

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-542608

(P2023-542608A)

(43)公表日 令和5年10月11日(2023.10.11)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	4 C 0 8 6
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 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全90頁) 最終頁に続く		

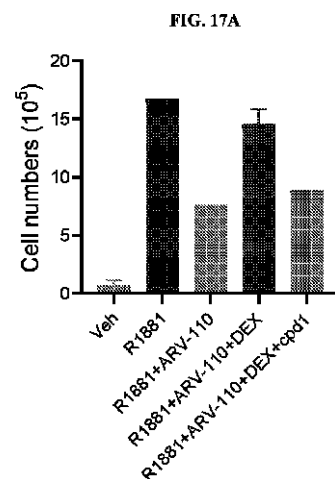
(21)出願番号	特願2023-507542(P2023-507542)	(71)出願人	518220084
(86)(22)出願日	令和3年8月3日(2021.8.3)		オリック ファーマシューティカルズ、
(85)翻訳文提出日	令和5年3月31日(2023.3.31)		インク。
(86)国際出願番号	PCT/US2021/044255		アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォル
(87)国際公開番号	WO2022/031642		ニア州 サウス・サンフランシスコ イー
(87)国際公開日	令和4年2月10日(2022.2.10)		・ グランド・アベニュー 2 4 0 2 フロ
(31)優先権主張番号	63/061,013		アー
(32)優先日	令和2年8月4日(2020.8.4)	(74)代理人	110003797
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士法人清原国際特許事務所
(31)優先権主張番号	63/226,102	(72)発明者	ジョウ, ハイイン
(32)優先日	令和3年7月27日(2021.7.27)		アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォル
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ニア州 サウス・サンフランシスコ イー
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	・ グランド・アベニュー 2 4 0 2 フロ
	最終頁に続く		アー
			ダエメン, アンネレーン
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グルココルチコイド受容体 (G R) アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤の組み合わせの使用

(57)【要約】

【解決手段】前立腺癌の処置を必要とする対象における前立腺癌を処置する方法であって、治療有効量の (i) グルココルチコイド受容体 (G R) アンタゴニストおよび (i i) アンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤を対象に投与する工程を含む、方法が本明細書で開示される。

【選択図】図 1 7 A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

前立腺癌の処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法であって、治療有効量の (i) グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよび (ii) アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤を前記対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 2】

前記対象における前立腺癌を含む 1 つ以上の細胞は、治療有効量のグルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤を投与する前に、グルココルチコイド受容体の発現上昇を示す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤は、前立腺癌の処置を必要としている前記対象に同時に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤は、前立腺癌の処置を必要としている前記対象に連続して投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記対象における前立腺癌は、転移性の前立腺癌である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象における前立腺癌は、転移性去勢抵抗性前立腺癌である、請求項 1 に記載の方法。

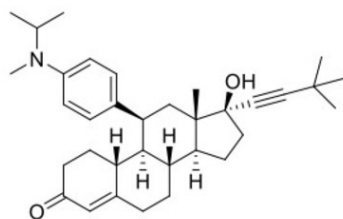
【請求項 7】

前記対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性 CRPC (nmCRPC)、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストは化合物 1

【化 1】



または、その薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストは、ミフェプリストン、酢酸シプロテロン、レコリラント (CORT125134)、エキシコリラント (CORT125281)、ミリコリラント (CORT118335)、CORT113176、CORT108297、PT150 (旧 Org 34517)、PT157、または PT162 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤は、ARV-110

10

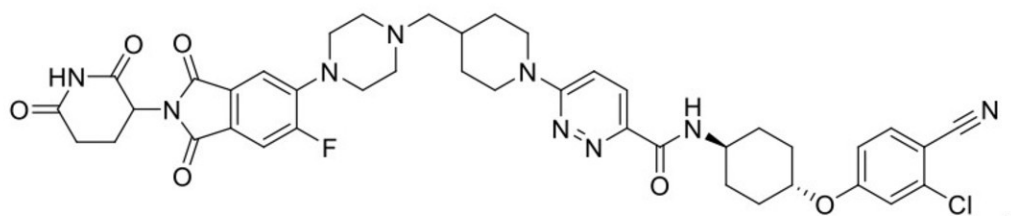
20

30

40

50

【化 2】



またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 1】

対象における前立腺癌を処置する方法においてアンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤と組み合わせて使用するためのグルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニスト。

【請求項 1 2】

前記対象における前立腺癌は、転移性の前立腺癌である、請求項 1 1 に記載のグルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニスト。

【請求項 1 3】

前記対象における前立腺癌は、転移性去勢抵抗性前立腺癌である、請求項 1 1 に記載のグルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニスト。

【請求項 1 4】

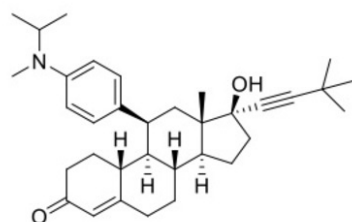
前記対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性 C R P C（n m C R P C）、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である、請求項 1 1 に記載のグルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニスト。

20

【請求項 1 5】

グルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニストは化合物 1

【化 3】



30

または、その薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 1 に記載のグルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニスト。

【請求項 1 6】

グルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニストは、ミフェプリストン、酢酸シプロテロン、レコリラント（C O R T 1 2 5 1 3 4）、エキシコリラント（C O R T 1 2 5 2 8 1）、ミリコリラント（C O R T 1 1 8 3 3 5）、C O R T 1 1 3 1 7 6、C O R T 1 0 8 2 9 7、P T 1 5 0（旧 O r g 3 4 5 1 7）、P T 1 5 7、または P T 1 6 2 である、請求項 1 1 に記載のグルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニスト。

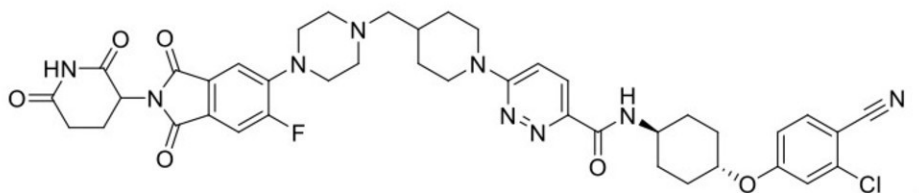
40

【請求項 1 7】

アンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤は、A R V - 1 1 0

50

【化 4】



またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である、請求項 11 に記載のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニスト。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2020年8月4日出願された米国仮特許出願第63／061,013号と2021年7月27日出願された米国仮特許出願第63／226,102号の利益を主張するものであり、これらは全体として引用により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

癌および腫瘍疾患の有効な処置が当該技術分野で必要とされている。

20

【発明の概要】

【0003】

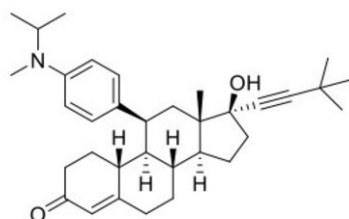
前立腺癌の処置を必要とする対象における前立腺癌を処置する方法であって、治療有効量の（i）グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよび（ii）アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤（degrader）を対象に投与する工程を含む、方法が本明細書で開示される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を投与する前に、グルココルチコイド受容体の発現上昇を示す。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤は、処置を必要としている対象に同時に投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤は、処置を必要としている対象に連続して投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性去勢抵抗性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性CRPC（nmCRPC）、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストは化合物1

30

40

【0004】

【化 1】



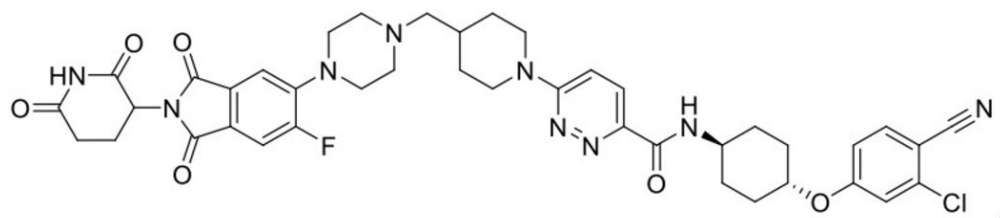
または、その薬学的に許容可能な塩である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形

50

態では、グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストは、ミフェプリストン、酢酸シプロテロン、レラコリラント（relacorilant）（CORT125134）、エキシコリラント（CORT125281）、ミリコリラント（CORT118335）、CORT113176、CORT108297、PT150（旧Org34517）、PT157、またはPT162である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤は、ARV-110

【0005】

【化2】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である。

【0006】

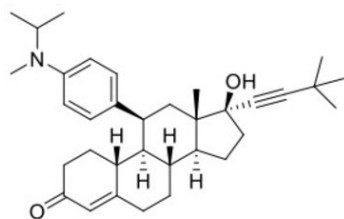
本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤と組み合わせて使用するためのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストも開示される。前立腺癌を処置する方法において使用するためのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストのいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法において使用するためのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストのいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性去勢抵抗性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法において使用するためのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストのいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性CRPC（nmCRPC）、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法において使用するためのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストのいくつかの実施形態では、グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストは化合物

20

30

【0007】

【化3】



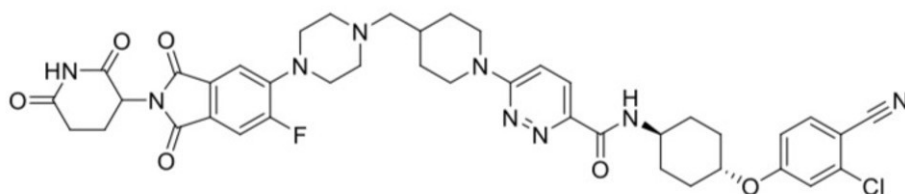
または、その薬学的に許容可能な塩である。前立腺癌を処置する方法において使用するためのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストのいくつかの実施形態では、グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストは、ミフェプリストン、酢酸シプロテロン、レラコリラント（relacorilant）（CORT125134）、エキシコリラント（CORT125281）、ミリコリラント（CORT118335）、CORT113176、CORT108297、PT150（旧Org34517）、PT157、またはPT162である。前立腺癌を処置する方法において使用するためのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストのいくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤は、ARV-110

40

【0008】

50

【化 4】



またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である。

【0009】

処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法であって、治療有効量の (i) グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよび (ii) アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤 (degrader) を対象に投与する工程を含む、方法も本明細書で開示される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量の GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤を投与する前に、グルココルチコイド受容体 (GR) の発現上昇を示す。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤の投与前に、AR 分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤の投与の前の少なくとも6ヶ月間、AR 分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤の投与の前に、少なくとも1年間、AR 分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤の投与の前に、少なくとも2年間、AR 分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤の投与の前に、AR 分解誘導剤を事前に投与されている。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象の前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量の GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤の投与の前に、AR 分解誘導剤に対する耐性を有している。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR 分解誘導剤は、治療有効量の GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤の投与の前に、約1ヶ月間~約2年間の期間、対象に投与されてきた。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR 分解誘導剤は同じである。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR 分解誘導剤は異なる。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤は、処置を必要としている対象に同時に投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、GR アンタゴニストおよび AR 分解誘導剤は、処置を必要としている対象に連続して投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性去勢抵抗性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性 CRPC (nmCRPC)、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象の前立腺癌は1つ以上の追加の治療剤で事前に処置された。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤、1つ以上の化学療法剤、および1つ以上の免疫療法剤、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤は、3, 3'-ジインドリルメタン (DIM)、酢酸アピラテロン、ベキスロステリド、ピカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミ

10

20

30

40

50

ド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される。

【0010】

さらに、処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、対象は第1のアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されており、上記方法は、治療有効量の（i）グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよび（ii）第2のアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を対象に投与する工程を含む。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量のGRアンタゴニストおよび第2のAR分解誘導剤を投与する前に、グルココルチコイド受容体（GR）の発現上昇を示す。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、第1のAR分解誘導剤に対する耐性を有している。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよび第2のAR分解誘導剤の投与の前に、約1ヶ月間～約2年間の期間、第1のAR分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよび第2のAR分解誘導剤の投与前の1ヶ月以内に、第1のAR分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよび第2のAR分解誘導剤の投与前の1年以内に、第1のAR分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、第1のAR分解誘導剤と第2のAR分解誘導剤は同じである。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、第1のAR分解誘導剤と第2のAR分解誘導剤は異なる。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、GRアンタゴニストと第2のAR分解誘導剤は、対象に同時に投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、GRアンタゴニストと第2のAR分解誘導剤は、対象に連続して投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性去勢抵抗性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性CRPC（nmCRPC）、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象の前立腺癌は1つ以上の追加の治療剤で事前に処置された。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤、1つ以上の化学療法剤、および1つ以上の免疫療法剤、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤は、3, 3'-ジインドリルメタン（DIM）、酢酸アピラテロン、ベキスロステリド、ピカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される。

【0011】

さらに、処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療有効量の（i）グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよび（ii）アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を対象に投与する工程を含み、対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤の投与の前に、AR分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤を投与する前に、グルココルチコイド受容体（GR）の発現上昇を示す。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処

置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前の少なくとも6ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、少なくとも1年間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、少なくとも2年間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、GRアンタゴニストとAR分解誘導剤は、対象に同時に投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、GRアンタゴニストとAR分解誘導剤は、対象に連続して投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性去勢抵抗性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性CRPC（nmCRPC）、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象の前立腺癌は1つ以上の追加の治療剤で事前に処置された。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤、1つ以上の化学療法剤、および1つ以上の免疫療法剤、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤は、3,3'-ジインドリルメタン（DIIM）、酢酸アピラテロン、ベキスロステリド、ピカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される。

10

20

30

40

50

【0012】

さらに、処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、（a）前立腺癌を含む1つ以上の細胞におけるグルココルチコイド受容体（GR）の発現を測定する工程と、（b）前立腺癌を含む細胞の1つ以上がGRの発現レベルの増加を示す場合に、治療有効量の（i）グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよび（ii）アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を対象に投与する工程を含む。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与前に、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前の少なくとも6ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、少なくとも1年間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、少なくとも2年間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、AR分解誘導剤を事前に投与されている。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象の前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、AR分解誘導剤に対する耐性を有している。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約1ヶ月間～約2年間の期間、対象に投与されてきた。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は同じである。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は異なる。前立腺癌を処置する方法のいく

つかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、処置を必要としている対象に同時に投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、処置を必要としている対象に連続して投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性去勢抵抗性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性CRPC（nmCRPC）、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象の前立腺癌は1つ以上の追加の治療剤で事前に処置された。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤、1つ以上の化学療法剤、および1つ以上の免疫療法剤、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤は、3, 3'-ジインドリルメタン（DIM）、酢酸アピラテロン、ベキサロステリド、ビカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される。

10

【0013】

処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法が本明細書でさらに開示され、上記方法は、（a）アンドロゲンアンタゴニスト（AR）分解誘導剤を対象に一定期間投与する工程と、（b）AR分解誘導剤を一定期間投与した後に、前立腺癌を含む細胞の1つ以上におけるグルココルチコイド受容体（GR）の発現を測定する工程と、（c）前立腺癌を含む細胞の1つ以上が、AR分解誘導剤の一定期間の投与後にGRの発現レベルの増加を示す場合に、治療有効量のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストを対象に投与する工程とを含む。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、期間は約1ヶ月～約2年である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、治療有効量のGRアンタゴニストと組み合わせて、治療有効量のAR分解誘導剤を対象に投与する工程をさらに含む。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は同じである。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は異なる。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、処置を必要としている対象に同時に投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、処置を必要としている対象に連続して投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性去勢抵抗性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性CRPC（nmCRPC）、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象の前立腺癌は1つ以上の追加の治療剤で事前に処置された。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤、1つ以上の化学療法剤、および1つ以上の免疫療法剤、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤は、3, 3'-ジインドリルメタン（DIM）、酢酸アピラテロン、ベキサロステリド、ビカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される。

20

30

40

【0014】

50

処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法が本明細書でさらに開示され、上記方法は、治療有効量の (i) 第2のグルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよび (ii) アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤を対象に投与する工程を含み、対象は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、(a) 第1のグルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよび (b) アンドロゲン受容体 (AR) 阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR阻害剤は、3, 3'-ジインドリルメタン (DIM)、酢酸アピラテロン、ベキサロステリド、ビカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせである。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、AR阻害剤はエンザルタミドである。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約1ヶ月間〜約2年間の期間、対象に投与されてきた。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、処置を必要としている対象の前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、AR阻害剤に対する耐性を有している。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、処置を必要としている対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞がAR阻害剤に対して耐性を有するようになった後に投与される。前立腺癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよび第2のGRアンタゴニストは、同じである。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよび第2のGRアンタゴニストは、異なる。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、処置を必要としている対象に同時に投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、処置を必要としている対象に連続して投与される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は転移性去勢抵抗性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性CRPC (nmCRPC)、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、対象の前立腺癌は1つ以上の追加の治療剤で事前に処置された。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤、1つ以上の化学療法剤、および1つ以上の免疫療法剤、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。前立腺癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤は、3, 3'-ジインドリルメタン (DIM)、酢酸アピラテロン、ベキサロステリド、ビカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される。引用による組み込み

10

20

30

40

50

【0015】

本明細書で言及される公開物、特許、および特許出願はすべて、あたかも個々の公開物、特許、または特許出願が参照によって組み込まれることが明確かつ個別に指示されているのと同じ程度にまで、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1A】前立腺癌細胞株中のARのmRNAレベルを描く。

【図1B】前立腺癌細胞株中のGRのmRNAレベルを描く。

【図 1 C】前立腺癌細胞株中の A R - V 1 の m R N A レベルを描く。

【図 1 D】前立腺癌細胞株中の A R - V 7 の m R N A レベルを描く。

【図 2 A】A R 分解誘導剤 A R D 1 および A R D 2 の構造を描く。

【図 2 B】L N C a P 細胞と C W R 2 2 P C 細胞における用量を増加させた A R D 1 処理の 3 日後の A R および G R タンパク質のレベルを示すウエスタンブロットを描いている。U T、未処理。

【図 2 C】L N C a P 細胞と C W R 2 2 P C 細胞における用量を増加させた A R D 1 処理の 3 日後の A R m R N A レベルを示す R T - q P C R を描いている。

【図 2 D】L N C a P 細胞と C W R 2 2 P C 細胞における用量を増加させた A R D 2 処理の 3 日後の A R および G R タンパク質のレベルを示すウエスタンブロットを描いている。U T、未処理。

【図 2 E】L N C a P 細胞と C W R 2 2 P C 細胞における用量を増加させた A R D 2 処理の 3 日後の A R m R N A レベルを示す R T - q P C R を描いている。

【図 3 A】エンザルタミド (E n z)、A R D 1、および A R D 2 が、処理後 2 4 時間で、L N C a P 細胞において 1 0 0 p M の R 1 8 8 1 によって誘導される A R 標的遺伝子 K L K 3 をどのように阻害するかを描いている。

【図 3 B】エンザルタミド (E n z)、A R D 1、および A R D 2 が、処理後 2 4 時間で、L N C a P 細胞において 1 0 0 p M の R 1 8 8 1 によって誘導される A R 標的遺伝子 K L K 4 をどのように阻害するかを描いている。

【図 3 C】エンザルタミド (E n z)、A R D 1、および A R D 2 が、処理後 2 4 時間で、L N C a P 細胞において 1 0 0 p M の R 1 8 8 1 によって誘導される A R 標的遺伝子 N K X 3 . 1 をどのように阻害するかを描いている。

【図 3 D】エンザルタミド (E n z)、A R D 1、および A R D 2 が、処理後 2 4 時間で、L N C a P 細胞において 1 0 0 p M の R 1 8 8 1 によって誘導される A R 標的遺伝子 F K B P 5 をどのように阻害するかを描いている。

【図 3 E】エンザルタミド (E n z)、A R D 1、および A R D 2 が、処理後 2 4 時間で、C W R 2 2 P C 細胞において 1 0 0 p M の R 1 8 8 1 によって誘導される A R 標的遺伝子 K L K 3 をどのように阻害するかを描いている。

【図 3 F】エンザルタミド (E n z)、A R D 1、および A R D 2 が、処理後 2 4 時間で、C W R 2 2 P C 細胞において 1 0 0 p M の R 1 8 8 1 によって誘導される A R 標的遺伝子 K L K 4 をどのように阻害するかを描いている。

【図 3 G】エンザルタミド (E n z)、A R D 1、および A R D 2 が、処理後 2 4 時間で、C W R 2 2 P C 細胞において 1 0 0 p M の R 1 8 8 1 によって誘導される A R 標的遺伝子 N K X 3 . 1 をどのように阻害するかを描いている。

【図 3 H】エンザルタミド (E n z)、A R D 1、および A R D 2 が、処理後 2 4 時間で、C W R 2 2 P C 細胞において 1 0 0 p M の R 1 8 8 1 によって誘導される A R 標的遺伝子 F K B P 5 をどのように阻害するかを描いている。

【図 4】示された処理条件 (ビヒクル、R 1 8 8 1、R 1 8 8 1 + A R D 1、および R 1 8 8 1 + A R D 2) 後 2 2 日目の C W R 2 2 P C 細胞における P S A レベルを描いている。

【図 5 A】A R D 1 処理後の L N C a P および C W R 2 2 P C 細胞における、0、6、10、13、および 15 日目 (d) の G R m R N A レベルを描いている。

【図 5 B】A R D 2 処理後の L N C a P および C W R 2 2 P C 細胞における、0、6、10、13、および 15 日目 (d) の G R m R N A レベルを描いている。

【図 5 C】A R D 1 または A R D 2 処理後の L N C a P 細胞における、示された日の A R および G R タンパク質レベルを描いている。

【図 6 A】A R D 1 処理後の L N C a P および C W R 2 2 P C 細胞における、0、6、10、13、および 15 日目 (d) の G R 標的遺伝子 G I L Z の m R N A レベルを描いている。

【図 6 B】A R D 1 処理後の L N C a P および C W R 2 2 P C 細胞における、0、6、1

10

20

30

40

50

0、13、および15日目(d)のGR標的遺伝子PER1のmRNAレベルを描いている。

【図6C】ARD1処理後のLNCaPおよびCWR22PC細胞における、0、6、10、13、および15日目(d)のGR標的遺伝子KLF9のmRNAレベルを描いている。

【図6D】ARD1処理後のLNCaPおよびCWR22PC細胞における、0、6、10、13、および15日目(d)のGR標的遺伝子SGK1のmRNAレベルを描いている。

【図6E】ARD2処理後のLNCaPおよびCWR22PC細胞における、0、6、10、13、および15日目(d)のGR標的遺伝子GILZのmRNAレベルを描いている。

【図6F】ARD2処理後のLNCaPおよびCWR22PC細胞における、0、6、10、13、および15日目(d)のGR標的遺伝子PER1のmRNAレベルを描いている。

【図6G】ARD2処理後のLNCaPおよびCWR22PC細胞における、0、6、10、13、および15日目(d)のGR標的遺伝子KLF9のmRNAレベルを描いている。

【図6H】ARD2処理後のLNCaPおよびCWR22PC細胞における、0、6、10、13、および15日目(d)のGR標的遺伝子SGK1のmRNAレベルを描いている。

【図7A】示されるようなR1881(100pM)、DEX(30nMのデキサメタゾン)、ARD1(1μM)、ARD2(1μM)、および化合物1(0.5μM)処理の48時間後のCWR22PCおよび22Rv1細胞におけるAR標的遺伝子Klk4のmRNAを描いている。

【図7B】示されるようなR1881(100pM)、DEX(30nMのデキサメタゾン)、ARD1(1μM)、ARD2(1μM)、および化合物1(0.5μM)処理の48時間後のCWR22PCおよび22Rv1細胞におけるGR標的遺伝子KLF9のmRNAを描いている。

【図7C】示されるようなR1881(100pM)、DEX(30nMのデキサメタゾン)、ARD1(1μM)、ARD2(1μM)、および化合物1(0.5μM)処理の48時間後のCWR22PCおよび22Rv1細胞におけるGRおよびAR標的遺伝子FKBP5のmRNAを描いている。

【図7D】示されるようなR1881(100pM)、DEX(30nMのデキサメタゾン)、ARD1(1μM)、ARD2(1μM)、および化合物1(0.5μM)処理の48時間後のCWR22PCおよび22Rv1細胞におけるGRおよびAR標的遺伝子PER1のmRNAを描いている。

【図7E】示されるようなR1881(100pM)、DEX(30nMのデキサメタゾン)、ARD1(1μM)、ARD2(1μM)、および化合物1(0.5μM)処理の48時間後のCWR22PCおよび22Rv1細胞におけるGRおよびAR標的遺伝子SGK1のmRNAを描いている。

【図8A】19日間の示された処理条件(ビヒクル、R1881、R1881+ARD1、R1881+ARD1+DEX、およびR1881+ARD1+DEX+化合物1)におけるCWR22PC細胞の数を描いている。

【図8B】19日間の示された処理条件(ビヒクル、R1881、R1881+ARD1、R1881+ARD1+DEX、およびR1881+ARD1+DEX+化合物1)におけるCWR22PC細胞のPSAレベルを描いている。アッセイは、CSS培地(R1881:100pMの合成ARリガンド、DEX:30nMのデキサメタゾン、化合物1:0.5μM、ARD1:1μM)で行われた。

【図9A】19日間の示された処理条件(ビヒクル、R1881、R1881+ARD1、R1881+ARD1+DEX、およびR1881+ARD1+DEX+化合物1)後

10

20

30

40

50

のCWR22PC細胞におけるAR標的遺伝子NKX3.1のmRNAレベルを描いている。

【図9B】19日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARD1、R1881+ARD1+DEX、およびR1881+ARD1+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるAR標的遺伝子KLK4のmRNAレベルを描いている。

【図9C】19日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARD1、R1881+ARD1+DEX、およびR1881+ARD1+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるARおよびGR標的遺伝子FKBP5のmRNAレベルを描いている。

【図9D】19日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARD1、R1881+ARD1+DEX、およびR1881+ARD1+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるGR標的遺伝子KLF9のmRNAレベルを描いている。

【図10A】19日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARD2、R1881+ARD2+DEX、およびR1881+ARD2+DEX+化合物1）におけるCWR22PC細胞の数を描いている。

【図10B】19日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARD2、R1881+ARD2+DEX、およびR1881+ARD2+DEX+化合物1）におけるCWR22PC細胞のPSAレベルを描いている。アッセイは、CSS培地（R1881：100pMの合成ARリガンド、DEX：30nMのデキサメタゾン、化合物1：0.5μM、ARD2：1μM）で行われた。

【図11A】19日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARD2、R1881+ARD2+DEX、およびR1881+ARD2+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるAR標的遺伝子NKX3.1のmRNAレベルを描いている。

【図11B】19日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARD2、R1881+ARD2+DEX、およびR1881+ARD2+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるAR標的遺伝子KLK4のmRNAレベルを描いている。

【図11C】19日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARD2、R1881+ARD2+DEX、およびR1881+ARD2+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるARおよびGR標的遺伝子FKBP5のmRNAレベルを描いている。

【図11D】19日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARD2、R1881+ARD2+DEX、およびR1881+ARD2+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるGR標的遺伝子KLF9のmRNAレベルを描いている。

【図12A】AR分解誘導剤ARV-110の構造を描く。

【図12B】LNCaP細胞とCWR22PC細胞における用量を増加させたARV-110処理の3日後のARおよびGRタンパク質のレベルを示すウエスタンブロットを描いている。UT、未処理。

【図12C】LNCaP細胞とCWR22PC細胞における用量を増加させたARV-110処理の3日後のAR mRNAレベルを示すRT-qPCRを描いている。

【図13A】エンザルタミド（Enz）およびARV-110が、処理後24時間で、LNCaP細胞において100pMのR1881によって誘導されるAR標的遺伝子KLK3をどのように阻害するかを描いている。

【図13B】エンザルタミド（Enz）およびARV-110が、処理後24時間で、LNCaP細胞において100pMのR1881によって誘導されるAR標的遺伝子KLK4をどのように阻害するかを描いている。

【図13C】エンザルタミド（Enz）およびARV-110が、処理後24時間で、LNCaP細胞において100pMのR1881によって誘導されるAR標的遺伝子NKX

10

20

30

40

50

3. 1をどのように阻害するかを描いている。

【図13D】エンザルタミド (Enz) および ARV-110 が、処理後 24 時間で、LNCaP 細胞において 100 pM の R1881 によって誘導される AR 標的遺伝子 FKBP5 をどのように阻害するかを描いている。

【図13E】エンザルタミド (Enz) および ARV-110 が、処理後 24 時間で、CWR22PC 細胞において 100 pM の R1881 によって誘導される AR 標的遺伝子 KLK3 をどのように阻害するかを描いている。

【図13F】エンザルタミド (Enz) および ARV-110 が、処理後 24 時間で、CWR22PC 細胞において 100 pM の R1881 によって誘導される AR 標的遺伝子 KLK4 をどのように阻害するかを描いている。

【図13G】エンザルタミド (Enz) および ARV-110 が、処理後 24 時間で、CWR22PC 細胞において 100 pM の R1881 によって誘導される AR 標的遺伝子 NKX3. 1 をどのように阻害するかを描いている。

【図13H】エンザルタミド (Enz) および ARV-110 が、処理後 24 時間で、CWR22PC 細胞において 100 pM の R1881 によって誘導される AR 標的遺伝子 FKBP5 をどのように阻害するかを描いている。

【図14】ARV-110 処理後の LNCaP および CWR22PC 細胞における、0、6、10、13、および 15 日目 (d) の GR mRNA レベルを描いている。

【図15A】ARV-110 処理後の LNCaP および CWR22PC 細胞における、0、6、10、13、および 15 日目 (d) の GR 標的遺伝子 GILZ の mRNA レベルを描いている。

【図15B】ARV-110 処理後の LNCaP および CWR22PC 細胞における、0、6、10、13、および 15 日目 (d) の GR 標的遺伝子 PER1 の mRNA レベルを描いている。

【図15C】ARV-110 処理後の LNCaP および CWR22PC 細胞における、0、6、10、13、および 15 日目 (d) の GR 標的遺伝子 KLF9 の mRNA レベルを描いている。

【図15D】ARV-110 処理後の LNCaP および CWR22PC 細胞における、0、6、10、13、および 15 日目 (d) の GR 標的遺伝子 SGK1 の mRNA レベルを描いている。

【図16A】示されるような R1881 (100 pM)、DEX (30 nM のデキサメタゾン)、ARV-110 (1 μM)、および化合物 1 (0.5 μM) 処理の 48 時間後の CWR22PC および 22Rv1 細胞における AR 標的遺伝子 KLK4 の mRNA を描いている。

【図16B】示されるような R1881 (100 pM)、DEX (30 nM のデキサメタゾン)、ARV-110 (1 μM)、および化合物 1 (0.5 μM) 処理の 48 時間後の CWR22PC および 22Rv1 細胞における GR 標的遺伝子 KLF9 の mRNA を描いている。

【図16C】示されるような R1881 (100 pM)、DEX (30 nM のデキサメタゾン)、ARV-110 (1 μM)、および化合物 1 (0.5 μM) 処理の 48 時間後の CWR22PC および 22Rv1 細胞における GR および AR 標的遺伝子 FKBP5 の mRNA を描いている。

【図16D】示されるような R1881 (100 pM)、DEX (30 nM のデキサメタゾン)、ARV-110 (1 μM)、および化合物 1 (0.5 μM) 処理の 48 時間後の CWR22PC および 22Rv1 細胞における GR 標的遺伝子 PER1 の mRNA を描いている。

【図16E】示されるような R1881 (100 pM)、DEX (30 nM のデキサメタゾン)、ARV-110 (1 μM)、および化合物 1 (0.5 μM) 処理の 48 時間後の CWR22PC および 22Rv1 細胞における GR 標的遺伝子 SGK1 の mRNA を描いている。

10

20

30

40

50

【図17A】21日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARV-110、R1881+ARV-110+DEX、およびR1881+ARV-110+DEX+化合物1）におけるCWR22PC細胞の数を描いている。

【図17B】21日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARV-110、R1881+ARV-110+DEX、およびR1881+ARV-110+DEX+化合物1）におけるCWR22PC細胞におけるPSAレベルを描いている。アッセイは、CSS培地（R1881：100pMの合成ARリガンド、DEX：30nMのデキサメタゾン、化合物1：0.5μM、ARV-110：1μM）で行われた。

【図18A】21日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARV-110、R1881+ARV-110+DEX、およびR1881+ARV-110+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるAR標的遺伝子KLK3のmRNAレベルを描いている。

【図18B】21日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARV-110、R1881+ARV-110+DEX、およびR1881+ARV-110+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるGR標的遺伝子GILZのmRNAレベルを描いている。

【図18C】21日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARV-110、R1881+ARV-110+DEX、およびR1881+ARV-110+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるGR標的遺伝子PER1のmRNAレベルを描いている。

【図18D】21日間の示された処理条件（ビヒクル、R1881、R1881+ARV-110、R1881+ARV-110+DEX、およびR1881+ARV-110+DEX+化合物1）後のCWR22PC細胞におけるGR標的遺伝子KLF9のmRNAレベルを描いている。

【発明を実施するための形態】

【0017】

グルココルチコイド受容体（GR）は、リガンド活性化転写因子の核受容体スーパーファミリーのメンバーである。GRは、その内因性ステロイドホルモンリガンドであるコルチゾールによって、およびデキサメタゾンなどの合成グルココルチコイド薬物によって活性化される。いくつかの前臨床試験により、上皮癌における標的療法と従来の化学療法の両方に対する耐性を媒介するGRの役割が確立されている。グルココルチコイドは、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、卵巣癌、およびトリプルネガティブ乳癌において、代謝拮抗薬、タキサン、および白金化合物に対する耐性を与えることが報告されている（Skoret al. 2013, Gassler et al. 2005, Li et al. 2017, Zhang et al. 2007）。GRはさらに、前立腺癌における抗アンドロゲン療法に対する耐性を付与することも報告されている（Arora et al. 2013, Shah et al. 2017, Puhret al. 2018）。したがって、GR活性化をブロックする分子は、固形腫瘍または前立腺癌を有する患者において治療的可能性を有し得る。

【0018】

前立腺癌は米国における男性の癌関連死の第2位の原因である。アンドロゲンの除去および遮断は、前立腺癌を治療するために一般的に使用される。しかしながら、複数の獲得耐性メカニズムを介してアンドロゲン生合成阻害剤またはARアンタゴニストによる治療後の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）へのその後の進行に伴って、再発が起こる。これらの耐性メカニズムは、AR増幅、AR点突然変異、AR変異体もしくは腫瘍内アンドロゲン産生を含むAR依存性メカニズム、GRシグナル伝達などのARバイパスメカニズム、または系統転換もしくは代替的な発癌経路活性化を含むAR非依存性メカニズムであり得る。mCRPCを再発した患者には、新しい治療戦略が必要とされている。

【0019】

PROteolytic-TArgeting-Chimera（PROTAC（登録

10

20

30

40

50

商標) (タンパク質分解誘導キメラ分子) アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤は、ARタンパク質の除去を通じてAR活性を防止することにより、標準的な抗アンドロゲン療法で進行した後のmCRPCを制御する可能性を秘めている。PROTAC (登録商標) 分解誘導剤は、タンパク質分解のために人体が本来持っているE3リガーゼ-ユビキチンプロテアソーム系を利用する。AR分解は、ARまたはアンドロゲンの産生の増加によるAR占有率の損失、またはARアンタゴニストをアゴニストとして機能させる乱雑なAR活性化をもたらすARの変異など、AR活性をブロックする現在の抗アンドロゲン療法に対するいくつかのAR依存性の耐性メカニズムを克服し得る。PROTAC (登録商標) AR分解誘導剤の一例はARV-110であり、現在、mCRPCの患者において第1/2相用量臨床試験で評価されている。臨床試験のデータは、重度の前処置されたmCRPC患者のサブセットにおいて有効性のシグナルを伴って、ARV-110がヒト組織においてARタンパク質の標的分解を実証することを示している。Petrilakら (ASCO, 2020) は、患者のサブセットにおけるARV-110に対する内因性の耐性を明らかにした。当業者であれば、これらの結果から、対象の前立腺癌は、限定されないがARV-110を含む治療有効量のAR分解誘導剤を対象に投与することによって首尾よく治療され得ることを理解するであろう。

10

【0020】

Zhouらは以前、グルコルチコイドに応答して、GRがアップレギュレートされ、前立腺癌モデルにおいてエンザルタミドに対する耐性を駆り立て、化合物1でGRを拮抗させるとエンザルタミド治療に対する感受性が回復する (Zhou et al., AACR-NCI-EORTC, 27 October 2019) ことを示しており、このことからGRは抗アンドロゲン療法に対する潜在的なバイパス耐性メカニズムであることが示唆されている。前立腺癌細胞を含む癌細胞をAR分解誘導剤で処理すると、癌細胞がAR分解誘導剤によるさらなる処理に対して耐性を示すようになり得るという驚くべき発見が本明細書で開示されている。さらに、AR分解誘導剤で処理された癌細胞が、癌細胞におけるGRのアップレギュレーションを通じて、AR分解誘導剤によるさらなる処理に対する耐性を示すようになり得るという驚くべき発見も本明細書で開示されている。さらに、AR分解誘導剤によるさらなる治療に対する耐性を示すAR分解誘導剤で処置された癌細胞は、GRアンタゴニストの細胞への投与によって処置され得るという驚くべき結果も本明細書で開示されている。当業者であれば、前立腺癌を含む対象における癌が、限定されないがARV-110を含むAR分解誘導剤と、限定されないが化合物1を含むGRアンタゴニストとの組み合わせを治療有効量で対象に投与することによって首尾よく治療され得るといふこれらの結果を理解するであろう。

20

30

【0021】

処置方法

処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、グルコルチコイド受容体 (GR) アンタゴニスト (例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩) を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、グルコルチコイド受容体 (GR) の発現の上昇を示す。いくつかの実施形態では、GRタンパク質レベルの発現は、GR免疫組織化学 (IHC) アッセイによって測定される。いくつかの実施形態では、GR転写物レベルの発現は、定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR)、マイクロアレイ、およびRNA配列決定などのアッセイ、またはFluidigmおよびNanosttringなどの会社から市販されているアッセイを使用して測定される。

40

【0022】

処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、前立腺癌を含む細胞の1つ以上は、グルコルチコイド受容体 (GR) の発現レベルの増加を示す。

【0023】

いくつかの実施形態では、GRタンパク質レベルはIHCによって決定され、「グルコ

50

コルチコイド受容体 (GR) の発現レベルの増加」は、特定の閾値を超える IHC 由来の GR スコアとして定義される。いくつかの実施形態では、スコアは、0 ~ 約 300 の範囲の H スコアである (Cancer Management and Research 2017: 9; 65-72)。この文献は開示のための参照により本明細書に組み込まれる)。いくつかの実施形態では、前立腺癌を含む細胞の 1 つ以上は、H スコアが約 25、約 50、約 75、約 100、約 125、約 150、約 175、約 200、約 225、約 250、約 275、または約 300 である場合に、グルココルチコイド受容体 (GR) の発現レベルの上昇を示す。いくつかの実施形態では、前立腺癌を含む細胞の 1 つ以上は、H スコアが約 25 超、約 50 超、約 75 超、約 100 超、約 125、約 150、約 175、約 200、約 225、約 250、約 275、または約 300 を超える場合に、グルココルチコイド受容体 (GR) の発現レベルの上昇を示す。

10

【0024】

いくつかの実施形態では、「グルココルチコイド受容体 (GR) の発現レベルの増加」は、グルココルチコイド受容体 (GR) を弱く、中等度に、または強く染色する細胞の割合に基づいて定義され、閾値は、様々な強度レベルで GR に陽性に染色するために必要とされる細胞の最小割合を定義する (a % 以上 ($\geq$) の前立腺腫瘍細胞は GR に対して弱く染色し、b % 以上 ($\geq$) の前立腺腫瘍細胞は GR に対して中等度に染色し、c % 以上 ($\geq$) の前立腺腫瘍細胞は GR に対して強く染色し、またはそれらの組み合わせ)。いくつかの実施形態では、前立腺癌を含む細胞の 1 つ以上は、前立腺腫瘍細胞の約 10 % 以上、約 15 % 以上、約 20 % 以上、約 25 % 以上、約 30 % 以上、約 35 % 以上、約 40 % 以上、約 45 % 以上、約 50 % 以上、約 55 % 以上、約 60 % 以上、約 65 % 以上、約 70 % 以上、約 75 % 以上、約 80 % 以上、約 85 % 以上、約 90 % 以上、または約 95 % 以上が GR に対して弱く染色する場合、前立腺腫瘍細胞の約 10 % 以上、約 15 % 以上、約 20 % 以上、約 25 % 以上、約 30 % 以上、約 35 % 以上、約 40 % 以上、約 45 % 以上、約 50 % 以上、約 55 % 以上、約 60 % 以上、約 65 % 以上、約 70 % 以上、約 75 % 以上、約 80 % 以上、約 85 % 以上、約 90 % 以上、または約 95 % 以上が GR に対して中等度に染色する場合、前立腺腫瘍細胞の約 10 % 以上、約 15 % 以上、約 20 % 以上、約 25 % 以上、約 30 % 以上、約 35 % 以上、約 40 % 以上、約 45 % 以上、約 50 % 以上、約 55 % 以上、約 60 % 以上、約 65 % 以上、約 70 % 以上、約 75 % 以上、約 80 % 以上、約 85 % 以上、約 90 % 以上、または約 95 % 以上が GR に対して強く染色する場合、またはそれらの任意の組み合わせの場合に、グルココルチコイド受容体 (GR) の発現レベルの上昇を示す。

20

30

【0025】

いくつかの実施形態では、「グルココルチコイド受容体 (GR) の発現レベルの増加」は、GR 受容体アゴニストで処置した複数の腫瘍サブタイプの分子解析によって発見された予測応答シグナル (PRS) に基づく。PRS は、FKBP プロリルイソメラーゼ 5 (FKBP5)、Period Circadian Regulator (サーカディアンレギュレーター) 1 (PER1)、Kruppel Like Factor (様転写因子) 9 (KLF9)、TSC22 ドメインファミリーメンバー 3 (TSC22D3)、胎盤性アルカリホスファターゼ (ALPP)、バキュロウイルス IAP リピート含有 3 (Baculoviral IAP Repeat Containing 3) (BIRC3)、ケラチン 6A (KRT6A)、ネブレット (Nebulette) (NEBL)、血清アミロイド A1 (SAA1)、血清アミロイド A2 (SAA2)、およびナトリウムチャンネル上皮 1 サブユニット α (SCNN1A) からなる群から選択される 1 つ以上の遺伝子産物を含んでもよい。

40

【0026】

いくつかの実施形態では、1 つ以上の遺伝子産物の存在または不在、および／または発現レベルは、サンプル中の遺伝物質を分析することによって、対象から得られたサンプルにおいて検出される。いくつかの実施形態では、遺伝物質は、血液、血清、血漿、汗、毛髪、涙、尿、および当業者によって知られている他の技術から得られる。いくつかの実施

50

形態では、サンプルは循環腫瘍RNA (ctRNA) を含む。いくつかの実施形態では、サンプルは、末梢血単核細胞 (PBMC) を含む。場合によっては、遺伝物質は腫瘍生検または液体生検から得られる。いくつかの実施形態では、腫瘍生検は、ホルマリン固定パラフィン包埋生検、新鮮凍結生検、新鮮生検、または凍結生検を含む。いくつかの実施形態では、液体生検は、PBMC、循環腫瘍RNA、血漿無細胞RNA、または循環腫瘍細胞 (CTC) を含む。腫瘍生検は、サンプルの解離、細胞選別、および関心のある細胞集団の濃縮のための追加の分析処理を受けることができる。

【0027】

いくつかの実施形態では、PRSは1つ以上の遺伝子産物の発現レベルを含み、発現レベルは基準発現レベルから逸脱している。いくつかの実施形態では、1つ以上の遺伝子産物の発現レベルは、zスコアを介するなどして標準化される。いくつかの実施形態では、2つ以上の遺伝子産物の発現レベルは、2つ以上の遺伝子産物の標準化された値を平均化することによって計算される。いくつかの実施形態では、発現レベルは基準発現レベルに対して高い。いくつかの実施形態では、発現レベルは基準発現レベルに対して低い。いくつかの実施形態では、基準発現レベルは、癌を有していない個体または個体の群に由来する。いくつかの実施形態では、基準発現レベルは、グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストに治療的に応答しない癌を有する個体または個体の群に由来する。いくつかの実施形態では、発現レベルは、基準発現レベルから少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%逸脱している。

【0028】

いくつかの実施形態では、「グルココルチコイド受容体 (GR) の発現レベルの増加」は、遺伝子産物GRの発現レベルに基づき、発現レベルは基準発現レベルから逸脱している。いくつかの実施形態では、遺伝子産物の発現レベルは、zスコアを介するなどして標準化される。いくつかの実施形態では、発現レベルは基準発現レベルに対して高い。いくつかの実施形態では、発現レベルは基準発現レベルに対して低い。いくつかの実施形態では、基準発現レベルは、癌を有していない個体または個体の群に由来する。いくつかの実施形態では、基準発現レベルは、グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストに治療的に応答しない癌を有する個体または個体の群に由来する。いくつかの実施形態では、発現レベルは、基準発現レベルから少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%逸脱している。

【0029】

グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤の組み合わせ投与

処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療有効量の (i) グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニスト (例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩) および (ii) アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤を対象に投与する工程を含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量のグルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニスト (例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩) およびAR分解誘導剤の投与の前に、GRの発現の上昇を示す。

【0031】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト (例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩) およびAR分解誘導剤の投与の前に、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。

【0032】

本明細書では、処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法がさらに開示され、上記方法は、治療有効量の (i) 化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、および (ii) ARV-110を対象へ投与する工程を含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、グルココルチコイド受容体(GR)の発現の上昇を示す。

【0034】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、ARV-110を事前に投与されていない。

【0035】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも1ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも2ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも3ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも4ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも5ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも6ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも1年間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも18ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも2年間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。

【0036】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与の前に、AR分解誘導剤を事前に投与されている。

【0037】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与の前に、AR分解誘導剤に対する耐性を有している。

【0038】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、ARV-110を事前に投与されている。

【0039】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、ARV-110に対する耐性を有している。

10

20

30

40

50

【0040】

いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約1ヶ月～約2年間の期間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約1ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約2ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約3ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約4ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約5ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約6ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約1年間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約18ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、A R分解誘導剤は、治療有効量のG Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびA R分解誘導剤の投与前に、約2年間、対象に投与されてきた。

10

20

【0041】

いくつかの実施形態では、以前に投与されたA R分解誘導剤と、G Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）と組み合わせて投与されたA R分解誘導剤は、同じである。いくつかの実施形態では、以前に投与されたA R分解誘導剤と、G Rアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）と組み合わせて投与されたA R分解誘導剤は異なる。

30

【0042】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてアンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤と組み合わせて使用するためのグルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニストも開示される。本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてグルココルチコイド受容体（G R）アンタゴニストと組み合わせて使用するためのアンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤も開示される。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、G RアンタゴニストおよびA R分解誘導剤の投与の前に、G Rの発現の上昇を示す。1つの実施形態では、対象は、G RアンタゴニストおよびA R分解誘導剤の投与の前に、A R分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、G RアンタゴニストおよびA R分解誘導剤の投与前の少なくとも6ヶ月間、A R分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、G RアンタゴニストおよびA R分解誘導剤の投与前の少なくとも1年間、A R分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、G RアンタゴニストおよびA R分解誘導剤の投与前の少なくとも2年間、A R分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、G RアンタゴニストおよびA R分解誘導剤の投与の前に、第2のA R分解誘導剤を事前に投与されている。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、G RアンタゴニストおよびA R分解誘導剤の投与の前に、第2のA R分解誘導剤に対する耐性を有している。1つの実施形態では、対象は、G RアンタゴニストおよびA R分解誘導剤の投与前の約1ヶ月間～約2年間の期間、第2のA R分解誘導剤を投

40

50

与されている。1つの実施形態では、AR分解誘導剤および第2のAR分解誘導剤は同じである。1つの実施形態では、AR分解誘導剤および第2のAR分解誘導剤は異なる。

【0043】

1つの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に連続して投与される。

【0044】

また、本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において、ARV-110と組み合わせて使用するための化合物1が開示される。また、本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用するためのARV-110が開示される。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、GRの発現の上昇を示す。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、ARV-110を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与前の少なくとも6ヶ月間、ARV-110を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与前の少なくとも1年間、ARV-110を事前に投与されていない。2つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与前の少なくとも2年間、ARV-110を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、第2のAR分解誘導剤を事前に投与されている。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、第2のAR分解誘導剤に対する耐性を有している。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与前の約1ヶ月間～約2年間の期間、第2のAR分解誘導剤を投与されている。

10

20

【0045】

1つの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110は、対象に連続して投与される。

30

【0046】

アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤投与後のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤の組み合わせの投与

処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、対象は第1のアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されており、上記方法は、治療有効量の（i）グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および（ii）第2のアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を対象に投与する工程を含む。

【0047】

いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および第2のAR分解誘導剤の投与の前に、GRの発現の上昇を示す。

40

【0048】

いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、第1のAR分解誘導剤に対する耐性を有している。

【0049】

対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、対象はARV-110を含む化学療法剤を事前に投与されており

50

、上記方法は、治療有効量の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、および (i i) 第 2 のアンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤を対象に投与する工程を含む。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む 1 つ以上の細胞は、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、および第 2 の A R 分解誘導剤の投与の前に、グルココルチコイド受容体 (G R) の発現の上昇を示す。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む 1 つ以上の細胞は、A R V - 1 1 0 に対する耐性を有している。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 1 ヶ月～約 2 年間の期間、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第 2 の A R 分解誘導剤は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 1 ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第 2 の A R 分解誘導剤は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 2 ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第 2 の A R 分解誘導剤は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 3 ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第 2 の A R 分解誘導剤は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 4 ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第 2 の A R 分解誘導剤は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 5 ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第 2 の A R 分解誘導剤は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 6 ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第 2 の A R 分解誘導剤は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 1 年間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第 2 の A R 分解誘導剤は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 1 8 ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第 2 の A R 分解誘導剤は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前に、約 2 年間、対象に投与されてきた。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 1 ヶ月以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 2 ヶ月以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 3 ヶ月以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 4 ヶ月以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の G R アン

10

20

30

40

50

タゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 5 ヶ月以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 6 ヶ月以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 1 年以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。

【0055】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 1 年以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。

10

【0056】

いくつかの実施形態では、第 1 の A R 分解誘導剤および第 2 の A R 分解誘導剤は同じである。いくつかの実施形態では、第 1 の A R 分解誘導剤および第 2 の A R 分解誘導剤は異なる。

【0057】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において第 2 のアンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤と組み合わせて使用するためのグルコルチコイド受容体（G R）アンタゴニストも開示され、対象は第 1 のアンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてグルコルチコイド受容体（G R）アンタゴニストと組み合わせて使用するための第 2 のアンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤も開示され、対象は第 1 のアンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。1 つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む 1 つ以上の細胞は、G R アンタゴニストおよび第 2 の A R 分解誘導剤の投与の前に、G R の発現の上昇を示す。1 つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む 1 つ以上の細胞は、第 1 の A R 分解誘導剤に対する耐性を有している。1 つの実施形態では、対象は、G R アンタゴニストおよび第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の約 1 ヶ月間～約 2 年間の期間、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。1 つの実施形態では、対象は、G R アンタゴニストおよび第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 1 ヶ月以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。1 つの実施形態では、対象は、G R アンタゴニストおよび第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の 1 年以内に、第 1 の A R 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。1 つの実施形態では、第 1 の A R 分解誘導剤および第 2 の A R 分解誘導剤は同じである。1 つの実施形態では、第 1 の A R 分解誘導剤および第 2 の A R 分解誘導剤は異なる。1 つの実施形態では、G R アンタゴニストおよび第 2 の A R 分解誘導剤は、対象に同時に投与される。1 つの実施形態では、G R アンタゴニストおよび第 2 の A R 分解誘導剤は、対象に連続して投与される。

20

30

【0058】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において第 2 のアンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤と組み合わせて使用するための化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩も開示され、対象は A R V-110 を含む化学療法剤を事前に投与されている。さらに、本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用するための第 2 のアンドロゲン受容体（A R）分解誘導剤が開示される。対象は A R V-110 を含む化学療法剤を事前に投与されている。1 つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む 1 つ以上の細胞は、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、および第 2 の A R 分解誘導剤の投与の前に、G R の発現の上昇を示す。いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む 1 つ以上の細胞は、A R V-110 に対する耐性を有している。1 つの実施形態では、対象は、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩および第 2 の A R 分解誘導剤の投与前の約 1 ヶ月間～約 2

40

50

年間の期間、ARV-110を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩および第2のAR分解誘導剤の投与前の1ヶ月以内に、ARV-110を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩および第2のAR分解誘導剤の投与前の1年以内に、ARV-110を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。1つの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩および第2のAR分解誘導剤は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩および第2のAR分解誘導剤は、対象に連続して投与される。

【0059】

アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤の事前投与なしのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤の組み合わせの投与

10

処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療有効量の（i）グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および（ii）アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を対象に投与する工程を含み、対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物またはその薬学的に許容可能な塩）およびアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤の投与前に、AR分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されていない。

【0060】

いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与の前に、GRの発現の上昇を示す。

20

【0061】

本明細書では、処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法が開示され、上記方法は、治療有効量の（i）化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、および（ii）ARV-110を対象へ投与する工程を含み、対象は、治療有効量の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与前に、アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されていない。

【0062】

いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、グルココルチコイド受容体（GR）の発現の上昇を示す。

30

【0063】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも1ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも2ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも3ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも4ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも5ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも6ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1または

40

50

その薬学的に許容可能な塩) および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 1 年間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 18 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 2 年間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。

【0064】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてアンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤と組み合わせて使用するためのグルコルチコイド受容体 (G R) アンタゴニストも開示され、対象はアンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されていない。本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてグルコルチコイド受容体 (G R) アンタゴニストと組み合わせて使用するためのアンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤も開示され、対象はアンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、グルコルチコイド受容体 (G R) アンタゴニストおよび A R 分解誘導剤の投与の前に、G R の発現の上昇を示す。1つの実施形態では、対象は、G R アンタゴニストおよび A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 6 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、G R アンタゴニストおよび A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 1 年間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、G R アンタゴニストおよび A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 2 年間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、G R アンタゴニストおよび A R 分解誘導剤は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、G R アンタゴニストおよび A R 分解誘導剤は、対象に連続して投与される。

【0065】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において A R V-110 と組み合わせて使用するための化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩も開示され、対象はアンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されていない。また、本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用するための A R V-110 も開示され、対象はアンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤を含む化学療法剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、A R V-110 および化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の投与の前に、グルコルチコイド受容体 (G R) の発現の上昇を示す。1つの実施形態では、対象は、A R V-110 および化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の少なくとも 6 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、A R V-110 および化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の少なくとも 1 年間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、A R V-110 および化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩の投与前の少なくとも 2 年間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、A R V-110 および化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、A R V-110 および化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩は、対象に連続して投与される。

【0066】

G R の発現レベルの増加の判定後のグルコルチコイド受容体 (G R) アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体 (A R) 分解誘導剤の組み合わせの投与

処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、(a) 前立腺癌を含む細胞の1つ以上におけるグルコルチコイド受容体 (G R) の発現を測定する工程と、(b) 前立腺癌を含む細胞の1つ以上が G R の発現レベルの増加を示す場合に、治療有効量の (i) グルコルチコイド受容体 (G R) アンタゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および (ii) アンドロゲン受容体

(A R) 分解誘導剤を対象に投与する工程を含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与の前に、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。

【0068】

処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、(a) 前立腺癌を含む細胞の 1 つ以上におけるグルココルチコイド受容体 (G R) の発現を測定する工程と、(b) 前立腺癌を含む細胞の 1 つ以上が G R の発現レベルの増加を示す場合に、治療有効量の (i) 化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩、および (i i) A R V - 1 1 0 を対象に投与する工程を含む。

10

【0069】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩および A R V - 1 1 0 の投与の前に、A R V - 1 1 0 を事前に投与されていない。

【0070】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 1 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 2 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 3 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 4 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 5 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 6 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 1 年間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 18 ヶ月間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与前の少なくとも 2 年間、A R 分解誘導剤を事前に投与されていない。

20

30

40

【0071】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与の前に、A R 分解誘導剤を事前に投与されている。

【0072】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象における前立腺癌を含む 1 つ以上の細胞は、治療有効量の G R アнтаゴニスト（例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩）および A R 分解誘導剤の投与の前に、A R 分解誘導剤に対する耐性を有している。

50

【0073】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約1ヶ月～約2年間の期間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約1ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約2ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約3ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約4ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約5ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約6ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約1年間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約18ヶ月間、対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の投与前に、約2年間、対象に投与されてきた。

10

20

【0074】

いくつかの実施形態では、以前に投与されたAR分解誘導剤と、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）と組み合わせて投与されたAR分解誘導剤は、同じである。いくつかの実施形態では、以前に投与されたAR分解誘導剤と、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）と組み合わせて投与されたAR分解誘導剤は異なる。

30

【0075】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤と組み合わせて使用するためのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストも開示され、前立腺癌を含む細胞の1つ以上は、GRの発現レベルの増加を示す。本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストと組み合わせて使用するためのアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤も開示され、前立腺癌を含む細胞の1つ以上は、GRの発現レベルの増加を示す。1つの実施形態では、対象は、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも6ヶ月間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも1年間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与前の少なくとも2年間、AR分解誘導剤を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、第2のAR分解誘導剤を事前に投与されている。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、第2のAR分解誘導剤に対する耐性を有している。1つの実施形態では、対象は、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与前の約1ヶ月間～約2年間の期間、第2のAR分解誘導剤を投与されている。1つの

40

50

実施形態では、AR分解誘導剤および第2のAR分解誘導剤は同じである。1つの実施形態では、AR分解誘導剤および第2のAR分解誘導剤は異なる。1つの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に連続して投与される。

【0076】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてARV-110と組み合わせて使用するための化合物1またはその薬学的に許容可能な塩も開示され、前立腺癌を含む細胞の1つ以上は、GRの発現レベルの増加を示す。また、本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用するためのARV-110も開示され、前立腺癌を含む細胞の1つ以上は、GRの発現レベルの増加を示す。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、ARV-110を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与前の少なくとも6ヶ月間、ARV-110を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与前の少なくとも1年間、ARV-110を事前に投与されていない。2つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与前の少なくとも2年間、ARV-110を事前に投与されていない。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与の前に、第2のAR分解誘導剤を事前に投与されている。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩およびARV-110の投与の前に、ARV-110に対する耐性を有している。1つの実施形態では、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110の投与前の約1ヶ月間～約2年間の期間、第2のAR分解誘導剤を投与されている。1つの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110は、対象に連続して投与される。

【0077】

AR分解誘導剤の投与とグルコルチコイド受容体（GR）の発現レベルの増加の判定後のGRアンタゴニストの投与

処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、（a）アンドロゲンアンタゴニスト（AR）分解誘導剤を対象に一定期間投与する工程と、（b）AR分解誘導剤を一定期間投与した後に、前立腺癌を含む細胞の1つ以上におけるグルコルチコイド受容体（GR）の発現を測定する工程と、（c）前立腺癌を含む細胞の1つ以上が、AR分解誘導剤の一定期間の投与後にGRの発現レベルの増加を示す場合に、治療有効量のグルコルチコイド受容体（GR）アンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）を対象に投与する工程とを含む。

【0078】

処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、（a）ARV-110を対象に一定期間投与する工程と、（b）ARV-110を一定期間投与した後に、前立腺癌を含む細胞の1つ以上におけるグルコルチコイド受容体（GR）の発現を測定する工程と、（c）前立腺癌を含む細胞の1つ以上が、ARV-110の一定期間の投与後にGRの発現レベルの増加を示す場合に、治療有効量の化合物1またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与する工程とを含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、期間は約1ヶ月～約2年間である。いくつかの実施形態では、期間は約1か月である。いくつかの実施形態では、期間は約2か月である。いくつかの実施形態では、期間は約3か月である。いくつかの実施形態では、期間は約4か月である。いくつかの実施形態では、期間は約5か月である。いくつかの実施形態では、期間は約6か月である。いくつかの実施形態では、期間は約1年である。いくつかの実施形態では

、期間は約18か月である。いくつかの実施形態では、期間は約2年である。

【0080】

いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量のGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）と組み合わせて、治療有効量のAR分解誘導剤を対象に投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、以前に投与されたAR分解誘導剤と、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）と組み合わせて投与されたAR分解誘導剤は同じである。いくつかの実施形態では、以前に投与されたAR分解誘導剤と、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）と組み合わせて投与されたAR分解誘導剤は異なる。

【0081】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤と組み合わせて使用するためのグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストも開示され、AR分解誘導剤を一定期間投与した後に、前立腺癌を含む細胞の1つ以上は、GRの発現レベルの増加を示す。本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストと組み合わせて使用するためのアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤も開示され、AR分解誘導剤を一定期間投与した後に、前立腺癌を含む細胞の1つ以上は、GRの発現レベルの増加を示す。いくつかの実施形態では、期間は約1ヶ月間～約2年間である。1つの実施形態では、AR分解誘導剤および第2のAR分解誘導剤は同じである。1つの実施形態では、AR分解誘導剤および第2のAR分解誘導剤は異なる。1つの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に連続して投与される。

【0082】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてARV-110と組み合わせて使用するための化合物1またはその薬学的に許容可能な塩も開示され、ARV-110を一定期間投与した後に、前立腺癌を含む細胞の1つ以上は、GRの発現レベルの増加を示す。また、本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用するためのARV-110も開示され、ARV-110を一定期間投与した後に、前立腺癌を含む細胞の1つ以上は、GRの発現レベルの増加を示す。1つの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびARV-110は、対象に連続して投与される。

【0083】

アンドロゲン受容体（AR）アンタゴニストとグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストの事前投与を伴う、グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストとアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤の組み合わせの投与

処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法が本明細書でさらに開示され、上記方法は、治療有効量の（i）第2のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよび（ii）アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を対象に投与する工程を含み、対象は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、（a）第1のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよび（b）アンドロゲン受容体（AR）阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。

【0084】

いくつかの実施形態では、AR阻害剤は、3,3'-ジインドリルメタン（DIM）、酢酸アピラテロン、ベキスロステリド、ピカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼン-スルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、AR阻害剤はエンザルタミドである。

【0085】

いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約1ヶ月間～約2年間の期間、対象に投与されてきた。

【0086】

いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約1ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約2ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約3ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約4ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約5ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約6ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約1年間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約18ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、約2年間対象に投与されてきた。

【0087】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象の前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量の第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、AR阻害剤に対する耐性を有している。

【0088】

いくつかの実施形態では、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、処置を必要としている対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞がAR阻害剤に対して耐性を有するようになった後に投与される。

【0089】

いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよび第2のGRアンタゴニストは同じである。いくつかの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよび第2のGRアンタゴニストは異なる。

【0090】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法においてアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤と組み合わせて使用するための第2のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストも開示され、対象は第1のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体（AR）阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において第2のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストと組み合わせて使用するためのアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤も開示され、対象は第1のグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体（AR）阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。

【0091】

1つの実施形態では、AR阻害剤は、3,3'-ジインドリルメタン（DIM）、酢酸

10

20

30

40

50

アビラテロン、ベキスロステリド、ピカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせである。1つの実施形態では、AR阻害剤はエンザルタミドである。

【0092】

1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与の前に、GRの発現の上昇を示す。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、AR阻害剤に対する耐性を有している。1つの実施形態では、対象は、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与前の約1ヶ月間～約2年間の期間、第1のGRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。1つの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよび第2のGRアンタゴニストは同じである。1つの実施形態では、第1のGRアンタゴニストおよび第2のGRアンタゴニストは異なる。1つの実施形態では、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に連続して投与される。

10

【0093】

アンドロゲン受容体（AR）アンタゴニストおよびグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストの事前投与を伴う、アンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤の投与

処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する方法が本明細書でさらに開示され、上記方法は、治療有効量のアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤を対象に投与する工程を含み、対象は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、（a）グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよび（b）アンドロゲン受容体（AR）阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。

20

【0094】

いくつかの実施形態では、方法は、AR分解誘導剤に加えて、グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストを投与する工程をさらに含む。

【0095】

さらに、処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療有効量のARV-110を対象に投与する工程を含み、対象は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、（a）グルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよび（b）アンドロゲン受容体（AR）阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象の前立腺癌を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、治療有効量のARV-110を対象に投与する工程を含み、対象は、治療有効量のARV-110の投与の前に、（a）化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、および（b）アンドロゲン受容体（AR）阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。

30

【0096】

いくつかの実施形態では、AR阻害剤は、3,3'-ジインドリルメタン（DIM）、酢酸アビラテロン、ベキスロステリド、ピカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、AR阻害剤はエンザルタミドである。

40

【0097】

いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約1ヶ月間～約2年間の期間、対象に投与されてきた。

【0098】

いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、

50

治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約1ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約2ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約3ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約4ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約5ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約6ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約1年間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約18ヶ月間対象に投与されてきた。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、約2年間対象に投与されてきた。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象の前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、治療有効量のAR分解誘導剤の投与の前に、AR阻害剤に対する耐性を有している。

20

【0100】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、処置を必要としている対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞がAR阻害剤に対して耐性を有するようになった後に投与される。

【0101】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において使用するためのアンドロゲン受容体（AR）分解誘導剤も開示され、対象はグルココルチコイド受容体（GR）アンタゴニストおよびアンドロゲン受容体（AR）阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。

【0102】

本明細書では、対象における前立腺癌を処置する方法において使用するためのARV-110も開示され、対象は、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩、およびアンドロゲン受容体（AR）阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されている。

30

【0103】

1つの実施形態では、AR阻害剤は、3,3'-ジインドリルメタン（DIM）、酢酸アピラテロン、ベキスロステリド、ピカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンスステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせである。1つの実施形態では、AR阻害剤はエンザルタミドである。

【0104】

40

1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、AR分解誘導剤の投与の前に、GRの発現の上昇を示す。1つの実施形態では、対象における前立腺癌を含む1つ以上の細胞は、AR阻害剤に対する耐性を有している。1つの実施形態では、対象は、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤の投与前の約1ヶ月間～約2年間の期間、GRアンタゴニストおよびAR阻害剤を含む化学療法剤を事前に投与されてきた。1つの実施形態では、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に同時に投与される。1つの実施形態では、第2のGRアンタゴニストおよびAR分解誘導剤は、対象に連続して投与される。

【0105】

前立腺癌

50

前立腺癌は、米国の男性の癌による死亡の2番目に多い原因であり、米国人男性の約6人に1人が生涯において前立腺癌であると診察される。腫瘍の根絶を目指した処置は男性の30%で失敗する。

【0106】

いくつかの実施形態では、前立腺癌は、化学療法抵抗性の癌、放射線抵抗性の癌、抗アンドロゲン耐性または難治性の癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、再発した癌、持続性癌、または再発性の癌である。

【0107】

いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性の前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性去勢抵抗性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、去勢感受性前立腺癌である。

10

【0108】

いくつかの実施形態では、前立腺癌は、腺房腺癌、萎縮性細胞腫、泡沫状細胞腫、膠様癌、または印環細胞癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、腺管癌、移行上皮癌、尿路上皮癌、扁平上皮癌、カルチノイド、小細胞癌、肉腫癌、または肉腫様癌である。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、転移性去勢抵抗性前立腺癌、二重抵抗性の前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌、ホルモン抵抗性前立腺癌、アンドロゲン非依存性癌、またはアンドロゲン難治性癌である。

【0109】

いくつかの例では、抗アンドロゲンは、その初期段階中に前立腺癌の処置に有用である。いくつかの例では、前立腺癌細胞は、その増殖と生存に関してアンドロゲン受容体（AR）に依存する。前立腺癌患者の中には、単独で、または残余のテストステロンの効果に拮抗する抗アンドロゲンと組み合わせて、テストステロン産生をブロックする薬剤（例えば、GnRHアゴニスト）による処置によって物理的または化学的に去勢される患者もいる。

20

【0110】

いくつかの例では、前立腺癌は、ホルモン不応状態へ進行し、この状態下で、前立腺癌は継続的なアンドロゲン切除または抗アンドロゲン療法にもかかわらず進行する。継続的なアンドロゲン切除または抗アンドロゲン療法の存在下でもほとんどの患者が最終的には進行させるホルモン不応状態は、「去勢抵抗性」前立腺癌（CRPC）として知られている。CRPCはARの過剰発現に関係している。ARはほとんどの前立腺癌細胞において発現され、ARの過剰発現は前立腺癌細胞のアンドロゲン非依存性の成長にとって必要であり、十分なものである。アンドロゲン非依存性の成長の進行に起因するホルモン療法の失敗は、進行した前立腺癌の管理の成功にとって障害となるものである。

30

【0111】

CRPCのごく一部はARシグナル伝達の要件を回避するが、CRPCの大部分は、「アンドロゲン非依存性の前立腺癌」または「ホルモン難治性の前立腺癌」と頻繁に呼ばれるが、ARシグナル伝達に対するその系列依存性を保持する。

【0112】

アビラテロンおよびエンザルタミドなどのアンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達を標的とする近年承認された治療薬は、CRPCを処置するために利用されてきた。これらの成功にもかかわらず、こうした薬剤との反応の維持は、6～12か月以内に典型的に進行する獲得抵抗性によって制限される。二重抵抗性前立腺癌は、腫瘍細胞が去勢抵抗性となって、ARを過剰発現する（CRPCの特徴である）ことを特徴とする。しかしながら、細胞は、第2世代抗アンドロゲンで処置されるときは抵抗性のままである。二重抵抗性前立腺癌細胞は、腫瘍の増殖を阻害する際の第2世代抗アンドロゲンの有効性の欠如を特徴とする。

40

【0113】

癌細胞がアンドロゲン受容体（AR）を過剰発現する際に、抵抗性前立腺癌（例えば、

50

二重抵抗性および去勢抵抗性の前立腺癌)が生じる。細胞が第2世代抗アンドロゲンで処置される際に、AR標的遺伝子発現が阻害される。いくつかの例では、グルココルチコイド受容体(GR)によるシグナル伝達の増加は、抵抗性前立腺癌におけるアンドロゲン受容体シグナル伝達の阻害を補う。これらのAR標的遺伝子のサブセットの発現が回復されると、二重抵抗性前立腺癌が発症する。いくつかの例では、GR活性化は、この標的遺伝子活性化の原因である。いくつかの実施形態では、GR転写は、抵抗性前立腺癌(例えば、二重抵抗性および去勢抵抗性の前立腺癌)に罹りやすいまたはそれを患っている患者において活性化される。いくつかの例では、癌細胞におけるGRアップレギュレーションは、抗アンドロゲンに対する耐性を与える。

【0114】

いくつかの実施形態では、前立腺癌はAR分解誘導剤に対する耐性を有する。いくつかの実施形態では、前立腺癌はAR阻害剤に対する耐性を有する。

【0115】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、二重抵抗性および去勢抵抗性の前立腺癌を含む、処置を必要としている対象における前立腺癌を処置するためのGRアンタゴニスト(例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩)の使用について記載する。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は腫瘍GR発現を増加させた。いくつかの実施形態では、GR阻害剤はさらに、ARシグナル伝達阻害剤または抗アンドロゲンである。

【0116】

いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は、転移性の前立腺癌である。いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は、転移性去勢抵抗性前立腺癌である。いくつかの実施形態では、対象における前立腺癌は限局性高リスク前立腺癌、再発性前立腺癌、非転移性CRPC(nmCRPC)、非転移性去勢感受性前立腺癌、または転移性去勢感受性前立腺癌である。

【0117】

さらなる組み合わせ

いくつかの実施形態では、GRアンタゴニスト(例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩)およびAR分解誘導剤は、1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて使用される。

【0118】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤、1つ以上の化学療法剤、および1つ以上の免疫療法剤、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上のアンドロゲン受容体阻害剤は、3,3'-ジインドリルメタン(DIM)、酢酸アビラテロン、ベキスロステリド、ピカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、アパルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、およびツロステリド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される。

【0119】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、ARシグナル伝達阻害剤または抗アンドロゲンである。特定の実施形態では、ARシグナル伝達阻害剤はARアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、第2または追加の治療剤は、フィナステリド、デュタステリド、アルファトラジオール、酢酸シプロテロン、スピロノラクトン、ダナゾール、ゲストリノン、ケトコナゾール、酢酸アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、ダナゾール、ゲストリノン、ダナゾール、シンバスタチン、アミノグルテチミド、アトルバスタチン、シンバスタチン、プロゲステロン、酢酸シプロテロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロマジノン、スピロノラクトン、ドロスピレノン、エストラジオール、エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、コンジュゲート化ウマエストロゲン、ブセレリン、デスロレリン、ゴナドレ

10

20

30

40

50

リン、ゴセレリン、ヒストレリン、リュープロレリン、ナファレリン、トリプトレリン、アバレリックス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、またはそれらの任意の組み合わせ、もしくはこれらの任意の塩から選択される。いくつかの実施形態では、第2または追加の治療剤は、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、酢酸シプロテロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロマジノン、スピロノラクトン、カンレノン、ドロスピレノン、ケトコナゾール、トピルタミド、シメチジン、またはそれらの任意の組み合わせ、もしくはこれらの任意の塩から選択される。いくつかの実施形態では、ARシグナル伝達阻害剤は、3, 3'-ジインドリルメタン (DIM)、酢酸アピラテロン、アパルタミド、ダロルタミド、ベキスロステリド、ピカルタミド、デュタステリド、エプリステリド、エンザルタミド、フィナステリド、フルタミド、イゾンステリド、ケトコナゾール、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、ニルタミド、メゲストロール、ステロイド性抗アンドロゲン、ツロステリド、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、ARシグナル伝達阻害剤は、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、またはメゲストロールである。いくつかの実施形態では、ARシグナル伝達阻害剤はアパルタミドである。他の実施形態では、ARシグナル伝達阻害剤はエンザルタミドである。

10

【0120】

いくつかの実施形態では、抗癌剤は、ミトキサントロン、エストラムスチン、エトポシド、ビンブラスチン、カルボプラチン、ビノレルビン、パクリタキセル、ダウノマイシン、ダルビシン、エピルビシン、ドセタキセル、カバジタキセル、またはドキソルビシンである。いくつかの実施形態では、抗癌剤は、パクリタキセル、ダウノマイシン、ダルビシン、エピルビシン、ドセタキセル、カバジタキセル、またはドキソルビシンである。いくつかの実施形態では、追加の抗癌剤はドセタキセルである。

20

【0121】

グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニスト

前立腺癌を処置する方法が本明細書に開示され、グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストは選択的なGRアンタゴニストである。前立腺癌を処置する方法が本明細書に開示され、グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストは非選択的なGRアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストは、ミフェプリストン、酢酸シプロテロン、レコリラント (CORT125134)、エキシコリラント (CORT125281)、ミリコリラント (CORT118335)、CORT113176、CORT108297、PT150 (旧Org 34517)、PT157、またはPT162である。

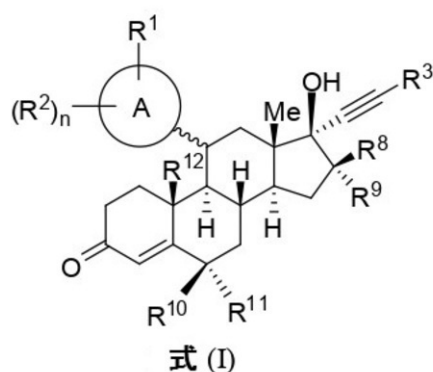
30

【0122】

いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であり、

【0123】

【化5】



40

式中、

50

環 A はヘテロアリールまたはアリールであり、

R^1 は $-NR^4 R^5$ であり、

R^2 はそれぞれ独立して、 $-NR^4 R^5$ 、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-OH$ 、任意選択で置換されたアルキル、またはハロアルキルであり、

R^3 は任意選択で置換された C_{2-8} アルキル、ハロ、ハロアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 $-Si(R^6)_3$ 、 $-OR^6$ 、または $-S(O)_2 R^7$ であり、

R^4 は C_{2-8} アルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり、

R^5 は $-H$ 、任意選択で置換されたアルキル、またはハロアルキルであり、

あるいは、 R^4 と R^5 は、それらが結合している N 原子と一体となって、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R^4 と R^5 はそれぞれ独立して、 $-H$ 、任意選択で置換されたアルキル、またはハロアルキルであり、

あるいは、 R^4 と R^5 は、それらが結合している N 原子と一体となって、任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R^6 はそれぞれ独立して、任意選択で置換されたアルキルまたはハロアルキルであり、

R^7 は任意選択で置換されたアルキルまたはハロアルキルであり、

R^8 と R^9 はそれぞれ独立して、 $-H$ 、任意選択で置換されたアルキル、ハロアルキル、またはハロであり、

R^{10} と R^{11} はそれぞれ独立して、 $-H$ 、任意選択で置換されたアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、

R^{12} は水素、任意選択で置換されたアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはハロであり、

n は 0、1、または 2 である。

【0124】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{12} は C_{1-6} アルキルまたは水素である。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{12} はメチルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{12} は H である。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、環 A はフェニルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は C_{2-8} アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は C_{3-6} アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は C_{2-4} アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はエチル、i-プロピル、または t-ブチルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は $-H$ 、任意選択で置換されたアルキル、またはハロアルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は $-H$ またはアルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は C_{1-6} アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、n は 0 または 1 である。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 はそれぞれ独立してハロである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は任意選択で置換された C_{2-8} アルキル、ハロアルキル、または任意選択で置換されたシクロアルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は C_{4-8} アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 と R^9 は $-H$ である。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{10} と R^{11} はそれぞれ $-H$ である。

【0125】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式 (Ia) の構造を有する。

【0126】

10

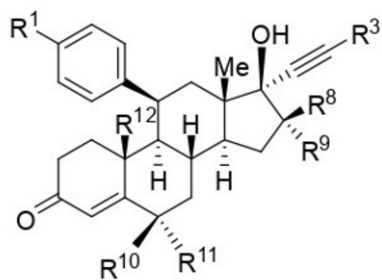
20

30

40

50

【化 6】



式 (Ia).

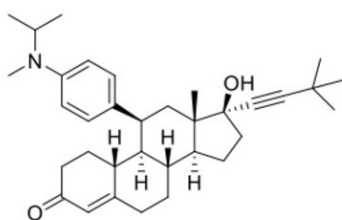
10

【 0 1 2 7】

いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストは化合物 1

【 0 1 2 8】

【化 7】



20

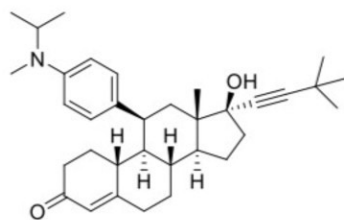
または、その薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 2 9】

いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストは化合物 1

【 0 1 3 0】

【化 8】



30

である。

【 0 1 3 1】

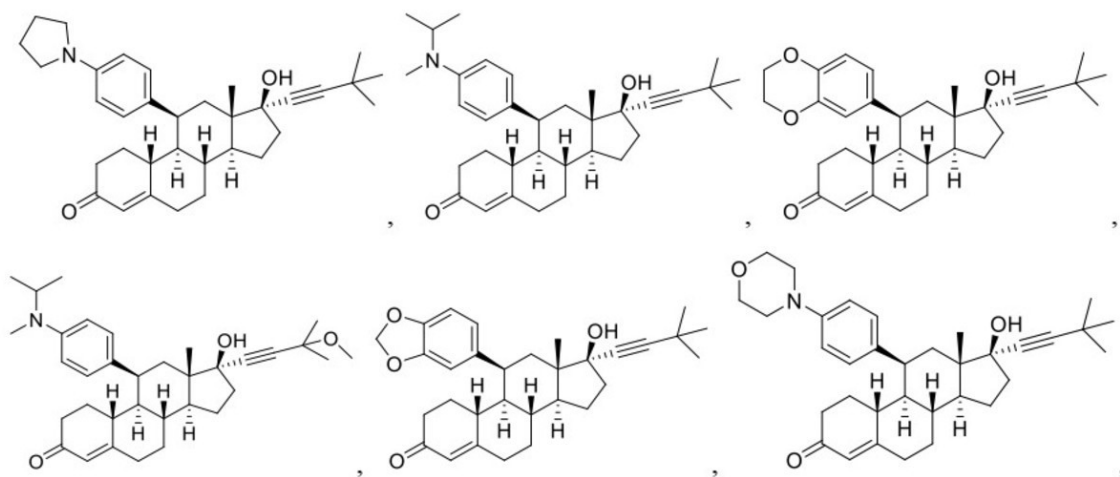
いくつかの実施形態では、GRアンタゴニストは

【 0 1 3 2】

40

50

【化 9 - 1】



10

【 0 1 3 3】

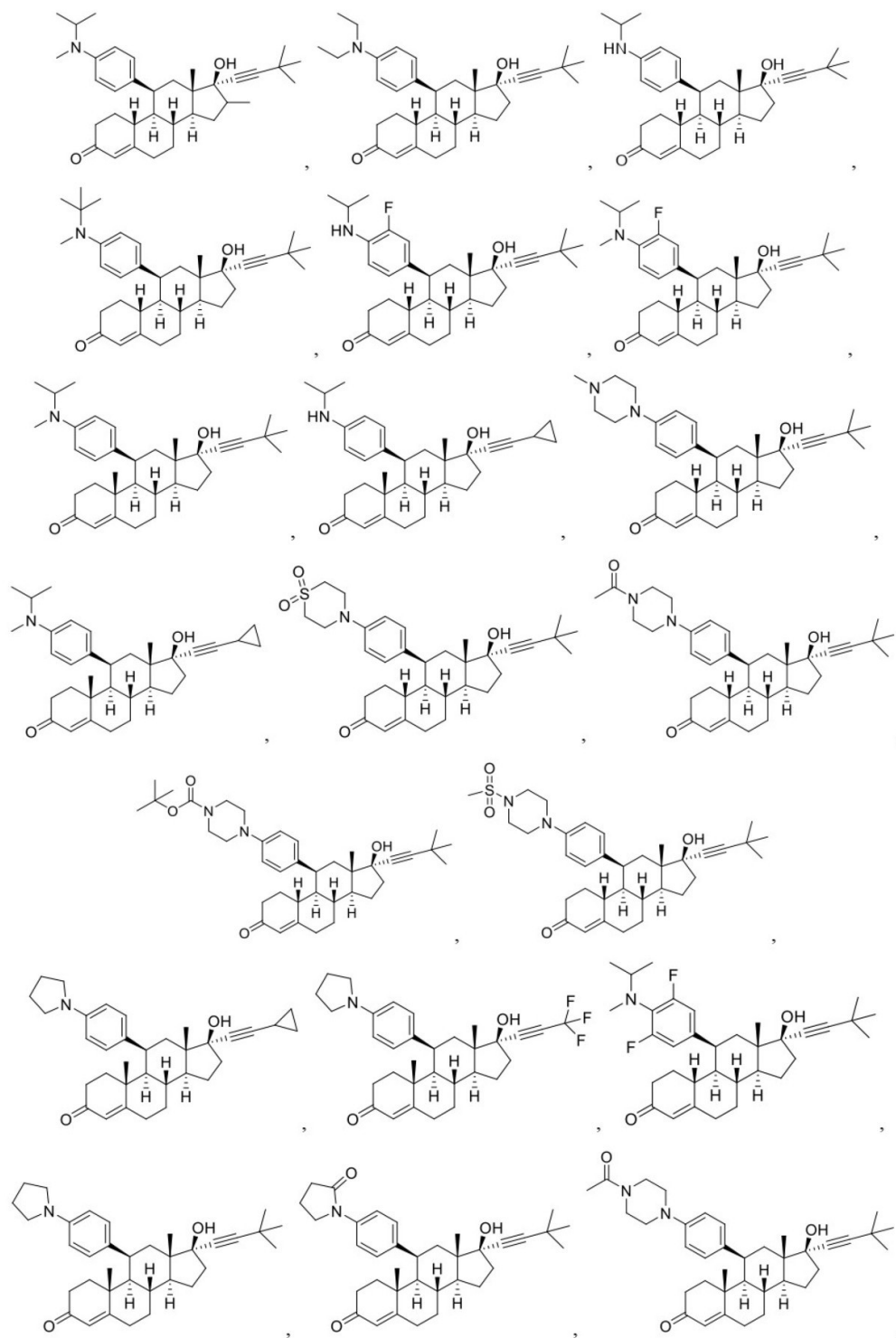
20

30

40

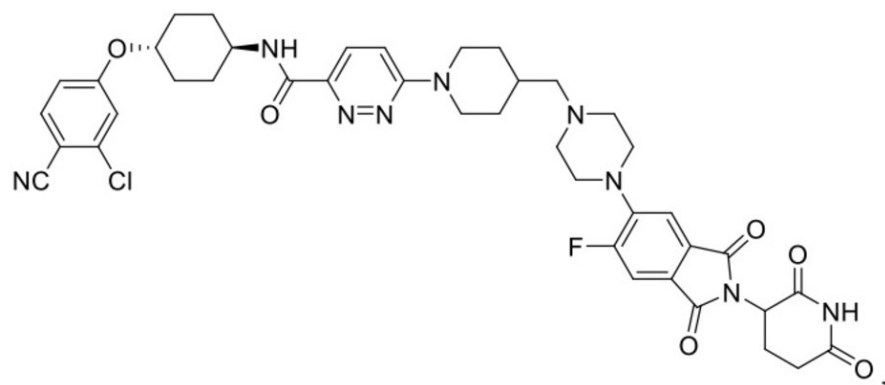
50

【化 9 - 2】



【 0 1 3 4】

【化 1 1】



10

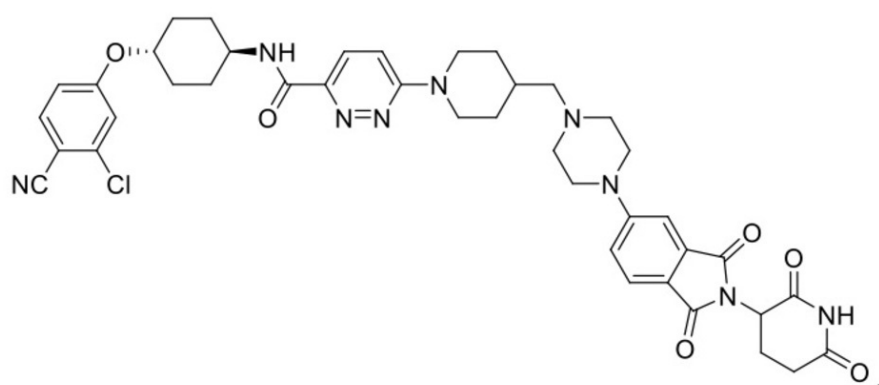
あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【0 1 4 0】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、

【0 1 4 1】

【化 1 2】



20

あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

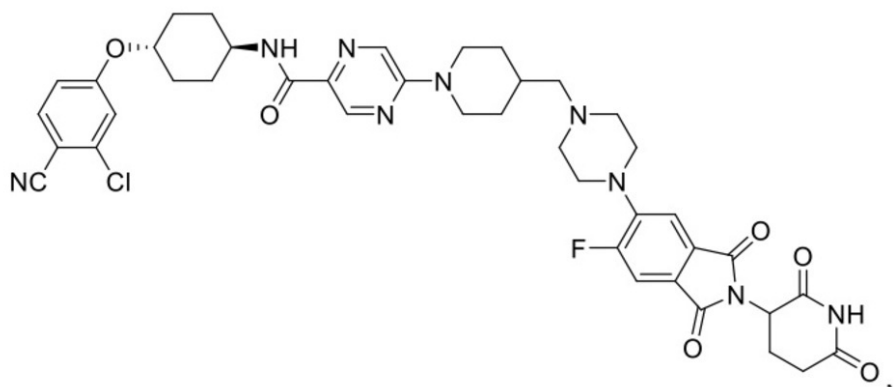
30

【0 1 4 2】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、

【0 1 4 3】

【化 1 3】



40

あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

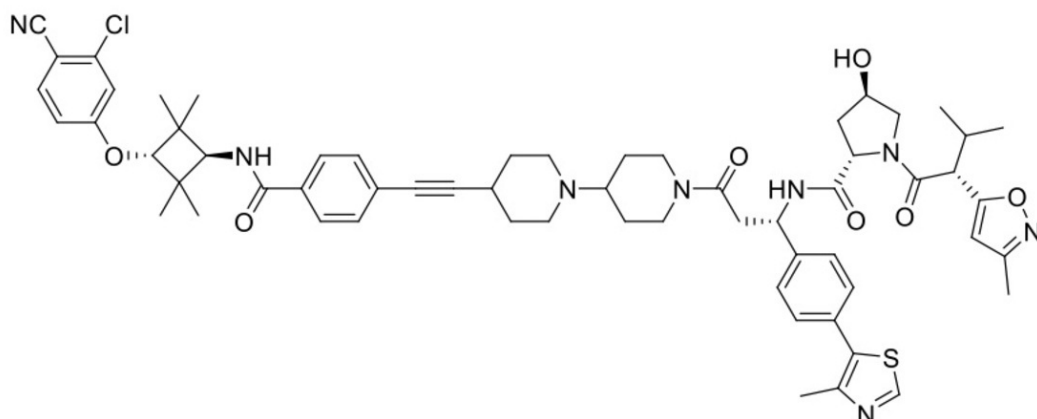
【0 1 4 4】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、

【0 1 4 5】

50

【化 1 4】



10

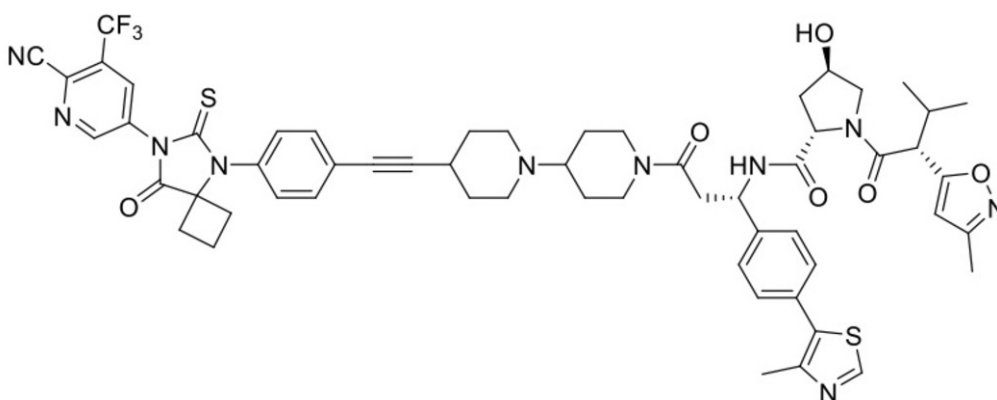
あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【0 1 4 6】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、

【0 1 4 7】

【化 1 5】



20

30

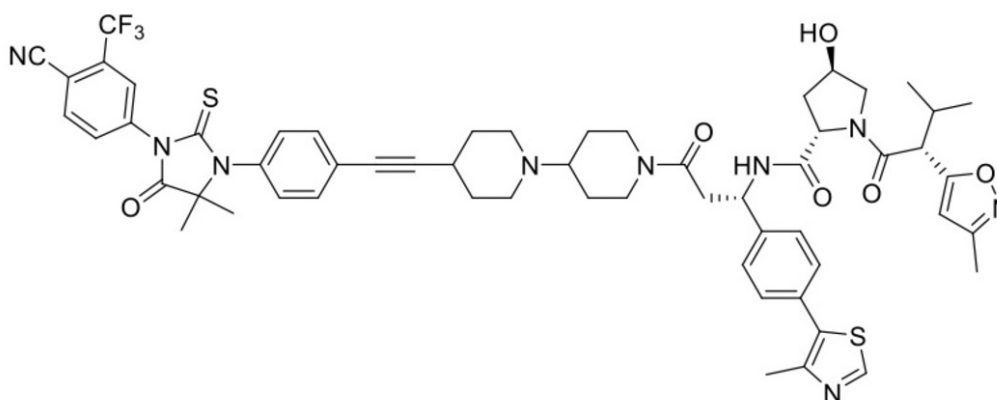
あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【0 1 4 8】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、

【0 1 4 9】

【化 1 6】



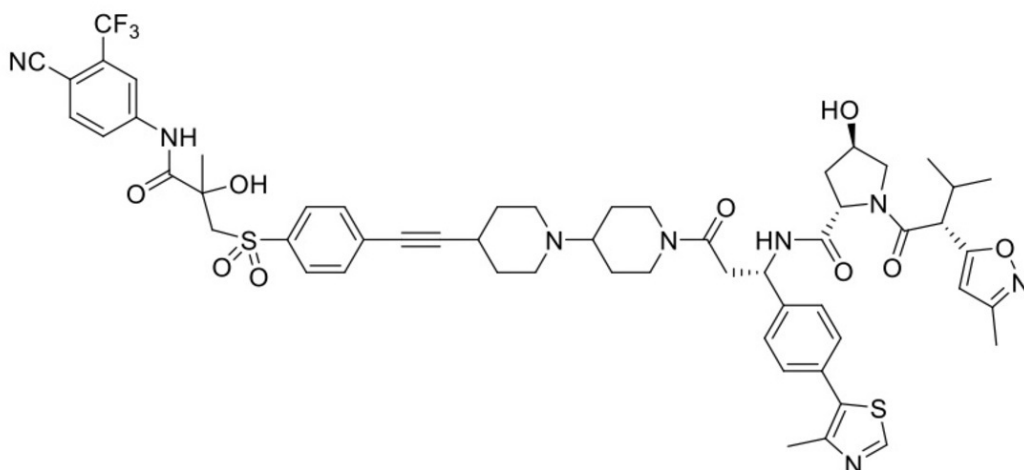
40

あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【0 1 5 0】

50

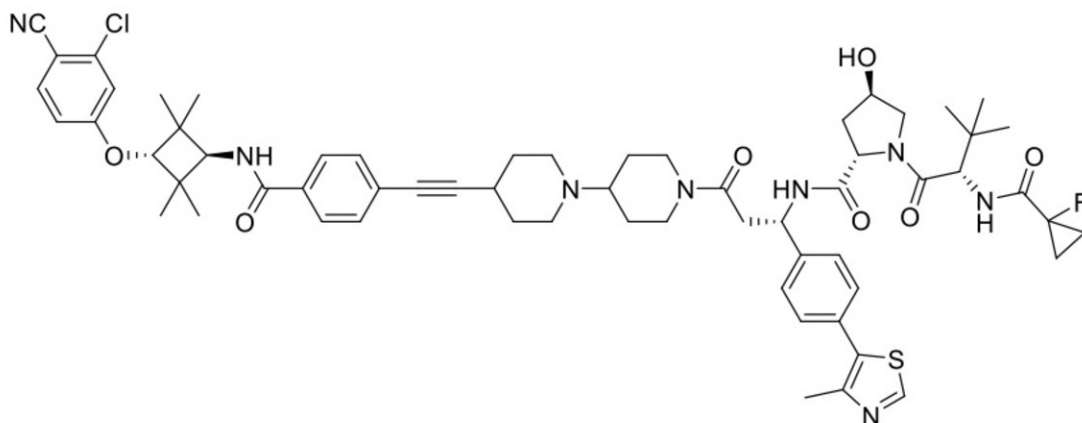
いくつかの実施形態では、A R 分解誘導剤は、
 【 0 1 5 1 】
 【 化 1 7 】



10

あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

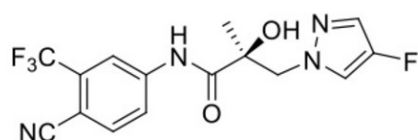
【 0 1 5 2 】
 いくつかの実施形態では、A R 分解誘導剤は、
 【 0 1 5 3 】
 【 化 1 8 】



30

あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【 0 1 5 4 】
 いくつかの実施形態では、A R 分解誘導剤は、
 【 0 1 5 5 】
 【 化 1 9 】



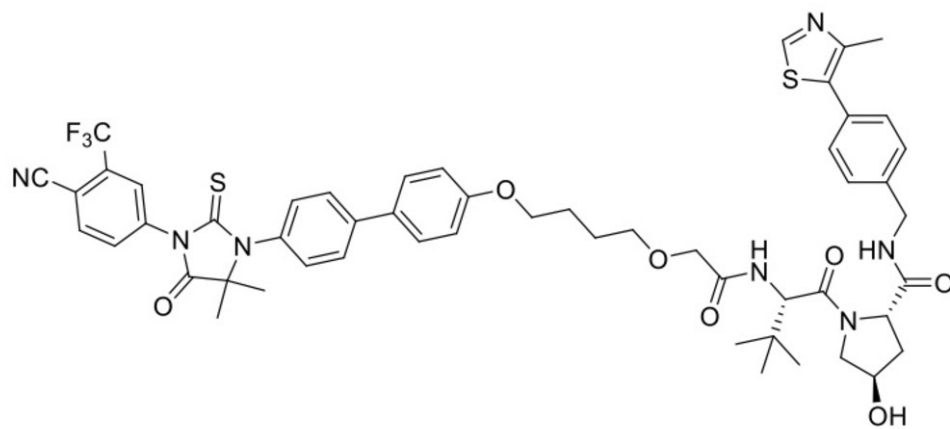
40

あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【 0 1 5 6 】
 いくつかの実施形態では、A R 分解誘導剤は、
 【 0 1 5 7 】

50

【化 2 0】



10

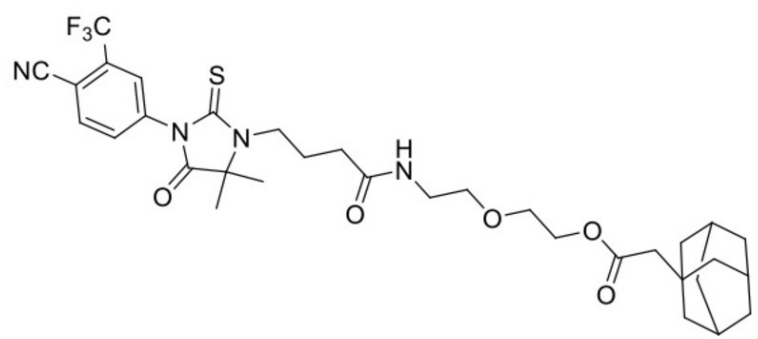
あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【0158】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、

【0159】

【化 2 1】



20

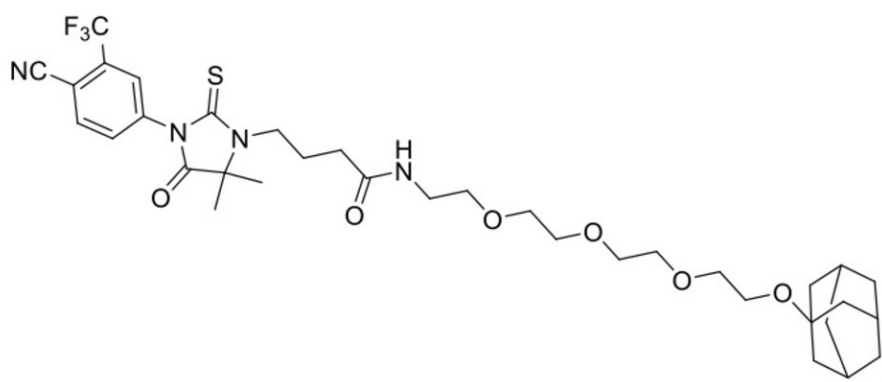
あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【0160】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、

【0161】

【化 2 2】



40

あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

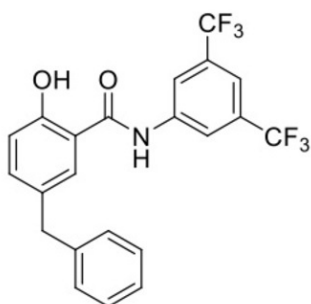
【0162】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、

【0163】

50

【化 2 3】



10

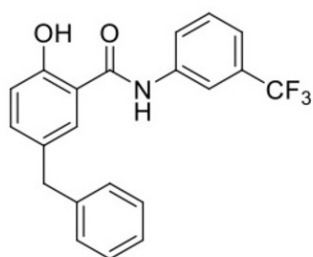
あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【0164】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤はf、

【0165】

【化 2 4】



20

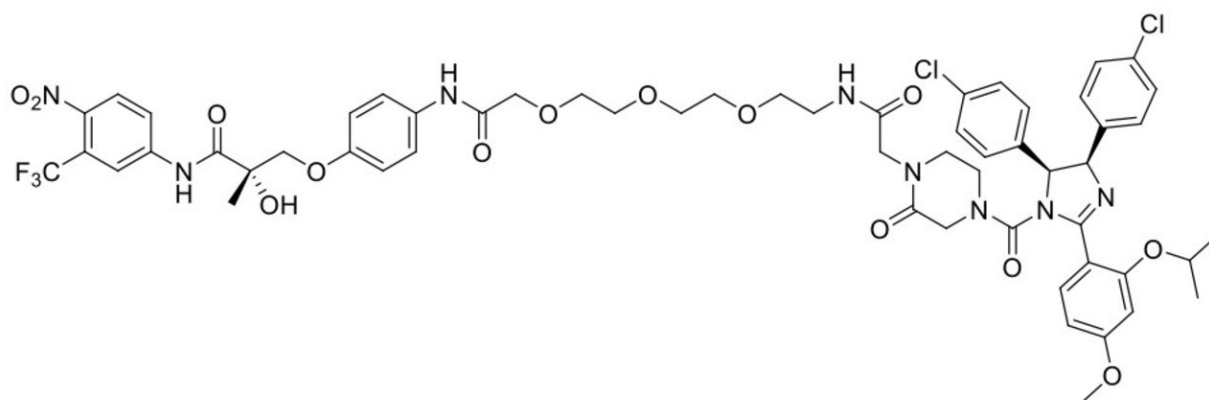
あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【0166】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は、

【0167】

【化 2 5】



40

あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

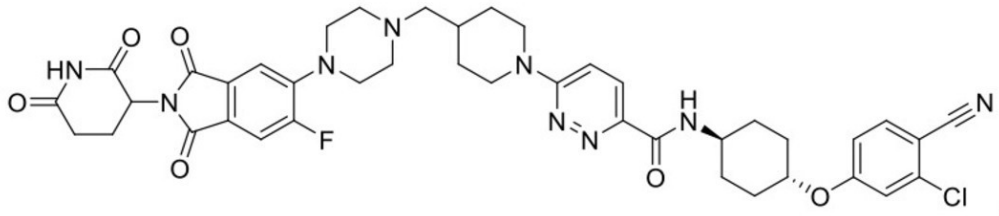
【0168】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤はARV-110

【0169】

50

【化 2 6】



あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である。

【0170】

10

投薬と投与

1つの態様では、本明細書に記載される組成物は、前立腺癌の処置のために使用される。加えて、そのような処置を必要としている対象における前立腺癌を処置するための方法は、前記対象への治療有効量の組成物の投与を含む。

【0171】

適切な剤形としては、例えば、液体、懸濁液、再構成用の粉末、錠剤、丸剤、サッシェ、あるいは硬ゼラチンまたは軟ゼラチンのカプセルを含む（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))を参照）。

20

【0172】

本明細書に記載される組成物の用量は任意の適切な方法によって決定され得る。GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤に対する最大耐量（MTD）および最大応答用量（MRD）は、本明細書に記載される実施例と同様に、確立された動物とヒトの実験プロトコルを介して決定され得る。例えば、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）およびAR分解誘導剤の毒性および治療有効性は、限定されないが、LD50（集団の50%に致死的な用量）とED50（集団の50%で治療上有効な用量）を決定することを含む、細胞培養物または実験動物における標準的な製薬手順によって決定され得る。毒性効果と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、LD50とED50との間の比率として表され得る。細胞培養アッセイと動物研究から得られたデータは、ヒトで使用される一連の用量を製剤化するのに使用可能である。こうした化合物の用量は、最小限の毒性を有するED50を含む一連の循環濃度内に位置するのが好ましい。用量は、使用された剤形と利用された投与経路に依存してこの範囲内で変動することがある。最大反応量または最大耐量のパーセントとして表わされる追加の相対用量は、プロトコルを介して容易に得られる。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）は、1日当たり約10mg～500mgの量で投与される。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は1日当たり約10mg～1000mgの量で投与される。

【0174】

40

いくつかの実施形態では、このような量に相当するGRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）製剤の量は、特定の塩または形態、疾患状態およびその重症度、処置を必要としている対象または宿主の独自性（例えば、年齢、体重、性別）などの因子に依存して変動するが、それにもかかわらず、例えば、投与されている特定の薬剤、液体製剤のタイプ、処置されている疾病、および処置されている対象または宿主を含む症例を取り囲む特定の環境に応じて決定され得る。

【0175】

いくつかの実施形態では、このような量に相当するAR分解誘導剤またはその薬学的に許容可能な塩の製剤の量は、特定の塩または形態、疾患状態およびその重症度、処置を必要としている対象または宿主の独自性（例えば、年齢、体重、性別）などの因子に依存し

50

て変動するが、それにもかかわらず、例えば、投与されている特定の薬剤、液体製剤のタイプ、処置されている疾病、および処置されている対象または宿主を含む症例を取り囲む特定の環境に応じて決定され得る。

【0176】

予防的な適用において、本明細書に記載される組成物は、前立腺癌の影響を受け易いか、さもなければそのリスクのある患者に投与される。このような量は、「予防的に有効な量または用量」とであると定義される。この用途では、正確な量は、患者の年齢、健康状態、体重などによっても変わる。患者に使用されるとき、この用途に有効な量は、特定の疾患を進行させるリスクまたはその疾患を進行させやすいこと、以前の治療、患者の健康状態、および組成物に対する反応、ならびに処置を行う医師の判断に依存する。

10

【0177】

患者の疾病が改善されない特定の実施形態では、医師の裁量によって、本明細書に記載される組成物の投与は、患者の疾患の症状を改善するためか、さもなければ制御または制限するために、長期にわたって、つまり、患者の生存期間全体を含む長期間、投与される。他の実施形態において、組成物の投与は疾患の完全なまたは部分的な反応が生じるまで続く。

【0178】

いくつかの実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）は、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）は、1日2回投与される。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）は、1日3回投与される。

20

【0179】

いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は1日1回投与される。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は1日に2回投与される。いくつかの実施形態では、AR分解誘導剤は1日に3回投与される。

【0180】

いくつかの実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および／あるいはAR分解誘導剤は、絶食状態である対象に投与される。絶食状態は、特定の期間にわたって断食または絶食している対象を指す。一般的な絶食期間は、食物なしで少なくとも4時間、少なくとも6時間、少なくとも8時間、少なくとも10時間、少なくとも12時間、少なくとも14時間、および少なくとも16時間を含む。いくつかの実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および／あるいはAR分解誘導剤は、少なくとも8時間絶食状態である対象に投与される。他の実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および／あるいはAR分解誘導剤は、少なくとも10時間絶食状態である対象に投与される。さらに他の実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および／あるいはAR分解誘導剤は、少なくとも12時間絶食状態である対象に投与される。他の実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および／あるいはAR分解誘導剤は、一晩中絶食状態だった対象に投与される。

30

40

【0181】

他の実施形態では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および／あるいはAR分解誘導剤は、摂食状態である対象に投与される。摂食状態は、食物を摂取しているまたは食事をとっている対象を指す。特定の実施形態では、組成物は、食事の5分後、食事の10分後、食事の15分後、食事の20分後、食事の30分後、食事の40分後、食事の50分後、食事の1時間後、または食事の2時間に、摂食状態の対象に投与される。特定の例では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはその薬学的に許容可能な塩）および／あるいはAR分解誘導剤は、食事の30分後の摂食状態の対象に投与される。他の例では、GRアンタゴニスト（例えば、化合物1またはそ

50

の薬学的に許容可能な塩) および／あるいは A R 分解誘導剤は、食事の 1 時間後の摂食状態の対象に投与される。またさらなる実施形態では、G R アнтаゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) は、食物とともに対象に投与される。

【0182】

いくつかの例では、本明細書に記載される方法は、各サイクル間に休止期間を設けた規則的なスケジュールで繰り返される複数のサイクルで、G R アнтаゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) を含む組成物と製剤を、A R 分解誘導剤と組み合わせて、処置を必要としている対象または患者に投与する工程をさらに含む。例えば、いくつかの例では、処置が 1 週間与えられ、その後、3 週間の休息が与えられて、1 つの処置サイクルである。

10

【0183】

処置サイクルの長さは、与えられている処置に依存する。いくつかの実施形態では、処置サイクルの長さは 2 ～ 6 週間の範囲である。いくつかの実施形態では、処置サイクルの長さは 3 ～ 6 週間の範囲である。いくつかの実施形態では、処置サイクルの長さは 3 ～ 4 週間の範囲である。いくつかの実施形態では、処置サイクルの長さは 3 週間 (または 21 日) である。いくつかの実施形態では、処置サイクルの長さは 4 週間 (28 日) である。いくつかの実施形態では、処置サイクルの長さは 5 6 日である。いくつかの実施形態では、処置サイクルは 1、2、3、または 4 週間続く。いくつかの実施形態では、処置サイクルは 3 週間続く。いくつかの実施形態では、処置サイクルは 4 週間続く。各サイクル内でスケジュールを組まれた処置投与の回数は与えられている薬物によっても変わる。

20

【0184】

いくつかの実施形態では、G R アнтаゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および／あるいは A R 分解誘導剤は、処置を必要としている対象に同時に投与される。いくつかの実施形態では、G R アнтаゴニスト (例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容可能な塩) および／あるいは A R 分解誘導剤は、処置を必要としている対象に連続して投与される。

【0185】

キットおよび製品

特定の実施形態では、本明細書に記載される 1 つ以上の方法および組成物とともに使用されるキットおよび製品が本明細書で開示される。このようなキットは、バイアル、チューブなどの 1 つ以上の容器を収容するために仕切られた運搬装置、パッケージ、または容器を含み、容器の各々は、本明細書に記載されている方法で使用される別の要素の 1 つを含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、注射器、および試験管を含む。1 つの実施形態では、容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成される。

30

【0186】

キットは典型的には、内容物および／または使用説明書を列挙するラベルと、使用説明書を備えた添付文書とを含んでいる。説明書のセットも通常含まれる。

【0187】

1 つの実施形態では、ラベルは容器上にあるか、容器に付随する。1 つの実施形態では、ラベルは、ラベルを形成する文字、数字、または他の記号が、容器自体に付けられるか、成型されるか、またはエッチングされるときには容器上にあり、ラベルは、容器をさらに保持するレセプタクルまたは運搬装置内に存在するときには、例えば、添付文書として、容器に付随する。1 つの実施形態では、ラベルは、内容物が特定の治療用途に用いられるべきものであるということを示すために使用される。ラベルは、例えば、本明細書に記載される方法などで、内容物の使用方法も示している。

40

【0188】

特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含む 1 つ以上の単位剤形を含むパックまたはディスペンサー装置で提示される。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属ホイルまたはプラスチックホイルを含む。1 つの実施形態では、パックまたはディスペンサー装置には、投与のための説明書が添付してある。1 つの実施形

50

態では、パックまたはディスペンサーには、医薬品の製造、使用、または販売を管理する政府機関によって規定された形態の容器に付属する通知書も添付してあり、この通知書は、ヒトまたは動物への投与のための薬物の形態に関して政府機関の承認を反映するものである。このような通知書は、例えば、薬物または承認された添付文書に関して、米国食品医薬品局により承認されたラベルである。1つの実施形態では、適合する医薬担体で製剤化される本明細書で提供される化合物を含む組成物も調製され、適切な容器に入れられ、示された疾病の処置のためにラベルが付けられる。

【0189】

本明細書では、(i) グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストと、(ii) アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤と、処置を必要としている対象における前立腺癌を処置するために (i) グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよび (ii) アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤を使用するための説明書を含む添付文書とを含むキットが開示される。

10

【0190】

本明細書では、処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する際に使用するための (i) グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストおよび (ii) アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤と、前立腺癌を含む細胞の1つ以上においてグルココルチコイド受容体 (GR) の発現を測定し、前立腺癌を含む細胞の1つ以上が GR の発現レベルの増加を示す場合に、(i) グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストと (ii) アンドロゲン受容体 (AR) 分解誘導剤を使用する説明書を含む添付文書とを含むキットが開示される。

20

【0191】

本明細書では、処置を必要としている対象における前立腺癌を処置する際に使用するためのグルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストと、前立腺癌を含む細胞の1つ以上においてグルココルチコイド受容体 (GR) の発現を測定し、前立腺癌を含む細胞の1つ以上が GR の発現レベルの増加を示す場合に、グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストを使用する説明書を含む添付文書とを含むキットが開示される。いくつかの実施形態では、処置を必要としている対象は、一定期間アンドロゲンアンタゴニスト (AR) 分解誘導剤を事前に投与されたことがある。いくつかの実施形態では、一定期間は約1ヶ月～約2年間である。

30

【0192】

定義

本明細書および添付の請求項において使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明確に他に指定していない限り、複数の指示対象を含む。ゆえに、例えば、「薬剤」への言及は複数のこのような薬剤を含み、「細胞」への言及は1つ以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に知られている同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されているとき、範囲のすべての組み合わせと部分的な組み合わせ、およびその中の具体的な実施形態は包含されるように意図されている。「約 (about)」という用語は、数または数の範囲を指すとき、参照される数または数の範囲が、実験のばらつきの範囲内（または統計学的な実験誤差内）の近似値であり、したがって、数または数の範囲が、例によっては、記載される数または数の範囲の1%～15%で変動することを意味する。「含むこと」（および、「含む (comprise) または (comprises)」）、あるいは「有すること (having) 」または「含むこと (including) 」などの関連する用語）という用語は、他の特定の実施形態では、例えば、本明細書に記載される任意の物質の組成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載される特徴「からなる (consist of) 」または「から本質的になる (consist essentially of) 」ことを排除することを意図するものではない。

40

【0193】

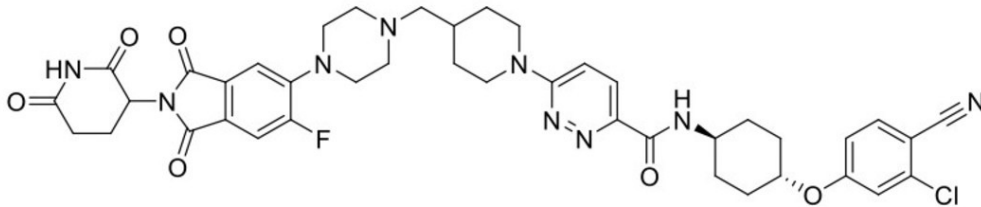
本明細書で使用されるように、「ARV-110」という用語は、以下の構造を有し、

50

化学名：N－[トランス－4－（3－クロロ－4－シアノフェノキシ）シクロヘキシル]－6－[4－[[4－[2－（2，6－ジオキソ－3－ピペリジニル）－6－フルオロ－2，3－ジヒドロ－1，3－ジオキソ－1H－イソインドール－5－イル]－1－ピペラジニル]メチル]－1－ピペリジニル]－3－ピリダジンカルボキサミドを有する化合物（Chemical Abstracts Registry No. 2222112－77－6）を意味する。ARV－110化合物は、当業者に公知の方法、例えば、2018年4月12日に公開された米国特許出願公開第US2018／0099940A1号（この内容はそのような目的のために参照により本明細書に組み込まれる）に記載される方法によって調製されてもよい。

【0194】

【化27】



【0195】

本明細書で使用されるように、「治療薬」という用語は、患者の望ましくない疾病または疾患を処置、根絶、回復、予防、または改善するために利用される薬剤を意味する。

【0196】

治療薬と併用して使用されるとき「投与すること（Administering）」は、治療薬を全身または局所的に、例えば、直接、標的組織中または標的組織上など投与すること、あるいは治療薬が、標的とされる組織に肯定的に影響するように、患者に治療薬を投与することを意味する。したがって、本明細書で使用されるように、「投与する」という用語は、本明細書に記載される組成物と併用して使用されるときに、限定されないが、組成物を標的組織内または標的組織上に提供すること、治療薬が標的組織または細胞に到達するように、例えば、経口投与によって組成物を患者に全身的に提供することを含む。組成物を「投与する」ことは、注射、局所投与、および経口投与または他の方法によって、単独でまたは他の既知の技術と組み合わせて達成され得る。

【0197】

本明細書に使用されるように、「動物」という用語は、限定されないが、ヒト、ならびに、野生動物、家庭内動物、および家畜などのヒト以外の脊椎動物を含む。本明細書で使用されるように、「患者」、「対象」、および「個体」という用語は、本明細書に記載されるような特定の疾病が生じる可能性がある生物を含むように意図されている。例としては、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、およびそのトランスジェニック種が挙げられる。好ましい実施形態では、患者は霊長類である。特定の実施形態では、霊長類または対象はヒトである。特定の例において、ヒトは大人である。特定の例において、ヒトは子供である。さらなる例において、ヒトは12歳未満である。特定の例において、ヒトは老人である。他の例において、ヒトは60歳以上である。対象の他の例としては、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、およびウシなどの実験動物が挙げられる。実験動物は、障害（例えば、高血圧の病状を抱えるトランスジェニックマウス）の動物モデルであり得る。

【0198】

「薬学的に許容可能な」によって、担体、希釈剤、または賦形剤は、製剤の他の成分と適合性がなければならず、そのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。

【0199】

「医薬組成物」という用語は、少なくとも1つの活性成分を含む組成物を意味し、それによって組成物は、哺乳動物（例えば、限定されないが、ヒト）における指定された効果

10

20

30

40

50

的な結果のための調査に適用可能である。当業者は、活性成分が当業者の必要性に基づいて所望の効果的な結果を有しているか否かを決定するのに適切な技術を理解して認識するであろう。

【0200】

本明細書で使用されるような、「治療有効量」または「有効量」は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって求められている、組織、系、動物、個体、またはヒトにおける生体反応または医学的反応を引き出す、活性化合物または医薬品の量を指し、これは、以下の1つ以上を含む：（1）疾患を予防すること、例えば、疾患、疾病、または障害の傾向はあるが、疾患の病状または総体的症状をまだ経験していないか、示していない個体において、疾患、疾病、または障害を予防すること、（2）疾患を阻害すること、例えば、疾患、疾病または障害の病状または総体的症状を経験しているか、示している個体において、疾患、疾病、または障害を阻害すること（すなわち、病状および／または総体的症状のさらなる進行を止めること）、および（3）疾患を回復させること、例えば、疾患、疾病、または障害の病状または総体的症状を経験しているか、示している個体において、疾患、疾病、または障害を回復すること（すなわち、病状および／または総体的症状を覆すこと）。

10

【0201】

本明細書で使用されるような「処置する（treat）」、「処置された（treated）」、「処置（treatment）」、あるいは「処置すること（treating）」という用語は、実施形態によっては治療的処置、または他の実施形態では予防的または防止的な手段の両方を指し、ここで、目的は、望ましくない生理学的な疾病、障害、または疾患を予防または低下（減少）させるか、有益なまたは望ましい臨床結果を得ることである。本明細書に記載される目的のために、有益なまたは望ましい臨床結果としては、限定されないが、症状の緩和、疾病、障害、または疾患の程度の減少、疾病、障害、または疾患の状態の安定化（つまり、悪化しないこと）、疾病、障害、または疾患の発症を遅らせること、あるいは進行を遅らせること、疾病、障害、または疾患状態の改善、および、検出可能であれ検出不可能であれ、緩解（部分的でも全体でも）、あるいは、疾病、障害、または疾患の亢進であれ、改善を含む。処置は過剰なレベルの副作用のない臨床的に有意な反応を誘発することを含む。処置はさらに、処置を受けない場合の予想される生存時間と比較して、生存時間を延ばすことを含む。処置の予防的な利点は、疾病の予防、疾病の進行を遅らせること、疾病の安定化、または疾病の発生率の低下を含む。本明細書で使用されるように、「処置する（treat）」、「処置された（treated）」、「処置（treatment）」、または「処置すること（treating）」は、実施形態によっては、予防を含む。

20

30

【0202】

本明細書で使用されるように、「抵抗性の」という用語は、投与された（例えば、AR分解誘導剤またはAR阻害剤）処置にもはや反応性ではない癌を指す対象における癌、または癌を含む1つ以上の細胞が、特定の処置モダリティに対して抵抗性を有するようになったかどうかの決定は、当業者に公知の方法によって行うことができる。例えば、対象における癌、または対象における癌を含む1つ以上の細胞の応答性、または場合によっては非応答性は、前立腺特異抗原（PSA）レベルの測定（例えば、前立腺癌ワーキンググループ（Prostate Cancer Working Group）3（PCWG3）基準を参照）、腫瘍サイズの増加または減少、固形腫瘍の反応評価基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）（RECIST応答）の使用（例えば、RECIST v1.1の記載については、Schwartz, et. al., Eur. J. Cancer, July 2016, vol. 62, pp. 132-137を参照）、または無増悪生存期間によって評価可能である。

40

【0203】

「アルキル」とは直鎖または分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指し、これは完全飽和または不飽和であり得、1～約10の炭素原子、または1～6の炭素原子を有し得る。飽和

50

炭化水素モノラジカルの例としては、限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2, 2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2, 2-ジメチル-1-ブチル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミル、およびヘキシル、ならびに、ヘプチル、オクチルなどのより長いアルキル基が挙げられる。本明細書に現われる場合は常に、「C₁-C₆アルキル」などの数値範囲は、アルキル基が、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子、4つの炭素原子、5つの炭素原子、または6つの炭素原子からなることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルキル」という用語の出現も包含している。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₉アルキル、C₁-C₈アルキル、C₁-C₇アルキル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₅アルキル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₃アルキル、C₁-C₂アルキル、またはC₁アルキルである。アルキルが不飽和の直鎖または分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指す場合、それは「アルケニル」または「アルキニル」として知られている。アルケニルは、二重結合に関してシスまたはトランスの立体構造のいずれかであり得、両方の異性体を含むものと理解されなければならない。アルケニルの例としては、限定されないが、エテニル (-CH=CH₂)、1-プロペニル (-CH₂CH=CH₂)、イソプロペニル [-C(CH₃)=CH₂]、ブテニル、1, 3-ブタジエニルなどが挙げられる。本明細書に現われる場合は常に、「C₂-C₆アルケニル」などの数値範囲は、アルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルケニル」という用語の出現も包含している。いくつかの実施形態では、アルケニルは、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₉アルケニル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₇アルケニル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₅アルケニル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₃アルケニル、またはC₂アルケニルである。アルキニルの例としては、限定されないが、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1, 3-ブタジイニルなどが挙げられる。本明細書に現われる場合は常に、「C₂-C₆アルキニル」などの数値範囲は、アルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルキニル」という用語の出現も包含している。いくつかの実施形態では、アルキニルは、C₂-C₁₀アルキニル、C₂-C₉アルキニル、C₂-C₈アルキニル、C₂-C₇アルキニル、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₅アルキニル、C₂-C₄アルキニル、C₂-C₃アルキニル、またはC₂アルキニルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルキル基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはハロゲンで任意選択で置換される。

【0204】

「アルキレン」は、直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖を指す。本明細書において別段の定めがない限り、アルキレン基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキ

10

20

30

40

50

ソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンはハロゲンで任意選択で置換される。

【0205】

「アルコキシ」は式 $-OR^a$ のラジカルを指し、 R^a は定義されるようなアルキルラジカルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルコキシ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲンで任意選択で置換される。

10

【0206】

「アリール」は、水素、6～30個の炭素原子、および少なくとも1つの芳香族環を含む炭化水素環系に由来するラジカルを指す。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または、四環式の環系であってもよく、それは縮合した（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環で縮合される場合、アリールは芳香族環原子を介して結合される）環系、または架橋した環系を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アリールは6員～10員のアリールである。いくつかの実施形態では、アリールは6員のアリールである。アリールラジカルとしては、限定されないが、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、および、トリフェニレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。本明細書において別段の定めのない限り、アリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールはハロゲンで任意選択で置換される。

20

30

【0207】

「シクロアルキル」とは、部分的にまたは完全に飽和した、単環式または多環式の環状炭素を指し、これは、縮合した（アリールまたはヘテロアリール環で縮合される場合、シクロアルキルは非芳香族環原子によって結合される）環系または架橋した環系を含み得る。代表的なシクロアルキルとしては、限定されないが、3～15個の炭素原子（ C_3-C_{15} シクロアルキル）、3～10個の炭素原子（ C_3-C_{10} シクロアルキル）、3～8個の炭素原子（ C_3-C_8 シクロアルキル）、3～6個の炭素原子（ C_3-C_6 シクロアルキル）、3～5個の炭素原子（ C_3-C_5 シクロアルキル）、または3～4個の炭素原子（ C_3-C_4 シクロアルキル）を有するシクロアルキルが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは3員～6員のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは5員～6員のシクロアルキルである。単環式のシクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。多環式のシクロアルキルまたは炭素環は、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル（*decalinyl*）、ビスクロ[3.3.0]オクタン、ビスクロ[4.3.0]ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビスクロ[2.1.1]ヘキサシ、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[3.2.2]ノナン、およびビスクロ[3.3.2]デカン、ならびに7,7-ジメチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプタニルを含む。部分的に飽和

40

50

したシクロアルキルは、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、および、シクロオクテニルを含む。本明細書において別段の定めのない限り、シクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはハロゲンで任意選択で置換される。

10

【0208】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブromo、クロロ、フルオロ、またはヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロである。

【0209】

「ハロアルキル」とは、上に定義されるように、アルキルラジカルを指し、これは、上に定義されるように、1つ以上のハロラジカルによって置換され、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブromoエチルなどである。

20

【0210】

「ヘテロシクロアルキル」は、2～23個の炭素原子と、窒素、酸素、リン酸、および硫黄から選択された1～8個のヘテロ原子とを含む、3～24員の部分的または完全に飽和した環ラジカルを指す。本明細書で別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってもよく、これは縮合した（アリールまたはヘテロアリール環で縮合される場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香族環原子によって結合される）環系または架橋した環系を含んでもよく、および、ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは3員～6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは5員～6員のヘテロシクロアルキルである。こうしたヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル〔1, 3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル、および、2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、およびオリゴ糖を含む、炭水化物のすべての環状形態も含む。別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルは環に2～10個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を参照する際、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する（ヘテロ原子を含む）原子（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことに留意する。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロア

30

40

50

リールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0211】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ ）、硫黄、またはこれらの組み合わせから選択される、アルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合される。1つの態様において、ヘテロアルキルは C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、ヘテロアルキルは、1～6個の炭素原子、および、炭素以外の1つ以上の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ ）、硫黄、またはこれらの組み合わせで構成され、ここで、ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子において分子の残りに結合される。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0212】

「ヘテロアリール」は、水素原子、1～13の炭素原子、窒素、酸素、リン、および硫黄から選択された1～6のヘテロ原子、ならびに少なくとも1つの芳香環を含む、5～14員の環系のラジカルを指す。ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または、四環式の環系であってもよく、それは縮合した（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環で縮合される場合、ヘテロアリールは芳香族環原子によって結合される）環系、または架橋した環系を含んでもよく、ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは5員～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは5～6員のヘテロアリールである。例は、限定されないが、アゼビニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼビニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフエニル（つまり、チエニル）を含む

。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロアリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【実施例】

【0213】

実施例1～5のための方法および試薬：

細胞培養

【0214】

LNCaP (ATCC)、CWR22PC (MSKCCのCharles Sawyer博士の研究室から調達)、22Rv1 (ATCC)、LAPC4 (ATCC)、LREX' (MSKCCのCharles Sawyer博士の研究室から調達)、H660 (ATCC)、PC3 (ATCC)、およびDU145 (ATCC)の細胞はRPMI-1640培地 (Corning #14-040-CM) で維持され、VCaP (ATCC) 細胞は、高テストステロンを含有する10% FBS (Omega Scientific #FB11)、1%のペニシリン-ストレプトマイシン (Corning #30-002-CI)、1%のL-グルタミン (Corning #25-005-CI)、および1%の抗菌薬-抗真菌薬 (Corning #30-004-CI) で補充されたDMEM培地 (Corning #15-017-CM) 中で維持された。

【0215】

PROTAC (登録商標) AR分解誘導剤処理実験

用量依存的なAR分解誘導剤処理

LNCaPおよびCWR22PC細胞を、10%の活性炭処理 (charcoal-stripped) 血清 (CSS、Omega Scientific #FB4) を補充したRPMI-1640培地中で、1皿あたり500万個の細胞の密度で15cm皿 (Corning #353025) 7枚にプレーティングした。24時間後、細胞を0、3、10、30、100、300、および1000nMのARD1またはARD2で処理し、37℃で3日間インキュベートした。その後、細胞をトリプシン処理 (Corning #25-053-CI) し、転写物 (RT-qPCR) およびタンパク質 (ウエスタンブロット) 分析のために採取した。

【0216】

時間依存的なAR分解誘導剤処理

1皿あたり500万個のLNCaPおよびCWR22PC細胞を、10%の活性炭処理血清 (CSS) で補充されたRPMI-1640培地20mLにおいて、15cm皿5枚にプレーティングし、37℃で24時間培養した。細胞を30nMのデキサメタゾンと100nMのARD1またはARD2で処理し、回収まで37℃に維持した。0、6、10、13、および15日目に細胞をトリプシン処理し、細胞ペレットを1×PBSで洗浄して、mRNAおよびタンパク質の調製のために分割した。

【0217】

前立腺癌細胞における化合物1と組み合わせたAR分解誘導剤

CWR22PC細胞を、10%の活性炭処理血清 (CSS) で補充された2mLのRPMI-1640培地中で、6ウェルプレート (Corning #3516) で 2×10^5 細胞/ウェルの密度で重複して播種した。24時間後、細胞を、100pMのR1881、30nMのデキサメタゾン、0.5μMの化合物1、1μMのARD1またはARD2、あるいはこれらの組み合わせで、指示したように処理した。指示した処理物を含む新鮮な培地を5～7日ごとに交換した。細胞上清を12日目および19日目に集め、PSA

10

20

30

40

50

AlphaLISAアッセイのために -80°C で保存した。細胞画像は、Leica DMi8顕微鏡 (LEICA MICROSYSTEMS, INC. IL) を用いて、10倍の倍率で12日目と19日目に撮影した。その後、細胞をトリプシン処理し、各処理群の細胞数を3回カウントし、平均カウントをGraphPad Prism 8でプロットした。細胞ペレットを $1\times\text{PBS}$ で1回洗浄し、 $600\mu\text{L}$ のRLT RNA溶解バッファに溶解させ、 -80°C で保存した。RNA抽出およびRT-qPCR解析の段落に詳細な手順が記載されている試験終了 (end of study) (EOS) バイオマーカー分析のために、RNAを抽出した。

【0218】

RT-qPCRによるバイオマーカー分析

CWR22PCおよび22RV1細胞を、10%の活性炭処理血清 (CSS) で補充された 2mL のRPMI-1640培地中で、6ウェルプレートで 2×10^5 細胞/ウェルの密度で播種した。細胞を、 100pM のR1881、 30nM のデキサメタゾン、 $0.5\mu\text{M}$ の化合物1、 $1\mu\text{M}$ のARD1またはARD2、あるいはこれらの組み合わせで、指示したように処理し、 37°C で維持した。48時間後に培地を取り除き、細胞をPBSで1回洗浄し、その後、mRNA分析のために回収した。

【0219】

標的遺伝子アッセイ

10%活性炭処理血清で補充された $200\mu\text{L}$ のRPMI-1640培地において、ポリリジンコーティングした96ウェルプレート (ThermoFisher #152039) 中の1ウェルあたり10000個のLNCaPおよびCWR22PC細胞を3連でプレーティングした。24時間後、細胞を 100pM のR1881と、 $1\mu\text{M}\sim 0.46\text{nM}$ の濃度のエンザルタミド、ARD1、またはARD2に対する8点希釈液とで処理した。 37°C で24時間インキュベートした後、培地を除去し、細胞をPBSで1回洗浄した。1ウェルあたり $55\mu\text{L}$ のiScript RT-qPCRサンプル調製試薬 (Bio-Rad #1708898) を加え、2分間インキュベートし、その後、mRNA分析のためにライセートを集めた。1回の反応につき、 $3\mu\text{L}$ のライセートと $7\mu\text{L}$ のあらかじめ混合したSensiFAST (商標) SYBR No-ROX One-Step Kit試薬 (BIOLINE、Cat# BIO-98005) を用いて、RT-qPCRを3連でセットした。RT-qPCR反応はBio-Rad CFX384 Real-Time PCR Systemで実行され、データはGraphPad Prism 8ソフトウェアでプロットされた。

【0220】

RNA抽出およびRT-qPCR分析

mRNA分析のために回収した付着細胞または細胞ペレットを、まずPBSで1回洗浄し、次に1%の β -メルカプトエタノールで補充された $600\mu\text{L}$ のRLT溶解バッファ (Qiagen Inc.) に再懸濁した。RNAは、製造者の指示に従って、RNeasy Mini QIAcubeキット (Qiagen #74116) を用いてQIAcubeによって抽出された。その後、抽出したRNAサンプルをNanodrop 8000 Spectrophotometerを使用して定量化した。あらかじめ混合したSensiFAST (商標) SYBR No-ROX One-Step Kit試薬 (BIOLINE # BIO-98005) $7\mu\text{L}$ 中の $3\text{ng}/\mu\text{L}$ のRNA $3\mu\text{L}$ を用いて、RT-qPCR反応を3連でセットした。RT-qPCR反応はBio-Rad CFX384 Real-Time PCR Systemで実行され、データはGraphPad Prism 8ソフトウェアでプロットされた。

【0221】

10

20

30

40

50

【表 1】

RT-qPCRのためのプライマー配列

種	遺伝子	配列番号	フォワードプライマー
ヒト	RPL27	1	CTGGAATTGACCGCTACCC
	AR	2	CTTACACGTGGACGACCAGA
	GR	3	GTGAAATGGGCAAAGGCAATAC
	KLK3	4	TGAGAGAGTGGAGAGTGACAT
	KLK4	5	GGAACCTCTTGCCTCGTTTCT
	NKX3.1	6	GAGAGAGCCTTGGCCATATTC
	FKBP5	7	GTACACAGCCAGTAGCCTAAAT
	GILZ	8	GGCAAAGGAGAAGGGTAGTT
	PER1	9	ATCCAGTCCAGCCTTACCTA
	KLF9	10	CACCTGACCCATACTCGTTTC
	SGK1	11	CAGCACAACATCCACCTT CT

10

20

種	遺伝子	配列番号	リバースプライマー
ヒト	RPL27	12	TGGGCATTAGGTGATTGTAGTT
	AR	13	GCTGTACATCCGGGACTTGT
	GR	14	CCCAGAGCAAATGCCATAAGA
	KLK3	15	TCCAGGACAGAGTGGGTTAT
	KLK4	16	GTCATAGAGCTTACTGCAGACC
	NKX3.1	17	GAGAGAGCCTTGGCCATATTC
	FKBP5	18	GAGAGCCATGCTCAATCTGT
	GILZ	19	ACAGTCGTTGTCAGGTGAAG
	PER1	20	TTGGGACATAGGAGAAGAAAGC
	KLF9	21	CTGTGCTAGTGATGGCTGTT
	SGK1	22	CAGGCCATACAGCATCTCATAC

30

【0222】

ウエスタンブロット分析

細胞ペレットをPBSで洗浄し、プロテアソーム阻害剤カクテル（VWR#AAJ65789-LQ）で補充されたRIPAバッファー（VWR#AAJ63306-AK）中に溶解させた。再懸濁した細胞をプローブソニケーターを用いて少なくとも30秒間簡単に超音波処理し、氷上で40分間インキュベートした後、12,000rpm、4℃で15分間遠心分離して上清を回収した。タンパク質濃度は、Quick Start（商標）Bradford Protein Assay Kit（Bio-Rad #5000201）を用いて定量化した。

40

【0223】

50μg／レーンのタンパク質を、NuPAGE（商標）4～12%のビスートリスタンパク質ゲル（Bis-Tris Protein Gels）（ThermoFisher）

50

er Scientific #NP0335BOX) で分離した。20Vで10分間、i Blot 2 Dry Blotting System (ThermoFisher #IB210021) を用いて、タンパク質をニトロセルロース膜に移した。Intercept Blocking Buffer (LI-COR Biosciences #927-60001) を用いて、膜をまず室温で1時間ブロックした後、1%のTween-20 (BIO-RAD #1610781) で補充されたブロッキングバッファー中で希釈させた一次抗体でプローブし、4℃で一晩インキュベートした。次に、膜をシェーカー上で1%のTween20で補充された1XTBS (Bio-Rad #1706435) (TBST) で3×5分洗浄し、その後、室温で1時間二次抗体でプローブした。最後に、膜をTBSTで3×10分、TBSで1回10分洗浄し、その後、Odyssey CLx 画像化システム (LI-COR Biosciences #9140) を用いて現象した。

10

一次抗体：AR (CST #5153S)、GR (CST #12041)、アクチン (CST #8457)。

【0224】

PSA AlphaLISA アッセイ

様々な処理条件および時間の実験群から細胞上清を集めた。PSAレベルは、製造者の指示に従ってPSA (ヒト) AlphaLISA 検出キット (PerkinElmer #AL228C) を用いて決定した。具体的には、96ウェルプレート (Greiner #781904) 中の10μg/mLのAlphaLISA 抗分析物アクセプター (Anti-Analyte Acceptor) ビーズと1nMのビオチン化抗体抗分析物を含む20μLにサンプル5μLを添加し、室温で1時間インキュベートした。その後、40μg/mLの2×ストレプトアビジンビーズを含む25μLを添加し、暗所で30分間、室温でインキュベートした。その後、プレートをTecan Spark Plate Reader (Tecan Inc. NC) で読み取った。標準曲線は、AlphaLISA カウント対PSA濃度 (pg/mL) をプロットすることにより、キットで提供されるヒトPSA分析物を用いて、作成された。この標準曲線は、実験サンプルから未知のPSA濃度を測定するために使用された。測定されたPSA濃度は、1mLあたりのngの濃度 (ng/mL) に変換され、データはGraphPad Prism 8でプロットされた。

20

30

【0225】

実施例1. 前立腺癌細胞株の特徴づけおよび選択

前立腺癌においてGRがPROTAC (登録商標) AR分解誘導剤に対する耐性メカニズムであるかどうか、および、この耐性がGRアンタゴニストによって克服されるかどうかを調査した。その目的のために、モデル選択を可能にするインビトロの前立腺癌モデルを特徴付けた。VCaP、LNCaP、CWR22PC、22Rv1、LREX'、LAPC4、H660、PC3、およびDU145を含む前立腺癌 (PC) 細胞株におけるAR、GR、AR-V1、およびAR-V7の発現レベルを測定するために、RT-qPCRを用いた (図1A、図1B、図1C、および図1D)。これらの株のうち、VCaP、LNCaP、およびCWR22PCは、インビトロでのAR/アンドロゲン感受性を確立し、様々な程度でAR mRNAを発現する。VCaPはさらに、リガンド結合ドメイン (LBD) 結合PROTAC (登録商標) AR分解誘導剤によって分解されないAR変異体AR-V1およびAR-V7を発現する (図1Cおよび図1D)。LNCaPおよびCWR22PCは、長期的なAR分解誘導剤処理後のGRレベルを調べるためのモデルとして選択された。これら2つの細胞株は、さらにGR mRNAレベルが異なり、LNCaP細胞はGR発現を欠き、CWR22PC細胞はGRを中等度に発現しており (図1B)、これはベースラインのGR発現の機能におけるGRレベルに対する長期的なAR分解誘導剤処理の影響の評価を可能にした。インビトロ有効性試験では、CWR22PC細胞を用いて、GRがAR分解誘導剤に対する耐性機構であるかどうか、および、化合物1などのGRアンタゴニストがこの耐性を逆転させるかどうかを調査した。CWR22PC細胞

40

50

のインビトロでのAR感受性は、AR分解誘導剤の処理による細胞成長阻害の定量化を可能にする一方で、中等度のベースラインGR発現は、グルココルチコイドに応答した潜在的なGRによって駆り立てられる細胞成長の定量化も可能にする。異なる処理条件下でGRおよび／またはAR標的遺伝子を評価し、GRがARに取って代わってAR標的遺伝子の一部を転写制御する可能性があるかどうかを検討するために、バイオマーカー研究を実施した。AR感受性株CWR22PCおよびAR非感受性株22Rv1を使用し、これらの細胞株はARおよびGRの両方について同等のmRNAレベルを示した（図1Aおよび図1B）。

【0226】

実施例2．PROTAC（登録商標）AR分解誘導剤はARタンパク質を除去し、AR標的遺伝子発現を阻害し、前立腺癌細胞においてアンドロゲンに促進された細胞成長を鈍らせる。

US20180099940の実施例7と13に対応する、2つのPROTAC（登録商標）AR分解誘導剤ARD1およびARD2（図2A）が合成された。ARタンパク質を分解するこれらの化合物の能力を検証するために、LNCaPおよびCWR22PC前立腺癌細胞を、ビヒクル（未処理、UT）あるいはARD1またはARD2の増加用量で3日間処理した。処理した細胞を回収して、ウェスタンブロット分析によりARおよびGRタンパク質を、RT-qPCR分析によりmRNAレベルを測定した。その結果は、ARD1が用量依存的にARタンパク質を分解し（図2B）、GRタンパク質（図2B）およびAR転写レベル（図2C）には最小限の影響しか与えないことを示した。同様の結果が、ARD2についても得られた（図2Dおよび図2E）。これらの結果は、ARD1およびARD2が、タンパク質分解を通じてARタンパク質レベルを特異的に減少させることを示唆している。化合物ARD1およびARD2をAR分解誘導剤としてさらに強固にするために、標的遺伝子アッセイを使用して、AR標的遺伝子発現に対する両化合物の影響を測定した。LNCaPおよびCWR22PC細胞の両方において、ARD1およびARD2は、ARアンタゴニストエンザルタミド（Enz）と同等以上の効力を持って、KLK3、KLK4、NKX3.1、およびFKBP5を含むAR標的遺伝子の発現を用量依存的に阻害し（図3A～図3H）、このことは前臨床前立腺癌モデルにおいてARD1およびARD2はARシグナル伝達を強力にブロックすることを示している。

【0227】

前立腺癌細胞の成長に対するARD1およびARD2の影響を調査した。CWR22PC細胞を活性炭処理血清（CSS）培地にプレーティングし、ビヒクル、または、1μMのARD1もしくはARD2を含まない／含む0.1nMのR1881（合成ARリガンド）で処理した。処理した培地は5～7日ごとに交換し、細胞は37℃で22日間維持した。22日目に各群の上清を採取し、PSA AlphaLISAアッセイによりPSA分泌量を測定した。その結果は、R1881の添加がCWR22PC細胞の成長とPSA分泌を促進し（図4）、ARD1およびARD2はR1881誘導効果を完全にブロックすることを示した。

【0228】

これらの結果を総合すると、ARD1およびARD2は、ARタンパク質を分解し、ARシグナル伝達をブロックし、前立腺癌モデルにおいてアンドロゲン媒介性の細胞成長を鈍らせるAR分解誘導剤であることが確認された。

【0229】

実施例3．GR mRNAおよびタンパク質レベルは、CRPC細胞におけるAR分解誘導剤処理に応答して、時間依存的にアップレギュレートされる

GRレベルに対する長期的なAR分解誘導剤処理の潜在的な影響を調査した。培養培地中のコルチゾールレベルがGRシグナル伝達を活性化するには不十分であることを考慮すると、LNCaPおよびCWR22PC細胞を、30nMのGRアゴニストデキサメタゾンで補充された20mLのCSS培地で15cm皿あたり500万個の細胞で播種した。細胞を100nMのARD1またはARD2で、0、6、10、13、および15日間処

10

20

30

40

50

理し、RT-qPCRとウエスタンブロット分析を同時に行うために採取した。その結果は、ARD1およびARD2が、GR陰性LNCaP細胞において、GR mRNAおよびタンパク質レベルを劇的にアップレギュレートさせることを示した（図5A、図5B、および図5C）。前処理で既にGRを中等度に発現しているCWR22PC細胞では、AR分解誘導剤処理はGR転写レベルを適度に誘導し（図5Aおよび図5B）、GRタンパク質レベルに対してほとんど影響を与えなかった（データは示されていない）。CWR22PC細胞におけるAR分解誘導剤処理後の適度なGRアップレギュレーションは、より高いベースラインGRレベル（図1B）および／または不完全なAR分解（図2Bおよび図2D）によって引き起こされ得る。同時に、AR分解誘導剤処理後のLNCaPおよびCWR22PC細胞におけるGILZ、PER1、KLF9、およびSGK1を含むGR標的遺伝子の発現を測定した。結果は、両化合物により、両細胞株においてGR標的遺伝子のほとんどが時間依存的にアップレギュレートされたことを示し（図6A～図6H）、このことは、長期的なAR分解誘導剤による処理がGRをアップレギュレートするだけではなく、GRシグナル伝達を活性化または増強することを示唆している。

10

【0230】

これらの結果をまとめると、AR分解誘導剤処理が、前立腺癌細胞においてGR転写物、GRタンパク質、およびGRシグナル伝達をアップレギュレートすることが示されている。

【0231】

実施例4．化合物1は、AR分解誘導剤処理に応答して、グルココルチコイド誘導ARおよび／またはGR標的遺伝子を逆転させる

20

GRがAR分解誘導剤によってブロックされたARシグナル伝達をレスキューするかどうか、および、GRアンタゴニスト化合物1と組み合わせたAR分解誘導剤が、アンドロゲンおよびグルココルチコイドの両方の刺激に応答して完全なシグナル伝達阻害を達成するかどうかを調査した。GRが中等度のCWR22PCおよび22Rv1前立腺癌細胞を、ビヒクル、0.1 nMのR1881、1 μMのARD1またはARD2、30 nMのデキサメタゾン（DEX）、および0.5 μMの化合物1、あるいはこれらの組み合わせで処理した（図7A～図7E）。処理の48時間後にRNAを抽出し、RT-qPCR分析を行い、KLK4、KLF9、FKBP5、PER1、およびSGK1を含むARおよび／またはGR標的遺伝子の転写レベルを測定した。結果は、AR標的遺伝子であるKLK4、FKBP5、およびPER1のR1881による発現誘導は、ARD2処理後のKLK4の発現を除いて、ARD1またはARD2処理によって完全に阻害されることを示した。さらに、合成グルココルチコイドであるデキサメタゾン（DEX）によるGRの活性化は、KLK4、FKBP5、およびPER1などのAR標的の一部をレスキューし、KLF9やSGK1などのGR標的を誘導する。GRアンタゴニストである化合物1による処理は、いずれかのAR分解誘導剤の存在下で、DEXにより誘導されたGRおよびAR標的遺伝子の発現を完全に逆転させる。このデータは、GR陽性前立腺モデルにおいて、GRシグナル伝達の活性化を超えて、グルココルチコイドがさらに、AR分解誘導剤処理によるARタンパク質の喪失時にAR標的遺伝子のサブセットを誘導し、これらの効果が化合物1の共処理によって完全に逆転することを示唆している。

30

40

【0232】

実施例5：化合物1はAR分解誘導剤処理に対するグルココルチコイドを媒介とする耐性を克服する

前立腺癌細胞に対するGRアップレギュレーションの機能的帰結を調査した。CWR22PC細胞をCSS培地中に播種し、図8A、図8B、図10A、および図10Bに示すように、ビヒクル、0.1 nMのR1881、1 μMのARD1またはARD2、30 nMのデキサメタゾン、および0.5 μMの化合物1、あるいはこれらの組み合わせで処理した。処理物を含む新鮮な培地を5～7日ごとに交換し、細胞を37℃で19日間維持した後、最終的に回収した。細胞上清は、PSA AlphaLISAアッセイ（図8Bおよび図10B）を用いた分泌PSA測定のために回収された。試験終了（EOS）の19

50

日目に、細胞をトリプシン処理して細胞数カウントのために再懸濁し、残りの細胞をペレット化して、RNA抽出とRT-qPCR標的遺伝子アッセイを用いるEOSバイオマーカー分析のために使用した。その結果は、ARD1およびARD2処理が、R1881誘導の細胞増殖（図8Aおよび図10A）、PSA分泌（図8Bおよび図10B）、および標的遺伝子発現（図9A～図9Dおよび図11A～図11D）を鈍らせることを示した。30nMのデキサメタゾン、細胞成長、PSA分泌、およびバイオマーカー発現を回復させることによって、ARD1およびARD2の効果を部分的にレスキューする。重要なことに、化合物1の添加はこれらの効果を完全に逆転させる。これらの結果は、GRがAR分解誘導剤に対する耐性メカニズムであり得ること、および、前臨床前立腺癌モデルにおいてGRシグナル伝達が活性な場合に、化合物1をAR分解誘導剤と併用することで、より優れた効果を達成することを示している。

10

【0233】

実施例6～9の方法および試薬
細胞培養

LNCaP (ATCC)、CWR22PC (MSKCCのCharles Sawyer博士の研究室から調達)、および22Rv1 (ATCC)は、高テストステロンを含む10%のFBS (Omega Scientific #FB11)、1%のペニシリン-ストレプトマイシン (Corning #30-002-CI)、1%のL-グルタミン (Corning #25-005-CI)、1%の抗菌薬-抗真菌薬 (Corning #30-004-CI)で補充されたRPMI-1640培地で保持された。

20

【0234】

用量依存的なAR分解誘導剤処理

LNCaPおよびCWR22PC細胞を、10%の活性炭処理 (charcoal-stripped) 血清 (CSS, Omega Scientific #FB4)で補充されたRPMI-1640培地中で、1皿あたり200万個の細胞の密度で、10cm皿 (Corning #353003) 7枚にプレーティングした。24時間後、細胞を0、3、10、30、100、300、および1000nMのARV-110で処理し、37℃で3日間インキュベートした。その後、細胞をトリプシン処理 (Corning #25-053-CI) し、転写物 (RT-qPCR) およびタンパク質 (ウエスタンブロット) 分析のために採取した。

30

【0235】

時間依存的なAR分解誘導剤処理

1皿あたり200万個のLNCaPおよびCWR22PC細胞を、10%の活性炭処理血清 (CSS)で補充されたRPMI-1640培地10mLにおいて、10cm皿5枚にプレーティングし、37℃で24時間培養した。細胞を30nMのデキサメタゾンと100nMのARV-110で処理し、回収まで37℃に維持した。0、6、10、13、および15日目に細胞をトリプシン処理し、細胞ペレットを1×PBSで洗浄して、mRNAおよびタンパク質の調製のために分割した。

【0236】

前立腺癌細胞における化合物1と組み合わせたAR分解誘導剤

40

CWR22PC細胞を、10%の活性炭処理血清 (CSS)で補充された2mLのRPMI-1640培地中で、6ウェルプレート (Corning #3516)で 2×10^5 細胞/ウェルの密度で重複して播種した。24時間後、細胞を、100pMのR1881、30nMのデキサメタゾン、0.5μMの化合物1、1μMのARV-110、あるいはこれらの組み合わせで、指示したように処理した。指示した処理物を含む新鮮な培地を5～7日ごとに交換した。細胞上清を15日目および21日目に集め、PSA AlphaLISAアッセイのために-80℃で保存した。その後、細胞をトリプシン処理し、各処理群の細胞数を3回カウントし、平均カウントをGraphPad Prism 8でプロットした。細胞ペレットを1×PBSで1回洗浄し、600μLのRLT RNA溶解バッファーに溶解させ、-80℃で保存した。RNA抽出およびRT-qPCR解析

50

の段落に詳細な手順が記載されている試験終了 (end of study) (EOS) バイオマーカー分析のために、RNAを抽出した。

【0237】

RT-qPCRによるバイオマーカー分析

CWR22PCおよび22RV1細胞を、10%の活性炭処理血清(CSS)で補充された2mLのRPMI-1640培地中で、6ウェルプレートで 2×10^5 細胞/ウェルの密度で播種した。細胞を、100pMのR1881、30nMのデキサメタゾン、0.5μMの化合物1、1μMのARV-110、またはこれらの組み合わせで、指示したように処理し、37℃で維持した。48時間後に培地を取り除き、細胞をPBSで一回洗浄し、その後、mRNA分析のために回収した。

10

【0238】

標的遺伝子アッセイ

10%活性炭処理血清で補充された200μLのRPMI-1640培地中で、ポリリジンコーティングした96ウェルプレート(ThermoFisher#152039)において1ウェルあたり15000個のLNCaPおよびCWR22PC細胞を3連でプレーティングした。24時間後、細胞を100pMのR1881と、1μM~0.46nMの濃度のエンザルタミドまたはARV-110に対する8点希釈液とで処理した。37℃で24時間インキュベートした後、培地を除去し、細胞をPBSで1回洗浄した。1ウェルあたり75μLのiScript RT-qPCRサンプル調製試薬(Bio-Rad #1708898)を加え、2分間インキュベートし、その後、mRNA分析のためにライセートを集めた。1回の反応につき、3μLのライセートと7μLのあらかじめ混合したSensiFAST(商標)SYBR No-ROX One-Step Kit試薬(BIOLINE、Cat# BIO-98005)を用いて、RT-qPCRを3連でセットした。RT-qPCR反応はBio-Rad CFX384 Real-Time PCR Systemで実行され、データはGraphPad Prism 8ソフトウェアでプロットされた。

20

【0239】

RNA抽出およびRT-qPCR分析

mRNA分析のために回収した付着細胞または細胞ペレットを、まずPBSで1回洗浄し、次に1%のβ-メルカプトエタノールで補充された600μLのRLT溶解バッファ(Qiagen Inc.)に再懸濁した。RNAは、製造者の指示に従って、RNeasy Mini QIAcubeキット(Qiagen#74116)を用いてQIAcubeによって抽出された。その後、抽出したRNAサンプルをNanodrop 8000 Spectrophotometerを使用して定量化した。あらかじめ混合したSensiFAST(商標)SYBR No-ROX One-Step Kit試薬(BIOLINE# BIO-98005)7μL中の3ng/μLのRNA3μLを用いて、RT-qPCR反応を3連でセットした。RT-qPCR反応はBio-Rad CFX384 Real-Time PCR Systemで実行され、データはGraphPad Prism 8ソフトウェアでプロットされた。

30

【0240】

40

【表 2】

RT-qPCRのためのプライマー配列

種	遺伝子	配列番号	フォワードプライマー
ヒト	RPL27	1	CTGGAATTGACCGCTACCC
	AR	2	CTTACACGTGGACGACCAGA
	GR	3	GTGAAATGGGCAAAGGCAATAC
	KLK3	4	TGAGAGAGTGGAGAGTGACAT
	KLK4	5	GGAACCTCTGCCTCGTTTCT
	NKX3.1	6	GAGAGAGCCTTGGCCATATTC
	FKBP5	7	GTACACAGCCAGTAGCCTAAAT
	GILZ	8	GGCAAAGGAGAAGGGTAGTT
	PER1	9	ATCCAGTCCAGCCTTACCTA
	KLF9	10	CACCTGACCCATACTCGTTTC
	SGK1	11	CAGCACAAACATCCACCTT CT

10

20

種	遺伝子	配列番号	リバースプライマー
ヒト	RPL27	12	TGGGCATTAGGTGATTGTAGTT
	AR	13	GCTGTACATCCGGGACTTGT
	GR	14	CCCAGAGCAAATGCCATAAGA
	KLK3	15	TCCAGGACAGAGTGGGTTAT
	KLK4	16	GTCATAGAGCTTACTGCAGACC
	NKX3.1	17	GAGAGAGCCTTGGCCATATTC
	FKBP5	18	GAGAGCCATGCTCAATCTGT
	GILZ	19	ACAGTCGTTGTCAGGTGAAG
	PER1	20	TTGGGACATAGGAGAAGAAAGC
	KLF9	21	CTGTGCTAGTGATGGCTGTT
	SGK1	22	CAGGCCATACAGCATCTCATAC

30

【0241】

40

ウェスタンブロット分析

細胞ペレットをPBSで洗浄し、プロテアソーム阻害剤カクテル（VWR#AAJ65789-LQ）で補充されたRIPAバッファー（VWR#AAJ63306-AK）中に溶解させた。再懸濁した細胞をプローブソニケーターを用いて少なくとも30秒間簡単に超音波処理し、氷上で40分間インキュベートした後、12,000rpm、4℃で15分間遠心分離して上清を回収した。タンパク質濃度は、Quick Start（商標）Bradford Protein Assay Kit（Bio-Rad #5000201）を用いて定量化した。

【0242】

50 μg／レーンのタンパク質を、NuPAGE（商標）4～12%のビスートリス

50

タンパク質ゲル (Bis-Tris Protein Gels) (ThermoFisher Scientific #NP0335BOX) で分離した。20Vで10分間、iBlot 2 Dry Blotting System (ThermoFisher #IB210021) を用いて、タンパク質をニトロセルロース膜に移した。Intercept Blocking Buffer (LI-COR Biosciences #927-60001) を用いて、膜をまず室温で1時間ブロックした後、1%のTween-20 (BIO-RAD #1610781) で補充されたブロッキングバッファー中で希釈させた一次抗体でプローブし、4℃で一晩インキュベートした。次に、膜をシェーカー上で1%のTween 20で補充された1XTBS (Bio-Rad #1706435) (TBST) で3×5分洗浄し、その後、室温で1時間二次抗体でプローブした。最後に、膜をTBSTで3×10分、TBSで1回10分洗浄し、その後、Odyssey CLx 画像化システム (LI-COR Biosciences #9140) を用いて現像した。

10

一次抗体：AR (CST #5153S)、GR (CST #12041)、アクチン (CST #8457)。

【0243】

PSA AlphaLISA アッセイ

様々な処理条件および時間の実験群から細胞上清を集めた。PSAレベルは、製造者の指示に従ってPSA (ヒト) AlphaLISA 検出キット (PerkinElmer #AL228C) を用いて決定した。具体的には、96ウェルプレート (Greiner #781904) 中の10μg/mLのAlphaLISA抗分析物アクセプター (Anti-Analyte Acceptor) ビーズと1nMのビオチン化抗体抗分析物を含む20μLにサンプル5μLを添加し、室温で1時間インキュベートした。その後、40μg/mLの2×ストレプトアビジンドナービーズを含む25μLを添加し、暗所で30分間、室温でインキュベートした。その後、プレートをCLARIOstar Plus (BMG LABTECH) で読み取った。標準曲線は、AlphaLISA カウント対PSA濃度 (pg/mL) をプロットすることにより、キットで提供されるヒトPSA分析物を用いて、作成された。この標準曲線は、実験サンプルから未知のPSA濃度を測定するために使用された。測定されたPSA濃度は、1mLあたりのngの濃度 (ng/mL) に変換され、データはGraphPad Prism 8でプロットされた。

20

30

【0244】

実施例6：PROTAC (登録商標) AR分解誘導剤ARV-110はARタンパク質を除去し、AR標的遺伝子発現を阻害する。

PROTAC (登録商標) AR分解誘導剤ARV-110 (図12A) を、当業者に公知の方法を用いて合成した。ARV-110化合物のARタンパク質を分解する能力を検証するために、LNCaPおよびCWR22PC前立腺癌細胞を、10%の活性炭処理血清 (CSS) で補充されたRPMI-1640培地にプレーティングした。24時間後、細胞をビヒクル (未処理、UT) で、または、3、10、30、100、300、および1000nMのARV-110で処理し、37℃で3日間インキュベートした。処理した細胞をトリプシン処理および回収して、ウエスタンブロット分析によりARおよびGRタンパク質を、RT-qPCR分析によりmRNAレベルを測定した。その結果は、ARV-110が用量依存的にARタンパク質を分解し (図12B)、GRタンパク質 (図12B) およびAR転写レベル (図12C) には最小限の影響しか与えないことを示した。ARV-110をAR分解誘導剤としてさらに強固にするために、ARV-110のAR標的遺伝子発現への影響を、エンザルタミドとARV-110の、1μM~0.46nMまでの範囲の濃度の8点希釈液による標的遺伝子アッセイを用いて測定した。LNCaPおよびCWR22PC細胞の両方において、ARV-110は、ARアンタゴニストであるエンザルタミド (Enz) よりも大きな効力を持って、KLK3、KLK4、NKX3.1、およびFKBP5を含むAR標的遺伝子の発現を用量依存的に阻害する (図13A~図13H)。これらのデータは、ARV-110がタンパク質分解によりARタンパク質

40

50

レベルを低下させ、前臨床前立腺癌モデルにおいてARシグナル伝達を強力にブロックすることを示している。

【0245】

実施例7：AR分解誘導剤ARV-110の処理に应答して、CRPC細胞においてGR mRNAおよびGRシグナル伝達が時間依存的にアップレギュレートされる

GRレベルに対するARV-110による長期的な処理の潜在的な影響を探るために、LNCaPおよびCWR22PC細胞を、30 nMのGRアゴニスト、デキサメタゾンで補充されたCSS培地に播種し、100 nMのARV-110で0、6、10、13、および15日間処理し、RT-qPCR分析のために回収した。結果は、ARV-110処理により、GR陰性LNCaP細胞においてGR mRNAレベルがアップレギュレート（～7倍）されることを示した（図14）。効果は、GR前処理（図14）をすでに適度に発現するCWR22PC細胞では最小限であった。同時に、ARV-110による処理後のLNCaPおよびCWR22PC細胞におけるGILZ、PER1、KLF9、およびSGK1を含むGR標的遺伝子の発現を測定した。結果は、ARV-110処理後の両細胞株においてGR標的遺伝子のほとんどが時間依存的にアップレギュレートされたことを示し（図15A～図15D）、このことは、長期的なAR分解誘導剤による処理がGRをアップレギュレートするだけでなく、前立腺癌細胞においてGRシグナル伝達を活性化または増強することを示唆している。

【0246】

実施例8．化合物1は、ARV-110による処理に应答して、グルココルチコイド誘導ARおよび／またはGR標的遺伝子を逆転させる

GRがARV-110によってブロックされたARシグナル伝達をレスキューするかどうか、および、GRアンタゴニスト化合物1と組み合わせたARV-110がアンドロゲンとグルココルチコイドの両方の刺激に应答して完全なシグナル伝達の阻害を達成するかどうかを調査するために、GRが中等度のCWR22PCおよび22Rv1前立腺癌細胞を、2 mLのCSS培地において、6ウェルプレート中 2×10^5 細胞／ウェルの密度で播種し、ビヒクル、0.1 nMのR1881、1 μ MのARV-110、30 nMのデキサメタゾン（DEX）、0.5 μ Mの化合物1、またはこれらの組み合わせで処理した（図16A～図16E）。処理の48時間後にRNAを抽出し、RT-qPCR分析を行い、KLK4、KLF9、FKBP5、PER1、およびSGK1を含むARおよび／またはGR標的遺伝子の転写レベルを測定した。その結果、AR標的であるKLK4とFKBP5に関するR1881による発現誘導は、ARV-110処理により完全に阻害されることがわかった。さらに、合成グルココルチコイドであるデキサメタゾン（DEX）によるGRの活性化は、KLK4およびFKBP5などのAR標的の一部をレスキューし、KLF9、PER1、およびSGK1などのGR標的を誘導する。GRアンタゴニストである化合物1による処理は、ARV-110の存在下で、DEXにより誘導されたGRおよびAR標的遺伝子の発現を完全に逆転させる。このデータは、GR陽性前立腺モデルにおいて、GRシグナル伝達の活性化を超えて、グルココルチコイドがさらに、AR分解誘導剤処理によるARタンパク質の喪失時にAR標的遺伝子のサブセットを誘導し、これらの効果が化合物1の共処理によって完全に逆転することを示唆している。

【0247】

実施例9：化合物1は、ARV-110による処理に対するグルココルチコイド媒介性の耐性を克服する

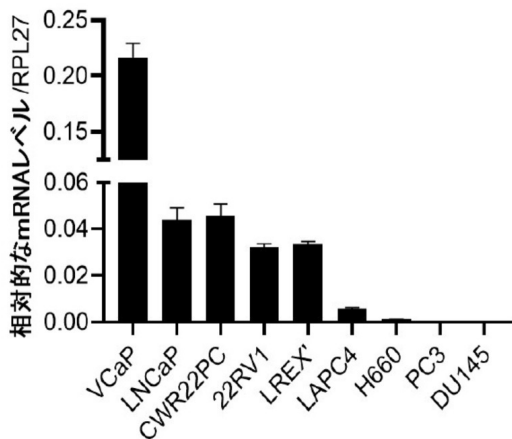
前立腺癌細胞に対するGRアップレギュレーションの機能的帰結を調査した。CWR22PC細胞を、2 mLのCSS培地において、6ウェルプレート中の 2×10^5 細胞／ウェルの密度で播種した。24時間後、細胞を、図17Aおよび図17Bに示すように、ビヒクル、0.1 nMのR1881、1 μ MのARV-110、30 nMのデキサメタゾン（DEX）、0.5 μ Mの化合物1、あるいはこれらの組み合わせで処理した。処理物を含む新鮮な培地を7日ごとに交換し、細胞を37℃で21日間維持した後、最終的に回収した。細胞上清は、PSA AlphaLISAアッセイを用いた分泌PSA測定（図1

7 B) のために回収された。試験終了 (EOS) の 21 日目に、細胞をトリプシン処理して細胞数カウントのために再懸濁し、残りの細胞をペレット化して、RNA 抽出と RT-qPCR 標的遺伝子アッセイを用いる EOS バイオマーカー分析のために使用した。結果は、ARV-110 処理は、R1881 誘導の細胞成長 (図 17 A)、PSA 分泌 (図 17 B)、および標的遺伝子発現 (図 18 A ~ 図 18 D) を鈍化させることを示した。30 nM のデキサメタゾン は、細胞成長、PSA 分泌、および バイオマーカー発現を回復させることによって、ARV-110 処理の効果をほぼ完全にレスキューする。重要なことに、化合物 1 の添加はこれらの効果を完全に逆転させる。これらの結果は、GR が ARV-110 などの AR 分解誘導剤に対する耐性メカニズムであり得ること、および、前臨床前立腺癌モデルにおいて GR シグナル伝達が活性化した場合に、化合物 1 を AR 分解誘導剤と併用することで、より優れた効果を達成することを示している。

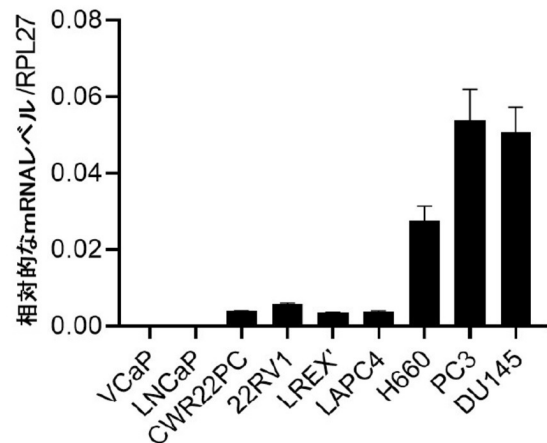
10

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



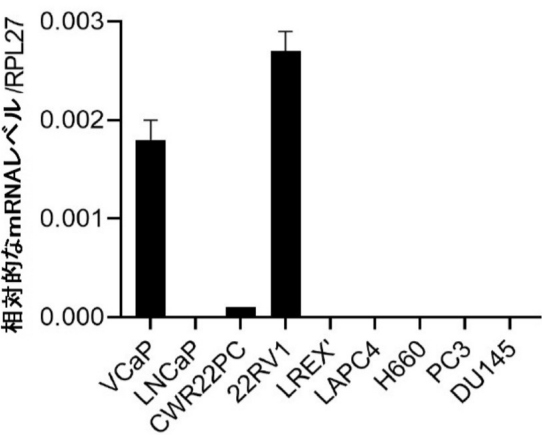
20

30

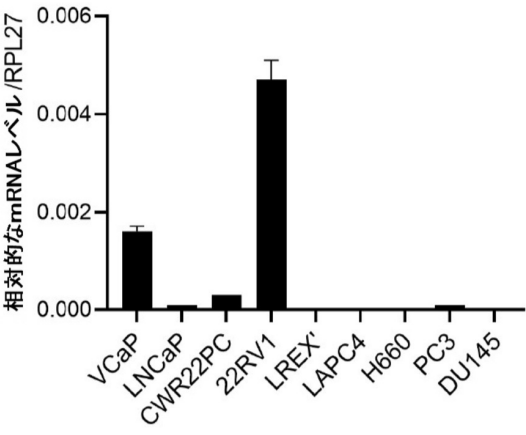
40

50

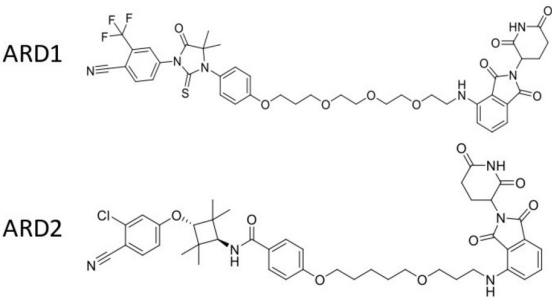
【図 1 C】



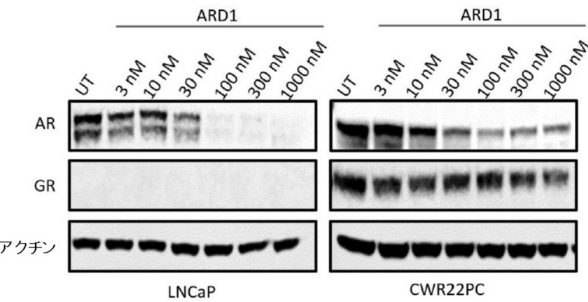
【図 1 D】



【図 2 A】



【図 2 B】



10

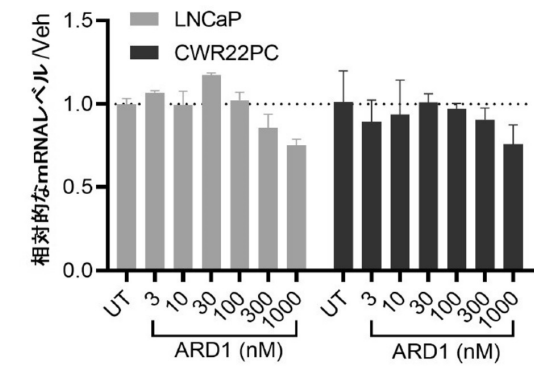
20

30

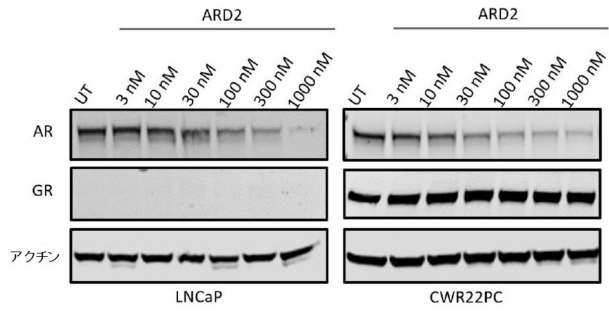
40

50

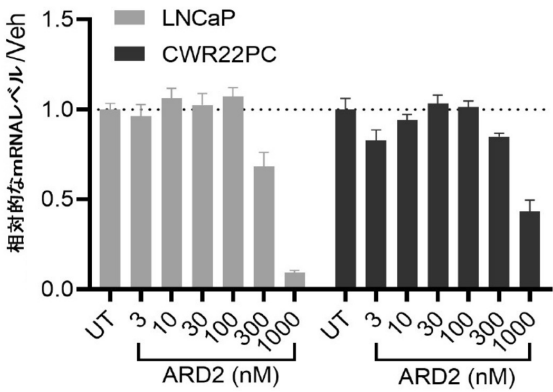
【図 2 C】



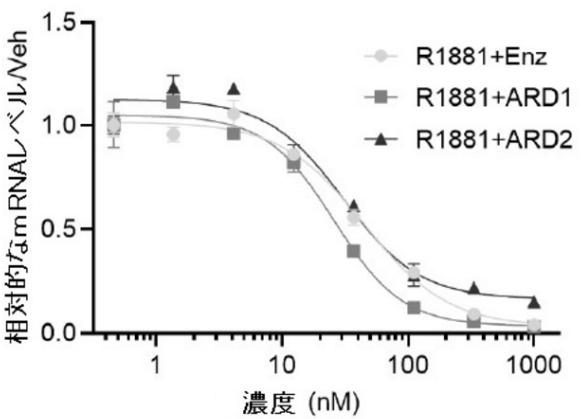
【図 2 D】



【図 2 E】



【図 3 A】



10

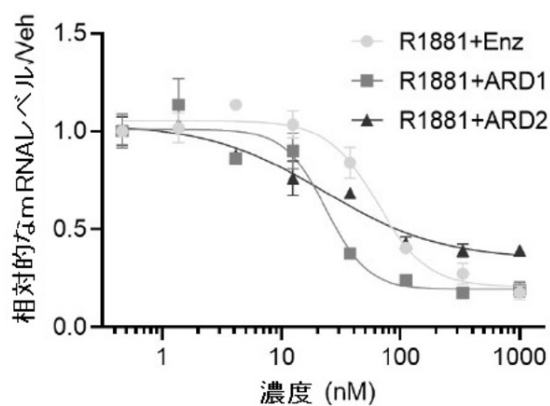
20

30

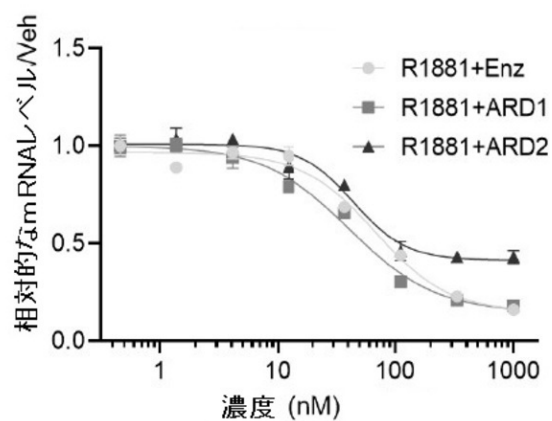
40

50

【図 3 B】

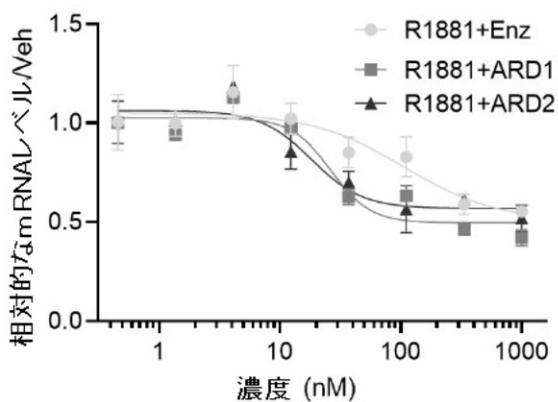


【図 3 C】

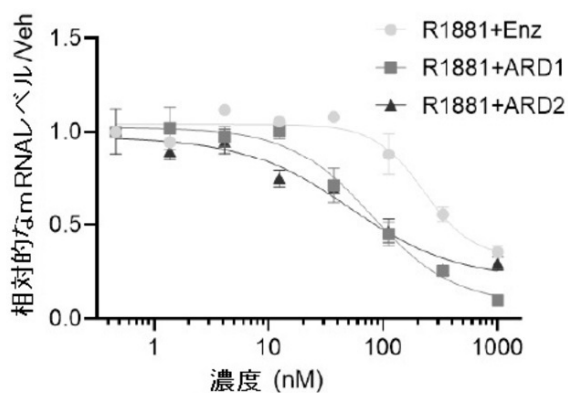


10

【図 3 D】



【図 3 E】



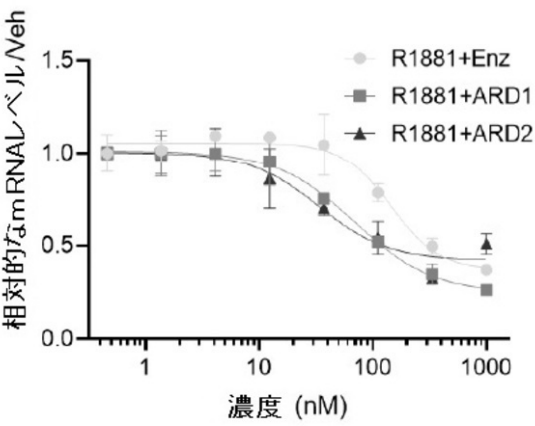
20

30

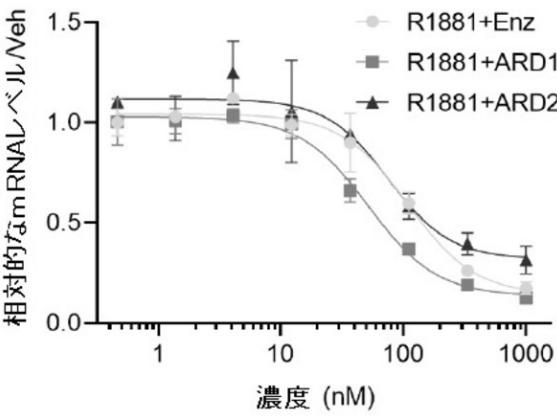
40

50

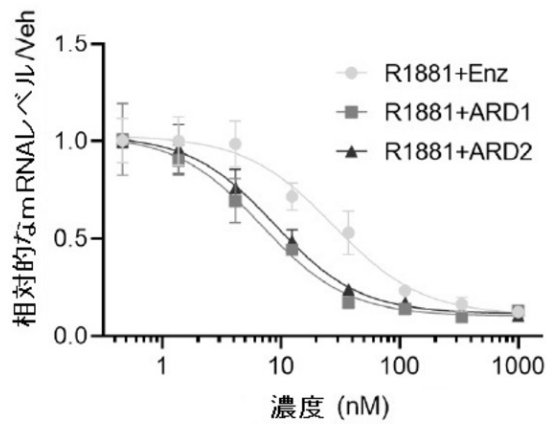
【図 3 F】



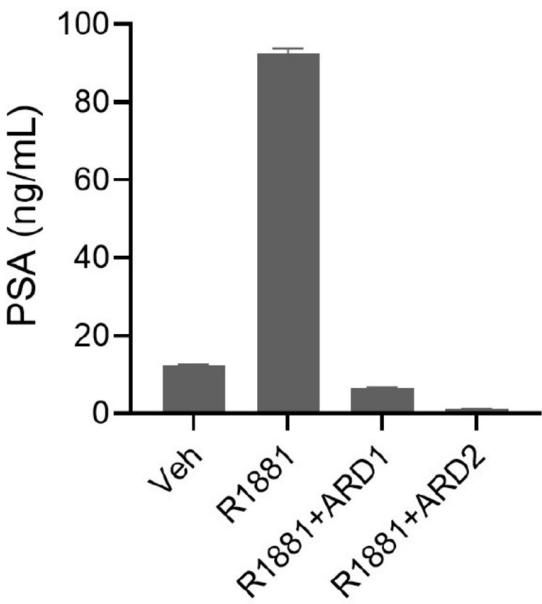
【図 3 G】



【図 3 H】



【図 4】



10

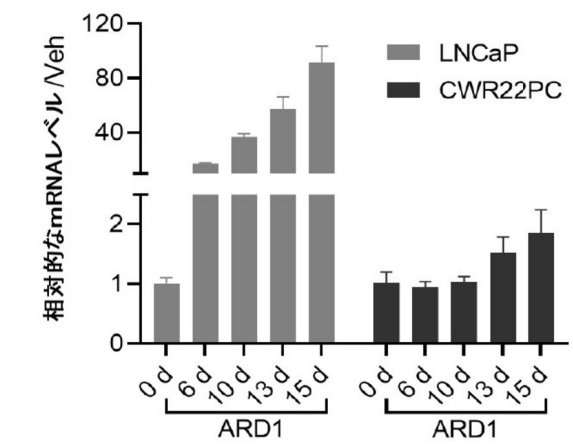
20

30

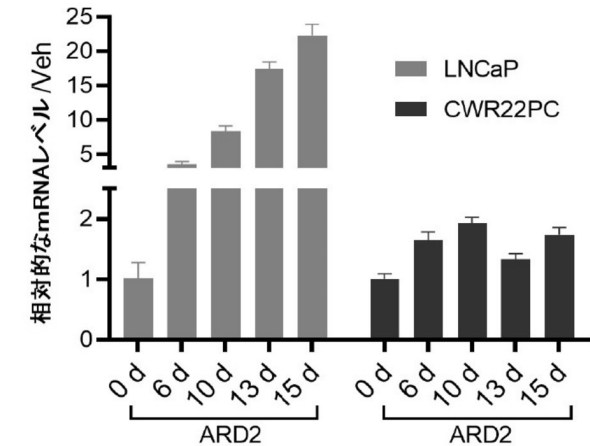
40

50

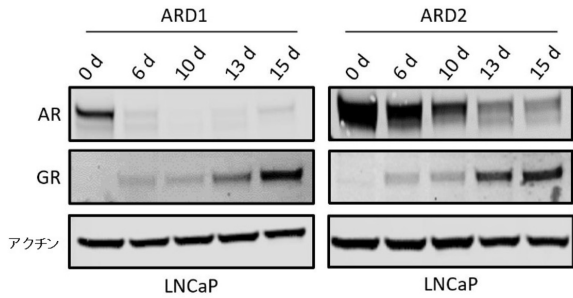
【図 5 A】



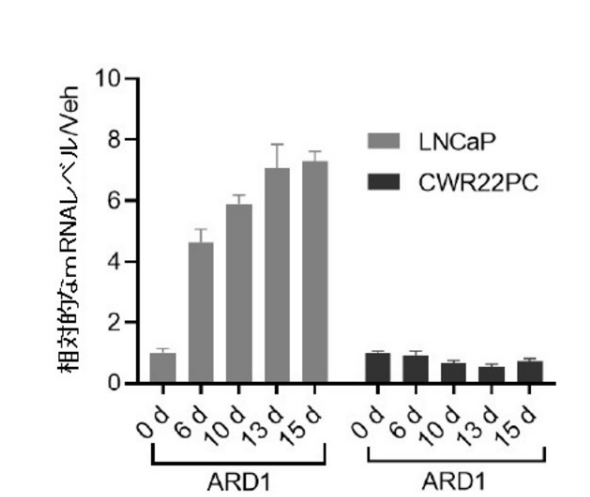
【図 5 B】



【図 5 C】



【図 6 A】



10

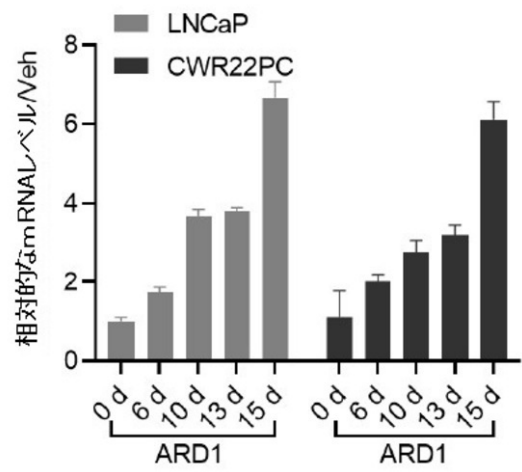
20

30

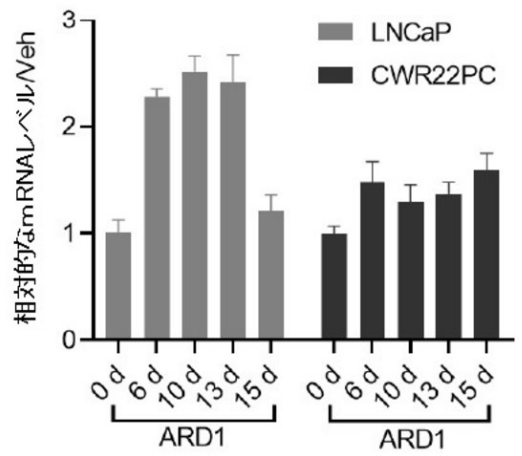
40

50

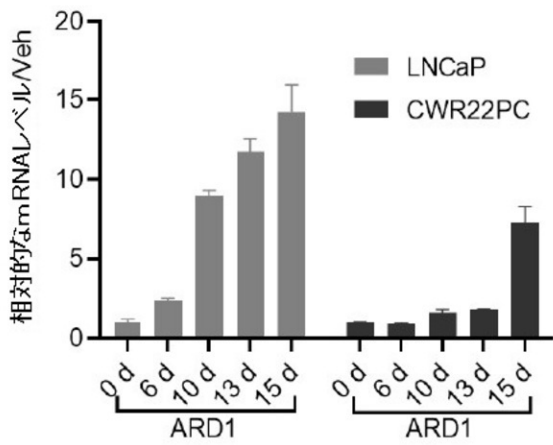
【図 6 B】



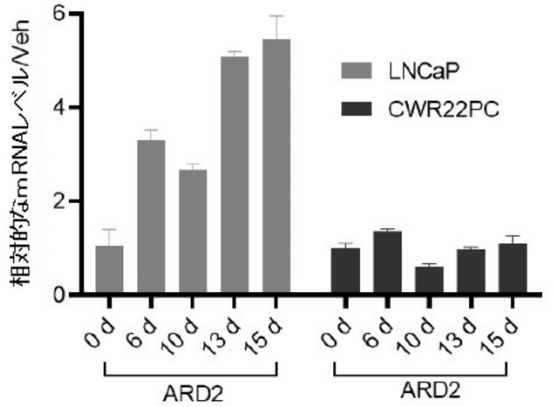
【図 6 C】



【図 6 D】



【図 6 E】



10

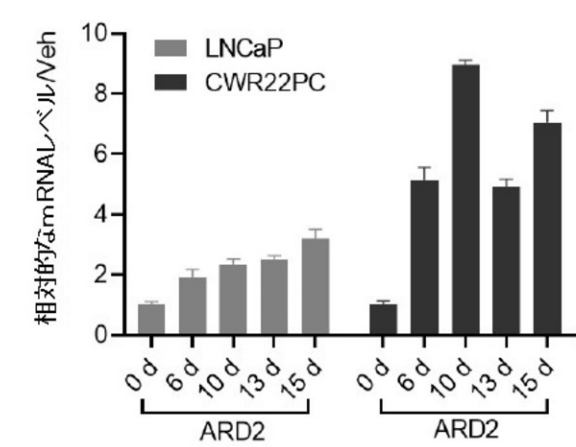
20

30

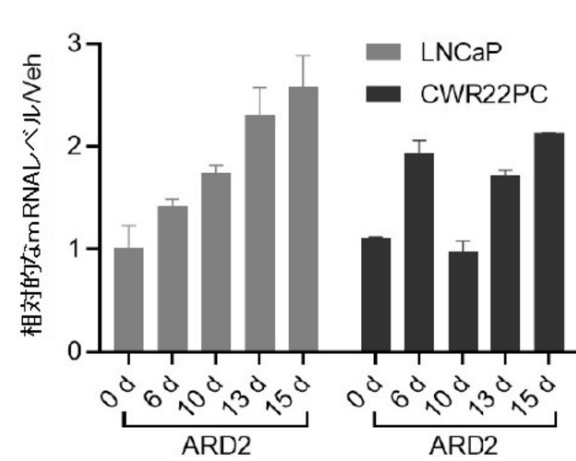
40

50

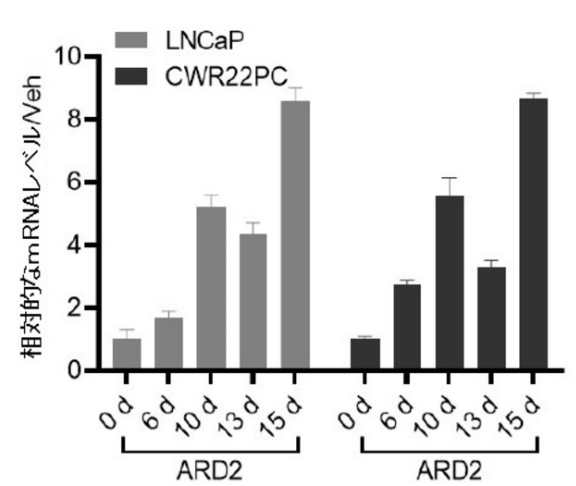
【図 6 F】



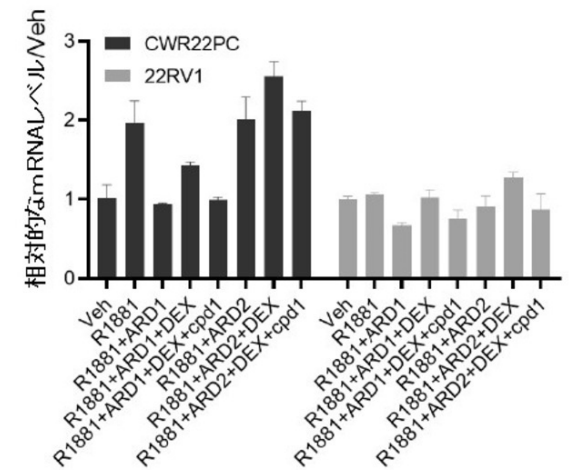
【図 6 G】



【図 6 H】



【図 7 A】



10

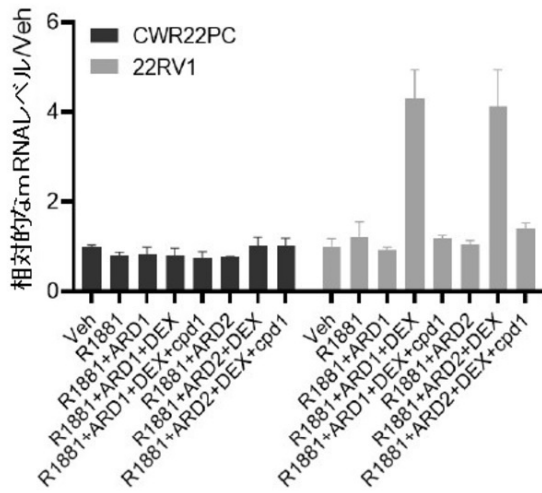
20

30

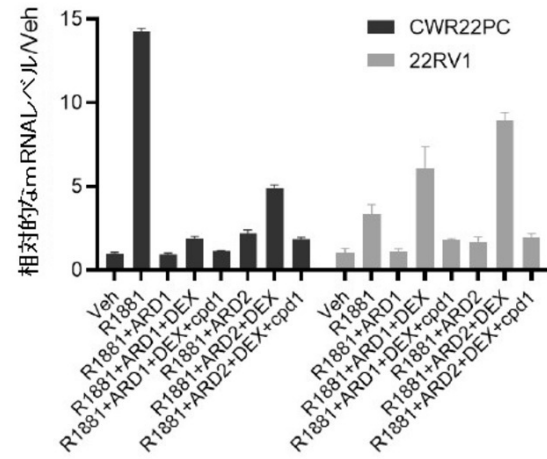
40

50

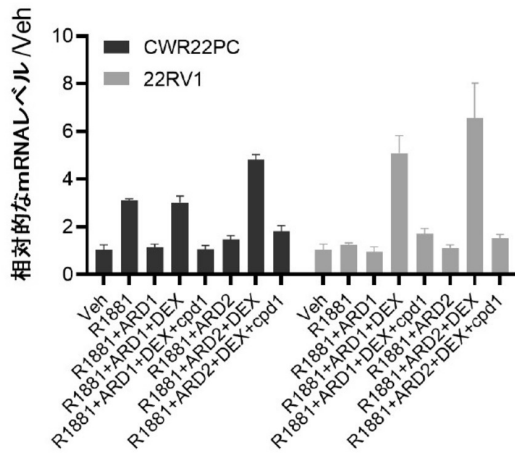
【図 7 B】



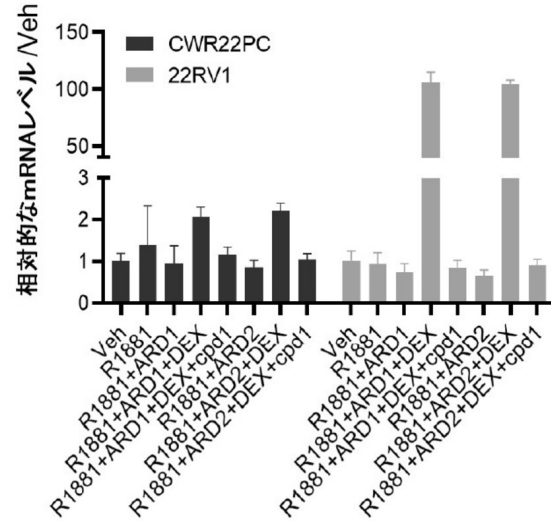
【図 7 C】



【図 7 D】



【図 7 E】



10

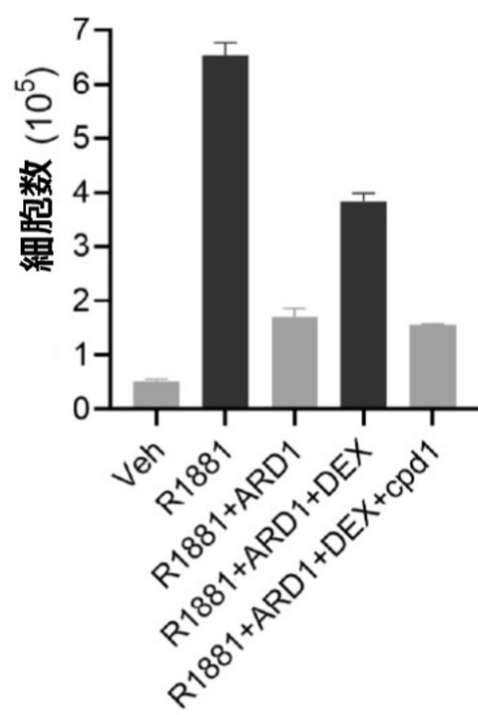
20

30

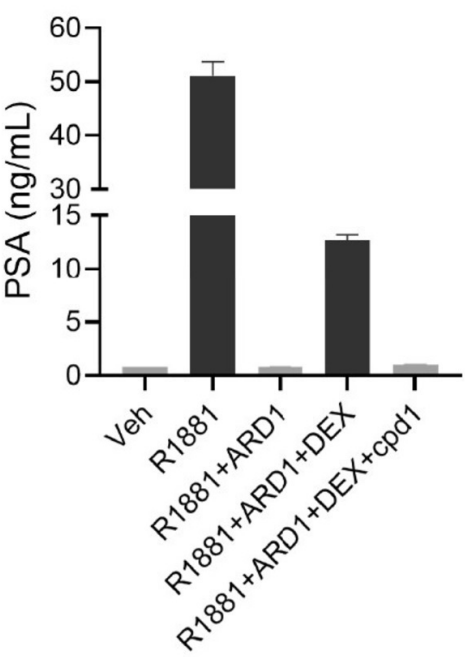
40

50

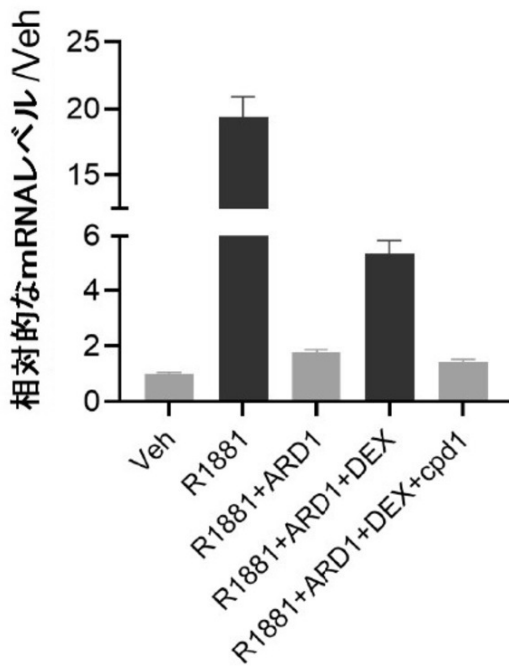
【図 8 A】



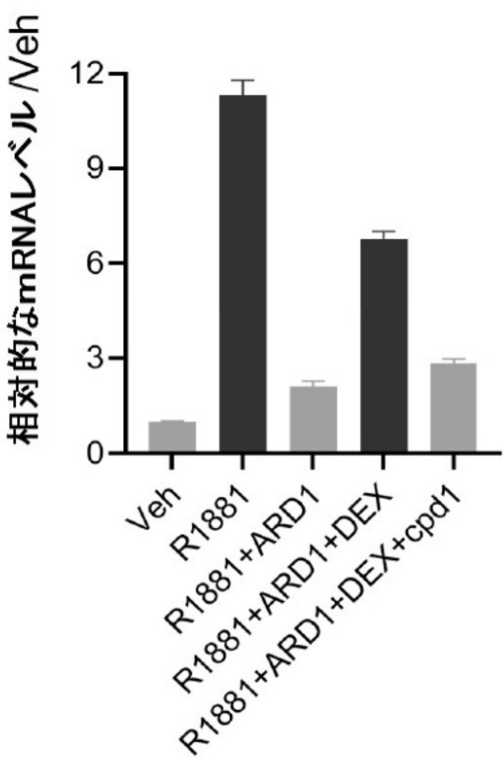
【図 8 B】



【図 9 A】



【図 9 B】



10

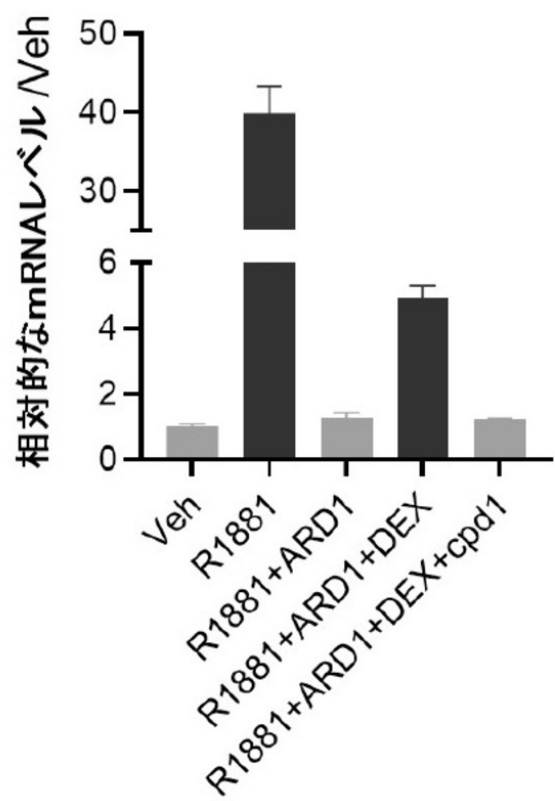
20

30

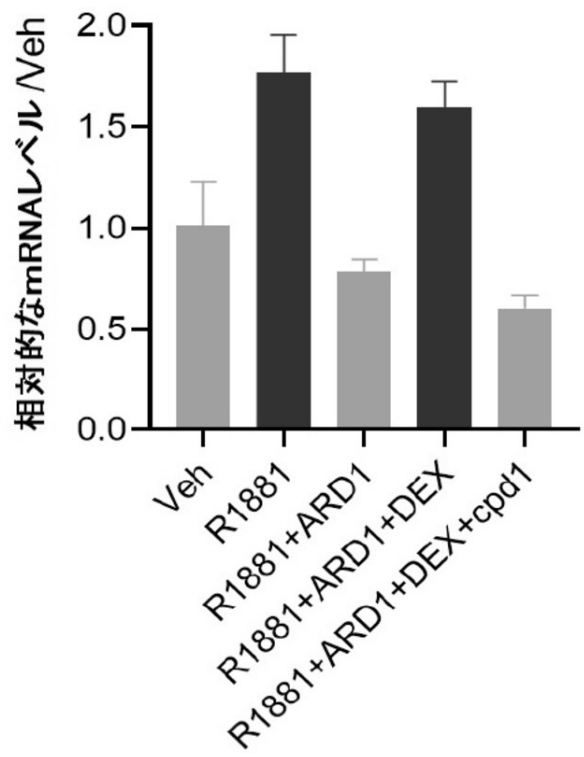
40

50

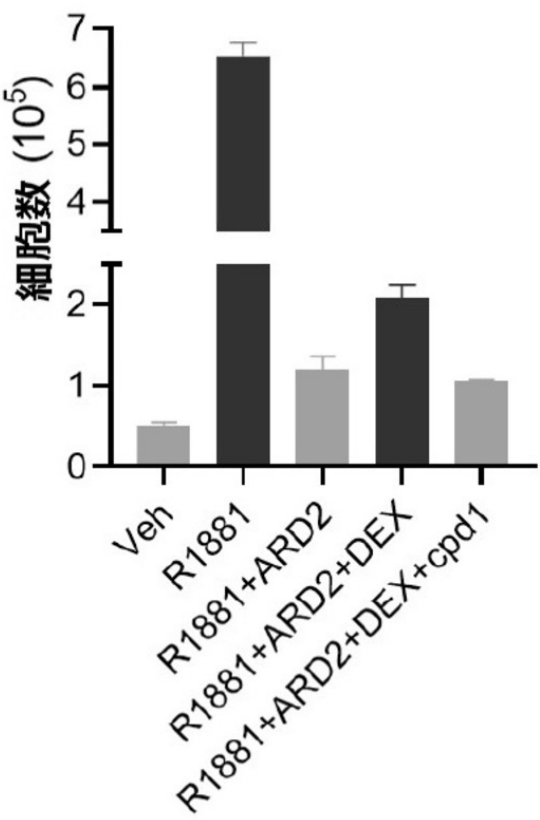
【図 9 C】



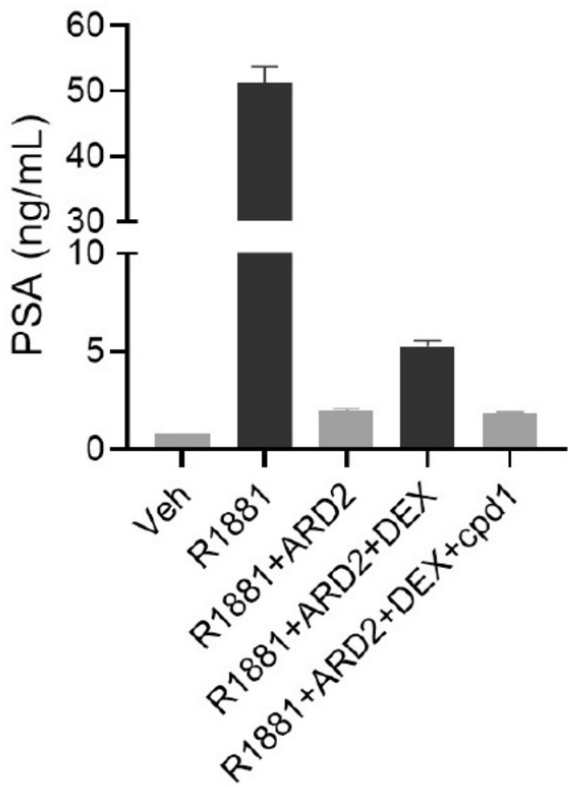
【図 9 D】



【図 10 A】



【図 10 B】



10

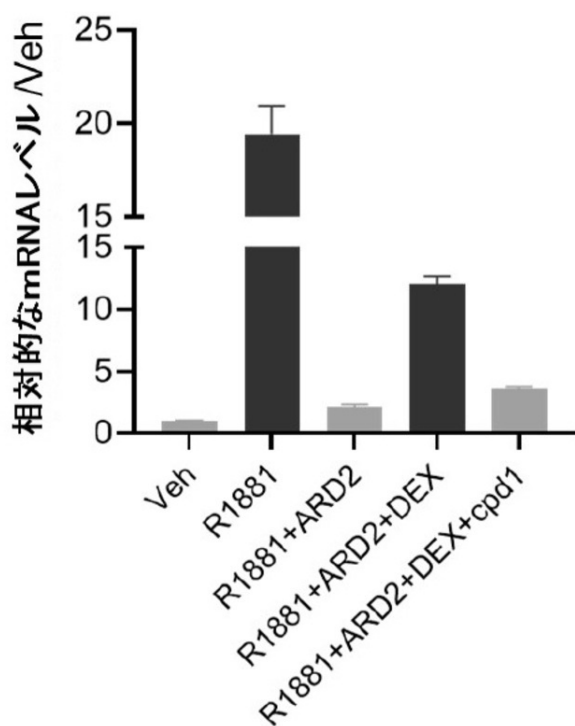
20

30

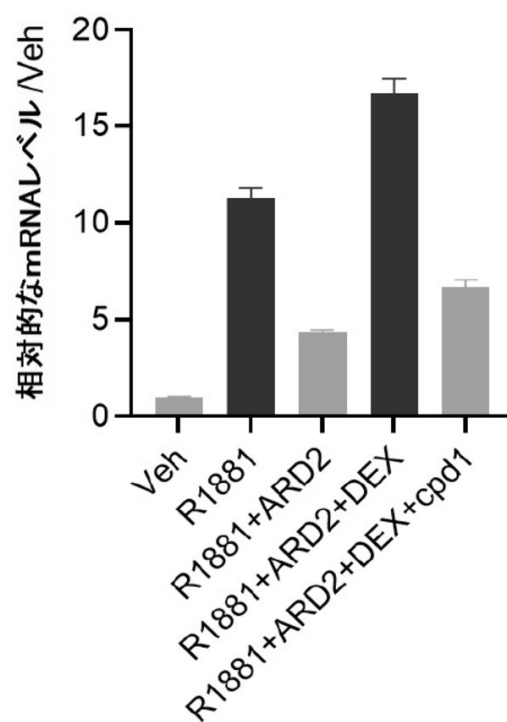
40

50

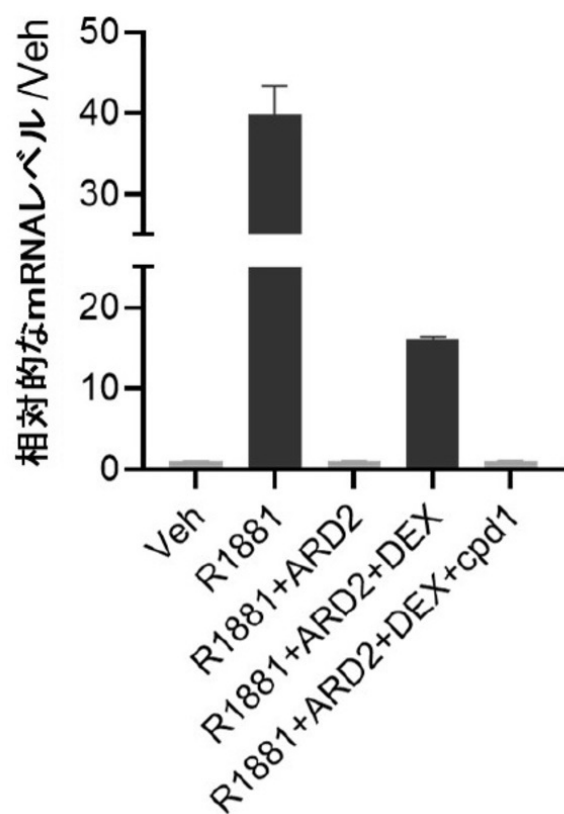
【図 1 1 A】



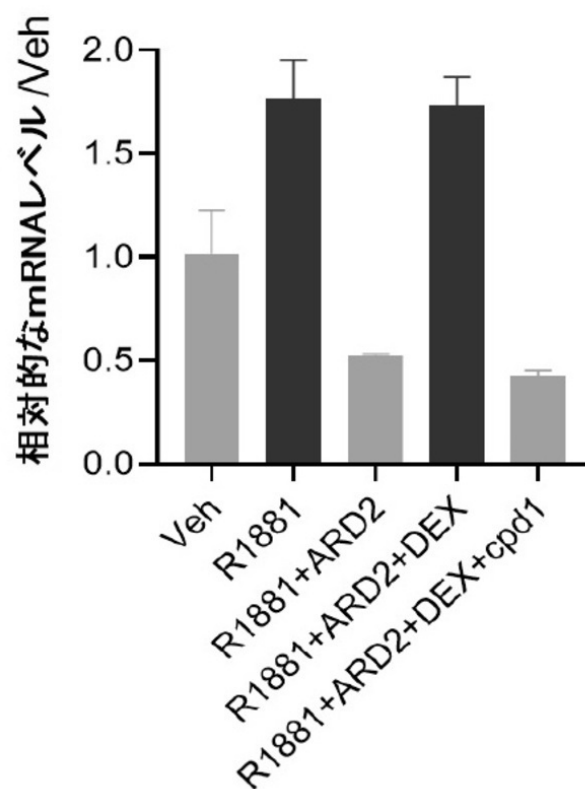
【図 1 1 B】



【図 1 1 C】



【図 1 1 D】



10

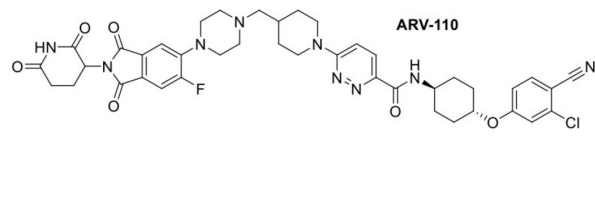
20

30

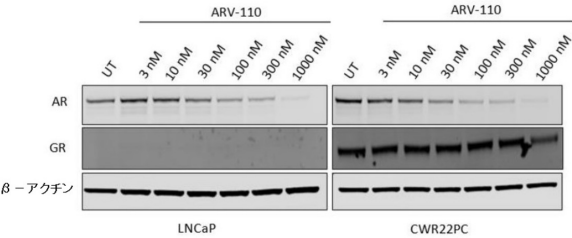
40

50

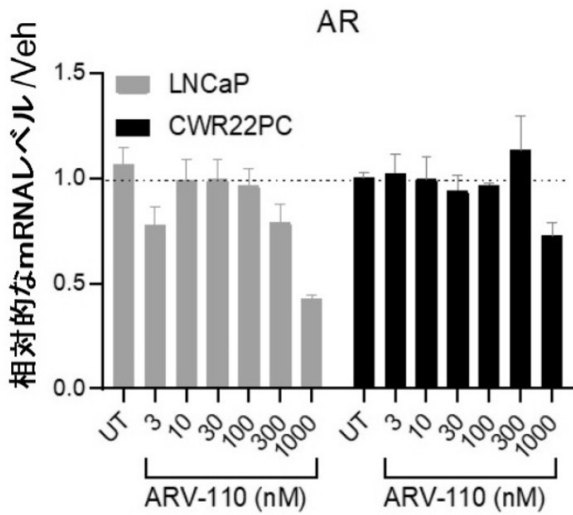
【図 1 2 A】



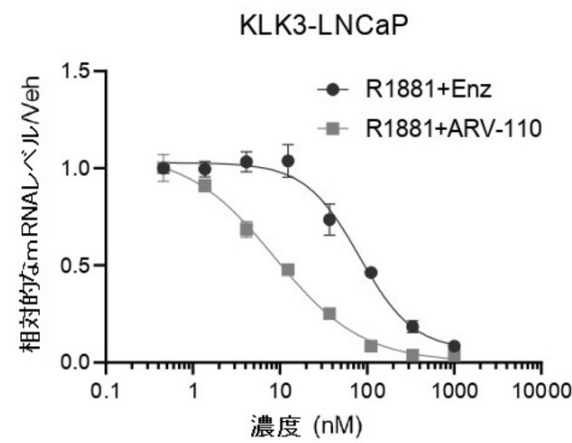
【図 1 2 B】



【図 1 2 C】



【図 1 3 A】



10

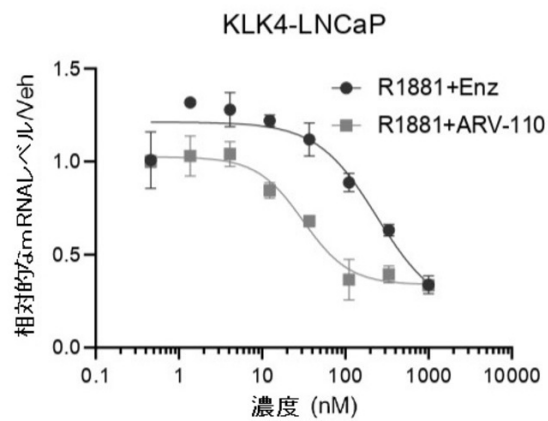
20

30

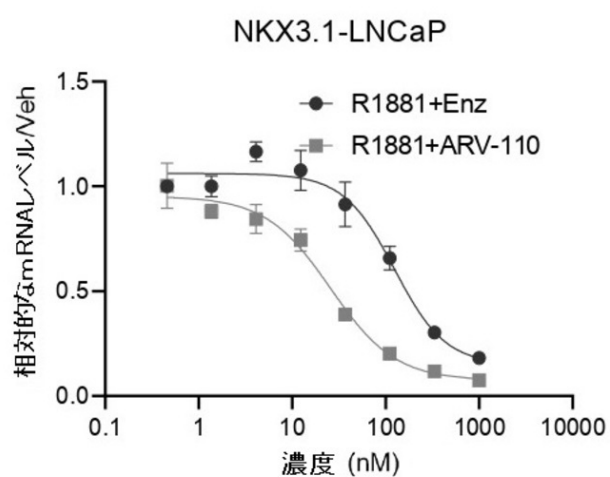
40

50

【図 1 3 B】

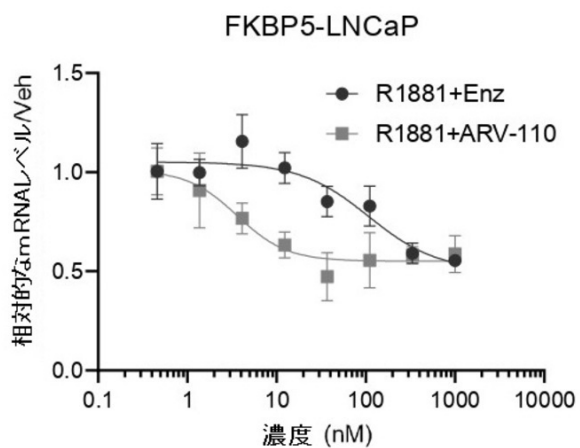


【図 1 3 C】

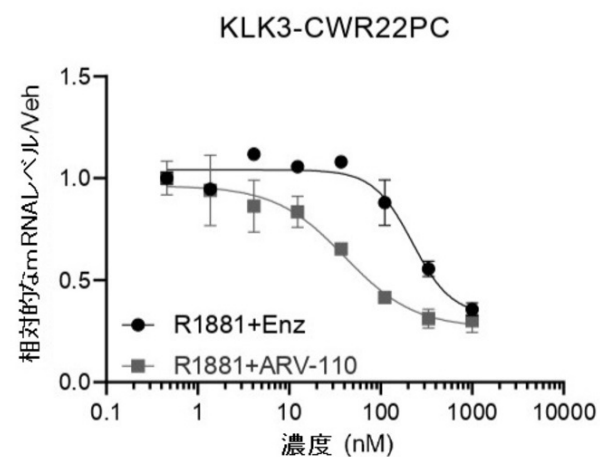


10

【図 1 3 D】



【図 1 3 E】



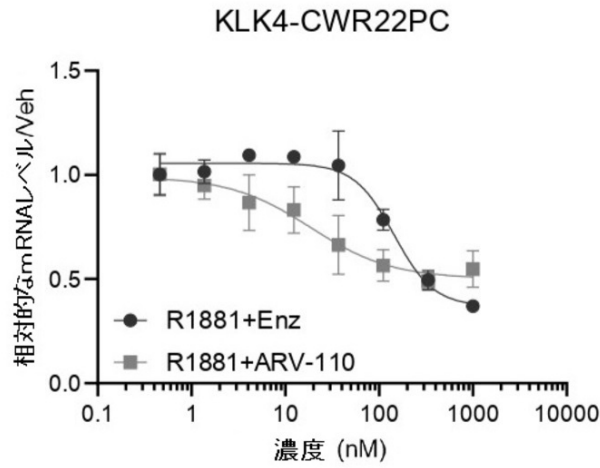
20

30

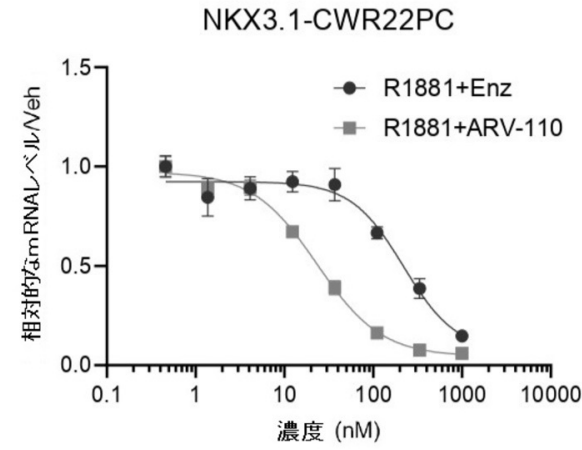
40

50

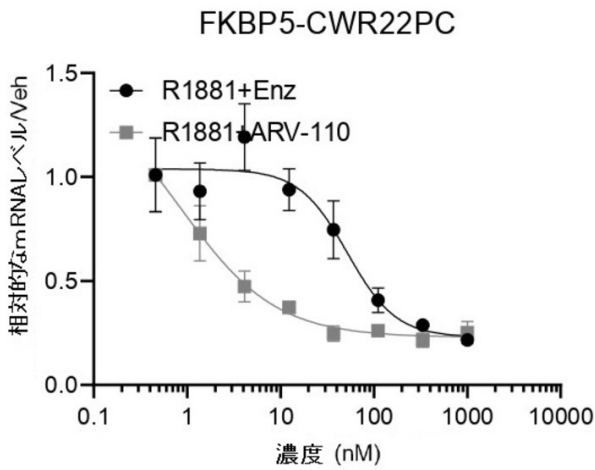
【図 1 3 F】



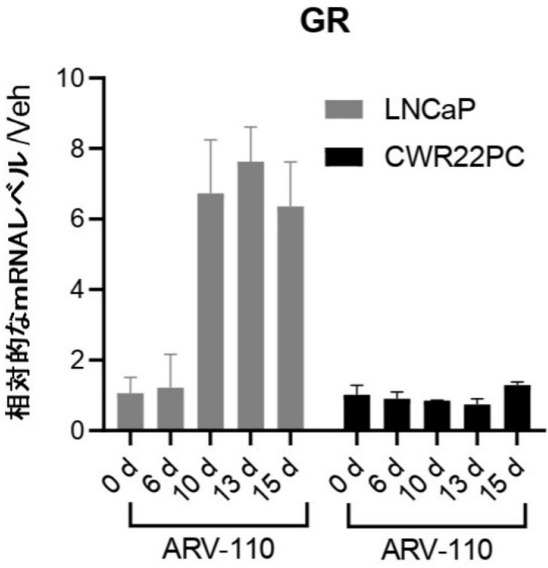
【図 1 3 G】



【図 1 3 H】



【図 1 4】



10

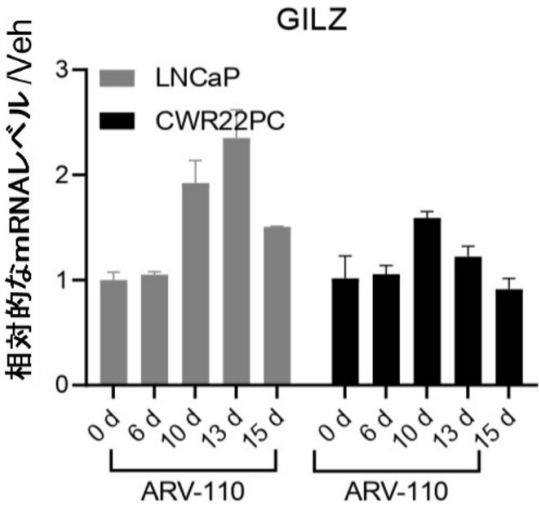
20

30

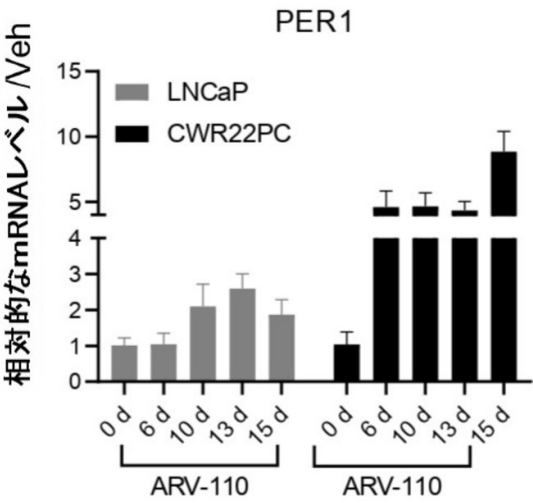
40

50

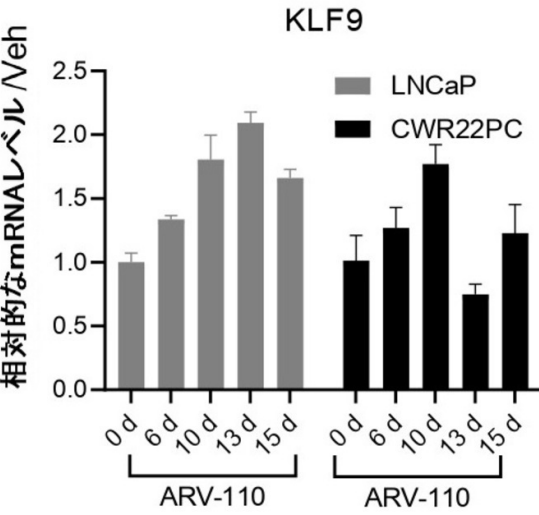
【図 1 5 A】



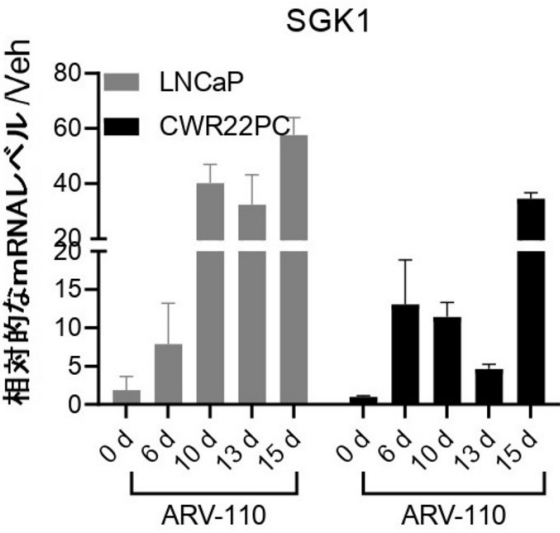
【図 1 5 B】



【図 1 5 C】



【図 1 5 D】



10

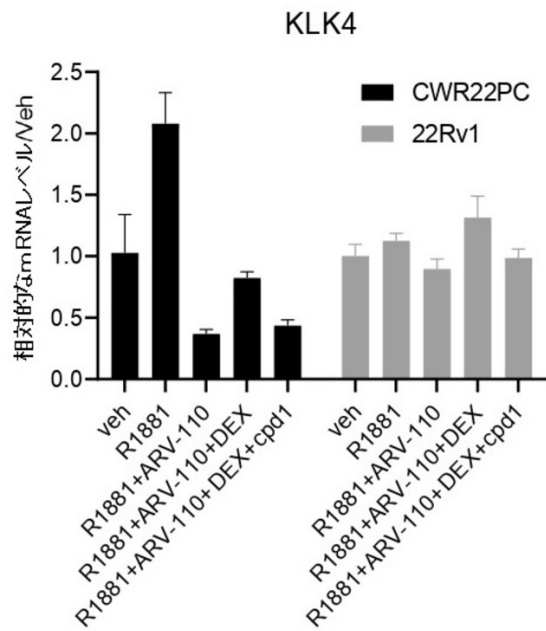
20

30

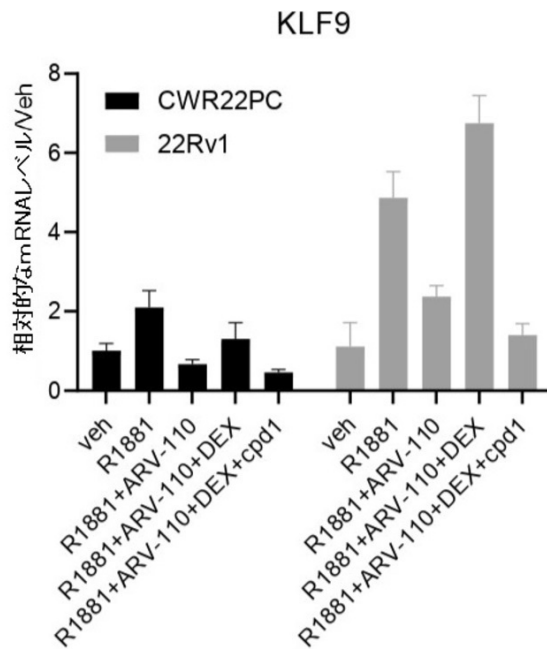
40

50

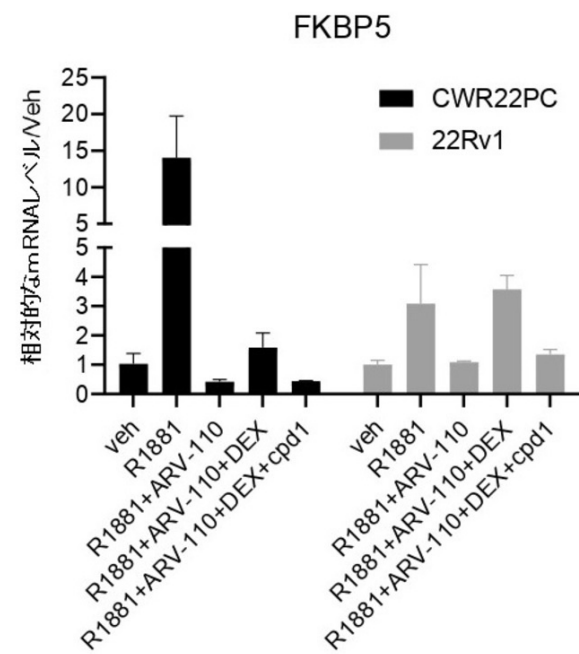
【図 1 6 A】



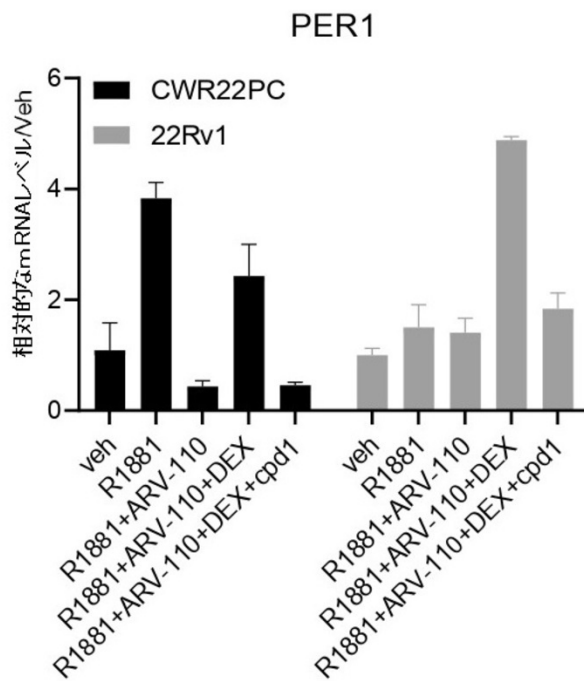
【図 1 6 B】



【図 1 6 C】



【図 1 6 D】



10

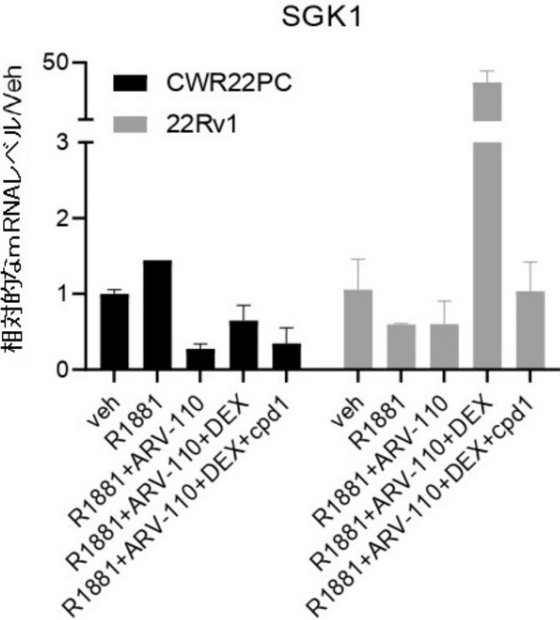
20

30

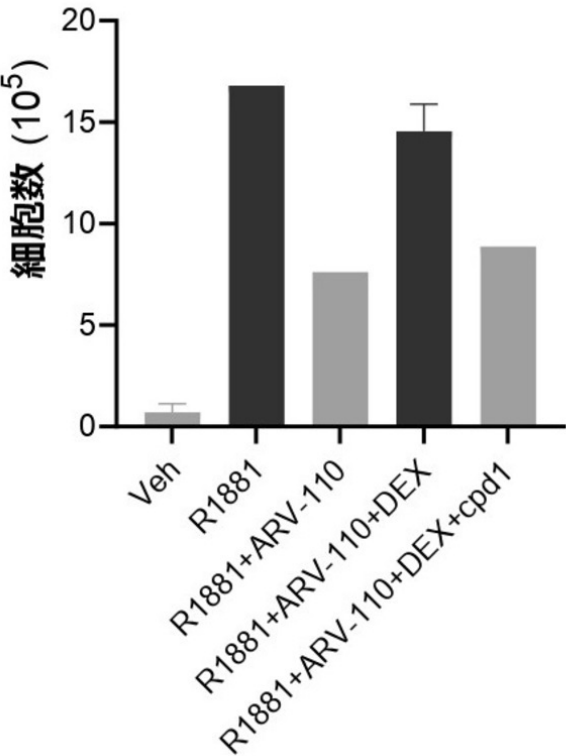
40

50

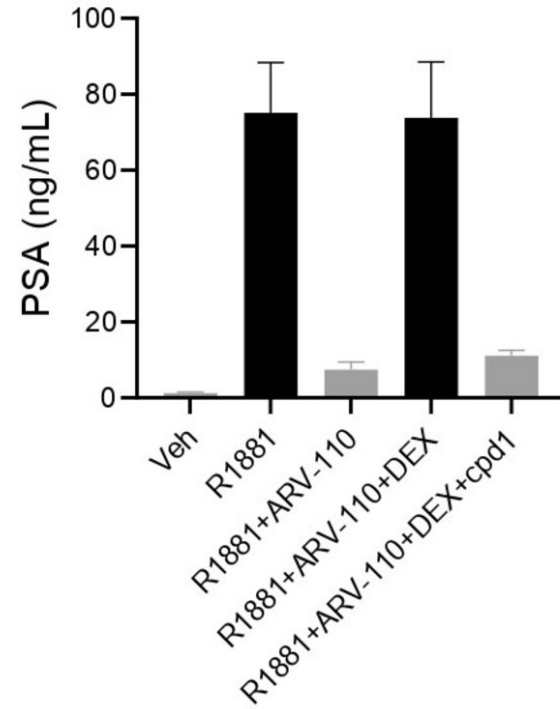
【図 1 6 E】



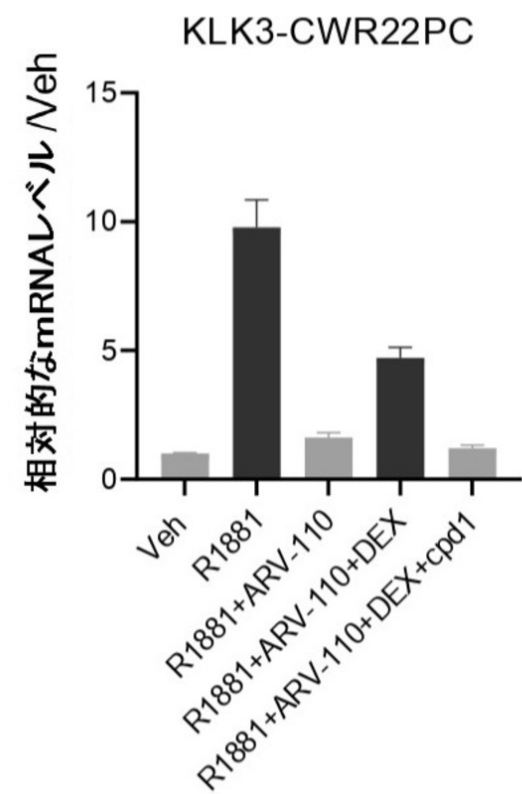
【図 1 7 A】



【図 1 7 B】



【図 1 8 A】



10

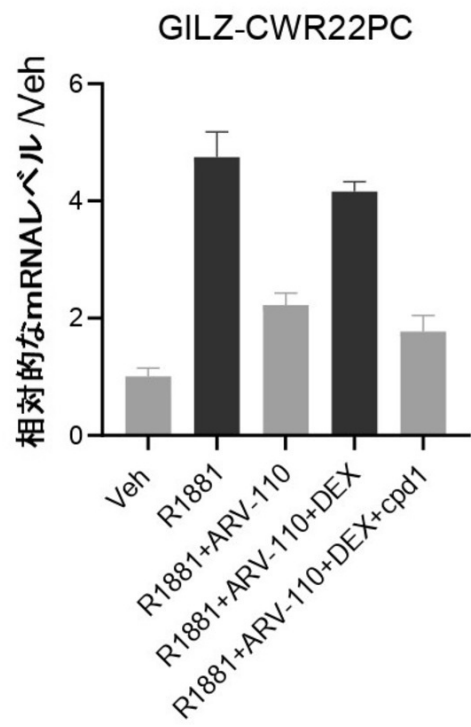
20

30

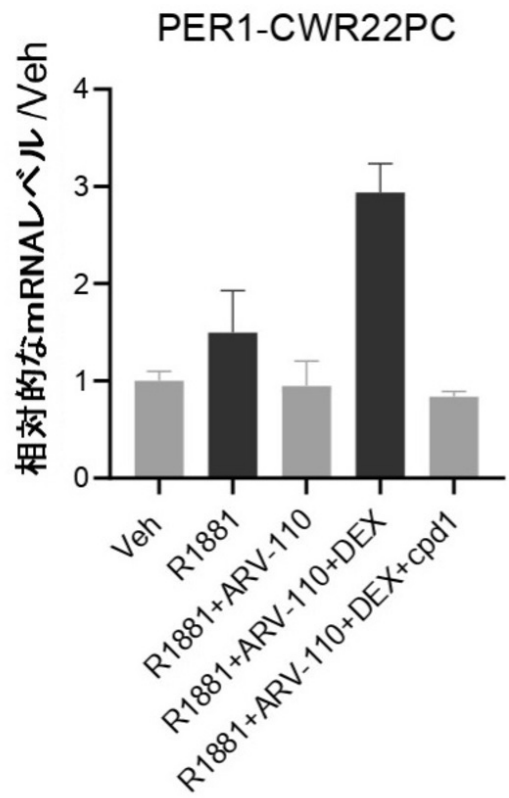
40

50

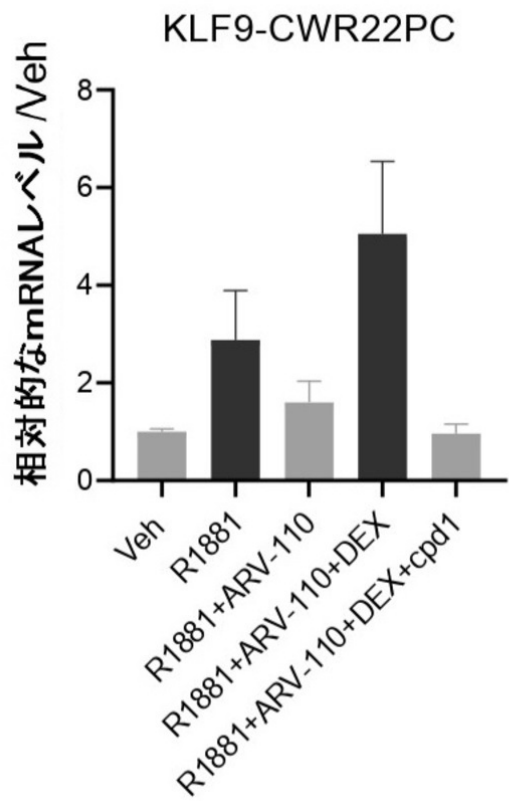
【図 1 8 B】



【図 1 8 C】



【図 1 8 D】



10

20

30

40

50

【配列表】

2023542608000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/44255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/4745; A61K 31/513; A61K 31/567 (2021.01)

CPC - A61K 31/437; A61K 31/4745; A61K 31/505

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.
Y	REW et al. "Discovery of a Potent and Selective Steroidal Glucocorticoid Receptor Antagonist (ORIC-101)", J. Med. Chem. 2018. 61, PP 7767-7784, especially: abstract; pg 7767, col 1, para 2; pg 7776, Figure 13.	1-8,10-15,17
Y	US 2018/0099940 A1 (ARVINAS INC) 12 April 2018 (12.04.2018), especially: abstract; para [0010]; Sheet 210, FIG. 4, formula 406).	1-8,10-15,17
A	WO 2017/112902 A1 (ORIC PHARMACEUTICALS INC) 21 June 2017 (21.06.2017), especially: para [0011]; para [00189]; para [00199].	1-8,10-15,17
A	ISIKBAY et al. "Glucocorticoid Receptor Activity Contributes to Resistance to Androgen-Targeted Therapy in Prostate Cancer", HORM CANC. 2014. 5: pp 72-89, entire document.	1-8,10-15,17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ 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

"D" document cited by the applicant in the international application
"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

8 December 2021

Date of mailing of the international search report

FEB 09 2022

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

Karl Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/44255

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-8, 10-15 and 17

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/44255

--BOX III - LACK OF UNITY--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-17 directed to a method of treating prostate cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of (i) a glucocorticoid receptor (GR) antagonist and (ii) an androgen receptor (AR) degrader. The method of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein the glucocorticoid receptor (GR) antagonist is Compound 1 indicated in claim 8. It is believed that claims 1-8, 10-15 and 17 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula (I), wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein the glucocorticoid receptor (GR) antagonist is the first species of claim 9, mifepristone (i.e. claims 1-7, 9-14 and 16-17).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique method of claim 1, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a method of treating prostate cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of (i) a glucocorticoid receptor (GR) antagonist and (ii) an androgen receptor (AR) degrader.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over WO 2017/112902 A1 to Oric Pharmaceuticals Inc (hereinafter 'ORIC') in view of US 2018/0099940 A1 to Arvinas Inc (hereinafter 'ARVINAS').

Oric teaches a method of treating prostate cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject (para [00199] One embodiment provides a method of treating prostate cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a compound of any of the Formulas provided herein) a therapeutically effective amount (para [0011] Also provided herein are methods for treating or preventing cancer in a subject, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound having the structure of Formula (I) or Formula (II)) of (i) a glucocorticoid receptor (GR) antagonist (para [00189] Some embodiments provided herein describe compounds that are modulators of glucocorticoid receptors (GR)... In some instances, glucocorticoid receptor antagonists bind to the receptor and prevent glucocorticoid receptor agonists from binding and eliciting GR mediated events, including transcription), but Oric does not teach (ii) an androgen receptor (AR) degrader. However, Arvinas teaches an androgen receptor (AR) degrader (abstract, The present disclosure relates to bifunctional compounds, which find utility to degrade and (inhibit) Androgen Receptor) and it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art to combine Arvinas with Oric because Oric teaches a treatment for cancer (para [00199] One embodiment provides a method of treating prostate cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a compound of any of the Formulas provided herein) and Arvinas teaches that androgen receptor is an important driver of tumor growth in prostate cancer (para [0010] Because AR is a critical driver of tumorigenesis in many forms of prostate cancers, its elimination should lead to therapeutically beneficial response) and combining the degrader of Arvinas with the treatment of Oric could enhance the effectiveness of the treatment of Oric.

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The Inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/575 (2006.01)

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/575

A 6 1 K 31/501

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イー・グランド・ア
ベニュー 2 4 0 2 フロアー

(72)発明者 バルクンド, シュラヴァニ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イー・グランド・ア
ベニュー 2 4 0 2 フロアー

(72)発明者 フリードマン, ロリ エス.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ イー・グランド・ア
ベニュー 2 4 0 2 フロアー

F ターム (参考) 4C084 AA19 AA20 NA05 ZA811 ZA812 ZB261 ZB262 ZC422 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC50 DA11 GA09 GA12 GA16 MA02 MA04 NA05
ZA81 ZB26 ZC75