

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-524478

(P2014-524478A)

(43) 公表日 平成26年9月22日(2014.9.22)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 31/166 (2006.01)</b>	A 61 K 31/166	4 C 2 O 6
<b>A61P 1/04 (2006.01)</b>	A 61 P 1/04	
<b>A61P 3/10 (2006.01)</b>	A 61 P 3/10	
<b>A61P 1/08 (2006.01)</b>	A 61 P 1/08	
<b>A61P 1/14 (2006.01)</b>	A 61 P 1/14	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)
(21) 出願番号	特願2014-527302 (P2014-527302)	(71) 出願人 514047386 イヴォーク ファーマ, インク アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州 サンディエゴ スイート 200 ハイ・グラフ・ドライブ 12671
(86) (22) 出願日	平成24年8月23日 (2012.8.23)	
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月31日 (2014.3.31)	
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/052096	
(87) 國際公開番号	W02013/028882	
(87) 國際公開日	平成25年2月28日 (2013.2.28)	
(31) 優先権主張番号	61/527,563	(74) 代理人 100082072 弁理士 清原 義博
(32) 優先日	平成23年8月25日 (2011.8.25)	(72) 発明者 ディオノフリオ, マシュー, ジェイ. アメリカ合衆国 92075 カリフォルニア州 ソラナ・ビーチ エヌ. シエラ・アベニュー 308
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者 ゴンヤー, デビッド, エー. アメリカ合衆国 92009 カリフォルニア州 カーディフ ハイドン・ドライブ 1715
(31) 優先権主張番号	61/583,447	
(32) 優先日	平成24年1月5日 (2012.1.5)	
(33) 優先権主張国	米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】女性胃不全麻痺に関する症状の処置

## (57) 【要約】

メトクロプラミドの鼻の製剤は、女性の胃不全麻痺に関する症状の処置のために投与される。また、鼻のメトクロプラミドによって女性の胃不全麻痺の症状を処置する方法が提供される。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

女性の胃不全麻痺に関する症状を処置する方法であって、該方法は、ヒトの女性に、有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

**【請求項 2】**

そのような投与は、経口、頬側、舌下、鼻腔内、肺、局所、経皮、直腸または静脈内の投与であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

そのような投与は、鼻腔内の投与であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。 10

**【請求項 4】**

有効な量のメトクロプラミドは、男性の胃不全麻痺を処置するのに効果的ではないことを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 5】**

メトクロプラミドは、1日当たりおよそ 20 mg から 100 mg のメトクロプラミド塩基の一日量で投与されることを特徴とする、請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6】**

メトクロプラミドは、1日当たりおよそ 40 mg から 80 mg ( 例えば、40 mg から 60 mg ) のメトクロプラミド塩基の一日量で投与されることを特徴とする、請求項 5 に記載の方法。 20

**【請求項 7】**

メトクロプラミドの一日量は、1乃至 8 の鼻腔内の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

メトクロプラミドの一日量は、25 μL 乃至 150 μL の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

メトクロプラミドの一日量は、3乃至 8 の鼻腔内の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 10】**

メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約 5 mg から 25 mg のメトクロプラミド塩基の 3 乃至 8 の鼻腔内の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 7 に記載の方法。 30

**【請求項 11】**

メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約 10 mg のメトクロプラミド塩基の 3 乃至 8 の鼻腔内の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 12】**

各分割量は、約 25 μL 乃至 150 μL の量を有していることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の方法。

**【請求項 13】**

各分割量は、約 50 μL の量を有することを特徴とする、請求項 1 1 に記載の方法。 40

**【請求項 14】**

メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約 14 mg のメトクロプラミド塩基の 4 の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 1 0 に記載の方法。

**【請求項 15】**

各分割量は、およそ 25 μL 乃至 150 μL の量を有することを特徴とする、請求項 1 4 に記載の方法。

**【請求項 16】**

各分割量は、およそ 70 μL の量を有することを特徴とする、請求項 1 5 に記載の方法

。

50

**【請求項 17】**

女性の胃不全麻痺は、女性の糖尿病性胃不全麻痺であることを特徴とする、請求項1乃至16のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 18】**

メトクロプラミド治療を受けている、女性の胃不全麻痺に苦しむ被験体の生活の質を改善する方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

**【請求項 19】**

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する上腹部痛の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。  
10

**【請求項 20】**

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する吐き気の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。  
。

**【請求項 21】**

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する腹部膨満の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。  
20

**【請求項 22】**

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する早期満腹の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

**【請求項 23】**

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する嘔吐の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。  
30

**【請求項 24】**

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関するむかつきの処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

**【請求項 25】**

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する満腹感（食べきることができない）の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。  
40

**【請求項 26】**

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する食欲不振の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

**【請求項 27】**

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する胃膨満の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法  
50

。

【請求項 28】

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する目に見えてより大きな胃の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

【請求項 29】

メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する上腹部不快感の処置のための方法であって、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミド、またはその薬学的に許容可能な誘導体または塩を投与する工程を含むことを特徴とする、方法。

10

【請求項 30】

そのような投与は、経口、頬側、舌下、鼻腔内、肺、局所、経皮、直腸または静脈内の投与であることを特徴とする、請求項 18 乃至 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

そのような投与は、鼻腔内の投与であることを特徴とする、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

有効な量のメトクロプラミドは、男性の胃不全麻痺を処置するのに効果的ではないことを特徴とする、請求項 18 乃至 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 33】

メトクロプラミドは、1 日当たりおよそ 20 mg から 100 mg のメトクロプラミド塩基の一日量で投与されることを特徴とする、請求項 18 乃至 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

メトクロプラミドは、1 日当たりおよそ 40 mg から 80 mg ( 例えば、40 mg から 60 mg ) のメトクロプラミド塩基の一日量で投与されることを特徴とする、請求項 18 乃至 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

メトクロプラミドの一日量は、1 乃至 8 の鼻腔内の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

30

【請求項 36】

メトクロプラミドの一日量は、25 μL 乃至 150 μL の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 37】

メトクロプラミドの一日量は、3 乃至 8 の鼻腔内の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 38】

メトクロプラミドの一日量は、1 分割量当たり約 5 mg から 25 mg のメトクロプラミド塩基の 3 乃至 8 の鼻腔内の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

40

【請求項 39】

メトクロプラミドの一日量は、1 分割量当たり約 10 mg のメトクロプラミド塩基の 3 乃至 8 の鼻腔内の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

各分割量は、約 25 μL 乃至 150 μL の容量を有することを特徴とする、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

各分割量は、約 50 μL の容量を有することを特徴とする、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

メトクロプラミドの一日量は、1 分割量当たり約 14 mg のメトクロプラミド塩基の 4

50

の分割量として投与されることを特徴とする、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 3】

各分割量は、およそ 25 μL 乃至 150 μL の容量を有することを特徴とする、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 4】

各分割量は、およそ 70 μL の容量を有することを特徴とする、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

女性の胃不全麻痺は、女性の糖尿病性胃不全麻痺であることを特徴とする、請求項 1 8 乃至 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 4 6】

女性の胃不全麻痺、またはその 1 つ以上の症状の処置に対する薬剤の調製のための請求項 1 乃至 4 5 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用であって、該使用は、女性の被験体に、治療上有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含むことを特徴とする、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2012年1月5日に出願の、米国仮特許出願第 61/583,447 号および 2011 年 8 月 25 日に出願の第 61/527,563 号から優先権を主張し、その各々は、引用によってその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【背景技術】

【0002】

メトクロプラミドは、経口溶液、経口錠剤、経口で溶解する錠剤および注射液の形態で米国で認可されている。Wenning は、嘔吐または吐き気の処置のための経鼻投与されたメトクロプラミドの使用を示唆した。(1986 年 11 月 25 日に発行の、米国特許第 4,624,965 号を参照し、これは、引用によってその全体が本明細書に組み込まれる。) Psiologensis は、遅発性嘔吐の処置のためのメトクロプラミドの経鼻投与を示唆した。(1998 年 6 月 2 日に発行の米国特許 5,760,086 号を参照し、これは、引用によってその全体が本明細書に組み込まれる。) Lehmanらは、胃不全麻痺の処置のためのメトクロプラミドの鼻腔投与製剤の投与を提案した。(2004 年 8 月 3 日に発行の、米国特許第 6,770,262 号を参照し、これは、引用によってその全体が本明細書に組み込まれる。)

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

発明者の指示で、鼻腔内のメトクロプラミドの効力の臨床研究が、男性および女性の胃不全麻痺患者において行なわれた。臨床研究の結果として、鼻のメトクロプラミドを受けた女性と男性の間の薬物動態の類似性にもかかわらず、女性の胃不全麻痺が、プラセボと比較して、鼻のメトクロプラミドに積極的に反応し、男性の胃不全麻痺がそうではなかったことを、発明者は発見した。女性と男性の胃不全麻痺患者間のメトクロプラミドによるプラセボと比較した反応の任意の違いを示した研究は以前にはなかった。2つの性別における平均体重および胃不全麻痺の発症の頻度の違いなどの、女性と男性の間の既知の違いを考慮に入れても、鼻のメトクロプラミドに対する反応の違いは統計学的に有意であった。したがって、少なくとも研究で投与された用量では、メトクロプラミドの経鼻投与が、女性の胃不全麻痺に関する症状の処置に有効であるが、男性の胃不全麻痺に関する症状の処置においてはそうではなかったことを、発明者は発見した。

40

【0004】

したがって、本明細書に記載される幾つかの実施形態は、女性の胃不全麻痺を処置する方法に関し、該方法は、ヒトの女性に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容

50

可能な塩を投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの投与は、ヒトの女性に対するメトクロプラミドの経口、頬側、舌下、鼻腔内、肺、局所、経皮、直腸または静脈内の投与である。幾つかの好ましい実施形態では、メトクロプラミドの投与は、ヒトの女性に対する鼻腔内の投与である。有効な量のメトクロプラミドは、男性の胃不全麻痺に関係する症状を処置するのに効果的ではない。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドは、1日当たりおよそ20mgから160mg（例えば、40mgから80mg）のメトクロプラミド塩基の一日量で投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1乃至8の鼻腔内の分割量（a l i q u o t s）として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、3乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約5mgから25mg（例えば、10mgから20mg）のメトクロプラミド塩基の3乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約10mgのメトクロプラミド塩基の3乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの特定の実施形態では、鼻腔内の分割量は略等しい。幾つかの実施形態において、各々の鼻腔内の分割量は、約25μl乃至150μlの容量を有している。幾つかの実施形態において、各々の鼻腔内の分割量は、約50μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約14mgのメトクロプラミド塩基の3乃至8の分割量として投与される。幾つかの実施形態において、各分割量は、25μl乃至150μlの容量を有している。特定の実施形態において、各分割量は、70μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約20mgのメトクロプラミド塩基の3乃至4の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの特定の実施形態では、鼻腔内の分割量は略等しい。幾つかの実施形態では、各々の鼻腔内の分割量は、約50μl乃至150μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、女性の胃不全麻痺に関係する症状の処置は、女性の糖尿病性胃不全麻痺に関係する症状の処置を含む。

#### 【0005】

したがって、本明細書に記載される幾つかの実施形態は、女性の胃不全麻痺に関係する症状の処置のための組成物に関し、前記処置は、ヒトの女性に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの投与は、経口、舌下、鼻腔内、肺、局所、経皮、直腸または静脈内の投与である。幾つかの好ましい実施形態では、メトクロプラミドの投与は、鼻腔内の投与である。有効な量の鼻腔内のメトクロプラミドは、男性の胃不全麻痺に関係する症状を処置するのに効果的ではない。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドは、1日当たりおよそ20mgから160mg（例えば、40mgから80mg）のメトクロプラミド塩基の一日量で投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、3乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約5mgから25mg（例えば、10mgから20mg）のメトクロプラミド塩基の3乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの3乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、各々の鼻腔内の分割量は、約25μl乃至150μlの容量を有している。特定の実施形態では、各々の鼻腔内の分割量は、約50μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約14mgのメトクロプラミド塩基の3乃至8の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、各分割量は、25μl乃至150μlの容量を有している。特定の実施形態では、各分割量は、70μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約20mgのメトクロプラミド塩基の3または4の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの特定の実施形態では、鼻腔内の分割量は略等しい。幾つかの実施形態では、各々の鼻腔内の分割量は、約50μl乃至150μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、女性の胃不全麻痺に

10

20

30

40

50

関係する症状の処置は、女性の糖尿病性胃不全麻痺に関する症状の処置を含む。幾つかの実施形態は、女性の糖尿病性胃不全麻痺などの、女性の胃不全麻痺の処置に対する薬剤の調製のための本明細書に記載される組成物の使用を提供する。

#### 【0006】

本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の胃不全麻痺に苦しむ被験体の生活の質を改善する方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する上腹部痛の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する吐き気の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。本明細書に記載される幾つかの実施形態は、治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する腹部膨満の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。本明細書に記載される幾つかの実施形態は、鼻腔内のメトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する早期満腹の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。10

本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する嘔吐の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関するむかつきの処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する満腹感（食べきることができない）の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。20

本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する食欲不振の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する胃膨満の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する目に見えてより大きな胃の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。本明細書に記載される幾つかの実施形態は、メトクロプラミド治療を受けている女性の被験体における胃不全麻痺に関する上腹部不快感の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な誘導体、または塩を投与する工程を含む。30

本明細書に記載されている幾つかの実施形態は、上腹部痛、吐き気、腹部膨満、早期満腹、嘔吐、むかつき、満腹感（食べきることができない）、食欲不振、胃膨満、目に見えてより大きな胃、腹部不快感から選択される、女性の胃不全麻痺に関する2つ、3つ、4つ、5つまたは6つ以上の症状の処置のための方法を提供し、該方法は、生理学的に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの投与は、ヒトの女性に対する、経口、頬側、舌下、ヒ鼻腔内、肺、局所、経皮、直腸または静脈内の投与である。幾つかの40

好ましい実施形態では、メトクロプラミドの投与は、ヒトの女性に対するメトクロプラミドの鼻腔内の投与である。幾つかの実施形態では、前述の症状の各々は、女性の被験体で処置されるが、半分以下の症状が、同じ投与量で男性の被験体で処置される。幾つかの実施形態では、前述の症状の各々は、女性の被験体で処置されるが、3つ以下、好ましくは、2つ以下、および幾つかの実施形態では、1つ以下の症状が、同じ投与量で男性の被験体で処置される。有効な量の鼻腔内のメトクロプラミドは、旦那性の胃不全麻痺に関係する症状を処置するのに効果的ではない。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドは、1日当たりおよそ20mgから160mg（例えば、40mgから80mg）のメトクロプラミド塩基の一日量で投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、3乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約5mgから25mg（例えば、10mgから20mg）のメトクロプラミド塩基の3乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミド塩基の3乃至8の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、各々の鼻腔内の分割量は、約25μl乃至150μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、各々の鼻腔内の分割量は、約50μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約14mgのメトクロプラミド塩基の3乃至8の分割量として投与される。幾つかの実施形態において、各分割量は、25μl乃至150μlの容量を有している。幾つかの実施形態において、各分割量は、70μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約20mgのメトクロプラミド塩基の3または4の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの特定の実施形態では、鼻腔内の分割量は略等しい。幾つかの実施形態では、各々の鼻腔内の分割量は、約50μl乃至150μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、処置される女性の胃不全麻痺は、女性の糖尿病性胃不全麻痺である。幾つかの実施形態は、女性の糖尿病性胃不全麻痺などの、女性の胃不全麻痺の処置に対する薬剤の調製のための本明細書に記載される組成物の使用を提供する。

#### 【0007】

さらなる実施形態、特徴、および利点は、以下の本発明の詳述な説明の考察によって明白になるであろう。

#### 【0008】

<引用による組み込み>

本明細書で言及されるすべての公報および特許出願は、それぞれの個々の公報または特許出願が、明確に且つ個々に、引用によって組み込まれると示されるのと同じ程度まで、引用によって本明細書に組み込まれる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0009】

【図1】図1は、1回用量当たり10mgおよび1回用量当たり14mgで鼻腔内の（IN）メトクロプラミドを受けるすべての患者に対する、臨床試験の間の訪問3および7での、投与後の個体の、相加平均および幾何平均の薬物動態学的データ（ng/mLでの血漿レベル）を示すグラフである。

【図2】図2は、1回用量当たり10mgおよび1回用量当たり14mgで鼻腔内の（IN）メトクロプラミドを受ける男性および女性の患者に対する、臨床試験の訪問3および7での、投与後の個体の、相加平均および幾何平均の薬物動態学的データ（ng/mLでの血漿レベル）を示すグラフである。薬物動態学的（PK）データにおいて男性と女性との間の統計的な差は見られなかった。

【図3】図3は、女性の被験体におけるベースラインでの平均のmGCSI-DDの合計スコアおよびベースラインから4週までの変化を示すグラフである。

【図4】図4は、男性の被験体におけるベースラインでの平均のmGCSI-DDの合計スコアおよびベースラインから4週までの変化を示すグラフである。

10

20

30

40

50

**【発明を実施するための形態】****【0010】**

鼻のメトクロプラミドを受けた女性と男性との間の薬物動態および人口統計の類似性にもかかわらず、メトクロプラミドの鼻腔内の投与が、女性の胃不全麻痺に関する症状を和らげたが、男性の胃不全麻痺に関する症状を和らげなかつたことを、発明者は発見した。2つの性別における平均体重および胃不全麻痺の発症の頻度の違いなどの、女性と男性の間の既知の違いを考慮に入れても、鼻のメトクロプラミドに対する反応の違いは統計学的に有意であった。したがって、少なくとも臨床試験で投与された用量では、メトクロプラミドの経鼻投与が、女性の胃不全麻痺に関する症状の処置に有効であるが、男性の胃不全麻痺に関する症状の処置においてはそうではなかつたことを、発明者は発見した。その上、鼻腔内の研究で女性および男性のヒトによって明らかにされた類似した薬物動態を考慮すると、これらの結果が、胃不全麻痺、および特に糖尿病性胃不全麻痺の処置において一般化され得ることを、発明者は信じている。

**【0011】**

したがって、本明細書に記載される幾つかの実施形態は、女性の胃不全麻痺を処置する方法に関し、該方法は、ヒトの女性に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの投与は、経口、頬側、舌下、鼻腔内、肺、局所、経皮、直腸または静脈内の経路である。幾つかの好ましい実施形態では、メトクロプラミドの投与は、鼻腔内の投与である。幾つかの実施形態は、女性の糖尿病性胃不全麻痺に関する症状の処置に関する。

**【0012】**

したがって、本明細書に記載される幾つかの実施形態は、女性の胃不全麻痺の、少なくとも1つ、好ましくは2つ以上の症状を処置する方法に関し、該方法は、ヒトの女性に有効な量のメトクロプラミドまたはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの投与は、経口、頬側、舌下、鼻腔内、肺、局所、経皮、直腸または静脈内の経路である。幾つかの好ましい実施形態では、メトクロプラミドの投与は、鼻腔内の投与である。本明細書で提供される幾つかの実施形態は、吐き気（嘔吐する又は吐くような、胃に対する不調感）；むかつき；（吐き気を催すようであるが、吐き出さない）嘔吐；胃膨満；通常量の食事を食べきることができないこと；食事後の過度の満腹感；食欲不振；腹部膨満；目に見えてより大きな胃または腹部；上腹部痛（臍の上）；および上腹部不快感（臍の上）、から成る群から選択される女性の胃不全麻痺の、少なくとも1つ、好ましくは2つ以上の症状を処置する方法に関する。幾つかの実施形態は、吐き気（嘔吐する又は吐くような、胃に対する不調感）；むかつき；（吐き気を催すようであるが、吐き出さない）嘔吐；胃膨満；通常量の食事を食べきことができないこと；食事後の過度の満腹感；食欲不振；腹部膨満；目に見えてより大きな胃または腹部；上腹部痛（臍の上）；および上腹部不快感（臍の上）、から成る群から選択される、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはすべての11の症状を処置する方法に関する。幾つかの実施形態では、女性の胃不全麻痺は、女性の糖尿病性胃不全麻痺である。

**【0013】**

本明細書で使用されるように、用語「女性の胃不全麻痺」は、ヒトの女性が経験した胃不全麻痺に関する症状を指す。

**【0014】**

本明細書で使用されるように、「メトクロプラミド」は、メトクロプラミドの塩を含む、溶液製剤中のメトクロプラミドを指す。本明細書でメトクロプラミドの質量を計る際に、別段の定めがない限り、メトクロプラミドのすべての重量は、299.80の分子量を有する、遊離塩基の質量を指す。メトクロプラミドを製造する1つの方法は、米国第3,177,252号に記載され、これは、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

**【0015】**

「メトクロプラミド」（またはその薬学的に許容可能な塩）の有効な量は、ヒトの女性のコホート内での胃不全麻痺の1つ以上の徴候からの統計的に有意な緩和を提供するのに有

10

20

30

40

50

効な、メトクロプラミドの量である。「有効な量」は、プラセボの投与と比較して決定される。幾つかの実施形態では、効力は、Gastroparesis Cardinal Symptom Index - Daily Diary (GCSI-DD) に関連して判断され、幾つかの実施形態では、効力は、変更されたGCSI-DD (mGCSI-DD) に関連して判断され、これは本明細書でより詳しく記載される。さらなる症状の測定機器は、効力を測定するために使用され得る、Gastroparesis Symptom Assessment (GSA) である。参照される研究で特に測定されていないが、GSAは、mGCSI-DDから派生し、mGCSI-DDに対して類似した統計的な結果を有している。実施例1を参照。

#### 【0016】

本明細書で提供されるように、女性の糖尿病性胃不全麻痺などの、女性の胃不全麻痺に関する症状の処置のための有効な量のメトクロプラミドは、男性の胃不全麻痺に関する症状を処置するのに効果的ではない。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドは、1日当たりおよそ20mgから60mgのメトクロプラミド塩基の一日量で投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1乃至6の鼻腔内の分割量（例えば、噴霧剤）として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、4の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約5mgから15mgのメトクロプラミド塩基の4の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たり約10mgのメトクロプラミド塩基の4の鼻腔内の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、鼻腔内の分割量は略等しい。幾つかの実施形態では、各々の鼻腔内の分割量は、約25μl乃至150μlの容量を有している。特定の実施形態では、各々の鼻腔内の分割量は、約50μlの容量を有している。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、1分割量当たりの約14mgのメトクロプラミド塩基の4の分割量として投与される。幾つかの実施形態では、各分割量は、25μl乃至150μlの容量を有している。特定の実施形態では、各分割量は、70μlの容量を有している。

10

20

30

40

#### 【0017】

幾つかの実施形態では、本発明は、保存、特に長期間の保存で安定する、女性の胃不全麻痺の処置のための鼻のメトクロプラミドに向けられている。鼻のメトクロプラミド溶液は、幾つかの実施形態では、透明及び/又は無色である。本明細書の幾つかの実施形態は、女性の糖尿病性胃不全麻痺に関する症状などの、女性の胃不全麻痺に関する症状の処置に対する薬剤の調製のための鼻のメトクロプラミド溶液の使用を提供する。

#### 【0018】

本明細書に記載される幾つかの実施形態では、少なくとも約5のpHを有する、メトクロプラミド（またはその薬学的に許容可能な塩）、クエン酸緩衝液および塩化ベンザルコニウムを含む、女性の胃不全麻痺に関する症状の処置における鼻のメトクロプラミド製剤およびその使用が提供される。幾つかの実施形態では、鼻のメトクロプラミド製剤は、（2010年7月1日にUS2010/0163032として公開の）、2009年12月22日に出願の同時係属出願中の米国特許出願第12/645,108号に記載される製剤であり、これは、その全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0019】

本明細書に記載される幾つかの実施形態は、例えば、（2010年7月1日にUS2010/0163032として公開の）、2009年12月22日に出願の同時係属出願中の米国特許出願第12/645,108号に記載されるような、メトクロプラミドの医薬組成物を含む製品を提供し、これは、その全体が本明細書に組み込まれる。幾つかの実施形態では、経鼻投与のための手段は、組成物を含有しているリザーバー、リザーバー中の組成物と流体連通しているポンプ、およびポンプと流体連通しているノズルを含み、ここでポンプの活性化によって、リザーバーから所定量の前記組成物を引き出し、前記所定量の前記組成物は、前記ノズルから出される。幾つかの実施形態では、組成物の所定量は、1回の活性化（「噴霧剤」または「分割量」）につき、約10μL乃至約200μL、約1

50

0 μL乃至約150 μL、約50 μL乃至約150 μL、約50 μL、約55 μL、約60 μL、約75 μL、約70 μL、約75 μL、約80 μL、約85 μL、約90 μL、約95 μL、約100 μL、約110 μL、約120 μL、約125 μL、約150 μL、約175 μL、または約200 μLである。メトクロプラミドに対する光の有害作用と対処するために、製品は、容器、特に不透明な包装容器、すなわち、光に対して少なくとも部分的にまたは完全に不浸透性の容器を好都合に含む。幾つかの実施形態では、適切な不透明な容器は、褐色または琥珀色、特に褐色または琥珀色のグラスである。他の実施形態では、不透明な容器は、薬学の技術分野で一般に使用されるような、不透明なポリマー容器である。

## 【0020】

10

本明細書で使用されるように、不定冠詞「a」および「an」は、他に明示されない限り、「少なくとも1つ(at least one)」を意味する。同様に、定冠詞「the」は、他に明示されない限り、文脈が制限なく許可または要求する場合、「少なくとも(at least the)」を意味する。

## 【0021】

20

本明細書で使用されるように、「経鼻投与デバイス」は、患者の鼻へとメトクロプラミドを含む組成物の用量を投与することができるデバイスである。幾つかの実施形態では、経鼻投与デバイスは、メトクロプラミド溶液を含有するように適合されたリザーバー、およびリザーバーから所定量のメトクロプラミド溶液を引き出すのに適合されたポンプを含み、微粒化ノズルを介して患者の少なくとも1つの鼻孔へと所定量のメトクロプラミド溶液を分配する、アトマイザーである。適切な経鼻投与デバイスは、市販で入手可能である。

## 【0022】

本明細書で使用されるように、用語「噴霧剤」は、経鼻投与デバイスの1回の活性化後に経鼻投与デバイスのノズルから出た、微粒化した量の液体を示す。一般に、それぞれの噴霧剤は、患者の単一の鼻孔へ投与される。そのため、本明細書に使用されるような、「噴霧剤」は、「分割量」の種類であり、後者は、患者などの被験体の鼻孔へと噴霧、注入、または導入された液体の量を指す総称である。

## 【0023】

30

本明細書で使用されるように、「メトクロプラミド」は、メトクロプラミド(-アミノ-5-クロロ-N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド)、または塩酸塩などの、その薬学的に許容可能な塩を意味する。特定の質量のメトクロプラミドに言及する場合、言及される質量は、別段の定めがない限り、メトクロプラミドの遊離塩基の質量である。

## 【0024】

本明細書で使用されるように「経口」は、錠剤、粉末剤、軟gelカプセル剤、硬gelカプセル剤、経口で溶解する錠剤、または薄膜、液体などの、口から得られる剤形を意味する。

## 【0025】

40

他に定義または記載されない限り、本明細書に使用される他の用語は、それらの当該技術分野で認識された意味を有している。

## 【0026】

<メトクロプラミドの鼻の組成物の製剤(薬の生成のための使用)>

メトクロプラミドの鼻の組成物は、本明細書に記載される徴候の1つに関する患者に対する投与のための薬剤としての投与のために製造され得る。幾つかの実施形態では、鼻のメトクロプラミド製剤は、(2010年7月1日にUS2010/0163032として公開の)、2009年12月22日に出願の同時係属出願中の米国特許出願第12/645,108号に記載される製剤であり、これは、その全体が本明細書に組み込まれる。簡単に言うと、メトクロプラミド、緩衝液、塩化ベンザルコニウム、および随意に他の成分(塩化ナトリウムまたは他のモル浸透圧を調節する薬剤、ソルビトールまたは他の甘味料、芳香剤など)は、標的の溶液の最終用量未満のある量まで作られ得る。その後、成分は、

50

すべてが溶解されるまで混合され得る。その後、必要であれば、HCl、NaOHなどの、適切な酸または塩基、または緩衝液の相補性の酸または塩基の付加によって、pHは調節され得る。一旦所望pHが得られると、その後、溶液は、水で満たされ得る。その後、結果として生じる溶液は、出荷および流通のために適切な容器に包まれ得る。幾つかの実施形態では、適切な容器は、以下により詳しく記載されるように、鼻のポンプを含む。他の実施形態では、適切な容器は、ガラスアンプルであり得る、琥珀色ガラスのバイアルなどの、バイアル、不活性のゴム隔壁とクリンプキャップのトップが付けられたガラスびん、または他の適切な薬学的なバイアルであり得る。

#### 【0027】

##### <鼻の製剤の製造>

本明細書に記載される幾つかの実施形態は、製品としての、安定した、透明の及び／又は無色のメトクロプラミドの溶液の組み合わせ、およびメトクロプラミド溶液の鼻腔内の投与のための手段を提供する。幾つかの実施形態では、製品は、本明細書に記載されるメトクロプラミド溶液の1つ、およびメトクロプラミド溶液が含有されているリザーバー、リザーバーと流体連通しているポンプ、およびポンプと流体連通しているノズルを含む、鼻腔内の送達デバイスを含む。使用の際に、ポンプを作動し、リザーバーからメトクロプラミド溶液を引き出し、エアロゾル化した噴霧剤としてノズルから溶液を放出する。適切な経鼻投与デバイスは、市販で入手可能である。本発明による、安定した、略透明の及び／又は略無色のメトクロプラミド溶液と組み合わせられ得る経鼻投与デバイスのサプライヤーの中で、Aptar (Valois of America, Congers, New York, and Pfeiffer of America, Princeton, N.J.) が挙げられ得る。幾つかの実施形態では、鼻腔内の送達デバイスは、アンビエント光への曝露からデバイスの内容物を保護するために、部分的にまたは完全に不透明である。経鼻で投与されたメトクロプラミドでの処置の方法

10

20

30

40

50

#### 【0028】

本明細書に記載される鼻のメトクロプラミド製剤は、女性の胃不全麻痺に関する症状の処置のための方法に利用され得る。

#### 【0029】

本明細書で提供される幾つかの実施形態では、女性の胃不全麻痺に関する症状の緩和は、薬学的に有効な量の鼻腔内のメトクロプラミド溶液の鼻腔内の滴下によって処置される。幾つかの実施形態では、鼻のメトクロプラミドは、胃不全麻痺と診断された女性のヒトに投与される。幾つかの実施形態では、鼻のメトクロプラミドの有効量は、約1週乃至約12週、約1週乃至8週、約5週乃至約12週、約5週乃至約8週、または約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12週以上の間、女性の患者に投与される。

#### 【0030】

幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの有効な一日量は、約20mg／日乃至約100mg／日であり、これは、1乃至8、1乃至6、1乃至4、または1乃至3の分割量(例えば「噴霧剤」)で投与され得る。幾つかの実施形態では、メトクロプラミドの一日量は、約40mg／日乃至約80mg／日である。患者が、腎臓を損傷している、またはメトクロプラミドの代謝またはクリアランスを変更すると知られている薬物を同時投与される、幾つかの実施形態では、投与量は、25乃至75%、例えば、20mgの一日量まで減少され得、これは、例えば、それぞれ5mgの4の分割量、またはそれぞれ10mgの2の分割量で投与され得る。幾つかの実施形態では、女性に投与される一日量は、女性の胃不全麻痺に有効であるが、男性の胃不全麻痺ではそうではない。幾つかの実施形態では、鼻のメトクロプラミドの一日量は、約30mg／日乃至約80mg／日であり、2、3、4、5、6、7または8の分割量で投与される。幾つかの実施形態では、一日量は、20、22、24、25、26、28、30、32、34、35、36、38、40、42、44、45、46、48、50、52、54、55、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、または80mg／日であり、1、2、3、

4、5または6の分割量で投与される。幾つかの実施形態では、分割量は、量が略等しい。幾つかの実施形態では、分割量（例えば「噴霧剤」）の量は、 $25\text{ }\mu\text{L}$ 乃至 $150\text{ }\mu\text{L}$ 、例えば、 $25\text{ }\mu\text{L}$ 乃至 $100\text{ }\mu\text{L}$ 、 $30\text{ }\mu\text{L}$ 乃至 $80\text{ }\mu\text{L}$ 、 $40\text{ }\mu\text{L}$ 乃至 $75\text{ }\mu\text{L}$ である。幾つかの実施形態では、分割量の量は、 $25$ 乃至 $60\text{ }\mu\text{L}$ 、 $30$ 乃至 $70\text{ }\mu\text{L}$ 、 $40$ 乃至 $60\text{ }\mu\text{L}$ 、 $50$ 乃至 $90\text{ }\mu\text{L}$ 、または $60$ 乃至 $80\text{ }\mu\text{L}$ である。幾つかの実施形態では、分割量の量は、 $20\text{ }\mu\text{L}$ 、 $22\text{ }\mu\text{L}$ 、 $24\text{ }\mu\text{L}$ 、 $25\text{ }\mu\text{L}$ 、 $26\text{ }\mu\text{L}$ 、 $28\text{ }\mu\text{L}$ 、 $30\text{ }\mu\text{L}$ 、 $32\text{ }\mu\text{L}$ 、 $34\text{ }\mu\text{L}$ 、 $35\text{ }\mu\text{L}$ 、 $36\text{ }\mu\text{L}$ 、 $38\text{ }\mu\text{L}$ 、 $40\text{ }\mu\text{L}$ 、 $42\text{ }\mu\text{L}$ 、 $44\text{ }\mu\text{L}$ 、 $45\text{ }\mu\text{L}$ 、 $46\text{ }\mu\text{L}$ 、 $48\text{ }\mu\text{L}$ 、 $50\text{ }\mu\text{L}$ 、 $55\text{ }\mu\text{L}$ 、 $54\text{ }\mu\text{L}$ 、 $55\text{ }\mu\text{L}$ 、 $56\text{ }\mu\text{L}$ 、 $58\text{ }\mu\text{L}$ 、 $60\text{ }\mu\text{L}$ 、 $62\text{ }\mu\text{L}$ 、 $64\text{ }\mu\text{L}$ 、 $65\text{ }\mu\text{L}$ 、 $66\text{ }\mu\text{L}$ 、 $68\text{ }\mu\text{L}$ 、 $70\text{ }\mu\text{L}$ 、 $72\text{ }\mu\text{L}$ 、 $74\text{ }\mu\text{L}$ 、 $75\text{ }\mu\text{L}$ 、 $76\text{ }\mu\text{L}$ 、 $78\text{ }\mu\text{L}$ 、 $80\text{ }\mu\text{L}$ 、 $82\text{ }\mu\text{L}$ 、 $84\text{ }\mu\text{L}$ 、 $85\text{ }\mu\text{L}$ 、 $86\text{ }\mu\text{L}$ 、 $88\text{ }\mu\text{L}$ 、 $90\text{ }\mu\text{L}$ 、 $92\text{ }\mu\text{L}$ 、 $94\text{ }\mu\text{L}$ 、 $95\text{ }\mu\text{L}$ 、 $96\text{ }\mu\text{L}$ 、 $98\text{ }\mu\text{L}$ または $100\text{ }\mu\text{L}$ である。幾つかの実施形態では、合計の有効な一日量は、一日にわたって、4の分割量( $4 \times 50\text{ }\mu\text{L}$ または $4 \times 70\text{ }\mu\text{L}$ )で投与された、 $40\text{ mg}$ /日のメトクロプラミド塩基または $56\text{ mg}$ /日のメトクロプラミド塩基である。幾つかの実施形態では、合計の有効な一日量は、一日にわたって、8の分割量(各鼻孔中で1回、4回)で投与された、 $80\text{ mg}$ /日のメトクロプラミド塩基である。  
10

#### 【0031】

幾つかの実施形態では、方法は、(1型および2型を含む)糖尿病に関係する又は引き起こされて生じる女性の胃不全麻痺、ウイルス感染後の症候群、神経性食欲不振を含む、様々な病因の女性の胃不全麻痺に関する症状の処置、胃または迷走神経の外科手術、腸または胃食道の収縮、胃食道逆流性疾患、平滑筋障害(例えば、アミロイドーシスと強皮症)、(腹性片頭痛およびパーキンソン病を含む)神経系疾患、及び/又は(甲状腺機能低下を含む)代謝障害)を抑える傾向がある、抗コリン薬および睡眠薬などの、投薬を含む。

#### 【0032】

幾つかの実施形態では、胃不全麻痺は、1型および2型の糖尿病を含む、糖尿病の発症であり、処置は、約1乃至約8週、約2週乃至約8週、または1、2、3、4、5、6、7、8週またはそれ以上の間、鼻噴霧の剤形で、本明細書に記載されるようなメトクロプラミドの鼻の組成物を鼻腔内で投与する工程を含む。

#### 【0033】

投与は、食事の30分前に施され、1日3回の食事、および就寝前が相当される。幾つかの実施形態では、用量は、朝食および夕食の前に投与される。幾つかの実施形態では、各用量は、単一の鼻腔内の分割量(例えば、噴霧剤)として投与され；幾つかの実施形態では、各用量は、2の分割量(例えば、1つの鼻孔当たり1回の噴霧剤)として投与される。

#### 【0034】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される女性の胃不全麻痺に関する症状の処置のために投与される医薬組成物は、メトクロプラミド(例えば、メトクロプラミドH C 1として)、クエン酸(例えば、一水和物として)、クエン酸ナトリウム(例えば、二水和物として)、塩化ベンザルコニウム(例えば、50%の溶液、N.F.として)、ソルビトール(例えば、70%の溶液U S Pなどの溶液として)、エデト酸二ナトリウム、塩化ナトリウムおよび精製水から成る。幾つかの実施形態では、女性の胃不全麻痺の処置のために投与される医薬組成物は、メトクロプラミド(例えば、メトクロプラミドH C 1として)、クエン酸(例えば、一水和物として)、クエン酸ナトリウム(例えば、二水和物として)、塩化ベンザルコニウム(例えば、50%の溶液、N.F.として)、エデト酸二ナトリウム、塩化ナトリウムおよび精製水から成る。幾つかの実施形態では、女性の胃不全麻痺の処置のために投与される医薬組成物は、メトクロプラミド(例えば、メトクロプラミドH C 1として)、クエン酸(例えば、一水和物として)、クエン酸ナトリウム(例えば、二水和物として)、塩化ベンザルコニウム(例えば、50%の溶液、N.F.として)、塩化ナトリウムおよび精製水から成る。

10

20

30

40

50

**【 0 0 3 5 】**

本明細書に記載される鼻のメトクロプラミド組成物は、1日4回、1回の鼻孔で1回の噴霧剤（約1、2、3、4、5、6、7または8週に1回の噴霧剤 Q I D）、または1日4回、両方の鼻孔で1つの鼻孔当たり1回の噴霧剤（約1、2、3、4、5、6、7または8週に2回の噴霧剤 Q I D）として、女性の患者に投与され得る。

**【 0 0 3 6 】**

幾つかの実施形態では、鼻のメトクロプラミドは、他の胃不全麻痺薬剤なしで投与される。幾つかの実施形態では、必要であれば、追加の薬剤が投与され得る。幾つかの実施形態では、本明細書で提供される処置の方法はまた、本明細書に記載されるメトクロプラミドの鼻の製剤とともに、1つ以上の追加の治療剤を共同投与する工程を含むことができる。追加の治療剤は、メトクロプラミドと同時に、または異なる時間間隔で投与される。幾つかの実施形態では、1つ以上の他の薬物が、メトクロプラミドの鼻の製剤に組み込まれ得る。追加の治療剤は、鎮痛剤、インスリン、および糖尿病の処置に有用な他の薬物、ステロイド、特に、鼻の刺激を予防するステロイド、および抗うつ薬を含み得る。

10

**【 0 0 3 7 】**

胃不全麻痺および胃内容排出の重症度を評価するために、様々な技術が使用され得、これらは、当業者に周知である。そのような技術は、患者報告結果（P R O）の症状測定の機器によって胃不全麻痺の症状に関して患者に質問することを含む。オクタン酸呼吸試験、無線カプセル内視鏡技術、放射性シンチグラフィ（radioscintigraphy）、超音波検査、およびバリウムなどのX線を利用する放射線不透過性のマーカーなどの技術が利用され得る。

20

**【 0 0 3 8 】**

幾つかの実施形態では、臨床医は、基礎疾患または他の臨床的な考察のためにより低い投与量のメトクロプラミドを処方する。例えば、腎機能障害の場合には、臨床医は、腎機能障害のない患者のために処方された用量よりも、メトクロプラミドのよりゆっくりした代謝またはクリアランスのための、腎機能障害の程度または他の論理的根拠に適切である用量、例えば、25%乃至75%より低い、幾つかの実施形態では、50%より低い、用量を処方する。幾つかのそのような実施形態では、一日量は、2回の鼻腔内投与として、例えば、1回は朝食前に、もう1回は夕食前に20mg投与される。幾つかの実施形態では、各用量は、単一の鼻腔内の分割量（例えば、噴霧剤）として投与される。幾つかの実施形態では、各用量は、2の鼻腔内の分割量（例えば2回の噴霧剤、それぞれの鼻孔で1回）として投与される。

30

**【 0 0 3 9 】**

胃不全麻痺の処置および制御のための前述の投与量は、食事前及び／又は就寝前に投与され得る。幾つかの実施形態では、各用量は、1の鼻腔内の分割量（例えば、1つの鼻孔で1回の噴霧剤）として投与され；幾つかの実施形態では、用量は、2以上の鼻腔内の分割量（例えば、2回の噴霧剤、それぞれの鼻孔で1回）に分けられ得る。

40

**【 0 0 4 0 】**

<他の製剤の製造>

本発明の幾つかの実施形態は、経口、頬側、舌下、肺、局所、経皮、直腸または静脈内の投与による、メトクロプラミドの投与を含む。

40

**【 0 0 4 1 】**

メトクロプラミドは経口で投与され得る。適切な経口投与財形は、飲み込まれる錠剤、カプセル剤、粉末剤および液体を含む。適切な経口投薬形態はまた、経口での崩壊錠剤、口で液体を放出する軟ゲルカプセル剤を含む。メトクロプラミドは経口の液体として利用可能であり、Abbreviated New Drug Application ANDA 074703に記載されるように、Metoclopramide Hydrochlorideの名称で、Wockhardtなどの、多くの商用ソースから得られ得る。メトクロプラミドはまた、New Drug Application NDA 022246および米国特許第6,413,549号に記載されるように、Salix Pharmac

50

e u t i c a l s , I n c . から、M e t o z o l v (登録商標) O D T のような経口での崩壊錠剤として市販で利用可能であり、これは、その全体中が引用によって本明細書に組み込まれる。メトクロプラミドはまた、N e w D r u g A p p l i c a t i o n N D A 0 1 7 8 5 4 に記載されるように、A N I P h a r m a c e u t i c a l s , I n c . からのR e g l a n (登録商標) のような経口の(飲み込まれる)錠剤として市販で入手可能である。

#### 【0042】

メトクロプラミドは、頬側または舌下で投与され得る。適切な頬側の形態は、頬側表面に適用され、口腔粘膜に吸収される、錠剤、貼付剤およびフィルムを含む。頬側の錠剤は、とりわけ、米国特許第7,651,698号；第7,122,198号；第6,916,485号；第5,888,534号；および第5,624,677号に記載される。頬側の貼付剤は、とりわけ、米国特許第6,197,331号に記載される。舌下の形態は、米国特許第6,974,590号；第6,572,891号；第6,200,604号；第5,888,534号；および第5,624,677号に記載されるような、錠剤およびフィルムを含む。これら各々は、それら全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

#### 【0043】

メトクロプラミドは肺の吸入によって投与され得る。メトクロプラミドは、乾燥粉末として、測定された用量吸入器からの測定された用量、または噴霧器からの噴霧の形態として投与され得る。

#### 【0044】

メトクロプラミドはまた、局所または経皮の手段によって投与され得る。経皮投与のために、メトクロプラミドは、当該技術分野で一般に既知の、軟膏剤、軟膏剤、ゲル剤、またはリーム剤へと製剤され得る。

#### 【0045】

メトクロプラミドはまた、静脈内投与によって投与され得る。静脈内のメトクロプラミドは、アメリカ食品医薬品局によって認可され、商標、R E G L A N (登録商標) の下、B a x t e r H e a l t h c a r e C o r p . から入手可能である。

静脈用注射液は新薬申請N D A 0 1 7 8 6 2 に記載されている。

#### 【実施例】

#### 【0046】

実施例1：胃不全麻痺を有する糖尿病の被験体においてメトクロプラミドの鼻の噴霧溶液の有効性および安全性を評価するための他施設の、無作為化された、二重盲検の、プラセボ対照の、並行群の、用量範囲の臨床の研究

この研究の目的は、糖尿病性胃不全麻痺の症状を低減する際のプラセボと比較した、トクロプラミドの鼻の噴霧溶液の2回の用量、10mgおよび14mgの、安全性および有効性を評価すること、および単回投与後および安定状態で、糖尿病性胃不全麻痺を有する被験体においてメトクロプラミドの鼻の噴霧溶液の2回の投与の血漿濃度を評価することであった。胃不全麻痺の処置および制御のための前述の投与量を、食事前及び/又は就寝前に投与した。休薬期間(Washout Period)(Day-7 to Day-1)後の参加基準を満たした被験体を、置換ブロックを利用する予め決められた無作為化スケジュールを使用して、略等しい数(およそ1:1:1)で、メトクロプラミドの鼻の噴霧溶液、10mg、14mg、またはプラセボへと、I V R S を用いて無作為化した。無作為化は中心に実行した。

#### 【0047】

メトクロプラミドの鼻の噴霧溶液、200mg/mLの塩基(モノ塩酸塩一水和物として)は、E v o k e P h a r m a のために製造された浅黄色の水溶液に対して透明な無色である。メトクロプラミドの鼻の噴霧溶液を、測定された鼻の噴霧ポンプが取り付けられた、10mLの琥珀色ガラスのバイアルで包んだ。測定された用量のバイアルは、各々の作動によって、50μLまたは70のμLの噴霧剤(それぞれ、10mgまたは14mgのメトクロプラミド塩基)を送達した。1つの10mLのバイアルは、10mgまたは1

10

20

30

40

50

4 mg の 120 回の投与を送達するのに十分なメトクロプラミドの鼻の噴霧剤を含有した。

#### 【 0048 】

ビヒク対照を、メトクロプラミドの鼻の噴霧溶液のためのプラセボとして使用した。プラセボ噴霧剤を、測定された鼻の噴霧ポンプがより取り付けられた、10 mL の琥珀色ガラスのバイアルで包んだ。測定された用量のバイアルは、各々の作動によって 50 µL の噴霧剤を運んだ。1つの 10 mL のバイアルは、120 回の投与を送達するために十分なプラセボを含有した。50 µL または 70 µL のいずれかの噴霧剤の送達は、被験体または研究のスタッフには判別不能である。

#### 【 0049 】

7 日間の休薬期間を無作為化の前であった。この間に、および研究の間に、被験体に、糖尿病性胃不全麻痺に関する症状を改善するか又は悪化させると知られているすべての薬の使用を中止するよう要求した。GCSI-DD の 9 つの胃不全麻痺の症状、および腹痛および腹部不快感の重症度、吐き気の時間、嘔吐の発症の時間、および毎日の日記中の胃不全麻痺の症状の全体的な重症度などの、さらなる症状の重症度を記録するために、被験体は、対話型の音声応答システム (IVRS) の使用に向けられた。IVRS を、自己報告された評価のために治療期間に使用した。被験体は、毎晩、IVRS によってこれらの日記評価を完了した。

10

#### 【 0050 】

休薬期間後に、すべての参加基準を満たし、9 つの症状 GCSI - DD に対して 7 日間の休薬期間の間に 2 乃至 4 の平均の毎日のスコアを有した被験体を、1 日 4 回、食事の 30 分前に、および就寝時に、メトクロプラミドの鼻の噴霧剤 10 mg または 14 mg またはプラセボのいずれか、どちらかの鼻孔において 1 回の噴霧剤を受けるために、Day 0 に 3 つの処置群の 1 つに無作為化した。7 日間の休薬期間の間に < 2.0 または > 4.0 の平均の GCSI - DD の合計スコアを有する被験体を、研究から除外した。

20

#### 【 0051 】

無作為化の訪問 (Day 0) で、Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders Symptoms (PAGI-SYM) Questionnaire および障害質問表を、被験体と研究者に対して行い、被験体は、試験薬を服用する前に全体的な胃不全麻痺症状の重症度 (OGS) を評価した。被験体は、Day 0 に単回用量で、臨床現場で試験薬を服用し始めた。被験体は、訪問 4、5、6 および 7 (Day 7、14、21 および 28) に安全性と有効性の評価のために診療室に戻った。

30

#### 【 0052 】

臨床研究の現場への各々のスケジュールを組まれた研究訪問で、IVRS の毎日の日記のコンプライアンスを検討した。さらに、訪問 5 (Day 14) に、PAGI-SYM Questionnaire を、被験体および研究者に対して行い、被験体は、OGS 重症度を評価した。被験体は、臨床現場で終末用量の試験薬を受け、それらの未使用の / 残りの試験薬のバイアルを戻した。被験体は、PAGI-SYM、および障害質問表を完了した。研究者および被験体は、OGS および全面処理効果 (OTE) を評価した。

40

#### 【 0053 】

試験薬を、1 日 4 回、食事の 30 分前および就寝時に、鼻腔内に（鼻孔の右または左のいずれかにおける 1 回の噴霧剤）投与した。被験体に、鼻の噴霧剤の正確な使用を指示し、合計 1 日 4 回の噴霧剤を超過しないことを思い出させ、および被験体は、Day 0 および Day 28 に診療室で初回用量および終末用量の試験薬を受けた。

#### 【 0054 】

メトクロプラミド濃度の決定のための薬物動態 (PK) の血液サンプルを、訪問 3、Day 0 (投与前および投与の 30 分後 [一回量]) に、および最後の訪問 (Day 28) の投与の 30 分後 (安定状態) に、すべての被験体から得た。

#### 【 0055 】

50

この研究のための主要有効性エンドポイントは、2つの動的治療の群の各々とプラセボ群との間の治療期間の7日間のベースライン（Day 7 to Day 1）から最後の7日間（28日間の処置を完了する被験体に対するDay 21からDay 28）までの平均の変更したGastroparesis Cardinal Symptom Index - Daily Diary (mGCSI-DD) の合計スコアの変化である。胃不全麻痺の症状の重症度の被験体が報告した評価である、mGCSI-DDは、休薬期間（ベースライン）および毎日の症状を記録する研究の投薬段階の間に使用される機器である。毎日の日記スコアを、毎晩同時に、Interactive Voice Response System (IVRS) を使用して記録した。

## 【0056】

10

mGCSI-DDが、胃不全麻痺の症状を捕らえるために特別に開発され、糖尿病性胃不全麻痺を有する被験体で試験された機器であるため、この研究のためにこれを選択した。研究に含むために選択された平均のGCSI-DDスコアの範囲は、胃不全麻痺の症状の重症度に基づいた。<2.0の平均のGCSI-DDスコアを有する被験体は、非常に軽症であると考えられ、一方で、>4.0の平均のGCSI-DDスコアを有する被験体は、非経口のメトクロラミドによってより適切に処置される、重度から非常に重度の症状を有すると考えられる。

## 【0057】

20

研究は、23日間のスクリーニング期間、7日間の休薬期間（Day 7 to Day 1）、その後の4週間の研究薬物の処置から構成された。各被験体の参加の合計期間は、およそ8週間であった。287の被験体を、研究に登録し、以下の群に無作為化した：プラセボ（n = 95）、10mgの鼻腔内（n = 96）および14mgの鼻腔内（n = 96）。登録された被験体のうち、合計259が、研究を完了した（～90%）。用量制限毒性や遅発性ジスキネジーの報告はなかった。主題を完了しなかった研究の被験体のうち、4はプラセボ群から、3は10mgのIN群から、および8は14mgのIN群からの被験体であった。

## 【0058】

30

## &lt;症状の毎日の日記&gt;

被験体に、胃不全麻痺の症状について毎日、幾つか質問をした。毎日の日記は毎晩完了した。各症状に関して、過去24時間で症状がどれくらい重度であったかを最良に記載する数（0 - 5）を選択するように、被験体に指示した。各々の質問に答えるように被験体に指示した。以下の症状スコアを使用した：0 = なし；1 = 非常に軽度；2 = 軽度；3 = 中程度；4 = 重度；5 = 非常に重度。IVRSは、以下の症状について各被験体に質問した：1. 吐き気（嘔吐する又は吐くような、胃に対する不調感）；2. むかつき（吐き気を催すようであるが、吐き出さない）3. 嘔吐；4. 胃膨満；5. 通常量の食事を食べることができないこと；6. 食事後の過度の満腹感；7. 食欲不振；8. 腹部膨満；9. 目に見えてより大きな胃または腹部10. 上腹部痛（臍の上）；11. 上腹部不快感（臍の上）。試験の被験者に以下の質問をした：「今日（過去24時間）の胃不全麻痺の症状の全体的な重症度はどうだったか？」、「過去24時間で、嘔吐の発症は何回あったか？」および「過去24時間で、吐き気を催した時間はどれだけだったか？」

40

## 【0059】

50

## &lt;上部胃腸障害の症状の質問表の患者評価&gt;

## (PAGI-SYM)

この質問表は、胃腸障害に関する症状の重症度について被験体に尋ねた。各症状に関して、過去2週間で症状がどれくらい重度であったかを最良に記載する数を選択するように、被験体に指示した。被験体がこの症状を被らなかつた場合、0を選択した。症状が軽度であった場合、1を選択するように被験体に指示した。症状が中程度であった場合、3を選択するように被験体に指示した。症状が重度であった場合、4を選択するように被験体に指示した。症状が非常に重度であった場合、5を選択するように被験体に指示した。各質問にできるだけ正確に答える且つあらゆる質問に答えるように被験体に指示した。被

験体が評価される症状は以下である： 1 . 吐き気（嘔吐する又は吐くような、胃に対する不調感）； 2 . むかつき（吐き気を催すようであるが、吐き出さない） 3 . 嘔吐； 4 . 胃膨満； 5 . 通常量の食事を食べきることができないこと； 6 . 食事後の過度の満腹感； 7 . 食欲不振； 8 . 腹部膨満； 9 . 目に見えてより大きな胃または腹部 10 . 上腹部痛（臍の上）； 11 . 上腹部不快感（臍の上）； 12 . 下腹部痛（臍の下）；下腹不快感（臍の下）； 14 . 一日にわたる胸やけ（胸または咽喉で高まる灼熱痛）； 15 . 横になったときの胸やけ（胸または咽喉で高まる灼熱痛）； 16 . 一日にわたる胸内部の不快感； 17 . 夜の（夜間睡眠中の）胸内部の不快感； 18 . 一日にわたる逆流または逆流（咽喉へと入ってくる胃からの流体または液体）； 19 . 横になったときの逆流または逆流（咽喉へと入ってくる胃からの流体または液体）； 20 . 口内の苦い、酸の、または酸っぱい味覚。

10

## 【 0 0 6 0 】

主要有効性エンドポイント - I T T : 平均の m G C S I - D D におけるベースラインから 4 週目までの変化。以下の表は、プラセボ、10 mg の IN および 14 mg の IN の被験体の群 (Treatment Arms) に対する、すべての被験体（すなわち、性別の区別なし）のための m G C S I - D D スコアを要約する。対の p 値から分かるように、どちらの Treatment Arm も、プラセボ以上に m G C S I - D D スコアの統計的に著しい改善を受けなかった。

## 【 0 0 6 1 】

## 【 表 1 】

20

時間点	プラセボ	10 mg IN	14 mg IN
ベースライン	2.8	2.9	2.9
4週目	1.8	1.6	1.7
ベースラインから4週目までの平均の変化	-1.0	-1.2	-1.2
対の p 値対プラセボ	N/A	0.1504	0.3005
対の p 値対 10 mg	N/A	N/A	0.6830

30

## 【 0 0 6 2 】

主要有効性エンドポイント - I T T - 性別による：女性（男性）に対する平均の m G C S I - D D のベースラインから 4 週目までの変化。被験体が（統計分析の計画で予め明示されるように）性別によって分類されるとき、女性と男性との間の m G C S I - D D スコアに明確な違いがあった。以下の表での p 値で分かるように、10 mg の IN および 14 mg の IN の両方の群 (Treatment Arms) における女性は、C S I - D D スコア対プラセボにおいて統計的に有意な改善を受け、一方で、両方の Treatment Arms における男性は受けなかった。

40

## 【 0 0 6 3 】

【表2】

時間点	プラセボ	10 mg IN	14 mg IN
ベースライン	2.7 (2.9)	2.9 (2.8)	2.9 (2.5)
4週目	1.9 (1.4)	1.6 (1.6)	1.7 (1.7)
ベースラインから4週目までの平均の変化	-0.8 (-1.4)	-1.2 (-1.2)	-1.3 (-0.9)
対のp値対プラセボ	N/A	<b>0.0247</b> (0.4497)	<b>0.0215</b> (0.2174)
対のp値対 10 mg	N/A	N/A	0.69864 (0.5805)

4週目での性別ごとの主要評価項目および副次的評価項目。以下の表は、研究の主要評価項目 (mGCSI-DDスコア) および副次的評価項目に対する結果を要約する (A = 活性を支持 (Favors Active)、P = プラセボを支持 (Favors Placebo))。表で分かるように、両方のTreatment Arms (10 mg および 14 mg) の女性において、mGCSI-DDスコアおよび様々な副次的評価項目の結果は、活性を支持する (鼻腔内のメトクロプラミド)。対照的に、両方のTreatment Arms の男性において、mGCSI-DDスコアは、あらゆる副次的評価項目が嘔吐以外を支持したように、プラセボを支持した。

【0064】

【表3】

	女性		男性	
	10 mg	14 mg	10 mg	14 mg
主要評価項目				
mGCSI-DD	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
副次的評価項目				
吐き気	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
レッチング	A	A	P	P
嘔吐	A	A	A	A
胃膨満	A	A	P	P
早期満腹	A	A	P	P ( $p<0.05$ )
満腹感	A ( $p<0.05$ )	A	P	P
食欲不振	A	A	P	P ( $p<0.05$ )
腹部膨満	A	A	P	P
より大きな胃	A	A ( $p<0.05$ )	P	P ( $p<0.05$ )
上腹部痛	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
上腹部不快感	A	A	P	P

## 【0065】

4週目での性別ごとの探索的評価項目。様々な探索的評価項目の後にも研究を行った。以下の表は、研究の主要評価項目（mGCSI-DDスコア）および探索的評価項目に対する結果（A = 活性を支持、P = プラセボを支持）を要約する。表で分かるように、両方のTreatment Arms (10mgおよび14mg) の女性において、GCSI-DDスコアによる活性を支持する（鼻腔内のメトクロプラミド）。同様に、女性に関して、探索的評価項目の大多数は活性を支持した。対照的に、両方のTreatment Arms の男性では、GCSI-DDスコアは、ほとんどの探索的評価項目がそうであったように、プラセボを支持した。

## 【0066】

10

20

30

【表4】

探索的評価項目	女性		男性	
	10 mg	14 mg	10 mg	14 mg
GCSI-DD	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
日 w/o 嘔吐またはレッチング 及び 救急薬の使用なし	A	A	A	A
吐き気の反応者分析	A	A ( $p<0.05$ )	P	P
胃不全麻痺の症状の全体的な重症度 - 被験体	A ( $p<0.05$ )	A	A	A
PAGI-SYM 質問表	A	A	P	P
シーハンの障害スケール(Sheehan Disability Scales)	A	A	A	A
全体的な胃不全麻痺重症度の研究者評価	A	A	P	P
全体的な胃不全麻痺重症度の被験体評価	A	A	P	P
全体的な処置効果の研究者評価	P	A	A	P
全体的な処置効果の被験体評価	A	A	A	P
日 w/o 嘔吐	A	A	P	P
日 w/o 吐き気	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
日 w/o 嘔吐または吐き気	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
日 w/o 上腹部痛または上腹部不快感	A	P	P	P ( $p<0.05$ )
作用闘による吐き気反応	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P

## 【0067】

被験体の人口統計 - I T T : 以下の表は、用量群が、Baseline Mean GCSI-DD および mGCSI-DD を含む、複数の特性にわたって類似することを示す。

## 【0068】

M E T O - I N - 0 0 2 : 人口統計およびベースライン特性 (ITT の個体群 )

## 【0069】

【表5】

	プラセボ (N = 95)	メトクロラミド 10 mg IN (N = 96)	メトクロラミド 14 mg IN (N = 96)
年齢(年)			
平均(SD)	52.4 (10.03)	51.6 (12.08)	50.4 (12.40)
性別			
男性	27 (28.4%)	31 (32.3%)	26 (27.1%)
女性	68 (71.6%)	65 (67.7%)	70 (72.9%)
民族性			
ヒスパニックまたはラテンアメリカでない	19 (20.0%)	7 (7.3%)	13 (13.5%)
ヒスパニックまたはラテンアメリカ	76 (80.0%)	89 (92.7%)	83 (86.5%)
人種			
アジア人	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
ブラックまたはアフリカンアメリカン	23 (24.2%)	28 (29.2%)	31 (32.3%)
白人	67 (70.5%)	62 (64.6%)	65 (67.7%)
その他	3 (3.2%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
確認された複数の人種	2 (2.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
平均(SD)	34.6 (7.96)	33.5 (8.01)	32.9 (7.89)
GCSI-DD			
平均(SD)	2.7 (0.49)	2.7 (0.49)	2.7 (0.47)
mGCSI-DD			
平均(SD)	2.8 (0.57)	2.9 (0.60)	2.8 (0.62)
真性糖尿病のタイプ			
タイプ1	15 (15.8%)	17 (17.7%)	19 (19.8%)
タイプ2	80 (84.2%)	79 (82.3%)	77 (80.2%)

## 【0070】

被験体の人口統計 - 性別 (M / F) によるITT：以下の表は、ベースラインでの人口統計または症状スコアの性別に基づいた差がなかったことを示す。

## 【0071】

METO-IN-002：性別による重要な人口統計およびベースライン特性 (ITT の個体群)

## 【0072】

10

20

30

40

【表6】

パラメーター	プラセボ		メトクロプラミド 10 mg IN		メトクロプラミド 14 mg IN	
	男性 (N=27)	女性 (N=68)	男性 (N=31)	女性 (N=65)	男性 (N=26)	女性 (N=70)
年齢(年)						
平均	51.2	52.9	51.3	51.8	55.0	48.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )						
平均	34.7	34.6	32.3	34.0	31.4	33.5
GCSI-DD						
平均	2.8	2.7	2.7	2.7	2.6	2.8
mGCSI-DD						
平均	2.9	2.7	2.8	2.9	2.5	2.9
真性糖尿病のタイプ						
タイプ1	6 (22%)	9 (13%)	4 (13%)	13 (20%)	4 (15%)	15 (21%)
タイプ2	21 (78%)	59 (87%)	27 (87%)	52 (80%)	22 (85%)	55 (79%)

## 【0073】

トップラインデータの相互作用試験の統計分析は、処置、性別、および主要評価項目 - ベースラインから4週目までのmGCSI-DD変化の間の相互作用が、女性と比較して、男性の間で著しく異なることを実証した( $p = 0.0381$ )。以下の表で分かるように、処置効果は、男性と女性では反対のようである。

## 【0074】

10

20

30

【表7-1】

時間点	プラセボ (N=95)	メトクロラミド 10 mg IN (N=96)	メトクロラミド 14 mg IN (N=96)
<b>すべての被験体</b>			
ベースライン <sup>[1]</sup>			
N	95	96	96
平均 (SD)	2.8 (0.57)	2.9 (0.60)	2.8 (0.62)
4週目			
N	95	96	96
平均 (SD)	1.8 (1.00)	1.6 (1.06)	1.7 (0.90)
ベースラインから4週目までの変化			
N	95	96	96
平均 (SD)	-1.0 (0.89)	-1.2 (1.18)	-1.2 (0.94)
最小二乗平均の差 (95% CI)		-0.20 (-0.47, 0.07)	-0.14 (-0.42, 0.13)
対のp値対プラセボ <sup>[2]</sup>		0.1504	0.3005
最小二乗平均の差 (95% CI)			0.06 (-0.22, 0.33)
対のp値対メトクロラミド 10 mg <sup>[2]</sup>			0.6830
性別の相互作用による処置に対するP値 <sup>[3]</sup>	<b>0.0381</b>		
<b>女性</b>			
ベースライン <sup>[1]</sup>			
N	68	65	70
平均 (SD)	2.7 (0.54)	2.9 (0.62)	2.9 (0.62)
4週目			
N	68	65	70
平均 (SD)	1.9 (1.02)	1.6 (1.08)	1.7 (0.94)
ベースラインから4週目までの変化			
N	68	65	70
平均 (SD)	-0.8 (0.79)	-1.2 (1.18)	-1.3 (0.98)
最小二乗平均の差 (95% CI)		-0.38 (-0.71, -0.05)	-0.38 (-0.71, -0.06)
対のp値対プラセボ <sup>[2]</sup>		0.0247	<b>0.0215</b>
最小二乗平均の差 (95% CI)			-0.00 (-0.33, 0.32)
対のp値対メトクロラミド 10 mg <sup>[2]</sup>			0.9864
<b>男性</b>			
ベースライン <sup>[1]</sup>			
N	27	31	26
Mean (SD)	2.9 (0.63)	2.8 (0.54)	2.5 (0.56)
Week 4			
N	27	31	26
平均 (SD)	1.4 (0.84)	1.6 (1.05)	1.7 (0.79)
ベースラインから4週目までの変化			
N	27	31	26
平均 (SD)	-1.4 (0.98)	-1.2 (1.21)	-0.9 (0.78)

【0075】

【表7-2】

時間点	プラセボ (N=95)	メトクロプラミド 10 mg IN (N=96)	メトクロプラミド 14 mg IN (N=96)
最小二乗平均の差 (95% CI)		0.18 (-0.30, 0.66)	0.32 (-0.19, 0.83)
対のP値対プラセボ <sup>[2]</sup>		0.4497	0.2174
最小二乗平均の差 (95% CI)		0.14 (-0.35, 0.63)	0.5805
対のP値対メトクロプラミド 10 mg <sup>[2]</sup>			

<sup>[1]</sup> ベースラインは、休薬期間に平均のmGCSI-DDの合計スコアとして定義される。

<sup>[2]</sup> 対の比較のためのP値は、処置群に対する効果および共変量としてのベースライン値を有するANCOVAモデルから得られる。

<sup>[3]</sup> 処置の相互作用試験による性別に対するP値は、処置群、性別、性別の相互作用による処置に対する効果、および共変量としてのベースライン値を有するANCOVAモデルから得られる。

【0076】

重要なmGCSI-DDの症状の結果：吐き気、腹部膨満、早期満腹および腹痛

【0077】

【表8】

評価項目	女性		男性	
	10 mg	14 mg	10 mg	14 mg
mGCSI-DD	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
吐き気	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
腹部膨満	A	A	P	P
早期満腹	A	A	P	P
上腹部痛	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
GCSI-DD	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
満腹感	A ( $p<0.05$ )	A	P	P
より大きな胃	A	A ( $p<0.05$ )	P	P ( $p<0.05$ )
PAGI-SYM 質問表	A	A	P	P
吐き気/嘔吐	A	A ( $p<0.05$ )	P	P
腹部膨満	A	A	P	P ( $p<0.05$ )
上腹部痛 /上腹部不快感	A	A	P	P
早期満腹	A	A	P	P ( $p<0.05$ )
日 w/o 吐き気	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
吐き気の反応者分析	A	A ( $p<0.05$ )	P	P
作用闘による吐き気反応	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
日 w/o 嘔吐または吐き気	A ( $p<0.05$ )	A ( $p<0.05$ )	P	P
日 w/o 上腹部痛または上腹部不快感	A	P	P	P ( $p<0.05$ )

薬物動態：試験薬の薬物動態（PK）を、すべての被験体において評価した。図1は、訪問3および訪問7での両方のTreatment Arms（10mgおよび14mg、鼻腔内）のためのPKデータ（ng/mLでのメトクロラミドの血漿濃度）を要約する。個人データを円で表わし、各群の相加平均および幾何平均を線によって表わす。（個々の場合において、上部の線は相加平均を表わし、下部の線は幾何平均を表わす。）図2では、PKデータを、性別によって分析する。図1のように、円は個人データを表わし、一方で、線は平均（上部の線=相加平均；下部の線=幾何平均）を表わす。図2で分かるように、同じ日に同様の投与量で比較したときに、男性および女性に対するPKデータは類似した。統計分析は、女性と男性との間の平均値の明白な差はどれも統計的に有意ではないことを明らかにした。

## 【0078】

相2の要約：上述の表で分かるように、女性の被験体に関して、データが集められた11の症状の11が、プラセボ（ $p = 0.001$ ）と比較して、統計的な分離または改善した傾向を有していた。対照的に、男性の被験体では、好みの傾向を示したのは11の症

10

20

30

40

50

状のうち 1 つだけであった (  $p = 0.0118$  ) 。試験された日 ( 訪問 3 、訪問 7 ) のいずれかに、いずれかの Treatment Arms ( 10 mg 、 14 mg ) において、女性と男性との間で PK 値の統計的な差が見られなかったため、これらの差を、女性と男性との間の薬物動態の差に基づいたので合理化することはできない。 2 つの性別群の間の PK データの類似性は、有効性の違いが相対的な投薬の違いとして説明されそうもないことを示唆する。したがって、これらの結果から、男性における投与量の増加が、その群における有効性を増強するかは明白ではない。 2 つの群間の有効性の違いについて説明するであろう女性と男性との間の明白な人口統計学的な違いはなかった。これらの結果から、鼻腔内のメトクロプラミドが、男性の胃不全麻痺ではなく女性の胃不全麻痺を処置するのに有效であると推論することが合理的である。少なくとも、試験される用量 - 10 mg および 14 mg - の鼻腔内のメトクロプラミドが、男性の糖尿病性胃不全麻痺に関する症状の処置にではなく、女性の糖尿病性胃不全麻痺に関する症状の処置に有效であるという結論を下すことが合理的である。

10

20

#### 【 0079 】

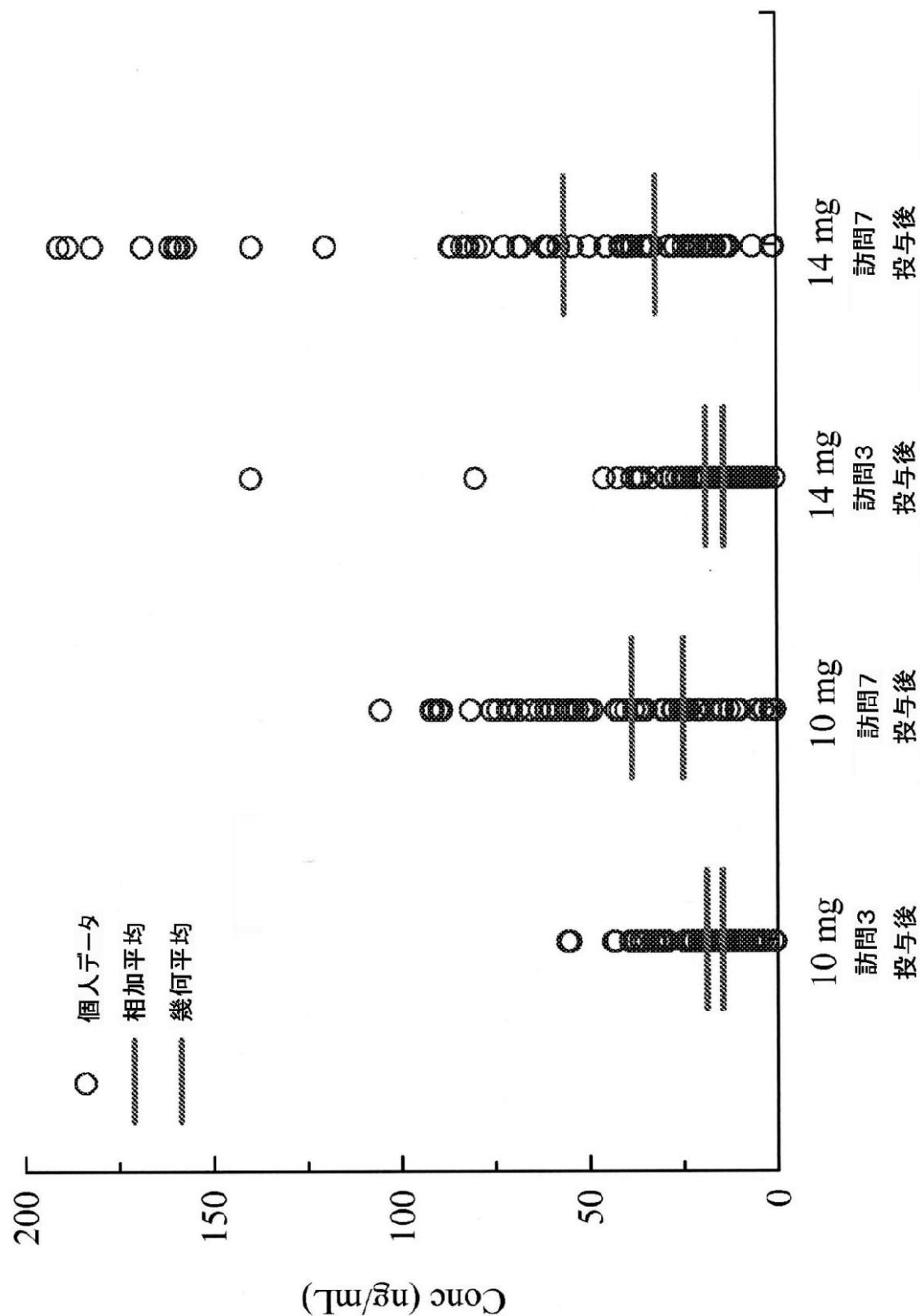
図 3 および 4 は、ベースラインでの平均の m G C S I - D D の合計スコア、およびそれぞれ、女性と男性の被験体におけるベースラインから 4 週目までの変化をグラフで描写している。これらのグラフで分かるように、女性の被験体は、 10 mg および 14 mg の両方の投与量 ( それぞれ、 40 mg および 56 mg の一日量に対応する ) でベースラインから m G C S I - D D の統計的に有意な改善を受けたが、男性の被験体は、有意な改善を受けなかった。

#### 【 0080 】

本発明の好ましい実施形態が、本明細書に示され記載されているが、このような実施形態が、ほんの一例として提供されることは当業者に明白となるであろう。ここで、本発明から逸脱することなく、多数の変更、変化、及び置換がなされることが、当業者によって理解される。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替案が、本発明を実行する際に利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義するものであり、これらの特許請求の範囲及びそれらの同等物の範囲内の方法及び構造が、それによって包含されることが意図される。

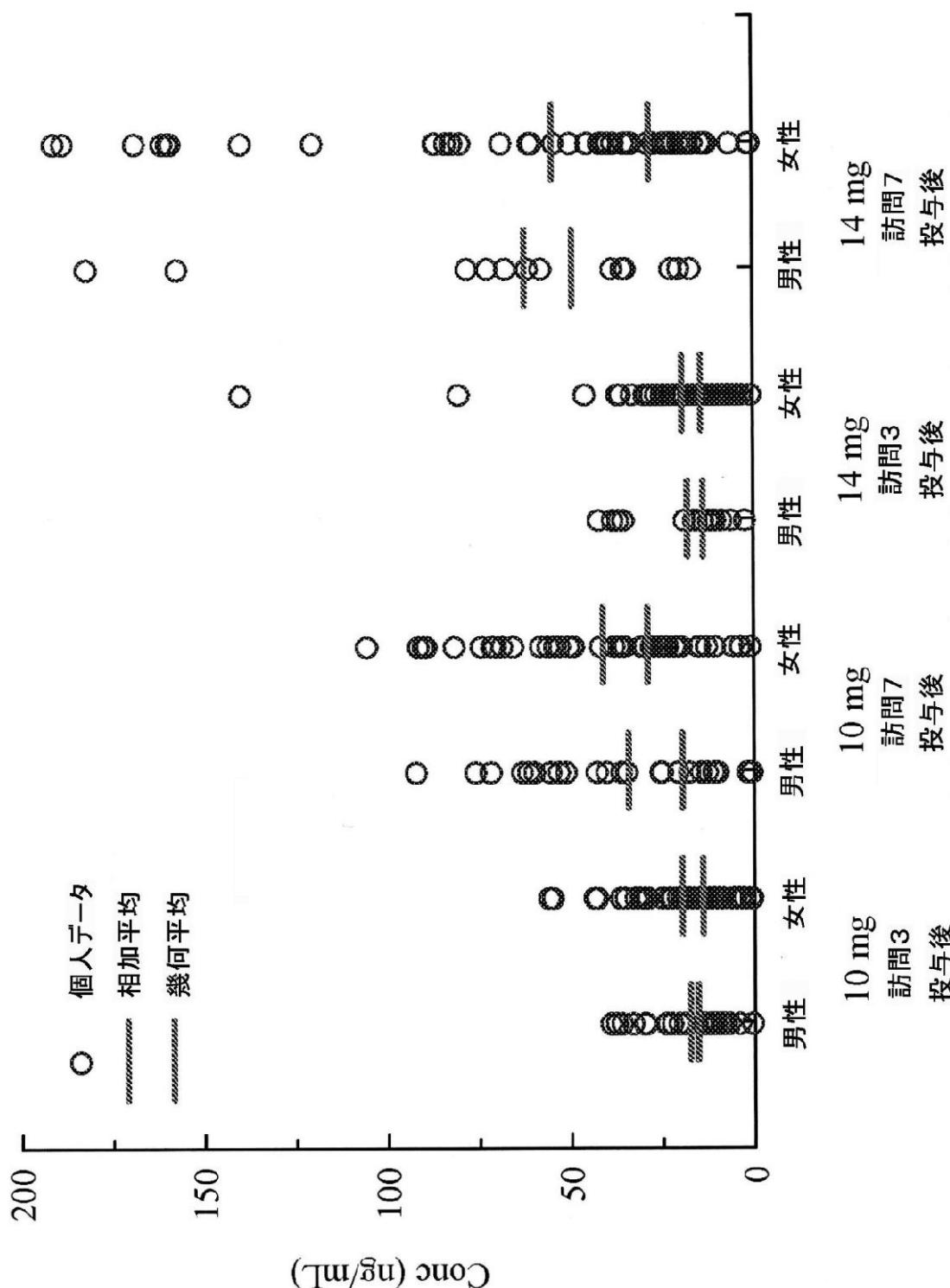
【図1】

薬物動態学的データの結果;最初の投与量(訪問3)および最後の投与量(訪問7)



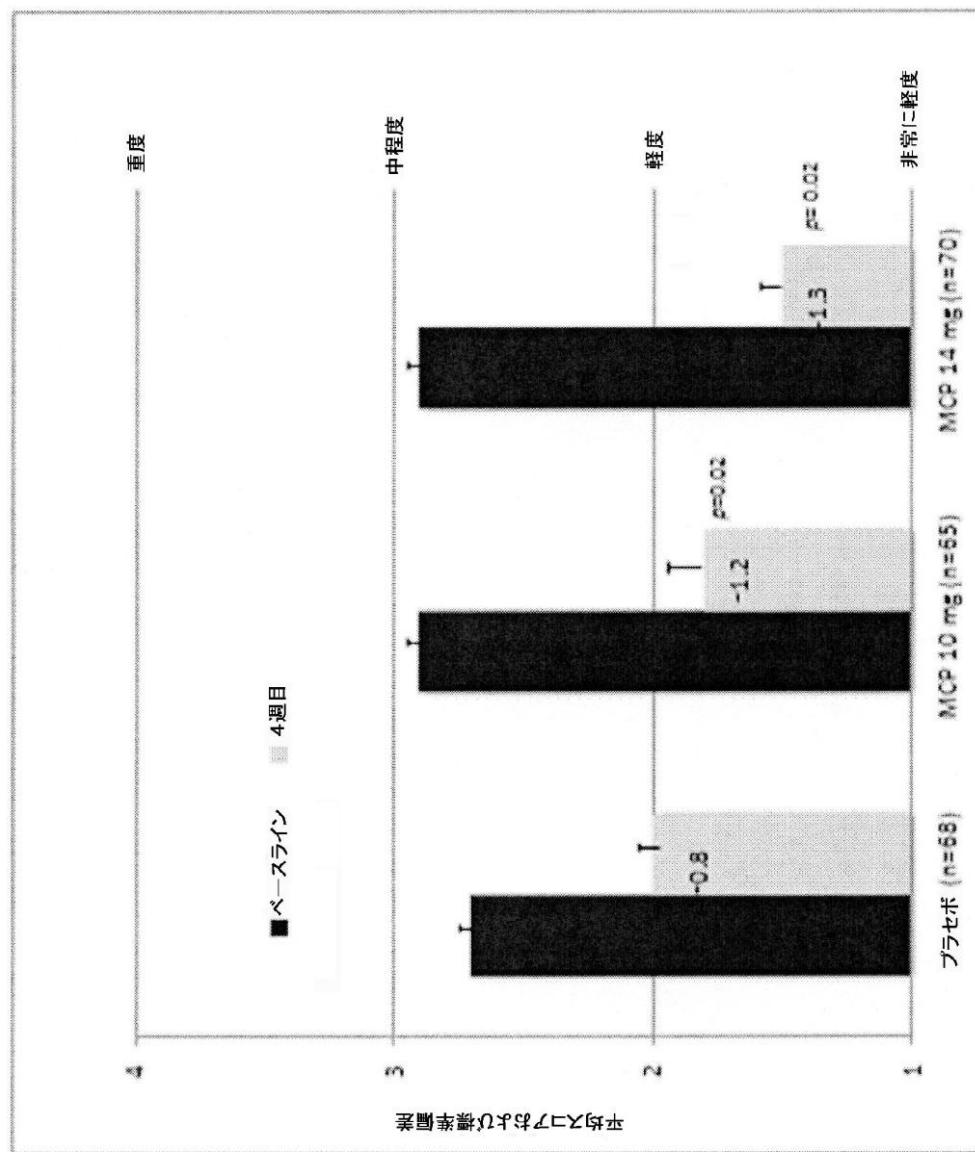
【図2】

## 性別ごとの相2の薬物動態学的結果



## 【図3】

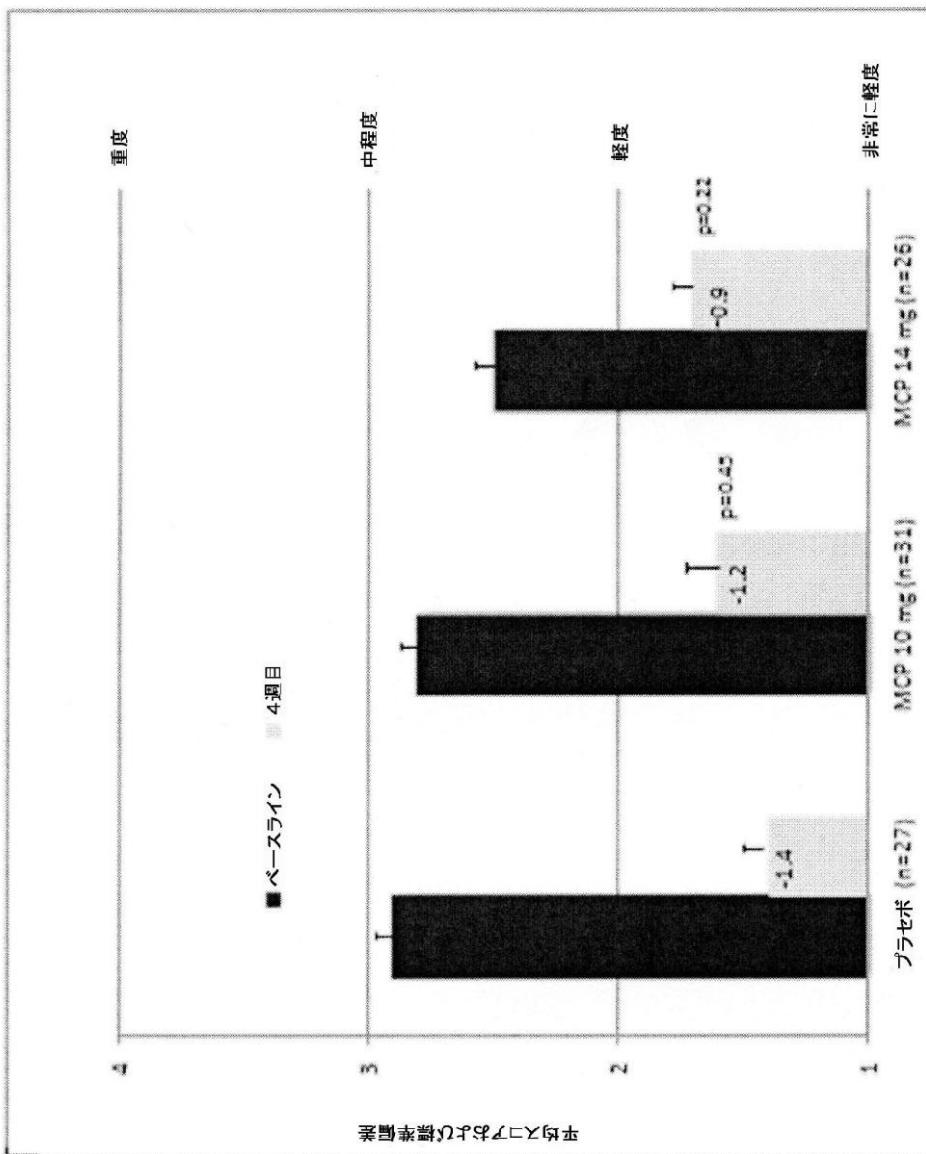
ベースラインでの平均のmGCSI-DDの合計スコアおよびベースラインから4週目までの変化－女性の被験体



MCP=メトクロラミドの鼻の噴霧剤; 4週目に言及された差=ベースラインから4週目までの変化

【図4】

ベースラインでの平均のmGCSI-DDの合計スコアおよびベースラインから4週目までの変化 - 男性の被験体



MCP=メトクロラミドの鼻の噴霧剤; 4週目に言及された差=ベースラインから4週目までの変化

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/52096															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 37/18; A61K 31/165 (2012.01) USPC - 514/619-620 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> USPC: 514/619-620																	
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> USPC: 514/619-620 514/414, 622 (see search terms below)																	
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> Dialog Classic, Google Scholar, Free Patents Online <small>Search Terms:</small> gastroparesis, female subject, metoclopramide therapy upper abdominal discomfort, stomach fullness, loss of appetite, retching, vomiting, early satiety, bloating, nausea, oral and intranasal administration																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category*</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2005/0137265 A1 (Haley et al.) 23 June 2005 (23.06.2005) para [0002], [0004], [0007], [0009], [0017], [0020]</td> <td>1-2, 18, 20-21, 23, 25-26, 29, 30/(18,20-21,23,25-26, 29)</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>3-4, 19, 22, 24, 27-28, 30/(19,22,24,27-28), 31</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2002/0065321 A1 (Lehman et al.) 30 May 2002 (30.05.2002) para [J0001], [D003], [0031]; claim</td> <td>3-4, 19, 30/(18-21,23,25-26,29), 31</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Woo et al. Motility and Functional Disorders of the Stomach: Diagnosis and Management of Functional Dyspepsia and Gastroparesis. Practical Gasterenterology, 2006, GI MOTILITY, A SERIES FROM THE AMS, SERIES #4, pp 23-48; pg 38 col 1 ln 18-in 19, pg 40 table 4</td> <td>22, 24, 27-28, 30/(22,24,27-28), 31/(22,24,27-28)</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2005/0137265 A1 (Haley et al.) 23 June 2005 (23.06.2005) para [0002], [0004], [0007], [0009], [0017], [0020]	1-2, 18, 20-21, 23, 25-26, 29, 30/(18,20-21,23,25-26, 29)	Y		3-4, 19, 22, 24, 27-28, 30/(19,22,24,27-28), 31	Y	US 2002/0065321 A1 (Lehman et al.) 30 May 2002 (30.05.2002) para [J0001], [D003], [0031]; claim	3-4, 19, 30/(18-21,23,25-26,29), 31	Y	Woo et al. Motility and Functional Disorders of the Stomach: Diagnosis and Management of Functional Dyspepsia and Gastroparesis. Practical Gasterenterology, 2006, GI MOTILITY, A SERIES FROM THE AMS, SERIES #4, pp 23-48; pg 38 col 1 ln 18-in 19, pg 40 table 4	22, 24, 27-28, 30/(22,24,27-28), 31/(22,24,27-28)
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2005/0137265 A1 (Haley et al.) 23 June 2005 (23.06.2005) para [0002], [0004], [0007], [0009], [0017], [0020]	1-2, 18, 20-21, 23, 25-26, 29, 30/(18,20-21,23,25-26, 29)															
Y		3-4, 19, 22, 24, 27-28, 30/(19,22,24,27-28), 31															
Y	US 2002/0065321 A1 (Lehman et al.) 30 May 2002 (30.05.2002) para [J0001], [D003], [0031]; claim	3-4, 19, 30/(18-21,23,25-26,29), 31															
Y	Woo et al. Motility and Functional Disorders of the Stomach: Diagnosis and Management of Functional Dyspepsia and Gastroparesis. Practical Gasterenterology, 2006, GI MOTILITY, A SERIES FROM THE AMS, SERIES #4, pp 23-48; pg 38 col 1 ln 18-in 19, pg 40 table 4	22, 24, 27-28, 30/(22,24,27-28), 31/(22,24,27-28)															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																	
<small>* Special categories of cited documents:</small> "A" document defining the general state of the art which is not considered be of particular relevance "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																	
<small>"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</small> <small>"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</small> <small>"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</small> <small>"&amp;" document member of the same patent family</small>																	
Date of the actual completion of the international search 06 October 2012 (06.10.2012)	Date of mailing of the international search report <b>23 OCT 2012</b>																
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>																

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 12/52096
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
<p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p>   <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p>   <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 5-17 and 32-46 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p>   <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,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,H,U,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(72)発明者 カールソン , マリリン , アール .

アメリカ合衆国 92024 カリフォルニア州 エンシニータス カミニート・グラシエラ 1  
229

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 GA07 GA23 KA01 MA01 MA04 MA72 MA75 MA76  
MA77 MA79 MA80 MA83 MA86 NA14 ZA66 ZA69 ZA71 ZC35