

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7096441号

(P7096441)

(45)発行日 令和4年7月5日(2022.7.5)

(24)登録日 令和4年6月27日(2022.6.27)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/46

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/26

請求項の数 54 (全87頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-542064(P2021-542064)

(86)(22)出願日 令和1年9月27日(2019.9.27)

(65)公表番号 特表2021-530572(P2021-530572 A)

(43)公表日 令和3年11月11日(2021.11.11)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/053429

(87)国際公開番号 WO2020/069301

(87)国際公開日 令和2年4月2日(2020.4.2)

審査請求日 令和3年9月17日(2021.9.17)

(31)優先権主張番号 62/738,333

(32)優先日 平成30年9月28日(2018.9.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

(73)特許権者 521128764

カルナ セラピューティックス、インコ
ーポレイテッドKARUNA THERAPEUTIC
S, INC.アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
2110, ボストン, ハイ ストリート
99, フロア 26
99 High Street, Flo
or 26, Boston, Mass
achusetts 02110 U. S
. A.

(74)代理人 100169904

弁理士 村井 康司

(74)代理人 100159916

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ムスカリン受容体活性化によって改善される障害を処置するための組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

キサノメリン又はその塩を含むコアを有する複数のキサノメリンビーズと、
トロスピウム塩を含むコアを有する複数のトロスピウムビーズと、
を含む、経口医薬組成物。

【請求項2】

前記キサノメリンビーズのサイズが0.425mm～1.18mmである、請求項1に記載の経口医薬組成物。

【請求項3】

前記キサノメリンビーズのサイズが、0.6mm～0.85mmである、請求項2に記載の経口医薬組成物。

【請求項4】

前記トロスピウムビーズのサイズが0.425mm～1.18mmである、請求項1～3のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項5】

前記トロスピウムビーズのサイズが0.6mm～0.85mmである、請求項4に記載の経口医薬組成物。

【請求項6】

前記キサノメリンビーズが、前記トロスピウムビーズがトロスピウム塩を含む場合の約2.5倍の量のキサノメリンを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 7】

前記複数のキサノメリン及び前記複数のトロスピウムビーズが、剤形を水溶液に入れた後の最初の約 45 分以内に約 95 %を超える溶解速度を有する、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 8】

前記剤形を水溶液に入れた後の最初の約 20 分以内に約 95 %を超える溶解速度を有する、請求項 7 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 9】

20 mg のトロスピウムを 1 日 2 回、少なくとも 7 日間患者に投与した場合、 7850 ± 3360 pg/mL のトロスピウムの平均 C_{max} を提供する、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

10

【請求項 10】

20 mg のトロスピウムを 1 日 2 回、少なくとも 7 日間患者に投与した場合、 41900 ± 15500 時間 pg/mL の平均 AUC_{0-12} を提供する、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 11】

前記キサノメリンが酒石酸キサノメリンである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 12】

前記キサノメリンビーズが、30 重量%～80 重量%の酒石酸キサノメリンを含む、請求項 11 に記載の経口医薬組成物。

20

【請求項 13】

前記キサノメリンビーズが、66 重量%の酒石酸キサノメリンを含む、請求項 12 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 14】

前記キサノメリンビーズが、15 重量%～65 重量%の微結晶セルロースを含む、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 15】

前記キサノメリンビーズが、33.5 重量%の微結晶セルロースを含む、請求項 12 に記載の経口医薬組成物。

30

【請求項 16】

前記キサノメリンビーズが、0 重量%～2 重量%のタルクを含む、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 17】

前記キサノメリンビーズが 0.5 重量%のタルクを含む、請求項 16 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 18】

前記キサノメリンビーズが、30 重量%～80 重量%の酒石酸キサノメリン、15 重量%～65 重量%の微結晶セルロース、及び 0 重量%～2 重量%のタルクを含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

40

【請求項 19】

前記キサノメリンビーズが、66 重量%の酒石酸キサノメリン、33.5 重量%の微結晶セルロース、及び 0.5 重量%のタルクを含む、請求項 18 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 20】

前記トロスピウム塩が塩化トロスピウムである、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 21】

前記トロスピウムビーズが、8 重量%～35 重量%の塩化トロスピウムを含む、請求項 20 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 22】

50

前記トロスピウムビーズが 17.7 重量%の塩化トロスピウムを含む、請求項 21 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 23】

前記トロスピウムビーズが 25 重量%～80 重量%の微結晶セルロースを含む、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 24】

前記トロスピウムビーズが 46.8 重量%の微結晶セルロースを含む、請求項 23 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 25】

前記トロスピウムビーズが 15 重量%～70 重量%の乳糖一水和物を含む、請求項 1 又は 24 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 26】

前記トロスピウムビーズが 35 重量%の乳糖一水和物を含む、請求項 25 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 27】

前記トロスピウムビーズが 0 重量%～2 重量%のタルクを含む、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 28】

前記トロスピウムビーズが 0.5 重量%のタルクを含む、請求項 27 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 29】

前記トロスピウムビーズが、8 重量%～35 重量%の塩化トロスピウム、25 重量%～80 重量%の微結晶セルロース、15 重量%～70 重量%の乳糖一水和物、及び 0 重量%～2 重量%タルクを含む、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 30】

前記トロスピウムビーズが、17.7 重量%の塩化トロスピウム、46.8 重量%の微結晶セルロース、35 重量%の乳糖一水和物、及び 0.5 重量%のタルクを含む、請求項 29 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 31】

前記複数のキサノメリンビーズ及び前記複数のトロスピウムビーズを含むカプセルをさらに含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 32】

経口医薬組成物であって：

0.425 mm～1.18 mmのサイズと、30 重量%～80 重量%の酒石酸キサノメリン、15 重量%～65 重量%の微晶質セルロース、及び 0 重量%～2 重量%のタルクを含むコアとを有する複数のキサノメリンビーズ；並びに

0.425 mm～1.18 mmのサイズと、8 重量%～35 重量%の塩化トロスピウム、25 重量%～80 重量%の微結晶セルロース、15 重量%～70 重量%の乳糖一水和物、及び 0 重量%～2 重量%のタルクを含むコアとを有する複数のトロスピウムビーズ；を含み、

前記複数のキサノメリン及び前記複数のトロスピウムビーズは、前記剤形を水溶液に入れた後の最初の約 45 分以内に約 95%を超える溶解速度を有し；20 mg のトロスピウムで 1 日 2 回、少なくとも 7 日間、患者に投与された場合、 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$ のトロスピウムの平均 C_{max} 及び 41900 ± 15500 時間 pg/mL の平均 AUC_{0-12} を提供する、経口医薬組成物。

【請求項 33】

前記キサノメリンビーズのサイズが、0.6 mm～0.85 mmである、請求項 32 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 34】

前記トロスピウムビーズのサイズが 0.6 mm～0.85 mmである、請求項 32 又は 3

10

20

30

40

50

3 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記キサノメリンビーズが、前記トロスピウムビーズが塩化トロスピウムを含む場合の約 2.5 倍の量のキサノメリンを含む、請求項 3 2 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記剤形を水溶液に入れた後の最初の約 20 分以内に、約 95 % を超える前記キサノメリン及び前記トロスピウムの溶解速度を有する、請求項 3 2 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記キサノメリンビーズが、66 重量%の酒石酸キサノメリン、33.5 重量%の微結晶セルロース、及び 0.5 重量%のタルクを含む、請求項 3 2 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記トロスピウムビーズが、17.7 重量%の塩化トロスピウム、46.8 重量%の微結晶セルロース、35 重量%の乳糖一水和物、及び 0.5 重量%のタルクを含む、請求項 3 2 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記複数のキサノメリンビーズ及び前記複数のトロスピウムビーズを含むカプセルをさらに含む、請求項 3 2 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4 0】

経口医薬組成物であって：

複数のキサノメリンビーズ及び複数のトロスピウムビーズを含むカプセル；

を含み、

前記複数のキサノメリンビーズは、0.6 mm ～ 0.85 mm のサイズと、66 重量%の酒石酸キサノメリン、33.5 重量%の微結晶セルロース、及び 0.5 重量%のタルクを含むコアとを有し；

前記複数のトロスピウムビーズは、0.6 mm ～ 0.85 mm のサイズと、17.7 重量%の塩化トロスピウム、46.8 重量%の微結晶セルロース、35 重量%の乳糖一水和物、及び 0.5 重量%のタルクを含むコアとを有し；

前記複数のキサノメリン及び前記複数のトロスピウムビーズは、前記剤形を水溶液に入れた後の最初の約 20 分以内に約 95 % を超える溶解速度を有し；

20 mg のトロスピウムを 1 日 2 回、少なくとも 7 日間、患者に投与した場合、 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$ のトロスピウムの平均 C_{max} と、 41900 ± 15500 時間 pg/mL の平均 AUC_{0-12} とを提供する、経口医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記カプセルが、25 mg のキサノメリン遊離塩基及び 10 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記カプセルが、50 mg のキサノメリン遊離塩基及び 20 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記カプセルが、50 mg のキサノメリン遊離塩基及び 10 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記カプセルが、75 mg のキサノメリン遊離塩基及び 10 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記カプセルが、75 mg のキサノメリン遊離塩基及び 20 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 46】

前記カプセルが 125 mg のキサノメリン遊離塩基及び 20 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する、請求項 1～40 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 47】

前記カプセルが 125 mg のキサノメリン遊離塩基及び 30 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する、請求項 1～40 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 48】

前記カプセルが 125 mg のキサノメリン遊離塩基及び 40 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する、請求項 1～40 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 49】

前記キサノメリンビーズが、0.5 重量%未満の 3-[(4-ヘキシルオキシ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-5-ヒドロキシル-1-メチルピリジン-1-イウムを含む、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 50】

キサノメリン又はその薬学的に許容され得る塩を含む複数のキサノメリンビーズを含むビーズを、トロスピウムの塩を含む複数のトロスピウムビーズと混合することを含む、請求項 1～49 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物を調製するための方法。

【請求項 51】

前記キサノメリン又はその薬学的に許容され得る塩を含む複数のキサノメリンビーズが抗酸化剤を含む、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記混合されたビーズをカプセルに処方することをさらに含む、請求項 50 又は 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記経口医薬組成物を前記対象に分配する前に、前記経口医薬組成物を約 2℃～約 8℃の温度で保存することをさらに含む、請求項 50～52 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

前記経口医薬組成物が前記対象に分配された後、前記方法が、約 20℃～約 25℃の温度で前記経口医薬組成物を保存することをさらに含む、請求項 53 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2018 年 9 月 28 日に出願された米国仮特許出願第 62/738,333 号の優先権の利益を主張し、その開示は、全ての目的のためにその全体が参照により組み込まれる。

【0002】

本開示は、ヒト又は動物対象においてムスカリン受容体を活性化させることによって改善される障害を処置するための組成物、及び医薬としてのそれらの適用に関する。

【背景技術】

【0003】

統合失調症は、人口の約 0.5～1%に発症する。この疾患は、陽性症状（例えば、幻覚、妄想的思考等）、陰性症状（例えば、社会的孤立、快感消失等）、及び認知症状（例えば、情報を処理できない、作業記憶が不十分、等）に分けられる一連の症状を特徴とする。統合失調症に罹患した患者は、生活の質の大幅な低下を経験し、自殺率の上昇等、多くの要因により死亡リスクが高い。統合失調症の患者は、監禁され、又はホームレスであり、又は失業者である可能性はるかに高いので、社会に対する統合失調症のコストは高い。

【0004】

統合失調症の既存の処置は、1952 年に発見された最初の抗精神病薬クロルプロマジンと同様に、ドパミン受容体とセロトニン受容体に依存している。60 年以上にわたり、同じ基本的な薬理学が統合失調症の標準治療となってきた。現在の抗精神病薬は、陽性症状

10

20

30

40

50

に対してのみ有効であり、陰性症状及び認知症状は処置せずに放置する。アルツハイマー病は、新たな治療法の開発が極めて困難であることが証明されている別の治療分野であり、臨床開発に入り、製造販売承認を受ける分子の成功率は、わずか0.4%である。この分野の患者には、新たな処置が切望されているが、世界中の科学者及び医薬品開発者の多大な努力にもかかわらず、開発は極めて困難である。

【0005】

ムスカリン作動薬を介してムスカリン系を活性化させると、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、運動障害、薬物嗜癖、疼痛、及びタウオパシー又はシヌクレイノパシー等の神経変性等のいくつかの疾患を処置できる可能性がある。ムスカリン性コリン受容体は、5つの異なる受容体サブタイプ(M1~M5)を有するGタンパク質共役型受容体であり、受容体サブタイプの各々は、異なる組織分布でCNSに見出される。M1及びM4サブタイプは、様々な疾患の治療標的として興味深い。例えば、双極性うつ病を処置するために使用される気分安定剤リチウム及びバルプロ酸は、ムスカリン系を介して、特にM4サブタイプ受容体を介してそれらの効果を発揮し得る。遺伝学的証拠は、ムスカリン系とアルコール依存症を直接結びつける。

【0006】

M1及びM4サブタイプ受容体に優先的な活性を有するムスカリン性コリン受容体作動薬であるキサノメリンを用いた統合失調症患者の二重盲検プラセボ対照試験において、統合失調症が軽減された。しかしながら、キサノメリンは、脳外のムスカリン受容体にも結合したため、GI副作用、心臓副作用及び唾液分泌過多を含む多くの重篤な副作用が生じた。用量を制限した有害事象には問題があり、非常に高い中止率(アルツハイマー病の26週間の試験における56%の脱落率を含む)をもたらした。最終的にキサノメリン開発の中止に至った。初期の見込みにもかかわらず、キサノメリンの発展は、15年を超えて停止した。多くの会社は、これらの許容できない副作用を回避してCNS障害のためのムスカリン受容体作動薬を開発を試み、且つ失敗したが、このような作動薬は市場に到達していない。これまでの開発の取り組みは、典型的には、M2及びM3ムスカリン受容体サブタイプよりもM1及びM4サブタイプを選択することによって、より耐受性の高い分子を開発する、薬化学に焦点を当てたものであった。しかしながら、脳外でのM1及び/又はM4活性化は、依然としてムスカリン関連不耐性を引き起こす可能性がある。末梢ムスカリン受容体の活性化による有害作用を軽減するための進歩は、ほとんど為されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

当技術分野では、キサノメリンに対する耐受性が増大した医薬組成物、特に認知障害及び精神障害を処置する医薬組成物が依然として必要とされている。以下の実施形態及びその態様は、例示的且つ解説的であることを意味し、範囲を限定するものではない組成物及び方法を用いて記載及び解説される。様々な実施形態では、上述の問題のうちの1つ以上が低減又は排除されており、一方、他の実施形態は、他の改善に向けられている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

キサノメリン又はその塩を含む複数のキサノメリンビーズと、トロスピウムの塩を含む複数のトロスピウムビーズとを含む経口医薬組成物を本明細書に提供する。

【0009】

特定の実施形態では、キサノメリンビーズのサイズは、0.425mm~1.18mmである。特定の実施形態では、キサノメリンビーズのサイズは、0.6mm~0.85mmである。特定の実施形態では、トロスピウムビーズのサイズは、0.425mm~1.18mmである。特定の実施形態では、トロスピウムビーズのサイズは、0.6mm~0.85mmである。

【0010】

特定の実施形態では、キサノメリンビーズは、トロスピウムビーズが塩化トロスピウムを

10

20

30

40

50

含む場合の約 2.5 倍の量のキサノメリンを含む。

【0011】

特定の実施形態では、複数のキサノメリン及び複数のトロスピウムビーズは、水溶液との接触後、最初の約 45 分以内に約 95 %を超える溶解速度を有する。特定の実施形態では、約 95 %を超える溶解速度は、水溶液との接触後、最初の約 20 分以内に生じる。

【0012】

特定の実施形態では、20 mg のトロスピウムを 1 日 2 回、少なくとも 7 日間、患者に投与した場合、経口医薬組成物は、 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$ のトロスピウムの平均 C_{max} を提供する。特定の実施形態では、20 mg のトロスピウムを 1 日 2 回、少なくとも 7 日間、患者に投与した場合、経口医薬組成物は、 $41900 \pm 15500 \text{ 時間 pg/mL}$ の平均 AUC_{0-12} を提供する。

10

【0013】

特定の実施形態では、キサノメリン塩は酒石酸キサノメリンである。特定の実施形態では、キサノメリンビーズは、30 重量%～80 重量%の酒石酸キサノメリン、例えば 66 重量%の酒石酸キサノメリンを含む。特定の実施形態では、キサノメリンビーズは、15 重量%～65 重量%の微結晶セルロース、例えば 33.5 重量%の微結晶セルロースを含む。特定の実施形態では、キサノメリンビーズは、0 重量%～2 重量%のタルク、例えば 0.5 重量%のタルクを含む。特定の実施形態では、キサノメリンビーズは、30 重量%～80 重量%の酒石酸キサノメリン、15 重量%～65 重量%の微結晶セルロース、及び 0 重量%～2 重量%のタルクを含む。特定の実施形態では、キサノメリンビーズは、66 重量%の酒石酸キサノメリン、33.5 重量%の微結晶セルロース、及び 0.5 重量%のタルクを含む。

20

【0014】

特定の実施形態では、トロスピウム塩は、塩化トロスピウムである。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、8 重量%～35 重量%の塩化トロスピウム、例えば 17.7 重量%塩化トロスピウムを含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、25 重量%～80 重量%の微結晶セルロース、例えば 46.8 重量%の微結晶セルロースを含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、15 重量%～70 重量%の乳糖一水和物、例えば 35 重量%の乳糖一水和物を含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、0 重量%～2 重量%のタルク、例えば 0.5 重量%のタルクを含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、8 重量%～35 重量%の塩化トロスピウム、25 重量%～80 重量%の微結晶セルロース、15 重量%～70 重量%の乳糖一水和物、及び 0 重量%～2 重量%のタルクを含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、17.7 重量%の塩化トロスピウム、46.8 重量%の微結晶セルロース、35 重量%の乳糖一水和物、及び 0.5 重量%のタルクを含む。

30

【0015】

特定の実施形態では、経口医薬組成物は、複数のキサノメリンビーズ及び複数のトロスピウムビーズを含むカプセルをさらに含む。特定の実施形態では、カプセルは、50 mg のキサノメリン遊離塩基及び 20 mg の塩化トロスピウムの投与強度 (dosage strength) を有する。特定の実施形態では、カプセルは、50 mg のキサノメリン遊離塩基及び 10 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する。特定の実施形態では、カプセルは、75 mg のキサノメリン遊離塩基及び 20 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する。特定の実施形態では、カプセルは、75 mg のキサノメリン遊離塩基及び 10 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する。特定の実施形態では、カプセルは、125 mg のキサノメリン遊離塩基及び 30 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する。特定の実施形態では、カプセルは、125 mg のキサノメリン遊離塩基及び 40 mg の塩化トロスピウムの投与強度を有する。

40

【0016】

本開示はまた、0.425 mm～1.18 mm のサイズを有する複数のキサノメリンビーズと、30 重量%～80 重量%の酒石酸キサノメリン、15 重量%～65 重量%の微結晶

50

セルロース、及び 0.2 重量%～2 重量%のタルクを含むコアと、0.425 mm～1.18 mmのサイズを有する複数のトロスピウムビーズと、8 重量%～35 重量%のトロスピウム、25 重量%～80 重量%の微結晶セルロース、15 重量%～70 重量%の乳糖一水和物、及び 0.2 重量%～2 重量%のタルクを含むコアとを含み、複数のキサノメリン及び複数のトロスピウムビーズは、剤形を水溶液に入れた後の最初の約 45 分以内に約 95%を超える溶解速度を有し、20 mg のトロスピウムを 1 日 2 回、少なくとも 7 日間、患者に投与した場合、 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$ のトロスピウムの平均 C_{max} 、及び $41900 \pm 15500 \text{ 時間 pg/mL}$ の平均 AUC_{0-12} を提供する、経口医薬組成物を提供する。

【0017】

本開示はまた、複数のキサノメリンビーズ及び複数のトロスピウムビーズを含むカプセルを含む経口医薬組成物を提供し、複数のキサノメリンビーズは、0.6 mm～0.85 mmのサイズと、66 重量%の酒石酸キサノメリン、33.5 重量%の微結晶セルロース、及び 0.5 重量%のタルクを含むコアとを有し、複数のトロスピウムビーズは、0.6 mm～0.85 mmのサイズと、17.7 重量%の塩化トロスピウム、46.8 重量%の微結晶セルロース、35 重量%の乳糖一水和物、及び 0.5 重量%のタルクを含むコアとを有し、複数のキサノメリン及び複数のトロスピウムビーズは、剤形を水溶液に入れた後の最初の約 20 分以内に約 95%を超える溶解速度を有し、20 mg のトロスピウムを 1 日 2 回、少なくとも 7 日間、患者に投与した場合、 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$ のトロスピウムの平均 C_{max} 及び $41900 \pm 15500 \text{ 時間 pg/mL}$ の平均 AUC_{0-12} を提供する。

【0018】

さらに、生物学的サンプルを本明細書に記載される任意の経口医薬組成物と接触させることを含む、生物学的サンプル中のムスカリン受容体を活性化させる方法が提供される。

【0019】

障害の処置を必要とする患者に、本明細書に記載される任意の経口医薬組成物を投与することを含む、障害の処置を必要とする対象においてムスカリン受容体を活性化させることによって改善される障害を処置するための方法も提供される。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。特定の態様では、障害は、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、運動障害、疼痛、薬物嗜癖、タウオパシー、及びシヌクレイノパシーから選択される。

【0020】

さらに、本明細書に記載される任意の経口医薬組成物；及び第 2 の治療剤の連続投与又は同時投与を含む、障害の改善を必要とする対象においてムスカリン受容体を活性化させることによって改善される障害を処置する方法が提供される。

【0021】

本開示はまた、キサノメリン及び／又はその塩と、0.5 重量%未満の 3-[(4-ヘキシルオキシ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-5-ヒドロキシル-1-メチルピリジン-1-イウムとを含む経口医薬組成物を提供する。キサノメリン又はその塩と、0.5 重量%未満の 3-[(4-ヘキシルオキシ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-5-ヒドロキシル-1-メチルピリジン-1-イウムを含む複数のキサノメリンビーズ；及びトロスピウムの塩を含む複数のトロスピウムビーズを含む経口医薬組成物も提供される。

【0022】

本発明はさらに、障害の処置を必要とする対象においてムスカリン性障害を処置するための、キサノメリン及び／又はその塩並びに塩化トロスピウムを含む経口医薬組成物を提供し、組成物は、障害の処置を必要とする対象に投与された際、2 時間のキサノメリンについての中央値 T_{max} 及び 1 時間のトロスピウムについての中央値 T_{max} を含むインビボ血漿プロファイルを提供するのに十分である。特定の実施形態では、インビボ血漿プロファイルは、 $48.5 \sim 121.3 \text{ pg/mL/mg}$ の平均用量正規化 C_{max} 、及び 1

10

20

30

40

50

56～375 pg/mL/mg のトロスピウムの平均用量正規化 C_{max} をさらに含む。特定の実施形態では、インビボ血漿プロファイルは、263～577時間 pg/mL/mg のキサノメリンの平均用量正規化 AUC_{0-12} 、及び881～2024時間 pg/mL/mg のトロスピウムの平均用量正規化 AUC_{0-12} をさらに含む。

【0023】

さらなる態様及び利点は、以下の詳細な説明を検討することにより、当業者には明らかになるであろう。剤形、作製方法及び処置方法は、様々な形態の実施形態の影響を受けやすいが、以下の説明は、本開示が実例的であり、本開示を本明細書に記載の特定の実施形態に限定することを意図しないことを理解した上で、特定の実施形態を含む。

【0024】

本開示は、同様の参照番号が同様の構造要素を示す、添付の図面と併せた以下の詳細な説明によって容易に理解されるであろう。図面は、本開示の例示的な実施形態又は態様を提供するものであり、本開示の範囲を限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】キサノメリン／トロスピウムカプセルの安定性スケジュール及びプロトコルを示す。

【図2】ビーズがキサノメリン／トロスピウムカプセルに使用される0.6mm～0.85mmのサイズであることを示す、30×の倍率での酒石酸キサノメリン66%ビーズの走査型電子顕微鏡 (SEM) 画像である。

【図3】ビーズがキサノメリン／トロスピウムカプセルに使用される0.6mm～0.85mmのサイズであることを示す、30×の倍率での塩化トロスピウム17.7%ビーズのSEM画像である。

【図4】キサノメリン／トロスピウムC1、キサノメリンビーズ及びトロスピウムC1ビーズを含む50/20mgカプセルの溶解プロファイルであり、40℃/75%RHでの保存後0、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、及び6ヶ月、並びに25℃/60%RHでの保存後3ヶ月で測定した。

【図5】キサノメリン／トロスピウムC1、キサノメリンビーズ及びトロスピウムC1ビーズを含む50/10mgカプセルの溶解プロファイルであり、40℃/75%RHでの保存後0、1ヶ月、2ヶ月、及び3ヶ月、並びに25℃/60%RHでの保存後3ヶ月で測定した。

【図6】25℃/60%RHで保存し、0、3ヶ月、6ヶ月及び9ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC1、50/10mgカプセルについての安定性データを示す。

【図7】30℃/65%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC1、50/10mgカプセルについての安定性データを示す。

【図8】40℃/75%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC1、50/10mgカプセルについての安定性データを示す。

【図9】25℃/60%RHで保存し、0、3ヶ月、6ヶ月、及び9ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC1、50/10mgカプセルの溶解である。

【図10】30℃/65%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC1、50/10mgカプセルの溶解プロファイルである。

【図11】40℃/75%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC1、50/10mgカプセルの溶解プロファイルである。

【図12】キサノメリン／トロスピウムC1 50/10mgカプセルについて、0、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月の時点で測定したキサノメリン活性医薬成分関連物質プロファイルである。

【図13】キサノメリン／トロスピウムC1 50/10mgカプセルについて、0、3ヶ月、6ヶ月、及び9ヶ月の時点で測定した塩化トロスピウム活性医薬成分関連物質プロファイルである。

10

20

30

40

50

- 【図14】キサノメリン／トロスピウムC l 50／10mgカプセルの規格である。
- 【図15】25℃／60%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、50／20mgカプセルについての安定性データを示す。
- 【図16】30℃／65%RHで保存し、0及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、50／20mgカプセルについての安定性データを示す。
- 【図17】40℃／75%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、50／20mgカプセルについての安定性データを示す。
- 【図18】25℃／60%RHで保存し、0、3ヶ月、6、及び9ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、50／20mgカプセルの溶解である。
- 【図19】30℃／65%RHで保存し、0及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、50／20mgカプセルの溶解プロファイルである。
- 【図20】40℃／75%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、50／20mgカプセルの溶解プロファイルである。
- 【図21】キサノメリン／トロスピウムC l 50／20mgカプセルについて、0、3ヶ月、6ヶ月の時点で測定したキサノメリン活性医薬成分関連物質プロファイルである。
- 【図22】キサノメリン／トロスピウムC l 50／20mgカプセルについて、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した塩化トロスピウム活性医薬成分関連物質プロファイルである。
- 【図23】キサノメリン／トロスピウムC l 50／20mgカプセルの規格である。
- 【図24】25℃／60%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／10mgカプセルについての安定性データを示す。
- 【図25】30℃／65%RHで保存し、0及び6ヶ月で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／10mgカプセルについての安定性データを示す。
- 【図26】40℃／75%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／10mgカプセルについての安定性データを示す。
- 【図27】25℃／60%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／10mgカプセルの溶解である。
- 【図28】30℃／65%RHで保存し、0及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／10mgカプセルの溶解プロファイルである。
- 【図29】40℃／75%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／10mgカプセルの溶解プロファイルである。
- 【図30】キサノメリン／トロスピウムC l 75／10mgカプセルについて、0、3ヶ月、6ヶ月の時点で測定したキサノメリン活性医薬成分関連物質プロファイルである。
- 【図31】キサノメリン／トロスピウムC l 75／10mgカプセルについて、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した塩化トロスピウム活性医薬成分関連物質プロファイルである。
- 【図32】キサノメリン／トロスピウムC l 75／10mgカプセルの規格である。
- 【図33】25℃／60%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／20mgカプセルの溶解である。
- 【図34】30℃／65%RHで保存し、時間0及び6ヶ月で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／20mgカプセルの溶解である。
- 【図35】40℃／75%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／20mgカプセルについての安定性データを示す。
- 【図36】25℃／60%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／20mgカプセルの溶解である。
- 【図37】30℃／65%RHで保存し、0及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／20mgカプセルの溶解プロファイルである。
- 【図38】40℃／75%RHで保存し、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した、キサノメリン／トロスピウムC l、75／20mgカプセルの溶解プロファイルである。
- 【図39】キサノメリン／トロスピウムC l 75／20mgカプセルについて、0、3

10

20

30

40

50

ヶ月、6ヶ月の時点で測定したキサノメリン活性医薬品成分関連物質プロファイルである。
【図40】キサノメリン／トロスピウムC L 75／20mgカプセルについて、0、3ヶ月、及び6ヶ月の時点で測定した塩化トロスピウム活性医薬成分関連物質プロファイルである。

【図41】キサノメリン／トロスピウムC L 75／20mgカプセルの規格である。

【図42】KAR-003薬物動態集団の全コホートについて、KarXT 50／20で1日2回処置した場合の1日目の平均（±標準偏差）キサノメリン薬物動態濃度を示す。

【図43】KAR-003薬物動態集団の全コホートについて、KarXT 50／20で1日2回処置した場合の3日目の処置ごとの平均（±標準偏差）キサノメリン薬物動態濃度を示す。

【図44】KAR-003薬物動態集団の全コホートについて、KarXT 50／20で1日2回の処置した場合の7日目の処置ごとの平均（±標準偏差）キサノメリン薬物動態濃度を示す。

【図45】KAR-003薬物動態集団についての処置及び来院ごとの平均（±標準偏差）キサノメリン薬物動態濃度を示す。

【図46】KAR-003薬物動態集団についての処置ごとの平均（±標準偏差）キサノメリン薬物動態トラフ濃度を示す。

【図47】KAR-003薬物動態集団の全コホートについて、KarXT 50／20で1日2回処置した場合の、1日目の平均（±標準偏差）トロスピウム薬物動態濃度を示す。

【図48】KAR-003薬物動態集団についての3日目の処置ごとの平均（±標準偏差）トロスピウム薬物動態濃度を示す。

【図49】KAR-003薬物動態集団についての7日目の処置ごとの平均（±標準偏差）トロスピウム薬物動態濃度を示す。

【図50】KAR-003薬物動態集団についての処置及び来院ごとの平均（±標準偏差）トロスピウム薬物動態濃度を示す。

【図51】KAR-003薬物動態集団についての処置及び来院ごとの平均（±標準偏差）トロスピウム薬物動態トラフ濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0026】

冠詞「a」及び「an」は、1つの又は1つを超える（即ち、少なくとも1つの）冠詞の文法的対象を指す。例えば、「要素」は、1つの要素又は1つを超える要素を意味する。

【0027】

用語「含む」及び「含むこと」は、包括的なオープンな意味であり、追加の要素が含まれてもよいことを意味する。

【0028】

用語「からなる」は、要素を、該要素に通常付随する不純物を除いた、特定されるものに限定する。

【0029】

用語「から本質的になる」は、特定されたもの、及び材料又は工程の基本的な新規な特徴に実質的に影響を及ぼさないものに要素を限定する。

【0030】

本明細書に記載される全ての範囲は、範囲の全ての可能なサブセット、及びそのようなサブセット範囲の任意の組み合わせを含む。デフォルトでは、範囲は、特に断らない限り、記載された終点を含み、値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の各介在値、及びその記載された範囲内の任意の他の記載された値又は介在値は、本開示内に包含される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立して、これらのより小さい範囲に含まれてもよく、また、記載された範囲における任意の特に除外された制限を条件として、本開示内に包含される。記載された範囲が一方又は両方の限界を含む場合、含まれるこれらの限界の一方又は両方を除外する範囲もまた、本開示の一部であると考えられる。

10

20

30

40

50

【0031】

用語「重量%」は、文脈に記載されるように、例えばコア、又は腸溶コーティング、又は総ビーズの総重量に基づく重量パーセントである。特に断らない限り、重量%は、乾燥重量（例えば、乾燥後のコアについて）に基づく重量パーセントを記載することが意図される。

【0032】

用語「制御放出」は、薬物がある期間にわたって放出されるような、1つ以上の薬物の延長（*prolonged*）放出パターンとして定義される。制御放出製剤は、静脈内注射後又は即時放出経口剤形の投与後に可能であるよりも長い期間にわたって薬物の測定可能な血清レベルをもたらす放出動態を有する。制御放出、徐放、持続放出、延長（*extended*）放出、延長（*prolonged*）放出、及び遅延放出は、本明細書において同じ定義を有する。

10

【0033】

用語「含む」は、「含むが、これに限定されない」を意味する。「含む」及び「含むがこれに限定されない」は、互換的に使用される。

【0034】

用語「哺乳動物」は、当技術分野で公知である。例示的な哺乳動物としては、ヒト、霊長類、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）が挙げられる。

【0035】

用語「非経口投与」及び「非経口的に投与される」は、当技術分野で認識されており、経腸及び通常は注射による局所投与以外の投与モードを指す。これらのモードには、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、及び胸骨内注射及び注入が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0036】

本方法によって処置される「患者」、「対象」又は「宿主」は、ヒト又は非ヒト哺乳動物のいずれかを意味する。

【0037】

用語「薬学的に許容され得る担体」は、当技術分野で認識されており、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材料のような、薬学的に許容され得る材料、組成物又はビヒクルを指し、これは、任意の対象組成物又はその成分を、1つの器官又は身体の部分から別の器官又は身体の部分に運搬又は輸送することに関与する。各担体は、対象組成物及びその成分と適合性であり、患者に有害でないという意味で「許容され得る」必要がある。薬学的に許容され得る担体として機能し得る材料のいくつかの例には、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン等のデンプン；カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐剤ワックス等の賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油等の油；プロピレングリコール等のグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；並びに医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質が含まれる。

30

40

【0038】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、当技術分野で認識されており、例えば、本開示の組成物に含まれるものを含む、無機酸及び塩基並びに有機酸及び塩基を含む、比較的毒性の酸又は塩基から調製される塩を指す。適切な非毒性酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エチレンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ

50

酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、及び硫酸等の無機酸及び有機酸が挙げられる。

【0039】

用語「処置すること」は、当技術分野で認識されており、任意の状態又は障害の少なくとも1つの症状を治癒及び改善することを指す。

【0040】

人体に施される方法の特許を禁止する管轄区域において、組成物のヒト対象への組成物の「投与」の意味は、ヒト対象が何らかの技術（例えば、経口、吸入、局所適用、注射、挿入等）によって自己投与する規制された物質を処方することに限定されるものとする。特許性のある対象を定義する法律又は規則と一致する最も広い合理的な解釈が意図される。人体に施される方法の特許を禁止しない管轄区域において、組成物の「投与」は、人体に施される方法及び前述の活動の両方を含む。

【0041】

用語「治療剤」は、当技術分野で認識されており、対象において局所的又は全身的に作用する生物学的、生理学的、又は薬理学的に活性な物質である任意の化学部分を指す。「薬物」とも呼ばれる治療剤の例は、Merck Index（第14版）、Physicians' Desk Reference（第64版）、及びThe Pharmacological Basis of Therapeutics（第12版）等の周知の文献参照に記載されている。これらの治療剤には、薬剤；ビタミン；ミネラルサプリメント；疾患又は疾病の処置、予防、診断、治癒又は軽減のために使用される物質；身体の構造又は機能に影響を及ぼす物質、又は生理的環境に置かれた後に生物学的に活性又はより活性になるプロドラッグが含まれるが、これらに限定されない。

【0042】

用語「精神療法」は、当業者が陽性の治療結果に影響を及ぼすために、患者との口頭及び他の相互作用を含む多様な技術を使用する非薬理学的療法を指す。このような技術には、行動療法、認知療法、精神力動療法、精神分析療法、グループ療法、家族カウンセリング、美術療法、音楽療法、職業療法、人間主義療法、実存療法、トランスパーソナル療法、クライエント中心療法（人中心療法とも呼ばれる）、ゲシュタルト療法、バイオフィードバック療法、合理的情動行動療法、現実療法、応答療法（response based therapy）、箱庭療法、ステータスダイナミクス療法（status dynamics therapy）、催眠及び検証療法が含まれるが、これらに限定されない。精神療法は、2つ以上の手法を組み合わせることを含み得る。セラピストは、個々の患者のニーズ及び患者の反応に基づいて技術を選択及び調整することができる。

【0043】

用語「ムスカリン性障害」は、ムスカリン系を活性化させることによって改善される任意の疾患又は状態を意味する。そのような疾患には、ムスカリン受容体自体の直接的な活性化又はコリンエステラーゼ酵素の阻害が治療効果をもたらしたものが含まれる。

【0044】

用語「統合失調症に関連する疾患」及び「統合失調症に関連する障害」には、統合失調感情障害、精神病、妄想性障害、アルツハイマー病に関連する精神病、パーキンソン病に関連する精神病、精神病性うつ病、双極性障害、精神病を伴う双極性障害、ハンチントン病、レビー小体認知症、又は精神病性の特徴を有する任意の他の疾患が含まれるが、これらに限定されない。

【0045】

用語「運動障害」には、ギレス・デ・ラ・トゥレット症候群、フリードライヒ運動失調、ハンチントン舞蹈病、下肢静止不能症候群、並びに、その症状が過度の動き、ダニ及び痙攣を含む他の疾患又は障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0046】

用語「気分障害」には、大うつ病性障害、気分変調症、反復性短期うつ病、小うつ病性障

10

20

30

40

50

害、双極性障害、躁病及び不安が含まれる。

【0047】

用語「認知障害」は、認知欠損（例えば、異常な作業記憶、問題解決能力等を有する）を特徴とする疾患又は障害を指す。疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症（AIDS関連認知症、血管性認知症、加齢関連認知症、レビー小体に関連する認知症、及び特発性認知症を含むがこれらに限定されない）、ピック病、タウオパシー、シヌクレイノパシー、錯乱、疲労に関連する認知欠損、学習障害、外傷性脳損傷、自閉症、加齢関連認知低下、及び自己免疫疾患に関連する認知障害であるクッシング病が含まれるが、これらに限定されない。

【0048】

用語「注意欠陥」は、異常な又は減少した注意スパンを有することを特徴とする疾患又は状態を指す。疾患には、注意欠陥・多動性障害（ADHD）、注意欠陥障害（ADD）、デュボヴィッツ症候群、FG症候群、ダウン症候群、インスリン様成長因子I（IGF1）欠損による成長遅延、肝性脳症症候群、及びストラウス症候群が含まれるが、これらに限定されない。

【0049】

用語「嗜癖性障害」は、Diagnostic & Statistical Manual V（DSM-5）によって定義されている嗜癖又は物質依存を特徴とする疾患又は状態を指す。このような障害は、身体的依存、離脱及び物質に対する耐性を特徴とする。そのような物質には、アルコール、コカイン、アンフェタミン、オピオイド、ベンゾジアゼピン、吸入剤、ニコチン、バルビツール酸、コカイン及び大麻が含まれるが、これらに限定されない。嗜癖性障害はまた、明らかな否定的結果にもかかわらず、患者が強迫的又は継続的に行う行動を包含する。例えば、ルドマニア（ギャンブル嗜癖、又は強迫ギャンブル）は、当業者によって、しばしば破壊的な結果を有する嗜癖行動であると認識される。特定の実施形態では、嗜癖行動は、DSM-5で定義されるインターネットゲーム障害（ゲーム嗜癖）であってもよい。

【0050】

用語「疼痛」は、疾病又は傷害によって引き起こされる身体的苦痛又は不快感を指す。疼痛は、主観的な体験であり、疼痛の知覚は、中枢神経系（CNS）の一部で行われる。通常、侵害（末梢）刺激は、予めCNSに伝達されるが、疼痛は必ずしも侵害受容と関連があるわけではない。様々な基礎的病態生理学的機序に由来し、異なる処置アプローチを必要とする多種多様な臨床的疼痛が存在する。臨床的疼痛の主な3つのタイプ、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛が特徴付けられている。

【0051】

急性の臨床的疼痛は、例えば、炎症又は軟組織損傷から生じ得る。このタイプの疼痛は、適応性があり、生物学的に関連する警告の機能を有し、既に損傷を受けた身体部分の治療及び修復が妨害されずに起こることを可能にする。あらゆる外部刺激との接触を避けることができるように、損傷又は炎症領域及び周囲組織を全ての刺激に対して過敏にすることにより、保護機能が達成される。このタイプの臨床的疼痛の根底にある神経機構は、十分に理解されており、例えば、疼痛の感覚のタイプ及び程度に応じて、オピオイドまでの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）による、急性の臨床的疼痛の薬理的制御が利用可能且つ効果的である。

【0052】

慢性の臨床的疼痛は、癌又は慢性炎症（例えば、関節炎）等の進行中の末梢病理に起因する持続性の感覚異常として現れるか、又はそのような開始誘因とは無関係であり得る。開始誘因とは無関係の慢性疼痛は、不適応であり、生存上の利点は得られず、有効な処置法がないことが非常に多い。

【0053】

神経障害性疼痛は、末梢性又は中枢性に分類することができる。末梢神経障害性疼痛は、末梢感覚神経の損傷又は感染によって引き起こされるが、中枢神経障害性疼痛は、CNS

10

20

30

40

50

及び／又は脊髄の損傷によって引き起こされる。末梢神経障害性疼痛及び中枢神経障害性疼痛の両方は、明らかな初期神経損傷なしに起こり得る。

【0054】

用語「アクチベーター」は、作動薬、部分作動薬、共作動薬、生理学的作動薬、増強剤、刺激剤、アロステリック増強剤、正のアロステリックモジュレーター、アロステリック作動薬として記載される分子、又は受容体の活性若しくはシグナル伝達を直接的若しくは間接的に増大させる分子を意味する。

【0055】

用語「阻害剤」は、拮抗薬、部分拮抗薬、競合的拮抗薬、非競合的拮抗薬、不競合的拮抗薬、サイレント拮抗薬、インバーサ作動薬、可逆的拮抗薬、生理学的拮抗薬、不可逆的拮抗薬、阻害剤、可逆的阻害剤、不可逆的阻害剤、負のアロステリックモジュレーター、アロステリック拮抗薬として記載される分子、又は受容体の活性若しくはシグナル伝達を直接的若しくは間接的に低下させる分子を意味する。

【0056】

用語「最大耐量」は、患者が耐え難い副作用を経験することなく服用できる薬物又は治療薬の最高用量を意味する。最大耐量は、典型的には、臨床試験において経験的に決定される。

【0057】

用語「ムスカリン受容体」は、神経伝達物質であるアセチルコリンに結合するGタンパク質共役型受容体を指す。現在までに、ムスカリン受容体の5つのサブタイプが同定されている。「M1」は、1つのムスカリン受容体のサブタイプを意味する。「M2」は、2つのムスカリン受容体のサブタイプを意味する。「M3」は、3つのムスカリン受容体のサブタイプを意味する。「M4」は、4つのムスカリン受容体のサブタイプを意味する。「M5」は、5つのムスカリン受容体のサブタイプを意味する。

【0058】

用語「抗精神病薬」は、精神病、幻覚又は妄想を減少させる薬物を指す。抗精神病薬には、ハロペリドール、ドロペリドール、クロルプロマジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオリダジン、トリフルオペラジン、メソリダジン、ペリシアジン、プロマジン、トリフルプロマジン、レボメプロマジン、プロメタジン、ピモジド、クロルプロチキセン、フルペンチキソール、チオチキセン、ズクロペンチキソール、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ジプラシドン、アミスルプリド、アセナピン、バリペリドン、ゾテピン、アリピプラゾール、ピフェブルノクス、及びテトラベナジンが含まれるが、これらに限定されない。

【0059】

用語「抗不安薬」は、不安、恐怖、パニック又は関連する感情を減少させる薬物を指す。このような薬物には、ベンゾジアゼピン（例えば、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパ酸、ジアゼパム、ロラゼパム）、ブスピロン、バルビツール酸（例えば、アモバルビタール、ペントバルビタール、セコバルビタール、フェノバルビトール（phenobarbital））、及びヒドロキシジンが含まれるが、これらに限定されない。

【0060】

用語「抗うつ薬」は、うつ病及び関連状態（例えば、気分変動）を軽減する薬物を指す。このような薬物には、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI、例えば、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン）、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI、例えば、デスベンラファキシン、デュロキセチン、ミルナシプラム、ベンラファキシン）、ミアンセリン、ミルタザピン、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（例えば、アトモキセチン、マジンドール、レボキセチン、ピロキサジン）、ブプロピオン、チアネプチン、アゴメラチン、三環系抗うつ薬（例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、トリミプラミン、デシプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン）、及びモノアミ

10

20

30

40

50

ンオキシダーゼ阻害剤（例えば、イソカルボキサジド、モクロベミド、フェネルジン、セレギリン、トラニルシプロミン）が含まれるが、これらに限定されない。

【0061】

用語「鎮静薬」又は「精神安定薬」は、傾眠を誘発し、疲れている感覚若しくは睡眠欲求を促進し、又は意識不明の状態を促進する薬物を指す。そのような薬物には、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸（例えば、アモバルビタール、ペントバルビタール、セコバルビタール、フェノバルビトール（phenobarbital））、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、及びゾピクロンが含まれるが、これらに限定されない。

【0062】

医薬組成物

ムスカリン受容体作動薬であるキサノメリンの単剤療法としての早期開発は、末梢性コリン作動性副作用のために中止された。本開示は、両方の活性成分についてより有効な治療効果、塩化トロスピウムについての薬物動態の増強、及びより高い投与コンプライアンスを有する溶解動態を有する剤形を提供する。本開示はまた、異なる強度及び／又は異なる比の2つの活性物質を有する剤形を提供する。

【0063】

本明細書において提供されるものは、キサノメリン又はその塩を含む複数のキサノメリンビーズと、トロスピウムの塩を含む複数のトロスピウムビーズとを含む経口医薬組成物である。特定の実施態様では、複数のキサノメリンビーズは、キサノメリン又はその塩を含むコアを有する。特定の実施形態では、複数のトロスピウムビーズは、トロスピウム塩を含むコアを有する。

【0064】

特定の実施形態では、酒石酸キサノメリン又は塩化トロスピウムを含む薬物ビーズの別個の集団を含むヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含むカプセルシェル、ここで薬物ビーズは同等のサイズであり、活性物質を急速且つ実質的に同様の速度で放出する。胃内でのカプセルシェルの溶解に続いて、薬物ビーズは、胃内で溶解し、及び／又は幽門弁を通過して無傷で又は部分的に無傷で十二指腸に入ることができるが、溶解形態及び非溶解形態の両方の2つの薬物の比率は、薬物が吸収されるまで、胃腸管内で比較的一定のままである。

【0065】

各薬物ビーズのための製剤は、活性物質が実質的に同様の速度で血清中に放出され、及び／又は実質的に同様の T_{max} を達成する、異なる用量範囲での2つの活性物質からの実質的に同様のパフォーマンスを可能にする。特定の実施形態では、酒石酸塩として50mgのキサノメリン及び10mgの塩化トロスピウムを含むカプセル。遊離塩基としての50mgのキサノメリンは、約76mgの酒石酸キサノメリンに相当するため、このような製剤における活性成分の比率は、約7.6～1である。

【0066】

カプセル中の薬物ビーズの数の不一致は、ビーズが放出され、分散した後に、薬物ビーズの比率が実質的に一定のままでない確率を増加させる。従って、特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、トロスピウム及びキサノメリンの有効用量がほぼ同数のビーズに含まれるように、より低い薬物負荷で処方される。特定の実施形態では、薬物負荷の差にもかかわらず、トロスピウムビーズ及びキサノメリンビーズは、ほぼ同様の速度で放出する。例えば、米国薬局方（United States Pharmacopeia）（USP）溶解装置を用いてカプセルの溶解を評価する場合、溶解したキサノメリンのパーセンテージは、溶解した塩化トロスピウムのパーセンテージと実質的に同等であり、例えば10分、20分、又は30分である。

【0067】

薬剤はまた、1つ以上の薬学的に許容され得る塩を含み得る。薬剤は、1つ以上の薬学的に許容され得る担体を含み得る。薬剤は、経口的に投与することができる。薬剤は、錠剤、トローチ、液体、エマルジョン、懸濁液、ドロップ、カプセル、カプレット又はゲルカ

10

20

30

40

50

ップ、及び当業者に公知の他の経口投与方法を使用して、経口的に送達され得る。

【0068】

薬剤は、薬物を直ちに放出する剤形であってもよい。代替的な実施形態では、薬剤は、制御放出剤形を有してもよい。

【0069】

薬剤は、当業者に公知の制御放出剤形の他の方法を使用する剤形であってもよい。

【0070】

別の実施形態では、薬剤は、精神療法及び薬物を含む1つ以上の治療法と組み合わせられる。治療剤には、抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、鎮静薬、精神安定薬、鎮痛薬、及び当業者に公知の他の薬理学的介入が含まれるが、これらに限定されない。治療剤は、1つを超える薬物のカテゴリーに分類され得る。例えば、ベンゾジアゼピンは、抗不安薬、鎮静薬及び精神安定薬と考えることができる。

【0071】

ビーズ／コア賦形剤

ビーズ及び／又はコアは、1つ以上の賦形剤を含むことができる。一実施形態では、賦形剤は、1つ以上の充填剤、結合剤、及び界面活性剤を含む。他の任意の成分としては、流動化剤、滑沢剤、崩壊剤、膨潤剤、及び抗酸化剤が挙げられるがこれらに限定されない。キサノメリン又はその薬学的に許容され得る塩及びトロスピウムの塩は、同じ薬剤内の別々のマトリックス中であってもよい。

【0072】

コア中のキサノメリン遊離塩基の量は、少なくとも10重量%、又は少なくとも15重量%、又は少なくとも20重量%、又は少なくとも25重量%、又は少なくとも30重量%であり得る。例えば、酒石酸キサノメリンの量は、コアの少なくとも50重量%、又は少なくとも55重量%、又は少なくとも60重量%、又は少なくとも65重量%、又は少なくとも70重量%、又は少なくとも75重量%、又は少なくとも80重量%、又は少なくとも85重量%、例えば、約60重量%～約90重量%、又は約65重量%～約85重量%の範囲であり得る。終点としてこれらの値を含む全ての範囲は、例えば、少なくとも約15重量%～約90重量%、約20重量%～約85重量%、約30重量%～約85重量%、又は約50重量%～約90重量%が意図されることが理解される。特定の実施形態では、キサノメリンビーズは、30重量%～80重量%の酒石酸キサノメリン、例えば、66重量%の酒石酸キサノメリンを含む。

【0073】

コア中のトロスピウム塩の量は、少なくとも10重量%、又は少なくとも15重量%、又は少なくとも20重量%、又は少なくとも25重量%、又は少なくとも30重量%であり得る。例えば、塩化トロスピウムの量は、コアの少なくとも50重量%、又は少なくとも55重量%、又は少なくとも60重量%、又は少なくとも65重量%、又は少なくとも70重量%、又は少なくとも75重量%、又は少なくとも80重量%、又は少なくとも85重量%、例えば、約60重量%～約90重量%、又は約65重量%～約85重量%の範囲であり得る。終点としてこれらの値を含む全ての範囲は、例えば、少なくとも約15重量%～約90重量%、約20重量%～約85重量%、約30重量%～約85重量%、又は約50重量%～約90重量%が意図されることが理解される。特定の実施形態では、トロスピウムは、塩化トロスピウムである。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、8重量%～35重量%の塩化トロスピウム、例えば17.7重量%の塩化トロスピウムを含む。

【0074】

さらなる実施形態において、マトリックスは、例えば、マトリックス中の活性物質の放出プロファイルを変更するために、ポリマーを含む。さらなる実施形態において、ポリマーは、水溶性ポリマーを含む。さらなる実施形態では、水溶性ポリマーは、Eudragit（商標）RL、ポリビニルアルコール、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、及びそれらの混合物から選択される。さらなる実施形態では、ポリマーは、水不

10

20

30

40

50

溶性ポリマーを含む。さらなる実施形態では、水不溶性ポリマーは、Eudragit（登録商標）RS、エチルセルロース、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、三酢酸セルロース、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸エチル）、ポリ（メタクリル酸ブチル）、ポリ（メタクリル酸イソブチル）、ポリ（メタクリル酸ヘキシル）、ポリ（メタクリル酸イソデシル）、ポリ（メタクリル酸ラウリル）、ポリ（メタクリル酸フェニル）、ポリ（アクリル酸メチル）、ポリ（アクリル酸イソプロピル）、ポリ（アクリル酸イソブチル）、ポリ（アクリル酸オクタデシル）、ポリ（エチレン）、ポリ（エチレン）低密度、ポリ（エチレン）高密度、ポリ（プロピレン）、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリ（ビニルイソブチルエーテル）、ポリ（酢酸ビニル）、ポリ（塩化ビニル）、ポリウレタン、及びそれらの混合物から選択される。

10

【0075】

充填剤としては、ラクトース、サッカロース、グルコース、デンプン、微結晶セルロース、微細セルロース、マンニトール、ソルビトール、リン酸水素カルシウム、ケイ酸アルミニウム、非晶質シリカ、及び塩化ナトリウム、デンプン、及び二塩基性リン酸カルシウム二水和物が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、充填剤は、水溶性ではないが、水を吸収することができる。一実施形態では、充填剤は、球状化助剤である。球状化助剤は、クロスポビドン、カラゲナン、キトサン、ペクチン酸、グリセリド、 β -シクロデキストリン（ β -CD）、セルロース誘導体、微結晶セルロース、粉末セルロース、ポリプラスドンクロスポビドン、及びポリエチレンオキシドのうちの1つ以上を含むことができる。一実施形態では、充填剤は、微結晶セルロースを含む。

20

【0076】

キサノメリンコア中の充填剤の量は、特に限定されない。実施形態において、充填剤（例えば、微結晶セルロース）の量は、約10重量%～約70重量%、若しくは約16重量%～約23重量%の範囲、又は少なくとも19重量%又は少なくとも19.5重量%、例えば、約20重量%であり得る。特定の実施形態では、キサノメリンビーズは、15重量%～65重量%、例えば、約15重量%～20重量%、約20重量%～25重量%、約25重量%～30重量%、約30重量%～35重量%、約35重量%～40重量%、約40重量%～45重量%、約45重量%～50重量%、約50重量%～55重量%、約55重量%～60重量%、又は約60重量%～65重量%の微結晶セルロースを含む。特定の実施形態では、キサノメリンビーズは、33.5重量%の微結晶セルロースを含む。

30

【0077】

トロスピウムコア中の充填剤の量は、特に限定されない。実施形態において、充填剤（例えば、微結晶セルロース又はラクトース）の量は、約10重量%～約80重量%、若しくは約16重量%～約23重量%の範囲、又は少なくとも19重量%又は少なくとも19.5重量%、例えば、約20重量%であり得る。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、25重量%～80重量%、例えば、約25重量%～30重量%、約30重量%～35重量%、約35重量%～40重量%、約40重量%～45重量%、約45重量%～50重量%、約50重量%～55重量%、約55重量%～60重量%、約60重量%～65重量%、約65重量%～70重量%、約70重量%～75重量%、又は約75重量%～80重量%の微結晶セルロースを含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、46.8重量%の微結晶セルロースを含む。

40

【0078】

特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、15重量%～70重量%、例えば約15重量%～20重量%、約20重量%～25重量%、約25重量%～30重量%、約30重量%～35重量%、約35重量%～40重量%、約40重量%～45重量%、約45重量%～50重量%、約50重量%～55重量%、約55重量%～60重量%、約60重量%～65重量%、又は約65重量%～70重量%の乳糖一水和物を含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは、35重量%の乳糖一水和物を含む。

【0079】

50

結合剤には、セルロースエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換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（ヒプロメロース、例えば、ヒプロメロース 2910、Methocel（商標）E）、カルボキシメチルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、アカシア、トラガカント、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、微結晶セルロース、及び低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロースが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、結合剤は、湿式結合剤から選択される。一実施形態では、結合剤は、セルロースエーテル、例えばヒプロメロースから選択される。

【0080】

キサノメリンコア中の結合剤の量は、特に限定されない。実施形態において、結合剤（例えば、ヒプロメロース）の量は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、又は約4重量%～約6重量%の範囲、例えば約5重量%であり得る。

【0081】

トロスピウムコア中の結合剤の量は、特に限定されない。実施形態において、結合剤（例えば、ヒプロメロース）の量は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、又は約4重量%～約6重量%の範囲、例えば、約5重量%であり得る。

【0082】

界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、及びフマル酸ステアリルナトリウムを含むアニオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンエーテル及びポリソルベート80を含む非イオン性界面活性剤、並びに第4級アンモニウム化合物を含むカチオン性界面活性剤が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、界面活性剤は、アニオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムから選択される。

【0083】

キサノメリンコア中の、例えば加工助剤としての界面活性剤の量は、特に限定されない。実施形態において、界面活性剤（例えば、微結晶セルロース）の量は、約0.1重量%～約1重量%、約0.2重量%～約0.8重量%、又は約0.4重量%～約0.6重量%の範囲、例えば約0.5重量%であり得る。

【0084】

トロスピウムコア中の、例えば加工助剤としての界面活性剤の量は、特に限定されない。実施形態において、界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）の量は、約0.1重量%～約1重量%、約0.2重量%～約0.8重量%、又は約0.4重量%～約0.6重量%の範囲、例えば約0.5重量%であり得る。

【0085】

崩壊剤としては、デンプン、ナトリウム架橋カルボキシメチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、架橋ポリビニルピロリドン、及びデンプングリコール酸ナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルデンプンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0086】

流動化剤としては、様々な分子量のポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、ヒュームド二酸化ケイ素、炭酸マグネシウム、ラウリル硫酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸、パルミチン酸、セタノール、ステアロール、及びタルクが挙げられるが、これらに限定されない。

【0087】

滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、及びシリコーン処理タルクが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、キサノメリンビーズは0重量%～2重量%のタルク、例えば0.5重量%のタルクを含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは0重量%～2重量%のタルク、例えば0.5重量%のタルクを含む。

10

20

30

40

50

【0088】

特定の実施形態では、製剤は、1つ以上の抗酸化剤をさらに含む。薬学的に許容され得る抗酸化剤の例としては、(1) アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の水溶性抗酸化剤；(2) パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロール等の油溶性抗酸化剤；及び(3) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等の金属キレート剤が挙げられる。特定の実施形態では、製剤は、1重量%未満、例えば、0.9重量%、0.8重量%、0.7重量%、0.6重量%、0.5重量%、0.4重量%、0.3重量%、0.2重量%、0.1重量%、0.09重量%、0.08重量%、0.07重量%、0.06重量%、0.05重量%、0.04重量%、0.03重量%、0.02重量%、又は0.01重量%の抗酸化剤を含む。特定の実施形態では、製剤は、約0.05重量%のBHT又は0.5重量%のアスコルビン酸を含む。特定の実施形態では、抗酸化剤は、キサノメリンコア又はキサノメリンビーズ中に存在する。

10

【0089】

特定の実施形態では、キサノメリンビーズは30重量%~80重量%の酒石酸キサノメリン、15重量%~65重量%の微結晶セルロース、及び0重量%~2重量%のタルクを含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは0.2重量%~2重量%のタルク、例えば0.5重量%のタルクを含む。特定の実施形態では、トロスピウムビーズは8重量%~35重量%の塩化トロスピウム、25重量%~80重量%の微結晶セルロース、15重量%~70重量%の乳糖一水和物、及び0.2重量%~2重量%のタルクを含む。

20

【0090】

特定の実施形態では、酒石酸キサノメリン薬物ビーズは、66重量%の酒石酸キサノメリン、33.5重量%の微結晶セルロース、及び0.5重量%のタルクを含む。特定の実施形態では、塩化トロスピウムビーズは、17.7重量%の塩化トロスピウム、46.8重量%の微結晶セルロース、35重量%の乳糖一水和物、及び0.5重量%のタルクを含む。この例では、酒石酸キサノメリンビーズは、塩化トロスピウムビーズに塩化トロスピウムが含まれている場合の約2.5倍の量のキサノメリンを含んでいる。

【0091】

投与要件に応じて、カプセルは、異なる量の酒石酸キサノメリン及び塩化トロスピウムビーズを用いて調製することができる。種々の実施形態において、カプセルは、50mgのキサノメリン及び10mgの塩化トロスピウム、50mgのキサノメリン及び20mgの塩化トロスピウム、75mgのキサノメリン及び10mgの塩化トロスピウム、75mgのキサノメリン及び20mgの塩化トロスピウム、125mgのキサノメリン及び30mgの塩化トロスピウム、又は125mgのキサノメリン及び40mgの塩化トロスピウムを含む。特定の実施形態では、カプセルは、酒石酸キサノメリンとして25mgのキサノメリン、及び10mgの塩化トロスピウムを含む。特定の実施態様では、カプセルは、酒石酸キサノメリンとして50mgのキサノメリン、及び10mgの塩化トロスピウムを含む。特定の実施態様では、カプセルは、酒石酸キサノメリンとして50mgのキサノメリン、及び20mgの塩化トロスピウムを含む。特定の実施態様では、カプセルは、酒石酸キサノメリンとして75mgのキサノメリン、及び20mgの塩化トロスピウムを含む。特定の実施形態では、カプセルは、酒石酸キサノメリンとして125mgのキサノメリン、及び20mgの塩化トロスピウムを含む。特定の実施形態では、カプセルは、酒石酸キサノメリンとして125mgのキサノメリン、及び40mgの塩化トロスピウムを含む。

30

40

【0092】

別の実施形態では、薬剤は、5ミリグラム~700ミリグラムのキサノメリンを含む。一実施形態によれば、薬剤は、25ミリグラム~300ミリグラムのキサノメリンを含む。

【0093】

50

別の実施形態では、薬剤は、1ミリグラム～400ミリグラムの塩化トロスピウムを含む。一実施形態では、薬剤は、6.5ミリグラム～200ミリグラムの塩化トロスピウムを含む。

【0094】

一実施形態では、塩化トロスピウム延長放出が、薬剤中の塩化トロスピウムとして使用される。別の実施形態では、薬剤は、1ミリグラム～400ミリグラムの塩化トロスピウム延長放出を含む。一実施形態では、薬剤は、6.5ミリグラム～200ミリグラムの塩化トロスピウム延長放出を含む。

【0095】

一実施形態では、薬剤は、75mg又は225mgのキサノメリンを含み、この同じ薬剤は、20mg又は40mgの塩化トロスピウムを含む。別の実施形態では、薬剤は、75mg又は225mgのキサノメリンを含み、同時投与される異なる薬剤は、20mg又は40mgの塩化トロスピウムを含む。

【0096】

ビーズコーティング

他の実施形態では、ビーズは、例えば、美的、取扱い、又は安定性のために、機能性又は非機能性コーティングでコーティングされてもよい。特定の実施形態では、ビーズは、胃の低pHで溶解しないように、pH感受性コーティングでコーティングされてもよい。非機能性コーティングは、ビーズ間の化学的分離を維持するために、又は美的な理由のために使用され得る。

【0097】

さらなる実施形態において、制御放出製剤は、半透過性コーティングを含む。キサノメリン及び塩化トロスピウムは、同じ製剤の異なるコーティング中に存在してもよい。別の実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、異なる製剤又は投与ビヒクルの異なるコーティング中に存在してもよい。さらなる実施形態では、半透過性コーティングは、ポリマーを含む。さらなる実施形態では、制御放出製剤は、キサノメリン及び塩化トロスピウムを浮遊させるマトリックスを含む。

【0098】

特定の実施形態では、コーティング厚さの分布は、コーティングされたビーズの総重量に基づくコーティング材料の重量増加で記載することができる。従って、一実施形態では、コーティング厚さの分布は、コーティングされたビーズの総重量に基づいて少なくとも2%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも3%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも4%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも5%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも6%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも7%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも8%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも9%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも10%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも11%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも12%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも13%である。別の実施形態では、コーティング厚さの分布は、少なくとも14%である。

【0099】

例えば、ビーズ間のコーティング厚さの差は、コーティングされたビーズの総重量に基づいて+/-1～7%の範囲であり得る。コーティング厚さの分布は、コーティングされたビーズの重量に基づいて、約2%～約14%、例えば、約3%～約13%、約4%～約12%、約5%～約11%、約6%～約10%、約7%～9%、約3%～14%、約4%～14%、約4%～13%、又は4%～約12%であってもよい。

【0100】

一実施形態では、経口投与された場合の剤形の吸収（曲線下面積、AUC）は、キサノメ

10

20

30

40

50

リン又は塩化トロスピウムその他の剤形と比較して有利に増加する。いかなる理論にも束縛されることを意図するものではないが、吸収の増加は、擬似延長放出プロファイルを示す剤形によって影響される。擬似延長放出プロファイルは、存在する場合のコーティング厚さの分布、ビーズ粒子サイズの分布、及び不規則なビーズ形状を有するビーズを含む、1つ以上の因子によって影響される。例えば、ビーズがコーティング厚さの分布を有する実施形態では、比較的薄いコーティングを有するビーズについては、コーティングがトリガー pH で比較的急速に完全に溶解して、キサノメリン及び／又は塩化トロスピウム組成物を放出し、一方、比較的厚いコーティングを有するビーズについては、コーティングがキサノメリン及び／又は塩化トロスピウム組成物を完全に溶解及び放出するのにいくらか長い時間を要する。ビーズが粒子サイズの分布及び／又は不規則なビーズ形状を有する実施形態では、ビーズの消化管通過時間は、ビーズのサイズ及び／又は形状によって変化し、それによりコーティング溶解 pH に達するまでの通過時間が変化し、従って擬似延長放出プロファイルに寄与することができる。別の実施形態では、剤形は、カプセルシェル内で経口投与された場合、又はカプセルシェルなしで投与された場合、実質的に同等の（例えば、生物学的同等の） C_{max} 及び／又は AUC 特性を示す。

【0101】

特定の実施形態では、剤形は、漸進的且つ予測可能な吸収曲線を提供する。一実施形態では、経口投与される場合の剤形の T_{max} は、ビーズが個々にコーティングされるため、用量対用量ベースでより安定である。予測可能で一貫した T_{max} は、より一貫した持続的な治療効果を達成するのに有利である。例えば、コーティングの厚さにおけるプロセス関連の変動又はコーティングの溶解に対する他の影響は、剤形中のキサノメリン及び塩化トロスピウムの一部のみに影響を及ぼし、擬似延長放出挙動をもたらす傾向がある。対照的に、キサノメリン及び塩化トロスピウムミクロスフェアを含むコーティングされたカプセルは、カプセルごとの吸収時間に有意な変動性を示す。

【0102】

特定の実施形態では、経口医薬組成物は、ムスカリン性障害の処置を必要とする患者におけるムスカリン性障害を処置するためのキサノメリン及び／又はその塩並びに塩化トロスピウムを含み、該組成物は、それを必要とする患者に投与される場合、2時間のキサノメリンの中央値 T_{max} 及び1時間のトロスピウムの中央値 T_{max} を含むインビボ血漿プロファイルを提供するのに十分である。特定の実施形態では、インビボ血漿プロファイルは、 $48.5 \sim 121.3 \text{ pg/mL/mg}$ の平均用量正規化 C_{max} をさらに含む。特定の実施形態では、インビボ血漿プロファイルは、 $156 \sim 375 \text{ pg/mL/mg}$ のトロスピウムの平均用量正規化 C_{max} をさらに含む。特定の実施形態では、インビボ血漿プロファイルは、 $263 \sim 577 \text{ 時間 pg/mL/mg}$ のキサノメリンの平均用量正規化 AUC_{0-12} をさらに含む。特定の実施形態では、インビボ血漿プロファイルは、 $881 \sim 2024 \text{ 時間 pg/mL/mg}$ のトロスピウムの平均用量正規化 AUC_{0-12} をさらに含む。特定の実施形態では、インビボ血漿プロファイルは、 $7850 \pm 3360 \text{ pg/mL}$ のトロスピウムの平均 C_{max} をさらに含む。特定の実施形態では、インビボ血漿プロファイルは、 $41900 \pm 15500 \text{ 時間 pg/mL}$ の平均 AUC_{0-12} をさらに含む。

【0103】

別の実施形態では、剤形は、例えば、保存後に存在するキサノメリンの量及び／又は関連物質の総量により測定して、有利な保存安定性を示す。保存安定性は、典型的な周囲条件（例えば、 25°C 及び 60% 相対湿度）で、又は高温及び／又は高湿度を含む加速安定性条件での保存後に評価することができる。

【0104】

剤形及び方法は、特に断らない限り、以下にさらに記載される（図面及び実施例に示されるものを含む）追加の任意の要素、特徴、及び工程のうちの1つ以上の任意の組み合わせの実施形態を含むことが意図される。ビーズ及びその特性への言及は、ビーズの集合（例えば、複数のそのようなビーズ）に等しく適用される。同様に、コア及びその特性への言

及は、コアの集合（例えば、複数のそのようなコア）に等しく適用される。

【0105】

腸溶（胃耐性）コーティング材料、例えばポリマーは、胃のpHレベルよりも高いpHレベル、例えば4.5よりも高いpHで、例えば小腸内で、腸液中に溶解し、従って小腸の領域で、実質的にGI管の上部ではなく、活性物質の放出を可能にするものであり得る。一実施形態では、腸溶材料は、約4.5～約5.5のpHの水溶液中で溶解し始める。別の実施形態では、腸溶材料は、約5の間のpHで水溶液に急速に溶解する。別の実施形態では、腸溶材料は、約5.5の間のpHで水溶液に急速に溶解する。

【0106】

例えば、pH感受性材料は、剤形が胃から空になるまで有意に溶解しない。小腸のpHは、十二指腸球部で約4.5から約6.5へと徐々に上昇し、小腸の遠位部（回腸）で約7.2へと上昇する。約3時間（例えば、2～3時間）の小腸通過時間に対応する予測可能な溶解を提供し、その中で再現可能な放出を可能にするために、コーティングは、十二指腸のpH範囲内で溶解し始め、小腸内のpH範囲で溶解し続けるべきである。従って、腸溶コーティングの量（厚さ）は、小腸（例えば、近位及び中小腸）内での約3時間の通過時間の間に実質的に溶解されるのに十分であるべきである。

【0107】

適切な腸溶（胃耐性）材料には、架橋ポリビニルピロリドン；非架橋ポリビニルピロリドン；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；酢酸コハク酸セルロース；酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリテートセルロース；酢酸フタル酸デンプン；酢酸フタル酸ポリビニル；カルボキシメチルセルロース；フタル酸メチルセルロース；コハク酸メチルセルロース；フタル酸コハク酸メチルセルロース；フタル酸メチルセルロース半エステル；コハク酸エチルセルロース；カルボキシメチルアミド；カリウムメタクリレートジビニルベンゼンコポリマー；ポリビニルアルコール；ポリオキシエチレングリコール；ポリエチレングリコール；アルギン酸ナトリウム；ガラクトマンナン；カルボキシポリメチレン；カルボキシメチルデンプンナトリウム；アクリル酸及び／又はメタクリル酸と、以下から選択されるモノマーとのコポリマー：メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸ヘキシル、メタクリル酸デシル；メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸フェニル、アクリル酸メチル、アクリル酸イソプロピル、アクリル酸イソブチル、又はアクリル酸オクタデシル、例えばEvonik Industriesから入手可能なEudragit（商標）-L及び-Sシリーズ（L 100-55、L 30 D-55、L 100、S 100、L 12.5及びS 12.5を含む）；酢酸ポリビニル；脂肪；油；ワックス；脂肪アルコール；セラック；ゼイン；グルテン；アクリル酸エチル-マレイン酸無水物コポリマー；マレイン酸無水物-ビニルメチルエーテルコポリマー；スチロール-マレイン酸コポリマー；2-エチル-ヘキシル-アクリレートマレイン酸無水物；クロトン酸-酢酸ビニルコポリマー；グルタミン酸／グルタミン酸エステルコポリマー；カルボキシメチルセルロースグリセロールモノオクタノエート；ポリアルギニン；ポリ（エチレン）；ポリ（プロピレン）；ポリ（エチレンオキシド）；ポリ（エチレンテレフタレート）；ポリ（ビニルイソブチルエーテル）；ポリ（塩化ビニル）；並びにポリウレタンが含まれるが、これらに限定されない。腸溶材料の組み合わせも使用することができる。一実施形態では、腸溶材料は、pH 5.5以上で急速に溶解して、上部腸内での急速な溶解を提供する。例えば、腸溶材料は、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、及びメタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマーから選択することができる。例えば、腸溶ポリマーは、ポリ（メタクリル酸-アクリル酸エチル）1：1（Eudragit（商標）L 30 D-55及びEudragit（商標）L 100-55）である。

【0108】

腸溶コーティングの他の適切な例としては、蜜蝋及びグリセリルモノステアレート；蜜蝋、セラック及びセルロース；並びにセチルアルコール、マスチック及びセラック、並びに

10

20

30

40

50

セラック及びステアリン酸；ポリ酢酸ビニル及びエチルセルロース；並びにポリメタクリル酸エステルの中性コポリマー（Eudragit（商標）L 30D）；メタクリル酸とメタクリル酸メチルエステルとのコポリマー、又は金属ステアレートを含むポリメタクリル酸エステルの中性コポリマーが挙げられる。このようなコーティングは、脂肪及び脂肪酸、セラック及びセラック誘導体、並びにセルロース酸フタレート、例えば遊離カルボキシル含有量を有するものの混合物を含む。

【0109】

当技術分野で知られているように、1つ以上の可塑剤を腸溶ポリマーに添加して、それらの柔軟性を増大させ、脆性を低下させることができる。適切な可塑剤としては、例えば、クエン酸ブチル、クエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコール（PEG 6000等のPEG）、クエン酸アセチルトリエチル、及びトリアセチンが挙げられる。一実施形態では、可塑剤は、クエン酸トリエチルである。いくつかの腸溶材料は可撓性であり、可塑剤を必要としないが、より脆性のポリマー（例えば、Eudragit（商標）L/S型、Eudragit（商標）RL/RS、及びEudragit（商標）FS 30D）は、例えば、乾燥ポリマー質量に基づいて5重量%～30重量%の範囲の可塑剤、ポリ（メタクリル酸コ酢酸エチル）1：1を有する約8重量%～約12重量%のクエン酸トリエチルから利益を得る。

【0110】

特定の実施形態では、腸溶コーティングは、当技術分野で知られているように、フィルムの粘着性を低減し、凝集を防止するために、1つ以上の粘着防止剤（付着防止剤）を含む。適切な粘着防止剤としては、タルク、モノステアリン酸グリセリル、ヒュームドシリカ（例えば、Aerosil（商標）200）、沈降シリカ（例えば、Sipernat（商標）PQ）、及びステアリン酸マグネシウムが挙げられるが、これらに限定されない。粘着防止剤は、任意の適切な量、例えば、乾燥ポリマー質量に基づいて約10重量%～100重量%、約10重量%～約50重量%、約10重量%～約30重量%、又は約15重量%～約30重量%の範囲で使用することができる。例えば、一実施形態では、乾燥ポリマー質量に基づいて15重量%～約30重量%の範囲で使用することができる。

【0111】

1つ以上の界面活性剤を腸溶コーティング混合物に添加して、当技術分野で知られているように、基質の湿潤性を増大させ、及び／又は懸濁液を安定化させることもできる。界面活性剤には、ポリソルベート80、ソルビタンモノオレエート、及びドデシル硫酸ナトリウム、及び本明細書に記載の他の界面活性剤が含まれる。

【0112】

腸溶コーティングは、任意の適切なプロセスによって形成することができる。コーティングプロセスには、例えば、パンコーティング、流動床コーティング、及び乾燥コーティング（例えば、加熱乾燥コーティング及び静電乾燥コーティング）が含まれる。パンコーティング及び溶媒を使用する流動床コーティングは、十分に確立されたプロセスである。液体コーティングにおいて、腸溶材料及び任意の賦形剤（例えば、顔料、可塑剤、粘着防止剤）は、有機溶媒又は水中で混合されて、溶液又は分散液を形成する。コーティング溶液又は分散液は、パンコーター又は流動床乾燥機中で固体剤形に噴霧され、熱風によって乾燥される。例えば、Wurster流動床コーティングプロセスでは、コーティング流体は、流動床装置の底部から噴霧される。或いは、コーティング流体はトップスプレーによって塗布される。特定の実施形態では、接線方向噴霧が適用される。

【0113】

適用される腸溶材料の量は、所望の耐酸性及び放出特性を達成するのに十分である。例えば、一実施形態では、腸溶コーティングの量は、遅延放出剤形についてのUSP<711>要件（USP 36-NF 31）を満たし、それによって、0.1N HCl中で2時間後に10.0重量%の薬物を放出しない。特定の実施形態では、製剤は、例えば、USP 36-NF 31セクション<711>の溶解方法を使用して、pH 6.8緩衝溶液中で20分間で活性物質の少なくとも80%を放出する。

10

20

30

40

50

【0114】

一実施形態では、腸溶コーティングは、コーティングされていない粒子コアと比較した重量増加によって測定して、約10%～40%、若しくは25%～約35%、又はコーティングされていない粒子コアの重量に基づいて、約25%～約31%、約27%～約31%、若しくは約28.5%～約31%の重量増加の範囲の量で存在する。

【0115】

製剤は、内部にビーズが配置されるカプセルシェルを含むことができる。ソフト及びハードカプセルシェルが知られている。一実施形態では、カプセルシェルは、ハードカプセルシェル、例えばゼラチンカプセルシェル又は植物ベースのハードカプセルシェルである。特定の実施形態では、カプセルシェルは、本明細書に記載される1つ以上の腸溶コーティングを含む。加速保存中、ゼラチンカプセルは崩壊することがある。従って、特定の実施形態では、製剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルシェルを含むことができる。

【0116】

従って、例えば、上記の様々な特徴を組み合わせた一実施形態は、複数のキサノメリンビーズを含む医薬剤形を含み、このビーズは、酒石酸キサノメリン、充填剤（任意に微結晶セルロース）、結合剤（任意にヒプロメロース）、及びコアを囲む腸溶コーティング（任意にEudragit（商標）L30D-55）を含むコアを含み、複数のビーズは、約0.7mm～約2.5mmの範囲の粒子サイズの分布を有し、腸溶コーティングは、ビーズコアの重量に基づいて約20%～約40%の範囲であり、ビーズは、カプセルシェル内に配置される。

【0117】

ビーズのサイズと形状

複数のビーズは、粒子サイズの分布を有する。複数のビーズは、ビーズ形状を有する。複数のビーズは、存在する場合、コーティング厚さの分布を有する。

【0118】

粒子サイズの分布を有するビーズは、有利な薬物動態を示すことが示された。いかなる理論にも束縛されることを意図するものではないが、薬物動態は、コアサイズの分布を有する複数のビーズによって影響されることが予想される。

【0119】

一実施形態では、ビーズの粒子サイズは、約0.4mm～約1.2mm、例えば約0.4mm～約0.5mm、約0.5mm～約0.6mm、約0.6mm～約0.7mm、約0.7mm～約0.8mm、約0.8mm～約0.9mm、約0.9mm～約1.0mm、約1.0mm～約1.1mm、又は約1.1mm～約1.2mmの範囲である。特定の実施形態では、キサノメリンビーズのサイズは、約0.425mm～約1.18mmである。特定の実施形態では、キサノメリンビーズのサイズは、約0.6mm～約0.85mmである。特定の実施形態では、トロスピウムビーズのサイズは、約0.425mm～約1.18mmである。特定の実施形態では、トロスピウムビーズのサイズは、約0.6mm～約0.85mmである。

【0120】

ビーズ又はビーズ混合物は、例えば、懸濁液中で、カプセルに充填されて、錠剤に圧縮されて、又は小袋に充填されて使用され得る。1つ以上のタイプの改変放出ビーズは、一緒に混合され、そしてカプセル化され、又は対象の食物上のスプリングルとして使用され得る。特定の実施形態では、経口固体剤形は、これらの形態のいずれかであり得る。特定の実施形態では、剤形は、カプセルである。

【0121】

ビーズの粒子サイズが小さくなりすぎると、活性物質の含有量の変動性が増加する。粒子サイズが大きくなりすぎると、ビーズが大きすぎて、標識された医薬品が散布（例えば、リンゴソース又はゼリー等の他の柔らかい食品上に）によって投与できず、咀嚼せずに飲み込み又は経腸栄養チューブによって投与することができない。また、粒子サイズが増加

10

20

30

40

50

するにつれて、より大きな粒子は、より小さい粒子よりも多くコーティングされ、より小さい粒子と比較してより低い相対アッセイを生じる。補償するために、カプセル当たりの標識強度を満たすために比較的多くのビーズが必要とされる。カプセル当たりの標識強度を満たすために十分大きな粒子でカプセルシェルを充填することは、困難又は不可能になる（例えば、サイズ0のカプセルを75mg強度のキサノメリン遊離塩基まで充填すること）。

【0122】

一実施形態において、ビーズは、例えば、カプセル化機械を用いてカプセルに処方される。様々なカプセルサイズが、標的製剤の強度及び充填重量に適応し得る。カプセルサイズは、約15mg～約630mgの範囲の充填重量について、00～5の範囲である。

【0123】

ビーズは、所望の粒子サイズに選別することができる（例えば、ふるい分けによって）。特定の実施形態では、粒子サイズ範囲は、コアに関して上述した任意の粒子サイズ範囲又はそれらの組み合わせである。一実施形態では、粒子サイズ範囲は、コーティングされていないコアの粒子サイズ範囲と同じである。例えば、ビーズコアの5重量%以下が#12メッシュ（1.68mm）スクリーン上に保持され、10重量%以下が#20メッシュ（0.84mm）スクリーンを通過するように、ビーズをふるい分けることができる。

【0124】

製造方法

キサノメリン又はその薬学的に許容され得る塩を含む複数のキサノメリンビーズを含むビーズを、塩化トロスピウム等のトロスピウムの塩を含む複数のトロスピウムビーズと混合することを含む、経口医薬組成物を調製するための方法が提供される。特定の実施形態では、本方法は、さらに、混合ビーズをカプセルに処方することを含む。

【0125】

また、キサノメリン又はその薬学的に許容され得る塩及び賦形剤を含むコアを腸溶ポリマーでコーティングして腸溶コーティングを形成し、塩化トロスピウム又はその薬学的に許容され得る塩及び賦形剤を含むコアを腸溶ポリマーでコーティングして腸溶コーティングを形成することを含む、剤形を調製するための方法が本明細書に開示される。任意に、コアは、湿式造粒法によって形成することができる。任意に、薬物ビーズは、腸溶コーティングの前に、及び任意に再び腸溶コーティングの後に、所望の粒子サイズ範囲に（例えば、ふるい分けによって）選別される。

【0126】

薬物ビーズは、押し出された湿潤塊を球状化すること、及び流動床中で不活性コア球体をコーティングすることを含むがこれに限定されない、異なるプロセスによって作製されてもよい。特定の実施形態では、ビーズは、押出及び球状化によって調製される。

【0127】

ビーズは、自由に流動し、最新のカプセル化機器と適合するように処方される。いくつかの実施形態では、ビーズは、一緒にブレンドされて、単一段階でカプセルに充填され得る均一な混合物を形成する。他の実施形態では、ビーズは、2ステージカプセルフィラーを使用してカプセルに別々に充填される。

【0128】

キサノメリン又はその薬学的に許容され得る塩を含むコアは、任意の適切なプロセスによって形成することができる。一実施形態では、コアは、キサノメリン又はその薬学的に許容され得る塩と賦形剤との混合物を造粒し、所望の粒子サイズ範囲に粉碎することによって形成される。別の実施形態では、コアは、キサノメリン又はその薬学的に許容され得る塩と賦形剤との混合物の押出及び球状化によって形成することができる。

【0129】

塩化トロスピウム又はその薬学的に許容され得る塩を含むコアは、任意の適切なプロセスによって形成することができる。一実施形態では、コアは、塩化トロスピウム又はその薬学的に許容され得る塩と賦形剤との混合物を造粒し、所望の粒子サイズ範囲に粉碎するこ

10

20

30

40

50

とによって形成される。別の実施形態では、コアは、塩化トロスピウム又はその薬学的に許容され得る塩と賦形剤との混合物の押出及び球状化によって形成することができる。

【0130】

造粒プロセスは、例えば、流動床造粒、湿式造粒、ホットメルト造粒、及びスプレー凝固を含むことができる。他のプロセスには、スラッキング及びローラー圧縮が含まれる。造粒すべき混合物は、最初に乾燥ブレンドすることができる。乾燥ブレンドされた乾燥成分は、押出前に水と混合することができる。

【0131】

キサノメリン又はその薬学的に許容され得る塩、及び塩化トロスピウムと賦形剤との混合物の押出及び球状化は、本明細書に記載されるような粒子サイズの分布及び1つ以上の他の望ましい特性を有する望ましいコアを提供する。特定の実施形態では、短い加工時間がより安定な生成物をもたらすことができる。例えば、球状化を減少させることは、摩擦及び関連する熱を減少させる。生成物が空気に曝される時間を短縮すること（湿潤時及び／又は包装前のいずれか）もまた、酸化を減少させる。他方、押出及び球状化による迅速な加工は、例えば、ビーズコアの大部分が所望の粒子サイズ範囲外にあるという点で、品質の悪い生成物をもたらす可能性がある。球状化助剤によって吸収される水分（これは、時間の経過と共に起こる）は、ビーズの球状化特性に影響を及ぼす。

【0132】

従って、一実施形態では、造粒混合物の含水量は、乾燥前に、約20重量%～約40重量%、例えば、25重量%～約35重量%、約28重量%～約32重量%、少なくとも約28重量%、少なくとも約28.5重量%、約20重量%～約40重量%、約25重量%～約35重量%、約27重量%～約31重量%、又は約28.5重量%～約31重量%の範囲である。

【0133】

特定の実施形態では、湿潤塊は、例えば球状化助剤を造粒流体で膨潤させるために、押出前に保持することができる。保持時間は、少なくとも15分、例えば、少なくとも30分、少なくとも45分、又は少なくとも60分であり得る。特定の実施形態では、保持時間は、約15分～約120分、例えば、約30分～100分、又は60分～90分の範囲である。

【0134】

コアに関して上述したように、本方法は、任意のコーティングの前にコアを選別（例えば、ふるい分けにより）して、粒子を所定のサイズ範囲、例えば、約0.7mm～約2.8mm、例えば、約0.7mm～約2.5mm、約0.8mm～約1.7mmの範囲のサイズ、又は本明細書に記載の任意の範囲に保持する工程を含むことができる。

【0135】

ビーズに関連して上述したように、本方法は、任意のコーティングの後にビーズを選別（例えば、ふるい分けにより）して、粒子をサイズ範囲、例えば、約0.7mm～約2.8mm、例えば、約0.7mm～約2.5mm、又は約0.8mm～約1.7mmの範囲のサイズ、又は本明細書に記載の任意の範囲に保持する工程を含むことができる。

【0136】

押出及び球状化プロセスでは、以下の任意の特徴を、個別に、又はそれらの1つ以上の組み合わせで使用することができる。水は、造粒剤であり得る。微結晶性セルロースは、球状化助剤としてコア中に存在することができる。ヒプロメロースは、結合剤としてコア中に含まれ得る。押出スクリーンのサイズは、1.0mmであり得る。スフェロナイザーの摩擦板は、クロスハッチング可能である。スフェロナイザーの摩擦板は、少なくとも約3mm、又は約3mmを超える、又は少なくとも約4mm、又は約4mmを超える、又は約3mm～約7mmの範囲、又は約5mmの正方形ピッチでクロスハッチングすることができる。球状化時間は、約5分未満、又は約4分未満、又は約3分未満、又は約2分未満、又は1分までであり得る。球状化粒子は、例えば、少なくとも約20重量%、少なくとも約30重量%、少なくとも約40重量%、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重

10

20

30

40

50

量%、又は少なくとも約70重量%等のその実質的な分率の非球形粒子（即ち、不規則な形状）を含むことができる。

【0137】

特定の実施形態では、医薬組成物は、乾燥剤、例えば、医薬グレードのシリカゲル、結晶性ナトリウム、カリウム又はカルシウムアルミノシリケート、コロイダルシリカ、無水硫酸カルシウム等と共に保存される。

【0138】

特定の実施形態では、医薬組成物は、酸素吸収剤と共に保存される。

【0139】

特定の実施形態では、医薬組成物は、窒素、ヘリウム、アルゴン、ネオン、キセノン、クリプトン、又はそれらの混合物等の乾燥不活性ガス下で保存される。

10

【0140】

特定の実施形態では、医薬組成物は、外部周囲空気と比較して減圧下で保存される。

【0141】

特定の実施形態では、医薬組成物は、低温、例えば冷蔵温度（例えば、2℃～8℃）で保存される。特定の実施形態では、医薬組成物は、25℃で保存される場合よりも、不純物A等の不純物が少ないように保存される。

【0142】

特定の実施形態では、医薬組成物は、経口医薬組成物を対象に分配する前に、製造業者、流通業者、薬局、又は病院によって約2℃～約8℃の温度で保存される。特定の実施形態では、経口医薬組成物が対象に分配された後、医薬組成物は、約20℃～約25℃の温度で保存される。

20

【0143】

約2℃～約8℃の温度で剤形を保存することを含む、本明細書に記載される医薬剤形又は組成物を安定化する方法も提供される。

【0144】

特定の実施形態では、キサノメリンビーズを含む医薬剤形を調製するための方法は、酒石酸キサノメリン及び賦形剤、任意に微結晶セルロースを含み、約20重量%～約40重量%の範囲の水分含有量を有する湿潤塊を形成することと、酒石酸キサノメリン及び賦形剤を含む湿潤塊を押し出し、球状化してコアを作製することと、コアを任意に約0.7mm～約2.5mmの目標粒子サイズ範囲に選別することと、選別されたコアをポリマーでコーティングしてコア及びコーティングを含むビーズを形成することと、ビーズ粒子を任意に約0.7mm～約2.5mmの目標粒子サイズ範囲に選別することを含む。

30

【0145】

特定の実施形態では、トロスビウムビーズを含む医薬剤形を調製するための方法は、塩化トロスビウム及び賦形剤、任意に微結晶セルロースを含み、約20重量%～約40重量%の範囲の含水量を有する湿潤塊を形成することと、塩化トロスビウム及び賦形剤を含む湿潤塊を押し出し、球状化し、乾燥してコアを作製することと、コアを任意に約0.7mm～約2.5mmの標的粒子サイズ範囲に選別することと、選別されたコアをポリマーでコーティングしてコア及びコーティングを含むビーズを形成することと、ビーズ粒子を任意に約0.7mm～約2.5mmの標的粒子サイズ範囲に選別することを含む。

40

【0146】

純度

化合物3-[(4-ヘキシルオキシ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-5-ヒドロキシル-1-メチルピリジン-1-イウムも提供される。

【0147】

キサノメリン及び／又はその塩と0.5重量%未満の3-[(4-ヘキシルオキシ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-5-ヒドロキシル-1-メチルピリジン-1-イウム（不純物A）とを含む医薬組成物も提供される。特定の実施形態では、医薬組成物は、0.30重量%未満、例えば0.25重量%未満、0.20重量%未満、0.15重

50

量%未満、0.14重量%未満、又は0.1重量%未満の不純物Aを含む。キサノメリン及び／又はその塩と0.15重量%未満の3-[(4-ヘキシルオキシ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-5-ヒドロキシル-1-メチルピリジン-1-イウム(不純物A)を含む医薬組成物も提供される。

【0148】

キサノメリン又はその塩と0.5重量%未満の3-[(4-ヘキシルオキシ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-5-ヒドロキシル-1-メチルピリジン-1-イウムとを含む複数のキサノメリンビーズと、トロスピウムの塩を含む複数のトロスピウムビーズとを含む経口医薬組成物も提供される。キサノメリン又はその塩と0.15重量%未満の3-[(4-ヘキシルオキシ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-5-ヒドロキシル-1-メチルピリジン-1-イウムとを含む複数のキサノメリンビーズと、トロスピウムの塩を含む複数のトロスピウムビーズとを含む経口医薬組成物も提供される。

10

【0149】

特定の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物が40℃及び75%相対湿度で少なくとも3ヶ月間保存された後に、0.5重量%未満の不純物Aを含む。

【0150】

特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物中の総不純物は、約5重量%以下、約4重量%以下、約3重量%以下、約2.5重量%以下、約2重量%以下、約1.5重量%以下、約1重量%以下、約0.5重量%以下、又は約0.1重量%以下である。

【0151】

20

処置方法

さらに、生物学的サンプル中のムスカリン受容体を活性化させる方法であって、生物学的サンプルを本明細書に記載の任意の経口医薬組成物と接触させることを含む方法を提供する。本明細書に記載の任意の経口医薬組成物を、障害の処置を必要とする対象に投与することを含む、障害の処置を必要とする対象においてムスカリン受容体を活性化させることによって改善される障害を処置するための方法も提供される。

【0152】

M1及びM4ムスカリン受容体のアクチベーターは、統合失調症の有効な処置であることが示唆されているが、脳の外部に位置するムスカリン受容体を活性化させると副作用が生じ、これは臨床からオキサノメリンを除外した。例えば、第I相試験及びその後の試験のいずれにおいても、ムスカリン作動薬であるキサノメリンは、身体の末梢におけるムスカリン受容体の結合に関連する許容できないGI及び他の副作用があった。キサノメリンを塩化トロスピウムと組み合わせることによって、脳の外部に位置するムスカリン受容体の活性化に関連する副作用を減少又は排除しながら、所望の治療効果が達成される。

30

【0153】

ムスカリン性アクチベーターであるキサノメリンの耐容性は、ムスカリン性拮抗薬である塩化トロスピウムを同時投与することにより増大する。キサノメリン投与時に観察された最も一般的な有害事象は、悪心、嘔吐、下痢、過剰な発汗、唾液分泌過多(いわゆるコリン作動性有害事象)である。開示された組成物は、ヒトにおけるこれらの有害事象の発生を減少させ、キサノメリン耐容性の増大を証明した。

40

【0154】

一実施形態において、キサノメリンは、ムスカリン性障害を処置するために塩化トロスピウムと組み合わせられ、脳の外部に見出される生体組織におけるキサノメリンによるムスカリン活性化に応答して症状を改善する。一実施形態では、そのような疾患又は障害には、統合失調症及び統合失調症に関連する疾患、アルツハイマー等の神経変性疾患における認知障害、並びに侵害受容性疼痛又は神経障害性疼痛等の疼痛が含まれる。キサノメリンと塩化トロスピウムの併用は、ムスカリン受容体の活性化に応答することが示されているこれらの疾患を処置するためのより安全な方法である。

【0155】

別の実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、気分障害を処置する。別の実

50

施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、運動障害を処置する。別の実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、特定の病理に関連しない認知機能の増強を含む、認知障害を処置する。別の実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、注意欠陥を処置する。別の実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、疼痛を処置する。疾患の処置以外では、注意力の増強は、学習を加速し、睡眠不足及び時差ぼけ等の概日リズム障害の両方による疲労を減少させる。別の実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、嗜癖性障害を処置する。

【0156】

一実施形態では、塩化トロスピウムと組み合わせたキサノメリンは、動物を処置する。さらなる実施形態では、動物は、哺乳動物である。一実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

10

【0157】

一実施形態では、塩化トロスピウムは、キサノメリンに関連する副作用を減少させる。このような副作用には、GIの副作用、心臓の副作用、過剰な発汗、及び唾液分泌過多が含まれるが、これらに限定されない。キサノメリンと共にトロスピウムを使用することにより、キサノメリンがその副作用により臨床使用されない場合に、キサノメリンを臨床使用することができる。別の実施形態では、キサノメリンと共に塩化トロスピウムを使用することにより、キサノメリンは、さもなければ達成されるであろうキサノメリンよりも高い最大耐量を達成することが可能になる。

【0158】

20

様々な時間及び資源集約的方法が、キサノメリン及び塩化トロスピウムの組み合わせの有効性を実証した。例えば、動物モデルは、薬理学的モデル（例えば、ケタミンモデル）及び遺伝子モデル（例えば、DISC1マウス）の両方を含む、統合失調症のための新規治療薬の有効性を実証する。同様に、げっ歯類、イヌ及びヒト以外の霊長類を含む動物モデルは、薬理学的薬剤の副作用プロファイルを実証する。動物モデルは、ヒトの実験代替物であるが、ヒトと動物の生理学的差異に欠陥がある可能性があるため、ヒトの実験、特に中枢神経系障害の予測力が限られている可能性がある。或いは、開示された組み合わせは、人々の管理された臨床試験において試みることができる。当業者は、患者の自己報告に基づく標準的な尺度を用いて、GI不快感等の様々な副作用を評価することができる。別の例として、客観的な生理学的尺度（例えば、EKG）が、当業者によって使用されてもよい。また、簡易精神医学的評価尺度（BPRS）、陽性及び陰性症候群尺度（PANSS）、及び臨床全般印象（CGI）を含む統合失調症症状を評価するための一連の標準的尺度が開発されている。典型的には、臨床試験は二重盲検であり、一方の患者群は不活性なプラセボを、他方の群は能動的な介入を受ける。

30

【0159】

特許請求される組み合わせを投与する前に、患者は、1～14日間の導入期間を有し得、この導入期間の間、塩化トロスピウムが単独で付与される。一実施形態では、塩化トロスピウムは、キサノメリンを投与する前に体内に塩化トロスピウムを蓄積するために、又は塩化トロスピウムが定常状態曝露レベルに達するか若しくは近づくために、1つ以上の用量期間にわたって投与される。この塩化トロスピウムの蓄積、又はより高い曝露レベルは、脳外のムスカリン受容体の遮断を増加させ、キサノメリンを投与した場合の有害事象を減少させる。別の実施形態では、塩化トロスピウムは、キサノメリン前に1日以上投与される。

40

【0160】

一実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、24時間の間に患者に6回投与される。別の実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、24時間の間に患者に5回投与される。別の実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、24時間の間に患者に4回投与される。一実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、24時間の間に患者に3回投与される。別の実施形態では、キサノメリン及び塩化トロスピウムは、24時間の間に患者に2回投与される。別の実施形態では、キサノメリン及び

50

塩化トロスピウムは、24時間の間に患者に1回投与される。

【0161】

一実施形態において、塩化トロスピウムの延長放出製剤は、キサノメリンと組み合わせて使用される。別の実施形態では、塩化トロスピウムの延長放出は、24時間の間に1回～5回患者に投与される。一実施形態では、塩化トロスピウムの延長放出は、24時間の間に1～3回投与される。別の実施形態では、5ミリグラム～400ミリグラムの塩化トロスピウム延長放出が、24時間の間に使用される。一実施形態では、20ミリグラム～200ミリグラムの塩化トロスピウム延長放出が24時間の間に使用される。

【0162】

一実施形態では、225mgのキサノメリン及び40mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、100mgのキサノメリン及び20mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、125mgのキサノメリン及び20mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、125mgのキサノメリン及び30mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、125mgのキサノメリン及び40mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、200mgのキサノメリン及び40mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、200mgのキサノメリン及び80mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、250mgのキサノメリン及び60mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、250mgのキサノメリン及び80mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、300mgのキサノメリン及び40mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。別の実施形態では、300mgのキサノメリン及び80mgの塩化トロスピウムが、24時間の間に患者に投与される。

【0163】

処置は、より少ない用量で開始することができる。その後、投与量は、治療効果と副作用との間のバランスが達成されるまで、少しずつ増加され得る。対象が処置されている間、患者の健康は、処置期間中の所定の時間に1つ以上の関連指標を測定することによってモニタリングされてもよい。組成物、量、投与時間及び製剤を含む処置は、このようなモニタリングごとに調整することができる。患者は同じパラメーターを測定することにより定期的に再評価されて、改善が決定され得る。これらの再評価に基づいて、投与される開示された組成物、及びおそらく投与時間に対する調整を行うことができる。

【実施例】

【0164】

以下の実施例は、解説のために提供され、本開示の範囲を限定することを意図しない。

【0165】

実施例1－即時放出ビーズ

ビーズを酒石酸キサノメリン（表1）及び塩化トロスピウム（表2）について調製した。

【0166】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1: タルクを含まない酒石酸キサノメリン(66%)ビーズ

成分	% w/w(乾燥ベース)	g/バッチ
酒石酸キサノメリン	66	99
微結晶セルロース	34	51
精製水*	(30)	(45)
合計:	100	150

*乾燥中に除去された。

10

【0167】

【表 2】

表 2: タルクを含まない塩化トロスピウム(17.7%)ビーズ

成分	% w/w(乾燥ベース)	g/バッチ
塩化トロスピウム	17.7	17.7
微結晶セルロース	35	35
乳糖一水和物	47.3	47.3
精製水*	(45)	(45)
合計:	100	100

*乾燥中に除去された。

20

【0168】

457 μm 丸孔スクリーン、0.2 インチスペーサーを備えた Quadro Comil Model 197 を用いて 1625 rpm で粉末をスクリーニングし、Hobart 低剪断ミキサー／造粒機（モデル N-50）中で 60 rpm の固定速度で 2 分間混合した。ブレンド均一性は、その後の湿式造粒によって推進されるので、乾燥ブレンド工程は任意である。ビーズを、40 メッシュ（425 μm ）ふるいを通して手でスクリーニングした。

30

【0169】

湿潤は、Hobart で行った。水を、Cole-Parmer 蠕動ポンプを用いて添加した。水添加率（水の量／投与時間）は、プロセス変数である。

【0170】

湿潤塊を、LCI Multi Granulator MG-55 を使用して、30 rpm（シャフト速度）で、有孔スクリーン（ドーム構成）単軸押出機を通して押し出した。湿潤塊を湿潤後に直接押し出した。保持時間、シャフト速度、押出速度（負荷）は、プロセス変数であった。

40

【0171】

押出物を、2.0 mm の摩擦板を備えた LCI Marumerizer（スフェロナイザー）QJ-230T に入れた。押出物を異なる板速度で合計 4 分以下球状化した。球状化速度及び時間は、プロセス変数である。

【0172】

ビーズを、Aeromatic（商標）Strea-1 流動床を用いて、入口温度 60℃で、3% 以下の含水量が得られるまで乾燥させた。ビーズは 60℃で数分後に融解したので、ビーズは 30℃で乾燥した。

50

【0173】

含水量は、Mettler Toledoハロゲン水分分析器、HR83型を使用して、乾燥減量（LOD）によって重量測定的に評価した。重量損失率が60秒以内に0.0%以下に低下するまで、ビーズを105℃で加熱した。

【0174】

【表3】

表3: 押出/球状化プロセスパラメーター

パラメーター	酒石酸キサノメリン	塩化トロスピウム
	(66% w/w)	(17.7% w/w)
湿潤塊化		
粉末(g)	150	100
水(g)	45	45
%(w/w)乾燥ベース	30	45
投与時間(分)	3	3
総塊化時間(分)	3.5	3.5
液体速度(g/分)	15	17
押出		
保持時間(分)	0	0
金型穴寸法(mm)	0.8	0.8
シャフト速度(rpm)	30	30
負荷(Ap)	2.3	2.2-2.4
球状化		
板速度(rpm)	900/1500	900
球状化時間(分)	1/1	2
乾燥		
入口温度(℃)	60	60
出口温度(℃)	NMT 53	NMT 53
乾燥時間(分)	75	30
LOD(%)	3.5	2.5

【0175】

実施例2 – 即時放出ビーズ製剤のスケールアップ

実施例1のビーズを、タルクを含み及び含まずにスケールアップした（表4～7）。押出／球状化プロセスパラメーターを表8に示す。

【0176】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4: タルクを含まない酒石酸キサノメリン(66%)ビーズ

成分	% w/w(乾燥ベース)	g/バッチ
酒石酸キサノメリン	66	660
微結晶セルロース	34	340
精製水*	(24)	(240)
合計:	100	1000

*乾燥中に除去された。

10

【0177】

【表 5】

表 5: タルクを含む酒石酸キサノメリン(66%)ビーズ

成分	目的	% w/w(乾燥ベース)	g/バッチ
酒石酸キサノメリン	活性	66.0	3,465.0
微結晶セルロース (USP、Ph. Eur.)	結合剤、 崩壊剤	33.5	1758.75
精製水*(USP)	造粒液	(30.0)	(1575.0)
タルク(USP、Ph. Eur.)	流動化剤	0.5	26.25
合計		100.0	5,250.0

20

略語: Ph.Eur=欧州薬局方(European Pharmacopeia)、USP=米国薬局方(United States Pharmacopeia)

* - プロセス中に蒸発したため、総重量に含まれない

30

【0178】

【表 6】

表 6: タルクを含まない塩化トロスピウム(17.7%)ビーズ

成分	% w/w(乾燥ベース)	g/バッチ
塩化トロスピウム	17.7	88.7
微結晶セルロース	35	175.0
乳糖一水和物	47.3	236.3
精製水*	(59)	(295)
合計:	100	500

*乾燥中に除去された。

40

【0179】

50

【表 7】

表 7: タルクを含む塩化トロスピウム(17.7%)ビーズ

成分	目的	% w/w(乾燥ベース)	g/バッチ
塩化トロスピウム(USP)	活性物質	17.7	593.6
微結晶セルロース (USP、Ph. Eur.)	結合剤、 崩壊剤	46.8	1567.15
乳糖一水和物(NF)	充填剤	35.0	1,172.5
精製水*(USP)	造粒液	(47.0)	(1574.5)
タルク(USP、Ph. Eur.)	流動化剤	0.5	16.75
合計		100	3,350.0

略語: NF=国民医薬品集(National Formulary)、Ph.Eur=欧州薬局方(European Pharmacopeia)、
USP=米国薬局方(United States Pharmacopeia)。* - プロセス中に蒸発

【 0 1 8 0 】

【表 8】

表 8: 押出/球状化プロセスパラメーター

パラメーター	酒石酸キサノメリン	塩化トロスピウム
	(66% w/w)	(17.7% w/w)
湿潤塊化		
粉末(g)	1000	500
水(g)	240	295
%(w/w)乾燥ベース	24	59
投与時間(分)	3	4
総塊化時間(分)	3.5	4.5
液体速度(g/分)	80	82
押出		
保持時間(分)	0	0
金型穴寸法(mm)	0.8	0.8
シャフト速度(rpm)	30	30
負荷(Ap)	2.2-2.3	2.4-2.5
球状化		
板回転数(rpm)	900	900
球状化時間(分)	0.5	1
乾燥		
入口温度(°C)	60	60
出口温度(°C)	NMT 50	NMT 49
乾燥時間(分)	50	40
LOD(%)	2.3	2.4

【0181】

実施例 3 – カプセル安定性及び溶解試験

ビーズを秤量し、HPMCカプセルに手動で充填することによってカプセルを製造した。表 9 に示すように、タルク (0.5%) と予め混合したビーズをカプセルに個々に／次々に充填した Accofil (商標) カプセル充填機を用いて、ビーズを手動でカプセル化した。

【0182】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9: キサノメリン/塩化トロスピウムカプセルの組成。成分をカプセル当たりのミリグラムで列挙する。

成分	機能	25mg / 10mg	50mg / 10mg	50mg / 20mg	75mg / 10mg	75mg / 20mg
キサノメリン薬物ビーズ	活性成分	58.1	116.1	116.1	174.2	174.2
酒石酸キサノメリン [総重量(遊離塩基)]	原薬	38.3 (25.0)	76.6 (50.0)	76.6 (50.0)	115.0 (75.0)	115.0 (75.0)
微結晶セルロース (USP、Ph. Eur.)	結合剤、崩壊剤	19.5	38.9	38.9	58.4	58.4
タルク(USP、Ph. Eur.)	流動化剤	0.3	0.6	0.6	0.9	0.9
トロスピウム薬物ビーズ	活性成分	56.5	56.5	113.0	56.5	113.0
塩化トロスピウム(USP)	原薬	10	10	20	10	20
微結晶セルロース (USP、Ph. Eur.)	結合剤、崩壊剤	26.4	26.4	52.9	26.4	52.9
乳糖一水和物、NF	充填剤	19.8	19.8	39.6	19.8	39.6
タルク(USP、Ph. Eur.)	流動化剤	0.3	0.3	0.6	0.3	0.6
HPMC カプセルシェル	カプセル	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6
ヒドロキシプロピルメチル セルロース(USP、Ph. Eur.)	構造	93.7	93.7	93.7	93.7	93.7
二酸化チタン (USP、Ph. Eur.)	着色剤	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
合計		210.2	268.2	324.7	326.3	382.8

【0183】

乾燥後、ビーズを、16メッシュ(1.18mm)及び40メッシュ(0.425mm)スクリーンを通して5分間振盪することによってスクリーニングした。ふるい1.18mm〜0.425mmのサイズのビーズを、さらなる分析のために保持した。

【0184】

ビーズの形態及び表面特性を、後方散乱電子検出器(BES)を備えたJSM-6010LV InTouchScope(商標)(JEOL Ltd、Tokyo、JP)顕微鏡を用いて走査型電子顕微鏡法(SEM)によって調べた。サンプルを、両面炭素導電性テープを用いて金属スタブ上に置いた。画像は、低真空(60Pa)及び倍率30×の下で、20kVの加速電圧で得られた。

【0185】

嵩密度及びタップ密度は、タップ密度テスター(JV 1000、Copley Scientific)を使用してUSP<616>法を用いて2回測定した。嵩密度は、メスシリンダー中の既知質量の粉末サンプルの体積から測定した。タップ密度は、容積がそれ以上変化しないまで、計量シリンダーを機械的にタップして測定した。

【0186】

粉体流動特性は、Carrの圧縮率指数とHausner比を用いて評価し、これらの両方は嵩密度とタップ密度の測定値を用いて導出した。Carrの圧縮率指数（CI）は、嵩密度とタップ密度のデータを用いて、圧縮率指数＝（タップ密度－嵩密度）／タップ密度×100％の式に適合させた際に計算した。Hausner比（H）は、嵩密度に対するタップ密度の比として計算した。カプセルを、外観、アッセイ、関連物質、含水量、及び溶解について分析した。図1は、キサノメリン／トロスピウムカプセルの安定性スケジュール及びプロトコルを示す。

【0187】

ビーズは、さらに、0.6mm～0.85mmのサイズであった。いくつかのビーズは、類似の形態学的特性を示した。いくつかの他のビーズにおける修飾は、ビーズの密度を減少させ、粗い表面及び球形度の損失をもたらした。30×の倍率での酒石酸キサノメリン66％ビーズ（図2）塩化トロスピウム17.7％ビーズ（図3）の走査型電子顕微鏡（SEM）画像は、ビーズが0.6mm～0.85mmのサイズであることを示した。これらのビーズをキサノメリン／トロスピウムカプセルに用いた。ビーズの粒子サイズ分布（PSD）を機械的ふるい分けによって測定した。表10に示すように、両方のAPIについてのほとんどのビーズは、0.425～1.18mmのサイズであった。

【0188】

【表10】

表 10: ビーズの機械的ふるい分けによる粒子サイズ分布

ふるい番号(開口径)	% 保持	
	66%酒石酸キサノメリン	17.7%塩化トロスピウム
16 メッシュ(1.18mm)	8.1	0.4
40 メッシュ(0.425mm)	90.6	97.3
受器	1.3	2.3
合計:	100	100

【0189】

表11は、0.425mmと1.18mmのふるいの間で収集されたビーズの密度及び流動特性を示す。酒石酸キサノメリン及び塩化トロスピウムIRビーズは、異なる密度及び流動特性を示し、これらはビーズ系を混合する際に重要であり得る。

【0190】

【表 1 1】

表 11: 0.425~1.18mm ビーズの密度及び流動特性

サンプル ID	嵩密度 (g/cm ³)	タップ密度 (g/cm ³)	Carr指数 (%)	Hausner 比
酒石酸キサノメリン(66%) ビーズ-実施例 1	0.59/0.58	0.63/0.62	7/7	1.08/1.08
酒石酸キサノメリン(66%) ビーズ-スケールアップ	0.54/0.54	0.58/0.57	6/6	1.07/1.07
塩化トロスピウム(17.7%) ビーズ-実施例 1	0.81/0.80	0.83/0.83	2/3	1.02/1.04
塩化トロスピウム(17.7%) ビーズ-スケールアップ	0.78/0.79	0.81/0.82	3/3	1.03/1.03

10

【0 1 9 1】

表 1 2 の分析は、アッセイ及び関連物質についての好ましい結果、並びに 5 0 m g のキサノメリン及び 2 0 m g の塩化トロスピウムカプセルについての含水量を示す。表 1 3 のデータは、これらの属性が保存安定性試験中に保持されたことを示す。5 0 m g のキサノメリン及び 1 0 m g の塩化トロスピウムカプセルについての同様のデータが、表 1 4 に提供される。これら 2 つの剤形についての溶解データを、表 1 5 及び表 1 6 に提供する。キサノメリン／塩化トロスピウム製剤の安定性を示す他の表を図 6 ～ 4 1 に示す。

20

【0 1 9 2】

【表 1 2】

表 12: 分析結果

製剤	カプセル中の塩化トロスピウム/ 酒石酸キサノメリンビーズ	カプセル中の塩化トロスピウム/ 酒石酸キサノメリンビーズ
用量強度	20mg 塩化トロスピウム塩 50 mg キサノメリン遊離塩基	10 mg 塩化トロスピウム塩 50 mg キサノメリン遊離塩基
説明	白色不透明のカプセル	白色不透明のカプセル
アッセイ (%LC)	塩化トロスピウム 98.9% (n=2:99.2, 98.5)	塩化トロスピウム 97.1% (n=2:97.1, 97.1)
	キサノメリン遊離塩基 99.4% (n=2:100.1, 98.8)	キサノメリン遊離塩基 100.6% (n=2:100.3, 101.0)
関連物質 (%LC)	0.1%LC 以上の不純物なし	0.1%LC 以上の不純物なし
水分(KF) (% w/w)	2.4%	2.2%

30

40

【0 1 9 3】

50

【表 13】

表 13: KarXT 50/20 の安定性

説明	T=0	白色不透明のカプセル
	T=1m, 40°C/75%RH	初期からの変化なし
	T=2m, 40°C/75%RH	初期からの変化なし
	T=3m, 25°C/60%RH	初期からの変化なし
	T=3m, 40°C/75%RH	初期からの変化なし
	T=6m, 40°C/75%RH	初期からの変化なし
アッセイ(%LC)	T=0	塩化トロスピウム: 98.9(99.2, 98.5) キサノメリン遊離塩基: 99.4(100.1, 98.8)
	T=1m 40 °C/75%RH	塩化トロスピウム 100.4 (97.8, 103.1) キサノメリン遊離塩基: 101.7(101.6, 101.8)
	T=2m 40 °C/75%RH	塩化トロスピウム: 98.2(98.7, 97.7) キサノメリン遊離塩基: 99.3(100.3, 98.3)
	T=3m 25 °C/60%RH	塩化トロスピウム: 99.1(99.7, 98.4) キサノメリン遊離塩基: 102.0(103.7, 100.3)
	T=3m 40 °C/75%RH	塩化トロスピウム: 98.4(98.5, 98.3) キサノメリン遊離塩基: 99.9(99.8, 100.0)
	T=6m 40 °C/75%RH	塩化トロスピウム: 96.0(95.6, 96.4) キサノメリン遊離塩基: 97.8(97.6, 98.1)
関連物質 (%LC)	T=0	0.1%LC 以上の不純物なし
	T=1m, 40 °C/75%RH	0.1%LC 以上の不純物なし
	T=2m, 40 °C/75%RH	0.14%
	T=3m, 25 °C/60%RH	0.1%LC 以上の不純物なし
	T=3m, 40 °C/75%RH	0.14%
	T=6m, 40 °C/75%RH	0.2%
水分(KF) (% w/w) USP<921> 方法 1a	T=0	2.4%
	T=1m, 40 °C/75%RH	3.0%
	T=2m, 40 °C/75%RH	3.3%
	T=3m, 25 °C/60%RH	2.7%
	T=3m, 40 °C/75%RH	2.6%
	T=6m, 40 °C/75%RH	3.4%

【0194】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 14: KarXT 50/20 の溶解

溶解 900 mL 0.1N HCl パドル@ 50rpm、 45 分後のランプ @ 200rpm (n=3)	T=0	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	% LC	範囲	% LC	範囲
		10	77	90,88,52	76	93,87,47
		20	99	101,99,97	98	98,97,98
		30	100	101,99,99	98	99,97,99
		45	100	101,100,99	98	98,97,99
		60(ランプ)	100	101,99,99	98	98,97,99
	T=1m 40°C/ 75%RH	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	% LC	範囲	% LC	範囲
		10	81	78, 78, 85	81	77, 86, 80
		20	100	102, 95, 102	97	99, 98, 93
		30	101	102, 97, 103	97	99, 99, 94
		45	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93
		60(ランプ)	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93
	T=2m 40°C/ 75%RH	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	% LC	範囲	% LC	範囲
		10	68	83, 74, 48	76	92, 82, 55
		20	95	98, 93, 94	98	101, 98, 96
		30	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
		45	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
	T=3m 25°C/ 60%RH	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	% LC	範囲	% LC	範囲
		10	78	84, 80, 69	87	94, 93, 75
		20	96	99, 96, 91	101	104, 103, 97
		30	97	99, 97, 95	102	104, 104, 99
		45	97	99, 97, 96	103	104, 104, 101

【 0 1 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

	T=3m 40°C/ 75%RH	活性	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲
		10	84	90, 84, 78	90	95, 89, 87
		20	97	98, 98, 96	99	99, 98, 99
		30	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100
		45	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100
	T=6m 40°C/ 75%RH	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲
		10	72	85, 53, 78	79	92, 58, 86
		20	96	98, 92, 98	98	99, 94, 100
		30	98	99, 95, 99	99	99, 97, 101
		45	99	100, 96, 99	100	100, 98, 101

10

20

【 0 1 9 6】

30

40

50

【表 16】

表 15: KarXT 50/10 のアッセイ及び関連物質

説明	T=0	白色不透明のカプセル
	T=1m, 40°C/75%RH	初期からの変化なし
	T=2m, 40°C/75%RH	初期からの変化なし
	T=3m, 25°C/60%RH	初期からの変化なし
	T=3m, 40°C/75%RH	初期からの変化なし
アッセイ (%LC)	T=0	塩化トロスピウム:97.1(97.1, 97.1) キサノメリン遊離塩基:100.6(100.3, 101.0)
	T=1m 40°C/75%RH	塩化トロスピウム:98.5(98.2, 98.9) キサノメリン遊離塩基:102.7(104.4, 101.1)
	T=2m 40°C/75%RH	塩化トロスピウム:96.7(95.7, 97.6) キサノメリン遊離塩基:98.8(99.3, 98.3)
	T=3m 25°C/60%RH	塩化トロスピウム:98.5(96.5, 100.5) キサノメリン遊離塩基:99.2(98.2, 100.1)
	T=3m 40°C/75%RH	塩化トロスピウム:98.1(97.6, 98.6) キサノメリン遊離塩基:99.4(99.0, 99.8)
関連物質 (%LC)	T=0	0.1%LC 以上の不純物なし
	T=1m, 40°C/75%RH	0.1%LC 以上の不純物なし
	T=2m, 40°C/75%RH	0.14%
	T=3m, 25°C/60%RH	0.1%LC 以上の不純物なし
	T=3m, 40°C/75%RH	0.14%
水分(KF) (% w/w) USP<921> 方法 Ia	T=0	2.2%(n=2:2.4, 2.1)
	T=1m, 40°C/75%RH	2.1%(n=2:2.4, 1.9)
	T=2m, 40°C/75%RH	2.2%(n=3:1.8, 2.4, 2.4)
	T=3m, 25°C/60%RH	2.1%(n=3:1.9, 2.4, 2.1)
	T=3m, 40°C/75%RH	2.5%(n=3:2.3, 2.6, 2.4)

【0197】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 16: KarXT 50/10 の溶解

用量強度		10mg 塩化トロスピウム 50mg キサノメリン遊離塩基				
溶解 900ml 0.1N HCl パドル@ 50rpm 45 分後の ランプ@ 200rpm (n=3)	T=0	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲
		10	84	85, 86, 82	89	88, 90, 88
		20	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		30	96	97, 97, 94	97	96, 97, 98
		45	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		60(ランプ)	96	97, 97, 94	97	96, 96, 98
	T=1m 40°C/ 75%RH	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲
		10	88	83, 91, 89	88	87, 92, 85
		20	101	100,101,101	95	96, 97, 94
		30	101	101,101,101	96	97, 97, 94
		45	101	102,101,101	96	97, 97, 94
		60(ランプ)	101	102,101,102	96	97, 97, 94
	T=2m 40°C/ 75%RH	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲
		10	88	89, 91, 83	93	94, 91, 93
		20	98	97, 102, 96	99	99, 98, 101
		30	99	98, 103, 97	99	99, 98, 101
		45	99	97, 103, 96	99	99, 98, 101

【0198】

10

20

30

40

50

【表 18】

	T=3m 25°C/ 60%RH	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	% LC	範囲	% LC	範囲
		10	88	79, 91, 94	93	86, 94, 99
		20	99	95, 99, 102	98	95, 97, 102
		30	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102
		45	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102
	T=3m 40°C/7 5%RH	活性物質	塩化トロスピウム		キサノメリン遊離塩基	
		時間(分)	% LC	範囲	% LC	範囲
		10	90	89, 90, 91	92	90, 95, 90
		20	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94
		30	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94
		45	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94

10

20

【0199】

その後の試験は、ハードシェルカプセル中のKarXT 50/10、50/20、及び75/20が少なくとも12ヶ月間、25°C/60%RHで安定であることを示した。入手可能なデータに基づき、25°C/60%RHで15ヶ月の有効期間を提案する。

【0200】

溶解結果は、2つの化合物が急速に放出することを示し、これは、それらのバイオアベイラビリティを増加させることができ、2つのビーズ製剤間の組成の実質的な差異にもかかわらず、同等の速度で放出することも示す。キサノメリン及び塩化トロスピウムの両方は、低いバイオアベイラビリティを有し、急速な放出は、全身循環への吸収を制限する圧倒的な可飽和プロセスによって、バイオアベイラビリティを増加し得る。

30

【0201】

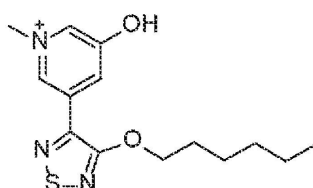
組み合わせ医薬品の安定性試験中に、約1.09の相対保持時間を有する未知のキサノメリン不純物が観察された。不純物は、試験中、50mgキサノメリン/10mg塩化トロスピウム医薬品については3ヶ月の時点で、他の3つの組み合わせ医薬品については最初の時点で観察され、これらの両方は同時に生じた。不純物ピークは、時間と共に、及び保存温度の上昇と共に増加した。不純物は、本研究の前には観察されなかった。

【0202】

予備研究は、RRT 1.09不純物が3-[(4-ヘキシルオキシ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-5-ヒドロキシル-1-メチルピリジン-1-イウム(C₁₄H₂₀N₃O₂S⁺、MW=294.1271Da)であることを示唆している：

40

【化1】



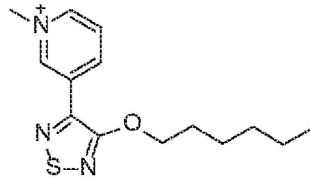
【0203】

RRT 1.09不純物は、化合物V(C₁₄H₂₀N₃O₂S⁺、MW=278.132

50

2 D a) のヒドロキシル化型であり、これは負の変異ポテンシャルを有する、キサノメリンの合成における最後から 2 番目の中間体である。

【化 2】



10

【0204】

不純物の存在を減少させるために、医薬品の保存温度を低下させた。包装中の上部空間の酸素を最小限にするために、ボトルをアルゴンで洗い流した。特定の実施形態では、キサノメリンビーズ製剤は、0.5 重量%のアスコルビン酸又は 0.05 重量%の BHT 等の抗酸化剤と共に処方された。

【0205】

実施例 4 - キサノメリンと塩化トロスピウムとの組み合わせの KAR-001 第 I 相試験
健常志願者において、塩化トロスピウムと共に投与したキサノメリンと比較して、キサノメリン単独投与による第 I 相二重盲検無作為化反復投与パイロット試験を実施した。この試験の主な目的は、(1) 塩化トロスピウム 40 mg と共にキサノメリン 225 mg を毎日、7 日間投与した場合と、キサノメリン 225 mg を毎日、単独で 7 日間投与した場合の安全性及び耐容性を評価すること、(2) キサノメリン 225 mg を毎日、単独で 7 日間投与した場合と比較して、キサノメリン 225 mg を毎日 (75 mg TID)、7 日間に加えてトロスピウム 40 mg を毎日 (20 mg BID) を追加することにより、末梢性コリン作動性副作用 (悪心、下痢、嘔吐、発汗、唾液分泌過多) が有意に減少するかどうかを判定することであった。表 17 は、この試験のパラメーターを列挙する。

20

【0206】

30

40

50

【表 19】

表 17: KAR-001 試験のパラメーター

サンプルサイズ:	N=70 対象
試験集団:	健常志願者;18~60 歳
試験期間:	処置: 9 日間; プラセボ又はトロスピウム 40mg/日のいずれかの 2 日間の導入期間、その後 7 日間の能動的処置 経過観察: 退院後 14 日間
試験生成物、用量 及び投与モード:	キサノメリン、75mg カプセル、TID、225mg 総 1 日用量、 塩化トロスピウム、20mg 錠、オーバーカプセル化、40mg 総 1 日用量、BID。 マッチングプラセボ。
試験設計	本試験は、健常志願者に実施された入院患者試験であった。 試験-21~-7 日目に、健常志願者がインフォームドコンセントの受領及び署名のために来院し、スクリーニング手順を受けた。 ベースラインの安全性評価及び本試験への登録のため、試験 0 日目に患者をクリニックに入院させた。 試験 1 日目の朝、対象は、治験薬の投与を開始した。キサノメリンのみの群に無作為化された対象は、最初の 2 日間プラセボを受け、3 日目に TID キサノメリン処置を開始した。キサノメリン+トロスピウム群に無作為化された対象は、最初の2日間はBID塩化トロスピウムを受け、次いで3日目からTIDキサノメリン+BIDトロスピウムを受けた。盲検性を維持するために、マッチングプラセボを投与した。患者は、処置の全期間(9日間)、クリニック内で観察下に置かれた。
主な組み入れ 基準:	18~60 歳 女性対象は、閉経後(投与の少なくとも 2 年前)であるか、又はスクリーニングから試験の完了後 14 日まで、許容可能な形態の避妊を使用することに同意しなければならなかった。経口避妊薬を服用している場合、12 カ月以上にわたって安定した用量を服用しなければならなかった。 良好な全身状態 インフォームドコンセントを与え、口頭での指示を理解する能力。 入院施設で 10 日間過ごす意志。

【0207】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

主な除外基準:	臨床的に重大な心血管疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、胃腸疾患、内分泌疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、腫瘍疾患、若しくは精神疾患、又は治験責任医師の意見により、対象の安全性若しくは試験結果の妥当性が危うくなるその他の疾患の病歴若しくは存在。(5年が経過して消失した癌の病歴がある対象は、組み入れ可能とした。)	10
	肥満度指数<18 又は>40kg/m ²	
	尿閉、胃貯留、又は狭隅角緑内障の病歴又はそのリスクが高い。	
	過去 24 ヶ月以内のアルコール又は薬物乱用の病歴、又は尿毒性スクリーニングで測定した現在の乱用。	
	スクリーニング時の理学的検査、病歴、ECG、又は臨床検査結果での臨床的に有意な異常所見。	20
	治験薬の初回投与前 90 日以内に別の臨床試験に参加していた。	
	治験薬又は上記に特に記したものを以外に処方薬を服用する必要がある場合。	
	ビタミン、ハーブ、サプリメント、又は市販薬の使用は、登録後 1 週間以内、及び治験期間中は除外される。具体的には、対象は試験の1週間前及び試験の間にBenadryl®を服用することを許可されなかった。過去30日以内のタバコ製品の使用。	
	HIV 1 及び/若しくは 2、又は A、B 若しくは C 型肝炎に対する以前の陽性検査、又はスクリーニング時に得られた陽性検査。	30
選択したエンドポイント:	処置下で発現した徴候及び症状(有害事象発現率)。	
	コリン作動性処置により発現した徴候及び症状(唾液分泌、発汗、悪心、嘔吐、下痢)(コリン作動性有害事象発現率)。これらの有害事象は、過去のキサノメリン試験で高率に認められ、対象の中止の要因であった。	

【 0 2 0 8】

7 0 人の全試験対象が無作為化され、このうち 6 8 人の試験対象が、キサノメリン投与の初日である 3 日目に少なくとも 1 回の評価を受けた。試験対象の人口統計を表 1 8 に示す。

【 0 2 0 9】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 18: KAR-001 試験対象の人口統計

特徴	キサノメリン単独 (N=33)	キサノメリン+トロスピウム (N=35)
年齢(年齢;平均[SD])	34.8[8.8]	40.9[12.3]
性別(M/F;[%])	21/12	27/8
	64%/36%	77%/23%
人種(白色/	9/24	13/21
非白色;[%])	27%/70%	37%/60%
体重(kg;平均[SD])	88[17]	88[16]
BMI(kg/m ² ; 平均[SD])	29.1[5.0]	28.8[5.0]

10

【0 2 1 0】

キサノメリンによる最も一般的な有害事象は、悪心、嘔吐、下痢、過剰な発汗、及び唾液分泌過多のいわゆるコリン作動性有害事象である。この試験では、塩化トロスピウムとキサノメリンの同時投与は、プラセボと同時投与したキサノメリンと比較して、コリン作動性有害事象の発生率の統計的に有意な ($p = 0.016$) 43%の低下をもたらした。試験のキサノメリン+プラセボ群では、63%の対象が少なくとも1件のコリン作動性有害事象を報告したのに対し、試験のキサノメリン+塩化トロスピウム群では、そのような事象を報告した対象は、わずか34%であった。

20

【0 2 1 1】

さらに、本試験では、各種類の個々のコリン作動性有害事象も、キサノメリン+プラセボを投与した対象における発生率と比較して、キサノメリン+塩化トロスピウムを投与した対象において発生率が減少した。発汗の発生率の低下は、それ自体で統計的に有意であり、キサノメリン+塩化トロスピウム群で20.0%であり、キサノメリン+プラセボ群の48.5%から低下し、これは59%の低下であった ($p = 0.013$)。

30

【0 2 1 2】

本試験のキサノメリン+塩化トロスピウム群における全体的なコリン作動性有害事象の発生率は、プラセボ+プラセボの対象について2日間の導入期間に報告された発生率32%と非常に類似していた。これら2つのデータポイントは、試験の異なる期間中には発生しなかったが、コリン作動性有害事象の発生率がプラセボと同等であったという事実は、塩化トロスピウムによる有害事象の43%の減少が本試験で可能な最大減少量に近かった可能性を示唆している。

【0 2 1 3】

表19は、本試験の評価可能集団におけるコリン作動性有害事象の発生率及び数を以下のように示し、全てのp値は、フィッシャーの直接確率検定に基づく*を付けたものを除いて、カイ二乗検定に基づく。

40

【0 2 1 4】

50

【表 2 2】

表 19: コリン作動性有害事象

	キサノメリン+ プラセボ(n=34)	キサノメリン+トロスピウム (n=35)		
カテゴリー	(n [%][事象数])	(n [%][事象数])	差分の P 値	%減少
任意	21(63.6%)64	12(34.3%)33	0.0155	46%
TEAE				
悪心	8(24.2%)11	6(17.1%)8	0.4693	29%
嘔吐	5(15.2%)5	2(5.7%)2	0.2522*	62%
下痢	7(21.2%)8	2(5.7%)4	0.0794*	73%
発汗	16(48.5%)24	7(20.0%)8	0.0131	59%
唾液分泌	12(36.4%)16	9(25.7%)11	0.342	39%

【 0 2 1 5】

塩化トロスピウムの添加がキサノメリンの耐容性を増加させるか否かを評価することに加えて、本試験は、キサノメリン+塩化トロスピウムの全体的な安全性及び耐容性についてのデータも提供した。表 2 0 は、全体的に組み合わせの耐容性が良好で、重度の有害事象はなく、重篤な有害事象もなく、ほとんどの有害事象が軽度であったことを示している。

【 0 2 1 6】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 20: 耐容性

	キサノメリン+プラセボ	キサノメリン+トロスピウム
カテゴリー(n(%)事象数)	(N=33)	(N=35)
TEAE を有する対象	27(81.8)108	23(65.7)73
TEAE の最大重症度		
軽度	22(66.7)(66.7)N/A	20(57.1)(57.1)N/A
中等度	5(15.2)(15.2)N/A	3(8.6)(8.6)N/A
重度	0(0.0)	0(0.0)
臨床的に有意な TEAE	5(15.2)5	3(8.6)6
治験薬関連の TEAE	23(69.7)92	18(51.4)57
治験薬関連の TEAE の最大重症度		
軽度	19(57/6)(57/6)N/A	15(42.9)(42.9)N/A
中等度	4(12.1)(12.1)N/A	3(8.6)(8.6)N/A
重度	0(0.0)(0.0)N/A	0(0.0)(0.0)N/A
任意の SAE	0(0.0)	0(0.0)
中止(D/C)に至った AE	2(6.1)2	1(2.9)1
D/C に至った治験薬関連の AE	1(3.0)1	0(0.0)

【0 2 1 7】

本試験で見出された耐容性プロファイルにより、キサノメリンと塩化トロスピウムの組み合わせの今後の試験を進めることが可能となった。

【0 2 1 8】

実施例 5 – K a r X T、キサノメリン+トロスピウム組み合わせ製剤の K A R – 0 0 3 第 I 相試験

この試験は、18～60歳の健常志願者における K a r X T の安全性及び耐容性を評価するための第 1 相無作為化、反復投与、適応デザイン、入院患者試験であった。対象は、インフォームドコンセントに署名し、－21日目～－1日目にスクリーニング評価を受けた。全てのスクリーニング評価を首尾よく完了した時点で、対象は、ベースラインの安全性評価及び本試験への登録のために 0 日目に試験クリニックに戻り、各コホートで 3：1 の割合で、2つの処置群：K a r X T 又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けられた。対象は、4コホートのうち 1コホート（コホート 1、2、3、又は 4）に割り付けられた。

【0 2 1 9】

治験薬は、1日目～7日目に B I D 投与された。全てのコホートで、キサノメリンとトロスピウムの両方の組み合わせ投与製剤を使用した。全てのコホートは、K a r X T 50 / 20 B I D（能動的処置に無作為化された対象の場合）の 2 日間の導入から開始し、2 日間の導入期間の後、盲検化されていない薬剤師は、対象の無作為化割付けに従って、特定のコホート用量を 5 日間、処置の合計 7 日間、各対象に治験薬を分配した。盲検性を維持するため、試験期間を通じてマッチングプラセボを投与した。コホート 2～4 についてセンチネル群を試験に導入し、データ安全性評価グループ（D S E G）により安全性及び耐容性をモニタリングし、その結果、提案されたコホートの約 30%が、残りのコホートが投与される前に処置され、安全性について評価された。対象及び試験クリニックスタ

ップは、処置について盲検化を行った。用量選択委員会（DSC）は、後続の処置群のための投与を決定するために盲検化されなかった。

【0220】

キサノメリン及びトロスピウムのPK評価のための連続血液サンプルを1、3、7日目に採取した。キサノメリン及びトロスピウムのトラフ濃度のモニタリングと臨床検査評価のために、ルーチンの間隔でより多くの血液をサンプリングした。1日目に、唾液量を2回収集した。1日目に、投与前に唾液量を測定し、次いで1日目～7日目に毎日（午後）、日内変動を避けるためにほぼ同じ時刻に唾液量を測定した。その他の評価には、瞳孔サイズの測定及びBristol便スケールの評価が含まれた。対象は、処置期間全体（7日間）にわたり試験クリニックに留まった。8日目の安全性評価後、対象は試験クリニックを退院し、最終的な安全性評価のために治験薬投与から約14日後に再来院するよう依頼された。

10

【0221】

試験中、各コホートにおけるKarXT 50/20 BID（能動的な処置に無作為化された対象の場合）の2日間の導入後、対象は以下のように投与された：

- ・コホート1では、対象は、KarXT 100/20 BID（200mgキサノメリン＋40mgトロスピウムの総1日用量（TDD））又はプラセボの投与を3日目～7日目まで完了した。

- ・コホート2では、センチネル群（グループ2a）は、4日目の朝の投与後に投与を中止した。コホート2の対象の投与量は、KarXT 150/20 BID（300mgキサノメリン＋40mgトロスピウムのTDD）又はプラセボであった。コホート2の投与は中止された（観察された耐容性の懸念に基づくDSEGの決定）。本試験は、DSCが、コホート2のKarXT 150/20 BIDのさらなる投与が、臨床集団に対してこの用量の組み合わせをさらに開発する根拠となるほど十分に耐容性があるとは考えにくいと判断したため、コホート3のセンチネル群（グループ3a）の投与に進んだ。

20

- ・コホート3では、センチネル群（グループ3a）がKarXT 150/40 BID（300mgキサノメリン＋80mgトロスピウムのTDD）又はプラセボの投与を3日目～7日目まで完了した。コホート3の第2群（グループ3b）は、5日目の朝の投与後に投与を中止した。

- ・コホート4では、センチネル群（グループ4a）、第2群（グループ4b）及び残りの群（グループ4c）は、KarXT 125/40 BID（250mgキサノメリン＋80mgトロスピウムのTDD）又はプラセボの投与を3日目～7日目まで完了した。

30

【0222】

96人の対象が計画され、248人の対象がスクリーニングされ、69人の対象が無作為化され、51人の対象が試験を完了し、18人の対象が試験を中止した。集団は、18～40kg/m²の肥満度指数を有する、スクリーニング時に18～60歳の男性及び女性の健康な対象を含んでいた。対象は、スクリーニング前の6ヶ月以内に過敏性腸症候群又は処置を必要とする重篤な便秘の病歴を有する場合、除外された。また、治験責任医師の意見で、対象の安全性又は試験の妥当性を危うくするのであろう精神疾患又は神経疾患を含む何らかの疾患又は状態の病歴又は存在を有する場合も、対象を試験から除外した。表21に、人口統計及びベースライン特性を処置群ごとに要約する。人口統計及びベースライン特性は、安全性集団とPK集団との間で一貫していた。

40

【0223】

【表 2 4】

表 21: 処置群ごとの人口統計及びベースライン特性の要約-安全性集団

特性カテゴリー/統計	コホート 1 KarXT 100/20 BID	コホート 2 KarXT 150/20 BID[1]	コホート 3 KarXT 150/40 BID[2]	コホート 4 KarXT 125/40 BID	プラセボ	合計
n	18	5	12	18	16	69
平均(SD)	42.0 (12.9)	39.0(8.80)	38.2(9.4)	39.8 (9.56)	37.9 (10.61)	39.6 (10.51)
性別-n(%)						
男性	11(61.1)	3(60.0)	5(41.7)	9(50.0)	13(81.3)	41(59.4)
女性	7(38.9)	2(40.0)	7(58.3)	9(50.0)	3(18.8)	28(40.6)
人種-n(%)						
白人	8(44.4)	1(20.0)	7(58.3)	6(33.3)	4(25.0)	26(37.7)
黒人又はアフリカ系 アメリカ人	9(50.0)	4(80.0)	5(41.7)	12(66.7)	12(75.0)	42(60.9)
アジア人	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アメリカインディアン 又はアラスカ先住民	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ハワイ先住民又は 他の太平洋諸島系	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
その他	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)

【 0 2 2 4】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

民族性-n(%)						
ヒスパニック系又はラテン系	2(11.1)	1(20.0)	2(16.7)	2(11.1)	1(6.3)	8(11.6)
ヒスパニック系でもラテン系でもない	16(88.9)	4(80.0)	10(83.3)	16(88.9)	15(93.8)	61(88.4)
ベースライン体重(kg)						
平均(SD)	81.8 (15.0)	81.0 (12.1)	81.3 (13.6)	73.5 (8.9)	77.6 (10.3)	78.5 (12.2)
ベースライン身長(cm)						
平均(SD)	172.5 (9.5)	168.8 (5.8)	170.7 (10.1)	166.1 (6.8)	172.1 (8.8)	170.1 (8.8)
ベースライン肥満度指数(kg/m ²)						
平均(SD)	27.4 (3.8)	28.4 (3.8)	27.8 (3.7)	26.7 (3.2)	26.3 (3.7)	27.1 (3.6)
1. コホート 2 センチネル群(KarXT 150/20 BID に 5 人の対象が無作為化され、プラセボに 1 人の対象が無作為化された)は、4 日目の朝の投与後に中止された。 2. 試験中、コホート 3 グループ 3b(KarXT 150/40 BID に 8 人の対象が無作為化され、プラセボに 1 人の対象が無作為化された)は、5 日目の朝の投与後に中止された。						

【0 2 2 5】

キサノメリン及びトロスピウムの PK を評価するための連続血液サンプルを、1、3、7 日目の朝の投与前、及び朝の投与の 1、2、3、4、6、8、10、12 時間後に、各コホートの全対象から採取した。以下に列挙される PK パラメーターは、標準的な非コンパートメント方法によって、個々のキサノメリン及びトロスピウム濃度－時間プロファイルから計算された。用量正規化パラメーターを、 C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積 (AUC) 値について計算した。試験中、2、4、5 及び 6 日目の朝の投与前と 8 日目の退院前に、キサノメリン及びトロスピウムのトラフ濃度をモニタリングするための追加の血液サンプルを採取した。

【0 2 2 6】

安全性評価には、自発的に報告された有害事象、ECG、臨床検査評価、バイタルサイン、唾液量の評価、Bristol 便スケール、瞳孔サイズ、及び身体検査が含まれた。記述統計量 (n、平均、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値) は、処置群ごとの連続データを集計した。幾何平均 (GM)、幾何パーセント変動係数 (CV%)、四分位数、又はボックスプロットを作成した。正式な統計は行わなかったが、計数及び頻度によりカテゴリー測定値を表にした。

【0 2 2 7】

特に明記しない限り、処置群を以下のように要約した: KarXT 50/20 BID (有害事象及び 1 日目の PK 要約のみについて)、KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID、KarXT 150/20 BID、KarXT 150/40 BID、及びプラセボ (空の Vcaps (登録商標) Plus カプセル及び Capsugel (登録商標) ; 全てのコホートプラセボ群を合わせた)。安全性評価は、自

発的に報告された有害事象、ECG、臨床検査評価、及びバイタルサインに基づいていた。唾液量、Bristol便スケール、及び瞳孔サイズの探索的分析も行った。

【0228】

キサノメリンは、KAR-003製剤の経口投与後、全用量で全身循環に十分に吸収された。キサノメリンのピーク濃度は、全処置群及び試験日を通じて中央値2時間で観察された。

【0229】

キサノメリンの中央値 $t_{1/2}$ は、処置群間及び試験日を通じてほぼ同じであり、 $t_{1/2}$ は用量依存的ではないことが示された。中央値 $t_{1/2}$ は、3.4～5.8時間であった。

【0230】

GMキサノメリンの曝露は、3日目に、キサノメリンを20mgのトロスピウムと共に投与した場合は、100mgから150mgに、40mgのトロスピウムと共に投与した場合は、125mgから150mgに用量比例的に増加しなかった。KarXT 125/40と比較して、KarXT 150/40での処置後に、より低いキサノメリン曝露が観察された。150mgのキサノメリン用量を20及び40mgのトロスピウムと共に投与した場合、3日目のGMキサノメリン曝露(C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-12hr})は同様であった。7日目に、GMキサノメリンの曝露は、キサノメリンを40mgのトロスピウムと共に投与した場合、125mgから150mgへの用量比例的よりもわずかに増加した。

【0231】

KarXT 100/20 BID及びKarXT 125/40 BIDでの処置後、3日目～7日目までの血漿中のキサノメリンの蓄積は最小～無であったが、試験を完了した4人の対象のうち3人でKarXT 150/40 BIDの投与後に蓄積があった。KarXT 150/40 BID群の平均蓄積率は、RAUCで366.2%、 RC_{max} で445.4%であった。

【0232】

実施例6－KAR-001と比較したKAR-003のキサノメリン薬物動態

KAR-001(75mgキサノメリンTID±20mgトロスピウムBID)とKAR-003のKarXT 100/20 BID群との間のキサノメリンGM曝露を比較すると、KAR-001の対応する曝露(3日目及び9日目)よりもKAR-003(3日目及び7日目)の方が C_{max} 値及び AUC_{0-6hr} (KAR-003)又は AUC_{0-tau} (KAR-001)値が大きいことが示された。中央値 T_{max} は、両方の試験及び両方の日において2時間で観察された(KAR-001については3日目及び9日目、KAR-003については3日目及び7日目)。これらのデータは、KarXT製剤がキサノメリン曝露を増強することを示している。

【0233】

トロスピウムは、全ての用量でKarXT製剤の経口投与後に全身循環に吸収された。トロスピウムのピーク濃度は、全処置群及び試験日を通じて中央値1.0時間で観察された。

【0234】

トロスピウムの中央値 $t_{1/2}$ は、3日目の処置群間で同様であり、値は4.1～4.8時間の範囲であった。7日目に、中央値 $t_{1/2}$ 値は、KarXT 100/20 BID(4.9時間)及びKarXT 125/40 BID(4.5時間)処置について同様であったが、KarXT 150/40 BID群については、わずかに長かった(7.1時間)。

【0235】

GMトロスピウム曝露は、150mgキサノメリンと共に投与した場合、投与3日目に、20から40mgへの用量比例的よりもわずかに下回った。3日目のGMトロスピウム曝露(C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-12hr})は、150mg BIDのキサノメリンと比較して、20mg BID用量のトロスピウムを100mg BIDのキ

10

20

30

40

50

サノメリンと共に投与した場合に、より大きかった。3日目のGMトロスピウム曝露は、40mgのトロスピウムBIDを125mgのキサノメリンBIDと150mgのキサノメリンBIDと共に付与した場合、同程度であった。

【0236】

トロスピウムは、KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID及びKarXT 150/40 BIDの投与後、3日目～7日目まで血漿中に蓄積しなかった。トロスピウムは、KarXT 100/20 BID群では1日目～7日目まで血漿中に蓄積した。平均7日目/1日目蓄積率は、348.7% (RAUC) 及び379.9% (RCmax) であった。

【0237】

KAR-001とKAR-003のKarXT 100/20 BID群との間のトロスピウムGM曝露を比較すると、KAR-003のCmaxとAUC0-12hrは、両方の日に対応するKAR-001の曝露よりも大きかった (KAR-001については3日目及び9日目、KAR-003については3日目及び7日目)。トロスピウムの中央値Tmaxは、両方の試験及び両方の日において1.0時間で観察された。これらのデータは、KarXT製剤がトロスピウム曝露を増強することを示している。

【0238】

KAR-003の全コホートは、KarXTに無作為に割り付けられた対象について、KarXT 50/20 BIDの2日間の導入期間で開始した。図42は、平均 (±SD) キサノメリンPK濃度を示し、表22は、PK集団についての全コホートのKarXT 50/20 BID処置について、1日目のキサノメリンPKパラメーターを要約する。1日目のキサノメリンの初回投与の前に収集したサンプルは、測定可能なキサノメリン濃度を表示しなかった。キサノメリンの濃度は、1日目の朝の投与から12時間の全ての時点で定量可能 (>50pg/mL) であった。

【0239】

【表26】

表 22: KarXT 50/20 BID の1日目のキサノメリン PK パラメーター(全コホート)

特性	n	統計
C _{max} (pg/ml)	53	1972.3(131.8)
T _{max} (h)	53	2.0(1.0, 8.0)
t _{1/2} (h)	48	3.4(2.0, 4.6)
AUC _{0-last} (h*pg/mL)	53	10775.5(102.2)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	52	10810.3(103.5)
AUC _{0-inf} (h*pg/mL)	48	12836.1(97.7)

【0240】

図43は、PK集団の3日目の処置ごとの平均 (±SD) キサノメリンPK濃度を示し、表23は、これらのパラメーターを要約する。キサノメリンの濃度は、投与12時間後にキサノメリンの血漿中濃度が<50.0pg/mLであった1対象を除いて、全てのコホートについて、治験薬の3日目の朝の投与から12時間の全ての時点で定量可能であった。対象間変動性は、4つの処置群全体で、Tmaxでは23.7~58.2% (CV%)、Cmaxでは79.8~136.3% (幾何CV%)、t_{1/2}では21.6~26.3% (CV%)、及びAUC0-12hrでは77.1~96.1% (幾何CV%) であった。3日目のキサノメリンの中央値Tmaxは、KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID、KarXT 150/20 BID、及びKarXT 150/40 BID群で2時間であった。個々のTmax値は、4つの処置群全体で1

． 0 ～ 6 . 0 時間の範囲である。 $t_{1/2}$ は、消失相が十分に特徴づけられなかった以前の試験、 K A R - 0 0 1 とは対照的に、 5 3 対象中 5 1 対象で推定された。 3 日目のキサノメリンの中央値 $t_{1/2}$ は、 4 つの処置群間で数値的に類似していた。中央値 $t_{1/2}$ は、 3 . 4 ～ 4 . 3 時間であった。個々の $t_{1/2}$ 値は、 4 つの処置群全体で 2 . 4 ～ 8 . 6 時間の範囲であった。

【 0 2 4 1 】

【表 2 7】

表 23: 3 日目における処置ごとのキサノメリン PK パラメーター

	コホート 1 KarXT 100/20 BID		コホート 2 KarXT 150/20 BID		コホート 3 KarXT 150/40 BID		コホート 4 KarXT 125/40 BID	
統計	n	統計[2]	n	統計[2]	n	統計[2]	n	統計[2]
C_{max} (pg/mL)	18	7368.4 (106.2)	5	7270.0 (79.8)	12	7866.7 (136.3)	18	8098.8 (99.1)
$T_{max}(h)$	18	2.0(1.0, 3.0)	5	2.0(2.0, 4.0)	12	2.0(2.0, 6.0)	18	2.0(1.0, 6.0)
$t_{1/2}(h)$	17	3.9(3.0, 5.8)	5	3.4(2.4, 4.3)	12	3.6(2.6, 6.1)	17	4.3(3.1, 8.6)
AUC_{0-last} (h*pg/mL)	18	42003.4 (86.9)	5	48031.1 (92.0)	12	39092.3 (96.1)	18	43450. 2 (74.4)
AUC_{0-12hr} (h*pg/mL)	17	40912.1 (88.8)	5	48132.2 (92.0)	12	39403.3 (96.1)	17	43164. 7 (77.1)
用量正規化 $C_{max}(pg/mL/mg)$	18	73.7 (106.2)	5	48.5 (79.8)	12	52.4 (136.3)	18	64.8 (99.1)
用量正規化 AUC_{0-last} (h*pg/mL/mg)	18	420.0 (86.9)	5	320.2 (92.0)	12	260.6 (96.1)	18	347.6 (74.4)
用量正規化 AUC_{0-12hr} (h*pg/mL/mg)	17	409.1 (88.8)	5	320.9 (92.0)	12	262.7 (96.1)	17	345.3 (77.1)
幾何 CV% = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$ 、ここで SD は、対数変換されたデータの SD である。 1. コホート 2 センチネル群(KarXT 150/20 BID に 5 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が無作為化された)は、4 日目の朝の投与後に中止された。 2. 試験中、コホート 3 グループ 3b(KarXT 150/40 BID に 8 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が無作為化された)は、5 日目の朝の投与後に中止された。								

【 0 2 4 2 】

K a r X T を B I D で投与した場合、トロスピウム用量 (2 0 m g) を変えずにキサノメリン用量が 1 0 0 m g (コホート 1) から 1 5 0 m g (コホート 2) に増加すると、キサ

ノメリンに対する3日目の用量正規化GM曝露（用量正規化GM C_{max} 並びに用量正規化GM AUC_{0-last} 及び AUC_{0-12hr} ）は減少した。同様に、トロスピウムの用量（40mg）を変えずにキサノメリン用量が125mg（コホート4）から150mg（コホート3）に増加すると、キサノメリンに対する3日目の用量正規化GM曝露量は、わずかに減少した（即ち、キサノメリン曝露は、 $KarXT\ 125/40\ BID$ による処置と比較して、 $KarXT\ 150/40\ BID$ による処置後の方が低かった）。20mg又は40mgのいずれかのトロスピウムBIDを伴う150mgキサノメリンBIDの投与後のキサノメリン曝露を比較すると、キサノメリンの3日目のGM、 C_{max} 、 AUC_{0-last} 、及び AUC_{0-12hr} は類似していることが示された。
【0243】

図44は、PK集団についての7日目の処置ごとの平均（ $\pm SD$ ）キサノメリンPK濃度を示し、表24は、これらのパラメーターを要約する。キサノメリンの濃度は、 $KarXT\ 100/20\ BID$ 、 $KarXT\ 125/40\ BID$ 、及び $KarXT\ 150/40\ BID$ 群について、治験薬の7日目の朝の投与前、及び7日目の朝の投与から12時間の全ての時点で集められた試料で定量可能であった。対象間変動性は、 $KarXT\ 100/20\ BID$ 、 $KarXT\ 150/40\ BID$ 、及び $KarXT\ 125/40\ BID$ 群全体で、 T_{max} では38.3%~47.9%（CV%）、 C_{max} では81.4%~106.8%（幾何CV%）、 $t_{1/2}$ では15.4%~42.1%（CV%）、 AUC_{0-12hr} では45.2%~71.2%（幾何CV%）であった。7日目のキサノメリンの中央値 T_{max} は、 $KarXT\ 100/20\ BID$ 、 $KarXT\ 125/40\ BID$ 、及び $KarXT\ 150/40\ BID$ 群で2.0時間であった。個々の T_{max} 値は、 $KarXT\ 100/20\ BID$ 、 $KarXT\ 150/40\ BID$ 、及び $KarXT\ 125/40\ BID$ 群全体で0.0~6.0時間の範囲であった。7日目のキサノメリンの中央値 $t_{1/2}$ は、 $KarXT\ 100/20\ BID$ 、 $KarXT\ 125/40\ BID$ 、及び $KarXT\ 150/40\ BID$ 群で数値的に類似していた。キサノメリンの中央値 $t_{1/2}$ は、4.6~5.8時間の範囲であった。個々の $t_{1/2}$ 値は、 $KarXT\ 100/20\ BID$ 、 $KarXT\ 150/40\ BID$ 、及び $KarXT\ 125/40\ BID$ 群全体で3.6~14.0時間の範囲であった。
【0244】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 24: 7 日目における処置ごとのキサノメリン PK パラメーター

	コホート 1 KarXT 100/20 BID		コホート 2 KarXT 150/20 BID		コホート 3 KarXT 150/40 BID		コホート 4 KarXT 125/40 BID	
統計	n	統計[1]	n	統計[1]	n	統計[1]	n	統計[1]
C _{max} (pg/ml)	16	8373.6 (94.3)	N/A	N/A	4	18191.3 (81.4)	18	8112.7 (106.8)
T _{max} (h)	16	2.0 (0.0, 3.0)	N/A	N/A	4	2.0 (1.0, 3.0)	18	2.0 (1.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	15	5.4 (3.6, 9.9)	N/A	N/A	4	4.6 (3.9, 5.6)	17	5.7 (4.0, 14.0)
AUC _{0-last} (h*pg/mL)	16	53810.8 (89.8)	N/A	N/A	4	86347.8 (45.3)	18	52727.0 (76.7)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	15	48138.3 (71.2)	N/A	N/A	4	86540.9 (45.2)	17	59945.1 (45.9)
用量正規化 C _{max} (pg/mL/mg)	16	83.7 (94.3)	N/A	N/A	4	121.3 (81.4)	18	64.9 (106.8)
用量正規化 AUC _{0-last} (h*pg/mL/mg)	16	538.1 (89.8)	N/A	N/A	4	575.7 (45.3)	18	421.8 (76.7)
用量正規化 AUC _{0-12hr} (h*pg/mL/mg)	15	481.4(7 1.2)	N/A	N/A	4	576.9 (45.2)	17	479.6 (45.9)
幾何 CV%=100*(exp(SD ²)-1) ^{0.5} 、ここで SD は、対数変換されたデータの SD である。 1. コホート 2 センチネル群(KarXT 150/20 BID に 5 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が無作為化された)は、4 日目の朝の投与後に中止された。 2. 試験中、コホート 3 グループ 3b(KarXT 150/40 BID に 8 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が無作為化された)は、5 日目の朝の投与後に中止された。								

【0 2 4 5】

KarXT を BID で投与した場合、トロスビウム用量 (40 mg) を変えずにキサノメリン用量が 125 mg (コホート 4) から 150 mg (コホート 3) に増加すると、キサノメリンに対する 7 日目の用量正規化 GM 曝露 (用量正規化 GM C_{max}、AUC_{0-last} 及び AUC_{0-12hr}) が増加した。

【0 2 4 6】

表 25 は、PK 集団についての処置ごとのキサノメリン PK 蓄積比 (7 日目 / 3 日目) を要約する。KarXT 100 / 20 BID (コホート 1) 及び KarXT 125 / 40 BID (コホート 4) による処置後のキサノメリンの平均蓄積比に基づく、3 日目

～7日目までの血漿中のキサノメリンの蓄積は、最小～無であった。KarXT 100/20 BID群の平均蓄積率は、RAUCで133.4%、RC_{max}で130.5%、KarXT 125/40 BID群ではRAUCで143.9%、RC_{max}で151.0%であった。KarXT 100/20 BID群の1対象のみが、3日目と比較して7日目の曝露量が低かった。対照的に、試験を完了したKarXT 150/40 BID群の対象4対象中3対象でキサノメリンが中等度に蓄積した。KarXT 150/40 BID群の他の対象は、3日目と7日目に同様の曝露を示した。KarXT 150/40 BID群の平均蓄積比は、366.2% (RAUC) 及び445.4% (RC_{max}) であった。

【0247】

【表29】

表 25: 処置ごとのキサノメリン PK 蓄積比(7日目/3日目)

	コホート1 KarXT 100/20 BID		コホート2 KarXT 150/20 BID[1]		コホート3 KarXT 150/40 BID[2]		コホート4 KarXT 125/40 BID	
統計	n	平均 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)
RAUC(%)	14	133.4 (45.1)	N/A	N/A (N/A)	4	366.2 (321.3)	16	143.9 (80.9)
RC _{max} (%)	16	130.5 (55.1)	N/A	N/A (N/A)	4	445.4 (537.0)	18	151.0 (122.7)
RAUC=100*7日目 AUC _{0-12hr} /3日目 AUC _{0-12hr} 。RC _{max} =100*7日目 C _{max} /3日目 C _{max} 。								
1. コホート2 センチネル群(KarXT 150/20 BID に5対象が無作為化され、プラセボに1対象が無作為化された)は、4日目の朝の投与後に中止された。								
2. 試験中、コホート3 グループ3b(KarXT 150/40 BID に8対象が無作為化され、プラセボに1対象が無作為化された)は、5日目の朝の投与後に中止された。								

【0248】

図45は、PK集団についての処置及び来院(日)ごとの平均(±SD)キサノメリンPK濃度-時間プロファイルと比較したものである。図46は、PK集団についての処置ごとの平均(±SD)キサノメリンPKトラフ濃度を示す。定常状態への到達は評価されなかった。

【0249】

キサノメリンGM曝露をKAR-001(75mgキサノメリンTID±20mgトロスピウムBID)(表23)とKAR-003のKarXT 100/20 BID群(表21)との間で比較すると、KarXT 100/20 BID群(KAR-003)の3日目のC_{max}値及びAUC_{0-6hr}(KAR-003)又はAUC_{0-tau}(時間0～6時間のAUC)値(KAR-001)値は、3日目の対応するKAR-001の曝露よりも約2.3～2.6倍大きいことが示された。

【0250】

KAR-003(表22)のKarXT 100/20 BID群のキサノメリンの7日目のGM曝露を、KAR-001(表23)のキサノメリン単独及びキサノメリン+トロスピウム群の9日目の曝露と比較すると、KarXT 100/20 BID群(KAR-0

10

20

30

40

50

03) についての7日目の値は、9日目のKAR-001の対応する曝露よりも約1.4～1.8倍大きいことが示された。中央値 T_{max} は、KAR-003(表22)では、3日目及び7日目で、KAR-001(表23)では、3日目及び9日目で2.0時間であった。これらのデータは、KAR-003製剤が十分な曝露及びPK特性を提供したことを示す。

【0251】

表26は、PK集団の3日目及び7日目のKarXT 100/20 BID群のKAR-003キサノメリンPKパラメーターのサブセットをまとめる。表27は、PK集団の3日目及び9日目のKAR-001の処置のKAR-001キサノメリンPKパラメーターのサブセットの要約を示す。

【0252】

【表30】

表 26: 3日目及び7日目のキサノメリン PK パラメーターKarXT 100/20 BID のサブセット

KAR-003 PK パラメーター	コホート 1-KarXT 100/20 BID		コホート 1-KarXT 100/20 BID	
	3日目		7日目	
統計	n	統計[1]	n	統計[1]
$C_{max}(pg/ml)$	18	7368.4(106.2)	16	8373.6(94.3)
$T_{max}(h)$	18	2.0(1.0, 3.0)	16	2.0(0.0, 3.0)
$AUC_{0-6hr}(h^*pg/mL)$	18	28564.2(88.2)	16	35129.1(85.2)

【0253】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

表 27: 3 日目及び 9 日目の KAR-001 のサブセットキサノメリン PK パラメーター

KAR-001 PK パラメーター	キサノメリン単独[1]				キサノメリン+トロスピウム[2]			
	3 日目		9 日目		3 日目		9 日目	
統計	n	統計[3]	n	統計[3]	n	統計[3]	n	統計[3]
C _{max} (pg/ml)	32	2951.1 (107.7)	31	4572.6 (123.5)	34	3043.0 (84.5)	32	4698.5 (99.5)
T _{max} (h)	32	2.0 (2.0, 5.9)	31	2.0 (0.0, 5.9)	34	2.0 (1.0, 5.9)	32	2.0(1.0, 4.0)
AUC _{0-tau} (h*pg/ml)	11	12585.1 (132.4)	21	24808.6 (85.4)	17	11638.8 (71.3)	22	20347.9 (107.3)
幾何 CV%=100*(exp(SD²)-1)^{0.5}、ここで SD は、対数変換されたデータの SD である。 KAR-001 では、3 日目にキサノメリン投与を開始した。従って、3 日目は、キサノメリン投与の初日であり、9 日目は、キサノメリン投与の 7 日目である。 1. KAR-001 では、キサノメリン単独処置群は、2 日間の導入期間に 2 プラセボカプセル TID を受け、次いで 3 日目から 9 日目にキサノメリン 75mg TID(TDD 225mg)及びプラセボを受けた。 2. KAR-001 では、キサノメリン+トロスピウム群は、2 日間の導入期間にトロスピウム 20mg BID(TDD 40mg)及びプラセボ BID、及び 2 プラセボカプセル QD を受け、次いで、3 日目から 9 日目にキサノメリン 75mg TID 及びトロスピウム 20mg BID(TDD 40mg)及びプラセボ QD を受けた。 3. 幾何平均(幾何 CV%)として示されるパラメーターの統計。ただし、最小値と最大値を有する中央値として示される T_{max} を除く。								

【0 2 5 4】

図 4 7 は、PK 集団の KarXT 50/20 BID 処置（全コホート）についての 1 日目の平均（±SD）トロスピウム PK 濃度を示し、表 2 8 は、これらのパラメーターを要約する。1 日目の最初の用量のトロスピウムの初回用量を投与する前に収集されたサンプルは、測定可能な濃度のトロスピウムを示さなかった。トロスピウムの濃度は、1 日目の朝の用量の投与後 1 2 時間の全ての時点で定量可能（> 20 pg/mL）であった。

【0 2 5 5】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 28: KarXT 50/20 BID の 1 日目のトロスピウム PK パラメーター(全コホート)

統計	n	統計[1]
$C_{\max}(\text{pg/ml})$	53	1824.7(98.7)
$T_{\max}(\text{h})$	53	1.0(1.0, 10.0)
$t_{1/2}(\text{h})$	26	4.5(3.2, 5.1)
$AUC_{0-\text{last}}(\text{h}^* \text{pg/mL})$	53	10286.5(86.3)
$AUC_{0-12\text{hr}}(\text{h}^* \text{pg/mL})$	49	10623.7(78.5)
$AUC_{0-\text{inf}}(\text{h}^* \text{pg/mL})$	26	16526.6(70.6)
幾何 $CV\% = 100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$ 、ここで SD は、対数変換されたデータの SD である。 1. パラメーターの統計は、最小値と最大値を有する中央値として示される $t_{1/2}$ と $T_{\max}$ を除き、 幾何平均(幾何 $CV\%$)として示される。		

【 0 2 5 6 】

図 4 8 は、PK 集団についての 3 日目の処置ごとの平均 (±SD) トロスピウム PK 濃度を示し、表 2 9 は、これらのパラメーターを要約する。トロスピウム濃度は、全処置群について、治験薬の 3 日目の朝の投与前と、3 日目の朝の投与後 12 時間の全ての時点で集められた試料にて定量可能であった (投与後 12 時間でのトロスピウム血漿中濃度が $< 20.0 \text{ pg/mL}$ であった 1 対象を除く。対象間変動性は、4 処置群全体で、 $T_{\max}$ では $0.0 \sim 83.0\%$ (CV%)、 $C_{\max}$ では $54.8 \sim 80.7\%$ (CV%)、 $t_{1/2}$ では $9.1 \sim 34.0\%$ (CV%)、 $AUC_{0-12\text{hr}}$ では $59.0 \sim 67.6\%$ (CV%) であった。

【 0 2 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表 29: 3 日目の処置ごとのトロスピウム PK パラメーター

	コホート 1 KarXT 100/20 BID		コホート 2 KarXT 150/20 BID[1]		コホート 3 KarXT 150/40 BID[2]		コホート 4 KarXT 125/40 BID	
統計[3]	n	統計	n	統計	n	統計	n	統計
$C_{\max}(\text{pg/ml})$	18	5705.6 (80.7)	5	3109.0 (54.8)	12	9838.7 (67.3)	18	8496.4 (74.9)
$T_{\max}(\text{h})$	18	1.0 (1.0, 3.0)	5	1.0 (1.0, 1.0)	12	1.0 (1.0, 2.0)	18	1.0 (1.0, 6.0)
$t_{1/2}(\text{h})$	18	4.8 (3.3, 7.6)	5	4.6 (4.3, 5.3)	12	4.1 (3.0, 8.0)	18	4.2 (2.8, 9.0)
$AUC_{0-\text{last}}$ (h*pg/mL)	18	29175.4 (59.0)	5	17560.8 (64.8)	12	43581.1 (64.4)	18	46214.2 (67.5)
$AUC_{0-12\text{hr}}$ (h*pg/mL)	18	29253.9 (59.0)	5	17612.9 (64.8)	12	44072.6 (64.3)	18	46333.3 (67.6)
用量正規化 $C_{\max}(\text{pg/mL/mg})$	18	285.3 (80.7)	5	155.5 (54.8)	12	246.0 (67.3)	18	212.4 (74.9)
用量正規化 $AUC_{0-\text{last}}$ (h*pg/mL/mg)	18	1458.8 (59.0)	5	878.0 (64.8)	12	1089.5 (64.4)	18	1155.4 (67.5)
用量正規化 $AUC_{0-12\text{hr}}$ (h*pg/mL/mg)	18	1462.7 (59.0)	5	880.6 (64.8)	12	1101.8 (64.3)	18	1158.3 (67.6)
幾何 CV%=$100 \cdot (\exp(\text{SD}^2) - 1)^{0.5}$、ここで SD は、対数変換されたデータの SD である。 1. コホート 2 センチネル群(KarXT 150/20 BID に 5 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が無作為化された)は、4 日目の朝の投与後に中止された。 2. 試験中、コホート 3 グループ 3b(KarXT 150/40 BID に 8 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が無作為化された)は、5 日目の朝の投与後に中止された。 3. 幾何平均(幾何 CV%)として示されるパラメーターの統計。ただし、最小値と最大値を有する中央値として示される $t_{1/2}$ と $T_{\max}$ を除く。								

【0 2 5 8】

3 日目のトロスピウムの中央値 $T_{\max}$ は、KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID、KarXT 150/20 BID、及び KarXT 150/40 BID 群で 1.0 時間であった。個々の $T_{\max}$ 値は、4 つの処置群全体で 1.0 ~ 6.0 時間の範囲であった。3 日目のトロスピウムの中央値 $t_{1/2}$ は、4 つの処置群間で数値的に類似しており、中央値 $t_{1/2}$ は、4.1 ~ 4.8 時間の範囲であった。個々の $t_{1/2}$ は、4 つの処置群全体で 2.8 ~ 9.0 時間の範囲であった。

【0 2 5 9】

KarXT を BID 投与した場合、キサノメリンの用量 (150 mg) を変えずにトロス

ピウムの用量が20mg（コホート2）から40mg（コホート3）に増加すると、トロスピウムの3日目の用量正規化GM曝露は増加した。20mgトロスピウムBIDを100mg（コホート1）又は150mg（コホート2）キサノメリンBIDのいずれかと共に投与した後の3日目のトロスピウム曝露を比較すると、トロスピウムの20mgBID用量を100mgキサノメリンBIDと共に投与した場合、150mgキサノメリンBIDと比較して、トロスピウムのGM C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-12hr} がより大きいことが示された。

【0260】

同様に、40mgトロスピウムBIDを125mg（コホート4）又は150mg（コホート3）キサノメリンBIDのいずれかと共に投与した後のトロスピウム曝露を比較すると、トロスピウムが3日目に125mg及び150mgキサノメリンBIDと共に投与された場合、トロスピウムのGM C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-12h} は、概ね類似していることが示された。

【0261】

図49は、PK集団についての7日目の処置ごとの平均（±SD）トロスピウムPK濃度を示し、表30は、パラメーターを要約する。トロスピウムの濃度は、 $K_{arXT} 100/20 BID$ 、 $K_{arXT} 125/40 BID$ 、及び $K_{arXT} 150/40 BID$ 群について、7日目の治験薬の朝の投与前、及び7日目の朝の投与後12時間の全ての時点で採取したサンプルで定量可能であった。対象間変動性は、 $K_{arXT} 100/20 BID$ 、 $K_{arXT} 150/40 BID$ 、及び $K_{arXT} 125/40 BID$ 群全体で、 T_{max} では0.0%～86.3%（CV%）、 C_{max} では51.2%～93.8%（幾何CV%）、 $t_{1/2}$ では23.0%～44.5%（CV%）、及び AUC_{0-12hr} では59.4%～76.7%（幾何CV%）であった。

【0262】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表 30: 7 日目の処置ごとのトロスピウム PK パラメーター

	コホート 1 KarXT 100/20 BID		コホート 2 KarXT 150/20 BID[1]		コホート 3 KarXT 150/40 BID[2]		コホート 4 KarXT 125/40 BID	
統計[3]	n	統計	n	統計	n	統計	n	統計
C _{max} (pg/ml)	16	7494.9 (88.3)	N/A	N/A (N/A)	4	9588.0 (51.2)	18	7213.8 (93.8)
T _{max} (h)	16	1.0 (0.0, 1.0)	N/A	N/A	4	1.0 (1.0, 1.0)	18	1.0 (0.0, 6.0)
t _{1/2} (h)	16	4.9 (3.1, 7.1)	N/A	N/A	4	7.1 (4.4, 8.2)	18	4.5 (3.7, 11.9)
AUC _{0-last} (h*pg/mL)	16	40377.8 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	41865.2 (59.4)	18	44998.6 (76.7)
AUC _{0-12hr} (h*pg/mL)	16	40488.0 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	41997.6 (59.4)	18	45137.6 (76.7)
用量正規化 C _{max} (pg/mL/mg)	16	374.7 (88.3)	N/A	N/A (N/A)	4	239.7 (51.2)	18	180.3 (93.8)
用量正規化 AUC _{0-last} (h*pg/mL/mg)	16	2018.9 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	1046.6 (59.4)	18	1125.0 (76.7)
用量正規化 AUC _{0-12hr} (h*pg/mL/mg)	16	2024.4 (69.3)	N/A	N/A (N/A)	4	1049.9 (59.4)	18	1128.4 (76.7)
幾何 CV%=100*(exp(SD ²)-1) ^{0.5} 、ここで SD は、対数変換されたデータの SD である。 1. コホート 2 センチネル群(KarXT 150/20 BID に 5 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が無作為化された)は、4 日目の朝の投与後に中止された。 2. 試験中、コホート 3 グループ 3b(KarXT 150/40 BID に 8 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が無作為化された)は、5 日目の朝の投与後に中止された。 3. 幾何平均(幾何 CV%)として示されるパラメーターの統計。ただし、最小値と最大値を有する中央値として示される t _{1/2} と T _{max} を除く。								

【0 2 6 3】

7 日目のトロスピウムの中央値 T_{max} は、KarXT 100/20 BID、KarXT 125/40 BID、及び KarXT 150/40 BID 処置について 1.0 時間であった。個々の T_{max} 値は、KarXT 100/20 BID、KarXT 150/40 BID、及び KarXT 125/40 BID 群全体で 0.0~6.0 時間の範囲であった。

【0 2 6 4】

7 日目のトロスピウムの中央値 t_{1/2} は、KarXT 100/20 BID (4.9 時間) 及び KarXT 125/40 BID (4.5 時間) 群について同様であった。中央

値 $t_{1/2}$ は、KarXT 150/40 BID群で7.1時間であった。個々の $t_{1/2}$ 値は、KarXT 100/20 BID、KarXT 150/40 BID、及びKarXT 125/40 BID群全体で3.1～11.9時間の範囲であった。

【0265】

3日目に観察されたように、40mgトロスピウムBIDを125mg（コホート4）又は150mg（コホート3）キサノメリンBIDのいずれかと共に投与した後の7日目のトロスピウム曝露を比較すると、トロスピウムを125mg及び150mgキサノメリンBIDと共に投与した場合、トロスピウムのGM C_{max} 、AUC_{0-last}及びAUC_{0-12hr}は類似していることが示された。

【0266】

表31は、PK集団の処置ごとのトロスピウムPK蓄積比（7日目/3日目；7日目/1日目）をまとめる。平均トロスピウムPK蓄積比に基づくと、トロスピウムは、KarXT 100/20 BID（コホート1）の投与後3日目～7日目まで血漿中にほとんど蓄積せず、KarXT 125/40 BID（コホート4）及びKarXT 150/40 BID（コホート3）の投与後の蓄積は、ほとんど～全く無であった。2対象は、KarXT 100/20 BID群で3日目と比較して7日目の曝露が低かった。

【0267】

3日目～7日目までの蓄積比は、KarXT 125/40 BID群とKarXT 150/20 BID群の対象間で大きく異なっていた。平均蓄積比は、RAUCで108.6%～141.4%、RC_{max}で111.0%～135.8%であった。トロスピウムは、KarXT 100/20 BID群では、1日目～7日目まで血漿中に中程度に蓄積した。1対象を除く全ての対象は、1日目と比較して7日目に高いトロスピウム曝露を示した。平均蓄積比は、RAUCで348.7%、RC_{max}で379.9%であった。トロスピウムのPK及びバイオアベイラビリティに及ぼすキサノメリン用量の増加（3日目に開始して50mg BIDから100mg BIDへ）の影響の可能性は、1日目～7日目までの曝露の増加に寄与するものとして否定できない。

【0268】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

表 31: 処置ごとのトロスピウムの PK 蓄積比(7 日目/3 日目、7 日目/1 日目)

	コホート 1 KarXT 100/20 BID		コホート 2 KarXT 150/20 BID[1]		コホート 3 KarXT 150/40 BID[2]		コホート 4 KarXT 125/40 BID	
統計	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)
7 日目/3 日目								
RAUC(%)	16	141.4 (56.6)	N/A	N/A (N/A)	4	108.6 (39.0)	18	125.0 (84.4)
RC _{max} (%)	16	135.8 (70.5)	N/A	N/A (N/A)	4	111.0 (67.8)	18	119.9 (91.0)
7 日目/1 日目								
RAUC(%)	15	348.7 (242.9)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)
RC _{max} (%)	16	379.89 (266.0)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)
1. 7 日目/3 日目の薬物動態蓄積比:RAUC=100×7 日目 AUC _{0-12hr} /3 日目 AUC _{0-12hr} RC _{max} =100*7 日目 C _{max} /3 日目 C _{max} 。 2. 7 日目/1 日目の薬物動態蓄積比:RAUC= 100×7 日目 AUC _{0-12hr} /1 日目 AUC _{0-12hr} RC _{max} =100*7 日目 C _{max} /1 日目 C _{max} 。 3. コホート 2 センチネル群(KarXT 150/20 BID に 5 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が 無作為化された)は、4 日目の朝の投与後に中止された。 4. 試験中、コホート 3 グループ 3b(KarXT 150/40 BID に 8 対象が無作為化され、プラセボに 1 対象が無作為化された)は、5 日目の朝の投与後に中止された。								

【0 2 6 9】

図 5 0 は、PK 集団についての処置及び来院（日）ごとの平均（±SD）トロスピウム PK 濃度－時間プロファイルと比較したものである。図 5 1 は、PK 集団についての処置及び来院（日）ごとの平均（±SD）トロスピウム PK トラフ濃度を示す。定常状態への到達は評価されなかった。

【0 2 7 0】

実施例 7－ KAR－001 と比較した KAR－003 のトロスピウム薬物動態
 KAR－001 の 1 日目のトロスピウム（前処置なしのトロスピウム単独の最初の用量）
 （表 3 3）及び KAR－003 の 1 日目（前処置なしのキサノメリン＋トロスピウムの最初の用量）（表 3 2）の GM 曝露を比較すると、KAR－003 のトロスピウム曝露は、KAR－001 から得られたものより約 2.1～2.5 倍高いことが示される。試験間の 3 日目の GM 曝露の比較は、実際には直接の比較ではないが（KAR－003 試験では、キサノメリンの投与は、3 日目まで開始しなかった）、対象に投与されたトロスピウムの投与回数と 1 日用量は、同じである。KAR－003 の 3 日目の GM トロスピウム曝露（

表32)もまた、KAR-001から得られたものより約2.4~3.3倍高い(表33)。KAR-003(表32)のKarXT 100/20 BIDコホート(コホート1)のトロスピウムの7日目のGM曝露とKAR-001(表33)のキサノメリン+トロスピウム群の9日目の曝露とを比較すると、曝露は、KAR-001から得られたものよりも再び高かった(約3.5~4.3倍)ことが示される。

【0271】

トロスピウムの中央値 T_{max} は、KAR-003のKarXT 100/20 BID群では3日目及び7日目に1.0時間、KAR-001のキサノメリン+トロスピウム群では3日目及び9日目であった。トロスピウムの中央値 T_{max} は、トロスピウム単独群(KAR-001)の1日目の中央値 T_{max} (3.0時間と比較して、KarXT 50/20 BID群(KAR-003)の1日目で低かった(1.0時間)。

【0272】

表32は、PK集団の1日目のKarXT 50/20 BID処置(全コホート)及び3日目と7日目のKarXT 100/20 BID処置のKAR-003トロスピウムPKパラメーターのサブセットを要約したものである。表33は、PK集団の1日目のトロスピウム単独処置及び3日目と9日目のキサノメリン+トロスピウム処置のKAR-001トロスピウムPKパラメーターのサブセットを要約したものである。

【0273】

【表36】

表 32: 1 日目の KarXT 50/20 BID(全コホート)及び 3 日目及び 7 日目の KarXT 100/20 BID の KAR-003 トロスピウム PK パラメーターのサブセット

KAR-003 PK パラメーター	KAR 50/20 BID		コホート 1-KAR 100/20 BID			
	1 日目		3 日目		7 日目	
	n	統計[1]	n	統計[1]	n	統計[1]
$C_{max}(pg/ml)$	53	1824.7(98.7)	18	5705.6 (80.7)	16	7494.9 (88.3)
$T_{max}(h)$	53	1.0(1.0, 10.0)	18	1.0(1.0, 3.0)	16	1.0(0.0, 1.0)
$AUC_{0-12hr}(h^*pg/mL)$	49	10623.7(78.5)	18	29253.9 (59.0)	16	40488.0 (69.3)
$AUC_{0-inf}(h^*pg/mL)$	26	16526.6(70.6)	N/A	N/A	N/A	N/A
1. パラメーターの統計は、幾何平均(幾何 CV%)として示される。ただし、最小値と最大値を有する中央値として示される T_{max} は除く。						

【0274】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

表 33: 1、3 及び 9 日目における KAR-001 のトロスピウムの PK パラメーターのサブセット

KAR-001 PK パラメーター	トロスピウム単独[1]		キサノメリン+トロスピウム[1]			
	1 日目		3 日目		9 日目	
	n	統計[2]	n	統計[2]	n	統計[2]
C _{max} (pg/ml)	33	721.9(78.2)	34	1711.6(89.8)	33	1733.6(124.1)
T _{max} (h)	33	3.0(1.0, 5.9)	34	1.0(1.0, 5.9)	33	1.0(0.0, 4.0)
AUC _{0-tau} (h*pg/mL)	26	5028.6(65.9)	23	12176.3(61.6)	30	11395.2 (105.9)
AUC _{0-inf} (h*pg/mL)	26	7787.3(55.4)	23	18149.4(62.0)	30	17519.4(93.2)
幾何 CV%=100*(exp(SD²)-1)^{0.5}、ここで SD は、対数変換されたデータの標準偏差である。 KAR-001 では、3 日目にキサノメリン投与を開始した。従って、3 日目はキサノメリン投与の初日 であり、9 日目はキサノメリン投与の 7 日目である。 1. KAR-001 では、キサノメリン+トロスピウム群は 2 日間の導入期間に 20mg トロスピウム BID(TDD 40mg)及びプラセボ BID、及び 2 プラセボカプセル QD を受け、次いで 3 日目 から 9 日目にキサノメリン 75mg TID 及びトロスピウム 20mg BID(TDD 40mg)及びプラセボ QD を受けた。 2. パラメーターの統計は、幾何平均(幾何 CV%)として示される。ただし、最小値と最大値を 有する中央値として示される T_{max} は除く。						

【0 2 7 5】

表 3 4 は、KAR-001 試験における安全性解析対象集団の器官別大分類 (SOC) 及び基本語ごとのコリン作動性 TEAE の発生率を列挙する。コリン作動性 TEAE の対象全体の発生率は、KAR-001 のキサノメリン+トロスピウム群 (12 対象 [34.3 %])、KarXT 100/20 BID 群 (7 対象 [38.9 %])、及び KarXT 125/40 BID 群 (6 対象 [33.3 %]) で同等であった。

【0 2 7 6】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表 34: KAR-001 器官別大分類及び基本語ごとのコリン作動性処置により発現した有害事象の発生率-安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	キサノメリン 単独[1] (n=34) n(%)#	キサノメリン+ト ロスピウム[2] (n=35) n(%)#	合計 (n=69) n(%)#
任意の TEAE を有する対象	21(61.8)64	12(34.3)33	33(47.8)97
胃腸障害	18(52.9)40	12(34.3)25	30(43.5)65
唾液分泌過多	12(35.3)16	9(25.7)11	21(30.4)27
悪心	8(23.5)11	6(17.1)8	14(20.3)19
下痢	7(20.6)8	2(5.7)4	9(13.0)12
嘔吐	5(14.7)5	2(5.7)2	7(10.1)7
皮膚及び皮下組織障害	16(47.1)24	7(20.0)8	23(33.3)32
多汗症	16(47.1)24	7(20.0)8	23(33.3)32

パーセンテージは、分母としての列ヘッダーの対象数から計算した。#は、TEAE の個々の発生数であった。TEAE は、治験薬の投与後に初めて発現した有害事象、又は投与前に存在したが投与後に重症度若しくは治験薬との関連性が悪化した有害事象と定義した。コリン作動性以外の有害事象については、いずれかの治験薬の初回投与(1 日目)を用い、コリン作動性の有害事象については、キサノメリンの初回投与(3 日目)を用いた。コリン作動性有害事象については、処置により発現するためには、有害事象の開始が最終投与から 24 時間以内(24 時間を含む)である必要があるという追加の規定を有した。合計の各レベル(器官別大分類の基本語、合計)において、1 つを超える有害事象を報告した対象は、1 回のみ計数した。研究の間、対象は、1 つを超える基本語に寄与した可能性がある。

KAR-001 では、3 日目にキサノメリン投与を開始した。従って、3 日目は、キサノメリン投与の初日であり、9 日目は、キサノメリン投与の 7 日目であった。

1. KAR-001 では、キサノメリン単独処置群は、2 日間の導入期間に 2 プラセボカプセル TID を受け、次いで 3 日目から 9 日目にキサノメリン 75mg TID(TDD 225mg)及びプラセボを受けた。
2. KAR-001 では、キサノメリン+トロスピウム群は、2 日間の導入期間にトロスピウム 20mg BID(TDD 40mg)及びプラセボ BID、及びに 2 プラセボカプセル QD を受け、次いで 3 日目から 9 日目にキサノメリン 75mg TID 及びトロスピウム 20mg BID(TDD 40mg)及びプラセボ QD を受けた。

【0 2 7 7】

KAR-001 のキサノメリン+トロスピウム群では、KarXT 100/20 BID 及び KarXT 125/40 BID 群と比較して、唾液分泌過多、多汗症及び下痢の対象発生率が高かった。唾液分泌過多は、KAR-001 のキサノメリン+トロスピウム群で 25.7%、KarXT 100/20 BID 群で 5.6% に発現し、KarXT 125/40 BID 群では発現しなかった。多汗症は、KAR-001 のキサノメリン+トロスピウム群の対象の 20.0%、KarXT 100/20 BID 群の対象の 5.6%、KarXT 125/40 BID 群の対象の 11.1% に発現した。下痢は、KAR-001 のキサノメリン+トロスピウム群の対象の 5.7% に発現し、KarXT 10

0 / 20 B I D 群又はK a r X T 1 2 5 / 4 0 B I D 群では発現しなかった。

【0278】

K A R - 0 0 1 のキサノメリン+トロスピウム群は、悪心及び嘔吐に関して、K a r X T 1 0 0 / 2 0 B I D 群及びK a r X T 1 2 5 / 4 0 B I D 群と比較して、他の明らかな傾向を示さなかった。K A R - 0 0 1 のキサノメリン+トロスピウム群の対象の17.1%、K a r X T 1 0 0 / 2 0 B I D 群及びK a r X T 1 2 5 / 4 0 B I D 群の各々の対象の22.2%に悪心が発現した。嘔吐は、K A R - 0 0 1 のキサノメリン+トロスピウム群の対象の5.7%、K a r X T 1 0 0 / 2 0 B I D 群の対象の27.8%、K a r X T 1 2 5 / 4 0 B I D 群の対象の5.6%に発現した。

【0279】

キサノメリン及びトロスピウムは、全ての用量でK A R - 0 0 3 製剤の経口投与後に全身循環に吸収された。P K の結果は、キサノメリンもトロスピウムも、他方の薬物のP K 挙動に意味のある影響を与えなかったことを示唆している。K A R - 0 0 3 製剤は、両方の化合物を別々に投与したK A R - 0 0 1 と比較して、キサノメリン及びトロスピウムの血中レベルを高めた。

【0280】

K a r X T 製剤では、新たな安全性シグナルは報告されなかった。全てのT E A E の重症度は軽度又は中等度であり、S A E 又は死亡はなかった。対象の唾液分泌過多、多汗症、及び下痢の発生率は、K A R - 0 0 3 のK a r X T 1 0 0 / 2 0 B I D 及びK a r X T 1 2 5 / 4 0 B I D 群と比較して、K A R - 0 0 1 のキサノメリン+トロスピウム群で高かった。

【0281】

前述の説明は、理解を明確にするためにのみ与えられたものであり、本開示の範囲内の修正が当業者には明らかであり得るので、不必要な限定は、それらから理解されるべきではない。本明細書を通して、組成物が成分又は材料を含むものとして記載される場合、特に記載のない限り、組成物は、列挙された成分又は材料の任意の組み合わせから本質的になるか、又はそれからなることもできることが企図される。同様に、方法が工程を含むものとして記載される場合、特に記載のない限り、方法は、列挙された工程の任意の組み合わせから本質的になるか、又はそれらからなることもできることが企図される。本明細書に例示的に開示される開示は、本明細書に具体的に開示されていない任意の要素又は工程の非存在下で適切に実施されてもよい。

【0282】

本明細書に開示される方法、及びその個々の工程の実施は、手動で、及び／又は電子機器によって提供される自動化の助けを借りて、実行することができる。プロセスを実施形態を参照して説明したが、当業者は、方法に関連する動作を実行する他の方法を使用できることを容易に認識するであろう。例えば、様々な工程の順序は、特に記載のない限り、方法の範囲又は趣旨から逸脱することなく変更することができる。さらに、個々の工程のいくつかは、組み合わせるか、省略するか、又は追加の工程にさらに細分することができる。

【0283】

明確にするために、別個の実施形態の文脈で説明される本発明の特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせ提供されてもよいことが認識される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈で説明される本発明の様々な特徴は、別々に、又は任意の適切なサブコンビネーションで提供されてもよい。本明細書に記載される一般的な化学式に含まれる変数によって表される化学基に関連する実施形態の全ての組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物（即ち、単離、特徴付け及び生物学的活性について試験することができる化合物）を包含する程度まで、各々及び全ての組み合わせが個別に明示的に記載されたかのように、本発明によって具体的に包含される。さらに、そのような変数を記載する実施形態に列挙された化学基の全てのサブコンビネーション、並びに本明細書に記載された使用及び医学的適応症の全てのサブコンビネーションも、化学基の各々、及び全てのサブコンビネーション、並びに使用及び医学的適応症のサブコンビネーションが本

10

20

30

40

50

明細書に個々に明示的に列挙されたかのように、本発明によって具体的に包含される。

【 0 2 8 4 】

本明細書に引用される全ての特許、刊行物及び参考文献は、参照により本明細書に完全に組み込まれる。本開示と、組み込まれた特許、刊行物及び参考文献との間に矛盾がある場合、本開示が優先するものとする。

10

20

30

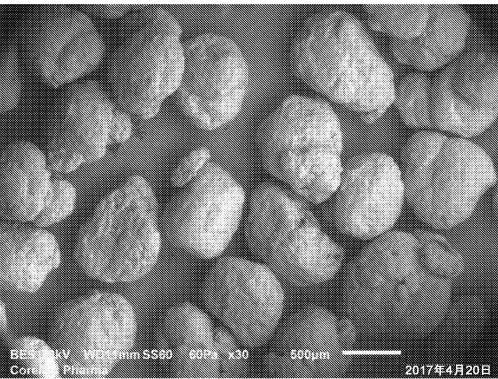
40

50

【図面】
【図 1】

COREALIS [®] Pharma										
キサンリントロスピウムHClベシットについての安定性プロトコル										
製造日: 2016年12月12日、インキューション日: 2016年12月16日										
プロダクト	ロット(強製)	包装	安定性条件						検分	
			25°C 60% RH	30°C 65% RH	40°C 75% RH	0	1	2		3
286-02	OTD キサンリントロスピウムHCl 20mg	密封キャップを有する30cc HDPEベシット	6ベシット (2077セルベシット)	6ベシット (2077セルベシット)	4ベシット (2077セルベシット)	2016年16日	2017年16日	2017年16日	2017年16日	2017年16日
			5ベシット (2077セルベシット)	5ベシット (2077セルベシット)	5ベシット (2077セルベシット)		2017年16日	2017年16日	2017年16日	2017年16日
286-02	OTD キサンリントロスピウムHCl 10mg	密封キャップを有する30cc HDPEベシット	6ベシット (2077セルベシット)	6ベシット (2077セルベシット)	4ベシット (2077セルベシット)	2017年16日	2017年16日	2017年16日	2017年16日	2017年16日
			5ベシット (2077セルベシット)	5ベシット (2077セルベシット)	5ベシット (2077セルベシット)		2017年16日	2017年16日	2017年16日	2017年16日
以下について分析するべきサンプル:										
外観、pH、水分、崩壊特性、XRF及び溶媒。										
分析の予定は、製造日またはインキューション日から算出し、分析する。										

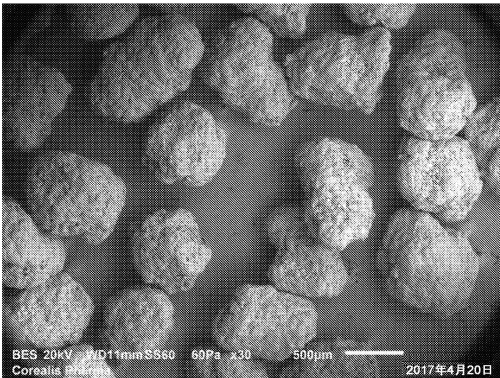
【図 2】



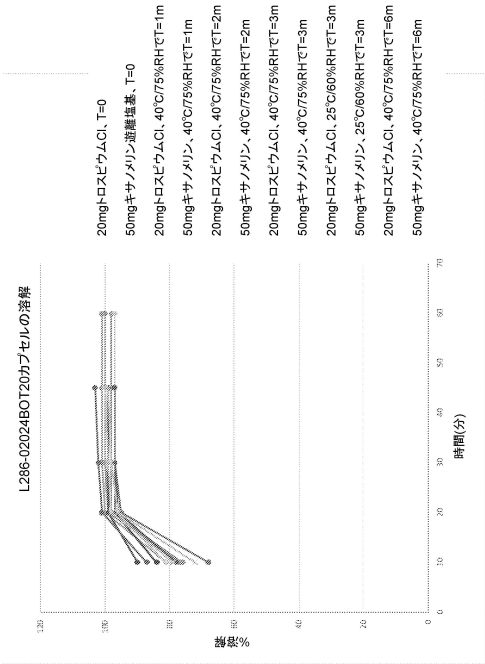
10

20

【図 3】



【図 4】

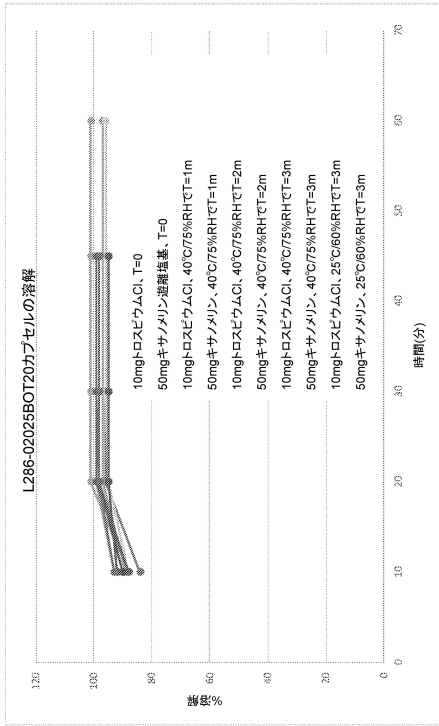


30

40

50

【図 5】



【図 7】

保存		試験の説明		3ヶ月		30℃/60%RH	
試験の証明		分取時に使用した薬機		安定性 Rev.01		安定性 Rev.01	
安定基準に準拠(Y/N)		T=0		3ヶ月		30℃/60%RH	
説明		Y		Y		Y	
(参考例)		マーキングを有さない空白色 不透明ハートシムカプセル		初期と比べて 変化なし		初期と比べて 変化なし	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
安定基準に準拠(Y/N)	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
	安定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	

【図 9】

[illegible]

【図 10】

試験品の説明 分析物に使用した試薬	保持 時間	T = 0	安定性 Rev.01		安定性 Rev.01		安定性 Rev.01
			3ヶ月	30ヶ月			
測定装置に準拠(V/N)			Y		Y		
検体			数値	%C	数値	%C	数値
(L)			35	3.44	35	3.5	35
(C)			12	1.4	97	9.7	103
(M)			103	10.3	103	10.3	103
(S)			103	10.3	103	10.3	103
(D)			103	10.3	103	10.3	103
(E)			103	10.3	103	10.3	103
(F)			103	10.3	103	10.3	103
(G)			103	10.3	103	10.3	103
(H)			103	10.3	103	10.3	103
(I)			103	10.3	103	10.3	103
(J)			103	10.3	103	10.3	103
(K)			103	10.3	103	10.3	103
(L)			103	10.3	103	10.3	103
(M)			103	10.3	103	10.3	103
(N)			103	10.3	103	10.3	103
(O)			103	10.3	103	10.3	103
(P)			103	10.3	103	10.3	103
(Q)			103	10.3	103	10.3	103
(R)			103	10.3	103	10.3	103
(S)			103	10.3	103	10.3	103
(T)			103	10.3	103	10.3	103
(U)			103	10.3	103	10.3	103
(V)			103	10.3	103	10.3	103
(W)			103	10.3	103	10.3	103
(X)			103	10.3	103	10.3	103
(Y)			103	10.3	103	10.3	103
(Z)			103	10.3	103	10.3	103
(AA)			103	10.3	103	10.3	103
(AB)			103	10.3	103	10.3	103
(AC)			103	10.3	103	10.3	103
(AD)			103	10.3	103	10.3	103
(AE)			103	10.3	103	10.3	103
(AF)			103	10.3	103	10.3	103
(AG)			103	10.3	103	10.3	103
(AH)			103	10.3	103	10.3	103
(AI)			103	10.3	103	10.3	103
(AJ)			103	10.3	103	10.3	103
(AK)			103	10.3	103	10.3	103
(AL)			103	10.3	103	10.3	103
(AM)			103	10.3	103	10.3	103
(AN)			103	10.3	103	10.3	103
(AO)			103	10.3	103	10.3	103
(AP)			103	10.3	103	10.3	103
(AQ)			103	10.3	103	10.3	103
(AR)			103	10.3	103	10.3	103
(AS)			103	10.3	103	10.3	103
(AT)			103	10.3	103	10.3	103
(AU)			103	10.3	103	10.3	103
(AV)			103	10.3	103	10.3	103
(AW)			103	10.3	103	10.3	103
(AX)			103	10.3	103	10.3	103
(AY)			103	10.3	103	10.3	103
(AZ)			103	10.3	103	10.3	103
(BA)			103	10.3	103	10.3	103
(BB)			103	10.3	103	10.3	103
(BC)			103	10.3	103	10.3	103
(BD)			103	10.3	103	10.3	103
(BE)			103	10.3	103	10.3	103
(BF)			103	10.3	103	10.3	103
(BG)			103	10.3	103	10.3	103
(BH)			103	10.3	103	10.3	103
(BI)			103	10.3	103	10.3	103
(BJ)			103	10.3	103	10.3	103
(BK)			103	10.3	103	10.3	103
(BL)			103	10.3	103	10.3	103
(BM)			103	10.3	103	10.3	103
(BN)			103	10.3	103	10.3	103
(BO)			103	10.3	103	10.3	103
(BP)			103	10.3	103	10.3	103
(BQ)			103	10.3	103	10.3	103
(BR)			103	10.3	103	10.3	103
(BS)			103	10.3	103	10.3	103
(BT)			103	10.3	103	10.3	103
(BU)			103	10.3	103	10.3	103
(BV)			103	10.3	103	10.3	103
(BW)			103	10.3	103	10.3	103
(BX)			103	10.3	103	10.3	103
(BY)			103	10.3	103	10.3	103
(BZ)			103	10.3	103	10.3	103
(CA)			103	10.3	103	10.3	103
(CB)			103	10.3	103	10.3	103
(CC)			103	10.3	103	10.3	103
(CD)			103	10.3	103	10.3	103
(CE)			103	10.3	103	10.3	103
(CF)			103	10.3	103	10.3	103
(CG)			103	10.3	103	10.3	103
(CH)			103	10.3	103	10.3	103
(CI)			103	10.3	103	10.3	103
(CJ)			103	10.3	103	10.3	103
(CK)			103	10.3	103	10.3	103
(CL)			103	10.3	103	10.3	103
(CM)			103	10.3	103	10.3	103
(CN)			103	10.3	103	10.3	103
(CO)			103	10.3	103	10.3	103
(CP)			103	10.3	103	10.3	103
(CQ)			103	10.3	103	10.3	103
(CR)			103	10.3	103	10.3	103
(CS)			103	10.3	103	10.3	103
(CT)			103	10.3	103	10.3	103
(CU)			103	10.3	103	10.3	103
(CV)			103	10.3	103	10.3	103
(CW)			103	10.3	103	10.3	103
(CX)			103	10.3	103	10.3	103
(CY)			103	10.3	103	10.3	103
(CZ)			103	10.3	103	10.3	103
(DA)			103	10.3	103	10.3	103
(DB)			103	10.3	103	10.3	103
(DC)			103	10.3	103	10.3	103
(DD)			103	10.3	103	10.3	103
(DE)			103	10.3	103	10.3	103
(DF)			103	10.3	103	10.3	103
(DG)			103	10.3	103	10.3	103
(DH)			103	10.3	103	10.3	103
(DI)			103	10.3	103	10.3	103
(DJ)			103	10.3	103	10.3	103
(DK)			103	10.3	103	10.3	103
(DL)			103	10.3	103	10.3	103
(DM)			103	10.3	103	10.3	103
(DN)			103	10.3	103	10.3	103
(DO)			103	10.3	103	10.3	103
(DP)			103	10.3	103	10.3	103
(DQ)			103	10.3	103	10.3	103
(DR)			103	10.3	103	10.3	103
(DS)			103	10.3	103	10.3	103
(DT)			103	10.3	103	10.3	103
(DU)			103	10.3	103	10.3	103
(DV)			103	10.3	103	10.3	103
(DW)			103	10.3	103	10.3	103
(DX)			103	10.3	103	10.3	103
(DY)			103	10.3	103	10.3	103
(DZ)			103	10.3	103	10.3	103
(EA)			103	10.3	103	10.3	103
(EB)			103	10.3	103	10.3	103
(EC)			103	10.3	103	10.3	103
(ED)			103	10.3	103	10.3	103
(EE)			103	10.3	103	10.3	103
(EF)			103	10.3	103	10.3	103
(EG)			103	10.3	103	10.3	103
(EH)			103	10.3	103	10.3	103
(EI)			103	10.3	103	10.3	103
(EJ)			103	10.3	103	10.3	103
(EK)			103	10.3	103	10.3	103
(EL)			103	10.3	103	10.3	103
(EM)			103	10.3	103	10.3	103
(EN)			103	10.3	103	10.3	103
(EO)			103	10.3	103	10.3	103
(EP)			103	10.3	103	10.3	103
(EQ)			103	10.3	103	10.3	103
(ER)			103	10.3	103	10.3	103
(ES)			103	10.3	103	10.3	103
(ET)			103	10.3	103	10.3	103
(EU)			103	10.3	103	10.3	103
(EV)			103	10.3	103	10.3	103
(EW)			103	10.3	103	10.3	103
(EX)			103	10.3	103	10.3	103
(EY)			103	10.3	103	10.3	103
(EZ)			103	10.3	103	10.3	103
(FA)			103	10.3	103	10.3	103
(FB)			103	10.3	103	10.3	103
(FC)			103	10.3	103	10.3	103
(FD)			103	10.3	103	10.3	103
(FE)			103	10.3	103	10.3	103
(FF)			103	10.3	103	10.3	103
(FG)			103	10.3	103	10.3	103
(FH)			103	10.3	103	10.3	103
(FI)			103	10.3	103	10.3	103
(FJ)			103	10.3	103	10.3	103
(FK)			103	10.3	103	10.3	103
(FL)			103	10.3	103	10.3	103
(FM)			103	10.3	103	10.3	103
(FN)			103	10.3	103	10.3	103
(FO)			103	10.3	103	10.3	103
(FP)			103	10.3	103	10.3	103
(FQ)			103	10.3	103	10.3	103
(FR)			103	10.3	103	10.3	103
(FS)			103	10.3	103	10.3	103
(FT)			103	10.3	103	10.3	103
(FU)			103	10.3	103	10.3	103
(FV)			103	10.3	103	10.3	103
(FW)			103	10.3	103	10.3	103
(FX)			103	10.3	103	10.3	103
(FY)			103	10.3	103	10.3	103
(FZ)			103	10.3	103	10.3	103
(GA)			103	10.3	103	10.3	103
(GB)			103	10.3	103	10.3	103
(GC)			103	10.3	103	10.3	103
(GD)			103	10.3	103	10.3	103
(GE)			103	10.3	103	10.3	103
(GF)			103	10.3	103	10.3	103
(GG)			103	10.3	103	10.3	103
(GH)			103	10.3	103	10.3	103
(GI)			103	10.3	103	10.3	103
(GJ)			103	10.3	103	10.3	103
(GK)			103	10.3	103	10.3	103
(GL)			103	10.3	103	10.3	103
(GM)			103	10.3	103	10.3	103
(GN)			103	10.3	103	10.3	103
(GO)			103	10.3	103	10.3	103
(GP)			103	10.3	103	10.3	103
(GQ)			103	10.3	103	10.3	103
(GR)			103	10.3	103	10.3	103
(GS)			103	10.3	103	10.3	103
(GT)			103	10.3	103	10.3	

【図 1 1】

受取 試験の時期	分析時に使用した菌株	T = 0	3ヶ月		6ヶ月		
			安定性 Rev 01	安定性 Rev 01	安定性 Rev 01	安定性 Rev 01	
1) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		54	15-83	45	6-30	45	17-90
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
2) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
3) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
4) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
5) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
6) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
7) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
8) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
9) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
10) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
11) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
12) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
13) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
14) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
15) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
16) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
17) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
18) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
19) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
20) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
21) 定常態に準拠 (Y/N)	キヌカ (カ) の 時期 (%)	%C	Y	Y	Y	Y	
		菌数	%C	菌数	%C	菌数	
		49	11-83	42	2-63	43	17-71
		88	40-102	89	40-99	89	71-101
		100	88-100	100	88-100	100	88-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100	100-100	100	88-101	99	87-100
		100					

【圖 12】

キサノメリントロスピウムCl 50/10mgカプセルについてのキサノメリンAPI関連物質
プロファイル

安定性の時点		初期	T=3ヶ月	T=6ヶ月	T=9ヶ月
関連物質 (<i>Asset</i>) (<i>Asset</i>) (Coronavirus 28502 AD-01)	不特定不換物 (<i>Asset</i> 0.23)	0.14	0.14	0.14	0.14
	不特定不換物 (<i>Asset</i> 1.08)	<0.1	0.16	0.14	0.18
	方法の改訂	0	01	02	03

【図 1 3】

キサノメリン/トロスビウムCl 50/10mgカプセルについての塩化トロスビウムAPI関連物質 プロファイル					
安定性の時点		初期	T=3ヶ月	T=6ヶ月	T=9ヶ月
関連物質 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	不特定不純物	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
	方法の改訂	0	01	02	03

【図 1 4】

試験の説明	判定基準	判定基準
	放出, Rev 0	安定性, Rev 01
説明 (視覚的)	マーキングを有さない白色～灰白色の 不透明ハードシェルカプセル	マーキングを有さない白色～灰白色の 不透明ハードシェルカプセル
KFによる含水量 (USP<921>, Method 1a)	報告結果	報告結果
アッセイ (%LC) (Corealis-28602-AD)	キサノメリン: 90～110%ラベルクレーム (45～55mgキサノメリン/カプセル) 塩化トロスビウム: 90～110%ラベル クレーム (9～11mg塩化トロスビウム/カプセル) 塩化トロスビウム関連化合物 B: NMT 0.2%LC 塩化トロスビウム関連化合物 A: NMT 0.2%LC	キサノメリン: 90～110%ラベルクレーム (45～55mgキサノメリン/カプセル) 塩化トロスビウム: 90～110%ラベル クレーム (9～11mg塩化トロスビウム/カプセル) 塩化トロスビウム関連化合物 B: NMT 0.2%LC 塩化トロスビウム関連化合物 A: NMT 0.2%LC
関連物質 (%LC) ^a (Corealis-28602-AD)	任意の単一の未特定不純物: NMT 0.2%LC 総不純物: NMT 1.5%LC	任意の単一の未特定不純物: NMT 0.2%LC 総不純物: NMT 1.5%LC
溶解 (Corealis-28602-B)	キサノメリン/キサノメリンの ラベル量のNLT80%(Q)が30分で 溶解する。 報告プロファイル 塩化トロスビウム/塩化トロスビウムの ラベル量のNLT80%(Q)が 30分で溶解する。 報告プロファイル	キサノメリン/キサノメリンのラベル量の NLT80%(Q)が30分で 溶解する。 報告プロファイル 塩化トロスビウム/塩化トロスビウムの ラベル量のNLT80%(Q)が30分で 溶解する。 報告プロファイル
微生物限界 ^b USP<61>, <62>	総好気性微生物数 (TYMC): ≤100 cfu/g 総好気性微生物数 (TAMC): ≤1000 cfu/g 大腸菌(Escherichia coli): 非存在	総好気性微生物数 (TYMC): ≤100 cfu/g 総好気性微生物数 (TAMC): ≤1000 cfu/g 大腸菌(Escherichia coli): 非存在

10

20

【図 1 5】

保存		25°C/60%RH		3ヶ月		6ヶ月	
試験の説明		安定性, Rev 0		安定性, Rev 0		安定性, Rev 0	
分析時に使用した規格		Y		Y		Y	
判定基準に準拠(Y/N) 説明 (視覚的) KFによる含水量 (USP<921>, 方法1a) (n=3)	%w/w	マーキングを有さない灰白色 不透明ハードシェルカプセル		初期と比べて 変化なし		初期と比べて 変化なし	
	%w/w	2.9		2.7		3.0	
	%w/w	101.8		101.9		102.2	
	mgキサノメリン/カプセル	50.9		51.0		51.1	
アッセイ (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	%ラベルクレーム塩化トロスビウム	98.3		98.2		98.3	
	mg塩化トロスビウム/カプセル	19.7		19.6		19.7	
	方法の改訂	01		02		03	
	塩化トロスビウム関連化合物B	検出せず		検出せず		検出せず	
関連物質 (%LC) ^a (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	塩化トロスビウム関連化合物A	検出せず		検出せず		検出せず	
	(キサノメリン: RRT1.09%)	0.13		0.14		0.14	
	未特定不純物	0.17		0.14		0.20	
	(キサノメリン: RRT1.09%)	0.30		0.28		0.34	
方法の改訂		01		02		03	

【図 1 6】

保存		30°C/65%RH		6ヶ月	
試験の説明		安定性, Rev 0		安定性, Rev 0	
分析時に使用した規格		Y		Y	
判定基準に準拠(Y/N) 説明 (視覚的) KFによる含水量 (USP<921>, 方法1a) (n=3)	%w/w	マーキングを有さない灰白色 不透明ハードシェルカプセル		初期と比べて 変化なし	
	%w/w	2.9		3.0	
	%w/w	101.8		101.5	
	mgキサノメリン/カプセル	50.9		50.8	
アッセイ (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	%ラベルクレーム塩化トロスビウム	98.3		98.4	
	mg塩化トロスビウム/カプセル	19.7		19.3	
	方法の改訂	01		03	
	塩化トロスビウム関連化合物B	検出せず		検出せず	
関連物質 (%LC) ^a (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	塩化トロスビウム関連化合物A	検出せず		検出せず	
	(キサノメリン: RRT1.09%)	0.13		0.14	
	未特定不純物	0.17		0.23	
	(キサノメリン: RRT1.09%)	0.30		0.37	
方法の改訂		01		03	

30

40

50

【図 17】

保存 試験の説明 分箱時に使用した規格		T = 0	40°C/75%RH	
			3ヶ月	6ヶ月
		安定性, Rev 0	安定性, Rev 0	安定性, Rev 0
特定基準に準拠(N/N)		Y	Y	N
説明 (n=6)	Y-キープをしない灰白色 不透明ハートマークがセル %w/w	2.9	2.9	3.1
YFによる実数量 (USF=521%, 方法 10) (n=3)	%w/w	101.8	101.8	100.9
アッセイ (Consolid-26802-4D-01) (n=2)	mgキサンチン/mgセル	50.9	50.9	50.5
	%タリクレーラム塩化ロズビウム	98.3	98.1	96.2
	mg塩化ロズビウム/mgセル	19.7	19.6	19.2
	方法の改訂	01	02	03
固形物質量 %LCLV (Consolid-26802-4D-01) (n=2)	塩化ロズビウム乾燥化合物8	検出せず	検出せず	検出せず
	塩化ロズビウム乾燥化合物9	検出せず	<0.1	0.14
	塩化ロズビウム乾燥化合物10 (キサンチン, RRT 2.95分)	0.13	0.14	0.14
	不特定不純物 (キサンチン, RRT 1.09分)	0.17	0.20	0.26 ¹
	総不純物	0.30	0.33	0.54
	方法の改訂	01	02	03

【図 18】

保存 状態の説明 分析時に使用した規格	T = 0	安定性: Rev.0				3ヶ月 安定性: Rev.0				25°C/60%RH 6ヶ月 安定性: Rev.0				
		Y		Y		Y		Y		Y		Y		
		%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲	
液剤 (%LC) (Concise-28602-B-01) (90mL of 1N HCl, 50µm of (n=8) 塩化エロステラム 時間(分) 10 20 30 45 100 方法の改訂 総論は及び付と致 (TV) 50% 材料使用 (TAMC) 5100 clug 微生物検出 USP<61>, 62-	判定基準に準拠(Y/N)	キヤノニン シロニン(分)	%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲
		10	34	0-66	27	11-46	29	0-71	29	0-65	28	11-43	73	62-92
		20	69	64-97	94	85-101	77	66-97	94	87-99	94	84-99	94	87-99
		30	100	88-105	102	99-105	98	88-102	98	95-101	98	94-100	98	95-101
		45	103	99-106	103	99-105	102	99-107	102	95-101	98	94-100	98	95-101
		100	103	99-106	103	99-105	102	99-107	102	95-101	98	94-100	98	95-101
		10	30	0-63	26	11-43	28	0-65	28	0-65	28	11-43	73	62-92
		20	86	70-95	90	83-93	73	62-92	73	62-92	73	62-92	73	62-92
		30	97	91-103	96	84-99	94	87-99	94	87-99	94	84-99	94	87-99
		45	100	97-103	97	94-100	98	95-101	98	95-101	98	94-100	98	95-101

【図 19】

判定基準に準拠(Y/N)	試験の説明 分析機に使用した規格	保存		30°C/85%RH 6ヶ月 安定性、Rev 0	
		T=0	安定性、Rev 0	T=0	安定性、Rev 0
溶解 (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (90mL/0.001N HCl, 500mL/2N HCl)	キヤノニン 時間(分) 10 34 20 89 (Q=80%) 30 100 88-105 95-103 45 103 99-106 範囲	%LC	範囲	%LC	範囲
		%LC	範囲	%LC	範囲
		%LC	範囲	%LC	範囲
		%LC	範囲	%LC	範囲
微生物限度* USP<<61>> <62>	方法の改訂 試験方法及び分注板 (TYMC): ≤100 cfu/g 総好気性微生物数 (TAMC): ≤1000 cfu/g 大腸菌(Escherichia coli) 非存在	01	01	01	01
		<50 cfu/g	<50 cfu/g	<50 cfu/g	N/A
		< 500 cfu/g	< 500 cfu/g	< 500 cfu/g	N/A
		非存在	非存在	非存在	N/A

【図 20】

保存 試験の説明	T = 0	32ヶ月		40℃/75%RH	
		安定性: Rev 0	安定性: Rev 1	安定性: Rev 0	安定性: Rev 1
分断時に使用した規格					
安定基準に準拠(Y/N)	Y	Y	Y	Y	Y
試験条件 試験品: 28092-B (M) 試験方法: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M)	キサンチン 時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲
	10	34	0-66	32	10-52
	20	89	0-97	69	70-99
	30	100	85-105	99	93-102
	45	103	95-108	99	95-103
	増化ロスピラム 時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲
	10	30	0-53	26	2-59
	20	86	70-95	88	79-98
	30	97	91-103	94	87-98
	45	100	97-103	96	92-98
方法の検証	01	01			
試験母液及び試験 (TYMC) 5100 cH/g	<500 cH/g	N/A	N/A	N/A	N/A
最終系微生物検 (TAMC) <1000 cH/g	<500 cH/g	N/A	N/A	N/A	N/A

【図 19】

判定基準に準拠(Y/N)	試験の説明 分析機に使用した規格	保存		30°C/85%RH 6ヶ月 安定性、Rev 0	
		T=0	安定性、Rev 0	T=0	安定性、Rev 0
溶解 (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (90mL/0.001N HCl, 500mL/2N HCl)	キヤノニン 時間(分) 10 34 20 89 (Q=80%) 30 100 88-105 95-103 45 103 99-106 範囲	%LC	範囲	%LC	範囲
		%LC	範囲	%LC	範囲
		%LC	範囲	%LC	範囲
		%LC	範囲	%LC	範囲
微生物限度* USP<<61>> <62>	方法の改訂 試験方法及び分注板 (TYMC): ≤100 cfu/g 総好気性微生物数 (TAMC): ≤1000 cfu/g 大腸菌(Escherichia coli) 非存在	01	01	01	01
		<50 cfu/g	<50 cfu/g	<50 cfu/g	N/A
		< 500 cfu/g	< 500 cfu/g	< 500 cfu/g	N/A
		非存在	非存在	非存在	N/A

【図 20】

保存 試験の説明	T = 0	32ヶ月		40℃/75%RH	
		安定性: Rev 0	安定性: Rev 1	安定性: Rev 0	安定性: Rev 1
分断時に使用した規格					
安定基準に準拠(Y/N)	Y	Y	Y	Y	Y
試験条件 試験品: 28092-B (M) 試験方法: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M) 試験品: 28092-B (M)	キサンチン 時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲
	10	34	0-66	32	10-52
	20	89	0-97	69	70-99
	30	100	85-105	99	93-102
	45	103	95-108	99	95-103
	増化ロスピラム 時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲
	10	30	0-53	26	2-59
	20	86	70-95	88	79-98
	30	97	91-103	94	87-98
	45	100	97-103	96	92-98
方法の検証	01	01			
試験母液及び試験 (TYMC) 5100 cH/g	<500 cH/g	N/A	N/A	N/A	N/A
最終系微生物検 (TAMC) <1000 cH/g	<500 cH/g	N/A	N/A	N/A	N/A

【図 2 1】

安定性の時点		初期	T=3ヶ月	T=6ヶ月
関連物質 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	不特定不純物 (RPRT 0.24)	0.14	0.14	0.14
	不特定不純物 (RPRT 1.06)	0.20	0.14	0.18
	方法の改訂	01	02	03

【図 2 2】

安定性の時点		初期	T=3ヶ月	T=6ヶ月
関連物質 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	不特定不純物	検出せず	検出せず	検出せず
	方法の改訂	01	02	03

【図 2 3】

キサノメリン/トロスビウムCl 50/20mgカプセルの規格	
試験の説明	判定基準
説明 (視覚的)	マーキングを有さない白色～灰白色の不透明ハードシェルカプセル
KFIによる含水量 (USP<921>, 方法1a)	報告結果
アッセイ (%LC) (Corealis-28602-AD)	キサノメリン: 90～110%ラベルクレーム (45～55mgキサノメリン/カプセル)
	塩化トロスビウム: 90～110%ラベルクレーム (18～22mg塩化トロスビウム/カプセル)
関連物質 (%LC) ^a (Corealis-28602-AD)	塩化トロスビウム関連物質B: NMT 0.2%LC
	塩化トロスビウム関連物質A: NMT 0.2%LC
	任意の単一の不特定不純物: NMT 0.2%LC
	総不純物: NMT 1.5%LC
溶解 (Corealis-28602-B)	キサノメリン: キサノメリンのラベル量のNLT80%(Q)が 30分で溶解する。 報告プロファイル
	塩化トロスビウム: 塩化トロスビウムのラベル量のNLT80%(Q)が 30分で溶解する。 報告プロファイル
微生物限界 ^b USP<61>, <62>	総酵母及びカビ数(TYMC): ≤100 cfu/g
	総好気性微生物数(TAMC): ≤1000cfu/g 大腸菌(Escherichia coli): 非存在

【図 2 4】

母液 試験の説明 分析前に使用した規格	25°C(60°F)RH		3ヶ月		6ヶ月	
	安定性, Rev 0		安定性, Rev 0		安定性, Rev 0	
特定基準に準拠(Y/N)	Y		Y		Y	
説明 (視覚的)	マーキングを有さない 灰白色不透明 ハードシェルカプセル		初期と比べて 変化なし		初期と比べて 変化なし	
KFIによる含水量 (USP<921>, 方法1a) (n=2)	%w/w		2.4		2.3	
	%ラベルクレームキサノメリン		102.0		104.6	
	mgキサノメリン/カプセル		76.5		78.4	
	%ラベルクレーム塩化トロスビウム		95.9		98.7	
	mg塩化トロスビウム/カプセル		9.6		9.9	
アッセイ (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	方法の改訂		01		02	
	塩化トロスビウム関連物質B		検出せず		検出せず	
	塩化トロスビウム関連物質A		検出せず		検出せず	
	不特定不純物 (RPRT 0.24)		0.15		0.14	
	(キサノメリン)		0.15		0.13	
関連物質 (%LC) ^a (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	不特定不純物 (RPRT 1.06)		0.15		0.27	
	総不純物 方法の改訂		01		02	

10

20

30

40

50

【図 25】

試料 (検量剤)	分析前に使用した薬剤	安定性		30°C/55%RH 6ヶ月
		安定性, Rev 0	安定性, Rev 0	
判定基準に準拠 (Y/N)		Y	Y	
説明 (検量剤)		マーキングを消さない 灰白色不透明 ハードセルカプセル		初期からすべて 灰白色に 変化なし
RFによる含水量 (0.0521%, 方法1a) (P&S)	%増減	2.4	2.2	
アッサイ (Conallie-26602-AD-01) (n=2)	%ラベルフレームキヤムゲル	102.0	102.8	
	mgキヤムゲル/カプセル	76.5	77.1	
	%ラベルフレーム塩化ナトリウム mg塩化ナトリウム/カプセル	95.9	96.0	
明眼薬 (%LiCl) (Conallie-26602-AD-01) (n=2)	01 方法の改訂	9.6	9.6	
	塩化ナトリウム関連化合物B 塩化ナトリウム関連化合物A 不特定不純物	検出せず	検出せず	
	(キヤムゲル) RRT1.24 to 0	0.15	0.14	
	不特定不純物 (キヤムゲル) RRT1.10 to 0	0.15	0.24	
	総不純物 方法の改訂	0.30	0.39	
		0.1	0.3	

【図 26】

試薬の説明	分析時に使用した規格	T=0	40℃/75%RH			
			3ヶ月 安定性, Rev.0	6ヶ月 安定性, Rev.0		
材料製造に準拠(VIN)						
説明 (検査方法)		Y	Y	N		
マージングを過ぎない 戻り電圧の過剰 ハードウェアの故障			初期と比べて 変化なし	初期と比べて 変化なし	初期と比べて 変化なし	
KFによる含水量 (USP<921>, 方法a)	%w/w	2.4	2.3	2.3	2.3	2.3
アセチル (Coriell-28602-AD-01) (n=2)	%ラベルドケルマサンミン mg キサナミン/カプセル	102.0	103.3 ^d	101.8		
	%ラベルドケルマセル mgセル/ロストロムカプセル	76.5	76.3	77.7 ^d		
	%ラベルドケルマセル mgセル/ロストロムカプセル	95.9	98.2 ^d	94.3		
関連物質 (%LC) < (Coriell-28602-AD-01) (n=2)	塩化ロストロム関連化合物B 塩化ロストロム関連化合物A	9.6	9.3 ^d	9.4		
	不特定不純物 RR102AF-5	0.1	0.2	0.3		
	キサナミン RR102AF-5	0.15	0.14	0.14		
	(キサナミン) RR102AF-5	0.15	0.20	0.20 ^d		
	不特定不純物 RR102AF-5	0.20	0.34	0.55		
	キサナミン RR102AF-5	0.20	0.34	0.55		

【図 27】

試薬の証明 分析前に使用した規格	T = 0	安定性, Rev 0		3ヶ月		25℃での保存	
		%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲
研究基準に準拠(Y/N) 試験物質 1,4-ジオキサン (CAS: 29822-87-1) (n=9) 900mL 0.1N HCL 50ppm (V/V)	キヤナメソ 時間(分)						
	10	30	11-53	34	273	20	240
	20	87	79-98	89	69-103	97	83-103
	(Q=80%) 30	101	95-103	100	95-107	103	97-105
	45	104	103-105	103	99-107	104	102-105
	塩化クロロピラム 時間(分)						
	10	26	12-47	34	2-64	15	2-24
	20	64	74-91	86	70-100	93	84-104
	(Q=80%) 30	98	93-103	94	89-104	100	95-107
	45	102	95-105	96	91-104	101	95-108
試験物質 [®] USP<475> <42> 微生物検査 [®]	方法の決定	01			01		01
	総揮発性VOC R(TYAC)	<50 µg/g	N/A		N/A		N/A
	総揮発性微生物 s100 µg/g	< 500 µg/g			N/A		N/A
試験物質 [®] USP<475> <42> 微生物検査 [®]	総揮発性微生物 s100 µg/g	< 500 µg/g			N/A		N/A
試験物質 [®] USP<475> <42> 微生物検査 [®]	総揮発性微生物 s100 µg/g	< 500 µg/g			N/A		N/A

【圖 28】

[illegible]

【図 27】

試薬の証明 分析前に使用した規格	T = 0	安定性, Rev 0		3ヶ月		25℃での保存	
		%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲
研究基準に準拠(Y/N) 試験物質 1,4-ジオキサン (CAS: 29822-87-1) (n=9) 900mL 0.1N HCL 50ppm (V/V)	キヤナメソ 時間(分)						
	10	30	11-53	34	273	20	240
	20	87	79-98	89	69-103	97	83-103
	(Q=80%) 30	101	95-103	100	95-107	103	97-105
	45	104	103-105	103	99-107	104	102-105
	塩化クロロピラム 時間(分)						
	10	26	12-47	34	2-64	15	2-24
	20	64	74-91	86	70-100	93	84-104
	(Q=80%) 30	98	93-103	94	89-104	100	95-107
	45	102	95-105	96	91-104	101	95-108
試験物質 [®] USP<475> <42> 微生物検査 [®]	方法の決定	01			01		01
	総揮発性VOC R(TYAC)	<50 µg/g	N/A		N/A		N/A
	総揮発性微生物 s100 µg/g	< 500 µg/g			N/A		N/A
試験物質 [®] USP<475> <42> 微生物検査 [®]	総揮発性微生物 s100 µg/g	< 500 µg/g			N/A		N/A
試験物質 [®] USP<475> <42> 微生物検査 [®]	総揮発性微生物 s100 µg/g	< 500 µg/g			N/A		N/A

【圖 28】

[illegible]

【図 29】

保存 試験の説明 分析前に使用した規格		T= 0				3ヶ月		40°C/75%RH		6ヶ月	
		安定性, Rev 0		安定性, Rev 0		安定性, Rev 0		安定性, Rev 0		安定性, Rev 0	
判定基準に準拠(Y/N)	キサンメリン 時間(分)	Y		Y		Y		N			
		%LC		%LC		%LC		%LC ^a			
		10	30	11-53	39	28-66	26	5-58	26		
		20	87	75-96	95	81-102	85	65-103	85		
		(Q=80%) 30	101	95-103	103	98-106	97	90-104	97		
		45	104	103-105	104	103-106	100	95-104	100		
		塩化トロスビウム 時間(分)	%LC		%LC		%LC		%LC ^a		
			10	26	12-47	36	19-48	24	3-51	24	
			20	84	74-91	91	80-99	83	64-102	83	
			(Q=80%) 30	98	93-103	98	94-104	94	84-103	94	
微生物限界 ⁰ USP<61>, <62>	総菌数及びカビ 数(TYMC): ≤100 cfu/g 好気性微生物 数(TAMC): ≤1000cfu/g 大腸菌 (Escherichia coli) 非存在	方法の改訂		01		95-105		97			
		45	102	95-105	99	95-105	97	88-104	97		
		方法の改訂		01		N/A		N/A			
		好気性微生物 数(TAMC): ≤1000 cfu/g 大腸菌 (Escherichia coli) 非存在		<50 cfu/g < 500 cfu/g 非存在		N/A		N/A			

【図 30】

キサンメリン/トロスビウムCl 75/10mgカプセルについてのキサンメリンAPI関連物質プロファイル

安定性の時点		初期	T=3ヶ月	T=6ヶ月
関連物質 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	不特定不純物 (PRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	不特定不純物 (PRT 1.09)	0.20	0.14	0.21
	方法の改訂	01	02	03

10

20

【図 31】

キサンメリン/トロスビウムCl 75/10mgカプセルについての塩化トロスビウムAPI関連物質プロファイル

安定性の時点		初期	T=3ヶ月	T=6ヶ月
関連物質 (%w/w) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	不特定不純物	検出せず	検出せず	検出せず
	方法の改訂	01	02	03

【図 32】

キサンメリン/トロスビウムCl 75/10mgカプセルの規格

試験の説明	判定基準
	安定性, Rev 0
説明 (視覚的) KFによる含水量 (USP<921>, 方法1a)	マーキングを有さない白色～灰白色の不透明 ハードシェルカプセル 報告結果
アッセイ (%LC) (Corealis-28602-AD)	キサンメリン 90～110%ラベル量 (68～83mgキサンメリン/カプセル) 塩化トロスビウム 90～110%ラベル量 (9～11mg塩化トロスビウム/カプセル)
関連物質 (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	塩化トロスビウム関連物質B: NMT 0.2%LC
	塩化トロスビウム関連物質A: NMT 0.2%LC
	任意の単一の不特定不純物: NMT 0.2%LC
	総不純物: NMT 1.5%LC
溶解 (Corealis-28602-B)	キサンメリン: キサンメリンのラベル量の NLT80%(Q)が30分で溶解する。 報告プロファイル
	塩化トロスビウム: 塩化トロスビウムのラベル量の NLT80%(Q)が30分で溶解する。 報告プロファイル
微生物限界 ⁰ USP<61>, <62>	総酵母及びカビ数(TYMC): ≤100 cfu/g
	総好気性微生物数(TAMC): ≤1000cfu/g
	大腸菌(Escherichia coli) 非存在

30

40

50

【図 3 3】

[illegible]

【図 3 4】

判定基準に準拠(Y/N)	試験の説明 分析前に使用した規格	保存	T = 0	Y		Y	
				%LC	範囲	%LC	範囲
液層 (%LC) (Corals-28602-S-01) (n=6) (900mL 0.01N HCl, 50cm ² x 4.7L)	キヤノリシ 時間(分)	10	27	7-89	16	5-46	範囲
	20	86	74-99	85	76-89		
	30	98	85-104	99	88-101		
	45	101	91-105	103	89-105		
	塩化ロスベラム 時間(分)	10	28	7-85	12	5-34	範囲
微生物限界 ^a USP<61> ^b <62> ^c	20	84	75-93	81	77-85		
	30	96	89-101	94	92-96		
	45	99	93-102	97	95-100		
	方法の改訂						01
	培養方法及び分注数 (TYMC): <100 cfu/g						<50 cfu/g
微生物限界 ^a USP<61> ^b <62> ^c	良好系生微生物 (TAMC): <1000 cfu/g						< 500 cfu/g
	大腸菌 (Escherichia coli): 非存在						非存在

10

20

【図 3 5】

[illegible]

【圖 3 6】

試験の目的	保存	分析時に使用した規格	T = 0				25 ± 0.60%RH	
			安定性: Rev 0	%LC	範囲	%LC	範囲	安定性: Rev 0
液相 (%LC) (Corrosal 28602-B-01) (100% L ₂ O, 0% NH ₄ Cl, 50ppm ZrCl ₄)	キヤノニン 時間(分)	20 30 45 (n=6) 塩化ロクロシウム 時間(分)	%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲
			27	7-99	41	7-94	26	10-48
			86	74-99	98	94-105	95	89-101
			98	86-104	103	101-105	105-107	105-108
			101	91-105	103	102-105	106	105-108
			%LC	範囲	%LC	範囲	%LC	範囲
微生物抑制剤 (TY) 砂子含有材料製 (TAMC) ≤1000 cfu/g 大腸菌 (Escherichia coli) 未存在	方法の改訂 90 84 80 80 80 80 80 80 80 80	26 20 30 45 (n=6) 90 84 80 80 80 80 80 80 80 80	26	7-85	35	5-82	32	9-39
			84	75-93	92	85-97	91	87-93
			90	80-101	96	92-100	100	97-103
			99	93-102	98	93-100	101	97-104
			99	93-102	98	93-100	101	97-104
			99	93-102	98	93-100	101	97-104

30

40

50

【図 37】

	試験の範囲 分析時に使用した規格	保存	30°C±0.5%±1H 67月 安定性, Rev.0	
			T = 8	
			変異性, Rev.0	
判定基準に準拠(Y/N)			Y	Y
溶解 [%LC] (Coresil-2B802-B-01) (n=6) 塩化ロストラム (600mL0.0 IN HCl, 500mC/L/D/L)	キサンチン 時間(分)	%LC	範囲	範囲
	10	27	7-49	16
	20	86	74-99	76-89
	30	98	86-104	96-101
	45	101	91-105	99-105
	時間(分)	%LC	範囲	範囲
	10	28	7-85	5-34
	20	84	75-93	77-85
	30	96	89-101	94
	45	99	93-102	95-100
試験方法及び凡に製 (TYMC): ≤100 cfu/g 総好気性微生物数 (TYMC): ≤1000 cfu/g 大腸菌 (Escherichia coli) 非存在	方法の域訂	01	N/A	N/A

【圖 38】

[illegible]

【図 39】

キサノメリン/トロスピウムCl 75/20mgカプセルについてのキサノメリンAPI関連物質プロファイル

安定性の時点		初期	T=3ヶ月	T=6ヶ月
関連物質 (Subs) (<i>n</i> =1) (Coreasit-28502-AD-01)	不特定不純物 (RRT 0.20)	0.14	0.14	0.14
	不特定不純物 (RRT 1.00)	0.20	0.14	0.21
	方法の改訂	01	02	03

【図 40】

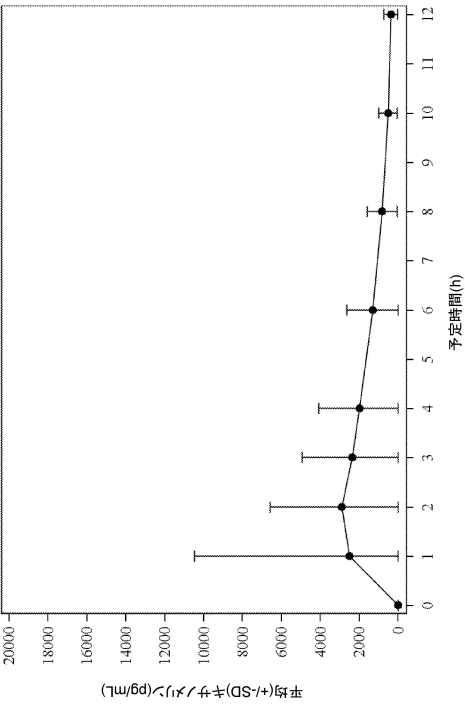
キサノメリン/トロスピウムCl 75/20mgカプセルについての塩化トロスピウムAPI関連物質プロファイル

安定性の時点		初期	T=3ヶ月	T=6ヶ月
関連物質 (%w/w) (n=1) (Compass 28602-AD-01)	不特定不純物	検出せず	検出せず	検出せず
	方法の改訂	01	02	03

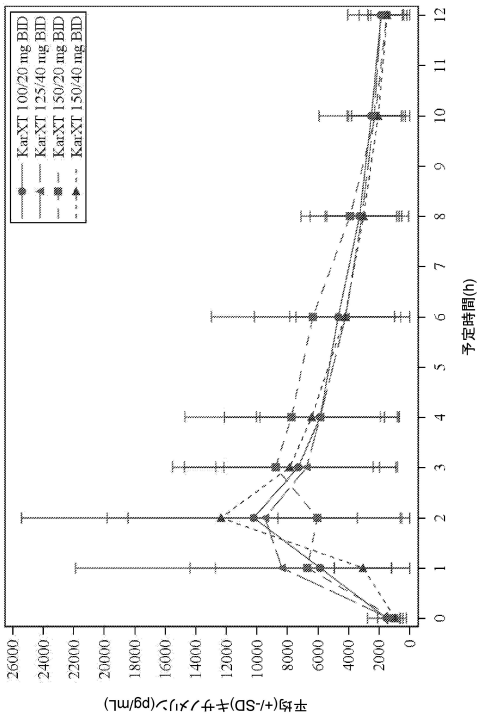
【図 4 1】

キサノメリン/トロスビウムCl 75/20mgカプセルの規格	
試験の説明	判定基準
	安定性, Rev 0
説明 (視覚的)	マーキングを有さない白色～灰白色の不透明 ハードンジェルカプセル
KFによる含水量 (USP <921>, Method 1a)	報告結果
アッセイ (%L.C.) (Coreaks-28602-AD)	キサノメリン: 90~110%ラベルクレーム (68~83mgキサノメリン/カプセル) 塩化トロスビウム: 90~110%ラベルクレーム (18~22mg塩化トロスビウム/カプセル)
関連物質 (%L.C.) ^A (Coreaks-28602-AD)	塩化トロスビウム関連化合物B: NMT 0.2%LC
	塩化トロスビウム関連化合物A: NMT 0.2%LC
	任意の単一の不特定不純物: NMT 0.2%LC
	総不純物: NMT 1.5%LC
溶解 (Coreaks-28602-B)	キサノメリン, キサノメリンのラベル量の NLT80%(Q)が30分で溶解する。 報告プロファイル
	塩化トロスビウム, 塩化トロスビウムのラベル量の NLT80%(Q)が30分で溶解する。 報告プロファイル
微生物限界 ^B USP<61>, <62>	総酵母及びカビ数(TYMC): ≤100 cfu/g
	総好気性微生物数(TAMC): ≤1000cfu/g
	大腸菌(Escherichia coli)非存在

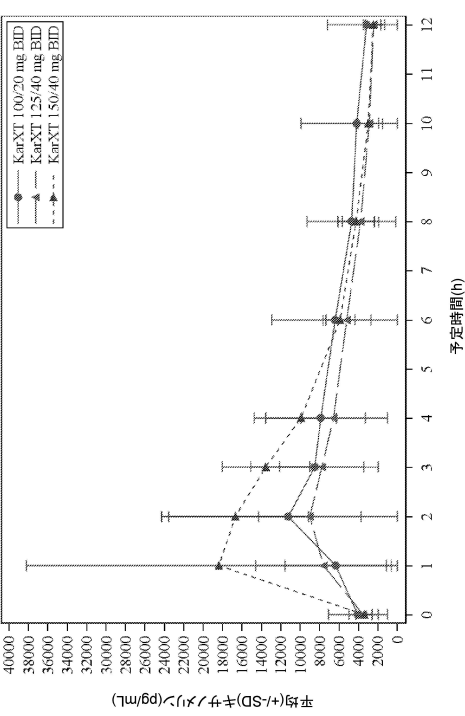
【図 4 2】



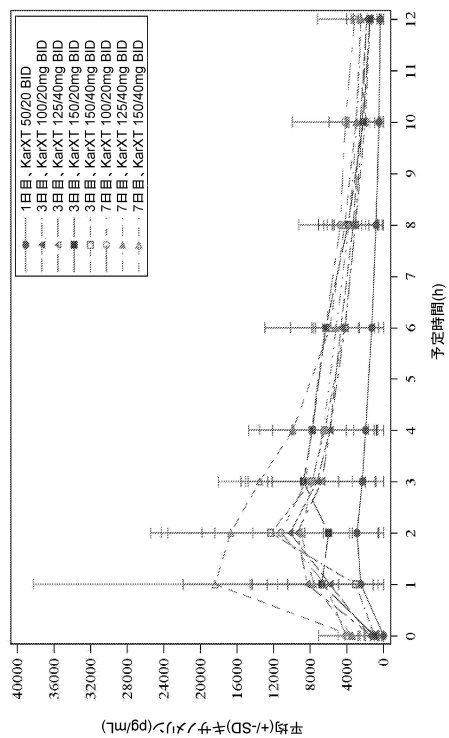
【図 4 3】



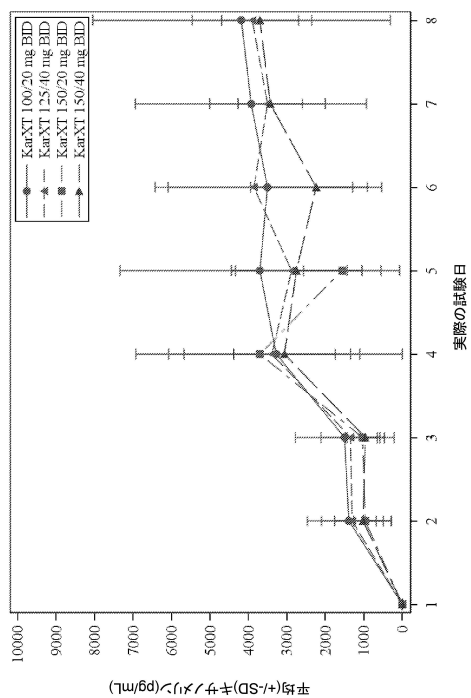
【図 4 4】



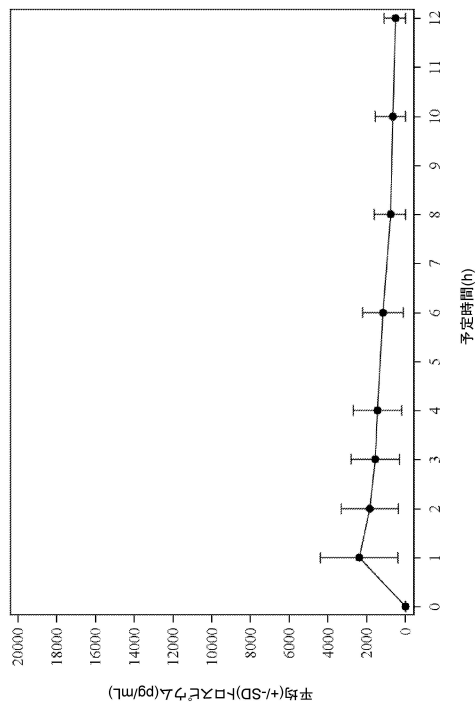
【図 4 5】



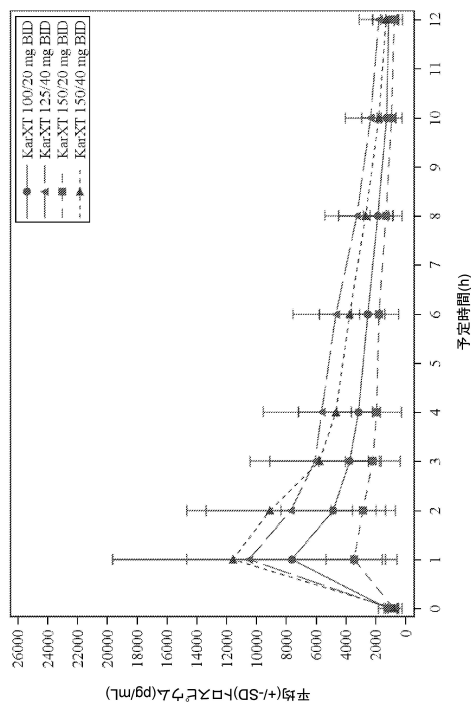
【図 4 6】



【図 4 7】



【図 4 8】



10

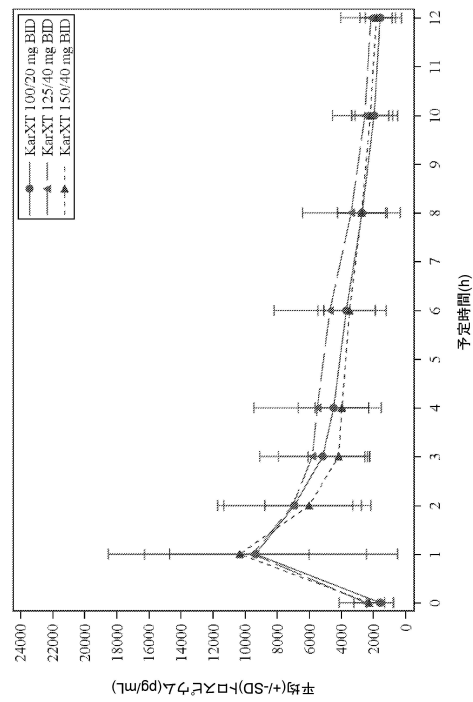
20

30

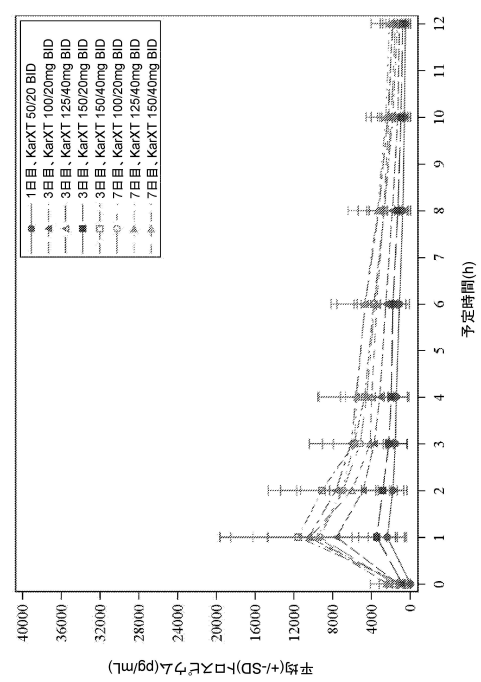
40

50

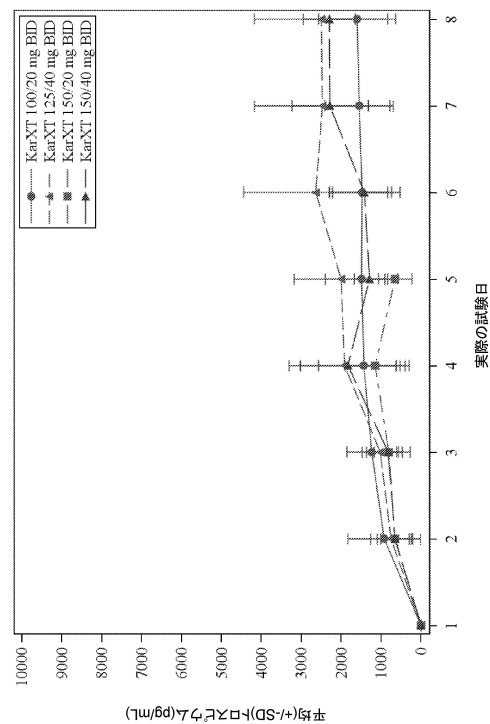
【図 49】



【図 50】



【図 51】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

弁理士 石川 貴之

(72)発明者 アメスター ベタンコート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 0, ボストン, アーチ ストリート 3 3, スイート 3 1 1 0

(72)発明者 ブルース リランダー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 0, ボストン, アーチ ストリート 3 3, スイート 3 1 1 0

(72)発明者 ロッシュ ティベール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 0, ボストン, アーチ ストリート 3 3, スイート 3 1 1 0

審査官 今村 明子

(56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 1 6 4 9 7 (J P, A)
 特表 平 0 9 - 5 0 1 6 5 8 (J P, A)
 特表 2 0 0 7 - 5 0 9 9 7 0 (J P, A)
 特表 2 0 0 4 - 5 1 7 6 9 9 (J P, A)
 国際公開第 2 0 1 7 / 0 4 0 8 6 4 (W O, A 1)
 特表 2 0 1 2 - 5 3 3 6 2 1 (J P, A)
 米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 1 7 1 1 1 (U S, A 1)
 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 2 9 3 3 5 6 (U S, A 1)
 Clinical Trials.gov_NCT02831231,[online], 2017年04月19日, [2021年11月24日検索],
 インターネット <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02831231>>
 Neuropsychopharmacology, 2016年12月05日, Vol.41, S230のM177

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
 A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)