム２０ｍｍ、ＦＭ２５９／０　Ｏｍｎｉｆｌｅｘダークグレイ１型（材料コード１１００１０６６４）である。シールは、様々な２０ｍｍのフリップオフアルミニウムシールである。
【０４０５】
製剤１～３を調製し、包装するためのプロセスの簡単な説明を、以下に示す。配合容器として使用する１０００ｍＬまたは５００ｍＬのボトルまたはビーカーの清浄度を検査し、風袋重量（Ｔａｒｅ　Ｗｔ）を決定する。必要量の安息香酸ベンジルを添加する。必要量のベンジルアルコールを添加する。混合を開始する。溶液が均一になるまで混合する。該当する場合、必要量のモノチオグリセロールまたはα－トコフェロールを添加する。溶液が均一になるまで混合する。必要量の原薬を容器に添加する。ＮＬＴ３０分間、混合する。すべてのＡＰＩが溶解するまで、混合を継続する。ＡＰＩが溶解しない場合、コーン油を次の工程で添加して、溶解を補助することができる。ＡＰＩの溶解を補助するために、コーン油（超精製）を溶液に添加する。追加されていない場合は、この工程を観察セクションでＮ／Ａとして注記する。コーン油（超精製）を用いて、溶液を目標正味重量まで適量にする。溶液の新たな総重量及び正味重量を記録する。均一になるまで、溶液を混合する。ＰＶＤＦ０．２μｍフィルターを通して医薬品溶液を濾過し、スクリューキャップを備えた脱パイロジェン処理済みＰｙｒｅｘガラス容器に入れる。充填パラメータ（充填目標、５．４２ｇ／５．５ｍＬ）に基づいて、充填蠕動ポンプを較正する。１０ｍＬバイアルに５．５ｍＬを充填し、バイアルの正味重量を記録する。最初に充填した３個のバイアル、その後、１０番目のバイアル毎、最後に最後のバイアルの正味重量を記録する。バイアルを手動で栓をし、半自動クリンパーまたは手動クリンパー（利用可能性による）で密封する。該当する場合、いくつかのバイアルについては、栓をする前に窒素ヘッドスペースを添加しない。他のバイアルについては、各バイアルを濾過窒素で１０秒間オーバーレイした後、バイアルに栓をする。

【０４０６】
安定性試験：次の表は、初期（ｔ＝０）及び安定性で調製したバッチの試験方法及び合格基準を示す。
【表１５】

試験	方法	合格判定基準
外観	エンドユーザーが通常のユーザー条件下で観察するものに基づく試験下での、材料の一般的な外観	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液
微粒子（ＨＩＡＣ）	ＴＰ０００３６＊	ＮＭＴ６０００粒子≧１０μｍ； ＮＭＴ６００粒子≧２５μｍ
ＨＰＬＣアッセイ／ＲＳ	ＴＰ７７６１０＊＊	アッセイ：９０．０～１１０．０％ 関連物質：報告結果
溶液の色	Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２	報告結果

＊ＴＰ０００３６は、ＵＳＰ＜７８８＞及びＵＳＰ＜７８９＞に基づいている。
＊＊ＴＰ７７６１０は、以下に示すＨＰＬＣアッセイを使用している。

【０４０７】
また、調製した製剤を、以下の条件下で安定性試験にも供した。
【表１６】

	バイアル構成－反転	
	貯蔵条件	試料採取の時点
初期またはｔ＝０	２５℃／６０％ＲＨ	１、２、３、及び９か月
	４０℃／７５％ＲＨ	１、２、３、及び９か月

【０４０８】
デカン酸アビラテロンのコーン油溶液の分析のために、アッセイ、関連物質、及び保持時間による同定を、逆相高速液体クロマトグラフィー分析方法を使用して行う（ＴＰ７７６１０）。分離を、４．６×１００ｍｍの寸法及び３．５μｍの粒径、カラム温度、４５℃、流量、１．５ｍＬ／分を使用して、ＸＢｒｉｄｇｅシールドＲＰ１８逆相カラムで行う。直線勾配プログラム（２５分）を、４０ｍＭの水性重炭酸アンモニウム緩衝液及びメタノール（ＡＣＮ）とアセトニトリルとの混合物からなる移動相で使用する。作業標準溶液及び試料溶液を、イソプロピルアルコール希釈剤中で調製する。典型的な注入量は１０μＬであり、検出波長は２５４ｎｍである。
勾配プロファイル：
移動相Ａ：５０：２５：２５　４０ｍＭ重炭酸アンモニウム緩衝液：ＭｅＯＨ：ＡＣＮ
移動相Ｂ：５０：５０　ＭｅＯＨ：ＡＣＮ

【表１７】

時間（分）	移動相Ａ（％）	移動相Ｂ（％）
０	１００	０
２５	０	１００
３５	０	１００
３５．１	１００	０
４０	１００	０

【０４０９】

安定性試験の結果：

表４Ａ．　反転した２５℃／６０％ＲＨで窒素ヘッドスペースを含まない製剤１の安定性

	時点	０か月	１か月	２か月	３か月	９か月
試験	方法	合格判定基準	結果	結果	結果	結果
外見		報告結果	適合；微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液
微粒子（ＨＩＡＣ）	０００３６	１０μｍ：報告結果 ２５μｍ：報告結果	７粒子 ２粒子	予定なし	予定なし	６粒子 ３粒子	予定なし
ＨＰＬＣアッセイ	７７６１０	報告結果（ＬＣ％）	９９．７	９９．２	９９．６	９８．６	９８．５
ＨＰＬＣ関連物質	７７６１０	任意の個別の不純物：報告結果（ＲＲＴ／％） 総不純物：報告結果（％）	１．３８／０．１０ ０．１０	１．３９／０．１１ ０．１１	１．２２／０．１０ ０．１０	０．９０／０．１０ １．２０／０．１０ １．２２／０．１４ ０．３４	０．９０／０．１０ １．１９（約１．１９２）／０．１９ １．２１（約１．２１１）／０．３３ １．２４／０．１２ ０．７４
溶液の色　Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２	７９０２１＊	報告結果	Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない	ＥＰの溶液の色：Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ４より濃いが、Ｙ３よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ４より濃いが、Ｙ３よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ３より濃いが、Ｙ２よりは濃くない

＊方法７９０２１は、Ｐｈ．　Ｅｕｒ．２．２．２に基づく。

【表１９】

表４Ｂ．　反転した４０℃／７５％ＲＨで窒素ヘッドスペースを含まない製剤１の安定性

試験	方法	合格判定基準	時点	１か月	２か月	３か月	９か月
外見		報告結果		微粒子状または異物は異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液
微粒子（ＨＩＡＣ）	００００３６	１０μｍ：報告結果 ２５μｍ：報告結果		予定なし	予定なし	３粒子 ２粒子	予定なし
ＨＰＬＣアッセイ	７７６１０	報告結果（ＬＣ％）		９９．６	９９．２	９８．４	９８．７
ＨＰＬＣ関連物質	７７６１０	任意の個別の不純物：報告結果（ＲＲＴ／％） 総不純物：報告結果（％）		０．９０／０．１２ ０．１２／１．１９（１．１９） １．１９／０．１０ ０．１４／０．１９５ １．２２／１．１９（１．１９５） ０．１２／０．１２ １．３９／１．２０／０．１２５ ０．１０／１．２１／０．１５ １．２２（１．２１０） ０．４８／１．２２（１．２１０） ７）／　０．１９ １．２２（１．２１２） ９）／　０．１３ ０．９３	０．９０／０．１３ １．１９／０．１４ １．２０（１．１９６）／０．１ １．２０（１．１９８）／０．１ １．２２（１．２１５）／０．２ １．２２（１．２１８）／０．２ １．２２（１．２２１）／０．１ ５ １．２４／０．１０ １．２３	０．９０／０．１５ １．１９（約１．１８７）／０．３１ １．１９（約１．１９２）／０．２６ １．２１（約１．２１１）／０．３６ １．２１（約１．２１４）／０．３８ １．６９
溶液の色　Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２	７９０２１	報告結果		ＥＰの溶液の色：Ｙ３より濃いが、Ｙ２よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ３より濃いが、Ｙ２よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ２より濃いが、Ｙ１よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ１より強い

表４Ｃ．　反転した２５℃／６０％ＲＨで窒素ヘッドスペースを含む製剤１の安定性

	時点	０か月	１か月	２か月	３か月	９か月
試験	方法	合格判定基準	結果	結果	結果	結果	結果
外見		報告結果	適合；微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液
微粒子（ＨＩＡＣ）	０００３６	１０μｍ：報告結果 ２５μｍ：報告結果	１３粒子 ５粒子	予定なし	予定なし	１粒子 １粒子	予定なし
ＨＰＬＣアッセイ	７７６１０	報告結果（ＬＣ％）	１００．１	９９．３	９９．５	９８．６	９９．２
ＨＰＬＣ関連物質	７７６１０	任意の個別の不純物：報告結果 （ＲＲＴ／％）　総不純物：報告結果（％）	１．３８／０．１０ ０．１０	１．３９／０．１１ ０．１１	１．３９／０．１０ ０．１０	１．３９／０．１０ ０．１０	１．１９（約１．１９２）／０．２２ １．２１（約１．２１１）／０．３２ ０．５４
溶液の色　Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２	７９０２１	報告結果	Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない	ＥＰの溶液の色：Ｙ６より濃いが、Ｙ５よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ４より濃いが、Ｙ３よりは濃くない

表４Ｄ．反転した４０℃／７５％ＲＨで窒素ヘッドスペースを含む製剤１の安定性

	時点	１か月	２か月	３か月	９か月
試験	方法	合格判定基準	結果	結果	結果	結果
外見		報告結果	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液
微粒子（ＨＩＡＣ）	０００３６	１０μｍ：報告結果 ２５μｍ：報告結果	予定なし	予定なし	２粒子 １粒子	予定なし
ＨＰＬＣアッセイ	７７６１０	報告結果（ＬＣ％）	９９．４	９９．７	９９．２	９９．７
ＨＰＬＣ関連物質	７７６１０	任意の個別の不純物：報告結果（ＲＲＴ／％） 総不純物：報告結果（％）	１．１９／０．１３ １．２２／０．１１ １．３９／０．１２ ０．３６	１．２２／０．１１ ０．１１	１．２２（１．２１５）／０．１０ １．２２（１．２１８）／０．１２ ０．２１	１．１９（約１．１８７）／０．１３ １．１９（約１．１９２）／０．１５ １．２１（約１．２１１）／０．１７ １．２１（約１．２１４）／０．１８ ０．６２
溶液の色　Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２	７９０２１	報告結果	ＥＰの溶液の色：Ｙ４より濃いが、Ｙ３よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ４より濃いが、Ｙ３よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ３	ＥＰの色：Ｙ２より濃いが、Ｙ１よりは濃くない

【表２２】

表４Ｅ．反転した２５℃／６０％ＲＨで窒素ヘッドスペースを含む製剤２の安定性

時点			０か月	１か月	２か月	３か月	９か月
試験	方法	合格判定基準	結果	結果	結果	結果	結果
外見		報告結果	適合；微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液
微粒子（ＨＩＡＣ）	０００３６	１０μｍ：報告結果 ２５μｍ：報告結果	１３粒子 ４粒子	予定なし	予定なし	２粒子 １粒子	予定なし
ＨＰＬＣアッセイ	７７６１０	報告結果（ＬＣ％）	１００．３	９９．６	９９．５	９９．４	１００．２
ＨＰＬＣ関連物質	７７６１０	任意の個別の不純物：報告結果 （ＲＲＴ／％）　総不純物：報告結果（％）	１．３８／０．１０ ０．１０	１．３９／０．１１ ０．１１	１．３９／０．１０ ０．１０	１．３９／０．１０ ０．１０	＜０．１０ ＜０．１０
溶液の色Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２	７９０２１	報告結果	Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない	ＥＰの溶液の色：Ｙ６より濃いが、Ｙ５よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ６より濃いが、Ｙ５よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ６より濃いが、Ｙ５よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない

表４Ｆ．反転した４０℃／７５％ＲＨで窒素ヘッドスペースを含む製剤２の安定性

	時点	１か月	２か月	３か月	９か月
試験	方法	合格判定基準	結果	結果	結果	結果
外見		報告結果	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液
微粒子（ＨＩＡＣ）	０００３６	１０μｍ：報告結果 ２５μｍ：報告結果	予定なし	予定なし	３粒子 ２粒子	予定なし
ＨＰＬＣアッセイ	７７６１０	報告結果（ＬＣ％）	１００．２	１００．２	９８．９	１００．５
ＨＰＬＣ関連物質	７７６１０	任意の個別の不純物：報告結果 （ＲＲＴ／％）　総不純物：報告結果（％）	１．３９／０．１１ ０．１１	未知の不純物＜０．１０ ＜０．１０	未知の不純物＜０．１０ ＜０．１０	＜０．１０ ＜０．０１
溶液の色　Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２	７９０２１	報告結果	ＥＰの溶液の色：Ｙ６より濃いが、Ｙ５よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ６より濃いが、Ｙ５よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ６より濃いが、Ｙ５よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない

【表２４】

表４Ｇ．反転した２５℃／６０％ＲＨで窒素ヘッドスペースを含む製剤３の安定性

試験	方法	合格判定基準	時点 0か月 結果	1か月 結果	2か月 結果	3か月 結果	9か月 結果
外見		報告結果	適合：微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	黒色繊維を含む、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液
微粒子（ＨＩＡＣ）	０００３６	１０μｍ：報告結果 ２５μｍ：報告結果	９粒子 ２粒子	予定なし	予定なし	１粒子 １粒子	予定なし
ＨＰＬＣアッセイ	７７６１０	報告結果（ＬＣ％）	９９．７	９９．３	９９．２	９８．９	９９．５
ＨＰＬＣ関連物質	７７６１０	任意の個別の不純物：報告結果（ＲＲＴ／％） 総不純物：報告結果（％）	１．３８／０．１０ ０．１０	１．３９／０．１１ ０．１１	１．３９／０．１０ ０．１０	１．２０／０．１３ １．２２／０．１８ ２ １．３９／０．１１１）／０．３２ ０ ０．３４	１．１９（約１．１９２）／０．２ １．２（約１．２ １．１１）／０．３２ ０ ０．６０
溶液の色　Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２	７９０２１	報告結果	Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない	ＥＰの溶液の色：Ｙ６より濃いが、Ｙ５よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ６よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ５よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ４よりは濃くない

【表２５】

表４H．反転した４０℃／７５％ＲＨで窒素ヘッドスペースを含む製剤３の安定性

試験	方法	合格判定基準	時点	１か月	２か月	３か月	９か月
外見		報告結果		微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液	微粒子状または異物を視覚的に含まない、透明でわずかに黄色の溶液
微粒子（ＨＩＡＣ）	０００３６	１０μｍ：報告結果 ２５μｍ：報告結果		予定なし	予定なし	３粒子 １粒子	予定なし
ＨＰＬＣアッセイ	７７６１０	報告結果（ＬＣ％）		９８．８	９９．４	９８．９	９９．３
ＨＰＬＣ関連物質	７７６１０	任意の個別の不純物：報告結果（ＲＲＴ／％） 総不純物：報告結果（％）		１．１９／０．１７ １．２２／０．１４ １．３９／０．１２ ０．４４	１．２２／０．１０ １．３９／０．１０ ０．２０	１．２２／０．１２ １．３９／０．１０ ０．２２	１．１９（約１．１９２）／０．１７ １．２１（約１．２１１）／０．１４ １．２１（約１．２１４）／０．１５ ０．４５
溶液の色　Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２	７９０２１	報告結果		ＥＰの溶液の色：Ｙ５より濃いが、Ｙ４よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ４より濃いが、Ｙ３よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ４より濃いが、Ｙ３よりは濃くない	ＥＰの色：Ｙ３よりは濃いが、Ｙ２よりは濃くない

【０４１０】

結論：上に示したように、抗酸化剤としてモノチオグリセロールを使用すると、デカン酸アビラテロンの安定性が増加し、２５℃／６０％ＲＨまたは４０℃／７５％で最大３か月保存した場合、色の変化が最も少なく、総不純物の総量が最も少なくなる。これは、５℃で最適に保存される以前のデカン酸アビラテロン製剤に比べて、有意な改善を表している。

【０４１１】

実施例５．注射用デカン酸アビラテロン溶液の製造

ＩＭ注射用デカン酸アビラテロン溶液１８０ｍｇ／ｍＬの製造プロセスで通常実行され

る工程を示すフローチャートを、図１２に提供する。プロセスの工程の簡単な説明を、以下に示す。

【０４１２】

配合：賦形剤を添加する前に、混合容器を窒素ＮＦでパージする。デカン酸アビラテロン溶液の配合は、混合容器において必要な約５０％の超精製コーン油で開始した。ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、及びモノチオグリセロールを加え、視覚的に均一になるまで混合する。ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、及びモノチオグリセロールを混合しながら、窒素オーバーレイを加える。次いで、デカン酸アビラテロンを分割して添加し、完全に溶解するまで混合する。超精製コーン油を、目標重量まで添加する。均質になるまで撹拌しながら、窒素オーバーレイをバルク溶液に添加する。

【０４１３】

濾過：バルク溶液を、バイオバーデン低減フィルターを通して濾過する。バイオバーデンの試料は、バイオバーデンフィルター後に採取する。

【０４１４】

バイオバーデンが低減したバルク溶液は、滅菌バルク溶液を得るために直列の２つの冗長滅菌フィルターを通して濾過される。両方の滅菌フィルターのポストフィルター完全性試験を行う。

【０４１５】

無菌充填：窒素オーバーレイを、プレフラッシュステーション及びストッパステーションのマニホールドで導入する。滅菌濾過溶液５ｍＬを１０ｍＬバイアルに無菌で充填し、栓をしてバイアルを密封する。目標充填体積は５．５ｍＬ（除去できる体積についてはＵＳＰ＜１１５１＞のガイダンスによる）で、目標重量範囲＝５．４２ｇ＋／－３％、または５．２６ｇ～５．５８ｇである。バイアルの重量を、開始時に、充填の途中及び充填の終了時にトレイごとの代表的なバイアルでチェックする。

【０４１６】

キャッピング及び目視検査：バイアルはキャップされ、次いで、１００％目視検査される。合格したバイアルはバルク包装され、包装及びラベリング作業に移される。

【０４１７】

本開示内で言及される各参考文献は、それらのそれぞれの全体が本明細書に組み込まれる。

【０４１８】

属として記載される本開示の態様に関して、すべての個々の種は、個々に検討される本開示の別々の態様である。本開示の態様が、ある特徴を「含む」として記載されている場合、その特徴「からなる」または「本質的になる」実施形態も企図される。

【０４１９】

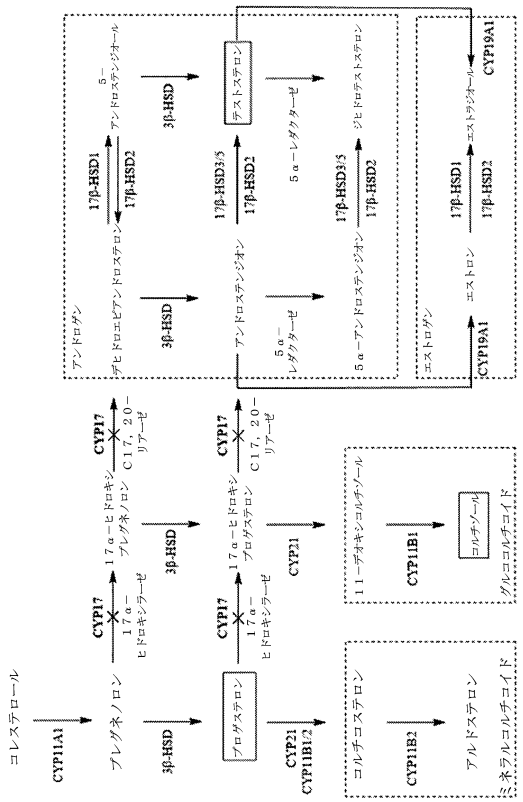
本明細書に記載される様々な態様、実施形態、及び選択肢のいずれも、いずれかの及びすべての変形例として組み合わせることができる。

【０４２０】

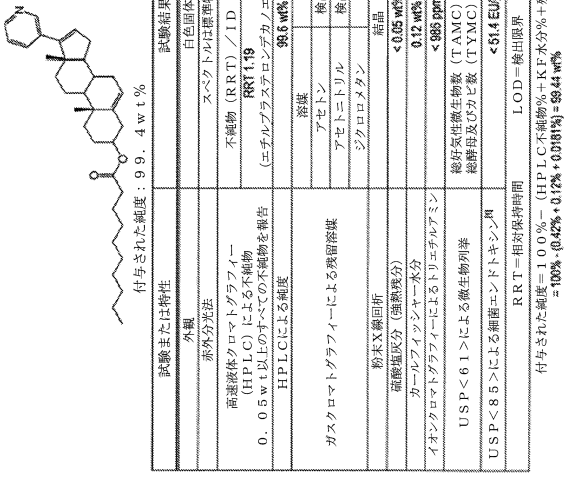
ここで、本発明のいくつかの実施形態を説明してきたが、前述のものは、単なる例示であり、例示としてのみ提示したものであり、限定されないことは、当業者には明らかであるはずである。多数の改変及び他の実施形態が、当業者の範囲内であり、本発明及びそれに対する均等物の範囲内にあることが企図されている。本発明の変形は当業者には容易に明らかであり、本発明は、それらの代替物を含むことが意図されていることが理解されよう。更に、当業者には多くの修正が容易に想起されるであろうことから、本発明を、図示された及び説明された正確な構成及び操作に限定することは望ましくなく、したがって、すべての適切な変形及び均等物が、本発明の範囲内に当てはまるものとして使用され得る。

【図面】

【図１】



【図２】

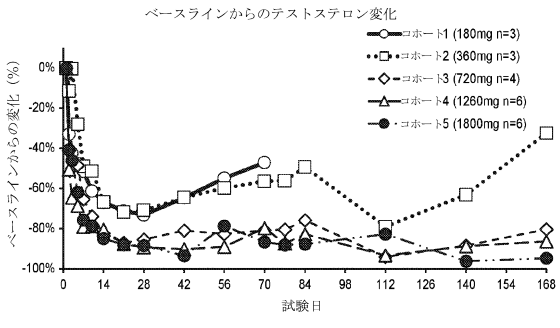


試験または特性	試験結果		
外観	白色固体		
赤外分光法	スペクトルは標準物質と一致		
高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）による不純物０．０５ｗｔ以上のすべての不純物を報告	不純物（ＲＲＴ）／ＩＤ		結果（wt%）
	（エチルプラステロンデカノエート）	RRT 1.19	0.42
ＨＰＬＣによる純度	99.6 wt%		
ガスクロマトグラフィーによる残留溶媒	溶媒		発見された量
	アセトン		検出されず (LOD = 3 ppm)
	アセトニトリル		検出されず (LOD = 8 ppm)
	ジクロロメタン		181 ppm
粉末Ｘ線回析	結晶		
硫酸塩灰分（強熱残分）	< 0.05 wt%		
カールフィッシャー水分	0.12 wt%		
イオンクロマトグラフィーによるトリエチルアミン	< 988 ppm		
ＵＳＰ＜６１＞による微生物列挙	総好気性微生物数（ＴＡＭＣ）：５０ＣＦＵ／ｇ未満 総酵母及びカビ数（ＴＹＭＣ）：５０ＣＦＵ／ｇ未満		
ＵＳＰ＜８５＞による細菌エンドトキシン[1]	< 51.4 EU/g		
ＲＲＴ＝相対保持時間	ＬＯＤ＝検出限界		

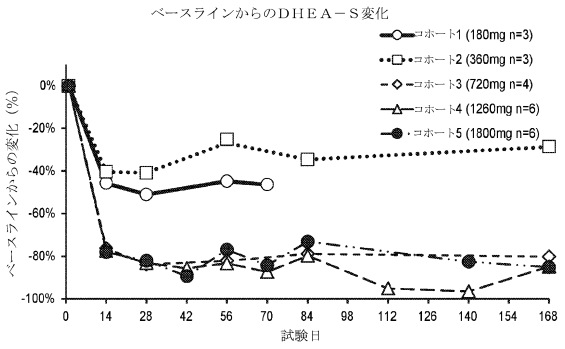
付与された純度＝１００％－（ＨＰＬＣ不純物％＋ＫＦ水分％＋残留溶媒％）
= 100% - (0.42% + 0.12% + 0.0181%) = 99.44 wt%

付与された純度：９９．４ｗｔ％

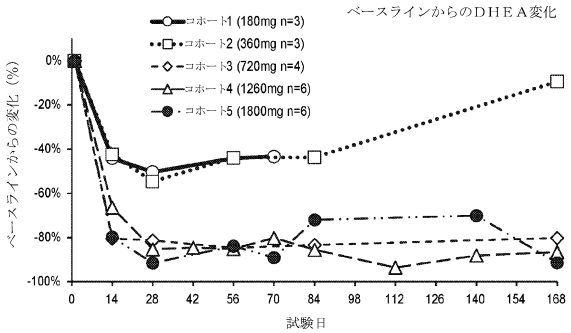
【図３Ａ】



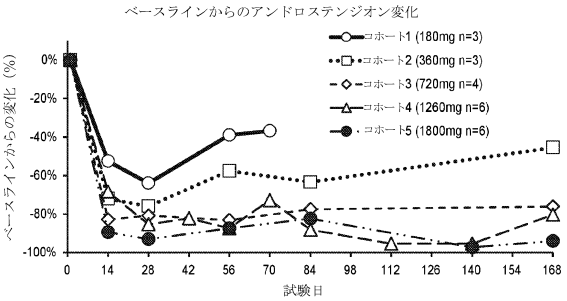
【図３Ｂ】



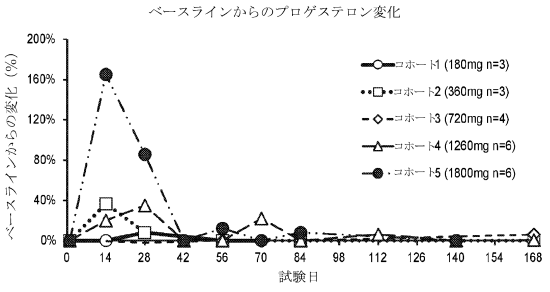
【図３Ｃ】



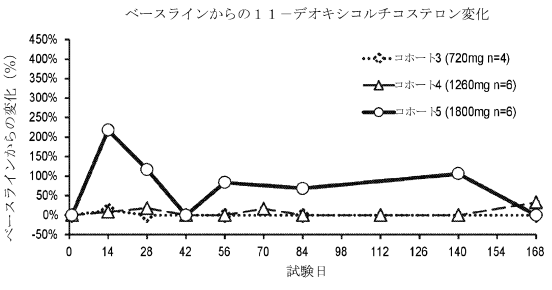
【図３Ｄ】



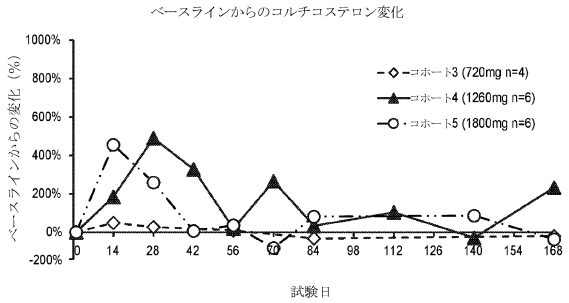
【図３Ｅ】



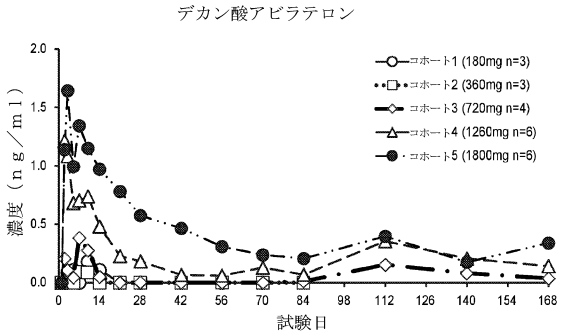
【図３Ｆ】



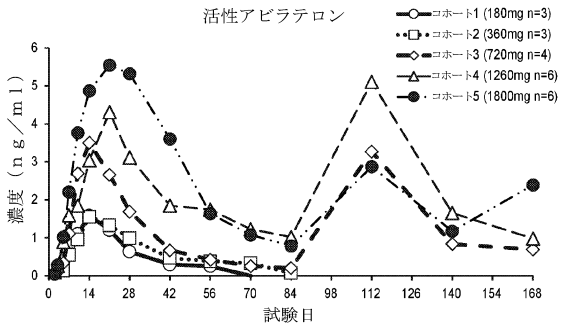
【図３Ｇ】



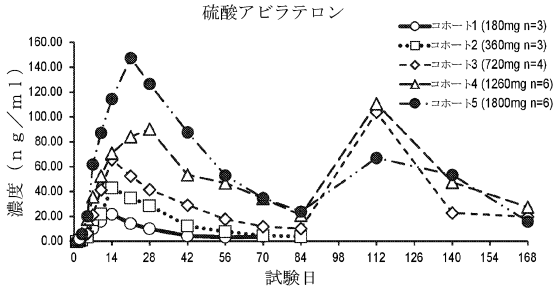
【図４Ａ】



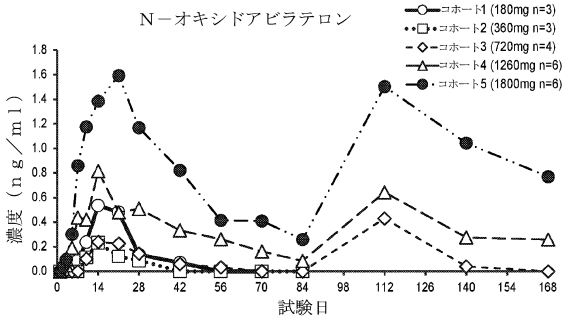
【図４Ｂ】



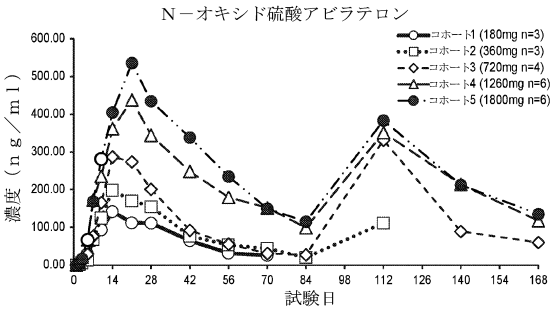
【図４Ｃ】



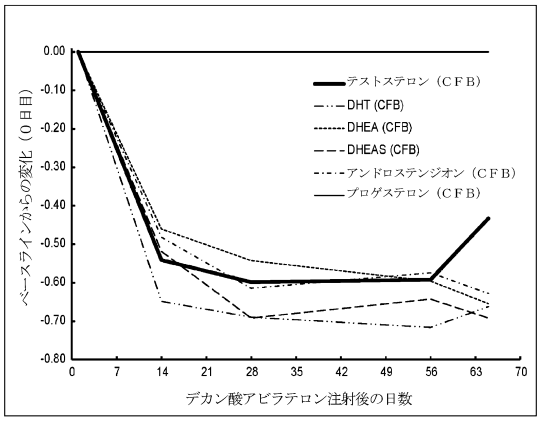
【図４Ｄ】


Ｎ－オキシドアビラテロン
コホート1 (180mg n=3)
コホート2 (360mg n=3)
コホート3 (720mg n=4)
コホート4 (1260mg n=6)
コホート5 (1800mg n=6)
濃度（ｎｇ／ｍｌ）
試験日

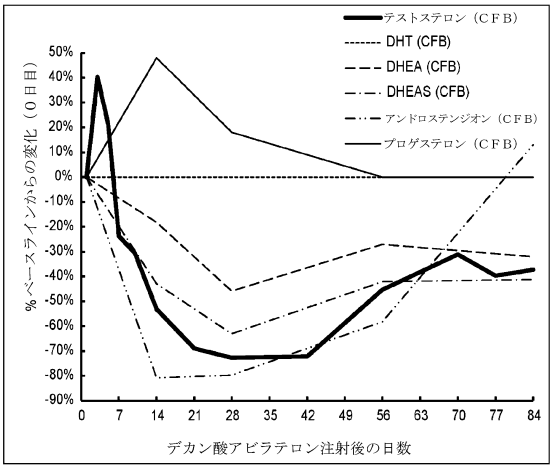
【図４Ｅ】


Ｎ－オキシド硫酸アビラテロン
コホート1 (180mg n=3)
コホート2 (360mg n=3)
コホート3 (720mg n=4)
コホート4 (1260mg n=6)
コホート5 (1800mg n=6)
濃度（ｎｇ／ｍｌ）
試験日

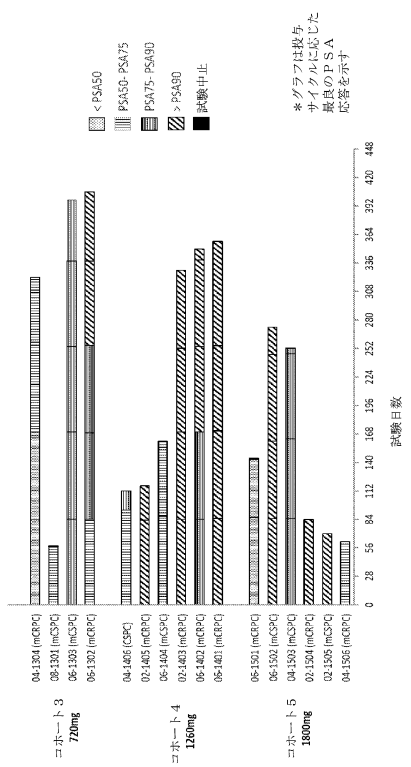
【図５】


テストステロン（ＣＦＢ）
DHT (CFB)
DHEA (CFB)
DHEAS (CFB)
アンドロステンジオン（ＣＦＢ）
プロゲステロン（ＣＦＢ）
ベースラインからの変化（０日目）
デカン酸アビラテロン注射後の日数

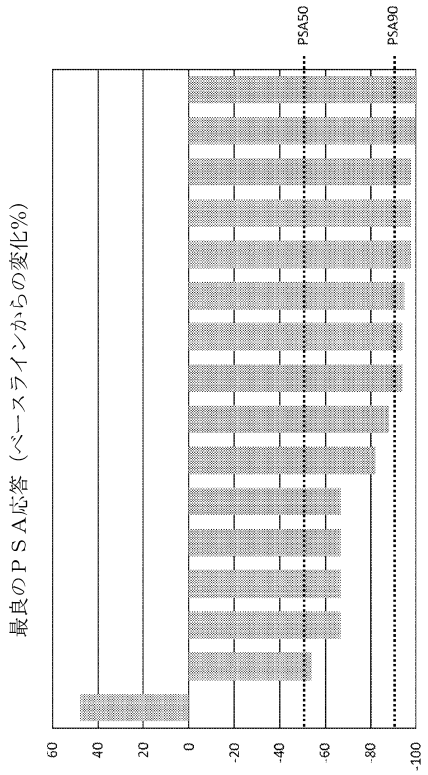
【図６】


テストステロン（ＣＦＢ）
DHT (CFB)
DHEA (CFB)
DHEAS (CFB)
アンドロステンジオン（ＣＦＢ）
プロゲステロン（ＣＦＢ）
％ベースラインからの変化（０日目）
デカン酸アビラテロン注射後の日数

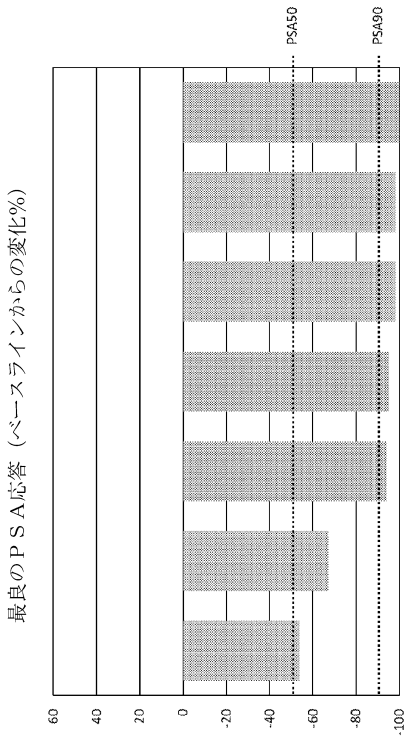
【図７】



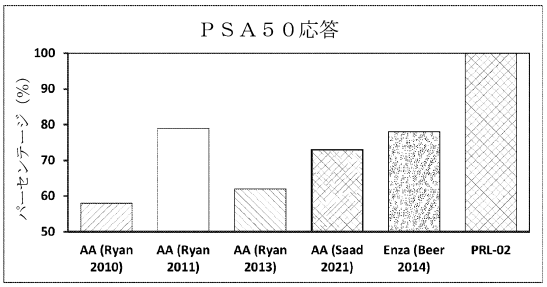
【図８Ａ】



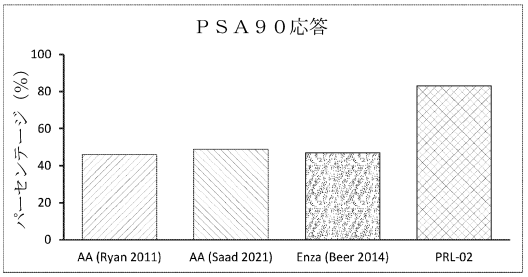
【図８Ｂ】



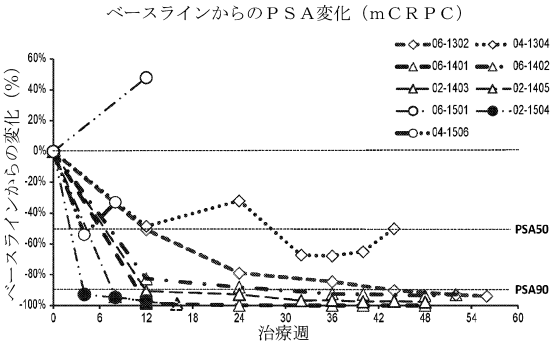
【図９Ａ】



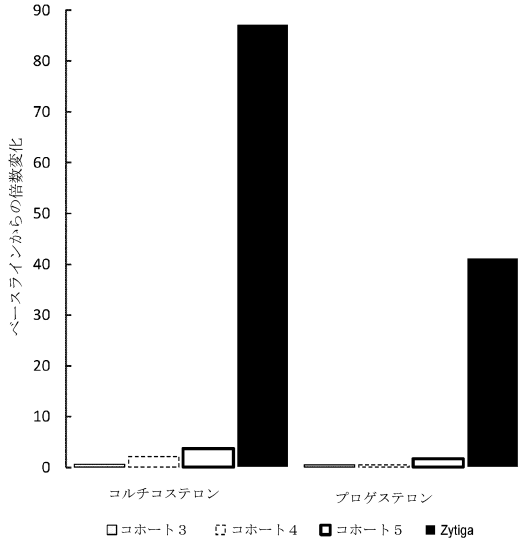
【図９Ｂ】



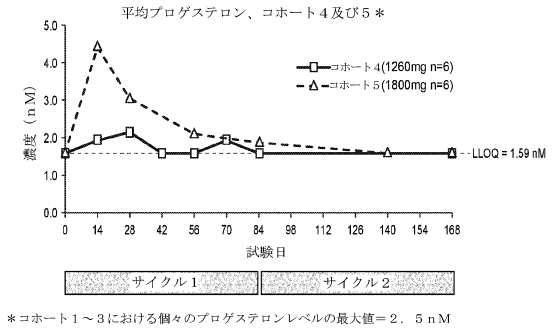
【図１０】



【図１１Ａ】

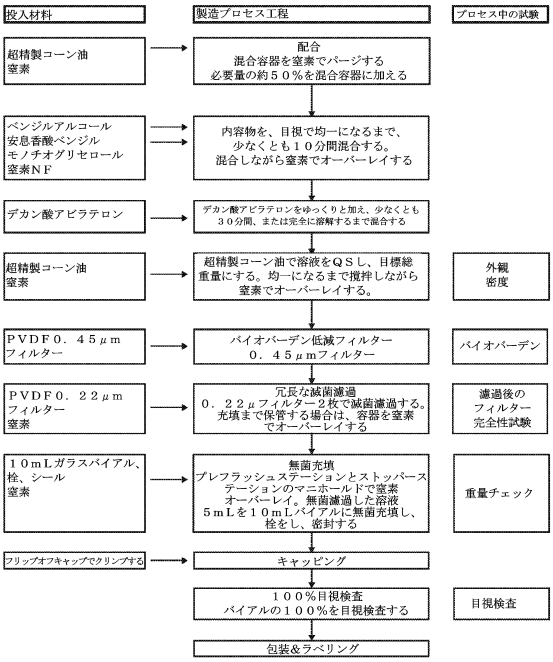


【図１１Ｂ】



＊コホート１～３における個々のプロゲステロンレベルの最大値＝２．５ｎＭ

【図１２】


投入材料
製造プロセス工程
プロセス中の試験
超精製コーン油
窒素
配合
混合容器を窒素でパージする
必要量の約５０％を混合容器に加える
ベンジルアルコール
安息香酸ベンジル
モノチオグリセロール
窒素ＮＦ
内容物を、目視で均一になるまで、
少なくとも１０分間混合する。
混合しながら窒素でオーバーレイする
デカン酸アビラテロン
デカン酸アビラテロンをゆっくりと加え、少なくとも
３０分間、または完全に溶解するまで混合する
超精製コーン油
窒素
超精製コーン油で溶液をＱＳし、目標総
重量にする。均一になるまで撹拌しながら
窒素でオーバーレイする。
外観
密度
ＰＶＤＦ０．４５μｍ
フィルター
バイオバーデン低減フィルター
０．４５μｍフィルター
バイオバーデン
ＰＶＤＦ０．２２μｍ
フィルター
窒素
冗長な滅菌濾過
０．２２μフィルター２枚で滅菌濾過する。
充填まで保管する場合は、容器を窒素
でオーバーレイする
濾過後の
フィルター
完全性試験
１０ｍＬガラスバイアル、
栓、シール
窒素
無菌充填
プレフラッシュステーションとストッパース
テーションのマニホールドで窒素
オーバーレイ。無菌濾過した溶液
５ｍＬを１０ｍＬバイアルに無菌充填し、
栓をし、密封する
重量チェック
フリップオフキャップでクリンプする
キャッピング
１００％目視検査
バイアルの１００％を目視検査する
目視検査
包装＆ラベリング

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/013116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/58 A61P35/00 A61P35/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2023/038933 A1 (PROPELLA THERAPEUTICS INC [US]) 16 March 2023 (2023-03-16) claims 1,38	1-97
X	US 2020/281945 A1 (SHARP MATTHEW J [US] ET AL) 10 September 2020 (2020-09-10) claims 15-23	1-62, 64-97

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 June 2023	12/06/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bonzano, Camilla

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/013116

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "A phase 1/2a, open-label, multicenter study of intramuscular (IM) abiraterone decanoate (PRL-02) depot in patients with advanced prostate cancer (NCT04729114). ¦ Journal of Clinical Oncology", , 1 January 2021 (2021-01-01), XP093051039, Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS5090 [retrieved on 2023-06-01] the whole document	1-8, 11-13, 16, 18-22, 31,32, 34,36, 54, 59-62, 65-76, 79,81, 91,92,97
X	Anonymous: "Abiraterone decanoate (PRL-02): Pharmacology of a single intramuscular (IM) depot injection compared to oral abiraterone acetate (AA) in intact male rats. ¦ Journal of Clinical Oncology", , 16 February 2022 (2022-02-16), XP9544705, Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.160 [retrieved on 2023-06-01] abstract	1-8, 11-13, 16, 18-22, 31,32, 34,36, 54, 59-63, 65-76, 79,81, 91,92,97
X	Anonymous: "Abiraterone decanoate (AD): Potent and long-acting activity of a novel intramuscular (IM) abiraterone prodrug depot in a castrate monkey model. ¦ Journal of Clinical Oncology", , 1 January 2021 (2021-01-01), XP2805809, Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.78 [retrieved on 2023-06-01] the whole document	1-8, 11-13, 16, 18-22, 31,32, 34,36, 54, 59-63, 65-76, 79,81, 91,92,97

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/013116

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2023038933 A1	16-03-2023	NONE	
US 2020281945 A1	10-09-2020	AU 2020232706 A1	16-09-2021
		CA 3131034 A1	10-09-2020
		CN 114026106 A	08-02-2022
		EP 3935068 A1	12-01-2022
		IL 286048 A	31-10-2021
		JP 2022523819 A	26-04-2022
		KR 20210136072 A	16-11-2021
		US 2020281945 A1	10-09-2020
		US 2020368255 A1	26-11-2020
		WO 2020180942 A1	10-09-2020

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*15/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/08		
Ａ６１Ｐ	*35/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ａ６１Ｋ	*47/14*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14		
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２３	
Ａ６１Ｋ	*31/4166*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*31/573*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
			Ａ６１Ｋ	31/4166		
			Ａ６１Ｋ	31/573		

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＰＹＲＥＸ

(72)発明者 １２０， スイート １２０‐３， ケアオブ プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド
ムーア， ジュニア， ウィリアム アール．
アメリカ合衆国， ノースカロライナ州， ピッツボロ， モゼイク ブールバード １２０， スイート １２０‐３， ケアオブ プロペラ セラピューティクス インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4C076 BB11 BB15 CC17 CC27 CC30 DD37 DD37A DD45 DD45A DD46A EE53A FF02 FF12
4C084 AA19 MA02 MA17 MA55 MA66 NA05 ZA811 ZB261 ZC101 ZC201 ZC422 ZC511 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC38 DA10 DA12 MA01 MA02 MA04 MA17 MA55 MA66 NA05 NA14 NA15 ZA81 ZB26 ZC10 ZC20 ZC41 ZC51 ZC75