

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-502466
(P2024-502466A)

(43)公表日 令和6年1月19日(2024.1.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/5517(2006.01)	A 6 1 K	31/5517	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	31/5513(2006.01)	A 6 1 K	31/5513	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08		
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26		
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全98頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-541507(P2023-541507)	(71)出願人	523256007
(86)(22)出願日	令和4年1月7日(2022.1.7)		ニューレリス、インク、
(85)翻訳文提出日	令和5年7月5日(2023.7.5)		アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、3 4 3 0 カ
(86)国際出願番号	PCT/US2022/011538		ーメル マウンテン ロード、スイート
(87)国際公開番号	WO2022/150540		3 0 0
(87)国際公開日	令和4年7月14日(2022.7.14)	(74)代理人	100104411
(31)優先権主張番号	63/135,291		弁理士 矢口 太郎
(32)優先日	令和3年1月8日(2021.1.8)	(72)発明者	ミスラ、スニータ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、3 4 3 0 カ
(31)優先権主張番号	63/276,760		ーメル マウンテン ロード、スイート
(32)優先日	令和3年11月8日(2021.11.8)		3 0 0、シー／オー ニューレリス、イ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ンク、
(31)優先権主張番号	63/276,761	(72)発明者	カラザナ、エンリケ、ジェイ、
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 抗発作治療薬の急速な送達のための方法および組成物

(57)【要約】

【解決手段】 ベンゾジアゼピンを経鼻投与するための組成物、および発作を治療および予防するためのそれらの使用方法が提供される。本組成物は、投与後の副作用の発生率および／または重症度を低減させながら、急速な治療開始をもたらす。さらに、発作クラスターの治療のための組成物の使用は、2回目の発作までの時間および発作クラスター間の間隔の持続時間を増加させる。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

再発性発作に苦しむ対象の発作を急速に治療する方法であって、前記方法は、前記対象の鼻粘膜に、

有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、

n-ドデシルβ-D-マルトシドと、

約30%w/v～約95%w/vの量の1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールと、および

約25%w/v～約45%w/vの量の1つまたはそれ以上のアルコールと、

を含む組成物を投与する工程を含み、

ここで、前記組成物の投与は、前記発作の前記重症度を急速に低減させる、方法。

10

【請求項 2】

前記投与が前記発作の前兆期の間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記投与により、前記発作の長さが短縮される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記投与が前記発作を停止させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記重症度の低下が投与約2分以内に起こる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記発作が欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、無緊張発作、焦点発作、またはそれらの組み合わせである、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記発作が発作クラスター内の発作または急性反復性発作である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記投与が介護者により行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記投与が前記対象によって行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記ジアゼパムの有効量が、前記組成物の約10μL～200μLの体積中で約5mg～約20mgのジアゼパムである、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記n-ドデシルβ-D-マルトシドが、約0.25%w/v～約0.75%w/vの濃度である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記1つ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールが、α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、α-トコトリエノール、β-トコトリエノール、γ-トコトリエノール、δ-トコトリエノール、トコフェラン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 13】

前記1つ以上のアルコールが、エタノールおよびベンジルアルコールの組み合わせ、またはベンジルアルコールのみである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記組成物が、

有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、

約0.25%w/v～約0.75%w/vの量のn-ドデシルβ-D-マルトシドと、

約35%w/v～約45%w/vの量のビタミンEと、および

約35%w/v～約45%w/vの量のベンジルアルコールと、

50

からなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

再発性発作を患う対象の β 周波数を調節する方法であって、
前記方法は、発作の発作期の前に前記対象の鼻粘膜に、
有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、
n-ドデシル β -D-マルトシドと、
約 30 % w / v ~ 約 95 % w / v の量の 1 つまたはそれ以上の天然または合成トコフェ
ロールまたはトコトリエノールと、および
約 25 % w / v ~ 約 45 % w / v の量の 1 つまたはそれ以上のアルコールと、
を含む組成物を投与する工程を含み、
ここで、前記組成物の投与は、前記対象の β 周波数を変調させる、方法。

10

【請求項 16】

前記投与が前記発作の前記発作期の間である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記投与が前記発作の重症度を低減させる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記投与が前記発作を停止させる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 β 周波数変調が投与後約 6 分以内に起こる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

前記発作が欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、無緊張
発作、焦点発作、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 15 に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記発作が発作クラスター内の発作または急性反復発作である、請求項 15 に記載の
方法。

【請求項 22】

前記投与が介護者により行われる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 23】

前記投与が前記対象によって行われる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 24】

前記ジアゼパムの有効量が、前記組成物の約 10 μ L ~ 200 μ L の体積中で約 5 mg
~ 約 20 mg のジアゼパムである、請求項 15 に記載の方法。

30

【請求項 25】

前記 n-ドデシル β -D-マルトシドが、約 0.25 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の
濃度である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 1 つ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールが、 α -トコフ
ェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコト
リエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノール、ト
コフェラン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 15 に
記載の方法。

40

【請求項 27】

前記 1 つ以上のアルコールが、エタノールとベンジルアルコールの組み合わせ、または
ベンジルアルコールのみである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 28】

前記組成物が、

有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、

約 0.25 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の量の n-ドデシル β -D-マルトシドと、

約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v の量のビタミン E と、および

約 35 % w / v から約 45 % w / v の量のベンジルアルコールと

50

からなる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 29】

再発性発作を患う対象における発作を治療または予防する方法であって、
前記方法は、前記対象の鼻粘膜に、
有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、
n-ドデシルβ-D-マルトシドと、
約30%w/v～約95%w/vの量の1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェ
ロールまたはトコトリエノールと、および
約25%w/v～約45%w/vの量の1つまたはそれ以上のアルコールと、
を含む組成物を投与する工程を含み、
ここで、前記対象は、前記投与後、傾眠の低減した発生率または重症度を経験する、方
法。

10

【請求項 30】

前記組成物が、発作の前、間、または後に前記対象に投与される、請求項 29 に記載の
方法。

【請求項 31】

前記傾眠の低減した発生率または重症度が、治療上有効な量のジアゼパムを直腸投与、
静脈内投与、または経口投与した後に経験した傾眠と比較した場合である、請求項 29 に
記載の方法。

20

【請求項 32】

前記発作が欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、無緊張
発作、焦点発作、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

前記発作が発作クラスター内の発作または急性反復発作である、請求項 29 に記載の方
法。

【請求項 34】

前記投与が介護者により行われる、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 35】

前記投与が前記対象によって行われる、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 36】

前記ジアゼパムの有効量が、前記組成物の約10μL～200μLの体積中で約5mg
～約20mgのジアゼパムである、請求項 29 に記載の方法。

30

【請求項 37】

前記n-ドデシルβ-D-マルトシドが、約0.25%w/v～約0.75%w/vの
濃度である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 38】

前記1つ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールが、α-トコフ
ェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、α-トコト
リエノール、β-トコトリエノール、γ-トコトリエノール、δ-トコトリエノール、ト
コフェラン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 29 に
記載の方法。

40

【請求項 39】

前記1つ以上のアルコールが、エタノールとベンジルアルコールの組み合わせ、または
ベンジルアルコールのみである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 40】

前記組成物が、

有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、

約0.25%w/v～約0.75%w/vの量のn-ドデシルβ-D-マルトシドと、

約35%w/v～約45%w/vの量のビタミンEと、および

約35%w/vから約45%w/vの量のベンジルアルコールと、

50

からなる、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 41】

再発性発作を患う対象において、第 2 の発作までの時間を増加させる方法であって、前記方法は、前記対象の鼻粘膜に、有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、 n -ドデシル β -D-マルトシドと、約 30 % w / v ~ 約 95 % w / v の量の 1 つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールと、および約 25 % w / v ~ 約 45 % w / v の量の 1 つまたはそれ以上のアルコールと、を含む組成物を投与する工程を含み、ここで、前記組成物の投与は、前記対象における第 2 の発作までの時間を増加させる、方法。

10

【請求項 42】

前記発作クラスター内の発作または急性反復発作の前、中、または後に、前記組成物を前記対象に投与する、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記方法が、前記組成物の少なくとも 2 つまたはそれ以上の用量を投与する工程を含む、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 44】

第 2 の発作までの時間が、前記組成物の投与後少なくとも 8 時間である、請求項 41 に記載の方法。

20

【請求項 45】

前記方法が、前記組成物の最初の投与から少なくとも 24 時間以内に前記組成物の第 2 の投与の必要性を排除する、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 46】

前記発作が欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、無緊張発作、焦点発作、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 47】

前記投与が介護者により行われる、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 48】

前記投与が前記対象によって行われる、請求項 41 に記載の方法。

30

【請求項 49】

前記ジアゼパムの有効量が、前記組成物の約 10 μ L ~ 200 μ L の体積中で約 5 mg ~ 約 20 mg のジアゼパムである、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 50】

前記 n -ドデシル β -D-マルトシドが、約 0.25 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の濃度である、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 51】

前記 1 つ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールが、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノール、トコフェラン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 41 に記載の方法。

40

【請求項 52】

前記 1 つ以上のアルコールが、エタノールとベンジルアルコールの組み合わせ、またはベンジルアルコールのみである、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 53】

前記組成物が、

有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、

約 0.25 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の量の n -ドデシル β -D-マルトシドと、

50

約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v の量のビタミン E と、および
約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v の量のベンジルアルコールと、
からなる、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 54】

再発性発作クラスターを患う対象の発作クラスターまでの時間を増加させる方法であって、

前記方法は、前記対象の鼻粘膜に、

有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、

n - ドデシル β - D - マルトシドと、

約 30 % w / v ~ 約 95 % w / v の量の 1 つまたはそれ以上の天然または合成トコフェ
ロールまたはトコトリエノールと、および 10

約 25 % w / v ~ 約 45 % w / v の量の 1 つまたはそれ以上のアルコールと、

を含む組成物を投与する工程を含み、

ここで、前記組成物の投与は、前記対象の発作クラスター間間隔 (I S C I) の長さを
増加させる、方法。

【請求項 55】

発作クラスター内の発作または急性反復発作の前、中、または後に、前記組成物を前記
対象に投与する、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記方法が、前記組成物の少なくとも 2 つまたはそれ以上の用量を投与する工程を含む
、請求項 54 に記載の方法。 20

【請求項 57】

前記対象が、前記発作クラスターの頻度の減少を有する、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 58】

前記 I S C I 期間が少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、1
2、13、14、15、16、17、18、19、または 20 日増加する、請求項 54 に
記載の方法。

【請求項 59】

前記発作が、欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、無緊
張発作、焦点発作、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 54 に記載の方法。 30

【請求項 60】

前記投与が介護者により行われる、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 61】

前記投与が前記対象によって行われる、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 62】

前記ジアゼパムの有効量が、前記組成物の約 10 μ L ~ 200 μ L の体積中で約 5 m g
~ 約 20 m g のジアゼパムである、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 63】

前記 n - ドデシル β - D - マルトシドが、約 0 . 25 % w / v ~ 約 0 . 75 % w / v の
濃度である、請求項 54 に記載の方法。 40

【請求項 64】

前記 1 つ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールが、 α - トコフ
ェロール、 β - トコフェロール、 γ - トコフェロール、 δ - トコフェロール、 α - トコト
リエノール、 β - トコトリエノール、 γ - トコトリエノール、 δ - トコトリエノール、ト
コフェラン、およびそれらの任意の組み合わせから成る群から選択される、請求項 54 に
記載の方法。

【請求項 65】

前記 1 つ以上のアルコールが、エタノールとベンジルアルコールの組み合わせ、または
ベンジルアルコールのみである、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 66】

前記組成物が、
有効量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩と、
約 0.25 % w / v ~ 約 0.75 % w / v の量の n - ドデシル β - D - マルトシドと、
約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v の量のビタミン E と、および
約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v の量のベンジルアルコールと、
からなる、請求項 54 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

本出願は、2021年1月8日出願された米国仮出願第63 / 135, 291号、2021年11月8日出願の米国仮出願第63 / 276, 760号、2021年11月8日出願の米国仮出願第63 / 276, 761号、および2021年11月30日出願の米国仮出願第63 / 284, 033号に優先権を主張する。これらの出願の各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、一般に、ベンゾジアゼピンおよびアルキルマルトシドを含む、鼻腔内投与に適し、発作および発作性障害の治療に有効な組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

20

ベンゾジアゼピン系化合物は、鎮静作用、精神安定作用、筋弛緩作用を有し、発作、発作性疾患（てんかん等）、およびその症状の予防または治療に有用であることが確認されてきた。

【0004】

現在、ベンゾジアゼピンを含む様々な製剤が利用可能であり、例えば、経口、直腸、非経口製剤がある。しかしながら、これらの種類の製剤を利用する能力は、例えば、投与の難しさ（例えば、非経口、直腸投与）、および、特に活発な発作エピソード中の救助治療として投与する場合（例えば、VALIUM（登録商標）による経口投与）、望ましい治療効果を達成するには不十分な薬物動態プロファイルのために著しく制限されてきた。経口投与製剤において、ベンゾジアゼピンの全身循環が血漿中の治療上適切な濃度に達するのに必要な時間は、しばしば1時間以上である。発作や筋痙攣の性質上、患者や介護者がベンゾジアゼピン系薬剤を経口または直腸投与することは極めて困難な場合がある。静脈内投与は、全身的な治療血中濃度をより早く達成できる方法であるが、静脈内投与は一般に、厳しく管理された臨床現場で訓練を受けた医療従事者に限られている。

30

【0005】

必要なのは、対象自身または医学的な訓練を受けていない介護者によって容易に投与することができ、ベンゾジアゼピンの高いバイオアベイラビリティと、発作を急速かつ効果的に停止させる速い治療効果とをもたらすベンゾジアゼピン組成物である。そのような組成物は、さらに、対象によって十分に許容され、この組成物による発作の治療の中止をもたらすような有害作用（AE）をほとんど引き起こさないだろう。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様において、本開示は、それを必要とする対象において発作を処置する方法を提供する。この方法は、有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物の第1用量を、対象の鼻粘膜に経鼻的に投与する工程を含む。

【0007】

別の態様において、本開示は、対象における発作を予防する方法を提供する。この方法

50

は、有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を、発作の前駆期または前兆期の間に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む。

【0008】

別の態様において、本開示は、再発性発作を患っている対象において、第2の発作までの時間を増加させる方法を提供する。この方法は、有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を、最初の発作の前、途中、または後に対象の鼻粘膜に投与する工程を含み、組成物の投与は、対象の第2の発作までの時間を増加させる。

10

【0009】

別の態様において、本開示は、再発性発作群に苦しむ対象において、発作群までの時間を増加させる方法を提供する。この方法は、有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を、最初の発作の前、最中、または後に対象の鼻粘膜に投与する工程を含み、組成物の投与は、対象の発作クラスター間間隔 (interseizure cluster interval) (ISCI) の長さを長くする。

20

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、対象の血漿中濃度対時間を示しており、投与後ほぼ即効性のある治療効果が得られるにもかかわらず、投与後少なくとも1時間経過しないと T_{max} が達成されないことを示す。

【図2】図2Aおよび図2Bは、経口投与 (10 mg)、直腸投与 (15 mg または 20 mg)、および経鼻投与 (15 mg または 20 mg) のジアゼパムの血漿中濃度を示す図である。注目すべきは、経鼻投与された組成物において、より遅い T_{max} が達成されることである。

【図3】図3Aおよび図3Bは、ジアゼパムの経鼻投与と直腸投与を比較したグラフを描いている。図3Aは15 mgの投与量を、図3Bは20 mgの投与量を表す。

30

【図4】図4は、非発作群および発作群の平均ジアゼパム濃度曲線 (ng/mL) を示す。

【図5】図5Aおよび図5Bは、年齢別に分かれた平均ジアゼパム濃度曲線 (ng/mL) を描いている。図5Aは非発作群を、図5Bは発作群を示す。

【図6】図6は、ジアゼパム点鼻薬の長期安全性試験における全データの平均QOLIE (てんかんのクオリティオブライフ) スコアを示す。

【図7】図7は、ジアゼパム点鼻薬の長期安全性試験において、試験を完了した対象の平均QOLIEスコアを示す。

【図8】図8は、自己投与した対象と自己投与していない対象を比較した自己投与ジアゼパム点鼻薬試験の平均QOLIEスコアを示す。

40

【図9】図9は、ジアゼパム点鼻薬の自己投与試験のQOLIEスコアを「発作の心配」の指標についてのみ描いたものである。

【図10】図10は、ジアゼパム点鼻薬の自己投与試験のQOLIEスコアを「社会機能」の指標についてのみ示す。

【図11】図11は、ジアゼパム点鼻薬を投与された発作性クラスター患者の2回目投与までの時間を調べた結果を6-11歳、12-65歳の年齢別サブグループ別に示す。

【図12】図12は、モデル予測されたジアゼパム濃度曲線を示しており、観測データの90%が予測データの5thおよび95thパーセンタイルの範囲内に収まっていることがわかる。

【図13】図13は、ジアゼパム点鼻薬の発作性集塊の急性期治療に関する第3相長期非

50

盲検反復投与安全性試験を完了した者と完了しなかった者の数、および最も一般的な試験中止の理由を示す。

【図 1 4】図 1 4 は、ジアゼパム点鼻薬の第 3 相非盲検反復投与安全性試験から、慢性クロバザムまたは他の間欠的および慢性ベンゾジアゼピンを投与されているサブグループごとに分析したデータを示す。

【図 1 5】図 1 5 は、ジアゼパム点鼻薬の発作性クラスターに対する長期安全性試験において、患者とその介護者が評価した Q O L I E - 3 1 - P スコアの Q O L と治療満足度の平均結果を示す。

【図 1 6】図 1 6 は、ジアゼパム点鼻薬の発作性クラスターに対する長期安全性試験において、患者とその介護者が評価した Q O L I E - 4 8 スコアの Q O L と治療満足度の平均結果を示す。

10

【図 1 7】図 1 7 は、発作クラスターに対するジアゼパム点鼻薬の使用頻度が高いユーザーと低いユーザーのてんかんの Q O L I E - 3 1 - P の総合スコアを示す。

【図 1 8】図 1 8 は、ジアゼパム点鼻薬の発作群に対する使用頻度が高いユーザーと低いユーザーのてんかんにおける Q O L のスケールの「発作の心配」 Q O L I E - 3 1 - P スコアを示す。

【図 1 9】図 1 9 は、発作クラスターに対するジアゼパム点鼻薬の使用頻度が高いユーザーと低いユーザーのてんかんの Q O L I E - 3 1 - P スケールの「社会機能」スコアを示す。

【図 2 0】図 2 0 は、ジアゼパム点鼻薬の複数回投与製剤と単回投与製剤の両方の血漿濃度曲線を示す。

20

【図 2 1】図 2 1 は、少なくとも 2 つの発作クラスターを有する対象の年齢層と I S C I 持続時間を示すグラフを示す。

【図 2 2】図 2 2 は、ベンゾジアゼピン系点鼻薬を自己投与した対象群と自己投与しなかった対象群の I S C I 持続時間を示す。

【図 2 3】図 2 3 は、本試験において 1 2 ヶ月未満しか活動しなかった対象と、1 2 ヶ月以上活動した対象の I S C I 持続時間を示す。

【図 2 4】図 2 4 は、本試験の最初の 3 ヶ月から最後の 3 ヶ月までの I S C I 持続時間の変化を示す。

【図 2 5】図 2 5 は、試験期間中、投薬の変更を併用した対象と併用しなかった対象のグループの I S C I 持続時間を示す。

30

【図 2 6】図 2 6 A および図 2 6 B は、I S C I 期間の経時変化に関する複数期間感度解析の平均値（図 2 6 A）および中央値（図 2 6 B）を示す。

【図 2 7】図 2 7 A、図 2 7 B、図 2 7 C は、期間 1 ~ 4（図 2 7 A）、期間 1 ~ 5（図 2 7 B）、期間 1 ~ 6（図 2 7 C）について、一貫したコホートと 2 4 時間以内の再治療を排除した複数期間の感度分析による I S C I 期間の経時変化の平均を示す。

【図 2 8】図 2 8 A および図 2 8 B は、対象の 2 つのグループ（発作を治療するためにベンゾジアゼピン経鼻製剤の 1 回の投与を必要とする対象および 2 回の投与を必要とする対象）による I S C I 期間の経時変化に関する複数期間感度分析の平均（図 2 8 A）および中央値（図 2 8 B）を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 1】

本組成物および方法を説明する前に、経鼻ベンゾジアゼピン組成物およびその使用方法の様々な側面が本明細書に開示されていることを理解されたい。本開示の所与の局面、特徴、実施形態、またはパラメータに対する好みおよび選択肢は、文脈が他に示さない限り、本開示の他の全ての局面、特徴、実施形態、およびパラメータに対するあらゆる好みおよび選択肢と組み合わせて開示されているとみなされるべきである。他に示されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有する。また、本明細書で使用される用語は、特定の態様または実施形態を説明する目的のみであり、範囲を限定することを意図するものではないことを理解され

50

たい。開示された経鼻組成物、その製造方法、およびそれらの使用方法是、組成物および方法によって付与される利益および利点から逸脱することなく、当業者が認識する範囲まで変化し得るので、記載された特定の組成物、工程、または方法に厳密に限定されない。当業者であれば、同等の手段または機能によって同じ結果を達成するためになされ得る明白な変形および置換を容易に認識するだろうが、鼻腔内ベンゾジアゼピン組成物、その製造方法、およびその使用方法の種々の側面および実施形態を説明する目的で、好ましい組成物および方法が今説明される。

【0012】

本明細書に開示される組成物は、鼻腔への投与に適している。そのため、「鼻腔内溶液」、「鼻腔内組成物」、および「鼻腔内製剤」という語句は、鼻腔を画する鼻粘膜への投与に適した組成物を意味するものとして互換的に使用される。

10

【0013】

本願の範囲を理解する上で、本明細書で使用される用語「を含む (comprising)」およびその派生語は、記載された特徴、要素、成分、グループ、整数、および／または工程の存在を特定するが、他の記載されていない特徴、要素、成分、グループ、整数および／または工程の存在を排除しないオープンエンドの用語であることを意図している。また、上記は、「含む (including)」、「含む (involving)」、「有する (having)」、およびそれらの派生語など、同様の意味を持つ言葉にも適用される。本明細書で使用される用語「からなる (consisting)」およびその派生語は、記載された特徴、要素、構成要素、グループ、整数、および／または工程の存在を特定するが、他の記載されていない特徴、要素、構成要素、グループ、整数、および／または工程の存在を除外する閉じた用語であることを意図する。本明細書で使用される「実質的にからなる (consisting essentially of)」という用語は、記載された特徴、要素、構成要素、グループ、整数、および／または工程の存在、ならびに特徴、要素、構成要素、グループ、整数、および／または工程の基本および新規特性（複数）に実質的に影響しないものの存在を指定することを意図する。用語含む (comprising)（または同種のもの）が移行句として使用される実施形態または請求項において、そのような実施形態は、用語「含む (comprising)」を用語「からなる (consisting of)」または「実質的にからなる (consisting essentially of)」に置き換えることも想定され得る。

20

30

【0014】

当業者には理解されるであろうが、書面による説明を提供する点など、あらゆる目的のために、本明細書に開示されるすべての範囲は、そのサブレンジのあらゆる可能な組み合わせも包含する。任意の列挙された範囲は、同じ範囲が少なくとも等しい半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに分解されることを十分に説明し、可能にすると容易に認識することができる。非限定的な実施例として、本明細書で議論される各範囲は、下位3分の1、中位3分の1、上位3分の1などに容易に分解され得る。また、当業者には理解されるであろうが、「最大」、「少なくとも」などのすべての言語は、言及された数を含み、上で議論されたように、その後サブレンジに分解することができる範囲を意味する。最後に、当業者には理解されるであろうが、範囲は、個々の部材を含む。

40

【0015】

本明細書で使用する「および／または」という用語は、記載された項目が、個別にまたは組み合わせて、存在する、または使用されることを意味する。事実上、この用語は、リストされた項目の「少なくとも1つ」または「1つまたはそれ以上」が使用または存在することを意味する。

【0016】

驚くべきことに、本明細書に開示されるような様々な鼻腔内組成物を介して対象の鼻粘膜にベンゾジアゼピンを投与すると、ベンゾジアゼピンの全身レベルの測定値に基づいて予想されるよりも実質的に早期に、対象に治療効果が誘発される。治療効果は、対象が経験するだけでなく、ベンゾジアゼピンの全身濃度が治療上関連するレベルに達するかなり

50

前（例えば、投与後2分未満）に、脳波を介して測定される。本明細書で使用する場合、「薬力学」または「PD」という用語は、脳波データの変化、発作の長さまたは重症度の変化、それに関連する症状の変化、または投与されたベンゾジアゼピンに起因する副作用に関連する変化など、投与したベンゾジアゼピンが対象に及ぼす定性的な影響を表すために用いられる。「薬物動態学」または「PK」という用語は、薬物およびその代謝物（例えば、 C_{max} 、 T_{max} ）の血漿中濃度、バイオアベイラビリティ、半減期など、対象の身体によるベンゾジアゼピン系薬物の移動および処理について定量的に記述するために使用する。本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介して鼻腔内に投与されるベンゾジアゼピンのPKプロファイルの様々な側面は、静脈内に投与されるベンゾジアゼピンのPKプロファイルの側面と類似するが（例えば、以下のように、同様のAUCおよびバイオアベイラビリティ）および経口投与（例えば、同様の C_{max} および T_{max} ）により、ベンゾジアゼピンの静脈内、経口および直腸投与に伴う有害作用、例えば傾眠、頭痛、うつ／自殺思考および行動の多くが軽減される。したがって、本明細書で提供される経鼻組成物およびその使用法は、投与後の治療効果の急速な実現および副作用の低減を経験した後の患者のコンプライアンスの改善の両方において、発作および発作性障害の治療における実質的な改善を示す。

10

【0017】

組成物

このように、1つの局面において、本開示は、治療上有効な量のベンゾジアゼピン薬物；約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド；および約30%w/v～約90%w/vの天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと約10%w/v～約70%w/vの1またはそれ以上のアルコールを含む鼻腔内投与に適した組成物（「鼻腔内組成物」）を提供する。

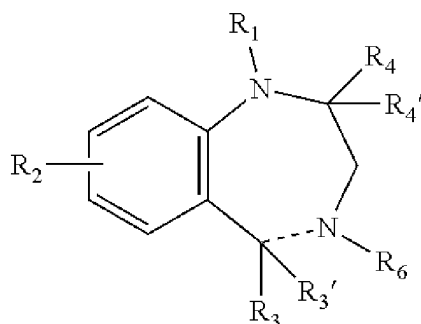
20

【0018】

ベンゾジアゼピン系化合物は、一般的な基本構造として式Iがある：

【化1】

化学式 I



30

【0019】

ここで、 $R_1 - R_{15}$ は置換可能な化学部分である。 R_1 は任意に置換されたアルキルであるか、または R_4 と任意に置換された複素環を形成してもよい（ここで、ヘテロ原子はジアゼピン環の窒素（N）である）； R_2 はハロゲン（例えば、Cl、Br）； R_3 は任意に置換されたアリール基（例えば、2-クロロまたは2-フルオロフェニル）である； R_5 は-Hまたは-OHである； R_4 が R_1 と結合して任意に置換された複素環を形成しない場合、 R_4 および R_4' は一緒にそれらが結合する炭素とカルボニル部分（C=O）を形成し得る； R_3' と R_6 は一緒になって二重結合を形成してもよいし、それらが結合している原子でジアゼピン環に融合した任意に置換された複素環を形成するように結合してもよい。ベンゾジアゼピン類は塩基性化合物であり、そのため、薬学的に許容される酸、例えば薬学的に許容される鉱酸および薬学的に許容される有機酸と酸付加塩を形成し得る。本明細書におけるベンゾジアゼピンへの言及は、遊離塩基形態、酸付加塩、塩基付加塩、または溶媒和形態（水和物など）などの、任意の薬学的に許容される形態を指し、

40

50

それを含む。

【0020】

薬学的に許容される鉱酸としては、塩酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、および当業者によって認識されるであろう他のものが挙げられる。薬学的に許容される有機酸としては、酢酸、安息香酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、2,2-ジクロロ酢酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-オキソグルタル酸、4-アセタイド安息香酸、4-アイソリチル酸、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸(L)、アスパラギン酸(L)、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファー酸(+)、カポール-10-スルホン酸(+)、カプリン酸(デカン酸)、カプロン酸(ヘキサノ酸)、カプリル酸(オクタン酸)、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチスチン酸グルコヘプトン酸(D)、グルコン酸(D)、グルクロン酸(D)、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、ヒップル酸、臭化水素酸、塩酸イソ酪酸、乳酸(DL)、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸(-L)、マロン酸、マンデル酸(DL)、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸(ベシリク酸)、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸(-L)、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸(+L)、チオシアン酸、トルエンスルホン酸(p)、およびウンデシレン酸である。他の薬学的に許容される酸は、薬学的に許容される酸性(アニオン性)ポリマーまたは薬学的に許容される両性ポリマーであり得る。当業者であれば、他の塩基性医薬活性成分を前述の酸と組み合わせて酸付加塩を製造することができることを認識するだろう。

【0021】

本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介して鼻腔内に送達され得るベンゾジアゼピンの実施例としては、アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパム、デモキサゼパム、ジアゼパム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、オランザピン、ミダゾラム、ノルダゼパム、メダゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、クアゼパム、トリアゾラム、テマゼパム、ロプラゾラム、任意の薬学的に許容できるその塩およびこれらの任意の組み合わせがあるが、これらに限定されない。例えば、特に有用な組成物は、ジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパム、アルプラゾラム、またはその薬学的に許容される塩を含んでよい。

【0022】

ベンゾジアゼピンを経鼻的に送達するための組成物(「経鼻組成物」)は、治療上有効な量のベンゾジアゼピン、例えば、約10 μ L~約200 μ Lの容量あたり約1mg~約20mgのベンゾジアゼピンを含むものである。例えば、鼻腔内組成物は、約5mg/mL(0.5%w/v)~約600mg/mL(60%w/v)、または約10mg/mL~約250mg/mLのベンゾジアゼピンを含んでもよく、これにはベンゾジアゼピンの約1%w/v~約50%w/v、約5%w/v~約25%w/v、約5%w/v~約15%w/v、または約5%w/v~約20%w/vという濃度をも含める。これらの範囲には、開示された範囲内の任意の目立たない濃度、例えば、ベンゾジアゼピンの約5%w/v、約7.5%w/v、約10%w/v、約15%w/v、および約20%w/vが含まれる。

【0023】

本明細書に開示される経鼻組成物は、天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと1つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系に溶解したベンゾジアゼピンを含む。

【0024】

鼻腔内組成物は、約30%w/v~約90%w/vの天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせを含んでいてもよく、例えば、天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれ

らの組み合わせの約 50 % w / v ~ 約 75 % w / v、約 50 % w / v ~ 約 60 % w / v、約 45 % w / v ~ 約 65 % w / v、約 45 % w / v ~ 約 85 % w / v、約 10 % w / v ~ 約 25 % w / v、約 25 % w / v ~ 約 65 % w / v、約 35 % w / v ~ 約 55 % w / v、約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v、または約 40 % w / v ~ 約 42 % w / v などの天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせを含む。

【0025】

好適な天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールの実施例としては、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノール、トコフェラン、そのいずれかの異性体、そのいずれかのエステル、そのいずれかのアナログまたは誘導体およびそのいずれかの組み合わせがあるが、それだけに限らない。合成トコフェロールは、ビタミン E TPGS（ビタミン E ポリエチレングリコールサクシネート）のように、ポリエチレングリコールなどのグリコールポリマーに共有結合していてもよい。あるいは、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、そのようなグリコール結合合成トコフェロールを含まない、または実質的に含まないものであってもよい。上記の様々なトコフェロールおよびトコトリエノールの溶媒の多くは、天然に存在するビタミン E 化合物またはビタミン E エステルである。ビタミン E は、脂溶性のメチル化フェノール類の一種である。本明細書で使用する場合、ビタミン E は、天然または合成のトコフェロール、トコトリエノール、それらの異性体、それらのエステル、またはそれらの任意のアナログまたは誘導体、およびそれらの組み合わせのいずれかを指す。ビタミン E は、ベンゾジアゼピン類の有効なキャリアであり、敏感な粘膜を刺激しないことが見出されている。一般的に、ビタミン E は疎水性であると考えられており、そのため、物理的に不安定になりがちな水性ベースのエマルジョン型組成物に使用されている。しかしながら、ビタミン E 担体を 1 つまたはそれ以上の低級アルコールと一緒に真の溶液として含む場合、安定性が向上し、ベンゾジアゼピンの鼻腔内投与のための担体としての適性を有する組成物が提供され得る。いくつかの実施形態において、鼻腔内組成物は、約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v のビタミン E を含んでもよいし、いくつかの実施形態において、鼻腔内組成物は、約 40 % w / v ~ 約 42 % w / v のビタミン E を含んでもよい。

【0026】

したがって、本明細書に開示される鼻腔内組成物の担体系は、約 10 % w / v ~ 約 70 % w / v の 1 つまたはそれ以上のアルコールも含む。本明細書で使用する場合、「アルコール」は、飽和炭素原子に結合した少なくとも 1 つのヒドロキシル官能基（-OH）を有する分子を表すのに使用され、これには一価アルコールおよび多価アルコール、例えばグリコールが含まれる。アルコールは、低級アルコールであってもよく、これは、6 個以下の炭素原子を有する化合物を含み、例えば、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、それらの任意の異性体、またはそれらの任意の組合せである。鼻腔内組成物は、約 10 % w / v ~ 約 70 % w / v の 1 つまたはそれ以上のアルコール、例えば約 15 % w / v ~ 約 55 % w / v、約 25 % w / v ~ 約 45 % w / v、約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v、または約 30 % w / v の 1 つまたはそれ以上のアルコールからなることがある。例えば、鼻腔内組成物は、ベンジルアルコール、エタノール、またはそれらの混合物の 15 % w / v ~ 約 55 % w / v、または約 25 % w / v ~ 約 40 % w / v、または約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v、または約 30 % w / v を含んでもよい。別の実施例では、鼻腔内組成物は、エタノールとベンジルアルコールの混合物を含んでもよい。任意の実施形態において、鼻腔内組成物は、約 10 % w / v ~ 約 25 % w / v のエタノールおよび約 5 % w / v ~ 約 15 % w / v のベンジルアルコール、または約 15 % w / v ~ 約 22 % w / v のエタノールおよび約 7 % w / v ~ 約 12 % w / v のベンジルアルコール、または約 10 % w / v ~ 約 25 % w / v のエタノールと約 7.5 % w / v ~ 約 12.5 % w / v のベンジルアルコール、または約 17 % w / v ~ 約 20 % w / v のエタ

ノールと約 10 % w / v ~ 約 12 % w / v のベンジルアルコールを含む。任意の実施形態において、鼻腔内組成物は、約 5 % w / v ~ 約 15 % w / v のエタノールと約 10 % w / v ~ 約 25 % w / v のベンジルアルコール、または約 7.5 % w / v ~ 約 12.5 % w / v エタノールと約 15 % w / v ~ 約 22.5 % w / v のベンジルアルコール、または約 7.5 % w / v ~ 約 12.5 % w / v のエタノールと約 10 % w / v ~ 約 25 % w / v のベンジルアルコール、または約 10 % w / v ~ 約 12 % w / v のエタノールと約 17 % w / v ~ 約 20 % w / v のベンジルアルコールである。いくつかの実施形態では、鼻腔内組成物は、15 % w / v ~ 約 55 % w / v のベンジルアルコールを含んでもよい。いくつかの実施形態において、鼻腔内組成物は、約 35 % w / v ~ 約 45 % w / v のベンジルアルコールを含んでもよい。いくつかの実施形態では、鼻腔内組成物は、約 40 % w / v ~ 約 42 % w / v のベンジルアルコールを含んでもよい。

10

【0027】

任意選択で、かつ任意の実施形態において、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、鼻腔内組成物を介して投与されるベンゾジアゼピンの治療上の利点を低下させることなく、ポリエチレングリコールなどのポリメリックグリコールを実質的に含まないか、または不含であることができる。例えば、任意の実施形態において、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約 200 g / mol を超える分子量を有する高分子グリコールを実質的に含まないか、または含まないことができる。加えてまたは代替的に、任意の実施形態において、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、非常に少ない水、実質的にない水、または完全に水を含まず、非水性であることを含んでもよい。例えば、鼻腔内組成物は、1) ベンゾジアゼピン系薬物、2) 1つまたはそれ以上のアルキルマルトシド（例えば、DDMおよび/またはTDM）、および3) 1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよびb) 1つまたはそれ以上のアルコールからなる担体系から実質的になってもよく、任意で水を実質的に含まないものである。

20

【0028】

上述のベンゾジアゼピンおよび担体系に加えて、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約 0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v のアルキルマルトシド、例えばオクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、またはオクタデシル α -もしくは β -D-マルトシドを含む。任意の実施形態において、鼻腔内組成物は、ドデシルマルトシド（ n -ドデシル β -D-マルトシドまたはDDM）およびテトラデシルマルトシド（TDM）の一方または両方を含んでもよい。例えば、任意の実施形態において、鼻腔内組成物は、約 0.01 % (w / v) ~ 約 1 % (w / v) のアルキルマルトシド、例えば約 0.05 % (w / v) ~ 約 0.75 % (w / v)、0.05 % (w / v) ~ 約 0.5 % (w / v)、0.125 % (w / v) ~ 約 0.75 % (w / v) または約 0.125 % (w / v) ~ 約 0.5 % (w / v) を含んでもよい。特定の例では、鼻腔内組成物は、約 0.1 % w / v ~ 約 0.75 % w / v のドデシルマルトシド（DDM）、約 0.1 % w / v ~ 約 0.5 % w / v のDDM、約 0.15 % w / v ~ 約 0.3 % w / v DDM、約 0.15 % w / v ~ 約 0.5 w / v DDM、約 0.18 % w / v DDM、約 0.25 % w / v DDM、約 0.5 % w / v DDMまたは約 0.75 % w / v DDMを含む。

30

40

【0029】

有利なことに、本明細書に記載されるような鼻腔内組成物は、細菌の増殖を支持せず、したがって、いかなる抗菌剤または他の防腐剤も実質的に含まないか、または含まない可能性があることが観察されている。しかしながら、抗菌剤の使用は、本明細書に記載されるような鼻腔内組成物を介してベンゾジアゼピンを投与することによる治療上の利点を排除するものではない。したがって、本明細書に開示されるような任意の鼻腔内組成物において、1つまたはそれ以上の追加の保存剤、抗分解剤、抗菌剤、または抗真菌剤が含まれることがある。本明細書に開示されるような経鼻組成物は、さらに任意で、外観、味、または臭いを向上させる1つまたはそれ以上の薬剤を含むことができる。

【0030】

50

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される鼻腔内組成物または製剤のいずれかは、単回投与の鼻腔内投与用である。

【0031】

いくつかの実施形態において、単回投与鼻腔内組成物は、約20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩；約35%～約45% (w/v) の量のビタミンE；約35%～約45% (w/v) の量のベンジルアルコール；および約0.25% (w/v) の量のn-ドデシルβ-Dマルトシド (DDM) などを含み得る。いくつかの実施形態では、単回投与鼻腔内組成物は、約20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩；約35%～約45% (w/v) の量のビタミンE；約35%～約45% (w/v) の量のベンジルアルコール；および約0.50% (w/v) の量のN-ドデシルβ-Dマルトシド (DDM) を含み得る。いくつかの実施形態では、単回投与鼻腔内組成物は、約20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩；約35%～約45% (w/v) の量のビタミンE；約35%～約45% (w/v) の量のベンジルアルコール；および約0.75% (w/v) の量のN-ドデシルβ-Dマルトシド (DDM) を含み得る。

10

【0032】

いくつかの実施形態において、単回投与鼻腔内組成物は、約20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約40%～約42% (w/v) の量のビタミンE、約40%～約42% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約0.25% (w/v) の量のn-ドデシルβ-Dマルトシド (DDM) などを含み得る。いくつかの実施形態では、単回投与鼻腔内組成物は、約20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約40%～約42% (w/v) の量のビタミンE、約40%～約42% (w/v) の量のベンジルアルコール；および約0.50% (w/v) の量のN-ドデシルβ-Dマルトシド (DDM) を含み得る。いくつかの実施形態では、単回投与鼻腔内組成物は、約20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約40%～約42% (w/v) の量のビタミンE、約40%～約42% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約0.75% (w/v) の量のN-ドデシルβ-Dマルトシド (DDM) を含み得る。

20

【0033】

いくつかの実施形態において、単回投与経鼻組成物は、約20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約41.86% (w/v) の量のビタミンE、約41.50% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約0.25% (w/v) の量のn-ドデシルβ-Dマルトシド (DDM) を含み得る。いくつかの実施形態では、単回投与鼻腔内組成物は、約20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約41.68% (w/v) の量のビタミンE、約41.50% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約0.50% (w/v) の量のN-ドデシルβ-Dマルトシド (DDM) を含み得る。いくつかの実施形態では、単回投与鼻腔内組成物は、約20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約41.50% (w/v) の量のビタミンE、約41.50% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約0.75% (w/v) の量のN-ドデシルβ-Dマルトシド (DDM) を含み得る。

30

【0034】

使用方法

本明細書に開示される鼻腔内組成物は、対象の鼻腔内粘膜に投与された場合に、対象に治療上の利益をもたらす。例えば、鼻腔内組成物は、ベンゾジアゼピン系薬物、約0.01% w/v～約1% w/vのアルキルマルトシド、および約30% w/v～約90% w/vの天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約10% w/v～約70% w/vの1またはそれ以上のアルコールを含む担体系を含み、ここに開示するように、対象の鼻腔内粘膜に投与すると対象に対して治療利益を与える。鼻腔内組成物の投与は、治療有効量のベンゾジアゼピンの少なくとも一部を鼻腔内組成物を介して少なくとも1つの鼻孔に噴霧し、鼻腔内組成物が対象の

40

50

鼻腔粘膜に接触するようにすることを含んでもよい。例えば、鼻内組成物の投与は、鼻内組成物が対象の鼻粘膜に接触するように、治療上有効な量のベンゾジアゼピンを鼻内組成物を介して少なくとも1つの鼻孔に単回投与で噴霧することを含んでもよい。別の実施例では、鼻腔内組成物の投与は、鼻腔内組成物を介して治療上有効な量のベンゾジアゼピンの単回投与量を少なくとも1つの鼻孔に噴霧し、任意で、時間遅延後に、鼻腔内組成物の第2の単回投与量を一方の鼻孔に噴霧する工程を含んでもよい。別の実施例では、鼻腔内組成物の投与は、治療上有効な量のベンゾジアゼピンの少なくとも一部を鼻腔内組成物を介して各鼻孔に噴霧することを含んでもよい。さらに別の実施例では、鼻腔内組成物の投与は、第1の量の鼻腔内組成物を第1の鼻孔に噴霧し、第2の量の鼻腔内組成物を第2の鼻孔に噴霧し、任意で予め選択された時間遅延後に、第3の量の鼻腔内組成物を第1の鼻孔に噴霧する工程を含んでもよい。任意で予め選択された時間遅延の後、鼻腔内組成物の第4の量を第2の鼻孔に投与することができる。

10

【0035】

ベンゾジアゼピン系薬剤の投与が治療上の利益をもたらす可能性がある状態、障害、症候群、または疾患を治療するために、本明細書に開示されるような任意の鼻腔内組成物を介してベンゾジアゼピンを投与することができる。治療上の利益のために、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介して投与され得るベンゾジアゼピン類の非限定的な実施例としては、アルブラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパム、デモキサゼパム、ジアゼパム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、オランザピン、ミダゾラム、ノルダゼパム、メダゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、クアゼパム、トリアゾラム、テマゼパム、ロプラゾラム、任意の薬学的に許容できるその塩およびそれらの任意の組み合わせがある。状態、障害、症候群、または疾患は、ベンゾジアゼピンの投与によって改善され得る望ましくない症状を伴っている場合がある。一実施例では、状態、障害、症候群、疾患、またはその症状は、ベンゾジアゼピンで治療可能な状態、障害、症候群、または疾患の症状の発症前または発症後の任意の時期に、鼻腔内組成物を投与することによって治療され得る。例えば、ベンゾジアゼピンを含む、本明細書に開示される鼻腔内組成物は、てんかんのような発作および発作性障害などの状態、障害、症候群、および疾患、ならびにそれらに関連する症状を治療するために使用することができる。

20

【0036】

本明細書に開示されるような経鼻組成物は、発作または発作性障害、状態、症候群、または疾患を予防（すなわち、発作の発症を抑制）または治療する際に使用され得る。したがって、1つの局面において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン（ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、または類似物）、約0.01% w/v ~ 約1% w/vのアルキルマルトシド、および約30% w/v ~ 約90% w/vの天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約10% w/v ~ 約70% w/vの1またはそれ以上のアルコール、を含む担体系を含む組成物を対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、それを必要とする対象における発作を予防または処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約5mg ~ 約20mgのジアゼパム、約0.01% w/v ~ 約1% w/vのアルキルマルトシド、約55% w/v ~ 約70% w/vの天然または合成トコフェロールもしくはトコトリエノール、ならびに約5% w/v ~ 約15% w/vのベンジルアルコールおよび約10% w/v ~ 約25% w/vエタノールとの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約5mg ~ 約20mgのジアゼパム、約0.01% w/v ~ 約1% w/vのアルキルマルトシド、約40% w/v ~ 約70% w/vの天然または合成トコフェロールもしくはトコトリエノール、および約5% w/v ~ 約45% w/vの1またはそれ以上のアルコール（例えばベンジルアルコール）からなり得る。いくつかの実施形態において、それを必要とする対象における発作の発症を阻害する方法または発作を治療する方法は、約20% (w/v)の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約35% ~ 約45% (w/v)の量のビタミンE、約3

30

40

50

5%～約45%(w/v)の量のベンジルアルコール、および0.25%(w/v)の量のn-ドデシルβD-マルトシド(DDM)を含む単用量の鼻腔内組成物を対象に投与する工程を含み得る。いくつかの実施形態において、それを必要とする対象における発作の発症を阻害する方法または発作を治療する方法は、約20%(w/v)の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約35%～約45%(w/v)の量のビタミンE、約35%～約45%(w/v)の量のベンジルアルコール、および約0.50%の量のn-ドデシルβD-マルトシド(DDM)を含む単用量の鼻腔内組成物を対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態において、それを必要とする対象における発作の発症を阻害する方法または発作を治療する方法は、約20%(w/v)の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約35%～約45%(w/v)の量のビタミンE、約35%～約45%(w/v)の量のベンジルアルコール、および約0.75%の量のn-ドデシルβD-マルトシド(DDM)を含む単用量の鼻腔内組成物を対象に投与することを含み得る。本明細書に開示されるような任意の経鼻組成物は好適であり、発作、例えば、てんかん発作(難治性てんかんを含む)、欠神発作、ミオクロニー発作、クロニー発作、トニック発作、トニッククロニー発作、アトニー発作、焦点発作、アトニー発作、およびそれらの組み合わせの治療または予防に使用することができる。開示された鼻腔内組成物で治療され得る発作には、急性発作、急性反復発作(例えば、発作クラスターの一部である発作)などがある。

10

【0037】

発作事象の進行は、相に分けられることがある。例えば、発作事象は、前駆期、発作前兆期、発作期/発作周辺期、および発作後期のうちの1つまたはそれ以上を含んでもよい。本明細書に開示される発作の発症を治療または抑制する方法に従って、ベンゾジアゼピンは、前駆期、発作前兆期、および発作期/発作周辺期、発作後期、または発作間などの任意の期間の間に、本明細書に開示される鼻腔内組成物を介して投与され得る。いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピンは、前駆期または発作前兆期の間に本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介して投与され、切迫した発作の重症度または長さを防止または低減する。いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピンは、活動中の発作を急性的に処置するために、発作前兆または発作期の間に本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介して投与される。いくつかの実施形態では、例えば、前駆期、発作前兆期、または発作期間に鼻腔内組成物を利用できない場合、鼻腔内組成物は、発作後期に投与されることがある。このような投与は、例えば、その後の発作を防止するため、または現在の発作事象からのあらゆる余韻を軽減するために役立つことがある。

20

30

【0038】

対象は、前駆期を、混乱、不安、過敏、頭痛、震え、怒り、その他の気分障害などの感情や感覚として認識することも、しないこともできる。前駆期は、一般に、活動的な発作の一部として特徴付けられるものではないが、差し迫った発作の対象に対する警告サインとして機能することがある。したがって、任意の実施形態において、本明細書に開示される鼻腔内組成物は、発作の発生を防止するため、または発作の重症度を低減するために前駆期中に投与され得る。対象が前駆期を自己認識しない場合、またはそれに加えて、対象は、差し迫った発作の識別を可能にするために対象の様々な生体データを測定する監視装置、例えば、EMPATICA(商標)から入手可能なものなどの医療装置を採用し、したがって、発作の開始前に、本明細書に開示するような経鼻組成物の投与を示唆することができる。したがって、別の態様において、本開示は、ジアゼパムの有効量、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド、および約30%w/v～約90%w/vの天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、ならびに約10%w/v～約70%w/vの1またはそれ以上のアルコールを含む担体系含む鼻内組成物を介して前駆期中にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む、対象における発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、対象の発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は

40

50

、約 20 % (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のビタミン E、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.25 % の量の n-ドデシル β -D-マルトシド (DDM) を含む単回投与鼻腔内組成物を介して前駆期中にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象において発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20 % (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のビタミン E、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.50 % の量の n-ドデシル β -D-マルトシド (DDM) を含む単回投与鼻腔内組成物を介して前駆期中にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象において発作を
10
予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20 % (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のビタミン E、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.75 % の量の n-ドデシル β -D-マルトシド (DDM) を含む単回投与鼻腔内組成物を介して前駆期中にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。

【0039】

発作前兆（または発作初期）も同様に、すべての対象が経験するわけではないが、オーラや感覚障害の経験を含むことがある。例としては、視力低下／ぼやけ、視界のちらつき、幻覚、鳴動／ブザー音、異臭、苦味／酸味、体外離脱感覚、吐き気、しびれ、うずき、めまい、痛み、痙攣、強い感情、デジャヴ、またはジャマイヴが挙げられるが、これらに
20
限定されるわけではない。したがって、別の態様において、本開示は、有効量のジアゼパム、0.01 % w/v ~ 約 1 % w/v のアルキルマルトシド、および約 30 % w/v ~ 約 90 % w/v の天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 10 % w/v ~ 約 70 % w/v の 1 またはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む鼻腔内組成物を介して、対象の鼻粘膜に、例えば自己投与により、発作前兆期の間にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む、対象における切迫発作の重症度または長さを防止または低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、対象の発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20 % (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容
30
できる塩、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のビタミン E、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.25 % の量の n-ドデシル β -D-マルトシド (DDM) を含む単回投与鼻腔内組成物を介して発作前兆期にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象において発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20 % (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容できる塩、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のビタミン E、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.50 % の量の n-ドデシル β -D-マルトシド (DDM) を含む単回投与鼻腔内組成物を介して発作前兆期にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象において発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20 % (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学
40
的に許容できる塩、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のビタミン E、約 35 % ~ 約 45 % (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.75 % の量の n-ドデシル β -D-マルトシド (DDM) を含む単回投与鼻腔内組成物を介して発作前兆期中にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。

【0040】

発作期／発作周辺期には、活発な発作が経験され、または生理学的に測定される時間帯が含まれ、混乱、記憶の喪失、注意散漫、離人症、目または頭が一方向に動く痙攣、動けない、話せないなどの症状があるが、これらに限定されない、膀胱および／または腸の制御不能、青白い／紅潮した皮膚、聴覚障害、奇妙な音、視覚障害、ぼやけ、閃光、咀嚼または唇鳴らし、異常な身体活動、歩行／走行、瞳孔拡張、呼吸困難、心臓の鼓動、発汗、
50

震え、痙攣、腕または足の硬直、しびれ、またはよだれが出る。したがって、別の態様において、本開示は、有効量のジアゼパム、約 0.01% w/v ~ 約 1% w/v のアルキルマルトシド、および約 30% w/v ~ 約 90% w/v の天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 10% w/v ~ 約 70% w/v の 1 またはそれ以上のアルコールを含む担体系を、を含む鼻腔内組成物を介して、対象の鼻粘膜に発作期または発作周辺期にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む、対象における発作の重症度または長さを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、対象の発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容できる塩、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のビタミン E、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.25% の量の n-ドデシル β-D-マルトシド (DDM) を含む単回投与経鼻組成物を介して発作期または発作周辺期にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象において発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容できる塩、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のビタミン E、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.50% の量の n-ドデシル β-D-マルトシド (DDM) を含む単回投与経鼻組成物を介して発作期または発作周辺期にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象において発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容できる塩、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のビタミン E、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.75% の量の n-ドデシル β-D-マルトシド (DDM) を含む単回投与経鼻組成物を介して発作期または発作周辺期にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。

10

20

30

40

50

【0041】

発作または発作後期が終了した後、対象は回復または発作後期を経験することがあり、それは 1 分以内の場合もあれば、数分、数時間、または数日間続く場合もある。発作後期の典型的な症状としては、眠気、混乱、記憶喪失、吐き気、全身倦怠感、体の痛み、名前や言葉を見つけることの困難さ、頭痛、口渇、腕や脚の脱力、高血圧、恐怖、恥ずかしさ、悲しみの感情などがあるが、これらに限定されない。発作後期と次の発作の開始との間の期間は、「発作間」期と称される。したがって、別の態様において、本開示は、有効量のジアゼパム、約 0.01% w/v ~ 約 1% w/v のアルキルマルトシド、および約 30% w/v ~ 約 90% w/v の天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 10% w/v ~ 約 70% w/v の 1 以上のアルコールを含む担体系を、を含む鼻腔内組成物を介して、対象の鼻粘膜に発作後期または発作間期にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む、対象におけるその後の発作の重症度または長さを防止または低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、対象の発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容できる塩、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のビタミン E、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.25% の量の n-ドデシル β-D-マルトシド (DDM) を含む単回投与経鼻組成物を介して発作後期または発作間期にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、被験体において発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容できる塩、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のビタミン E、約 35% ~ 約 45% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.50% の量の n-ドデシル β-D-マルトシド (DDM) を含む単回投与経鼻組成物を介して発作後期または発作間期中にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象において発作を予防する、発作の発症を抑制する、または切迫した発作の重症度または長さを低減する方法は、約 20% (w/v) の量のジ

アゼパムまたはその薬学的に許容できる塩、約 35 %～約 45 % (w/v) の量のビタミン E、約 35 %～約 45 % (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.75 % の量の n-ドデシルβ-D-マルトシド (DDM) を含む単回投与経鼻組成物を介して発作後期または発作間期中にベンゾジアゼピンを投与する工程を含む。

【0042】

任意の実施形態において、鼻腔内組成物は、有効量のジアゼパムを含むことができる。本明細書に開示されるように、経鼻組成物を介して投与され得るジアゼパムの有効量には、約 5 mg～約 20 mg のジアゼパム、例えば、約 5 mg～約 15 mg のジアゼパム、約 5 mg～約 10 mg のジアゼパム、約 10 mg～約 20 mg ジアゼパムの、または約 15 mg～約 20 mg がある。有効な投与量は、任意の実施形態において、ジアゼパムが投与される対象の体重に基づいて決定され得る。例えば、体重 (kg 単位) を有する任意の対象に対して、約 0.25 mg/kg～約 0.60 mg/kg の用量が投与され得る。例えば、好適な用量として、体重の約 0.27 mg/kg、約 0.35 mg/kg、約 0.40 mg/kg、約 0.50 mg/kg、または約 0.55 mg/kg が、対象に投与され得る。ジアゼパムは、約 0.01 % w/v～約 1 % w/v を含む組成物に含まれてもよい。0.01 % w/v～約 1 % w/v のアルキルマルトシドと、約 30 % w/v～約 90 % w/v の天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 10 % w/v～約 70 % w/v を含む担体系を含み、経鼻組成物は約 10 μL～約 200 μL、約 50 μL～約 150 μL、約 75 μL～125 μL、約 75 μL、約 100 μL または約 125 μL の容量を有する。例えば、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、または 20 mg のジアゼパムを、約 75 μL、100 μL、または 125 μL の容量で投与することができる。投与量は、単一の鼻孔に投与してもよいし、鼻孔の間で分割して投与してもよい。例えば、100 μL 中 5 mg のジアゼパム、100 μL 中 7.5 mg のジアゼパム、100 μL 中 10 mg のジアゼパム、または 100 μL 中 20 mg のジアゼパムを、1つの鼻孔に投与することができる。10 mg の用量は、代替的に、100 μL 中 5 mg のジアゼパムの用量として各鼻孔に投与されることができる。同様に、15 mg の用量は、例えば、100 μL 中の 7.5 mg のジアゼパムとして各鼻孔に投与されることができる。20 mg の用量は、例えば、各鼻孔に 100 μL 中 10 mg のジアゼパムを投与することができる。

【0043】

一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される鼻腔内組成物は、5 % w/v のベンゾジアゼピン、56.5 % w/v のビタミン E、0.25 % w/v の DDM、10.5 % w/v のベンジルアルコールおよび所望の容量 (例えば 100 μL) に達するのに十分な量のエタノールを含む。

【0044】

一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される鼻腔内組成物は、7.5 % w/v のベンゾジアゼピン、56.5 % w/v のビタミン E、0.25 % w/v DDM、10.5 % w/v ベンジルアルコール、および所望の容量 (例えば、100 μL) に達するのに十分な量のエタノールとを含む。

【0045】

一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される鼻腔内組成物は、10 % w/v のベンゾジアゼピン、56.5 % w/v のビタミン E、0.25 % w/v の DDM、10.5 % w/v のベンジルアルコール、および望ましい容量 (例えば 100 μL) に達するのに十分な量のエタノールとを含む。

【0046】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される単回用量経鼻組成物は、所望の容量 (例えば、100 μL) 中の約 20 % w/v のベンゾジアゼピン、約 35 %～約 45 % w/v のビタミン E、約 35 %～約 45 % w/v のベンジルアルコールおよび約 0.25 % DDM を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法のいずれかに従って投与される単回投与経鼻組成物は、所望の容量 (例えば

、100 μ L) 中の約20% w/vのベンゾジアゼピン、約40%～約42% w/vのビタミンE、約40%～約42% w/vのベンジルアルコール、および約0.25%のDDMを含む。

【0047】

一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される単回用量経鼻組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中、約20% w/vのベンゾジアゼピン、約35%～約45% w/vのビタミンE、約35%～約45% w/vのベンジルアルコール、および約0.50%のDDMを含む。一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される単回投与経鼻組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中の約20% w/vのベンゾジアゼピン、約40%～約42% w/vのビタミンE、約40%～約42% w/vのベンジルアルコール、および約0.50%のDDMを含む。

10

【0048】

一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される単回用量経鼻組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）において、約20% w/vのベンゾジアゼピン、約35%～約45% w/vのビタミンE、約35%～約45% w/vのベンジルアルコールおよび約0.75% DDMを含む。一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される単回投与経鼻組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）中の約20% w/vのベンゾジアゼピン、約40%～約42% w/vのビタミンE、約40%～約42% w/vのベンジルアルコール、および約0.75%のDDMを含む。

20

【0049】

有効量のベンゾジアゼピンは、発作を効果的に治療または予防するために、必要に応じて複数回、本明細書に開示するような鼻腔内組成物を介して対象に投与することができる。本明細書に開示される方法に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つまたはそれ以上を低減するために実施される。このように、別の態様において、本開示は、予防する方法を提供する（すなわち、発作の発症を阻害する）または発作を処置する方法であって：有効量のベンゾジアゼピン、例えばジアゼパムを含む組成物の第1用量を投与すること、約0.01% w/v～約1% w/vのアルキルマルトシドを含む、および約30% w/v～約90% w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約10% w/v～約70% w/vの1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を、発作の間または前に対象の鼻粘膜に投与する、ここで、最初の用量の投与後、4時間、2時間、1時間、30分、15分、または10分以内に発作の十分な停止または予防が達成されない場合、組成物の1つまたはそれ以上の後続用量が対象者に投与される。例えば、約5mg～約20mgのジアゼパムを含む組成物、約0.01% w/v～約1% w/vのアルキルマルトシド、および約30% w/v～約90% w/vの天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと約10% w/v～約70% w/vの1以上のアルコールとを含む担体系は、最初の用量で投与されてよく、発作の不十分な停止時に、その組成物の第2の用量が投与されてもよい。第2の用量は、第1の用量と体積および強度が同一であってもよい。任意選択で、発作の十分な停止または予防が、第2の用量の投与後4時間、2時間、1時間、30分、15分、または10分以内に達成されない場合、方法は、組成物の第3の用量を投与する工程をさらに含むことができる。

30

40

【0050】

有利なことに、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介したベンゾジアゼピンの対象への投与は、治療上関連するベンゾジアゼピン濃度が対象の血漿中に達成される前に実質的に対象に治療上の利益を誘導し得る。例えば、約200 ng/mL～約500 ng/mLの最大血漿中濃度（ C_{max} ）は、本明細書に記載の経鼻組成物を介してベンゾジアゼピンを投与してから約1時間、約1.25時間、約1.5時間、約1.75時間または約2時間のように、約1時間以上の T_{max} で到達しうる。このように、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物のPKプロファイルは、経口製剤に類似しているように見え

50

る（例えば、Friedmanら、Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1992; 52 (2) : 139-150頁参照、これは参照によりその全体をここに組み入れる）。有利なことに、そして驚くべきことに、本明細書に開示されるような単回投与組成物のPKプロファイルは、複数回投与組成物のPKプロファイルより優れている。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される単回用量の鼻腔内組成物の投与は、対象において 250 ng/mL を超える C_{max} をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される単回用量の鼻腔内組成物の投与は、対象において約 258.7 ng/mL の C_{max} をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される単回用量の鼻腔内組成物の投与は、対象において1.5時間未満の T_{max} をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される単回用量の鼻腔内組成物の投与は、対象において約1.25時間の T_{max} をもたらす。したがって、1つの態様において、本開示は、対象において、ベンゾジアゼピンまたはその薬学的に許容される塩の 250 ng/mL 超の C_{max} 、1.5時間未満の T_{max} 、またはその両方に達する方法を提供し、この方法は、以下を含む組成物の単回投与鼻内投与を含む：有効量のベンゾジアゼピン（ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラムなど）、約 $0.01\% \text{ w/v}$ ～約 $1\% \text{ w/v}$ のアルキルマルトシド、および約 $30\% \text{ w/v}$ ～約 $90\% \text{ w/v}$ の天然もしくはは合成トコフェロール、天然もしくはは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 $10\% \text{ w/v}$ ～約 $70\% \text{ w/v}$ の1以上のアルコール、を含む担体系を、対象の鼻粘膜に付着させる。いくつかの実施形態では、 250 ng/mL 超の C_{max} 、1.5時間未満の T_{max} に到達する方法である。被験体におけるベンゾジアゼピンまたはその薬学的に許容される塩の5時間またはその両方は、約 $20\% \text{ (w/v)}$ の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 $35\% \sim 45\% \text{ (w/v)}$ の量のビタミンE、約 $35\% \sim 45\% \text{ (w/v)}$ の量のベンジルアルコール、および約 0.25% の量のN-ドデシル β -Dマルトシド（DDM）を含む組成物を対象の鼻粘膜に対して単回経鼻投与を含む。いくつかの実施形態では、 250 ng/mL 超の C_{max} 、1.5時間未満の T_{max} に到達する方法である。対象におけるベンゾジアゼピンまたはその薬学的に許容される塩の5時間またはその両方は、約 $20\% \text{ (w/v)}$ の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 $35\% \sim 45\% \text{ (w/v)}$ の量のビタミンE、約 $35\% \sim 45\% \text{ (w/v)}$ の量のベンジルアルコール、および約 0.50% の量のN-ドデシル β -Dマルトシド（DDM）を含む組成物を対象の鼻粘膜に対して単回経鼻投与を含む。いくつかの実施形態では、 250 ng/mL 超の C_{max} 、1.5時間未満の T_{max} に到達する方法である。対象におけるベンゾジアゼピンまたはその薬学的に許容される塩の5時間またはその両方は、約 $20\% \text{ (w/v)}$ の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 $35\% \sim 45\% \text{ (w/v)}$ の量のビタミンE、約 $35\% \sim 45\% \text{ (w/v)}$ の量のベンジルアルコール、および約 0.75% の量のN-ドデシル β -Dマルトシド（DDM）を含む組成物を対象の鼻粘膜に対して単回経鼻投与を含む。上記実施形態のいずれかにおいて、 250 ng/mL を超える C_{max} は、約 258.7 ng/mL の C_{max} である。上記の実施形態のいずれかにおいて、1.5時間未満の T_{max} は、約1.25時間の T_{max} である。

【0051】

ベンゾジアゼピン（例：ジアゼパム）の経鼻製剤を用いた臨床試験がいくつか文献に報告されている。一般に、これらの製剤を介して投与されたベンゾジアゼピンの絶対的バイオアベイラビリティは低い（約 50% ）ものであった。例えば、Gizurarson S. and Bechgaard E; Diabetes Res Clin Pract. 1991; 12 (2) : 71-84（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）は、ポリエチレングリコール200中の 5% グリコフロールに溶解した 20 mg/mL ジアゼパム溶液の 2 mg 用量を投与したことを報告している。ベンゾジアゼピンの平均バイオアベイラビリティは $50.4\% \pm 23.3\%$ で、 T_{max} は 18 ± 11 分であったと報告されている。Lindhardt, et al.; Br J Clin Pharmacol. 2001; 52 (5) : 521-527（参照によりその全体が本明細書に組

10

20

30

40

50

み込まれる)は、7人の健康なボランティアにおいて、ポリエチレングリコール300に4mgおよび7mgの用量のジアゼパムの経鼻製剤を、5mgの静脈内投与に対して評価した。鼻腔内投与されたベンゾジアゼピンの相対的バイオアベイラビリティは45%および42%、 C_{max} は99ng/mLおよび170ng/mL、 T_{max} は4mgおよび7mg用量でそれぞれ18分および42分であった。Ivaturiet al.; Acta Neurol Scand. 2009; 120(5): 353-357 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)は、健康なボランティアに経鼻投与したジアゼパムのバイオアベイラビリティおよび忍容性に関する研究を行った。彼らは、5mgおよび10mgのジアゼパム経鼻投与と5mgのジアゼパム静脈内投与とを比較した。5mgおよび10mgの投与後、 T_{max} の中央値はそれぞれ20分および30分、 C_{max} の中央値は134.3±62ng/mLおよび247.6±61ng/mLであった。ジアゼパムの推定バイオアベイラビリティは、両用量とも75%であった。

10

【0052】

対照的に、本明細書に開示されるような経鼻組成物を介して投与されるベンゾジアゼピン(例えば、ジアゼパム)の絶対バイオアベイラビリティは、同じベンゾジアゼピンを静脈内投与した場合(約97%)と匹敵する。さらに、本明細書に記載の経鼻組成物の投与後のベンゾジアゼピンの平均消失半減期は、他の経鼻ベンゾジアゼピン組成物よりも著しく長い(すなわち、 $t_{1/2}$ が~49時間に対して2~6時間)。この長い半減期は、より長い作用時間を提供し、第2の発作のリスクまたは再投与の必要性を低下させる。

20

【0053】

したがって、いくつかの実施形態では、有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および本明細書に記載の1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を、発作中または発作前に対象の鼻粘膜に投与することは、対象の臨床発作活性を前記投与の少なくとも8時間後にわたって低減するのに有効である。いくつかの実施形態において、臨床発作活性は、前記投与後少なくとも12時間の期間、前記投与後少なくとも18時間の期間、前記投与後少なくとも24時間の期間、前記投与後少なくとも36時間の期間、前記投与後少なくとも48時間の期間、または前記投与後>48時間の期間、減少する。より長い半減期およびより長い作用時間は、発作群または急性反復発作を経験している対象の処置に特に有用である。

30

【0054】

いくつかの実施形態において、発作中または発作前に、本明細書に記載の有効量のジアゼパムを含む組成物を対象の鼻粘膜に投与することは、当該投与後少なくとも8時間の期間、対象の第2の発作を予防するのに有効である。いくつかの実施形態において、対象における第2の発作は、前記投与後少なくとも12時間の期間、前記投与後少なくとも18時間の期間、前記投与後少なくとも24時間の期間、前記投与後少なくとも36時間の期間、前記投与後少なくとも48時間の期間、または前記投与後>48時間の期間、防止される。第2の発作の予防は、発作群または急性反復発作を経験している対象にとって特に有益である。

40

【0055】

いくつかの実施形態では、発作中または発作前に、本明細書に記載の有効量のジアゼパムを含む組成物を対象の鼻粘膜に投与することは、対象の時間当たりのDetectionsの数を、対象の時間当たりのベースライン数と比較して約25%低減するのに有効である。本明細書の実施例においてより詳細に説明されるように、「検出(Detections)」は、検出および記録することができる予め決められた性格の電気グラフィックスパイクである。ベースライン検出レベルおよび治療後の検出レベルを検出および記録するのに適したデバイスとしては、限定されないが、脳波(EEG)、応答性神経刺激(RNS)デバイス、ポータブルEEGヘッドバンド(例えば、Interaxon, Inc. Toronto, CanadaからのMUSE)、リスト装着型アクチグラフデバイス(例えば、Philips Resironics, Murrysville, PA)のAc

50

t i w a t c h 2、額装着型睡眠モニタ（例えば、Advance Brain Monitoring, Carlsbad CAのSleep Profiler）、および非接触型睡眠センサ（例えば、Apple, Cupertino CAのBeddit 3 Sleep monitoring system）である。したがって、いくつかの実施形態では、対象は、Detectionを検出および記録することができるデバイス、例えば、対象はRNSデバイスインプラントを有し、デバイスは、本明細書に記載の組成物の投与後の対象におけるベースライン検出率および検出率の減少を識別することができる。対象の1時間当たりの好適なベースライン検出率は、本明細書に記載のように確立することができ、例えば、定義された投与前観察期間（例えば、3-、4-、5-、6-、7-日またはそれ以上の投与前観察期間）における時間当たりの平均検出率である。
【0056】

10

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物を投与することにより、対象のベースライン平均の1時間あたりの検出値と比較して、対象の1時間あたりの検出値が約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、50%以上減少する。いくつかの実施形態では、1時間当たりの検出の減少は、8時間にわたって、12時間にわたって、18時間にわたって、24時間にわたって、36時間にわたって、48時間にわたって、または48時間を超えて延びる期間にわたって維持される。

【0057】

いくつかの実施形態では、発作中または発作前に、本明細書に記載の有効量のジアゼパムを含む組成物を対象の鼻粘膜に投与することは、対象の24時間にわたるベースラインのロングエピソード（Long Episodes）の数と比較して、24時間にわたって対象が経験するロングエピソードの数を低減するのに有効である。本明細書の実施例に記載されているように、「ロングエピソード」は、臨床発作の発生と相関する、より複雑な検出である。本実施形態によれば、24時間にわたって対象が経験するロングエピソードの数は、24時間にわたって1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または>10減少し得る。いくつかの実施形態では、ロングエピソードの減少は、36時間にわたって、48時間にわたって、または48時間超にわたって維持される。検出と同様に、ロングエピソードは、適切な装置を用いて検出、記録、監視等することができる。したがって、いくつかの実施形態では、対象は、ロングエピソードを検出および記録することができるデバイス（例えば、対象はRNSデバイスインプラントを有する）、および特に、本明細書に記載の組成物の投与後のロングエピソードの低減を有する。

20

30

【0058】

いくつかの実施形態では、発作中または発作前に、本明細書に記載の有効量のジアゼパムを含む組成物を対象の鼻粘膜に投与することは、最初の発作を経験してから24時間以内に組成物の第2の投与の必要性を排除するのに有効である。いくつかの実施形態において、用量は、最初の発作を経験してから48時間以上以内に組成物の第2の投与の必要性を排除するために有効である。

【0059】

同様に驚くべきことは、開示された鼻腔内組成物の治療上の利益が、PKベースの予測よりも前に対象において実現されることである。例えば、治療上の利益は、本明細書に開示される経鼻組成物を介したベンゾジアゼピンの経鼻投与後10分以内、例えば、5分以内、1分以内、約30秒～4分以内、約30秒～約3分以内、約30秒～約2分以内、または約30秒～約1分以内に、対象において実現され得る。対象において実現され得る治療上の利点の例としては、ベンゾジアゼピンを経口または静脈内投与される対象と比較して、発作を経験しない、より重くない発作を経験する、またはより短い発作を経験することが挙げられるが、これらに限られない。

40

【0060】

したがって、別の態様において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン、約0.01% w/v～約1% w/vのアルキルマルトシド（例えば、以下の通り）を含む鼻腔内組成物の投与後約10分以内に、それを必要とする対象における発作を予防（すなわち、発症を

50

阻害) または治療し、発作の重症度の低減をもたらす方法を提供する、DDMまたはTDM) と、約30%w/v～約90%w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約10%w/v～約70%w/vの1つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を、発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に投与する。例えば、鼻腔内組成物は、有効量のベンゾジアゼピン(約5mg～約20mgのジアゼパムなど)、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールもしくはトコトリエノール、および約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールおよび約10%w/v～約25%w/vエタノールからの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、約51.5%のベンジルアルコール、および所望の容量(例えば、100μL)に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積(例えば、100μL)になるように、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量(例えば、100μL)中で、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量(例えば、100μL)において、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つ以上を低減するために実施される。

10

20

【0061】

本明細書に開示されるような経鼻投与されたベンゾジアゼピン系薬剤の発作活動に対する治療効果は、脳波によるβリズムまたはβ周波数のモニタリングにより定量的に検出することができる。本明細書に開示されるように、ジアゼパム20mgを経鼻投与した後のβ周波数の変化は、経鼻投与後約6分以内に観察される。これに対し、10mgのジアゼパムを経口投与した後のβ周波数は、約1.5～2時間まで変化しない(例えば、上記に開示したFriedman、他を参照)。PDおよびPKプロファイルの乖離、より詳細には、本明細書に開示された方法に従って投与されるジアゼパムのPKプロファイルが、経口剤形のT_{max}およびC_{max}を模倣するが、静脈内または直腸投与されるベンゾジアゼピンのバイオアベイラビリティおよび治療効果の急速な開始を有するという観察は、意外で予想外である。同様の全身薬物濃度にもかかわらず、発作の停止と測定可能なβ頻度の変化の両方で証明される治療上の利益は、経口剤形よりも本明細書に開示された鼻腔内組成物を使用してより急速に達成されている。さらに、治療上の利点は、高く危険な全身循環濃度を回避しながら、静脈内投与と同様の時間枠で実現される。

30

【0062】

したがって、別の態様において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン(例えば、ジアゼパム)、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド(例えば、DDMまたはTDM)、天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせの約30%w/v～約90%w/vと、1つまたはそれ以上のアルコールの約10%w/v～約70%w/vとを含む担体系を、を含む組成物を発作中または発作前に対象の鼻粘膜に投与することによって、対象のβ頻度を調節することからなる対象の発作を予防(すなわち、発症を阻害)または治療する方法を提供する。例えば、鼻腔内組成物は、有効量のベンゾジアゼピン(約5mg～約20mgのジアゼパムなど)、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールもしくはトコトリエノール、および約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールおよび約10%w/v～約25%w/vエタノールからの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20%w/vのジアゼパム・ベンゾジアゼピン、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%の

40

50

DDM、約10.5%のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100μL）になるように、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）中で、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）において、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示される方法に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つ以上を低減するために実施される。対象への鼻腔内組成物を介したベンゾジアゼピン（例えば、ジアゼパム）の投与後の対象におけるβ頻度の変化は、ベンゾジアゼピンの投与後約30分以内、約25分以内、約20分以内、約15分以内、約10分以内、または約5分以内に生じうる。

10

【0063】

定性的（または半定量的）に、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介して投与されるベンゾジアゼピンの発作活動に対する治療効果は、対象によるてんかんのクオリティオブライフ尺度（QOLIE）評価を用いて測定することができる。QOLIEスコアは、発作の心配、全体的なQoL、感情の幸福、エネルギー／疲労、認知機能、投薬効果、社会機能のそれぞれのカテゴリにおける個々のサブスコアに基づく）が、ジアゼパム点鼻薬の頻繁な使用者および不頻度の使用者において分析された；特に、発作の心配および社会機能である。有利なことに、ここに開示されるように、鼻腔内組成物を介してベンゾジアゼピンで発作クラスターを治療されている対象のQOLIEスコアは、治療の継続により維持または改善される。したがって、別の態様において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン（例えば、ジアゼパム）、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）、天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせの約30%w/v～約90%w/vと、1つまたはそれ以上のアルコールの約10%w/v～約70%w/vとを含む担体系を含む組成物を発作中または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、任意に難治性であってもよい群発発作を対象において治療する方法を提供する。例えば、鼻腔内組成物は、有効量のベンゾジアゼピン（約5mg～約20mgのジアゼパムなど）、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールもしくはトコトリエノール、および約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールおよび約10%w/v～約25%w/vエタノールからの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20%w/vのジアゼパム・ベンゾジアゼピン、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、約10.5%のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100μL）になるように、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）中で、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）において、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示される方法に従って、投与は、対象における群発発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つまたはそれ以上を低減し、QOLIE評価によって測定される対象のQOLを維持または改善するために実施される。

20

30

40

50

【0064】

有利には、ジアゼパムなどのベンゾジアゼピンは、鼻腔内組成物中のベンゾジアゼピンの効力に悪影響を与えることなく、クロバザムなどの第2のベンゾジアゼピンと組み合わせて、本明細書に開示するような鼻腔内組成物を介して対象に投与され得る。このように、別の態様において、本開示は、有効量の第1のベンゾジアゼピン、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）、約30%w/v～約90%w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約10%w/v～約70%w/vの1つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を含む組成物を発作間または発作前に、第2のベンゾジアゼピンによる治療中である対象の鼻粘膜に投与する工程を含み、それを必要とする対象の発作を予防（すなわち、発症を抑制）または治療する方法を提供する。任意の実施形態において、例えば、第1のベンゾジアゼピンはジアゼパムであってもよく、第2のベンゾジアゼピンはクロバザムであってもよい。例えば、鼻腔内組成物は、有効量の第1のベンゾジアゼピン（例えば、約5mg～約20mgのジアゼパム）、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールもしくはトコトリエノール、ならびに約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールおよび約10%w/v～約25%w/vエタノールとの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、約10.5%のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100μL）になるように、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）中で、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）において、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。第2のベンゾジアゼピンは、経口など、任意の適切な経路で投与することができる。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つまたはそれ以上を低減するために実施され、その後、多幸感が低減するという付加的な利点を有することがある。

【0065】

小児てんかん患者の約3分の1は、医療抵抗性発作（クラスタリングの有無にかかわらず）および発達障害を伴う難治性てんかんを発症する。有利なことに、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介して投与されるベンゾジアゼピンは、6歳以上のてんかんを有する対象における医学的に抵抗性の発作を治療するのに有効であり得る。このように、別の態様において、本開示は、有効量の第1のベンゾジアゼピン、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）と、約30%w/v～約90%w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約10%w/v～約70%w/vの1つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を、発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に投与する。例えば、鼻腔内組成物は、有効量の第1のベンゾジアゼピン（約5mg～約20mgのジアゼパムなど）、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールもしくはトコトリエノール、ならびに約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールおよび約10%w/v～約25%w/vエタノールからの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、約10.5%のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積

(例えば、 $100\mu\text{L}$) になるように、約 5% ～約 $20\%w/v$ のジアゼパム、約 35% ～約 $45\%w/v$ のビタミンE、約 0.25% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量(例えば、 $100\mu\text{L}$) 中で、約 5% ～約 $20\%w/v$ のジアゼパム、約 35% ～約 $45\%w/v$ のビタミンE、約 0.50% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量(例えば、 $100\mu\text{L}$) において、約 5% ～約 $20\%w/v$ のジアゼパム、約 35% ～約 $45\%w/v$ のビタミンE、約 0.75% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つ以上を低減するために実施され、その後、多幸感が低減するという追加の利点を有する場合がある。

10

【0066】

ベンゾジアゼピン系薬剤の全身投与は、これらに限定されないが、傾眠、多幸感、頭痛／片頭痛、自殺念慮または行動、抑うつ、血管拡張、下痢、運動失調、めまい、協調性欠如、発疹、喘息、混乱、滑舌、筋力低下、記憶障害、ドライマウス、便秘、かすみ目などの副作用を伴うことが多い。そのため、副作用を避けたい対象の治療計画の遵守は、しばしば不良である。さらに、対象は副作用を避けるために、全身投与を遅らせることもある。

【0067】

驚くべきことに、本明細書に開示されるように、鼻腔内組成物を介してベンゾジアゼピンで処置された対象は、傾眠、多幸感、頭痛、自殺念慮および行動、抑うつ、協調性の欠如、発疹、喘息および血管拡張などのこれらの前述の有害作用の多くの発生率の低下および／または重症度の低減を報告する。これは、直接全身投与後に観察されるバイオアベイラビリティに匹敵する、対象におけるベンゾジアゼピンバイオアベイラビリティを示すという観点から、特に驚くべきことである。したがって、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を用いて治療を受けている対象は、経口、静脈内、または直腸投与されるベンゾジアゼピン組成物を用いる対象と比べて、発作を治療するための組成物の使用を中止または遅延する可能性が低くなり得る。

20

【0068】

このように、別の態様において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン、約 $0.01\%w/v$ ～約 $1\%w/v$ のアルキルマルトシド(例えば、DDMまたはTDM)、および約 $30\%w/v$ ～約 $90\%w/v$ の天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 $10\%w/v$ ～約 $70\%w/v$ の1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、それを必要とする対象における発作を予防(すなわち、発症を抑制)または治療する方法を提供し、対象が投与後に多幸感の発生率または重症度の低減を体験する。例えば、陶酔感の発生率または重症度は、治療有効量のジアゼパムを直腸投与、静脈内投与、または経口投与で投与した後に経験する陶酔感に対して、約 5% 、約 10% 、約 15% 、約 20% 、約 25% 、約 30% 、約 35% 、約 40% 、約 45% 、約 50% 、または 50% を超えて対象において減少しうる。例えば、鼻腔内組成物は、有効量のベンゾジアゼピン(約 5mg ～約 20mg のジアゼパムなど)、約 $0.01\%w/v$ ～約 $1\%w/v$ のアルキルマルトシド、約 $55\%w/v$ ～約 $70\%w/v$ の天然または合成トコフェロールもしくはトコトリエノール、ならびに約 $5\%w/v$ ～約 $15\%w/v$ のベンジルアルコールおよび約 $10\%w/v$ ～約 $25\%w/v$ エタノール混合物を含む場合がある。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5% ～約 $20\%w/v$ のジアゼパム、約 $56.5\%w/v$ のビタミンE、約 0.25% のDDM、約 10.5% のベンジルアルコール、および所望の容量(例えば、 $100\mu\text{L}$) に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積(例えば、 $100\mu\text{L}$) になるように、約 5% ～約 $20\%w/v$ のジアゼパム、約 35% ～約 $45\%w/v$ のビタミンE、約 0.25% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつか

30

40

50

の実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）中で、約 5% ～約 20% w/v のジアゼパム、約 35% ～約 45% w/v のビタミンE、約 0.50% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）において、約 5% ～約 20% w/v のジアゼパム、約 35% ～約 45% w/v のビタミンE、約 0.75% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールからなる。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つ以上を低減するために実施され、その後、多幸感が低減するという追加の利点を有する場合がある。

【0069】

別の態様において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン、約 0.01% w/v ～約 1% w/v のアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）、および約 30% w/v ～約 90% w/v の天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 10% w/v ～約 70% w/v の1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系をを含む組成物を発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、それを必要とする対象における発作を予防（すなわち、発症を抑制）または治療する方法を提供し、対象が投与後に頭痛の発生率または重量の低減を経験する。例えば、頭痛の発生率または重症度は、治療有効量のジアゼパムを直腸投与、静脈内投与、または経口投与で投与した後に経験する頭痛に対して、約 5% 、約 10% 、約 15% 、約 20% 、約 25% 、約 30% 、約 35% 、約 40% 、約 45% 、または 50% を超えて対象において減少し得る。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、有効量のベンゾジアゼピン（例えば、約 5mg ～約 20mg のジアゼパム）、約 0.01% w/v ～約 1% w/v のアルキルマルトシド、約 55% w/v ～約 70% w/v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 5% w/v ～約 15% w/v のベンジルアルコールと約 10% w/v ～約 25% w/v エタノールとの混合物である。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5% ～約 20% w/v のジアゼパム、約 56.5% w/v のビタミンE、約 0.25% のDDM、約 10.5% のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）になるように、約 5% ～約 20% w/v のジアゼパム、約 35% ～約 45% w/v のビタミンE、約 0.25% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）中で、約 5% ～約 20% w/v のジアゼパム、約 35% ～約 45% w/v のビタミンE、約 0.50% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）において、約 5% ～約 20% w/v のジアゼパム、約 35% ～約 45% w/v のビタミンE、約 0.75% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つ以上を低減するために実施され、その後、頭痛の重症度または長さが低減するという追加の利益を有する場合がある。

【0070】

別の態様において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン、約 0.01% w/v ～約 1% w/v のアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）、および約 30% w/v ～約 90% w/v の天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 10% w/v ～約 70% w/v の1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系をを含む組成物を発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、それを必要とする対象における発作を予防（すなわち、発症を抑制）または治療する方法を提供し、対象が投与後に自殺思考、行動または傾向の減少した発症または重大性を体験する。例えば、自殺念慮、行動、または傾向の発生率または重症度は、治療有効量のジアゼパムを直腸投与、静脈内投与、または経口投与した後に経験する自殺念慮、行動、または傾向に対して、約 5% 、約 10% 、約 15% 、約 20% 、約 25% 、約 30% 、約 35% 、約 40% 、約 45% 、約 50% 、または 50% を超えて対象にお

いて減少しうる。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、有効量のベンゾジアゼピン（例えば、約 5 mg ～ 約 20 mg のジアゼパム）、約 0.01 % w / v ～ 約 1 % w / v のアルキルマルトシド、約 55 % w / v ～ 約 70 % w / v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 5 % w / v ～ 約 15 % w / v のベンジルアルコールと約 10 % w / v ～ 約 25 % w / v エタノールとの混合物である。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 % ～ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 56.5 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、約 10.5 % のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μ L）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）になるように、約 5 % ～ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ～ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、および約 35 % ～ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中で、約 5 % ～ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ～ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.50 % の DDM、および約 35 % ～ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）において、約 5 % ～ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ～ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.75 % の DDM、および約 35 % ～ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの 1 つ以上を低減するために実施され、その後、自殺的思考、行動、または傾向が低減するという追加の利点を有することがある。

10

20

【0071】

別の態様において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン、約 0.01 % w / v ～ 約 1 % w / v のアルキルマルトシド（例えば、DDM または TDM）、および約 30 % w / v ～ 約 90 % w / v の天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 10 % w / v ～ 約 70 % w / v の 1 つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、それを必要とする対象における発作を予防（すなわち、発症を抑制）または治療する方法を提供し、対象が投与後にうつ病の発現率または重症度の低減を経験する。例えば、うつ病の発生率または重症度は、治療有効量のジアゼパムを直腸投与、静脈内投与、または経口投与で投与した後に経験するうつ病に対して、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、または 50 % を超えて対象において減少し得る。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、有効量のベンゾジアゼピン（例えば、約 5 mg ～ 約 20 mg のジアゼパム）、約 0.01 % w / v ～ 約 1 % w / v のアルキルマルトシド、約 55 % w / v ～ 約 70 % w / v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 5 % w / v ～ 約 15 % w / v のベンジルアルコールと約 10 % w / v ～ 約 25 % w / v エタノールとの混合物である。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 % ～ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 56.5 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、約 10.5 % のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μ L）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）になるように、約 5 % ～ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ～ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、および約 35 % ～ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中で、約 5 % ～ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ～ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.50 % の DDM、および約 35 % ～ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）において、約 5 % ～ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ～ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.75 % の DDM、および約 35 % ～ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの 1 つまたはそれ以上を低減するために実施され、その後うつ病が低減するという追加の利点を有する場合がある。

30

40

50

【0072】

別の態様において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン、約 0.01% w/v ~ 約 1% w/v のアルキルマルトシド（例えば、DDM または TDM）、および約 30% w/v ~ 約 90% w/v の天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約 10% w/v ~ 約 70% w/v の 1 つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、それを必要とする対象における発作を予防（すなわち、発症を抑制）または治療する方法を提供、対象が投与後に傾眠の発生率または重症度の低減を経験する。例えば、傾眠の発生率または重症度は、治療有効量のジアゼパムを直腸投与、静脈内投与、または経口投与で投与した後に経験する傾眠に対して、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50% または 50% を超えて対象において減少しうる。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、有効量のベンゾジアゼピン（例えば、約 5 mg ~ 約 20 mg のジアゼパム）、約 0.01% w/v ~ 約 1% w/v のアルキルマルトシド、約 55% w/v ~ 約 70% w/v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 5% w/v ~ 約 15% w/v のベンジルアルコールと約 10% w/v ~ 約 25% w/v エタノールとの混合物である。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5% ~ 約 20% w/v のジアゼパム、約 56.5% w/v のビタミン E、約 0.25% の DDM、約 10.5% のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μ L）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）になるように、約 5% ~ 約 20% w/v のジアゼパム、約 35% ~ 約 45% w/v のビタミン E、約 0.25% の DDM、および約 35% ~ 約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中で、約 5% ~ 約 20% w/v のジアゼパム、約 35% ~ 約 45% w/v のビタミン E、約 0.50% の DDM、および約 35% ~ 約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）において、約 5% ~ 約 20% w/v のジアゼパム、約 35% ~ 約 45% w/v のビタミン E、約 0.75% の DDM、および約 35% ~ 約 45% のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発発作の頻度、長さ、および重症度のうちの 1 つまたはそれ以上を低減するために実施され、その後、傾眠が低減するという付加的な利点を有することができる。

10

20

30

40

50

【0073】

副作用の発生率が低下しているため、代替のベンゾジアゼピン組成物を用いた治療レジメンと比較した場合、対象による本明細書に開示される組成物を用いた治療レジメンの遵守はより完全であり得る。したがって、別の態様において、本開示は、発作を予防（すなわち、発症を抑制）または治療するための所定の治療レジメンに対する患者のコンプライアンスを改善する方法を提供し、治療方法は、有効量のベンゾジアゼピン、約 0.01% w/v ~ 約 1% w/v のアルキルマルトシド（例えば、DDM または TDM）、および天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせの約 30% w/v ~ 約 90% w/v および 1 つまたはそれ以上のアルコールの約 10% w/v ~ 約 70% w/v を含む担体系を含む組成物を発作中または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、有効量のベンゾジアゼピン（例えば、約 5 mg ~ 約 20 mg のジアゼパムなど）、約 0.01% w/v ~ 約 1% w/v のアルキルマルトシド、約 55% w/v ~ 約 70% w/v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 5% w/v ~ 約 15% w/v のベンジルアルコールと約 10% w/v ~ 約 25% w/v エタノールとの混合物である。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5% ~ 約 20% w/v のジアゼパム、約 56.5% w/v のビタミン E、約 0.25% の DDM、約 10.5% のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μ L）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）になるように、約 5% ~ 約 20% w/v のジアゼパム、約 35% ~ 約 45% w/v のビタミン E、約 0.25% の DDM、および約 35% ~ 約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形

態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中で、約5%～約20% w/vのジアゼパム、約35%～約45% w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）において、約5%～約20% w/vのジアゼパム、約35%～約45% w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。本開示のこの態様に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つまたはそれ以上を低減するために実施される。

【0074】

対象による本明細書に開示された単回用量組成物を用いた治療レジメンの遵守は、代替の多回用量ベンゾジアゼピン組成物を用いた治療レジメンと比較すると、より完全であり得る。したがって、別の態様において、本開示は、発作を予防（すなわち、発症を抑制）または治療するための所定の治療レジメンに対する患者のコンプライアンスを改善する方法を提供し、治療方法は、有効量のベンゾジアゼピン、約0.01% w/v～約1% w/vのアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）と、約30% w/v～約90% w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約10% w/v～約70% w/vの1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を、発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に適用する。いくつかの実施形態において、単回用量組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）中の約20% w/vのジアゼパム、約35%～約45% w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、単回投与組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中の約20% w/vのジアゼパム、約35%～約45% w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、単回投与組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）中の約20% w/vのジアゼパム、約35%～約45% w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。本開示のこの態様に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つまたはそれ以上を低減するために実施される。

【0075】

対象の再発発作を効果的に治療するためには、処方された治療レジメンを遵守することが重要である。てんかん症候群で起こるような再発性発作が、治療不足、治療ミス、または治療されないまま放置されると、発作エピソードの繰り返しの後、神経学的な損傷をもたらすことがある。例えば、海馬硬化症に伴う側頭葉てんかん（TLE-HS）における進行性の損傷の証拠は、神経画像および脳波検査を通じて特定されている（例えば、Coan, A. C., and Cendes, F.; *Epilepsy & Behavior*; March 2013, 26 (3): pages 313-321、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。病理学的に、発作を特徴付ける過剰な神経細胞の興奮性は、神経細胞の大規模な脱分極、過剰なグルタミン酸放出、および最終的に細胞死をもたらす変化のカスケードを引き起こす細胞内カルシウムの増加をもたらす（例えば、Holmes, G. L.; *Neurology*; November 12, 2002, 59 (9 Suppl. 5)、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。再発する発作の有害な影響は、例えば、認知機能障害の増加、発作の重症度、長さ、または頻度の増加によって証明され得る。しかしながら、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介したベンゾジアゼピンの投与は、有利には、未治療のまま放置された、または別の投与経路で処置された対象の再発発作の重症度、長さおよび頻度と比較すると、認知機能の低下の遅延または停止、ならびに再発発作の重症度、長さまたは頻度の減少という結果をもたらす。

【0076】

したがって、別の態様において、本開示は、有効量のベンゾジアゼピン、約0.01% w/v～約1% w/vのアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）と、約3

0 % w / v ~ 約 9 0 % w / v の天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約 1 0 % w / v ~ 約 7 0 % w / v の 1 つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を、発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に投与する。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約 5 m g ~ 約 2 0 m g のジアゼパム、約 5 5 % w / v ~ 約 7 0 % w / v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 5 % w / v ~ 約 1 5 % w / v のベンジルアルコールおよび約 1 0 % w / v ~ 約 2 5 % w / v エタノールとの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 % ~ 約 2 0 % w / v のジアゼパム、約 5 6 . 5 % w / v のビタミン E、約 0 . 2 5 % の D D M、約 1 0 . 5 % のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、1 0 0 μ L）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、1 0 0 μ L）になるように、約 5 % ~ 約 2 0 % w / v のジアゼパム、約 3 5 % ~ 約 4 5 % w / v のビタミン E、約 0 . 2 5 % の D D M、および約 3 5 % ~ 約 4 5 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、1 0 0 μ L）中で、約 5 % ~ 約 2 0 % w / v のジアゼパム、約 3 5 % ~ 約 4 5 % w / v のビタミン E、約 0 . 5 0 % の D D M、および約 3 5 % ~ 約 4 5 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、1 0 0 μ L）において、約 5 % ~ 約 2 0 % w / v のジアゼパム、約 3 5 % ~ 約 4 5 % w / v のビタミン E、約 0 . 7 5 % の D D M、および約 3 5 % ~ 約 4 5 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、対象における再発性発作を処置する方法は、約 2 0 % (w / v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩；約 3 5 % ~ 約 4 5 % (w / v) の量のビタミン E；約 3 5 % ~ 約 4 5 % (w / v) の量のベンジルアルコール；および約 0 . 2 5 % (w / v) の量の n - ドデシル β - D - マルトシド (D D M) 含む単一用量経鼻組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象における再発性発作を処置する方法は、約 2 0 % (w / v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 3 5 % ~ 約 4 5 % (w / v) の量のビタミン E；約 3 5 % ~ 約 4 5 % (w / v) の量のベンジルアルコール、および約 0 . 5 0 % (w / v) の量の n - ドデシル β - D マルトシド (D D M) 含む単一用量経鼻組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象における再発性発作を処置する方法は、約 2 0 % (w / v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 3 5 % ~ 約 4 5 % (w / v) の量のビタミン E、約 3 5 % ~ 約 4 5 % (w / v) の量のベンジルアルコール、および約 0 . 7 5 % (w / v) の量の n - ドデシル β - D マルトシド (D D M) 含む単一用量経鼻組成物を投与する工程である。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの 1 つまたはそれ以上を低減するために実施される。

【0077】

季節性アレルギーは鼻の炎症と関連しているため、鼻腔内発作救助薬の安全性が季節性アレルギーによって影響されないことを確立することが重要である。有利なことに、患者における季節性アレルギーまたは鼻炎は、本明細書に開示するように、鼻腔内組成物を介したベンゾジアゼピンの投与に関連する治療誘発性有害作用の数を増加させない。したがって、別の態様において、本開示は、季節性アレルギーまたは鼻炎に苦しむ対象における再発性発作を治療する方法を提供し、この方法は、それを必要とする対象に、有効量のベンゾジアゼピン、約 0 . 0 1 % w / v ~ 約 1 % w / v のアルキルマルトシド（例えば、D D M または T D M）と、約 3 0 % w / v ~ 約 9 0 % w / v の天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約 1 0 % w / v ~ 約 7 0 % w / v の 1 つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を含む組成物を発作の間または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約 5 m g ~ 約 2 0 m g のジアゼパム、約 5 5 % w / v ~ 約 7 0 % w / v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 5 % w / v ~ 約 1 5 % w / v のベンジルアルコールおよび約 1 0 % w / v ~ 約 2 5 % w / v エタノールとの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 % ~ 約 2 0 % w / v のジアゼパム、約 5 6 . 5 % w / v のビタミン E、約 0 . 2 5 % の D D M、約 1 0 . 5 % の

ベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）になるように、約 5% ～約 $20\%w/v$ のジアゼパム、約 35% ～約 $45\%w/v$ のビタミンE、約 0.25% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールからなる。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）中で、約 5% ～約 $20\%w/v$ のジアゼパム、約 35% ～約 $45\%w/v$ のビタミンE、約 0.50% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）において、約 5% ～約 $20\%w/v$ のジアゼパム、約 35% ～約 $45\%w/v$ のビタミンE、約 0.75% のDDM、および約 35% ～約 45% のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示された方法に従って、投与は、季節性アレルギーまたは鼻炎を患っている対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度の1以上を低減するために実施される。

10

【0078】

本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介してベンゾジアゼピンを対象に投与することは、任意の実施形態において、対象が治療を受けない場合、または別のベンゾジアゼピン投与形態で治療されている場合に生じる、対象の再発発作による神経細胞損失を低減し得る。例えば、 1% 減少、 2% 減少、 3% 減少、 4% 減少、 5% 減少、 6% 減少、 7% 減少、 8% 減少、 9% 減少、 10% 減少、 11% 減少、 12% 減少、 13% 減少、 14% 減少、 15% 減少、 16% 減少、 17% 減少、 18% 減少、 19% 減少である、または、本明細書に開示されるように、鼻腔内組成物を介したベンゾジアゼピン投与後の対象において、治療がない場合または別のベンゾジアゼピン投薬形態で治療されている場合に生じるだろう神経細胞損失と比較して、神経細胞損失の 20% を超える削減が観察される。

20

【0079】

再発性発作の治療のために、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介してベンゾジアゼピンを投与することは、任意の実施形態において、治療を受けないかまたは別のベンゾジアゼピン投薬形態で治療されている対象において、さもなければ生じるだろう、対象の再発性発作によって生じる認知機能障害を低減または防止し得る。任意の実施形態において、 1% 減少、 2% 減少、 3% 減少、 4% 減少、 5% 減少、 6% 減少、 7% 減少、 8% 減少、 9% 減少、 10% 減少、 11% 減少、 12% 減少、 13% 減少、 14% 減少、 15% 減少、 16% 減少、 17% 減少、 18% 減少、 19% 減少、または 20% を超える認知機能障害の低減が、本明細書に開示されるように、鼻腔内組成物を介したベンゾジアゼピンの投与後に、治療を受けないかまたは別のベンゾジアゼピン投薬形態で治療されている対象で生じるであろう認知機能障害と比較して、対象において観察される。

30

【0080】

現在入手可能なベンゾジアゼピンの剤形は、その剤形の投与により観察された様々な副作用のため、様々な禁忌を伴っている。例えば、ジアゼパムは、緑内障（特に急性狭隅角緑内障や未治療の開放隅角緑内障）の患者には、眼圧上昇の可能性があるため投与が禁忌とされる。副作用の発生率が低下することにより、本明細書に開示される鼻腔内組成物は、併存する発作または発作性疾患もしくは症候群を治療するために、緑内障の対象に安全かつ効果的に投与することができる。したがって、別の態様において、本開示は、緑内障を有する対象における発作を治療または予防する（すなわち、発症を抑制する）方法を提供し、この方法は、有効量のベンゾジアゼピン、約 $0.01\%w/v$ ～約 $1\%w/v$ のアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）、および天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせの約 $30\%w/v$ ～約 $90\%w/v$ 、および1つまたはそれ以上のアルコールの約 $10\%w/v$ ～約 $70\%w/v$ を含む担体系を含む組成物を発作の間または前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約 5mg ～約 20mg のジアゼパム、約 $55\%w/v$ ～約 $70\%w/v$ の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 $5\%w/v$ ～約 $15\%w/v$ のベンジルアルコールおよび約 $10\%w/v$ ～約 $25\%w/v$ エタノールとの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成

40

50

物は、約 5 %～約 20 % w / v のジアゼパム、約 56.5 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、約 10.5 % のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μ L）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）になるように、約 5 %～約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 %～約 45 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、および約 35 %～約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中で、約 5 %～約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 %～約 45 % w / v のビタミン E、約 0.50 % の DDM、および約 35 %～約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）において、約 5 %～約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 %～約 45 % w / v のビタミン E、約 0.75 % の DDM、および約 35 %～約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、対象は狭角緑内障を有する。

10

【0081】

また、ベンゾジアゼピンとオピオイドの共投与は、両薬剤が使用者を鎮静化し、呼吸を抑制するため、過剰摂取や呼吸困難による死亡のリスクが高くなるため禁忌とされる。副作用の発生率が低下することにより、本明細書に開示される鼻腔内組成物は、いくつかの態様において、オピオイド投与を伴う治療を受けている対象に安全かつ効果的に投与され得る。したがって、別の態様において、本開示は、処方オピオイドを服用している対象の発作を治療または予防する（すなわち、発症を抑制する）方法を提供し、この方法は、有効量のベンゾジアゼピン、約 0.01 % w / v～約 1 % w / v のアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）、および天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせの約 30 % w / v～約 90 % w / v および 1 つまたはそれ以上のアルコールの約 10 % w / v～約 70 % w / v を含む担体系を含む組成物を発作中または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約 5 mg～約 20 mg のジアゼパム、約 55 % w / v～約 70 % w / v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 5 % w / v～約 15 % w / v のベンジルアルコールおよび約 10 % w / v～約 25 % w / v エタノールとの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 %～約 20 % w / v のジアゼパム、約 56.5 % w / v のビタミン E、0.25 % の DDM、約 10.5 % のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μ L）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）になるように、約 5 %～約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 %～約 45 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、および約 35 %～約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中で、約 5 %～約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 %～約 45 % w / v のビタミン E、約 0.50 % の DDM、および約 35 %～約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）において、約 5 %～約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 %～約 45 % w / v のビタミン E、約 0.75 % の DDM、および約 35 %～約 45 % のベンジルアルコールを含む。

20

30

【0082】

発作を治療するためのベンゾジアゼピンの慢性投与（例えば、月に 5 回以上のベンゾジアゼピンの投与）は、ベンゾジアゼピンの経口、静脈、および直腸製剤においても、ベンゾジアゼピンへの反復全身曝露により耐性および／または依存を生じる傾向があるため禁忌となる。有利には、本明細書に開示される鼻腔内組成物は、再発性発作を治療するために慢性的に投与される場合であっても、最初の投与後 4 時間以内、5 時間以内、6 時間以内、12 時間以内、15 時間以内などの対象内で耐性または依存を誘発せず、月単位で、少なくとも月 6 回まで、月 10 回以上、または月 15 回以上投与されうる。したがって、本明細書に開示される経鼻組成物は、事前の投与およびそのタイミングに関係なく、発作を予防または急性的に治療するために使用することができる。

40

【0083】

50

したがって、別の態様において、本開示は、一連の再発発作内の発作を予防する（すなわち、発症を阻害する）または治療する方法を提供し、この方法は、有効量のベンゾジアゼピン、アルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）、および約30%w/v～約90%w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせを含む担体系を含む、またはそれらの組み合わせと、約10%w/v～約70%w/vの1つまたはそれ以上のアルコールとを含む組成物を、再発発作のそれぞれの間またはその前に、対象の鼻粘膜に投与する工程を含み、ここで、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、またはそれ以上の発作が月に起こる。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約5mg～約20mgのジアゼパム、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールおよび約10%w/v～約25%w/vエタノールとの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、約10.5%のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100μL）になるように、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）中で、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）において、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示された方法に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つまたはそれ以上を低減するために実施される。

10

20

30

40

50

【0084】

さらに、有利なことに、本明細書に開示される鼻腔内組成物は、第1の用量で十分に治療されなかった発作事象を治療するために第2の用量として投与された場合、いかなる治療誘発性の副作用も誘発しない。例えば、最初の用量と同じ強さであっても異なってもよい第2の用量は、進行中の発作クラスターを治療するために、必要に応じて、最初の用量から0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、または4時間以上後など、0.5～12時間投与され得る。

【0085】

したがって、別の態様において、本開示は、群発発作を予防（すなわち、発症を抑制）または治療する方法を提供し、この方法は、有効量のベンゾジアゼピン、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）、および約30%w/v～約90%w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約10%w/v～約70%w/vの1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を、発作クラスターの間または前に対象の鼻粘膜に適用する、ここで、発作クラスターが第1の用量で十分に処置されず、組成物の第2の用量が、少なくとも0.5時間の期間の後に対象の鼻粘膜に投与される。5時間後に第1の用量を投与する。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約5mg～約20mgのジアゼパム、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールおよび約10%w/v～約25%w/vエタノールとの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、約10.5%のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100μL）になるように、約5%～約

20% w/v のジアゼパム、約35%～約45% w/v のビタミンE、約0.25% のDDM、および約35%～約45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μL）中で、約5%～約20% w/v のジアゼパム、約35%～約45% w/v のビタミンE、約0.50% のDDM、および約35%～約45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μL）において、約5%～約20% w/v のジアゼパム、約35%～約45% w/v のビタミンE、約0.75% のDDM、および約35%～約45% のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示される方法に従って、投与は、対象における群発発作の頻度、長さ、および重症度のうちの1つまたはそれ以上を低減するために実施される。

10

【0086】

発作クラスター（急性反復性発作）は、発作の長期化やてんかん状態のリスク上昇を伴う緊急事態であり、関連する罹患リスクを低下させるために急速な治療が必要である。発作クラスター間の時間枠は、発作クラスター間間隔（ISCI）として知られる。有利なことに、驚くべきことに、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介してベンゾジアゼピンを継続して投与して発作性クラスターを治療すると、対象におけるISCIの持続時間が増加することになる。ISCIの持続時間の増加は、最終的に、対象の発作クラスターの減少、ひいては発作の減少につながる。

【0087】

したがって、別の態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるISCIの持続時間を増加させる方法を提供し、該方法は、有効量のベンゾジアゼピンを含む組成物を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象における発作クラスターを処置する方法が提供され、該方法は、有効量のベンゾジアゼピンを含む組成物を対象に投与する工程を含み、該組成物の投与は、該対象における発作クラスター間間隔（ISCI）の長さを増加させる。いくつかの実施形態において、再発性発作群に罹患している対象において発作群までの時間を増加させる方法が提供され、前記方法は、有効量のベンゾジアゼピンを含む組成物を対象に投与する工程を含み、該組成物の投与は、対象においてISCIの長さを増加させる。いくつかの実施形態において、組成物は、経口、静脈内、直腸、または鼻腔内製剤である。いくつかの実施形態では、組成物は、被験体の鼻粘膜に投与される鼻腔内製剤である。

20

30

【0088】

いくつかの実施形態では、組成物は、約0.01% w/v～約1% w/v のアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）と、約30% w/v～約90% w/v の天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約10% w/v～約70% w/v の1つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を、発作クラスターの間または前に対象の鼻粘膜に適用する、ここで、発作クラスターが第1の用量で十分に処置されず、組成物の第2の用量が、少なくとも0.5時間の期間の後に対象の鼻粘膜に投与される。5時間後に第1の用量を投与する。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約5 mg～約20 mg のジアゼパム、約55% w/v～約70% w/v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約5% w/v～約15% w/v のベンジルアルコールおよび約10% w/v～約25% w/v エタノールとの混合物を含んでよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20% w/v のジアゼパム、約56.5% w/v のビタミンE、約0.25% のDDM、約10.5% のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μL）になるように、約5%～約20% w/v のジアゼパム、約35%～約45% w/v のビタミンE、約0.25% のDDM、および約35%～約45% のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μL）中で、約5%～約20% w/v のジアゼパム、約35%～約45% w/v のビタミンE、約0.50% のDDM、および約35%～約45% のベンジルアルコールを含む。い

40

50

くつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）において、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。

【0089】

発作クラスターを有する対象におけるISCIの持続時間を増加させるには、発作クラスター内の発作または急性反復発作の前、中、または後に、有効量のベンゾジアゼピンを含む組成物を投与することが必要である。したがって、別の態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるISCIの持続時間を増加させるか、または再発性発作クラスターを患う対象における発作クラスターまでの時間を増加させる方法を提供し、この方法は、ベンゾジアゼピンの有効量を含む組成物の少なくとも2つまたはそれ以上の用量を対象の鼻粘膜に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）と、約30%w/v～約90%w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約10%w/v～約70%w/vの1つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を、発作クラスターの間または前に対象の鼻粘膜に供給し、ここで、発作クラスターが第1の用量で十分に処置されず、組成物の第2の用量が、少なくとも0.5時間の期間の後に対象の鼻粘膜に投与される。5時間後に第1の用量を投与する。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約5mg～約20mgのジアゼパム、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールおよび約10%w/v～約25%w/vエタノールとの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、約10.5%のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）になるように、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）中で、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、 $100\mu\text{L}$ ）において、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。

【0090】

いくつかの実施形態では、対象のISCI持続時間は、治療が進むにつれて増加し続ける。例えば、鼻腔内ベンゾジアゼピン組成物を使用する発作クラスターに苦しむ対象は、少なくとも3ヶ月の期間にわたってモニターした場合、ISCI持続時間の平均的な増加を見た。したがって、別の態様において、本開示は、少なくとも3ヶ月の期間にわたって、それを必要とする対象におけるISCIの持続時間を増加させる方法、または再発性の発作性集塊に苦しむ対象における発作性集塊までの時間を増加させる方法を提供し、この方法は、有効量のベンゾジアゼピンを含む組成物の少なくとも2以上の用量を対象の鼻粘膜に投与することを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）と、約30%w/v～約90%w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約10%w/v～約70%w/vの1つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を、発作クラスターの間または前に対象の鼻粘膜に供給する、ここで、発作クラスターが第1の用量で十分に処置されず、組成物の第2の用量が、少なくとも0.5時間の期間の後に対象の鼻粘膜に投与される。5時間後に第1の用量を投与する。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約5mg～約20mgのジアゼパム、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールまたはト

10

20

30

40

50

コトリエノール、および約 5 % w / v ~ 約 15 % w / v のベンジルアルコールおよび約 10 % w / v ~ 約 25 % w / v エタノールとの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 56.5 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、約 10.5 % のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μ L）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）になるように、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ~ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、および約 35 % ~ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中で、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ~ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.50 % の DDM、および約 35 % ~ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）において、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ~ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.75 % の DDM、および約 35 % ~ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。

10

20

30

40

50

【0091】

いくつかの実施形態では、ISCI 持続時間の増加は、例えば 1 年という期間にわたる発作性集塊の頻度の明白な減少に見ることができる。したがって、別の態様において、本開示は、再発性の発作性集塊に苦しむ対象における発作性集塊の頻度を減少させる方法を提供し、この方法は、有効量のベンゾジアゼピンを含む組成物の少なくとも 2 以上の用量を、対象の鼻粘膜に投与することを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v のアルキルマルトシド（例えば、DDM または TDM）と、約 30 % w / v ~ 約 90 % w / v の天然または合成トコフェロール、天然または合成トコリエノール、またはそれらの組み合わせと、約 10 % w / v ~ 約 70 % w / v の 1 つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を、発作クラスターの間または前に対象の鼻粘膜に供給する、ここで、発作クラスターが第 1 の用量で十分に処置されず、組成物の第 2 の用量が、少なくとも 0.5 時間の期間の後に対象の鼻粘膜に投与される。5 時間後に第 1 の用量を投与する。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約 5 mg ~ 約 20 mg のジアゼパム、約 55 % w / v ~ 約 70 % w / v の天然または合成トコフェロールまたはトコリエノール、および約 5 % w / v ~ 約 15 % w / v のベンジルアルコールおよび約 10 % w / v ~ 約 25 % w / v エタノールとの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 56.5 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、約 10.5 % のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μ L）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100 μ L）になるように、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ~ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、および約 35 % ~ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）中で、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ~ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.50 % の DDM、および約 35 % ~ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μ L）において、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ~ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.75 % の DDM、および約 35 % ~ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。

【0092】

有効量のベンゾジアゼピンは、発作を効果的に治療または予防するために、必要に応じて、本明細書に開示するような鼻腔内組成物を介して対象に複数回投与され得る。対象が、発作クラスター内の発作を効果的に治療または予防するために複数の治療を必要とする場合であっても、対象は、経鼻ベンゾジアゼピン組成物の継続使用により、ISCI 持続時間の増加を見ることができる。このように、別の態様において、本開示は、それを必要とする対象における ISCI の持続時間の増加、または再発性発作クラスターを患う対象における発作クラスターまでの時間の増加の方法を提供し、この方法は、有効量のベンゾ

ジアゼピンを含む組成物の第1用量を、発作中または発作前に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、ここで、第1の用量の投与後、4時間、2時間、1時間、30分、15分、または10分以内に発作の十分な停止または予防が達成されない場合、組成物の1つまたはそれ以上の後続用量が対象に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、約0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシド（例えば、DDMまたはTDM）と、約30%w/v～約90%w/vの天然または合成トコフェロール、天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせと、約10%w/v～約70%w/vの1つまたはそれ以上のアルコールとを含む担体系を、発作クラスターの間または前に、対象の鼻粘膜に適用する、ここで、発作クラスターが第1の用量で十分に処置されず、組成物の第2の用量が、少なくとも0.5時間の期間の後に対象の鼻粘膜に投与される。5時間後に第1の用量を投与する。例えば、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、約5mg～約20mgのジアゼパム、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールおよび約10%w/v～約25%w/vエタノールとの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、約10.5%のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100μL）になるように、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）中で、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）において、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。

10

20

30

40

50

【0093】

任意の実施形態において、鼻腔内組成物は、有効量のジアゼパムを含むことができる。本明細書に開示されるように、経鼻組成物を介して投与され得るジアゼパムの有効量には、ジアゼパムの約5mg～約20mg、例えば、ジアゼパムの約5mg～約15mg、ジアゼパムの約5mg～約10mg、ジアゼパムの約10mg～約20mg、または約15mg～約20mgがある。有効な投与量は、任意の実施形態において、ジアゼパムが投与される対象の体重に基づいて決定され得る。例えば、体重（kg単位）を有する任意の対象に対して、約0.25mg/kg～約0.60mg/kgの用量が投与され得る。例えば、好適な用量として、体重の約0.27mg/kg、約0.35mg/kg、約0.40mg/kg、約0.50mg/kg、または約0.55mg/kgが、対象に投与され得る。ジアゼパムは、約0.01%w/v～約1%w/vを含む組成物に含まれてもよい。0.01%w/v～約1%w/vのアルキルマルトシドと、約30%w/v～約90%w/vの天然もしくは合成トコフェロール、天然もしくは合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせ、および約10%w/v～約70%w/vを含む担体系を含み、経鼻組成物は約10μL～約200μL、約50μL～約150μL、約75μL～125μL、約75μL、約100μLまたは約125μLの容量を有する。例えば、5mg、7.5mg、10mg、15mg、または20mgのジアゼパムを、約75μL、100μL、または125μLの容量で投与することができる。投与量は、単一の鼻孔に投与してもよいし、鼻孔の間で分割して投与してもよい。例えば、100μL中5mgのジアゼパム、100μL中7.5mgのジアゼパム、100μL中10mgのジアゼパム、または100μL中20mgのジアゼパムを、1つの鼻孔に投与することができる。10mgの用量は、代替的に、100μL中5mgのジアゼパムの用量として各鼻孔に投与されることができる。同様に、15mgの用量は、例えば、100μL中の7.5mgのジアゼパムとして各鼻孔に投与することができる。20mgの用量は、例えば、各鼻孔に100μL中

10 mg のジアゼパムを投与することができる。

【0094】

一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される鼻腔内組成物は、5 % w / v のベンゾジアゼピン、56.5 % w / v のビタミン E、0.25 % w / v の DDM、10.5 % w / v のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば 100 μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。

【0095】

一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される鼻腔内組成物は、7.5 % w / v のベンゾジアゼピン、56.5 % w / v のビタミン E、0.25 % w / v DDM、10.5 % w / v ベンジルアルコール、および所望の容量（例えば 100 μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される鼻腔内組成物は、10 % w / v のベンゾジアゼピン、56.5 % w / v のビタミン E、0.25 % w / v の DDM、10.5 % w / v のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される鼻腔内組成物は、所望の容量（例えば、100 μL）になるように、20 % w / v ベンゾジアゼピン、約 35 % ~ 約 45 % w / v ビタミン E、約 0.25 % DDM および約 35 % ~ 約 45 % ベンジルアルコールを含む。一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される鼻腔内組成物は、所望の容量（例えば、100 μL）において、20 % w / v ベンゾジアゼピン、約 35 % ~ 約 45 % w / v ビタミン E、約 0.5 % DDM、および約 35 % ~ 約 45 % ベンジルアルコールを含む。一実施形態では、本明細書に開示された方法のいずれかに従って投与される鼻腔内組成物は、所望の容量（例えば、100 μL）において、20 % w / v ベンゾジアゼピン、約 35 % ~ 約 45 % w / v ビタミン E、約 0.75 % DDM、および約 35 % ~ 約 45 % ベンジルアルコールを含む。

【0096】

歳以上の対象に適することに加えて、本明細書に開示される組成物は、2 ~ 5 歳のよう
な、より若い患者集団における投与に適する。したがって、別の態様において、本開示は
、2 歳、3 歳、4 歳、5 歳、またはそれ以上の対象における発作を予防（すなわち、発症
を抑制）または治療する方法を提供し、治療方法は、有効量のベンゾジアゼピンを含む組
成物を投与することを含み、約 0.01 % w / v ~ 約 1 % w / v のアルキルマルトシド（
例えば、以下のとおり、DDM または TDM）、および天然または合成トコフェロール、
天然または合成トコトリエノール、またはそれらの組み合わせの約 30 % w / v ~ 約 90
% w / v および 1 つまたはそれ以上のアルコールの約 10 % w / v ~ 約 70 % w / v を含
む担体系を、発作中または発作前に対象の鼻粘膜に適用する。例えば、本明細書に開示さ
れるような鼻腔内組成物は、約 5 mg ~ 約 20 mg のジアゼパム、約 55 % w / v ~ 約 7
0 % w / v の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約 5 % w /
v ~ 約 15 % w / v のベンジルアルコールおよび約 10 % w / v ~ 約 25 % w / v エタノ
ールとの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 % ~ 約 20 %
w / v のジアゼパム、約 56.5 % w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、約 10
.5 % のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100 μL）に達するのに十分
な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、
100 μL）になるように、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ~ 約 45 %
w / v のビタミン E、約 0.25 % の DDM、および約 35 % ~ 約 45 % のベンジルアル
コールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μL）
中で、約 5 % ~ 約 20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ~ 約 45 % w / v のビタミン E、
約 0.50 % の DDM、および約 35 % ~ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。いくつ
かの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100 μL）において、約 5 % ~ 約
20 % w / v のジアゼパム、約 35 % ~ 約 45 % w / v のビタミン E、約 0.75 % の D
DM、および約 35 % ~ 約 45 % のベンジルアルコールを含む。本明細書に開示された方
法に従って、投与は、対象における再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの 1 つ

またはそれ以上を低減するために実施される。

【0097】

経口、静脈内、または直腸などの他の投与経路と比較して、本明細書に開示される組成物は、鼻腔スプレーを介してはるかに簡単な方法で投与され得る。したがって、対象自身、特に発作の前駆期または前兆期にある場合、本明細書に開示されるような任意の鼻腔内組成物を、その鼻粘膜に効果的に自己投与することができる。さらに、介護者は、例えば静脈内投与において必要とされるように、組成物を対象に効果的に投与するために、訓練を受けた医療専門家である必要はない。したがって、有利なことに、本明細書に開示される組成物は、場合によっては長期的な利益を提供する能力を有する発作の急速かつ迅速な予防または治療のために、発作の前または中に投与され得る、容易に投与可能な剤形を提供する。

10

【0098】

治療器

本開示の別の態様は、発作の状態、障害、症候群、または疾患を治療するための治療システムに関する。この治療システムは、神経学的モニタリングデバイスと、本明細書に記載の鼻腔内ベンゾジアゼピン組成物とを備える。神経学的モニタリングデバイスは、スマートウォッチ（例えば、EMPATICA（商標），Inc.によるEmbrace）、皮膚に外部から適用される粘着性センサー（例えば、MC10によるBioStamp）、移植可能検出デバイス、電極パッチ（例えば、Brain SentinelによるSPEAC System）、または切迫した発作を示す神経学的または他の生理的パラメータの変化を検出するのに適した他の任意の検出デバイスからなることがある。代替的に、および／またはそれに加えて、発作効果の発症を予測するためのモニタリングデバイスおよびアルゴリズムも、この治療システムに採用または含まれ得る（例えば、Daoud and Bayoumi, "Efficient Epileptic Seizure Prediction Based on Deep Learning," IEEE Trans. Biomed. Circuits Systems 13 (5): 804 (2019)、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

20

【0099】

本開示のこの態様によれば、系の鼻腔内ベンゾジアゼピン組成物は、約5mg～約20mgのジアゼパム、約55%w/v～約70%w/vの天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノール、および約5%w/v～約15%w/vのベンジルアルコールと約10%w/v～約25%w/vエタノールとの混合物を含有する。いくつかの実施形態において、鼻腔内ベンゾジアゼピン組成物は、約5%w/v、約10%w/v、または約20%w/vのベンゾジアゼピン、約56.5%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、約10.5%のベンジルアルコール、および所望の容量（例えば、100μL）に達するのに十分な量のエタノールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の体積（例えば、100μL）になるように、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.25%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）中で、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.50%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、所望の容量（例えば、100μL）において、約5%～約20%w/vのジアゼパム、約35%～約45%w/vのビタミンE、約0.75%のDDM、および約35%～約45%のベンジルアルコールを含む。

30

40

【0100】

本明細書の治療システムは、発作状態、障害、症候群、または疾患を治療するための適切な治療レジメンを構成する。モニタリングデバイスと本明細書に記載の経鼻ベンゾジアゼピン組成物とをペアリングすることにより、発作の状態、障害、症候群、または疾患を患う対象が、発作の発症または切迫した発症を認識し、発作の発症前または発症時に経鼻ベンゾジアゼピン組成物を投与して発作の発症を抑制するか、発作の回数、時間、および

50

／または重症度を低減することができる。

【0101】

本明細書に記載の治療システムは、発作に起因する怪我、例えば転倒を防止し、再発性発作症候群における脳への継続的またはさらなる損傷を防止する方法において採用するのにも適している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療システムは、慢性抗てんかん薬の代替療法またはアジュバント療法として採用され、それらの薬物の准長期副作用を低減または回避する。

【0102】

製造方法

任意の実施形態において、鼻腔内投与用組成物は、ベンゾジアゼピン微粒子、ナノ粒子またはそれらの組合せを実質的に含まないことができる。任意の実施形態において、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、1つまたはそれ以上のベンゾジアゼピン化合物を、1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールの混合物に加えることによって製造することができる。混合物は、1つまたはそれ以上のベンゾジアゼピン系薬剤が溶解するか、または実質的に溶解するまで攪拌される。次に、1つ以上のアルコールもしくはグリコール、またはそれらの任意の組み合わせを、この組成物に添加する。この組成物は、均質な組成物が達成されるまで攪拌することができる。

【0103】

製剤工程は、鼻腔内組成物のバリエーションを考慮して調整することができる。例えば、ベンジルアルコールおよびエタノールを含む鼻腔内組成物は、最初にビタミンE、ベンジルアルコールおよびエタノールを組み合わせ、成分が均質になるまで混合し、アルキルマルトシド（例えば、DDMおよび／またはTDM）を加え、アルキルマルトシドが溶解し溶液が均質になるまで混合して調製することができる。ベンゾジアゼピン（例えば、ジアゼパム）を添加した後、混合物を、溶液の最終目標重量を達成するためにエタノール（Q.S.）を添加することによって体積にすることができる。別の例として、ベンジルアルコールを含む鼻腔内組成物は、まずビタミンEとベンジルアルコールを組み合わせ、成分が均質になるまで混合し、アルキルマルトシド（例えば、DDMおよび／またはTDM）を加え、アルキルマルトシドが溶解し溶液が均質になるまで混合することにより調製することができる。ベンゾジアゼピン（例えば、ジアゼパム）を添加し、攪拌して溶解させ、その後、混合物を体積にして溶液の最終目標重量を達成することがある。このプロセスに従って製造された溶液は、50mg/mL（5%w/v）、75mg/mL（7.5%w/v）、100mg/mL（10%w/v）、150mg/mL（15%w/v）または200mg/mL（20%w/v）など、異なる濃度のジアゼパムを準備できるが、これらに限らない。鼻粘膜への投与に適している、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、治療有効量のベンゾジアゼピン（例えば、ジアゼパムの1mg～約20mg）を、約10μL～約200μL、約50μL～約150μL、約75μL～125μL、約75μL、約100μL、または約125μLなどの鼻腔内投与可能容量で有するスプレー可能組成物として配合することができる。

【0104】

したがって、別の態様において、本開示は、本明細書に開示される任意の組成物の鼻腔内送達に適合されたデバイスを提供する。そのようなデバイスは、予めプライミングされたデバイスとして提供または供給され得るか、または使用前に対象によってプライミングされ得る。デバイスは、計量デバイスおよび／または単回投与デバイス、または二回投与デバイスなどの多回投与デバイスであり得る。このような装置は、典型的には、ピストン、スワールチャンバ、アクチュエータを備え、リザーバ内の組成物がスワールチャンバを通して押し出されるときに形成されるスプレーを送達する。装置は、親指をアクチュエータに乗せ、第2指と第3指の間に装置を保持することによって、対象によって作動させることができる。装置は、作動力および放出されるプルーム／スプレー特性の再現性を確保するために、加圧点機構を追加的に含むことができる。

【0105】

開示の実施形態

本明細書で提供される実施形態はまた、以下を含むが、これらに限定されるものではない：

【0106】

実施形態1．有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を、対象の鼻粘膜に経鼻投与する工程を含む、それを必要とする対象の発作を治療する方法。

【0107】

実施形態2．有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を、発作の前駆期または前兆期の間に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む発作の発症を抑制する方法。

10

【0108】

実施形態3．有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を、発作前、発作中、または発作後に対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、それを必要とする対象の再発性発作を治療する方法。

【0109】

実施形態4．前記ジアゼパムの有効量が、前記組成物の約10 μ L～200 μ Lの体積中の約5 mg～約20 mgのジアゼパムである、実施形態1～3のいずれか1つに記載の方法。

20

【0110】

実施形態5．前記ジアゼパムの有効量が、前記組成物の約10 μ L～200 μ Lの体積中の約5 mg～約10 mgのジアゼパムである、実施形態1～4のいずれか1つに記載の方法。

【0111】

実施形態6．前記アルキルマルトシドが、ドデシルマルトシド、テトラデシルマルトシド、またはそれらの組み合わせから選択される、実施形態1～5のいずれか1つに記載の方法。

30

【0112】

実施形態7．前記組成物が、約0.1 % w/v～約1 % w/vのアルキルマルトシドを含む、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0113】

実施形態8．前記1つまたはそれ以上のアルコールが、エタノールとベンジルアルコールの混合物、またはベンジルアルコールのみを含む、実施形態1～7のいずれか1つに記載の方法。

【0114】

実施形態9．前記組成物が、約17 % w/v～約20 % w/vのエタノールと約10 % w/v～約12 % w/vのベンジルアルコール、または約35 %～約45 % (w/v)の量のベンジルアルコールのみの混合物を含む、実施形態1～8のいずれか1つに記載の方法。

40

【0115】

実施形態10．前記対象の発作の前記重症度が投与後10分以内に低減する、実施形態1～9のいずれか1つに記載の方法。

【0116】

実施形態11．投与後2分以内に、前記対象において β 周波数の変化が測定される、実施形態1～10のいずれか1つに記載の方法。

【0117】

実施形態12．前記発作が、てんかんまたはてんかん性疾患によって引き起こされる、

50

実施形態 1 ～ 1 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 1 8 】

実施形態 1 3 . 前記発作が、欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、無緊張発作、焦点発作、またはそれらの任意の組み合わせである、実施形態 1 ～ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 1 9 】

実施形態 1 4 . 前記発作が、発作群内の発作または急性反復発作である、実施形態 1 ～ 1 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 0 】

実施形態 1 5 . 前記投与が、前記対象または介護者によって行われる、実施形態 1 ～ 1 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 1 】

実施形態 1 6 . 前記投与が前記対象によって行われる、実施形態 1 ～ 1 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 2 】

実施形態 1 7 . 前記投与が、前記発作の前駆期または前兆期において行われる、実施形態 1 ～ 1 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 3 】

実施形態 1 8 . 前記投与が、前記発作の前兆期で行われる、実施形態 1 ～ 1 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 4 】

実施形態 1 9 . 前記投与が、1 時間以上のジアゼパムの T_{max} を達成する、実施形態 1 ～ 1 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 5 】

実施形態 2 0 . 前記投与後、前記対象が、直腸投与、静脈内投与、または経口投与による治療有効量のジアゼパムの投与後に経験した傾眠と比較して、傾眠の発生率または重症度の低減を経験する、実施形態 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 6 】

実施形態 2 1 . 前記組成物の第 2 の有効量を前記投与から 4 時間以内に投与する工程、をさらに含む、実施形態 1 ～ 2 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 7 】

実施形態 2 2 . 前記組成物の第 2 の有効量の投与が、前記投与の 2 時間以内に実施される、実施形態 1 ～ 2 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 8 】

実施形態 2 3 . 前記組成物の第 2 の有効量の投与が、前記投与の 1 時間以内に実施される、実施形態 1 ～ 2 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 2 9 】

実施形態 2 4 . 第 2 の有効量の投与から 4 時間以内に、前記組成物の第 3 の有効量を投与する工程、をさらに含む、実施形態 2 1 に記載の方法。

【 0 1 3 0 】

実施形態 2 5 . 前記投与後、前記対象が、治療上有効な量のジアゼパムを直腸投与、静脈内投与、または経口投与した後に経験した多幸感と比較して、多幸感の発生率または重症度が低減することを経験する、実施形態 1 ～ 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 3 1 】

実施形態 2 6 . 前記投与後、前記対象は、直腸投与、静脈内投与、または経口投与によるジアゼパムの投与後に経験した頭痛と比較して、頭痛の発生率または重症度の低減を経験する、実施形態 1 ～ 2 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 3 2 】

実施形態 2 7 . 前記投与後、前記対象が、治療有効量のジアゼパムを直腸投与、静脈内投与、または経口投与した後に経験した自殺念慮と比較して、自殺念慮および行動の低下

10

20

30

40

50

を経験する、実施形態 1～26 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0133】

実施形態 28 . 前記投与後、前記対象は、治療上有効な量のジアゼパムを直腸投与、静脈内投与、または経口投与した後に経験したうつ病と比較して、減少したうつ病を経験する、実施形態 1～24 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0134】

実施形態 29 . 前記組成物が、約 0.1 mL の組成物を含む予めプライミングされた単一使用投薬デバイスで提供される、実施形態 1～28 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0135】

実施形態 30 . 前記投与が、0.1 mL の前記組成物を前記対象の各鼻孔に投与する工程、または 0.1 mL の組成物を対象の一方の鼻孔に投与する工程を含む、実施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0136】

実施形態 31 . 前記対象が狭角緑内障を患っている、実施形態 1～30 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0137】

実施形態 32 . 前記対象が、オピオイドの投与を含む治療を受けている、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0138】

実施形態 33 . 前記対象が 2～5 歳以上である、実施形態 1～32 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0139】

実施形態 34 . 前記再発性発作の頻度、長さ、および重症度のうちの 1 つまたはそれ以上が低減される、実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0140】

実施形態 35 . 前記方法は、前記再発性発作によって引き起こされる神経細胞損失を低減する、実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0141】

実施形態 36 . 前記方法は、前記再発性発作によって引き起こされる認知機能障害を遅らせるか、または停止させるものである、実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0142】

実施形態 37 . 1 ヶ月の期間内に 6 回またはそれ以上の発作が発生し、そのうちの少なくとも 6 回の発作の間に組成物が投与される、実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0143】

実施形態 38 . 前記投与後、直腸投与、静脈内投与、または経口投与による治療有効量のジアゼパムの投与後の治療中止の可能性と比較して、前記対象が前記組成物による治療を中止する可能性が低い、実施形態 1～37 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0144】

実施形態 39 . 前記投与後、直腸投与、静脈内投与、または経口投与による治療有効量のジアゼパムの投与後の耐性発現の可能性と比較して、前記対象が前記組成物に対する耐性を発現する可能性が低い、実施形態 1～38 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0145】

実施形態 40 . 再発性発作を患っている対象において、第 2 の発作までの時間を増加させる方法であって、前記方法は、有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および 1 つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび 1 つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む組成物を、第 1 の発作の間または前に前記対象の鼻粘膜に投与する工程を含む、方法。

【0146】

50

実施形態 41：前記対象が、季節性アレルギーを患っていると診断された、またはその疑いがある、実施形態 1～40 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0147】

実施形態 42：前記対象が難治性てんかんと診断されている、実施形態 1～41 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0148】

実施形態 43：前記対象にクロバザムを投与することをさらに含む、実施形態 1～42 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0149】

実施形態 44：前記投与が、軽度から無度の鼻腔刺激を引き起こす、実施形態 1～43 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0150】

実施形態 45：前記投与する工程が、QOLIE 評価によって測定される対象の QOL を維持または改善する、実施形態 1～44 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0151】

実施形態 46：有効量のベンゾジアゼピンを含む組成物を前記対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象における発作クラスターを治療する方法であって、前記組成物の投与が、前記対象における発作クラスター間間隔 (ISCI) の長さを増加させる、方法。

【0152】

実施形態 47：再発性発作群を患っている対象において発作群までの時間を増加させる方法は、有効量のベンゾジアゼピンを含む組成物を前記対象に投与する工程を含み、前記組成物の投与は前記対象における ISCI の長さを増加させる、方法。

【0153】

実施形態 48：前記組成物が、経口、静脈内、直腸、または鼻腔内製剤である、実施形態 46 または 47 に記載の方法。

【0154】

実施形態 49：前記組成物が、前記対象の鼻粘膜に投与される鼻腔内製剤である、実施形態 46～48 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0155】

実施形態 50：前記組成物が、発作クラスター内の発作または急性反復発作の前、中、または後に対象に投与される、実施形態 46～49 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0156】

実施形態 51：前記発作が、欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、無緊張発作、焦点発作、またはそれらの任意の組み合わせである、実施形態 50 の方法。

【0157】

実施形態 52：前記方法が、有効量のベンゾジアゼピンを含む組成物の少なくとも 2 つまたはそれ以上の用量を投与する工程を含む、実施形態 46～51 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0158】

実施形態 53：前記方法が、少なくとも 3 ヶ月の期間にわたって、前記組成物の少なくとも 2 回またはそれ以上の用量を投与する工程を含む、実施形態 52 に記載の方法。

【0159】

実施形態 54：前記対象が、発作クラスターの頻度の減少を有する、実施形態 46～53 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0160】

実施形態 55：前記 ISCI 期間が、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 日増加する、実施形態 46～54 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0161】

実施形態56．前記ベンゾジアゼピンは、アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバゼパム、クロナゼパム、クロラゼパト、デモキセパム、ジアゼパム、エスゾラム、フルラゼパム、クアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダザパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラム、ゾルピダム、ザレプロン、オランザピン、フルマネジル、またはそれらの組合せである、実施形態46～55のいずれか1つに記載の方法。

【0162】

実施形態57．前記ベンゾジアゼピンがジアゼパムである、実施形態46～56のいずれか1つに記載の方法。

10

【0163】

実施形態58．前記組成物が、有効量のジアゼパム、アルキルマルトシド、および1つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールおよび1つまたはそれ以上のアルコールを含む担体系を含む、実施形態46～57のいずれか1つに記載の方法。

【0164】

実施形態59．ジアゼパムの前記有効量が、組成物の約10 μ L～200 μ Lの容量中の約5 mg～約20 mgのジアゼパムである、実施形態58に記載の方法。

【0165】

実施形態60．アルキルマルトシドが、ドデシルマルトシド、テトラデシルマルトシド、またはそれらの組み合わせから選択される、実施形態58または59に記載の方法。

20

【0166】

実施形態61．前記組成物が、約0.1 % w/v～約1 % w/vのアルキルマルトシドを含む、実施形態58～60のいずれか1つに記載の方法。

【0167】

実施形態62．前記1つまたはそれ以上のアルコールが、エタノールおよびベンジルアルコールの混合物を含む、実施形態58～61のいずれか1つに記載の方法。

【0168】

実施形態63．前記1つまたはそれ以上のアルコールがベンジルアルコールを含む、実施形態58～62のいずれか1つに記載の方法。

30

【0169】

実施形態64．前記発作または発作群が、てんかんまたはてんかん性障害によって引き起こされる、実施形態46～63のいずれか1つに記載の方法。

【0170】

実施形態65．前記投与が、対象または介護者によって行われる、実施形態46～64のいずれか1つに記載の方法。

【0171】

実施形態66．前記投与が対象によって実行される、実施形態46～64のいずれか1つに記載の方法。

【0172】

実施形態67．前記投与が、発作の前駆期または前兆期において実行される、実施形態46～66のいずれか1つに記載の方法。

40

【0173】

実施形態68．前記投与が、発作前兆期で行われる、実施形態46～67のいずれか1つに記載の方法。

【0174】

実施形態69．前記投与が、発作の発作後期において行われる、実施形態46～68のいずれか1つに記載の方法。

【0175】

実施形態70．前記組成物の第2の有効量を前記投与から4時間以内に投与する工程を

50

さらに含む、実施形態 46～69 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0176】

実施形態 71. ジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 35%～約 45% (w/v) の量の 1 つまたはそれ以上の天然もしくは合成のトコフェロールまたはトコトリエノール、またはそれらの任意の組み合わせ、約 35%～約 45% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.15%～約 0.75% (w/v) の量の n-ドデシル β-D-マルトシド (DDM) からなる鼻投与用の医薬溶液。

【0177】

実施形態 72. 前記ジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩が、5～20% (w/v) の濃度で存在する、実施形態 71 に記載の医薬溶液。

10

【0178】

実施形態 73. 前記ジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩が、20% (w/v) の濃度で存在する、実施形態 72 に記載の医薬溶液。

【0179】

実施形態 74. 前記ジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩が、前記医薬溶液の約 10 μL～200 μL の用量中に 100 mg/mL～500 mg/mL の濃度で存在する、実施形態 71 に記載の医薬溶液。

【0180】

実施形態 75. 前記ジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩が、医薬溶液の約 100 μL 中に約 200 mg/mL の濃度で存在する、実施形態 74 に記載の医薬溶液。

20

【0181】

実施形態 76. 前記 1 つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールが、α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、α-トコトリエノール、β-トコトリエノール、γ-トコトリエノール、δ-トコトリエノール、トコファソラン、その任意の異性体、その任意のエステル、その任意のアナログまたは誘導体、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、実施形態 71～75 のいずれか 1 つに記載の医薬溶液。

【0182】

実施形態 77. 前記 1 つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールが、ビタミン E である、実施形態 76 に記載の医薬溶液。

30

【0183】

実施形態 78. 前記 1 つまたはそれ以上の天然または合成トコフェロールまたはトコトリエノールが、約 40%～約 42% (w/v) の量で存在する、実施形態 71～77 のいずれか 1 つに記載の医薬溶液。

【0184】

実施形態 79. 前記ベンジルアルコールが、約 40%～約 42% (w/v) の量で存在する、実施形態 71～78 のいずれか 1 つに記載の医薬溶液。

【0185】

実施形態 80. 前記 DDM が、約 0.25%～約 0.75% (w/v) の量で存在する、実施形態 71～79 のいずれか 1 つに記載の医薬溶液。

40

【0186】

実施形態 81. 前記 DDM が、約 0.25% (w/v) の量で存在する、実施形態 80 に記載の医薬溶液。

【0187】

実施形態 82. 前記 DDM が、約 0.50% (w/v) の量で存在する、実施形態 80 に記載の医薬溶液。

【0188】

実施形態 83. 前記 DDM が、約 0.75% (w/v) の量で存在する、実施形態 80 に記載の医薬溶液。

【0189】

50

実施形態 84. 前記鼻腔内投与が単回投与鼻腔内投与である、実施形態 71～83 のいずれか 1 つに記載の医薬溶液。

【0190】

実施形態 85. 約 20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 40%～約 42% (w/v) の量のビタミン E、約 40%～約 42% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.25% (w/v) の量の n-ドデシル β-D-マルトシド (DDM) からなる、単剤鼻投与用医薬溶液。

【0191】

実施形態 86. 約 20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 40%～約 42% (w/v) の量のビタミン E、約 40%～約 42% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.50% (w/v) の量の n-ドデシル β-D-マルトシド (DDM) からなる、単剤鼻投与用医薬溶液。

【0192】

実施形態 87. 約 20% (w/v) の量のジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩、約 40%～約 42% (w/v) の量のビタミン E、約 40%～約 42% (w/v) の量のベンジルアルコール、および約 0.75% (w/v) の量の n-ドデシル β-D-マルトシド (DDM) からなる、単剤鼻投与用医薬溶液。

【0193】

実施形態 88. 実施形態 71～87 のいずれかの医薬溶液を、単回で対象の鼻粘膜に経鼻投与する工程を含む、ジアゼパムまたはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与する、方法。

【0194】

実施形態 89. 実施形態 71～87 のいずれかの医薬溶液を、単回投与で対象の鼻粘膜に経鼻投与する工程を含む、それを必要とする対象における発作を治療する、方法。

【0195】

実施形態 90. 実施形態 71～87 のいずれかの医薬溶液を、前記発作の前駆期または前兆期に、対象の鼻粘膜に単回で経鼻投与する工程を含む、発作の発症を抑制する、方法。

【0196】

実施形態 91. 発作中または発作前に、実施形態 71～87 の医薬溶液のいずれかを前記対象の鼻粘膜に単回で経鼻投与する工程を含む、それを必要とする対象の再発性発作を治療する、方法。

【0197】

実施形態 92. 発作を予防または治療するための治療レジメンに対する患者のコンプライアンスを改善する方法であって、実施形態 71～87 の医薬溶液のいずれかを前記対象の鼻粘膜に単回投与で経鼻的に投与する工程を含む、前記方法。

【0198】

実施形態 93. 前記投与が、前記対象または介護者によって行われる、実施形態 88～92 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0199】

実施形態 94. 前記投与が前記対象によって行われる、実施形態 88～93 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0200】

実施形態 95. 前記発作が、てんかんまたはてんかん性障害によって引き起こされる、実施形態 89～93 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0201】

実施形態 96. 前記発作が、欠神発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、無緊張発作、焦点発作、またはそれらの任意の組み合わせである、実施形態 89～93 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0202】

10

20

30

40

50

実施形態 97. 前記発作が、発作群内の発作または急性反復発作である、実施形態 89～92 のいずれか 1 つに記載の方法。

【実施例 1】

【0203】

使用例

実施例 1：製剤－本明細書に記載のベンゾジアゼピンを含む鼻腔内組成物の様々な非限定的な例を、以下の表 1 に提供する。任意の実施形態において、アルキルマルトシドは、テトラデシルマルトシドまたはドデシルマルトシドであってもよく、好ましくはドデシルマルトシドである。任意の実施形態において、ビタミン E は、例えば、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノール、トコフェロラン、好ましくは α -トコフェロールであってもよい。

10

【表 1】

表 1

成分	溶液番号					
	1	3	4	6	7	8
ジアゼパム (% w/v)	5 – 15	9 – 11	10	5	7.5	5 – 20
アルキルマルトシド (% w/v)	0.01 – 1	0.1 – 0.5	0.15 – 0.3	0.01 – 1	0.01 – 1	0.01 – 1
ビタミン E (% w/v)	45 – 65	50 – 60	50 – 60	70	65	35 – 45
エタノール (% w/v)	10 – 25	15 – 22.5	17 – 20	q.s.	q.s.	0
ベンジルアルコール (% w/v)	5 – 15	7.5 – 12.5	10 – 12	--	--	35 – 45

20

【実施例 2】

30

【0204】

実施例 2：治療効果の急速な発現－43 人の対象（6～59 歳の女性 24 人／男性 19 人）に、以下の表 2 に描かれているような組成物の 1 つを用いて、本明細書に開示されているように、ジアゼパムを経鼻的に 10 mg、15 mg または 20 mg を投与した。15 mg を投与される対象については、75 mg / mL のジアゼパム溶液 100 μ L が各鼻孔に投与された。同様に、20 mg を投与する対象には、10 mg / mL ジアゼパム溶液 100 μ L を各鼻孔に投与した。10 mg の投与では、10 mg / mL ジアゼパム溶液を 100 L として片方の鼻孔に投与した。

40

50

【表 2】

表 2

成分	50 mg/mL	75 mg/mL	100 mg/mL
ジアゼパム	5.00 mg	7.50 mg	10.0 mg
ビタミン E	56.47 mg	56.47 mg	56.47 mg
ドデシルマルトシド	0.25 mg	0.25 mg	0.25 mg
ベンジルアルコール	10.50 mg	10.50 mg	10.50 mg
脱水エタノール	q.s. to 100 μ L	q.s. to 100 μ L	q.s. to 100 μ L

10

【0205】

ジアゼパムの鼻腔内投与は、対象のうち 16 名において、活発な発作の最中に行われた。脳波で測定された発作の停止は、1 人を除くすべての対象で約 1 分以内に達成された。以下の表 3 は、試験された各対象における組成物の投与から得られた急速な治療効果を示している（a = 午前、p = 午後）。

【表 3】

表 3

20

性別	年齢	用量	投与時間	発作開始時間	発作停止時間	発作停止までの時間(分)
F	32	20 mg	5:55 p	5:55 p	5:55 p	<1
M	38	20 mg	9:10 a	9:10 a	9:10 a	<1
M	24	15 mg	9:02 a	9:02 a	9:02 a	<1
F	34	20 mg	8:10 a	8:10 a	8:10 a	<1
F	47	20 mg	12:46 p	12:45 p	12:46 p	<1
M	34	20 mg	9:49 a	9:46 a	9:49 a	<1
F	45	15 mg	4:57 p	4:57 p	4:57 p	<1
F	39	15 mg	7:03 p	7:03 p	7:04 p	1
M	46	20 mg	12:30 p	12:30 p	12:30 p	<1
M	37	20 mg	5:21 p	5:19 p	5:22 p	1
F	15	15 mg	1:00 a	12:59 a	1:02 a	2
F	35	15 mg	4:17 p	4:06 p	4:17 p	<1
F	46	20 mg	6:52 p	6:52 p	6:52 p	<1
F	7	10 mg	1:25 p	1:25 p	1:26 p	1
M	10	15 mg	6:40 a	6:39 a	6:40 a	<1
F	12	15 mg	6:24 p	6:23 p	6:25 p	1
F	45	20 mg	10:06 a	10:06 a	10:06 a	<1
F	20	10 mg	9:13 a	9:13 a	9:13 a	<1
F	46	20 mg	1:23 p	1:23 p	1:23 p	<1
M	31	20 mg	9:16 a	9:16 a	9:16 a	<1
F	42	15 mg	10:32 a	10:32 a	10:32 a	<1
F	36	20 mg	10:41 a	10:41 a	10:41 a	<1
F	57	20 mg	9:57 a	9:57 a	9:57 a	<1
F	24	15 mg	8:19 a	8:19 a	8:19 a	<1
F	13	10 mg	9:17 a	9:17 a	9:17 a	<1

30

40

【0206】

本明細書に開示されるような鼻腔内組成物は、例えば、発作のクラスター内で、将来の発作を予防するために使用することができる。したがって、いくつかの対象において、鼻

50

腔内組成物を介したジアゼパムの対象への投与は、E E Gによって測定されるように、発作が既に終了した後に行われた。これらのケースでは、観察期間中、いずれの対象もその後の発作を経験することはなかった。以下の表4は、試験された各対象における組成物の投与から得られた急速な治療効果を示している（a = 午前、p = 午後）。

【表4】

表4

性別	年齢	投与量	投与時間	発作開始時間	発作停止時間	後発発作
M	31	20 mg	8:26 a	8:25 a	8:25 a	N
M	42	20 mg	7:10 p	7:06 p	7:08 p	N
F	59	20 mg	11:06 a	11:05 a	11:05 a	N
F	32	15 mg	7:57 a	7:54 a	7:56 a	N
M	37	20 mg	10:25 a	10:22 a	10:22 a	N
M	59	20 mg	11:18 a	11:15 a	11:16 a	N
F	33	15 mg	12:50 p	12:45 p	12:47 p	N
M	31	20 mg	3:35 p	3:20 p	3:25 p	N
M	30	20 mg	11:47 p	11:46 p	11:46 p	N
F	18	15 mg	7:58 p	7:57 p	7:57 p	N
M	15	10 mg	8:05 p	7:50 p	7:58 p	N
M	19	15 mg	12:44 p	12:42 p	12:43 p	N
M	9	20 mg	12:40 p	12:37 p	12:39 p	N
F	9	15 mg	12:47 p	12:45 p	12:46 p	N
M	6	10 mg	12:20 p	12:18 p	12:19 p	N
M	21	10 mg	11:10 a	11:07 a	11:08 a	N
M	34	20 mg	5:53 p	5:48 p	5:48 p	N
F	11	10 mg	9:48 a	9:43 a	9:43 a	N

10

20

【実施例3】

【0207】

実施例3：PKデーター最大血漿中濃度のタイミング：4人の対象に、実施例1に従って処方した20mgのジアゼパムを経鼻的に投与した。図1は、各対象の血漿濃度対時間を描写し、投与後のほぼ即時の治療的利益にもかかわらず、 T_{max} が投与後少なくとも1時間まで達成されないことを図示する。図2Aおよび図2Bは、経口投与（10mg）、直腸投与（15mgまたは20mg）、および経鼻投与（15mgまたは20mg）のジアゼパムの血漿中濃度を示す。注目すべきは、経鼻投与された組成物では、より遅い T_{max} が達成されることである。

30

【実施例4】

【0208】

実施例4：PKデーターバイオアベイラビリティ／AUC：28名の対象に、実施例1に記載した方法でジアゼパム15mgまたは20mgを経鼻投与した。43名の対象には、15mgまたは20mgのジアゼパムを直腸投与した（DIASTAT（登録商標））。図3Aおよび図3Bに示すように、直腸投与されたジアゼパムと比較して、経鼻投与されたジアゼパムのAUC値は、20mgの用量で同等であり、15mgの用量ではわずかに低い。理論に縛られることはないが、15mg投与時の値がわずかに低いのは、DIASTAT（登録商標）の投与量のばらつきに起因している可能性がある。

40

【実施例5】

【0209】

実施例5：副作用に関する臨床試験：対象163人および発作クラスター3853個にまたがる1年間の期間にわたって、有害作用（AE）の研究を実施した。実施例1に記載のように処方されたジアゼパムによる頻回発作またはブレイクスルー発作の治療の4ヶ月後、163名の対象のうち134人が少なくとも1つのAEを報告したが、そのうち134名の対象のうち30人のみのAEが治療に関連すると考えられた。治療関連AEはいず

50

れも重篤ではなかった。対象は、鼻の不快感（10名）、頭痛（4名）、鼻出血（3名）、味覚異常（3名）、傾眠（3名）、咳（2名）、鼻出血（2名）、片頭痛（2名）、疲労（2名）、眼刺激（2名）、涙の増加（2名）などの治療関連のAEを報告した。鼻粘液障害、鼻そう痒症、発疹、咽頭刺激感、扁桃肥大、嗜眠、意識消失、感覚統合機能障害、鎮静、眼球充血、吐き気、レッチング、不眠、睡眠障害、投与部位痛がそれぞれ1名の対象から報告された。また、呼吸抑制の発生はなかった。全体として、安全性試験は、本明細書に開示された方法に従って経鼻的に投与されたジアゼパムが、頻繁にブレイクスルー発作を起こすてんかんの対象において安全かつ良好な忍容性を示すことを示した。

【実施例6】

【0210】

実施例6：AEに関する臨床試験：実施例1に記載の鼻腔内組成物によるジアゼパムの5mg、10mg、15mg、または20mgの用量を、対象の体重に応じて選択した（最も近いkgに丸めた）。6～11歳の子供で、体重10kg～18kgの子供には、5mg用量（50mg／ミリリットル[mL]、100マイクロリットル[μL]）を左鼻孔に1回スプレーとして投与し、体重19kg～37kgの子供には、10mg用量（100mg／mL、100μL）を左鼻孔に1回スプレーとして投与し、体重38kg～55kgの子供は15mg用量（75mg／mL、100μL）を2回7.5mgを2回に分けて各鼻孔に噴霧（左鼻孔を先に噴霧し、次に右鼻孔を噴霧）、体重56kg～74kgにはジアゼパム20mg（100mg／mL、100μL）を10mg 2回に分けて各鼻孔に噴霧（左鼻孔を先に、次に右鼻孔を噴霧）した。12歳以上で体重14kg～27kgの対象には、5mg投与（50mg／mL、100μL）を左鼻孔に1噴霧、体重28kg～50kgの対象には10mg投与（100mg／mL、100μL）を左鼻孔に1噴霧、体重51kg～75kgの対象には15mg投与（75mg／mL、100μL）を2回7.5mgのスプレーを各鼻孔に1つずつ（左の鼻孔が最初にスプレーされ、次に右の鼻孔がスプレーされる）、そして体重76kg以上にはジアゼパムの20mg用量（100mg／mL、100μL）が10mgスプレー2つで各鼻孔に1つずつ（左の鼻孔が最初にスプレーされ次に右の鼻孔）として投与された。175名のてんかん患者において、合計4015件の発作がジアゼパムで治療された。登録された175名の対象のうち、合計163名（93.1%）が試験薬を投与され、安全性集団に含まれた。安全性集団に含まれた163名の対象のうち、45名は6歳から11歳であった。45名の対象のうち、3名（6.7%）が6ヶ月未満、7名（15.6%）が6ヶ月から12ヶ月未満、35名（77.8%）が12ヶ月以上治療を受けた。1～2回投与が8名（17.8%）、3～10回投与が12名（26.7%）、11～20回投与が9名（20.0%）、21～40回投与が10名（22.2%）、40回以上投与が6名（13.3%）。この6～11歳の年齢層では、1カ月に平均2回以上投与された対象が19人（42.2%）いた。安全性集団に含まれる163人の対象のうち、118人（72.4%）の対象が12歳以上であった。118名の対象のうち、6名（5.1%）が6ヶ月未満、14名（11.9%）が6ヶ月から12ヶ月未満、98名（83.1%）が12ヶ月以上治療された。1～2回投与された対象は15名（12.7%）、3～10回投与された対象は30名（25.4%）、11～20回投与された対象は23名（19.5%）、21～40回投与された対象は25名（21.2%）、そして40回以上投与された対象は25名（21.2%）でした。この年齢層（12歳以上）で、月平均2回以上投与している対象は67名（56.8%）であった。

【0211】

安全性集団に含まれる163人（93.1%）の対象のうち、27人（16.6%）の対象が、実施例1に記載の鼻腔内組成物を自己投与した。27人（16.6%）の対象のうち、6ヶ月未満で治療された者はおらず、1人（3.7%）が6ヶ月から12ヶ月未満で治療され、26人（96.3%）が12ヶ月以上治療された。1～2回投与された対象は3名（11.1%）、3～10回投与された対象は2名（7.4%）、11～20回投与された対象は6名（22.2%）、21～40回投与された対象は8名（29.6%）、40回以上投与された対象は8名（29.6%

%) でした。この自己管理者グループにおいて、月平均 2 回以上投与している対象は 19 名 (70.4%) であった。

【0212】

安全性集団の 163 名の対象は、3853 回の発作クラスターを経験した。3853 件の発作クラスターのうち、485 件 (12.6%) は 2 回目の投薬が必要であった。全体として、163 名中 134 名 (82.2%) の対象に少なくとも 1 つの A E が認められた。30 名 (18.4%) の対象に、治療に関連すると考えられる A E が発生した。治療関連とされた A E はいずれも重篤なものではなかった。治療関連 A E は、鼻部不快感 (10 名、6.1%)、頭痛 (4 名、2.5%)、鼻出血、味覚異常、傾眠 (各 3 名、1.8%)、咳、鼻出血、片頭痛、眼刺激、流涙増加、疲労 (各 2 名、1.2%)、鼻粘膜障害、鼻そう痒症、咽頭刺激感、扁桃肥大、嗜眠、意識消失、感覚統合機能障害、眼球充血、投与部位痛、吐き気、むかつき、不眠、睡眠障害、発疹 (各 1 名、0.6%) などが認められた。全体として、実施例 1 による鼻腔内組成物を介して投与されたジアゼパムは、発作の治療に対して良好な安全性プロファイルを示した。

【0213】

注目すべきは、登録された 175 人の対象のうち、27 人が自己投与者であり、前駆症状または前兆症状、例えば前兆による発作の発症前に組成物を投与することができたことである。自己管理者が経験した発作は、実施例 1 に記載の経鼻組成物を使用して投与された 4390 用量のうち 900 以上であった。

【実施例 7】

【0214】

実施例 7：PK プロファイルに関する臨床試験：24 人の対象を無作為化した。24 人の対象全員が、3 つの方法：ジアゼパム鼻腔スプレー (懸濁液、10 mg)、ジアゼパム鼻腔スプレー (溶液、10 mg)、またはジアゼパム静脈内投与 (5 mg/mL、1 分) のうちの 1 つでジアゼパムを投与された。14 日後、対象は再びジアゼパムを投与するため、最初の投与とは異なる投与方法で投与した。さらに 14 日後、対象は最初の 2 回とは異なる最終用量のジアゼパムを投与され、試験期間中、3 つの方法すべてでジアゼパムが投与された。以下の表 5 は、各用量タイプについて行われた様々な PK 測定値を報告している。

【表 5】

表5

パラメータ ^a	ジアゼパム点鼻スプレー (10 mg/100 μ L)				ジアゼパム注射	
	NRL-1.A 懸濁液		NRL-1.B 懸濁液		5 mg/mL IV	
	n	Mean (SD) ^b	n	Mean (SD) ^b	n	Mean (SD) ^b
C _{max} (ng/mL)	24	221 (78.6)	24	272 (100)	24	555 (316)
T _{max} (h)	24	1.00 (0.6, 2.0)	24	1.50 (0.8, 4.0)	24	0.03 (0.03, 0.50)
AUC ₀₋₄ (h $\times$ ng/mL)	24	5229 (1463)	24	7340 (1882)	24	3832 (1150)
AUC _{0-∞} (h $\times$ ng/mL)	20	5381 (1409)	20	7338 (2072)	24	4104 (1318)
λ_z (h ⁻¹)	20	0.0142 (0.0053)	20	0.0155 (0.0046)	24	0.0142 (0.0055)
t ^{1/2} (h)	20	56.2 (23.0)	20	49.2 (16.9)	24	56.2 (21.0)

a: 平均値は算術平均で表示される

b: T_{max}について報告された中央値(最小値、最大値)

【0215】

代謝物であるデスメチルジアゼパムに関する溶液と懸濁液の差は、静脈内注射の場合と一致していた。メタボライトと親の比率は、初回通過代謝によるデスメチルジアゼパムの生成範囲への寄与がほとんどないことを示唆しており、したがって、鼻の奥から流れ出たものを飲み込んだ後に、経鼻投与されたジアゼパムが消化管から吸収される可能性は低いと考えられる。

【0216】

安全性については、ジアゼパムの懸濁液および溶液による経鼻投与は、良好な忍容性を

示した。ほとんどの対象が少なくとも1つのAEを経験し、最も多かったのは鼻出血（7名）および傾眠（6名）であった。ただし、傾眠は経鼻投与（各1名）よりも静注投与（4名）で多くみられた。また、鼻出血の報告は、ジアゼパムを静脈内投与した場合（5件）、本明細書に開示した経鼻投与用組成物を介してジアゼパムを経鼻投与した場合（3件）より高かった。

【実施例8】

【0217】

実施例8：AEsおよびPKデータに関する臨床試験：57人の（57）対象に、対象の体重に基づいて、実施例1に開示された組成物に従って、5mg、10mg、15mg、または20mgのジアゼパムを、発作期、発作周辺期、または発作間（非発作）期に経鼻的に投与した。図4、図5A、および図5Bに示すように、てんかんを患う対象において、本明細書に開示されるような鼻腔内組成物を介して投与されたジアゼパムのPKプロファイルの種々の側面は、いずれの年齢群または評価されたいずれの用量においても、その生理的状态（例えば、発作または非発作状態）によって顕著な変化を受けなかった。

【0218】

安全性集団には、57名の対象全員が含まれた。3名（5.3%）が、ジアゼパム鼻腔スプレーを受ける前に試験から離脱した。プロトコルに従って、各対象は、実施例1に記載の鼻腔内組成物を介して投与されたジアゼパムの2回の用量を受けることになった。対象の体重に基づいて、10mg、15mg、または20mgの用量が投与された。13名（23.0%）の対象が10mg投与群に、19名（33.3%）の対象が15mg投与群に、そして25名（43.7%）の対象が20mg投与群に入った。全体として、57名中17名（29.8%）の対象が少なくとも1つのAEを経験した。8名（14.0%）の対象が、治療関連と考えられるAEを経験した。全体として、最も一般的な治療関連AE（TEAE）は、味覚異常（3対象、5.3%）、発作、鼻咽頭炎、鼻の不快感（各2対象、3.5%）だった。鼻の刺激感については、投与前、投与中、投与後と用量に関連した傾向や変化はみられなかった。また、対象の大部分において、投与後のいずれの時点においても刺激は認められず、刺激を訴えた対象については、局所的な鼻粘膜の刺激または炎症のみが報告された。3名（5.3%）の対象に投与前に自殺念慮や行動がみられた。投与後のいかなる時点でも自殺念慮を抱いた対象はいなかった。

【実施例9】

【0219】

実施例9：発作クラスターに対するジアゼパム点鼻薬の長期安全性試験によるてんかんQOL尺度。発作性クラスターの負担は患者のQoL（クオリティオブライフ）に影響を与えるが、この影響を調べた研究はほとんどない。ジアゼパム点鼻液は、6歳以上のてんかん患者における発作性集塊の急性期治療薬として承認されている。本実施例では、ジアゼパム点鼻薬の長期安全性試験として、成人てんかん患者における患者報告式のQOLIE（てんかんにおけるクオリティオブライフ）質問票の結果を検証する。

【0220】

ジアゼパム点鼻液（Valtoco）（登録商標）の長期非盲検安全性試験において、6～65歳の患者が発作クラスターの治療に5、10、15、20mg（年齢と体重に基づく）の用量を使用した。QOLIE-31-Pは、成人患者における健康関連QoLを評価するためのてんかんに特化した指標である。100点満点で構成される総スコアは、7つの100点満点下位項目の加重合成値である：発作の心配、全体的なQoL、感情的な幸福感、エネルギー／疲労、認知機能、薬物の影響、社会的機能。スコアが高いほどQoLが良好であることを示す。18歳以上の患者は、ベースライン時（0日目）と30日目、150日目、270日目、365日目にQOLIE-31-Pを記入し、過去4週間分の回答を記録しました。各患者の利用可能なすべてのデータ（全データ）と、5つの時点すべてでQOLIE-31-Pを完了した患者のサブセット（完了者）のデータを用いて、時点間の記述統計量を算出した。

【0221】

治療を受けた163人のうち、74人の成人（59.5%が女性）がデータを提供し、平均年齢は35.6歳であった。投与期間は60名で12カ月以上（範囲：3.1～40.4カ月）、1カ月あたりの平均投与回数は2.4回であった。QOLIE-31-Pスコアの平均値は、全データ（ $n=53-71$ 、図6）および完了者（ $n=48$ 、図7）解析の両方で365日目に最大となり、各時点で同等かわずかに増加する傾向があった。サブスコアの平均値は、「発作の心配」と「社会的機能」でベースラインからの数値上昇が最も大きかった。発作の心配の0日目から365日目までの平均変化量は8.75（全データ）、5.88（完了者）、社会的機能の8.10（全データ）、6.29（完了者）である。総スコアは、0日目から365日目にかけて、5.20点（全データ）、2.21点（完了者）増加した。

10

【0222】

忍容性については、全試験コホートで認められたものと同様であり、23.0%が治療に関連する有害事象を報告した。そのいずれもが重篤であり、投与中止に至ったものではない。

【0223】

本解析では、ジアゼパム点鼻液で発作性クラスターを治療した高度難治性てんかんの成人は、12ヶ月の試験期間中、QOLIEスコアを維持し、概して小さな数値改善を示しました。「発作の心配」と「社会的機能」サブスケールのスコアは、時間の経過とともに明らかな改善がみられた。個々の下位尺度の結果の違いは、断続的な治療法の使用に対する感受性の違いを示唆しているのかもしれない。病院外での発作治療にジアゼパム点鼻薬が利用できるようになったことで、発作クラスターを治療するための患者の権限意識が向上する可能性がある。

20

【実施例10】

【0224】

実施例10：発作クラスターに対してジアゼパム点鼻薬を自己投与する成人。発作性群発は、クオリティオブライフ（QoL）に悪影響を及ぼす。第3相試験でジアゼパム点鼻薬を自己投与した患者のサブグループでは、78%が使いやすいと感じ、48%が主に発作が起こりそうな最初の兆候で投与した。この分析では、同試験の自己投与成人について、QOLIE（てんかんにおけるクオリティオブライフ）質問票の結果を検証する。

30

【0225】

6～65歳の患者を対象とした第3相長期反復投与安全性試験において、年齢および体重に応じた用量のジアゼパム点鼻薬を使用した。成人（18歳以上）の自己報告ツールであるQOLIE-31-Pは、4週間の回想期間を用い、0日目（ベースライン）、30、150、270、365日に実施された。全体的なスコアは、7つの下位尺度の加重合成である：スコアは、ジアゼパム点鼻薬を自己投与した成人について分析し、スコアが高いほどQoLが良好であることを示した。記述統計量を算出し、非自己投与成人との比較には両側2標本t検定を用いた。

【0226】

治療を受けた163名のうち、27名（16.6%）がジアゼパム点鼻薬を自己投与した（成人25名）。24名（96.0%）が365日目の最後の試験訪問を完了した。ジアゼパム点鼻薬の使用期間は、96.3%が12ヶ月以上（範囲：7.4～39.7ヶ月）で、患者1人あたりの1ヶ月あたりの平均投与回数は2.8回、全体では1057回の総投与回数であった。

40

【0227】

QOLIE-31-Pは、成人の自己管理者25名とその他の成人30名に実施した。自己管理者のQOLIEスコアは全体的に維持され、すべての時点でベースラインと同様であった（図8）。未調整の下位尺度では、発作の心配の平均スコアは、365日目まで、他の成人のスコアよりも自己管理者の方が7.3～16.2ポイント高かった（図9）；社会機能の平均スコアは、自己管理者の方が7.0～21.9ポイント高かった（図10）。

50

【0228】

成人自験例では76.0% (19/25例) にTEAEが報告され、治療に関連するTEAEは32.0% (8/25例) に報告された。重篤なTEAEは6人に報告され、いずれも治療に関連するものではなかった。

【0229】

今回報告されたQOLIEスコア、特に「発作の心配」と「社会機能」サブスケールのスコアは、本試験でジアゼパム点鼻薬を自己投与できた成人患者25名が、自己投与しなかった成人患者よりも機能状態が高かった可能性を示唆する。自己投与の可能性はジアゼパム点鼻薬の利点であり、自己投与者はベースラインから試験終了までQOLIE状態を維持しているようであった。

10

【実施例11】

【0230】

実施例11. ジアゼパム点鼻薬で治療された発作クラスター患者の年齢サブグループにおける安全性および2回目の投与までの時間。非静注用ベンゾジアゼピン系薬剤は、てんかん患者における外来発作群の治療における重要なレスキュー療法である。本解析では、ジアゼパム点鼻薬の長期第3相非盲検反復投与安全性試験から、6~11歳および12~65歳のてんかん患者における安全性および2回目の投与までの時間（効果の代理として）を評価した。

【0231】

本試験では、6~65歳の発作クラスターが頻発する患者を登録しました。患者とケアパートナーは、年齢（11歳以下または12歳以上）と体重に基づき、ジアゼパム点鼻薬5、10、15、20mgを投与する訓練を受け、必要に応じて4~12時間後に2回目を投与するよう指示された。治験責任医師は、有効性または安全性の理由から投与量を調整することができた。発作、薬剤投与、およびTEAEは発作日誌に記録された。6~11歳および ≥ 12 歳の患者について、4、6、12、および24時間後の2回目の投与が評価された。

20

【0232】

本試験には175名の患者が登録され、163名が治療を受け、安全性集団に含まれた。平均年齢は23.1歳（6~11歳、 $n=45$ [27.6%]、12~65歳、 $n=118$ [72.4%]）であった。図11に示すように、全体の平均曝露期間は17.4ヶ月であり、6~11歳群の35名（77.8%）および ≥ 12 群の98名（83.1%）が12ヶ月以上であった。6~11群の総発作クラスター数は784個で、2回目の投与は4時間以内22クラスター、4~6時間以内7クラスター、6~12時間以内22クラスター、12~24時間以内39クラスターで行われ、合計90回（11.5%）の2回目の投与が行われた。 ≥ 12 グループの総発作数は3069件で、4時間以内に130件、4~6時間以内に65件、6~12時間以内に234件、12~24時間以内に105件、合計395件（12.9%）の2回目の投与が行われた。

30

【0233】

6~11歳群では91.1%の患者でTEAEが報告され、そのうち40.0%が重篤なTEAE、6.7%が治療関連TEAEであった（表6を参照）。 ≥ 12 歳群では、78.8%の患者でTEAEが報告され、そのうち重篤なTEAEは27.1%、治療関連のTEAEは22.9%であった。いずれの群でも重篤なTEAEはなく、治療関連とみなされた。 ≥ 12 歳群では、1人がTEAEにより投与を中止し、1人が死亡したが、いずれも治療に関連したものとはみなされなかった。全試験終了率は71.8%で、試験終了による中止は7人であった。試験終了による中止を除けば、試験継続率は6~11群で75.5%、 ≥ 12 歳群で76.3%であった。

40

【表 6】

表 6: 年齢別サブグループにおける TEAE

TEAE を有する患者, n (%)	年齢 6-11 歳 (n=45)	年齢≥12 歳 (n=118)
≥1 TEAE	41 (91.1)	93 (78.8)
投与中止に至った TEAE	0	1 (0.8) ^a
重篤な TEAE	18 (40.0)	32 (27.1)
治療関連	0	0
死亡	0	1 (0.8) ^a
最も一般的な TEAE (どちらかの群の ≥5%)		
鼻咽頭炎	12 (26.7)	8 (6.8)
発作	12 (26.7)	19 (16.1)
発熱	10 (22.2)	7 (5.9)
上気道感染	10 (22.2)	10 (8.5)
便秘	8 (17.8)	0
インフルエンザ	8 (17.8)	5 (4.2)
肺炎	6 (13.3)	6 (5.1)
尿路感染症	6 (13.3)	5 (4.2)
嘔吐	6 (13.3)	3 (2.5)
下痢	5 (11.1)	4 (3.4)
副鼻腔炎	5 (11.1)	3 (2.5)
てんかん重積状態	5 (11.1)	2 (1.7)
吐き気	3 (6.7)	5 (4.2)
傾眠	3 (6.7)	8 (6.8)
脳挫傷	0	6 (5.1)
めまい	0	8 (6.8)
頭痛	0	7 (5.9)
鼻の不快感	0	10 (8.5)
治療関連 TEAE	3 (6.7)	27 (22.9)
最も一般的な治療関連 TEAE (どちらかの群における >2%)		
衄血	1 (2.2)	2 (1.7)
眼刺激	1 (2.2)	1 (0.8)
扁桃肥大	1 (2.2)	0
味覚障害	0	3 (2.5)
頭痛	0	4 (3.4)
鼻の不快感	0	10 (8.5)
傾眠	0	3 (2.5)

^a 治験責任医師が治療関連と判断しなかった

【0234】

ジアゼパム点鼻薬の長期安全性試験で得られた発作性集塊患者の年齢サブグループの解析では、2 回目の投与、安全性、定着率はサブグループによらず同様であった。2 回目の投与が 24 時間以内に行われたのは、6 ~ 11 歳の患者では 11.5%、≥ 12 歳の患者さんでは 12.9% の発作クラスターでした。安全性プロファイルは、直腸用ジアゼパムの確立されたプロファイルと一致していた。投与継続率は両サブグループとも 76% であった。

【実施例 12】

【0235】

10

20

30

40

50

実施例 12. 臨床医および患者に関連する忍容性のエンドポイントを評価する。ジアゼパム点鼻薬 (Valtoco (登録商標)) は、急速かつ非侵襲的なジアゼパム投与経路を提供し、年齢層を超えて直腸ジアゼパムと一致する安全性プロファイルを有することが示される。本書は、ジアゼパム点鼻薬の長期第 3 相安全性試験の最終データを分析したもので、以前に発表した先行試験の分析に続き、臨床医と患者に関連する A E について考察する。

【0236】

発作クラスターを経験しているてんかんの臨床診断を受けた 6 ~ 65 歳の個人を対象とした。ケアパートナーと患者は、年齢と体重に応じた用量のジアゼパム点鼻薬を 5、10、15、20 mg 投与するための訓練を受けた。必要であれば、4 ~ 12 時間後に 2 回目の投与を行うことも可能であった。安全性評価には、T E A E、バイタルサイン、心電図が含まれた。その他の安全性 / 忍容性の評価項目には、訓練を受けた観察者による鼻の評価、N I H ツールボックス臭い識別テストにおける嗅覚の変化などがあった。

10

【0237】

合計 175 名の患者が登録され、163 名 (54.6% 女性、平均年齢 23.1 歳) がジアゼパム点鼻薬を 1 回以上投与された。全体として、134 名 (82.2%) の患者で T E A E が報告され、1 名 (0.6%) の患者が、治療とは無関係な中止を余儀なくされた。重篤な T E A E は 50 人 (30.7%) であり、いずれも治療とは関係なく、1 人の重篤な T E A E は死亡に至った。治療に関連すると考えられる T E A E は 30 人 (18.4%) に報告され、2% 以上の患者が鼻の不快感 (6.1%) と頭痛 (2.5%) であり、軽度または中等度であった。心肺系の T E A E の発生率は低かった (患者の 5% 未満)。呼吸抑制、心筋抑制、低血圧の T E A E は報告されていない。傾眠は 11 名 (6.7%) に、鎮静は 2 名 (1.2%) に報告された。バイタルサインに臨床的に重要な異常は認められず、特にジアゼパム点鼻液の投与による呼吸数、血圧、脈拍の変化は認められなかった。鼻の刺激は、表 7 に示すように、まれであり、軽度であり、一過性であった。表 7 において、評価スケールは以下の通りであった：グレード 0：鼻の刺激や粘膜びらんの兆候なし、グレード 1 A：局所的な鼻粘膜の刺激または炎症、グレード 1 B：表面的な粘膜びらん、グレード 2：中程度の粘膜びらん、グレード 3：潰瘍、グレード 4：中隔の穿孔。

20

30

40

50

【表 7】

表 7: 鼻の不快感 (n = 163)^a

時点	n (%)
ベースライン	
グレード0	112 (68.7)
グレード1A	4 (2.5)
30日目	
グレード0	113 (69.3)
グレード1A	2 (1.2)
90日目	
グレード0	109 (66.9)
グレード1A	2 (1.2)
150日目	
グレード0	101 (62.0)
グレード1A	1 (0.6)
グレード1B	1 (0.6)
210日目	
グレード0	99 (60.7)
270日目	
グレード0	90 (55.2)
グレード1B	1 (0.6)
330日目	
グレード0	77 (47.2)
グレード1A	2 (1.2)
グレード1B	1 (0.6)
365日目	
グレード0	80 (49.1)
グレード1A	3 (1.8)

【 0 2 3 8 】

粘膜の浮腫、痂皮、紅斑、鼻出血、鼻汁のわずかな観察結果は、一般的に軽度で、ベースラインと同様であった。臭いの識別結果は、表 8 に示すように、対象年齢（6 ～ 11 歳および 12 歳以上）の両方で、臨床的に関連する嗅覚の変化を示さなかった（高スコアは、より良いパフォーマンスを意味する）。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8: NIH 臭いの識別

時点 (日)	平均 ± 標準偏差(n)				
	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	合計
6 to 11歳					
0	4.00 ± 0.0 (1)	2.50 ± 2.12 (2)	0	5.00 ± 0.00 (1)	3.50 ± 1.73 (4)
30	2.00 ± 0.0 (1)	3.50 ± 2.52 (4)	9.00 ± 0.00 (2)	7.00 ± 0.00 (1)	5.13 ± 3.23 (8)
90	0	3.50 ± 1.29 (4)	8.50 ± 0.71 (2)	2.00 ± 0.00 (1)	4.71 ± 2.81 (7)
150	0	3.00 ± 2.71 (4)	7.50 ± 0.71 (2)	0	4.50 ± 3.15 (6)
210	0	2.50 ± 2.38 (4)	8.00 ± 0.00 (2)	1.00 ± 0.00 (1)	3.86 ± 3.34 (7)
270	0	3.00 ± 2.16 (4)	5.50 ± 2.12 (2)	0	3.83 ± 2.32 (6)
330	0	2.33 ± 1.53 (3)	6.50 ± 0.71 (2)	6.00 ± 0.00 (1)	4.33 ± 2.42 (6)
365	0	2.00 ± 0.00 (2)	8.00 ± 1.41 (2)	0	5.00 ± 3.56 (4)
年齢 ≥ 12					
0	0	4.40 ± 2.19 (5)	6.43 ± 2.29 (21)	7.09 ± 1.55 (34)	6.63 ± 2.00 (60)
30	0	6.00 ± 2.12 (5)	6.36 ± 2.48 (22)	6.97 ± 1.89 (35)	6.68 ± 2.13 (62)
90	0	5.80 ± 2.49 (5)	6.62 ± 2.04 (21)	7.14 ± 1.74 (36)	6.85 ± 1.92 (62)
150	0	5.80 ± 2.86 (5)	6.33 ± 2.22 (18)	7.17 ± 1.70 (30)	6.75 ± 2.03 (53)
210	0	5.80 ± 2.05 (5)	6.44 ± 2.34 (16)	6.79 ± 2.20 (28)	6.57 ± 2.21 (49)
270	0	5.40 ± 2.88 (5)	6.05 ± 2.32 (19)	7.74 ± 1.48 (27)	6.88 ± 2.15 (51)
330	0	4.25 ± 1.71 (4)	5.81 ± 2.74 (16)	7.00 ± 2.14 (18)	6.21 ± 2.48 (38)
365	0	5.33 ± 1.53 (3)	5.94 ± 2.59 (17)	6.92 ± 2.17 (24)	6.43 ± 2.33 (44)

【0239】

今回の長期試験の最終データでは、発作クラスターに対するレスキュー療法としてのジアゼパム点鼻薬は、新たな安全性シグナルをもたらすことはなかった。臨床医および患者にとって特に関連性の高い、傾眠、鼻腔内忍容性、嗅覚変化などのAEは、6～65歳の患者において頻度が低く、重症度も軽微であった。さらに、呼吸数、血圧、心拍数の変化も観察されなかった。これらの最終データは、これまでの分析結果を裏付けるものである。

【実施例13】

【0240】

実施例13：発作クラスターを有する患者におけるジアゼパム点鼻薬の安全性に対する季節性アレルギーまたは鼻炎歴の影響の欠如。季節性アレルギーは鼻の炎症と関連しているため、鼻腔内の発作救助薬の安全性が季節性アレルギーの影響を受けないことを確立することが重要である。ジアゼパム点鼻液（Valtoco（登録商標））は、イントラベール（登録商標）A3（ドデシルマルトシド、吸収促進）およびビタミンE（溶解性向上）を配合し、6歳以上のてんかん患者の発作群に対する急性治療として、急速かつ非侵襲的にジアゼパムを投与する経路を提供する。本発表は、ジアゼパム点鼻薬の安全性プロファイルに季節性アレルギーまたは鼻炎歴が及ぼす影響を評価した長期第3相非盲検反復投与安全性試験の探索的解析の最終結果である。今回の調査は、季節をまたいでより長い期間患者に投与するものであり、事前の中間解析を更新するものである。

【0241】

対象となったのは、運動発作または明確な意識変化を伴う発作を伴う部分てんかんまたは全般てんかんの診断を受け、発作のクラスターを経験した6～65歳の患者である。患者およびケアパートナーは、年齢および体重に応じた用量のジアゼパム点鼻薬を5、10、15、20mg投与し、必要に応じて4～12時間後に2回目の投与を行う訓練を受けた。TEAEは日記に記録され、試験薬との関連性が評価された。本解析では、季節性アレルギーや鼻炎の既往がある患者、ない患者のサブグループについて、全体および季節ごとに安全性データを評価した。

【0242】

本試験に登録された175名の患者のうち、163名がジアゼパム点鼻薬を1回以上投与され（女性54.6%、平均年齢23.1歳）、安全性集団に含まれた。ジアゼパム点鼻薬への曝露期間は、これらの患者の81.6%において12カ月以上（すなわち、4シーズン全てにまたがる）であった。安全性集団のうち、73名（44.8%）は季節性アレルギーまたは鼻炎の既往があった。このサブグループでは、45人（61.6%）がTEAEを、7人（9.6%）が重篤なTEAEを、1人（1.4%）が治療関連TEAE（鼻そう痒症および鼻痛）を有した（表9）。

【表9】

表9: 季節性アレルギー/鼻炎の有無にかかわらず、患者に最もよくみられるTEAE

TEAE, n (%)	季節性アレルギー または鼻炎(n=73)	季節性でないアレルギー または鼻炎 (n=90)
いずれかの TEAE	45 (61.6)	71 (78.9)
重篤な TEAE	7 (9.6)	21 (23.3)
死亡	0	1 (1.1)*
治療関連 TEAE	1 (1.4)	15 (16.7)
最も一般的な TEAEs (どちらかの群の患者の≥5%)		
上気道感染症	15 (20.5)	5 (5.6)
発作	0	14 (15.6)
肺炎	12 (16.4)	0
上咽頭炎	9 (12.3)	11 (12.2)
インフルエンザ	8 (11.0)	5 (5.6)
副鼻腔炎	7 (9.6)	1 (1.1)
めまい	0	7 (7.8)
鼻の不快感	0	7 (7.8)
発熱	0	6 (6.7)
挫傷	0	5 (5.6)
下痢	0	5 (5.6)
治療関連 TEAE (どちらかの群の患者≥2)		
鼻の不快感	0	7 (7.8)
頭痛	0	3 (3.3)
鼻出血	0	2 (2.2)
片頭痛	0	2 (2.2)
*治療関連なし		

【0243】

アレルギーのない患者のサブグループ（n=90 [55.2%]）では、合計71人（78.9%）がTEAEを発症し、21人（23.3%）が深刻なTEAE、15人（16.7%）が治療関連のTEAEでした。このサブグループでは1人の死亡者がいたが、治療関連とは判断できなかった。いずれのサブグループでも、重篤な治療関連TEAEはなかった。アレルギーサブグループのTEAEは、他の季節よりも冬（1月～3月）に多く発生した（表10）。

10

20

30

40

50

【表 1 0】

表 1 0: 季節性による TEAE

季節, n (%)	季節性アレルギー または鼻炎 (n=73)
全体の TEAE	
1 月-3 月(冬)	27 (37.0)
4 月-6 月(春)	10 (13.7)
7 月-9 月(夏)	13 (17.8)
1 0 月-1 2 月(秋)	15 (20.5)
治療関連 TEAE	
1 月-3 月(冬)	0
4 月-6 月(春)	1 (1.4)
7 月-9 月(夏)	0
1 0 月-1 2 月(秋)	0

【実施例 1 4】

【0 2 4 4】

実施例 1 4：ジアゼパム点鼻薬の投与タイミングと投与し易さ発作クラスターに対するレスキュー療法。発作群は、発作の遷延やてんかん状態のリスクが高まる緊急事態であり、関連する罹患リスクを低下させるために急速な治療が必要である。急速な治療の必要性は、 ≥ 5 分続く発作の治療を推奨するプロトコルによって強化されている。ベンゾジアゼピン系薬剤は、発作の治療の基礎となるものである。ジアゼパム点鼻薬は、吸収促進剤として Intravail（登録商標）A3（ドデシルマルトシド）、可溶化剤としてビタミン E を配合し、使いやすい携帯型デバイスで、発作群に対する急性治療のための急速、非侵襲的、社会的に受け入れられる投与経路を提供する。経鼻投与は急速であり、直腸投与に伴う社会的課題を回避することができる。この長期安全性試験の分析では、発作クラスターを経験したてんかん患者に対するジアゼパム点鼻薬の投与までの時間と使いやすさを検討した。

【0 2 4 5】

本試験では、6～65 歳のてんかんおよび発作性クラスターを有する患者を対象とした。患者と介護者は、年齢と体重に応じた量のジアゼパム点鼻薬を 5、10、15、20 mg 投与するよう訓練され、必要に応じて 4～12 時間後に 2 回目を投与した。患者日記は、発作のタイミング、薬剤投与、および TEAEs を記録するために使用された。試験終了時、終了時、中止時に患者および介護者に調査票を配布し、ジアゼパム点鼻薬の使いやすさに関するデータを収集した。

【0 2 4 6】

登録された 175 名の患者のうち、163 名が 1 回以上の試験治療を受けた（女性 54.6%、平均年齢 23.1 歳、自己投与が報告されたのは 27 名 [16.6%]）。4390 用量のジアゼパム点鼻薬で治療された発作クラスターは、合計 3853 例であった。2

4 時間以下持続した 3 6 2 7 件の発作群（ $n = 1 6 2$ 人、1 人当たり 1 ～ 1 4 3 件の範囲）について、投与までの時間の完全な要約統計が入手可能でした。患者は、発作群の 5 0 % が開始後 2 分以内に治療を受け、7 5 % が最初の 5 分以内に治療を受けた。自己管理する患者については、5 0 % が 2 分以内に、7 5 % が 1 0 分以内に治療を受けた。介護者 8 4 名と患者 6 7 名（治療を自己管理した 2 7 名を含む）が終了時アンケートに回答した（表 1 1）。

【表 1 1】

表 1 1: 介護者と患者の調査回答*

特性	介護者†	患者の自己管理‡
ジアゼパムの投与容易性(%)		
非常に簡単	54.3	40.7
とても簡単	39.5	37.0
いくらか簡単	4.9	14.8
やや簡単	0	0
全然簡単ではない	1.2	7.4
*調査票は、試験に登録されたすべての患者とその介護者に配布された。介護者と当時試験を受けていた患者には、試験終了間際のある時点で調査票が配布され、次の来院時に返却された。すでに試験を終了した患者や試験を中止した患者には、調査票が郵送された。		
† $n=84$ 人が調査に回答		
‡ $n=67$ 人の患者が調査に回答し、27 人がジアゼパム点鼻薬を自己投与したと報告した		

10

20

【0 2 4 7】

ジアゼパム点鼻薬の投与は、介護者の 9 3 . 8 % および自己投与した患者の 7 7 . 8 % から非常に簡単または非常に簡単と評価された。全体として、治療関連の T E A E は患者の 1 8 . 4 %（自己管理した患者では 2 9 . 6 %）に報告された。

【0 2 4 8】

ジアゼパム点鼻薬の第 3 相安全性試験のこれらの結果は、患者／介護者がジアゼパムを急速に投与する（5 分以内に 7 5 % の発作を治療）ことを示唆する。アンケートでは、7 5 % 以上が投与を非常に簡単または非常に容易と考えており、アンケート対象患者の 4 0 % が自己投与と回答する。罹患率やてんかん状態への移行リスク、死亡率を低減するためには、発作群制御までの時間を短縮することが重要であるため、これは臨床医にとって有意義なことである。

30

【実施例 1 5】

【0 2 4 9】

実施例 1 5：ジアゼパム点鼻薬（V a l t o c o（登録商標））4 時間以内の 2 回目投与：母集団薬物動態（P K）解析。直腸ジアゼパムは、2 0 年間、発作クラスターに対する外来レスキュー療法であったが、社会的配慮と P K 変動によって制限されている。ジアゼパム点鼻薬（V a l t o c o（登録商標））は、現在、6 歳以上のてんかん患者の発作群に対する急性治療薬として承認されている。どちらの製品ラベルも、必要であれば 4 時間後に 2 回目の投与を許可している。このスケジュールは、1 9 9 0 年代の安全性と治療法の推定に基づく。最近のジアゼパム点鼻薬の臨床データでは、より短い投与間隔が含まれるが、安全性のシグナルはない。我々は、ジアゼパム点鼻薬の集団 P K モデルを開発し、個人間変動（I I V）の原因を特定し、より短い投与間隔での 2 回目投与後のジアゼパム曝露量を推定するシミュレーション試験を実施した。

40

【0 2 5 0】

ジアゼパムの P K データは、健康なボランティアまたはてんかん患者を対象とした 3 つの第 1 相試験から解析された。すべての参加者は、年齢（6 ～ 1 1 歳、 $\geq 1 2$ 歳）および体重に基づき、ジアゼパム点鼻薬（5、1 0、1 5、2 0 m g）を 1 回以上投与された。

50

母集団 P K モデルは、非線形混合効果モデリングを用い、NONMEM で交互作用のある一次条件付き最尤推定で実行した。共変量モデルでは、観測されたバイアスを持つすべての関連する共変量を個別にテストし、すべての有意な共変量をまとめて追加して完全共変量モデルを作成した。パラメータと共変量の関係は、後方選択で検証した。てんかん患者における単回投与および反復投与後の注目すべき A E について、曝露反応解析が計画された。

【0251】

最終的なデータセットには 126 人の P K 測定値が含まれ（表 12）、中には 1 回以上の投与を受けている人もいた。

【表 12】

表 12: ベースラインの人口統計、投与量、酵素的相互作用を伴う併用療法

	患者人口		
	健康なボランティア	てんかん患者	合計
n (男性, 女性)	78 (45, 33)	48 (22, 26)	126 (67, 59)
年齢 (歳)	36 (18 – 55)	27.5 (6 – 59)	33 (6 – 59)
体重 (kg)	85 (52 – 109)	67.6 (18.6 – 106)	79 (18.6 – 109)
BMI (kg/m ²)	29.7 (19.5 – 44.3)	24.4 (13.8 – 37.7)	28.9 (13.8 – 44.3)
投与強度-投与回数	5 mg = 31 (研究 2) 10 mg = 89 (研究 2) 15 mg = 17 (研究 3) 20 mg = 61 (研究 2 における 32; 研究 3 における 29)	10 mg = 25 15 mg = 29 20 mg = 41	5 mg = 31 10 mg = 114 15 mg = 46 20 mg = 102
CYP2C19 阻害剤*の併用	NA	24	24
CYP3A 阻害剤*の併用	NA	2	2
CYP3A 阻害剤*の併用	NA	15	15

【0252】

一次入力と一次排泄の 2 コンパートメントオープン P K モデルがデータに適切にフィットした。このモデルには、クリアランス (CL)、中心部 (V₂) または末梢部 (V₃) での分布量、コンパートメント間クリアランス (Q)、一次吸収速度定数 (k_a) が含まれ、体重は等比共変量として追加された。観察された P K に適合する最終モデルは、k_a の共変数として人口 (ボランティアまたは患者) を含めた場合に作成された。I I V の点推定値は、CL、V₂、V₃、Q、k_a についてそれぞれ 41.8%、45.5%、47.1%、66.2%、および 36.2% だった。図 12 に示すように、観測データの 90% 以上が予測データの 5th と 95th パーセンタイルの範囲内に収まっていた。最終的な P K モデルを用いたシミュレーションでは、ジアゼパム点鼻薬の 2 回目の投与により、最大濃度 (~65%) および総曝露量 (~100%) が増加した。また、投与間隔 0.5 ~ 4 時間で予測される曝露量は重複していた。なお、A E と投与回数に関連性は認められなかったため、曝露反応解析は行わなかった。

【0253】

ジアゼパム点鼻薬の P K は、一次吸収、一次排泄の 2 コンパートメントモデルで適切に記述される。このパターンは、健康なボランティアとてんかん患者で同様であった。投与

間隔が4時間以下であれば、より多くの安全性イベントと関連せず、同等のジアゼパムレベルと曝露量になると予測される。

【実施例16】

【0254】

実施例16：学校環境における発作性群発の治療に関する現在の実践、障壁、およびニーズを理解するための学校看護師調査の開発。てんかんの子どもや青少年は、学校にいるときに発作の群れを経験することがある。学校看護師は、発作救助薬の投与を含む個別の発作アクションプランを急速に実施する必要がある。ベンゾジアゼピン経鼻製剤は、直腸製剤に代わる効果的な製剤であり、特に正看護師がいない場合に、学区によっては社会的配慮や法的／政策的制約にうまく対応できる可能性がある。ジアゼパム点鼻薬（Valtoco（登録商標））は、6歳以上のてんかん患者における発作群に対する急性期治療として承認される。本研究の目的は、発作クラスターに対する理解と治療に関する学校看護師の現在の実践を評価し、学校環境における急性発作の治療にジアゼパム点鼻薬を使用することの実践上の意味を明らかにすることであった。

10

【0255】

一連のフォーカスグループの知見から、学校保健の場における発作のための鼻腔内救助薬の使用についてよりよく理解するための調査が作成された。この調査は、全米の約4万人の学校看護師を対象に電子メールで行われ、学校内での発作の頻度、発作時の行動計画に関する学校の要件、学校環境でジアゼパム点鼻薬を使用することの容易さと快適さの認識（学生の自己投与を含む）、スポーツなどの校外活動時の学校での実践の変化に関する33項目の質問が含まれていた。

20

【0256】

調査結果から、発作性集塊の学校内治療における障壁と解決策を明らかにし、養護教諭をはじめとする学校関係者への教育的取り組みを推進する予定である。

【0257】

このタイムリーな調査から収集されたデータは、新しいトレーニングプログラムの内容や、学校現場での適切な教材開発の指針となる情報を提供する。

【実施例17】

【0258】

実施例17：発作クラスター患者における4時間以内のジアゼパム点鼻薬の2回目の投与の安全性。発作クラスターに対するジアゼパム救助療法2回目の投与は、1997年に米国食品医薬品局によって承認された直腸ゲル製剤の臨床開発プログラムに基づき、必要に応じて、最初の投与から4～12時間後に歴史的に行われてきた。このタイミングは、潜在的な安全性の問題や薬物の血中濃度に対処することを意図していた。しかし、集団における2回目の発作の約3分の1は、1回目の発作から3時間以内に起こる。したがって、2回目の投与を待つことは、治療する医師にとって制限となる可能性がある。ジアゼパムは、さまざまな濃度で安全であることが示される。ジアゼパム点鼻薬の長期第3相非盲検反復投与安全性試験において、探索的分析により、初回投与から4時間以内に2回目を投与した場合の安全性プロファイルを記述的に評価した。

30

【0259】

登録された患者は、発作のクラスターを経験した6～65歳であった。患者およびケアパートナーは、年齢および体重に応じた量のジアゼパム点鼻薬を5、10、15、または20mg投与する訓練を受けた。プロトコルに基づき、治験責任医師が適切と判断した場合には、投与量を調整することが可能であった。この解析では、初回投与後4時間以内および4～24時間後に1回目以上の2回目投与を行った患者におけるジアゼパム点鼻薬の安全性を評価した。試験期間中の任意の時点で初回投与後4時間以内および4～24時間後に1回目以上の2回目投与を行った。TEAEを記録した。

40

【0260】

登録された175名のうち、163名が少なくとも1回の投与を受けた（平均年齢23.1歳、女性54.6%）。ジアゼパム点鼻液の総投与量は4390回で、合計3853

50

個の発作クラスターが治療された。そのうち、485回は79名(48.5%)の患者に2回目の投与が行われ、38名(23.3%)の患者が4時間以内に1回以上の2回目の投与を受け(4時間未満群; 152回)、41名(25.2%)が4~24時間後に2回目の投与を受けました(4~24時間群; 333回)(全群非重複)。TEAEの全体的な発生率は、各群間で概ね同様であった(表13)。

【表13】

表13: 4時間未満および4~24時間後の2回目の投与群で報告されたTEAE

カテゴリー, n (%)	<4 時間 (n=38)	4-24 時間 (n=41)
TEAE 患者	34 (89.5)	33 (80.5)
重篤な TEAE 患者	14 (36.8)	14 (34.1)
入院が必要/長期化	13 (34.2)	12 (29.3)
治療関連	0	0
死亡	0	1 (2.4)*
TEAE のため中止	0	1 (2.4)*
治療に関連した TEAE を有する患者	12 (31.6)	7 (17.1)
最も一般的な治療関連 TEAEs (どちらかの群において≥2 患者)		
鼻出血	3 (7.9)	0
鼻の不快感	3 (7.9)	2 (4.9)
頭痛	2 (5.3)	1 (2.4)
鼻漏	2 (5.3)	0
傾眠	2 (5.3)	0
目の炎症	0	2 (4.9)
疲労	0	2 (4.9)

10

20

【0261】

4時間未満群の最も一般的な治療関連TEAE(≥2人以上)は、軽度または中程度の重症度であった。4~24時間群で最も多く見られた治療関連TEAEは、軽度であると評価された。4~24時間群では、TEAEによる中止が1件、死亡(いずれも治療関連ではない)が1件報告され、4時間未満群ではいずれも報告されなかった。いずれの群でも重篤な治療関連TEAEは報告されていない。

30

【0262】

これらの長期第3相非盲検反復投与安全性試験のデータでは、初回投与から4時間以内に2回目の投与を受けた患者、または4~24時間後に2回目の投与を受けた患者において、治療関連のTEAEはほとんど見られなかった。これらの治療関連TEAEは、通常、軽度または中等度だった。両サブグループの結果は、安全性集団全体における以前の中間解析および直腸ジアゼパムの確立されたプロファイルと一致した。これらの知見は、4時間以内に2回目の投与を受けた患者にとって心強いものである。

【実施例18】

【0263】

実施例18: 発作クラスターの急性期治療を目的としたジアゼパム点鼻薬の第3相、長期、非盲検、反復投与、安全性試験から中止する患者に対する試験エンドポイントの評価。重症でコントロール不良のてんかん患者は、てんかん重積状態を起こしやすく、てんかん重積状態は、てんかん重積状態や死亡のリスクを高めると言われている。本解析では、ジアゼパム点鼻薬の第3相長期非盲検反復投与安全性試験の患者を評価し、試験を完了した人と中止した人の結果を比較した。

40

【0264】

対象となったてんかん患者は、年齢が6~65歳で、発作のクラスターを経験している。患者とケアパートナーは、年齢と体重に応じた量の5、10、15、20mgのジアゼパム点鼻薬を投与し、必要に応じて4~12時間後に2回目の投与を行う訓練を受けた。

50

2 回目の投与が行われた発作の割合が、有効性の代理指標となった。安全性評価では、T E A E および試験薬との関連性を評価した。安全性集団は、ジアゼパム点鼻薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。

【 0 2 6 5 】

登録された 1 7 5 名のうち、1 6 3 名が安全性集団に含まれ、合計 3 8 5 3 回の発作クラスターが発生し、合計 4 3 9 0 回のジアゼパム点鼻液が投与された。全体の平均試験実施期間は 1 7 . 4 カ月（範囲：1 . 8 ～ 4 0 . 5 カ月）だった。1 6 3 名の患者のうち、1 1 7 名（7 1 . 8 %）が試験を完了し、4 6 名（2 8 . 2 %）が早期に中止した。図 1 3 に示すように、最も一般的な中止理由（1 5 % 以上）は、患者による中止（4 1 . 3 % [1 9 / 4 6] ）、追跡調査不能（2 3 . 9 % [1 1 / 4 6] ）、試験終了（1 5 . 2 % [7 / 4 6] ）だった。

10

【 0 2 6 6 】

完了したグループと中止したグループの平均年齢は、それぞれ 2 3 . 6 歳、2 1 . 9 歳と同程度であった。曝露期間は、完了者 1 1 3 名（9 6 . 6 %）、中止者 2 0 名（4 3 . 5 %）において $\geq 1 2$ ヶ月であった。1 ヶ月あたりの平均投与量は両群とも 2 . 3 回であった。2 回目の投与の割合は、完了者の 1 2 . 6 %（3 1 9 5 の発作クラスター中 4 0 1 ）、中止者の 1 2 . 8 %（6 5 8 の発作クラスター中 8 4）と同様であった。投与完了者 1 0 4 名（8 8 . 9 %）で T E A E が報告され、そのうち重篤な T E A E は 3 9 名（3 3 . 3 %）、治療関連 T E A E は 2 2 名（1 8 . 8 %）であった（表 1 4）。

20

30

40

50

【表 1 4】

表 14: 投与完了者と投与中止者の TEAE のまとめ(n=163)

カテゴリー, n (%)	完了者 (n=117)	中止者 (n=46)
合計 TEAE	104 (88.9)	30 (65.2)
重篤な TEAE	39 (33.3)	11 (23.9)
死亡	0	1 (2.2)*
TEAE のため中止	0	1 (2.2)*
治療関連 TEAEs	22 (18.8)	8 (17.4)
最も一般的な TEAEs (どちらかの群において ≥5%)		
発作	25 (21.4)	6 (13.0)
上気道感染症	18 (15.4)	2 (4.3)
上咽頭炎	16 (13.7)	4 (8.7)
発熱	14 (12.0)	3 (6.5)
インフルエンザ	10 (8.5)	3 (6.5)
肺炎	10 (8.5)	2 (4.3)
尿路感染症	9 (7.7)	2 (4.3)
傾眠	10 (8.5)	1 (2.2)
副鼻腔炎	7 (6.0)	1 (2.2)
てんかん重積状態	7 (6.0)	0
嘔吐	7 (6.0)	2 (4.3)
便秘	6 (5.1)	2 (4.3)
挫傷	6 (5.1)	0
下痢	6 (5.1)	3 (6.5)
耳の感染症	6 (5.1)	1 (2.2)
てんかん	6 (5.1)	0
転倒	6 (5.1)	0
吐き気	6 (5.1)	2 (4.3)
めまい	5 (4.3)	6 (13.0)
鼻の不快感	5 (4.3)	5 (10.9)
咳	5 (4.3)	3 (6.5)
最も一般的な治療関連 TEAEs (どちらかの群において >2 患者)		
鼻の不快感	5 (4.3)	5 (10.9)
味覚障害	3 (2.6)	0
傾眠	3 (2.6)	0

*治療との関連は認められない。

【0 2 6 7】

投与中止となった患者のうち、TEAE の割合は一貫して低かった。TEAE は 30 例 (65.2%) で報告され、そのうち重篤な TEAE は 11 例 (23.9%)、治療関連 TEAE は 8 例 (17.4%) だった。投与中止のうち、1 件は大うつ病、1 件はてんかん性突然死によるもので、いずれも治療とは無関係であった。

【0 2 6 8】

この長期安全性試験の結果は、ジアゼパム点鼻薬の安全性と有効性が、投与完了者と投与中止者の間で類似していることを示す。中止の原因は、TEAE が 1 件、死亡が 1 件のみで、いずれも治療との関連は認められなかった。これらの結果は、中止がジアゼパム点鼻薬の安全性または有効性のいずれにもほとんど影響を及ぼさないことを示唆する。

【実施例 1 9】

【0 2 6 9】

実施例 1 9：クロバザムを併用している発作性クラスター患者におけるジアゼパム点鼻薬の評価。ベンゾジアゼピン系薬剤は、発作性クラスター治療の主軸であり、一部の日常

的な抗てんかん薬（ASD）レジメンにも含まれる。したがって、ジアゼパム点鼻薬が、クロバザムによる慢性治療を含む他のベンゾジアゼピン系薬剤によって影響を受けるかどうかを理解することは、臨床的に重要である。この長期安全性試験のサブ解析では、クロバザムまたは他のベンゾジアゼピン系薬剤を投与されている患者のサブグループにおけるジアゼパム点鼻薬の有効性と安全性を評価した。

【0270】

ジアゼパム点鼻薬の第3相非盲検反復投与安全性試験のデータを、慢性クロバザムまたは他の間欠的および慢性ベンゾジアゼピンを投与されているサブグループごとに分析した。患者は6～65歳で、ASDが安定しているにもかかわらず、発作のクラスターが頻発する患者であった。ケアパートナーと患者は、ジアゼパム鼻腔スプレー（5、10、15、20mg）を投与し、必要に応じて4～12時間後に2回目の投与を行う訓練を受けた。治験責任医師は、有効性や安全性の理由から投与量を調整することができた。発作、薬剤投与、およびTEAEは発作日誌に記録された。2回目の投与は、発作後24時間以内に評価された。

10

【0271】

登録された175名の患者のうち、163名が治療を受けた。そのうち、125例（52.8%女性）が今回の解析に含まれる。46例（36.8%、平均年齢17.7歳）がクロバザムを使用し、79例（63.2%、平均年齢26.0歳）が他のベンゾジアゼピンを使用した。ジアゼパム点鼻薬への曝露期間はほとんどの患者で≥12ヶ月であり（クロバザム、81.0%、その他のベンゾジアゼピン、91.3%）、継続率（試験終了に関係なく試験を完了する）はクロバザムおよびその他のベンゾジアゼピンのサブグループでそれぞれ72.2%と80.4%となった。図14に示すように、両サブグループの患者あたりの平均総投与量（クロバザム：26.1、その他のベンゾジアゼピン：27.8）および1ヵ月あたりの投与量（クロバザム：2.5、その他のベンゾジアゼピン：2.3）は同等であった。いずれのサブグループでも、発作エピソードの15%未満が2回目の投与で治療された。

20

【0272】

TEAEを呈した患者の割合はクロバザムサブグループでわずかに高かった（89.1%対83.5%）。しかし、治療関連のTEAE率は同程度であった（～20%）（表15）。重篤なTEAEはクロバザムサブグループで高かったが（47.8%対25.3%）、治療に関連すると判断された重篤なTEAEはなかった。呼吸抑制の事象は報告されなかった。いずれの群でも5%以上の患者に認められた唯一の治療関連TEAEは、鼻の不快感であった（8.9%、他のベンゾジアゼピン系薬剤、4.3%、クロバザム）。

30

40

50

【表 15】

表 15: ジアゼパム点鼻薬で治療された患者における TEAE

TEAE	患者の数 (%)	
	クロバザムの併用サブグループ(n=46)	その他の併用ベンゾジアゼピン系薬剤 サブグループ(n=79)
いずれかの TEAE	41 (89.1)	66 (83.5)
重篤な TEAE	22 (47.8)	20 (25.3)
治療関連 TEAE	9 (19.6)	17 (21.5)
最も一般的な TEAEs (どちらかの群において ≥ 10)		
発作	13 (28.3)	13 (16.5)
上咽頭炎	11 (23.9)	3 (3.8)
上気道感染症	10 (21.7)	7 (8.9)
鼻の不快感	2 (4.3)	7 (8.9)
肺炎	7 (15.2)	4 (5.1)
発熱	7 (15.2)	8 (10.1)
尿路感染症	7 (15.2)	3 (3.8)
インフルエンザ	6 (13.0)	6 (7.6)
最も一般的な治療関連 TEAEs どちらかの群において ≥ 2 患者)		
鼻の不快感	2 (4.3)	7 (8.9)
味覚障害	0	3 (3.8)
頭痛	0	3 (3.8)
片頭痛	0	2 (2.5)
鼻痛	0	2 (2.5)
傾眠	0	2 (2.5)

10

20

【0273】

この長期試験の最終結果は、ジアゼパム点鼻薬の有効性と安全性プロファイルは、慢性クロバザムの併用によって大きく変化しないことを示した。また、他の慢性または間欠的なベンゾジアゼピン系薬剤や試験全体と比較して、有効性の代用として用いられる1回あたりの2回目の投与に必要な回数、ジアゼパム点鼻薬の安全性／忍容性プロファイル、試験継続率に対する慢性クロバザムの目立った影響はなかった。

30

【実施例20】

【0274】

実施例20：患者およびその介護者が評価した発作性クラスターに対するジアゼパム点鼻薬の長期安全性試験におけるQoLおよび治療満足度。発作クラスターを有する患者は、クオリティオブライフ（QoL）が低下している可能性があり、どのような環境でも簡単に投与できるレスキュー治療が有益であると考えられる。ジアゼパム点鼻薬の長期安全性試験では、患者と介護者のQOLIE（てんかんにおけるクオリティオブライフ）と治療満足度を調査した。

40

【0275】

ジアゼパム点鼻薬の長期非盲検安全性試験において、患者（6～65歳）が発作クラスターの治療に5-、10-、15-、20-mgの用量（年齢、体重に基づく）を使用しました。QOLIE-31-PおよびQOLIE-48は、それぞれ成人（ ≥ 18 歳）および青年（11～17歳）の健康関連QoLを評価するてんかんに特化した尺度である。100点満点で、7項目（QOLIE-31-P）または8項目（QOLIE-48）の100点満点の下位項目の加重複合得点で構成される。スコアが高いほどQoLが良好であることを示す。患者は、ベースライン（0日目）、30日目、150日目、270日目、365日目に年齢相応の評価を行った。さらに、試験終了間際または試験終了／中止後に、患者と介護者のペアが、QoLに影響を与えるレスキュー薬の使用やジアゼパム点鼻

50

薬の使い心地／使いやすさについての調査を実施した。QOLIEベースラインデータ（0日目または30日目）、調査データ、および介護者が記入した調査票を有する患者のサブセットについて、QOLIEおよび調査票データに関する記述統計量を算出した。

【0276】

163名の治療対象者のうち、成人5名、青年14名とその介護者から、QOLIEと調査分析のためのデータが提供された。図15に示すように、平均総QOLIE-31-Pスコアは、平均発作心配サブスコアがベースラインから改善する数値傾向を示し、経時的に安定していた。また、図16に示すように、QOLIE-48の平均総スコアも、サブスケールのスコアに一貫した傾向はなく、経時的に安定したままであった。ジアゼパム点鼻薬の自宅外への持ち運びの快適さに関する調査では、ほとんどの患者および介護者が非常に快適または非常に快適であった（それぞれ84.2%および88.9%）。ジアゼパム点鼻薬を使用しながら自宅外で活動する快適さに関する調査では、ほとんどの患者および介護者が非常に快適または非常に快適だった（それぞれ94.7%と88.9%）。

10

【0277】

試験全体では、ジアゼパム点鼻薬の忍容性は直腸用ジアゼパムと同様であり、治療関連のAEで重篤とみなされたり、中止に至ったものはなかった。

【0278】

この長期安全性試験の小規模なサブセット解析では、QOLIEスコアは概ね安定しており、成人では発作の心配が改善する傾向にあった。調査データによると、患者および介護者は、ジアゼパム点鼻薬を携帯し、家の外で日常生活を送ることに高い快適さを感じており、QoLに寄与している。QOLIE評価は、治療に対する快適さを評価することを目的とした調査と比較して、間欠的な救助療法による変化を測定するための感度が低いかもしれない。どちらの評価も、ジアゼパム点鼻薬が使用可能であることが、発作の発生に対する懸念を減少させることを示唆する。

20

【実施例21】

【0279】

実施例21：長期使用後の発作クラスターに対するジアゼパム点鼻薬による耐性の欠如。耐性が生じると、発作群に対するベンゾジアゼピン系救助療法の長期的な有効性に影響を及ぼす可能性がある。ジアゼパム点鼻液（Valtoco（登録商標））は、 ≥ 6 歳のてんかん患者における発作群に対する急性期治療として承認されており、急速かつ非侵襲的で、社会的に受け入れられる投与経路を提供するよう設計される。ジアゼパム点鼻薬の長期第3相安全性試験から得られたこの大規模な最終解析では、有効性の代用となる2回目の投与が維持されるかどうかについて、これまでの結果を更新するものである。

30

【0280】

6～65歳のてんかんおよび発作クラスターを有する患者が登録された。患者および介護者は、年齢および体重に応じた用量のジアゼパム点鼻薬を投与するための訓練を受けた。忍容性は、各患者の隣接する2つの期間（期間1〔初回〕と期間2〔その後〕）で評価し、期間1と2で2回目の投与が行われた事象の割合を比較した。両期間における「初回」「後発」の定義には、（1）最小イベント数、（2）特定の月数、の2つの方法を使用した。いずれの方法でも、初回に8回以上の発作が発生した対象に限定して検討した。発作クラスターは、最初のイベントから24時間以内の発作を含むと定義した。

40

【0281】

登録された175名の患者のうち、163名が平均1.5年の間に3853の発作クラスターに対してジアゼパム点鼻薬を投与された。患者集団の曝露範囲に基づき、各期間で4～36カ月（合計8～72カ月）、各期間で1～22イベント（合計2～44イベント）をカットオフとする256の解析を実施した（表16）。第1期と第2期で2回目の投与回数に名目上有意な変化（ $P < 0.05$ ）を示した解析結果は6件（2.3%）のみであり、偶然に予想されるよりも少なかった。名目上の有意な変化のうち、第2期の平均投与率は第1期より大きいものが4例、小さいものが2例であった。すべての解析において、2回目の投与率は一般的に第2期で低く、第2期の2回目の投与数は167（65.2%

50

）の解析で少なく、第 1 期の 2 回目の投与数は 89（34.8%）の解析で少なくなった。TEAE は 134 名（82.2%）の患者で発生した。1 名の患者が、治療関連ではないと判断された TEAE（大うつ病）により投与を中止した。死亡は 1 例（てんかん性突然死）であり、治療との関連性は低いと判断された。治療関連の TEAE（30 人〔18.4%〕）はいずれも深刻なものではなかった。

【表 16】

表 16：各期間に解析されたイベント数が最も多いカットオフに基づく、2 回目の投与で治療されたイベントの平均割合の患者平均のまとめ^a

月 カット オフ	イベ ント数カ ットオ フ	患者, n ^b	期間 1		期間 2		差異, % (P2-P1)	ウィルコ クソン符 号順位検 定 P 値
			平均, n (%)	最大イ ベント, n	平均, n (%)	最大イ ベント, n		
4	7	12	9.8 (10.1)	14	10.3 (18.2)	17	8.1	0.195
6	10	8	14.1 (10.5)	18	13.6 (22.5)	17	12.0	0.063
8	13	9	19.0 (25.3)	28	18.4 (28.3)	25	3.1	0.844
10	18	9	24.6 (27.5)	32	24.0 (23.7)	38	-3.8	0.129
12	19	8	28.0 (27.9)	32	28.3 (21.7)	47	-6.2	0.039
14	18	8	27.6 (20.9)	36	29.3 (18.1)	53	-2.8	0.547
16	19	8	32.5 (19.2)	45	31.6 (14.2)	56	-4.9	0.469
18	18	8	32.5 (14.2)	52	34.4 (9.5)	64	-4.7	0.156
20	18	9	34.7 (16.7)	61	37.4 (15.2)	74	-1.5	0.813
22	20	8	39.1 (16.2)	69	40.4 (14.2)	73	-2.0	0.563
24	22	8	40.6 (16.7)	74	42.9 (13.3)	77	-3.4	0.438
26	14	8	41.8 (16.5)	81	37.9 (18.9)	82	2.4	0.844
28	15	8	43.0 (16.6)	82	45.9 (17.7)	99	1.0	0.844
30	11	8	43.6 (16.4)	86	45.8 (18.4)	102	1.9	0.938
32	13	8	47.9 (16.1)	94	46.1 (19.1)	107	3.0	0.938
34	15	8	50.6 (16.5)	100	47.8 (19.2)	108	2.7	0.813
36	6	8	55.0 (14.4)	109	43.3 (18.9)	112	4.5	0.813

^a全 256 分析結果の要約
^b最低 8 人の対象

10

20

30

40

【0282】

ジアゼパム点鼻薬の 2 回目の使用に関する第 3 相安全性試験の最終データを分析した結果、発作クラスターに対する有効性は長期にわたって維持され、耐性は認められないことが示唆された。また、継続使用による安全性シグナルは現れなかった。複数の解析結果において、統計的に有意であったのはわずか 2.3%であり、偶然に示唆された 5%レベル以下であった。さらに、観察された変化の方向性は一貫しておらず、観察された名目上の有意差はランダムであることが示唆された。

【実施例 22】

【0283】

50

実施例 22：発作群に対するジアゼパム点鼻薬の頻回使用者と非頻回使用者に対するてんかんの QOL 尺度。根拠：適切な抗てんかん薬にもかかわらず、発作群発は日常生活や健康関連のクオリティオブライフ（QOL）を乱す可能性がある。この長期安全性試験の解析では、成人てんかん患者において、発作性集塊の治療のためのジアゼパム点鼻薬の使用頻度に基づくサブグループにおいて、てんかんの QOL IE スケール（QOL IE）のスコアを評価した。

【0284】

ジアゼパム点鼻薬の長期非盲検反復投与安全性試験には、6～65歳のてんかん患者が参加した。参加者は、年齢および体重に応じた用量のジアゼパム点鼻薬を、発作群に対する外来治療として受けた。頻繁な治療は、平均2回／月以上の投与と定義された。成人（18歳以上）の自己報告ツールである QOL IE-31-P は、4週間の回想期間を用い、0日目（ベースライン）、30、150、270、365日に実施された。ジアゼパム点鼻液の使用頻度が高い人と低い人を対象に、総合得点（100点満点、得点が高いほど QOL が高い）と7つの下位尺度得点（発作の心配、QOL 全体、感情的幸福、エネルギー／疲労、認知機能、薬効、社会機能）を分析し、特に発作の心配と社会機能は間欠発作のクラスター制御に最も関連すると予想されるため検討された。記述統計量を算出し、ジアゼパム点鼻薬の頻用者と非頻用者の比較には、2面2標本 t 検定を用いた。

【0285】

登録された175名のうち、163名の小児（n=78）および成人（n=85）患者が治療を受け、117名が試験を完了した。QOL IE-31-P は、成人74名（年齢中央値33歳〔範囲：18-65〕、女性、59.5%）が1つ以上の時点において記入しました。QOL IE-31-P 回答者のうち、ジアゼパム点鼻薬の頻用者は41名、非頻用者は33名であった（1ヶ月あたりの平均用量〔SD〕はそれぞれ3.2〔1.80〕、1.3〔0.33〕である）。QOL IE-31-P の総合得点は、図17に示すように、頻回使用者と非頻回使用者の間で類似しており、試験期間中は両群でわずかに高く（改善）になっていた。QOL IE-31-P のてんかんの心配および社会機能スコアの平均値は、図18および図19に示すように、頻繁に使用する人と頻繁に使用しない人の間で類似し、ベースラインからわずかに上昇した。忍容性は全試験と同様であり、23.0%が治療関連の T E A E を報告したが、重篤なものや中止に至ったものはなかった。

【0286】

発作クラスターに対するレスキュー治療薬として使用可能なジアゼパム点鼻薬の1年間で、使用頻度の高い群、低い群ともに QOL IE-31-P スコアは維持、わずかに改善し、てんかん患者に関連する有益性と忍容性の好ましい関係を示唆した。発作クラスターの頻度が低い（28日の回想期間あたり約1.3回）患者は、ベースラインの総合 QOL IE スコアが高かったが、総合的な改善度は使用頻度の高いグループでより高かった。

【実施例 23】

【0287】

実施例 23：てんかん性脳症の小児患者におけるジアゼパム点鼻薬の安全性および有効性。小児てんかん患者の約3分の1は、医療抵抗性発作（クラスター化の有無は問わない）および発達障害を伴う難治性てんかんを発症する。本分析では、てんかん性脳症の小児患者を対象とした長期第3相非盲検反復投与安全性試験から、ジアゼパム点鼻薬の安全性と有効性を評価した。

【0288】

本試験では、発作クラスターが頻発する6～65歳の患者を登録した。ケアパートナーと患者は、年齢（≤11歳以下または≥12歳）と体重に基づき、ジアゼパム点鼻薬5、10、15、20mgを投与する訓練を受け、必要に応じて4～12時間後に2回目を投与するよう指示された。治験責任医師は、有効性または安全性の理由から投与量を調整することができた。発作、薬剤投与、および T E A E は発作日誌に記録された。発作クラスターに対する24時間以内の2回目の投与は、有効性の代理指標となった。てんかん性脳症のサブグループは、患者の病歴に基づき決定された。

【0289】

本試験には175名の成人および小児患者が登録され、安全性については、6～17歳の78名の患者を含む163名の治療対象患者が登録された。このうち、小児てんかん性脳症のサブグループには64名（39.3％）が含まれた（女性54.7％、平均年齢〔SD〕：10.1〔3.2〕、年齢範囲6～17歳、表17）。

【表17】

表 17：小児脳症患者の人口統計学的属性と曝露期間

特性	小児脳症患者(n=64)
性別	
男性	29 (45.3)
女性	35 (54.7)
年齢, 歳	
平均 (SD)	10.1 (3.2)
中央値	10.0
範囲	6–17
体重, kg ^a	
平均 (SD)	32.6 (15.7)
中央値	27.5
範囲	12–78
曝露期間, n (%)	
<6 月	3 (4.7)
6 から<12 月	9 (14.1)
≥12 月	52 (81.3)
^a n=63	

【0290】

本サブグループにおけるジアゼパム点鼻薬への曝露期間は、52例（81.3％）で12ヶ月以上であった。1ヶ月あたりのジアゼパム点鼻薬の平均（SD）投与回数は2.3回（1.4回）であった。本サブグループで治療された発作クラスタは1402例であり、149例（10.6％）は2回目の投与で治療された。

【0291】

この小児てんかん性脳症サブグループの57例（89.1％）でTEAEが報告され、そのうち25例（39.1％）が重症のTEAE、10例（15.6％）が治療関連TEAEでした（表18参照）。

10

20

30

40

50

【表 18】

表 18: 小児脳症患者における TEAE

TEAEs, n (%)	小児脳症患者(n=64)
≥1 TEAE	57 (89.1)
投与中止に至った TEAE	0
重篤な TEAE	25 (39.1)
治療関連	0
死亡	0
最も一般的な TEAEs (≥5%)	
発作	17 (26.6)
上咽頭炎	14 (21.9)
発熱	13 (20.3)
上気道感染症	10 (15.6)
インフルエンザ	9 (14.1)
肺炎	8 (12.5)
便秘	7 (10.9)
嘔吐	7 (10.9)
下痢	6 (9.4)
連鎖球菌性咽頭炎	6 (9.4)
傾眠	6 (9.4)
尿路感染症	6 (9.4)
耳の感染	5 (7.8)
副鼻腔炎	4 (6.3)
咳	5 (7.8)
てんかん重積状態	5 (7.8)
治療関連 TEAEs	10 (15.6)
鼻出血	2 (3.1)
味覚障害	1 (1.6)
眼刺激	1 (1.6)
鼻の不快感	1 (1.6)
鼻粘膜障害	1 (1.6)
発疹	1 (1.6)
鼻漏	1 (1.6)
感覚統合機能障害	1 (1.6)
傾眠	1 (1.6)
扁桃肥大	1 (1.6)

10

20

30

40

【0292】

最も多いTEAE (≥10例)は、痙攣17例(26.6%)、鼻咽頭炎14例(21.9%)、発熱13例(20.3%)、上気道感染10例(15.6%)であった。≥1名の患者における治療関連TEAEは鼻出血(n=2)のみであった。このサブ解析では、治療関連の重篤なTEAEはなく、TEAEや死亡による中止はなかった。43名の患者が試験を完了し、7名が試験終了により中止となり、このサブグループにおける試験終了までの継続率は78.1%であった。

【0293】

ジアゼパム点鼻薬の長期第3相安全性試験で得られたてんかん性脳症の小児患者のサブグループの解析では、2回目の投与を行わない発作性クラスターの割合が高いことから、

50

この高難度サブグループにおける初期投与の有効性が示唆された。発作性クラスターに対する治療において、これまでのジアゼパム製剤と比較して安全性に関するシグナルはなく、この長期試験では78.1%という高い維持率が確認された。

【実施例24】

【0294】

実施例24：ジアゼパム点鼻薬の単一用量作動製剤に対する2用量作動製剤の相対的な生体適合性を評価する単一用量クロスオーバー試験。

背景

てんかんは、270万人の米国人を含む、全世界で5,000万人が罹患している重大な健康問題である。てんかんは、クオリティオブライフに悪影響を及ぼし、罹患率や死亡率を増加させている。米国では、毎年25,000~50,000人が発作やそれに関連した原因で死亡している。発作の緊急事態には、てんかん重積状態、遷延性発作、急性反復発作（[ARS]、群発発作とも呼ばれる）などがある。ジアゼパムの静脈内投与製剤は、てんかん重積状態を含む世界中の発作性救急疾患の治療に30年以上使用されているが、群発発作の外来管理における現在の標準治療製剤は、米国ではジアゼパムの直腸ゲル製剤が使用されている、1997年に承認されたDiasstat（登録商標）（Diasstat-2016）、2020年に承認されたジアゼパム点鼻薬Valtoco（登録商標）（Valtoco-2021）、2019年に承認されたミダゾラム点鼻薬Nayzilam（登録商標）（Nayzilam-2021）。

【0295】

バルトコは、6歳以上のてんかん患者において、患者の通常の前発作パターンとは異なる、間欠的で定型的な発作活動（発作群、急性反復発作）の急性期治療に適応されている。バルトコ点鼻薬の有効成分であるジアゼパムは、化学名7-クロロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンのベンゾジアゼピン系抗痙攣剤である。Intravail A3（登録商標）は、ジアゼパムを経鼻投与するための吸収促進剤として、Valtoco製剤に配合される（治験薬パンフレット2020）。Intravail A3（ドデシルマルトシド）は、アルキルグリコシドとして知られる非イオン性界面活性剤の一種に属する。アルキルグリコシドは、様々な長さのアルキル鎖が糖部分に結合したもので、鼻腔、口腔、眼球の経路で薬物のバイオアベイラビリティの向上を促進する能力について広範囲に研究されている。ドデシルマルトシドは、マルトースと長鎖アルコールであるドデカノールの配糖体である。Intravailの化学名は、1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside（CAS#69227-93-6）である。同義語は、ドデシル-4-O-α-D-グルコピラノシル-β-D-グルコピラノシド、ドデシルマルトシド、およびn-ドデシルβ-D-マルトシドである。

【0296】

Valtocoのこれまでの薬物動態情報は、健康な成人対象、6歳以上の成人および小児てんかん患者を対象に実施された試験から得られている。健康な成人対象を対象としたPK試験において、Valtocoの鼻腔内投与後の最高血漿中ジアゼパム濃度は、1.5時間で到達した。定常状態におけるジアゼパムの推定分布容積は0.8~1.0L/kgである。ジアゼパム静注に対するValtocoの絶対的バイオアベイラビリティは97%であった。Valtocoの10mg投与後のジアゼパムの $t_{1/2}$ は約49.2時間であることが判明した。健康な成人を対象とした別のPK試験において、ジアゼパムの血漿中曝露量（CmaxおよびAUC）は、5mgから20mgまでの用量にほぼ比例して増加した。健康な成人対象を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験では、Valtoco点鼻薬15mgおよび20mgとジアゼパム直腸ゲルを投与した後のジアゼパム曝露（CmaxおよびAUC）を評価した。ジアゼパムのPKパラメータは、Valtocoで2~4倍変動が少なく、ジアゼパム直腸ゲルで見られたパラメータの範囲内であった。てんかん患者を対象とした薬物動態試験において、PKパラメータは発作状態と非発作状態の間で類似していた。

【0297】

理由と目的

ジアゼパム点鼻液は、直腸ゲルなどの代替投与経路と比較して、便利で受け入れられやすいジアゼパムの投与経路を提供するために、ARSを経験する患者さんのために開発された。現在、Valtoco 20mgの投与は、10mgを各鼻孔に2回ずつ点鼻することで行われている（参考）。本試験は、3種類の吸収促進剤を用いて、Valtoco 20mgを1回で経鼻投与する方法（試験）の開発を支援し、試験製剤と基準製剤の相対的バイオアベイラビリティを決定するために計画されました。製剤をTABLE 19に記載する。参照製剤（製剤A、TABLE 19）は、参照製剤の対象内変動偏差を得るために、各配列で複製される。

【表19】

表 19

成分	溶液識別子			
	A	B	C	D
投与回数	2	1	1	1
各投与量中のジアゼパム (% w/v)	10	20	20	20
各投与中のアルキルマルトシド (% w/v)	0.25	0.25	0.50	0.75
各投与量中のビタミン E (% w/v)	56.47	41.86	41.68	41.50
各投与中のエタノール (% w/v)	q.s. 100μL	0	0	0
各投与中のベンジルアルコール (% w/v)	10.5	41.50	41.50	41.50

【0298】

本試験の主要目的は、健康な対象において、Valtoco点鼻薬の試験製剤および参照製剤を用いてジアゼパム20mgを投与した後のジアゼパムのPKの差異を明らかにし、相対的な生体適合性を評価することである。副次的な目的は、1) 健康人において、現在のValtoco製剤（参照製剤A）の2回の10mg投与が、異なる量の吸収促進剤を用いた新しいValtoco製剤（試験製剤B、C、D、表19）の単一の20mg投与と生物学的に同等であるかどうかを決定する、2) 健康人において異なる量の吸収促進剤を用いたValtocoの単一の20mg投与が経鼻投与され安全性および耐容性を評価する。

【0299】

研究デザイン

本試験は、健康な対象を対象としたパイロット試験で、第1相、非盲検、無作為化、5周期、部分反復クロスオーバー試験であり、Valtocoの現行製剤（Reference製剤A）の2回の鼻腔スプレー作動とValtocoの3つの新製剤（Test製剤B、C、D）の1回の鼻腔スプレー作動について、相対的生体比較可能性を判定した。Valtoco点鼻薬のTest製剤およびReference製剤を用いて、ジアゼパムに関する生物学的同等性、およびジアゼパム20mgの安全性および忍容性を評価した。

【0300】

体重76～111kg（含む）、BMI18～32の約25名の対象者を、8時間以上の絶食後に10種類の治療シーケンス（表20）のいずれかにランダム化し、5つの治療期間（治療期間1、2、3、4、および5）において、2回の経鼻スプレー（各1デバイス）または1回の経鼻スプレーによるValtocoの単回投与を行った。対象は、治療期間1～5のそれぞれの1日目に投与された。治療期間は、最低14日間のウォッシュアウト期間によって区切られた。

【表 2 0】

表 20

治療順序	対象の番号	期間 1	期間 2	期間 3	期間 4	期間 5
1	3	A	B	A	C	D
2	3	A	D	A	C	B
3	3	C	D	B	A	A
4	3	B	A	C	A	D
5	3	A	A	D	B	C
6	3	D	C	A	B	A
7	3	B	C	A	D	A
8	3	A	A	B	D	C
9	3	D	A	C	A	B
10	3	C	B	D	A	A

10

【0 3 0 1】

安全性評価は、各試験の訪問時に実施された。対象は、治療期間 5 の 1 4 日目まで追跡調査された。鼻の評価は、試験薬の各投与後に実施された。採点は、訓練を受けた観察者が鼻粘膜の評価に基づいて行った。炎症は、粘膜の刺激、炎症、びらん、潰瘍、中隔穿孔の程度を評価し、6 段階のスコアリングシステムを用いて評価した。鼻粘膜の鼻出血、浮腫、分泌物、紅斑、痂皮は 4 点満点の採点法で評価した。対象は、実際の評価時点の間に出血や炎症が起こった場合は、その旨を報告するよう求められた。

20

【0 3 0 2】

鎮静の評価は、試験薬投与後に対象の眠気の程度を評価するために、6 段階（0～5）の鎮静スコアリングシステムを用いて行われた。鎮静のスコアは、対象（覚醒している場合）および訓練された観察者が同じ評価尺度を用いて報告した。また、対象は訓練された観察者から眠気の程度について質問された。

【0 3 0 3】

試験薬投与後の急性痛の評価には、1 0 c m（1 0 0 m m）の水平直線からなる V A S を使用した。スケールの両端は、痛覚の極限と定義される：0 = 痛みなし、1 0 = 激痛。対象には、痛みと不快感の強さを最もよく表すスケール上の点をマークするよう求めた。各時点での印の位置が測定され、報告されたスコアとして記録された。

30

【0 3 0 4】

ジアゼパムの血漿中濃度を測定するための血液サンプルを採取した。本試験の少なくとも 1 期間を終了したすべての対象の血漿試料を分析した。

【0 3 0 5】

結果

予備的な P K の結果を表 2 1 および図 2 0 に示す。

【表 2 1】

表 21

	製剤				
	A	B	C	D	Abis
ピーク数	1	1	1	1	1
C _{max}	255.2	245.7	272.3	244.2	276.6
T _{max}	1.500	1.750	1.500	2.000	1.250
C _{max} = ジアゼパムのピーク濃度 (ng/mL) T _{max} = C _{max} の時間 (単位: 時間) Abis = 第 2 製剤 A の用量					

40

【0 3 0 6】

その結果、ジアゼパム 2 0 %（w / v）とアルキルマルトシド n - ドデシル β - D - マルトシド（DDM）0 . 5 0 %（w / v）を含む単回投与製剤 C は、バルトコ現行製剤の

50

点鼻用 2 剤投与である基準製剤 A と同等の C_{max} と T_{max} を有していることが示された。驚くべきことに、アルキルマルトシド n-ドデシル β -D-マルトシド (DDM) を 0.50% (w/v) 添加した製剤 C は、アルキルマルトシド n-ドデシル β -D-マルトシド (DDM) を 0.25% (w/v) 添加した試験製剤 B、アルキルマルトシド n-ドデシル β -D-マルトシド (DDM) を 0.75% (w/v) 添加した製剤 D に対して、高 C_{max} 、早 T_{max} だった。

【実施例 25】

【0307】

実施例 25：ジアゼパム経鼻投与による発作活動抑制の持続時間に関する臨床試験：Responsive Neurostimulation (RNS) は、2013 年に難治性焦点性てんかんの治療法として FDA に承認された装置である。この装置は電極で構成されており、電気痙攣やあらかじめ決められた特性の電気痙攣、すなわち検出が記録された時に、記録と刺激の両方を行った。また、この装置は、様々な種類の検出、刺激、および「ロングエピソード」と呼ばれるより複雑な検出（10 秒以上、20 秒以上、30 秒以上、50 秒以上など、あらかじめ決められた時間を超える検出）の連続外来頭蓋内電極モニタリングによる長期記録を保持する。ニューロペース社は、RNS デバイスを装着した患者の日常管理に使用される患者データ管理システム (PDMS) を介して、RNS データのダウンロードと共有のためのデータ構造とソフトウェアツールを開発した。本研究では、PDMS を介した RNS データを受動的に使用し、検出とロングエピソードの数と変動を測定し、ジアゼパムを経鼻投与した際の抗痙攣効果の持続時間を定量化する。検出または刺激パラメータは、試験中に変更されていない。潜在的な試験候補者 6 名のベースラインデータは、以下の表 22 に要約される。

【表 22】

表 22

対象	移植場所	検出率	エリア／検出のタイミング
1	両側頭骨	500-1200 回/日	80:20 で右側を好む； 主に夜間に起こる
2	中側頭	変動（発作との相関あり）	6-7/月
3	両側頭骨	20-125/時	-
4	両側頭骨	500-2500/日	80:20 で右側を好む； 日中はより活動的
5	両側頭骨	2000-8000/日	左側が非常に有利
6	内側	250-1700/日	-

【0308】

試験対象の包含基準は以下：（1）年齢 18 歳以上（2）体重 50 kg 以上（3）通常治療用の RNS インプラントを 3 ヶ月以上使用し、少なくとも 30 日間検出設定が安定している（4）試験の 30 日前および試験期間中に、AED 投与量、VNS 設定（参加者が VNS を有する場合）、RNS 検出または刺激パラメータに変更がない；（5）投与前のベースライン観察期間である 48 時間において、午前 9 時から午後 5 時までの時間帯の平均検出率が 1 時間あたり 10 回以上、かつ午前 9 時から午後 5 時までの時間帯の検出率が 5 回以下であること（6）投与前ベースライン 48 時間の午前 9 時から午後 5 時までの観察期間において、最高から最低までの 1 時間の検出値の変化が 90% 以下であること（7）EEG または MRI データのいずれかによって裏付けられた ILAE 基準に合致する局所てんかんであり、ILAE 定義による難治性てんかんを満たすこと；（8）選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、非定型抗精神病薬の処方用量がある場合、少なくとも 3 カ月間安定してい

ること、である。

【0309】

試験対象者の除外基準は以下：（１）妊娠中（２）同意に署名する能力が不十分（３）過去２年以内の薬物乱用歴（ただし、Epidiolex Rとしてのカンナビジオールは安定投与されている（４）、過去３０日間に他の形態のマリファナ、カンナビノイドおよび／または誘導体の娯乐的または薬事的使用歴を有する（５）治験責任医師が判断する服薬コンプライアンス不良の既往歴（６）治験責任医師が試験への確実な参加を損なうと考える医学的または精神医学的状态（７）現在または過去３０日間に治験製品／デバイス試験に参加（８）心因性または非てんかん性発作のみとの診断を受けている（９）ベースライン検出率評価開始前１４日未満のレスキューベンゾジアゼピンの使用（試験参加前３０日間の処方ベンゾジアゼピンの安定投与は認められる）（１０）投与９６時間前からジアゼパム経鼻投与後４８時間までの期間に臨床発作が発生した（１１）ジアゼパムもしくはミダゾラム、またはバルトコ（登録商標）の成分に対するアレルギー歴（１２）ジアゼパムもしくはミダゾラムに対する副作用歴があり、治験責任医師が参加者の健康を脅かす、または試験結果の解釈を妨げると判断した場合、である。

10

【0310】

対象は、投与予定日の７日前から４８時間前までにスクリーニングを受ける。投与当日、RNSの患者データ管理システム（PDMS）から過去７日間のレトロスペクティブなデータ収集が行われる。７日間のベースライン期間のデータは、投与後の比較に使用される。臨床基準に基づき、過去にRNSシステムを移植して３ヶ月以上経過し、記録および刺激のRNSパラメータが少なくとも３０日間安定している最大８名（４名を完了するため）の参加者が登録される。

20

【0311】

参加者は体重に応じたジアゼパム鼻腔内投与量を１回投与され、クリニックで４時間観察された後、帰宅する。ジアゼパム経鼻剤の投与は、処方情報に従って体重ベースで行われる。体重５１kg～７５kgの対象には、ジアゼパム１５mgを各鼻孔に７．５mgとして投与する。体重７６kg以上の参加者には、２０mgのジアゼパムを１０mgとして各鼻孔に投与する。参加者は、ジアゼパム経鼻投与後７日間、１日１回RNSデータをアップロードする（RNS患者の標準プロトコルと同様）。治験コーディネーターは、投与後７日間、毎日アップロードするよう参加者に注意を促すために電話をかける。

30

【0312】

本試験における主要なデータ測定は、対象対象で通常記録される検出数が多いため、検出数です。これにより、投与前の７日間（１６８時間）のベースラインと投与後４８時間の評価期間との差を測定するのに十分なサンプルサイズを確保することができる。RNS基準を用いた早期反応に基づく抗てんかん薬（AED）効果の長期予測に関する既報の研究では、ベースライン観察期間中、ロングエピソード率の中央値は１日あたり１（範囲：０～１４３）、検出（研究において「エピソード開始」と呼ばれる）率の中央値は１日あたり７５０（範囲：２０～５０９７）だった。（Quraishi, Epilepsia 2019）この研究の主な焦点は、個々の参加者の利用可能な電極のうち最もアクティブな電極ペアにあり、すべての参加者が複数の電極を持つ。しかし、RNS電極のすべてのペアからのデータが評価される。

40

【0313】

本試験の参加者の検出率には２つの特徴があることが重要である。まず、ベースラインの検出率は、治療の効果を示すのに十分である。最も検出率が高いのは、中側頭葉（MTL）発作のある患者である。RNSの主要試験において、両側MTL患者全員を対象とした試験（１年目）の検出率の平均値は１４６５／日、中央値は８２８／日、範囲は０～４２２９／日、四分位範囲は９２～２３５２／日であった。第二に、検出率の日ごとのばらつきは大きくない。主要な研究において、ある参加者は１日ごとの検出数の変動が大きかったが、他の参加者は検出数が安定していた。ベースライン時の検出率のばらつきを考慮し、検出カウントのベースラインを投与７日前まで延長する。

50

【0314】

RNS D e t e c t i o n sを主なアウトカムとして使用する利点は、すべての対象がベースラインの記録履歴を豊富に持ち、場合によっては数年に及ぶこともあることである。さらに、ベースライン期と治療期を同じ時間帯に行うことで、発作のある人によく見られるスパイクや発作の概日リズムをコントロールすることができる (B a u d , N a t u r e C o m m u n i c a t i o n s 2 0 1 8)。

【0315】

ロングエピソードは臨床発作と最も相関があるため、ロングエピソードも測定される。RNSの大規模なサンプルを分析した結果、ある日にL o n g E p i s o d e sが記録されていない場合、患者が臨床的な発作を報告する可能性は低いことがわかった。一方、陽性的中率は42.4%であり、記録されたすべてのロングエピソードが発作として報告されたわけではないことを示す。(T a r a S k a r p a a s , N e u r o P a c e , p e r s o n a l c o m m u n i c a t i o n)。臨床発作として報告されなかったL o n g E p i s o d e sは、不顕性発作であったり、睡眠中に発生したり、患者が目撃しておらず忘れていたり、あるいは偽陽性検出の可能性がある。

10

【0316】

データは、投与後の観察期間の最初の8時間の間、各時間について別々に計算された検出の変化率について収集される。投与後8時間の各時間の検出数は、7日間の投与前観察期間の7つの比較可能な8時間のセッションの間の同じ時間と比較される。すなわち、投与が0日目の午前9時に行われた場合、ベースライン時の平均検出数は、-1日目から-7日目の午前9時から午前10時までの平均検出数として計算され、検出数の変化率は、 $(\text{投与後1時間の検出数}) / (-1\text{日目から}-7\text{日目の1時間の平均検出数})$ として計算する。同じ時間ごとの変化を投与後8時間のそれぞれについて計算する。これらの指標で一般的に見られる時間ごとの変動を最小限に抑えるため、比較は毎日同じ時間に行われます。

20

【0317】

「詳細診断」を用いて、分単位の検出の視覚的分析を行い、投与後8時間における関心のある明らかなパターンを検討する。特定されるパターンには、(1)投与後48時間の観察期間中、検出数が投与前7日間の平均時間当たり検出率の50%未満である時間の総数、(2)投与後48時間の観察期間中の長いエピソードの数と比較した投与前7日間の観察期間中に記録した長いエピソードの数、(3)期間、回数、形態などの長いエピソードの特性、(4)投与後観察期間中に日記に記録された発作の数、(5)投与前48時間および投与後48時間の1時間当たりの検出率の最高2点の定量化、(6)投与前7日間のベースラインから午前9時から午後5時のベースラインの90%信頼区間に毎日の検出率が入るために必要な日数、および(7)投与当日のE C o G記録試料におけるβ活性の観察できる変更の時間経過、などがあるが、これらに限定されない。

30

【0318】

記述統計は、研究成果の集計と要約に使用される。連続変数は、記述統計(サンプルサイズ、平均値と標準偏差、中央値、最小値と最大値)により要約される。離散変数は、頻度とパーセンテージで要約される。有害事象は、有害事象が発生した患者の数と割合を示すことによって要約される。データを調べるために実行されたあらゆる統計的検定は、さらなる検討を必要とする可能性のある興味深い比較を強調するためにのみ使用される。

40

【0319】

本試験では、治療上問題となる有害事象(T E A E)に関するデータが収集される。T E A Eとは、ベースライン時に存在しないか、存在しても重症度が悪化した事象である。A Eは、ジアゼパム経鼻剤の投与後、フォローアップの電話連絡が完了するまで評価される。対象から報告された、または治験責任医師もしくはその代理人が指摘したすべてのA Eは、因果関係についての治験責任医師の見解にかかわらず、症例報告用紙(C R F)に記録される。各A Eについて、事象の説明、発症日時、消失日時、重症度、試験薬との因果関係、転帰、試験薬に対する処置、投与された治療などの情報を記録する。臨床的に重

50

要な身体所見、バイタルサインのベースラインからの異常な変化をすべて収集し、重症度または臨床的意義について評価し、因果関係を評価し、CRFに記録する。

【0320】

CRFに記載されるAEは、最新のFDAの定義に基づき、国際整合性会議（ICH）のガイドラインに沿った方法で分類される。そのため、以下の定義が使用される：

【0321】

AEとは、治験薬（IP）またはその他の治験実施計画書の介入に一時的に関連する、好ましくない意図しない徴候、症状、または疾病のことで、起因は問わない。AEには、既往症（例：喘息の悪化）の増悪（頻度、重症度、特異性の増加）を表す併発する疾病や傷害が含まれることがある。臨床検査値の異常は、臨床的な後遺症に関連する場合、または治療的介入を必要とする場合にのみ、「有害事象」症例報告用紙に報告される。可能な限り、診断に関連する一連の症状ではなく、診断をAE用語として記録することが望ましい。AEは、MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）に従ってコード化し、CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v5.0（Appendix C）に従って等級を付ける。

【0322】

非重篤なAEの報告期間は、0日目の試験薬初回投与後から2日目の電話連絡が完了した時点までとする。

【0323】

日目の電話連絡でAEが未解決の場合、治験責任医師の判断により、事象が解決されるまで対象を追跡調査する。SAEは、試験報告期間を超えても、PIが解決するまで追跡される。解決とは、ベースラインの状態に戻ることで、または慢性的な状態が続くと予想される状態で状態が安定することと定義される。

【0324】

治験責任医師は、重症度、知的財産との関係、および事象が1つ以上のSAEの定義に合致するか否かを評価する。評価は、以下の表23に定義されたカテゴリーを使用して、原資料およびAECRFに記録される。

【表23】

表23

因果関係カテゴリー	説明
可能性は低い	臨床検査値異常を含む臨床事象で、薬剤投与との時間的関係があり、因果関係が考え難く、他の薬剤、化学物質、または基礎疾患がもたらしている説明となるもの。本試験実施計画書では、可能性が低いという用語は、試験薬とは無関係であり、「有害事象」とみなされる。
可能性あり	臨床検査値異常を含む臨床的事象で、薬剤投与と合理的な時間的順序があるが、同時に発生した疾患や他の薬物・化学物質によっても説明可能なもの。休薬に関する情報が不足していたり、不明確な場合もある。本試験実施計画書では、試験薬との関係が疑われる事象を「薬物有害反応の疑い」と定義する。
可能性あり	臨床検査値異常を含む臨床的事象で、薬剤投与と合理的な時間的順序があり、併発する疾患や他の薬物・化学物質に起因する可能性が低く、休薬により臨床的に合理的な反応を示すもの。本試験計画書では、試験薬との関連性が疑われる事象を「薬物有害反応」と定義する。

【0325】

有害事象や疾病を分類するために、MedDRAを用いて、CRFに入力されたオリジナルの用語にスポンサーまたはその指名した者が優先用語を割り当てる。

【0326】

CTCAE v 5.0に記載されていないAEについては、3段階評価（軽度、中度、重度）で評価し、CRFに記載された通りに報告する。そのようなAEの強度は、表24に示すように定義される。

【表24】

表24

有害事象報告のための重症度評価用語（CTCAE v5.0）CTCAE グレード	共通用語	説明
1	軽度	軽度；無症状または軽度の症状；臨床的または診断的観察のみ；介入は指示しない。
2	中等度	中等度；最小限の局所的または非侵襲的介入の適応；年齢相応の手段的ADLの制限。
3	重症度	重症度または医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院の延長が必要である；障害がある；自己介護ADLに制限がある。

10

【0327】

ICH Guidelines for Good Clinical Practice（E6）によると、SAEとは、臨床試験の過程で発生した医療上の不都合な出来事で、以下の1つ以上を特徴とするものである：

20

- －死亡に至る
- －生命を脅かすものである
- －対象の入院または既存の入院の延長を必要とする
- －持続的または重大な障害／能力喪失をもたらす
- －先天性異常／出生時の欠陥である
- －重要な医療イベント

【0328】

安全性神経学的検査、バイタルサイン、SSS評価の実測値およびベースライン値からの変化について記述統計が提供される。試験中に報告されたTEAEの発生率と重症度、および試験薬との関係を表にする。TEAEはMedDRAを用いてコード化され、身体系ごとに表示される。併用薬の分類には、WHODD（World Health Organization Drug Dictionary）を使用し、治療クラスと優先用語で分類している。併用薬の使用状況は、各治療クラスで各薬剤を投与されている対象の数と割合で要約される。

30

【0329】

眠気の評価テスト薬投与後の対象の眠気の程度を評価するため、下記表25に示すSSS7点（1→7）を用いて客観的な眠気の評価を行う。眠気スコアは、投与前（ベースライン）および投与後15、30、45、60、75、90、105、120、150、180および240分に、同じ評価尺度を用いて、対象および訓練された観察者から報告される。また、ベースラインへの復帰を確認するため、退院前にもSSSを実施する。対象は退院後48時間、自動車や機械の操作を禁止される。

40

【表 2 5】

表 2 5

眠気の程度	スケール評価
活動的、活力がある、注意深い、目が覚めていると感じる	1
高いレベルで機能しているが、完全には覚醒していない	2
覚醒しているがリラックスしている	3
やや霧がかっている	4
ぼんやりする、起きていることに興味がなくなる、眠りが浅くなる	5
眠い、ふらふらする、眠れない	6
眠りを妨げることがなくなり、すぐに眠りにつく	7
眠っている	X

10

【0 3 3 0】

コロンビア自殺重症度評価スケール（C o l u m b i a S u i c i d e S e v e r i t y R a t i n g S c a l e）：C－S S R S（ベースラインスクリーニング版）は、投与前のベースライン時に実施する。C－S S R S（最終来院時以降バージョン）は、退院前のジアゼパム経鼻投与 4 時間後に実施する。

【0 3 3 1】

皮質内電極によるスパイクの検出と電気痙攣は、痙攣の代用となり、抗痙攣効果の持続時間、すなわち薬力学的効果の指標をより急速かつ効率的に提供するものである。実際の発作を測定するほど決定的なものではないが、今回の知見は、薬物動態学的半減期が経鼻ジアゼパムの抗けいれん効果の持続につながるという仮説を間接的に検証するものである。

20

【0 3 3 2】

この研究は、ジアゼパム経鼻投与が、研究期間中に R N S 検出値を測定可能な程度に減少させることができるという概念実証を行うために、ジアゼパム経鼻投与のみを用いたパイロット 1 である。パイロット 2 試験では、同規模の集団において、ミダゾラムの経鼻投与が測定可能な程度の検出値の減少をもたらすかどうかを判定することができる。このような研究は、4 期間、反復、クロスオーバー、盲検化デザインで、治療間に 4 週間のウォッシュアウトを設け、R N S 患者の検出抑制の大きさと期間についてジアゼパム経鼻剤とミダゾラム経鼻剤を比較することが考えられる。

30

【実施例 2 6】

【0 3 3 3】

実施例 2 6：ジアゼパム鼻腔スプレーで治療された発作クラスター患者における発作クラスター間間隔（I S C I）の増加。非静注用ベンゾジアゼピン系薬剤は、てんかん患者の外来発作クラスター治療における重要なレスキュー療法である。発作群、すなわち急性反復発作は、発作の長期化やてんかん重積状態のリスクを高める緊急事態であり、関連疾患のリスクを低下させるために急速な治療が必要である。ジアゼパム点鼻液は、6 歳以上のてんかん患者における発作性クラスターの急性治療薬として承認される。本研究では、発作データを用いて、ジアゼパム点鼻薬（V a l t o c o（登録商標））の投与間隔を調べることで、個人および対象コホート全体の発作群パターンを把握した。

40

【0 3 3 4】

本試験では、6～6 5 歳の発作クラスターが頻発する患者を登録した。ケアパートナーと患者は、年齢（≤ 1 1 歳または ≥ 1 2）と体重に基づき、ジアゼパム点鼻薬 5、1 0、1 5、2 0 m g を投与する訓練を受け、必要に応じて 4～1 2 時間後に 2 回目を投与するよう指示された。治験責任医師は、有効性または安全性の理由から投与量を調整することができた。発作、薬剤投与、T E A E は発作日誌に記録された。I S C I は、発作群の治療のためにジアゼパム点鼻薬を投与する間の時間（日数）として測定される。

【0 3 3 5】

本試験には 1 7 5 名の対象が登録された。1 6 3 名の対象がジアゼパム点鼻薬を少なく

50

とも1回投与され、そのうち151名が少なくとも1回のISCI（すなわち、少なくとも2回の発作クラスタ）を有していた。これらの151人の対象のうち、ISCIの平均値と中央値は、すべての年齢層で比較的均一であった。151人全員の平均ISCIは30.7日、中央値は22.5日、6～11歳の対象（ $n=39$ ）の平均ISCIは31.0日、中央値は20.7日、12～17歳の対象（ $n=30$ ）の平均ISCIは38.6日、中央値は28.5日、18歳以上（ $n=82$ ）の平均ISCIは27.7日、中央値は21.1日（図21）だった。このように、対象の年齢はISCIの持続時間に影響を与えないようである。

【0336】

しかし、興味深いことに、対象が薬を自己投与したかどうか、および患者が研究に参加した期間は、ISCI期間に影響を及ぼした。ジアゼパム点鼻薬を自己投与した対象では、平均ISCIは26.8日、中央値は19.1日であった（ $n=26$ ）。しかし、対象が自己投与しなかった場合、すなわち、世話人やヘルパーが日常的に点鼻薬を投与して正しく使用されていることを確認した場合、平均ISCIは31.5日、中央値は23.2日（ $n=125$ ）に増加した（図22）。12ヶ月未満の対象では、平均ISCIは23.6日、中央値は19.3日（ $n=26$ ）であった。一方、12ヶ月以上活動した対象では、平均ISCIは32.2日、中央値は23.1日（ $n=125$ ）であった（図23）。このように、ジアゼパム点鼻薬を適切かつ効果的に長期間使用するだけで、ISCI期間が改善される可能性がある。

【0337】

ISCI期間の経時変化を分析するため、試験開始後3ヶ月間のデータ（期間A）と試験終了後3ヶ月間のデータ（期間B）を比較した。期間Aでは、平均13.9日、中央値10.4日であったが、期間Bでは、平均13.9日、中央値10.4日となり、期間A、Bともに少なくとも1回はISCIを発症した対象が103名いた。しかし、期間Bでは、平均ISCIは17.2日に増加し、中央値は14.9日であった。これは、平均3.3日、中央値17日という統計的に有意な増加である（ $p=0.0087$ 、図24）。これは、ジアゼパム点鼻薬の使用が、発作クラスタを治療できるだけでなく、実際にISCI持続時間を増加させ、継続使用により対象発作が少なくなること示す驚くべき結果である。この結果が正確であり、日常的に使用する薬の変更によるものではないことを確認するため、対象を試験中に併用薬の変更があったかどうかで分けた。併用薬の変更は、長期間の研究ではよくあることで、ISCIの持続時間に影響を与える可能性があった。しかし、併用薬の変更の有無にかかわらず、ISCI期間の延長が認められました。併用薬変更なし群では、期間Aから期間Bへの平均ISCI増加日数は4.5日、中央値は1.7日（ $n=37$ ）、併用薬変更群では、平均ISCI増加日数は2.6日、中央値は1.6日（ $n=66$ ）でした（図25）。したがって、ISCI期間の延長は、他の併用薬の変更ではなく、ジアゼパム点鼻薬の使用によるものと思われる。

【0338】

ISCI期間の経時変化をさらに分析するために、複数期間の感度分析を実施した。期間1は、研究の最初の3ヶ月間（1～90日目）とし、次の連続する3ヶ月間を各期間とした：期間2（91～180日、 $n=111$ ）、期間3（181～270日、 $n=104$ ）、期間4（271～360日、 $n=87$ ）、期間5（361～450日、 $n=52$ ）、期間6（451～540日、 $n=36$ ）。第2期～第6期を第1期と比較し、試験の進行に伴うISCI持続時間の変化を調べた。その結果、ISCI持続時間は一般的に時間が経過するにつれて長くなることがわかった。期間2は、期間1と比較して、平均ISCI差が12.2日、中央値が1.9日、期間3は、期間1と比較して、平均ISCI差が13.3日、中央値が1.8日、期間4は、平均ISCI差が21.9日、中央値は2.7日、期間5は期間1と比較して平均ISCI差15.9日、中央値3.4日、期間6は期間1と比較して平均ISCI差19.6日、中央値7.7日（ $p\leq 0.001$ 、図26Aおよび26B）である。期間6の結果を例にしてこれらの結果を整理すると、19.6日の平均ISCI増加は、1年あたり約4～5個少ない発作クラスタに相当する。

【0339】

複数期間の感度分析は、一貫したコホート：期間1-4、1-5、1-6を通じてデータを提供した同一対象のグループ、および24時間以内の再治療データの排除を用いることにより、さらに洗練されたものとするができる。期間1-6の期間は上記と同じであり、期間2-6を期間1と再度比較し、各グループの試験の進行に伴うISCI期間の変化を決定した。期間1~4 (n=76) については、期間2は期間1との平均ISCI差7.5日、期間3は期間1との平均ISCI差7.8日、期間4は期間1との平均ISCI差12.9日 (図27A) である。期間1-5 (n=41) については、期間2は期間1との平均ISCI差が5.5日、期間3は期間1との平均ISCI差が4.2日、期間4は期間1との平均ISCI差が9.2日、期間5は期間1との平均ISCI差が5.7日 (図27B) です。期間1~6 (n=26) については、期間2は期間1から1.1日の平均ISCI差、期間3は期間1から4.4日の平均ISCI差、期間4は期間1から6.8日の平均ISCI差、期間5は期間1から2.7日の平均ISCI差、期間6は期間1から12.3日の平均ISCI差 (図27C) だった。これらの結果を総合すると、治療により発作群頻度の制御が経時的に改善されることが引き続き示された。

10

【0340】

最終的な分析として、複数期間の感度分析データを、発作の治療にジアゼパム点鼻薬を1回だけ投与する必要がある対象と、2回目の投与が必要なほど発作が重篤な対象にさらに分離した。第1~6期間の期間は上記と同様であり、第2~6期間を第1期間と再度比較し、各群の試験進行に伴うISCI期間の変化を検討した。2回目の投与対象については、期間2 (n=73) は期間1と比較して平均ISCI差8.0日、中央値1.0日、期間3 (n=68) は期間1と比較して平均ISCI差6.2日、中央値1.1日、期間4 (n=58) は平均ISCI差7.7日、中央値1.0日、期間5 (n=34) は期間1と比較して平均ISCI差10.1日、中央値2.4日、期間6 (n=24) は期間1と比較して平均ISCI差15.1日、中央値6.1日となった。2回目投与なしの対象については、期間2 (n=38) は期間1と比較して平均ISCI差が20.4日、中央値が3.5日、期間3 (n=36) は期間1と比較して平均ISCI差が26.9日、中央値が7.2日、期間4 (n=29) は平均ISCI差は50.4日、中央値は22.1日、期間5 (n=18) は期間1と比較して平均ISCI差は26.7日、中央値は15.6日、期間6 (n=24) は期間1と比較して平均ISCI差は28.6日、中央値は25.0日 (まとめて図28A、28B) であった。これらの結果は、対象が発作を治療するためにジアゼパム点鼻薬の2回目の投与を必要としたか否かにかかわらず、ISCI期間が試験期間中に増加したことを示す。

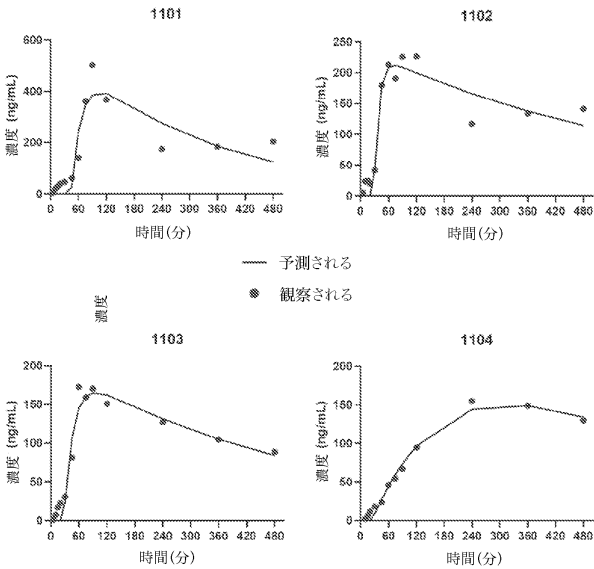
20

30

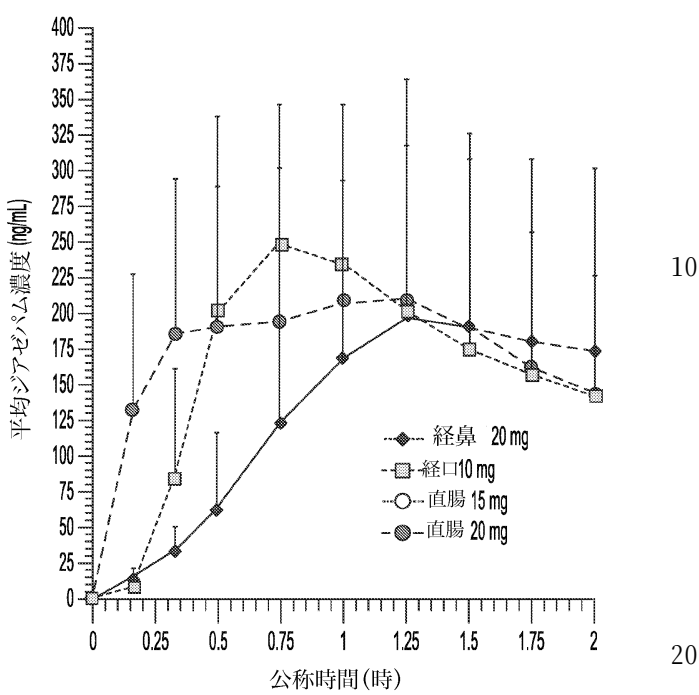
40

50

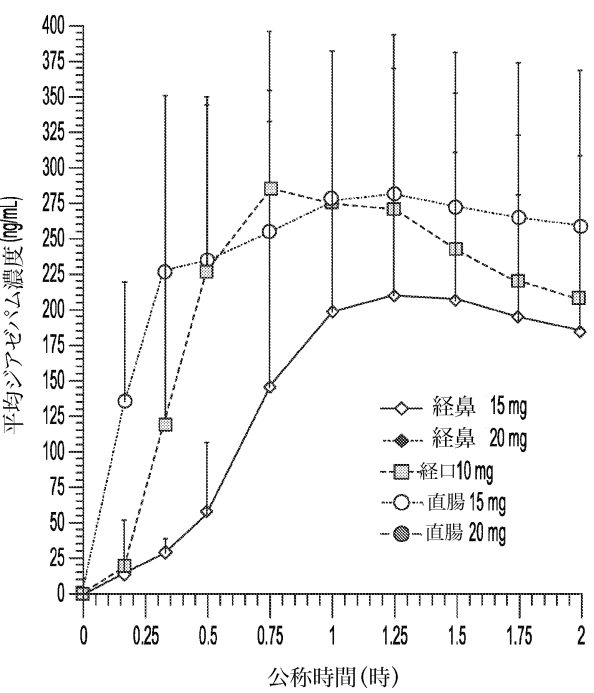
【図面】
【図 1】



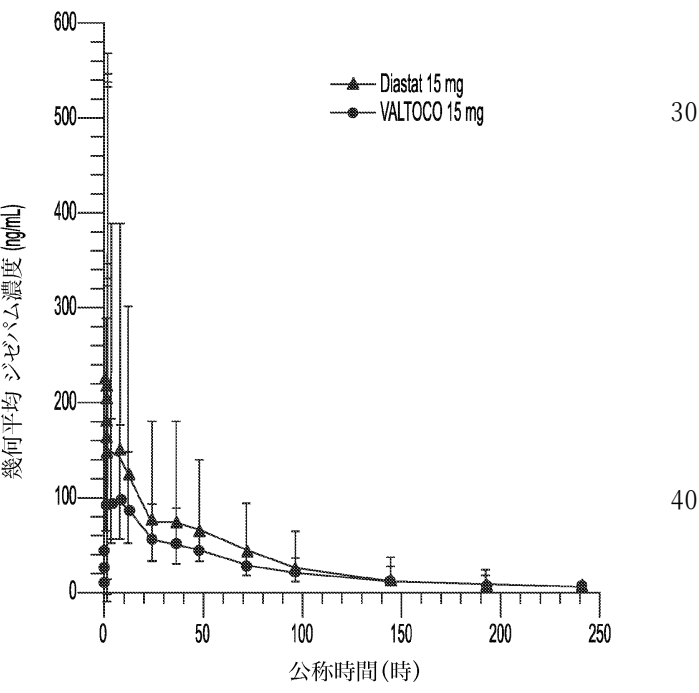
【図 2 A】



【図 2 B】



【図 3 A】



10

20

30

40

50

【図 3 B】

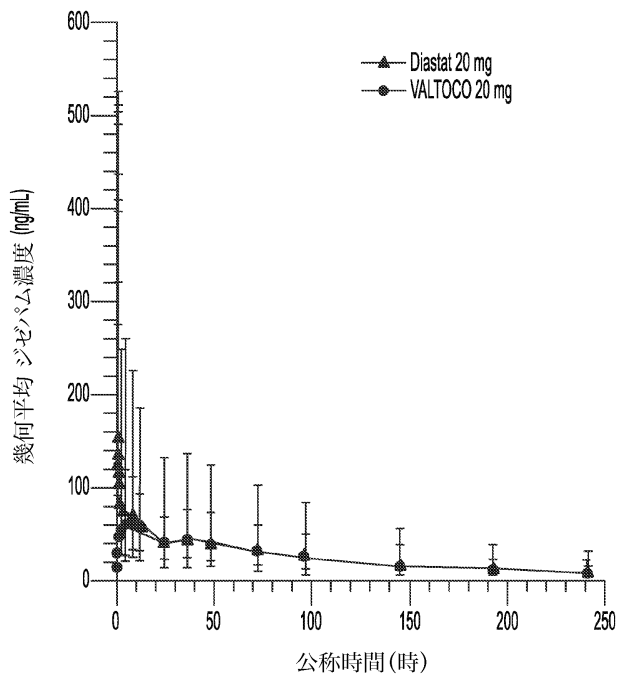


FIG. 3B

【図 4】

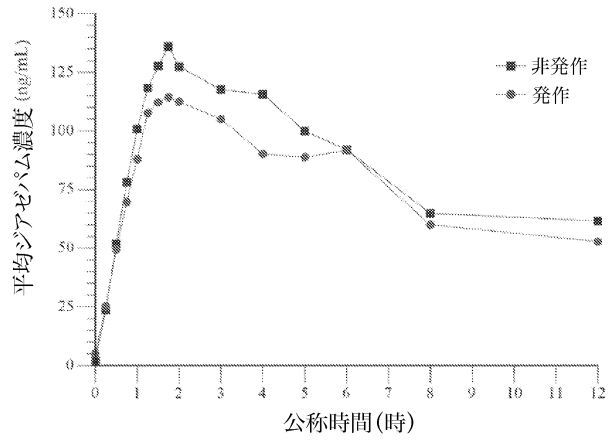


FIG. 4

【図 5】

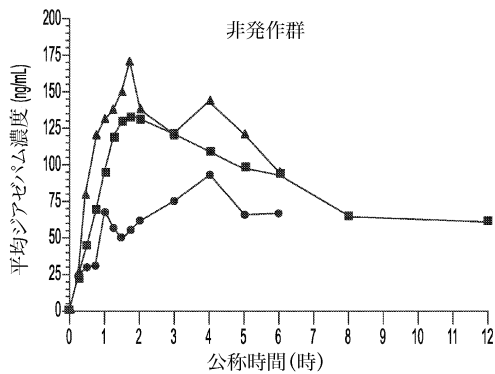


FIG. 5A

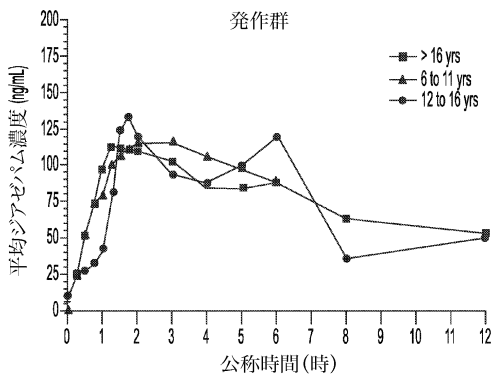


FIG. 5B

【図 6】

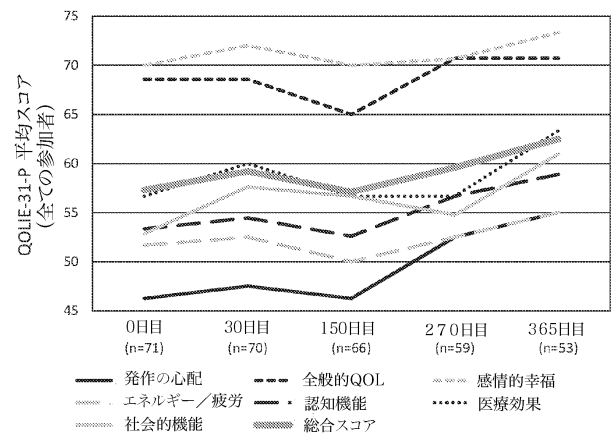


FIG. 6

10

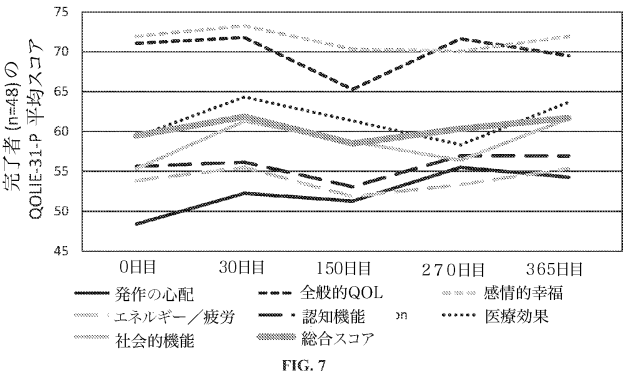
20

30

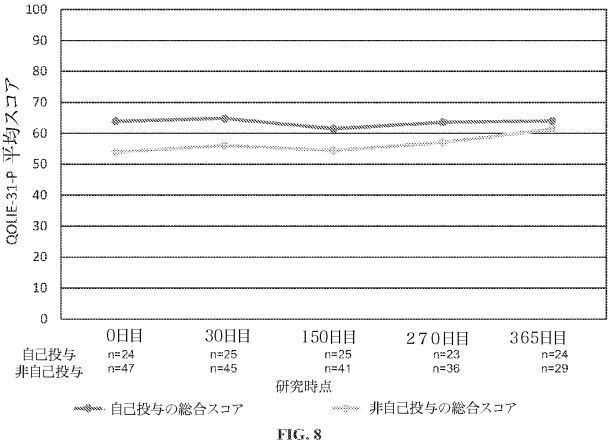
40

50

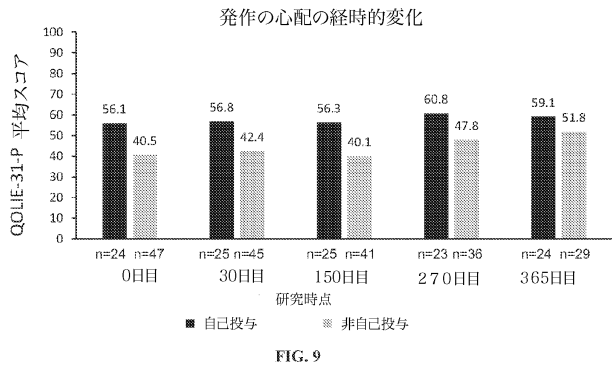
【図 7】



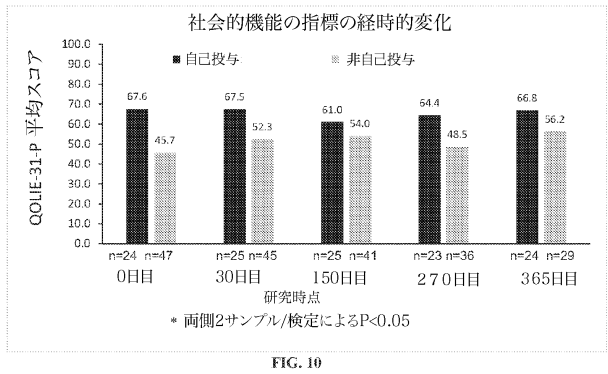
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

20

30

40

50

【図 1 1】

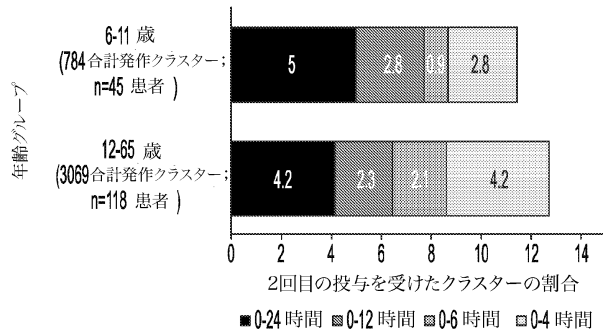


FIG. 11

【図 1 2】

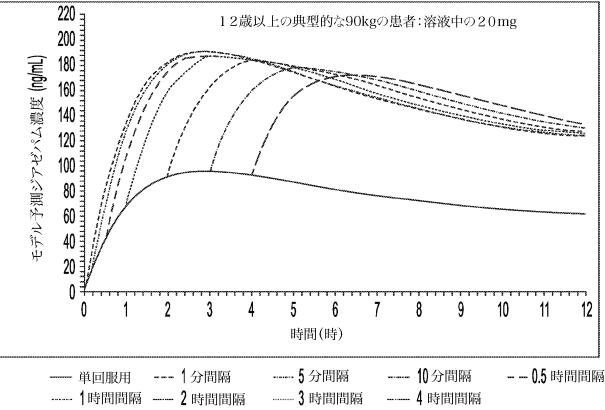
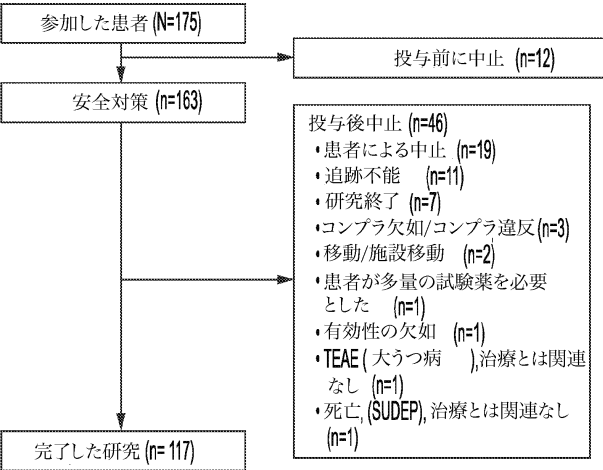


FIG. 12

【図 1 3】



SUDEP=てんかんにおける突然の予測しない死

FIG. 13

【図 1 4】

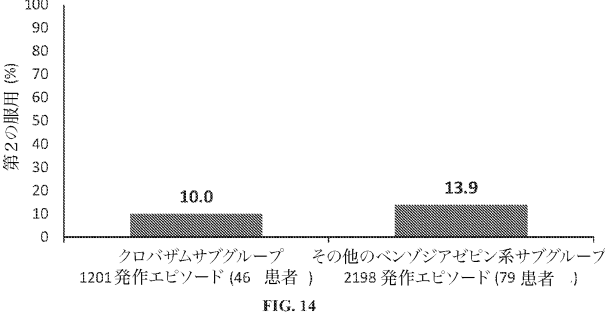


FIG. 14

【図 15】

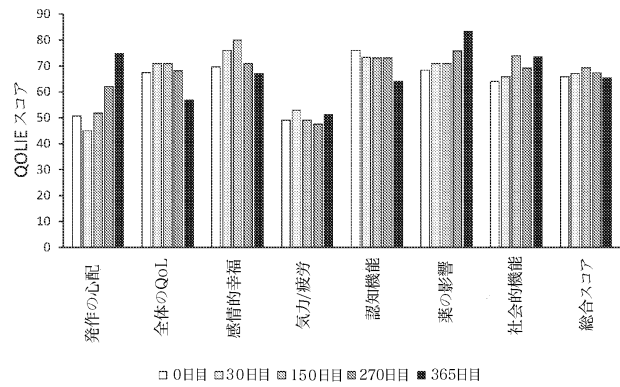


FIG. 15

【図 16】

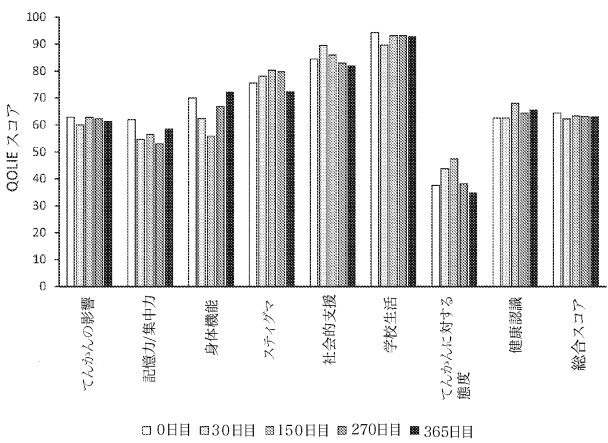


FIG. 16

【図 17】

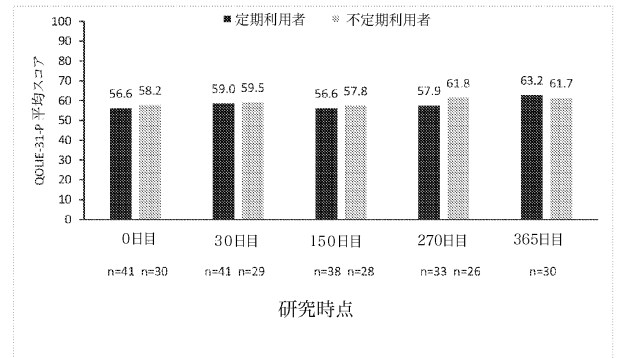


FIG. 17

【図 18】

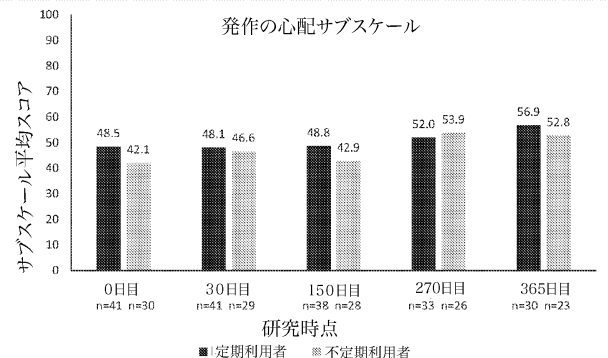


FIG. 18

10

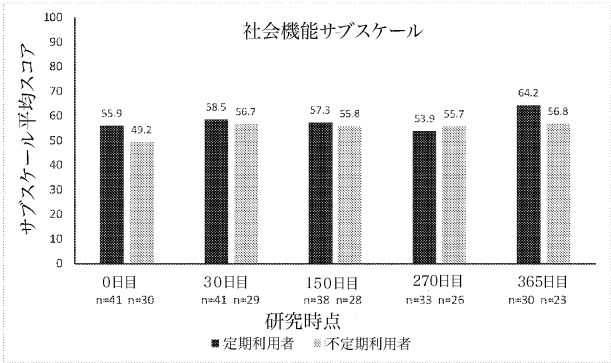
20

30

40

50

【図 19】



* ベースライン時と比較した270日目の社会的機能スコアの変化は、使用頻度の低い患者で有意差が認められた (P=0.045)；他のすべての値および変化には有意差はなかった。

FIG. 19

【図 20】

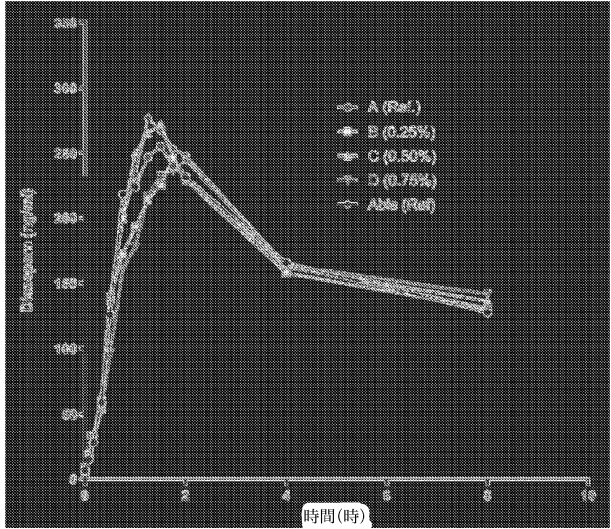


FIG. 20

【図 21】

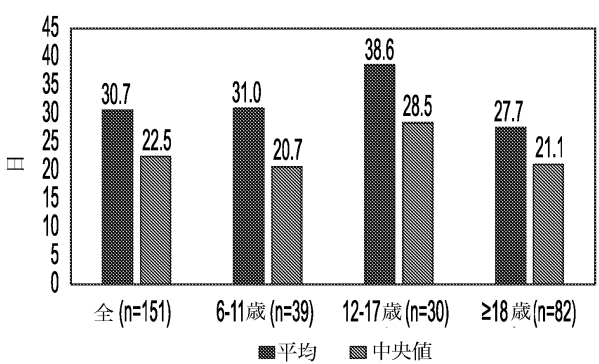


FIG. 21

【図 22】

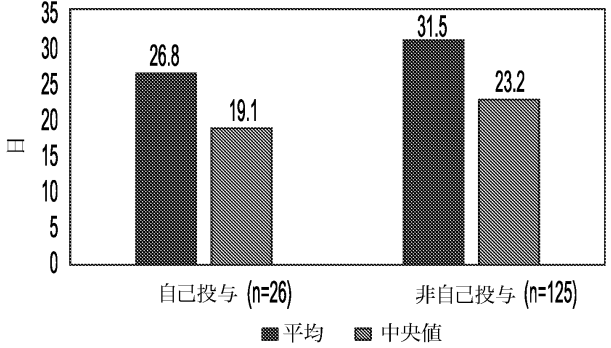


FIG. 22

10

20

30

40

50

【図 23】

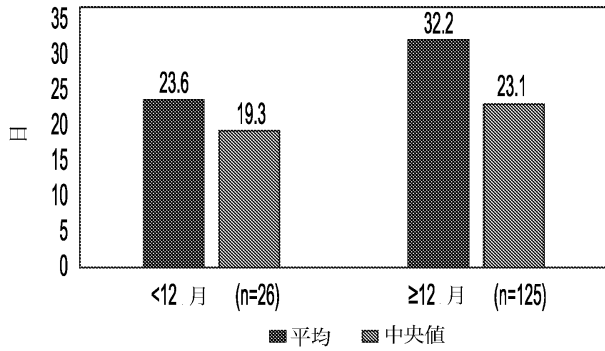


FIG. 23

【図 24】

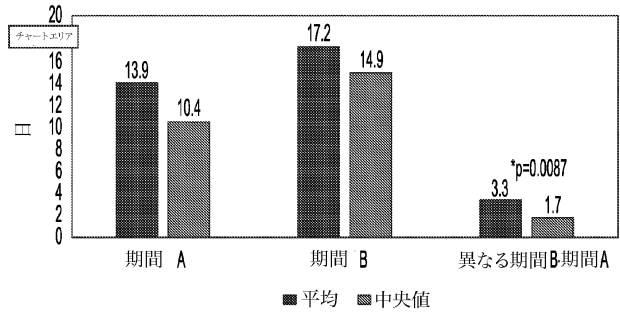


FIG. 24

10

【図 25】

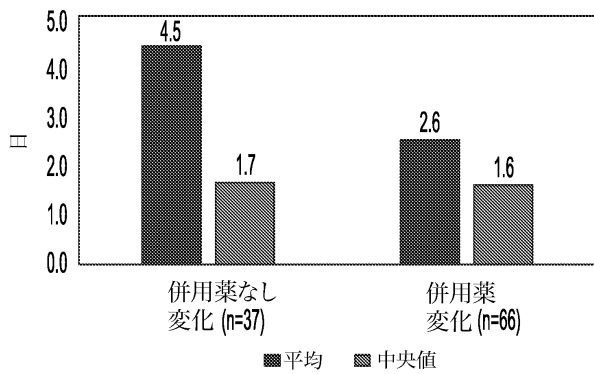


FIG. 25

【図 26】

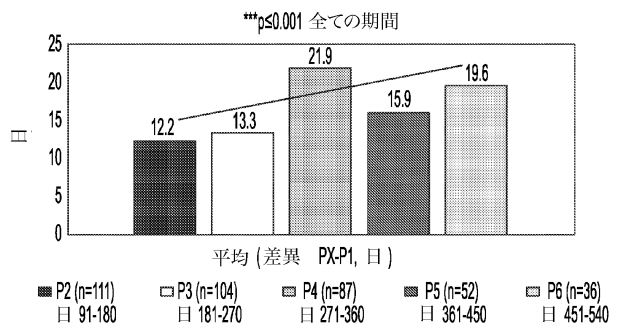


FIG. 26A

20

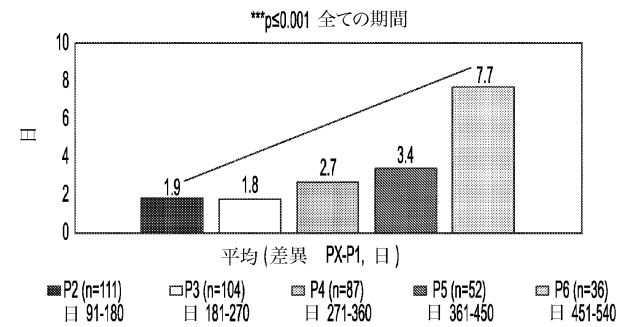


FIG. 26B

30

40

50

【図 27】

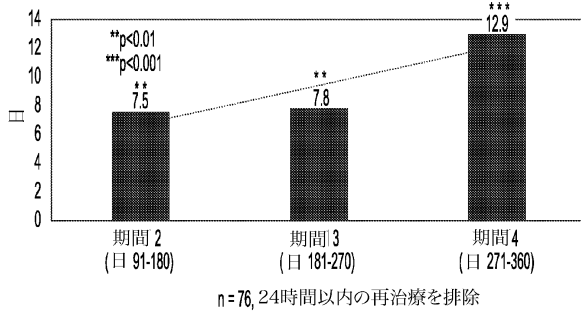


FIG. 27A

【図 27C】

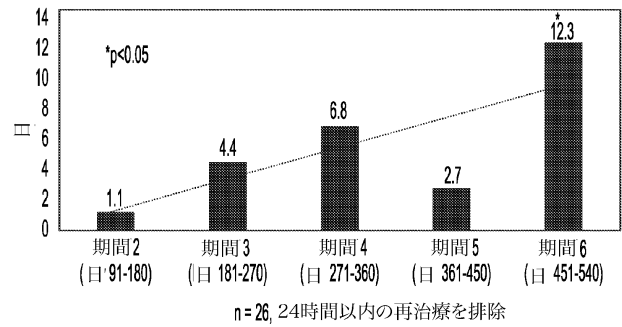


FIG. 27C

10

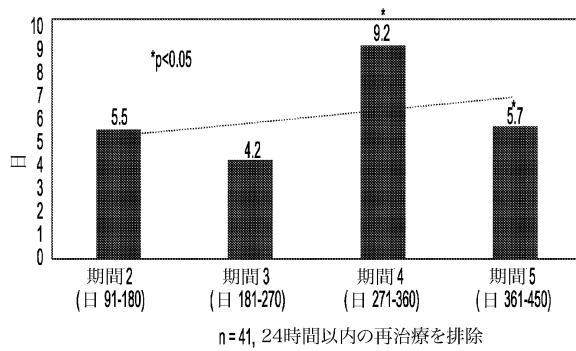


FIG. 27B

20

【図 28】

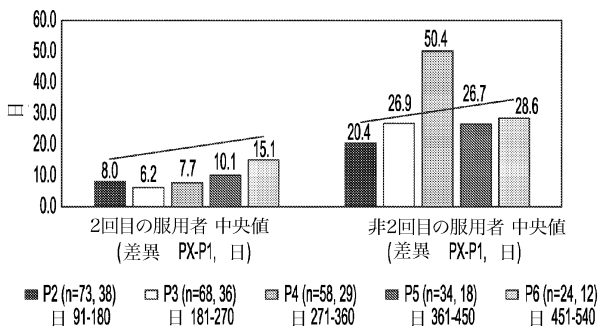


FIG. 28A

30

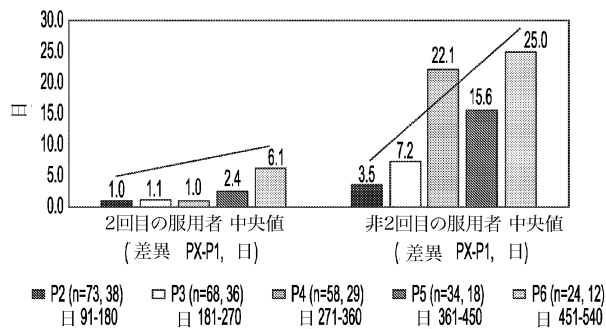


FIG. 28B

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/11538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 45/06, A61K 31/355, A61K 31/5513 (2022.01)

CPC - A61K 45/06, A61K 31/355, A61K 31/5513

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0065491 A1 (Hale Biopharma Ventures) 05 March 2015 (05.03.2015); entire document, especially [0010]-[0011], [0021], [0031], [0094], [0123], [0174]-[0175]	1-48, 51-68
A	Hogan et al., "Pharmacokinetics and safety of VALTOCO (NRL-1; diazepam nasal spray) in patients with epilepsy during seizure (ictal/peri-ictal) and nonseizure (interictal) conditions: A phase 1, open-label study", 27 April 2020 (27.04.2020), Epilepsia; 61(5):935-943. doi: 10.1111/epi.16506; entire document, especially pg 936 col 2 para 2	1-48, 51-68
A	Worrell et al., "Focal ictal beta discharge on scalp EEG predicts excellent outcome of frontal lobe epilepsy surgery", March 2002 (03.2002) Epilepsia 43(3):277-282, doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.37501.x; entire document, especially abstract	2, 15-16, 19
A	Wikipedia, "Benzodiazepine overdose", 23 September 2019 (23.09.2019), retrieved on 10 March 2022 from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Benzodiazepine_overdose&oldid=917464003 ; entire document, especially pg 2 para 1	29
A	US 2009/0047234 A1 (Touitou et al.) 19 February 2009 (19.02.2009); entire document	1-48, 51-68
A	US 2016/0199296 A1 (CPEX PHARMACEUTICALS, INC.) 14 July 2016 (14.07.2016); entire document	1-48, 51-68

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 March 2022

Date of mailing of the international search report

MAR 30 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mall Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	

(32)優先日 令和3年11月8日(2021.11.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/284,033

(32)優先日 令和3年11月30日(2021.11.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、3 4 3 0 カーメル マウンテンロード、スイート 3 0 0、シー／オー ニューレリス、インク。

(72)発明者 ラビノウィッツ、エイドリアン、エル。
アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、3 4 3 0 カーメル マウンテンロード、スイート 3 0 0、シー／オー ニューレリス、インク。

(72)発明者 マデン、スチュアート
アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、3 4 3 0 カーメル マウンテンロード、スイート 3 0 0、シー／オー ニューレリス、インク。

(72)発明者 マジオ、エドワード、ティー。
アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、3 4 3 0 カーメル マウンテンロード、スイート 3 0 0、シー／オー ニューレリス、インク。

(72)発明者 ガスティン、リチャード マイケル
アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、3 4 3 0 カーメル マウンテンロード、スイート 3 0 0、シー／オー ニューレリス、インク。

F ターム (参考) 4C076 AA11 AA24 DD37 DD59 DD69 FF67
4C086 AA01 AA02 BC56 MA03 MA59 NA06 NA10 ZA06