(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-512069
(P2024-512069A)
(43)公表日　令和6年3月18日(2024.3.18)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/422 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/422	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10	

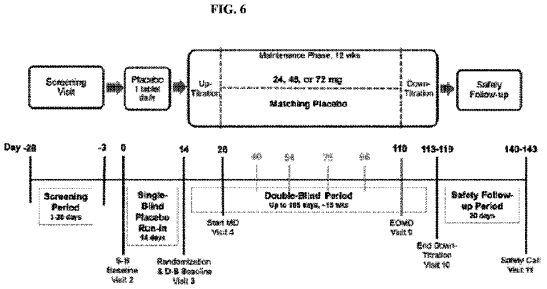
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全98頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-558740(P2023-558740)
(86)(22)出願日　令和4年3月24日(2022.3.24)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月15日(2023.11.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/021738
(87)国際公開番号　WO2022/204399
(87)国際公開日　令和4年9月29日(2022.9.29)
(31)優先権主張番号　63/165,938
(32)優先日　令和3年3月25日(2021.3.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/306,377
(32)優先日　令和4年2月3日(2022.2.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　522156210
マップライト セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４０６３ レッド ウッド シティ チェサピーク ドライブ ８００
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　ウッド，マイケル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ゾルミトリプタンを含む医薬組成物

(57)【要約】
本明細書には、ゾルミトリプタンを含む経口組成物、及び例えば、自閉症スペクトラム障害の症状の治療、及び認知症のある患者の攻撃性の治療のためのその使用方法が提供される。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
自閉症スペクトラム障害の症状の治療用経口組成物であって、前記組成物が約７．５ｍｇ～約９０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含み、前記組成物の経口投与により、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が少なくとも８時間の間提供される、組成物。
【請求項２】
約１０ｍｇ～約３０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
即放性部分と徐放性部分とを含む、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項４】
前記即放性部分が前記組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約２０％～４０％を含有する、請求項３に記載の組成物。
【請求項５】
前記徐放性部分が前記組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約６０％～８０％を含有する、請求項３又は４に記載の組成物。
【請求項６】
前記即放性部分が前記組成物中の総ゾルミトリプタンの約２５％を含有し、前記徐放性部分が前記組成物中の総ゾルミトリプタンの約７５％を含有する、請求項３～５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
前記即放性部分が約１ｍｇ～約１０ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項３～６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
前記即放性部分が約３ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
前記即放性部分が約６ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項７に記載の組成物。
【請求項１０】
前記徐放性部分が約５ｍｇ～約２５ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項３～９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記徐放性部分が９ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１２】
前記徐放性部分が約１８ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１３】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後約３ｎｇ／ｍＬ～約３０ｎｇ／ｍＬのC_{max}が提供される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１４】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後少なくとも約１０ｎｇ／ｍＬの血漿濃度が少なくとも８時間提供される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１５】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１６】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１７】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$が提供される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１８】
前記組成物の経口投与　前記組成物の単回投与後約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$、請求項１～１５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１９】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１２時間の間提供される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２０】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１８時間の間提供される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２１】
前記組成物の経口投与　前記組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約２４時間の間、請求項１～２０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２２】
多粒子製剤である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２３】
前記徐放性部分が、徐放性コーティングでコートされた薬物含有粒子を含む、請求項３～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２４】
胃内保持性（gastrorentive）錠剤である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２５】
前記徐放性部分が胃内保持性（gastrorentive）層である、請求項３～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２６】
前記胃内保持性層が水膨潤性ポリマーを含む、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記水膨潤性ポリマーが、ポリアルキレンオキシド類、セルロースポリマー及びその誘導体、多糖類及びその誘導体、キトサン、ポリ（ビニルアルコール）、キサンタンガム、無水マレイン酸コポリマー、ポリ（ビニルピロリドン）、デンプン及びデンプン系ポリマー；マルトデキストリン、ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）、ポリ（エチレンイミン）、ポリウレタン、ヒドロゲル類、架橋ポリアクリル酸、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２８】
前記水膨潤性ポリマーが、高分子量ポリエチレンオキシド、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及び微結晶性セルロースからなる群から選択される、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２９】
前記水膨潤性ポリマーがポリエチレンオキシドである、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
約３５～５５重量％のポリエチレンオキシドを含む、請求項２６～２９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３１】
経口投与後少なくとも２時間胃内に保持される、請求項２４～３０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３２】

経口投与後少なくとも８時間胃内に保持される、請求項２４～３１のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項３３】

修飾された放出プロファイルを提供する自閉症スペクトラム障害の症状の治療用のゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩の経口組成物であって、

前記組成物が、米国薬局方装置ＩＩ（パドル法、５０ｒｐｍ）を使用して９００ｍＬの０．１Ｎ　ＨＣｌ中３７℃で溶解試験を行ったとき、実質的に以下のパターンに対応するゾルミトリプタン放出プロファイルを呈する：

総ゾルミトリプタンの約２０％～４０％が約１５分後に放出され；

４時間後に総ゾルミトリプタンの約４０％～７５％が放出され；及び

８時間後に総ゾルミトリプタンの約７５％～９０％が放出される、組成物。

【請求項３４】

総ゾルミトリプタンの約８５％が９～１０時間以内に放出される、請求項３３に記載の組成物。

【請求項３５】

約１０ｍｇ～約３０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項３３又は３４に記載の組成物。

【請求項３６】

即放性部分及び徐放性部分を含む、請求項３３～３５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項３７】

前記即放性部分が前記組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約２０％～４０％を含有する、請求項３６に記載の組成物。

【請求項３８】

前記徐放性部分が前記組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約６０％～８０％を含有する、請求項３６又は３７に記載の組成物。

【請求項３９】

前記即放性部分が約１ｍｇ～約１０ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項３６～３８のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４０】

前記徐放性部分が約５ｍｇ～約２５ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項３６～３９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４１】

前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後約３ｎｇ／ｍＬ～約３０ｎｇ／ｍＬのC_{max}が提供される、請求項３３～４０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４２】

前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供される、請求項３３～４０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４３】

胃内保持性錠剤である、請求項３３～４２のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４４】

前記徐放性部分が胃内保持性（gastrorentive）層である、請求項３３～４３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４５】

前記胃内保持性層が水膨潤性ポリマーを含む、請求項４４に記載の組成物。

【請求項４６】

前記水膨潤性ポリマーが、ポリアルキレンオキシド類、セルロースポリマー及びその誘導体、多糖類及びその誘導体、キトサン、ポリ（ビニルアルコール）、キサンタンガム、無水マレイン酸コポリマー、ポリ（ビニルピロリドン）、デンプン及びデンプン系ポリマー；マルトデキストリン、ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）、ポリ（エチレンイミ

ン）、ポリウレタン、ヒドロゲル類、架橋ポリアクリル酸、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項４５に記載の組成物。
【請求項４７】
前記水膨潤性ポリマーが、高分子量ポリエチレンオキシド、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及び微結晶性セルロースからなる群から選択される、請求項４５に記載の組成物。
【請求項４８】
前記水膨潤性ポリマーがポリエチレンオキシドである、請求項４５に記載の組成物。
【請求項４９】
約３５～５５重量％のポリエチレンオキシドを含む、請求項４６～４８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５０】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１２時間の間提供される、請求項３３～４９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５１】
多粒子製剤である、請求項３３～４２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５２】
前記徐放性部分が、徐放性コーティングでコートされた薬物含有粒子を含む、請求項３３～４２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５３】
自閉症スペクトラム障害の症状の治療用組成物であって、前記組成物がゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含み、前記組成物の経口投与により、約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供されて、自閉症スペクトラム障害の症状が治療される、組成物。
【請求項５４】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１１０ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供される、請求項５３に記載の組成物。
【請求項５５】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０ｎｇ・ｈ／ｍＬの$AUC_{0-24h,ss}$が提供される、請求項５３に記載の組成物。
【請求項５６】
前記組成物の経口投与により、前記組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１２時間の間提供される、請求項５３～５５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５７】
自閉症スペクトラム障害の症状を治療する方法であって、請求項１～５６のいずれか一項に記載の組成物の医薬組成物をそれを必要としている患者に経口投与することを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
［００１］ 本願は、２０２２年２月３日に出願された米国仮特許出願第６３／３０６，３７７号、及び２０２１年３月２５日に出願された米国仮特許出願第６３／１６５，９３８号に対する優先権を主張するものであり、これらの開示はあらゆる目的から本明細書によって全体として参照により援用される。
【０００２】
本開示の分野

［００２］　本開示は、ゾルミトリプタンの医薬組成物及びその使用に関する。

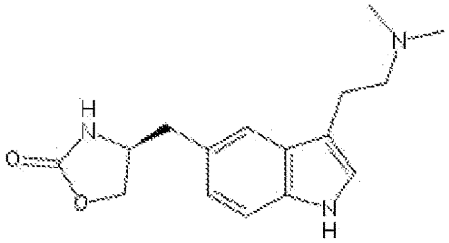
【背景技術】

【０００３】

本開示の背景

［００３］　ゾルミトリプタンは、頭蓋内動脈に発現するセロトニン（５－ＨＴ）１Ｂ受容体並びに髄膜の末梢三叉神経感覚神経終末及び脳幹感覚核の中枢終末に位置する５－ＨＴ１Ｄ受容体を分子標的とするトリプタンである。ゾルミトリプタンの化学名は、（４Ｓ）－４－［［３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－５－イル］メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オンであり、その構造式は以下に示す。

【化１】



【０００４】

［００４］　ゾルミトリプタンは、米国及び他の市場では、片頭痛などの頭痛の治療用にＺＯＭＩＧ（登録商標）として販売されている。

【０００５】

［００５］　ゾルミトリプタンは、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）に関連する症状の治療に使用することができる。ＡＳＤ患者は、感覚処理異常を呈することがよく見られ、食品又は医薬品の色、味、臭い、及び／又は質感に嫌悪感を示し得る。従って、ＡＳＤ患者の服薬アドヒアランスを維持することは、難題となり得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

［００６］　このように、１日１回、１日２回、又は１日３回投与したときに治療有効性を提供するゾルミトリプタンの医薬組成物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本開示の概要

一態様において、本開示は、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、１日１回又は１日２回を基本として投与したときに治療上有効な血漿ゾルミトリプタンレベルを提供する医薬組成物を提供する。

【０００８】

［００８］　一部の実施形態において、本組成物は、ゾルミトリプタンを約７．５ｍｇ～約１５０ｍｇの量で含む。一部の実施形態において、本組成物は、ゾルミトリプタンを約６０ｍｇ～約１２０ｍｇの量で含む。一部の実施形態において、本医薬組成物は、約７．５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、又は約１５０ｍｇのゾルミトリプタンを含む。

【０００９】

［００９］　一部の実施形態において、本開示は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用組成物であって、約７．５ｍｇ～約１５０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供し、ここで本組成物の投与により、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が少なくとも約１２時間の間提供される。

【００１０】
［010］ 一部の実施形態において、本開示は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用組成物であって、ゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供し、ここで本組成物の経口投与により、約１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h,ss}$が約１２～２４時間の間にわたって提供されて、自閉症スペクトラム障害の症状が治療される。
【００１１】
［011］ 一部の実施形態において、本開示は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用組成物であって、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供し、ここで組成物の注射により、約１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h,ss}$が約１日～約１ヵ月の間にわたって提供されて、自閉症スペクトラム障害の症状が治療される。
【００１２】
［012］ 一部の実施形態において、本開示は、自閉症スペクトラム障害の症状を治療する方法であって、医薬組成物をそれを必要としている患者に投与することを含む方法を提供し、ここで医薬組成物は、約２ｍｇ～約１５０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含み、ここでこの投与により、治療上有効な血漿濃度が少なくとも約１２時間の間提供される。
【００１３】
［013］ 一部の実施形態において、本開示は、認知症のある患者（例えば、アルツハイマー病患者）の攻撃性の治療用組成物であって、約７．５ｍｇ～約１５０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供し、ここでこの組成物の投与により、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が少なくとも約１２時間の間提供される。
【００１４】
［014］ 一部の実施形態において、本開示は、認知症のある患者（例えば、アルツハイマー病患者）の攻撃性の治療用組成物であって、ゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供し、ここで組成物の経口投与により、約１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h,ss}$が約１２～２４時間の間にわたって提供されて、自閉症スペクトラム障害の症状が治療される。
【００１５】
［015］ 一部の実施形態において、本開示は、認知症のある患者（例えば、アルツハイマー病患者）の攻撃性の治療用組成物であって、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩含む組成物を提供し、ここで組成物の注射により、約１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h,ss}$が約１日～約１ヵ月の間にわたって提供されて、自閉症スペクトラム障害の症状が治療される。
【００１６】
［016］ 一部の実施形態において、本開示は、認知症のある患者（例えば、アルツハイマー病患者）の攻撃性を治療する方法であって、医薬組成物をそれを必要としている患者に投与することを含む方法を提供し、ここで医薬組成物は、約２ｍｇ～約１５０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含み、ここでこの投与により、治療上有効な血漿濃度が少なくとも約１２時間の間提供される。
【図面の簡単な説明】
【００１７】
図面の簡単な説明
【図１】[017]居住者ＣＤ－１マウスを媒体対照、１０ｍｇ／ｋｇゾルミトリプタン又は０．０３ｍｇ／ｋｇリスペリドンで治療したクロスオーバー居住者－侵入者（ＲＩ）試験からの成体雄ＣＤ－１マウスの攻撃時間（秒）を示す。攻撃時間はクロスオーバーデザインとして５分間にわたって測定した。データは平均値±平均値の標準誤差として表す。
【図２】[018]媒体対照又は１０ｍｇ／ｋｇゾルミトリプタンで治療したマウスにおける

バルプロ酸（ＶＰＡ）誘発性自閉症スペクトラム障害ｃ５７／Ｂｌ６マウスモデルにおける社会性指数を示す。
【図３】[019]５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、及び３０ｍｇ用量をヒト対象に経口投与した後のゾルミトリプタン及びその代謝産物Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン（ＮＤＭＺ）の平均ＣＳＦレベルを示す。
【図４】[020]徐放性錠剤（１５ｍｇ　ＥＲゾルミトリプタン）及び即放性／徐放性２５ｍｇ（１０ｍｇ　ＩＲゾルミトリプタン／１５ｍｇ　ＥＲゾルミトリプタン）二層錠剤のゾルミトリプタン溶解プロファイルを示す。
【図５】[021]１２ｍｇ（３ｍｇ　ＩＲ／９ｍｇ　ＥＲ）及び２４ｍｇ（６ｍｇ　ＩＲ／１８ｍｇ　ＥＲ）ゾルミトリプタン即放性／徐放性経口二層錠剤のゾルミトリプタン溶解プロファイルを示す（ｎ＝６）
【図６】[022]実施例１０に記載する研究の研究デザイン概略図を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
定義
[023] 用語「約」は、数値の直前に置かれているとき、ある範囲（例えば、その値から±１０％）を意味する。例えば、本開示の文脈上特に指示されない限り、又はかかる解釈と矛盾しない限り、「約５０」は４５～５５を意味することができ、「約２５，０００」は２２，５００～２７，５００を意味することができる等である。例えば「約４９、約５０、約５５、……」などの数値のリスト中、「約５０」は、前後の値の間の１つ又は複数の間隔の半分未満にまで及ぶ範囲、例えば、５０．５より大きく５２．５より小さい範囲を意味する。更に、語句「約（ある値）より小さい」又は「約（ある値）より大きい」とは、本明細書に提供される用語「約」の定義に鑑みて理解されなければならない。同様に、用語「約」は、一続きの数値又は値の範囲の前に置かれているとき（例えば、「約１０、２０、３０」又は「約１０～３０」）、その一続きの中にある全ての値、又はその範囲の端点のそれぞれに言及する。
【００１９】
[024] 本開示全体を通じて、様々な特許、特許出願及び刊行物が参照される。これらの特許、特許出願及び刊行物の開示は、本開示の日付現在で当業者に公知のとおりの技術水準をより十全に説明するため、その全体があらゆる目的から本開示に参照により援用される。引用される特許、特許出願及び刊行物と本開示との間に矛盾がある場合には、本開示が優先するものとする。
【００２０】
[025] 便宜上、本明細書、例及び特許請求の範囲において用いられる特定の用語をここに集める。特に定義されない限り、本開示で使用される科学技術用語は全て、本開示が属する技術分野の当業者が一般的に理解するのと同じ意味を有する。
【００２１】
[026] 用語「投与する」、「投与すること」又は「投与」は、本明細書で使用されるとき、化合物又はその化合物の薬学的に許容可能な塩若しくはエステル、又は化合物又はその化合物の薬学的に許容可能な塩若しくはエステルを含む組成物を患者に直接投与することのいずれかを指す。
【００２２】
[027] 用語「担体」は、本明細書で使用されるとき、担体、賦形剤、及び希釈剤を包含し、つまり、薬学的作用物質を担持し、又はそれをある一つの臓器、又は身体の一部位から別の臓器又は身体の一部位へと輸送することに関わる液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又は封入材料など、材料、組成物又は媒体を意味する。
【００２３】
[028] 用語「障害」は、本開示では、特に指示されない限り、用語の疾患、病態、又は病気を意味して使用され、且つそれと同義的に使用される。
【００２４】

[029] 用語「有効量」及び「治療有効量」は、本開示では同義的に使用され、化合物、又はその塩、溶媒和物若しくはエステルが、患者への投与時に、意図した結果を達成することが可能な量を指す。例えば、一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの有効量とは、患者のＡＳＤの少なくとも１つの症状を低減するのに必要となる量である。「有効量」又は「治療有効量」を含む実際の量は、限定はされないが、障害の重症度、患者のサイズ及び健康、並びに投与経路を含め、幾つもの条件に応じて変わることになる。熟練した医師は、医学分野で公知の方法を用いて適切な量を容易に決定することができる。

【００２５】

[030] 語句「薬学的に許容可能」は、本明細書で使用されるとき、妥当な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適な、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症のない、妥当なリスク対効果比に見合った化合物、材料、組成物、及び／又は投薬形態を指す。

【００２６】

[031] 用語「塩」は、本明細書で使用されるとき、遊離塩基の付加塩の形成に一般的に使用される薬学的に許容可能な塩を包含する。塩がどのような性質かは、それが薬学的に許容可能であるならば、決定的に重要というわけではない。用語「塩」にはまた、水和物など、付加塩の溶媒和物、並びに付加塩の多型も含まれる。好適な薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸から、又は有機酸から調製することができる。

【００２７】

[032] 用語「薬学的に許容可能な塩」には、塩基として機能する活性化合物を無機酸又は有機酸と反応させて、塩、例えば、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、２，２－ジクロロ酢酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、２－オキソグルタル酸、４－アセトアミド安息香酸、４－アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸（Ｌ）、アスパラギン酸（Ｌ）、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウ酸（＋）、樟脳－１０－スルホン酸（＋）、カプリン酸（デカン酸）、カプロン酸（ヘキサン酸）、カプリル酸（オクタン酸）、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸（Ｄ）、グルコン酸（Ｄ）、グルクロン酸（Ｄ）、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、乳酸（ＤＬ）、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、（－Ｌ）マロン酸、マンデル酸（ＤＬ）、メタンスルホン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸（－Ｌ）、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸（＋Ｌ）、チオシアン酸、トルエンスルホン酸（ｐ）、及びウンデシレン酸の塩を形成することによって得られるものが含まれる。当業者は、幾つもの公知の方法のいずれかで化合物を適切な無機酸又は有機酸と反応させることによって酸付加塩を調製し得ることを更に認識するであろう。

【００２８】

[033] 用語「治療すること」は、本明細書で患者に関連して使用されるとき、患者の障害の少なくとも１つの症状を改善することを指す。治療することは、障害を改善すること、又は少なくとも部分的に良くなるようにすることであり得る。

【００２９】

[034] 用語「治療効果」は、本明細書で使用されるとき、本方法及び／又は本組成物によって提供される所望の又は有益な効果を指す。例えば、一部の実施形態において、自閉症スペクトラム障害の治療方法は、本方法が患者のＡＳＤの少なくとも１つの症状を改善するとき（例えば、ＡＳＤに関連する被刺激性の改善又は社会性の増加）、治療効果を提供する。一部の実施形態において、認知症患者（例えば、アルツハイマー病患者）の攻撃性の治療方法は、本方法が患者における患者の攻撃性の少なくとも１つの症状を改善するとき、治療効果を提供する。

【００３０】

本開示の詳細な説明

[035] 本開示は、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、本医薬組成物は、１日１回、１日２回、又は１日３回を基本として投与したときに治療上有効な血漿レベルを提供する。一部の実施形態において、本医薬組成物は、基準収載製剤（ZOMIG（登録商標））と同様の治療有効性を実現するが、改善された安全性プロファイルを有する。

【００３１】

ゾルミトリプタン

[036] 本方法で用いられるとおりのゾルミトリプタンは、ゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な担体と共に組み合わせることにより、医薬組成物の一部を形成し得る。加えて、本組成物は、補助剤、賦形剤、希釈剤、放出修飾剤及び安定剤からなる群から選択される添加剤を含み得る。

【００３２】

[037] ゾルミトリプタンは、トリプタンの一種である。トリプタンは、セロトニン受容体サブタイプ選択的薬物クラスに属する。トリプタンは、セロトニン（５－ＨＴ）系に属する５－ＨＴ$_{1B}$、５－ＨＴ$_{1D}$、及び５－ＨＴ$_{1F}$受容体に対して選択的な活性を有する。トリプタンは血管収縮特性を呈し、これは動脈平滑筋の５－ＨＴ$_{1B}$に対する作用によって媒介される。トリプタンによる血管収縮は、中大脳血管の血流速度の用量依存的増加につながる。トリプタンは末梢侵害受容器の異常な活性化を阻害すると考えられている。トリプタンは、侵害受容器の活性化を阻害し、サブスタンスＰ及びカルシトニン遺伝子関連ペプチド（ＣＧＲＰ）を含めた血管作動性ペプチドの末梢放出を妨げることによって血漿タンパク質溢出（ＰＰＥ）を低減すると推定される。トリプタン結合部位は中枢神経系内にも存在する。従って、トリプタンが中枢神経系に対して効果を呈する可能性がある。本開示時点では、トリプタンは片頭痛の治療用にＦＤＡの承認が下りている。

【００３３】

[038] ５０年余り前にこの障害の最初のバイオマーカーとして血中５－ＨＴレベルの異常が見付かって以来、セロトニン系は自閉症の病態生理に関係があるとされている（Schain et al. J Pediatr. 1961 Mar;58:315-20）。脳内の主な５－ＨＴ供給源は中脳背側縫線核（ＤＲＮ）に端を発し、皮質、扁桃、視床下部を越えて、感情処理及び社会的行動に関連する他の皮質下構造まで広く投射する。ＤＲＮからの濃密なセロトニン作動性投射は、行動行為の選択に先行する動機付けシグナルの統合装置として働く良く保存された前脳基底部構造である側坐核（ＮＡｃ）を神経支配する（Kravitz et al. Physiology (Bethesda). 2012 Jun;27(3):167-77.）。社会的相互作用の文脈では、ＮＡｃの報酬処理は、社会的アプローチと社会的回避行動との対比での選択を司ると考えられている（Pfaff. Trends Neurosci. 2019 Jul;42(7):448-457.）。前臨床試験からのエビデンスは、社会的行動及び社会的報酬における５－ＨＴシグナル伝達の決定的な役割を裏付けている（Kane et al. PLoS One. 2012;7(11):e48975.；Challis et al. J Neurosci. 2013 Aug 28;33(35):13978-88, 13988a.；Li et al. Nat Commun. 2016 Jan 28;7:10503.）。更に、ＡＳＤ小児のｆＭＲＩイメージング研究において、ＮＡｃにおける報酬の異常な処理が観察されている（Clements et al. JAMA Psychiatry. 2018 Aug 1;75(8):797-808. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1100.）。

【００３４】

[039] ヒト脳内では、５－ＨＴ１ＢはＮＡｃに高発現する（Garcia-Alloza et al. Neuropsychologia. 2005;43(3):442-9.；Varnas et al. Hum Brain Mapp. 2004 Jul;22(3):246-60.；Varnas et al. Synapse. 56: 21-8.）。これは軸索終末に局在する阻害性Ｇタンパク質共役受容体であり、神経伝達物質放出を抑制する働きをする（Sari. Neurosci Biobehav Rev. 2004 Oct;28(6):565-82.）。自己受容体として、５－ＨＴ１Ｂは５－ＨＴの放出を阻害し、しかしこれはまた、グルタミン酸、ＧＡＢＡ、ドーパミン及びアセチルコリンを含めた他の神経伝達物質の放出を阻害するヘテロ

受容体としても重要な役割を果たす（Boscher et al. (1994) Neuroscience 58:167-182.）。本開示によれば、本明細書に記載されるトリプタンの５－ＨＴ１Ｂアゴニスト性が、ＡＳＤの行動症状を調節する。

【００３５】

［040］ ゾルミトリプタンの合成については、米国特許第９，００６，４５３号（これは本明細書によってあらゆる目的から全体として参照により援用される）に記載されている。光学的に純粋なゾルミトリプタンの合成については、米国特許出願公開第２００５／１０５７９２号（これは本明細書によってあらゆる目的から全体として参照により援用される）に記載されている。

【００３６】

［041］ 一部の実施形態において、本開示の組成物及び方法で使用されるゾルミトリプタンは、ゾルミトリプタンの薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態において、本開示の製剤及び方法で使用されるゾルミトリプタンの薬学的に許容可能な塩は、シュウ酸塩、カンファースルホン酸塩、スルホン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸水素塩、メシル酸塩、コハク酸塩及び酒石酸塩からなる群から選択される。

【００３７】

医薬組成物

［042］ 一態様において、本開示は、ゾルミトリプタンを含む医薬組成物を提供する。

【００３８】

［043］ 一部の実施形態において、本開示は、１日１回、１日２回又は１日３回を基本として投与したときにＡＳＤに関連する症状の１つ以上を治療するための治療効果を提供する医薬組成物を提供する。

【００３９】

［044］ 一部の実施形態において、本開示は、１日１回、１日２回又は１日３回を基本として投与したときに認知症のある患者（例えば、アルツハイマー病患者）の攻撃性を治療するための治療効果を提供する医薬組成物を提供する。

【００４０】

［045］ 一部の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、絶食状態の対象に投与される。一部の実施形態において、本医薬組成物は、食後状態の対象に投与される。

【００４１】

［046］ 一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、ゾルミトリプタンを約１ｍｇ～約２００ｍｇ、例えば、約１ｍｇ、約３ｍｇ、約５ｍｇ、約７．５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１２ｍｇ 約２０ｍｇ、約２４ｍｇ、約３０ｍｇ、約３６ｍｇ、約４０ｍｇ、約４８ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約７２ｍｇ、約８０ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１９０ｍｇ、又は約２００ｍｇ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）の量で含む。一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、ゾルミトリプタンを約５０ｍｇ～約２００ｍｇの量で含む。一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ又は約２００ｍｇのゾルミトリプタンを含む。一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を約７．５ｍｇ～約５０ｍｇの量で含む。一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を約１０ｍｇ～約３０ｍｇの量で含む。一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、約１２ｍｇ、約２４ｍｇ、約３６ｍｇ、又は約４８ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、約１２ｍｇ、約２４ｍｇ、約３６ｍｇ、約４８、又は約７２ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。

【００４２】
［047］ 一部の実施形態において、本医薬組成物は、ゾルミトリプタンを２回以上のパルス、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０回又はそれ以上のパルスで放出する。パルスのタイミングは、薬物が胃腸管の所望の範囲に放出されるように修飾することができる。例えば、一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、胃で１回以上のパルスを放出し、及び腸で１回以上のパルスを放出するように製剤化される。
【００４３】
［048］ 一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、（ｉ）即放性構成成分及び（ｉｉ）遅延放出性構成成分を含み、これらは各々が、医薬組成物中のゾルミトリプタン総量の一部分を占める。
【００４４】
［049］ 一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、（ｉ）即放性構成成分及び（ｉｉ）徐放性構成成分を含み、これらは各々が、医薬組成物中のゾルミトリプタン総量の一部分を占める。
【００４５】
［050］ 一部の実施形態において、即放性構成成分中のゾルミトリプタンを遅延放出性又は徐放性構成成分中のゾルミトリプタンと比較した比は、約１：９９～約９９：１、例えば、約１：９９、約５：９５、約１０：９０、約１５：８５、約２０：８０、約２５：７５、約３０：７０、約３５：６５、約４０：６０、約４５：５５、約５０：５０、約５５：４５、約６０：４０、約６５：３５、約７０：３０、約７５：２５、約８０：２０、約８５：１５、約９０：１０、約９５：５、及び約９９：１（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）の範囲である。一部の実施形態において、即放性構成成分中のゾルミトリプタンを遅延放出性又は徐放性構成成分中のゾルミトリプタンと比較した比は、約２５：７５である。一部の実施形態において、即放性構成成分は、医薬組成物中のゾルミトリプタン総量の約７５％以下（例えば、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、及び約７４％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む））を占め、遅延放出性又は徐放性構成成分は、医薬組成物中のゾルミトリプタン総量の約２５％以上（例えば、約２５％、約２０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、及び約９９％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む））を占める。一部の実施形態において、即放性構成成分は、組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約２０％、約２５％、約３０％、約３５％～約４０％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約２０％～４０％を占める。一部の実施形態において、徐放性構成成分は、組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約６０％、約６５％、約７０％、約７５％～約８０％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約６０％～８０％を含有する。一部の実施形態において、即放性構成成分は、組成物中の総ゾルミトリプタンの約２５％を含有し、徐放性構成成分は、組成物中の総ゾルミトリプタンの約７５％を含有する。
【００４６】
［051］ 一部の実施形態において、即放性構成成分は、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ～約２０ｍｇ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１ｍｇ～約２０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。一部の実施形態において、即放性構成成分は、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、又は約３ｍｇ～約１０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。一部の実施形態において、即放性構成成分は、約３ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な

塩を含む。一部の実施形態において、即放性構成成分は、約６ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。

【００４７】

［052］ 一部の実施形態において、徐放性構成成分は、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ、約２０ｍｇ、約２１ｍｇ、約２２ｍｇ、約２３ｍｇ、約２４ｍｇ、約２５ｍｇ、約２６ｍｇ、約２７ｍｇ、約２８ｍｇ、約２９ｍｇ、約３０ｍｇ、約３１ｍｇ、約３２ｍｇ、約３３ｍｇ、約３４ｍｇ、約３５ｍｇ、約３６ｍｇ、約３７ｍｇ、約３８ｍｇ、約３９ｍｇ、約４０ｍｇ、約４１ｍｇ、約４２ｍｇ、約４３ｍｇ、約４４ｍｇ、約４５ｍｇ、約４６ｍｇ、約４７ｍｇ、約４８ｍｇ、約４９ｍｇ、及び約５０ｍｇ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１ｍｇ～約５０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。一部の実施形態において、徐放性構成成分は、約５ｍｇ～約２５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。一部の実施形態において、徐放性構成成分は、約９ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。一部の実施形態において、徐放性構成成分は、約１８ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。

【００４８】

［053］ 一部の実施形態において、即放性構成成分は、組成物の総重量を基準として、約０．０１％ｗ／ｗ、約０．０２％ｗ／ｗ、約０．０３％ｗ／ｗ、約０．０４％ｗ／ｗ、約０．０５％ｗ／ｗ、約０．０６％ｗ／ｗ、約０．０７％ｗ／ｗ、約０．０８％ｗ／ｗ、約０．０９％ｗ／ｗ、０．１％ｗ／ｗ、約０．２％ｗ／ｗ、約０．３％ｗ／ｗ、約０．４％ｗ／ｗ、約０．５％ｗ／ｗ、約０．６％ｗ／ｗ、約０．７％ｗ／ｗ、約０．８％ｗ／ｗ、約０．９％ｗ／ｗ、約１％ｗ／ｗ、約１．５％、約２％ｗ／ｗ、約２．５％ｗ／ｗ、約３％ｗ／ｗ、約３．５％ｗ／ｗ、約４％ｗ／ｗ、約４．５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ、約５．５％ｗ／ｗ、約６％ｗ／ｗ、約６．５％ｗ／ｗ、約７％ｗ／ｗ、約７．５％ｗ／ｗ、約８％ｗ／ｗ、約８．５％ｗ／ｗ、約９％ｗ／ｗ、約９．５％ｗ／ｗ及び約１０％ｗ／ｗのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、組成物（例えば、二層錠剤）の総重量を基準として、約０．０１～１０％ｗ／ｗのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。一部の実施形態において、即放性構成成分は、組成物の総重量を基準として、約０．０１～５％ｗ／ｗ、又は約０．１～２．５％ｗ／ｗのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。一部の実施形態において、徐放性構成成分は、組成物の総重量の約０．０５％ｗ／ｗ、約０．０６％ｗ／ｗ、約０．０７％ｗ／ｗ、約０．０８％ｗ／ｗ、約０．０９％ｗ／ｗ、約０．１％ｗ／ｗ、約０．２％ｗ／ｗ、約０．３％ｗ／ｗ、約０．４％ｗ／ｗ、約０．５％ｗ／ｗ、約０．６％ｗ／ｗ、約０．７％ｗ／ｗ、約０．８％ｗ／ｗ、約０．９％ｗ／ｗ、約１％ｗ／ｗ、約１．５％、約２％ｗ／ｗ、約２．５％ｗ／ｗ、約３％ｗ／ｗ、約３．５％ｗ／ｗ、約４％ｗ／ｗ、約４．５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ、約５．５％ｗ／ｗ、約６％ｗ／ｗ、約６．５％ｗ／ｗ、約７％ｗ／ｗ、約７．５％ｗ／ｗ、約８％ｗ／ｗ、約８．５％ｗ／ｗ、約９％ｗ／ｗ、約９．５％ｗ／ｗ、約１１％ｗ／ｗ、約１２％ｗ／ｗ、約１３％ｗ／ｗ、約１４％ｗ／ｗ、約１５％ｗ／ｗ、約１６％ｗ／ｗ、約１７％ｗ／ｗ、約１８％ｗ／ｗ、約１９％ｗ／ｗ、及び約２０％ｗ／ｗ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、組成物（例えば、二層錠剤）の総重量を基準として、約０．０５～２０％ｗ／ｗのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。一部の実施形態において、徐放性構成成分は、組成物の総重量を基準として、約１～１０％ｗ／ｗ、又は０．０５～５％ｗ／ｗ、又は０．０１～２．５％ｗ／ｗのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。

【００４９】

［054］ 好適な即放性構成成分の非限定的な例としては、錠剤、液体組成物（例えば、懸濁液及びエマルション）、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤、薬物含有ビーズ及

び粒子などの形態であることができる剤形の一部分又は複数部分として取り込まれる１つ以上の即放性構成成分が挙げられる。一部の実施形態において、即放性構成成分は、遅延放出性又は徐放性構成成分の上を覆って置かれてもよく、又は即放性構成成分は、遅延放出性又は徐放性構成成分とは別個であってもよい。例えば、即放性構成成分は、浸透圧送達システム又はカプセル剤を覆って置くことのできるコーティングの形態であってもよく、又は即放性ビーズが、カプセル剤又は錠剤中の遅延放出性又は徐放性ビーズと組み合わされてもよい。他の実施形態において、即放性構成成分は、二層又は多層錠剤の層として提供されてもよい。一部の実施形態において即放性構成成分は、二層錠剤の層として提供される。遅延放出性構成成分は、医薬組成物中のゾルミトリプタンの総量の一部分（例えば、約２５～９９％）の放出を少なくとも３０分間実質的に妨げる任意の製剤であることができる。好適な遅延放出性構成成分の非限定的な例としては、薬物含有錠剤、粒子、ビーズなどの一部分又は複数部分として取り込まれる１つ以上の遅延放出性構成成分、遅延放出性ポリマーでコートされるもの、ゾルミトリプタンを含む遅延放出性マトリックス、及びゾルミトリプタンを含む浸透圧ポンプが挙げられる。

【００５０】

［055］ 一部の実施形態において、本組成物は、１つ以上の即放性構成成分を１つ以上の徐放性構成成分との組み合わせで含み、ここで徐放性構成成分は、ゾルミトリプタンを長時間にわたって放出する。

【００５１】

［056］ 一部の実施形態において、本組成物は、多粒子製剤である。一部の実施形態において、本組成物は、胃内保持性（gastrorentive）錠剤である。

【００５２】

［057］ 一部の実施形態において、徐放性構成成分は、胃内保持性（gastrorentive）層である。一部の実施形態において、本組成物は、経口投与後少なくとも約１時間、少なくとも約２時間、少なくとも約３時間、少なくとも約４時間、少なくとも約５時間、少なくとも約６時間、少なくとも約７時間、少なくとも約８時間、少なくとも約９時間、少なくとも約１０時間、少なくとも約１１時間、又は少なくとも約１２時間胃内に保持される。一部の実施形態において、本組成物は、経口投与後少なくとも約２時間胃内に保持される。一部の実施形態において、本組成物は、経口投与後少なくとも約８時間胃内に保持される。

【００５３】

［058］ 本開示は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用組成物及び方法を開示する列挙される実施形態を提供する。本明細書に記載される組成物及び方法はまた、攻撃性（例えば、アルツハイマー病患者などの認知症患者における攻撃性）を特徴とする他の病態の治療にも好適である。このように、自閉症スペクトラム障害の症状の組成物及び治療についての本明細書に記載される列挙される実施形態は、攻撃性（例えば、アルツハイマー病患者などの認知症患者における攻撃性）を特徴とする病態の治療にも等しく適用される。

【００５４】

［059］ 一部の実施形態において、本明細書には、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用経口組成物であって、約７．５ｍｇ～約９０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物が提供され、本組成物の経口投与により、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が少なくとも８時間の間提供される。

【００５５】

［060］ 一部の実施形態において、本明細書には、認知症のある患者の攻撃性の治療用経口組成物であって、約７．５ｍｇ～約９０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物が提供され、本組成物の経口投与により、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が少なくとも８時間の間提供される。

【００５６】

［061］ 一部の実施形態において、本明細書には、アルツハイマー病患者の攻撃性の治

療用経口組成物であって、約７．５ｍｇ～約９０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物が提供され、本組成物の経口投与により、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が少なくとも８時間の間提供される。

【００５７】

［０６２］　一部の実施形態において、本開示の医薬組成物は、米国薬局方装置ＩＩ（パドル法、５０ｒｐｍ）を使用して９００ｍＬの０．１Ｎ　ＨＣｌ（又は好適な媒体）中約３７℃で溶解試験を行ったとき、実質的に以下のパターンに対応するゾルミトリプタン放出プロファイルを呈する：

総ゾルミトリプタンの約２０％～４０％が約１５分後に放出され；

約４時間後に総ゾルミトリプタンの約４０％～７５％が放出され；及び

約８時間後に総ゾルミトリプタンの約７５％～９０％が放出される。

【００５８】

［０６３］　一部の実施形態において、溶解は、模擬絶食条件下で試験される。一部の実施形態において、溶解は、模擬食後条件下で試験される。

【００５９】

［０６４］　一部の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物の溶解が米国薬局方装置ＩＩ（パドル法、５０ｒｐｍ）を使用して９００ｍＬの０．１Ｎ　ＨＣｌ（又は好適な媒体）中約３７℃で試験されるとき、総ゾルミトリプタンの約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、及び約４０％が約１５分後に放出される（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）ことを含め、総ゾルミトリプタンの約５％～４０％が約１５分後に放出される。

【００６０】

［０６５］　一部の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物の溶解が米国薬局方装置ＩＩ（パドル法、５０ｒｐｍ）を使用して９００ｍＬの０．１Ｎ　ＨＣｌ（又は好適な媒体）中約３７℃で試験されるとき、総ゾルミトリプタンの約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、及び約７５％が約４時間後に放出される（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）ことを含め、約４時間後に総ゾルミトリプタンの約４０％～７５％が放出される。

【００６１】

［０６６］　一部の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物の溶解が米国薬局方装置ＩＩ（パドル法、５０ｒｐｍ）を使用して９００ｍＬの０．１Ｎ　ＨＣｌ（又は好適な媒体）中約３７℃で試験されるとき、約７５％、約８０％、約８５％、及び約９０％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約８時間後に総ゾルミトリプタンの約７５％～９０％が放出される。一部の実施形態において、総ゾルミトリプタンの約８５％が９～１０時間以内に放出される。一部の実施形態において、溶解は、模擬食後条件下で試験される。

【００６２】

［０６７］　実施形態において、従って本医薬組成物は、治療上有効な血漿濃度を長時間にわたって、典型的には約６～２４時間（例えば、約８時間、又は約１２時間、又は約１６時間）の間にわたって提供して、ヒトの自閉症スペクトラム障害の症状を治療する。

【００６３】

［０６８］　実施形態において、従って本医薬組成物は、治療上有効な血漿濃度を長時間にわたって、典型的には少なくとも約６～２４時間（例えば、少なくとも約８時間、少なくとも約１２時間、又は少なくとも約１６時間）の間にわたって提供して、ヒトの自閉症スペクトラム障害の症状を治療する。

【００６４】

［０６９］　実施形態において、従って本医薬組成物は、治療上有効な血漿濃度を長時間にわたって、典型的には約６～２４時間（例えば、約８時間、又は約１２時間、又は約１６時間）の間にわたって提供して、認知症のある患者（例えば、アルツハイマー病患者）の攻撃性を治療する。

【００６５】
［070］ 実施形態において、従って本医薬組成物は、治療上有効な血漿濃度を長時間にわたって、典型的には少なくとも約６～２４時間（例えば、少なくとも約８時間、少なくとも約１２時間、又は少なくとも約１６時間）の間にわたって提供して、認知症のある患者（例えば、アルツハイマー病患者）の攻撃性を治療する。
【００６６】
［071］ 一部の実施形態において、１つ以上の即放性構成成分及び／又は遅延放出性又は徐放性構成成分を含む本開示の医薬組成物は、少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、及び／又は賦形剤を含む。薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤としては、限定なしに、任意の補助剤、担体、賦形剤、流動化剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素／着色料、風味強化剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、又は乳化剤が挙げられる。
【００６７】
［072］ 一部の実施形態において、徐放性構成成分は胃内保持性層であり、この胃内保持性層は、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩、薬物放出調整剤、及び任意選択で、滑沢剤、及び結合剤及び／又は希釈剤、並びに他の賦形剤など、本明細書に記載される１つ以上の賦形剤を含む。一部の実施形態において、胃内保持性層は１つ以上の薬物放出調整剤を含み、水膨潤性ポリマー（例えば、ポリエチレンオキシド）など、本明細書に開示される任意の膨潤性で浸食性の親水性ポリマーが挙げられる。一部の実施形態において、胃内保持性層は、薬物放出調整剤（例えば、水膨潤性ポリマー）を、全組成物の約１５％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ、約２５％ｗ／ｗ、約３０％ｗ／ｗ、約３５％ｗ／ｗ、約４０％ｗ／ｗ、約４５％ｗ／ｗ、約５０％ｗ／ｗ、約５５％ｗ／ｗ、約６０％ｗ／ｗ、約６５％ｗ／ｗ、約７０％ｗ／ｗ、及び約７５％ｗ／ｗ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、全組成物（例えば、二層錠剤）の約１５％～約７５％ｗ／ｗで含む。一部の実施形態において、胃内保持性層は、薬物放出調整剤（例えば、ポリエチレンオキシドなどの水膨潤性ポリマー）を全組成物（例えば、二層錠剤）の約３５～５５％ｗ／ｗ含む。胃内保持性層に好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、及びステアリン酸塩、例えばステアリン酸マグネシウムなど、本明細書に挙げられる任意の滑沢剤が挙げられる。一部の実施形態において、胃内保持性層は、組成物（例えば、二層錠剤）の総重量を基準として、例えば、約０．０５％ｗ／ｗ、約０．０６％ｗ／ｗ、約０．０７％ｗ／ｗ、約０．０８％ｗ／ｗ、約０．０９％ｗ／ｗ、約０．１％ｗ／ｗ、約０．２％ｗ／ｗ、約０．３％ｗ／ｗ、約０．４％ｗ／ｗ。約０．５％ｗ／ｗ、約１．０％ｗ／ｗ、約１．５％ｗ／ｗ、約２．０％ｗ／ｗ、約２．５％ｗ／ｗ、約３．０％ｗ／ｗ、約３．５％ｗ／ｗ、約４．０％ｗ／ｗ、約４．５％ｗ／ｗ、及び約５％ｗ／ｗ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、０．０５～５％ｗ／ｗの滑沢剤を含む。胃内保持性層に好適な結合剤としては、Ａｖｉｃｅｌ（商標）ＰＨ１０１、又はＣｅｏｌｕｓ（商標）ＫＧ８０２など、微結晶性セルロースを含め、本明細書に挙げられる任意の結合剤が挙げられる。胃内保持性層中の結合剤の量は、組成物（例えば、二層錠剤）の総重量を基準として、例えば、約１０％ｗ／ｗ、約１５％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ、約２５％ｗ／ｗ、約３０％ｗ／ｗ、約３５％ｗ／ｗ、約４０％ｗ／ｗ、及び約４５％ｗ／ｗ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１０～約５０％ｗ／ｗの範囲であってもよい。
【００６８】
［073］ 一部の実施形態において、好適な薬学的に許容可能な担体としては、限定はされないが、不活性な固体充填剤又は希釈剤及び滅菌水溶液又は有機溶液が挙げられる。薬学的に許容可能な担体は当業者に周知であり、限定はされないが、水性及び非水性溶液が挙げられる。薬学的に許容可能な担体は水性又は非水性溶液、懸濁液及びエマルションであってもよい。本願での使用に好適な非水性溶媒の例としては、限定はされないが、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射用有機エステル類が挙げられる。本願での使用に好適な水性担体としては、生理食塩水及び緩衝媒体を含め、限定はされないが、水、エタノール、アルコール溶

液／水溶液、グリセロール、エマルション又は懸濁液が挙げられる。
【００６９】
［074］ 本願における使用に好適な液体担体としては、限定はされないが、水（添加剤を部分的に含有する、例えばセルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液）、アルコール類（一価アルコール類及び多価アルコール類、例えばグリコール類を含む）及びその誘導体、及び油（例えば分留ヤシ油及びラッカセイ油）が挙げられる。
【００７０】
［075］ 本願での使用に好適な液体担体は、溶液、懸濁液、エマルション、シロップ剤、エリキシル剤及び加圧下の化合物の調製に使用することができる。一部の実施形態において、活性成分は、水、有機溶媒、両方の混合物又は薬学的に許容可能な油若しくは脂肪などの薬学的に許容可能な液体担体に溶解又は懸濁される。一部の実施形態において、液体担体は、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味料、香味剤、懸濁剤、増粘剤、着色料、粘性調節剤、安定剤又は浸透圧調節剤など、他の好適な医薬添加剤を含有する。
【００７１】
［076］ 本願での使用に好適な固体担体としては、限定はされないが、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、マンニトールなどの不活性物質が挙げられる。固体担体としては、香味剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁剤、充填剤、流動化剤、圧縮助剤、結合剤又は錠剤崩壊剤として作用する１つ以上の物質を更に挙げることができる；これはまた、封入材料であってもよい。散剤では、担体は、微粉化された活性化合物と混和した状態にある微粉化された固体であってもよい。錠剤では、活性化合物は、必要な圧縮特性を有する担体と好適な比率で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。散剤及び錠剤は、最高９９％までの活性化合物を含有し得る。好適な固体担体としては、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、ポリビニルピロリドン、低融点ワックス及びイオン交換樹脂が挙げられる。錠剤は、任意選択で１つ以上の補助成分と共に、圧縮又は成形により作られてもよい。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒などの易流動性の形態にある活性成分を、任意選択で、結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）表面活性剤又は分散剤と混合して、好適な機械で圧縮することにより調製されてもよい。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末状化合物の混合物を好適な機械で成形することにより作られてもよい。錠剤は、任意選択でコートされ、又は割線が入れられてもよく、所望の放出プロファイルを提供するため例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な比率で使用して、その中にある活性成分の遅延又は制御放出が提供されるように製剤化されてもよい。錠剤は、任意選択で腸溶性コーティングを備えて提供することにより、胃以外の腸内部位における放出を提供してもよい。
【００７２】
［077］ 本願での使用に好適な担体は、必要に応じて崩壊剤、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤などと共に、当該技術分野において公知の従来技法を用いて混合することができる。担体はまた、当該技術分野において概して公知のとおりの、化合物と有害な反応を起こさない方法を用いて滅菌することもできる。
【００７３】
［078］ 本明細書に記載される製剤には、希釈剤を加えてもよい。希釈剤は、固体医薬組成物及び／又は組み合わせのバルク性を増加させるものであり、それにより組成物及び／又は組み合わせを含有する医薬剤形の取り扱いが患者及び看護者にとって容易になり得る。様々な実施形態において、固体組成物用の希釈剤としては、例えば、微結晶性セルロース（例えば、AVICEL）、超微粒セルロース、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、糖、デキストレート類、デキストリン、デキストロース、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、三塩基性リン酸カルシウム、カオリン、

炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、ポリメタクリレート類（例えば、EUDRAGIT（登録商標））、塩化カリウム、粉末セルロース、塩化ナトリウム、ソルビトール、及びタルク、及び／又は前述のいずれかの混合物が挙げられる。微結晶性セルロースの具体的な例としては、商標Avicel（FMC Corp.、Philadelphia, Pa.）で販売されているもの、例えば、Avicel（商標）pH101、Avicel（商標）pH102及びAvicel（商標）pH112が挙げられ；ラクトースとしては、ラクトース一水和物、無水ラクトース及びPharmatose DCL21が挙げられ；二塩基性リン酸カルシウムとしては、Emcompressが挙げられる。

【００７４】

［079］ 滑沢剤は、錠剤製造を容易にするために使用され、粉体の流動を促進し、及び圧力が解除されたときの粒子のキャッピング（即ち、粒子の破砕）を防止する。有用な滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、タルク、Aerosil（商標）200などのコロイド状二酸化ケイ素、鉱油（ＰＥＧ中）、硬化植物油（例えば、ステアリン酸及びパルミチン酸の水素化及び精製トリグリセリド類で構成される）、これらの組み合わせである。

【００７５】

［080］ 結合剤は、錠剤に凝集力のある質を付与し、ひいては圧縮後に錠剤又は錠剤層がインタクトなままであることを確実にするために使用される。好適な結合剤材料としては、限定はされないが、デンプン（コーンスターチ及びアルファ化デンプンを含む）、ゼラチン、糖類（スクロース、グルコース、デキストロース及びラクトースを含む）、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ワックス、並びに天然及び合成ゴム、例えば、アカシアアルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系ポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどを含む）、及びVeegum、及びこれらの組み合わせが挙げられる。ポリビニルピロリドンの例としては、ポビドン、コポビドン及びクロスポビドンが挙げられる。

【００７６】

［081］ 充填剤としては、例えば、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、粉末セルロース、微結晶性セルロース、尿素、塩化ナトリウム、並びにサッカライド類などの材料、又はこれらの組み合わせが挙げられる。本開示の組成物には、任意の好適なサッカライドを使用し得る。本明細書で使用されるとき、本発明において使用される「サッカライド類」としては、糖アルコール類、単糖類、二糖類、及びオリゴ糖類が挙げられる。例示的糖アルコール類としては、限定はされないが、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、ラクチトール、ペンチトール、及びヘキシトールが挙げられる。例示的単糖類としては、限定はされないが、グルコース、フルクトース、アルドース及びケトースが挙げられる。例示的二糖類としては、限定はされないが、スクロース、イソマルト、ラクトース、トレハロース、及びマルトースが挙げられる。例示的オリゴ糖類としては、限定はされないが、フラクトオリゴ糖類、イヌリン、ガラクトオリゴ糖類、及びマンナンオリゴ糖類が挙げられる。一部の実施形態において、サッカライドは、ソルビトール、マンニトール、又はキシリトールである。一部の実施形態において、サッカライドは、ソルビトールである。一部の実施形態において、サッカライドは、スクロースである。

【００７７】

［082］ 崩壊剤は、錠剤の崩壊を容易にし、それによって溶解速度に対する浸食速度を増加させるために使用され、概して、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、ゴム、又は架橋ポリマー（例えば、架橋ポリビニルピロリドン）である。好適な崩壊剤の他の非限定的な例としては、例えば、軽く架橋されたポリビニルピロリドン、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン及び加工デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、並びにこれらの組み合わせ及び混合物が挙げられる。

【００７８】
［083］ 本開示の医薬製剤は、混合、溶解、造粒、糖衣形成、水簸、乳化、封入、捕捉、又は凍結乾燥処理など、当業者に公知の方法により調製し得る。上述のとおり、本開示のゾルミトリプタン組成物は、賦形剤及び補助剤など、活性分子を医薬使用向けの調製剤に処理するのを容易にする１つ以上の薬学的に許容可能な担体を含み得る。
【００７９】
［084］ 一部の実施形態において、本開示の医薬組成物は、経口製剤に調製される。経口投与用には、化合物は、活性化合物を当該技術分野において公知の薬学的に許容可能な担体と組み合わせることにより容易に製剤化することができる。かかる担体により、ゾルミトリプタンを対象による経口摂取用に、錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル剤、液体、ゲル、シロップ剤、スラリー、懸濁液などとして製剤化することが可能となる。経口使用向けの医薬組成物は固体賦形剤として入手されてもよく、任意選択で、得られた混合物を粉砕し、その顆粒の混合物を、必要であれば好適な補助剤を加えた後に処理すると、錠剤又は糖衣剤コアを入手し得る。かかる経口医薬組成物はまた、ミリング又は溶融押出によっても調製し得る。好適な賦形剤は、本明細書に開示されるもののいずれか、詳細には、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含めた糖類などの充填剤；トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／又はポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）製剤などのセルロース製剤であってもよい。また、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩など、崩壊剤が用いられてもよい。ドデシル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤が加えられてもよい。
【００８０】
［085］ 一部の実施形態において、ゾルミトリプタンを賦形剤と組み合わせて、ゾルミトリプタンを含むコア（即ち、活性コア）が形成される。一部の実施形態において、活性コアは、適切な平均粒径を有する糖スフェアなどの不活性粒子を含む。一実施形態において、この不活性コアは、糖スフェア、セルローススフェア、スフェア状二酸化ケイ素ビーズ、緩衝結晶又は封入された緩衝結晶、例えば、炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、フマル酸、酒石酸等などであってもよい。緩衝結晶は、微小環境を変えるのに有用である。或いは他の実施形態によれば、薬物含有微粒剤又はペレットが、薬物（ミニ錠剤として、例えば、約２ｍｍ以上の直径を有する）、ポリマー結合剤及び任意選択で充填剤／希釈剤の回転造粒、高剪断造粒及び押出－スフェア化又は圧縮によって調製されてもよい。
【００８１】
［086］ 一部の実施形態において、糖衣剤コアには、好適なコーティングが提供されてもよい。このためには濃縮糖液が使用され、これは、任意選択で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポルゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含有し得る。錠剤又は糖衣コーティングには、識別用の、又は活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるための染料又は色素が加えられてもよい。
【００８２】
［087］ 本開示の一部の実施形態において、医薬組成物は、注射（例えば、静脈内、皮下、筋肉内等）による投与用に調製される。かかる実施形態の幾つかでは、医薬組成物は担体を含み、水又は生理的に適合性のある緩衝液、例えば、ハンクス液、リンゲル液、若しくは生理食塩緩衝液など、水溶液中に製剤化される。幾つかの実施形態において、他の成分（例えば、溶解性に役立つ又は保存剤として働く成分）が含まれる。幾つかの実施形態において、注射用懸濁液は、適切な液体担体、懸濁剤などを使用して調製される。ある種の注射用医薬組成物は、単位投薬形態で、例えば、アンプル又は複数回用量容器に提供される。ある種の注射用医薬組成物は、油性又は水性媒体中の懸濁液、溶液又はエマルションであり、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤などの調合剤を含有し得る。注射用医薬組成物における使用に好適なある種の溶媒としては、限定はされないが、植物油（例えば

ゴマ油等）などの脂溶性溶媒及び脂肪油、オレイン酸エチル又はトリグリセリド類などの合成脂肪酸エステル類が挙げられる。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなど、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。任意選択で、かかる懸濁液はまた、好適な安定剤又は医薬品の溶解度を増加させる薬剤を含有してもよく、高濃縮溶液の調製を可能にし得る。

【００８３】

［088］ 滅菌注射用製剤はまた、１，３－ブタンジオール中の溶液など、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよく、又は凍結乾燥粉末として調製されてもよい。用いることのできる許容可能な媒体及び溶媒の中でも、水、リンゲル液及び等張食塩水が挙げられる。加えて、従来、溶媒又は懸濁媒として滅菌固定油を用いることができる。この目的では、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含め、任意の無刺激固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も、同様に注射液の調製に用いることができる。静脈内投与用の製剤は、滅菌等張水性緩衝液中の溶液を含み得る。必要に応じて、製剤はまた、注射部位の痛みを和らげるための可溶化剤及び局所麻酔薬も含み得る。概して、これらの成分は、例えば、アンプル又はサシェなど、活性薬剤の分量を指示するハーメチックシールされた容器内にある乾燥した凍結乾燥粉末又は無水濃縮物として、別個に供給されるか、又は単位投薬形態に一緒に混合して供給されるかのいずれかである。化合物が注入によって投与されることになる場合、滅菌医薬品グレード水、生理食塩水又はデキストロース／水が入った注入ボトルで製剤中にある化合物が分注されてもよい。化合物が注射によって投与される場合、投与前に成分を混合することができるように滅菌注射用水又は生理食塩水のアンプルが提供されてもよい。

【００８４】

［089］ 好適な製剤には、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、殺菌性抗生物質及び製剤を意図される被投与者の体液と等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射溶液；並びに懸濁剤及び増粘剤を含むものであり得る水性及び非水性滅菌懸濁液が更に含まれる。好適な製剤中には、組織を標的化するリポソームを含有するリポソーム懸濁液が存在してもよい。

【００８５】

［090］ 本発明の製剤の非経口投与には、本明細書に記載される医薬組成物の静脈内、皮下及び筋肉内投与が含まれる。非経口投与用の調製剤としては、即時注射可能な滅菌溶液、皮下注射用錠剤を含めた、使用直前に溶媒と合わせることが即時可能な滅菌乾燥可溶性製剤、即時注射可能な滅菌懸濁液、使用直前に媒体と合わせることが即時可能な滅菌乾燥不溶性製剤及び滅菌エマルションが挙げられる。これらの溶液は、水性又は非水性のいずれであってもよい。非経口調製剤に使用される薬学的に許容可能な担体としては、水性媒体、非水性媒体、抗微生物剤、等張剤、緩衝液、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁剤及び分散剤、増粘剤、乳化剤、金属イオン遮閉剤又はキレート剤及び他の薬学的に許容可能な物質が挙げられる。リポソーム懸濁液もまた、薬学的に許容可能な担体として好適である。

【００８６】

［091］ 本開示の、一部の実施形態において、医薬組成物はデポー調製剤として製剤化される。かかるデポー調製剤は、典型的には非デポー調製剤と比べて長時間作用型である。一部の実施形態において、かかる調製剤は、（例えば、注射又は植え込みによって）非経口投与される。例えば、ゾルミトリプタンを含有する滅菌溶液の皮下又は筋肉内デポー注射は、有効な投与様式である。一部の実施形態において、デポー調製剤は、好適なポリマー又は疎水性材料（例えば許容可能な油中のエマルション）又はイオン交換樹脂を使用して、又は難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として調製される。このように、例えば、ゾルミトリプタンは、好適なポリマー又は疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルション）又はイオン交換樹脂と共に、又は難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化されてもよい。一部の実施形態において、デポー調製剤は、１日、７日又は３０日のデポー放出プロファイルを提供する。一部の実施形態において、かかる調製剤は、

１日１回、週１回又は月１回の注射スケジュールで投与される。

【００８７】

［092］ 薬学的に活性な化合物の濃度は、注射が所望の薬理効果を生み出すための有効量を提供するように調整することができる。正確な用量は、当該技術分野において公知のとおり、患者又は動物の年齢、体重及び状態に依存する。一部の実施形態において、単位用量非経口調製剤は、アンプル又は針を備えたシリンジにパッケージングされる。非経口投与用の調製剤は全て、当該技術分野において公知で、且つ実践されているとおり、無菌でなければならない。例示的には、ゾルミトリプタンを含有する滅菌水溶液の静脈内又は動脈内注入が、有効な投与様式である。

【００８８】

［093］ 遅延放出性構成成分

［094］ 一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、１つ以上の即放性構成成分と１つ以上の遅延放出性構成成分とを含む。一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、１つ以上の遅延放出性構成成分（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０個又はそれ以上）を含み、その各々が異なる放出プロファイルを提供し得る。一部の実施形態において、遅延放出性部分は、胃内保持性（gastrorentive）層である。一部の実施形態において、各遅延放出性構成成分は、ゾルミトリプタンを所望の遅延後に起こるパルスで放出するように製剤化され、第１の遅延放出性構成成分がゾルミトリプタンをパルスで放出し、第２の遅延放出性構成成分が徐放を提供するか、又は両方の遅延放出性構成成分がゾルミトリプタンの徐放を提供する。

【００８９】

［095］ 本明細書で使用されるとき、「遅延放出」とは、経口投与後決まった時間の間は遅延放出性構成成分に含まれる活性分（例えば、ゾルミトリプタン）が実質的に放出されないようにする（つまり、放出が約５～１０％を超えないことを意味する）医薬製剤を指す。一部の実施形態において、遅延放出は、活性分が経口投与後少なくとも３０分間、例えば、３５分間、４０分間、４５分間、５０分間、５５分間、６０分間、６５分間、７０分間、７５分間、８０分間、８５分間、９０分間、９５分間、１００分間、１０５分間、１１０分間、１１５分間、１２０分間、又はそれ以上実質的に放出されないようにするものである。遅延放出にはまた、ある特定の時間の間は活性分（例えば、ゾルミトリプタン）の一部が製剤から放出されない製剤も包含される。

【００９０】

［096］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、医薬製剤中にあるゾルミトリプタン総量の少なくとも約４０％（例えば、約４０％～約６０％）が経口投与後少なくとも約３０分間、例えば、３５分間間、４０分間、４５分間、５０分間、５５分間、６０分間、６５分間、７０分間、７５分間、８０分間、８５分間、９０分間、９５分間、１００分間、１０５分間、１１０分間、１１５分間、１２０分間、又はそれ以上実質的に放出されないようにすることができる。

【００９１】

［097］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分からのゾルミトリプタンの実質的に完全な放出（例えば、少なくとも約９０～９５％）は、医薬組成物が胃の酸性環境にある間に実現する。このように、一部の実施形態において、遅延放出性構成成分からのゾルミトリプタンの実質的に完全な放出は、医薬組成物が腸の比較的酸性度の低い環境に達する前に実現する。

【００９２】

［098］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、胃の酸性環境でゾルミトリプタンのパルス放出を提供して、それが経口投与の少なくとも３０分後に（例えば、約３５、約４０、約４５、約５０、約５５、約６０、約６５、約７０、約７５、約８０、約８５、約９０、約９５、約１００、約１０５、約１１０、約１１５、又は約１２０分後又はそれ以上後に）起こるように適切に製剤化される。

【００９３】

[099] 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、ゾルミトリプタンをある時間にわたってゆっくりと放出するように（例えば、徐放性製剤として）適切に製剤化され、ここで遅延放出性構成成分からのゾルミトリプタンの初期放出は経口投与の少なくとも３０分後に起こり、約３０分間、約１時間、約１．５時間、約２時間、約２．５時間、約３時間、約３．５時間、約４時間、約４．５時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間、約１０時間又はそれ以上続く。特定の他の実施形態において、遅延放出性構成成分からのゾルミトリプタンの初期放出は経口投与の少なくとも３０分後に起こり、約０．５時間～約４時間の範囲の長さの時間、例えば、約１時間、約１．５時間、約２時間、約２．５時間、約３時間、及び約３．５時間（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）にわたって起こる。

【００９４】

[100] 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、ゾルミトリプタンをある時間にわたってゆっくりと放出するように（例えば、徐放性製剤として）適切に製剤化され、ここで遅延放出性構成成分からのゾルミトリプタンの初期放出は経口投与の少なくとも３０分後に起こり、少なくとも約３０分間、少なくとも約１時間、少なくとも約１．５時間、少なくとも約２時間、少なくとも約２．５時間、少なくとも約３時間、少なくとも約３．５時間、少なくとも約４時間、少なくとも約４．５時間、少なくとも約５時間、少なくとも約６時間、少なくとも約７時間、少なくとも約８時間、少なくとも約９時間、又は少なくとも約１０時間又はそれ以上続く。

【００９５】

[101] 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、２つ以上の遅延放出性構成成分を含む。一部の実施形態において、第１の遅延放出性構成成分は、ゾルミトリプタンの第１の一部分を胃の酸性環境で放出するように適切に製剤化され、第２の遅延放出性構成成分は、ゾルミトリプタンの第２の一部分を腸の下部の酸性度の低い環境で放出するように適切に製剤化される。胃で放出されるゾルミトリプタンを腸下部での放出と比較した比は、約９９：１～約１：９９の範囲、例えば、約９５：１、約９０：１０、約８５：１、約８０：１、約７５：１、約７０：１、約６５：１、約６０：１、約５５：１、約５０：１、約４５：１、約４０：１、約３５：１、約３０：１、約２５：１、約２０：１、約１５：１、約１０：１、及び約５：１（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）であってもよい。一部の実施形態において、胃で放出されるゾルミトリプタンを腸下部での放出と比較した比は、約７０：３０～約４０：６０、例えば、約６０：４０～約５０：５０の範囲である。胃及び腸下部で放出されるゾルミトリプタンの相対量は、基準収載製剤に対して最高血漿ゾルミトリプタンレベルが低下し、そのＡＵＣの８０～１２５％であるＡＵＣが実現するように選択することができる。一部の実施形態において、遅延放出は、薬物含有構成成分を１つ以上の好適な遅延放出性ポリマー（制御放出性ポリマー又は律速性ポリマーとも称される）で適切にコートするか、又は薬物を１つ以上の好適な遅延放出性ポリマーを含むマトリックスに包埋することによって実現される。好適な遅延放出性ポリマーとしては、薬学的に許容可能な水不溶性ポリマー（疎水性ポリマーとも称される）、薬学的に許容可能な水溶性ポリマー（親水性ポリマーとも称される）、薬学的に許容可能な胃溶性ポリマー、薬学的に許容可能な腸溶性ポリマー、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【００９６】

[102] 一部の実施形態において、薬学的に許容可能な水溶性ポリマーの非限定的な例としては、Ｎ－ビニルピロリドン、例えばポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）のホモポリマー及びコポリマーを含めたＮ－ビニルラクタム類のホモポリマー及びコポリマー、Ｎ－ビニルピロリドンと酢酸ビニル又はプロピオン酸ビニルとのコポリマー、セルロースエステル類及びセルロースエーテル類、詳細にはメチルセルロース及びエチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、詳細にはヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸セルロース、コハク酸セルロース、酪酸セルロース、又はトリメリット酸セルロース、詳細には酢酸

フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；ポリエチレンオキシド及びポリプロピレンオキシドなどの高分子ポリアルキレンオキシド類及びエチレンオキシドと酸化プロピレンとのコポリマー、ポリアクリレート類及びポリメタクリレート類、例えば、メタクリル酸／アクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸／メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸ブチル／メタクリル酸２－ジメチルアミノエチルコポリマー、ポリ（アクリル酸ヒドロキシアルキル）類、ポリ（メタクリル酸ヒドロキシアルキル）類、ポリアクリルアミド類、酢酸ビニルとクロトン酸とのコポリマーなどの酢酸ビニルポリマー、部分的に加水分解されたポリ酢酸ビニル（部分的に鹸化された「ポリビニルアルコール」とも称される）、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールオリゴ糖類及び多糖類、例えば、カラギーナン、ガラクトマンナン及びキサンタンガム、又は１つ以上のこれらの混合物が挙げられる。

【００９７】

［103］ 胃溶性ポリマーの非限定的な例としては、マルトリン、EUDRAGIT（登録商標）（タイプE100又はEPO）の商標名で入手可能なメタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、例えば、三共株式会社、東京（日本）から入手可能なAEA（登録商標）などが挙げられる。

【００９８】

［104］ 腸溶性ポリマーの非限定的な例としては、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、酢酸コハク酸セルロース、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（ＨＰＭＣＰ）、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣＡＳ）、ポリビニルアルコールフタレート、ポリ酪酸ビニルフタレート、ポリビニルアセタールフタレート（ＰＶＡＰ）、酢酸ビニル／無水マレイン酸コポリマー、ビニルブチルエーテル／無水マレイン酸コポリマー、スチレン／マレイン酸モノエステルコポリマー、アクリル酸メチル／メタクリル酸コポリマー、スチレン／アクリル酸コポリマー、アクリル酸メチル／メタクリル酸／アクリル酸オクチルコポリマー、メタクリル酸／メタクリル酸メチルコポリマー、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、ヘキサヒドロフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メタクリル酸／メタクリル酸ポリマー（酸価３００～３３０及び別名EUDRAGIT L）、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸エチル－メタクリル酸メチル－メタクリル酸クロロトリメチルアンモニウムエチルコポリマーなど、及び前述の腸溶性ポリマーの１つ以上を含む組み合わせが挙げられる。他の例としては、シェラック、サンダラック、コーパル コロホニウム（collophorium）などの天然樹脂、及び前述のポリマーの１つ以上を含む組み合わせが挙げられる。腸溶性ポリマーのなおも他の例としては、カルボキシル基を担持する合成樹脂が挙げられる。用語「腸溶性ポリマー」は、本明細書で使用されるとき、腸溶性コーティング製剤で使用されるとき、約５未満のｐＨの酸性条件下では実質的に不溶性であって、及び／又は実質的に安定しており、且つ約５以上のｐＨを呈する条件下では実質的に可溶性であるか、又は分解し得るポリマー物質を意味すると定義される。

【００９９】

［105］ 親水性ポリマーの非限定的な例としては、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど、又はこれらの組み合わせが挙げられる。

【０１００】

［106］ 一部の実施形態において、遅延放出性コーティングは、ポリマーコーティングの総重量を基準として上記に挙げた薬学的に許容可能なポリマーのいずれかを約４０ｗｔ％～約９５ｗｔ％（例えば、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７

０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む））含み、及び約５ｗｔ％～約６０ｗｔ％の可塑剤（例えば、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む））を含む。成分の相対的比率、特に腸溶性ポリマーの可塑剤に対する比は、医薬製剤分野の当業者に公知の方法に従い変えることができる。

【０１０１】

徐放性構成成分

［107］一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、１つ以上の即放性構成成分と１つ以上の徐放性構成成分とを含み、ここで徐放性構成成分は、ゾルミトリプタンを長時間にわたって放出する。長時間とは、本明細書に記載されるとおりの即放性構成成分よりも長く、徐放性構成成分中の活性薬剤の総量が約１～２４時間の間にわたって、例えば、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間、約１０時間、約１１時間、約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間、又は約２４時間（これらの間にある全ての範囲を含む）にわたって放出されるようなものである。医薬組成物に組み合わされると、医薬組成物中の即放性構成成分と徐放性構成成分との組み合わせは、例えば、本明細書に記載される溶解試験を用いて測定したとき、約３０分以内にゾルミトリプタン総用量の約７５％未満を放出する。一部の実施形態において、かかる医薬組成物は、例えば、本明細書に記載される溶解試験を用いて測定したとき、約３０分以内にゾルミトリプタン総用量の約７４％、約７３％、約７２％、約７１％、約７０％、約６９％、約６８％、約６７％、約６６％、約６５％、約６４％、約６３％、約６２％、約６１％、約６０％、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％、約３５％、約３０％、約２５％、約２０％、約１５％、約１０％、及び約５％又はそれ以下を放出する。有利には、かかる医薬組成物は、本明細書に記載されるとおりの基準収載製剤（即ち、ZOMIG）と比較して最大曝露レベルが低下しながらも等価な治療有効性を実現する。

【０１０２】

［108］一部の実施形態において、徐放性構成成分は１つ以上の徐放性構成成分（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０個又はそれ以上）を含み、その各々が異なる放出プロファイルを提供し得る。一部の実施形態において、徐放性部分は、胃内保持性層である。

【０１０３】

［109］一部の実施形態において、徐放性構成成分は、１つ以上の好適な徐放性ポリマー（胃内保持性製剤についての水膨潤性ポリマーなど）を含むマトリックスに薬物を包埋することによって調製される。

【０１０４】

［110］一部の実施形態において、徐放性構成成分は、胃内保持性組成物である。かかる組成物は、胃内での滞留時間が長く、そのためゾルミトリプタンの胃排出遅延をもたらす。例としては、浮遊薬物送達システム、別名、流体力学的に平衡したシステム、膨潤・拡大システム、形状変化システム、高密度システム、及び他の胃排出遅延システム（米国特許第９，０００，０４６号、本明細書において全体として参照により援用される）が挙げられる。胃内保持性組成物はまた、生体接着剤（例えば、粘膜接着剤）、薬物含有粒子が胃を経て腸下部へと通過するのを実質的に妨げる粒子直径、及び浮遊薬物送達システムで製剤化されてもよい。一部の実施形態において、生体接着剤は、ポリカルボフィル、レクチン類、カルボポール、キトサン、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、ペクチン、グリアジン、ポリエチレングリコール、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、コレスチラミン、ポリアクリル酸、及びスクラルファートからなる群から選択される（Madal, U. K., et al. “Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success: A recent update” Asian J. of Pharm. Sci. 2016, 11, 575-584；及

びSharma, A. R.; et al. “Gastroretentive Drug Delivery System: An Approach to Enhance Gastric Retention for Prolonged Drug Release” International J. of Pharm. Sci. and Res. 2014, 5, 1095-1106（これらの各々は、全体として参照により本明細書に援用される）を参照のこと）。

【０１０５】

［111］ 一部の実施形態において、徐放性構成成分は、水膨潤性ポリマーマトリックス中にゾルミトリプタンを有する胃内保持性（gastrorentive）組成物である。本明細書における使用に好適な水膨潤性ポリマーは、水との接触時に寸法が無制限に膨潤するものである。かかるポリマーはまた、時間とともに徐々に浸食を起こし得る。かかるポリマーの例としては、ポリアルキレンオキシド類、例えば、ポリエチレングリコール類など、特に高分子量ポリエチレングリコール類；セルロースポリマー及びその誘導体、限定はされないが、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、微結晶性セルロースを含めたもの；多糖類及びその誘導体；キトサン；ポリ（ビニルアルコール）；キサンタンガム；無水マレイン酸コポリマー；ポリ（ビニルピロリドン）；デンプン及びデンプン系ポリマー；マルトデキストリン類；ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）；ポリ（エチレンイミン）；ポリウレタン；ヒドロゲル；架橋ポリアクリル酸；及び前述のいずれかの組み合わせ又はブレンドが挙げられる。

【０１０６】

［112］ 更なる例は、ブロックコポリマー及びグラフトポリマーを含めたコポリマーである。コポリマーの具体的な例は、PLURONIC（登録商標）及びTECTONIC（登録商標）であり、これらは、BASF Corporation、Chemicals Div.、Wyandotte, Mich., USAから入手可能なポリエチレンオキシド－ポリプロピレンオキシドブロックコポリマーである。更なる例は、「Super Slurper」の一般名で知られる、Illinois Corn Growers Association、Bloomington, Ill., USAから入手可能な加水分解デンプンポリアクリロニトリルグラフトコポリマーである。

【０１０７】

［113］ 一部の実施形態において、本明細書に記載される剤形の胃内保持性部分を形成するのに好適な膨潤性で浸食性の親水性ポリマーは、ポリ（エチレンオキシド）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリ（エチレンオキシド）とヒドロキシプロピルメチルセルロースとの組み合わせである。ポリ（エチレンオキシド）は、本明細書では、非置換型エチレンオキシドの線状ポリマーを指して使用される。ポリ（エチレンオキシド）ポリマーの分子量は、約９×１０５ダルトン～約８×１０６ダルトンの範囲であり得る。例示的分子量ポリ（エチレンオキシド）ポリマーには、約９×１０５ダルトン（例えば、SENTRY（商標）POLYOX（商標）WSR 1105）が含まれる。一部の実施形態において、湿潤、膨潤及び浸食速度は、分子量Polyox（商標）を変更することによって修飾し得る。

【０１０８】

［114］ 一部の実施形態において、水膨潤性ポリマーは、ポリアルキレンオキシド類、セルロースポリマー及びその誘導体、多糖類及びその誘導体、キトサン、ポリ（ビニルアルコール）、キサンタンガム、無水マレイン酸コポリマー、ポリ（ビニルピロリドン）、デンプン及びデンプン系ポリマー；マルトデキストリン、ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）、ポリ（エチレンイミン）、ポリウレタン、ヒドロゲル類、架橋ポリアクリル酸、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０１０９】

［115］ 一部の実施形態において、水膨潤性ポリマーは、高分子量ポリエチレンオキシド、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及び微結晶性セルロースからなる群から選択される。

【０１１０】
［116］一部の実施形態において、水膨潤性ポリマーは、ポリエチレンオキシドである。
【０１１１】
［117］一部の実施形態において、本組成物は、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％～約７５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１５％～約７５％（重量基準）の水膨潤性ポリマーを含む。一部の実施形態において、本組成物は、重量基準で約３５～５５％の水膨潤性ポリマーを含む。一部の実施形態において、水膨潤性ポリマーは、ポリエチレンオキシドである。一部の実施形態において、本組成物は、重量基準で約３５～５５％のポリエチレンオキシドを含む。一部の実施形態において、徐放性は、薬物含有構成成分を１つ以上の好適な徐放性ポリマー（律速ポリマーとも称される）で適切にコートすることによって実現する。好適な徐放性ポリマーとしては、例えば、薬学的に許容可能な水不溶性ポリマー（疎水性ポリマーとも称される）、及び薬学的に許容可能な水膨潤性ポリマーが挙げられる。
【０１１２】
［118］一部の実施形態において、徐放性部分は、徐放性コーティングでコートされた薬物含有粒子を含む。一部の実施形態において、多粒子製剤。
【０１１３】
［119］薬学的に許容可能な水不溶性ポリマーの非限定的な例としては、アクリル系ポリマー、メタクリル酸ポリマー、アクリル系コポリマー、例えば、EUDRAGIT（登録商標）（タイプL、RL、RS及びNE30D）の商標名で入手可能なメタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマーなど、及びこれらのそれぞれのエステル類、ゼイン、ワックス、シェラック及び硬化植物油、セルロース誘導体、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロースなどが挙げられる。
【０１１４】
［120］一部の実施形態において、徐放性コーティングは、ポリマーコーティングの総重量を基準として上記に挙げた薬学的に許容可能なポリマーのいずれかを約４０ｗｔ％～約９５ｗｔ％（例えば、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む））含み、及び約５ｗｔ％～約６０ｗｔ％の可塑剤（例えば、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む））を含む。
【０１１５】
［121］浸透圧放出システム
［122］一部の実施形態において、遅延放出は、浸透圧システムである。浸透圧システムは、半透性の外膜及び１つ以上の開口を備えたコアである。半透膜は、ゾルミトリプタンに対しては不透過性であるが、外部から浸透圧システム内への浸透による水の侵入は許容する。このコアが体内を通過するにつれ、水が浸透によって半透膜を通って吸収され、結果として生じる浸透圧を用いて活性薬物がコアの１つ又は複数の開口に押し通される。ゾルミトリプタン放出総量及び放出速度は、半透膜の厚さ及び空隙率、コアの組成並びに１つ又は複数の開口の数及びサイズを適切に選択することによって制御し得る。製剤化の態様、投与形態及び調製プロセスに関する情報は、例えば、以下の文献に記載されている：

Santus, G., Baker, R. W.,“Osmotic drug delivery: a review of the patent literature”, Journal of Controlled Release 35 (1995), 1-21；
Verma, R. K., Mishra, B., Garg, S., “Osmotically controlled oral drug delivery”, Drug Development and Industrial Pharmacy 26 (2000), 695-708；
Verma, R. K., Krishna, D. M., Garg, S., “Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems”, Journal of Controlled Release 79 (2002), 7-27；

Verma, R. K., Arora, S., Garg, S., “Osmotic Pumps in drug delivery”, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 21 (2004), 477-520
Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., Gurny, R., “Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use”, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 73 (2009), 311-323；及び
米国特許第４，３２７，７２５号、米国特許第４，７６５，９８９号；
これらの各々は、あらゆる目的から全体として参照により本明細書に援用される。

【０１１６】

[123] シングルチャンバシステム（基本の浸透圧ポンプ）及び２チャンバシステム（プッシュプルシステム）の両方が、本明細書に記載される遅延放出性構成成分に好適である。

【０１１７】

[124] 一部の実施形態において、浸透圧放出システムのシェルは、半透膜のシングルチャンバシステム又は２チャンバシステムのいずれかを含む。シェル材料の非限定的な例としては、酢酸セルロース又は酢酸セルロースとポリエチレングリコールとの混合物が挙げられる。

【０１１８】

[125] 一部の実施形態において、シェルに、コーティング、例えば光防護及び／又は着色コーティングを塗布することができる。この目的で好適な材料は、例えば、ポリビニルアルコールなどのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、適切な場合には好適な可塑剤、例えば、ポリエチレングリコール又はポリプロピレングリコールなど、及び色素、例えば、二酸化チタン又は酸化鉄などと組み合わせる。

【０１１９】

[126] 一部の実施形態において、浸透圧シングルチャンバシステムにおけるコアは、（ｉ）２～３０ｗｔ％ゾルミトリプタン；（ｉｉ）２０～５０ｗｔ％キサンタン、及び（ｉｉｉ）１０～３０ｗｔ％のビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーを含み、ここで１００％との差は、適切な場合には、更なる親水性で膨潤性のポリマー、浸透圧活性のある添加剤及び薬学的に許容可能な賦形剤の群から選択される１つ以上の追加成分によって形成される。

【０１２０】

[127] 一部の実施形態において、浸透圧シングルチャンバシステムのコアは、親水性水膨潤性ポリマー、例えば、キサンタンを含む。キサンタンは、アニオン性ヘテロ多糖であり、例えば商品名Rhodigel（登録商標）（製造者Rhodia）で市販されている。一部の実施形態において、親水性水膨潤性ポリマーは、コア成分の全質量を基準として約２０～約５０％（例えば、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む））の量で存在する。

【０１２１】

[128] コアの別の成分は、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーであってもよい。このコポリマーは当該技術分野において公知であり、任意の所望の単量体混合比で作製することができる。かかるコポリマーの非限定的な例は、Kollidon（登録商標）VA64（製造者BASF）である。これは、光散乱測定法によって決定して、概して約４５０００～約７００００の重量平均分子量（Ｍｗ）を有する。一部の実施形態において、コア中のビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーの量は、コア成分の全質量を基準として、約１０％～約３０％（例えば、約１５％、約２０％、約２５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む））である。

【０１２２】

[129] 一部の実施形態において、親水性膨潤性ポリマーはコアに存在する。親水性膨潤性ポリマーの非限定的な例としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメ

チルデンプンナトリウム、ポリアクリル酸及びその塩が挙げられる。

【０１２３】

［130］ 一部の実施形態において、浸透圧放出システムは、水膨潤性物質を含む。好適な水膨潤性物質としては、胃腸液などの水溶液に曝露されたときに拡大することが可能な化合物が挙げられる。コア材料には、１つ以上の水膨潤性物質が一緒に存在し得る。或いは、１つ以上の水膨潤性物質は、コア材料上に塗布される膨潤層に含まれてもよい。

【０１２４】

［131］ 好適な水膨潤性物質としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、例えば、Ｌ－ＨＰＣ；架橋ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ－ＸＬ）、例えば、Kollidon（登録商標）CL及びPoly-plasdone（登録商標）XL；架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、例えば、Ac-di-sol、Primellose（登録商標）；デンプングリコール酸ナトリウム、例えば、Primojel（登録商標）；カルボキシメチルセルロースナトリウム、例えば、Nym-cel ZSBlO（登録商標）；カルボキシメチルデンプンナトリウム、例えば、Explotab（登録商標）；イオン交換樹脂、例えば、Dowex（登録商標）又はAmber-lite（登録商標）；微結晶性セルロース、例えば、Avicel（登録商標）；デンプン及びアルファ化デンプン、例えば、Starch 1500（登録商標）、Sepistab ST200（登録商標）；ホルマリン－カゼイン、例えば、Plas-Vita（登録商標）、及びこれらの混合物が挙げられる。

【０１２５】

［132］ 一部の実施形態において、浸透圧ポンプ組成物は、コアに１つ以上の浸透圧活性のある添加剤、例えば、薬局方又は“Remington Pharmaceutical Science,”(1985) 17th ed. Edited by Alfonso R. Gennaro. Mack Publishing Co., Easton, PA.（これは本明細書にあらゆる目的から全体として参照により援用される）に記載される水溶性賦形剤など、薬学的に許容可能な水溶性物質を含む。一部の実施形態において、浸透圧活性のある添加剤は、無機酸若しくは有機酸の水溶性塩又は水への溶解度が高い非イオン性有機物質、例えば、炭水化物、特に糖、糖アルコール又はアミノ酸などから選択される。一部の実施形態において、浸透圧活性のある添加剤は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなど、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩化物、硫酸塩、炭酸塩及び重炭酸塩などの無機塩類、並びにそのリン酸塩、リン酸水素塩若しくはリン酸二水素塩、酢酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩又はアスコルビン酸塩から選択される。一部の実施形態において、浸透圧活性のある添加剤は、アラビノース、リボース若しくはキシロースなどのペントース類、グルコース、フルクトース、ガラクトース若しくはマンノースなどのヘキソース類、スクロース、マルトース若しくはラクトースなどの二糖類又はラフィノースなどの三糖類から選択される。水溶性アミノ酸としては、グリシン、ロイシン、アラニン又はメチオニンが挙げられる。本発明によれば、特に好ましくは塩化ナトリウムが使用される。一部の実施形態において、浸透圧活性のある添加剤は、コア成分の全質量を基準として１０～３０％の量で存在する。

【０１２６】

［133］ 一部の実施形態において、浸透圧ポンプ組成物コアのコアは、緩衝物質（重炭酸ナトリウムなど）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロースなど）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／又はポリビニルピロリドン、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウムなど）及び／又は流動調整剤（コロイド状二酸化ケイ素など）を含む。

【０１２７】

［134］ 本開示は更に、浸透圧シングルチャンバシステムを作製する方法に関し、ここではコアの構成成分が一緒に混合され、適切な場合には湿式又は乾式造粒と、続く打錠に供され、このようにして作製されたコアがシェルでコートされ、次に、適切な場合、光防護及び／又は着色コーティングで被覆され、そしてそれに１つ以上のオリフィスが提供される。

【０１２８】

［１３５］ 浸透圧２チャンバシステムでは、コアは、１つが活性成分層及び１つが浸透圧層である２層からなる。この種の浸透圧２チャンバシステムについては、例えば、米国特許第４，６１２，００８号（この開示は参照により本明細書に援用される）に記載されている。

【０１２９】

［１３６］ 浸透圧２チャンバシステムのコアに使用される浸透圧活性のある添加剤は、上記に記載するシングルチャンバシステムの場合と同じであってもよい。

【０１３０】

［１３７］ 浸透圧２チャンバシステムのコアに使用される薬学的に許容可能な賦形剤は、上記に記載するシングルチャンバシステムの場合と同じであってもよい。一部の実施形態において、活性成分層と浸透層とを識別するため、２層のうちの一方に、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロースなど）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／又はポリビニルピロリドン、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウムなど）及び／又は流動調整剤（コロイド状二酸化ケイ素など）、及び着色用色素（酸化鉄など）が使用される。

【０１３１】

［１３８］ マトリックス

［１３９］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、マトリックスである。本明細書で使用されるとき、用語「マトリックス」は、薬物の遅延放出を実現するための、水溶性、水不溶性、若しくは親水性ポリマー、又は親油性材料中に薬物を包埋した又は分散させた組成物を意味する。薬物放出機構には、概して、粘性ゲル層又は蛇行したチャネルを通じた薬物拡散；及び／又は１つ又は複数のポリマーが徐々に浸食又は分解されることによる薬物溶解が関わる。一部の実施形態において、マトリックスは、膨潤性／浸食性ポリマー、例えば水との接触で高粘度ゲルを形成する親水性ポリマーを含む。一部の実施形態において、マトリックスは、水不溶性ポリマー又は親油性ポリマーを含む。

【０１３２】

［１４０］ 一部の実施形態において、マトリックスは、１つ以上の親水性ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキシド）、１つ以上の親油性材料（例えば、カルナウバ蝋、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル）、及び／又は１つ以上の遅延放出性ポリマー（例えば、エチルセルロースなどのセルロースポリマー；メタクリル酸アミノアルキルコポリマーＲＳ［Eudragit RS（商標名、Degussa Co.）］、アクリル酸エチル－メタクリル酸メチルコポリマー懸濁液［Eudragit NE（商標名、Degussa Co.）］などのアクリル酸コポリマー）によるコート錠又はコート顆粒を使用して調製される。

【０１３３】

［１４１］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、１つ以上の親水性ポリマーを含むマトリックスである。本明細書では、親水性ポリマーとは、水を吸収することによってヒドロゲルになり、マトリックス中に含まれるゾルミトリプタンのその外部への拡散を可能にすることによってゾルミトリプタンの放出を制御できるポリマーを意味する。

【０１３４】

［１４２］ 一部の実施形態において、親水性ポリマーの粘度は、ブルックフィールド粘度計を使用して２重量％水溶液中２０℃で測定したとき、例えば、約１ｍＰａ・ｓ～約２０００００ｍＰａ・ｓ、又は約４ｍＰａ・ｓ～約１２００００ｍＰａ・ｓ、又は約４ｍＰａ・ｓ～約５０００ｍＰａ・ｓである。マトリックスからのゾルミトリプタンの放出持続時間は、親水性ポリマーの粘度を適切に選択することによって修飾し得る。

【０１３５】

［１４３］ 好適な親水性ポリマーの非限定的な例としては、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、例えば、HPC-SSL（商標名、製造者日本曹達株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：２．０～２．９ｍＰａ・ｓ）、HPC-SL（商標名、製造者日本曹達株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：３．０～５．９ｍＰａ・ｓ）、HPC-L（商

標名、製造者日本曹達株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：６．０～１０．０ｍＰａ・ｓ）、HPC-M（商標名、製造者日本曹達株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：１５０～４００ｍＰａ・ｓ）、HPC-H（商標名、製造者日本曹達株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：１０００～４０００ｍＰａ・ｓ）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えば、Metolose SB-4（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約４ｍＰａ・ｓ）、TC-5RW（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約６ｍＰａ・ｓ）、TC-5S（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約１５ｍＰａ・ｓ）、Metolose 60SH-50（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約５０ｍＰａ・ｓ）、Metolose 65SH-50（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約５０ｍＰａ・ｓ）、Metolose 90SH-100（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約１００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 90SH-100SR（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約１００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 65SH-400（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約４００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 90SH-400（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約４００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 65SH-1500（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約１５００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 60SH-4000（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 65SH-4000（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 90SH-4000（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 90SH-4000SR（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 90SH-30000（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約３００００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 90SH-100000（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約１０００００ｍＰａ・ｓ）、Metolose 90SH-100000SR（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約１０００００ｍＰａ・ｓ）；メチルセルロース、例えば、Metolose SM15（商標名、製造者信越化学工業株式会社；粘度：約１５ｍＰａ・ｓ、２重量％水溶液中、２０℃）、Metolose SM25（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約２５ｍＰａ・ｓ）、Metolose SM100（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約１００ｍＰａ・ｓ）、Metolose SM400（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約４００ｍＰａ・ｓ）、Metolose SM1500（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約１５００ｍＰａ・ｓ）、Metolose SM4000（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約４０００ｍＰａ・ｓ）、Metolose SM8000（商標名、製造者信越化学工業株式会社、２重量％水溶液中２０℃での粘度：約８０００ｍＰａ・ｓ）；ポリエチレンオキシド、例えば、WSR N-12K（商標名、製造者Union Carbide Co.、２重量％水溶液中２０℃での粘度：４００～８００ｍＰａ・ｓ）、WSR N-60K（商標名、製造者Union Carbide Co.、２重量％水溶液中２０℃での粘度：２０００～４０００ｍＰａ・ｓ）、WSR 301（商標名、製造者Union Carbide Co.、１重量％水溶液中２５℃での粘度：１５００～４５００ｍＰａ・ｓ）、WSR Coagulant（商標名、製造者Union Carbide Co.、１重量％水溶液中２５℃での粘度：４５００～７５００ｍＰａ・ｓ）、WSR 303（商標名、製造者Union Carbide Co.、１重量％水溶液中２５℃での粘度：７５００～１００００ｍＰａ・ｓ）、WSR 308（商標名、製造者Union Carbide Co.、１重量％水溶液中２５℃での粘度：１００００～１５００００ｍＰａ・ｓ）；カルボキシメチルセルロースナトリウム、例えば、Sunrose F-150MC（商標名、製造者日本製紙株式会社、１重量％水溶液中２５℃での粘度：１２００～１８００ｍＰａ・ｓ）、Sunrose F-300MC（商標

名、製造者日本製紙株式会社、１重量％水溶液中２５℃での粘度：２５００～３０００ｍＰａ・ｓ）、Sunrose F-1000MC（商標名、製造者日本製紙株式会社、１重量％水溶液中２５℃での粘度：８０００～１２０００ｍＰａ・ｓ）など、又はこれらの組み合わせが挙げられる。

【０１３６】

［144］ 一部の実施形態において、親水性マトリックスは、ｐＨ依存性ポリマーを更に含む。マトリックスからのゾルミトリプタンの放出持続時間は、ｐＨ依存性ポリマーの量を適切に選択することによって修飾し得る。

【０１３７】

［145］ 用語「ｐＨ依存性」は、ある特定のｐＨでゾルミトリプタンを放出するポリマーを指す。好適なｐＨ依存性ポリマーの非限定的な例としては、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸メチル－メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸エチル－メタクリル酸メチル－トリメチルアンモニウムエチルクロリド）コポリマー、メタクリル酸メチル－アクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸－アクリル酸メチル－メタクリル酸メチルコポリマー、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアセテートフタレートなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【０１３８】

［146］ マトリックス製剤に好適な薬学的に許容可能な担体としては、様々な有機又は無機担体物質、例えば、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。更に、抗酸化剤、着色料、甘味料などの薬学的に許容可能な添加剤を使用することができる。

【０１３９】

［147］ 好適な賦形剤の非限定的な例としては、ラクトース、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、デンプン、デンプンのデキストリン、結晶セルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

【０１４０】

［148］ 好適な滑沢剤の非限定的な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイド状シリカなどが挙げられる。

【０１４１】

［149］ 好適な結合剤の非限定的な例としては、デンプン、スクロース、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、精製糖、Ｄ－マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

【０１４２】

［150］ 好適な崩壊剤の非限定的な例としては、ラクトース、精製糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルデンプンナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【０１４３】

［151］ 好適な消毒薬の非限定的な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

【０１４４】

［152］ 好適な抗酸化剤の非限定的な例としては、重硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

【０１４５】

［153］ 好適な着色料の非限定的な例としては、水溶性食用タール色素（例えば、食用

赤色２号及び３号、食用黄色４号及び５号、食用青色１号及び２号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例えば、上述の水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例えば、β－カロチン、クロロフィル、ベンガラ、黄色三二酸化鉄）などが挙げられる。

【０１４６】

［154］ 好適な甘味料の非限定的な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【０１４７】

［155］ 遅延放出性錠剤

［156］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、コア、及び１つ以上のコーティングを含む遅延放出性錠剤である。一部の実施形態において、コアは、ゾルミトリプタン、及び本明細書に記載される賦形剤のいずれか、例えば、滑沢剤、及び結合剤及び／又は充填剤、及び流動化剤並びに他の賦形剤などを含む。１つ以上のコーティングは、例えば、薬物の遅延放出又は徐放を実現する半透性コーティングであってもよい。一部の実施形態において、コーティングは、水不溶性ポリマー、可塑剤及び水溶性ポリマー（本明細書に記載されるものなどの）を含む。一部の実施形態において、水不溶性ポリマーは、セルロースエーテル（エチルセルロースなど）、セルロースエステル（酢酸セルロースなど）、ポリビニルアルコールなどから選択される。任意選択でまた、コーティングには他の賦形剤が、例えばアクリル酸誘導体（EUDRAGITなど）、色素等として存在してもよい。複数のコーティングが使用される場合、それらは同じであっても、又は異なってもよい。

【０１４８】

［157］ 成分の相対的比率、特に水不溶性ポリマー対水溶性ポリマーの比は、達成しようとする放出プロファイルに応じて変わり得る（ここで放出の遅延を大きくするには、水不溶性ポリマーの量を多くすることで達成される）。一部の実施形態において、水不溶性ポリマー対水溶性ポリマーの比は、約９９：１～約１：１の範囲、例えば、約９５：１、約９０：１０、約８５：１、約８０：１、約７５：１、約７０：１、約６５：１、約６０：１、約５５：１、約５０：１、約４５：１、約４０：１、約３５：１、約３０：１、約２５：１、約２０：１、約１５：１、約１０：１、及び約５：１（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）である。

【０１４９】

［158］ ミニ錠剤

［159］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、胃の酸性環境でゾルミトリプタンを放出させるのに適切な時間にわたって胃内に残り、腸下部への移動を回避するのに十分な投薬量単位サイズを有するように製剤化される。

【０１５０】

［160］ 一部の実施形態において、本医薬組成物は、複数のミニ錠剤（「ミニタブ」としても知られる）を含み、前記ミニ錠剤は直径が約５ｍｍ以下である。他の実施形態において、ミニ錠剤は、１つ又は複数のポリマーのマトリックス内にゾルミトリプタンを含むか、又は任意選択で遅延放出性ポリマーでコートされているミニ錠剤を含む。一部の実施形態において、マトリックスポリマーは、本明細書に記載される親水性ポリマーのうちの１つ又は組み合わせである。一部の実施形態において、本医薬組成物は、複数の腸溶性コートミニ錠剤を含む。

【０１５１】

［161］ 一部の実施形態において、ミニ錠剤は、充填剤、滑沢剤、及び／又は流動化剤を更に含む。例えば、一部の実施形態において、ミニ錠剤は、組成物の総重量を基準として、５～５０％のゾルミトリプタン、２０～５０％のマトリックスポリマー、２０～５０％の充填剤、０．１～５％の滑沢剤、及び０．１～５％の流動化剤を含む。一部の実施形態において、マトリックスポリマーは、ヒプロメロース（別名ヒドロキシプロピルメチルセルロース又は「ＨＰＭＣ」）であり、充填剤は微結晶性セルロースであり、滑沢剤はス

テアリン酸マグネシウムであり、及び流動化剤はコロイド状二酸化ケイ素である。

【０１５２】

［162］ 一部の実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、複数のミニ錠剤、例えば、２～３０個の範囲のミニ錠剤、例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、及び２９個のミニ錠剤（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含む。一部の実施形態において、ミニ錠剤は、経口投与用のカプセル剤又はサシェに入っている。一部の実施形態において、カプセル剤は、ハードゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）カプセル剤である。一部の実施形態において、カプセル剤には、オーバーフィルの粉末状物質、例えば微結晶性セルロースなどが入っている。一部の実施形態において、カプセル剤は、２～３０個のミニ錠剤、例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、及び２９個のミニ錠剤（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含む。

【０１５３】

［163］ 一部の実施形態において、ミニ錠剤は、直径が約５ｍｍ以下、例えば、約４．５ｍｍ以下、約４ｍｍ以下、約３．５ｍｍ以下、約３．０ｍｍ以下、約２．５ｍｍ以下、又は約２ｍｍである。一部の実施形態において、ミニ錠剤は、直径が、約２．５ｍｍ、約２．６ｍｍ、約２．７ｍｍ、約２．８ｍｍ、約２．９ｍｍ、約３．０ｍｍ、約３．１ｍｍ、約３．２ｍｍ、約３．３ｍｍ、約３．４ｍｍ、約３．５ｍｍ、約３．６ｍｍ、約３．７ｍｍ、約３．８ｍｍ、約３．９ｍｍ、約４．０ｍｍ、約４．１ｍｍ、約４．２ｍｍ、約４．３ｍｍ、約４．４ｍｍ、約４．５ｍｍ、約４．６ｍｍ、約４．７ｍｍ、約４．８ｍｍ、及び約４．９ｍｍ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約２ｍｍ～約５ｍｍの範囲である。ミニ錠剤は、当業者に好都合な任意の形状、例えば、球状又は円柱状であり得る。一実施形態において、ミニ錠剤は、丸形及び凸形である（当該技術分野において「丸形標準凸形（round standard convex）」として知られる）。

【０１５４】

［164］ 一部の実施形態において、ミニ錠剤は、例えば、ミニ錠剤を本明細書に開示されるポリマーでコーティングすることにより、ゾルミトリプタンの放出が修飾されるように製剤化される。他の実施形態において、ゾルミトリプタンは、ミニ錠剤として製剤化されるマトリックスポリマーに包埋されるか、又は分散される。一部の実施形態において、ミニ錠剤は、充填剤、滑沢剤、又は流動化剤（１つ以上のかかる構成成分を利用し得る）、又はこれらの組み合わせを更に含む。

【０１５５】

［165］ 好適なマトリックスポリマーには、親水性水溶性ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含めた本明細書に挙げられる親水性ポリマーのいずれかが含まれ、一部の実施形態において、親水性水溶性ポリマーは、Methocel（商標）、例えば、Methocel（商標）K100M、Methocel（商標）K15M、又はMethocel（商標）K4M、好適にはMethocel（商標）K15Mなどの商標で販売されているヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマー（別名ＨＰＭＣ又はヒプロメロース）など、高分子量ポリマー（即ち、１００，０００～８００，０００ダルトン）である。一部の実施形態において、マトリックスを含有するミニ錠剤は、約２０～約６０ｗｔ％、例えば、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、又は約５５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）のマトリックスポリマーを含む。

【０１５６】

［166］ ミニ錠剤に好適な充填剤には、Avicel（商標）PH101など、微結晶性セルロースを含め、本明細書に挙げられる任意の充填剤が含まれる。ミニ錠剤中の充填剤の量は、約２０～約５０％の充填剤の範囲、例えば、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、及び約４５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）であってもよい。

【０１５７】
［167］ミニ錠剤に好適な流動化剤には、コロイド状二酸化ケイ素及びタルクなど、本明細書に挙げられる任意の流動化剤が含まれる。一部の実施形態において、ミニ錠剤は、組成物の総重量を基準として、約０．１～約５ｗｔ％の流動化剤、例えば、約０．５、約１．０、約１．５、約２．０、約２．５、約２．５、約３．０、約３．５、約４．０又は約４．５ｗｔ％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含む。
【０１５８】
［168］ミニ錠剤に好適な滑沢剤には、ステアリン酸、及びステアリン酸塩、例えばステアリン酸マグネシウムなど、本明細書に挙げられる任意の滑沢剤が含まれる。一部の実施形態において、ミニ錠剤は、組成物の総重量を基準として、０．１～５％の滑沢剤、例えば、約０．５、約１．０、約１．５、約２．０、約２．５、約２．５、約３．０、約３．５、約４．０又は約４．５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含む。
【０１５９】
［169］ミニ錠剤はコートされなくてもよく、又は１つ以上のコーティング層でコートされてもよい。一部の実施形態において、ミニ錠剤は、少なくとも部分的に腸溶性コーティングを有する。一部の実施形態において、腸溶性コーティングは、ｐＨ依存性ポリマー、例えばメタクリル酸コポリマーなどのメタクリル酸とメタクリル酸エステルとのコポリマー、例えばEudragit、例えばｐＨ５．５を上回ると溶解を示すEudragit L30D55を含む。他のEudragitポリマーとしては、Eudragit L100-55（ｐＨ５．５を上回ると溶解）、Eudragit L100（ｐＨ６．０を上回ると溶解）及びEudragit S100（ｐＨ７．０を上回ると溶解）が挙げられる。一部の実施形態において、腸溶性コーティングは、組成物の総重量（乾燥ポリマー重量）を基準として５～１０％を占める。腸溶性コーティングは、腸溶性ポリマーを上述のコアミニ錠剤の上に噴霧することによって作製し得る。
【０１６０】
［170］腸溶性コーティングは、アセチルクエン酸トリエチル又はクエン酸トリエチルなどの可塑剤、例えばクエン酸トリエチル（Citroflex）を更に含み得る。一部の実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、組成物の総重量を基準として、約０．１～約５％の可塑剤、例えば、約０．５、約１．０、約１．５、約２．０、約２．５、約２．５、約３．０、約３．５、約４．０又は約４．５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含む。
【０１６１】
［171］一部の実施形態において、腸溶性コーティングは、タルク、カオリン、又はモノステアリン酸グリセロール、例えばモノステアリン酸グリセロール（Imwitor 900K）など、フィルムコーティング処理で付着を取り除くための流動化剤を更に含む。一部の実施形態において、流動化剤は、組成物の総重量を基準として、約０．１～約５ｗｔ％、例えば、約０．５、約１．０、約１．５、約２．０、約２．５、約２．５、約３．０、約３．５、約４．０又は約４．５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を占める。
【０１６２】
［172］一部の実施形態において、腸溶性コーティングは、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、又はポリソルベート、例えばポリソルベート８０（Crillet 4 HP）など、均一なフィルム混合物を提供するための界面活性剤を更に含む。一部の実施形態において、界面活性剤は、組成物の総重量を基準として約０．１～約５ｗｔ％、約０．５、約１．０、約１．５、約２．０、約２．５、約２．５、約３．０、約３．５、約４．０又は約４．５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を占める。
【０１６３】
［173］ミニ錠剤は、必要であれば、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を更に含み得る。好適な薬学的に許容可能な賦形剤としては、色、香味（メントールなど）、甘味料（マンニトールなど）、保存剤、安定剤、抗酸化剤及び当業者に公知の任意の他の賦形剤

を挙げることができる。
【０１６４】
［174］ 時限パルス放出
［175］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、ゾルミトリプタンを経口投与の少なくとも３０分後にパルスで放出するように製剤化される。本明細書に記載される時限式のパルス放出システムは、ゾルミトリプタンの即放性パルスを所定の遅延時間の後に、又は特定の部位において１回以上提供して、薬物の吸収を改善する能力を有する。
【０１６５】
［176］ 一部の実施形態において、時限パルス放出システムは、例えば、米国特許第４，８７１，５４９号（これは全体として参照により本明細書に援用される）に開示されるとおりの、活性コアを取り囲む膜であって、膨潤剤（例えば、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム）を含む膜を含む。
【０１６６】
［177］ 他の実施形態において、時限パルス放出システムは、例えば、米国特許第６，５３１，１５２号（これは全体として参照により本明細書に援用される）に開示されるとおりの、コア材料（体液又は水への曝露時に膨潤する多糖又は架橋タンパク質及び崩壊剤など）と、コアを取り囲む、コアが膨潤すると急速に破裂して活性分を放出する疎水性及び親水性ポリマーを含む硬質膜とを含む。
【０１６７】
［178］ 一部の実施形態において、時限パルス放出性構成成分は、内側バリアコーティングと外側ラグタイム（即ち、遅延放出性）コーティングとを含む。一部の実施形態において、内側バリアコーティングは、水溶性／ポア形成ポリマーとの組み合わせの水不溶性ポリマーを含む。一部の実施形態において、外側ラグタイムコーティングは、腸溶性ポリマーとの組み合わせの水不溶性ポリマーを含む。
【０１６８】
［179］ 内側バリアコーティングに好適な水不溶性ポリマーの非限定的な例としては、エチルセルロース、ポリ酢酸ビニル（例えば、BASFからのKollicoat SR#30D）、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとをベースとする中性コポリマー、Eudragit NE、RS及びRS30D、RL又はRL30Dなど、第４級アンモニウム基を含むアクリル酸及びメタクリル酸エステルのコポリマーが挙げられる。
【０１６９】
［180］ 内側バリアコーティングに好適な水溶性／ポア形成ポリマーの非限定的な例としては、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、及びこれらの混合物が挙げられる。
【０１７０】
［181］ 一部の実施形態において、内側バリアについての水不溶性ポリマーと水溶性／ポア形成ポリマーとの比は、約９０：１０、約８０：２０、約７０：３０、約６０：４０、約５０：５０、約４０：６０、約３０：７０、約２０：８０、約１０：９０（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約９９：１～約１：９９である。
【０１７１】
［182］ 一部の実施形態において、内側バリアコーティングは、約２ｗｔ％、約３ｗｔ％、約４ｗｔ％、約５ｗｔ％、約６ｗｔ％、約７ｗｔ％、約８ｗｔ％、約９ｗｔ％、約１０ｗｔ％、約１１ｗｔ％、約１２ｗｔ％、約１３ｗｔ％、約１４ｗｔ％、約１５ｗｔ％、約１６ｗｔ％、約１７ｗｔ％、約１８ｗｔ％、及び約１９ｗｔ％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１ｗｔ％～約２０ｗｔ％を占める。
【０１７２】
［183］ 外側ラグタイムコーティングに好適な腸溶性ポリマーの非限定的な例としては、セルロースのエステル類及びその誘導体（酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキ

シプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ポリビニルアセテートフタレート、ｐＨ感受性メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー及びシェラックが挙げられる。これらのポリマーは、乾燥粉末又は分散水溶液として使用されてもよい。使用し得る一部の市販材料は、Rohm Pharma製造の商標Eudragit（L100、S100、L30D）で販売されているメタクリル酸コポリマー、Eastman Chemical Co.からのCellacefate（酢酸フタル酸セルロース）、FMC Corp.からのAquateric（酢酸フタル酸セルロース分散水溶液）及びShin Etsu K.K.からのAqoat（酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース分散水溶液）である。

【０１７３】

［184］ 一部の実施形態において、外側ラグタイム膜は、水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーとの可塑化混合物を含み、ここで水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーとは、約９：１、約８：１、約７：１、約６：１、約５：１、約４：１、約３：１、約２：１、及び約１：１（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１０：１～約１：２の範囲の重量比、典型的には約３：１～約１：１で存在し得る。他の実施形態において、水不溶性ポリマーは、水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーとの可塑化混合物の約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１０％～約９９％を占める。ラグコーティングの総重量は、コートされたビーズの総重量を基準として、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、及び約５５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、重量基準で約３０％～約６０％まで変わり得る。

【０１７４】

［185］ 外側ラグタイムコーティングを形成するのに使用される腸溶性ポリマー及び水不溶性ポリマーは、両方とも可塑化されてもよい。外側ラグタイムコーティングを可塑化するために使用し得る可塑剤の代表的な例としては、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリ－ｎ－ブチル、フタル酸ジエチル、ヒマシ油、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド類、アセチル化ジグリセリド類など又はこれらの混合物が挙げられる。可塑剤は、存在するとき、ポリマーｗｔの約３％～３０ｗｔ．％、例えば、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を占める。可塑剤の種類及びその含有量は、１つ又は複数のポリマー及びコーティングシステムの性質（例えば、水性又は溶媒ベース、溶液又は分散液ベース及び全固形物）に依存する。

【０１７５】

［186］ 内側バリアコーティング及び外側ラグタイムコーティング中の構成成分の量及び比は、例えば、約１時間以内、約２時間以内、又は約３時間以内など、所望の放出時間が提供されるように修飾することができる。更に、時間パルス放出システムは、胃内での十分な滞留時間を提供するように、少なくとも２ｍｍの直径を有する粒子として（例えば、約２ｍｍ～約５ｍｍの直径を有する上記に記載されるミニ錠剤として）製剤化されてもよい。

【０１７６】

［187］ 時限パルス放出システムの例については、例えば、米国特許第４，８７１，５４９号、米国特許第６，５３１，１５２号、米国特許第６，２８７，５９９号、米国特許第６，６２７，２２３号、米国特許第６，６６３，８８８号、米国特許第９，１６１，９１８号、及び米国特許第９，１６１，９１９号（これらの各々は、本明細書において全体として参照により援用される）を参照することができる。

【０１７７】

［188］ ソフトゲルカプセル剤

［189］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、ソフトゲルカプセル剤として製剤化される。ソフトゲルカプセル剤は当該技術分野において公知であり、ゼラチン及

びその誘導体から調製し得る。一部の実施形態において、ソフトゲルカプセル剤は、胃の酸性ｐＨで溶解するように製剤化される。

【０１７８】

［１９０］ 一部の実施形態において、ソフトゲルカプセル剤には、中に溶解又は懸濁された薬物粒子を含む薬学的に許容可能な液体が充填される。

【０１７９】

［１９１］ 好適な薬学的に許容可能な液体の非限定的な例としては、油又はグリセリン及びそのホモログな多価アルコール類などのポリオール類、及びそのエステル類、及びポリカーボネート類又はシロップ剤；室温で液体のワックス、例えばLabrafac Lipophile、Labrafil M1944CS、Labrasol、Transcutol、Peceol、及びPlurol、製造者Gatefosse、Elmsford, N.Y., USA；クエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリ－ｎ－ブチル、又はアセチルクエン酸トリ－ｎ－ブチル、製造者Morflex、Greensboro, N.C., USA；グリセリルトリアセテート；又はゼラチンを可溶化しない他の液体が挙げられる。これらの混合物も同様に使用することができる。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な液体は、植物油又は鉱油である。一部の実施形態において、植物油は、トウゴマ油、ヤシ油、ピーナッツ油、パーム核油、キャノーラ油、アボカド油、月見草油、米糠油、ルリヂサ油、ヒマワリ油、ダイズ油、パーム油、コーン油、及びベニバナ油及びこれらの混合物からなる群から選択される。

【０１８０】

［１９２］ デポー製剤

［１９３］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、水性環境で制御放出性液晶ゲルマトリックスを（例えば、それがそれを必要としている患者に皮下注射された後に）自然に形成するゾルミトリプタンが溶解した注射用脂質ベースの液体を含む。いかなる理論によっても拘束されることなく、かかる脂質溶液は、注射部位における流体との接触時にインサイチューで液晶ゲルに変わり、それがゾルミトリプタンを有効に封入している。本開示のデポー製剤では、ゾルミトリプタンは、水性環境（例えば、組織又は体液）で液晶マトリックスが分解するにつれゆっくりと放出される。注射用脂質ベースの液体デポー製剤については、米国特許第８，２３６，２９２号、米国特許第８，０９７，２３９号、及び米国特許第９，５８５，９５９号（これらの内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）に記載されている。

【０１８１】

［１９４］ デポーからのゾルミトリプタンの放出速度は、当業者に公知の、例えば、米国特許第８，２３６，２９２号、及び米国特許第９，５８５，９５９号に記載される方法を用いることにより、組成に応じて数時間、数日間、又は数週間の間にわたって制御し得る。一部の実施形態において、好適な脂質ベースの液体は、適切な中性脂質、及び／又は両親媒性脂質及び／又は極性脂質又はこれらの組み合わせを含む。一部の実施形態において、好適な脂質ベースの液体は、米国特許第８，０９７，２３９号、及び米国特許第９，５８５，９５９号に記載されるものなど、中性ジアシル脂質及び／又はリン脂質を含む。一部の実施形態において、かかる調製剤は、皮下投与される（例えば、シリンジによって注射される）。本開示の一部の実施形態において、デポー製剤は、例えば、米国特許第８，２３６，２９２号、米国特許第８，０９７，２３９号、及び米国特許第９，５８５，９５９号（これらの内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）に記載されるFluidCrystal（登録商標）注射デポーを使用する。このように、一部の実施形態において、デポー製剤は、ゾルミトリプタンのFluidCrystal（登録商標）徐放性製剤である。

【０１８２】

［１９５］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、多胞体リポソーム（ＭＶＬ）の注射用懸濁水溶液を含む。ＭＶＬの注射用懸濁水溶液については、米国特許第５，７２３，１４７号、米国特許第５，７６６，６２７号、米国特許第５，８９１，４６７号、米国特許第５，９９７，８９９号、米国特許第６，７９３，９３８号、及び米国特許第９

，５８５，８３８号（これらの内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）に記載されている。非経口投与用のＭＶＬを含む医薬組成物は、例えば、水中油中水型エマルションを形成するダブルエマルション処理により入手し得る。リポソーム粒子は、概して１０～３０μｍの直径サイズ範囲である。一部の実施形態において、多胞体リポソームは、中性脂質及び両親媒性脂質を含む。一部の実施形態において、多胞体リポソームは、リン脂質、コレステロール、及びトリグリセリドを含む。一部の実施形態において、ジオレイルホスファチジルコリンなどのリン脂質が、脂質二層膜の主成分を占める。一部の実施形態において、脂質二層膜には、電荷斥力によってリポソームの凝集の防止を助ける荷電リン脂質（ジパルミトイルホスファチジルグリセロール）が含まれる。一部の実施形態において、コレステロールが使用され、例えば、脂質二層膜の機械的安定を提供する。非経口投与には、原薬をＭＶＬと共に製剤化して、封入されたゾルミトリプタンを含有するハニカム状の多数の中心のない内部水性腔で構成される顕微鏡的な球状の脂質ベースの粒子の担体マトリックスを提供することができる。一部の実施形態において、各腔は、隣接する腔と脂質膜によって分離されている。注射後、かかる調製剤は、例えば、脂質膜の浸食及び／又は再構成に起因して、ゾルミトリプタンを長時間にわたって放出する。ＭＶＬからのゾルミトリプタンの放出速度は、当業者に公知の、例えば、米国特許第５，７２３，１４７号、米国特許第５，７６６，６２７号、米国特許第５，８９１，４６７号、米国特許第６，７９３，９３８号及び米国特許第９，５８５，８３８号に記載される方法を用いて制御することができる。一部の実施形態において、かかる組成物は、その組成に応じて、例えば、即放性の用量を提供し、続いて持続的送達を提供する。一部の実施形態において、かかる調製剤は、静脈内、皮下、筋肉内、又は髄腔内投与される（例えば、ペンシステムによるか、又はシリンジによって（例えば、リポソームの構造的完全性が維持されるように２５Ｇ針以上を使用して）注射される）。例示的には、ゾルミトリプタンを間質腔を介して血流中に放出することによる全身送達は、有効な投与様式である。本開示の一部の実施形態において、デポー製剤は、例えば、米国特許第５，７２３，１４７号、米国特許第５，７６６，６２７号、米国特許第５，８９１，４６７号、米国特許第５，９９７，８９９号、米国特許第６，７９３，９３８号、及び米国特許第９，５８５，８３８号に記載されるDepoFoam（登録商標）技術プラットフォームを使用して調製される。このように、一部の実施形態において、デポー製剤は、ゾルミトリプタンＭＶＬ注射用懸濁液である。

【０１８３】

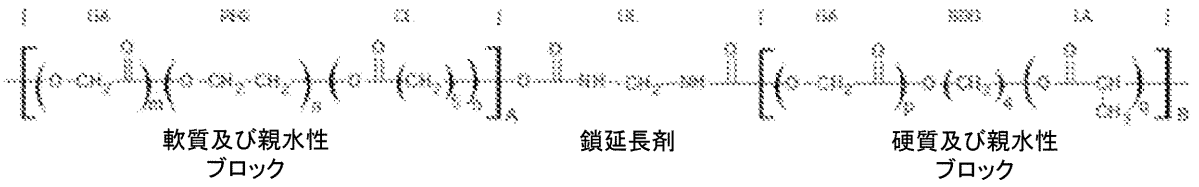
［196］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、注射用ヒドロゲルデポーを含む。ヒドロゲルデポーについては、例えば、米国特許第８，０８４，０４５号、米国再発行特許第ＲＥ４６６８６号、米国特許第７，６５９，３６５号、及び米国特許第８，２０６，７４４号（これらの内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）に記載されている。非経口投与には、適切なヒドロゲル組成物としては、ゾルミトリプタンの非共有結合性の捕捉及び水中（例えば、等張性条件下）での安定ナノ粒子（例えば１０～５０ｎｍ）のコロイド懸濁液の自然発生的な形成を可能にする両親媒性ポリマーを含むものが挙げられる。一部の実施形態において、ポリマーは、本明細書、又は米国特許第８，０８４，０４５号、米国再発行特許第ＲＥ４６６８６号、米国特許第７，６５９，３６５号、及び米国特許第８，２０６，７４４号に記載される任意のポリマーである。一部の実施形態において、ポリマーは、水溶性生分解性両親媒性コポリマーである。いかなる理論によっても拘束されることなく、持続的薬物放出は、疎水性ナノドメインとの可逆的な薬物相互作用に基づく。一部の実施形態において、非経口ヒドロゲルデポー注射は、ゾルミトリプタンの放出速度の修飾を提供する。ヒドロゲルデポー調製剤は、当業者に公知の、例えば、米国特許第８，０８４，０４５号、及び米国再発行特許第ＲＥ４６６８６Ｅ１号に記載される方法を用いて、例えば、疎水性α－トコフェロール分子がグラフト化されたポリ－Ｇｌｕ骨格でできている自己集合性のポリアミノ酸ナノ粒子から入手し得る。一部の実施形態において、ヒドロゲルデポー注射は皮下投与される。本開示の一部の実施形態において、デポー製剤は、例えば、以下の図、及び米国特許第８，０８４，０４５号

、米国再発行特許第ＲＥ４６６８６Ｅ１号、米国特許第７，６５９，３６５号、及び米国特許第８，２０６，７４４号（これらの内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）に記載されるMedusa（登録商標）Platform技術プラットフォームを使用して調製される。このように、一部の実施形態において、デポー製剤は、ゾルミトリプタンの注射用ヒドロゲル徐放性製剤である。

【０１８４】

［197］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、ポリマーデポーシステムを含む。注射用ポリマーデポーについては、例えば、米国特許第１０，３００，０１９号、米国特許第８，６７４，０３３号、及び米国特許第８，４８１，６５１号（これらの内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）に記載されている。かかる調製剤は、好適な単量体を使用することにより、ゾルミトリプタンが閉じ込められた生分解性ポリマーマトリックスを形成して入手し得る。例示的単量体については、米国特許第１０，３００，０１９号、米国特許第８，６７４，０３３号、及び米国特許第８，４８１，６５１号に記載されている。再水和すると、ポリマーが膨潤し、ゾルミトリプタンが拡散によって放出される。放出時間は、当業者に公知の、例えば、米国特許第１０，３００，０１９号、米国特許第８，６７４，０３３号、及び米国特許第８，４８１，６５１号に記載される方法により、数時間から数日、最長数ヵ月の間まで調節することができる。一部の実施形態において、ポリマーマトリックスは、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）及び／又はポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、又はラクチド、グリコリド、ε－カプロラクトン及びポリエチレングリコールのビルディングブロックで構成されるマルチブロックコポリマーを含む。一部の実施形態において、ポリマーマトリックスでは、ほぼ中性のｐＨが維持される。一部の実施形態においてブロックコポリマーは、以下によって表される：

【化２】



本開示の一部の実施形態において、デポー製剤は、例えば、米国特許第１０，３００，０１９号、米国特許第８，６７４，０３３号、及び米国特許第８，４８１，６５１号に記載されるSynBiosys（登録商標）Platform技術プラットフォームを使用して調製される。このように、一部の実施形態において、デポー製剤は、ゾルミトリプタンのポリマー徐放性デポー製剤である。

【０１８５】

［198］ 一部の実施形態において、遅延放出性構成成分は、リン脂質デポー組成物を含む。注射用リン脂質デポーについては、米国特許第９，５１７，２０２号（この内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）に記載されている。一部の実施形態において、適切なリン脂質をゾルミトリプタンと共に製剤化することにより、非経口注射時にインサイチューでゲル化する製剤を提供し得る。一部の実施形態において、かかる製剤はまた、マイクロスフェア用の懸濁剤としても使用することができる。一部の実施形態において、ゲルは、実質的に一様であるか、又は単相であり得る。例示的リン脂質組成については、米国特許第９，５１７，２０２号に記載されており、２５重量％、３０重量％、３５重量％、４０重量％、４５重量％、５０重量％、５５重量％、又は６０重量％のリン脂質又はリン脂質混合物（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）など、２０～８０重量％、２５～７０重量％、又は３０～６０重量％のリン脂質を含むことができる。一部の実施形態において、リン脂質は、非リポソーム性リン脂質である。一部の実施形態において、リン脂質デポー製剤は、当業者に公知の、及び米国特許第９，５１７，

２０２号に記載される方法により、組成に応じて数日間、又は数週間にわたってカスタマイズ可能な放出プロファイルが提供されるように調整される。一部の実施形態において、デポー製剤は、（例えば、皮下若しくは筋肉内注射によるか、又は生体組織、血管若しくは腔内への注射若しくは点滴により）非経口投与される。本開示の一部の実施形態において、デポー製剤は、例えば、米国特許第９，５１７，２０２号に記載されるPG Depot（商標）注射用デポーを使用して調製される。このように、一部の実施形態において、デポー製剤は、ゾルミトリプタンのリン脂質デポー徐放性製剤である。

【０１８６】

［199］ 投与及び用量設定

［200］ 本開示は、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物をそれを必要としている患者に投与することによる、自閉症に関連する症状の治療方法を提供する。

【０１８７】

［201］ 本開示は、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物をそれを必要としている患者に投与することによる、認知症のある患者の攻撃性の治療方法を提供する。

【０１８８】

［203］ 本開示は、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物をそれを必要としている患者に投与することによる、アルツハイマー病患者の攻撃性の治療方法を提供する。

【０１８９】

［204］ 一態様において、本開示は、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物をそれを必要としている患者に投与（経口投与によるなど）することによる治療方法を提供する。有効量は、治療される病態に依存し、病態の少なくとも１つの症状を取り除く、若しくは大幅に低減するのに十分な、又はそれらの症状（例えば、自閉症スペクトラム障害の症状、又はアルツハイマー病患者など、認知症のある患者の攻撃性）を緩和するのに十分な量である。

【０１９０】

［205］ 以下に列挙する実施形態は、ＡＤの症状の治療方法を開示する。これらの列挙される方法はまた、攻撃性（例えば、アルツハイマー病患者など、認知症のある患者の攻撃性）を特徴とする他の病態の治療にも好適である。自閉症スペクトラム障害の症状の治療のための本明細書に記載される列挙される実施形態（例えば、用量、ＰＫパラメータ及び投与）は、攻撃性（例えば、アルツハイマー病患者の攻撃性）を特徴とする病態の治療にも等しく適用される。このように、本開示は、以下の用量、ＰＫパラメータ及び投与を用いてアルツハイマー病患者など、認知症のある患者の攻撃性を治療する実施形態を企図する。

【０１９１】

［206］ 本開示の一部の実施形態によれば、本開示のゾルミトリプタン組成物を投与すると、統計的に有意な治療効果が提供される。一実施形態において、統計的に有意な治療効果は、米国、例えば、ＦＤＡ又は他の国の１つ以上の規制当局が提供する１つ以上の規格又は基準に基づき決定される。別の実施形態において、統計的に有意な治療効果は、規制当局が承認した臨床試験セットアップ及び／又は手順から得られる結果に基づき決定される。

【０１９２】

［207］ 一部の実施形態において、統計的に有意な治療効果は、少なくとも２０、５０、６０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００又は２０００例の患者集団に基づき決定される。一部の実施形態において、統計的に有意な治療効果は、無作為化二重盲検臨床試験セットアップから得られるデータに基づき決定される。一部の実施形態において、統計的に有意な治療効果は、ｐ値が約０．０５、０．０４、０．０３、０．０２又は０．０１以下であるデータに基づき決定される。一部の実施形態において、統計的に有意な治療効果は、信頼区間が９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％以上であるデータに基づき決定される。

【０１９３】

[208] 一部の実施形態において、統計的に有意な治療効果は、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩で、及び任意選択で標準治療と組み合わせて治療される患者の無作為化二重盲検臨床試験によって決定される。治療効果の決定方法は、治療される病態に依存することになる。

【０１９４】

[209] 一般に、統計的分析には、米国又は欧州又は任意の他の国の規制当局、例えば、ＦＤＡが許可している任意の好適な方法が含まれ得る。一部の実施形態において、統計的分析には、非層別化分析、ログ・ランク分析、例えば、カプラン・マイヤー（Kaplan-Meier）、ヤコブソン・トルアックス（Jacobson-Truax）、グリケン・ロード・ノビック（Gulliken-Lord-Novick）、エドワーズ・ナナリー（Edwards-Nunnally）、ハーゲマン・アリンデル（Hageman-Arrindel）及び階層線形モデル構築（ＨＬＭ）によるもの及びコックス回帰分析が含まれる。

【０１９５】

[210] 本開示によれば、本開示の組成物は、治療下の病態の症状（例えば、自閉症スペクトラム障害の症状又はアルツハイマー病患者など、認知症のある患者の攻撃性）の有効な軽減を提供するため、１日１回、１日２回、又は１日３回を基本として投与される。

【０１９６】

[211] 一部の実施形態において、本明細書に提供される用量とは、自閉症スペクトラム障害の症状を治療するため１日当たりに投与されるゾルミトリプタンの量を指す。一部の実施形態において、本明細書に提供される用量とは、認知症のある患者の攻撃性を治療するため１日当たりに投与されるゾルミトリプタンの量を指す。一部の実施形態において、本明細書に提供される用量とは、アルツハイマー病患者の攻撃性を治療するため１日当たりに投与されるゾルミトリプタンの量を指す。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、約７．５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１２ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約５５ｍｇ、約６０ｍｇ、約６５ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約９５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１４５ｍｇ、及び約１５０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの１日用量は、約１２ｍｇ、約２４ｍｇ、約３６ｍｇ、又は約４８ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの１日用量は、約１２ｍｇ、約２４ｍｇ、約３６ｍｇ、約４８ｍｇ、又は約７２ｍｇである。

【０１９７】

[212] 一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、約７．５ｍｇ、１０ｍｇ、約１２ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約５５ｍｇ、約６０ｍｇ、約６５ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約９５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１４５ｍｇ、及び約１５０ｍｇ（これらの間にある全ての範囲を含む）を含め、約７．５ｍｇ～約１５０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、約６０ｍｇ、約６５ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約９５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１１５ｍｇ、及び約１２０ｍｇ（これらの間にある全ての範囲を含む）を含め、約６０ｍｇ～約１２０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、約７．５ｍｇ～約９０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、約７．５ｍｇ～約５０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、約１０ｍｇ～約３０ｍｇである。実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、約１２ｍｇ～約７２ｍｇである。実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、約２４ｍｇ～約７２ｍｇである。実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、約４８ｍｇ～約７２ｍｇである。

【０１９８】

［213］ 一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約２．５ｍｇである。一部の実施形態において、総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約７．５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１２ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約２０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約２４ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約２５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約３０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約３５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約４０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約４５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約４８ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約５０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約５５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約６０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約６５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約７０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約７２ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約７５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約８０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約８５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約９０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約９５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１００ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１０５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１１０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１１５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１２０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障

害の症状の治療用には１日少なくとも約１２５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１３０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１３５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１４０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１４５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、自閉症スペクトラム障害の症状の治療用には１日少なくとも約１５０ｍｇである。

【０１９９】

[214] 一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約１２ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約２４ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約３６ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約４８ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約６０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約６５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約７０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約７２ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約７５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約８０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約８５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約９０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約９５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約１００ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約１０５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約１１０ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約１１５ｍｇである。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンの総１日用量は、ＡＳＤの症状の治療用には１日約１２０ｍｇである。

【０２００】

[215] 一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約１２ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約２４ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約３６ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約４８ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約６０ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約６５ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約７０ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約７２ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約７５ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約８０ｍ

ｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約８５ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約９０ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約９５ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約１００ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約１０５ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約１１０ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約１１５ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。一部の実施形態において、ＡＳＤの症状の治療には、約１２０ｍｇのゾルミトリプタン１日１回（又は１日２回又は１日３回）が選択される。

【０２０１】

［216］ 一部の実施形態において、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩は、１日１回又は１日２回又は１日３回を基本として少なくとも１日間、例えば、約１日間、約２日間、約３日間、約４日間、約５日間、約６日間、約７日間、約８日間、約９日間、約１０日間、約１２日間、約１３日間及び約１４日間投与される。

【０２０２】

［217］ 一部の実施形態において、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩は、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間、例えば、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１２週間、約１８週間、約２４週間、及び約５０週間投与される。

【０２０３】

［218］ 一部の実施形態において、ゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩は、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約６週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約１６週間、少なくとも約１８週間、少なくとも約２４週間、及び少なくとも約５０週間投与される。

【０２０４】

［219］ 一部の実施形態において、少なくとも約７．５ｍｇ又は約７．５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１２ｍｇ又は約１２ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約２４ｍｇ又は約２４ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約３６ｍｇ又は約３６ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約４８ｍｇ又は約４８ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約６０ｍｇ又は約６０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約６５ｍｇ又は約６５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約７０ｍｇ又は約７０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約７２ｍｇ又は約７２ｍｇのゾルミトリプタン又はそ

の薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約７５ｍｇ又は約７５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約８０ｍｇ又は約８０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約８５ｍｇ又は約８５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約９０ｍｇ又は約９０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約９５ｍｇ又は約９５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１００ｍｇ又は約１００ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１０５ｍｇ又は約１０５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１１０ｍｇ又は約１１０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１１５ｍｇ又は約１１５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１２０ｍｇ又は約１２０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１２５ｍｇ又は約１２５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回又は１日２回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１３０ｍｇ又は約１３０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１３５ｍｇ又は約１３５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１４０ｍｇ又は約１４０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１４５ｍｇ又は約１４５ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。一部の実施形態において、少なくとも約１５０ｍｇ又は約１５０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が、１日１回を基本として少なくとも１週間投与される。

【０２０５】

［220］ 一部の実施形態において、本明細書に記載される方法は、ゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩の用量を最大安全及び有効用量になるまで少なくとも約１週間用量調節するステップ（用量調節期間）を更に含む。一部の実施形態において、用量調節期間は、約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日、約１２日、約１３日～約１４日（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）である。一部の実施形態において、用量調節期間は、少なくとも約１日、少なくとも約２日、少なくとも約３日、少なくとも約４日、少なくとも約５日、少なくとも約６日、少なくとも約７日、少なくとも約８日、少なくとも約９日、少なくとも約１０日、少なくとも約１１日、少なくとも約１２日、少なくとも約１３日、又は少なくとも約１４日である。実施形態において、用量調節は、ゾルミトリプタンの１日用量を増量することを含む。実施形態において、用量調節は、ゾルミトリプタンの１日用量を、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ、約２０ｍｇ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約５ｍｇ～約２０ｍｇ増量することを含む。実施形態において、用量調節は、ゾルミトリプ

タンの１日用量を１日約１２ｍｇ増量することを含む。
【０２０６】
［221］ 本明細書に記載される方法の実施形態において、ゾルミトリプタンの用量を減量調節するステップを更に含む。実施形態において、用量調節は、ゾルミトリプタンの１日用量を、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ、約２０ｍｇ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約５ｍｇ～約２０ｍｇ減量することを含む。実施形態において、用量調節は、ゾルミトリプタンの１日用量を１日約１２ｍｇ減量することを含む。
【０２０７】
［222］ 実施形態において、本明細書に記載される方法は、ゾルミトリプタンの用量を治療有効用量になるまで用量調節すること、及び治療有効用量を約１日間、約２日間、約３日間、約４日間、約５日間、約６日間、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１１週間、約１３週間、約１４週間、約１５週間、約１６週間、約１７週間、約１８週間、約１９週間、約２０週間又はそれ以上（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１日～約２０週間又はそれ以上投与することを含む。
【０２０８】
［223］ 実施形態において、本明細書に記載される方法は、ゾルミトリプタンの用量を治療有効用量になるまで用量調節すること、及び治療有効用量を少なくとも約１日間、少なくとも約２日間、少なくとも約３日間、少なくとも約４日間、少なくとも約５日間、少なくとも約６日間、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約６週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１３週間、少なくとも約１４週間、少なくとも約１５週間、少なくとも約１６週間、少なくとも約１７週間、少なくとも約１８週間、少なくとも約１９週間、又は少なくとも約２０週間又はそれ以上投与することを含む。
【０２０９】
［224］ 実施形態において、本明細書に記載される方法は、ゾルミトリプタンの用量を最大安全及び有効用量になるまで用量調節すること、及び最大安全及び有効用量を約１日間、約２日間、約３日間、約４日間、約５日間、約６日間、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１１週間、約１３週間、約１４週間、約１５週間、約又は１６週間、約１７週間、約１８週間、約１９週間、又は約２０週間又はそれ以上（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１日間～約２０週間又はそれ以上投与することを含む。
【０２１０】
［225］ 実施形態において、本明細書に記載される方法は、ゾルミトリプタンの用量を最大安全及び有効用量になるまで用量調節すること、及び最大安全及び有効用量を少なくとも約１日間、少なくとも約２日間、少なくとも約３日間、少なくとも約４日間、少なくとも約５日間、少なくとも約６日間、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約６週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１３週間、少なくとも約１４週間、最小約１５週間、少なくとも約１６週間、少なくとも約１７週間、少なくとも約１８週間、少なくとも約１９週間、又は少なくとも約２０週間又はそれ以上投与することを含む。
【０２１１】
［226］ 本開示の方法の実施形態において、ゾルミトリプタン組成物は、それを必要としている患者（例えば、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）のある患者又は攻撃性を伴うアルツハイマー病患者）に約１２ｍｇゾルミトリプタンの初期１日用量として投与され、次にゾルミトリプタン用量は、治療有効用量になるまで用量調節される。実施形態におい

て、最大１日用量は、約７２ｍｇ以下のゾルミトリプタンである。
【０２１２】
［227］ 本開示の方法の実施形態において、ゾルミトリプタン組成物は、それを必要としている患者（例えば、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）のある患者又は攻撃性を伴うアルツハイマー病患者）に少なくとも約１２ｍｇゾルミトリプタンの初期１日用量として投与され、次にゾルミトリプタン用量は、治療有効用量になるまで用量調節される。実施形態において、最大１日用量は、約７２ｍｇ以下のゾルミトリプタンである。
【０２１３】
［228］ 本開示の方法の実施形態において、ゾルミトリプタン組成物は、それを必要としている患者（例えば、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）のある患者又は攻撃性を伴うアルツハイマー病患者）に約１２ｍｇゾルミトリプタンの初期１日用量として投与され、次にゾルミトリプタンの用量は、最大安全及び有効用量になるまで用量調節される。実施形態において、最大１日用量は、約７２ｍｇ以下のゾルミトリプタンである。
【０２１４】
［229］ 本開示の方法の実施形態において、ゾルミトリプタン組成物は、それを必要としている患者（例えば、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）のある患者又は攻撃性を伴うアルツハイマー病患者）に少なくとも約１２ｍｇゾルミトリプタンの初期１日用量として投与され、次にゾルミトリプタンの用量は、最大安全及び有効用量になるまで用量調節される。実施形態において、最大１日用量は、約７２ｍｇ以下のゾルミトリプタンである。
【０２１５】
［230］ 一部の実施形態において、本開示は、組成物をそれを必要としている患者に経口投与した後に観察される薬物動態（又はＰＫ）パラメータに基づいて特徴付けられるゾルミトリプタン組成物を提供する。しかしながら、本出願人は、ゾルミトリプタンの経口投与後に実現される同じＰＫパラメータを、限定はされないが、静脈内、筋肉内、鼻腔内、及び経皮を含めた非経口経路など、他の薬物投与経路を用いて実現し得ることを企図する。本明細書に記載されるＰＫパラメータは、本明細書に記載される徐放性組成物のいずれを使用しても実現し得る。
【０２１６】
［231］ 一部の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、１つ以上の統計的に有意な治療効果と相関する血漿ゾルミトリプタンレベルを長時間にわたって、典型的には少なくとも約４時間、少なくとも約６時間、少なくとも約８時間、少なくとも約１０時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約１４時間、少なくとも約１６時間、少なくとも約１８時間、少なくとも約２０時間、少なくとも約２２時間、又は少なくとも約２４時間の間にわたって提供して、ヒトの自閉症スペクトラム障害の症状を治療する。一部の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、１つ以上の統計的に有意な治療効果と相関する血漿ゾルミトリプタンレベルを、約４時間、約６時間、約８時間、約１０時間、約１２時間、約１４時間、約１６時間、約１８時間、約２０時間、約２２時間～約２４時間（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）の間を含め、約４～２４時間の間にわたって提供する。一部の実施形態において、血漿レベルは、定常状態血漿レベルである。一部の実施形態において、それを必要としている患者に経口投与したとき、本開示の組成物は、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度を組成物の単回投与後約８時間、約１０時間、約１２時間、又は約１６時間提供する。一部の実施形態において、それを必要としている患者に経口投与したとき、本開示の組成物は、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度を組成物の単回投与後約１０時間、約１２時間、又は約１６時間提供する。一部の実施形態において、それを必要としている患者に経口投与したとき、本開示の組成物は、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度を組成物の単回投与後少なくとも約８時間、少なくとも約１０時間、少なくとも約１２時間、又は少なくとも約１６時間提供する。
【０２１７】
［232］ 一部の実施形態において、本組成物は、１日１回、１日２回、又は１日３回を

基本として投与したときに、１つ以上の統計的に有意な治療効果と相関する定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルを提供する。一部の実施形態において、それを必要としている患者に経口投与したとき、本組成物は、統計的に有意な効果を提供する定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルを、経口投与後少なくとも約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間、約２４時間、約１日間、約２日間、約３日間、約４日間、約５日間、約６日間、約７日間、約８日間、約９日間、約１０日間、約１１日間、約１２日間、約１３日間、約１４日間、約１５日間、約１６日間、約１７日間、約１８日間、約１９日間、約２０日間、約２１日間、約２２日間、約２３日間、約２４日間、約２５日間、約２６日間、約２７日間、約２８日間、約２９日間、約３０日間、及び約３１日間を含め、少なくとも約１２時間提供する。統計的に有意な効果を測定する方法は、治療下の病態に依存することになり、当業者に公知である。

【０２１８】

[233] 一部の実施形態において、それを必要としている患者に１日１回、１日２回、又は１日３回を基本として経口投与したとき、本開示のゾルミトリプタン組成物は、約３ｎｇ／ｍｌ、約５ｎｇ／ｍＬ、約１０ｎｇ／ｍＬ、約１１ｎｇ／ｍＬ、約１２ｎｇ／ｍＬ、約１３ｎｇ／ｍＬ、約１４ｎｇ／ｍＬ、約１５ｎｇ／ｍＬ、約１６ｎｇ／ｍＬ、約１７ｎｇ／ｍＬ、約１８ｎｇ／ｍＬ、約１９ｎｇ／ｍＬ、約２０ｎｇ／ｍＬ、約２１ｎｇ／ｍＬ、約２２ｎｇ／ｍＬ、約２３ｎｇ／ｍＬ、約２４ｎｇ／ｍＬ、約２５ｎｇ／ｍＬ、約２６ｎｇ／ｍＬ、約２７ｎｇ／ｍＬ、約２８ｎｇ／ｍＬ、約２９ｎｇ／ｍＬ、約３０ｎｇ／ｍＬ、約３１ｎｇ／ｍＬ、約３２ｎｇ／ｍＬ、約３３ｎｇ／ｍＬ、約３４ｎｇ／ｍＬ、約３５ｎｇ／ｍＬ、約３６ｎｇ／ｍＬ、約３７ｎｇ／ｍＬ、約３７ｎｇ／ｍＬ、約３８ｎｇ／ｍＬ、約２９ｎｇ／ｍＬ、約４０ｎｇ／ｍＬ、約４１ｎｇ／ｍＬ、約４２ｎｇ／ｍＬ、約４３ｎｇ／ｍＬ、約４４ｎｇ／ｍＬ、約４５ｎｇ／ｍＬ、約４６ｎｇ／ｍＬ、約４７ｎｇ／ｍＬ、約４８ｎｇ／ｍＬ、約４９ｎｇ／ｍＬ、約５０ｎｇ／ｍＬ、約５１ｎｇ／ｍＬ、約５２ｎｇ／ｍＬ、約５３ｎｇ／ｍＬ、約５４ｎｇ／ｍＬ、約５５ｎｇ／ｍＬ、約５６ｎｇ／ｍＬ、約５７ｎｇ／ｍＬ、約５８ｎｇ／ｍＬ、約５９ｎｇ／ｍＬ、約６０ｎｇ／ｍＬ、約６１ｎｇ／ｍＬ、約６２ｎｇ／ｍＬ、約６３ｎｇ／ｍＬ、約６４ｎｇ／ｍＬ、約６５ｎｇ／ｍＬ、約６６ｎｇ／ｍＬ、約６７ｎｇ／ｍＬ、約６８ｎｇ／ｍＬ、約６９ｎｇ／ｍＬ、約７０ｎｇ／ｍＬ、約７１ｎｇ／ｍＬ、約７２ｎｇ／ｍＬ、約７３ｎｇ／ｍＬ、約７４ｎｇ／ｍＬ、約７５ｎｇ／ｍＬ、約７６ｎｇ／ｍＬ、約７７ｎｇ／ｍＬ、約７８ｎｇ／ｍＬ、約８０ｎｇ／ｍＬ、約８１ｎｇ／ｍＬ、約８２ｎｇ／ｍＬ、約８３ｎｇ／ｍＬ、約８４ｎｇ／ｍＬ、及び約８５ｎｇ／ｍＬ（これらの間にある全ての範囲を含む）を含め、約３ｎｇ／ｍＬ～約８５ｎｇ／ｍＬの範囲の治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルを提供する。一部の実施形態において、それを必要としている患者に１日１回、１日２回、又は１日３回を基本として経口投与したとき、本開示のゾルミトリプタン組成物は、約３ｎｇ／ｍｌ～８５ｎｇ／ｍｌの範囲の治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルを提供する。

【０２１９】

[234] 一部の実施形態において、それを必要としている患者に経口投与したとき、本開示の組成物は、少なくとも約８ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約９ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１０ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１１ｎｇ／ｍｌ、少なくとも約１２ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１３ｎｇ／ｍＬ、少なくとも約１４ｎｇ／ｍＬ～少なくとも約１５ｎｇ／ｍＬ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を長時間、典型的には組成物の単回投与後少なくとも約６時間、少なくとも約７時間、少なくとも約８時間、少なくとも約９時間、少なくとも約１０時間、少なくとも約１１時間、又は少なくとも約１２時間提供することを含め、少なくとも約８～１５ｎｇ／ｍＬの血漿濃度を長時間提供する。一部の実施形態において、それを必要としている患者に経口投与したとき、本開示の組成物は、少なくとも約１０ｎｇ／ｍＬの血漿濃度を少なくとも約８時間提供する。

【０２２０】

[235] 本方法の実施形態において、本開示の約２４ｍｇゾルミトリプタン組成物を投与することにより、約１０ｎｇ／ｍＬ、約１１ｎｇ／ｍＬ、約１２ｎｇ／ｍＬ、約１３ｎｇ／ｍＬ、約１４ｎｇ／ｍＬ、約１５ｎｇ／ｍＬ、約１６ｎｇ／ｍＬ、約１７ｎｇ／ｍＬ、約１７ｎｇ／ｍＬ、約１８ｎｇ／ｍＬ、約１９ｎｇ／ｍＬ、約２０ｎｇ／ｍＬ、約２１ｎｇ／ｍＬ、約２２ｎｇ／ｍＬ、約２３ｎｇ／ｍＬ、約２４ｎｇ／ｍＬ～約２５ｎｇ／ｍＬ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１０ｎｇ／ｍＬ～約２５ｎｇ／ｍＬの血漿レベルが提供される。本方法の実施形態において、約４８ｍｇのゾルミトリプタンを投与することにより、約２５ｎｇ／ｍＬ～約６０ｎｇ／ｍＬの血漿レベルが提供される。本方法の実施形態において、約４８ｍｇのゾルミトリプタンを投与することにより、約２５ｎｇ／ｍＬ～約５０ｎｇ／ｍＬの血漿レベルが提供される。本方法の実施形態において、本開示の約４８ｍｇゾルミトリプタン組成物を投与することにより、約２５ｎｇ／ｍＬ、約２６ｎｇ／ｍＬ、約２７ｇ／ｍＬ、約２８ｎｇ／ｍＬ、約２９ｎｇ／ｍＬ、約３０ｎｇ／ｍＬ、約３１ｎｇ／ｍＬ、約３２ｎｇ／ｍＬ、約３３ｎｇ／ｍＬ、約３３ｎｇ／ｍＬ、約３４ｎｇ／ｍＬ、約３５ｎｇ／ｍＬ、約３６ｎｇ／ｍＬ、約３７ｎｇ／ｍＬ、約３８ｎｇ／ｍＬ、約３９ｎｇ／ｍＬ、約４０ｎｇ／ｍＬ、約４１ｎｇ／ｍＬ、約４２ｎｇ／ｍＬ、約４３ｎｇ／ｍＬ、約４４ｎｇ／ｍＬ、約４５ｎｇ／ｍＬ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約２５ｎｇ／ｍＬ～約４５ｎｇ／ｍＬの血漿レベルが提供される。本方法の実施形態において、本開示の約７２ｍｇゾルミトリプタン組成物を投与することにより、約４０ｎｇ／ｍＬ、約４１ｎｇ／ｍＬ、約４２ｎｇ／ｍＬ　約４３ｎｇ／ｍＬ、約４４ｎｇ／ｍＬ、約４５ｎｇ／ｍＬ、約４６ｎｇ／ｍＬ、約４７ｎｇ／ｍＬ、約４８ｎｇ／ｍＬ、約４９ｎｇ／ｍＬ、約５０ｎｇ／ｍＬ、約５１ｎｇ／ｍＬ、約５２ｎｇ／ｍＬ、約５３ｎｇ／ｍＬ、約５４ｎｇ／ｍＬ、約５５ｎｇ／ｍＬ、約５６ｎｇ／ｍＬ、約５７ｎｇ／ｍＬ、約５８ｎｇ／ｍＬ、約５９ｎｇ／ｍＬ～約６０ｎｇ／ｍＬ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約４０ｎｇ／ｍＬ～約６５ｎｇ／ｍＬの血漿レベルが提供される。

【０２２１】

[236] 一部の実施形態において、それを必要としている患者に１日１回、１日２回、又は１日３回を基本として経口投与したとき、本開示のゾルミトリプタン組成物は、約１ｎｇ／ｍＬ、約２ｎｇ／ｍＬ、約３ｎｇ／ｍｌ、約５ｎｇ／ｍＬ、約１０ｎｇ／ｍＬ、約１１ｎｇ／ｍＬ、約１２ｎｇ／ｍＬ、約１３ｎｇ／ｍＬ、約１４ｎｇ／ｍＬ、約１５ｎｇ／ｍＬ、約１６ｎｇ／ｍＬ、約１７ｎｇ／ｍＬ、約１８ｎｇ／ｍＬ、約１９ｎｇ／ｍＬ、約２０ｎｇ／ｍＬ、約２１ｎｇ／ｍＬ、約２２ｎｇ／ｍＬ、約２３ｎｇ／ｍＬ、約２４ｎｇ／ｍＬ、約２５ｎｇ／ｍＬ、約２６ｎｇ／ｍＬ、約２７ｎｇ／ｍＬ、約２８ｎｇ／ｍＬ、約２９ｎｇ／ｍＬ、約３０ｎｇ／ｍＬ、約３１ｎｇ／ｍＬ、約３２ｎｇ／ｍＬ、約３３ｎｇ／ｍＬ、約３４ｎｇ／ｍＬ、約３５ｎｇ／ｍＬ、約３６ｎｇ／ｍＬ、約３７ｎｇ／ｍＬ、約３７ｎｇ／ｍＬ、約３８ｎｇ／ｍＬ、約２９ｎｇ／ｍＬ、約４０ｎｇ／ｍＬ、約４１ｎｇ／ｍＬ、約４２ｎｇ／ｍＬ、約４３ｎｇ／ｍＬ、約４４ｎｇ／ｍＬ、約４５ｎｇ／ｍＬ、約４６ｎｇ／ｍＬ、約４７ｎｇ／ｍＬ、約４８ｎｇ／ｍＬ、約４９ｎｇ／ｍＬ、約５０ｎｇ／ｍＬ、約５１ｎｇ／ｍＬ、約５２ｎｇ／ｍＬ、約５３ｎｇ／ｍＬ、約５４ｎｇ／ｍＬ、約５５ｎｇ／ｍＬ、約５６ｎｇ／ｍＬ、約５７ｎｇ／ｍＬ、約５８ｎｇ／ｍＬ、約５９ｎｇ／ｍＬ、約６０ｎｇ／ｍＬ、約６１ｎｇ／ｍＬ、約６２ｎｇ／ｍＬ、約６３ｎｇ／ｍＬ、約６４ｎｇ／ｍＬ、約６５ｎｇ／ｍＬ、約６６ｎｇ／ｍＬ、約６７ｎｇ／ｍＬ、約６８ｎｇ／ｍＬ、約６９ｎｇ／ｍＬ、約７０ｎｇ／ｍＬ、約７１ｎｇ／ｍＬ、約７２ｎｇ／ｍＬ、約７３ｎｇ／ｍＬ、約７４ｎｇ／ｍＬ、約７５ｎｇ／ｍＬ、約７６ｎｇ／ｍＬ、約７７ｎｇ／ｍＬ、約７８ｎｇ／ｍＬ、約８０ｎｇ／ｍＬ、約８１ｎｇ／ｍＬ、約８２ｎｇ／ｍＬ、約８３ｎｇ／ｍＬ、約８４ｎｇ／ｍＬ、約８５ｎｇ／ｍＬ、約８６ｎｇ／ｍＬ、約８７ｎｇ／ｍＬ、約８８ｎｇ／ｍＬ、約８９ｎｇ／ｍＬ、約９０ｎｇ／ｍＬ、約９１ｎｇ／ｍＬ、約９２ｎｇ／ｍＬ、約９３ｎｇ／ｍＬ、約９４ｎｇ／ｍＬ、約９５ｎｇ／ｍＬ、約９６ｎｇ／ｍＬ、約９７ｎｇ／ｍＬ、約９８ｎｇ／ｍＬ、約９９ｎｇ／ｍＬ、及び約１００ｎｇ／ｍＬ（これらの間にある全ての範囲を含む）を含め、約１ｎｇ／ｍＬ

～約１００ｎｇ／ｍＬの範囲の（例えば、ゾルミトリプタン組成物の単回投与後の）血漿レベルを提供する。実施形態において、それを必要としている患者に１日１回、１日２回、又は１日３回を基本として経口投与したとき、本開示のゾルミトリプタン組成物は、約４０ｎｇ／ｍＬ～約６０ｎｇ／ｍＬの範囲の血漿レベルを提供する。実施形態において、それを必要としている患者に１日１回、１日２回、又は１日３回を基本として経口投与したとき、本開示のゾルミトリプタン組成物は、約４０ｎｇ／ｍＬ～約５０ｎｇ／ｍＬの範囲の血漿レベルを提供する。

【０２２２】

［２３７］ 一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルは、本開示の１つ以上の組成物を投与して約７．５ｍｇ～１５０ｍｇの間の１日用量のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を提供することにより提供される。一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルは、約７．５ｍｇ～約９０ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日１回投与することにより提供される。一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルは、約１２ｍｇ～約７２ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日１回投与することにより提供される。一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルは、約７．５ｍｇ～約５０ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日１回投与することにより提供される。一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルは、約２．５ｍｇ～約５０ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日１回投与することにより提供される。一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルは、約２．５ｍｇ～約５０ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日２回投与することにより提供される。一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルは、約２．５ｍｇ～約５０ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日３回投与することにより提供される。一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿ゾルミトリプタンレベルは、約１０ｍｇ～約３０ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日１回投与することにより提供される。

【０２２３】

［２３８］ 一部の実施形態において、組成物の投与は、１つ以上の統計的に有意な治療効果と相関するゾルミトリプタンのＣＳＦレベルをもたらす。一部の実施形態において、本開示の方法によってもたらされるゾルミトリプタンの治療上有効なＣＳＦレベルは、約０．０５ｎｇ／ｍＬ、約０．０７５ｎｇ／ｍＬ、約０．１ｎｇ／ｍＬ、約０．１２５ｎｇ／ｍＬ、約０．１５ｎｇ／ｍＬ、約０．１７５ｎｇ／ｍＬ、約０．２ｎｇ／ｍＬ、約０．２５ｎｇ／ｍＬ、約０．３ｎｇ／ｍＬ、約０．３５ｎｇ／ｍＬ、約０．４ｎｇ／ｍＬ、約０．４５ｎｇ／ｍＬ、約０．５ｎｇ／ｍＬ、約０．５５ｎｇ／ｍＬ、約０．６ｎｇ／ｍＬ、約０．６５ｎｇ／ｍＬ、約０．７ｎｇ／ｍＬ、約０．７５ｎｇ／ｍＬ、約０．８ｎｇ／ｍＬ、約０．８５ｎｇ／ｍＬ、約０．９ｎｇ／ｍＬ、約０．９５ｎｇ／ｍＬ、約１ｎｇ／ｍＬ、約１．１ｎｇ／ｍＬ、約１．１５ｎｇ／ｍＬ、約１．２ｎｇ／ｍＬ、約１．２５ｎｇ／ｍＬ、約１．３ｎｇ／ｍＬ、約１．３５ｎｇ／ｍＬ、約１．４ｎｇ／ｍＬ、約１．４５ｎｇ／ｍＬ、約１．５ｎｇ／ｍＬ、約１．５５ｎｇ／ｍＬ、約１．６ｎｇ／ｍＬ、約１．６５ｎｇ／ｍＬ、約１．７ｎｇ／ｍＬ、約１．７５ｎｇ／ｍＬ、約１．８ｎｇ／ｍＬ、約１．８５ｎｇ／ｍＬ、約１．９ｎｇ／ｍＬ、約１．９５ｎｇ／ｍＬ、及び約２ｎｇ／ｍＬを含めた、約０．０５ｎｇ／ｍＬ～約２ｎｇ／ｍＬ（これらの間にある全ての値及び範囲を含む）の範囲である。一部の実施形態において、本開示の方法によってもたらされるゾルミトリプタンの治療上有効なＣＳＦレベルは、約０．０７８ｎｇ／ｍＬ～約１．２４ｎｇ／ｍＬの範囲である。一部の実施形態において、本開示の方法によってもたらされるゾルミトリプタンの治療上有効なＣＳＦレベルは、約０．１０３ｎｇ／ｍＬ～約０．９３ｎ

ｇ／ｍＬの範囲である。

【０２２４】

［２３９］ 一部の実施形態において、本組成物は、１日１回、１日２回、又は１日３回を基本として投与したときに１つ以上の統計的に有意な治療効果と相関する平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$（ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ単位で表す）ゾルミトリプタンレベルを提供する。一部の実施形態において、本組成物は、統計的に有意な効果を提供する平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルをそれを必要としている患者への経口投与後約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間、約１０時間、約１１時間、約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間、約２４時間、約１日間、約２日間、約３日間、約４日間、約５日間、約６日間、約７日間、約８日間、約９日間、約１０日間、約１１日間、約１２日間、約１３日間、約１４日間、約１５日間、約１６日間、約１７日間、約１８日間、約１９日間、約２０日間、約２１日間、約２２日間、約２３日間、約２４日間、約２５日間、約２６日間、約２７日間、約２８日間、約２９日間、約３０日間、及び約３１日間又はそれ以上（これらの間にある全ての値及び範囲を含む）を含め、少なくとも約１時間提供する。実施形態において、本組成物は、統計的に有意な効果を提供する平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルをそれを必要としている患者への経口投与後少なくとも約１時間、少なくとも約２時間、少なくとも約３時間、少なくとも約４時間、少なくとも約５時間、少なくとも約６時間、少なくとも約７時間、少なくとも約８時間、少なくとも約９時間、少なくとも約１０時間、少なくとも約１１時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約１３時間、少なくとも約１４時間、少なくとも約１５時間、少なくとも約１６時間、少なくとも約１７時間、少なくとも約１８時間、少なくとも約１９時間、少なくとも約２０時間、少なくとも約２１時間、少なくとも約２２時間、少なくとも約２３時間、少なくとも約２４時間、少なくとも約１日間、少なくとも約２日間、少なくとも約３日間、少なくとも約４日間、少なくとも約５日間、少なくとも約６日間、少なくとも約７日間、少なくとも約８日間、少なくとも約９日間、少なくとも約１０日間、少なくとも約１１日間、少なくとも約１２日間、少なくとも約１３日間、少なくとも約１４日間、少なくとも約１５日間、少なくとも約１６日間、少なくとも約１７日間、少なくとも約１８日間、少なくとも約１９日間、少なくとも約２０日間、少なくとも約２１日間、少なくとも約２２日間、少なくとも約２３日間、少なくとも約２４日間、少なくとも約２５日間、少なくとも約２６日間、少なくとも約２７日間、少なくとも約２８日間、少なくとも約２９日間、少なくとも約３０日間、又は少なくとも約３１日間又はそれ以上提供する。一部の実施形態において、本組成物は、統計的に有意な効果を提供する平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルをそれを必要としている患者への経口投与後少なくとも約１２時間提供する。

【０２２５】

［２４０］ 一部の実施形態において、本組成物は、統計的に有意な効果を提供する平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルをそれを必要としている患者への投与後約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間、約１０時間、約１１時間、約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間及び約２４時間を含め、約又は少なくとも約１～２４時間の間提供する。一部の実施形態において、本組成物は、統計的に有意な効果を提供する平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルをそれを必要としている患者への投与後約１２時間～約２４時間の間提供する。一部の実施形態において、本組成物は、統計的に有意な効果を提供する平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルを少なくとも約１時間、少なくとも約２時間、少なくとも約３時間、少なくとも約４時間、少なくとも約５時間、少なくとも約６時間、少なくとも約７時間、少なくとも約８時間、少なくとも約９時間、少なくとも約１０時間、少なくとも約１１時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約１３時間、少なくとも約１４時間、少なくとも約１５時間、少なくとも約１６時間、少

なくとも約１７時間、少なくとも約１８時間、少なくとも約１９時間、少なくとも約２０時間、少なくとも約２１時間、少なくとも約２２時間、少なくとも約２３時間、又は少なくとも約２４時間の間提供する。一部の実施形態において、本組成物は、統計的に有意な効果を提供する平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルをそれを必要としている患者への投与後少なくとも約１日、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日、約１２日、約１３日、約１４日、約１５日、約１６日、約１７日、約１８日、約１９日、約２０日、約２１日、約２２日、約２３日、約２４日、約２５日、約２６日、約２７日、約２８日、約２９日、約３０日、約３１日、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、及び約５週間を含め、約１日～約１ヵ月の間提供する。

【０２２６】

[241] 一部の実施形態において、本開示のゾルミトリプタン組成物によって提供される治療上有効な平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルは、約１５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、２０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、２５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、３０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、３５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、４０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、１００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、１５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、２００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、２５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、３００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約４００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約５００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約６００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約７００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約８００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約９００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約１０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約１１００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、及び約１１５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ（これらの間にある全ての範囲及び値を含む）を含め、約１５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ～約１１５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの範囲である。一部の実施形態において、本開示のゾルミトリプタン組成物によって提供される治療上有効な平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルは、約４０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約６０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約７０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約８０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約９０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約１００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、及び約１１０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ（これらの間にある全ての範囲及び値を含む）を含め、約４０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ～約１１０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの範囲である。一部の実施形態において、本開示のゾルミトリプタン組成物によって提供される治療上有効な平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルは、約１５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約１７５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約２００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約２２５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約２５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約２７５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約３００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約３２５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約３５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約３７５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約４００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約４２５ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、及び約４５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ（これらの間にある全ての範囲及び値を含む）を含め、約１５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ～約４５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの範囲である。一部の実施形態において、本開示のゾルミトリプタン組成物によって提供される治療上有効な平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルは、約６００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約６５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約７００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約７５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約８００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約８５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約９００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約９５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約１０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約１０５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約１１００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、及び約１１５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ（これらの間にある全ての範囲及び値を含む）を含め、約６００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ～約１１５０ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの範囲である。

【０２２７】

[242] 一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２６０ｎｇ・ｈ

／ｍＬ、約２７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１２００ｎｇ・ｈ／ｍＬ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１２００ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$（ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ単位で表す）を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約７５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、又は約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、又は約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$を提供する。実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$（ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ単位で表す）を提供する。実施形態において、本組成物は食後状態で投薬される。実施形態において、本組成物は絶食状態で投薬される。

【０２２８】

［243］ 一部の実施形態において、治療上有効な平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルは、約７．５ｍｇ～約１５０ｍｇの間の１日用量のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が提供されるように本開示の１つ以上の組成物を投与することにより提供される。一部の更なる実施形態において、治療上有効な平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルは、約７．５ｍｇ～約１５０ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日１回投与することにより提供される。他の更なる実施形態において、治療上有効な平均定常状態ＡＵＣ$_{0-2}$

４ｈゾルミトリプタンレベルは、約３．７５ｍｇ～約７５ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日２回投与することにより提供される。他の更なる実施形態において、治療上有効な平均定常状態ＡＵＣ$_{0-24h}$ゾルミトリプタンレベルは、約２．５ｍｇ～約５０ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日３回投与することにより提供される。

【０２２９】

［２４４］一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約２９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約３９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約４９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約５９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約６９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約７９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約８９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約９９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１０９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１１０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１３０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１６０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１７０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１８０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、約１１９０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１２００ｎｇ・ｈ／ｍＬ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１２００ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{last}$（ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ単位で表す）を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{last}$を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬ、又は約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ、又は約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ

ｌａｓｔを提供する。実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約２０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約５００ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣｌａｓｔ（ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ単位で表す）を提供する。実施形態において、本組成物は食後状態で投薬される。実施形態において、本組成物は絶食状態で投薬される。

【０２３０】

［２４５］ 一部の実施形態において、本組成物は、１日１回、１日２回、又は１日３回を基本として投与したときに１つ以上の統計的に有意な治療効果と相関する定常状態血漿Ｃｍａｘゾルミトリプタンレベルを提供する。一部の実施形態において、本開示のゾルミトリプタン組成物によって提供される治療上有効な定常状態血漿Ｃｍａｘゾルミトリプタンレベルは、約０．５ｎｇ／ｍＬ、約１ｎｇ／ｍＬ、約１．５ｎｇ／ｍＬ、約２ｎｇ／ｍＬ、約２．５ｎｇ／ｍＬ、約３ｎｇ／ｍＬ、４ｎｇ／ｍＬ、５ｎｇ／ｍＬ、６ｎｇ／ｍＬ、７ｎｇ／ｍＬ、８ｎｇ／ｍＬ、９ｎｇ／ｍＬ、約１０ｎｇ／ｍＬ、約１５ｎｇ／ｍＬ、約２０ｎｇ／ｍＬ、約２５ｎｇ／ｍＬ、約３０ｎｇ／ｍＬ、約３５ｎｇ／ｍＬ、約４０ｎｇ／ｍＬ、約４５ｎｇ／ｍＬ、約５０ｎｇ／ｍＬ、約５５ｎｇ／ｍＬ、約６０ｎｇ／ｍＬ約６５ｎｇ／ｍＬ、約７０ｎｇ／ｍＬ、約７５ｎｇ／ｍＬ、約８０ｎｇ／ｍＬ、約８５ｎｇ／ｍＬ、約９０ｎｇ／ｍＬ、約９５ｎｇ／ｍｌ、及び約１００ｎｇ／ｍＬ（これらの間にある全ての値及び範囲を含む）を含め、約０．０５ｎｇ／ｍＬ～約１００ｎｇ／ｍＬの範囲である。一部の実施形態において、本開示のゾルミトリプタン組成物によって提供される治療上有効な定常状態血漿Ｃｍａｘゾルミトリプタンレベルは、約３ｎｇ／ｍＬ～約８５ｎｇ／ｍＬの範囲である。実施形態において、本組成物は食後状態で投薬される。実施形態において、本組成物は絶食状態で投薬される。

【０２３１】

［２４６］ 一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約１ｎｇ／ｍＬ、約２ｎｇ／ｍＬ、約３ｎｇ／ｍＬ、約４ｎｇ／ｍＬ、約５ｎｇ／ｍＬ、約６ｎｇ／ｍＬ、約７ｎｇ／ｍＬ、約８ｎｇ／ｍＬ、約９ｎｇ／ｍＬ、約１０ｎｇ／ｍＬ、約１１ｎｇ／ｍＬ、約１２ｎｇ／ｍＬ、約１３ｎｇ／ｍＬ、約１４ｎｇ／ｍＬ、約１５ｎｇ／ｍＬ、約１６ｎｇ／ｍＬ、約１７ｎｇ／ｍＬ、約１８ｎｇ／ｍＬ、約１９ｎｇ／ｍＬ、約２０ｎｇ／ｍＬ、約２１ｎｇ／ｍＬ、約２２ｎｇ／ｍＬ、約２３ｎｇ／ｍＬ、約２４ｎｇ／ｍＬ、約２５ｎｇ／ｍＬ、約２６ｎｇ／ｍＬ、約２７ｎｇ／ｍＬ、約２８ｎｇ／ｍＬ、約２９ｎｇ／ｍＬ、約３０ｎｇ／ｍＬ、約３１ｎｇ／ｍＬ、約３２ｎｇ／ｍＬ、約３３ｎｇ／ｍＬ、約３４ｎｇ／ｍＬ、約３５ｎｇ／ｍＬ、約３６ｎｇ／ｍＬ、約３７ｎｇ／ｍＬ、約３８ｎｇ／ｍＬ、約３９ｎｇ／ｍＬ、約４０ｎｇ／ｍＬ、４１ｎｇ／ｍＬ、約４２ｎｇ／ｍＬ、約４３ｎｇ／ｍＬ、約４４ｎｇ／ｍＬ、約４５ｎｇ／ｍＬ、約４６ｎｇ／ｍＬ、約４７ｎｇ／ｍＬ、約４８ｎｇ／ｍＬ、約４９ｎｇ／ｍＬ、約５０ｎｇ／ｍＬ、約５１ｎｇ／ｍＬ、約５２ｎｇ／ｍＬ、約５３ｎｇ／ｍＬ、約５４ｎｇ／ｍＬ、約５５ｎｇ／ｍＬ、約５６ｎｇ／ｍＬ、約５７ｎｇ／ｍＬ、約５８ｎｇ／ｍＬ、約５９ｎｇ／ｍＬ、約６０ｎｇ／ｍＬ、約６１ｎｇ／ｍＬ、約６２ｎｇ／ｍＬ、約６３ｎｇ／ｍＬ、約６４ｎｇ／ｍＬ、約６５ｎｇ／ｍＬ、約６６ｎｇ／ｍＬ、約６７ｎｇ／ｍＬ、約６８ｎｇ／ｍＬ、約６９ｎｇ／ｍＬ、約７０ｎｇ／ｍＬ、約７１ｎｇ／ｍＬ、約７２ｎｇ／ｍＬ、約７３ｎｇ／ｍＬ、約７４ｎｇ／ｍＬ、約７５ｎｇ／ｍＬ、約７６ｎｇ／ｍＬ、約７７ｎｇ／ｍＬ、約７８ｎｇ／ｍＬ、約７９ｎｇ／ｍＬ、約８０ｎｇ／ｍＬ、約８１ｎｇ／ｍＬ、約８２ｎｇ／ｍＬ、約８３ｎｇ／ｍＬ、約８４ｎｇ／ｍＬ、約８５ｎｇ／ｍＬ、約８６ｎｇ／ｍＬ、約８７ｎｇ／ｍＬ、約８８ｎｇ／ｍＬ、約８９ｎｇ／ｍＬ、約９０ｎｇ／ｍＬ、約９１ｎｇ／ｍＬ、約９２ｎｇ／ｍＬ、約９３ｎｇ／ｍＬ、約９４ｎｇ／ｍＬ、約９５ｎｇ／ｍＬ、約９６ｎｇ／ｍＬ、約９７ｎｇ／ｍＬ、約９８ｎｇ／ｍＬ、約９９ｎｇ／ｍＬ～約１００ｎｇ／ｍＬ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１ｎｇ／ｍＬ～約１００ｎｇ／ｍＬのC_{max}を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、約１ｎｇ／ｍＬ～約８０ｎｇ／ｍＬのC_{max}を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約３ｎｇ／ｍＬ～約３０ｎｇ／ｍＬのC_{max}を提供する。実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約５ｎｇ／ｍＬ～約６０ｎｇ／ｍＬのＣ

ｍａｘを提供する。実施形態において、本組成物は食後状態で投薬される。実施形態において、本組成物は絶食状態で投薬される。

【０２３２】

［２４７］　一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿Ｃｍａｘゾルミトリプタンレベルは、約７．５ｍｇ～約１５０ｍｇの間の１日用量のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が提供されるように本開示の１つ以上の組成物を投与することにより提供される。一部の更なる実施形態において、治療上有効な定常状態血漿Ｃｍａｘゾルミトリプタンレベルは、約７．５ｍｇ～約１５０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日１回投与することにより提供される。他の更なる実施形態において、治療上有効な定常状態血漿Ｃｍａｘゾルミトリプタンレベルは、約３．７５ｍｇ～７５ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日２回投与することにより提供される。他の更なる実施形態において、治療上有効な定常状態血漿Ｃｍａｘゾルミトリプタンレベルは、約２．５ｍｇ～５０ｍｇの間のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含有する本開示の組成物を１日３回投与することにより提供される。一部の実施形態において、治療上有効な定常状態血漿Ｃｍａｘゾルミトリプタンレベルは、約１２ｍｇ、約２４ｍｇ、約３６ｍｇ、約４８ｍｇ～約７２ｍｇ（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１２ｍｇ～約７８ｍｇの１日用量のゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩が提供されるように本開示の１つ以上の組成物を投与することにより提供される。

【０２３３】

［２４８］　一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間、約１０時間、約１１時間、約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間～約２４時間（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１時間～約２４時間の$t_{1/2}$を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約５時間～約１８時間の$t_{1/2}$を提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約８．５時間～約１５時間の血漿中半減期（$t_{1/2}$）を提供する。

【０２３４】

［２４９］　一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間～約１０時間（これらの間にある全ての値及び部分的な範囲を含む）を含め、約１時間～約１０時間のＴｍａｘを提供する。一部の実施形態において、本組成物は、組成物の単回投与後約２時間～約５時間のＴｍａｘを提供する。

【０２３５】

［２５０］　本開示の適切な医薬組成物は、組成物の任意の臨床的に許容可能な投与経路により対象に投与することができる。組成物を投与する方法は、一部には、原因及び／又は部位に依存する。当業者は、ある種の投与経路の利点を認識するであろう。本方法は、薬剤又は化合物（又は薬剤若しくは化合物を含む組成物）の有効量、例えば、治療しようとする病態の症状、例えば、自閉症スペクトラム障害に関連する症状を全体的又は部分的に緩和する、改善する、又は予防するのに有効な量を投与して所望の生物学的反応を実現することを含む。様々な態様において、投与経路は全身性であり、例えば、経口であるか、又は注射による。一部の実施形態において、ゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩は、経口的に、鼻腔内に、経皮的に、肺内に、吸入により、頬側的に、舌下に、腹腔内に（intraperintoneally）、皮下に、筋肉内に、静脈内に、経直腸的に、胸膜内に、髄腔内に、門脈内に、又は非経口的に投与される。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンは、経口投与される。一部の実施形態において、ゾルミトリプタンは、非経口投与される。

【０２３６】

ＡＳＤの症状を治療する方法

［２５１］　一部の実施形態において、本開示は、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）に関連する症状を治療する方法であって、本開示のゾルミトリプタン組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、本方法は、ＡＳＤの症状の治療に使用される唯一の組成物として本開示のゾルミトリプタン組成物を投与することを含む。一部の実施形態において、本方法は、本開示のゾルミトリプタン組成物を、ＡＳＤの症状の治療に使用される１つ以上の活性成分と併せて用いる。一部の実施形態において、本開示のゾルミトリプタン組成物は、ＡＳＤの治療に使用される追加の活性成分と組み合わせて投与され、例えば、共製剤化されるか、又は別個に投与される。

【０２３７】

［２５２］　ＡＳＤ症状の非限定的な例としては、易刺激性、コミュニケーションの困難、社会的相互作用の困難、強迫神経症的関心、反復行動、不適切な社会的相互作用、アイコンタクトが乏しい、強迫行動、衝動性、動きを繰り返す、自傷、言葉又は行為を執拗に繰り返す、学習障害、言葉の遅れ、限られた数の事柄への強い関心、注意を払うことに問題がある、他者の感情への認識の欠如、抑鬱、不安、声の変化、音に対する敏感さ、及びチックが挙げられる。一部の実施形態において、必要としている患者には、前記治療前と比較してＡＳＤに関連する易刺激性の実質的な低下が見られる。一部の実施形態において、必要としている患者には、前記治療前と比較して社会性の実質的な改善が見られる。

【０２３８】

［２５３］　一部の実施形態において、本開示は、ＡＳＤの症状を治療する方法であって、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、ゾルミトリプタン組成物は、単剤療法として投与される。一部の実施形態において、ゾルミトリプタン組成物は、患者の既存の療法（例えば、現行の標準治療）の補助療法として投与される。一部の実施形態において、ゾルミトリプタン組成物は、リスペリドンの補助療法として投与される。一部の実施形態において、ゾルミトリプタン組成物は、アリピプラゾールの補助療法として投与される。

【０２３９】

［２５４］　実施形態において、本開示は、自閉症に関連する被刺激性を治療する方法であって、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物を投与することを含む方法を提供する。実施形態において、本開示は、自閉症に関連する攻撃性を治療する方法であって、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物を投与することを含む方法を提供する。実施形態において、本開示は、自閉症に関連する嗜眠を治療する方法であって、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物を投与することを含む方法を提供する。実施形態において、本開示は、自閉症に関連する社会的欠陥を治療する方法であって、社会化を改善するのに有効な量の本開示のゾルミトリプタン組成物を投与することを含む方法を提供する。実施形態において、本開示は、自閉症に関連する社会性欠損を低減する方法であって、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法を提供する。

【０２４０】

［２５５］　一部の実施形態において、前記治療後、患者には、バインランド適応行動評価尺度（Vineland Adaptive Behavior Scales）、ＡＤＯＳ－２、ＣＧＩ－Ｃ社会的欠陥下位評価尺度、異常行動チェックリスト、自閉症治療評価チェックリスト（Autism Treatment Evaluation Checklist：ＡＴＥＣ）、対人応答性尺度第２版（Social Responsiveness Scale, 2nd Edition：ＳＲＳ－２）、又はこれらの任意の組み合わせによるときの改善を特徴とするＡＳＤの症状の実質的な減少が見られる。

【０２４１】

［２５６］　実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較して自閉症行動インベントリー（Autism Behavior Inventory：ＡＢＩ）－社会的コミュニケーションドメインスコア（Social Communication Domain Score）によるときの改善を特徴とするＡＳＤの症状の改善が見られる。

【０２４２】
［257］ ＡＢＩ－社会的コミュニケーションドメインスコアは、ＡＳＤと診断された対象（年齢：３歳～成人期）の行動を報告するための６２項目の質問票である。このツールは、ＡＳＤを持つ人の親又はケア／研究パートナーによる記入に好適である。各項目が、特定の行動の質（全く問題ない～助けを借りなければならない）又は頻度（一度もない～非常によくある）のいずれかを評価する。社会的コミュニケーションドメインスコアは、社会的コミュニケーションドメインのスコアの合計をこのドメインの項目数で除したものである。
【０２４３】
［258］ 実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較して、ＡＢＩ－社会的コミュニケーションドメインスコアの治療前と比較した約２０％の改善、約２５％の改善、約３０％の改善、約３５％の改善、約４０％の改善、約４５％の改善、約５０％の改善、約５５％の改善、約６０％の改善、約６５％の改善、約７０％の改善、約８０％の改善、約９０％の改善、又は約９５％の改善を特徴とするＡＳＤに関連する症状の改善が見られる。
【０２４４】
［259］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較して、ＡＢＩ－社会的コミュニケーションドメインスコアの治療前と比較した少なくとも約２０％の改善、少なくとも約２５％の改善、少なくとも約３０％の改善、少なくとも約３５％の改善、少なくとも約４０％の改善、少なくとも約４５％の改善、少なくとも約５０％の改善、少なくとも約５５％の改善、少なくとも約６０％の改善、少なくとも約６５％の改善、少なくとも約７０％の改善、少なくとも約８０％の改善、少なくとも約９０％の改善、又は少なくとも約９５％の改善を特徴とするＡＳＤに関連する症状の改善が見られる。
【０２４５】
［260］ 実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較して担当医による改善度の全般的印象（Clinician Global Impression of Improvement：ＣＧＩ－Ｉ）スコアによるときの改善を特徴とするＡＳＤの症状の改善が見られる。
【０２４６】
［261］ ＣＧＩ－Ｉスコアは、反応に関する治験責任医師の全般的印象を把握するために使用される７段階評価に基づく単一項目のインスツルメントである。治験責任医師又は指名された者が、観察される改善に１～７の評点を付ける（１＝非常に大きく改善した；２＝大きく改善した；３＝僅かに改善した；４＝変化なし；５＝僅かに悪化した；６＝大きく悪化した；７＝非常に大きく悪化した）。
【０２４７】
［262］ 実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＡＳＤに関連する症状の改善が見られ、治療後のＣＧＩ－Ｉスコアは約１、約２、約３、約４、又は約5である。実施形態において、前記治療後、患者には、ＡＳＤに関連する症状の改善が見られ、ＣＧＩ－Ｉスコアは約１、約２、又は約３である。実施形態において、前記治療後、患者には、ＡＳＤに関連する症状の改善が見られ、ＣＧＩ－Ｉスコアは約１又は２である。
【０２４８】
［263］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較して自閉症行動インベントリー－担当医（Autism Behavior Inventory-Clinician：ＡＢＩ－Ｃ）スコアによるときの改善を特徴とするＡＳＤに関連する症状の改善が見られる。
【０２４９】
［264］ ＡＢＩ－担当医（ＡＢＩ－Ｃ）は、ＡＳＤを持つ人の評価前１週間の間に起こった行動に関する担当医の評価を把握する。これには、コアの及び関連する自閉症行動ドメイン、即ち、社会的コミュニケーション、限定的行動、気分及び不安、自己制御、及びチャレンジング行動を反映した１４項目が含まれる。各項目が、１点（全くない；何ら症状が見られない）から７点（非常に深刻；絶えず機能又は適応に支障を来している）まで

の７段階評価で評点を付ける。

【０２５０】

［265］ 一部の実施形態において、患者には、治療前と比較して、ＡＢＩ－Ｃスコアの治療前と比較した約２０％の改善、約２５％の改善、約３０％の改善、約３５％の改善、約４０％の改善、約４５％の改善、約５０％の改善、約５５％の改善、約６０％の改善、約６５％の改善、約７０％の改善、約８０％の改善、約９０％の改善、又は約９５％の改善を特徴とする症状の改善が見られる。

【０２５１】

［266］ 一部の実施形態において、患者には、治療前と比較して、ＡＢＩ－Ｃスコアの治療前と比較した少なくとも約２０％の改善、少なくとも約２５％の改善、少なくとも約３０％の改善、少なくとも約３５％の改善、少なくとも約４０％の改善、少なくとも約４５％の改善、少なくとも約５０％の改善、少なくとも約５５％の改善、少なくとも約６０％の改善、少なくとも約６５％の改善、少なくとも約７０％の改善、少なくとも約８０％の改善、少なくとも約９０％の改善、又は少なくとも約９５％の改善を特徴とする症状の改善が見られる。

【０２５２】

［267］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＡＢＩ反復的／限定的行動ドメインスコアによるときの改善を特徴とするＡＳＤの症状の改善が見られる。

【０２５３】

［268］ ＡＢＩ－反復的／限定的行動ドメインの各項目は、頻度（０＝一度もない～３＝非常によくある）によって評点が付けられる。ドメインスコアは、全てのドメイン項目スコアの合計をこのドメインの項目数で除したものである。

【０２５４】

［269］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＡＢＩチャレンジング行動ドメインスコアによるときの改善を特徴とするＡＳＤの症状の改善が見られる。

【０２５５】

［270］ ＡＢＩ－チャレンジング行動ドメインの各項目は、頻度（０＝一度もない～３＝非常によくある）によって評点が付けられる。ドメインスコアは、全てのドメイン項目スコアの合計をこのドメインの項目数で除したものである。

【０２５６】

［271］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＡＢＩ－短縮版（ABI-Short Form：ＡＢＩ－Ｓ）スコアによるときの改善を特徴とするＡＳＤの症状の改善が見られる。

【０２５７】

［272］ ＡＢＩ－Ｓは、２４項目の短縮版ＡＢＩであり、５つのドメインの各々からの項目が含まれる。各ドメインのドメインスコアは、全てのドメイン項目のスコアの合計をこのドメインの項目数で除したものとして計算される。

【０２５８】

［273］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＡＢＣ－引きこもり（ABC-Social Withdrawal：ＡＢＣ－ＳＷ）下位評価尺度スコアによるときの改善を特徴とするＡＳＤの症状の改善が見られる。

【０２５９】

［274］ ＡＢＣ－ＳＷ下位評価尺度は、０（問題ない）～３（問題の度合いは深刻である）の評点が付けられるＡＢＣ－２の１６項目からなる。

【０２６０】

［275］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してバインランド－３（Vineland-3）（ドメインレベル版（Domain Level Version））スコア：コミュニケーション、社会化、及び不適応行動ドメインの合計によるときの改善を特徴と

するＡＳＤの症状の改善が見られる。
【０２６１】
［276］ バインランド－３（Vineland-3）ドメインレベル版には５つのドメインが含まれる。各項目の回答に０（全くしない）～２（いつもする）の評点が付けられる。
【０２６２】
［277］ バインランド適応行動評価尺度（Vineland Adaptive Behavior Scales）（ＶＡＢＳ）、第３版は、生まれてから成人するまでの個人の個人的及び社会的技能を判定するために用いられる適応行動の標準化された尺度である。教師又は介護者のいずれかによって個人がＶＡＢＳ基準で判定され得る。ＶＡＢＳによれば、個人にＶＡＢＳ適応行動複合スコアが割り当てられ、このスコアは、その年齢の他の人と比較した個人の機能性を測るものである。個人にはまた、コミュニケーション、日常生活技能、社会化、及び運動技能におけるドメインスコアも割り当てられ、個人の適応行動の強さ及び弱さが評価される。個人には、ドメインスコアの各々及びＶＡＢＳ適応行動複合スコアに２０～１４０のスコアが付けられる。２０～７０のスコアは、低い適応レベルを表す。７１～８５のスコアは、やや低い適応レベルを表す。８６～１１４のスコアは、やや十分な適応レベルを表す。１１５～１２９のスコアは、やや高い適応レベルを表す。１３０～１４０のスコアは、高い適応レベルを表す。
【０２６３】
［278］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較したＶＡＢＳ適応行動複合スコアの少なくとも１点の増加を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、ＶＡＢＳ適応行動スコアの増加は、前記治療前と比較して約１点、約２点、約３点、約４点、約５点、約６点、約７点、約８点、約９点、約１０点、約１１点、約１２点、約１３点、約１４点、約１５点、約１６点、約１７点、約１８点、約１９点、約２０点、約２１点、約２２点、約２３点、約２４点、約２５点、約２６点、約２７点、約２８点、約２９点、約３０点、約３１点、約３２点、約３３点、約３４点、約３５点、約３６点、約３７点、約３８点、約３９点、約４０点、約４１点、約４２点、約４３点、約４４点、約４５点、約４６点、約４７点、約４８点、約４９点、約５０点、約５１点、約５２点、約５３点、約５４点、約５５点、約５６点、約５７点、約５８点、約５９点、約６０点、約６１点、約６２点、約６３点、約６４点、約６５点、約６６点、約６７点、約６８点、約６９点、又は約７０点である。
【０２６４】
［279］ 一部の実施形態において、ＶＡＢＳ適応行動複合スコアの増加は、前記治療前と比較して少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、又は少なくとも約６０％である。
【０２６５】
［280］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較したＶＡＢＳ適応行動社会化ドメインスコアの増加を特徴とする社会性の増加が見られる。一部の実施形態において、ＶＡＢＳ適応行動社会化ドメインスコアの増加は、前記治療前と比較して約１点、約２点、約３点、約４点、約５点、約６点、約７点、約８点、約９点、約１０点、約１１点、約１２点、約１３点、約１４点、約１５点、約１６点、約１７点、約１８点、約１９点、約２０点、約２１点、約２２点、約２３点、約２４点、約２５点、約２６点、約２７点、約２８点、約２９点、約３０点、約３１点、約３２点、約３３点、約３４点、約３５点、約３６点、約３７点、約３８点、約３９点、約４０点、約４１点、約４２点、約４３点、約４４点、約４５点、約４６点、約４７点、約４８点、約４９点、約５０点、約５１点、約５２点、約５３点、約５４点、約５５点、約５６点、約５７点、約５８点、約５９点、約６０点、約６１点、約６２点、約６３点、約６４点、約６５点、約６６点、約６７点、約６８点、約６９点、又は約７０点である。
【０２６６】

［２８１］ 一部の実施形態において、ＶＡＢＳ適応行動社会化ドメインスコアの増加は、前記治療前と比較して少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、又は少なくとも約６０％である。一部の実施形態において、患者には、治療後にＶＡＢＳの社会化ドメインスコア上で少なくとも１０％の改善が見られる。一部の実施形態において、患者には、治療後にＶＡＢＳの社会化ドメインスコア上で少なくとも３５％の改善が見られる。

【０２６７】

［２８２］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較したＶＡＢＳ適応行動コミュニケーションドメインスコアの増加を特徴とするコミュニケーションの改善が見られる。一部の実施形態において、ＶＡＢＳ適応行動コミュニケーションドメインの増加は、治療前と比較して約１点、約２点、約３点、約４点、約５点、約６点、約７点、約８点、約９点、約１０点、約１１点、約１２点、約１３点、約１４点、約１５点、約１６点、約１７点、約１８点、約１９点、約２０点、約２１点、約２２点、約２３点、約２４点、約２５点、約２６点、約２７点、約２８点、約２９点、約３０点、約３１点、約３２点、約３３点、約３４点、約３５点、約３６点、約３７点、約３８点、約３９点、約４０点、約４１点、約４２点、約４３点、約４４点、約４５点、約４６点、約４７点、約４８点、約４９点、約５０点、約５１点、約５２点、約５３点、約５４点、約５５点、約５６点、約５７点、約５８点、約５９点、約６０点、約６１点、約６２点、約６３点、約６４点、約６５点、約６６点、約６７点、約６８点、約６９点、又は約７０点である。

【０２６８】

［２８３］ 一部の実施形態において、ＶＡＢＳ適応行動コミュニケーションドメインスコアの増加は、前記治療前と比較して少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、又は少なくとも約６０％である。

【０２６９】

［２８４］ 自閉症診断観察検査（Autism Diagnostic Observation Schedule）、第２版（ＡＤＯＳ－２）は、全年齢層、発達レベル、及び言語技能にわたるＡＳＤの正確な評価及び診断が可能なインスツルメントである。ＡＤＯＳ－２は、２つの行動ドメイン：社会的感情（ＳＡ）及び限定的な反復行動（ＲＲＢ）を含む、臨床医が施行する観察評価である。個人に対し、５つのＡＤＯＳ－２モジュールのうち、個人の表出性言語レベル及び暦年齢に基づき選択される１つが施行される。よちよち歩きのモジュールは、一貫したフレーズ発語の使用がない生後１２～３０ヵ月の小児向けである。モジュール１は、一貫したフレーズ発語の使用がない生後３１ヵ月以上の小児向けである。モジュール２は、フレーズ発語を用いるが、発話が流暢でない任意の年齢の小児向けである。モジュール３は、発話が流暢な小児及び青年期若年者向けである。モジュール４は、発話が流暢な後期青年及び成人向けである。個人に１～１０の範囲のＡＤＯＳ－２複合合計スコアが割り当てられる。ＡＳＤを有する個人は、６～１０のＡＤＯＳ－２複合合計スコアを特徴とする。

【０２７０】

［２８５］ 一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較したＡＤＯＳ－２複合合計スコアの少なくとも１点の低下に関連するＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較してＡＤＯＳ－２複合合計スコア上で少なくとも１点、少なくとも２点、少なくとも３点、少なくとも４点、又は少なくとも５点の低下を特徴とする、ＡＳＤの症状の改善が見られる。

【０２７１】

［２８６］ 一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較してＡＤＯＳ－２複合スコアの少なくとも約５％、又は少なくとも約１０％、又は少なくとも約１５％、又は少

なくとも約２０％、又は少なくとも約２５％、又は少なくとも約３０％、又は少なくとも約３５％、又は少なくとも約４０％、又は少なくとも約４５％、又は少なくとも約５０％、又は少なくとも約５５％、又は少なくとも約６０％、又は少なくとも約６５％、又は少なくとも約７０％、又は少なくとも約７５％、又は少なくとも約８０％、又は少なくとも約８５％、又は少なくとも約９０％の改善を特徴とする、ＡＳＤの症状の改善が見られる。

【０２７２】

［２８７］ 一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較してＡＤＯＳ－２モジュール４社会的感情スコアの少なくとも１点の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、ＡＤＯＳ－２モジュール４社会的感情スコアの低下は、社会性の改善と相関する。一部の実施形態において、社会性の改善は、前記治療前と比較してＡＤＯＳ－２モジュール４上の社会的感情スコアの少なくとも１点、又は少なくとも２点、又は少なくとも３点、又は少なくとも４点、又は少なくとも５点、又は少なくとも６点の低下を特徴とする。

【０２７３】

［２８８］ 一部の実施形態において、社会性の改善は、前記治療前と比較してＡＤＯＳ－２モジュール４上の社会的感情尺度の少なくとも１０％、又は少なくとも１５％、又は少なくとも２０％、又は少なくとも２５％、又は少なくとも３０％、又は少なくとも３５％、又は少なくとも４０％、又は少なくとも４５％、又は少なくとも５０％、又は少なくとも５５％の低下を特徴とする。一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較して自閉症診断観察検査（Autism Diagnostic Observation Schedule）モジュール４上の社会的相互関係スコアの少なくとも１０％の低下を特徴とする、社会性の改善が見られる。

【０２７４】

［２８９］ 臨床全般印象－重症度（ＣＧＩ－Ｓ）尺度は、臨床医がＡＳＤ患者の症状の重症度を評定するために利用する。個人に１～７のスコアが割り当てられる。スコア１が正常な患者に相当する。スコア７がＡＳＤ患者のスコアに相当する。

【０２７５】

［２９０］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較してＣＧＩ－Ｓスコアの少なくとも１点の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較してＣＧＩ－Ｓ尺度の少なくとも１点、又は少なくとも２点、又は少なくとも３点、又は少なくとも４点、又は少なくとも５点の低下が見られる。

【０２７６】

［２９１］ 一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較してＣＧＩ－Ｓ尺度の少なくとも５％、又は少なくとも１０％、又は少なくとも１５％、又は少なくとも２０％、又は少なくとも２５％、又は少なくとも３０％、又は少なくとも３５％、又は少なくとも４０％、又は少なくとも４５％、又は少なくとも５０％、又は少なくとも５５％、又は少なくとも６０％、又は少なくとも６５％、又は少なくとも７０％、又は少なくとも７５％、又は少なくとも８０％、又は少なくとも８５％、又は少なくとも９０％の低減が見られる。

【０２７７】

［２９２］ 臨床全般印象－重症度（ＣＧＩ－Ｃ）尺度は、臨床医がＡＳＤ患者の症状の変化を判定するために利用する。個人に１（非常に大きく改善した）～７（非常に大きく悪化した）のスコアが割り当てられる。

【０２７８】

［２９３］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、ＣＧＩ－Ｃ尺度の少なくとも１点の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、患者には、前記治療後に、１以下、２以下、３以下、又は４以下のＣＧＩ－Ｃスコアを特徴とする易刺激性の改善が見られる。一部の実施形態において、前記治療後におけ

る３以下の臨床全般印象－変化（ＣＧＩ－Ｃ）スコアを特徴とする患者の易刺激性の改善。一部の実施形態において、患者には、前記治療後に、１以下、２以下、３以下、又は４以下のＣＧＩ－Ｃスコアを特徴とする社会性の改善が見られる。一部の実施形態において、患者には、前記治療後に、３以下のＣＧＩ－Ｃスコアを特徴とする、社会性の改善が見られる。

【０２７９】

［２９４］ 自閉症行動インベントリー（ＡＢＩ）社会的欠陥下位評価尺度は、ＡＳＤの中核及び随伴症状の変化を評価するために用いられる尺度である。個人に対し、ＡＢＩ－全項目（９３項目）又はＡＢＩ－縮約版（３６項目）評価尺度が施行される。この評価尺度の各項目について、個人に０点～６点のスコアが付けられ、ここでは０が症状なしであり、６が最大の症状である。スコア０を得点する個人は、症状を呈しない。スコア６が割り当てられる個人には、重篤なＡＳＤ症状が見られる。

【０２８０】

［２９５］ 一部の実施形態において、患者には、ＡＢＩスコアの少なくとも１点の低下を特徴とする症状の改善が見られる。一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較してＡＢＩスコアの少なくとも１点、又は少なくとも２点、又は少なくとも３点、又は少なくとも４点の低下を特徴とする、症状の改善が見られる。

【０２８１】

［２９６］ 一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較してＡＢＩスコアの少なくとも５％、又は少なくとも１０％、又は少なくとも１５％、又は少なくとも２０％、又は少なくとも２５％、又は少なくとも３０％、又は少なくとも３５％、又は少なくとも４０％、又は少なくとも４５％、又は少なくとも５０％、又は少なくとも５５％、又は少なくとも６０％、又は少なくとも６５％、又は少なくとも７０％、又は少なくとも７５％、又は少なくとも８０％、又は少なくとも８５％、又は少なくとも９０％、又は少なくとも９５％の低減を特徴とする、症状の改善が見られる。

【０２８２】

［２９７］ 小児自閉症評定尺度（ＣＡＲＳ）は、ＡＳＤを有する２歳以上の小児を同定するために用いられる。ＣＡＲＳは、ＡＳＤに関連する行動を評価する１４ドメインからなり、１５番目のドメインが自閉症の全般的な印象を評定する。各ドメインが１～４の範囲の尺度でスコア化される；高いスコアほど、高い障害レベルに関連する。合計スコアは、１５の低から６０の高までの範囲であり得る；３０未満のスコアは、その個人が自閉症の範囲に入らないことを示し、３０～３６．５のスコアは軽度から中等度の自閉症を示し、３７～６０のスコアは重度の自閉症を示す。

【０２８３】

［２９８］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較して約１点、約２点、約３点、約４点、約５点、約６点、約７点、約８点、約９点、約１０点、約１１点、約１２点、約１３点、約１４点、約１５点、約１６点、約１７点、約１８点、約１９点、約２０点、約２１点、約２２点、約２３点、約２４点、約２５点、約２６点、約２７点、約２８点、約２９点、又は約３０点のＣＡＲＳ合計スコアの低下を特徴とする、ＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。

【０２８４】

［２９９］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較して少なくとも５％、又は少なくとも１０％、又は少なくとも１５％、又は少なくとも２０％、又は少なくとも２５％、又は少なくとも３０％、又は少なくとも３５％、又は少なくとも４０％、又は少なくとも４５％、又は少なくとも５０％、又は少なくとも５５％、又は少なくとも６０％、又は少なくとも６５％、又は少なくとも７０％、又は少なくとも７５％、又は少なくとも８０％、又は少なくとも８５％、又は少なくとも９０％、又は少なくとも９５％のＣＡＲＳ合計スコアの低下を特徴とする、ＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。

【０２８５】

［３００］　対人応答性尺度、第２版（ＳＲＳ－２）は、ＡＳＤに関連する様々なディメンションの対人行動、コミュニケーション、及び反復／常同行動の効率的な定量的尺度を入手するために利用される。ＳＲＳ－２によれば、個人にＳＲＳ－２に基づいた代理者版合計ｔ－スコアが割り当てられる。個人に代理者版ｔ－スコアが割り当てられ、このスコアは、６５項目の対人応答性尺度の質問に対する回答の合計を反映するものであり、これが全自閉症スペクトラムにわたる社会的技能の重症度の指標となる。７６より高い代理者版ｔ－スコアを得点する個人は、重度のＡＳＤ臨床診断を受ける。個人に６６～７５の代理者版ｔ－スコアが割り当てられる場合、それは、臨床的に有意な、日常の社会的相互作用に実質的な支障を来すことにつながる相互的社会行動上の中等度の障害に関連する。個人に６０～６５の代理者版ｔ－スコアが割り当てられる場合、その個人は、社会的相互作用の軽度から中等度の障害を呈する。患者が５９以下の代理者版ｔ－スコアを呈する場合、その患者は、正常な社会的相互作用を呈する。

【０２８６】

［３０１］　一部の実施形態において、ゾルミトリプタン組成物をそれを必要としている患者に投与する前、それを必要としている患者は、６６以上の代理者版合計ｔ－スコアを呈する。

【０２８７】

［３０２］　一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較して少なくとも１点、又は少なくとも２点、又は少なくとも３点、又は少なくとも４点、又は少なくとも５点、又は少なくとも６点、又は少なくとも７点、又は少なくとも８点、又は少なくとも９点、又は少なくとも１０点、又は少なくとも１１点、又は少なくとも１２点、又は少なくとも１３点、又は少なくとも１４点、又は少なくとも１５点、又は少なくとも１６点、又は少なくとも１７点、又は少なくとも１８点、又は少なくとも２０点、又は少なくとも２１点、又は少なくとも２２点、又は少なくとも２３点、又は少なくとも２４点、又は少なくとも２５点の代理者版合計ｔ－スコアの低下を特徴とする症状の改善が見られる。一部の実施形態において、患者には、前記治療前と比較して少なくとも５％、又は少なくとも１０％、又は少なくとも１５％、又は少なくとも２０％、又は少なくとも２５％、又は少なくとも３０％、又は少なくとも３５％、又は少なくとも４０％、又は少なくとも４５％、又は少なくとも５０％、又は少なくとも５５％、又は少なくとも６０％、又は少なくとも６５％、又は少なくとも７０％、又は少なくとも７５％、又は少なくとも８０％、又は少なくとも８５％、又は少なくとも９０％、又は少なくとも９５％のＳＲＳ－２の代理者版合計ｔ－スコアの低下を特徴とする症状の改善が見られる。

【０２８８】

［３０３］　成人用の対人応答性尺度（ＳＲＳ－Ａ）は、成人の対人応答性を判定するツールである。ＳＲＳ－Ａには、０～３にスコア化される６５項目が含まれる。個人がスコア０を得点する場合、その個人は症状を有しない。個人がスコア３を得点する場合、その個人は重度の症状を有する。ＳＲＳ－Ａ合計スコア６７は、個人がＡＳＤを有することを示している。ＳＲＳ－Ａ合計スコアの最高点は１９５である。

【０２８９】

［３０４］　一部の実施形態において、前記治療後、患者は、前記治療前と比較して、ＳＲＳ－Ａスコアの約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減を呈する。一部の実施形態において、前記治療後、患者は、前記治療前と比較してＳＲＳ－Ａスコアの少なくとも１０％の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減を呈する。

【０２９０】

［３０５］　一部の実施形態において、社会性の改善は、前記治療前と比較したＳＲＳ－Ａスコアの約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、又は約５０％の低下に関連する。

【０２９１】

[306] 異常行動チェックリスト（ＡＢＣ）は、５つの下位評価尺度：（１）易刺激性、激越、及び泣き、（２）無気力、引きこもり、（３）常同行動、（４）多動及び不服従、及び（５）不適切な発語による個人の評定に利用される行動評定尺度である。個人は、その個人を良く知る任意の成人によってＡＢＣで判定されることができる。ＡＢＣには、５つの下位評価尺度の評価に利用される５８項目の質問票が含まれる。５８項目質問票の各項目は、０～３で評定される。スコア０は、症状がないことを意味する。スコア３は、個人に高い重症度の症状が見られることを意味する。各下位評価尺度内の項目が足し合わされて、下位評価尺度スコアが求められる。ＡＢＣで可能な下位評価尺度スコアは０～４８の範囲であり、高いサブスコアが行動障害を示す。

【０２９２】

[307] 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、ＡＢＣの易刺激性、激越及び泣き（ＡＢＣ－Ｉ）サブスコアの少なくとも１点の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較して、ＡＢＣ－Ｉコミュニケーションドメインスコアの低下を特徴とする易刺激性の低減が見られる。

【０２９３】

[308] 一部の実施形態において、患者は治療前に１８以上のＡＢＣ－Ｉスコアを呈する。

【０２９４】

[309] 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較してＡＢＣ－Ｉドメインスコアの約２点、約４点、約６点、約８点、約１０点、約１５点、約２０点、約２５点、又は約３０点の低下を特徴とする易刺激性の低減が見られる。一部の実施形態において、ＡＢＣ－Ｉドメインスコアの低下は、前記治療前と比較して約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、又は約９５％である。一部の実施形態において、前記治療前と比較したＡＢＣ－Ｉドメインスコアの低下は、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、又は約少なくとも９５％である。

【０２９５】

[310] 実施形態において、前記治療後、患者には、被刺激性下位評価尺度で２５％の低減を特徴とする被刺激性の低減が見られ、及びここで患者は、ＣＧＩ改善尺度で大きく改善した又は非常に大きく改善した（即ち、それぞれ２又は１）と評価される。

【０２９６】

[311] 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較してＡＢＣ－無気力及び引きこもり（ＡＢＣ－ＬＳＷ）サブスコアの少なくとも１点の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較して、ＡＢＣ－ＬＳＷコミュニケーションドメインスコアの低下を特徴とする、無気力及び引きこもりの低減が見られる。

【０２９７】

[312] 一部の実施形態において、ＡＢＣ－ＬＳＷコミュニケーションドメインスコアの低下は、前記治療前と比較して約２点、約４点、約６点、約８点、約１０点、約１５点、約２０点、約２５点、又は約３０点である。

【０２９８】

[313] 一部の実施形態において、ＡＢＣ－ＬＳＷコミュニケーションドメインスコアの低下は、前記治療前と比較して約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約

７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、又は約９５％である。
【０２９９】
［314］ 社会的コミュニケーション質問票は、医師がＡＳＤ患者をスクリーニングするために使用するツールである。個人の介護者が、言葉を使う個人をスコア０～３９で評定するか、又は言葉を使わない個人を０～３３のスケールで評定する。ＡＳＤを有する個人は、社会的コミュニケーション質問票が１５を上回ることを特徴とする。
【０３００】
［315］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較して社会的コミュニケーション質問票尺度の少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％の低下を特徴とする、ＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。
【０３０１】
［316］ 広汎性発達障害行動インベントリー（ＰＤＤＢＩ）は、ＡＳＤ治療の有効性を判定するために利用される。ＰＤＤＢＩは、問題行動と、適切な社会、言語、及び学習／記憶技能との両方を評価する。ＰＤＤＢＩは、２つの行動ディメンション：（ａ）不適応行動を評価する接近－回避問題、及び（ｂ）社会的コミュニケーション能力を評価する受容性／表出性社会的コミュニケーション能力に分けられる。接近－回避問題ディメンションは、感覚／知覚接近行動、儀式的行為／変化に対する抵抗（resistance to chain）（ＲＩＴＵＡＬ）、社会的実践上の問題（ＳＯＣＰＰ）、意味論的／語用論的問題（ＳＥＭＰＰ）、覚醒制御問題（ＡＲＯＵＳＥ）、特異的恐怖（ＦＥＡＲＳ）、及び攻撃性（ＡＧＧ）ドメインを含む行動ドメインに細分される。社会的コミュニケーション能力を評価する受容性／表出性社会的コミュニケーション能力（ＲＥＸＳＣＡ）は、社会的接近行動（ＳＯＣＡＰＰ）、表出性言語（ＥＸＰＲＥＳＳ）、並びに学習記憶及び受容性言語（ＬＭＲＬ）ドメインを含む行動ドメインに細分される。個人は各ドメインについてのＴスコア及び各ドメインのスコアの合計である複合スコアを得点する。ＡＳＤを有する個人には、５０より高いＴスコアが割り当てられる。
【０３０２】
［317］ 一部の実施形態において、広汎性発達障害行動インベントリー（ＰＤＤＢＩ）は、本開示の方法によって提供されるＡＳＤに関連する症状の低減を特徴付けるために利用される。一部の実施形態において、患者は、前記治療前に５０より高いＴスコアを呈する。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較してＰＤＤＢＩの約５％、又は約１０％、又は約１５％、又は約２０％、又は約２５％、又は約３０％、又は約３５％、又は約４０％、又は約４５％、又は約５０％、又は約５５％、又は約６０％、又は約６５％、又は約７０％、又は約７５％、又は約８０％、又は約８５％、又は約９０％、又は約９５％の低下を特徴とする、ＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。
【０３０３】
［318］ ＡＴＥＣは、ＡＳＤ治療の有効性を判定するために利用される尺度である。ＡＴＥＣは、親、教師、又は介護者が記入するように設計された１頁の用紙である。ＡＴＥＣは、４つの下位検査：発話／言語コミュニケーション、社会性、感覚的／認知的認識、及び健康／身体／行動からなる。個人に０～２８の発話／言語コミュニケーション下位検査評定が割り当てられる。個人に０～４０の社会性下位検査評定が割り当てられる。個人に０～３６の感覚的／認知的認識下位検査評定が割り当てられる。個人に０～７５の健康／身体／行動下位検査評定が割り当てられる。個々のサブセットが合計され、個人は最高で１８０点のスコアを得点することができる。
【０３０４】
［319］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較して平均ＡＴＥＣスコアの低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態

において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較して発話／言語コミュニケーション下位検査評定の低下を特徴とする発話／言語コミュニケーションの改善が見られる。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較して社会性下位検査評定の低下を特徴とする社会性の改善が見られる。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較して感覚的／認知的認識下位検査評定の低下を特徴とする感覚的／認知的認識の改善が見られる。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、前記治療前と比較して健康／身体／行動評定の低下を特徴とする健康／身体／行動の改善が見られる。

【０３０５】

[320] 一部の実施形態において、患者は、ＡＴＥＣの社会性サブセクション上で、前記治療前と比較して少なくとも１点、又は約２点、又は約３点、又は約４点、又は約５点、又は約６点、又は約７点、又は約８点、又は約９点、又は約１０点、又は約１１点、又は約１２点、又は約１３点、又は約１４点、又は約１５点、又は約１６点、又は約１７点、又は約１８点、又は約１９点、又は約２０点の低下を呈する。一部の実施形態において、患者は、ＡＴＥＣの社会性サブセクション上で、前記治療前と比較して少なくとも１点の低下を呈する。

【０３０６】

[321] 一部の実施形態において、患者は、ＡＴＥＣの社会性サブセクション上で、前記治療前と比較して少なくとも５％、又は少なくとも１０％、又は少なくとも１５％、又は少なくとも２０％、又は少なくとも２５％、又は少なくとも３０％、又は少なくとも３５％、又は少なくとも３５％、又は少なくとも４０％、又は少なくとも５０％の低下を呈する。一部の実施形態において、患者は、ＡＴＥＣの社会性サブセクション上で、前記治療前と比較して少なくとも１０％の低下を呈する。

【０３０７】

[322] 客観的／パフォーマンスベースの評価は、治療有効量のトリプタンをそれを必要としている患者に投与した後のＡＳＤに関連する症状の低減を測定するために利用される。一部の実施形態において、客観的／パフォーマンスベースの評価は、社会的刺激の視線追跡（アイトラッキング）、親の関与の評定インベントリー（ＪＥＲＩ）、及びNoldus Ethovision分析からなる群から選択される。一部の実施形態において、本開示の方法によってもたらされるＡＳＤに関連する症状の低減を特徴付けるために、社会的刺激の視線追跡が利用される。ＡＳＤ患者は、ＡＳＤを有しない同等者と比較したとき、人の目を見る時間（アイコンタクト）の有意な短さを呈する。ＡＳＤ患者は、刺激が速く提示されるほど、関与する社会的情報を見つけたり、処理したりするのに一層の困難を覚える。

【０３０８】

[323] ＰＣＩＴは、成人がその育児及び言語技能を改善する助けとなり、並びに小児がどのように感情をより上手くコントロールするかを学習する助けとなるように設計された訓練方法を提供する。一部の実施形態において、介護者とＡＳＤ患者との間の関係を改善するために、この親子相互交流課題（parent child interaction task：ＰＣＩＴ）が利用される。一部の実施形態において、ＰＣＩＴは、小児行動問題を低減し、家族間のコミュニケーション及び相互交流技能を高める助けとなる。一部の実施形態において、ＣＰＴに参加する小児は、高い自尊心が発達し、怒り及びフラストレーションを覚えることが少なくなり、社会的技能、物事をまとめる技能、及び遊技技能に改善が見られ、安心感及び平穏感が増し、より効果的に意思疎通を図るようになる。

【０３０９】

[324] 共同関与順位付けインベントリー（Joint Engagement Ranking Inventory：ＪＥＲＩ）は、ＡＳＤなど、発達障害及び発達遅延の初期介入（invention）の目標を測定するために利用されるツールである。ＪＥＲＩは、非関与、物体関与、共同関与、定型化した限定的反復行動、介護者への関心、コミュニケーションの開始、表出性言語レベル及び使用、足場かけ、追従、介護者の感情、流暢さ及びつながり、並びに習慣的行動及び儀式的行為の共有など、関連性のある介入目標を測定するために開発された１８項

目インベントリーである。ＪＥＲＩ尺度で判定される個人は、ＪＥＲＩインベントリーの各項目について１～７のスコアを得点する。スコア７は、ほとんどの共同関与を有する個人に割り当てられる。共同関与エピソードのない個人には、ある項目で１のスコアが割り当てられる。ＪＥＲＩ尺度が低いほど、ＡＳＤに相関する。

【０３１０】

［325］ 一部の実施形態において、ＡＳＤにおける症状の低減は、本開示の方法による治療の前と比較して低いＪＥＲＩスコアに関連する。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＪＥＲＩスコアの低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、ＪＥＲＩスコアは、治療前と比較して約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、又は約７０％低減される。

【０３１１】

［326］ オハイオ州立大学自閉症評定尺度（Ohio State University Autism Rating Scale：ＯＡＲＳ－５）は、持続的な社会的相互作用障害、限定的な関心／活動及び行動の反復、並びに社会的、学術的、及び地域的支援レベルを測定する（Hollway, J.A., Arnold, L.E., & Aman, M.G. (2017, September). OSU Autism Rating Scale - DSM-5 (OARS-5).）。ＯＡＲＳ－５は、３種類の要約スコアを提供するように開発された：（Ａ）臨床面接に基づく、自閉症症状カウント（ＯＡＲＳ－５合計スコア）；（ｂ）臨床面接から得られた、自閉症症状の重症度に基づく重み付き平均重症度スコア；（ｃ）及び重症度に起因して必要な支援レベルに基づく、０～９の範囲の障害指標。ＯＡＲＳ－５合計スコアは、ＯＡＲＳ－５社会的欠陥下位評価尺度スコア＋ＯＡＲＳ－５限定的関心パターン下位評価尺度スコアに等しい。

【０３１２】

［327］ ＯＡＲＳ－５は、以下の下位評価尺度を含む：

［328］ セクションＡ：複数のセッティングにわたる持続的社会的相互作用障害（ＯＡＲＳ－５社会的欠陥下位評価尺度スコア）；

［329］ セクションＢ：限定的関心／活動及び反復的行動パターン（ＯＡＲＳ－５限定的関心パターン下位評価尺度スコア）及び

［330］ セクションＣ：セクションＡ（社会的相互作用／コミュニケーション）及びＢ（限定的反復行動）についての支援レベル。

【０３１３】

［331］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＯＡＲＳ－５合計スコアの低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＯＡＲＳ－５合計スコアの約１点、約２点、約３点、又は約４点、約５点、約６点、約７点、約８点、約９点又は約１０点の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。

【０３１４】

［332］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＯＡＲＳ－５社会的欠陥下位評価尺度スコアの低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＯＡＲＳ－５社会的欠陥下位評価尺度スコアの約１点、約２点、約３点、又は約４点、約５点、約６点、約７点、約８点又は約９点の低下を特徴とする、ＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。

【０３１５】

［333］ 一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してオハイオ州立大学自閉症臨床全般印象（ＯＳＵ自閉症ＣＧＩ）合計スコアの低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。ＯＳＵ自閉症ＣＧＩ－Ｓ合計スコアは、ＯＳＵ自閉症ＣＧＩ－重症度尺度（ＯＳＵ自閉症ＣＧＩ－Ｓ）スコア＋ＯＳＵ自閉症ＣＧＩ－改善尺度（ＯＳＵ自閉症ＣＧＩ－Ｉ）スコアに等しい。

【０３１６】

［３３４］　一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＯＳＵ自閉症ＣＧＩ合計スコアの約１点、約２点、約３点、又は約４点、約５点、約６点、又は約７点の低下を特徴とする、ＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。

【０３１７】

［３３５］　一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してオハイオ州立大学自閉症臨床全般印象－改善尺度（ＯＳＵ自閉症ＣＧＩ－Ｉ）スコアの低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＯＳＵ自閉症ＣＧＩ－Ｉの約１点、約２点、約３点、又は約４点、約５点、約６点、又は約７点の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。

【０３１８】

［３３６］　一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してオハイオ州立大学自閉症臨床全般印象－重症度尺度（ＯＳＵ自閉症ＣＧＩ－Ｓ）スコアの低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。一部の実施形態において、前記治療後、患者には、治療前と比較してＯＳＵ自閉症ＣＧＩ－Ｓの約１点、約２点、約３点、又は約４点、約５点、約６点、又は約７点の低下を特徴とするＡＳＤに関連する症状の低減が見られる。

【０３１９】

［３３７］　患者集団

［３３８］　一部の実施形態において、本開示は、ＡＳＤの症状を治療する方法であって、有効量の本開示のゾルミトリプタン組成物をそれを必要としている患者に投与することを含む方法を提供する。

【０３２０】

［３３９］　実施形態において、患者は、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）のある青年又は成人である。実施形態において、患者は少なくとも１２歳である。実施形態において、患者は１２～４５歳である。

【０３２１】

［３４０］　一部の実施形態において、それを必要としている患者とは、ＤＳＭ－５診断基準によりＡＳＤと診断された患者である。

【０３２２】

［３４１］　一部の実施形態において、本開示の方法に従い治療する前、それを必要としているＡＳＤ患者は、ウェクスラー短縮知能検査（Weschsler Abbreviated Scale of Intelligence）（WASI（登録商標））－ＩＩ上のフルスケールＩＱスコアが７０以上である。

【０３２３】

［３４２］　一部の実施形態において、本開示は、既存のＡＳＤ治療による治療に不応性のＡＳＤに関連する症状を治療する方法を提供する。一部の実施形態において、ＡＳＤに関連する症状は、アリピプラゾールによる治療に不応性である。一部の実施形態において、ＡＳＤに関連する症状は、リスペリドンによる治療に不応性である。

【０３２４】

［３４３］　一部の実施形態において、治療されるＡＳＤ患者は、非定型感覚処理を呈する。感覚処理とは、感覚情報を記銘し、処理し、及び整理する能力、並びに環境要求に対して適切な反応を実行する能力を指し、これは、刺激に対する過敏さ又は鈍感さとして現れる。必要としている患者で、非定型感覚処理を有する者は、食品又は薬の色、味、臭い、及び／又は食感に嫌悪を有し得る。一部の実施形態において、非定型感覚処理は、必要としている患者では、処方薬の服薬不履行として現れる。一部の実施形態において、治療されるＡＳＤ患者は、処方薬を嚥下することを拒む。一部の実施形態において、前記処方薬は、液体製剤又は丸薬である。

【０３２５】

［３４４］　一部の実施形態において、治療されるＡＳＤ患者は乳児である。一部の実施形

態において、治療されるＡＳＤ患者は小児である。一部の実施形態において、治療されるＡＳＤ患者は青年である。一部の実施形態において、治療されるＡＳＤ患者は成人である。一部の実施形態において、治療されるＡＳＤ患者は高齢患者である。

【実施例】

【０３２６】

実施例

［345］ 本開示は、以下の実施例を参照することにより更に例示される。しかしながら、これらの実施例は、上記に記載される実施形態と同様に例示であり、いかなる形であれ本発明の範囲を限定するものと解釈されてはならないことが注記される。

【０３２７】

実施例１．ゾルミトリプタン投与の薬物動態シミュレーション

［346］ 様々な用量設定レジメンでのゾルミトリプタンヒト血漿濃度時間データの定常状態シミュレーションをノンパラメトリックな重ね合わせを用いて実施した。ノンパラメトリックな重ね合わせの薬物動態プロファイルは、Seaber et al., The absolute bioavailability and effect of food on the pharmacokinetics of zolmitriptan in healthy volunteers., Br J Clin Pharmacol. 1998 Nov;46(5):433-9（Seaber）に記載される男性健常ボランティアへの２．５ｍｇの単回経口投与後の血漿ゾルミトリプタン濃度中央値から導出した。定常状態シミュレーション濃度－時間データをノンコンパートメント法を用いて分析して、$C_{max,ss}$及び$AUC_{0-24h,ss}$を決定した。薬物動態パラメータ及びノンパラメトリックな重ね合わせは、Phoenix WinNonlin version 8.1（Certara Inc.、Princeton, NJ, USA）を使用して計算した。

【０３２８】

［347］ ノンパラメトリックな重ね合わせ手法は、定常状態での複数回投与後の薬物濃度の予測に用いられ、単回投与データを記述するノンコンパートメント結果に基づく。この予測は、終末相消失速度定数から導出される蓄積比に基づく。ある薬物についてのノンパラメトリックな重ね合わせの基本的な仮定は、平均全身クリアランスが一定であり、吸収の速度及び大きさが各用量とも同じであり、線形的な薬物動態が適用され、及び単回投与後の薬物の動態が後続の用量投与後も変化しないというものである。

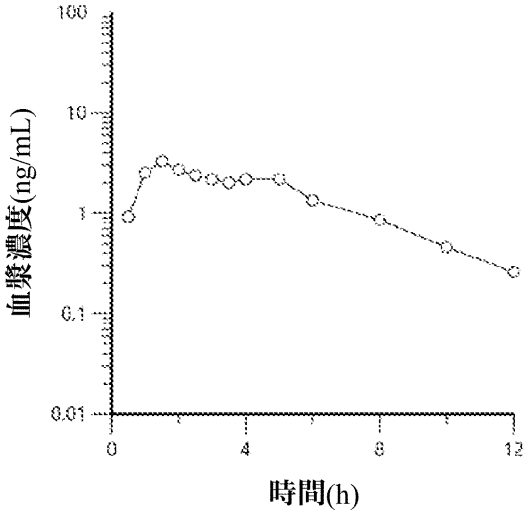
【０３２９】

［348］ ゾルミトリプタンのヒト薬物動態プロファイルは、既報告の男性健常ボランティアへの２．５ｍｇの単回経口投与後の血漿濃度中央値（Seaber, 1998）から導出した。

【０３３０】

【表１】

健常男性ボランティアへの2.5mgの単回経口投与後の
血漿ゾルミトリプタン濃度中央値 - 時間プロファイル



薬物動態 パラメータ	ノンコンパートメント 解析結果	文献報告 データ[a]
C_{max} (ng/mL)	3.3	3.3
T_{max} (h)	1.5	1.5
AUC_{last} (ng.h/mL)	16.7	-
AUC_{inf} (ng.h/mL)	17.5	17.7
$T_{1/2}$ (h)	2.32	2.29

[a]: *Seaber, 1998*から引用

C_{max}: 観察される最高濃度
T_{max}: 最高濃度到達時間
AUC_{last}: 時点0から最終の測定可能な濃度の時点までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}: 時点0から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積
$T_{1/2}$: 終末相半減期

【０３３１】
［349］ 以下の表は、ＱＤ、ＢＩＤ及びＴＩＤ経口投与レジメン後のゾルミトリプタンの定常状態ヒト血漿薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。
【０３３２】

【表２】

表1.

用量 (mg/kg/用量)	QD			BID			TID		
	$AUC_{0-24h,ss}$ (ng*h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h,ss}$ (ng*h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h,ss}$ (ng*h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)
2.5	17.6	3.27	0.007	35.3	3.44	0.267	52.9	3.91	0.945
5	35.3	6.54	0.014	70.5	6.89	0.534	106	7.82	1.89
7.5	52.9	9.81	0.021	106	10.3	0.801	159	11.7	2.84
10	70.5	13.1	0.028	141	13.8	1.07	212	15.6	3.78
20	141	26.2	0.057	282	27.5	2.14	423	31.3	7.56
30	212	39.3	0.085	423	41.3	3.21	635	46.9	11.3
40	282	52.3	0.114	564	55.1	4.27	846	62.5	15.1
50	353	65.4	0.142	705	68.9	5.34	1058	78.2	18.9

QD: 1日1回用量
BID: 1日2回用量 (12時間間隔)
TID: 1日3回 (8時間間隔)
$AUC_{0-24h,ss}$: 定常状態での時点0から24時間までの濃度－時間曲線下面積
$C_{max,ss}$: 定常状態での観察される最高濃度

【０３３３】

実施例２．攻撃性マウスモデルにおけるゾルミトリプタンのインビボ判定

［350］ げっ歯類居住者－侵入者アッセイ（ＲＩ）を用いて、縄張りの確立及び防御において呈する行動パターンに関する攻撃的行動をモニタした（Miczek et al., 1984）。対応して、このＲＩアッセイを臨床前に用いて、薬物がげっ歯類攻撃性に及ぼす効果を研究した（Miczek et al., 2001）。ＲＩアッセイは、典型的には、攻撃的（居住者動物）行動パターンの解釈及びスコア化に頼るものであり、また、防御的（侵入者動物）行動パターンの分析も同様に含み得る。

【０３３４】

［351］ ＣＤ－１－Ｃ５７ＢＬ／６の組み合わせを使用して、ＣＤ－１マウスにおいてゾルミトリプタン（１０ｍｇ／ｋｇ）が攻撃的行動に及ぼす効果をげっ歯類ＲＩアッセイを用いて判定した。リスペリドン（０．３ｍｇ／ｋｇ）を対照薬化合物として使用した。

クロスオーバーデザインとして攻撃時間を５分間にわたって測定した。

【０３３５】

［352］ゾルミトリプタンを３及び１０ｍｇ／ｋｇ（ｉ．ｐ．）で投与すると、成体雄ＣＤ－１マウスのＣＳＦ中で、それぞれ、５．４０ｎｇ／ｍｌ及び３４．４２ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ値が生じた。Ｎ－デスメチルゾルミトリプタン（「ＮＤＭＺ」、ヒトに見られるゾルミトリプタンの一次代謝産物である）は、３及び１０ｍｇ／ｋｇ（ｉ．ｐ．）を投与した雄ＣＤ－１マウスにおいて定量下限未満であった。

【０３３６】

［353］結果：図１（及び以下の表２）に示されるとおり、ゾルミトリプタンを１０ｍｇ／ｋｇで投与したＣＤ－１マウスは、リスペリドン（０．０３ｍｇ／ｋｇ）及び媒体対照と比較して攻撃時間（秒）の大幅な低減を示した。

【０３３７】

【表３】

表2.

治療	N	攻撃時間 (秒)	SEM	攻撃潜時 (秒)	SEM
媒体	25	32.65	4.219	4.705	1.524
リスペリドン 0.03 mg/kg	25	21.58*	3.123	12.98	4.18
ゾルミトリプタン 10mg/kg	25	18.46***	3.028	13.54	5.520

【０３３８】

実施例３．ＡＳＤマウスモデルにおけるゾルミトリプタンのインビボ判定

［354］バルプロ酸誘発性自閉症スペクトラム障害のマウスモデルでゾルミトリプタンの効果を調べた（Nicolini C et al., 2018 Exp. Neurol., 2018, 217-227；Bey A. L., and Jiang J. H, Current Protocols in Pharmacology, 01 Sep 2014, 66:5.66.1-26）。具体的には、妊娠中の母親に対する受精後１３日目の胚への５００ｍｇ／ｋｇのｉ．ｐ．送達によってバルプロ酸（ＶＰＡ）に予め曝露した雄ｃ５７／Ｂｌ６マウスで社会性を判定した。

【０３３９】

［355］この研究では、ゾルミトリプタンを生理食塩水中の１０％（２－ヒドロキシプロピル）－β－シクロデキストリンに溶解し、腹腔内（ｉ．ｐ．）投与し、１５分後にマウスを試験室に置いた。自動ビデオトラッキングシステム（Noldus EthoVision v14）を使用して行動記録を測定し、GraphPad Prismソフトウェアｖ８を使用して分析し、グラフ化した。３チャンバー社会的相互作用アッセイで１０分間にわたって社会性を評価した。空の相互作用ゾーン（ＥＩＺ）と若齢の新規Ｃ５７／ＢＬ６の前にある社会的相互作用ゾーン（ＳＩＺ）の滞在時間（秒）を用いて、個々のマウスの社会性スコアを計算した。ＳＩＺ／ＥＩＺ比を用いて社会性指数を計算した。（ＳＩＺ）／（ＳＩＺ＋ＥＩＺ）×１００を用いて社会的相互作用優先度を計算した。この社会的相互作用アッセイについては、最大４アリーナの同時記録を行った。対応のある及び対応のないｔ検定を統計的検定として使用した。

【０３４０】

［356］１０ｍｇ／ｋｇ（ｉ．ｐ．）で投与したゾルミトリプタンは、成体雄ｃ５７／Ｂｌ６マウス（即ち、Ｔｇ２５７６バックグラウンド系統及びＶＰＡ治療に使用した系統）のＣＳＦ中で１７．８３ｎｇ／ｍｌのＣｍａｘ値（投与後１５分）を生じた。ＮＤＭＺ

は、１０ｍｇ／ｋｇ（ｉ．ｐ．）を投与した雄ｃ５７／Ｂｌ６マウスのＣＳＦ中で定量下限未満であった。

【０３４１】

［357］ 図２に示されるとおり、ゾルミトリプタンを１０ｍｇ／ｋｇ（ｉ．ｐ．）で投与すると、バルプロ酸（ＶＰＡ）に予め曝露した成体雄ｃ５７／Ｂｌ６マウスで社会性指数が増加した。ゾルミトリプタンで治療したマウスの社会性の改善は、媒体治療群と比較して統計的に有意であった。

【０３４２】

実施例４．臨床試験

［358］ 成人健常ボランティア対象における経口ゾルミトリプタンの複数回漸増投与後の安全性、忍容性及び薬物動態学的反応の調査を実施した。

【０３４３】

［359］ １錠当たりゾルミトリプタン２．５ｍｇ又はプラセボ錠を１日３回（ＴＩＤ）、増量調節期間、７日間の治療期間、及び減量調節期間に投与した。投与レジメンを表３に示す。

【０３４４】

【表４】

表3

コホート	増量調節	治療 (7 日)	減量調節
1	2.5 mg TID (2 日)	5.0 mg TID	2.5 mg TID (2 日)
2	2.5 mg TID (2 日), 5.0 mg TID (2 日)	10.0 mg TID	5.0 mg TID (2 日), 2.5 mg TID (2 日)
3	5.0 mg TID (2 日), 10.0 mg TID (2 日)	20.0 mg TID	10.0 mg TID (2 日), 5.0 mg TID (2 日)
4	5.0 mg TID (1 日), 10.0 mg TID (2 日), 20.0 mg TID (2 日)	30.0 mg TID	20.0 mg TID (2 日), 10.0 mg TID (2 日), 5.0 mg TID (1 日)
5	5.0 mg TID (1 日), 10.0 mg TID (2 日) 20.0 mg TID (2 日)	40.0 mg TID	20.0 mg TID (2 日), 10.0 mg TID (2 日), 5.0 mg TID (1 日)

【０３４５】

［360］ 各対象について腰椎穿刺を達成して、ＣＳＦ中のゾルミトリプタンの濃度を決定した。ＣＳＦ試料は、コホート１については治療５日目、コホート２及び３については治療７日目、コホート４及び５については治療８日目に採取した。ＣＳＦ採取は、朝の投与の２時間後（±３０分）であった。ＣＳＦ濃度は、バリデートされたバイオアナリシス方法を用いて測定した。

【０３４６】

［361］ 結果：図５に示されるとおり、ヒトで測定されたＣＳＦレベルは、ゾルミトリプタン：ＮＤＭＺ＝１．０：０．７５の比で存在する。総じて、ゾルミトリプタンは安全であり、全てのコホートで良好に忍容された。

【０３４７】

実施例５．用量試験

［３６２］ゾルミトリプタン経口用量投与をＣＳＦ濃度と（実施例４、即ち、投与したゾルミトリプタンのｍｇ数を達成されたＣＳＦ　Ｃｍａｘと）相関付けるヒトＰＫ研究、バルプロ酸ＡＳＤマウスモデルから決定された有効ＣＳＦ濃度（実施例３）及び種特異的結合アッセイデータ（ヒト及びマウス）を用いて、ＡＳＤの症状をゾルミトリプタンで治療するのに有効なヒト用量を推定した。

【０３４８】

［３６３］具体的には、５－ＨＴ１ｂ受容体占有率及び有効性モデルで５－ＨＴ１ｂ受容体におけるゾルミトリプタン及びＮＭＤＺの効力及びヒトＣＳＦ中のゾルミトリプタン：ＮＤＭＺの比を測定した。５－ＨＴ１ｂ受容体有効性モデルを使用して、ＣＳＦ中のゾルミトリプタンの濃度に基づきゾルミトリプタン及びＮＤＭＺの両方による５－ＨＴ１ｂ活性化（即ち、有効性）レベルを予測した。これにより、ヒトにおける有効なＣＳＦ曝露を達成するのに必要な目標ゾルミトリプタン用量範囲を計算した。

【０３４９】

３５Ｓ－ＧＴＰγＳ結合アッセイ

［３６４］この研究では、インビトロ結合アッセイを行うことにより、ゾルミトリプタン及びその活性代謝産物ＮＤＭＺのラット及びヒト５－ＨＴ１Ｂ受容体に対する親和性を測定した。

【０３５０】

［３６５］ゾルミトリプタンについて、１０段階の濃度のヒト５－ＨＴ１ｂ（ｈ５－ＨＴ１ｂ）受容体又はラット組換え５－ＨＴ１ｂ（ｒ５－ＨＴ１ｂ）受容体を発現する細胞におけるＳＰＡベースの３５Ｓ－ＧＴＰγＳ結合アッセイでデュプリケートで試験した。ＥＣ５０値を表４に示す。

【０３５１】

【表５】

表 4. 機能アッセイ

トリプタン	h5-HT1b EC50 (nM)	r5-HT1b EC50 (nM)
ゾルミトリプタン	4	33

【０３５２】

［３６６］ゾルミトリプタンが、ヒト５－ＨＴ１ｂ受容体よりもラット５－ＨＴ１ｂ受容体において低い見かけの親和性（即ち、ＥＣ５０）を呈した。ゾルミトリプタンの場合、種間の差は８．３倍である。

【０３５３】

［３６７］５－ＨＴ１ｂのマウス及びラットオルソログは９８％同一である。それらは僅か２アミノ酸が異なるに過ぎず、その両方が保存的変化であり、アゴニスト結合ポケットから外れている（即ち、細胞内ループ１におけるマウス／ラットＥ１５２Ｄ及び細胞外ループ２におけるマウス／ラットＭ１９２Ｖ）。

【０３５４】

［３６８］このデータに基づけば、ゾルミトリプタンがヒトにおいて治療効果をもたらすのに必要なＣＳＦレベルは、マウスにおいて同程度の活性をもたらすのに必要なＣＳＦレベルの約８．３分の１である。

【０３５５】

［３６９］ＣＳＦ値が脳内の遊離薬物濃度を反映していると仮定すれば、推定される有効Ｃｍａｘ　ＣＳＦ値は、以下のとおり表すことができる。

【０３５６】

［３７０］ＣＤ－１（マウス攻撃性モデル、実施例２）；３ｍｇ／Ｋｇ（ｉ．ｐ．）；Ｃ

ＳＦ　Ｃｍａｘ＝１８．８ｎＭ又はＥＣ３６（ＧＴＰｇＳ中３６％活性）。

【０３５７】

［371］　ｃ５７／Ｂｌ６（ＡＳＤマウスモデル、実施例３）；１０ｍｇ／Ｋｇ（ｉ．ｐ．）；ＣＳＦ　Ｃｍａｘ＝６２ｎＭ　ＥＣ６５（ＧＴＰｇＳ中６５％活性）。

【０３５８】

放射性リガンド結合競合アッセイ

［372］　ゾルミトリプタン及びＮＤＭＺ（ヒトにおけるゾルミトリプタンの活性代謝産物）について、１０段階の濃度の３Ｈ－５－ＣＴ及び組換えヒト５－ＨＴ１Ｂ受容体による放射性リガンド結合競合アッセイを用いてヒト５－ＨＴ１Ｂ受容体に対する親和性をデュプリケートで判定した。ｈ５－ＨＴ１ｂ受容体に対する試験化合物の親和性を表５に示す。ＩＣ５０値から、チェン－プルソフ式を用いてＫｉ値を求めた。

【０３５９】

【表６】

表 5. 結合アッセイ

試験化合物	Ki (nM)
ゾルミトリプタン	3.34
NDMZ	1.18

【０３６０】

５－ＨＴ１ｂ受容体占有率及び有効性モデル

［373］　古典的受容体理論を用いると、２つのリガンド（即ち、実体）を考慮するときの受容体占有率は、以下の関係を用いて予測することができる：

【０３６１】

［373］　総占有率＝（Ａによる％占有率）＋｛［１００％－（Ａによる％占有率）］×（Ｂによる％占有率）｝、但し、Ａ及びＢは両方とも一定濃度と見なすものとする。

【０３６２】

［374］　ヒトにおけるゾルミトリプタン：ＮＤＭＺの比がヒトＣＳＦ中で１．０：０．７５であること（図３）、及びＮＤＭＺの効力がゾルミトリプタンの２．８３倍高いことを所与として、上記の％総占有率の式を基礎として用いて５－ＨＴ１ｂ占有率のモデルを構築した。このモデルを変換して、ゾルミトリプタン及びＮＤＭＺの両方についてクラークの式｛有効性＝［Ｌ］／（［Ｌ］＋Ｋｉ）；［Ｌ］＝リガンド濃度｝によって予測されるとおりの有効性を占有率の代わりに用いることにより、ＣＳＦ中のゾルミトリプタン濃度に基づきゾルミトリプタン及びＮＤＭＺの両方による５－ＨＴ１ｂ活性化（即ち、有効性）のレベルを予測した：

【０３６３】

［376］　％総有効性＝｛［ゾルミトリプタン］／（［ゾルミトリプタン］＋Ｋｉ，Ｚ）｝＋（１００－｛［ゾルミトリプタン］／（［ゾルミトリプタン］＋Ｋｉ，Ｚ）｝×｛［ＮＤＭＺ］／（［ＮＤＭＺ］＋Ｋｉ，Ｎ）｝

【０３６４】

［377］　ＧＴＰｇＳアッセイでのゾルミトリプタンの測定されたＥＣ５０値、ヒト５－ＨＴ１ｂ受容体に対するＮＭＤＺの２．８３倍高い親和性、及びゾルミトリプタン：ＮＤＭＺ＝１．０：０．７５の測定された関係を用いて、ある範囲のゾルミトリプタン濃度についての％総有効性を計算し、得られた％総有効性予測値をロジスティック方程式で当てはめた：

【０３６５】

［378］％総有効性＝１００／（１＋１０＾（（ＬｏｇＥＣ５０－［ゾルミトリプタン］））））及びＬｏｇ　ＥＣ５０は－８．９６３と計算される。ゾルミトリプタン及びＮＤＭＺによる５－ＨＴ１ｂの５０％の有効性を生じさせると予測されるヒトＣＳＦ中のゾルミトリプタン濃度（即ち、ＥＣ５０）は、１．０９ｎＭ又は０．３１ｎｇ／ｍｌである。

【０３６６】

［379］５０％総有効性を達成するのに必要なゾルミトリプタン濃度は、強力な代謝産物の複合効果があるため、ゾルミトリプタンＥＣ５０の３．７倍である。

【０３６７】

［380］ゾルミトリプタンヒト用量範囲　表６に示すある範囲の５－ＨＴ１ｂ活性にわたり、ヒトにおける予測される有効ＣＳＦ濃度範囲を達成するのに必要な用量が求まる。

【０３６８】

【表７】

表 6.

活性	ゾルミトリプタン [CSF]	ゾルミトリプタンヒト用量 (mg)
EC20 - EC80	0.078 - 1.24 ng/ml	1.25 - 35
EC25 - EC75	0.103 - 0.93 ng/ml	1.7 - 30
EC30 - EC70	0.135 - 0.713 ng/ml	2.25 - 20
EC35 - EC65	0.167 - 0.577 ng/ml	3 - 15
EC40 - EC60	0.207 - 0.465 ng/ml	5 - 12.5

【０３６９】

実施例６．ゾルミトリプタン錠剤の製造

［381］ゾルミトリプタン原薬をジェットミルで粉砕して、微粉化した原薬乾燥粉末を作製した。

【０３７０】

［382］即放性層ブレンド配合：微粉化したゾルミトリプタン及び以下の表に開示する賦形剤を秤量し、篩過してブレンドした。微粉化したゾルミトリプタン、無水ラクトース（Duralac（登録商標）Hなど）、微結晶性セルロース（Avicel（登録商標）PH102など）、デンプングリコール酸ナトリウム（Explotabなど）、コロイド状二酸化ケイ素（Cab-O-Sil（登録商標）M5Pなど）、及びステアリン酸マグネシウム（Hyqual（登録商標）植物性など）を混合し、拡散式ブレンダーでブレンドした。ブレンダーから降ろし、続く打錠作業のため、ブレンド物を室温でＨＤＰＥ製ペール容器内に入ったポリエチレン袋に保存した。

【０３７１】

［383］徐放性層ブレンド配合：微粉化したゾルミトリプタン、ポリエチレンオキシド（Polyox（商標）WSR-303 LEOなど）及び以下の表に開示する他の賦形剤を秤量し、篩過してブレンドした。微粉化したゾルミトリプタン、ポリエチレンオキシド（Polyox（商標）WSR-303 LEOなど）、微結晶性セルロース（Ceolus（商標）KG-802など）、及びステアリン酸マグネシウム（Hyqual（登録商標）植物性など）を混合し、拡散式ブレンダーでブレンドした。ブレンダーから降ろし、続く打錠作業のため、ブレンド物を室温でＨＤＰＥ製ペール容器内に入ったポリエチレン袋に保存した。

【０３７２】

［３８４］ 打錠：二層錠剤プレス機を使用してＥＲ層ブレンド及びＩＲ層ブレンドを圧縮し、錠剤を製造した。

【０３７３】

【表８】

表 7. ゾルミトリプタン 3 mg IR/9 mg ER 経口錠剤

構成成分	**組成**	
	mg/錠	**% w/w**
IR 層		
ゾルミトリプタン, 微粉化	3.0	0.56
ラクトース, 無水 (Duralac® H)	98.05	18.16
微結晶性セルロース (Avicel® PH102)	31.6	5.85
デンプングリコール酸ナトリウム (Explotab®)	5.6	1.04
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-O-Sil® M5P)	0.7	0.13
ステアリン酸マグネシウム (Hyqual®植物性)	1.05	0.19
IR 層合計	**140.0**	**25.9**
胃内保持性 ER 層		
ゾルミトリプタン, 微粉化	9.0	1.67
ポリエチレンオキシド (Polyox™ WSR-303 LEO)	240.0	44.44
微結晶性セルロース (Ceolus™ KG802)	149.0	27.59
ステアリン酸マグネシウム (Hyqual® 植物性)	2.0	0.37
ER 層合計	**400.0**	**74.1**
錠剤合計	**540.0**	**100.0**

【０３７４】

【表９】

表 8. ゾルミトリプタン 6 mg IR/18 mg ER 経口錠剤

構成成分	組成	
	mg/錠	% w/w
IR 層		
ゾルミトリプタン, 微粉化	6.0	1.11
ラクトース, 無水 (Duralac® H)	95.8	17.74
微結晶性セルロース (Ceolus™ KG802)	30.85	5.71
デンプングリコール酸ナトリウム (Explotab®)	5.6	1.04
コロイド状二酸化ケイ素 (Cab-O-Sil® M5P)	0.7	0.13
ステアリン酸マグネシウム (Hyqual® 植物性)	1.05	0.19
IR 層合計	**140.0**	**25.9**
胃内保持性 ER 層		
ゾルミトリプタン, 微粉化	18.0	3.33
ポリエチレンオキシド (Polyox™ WSR-303 LEO)	240.0	44.44
微結晶性セルロース (Ceolus™ KG802)	140.0	25.93
ステアリン酸マグネシウム (Hyqual® 植物性)	2.0	0.37
ER 層合計	**400.0**	**74.1**
錠剤合計	**540.0**	**100.0**

【０３７５】

実施例７．溶解測定

［385］ 溶解試験を表９に記載のとおり実施し、Pion Rainbow溶解モニタリングシステムを使用して評価した。Pionは、定量化のためのスペクトルを最初の１時間は５分毎に、続いて次の１７時間は２０分毎に収集するように設定した。

【０３７６】

【表１０】

表9. 溶解試験条件

溶解パラメータ	値
溶解装置	USP 装置 II (パドル法)
溶解ベッセル	標準 USP 1000 mL
パドル速度	50 RPM
溶解媒体	0.1N HCl
媒体容積	900 mL
媒体温度	37°C
試験したユニット数	3 (ワイヤーシンカーでベッセルに導入した)

【０３７７】

［386］ 図４は、１５ｍｇゾルミトリプタン徐放性錠剤及び２５ｍｇゾルミトリプタン即放性／徐放性経口二層錠剤（１０ｍｇ ＩＲゾルミトリプタン／１５ｍｇ ＥＲゾルミトリプタン）の溶解プロファイルの比較を提供する。図４に示されるとおり、５分の時点までにＩＲ層からのほぼ完全なゾルミトリプタン放出が見られる。二層錠剤のＥＲ層に残るゾルミトリプタンの放出は、ＥＲ層のみの錠剤のプロファイルに対応した。

【０３７８】

［387］ 実施例６に記載される１２ｍｇ（３ｍｇ ＩＲ／９ｍｇ ＥＲ）及び２４ｍｇ（６ｍｇ ＩＲ／１８ｍｇ ＥＲ）ゾルミトリプタンＩＲ／ＥＲ経口二層錠剤の溶解曲線を図５に示す。

【０３７９】

実施例８．絶食及び食後条件下でのゾルミトリプタンＩＲ／ＥＲ経口二層錠剤の薬物動態シミュレーション

［388］ 即放性（ＩＲ）及び徐放性（ＥＲ）胃内保持性構成成分の組み合わせであるゾルミトリプタン二層錠剤製剤の開発を容易にするため、生理学ベースの薬物動態（ＰＢＰＫ）モデル化及びシミュレーションを適用した。１日１回（ＱＤ）経口投与時のゾルミトリプタン１２ｍｇ（３ｍｇ ＩＲ／９ｍｇ ＥＲ）及び２４ｍｇ（６ｍｇ ＩＲ／１８ｍｇ ＥＲ）錠剤のＰＫプロファイルを、精緻化したＰＢＰＫ ＧＰ９．７モデル及びインビトロ溶解データ（ＵＳＰ装置２、５０ＲＰＭ、９００ｍＬ ０１Ｎ ＨＣｌ）を入力として使用して予想した。絶食条件並びに少量の食事後及び多量の食事後条件について、それぞれ、２時間及び８時間の胃内保持時間（ＧＲＴ）を指定した。異なる食事条件下での予想を以下の表１０に比較する。

【０３８０】

【表１１】

表 10. 絶食及び食後条件下でのゾルミトリプタン 12 mg (3mg IR/9 mg ER)及び 24 mg (6 mg IR/18 mg ER)経口錠剤の予想される薬物動態。

用量	条件	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng x h/mL)
12 mg (3 mg IR/9 mg ER)	絶食 (2h GRT)	11	87
	食後-少量 (8h GRT)	10	106
	食後-FDA (8h GRT)	9.9	103
24 mg (6 mg IR/18 mg ER)	食後デフォルト	19	206

【０３８１】

実施例９．非盲検クロスオーバー比較バイオアベイラビリティ薬物動態研究

［389］この研究は、非盲検クロスオーバー比較バイオアベイラビリティ薬物動態研究であり、合計１２例の健康成人ボランティア対象で絶食及び食後条件下に実施例６に記載されるゾルミトリプタン二層即放性／徐放性胃内保持性２４ｍｇ経口錠剤製剤（６ｍｇ即放性／１８ｍｇ徐放性）を判定した。対象は全て、研究施設に住込みとして６日目に退所し、１１日目及び１８日目に電話によるフォローアップを受けた。投与レジメンには、以下が含まれた：

１日目：絶食条件下で朝にゾルミトリプタン即放性２０ｍｇ

２日目：絶食条件下で朝にゾルミトリプタン二層即放性／徐放性胃内保持性２４ｍｇ経口錠剤（６ｍｇ　ＩＲ／１８ｍｇ　ＥＲ）

４日目：食後条件下で朝にゾルミトリプタン二層即放性／徐放性胃内保持性２４ｍｇ経口錠剤（６ｍｇ　ＩＲ／１８ｍｇ　ＥＲ）

【０３８２】

［390］全対象が本研究を完了し、有害事象が原因で研究治療を中止した対象はいなかった。

【０３８３】

［391］１日目絶食状態でゾルミトリプタン即放性投与、２日目－絶食状態で２４ｍｇゾルミトリプタン二層錠剤投与、及び４日目－食後状態でゾルミトリプタン二層即放性／徐放性胃内保持性２４ｍｇ経口錠剤投与について、１２例の研究対象の予備的薬物動態パラメータの概要を表１１に提示する。

【０３８４】

【表１２】

表 11: 薬物動態要約データ研究

T1/2 (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}_D (ng/mL/mg)	AUC_{last} (h*ng/ml)	AUC_{last}_D (h*ng/mL/mg)
ゾルミトリプタン即放性 20 mg (平均値) (N=12)					
4.7	2.3	33.1	1.7	200	10.0
ゾルミトリプタン二層製剤 24 mg (6 mg IR/18 mg ER) 絶食状態 (平均値) (N=12)					
15.2	4.4	19.4	0.8	170	7.1
ゾルミトリプタン二層製剤 24 mg (6 mg IR/18 mg ER) 食後状態 (平均値) (N=12)					
8.5	4.9	15.3	0.6	187	7.8

【０３８５】

［392］ ゾルミトリプタンの血漿濃度を表１２に要約する。

【０３８６】

【表１３】

表 12:　24 mg ゾルミトリプタン二層錠剤の投与後の血漿濃度

ゾルミトリプタン (ng/mL) 血漿濃度				
時間	**n**	**平均値**	**最小値**	**最大値**
2 日目ゾルミトリプタン二層即放性/徐放性胃内保持性経口錠剤投与 24 mg (絶食)				
時間-1	12	0.8699	0.0000	2.4644
時間 2	12	12.9958	6.7267	24.6517
時間 4	12	14.7420	6.2008	22.9479
時間 5	12	17.7949	4.7501	38.1102
時間 6	12	13.6712	2.7428	31.4936
時間 8	12	8.9947	2.3197	21.5604
時間 10	11	5.7414	1.5281	18.7824
時間 12	12	4.4472	1.2861	16.5388
時間 14	12	3.3930	1.0768	13.2155
時間 16	12	2.6760	1.0538	11.1437
時間 24	12	1.1938	0.5075	3.6175
4 日目ゾルミトリプタン二層即放性/徐放性胃内保持性経口錠剤投与 24 mg (食後)				
時間-1	12	0.3778	0.0000	1.0406
時間 2	12	10.8128	2.3616	21.7767
時間 4	12	12.7625	7.1069	23.2936
時間 5	12	15.0586	7.3398	26.2345
時間 6	12	12.1702	4.7436	20.7219
時間 8	12	10.8649	4.4541	15.8481
時間 10	12	9.9559	4.4771	19.6035
時間 12	12	7.1100	3.3948	14.9441
時間 14	12	5.2781	1.8575	11.3851
時間 16	12	3.7720	1.0202	9.1381
時間 24	12	2.1379	0.5793	4.7834

【０３８７】

【表１４】

表 13.　24 mg ゾルミトリプタン二層錠剤の血中セロトニンレベル研究

セロトニン (nmol/L)			値			研究ベースラインからの変化 [1]		
研究日	研究時間	N	平均値	最小値	最大値	平均値	最小値	最大値
1 日目 投与: ゾルミトリプタン即放性 20 mg (絶食)	時間-1	12	577.3	223	851			
	時間 2	11	608.6	295	879	18.64	-139	245
2-3 日目 投与: 2 日目 - ゾルミトリプタン二層即放性/徐放性胃内保持性経口錠剤 24 mg (絶食)	時間-1	12	588.9	295	814	11.67	-145	186
	時間 2	12	520.3	261	827	-56.9	-409	193
4 日目から 5 日目まで 投与: 4 日目 - ゾルミトリプタン二層即放性/徐放性胃内保持性経口錠剤 24 mg (食後)	時間-1	12	571.6	320	778	-5.67	-173	144
	時間 2	12	601.2	260	879	23.92	-94	245

【０３８８】

実施例１０．多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照研究

［394］この研究は、約１５０例のＡＳＤのある青年及び成人対象が登録することになる第２相、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照研究である。本研究の主要目的は、ＡＳＤ患者におけるケア／研究パートナーの報告による社会的コミュニケーション欠陥の治療に関するプラセボと比較したゾルミトリプタン二層即放性（ＩＲ）／徐放性（ＥＲ、胃内保持性）経口錠剤製剤の有効性を判定することとなる。対象は、１：１比のゾルミトリプタン二層即放性（ＩＲ）／徐放性（ＥＲ、胃内保持性）経口錠剤製剤：プラセボで研究治療に無作為化されることになる。

【０３８９】

［395］用量／投与：ゾルミトリプタン二層即放性（ＩＲ）／徐放性（ＥＲ、胃内保持性）経口錠剤製剤は１日１回朝に食事と共に経口服用され、これは錠剤として１２ｍｇ（３ｍｇ　ＩＲ／９ｍｇ　ＥＲ）及び２４ｍｇ錠剤（６ｍｇ　ＩＲ／１８ｍｇ　ＥＲ）の２つの用量強度で提供される。この研究の用量レベルは１２ｍｇである（１錠の１２ｍｇとして提供される）。

【０３９０】

［396］本研究デザインを図６に示す。治療は、２週間にわたるゾルミトリプタン二層即放性（ＩＲ）／徐放性（ＥＲ、胃内保持性）経口錠剤製剤又はプラセボの１日１回投与から開始され、その後９～１２日間の用量調節期間が最大許容耐用量（対象の体重を基準とする）に達するまで続くことになる。例えば、用量漸増は、３日毎に以下のとおり行われることになる：１２ｍｇ（開始用量）、２４ｍｇ、４８ｍｇ、７２ｍｇ、又は対応するプラセボから、４８ｍｇ（スクリーニング時体重が５５ｋｇ以下の場合、又は女性で経口避妊薬を服用している場合）又は７２ｍｇ（スクリーニング時体重が５５ｋｇ超であり、且つ女性で経口避妊薬を服用していない場合）のいずれかの目標用量に達するまで（それを超えないこと）。漸増用量を忍容できない場合、その対象は、最後の耐用量が２４ｍｇ又は４８ｍｇである場合、その用量にまで減量することができる。

【０３９１】

［397］用量調節の間に忍容された最高用量が、その対象の維持量（ＭＤ）となることになり、対象はその用量を１２週間続け、その後減量調節することになる。独立したＤＳ

ＭＣによって試験の進行が監視され、治験対象の安全性が損なわれないよう確実にされることになる。

【０３９２】

［398］ ゾルミトリプタン二層即放性（ＩＲ）／徐放性（ＥＲ、胃内保持性）経口錠剤製剤は１日１回、最長１６週間まで経口服用され、これは錠剤として１２ｍｇ（３ｍｇ ＩＲ／９ｍｇ ＥＲ）及び２４ｍｇ錠剤（６ｍｇ ＩＲ／１８ｍｇ ＥＲ）の２つの用量強度で提供される。この研究の用量レベルは、１２ｍｇ（１錠の１２ｍｇ錠剤として提供される）、２４ｍｇ（１錠の２４ｍｇ錠剤）、４８ｍｇ（２錠の２４ｍｇ錠剤）、及び７２ｍｇ（３錠の２４ｍｇ錠剤）である。

【０３９３】

［399］ 主要アウトカム測定値：

［400］ 自閉症行動インベントリー（Autism Behavior Inventory：ＡＢＩ）－社会的コミュニケーションドメインスコア（Social Communication Domain Score）のベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［401］ ＡＢＩ－社会的コミュニケーションドメインスコアのベースラインからの変化が報告されることになる。ＡＢＩは、ＡＳＤと診断された対象（年齢：３歳～成人期）の行動を報告するための６２項目の質問票である。このツールは、ＡＳＤを持つ人の親又はケア／研究パートナーによる記入に好適である。各項目が、特定の行動の質（全く問題ない～助けを借りなければならない）又は頻度（一度もない～非常によくある）のいずれかを評価する。社会的コミュニケーションドメインスコアは、社会的コミュニケーションドメインのスコアの合計をこのドメインの項目数で除したものである。

【０３９４】

［402］ 副次的アウトカム測定値：

［403］ 担当医による改善度の全般的印象（Clinician Global Impression of Improvement：ＣＧＩ－Ｉ）のベースラインからの変化［時間フレーム：１１０日目］

［404］ ＣＧＩ－Ｉスコアは、反応に関する治験責任医師の全般的印象を把握するため臨床試験で日常的に使用されている７段階評価に基づく単一項目のインスツルメントである。治験責任医師又は指名された者が、観察される改善に１（非常に大きく改善した）から７（非常に大きく悪化した）までの評点を付ける。

【０３９５】

［405］ 自閉症行動インベントリー－担当医（Autism Behavior Inventory-Clinician：ＡＢＩ－Ｃ）スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［406］ ＡＢＩ－担当医（ＡＢＩ－Ｃ）は、ＡＳＤを持つ人の評価前１週間の間に起こった行動に関する担当医の評価を把握する。これには、コアの及び関連する自閉症行動ドメイン、即ち、社会的コミュニケーション、限定的行動、気分及び不安、自己制御、及びチャレンジング行動を反映した１４項目が含まれる。各項目が、１点（全くない；何ら症状が見られない）から７点（非常に深刻；絶えず機能又は適応に支障を来している）までの７段階評価で評点を付ける。

【０３９６】

［407］ 異常行動チェックリスト２－被刺激性（Aberrant Behavior Checklist 2-Irritability：ＡＢＣ－Ｉ）下位評価尺度スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［408］ ＡＢＣは、５ドメイン及び５８項目の親又はケア／研究パートナーが報告する行動評価判定であり、各項目が０（問題ない）から３（問題の度合いは深刻である）までの尺度で評点が付けられる。被刺激性ドメインは１５項目からなる。

【０３９７】

［409］ 担当医による重症度の全般的印象（Clinician Global Impression of Severity：ＣＧＩ－Ｓ）スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［410］ ＣＧＩ－Ｓは、参加者の病気の重症度に関する評価者である担当医の印象についての全般的な評価である。これは、１（正常、全く病気ではない）から７（中でも最高度に極度に病気である）までの尺度で評点が付けられる。

【０３９８】

［411］ ＡＢＩ反復的／限定的行動ドメイン（Repetitive/Restrictive Behavior Domain）スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［412］ ＡＢＩ－反復的／限定的行動ドメインの各項目は、頻度（０＝一度もない～３＝非常によくある）によって評点が付けられる。ドメインスコアは、全てのドメイン項目スコアの合計をこのドメインの項目数で除したものである。

【０３９９】

［413］ ＡＢＩ気分及び不安ドメイン（Mood and Anxiety Domain）スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［414］ ＡＢＩ－気分及び不安ドメインの各項目は、頻度（０＝一度もない～３＝非常によくある）によって評点が付けられる。ドメインスコアは、全てのドメイン項目スコアの合計をこのドメインの項目数で除したものである。

【０４００】

［415］ ＡＢＩチャレンジング行動ドメイン（Challenging Behavior Domain）スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［416］ ＡＢＩ－チャレンジング行動ドメインの各項目は、頻度（０＝一度もない～３＝非常によくある）によって評点が付けられる。ドメインスコアは、全てのドメイン項目スコアの合計をこのドメインの項目数で除したものである。

【０４０１】

［417］ ＡＢＩ自己制御ドメイン（Self-regulation Domain）スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［418］ ＡＢＩ－自己制御ドメインの各項目は、頻度（０＝一度もない～３＝非常によくある）によって評点が付けられる。ドメインスコアは、全てのドメイン項目スコアの合計をこのドメインの項目数で除したものである。

【０４０２】

［419］ ＡＢＩ－短縮版（ABI-Short Form：ＡＢＩ－Ｓ）スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［420］ ＡＢＩ－Ｓは、２４項目の短縮版ＡＢＩであり、５つのドメインの各々からの項目が含まれる。各ドメインのドメインスコアは、全てのドメイン項目のスコアの合計をこのドメインの項目数で除したものとして計算される。

【０４０３】

［421］ ＡＢＣ－引きこもり（ABC-Social Withdrawal：ＡＢＣ－ＳＷ）下位評価尺度スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［422］ ＡＢＣ－ＳＷ下位評価尺度は、０（問題ない）～３（問題の度合いは深刻である）の評点が付けられるＡＢＣ－２の１６項目からなる。

【０４０４】

［423］ 対人応答性尺度２（Social Responsiveness Scale 2：ＳＲＳ－２）スコアのベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［424］ ＳＲＳ－２は、５つの下位評価尺度にわたる６５項目からなる。回答は、１（当てはまらない）から４（ほぼ必ず当てはまる）までの範囲である。

【０４０５】

［425］ バインランド－３（Vineland-3）（ドメインレベル版）スコア：コミュニケーション、社会化、及び不適応行動ドメインの合計のベースラインからの変化［時間フレーム：ベースラインから最長１１０日目まで］

［426］ バインランド－３（Vineland-3）ドメインレベル版には５つのドメインが含

まれる。各項目の回答に０（全くしない）～２（いつもする）の評点が付けられる。
【０４０６】
［427］ 適格性基準
［428］ １２歳～４５歳（小児、成人）
［429］ 組入れ基準：
［430］ スクリーニング時年齢１２～４５歳
［431］ ボディ・マス・インデックス（ＢＭＩ）１８ｋｇ／ｍ^{2}以上３４ｋｇ／ｍ^{2}以下
［432］ 症状に関して信頼できる報告を行うことのできる指名されたケア／研究パートナーがいる
［433］ アメリカ精神医学会（American Psychiatric Association）(APA 2013)Diagnostic and Statistical Manual, 5th ed (DSM-5)及び／又は世界保健機関（World Health Organization：ＷＨＯ）International Classification of Diseases External 10th Revision, 2nd ed (ICD-10, WHO 2004）に基づく自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）の診断を受けており、過去３年以内に得られた自閉症診断観察尺度（Autism Diagnostic Observation Scale）（ADOS, Lord 1999；又はADOS-2, Lord 2012）又は自閉症診断問診改訂版（Autism Diagnostic Interview-Revised）（ADI-R, Lord 1994）、又はスクリーニング時に実施されたＡＤＯＳ－２によって診断が確定している。全検査知能指数（Full scale IQ）（又は等価な検査）のスコアが７０以上。
【０４０７】
［434］ スクリーニング時の異常行動チェックリスト２－引きこもり（ＡＢＣ－ＳＷ）下位評価尺度スコアが１１以上である。
【０４０８】
［435］スクリーニング前の４週間について向精神薬療法及び補助療法が安定している。
【０４０９】
［436］ 治験薬を嚥下できなければならない。
【０４１０】
［437］ 性的活動のある男性対象及び女性対象で妊娠の可能性がある者は、スクリーニング時点からその最終回の治験薬投与後３０日まで有効な避妊法を実践しなければならない。有効な避妊法とは、コンドームの使用（男性用及び／又は女性用）、ホルモン避妊（女性）又は子宮内避妊器具（ＩＵＤ）として定義される避妊方法を２つ用いることである。これは、両側卵管結紮術、両側卵巣摘出術、又は子宮摘出術による不妊手術を受けた対象；又は本研究の研究対象である間は禁欲を実践する対象；又は同性間の関係を持つ対象には適用されない。
【０４１１】
［438］ 除外基準：
［439］ レット症候群又は小児期崩壊性障害がある
［440］ スクリーニング前の６０日以内に他の何らかの研究に参加していて、他の何らかの試験中の薬剤（ＣＯＶＩＤ－１９ワクチン接種を除く）又は器具を受けた
［441］ てんかん歴があり、現在適切なコントロールがなされていないか、又はスクリーニング前の６ヵ月間に発作があった
［442］ 過去１２ヵ月間に自殺念慮歴若しくは自殺行動歴があるか、又はＣ－ＳＳＲＳの設問４及び／又は５に対する回答が「はい」である
［443］ 収縮期血圧１６０ｍｍＨｇ以上、又は拡張期血圧１００以上、又はコントロール不良又は重症の高血圧症の病歴
［444］ 女性の場合に、妊娠中又は授乳中である
［445］ 単盲検ベースライン（来院２）から２週間以内（又は５半減期以内、いずれか長い方）に、以下のいずれかを服用した：
選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）
セロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（ＳＮＲＩ）

三環系抗鬱薬（ＴＣＡ）
任意のモノアミンオキシダーゼＡ型（ＭＡＯ－Ａ）阻害薬
別の５－ＨＴ１作動薬又は拮抗薬（例えば、リスペリドン）、部分作動薬／拮抗薬（例えば、アリピプラゾール）
セイヨウオトギリソウを含めた、任意のエルゴタミン含有薬又は麦角系薬（例えば、ジヒドロエルゴタミン又はメチセルジド）
［４４６］ シメチジンを服用中であり、スクリーニング中及び研究終了までシメチジンの使用を中止することができない
［４４７］ 冠動脈疾患、冠攣縮、プリンツメタル型狭心症、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、末梢血管疾患、脳卒中、一過性脳虚血発作、虚血性腸疾患、又は他の重大な心疾患又は脳血管疾患３の診断又は病歴がある
［４４８］ 脳底動脈型及び／又は片麻痺性片頭痛を含め、前兆性の又は前兆のない片頭痛の診断がある、又はそれを示す病歴がある
［４４９］ ガラクトース不耐症歴（即ち、Ｌａｐｐラクターゼ欠乏症又はグルコース－ガラクトース吸収不良）がある
［４５０］ スクリーニング前の６０日以内に他の何らかの研究に参加していて、他の何らかの試験中の薬剤（ＣＯＶＩＤ－１９ワクチン接種を除く）又は器具を受けたか、又は治験責任医師の意見によれば、本研究において評価を解釈する際の妨げとなるであろう非薬物研究に参加中である
［４５１］ 過去１２ヵ月間に自殺念慮歴若しくは自殺行動歴があるか、又はスクリーニング時又は単盲検ベースライン（来院２）評価時にＣ－ＳＳＲＳの設問４及び／又は５（現在又は過去６ヵ月間）に対する回答が「はい」である、及び／又は治験責任医師の意見によれば、自殺行動の重大なリスクがある
［４５２］ スクリーニング又は単盲検ベースライン（来院２）の収縮期血圧が１４０ｍｍＨｇ以上（成人の場合）若しくは１３５ｍｍＨｇ超（青年の場合）、又は拡張期血圧が９０ｍｍＨｇ以上（成人の場合）若しくは８５ｍｍＨｇ超（青年の場合）又はコントロール不良若しくは重症の高血圧症の病歴がある。自動又は手動血圧で、より緩い異常範囲にある（成人についてＳＢＰ １４０～１５９ｍｍＨｇ、ＤＢＰ ９０～９９ｍｍＨｇ及び青年についてＳＢＰ １３５～１４０ｍｍＨｇ、ＤＢＰ ８５～８９ｍｍＨｇ）対象については、本プロトコル上絶対的除外は要求されないが、適格性の決定に際して対象の血圧状態を正確に決定するため、メディカルモニターが更なるデータ（ガイドラインに従う）を要求し得る。そのような場合、高血圧症が除外されるか、又は原因が特定されて適切に治療し得るか、いずれかであれば、メディカルモニターが精査してそうすることの許可を与えた場合には、対象は参加が適格となり得る。
【０４１２】
［４５３］ 治験責任医師の臨床的判断で、スクリーニング時又は単盲検ベースライン時（来院２）に臨床的に重大なＥＣＧ異常がある
［４５４］ 以下のスクリーニング時臨床検査結果のうち１つが認められる：ａ．血小板≦７５，０００／ｍｍ３
ｂ．好中球、絶対値、≦１０００／ｍｍ３
ｃ．アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）＞正常上限２倍及び／又は総ビリルビン＞正常上限１倍
ｄ．クレアチニン≧２ｍｇ／ｄＬ及び／又はｅＧＦＲ＜６０ｍＬ／分／１．７３ｍ２（成人）又は＜７５ｍＬ／分／１．７３ｍ２（青年）
ｅ．遊離サイロキシン（Ｔ４）異常
［４５５］ 臨床検査は、スクリーニング中、メディカルモニターの裁量により繰り返し行われ得る。
【０４１３】
［４５６］ スクリーニングから１２ヵ月以内のアルコール使用又は物質使用障害歴（ＤＳＭ－５判定基準による）がある、又はスクリーニング時に乱用薬物スクリーニング陽性で

ある（現行の医学的状態に対する処方と一致しない限り）。
【０４１４】
［457］ スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス抗体、Ｂ型肝炎表面抗原、又はＣ型肝炎ウイルス抗体のスクリーニング陽性
［458］ 女性の場合に、妊娠中又は授乳中である
［459］ 治験責任医師又はメディカルモニターの意見によれば、対象が安全性／忍容性問題の高いリスクに曝されることになり得るか、及び／又は自主的な同意を得る妨げとなり得るか、及び／又は本研究の主要アウトカム測定の解釈を混乱させることになり得るような、統合失調症、双極性障害、又は他の医学的若しくは精神医学的病態と一致する診断又は病歴
［460］ 何らかの理由で研究プロトコルを遵守しようとしない又は遵守することができない（治験製品を嚥下する能力がないことを含む）。
【０４１５】
［461］ 主要な評価の完了における参加の妨げとなり得る重大な視覚的、聴覚的、又は運動機能障害がある。
【０４１６】
［462］ 治験責任医師又はメディカルモニターにより何らかの理由で研究に不適切と判断される。
【０４１７】
実施形態：
１．自閉症スペクトラム障害又はアルツハイマー病患者の攻撃性の症状の治療用経口組成物であって、組成物が、約７．５ｍｇ～約９０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含み、及び組成物の経口投与により、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が少なくとも８時間の間提供される、組成物。
【０４１８】
１ａ．認知症患者の攻撃性の症状の治療用経口組成物であって、組成物が、約７．５ｍｇ～約９０ｍｇのゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含み、及び組成物の経口投与により、治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が少なくとも８時間の間提供される、組成物。
【０４１９】
２．約１０ｍｇ～約３０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項１又は１ａに記載の組成物。
【０４２０】
３．即放性部分と徐放性部分とを含む、請求項１又は２に記載の組成物。
【０４２１】
４．即放性部分が組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約２０％～４０％を含有する、請求項３に記載の組成物。
【０４２２】
５．徐放性部分が組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約６０％～８０％を含有する、請求項３又は４に記載の組成物。
【０４２３】
６．即放性部分が組成物中の総ゾルミトリプタンの約２５％を含有し、徐放性部分が組成物中の総ゾルミトリプタンの約７５％を含有する、請求項３～５のいずれか一項に記載の組成物。
【０４２４】
７．即放性部分が約１ｍｇ～約１０ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項３～６のいずれか一項に記載の組成物。
【０４２５】
８．即放性部分が約３ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項７に記載の組成物。
【０４２６】

９．即放性部分が約６ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項７に記載の組成物。
【０４２７】
１０．徐放性部分が約５ｍｇ～約２５ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項３～９のいずれか一項に記載の組成物。
【０４２８】
１１．徐放性部分が９ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項１０に記載の組成物。
【０４２９】
１２．徐放性部分が約１８ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項１０に記載の組成物。
【０４３０】
１３．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約３ｎｇ／ｍＬ～約３０ｎｇ／ｍＬのC_{max}が提供される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。
【０４３１】
１４．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後少なくとも約１０ｎｇ／ｍＬの血漿濃度が少なくとも８時間提供される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の組成物。
【０４３２】
１５．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の組成物。
【０４３３】
１６．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の組成物。
【０４３４】
１７．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約２５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の組成物。
【０４３５】
１８．組成物の経口投与　組成物の単回投与後約５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}、請求項１～１５のいずれか一項に記載の組成物。
【０４３６】
１９．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１２時間の間提供される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の組成物。
【０４３７】
２０．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１８時間の間提供される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の組成物。
【０４３８】
２１．組成物の経口投与　組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約２４時間の間、請求項１～２０のいずれか一項に記載の組成物。
【０４３９】
２２．多粒子製剤である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【０４４０】
２３．徐放性部分が、徐放性コーティングでコートされた薬物含有粒子を含む、請求項３～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【０４４１】
２４．胃内保持性（gastrorentive）錠剤である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【０４４２】
２５．徐放性部分が胃内保持性（gastrorentive）層である、請求項３～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【０４４３】

２６．胃内保持性層が水膨潤性ポリマーを含む、請求項２５に記載の組成物。
【０４４４】
２７．水膨潤性ポリマーが、ポリアルキレンオキシド類、セルロースポリマー及びその誘導体、多糖類及びその誘導体、キトサン、ポリ（ビニルアルコール）、キサンタンガム、無水マレイン酸コポリマー、ポリ（ビニルピロリドン）、デンプン及びデンプン系ポリマー；マルトデキストリン、ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）、ポリ（エチレンイミン）、ポリウレタン、ヒドロゲル類、架橋ポリアクリル酸、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項２５に記載の組成物。
【０４４５】
２８．水膨潤性ポリマーが、高分子量ポリエチレンオキシド、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及び微結晶性セルロースからなる群から選択される、請求項２５に記載の組成物。
【０４４６】
２９．水膨潤性ポリマーがポリエチレンオキシドである、請求項２８に記載の組成物。
【０４４７】
３０．約３５～５５重量％のポリエチレンオキシドを含む、請求項２６～２９のいずれか一項に記載の組成物。
【０４４８】
３１．経口投与後少なくとも２時間胃内に保持される、請求項２４～３０のいずれか一項に記載の組成物。
【０４４９】
３２．経口投与後少なくとも８時間胃内に保持される、請求項２４～３１のいずれか一項に記載の組成物。
【０４５０】
３３．修飾された放出プロファイルを提供する自閉症スペクトラム障害の症状（又はアルツハイマー病患者の攻撃性）の治療用のゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩の経口組成物であって、
米国薬局方装置ＩＩ（パドル法、５０ｒｐｍ）を使用して９００ｍＬの０．１Ｎ　ＨＣｌ中３７℃で溶解試験を行ったとき、実質的に以下のパターンに対応するゾルミトリプタン放出プロファイルを呈する：
　総ゾルミトリプタンの約２０％～４０％が約１５分後に放出され；
　４時間後に総ゾルミトリプタンの約４０％～７５％が放出され；及び
　８時間後に総ゾルミトリプタンの約７５％～９０％が放出される、組成物。
【０４５１】
３４．総ゾルミトリプタンの約８５％が９～１０時間以内に放出される、請求項３３に記載の組成物。
【０４５２】
３５．約１０ｍｇ～約３０ｍｇのゾルミトリプタン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項３３又は３４に記載の組成物。
【０４５３】
３６．即放性部分と徐放性部分とを含む、請求項３３～３５のいずれか一項に記載の組成物。
【０４５４】
３７．即放性部分が組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約２０％～４０％を含有する、請求項３６に記載の組成物。
【０４５５】
３８．徐放性部分が組成物中の総ゾルミトリプタンの重量基準で約６０％～８０％を含有する、請求項３６又は３７に記載の組成物。
【０４５６】

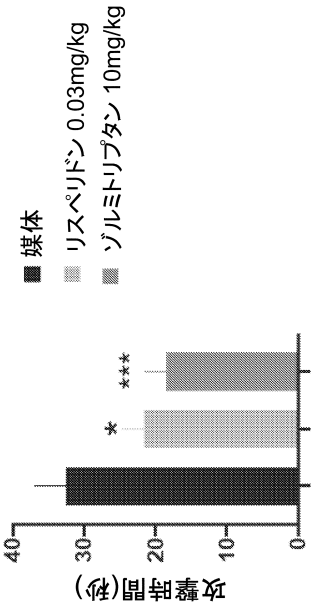
３９．即放性部分が約１ｍｇ～約１０ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項３６～３８のいずれか一項に記載の組成物。
【０４５７】
４０．徐放性部分が約５ｍｇ～約２５ｍｇのゾルミトリプタンを含む、請求項３６～３９のいずれか一項に記載の組成物。
【０４５８】
４１．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約３ｎｇ／ｍＬ～約３０ｎｇ／ｍＬのC_{max}が提供される、請求項３３～４０のいずれか一項に記載の組成物。
【０４５９】
４２．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供される、請求項３３～４０のいずれか一項に記載の組成物。
【０４６０】
４３．胃内保持性錠剤である、請求項３３～４２のいずれか一項に記載の組成物。
【０４６１】
４４．徐放性部分が胃内保持性（gastrorentive）層である、請求項３３～４３のいずれか一項に記載の組成物。
【０４６２】
４５．胃内保持性層が水膨潤性ポリマーを含む、請求項４４に記載の組成物。
【０４６３】
４６．水膨潤性ポリマーが、ポリアルキレンオキシド類、セルロースポリマー及びその誘導体、多糖類及びその誘導体、キトサン、ポリ（ビニルアルコール）、キサンタンガム、無水マレイン酸コポリマー、ポリ（ビニルピロリドン）、デンプン及びデンプン系ポリマー；マルトデキストリン、ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）、ポリ（エチレンイミン）、ポリウレタン、ヒドロゲル類、架橋ポリアクリル酸、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項４５に記載の組成物。
【０４６４】
４７．水膨潤性ポリマーが、高分子量ポリエチレンオキシド、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及び微結晶性セルロースからなる群から選択される、請求項４５に記載の組成物。
【０４６５】
４８．水膨潤性ポリマーがポリエチレンオキシドである、請求項４５に記載の組成物。
【０４６６】
４９．約３５～５５重量％のポリエチレンオキシドを含む、請求項４６～４８のいずれか一項に記載の組成物。
【０４６７】
５０．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１２時間の間提供される、請求項３３～４９のいずれか一項に記載の組成物。
【０４６８】
５１．多粒子製剤である、請求項３３～４２のいずれか一項に記載の組成物。
【０４６９】
５２．徐放性部分が、徐放性コーティングでコートされた薬物含有粒子を含む、請求項３３～４２のいずれか一項に記載の組成物。
【０４７０】
５３．自閉症スペクトラム障害の症状の治療用組成物であって、組成物がゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含み、組成物の経口投与により約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬのAUC_{0-24h}が提供されて、自閉症スペクトラム障害の症状が治療される、組成物。
【０４７１】

５４．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１１０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$が提供される、請求項５３に記載の組成物。
【０４７２】
５５．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h,ss}$が提供される、請求項５３に記載の組成物。
【０４７３】
５６．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１２時間の間提供される、請求項５３～５５のいずれか一項に記載の組成物。
【０４７４】
５７．自閉症スペクトラム障害の症状を治療する方法であって、請求項１～５６のいずれか一項に記載の組成物の医薬組成物をそれを必要としている患者に経口投与することを含む方法。
【０４７５】
５８．アルツハイマー病患者の攻撃性の治療用組成物であって、組成物がゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含み、組成物の経口投与により、約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$が提供されて、患者の攻撃性が治療される、組成物。
【０４７６】
５９．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１１０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$が提供される、請求項５８に記載の組成物。
【０４７７】
６０．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h,ss}$が提供される、請求項５８に記載の組成物。
【０４７８】
６１．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１２時間の間提供される、請求項５８～６０のいずれか一項に記載の組成物。
【０４７９】
６２．アルツハイマー病患者の攻撃性を治療する方法であって、請求項１～５６のいずれか一項に記載の組成物の医薬組成物をそれを必要としている患者に経口投与することを含む方法。
【０４８０】
６３．認知症患者の攻撃性の治療用組成物であって、組成物がゾルミトリプタン、又はその薬学的に許容可能な塩を含み、組成物の経口投与により、約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約３００ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$が提供されて、患者の攻撃性が治療される、組成物。
【０４８１】
６４．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約４０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約１１０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h}$が提供される、請求項６３に記載の組成物。
【０４８２】
６５．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後約１５０ｎｇ・ｈ／ｍＬ～約４５０ｎｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ$_{0-24h,ss}$が提供される、請求項６３に記載の組成物。
【０４８３】
６６．組成物の経口投与により、組成物の単回投与後治療上有効な血漿ゾルミトリプタン濃度が約１２時間の間提供される、請求項６３～６５のいずれか一項に記載の組成物。
【０４８４】
６７．認知症患者の攻撃性を治療する方法であって、請求項１～５６のいずれか一項に記載の組成物の医薬組成物をそれを必要としている患者に経口投与することを含む方法。
【０４８５】
参照による援用
［463］ 本明細書に引用される全ての参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び

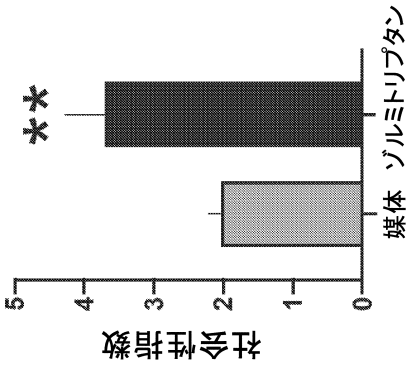
特許出願は、あらゆる目的から全体として参照により援用される。しかしながら、本明細書に引用される任意の参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び特許出願への言及は、それらが世界のいずれかの国において有効な先行技術を構成する又は周知の一般知識の一部を形成するという承認又はいずれかの形式の示唆ではなく、及びそのように解釈されてはならない。

【図面】

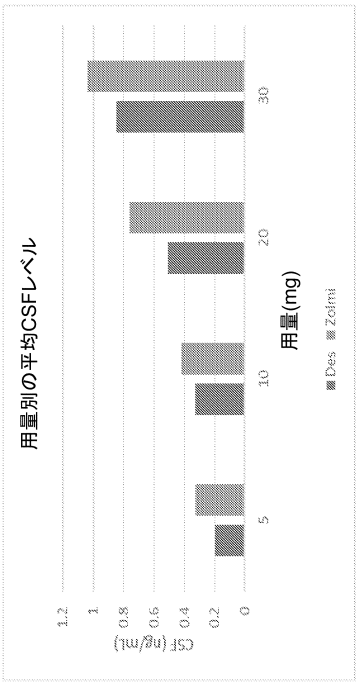
【図１】



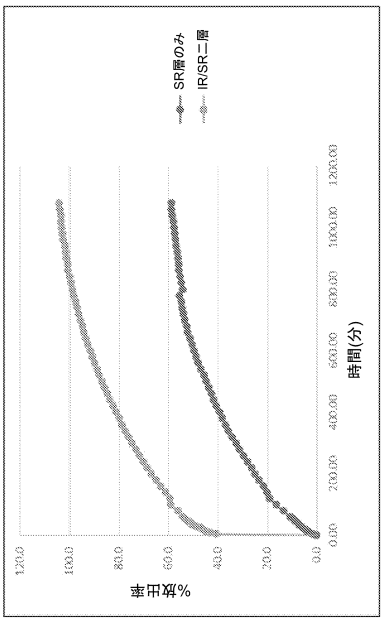
【図２】



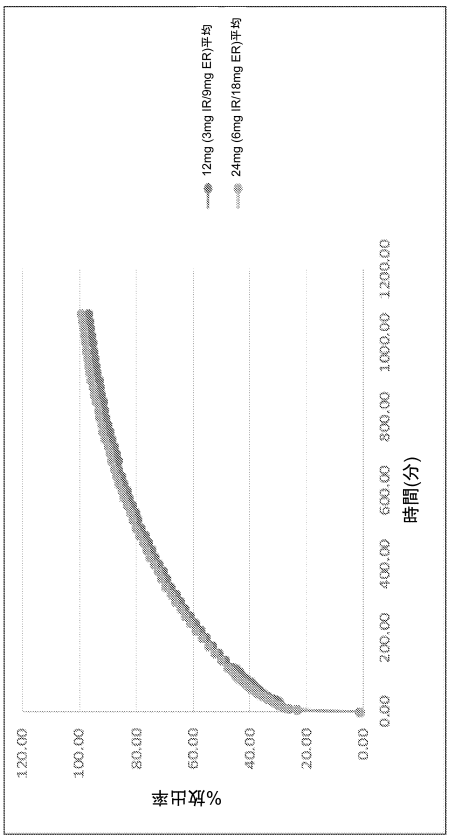
【図３】


用量別の平均CSFレベル
CSF (ng/mL)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
5
10
20
30
用量(mg)
Des
Zolmi

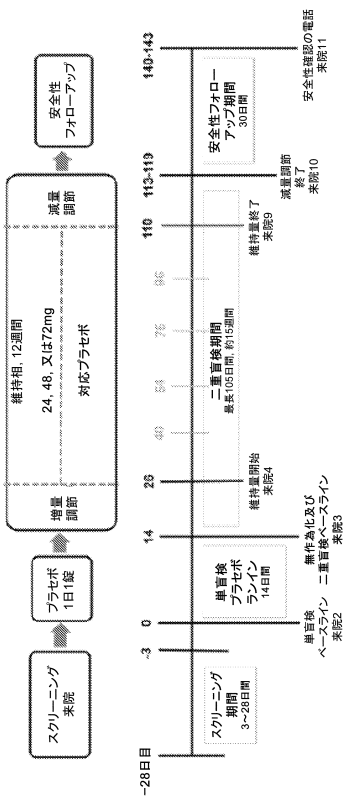
【図４】


SR層のみ
IR/SR二層
%放出率
時間(分)

【図５】


12mg (3mg IR/9mg ER)平均
24mg (6mg IR/18mg ER)平均
%放出率
時間(分)

【図６】


スクリーニング来院
プラセボ1日1錠
増量調節
維持相, 12週間
24, 48, 又は72mg
対応プラセボ
減量調節
安全性フォローアップ
スクリーニング期間
3~28日間
単盲検プラセボランイン
14日間
二重盲検期間
最長105日間, 約15週間
安全性フォローアップ期間
30日間
単盲検ベースライン
来院2
無作為化及び二重盲検ベースライン
来院3
維持量開始
来院4
維持量終了
来院9
減量調節終了
来院10
安全性確認の電話
来院11
-28日目
-3
0
14
26
40
56
75
84
110
113-119
140-143

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/21738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/422; A61K 9/00; A61K 9/16 (2022.01)
CPC - A61K 31/422; A61K 47/02; A61K 47/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2018/0028499 A1 (The Regents of the University of California) 01 February 2018 (01.02.2018) Para [0005]; [0023]; [0031]; [0116]; [0140]; [0177]	1-2 and 53-56 ---------- 3-4 and 33-35
Y	US 2020/0129502 A1 (Loci Pharma, Inc.) 30 April 2020 (30.04.2020) Para [0029]; [0035]; [0113]; [0194]	3-4 and 33-35
A	US 2016/0346200 A1 (Auspex Pharmaceuticals Inc.) 01 December 2016 (01.12.2016) entire document	1-4, 33-35, and 53-56
P,X	WO 2021/081376 A1 (Maplight Therapeutics, Inc.) 29 April 2021 (29.04.2021) Para [0003]; [0022]; [0026]; [0030]; [0032]; [0039]	1-4, 33-35, and 53-56

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 May 2022	JUN 16 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/21738

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-32, 36-52, and 57
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	
Ａ６１Ｋ	*47/32*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*47/34*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34	

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

アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１０７ サンフランシスコ セカンド ストリート ５０１ マップライト セラピューティクス，インコーポレイテッド内

(72)発明者 リリー，ジェームズ

アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１０７ サンフランシスコ セカンド ストリート ５０１ マップライト セラピューティクス，インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考） 4C076 AA32 AA36 AA94 BB01 CC01 EE09 EE15 EE16 EE22 EE23
EE25 EE30 EE31 EE32 EE37 EE38
4C086 AA01 AA02 BC69 GA07 GA09 MA01 MA04 MA35 MA41 MA52
NA10 NA12 NA14 ZA15