

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-500864

(P2020-500864A)

(43) 公表日 令和2年1月16日 (2020.1.16)

| | | |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F 1 | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 31/568 (2006.01) | A 6 1 K 31/568 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 15/08 (2006.01) | A 6 1 P 15/08 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁)

| | | | |
|--------------------|------------------------------|----------|----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2019-528756 (P2019-528756) | (71) 出願人 | 514019442 |
| (86) (22) 出願日 | 平成29年11月30日 (2017.11.30) | | リボカイン インコーポレーテッド |
| (85) 翻訳文提出日 | 令和1年7月23日 (2019.7.23) | | アメリカ合衆国、ユタ州 84108、ソ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2017/064083 | | ルト レイク シティ、スイート 202 |
| (87) 国際公開番号 | W02018/102618 | | , 675 アラビーン ドライブ |
| (87) 国際公開日 | 平成30年6月7日 (2018.6.7) | (74) 代理人 | 110001656 |
| (31) 優先権主張番号 | 62/428,167 | | 特許業務法人谷川国際特許事務所 |
| (32) 優先日 | 平成28年11月30日 (2016.11.30) | (72) 発明者 | チダムバラム, ナチアッパン |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US) | | アメリカ合衆国 84070 ユタ州, サ |
| (31) 優先権主張番号 | 62/428,317 | (72) 発明者 | ンディ, 8410 ハンドカート ウエイ |
| (32) 優先日 | 平成28年11月30日 (2016.11.30) | | ナチャエガリ, サティッシュ クマール |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US) | | アメリカ合衆国 84117 ユタ州, ホ |
| | | | ラディ, 1923 イースト 4500 |
| | | | サウス |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 経口トリデカン酸テストステロン療法

(57) 【要約】

本開示は、テストステロン補充療法のための方法及び組成物を提供する。当該方法及び組成物は、漸増又は用量調節を必要とせず、かつ、容認し難い高いテストステロン濃度を防止しつつ治療有効量のテストステロンエステルを与える、固定用量の投与計画を採用する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

内因性テストステロンが欠乏していること又はないことに関連する状態である男性において血清テストステロン濃度を正常な性腺機能正常範囲に回復する方法であって、固定用量の投与計画において、治療有効量のトリデカン酸テストステロン（T 1 3）を含む医薬組成物を、食物と共に経口投与することを含む、方法。

【請求項 2】

組成物が、添加剤をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記固定用量の投与計画は、750 から 1150 mg である 1 日当たりの総用量の T 1 3 を与える、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記固定用量の投与計画は、組成物を 1 日 1 回または 2 回投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

組成物は、硬カプセル又は軟カプセルの形態である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記組成物の単位剤形が、約 100 ~ 500 mg の T 1 3 を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

血清テストステロン（T）濃度が一貫して $> 2500 \text{ ng/dl}$ である場合に、指示による治療の中断を示唆するものである治療の中断基準を評価することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 8】

内因性テストステロンが欠乏していること又はないことに関連する状態である集団において、男性の少なくとも 75 % において、1 日の平均血清テストステロン（Cavg）を正常な性腺機能正常範囲に回復する方法であって、固定用量の投与計画において、治療有効量のトリデカン酸テストステロン（T 1 3）を含む経口剤形を、食物と共に経口投与することを含む、方法。

【請求項 9】

前記経口剤形は、添加剤をさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記固定用量の投与計画は、750 ~ 1150 mg である 1 日当たりの総用量の T 1 3 を与える、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記固定用量の投与計画が、前記経口剤形を 1 日 1 回または 2 回投与することを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

前記経口剤形は、硬カプセル又は軟カプセルの形態である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

前記治療有効量が約 100 ~ 500 mg である、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 14】

血清 T 濃度が一貫して $> 2500 \text{ ng/dl}$ である場合に、指示による治療の中断を示唆するものである治療の中断基準を評価することをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 15】

男性患者において内因性テストステロンが欠乏していること又はないことに関連する状態を治療する方法であって、固定用量の投与計画において、固定量の 375 ~ 575 mg のトリデカン酸テストステロン（T 1 3）を 1 日 2 回、または 750 ~ 1150 mg を 1 日 1 回、食物と共に経口投与することを含む、方法。

【請求項 16】

50

前記固定用量は、1日当たり800～1100mgのトリデカン酸テストステロンを提供する、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記固定用量は、1日当たり900～1100mgのトリデカン酸テストステロンを提供する、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

前記固定用量は、一投与当たり925から1075mgのトリデカン酸テストステロンを提供する、請求項15に記載の方法。

【請求項19】

前記固定用量は、一投与当たり950から1050mgのトリデカン酸テストステロンを提供する、請求項15に記載の方法。

10

【請求項20】

前記固定用量は、一投与当たり975から1025mgのトリデカン酸テストステロンを提供する、請求項15に記載の方法。

【請求項21】

前記固定用量は、1日当たり985から1015mgのトリデカン酸テストステロンを提供する、請求項15に記載の方法。

【請求項22】

前記固定用量は、1日当たり995から1005mgのトリデカン酸テストステロンを提供する、請求項15に記載の方法。

20

【請求項23】

T13の投与開始後に、前記男性患者の血清テストステロン濃度を決定することをさらに含む、請求項15に記載の方法。

【請求項24】

T13の投与開始後に、前記男性患者の血清テストステロン濃度を決定することをさらに含むものであって、定常状態に到達後の容認し難い高い血清テストステロン濃度が、指示による治療の中断を示唆するものである、請求項15に記載の方法。

【請求項25】

T13の投与開始後に、男性の血清テストステロン濃度を決定することをさらに含むものであって、定常状態に到達後の容認し難い低い血清テストステロン濃度が、指示による治療の中断を示唆するものである、請求項15に記載の方法。

30

【請求項26】

前記固定用量は、1日当たり約1000mgのトリデカン酸テストステロンを提供する、請求項15に記載の方法。

【請求項27】

前記固定用量が、安全かつ有効なテストステロン補充療法を提供する、請求項15に記載の方法。

【請求項28】

総血清テストステロン濃度を決定することをさらに含むものであって、一貫して1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400又は2500ng/dLを超える総血清テストステロン濃度が、指示による治療の中断を示唆する、請求項15記載の方法。

40

【請求項29】

一貫して2500ng/dLを超える総血清テストステロン濃度が、指示による治療の中断を示唆する、請求項28記載の方法。

【請求項30】

一貫して2100ng/dLを超える総血清テストステロン濃度が、指示による治療の中断を示唆する、請求項28記載の方法。

【請求項31】

一貫して1800ng/dLを超える総血清テストステロン濃度が、指示による治療の

50

中断を示唆する、請求項 28 記載の方法。

【請求項 32】

一貫して 1500 ng/dL を超える総血清テストステロン濃度が、指示による治療の中断を示唆する、請求項 28 記載の方法。

【請求項 33】

総血清テストステロン濃度を決定することをさらに含むものであって、一貫して 300 ng/dL を下回る総血清テストステロン濃度が、指示による治療の中断を示唆する、請求項 15 記載の方法。

【請求項 34】

定常状態において中断基準を評価することをさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 35】

血清テストステロン濃度を測定することによって、定常状態において中断基準を評価することをさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 36】

固定用量のトリデカン酸テストステロンを投与した 1 時間から 12 時間後に、血清テストステロン濃度を測定することによって、定常状態において中断基準を評価することをさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 37】

患者のヘマトクリットレベル又は PSA レベルを決定することをさらに含むものであって、容認し難い高いヘマトクリットレベル又は容認し難い高い PSA レベルが、指示による治療の中断を示唆するものである、請求項 15 に記載の方法。

20

【請求項 38】

固定用量の投与計画において固定用量の T13 を投与することで、集団の 75% の患者が正常範囲内の平均血清 T (C_{avg}) であることをもたらすものであって、当該集団は、少なくとも 20 例の個体による群を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 39】

固定用量の投与計画において固定用量の T13 を投与することで、集団の 65% の患者が正常範囲内の平均血清 T (C_{avg}) であることをもたらすものであって、当該集団は、少なくとも 20 例の個体による群を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 40】

固定用量の投与計画において固定用量の T13 を投与することで、集団の 75% の患者が $C_{max} < 1500 \text{ ng/dL}$ であることをもたらすものであって、当該集団は、少なくとも 20 例の個体による群を含む、請求項 15 に記載の方法。

30

【請求項 41】

固定用量の投与計画において固定用量の T13 を投与することで、集団の 90% の患者が $C_{max} < 1800 \text{ ng/dL}$ であることをもたらすものであって、当該集団は、少なくとも 20 例の個体による群を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 42】

固定用量の投与計画において固定用量の T13 を投与することで、集団の 95% の患者が $C_{max} < 2500 \text{ ng/dL}$ であることを提供するものであって、当該集団は、少なくとも 20 例の個体による群を含む、請求項 15 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権データ

この出願は、2016 年 11 月 30 日出願の米国仮出願第 62/428,167 号、および 2016 年 11 月 30 日出願の米国仮出願第 62/428,317 号の利益を請求し、そのそれぞれは、参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【背景技術】

【0002】

50

上市されている大半のテストステロン系医薬品は、患者に対して安全（例えば、容認し難い高テストステロン濃度を防止すること）、かつ、有効に治療（例えば、性腺機能低下患者において通常の性腺機能正常なテストステロン濃度を達成すること）することを確実にするために、用量漸増法を採用する。患者毎に実質的に異なった方法で、テストステロン系製剤を吸収し代謝することがあるということを理由に、通常、用量漸増が必要である。1人の患者に対して安全かつ有効なテストステロン濃度をもたらすテストステロン製剤の用量が、別の患者にとって安全かつ有効な濃度をもたらすことにはならない可能性がある。

【発明の概要】

【0003】

本明細書においては、経口テストステロン療法（“TT”）の投与計画を開示する。特定の態様においては、当該TTは、固定の1日量のテストステロンエステルを経口投与するものである。例えば、テストステロンエステルはテストステロントリデカン酸塩（T13）であり、750～1150mgの範囲の固定の1日当たりの用量（例えば、1日当たり840～1100mg）の経口T13は、テストステロン補充療法にとって予想外にまた特に効果的で安全である（これらの用量は1日1回または1日2回の分割投与とされ得る）。従って、別の実施例では、テストステロンエステルがT13である場合、固定の1日量を、1日当たりの総用量750～1150mgのT13で1日2回の375～575mgの経口T13として与えることが可能である。驚くべきことに、これら固定用量による計画は、用量漸増を必要とすることなく、対象（例えば、テストステロン補充療法を必要とする対象）のうち相当の割合に対して安全かつ有効な血清テストステロン濃度をもたらす。そのため、いくつかの態様においては、固定用量は、1日1回又は1日2回等、食事の際の投与に関して、テストステロンエステル（例えば、トリデカン酸テストステロン）と、薬剤的に許容される担体とを含む経口医薬組成物として対象（例えば、内因性テストステロンが欠乏していること又はないことに関連する状態である男性）に提供される。

【0004】

いくつかの実施形態では、特定の測定を用いて、治療を継続すべきか又は中止すべきかを判断することができる。例えば、ヘマトクリット濃度が閾値よりも高いか否か、前立腺特異抗原（“PSA”）濃度が閾値よりも高いか否か、安全性又は有効性の観点から容認し難いテストステロン（T）の濃度の一貫性等のバイオマーカーがあり、又は、任意の他の適切な測定もしくはマーカーを用いて、治療を中止すべきかを判断することができる。

【発明を実施するための形態】

【0005】

以下の発明を実施するための形態には、説明の目的で多数の詳細を含有するが、当業者は、以下の詳細に対して多数の変形及び改変がなされて、それらを本明細書に含むものとみなすことができるということを認識するであろう。したがって、以下の実施形態は、記載されたあらゆる請求項に対する普遍性を喪失することなく、かつ、記載されたあらゆる請求項に対して限定を強いることなく、記載される。本明細書で用いる語は、単に特定の実施形態を説明するためのものであり、限定することを意図するものではないということもまた理解されたい。別に規定していない限り、本明細書で用いるすべての技術用語及び科学用語は、この開示が属する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同様の意味を有する。

【0006】

この明細書及び添付の特許請求の範囲で用いる場合、明確に別途指示する文脈がない限りは、単数形である“a”、“an”及び“the”は複数の指示対象を含む。すなわち、例えば「ポリマー」という言及は、複数の当該ポリマーを含むことができる。

【0007】

本明細書で用いる場合、“AUC”とは、血清中濃度 - 時間曲線の下方の面積を指す。

【0008】

本明細書で用いる場合、“AUC_t”とは、時間0から最終測定可能濃度の時間までの

10

20

30

40

50

、血清中濃度 - 時間曲線の下方の面積を指す。

【0009】

本明細書で用いる場合、“ C_{avg} ”とは、24時間の平均血清中濃度を指す。

【0010】

本明細書で用いる場合、“ C_{max} ”とは、投与間隔にわたる1投与当たりの最高血清中濃度を指す。

【0011】

本明細書で用いる場合、“ T_{max} ”とは、最高血清中濃度までの時間を指す。

本明細書で用いる場合、“TT”とは、テストステロン療法 (testosterone therapy) を指す。特定の定義においては、TTとは、朝、2回の別々の機会に測定した場合に、血清テストステロンが、例えば300 ng/dL等である正常な性腺機能正常範囲を下回るものであるあらゆる状態を意味する。別の定義においては、本明細書に記載するTTは、特に300 ng/dLより低いテストステロン濃度を有すること以外の状態に関して、正常性腺機能 (又は性腺機能低下) である患者を治療するために用いることが可能である。別の特定の定義においては、TTは、テストステロン補充療法、例えば内因性テストステロンが欠乏していること又はないことに関連する状態を治療することを指す。

【0012】

本明細書で用いる場合、T13用量からの「T等価用量」は、生物可逆的 (bio-reversible) なT13エステルから放出可能なテストステロン等価用量である。例えば、168 mgのT13は、100 mgのTと等価である。

【0013】

本明細書で用いる場合、「正常性腺機能範囲」は、TTを必要としない、正常の性腺機能正常範囲である患者で見られる通常 of 血清テストステロンの範囲であり、約300 ng/dLである平均テストステロン下限から約1000 ng/dLである平均テストステロン上限の範囲として規定される。この正常の範囲は、利用するテストステロンアッセイに応じて変化することがあり、個々の実験室で用いられる特定のアッセイ及び患者の人口統計学に起因して実験室間で可変であるということが理解される。したがって、正常性腺機能範囲の下限はまた、250 ng/dLである場合もある。同様に、正常性腺機能範囲の上限はまた、1040又は1100又は1500 ng/dLである場合もある。

【0014】

本明細書で用いる場合、「投与計画」又は「投与レジメン」は、区別なく用いるものであり得、T13を含有する製剤の特定の投薬及び投与を指す。特定の実施形態では、投与計画は、典型的に、1日当たりの用量、1投与当たりの錠剤数、1日当たりの投薬回数、及び、食事と共に摂取か又は空腹時に摂取か否かを伴う。投与計画はまた、いくつかの実施形態では、医療提供者及び患者用の、上記に関連する関連指示書を提供することもある。いくつかの製剤 (本明細書に記載の製剤ではない) は、定常状態における投与後の測定されたT濃度の測定されたTを介して評価される製剤に対する患者の応答に基づいて、調節を必要とする患者において用量漸増法又は投与量調節法を必要とする。実施に関してわかり易いものを、実際の投与計画とする。この発明の投与計画は、用量漸増を必要としないTTのための単回固定用量の投与計画である。

【0015】

本明細書で用いる場合、「固定用量 (fixed dose)」とは、投薬量を変化させずに治療計画全体を通して各患者に用いる、トリデカン酸テストステロンの同一の (例えば不変の) 1日当たりの用量を指す。「単回 (single)」、「単独 (singular)」または「単一 (unitary)」とは、ただ1回の固定1日用量 (例えば、本明細書のほかの部分に記載される、1日当たり1000 mgのT13) のテストステロントリデカン酸を患者に処方することを意味する。漸増不要 (または漸増なし) とは、所与の患者にとって、TTを通して1日のT13用量は調節されないことを意味する。

【0016】

10

20

30

40

50

本明細書で用いる場合、「ＴＴの中断」とは、患者のための投与計画がＴＴに好適ではなく、関連マーカー（例えば、バイオマーカー、Ｔ濃度、又は任意の他の好適なマーカー）が改善するまで一時的に停止するべきであること、あるいは、当該患者においてＴＴが永久的に好適でないこととみなされ得ることを意味する。本明細書で用いる場合、「一貫して（*consistently*）」とは、少なくとも２４時間間を空けた、好ましくは朝である、２回の別々の機会の測定の際に、少なくとも２回以上の回数又は少なくとも２回以上の発生を指す。

【００１７】

この出願では、「備える（*comprise*）」、「備えること（*comprising*）」、「含有すること（*containing*）」及び「有すること（*having*）」等は、米国特許法によるそれらの意味を有し得、かつ、「含む（*include*）」、「含むこと（*including*）」等を意味し得、概して、オープンエンドの語として解釈される。「～からなる（“*consisting of*”又は“*consists of*”）」の語は、クローズドの語であって、こうした語と関連して具体的に列挙された構成要素、構造、工程等のみを含むものであり、これは同様に米国特許法に基づく。「実質的に～からなる（“*Consisting essentially of*”又は“*consists essentially of*”）」は、概して、米国特許法によるそれらの意味を有する。特に当該語は、概してクローズドの語であるが、例外として、当該語と結合して用いる項目の基本的及び新規の特性又は機能に対して実質的に影響しないような、追加的な項目、材料、構成要素、工程又は要素を含むことを許容する。例えば、組成物中に存在するが該組成物の性質又は特性に影響しない微量成分は、「実質的に～からなる」の語の存在の下であれば、かかる語に続く項目の列記において明示的に列挙されていなかったとしても、許容できることとする。この記載された明細書において、備えること（“*comprising*”）又は「含むこと（“*including*”）」のようなオープンエンドである語を用いる場合、あたかも明示的に述べているかのようにより、「実質的に～からなる」の語のみならず「～からなる」の語に対しても、直接の支持が与えられるべきであり、またその逆も同様であることが理解される。

【００１８】

明細書及び特許請求の範囲における「第一の」、「第二の」、「第三の」、「第四の」等の語は、たとえあったとしても、同様の要素を区別するために用いるものであって、必ずしも、特定の順次的又は経時的な順序を説明するものではない。そのように用いられるあらゆる語は、本明細書に記載の実施形態が、例えば、本明細書で説明したもの以外又は別の方法で説明したもののシーケンスにおいて動作可能であるように、適切な状況下で交換可能であるということを理解されたい。同様に、ある方法を、一連の工程を含むように本明細書で記載している場合、本明細書に示したこうした工程の順序は、必ずしも当該工程を実施することができる順序のみというわけではなく、場合によっては記載の工程の一部が省略されてもよく、及び／又は、場合によっては本明細書に記載されていない特定の他の工程が、当該方法に追加されてもよい。

【００１９】

本明細書で用いる場合、「対象（*subject*）」又は「患者」は区別なく使用され、本明細書に記載の組成物の投与からの利益を受け得る哺乳類を指す。一態様においては、哺乳類はヒトであり得る。

【００２０】

本明細書で用いる場合、「製剤」及び「組成物」の語は区別なく使用され、２種類以上の化合物、成分又は分子の混合物を指す。いくつかの態様においては、「製剤」及び「組成物」の語は、担体又は他の賦形剤を含む１種類又は複数種類の活性剤の混合物を指すために用いられ得る。

【００２１】

組成物は、固体及び／又は液体（すなわち、液剤）を含めて、ほとんどあらゆる物理的状态をとることが可能である。また、「剤形」の語は、対象への投与に好適な形態で提供

10

20

30

40

50

される１つ又は複数の製剤もしくは組成物を含むことが可能である。

【００２２】

本明細書で用いる場合、「有効量」は、ある組成物に含まれたときに、意図した組成上の効果又は生理学的効果を達成するのに十分である、成分の量を指す。したがって、「治療有効量」は、ある症状に対してある活性剤が奏効することがわかっているような該症状を治療又は予防する際に治療結果を達成するのに、実質的に無毒だが十分である量の当該活性剤を指す。種々の生物学的因子が、ある物質に対してその意図される作用を発揮する能力に影響を及ぼしうるといことがわかる。したがって、「有効量」又は「治療有効量」は、いくつかの例において、こうした生物学的因子に左右され得る。

【００２３】

10

さらに、いくつかの場合においては、「有効量」又は「治療有効量」は、単一用量では達成されないことがある。むしろいくつかの実施例においては、「有効量」又は「治療有効量」は、予め指定された投与計画等、ある期間にわたって複数回を投与した後で達成することができる。また、治療効果の達成は、医師又は他の資格のある医療関係者によって、この技術分野で公知の評価法を用いて測定され得るが、治療に対する個々の変動及び応答により、治療効果の達成について主観的判断がなされ得ることが認識される。有効量の判断は、医学のみならず薬学及び栄養学の分野の通常の技術の範疇に十分ある。

【００２４】

20

本明細書で用いる場合、「実質的に」の語は、完全な又はほぼ完全な程度又は度合いである作用、特性、特徴、状態、構造、物品又は結果を指す。例えば、「実質的に」包囲されている物体は、該物体が、完全に包囲されているか又はほぼ完全に包囲されているかのいずれでもあることを意味するものである。正確な許容できる、絶対的完全性からの逸脱の度合いは、いくつかの場合においては、その具体的な文脈に左右され得る。しかしながら、概して、あたかも絶対的及び全体的な完全性が得られるかのような場合と同一である全体的結果を有するように、完全性の近似がなされるであろう。「実質的に」の使用は、作用、特性、特徴、状態、構造、物品又は結果の完全な又はほぼ完全な欠如を指すような否定的な意味合いにおいて用いる場合にも、等しく適用可能である。例えば、粒子を「実質的に」含まない組成物は、完全に粒子を欠いているか、又は、ほぼ完全に粒子を欠いているためにその効果があたかも完全に粒子を欠いている場合と同一となるかのいずれかとなる。言い換えれば、ある成分又は要素を「実質的に」含まない組成物は、測定可能なそれらの影響が存在しない限り、そうした物品を実際には含有したままであってもよい。

30

【００２５】

本明細書で用いる場合、「約」の語は、所与の値が数値範囲のエンドポイントよりも「少し上」又は「少し下」であってもよいということをもたらしことによって、当該エンドポイントに対して柔軟性をもたらしために用いる。別に記載がない限り、特定の数字又は数値範囲に従う「約」の語の使用はまた、「約」の語がない状態のそうした数値又は範囲を支持することであると理解されたい。例えば、便宜上及び簡単のため、「約 50 mg から約 80 mg」である数値範囲はまた、「50 mg から 80 mg」という範囲を支持することを理解されたい。また、この記載の明細書において、実際の数値に対する支持は、「約」の語がそれと共に用いられている場合であってももたらされる、ということを理解されたい。例えば、「約」30 という記述は、その値に対して30よりも少し上かつ30よりも少し下のものを支持するだけでなく、同様に実際の30という数値を支持するものと解釈されたい。

40

【００２６】

本明細書で用いる場合、複数の物品、構成要素、組成上の成分及び／又は材料が、便宜上共通の一覧に提示され得る。しかしながら、これら一覧は、一覧のすべての各要素がそれぞれ、別個で固有の要素であるものとして個別に特定されるものとして解釈されたい。そのため、こうした一覧の個別の要素は、対抗する指示なしには、共通の群内におけるそれらの提示のみに基づいて、同一の一覧のその他の要素と事実上同等であると解釈されるべきではない。

50

【 0 0 2 7 】

本明細書において、濃度、量、及び他の数値データは、範囲の形態で表現又は提示され得る。こうした範囲形態は、便宜上及び簡単のために用いられるにすぎないため、範囲の上限下限として明文で記述されている数値のみならず、その範囲内に包含される個々の数値又は下位の範囲も、あたかも個々の数値及び下位の範囲が明文で記述されているかのように、柔軟に含むものと解釈されたい。説明としては、「約 1 から約 5」の数値範囲は、明文で記述した約 1 から約 5 の値のみならず、明示した範囲内の個々の値及び下位の範囲も含むものと解釈されたい。そのため、この数値範囲には、2、3 及び 4 等の個々の値と、1 から 2、1 から 3、1 から 4、2 から 3、2 から 4、2 から 5、3 から 4 及び 3 から 5 等の下位の範囲、ならびに、1、2、3、4 及び 5 のそれぞれも含まれる。

10

【 0 0 2 8 】

この同様の原理は、最小値又は最大値として 1 つのみの数値を記載する範囲に適用される。また、こうした解釈は、説明されている範囲又は特性の幅によらず適用されるべきである。

【 0 0 2 9 】

この出願において、「改善」又は「向上」した性能を提供する組成物、システム又は方法に対して言及がなされ得る。別に記載がない限り、こうした「改善」又は「向上」は、従来技術における組成物、システム又は方法との比較に基づいて、得られた利益を示す尺度であるということを理解されたい。さらに、改善した又は向上した性能の度合いが、開示された実施形態間で変動し得ることと、全般的に適用可能であると仮定されるべきであるような、改善もしくは向上の量、度合い又は、実現における同一性又は一貫性はないことを理解されたい。

20

【 0 0 3 0 】

この明細書全体にわたって、「実施例」との言及は、当該実施例に関して説明される特定の特徴、構造又は特性が、少なくとも 1 つの実施形態に含まれるということを意味する。そのため、この明細書全体にわたって様々な箇所で「実施例において」の句が登場するが、必ずしも、全てが同一の実施形態を指すものではない。

【 0 0 3 1 】

なお、テストステロン濃度は、種々のテストステロンアッセイにより監視することができる。こうしたテストステロンアッセイ（例えば、血清テストステロン、総テストステロン、遊離テストステロン等に関する）は、性腺機能低下症の診断、治療効果の評価、又は、治療の中断の一部として実施することができる。アッセイ自体は、市販のキットを介したラジオイムノアッセイ、有効な質量分析法、又は、その他の好適なアッセイとすることが可能である。

30

【 0 0 3 2 】

TT に関する典型的な規制当局の承認の目標は、1 日の平均 T 濃度 (C_{avg}) が治療患者の少なくとも 75 % で正常な性腺機能正常範囲に回復し、かつ、患者の 15 % 以下が最高血清 T 濃度 (C_{max}) $> 1500 \text{ ng/dL}$ であるような、TT の患者に対する対象とする応答の結果に基づくということにも留意されたい。容認し難い高い血清 T 濃度は、典型的に、投与間隔において投薬後の患者で観察される、 $> 1800 \text{ ng/dL}$ である最高血清中濃度として規定され、典型的に、 $C_{max} > 1800 \text{ ng/dL}$ を示す、群における患者の割合によって評価される。

40

【 0 0 3 3 】

本明細書では、一実施形態において、テストステロン療法 (TT) を必要とする患者において、テストステロン濃度を回復させる方法を記載する。当該方法は、トリデカン酸テストステロン (TU) 等である、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で投与することを含むことができる。経口剤形は、固定用量の投与計画において患者に投与することができる。なお、便宜上及び簡単のため、この開示において、T13 は概して例示的なテストステロンエステルを指す。T13 に対するこうした言及は、別に特定されない限り、特に限定することを意図しているものではない。より広くは、T13 に

50

対する言及は、概して、任意の好適なテストステロンエステルを指すことも可能である。

【0034】

本明細書では、一実施形態において、TTを必要とする患者において、テストステロン(T)に対するジヒドロテストステロン(DHT)の比(DHT/T)を正常範囲(例えば、0.05から0.33)に回復させる方法を記載する。当該方法は、固定用量の投与計画により、T13等である、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で投与することを含むことができる。一態様においては、固定用量の投与計画は、治療を必要とする個体に対して、治療有効量のT13の1日当たりの単一用量を含むことができる。別の態様においては、固定用量の投与計画は、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日2回、食物又は脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約375mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから525mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13(例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13)を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900~1100mgのT13(例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13)を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

10

20

30

40

【0035】

本明細書では、一実施形態において、固定用量の投与計画を用いて、T13を含有する経口剤形により、TTを必要とする患者において安全かつ有効なテストステロン療法をもたらすことができる方法を記載する。一態様においては、当該方法は、単一固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、固定用量の投与計画において、T13を1日2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900mgから1100mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13(例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13)を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900~1100mgのT13(例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13)を与えるT13の固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

40

50

【0036】

本明細書では、一実施形態において、TTを必要とする患者において、平均テストステロン濃度を正常な性腺機能正常範囲に回復させる方法を記載する。当該方法は、固定用量の投与計画により、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で投与

することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、単一固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の固定用量の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0037】

本明細書では、一実施形態において、T T を必要とする患者において、容認し難い高い血清テストステロン濃度を防止しつつ、平均テストステロン濃度を正常な性腺機能正常範囲に回復させる方法を記載する。当該方法は、固定用量の投与計画により、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で投与することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、単一固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の固定用量の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、

【0038】

治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

【0039】

本明細書では、一実施形態において、T T を必要とする患者において、容認し難い高いテストステロン濃度を防止しつつ(例えば、投与後の最高テストステロン濃度は、 $> 1 5 0 0 \text{ ng/dL}$)、平均テストステロン濃度を正常な性腺機能正常範囲に回復させる方法を記載する。当該方法は、固定用量の投与計画により、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で投与することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、単一固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の固定用量

の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0040】

これら実施形態の一態様においては、用量の調節又は漸増を必要とせず、1 日当たり 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を含む経口剤形で治療されたときに、治療された患者のうち 2 0 % (例えば、集団は 1 0 人以上、2 0 人以上、3 0 人以上、4 0 人以上、5 0 人以上、6 0 人以上、7 0 人以上、8 0 人以上、9 0 人以上又は 1 0 0 人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において) が、容認し難い高いテストステロン濃度 (例えば、投与後の最高血清テストステロン濃度が、 $> 1 5 0 0 \text{ ng / dL}$) である。一態様においては、当該方法は、単回固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の固定用量の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

【0041】

これら実施形態の一態様においては、用量の調節又は漸増を必要とせず、1 日当たり 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画を介して、患者に対して治療有効量の T 1 3 を含む経口剤形で治療したときに、治療された患者のうち 1 5 % (例えば、集団は 1 0 人以上、2 0 人以上、3 0 人以上、4 0 人以上、5 0 人以上、6 0 人以上、7 0 人以上、8 0 人以上、9 0 人以上又は 1 0 0 人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において) が、投与後に最高テストステロン濃度、 $> 1 5 0 0 \text{ ng / dL}$ を経験する。一態様においては、当該方法は、単回固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、

当該方法は、T 1 3 の固定用量の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 2 】

本明細書においては、一実施形態で、T T を必要とする患者のうち 9 0 % (例えば、集団は 1 0 人以上、2 0 人以上、3 0 人以上、4 0 人以上、5 0 人以上、6 0 人以上、7 0 人以上、8 0 人以上、9 0 人以上又は 1 0 0 人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において)において、容認し難い高いテストステロン濃度(例えば、投与後の最高血清テストステロン濃度が、 $> 1 8 0 0 \text{ ng / d L}$)を防止しつつ、テストステロン濃度を正常な性腺機能正常範囲に回復させる方法を記載する。当該方法は、固定用量の投与計画により、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で投与することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、単一固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の固定用量の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

【 0 0 4 3 】

本明細書においては、一実施形態で、T T を必要とする患者のうち 9 5 % (例えば、集団は 1 0 人以上、2 0 人以上、3 0 人以上、4 0 人以上、5 0 人以上、6 0 人以上、7 0 人以上、8 0 人以上、9 0 人以上又は 1 0 0 人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において)において、容認し難い高い血清テストステロン濃度(例えば、投与後の最高血清テストステロン濃度が、 $> 1 8 0 0 \text{ ng / d L}$)を防止しつつ、テストステロン濃度を正常な性腺機能正常範囲に回復させる方法を記載する。当該方法は、固定用量の投与計画により、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で

投与することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、単一固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0044】

本明細書においては、一実施形態で、TTを必要とする患者において、容認し難い高い血清テストステロン濃度を防止しつつ（例えば、投与後の最高血清テストステロン濃度、 $>2500\text{ ng/dL}$ ）、テストステロン濃度を正常な性腺機能正常範囲に回復させる方法を記載する。当該方法は、固定用量の投与計画により、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で投与することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、T13の単一固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

【0045】

本明細書においては、一実施形態で、TTを必要とする患者のうち98%（例えば、集団は10人以上、20人以上、30人以上、40人以上、50人以上、60人以上、70人以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において）において、容認し難い高い血清テストステロン濃度（例えば、投与後の最高血清テストステロン濃度、 $>2500\text{ ng/dL}$ ）を防止しつつ、テストステロン濃度を正常な性腺機能正常範囲に回復させる方法を記載する。当該方法は、固定用量の投与計画により、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で投

与することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の単一固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の固定用量の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

本明細書においては、一実施形態で、T T を必要とする患者のうち全ての患者 (例えば、集団は 1 0 人以上、2 0 人以上、3 0 人以上、4 0 人以上、5 0 人以上、6 0 人以上、7 0 人以上、8 0 人以上、9 0 人以上又は 1 0 0 人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において) において、容認し難い高い血清テストステロン濃度 (例えば、投与後の最高血清テストステロン濃度、 $> 2 5 0 0 \text{ ng / dl}$) を防止しつつ、テストステロン濃度を正常な性腺機能正常範囲に回復させる方法を記載する。当該方法は、固定用量の投与計画により、治療有効量のテストステロンエステルを患者に対して経口剤形で投与することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の固定用量の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

【 0 0 4 7 】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1 日当たり少なくとも 7 5 0 m g の T 1 3 を与える投与計画において経口剤形を投与することにより、T T を必要とする患者においてテストステロン濃度を回復させる方法を記載する。一態様においては、当該方法は、単回固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T

13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日2回、食物又は脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0048】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1日当たり少なくとも1日用量750mgのT13を与える投与計画を用いて経口剤形でT13を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも75%（例えば、集団は10人以上、20人以上、30人以上、40人以上、50人以上、60人以上、70人以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において）が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記載する。一態様においては、当該方法は、単回固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

【0049】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1日当たり少なくとも1日用量800mgのT13を与える投与計画を用いて経口剤形でT13を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも75%（例えば、集団は10人以上、20人以上、30人以上、40人以上、50人以上、60人以上、70人以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において）が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記

載する。一態様においては、当該方法は、単回固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の固定用量の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0050】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1 日当たり少なくとも 8 5 0 m g の T 1 3 を与える投与計画を用いて経口剤形で T 1 3 を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも 7 5 % (例えば、集団は 1 0 人以上、2 0 人以上、3 0 人以上、4 0 人以上、5 0 人以上、6 0 人以上、7 0 人以上、8 0 人以上、9 0 人以上又は 1 0 0 人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において) が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記載する。一態様においては、当該方法は、単回固定用量の投与計画を介して、治療有効量の T 1 3 を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T 1 3 の固定用量の投与計画において、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量の T 1 3 を 1 日 1 回または 2 回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日当たり約 8 0 0 m g から 1 1 0 0 m g の T 1 3 を与える単一固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 0 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 4 5 0 m g から 5 5 0 m g の T 1 3 を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 2 回投与される約 5 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1 日 1 回投与される約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の T 1 3 (例えば、1 日 1 回投与される 1 日当たりの総用量が約 1 0 0 0 m g の T 1 3) を与える固定用量の投与計画において、T 1 3 を経口投与することを含む。

【0051】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1 日当たり少なくとも 1 日用量 9 0 0 m g の T 1 3 を与える投与計画を用いて経口剤形で T 1 3 を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも 7 5 % (例えば、集団は 1 0 人以上、2 0 人以上、3 0 人以上、4 0 人以上、5 0 人以上、6 0 人以上、7 0 人

以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において)が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記載する。一態様においては、当該方法は、単回固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13(例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13)を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900~1100mgのT13(例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13)を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

10

20

【0052】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1日当たり少なくとも1日用量950mgのT13を与える投与計画を用いて経口剤形でT13を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも75%(例えば、集団は10人以上、20人以上、30人以上、40人以上、50人以上、60人以上、70人以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において)が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記載する。一態様においては、当該方法は、単回固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13(例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13)を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900~1100mgのT13(例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13)を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

30

40

【0053】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1日当たり少なくとも1日用量975mgのT13を与える投与計画を用いて経口剤形でT13を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、

50

本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも75%（例えば、集団は10人以上、20人以上、30人以上、40人以上、50人以上、60人以上、70人以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において）が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記載する。一態様においては、当該方法は、単回固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0054】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1日当たり少なくとも980mgのT13を与える投与計画を用いて経口剤形でT13を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも75%（例えば、集団は10人以上、20人以上、30人以上、40人以上、50人以上、60人以上、70人以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において）が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記載する。一態様においては、当該方法は、固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

【0055】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1日当たり少なくとも990mgのT13を与える投与計画を用いて経口剤形でT13を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも80%（例えば、集団は10人以上、20人以上、30人以上、40人以上、50人以上、60人以上、70人以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において）が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記載する。一態様においては、当該方法は、固定用量の投与計画を介して、治療有効量のTUを治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0056】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1日当たり少なくとも1000mgのT13を与える投与計画を用いて経口剤形でT13を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも85%（例えば、集団は10人以上、20人以上、30人以上、40人以上、50人以上、60人以上、70人以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において）が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記載する。一態様においては、当該方法は、固定用量の投与計画を介して、治療有効量のUTを治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日1回または2回、食物または脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T

13を経口投与することを含む。

【0057】

本明細書においては、一実施形態で、用量の調節又は漸増を必要とせず、1日当たり少なくとも1050mgのT13を与える投与計画を用いて経口剤形でT13を投与することによって、 C_{avg} テストステロン濃度を正常範囲に回復させる方法であって、本明細書に記載の投与計画により治療された患者のうち少なくとも90%（例えば、集団は10人以上、20人以上、30人以上、40人以上、50人以上、60人以上、70人以上、80人以上、90人以上又は100人以上の患者又は対象であるような、患者又は対象の集団において）が、正常範囲内の C_{avg} テストステロン濃度を達成する方法を記載する。一態様においては、当該方法は、固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日2回、食物又は脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

10

20

【0058】

本明細書においては、一実施形態で、TTを必要とする患者において、容認し難い高いT濃度を防止しつつ、テストステロン濃度を正常なT濃度範囲内に回復させる方法を記載する。当該方法は、用量の調節又は漸増を必要とせず、750mgから1150mgの1日量のT13を与える投与計画を用いて、経口剤形を介してT13を投与することを含むことができる。一態様においては、当該方法は、固定用量の投与計画を介して、治療有効量のT13を治療を必要とする患者に対して経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、T13の固定用量の投与計画において、治療有効量のT13を1日1回または2回経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、治療有効量のT13を1日2回、食物又は脂肪を含有する食物と共に経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約750mgから1150mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日当たり約800mgから1100mgのT13を与える単一固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約400mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約450mgから550mgのT13を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日2回投与される約500mgのT13（例えば、1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。一態様においては、当該方法は、1日1回投与される約900～1100mgのT13（例えば、1日1回投与される1日当たりの総用量が約1000mgのT13）を与える固定用量の投与計画において、T13を経口投与することを含む。

30

40

50

【 0 0 5 9 】

本明細書においては、一実施形態で、ＴＴを必要とする患者において、容認し難い高いＴ濃度を防止しつつ、テストステロン濃度を正常なＴ濃度範囲内に回復させる方法を記載する。当該方法は、用量の調節又は漸増を必要とせず、約 7 5 0 ~ 1 1 5 0 m g の 1 日量のＴ 1 3 を与える投与計画を用いて経口剤形を介してＴ 1 3 を投与することを含むことができる。

【 0 0 6 0 】

本明細書においては、一実施形態で、ＴＴを必要とする患者において、容認し難い高いＴ濃度を防止しつつ、テストステロン濃度を正常なＴ濃度範囲内に回復させる方法を記載する。当該方法は、用量の調節又は漸増を必要とせず、約 9 0 0 ~ 1 1 0 0 m g の 1 日量のＴ 1 3 を与える投与計画を用いて経口剤形を介してＴ 1 3 を投与することを含むことができる。

10

【 0 0 6 1 】

本明細書においては、一実施形態で、ＴＴを必要とする患者において、容認し難い高いＴ濃度を防止しつつ、テストステロン濃度を正常なＴ濃度範囲内に回復させる方法を記載する。当該方法は、用量の調節又は漸増を必要とせず、約 9 5 0 ~ 1 1 0 0 m g の 1 日量のＴ 1 3 を与える投与計画を用いて経口剤形を介してＴ 1 3 を投与することを含むことができる。

【 0 0 6 2 】

本明細書においては、一実施形態で、ＴＴを必要とする患者において、容認し難い高いＴ濃度を防止しつつ、テストステロン濃度を正常なＴ濃度範囲内に回復させる方法を記載する。当該方法は、用量の調節又は漸増を必要とせず、約 1 0 0 0 m g の 1 日量のＴ 1 3 を与える投与計画を用いて経口剤形を介してＴ 1 3 を投与することを含むことができる。

20

【 0 0 6 3 】

本明細書においては、一実施形態で、ＴＴを必要とする患者において、容認し難い高いＴ濃度を防止しつつ、テストステロン濃度を正常なＴ濃度範囲内に回復させる方法を記載する。当該方法は、用量の調節又は漸増を必要とせず、約 9 9 0 ~ 1 0 1 0 m g の 1 日量のＴ 1 3 を与える投与計画を用いて経口剤形を介してＴ 1 3 を投与することを含むことができる。

【 0 0 6 4 】

本明細書においては、一実施形態で、ＴＴを必要とする患者において、容認し難い高いＴ濃度を防止しつつ、テストステロン濃度を正常なＴ濃度範囲内に回復させる方法を記載する。当該方法は、用量の調節又は漸増を必要とせず、約 1 0 0 0 m g の 1 日量のＴ 1 3 を与える投与計画を用いて経口剤形を介してＴ 1 3 を投与することを含むことができる。

30

【 0 0 6 5 】

一実施形態においては、実施例にまとめ、本明細書に記載しているとおり、7 5 0 m g から 1 1 5 0 m g (又は 9 5 0 ~ 1 0 5 0 m g) の範囲での適切なＴ 1 3 の単一固定経口投与量を含むＴＴ投与計画が、漸増法又は用量調節の必要性をなくすることができるという驚くべき発見が、これら試験の予期せぬ知見である。このことは、経口Ｔ 1 3 系ＴＴの規制承認を得るための現在のこれまでの試みが、治療の十分な有効性及び安全性を確保するために必要であると考えられていた用量漸増法に基づくものであったために、予想外である。さらに、多数の上市されているＴＴは、製品のラベルに指示されているとおり用量の漸増又は調節を必要とする。

40

【 0 0 6 6 】

本発明のＴＴ投与計画では、任意の経口剤形を利用することができるが、いくつかの実施例においては、剤形を、薬剤的に許容される成分を含むカプセルとすることができる。一実施形態において、Ｔ 1 3 の用量は、1 日の総用量 7 5 0 ~ 1 5 0 m g について、3 7 5 ~ 5 7 5 m g (例えば、1 カプセル、または 2、3、4 またはそれより多いカプセルとして) を 1 日 2 回経口により投与される。経口投与量は、少なくとも 1 0 g の脂肪、少なくとも 1 5 g の脂肪、少なくとも 2 0 g の脂肪、または少なくとも 3 0 g の脂肪、または

50

10 ~ 60 g の範囲の脂肪量を有する食物と（例えば、共投与）投与されてもよい。

【0067】

本発明の投与計画は、1日4回（QID）、1日3回（TDD）、1日2回（BID）、または1日1回（QD）用量として投与されるT13の1日用量を含む。1日当たりの投薬の回数がいくつであっても、各用量は、750 ~ 1150 mgの間である1日当たりの総用量のT13を与えるように等しく分割することができる。

【0068】

本明細書に記載の経口テストステロン補充療法が、安全かつ有効であることが発見された。例えば、本明細書に記載のTTは、こうした治療を必要とする個体の十分な集団（例えば、性腺機能低下の男性）において使用される場合に、以下の（1）、（2）、（3）、（4）及び／又は（5）の基準を満たすと考えられる：

（1）正常範囲内（例えば、300から1000 ng/dL）の平均血清T（ C_{avg} ）である対象の割合：75%、77%、79%、81%、83%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%又は95%、又はそれ以上；

（2）正常範囲内の平均血清T（ C_{avg} ）である対象の割合：信頼下限95% CI（信頼区間（Confidence Interval））で、65%、67%、69%、71%、73%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%又は85%、又はそれ以上；

正常範囲外の最高血清T（ C_{max} ）である割合：

（3） $C_{max} > 1500$ ng/dL（15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%又は25%以下）；

（4） C_{max} が1800から2499 ng/dL（5%、6%、7%、8%、9%又は10%以下）；及び、

（5） $C_{max} \leq 2500$ ng/dL（0%、又は、1%、2%、3%、4%もしくは5%以下）。

【0069】

この文脈において、個体による集団は、典型的に、少なくとも20例の個体（例えば、性腺機能低下の男性のような治療を必要とする個体）を指すものであって、好ましくは少なくとも25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95又は100例の個体又はそれ以上を指す。

【0070】

いくつかの実施形態においては、テストステロン濃度（例えば、血液、血清又は血漿）は、周期的に、例えば、朝の投薬後3から12時間後に確認することができ、トリデカン酸テストステロンによる治療の開始後の1週間又は2週間程度（又はさらに早期）の早期に開始される。総血清テストステロン濃度が、一貫して1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400又は2500 ng/dLを超える場合には、訓練された医療関係者の指示により、トリデカン酸テストステロン療法を中断する。総テストステロン濃度が、一貫して300 ng/dLを下回るのであれば、訓練された医療関係者によって指示されたとおりに、代替治療を検討することが可能である。

【0071】

別の実施形態においては、テストステロン（例えば、血液、血清又は血漿）濃度は、周期的に、例えば、朝の投薬後3から12時間の間の任意の時に確認することができ、トリデカン酸テストステロンによる治療の開始後の1ヶ月程度の早期に開始される。総テストステロン濃度が、一貫して2500 ng/dLを上回るのであれば、訓練された医療関係者によって指示されたとおりに、トリデカン酸テストステロンによる治療の中断することが可能である。総テストステロン濃度が、一貫して300 ng/dLを下回るのであれば、訓練された医療関係者によって指示されたとおりに、代替治療を検討することが可能である。この段落で用いる場合、一貫してとは、2回以上の回数又は少なくとも2回以上の

発生を指すことができる。

【0072】

さらに別の実施形態においては、赤血球質量の増加の反映であるヘマトクリット濃度の増加により、経口トリデカン酸テストステロンの中断が必要となり得る。ヘマトクリット濃度は、治療開始前に確認することができる。いくつかの実施例においては、ヘマトクリット濃度は再評価することが適切であり得、治療開始3ヶ月後から、それ以降年1回で開始される。いくつかの場合においては、ヘマトクリット濃度が増加したら、ヘマトクリット濃度が容認される濃度に減少するまで治療を中断することができる。

【0073】

このように、一実施形態においては、投与計画は、T13と薬剤的に許容される添加剤を含む担体とを含む剤形を経口投与することを含む。この発明の薬剤的に許容される添加剤は、1種類以上の親油性添加剤、1種類以上の親水性添加剤、他の好適な薬剤的に許容される添加剤、又はそれらの組合せを含むことが可能である。

10

【0074】

このように、いくつかの実施形態においては、経口投与されるトリデカン酸テストステロン組成物を、この明細書において先に又は以下に記載される、以下の例示的な補充療法において用いることが可能である。

【0075】

一実施例においては、内因性テストステロンが欠乏していること又はないことに関連する状態である男性患者のためのテストステロン補充療法は、治療有効量のトリデカン酸テストステロンの固定用量を食物と共に患者に経口投与することを含むことが可能である。

20

【0076】

いくつかの実施例においては、固定用量は1日あたり1日1回、750mgから1150mgのT13（または、例えば分割用量として375～575mgの分割用量として1日2回）でもよい。

【0077】

いくつかの実施例においては、固定用量は1日あたり1日1回、800～1100mgのトリデカン酸テストステロン（または、例えば分割用量として400～550mgの分割用量として1日2回）でもよい。

【0078】

いくつかの実施例においては、固定用量は1日あたり1日1回、850～1050mgのトリデカン酸テストステロン（または、例えば分割用量として425～525mgの分割用量として1日2回）でもよい。

30

【0079】

いくつかの実施例においては、固定用量は1日あたり1日1回、900～1100mgのトリデカン酸テストステロン（または、例えば分割用量として450～550mgの分割用量として1日2回）でもよい。

【0080】

いくつかの実施例においては、固定用量は1日あたり1日1回、950～1050mgのトリデカン酸テストステロン（または、例えば分割用量として475～525mgの分割用量として1日2回）でもよい。

40

【0081】

いくつかの実施例においては、固定用量は1日あたり1日1回、975～1010mgのトリデカン酸テストステロン（または、例えば分割用量として487.5～512.5mgの分割用量として1日2回）でもよい。

【0082】

いくつかの実施例においては、固定用量は1日あたり1日1回、990～1010mgのトリデカン酸テストステロン（または、例えば分割用量として495～505mgの分割用量として1日2回）でもよい。

【0083】

50

いくつかの実施例においては、固定用量は１日あたり１日１回、９９５～１００５ｍｇのトリデカン酸テストステロン（または、例えば分割用量として４９７．５～５０２．５ｍｇの分割用量として１日２回）でもよい。

【００８４】

いくつかの実施例においては、前記男性の血清テストステロン濃度は、治療開始後に決定する。

【００８５】

いくつかの実施例においては、前記男性の血清テストステロン濃度は、治療開始後に決定するものであって、固定用量のトリデカン酸テストステロン投与後に血清テストステロン濃度が容認し難い高さであることは、男性が前記治療を中断することを示唆している。

10

【００８６】

いくつかの実施例においては、前記男性の血清テストステロン濃度は、治療開始後に決定するものであって、固定用量のトリデカン酸テストステロン投与後に血清テストステロン濃度が容認し難い高さであることは、男性が前記治療を中断することを示唆している。

【００８７】

いくつかの実施例においては、トリデカン酸テストステロンは、親油性界面活性剤、親水性界面活性剤又はその両方が配合される。

【００８８】

いくつかの実施例においては、トリデカン酸テストステロンは、トリグリセリドが配合される。

20

【００８９】

いくつかの実施例においては、トリデカン酸テストステロンは、脂肪酸、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、親水性界面活性剤、凝固剤又はそれらの組合せが配合される。

【００９０】

いくつかの実施例においては、当該固定用量は、１日当たり約９９０ｍｇのトリデカン酸テストステロンである。

【００９１】

いくつかの実施例においては、当該固定用量は、１日当たり約９９５ｍｇのトリデカン酸テストステロンである。

30

【００９２】

いくつかの実施例においては、当該固定用量は、１日当たり約１０００ｍｇのトリデカン酸テストステロンである。

【００９３】

いくつかの実施例においては、当該固定用量は、１日当たり約１００５ｍｇのトリデカン酸テストステロンである。

【００９４】

いくつかの実施例においては、当該固定用量は、１日当たり約１０１０ｍｇのトリデカン酸テストステロンである。

【００９５】

いくつかの実施例においては、総血清テストステロン濃度が、一貫して１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、２０００、２１００、２２００、２３００、２４００又は２５００ｎｇ／ｄＬを超える場合には、トリデカン酸テストステロン療法を中断する。

40

【００９６】

いくつかの実施例においては、総血清テストステロン濃度が、一貫して２５００ｎｇ／ｄＬを超える場合には、トリデカン酸テストステロン療法を中断する。

【００９７】

いくつかの実施例においては、総血清テストステロン濃度が、一貫して２１００ｎｇ／ｄＬを超える場合には、トリデカン酸テストステロン療法を中断する。

50

【0098】

いくつかの実施例においては、総血清テストステロン濃度が、一貫して1800 ng / dLを超える場合には、トリデカン酸テストステロン療法を中断する。

【0099】

いくつかの実施例においては、総血清テストステロン濃度が、一貫して1500 ng / dLを超える場合には、トリデカン酸テストステロン療法を中断する。

【0100】

いくつかの実施例においては、総血清テストステロン濃度が、一貫して300 ng / dLを下回る場合には、トリデカン酸テストステロン療法を中断する。

【0101】

いくつかの実施例においては、定常状態において中断基準を評価する。

【0102】

いくつかの実施例においては、血清テストステロン濃度を測定することによって、定常状態において中断基準を評価する。

【0103】

いくつかの実施例においては、固定用量の経口トリデカン酸テストステロン投与の1から12時間後に、血清テストステロン濃度を測定することによって、定常状態において中断基準を評価する。

【0104】

いくつかの実施例においては、対象のヘマトクリット又はPSAのレベルが容認し難い高さであった場合に、治療を中断する。

【0105】

いくつかの実施例においては、治療は、こうした治療を必要とする個体の十分な集団において使用されるとき、以下の1、2、3、4又は5の基準を満たす。

(1) 正常範囲内(300から1000 ng / dL)の平均血清T(C_{avg})である対象の割合: 75%、77%、79%、81%、83%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%又は95%、又はそれ以上;

(2) 正常範囲内の平均血清T(C_{avg})である対象の割合: 信頼下限95%CI(信頼区間(Confidence Interval))で、65%、67%、69%、71%、73%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%又は85%、又はそれ以上;

正常範囲外の最高血清T(C_{max})である割合:

(3) $C_{max} > 1500$ ng / dL (15%、16%、17%、18%、19%又は20%を超えない);

(4) C_{max} が1800から2499 ng / dL (5%、6%、7%、8%、9%又は10%を超えない); 及び、

(5) C_{max} 2500 ng / dL (なし、又は1%、2%、3%、4%もしくは5%を超えない);

ここで、個体の集団は、典型的には少なくとも20例の個体、又は、少なくとも25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95もしくは100例の個体もしくはそれ以上を指す。

【0106】

このように、本明細書に記載のテストステロン補充は、男性対象の集団に対して用いられる場合に、安全かつ有効なテストステロン補充療法を提供する。

【0107】

T13の組成物及び剤形の実施例

T13の組成物及び剤形を含む投与計画を、経口TTに関して以下に例示する。本明細書に記載の組成物及び剤形は、経口テストステロン製剤であって特に経口投与に好適であるT13と共に用いることが可能である。任意の好適な経口用単位剤形を用いることが可能である。例えば、いくつかの実施形態においては、単位剤形は、硬ゼラチンカプセル又は

10

20

30

40

50

軟ゼラチンカプセルである。他の実施形態においては、単位剤形は、錠剤又はカプレットである。他の好適な単位剤形は、粉剤、顆粒剤、微粒子剤、ビーズ剤、ペレット、スプリンクル (sprinkle)、懸濁剤、液剤、錠剤、カプセル又はそれらの組合せが挙げられるが、これに限定されない。本明細書に記載の投与方法又は投与計画は、任意の好適な手法で処方された経口テストステロン製剤を用いることが可能である。

【0108】

本明細書において用いられる典型的な医薬組成物をいくつか以下に提供する。

【0109】

【表1】

組成物1

| 成分名 | 組成物1 | |
|---------------|-------|----------|
| | %w/w | mg/単位* |
| トリデカン酸テストステロン | 10～45 | 140～550 |
| 薬剂的に許容される担体 | 55～85 | 550～950 |
| 合計 | 100.0 | 700～1500 |

10

* 組成物の各成分の単位量は、カプセルもしくは錠剤等である任意の大きさ又は形態の単位剤形用の量に、比例的に調節することができる。

20

【0110】

【表2】

組成物2

| 成分名 | 組成物2 | |
|---------------|---------|-------|
| | %w/w | |
| トリデカン酸テストステロン | 15～45 | |
| 薬剂的に許容される担体 | 親油性添加剤* | 50～85 |
| | 他の添加剤 | 0～40 |
| 合計 | 100.0 | |

30

* 好ましい親油性添加剤としては、モノ/ジ-グリセリド、植物油、脂肪酸、トリグリセリド、フィトステロール、ビタミンE、レシチン、オメガ3脂肪酸のうちの1つ又は複数を含む。

【0111】

【表3】

組成物3

| 成分名 | 組成物3 | |
|---------------|---------|-------|
| | %w/w | |
| トリデカン酸テストステロン | 15～45 | |
| 薬剂的に許容される担体 | 親水性添加剤* | 0～40 |
| | 他の添加剤 | 50～85 |
| 合計 | 100.0 | |

40

* 好ましい親水性添加剤としては、Cremophor RH 40、Cremophor EL、ビタミンE、TPGS、Tween 80、Labrasol等のうちの1つ又は複数を含む。

【0112】

【表 4】

組成物 4

| 成分名 | | 組成物 4 |
|---------------|--------|-------|
| | | %w/w |
| トリデカン酸テストステロン | | 15～45 |
| 薬剂的に許容される担体 | 親油性添加剤 | 50～85 |
| | 親水性添加剤 | 0～40 |
| | 他の添加剤 | 0～20 |
| 合計 | | 100.0 |

10

【0113】

本明細書に記載の剤形（例えば、カプセル又は錠剤）の組成物は、この技術分野で公知である種々の薬剂的に許容される担体を含むことが可能である。薬剂的に許容される担体の非限定的な例は、親油性添加剤、親水性添加剤、他の添加剤及びそれらの組合せを含む。

【0114】

一実施形態においては、親油性添加剤は、脂質溶解補助剤、親油性界面活性剤、及びそれらの組合せを含むが、これに限定されない。脂質溶解補助剤は、少なくとも約50wt%の薬剂的に許容される担体を含むことが可能である。脂質溶解補助剤の非限定的な例は、トリグリセリド、トコフェロール、トコフェロール誘導体、脂肪酸、脂肪酸グリセリド、又はそれらの組合せを含むことが可能である。トリグリセリドは、水素添加大豆油、水素添加植物油、トウモロコシ油、オリーブ油、大豆油、ピーナッツ油、ゴマ油、又はそれらの組合せを含むことが可能である。他の実施形態においては、脂肪酸は、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リシノール酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リゲノセリン酸、セロチン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、 α -リノール酸、リノエラジック酸（linoleic acid）、アラキドン酸、エルカ酸、又はそれらの組合せを含むことが可能である。さらなる実施形態においては、脂肪酸グリセリドは、モノグリセリド、ジグリセリド、又はそれらの混合物とすることが可能である。本発明の経口医薬組成物及び剤形に用いることが可能である脂肪酸グリセリドの非限定な例は、トウモロコシ油、ケシ油、ベニバナ油、ヒマワリ油、ボリジ油（borage seed oil）、ハッカ油、ヤシ油、パーム核油、ヒマシ油等の源に由来するモノグリセリド及び/又はジグリセリド又はそれらの混合物が挙げられる。一実施形態においては、以下の界面活性剤に記載のグリセリド誘導体は、脂質溶解補助剤としても使用できる。

20

30

【0115】

一実施形態においては、界面活性剤は、HLB値が10以下である場合、親油性界面活性剤とみなされる。いくつかの親油性界面活性剤はまた、組成物及び経口剤形の脂質溶解補助剤成分として機能し得るということに留意することが重要である。様々な親油性界面活性剤を用いることが可能であって、モノリノール酸グリセリル（例えば、Maisine（登録商標）35-1）、カプリル酸、カプリン酸のモノ-及びジ-グリセリド（例えば、Capmul（登録商標）MCM）、モノオレイン酸グリセリル、例えばPEG-5水素添加ヒマシ油、PEG-7水素添加ヒマシ油、PEG-9水素添加ヒマシ油、PEG-6トウモロコシ油（例えば、Labrafil（登録商標）M2125CS）、PEG-6アーモンド油（例えば、Labrafil（登録商標）M1966CS）、PEG-6杏仁油（例えば、Labrafil（登録商標）M1944CS）、PEG-6オリーブ油（例えば、Labrafil（登録商標）M1980CS）、PEG-6ピーナッツ油（例えば、Labrafil（登録商標）M1969CS）、PEG-6水素添加パーム核油（例えば、Labrafil（登録商標）M2130B

40

50

S)、PEG-6パーム核油(例えば、Labrafil(登録商標)M 2130 CS)、PEG-6トリオレイン(例えば、Labrafil(登録商標)M 2735 CS)、PEG-8トウモロコシ油(例えば、Labrafil(登録商標)WL 2609 BS)、PEG-20トウモロコシグリセリド(例えば、Crovol(登録商標)M40)、PEG-20アーモンドグリセリド(例えば、Crovol(登録商標)A40)、親油性ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体(例えば、Pluronic(登録商標) L92、L101、L121等)等の種々の天然油及び/又は水素添加油と、アルコール類又は多価アルコール類との反応混合物のような脂肪酸のモノ-及びジ-グリセリド;モノラウリン酸プロピレングリコール(例えば、Lauroglycol FCC)、リシノール酸プロピレングリコール(例えば、Propymuls)、モノオレイン酸プロピレングリコール(例えば、Myverol P-06)、ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール;(例えば、Captex(登録商標)200)及びジオクタン酸プロピレングリコール(例えば、Captex(登録商標)800)、モノ-カプリル酸プロピレングリコール(例えば、Capryol(登録商標)90)等である、プロピレングリコール脂肪酸エステル;オレイン酸プロピレングリコール(例えば、Lutrol OP2000);ミリスチン酸プロピレングリコール;モノステアリン酸プロピレングリコール;ヒドロキシステアリン酸プロピレングリコール;リシノール酸プロピレングリコール;イソステアリン酸プロピレングリコール;モノオレイン酸プロピレングリコール;ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール;ジオクタン酸プロピレングリコール;カプリル酸-カプリン酸プロピレングリコール;ジラウリン酸プロピレングリコール;ジステアリン酸プロピレングリコール;ジカプリル酸プロピレングリコール;ジカプリン酸プロピレングリコール;例えばプロピレングリコール及びグリセロールのオレイン酸エステルから構成される混合物等のプロピレングリコールエステル及びグリセロールエステルの混合物(例えば、Arlacel(登録商標)186);例えばコレステロール、シトステロール、フィトステロール、フィトステロール脂肪酸エステル、PEG-5ソイステロール、PEG-10ソイステロール、PEG-20ソイステロール等であるステロール及びステロール誘導体;パルミトステアリン酸グリセリル(glyceryl palmitostearate)、ステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル又はそれらの組合せ;例えばモノラウリン酸ソルビタン(例えば、Arlacel 20)、モノパルミチン酸ソルビタン(例えば、Span-40)、モノオレイン酸ソルビタン(例えば、Span-80)、モノステアリン酸ソルビタン及びトリステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、モノイソステアリン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン等であるソルビタン脂肪酸エステル;例えばカプリン酸、カプリル酸、オレイン酸、リノール酸、ミリスチン酸、メントール、メントール誘導体、レシチン、ホスファチジルコリン、胆汁酸塩、コレステロール、シトステロール、フィトステロール(例えば、ヘンケル社のGENEROLシリーズ)、PEG-5ソイステロール(例えば、Nikko社のNikkol BPS-S)、PEG-10ソイステロール(例えば、Nikko社のNikkol BPS-10)、PEG-20ソイステロール(例えば、Nikko社のNikkol BPS-20)等である脂肪酸、又はそれらの混合物が挙げられるが、これに限定されない。

【0116】

一実施形態においては、親水性添加剤は、親水性界面活性剤、例えばヒドロキシプロピルセルロースの低分子量、低粘度タイプ(例えば、Methocel(登録商標) E5、E6、E10 E15、LV100等のグレード)、及び、より高分子量、中~高粘度であるヒドロキシプロピルセルロース(例えば、Methocel(登録商標) K4M、K15M、K100M等)などであるセルロース;ポリビニルピロリドン(例えば、Kollidon k17、K30等);ポリ酢酸ビニル及びこれらの組合せからなる群から選択される。

【0117】

さらなる実施形態においては、界面活性剤は、HLB値が10より大きい場合、親水性界面活性剤とみなされる。親水性界面活性剤の非限定的な例には、非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤、及び、両性界面活性剤が挙げられる。具体的には、本発明に適した親水性界面活性剤としては、アルコール-油エステル交換生成物、ポリオキシエチレン水素化植物油、ポリオキシエチレン植物油、アルキル硫酸塩、ジオクチルスルホコハク酸塩、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸モノ-およびジ-エステル混合物、ポリソルベート、トコフェロールのポリエチレングリコール誘導体などを含むが、これらに限定されない。同じまたは異なるクラスからの2つ以上の親水性界面活性剤の組み合わせは、本発明の範囲内であり、そして明示的に指定されない限り共に親水性界面活性剤と称され得ることに注意されたい。一実施形態では、親水性添加剤は、親水性界面活性剤である。親水性界面活性剤の非限定的な例としては、PEG-8カプリル酸/カプリン酸グリセリド、ラウロイルマクロゴール-32グリセリド、ステアロイルマクロゴールグリセリド、PEG-40水素添加ヒマシ油、PEG-35水素添加ヒマシ油、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル及びポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルの混合物、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリエチレングリコール1000コハク酸トコフェロール、フィトステロール、フィトステロール脂肪酸エステル、ラノステロールPEG-24コレステロールエーテル(例えば、Solulan C-24、Amerchol社)、PEG-30ソイステロール(例えば、Nikkol BPS-30、Nikkol社)、PEG-25フィトステロール(例えば、Nikkol BPSH-25、Nikkol社)、PEG-30コレスタノール(例えば、Nikkol DHC、Nikkol社)及びこれらの混合物を挙げることができる。

10

20

【0118】

別の態様においては、経口剤形(例えば、粉末剤、顆粒剤、微粒子剤、ビーズ剤、ペレット、スプリングル(sprinkle)、懸濁剤、液剤、錠剤又はカプセル)における本明細書に記載の他の添加剤には、結合剤、緩衝剤(bufferant)、希釈剤、崩壊剤、矯味矯臭薬、着色剤、矯味剤、樹脂、pH調整剤、潤滑剤、流動促進剤、増粘剤、乳白剤、湿潤剤、乾燥剤、発泡剤、可塑剤、酸化防止剤、凝固剤、放出制御剤等を挙げることができる。

30

【0119】

例えば凝固剤は、室温で固体の物理状態である薬剂的に許容される添加剤である。典型的には、凝固剤は、室温付近の温度において、本発明の医薬組成物の凝固を容易にする。本発明の組成物及びカプセルの充填物は、凝固剤を有するものを含めて、標準温度及び標準圧力で非流動性としてすることができる。ある態様においては、組成物及びカプセルの充填物は、標準温度及び標準圧力で、半固体又は固体であり得る。凝固剤は、存在する場合、医薬組成物又はカプセル剤形のうちの約0.1wt%から約20wt%を構成することができる。一実施形態においては、凝固剤はおよそ体温から約75の温度で溶解し得る。凝固剤の非限定的な例には、ポリエチレングリコール;ソルビトール;ゼラチン;ステアリン酸;セチルアルコール;セトステライルアルコール(cetostearyl alcohol);パラフィンろう;ポリビニルアルコール;ステアリン酸グリセリル;ジステアリン酸グリセリル;モノステアリン酸グリセリル;パルミトステアリン酸グリセリル;ベヘン酸グリセリル;ろう;水素添加ヒマシ油;水素添加植物油;ビタミンE誘導体、蜜ろう、微晶ろう;ステロール類;フィトステロール;フィトステロール脂肪酸エステル、コレステロール、及びこれらの混合物が挙げられる。一実施形態においては、凝固剤は、約1000から約20,000の分子量であるポリエチレングリコール(PEG)及びそれらの混合物を含む。別の実施形態においては、凝固剤は、ポリエチレングリコール;ゼラチン;ステアリン酸;ポリビニルアルコール;ステアリン酸グリセリル;ジステアリン酸グリセリル;モノステアリン酸グリセリル;パルミトステアリン酸グリセリル;水素添加ヒマシ油;水素添加植物油、及びコレステロールからなる群から選択される1つ

40

50

又は複数のものを含む。さらなる実施形態においては、凝固剤は、ビタミンE、コハク酸トコフェロールPEG1000又はD-A-TPGSの誘導体を含む。一実施形態においては、医薬組成物は、室温周辺で固体であり得る。またさらなる実施形態においては、「溶解しない」結晶性テストステロンエステルが、凝固剤の役割を果たすことができる。

【0120】

本発明の経口組成物は、顆粒剤、錠剤又はカプセル等、医薬分野で周知である任意の剤形として処方することが可能である。一実施形態においては、本発明の経口医薬組成物は、カプセル又は錠剤等の経口剤形として処方することが可能である。当該カプセルの大きさは、この分野で公知のあらゆる大きさとするのが可能であり、また所望の投与量に応じて変更することが可能である。例えば、一実施形態においては、当該カプセルは、充填量が約0.25mLから約1.1mLである硬ゼラチンカプセルとすることが可能である。同様に、他の実施形態においては、当該カプセルは、充填量が約0.25mLから約1.5mLである軟ゼラチンカプセルとすることが可能である。

10

【0121】

特定の実施形態においては、本発明の組成物は、顆粒剤、粉末混合剤又は錠剤の形態で処方することが可能である。特定の実施形態においては、当該剤形中に存在するテストステロンエステルは、ナノ粒子もしくは非晶質粒子、液体又はそれらの混合物の形態で存在することが可能である。別の特定の実施形態においては、これら剤形中に存在するテストステロンエステルは、平均粒径が約2000nm以下、1500nm以下、1000nm以下、800nm以下、600nm以下、500nm以下、400nm以下、300nm以下、250nm以下、200nm以下、100nm以下、50nm以下、もしくは、25nm以下である結晶、非結晶もしくは非晶質粒子、又はそれらの混合物の形態で存在することが可能であり；又は、前記結晶、非結晶もしくは非晶質粒子又はそれらの混合物の平均粒径が、10nmから2000nm、10nmから1500nm、10nmから1000nm、10nmから800nm、10nmから750nm；10nmから600nm、10nmから500nm、10nmから400nm、10nmから300nm、10nmから250nm、10nmから200nmもしくは10nmから100nmの範囲である。

20

【0122】

例示的組成物を含有するT13剤形の例

【0123】

30

【表 5】
実施例 A

| 成分名 | | | 剤形 A 1 | | 剤形 A 2 | |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|
| | | | %w/w | mg／単位 | %w/w | mg／単位 |
| トリデカン酸テストステロン | | | 1 0～2 0 | 1 4 0～ 3 0 0 | 1 0～1 5 | 1 4 0～ 1 9 5 |
| 薬剂的に 許容され る担体 | 親油性添 加剤* | 例えばヒ マシ油 | — | — | 4 8～5 5 | 6 0 0～ 8 5 0 |
| | | 例えばオ レイン酸 | 8 0～9 0 | 9 0 0～ 1 4 0 0 | — | — |
| | | 例えばモ ノラウリ ン酸プロ ピレング リコール | — | | 3 0～4 0 | 4 0 0～ 6 0 0 |
| | 他の添加剤**（例えば、 酸化防止剤、凝固剤等） | | 0～1 0 | 0～1 0 0 | 0～1 2 | 0～1 2 0 |
| | 合計 | | 1 0 0 | 1 0 0 0 ～1 6 5 0 | 1 0 0 | 1 0 0 0 ～1 6 5 0 |

10

20

* これら組成物中で用いられる親油性添加剤（例えば、ヒマシ油、オレイン酸及びモノラウリン酸プロピレングリコール）は、上記文脈で記載した他の親油性添加剤又は組合せと置き換えることが可能である。このことは、すべての他の実施例に適用できる。

** これら組成物中の酸化防止剤又は凝固剤として例示した他の添加剤は、上記文脈で記載した異なる他の添加剤又は組合せと置き換えることが可能である。このことは、すべての他の実施例に適用できる。

【0124】

30

【表 6】

実施例B

| 成分名 | | | 剤形 B1 | | 剤形 B2 | | 剤形 B3 | |
|---------------|------------------------------------|-------------------------------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|
| | | | %w/w | mg／単位 | %w/w | mg／単位 | %w/w | mg／単位 |
| トリデカン酸テストステロン | | | 13～18 | 140～200 | 25～32 | 200～300 | 18～25 | 140～300 |
| 薬剂的に許容される担体 | 親油性添加剤* | モノ／ジ-グリセリド1(例えば、モノリノール酸グリセリル) | 60～65 | 575～830 | | | | |
| | | モノ／ジ-グリセリド2(例えば、ジステアリン酸グリセリル) | | | 4～8 | 50～80 | | |
| | | 脂肪酸1(例えば、オレイン酸) | | | 50～60 | 350～550 | 45～55 | 350～800 |
| | | 脂肪酸2(例えば、ステアリン酸) | | | 2～6 | 25～40 | | |
| | | トリグリセリド1(例えば、ポリジ油) | | | | | 8～12 | 70～155 |
| | | トリグリセリド2(例えば、ハッカ油) | | | | | 2～4 | 15～40 |
| | 親水性添加剤** (例えば、ポリオキシシル 40 水素添加ヒマシ油) | | 13～17 | 140～210 | 2～6 | 25～40 | 14～18 | 110～250 |
| | 他の添加剤** * | 凝固剤 (例えば、PEG) | 4～8 | 50～80 | | | | |
| | | 酸化防止剤 | 0～0.3 | 0～4 | 0～0.3 | 0～4 | 0～0.3 | 0～4 |
| 合計 | | | 100 | 850～1350 | 100 | 650～1200 | 100 | 900～1550 |

* これら組成物中で用いた親油性添加剤は、上記文脈に記載した他の親油性添加剤又は組合せと置き換えることが可能である。このことは、すべての他の実施例に適用できる。

* これら組成物中で用いた親水性添加剤（例えば、ポリオキシシル 40 水素添加ヒマシ油）は、上記文脈に記載した他の親水性添加剤又は組合せと置き換えることが可能である。このことは、すべての他の実施例に適用できる。

*** これら組成物中の凝固剤及び酸化防止剤として例示した他の添加剤は、上記文脈に記載した異なる他の添加剤又は組合せと置き換えることが可能である。このことは、すべての他の実施例に適用できる。

【 0 1 2 5 】

10

20

30

【表 7】

実施例C

| 成分名 | | | 剤形 C1 | | 剤形 C2 | | 剤形 C3 | |
|---------------|---------|-------------------------------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
| | | | %w/w | mg／単位 | %w/w | mg／単位 | %w/w | mg／単位 |
| ウンデカン酸テストステロン | | | 10～15 | 140～200 | 10～15 | 140～200 | 10～15 | 140～200 |
| 薬剤的に許容される担体 | 親油性添加剤* | トリグリセリド（例えば、ヒマシ油） | 22～28 | 300～450 | | | | |
| | | 脂肪酸（オレイン酸） | | | 24～30 | 300～470 | 24～30 | 300～470 |
| | | モノ／ジグリセリド誘導体（例えば、モノラウリン酸プロピレングリコール） | 15～18 | 200～300 | | | | |
| | | モノ／ジグリセリド（例えば、ジステアリン酸グリセリル） | | | | | 12～15 | 150～240 |
| | | モノグリセリド（例えば、モノオレイン酸グリセリル） | | | 14～18 | 180～280 | 5～10 | 100～170 |
| | | グリセリド誘導体（例えば、オレオイルポリオキシル－6グリセリド） | 10～15 | 150～230 | 10～15 | 130～225 | 4～6 | 50～100 |
| | | 親油性界面活性剤（例えば、レシチン） | 0.5～1.5 | 5～15 | 0.5～1.5 | 5～15 | 0.5～1.5 | 5～15 |
| | | 親油性界面活性剤（例えば、フィトステコール） | 1～3 | 25～40 | 1～3 | 25～40 | 1～3 | 25～40 |
| | 親水性添加剤* | 例えば、ポリオキシル 40 水素添加ヒマシ油 | 25～35 | 350～525 | 6～12 | 110～185 | 6～12 | 110～185 |
| | | 例えば、ポリソルベート 80 | | | 18～22 | 230～350 | 18～22 | 230～350 |
| | | 例えば、D－アルファートコフェロール | | | 1～3 | 20～40 | 1～3 | 20～40 |
| | 他の添加剤** | 放出制御剤 | 0.5～1.5 | 5～15 | 0.5～1.5 | 5～15 | 0.5～1.5 | 5～15 |
| | | 酸化防止剤 | 0～0.3 | 0～1.0 | 0～0.3 | 0～1.0 | 0～0.3 | 0～1.0 |
| 合計 | | | 100 | 1000～1600 | 100 | 1000～1600 | 100 | 1000～1600 |

* これら組成物中で用いた親油性添加剤は、上記文脈に記載した他の親油性添加剤又は組合せと置き換えることが可能である。このことは、すべての他の組成物に適用できる。

* これら組成物中で用いた親水性添加剤は、上記文脈に記載した他の親水性添加剤又は組合せと置き換えることが可能である。このことは、すべての他の組成物にも適用できる。

** これら組成物中で用いた他の添加剤は、上記文脈に記載した異なる他の添加剤又は組合せと置き換えることが可能である。このことは、すべての他の組成物に適用できる。

【0126】

TTを含む本発明の組成物を含有する剤形による経口TRTのための投与計画の非限定的な実施例を、以下に説明する。

【0127】

10

20

30

40

【表 8】

少なくとも10gの脂肪を含む食品との安全性についての単回固定用量投与計画例

| カテゴリー | 計画番号 | T13 用量 (mg) | C _{max} > 1500 ng/dL | | C _{max} > 1800 ng/dL | | C _{max} > 2500 ng/dL | |
|----------------------------|------|----------------|-------------------------------|----------|-------------------------------|---------|-------------------------------|------|
| | | | < 20%の患者 | < 15%の患者 | < 10%の患者 | < 5%の患者 | < 2%の患者 | 患者なし |
| QD | 1 | 500 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 2 | 700 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 3 | 750 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 4 | 800 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 5 | 900 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 6 | 1000 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 7 | 1100 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 8 | 1150 | あり | なし | あり | あり | あり | なし |
| | 9 | 1250 | なし | なし | なし | なし | なし | なし |
| BID— 等用量 (午前 ／午後) | 10 | 250／250 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 11 | 350／350 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 12 | 375／375 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 13 | 400／400 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 14 | 450／450 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 15 | 500／500 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 16 | 550／550 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 17 | 575／575 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |
| | 18 | 625／625 | あり | あり | あり | あり | あり | あり |

10

20

30

【 0 1 2 8 】

【表 9】

少なくとも10gの脂肪を含む食品との安全性についての単回固定用量投与計画例

| カテゴリ | 計画番号 | T13 用量 (mg) | C _{avg} > 300 ng/dL | |
|--------------------|------|-------------|------------------------------|----------|
| | | | ≥ 80%の患者 | ≥ 75%の患者 |
| QD | 1 | 500 | なし | なし |
| | 2 | 700 | なし | なし |
| | 3 | 750 | なし | あり |
| | 4 | 800 | あり | あり |
| | 5 | 900 | あり | あり |
| | 6 | 1000 | あり | あり |
| | 7 | 1100 | あり | あり |
| | 8 | 1150 | あり | あり |
| | 9 | 1250 | あり | あり |
| BID—等用量 (午前／午後) | 10 | 250／250 | なし | なし |
| | 11 | 350／350 | なし | なし |
| | 12 | 375／375 | なし | あり |
| | 13 | 400／400 | あり | あり |
| | 14 | 450／450 | あり | あり |
| | 15 | 500／500 | あり | あり |
| | 16 | 550／550 | あり | あり |
| | 17 | 575／575 | あり | あり |
| | 18 | 625／625 | あり | あり |

【0129】

本発明による500～1250mgの範囲のT13の1日量を用いた、投与カテゴリがBID—等用量である投与計画（計画番号1～9）による実施例Bの組成物4の剤形は、性腺機能低下の男性のためのテストステロン療法の臨床試験で用いられた。

【0130】

臨床試験は下記の通り

当該臨床試験は、性腺機能低下の男性におけるテストステロン療法の安全性、有効性、忍容性及び薬物動態についての、無作為化、二重盲検で、プラセボを対照とした、用量を増量していく試験であった。この臨床試験は、米国FDAで目標とされる安全性及び有効性に関して、最適に開始される、漸増（適切な場合）又は単一固定用量を決定するために設計された、単一及び複数の漸増用量試験であった。この試験はまた、テストステロン濃度が定常状態に達するのにかかる時間を検証し、経口TRTについての安全性及び有効性に関して未だ満たされていない要望を満足する好適な固定用量の投与計画を特定した。

【0131】

この試験は、成人の性腺機能低下男性対象において、一箇所集中の、無作為化、二重盲検、プラセボを対照とした、漸増する複数回投与、及び連続群、という条件で行った。この試験の目的は以下のとおりであった：

- a) 性腺機能低下男性におけるT13剤形の、増量していく単一及び複数の経口投与量の安全性、有効性及び忍容性を評価すること
- b) 性腺機能低下男性においてTT剤形の単一及び複数の経口投与後の、テストステロン

(T)、DHT、TT、DHTT及びエストラジオール(E2)の薬物動態(PK)を決定すること

c)性腺機能低下男性において平均血清T濃度を正常なT範囲に回復するために、漸増する必要なく、米国FDAの目標を満足する単回固定用量の投与計画を特定すること。

【0132】

以下のセクションにおいて、この試験の臨床事項と、関連する臨床薬理の結果とをまとめている。

【0133】

この臨床試験の投与計画は、1日1回投与で、1日用量500mgから1日用量1250mgの範囲であった。患者においてT13剤形の単一及び複数の経口投与後に観察された薬物動態パラメータ(T、DHT、T13、DHTT及びE2)を、この報告の各1日量によって記録した。安全性及び有効性に関する漸増を必要としない単回固定用量の投与計画を特定するためのさらなる分析を、米国FDAで目標としている基準に基づいて行った。例えば、1)750mg T13のQDおよび1000mg T13のQDの1日用量の投与計画を施与後のT濃度の薬物動態パラメータは、以下のとおりの米国FDAで目標としている基準に従って測定及び分析した。

75%を超える患者が、 $T C_{avg} / 日 > 300 ng / dL$ でなければならない
1)750mg T13のQDの投与計画により、76.2%の患者が $T C_{avg} / 日 > 300 ng / dL$ 、安定状態(14日間)における750mg T13のQD投与の $C_{avg} (\pm SD)$ が532(± 41)ng/dLとなった。

2)1000mg T13のQDの投与計画により、81.1%の患者が $T C_{avg} / 日 > 300 ng / dL$ 、安定状態(14日間)における1000mg TTのQD投与の $C_{avg} (\pm SD)$ が405(± 148)ng/dLとなった。

85%を超える患者が、 $T C_{max} / 用量 < 1,500 ng / dL$ でなければならない

1)750mg T13のQDの投与計画により、99.5%の患者が $T C_{max} / 日 > 1500 ng / dL$ 、安定状態(14日間)における750mg T13のQD投与の $C_{max} (\pm SD)$ が822(± 254)ng/dLとなった。

2)1000mg T13のQDの投与計画により、92.8%の患者が $T C_{max} / 日 > 1500 ng / dL$ 、安定状態(14日間)における1000mg T13のQD投与の $C_{max} (\pm SD)$ が930(± 326)ng/dLとなった。

【0134】

この臨床試験の全体の分析結果を、種々の投与計画での安全性($C_{max} < 1,500 ng / dL$)及び有効性($C_{avg} > 300 ng / dL$)を、患者の割合(%)に従ってプロットした。この結果を以下の表に示す。

様々な1日用量での C_{avg} 基準に関する患者の割合(%)についての臨床試験結果

【0135】

10

20

30

【表 10】

様々な1日量での C_{avg} 基準に関する患者の割合(%)についての臨床試験結果

| 1日量 (mg) | T等価用量 (mg) | $C_{avg}/日 > 300\text{ng/dL}$ である割合 (%) |
|----------|------------|---|
| 500 | 298 | 36.3 |
| 700 | 417 | 71.5 |
| 750 | 446 | 76.2 |
| 800 | 476 | 80.0 |
| 900 | 536 | 85.0 |
| 1000 | 595 | 88.1 |
| 1100 | 655 | 90.0 |
| 1150 | 685 | 90.7 |
| 1250 | 744 | 91.6 |

10

*太字で示した1日量は、 $C_{avg}/日 > 300\text{ng/dL}$ である患者の割合(%)が $>75\%$ であるという基準を満足する。

【0136】

【表 11】

20

様々な1日量での C_{max} 基準に関する患者の割合(%)についての臨床試験結果

| 1日量 (mg) | T等価用量 (mg) | $C_{max}/用量 < 1,500\text{ng/dL}$ である割合 (%) |
|----------|------------|--|
| 500 | 298 | 100.0 |
| 700 | 417 | 100.0 |
| 750 | 446 | 99.5 |
| 800 | 476 | 98.8 |
| 900 | 536 | 96.7 |
| 1000 | 595 | 92.8 |
| 1100 | 655 | 85.6 |
| 1150 | 685 | 80.0 |
| 1250 | 744 | 66.8 |

30

*太字で示した1日量は、 $C_{max}/用量 < 1,500\text{ng/dL}$ である患者の割合(%)が $>85\%$ であるという基準を満足する。

【0137】

結論として、経口T13用量の漸増の必要のない(または用量調節のない)単回固定用量投与計画は、T13の1日用量750mgから1日用量1100mgの範囲であり、テストステロン補充療法についての安全性と有効性の米国FDAのTレベルターゲットを満たす。

40

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US 17/64083 |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/568; A61K 9/20; A61K 9/48 (2018.01) CPC - A61K 31/568; A61K 9/1075; A61K 9/20; A61K 9/2009; A61K 9/48; A61K 9/485; A61K 9/4858; A61K 9/14 | | |
| 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) | | |
| See Search History Document | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| See Search History Document | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) | | |
| See Search History Document | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 2016/0317553 A1 (CLARUS THERAPEUTICS INC) 03 November 2016 (03.11.2016) para [0025], [0028], [0069], [0070], [0071], [0072], [0126], [0166], claims 1, 13, 58-60 | 1-42 |
| A | US 2016/0184324 A1 (Lipocine, Inc.) 30 June 2016 (30.06.2016) entire document | 1-42 |
| A | US 2014/0288039 A1 (Lipocine, Inc.) 25 September 2014 (25.09.2014) entire document | 1-42 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 01 February 2018 | | Date of mailing of the international search report 08 MAR 2018 |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300 | | Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 |

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, 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, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

- 1 . T W E E N
- 2 . S P A N
- 3 . C r e m o p h o r
- 4 . L a b r a s o l

(72)発明者 バテル, マヘシュ ブイ .

アメリカ合衆国 84124 ユタ州, ソルト レイク シティ, 3199 イースト オーク
クリフ ドライブ

(72)発明者 キム, キルヤング

アメリカ合衆国 84108 ユタ州, ソルト レイク シティ, スイート 202, 675 ア
ラピーン ドライブ, リボカイン インコーポレーテッド内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA09 MA02 MA03 MA05 MA37 MA52 NA06 ZC10