(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7602732号
(P7602732)

(45)発行日　令和6年12月19日(2024.12.19)

(24)登録日　令和6年12月11日(2024.12.11)

(51)国際特許分類

		FI		
A61K 31/422 (2006.01)		A61K	31/422	
A61K 9/70 (2006.01)		A61K	9/70	
A61P 25/06 (2006.01)		A61P	25/06	
A61M 37/00 (2006.01)		A61M	37/00	520

請求項の数　32　（全80頁）

(21)出願番号　特願2023-670(P2023-670)
(22)出願日　令和5年1月5日(2023.1.5)
(62)分割の表示　特願2020-532539(P2020-532539)の分割
原出願日　平成29年8月23日(2017.8.23)
(65)公開番号　特開2023-33378(P2023-33378A)
(43)公開日　令和5年3月10日(2023.3.10)
審査請求日　令和5年2月2日(2023.2.2)
特許法第３０条第２項適用　１．発明の新規性の喪失の例外の規定の適用を受けるための証明書（Ａ）　ウェブサイトの掲載日：２０１７年６月１日　ウェブサイトのアドレス：ｈｔｔｐ：／／ｉｒ．ｚｏｓａｎｏｐｈａｒｍａ．ｃｏｍ／ｒｅｌｅａｓｅｄｅｔａｉｌ．ｃｆｍ？ＲｅｌｅａｓｅＩＤ＝１０２８６２０　２．証明書（Ｂ）　ウェブサイトの掲載日：２０１７年６月１２日　ウェブサイ
最終頁に続く

(73)特許権者　523004291
ガイルデン ユーエスエイ コーポレーション
アメリカ合衆国 ペンシルベニア １８９０２ ドイルズタウン，オールド イーストン ロード ３８０５
(74)代理人　100095832
弁理士　細田 芳徳
(72)発明者　アメリ，マハムード
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５３６ フレモント，ウォルナット テラス ３９１９５
(72)発明者　ケラーマン，ドナルド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９５０６０ サンタ クルーズ，アドービ スト
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　片頭痛および群発頭痛の治療に適したゾルミトリプタン治療濃度を迅速に得る方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

皮内送達システムであって、微小突起のアレイを含む基板を含む使い捨てパッチアセンブリを含み、前記微小突起が、前記基板から垂直方向に伸長し、ヒト患者の角質層を貫通するかまたは突き刺すのに適合しており、前記微小突起が、ゾルミトリプタンまたはその薬学的に許容される塩を１アレイ当たり約０．５ｍｇ～約５ｍｇの量で含む固体コーティング製剤をその上に有し、

（ｉ）前記アレイが、約０．５～１０ｃｍ^{2}の面積を有し、

（ｉｉ）前記アレイが、約５００個～１０００個の微小突起／ｃｍ^{2}の密度を有し、

（ｉｉｉ）前記微小突起が、三角形状の先端部を有した長方形であり、約３００～約４５０μｍの長さ、約１０μｍ～約５０μｍの厚さおよび約９０μｍ～約１６０μｍの幅を有し、

（ｉｖ）前記微小突起の先端部が、約１３０μｍ～約２００μｍの長さ、および約３０～約５０度の角度を有し、

（ｖ）各微小突起の前記コーティングが、略アメリカンフットボールの形状を有する、

システム。

【請求項２】

前記ゾルミトリプタンの少なくとも９５％が、米国薬局方（ＵＳＰ）収載のパドルオーバーディスク法（装置（Apparatus）５）で測定した場合に、前記システムから約５分以内に放出される、請求項１に記載のシステム。

【請求項３】
前記ゾルミトリプタンの少なくとも９５％が、約１分以内に放出される、請求項１または２に記載のシステム。
【請求項４】
前記システムを患者の皮膚の選択した領域に適用した場合に、
（ｉ）治療有効血漿濃度のT_{max}が前記適用の約４５分以内に生じ、C_{max}が約５～約２５ｎｇ／ｍｌであり、$AUC_{0～2時間}$が約５～約２０ｎｇ／ｍｌ・時間である、および／または
（ｉｉ）治療有効血清濃度のT_{max}が前記適用の約３０分以内に生じる、請求項１～３いずれかに記載のシステム。
【請求項５】
前記コーティングが、各微小突起の先端部から基部まで測定した長さの約１０％～８０％を被覆している、請求項１～４いずれかに記載のシステム。
【請求項６】
前記コーティングが、各微小突起の長さの約２０％～約７０％を被覆している、請求項５に記載のシステム。
【請求項７】
前記コーティングが、各微小突起の長さの約３０％～約６０％を被覆している、請求項６に記載のシステム。
【請求項８】
固体コーティング製剤が、液体コーティング製剤を微小突起に塗布し乾燥させることによって得られ、液体コーティング製剤が、乾燥前に、約３センチポアズ（ｃＰ）超かつ約５００ｃＰ未満、約４００ｃＰ未満かつ約１０ｃＰ超、３００ｃＰ未満かつ約５０ｃＰ超、約２５０ｃＰ未満かつ約１００ｃＰ超、約８０ｃＰ超かつ約３５０ｃＰ未満、約１００ｃＰ超かつ約３５０ｃＰ未満、約１００ｃＰ超かつ約２５０ｃＰ未満、少なくとも２０ｃＰ、少なくとも２５ｃＰ、少なくとも約３０ｃＰ、少なくとも約３５ｃＰ、少なくとも約４０ｃＰ、少なくとも約４５ｃＰ、少なくとも約５０ｃＰ、少なくとも約５５ｃＰ、少なくとも約６０ｃＰ、少なくとも約６５ｃＰ、少なくとも約７０ｃＰ、少なくとも約７５ｃＰ、少なくとも約８０ｃＰ、少なくとも約８５ｃＰ、少なくとも約９０ｃＰ、少なくとも約９５ｃＰ、少なくとも約１００ｃＰ、少なくとも約１５０ｃＰ、少なくとも約２００ｃＰ、少なくとも約３００ｃＰ、少なくとも約４００ｃＰおよび約５００ｃＰ未満からなる群より選択される粘度を有する、請求項１～７いずれかに記載のシステム。
【請求項９】
前記製剤コーティングの乾燥前の粘度が約１５０ｃＰ～約３５０ｃＰであり、表面張力が約５０ｍＮｍ$^{-1}$～約７２ｍＮｍ$^{-1}$である、請求項１～８いずれかに記載のシステム。
【請求項１０】
前記製剤コーティングの乾燥前の粘度が約２００ｃＰ～約３００ｃＰであり、表面張力が約５５ｍＮｍ$^{-1}$～約６５ｍＮｍ$^{-1}$である、請求項９に記載のシステム。
【請求項１１】
前記微小突起が金属の薄いシートまたは硬質材料で作製される、請求項１～１０いずれかに記載のシステム。
【請求項１２】
前記微小突起が、プラスチック、ステンレス鋼、チタン、およびニッケルチタン合金からなる群から選択される材料で作製される、請求項１１に記載のシステム。
【請求項１３】
前記微小突起が、チタンで作製される、請求項１２に記載のシステム。
【請求項１４】
前記固体コーティング製剤が、少なくとも１つの非活性成分をさらに含む、請求項１～１３いずれかに記載のシステム。
【請求項１５】

前記非活性成分が酒石酸である、請求項１４に記載のシステム。
【請求項１６】
前記システムが、基板に固着されたパッチを含み、前記微小突起が、基板上のアレイに配置される、請求項１～１５いずれかに記載のシステム。
【請求項１７】
以下の特徴：
（ａ）約１～２０ｃｍ^2、約２～１５ｃｍ^2、約４～１１ｃｍ^2、約５ｃｍ^2、および約１０ｃｍ^{2}からなる群から選択されるパッチサイズ；
（ｂ）約０．５～１０ｃｍ^2、約２～８ｃｍ^2、約３～６ｃｍ^2、約３ｃｍ^2、約３．１ｃｍ^2、約３．１３ｃｍ^2、および約６ｃｍ^{2}からなる群から選択される基板サイズ；
（ｃ）約２～８ｃｍ^2、約２．５～６ｃｍ^2、約２．７ｃｍ^2、約５．５ｃｍ^2、約２．７４ｃｍ^2、および約５．４８ｃｍ^{2}からなる群から選択されるアレイサイズ；
（ｄ）約６５０～８００微小突起／ｃｍ^2、および約７２５微小突起／ｃｍ^{2}からなる群から選択されるアレイ密度；
（ｅ）約１００～４０００、約１０００～３０００、約１５００～２５００、約１９００～２１００、約２０００、約１９８７、約２００～８０００、約３０００～５０００、約３５００～４５００、約４９００～４１００、約４０００、および約３９７４からなる群から選択される微小突起／アレイの数；
（ｆ）約３２０～４１０μｍ、約３４０μｍ、約３９０μｍ、約３８７μｍ、７００μｍ未満、および５００μｍ未満からなる群から選択される微小突起長；
（ｇ）約１５０～１８０μｍ、約１６０～１７０μｍ、および約１６５μｍからなる群から選択される先端部長；
（ｈ）約１００μｍ、約１１０μｍ、約１２０μｍ、約１３０μｍ、約１４０μｍ、および約１５０μｍからなる群から選択される微小突起幅；
（ｉ）約２０μｍ～３０μｍ、および約２５μｍからなる群から選択される微小突起厚さ；
（ｊ）約３５～４５度、および約４０度からなる群から選択される微小突起先端部角度；
（ｋ）約１ｍｇ～５ｍｇ、約１ｍｇ～４ｍｇ、約１ｍｇ、約１．９ｍｇ、および約３．８ｍｇからなる群から選択される１アレイ当たりのゾルミトリプタンまたはその薬学的に許容される塩の総量；
（ｌ）約０．１～１０ｍｇ、約０．２～４ｍｇ、約０．３ｍｇ～２ｍｇ、約０．６ｍｇ、約０．６３ｍｇ、約１．３ｍｇ、約１．２６ｍｇ、活性剤の１倍～３分の１倍、および約０．０３３ｍｇ～約３．３３ｍｇからなる群から選択される１アレイ当たりの非活性成分量；
（ｍ）約１００μｍ～約５００μｍ、約２００μｍ～約３５０μｍ、約２５０μｍ～約２９０μｍ、および約２７０μｍからなる群から選択されるコーティング厚さ；
（ｎ）約０．００１～約１０００μｇ、約０．０１～約１００μｇ、約０．１～１０μｇ、約０．５～２μｇ、約１μｇ、および約０．９６μｇからなる群から選択される１微小突起当たりのゾルミトリプタンまたはその薬学的に許容される塩の量
のうちの少なくとも一つを有する、請求項１６に記載のシステム。
【請求項１８】
約３．１ｃｍ^{2}の面積及び約２５μｍの微小突起厚さを有するチタン基板に固着している、約５ｃｍ^{2}のパッチの面積を有する、請求項１７に記載のシステム。
【請求項１９】
前記微小突起アレイの面積が約２．７４ｃｍ^{2}であり、約１９８７個の微小突起を約７２５個の微小突起／ｃｍ^{2}の密度で含む、請求項１７または１８に記載のシステム。
【請求項２０】
各微小突起上に含まれる前記製剤が１パッチ当たり約０．９６μｇのゾルミトリプタンと約０．３２μｇの酒石酸か、または約１．９ｍｇのゾルミトリプタンと約０．６３ｍｇの酒石酸を含む、請求項１８または１９に記載のシステム。
【請求項２１】

約６ｃｍ^{2}の面積及び約２５μｍの厚さを有するチタン基板に固着している、約５ｃｍ^{2}のパッチの面積を有する、請求項１７に記載のシステム。
【請求項２２】
前記微小突起アレイの面積が約５．５ｃｍ^{2}であり、約４０００個の微小突起を約７２５個の微小突起／ｃｍ^{2}の密度で含む、請求項１７または２１に記載のシステム。
【請求項２３】
各微小突起上に含まれる前記製剤が、１パッチ当たり約０．９６μｇのゾルミトリプタンと約０．３２μｇの酒石酸か、または約３．８ｍｇのゾルミトリプタンと約１．３ｍｇの酒石酸を含む、請求項２１または２２に記載のシステム。
【請求項２４】
前記微小突起が約３８７±１３μｍの長さ、約１２０±１３μｍの幅、および約２５．４±２．５μｍの厚さを有し、前記微小突起の先端部が約１６５±２５μｍの長さおよび４０±５度の角度を有する、請求項１～２３いずれかに記載のシステム。
【請求項２５】
前記微小突起が基板面に対して直角に曲げられる、請求項１～２４いずれかに記載のシステム。
【請求項２６】
前記微小突起が：
ａ．曲げる前には、約３８７±１３μｍの長さを有し、
ｂ．曲げた後には、前記基板に対して垂直方向に約３４０μｍ突き出る、請求項２５に記載のシステム。
【請求項２７】
前記コーティング製剤が界面活性剤またはその他の浸透促進剤を含まない、請求項１～２６いずれかに記載のシステム。
【請求項２８】
前記液体コーティング製剤が、乾燥前に：
（ａ）約３０％　ｗ／ｗ～約６０％　ｗ／ｗ、約４０％　ｗ／ｗ～約５０％　ｗ／ｗ、および約４５％　ｗ／ｗからなる群から選択される量のゾルミトリプタン；
（ｂ）約５％　ｗ／ｗ～約２５％　ｗ／ｗ、約１０％　ｗ／ｗ～約２０％　ｗ／ｗ、および約１５％　ｗ／ｗからなる群から選択される量の酒石酸；および
（ｃ）液体担体
を含む、請求項１～２７いずれかに記載のシステム。
【請求項２９】
前記液体担体が水である、請求項２８に記載のシステム。
【請求項３０】
各微小突起の前記コーティングが、最大約２７０μｍから先細りの厚さを有する、請求項１～２９いずれかに記載のシステム。
【請求項３１】
前記コーティングが、微小突起表面から測定して、約１０～約４００ミクロン、約３０～約３００ミクロン、約１００ミクロン～約１７５ミクロン、約１１５～約１５０ミクロン、および約１３５ミクロンからなる群から選択される平均厚さを有する、請求項１～３０いずれかに記載のシステム。
【請求項３２】
前記システムが、固着型経皮適用式マイクロアレイ（ａｄｈｅｓｉｖｅ　ｄｅｒｍａｌｌｙ－ａｐｐｌｉｅｄ　ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ：ＡＤＡＭ）である、請求項１～３１いずれかに記載のシステム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、医薬品の経皮送達または皮内送達の分野に関し、より詳細にはゾルミトリプ

タンを含めたトリプタン類の送達に関する。
【背景技術】
【０００２】
片頭痛研究財団（Migraine Research Foundation）によると、米国では３，０００万人の人々が性別や年齢に関わらず片頭痛を患っている。片頭痛は４時間～２４時間続く場合がほとんどであるが、３日程度も長く続く場合もある。公表されている研究によれば、片頭痛を患う患者の６３％が月に１回～４回の片頭痛を経験している。女性の罹患率（約１８％）は、喘息と糖尿病を組み合わせた数に匹敵するほどである。片頭痛で苦しむ人の約３分の１が１月に３回以上の片頭痛を患い、半数以上が重度障害であるかまたは床上安静を要すると報告されている。片頭痛は３０代に最も多く、生産性や生活の質（ＱＯＬ）に影響を与えるものである。片頭痛の治療に望まれる要素を調査すると、片頭痛治療における最も重要な要素の１つとして、迅速な痛みの緩和が常に最上位となる。
【０００３】
急性片頭痛は、日常生活に支障を来す頭痛障害であり、神経症状、胃腸症状、および自律神経症状の種々の組み合わせを伴った中程度から重度の頭痛の突発性発作によって特徴付けられるものである。前兆のない片頭痛は通例、吐き気、嘔吐や、光、音、または動きに対する過敏を伴い、治療を受けなければ４時間～７２時間続く可能性がある。かつて「普通型片頭痛」と言われた前兆のない片頭痛は、患者の約６５％が経験するものである。前兆のある片頭痛は患者の約１５％～２０％が経験するものであり、個々に一過性の局所的な神経症状、通常視覚症状を患う。この視覚症状は前兆として知られている。その他の残りの片頭痛患者は、この両方のタイプの片頭痛を経験する。
【０００４】
片頭痛患者の約４分の１が、週に１回または複数回のエピソードに見舞われる。急性片頭痛に付随する最も不快な症状は吐き気と嘔吐である。患者のうちの大多数（約９０％）が吐き気を催し、約７０％が嘔吐を経験し、一般的に３分の１の患者が発作毎にこれら両方の症状を経験する。
【０００５】
群発頭痛は、通例毎日、１週間以上の期間、一般的には６週間～１２週間にわたり、周期（「群発」）的に繰り返し生じる非常に激しい頭痛である。慢性的な群発頭痛は、寛解することなく１年以上もの間続くことになる。群発頭痛は医学において知られる最も酷い頭痛の１つであると考えられており、片頭痛よりも重篤な痛みをもたらすことがわかっている。群発頭痛の発作は、約４７％のケースで日中か夜間に、特に就寝中の同じ時間帯に繰り返し発生している。群発期は何年にもわたり同じ時間帯に開始し、同様の長さ続く可能性がある。こうした再発パターンの主原因は不明であるが、視床下部（体内時計）に関わっていると考えられている。
【０００６】
群発頭痛の痛みは典型的には片側（一側性）または局所的に生じ、目の周囲または目の上部に生じる。発作の間、患者は興奮して情動不安となり、一箇所で安静にしていることが難しくなる場合がある。患者が動き回りたくなる場合には、痛みで身を揺らしたり、座ったり、歩きまわったり、這いずったり、痛みで叫んだり、ときには硬い表面で自分の頭を打ち付けることもある。患者によっては、群発頭痛が重篤で再発するために、アルコールや薬の濫用、自傷、さらには自殺に陥るリスクが高くなる。実際、群発頭痛は「自殺頭痛」と言われることもある。
【０００７】
群発頭痛の治療の選択肢は極めて限られており、急速で効果的な奏効をもたらす治療が切実に必要になっている。例えば、非特許文献１を参照されたい。片頭痛は群発頭痛とは異なるが、トリプタンを含めた片頭痛に対する特定の治療が群発頭痛にも効果的である可能性があると考えられている。しかしながら、経口的および経鼻的な投与経路では、吸収速度が遅い上、頭痛が短期間であるため、特に効果が得られるわけではない。トリプタンの注射にはいくらかの有効性が見られたが、針恐怖症や、可搬性のないこと、準備が複雑

になること、針を廃棄する必要があること、ならびに刺し傷、切傷、およびクロスコンタミネーションによる感染に関連した安全性の問題などによりその使用が限られている。

【０００８】

片頭痛の急性治療は１９９１年に激変したが、これはスマトリプタンおよびゾルミトリプタンなどのトリプタン群が導入されたことによる。トリプタンは、血管の５－ＨＴ$_{1B}$受容体および神経の５－ＨＴ$_{1D}$受容体において極めて選択的かつ強力なアゴニスト活性を示すセロトニン誘導体である。トリプタンの作用機序は以下の３つからなると考えられている。（１）シナプス後血管の５－ＨＴ$_{1B}$受容体の結合により髄膜血管の血管収縮を刺激すること、（２）シナプス前神経の５－ＨＴ$_{1D}$受容体の結合により炎症促進性の神経ペプチドの放出を抑制すること、（３）シナプス前神経の５－ＨＴ$_{1D}$受容体の結合により三叉神経および三叉神経核尾部（中枢作用）における発火速度を減じることである。トリプタンは同様に、群発頭痛の治療においてプラセボよりも高い有効性を示している。

【０００９】

経口、経鼻スプレー、皮下注射、およびイオン導入皮内パッチ（皮膚を通して低電流で薬剤を送達するデバイス）を含めた現在使用可能なトリプタンの投与方法にはそれぞれ重大な欠点がある。片頭痛患者の中には経口トリプタンに対して奏効を示さない人がおり、片頭痛に付随し得る吐き気、嘔吐、または胃内容うっ滞を患う患者には、経口治療が有効ではないおよび／または不快となることがある。また、経口、経鼻、イオン導入パッチのトリプタン製剤は、吸収が遅く、作用が比較的ゆっくり開始するため、特にエピソードの初期に軽減が不十分になるという特徴がある。この遅れは群発頭痛には致命的な欠陥になる。群発頭痛エピソードは３０分以下しか続かないことが多いので、経口トリプタンでは治療が全くできず、また経鼻トリプタンでは皮下送達トリプタンに比べて有効性が著しく低下すると考えられるからである。群発頭痛は鼻詰まりや鼻水を伴うことが多く、こうしたことが経鼻送達後の吸収に影響を与える可能性もある。経鼻スプレーは不快な味がすることがあり、また注射液の使用は苦痛を招き得る。

【００１０】

スマトリプタン（IMITREX（登録商標））は、錠剤、皮下（ＳＣ）注射、経鼻スプレー、および経皮電気泳動用などの種々の剤形で市販されている。経口投与（コハク酸塩として使用）は、吸収率および全身循環前代謝が低いため生体利用効率が低い（約１５％）。経口錠剤投与後に血流中で最高濃度に到達するまでの時間（T_{max}）は約２時間である。速放性の錠剤製剤は、T_{max}が従来の錠剤よりも平均して１０分～１５分早くなるが、概ね同様の生体利用効率を有する。スマトリプタンは注射されると即効性がある（通常１０分以内）が、作用の持続期間が短い。ＳＣの方が速く送達されるにも関わらず、患者の多くが自身で注射することを嫌うため、スマトリプタンの錠剤製剤の方が注射製剤よりもはるかに多く処方されている。

【００１１】

トリプタンは適正に使用された場合には優れた安全性プロファイルを有し、有害作用プロファイルは、臨床試験においてプラセボで見られたプロファイルと同様である。ゾルミトリプタンは、トリプタン群の他の化合物と同じく、プラセボ対照臨床試験で有効性および良好な忍容性を示している。数多くの市販製剤（ZOMIG（登録商標））で使用可能であり、（ａ）通常放出錠剤（２．５ｍｇおよび５．０ｍｇ）、（ｂ）「速溶」口腔内崩壊錠剤（２．５ｍｇおよび５．０ｍｇ）、ならびに（ｃ）経鼻スプレー（５．０ｍｇ）がある。

【００１２】

ゾルミトリプタンの通常放出錠剤が持つ生体利用効率は４１％～４８％であることがわかっており、食物と合わせて投与した場合にはC_{max}およびＡＵＣが１３％～１６％低下していた（非特許文献２、および非特許文献３）。従来の錠剤はT_{max}が約１．５時間である。実際に片頭痛発作が起こっている間には吸収されにくくなると報告されており、片頭痛がある間にはT_{max}値が大きくなることがある。ゾルミトリプタンは活性Ｎ－デスメチル代謝産物に変換されて、その代謝産物の濃度がゾルミトリプタンの濃度の約３分の２になる。代謝産物の５ＨＴ$_{1B/1D}$効力は親化合物の効力の２倍～６倍となるため、代謝

産物はゾルミトリプタン投与後の全体作用のうちのかなりの部分を担うことができる。

【００１３】

口腔内崩壊錠剤の生体利用効率は従来の錠剤と同様であるが、T_{max}値は（やや予想外に）大きく、従来の錠剤では１．５時間であるのに対して、崩壊錠剤では約３時間である。崩壊錠剤はまた、片頭痛発作と同時に生じることの多い吐き気を悪化させる可能性もある。

【００１４】

ゾルミトリプタンは、別の送達経路および方法を考えた場合には、他のトリプタンに対して有意な利点を有する。ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、およびフロバトリプタンの３種類のみが、５ｍｇ未満と最も少ない経口投与量を持つトリプタンであるが、この低投与量では、ゾルミトリプタンはナラトリプタンよりも有意に効力があり、２時間での痛みの緩和が６２％対４９％であり、２時間での痛みの消失が２９％対１８％となっている。（非特許文献４）。また、フロバトリプタンは「２時間での奏効、２時間での痛みの消失という点において他のトリプタンと比べて有効性が最も低くなっている」（非特許文献５）。

【００１５】

上述した経口送達の欠点を克服するためにゾルミトリプタンの経鼻投与が試みられており、２．５ｍｇおよび５．０ｍｇの投与が実用化されている。しかし、ゾルミトリプタンのT_{max}が若干改善される（約１．５時間になる）のみであり、投与量の大部分が嚥下され、初回通過代謝を受けることになる。

【００１６】

経皮イオン導入、パッチ、および液体注射などの他の非経口投与経路には、皮膚のかぶれおよび瘢痕、痛み、ならびに治療有効量の送達が不可能といった不利な点がある。皮下注射のスマトリプタンは何年も前から利用可能であったが、広く用いられることはなかった。調製が難しく、また針恐怖症、針廃棄、ならびに針による送達に伴う偶発的な刺痛、切傷、およびクロスコンタミネーションなどの問題があるからである。

【００１７】

片頭痛をトリプタンで治療した場合には、その有効性が用量や血漿濃度よりも吸収速度に依存することがわかっている。吸収が迅速になりT_{max}が短くなると、片頭痛エピソードの初期だけでなく、意外なことに、比較的ゆっくりと吸収する治療の方が血漿濃度が高くなる後期においても、良好な痛みの緩和がもたらされる。群発頭痛では、上記の作用に加えて、単に頭痛事象の時間が短いという理由から迅速な吸収が必要になっている。迅速に吸収すると、必要となる経皮パッチの適用時間も短くなり、パッケージングされた用量の効率的な送達をもたらすことができる。これにより、例えば、パッチ装着時間のばらつきによる変動が少なくなり再現性が得やすくなる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１８】

【文献】Law et al, Triptans for acute cluster headache, Cochrane Database of Systematic Reviews (2013), Issue 7

【文献】Seaberらの「The absolute bioavailability and metabolic disposition of the novel antimigraine compound zolmitriptan (311C90)」Br. J. Clin. Pharmacol. 1997; 43(6): 579-87

【文献】Seaberらの「The absolute bioavailability and effect of food on the pharmacokinetics of zolmitriptan in healthy volunteers」Br. J. Clin. Pharmacol. 1998; 46: 433-439

【文献】C. Asseburg, P. Peura, T. Oksanen, J. Turunen, T. Purmonen and J. Martikainen (2012); Cost-effectiveness of oral triptans for acute migraine: Mixed treatment comparison. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 28, pp 382-389

【文献】Neuropsychiatr Dis Treat. 2008 Feb; 4(1): 49-54
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１９】
本発明の課題は、片頭痛および群発頭痛の治療に適したゾルミトリプタン治療濃度を迅速に得る方法を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００２０】
したがって、現在使用可能な片頭痛および群発頭痛の治療に代わる治療法であって、（ａ）経口よりも速く、かつＳＣ製剤と同程度に作用が開始し、針に纏わる問題がなく、（ｂ）片頭痛が及ぼす胃への作用（胃内容うっ滞、吐き気、および嘔吐）により吸収が制限され得る経口経路を用いず、（ｃ）食物と相互作用する可能性を減らし、初回通過代謝を回避し、かつ薬物相互作用の可能性を減らし、（ｄ）患者に好まれ（迅速に作用するが注射ではなく不快な味や匂いもない、例えば経鼻スプレーなど）、（ｅ）トリプタンの副作用（例えば、胸部絞扼）を減らすように吸収を抑えているが、頭痛および吐き気を伴う片頭痛を軽減するのに十分効果的であり、（ｆ）片頭痛または群発頭痛の最初の徴候時に患者が使用できるよう手軽に携帯することができ、（ｇ）迅速に、便利に、かつ安全に自己投与できる、該治療法により優位性が得られると考えられる。さらに、吐き気は片頭痛発作の６０％～７０％に伴うため、胃腸系を用いず、嘔吐による吸収阻害の影響を受けずに投与できる製剤があれば、医師および患者にとって好都合である。同様に、群発頭痛で鼻詰まりおよび鼻水がある場合には、経鼻的に送達される薬剤の有効性に影響を与える可能性もある。
【００２１】
したがって、当該技術分野において、ゾルミトリプタンなどのトリプタン類を経口投与に特有の比較的多い投与量で供給することができるが、経口的に送達する投与に伴う副作用を持たない投与経路が必要になっている。本開示は、特にこれらの課題および必要性に見合うものである。例えば、出願人は驚くべきことに、本明細書に記載のゾルミトリプタンなどのトリプタンを経皮送達すると、皮膚の持つ極めて低い透過性という性質にも関わらず、ゾルミトリプタンを、経口投与に特有の比較的に多い投与量で迅速に送達することができ、血漿濃度が経口投与した後に見られる濃度範囲であるか、またはそれよりも高い濃度範囲になることを見出した。
【００２２】
また、注射と同様の吸収速度を持つことにより有効性が高く、携帯可能でかつ簡単に調製できるが、針恐怖症、針廃棄、ならびに針を用いた送達に伴う偶発的な刺痛、切傷、およびクロスコンタミネーションなどの問題のないトリプタン投与経路が必要になっている。
【００２３】
さらに、当該技術分野では、経皮送達を用いてトリプタンを投与する効果的な方法であって、パッチを精密かつ均一にコーティングすることができ、パッチに製剤が不均一にコーティングされるか、またはパッチに製剤が付着しにくいなどの、アレイへの残留薬剤の問題または製造ばらつきの問題が生じ得ない、該方法が必要とされている。効果的に薬剤を送達するために経皮マイクロニードルパッチを用いる多くの試みがなされてきたが、マイクロニードルシステムから薬剤を迅速に放出しかつ該システムで迅速な治療を実施し、効果的なマイクロニードルの形状およびサイズを最適化し構築しつつ、薬剤の十分な投与量を含めることは実現困難であった。出願人らは鋭意開発することにより、粘性、薬剤担持、表面張力、マイクロニードルの形状およびサイズ、ならびに一般的な製造不良の課題に取り組むことにより、効果的なトリプタン送達システムを構築した。
【００２４】
本開示は、片頭痛、および群発頭痛を含めた他の症状の治療に有用な医薬品製剤の組成物、デバイス、治療方法、キット、および製造方法に関する。より具体的には、本開示は、ゾルミトリプタンなどのトリプタンを、医薬品活性成分としてそれを必要とする対象に

投与することに関するものである。特に、本開示は、経皮的もしくは皮内に、または皮膚を介して、活性成分の治療有効量を迅速投与に適した使用しやすい形態および携帯可能な形態で投与することであって、該有効量が、活性成分の治療有効量を経口投与した場合と比べて迅速に対象の血流で利用可能になる投与を対象にする。一実施形態では、ゾルミトリプタンなどのトリプタンの経皮送達手段には通例、複数の微小突起（すなわち「針」または「マイクロニードル」または「アレイ」）を備えた微小突起部であって、該複数の微小突起が薬剤でコーティングされているか、薬剤の貯蔵部に流体連通しているか、または薬剤を含む、微小突起部を有するパッチアセンブリが含まれる。パッチアセンブリは粘着部さらに含み、好ましい実施形態では、微小突起部および粘着部は保持リングで取り付けられている。これらの微小突起は、薬剤を血流に送達するように皮膚に適用されるものであり、あるいは、より具体的には、治療有効量を血流に供給するのに十分な深さで、角質層を貫通するかまたは突き刺すのに適合したものである。一実施形態では、薬剤をコーティングしたマイクロニードルの皮膚への挿入を、約１０ミリ秒未満内に十分な衝突エネルギー密度を与える携帯型アプリケータで制御する。

【００２５】

好ましくは、微小突起部は、治療効果を与えるのに十分な用量のゾルミトリプタンなどの薬剤を含む生体適合性コーティング製剤を備える。このコーティング剤は、皮膚を介して薬剤を投与しやすくする１つまたは複数の賦形剤または担体をさらに含んでいてもよい。例えば、生体適合性コーティング製剤はゾルミトリプタンと水溶性担体とを含み、これをまず微小突起に液体形態で塗布した後に乾燥させて、固体の生体適合性コーティングを形成する。

【００２６】

好ましい実施形態では、ゾルミトリプタン、賦形剤、ならびにコーティングおよび乾燥プロセスによって、驚くほど溶解速度が速い非結晶（非晶質）の薬剤コーティングを得る。この実施形態では、コーティングは、マイクロニードルを介して皮膚に適用されると、薬剤を表皮や血流に迅速に取り込むのに十分な速度で溶解する。一実施形態では、その速度は、２０分未満、または１５分未満、または１０分未満、または５分未満、または２．５分未満、または１分未満である。この速い速度によって、迅速な片頭痛の緩和および群発頭痛の緩和がもたらされる。好ましくは、この迅速な取り込みによって、患者の約１０％超で投与後１時間内に痛みが消失し、さらに好ましくは患者の約２０％超、最も好ましくは患者の約２５％以上で痛みが消失する。別の実施形態では、この迅速な取り込みによって、患者の４０％超で投与後１時間内に痛みが緩和し、または患者の５０％超、もしくは患者の約６５％以上で投与後１時間にて痛みが緩和する。好ましくは、薬剤コーティングは、ガンマ線または電子線の照射後１年間、より好ましくは２年間、非晶質のままである。

【００２７】

こうした皮内送達システムは、患者が直接簡単に使用するのに適合したデバイスの形態であってもよい。例えば、このシステムは、（ａ）医薬品製剤でコーティングし、乾燥したチタンのマイクロニードルを有する使い捨ての微小突起部であって、該微小突起部が粘着面の中心にあってパッチを形成している微小突起部と、（ｂ）マイクロニードルを角質層に押圧した結果、薬剤が吸収されるのに十分な特定の適用エネルギーで該パッチが皮膚に確実に適用されるようにする再使用可能な携帯型アプリケータと、を含む薬剤－デバイス組み合わせ製品であってもよい。一実施形態では、送達システムは、約０．２ｍｇ～約１０ｍｇのゾルミトリプタン、または約１ｍｇ～約４ｍｇ、もしくは約１ｍｇ、もしくは約１．９ｍｇ、もしくは約２ｍｇ、もしくは約３ｍｇ、もしくは約３．８ｍｇ、もしくは約４ｍｇ、もしくは約５ｍｇ、もしくは約６ｍｇ、もしくは約７ｍｇ、もしくは約８ｍｇ、もしくは約９ｍｇのゾルミトリプタンを含むパッチを備える。一実施形態では、送達システムは、約０．２ｍｇ～約１０ｍｇのゾルミトリプタン、または約１ｍｇ～約４ｍｇ、もしくは約１ｍｇ、もしくは約１．９ｍｇ、もしくは約２ｍｇ、もしくは約３ｍｇ、もしくは約３．８ｍｇ、もしくは約４ｍｇ、もしくは約５ｍｇ、もしくは約６ｍｇ、もしくは

約７ｍｇ、もしくは約８ｍｇ、もしくは約９ｍｇ、もしくは約１ｍｇ超、もしくは約１．９ｍｇ超、もしくは約２ｍｇ超、もしくは約３ｍｇ超、もしくは約３．８ｍｇ超、もしくは約４ｍｇ超、もしくは約５ｍｇ超、もしくは約６ｍｇ超、もしくは約７ｍｇ超、もしくは約８ｍｇ超、もしくは約９ｍｇ超のゾルミトリプタンを皮内送達するように設計されている。

【００２８】

別の実施形態では、本開示は、トリプタンをそれを必要とする患者に対して経皮的または皮内に投与する方法であって、（ａ）トリプタンを皮内に送達するのに適合した経皮パッチであって、患者の角質層を貫通するかまたは突き刺すのに適合した複数の微小突起を有する微小突起部を備え、該微小突起が該微小突起上の一部または全体に施した生体適合性のコーティングを有し、該コーティングがトリプタンの治療有効量を含む、経皮パッチを提供する工程と、（ｂ）デバイスの微小突起部を患者の皮膚に適用する工程であって、複数の該微小突起が角質層を貫通するかまたは突き刺して患者の血流にトリプタンを送達する、適用する工程と、含む方法に関する。一実施形態では、トリプタンはゾルミトリプタンであり、微小突起に全量約０．２ｍｇ～１０ｍｇでコーティングされ、この用量の約５０％、または６０％、または６５％、または７５％、または８０％、または８５％、または９０％、または９５％、または１００％が投与後に患者の血流に到達し、好ましくは、この用量の約５０％超、または６０％超、または６５％超、または７５％超、または８０％超、または８５％超、または９０％超、または９５％超が投与後に患者の血流に到達する。

【００２９】

本開示は、片頭痛または群発頭痛の治療または緩和を必要とするヒト患者の片頭痛または群発頭痛を治療する方法であって、ゾルミトリプタンの治療有効量を経皮投与または皮内投与することを含み、該投与が経口的、鼻腔内、舌下、またはイオン導入的に投与された治療有効量よりも迅速にゾルミトリプタンの血中治療濃度をもたらす方法を包含する。一態様では、患者の片頭痛または群発頭痛を治療または緩和する本方法によると、血漿Ｔｍａｘが多くの対象で約２分から約３０分～４０分以下と速くなる。別の態様では、本方法によると、ゾルミトリプタン最高血漿濃度（Ｃｍａｘ）が５０ｎｇ／ｍｌ未満となる。

【００３０】

一実施形態では、本明細書で開示したゾルミトリプタンをコーティングしたマイクロニードルパッチを片頭痛または群発頭痛の発作の間に適用した後、迅速に血漿濃度を得る。こうしたパッチにより、投与の少なくとも４５分後に痛みが消失し、厄介な片頭痛または群発頭痛の症状が消失する。患者に非常に厄介な片頭痛症状は、痛みに加えて、光、特に明るい光に対する過敏（光恐怖症）、音、特に大きい音に対する過敏（音恐怖症）、および吐き気から選択されるのが一般的であるが、片頭痛は、嘔吐、匂いに対する過敏、前兆、視力変化、麻痺、刺痛、虚弱、目眩、意識もうろう感もしくは目眩感、眼瞼浮腫、集中力の欠如、疲労、下痢、便秘、気分変調、過食症、蕁麻疹、および／または熱を伴う場合もある。群発頭痛の一般的な症状として、頭部の片側に生じ、通例片方の目の中または周囲に感じることが多いが、顔、頭、首、および肩などの他の領域に広がり得る激痛、情動不安、患側の目の涙過剰分泌および発赤、鼻詰まりもしくは鼻水、前頭部もしくは顔面発汗、皮膚蒼白（蒼白）、顔面潮紅、患側の目周囲の腫脹、および／または眼瞼下垂が挙げられる。

【００３１】

本デバイス、組成物、方法などのさらなる実施形態は、以下の記載、図面、実施例、および特許請求の範囲から明らかになる。前述および以下の記載から理解することができるように、本明細書に記載された特徴のいずれも、およびこうした特徴の２つ以上の組み合わせのいずれも、かかる組み合わせの持つ特徴が相互に矛盾しない場合には、本開示の範囲内に含まれる。さらに、任意の特徴または特徴の組み合わせが、任意の実施形態または態様のいずれかから特別に除外される場合がある。さらなる態様および実施形態が、特に添付の例および図面と合わせて考慮される場合に、以下の記載および特許請求の範囲で説

明される。
カラー図面の参照
【００３２】
本出願には、カラーで描かれた少なくとも１つの図面が含まれる。カラー図面を有する本公開特許公報のコピーは、請求の上、所定の手数料を支払い次第、特許庁より提供される。
【００３３】
即ち、本発明の要旨は、以下のものに関する。
［１］皮内送達システムであって、ヒト患者の角質層を貫通するかまたは突き刺すのに適合した複数の微小突起を含み、前記微小突起が、各微小突起の先端部から基部まで測定した長さの約１０％～約８０％を被覆する固体製剤コーティングを備え、前記コーティングがゾルミトリプタンまたはその薬学的に許容される塩を１システム当たり約１ｍｇ～約５ｍｇの量で含み、前記ゾルミトリプタンの少なくとも９５％が、米国薬局方（ＵＳＰ）収載のパドルオーバーディスク法（装置（Apparatus）５）で測定した場合に、前記システムから約５分以内に放出される、システム。
［２］前記ゾルミトリプタンの少なくとも９５％が約１分以内に放出される、［１］に記載のシステム。
［３］前記ゾルミトリプタンの約１００％が約１分以内に放出される、［１］に記載のシステム。
［４］前記システムを前記患者の皮膚の選択した領域に適用した場合に、治療有効血漿濃度のT_{max}が前記適用の約４５分以内に生じ、C_{max}が約５ｎｇ／ｍｌ～約２５ｎｇ／ｍｌであり、$AUC_{0時間～2時間}$が約５ｎｇ／ｍｌ・時間～約２０ｎｇ／ｍｌ・時間である、［１］に記載のシステム。
［５］前記システムを前記患者の皮膚の選択した領域に適用した場合に、治療有効血清濃度のT_{max}が前記適用の約３０分以内に生じる、［１］に記載のシステム。
［６］前記製剤コーティングの乾燥前の粘度が約１５０ｃＰ～約３５０ｃＰであり、表面張力が約５０ｍＮｍ$^{-1}$～約７２ｍＮｍ$^{-1}$である、［１］に記載のシステム。
［７］前記コーティングが各微小突起の長さの約２０％～約７０％を被覆している、［６］に記載のシステム。
［８］前記コーティングが各微小突起の長さの約３０％～約６０％を被覆している、［７］に記載のシステム。
［９］前記製剤コーティングの乾燥前の粘度が約２００ｃＰ～約３００ｃＰであり、表面張力が約５５ｍＮｍ$^{-1}$～約６５ｍＮｍ$^{-1}$である、［１］に記載のシステム。
［１０］各微小突起の前記製剤コーティングが、最大約２７０μｍから先細りの厚さを持つ略アメリカンフットボールの形状を有する、［１］に記載のシステム。
【発明の効果】
【００３４】
本発明により、片頭痛および群発頭痛の治療に適したゾルミトリプタン治療濃度を迅速に得る方法が提供され得る。
【図面の簡単な説明】
【００３５】
前述した実施形態の特徴は、添付の図面を参照すると共に以下の詳細な説明を参照することによって、さらに容易に理解されるはずである。
【図１】図１Ａ～図１Ｂは、１．９ｍｇのゾルミトリプタンでコーティングされたＭＦ１６６３アレイデザインの走査型電子顕微鏡写真（ＳＥＭ）の図である。
【図２】図２Ａ～図２Ｂは、パッチおよび保持リングの構造を示す図である。（Ａ）パッチおよび保持リングの上面図である。（Ｂ）保持リングに取り付けられたパッチの底面斜視図である。
【図３】図３Ａ～図３Ｂは、保持リングに組み入れたパッチで構成されるパッチアセンブリを示す図である。（Ａ）パッチアセンブリの側面図である。（Ｂ）パッチアセンブリの

分解図である。
【図４】図４Ａ～図４Ｂは、使用済みのプラスチック保持リングをアプリケータから外し、廃棄する方法を示す図である。指を用いて使用済みの保持リングをアプリケータから外す。（Ａ）アプリケータに取り付けられた保持リングの側面図である。（Ｂ）アプリケータから外された保持リングの側面図である。
【図５】図５Ａ～図５Ｅは、本発明のパッチの適用工程を示す写真である。（Ａ）パッチアセンブリをアプリケータに嵌め込む工程１を示す。（Ｂ）工程１において、アプリケータと一体化したパッチアセンブリの底正面斜視画像をさらに示す。（Ｃ）アプリケータのキャップを時計回りに位置１から位置２に回して、パッチを適用するためにロックを解除する工程２を示す。（Ｄ）アプリケータを下方向に押圧して、パッチを皮膚に適用する工程３を示す。（Ｅ）パッチが患者の皮膚に適用され、保持リングがアプリケータに取り付けられたままになっている工程４を示す。
【図６】図６Ａ～図６Ｃは、ＺＰ－ゾルミトリプタンＭ２０７の１．９ｍｇパッチのインビトロ放出プロファイルを示す図である。（Ａ）上部左：電子線照射され、１０カ月間室温で保管したＺＰ－ゾルミトリプタンＭ２０７の１．９ｍｇパッチ（Ｌ／Ｎ０１６４００４）のインビトロ放出プロファイルを示す図である。（Ｂ）上部右：照射されずに、４０℃、７５％相対湿度で１０カ月間保管したＺＰ－ゾルミトリプタンＭ２０７の１．９ｍｇパッチ（Ｌ／Ｎ０２０３１４９－ＮＩ）のインビトロ放出プロファイルを示す図である。（Ｃ）下部左：電子線照射され、４０℃、７５％相対湿度で１０カ月間保管したＺＰ－ゾルミトリプタンＭ２０７の１．９ｍｇパッチ（Ｌ／Ｎ０２０３１４９－ＩＲ）のインビトロ放出プロファイルを示す図である。
【図７】図７は、正常ヒトのボランティアにおけるゾルミトリプタンおよびスマトリプタンの平均血漿濃度の経時変化（０時間～２４時間）を表す線グラフであり、治療ＡはＭ２０７システム（０．４８ｍｇ）、治療ＢはＭ２０７システム（０．４８ｍｇ×２）、治療ＣはＭ２０７システム（１．９ｍｇ）、治療Ｄはゾルミトリプタン（２．５ｍｇ経口錠剤）、治療Ｅはスマトリプタン（６．０ｍｇＳＣ、自己注射ペンを使用）、治療Ｆはゾルミトリプタンシステム（１．９ｍｇ×２）、治療Ｇはゾルミトリプタンシステム（３．８ｍｇ）である。スマトリプタンについては、スマトリプタン濃度－時間プロファイルを他の治療と比較して示すために、６／９０に縮尺している。
【図８】図８は、ゾルミトリプタンおよびスマトリプタンの平均血漿濃度の経時変化（０時間～２時間）を表す線グラフであり、治療ＡはＭ２０７システム（０．４８ｍｇ）、治療ＢはＭ２０７システム（０．４８ｍｇ×２）、治療ＣはＭ２０７システム（１．９ｍｇ）、治療Ｄはゾルミトリプタン（２．５ｍｇ経口錠剤）、治療Ｅはスマトリプタン（６．０ｍｇＳＣ、自己注射ペンを使用）、治療Ｆはゾルミトリプタンシステム（１．９ｍｇ×２）、治療Ｇはゾルミトリプタンシステム（３．８ｍｇ）である。このグラフで、スマトリプタンについては、スマトリプタン濃度－時間プロファイルを他の治療と比較して示すために、６／９０に縮尺している。
【図９】図９は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７のC_{max}用量直線性（３．８ｍｇを除く）を示す線グラフである。
【図１０】図１０は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７のAUC_t用量直線性（３．８ｍｇを除く）を示す線グラフである。
【図１１】図１１は、０時間～２時間における女性の平均血漿ゾルミトリプタン濃度の線グラフである。
【図１２】図１２は、０時間～２時間における男性の平均血漿ゾルミトリプタン濃度の線グラフである。
【図１３】図１３は、０時間～２時間における平均血漿Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン濃度の線グラフである。
【図１４】図１４は、０時間～２４時間における平均血漿Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン濃度の線グラフである。
【図１５】図１５は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７のC_{max}用量直

線性を示す線グラフである。
【図１６】図１６は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７のＡＵＣｔ用量直線性を示す線グラフである。
【図１７】図１７は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７のＡＵＣｉｎｆ用量直線性を示す線グラフである。
【図１８】図１８は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７のＡＵＣｉｎｆ用量直線性（３．８ｍｇパッチを除く）を示す線グラフである。
【図１９】図１９は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７の用量の関数としてＮ－デスメチルゾルミトリプタンのＣｍａｘ用量直線性を示す線グラフである。
【図２０】図２０は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７の用量の関数としてＮ－デスメチルゾルミトリプタンのＡＵＣｔ用量直線性を示す線グラフである。
【図２１】図２１は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７の用量の関数としてＮ－デスメチルゾルミトリプタンのＡＵＣｉｎｆ用量直線性を示す線グラフである。
【図２２】図２２は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７の用量の関数としてＮ－デスメチルゾルミトリプタンのＣｍａｘ用量直線性（３．８ｍｇを除く）を示す線グラフである。
【図２３】図２３は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７の用量の関数としてＮ－デスメチルゾルミトリプタンのＡＵＣｔ用量直線性（３．８ｍｇを除く）を示す線グラフである。
【図２４】図２４は、単回パッチおよび複数回パッチについて、Ｍ２０７の用量の関数としてＮ－デスメチルゾルミトリプタンのＡＵＣｉｎｆ用量直線性（３．８ｍｇを除く）を示す線グラフである。
【図２５】図２５は、治療１時間後、２時間後、および４時間後の「痛みの消失割合（％）」を図式的に比較した図である。
【図２６】図２６は、治療１時間後、２時間後、および４時間後の「痛みの緩和割合（％）」を図式的に比較した図である。
【図２７】図２７は、治療１時間後、２時間後、および４時間後の「痛みの消失割合（％）」を図式的に比較した図である。
【図２８】図２８は、治療１時間後、２時間後、および４時間後の「痛みの緩和割合（％）」を図式的に比較した図である。
【図２９】図２９は、治療後最大４時間の間に「痛みが消失した対象の割合（％）」を図式的に比較した図である。
【図３０】図３０は、エクスビボでのヒト皮膚試料由来の平均フラックス結果をグラフ表示した図である。
【図３１】図３１は、微小突起と皮膚との相互作用を示し、具体的には、効果的な薬剤の送達を目的として微小突起の角質層を貫通する様子を示す図である。
【図３２】図３２は、微小突起が基板から外側に曲がりかつ薬剤でコーティングされる前の、ある形状および寸法の微小突起の実施形態を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３６】
以下に、種々の態様および実施形態を詳細に記載する。しかしながら、こうした態様および実施形態は、様々な異なる形態で具現化されてもよく、制限するものとして解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、本開示を徹底的かつ完全なものにし、本開示が当業者に本発明対象の範囲を十分に伝えるように提供されるものである。本明細書において引用された全ての出版物、特許および特許出願は、上掲下掲に関わらず、その全体が参照により本明細書に援用される。
【００３７】
Ｉ．緒言
出願人は、驚くべきことに、特に、経口送達に典型的なゾルミトリプタンの用量が、経口送達以外の送達経路で、例えば、本明細書に記載のゾルミトリプタンの皮内送達または

経皮送達などで、良好な忍容性を示すことを見出した。本開示によると、ゾルミトリプタンの送達手段は概して、送達システムであって、角質層を貫通するかまたは突き刺して下の表皮層または表皮層および真皮層まで入れるのに適合した複数の微小突起（またはそのアレイ）を有する微小突起部（またはシステム）を備えた、送達システムを含めるものである。出願人は相当の試行錯誤および鋭意検討により、ゾルミトリプタンの経皮送達を改変した。一実施形態では、微小突起部はゾルミトリプタンを含む生体適合性コーティングを備える。このシステムは、現存する療法よりも優れた薬物動態および薬物動力学を提供するものであり、片頭痛、群発頭痛、および他の疾患または症状の治療に有用な他のトリプタンにも展開することができる。

【００３８】

ＩＩ．定義

別途定義されない限り、本明細書で使用している全ての用語および語句は、相反する意味が明示されるか、または相反する意味が該用語または語句の使用される文脈から明らかでない限り、該用語および語句が当該技術分野で獲得している意味を含む。本明細書に記載の方法および材料と同様または均等の任意の方法および材料を、本発明の実施または試験に使用することもできるが、特定の方法および材料を以下に説明する。

【００３９】

別途明示されない限り、個々の数値は、その値の前に「約」または「およそ」という語が付記されているかのように近似値として使用される。同様に、本出願で明記された種々の範囲の数値は、別途明示されない限り、その範囲内の最小値および最大値の前に「約」または「およそ」が付記されているかのように近似値として示されている。このように、記載された範囲を上下に超える変動値を使用して、範囲内の値と実質的に同じ結果を得ることができる。数値に付記された「約」および「およそ」という用語は、本明細書で使用する場合、開示される発明対象に最も密接に関連する技術分野、または課題となっている範囲または要素に関連する技術分野の当業者に明白で通常の意味を持つことになる。具体的な数値境界を超える量は多くの因子によって決まる。例えば、考えられ得る要因には、要素の重要性、および／または特定の変動量が請求発明対象の実施に及ぼす影響、ならびに当業者に既知の他の検討事項が含まれる。種々の数値に対して様々な有効数字を用いた場合でも、本明細書で使用する場合、「約」または「およそ」という語の使用によって特定の数値または範囲が広がる程度を制限することを意図するものではない。したがって、一般論として「約」または「およそ」は数値の幅を広げるものである。さらに、範囲の開示は、最小値と最大値の間の各値と、さらには「約」または「およそ」という用語の使用により許容される範囲の広がりとを含む連続範囲を示すことを目的としている。よって、本明細書中の値の範囲の記載は、単に範囲内の各個別の値をそれぞれ指す簡略方法として用いることを意図しているに過ぎず、それぞれの個別の値は、本明細書中にそれぞれ記載されているかのように本明細書に組み込まれる。

【００４０】

「非晶質」という用語は、非結晶固体、すなわち結晶体の特性である長距離秩序を持たない固体を意味する。

【００４１】

用語「曲線下面積」または「ＡＵＣ」という用語は、時間に対する血漿中の薬剤濃度のプロットにおける曲線の下の面積（数学的には定積分値として知られる）を意味する。その面積は通例、薬剤を投与した時を開始点とし、血漿中の濃度が無視できる程度になった時を終了点として計算する。実際には、薬剤濃度は特定の各時点で測定し、台形公式を用いてＡＵＣを概算する。

【００４２】

「生体適合性コーティング」という用語は、本明細書で使用する場合、十分な粘着特性を有し、生物学的活性剤（別称を医薬品活性成分、治療剤、または薬剤）との有害な相互作用がない（または最小限である）「コーティング製剤」から形成されたコーティングを意味し、かつ含めるものである。

【００４３】
「生物学的同等」という用語は、本明細書で使用する場合、同じ活性成分を含む２つ以上の医薬品製剤、組成物、または方法を相互に比較する際の科学的根拠を示すものである。「生物学的同等」は、製剤学的同等物または製剤学的代替物における活性剤が、適正に計画された試験で投与された場合に、作用部位において利用できる速度および程度に有意差がないことを意味する。生物学的同等性は、２つの組成物について薬物動態パラメータを比較するインビボ試験によって決定することができる。生物学的同等性試験に用いることの多いパラメータは、T_{max}、C_{max}、$AUC_{0\sim inf}$、$AUC_{0\sim t}$である。本文脈では、２つの組成物または２つの製剤の実質的生物学的同等性は、ＡＵＣおよびC_{max}に対して９０％信頼区間（ＣＩ）が０．８０～１．２５であることにより確定される。
【００４４】
「群発」という用語は、本明細書で使用する場合、一連の繰り返し発生する群発頭痛を意味する。群発の期間は通例、１週間から１年であるが、慢性群発頭痛ではその期間は１年を超える。群発は少なくとも１カ月の寛解により終了したとみなされる。
【００４５】
「群発頭痛」という用語は、本明細書で使用する場合、通常毎日（発作は１日当たり最大８回まで繰り返し生じる場合がある）、１週間以上もの間、繰り返し発生する激しい頭痛により特徴付けられる症状を意味する。群発頭痛の痛みは典型的には頭部の片側（「一側性」）に局所的に生じ、患者によってどちら側で発生するのか異なり得るが、通常同一側に生じる。痛みは通常、１０分未満で最大の強さに達し、１５分～３時間の間（通常３０分～６０分）続く。症状が急速に開始し短い期間であるため、薬剤が迅速に吸収される経路で治療することが求められている。
【００４６】
「コーティング製剤」という用語は、本明細書で使用する場合、１つまたは複数の微小突起および／またはそのアレイを含めた送達表面をコーティングするのに用いられる自由流動組成物または混合物を意味し、かつ含めるものである。
【００４７】
「分解」という用語は、本明細書で使用する場合、生物学的薬剤の純度が最初の時点から下がることを意味する。
【００４８】
「乾燥剤」という用語は、本明細書で使用する場合、水を吸収する薬剤、通例化学的薬剤を意味する。
【００４９】
「劣化する」という用語は、本明細書で使用する場合、生物学的活性剤の質、特性、または有効性が減じるか、または損なわれることを意味する。
【００５０】
「エレクトロトランスポート」という用語は一般的に、薬剤または薬剤前駆体などの有益な薬剤を、皮膚、粘膜、爪などの体表面を介して透過させることを意味する。電位の印加、ひいては電流の印加により薬剤の輸送が誘導されるかまたは増加し、これにより薬剤が送達されるかまたは送達されやすくなり、あるいは「逆」エレクトロトランスポートの場合には薬剤がサンプリングされるかまたはサンプリングされやすくなる。薬剤の人体へのまたは人体からのエレクトロトランスポートは様々な方法で実施することができる。
【００５１】
「半減期」という用語は、本明細書で使用する場合、薬剤の血液濃度または血漿濃度が半分に減少するまでに要する時間を意味する。この薬剤濃度の減少は、吸収が完了し、かつ分布が平衡状態または準平衡状態に達した後に排出または排泄された結果である。薬剤の血中半減期は、一般的にはサンプル集団への静脈内投与後、薬剤血中濃度の経時プロットである薬物動態プロット図から算出することができる。半減期は、当該技術分野で周知の数学的計算法を用いて算出することもできる。さらに、本明細書で使用する場合、用語「半減期」は薬剤の「見かけの半減期」も含める。見かけの半減期は、排泄に加えて、吸

収、再取り込み、または腸肝再循環などの他のプロセスからの寄与も考慮に入れた複数の要素を含む数であってもよい。

【００５２】

「頭痛スケール」という用語は、本明細書で使用する場合、患者が痛みのレベルを定量できるように用いるスケールを意味する。好ましくは０～３のスケールが用いられ、重度の痛みは頭痛スコアが３であり、中程度の痛みはスコアが２であり、軽度の痛みはスコアが１であり、痛みがない場合（「痛みの消失」とも称される）はスコアが０である。

【００５３】

「皮内」という用語は、本明細書で使用する場合、活性剤（例えば、薬剤、医薬、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質などの治療剤）を皮膚を介して局部組織または全身循環系に、メスで切ったり皮下注射針で皮膚を突き刺したりするなど皮膚を実質的に切ったり穿通したりすることなく送達することを意味する総称である。皮内薬剤送達には、受動拡散を介した送達、ならびに電気（例えば、イオン導入）および超音波（例えば、音波泳動法）などの外部エネルギー源に基づく送達が含まれる。

【００５４】

「皮内フラックス」という用語は、本明細書で使用する場合、薬剤の皮内送達速度を意味する。

【００５５】

「微小突起部」または「マイクロニードルアレイ」などの用語は、本明細書で使用する場合、一般的に、角質層を貫通するかまたは突き刺すための複数の微小突起を、好ましくはアレイに配置させた状態で含む、微小突起群を意味する。微小突起部は、金属または他の硬質材料の薄板から複数の微小突起をエッチングするかまたはパンチングし、その微小突起を板面から折るかまたは曲げて立体形状を作ることにより形成することができる。あるいは、微小突起部は、ポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）などのプラスチックまたはポリマーを含めた他の材料で形成することもできる。微小突起部は、射出成形もしくはマイクロ成形、マイクロエレクトロメカニカルシステム（ＭＥＭＳ）などの他の既知の方法で、または細片それぞれの端部に沿って微小突起を備えた１つまたは複数の細片を構成することにより、形成することができる。これらについては、米国特許第６，０８３，１９６号、同第６，０９１，９７５号、同第６，０５０，９８８号、同第６，８５５，１３１号、同第８，７５３，３１８号、同第９，３８７，３１５号、同第９，１９２，７４９号、同第７，９６３，９３５号、同第７，５５６，８２１号、同第９，２９５，７１４号、同第８，３６１，０２２号、同第８，６３３，１５９号、同第７，４１９，４８１号、同第７，１３１，９６０号、同第７，７９８，９８７号、同第７，０９７，６３１号、同第９，４２１，３５１号、同第６，９５３，５８９号、同第６，３２２，８０８号、同第６，０８３，１９６号、同第６，８５５，３７２号、同第７，４３５，２９９号、同第７，０８７，０３５号、同第７，１８４，８２６号、同第７，５３７，７９５号、同第８，６６３，１５５、ならびに米国特許出願公開第２００８００３９７７５号、同第２０１５００３８８９７号、同第２０１６００７４６４４号、および同第２００２００１６５６２号に開示されている。当業者に理解されているように、微小突起アレイを使用する場合、送達される治療剤の用量は、微小突起アレイのサイズ、密度などを変えることによって変動させるか、または変えることもできる。

【００５６】

「微小突起」および「マイクロニードル」という用語は、本明細書で交換可能に使用されており、動物の皮膚、特に哺乳動物、より詳細にはヒトの皮膚を、貫通するか、突き刺すか、または切り込んで、角質層におよび／または角質層を介して下の表皮層もしくは表皮層および真皮層に入れるのに適合した穿通要素を意味する。本発明の一実施形態では、穿通要素は１０００マイクロメートル未満の突起長を有する。さらなる実施形態では、穿通要素は５００マイクロメートル未満の突起長、より好ましくは４００マイクロメートル未満の突起長を有する。また、微小突起の幅は約２５マイクロメートル～５００マイクロメートルの範囲であり、厚さは約１０マイクロメートル～１００マイクロメートルの範囲

である。微小突起は、針、ブレード、ピン、穿孔、およびそれらの組み合わせなどの種々の形状で形成され得る。

【００５７】

「最小化する」または「軽減する」という用語は、本明細書で使用する場合、減じることを意味する。

【００５８】

「非常に厄介な他の症状」は、痛みに加えて、患者に非常に厄介となる症状、通常は片頭痛症状を意味する。好ましくは、非常に厄介な他の症状は、臨床試験の開始時に患者により特定される。非常に厄介な他の症状は通例、吐き気、光恐怖症、および音恐怖症から選択される。

【００５９】

「非常に厄介な他の症状の消失」とは、薬剤投与後の１つまたは複数の事前に決めた時点で非常に厄介な他の症状がないと患者が報告していることを意味する。片頭痛患者に対する好適な時点は、１時間後、２時間後、および４時間後である。群発頭痛患者に対する好適な時点は、１５分後および３０分後である。

【００６０】

「吐き気の消失」は、薬剤投与後の事前に決めた期間において吐き気がないと患者が報告していることを意味する。

【００６１】

「任意の」または「任意に」は、それに続いて記載された要素、成分、または状況が存在してもまたは存在しなくてもよいことを意味し、したがって、この記載には要素、成分、または状況が存在している例と存在していない例とが含まれる。

【００６２】

「痛みの消失」は、薬剤投与後の１つまたは複数の事前に決めた時点で、頭痛がない（頭痛スコア＝０）と患者が報告していることを意味する。片頭痛患者に対する好適な時点は、１時間後、２時間後、および４時間後である。群発頭痛患者に対する好適な時点は、１５分後および３０分後である。

【００６３】

「痛みの緩和」は、薬剤投与後の１つまたは複数の事前に決めた時点で、頭痛が減少した、つまり頭痛が中程度または重度の痛み（頭痛スコア＝３または２）から軽度の痛みまたは痛みのない状態（頭痛スコア＝１または０）まで減少したと患者が報告していることを意味する。片頭痛患者に対する好適な時点は、１時間後、２時間後、および４時間後である。群発頭痛患者に対する好適な時点は、１５分後および３０分後である。

【００６４】

音恐怖症は、音、特に大きい音に対する恐れまたは嫌悪を意味する。

【００６５】

「音恐怖感の消失」は、薬剤投与後の事前に決めた期間において音恐怖感がないと患者が報告していることを意味する。

【００６６】

「光恐怖症」は、光、特に明るい光に対する高い過敏性、多くの場合痛みを伴う過敏性を意味する。

【００６７】

「光恐怖感の消失」は、薬剤投与後の事前に決めた期間において光恐怖感がないと患者が報告していることを意味する。

【００６８】

「部分的ＡＵＣ」は例えば、ＡＵＣ（０時間～１時間）、ＡＵＣ（０時間～２時間）、ＡＵＣ（０時間～４時間）、ＡＵＣ（０時間～６時間）、ＡＵＣ（０時間～８時間）などの特定の期間の間の線形台形加算法を用いて計算した薬剤濃度－時間曲線下の面積（ＡＵＣ）を意味する。

【００６９】

薬剤「放出速度」は、本明細書で使用する場合、剤形または医薬組成物から単位時間当たりに放出される薬剤の量、例えば、１時間当たりに放出される薬剤のミリグラム量（ｍｇ／時間）を意味する。薬剤剤形の薬剤放出速度は通例、インビトロ溶解速度、すなわち、適正な条件かつ適正な液中で測定した、剤形または医薬組成物から単位時間当たりに放出される薬剤の量として測定される。

【００７０】

「安定」という用語は、本明細書で使用する場合、薬剤製剤に対しては、薬剤製剤が、例えば分解、崩壊、または不活性化などの必要以上の化学的変化または物理的変化を受けにくいことを意味する。本明細書で使用される「安定」は、コーティングに対しては、機械的に安定である、すなわちコーティングが施された表面に必要以上の変位または損失を受けにくいことを意味する。

【００７１】

「対象」または「患者」という用語は、本明細書では交換可能に用いられ、脊椎動物、好ましくは哺乳動物を意味する。哺乳動物には、以下に限定されないが、ヒトが含まれる。

【００７２】

「治療有効性」または「治療有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、望ましい有益な結果を促すか、または引き出すのに必要な生物学的活性剤の量を意味する。本発明のコーティングに用いられる生物学的活性剤の量は、所望の結果を得るのに要する生物学的活性剤の量を送達するのに必要な量である。実際には、この量は、送達される特定の生物学的活性剤、送達部位、ならびに生物学的活性剤の皮膚組織内への送達に関する溶解動力学および放出動力学によって大きく変動することになる。

【００７３】

「経皮」という用語は、本明細書で使用する場合、局所療法または全身療法を目的とした薬剤の皮膚内へのおよび／または皮膚を介する送達を意味する。

【００７４】

「経皮フラックス」という用語は、本明細書で使用する場合、経皮送達の速度を意味する。

【００７５】

「T_{max}」という用語は、送達開始からC_{max}に達するまで、すなわち生物学的活性剤の最大血漿濃度に達するまでの時間を意味する。

【００７６】

「パッケージ」または「パッケージング」という用語は、「貯蔵」または「貯蔵する」という意味も含むことが理解されるであろう。

【００７７】

「ゾルミトリプタン」という用語は、以下に限定されないが、ゾルミトリプタン塩、ゾルミトリプタンの単純誘導体、および近縁分子を含む。

【００７８】

ＩＩＩ．皮内送達システム

一実施形態では、皮内送達システムは、粘着面の中心にある微小突起部で構成される使い捨てパッチを備えた、経皮または皮内の薬剤送達システムである。微小突起部は、乾燥薬剤製剤でコーティングされたチタン（またはポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）などのプラスチックもしくはポリマー材料を含めた他の硬質材料）のマイクロニードルを備える。パッチは保持リングに取り付けられて、パッチアセンブリを形成する。パッチアセンブリは取り外しできるように携帯型アプリケータに取り付けられて、皮内送達システムを形成する。アプリケータは、パッチが皮内投与部位に所定の適用速度とエネルギーとで確実に適用されるようにする。アプリケータは単回使用向けに設計されていても、再使用可能であってもよい。

【００７９】

より詳細には、パッチは約３ｃｍ^2～６ｃｍ^{2}のチタンマイクロニードルアレイを備え得るが、このマイクロニードルは、約２００マイクロメートル～３５０マイクロメートル

の長さを持ち、適切な薬剤の親水性製剤でコーティングされ、粘着面に取り付けられている。パッチのマイクロニードルアレイにコーティングされ得る活性薬剤の最大量は、その薬剤製剤の活性部分、薬剤製剤の賦形剤の重量、およびマイクロニードルアレイのコーティング可能な表面積により異なる。例えば、約１ｃｍ^2、２ｃｍ^2、３ｃｍ^2、４ｃｍ^2、５ｃｍ^2、および６ｃｍ^{2}のマイクロニードルアレイを備えたパッチを用いることができる。このパッチは携帯型アプリケータと合わせて適用され、このアプリケータは適用毎に、マイクロニードルを毛細血管床に近接する実質的一様な深さまで皮膚内に押圧して、薬剤コーティングを溶解および吸収させるが、皮膚の神経終末までは到達させないようにする。典型的なパッチの装着時間は、皮膚を刺激する可能性を減らすように約１５分～４５分以下である。アプリケータの公称エネルギーが約０．２０ジュール～０．６０ジュールである場合、一般的に、衝撃に対する知覚とアレイの貫入との良好なバランスを持つことができる。衝撃の瞬間での実際の運動エネルギーは、アプリケータのバネが完全には伸びないことや、保持リングからパッチが離れることによるエネルギー損失、および他の損失のために、これらの公称値よりも小さいと考えられ、これらの損失は公称量の全約２５％をなす場合がある。

Ａ．アレイデザイン

【００８０】

特定の活性剤用に利用されるアレイの種類には、様々な変数が影響を与える。例えば、種々の形状（例えば図３１に示す矢じり形状や、フック形状、円錐形状、またはワシントン・モニュメント形状に類似した形状（図１Ａ～図１Ｂ））により高い薬剤担持能が得られる一方、微小突起の長さを増加させて貫入の駆動力を増やすこともできる。角質層の厚さは約１０μｍ～４０μｍであり、微小突起は、角質層を通って貫入して薬剤送達をもたらすように、適切なサイズ、厚さ、および形状を持つ必要がある。図３１によると、一定の縮尺で描かれていないが、アレイが皮膚と相互に作用した結果、微小突起が角質層を貫通して、基板が皮膚の表面と接していることがわかる。角質層を貫通することになる微小突起に厚目のコーティングを施し、角質層を貫通することのないアレイの基板または基部（「ストリート」）にはコーティングを施さないことが有利である。表面積が大きくなるほど、アレイの基部またはストリートにはみ出すことなく厚目のコーティングをすることができる。コーティングは微小突起にのみ施される。さらに、コーティングで突起の厚さが増すとさらに大きい貫通力が必要になるが、突起の長さを長くし、１ｃｍ^{2}当たりの突起の密度を下げることで相殺することができる。

【００８１】

本開示で用いることができる皮内送達システムの例には、米国特許第６，０８３，１９６号、同第６，０９１，９７５号、同第６，０５０，９８８号、同第６，８５５，１３１号、同第８，７５３，３１８号、同第９，３８７，３１５号、同第９，１９２，７４９号、同第７，９６３，９３５号、同第７，５５６，８２１号、同第９，２９５，７１４号、同第８，３６１，０２２号、同第８，６３３，１５９号、同第７，４１９，４８１号、同第７，１３１，９６０号、同第７，７９８，９８７号、同第７，０９７，６３１号、同第９，４２１，３５１号、同第６，９５３，５８９号、同第６，３２２，８０８号、同第６，０８３，１９６号、同第６，８５５，３７２号、同第７，４３５，２９９号、同第７，０８７，０３５号、同第７，１８４，８２６号、同第７，５３７，７９５号、同第８，６６３，１５５号、ならびに、米国特許出願公開第２００８００３９７７５号、同第２０１５００３８８９７号、同第２０１６００７４６４４号、および同第２００２００１６５６２号に記載されている薬剤送達技術が含まれる。開示されるシステムおよび装置は種々の形状およびサイズの穿通要素を用いて、皮膚の最外層（すなわち角質層）を突き刺して、薬剤のフラックスを増大させる。穿通要素は通例、パッドまたはシートなどの薄く平な基板部分から垂直に延出している。穿通要素は典型的には小さく、一部はわずか約２５マイクロメートル～４００マイクロメートルの微小突起長と、約５マイクロメートル～５０マイクロメートルの微小突起厚と、を有する。これらの小型の穿通／切断要素は、その形状に応じて、角質層に小型のマイクロスリット／マイクロ加工を形成して、経皮／皮内の薬

剤送達を増大させる。送達される活性剤は、微小突起の１つまたは複数に設けられており、好ましくは微小突起をトリプタン系製剤もしくはゾルミトリプタン系製剤でコーティングして固体乾燥コーティングを形成することによって、または任意選択的に角質層と連通している貯蔵部をマイクロスリットを形成した後に使用することによって、または適用後に溶解する固体トリプタン系製剤から微小突起を形成することによって設けられる。微小突起は、中実であっても中空であってもよく、コーティング容積を支えるおよび／または増大させるのに適合した、開口部、溝、表面凹凸、または同様の修飾形状といったデバイス構造をさらに含む場合があり、こうした構造は表面積を増やし、より多くの量のコーティングを施すことができるようにする。マイクロニードルは、ステンレス鋼、チタン、ニッケルチタン合金、またはポリマー材料などの同様の生体適合性材料から形成することができる。

【００８２】

したがって、本開示は、以下の特徴を有するパッチおよびマイクロニードルアレイを包含する。

・パッチサイズ：約１ｃｍ^2～２０ｃｍ^2、または約２ｃｍ^2～１５ｃｍ^2、または約４ｃｍ^2～１１ｃｍ^2、または約５ｃｍ^2、または約１０ｃｍ^2。

・基板サイズ：約０．５ｃｍ^2～１０ｃｍ^2、または約２ｃｍ^2～８ｃｍ^2、または約３ｃｍ^2～６ｃｍ^2、または約３ｃｍ^2、または約３．１３ｃｍ^2、または約６ｃｍ^2。

・アレイサイズ：約０．５ｃｍ^2～１０ｃｍ^2、または約２ｃｍ^2～８ｃｍ^2、または約２．５ｃｍ^2～６ｃｍ^2、または約２．７ｃｍ^2、または約５．５ｃｍ^2、または約２．７４ｃｍ^2、または約５．４８ｃｍ^2。

・密度（微小突起／ｃｍ^2）：少なくとも約１０個の微小突起／ｃｍ^2、または約２００個～約２０００個の微小突起／ｃｍ^{2}の範囲、または約５００個～約１０００個の微小突起／ｃｍ^{2}の範囲、または約６５０個～約８００個の微小突起／ｃｍ^{2}の範囲、または約７２５個の微小突起／ｃｍ^2。

・１アレイ当たりの微小突起数：約１００個～４０００個、または約１０００個～３０００個、または約１５００個～２５００個、または約１９００個～２１００個、または約２０００個、または約１９８７個、または約２００個～８０００個、または約３０００個～５０００個、または約３５００個～４５００個、または約４１００個～４９００個、または約４０００個、または約３９７４個。

・微小突起長：約２５マイクロメートル～６００マイクロメートル、または約１００マイクロメートル～５００マイクロメートル、または約３００マイクロメートル～４５０マイクロメートル、または約３２０マイクロメートル～４１０マイクロメートル、または約３４０マイクロメートル、または約３９０マイクロメートル、または約３８７マイクロメートル。他の実施形態では、長さは１０００マイクロメートル未満、または７００マイクロメートル未満、または５００マイクロメートル未満である。したがって、マイクロニードルは皮膚に約２５マイクロメートル～１０００マイクロメートル貫入する。

・先端部長：約１００マイクロメートル～２５０マイクロメートル、または約１３０マイクロメートル～２００マイクロメートル、または約１５０マイクロメートル～１８０マイクロメートル、または約１６０マイクロメートル～１７０マイクロメートル、または約１６５マイクロメートル。

・微小突起幅：約１０マイクロメートル～５００マイクロメートル、または約５０マイクロメートル～３００マイクロメートル、または約７５マイクロメートル～２００マイクロメートル、または約９０マイクロメートル～１６０マイクロメートル、または約２５０マイクロメートル～４００マイクロメートル、または約３００マイクロメートル、または約１００マイクロメートル、または約１１０マイクロメートル、または約１２０マイクロメートル、または約１３０マイクロメートル、または約１４０マイクロメートル、または約１５０マイクロメートル。

・微小突起厚さ：約１マイクロメートル～約５００マイクロメートル、または約５マイクロメートル～３００マイクロメートル、または約１０マイクロメートル～１００マイク

ロメートル、または約１０マイクロメートル～５０マイクロメートル、または約２０マイクロメートル～３０マイクロメートル、または約２５マイクロメートル。
・先端部角度：約１０度～７０度、または約２０度～６０度、または約３０度～５０度、または約３５度～４５度、または約４０度。
・１アレイ当たりの総活性剤：約０．１ｍｇ～１０ｍｇ、または約０．５ｍｇ～５ｍｇ、または約１ｍｇ～４ｍｇ、または約１ｍｇ、または約１．９ｍｇ、または約３．８ｍｇ。
・１アレイ当たりの非活性成分量：約０．１ｍｇ～１０ｍｇ、または約０．２ｍｇ～４ｍｇ、または約０．３ｍｇ～２ｍｇ、または約０．６ｍｇ、または約０．６３ｍｇ、または約１．３ｍｇ、または約１．２６ｍｇ。あるいは、非活性成分量は活性剤のせいぜい３分の１倍～１倍量であるか、または約０．０３３ｍｇ～約３．３３ｍｇである。
・コーティング厚さ：約１００μｍ～約５００μｍ、または約２００μｍ～約３５０μｍ、または約２５０μｍ～約２９０μｍ、または約２７０μｍ。
・１つの微小突起当たりの活性剤：約０．０１μｇ～約１００μｇ、または約０．１μｇ～約１０μｇ、または約０．５μｇ～約２μｇ、または約１μｇ、または約０．９６μｇ。

【００８３】
特に好ましい実施形態は、パッチの面積が約５ｃｍ^{2}であり、約３．１ｃｍ^{2}の面積および約２５μｍの厚さを持つチタン基板に固着している。基板は、約１９８７個の微小突起を約７２５個の微小突起／ｃｍ^{2}の密度で備えた約２．７４ｃｍ^{2}の面積を持つ微小突起アレイから構成されている。各微小突起に収容される乾燥製剤は、最大約２７０μｍから先細りの厚さを持つ略アメリカンフットボールの形状を有していてもよく、１パッチ当たり約０．９６μｇのゾルミトリプタンと約０．３２の酒石酸か、または約１．９ｍｇのゾルミトリプタンと約０．６３ｍｇの酒石酸とからなる。

【００８４】
図３２は、好ましい実施形態における曲げる（成形）前の微小突起の形状を示す。アレイ成形は、個々の微小突起を基板面に対して適切な角度で曲げるプロセスである。まずアレイを、微小突起を模った金型を備えた成形具上に置く。エラストマー成形ディスクをアレイ上部に置き、成形具の金型に圧力をかける。エラストマーが金型に入り、微小突起を所望の角度に曲げる。エラストマーを使用した場合、効果的なアレイ成形のために成形ディスクを微小突起および金型に精密に合わせる必要がないという利点を持つ。図３２に示すように、微小突起は、約１２０±１３μｍの幅と、約２５．４±２．５μｍの厚さを持つ実質的長方形であり得る。微小突起は、貫入を容易にするために端部が三角形状の先端となっている。先端部の角度は４０±５度であり、長さは約１６５±２５マイクロメートルである。基板から曲げる（成形する）前には、微小突起の長さは３８７±１３μｍであり、曲げた後には、微小突起は基板から垂直方向に約３４０μｍ突き出る。

【００８５】
他の好ましい実施形態は、パッチの面積が約５ｃｍ^{2}であり、約６ｃｍ^{2}の面積および約２５μｍの厚さを持つチタン基板に固着している。基板は、約４０００個の微小突起を約７２５個の微小突起／ｃｍ^{2}の密度で備えた約５．５ｃｍ^{2}の面積を持つアレイから構成されている。各微小突起に収容される乾燥製剤は、最大約２７０μｍから先細りの厚さを持つ略アメリカンフットボールの形状であり、１パッチ当たり約０．９６μｇのゾルミトリプタンと約０．３２の酒石酸か、または約３．８ｍｇのゾルミトリプタンと約１．３ｍｇの酒石酸とからなる。微小突起の長さは約３８７±１３μｍであり、幅は約１２０±１３μｍ、厚さは約２５．４±２．５μｍである。微小突起は、貫入を容易にするために三角形状の先端部を有した長方形である。先端部の角度は４０±５度であり、長さは約１６５±２５マイクロメートルである。

【００８６】
所望の貫入をもたらす大きさ、長さ、および密度の適正な組み合わせは様々であり、薬剤、薬剤の用量、治療される疾患または症状、および投与の頻度に左右され得る。したがって、ある特定のアレイの薬剤送達効率（すなわち血流に送達される薬剤量）は、約４０

％～１００％、または約４０％、または約５０％、または約６０％、または約７０％、または約８０％、または約９０％、または約１００％と様々になる。

Ｂ．衝撃アプリケータ

【００８７】

図４Ａ～図４Ｂ、図５Ａ～図５Ｅに示すように、本開示の皮内薬剤送達システムは、本体と、本体内で移動可能なピストンとを備えた衝撃アプリケータであって、該ピストンの表面がパッチを皮膚に対して押し込み、微小突起が角質層を突き刺すようにする、衝撃アプリケータをさらに含むことができる。このアプリケータは、１０ミリ秒以下内に１ｃｍ^{2}当たり少なくとも０．０５ジュール、または１０ミリ秒以下内に１ｃｍ^{2}当たり約０．２６ジュール、または１０ミリ秒以下内に１ｃｍ^{2}当たり約０．５２ジュールの衝突エネルギー密度で、マイクロニードルアレイを角質層に対して押し付けるのに適合したものである。

【００８８】

図２Ａ～図２Ｂに示すように、皮内送達システムは、一方の表面に粘着面を備え、他方の側に薬剤コーティングされたマイクロニードルのアレイで構成される光沢金属表面を備えた、パッチを含む。パッチは、手動でまたは好ましくはアプリケータを用いて、皮膚に対して光沢金属表面を押圧することによって皮膚に適用することができる。好ましくは、アプリケータは、１０ミリ秒以下内に１ｃｍ^{2}当たり０．２６ジュールの衝突エネルギー密度でパッチを皮膚に押し付ける。図２Ａ、図２Ｂ、図３Ａ、および図３Ｂに示すように、パッチは保持リング構造と接続し、保持リング構造によって支持されて、パッチアセンブリを形成することができる。保持リングを調節して、衝撃アダプターの上に合わせ、取り外しできるようにパッチをアプリケータに取り付ける。保持リング構造は、内側リングと外側リングとを含んでいてもよく、これらは、粘着性パッチとマイクロニードルアレイとを嵌め込むように設計されている。図５Ａ～図５Ｅは、特許請求される発明の一実施形態を示すものであり、ユーザーが、パッチとマイクロニードルアレイとを既に取り付けた保持リングに、衝撃アプリケータを接続させている様子を示すものである。図示のように、保持リングと衝撃アプリケータとが接続すると、ユーザーはアプリケータキャップを回すことによって衝撃アプリケータのロックを解除することができる。図５Ｃは、ユーザーが続いてアプリケータを皮膚に下向きに押圧して、パッチを出し、それを皮膚に適用することができることを示す。パッチは取り外しできるように患者の皮膚に付着し、保持リングはアプリケータに取り付けられたままになる。図４Ａおよび図４Ｂに示すように、保持リングは、元に戻せるように衝撃アプリケータに取り付けられて、衝撃アプリケータが次の投与時に、さらなるパッチアセンブリを用いかつ場合によっては他の活性成分や病状を対象にして再利用できるようにする。

【００８９】

別の実施形態では、パッチとアプリケータとは、単一の一体型ユニットとして、製剤の安定性および無菌性を確保するパッケージングを施されて提供される。ユーザーは、システムをパッケージングから外し、上述と同様にパッチを適用する。使用したアプリケータは処分される。この実施形態は、１回の投与当たりのコストがやや高くなるが、複雑ではなく小型軽量で使用しやすいシステムを提供する。

【００９０】

本開示は、様々な能動的経皮システム（本明細書に記載の受動的な手動皮内送達デバイスとは異なる）と合わせて用いることもでき、本開示はこの点に関して何ら制限されるものではない。

【００９１】

能動的経皮システムにはエレクトロトランスポートを用いるものもある。エレクトロトランスポート薬剤送達システムは、米国特許第５，１４７，２９６号、同第５，０８０，６４６号、同第５，１６９，３８２号、および同第５，１６９，３８３号に例示的に開示されており、これらの開示はその全体が参照により本明細書に援用される。広範に使用されているエレクトロトランスポートプロセスの１つはイオン導入であり、これには荷電イ

オンの電気誘導輸送が含まれる。電気浸透は、非荷電分子または電荷的に中性な分子の経皮輸送（例えば、グルコースの経皮サンプリング）に関与した別のタイプのエレクトロトランスポートプロセスであり、薬剤を含む溶媒が電界の影響下で膜を介して移動することに関するものである。電気穿孔は、さらに別のタイプのエレクトロトランスポートであり、電気パルス、すなわち高電圧パルスを膜にかけることにより形成した孔を介して薬剤が通過することに関するものである。多くの場合、記載したプロセスのうちの１つ以上が種々の程度で同時に行われている可能性がある。したがって、「エレクトロトランスポート」という用語は、本明細書では、その最も広い理にかなった解釈で使用され、少なくとも１つの荷電薬剤もしくは非荷電薬剤またはその混合物の電気誘導輸送または電気増強輸送を、その薬剤が実際に輸送される手段の特定機序に関わらず含んでいる。

【００９２】

さらに、以下に限定されないが、化学浸透増強、レーザーアブレーション、熱、超音波、または圧電素子を含む任意の他の輸送増強方法を本明細書の開示と合わせて使用することもできる。

【００９３】

ＩＶ．活性剤および生体適合性コーティング

固体コーティングを形成するために上述の微小突起部に塗布するコーティング製剤は、液体、好ましくは生体適合性担体に溶解することができるかまたは該担体に懸濁することができる少なくとも１つの生物学的活性製剤を含む水性製剤からなる。生物学的活性剤は、ゾルミトリプタン、スマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、アビトリプタン、およびドニトリプタン、ならびにその薬学的に許容される塩、断片、類似体、またはプロドラッグを含むトリプタンであってもよい。好ましくは、生物学的活性剤はゾルミトリプタンである。

【００９４】

薬学的に許容される塩の例として、以下に限定されないが、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ペンタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘプタン酸塩、レブリン酸塩、塩化物、臭化物、クエン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、３－ヒドロキシイソ酪酸塩、トリカルバリル酸塩、マロン酸塩、アジピン酸塩、シトラコン酸塩、グルタル酸塩、イタコン酸塩、メサコン酸塩、シトラマル酸塩、ジメチロールプロピオン酸塩、チグリン酸塩、グリセリン酸塩、メタクリル酸塩、イソクロトン酸塩、β－ヒドロキシ酪酸塩、クロトン酸塩、アンゲリカ酸塩（angelate）、ヒドロアクリル酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、２－ヒドロキシイソ酪酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、ピルビン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、硝酸塩、リン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、硫酸塩、およびスルホン酸塩が挙げられる。

【００９５】

妥当なコーティング厚さで所望の量の活性成分を得、コーティング製剤がマイクロニードルアレイ基部でウィッキングすることを回避し、コーティングの均一性を維持し、安定性を確保するために、生物学的活性成分および賦形剤の濃度を慎重に制御しなければならない。一実施形態では、活性剤は、約１重量／重量％～約６０重量／重量％、好ましくは約１５％～６０％、またはさらに好ましくは３５％～４５％の濃度でコーティング製剤に含まれる。製剤は、約０．１重量／重量％～約２０重量／重量％の濃度で酸をさらに含み得る。こうした酸は、酒石酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、アスコルビン酸、乳酸、塩酸から、個別にまたは組み合わせて選択することができる。別の実施形態では、コーティング製剤において、活性剤と酸の比は約１：１、約２：１、約３：１、約４：１、または約５：１である。本開示は、約３３重量／重量％のゾルミトリプタンのベースと約１１重量／重量％の酒石酸とを含むコーティング製剤をさらに包含する。一部の実施形態では、酸は、酒石酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、またはマレイン酸のうちの１つであり、約０．３３重量／重量％～１０重量／重量％、または約８．３３重量／重量％～１６．６７重量／重量％、または約１３．３３重量／重量％、または約１５重量／重量％、または約６．６７重量／重量％の量で含まれる。一部の実施形態では、コーティ

ング製剤は、４５重量／重量％の活性剤と、１５重量／重量％の酸と、４０重量／重量％の水とを含む。

【００９６】

界面活性剤がコーティング製剤に含まれる場合がある。コーティング製剤に添加するのに適切な界面活性剤として、以下に限定されないが、ポリソルベート２０およびポリソルベート８０が挙げられる。界面活性剤は、浸透促進剤として薬剤送達を高めるために一般的に使用されている。一方で、出願人は、界面活性剤が、不均一な膜を示しかつ極めて不都合となるコーティング製剤のうねりをもたらすことがわかった。出願人は、特許請求される発明を使用することにより、具体的には特許請求されるゾルミトリプタン経皮送達パッチを使用することにより、界面活性剤および他の浸透促進剤を用いる必要性をなくすことができることを見出した。さらに、出願人は、驚くべきことに、界面活性剤を用いていないにも関わらず、マイクロニードルコーティングにはウィッキングがなく、このコーティングはマイクロニードルアレイの製造プロセスの間、微小突起にしっかりと付着していたこともわかった。

【００９７】

酸化防止剤がコーティング製剤に含まれる場合がある。コーティング製剤に添加するのに適切な酸化防止剤として、以下に限定されないが、メチオニン、アスコルビン酸、およびＥＤＴＡが挙げられる。

【００９８】

コーティング製剤は、マイクロニードル上で乾燥する前に製剤を１００％にするのに十分な（作成するのに十分な）量で液体を、好ましくは水をさらに含む。液体コーティング製剤のｐＨは約ｐＨ８未満であってもよい。他の事例では、ｐＨは約ｐＨ３～７．４、または約ｐＨ３．５～４．５である。

【００９９】

本開示による液体コーティング製剤の代表例を以下表１に記載する。コーティングは通例、少なくとも１種類の酸を含む。

【表１】

コーティング製剤

成分*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ゾルミトリプタン	25～50	1～30	45	40	45	40	45	40	45	40
酒石酸	0～16.67	0～10	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33
クエン酸	0～16.67	0～10	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33
コハク酸	0～16.67	0～10	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33
リンゴ酸	0～16.67	0～10	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33
マレイン酸	0～16.67	0～10	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33	0～15	0～13.33
アスコルビン酸	0～5	0～5	0～5	0～5	0～5	0～5	0～5	0～5	0～5	0～5
乳酸	0～10	0～10	0～10	0～10	0～10	0～10	0～10	0～10	0～10	0～10
界面活性剤（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート80）	0～0.2	0	0	0	0.2	0.2	0	0	0	0
EDTA（酸化防止キレート剤）	0～0.01	0	0	0	0	0	0.01	0.01	0	0
メチオニン（酸化防止剤）	0～1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
イオン交換水	100%にする十分量	100%にする十分量	100%にする十分量	100%にする十分量	100%にする十分量	100%にする十分量	100%にする十分量	100%にする十分量	100%にする十分量	100%にする十分量
*成分は重量／重量％で示している。										

【０１００】

本開示は、スマトリプタンまたは他のトリプタンを、ゾルミトリプタンの代わりに前述と同様の量または比率で用いることができることを考慮に入れるものである。

【０１０１】

本開示による液体コーティング製剤は、一般的に、５％未満の水、好ましくは３％未満の水を含み、マイクロニードルをばらつきなく適正な量およびモルフォロジーでコーティングすることができ、したがって安定な固体（乾燥）製剤をもたらすものである。液体製剤を、マイクロニードルアレイおよびその微小突起先端部に、液膜に浸す微小突起先端部の深さを正確にコントロールできる工業用塗布装置を用いて塗布する。適正なコーティング手法の例は、米国特許第６，８５５，３７２号に記載されており、該特許はその全体が参照により本明細書に含まれる。したがって、既に述べたように、液体の粘度が微小突起部のコーティングプロセスに影響を与えることになる。Ameri, M.; Fan, SC.; Maa, YF (2010);「Parathyroid hormone PTH(l-34) formulation that enables uniform coating on a novel transdermal microprojection delivery system;」Pharmaceutical Research, 27, pp. 303-313を参照されたく、またAmeri M, Wang X, Maa YF (2010);「Effect of irradiation on parathyroid hormone PTH(l-34) coated on a novel transdermal microprojection delivery system to produce a sterile product-adhesive compatibility;」Journal of Pharmaceutical Sciences, 99, 2123-34も参照されたい。

【０１０２】

ゾルミトリプタンを含むコーティング製剤の粘度は、約５００センチポアズ（ｃＰ）未満かつ３ｃＰ超、または約４００ｃＰ未満かつ１０ｃＰ超、または約３００ｃＰ未満かつ５０ｃＰ超、または約２５０ｃＰ未満かつ１００ｃＰ超である。一部の実施形態では、コーティングする前の液体製剤の粘度は少なくとも２０ｃＰである。他の実施形態では、粘

度は、約２５ｃＰ、または約３０ｃＰ、または約３５ｃＰ、または約４０ｃＰ、または約４５ｃＰ、または約５０ｃＰ、または約５５ｃＰ、または約６０ｃＰ、または約６５ｃＰ、または約７０ｃＰ、または約７５ｃＰ、または約８０ｃＰ、または約８５ｃＰ、または約９０ｃＰ、または約９５ｃＰ、または約１００ｃＰ、または約１５０ｃＰ、または約２００ｃＰ、または約３００ｃＰ、または約４００ｃＰ、または約５００ｃＰである。他の実施形態では、粘度は、約２５ｃＰ超，または約３０ｃＰ超、または約３５ｃＰ超、または約４０ｃＰ超、または約４５ｃＰ超、または約５０ｃＰ超、または約５５ｃＰ超、または約６０ｃＰ超、または約６５ｃＰ超、または約７０ｃＰ超、または約７５ｃＰ超、または約８０ｃＰ超、または約８５ｃＰ超、または約９０ｃＰ超、または約９５ｃＰ超、または約１００ｃＰ超、または約１５０ｃＰ超、または約２００ｃＰ超、または約３００ｃＰ超、または約４００ｃＰ、または約５００ｃＰ未満である。好ましい実施形態では、コーティング製剤の粘度は、約８０ｃＰ超かつ約３５０ｃＰ未満であり、別の好ましい実施形態では、粘度は約１００ｃＰ超かつ約３５０ｃＰ未満であり、別の好ましい実施形態では、粘度は約１００ｃＰ超かつ約２５０ｃＰ未満である。

【０１０３】

微小突起に塗布された後、コーティング製剤の平均厚さは、微小突起表面から測定した場合、約１０マイクロメートル～約４００マイクロメートル、または約３０マイクロメートル～約３００マイクロメートル、または約１００マイクロメートル～約１７５マイクロメートル、または約１１５マイクロメートル～約１５０マイクロメートル、または約１３５マイクロメートルであり得る。コーティング製剤の微小突起を被覆する厚さは均一であることが好ましいが、製造プロセスの結果として製剤に若干ばらつきがある場合がある。図３１に示すように、微小突起は通例、角質層を貫通するために均一にコーティングされる。一部の実施形態では、微小突起の先端部から基部までの全長がコーティングされているわけではなく、代わりに微小突起の長さの一部がコーティングで被覆されており、その長さの一部は、先端部から基部まで測定した場合、微小突起の長さの少なくとも約１０％～約８０％、または２０％～７０％、または約３０％～約６０％、または約４０％～約５０％である。

【０１０４】

液体コーティング製剤は、１アレイ当たり約０．１ｍｇ～１０ｍｇの量で活性剤用量が送達されるように微小突起アレイに塗布される。ゾルミトリプタンの場合には、１アレイ当たり角質層に送達（パッチまたは他の形態を介して送達）される用量は、約０．２５ｍｇ～約１０ｍｇ、または約１ｍｇ以上、または約１．９ｍｇ以上、または約２ｍｇ以上、または約３ｍｇ以上、または約３．８ｍｇ以上、または約４ｍｇ以上、または約５ｍｇ以上である。一実施形態では、コーティング製剤に含まれるゾルミトリプタンの量は１μｇ～１０００μｇまたは１０μｇ～１００μｇである。一実施形態では、アレイサイズが約５．５ｃｍ^{2}であり約３．８ｍｇのゾルミトリプタンの用量を含むか、またはアレイサイズが約３ｃｍ^{2}であり約３．８ｍｇの用量を含むか、またはアレイサイズが約３ｃｍ^{2}であり約１．９ｍｇの用量を含む。１つの微小突起当たりのゾルミトリプタンまたは同様の活性剤の量は、約０．００１μｇ～約１０００μｇ、または約０．０１μｇ～約１００μｇ、または約０．１μｇ～約１０μｇ、または約０．５μｇ～約２μｇの範囲であり得る。一実施形態では、１つの微小突起当たりのゾルミトリプタンまたは同様の活性剤の量は約１μｇである。微小突起の形状およびサイズは、薬剤担持能および薬剤送達効率に大きく関わっている。

【０１０５】

本開示の製剤が活性剤の血流への吸収を促進させる浸透促進剤にそもそも依存していないことは、重要な点である。Azone（登録商標）および脂肪酸などの浸透促進剤は、皮膚のかぶれをもたらすことが多く、他の不利な点も有する。したがって、本開示のシステムは完全に浸透促進剤を含んでいないか、または実質的に浸透促進剤を含んでいない。他の実施形態では、乾燥製剤に含まれる浸透促進剤は、１５重量／重量％未満、または１０重量／重量％未満、または５％重量／重量％未満、または２．５％重量／重量％未満、また

は１重量／重量％未満である。
【０１０６】
生物学的活性剤製剤は一般的に、米国特許出願公開第２００２／０１２８５９９号に記載されているように、コーティング製剤を微小突起上で乾燥させることにより固体コーティングとして調製される。コーティング製剤は通例、水性製剤である。乾燥プロセスの間、水を含む全ての揮発性物質がほとんど除去されるが、最終的な固体コーティングにはまだ約１重量／重量％の水、または約２重量／重量％の水、または約３重量／重量％の水、または約４重量／重量％の水、または約５重量／重量％の水が含まれている場合がある。製剤に含まれる酸素および／または水の含有率は、乾燥不活性雰囲気および／または減圧を用いることによって減少する。微小突起アレイ上の固体コーティングにおいて、薬剤は、単位用量当たり約１０ｍｇ未満、または約４ｍｇ未満、または約３ｍｇ未満、または約２ｍｇ未満、または約１ｍｇ未満の量で含まれ得る。賦形剤を追加した場合には、固体コーティングの総質量は、単位用量当たり約１５ｍｇ未満となり得る。
【０１０７】
微小突起部は通例、粘着面にあり、使い捨てのポリマー製保持リングに取り付けられている。このアセンブリは個々に小袋またはポリマー製容器にパッケージングされている。このパッケージは、アセンブリの他に、少なくとも３ｍＬの用量となる死容積を含む。この大きい容積（コーティングの容積と比べた場合）の一部が水の吸収体として作用する。例えば、２０℃では、３ｍＬの大気において蒸気圧の結果として含まれる水の量は飽和状態で約０．０５ｍｇであり、これが通例、乾燥後に固体コーティングに含まれる残留水の量となる。したがって、乾燥不活性雰囲気および／または減圧で保管することにより、コーティングの水含有量がさらに減じ、その結果、安定性が向上すると考えられる。
【０１０８】
本開示によると、種々の既知の方法を用いてコーティングを微小突起に施すことができる。例えば、皮膚を突き刺す微小突起部または微小突起の箇所（例えば先端部）のみにコーティングを施すことができる。続いてコーティングを乾燥させて、固体コーティングを形成する。こうしたコーティング方法には、浸漬コーティングが含まれる。浸漬コーティングは、微小突起をコーティング溶液に部分的または完全に浸漬することによって微小突起をコーティングする方法として説明することができる。部分的に浸漬する技術を用いることで、微小突起の先端部のみにコーティングを限定することが可能になる。
【０１０９】
さらなるコーティング方法には、同様に微小突起の先端部のみにコーティングを限定するローラーコーティング機構を用いるローラーコーティングがある。ローラーコーティング方法は米国特許出願公開第２００２／０１３２０５４号に開示されている。そこで詳細に論じているように、開示されたローラーコーティング方法は、皮膚穿通の間に微小突起から容易に剥がれることのない滑らかなコーティングを提供している。
【０１１０】
本発明の範囲内で用いることができるさらなるコーティング方法にはスプレーコーティングがある。スプレーコーティングは、コーティング組成物のエアロゾル懸濁液を形成することを含み得る。一実施形態では、約１０ピコリットル～２００ピコリットルの液滴サイズを持つエアロゾル懸濁液を微小突起にスプレーした後に乾燥する。
【０１１１】
パターンコーティングを用いて微小突起をコーティングすることもできる。微小突起表面の特定箇所に液を被覆させる吐出システムを用いて、パターンコーティングを施すことができる。被覆液の量は、好ましくは、１つの微小突起当たり０．１ナノリットル～２０ナノリットルの範囲である。適正な精密定量液体吐出装置の例が、米国特許第５，９１６，５２４号、同第５，７４３，９６０号、同第５，７４１，５５４号、および同第５，７３８，７２８号に開示され、これらは参照により本明細書に完全に援用される。
【０１１２】
微小突起コーティング製剤または溶液を、既知のソレノイド弁ディスペンサと、任意選

択的な液体輸送手段と、電界を用いて制御するのが一般的な位置決め手段とを備えた、インクジェット技術を用いて塗布することもできる。印刷業界の他の液体吐出技術または当該技術分野で既知の同様の液体吐出技術を用いて、本発明のパターンコーティングを施すこともできる。

【０１１３】

本開示の一実施形態では、ゾルミトリプタンを含む乾燥コーティング製剤の厚さは、微小突起表面から測定した場合、約１０マイクロメートル～１００マイクロメートル、または約２０マイクロメートル～８０マイクロメートル、または約３０マイクロメートル～６０マイクロメートル、または約４０マイクロメートル～５０マイクロメートルの範囲である。所望のコーティング厚さは複数の要因によって変わるが、その要因には、所定の用量、ひいてはその用量の送達に必要なコーティング厚さ、シートの単位面積当たりの微小突起の密度、粘度、コーティング組成物の溶解度および濃度、ならびに選択したコーティング方法などがある。微小突起に塗布するコーティングの厚さは、ゾルミトリプタンの安定性を最適化するようにも調節され得る。既知の製剤補助剤は、コーティング製剤に必要とされる溶解度特性や粘性特性に悪影響を及ぼすことも、乾燥コーティングの物理的完全性に悪影響を及ぼすこともない限り、コーティング製剤に添加することができる。

【０１１４】

コーティングは、マイクロニードルアレイの基部またはストリートから突き出ているマイクロニードルに施される。コーティングは、マイクロニードルの先端部に施されるものであり、マイクロニードルおよびマイクロニードルアレイの表面を被覆することを意図するものではない。その結果、１つの経皮パッチ当たりの薬剤量が減る。これは、経皮送達システムの残留薬剤の危険性に関し、システムの残留薬剤の量は最小にすべきであると提案するＦＤＡガイドラインの点から有利である。産業向けＦＤＡガイダンスの「経皮および関連薬剤送達システムにおける残留薬剤（Residual Drug in Transdermal and Related Drug Delivery Systems）」（２０１１年８月）を参照されたい。コーティングに過剰の薬剤を使用することなく、単位面積当たりの皮膚への薬剤放出を最大化することが、出願人の戦略であった。

【０１１５】

コーティングを施した後、コーティング製剤を微小突起上で様々な方法を用いて乾燥させる。コーティングされた微小突起部を、周囲室内条件で乾燥することができる。しかしながら、様々な温度および湿度レベルを使用して、微小突起上のコーティング製剤を乾燥することもできる。さらに、コーティング部を加熱するか、真空下または乾燥剤の上で保管するか、凍結乾燥させるか、フリーズドライするか、または同様の技術を用いて、コーティングから残留水分を除去することができる。

【０１１６】

コーティングを、薬剤製剤貯蔵部（容積２ｍＬ）のローラードラムを５０ｒｐｍで回転させることによって周囲温度で行い、厚さ約２７０μｍという制御された厚さを持つ薄膜を形成した。コーティングプロセスに関するさらなる情報については、米国特許第６，８５５，３７２号に記載されており、この特許はその全体が参照により本明細書に援用される。微小突起アレイをその薬剤薄膜に浸漬し、コーティング量を薬剤薄膜に浸漬（薬剤薄膜を通過）する回数により制御する。

【０１１７】

乾燥プロセスを実施している間に、制御された一様の厚さで微小突起を均一にコーティングすることに関して問題が生じる場合がある。経皮パッチコーティングでの共通な課題の１つは、「ドリッピング」または「涙滴」形成とも呼ばれ、コーティングが乾燥し、コーティングが微小突起の端部で「涙滴」形状で溜まる際に発生する。この涙滴形状はマイクロニードルの尖端部を鈍らせる場合があり、貫入の効果および均一性に影響を与える可能性がある。微小突起上の製剤が不均一な層になっている場合には、不均一な、ときには不適当な薬剤送達をもたらすことになる。さらに、乾燥プロセスにおけるこの課題は、製剤コーティングの品質制御の問題を引き起こす。好ましい液体コーティング製剤は、３０

重量／重量％～約６０重量／重量％、好ましくは約４０重量／重量％～約５０重量／重量％、より好ましくは約４５重量／重量％の量のゾルミトリプタンと、約５重量／重量％～約２５重量／重量％、好ましくは約１０重量／重量％～約２０重量／重量％、より好ましくは約１５重量／重量％の量の酒石酸とを、液体担体中に、好ましくは水中、より好ましくはイオン交換水中に含む。こうした液体コーティング製剤では、出願人らは、驚くべきことに、約１５０ｃＰ～約３５０ｃＰ、好ましくは約２００ｃＰ～約３００ｃＰ、より好ましくは約２５０センチポアズの粘度と、約５０ｍＮｍ$^{-1}$～約７２ｍＮｍ$^{-1}$、好ましくは約５５ｍＮｍ$^{-1}$～約６５ｍＮｍ$^{-1}$、より好ましくは約６２．５ｍＮｍ$^{-1}$の表面張力とを維持すれば、ドリッピングが回避できることを見出した。涙滴形成を回避できるのと同時に、微小突起を液体コーティング製剤に浸漬する毎に十分な容積の液体コーティング製剤を付着させることができ、所望の薬剤用量を最小限の浸漬回数で得ることができる。コーティング溶液の粘度および表面張力が十分に高い場合には、コーティング液は、浸漬後かつ乾燥前に、直ちに浸漬を後退させることも涙滴形状を形成することもない。

【０１１８】

本明細書に記載した製剤および方法は、片頭痛または群発頭痛の治療に適したゾルミトリプタン治療濃度を迅速に得る方法でゾルミトリプタンを送達することに関するものであるが、スマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、アビトリプタン、およびドニトリプタンを含む他のトリプタンにも適用できる。

【０１１９】

一態様において、ゾルミトリプタンの投与経路は、筋肉内、皮内、皮下、鼻腔内、経口吸入、経皮、頬側、肺、または舌下である。例えば、筋肉内送達または皮下送達用に設計された製剤は、ゾルミトリプタン（ベース）１ｍｇと酒石酸０．３ｍｇとを、０．９重量／体積％の生理食塩水１ｍＬ中に含む。さらに、肺送達用に設計された製剤は、水に溶解もしくは懸濁したゾルミトリプタン塩の形態であるか、またはミリング、超臨界流体プロセス、スプレー乾燥、もしくはスプレー凍結乾燥を用いて作製された吸入送達用のゾルミトリプタン粉末の形態であり、またゾルミトリプタンの相当割合が肺に確実に取り込まれるように、空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）が約０．５μｍ～５．８μｍの制御された微粒子サイズを持つ呼吸可能微粒子であることもある。ゾルミトリプタン粉末を生じさせるプロセスは、粉末貯蔵部から計量するか、もしくは予め計量して乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）構成に供給することにより直接用いることができるか、または定量吸入器（ＭＤＩ）構成においては、ヒドロフルオロアルカン類（１，１，１，２－テトラフルオロエタン、１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロ－ｎ－プロパン、および１，１，１，２－テトラフルオロエタンと１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロ－ｎ－プロパンとの混合物からなる群から選択されるか、またはその混合物）といった薬学的に許容できる噴霧剤などの懸濁媒体に微粒子を直接懸濁／分散することもできる。生成した粒子は結晶体であっても非晶質であってもよく、これはゾルミトリプタン粉末を生成するプロセスによって決まる。一態様では、ゾルミトリプタン用量は０．５ｍｇ～４ｍｇの範囲であり、片頭痛または群発頭痛の発症時に投与される。

【０１２０】

Ｖ．パッケージング滅菌

乾燥コーティングされた製剤の物理的安定性が高まると、治療薬剤自体の保管寿命または貯蔵寿命が増えるという利点があるだけでなく、有効性も高める。本発明の組成物ならびに製剤方法および送達方法に従って治療薬を安定化させると、候補となる製剤のさらに広い範囲で、また様々な種類の治療剤送達手段で、本治療薬剤が有用になるからである。

【０１２１】

本開示は、活性剤製剤であって、酸素および／または水による劣化を、活性剤製剤を乾燥不活性雰囲気で製造するおよび／またはパッケージングすることにより最小化および／または制御する活性剤製剤を含む。製剤は、乾燥剤の存在下の乾燥不活性雰囲気で、任意選択的に箔層含むチャンバまたはパッケージ内で、保持されてもよい。

【０１２２】
乾燥剤は当業者に既知の任意のものであってもよい。一部の一般的な乾燥剤として、以下に限定されないが、モレキュラーシーブ、酸化カルシウム、粘土乾燥剤、硫酸カルシウム、およびシリカゲルが挙げられる。乾燥剤を、生物学的活性剤含有製剤と合わせて、箔層を含むパッケージ内に不活性雰囲気下で入れることができる。
【０１２３】
別の態様では、活性剤製剤を、その製剤を微小突起アレイ送達デバイスにコーティングした後に、箔層を含むチャンバにパッケージングする。この実施形態では、乾燥剤をチャンバに入れ、好ましくは箔層を含むチャンバ蓋に取り付け、チャンバを乾燥窒素または希ガスなどの他の不活性ガスでパージした後に、送達デバイスの入った箔チャンバを該箔蓋でシールする。本明細書において、乾燥不活性雰囲気を作るために任意の適切な不活性ガスを使用することができる。
【０１２４】
一実施形態では、皮内送達に適したゾルミトリプタンの組成物ならびにゾルミトリプタン製剤方法および送達方法は、パッチアセンブリを利用している。このパッチアセンブリは、乾燥不活性雰囲気でかつ乾燥剤の存在下で製造および／またはパッケージングされる。一実施形態では、パッチアセンブリは乾燥不活性雰囲気で製造され、および／または箔層を含みかつ乾燥不活性雰囲気と乾燥剤とを備えたチャンバ内でパッケージングされる。一実施形態では、パッチアセンブリは減圧下で製造および／またはパッケージングされる。一実施形態では、パッチアセンブリは、乾燥不活性雰囲気内かつ減圧下で製造および／またはパッケージングされる。一実施形態では、パッチアセンブリは減圧下の乾燥不活性雰囲気で製造され、および／または箔層を含み、かつ乾燥不活性雰囲気と減圧と乾燥剤とを備えたチャンバ内でパッケージングされる。
【０１２５】
記載した本発明の実施形態では通例、不活性雰囲気の実質的水含有量はゼロである。例えば、実質的に水含有量がゼロである窒素ガス（乾燥窒素ガス）は、液体窒素を電気的に制御して沸騰させることにより調製することができる。パージシステムを用いて、水分含有量または酸素含有量を減らすこともできる。減圧の範囲は約０．０１気圧～約０．３気圧である。
【０１２６】
本実施形態の一態様では、ゾルミトリプタン製剤は生体適合性担体をさらに含む。別の実施形態では、ゾルミトリプタンを送達するのに適合した皮内送達システムであって、（ａ）患者の角質層を突き刺すのに適合した複数の微小突起を備えた微小突起部と、（ｂ）ゾルミトリプタンを含むヒドロゲル製剤であって、微小突起部と連通したヒドロゲル製剤と、（ｃ）不活性ガスでパージされ、かつ微小突起部周囲のシールされた環境条件を制御するのに適合したパッケージングであって、該シールされたパッケージングが微小突起部を滅菌するために放射線に曝露されている、パッケージングとを含む、皮内送達システムがある。
【０１２７】
別の実施形態では、ゾルミトリプタンを送達するのに適合した皮内送達システムであって、（ａ）患者の角質層を突き刺すのに適合した複数の微小突起を備えた微小突起部と、（ｂ）微小突起部に近設された固体膜であって、該固体膜が、ゾルミトリプタンと、ポリマー材料と、可塑剤と、界面活性剤と、揮発性溶媒とを含む液体製剤をキャスティングすることにより形成された、固体膜と、（ｃ）不活性ガスでパージされ、微小突起部周囲のシールされた環境条件を制御するのに適合したパッケージングであって、該シールされたパッケージングが微小突起部を滅菌するために放射線に曝露されている、パッケージングと、を含む、皮内送達システムがある。
【０１２８】
本開示は、ゾルミトリプタンを送達するのに適合したパッチアセンブリを最終的に滅菌する方法であって、（ａ）患者の角質層を突き刺すのに適合した複数の微小突起を備えた

微小突起部であって、ゾルミトリプタンを含む生体適合性コーティングが該微小突起部上に設けられた、微小突起部を提供する工程と、（ｂ）ガンマ線および電子線からなる群から選択される放射線であって、該放射線が所望の滅菌保証水準に達するのに十分である放射線に、該微小突起部を曝露する工程と、を含む方法に関するものでもある。この滅菌保証水準は10^{-6}～10^{-5}であり得る。本方法は、不活性ガスでパージしたパッケージング内に微小突起部と乾燥剤とを合わせてシールすることと、ガンマ線および電子線からなる群から選択される放射線であって、該放射線が所望の滅菌保証水準に達するのに十分である放射線に、該パッケージングされた微小突起部を曝露することとをさらに含むことができる。

【０１２９】

本実施形態の一態様では、本方法は、粘着面に固着した微小突起部を備えるパッチを予め乾燥させた保持リングに取り付けて、パッチアセンブリを形成する工程と、続いてパッケージング内で該微小突起部をシールする工程とをさらに含む。本実施形態の一態様では、本システムは、パッケージング内でパッチアセンブリと共にシールされた乾燥剤をさらに含み、および／または該パッケージングが窒素でパージされており、および／または該パッケージングが箔層を備えた小袋を含む。好ましくは、箔層はアルミニウムを含む。

【０１３０】

微小突起部を放射線に曝露する工程は約－７８．５℃～２５℃で行うことができるが、微小突起部を室温で放射線に曝露してもよい。放射線は約５ｋＧｙ～５０ｋＧｙの範囲、または約１０ｋＧｙ～３０ｋＧｙの範囲、または約１５ｋＧｙ～２５ｋＧｙの範囲、または約２１ｋＧｙ、または約７ｋＧｙであり得る。本実施形態の一態様では、放射線は、少なくとも約３．０ｋＧｙ／時間の線量で微小突起部に照射される。

【０１３１】

本明細書に記載した通り、出願人はゾルミトリプタン製剤を開発し、この製剤は、本開示のマイクロニードル部にコーティングされている場合、上述の放射線への曝露後少なくとも６カ月間、または少なくとも９カ月間、または少なくとも１２カ月間、または少なくとも１８カ月間、または少なくとも２４カ月間安定であり、かつその非晶質特性を維持するものである。

【０１３２】

一実施形態では、マイクロニードルに付いた乾燥ゾルミトリプタン製剤は、少なくとも６カ月間、最初の純度の約１００％、または最初の純度の約９９％、または最初の純度の約９８％、または最初の純度の約９７％、または最初の純度の約９６％、または最初の純度の約９５％、または最初の純度の約９０％を保持する。他の態様では、こうした純度は、パッケージング後少なくとも９カ月、または少なくとも１２カ月、または少なくとも１８カ月、または少なくとも２４カ月の間保持される。さらなる実施形態では、マイクロニードルにコーティングされたゾルミトリプタンは、この段落で述べたように純度を保持し、パッケージングした後に少なくとも６カ月間、または少なくとも９カ月間、または少なくとも１２カ月間、または少なくとも１８カ月間、または少なくとも２４カ月間、実質的にその非晶質特性をも維持する。

【０１３３】

一実施形態では、ゾルミトリプタンの送達に適合した皮内送達システム用のパッチアセンブリを製造する方法は、患者の角質層を貫通するかまたは突き刺すのに適合した複数のマイクロニードルを備えたマイクロニードル部であって、生体適合性コーティングが該マイクロニードル部の表面に設けられ、該コーティングがゾルミトリプタンを含むコーティング製剤から形成されかつ被覆された、マイクロニードル部を提供する工程と、窒素でパージされ、マイクロニードル周囲の環境条件を制御するのに適合したパッケージング内で乾燥剤と共にマイクロニードル部をシールする工程と、ガンマ線、電子線、およびＸ線からなる群から選択される放射線であって、該放射線が所望の滅菌保証水準に達するのに十分な放射線にマイクロニードル部を曝露する工程と、を含む。

【０１３４】

本発明の別の実施形態によれば、安定な生物学的活性剤製剤を送達する方法は、（ｉ）複数の微小突起を備えた微小突起部を提供する工程と、（ｉｉ）生物学的活性剤の安定化された製剤を提供する工程と、（ｉｉｉ）安定化された生物学的活性剤製剤を含む生体適合性コーティング製剤を生成する工程と、（ｉｖ）生体適合性コーティングを形成するために、微小突起部を生体適合性コーティング製剤でコーティングする工程と、（ｖ）生体適合性コーティングを乾燥することによって安定化させる工程と、（ｖｉ）該コーティングした微小突起部を対象の皮膚に適用する工程と、を含む。

【０１３５】

さらに、薬剤の最適な安定性と貯蔵寿命とが、固体でありかつ実質的に乾燥した生体適合性コーティングにより達成される。しかしながら、コーティング溶解の動力学および薬剤放出の動力学は、種々の要因に応じて認識できる程度に変わり得る。本生体適合性コーティングは保管上の安定性があることに加えて、治療剤の所望の放出が得られることが理解されるであろう。

【０１３６】

患者の角質層を貫通するかまたは突き刺すのに適合した複数の微小突起を備えた微小突起部であって、生体適合性コーティングが該微小突起部表面に設けられ、該コーティングが、少なくとも１つのトリプタン、好ましくはゾルミトリプタンを含むコーティング製剤から形成され、被覆された、微小突起部を提供する工程と、ガンマ線および電子線からなる群から選択される放射線であって、該放射線が所望の滅菌保証水準に達するのに十分である放射線に該微小突起部を曝露する工程と、を含む、ゾルミトリプタンの送達に適合した経皮デバイスを最終的に滅菌する方法が、本明細書に包含される。本方法のさらなる態様は、微小突起部周囲の環境条件を制御するのに適合したパッケージング内で微小突起部をシールする工程をさらに含む。一態様では、該パッケージングは箔小袋を含む。本方法のさらなる態様は、パッケージング内で乾燥剤をシールする工程をさらに含む。また、本方法は、パッケージング内に微小突起部をシールする前に、予め乾燥した保持リングに微小突起部を取り付ける工程を含む。本方法のさらなる態様は、パッケージングをシールする前に、該パッケージングを不活性ガスでパージする工程を含む。一実施形態では、不活性ガスは窒素を含む。

【０１３７】

ＶＩ．インビボ薬物動態（ＰＫ）

本発明の皮内／経皮システムは、同一の薬剤の経口投与と比べて、より迅速に血流の血清濃度をもたらし、かつ総薬剤曝露量を減少させる。例えば、本開示のシステムを用いて皮内投与されたゾルミトリプタンの吸収は、C_{max}が５０ｍｇ／ｍＬ未満となり、T_{max}が約２分～３０分となる。別の実施形態では、最初の２時間の血漿ゾルミトリプタンＡＵＣは、経口投与後に見られる値より多いが、血漿ゾルミトリプタンＡＵＣ（０時間～２４時間）は経口投与後に見られる値よりも少なくなっている。

【０１３８】

別の態様では、ゾルミトリプタンの吸収により血漿ゾルミトリプタンの最大値が増加するが、Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン産物（$AUC_{0時間～24時間}$）は減少し、代謝産物が蓄積する可能性を減らしている。ゾルミトリプタンを含むトリプタンの皮内投与は、経口投与で見られる肝臓での初回通過代謝を回避し、生体利用効率が高くなる。詳細には、代謝が有意に減少した結果、適用後の各時点（例えば、１．５時間後、２時間後、５時間後、１０時間後）において、Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンの血清濃度が経口製剤で見られるよりも少なくとも約２０％少なくなる。さらにゾルミトリプタン血漿レベルは増加する場合があるが、Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン産物は、ゾルミトリプタンを同量経口投与した際に生じた場合に比べて減少する。したがって、代謝産物が蓄積する可能性が少なくなる。一方、Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンはゾルミトリプタンよりも標的部位で活性が高いため、以下に詳述するように本発明は片頭痛または群発頭痛の治療に極めて有効となる。さらに、ゾルミトリプタンの見かけの半減期が経口投与と比べて減少するため、副作用の期間を減じることができる。

【０１３９】
別の態様では、Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンの血漿濃度は、適用の約１５分後に約０．０５ｎｇ／ｍｌ～０．９ｎｇ／ｍｌ、または約３０分後に約０．１ｎｇ／ｍｌ～１．４ｎｇ／ｍｌ、または約１時間後に約０．１ｎｇ／ｍｌ～１．６ｎｇ／ｍｌ、または約１．５時間後に約０．１ｎｇ／ｍｌ～１．４ｎｇ／ｍｌ、または約２時間後に約０．１ｎｇ／ｍｌ～１．３ｎｇ／ｍｌ、または約５時間後に約０．７ｎｇ／ｍｌ未満、または約１０時間後に約０．２ｎｇ／ｍｌ未満となる。
【０１４０】
さらに、皮内送達された生体適合性コーティングは、ゾルミトリプタンの用量を、１回の適用後または２回の適用後に、約０．２ｍｇ～１０ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～５ｍｇ、より好ましくは約１．９ｍｇまたは３．８ｍｇで含み、ゾルミトリプタンの皮内送達により、血漿C_{max}が少なくとも２ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも３．６ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも４ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも６ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも９ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも１０ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも１２ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも１４ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも１６ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも１８ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも２０ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも２５ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも３０ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも４０ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも４５ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも５０ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、５０ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン未満、少なくとも５５ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、少なくとも６０ｎｇ／ｍＬゾルミトリプタン、または少なくとも６５ｎｇ／ｍＬとなる。
【０１４１】
また、ゾルミトリプタンの皮内送達により、１回の適用後、血漿T_{max}が１分以下、２分以下、３分以下、４分以下、５分以下、８分以下、１０分以下、１２分以下、１５分以下、２０分以下、３０分以下、３５分以下、４０分以下、４５分以下、５０分以下、５５分以下、２分～３０分、または６０分以下となる。
【０１４２】
一実施形態では、本発明のシステムを用いて皮内投与されたゾルミトリプタンのT_{max}は、通常放出型の経口ゾルミトリプタン錠剤の約２時間以上前、またはかかる錠剤の約１．８時間以上前、またはかかる錠剤の約１．６以上時間前、またはかかる錠剤の約１．４時間以上前、またはかかる錠剤の約１．２時間以上前、またはかかる錠剤の約１．０時間以上前、またはかかる錠剤の約０．８時間以上前、またはかかる錠剤の約０．６時間以上前、またはかかる錠剤の約０．４時間以上前、またはかかる錠剤の約０．２時間以上前となる。
【０１４３】
別の実施形態では、本発明のシステムを用いて皮内投与されたゾルミトリプタンのT_{max}は、ZOMIG（登録商標）（ゾルミトリプタン）口腔内崩壊錠剤の約３時間以上前、またはかかる錠剤の約２．５時間以上前、またはかかる錠剤の約２．０時間以上前、またはかかる錠剤の約１．５時間以上前、またはかかる錠剤の約１．０時間以上前、またはかかる錠剤約０．５時間以上前となる。
【０１４４】
さらなる実施形態では、本発明のシステムを用いて皮内投与されたゾルミトリプタンのT_{max}は、ゾルミトリプタン経鼻スプレーの約３時間以上前、またはかかるスプレーの約２．５時間以上前、またはかかるスプレーの約２．０時間以上前、またはかかるスプレーの約１．５時間以上前、またはかかるスプレーの約１．０時間以上前、またはかかるスプレー約０．５時間以上前となる。
【０１４５】
別の実施形態では、本発明のシステムを用いて皮内投与されたゾルミトリプタンの排出速度（$t_{1/2}$）は、約０．７５時間、または１．０時間、または１．１時間、または１．

２時間、または１．３時間、または１．４時間、または１．５時間、または１．６時間、または１．７時間、または１．８時間、または１．９時間、または２．０時間である。こうした排出速度（$t_{1/2}$）は、従来のゾルミトリプタン錠剤の速度の約３倍であるか、または従来のゾルミトリプタン錠剤の速度の約２倍である。

【０１４６】

さらなる実施形態では、本発明のシステムを用いて皮内投与されたゾルミトリプタンのC_{max}は、従来の経口ゾルミトリプタン錠剤２．５ｍｇのC_{max}よりも約１倍～８倍、または約１．５倍～７倍、または約２倍～６倍、または約３倍～５倍、または約４倍高い。

【０１４７】

さらに、最大曝露量（C_{max}）の平均値は、皮内ゾルミトリプタンでは経口錠剤に比べて約２倍～約５倍高くなる。さらなる態様では、本発明の皮内ゾルミトリプタンに対する最大曝露量（C_{max}）の平均値は、約１．０ｍｇ／ｍＬ～約４０．０ｍｇ／ｍＬ、または約５．０ｍｇ／ｍＬ～約３５．０ｍｇ／ｍＬ、または約１０．０ｍｇ／ｍＬ～約３０．０ｍｇ／ｍＬ、または約１５．０ｍｇ／ｍＬ～約２５．０ｍｇ／ｍＬ、または約２０．０ｍｇ／ｍＬ～約３０．０ｍｇ／ｍＬ、または約２５ｍｇ／ｍＬである。

【０１４８】

また、従来の経口ゾルミトリプタン２．５ｍｇと比べて、約０．５ｍｇ～約４．０ｍｇの用量での本発明の皮内ゾルミトリプタンは、経口生体利用効率の約５０％～約１００％の生体利用効率を有する。他の実施形態では、皮内での生体利用効率は、経口生体利用効率の約５５％～約９５％、または約６０％～約９０％、または約６５％～約８５％、または約７０％～約８０％、または約７５％である。

【０１４９】

最後に、本発明は、本明細書に記載のＭ２０７皮内送達システムと生物学的同等である製剤およびデバイスを包含するものである。したがって、本開示は、生物学的同等性が（ｉ）ＡＵＣに対する９０％信頼区間（ＣＩ）が０．８０～１．２５となり、（ｉｉ）C_{max}に対する９０％ＣＩが０．８０～１．２５となる製品を網羅する。

【０１５０】

ＶＩＩ．治療方法

本発明の薬剤－デバイスの組み合わせを用いて、片頭痛および群発頭痛を含む様々な疾患および症状を治療することができる。本発明の一実施形態では、片頭痛または群発頭痛の治療または緩和を必要とする個体に対する片頭痛または群発頭痛の治療方法または緩和方法であって、ゾルミトリプタンベース薬剤の治療有効量の投与を含み、ゾルミトリプタンベース薬剤の吸収により血漿C_{max}が５０ｎｇ／ｍＬ未満となる、治療方法または緩和方法がある。用量には約０．２ｍｇ～約１０ｍｇのゾルミトリプタンが含まれる。この用量は、０．４８ｍｇ、０．９６ｍｇ、１．９ｍｇ、および３．８ｍｇのゾルミトリプタンであってもよい。用量には、１．０ｍｇ、１．９ｍｇ、または３．８ｍｇの単回パッチ投与か、または１．９ｍｇの２回のパッチ投与も含まれる。これらの用量は、本明細書に記載のパッチを用いて送達することができ、身体の任意の部分の皮膚に適用することができる。好ましい実施形態では、ゾルミトリプタンの用量は、パッチを介して上腕に送達されて、片頭痛または群発頭痛の単回発作を治療する。

【０１５１】

特定の実施形態では、本明細書に記載の片頭痛または群発頭痛を治療する方法により、以下の治療エンドポイントについて改善が見られる。投与１時間後、２時間後、または４時間後での片頭痛の痛みの消失、投与１５分後または３０分後での群発頭痛の痛みの消失、投与１時間後または２時間後での非常に厄介な他の片頭痛症状の消失、投与後１５分または３０分での患者のこれまで確認されている非常に厄介な他の群発頭痛症状の消失、１時間、２時間、または４時間での片頭痛の痛みの緩和、投与後１５分または３０分での群発頭痛の痛みの緩和、３０分での痛みの緩和、２時間での光恐怖症の消失、２時間での音恐怖症の消失、１５分での痛みの緩和、３時間での痛みの緩和、４時間での痛みの緩和、２時間での吐き気の消失、３０分での痛みの消失、２４時間での痛みの消失、および４８

時間での痛みの消失などである。さらに、救済投与を要する治療患者に関して改善が見られる。痛み、非常に厄介な他の症状、光恐怖症、音恐怖症、吐き気、および他の厄介な症状に関して、所定の逐次試験方法で改善が継続的に見られている。

【０１５２】

表４５～表４８には、片頭痛または群発頭痛による痛みを低減または削減するための特許請求される発明の有効性を、トリプタン類、およびゾルミトリプタンの他の形態と比較して示している。これらの結果は、特許請求される発明の一実施形態に基づいているが、限定されるものではない。

【０１５３】

表４５に見られるように、本明細書に記載の方法は、特許請求される発明の一実施形態によって投与１時間後に患者の痛みが消失することにおいて、ゾルミトリプタンの錠剤に比べて有意に改善することを示している。表４５に示した結果は、片頭痛または群発頭痛のゾルミトリプタンでの治療に対し、既知の方法よりも特許請求される発明の方が有意に有効であることを示す単なる一例である。特許請求される発明の一実施形態では、１ｍｇのゾルミトリプタン用量で、患者の１５％超が治療１時間後に痛みが消失した。別の実施形態（１．９ｍｇ）では、患者の２０％超が１時間で痛みが消失した。第３の実施形態（３．８ｍｇ）では、患者の２５％超が１時間で痛みが消失した。これは、１時間で痛みが消失する患者が約１０％のみであることを示したゾルミトリプタン経鼻治療よりも有効性が改善したことを明らかにしている。２．５ｍｇ、５ｍｇ、および１０ｍｇの錠剤、ならびに２．５ｍｇの口腔内崩壊錠剤は、それぞれ１時間後に１０％未満の痛みの消失のみが得られるものであるが、本発明はそれらよりもはるかに有効性が高い。特許請求される発明はまた、治療の２時間後および４時間後の痛みの消失の結果に著しい改善が見られている。一実施形態では、治療後２時間で患者の３０％超に痛みの消失が見られた。別の実施形態では、２時間で患者の４０％超に痛みの消失が見られた。第３の実施形態では、治療後４時間で患者の５０％超に痛みの消失が見られた。これらは、治療の２時間および４時間後にそれぞれ患者の２５％未満および４０％未満に痛みの消失が見られるゾルミトリプタンを用いた経鼻的治療を凌駕して改善されている。これらの結果は他のゾルミトリプタン剤形および送達経路と比較することもでき、２時間で４０％の痛みの消失は、他の全てのゾルミトリプタン剤形および送達経路に比べてより良好な結果となっている。これらの結果を図２５にも図式的に示している。

【０１５４】

表４６は、片頭痛または群発頭痛をゾルミトリプタンで治療するための特許請求される発明方法と現行方法の痛みの緩和結果を比較したものである。１ｍｇ、１．９ｍｇ、および３．８ｍｇを用いた実施形態では、投与わずか１時間後、それぞれ４５％超、５５％超、および６５％超の痛みの緩和が得られた。それぞれ６５％、６８％、および８０％超が投与２時間後に痛みの緩和を経験した。３．８ｍｇを用いた実施形態で、８０％を超える患者が投与後４時間で痛みの緩和を経験した。これら全３つの実施形態で、他のゾルミトリプタン剤形および送達経路と比較した場合に１時間で痛みの緩和に著しい改善が見られており、３．８ｍｇを用いた実施形態は、２時間および４時間においても他のゾルミトリプタン剤形より有効であった。これらの結果を図２６にも図式的に示している。

【０１５５】

表４７および表４８によると、特許請求される発明が、片頭痛または群発頭痛の治療に使用される他のトリプタン類と比べて、頭痛または群発頭痛の痛みの削減または低減に著しい改善を示している。表４７に示すように、特許請求される発明は、当該技術分野で現状使用されている他のトリプタン類に比べて痛みの消失の結果に著しい改善を示している。１ｍｇ、１．９ｍｇ、および３．８ｍｇを用いた実施形態において、１時間でそれぞれ１７．７％、２０．５％、および２６．８％の痛みの消失となり、全３つの値は他のトリプタン類のいずれよりも痛みの消失のレベルが高かった。３．８ｍｇの実施形態では２時間および４時間でそれぞれ４１．５％および５４．９％の痛みの消失となり、他のトリプタン類の全てよりもなお高い値であった。これらの結果を図２７にも図式的に示している

。表４８に示すように、特許請求される発明は、当該技術分野で現状使用されている他のトリプタン類に比べて痛みの緩和結果に著しい改善を示している。１ｍｇ、１．９ｍｇ、および３．８ｍｇを用いた実施形態において、１時間でそれぞれ４６．８％、５５．４％、および６８．３％の痛みの緩和となり、全３つの値は他のトリプタン類のいずれよりも痛みの緩和のレベルが高かった。３．８ｍｇの実施形態では２時間および４時間でそれぞれ８０．５％および８２．９％の痛みの緩和となり、他のトリプタンの全てよりもなお高い値であった。これらの結果を図２８にも図式的に示している。別の態様では、投与されたゾルミトリプタンベース薬剤の血漿T_{max}は約２分～３０分である。一実施形態では、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与は、経皮投与または皮内投与により行われる。あるいはゾルミトリプタンベース薬剤の投与経路は、静脈内、皮下、経口、鼻腔内、経口吸入、皮内、経皮、頬側、または舌下である。

【０１５６】

別の実施形態では、片頭痛または群発頭痛の治療または緩和を必要とする個体における片頭痛または群発頭痛の治療方法または緩和方法であって、ゾルミトリプタンベース薬剤の治療有効量の投与を含み、最初の２時間での血漿ゾルミトリプタンＡＵＣが、ゾルミトリプタンの等用量を経口投与した後の血漿ゾルミトリプタンＡＵＣよりも大きくなるが、ゾルミトリプタンベース薬剤の治療有効量を皮内投与した後の血漿ゾルミトリプタン$AUC_{0\sim inf}$は、ゾルミトリプタンの等用量を経口投与した後に見られる血漿ゾルミトリプタン$AUC_{0\sim inf}$よりも小さくなる、治療方法または緩和方法がある。この実施形態の一態様では、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与は、経皮投与または皮内投与である。この実施形態の一態様では、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与経路は、静脈内、皮下、経口、鼻腔内、経口吸入、皮内、経皮、頬側、または舌下である。

【０１５７】

別の実施形態では、片頭痛または群発頭痛の治療または緩和を必要とする個体における片頭痛または群発頭痛の治療方法または緩和方法であって、ゾルミトリプタンベース薬剤の治療有効量の投与を含み、ゾルミトリプタンの等用量の経口投与と比べて、ゾルミトリプタン血漿レベルが増加するが、Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン産物が減少し、ひいては代謝産物蓄積の可能性を低減させる、治療方法または緩和方法がある。この実施形態の一態様では、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与は、経皮投与または皮内投与である。この実施形態の一態様では、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与経路は、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、経口、鼻腔内、経口吸入、経皮、頬側、または舌下である。

【０１５８】

別の実施形態では、片頭痛または群発頭痛の治療または緩和を必要とする個体における片頭痛または群発頭痛の治療方法または緩和方法であって、ゾルミトリプタンベース薬剤の治療有効量の投与を含み、ゾルミトリプタンの等用量の経口投与と比べて、ゾルミトリプタンの見かけの半減期が減少し、ひいては副作用の期間を減じる可能性を提示する、治療方法または緩和方法がある。この実施形態の一態様では、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与は、経皮投与または皮内投与である。この実施形態の一態様では、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与経路は、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、経口、鼻腔内、経口吸入、経皮、頬側、または舌下である。

【０１５９】

本明細書で開示した実施形態のいずれも、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与経路は、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、経口、鼻腔内、経口吸入、経皮、頬側、および舌下からなる群から選択される。

【０１６０】

この実施形態の一態様では、皮内投与されたゾルミトリプタンベース薬剤は、皮内投与されたスマトリプタンベース薬剤と等用量の皮下投与で得られる薬物動態プロファイルと同様の薬物動態プロファイルをもたらす。

【０１６１】

ゾルミトリプタンを投与する方法の一態様では、ゾルミトリプタンの投与は、より速い

吸収にも関わらず、血圧への影響が経口ゾルミトリプタンで見られる影響よりも大きくなるわけではない。

【０１６２】

一実施形態では、片頭痛または群発頭痛の治療または緩和を必要とする個体における片頭痛または群発頭痛の治療方法または緩和方法であって、ゾルミトリプタンベース薬剤の治療有効量の投与を含み、最高血漿濃度（T_{max}）に達するまでの時間が、ゾルミトリプタンの等用量を経口投与した場合のT_{max}と同等であるかまたは該T_{max}よりも小さい、治療方法または緩和方法がある。この実施形態の一態様では、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与は、経皮投与または皮内投与である。この実施形態の一態様では、ゾルミトリプタンベース薬剤の投与経路は、静脈内、皮下、経口、鼻腔内、経口吸入、皮内、経皮、頬側、または舌下である。これらの実施形態の一態様では、Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンの生成量が、ゾルミトリプタンベース薬剤の等量を経口投与した場合に得られるＮ－デスメチルゾルミトリプタンの生成量に比べて減少している。これらの実施形態の別の態様では、皮内投与されたゾルミトリプタンベース薬剤の吸収によって、C_{max}が５０ｎｇ／ｍＬ未満となる。

【実施例】

【０１６３】

ＶＩＩＩ．実施例

以下の実施例は、本発明のある特定の実施形態を実証するために含めたものである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、開示される特定の実施形態において改良を行うことができ、それでもなお、本発明の精神および範囲から離れることなく同様または類似の結果が得られることを理解するべきである。したがって、記載される全ての事項は、説明的なものであり、限定的な意味ではないと解釈されるべきである。

【０１６４】

以下の実施例において、別段の記載がなければ、微小突起アレイは、光／化学エッチングにより製作し、制御された製造プロセスを使用して形成した。方法は、Ｍ．Ｃｏｒｍｉｅｒ ｅｔ ａｌ．、「Ｄｅｖｉｃｅ ｆｏｒ ｅｎｈａｎｃｉｎｇ ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ ａｇｅｎｔ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｒ ｓａｍｐｌｉｎｇ」、ＥＰ０９１４１７８Ｂ１（参照することにより全体が本明細書に組み込まれる）に記載される方法と実質的に類似である。微小突起アレイへの薬剤製剤コーティングを薬剤製剤リザーバ（２ｍＬの体積）中で５０ｒｐｍの回転のローラードラムを利用して周囲温度で実行し、制御された厚さの薬剤コーティング製剤フィルムを製造した。方法は、Ｊ．Ｃ．Ｔｒａｕｔｍａｎ ｅｔ ａｌ．、「Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ ａｐｐａｒａｔｕｓ ｆｏｒ ｃｏａｔｉｎｇ ｓｋｉｎ ｐｉｅｒｃｉｎｇ ｍｉｃｒｏｐｒｏｊｅｃｔｉｏｎｓ」、米国特許第６，８５５，３７２号明細書；Ｊ．Ｃ．Ｔｒａｕｔｍａｎ ｅｔ ａｌ．、「Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ ａｐｐａｒａｔｕｓ ｆｏｒ ｃｏａｔｉｎｇ ｓｋｉｎ ｐｉｅｒｃｉｎｇ ｍｉｃｒｏｐｒｏｊｅｃｔｉｏｎｓ」、米国特許第７，４３５，２９９号明細書（参照することにより全体が本明細書に組み込まれる）に記載される方法と実質的に類似である。微小突起をフィルムに浸漬する。コーティングの量は、薬剤フィルムを通じた浸漬（通過）の回数の他に、薬剤コーティング製剤特性により制御される。各浸漬の間の時間は数秒であり、これは、コーティングされた液体製剤を周囲条件下で乾燥させるために充分であった。リザーバに冷却液を循環させて、１℃のフィルム温度を維持した。リザーバは周囲空気に開いているので、コーティング装置を露点制御システム内に配置した。露点制御は、コーティング中の液体製剤への水分凝縮または液体製剤からの蒸発を最小化する。ゾルミトリプタンでコーティングされたマイクロニードルアレイを粘着バッキングとアセンブルさせてパッチを形成させ、保持リングに取り付けてパッチアセンブリを形成させた。パッチアセンブリをアルミニウムポーチ（Ｍａｎｇａｒ、Ｎｅｗ Ｂｒｉｔａｉｎ、ＰＡ、ＵＳＡ）中に包装し、乾燥窒素でパージし、Ｍｕｌｔｉｖａｃヒートシーラー（モデルＣ４００）（Ｍｕｌｔｉｖａｃ、Ｋａｎｓａｓ Ｃｉｔｙ、ＭＯ、ＵＳＡ）を用いてヒートシールした。

【０１６５】

実施例１－ゾルミトリプタンコーティング製剤、特徴付け、物理的性質

ゾルミトリプタンは、９．６のｐＫａを有する弱塩基である。過剰なゾルミトリプタン塩基を０．５ｍｌの０．１Ｍの酸に加え、懸濁液を終夜２～８℃で回転させることにより溶解度測定を実行した。次に懸濁液を遠心分離した。次に上清を回収した後、溶解したゾルミトリプタンの濃度を決定した。表２は、様々な酸におけるゾルミトリプタンの溶解度の結果を示す。

【表２】

表 2:2～8℃の様々な酸におけるゾルミトリプタンの溶解度

水性溶媒	溶解度(mg/mL)
クエン酸	88.6
酒石酸	63.3
マレイン酸	50.5
コハク酸	59.1
HCl	33.3
脱イオン水	1.3

【０１６６】

ゾルミトリプタンは、様々な酸において良好な溶解度を呈する。ゾルミトリプタン溶液のレオロジー挙動は、ｐＨ制御用の製剤中の対イオンにより影響されることが観察された。１つの三酸（クエン酸）、２つの二酸（マレイン酸および酒石酸）を含むいくつもの弱酸緩衝液を試験した。クエン酸、マレイン酸および酒石酸を用いて調製したゾルミトリプタン製剤は、酸のｐＫａにおいてそれぞれｐＨ５．２、４．３および６．２であった。これらの酸を含む製剤の粘度プロファイルを時間の関数として測定した。クエン酸およびマレイン酸緩衝化製剤はレオペクティックな挙動、すなわち、時間の関数としての粘度の増加を呈したが、酒石酸により緩衝化された製剤は、時間と共に比較的均一な粘度を維持した。全体的なレオロジー効果を考慮して、酒石酸をｐＨ調整用の対イオンとして選択した。

【０１６７】

３３％ｗ／ｗのゾルミトリプタン、１１％ｗ／ｗの酒石酸および５６％ｗ／ｗの脱イオン水製剤の液体コーティング製剤をｐＨ４．５で調製し、チタン基材上の接触角を決定したところ、不良な濡れ性の製剤を指し示す６５．８度であった。チタン上の製剤の濡れ性を向上させるために、０．２％ｗ／ｗの濃度のポリソルベート２０をゾルミトリプタン製剤に加えた。接触角は５１．６度に減少した。

【０１６８】

「液滴法」と呼ばれる光学的接触角方法を用いてＦＤＳ接触角計（モデルＯＣＡ１５）を使用してチタン表面上の薬剤溶液製剤の静的接触角を決定した。静的接触角測定のために、溶液（５μＬ）の液滴をシリンジから分注して清潔なチタンホイル表面上に置いた時にスナップショット写真を撮る。液滴のベースラインと液滴境界のタンジェントとの角度を両側で測定する。完全な測定を２つの数を平均することにより得た。少なくとも５つの読取り値を各試料について記録した。

【０１６９】

３３％ｗ／ｗのゾルミトリプタン、１１％ｗ／ｗの酒石酸、０．２％ｗ／ｗのポリソルベート２０、充分な量の脱イオン水を用いたコーティング試験を実行した。微小突起アレイへの薬剤製剤コーティングを薬剤製剤リザーバ（２ｍＬの体積）中で５０ｒｐｍの回転のローラードラムを利用して周囲温度で実行し、制御された厚さの薬剤製剤フィルムを製造した。微小突起を薬剤フィルムに浸漬した。コーティングの量は、薬剤コーティング製剤フィルムを通じた浸漬（通過）の回数により制御した。各浸漬の間の時間はわずか数秒であり、これは、コーティングされた液体製剤を周囲条件下で乾燥させるために充分であった。リザーバは周囲空気に開いていたので、コーティング装置を露点制御システム内に配置した。プロセスは、薬剤フィルム温度を空気の露点に合致させるように設計され、こ

れにより、製造の実行期間にわたるコーティング製剤の蒸発が防止される。しかしながら、ゾルミトリプタン液体製剤において起伏が視覚的に観察され、これは不均一なフィルムの徴候である。液体製剤中のゾルミトリプタンの濃度を５１％ｗ／ｗ（製剤中の酒石酸は１７％ｗ／ｗ、および０．２％ｗ／ｗのポリソルベート２０）まで増加させた。フィルム中の起伏は、より高い固体含有量の製剤でもなお観察された。その後、ポリソルベート２０を除去したところ、起伏はもはや存在しないことが観察された。薬学における従来の教示は、滑らかな、均一なコーティングの製造を促進するための界面活性剤の使用を支持するので、これは驚くべきかつ自明でない結果である。

【０１７０】

別のコーティング実施形態では、３３％ｗ／ｗのゾルミトリプタン、１１％ｗ／ｗの酒石酸および５６％ｗ／ｗの脱イオン水製剤は、利用した特定の微小突起アレイに対してウィッキングの高い発生率を引き起こし、それにより薬剤は微小突起に粘着しなかった。製剤の粘度は２２ｃＰであったが、微小突起（幅１２０μｍ、長さ３４０μｍ）および厚い薬剤フィルム（算出されるフィルム厚み２７０μｍ）の設計は、薬剤フィルムへの各浸漬において微小突起が、充分な迅速さで乾燥できない体積の液体を摘み取り、薬剤フィルムが微小突起のベース上に広がることに繋がるようなものである。より高い固体含有量の製剤では、４０％ｗ／ｗのゾルミトリプタン、１３．３％ｗ／ｗの酒石酸および４６．７％ｗ／ｗの脱イオン水（Ｍ２０７）、８５ｃＰの粘度で微小突起は均一にコーティングされ、ウィッキングは観察されなかった。この製剤をさらなる評価のために利用した。４５ｇ（ゾルミトリプタン塩基）の名目上のバッチサイズに基づくマイクロニードルアレイパッチ（社内製品名Ｍ２０７）の２つの強度について代表的なバッチ処方を表３および表４に提供する。

【表３】

表 3:M207 1mg のバッチ処方

成分	量(mg/パッチ)	量(g/バッチ)
ゾルミトリプタン	1	45
酒石酸	0.3	15

【表４】

表 4:M207 1.9mg のバッチ処方

成分	量(mg/パッチ)	量(g/バッチ)
ゾルミトリプタン	1.9	45
酒石酸	0.6	15

【０１７１】

粘弾特性

４０％ｗ／ｗのゾルミトリプタン液体製剤を粘弾特性について評価した。液体の粘弾性の特徴付けは、液体のゲル化傾向を予測するための有用なツールであり得る。Ｈ．Ａ．Ｂａｒｎｅｓ、Ｊ．Ｆ．Ｈｕｔｔｏｎ、およびＫ．Ｗａｌｔｅｒｓ、Ａｎ Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｒｈｅｏｌｏｇｙ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８９）。粘度計における粘弾性（すなわち、弾性かつ粘性の成分）の測定は、複雑な理論モデルに基づく。簡潔に述べれば、材料を振動応力または歪みに供し、その値は、材料の構造を破壊し、位相角の出力を生じさせるために充分に小さいものである。位相角は、粘性係数と弾性係数との比である。０度の位相角は、フックの弾性法則にしたがって全的に弾性のある材料に対応し、それゆえより剛性の、かつ秩序だった構造を示唆する。９０度の位相角は全的に粘性の挙動を有する材料に対応し、ゲル化する傾向がより低い、より秩序だっていない構造を指し示す。４０％ｗ／ｗのゾルミトリプタン液体製剤は、約８３度の高い位相角を呈し、製剤はゲル化しにくいことを指し示した。

【０１７２】

ナノインデンテーションによるＺＰ－ゾルミトリプタンパッチの機械的特性の特徴付け
硬度および靭性のようなゾルミトリプタンコーティングの機械的特性をＭ２０７　１．９ｍｇパッチについてナノインデンテーションにより評価した。ナノインデンテーション試験は、微小突起をチタンアレイのベースにおいて壊した後にゾルミトリプタンでコーティングされた個々の微小突起に対して行った。硬度測定のために、コーティングされた微小突起をアレイの中心および２つの端の位置からサンプリングし、１０のインデンテーション測定を３つの位置のそれぞれについて行った。Ｎａｎｏｍｅｃｈａｎｉｃａｌ　Ｔｅｓｔ　Ｓｙｓｔｅｍ、ＴｒｉｂｏＩｎｄｅｎｔｅｒによるＢｅｒｋｏｖｉｃｈインデンターを使用して硬度および換算弾性係数を決定した。キューブコーナーインデンターを有するＴｒｉｂｏＩｎｄｅｎｔｅｒを使用して破壊靭性により靭性を決定した。各パッチ試料について５つのインデントを作製した。

【表５】

表5:ガンマ線照射M207 1.9mg(L/N0203154-ガンマ)のナノインデンテーションの結果

安定性条件	平均 H(MPa)	平均H標準偏差 (MPa)	平均 E_r(GPa)	平均E_r標準偏差 (GPa)	K_c(kPa*$m^{1/2}$)	K_c標準偏差 (kPa*$m^{1/2}$)
T0	380.89	29.27	8.20	0.33	157.02	17.87
T3M-25℃ /60% RH	357.85	6.27	8.19	0.33	135.76	2.94
T3M-40℃ /75% RH	329.34	42.84	7.80	0.47	126.64	3.08
T6M-25℃ /60% RH	279.89	8.70	9.09	0.89	117.67	12.03
T12M-25℃ /60% RH	283.61	4.01	7.15	0.05	164.96	9.20

【０１７３】
動的蒸気収着
ＤＶＳ　Ｉｎｔｒｉｎｓｉｃ（Ｓｕｒｆａｃｅ　Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，　Ｌｔｄ．）により２５℃でのＭ２０７　１．９ｍｇパッチの水収着および脱着等温線を決定した。０％から６５％まで上昇させた後に６５％から０％まで低下させる増減ステップで各パッチを制御された相対湿度（ＲＨ）のサイクルに曝露した。０．１μｇの分解能の微量天秤により質量の変化を連続的に測定した。各ＲＨステップにおいて試料を０．０００４のｄｍ／ｄｔ基準で平衡に到達させた後、次のＲＨステップに移行した。コーティングされていないパッチを同じ条件下で分析して、コーティングされた薬剤製剤以外のパッチ成分によるバックグラウンド水取込みを決定した。

【０１７４】
結晶化度
Ｘ線回折（ＸＲＤ）解析を行って、Ｍ２０７　１．９ｍｇシステムについてパッチ上の乾燥したゾルミトリプタンコーティングの固体状態相を特徴付けた。非照射およびガンマ線照射Ｍ２０７パッチを解析し、同じアレイ設計のコーティングされていないパッチと比較した。解析した各パッチ試料について、ゾルミトリプタンコーティングを有する約４５～５０の微小突起をチタンアレイのベースにおいて壊し、ＸＲＤによりバルクとして解析した。ＸＲＤデータを連結シータ（ｃｏｕｐｌｅｄ　Ｔｈｅｔａ）により収集した：Ｍｏｎｔｅｌ光学モノクロメーターを有する微小焦点銅Ｘ線チューブ、０．５ｍｍのコリメーター、Ｖａｎｔｅｃ　５００　２－Ｄ領域検出器およびレーザーアライメントシステムを備

えたＢｒｕｋｅｒ　Ｄ８　Ｖａｎｔｅｃ回折計での２シータスキャン。ゾルミトリプタンでコーティングされた微小突起のＸＲＤパターンを、コーティングされていない微小突起のＸＲＤパターンと比較した。ゾルミトリプタンでコーティングされたパッチ試料において存在する全ての鋭いピークは、コーティングされていないパッチ試料におけるものと合致した。それらの鋭いピークを、ＩＣＤＤ／ＩＣＳＤデータベースからの参照ＸＲＤデータに基づくチタン（Ｔｉ）金属として同定したところ、Ｔｉ微小突起基材からの結晶相の結果を指し示した。ゾルミトリプタンでコーティングされたパッチは、約１８°の２シータを中心とする広範なワイドピークを示し、これはコーティングされていないパッチ試料においては存在せず、非照射パッチおよびガンマ線照射パッチの両方について薬剤コーティングは非晶質材料であることを指し示した。ピークプロファイルフィッティングを用いて結晶化度のパーセントを算出して結果を表６に要約し、以下に記載されるように安定性をモニターした。

【表６】

表 6:M207 パッチ試料についての相の同定および結晶化度のパーセント

試料	存在する相	結晶化度の%
非照射 M207 (LN 0203154-NI)	Ti･チタン六方晶、S.G: P63/mmc(194)相情報 [01-089-3725]非晶質材料	100%(Ti) 0%の薬剤コーティング
ガンマ線照射 M207 (LN 0203154-ガンマ)	Ti･チタン六方晶、S.G: P63/mmc(194)相情報 [01-089-3725]非晶質材料	100%(Ti) 0%の薬剤コーティング
コーティングされていないパッチ (アレイ設計:MF1663)	Ti･チタン六方晶、S.G: P63/mmc(194)相情報 [01-089-3725]	100%(Ti)

【０１７５】

ゾルミトリプタンコーティングの機械的特性を時間および貯蔵条件の関数として評価した。局在化させた塑性変形に対する材料の抵抗の指標である硬度、力が適用された時の弾性的変形に対する材料の抵抗の指標である弾性係数（材料の剛性の指標）および割れに抵抗する亀裂を含有する材料の能力を記載する破壊靭性のような機械的特性を評価した。個々のＺＰ－ゾルミトリプタンパッチの異なる領域からの複数のコーティングされた微小突起を試験のためにサンプリングした。表５は、最長１２ヶ月間２５℃／６０％　ＲＨおよび最長３ヶ月間４０℃／７５％　ＲＨで貯蔵したガンマ線照射Ｍ２０７　１．９ｍｇパッチについてのナノ硬度（Ｈ）、換算係数弾性係数（$Ｅ_{ｒ}$）、および破壊靭性（$Ｋ_{ｃ}$）の結果を要約する。安定性の結果は、硬度および破壊靭性における減少傾向、および弾性係数における増加傾向を示唆する。

【０１７６】

ゾルミトリプタンの純度および含有量の定量

２２５ｎｍの波長での逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰＨＰＬＣ）法（ＴＭ－６０１）によりゾルミトリプタンの純度を決定した。アッセイのためのクロマトグラフィーは、３０℃に維持したＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８、（４．６ｍｍ　ＩＤ×１５０ｍｍ、５μｍ）を使用して行った。移動相は勾配溶出を伴い、溶媒Ａ：リン酸二水素アンモニウム緩衝液：ＭｅＯＨ：アセトニトリル、７０：２０：１０（ｖ／ｖ）、および溶媒Ｂ：リン酸二水素アンモニウム緩衝液：アセトニトリル、３０：７０（ｖ／ｖ）であり、バイナリポンプ、サーモスタット付きオートサンプラー、カラム区画、およびＰＤＡ検出器を備えたＨＰＬＣシステム（Ｗａｔｅｒ　Ａｌｌｉａｎｃｅ　２６９５）において０．６ｍｌ／分の流速でポンプした。データを収集し、Ｅｍｐｏｗｅｒ　Ｐｒｏ（Ｅｍｐｏｗｅｒ　２ソフトウェア、Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を使用して解析した。

【０１７７】
インビトロ溶解
　Ｄｉｓｔｅｋ　２１００Ｃ　６ポジション溶解テスターを用いて標準的なＵＳＰ　パドルオーバーディスク装置（ＵＳＰ　ａｐｐａｒａｔｕｓ　５）を使用してＭ２０７　１．９ｍｇパッチのインビトロ溶解を評価した。パドル高さをパッチの２５ｍｍ上に設定し、５０ＲＰＭで回転させた。脱気した５００ｍＬのＰＢＳ溶解媒体でＵＳＰ容器を満たし、温度を３２℃に制御した。内側リングの中心に粘着させ、次に外側リングに取り付けたコーティングされたパッチを含有するパッチアセンブリ全体を、コーティングされた微小突起を上に向けて容器壁に沿って容器中に挿入した。１４ｃｍのディッププローブおよび１０ｍｍのパス長を有するＰｉｏｎ　Ｒａｉｎｂｏｗ　６－Ｃｈ　Ｆｉｂｅｒ　Ｏｐｔｉｃ　Ｓｙｓｔｅｍを使用してＵＶ吸光度により溶解媒体のゾルミトリプタン濃度の定量を介して、コーティングされたパッチからのゾルミトリプタンの放出を連続的にモニターした。
【０１７８】
　室温および４０℃／７５％の相対湿度で１０ヶ月間貯蔵したＭ２０７パッチを評価した。図６（Ａ）～（Ｃ）および表７に示す結果は、試験した全てのパッチについてゾルミトリプタンの即時の放出を示し、１分未満で完全な溶解の濃度プラトーに達した急な勾配を有した。
【０１７９】

【表７】

表 7:ゾルミトリプタンの溶解の濃度-時間

	時間(秒)	溶解パーセント(%D)
電子ビーム照射および RT での 10 ヶ月間の貯蔵	0	0
	20	60～80
	40	90～100
	60	100
	80	100
	100	100
	時間(秒)	溶解パーセント(%D)
非照射および 40℃/75% RH での 10 ヶ月間の貯蔵	0	0
	20	0
	40	10～40
	60	90～100
	80	100
	100	100
	時間(秒)	溶解パーセント(%D)
電子ビーム照射および 40℃/75% RH で 10 ヶ月間の貯蔵	0	0
	20	5～10
	40	10～50
	60	50～100
	80	100
	100	100

【０１８０】

実施例２－エクスビボのヒト皮膚

インビトロのフランツヒト皮膚有限用量モデルは、局所的に適用された薬剤の経皮吸収の研究のためのツールである。該モデルでは、典型的なインビボ条件に合致する温度および湿度に皮膚を維持することを可能とする特別に設計された拡散セル中に取り付けられたエクスビボのヒト胴皮膚が使用される。有限用量（例えば、２ｍｇ／ｃｍ^2～１０ｍｇ／ｃｍ^{2}の半固体、または経皮送達システム）の製剤が皮膚の外側表面に適用され、皮膚の内側表面を浸すレセプター溶液中に現れる速度をモニターすることにより薬剤吸収が測定される。総吸収、吸収速度の他に、皮膚含有量を定義するデータをこのモデルにおいて決定することができる。

【０１８１】

投与．アプリケータを使用してゾルミトリプタンパッチをエクスビボの皮膚に適用した。投与後、パッチおよび皮膚をフランツ拡散セルに直ちに取り付けた。

【０１８２】

皮膚レセプター媒体．拡散セルを最初に取り付けた時に、０．００８％の硫酸ゲンタマイシン（ＰＢＳｇ）溶液を含む通常リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７．４±０．１）を利用した。

【０１８３】
拡散セルおよび皮膚の調製．インビトロのヒト皮膚フランツ有限用量技術を使用して経皮吸収を測定した。皮膚疾患または損傷の明らかな徴候を有しない、エクスビボの皮膚切除したヒト胴皮膚をこの研究のために使用した。皮膚は、皮膚切除され、凍結保存され、かつ約－７０℃での連続的な貯蔵と共に水不透過性バッグ中に密閉されたものとして試験施設に提供された。使用前にそれを約３７℃の水中で解凍し、次に蒸留脱イオン水（ｄｄＨ２Ｏ）ですすいで、あらゆる付着した血液または他の材料を表面から除去した。
【０１８４】
各ドナーからの皮膚を切断して、名目上の７ｃｍ２の静的フランツ拡散セルに充分にフィットする大きさの複数のより小さい切片とした。Ｄｉｇｉｔａｌ Ｐｏｃｋｅｔ Ｔｈｉｃｋｎｅｓｓ Ｇａｕｇｅを使用して各皮膚切片の実際の厚さを３連で測定した。（結果は表２）。次に各皮膚切片を拡散セルに取り付けた。
【０１８５】
皮膚レセプター区画の容積をＰＢＳｇで満たした。表皮チャンバ（チムニーまたはドナー区画としても公知）を閉塞しないままとし、周囲実験室環境に曝露した。次にセルをラックシステム内に入れ、水循環システムに取り付け、そこからレセプター溶液を約６００ＲＰＭで磁気的に撹拌し、その温度を維持して３２±１℃の皮膚表面温度を達成した（社内資料）。バリア完全性試験前に最短で１時間にわたり皮膚を平衡化させた。
【０１８６】
１ドナー当たり１つの追加の皮膚切片を調製して全ての試験作業を行ったが、プラセボパッチを用いて投与し、これを陰性試料対照とした。
【０１８７】
バリア完全性試験．各皮膚切片のバリア完全性を確実にするために、水の脱着を経皮水分損失（ＴＥＷＬ）について測定した。Ｄｅｌｆｉｎ Ｖａｐｏｍｅｔｅｒプローブを起動し、皮膚表面上に置き、ＴＥＷＬ値を記録した。ＴＥＷＬが２５ｇ／ｍ２／ｈ未満である拡散セル中に取り付けられた皮膚を許容可能と考えた。投与のために許容できないと決定された皮膚切片は、必要に応じて、非投与陰性試料対照セルとして使用することができた。バリア完全性試験を完了した後、０．１×ＰＢＳｇの指定されたストックレセプター溶液でレセプター溶液を置き換えた。
【０１８８】
ドナー人口統計．皮膚ドナーの人口統計を表８に要約する。
【表８】
表 8: ドナー人口統計

ドナーID	年齢	人種	性別	皮膚の厚さ (mm)	完全性試験 ($g/m^2/h$)
NSO21715	51	黒人	男	0.40±0.08	8.78±0.66
SMO81016	50	白人	男	0.49±0.16	8.18±2.63
SG100316	50	黒人	女	0.50±0.21	8.80±0.29

【０１８９】
用量投与および試料収集．皮膚切片へのパッチの投与前に、レセプター溶液体積の全体を取り出して投与前（０時間）の試料を収集し、収集した試料の約５ｍＬのアリコートをその後の分析のために保管した。０．１×ＰＢＳｇの指定されたストックレセプター溶液でレセプター溶液を置き換えた。次に、チムニーをフランツ拡散セルから一時的に除去して、皮膚の表皮表面への全的なアクセスを可能とした。
【０１９０】
パッチ適用の直後、皮膚－パッチの組合せおよびドナー区画（チムニー）を取り換えてフランツ拡散セルのレセプター区画に入れた。
【０１９１】

予定されたサンプリング時点（３、５、１０、１５、３０、４５、６０、９０、１２０、１５０、１８０、２１０、２４０、２７０、および３００分）において、レセプター溶液の全体を除去し、ストックレセプター溶液で再び満たし、収集した試料の約５ｍＬのアリコートをその後の分析のために保管した。試料分析のために、真空遠心分離を使用して５ｍＬのアリコートを凍結乾燥し、０．２５ｍＬのｄｄＨ$_2$Ｏ中に再構成した。

【０１９２】

最後のレセプター試料を収集した後、その後の抽出および分析のためにパッチを取り外した。ｄｄＨ２Ｏの２回の連続的な還流洗浄を使用して皮膚表面の洗浄を行った。各洗浄サイクルは、少なくとも１０回の還流からなるものであった。各ドナーセルからの２つの洗浄体積をプールして、拡散セルについて単一の表面洗浄試料を生成した。

【０１９３】

表面洗浄後、１０分以上にわたり皮膚を乾燥させた。その後に、最大１０の順次的なテープ（例えば、３Ｍ　Ｔｒａｎｓｐｏｒｅ（登録商標）テープ）を用いて皮膚をテープ剥離して角質層を除去および収集した。テープ細片をｄｄＨ２Ｏ中で終夜抽出した。次に皮膚をセルから取り外し、その後の抽出および分析のために手技での解剖により表皮および真皮に分離させた。皮膚切片をｄｄＨ２Ｏ中で終夜抽出した。

【０１９４】

試料分析．収集した試料中のゾルミトリプタンの定量化は、検証されたＨＰＬＣ法を使用して達成された。

【０１９５】

Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ｓｅｒｉｅｓ　ＬＣ　Ｓｙｓｔｅｍにより試料を分析した。ＨＰＬＣ　ＵＶ／Ｖｉｓ法では、（溶媒Ａ）Ｈ２Ｏ中の０．１％の酢酸を含む０．１％の酢酸アンモニウムおよび（溶媒Ｂ）メタノールを使用する移動相勾配からなる溶媒系を使用し、ゾルミトリプタンの分析のために０．５ｍＬ／分の流速でＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８（２）カラム、（１００×４．６ｍｍ、３μ）を通じて流した。カラムを４０℃に維持した。

【０１９６】

平均フラックスの結果．単一の適用からの３００分にわたるエクスビボヒト胴皮膚を通じたゾルミトリプタンの経皮吸収（平均±ＳＥ）。平均フラックス（μｇ／ｃｍ^2／ｈｒ）を表９に要約し、図３０に座標化する。これはドナーにわたる要約であり、単一の適用からの３００分にわたるエクスビボヒト胴皮膚を通じたゾルミトリプタンの経皮吸収の結果（平均、Ｎ＝３ドナー）を示す。

【表９】

表 9:平均フラックス(μg/cm²/hr)の結果:ドナーにわたる要約

時間(hr)*	ZP-ゾルミトリプタン 1.9mg
0.025	385.3±95.9
0.067	849.4±42.1
0.125	730.5±41.7
0.208	716.5±46.7
0.375	408.9±26.1
0.625	284.8±15.0
0.875	187.7±11.8
1.250	107.3±8.3
1.750	63.77±3.70
2.250	41.34±1.00
2.750	26.22±0.34
3.250	17.14±0.89
3.750	11.70±1.22
4.250	8.333±0.751
4.750	6.436±0.819

【０１９７】

総吸収および質量収支の結果．単一の適用からの３００分にわたるエクスビボヒト胴皮膚の中へのおよびそれを通じたゾルミトリプタンの経皮吸収の結果を表１０に要約する。適用した用量のパーセント（％）および総質量（μｇ）としての平均±ＳＥ。

【表１０】

表 10:ドナーにわたる総吸収および質量収支の結果の要約

パラメータ	ZP-ゾルミトリプタン 1.9mg
レセプター(μg)	1585±25
真皮(μg)	6.081±0.460
表皮(μg)	6.054±2.258
角質層(μg)	0.929±0.303
S.洗浄(μg)	48.74±20.74
パッチ(μg)	62.11±6.90
レセプター(%)	83.41±1.33
真皮(%)	0.320±0.024
表皮(%)	0.319±0.119
角質層(%)	0.049±0.016
S.洗浄(%)	2.565±1.092
パッチ(%)	3.269±0.363
総回収(%)	89.94±2.41

【０１９８】

結論および考察．皮膚を通じたレセプター溶液への総吸収ゾルミトリプタンは、１．９ｍｇパッチについて８３．４１±１．３３％であった。ピークフラックスは、適用の約４分後に起こり、８４９．４±４２．１μｇ／ｃｍ²／ｈｒのピークフラックスであった。１％未満のゾルミトリプタンが投与期間の終わりに３つの皮膚層から回収された。質量収支は適用した用量の約９０％であった。

【０１９９】

実施例３－Ｍ２０７パッチの安定性

Ｍ２０７パッチアセンブリに最大２５ｋＧｙの線量で電子ビームおよびガンマ線照射による照射を行った。その後の照射されたパッチアセンブリを２５℃／６０％　ＲＨおよび４０℃／７５％　ＲＨの貯蔵条件において安定状態に置いた。電子ビームおよびガンマ線照射Ｍ２０７パッチの結果を表１１～１７に示す。

【表１１】

表 11:25℃/60% RH および 40℃/75% RH において貯蔵した非照射および電子ビーム照射ゾルミトリプタンパッチ(L/N 203149)の純度

処理	温度(℃)	RP-HPLCによる純度(%)	時間(月)						
			0	1	3	6	9	12	18
対照(非照射)	25	平均±標準偏差	99.93±0.03	100.00±0.00	99.90±0.06	99.91±0.03	99.88±0.03	99.92±0.03	99.90±0.01
	40	平均±標準偏差	99.93±0.03	100.00±0.00	99.91±0.01	99.91±0.02			
照射	25	平均±標準偏差	99.89±0.05	100.00±0.00	99.93±0.01	99.88±0.02	99.84±0.03	99.77±0.02	99.82±0.01
	40	平均±標準偏差	99.89±0.05	100.00±0.00	99.93±0.01	99.88±0.01			

【表１２】

表 12:25℃/60% RH および 40℃/75% RH において貯蔵された非照射および電子ビーム照射ゾルミトリプタンパッチ(L/N 203149)の ZP-ゾルミトリプタン含有量

処理	温度(℃)	含有量(mg/パッチ)	時間(月)						
			0	1	3	6	9	12	18
非 IR	25	平均	1.709	1.698	1.740	1.771	1.701	1.758	1.870
		%RSD	6.0	3.8	8.0	2.2	5.9	12.6	2.7
	40	平均	1.709	1.657	1.729	1.778			
		%RSD	6.0	9.2	12.1	7.2			
電子ビーム IR (19～24kGy)	25	平均	1.671	1.813	1.714	1.687	1.670	1.927	1.818
		%RSD	7.9	8.6	5.8	10.1	5.3	5.6	5.4
	40	平均	1.671	1.686	1.801	1.781			
		%RSD	7.9	7.7	4.3	5.3			

【表１３】

表 13:25℃/60% RH および 40℃/75% RH において貯蔵されたガンマ線照射ゾルミトリプタンパッチ(L/N 203154)の純度

処理	温度(℃)	純度(%)	時間(月)					
			0	1	3	6	9	12
照射	25	平均±標準偏差	100.00±0.00	99.95±0.00	99.90±0.01	99.87±0.00	99.77±0.02	99.79±0.01
	40	平均±標準偏差	100.00±0.00	99.93±0.01	99.90±0.01	99.86±0.00		

【表１４】

表 14:25℃/60% RH および 40℃/75% RH において貯蔵された非照射および γ 線照射ゾルミトリプタンパッチ(L/N 203154)の ZP-ゾルミトリプタン含有量

処理	温度(℃)	含有量(mg/パッチ)	時間(月)					
			0	1	3	6	9	12
ガンマ線IR(25kGy)	25	平均	1.855	1.690	1.771	2.006	1.719	1.876
		%RSD	4.2	23.5	2.4	1.8	13.5	4.5
	40	平均	1.855	1.895	1.818	1.817		
		%RSD	4.2	7.6	11.6	1.1		
非IR	25	平均	1.918	ND	1.874	2.001	1.840	1.950
		%RSD	10.0		7.4	4.3	3.4	6.7
	40	平均	1.918		1.955	1.895		
		%RSD	10.6		5.1	7.5		

ND=決定せず

【表１５】

表 15:25℃/60% RH および 40℃/75% RH において貯蔵された非照射および電子ビーム照射ゾルミトリプタンパッチ(L/N 203122)の総純度

処理	温度(℃)	総不純物(%)	時間(月)					
			0	1	3	6	9	12
非IR	25	平均±標準偏差	0.06±0.02	0.06±0.02	0.07±0.02	0.01±0.03	0.00±0.00	0.00±0.00
	40	平均±標準偏差	0.06±0.02	0.06±0.03	0.05±0.01	0.02±0.04		
電子ビーム照射(21kGy)	25	平均±標準偏差	0.06±0.01	0.06±0.00	0.06±0.00	0.01±0.03	0.00±0.00	0.00±0.00
	40	平均±標準偏差	0.06±0.01	0.09±0.03	0.10±0.04	0.02±0.04		

【表１６】

表 16:25℃/60% RH および 40℃/75% RH において貯蔵された非照射および電子ビーム照射ゾルミトリプタンパッチ(L/N 203122)の ZP-ゾルミトリプタン含有量

処理	温度(℃)	含有量(mg/パッチ)	時間(月)					
			0	1	3	6	9	12
非IR	25	平均	1.194	1.235	1.198	1.343	1.286	1.326
		%RSD	10.4	10.7	7.5	6.4	8.5	5.7
	40	平均	1.194	1.236	1.279	1.315		
		%RSD	10.4	7.5	8.7	5.7		
電子ビームIR(21kGy)	25	平均	1.212	1.130	1.169	1.255	1.251	1.283
		%RSD	6.0	3.3	6.3	7.7	7.7	4.9
	40	平均	1.212	1.181	1.191	1.144		
		%RSD	6.0	6.2	11.7	3.1		

【０２００】

固体状態の物理的安定性をＸＲＤにより評価した。ゾルミトリプタンコーティングについて非晶質対結晶性の相変化をＸＲＤ分析により調べた。初期時点（Ｔ０）、６ヶ月および１２ヶ月の貯蔵時のＭ２０７　１．９ｍｇパッチを分析した。薬剤コーティングは、Ｔ０において非照射パッチおよびガンマ線照射パッチの両方について非晶質であった。２５℃／６０％　ＲＨにおいて１２ヶ月間および４０℃／７５％　ＲＨにおいて貯蔵されたガンマ線照射ゾルミトリプタンパッチは、Ｔ０パッチと類似のＸＲＤパターンを示した。ピークプロファイルフィッティングを用いて結晶化度のパーセントを算出し、結果を以下の表１６に要約する。それぞれ１２ヶ月間および６ヶ月間の意図する（２５℃／６０％　ＲＨ

）および加速貯蔵条件（４０℃／７５％　ＲＨ）の両方の下で貯蔵されたガンマ線照射パッチ上にコーティングされたゾルミトリプタン製剤固体について結晶相は検出されなかった。

【表１７】

表17:ガンマ線照射M207 1.9mg(L/NO203154-ガンマ)についての相の同定および結晶化度のパーセント

安定性条件	存在する相	結晶化度の%
T0	Ti・チタン六方晶、S.G:P63/mmc(194) 相情報[01-089-3725] 非晶質材料(薬剤コーティング)	100%(Ti) 0%(薬剤)
25℃/60% RHでの6ヶ月の貯蔵	Ti・チタン六方晶、S.G:P63/mmc(194) 相情報[01-089-3725] 非晶質材料(薬剤コーティング)	100%(Ti) 0%(薬剤)
40℃/75% RHでの6ヶ月の貯蔵	Ti・チタン六方晶、S.G:P63/mmc(194) 相情報[01-089-3725] 非晶質材料(薬剤コーティング)	100%(Ti) 0%(薬剤)
25℃/60% RHでの12ヶ月の貯蔵	Ti・チタン六方晶、S.G:P63/mmc(194) 相情報[01-089-3725] 非晶質材料(薬剤コーティング)	100%(Ti) 0%(薬剤)

【０２０１】

本明細書に記載されるように、ゾルミトリプタンでコーティングされたマイクロニードルを約７～３０ｋＧｙの範囲内の放射線の線量に曝露した。より好ましくは、10^{-5}～10^{-6}の無菌状態保証レベルのために１５～３０ｋＧｙの範囲内である。表１７は、２５℃および４０℃において貯蔵された照射および非照射のゾルミトリプタンパッチの１２ヶ月の安定性の結果を示す。

【０２０２】

実施例４－薬剤－デバイスの組合せ製品

新規の薬剤－デバイスの組合せ製品（Ｍ２０７）を本開示にしたがって製造した。Ｍ２０７は、パッチを形成させるための粘着バッキングを中心として使い捨てのチタン微小突起部材を含む皮内送達システムである。このパッチをプラスチック保持リング中に取り付けてパッチアセンブリを形成させた。パッチは、薬剤製品製剤でコーティングされた乾燥したマイクロニードルを含む。保持リングは、手持ち式アプリケータの底部へのパッチの取付けを促進する。このアプリケータは、定義された適用エネルギーでパッチが投与の部位に適用されることを確実にする。パッチアセンブリとアプリケータとの組合せは皮内送達システムを構成する。アプリケータは、パッチを適用するために手の中に保持される。アプリケータキャップをねじってアプリケータのロックを解除する。アプリケータが皮膚に押し付けられた時に、プランジャーがパッチを保持リングから押し出し、それを皮膚に適用する。

【０２０３】

パッチを皮膚に適用した時に、パッチは皮膚上に留まり、プラスチックリングがアプリケータ上に留まり、後に脱着されて廃棄される。皮内に１ｍｇ、１．９ｍｇ、または３．８ｍｇの用量のゾルミトリプタンを迅速に送達するように送達システムを設計した。Ｍ２０７薬剤製品のユニット組成を表１８に提供する。

【表１８】

表 18:M207 薬剤製品のユニット組成

成分	ユニット 1mg 当たりの量(mg/パッチ)	ユニット 1.9mg 当たりの量 (mg/パッチ)	機能
ゾルミトリプタン	1	1.9	活性剤
酒石酸	0.3	0.6	pH 調整剤
窒素	N/A	N/A	貯蔵用の不活性雰囲気

【０２０４】

ゾルミトリプタンでコーティングされたチタンマイクロニードルアレイは、それぞれ１．９ｍｇまたは１ｍｇの薬剤製品について約１９８７または約９９７のチタンマイクロニードルからなる３ｃｍ^{2}のアレイである。それは、約５ｃｍ^{2}の粘着パッチに取り付けられている。パッチは、共成形された乾燥剤を有するポリカーボネートプラスチック保持リング内に取り付けられてもよい。代替的に、乾燥剤は、ホイルポーチの蓋に取り付けられてもよい。完成したパッチアセンブリは、乾燥窒素でパージされたホイルポーチ中に包装される。ユーザーは、パッチアセンブリへと手持ち式のアプリケータを押し付けることにより適用のためにパッチを準備する。アプリケータは、ユーザーの皮膚にパッチを適用するためのばね懸架式ピストンを含む（図４（Ａ）、図４（Ｂ）、および図５（Ａ）～（Ｅ））。アプリケータは、位置＃１から位置＃２へとベースに対して外側グリップをねじることにより解除される（図５（Ｃ））。ユーザーは、アプリケータを取り付けたパッチアセンブリを皮膚部位に押し付けることによりパッチを適用する。アプリケータは、充分な衝撃エネルギー、例えば約０．２６ジュールでそのピストンを解放する。ピストンは、パッチを保持リングから離し、再現性のあるパッチ適用を確実にするために所定の衝撃エネルギー密度でパッチを皮膚に適用する。アプリケータは、各送達のためおよび異なるユーザーにわたり同じ力が適用されることを確実にするように設計される。

【０２０５】

薬剤をコーティングされたマイクロニードルは、皮膚の角質層を透過または貫通して、薬剤送達を可能とする。投与されると、固体ゾルミトリプタンコーティングは、皮膚の間質液中にマイクロニードルから迅速に溶解して溶液を形成し、吸収のために利用可能となる。パッチは約３０分後に除去される。

【０２０６】

Ｍ２０７システムの成分を表１９に列記する。

【表１９－１】

表 19:M207 システムの成分

成分	製剤接触材料	機能
パッチアセンブリおよびポーチ		主要な容器栓
マイクロニードルアレイ	チタン	マイクロニードルは薬剤製剤を保持し、角質層を貫通して送達を可能とする。アレイのベースは粘着パッチに粘着する。
粘着パッチ	ポリエチレンバッキングを有するアクリレート粘着剤	送達前にマイクロニードルアレイを内側リングに固定する。着用期間中にアレイを適所に保持する。
内側リング	なし	粘着パッチを保持する。アプリケータへの取付けのために外側リングにアセンブルする。
外側リング	なし	外側リングと共成形される乾燥剤はパッチから残留水分を除去し、貯蔵中の低水分環境を維持する。リングはアプリケータと係合して、患者の皮膚への適用を可能とする。パッチ適用の直前に皮膚に押し付けられた時に所望のドーム状皮膚プロファイルを作製する。
ポーチ	なし	低い酸素および低い蒸気透過性、光からの保護
窒素	窒素	薬剤安定性のための不活性の低水分雰囲気
乾燥剤		低水分雰囲気を維持する
アプリケータ		繰返しのパッチ適用のために一貫したエネルギーを提供して定義された貫通の深さとする。
上部	なし	内部動作部を覆う。
上ポスト	なし	ピストンの移動を制限する。一方向の回転およびインデキシングのためにキャップと係合してラチェット機構を作製する。
ツイストカップ、内側	なし	ロックアウト機能のためのレッジ、ならびに回転を強いるインデキシングカムおよび内側カップ上にインジケータを有するアライメントウインドウを含有する。
ツイストカップ、外側	なし	ユーザーインターフェース用のグリップ表面。インジケータの可視化のためのウインドウを含有する。
ドーム形成ばね	なし	ドーム状皮膚に一貫した力を提供し、デバイスにトリガーを与える。パッチ適用後および皮膚からの除去時に、次の使用のためにデバイスをリセットする。
内側カップ	なし	構造的サポートおよびドーム形成ばね用のベアリング表面を提供する。
下ポスト	なし	ピストン用のガイダンスを提供し、トリガー機構を保持する。
トリガー	なし	ピストンばねの圧縮中の保持のためにピストンにラッチする。ユーザーによる作動中に、完全な圧

【表１９－２】

		縮点において、トリガーのヘッドは上ポストに接触してトリガーが下ポストで旋回してピストンの解放を引き起こす。
透明底	なし	パッチの外側リングと係合する。アプリケータアセンブリを一緒に保持する。
ピストンばね	なし	粘着パッチおよびマイクロニードルアレイの適用のためのエネルギーを提供する。
ピストン	なし	エネルギーをピストンばねから粘着パッチに移動させる部材を駆動して、マイクロニードルの一貫した貫通を可能とする。

【０２０７】

実施例５－ヒトＰＫ臨床試験

Ｍ２０７製品のヒトにおける評価を行った。この第１相試験では、市販の経口ゾルミトリプタン錠剤２．５ｍｇおよび皮下スマトリプタン６．０ｍｇを比較物質として含めた。

上記の実施例に記載されるように、Ｍ２０７は、ゾルミトリプタンでコーティングされたマイクロニードルのチタンアレイからなり、専用のアプリケータにより適用されるパッチを介して皮内に投与される。この試験の目的は、Ｍ２０７システムの薬物動態および忍容性に関する情報を提供することであった。標準的な経口用量（２．５ｍｇ）のゾルミトリプタンに対する皮内ゾルミトリプタンの様々な用量の忍容性の評価もまた、適用部位における反応の評価と共に完了した。

【０２０８】

具体的には、試験では、２０人の健常ボランティアでの７元クロスオーバーデザインにおいて、Ｍ２０７の５レジメンの他に、２．５ｍｇの経口ゾルミトリプタン錠剤および６．０ｍｇの皮下スマトリプタンの単回投与を比較した。ゾルミトリプタン、Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンおよびスマトリプタンの濃度についての血漿試料の分析は、当該技術分野において公知のアッセイによりＱｕｅｓｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、Ｇｒｏｎｉｎｇｅｎ、Ｈｏｌｌａｎｄにおいて行った。この試験では、Ｍ２０７システムの投与は、経口投与されたゾルミトリプタンへの曝露と同等の、最大濃度までの迅速な時間（T_{max}）を結果としてもたらしたが、主要代謝物Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンへの曝露の低減を示した。Ｍ２０７システムを使用してこの試験において評価した用量は、０．４８ｍｇ、０．９６ｍｇ、１．９ｍｇ、および３．８ｍｇであった。

【０２０９】

ゾルミトリプタンの最初の４投与では、本明細書において記載される皮内マイクロニードルシステムにおいて５ｃｍ^{2}パッチおよび０．２６ジュールアプリケータを利用した。投与された最終の処置は、本明細書において記載される皮内マイクロニードルシステムにおいて０．５２ジュールの適用エネルギーを用いてアプリケータを使用した１０ｃｍ^{2}パッチでの３．８ｍｇであった。試験した製品は以下の通りであった。

【０２１０】

Ｍ２０７　０．４８ｍｇパッチアセンブリ：ゾルミトリプタン０．４８ｍｇパッチは、０．４８ｍｇのゾルミトリプタンでコーティングされた名目上３４０μｍの長さの微小突起の３ｃｍ^{2}チタンアレイからなるものであった。アレイを５ｃｍ^{2}タン（ｔａｎ）粘着バッキングの中心に適用してパッチを形成させた。乾燥剤と共成形した白色からオフホワイト色のポリカーボネートリングの内側にパッチを取り付け、このパッチアセンブリをホイルポーチ中に包装した。

【０２１１】

Ｍ２０７　１．９ｍｇパッチアセンブリ：ゾルミトリプタン１．９ｍｇパッチは、１．９ｍｇのゾルミトリプタンでコーティングされた名目上３４０μｍの長さの微小突起の３ｃｍ^{2}チタンアレイからなるものであった。アレイを５ｃｍ^{2}タン粘着バッキングの中心に適用してパッチを形成させた。乾燥剤と共成形した白色からオフホワイト色のポリカーボネートリングの内側にパッチを取り付け、このパッチアセンブリをホイルポーチ中に包装した。

【０２１２】

Ｍ２０７　３．８ｍｇパッチアセンブリ：ゾルミトリプタン３．８ｍｇパッチは、３．８ｍｇのゾルミトリプタンでコーティングされた名目上３４０μｍの長さの微小突起の５．５ｃｍ^{2}チタンアレイからなるものであった。アレイを１０ｃｍ^{2}タン粘着バッキングの中心に適用してパッチを形成させた。乾燥剤と共成形した白色からオフホワイト色のポリカーボネートリングの内側にパッチを取り付け、このパッチアセンブリをホイルポーチ中に包装した。

【０２１３】

試験の設計

これは、単一施設、オープンラベル、無作為化５元クロスオーバー試験（パート１）の後に２つの追加の処置の逐次的試験（パート２およびパート３）を行うものであった。インフォームドコンセントを得、適格性を確立した後、各対象に７つの試験処置のそれぞれを１回与えた後、院内モニタリングおよび薬物動態分析のために大規模な血液試料収集を

行った。処置の流れ表にしたがって無作為化された順序で処置Ａ～Ｅ（表２０を参照）の投与が完了するまで、パート１における投与日は４８～１２０時間離して行った。初期投与日からの血漿試料を分析のために分析試験室に送り、各用量レベルについての忍容性を要約した。忍容性は許容可能と判断され、対象をパート２のために戻した。パート２の間、対象には１．９ｍｇ×２パッチ（パート１において使用したものと同じ０．２６Ｊアプリケータを用いて適用）中のゾルミトリプタンの皮内投与を与え、パート１と同一の手順を完了した。パート３の間、対象には単一の３．８ｍｇパッチ（０．５２Ｊアプリケータを用いて適用）を与え、先行する投与日と同一の手順を完了した。７投与日の完了後、対象を最後に１回評価し、試験から解放した。

【０２１４】

試験において使用した処置は以下の表２０に列記される通りであった。

【表２０】

表 20:試験において使用した処置

処置	
パート 1(クロスオーバーデザイン)	
処置 A	M207 皮内システム 0.48mg
処置 B	M207 皮内システム 0.48mg×2
処置 C	M207 皮内システム 1.9mg
処置 D	ゾルミトリプタン 2.5mg 経口
処置 E	スマトリプタン 6.0mg SC
パート 2	
処置 F	ゾルミトリプタン皮内システム 1.9mg×2
パート 3	
処置 G	ゾルミトリプタン皮内システム 3.8mg

【０２１５】

２０人の対象が試験に参加し、１０人の男性および１０人の女性であった。対象の平均年齢は２９歳±３．５歳であり、平均ＢＭＩは２４．４±３．５であった。１回の処置通院を休んだ１人の対象を除いて、全ての対象は試験の７回全ての処置通院を完了し、７つ全ての試験処置を与えられた。２人の対象（処置Ａにおいて＃１０１０および処置Ｄにおいて＃２０１０）において、静脈へのアクセスの困難に起因して１回の通院時に非常に少量の投与前血液試料が収集されたが、他の全ての対象について、予定された薬物動態用血液試料（通院当たり１４）の実質的に全てが分析のために収集された。

【０２１６】

パート１において忍容性は許容可能と考えられ、最初の５つの投与期間からの安全性データおよび薬物動態データの検討、およびスポンサーと主要な研究者との議論にしたがって、対象はパート２および３に進み、通院を完了した。液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ－ＭＳ）法の使用のような当該技術分野において周知の方法を使用してゾルミトリプタンおよびＮ－デスメチルゾルミトリプタンについて収集した血清を分析した。

【０２１７】

薬物動態

Ｍ２０７パッチは忍容性良好であり、迅速な吸収が観察され、これは、片頭痛または群発頭痛患者にとっての迅速な痛みの緩和に翻訳される可能性があると考えられた。Ｚｏｓａｎｏのマイクロニードルパッチおよびアプリケータシステムに特徴的なＭ２０７の迅速な吸収を実証する第１相の結果を以下に示す。

【表２１】

表 21:Zosano のマイクロニードルパッチに特徴的な M207

		C_{max}(SD) ng/ml	T_{max}(範囲) 分	$AUC_{0\sim2時間}$ (SD) ng/ml 時間	$AUC_{0\sim最後}$(SD) ng/ml 時間
A	M207 0.48mg	1.8(0.53)	20(2～30)	2.1(0.73)	2.8(1.36)
B	M207 2×0.48mg	3.7(1.05)	20(2～30)	4.2(0.95)	6.5(1.97)
C	M207 1.9mg	6.8(2.75)	20(2～30)	7.4(2.53)	12.3(4.31)
F	M207 2×1.9mg	14.6(4.46)	17.5(2～30)	16.4(5.34)	27.8(9.93)
G	M207 3.8mg	22.6(14.00)	15(2～30)	19.3(5.37)	31.7(8.35)
D	ゾルミトリプタン 2.5mg 経口錠剤	3.8(1.51)	60(30～240)	4.7(2.24)	22.2(10.79)

【０２１８】

投与された６ゾルミトリプタンレジメンのそれぞれについての平均血漿濃度対時間データを図７および図８に示す。図７は、全２４時間のサンプリング期間についての結果を示し、図８は、試験薬剤投与後の最初の２時間のみについての結果を示す。両方の図は、皮下スマトリプタン濃度対時間データを含む（時間経過を説明するための表示目的のために縮尺している）。ＳＣスマトリプタン後の結果は、この用量および投与経路のいくつもの公開された試験と類似していた。

【０２１９】

図７および図８に提示する結果に基づけば、ゾルミトリプタン皮内適用後のゾルミトリプタンの血漿レベルは用量依存的であり、パッチ適用後の吸収は２．５ｍｇの錠剤の投与後に見られたものよりはるかに速かった。単一のより大きい３．８ｍｇパッチ後に見られた血漿レベルは、２×１．９ｍｇパッチ後に見られた血漿レベルより高かった。ゾルミトリプタン$Ｃ_{ｍａｘ}$、$ＡＵＣ_{ｔ}$、および$ＡＵＣ_{ｉｎｆ}$についての用量線形性のプロットを図９、図１０、および図１８に示す（より大きい３．８ｍｇパッチを除く）。Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン$Ｃ_{ｍａｘ}$、$ＡＵＣ_{ｔ}$、および$ＡＵＣ_{ｉｎｆ}$についての用量線形性のプロットを図２２～２４に示す（より大きい３．８ｍｇパッチを除く）。評価した用量の範囲にわたり優れた用量線形性が観察された。ゾルミトリプタンレジメンおよび皮下スマトリプタンについての算出された鍵となる平均（$Ｔ_{ｍａｘ}$のメジアン）薬物動態パラメータを以下の表２２に示す。

【表２２－１】

表22:ゾルミトリプタン群PK値

群	パラメータ	T_{max}	$t_{1/2}$	C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	$AUC_{2時間}$
A (0.48mg)	N	19	19	19	19	19	19
	平均 (SD)	17.32 (12.10)	69.06 (16.26)	1.84 (0.53)	2.81 (1.36)	3.81 (1.46)	2.11 (0.73)
	メジアン	20	64.62	1.8	2.78	3.78	2.11
	範囲	2、30	46.2、101.46	0.64、2.93	0.39、6.23	1.37、7.5	0.39、3.53
	CV%	69.90%	23.50%	29.00%	48.30%	38.30%	34.40%
B (0.48mg×2)	N	20	20	20	20	20	20
	平均 (SD)	18.35 (11.23)	77.22 (17.46)	3.70 (1.05)	6.45 (1.97)	7.71 (2.03)	4.15 (0.95)
	メジアン	20	81.96	3.63	6.55	7.85	4.19
	範囲	2、30	41.76、96.84	1.96、6.32	3.16、9.52	4.22、10.98	2.46、5.81

【表２２－２】

	CV%	61.20%	22.60%	28.40%	30.50%	26.30%	22.90%
C (1.9mg)	N	20	20	20	20	20	20
	平均 (SD)	17.85 (12.58)	87.84 (16.74)	6.76(2.75)	12.29(4.31)	14.14(4.54)	7.36(2.53)
	メジアン	20.00	84.72	6.40	12.69	14.50	7.75
	範囲	2、30	61.20、124.98	3.14、13.20	5.01 19.59	6.55、20.95	3.44、11.46
	CV%	70.50%	19.10%	40.60%	35.10%	32.10%	34.40%
D (2.5mg 経口)	N	19	18	19	19	18	19
	平均 (SD)	107.37 (76.37)	196.44 (48.18)	3.77 (1.51)	22.20 (10.79)	27.19 (11.34)	4.72(2.24)
	メジアン	60	196.8	3.7	22.65	27.1	4.92
	範囲	30、240	117.84、288.72	1.66、6.77	7.47、46.85	14.33、55.14	1.73、9.97
	CV%	71.10%	24.50%	40.00%	48.60%	41.70%	47.50%

【表２２－３】

F (1.9mg×2)	N	20	20	20	20	20	20
	平均 (SD)	17.10 (11.82)	91.70 (18.7)	14.61 (4.46)	27.77(9.93)	30.12 (10.13)	16.44 (5.34)
	メジアン	17.5	96.2	14.15	28.05	30.61	16.68
	範囲	2、30	60.90、 123.10	7.09、25.50	13.24、51.33	14.50、53.38	7.38、29.32
	CV%	69.10%	20.40%	30.50%	35.70%	33.60%	32.50%
G (3.8mg)	N	20	20	20	20	20	20
	平均 (SD)	16.10 (11.63)	91.00 (18.80)	22.56 (14.00)	31.65(8.35)	33.81(7.95)	19.33(5.37)
	メジアン	15	87.20	19.9	29.93	32.2	18.42
	範囲	2、30	60.90、 130.60	9.03、70.4	16.90、44.33	19.01、46.41	9.96、29.55
	CV%	72.20%	20.60%	62.10%	26.40%	23.50%	27.80%

【０２２０】

片頭痛または群発頭痛の処置のためのこの製品の潜在的な有用性に恐らく最も関連するのはゾルミトリプタンレジメンの皮内投与についてのT_{max}であり、これは経口投与よりも皮内投与からのゾルミトリプタンのはるかにより迅速な吸収を示す。

【０２２１】

ゾルミトリプタンの皮内投与後の薬物動態パラメータは、図１１および図１２に示されるように、男性対象での結果を女性対象で見られた結果と比較した時に平均で非常に類似していた。

【０２２２】

活性代謝物Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンは、５回のより高用量レジメンを投与された全ての対象において検出可能であった。各ゾルミトリプタンレジメンについてのＮ－デスメチルゾルミトリプタン薬物動態パラメータを以下の表２３に示す。

【表２３－１】

表23:N-デスメチルゾルミトリプタン代謝物群PK値

群	パラメータ	T_{max}	$t_{1/2}$	C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	$AUC_{2時間}$
A (0.48mg)	N	18	16	18	18	16	18
	平均(SD)	65.00(18.55)	198.41 (98.20)	0.22(0.05)	0.70(0.31)	1.38 (0.476)	0.31(0.10)
	メジアン	60.00	173.70	0.22	0.78	1.42	0.32
	範囲	30.00、120.00	86.23、 511.18	0.14、0.37	0.19、1.26	0.68、2.50	0.10、0.51
	CV%	28.5%	49.5%	24.6%	44.5%	34.5%	31.8%
B (0.48mg×2)	N	20	20	20	20	20	20
	平均(SD)	57.75(14.00)	196.71 (104.70)	0.42(0.11)	1.56(0.57)	2.43(0.78)	0.62(0.17)
	メジアン	60.00	168.2	0.43	1.42	2.49	0.61
	範囲	15.00、90.00	122.4、592.5	0.23、0.60	0.94、3.39	1.44、4.42	0.32、0.94
	CV%	24.2%	53.2%	27.0%	36.4%	31.9%	26.9%
C (1.9mg)	N	20	20	20	20	20	20
	平均(SD)	61.50(18.14)	182.9 (59.2)	0.74(0.31)	3.01(1.29)	3.65(1.22)	1.07(0.47)
	メジアン	60.00	165.7	0.81	3.03	3.62	1.12
	範囲	30.00、90.00	87.3、282.8	0.29、1.12	1.10、5.37	1.58、5.91	0.41、1.64
	CV%	29.5%	32.3%	42.8%	42.8%	33.4%	44.3%
D	N	19	19	19	19	19	19

【表２３－２】

(2.5mg経口)	平均(SD)	162.63 (77.02)	192.9 (68.1)	2.08(0.50)	13.71(2.91)	14.55(3.06)	2.31(0.93)
	メジアン	120.00	164.6	2.04	13.76	14.31	2.24
	範囲	60.00、240.00	127.9、348.9	1.40、3.40	9.39、19.90	9.90、20.58	0.73、4.64
	CV%	47.4%	35.3%	24.1%	21.3%	21.0%	40.3%
F (1.9mg×2)	N	20	20	20	20	20	20
	平均(SD)	63.00(13.42)	169.0 (27.3)	1.41(0.46)	6.50(2.30)	7.22(2.34)	2.15(0.72)
	メジアン	60.00	162.2	1.62	6.75	7.52	2.24
	範囲	30.00、90.00	117.1、215.3	0.65、2.05	2.68、10.74	3.43、11.45	0.92、3.45
	CV%	21.3%	16.1%	32.4%	35.4%	32.5%	33.3%
G (3.8mg)	N	20	20	20	20	20	20
	平均(SD)	54.74(16.11)	162.0 (31.30)	1.77(0.63)	7.55(1.98)	8.17(1.96)	2.66(0.83)
	メジアン	60.00	155.3	1.78	7.48	8.16	2.69
	範囲	20.00、90.00	111.1、239.1	0.77、3.54	3.39、10.56	3.84、11.18	1.19、4.64
	CV%	29.4%	19.3%	35.5%	26.3%	24.0%	31.0%

【０２２３】

Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンのレベルは、経口投与（処置Ｄ）後に見られるよりもＭ２０７ゾルミトリプタン皮内投与後に有意により低かった。

【０２２４】

記述統計（算術平均、標準偏差、変動係数、試料サイズ、最小、最大、およびメジアン）を使用して処置群によりＰＫパラメータを要約した。加えて、$AUC_{2時間}$、AUC_t、AUC_{inf}およびC_{max}について幾何平均および９５％信頼区画（ＣＩ）を算出した。各ゾルミトリプタン処置について、AUC_{inf}Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン／AUC_{inf}ゾルミトリプタンの比を各対象について算出し、群平均を決定した。

【０２２５】

Ｍ２０７の３用量について用量比例関係を評価し、用量比例関係は、厳密な統計規則の

みに基づくものではなかった。ゾルミトリプタンの用量とＰＫパラメータとの関係性をグラフ的アプローチを使用しておよび記述統計により調べた。ＰＫパラメータ（AUC_t、AUC_{inf}およびC_{max}）の見かけの用量線形性および比例関係のグラフをまとめた。

【０２２６】

ゾルミトリプタンの迅速な吸収が皮内パッチ適用後に見られ、平均ピーク血漿濃度（T_{max}）は１６．１～１８．４分であった。これはスマトリプタンＳＣ注射（１２．５±４．４分）と類似しており、ゾルミトリプタン錠剤（１０７．４±７６．４分［１．８±１．２７時間］）よりかなり早かった。

【０２２７】

Ｍ２０７システムの平均（±ＳＤ）排出半減期（$t_{1/2}$）は、０．４８ｍｇ～３．８ｍｇの用量範囲にわたりそれぞれ１．１５±０．２７時間から１．５３±０．３１時間であった。ゾルミトリプタン錠剤後のゾルミトリプタンの排出（３．２７±０．８時間）は、Ｍ２０７のほぼ２倍の遅さであった。

【０２２８】

ゾルミトリプタン錠剤の平均（±ＳＤ）最大血漿濃度（C_{max}）は３．７７±１．５１ｎｇ／ｍＬであった。２×０．４８ｍｇパッチの投与は、３．７０±１．０５ｎｇ／ｍＬのほぼ同等の最大濃度を提供し、単一のパッチとして投与された群Ｃ（１．９ｍｇ）のC_{max}はほぼ２倍であった（６．７６±２．７５ｎｇ／ｍＬ）。群Ｆおよび群Ｇは、ゾルミトリプタン錠剤のそれぞれ３．９倍（１４．６１±４．４６ｎｇ／ｍＬ）および６倍（２２．５６±１４．０ｎｇ／ｍＬ）の最大血漿濃度を生じさせた。

【０２２９】

平均（±ＳＤ）総曝露（AUC_{inf}）は、Ｍ２０７　０．４８ｍｇについて３．８１±１．４６ｎｇ．Ｈ／ｍＬ、単一のパッチとして適用されたＭ２０７　３．８ｍｇについて３３．８１±７．９５ｎｇ．Ｈ／ｍＬであった。群Ｆおよび群ＧにおけるＭ２０７パッチを用いた処置は、ゾルミトリプタン錠剤と類似の曝露（AUC_{inf}）を生じさせた（それぞれ３０．１２、３３．８１ｎｇ．Ｈ／ｍＬ）。Ｍ２０７についての平均曝露（AUC_{inf}）は単一パッチ投与についての用量と比例していた（ｙ＝８．３１）。全ての処置についての０～２時間にわたる濃度－時間曲線を図８に示し、０～２４時間について図７に示す。

【０２３０】

より高用量の群Ｆ（２×１．９ｍｇ）および群Ｇ（３．８ｍｇ）について血漿濃度は女性より男性においてわずかに高かった。より低用量（群Ａ［０．４８ｍｇ］～群Ｃ［１．９ｍｇ］）では性別による差異はないようであった。

【０２３１】

以下の式：

【数１】

$$F_{rel} = \frac{AUC_{inf}\ (M207) \times \text{用量 (群D)}}{AUC_{inf}\ (\text{群D}) \times \text{用量 (M207)}}$$

を使用してＭ２０７システムの相対バイオアベイラビリティをゾルミトリプタン錠剤と比較した。

【０２３２】

Ｍ２０７皮内マイクロニードルシステムについての平均総曝露は、ゾルミトリプタン錠剤と比べて低かった（範囲：０．７０～０．８６）。しかしながら、平均ピーク曝露は、ゾルミトリプタン錠剤と比較して皮内ゾルミトリプタンについて２．３５～３．７３倍高かった。

【０２３３】

試験からの鍵となる算出された薬物動態パラメータの要約を表２４に示す。

【表２４－１】

表 24:全ての処置についての平均(SD)PK パラメータ(0～24 時間)

群 製剤 (用量)	パラメータ	T_{max} (分)	$t_{1/2}$ (H)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng.H/mL)	AUC_t (ng.H/mL)	$AUC_{2時間}$ (ng.H/mL)	F_{rel} AUC_{inf}	F_{rel} C_{max}
A ZP-ゾルミトリプタン (0.48mg) N=19	平均 (SD)	17.3 (12.1)	1.15 (0.27)	1.84 (0.53)	3.81 (1.46)	2.81 (1.36)	2.11 (0.73)	0.73	2.60
B ZP-ゾルミトリプタン (0.48mg×2) N=20	平均 (SD)	18.4 (11.2)	1.29 (0.29)	3.70 (1.05)	7.71 (2.03)	6.45 (1.97)	4.15 (0.95)	0.77	2.65
C ZP-ゾルミトリプタン (1.9mg) N=20	平均 (SD)	17.9 12.6	1.46 (0.28)	6.76 (2.75)	14.14 (4.54)	12.29 (4.31)	7.36 (2.53)	0.70	2.35
D ゾルミトリプタン 経口 錠剤(2.5mg) N=19	平均 (SD)	107.4 76.4	3.27 (0.80)	3.77 (1.51)	27.19 (11.34)	22.20 (10.79)	4.72 (2.24)	-	-

【表２４－２】

E スマトリプタン SC (6.0mg/0.5mL) N=20	平均 (SD)	12.5 4.4	1.14 (0.31)	88.80 (27.56)	105.23 (23.14)	100.88 (23.29)	70.88 (14.15)	-	-
F ZP-ゾルミトリプタン (1.9mg×2) N=20	平均 (SD)	17.1 (11.8)	1.53 (0.31)	14.61 (4.46)	30.12 (10.13)	27.77 (9.93)	16.44 (5.34)	0.74	2.63
G ZP-ゾルミトリプタン (3.8mg) N=20	平均 (SD)	16.1 (11.6)	1.52 (0.31)	22.56 (14.00)	33.81 (7.95)	31.65 (8.35)	19.33 (5.37)	0.86	3.73

【０２３４】

Ｍ２０７後に見られたものと比較しておおよそ２倍の量の活性代謝物Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンがゾルミトリプタン経口投与後に形成された（平均５９．８±１６％）（表２５）。

【表２５】

表 25:N--デスメチルゾルミトリプタン/ゾルミトリプタン代謝物の比

パラメータ	群					
	A	B	C	D	F	G
代謝物の比	(0.48mg	(0.48mg×2	(1.9mg)	(2.5mg 経	(1.9mg×	(3.8mg)
N	16	20	20	18	20	20
平均(%) (SD)	35.1 (10.1)	31.7 (5.8)	25.9 (3.6)	59.8 (16.0)	24.3 (4.2)	24.2 (3.8)
メジアン(%)	33.6	31.1	25.2	56.9	23.4	24.0
範囲(最小、最大%)	23.1、 61.9	22.4、46.2	19.5、 35.7	29.9、89.4	17.6、 34.1	19.0、 32.1

【０２３５】

以下の式：

【数２】

$$F_{rel}=\frac{\text{Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン}AUC_{inf}\text{（Ｍ２０７）×用量（群Ｄ）}}{\text{Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン}AUC_{inf}\text{（群Ｄ）×用量（Ｍ２０７）}}$$

を使用して、Ｍ２０７パッチについて生じた活性代謝物Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンの相対バイオアベイラビリティをゾルミトリプタン錠剤と比較した。

【０２３６】

ゾルミトリプタン錠剤と比較してＭ２０７パッチについてＮ－デスメチルゾルミトリプタン代謝物へのより低い変換があり（ＦrelＡＵＣ範囲：０．３２～０．４６）、C_{max}の相対バイオアベイラビリティに基づいてゾルミトリプタン錠剤と比較してＭ２０７パッチについて約５０％低い曝露速度であった。

【０２３７】

ゾルミトリプタン錠剤（１６２．６分［２．７１Ｈ］と比較して皮内経路を介して投与されたＭ２０７について約１時間時（範囲：５４．７～６５．０分）にＮ－デスメチル代謝物の血漿濃度は最大に達した（図１３）。代謝物についての排出半減期（$t_{1/2}$）は、経口投与を含む全ての処置について同等であった（範囲２．７Ｈ～３．３１Ｈ］）。Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンについての０～２４時間の濃度－時間曲線を図１４に示す。

【０２３８】

Ｍ２０７　０．４８ｍｇ用量についての平均最大血漿濃度（C_{max}）は０．２２ｎｇ／ｍＬ、３．８ｍｇ強度について１．７７ｎｇ／ｍＬであり、これと比較してゾルミトリプタン錠剤については２．０８ｎｇ／ｍＬであった。平均AUC_{inf}は、ゾルミトリプタン錠剤についての１４．５５ｎｇ．Ｈ／ｍＬに対して０．４８ｍｇ強度についての１．３８ｎｇ．Ｈ／ｍＬから３．８ｍｇ強度についての８．１７ｎｇ．Ｈ／ｍＬまででであった。Ｍ２０７パッチについてのＮ－デスメチル代謝物の量（C_{max}およびAUC_{inf}）は、用量に正比例し（それぞれｙ＝０．４１２７および２．０２２）、ゾルミトリプタン錠剤についてのものよりかなり低かった。図１９および図２１を参照。

【０２３９】

Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンについての平均薬物動態パラメータの要約を表２６に詳述する。

【表２６】

表 26:N-デスメチルゾルミトリプタン代謝物についての平均(SD)PK パラメータ

群 製剤 (用量)	パラメータ	T_{max} (分)	$t_{1/2}$ (H)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng.H/mL)	AUC_t (ng.H/mL)	F_{rel} AUC_{inf}	F_{rel} C_{max}
A ZP-ゾルミトリプタン (0.48mg)	平均 SD	65.0 (18.6)	3.31 (1.64)	0.22 (0.05)	1.38 (0.48)	0.70 (0.31)	0.46	0.52
B ZP-ゾルミトリプタン (0.48mg×2)	平均 SD	57.8 (14.0)	3.28 (1.75)	0.42 (0.11)	2.43 (0.78)	1.56 (0.57)	0.43	0.52
C ZP-ゾルミトリプタン (1.9mg)	平均 SD	61.5 (18.1)	3.05 (0.99)	0.74 (0.32)	3.65 (1.22)	3.01 (1.29)	0.32	0.43
D ゾルミトリプタン経口 錠剤(2.5mg)	平均 SD	162.6 (77.0)	3.22 (1.14)	2.08 (0.50)	14.55 (3.06)	13.71 (2.91)	-	-
F ZP-ゾルミトリプタン (1.9mg×2)	平均 SD	63.0 (13.4)	2.82 (0.45)	1.41 (0.48)	7.21 (2.34)	6.50 (2.30)	0.32	0.43
G ZP-ゾルミトリプタン (3.8mg)	平均 SD	54.7 (16.1)	2.70 (0.52)	1.77 (0.63)	8.17 (1.96)	7.55 (1.98)	0.36	0.52

【０２４０】
Ｍ２０７はまた、ゾルミトリプタン錠剤と比較してＡＵＣｉｎｆパラメータについてより低い群内のばらつき（ＣＶ％により指し示される）を有する傾向があった。
【０２４１】
Ｍ２０７システムの投与の用量線形性
単回（０．４８ｍｇ、１．９ｍｇおよび３．８ｍｇ）および複数回（０．４８ｍｇ×２および１．９ｍｇ×２）の両方のシステムの投与についてＣｍａｘ（ｙ＝４．８１）、ＡＵＣｔ（ｙ＝７．６１）およびＡＵＣｉｎｆ（ｙ＝８．３１）について正の直線的関係性が見られた。図１５～１７を参照。投与範囲の下端（０．４８ｍｇ×２）において、ゾルミトリプタンおよびＮ－デスメチルゾルミトリプタン代謝物の両方の濃度は非常に同等であった。しかしながら、最も高い用量（１．９ｍｇ×２）において、複数回パッチ投与を用いて達成された血漿濃度は、ゾルミトリプタンおよびＮ－デスメチルゾルミトリプタンの両方について単回パッチ（および０．５２Ｊの投与力）を用いたものよりわずかに低かった。Ｎ－デスメチルゾルミトリプタンについて、図１９～２１を参照。
【０２４２】
Ｍ２０７パッチの投与は、パッチ適用の２０分以内に起こる迅速なピーク血漿濃度（Ｔｍａｘ）を結果としてもたらした。これはＳＣスマトリプタンについての１２．５分と良好に比較され、従来の放出経口ゾルミトリプタン錠剤（１．８時間）に対してかなりの向上を与える。Ｍ２０７についての排出速度（ｔ１／２）はより短く、ゾルミトリプタン錠剤の速度の約２倍短かった（１．２～１．５時間対３．３時間）。
【０２４３】
ゾルミトリプタン錠剤についてのＣｍａｘは３．７７ｎｇ／ｍＬであった。群Ｃ（１．９ｍｇ）、群Ｆ（１．９ｍｇ×２）および群Ｇ（３．８ｍｇ）におけるＭ２０７パッチでの処置は、ゾルミトリプタン２．５ｍｇ錠剤より１．８倍、３．９倍および６倍高い平均ピーク血漿濃度を生じさせた。２×０．４８ｍｇ　Ｍ２０７での複数回のパッチの投与は、経口ゾルミトリプタン錠剤と同等のＣｍａｘ（３．７０ｎｇ／ｍＬ）を生じさせた。
【０２４４】
群Ｆおよび群ＧにおけるＭ２０７パッチでの処置は、経口ゾルミトリプタン錠剤と類似の曝露（ＡＵＣｉｎｆ）を生じさせた（それぞれ３０．１２、３３．８１および２７．１９ｎｇ．Ｈ／ｍＬ）。しかしながら、Ｍ２０７パッチについての平均総曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は、経口ゾルミトリプタン錠剤と比べてより低く（０．７００～０．８６）、平均ピーク曝露（Ｃｍａｘ）は２．３５～３．７３倍高かった。
【０２４５】
Ｍ２０７からのＮ－デスメチル代謝物のピーク血漿濃度までの時間は、経口ゾルミトリプタンについての２．７時間に対して約１時間とかなり早かった。しかしながら、Ｍ２０７から生じた代謝物の量は、経口ゾルミトリプタン錠剤より約５０％低かった。鍵となるＰＫの知見を以下の表２７に要約する。
【表２７】

表 27:鍵となる薬物動態パラメータ

	用量(mg)	C_{max}(SD) ng/mL	T_{max} メジ(範囲)	$AUC_{0\sim2\text{時間}}$(SD) ng/mL 時間	$AUC_{0\sim\text{最後}}$(SD) ng/mL 時間	$AUC_{0\sim\text{最後}}$用量	BA v 経口
A(ZP ゾルミ)	0.48	1.8(0.53)	20(2～30)	2.1(0.73)	2.8(1.36)	5.8	67%
B(ZP ゾルミ)	0.48×2	3.7(1.05)	20(2～30)	4.2(0.95)	6.5(1.97)	7.5	87%
C(ZP ゾルミ)	1.9	6.8(2.75)	20(2～30)	7.4(2.53)	12.3(4.31)	6.5	76%
F(ZP ゾルミ)	1.9×2	14.6(4.46)	17.5(2～30)	16.4(5.34)	27.8(9.93)	7.3	85%
G(ZP ゾルミ)	3.8	22.6(14.00)	15(2～30)	19.3(5.37)	31.7(8.35)	8.3	97%
D(経口ゾルミ)	2.5	3.8(1.51)	60(30～240)	4.7(2.24)	22.2(10.79)	8.6	100%
E(SC スマ)	6.0	88.8(27.56)	10(5～20)	70.9(14.15)	100.9(23.29)	16.8	

【０２４６】
片頭痛または群発頭痛の処置のためのこの製品の潜在的な有用性に多分最も関連するのはＭ２０７レジメンについてのＴｍａｘであり、これは経口投与よりも皮内投与からのゾルミトリプタンのはるかにより迅速な吸収を示す。

【０２４７】

曝露の比較を以下の表２８に提供する。

【表２８】

表 28:曝露の比較-M207 対経口ゾルミトリプタン(第 1 相試験および文献の比較)

処置(試験)	C_{max}(ng/ml)	$AUC_{0\sim最後}$ (ng/ml*hr)
M207 0.96mg(試験)	3.73	6.5
M207 1.9mg(試験)	6.40	12.3
M207 2×1.9mg(試験)	14.6	27.8
ゾルミトリプタン 2.5mg 経口(試験)	3.8	22.2
ゾルミトリプタン 10mg 経口 (Seaber1997)	16.6(M)～20.9(F)	84.4(M)～108.6(F)

【０２４８】

ＣｍａｘおよびＡＵＣｉｎｆについて高および低用量について優れた用量線形性が観察された。Ｍ２０７は忍容性良好であった。有害事象（ＡＥ）は主に、短い（２４時間未満）継続期間の穏やかなものであり（８７％）、大部分は、ゾルミトリプタンで以前に報告された事象（８８％）に合致した。重篤または深刻なＡＥはなかった。収縮期血圧および拡張期血圧の両方において一時的な変化が起こり、収縮期血圧および拡張期血圧の両方について、圧力値は薬剤投与の１～２時間後に処置前のレベルに戻った。有意なＥＣＧの変化は起こらなかった。パッチの適用は忍容性良好であり、２４時間後に消散する穏やかから中等度の反応がほとんどであった。より大きな力（０．５２Ｊ）を用いて適用された３．８ｍｇパッチの局所的な忍容性は、他のレジメンほどは好都合でなかった。

【０２４９】

Ｍ２０７皮内送達システムは、ゾルミトリプタン錠剤に対して薬物動態上の利点を与え、作用のより早い発現、同等の曝露ならびに薬剤相互作用および有害事象の低下した可能性と共に低減された初回通過代謝を結果としてもたらすはずである。重要なことに、送達は、胃腸経路または注射法を伴わない方法を介する。ゾルミトリプタンの従来の経口錠剤とのさらなる比較を以下の表２９および表３０に記載する。

【表２９】

表 29:M207 対群 D の比
(経口ゾルミトリプタン 2.5mg 錠剤)

パラメータ		群(用量)				
群 D に対する比 (2.5mg)		A (0.48mg)	B (0.48mg×2)	C (1.9mg)	F (1.9mg×2)	G (3.8mg)
C_{max}	D に対する比	0.50	1.02	1.79	4.00	5.56
	90% CI	0.42、0.60	0.85、1.2	1.52、2.13	3.23、5.00	4.55、7.14
AUC_t	D に対する比	0.12	0.31	0.58	1.32	1.55
	90% CI	0.10、0.15	0.25、0.38	0.47、0.71	1.09、1.59	1.28、1.87
AUC_{inf}	D に対する比	0.14	0.3	0.53	1.15	1.32
	90% CI	0.12、0.16	0.25、0.35	0.45、0.62	0.97、1.35	1.12、1.56
$AUC_{2時間}$	D に対する比	0.46	0.96	1.63	3.69	4.41
	90% CI	0.38、0.55	0.80、1.15	1.36、1.96	3.04、4.48	3.63、5.36

【表３０】

表 30:N-デスメチルゾルミトリプタン対群 D の比
（経口ゾルミトリプタン 2.5mg 錠剤）

パラメータ		群(用量)				
群 D に対する比 (2.5mg 経口)		A (0.48mg)	B (0.48mg×2)	C (1.9mg)	F (1.9mg×2)	G (3.8mg)
C_{max}	D に対する比	0.10	0.02	0.32	0.65	0.79
	90% CI	0.09、0.11	0.18、0.23	0.26、0.37	0.56、076	0.68、0.93
AUC_t	D に対する比	0.04	0.11	0.20	0.45	0.54
	90% CI	0.04、0.05	0.09、0.13	0.17、0.24	0.39、0.53	0.46、0.63
AUC_{inf}	D に対する比	0.09	0.16	0.24	0.48	0.55
	90% CI	0.08、0.10	0.14、0.19	0.21、0.28	0.42、0.55	0.48、0.63
$AUC_{2\ 時間}$	D に対する比	0.13	0.28	0.45	0.93	1.14
	90% CI	0.11、0.15	0.24、0.32	0.38、0.52	0.78、1.13	0.95、1.38

【０２５０】

実施例５－インビボブタ試験

Ｍ２０７パッチをブタにおいて試験した。

【０２５１】

ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ法によるゾルミトリプタンの決定

使用したパッチ皮膚スワブおよび血漿ＰＫ試料からのゾルミトリプタンの分析は、確立された社内のＬＣ／ＭＳ／ＭＳ法を使用して行った。定量下限（ＬＬＯＱ）および定量上限（ＨＬＯＱ）はそれぞれ０．１および１０００ｎｇ／ｍＬであった。高速液体クロマトグラフィー－エレクトロスプレーイオン化－タンデム質量分析（ＨＰＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳ／ＭＳ）を利用する４分間の方法をＨＧＰ血漿中のゾルミトリプタンおよびその２つの主な代謝物の定量のために開発した。器具は、Ａｇｉｌｅｎｔ（登録商標）１２００ポンプ、冷却スタックを有するＣＴＣ　ＰＡＬ（登録商標）Ａｕｔｏｓａｍｐｌｅｒ、ＡＢ　Ｓｃｉｅｘ（登録商標）ＴｕｒｂｏＶ（登録商標）ＥＳＩ供給源、およびＡＰＩ　４０００（登録商標）質量分光計からなる。

【０２５２】

１００％のメタノールを使用して最初に全ての血漿試料および標準物質をタンパク質沈殿させ、次に１：２の比（血漿：３０％のＡＣＮ）のアセトニトリルの３０％溶液を用いて希釈し、２０μＬのこの溶液をオートサンプルに注入した。オートサンプルは１００μＬのシリンジおよび１００μＬのループを備えていた。各注入の間に溶媒１（０．２％のギ酸）および溶媒２（アセトニトリル中の０．２％のギ酸）を用いてシリンジおよびループを２回洗浄した。

【０２５３】

オンライン固相抽出（ＳＰＥ）のために使用される保護カートリッジ（Ｚｏｒｂａｘ３００ＳＢ－Ｃ８、１２．５×４．６ｍｍ）を備えた質量分光計とインラインに１０ポート２ポジションＶａｌｃｏ（登録商標）バルブを配置した。「ロード」位置において、試料がカートリッジに注入されて１０％の移動相Ｂで３０秒間洗浄され、次にバルブが「注入」位置に切り替えられ、洗浄された試料がそこで逆方向でＳＰＥカートリッジから分析カラム（Ｌｕｎａ　ＰＦＰ（２）、１００Ａ、５μｍ、５０×２ｍｍ）および質量分光計に溶出されるようにこのバルブをセットアップした。

【０２５４】

使用したＨＰＬＣ法は、逆相勾配法（０．０分、１０％のＢ；０．５分、１０％のＢ；１．０分、４０％のＢ；１．７分、４０％のＢ；２．１分、１０％のＢ；４．０分、１０％のＢ）であった。ＨＰＬＣ移動相は、移動相Ａとしての２０ｍＭの酢酸アンモニウム、および移動相Ｂとしての２０％の２０ｍＭの酢酸アンモニウム中の８０％のアセトニトリルからなる。全ての分析のための供給源の設定は以下の通りであった：衝突ガス（ＣＡＤ）＝１２；カーテンガス（ＣＵＲ）＝２５；イオンソースガス１（ＧＳ１）＝６０；イオンソースガス２（ＧＳ２）＝６０；イオンスプレー電圧（ＩＳ）＝５５００；温度（ＴＥＭ）＝６００；インターフェースヒーター（ｉｈｅ）＝オン。質量分光計の取得の間、１

１のＭＲＭ遷移をモニターした。１１全てのＭＲＭ遷移をデータ処理のために使用した。各対応するＭＲＭ遷移下のピーク面積を足し合わせ、スパイクされた標準血漿試料のものと比較して各試料について濃度を算出した。二次（１／ｘ）フィッティングを全ての算出のために使用した。

【０２５５】

麻酔

Ｔｅｌａｚｏｌを筋肉内に用いて動物を誘導し、換気装置上でイソフルランを用いて維持した。

【０２５６】

薬物動態試験のための血液試料収集

動物中の以下の血管の１つまたは複数から血液試料を回収した：耳縁静脈／動脈（左／右）、伏在静脈（左／右）、乳房静脈（左／右）、および大腿動脈（左／右）。留置カテーテル／シースを入れて好ましい血管に接近させ、血液収集期間にわたり適所に固定した。全ての手順は、試験施設における承認されたプロトコールおよびＳＯＰにしたがって訓練されたスタッフにより行った。最初の投与の前に５ｍＬのブランク血液収集物を各動物から得た。パッチ適用投与の５時間後までに１ｍＬの血液試料を収集した。ヘパリン処理マイクロティナチューブを使用して全ての血液試料を収集した。カテーテルのデッドボリュームを考慮に入れて、採取した血液体積を等体積のヘパリン化生理食塩水で置換した。一般に、連日の血液収集は動物の総血液体積の３～５％を超えなかった。

【０２５７】

ゾルミトリプタンの静脈内投与

ＩＶ投与用のゾルミトリプタン溶液を３ｍｇ／ｍＬの最大ゾルミトリプタン濃度で社内で調製した。３ｍＬ未満の投与体積を２８～３０Ｇ針を使用して動物の耳縁静脈に注射した。圧力を瞬間的に適用し、注射後直ちにガーゼを用いて注射の部位における出血を防止した。

【０２５８】

パッチ送達性能の決定

残留薬剤分析を使用したＺＰ－ゾルミトリプタン送達の決定

使用したパッチおよび処置した皮膚部位からのスワブからゾルミトリプタン残留物を決定した。皮膚を剥離したら、使用したパッチを微小突起アレイ区画の外側で粘着バンドから除去し、ゾルミトリプタン残留物の分析のために保管した。処置した皮膚部位から残留ゾルミトリプタンを回収するため、３つの合成繊維スワブを使用した。第１のスワブは、１ｍＬのスワブ緩衝液を含有するバイアルに挿入することにより予め湿らせた。第１のスワブをいくつもの方向で処置部位の周縁までわずかな圧力（回転運動を使用）でパッチ処置皮膚部位にわたり適用した。第２および第３のスワブは乾燥しており、第１のスワブにより湿らせた皮膚部位から全ての残留緩衝液を捕捉するために使用した。３つ全てのスワブをスワブ緩衝液を含有する元々のバイアルに入れた。各適用後に微小突起アレイおよび皮膚表面に残ったゾルミトリプタンの量をアレイに元々コーティングした量に対して比較して、ゾルミトリプタン送達総量および送達効率の決定を可能とした。送達された総薬剤および薬剤送達効率を決定するための式をそれぞれ（１）および（２）として以下に示す。

総残留量＝パッチ残留量＋皮膚残留量

総薬剤送達量＝名目上のコーティング量－総残留量（１）

【数３】

$$\text{送達効率}(\%)=\left(\frac{(1)}{\text{名目上のコーティング量}}\right)\times 100 \quad (2)$$

【０２５９】

試験の設計

３匹の発情期前の雌ヨークシャーブタを試験において使用した。試験施設の承認されたプロトコールおよびＳＯＰにしたがって承認された販売業者からナイーブ動物を購入し、

最長７日間隔離した。各群の動物に処置間の最長５日の回復／ウォッシュアウト期間と共に最大５回の処置（クロスオーバー）を投与した。最初の投与時に、動物は１８～２５ｋｇの範囲内の体重を有し、最後の投与時に、動物は２５～４１ｋｇの範囲内の体重を有した。一般に、群当たりの処置は、１～２回の対照および１～３回のＺＰ－ゾルミトリプタン投与を含んだ。対照は、ＩＶゾルミトリプタンを含んだ。１回より多くのパッチ適用処置を実行する場合、各群の動物において後肢の左および右腹側大腿からＺＰ－ゾルミトリプタンパッチの位置を回転させた。

結果

【表３１】

表 31:インビボゾルミトリプタンパッチ送達の結果

コーティング量(mg)(SD)	1.89(0.14)	2.02±0.0.6
平均送達量(mg)(SD)	1.72(0.05)	1.79(0.12)
平均送達効率(%)	90.4	88.7
CV の%	3	7
最小送達量(mg)	1.68	1.68
最大送達量(mg)	1.78	1.92
N	3	3

【０２６０】

平均送達は、両方のインビボ試験において全てのコーティングについて１．７ｍｇより大きかった。送達効率は８５％より高く、両方の試験について一貫していた。その後、１．９ｍｇのコーティングのＭＦ１６６３アレイ設計を用いて薬物動態試験を実行した。表３２はパッチおよびＩＶの結果を要約する。

【表３２】

表 32:動物試験におけるゾルミトリプタンパッチの PK パラメータ

PK パラメータ	IV	ZP-ゾルミトリプタン
パッチコーティング用量(mg)	N/A	1.95
用量(mg/Kg)	0.074	0.061
C_{max}(ng/mL)(平均±SE)	251.7±11.4	8.4±1.7
メジアン T_{max}(分)	1	15 (10～30)
AUC_t(ng×h/mL)(平均±SE)	27.4±1.9	16.8±1.5
絶対的バイオアベイラビリティ(%)(平均±SE)	N/A	76.9±8.2

【０２６１】

インビボ評価は、パッチ投与を用いたゾルミトリプタンの迅速な全身吸収を示した。血漿レベルは、１５分のメジアンＴｍａｘで５時間にわたり維持された。ゾルミトリプタンパッチは７７％の絶対的バイオアベイラビリティを有した。ＺＰ－ゾルミトリプタンパッチは、薬剤の必要量をコーティングすることができ、高い送達効率が一貫して達成され、かつコーティングされたゾルミトリプタンはＣｍａｘまでの早い時間と共に良好に吸収され得ることを示した。

【０２６２】

実施例６－ヒト有効性臨床試験

ＺＯＴＲＩＰ中心的有効性試験は、単一の片頭痛発作の処置についてＭ２０７の３つの用量（１．０ｍｇ、１．９ｍｇ、および３．８ｍｇ）をプラセボと比較する多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。対象は米国内の３６施設におけるＺＯＴＲＩＰ試験に参加した。試験に採用された者は、前兆ありまたはなしの片頭痛発作の少なく

とも１年の既往歴を有していた。採用時に、対象は、月当たり２～８回の片頭痛発作という鍵となる適格性基準を満たしていることを確実にする導入期間に入れられ、それを電子手帳または携帯電話のアプリを使用して記録した。対象はまた、吐き気、光恐怖症、および音恐怖症から選択される最も煩わしい他の症状を同定し、導入期間中の発作の間の吐き気、音恐怖症または光恐怖症の存在または非存在を指し示した。スクリーニングに成功した対象を次に処置／投与期間に無作為化し、この期間中、対象は、以前に同定した最も煩わしい他の症状が存在した、「適格性片頭痛」と称する単一の片頭痛発作のための盲検処置を確認して受けるための８週を与えられた。

【０２６３】

適格性片頭痛の間、対象は、投与前に開始して投与後４８時間にわたりいくつもの間隔において、４点頭痛スケールにおいて痛みの重篤度、および片頭痛関連症状（光恐怖症、音恐怖症または吐き気）の存在または非存在をスコア付けした。試験の共主要評価項目は、痛みおよび最も煩わしい他の症状の消失に関する２０１４年１０月のＦＤＡ Ｄｒａｆｔ Ｇｕｉｄａｎｃｅ「Ｍｉｇｒａｉｎｅ：Ｄｅｖｅｌｏｐｉｎｇ Ｄｒｕｇｓ ｆｏｒ Ａｃｕｔｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ」において定義されたものであった。対象は、処置前、および処置後４８時間までの様々な間隔において、患者の日記に片頭痛症状を記録した。報告された有害事象および他の標準的な安全性指標により安全性を評価した。

【０２６４】

５８９人の対象がこの試験に参加し、そのうちの３６５人を無作為化した。無作為化された対象のうち、３３３人の対象を処置し、安全性分析に含め、３２１人が修正治療企図（ｍＩＴＴ）集団のために適格であった。無作為化された対象の５１％は、処置前に重篤な片頭痛を有していた。処置の時点においても、７０％は吐き気、３７％は前兆、５１％は片頭痛と共に目覚めている（朝片頭痛）ことを報告した。試験における複数の用量および複数の評価項目を用いて、最大用量および共主要評価項目と共に開始する逐次的な試験手順を使用した。１．９ｍｇ群では最も煩わしい他の症状について統計的有意性が達成されなかったので、二次評価項目についてのｐ値を名目上のｐ値と考えるべきである。

【０２６５】

Ｍ２０７の３つ全ての用量（１ｍｇ、１．９ｍｇ、および３．８ｍｇ）は、２時間時に統計的に有意な痛みの消失を達成した。３．８ｍｇ用量は、２時間時に痛みの消失および最も煩わしい他の症状の消失の両方の共主要評価項目を達成した。３．８ｍｇ用量はまた、４５分および１時間時に痛みの消失の二次評価項目において有意性を達成し、２４および４８時間時に痛みの消失に対する効果の持続性を示した。さらに、Ｍ２０７は、いかなる深刻な有害事象（ＳＡＥ）とも関連付けられなかった。

【０２６６】

Ｍ２０７の３．８ｍｇ用量は、表３３に示すように、２時間時に両方の共主要評価項目について統計的有意性を達成した。

【表３３】

表 33:主要評価項目

主要評価項目	プラセボ	3.8mg M207	p 値
痛みの消失	14.3%	41.5%	0.0001
最も煩わしい他の症状の消失	42.9%	68.3%	0.0009

【０２６７】

さらには、３．８ｍｇ用量のＭ２０７について追加の時点における痛みの消失の指標となる二次評価項目は、表３４に示すように、０．０５未満の名目上のｐ値を有してＭ２０７がプラセボより優れていることを示した。

【表３４】

表 34:痛みの消失

痛みの消失	プラセボ	3.8mg M207	p 値*
45 分時の痛みの消失	5.2%	17.1%	0.0175
60 分時の痛みの消失	10.4%	26.8%	0.0084
24 時間時の痛みの消失	39.0%	69.5%	0.0001
48 時間時の痛みの消失	39.0%	64.6%	0.0013

【０２６８】

全体として、１３人の対象（３．９％）のみが適用部位における痛みを報告し、３人以外の全ての対象において適用部位の痛みは穏やかであると報告された。最も頻繁に報告された有害事象は適用部位における紅斑であった（対象の１８．３％）。紅斑の全ての症例は消散した。さらに、Ｍ２０７処置群の５人（１．５％）の患者は、プラセボの０％に対して、めまいを報告した。

【０２６９】

臨床試験の結果からの追加のデータを以下の表に示す。

【表３５】

表 35:共主要評価項目:主要評価項目解析

mITT 集団(LOCF)	処置群			
2 時間時の痛みの消失	プラセボ (N=77)	1mg (N=79)	1.9mg (N=83)	3.8mg (N=82)
%(n/N)	14.3% (11/77)	30.4% (24/79)	27.7% (23/83)	41.5% (34/82)
プラセボからの差異		16.1%	13.4%	27.2%
P 値		0.0149	0.0351	0.0001
2 時間時の最も煩わしい他の症状の消失				
%(n/N)	42.9% (33/77)	57.0% (45/79)	53.0% (44/83)	68.3% (56/82)
プラセボからの差異		14.1%	10.2%	25.4%
P 値		0.0706	0.1694	0.0009

【０２７０】

上記の表３５において、３．８ｍｇ用量群は、ｐ値＜０．０５で両方の共主要評価項目を満たした。１．９ｍｇ用量群は、ｐ値＜０．０５で痛みの消失の評価項目を満たした。２時間時の最も煩わしい他の症状の消失の評価項目について、１．９ｍｇ用量群は０．０５以上のｐ値を有した。１ｍｇ用量群は、ｐ値＜０．０５で痛みの消失の評価項目を満たした。１ｍｇ用量群について、２時間時の最も煩わしい他の症状の消失の評価項目は、０．０５以上のｐ値を有した。

【表３６】

表 36:共主要評価項目:多重代入法

mITT 集団(LOCF)	処置群			
2 時間時の痛みの消失	プラセボ (N=77)	1mg (N=79)	1.9mg (N=83)	3.8mg (N=82)
平均%	14.7%	29.8%	29.4%	39.8%
プラセボからの差異		15.1%	14.7%	25.1%
P 値		0.0297	0.0344	0.0012
2 時間時の最も煩わしい他の症状の消失				
%(n/N)	42.6%	59.9%	56.5%	68.2%
プラセボからの差異		17.3%	13.9%	25.6%
P 値		0.0294	0.0755	0.0013

【０２７１】

上記の表３６は、共主要評価項目解析（ｍＩＴＴ　ＬＯＣＦ）に合致する。以下の表３５は、試験が成功であったかどうかを評価するために片頭痛について記載される複数の評価項目のそれぞれを試験するための固定された順序を提供する。３．８ｍｇ、１．９ｍｇ、および１．０ｍｇの用量について、処置の有効性を表３５における共主要および二次評

価項目について試験した。示されるように、順序４の試験におけるまたはその後の全ての評価項目は、ＭＣＰ方法論の下で有意でない。

【表３７】

表 37:CP2016-001:MCP 固定的逐次試験

試験順序	共主要/二次	有効性評価項目	用量	P 値	MCP の下での統計的有意性
1	共主要	2 時間時の痛みの消失	3.8mg	0.0001	あり
2	共主要	2 時間時の最も煩わしい他の症状の消失	3.8mg	0.0009	あり
3	共主要	2 時間時の痛みの消失	1.9mg	0.0351	あり
4	共主要	2 時間時の最も煩わしい他の症状の消失	1.9mg	0.1694	なし
5	二次	30 分時の痛みの緩和	3.8mg	0.1024	なし
6	二次	30 分時の痛みの緩和	1.9mg	0.8642	なし
7	二次	2 時間時の痛みの緩和	3.8mg	0.0013	なし
8	二次	2 時間時の痛みの緩和	1.9mg	0.1109	なし
9	共主要	2 時間時の痛みの消失	1.0mg	0.0149	なし
10	共主要	2 時間時の最も煩わしい他の症状の消失	1.0mg	0.0706	なし
11	二次	30 分時の痛みの緩和	1.0mg	0.7839	なし

【０２７２】

表３８～４６は、請求項の発明の一実施形態を用いた処置の臨床試験の結果を提供する。この実施形態では、表３６～４０に示すように、処置の１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、３時間、４時間、１２時間、２４時間、および４８時間後の時点における１ｍｇ、１．９ｍｇ、および３．８ｍｇの処置についての痛みの消失、痛みの緩和、光恐怖症の消失、音恐怖症の消失、および吐き気の消失を含む評価項目を表３５に記載されるように逐次的に評価した。表４１～４４に示すように、本研究者はまた、紫斑、浮腫、および紅斑のような有害事象についてパッチ除去後の皮膚の視覚的評価も行った。

【表３８】

表 38:痛みの消失

痛みの消失(mITT/LOCF)	処置群			
時点	プラセボ	1mg	1.9mg	3.8mg
15 分	0%	0%	0%	0%
30 分	2.6%	2.5%	3.6%	7.3%
45 分	5.2%	3.8%	13.3%	17.1%*
1 時間	10.4%	17.7%	20.5%	26.8%*
2 時間	14.3%	30.4%*	27.7%*	41.5%*
3 時間	26.0%	40.5%*	37.3%	51.2%*
4 時間	28.6%	45.6%*	47.0%*	54.9%*
12 時間	32.5%	54.4%*	53.0%*	62.2%*
24 時間	39.0%	59.5%*	61.4%*	69.5%*
48 時間	39.0%	63.3%*	66.3%*	64.6%*

*は、p 値<0.05 であるが MCP の下で有意でないことを指し示す。

【表３９】

表 39:痛みの緩和

痛みの緩和(mITT/LOCF)	処置群			
時点	プラセボ	1mg	1.9mg	3.8mg
15 分	14.3%	12.7%	16.9%	23.2%
30 分	33.8%	31.6%	32.5%	46.3%
45 分	45.5%	44.3%	45.8%	56.1%
1 時間	53.2%	46.8%	55.4%	68.3%*
2 時間	57.1%	65.8%	68.7%	80.5%*
3 時間	51.9%	75.9%*	66.3%	81.7%*
4 時間	51.9%	73.4%*	72.3%*	82.9%*
12 時間	48.1%	75.9%*	72.3%*	80.5%*
24 時間	46.8%	72.2%*	72.3%*	78.0%*
48 時間	41.6%	72.2%*	71.1%*	70.7%*

*は、p 値<0.05 であるが MCP の下で有意でないことを指し示す。

【表４０】

表 40:光恐怖症の消失

痛みの消失(mITT/LOCF)	処置群			
時点	プラセボ	1mg	1.9mg	3.8mg
15 分	9.1%	11.4%	9.6%	11.0%
30 分	22.1%	27.8%	24.1%	26.8%
45 分	24.7%	43.0%*	33.7%	41.5%*
1 時間	33.8%	48.1%*	44.6%	53.7%*
2 時間	41.6%	60.8%*	56.6%*	69.5%*
3 時間	44.2%	65.8%*	61.4%*	72.0%*
4 時間	45.5%	65.8%*	63.9%*	74.4%*
12 時間	42.9%	74.7%*	66.3%*	75.6%*
24 時間	42.9%	72.2%*	68.7%*	73.2%*
48 時間	40.3%	70.9%*	67.5%*	68.3%*

*は、p 値<0.05 であるが MCP の下で有意でないことを指し示す。

【表４１】

表 41:音恐怖症の消失

痛みの消失(mITT/LOCF)	処置群			
時点	プラセボ	1mg	1.9mg	3.8mg
15 分	14.3%	20.3%	15.7%	25.6%
30 分	35.1%	34.2%	28.9%	45.1%
45 分	37.7%	44.3%	43.4%	57.3%*
1 時間	46.8%	48.1%	57.8%	61.0%
2 時間	55.8%	58.2%	61.4%	69.5%
3 時間	54.5%	63.3%	71.1%*	73.2%*
4 時間	57.1%	69.6%	69.9%	74.4%*
12 時間	44.2%	73.4%*	68.7%*	78.0%*
24 時間	42.9%	69.6%*	68.7%*	76.8%*
48 時間	42.9%	72.2%*	68.7%*	70.7%*

*は、p 値<0.05 であるが MCP の下で有意でないことを指し示す。

【表４２】

表 42:吐き気の消失

吐き気の消失(mITT/LOCF)	処置群			
時点	プラセボ	1mg	1.9mg	3.8mg
15 分	36.4%	39.2%	41.0%	32.9%
30 分	59.7%	55.7%	49.4%	53.7%
45 分	63.6%	58.2%	66.3%	62.2%
1 時間	63.6%	68.4%	71.1%	76.8%
2 時間	63.6%	75.9%	74.7%	81.7%*
3 時間	58.4%	78.5%*	74.7%*	79.3%*
4 時間	54.5%	78.5%*	73.5%*	79.3%*
12 時間	45.5%	75.9%*	71.1%*	80.5%*
24 時間	44.2%	72.2%*	74.7%*	79.3%*
48 時間	41.6%	72.2%*	72.3%*	70.7%*

*は、p 値<0.05 であるが MCP の下で有意でないことを指し示す。

【表４３】

表 43:研究者:皮膚の視覚的評価:PRSPB

パッチ関連表在点状紫斑(PRSPB)	処置群			
	プラセボ (N=83)	1mg (N=78)	1.9mg (N=84)	3.8mg (N=83)
なし	82(98.8%)	73(93.6%)	72(85.7%)	74(89.2%)
<=25%の ZP パッチ適用部位は点状紫斑点を有する	1(1.2%)	5(6.4%)	9(10.7%)	4(4.8%)
>=26%～<50%の ZP パッチ適用部位は点状紫斑点を有する	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.4%)	2(2.4%)
>50%の ZP パッチ適用部位は点状紫斑点を有する	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	3(3.6%)

注記:研究者評価は試験の終わり;2～8 日目(1 日目の処置)に行われる

【表４４】

表 44:研究者:皮膚の視覚的評価:浮腫

浮腫	処置群			
	プラセボ (N=83)	1mg (N=78)	1.9mg (N=84)	3.8mg (N=83)
なし	83(100.0%)	77(98.7%)	81(96.4%)	82(98.8%)
わずかな浮腫	0(0.0%)	1(1.3%)	3(3.6%)	1(1.2%)
中等度の浮腫	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
重篤な浮腫	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

注記:研究者評価は 4 回目の通院;試験の終わりに行われる

【表４５】

表 45:研究者:皮膚の視覚的評価:紅斑

紅斑	処置群			
	プラセボ (N=83)	1mg (N=78)	1.9mg (N=84)	3.8mg (N=83)
なし	78(94.0%)	71(91.0%)	71(84.5%)	64(77.1%)
軽度の紅斑	5(6.0%)	7(9.0%)	10(11.9%)	16(19.3%)
充分に定義された紅斑	0(0.0%)	0(0.0%)	3(3.6%)	3(3.6%)
強度の紅斑	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

注記:研究者評価は 4 回目の通院;試験の終わりに行われる

【表４６】

表 46:一般の障害/投与障害 TEAE

系器官クラス/対象の基本語 N(%)	処置群			
	プラセボ	1mg	1.9mg	3.8mg
一般の障害および投与部位の状態	12 (14.5%)	23 (28.8%)	31 (35.6%)	38 (45.8%)
適用部位の紅斑	9(10.8%)	13(16.3%)	17(19.5%)	22(26.5%)
適用部位の紫斑	3(3.6%)	5(6.3%)	12(13.8%)	12(14.5%)
適用部位の痛み	1(1.2%)	2(2.5%)	2(2.3%)	8(9.6%)
適用部位の出血	0(0.0%)	3(3.8%)	5(5.7%)	4(4.8%)
適用部位の腫脹	3(3.6%)	1(1.3%)	3(3.4%)	2(2.4%)
適用部位の浮腫	0(0.0%)	1(1.3%)	3(3.4%)	2(2.4%)
適用部位の変色	1(1.2%)	1(1.3%)	1(1.1%)	1(1.2%)

注記:TEAE は１つより多くの活性剤処置対照において起こる

【０２７３】

表４７～５０および図２５～２８は、当該技術分野において現在使用されている処置の公開された結果に対する請求項の発明の一実施形態の有効性を実証する。請求項の発明までの技術水準は、経鼻処置および標準および経口溶解錠剤を含んでいた。

【表４７】

表 47:痛みの消失　ゾルミトリプタン

ゾルミトリプタンの比較、痛みの消失の%					
剤形	用量	1時間	2時間	4時間	参考文献
M207 パッチ	3.8mg	26.8%	41.5%	54.9%	
M207 パッチ	1.9mg	20.5%	27.7%	47.0%	
M207 パッチ	1.0mg	17.7%	30.4%	45.6%	
経鼻	2.5mg	10.6%	21.0%	38.4%	Charlesworth et al、2003
錠剤	2.5mg	10.4%	35.6%		Pascual et al、2000
錠剤	5mg	10.0%	39.0%		Dahlof et al 1998
錠剤	10mg	9.0%	39.0%		Dahlof et al 1998
ODT	2.5mg	7.8%	27.0%	37.0%	Dowson et al、2002
錠剤	5mg	7.8%	29.3%	54.6%	Geraud et al、2000
錠剤	2.5mg	5.7%	26.3%		Steiner et al、2003

【表４８】

表 48:痛みの緩和　ゾルミトリプタン

ゾルミトリプタンの比較、痛みの緩和の%					
剤形	用量	1時間	2時間	4時間	参考文献
M207 パッチ	3.8mg	68.3%	80.5%	82.9%	
M207 パッチ	1.9mg	55.4%	68.7%	72.3%	
M207 パッチ	1.0mg	46.8%	65.8%	73.4%	
ODT	2.5mg	45.0%	63.0%		Dowson et al、2002
錠剤	5mg	44.0%	66.0%		Dahlof et al 1998
経鼻	2.5mg	40.2%	55.4%	63.4%	Charlesworth et al、2003
錠剤	10mg	40.0%	71.0%		Dahlof et al 1998
錠剤	2.5mg	35.3%	66.8%		Pascual et al、2000
錠剤	5mg	34.2%	58.7%	80.5%	Geraud et al、2000
錠剤	2.5mg	25.1%	59.6%	25.1%	Steiner et al、2003

【表４９】

表 49:痛みの消失　トリプタン

他のトリプタンとの比較、痛みの消失の%						
薬剤	剤形	用量	1時間	2時間	4時間	参考文献
ゾルミトリプタン	ZSANパッチ	3.8mg	26.8%	41.5%	54.9%	
ゾルミトリプタン	ZSANパッチ	1.9mg	20.5%	27.7%	47.0%	
ゾルミトリプタン	ZSANパッチ	1.0mg	17.7%	30.4%	45.6%	
リザトリプタン	ウェーハ	10mg	13.0%	42.2%		Ahrens et al、1999
ゾルミトリプタン	経鼻	2.5mg	10.6%	21.0%	38.4%	Charlesworth et al、2003
リザトリプタン	錠剤	10mg	10.4%	40.3%		Tfelt-Hansen et al、1998
エレトリプタン	錠剤	80mg	10.0%	27.0%	49.0%	Sheftell et al 2003
ゾルミトリプタン	ODT	2.5mg	7.8%	27.0%	37.0%	Dowson et al、2002
ゾルミトリプタン	錠剤	5mg	7.8%	29.3%	54.6%	Geraud et al、2000
スマトリプタン	錠剤	100mg	7.8%	32.8%		Tfelt-Hansen et al、1998
リザトリプタン	ウェーハ	5mg	7.7%	34.8%		Ahrens et al、1999
ナラトリプタン	錠剤	2.5mg	3.3%	20.7%		Bomhof et al、1999

【表５０】

表 50:痛みの緩和　トリプタン

他のトリプタンとの比較、痛みの緩和の%						
薬剤	剤形	用量	1時間	2時間	4時間	参考文献
ゾルミトリプタン	ZSANパッチ	3.8mg	68.3%	80.5%	82.9%	
ゾルミトリプタン	ZSANパッチ	1.9mg	55.4%	68.7%	72.3%	
ゾルミトリプタン	ZSANパッチ	1.0mg	46.8%	65.8%	73.4%	
ゾルミトリプタン	ODT	2.5mg	45.0%	63.0%		Dowson et al、2002
リザトリプタン	ウェーハ	10mg	44.9%	74.1%		Ahrens et al、1999
ゾルミトリプタン	経鼻	2.5mg	40.2%	55.4%	63.4%	Charlesworth et al、2003
リザトリプタン	ウェーハ	5mg	39.8%	58.6%		Ahrens et al、1999
リザトリプタン	錠剤	10mg	36.6%	67.0%		Tfelt-Hansen et al、1998
ゾルミトリプタン	錠剤	5mg	34.2%	58.7%	80.5%	Geraud et al、2000
エレトリプタン	錠剤	80mg	32.0%	59.0%	79.0%	Sheftell et al 2003
スマトリプタン	錠剤	100mg	27.9%	61.8%		Tfelt-Hansen et al、1998
ナラトリプタン	錠剤	2.5mg	27.7%	48.4%		Bomhof et al、1999

【０２７４】

上記される本発明の実施形態は単に例示的であることを意図しており、多数の変形および改良が当業者に明らかとなる。全てのそのような変形および改良は、任意の添付の請求項において定義される本発明の範囲内であることが意図される。

【図面】

【図１】

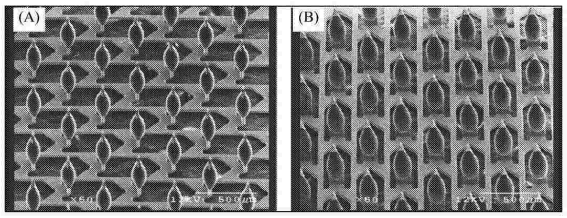


図１（Ａ）～（Ｂ）

【図２】

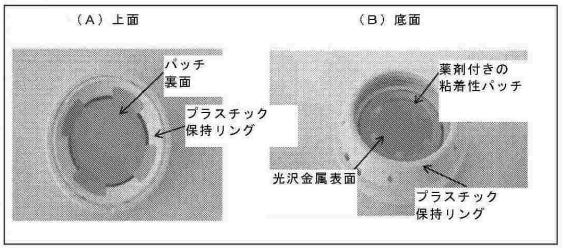


図２（Ａ）～（Ｂ）

【図３】

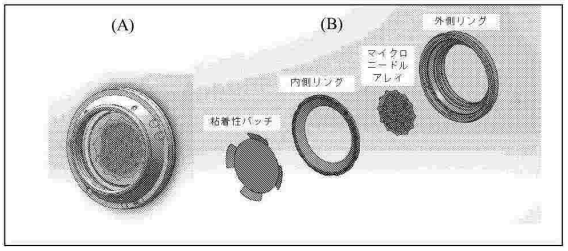


図３（Ａ）～（Ｂ）

【図４】

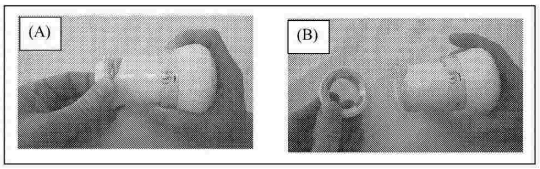


図４（Ａ）～（Ｂ）

【図５】

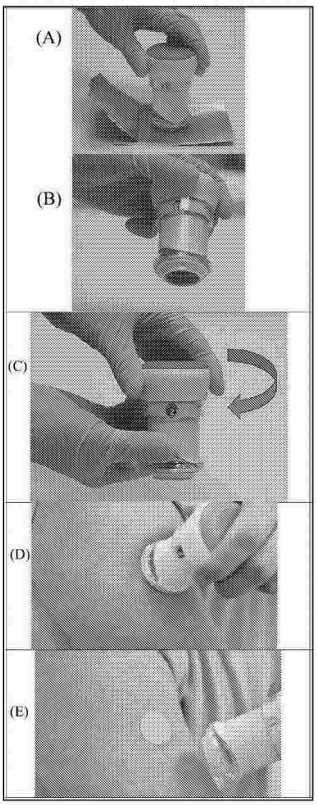


図５（Ａ）～（Ｅ）

【図６】

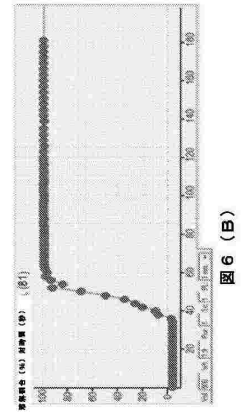


図６（Ｂ）

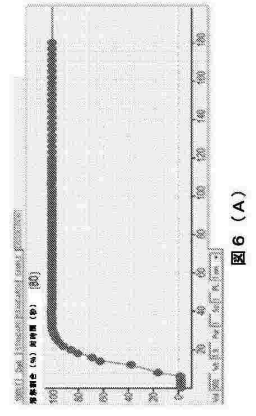


図６（Ａ）

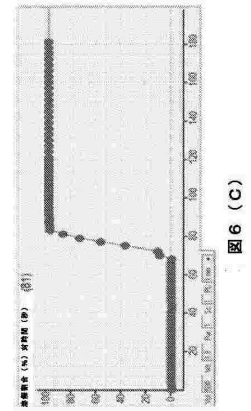


図６（Ｃ）

【図７】

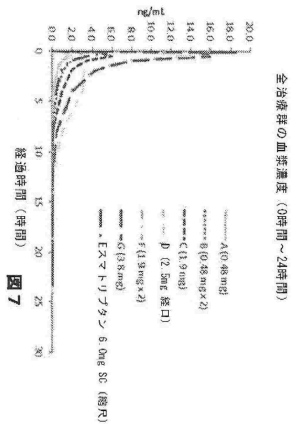


図７

【図８】

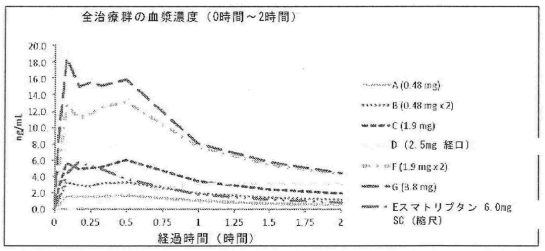


図８

【図９】

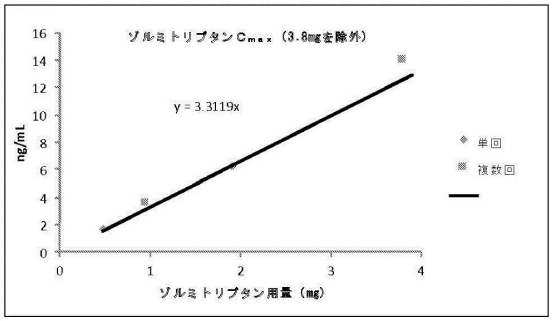


図９

【図１０】

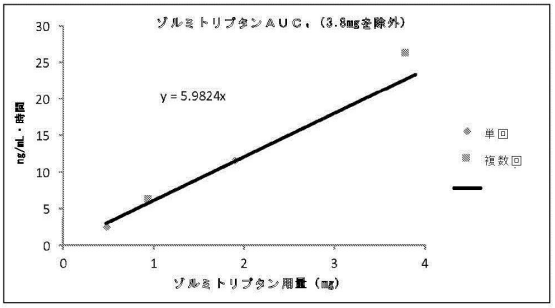


図１０

【図１１】

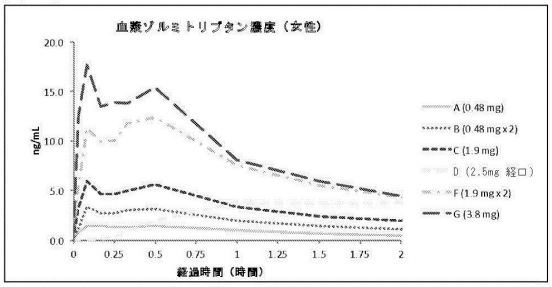


図１１

【図１２】

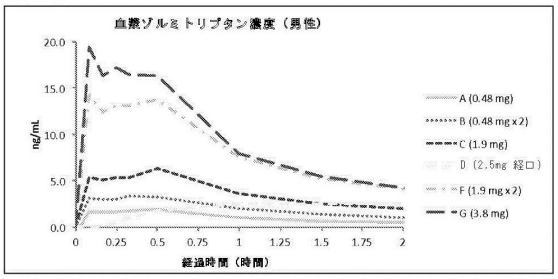


図１２

【図１３】

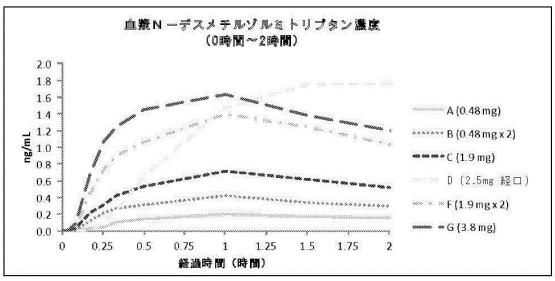


図１３

【図１４】

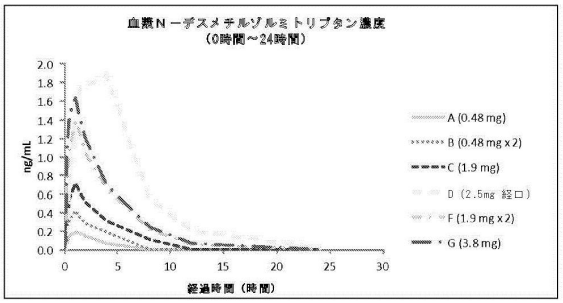


図１４

【図１５】

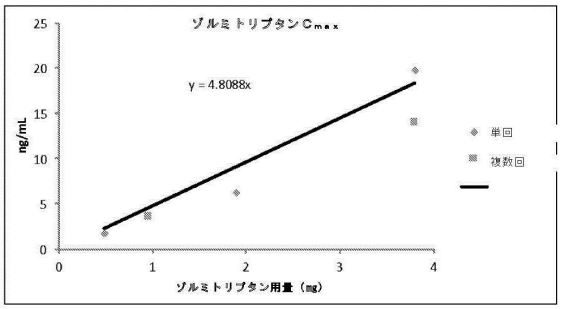


図１５

【図１６】

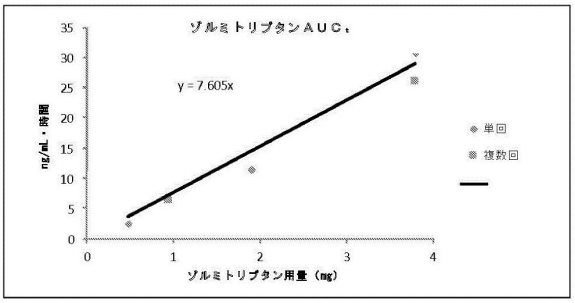


図１６

【図１７】

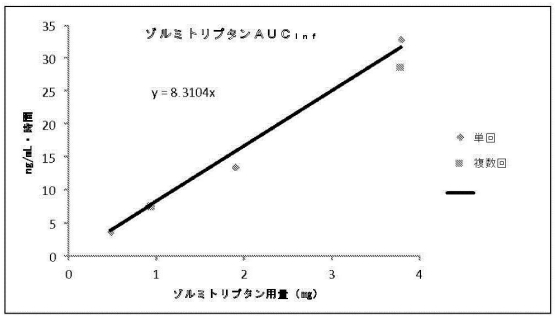


図１７

【図１８】

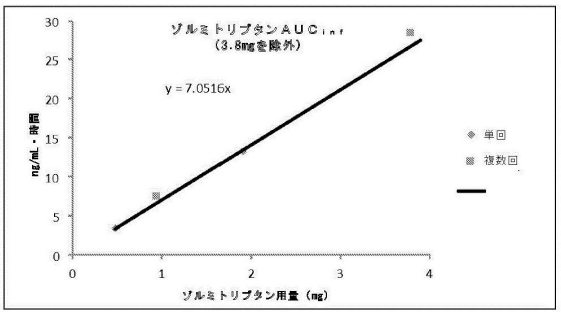


図１８

【図１９】

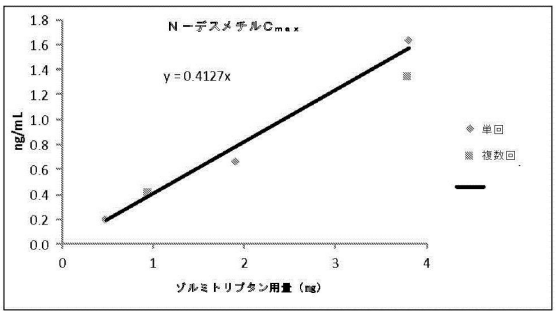


図１９

【図２０】

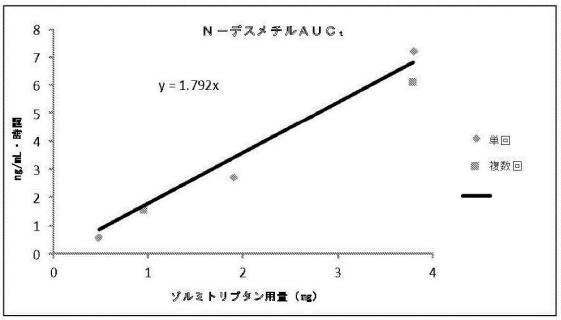


図２０

【図２１】

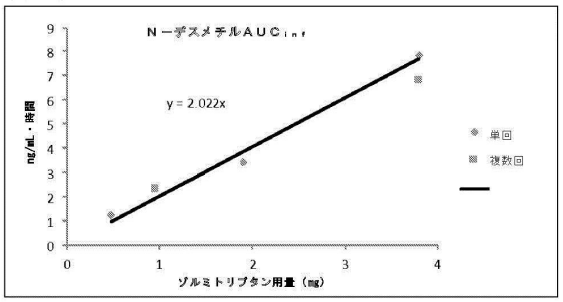


図２１

【図２２】

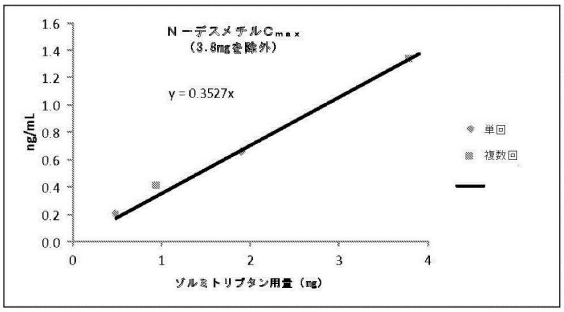


図２２

【図２３】

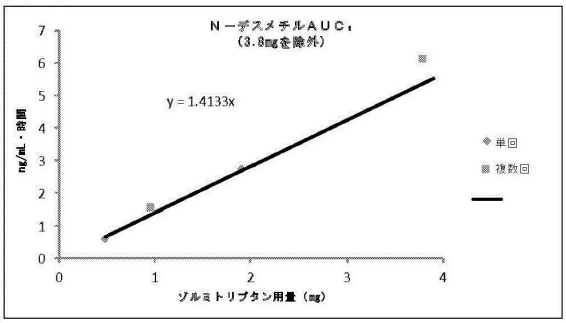


図２３

【図２４】

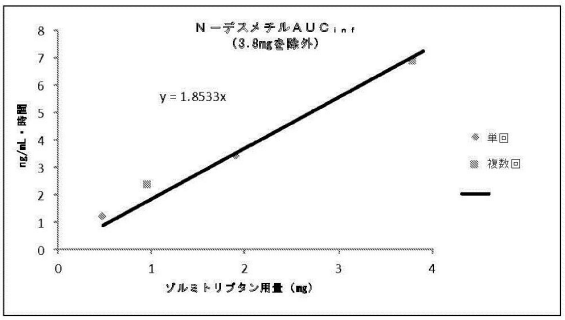


図２４

【図２５】

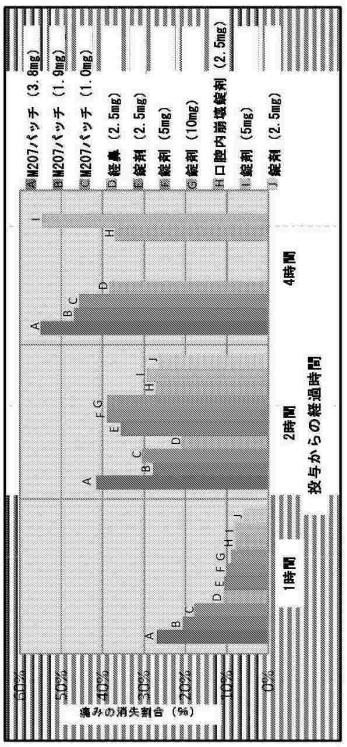


図２５

【図２６】

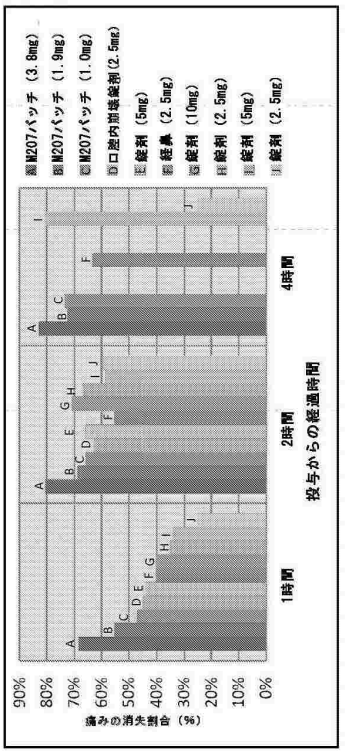


図２６

【図２７】

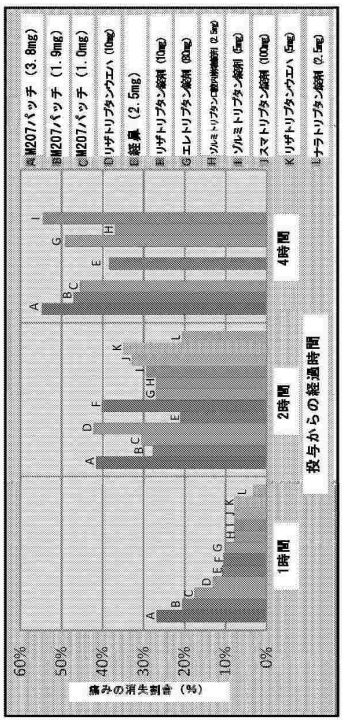


図２７

【図２８】

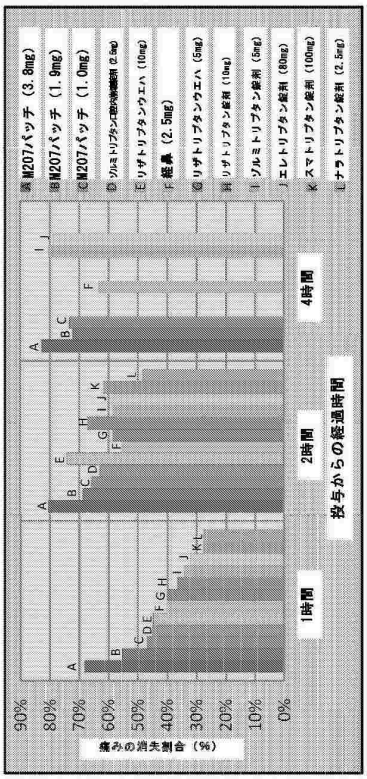


図２８

【図２９】

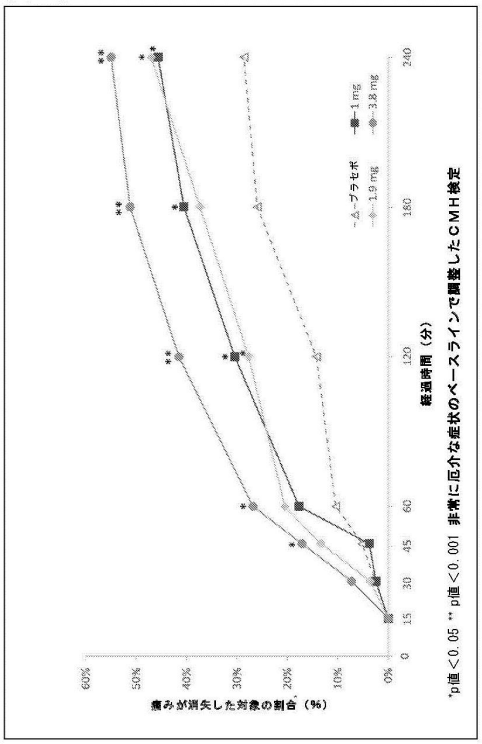


図２９

【図３０】

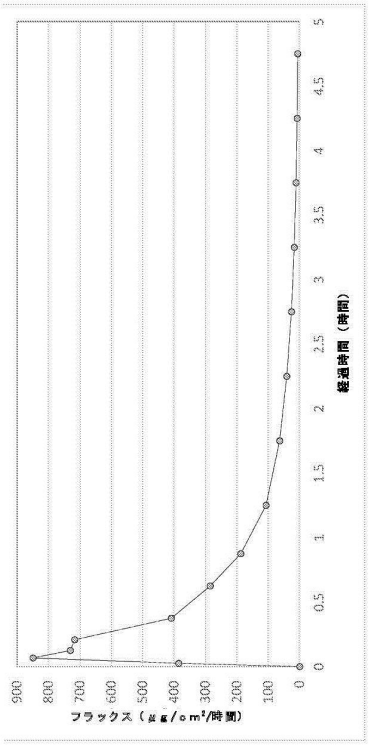


図３０

【図３１】

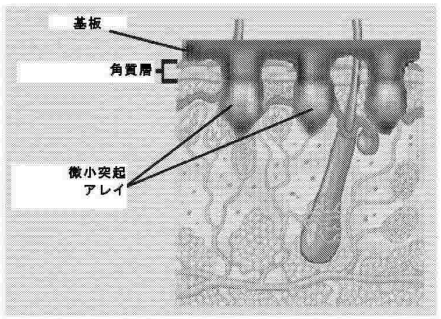


図３１

【図３２】

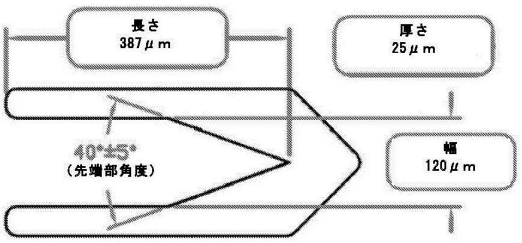


図３２

フロントページの続き

トのアドレス：ｈｔｔｐ：／／ｉｒ．ｚｏｓａｎｏｐｈａｒｍａ．ｃｏｍ／ｒｅｌｅａｓｅｄｅｔａｉｌ．ｃｆｍ？ＲｅｌｅａｓｅＩＤ＝１０２９８６１ ３．証明書（Ｃ） ウェブサイトの掲載日：２０１７年6月１６日 ウェブサイトのアドレス：ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｚｏｓａｎｏｐｈａｒｍａ．ｃｏｍ／ｆｉｌｅ．ｃｆｍ／１８／ｄｏｃｓ／ＡＤＡＭ＿Ｚｏｌｍｉｔｒｉｐｔａｎ＿０６．１６．１７．ｐｄｆ ４．証明書（Ｃ’） 開催日：２０１７年6月１０日 学会名：第５９回 アニュアル サイエンティフィック ミーティング オブ ザ アメリカン ヘッドエイク ソサイエティ ５．証明書（Ｄ） ウェブサイトの掲載日：２０１７年6月２６日 ウェブサイトのアドレス：ｈｔｔｐ：／／ｉｒ．ｚｏｓａｎｏｐｈａｒｍａ．ｃｏｍ／ｒｅｌｅａｓｅｄｅｔａｉｌ．ｃｆｍ？ＲｅｌｅａｓｅＩＤ＝１０３１２８４ ６．証明書（Ｅ） ウェブサイトの掲載日：２０１７年7月３１日 ウェブサイトのアドレス：ｈｔｔｐ：／／ｉｒ．ｚｏｓａｎｏｐｈａｒｍａ．ｃｏｍ／ｎｅｗｓ－ｒｅｌｅａｓｅｓ／ｎｅｗｓ－ｒｅｌｅａｓｅ－ｄｅｔａｉｌｓ／ｚｏｓａｎｏ－ａｎｎｏｕｎｃｅｓ－ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ－ｐｏｓｉｔｉｖｅ－ｐｈａｓｅ－１－ｄａｔａ－ｚｏｌｍｉｔｒｉｐｔａｎ？ＲｅｌｅａｓｅＩＤ＝１０３５０９８ ７．証明書（Ｆ） 発行日：２０１７年7月２５日 刊行物の情報：ペイン マネージメント，第７巻，第６号，第５５９～５６７頁 発行者名：フューチャー メディシン リミテッド

リート １０６

(72)発明者 アオ，イー

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４３０６ パロ アルト，ペナ コート ５７０

審査官 今村 明子

(56)参考文献 特開２０１３－１７７３７６（ＪＰ，Ａ）

国際公開第２００８／１１５５８６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

Ａ６１Ｋ

Ａ６１Ｐ

ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）