

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7664855号
(P7664855)

(45)発行日 令和7年4月18日(2025.4.18)

(24)登録日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	38/25 (2006.01)	A 6 1 K	38/25
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P	5/02 (2006.01)	A 6 1 P	5/02
請求項の数 24 (全55頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-569057(P2021-569057)	(73)特許権者	518038146
(86)(22)出願日	令和2年5月26日(2020.5.26)		トルマー インターナショナル リミテッド
(65)公表番号	特表2022-535694(P2022-535694 A)		アイルランド国 ディー02 ティー38
(43)公表日	令和4年8月10日(2022.8.10)		0 ダブリン 2, アールスフォート テ
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/054984	(74)代理人	ラス 10
(87)国際公開番号	WO2020/240417		100078282
(87)国際公開日	令和2年12月3日(2020.12.3)	(74)代理人	弁理士 山本 秀策
審査請求日	令和5年5月26日(2023.5.26)		100113413
(31)優先権主張番号	62/853,153	(74)代理人	弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	令和1年5月27日(2019.5.27)		100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	弁理士 飯田 貴敏
			100181641
		(74)代理人	弁理士 石川 大輔
			230113332
		(74)代理人	弁護士 山本 健策
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 乳がんを処置するためのリュープロリド酢酸塩組成物およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

a. N-メチル-2-ピロリドン、

b. リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩であって、ここで、リュープロリドの遊離塩基等価物の量が28mgであるか、または、前記薬学的に許容されるリュープロリドの塩がリュープロリド酢酸塩であり、リュープロリド酢酸塩の量が30mgである、リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩、および

c. ポリ(ラクチド-ε-グリコリド)(PLG)のコポリマーセグメントを含む生分解性ポリマーであって、ラクチド対グリコリドモノマーのモル比が75:25であり、前記生分解性ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、前記生分解性ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、生分解性ポリマーを含む、ホルモン受容体陽性乳がんを有する被験体における卵巣機能を抑制するための延長放出性組成物であって、

前記延長放出性組成物が、3か月ごとに1回の皮下注射によって投与されるためのものであることを特徴とし、前記延長放出性組成物が体液に接触すると、前記N-メチル-2-ピロリドンが消散し、インサイチュ固形または半固形デポ製剤が形成され、

ここで、前記延長放出性組成物が、前記被験体のエストラジオールレベルを20pg/mL未満に抑制し、

ここで、前記延長放出性組成物が、前記被験体の平均血清中黄体形成ホルモン(LH)

レベルを抑制する、
延長放出性組成物。

【請求項 2】

ホルモン受容体陽性乳がんを有する被験体における卵巢機能を抑制するための製造物品であって、

a. リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩を含む第 1 の容器であって、リュープロリドの遊離塩基等価物の量が、28mg であるか、または、前記薬学的に許容されるリュープロリドの塩がリュープロリド酢酸塩であり、リュープロリド酢酸塩の量が 30mg である、第 1 の容器、

b. 生分解性ポリマーおよび N-メチル-2-ピロリドンを含む第 2 の容器であって、前記生分解性ポリマーが、ポリ（ラクチド-ε-グリコリド）（PLG）のコポリマーセグメントを含み、ラクチド対グリコリドモノマーのモル比が 75：25 であり、前記生分解性ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しない、第 2 の容器、および

c. 指示書
を含み、

前記製造物品は、前記第 1 の容器の内容物および前記第 2 の容器の内容物を混合することによって、前記被験体における卵巢機能の抑制のため、3 か月あたり 1 回の、前記被験体への投与のための延長放出性組成物を得るためのものであり、

ここで、前記延長放出性組成物が、前記被験体のエストラジオールレベルを 20 pg/mL 未満に抑制し、

ここで、前記延長放出性組成物が、前記被験体の平均血清中黄体形成ホルモン（LH）レベルを抑制する、
製造物品。

【請求項 3】

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩が、凍結乾燥されている、請求項 2 に記載の製造物品。

【請求項 4】

ホルモン受容体陽性乳がんを有する前記被験体における卵巢機能の前記抑制において、リュープロリドの使用のための、有効性および／または安全性データを提供する添付文書をさらに含む、請求項 2 に記載の製造物品。

【請求項 5】

ホルモン受容体陽性乳がんを有する被験体における卵巢機能の抑制のための医薬の製造における延長放出性組成物の使用であって、前記延長放出性組成物が、

a. N-メチル-2-ピロリドン、

b. リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩であって、ここで、リュープロリドの遊離塩基等価物の量が 28mg であるか、または、前記薬学的に許容されるリュープロリドの塩がリュープロリド酢酸塩であり、リュープロリド酢酸塩の量が 30mg である、リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩、および

c. ポリ（ラクチド-ε-グリコリド）（PLG）のコポリマーセグメントを含む生分解性ポリマーであって、ラクチド対グリコリドモノマーのモル比が 75：25 であり、前記ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、前記ポリマーの少なくとも 1 つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、生分解性ポリマー
を含み、

前記延長放出性組成物が、3 か月ごとに 1 回の皮下注射向けに製剤化されており、前記延長放出性組成物が体液に接触すると、前記 N-メチル-2-ピロリドンが消散し、インサイチュ固形または半固形デポ剤が形成され、

ここで、前記延長放出性組成物が、前記被験体のエストラジオールレベルを 20 pg/mL 未満に抑制し、

ここで、前記延長放出性組成物が、前記被験体の平均血清中黄体形成ホルモン（LH）レベルを抑制する、

10

20

30

40

50

使用。

【請求項 6】

前記ホルモン受容体陽性乳がんが、エストロゲン受容体（E R）および／またはプロゲステロン受容体（P g R）陽性乳がんである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

前記ホルモン受容体陽性乳がんが、ヒト上皮増殖因子受容体 2（H E R 2）陰性乳がんである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 8】

前記被験体が閉経前の女性、閉経周辺期の女性、少なくとも 18 歳である、かつ／または前記被験体が 55 歳未満である、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 9】

前記延長放出性組成物が、乳がんの治療的処置と同時に投与されるものであり、前記治療的処置が内分泌療法、化学療法または放射線療法である、請求項 5 から 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 10】

前記内分泌療法が、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（S E R M）、選択的エストロゲン受容体分解薬（S E R D）およびアロマターゼ阻害剤（A I）のうちの 1 つまたは複数を投与するステップを含む、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

前記選択的エストロゲン受容体モジュレーターがタモキシフェンである、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

前記アロマターゼ阻害剤が、レトロゾール、アナストロゾールおよびエキセメスタンのうちの 1 つまたは複数である、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 13】

前記延長放出性組成物が、3 か月ごとに少なくとも 2 回、少なくとも 4 回、少なくとも 8 回または少なくとも 20 回前記被験体に投与されるためのものである、請求項 5 から 12 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 14】

前記延長放出性組成物が、前記被験体のエストラジオールレベルを 10 p g / m L 未満に抑制する、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 15】

前記延長放出性組成物が、アロマターゼ阻害剤と同時に投与されるものであり、前記被験体のエストラジオールレベルを 2.7 p g / m L 未満に抑制する、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 16】

前記延長放出性組成物が、前記被験体の卵胞刺激ホルモン（F S H）レベルを 40 I U / L 未満に抑制する、請求項 5 から 15 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 17】

前記生分解性ポリマーが、式：



を有し、式中、R a は、4～8 個の炭素を含むアルカンジラジカルであり、P は、ラクチド、グリコリドまたは（ラクチドー c o -グリコリド）の繰り返し単位を含むポリマーセグメントである、

請求項 5 から 16 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 18】

前記生分解性ポリマーが、式（I）：

10

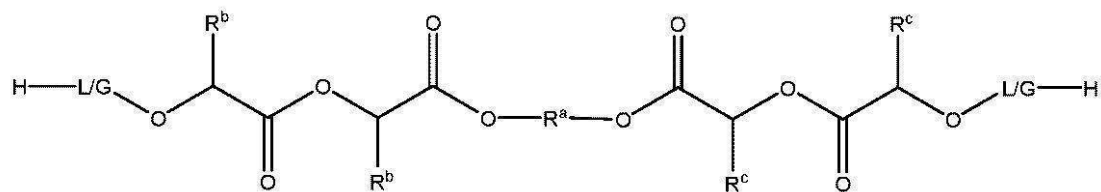
20

30

40

50

【化 5】



(I)

の化学構造を有し、式中、

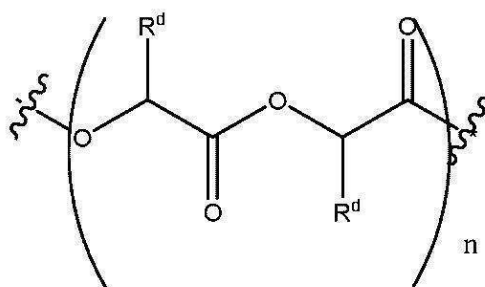
R^a は、アルカンジラジカルであり、

両方の R^b 基は、水素またはメチル基のいずれかであり、

両方の R^c 基は、水素またはメチル基のいずれかであり、

各 L/G は独立して、構造：

【化 6】



を有する、二量体のラクチド単位および二量体のグリコリド単位を含むラクチド／グリコリドコポリマーセグメントであり、式中、

各 R^d 基は、独立して、水素またはメチル基であるが、但し、所与の二量体のラクチド単位または二量体のグリコリド単位内の前記 R^d 基は、同じであることを条件とし、

波線は、前記二量体のラクチド単位または前記二量体のグリコリド単位のための付着点であり、

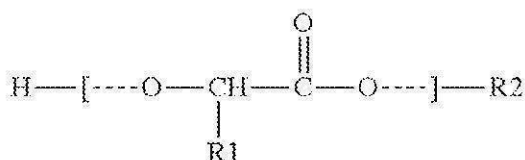
n は、前記ラクチド／グリコリドコポリマーセグメントの各々に関して、20～750である整数である、

請求項 5 から 17 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 19】

前記生分解性ポリマーが、構造：

【化 7】



を含み、式中、 R^1 は、H または CH_3 であり、 R^2 は、アルキル基である、

請求項 5 から 16 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 20】

前記インサイチュ固形または半固形デポ剤が、前記被験体に、1 か月あたり 10 mg のリユープロリド酢酸塩を放出する、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

前記生分解性ポリマーが、15 kDa～45 kDa の重量平均分子量を有する、請求項 5 から 20 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記重量平均分子量が、17 kDa～21 kDaである、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記生分解性ポリマーが、前記延長放出性組成物の35重量%～60重量%の量で存在する、請求項 5 から 2 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 4】

ホルモン受容体陽性乳がんを有する前記被験体における卵巢機能の前記抑制における使用のための、請求項 2 に記載の製造物品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、概して、腫瘍学の分野に関する。卵巢機能の抑制、およびホルモン受容体陽性乳がんを処置する方法に特に有用なリュープロリド組成物が、本明細書に記載されている。

【背景技術】

【0002】

乳がんは、がんの最も一般的な形態であり、世界中の女性におけるがんによる死亡の主要原因である。全乳がんの約80%は、エストロゲン受容体（ER）を発現し、腫瘍成長および進行のためにこれに依存している。ホルモン活性および／または合成のモジュレーション、特にエストロゲンのモジュレーションは、ホルモン受容体陽性（HR-陽性）乳がんを有する女性では治療手法の中心となるものである。中または高リスクのHR-陽性ヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）陰性疾患を有する、内分泌療法（アロマターゼ阻害剤【AI】を含む）を受けている閉経前／閉経周辺期患者では、エストロゲンレベルをさらに低下させるために、卵巢抑制が治療法の重要な要素となる。

20

【0003】

American Society of Clinical Oncology and National Comprehensive Cancer Network（登録商標）のガイドラインに一致する臨床実践では、米国では、再発に対する中～高リスクの乳がんを有する閉経前／閉経周辺期患者において、卵巢機能を抑制するために性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニストが使用されている。GnRHアゴニストは、HR-陽性乳がんを有する患者の処置では、単剤療法として投与されない。現行の処置戦略は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）、選択的エストロゲン受容体分解薬（SERD）、および内因性非卵巢エストロゲンの放出を低下させる他の薬物（アロマターゼ阻害剤【AI】など）などのアジュバント内分泌療法の使用を含む。

30

【0004】

HR-陽性乳がん患者において、これらのアジュバント内分泌療法および他の乳がん治療法と同時に長期間にわたり使用される、効果的かつ一貫して卵巢機能の抑制を実現する薬物製剤の必要性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

【0005】

本発明は、リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩もしくは類似体を含む、延長放出性の生分解性ポリマー組成物の投与によって、乳がん患者における卵巢機能を抑制するための方法、およびホルモン受容体陽性（HR-陽性）乳がんを処置する方法に関する。

【0006】

したがって、一態様では、本開示は、そのような処置を必要とするHR-陽性乳がん患者に、有機溶媒、リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩もしくは類似体および生分解性ポリマーを含む、治療有効量の流動性延長放出性組成物を投与することによって、HR-陽性乳がんを有する被験体における卵巢機能を抑制する方法を提供する。被験体

50

への流動性延長放出性組成物の注射時および体液との接触時に、流動性延長放出性組成物中の有機溶媒は消散し、インサイチュ固形または半固形デポ剤が形成する。

【0007】

これらの方法では、生分解性ポリマーは、約70:30～約80:20（これら両端の値を含む）、または一態様では、最大で約85:15（この値を含む）の範囲のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含むポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）（PLG）コポリマーであって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、ポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）（PLG）コポリマーとすることができる。これらの方法では、生分解性ポリマーは、好ましくは、75:25のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含むポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーであって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、ポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーとすることができる。これらの方法では、生分解性ポリマーは、約15kDa～約45kDaまたは約15kDa～約26kDaまたは約17kDa～約21kDaの重量平均分子量を有することができる。これらの方法では、生分解性ポリマーは、流動性延長放出性組成物の約35重量%～約60重量%の量で存在することができる。

【0008】

これらの方法では、有機溶媒は、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、アセトン、シレン（*c y r e n e*）、ブチロラクトン、 ϵ -カプロラクトン、カプロラクタム、N-シクロヘキシル（*c y c y l o h e x y l*）-2-ピロリドン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチル、乳酸エチル、N-エチル-2-ピロリドン、グリセロールホルマル、グリコフロール、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、イソプロピリデングリセロール、乳酸、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、乳酸メチル、安息香酸ベンジル（BnBzO）、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20、ポリオキシシル35、ポリエチレングリコール（PEG）、水素化ヒマシ油、ポリオキシシル40水素化ヒマシ油、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ベンジルアルコール、n-プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、プロピレンカーボネート、プロピレングリコール、2-ピロリドン、 α -トコフェロール、トリアセチン、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリエチル、それらのエステル、およびそれらの組合せから選択され得る。これらの方法では、有機溶媒は、好ましくは、N-メチル-2-ピロリドンである。

【0009】

これらの方法では、リユープロリドの薬学的に許容される塩または類似体は、リユープロリド酢酸塩、リユープロリド酢酸塩、リユープロリドオレイン酸塩、リユープロリドパルミチン酸塩、リユープロリドメシル酸塩、リユープロリドトリフルオロ酢酸（trifluoroacetic acid）（TFA）、リユープロリドトリフルオロ酢酸塩、リユープロリド（5-9）、（D-His2）-リユープロリドトリフルオロ酢酸（TFA）、リユープロリド塩酸（HCL）、リユープロリド-D5酢酸塩、リユープロリド（L-Leu）およびそれらの組合せからなる群より選択され得る。これらの方法では、リユープロリドの薬学的に許容される塩は、好ましくはリユープロリド酢酸塩である。これらの方法では、組成物は、約26mg～約30mgのリユープロリド遊離塩基等価物を含有することができ、例えば、流動性延長放出性組成物は、約28mg～約32mgのリユープロリド酢酸塩を含有することができる。これらの方法では、組成物は、約28mgのリユープロリド遊離塩基等価物を好ましくは含有することができ、例えば、流動性延長放出性組成物は、約30mgのリユープロリド酢酸塩を含有することができる。

【0010】

これらの方法では、HR-陽性乳がんは、エストロゲン受容体（ER）および／またはプロゲステロン受容体（PgR）陽性乳がんとすることができる。これらの方法では、乳がんは、HR-陽性、ヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）陰性乳がんとすることができる。

【0011】

これらの方法では、被験体は、閉経前または閉経周辺期の女性とすることができる。これらの方法では、被験体は、少なくとも18歳とすることができる。これらの方法では、被験体は、少なくとも18歳かつ40歳未満、または少なくとも18歳かつ45歳未満、または少なくとも18歳かつ55歳未満とすることができる。

【0012】

これらの方法では、流動性延長放出性組成物は、以下に限定されないが、内分泌療法を含めた、HR-陽性乳がんに対する1種または複数の治療的処置と同時に投与されてもよい。これらの方法では、流動性延長放出性組成物は、抗ホルモン剤および／またはアロマターゼ阻害剤と同時に投与されてもよい。これらの方法では、流動性延長放出性組成物は、タモキシフェン、レトロゾール、アナストロゾールおよびエキセメスタンのうちの1つまたは複数と同時に投与されてもよい。代替としてまたはさらに、流動性延長放出性組成物は、化学療法および／または放射線療法と同時に投与されてもよい。

【0013】

これらの方法では、流動性延長放出性組成物は、被験体に皮下投与されてもよい。これらの方法では、流動性延長放出性組成物は、90日ごとに約1回（すなわち、3か月ごとに約1回）、被験体に投与されてもよい。これらの方法では、流動性延長放出性組成物は、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも8回、少なくとも12回、少なくとも16回、少なくとも20回または20回より多く、被験体に投与されてもよい。

【0014】

これらの方法では、流動性延長放出性組成物の投与は、インサチュ固形または半固形デポ製剤から被験体に1か月あたり約10mgのリュープロリド酢酸塩の*in vivo*放出をもたらすことができる。これらの方法では、流動性延長放出性組成物の投与は、組成物から被験体に、投与後血漿中濃度バーストの後に、約90日間（すなわち、約3か月間）にわたり、リュープロリド、または薬学的に許容されるその塩もしくは類似体（例えば、リュープロリド酢酸塩）のほぼ線形の放出をもたらすことができる。

【0015】

これらの方法では、流動性延長放出性組成物の投与は、被験体において、約10日・ng/mL～約225日・ng/mLの間のリュープロリド酢酸塩の曲線下面積（AUC）をもたらすことができる。これらの方法では、流動性延長放出性組成物の投与は、被験体において、約80日間にわたり、約75日・ng/mL～約100日・ng/mLの間のリュープロリド酢酸塩の平均曲線下面積（AUC）をもたらすことができる。これらの方法では、流動性延長放出性組成物の投与は、組成物から被験体に、リュープロリド酢酸塩の初期バースト放出をもたらし、流動性延長放出性組成物の投与は、被験体において、約90日・ng/mL～約370日・ng/mLの間のリュープロリド酢酸塩の曲線下面積（AUC）、または被験体において、約80日間にわたり、約205日・ng/mL～約210日・ng/mLの間のリュープロリド酢酸塩の平均曲線下面積（AUC）をもたらすことができる。

【0016】

これらの方法では、流動性延長放出性組成物の単独投与、または流動性延長放出性組成物と、以下に限定されないが抗ホルモン剤およびアロマターゼ阻害剤などの内分泌療法を含めた、HR-陽性乳がんの1つもしくは複数の治療的処置との同時投与により、被験体のエストラジオール（E2）の産生を閉経後レベル（<20pg/mL）に低減することができる。これらの方法では、流動性延長放出性組成物の単独投与、または流動性延長放出性組成物と、抗ホルモン剤および／もしくはアロマターゼ阻害剤のうちの1つもしくは

10

20

30

40

50

複数との同時投与により、被験体のエストラジオールを約 20 pg/mL もしくはそれ未満、または約 10 pg/mL もしくはそれ未満に低減することができる。これらの方法では、流動性延長放出性組成物のアロマターゼ阻害剤との同時投与により、被験体のエストラジオールを約 2.7 pg/mL またはそれ未満に低減することができる。これらの方法では、流動性延長放出性組成物の単独投与、または抗ホルモン剤および／もしくはアロマターゼ阻害剤のうちの1つもしくは複数との同時投与により、被験体の卵胞刺激ホルモン（FSH）レベルを約 40 IU/L またはそれ未満に低減することができる。

【0017】

別の態様では、本開示は、リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩もしくは類似体を含む第1の容器、ならびに生分解性ポリマーおよび有機溶媒を含む第2の容器を含む、製造物品を提供する。これらの物品は、その使用のための指示を含んでもよく、第1および第2の容器の内容物を合わせて、被験体への投与のための流動性延長放出性組成物を形成するための指示も含んでもよい。これらの物品では、第1の容器は、約 26 mg ～約 30 mg のリュープロリド遊離塩基等価物を含むことができ、例えば、第1の容器は、約 28 mg ～約 32 mg のリュープロリド酢酸塩を含むことができる。これらの物品では、第1の容器は、約 28 mg のリュープロリド遊離塩基等価物、例えば、約 30 mg のリュープロリド酢酸塩を好ましくは含むことができる。これらの物品では、第2の容器は、 1.0 mL 未満の生分解性ポリマー／有機溶媒組成物を含むことができ、より好ましくは、第2の容器は、約 0.30 mL ～約 0.50 mL の生分解性ポリマー／有機溶媒組成物、または好ましくは約 0.375 mL の生分解性ポリマー／有機溶媒組成物を含むことができる。

【0018】

これらの物品では、生分解性ポリマーは、約 $70:30$ ～約 $80:20$ （これら両端の値を含む）、または一態様では、最大で約 $85:15$ （この値を含む）の範囲のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含むポリ（ラクチド- α -グリコリド）コポリマーであって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、ポリ（ラクチド- α -グリコリド）コポリマーとすることができる。これらの物品では、生分解性ポリマーは、好ましくは、 $75:25$ のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含むポリ（ラクチド- α -グリコリド）コポリマーであって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、ポリ（ラクチド- α -グリコリド）コポリマーとすることができる。これらの物品では、生分解性ポリマーは、約 15 kDa ～約 45 kDa または約 15 kDa ～約 26 kDa または約 17 kDa ～約 21 kDa の重量平均分子量を有することができる。これらの物品では、生分解性ポリマーは、流動性延長放出性組成物の約 35 重量%～約 60 重量%を構成することができる。

【0019】

これらの物品では、有機溶媒は、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、アセトン、シレン、ブチロラクトン、 ϵ -カプロラクトン、カプロラクタム、N-シクロヘキシル-2-ピロリドン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチル、乳酸エチル、N-エチル-2-ピロリドン、グリセロールホルマール、グリコフロール、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、イソプロピリデングリセロール、乳酸、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、乳酸メチル、安息香酸ベンジル（BnBzO）、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20、ポリオキシル35、ポリエチレングリコール（PEG）、水素化ヒマシ油、ポリオキシル40水素化ヒマシ油、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ベンジルアルコール、n-プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、プロピレンカーボネート、プロピレングリコール、2-ピロリドン、 α -トコフェロール、トリアセチン、

クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリエチル、それらのエステル、およびそれらの組合せから選択され得る。これらの物品では、有機溶媒は、好ましくは、N-メチル-2-ピロリドンである。

【0020】

これらの物品では、第1および第2の容器は、デュアルチャンバシリンジの第1および第2のチャンバとすることができ、第1および第2のチャンバの内容物は、第1のチャンバに第2のチャンバの内容物を添加するかまたは第2のチャンバに第1のチャンバの内容物を添加し、内容物を混合することによって混合されて、流動性延長放出性組成物を形成することができる。これらの物品では、第1および第2の容器は、第1および第2のシリンジであってもよく、第1および第2のシリンジの内容物は、シリンジと一緒に連結し、内容物が一緒に効果的に混合されて、流動性延長放出性組成物を形成するまで、2本のシリンジの間で内容物を往復移動させることによって混合されてもよい。これらの物品では、流動性延長放出性組成物の注射容量は、約1.0 mL未満、好ましくは約0.5 mL未満、またはより好ましくは約0.375 mLとすることができる。

【0021】

これらの物品はまた、被験体への流動性延長放出性組成物の皮下投与のため、組成物を含有するシリンジに挿入するのに適合したニードルを含有してもよい。これらの物品はまた、HR-陽性乳がんを有する被験体における卵巢機能の抑制において、流動性延長放出性組成物の使用のための、有効性および／または安全性データを提供する、添付文書も含有することができる。

【0022】

本開示の好ましい実施形態は、HR-陽性乳がんを有する被験体における卵巢機能の抑制のための延長放出性組成物であって、N-メチル-2-ピロリドン、30 mgのリュープロリド酢酸塩、および75:25のポリ(ラクチド-ε-グリコリド)(PLG)コポリマーセグメントを含む生分解性ポリマーを含む約0.375 mLの組成物を含み、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、延長放出性組成物を含む。これらの延長放出性組成物では、生分解性熱可塑性ポリマーは、化学式： $\text{HO}-(\text{P})-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Ra}-\text{O}(\text{O}=\text{C})-(\text{P})-\text{OH}$ （式中、Raは、約4～約8個の炭素を含むアルカンジラジカルであり、かつアルカンジオールの残基であり、Pは、ラクチド、グリコリドまたは(ラクチド-ε-グリコリド)の繰り返し単位のポリマーセグメントである）を有することができる。

【0023】

この発明の概要は、本発明の全容および範囲を代表するものとして意図されているわけでもなく、解釈されるべきでもない。さらに、本明細書において、「本開示」またはその態様への言及は、本発明のある特定の実施形態を意味すると理解されるべきであり、すべての実施形態を特定の記載に限定するものと必ずしも解釈されるべきではない。本開示は、この発明の概要、ならびに添付の図面および発明を実施するための形態において、様々なレベルで詳細に説明されており、この発明の概要において、要素、構成成分などを包含するまたは包含しないかのどちらかによって、本開示の範囲に関する限定が意図されているわけではない。本発明の追加的な態様は、特に図面と一緒にすると、発明を実施するための形態からより容易に明白になろう。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】図1は、2用量にわたる3か月ごとの30 mgのリュープロリド酢酸塩注射剤の投与に対してシミュレーションした、線形の血清中リュープロリド濃度-時間プロファイルを示す。

【0025】

【図2】図2は、2用量にわたる3か月ごとの30 mgのリュープロリド酢酸塩注射剤の投与に対してシミュレーションした、対数-線形の血清中リュープロリド濃度-時間プロ

10

20

30

40

50

ファイルを示す。

【0026】

【図3】図3は、3または4か月間にわたり、リュープロリド酢酸塩を放出する、生分解性ポリマー中の2種の量のリュープロリド酢酸塩の投与に対してシミュレーションした最大血漿中濃度 (C_{max}) を示す。

【0027】

【図4】図4は、3か月間にわたり、10mg/月の速度で、リュープロリド酢酸塩を放出するよう設計した30mgのリュープロリド酢酸塩懸濁物の注射可能な延長放出デポ製剤の有効性のヒト臨床研究の概略図を示す(「TOL2506」)。矢印は、ある用量のTOL2506の投与を示す。(略語: mo=月数; QD=毎日; SC=皮下; PO=経口投与)

【発明を実施するための形態】

【0028】

本明細書において使用される一部の略語の用語集: 濃度-時間曲線下面積 (AUC)、信頼区間 (CI)、最大濃度 (C_{max})、完全奏効 (CR)、用量制限毒性 (DLT)、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC)、マイトマイシン、シスプラチンおよび5-フルオロウラシル (MCF)、エストロゲン受容体 (ER)、ヒト上皮増殖因子受容体2 ($HER2$)、ホルモン受容体 (HR)、シクロホスファミド、メトトレキセート、エストラジオール ($E2$)、エストロン ($E1$)、エストロン硫酸塩 ($E1S$)、卵胞刺激ホルモン (FSH) および黄体形成ホルモン (LH)、黄体形成ホルモン放出ホルモン ($LHRH$)、転移性乳がん (MBC)、有意ではない (NS)、全生存 (OS)、進行性疾患 (PD)、無増悪生存 (PFS)、薬物動態 (PK)、部分奏効 (PR)、プロゲステロン受容体 (PR)、重篤な有害事象 (SAE) および最大血漿中濃度までの時間 (t_{max})。

【0029】

定義

用語「アルキル」とは、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシルなどの、1~24個の炭素原子の分岐または非分岐の飽和炭化水素基を指す。「低級アルキル」基は、1~6個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素である。好ましいアルキル基は、1~4個の炭素原子を有する。アルキル基は、1個または複数の水素原子が、ハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、アルケニルまたはカルボキシルなどの置換基により置換されている、「置換アルキル」とすることができる。例えば、低級アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、ペンチル、3-ペンチルまたはヘキシルとすることができる; ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルは、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とすることができる; ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチルまたは2-シクロヘキシルエチルとすることができる; ($C_1 \sim C_6$) アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシまたはヘキシルオキシとすることができる; ($C_2 \sim C_6$) アルケニルは、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニルまたは5-ヘキセニルとすることができる; ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニルまたは5-ヘキシニルとするこ

10

20

30

40

50

とができる；(C₁～C₆) アルカノイルは、アセチル、プロパノイルまたはブタノイルとすることができる；ハロ(C₁～C₆) アルキルは、ヨードメチル、ブロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルまたはペンタフルオロエチルとすることができる；ヒドロキシ(C₁～C₆) アルキルは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシヘキシルまたは6-ヒドロキシヘキシルとすることができる；(C₁～C₆) アルコキシカルボニルは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルまたはヘキシルオキシカルボニルとすることができる；(C₁～C₆) アルキルチオは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオとすることができる；(C₂～C₆) アルカノイルオキシは、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシまたはヘキサノイルオキシとすることができる。

【0030】

用語「分子量」および「平均分子量」とは、別段の指定がない限り、ポリスチレン標準品および溶媒としてテトラヒドロフラン(THF)を利用した、従来のゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)機器(Agilent G1362A屈折率検出器を備えるAgilent 1260 Infinity Quaternary LCなど)によって測定される、重量平均分子量を意味する。

【0031】

用語「化学療法」とは、本明細書で使用する場合、本明細書の以下に定義されている通り、化学療法の投与を含む処置を指す。

【0032】

本明細書で使用する場合、乳がんに対する用語「内分泌療法」または「ホルモン療法」とは、乳がん細胞において、エストロゲンおよび／またはプロゲステロンの受容体への付着を遮断する処置を指す。例示的な内分泌療法剤は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)、選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)、アロマターゼ阻害剤(AI)を含み、卵巣抑制をもたらす薬剤または処置を含むことができる。

【0033】

「生存」とは、患者が生存したままであることを指し、全生存および無増悪生存を含む。

【0034】

「全生存」または「OS」とは、患者が、診断または処置の時点から、1年間、5年間などの規定した期間、生存したままであることを指す。臨床的な乳がん処置試験の目的のために、全生存(OS)は、患者集団の無作為化の日付から任意の原因による死亡の日付までの時間として定義される。

【0035】

「無増悪生存」または「PFS」とは、乳がんが進行または悪化することなく、患者が生存したままであることを指す。臨床的な乳がん処置試験の目的のために、無増悪生存(PFS)は、研究集団の無作為化から、最初に実証された進行性疾患、または管理不能な毒性または任意の原因による死亡のいずれかが最初に発生するまでの時間として定義される。疾患進行は、レントゲン写真による進行性疾患などの、任意の臨床的に許容される方法によって実証され得る。

【0036】

「生存の延長」とは、未処置患者に比べておよび／または1つもしくは複数の承認されている抗腫瘍剤により処置されているが、本発明による処置を受けていない患者に比べて、乳がん患者、例えば本発明により処置された患者における、全生存または無増悪生存が増大することを意味する。

【0037】

「客観的奏効」とは、完全奏効（ＣＲ）または部分奏効（ＰＲ）を含めた、測定可能な応答を指す。

【００３８】

「完全奏効」または「ＣＲ」とは、処置への応答における、がんのすべての徴候の消失が意図される。これは、がんが治癒したことを必ずしも意味するとは限らない。

【００３９】

「部分奏効」または「ＰＲ」とは、処置に応答した、身体における１つもしくは複数の腫瘍もしくは病変のサイズ、またはがんの程度の低下を指す。

【００４０】

用語「がん」および「がん性」とは、哺乳動物における、調節されない細胞成長により通常、特徴付けられる、生理的状态を指すかまたはこれを記載する。

10

【００４１】

「進行性」乳がんとは、局所侵襲または転移のいずれかによって、乳房の外部に広がったものである。したがって、用語「進行性」がんは、局所進行性および転移性疾患の両方を含む。

【００４２】

「不応性」がんとは、化学療法などの抗腫瘍剤が、乳がん患者に投与されている、または投与されたにもかかわらず、進行しているものである。不応性がんの一例は、白金不応性であるものである。

【００４３】

「再発性」がんとは、手術などの最初の治療への応答後、最初の部位または遠位部位のいずれかにおいて、再成長したものである。

20

【００４４】

「局所再発性」がんとは、以前に処置されたがんと同じ場所に、処置後に再発するものである。

【００４５】

「切除不能な」または「切除できない」がんは、手術によって除去（切除）することができない。

【００４６】

「早期乳がん」とは、本明細書において、乳房または腋窩リンパ節を超えて広がっていない乳がんを指す。このようながんは一般に、ネオアジュバントまたはアジュバント療法により処置される。

30

【００４７】

「ネオアジュバント療法」とは、手術前に施される全身療法を指す。

【００４８】

「アジュバント療法」とは、手術後に施される全身療法を指す。

【００４９】

「転移性」がんとは、身体の一部（例えば、乳房）から身体の別の部分に広がったがんを指す。

【００５０】

本明細書において、「患者」または「被験体」は、ヒト患者である。患者は、女性患者であっても、男性患者であってもよい。患者は、「がん患者」とすることができ、すなわち、がん、特に乳がんの１つまたは複数の症状に罹患している、またはそれに罹患するリスクのある患者とすることができる。

40

【００５１】

「患者集団」とは、がん患者の群を指す。このような集団は、リ्यूプロリドなどの薬物の統計学的に有意な有効性および／または安全性を実証するために使用することができる。

【００５２】

「再発した」患者は、がんの寛解後に徴候または症状を有する患者である。必要に応じ

50

て、患者は、アジュバントまたはネオアジュバント療法の後に再発する。

【0053】

用語「閉経周辺期」または「閉経移行期 (menopausal transition)」とは、閉経に近い期間であって、その間に、女性の身体が永久不妊（閉経）に向かって自然な移行をする期間を意味すると理解される。女性は、様々な年齢で閉経周辺期を開始し得、40代の間、または30代半ばという早い間にさえ、月経不順などの閉経に向けた進行の徴候に気付くことがある。閉経周辺期中に、エストロゲンレベルは、不規則に上昇および低下することがあり、月経周期が長くなったり、短くなったりすることがあり、卵巣が卵子を放出（排卵）しない月経周期が始まり得る。

【0054】

用語「閉経後の女性」とは、閉経期を過ぎた年齢の進んだ女性だけではなく、子宮を摘出した女性、またはコルチコステロイドの長期投与を受けている、クッシング症候群に罹患しているまたは生殖器発育不全を有する女性などの、なんらかの他の理由のためにエストロゲン産生を抑制した女性も含むことが理解される。

【0055】

「抗腫瘍剤」とは、がんを処置するために使用される薬物を指す。

【0056】

「処置」とは、治療的処置および予防的または防止的手段の両方、ならびに患者へのさらなる臨床的利益をもたらすため、および／または治療的処置手段の有効性を最大化するための治療的処置手段と同時に投与される補助（アドオン）レジメンを指す。処置を必要とするそのような被験体は、がんを既に有する被験体、およびがんを予防しようとする被験体を含む。したがって、処置される患者は、がんを有すると診断されていることがあるか、またはがんに対する素因を有し得るかもしくはがんに対して感受性であり得る。

【0057】

用語「有効量」とは、患者における、がんに対する治療的処置の有効性を増大または最大化するなどの、卵巣機能を抑制する、がんを処置する、および／または患者への別の臨床的利益を提供するのに有効な薬物または薬物組成物の量を指す。薬物の有効量は、がん細胞の数を低減する；腫瘍サイズを小さくする；末梢臓器へのがん細胞の浸潤を阻害する（すなわち、ある程度減速させる、および好ましくは停止させる）；腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度減速させる、および好ましくは停止させる）；腫瘍成長をある程度阻害する；卵巣機能を抑制する；エストラジオールレベルを抑制する；卵巣刺激ホルモン（FSH）レベルを抑制する；および／またはがんに関連する症状の1つもしくは複数がある程度軽減することができる。薬物が、既存のがん細胞の成長を防止する、および／または既存のがん細胞を死滅させることができる程度に、細胞増殖抑制性および／または細胞傷害性であってもよい。

【0058】

用語「細胞毒性剤」とは、本明細書で使用する場合、細胞の機能を阻害もしくは妨げる、かつ／または細胞の破壊を引き起こす物質を指す。用語は、放射性同位体（例えば、 ^{211}At 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P および ^{14}Lu の放射性同位体）、化学療法剤、および低分子毒素、または細菌、真菌、植物もしくは動物起源の酵素活性毒素（断片および／またはそのバリエーションを含む）などの毒素を含むことが意図されている。

【0059】

「化学療法」とは、がんの処置に有用な化学化合物の使用である。化学療法に使用される化学療法剤の例には、チオテパおよびCYTOXANであるシクロスホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびビボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボクオン、メツレドーパおよびウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド (trietylenephosphoramidate)、トリエチレンチオホスホルアミド (triethylenethiophosphoramidate) およびトリメチロロメラミン (trimethylolomelamine) を含むエチレンイミ

10

20

30

40

50

ンおよびメチラメラミン (methylamelamine) ; T L K 2 8 6 (T E L C Y T A) ; アセトゲニン (とりわけ、ブラタシンおよびブラタシノン) ; デルター-9-テトラヒドロカンナビノール (ドロナビノール、M A R I N O L) ; ベーターラパコン; ラパコール; コルヒチン; ベツリン酸; カンプトテシン (合成類似体であるトポテカン (H Y C A M T I N) 、 C P T - 1 1 (イリノテカン、C A M P T O S A R) 、アセチルカンプトテシン、スコボレクチンおよび9-アミノカンプトテシンを含む) ; プリオスタチン; カリスタチン; C C - 1 0 6 5 (そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む) ; ポドフィロトキシシン; ポドフィリン酸; テニポシド; クリプトフィシン (特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8) ; ドラスタチン; デュオカルマイシン (合成類似体であるK W - 2 1 8 9 およびC B 1 - T M 1 を含む) ; エリュテロビン; パンクラチスタチン; サルコディクチン; スポンギスタチン; クロラムブシル、クロルナファジン、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミドおよびウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード; カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニムヌスチン (ranimnustine) などのニトロソウレア; クロドロネートなどのビスホスホネート; エンジン抗生物質およびアントラサイクリン、例えば、アナマイシン、A D 3 2、アルカルピシン (alcarubicin) 、ダウノルビシン、デクスラゾキサン、D X - 5 2 - 1、エピルビシン、G P X - 1 0 0、イダルビシン、K R N 5 5 0 0、メノガリル、ダイネミシン (ダイネミシンAを含む) 、エスペラミシン、ネオカルジノスタチン発色団および関連する色素タンパク質
エンジン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス (chromomycinis) 、ダクチノマイシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン (モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシン、リポソームドキシソルビシンおよびデオキシドキシソルビシンを含む) 、エソルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン (マイトマイシンCなど) 、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチンおよびゾルビシンなどの抗生物質; デノプテリン、プテロプテリン
およびトリメトレキサートなどの葉酸類似体; フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリンおよびチオグアニンなどのプリン類似体; アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビンおよびフロクスウリジンなどのピリミジン類似体; カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタンおよびテストラクトンなどのアンドロゲン; アミノグルテチミド、ミトタンおよびトリロスタンなどの抗副腎剤 (anti-adrenal) ; フォリン酸 (ロイコボリン) などの葉酸補充物質; アセグラトン; 葉酸代謝拮抗薬抗新生物剤 (A L I M T A、L Y 2 3 1 5 1 4であるペメトレキセドなど) 、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤 (メトトレキサートなど) 、代謝拮抗物質 (5-フルオロウラシル (5-FU) およびそのプロドラッグ (UFTなど) 、S-1およびカペシタピンなど) 、およびチミジル酸シンターゼ阻害剤およびグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ阻害剤 (ラルチトレキセド (T O M U D E X、T D X) など) ; エニルウラシルなどのジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼの阻害剤; アルドホスファミドグリコシド; アミノレブリン酸; アムサクリン; ベストラブシル; ビスアントレン; エダトラキセート; デフォファミン; デメコルシン; ジアジクオン; エルフォルニチン; 酢酸エリプチニウム; エポチロン; エトグルシド; 硝酸ガリウム; ヒドロキシウレア; レンチナン; ロニダイニン; マイタンシンおよびアンサマイトシンなどのメイタンシノイド; ミトグアゾン; ミトキサントロン; モピダモール (mopidanmol) ; ニトラエリン; ペントスタチン; フェナメト; ピラルビシン; ロソキサントロン; 2-エチルヒドラジド; プロカルバジン; ラゾキサン; リゾキシシン; シゾフィラン; スピロゲルマニウム; テヌア

10

20

30

40

50

ゾン酸；トリアジクオン；2，2'，2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（とりわけ、T-2毒素、ベラクリンA、ロリジンAおよびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン（ELDISEINE、FILDSEIN）；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；タキサン；クロランブシル；ゲムシタピン（GEMZAR）；6-チオグアニン；メルカプトプリン；白金；シスプラチン、オキサリプラチンおよびカルボプラチンなどの白金類似体または白金をベースとする類似体；ビンブラスチン（VELBAN）；エトポシド（VP-16）；イフォスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン（ONCOVIN）；ビンカアルカロイド；ビノレルビン（NAVRELBIN）；ノバントロン；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（difluoromethylornithine）（DMFO）；レチノイン酸などのレチノイド；上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体；ならびにCHOP（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチンおよびプレドニゾロンの併用療法の略称）、およびFOLFOX（5-FUおよびロイコボリンと組み合わせたオキサリプラチン（ELOXATIN）との処置レジメンに関する略称）などの、上記の2つまたはそれより多くの組合せが含まれる。

【0060】

腫瘍に対するホルモン作用を調節もしくは阻害する、および／または卵巣機能を抑制するよう作用する抗ホルモン剤には、抗エストロゲン薬および選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）（例えば、タモキシフェン（NOLVADEX）、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストンおよびFARESTONであるトレミフェンを含む）；アロマターゼ阻害剤；ならびにフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリドおよびゴセレリンなどの抗アンドロゲン薬；ならびにトロキサシタピン（1，3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの（PKC-α、Raf、H-Rasおよび上皮増殖因子受容体（EGFR）など）；ワクチン（遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTINワクチン、LEUVECTINワクチンおよびVAXIDワクチンなど）；PROLEUKIN rIL-2；LURTOTECANであるトポイソメラーゼ1阻害剤；ABARELIX rmrH；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体が含まれる。これらの方法では、抗ホルモン剤は、タモキシフェンとすることができる。

【0061】

「タキサン」は、有糸分裂を阻害し、微小管に干渉する化学療法である。タキサンの例には、パクリタキセル（TAXOL）；クレモフォールを含まない、パクリタキセルまたはnab-パクリタキセル（ABRAXANE）のアルブミン操作されたナノ粒子製剤；およびドセタキセル（TAXOTERE）が含まれる。

【0062】

「アントラサイクリン」は、真菌*Streptococcus peucetius*に由来する抗生物質のタイプであり、例には、ダウノルビシン、ドキシソルビシンおよびエピルビシンなどが含まれる。「アントラサイクリンをベースとする化学療法」とは、1種または複数のアントラサイクリンからなる、またはこれらを含む、化学療法レジメンを指す。例には、5-FU、エピルビシンおよびシクロホスファミド（FEC）；5-FU、ドキシソルビシンおよびシクロホスファミド（FAC）；ドキシソルビシンおよびシクロホスファミド（AC）；エピルビシンおよびシクロホスファミド（EC）；などが含まれる。

【0063】

本明細書における目的の場合、「カルボプラチンをベースとする化学療法」とは、1種または複数のカルボプラチンからなる、またはこれらを含む、化学療法レジメンを指す。例は、TCH（ドセタキセル／TAXOL、カルボプラチンおよびトラスツズマブ／HERCEPTIN）である。

【0064】

「アロマターゼ阻害剤」は、副腎においてエストロゲン産生を調節する、酵素であるアロマターゼを阻害する。アロマターゼ阻害剤の例には、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASEである酢酸メゲストロール、AROMASINであるエキセメスタン、フォルメスタン（formestane）、ファドロゾール、RIVISORであるボロゾール、FEMARAであるレトロゾールおよびARIMIDEXであるアナストロゾールが含まれる。これらの方法では、アロマターゼ阻害剤は、レトロゾール、アナストロゾールおよびエキセメスタンのうちの1つまたは複数とすることができる。

【0065】

「CDK4／6阻害剤」とも称される「サイクリン依存性キナーゼ4および6阻害剤」は、CDK4およびCDK6酵素を阻害する。CDK4／6阻害剤の例には、アベマシクリブ、パルボシクリブおよびリボシクリブが含まれる。

10

【0066】

「PI3K阻害剤」とも称される「ホスホイノシチド3-キナーゼ阻害剤」は、PI3K／AKT／mTOR経路の部分である、1つまたは複数のホスホイノシチド3-キナーゼ酵素を阻害する。PI3K阻害剤の例には、アルペリシブ、イデラリシブおよびブパルリシブが含まれる。

【0067】

「mTOR阻害剤」とも称される「ラパマイシン哺乳動物標的の阻害剤」は、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ（PI3K）関連キナーゼ（PIKK）のファミリーに属する、セリン／トレオニン特異的タンパク質キナーゼである、ラパマイシン（mTOR）の哺乳動物標的を阻害する。mTOR阻害剤の例には、テムシロリムス、シロリムス、エベロリムスおよびリダフォロリムスが含まれる。

20

【0068】

「代謝拮抗化学療法」は、構造的に代謝産物に類似しているが、生産的に身体によって使用され得ない薬剤の使用である。多数の代謝拮抗化学療法が、核酸、RNAおよびDNAの産生を妨害する。代謝拮抗化学療法剤の例には、ゲムシタビン（GEMZAR）、5-フルオロウラシル（5-FU）、カペシタビン（XELODA（商標））、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、6-チオグアニン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、アラビノシルシトシンARAC、シタラビン（CYTOSAR-U）、ダカルバジン（DTIC-DOME）、アゾシトシン、デオキシシトシン、ピリドミデン（pyridimidine）、フルダラビン（FLUDARA）、クラドラビン（cladribine）、2-デオキシ-D-グルコースなどが含まれる。

30

【0069】

「化学療法抵抗性」がんとは、化学療法レジメンを受けている間に、がん患者が進行した（すなわち、患者は、「化学療法不応性」である）、または化学療法レジメンの完了後、12か月以内（例えば、6か月以内）に患者が進行したことを意味する。

【0070】

用語「プラチン」は、本明細書において、限定なしに、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンを含めた、白金をベースとする化学療法を指すために使用される。

40

【0071】

用語「フルオロピリミジン」は、本明細書において、限定なしに、カペシタビン、フロクスウリジンおよびフルオロウラシル（5-FU）を含めた、代謝拮抗化学療法を指すために使用される。

【0072】

治療剤の「固定」または「一定」用量とは、本明細書において、患者の体重（WT）または身体表面積（BSA）を考慮しない、ヒト患者に投与される用量を指す。したがって、固定または一定用量は、mg/kg用量またはmg/m²用量としてではなく、治療剤の絶対量として提供される。

【0073】

50

「負荷」用量は、本明細書において、一般に、患者に投与される治療剤の初期用量を含み、1つまたは複数のその維持用量が続く。一般に、単回負荷用量が投与されるが、複数の負荷用量が、本明細書において企図されている。通常、維持用量を用いて達成されるよりも早い治療剤の所望の定常状態濃度を達成するよう、投与される負荷用量の量は、投与される維持用量の量を超える、および／または負荷用量は、維持用量よりも高い頻度で投与される。

【0074】

「維持」用量とは、本明細書において、処置期間にわたり患者に投与される治療剤の1回または複数の用量を指す。通常、維持用量は、ほぼ毎月、ほぼ2か月ごと、ほぼ3か月ごと、またはほぼ4か月ごと、好ましくは3か月ごとなどの、処置間隔を設けて投与される。

10

【0075】

「注入」または「注入すること」とは、治療目的のための、静脈から身体への薬物含有溶液の導入を指す。一般に、これは、静脈内（IV）バッグによって達成される。

【0076】

「添付文書」とは、食品医薬品局（FDA）または他の規制当局の命令により、全ての処方薬のパッケージの内側に入れなければならないパンフレットである。パンフレットは、一般に、薬物に関する商標、その一般名称およびその作用機序を含み；その適応症、禁忌、警告、注意、有害作用および剤形を明記し；推奨される用量、時間および投与経路に関する指示を含む。

20

【0077】

語句「安全性データ」は、薬物に対する有害反応をモニタリングしそれを防止する方法に関するガイダンスを含めた、薬物の安全性に関して、使用者に案内するための有害事象の発生率および重症度を示す、対照臨床試験で得られたデータに関する。

【0078】

「有効性データ」とは、薬物が、被験体の十分な百分率（例えば、エストラジオールレベルの抑制）で特定の薬物動態エンドポイントを達成するなどによって一次臨床エンドポイントに有効に合致する、またはいくつかの例では、がんなどの疾患を処置することを示す、対照臨床試験で得られたデータを指す。

【0079】

「安定な混合物」とは、2種またはそれより多い薬物の混合物を指す場合、混合物中の薬物の各々が、1つまたは複数の分析アッセイによって評価すると、混合物中のその物理的および化学的安定性を本質的に保持することを意味する。この目的のための例示的な分析アッセイには、色、外観および清澄性（CAC）、濃度および濁度分析、微粒子分析、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）、イオン交換クロマトグラフィー（IEC）、キャピラリーゾーン電気泳動（CZE）、イメージキャピラリー等電点電気泳動（iCIEF）および効力検定が含まれる。

30

【0080】

「単剤療法」は、ある特定の疾患または状態を処置するため、放射線治療法または手術単独などの1つのタイプの処置を使用する治療法であるか、または薬物治療法では、単剤療法は、疾患または状態を処置するための、単一医薬またはモダリティの使用を指す。

40

【0081】

「併用療法」は、ある特定の疾患または状態を処置するため、放射線治療法または手術などの1つより多いタイプの処置を使用する治療法であるか、または薬物治療法では、併用療法は、ある特定の疾患または状態を処置するための、1種より多い医薬またはモダリティの使用を指す。

【0082】

別のタイプの処置、または1種もしくは複数の他の薬物と「同時に」投与される薬物は、他の処置または薬物と同じ処置サイクルの間に投与され、こうして、患者は、処置サイクルの間に、両方の薬物および／または治療法の効果を受ける。本開示の方法では、乳が

50

ん患者のための処置サイクルは、長さが3か月とすることができ、本開示のリュープロリド製剤と同時に投与される薬物および／または治療法は、限定なしに、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM；タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、オスペミフェンおよびバゼドキシフェンなど）、選択的エストロゲン受容体分解薬（SERD；フルベストラントなど）、アロマターゼ阻害剤（AI；アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンおよびファドロゾールなど）などの1つまたは複数の内分泌療法；ラパマイシン哺乳動物標的（mTOR）の阻害剤（テムシロリムス、シロリムス、エベロリムスおよびリダフォロリムスなど）；ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤（PI-3キナーゼまたはPI3K；アルペリシブ、イデラリシブおよびブパルリシブなど）；サイクリン依存性キナーゼ4および6阻害剤（CDK4／6阻害剤；アベマシクリブ、パルボシクリブおよびリボシクリブなど）；化学療法；免疫治療法、遺伝子治療法、放射線治療法；ならびに手術を含むことができる。

【0083】

リュープロリド組成物

リュープロリドは、前立腺がん、子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症および体外受精法の対症処置に、米国および他の国々において承認されている強力な性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体（GnRH）アゴニスト（LHRHアゴニスト類似体）である、合成ノナペプチドである。その基礎的な機構として、リュープロリドは、黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモンの性腺刺激ホルモン産生細胞による分泌を抑制し、続いて、性腺性ステロイドの産生を抑制する。リュープロリドは、継続的な使用により、下垂体の脱感作および下方調節を引き起こして、下垂体-性腺軸に影響を及ぼし、黄体形成および性ホルモンの循環レベルの抑制をもたらす。一状態におけるリュープロリド製品の使用により、この同じ活性成分、送達系または用量が、別の状態に効果的であることを示すこともなく、類似の利益をもたらすことも全くない。処置が、特定の状態における特定の患者集団に適用可能な規定された転帰全体にプラスの利益をもたらす場合、臨床医は、処置は有効と考える。

【0084】

生分解性ポリマーは、薬物送達デバイスを含めた、多数の医療的適用に用いられてきた。薬物は、一般に、ポリマー組成物に組み込まれ、身体の外側の所望の形状に形成される。次に、この固形インプラントは、通常、切開により被験体の身体に挿入される。代替的に、これらのポリマーから構成される分散した小型粒子（マイクロスフィア）は、シリンジによって身体に注射され得る。ある特定のこれらのポリマーは、固形または半固形インプラントをインサイチュで形成する流動性ポリマー組成物としてシリンジにより注射することができる。男性患者において前立腺がんを処置するための血清中テストステロンレベルを低減するためのリュープロリドの例示的なポリマー組成物は、その全体がこの参照により本明細書に組み込まれている、2016年2月9日に交付された米国特許第9,254,307号に詳細に記載されている。

【0085】

リュープロリドマイクロスフィア製品は、製造するのが困難であり、それらはすべて、マイクロスフィア全部が患者に適切に投与されるのを確実にするため、大容量の流体を使用して深部筋肉内（i.m.）注射を必要とする。これらの注射は、多くの場合、非常に痛く、組織損傷をもたらす。

【0086】

現在、約3か月ごとに1回のみの投与を必要とし、かつ／または1か月あたり最大で約10mg/mLのリュープロリドのレベルでのリュープロリドの投薬を実現する、ホルモン受容体陽性乳がんを有するヒト被験体における使用に承認されているリュープロリドをベースとする延長放出性製剤は存在しない。本発明の製品の場合、3か月の投薬期間は、注射の頻度の大幅な低下（アジュバント内分泌療法は5年間が推奨されていることを考慮する）、およびエストラジオール（E2）が効果的に抑制されるという信頼性の増大をもたらすので、患者と医師の両方に有益であり得る。さらに、3か月以内ごとのポリマー送

達系のより高い活性薬の用量の本発明の組合せは、乳がん患者に以前に利用可能であった場合よりも薬物への曝露が高くなることが予期され、したがって、投薬期間全体にわたり、閉経後のレベルを超えるE2での逸脱の可能性が低減する。最後に、本開示のリュープロリドをベースとする延長放出性製剤の皮下送達経路は、大容量の深部筋肉内注射により供給されるマイクロスフィア製剤中のGnRHアゴニストの現行の利用と比較して、患者の耐容性／コンプライアンスおよび注射部位の融通性の向上を改善する。

【0087】

制御放出組成物とも称され得る、本開示の方法における使用に好適な流動性延長放出性組成物を使用して、被験体において、インサイチュ形成される生分解性または生体内分解性(bioerodible)微孔質インプラントまたはデポ製剤を提供することができる。流動性組成物は、好適な有機溶媒と組み合わせた、生分解性熱可塑性ポリマーまたはコポリマーから構成される。生分解性熱可塑性ポリエステルまたはコポリマーは、水および体液に実質的に不溶性であり、被験体の身体内では、生体適合性、ならびに生分解性および／または生体内分解性である。流動性組成物は、液体またはゲルとして組織に投与され、この場合、固形または半固形インプラントは、溶媒の消散時にインサイチュで形成される。組成物は生体適合性であり、ポリマーマトリックスは、インプラント部位において、実質的な組織刺激または壊死を引き起こさない。そのようにして形成されたインプラントは、約30～約120日間、好ましくは約90日間の期間にわたり、制御放出または延長放出様式で、リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩もしくは類似体(例えば、リュープロリド酢酸塩)を被験体に送達するために最適に使用される。

【0088】

流動性延長放出性組成物は、患者(例えば、ヒト)において、注射に好適な液体またはゲルとすることができる。本明細書で使用する場合、「流動性の」とは、患者の身体に媒体(例えば、シリンジ)を介して組成物を注射する能力を指す。例えば、組成物は、患者の皮膚の下(すなわち、皮下)に、シリンジの使用により注射することができる。患者に注射される組成物の能力は、通常、組成物の粘度に依存する。したがって、組成物は、注射前に好適な粘度を有しており、こうして、組成物は、媒体(例えば、シリンジ)により患者の身体に強制的に入れることができる。組成物は、6～32またはより大きなゲージのニードル、好ましくは18～30ゲージのニードルを備えるシリンジによる注射によって投与されてもよく、または他の場合、自動注射器を使用する注射によって投与されてもよい。本明細書で使用する場合、「液体」は、せん断応力下で連続的な変形を受ける物質である。

【0089】

本開示の方法において有用な流動性延長放出性組成物は、固形の生分解性ポリエステルおよびリュープロリド酢酸塩を生体適合性極性非プロトン性溶媒に溶解して、流動性組成物を形成し、次に、シリンジおよびニードルにより投与され得る、熱可塑性組成物である。任意の好適な生分解性熱可塑性ポリエステルを使用することができ、但し、生分解性熱可塑性ポリエステルは、水性媒体または体液に少なくとも実質的に不溶性であることを条件とする。好適な生分解性熱可塑性ポリエステルは、例えば、米国特許第5,324,519号；同第4,938,763号；同第5,702,716号；同第5,744,153号；および同第5,990,194号に開示されており、好適な生分解性熱可塑性ポリエステルが熱可塑性ポリマーとして開示されている。好適な生分解性熱可塑性ポリエステルの例には、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、それらのコポリマー、それらのターポリマーおよびそれらの任意の組合せが含まれる。好ましくは、好適な生分解性熱可塑性ポリエステルは、ポリラクチド、ポリグリコリド、それらのコポリマー、それらのターポリマーまたはそれらの組合せである。

【0090】

組成物中に存在する生分解性熱可塑性ポリエステルのタイプ、分子量および量は、通常、延長放出性インプラントの所望の特性に依存する。例えば、生分解性熱可塑性ポリエステルのタイプ、分子量および量は、リュープロリドが延長放出性インプラントからの放出

10

20

30

40

50

される時間の長さに影響を及ぼし得る。具体的には、本発明の一実施形態は、リユープロリド酢酸塩の3か月送達系（すなわち、約3か月あたり1回のみの投与を必要とする製剤）である。このような実施形態では、生分解性熱可塑性ポリエステルは、カルボン酸末端基を有さない、好ましくはポリ（DL-ラクチド-*c o*-グリコリド）（PLG）であって、約70：30～約80：20または85：15のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含む、好ましくは約75：25のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含む、ポリ（DL-ラクチド-*c o*-グリコリド）（PLG）とすることができる。生分解性ポリマーは、組成物の約35重量%～約60重量%で存在することができ、約15kDa～約45kDa（これら両端の値を含む）、または約15kDa～約26kDa（これら両端の値を含む）、または約17kDa～約21kDa（これら両端の値を含む）の重量平均分子量を有することができる。

【0091】

これらのPLGポリマーでは、ポリ（DL-ラクチド-*c o*-グリコリド）の末端基は、重合方法に応じて、ヒドロキシルまたはエステルのものであることができる。環式ラクチドまたはグリコリドモノマーの、水、乳酸またはグリコール酸との開環重合は、同じ末端基を有するポリマーをもたらす。しかし、環式モノマーの、メタノール、エタノールまたは1-ドデカノールなどの一官能性アルコールとの開環は、1つのヒドロキシル基および1つのエステル末端基を有するポリマーをもたらす。環式モノマーの、1, 6-ヘキサンジオールまたはポリエチレングリコールなどのジオールとの開環重合は、ヒドロキシル末端基のみを有するポリマーをもたらす。好ましくは、本開示の方法に使用されるPLGポリマーは、環式モノマーの1, 6-ヘキサンジオールとの開環重合を使用して形成され、したがって、ヒドロキシル末端基のみを有する。

【0092】

任意の好適な溶媒を用いることができ、但し、溶媒は、水性媒体または体液に混和性～分散性であることを条件とする。好適な溶媒は、例えば、Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment, Milwaukee, Wis. (2000); 米国特許第5, 324, 519号; 同第4, 938, 763号; 同第5, 702, 716号; 同第5, 744, 153号; および同第5, 990, 194号に開示されている。溶媒は、体液に拡散することができるべきであり、その結果、流動性組成物は、凝固または固化する。溶媒は、ポリマーを溶解しても、しなくてもよい。生分解性ポリマーにとって好ましい溶媒は、非毒性であり、かつ他の点で生体適合性である。好適な溶媒は、アミド、酸、アルコール、一塩基酸のエステル、エーテルアルコール、スルホキシド、ラクトン、ポリヒドロキシアアルコール、ポリヒドロキシアアルコールのエステル、ケトンおよびエーテルからなる群より選択される1種または複数の溶媒を含むことができる。好ましくは、溶媒は、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、アセトン、シレン、ブチロラクトン、ε-カプロラクトン、カプロラクタム、N-シクロヘキシル-2-ピロリドン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチル、乳酸エチル、N-エチル-2-ピロリドン、グリセロールホルマール、グリコフロール、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、イソプロピリデングリセロール、乳酸、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、乳酸メチル、安息香酸ベンジル（BnBzO）、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20、ポリオキシシル35、ポリエチレングリコール（PEG）、水素化ヒマシ油、ポリオキシシル40水素化ヒマシ油、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ベンジルアルコール、n-プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、プロピレンカーボネート、プロピレングリコール、2-ピロリドン、α-トコフェロール、トリアセチン、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリエチル、それらのエステル、およびそれらの組合せのうちの少なくとも1つから選択される有機溶媒である。好ましくは、溶媒は、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）である。

【0093】

溶媒は、任意の好適な量で存在することができ、但し溶媒は、水性媒体または体液に混和性～分散性であることを条件とする。組成物中に存在する溶媒のタイプおよび量は、通常、延長放出性インプラントの所望の特性に依存する。例えば、溶媒のタイプおよび量は、リユープロリドが延長放出性インプラントから放出される時間の長さに影響を及ぼし得る。例えば、組成物を使用して、リユープロリド酢酸塩の3か月間ポリマー送達系を製剤化することができる。このような系では、生体適合性極性非プロトン性溶媒であるN-メチル-2-ピロリドンは、組成物の約50重量%～約60重量%で好ましくは存在する。

【0094】

したがって、本開示の方法に有用な流動性延長放出性組成物は、有機溶媒、リユープロリド、または薬学的に許容されるその塩もしくは類似体、および生分解性ポリマーを含むことができる。リユープロリドの薬学的に許容される塩または類似体には、リユープロリド酢酸塩、リユープロリド酢酸塩、リユープロリドオレイン酸塩、リユープロリドパルミチン酸塩、リユープロリドメシル酸塩、リユープロリドトリフルオロ酢酸（TFA）、リユープロリドトリフルオロ酢酸塩、リユープロリド（5-9）、（D-His2）-リユープロリドトリフルオロ酢酸（TFA）、リユープロリド塩酸（HCL）、リユープロリド-D5酢酸塩およびそれらの組合せが含まれる。これらのリユープロリド塩のうちのいずれかの配列および化学構造は、容易に知られ、利用可能である。特に好ましいリユープロリドの薬学的に許容される塩は、リユープロリド酢酸塩である。

【0095】

一部の実施形態では、生分解性ポリマーは、約70：30～約80：20のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含むポリ（ラクチド-コグリコリド）（PLG）コポリマーであって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、ポリ（ラクチド-コグリコリド）（PLG）コポリマーとすることができる。好ましくは、生分解性ポリマーは、75：25のポリ（ラクチド-コグリコリド）コポリマーセグメントであって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、ポリ（ラクチド-コグリコリド）コポリマーセグメントを含む。生分解性ポリマーは、85：15のポリ（ラクチド-コグリコリド）コポリマーセグメントであって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端しているポリ（ラクチド-コグリコリド）コポリマーセグメントを含むことができる。

【0096】

生分解性ポリマーは、約12kDa～約45kDaの重量平均分子量、または約15kDa～約45kDa、約15kDa～約26kDa、約15kDa～約21kDa、約19kDa～約26kDaもしくは約17kDa～約21kDa（これら両端の値を含む）の重量平均分子を有することができる。好ましくは、生分解性ポリマーは、約12kDa～約45kDa（これら両端の値を含む）の任意の整数（whole number）から任意の他の整数までの重量平均分子量を有する。

【0097】

ポリマーは、化学式：



（式中、Raは、約4～約8個の炭素を含むアルカンジラジカルであり、かつアルカンジオールの残基であり、Pは、ラクチド、グリコリドまたはco（ラクチド-グリコリド）の繰り返し単位のポリマーセグメントである）を有することができる。

【0098】

本発明のポリマーは、構造上、式（I）の化合物：

10

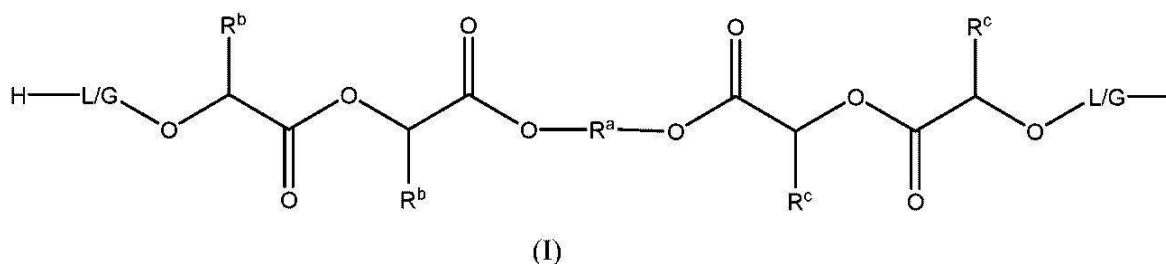
20

30

40

50

【化 1】

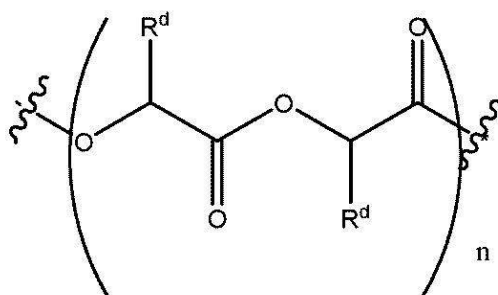


(式中、「L/G」は、PLGコポリマーセグメントを示し、両方の遠位末端のH原子は、末端ヒドロキシル基が有する水素原子を示し、R^aは、アルカンジラジカルである)として表すことができる。R^aコア部分の一方の側に示されているR^bおよびR^c基は、水素またはメチルのいずれかとすることができ、但し、両方のR^b基は、同時に水素またはメチルのいずれかであり、両方のR^c基は、同時に水素またはメチルのいずれかであるが、R^bおよびR^cは、同じである必要はない。

【0099】

したがって、式(I)中の「L/G」として示されている基は、構造：

【化 2】



(式中、R^d基は、独立して、水素またはメチルであり、やはり、但し、上記の通り、水素置換基またはメチル置換基は、一般に、二量体のラクチドまたはグリコリド試薬に由来する繰り返し単位として一対で組み込まれているため、一対で見出されることを条件とする)のラクチド/グリコリドコポリマーセグメントを示す。一般に一対であるR^d基のこの要件以外に、メチル基および水素基は、コポリマーセグメントL/G全体に無作為に配置され、G-G基の反応速度がより速いために、メチル基および水素基は、より頻繁にR^aに隣接して見出される傾向があることが理解される。波線は、他のラジカル、例えば遠位末端の水素原子、および近位末端のコアアルカンジオールヒドロキシル基への付着点を示す。繰り返し単位の数であるnは、各コポリマーセグメントに関して、約20～最大約750の範囲であり、重量が最大約200kDaの範囲の約6kDaの重量平均分子量のポリマーを提供する。2つのL/Gコポリマーセグメントは同一である必要はなく、所与のポリマー分子中の各コポリマーセグメントの配列または分子量のいずれかが同一でない可能性があることが理解される。さらに、ポリマーの試料内の各分子の特定の組成は、同じように変動する。

【0100】

本発明のさらに別のポリマーは、構造上、式(II)の化合物：

10

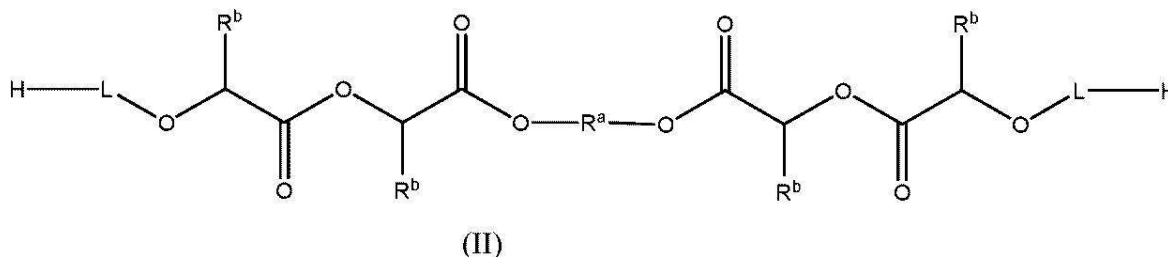
20

30

40

50

【化 3】



(式中、Lは、ポリラクチドまたはポリラクテートポリマーセグメントを示し、両方の遠位末端のH原子は、ヒドロキシル基が有する水素原子を示し、R^aは、アルカンジラジカルである)として表すことができる。R^aコア部分の両側に存在するR^b基は、すべてメチルである。

【0101】

上記の通り、式(I)および(II)のポリマーでは、コポリマーセグメントの遠位末端は、ヒドロキシル基を含む。したがって、コポリマーセグメントの近位末端は、コアアルカンジオールのヒドロキシル基とエステル結合で連結している、ラクチドまたはグリコリド繰り返し単位の反対の末端にカルボキシル部分を含む。この構造上の要素により、本発明のポリマー中に、滴定可能なカルボン酸基がなくなり、生成物は、中性ポリマーとなる。

【0102】

コアアルカンジオールは、コポリマーセグメントが、2つの一級ヒドロキシル基を介して結合している、α, ω-ジオールとすることができる。α, ω-ジオールの具体例には、1, 4-ブタンジオール、1, 5-ペンタンジオール、1, 6-ヘキサンジオール、1, 7-ヘプタンジオールおよび1, 8-オクタンジオールが含まれる。特に好ましいアルカンジオールは、1, 6-ヘキサンジオールである。

【0103】

式(I)のポリマーは、重合反応によって形成することができ、R^aを含むコアアルカンジオールは、ラクチドおよびグリコシド試薬の開環重合のための開始剤として働く。重合反応において存在するアルカンジオールのモルパーセント、したがって重量百分率は、形成される生分解性ポリマーの分子量に対する影響を有する。重合反応におけるアルカンジオールのより高い百分率での使用により、平均で、アルカンジオールコアに連結している比較的より短いPLまたはPLGコポリマーセグメントを有する、より低い分子量のポリマーが得られる。

【0104】

本発明による好ましい実施形態は、式(I)のポリマーの調製方法であって、アルカンジオール、グリコリド、ラクチドおよび触媒を接触させるステップを含み、触媒が、アルカンジオールに対して開始されるラクチドおよびグリコリドの開環重合を触媒するのに適合している、方法である。

【0105】

PLGコポリマーセグメントを含む本発明のポリマーは、ラクチドおよびグリコリドの開環重合に好適な触媒を使用して好ましくは調製される。触媒される開環反応は、最初に、ラクチドまたはグリコリド試薬とアルカンジオールコア単位のヒドロキシル基との間で起こり、こうして、ラクチドまたはグリコリド単位がエステル結合を形成する。したがって、重合の第1のステップ後、成長中のポリマー鎖上のヒドロキシル基のみが、さらなるラクチドまたはグリコリド付加に継続して利用可能となる。重合が継続するにつれて、各ステップは、アルカンジオールに付着した、ヒドロキシルで終端しているコポリマーセグメントのみの形成を生じ続ける。このように、重合は、ラクチドおよびグリコリド試薬の供給が尽きるまで起こり、ヒドロキシル基で終端したポリマーを生成する。PLコポリマーセグメントを含む本発明のポリマーは、グリコリド試薬だけを除いて、同じように作製

することができることが理解される。

【0106】

アルカンジオールは、1, 6-ヘキサジオールなどの α , ω -ジオールとすることができる。アルカンジオールは、約0.05重量%～約5.0重量%、好ましくは約0.5重量%～約2.0重量%の範囲の量で、重合反応混合物中に存在することができる。

【0107】

触媒は、開環重合に好適な任意の触媒とすることができるが、好ましい触媒は、有機酸のスズ塩である。スズ塩は、第一スズ（二価）または第二スズ（四価）の形態のいずれかであることができる。特に好ましい触媒は、オクタン酸第一スズである。触媒は、通常、約0.01重量%～1.0重量%の範囲の任意の好適な量で重合反応混合物中に存在することができる。

10

【0108】

重合反応は、温度、時間および溶媒の様々な条件下で行うことができる。代替的に、溶媒は存在しなくてもよく、重合は、ニートの溶融物（neat melt）で行われてもよい。反応物が、重量による規定割合のアルカンジオール（ヘキサン-1, 6-ジオールなど）、ラクチドおよびグリコリド、ならびにオクタン酸第一スズなどの触媒を含む重合反応は、少なくとも数時間の期間、高温で、酸素の非存在下、ニートの溶融物として好ましくは行われる。好ましくは、反応は、真空、または窒素などの不活性ガスの雰囲気下のいずれかで、約140℃で行われる。

【0109】

ポリマー中のラクチドまたはグリコリド繰り返し単位の重量パーセント、したがってモルパーセントは、重合反応混合物中に存在する2つの反応物の重量百分率を変えることによって変動させることができる。ポリマーの特性は、ラクチドのグリコリドモノマー構成成分に対する比の変動により、および存在するアルカンジオール開始剤のパーセントによって変化させることができる。

20

【0110】

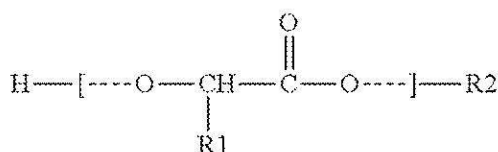
具体的には、ポリマーの分子量範囲は、ラクチドおよびグリコリドの量に対して、重合反応中に存在するコアアルカンジオールの量によって制御することができる。重合反応混合物中のアルカンジオールの重量百分率が大きくなるほど、したがってモル分率が大きくなるほど、開始ヒドロキシル基あたりのラクチドまたはグリコリド試薬分子の利用度が低下するために、アルカンジオールコアに付着しているポリマーの鎖長は短くなる。

30

【0111】

本開示の別のポリマーは、化学構造：

【化4】



（式中、R1は、HまたはCH₃であり；R2は、アルキル基であり、ポリマーは、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有さない）を含む。

40

【0112】

「滴定可能なカルボン酸基」とは、本明細書で使用する場合、遊離形態にある、すなわちエステルまたは他の誘導体として結合していないカルボン酸基を指し、この場合、カルボン酸基は、水溶液中で解離（イオン化）して、カルボキシレート陰イオンおよびプロトン（酸）を形成することができる、遊離プロトンを有することができる。したがって、滴定可能なカルボン酸基を有さない有機ポリマーは、酸性ポリマーではなく、ポリマー内のカルボキシレート部分はすべて、エステル、アミドまたは他の非酸性誘導体に結合している。

50

【0113】

様々な溶媒中の生分解性熱可塑性ポリエステルの溶解度は、その組成、その結晶化度、その親水性、水素結合および分子量に応じて異なる。非常に高い濃度の高分子量ポリマーを含有する溶液は、時として、より希薄な溶液よりもゆっくりと凝固または固化することも見出されている。高濃度のポリマーは、ポリマーマトリックス内部からの溶媒の拡散を妨害し、したがって、ポリマー鎖を沈殿させる恐れがある、マトリックスへの水の浸透を阻止することが疑われる。したがって、溶媒が、ポリマー溶液から拡散することができ、水がポリマー内部に浸透して、これを凝固させる最適濃度が存在する。

【0114】

本開示の方法に有用な流動性延長放出性組成物では、リユープロリドは、酢酸塩（すなわち、リユープロリド酢酸塩）として好ましくは存在するが、リユープロリドの他の薬学的に許容される塩または類似体が、本明細書において開示されており、本発明における使用のために明示的に企図されている。リユープロリド塩は、一部の実施形態では、使用前に凍結乾燥される。通常、リユープロリド塩は、水溶液に溶解し、滅菌ろ過し、シリンジ中で凍結乾燥することができる。ポリマー／溶媒溶液は、別のシリンジに充填することができる。次に、2本のシリンジを一緒に連結し、ポリマー／溶媒溶液およびリユープロリド酢酸塩が効果的に一緒に混合されて、流動性組成物を形成するまで、2本のシリンジの間で内容物を往復移動させることができる。流動性組成物を、1本のシリンジ内に引き込むことができる。次に、2本のシリンジの接続を解除することができる。代替的に、凍結乾燥したリユープロリド塩またはリユープロリド／溶媒溶液、およびポリマー／溶媒溶液は、デュアルチャンバシリンジに含有させることができ、2つのチャンバの内容物を混合して、流動性組成物を形成する。ニードルは、流動性組成物を含有するシリンジに挿入することができる。別の選択肢として、ポリマー、溶媒およびリユープロリド塩を単一シリンジ内で製剤化することができる。次に、流動性組成物をニードルによって身体に注射することができる。例えば、米国特許第5,324,519号；同第4,938,763号；同第5,702,716号；同第5,744,153号；および同第5,990,194号に記載されている通り、または本明細書に記載されている通りに流動性組成物を製剤化し、患者に投与することができる。一旦、適所にあると、溶媒は消散し、残留ポリマーが固化し、固形もしくは半固形構造体またはデポ剤が形成される。溶媒が消散し、ポリマーが固化して、固形または半固形マトリックス内にリユープロリド塩を捕捉または包み込む。

【0115】

本開示の方法に有用な例示的な流動性延長放出性組成物を形成するため、75：25のモル比のラクチド対グリコリドを有するポリ（DL-ラクチド-ε-グリコリド）をNMPに溶解して、45重量%のポリマーを有する溶液を得ることができる。オス型ルアーロックフィッティングを備える3.0ccのポリプロピレン製シリンジにこの溶液を充填し、最後に、23.2～24.6キログレイのガンマ照射への曝露によって、またはe-ビーム照射への曝露によって滅菌することができる。照射後のポリマーの重量平均分子量は、15,094ダルトンであり得る。リユープロリド酢酸塩を水に溶解し、0.2cmのフィルターに通して滅菌ろ過し、オス型ルアーロックフィッティングを備えるポリプロピレンまたは環式オレフィンをベースとするシリンジに充填することができる。水溶液を凍結し、真空によって水を除去して、リユープロリドの凍結乾燥ケーキを得ることができる。被験体への投与直前に、連結器を用いてこれらの2本のシリンジを一緒に接続し、2本のシリンジ間で材料を往復して移動させることによって2本のシリンジの内容物を混合して、例えば、約4～8重量%のリユープロリド酢酸塩を有する再構成生成物を得ることができる。次に、被験体への注射、好ましくは皮下注射のために取り付けられたオス型ルアーロックフィッティングおよび0.5インチの20ゲージのニードルを備えるシリンジ内に、生成物を引き込むことができる。

【0116】

これらの固形または半固形インプラントからのリユープロリド酢酸塩の放出は、モノリ

10

20

30

40

50

シックなポリマーデバイスからの薬物の放出に関する同じ一般則に従う。リユープロリド酢酸塩の放出は、インプラントのサイズおよび形状、インプラント内のリユープロリド酢酸塩の負荷量、リユープロリド酢酸塩および特定のポリマーを含む透過性因子、ならびにポリマーの分解によって影響を受け得る。

【0117】

流動性のインサイチュで固体を形成するインプラントに組み込まれるリユープロリド酢酸塩の量は、所望の放出プロファイル、所望の生物学的効果に必要なリユープロリド酢酸塩の濃度、およびリユープロリド酢酸塩が処置のために被験体に放出される時間の長さに依存する。シリンジニードルによる注射のために許容される溶液または分散物の粘度の決定的な上限値を除外して、ポリマー溶液に組み込まれるリユープロリド酢酸塩の量に対する決定的な上限値は存在しない。送達系に組み込まれるリユープロリド酢酸塩の下限値は、リユープロリド酢酸塩の活性、ならびに処置に必要な時間の長さおよび処置される疾患に単純に依存する。具体的には、本開示の例示的な実施形態では、組成物は、3か月送達系のリユープロリド酢酸塩を製剤化するように使用することができ、この場合、リユープロリド酢酸塩は、組成物の約4重量%～約8重量%で、または約22mg～約40mgの間のリユープロリド酢酸塩もしくはリユープロリド塩基等価物の総量で好ましくは存在することができる。好ましくは、リユープロリド酢酸塩の量は、約28mg～約32mgの範囲であり、より好ましくは約30mgである。流動性組成物から形成される固形または半固形インプラントは、リユープロリド酢酸塩が効果的に枯渇されるまで、制御された速度で、そのマトリックス内に含有されるリユープロリド酢酸塩を放出する。

【0118】

これらの組成物は、3か月送達系のリユープロリド酢酸塩を製剤化するように使用することができ、この場合、約1.0mL未満、好ましくは約0.50mL未満（この値を含む）、好ましくは約0.30mL～約0.50mL、またはより好ましくは約0.375mLの流動性組成物が、好ましくは皮下で単回用量として被験体に投与され得る。

【0119】

製造物品

本開示は、上記のポリマー組成物ならびに混合および投与方法による、製造物品またはキットも提供する。本開示の例示的な製造物品は、上に記載されている、本開示の延長放出性リユープロリド組成物の容器を含むことができる。容器は、単一シリンジとすることができる。これらの製造物品では、シリンジは、約26mg～約30mgのリユープロリド遊離塩基等価物、好ましくは約28mgのリユープロリド遊離塩基等価物（例えば、約28mg～約32mgのリユープロリド酢酸塩、好ましくは約30mgのリユープロリド酢酸塩）を含有することができる。これらの物品では、シリンジは、約1.0mL未満の延長放出性組成物、好ましくは約0.5mL未満の延長放出性組成物、好ましくは約0.30mL～約0.50mLの延長放出性組成物、またはより好ましくは約0.375mLの延長放出性組成物を含有することができる。これらの物品では、生分解性ポリマーは、約70:30～約80:20のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含むポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーであって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、ポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）コポリマーとすることができる。これらの物品では、生分解性ポリマーは、好ましくは、75:25のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含むポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）であって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、ポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）とすることができる。これらの物品では、生分解性ポリマーは、好ましくは、85:15のモル比のラクチド対グリコリドモノマーを含むポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）であって、ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、ポリ（ラクチド-*c o*-グリコリド）とすることができる。生分解性ポリマーは、組成物の約35重量%～約60重量%で存在し、約12

kDa～約45kDaの重量平均分子量を有することができる。生分解性ポリマーは、約15kDa～約45kDa、約15kDa～約26kDa、約15kDa～約21kDa、約19kDa～約26kDaまたは約17kDa～約21kDa（これら両端の値を含む）の重量平均分子量を有することができる。一部の実施形態では、生分解性ポリマーは、約12kDa～約45kDa（これら両端の値を含む）の任意の整数から任意の他の整数までの重量平均分子量を有する。有機溶媒は、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）とすることができる。

【0120】

本開示による別の例示的な製造物品は、凍結乾燥した塩（例えば、リユープロリド酢酸塩）またはリユープロリド／溶媒溶液を含む第1の容器、ならびに生分解性ポリマーおよび有機溶媒を含む溶液を含む第2の容器、ならびに第1および第2の容器の内容物を合わせておよび／または混合して、被験体への投与のための流動性延長放出性組成物を形成するための指示を含むことができる。これらの物品では、第1および第2の容器は、デュアルチャンバ単一シリンジの第1および第2のチャンバとすることができる。第1および第2のチャンバの内容物は、第2のチャンバの内容物を第1のチャンバに添加し、次いで、ポリマー溶液およびリユープロリドを混合することによって、シリンジ内で合わせて、流動性組成物を形成することができる。代替的に、第1のチャンバの内容物を第2のチャンバに添加し、次いで、混合して、流動性組成物を形成することができる。これらの製造物品では、第1のチャンバは、約26mg～約30mgのリユープロリド遊離塩基等価物、好ましくは約28mgのリユープロリド遊離塩基等価物（例えば、約28mg～約32mgのリユープロリド酢酸塩、好ましくは約30mgのリユープロリド酢酸塩）を含有することができ、第2のチャンバは、約1.0mL未満の生分解性ポリマー／有機溶媒組成物、好ましくは約0.5mL未満の生分解性ポリマー／有機溶媒組成物、好ましくは約0.30mL～約0.50mLの生分解性ポリマー／有機溶媒組成物、またはより好ましくは約0.375mLの生分解性ポリマー／有機溶媒組成物を含有することができる。

【0121】

これらの物品では、第1および第2の容器は、それぞれ、2本のシリンジシステムのうちの第1および第2のシリンジとすることができる。第1および第2のシリンジの内容物は、これらのシリンジを一緒に連結し、ポリマー／溶媒溶液およびリユープロリドが一緒に効果的に混合されて、流動性組成物を形成するまで、2本のシリンジの間で内容を往復移動させることによって合わせてもよい。これらの物品では、第1のシリンジは、約26mg～約30mgのリユープロリド遊離塩基等価物、好ましくは約28mgのリユープロリド遊離塩基等価物（例えば、約28mg～約32mgのリユープロリド酢酸塩、好ましくは約30mgのリユープロリド酢酸塩）を含有することができる。これらの製造物品では、第2のシリンジは、約1.0mL未満の生分解性ポリマー／有機溶媒組成物、好ましくは約0.5mL未満、好ましくは約0.30mL～約0.50mLの生分解性ポリマー／有機溶媒組成物、またはより好ましくは約0.375mLの生分解性ポリマー／有機溶媒組成物を含有することができる。

【0122】

これらの製造物品は、被験体への流動性リユープロリド組成物の皮下投与のため、流動性リユープロリド組成物を含有するシリンジに挿入するのに適合したニードルをさらに含むことができる。必要に応じて、流動性リユープロリド組成物は、摂氏25度において、少なくとも、または最大で30分間、安定である。流動性リユープロリド組成物の安定性は、色、外観および清澄性（CAC）、濃度および濁度分析、微粒子分析、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）、イオン交換クロマトグラフィー（IEC）、キャピラリーゾーン電気泳動（CZE）、イメージキャピラリー等電点電気泳動（iCIEF）および効力検定からなる群より選択される1つまたは複数のアッセイによって評価することができる。

【0123】

これらの製造物品は、HR-陽性乳がんを有する被験体において、卵巣機能の抑制のた

10

20

30

40

50

め、その使用のための指示をさらに含むことができる。これらの製造物品はまた、がんの治療的処置により同時に処置される、HR-陽性乳がんを有する被験体における卵巢機能の抑制において、リュープロリドの使用のための、有効性および／または安全性データを提供する、添付文書も含むことができる。

【0124】

処置法

乳がんのステージは、がんがリンパ節に見出される場合、腫瘍のサイズ、およびがんがどれだけ遠くに広がっているかなどのいくつかの因子に基づく。ステージは、0、I、II、IIIまたはIVと数字が付けられ、ステージIは、最小の進行ステージであり、ステージIVは、最も進行している。ステージ0は、非侵襲性乳がんと考えられる。ステージI～IIは、早期乳がんと考えられる。ステージIIIは、局所進行性乳がんと考えられる。ステージIVは、転移性乳がんと考えられる。これらの説明は、乳がんのステージの幅広い説明であり、すべての可能性を含まないことがある。本開示の方法は、ステージ0、I、II、IIIまたはIV、およびこれらの部分ステージを含めて、いずれのステージでも、ホルモン受容体陽性乳がんを有する被験体において、卵巢機能を抑制するために使用することができる。

【0125】

ステージI、IIAおよびIIB（および、ステージIIIAの一部のがん）は、早期乳がんと考えられる。これらのステージでは、がんは、乳房または腋窩リンパ節（腕の下にあるもの）を超えて広がっていない。

【0126】

局所進行性乳がんは、ステージIIIA、IIIBおよびIIICを含む。ステージIIIAの乳がんは、腫瘍サイズは大きくないが、がんが、多くの腋窩（腕の下）リンパ節または胸骨近くのリンパ節まで広がっている場合を含む。ステージIIIAの乳がんは、腫瘍は大きい、リンパ節までそれほど広がっていない場合を含む。ステージIIIBは、腫瘍は胸壁または乳房の皮膚まで広がっており、リンパ節まで広がっていることがあるか、または広がっていないことがある乳がんを説明する。ステージIIICは、鎖骨の下または上のリンパ節まで、多くの腋窩（腕の下）リンパ節まで、または胸骨近くのリンパ節まで広がったがんを説明する。腫瘍は、任意のサイズのものであり得る。

【0127】

ステージIVは、転移性乳がんを説明し、このがんは、乳房から、骨、または肝臓、肺または脳などの身体他の部分まで広がったがん（内臓転移）である。

【0128】

閉経前の女性では、乳房腫瘍の約60%はHR-陽性であり、手術的、放射線学的または薬理学的手段によってエストロゲンの抑制から利益を受けることができる。放射線または卵巢摘出による卵巢切除または抑制を伴う従来の医療的処置は、将来の出産の可能性を永久に排除する。代替的に、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）、選択的エストロゲン受容体分解薬（SERD）、および内因性非卵巢エストロゲンの放出を低下する薬物（アロマターゼ阻害剤など）などのアジュバント内分泌療法（「ホルモン療法」とも称される）の使用により、エストロゲン産生が一時的に抑制され、将来の妊娠の可能性が保たれる。これらの薬物は、リュープロリドなどの性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニストまたはアンタゴニストと組み合わせられて、卵巢抑制を誘導し、維持することができる。性腺刺激ホルモン放出ホルモン（黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）とも一般に称される）アゴニストは、下垂体からの性腺刺激ホルモンである卵胞刺激ホルモン（FSH）および黄体形成ホルモン（LH）の放出を促進することによって、GnRHの効果を模倣する。これらのホルモンは、卵巢の性ステロイドの産生を刺激し、下垂体のGnRHアゴニストへの継続的な曝露により、GnRH受容体の下方調節、およびその後の視床下部下垂体性腺（HPG）軸の障害がもたらされ、卵巢によるエストロゲンの放出を抑制する。以下に限定されないが、内分泌療法を含めた、乳がんの治療的処置と同時に投与される、GnRHアゴニストの持続放出によるエストロゲンの抑制

は、閉経前および閉経周辺期のHR-陽性乳がん患者の処置に有益であり得る。

【0129】

HR-陽性乳がんを有する閉経前および閉経周辺期の女性において、閉経後レベルまでのエストロゲンの抑制のための、本開示のリュープロリド酢酸塩の注射可能な3か月の延長放出性組成物は、HR-陽性乳がん患者の処置レジメンに含まれる重要な別の選択肢を提供する。

【0130】

本開示は、リュープロリドを含む本発明の治療有効量の流動性延長放出性組成物を投与することによって、HR-陽性乳がんを有する被験体における卵巢機能を抑制する方法を提供する。本開示はまた、本発明の流動性延長放出性組成物と同時に、HR-陽性乳がんの治療的処置を投与することによって、被験体におけるHR-陽性乳がんを処置する方法を提供する。これらの方法では、乳がんは、進行性乳がんとすることができる。これらの方法では、乳がんは、転移性または局所進行性とすることができる。乳がんは、エストロゲン受容体(ER)陽性および／またはプロゲステロン受容体(PgR)陽性乳がんとすることができる。これらの方法では、乳がんは、HR-陽性ヒト上皮増殖因子受容体2(HER2)陰性乳がんとすることができる。

【0131】

これらの方法では、被験体は、HR-陽性HER2-陰性乳がんなどのステージI、II、IIIまたはIVのHR-陽性乳がんの確定診断を有することができる。被験体または患者は、HR-陽性乳がんを有する閉経前または閉経周辺期の女性とすることができる。これらの方法では、被験体は、卵巢抑制による内分泌療法の候補である。これらの方法では、被験体の最後の月経期は、本開示のリュープロリド組成物による処置前の12か月以内であった可能性がある。これらの方法では、本開示のリュープロリド組成物による処置前に、被験体は、30pg/mLより高いベースラインエストラジオール(E2)濃度、および／または40IU/Lより高い卵胞刺激ホルモン(FSH)濃度を有していた可能性がある。一部の実施形態では、被験体は、HR-陽性乳がんを有する男性とすることができる。これらの方法では、被験体は、少なくとも18歳とすることができる。これらの方法では、被験体は、少なくとも18歳かつ40歳未満、または少なくとも18歳かつ45歳未満、または少なくとも18歳かつ55歳未満とすることができる。

【0132】

本開示の方法は、HR-陽性乳がんの治療的処置と同時に、流動性延長放出性リュープロリド組成物を皮下投与することによる、HR-陽性乳がんの処置のための組合せレジメン内で使用されてもよい。これらの方法では、流動性延長放出性組成物は、臨床的な進行性疾患または管理不能な毒性が観察されるまで、被験体に、少なくとも2用量、少なくとも3用量、少なくとも4用量、少なくとも5用量、少なくとも6用量、少なくとも7用量、少なくとも8用量、少なくとも9用量、少なくとも10用量、少なくとも11用量、少なくとも12用量、少なくとも13用量、少なくとも14用量、少なくとも15用量、少なくとも16用量、少なくとも17用量、少なくとも18用量、少なくとも19用量、少なくとも20用量、またはさらなる用量にわたり90日ごとに約1回(すなわち、約3か月ごとに1回)、投与することができる。より多くの処置サイクルを含めたより長い処置期間が企図される。

【0133】

本開示の方法は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)、選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)、内因性非卵巢エストロゲンの放出を低下させる他の薬物(例えば、アロマターゼ阻害剤;AI)などの、1種または複数のアジュバント内分泌療法と同時に、流動性延長放出性リュープロリド組成物を投与することによる、HR-陽性乳がんの処置に使用することができる。本開示の方法は、1種または複数のCDK4/6阻害剤、PI3K阻害剤、および／またはmTOR阻害剤と同時に、流動性延長放出性リュープロリド組成物を投与することによる、HR-陽性乳がんの処置に使用することができる。

【0134】

これらの方法では、流動性延長放出性リュープロリド組成物は、タモキシフェンと同時に投与されてもよい。タモキシフェンは、乳房細胞におけるエストロゲン受容体に競合的に結合することによって、乳房組織において抗エストロゲン効果を示す、トリフェニルエチレンをベースとする抗エストロゲン（anti-oestrogen）の非ステロイド系SERMである。タモキシフェンは、例えば、1日1回、20mg、または1日に10mgを2回、またはそうでない場合、処方されている通りに錠剤または液剤によって経口投与されてもよい。これらの方法では、流動性延長放出性リュープロリド組成物は、レトロゾール、アナストロゾールおよびエキセメスタンのうちの1つまたは複数と同時に投与されてもよい。レトロゾールおよびアナストロゾールは、非ステロイド系アロマターゼ阻害剤であり、これは、脂肪組織におけるアンドロゲンの芳香族化によりエストロゲンの産生を担うアロマターゼ酵素（エストロゲンシンターゼとも呼ばれる）を遮断することによって、エストロゲンレベルを低減する。レトロゾールは、錠剤、例えば1日1回、経口により服用される2.5mgの錠剤によって、またはそうではない場合、処方されている通りに経口投与されてもよい。アナストロゾールもまた、錠剤、例えば1日1回、経口により服用される1個が1mgの錠剤によって、またはそうではない場合、処方されている通りに経口投与されてもよい。エキセメスタンは、錠剤、例えば1日1回、経口により服用される1個が25mgの錠剤によって、またはそうではない場合、処方されている通りに経口投与されてもよい、ステロイド系アロマターゼ阻害剤である。

10

【0135】

本開示の方法は、アントラサイクリンをベースとする化学療法またはカルボプラチンをベースとする化学療法などの化学療法と同時に、リュープロリドを含む流動性延長放出性組成物を投与することによる、HR-陽性乳がんの処置に使用することができる。乳がんのためのアントラサイクリンをベースとする化学療法は、5-FU、エピルビシンおよびシクロホスファミド（FEC）を含むことができる。カルボプラチンをベースとする化学療法は、トラスツズマブ（例えば、TCHレジメン）に加え、タキサン（例えば、ドセタキセル）、カルボプラチンを含むことができる。本明細書において企図されているHR-陽性乳がん治療法は、ネオアジュバントおよびアジュバント療法を含むことができる。

20

【0136】

本開示の治療法は、被験体のエストラジオール（E2）産生の閉経後レベル（ $< 20 \text{ pg/mL}$ ）までの抑制をもたらすことができる。本開示の治療法は、リュープロリド組成物の投与後、約6週間またはそれより長く、約 20 pg/mL 未満に被験体のエストラジオール（E2）レベルの抑制をもたらすことができる。一部の例では、方法は、リュープロリド組成物の投与後、約12週間もしくはそれより長く、リュープロリド組成物の投与後、約24週間もしくはそれより長く、リュープロリド組成物の投与後、約36週間もしくはそれより長く、またはリュープロリド組成物の投与後、約48週間もしくはそれより長く、約 20 pg/mL 未満に被験体のエストラジオールレベルの抑制をもたらす。一部の例では、方法は、リュープロリド組成物により処置された患者の約80%超、約85%超、約90%超、約95%超もしくは約100%、または80%~100%の間の任意の整数のパーセントから任意の他の整数のパーセントにおいて、約 20 pg/mL 未満まで被験体のエストラジオールの抑制をもたらす。これらの結果は、延長放出性リュープロリド組成物の単独投与、あるいは延長放出性リュープロリド組成物と、タモキシフェンまたは他の抗ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤、CDK4/6阻害剤、PI3K阻害剤および/もしくはmTOR阻害剤との同時投与によって得ることができる。

30

40

【0137】

本開示の治療法は、被験体のエストラジオール（E2）レベルの約 10 pg/mL 未満への抑制をもたらすことができる。本開示の治療法は、リュープロリド組成物の投与後、約6週間またはそれより長く、約 10 pg/mL 未満に被験体のエストラジオール（E2）レベルの抑制をもたらすことができる。一部の例では、方法は、リュープロリド組成物の投与後、約12週間もしくはそれより長く、リュープロリド組成物の投与後、約24週

50

間もしくはそれより長く、リュープロリド組成物の投与後、約36週間もしくはそれより長く、またはリュープロリド組成物の投与後、約48週間もしくはそれより長く、約10 pg/mL未満に被験体のエストラジオールレベルの抑制をもたらす。一部の例では、方法は、リュープロリド組成物により処置された患者の約80%超、約85%超、約90%超、約95%超もしくは約100%、または80%~100%の間の任意の整数のパーセントから任意の他の整数のパーセントにおいて、約10 pg/mL未満まで被験体のエストラジオールの抑制をもたらす。これらの結果は、延長放出性リュープロリド組成物の単独投与、あるいは延長放出性リュープロリド組成物と、タモキシフェンまたは他の抗ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤、CDK4/6阻害剤、PI3K阻害剤および／もしくはmTOR阻害剤との同時投与によって得ることができる。

10

【0138】

方法が、アロマターゼ阻害剤または類似の治療剤の投与を含む場合、本開示の治療法は、約2.7 pg/mL未満に被験体のエストラジオール（E2）レベルの抑制をもたらすことができる。一部の例では、方法は、アロマターゼ阻害剤などの別の治療法と同時に投与されるリュープロリド組成物の投与後、約6週間またはそれより長く、約2.7 pg/mL未満に被験体のエストラジオールレベルの抑制をもたらす。一部の例では、方法は、アロマターゼ阻害剤などの別の治療法と同時に投与されるリュープロリド組成物の投与後、約12週間もしくはそれより長く、アロマターゼ阻害剤などの別の治療法と同時に投与されるリュープロリド組成物の投与後、約24週間もしくはそれより長く、アロマターゼ阻害剤などの別の治療法と同時に投与されるリュープロリド組成物の投与後、約36週間もしくはそれより長く、またはアロマターゼ阻害剤などの別の治療法と同時に投与されるリュープロリド組成物の投与後、約48週間もしくはそれより長く、約2.7 pg/mL未満に被験体のエストラジオールレベルの抑制をもたらす。一部の例では、方法は、アロマターゼ阻害剤などの別の治療法と同時に投与されるリュープロリド組成物により処置された患者の約80%超、約85%超、約90%超、約95%超もしくは約100%、または80%~100%の間の任意の整数のパーセントから任意の他の整数のパーセントにおいて、約2.7 pg/mL未満に被験体のエストラジオールの抑制をもたらす。これらの結果は、延長放出性リュープロリド組成物の、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタンおよび／または他のアロマターゼ阻害剤、抗ホルモン剤、CDK4/6阻害剤、PI3K阻害剤、および／またはmTOR阻害剤との同時投与によって得ることができる。これらの結果は、延長放出性リュープロリド組成物の、レトロゾール、アナストロゾールおよびエキセメスタンのうちの1つまたは複数との同時投与によって得ることができる。

20

30

【0139】

本開示の治療法は、被験体の卵胞刺激ホルモン（FSH）レベルの約40 IU/L未満への抑制をもたらすことができる。一部の例では、方法は、リュープロリド組成物の投与後、約6週間またはそれより長く、約40 IU/L未満に被験体のFSHレベルの抑制をもたらす。一部の例では、方法は、リュープロリド組成物の投与後、約12週間もしくはそれより長く、リュープロリド組成物の投与後、約24週間もしくはそれより長く、リュープロリド組成物の投与後、約36週間もしくはそれより長く、またはリュープロリド組成物の投与後、約48週間もしくはそれより長く、約40 IU/L未満に被験体のFSHレベルの抑制をもたらす。一部の例では、方法は、リュープロリド組成物により処置された患者の約80%超、約85%超、約90%超、約95%超もしくは約100%、または80%~100%の間の任意の整数のパーセントから任意の他の整数のパーセントにおいて、約40 IU/L未満に被験体のFSHレベルの抑制をもたらす。これらの結果は、延長放出性リュープロリド組成物の単独投与、あるいは延長放出性リュープロリド組成物と、タモキシフェンまたは他の抗ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤、CDK4/6阻害剤、PI3K阻害剤および／もしくはmTOR阻害剤との同時投与によって得ることができる。

40

【0140】

本開示の治療法は、被験体の月経周期の抑制をもたらすことができる。一部の例では、方法により、リュープロリド組成物の投与後、約6週間またはそれより長く、月経がなく

50

なる。一部の例では、方法により、リュープロリド組成物の投与後、約12週間もしくはそれより長く、リュープロリド組成物の投与後、約24週間もしくはそれより長く、リュープロリド組成物の投与後、約36週間もしくはそれより長く、またはリュープロリド組成物の投与後、約48週間もしくはそれより長く月経がなくなる。一部の例では、方法により、リュープロリド組成物により処置された患者の約80%超、約85%超、約90%超、約95%超もしくは約100%、または80%～100%の間の任意の整数のパーセントから任意の他の整数のパーセントにおいて、月経がなくなる。これらの結果は、延長放出性リュープロリド組成物の単独投与、あるいは延長放出性リュープロリド組成物と、タモキシフェンまたは他の抗ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤、CDK4/6阻害剤、PI3K阻害剤および／もしくはmTOR阻害剤との同時投与によって得ることができる。

10

【0141】

本開示の処置法の例示的な実施形態では、約28mgのリュープロリド遊離塩基等価物（例えば、約30mgのリュープロリド酢酸塩）を、本開示の流動性延長放出性組成物の約0.375mLの体積で、HR-陽性乳がん患者に皮下投与する。リュープロリド酢酸塩の同じ組成および量の維持用量は、臨床的な進行性疾患または管理不能な毒性が観察されるまで、少なくとも1用量、少なくとも2用量、少なくとも3用量、少なくとも4用量、少なくとも5用量、少なくとも6用量、少なくとも7用量、少なくとも8用量、少なくとも9用量、少なくとも10用量、少なくとも11用量、少なくとも12用量、少なくとも13用量、少なくとも14用量、少なくとも15用量、少なくとも16用量、少なくとも17用量、少なくとも18用量、少なくとも19用量、少なくとも20用量、またはさらなる用量にわたり好ましくは投与される。より多くの処置サイクルを含めたより長い処置期間が企図される。

20

【0142】

HR-陽性乳がんを処置するために使用される本開示のリュープロリド酢酸塩組成物の投与のための投薬量、スケジュールおよび方法は、以下の実施例に開示されているが、他の投薬量、スケジュールおよび方法が企図される。

【0143】

すべての刊行物、特許および特許書類は、個々に参照により組み込まれているかのごとく、参照により本明細書に組み込まれる。本発明をこれより、以下の非限定例によって例示する。

30

【実施例】

【0144】

（実施例1）

薬物動態シミュレーション

2用量にわたる3か月ごとでの注射のための30mgのリュープロリド酢酸塩の投与後、血清中リュープロリド濃度および薬物動態（PK）パラメータの推定値を明らかにするため、薬物動態シミュレーションを作成した。

【0145】

シミュレーションは、[ELIGARD（登録商標）（注射可能な懸濁剤のための（リュープロリド酢酸塩））3か月ごとの22.5mg（7.5mg/月）]を投与した進行性前立腺がんを有する男性被験体から採取した血清中リュープロリド濃度データを使用して行った。2回の3か月製剤（10mg/月を達成）（30mgのリュープロリド酢酸塩注射）後に、リュープロリドの薬物動態挙動を予測した。シミュレーションは、Phoenix WinNonlinソフトウェア（v6.4；Certara Corporation、Princeton、NJ）を使用して行った。

40

【0146】

シミュレーションした血漿中リュープロリド濃度-時間曲線を、図1（線形）および図2（対数-線形）で表す。PKパラメータは、各用量後のバースト動態を含めた、2回の投薬間隔（3か月ごとに1回）にわたる投薬を想定して推定した（表1）。2回のバースト（各用量後に1回；表2）がない場合のPKパラメータも推定した。C_{max}は、様々な

50

用量のリュープロリド酢酸塩、および75：25のPLG生分解性ポリマー組成物からの薬物放出の異なる時限制御放出プロファイルについて計算した（表3）。

【表 1】

表 1: 2 用量を 3 か月ごとに 1 回、皮下投与したリュープロリド酢酸塩注射剤 30 mg についてのシミュレーションした PK パラメータ推定値:すべてのシミュレーションしたデータ

統計	T _{max} (日)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0~84 日} (日・ng/mL)	AUC _{84~168 日} (日・ng/mL)	AUC _{0~168 日} (日・ng/mL)	AUC _T (日・ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)
N	23	23	23	23	23	23	23	23
平均値	0.196	171.443	208.659	206.577	415.236	208.659	2.484	0.392
SD	0.064	52.148	64.911	62.666	107.528	64.911	0.773	0.24
CV%	32.8	30.4	31.1	30.3	25.9	31.1	31.1	61.3
最小値	0.17	68.63	92.67	36.64	228.66	92.67	1.1	0.15
中央値	0.17	171.57	204.47	198.93	382.88	204.47	2.43	0.34
最大値	0.33	284.62	368.14	298.26	636.72	368.14	4.38	1.23

N-値の数;SD-標準偏差;CV%-変動係数;パーセント;Min-最小値;Max-最大値;C_{max}-観察された最大血漿中濃度;T_{max}-C_{max}の時間;AUC_{x-y 日}-シミュレーションした投薬間隔にわたる濃度-時間曲線下面積;AUC_T-定常状態における濃度-時間曲線下面積;C_{avg}-定常状態における平均血漿中濃度;C_{last}-定常状態における最後に観察された血漿中濃度。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2:2 用量にわたり 3 か月ごとに 1 回、皮下投与したリュープロリド酢酸塩注射剤 30 mg についてのシミュレーションした PK パラメータ推定値:用量後血漿中濃度バーストなし(各注射後)

バースト濃度なしのシミュレーションしたデータ

統計	T _{max} (日)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-84 日} (日・ng/mL)	AUC _{87-168 日} (日・ng/mL)	AUC _τ (日・ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	C _{last} (ng/mL)
N	23	23	23	23	23	23	23
平均値	4.739	5.184	79.12	98.591	86.196	1.026	0.392
SD	5.61	2.179	39.302	44.362	39.226	0.467	0.24
CV%	118.4	42	49.7	45	45.5	45.5	61.3
最小値	3	2.57	10.12	34.95	14.84	0.18	0.15
中央値	3	4.91	63.08	87.23	70.48	0.84	0.34
最大値	28	11.31	188.37	223.35	192.25	2.29	1.23

N:値の数;SD:標準偏差;CV%:変動係数パーセント;Min:最小値;Max:最大値;C_{max}:観察された最大血漿中濃度;T_{max}:C_{max}の時間;AUC_{x-y 日}:シミュレーションした投薬間隔にわたる濃度-時間曲線下面積;AUC_τ:定常状態における濃度-時間曲線下面積;C_{avg}:定常状態における平均血漿中濃度;C_{last}:定常状態における最後に観察された血漿中濃度。

【0147】
(実施例 2)

ヒト臨床研究
乳がん患者におけるリュープロリド酢酸塩の皮下投与後の卵巣抑制を評価するため、臨床研究をヒト患者において行う。

【0148】

この臨床研究の一次目的は、ホルモン受容体陽性（HR-陽性）ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性乳がんを有する閉経前ヒト女性被験体の 85%超において、本開示のリュープロリド酢酸塩ポリマー製剤の投与後に、閉経後レベルへのエストラジオールの

10

20

30

40

50

抑制を評価することである。

【0149】

研究の二次目的は、HR-陽性HER2-陰性乳がんを有する閉経前被験体における、リュープロリド酢酸塩ポリマー製剤の安全性および耐容性を評価すること、ならびにHR-陽性HER2-陰性乳がんを有する閉経前被験体における、リュープロリド酢酸塩ポリマー製剤投与後のリュープロリド酢酸塩ポリマー製剤の薬物動態プロファイルおよび薬力学（PD）プロファイルを決定することである。

【0150】

研究は、HR-陽性HER2-陰性早期乳がんを有する閉経前の女性において、卵巣機能を抑制するため、3か月の投薬期間で、10mg/月の速度で、リュープロリド酢酸塩を放出するよう設計された、30mgのリュープロリド酢酸塩懸濁剤（「リュープロリド研究製剤」）の、注射可能な延長放出デポ製剤の有効性を評価する、第3相の単一アームの非盲検研究として行う。

【0151】

リュープロリド研究製剤は、単回使用キットで提供された、皮下（SC）注射用のリュープロリド酢酸塩30mgの懸濁物である。キットは、2シリンジ混合システム、滅菌ニードル（18ゲージ、5/8インチ）、水分の取込みを制御するためのシリカゲル乾燥剤のパウチからなる。各シリンジは、個々にパッケージされている。一方のシリンジは、ポリマー送達系を含有し、他方は、凍結乾燥したリュープロリド酢酸塩粉末を含有する。リュープロリド酢酸塩は、構成すると、0.5mLまたはそれ未満の注射容量で単回用量として投与する。ポリマー送達系は、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）に溶解したポリ（DL-ラクチド-co-グリコリド [PLG]）またはポリ（DL-ラクチド-co-グリコリド）-COO（PLGH）からなる。PLGコポリマーは、75:25のモル比のDL-ラクチド対グリコリドを有する。PLG対NMPの比は45:55（%重量/重量）である。ポリマー溶液は、最後にガンマ照射によって殺菌する。再構成製品の最終組成は、以下の表に提示されている。

【表3】

構成成分	量
送達されたリュープロリド酢酸塩	30.0 mg ^a
送達された PLG	158.6 mg
送達された NMP	193.9 mg
注射容量 ^b	0.375 mL
送達された全量 ^b	382.5 mg

略称:LA=リュープロリド酢酸塩;NMP=N-メチル-2-ピロリドン;PLG=ポリ-(DL-ラクチド-co-グリコリド);w/w=重量対重量。

^a 約28mgのリュープロリド遊離塩基等価物をもたらす。

^b 全注射容量および量は理論値であり、既存の製品標識情報に基づいて再構成した製品の注射時のシリンジおよびニードル中の混合および滞留による損失の結果としてより少ないことがある。

【0152】

2シリンジ混合システムキットを、再構成および投与の少なくとも30分前に室温にする。2本のシリンジの内容物を混合すると、最終生成物を、30分未満で投与する。

【0153】

ヒト被験体は、最大で4週間のスクリーニング期間、48週間の処置期間、および最終の処置期間の訪問の4週間以内の研究訪問の最後を含めて、最大で56週間、研究に参加する。適格被験体は、2つの群のうちの1つの処置期間に登録する：リュープロリド研究製剤と同時にタモキシフェンを受けるもの、またはリュープロリド研究製剤の最初の投与の6週間後に開始するアロマターゼ阻害剤（AI）（レトロゾール、アナストロゾールま

たはエキセメスタン) による治療を始めるもの。研究設計の概略図を図 4 に示す。

【0154】

図 4 に示されている時点において、リュープロリド研究製剤は、48 週間、 84 ± 2 日間、離して与えられる (すなわち、12 週間ごと) 皮下注射として投与する。タモキシフェンまたは AI 治療法は、これらの市販薬に関する製品標識に従い、毎日の経口用量として投与する。処置期間の終了時に、被験体は、救済使用 (拡大アクセス) 基準に基づくと、継続処置に適格である。

【0155】

約 260 名の被験体が研究に登録され、すべての適格な被験体が、リュープロリド研究製剤を受ける。研究を実施する治験責任医師主任は、被験体と相談して、被験体がリュープロリド研究製剤と同時に開始するタモキシフェンを受けるか、またはリュープロリド研究製剤 / mL の最初の投与の 6 週間後に開始するレトロゾール、アナストロゾールまたはエキセメスタンによる処置を受けるかを決定する。リュープロリド研究製剤に関しては、用量調整は許可されていない。タモキシフェン、レトロゾール、アナストロゾールおよびエキセメスタンの用量調整、ならびに / またはタモキシフェンと AI との間の切り替えは、治験責任医師の自由裁量で行われる。

【0156】

適切な場合、被験体は研究を早期中止し、処置訪問の終了のために、予定したすべての臨床および検査室データを収集するための努力を行い、被験体を安全性について追跡し、治験責任医師は完了し、できる限り徹底的に、被験体が離脱した理由を報告する。

【0157】

登録した被験体は、以下の組み入れ基準を全て満たす：

1. 本研究の検査の本質を理解し、治験への参加前に、書面のインフォームドコンセントを提出することができる。
2. 18 ~ 55 歳 (これら両端の値を含む) の間の閉経前の女性。
3. ステージ I、II、III、IV の HR - 陽性 HER2 - 陰性乳がんの確定診断を有する。
4. 内分泌療法 + 卵巣抑制の候補である。
5. 閉経前の状態は、以下のいずれかとして定義される：
 - a. $> 30 \text{ pg/mL}$ のベースライン E2；
 - b. 最後の月経期が最近 12 か月以内であった；および / または
 - c. 治療による無月経が誘導された場合、血漿中エストラジオールは、 $> 30 \text{ pg/mL}$ でなければならず、かつ / または FSH は、 $> 40 \text{ IU/mL}$ でなければならない。

【0158】

登録した被験体は、いかなる以下の除外基準も満たさない：

1. ボディマス指数 (BMI) $< 15.00 \text{ kg/m}^2$ を有する。
2. 授乳している女性。
3. 余命 < 12 か月。
4. 活発なまたは進行中の非乳房悪性疾患。
5. 米国東海岸がん臨床治験グループ (ECOG) パフォーマンスステータス ≥ 3 を有する。
6. 乳がん診断前の 1 年以内の、事前のタモキシフェン、他の選択的エストロゲン受容体モジュレーター (例えば、ラロキシフェン) またはアンタゴニスト (例えば、フルベストラント)、アロマトラーゼ阻害剤 / 不活性化因子、mTOR 阻害剤またはホルモン補充療法。
7. 乳がんの診断以来、事前のネオアジュバントまたはアジュバント内分泌療法。
8. 治験責任医師の意見で、治験の実施、被験体の安全性または研究結果の解釈を妨げる恐れがある、任意の他の医療状態、または深刻な併発疾病、または身体検査、検査室試験、病歴に関する臨床的に重要な所見の存在。
9. 乳がん診断前の 1 年以内に、GnRH 類似体を既に受けている、および / または

以前に受けた被験体。

10. 研究のコンプライアンスを妨げる、精神医学的、依存性または他の障害。

11. 過去の6か月以内の、任意の娯楽薬（コカイン、アンフェタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピンおよびモルフィン）の使用、または薬物もしくはアルコール乱用歴、または尿中薬物／アルコールスクリーニングに関する陽性結果（単回の再検査が、最初の結果から2週間以内に行われてもよい）。

12. 以下：

a. スクリーニング前の30日以内の経口または経皮ホルモン治療；

b. スクリーニング前の30日以内のエストロゲン、プロゲステロンまたはアンドロゲン；および／または

c. スクリーニング前の30日以内のホルモン避妊薬を含むがこれらに限定されない、被験体の安全性に影響を与えやすい、および／または薬物のPKおよびホルモンの評価に影響を及ぼしやすい薬物治療。

13. GnRH、GnRHアゴニスト類似体またはIPの構成成分のいずれかに対する、既知の過敏症、特異体質性またはアレルギー反応。

14. 研究全体を通じて、男性パートナーと性的に活動中であり、非ホルモン避妊法を使用する意志がない女性被験体。

15. スクリーニング時および／または0日目に、血清妊娠検査に陽性の出産可能性のある女性。

16. 許容されない血液学的状態：

a. ヘモグロビン ≤ 9 g / d L ；

b. 絶対好中球数 ≤ 1500 細胞 / μ L ；および／または

c. 血小板数 $\leq 75,000$ 細胞 / μ L 。

17. 許容されない肝機能：

a. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） $\geq 2 \times$ 正常上限値（ULN）；

b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） $\geq 2 \times$ ULN；

c. ビリルビン $\geq 2 \times$ ULN；および／または

d. アルカリホスファターゼ $\geq 2 \times$ ULN。

18. 許容されない腎機能：

a. クレアチニン $\geq 3 \times$ ULN；および／または

b. クレアチンクリアランス ≤ 30 mL / 分。

19. 治験責任医師およびスポンサー／DSMBの自由裁量で、リュープロリド研究製剤の最初の用量前の60日以内の任意の研究薬剤への曝露。

20. リュープロリド研究製剤の最初の用量を受ける前の90日以内の献血および／または失血（1単位または350 mL）。

【0159】

被験体は、以下の理由のいずれかの場合、研究が中止される：

1. 被験体の同意の取り下げ。

2. 治験責任医師の自由裁量。

3. 被験体が妊娠する。

4. 治験責任医師の判断で、被験体を研究薬物によるさらなる処置に許容されないようにする、被験体の状態の変化。

5. 重篤な有害事象（AE）、または治験責任医師の判断で、被験体をさらなる研究薬物処置に許容されないようにするAE。

6. 研究プロトコルへの被験体の非遵守。

7. スポンサー、治験審査委員会（IRB）もしくは独立倫理委員会（IEC）、または他の規制当局による研究の終了。

8. 6週目後の2回の連続する訪問時に、被験体が閉経後レベル（ < 20 pg / mL）へのエストラジオールの抑制ができない。

【0160】

10

20

30

40

50

本研究は、非盲検研究であり、すべての登録被験体は、リュープロリド研究製剤を受ける。治験責任医師は、被験体と相談し、被験体がタモキシフェン、レトロゾール、アナストロゾールまたはエキセメスタンとの併用処置を受けるかどうかを決める。研究は、タモキシフェンまたはレトロゾール／アナストロゾール／エキセメスタン処置に関して階層化しない。タモキシフェンを受ける患者は、1日1回、20mgまたは1日2回、10mgの錠剤または液剤によって経口投与されるタモキシフェンを受ける。アロマターゼ阻害剤を受ける患者は、1日1回、経口服用される1錠が2.5mgの錠剤のレトロゾール；または1日1回、経口服用される1錠が1mgの錠剤のアナストロゾール；または1日1回、経口服用される1錠が25mgの錠剤のエキセメスタンのいずれかを受ける。

【0161】

リュープロリド研究製剤は、皮下注射として投与する。リュープロリド研究製剤の注射のために選択される具体的な場所は、十分に柔らかいまたは緩い皮下組織を有する領域（例えば、上腹部または中腹部領域（mid-abdominal area））とする。肥厚したもしくは線維状の皮下組織を持つ領域または擦られもしくは圧迫される可能性のある（即ち、ベルトまたは衣類のウェストバンドによる）場所を有する領域は避ける。研究薬物の注射部位を「無感覚」にする局部または局所麻酔剤は許可するが、その投与の時間を含めて、併用薬物治療として記録する。

【0162】

スクリーニング期間では、被験体は、インフォームドコンセントに署名し、バイタルサイン、ECOGステータス、過去の医療歴／手術歴、薬物治療歴、心電図（ECG）および検査室検査（ベースラインエストロン[E1]、エストラジオール、FSHおよびLHを含む）を含めた、人口統計学的身体検査に基づいてスクリーニングする。スクリーニング時および各訪問時に月経状態を収集する。BMIは、スクリーニング時および各投薬訪問時に記録する。

【0163】

適格被験体は、治験責任医師により決定される通り、2つの群のうちの1つの処置期間に登録する：リュープロリド研究製剤と同時にタモキシフェンを受けるもの、またはリュープロリド研究製剤の最初の投与の6週間後に開始するレトロゾール、アナストロゾールまたはエキセメスタンによる治療を始めるもの。どちらの群も、0日目にリュープロリド研究製剤の最初の投与を受ける。リュープロリド研究製剤のその後の3用量は、84日目（12週目）、168日目（24週目）および252日目（36週目）に投与する。リュープロリド研究製剤の投与に関して、±3日の時間幅（window）を許容する。研究被験体は、これらの日におけるIP投与に関して、および用量後8時間にわたる評価を臨床現場に報告する。

【0164】

被験体の追加訪問は、2、4および6週目に行われる。すべての被験体において、ベースライン時（0日目）、6、12、24、36および48週目に、PKおよびPD評価のための血液試料を採取する。投薬訪問時に採取する試料は、リュープロリド研究製剤の投与の30分前に採取する。0週目および12週目に行われる投薬訪問時に、用量前血液試料の後に、投与後4時間および8時間の試料採取を行う。

【0165】

20名の被験体のサブセットについて、PK試料を採取するために、最初の24週間以内に追加の訪問を必要とする。2、4、6、12、24、36および48週目に採取した試料に由来するエストラジオールを、高感度の検証済み液体クロマトグラフィー・タンデム質量分光法によって測定する。E1、エストラジオール、FSH、LHおよびプロゲステロンの測定のために、各3mLの15個の血液試料を、事前指定した時点において、K₂EDTA抗血液凝固剤を含有する管に採取する。ホルモン分析方法は、以下の表に概説する。

10

20

30

40

50

【表 4】
ホルモン分析

ホルモン(単位)	分析方法	定量の 下限値
E1 (pg/mL)	非抱合型エストロン LC/MS/MS	2.5
E2 (pg/mL)	LC/MS/MS	1
FSH (mIU/mL)	ELISA	1
LH (mIU/mL)	ELISA	1
プロゲステロン (pg/mL)	LC/MS/MS	20

略称:E1=エストロン;E2=エストラジオール;ELISA=酵素結合免疫吸着検査法;FSH=卵胞刺激ホルモン;LC=液体クロマトグラフィー;LH=黄体形成ホルモン;MS=質量分析法。

【0166】

処置期間の完了後、被験体は、最大でさらに4年間、救済使用（拡大アクセス）によるリュープロリド研究製剤を用いる処置を継続するのに適格である。

【0167】

リュープロリドレベルの定常状態および／または用量前濃度は、最初の投与の少なくとも1か月後およびその後のリュープロリド研究製剤の投与前の各評価点に収集したリュープロリド濃度の統計的記述である。各用量間の全身性リュープロリド濃度の定常状態（曲線下面積、 $AUC_{t a u s s}$ ）における投薬間隔にわたり、および全処置期間の濃度曲線下面積を得る。最大血清中リュープロリド濃度（最大濃度 $[C_{max}]$ ）または定常状態における最大濃度 $[C_{max s s}]$ ）、ならびに C_{max} までの時間および $C_{max s s}$ までの時間（それぞれ、 T_{max} および $T_{max s s}$ ）を各投薬間隔の間に決定する。定常状態の平均濃度および定常状態までの時間は、用量前（用量投与直前の濃度）濃度から推定する。

【0168】

研究への参加全体を通じて、AEの発生、ならびにバイタルサインの変化および検査室データについて被験体をモニタリングする。婦人科系検査は、医学的に示された場合、治験責任医師の自由裁量により行うことができる。

【0169】

血中グルコースレベル、グリコシル化ヘモグロビンおよび電解質および骨密度は、スクリーニング時、治験の経過中に定期的に、および研究訪問の終了時に測定することができる。

【0170】

疾患分類（癌腫の組織学的タイプおよびステージ）および疾患の診断イメージング／程度に関するデータは、すべての研究被験体について収集し、TNM分類システムを使用して、疾患の程度を等級付けする。完全な人口統計学および病歴情報は、最初のスクリーニング訪問の間に得、最後の60日間におけるすべての併発医療状態および任意の重要な医療状態（例えば、入院、手術、以前のがん歴など）を収集する。これ以降、不都合な事象のあらゆる情報および報告を有害事象（AE）として収集する。AEは、医薬製品に偶然に関係しているとみなされるか否かに関わらず、以下に限定されないが、製品への曝露後または曝露の最中を含めた、臨床研究への登録後の、望ましくない医療状態の発症または予め存在する医療状態の悪化である。臨床研究では、AEは、研究処置が行われない場合でさえも、ベースラインまたはウォッシュアウト期を含めた、任意の時間に発生する望ましくない医療状態を含むことができる。重篤な有害事象（SAE）は：死に至る、直ちに生命を脅かす、被験体の入院または既存の入院の延長を必要とする、持続的または重大な能力障害または無能力をもたらす、先天性異常または出生時欠損をもたらす、被験体を危険にさらす恐れがある、またはこれらの転帰のいずれか1つを予防するために医学的介入を必要とする可能性がある重要な医学的事象である、のうちの1つまたは複数を満たす

10

20

30

40

50

A Eである。予期しない有害反応は、該当する製品情報に一致しない、任意の用量のリュープロリド研究製剤の投与に関連する、あらゆる不都合なかつ意図しない応答である。

【0171】

本研究の終了まで、各研究被験体の参加の間に投与されたすべての併用薬物治療を記録する。各研究参加者から採取し、記録したバイタルサイン測定値には、収縮期および拡張期血圧、心拍数、呼吸または脈拍数、および体温（被験体が少なくとも5分間、座位で休息した後に血圧および心拍数を記録する）が含まれる。身長および体重を含めた、皮膚、頭部、目、耳、鼻、および咽頭、リンパ節、心臓、胸部、肺、腹部、四肢、および神経の検査を含む、身体検査（P E）をすべての研究被験体に行う。B M Iは、開始時および各投薬間隔の最後に記録する。全P Eをスクリーニング時に行う。続いて、簡易的なP Eを行うが、治験責任医師の自由裁量で全P Eが行われてもよい。

10

【0172】

12誘導E C Gを三連で得、心拍数、P R間隔、Q R S持続期間、Q T間隔および補正したQ T（Q T c）間隔（E C G測定は、被験体が、評価前の少なくとも10分間、仰臥位で休息した後に行う）を含む。正常範囲外のあらゆるE C G結果は、治験責任医師の自由裁量で繰り返す。臨床的に重要とみなされる正常範囲外のあらゆる結果は、有害事象として記録する。骨密度は、二重エネルギーX線吸収測定法（D E X A）走査を使用して測定する。

【0173】

血液学的および臨床化学検査室分析は、現地の検査室において、各研究参加者について行い、全血球数、白血球数および尿検査を含む。

20

【0174】

6週目の訪問時に研究参加者から採取した血液試料の評価により、研究被験体の85%超が、卵巣抑制を示す、20 pg/mL未満のエストラジオールレベルを有したことが示される。

【0175】

リュープロリド研究製剤およびタモキシフェンにより処置した研究参加者から採取した血液試料の追加の評価により、研究被験体の85%超が、研究の12、24、36および48週目の1つまたは複数において、20 pg/mL未満のエストラジオールレベルを有したことが示される。

30

【0176】

リュープロリド研究製剤およびレトロゾール、アナストロゾールまたはエキセメスタンにより処置した研究参加者から採取した血液試料の追加の評価により、研究被験体の85%超が、研究の12、24、36および48週目の1つまたは複数において、2.7 pg/mL未満のエストラジオールレベルを有したことが示される。

【0177】

研究参加者全員から採取した血液試料の追加の評価により、研究被験体の85%超が、研究の6、12、24、36および48週目の1つまたは複数において、40 IU/L未満のF S Hレベルを有したことが示される。

【0178】

研究参加者データの追加の評価は、6、12、24、36および48週目の1つまたは複数において、参加者の大部分が、月経がないことを報告することを示している。

40

【0179】

ベースラインのエストラジオールおよびF S Hレベル（リュープロリド研究製剤の最初の用量の前に、各研究参加者から収集した「ベースラインレベル」に由来）の変化率は、6、12、24、36および48週目に採取した研究参加者の血液試料の分析によって決定する。同様に、6、12、24、36および48週目における、臨床的に有意な抑制された平均血清中L Hレベルを有する研究被験体の数（パーセント）（ベースラインレベルとの比較）を決定する。同様に、6、12、24、36および48週目における、臨床的に有意な抑制された平均血清中F S Hレベルを有する研究被験体の数（パーセント）（ベ

50

ースラインレベルとの比較)を決定する。同様に、研究被験体の血清中E 1およびプロゲステロンレベルの統計学的変化(ベースラインレベルとの比較)を6、12、24、36および48週目に決定する。

【0180】

上記の様々な特徴およびプロセスは、互いに独立して使用されもよく、または様々な仕方
方で組み合わせられてもよい。すべての考えられる組合せおよび部分組合せが、本開示の範
囲内に収まることが意図されている。さらに、ある特定の手法またはプロセスのブロック
が、一部の実施において省略されてもよい。本明細書に記載されている方法およびプロセ
スはまた、いかなる特定の順序にも限定されず、それらに関連するブロックまたは状態は
、適切である他の順序で行われ得る。例えば、記載されたブロックまたは状態は、具体的
に開示された順序以外の順序で行われてもよく、または複数のブロックまたは状態が、単
一のブロックまたは状態に合わせられてもよい。ブロックまたは状態の例は、直列して、
並行してまたはある他の様式で行われてもよい。ブロックまたは状態が追加されてもよく
、または開示されている例となる実施形態から除かれてもよい。本明細書に記載されてい
る例となるシステムおよび構成成分は、記載されているものは異なって構成されてもよい
。例えば、要素は、開示されている例となる実施形態と比較して、追加されてもよく、除
かれてもよく、または再配置されてもよい。

【0181】

とりわけ「できる(can)」、「できた(could)」、「でもよい(might)」、
「でもよい(may)」、「例えば」などの本明細書において使用される条件語は
、特に明記しない限り、または使用される文脈内で他に理解されない限り、ある特定の
実施形態は、ある特定の特徵、要素および/またはステップを含むが、他の実施形態はこれ
らを含まないことを述べていることを一般に意図する。したがって、このような条件語は
、一般に、特徵、要素および/もしくはステップが、1つもしくは複数の実施形態に多少
なりとも必要とされること、または1つもしくは複数の実施形態が、著者の入力またはプ
ロンプティングの有無に関わらず、これらの特徵、要素および/またはステップが、任意
の特定の実施形態に含まれるかまたはそこで実行されるべきであるかどうかを決定するた
めの論理を必然的に含むことを暗示することを意図しない。「含むこと(comprising)」、
「含むこと(including)」、「有すること(having)」な
どの用語は、同義であり、オープンエンド形式で、包括的に使用され、追加の要素、特徴
、作用、操作などを除外するものではない。同様に、用語「または」は、その包括的意味
で(その排他的な意味ではなく)使用されており、したがって、例えば、要素の一覧を接
続するために使用される場合、用語「または」は、一覧中の要素の1つ、一部またはすべ
てを意味する。

【0182】

ある特定の例となる実施形態が記載されているが、これらの実施形態は、単なる例とし
て提示されており、本明細書において開示されている本発明の範囲を限定することを意図
するものではない。添付の特許請求の範囲およびそれらの等価物は、本明細書において開
示される発明のある特定の範囲および主旨に収まるこのような形態または修正を網羅する
ことを意図している。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

ホルモン受容体陽性乳がんを有する被験体における卵巣機能を抑制する方法であって、
前記被験体に治療有効量の流動性延長放出性組成物を投与するステップを含み、前記流動
性延長放出性組成物が、

a. 有機溶媒、

b. リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩もしくは類似体、および

c. ポリ(ラクチド-ε-グリコリド)(PLG)のコポリマーセグメントを含む生
分解性ポリマーであって、ラクチド対グリコリドモノマーのモル比が70:30~80:
20であり、前記生分解性ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず

、前記生分解性ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、生分解性ポリマーを含み、

前記流動性延長放出性組成物が、3か月ごとに約1回の皮下注射向けに製剤化されており、前記流動性延長放出性組成物が体液に接触すると、前記有機溶媒が消散し、インサイチュ固形または半固形デポ製剤が形成する、方法。

(項目2)

前記ホルモン受容体陽性乳がんが、エストロゲン受容体(ER)および／またはプロゲステロン受容体(PgR)陽性乳がんである、項目1に記載の方法。

10

(項目3)

前記ホルモン受容体陽性乳がんが、ヒト上皮増殖因子受容体2(HER2)陰性乳がんである、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記被験体が閉経前の女性である、項目1から3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記被験体が閉経周辺期の女性である、項目1から3のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記被験体が少なくとも18歳である、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

20

前記被験体が55歳未満である、項目1から6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記流動性延長放出性組成物が、乳がんの治療的処置と同時に投与される、項目1から7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記治療的処置が内分泌療法である、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記内分泌療法が、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)、選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)およびアロマターゼ阻害剤(AI)のうちの1つまたは複数を投与するステップを含む、項目9に記載の方法。

30

(項目11)

前記選択的エストロゲン受容体モジュレーターがタモキシフェンである、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記アロマターゼ阻害剤が、レトロゾール、アナストロゾールおよびエキセメスタンのうちの1つまたは複数である、項目10に記載の方法。

(項目13)

前記治療的処置が化学療法である、項目8に記載の方法。

(項目14)

前記化学療法が、ビンORELビン、カルボプラチン、ペバシズマブ、リポソームドキソルビシン、シスプラチン、シクロホスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤、タキサンおよびそれらの組合せからなる群より選択される、項目13に記載の方法。

40

(項目15)

前記治療的処置が放射線療法である、項目8に記載の方法。

(項目16)

前記流動性延長放出性組成物が、ほぼ3か月ごとに少なくとも2回、前記被験体に投与される、項目1から15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記流動性延長放出性組成物が、ほぼ3か月ごとに少なくとも4回、前記被験体に投与

50

される、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記流動性延長放出性組成物が、ほぼ 3 か月ごとに少なくとも 8 回、前記被験体に投与される、項目 16 に記載の方法。

(項目 19)

前記流動性延長放出性組成物が、ほぼ 3 か月ごとに少なくとも 12 回、前記被験体に投与される、項目 16 に記載の方法。

(項目 20)

前記流動性延長放出性組成物が、前記被験体のエストラジオールレベルを抑制する、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

前記流動性延長放出性組成物が、前記被験体のエストラジオールレベルを約 20 pg/mL 未満に抑制する、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記流動性延長放出性組成物が、前記被験体のエストラジオールレベルを約 10 pg/mL 未満に抑制する、項目 20 に記載の方法。

(項目 23)

前記流動性延長放出性組成物が、アロマトラーゼ阻害剤と同時に投与され、前記被験体のエストラジオールレベルを約 2.7 pg/mL 未満に抑制する、項目 20 に記載の方法。

(項目 24)

前記流動性延長放出性組成物が、前記被験体の卵胞刺激ホルモン (FSH) レベルを約 40 IU/L 未満に抑制する、項目 1 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

ラクチド対グリコリドモノマーの前記モル比が、75:25 である、項目 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

前記生分解性ポリマーが、約 15 kDa ~ 約 45 kDa の重量平均分子量を有する、項目 1 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

前記重量平均分子量が、約 17 kDa ~ 約 21 kDa である、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記生分解性ポリマーが、前記流動性延長放出性組成物の約 35 重量% ~ 約 60 重量% の量で存在する、項目 1 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記生分解性ポリマーが、式：



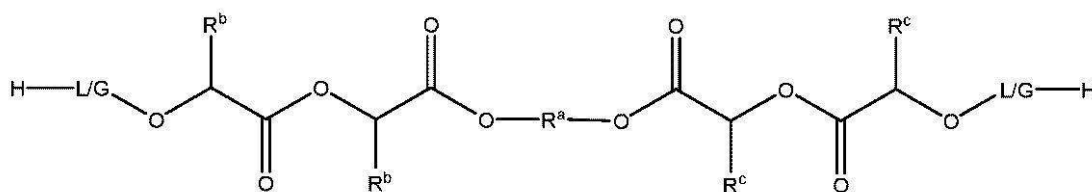
を有し、式中、Ra は、約 4 ~ 約 8 個の炭素を含むアルカンジラジカルであり、P は、ラクチド、グリコリドまたは (ラクチド-co-グリコリド) の繰り返し単位を含むポリマーセグメントである、

項目 1 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 30)

前記生分解性ポリマーが、式 (I)：

【化 5】



(I)

10

20

30

40

50

の化学構造を有し、式中、

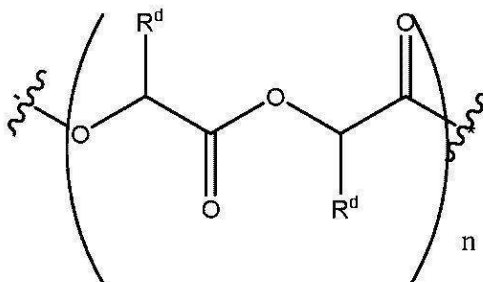
R^aは、アルカンジラジカルであり、

両方の R^b基は、水素またはメチル基のいずれかであり、

両方の R^c 基は、水素またはメチル基のいずれかであり、

各 L / G は独立して、構造：

【化 6】



を有する、二量体のラクチド単位および二量体のグリコリド単位を含むラクチド／グリコリドコポリマーセグメントであり、式中、

各 R^d基は、独立して、水素またはメチル基であるが、但し、所与の二量体のラクチド単位または二量体のグリコリド単位内の前記 R^d基は、同じであることを条件とし、

波線は、前記二量体のラクチド単位または前記二量体のグリコリド単位の間の付着点であり、

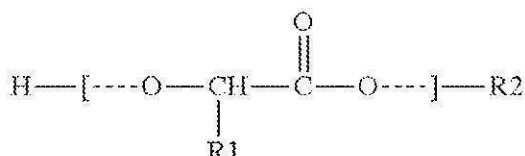
nは、前記ラクチド／グリコリドコポリマーセグメントの各々に関して、約20～約750である整数である、

項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記生分解性ポリマーが、構造：

【化 7】



を含み、式中、R 1 は、HまたはCH₃であり、R 2 は、アルキル基である、

項目 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記有機溶媒が、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、アセトン、シレン、ブチロラクトン、ε-カプロラクトン、カプロラクタム、N-シクロヘキシル-2-ピロリドン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチル、乳酸エチル、N-エチル-2-ピロリドン、グリセロールホルマール、グリコフロール、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、イソプロピリデングリセロール、乳酸、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、乳酸メチル、安息香酸ベンジル（BnBzO）、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20、ポリオキシル35、ポリエチレングリコール（PEG）、水素化ヒマシ油、ポリオキシル40水素化ヒマシ油、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ベンジルアルコール、n-プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、プロピレンカーボネート、プロピレングリコール、2-ピロリドン、α-トコフェロール、トリアセチン、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリエチル

、それらのエステル、およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記有機溶媒が、N-メチル-2-ピロリドンである、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記流動性延長放出性組成物が、約 2.6 mg ～ 約 3.0 mg のリュープロリド遊離塩基等価物を含む、項目 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記流動性延長放出性組成物が、約 2.8 mg の前記リュープロリド遊離塩基等価物を含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩または類似体が、リュープロリド酢酸塩、リュープロリド酢酸塩、リュープロリドオレイン酸塩、リュープロリドパルミチン酸塩、リュープロリドメシル酸塩、リュープロリドトリフルオロ酢酸 (TFA)、リュープロリドトリフルオロ酢酸塩、リュープロリド (5-9)、(D-His 2)-リュープロリドトリフルオロ酢酸 (TFA)、リュープロリド塩酸 (HCL)、リュープロリド-D5 酢酸塩およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩が、リュープロリド酢酸塩である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記流動性延長放出性組成物が、約 2.8 mg ～ 約 3.2 のリュープロリド酢酸塩を含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記流動性延長放出性組成物が、約 3.0 mg のリュープロリド酢酸塩を含む、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記インサイチュ固形または半固形デポ剤が、前記被験体に、1 か月あたり約 1.0 mg のリュープロリド酢酸塩を放出する、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記インサイチュ固形または半固形デポ剤が、前記被験体への投与後血漿中濃度バースト後に、約 90 日間にわたりリュープロリド酢酸塩のほぼ線形の放出を示す、項目 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記流動性延長放出性組成物の前記投与が、前記被験体において、約 1.0 日・ng/mL ～ 約 2.25 日・ng/mL の間のリュープロリド酢酸塩の曲線下面積 (AUC) をもたらず、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記流動性延長放出性組成物の前記投与が、前記被験体において、約 80 日間にわたり、約 7.5 日・ng/mL ～ 約 10.0 日・ng/mL の間のリュープロリド酢酸塩の平均曲線下面積 (AUC) をもたらず、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記流動性延長放出性組成物の前記投与が、前記組成物から前記被験体にリュープロリド酢酸塩の初期バースト放出をもたらず、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記流動性延長放出性組成物の前記投与が、前記被験体において、約 9.0 日・ng/mL ～ 約 37.0 日・ng/mL の間のリュープロリド酢酸塩の曲線下面積 (AUC) をもたらず、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

10

20

30

40

50

前記流動性延長放出性組成物の前記投与が、前記被験体において、約80日間にわたり、約205日・ng/mL～約210日・ng/mLの間のリュープロリド酢酸塩の平均曲線下面積（AUC）をもたらす、項目44に記載の方法。

（項目47）

a. リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩もしくは類似体を含む第1の容器であって、リュープロリドの遊離塩基等価物の量が、約26mg～約30mgである、第1の容器、

b. 生分解性ポリマーおよび有機溶媒を含む第2の容器であって、前記生分解性ポリマーが、ポリ（ラクチド-ε-グリコリド）（PLG）のコポリマーセグメントを含み、ラクチド対グリコリドモノマーのモル比が70：30～80：20であり、前記生分解性ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しない、第2の容器、および

c. ホルモン受容体陽性乳がんを有する被験体における、卵巣機能を抑制するための、その使用のための指示

を含む、製造物品であって、

前記第1の容器の内容物および前記第2の容器の内容物が、混合され、得られる組成物が、前記被験体における卵巣機能の抑制のため、約3か月あたり1回の、前記被験体への投与のための流動性組成物である、

製造物品。

（項目48）

ラクチド対グリコリドモノマーの前記モル比が、75：25である、項目47に記載の製造物品。

（項目49）

リュープロリドの遊離塩基等価物の量が約28mgである、項目47または48に記載の製造物品。

（項目50）

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩または類似体が、リュープロリド酢酸塩、リュープロリド酢酸塩、リュープロリドオレイン酸塩、リュープロリドパルミチン酸塩、リュープロリドメシル酸塩、リュープロリドトリフルオロ酢酸（TFA）、リュープロリドトリフルオロ酢酸塩、リュープロリド（5-9）、（D-His2）-リュープロリドトリフルオロ酢酸（TFA）、リュープロリド塩酸（HCL）、リュープロリド-D5酢酸塩およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目47から49のいずれか一項に記載の製造物品。

（項目51）

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩が、リュープロリド酢酸塩である、項目50に記載の製造物品。

（項目52）

リュープロリド酢酸塩の量が約30mgである、項目51に記載の製造物品。

（項目53）

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩または類似体が、凍結乾燥されている、項目47から52のいずれか一項に記載の製造物品。

（項目54）

前記第1の容器および前記第2の容器が、デュアルチャンバシリンジの第1のチャンバおよび第2のチャンバである、項目47から53のいずれか一項に記載の製造物品。

（項目55）

リュープロリドまたは前記薬学的に許容されるその塩もしくは類似体が、前記第2のチャンバの内容物を前記第1のチャンバに添加するか、または前記第1のチャンバの内容物を前記第2のチャンバに添加し、混合することによって、前記生分解性ポリマーおよび前記有機溶媒と混合されて、前記流動性組成物を形成する、項目54に記載の製造物品。

（項目56）

前記第1の容器が第1のシリンジであり、前記第2の容器が第2のシリンジである、項

10

20

30

40

50

目 4 7 から 5 3 のいずれか一項に記載の製造物品。

(項目 5 7)

前記リユープロリドまたは前記薬学的に許容されるその塩もしくは類似体が、前記シリンジと一緒に連結し、前記内容物が一緒に混合されて、前記流動性組成物を形成するまで、2本の前記シリンジの間で前記内容物を往復移動させることによって、前記第1のシリンジの前記内容物および前記第2のシリンジの前記内容物を合わせることによって、前記生分解性ポリマーおよび前記有機溶媒と混合される、項目 5 6 に記載の製造物品。

(項目 5 8)

前記生分解性ポリマーが、約 1 5 k D a ～約 4 5 k D a の重量平均分子量を有する、項目 4 7 から 5 7 のいずれか一項に記載の製造物品。

(項目 5 9)

前記重量平均分子量が、約 1 7 k D a ～約 2 1 k D a である、項目 5 8 に記載の製造物品。

(項目 6 0)

前記生分解性ポリマーが、前記流動性組成物の約 3 5 重量%～約 6 0 重量%の量で存在する、項目 4 7 から 5 9 のいずれか一項に記載の製造物品。

(項目 6 1)

前記第2の容器が、約 0 . 3 0 m L ～約 0 . 5 0 m L の前記生分解性ポリマーおよび前記有機溶媒の溶液を含む、項目 4 7 から 6 0 のいずれか一項に記載の製造物品。

(項目 6 2)

前記有機溶媒が、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、アセトン、シレン、ブチロラクトン、ε-カプロラクトン、カプロラクタム、N-シクロヘキシル-2-ピロリドン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、乳酸エチル、N-エチル-2-ピロリドン、グリセロールホルマル、グリコフロール、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、イソプロピリデングリセロール、乳酸、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、乳酸メチル、安息香酸ベンジル(BnBzO)、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20、ポリオキシル35、ポリエチレングリコール(PEG)、水素化ヒマシ油、ポリオキシル40水素化ヒマシ油、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ベンジルアルコール、n-プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、プロピレンカーボネート、プロピレングリコール、2-ピロリドン、α-トコフェロール、トリアセチン、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリエチル、それらのエステル、およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 4 7 から 6 1 のいずれか一項に記載の製造物品。

(項目 6 3)

前記有機溶媒が、N-メチル-2-ピロリドンである、項目 6 2 に記載の製造物品。

(項目 6 4)

前記被験体への前記流動性組成物の皮下投与のため、前記流動性組成物を含有するシリンジに連結するのに適合したニードルをさらに含む、項目 4 7 から 6 3 のいずれかに記載の製造物品。

(項目 6 5)

前記ホルモン受容体陽性乳がんが、ヒト上皮増殖因子受容体2(HER2)陰性乳がんである、項目 4 7 から 6 4 のいずれかに記載の製造物品。

(項目 6 6)

ホルモン受容体陽性乳がんを有する前記被験体における卵巣機能の前記抑制において、リユープロリドの使用のための、有効性および／または安全性データを提供する添付文書をさらに含む、項目 4 7 から 6 4 のいずれか一項に記載の製造物品。

(項目 6 7)

ホルモン受容体陽性乳がんを有する前記被験体における卵巣機能の前記抑制における使用のための、項目 4 7 から 6 6 のいずれか一項に記載の製造物品。

(項目 6 8)

H R - 陽性乳がんを有する被験体における卵巣機能の抑制における使用のための延長放出性組成物であって、

a . 有機溶媒、

b . リュブプロリドまたは薬学的に許容されるその塩もしくは類似体、および

c . ポリ (ラクチド- c o - グリコリド) (P L G) のコポリマーセグメントを含む生分解性ポリマーであって、ラクチド対グリコリドモノマーのモル比が 7 0 : 3 0 ~ 8 0 : 2 0 の範囲であり、前記生分解性ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、前記ポリマーの少なくとも 1 つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、生分解性ポリマー

を含み、

前記延長放出性組成物が、3 か月ごとに約 1 回の皮下注射向けに製剤化されており、前記延長放出性組成物が体液に接触すると、前記有機溶媒が消散し、インサイチュ固形または半固形デポ剤が形成する、

延長放出性組成物。

(項目 6 9)

ラクチド対グリコリドモノマーの前記モル比が、7 5 : 2 5 である、項目 6 8 に記載の延長放出性組成物。

(項目 7 0)

前記生分解性ポリマーが、約 1 5 k D a ~ 約 4 5 k D a の重量平均分子量を有する、項目 6 8 または 6 9 に記載の延長放出性組成物。

(項目 7 1)

前記重量平均分子量が、約 1 7 k D a ~ 約 2 1 k D a である、項目 7 0 に記載の延長放出性組成物。

(項目 7 2)

前記生分解性ポリマーが、前記延長放出性組成物の約 3 5 重量% ~ 約 6 0 重量% の量で存在する、項目 6 8 から 7 1 のいずれか一項に記載の延長放出性組成物。

(項目 7 3)

前記有機溶媒が、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P) 、アセトン、シレン、ブチロラクトン、ε - カプロラクトン、カプロラクタム、N - シクロヘキシル - 2 - ピロリドン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、N , N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド (D M S O) 、酢酸エチル、乳酸エチル、N - エチル - 2 - ピロリドン、グリセロールホルマル、グリコフロール、N - ヒドロキシエチル - 2 - ピロリドン、イソプロピリデングリセロール、乳酸、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、乳酸メチル、安息香酸ベンジル (B n B z O) 、ポリソルベート 8 0 、ポリソルベート 6 0 、ポリソルベート 4 0 、ポリソルベート 2 0 、ポリオキシル 3 5 、ポリエチレングリコール (P E G) 、水素化ヒマシ油、ポリオキシル 4 0 水素化ヒマシ油、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ベンジルアルコール、n - プロパノール、イソプロパノール、t e r t - ブタノール、プロピレンカーボネート、プロピレングリコール、2 - ピロリドン、α - トコフェロール、トリアセチン、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリエチル、それらのエステル、およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 6 8 から 7 2 のいずれか一項に記載の延長放出性組成物。

(項目 7 4)

前記有機溶媒が、N - メチル - 2 - ピロリドンである、項目 7 3 に記載の延長放出性組成物。

(項目 7 5)

約 26 mg ～ 約 30 mg のリュープロリド遊離塩基等価物を含む、項目 68 から 74 のいずれか一項に記載の延長放出性組成物。

(項目 76)

約 28 mg の前記リュープロリド遊離塩基等価物を含む、項目 75 に記載の延長放出性組成物。

(項目 77)

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩または類似体が、リュープロリド酢酸塩、リュープロリド酢酸塩、リュープロリドオレイン酸塩、リュープロリドパルミチン酸塩、リュープロリドメシル酸塩、リュープロリドトリフルオロ酢酸 (TFA)、リュープロリドトリフルオロ酢酸塩、リュープロリド (5-9)、(D-His2)-リュープロリドトリフルオロ酢酸 (TFA)、リュープロリド塩酸 (HCL)、リュープロリド-D5 酢酸塩およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 68 から 76 のいずれか一項に記載の延長放出性組成物。

(項目 78)

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩が、リュープロリド酢酸塩である、項目 77 に記載の延長放出性組成物。

(項目 79)

リュープロリド酢酸塩の量が約 28 mg ～ 約 32 mg である、項目 78 に記載の延長放出性組成物。

(項目 80)

リュープロリド酢酸塩の前記量が約 30 mg である、項目 79 に記載の延長放出性組成物。

(項目 81)

前記被験体に前記インサイチュ固形または半固形デポ剤から 1 か月あたり約 10 mg のリュープロリド酢酸塩を放出する、項目 80 に記載の延長放出性組成物。

(項目 82)

前記被験体に投与されると、前記被験体のエストラジオールレベルを抑制する、項目 68 から 81 のいずれかに記載の延長放出性組成物。

(項目 83)

前記被験体のエストラジオールレベルを約 20 pg/mL 未満に抑制する、項目 82 に記載の延長放出性組成物。

(項目 84)

前記被験体のエストラジオールレベルを約 10 pg/mL 未満に抑制する、項目 83 に記載の延長放出性組成物。

(項目 85)

アロマターゼ阻害剤と同時に前記被験体に投与されると、前記被験体のエストラジオールレベルを約 2.7 pg/mL 未満に抑制する、項目 82 に記載の延長放出性組成物。

(項目 86)

前記被験体に投与されると、前記被験体の卵胞刺激ホルモン (FSH) レベルを約 40 IU/L 未満に抑制する、項目 68 から 85 のいずれか一項に記載の延長放出性組成物。

(項目 87)

前記生分解性ポリマーが、式：

$$\text{HO}-(\text{P})-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Ra}-\text{O}(\text{O}=\text{C})-(\text{P})-\text{OH}$$
を有し、式中、Ra は、約 4 ～ 約 8 個の炭素を含むアルカンジラジカルであり、P は、ラクチド、グリコリドまたは (ラクチド-co-グリコリド) の繰り返し単位のポリマーセグメントである、

項目 68 から 86 のいずれか一項に記載の延長放出性組成物。

(項目 88)

HR-陽性乳がんを有する被験体における卵巣機能の抑制のための医薬の製造における、

a. 有機溶媒、

10

20

30

40

50

b. リュープロリドまたは薬学的に許容されるその塩もしくは類似体、および
c. ポリ（ラクチド- ϵ - α -グリコリド）（PLG）のコポリマーセグメントを含む生分解性ポリマーであって、ラクチド対グリコリドモノマーのモル比が70：30～80：20であり、前記ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、前記ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、生分解性ポリマーを含む、延長放出性組成物の使用であって、
前記延長放出性組成物が、3か月ごとに約1回の皮下注射向けに製剤化されており、前記延長放出性組成物が体液に接触すると、前記有機溶媒が消散し、インサイチュ固形または半固形デポ剤が形成する、
使用。

10

（項目89）

HR-陽性乳がんを有する被験体における卵巣機能の抑制のための医薬の製造における、
a. 有機溶媒、
b. リュープロリド酢酸塩または薬学的に許容されるその塩もしくは類似体、および
c. ポリ（ラクチド- ϵ - α -グリコリド）（PLG）のコポリマーセグメントを含む生分解性ポリマーであって、ラクチド対グリコリドモノマーのモル比が70：30～80：20であり、前記ポリマーが、滴定可能なカルボン酸基を実質的に有しておらず、前記ポリマーの少なくとも1つの遠位末端基が、ヒドロキシルで終端している、生分解性ポリマーを含む、製品の使用であって、前記延長放出性組成物が、3か月ごとに約1回の皮下注射向けに製剤化されており、前記延長放出性組成物が体液に接触すると、前記有機溶媒が消散し、インサイチュ固形または半固形デポ剤が形成する、
使用。

20

（項目90）

ラクチド対グリコリドモノマーの前記モル比が、75：25である、項目88または89に記載の使用。

（項目91）

前記生分解性ポリマーが、約15kDa～約45kDaの重量平均分子量を有する、項目88から90のいずれか一項に記載の使用。

（項目92）

前記重量平均分子量が、約17kDa～約21kDaである、項目91に記載の使用。

30

（項目93）

前記生分解性ポリマーが、前記延長放出性組成物の約35重量%～約60重量%の量で存在する、項目88から90のいずれか一項に記載の使用。

（項目94）

前記有機溶媒が、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、アセトン、シレン、ブチロラクトン、 ϵ -カプロラクトン、カプロラクタム、N-シクロヘキシル-2-ピロリドン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチル、乳酸エチル、N-エチル-2-ピロリドン、グリセロールホルマル、グリコフロール、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、イソプロピリデングリセロール、乳酸、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、酢酸メチル、メチルエチルケトン、乳酸メチル、安息香酸ベンジル（BnBzO）、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20、ポリオキシル35、ポリエチレングリコール（PEG）、水素化ヒマシ油、ポリオキシル40水素化ヒマシ油、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ベンジルアルコール、n-プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、プロピレンカーボネート、プロピレングリコール、2-ピロリドン、 α -トコフェロール、トリアセチン、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリエチル、それらのエステル、およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目88から93のいずれか一項に記載の使用。

40

50

(項目 9 5)

前記有機溶媒が、N-メチル-2-ピロリドンである、項目 9 4 に記載の使用。

(項目 9 6)

前記延長放出性組成物が、約 2 6 m g ~ 約 3 0 m g のリュープロリド遊離塩基等価物を含む、項目 6 7 から 7 4 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 9 7)

前記延長放出性組成物が、約 2 8 m g の前記リュープロリド遊離塩基等価物を含む、項目 9 6 に記載の使用。

(項目 9 8)

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩または類似体が、リュープロリド酢酸塩、リュープロリド酢酸塩、リュープロリドオレイン酸塩、リュープロリドパルミチン酸塩、リュープロリドメシル酸塩、リュープロリドトリフルオロ酢酸 (T F A)、リュープロリドトリフルオロ酢酸塩、リュープロリド (5-9)、(D-H i s 2)-リュープロリドトリフルオロ酢酸 (T F A)、リュープロリド塩酸 (H C L)、リュープロリド-D 5 酢酸塩およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 8 8 から 9 7 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 9 9)

リュープロリドの前記薬学的に許容される塩が、リュープロリド酢酸塩である、項目 9 8 に記載の使用。

(項目 1 0 0)

リュープロリド酢酸塩の量が約 2 8 m g ~ 約 3 2 m g である、項目 9 9 に記載の使用。

(項目 1 0 1)

リュープロリド酢酸塩の前記量が約 3 0 m g である、項目 1 0 0 に記載の使用。

(項目 1 0 2)

前記インサイチュ固形または半固形デポ剤が、前記被験体に、1 か月あたり約 1 0 m g のリュープロリド酢酸塩を放出する、項目 1 0 1 に記載の使用。

(項目 1 0 3)

前記延長放出性組成物が、乳がんのための治療的処置と同時に投与される、項目 8 8 から 1 0 2 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 0 4)

前記治療的処置が内分泌療法である、項目 1 0 3 に記載の使用。

(項目 1 0 5)

前記内分泌療法が、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (S E R M)、選択的エストロゲン受容体分解薬 (S E R D) およびアロマターゼ阻害剤 (A I) のうちの 1 つまたは複数を投与するステップを含む、項目 1 0 4 に記載の使用。

(項目 1 0 6)

前記選択的エストロゲン受容体モジュレーターがタモキシフェンである、項目 1 0 5 に記載の使用。

(項目 1 0 7)

前記アロマターゼ阻害剤が、レトロゾール、アナストロゾールおよびエキセメスタンのうちの 1 つまたは複数である、項目 1 0 5 に記載の使用。

(項目 1 0 8)

前記延長放出性組成物が、被験体のエストラジオールレベルを約 2 0 p g / m L 未満に抑制する、項目 8 8 から 1 0 7 のいずれかに記載の使用。

(項目 1 0 9)

前記延長放出性組成物が、被験体のエストラジオールレベルを約 1 0 p g / m L 未満に抑制する、項目 1 0 8 に記載の使用。

(項目 1 1 0)

前記延長放出性組成物が、アロマターゼ阻害剤と同時に投与されると、被験体のエストラジオールレベルを約 2 . 7 p g / m L 未満に抑制する、項目 1 0 8 に記載の使用。

10

20

30

40

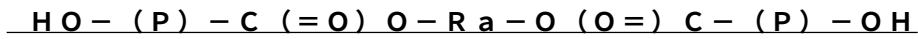
50

(項目 1 1 1)

前記延長放出性組成物が、被験体の卵胞刺激ホルモン（F S H）レベルを約 4 0 I U / L 未満に抑制する、項目 8 8 から 1 1 0 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 1 1 2)

前記生分解性ポリマーが、式：



を有し、式中、R a は、約 4 ～約 8 個の炭素を含むアルカンジラジカルであり、P は、ラクチド、グリコリドまたは（ラクチド- c o -グリコリド）の繰り返し単位のポリマーセグメントである、

項目 8 8 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の使用。

10

【図面】

【図 1】

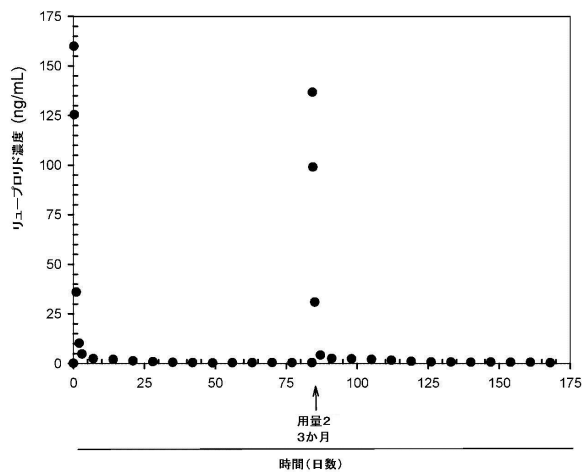


FIG. 1

【図 2】

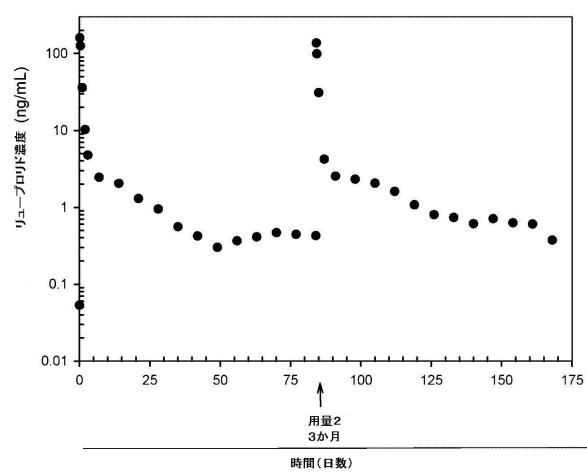


FIG. 2

20

30

40

50

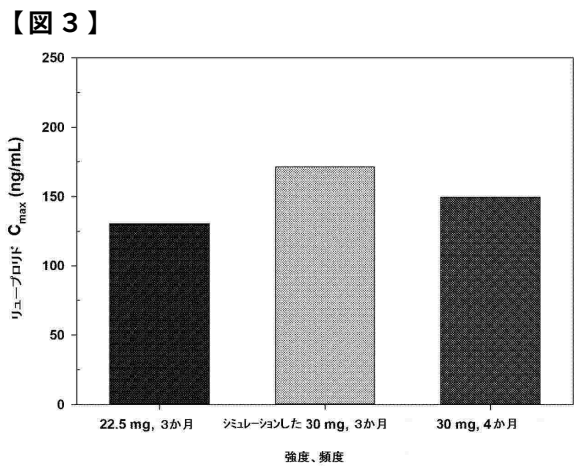


FIG. 3

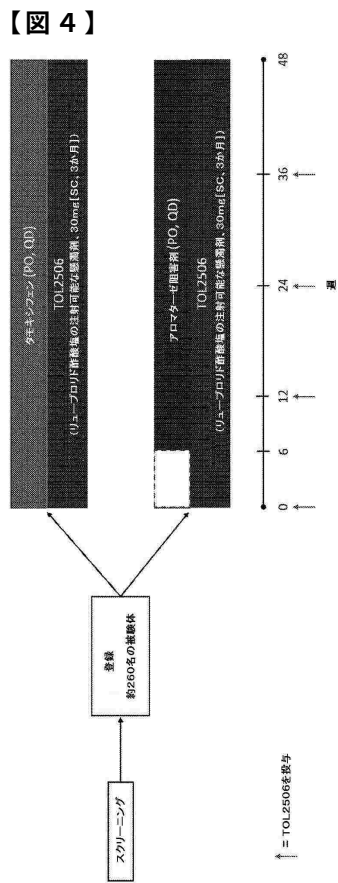


FIG. 4

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/08 (2006.01)	A 6 1 K	47/08	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	31/138 (2006.01)	A 6 1 K	31/138	
A 6 1 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/5685 (2006.01)	A 6 1 K	31/5685	
A 6 1 K	31/475 (2006.01)	A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/704 (2006.01)	A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	33/243 (2019.01)	A 6 1 K	33/243	
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/337 (2006.01)	A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N

(72)発明者 ミドルトン, ジョン

アメリカ合衆国 コロラド 8 0 5 2 5, フォート コリンズ, マクマリー アベニュー 4 9 2 0, ディー-1

(72)発明者 ナンギア, アビナッシュ

アメリカ合衆国 コロラド 8 0 5 2 8, フォート コリンズ, フォール ハーヴェスト ウェイ 6 2 3 8

(72)発明者 マクレーン, ジョン アーサー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 5 3 2, バザード ベイ, タラ テラス 4 8

(72)発明者 モートン, テリー エル.

アメリカ合衆国 コロラド 8 0 5 3 7, ラブランド, アローヘッド ドライブ 4 4 1

審査官 原 大樹

(56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 2 3 7 9 8 (J P, A)

RAVIVARAPU, H.B. et al., Sustained activity and release of leuprolide acetate from an in situ forming polymeric implant, AAPS PharmSciTech., 2000年, 1(1), article 1, <DOI: 10.1208/pt010101>

RAVIVARAPU, H.B. et al., Sustained suppression of pituitary-gonadal axis with an injectable, in situ forming implant of leuprolide acetate, J Pharm Sci., 2000年, 89(6):732-41, <DOI: 10.1002/(SICI)1520-6017(200006)89:6 <732::AID-JPS4> 3.0.CO;2-D>

KIM, H.J. et al., Short term results from GHRH analogue use in pre-menopausal breast cancer in Korea, European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2009年, Volume 35, Issue 9, <DOI: 10.1016/j.ejso.2009.01.016>

KUREBAYASHI, J. et al., Hormone dynamics, pharmacokinetics, safety and efficacy of leuprorelin acetate 6-month depot formulation and tamoxifen adjuvant endocrine therapy combination in premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer, [abstract], Cancer Res, 2016年, 76(4 Suppl):Abstract nr P5-12-07, <DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS15-P5-12-07>

SCHMID, Peter et al., JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, Leuprorelin Acetate Every-3-Months Depot Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil As Adjuvant Treatm

ent in Premenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer: The TABLE Study, 2007年, VOLUME 25, NUMBER 18, pp. 2509-2515

KUREBAYASHI, J. et al., Efficacy and safety of leuprorelin acetate 6-month depot, TAP-144-SR (6M), in combination with tamoxifen in postoperative, premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: a phase III, randomized, open-label, parallel-group comparative study, Breast Cancer, 2017年, Volume 24, pages 161-170, <DOI: 10.1007/s12282-016-0691-6>

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 6 1 P

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C a p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S (S T N)