

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-511353
(P2024-511353A)

(43)公表日 令和6年3月13日(2024.3.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	47/59 (2017.01)	A 6 1 K	47/59	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10		
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496		
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全77頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-556936(P2023-556936)	(71)出願人	522099205		
(86)(22)出願日	令和4年3月17日(2022.3.17)		メドインセルル エス. エー.		
(85)翻訳文提出日	令和5年11月7日(2023.11.7)		フランス国 3 4 3 8 0 ジャコウ 3 ル		
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/057009		エ デ フレール リュミエール		
(87)国際公開番号	WO2022/195018	(74)代理人	100097456		
(87)国際公開日	令和4年9月22日(2022.9.22)		弁理士 石川 徹		
(31)優先権主張番号	PCT/IB2021/052248	(72)発明者	アヴィア メレンレンダー ワグナー		
(32)優先日	令和3年3月17日(2021.3.17)		イスラエル ピンヤミナ 3 0 5 6 0 0 9		
(33)優先権主張国・地域又は機関	国際事務局(IB)		ハセオラ 1 8 ビー		
(31)優先権主張番号	63/162,272	(72)発明者	アンナ エルガート ヴァリスキー		
(32)優先日	令和3年3月17日(2021.3.17)		イスラエル クファル - サバ 4 4 2 0 7		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	0 2 ハ - バニム 2		
(31)優先権主張番号	63/208,860		エラン ハラリー		
	最終頁に続く		イスラエル ネタニヤ 4 2 5 0 4 サビ		
			ール インダストリアル エリア ハトラ		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 リスペリドン及び生分解性ポリマーを含む長時間作用型注射用製剤

(57)【要約】

本発明は、精神医学的疾患及び障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、28日に1回以下の頻度で、リスペリドン、トリブロック及びジブロックコポリマーを含む注射用製剤を投与することを含み、ここで、該リスペリドンの濃度が250～400mg/mLであり、かつ注射容量が1mL以下である、方法に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

i. 該毎日の経口リスペリドン療法の最終投与(すなわち、最後の用量)を経口投与すること(その後、それ以上の経口リスペリドン療法を投与しない);並びに

ii. 翌日、該対象に、

(a) リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b) 式:

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)

を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c) 式:

メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19である;長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与し、

それにより、該対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替えること

を含む、前記方法。

【請求項 2】

補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、対象を長時間作用型注射用抗精神病薬から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

i. 該長時間作用型注射用抗精神病薬の最終用量を投与すること;及び

ii. 次回投与時に、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;

を含み、

ここで、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

a. リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

b. 式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

c. 式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19であり;かつ

ここで、該方法が該対象に補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、前記方法。

【請求項 3】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が月に1回投与される、請求項1又は2記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 4】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、約0.1 mL～約0.5 mLの容量中、約50 mg～約125 mgのリスペリドンを含む、請求項3記載の方法。

【請求項 5】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が2カ月に1回投与される、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 6】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、約0.2 mL～約1.0 mLの容量中、約100 mg～約250 mgのリスペリドンを含む、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

前記長時間作用型注射用抗精神病薬が長時間作用型注射用筋肉内製品である、請求項2～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

前記長時間作用型注射用抗精神病薬が長時間作用型注射用皮下製品である、請求項2～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

前記長時間作用型注射用抗精神病薬が、リスペリドン、9-OH-リスペリドン、又はアリピプラゾールを含む、請求項2～8のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、対象を月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤から隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

i. 該月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最終用量を皮下投与すること;及び

ii. 1カ月後に、該隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;

を含み、

ここで、該月に1回及び隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の各々が、

(a) リスペリドン換算で約250～400 mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b) 式: ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c) 式: メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法が該対象に補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、前記方法。

【請求項 11】

補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、対象を隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤から月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

i. 該隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最終用量を皮下投与すること;及び

ii. 2カ月後に、該月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;

10

20

30

40

50

:を含み、

ここで、該月に1回及び隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

(a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

10

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法が該対象に補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、前記方法。

【請求項12】

補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、月に1回又は隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を投与される対象におけるリスペリドン用量を、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤から後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

20

i.該初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最終投与を皮下投与すること;及び

ii.次回投与時に、該後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;

:を含み、

ここで、該初回用量及び該後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

(a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:

30

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)

を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:

メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー;を含む異なる用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤であり、かつ

40

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法が該患者に任意の補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、

前記方法。

【請求項13】

前記初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が前記後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤よりも高用量のリスペリドンを含む、請求項12記載の方法。

【請求項14】

50

前記初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が前記後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤よりも低用量のリスペリドンを含む、請求項12記載の方法。

【請求項15】

前記後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が前記初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の投与から1カ月後に投与される、請求項12～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項16】

前記後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が前記初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の投与から2カ月後に投与される、請求項12～14のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項17】

前記皮下投与が前記対象の上腕又は該対象の腹部へのものである、請求項1～16のいずれか一項記載の方法。

【請求項18】

前記上腕への皮下投与が前記対象の上腕の背部へのものである、請求項17記載の方法。

【請求項19】

前記皮下投与が前記対象の腹部へのものである、請求項17記載の方法。

【請求項20】

長時間作用型注射用リスペリドン療法を受けている対象(ここで、該対象は、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を飲み忘れたことがある)にリスペリドンを投与する方法であって、月に1回又は隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を皮下投与することを含み;

20

ここで、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

(a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

30

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法が該患者に任意の補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、

前記方法。

【請求項21】

前記月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が約50mg～約125mgのリスペリドンを含み、かつ前記隔月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が約100mg～約250mgのリスペリドンを含む、請求項10～20のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項22】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針が装着されたシリンジから投与され、好ましくは、該シリンジがプレフィルドシリンジである、請求項1～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項23】

前記対象が、統合失調症、双極性障害、及び自閉症に伴う興奮性(IAA)から選択される精神医学的疾患に罹患している、請求項1～22のいずれか一項記載の方法。

【請求項24】

50

前記対象が統合失調症に罹患している、請求項23記載の方法。

【請求項25】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤の皮下投与が安定化後のPANSS総スコアの減少をもたらす、請求項24記載の方法。

【請求項26】

前記対象が18～65歳の成人又は13～17歳の青少年である、請求項1～25のいずれか一項記載の方法。

【請求項27】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤の皮下投与が同等の投与期間にわたって投与される経口リスペリドンのもの(2mg/日～5mg/日)と同等であるTAMの平均曝露(AUC_{0-tau})をもたらす、請求項1～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項28】

長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与するためのプレフィルドシリンジ(PFS)であって、

該長時間作用型注射用リスペリドン製剤(ここで、該製剤は、

(a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である);並びに

21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針を含む、前記プレフィルドシリンジ。

【請求項29】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、2℃～8℃で、少なくとも12カ月間、又は少なくとも少なくとも24カ月間、又は少なくとも36カ月間安定である、請求項28記載のプレフィルドシリンジ。

【請求項30】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、20～25℃で、少なくとも30日間、少なくとも60日間、又は少なくとも90日間安定である、請求項28又は29記載のプレフィルドシリンジ。

【請求項31】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が25℃及び60%相対湿度(RH)で、少なくとも3カ月間又は少なくとも6カ月間安定である、請求項28～30のいずれか一項記載のプレフィルドシリンジ。

【請求項32】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、-20℃で第一の期間保存し、かつ25℃及び60%相対湿度で第二の期間保存することにより、解凍し、任意に-20℃及び解凍を2回繰り返したときに安定であり、ここで、該第一の期間が少なくとも2日であり、第二の期間が少なくとも2日である、請求項28～31のいずれか一項記載のプレフィルドシリンジ。

【請求項33】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、-20℃で第一の期間保存し、かつその後、5℃で第二の期間保存したときに安定であり、ここで、該第一の期間が少なくとも2週

間であり、第二の期間が最大2週間である、請求項28～32のいずれか一項記載のプレフィルドシリンジ。

【請求項34】

請求項28～33のいずれか一項記載のプレフィルドシリンジ;
21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針;並びに任意に
使用説明書
を含むキット。

【請求項35】

前記プレフィルドシリンジを物理的に保護するための手段をさらに含む、請求項34記載のキット。

【請求項36】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が最大36カ月間光安定である、請求項34又は35記載のキット。

【請求項37】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が該製剤の総重量パーセンテージの10%(w/w%)のトリブロックコポリマー及び15%(w/w%)のジブロックコポリマーを含む、請求項1～27のいずれか一項記載の方法、請求項28～33のいずれか一項記載のプレフィルドシリンジ又は請求項34～36のいずれか一項記載のキット。

【請求項38】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤がDMSOをさらに含む、請求項37記載の方法、プレフィルドシリンジ、又はキット。

【請求項39】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が360mg/mLのリスペリドン基剤を含む、請求項37又は38のいずれか記載の方法、プレフィルドシリンジ、又はキット。

【請求項40】

対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に長時間作用型注射用リスペリドン-ポリマー製剤を皮下投与することを含み、ここで、該投与が2カ月に1回のものであり、ここで、投与が同等の投与期間にわたって投与される経口リスペリドンのもの(2mg/日～5mg/日)と同等であるTAMの平均曝露(AUC_{0-tau})をもたらす、前記方法。

【請求項41】

対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に長時間作用型注射用リスペリドン-ポリマー製剤を皮下投与することを含み、ここで、該リスペリドン製剤がリスペリドン及びポリマーを含み、かつ該投与が対象の上腕及び/又は腹部から選択される、前記方法。

【請求項42】

前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤の上腕への皮下投与に続いて、次回投与時に、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤の腹部への皮下投与が行われるか;又は
該長時間作用型注射用リスペリドン製剤の腹部への皮下投与に続いて、次回投与時に、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤の上腕への皮下投与が行われる、
請求項1～27又は37～41のいずれか一項記載の方法。

【請求項43】

対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に、28日に1回以下の頻度で、

(a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)

10

20

30

40

50

を有する生分解性トリブロックコポリマー；

(c)式：

メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の反復単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー；

:を含み、

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である；1mL以下の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与することを含み、

ここで、該製剤が、少なくとも28日間、治療有効量のリスペリドンを提供する、前記方法。

【請求項44】

前記製剤が、月に1回、皮下投与され、かつ該製剤が、少なくとも1カ月間、治療有効量のリスペリドンを提供する、請求項43記載の方法。

【請求項45】

前記製剤が、隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)、皮下投与され、かつ該製剤が、少なくとも2カ月間、治療有効量のリスペリドンを提供する、請求項43記載の方法。

【請求項46】

前記対象が負荷用量のリスペリドンを投与されない、請求項43～45のいずれか一項記載の方法。

【請求項47】

前記製剤が約50mg～約125mgのリスペリドンを含む、請求項43、44、又は46のいずれか一項記載の方法。

【請求項48】

前記製剤が約100mg～約250mgのリスペリドンを含む、請求項43、45、又は46のいずれか一項記載の方法。

【請求項49】

前記精神医学的疾患又は障害が統合失調症である、請求項40～48のいずれか一項記載の方法。

【請求項50】

前記方法が、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、再発するリスクの低下をもたらす、請求項49記載の方法。

【請求項51】

前記再発するリスクが少なくとも50%又は少なくとも60～80%低下する、請求項50記載の方法。

【請求項52】

前記方法が、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、再発率の低下をもたらす、請求項49～51のいずれか一項記載の方法。

【請求項53】

前記方法が、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、再発までの時間を延長する、請求項49～52のいずれか一項記載の方法。

【請求項54】

前記再発までの時間が、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、少なくとも2倍又は2.5～5倍延長する、請求項53記載の方法。

【請求項55】

前記対象が安定を維持する増大した可能性を有しており、ここで、該増大した可能性がプラセボを受けている対象と比較して80%超である、請求項49～54のいずれか一項記載の方法。

【請求項56】

10

20

30

40

50

前記安定が少なくとも6カ月間維持される、請求項55記載の方法。

【請求項57】

前記対象が、PANSS尺度によって評価したとき、プラセボを受けている対象と比較して、安定後の改善を示す、請求項49～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項58】

前記安定後の改善が少なくとも12カ月間維持される、請求項57記載の方法。

【請求項59】

請求項1～27又は37～58のいずれか一項記載の方法で使用するための、請求項1～27又は37～58のいずれか一項記載の長時間作用型注射用リスペリドン製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる、2021年3月17日に出願された米国仮出願第63/162,272号、2021年6月9日に出願された同第63/208,860号、及び2021年10月21日に出願された同第63/270,174号、並びに2021年3月17日に出願された国際出願PCT/IB2021/052248号の恩典を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、リスペリドンに応答性の精神医学的疾患及び障害をトリブロックコポリマー及びジブロックコポリマーを含む高濃度低容量リスペリドン医薬組成物で治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

統合失調症は、複雑な病因を有する消耗性の精神病性障害である。これは、陽性症状(例えば、妄想、幻覚、及びひどく解体した又は緊張病性の行動)と陰性症状(例えば、感情の平板化、失語症、及び意欲消失)を特徴とする。実行機能及び注意の障害、短期記憶及び長期記憶の困難を含む認知障害が一般的である。

【0004】

リスペリドンは、非定型抗精神病薬のセロトニン作動性(5-HT_{2A}受容体)並びにドーパミン作動性(D₂、D₃、及びD₄受容体)アンタゴニストである。この物質は、アルファ-1-アドレナリン作動性受容体、ヒスタミン作動性H₁受容体、及び比較的程度は低い、アルファ-2-アドレナリン作動性受容体にも結合する。これは、コリン作動性受容体に対する親和性を有さない。リスペリドンは、成人及び13～17歳の青少年における統合失調症の治療として、1994年以来、FDAによって承認されており、Risperdal(登録商標)という名前で上市されている。現在、経口及び注射用バージョンで利用可能であるが、リスペリドンは、認知症、不安症、双極性障害、自閉症スペクトラム障害(ASD)、及び躁病又は精神病エピソードの治療を含む、いくつかの他の適応に承認されている。

【0005】

リスペリドンは、その安全性プロファイル及び中長期的な治療勧告のため、統合失調症の第一選択治療で使用する。抗精神病薬療法の早期中止は、よく見られる現象である。薬物療法を明確には中止しない患者の間でも、長期経口薬レジメンに対するノンアドヒアランスは、統合失調症及び関連障害の療法における最も重大な治療上の問題の1つである。結果として、これらの患者の多くは、抗精神病薬療法の恩恵を十分には受けられず、しばしば精神科救急という状況下での再入院を必要とする頻繁な再発又は増悪に苦しむ(Rainer MKの文献、2008。リスペリドン長時間作用型注射剤:その長期安全性及び有効性のレビュー(Risperidone long-acting injection: a review of its long term safety and efficacy)。Neuropsychiatr Dis Treat 4(5):919-27)。したがって、長時間作用型注射用(LAI)抗精神病剤の使用は、予後を改善し、医療従事者(HCP)による

10

20

30

40

50

受容、並びに統合失調症を有する患者における受容及びコンプライアンスを高める可能性がある。

【0006】

LAI抗精神病薬製品は、FDAによって承認されている。Risperdal Consta(登録商標)は、隔週の筋肉内(IM)投与のための注射用リスペリドン製品である。Risperdal Consta(登録商標)は、2mLの希釈剤を有するシリンジとともに、12.5mg、25mg、37.5mg、及び50mgリスペリドン/バイアルの用量で提供される微粒子製剤である。この製品は、治療開始時の複数回の再構成工程及び経口補給を必要とする。筋肉内注射は、特に、標的集団にとって、通常、痛みを伴い、かつ不安を誘発するものである。

【0007】

毎月の皮下投与のための注射用リスペリドン製品であるPerseris(登録商標)は、投与前にかなりの混合と再懸濁が必要となる、PLGAポリマー入りのシリンジ(液体シリンジ)とリスペリドン入りの第二のシリンジ(粉末シリンジ)の2つのシリンジに入れて提供される。Perseris(登録商標)は、それぞれ、3mg/日及び4mg/日に相当する90mg(0.6mL)及び120mg(0.8mL)という2つの用量強度で提供される。

【0008】

米国特許第9,023,897号及び米国特許公開第US2019/160171号には、種々の活性の送達に有用である生分解性トリブロック及びジブロックコポリマーを含む医薬製剤が記載されている。

【0009】

リスペリドンを用いる精神医学的疾患又は障害の治療における課題としては、例えば、低注射容量で高用量の活性剤を有し、注射可能な粘度を有する長時間作用型製剤を皮下注射することができることが挙げられる。別の課題は、初期バーストがない又は初期バーストが低い活性剤を有する長時間作用型皮下注射用製剤の開発である。

【0010】

患者の予後を改善し、患者のクオリティ・オブ・ライフを改善し、患者及びHCPの受容並びに患者のコンプライアンスを高め、投与時の患者の不安を軽減し、再発を遅延させる可能性を有し、かつ患者及びHCPに、用量強度、投与レジメン、及び投与のしやすさを選択する際の柔軟性を与える、長時間作用型リスペリドン製剤が必要とされている。さらに、統合失調症を有する患者が安定性を維持し、かつ安定化後を改善する可能性を向上させる製剤は、患者及び医療システムにとってかなりの恩恵となるであろう。本明細書に開示される組成物及び方法は、これらの必要性及びその他の必要性を満たす。

【発明の概要】

【0011】

(発明の概要)

本明細書に提供されるのは、対象の精神医学的疾患又は障害を治療する組成物及び方法であって、該対象に、患者の転帰を改善し、かつ以下の特徴:

- ・24時間以内に治療レベルを達成し、それにより、経口もしくは非経口補給、又は負荷もしくは追加投与の必要性を取り除く;
- ・再発までの時間を延長する;
- ・再発率を減少させる;
- ・全陽性及び陰性症候群スケール(PANSS)スコアを長期にわたって減少させる;
- ・患者の安定を維持し、安定化後を改善する可能性を高める;
- ・短い(5/8インチ、16mm)、低ゲージ(21G)の針を備えたプレフィルドシリンジ中のすぐに使用可能な(RTU)流動性製剤;
- ・月に1回(Q1M)又は2カ月に1回(Q2M)まで経口リスペリドンからの直接投与を可能にする;
- ・患者及びHCPが、必要に応じて、用量を調整する(すなわち、用量間で、すなわち、50mgから75mgに又は75mgから100mgになどと切り替える)柔軟性;
- ・患者及びHCPが、必要に応じて、投与レジメンを切り替える(すなわち、Q1MからQ2

10

20

30

40

50

Mに又はQ2MとQ1Mを切り替える)柔軟性;

- ・患者及びHCPが、経口療法の最後の投与の翌日に、患者を経口投与される抗精神病薬、すなわち、リスペリドンから本明細書に開示されるリスペリドン製剤(Q1M又はQ2M)に切り替える柔軟性;

- ・患者及びHCPが、次回投与時に、患者を非経口投与される抗精神病薬から本明細書に開示されるリスペリドン製剤(Q1M又はQ2M)に切り替える柔軟性;

- ・最適なコンプライアンス及び快適性のために、投与部位(腹部又は上腕)を各々の投与時に独立して選択する柔軟性

のうちの1つ又は複数を示す、1カ月に1回又は2カ月に1回の投与のためのリスペリドン製剤を皮下投与することを含む、組成物及び方法である。

【0012】

さらに、2カ月に1回(Q2M)の用量の提示は、統合失調症の治療における薬物療法による成功の最大の障害の1つである利便性及びコンプライアンスの改善という満たされていない医療ニーズに具体的に対処することを意図したものである。この治療はさらに、安定を維持する、例えば、安定を最大6カ月維持する、安定を最大9カ月維持する、安定を最大12カ月維持する、安定を最大15カ月維持する、及びそれより長く維持する患者の割合を増加させた。意外なことだが、PANSS(すなわち、スコアの低下)によって評価したとき、患者は、安定化後、例えば、安定化後最大6カ月間、安定化後最大9カ月間、安定化後最大12カ月間、安定化後最大15カ月間、及びそれより長く、改善し続けている。

【0013】

本明細書に開示される方法は、治療用量に到達させるための補助用量又は負荷用量のリスペリドン療法(例えば、経口又は非経口)の必要性を取り除く。本発明の態様は、対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

i. 毎日の経口リスペリドン療法の最終投与を経口投与すること(その後、それ以上の経口リスペリドン療法を投与しない);並びに

ii. 翌日、対象に、

(a) リスペリドン換算で約250~400 mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b) 式:

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)

を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c) 式:

メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19である、長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与し、

それにより、該対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替えること

:を含む、方法を提供する。

【0014】

本発明のさらなる態様は、補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、対象を長時間作用型注射用抗精神病薬から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

10

20

30

40

50

- i. 長時間作用型注射用抗精神病薬の最終用量を投与すること;及び
 - ii. 次回投与時に、長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;
- を含み、

ここで、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

a. リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

b. 式: ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

c. 式: メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

:を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法が該対象に補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、方法を提供する。

【0015】

さらなる態様において、対象は、新しい投与レジメンの最初の用量をもとの投与レジメンでの次の投与予定日に投与することにより、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を月に1回と2カ月に1回の間で切り替えることができる。用量投与スケジュールは、変更を反映するように修正することができる。したがって、本発明は、補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、対象を月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤から隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

- i. 月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最終用量を皮下投与すること;及び
- ii. 1カ月後に、隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;

:を含み、

ここで、月に1回及び隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の各々が、

(a) リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b) 式: ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c) 式: メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

:を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法が該対象に補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、方法を提供する。

【0016】

さらなる態様において、本発明は、補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、対象を隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤から月

10

20

30

40

50

に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

i. 隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最終用量を皮下投与すること;及び

ii. 2カ月後に、月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;
:を含み、

ここで、月に1回及び隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

(a) リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b) 式: ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c) 式: メトキシポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19であり;かつ

ここで、該方法が該対象に補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、方法が提供される。

【0017】

別の態様において、本発明は、対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、対象に長時間作用型注射用リスペリドン-ポリマー製剤を皮下投与することを含み、ここで、該投与が2カ月に1回のものであり、ここで、投与が同等の投与期間にわたって投与される経口リスペリドンのもの(2mg/日~5mg/日)と同等であるTAMの平均曝露(AUC_{0-tau})をもたらす、方法を提供する。

【0018】

別の態様において、本発明は、対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に長時間作用型注射用リスペリドン-ポリマー製剤を皮下投与することを含み、ここで、該リスペリドン製剤がリスペリドン及びポリマーを含み、かつ投与が対象の上腕及び/又は腹部から選択される、方法を提供する。

【0019】

本発明のさらなる態様は、月に1回又は隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が投与される対象におけるリスペリドン用量を、補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤から後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法であって、

i. 初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最終用量を皮下投与すること;及び

ii. 次回投与時に、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;
を含み、

ここで、該初回用量及び該後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

(a) リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b) 式:

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c) 式:

メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であ

10

20

30

40

50

り、かつ z は、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;を含む異なる用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤であり、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法が該患者に任意の補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、方法を提供する。

【0020】

またさらなる態様は、長時間作用型注射用リスペリドン療法を受けている対象(ここで、該対象は、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を飲み忘れたことがある)にリスペリドンを投与する方法であって、月に1回又は隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を皮下投与することを含み;

ここで、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

(a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、 v 及び x は、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつ w は、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつ $v=x$ 又は $v \neq x$ である)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、 y 及び z は反復単位の数であり、ここで、 y は、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつ z は、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ
ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法が該患者に任意の補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、方法を提供する。

【0021】

本発明のさらなる態様は、長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与するためのプレフィルドシリンジ(PFS)であって、

長時間作用型注射用リスペリドン製剤(ここで、該製剤は、

(a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、 v 及び x は、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつ w は、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつ $v=x$ 又は $v \neq x$ である)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、 y 及び z は反復単位の数であり、ここで、 y は、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつ z は、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ
ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である);並びに

21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針を含む、プレフィルドシリンジを提供する。

【0022】

本発明のさらなる態様は、

上で定義されたプレフィルドシリンジ;

21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針;並びに任意に、
使用説明書

10

20

30

40

50

を含む、キットを提供する。

【0023】

本発明のさらなる態様は、対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に長時間作用型注射用リスペリドン-ポリマー製剤を皮下投与することを含み、ここで、該投与が2カ月に1回のものであり、ここで、投与が同等の投与期間にわたって投与される経口リスペリドンのもの(2mg/日～5mg/日)と同等であるTAMの平均曝露(AUC_{0-tau})をもたらす、方法を提供する。

【0024】

本発明のさらなる態様は、対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に長時間作用型注射用リスペリドン-ポリマー製剤を皮下投与することを含み、ここで、該リスペリドン製剤がリスペリドン及びポリマーを含み、かつ該投与が対象の上腕及び/又は腹部から選択される、方法を提供する。

【0025】

いくつかの態様において、本開示は、対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に、28日に1回以下の頻度で、

a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

b)式:

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)

を有する生分解性トリブロックコポリマー;

c)式:

メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の反復単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー;

:を含み、

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である、1mL以下の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与することを含み、

ここで、該リスペリドン製剤が、少なくとも28日間、治療有効量のリスペリドンを提供する、方法に関する。

【0026】

いくつかの実施態様において、製剤は、対象に、月に1回(Q1M)、皮下投与され、ここで、該製剤は、少なくとも1カ月間、治療有効量のリスペリドンを提供する。いくつかの実施態様において、製剤は、対象に、2カ月に1回(Q2M)、皮下投与され、ここで、該製剤は、少なくとも2カ月間、治療有効量のリスペリドンを提供する。

【0027】

いくつかの実施態様において、製剤は、対象に、Q1MとQ2Mの間の中間の期間で、例えば、6週間に1回(Q6W)、皮下投与され、ここで、該製剤は、約6週間、治療有効量のリスペリドンを提供する。

【0028】

特に、本明細書に開示される注射用製剤の活性成分は、250mg/mL以上、例えば、約250mg/mL～400mg/mL、もしくは約300mg/mL～約400mg/mLの濃度で存在するリスペリドン、又は250mg/mL～400mg/mLのリスペリドンと同等の量のその医薬として許容し得る塩である。いくつかの実施態様において、リスペリドンは、360mg/mLの濃度で存在するか、又は約360mg/mLのリスペリドンと同等の量のその医薬として許容し得る塩である。本発明の注射用製剤に関して、活性成分は、21～90日(約3週間～約

10

20

30

40

50

3カ月)又は30～90日(約1カ月～約3カ月)の放出持続期間を有する。いくつかの態様において、放出持続期間は、約28～31日(約4週間～約1カ月)である。いくつかの態様において、放出持続期間は、約56～62日(約8週間～約2カ月～約9週間)である。いくつかの態様において、放出持続期間は、約84～94日(約12週間～約13週間又は約12週間～約3カ月)である。

【0029】

いくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の投与は、2～5 mg(2 mg、3 mg、4 mg、又は5 mg)の毎日の経口投与に相当する総活性部分(TAM)の血漿レベルを提供する。

【0030】

いくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、28日に1回以下の頻度で対象に投与される。長時間作用型注射用リスペリドン製剤が月に1回投与されるいくつかの実施態様において、該製剤は、約50 mg～約125 mgのリスペリドン、例えば、50、75、100、又は125 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、月に1回の用量は、50 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、月に1回の用量は、75 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、月に1回の用量は、100 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、月に1回の用量は、125 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、最大125 mgのQ1 M用量についてのリスペリドン製剤の容量は、0.5 mL以下、具体的には、約0.1 mL～約0.5 mL又は約0.14 mL～約0.35 mLである。いくつかの実施態様において、50 mg用量についてのリスペリドン製剤の容量は、約0.1 mLであり、75 mg用量については、約0.2 mLであり、100 mg用量については、約0.3 mLであり、125 mg用量については、約0.4 mLである。いくつかの実施態様において、50 mg用量についてのリスペリドン製剤に容量は、約0.14 mLであり、75 mg用量については、約0.21 mLであり、100 mg用量については、約0.28 mLであり、125 mg用量については、約0.35 mLである。

【0031】

長時間作用型注射用リスペリドン製剤が2カ月に1回投与されるいくつかの実施態様において、該製剤は、約100 mg～約250 mgのリスペリドン、例えば、100、150、200、又は250 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、2カ月に1回の用量は、100 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、2カ月に1回の用量は、150 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、2カ月に1回の用量は、200 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、2カ月に1回の用量は、250 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、最大250 mgのQ2 M用量についてのリスペリドン製剤の容量は、1.0 mL以下、特に、約0.2 mL～約1.0 mL、又は約0.2 mLから最大約0.7 mLである。いくつかの実施態様において、100 mg用量についてのリスペリドン製剤の容量は、約0.3 mLであり、150 mg用量については、約0.4 mLであり、200 mg用量については、約0.6 mLであり、250 mg用量については、0.7 mLである。いくつかの実施態様において、100 mg用量についてのリスペリドン製剤の容量は、約0.28 mLであり、150 mg用量については、約0.42 mLであり、200 mg用量については、約0.56 mLであり、250 mg用量については、0.70 mLである。

【0032】

長時間作用型注射用リスペリドン製剤が6週間に1回(Q6W)投与されるいくつかの実施態様において、各々の用量は約75 mg～約200 mgのリスペリドンを含む。

【0033】

その他の態様及び実施態様は、以下に記載されているか、又は以下の好ましい実施態様の記載から容易に得られるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0034】

(図面の簡単な説明)

【図1】図1:カプラン・マイヤー生存曲線として示された主要有効性評価項目である差

10

20

30

40

50

し迫った再発までの時間(ITT解析セット)の結果。リスペリドン製剤は、再発するリスクを、試験期間全体にわたって、プラセボ(実線)と比較して、Q1M(短い破線)及びQ2M(長い破線)について、それぞれ、80.0%及び62.5%減少させた。

【図2】図2:安定化後の総PANSSスコアの減少。それぞれ、プラセボ(丸の付いた実線)と比較した、Q1M(三角の付いた短い破線)及びQ2M(四角の付いた長い破線)。

【図3】図3A及び3B:皮下(sc)投与されたPERSERIS(登録商標)の吸収プロファイルと比較した、本明細書に開示される皮下(sc)投与されたリスペリドン製剤の吸収プロファイル。本明細書に記載されるリスペリドン製剤の単回皮下注射後、リスペリドン及びその代謝物である9-OHリスペリドンの単一の吸収ピークが認められた(3A。Q1Mの上のパネル(50mg、75mg、100mg、125mg)及びQ2Mの下のパネル(100mg、150mg、200mg、250mg))。単回皮下注射後、PERSERIS(登録商標)は、血漿中のリスペリドンについて、2つの吸収ピークを示す。リスペリドンの第一のピークは、4~6時間のTmaxで生じ、これは、デポ形成過程における薬物の初期放出によるものである。リスペリドンの第二のピークは、投与から10~14日後に認められ、これは、皮下デポからのリスペリドンの緩徐放出と関連している。リスペリドンの第一のピークと第二のピークは、同じぐらいの大きさである。9-ヒドロキシリスペリドンと総活性部分の両方について、第一のピークの中央値Tmaxは、4~48時間の範囲であり、第二のピークは、7~11日の範囲である。(3B)(Ivaturiらの文献、リスペリドンの月に1回の長時間作動型Atrigel製剤であるRBP-7000の皮下投与後の曝露-応答解析(Exposure-response analysis after subcutaneous administration of RBP-7000, a once-a-month long-acting Atrigel formulation of risperidone). Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul; 83(7): 1476-1498; PERSERIS PI 07/2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210655s000lbl.pdf)

【発明を実施するための形態】

【0035】

(定義)

本明細書で使用される場合、「生分解性」という用語は、トリブロック及びジブロックコポリマーが一定期間後にインビボで腐食又は分解して、より小さい非毒性成分を形成することを意味する。

【0036】

「非経口投与」という用語は、筋肉内、腹腔内、腹部内、皮下、静脈内、及び動脈内を包含する。これは、皮内、空洞内、硝子体内、大脳内、髄腔内、硬膜外、及び骨内投与も包含する。いくつかの実施態様において、本明細書に開示される製剤は、皮下投与される。具体的な実施態様において、本明細書に開示されるリスペリドン製剤は、腹部又は上腕への皮下注射として医療従事者によって投与される。

【0037】

「約」という用語は、2つの終点の絶対値によって定義された範囲を開示するもののみなされるべきである。例えば、「約300~約400」という表現は、300及び400の値も開示している。単一の数を修飾するために使用される場合、「約」という用語は、表示された値のプラス又はマイナス10%を指すことができ、かつ表示された数字を含む。例えば、「約15%」は、13.5%~16.5%の範囲を示すことができ、「約1」は、0.9~1.1を意味する。

【0038】

「対象」という用語は、動物界(Kingdom Animalia)の全てのメンバーを包含し、ヒトが好ましい。

【0039】

本発明による活性成分、すなわち、活性医薬成分APIは、リスペリドン及びその医薬として許容し得る塩である。

【0040】

本明細書で使用される場合、「精神医学的疾患又は障害」は、病因を問わず、精神病を

指す。リスペリドンに応答性であることが知られている特定の精神医学的疾患及び障害としては、例えば、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、双極性障害、例えば、双極1型障害、及び自閉症に伴う興奮性(IAA)、例えば、自閉症スペクトラムに関する成人期又は小児期の興奮性が挙げられる。

【0041】

本明細書で使用される場合、「リスペリドン製剤」、「長時間作用型注射用リスペリドン製剤」、「徐放性注射用懸濁液」、「医薬組成物」、「医薬製剤」、「生分解性薬物製剤」、及び「生分解性薬物送達組成物」は、血漿中の治療濃度のリスペリドン、それを必要としている患者に1カ月又は2カ月の期間にわたって提供する本明細書に記載されるリスペリドン製剤を指し、これらは、互換的に使用することができる。「長時間作用型注射用リスペリドン療法」は、本明細書に開示されるリスペリドン製剤による対象の治療を指す。

10

【0042】

本明細書で使用される「長時間作用型注射用抗精神病薬」は、非経口投与(例えば、筋肉内、皮下)用に(規制当局、例えば、FDA及び/又はEMAによって)承認されている抗精神病薬物質を含む長時間作用型注射用製品を指す。非限定的な例としては、PERSERIS(登録商標)、Risperdal(登録商標)、Consta(登録商標)、Abilify Maintena(登録商標)が挙げられる。

【0043】

本明細書で使用される場合、「28日に1回以下の頻度で投与される」とは、28日に1回、及び最大2カ月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の投与を意味する。

20

【0044】

本明細書で使用される場合、「月に1回」又は「q1m」又は「Q1M」又は「1カ月に1回」という用語は、1カ月に1度を意味し、これらは、互換的に使用することができる。いくつかの実施態様において、「月に1回」又は「q1m」又は「Q1M」又は「1カ月に1回」は、4週間に1回(Q4W)、28～31日に1回、例えば、28日に1回、29日に1回、30日に1回、又は31日に1回などを意味する。「月に1回」、「q1m」、「Q1M」、又は「1カ月に1回」の投与は、例えば、1日目、2日目、3日目などのような月の任意の日に行われてもよい。その後、「月に1回」、「q1m」、「Q1M」、又は「1カ月に1回」の製剤の後続投与は、1カ月、例えば、28日又は28～31日後に行われる。

30

【0045】

本明細書で使用される場合、「隔月に1回」又は「q2m」又は「Q2M」又は「2カ月に1回」という用語は、2カ月に1度を意味し、これらは、互換的に使用することができる。いくつかの実施態様において、「隔月に1回」又は「q2m」又は「Q2M」又は「2カ月に1回」は、8週間に1回(Q8W)、又は56～62日に1回、例えば、56日に1回、57日に1回、58日に1回、59日に1回、60日に1回、61日に1回、又は62日に1回などを意味する。「隔月に1回」又は「q2m」又は「Q2M」又は「2カ月に1回」の投与は、例えば、1日目、2日目、3日目などのような月の任意の日に行われてもよい。その後、「隔月に1回」又は「q2m」又は「Q2M」又は「2カ月に1回」の製剤の後続投与は、2カ月、例えば、56日又は56～62日後に行われる。

40

【0046】

「6週間に1回」又は「Q6W」の投与は、互換的に使用することができ、42日に1回、又は約42日に1回、例えば、41日に1回、42日に1回、又は43日に1回などを意味する。「6週間に1回」又は「Q6W」の投与は、例えば、1日目、2日目、3日目などのような月の任意の日に行われてもよい。その後、「6週間に1回」又は「Q6W」の製剤の後続投与は、6週間後、例えば、42日又は約42日後に行われる。

【0047】

本明細書に開示される方法の一態様において、投与レジメンは、保持されてもよく(例えば、Q1M、その後、Q1M)、又は投与毎に(例えば、Q1MからQ2MもしくはQ2MからQ1M)、切り替えられてもよい。

50

【0048】

「インプラント」という用語は、薬物送達組成物が注射可能であり、その場形成され、生分解性であり、かつその場で固体(又は半固体)インプラントになることを意味する。したがって、本明細書に開示される製剤は、過度の力を伴わず、本明細書に記載されるように(すなわち、皮下に)、シリンジを介して容易に注射することができる流動性液体である。

【0049】

本明細書で使用される場合、「反復単位」は、ポリマーの基本的な繰り返し単位である。例えば、乳酸(LA)は、ポリ(乳酸)中の反復単位であり、エチレンオキシド(EO)は、ポリ(エチレングリコール)中の反復単位である。

10

【0050】

「エンドキャップポリエチレングリコール」(cPEG)は、1つの末端ヒドロキシル基が反応させられるPEGを指し、アルコシキヤップPEG、ウレタンキャップPEG、エステルキャップPEG、及び同様の化合物を含む。キャッピング基は、ラクチド、グリコリド、カプロラクトンなどのような環状エステル又は他のエステル並びにこれらの混合物と反応しやすい化学的機能を含む化学基である。エンドキャップPEGポリマーとラクチドとの反応により、ジブロックcPEG-PLAコポリマーが生成する。例として、mPEG-PLAは、メトキシキャップPEG-ポリラクチドジブロックコポリマーを指す。

【0051】

「PEG」という略語は、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、又はポリ(オキシエチレン)を指し、これらの用語は、本明細書において互換的に使用される。PEGポリマーには、エチレンオキシド(EO)としても知られるエチレングリコールの反復が含まれる。

20

【0052】

「PLA」という略語は、ポリラクチド、ポリ乳酸、又はポリ(乳酸)を指し、これらの用語は、本明細書において互換的に使用される。PLAポリマーには、乳酸(LA)の反復が含まれる。

【0053】

「T」又は「TB」という略語は、トリブロックコポリマーを指し、一方、「D」又はDB」という略語は、ジブロックコポリマーを指す。

30

【0054】

本明細書で使用される「ジブロック」という用語は、例えば、エンドキャップPEG-ポリエステルコポリマー、好ましくは、エンドキャップPEG-ポリ(乳酸)コポリマーを指す。「mPEG」は、メトキシポリエチレングリコールを指す。ジブロックコポリマー中のPEGは、メトキシ基以外の既知のキャッピング実体でキャップされていてもよい。エンドキャップポリエチレングリコールの例としては、アルコシキヤップPEG、例えば、メトキシPEG又はエトキシPEG、ウレタンキャップPEG、エステルキャップPEG、アミンキャップPEG、及びアミドキャップPEGが挙げられる。

【0055】

このエンドキャップPEGのリストは網羅的なものではなく、当業者であれば、リスト化されていないさらなるエンドキャップPEGを認識しているであろう。

40

【0056】

「トリブロック」という用語は、例えば、ポリエステル-PEG-ポリエステルコポリマー、好ましくは、ポリ(乳酸)-PEG-ポリ(乳酸)コポリマーを指す。

【0057】

リスペリドン製剤のいくつかの実施態様において、ジブロックコポリマーは、メトキシキャップPEG及びポリ(D,L-乳酸)を含み、かつ「mPEG-PDL」又は「mPEG-PDLLA」と称することができ、トリブロックコポリマーは、ポリ(D,L-乳酸)-PEG-ポリ(D,L-乳酸)を含み、かつ「PDL-PEG-PDL」又は「PDLLA-PEG-PDLLA」と称することができる。

50

【0058】

本開示の方法において使用される生分解性薬物送達組成物は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第9,023,897号に記載されている。

【0059】

本発明の生分解性トリブロック/ジブロックコポリマーの構造は、次のように表すこともできる：

$A_v-B_w-A_x$ (これは、トリブロックコポリマーポリ(乳酸) $_v$ -ポリ(エチレンオキシド) $_w$ -ポリ(乳酸) $_x$ を指し、本明細書において、 $PaRb$ (ここで、「a」は、kDa単位のPEGのサイズであり、「b」は、モル比 $LA/EO(v+x/w)$ である)としても特定される)

C_y-A_z (これは、ジブロックmPEG-PLAコポリマー：メトキシ-ポリ(エチレングリコール) $_y$ -ポリ(乳酸) $_z$ を指し、本明細書において、 $dPaRb$ (ここで、「a」は、kDa単位のPEGのサイズであり、「b」は、モル比 $LA/EO(z/y)$ である)としても特定される)。メトキシ基、又は他のキャッピング基は、PEGの2つのヒドロキシル基のうちの1つをキャッピングする。ポリ(乳酸)鎖は、遊離のヒドロキシル基からのみ伸張する。

【0060】

v 、 w 、 x 、 y 、及び z という文字は、反復単位数を表す。ジブロック組成物中の y 及び z の反復単位の数(重合度(DP))は、様々に異なり得る。したがって、 y は、例えば、3~50、7~43又は3~45の範囲であることができ、かつ z は、32~123又は7~327の範囲であることができる。例えば、 y は25であることができ、かつ z は123であることができるか、 y は34.5であることができ、かつ z は123であることができるか、又は y は45であることができ、かつ z は32であることができる。PEGの重合度(DP-PEG)は、キャップPEGのPEG分子量をEO単位分子量(44Da)で除することにより計算される。PLAの重合度(DP-PLA)は、DP-PEGに LA/EO 比を乗じることにより計算される。

【0061】

LA/EO 比は、生分解性薬物送達組成物中に存在するブロックコポリマーの各々に存在する乳酸単位とエチレンオキシド単位のモル比を指す。これは、NMRにより実験的に決定される。トリブロックコポリマーの LA/EO モル比は、0.5~8の範囲であることができる。トリブロックコポリマーの LA/EO モル比は、0.5~3.5の範囲であることができる。別の態様において、トリブロックにおける LA/EO モル比は、本明細書に記載される医薬製剤において、0.5~2.5の範囲であることができる。また別の態様において、トリブロックにおける LA/EO 比は、0.5~22.3の範囲であることができる。

【0062】

ジブロックにおける LA/EO 比は、2~6の範囲であることができる。別の態様において、ジブロックにおける LA/EO 比は、本明細書に記載される医薬製剤において、3~5の範囲であることができる。別の態様において、ジブロックにおける LA/EO 比は、0.8~13の範囲であることができる。

【0063】

重合度又はDPは、重合反応中の時間 t における平均的なポリマー鎖中の反復単位の数である。例えば、PEGの重合度は、約45~170であるか、又はそれは、4~273もしくは3~50であることができ、一方、PLAについては、それは、約84~327であることができるか、又はそれは、24~682もしくは7~327であることができる。

【0064】

本明細書に開示される方法は、トリブロックコポリマー及びジブロックコポリマーを含む生分解性薬物組成物を使用する。生分解性トリブロックコポリマーは、式： $A_v-B_w-A_x$ (式中、 A はポリ(乳酸)であり、 B はポリ(エチレングリコール)であり、 v 及び x は、ポリ(乳酸)の反復単位の数であり、24~682の範囲であり；かつ w は、ポリ(エチレングリコール)の重合度(反復単位の数)であり、4~273の範囲であり、かつ $v=x$ 又は $v \neq x$ である)を有する。DP-PEGの重合度は、PEG分子量をEO単位分子量(44Da)で除することにより計算される。 $v+x$ は、PLAの重合度(反復単位の数)に等しい。DP-PLAは、DP-PEGに LA/EO 比を乗じることにより計算される。

【0065】

トリブロックコポリマー中のPEGのサイズは、194Da～12,000Daであることができる。トリブロックコポリマーは、式： C_y-A_z (式中、Aはポリエステル(すなわち、PLA)であり、Cはエンドキャップポリエチレングリコールであり、y及びzは、7～371もしくは3～327の範囲の反復単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマーと組み合わせることができる。この組合せは、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19の範囲のトリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比を有する。いくつかの態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、3:2～1:5である。いくつかの態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、3:2～1:4.5である。いくつかの態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、3:2～1:4である。いくつかの態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、3:2～1:3.5である。いくつかの態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、3:2～1:3である。いくつかの態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、3:2～1:2.5である。いくつかの態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、3:2～1:2である。いくつかの態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、又は3:2～1:1.5である。いくつかの態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、3:2～1:1である。いくつかの実施態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、3:2、3:1、2:1、1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、又は1:5である。いくつかの実施態様において、トリブロックコポリマー対ジブロックコポリマーの比は、約1:1.5である。

10

20

【0066】

本明細書に開示される方法、組成物、及びキットの様々な実施態様において、式 $A_v-B_w-A_x$ (式中、v及びxの各々は、独立に、約24～682、又は約25～420、又は約25～400、又は約30～200、35～120、又は約40～100の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273、又は約4～115、又は約20～75の範囲の反復単位の数である)を有するトリブロックコポリマー；及び式 C_y-A_z (式中、yは、3～50、又は約8～50であり、かつzは、7～327、又は約25～300、又は約50～200である)を有するジブロックコポリマー。したがって、本明細書に開示される方法、組成物、及びキットの具体的な実施態様において、式 $A_v-B_w-A_x$ (式中、v及びxの各々は、独立に、約40～100の範囲の反復単位の数であり、かつwは、約20～75の範囲の反復単位の数である)を有するトリブロックコポリマー；及び式 C_y-A_z (式中、yは、約8～50であり、かつzは、約50～200である)を有するジブロックコポリマー。

30

【0067】

いくつかの実施態様において、精神医学的疾患又は障害は、統合失調症、統合失調感情障害、自閉症に伴う興奮性、又は双極性障害である。他の実施態様において、精神医学的疾患又は障害は、統合失調症又は双極性障害である。他の実施態様において、精神医学的疾患又は障害は、統合失調症である。他の実施態様において、精神医学的疾患又は障害は、双極性障害、例えば、双極1型障害である。いくつかの実施態様において、精神医学的疾患又は障害は、自閉症に伴う興奮性(IAA)としても知られる、自閉症スペクトラムに関する小児期又は青年期及び/又は成人期の興奮性である。

40

【0068】

いくつかの態様において、精神医学的疾患は、認知症である。いくつかの態様において、精神医学的疾患は、双極性障害である。いくつかの態様において、精神医学的疾患は、鬱病である。いくつかの態様において、精神医学的疾患は、躁障害である。いくつかの態様において、精神医学的疾患は、精神病エピソードである。

【0069】

本明細書で使用される「治療方法」は、精神医学的疾患又は障害の症状を緩和することを指す。ある好ましい実施態様において、精神医学的疾患又は障害は、統合失調症である

50

。いくつかの実施態様において、治療方法は、医薬製剤を受けていない対象と比較した、例えば、プラセボを受けている対象と比較した、再発までの時間の遅延を含む。いくつかの実施態様において、治療方法は、カプラン・マイヤー法を用いて推定される差し迫った再発率の低下を含む。いくつかの実施態様において、治療方法は、観測される差し迫った再発率の低下を含む。いくつかの実施態様において、治療方法は、PANSSによって評価される、安定化後の改善を含む。いくつかの実施態様において、治療方法は、再発リスクの減少を含む。いくつかの実施態様において、治療方法は、安定の維持を含む。いくつかの実施態様において、治療方法は、例えば、SQLSスコアによって測定される、クオリティ・オブ・ライフの改善を含む。

【0070】

いくつかの実施態様において、統合失調症の治療方法は、以下の基準の全てを少なくとも連続4週間満たすことを含む、安定の維持を含む：外来状況；PANSS合計スコア ≤ 80 ；以下の項目：概念の統合障害、猜疑心、幻覚による行動、及び不自然な思考内容の各々に関して ≤ 4 のスコアにより測定される、PANSSでの特定の精神病症状の最小限の存在；重症度に関する臨床上の全般的な印象(CGI-S)スコア ≤ 4 (中等度の疾患)；並びに臨床上の全般的な印象－自殺傾向の重症度(CGI-SS)スコア、パート1で ≤ 2 (軽度の自殺願望)及びパート2で ≤ 5 (最小限の悪化)。パーセンテージは、エンドポイントにおいて安定を維持した患者の数を所与の治療群における患者の数で除したものとして計算される。いくつかの実施態様において、治療方法は、寛解の達成を含む。寛解基準は全て、PANSS項目から得ることができる。

【0071】

いくつかの態様において、開示されている方法は、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、再発するリスクの低下をもたらす。いくつかの実施態様において、再発するリスクは、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、少なくとも50%低下する。

【0072】

長時間作用型注射用リスペリドン製剤が月に1回投与されるいくつかの実施態様において、再発するリスクは、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、60~80%低下する。長時間作用型注射用リスペリドン製剤が月に1回投与されるいくつかの実施態様において、再発するリスクは、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、80%低下する。

【0073】

長時間作用型注射用リスペリドン製剤が2カ月に1回投与されるいくつかの実施態様において、再発するリスクは、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、50~65%低下する。長時間作用型注射用リスペリドン製剤が2カ月に1回投与されるいくつかの実施態様において、再発するリスクは、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、62.5%低下する。

【0074】

他の態様において、開示されている方法は、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、再発率の低下をもたらす。

【0075】

また他の態様において、開示されている方法は、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、再発までの時間を延長する。いくつかの実施態様において、再発までの時間は、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、少なくとも2倍延長される。

【0076】

長時間作用型注射用リスペリドン製剤が月に1回投与されるいくつかの実施態様において、再発までの時間は、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、少なくとも2.5~5倍延長される。長時間作用型注射用リスペリドン製剤が月に1回投与されるいくつかの実施態様において、再発までの時間は、統合失調症を有する対象において、プ

10

20

30

40

50

ラセボと比較して、5倍延長される。

【0077】

長時間作用型注射用リスペリドン製剤が2カ月に1回投与されるいくつかの実施態様において、再発までの時間は、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、少なくとも2.5～5倍延長される。長時間作用型注射用リスペリドン製剤が2カ月に1回投与されるいくつかの実施態様において、再発までの時間は、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、2.7倍延長される。

【0078】

いくつかの態様において、本開示は、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の皮下投与によって、対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法に関する。特に好ましい実施態様において、対象はヒトである。いくつかの実施態様において、対象は、18歳以上又は18歳～65歳の成人である。いくつかの実施態様において、対象は、13歳～17歳のヒト青少年である。

【0079】

本明細書に開示される方法は、それを必要としている対象、例えば、精神医学的疾患又は障害に罹患した対象へのリスペリドンの高濃度低容量製剤の皮下投与を含む。いくつかの実施態様において、皮下投与は、対象の上腕又は対象の腹部へのものである。いくつかの実施態様において、皮下投与は、対象の腹部へのものである。他の実施態様において、皮下投与は、対象の上腕、特に、上腕の背部へのものである。投与部位(腹部又は上腕)は切り替えることができる、すなわち、本開示の任意の方法の有効性又は安全性に影響を及ぼすことなく、投与毎に入れ替えることができる。したがって、開示されている方法のいくつかの実施態様において、上腕への長時間作用型注射用リスペリドン製剤の皮下投与に続いて、次の投与時に、腹部への長時間作用型注射用リスペリドン製剤の皮下投与が行われる。いくつかの態様において、腹部への長時間作用型注射用リスペリドン製剤の皮下投与に続いて、次の投与時に、上腕への長時間作用型注射用リスペリドン製剤の皮下投与が行われる。本明細書で使用される場合、「次の投与時に」という語句は、長時間作用型注射用リスペリドン製剤が投与される次の投与事象を指す。

【0080】

本発明のリスペリドン製剤の皮下投与は、通常、固体又は半固体インプラントのその場形成をもたらす。これらの実施態様において、固体又は半固体製剤は、対象への投与後に切除可能である(すなわち、対象から除去することができる)。当技術分野の医療従事者(HCP)は、切除するかどうか、並びに切除する好ましい方法及び時間を決定することができる。

【0081】

本発明の方法のいくつかの態様において、投与は、21日に1回以下の頻度のものである。これらの態様において、投与は、少なくとも21日間の精神医学的疾患又は障害の治療をもたらす。いくつかの実施態様において、投与は、28日に1回以下の頻度のものである。これらの態様において、投与は、少なくとも28日間の精神医学的疾患又は障害の治療をもたらす。いくつかの実施態様において、投与は、30日に1回以下の頻度のものである。これらの態様において、投与は、少なくとも30日間の精神医学的疾患又は障害の治療をもたらす。他の実施態様において、投与は、42日に1回以下の頻度のものである。これらの態様において、投与は、少なくとも42日間の精神医学的疾患又は障害の治療をもたらす。他の実施態様において、投与は、56日に1回以下の頻度のものである。これらの態様において、投与は、少なくとも56日間の精神医学的疾患又は障害の治療をもたらす。他の実施態様において、投与は、60日に1回以下の頻度のものである。これらの態様において、投与は、少なくとも60日間の精神医学的疾患又は障害の治療をもたらす。

【0082】

本発明の方法によれば、対象に、本明細書に記載されている通りに、1mL以下の医薬製剤が投与される。いくつかの実施態様において、対象に、1mLの医薬製剤が投与され

る。他の実施態様において、対象に、0.9 mL以下の医薬製剤が投与される。他の実施態様において、対象に、0.8 mL以下の医薬製剤が投与される。他の実施態様において、対象に、0.7 mL以下の医薬製剤が投与される。他の実施態様において、対象に、0.6 mL以下の医薬製剤が投与される。他の実施態様において、対象に、0.5 mL以下の医薬製剤が投与される。他の実施態様において、対象に、0.4 mL以下の医薬製剤が投与される。他の実施態様において、対象に、0.3 mL以下の医薬製剤が投与される。他の実施態様において、対象に、0.2 mL以下の医薬製剤が投与される。他の実施態様において、対象に、0.1 mL以下の医薬製剤が投与される。いくつかの実施態様において、対象に、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、又は1 mLの医薬製剤が投与される。いくつかの実施態様において、対象に、0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.3、0.31、0.32、0.33、0.34、0.35、0.36、0.37、0.38、0.39、0.4、0.41、0.42、0.43、0.44、0.45、0.46、0.47、0.48、0.49、0.5、0.51、0.52、0.53、0.54、0.55、0.56、0.57、0.58、0.59、0.6、0.61、0.62、0.63、0.64、0.65、0.66、0.67、0.68、0.69、0.7、0.71、0.72、0.73、0.74、0.75、0.76、0.77、0.78、0.79、0.8、0.81、0.82、0.83、0.84、0.85、0.86、0.87、0.88、0.89、0.9、0.91、0.92、0.93、0.94、0.95、0.96、0.97、0.98、0.99、又は1 mLの医薬製剤が投与される。いくつかの実施態様において、医薬製剤は、250 mg/mL～400 mg/mLのリスペリドン又は250 mg/mL～400 mg/mLのリスペリドンに相当するその塩を含む。いくつかの実施態様において、医薬製剤は、300 mg/mL～400 mg/mL又は300 mg/mL、310 mg/mL、320 mg/mL、330 mg/mL、340 mg/mL、350 mg/mL、360 mg/mL、370 mg/mL、380 mg/mL、390 mg/mL、もしくは400 mg/mLのリスペリドン、或いは300 mg/mL、310 mg/mL、320 mg/mL、330 mg/mL、340 mg/mL、350 mg/mL、360 mg/mL、370 mg/mL、380 mg/mL、390 mg/mL、又は400 mg/mLのリスペリドンに相当するその塩を含む。

【0083】

いくつかの態様において、本開示は、治療有効用量のリスペリドンを少なくとも28日及び最大2カ月の期間にわたって対象に投与する方法であって、該対象に、

(a)リスペリドン換算で約250～400 mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である、1 mL以下の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与することを含み、

ここで、該投与の頻度が28日及び最大2カ月に少なくとも1回であり;かつここで、該投与が該期間にわたる該リスペリドンの全身投与をもたらす、方法に関する。

【0084】

そのような方法のいくつかの実施態様において、投与の頻度は、28日に1回以下であるか、又は月に1回もしくは2カ月に1回である。そのような方法のいくつかの実施態様において、期間は、1カ月である。他の実施態様において、期間は、2カ月である。

【0085】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、リスペリドン未投与の患者を本明細書に開示される長時間作用型注射用リスペリドン製剤で治療する方法であって、

- a) 患者忍容性を毎日の経口リスペリドンで確立すること；
b) 経口療法の最後の投与の翌日、該患者に、月に1回又は2カ月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること；
を含み、

c) ここで、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

i) リスペリドン換算で約250～400 mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩；

ii) 式: ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、*v*及び*x*は、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつ*w*は、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつ*v*=*x*又は*v*≠*x*である)

を有する生分解性トリブロックコポリマー；

iii) 式: メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、*y*及び*z*は反復単位の数であり、ここで、*y*は、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつ*z*は、7～327の範囲の反復単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー；

:を含み、

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり；

それにより、リスペリドン未投与の患者を治療する、方法である。

【0086】

リスペリドン未投与の患者は、以前にリスペリドンを投与されることがない患者である。

【0087】

いくつかの態様において、本開示は、対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える、例えば、経口療法の最後の投与の翌日に、経口の毎日のリスペリドンから月に1回の注射又は2カ月に1回の注射に切り替える方法に関する。いくつかの実施態様において、そのような方法は、

i. 毎日の経口リスペリドン療法の最終投与を経口投与すること(その後、それ以上の経口リスペリドン療法を投与しない)；並びに

ii. 翌日、対象に、

(a) リスペリドン換算で約250～400 mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩；

(b) 式: ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、*v*及び*x*は、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつ*w*は、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつ*v*=*x*又は*v*≠*x*である)を有する生分解性トリブロックコポリマー；

(c) 式: メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、*y*及び*z*は反復単位の数であり、ここで、*y*は、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつ*z*は、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー；

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である、長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与し、

それにより、該対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替えること

:を含む。

【0088】

本明細書で使用される場合、毎日の経口リスペリドン療法は、1日に1回対象に経口投与されるリスペリドン(例えば、リスペリドン活性成分を含む医薬組成物)を指す。いくつかの実施態様において、毎日の経口リスペリドン療法は、2 mg/日～6 mg/日、又は2 mg

10

20

30

40

50

/日～5mg/日、又は2mg/日、3mg/日、4mg/日、5mg/日、もしくは6mg/日である。

【0089】

対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法のいくつかの実施態様において、該方法は、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の月に1回の投与を含む。いくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約50mg～約125mgのリスペリドンを含む。

【0090】

対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法の他の実施態様において、該方法は、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の2カ月に1回の投与を含む。いくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約100mg～約250mgのリスペリドンを含む。

【0091】

例えば、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、次のように開始することができる：2mg/日の経口用量のリスペリドンで処置された患者を、月に1回50mg又は2カ月に1回100mgの用量の本明細書に開示されるLAIリスペリドン製剤に切り替えることができ、3mg/日の経口用量のリスペリドンで処置された患者を、月に1回75mg又は2カ月に1回150mgの用量の本明細書に開示されるLAIリスペリドン製剤に切り替えることができ、4mg/日の経口用量のリスペリドンで処置された患者を、月に1回100mg又は2カ月に1回200mgの用量の本明細書に開示されるLAIリスペリドン製剤に切り替えることができ、かつ5mg/日の経口用量のリスペリドンで処置された患者を、月に1回125mg又は2カ月に1回250mgの用量の本明細書に開示されるLAIリスペリドン製剤に切り替えることができる。

【0092】

いくつかの態様において、本開示は、対象を、非経口、すなわち、筋肉内又は皮下長時間作用型注射用抗精神病薬製品から本明細書に開示される長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法に関する。有利なことに、そのような切り替えは、補助的なリスペリドン療法、すなわち、経口又は非経口のものを必要とせずに達成することができる。例えば、本開示の方法は、負荷用量のリスペリドンが必要とせずに、対象を本明細書に開示される長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替えることを可能にする。いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、負荷用量の経口又は非経口リスペリドンを必要とせずに、患者を筋肉内又は皮下長時間作用型注射用抗精神病薬から本明細書に開示される長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法である。

【0093】

いくつかの態様において、本開示は、補助的なリスペリドン療法を必要とせずに、対象を長時間作用型注射用抗精神病薬から長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法である。いくつかの実施態様において、そのような方法は、

- i. 長時間作用型注射用抗精神病薬の最終用量を投与すること；及び
 - ii. 次回投与時に、長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること；
- を含み、

ここで、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、

a. リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩；

b. 式：ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)

を有する生分解性トリブロックコポリマー；

c. 式：メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー；

を含み、かつ

10

20

30

40

50

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法は、該対象に補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される。

【0094】

この文脈で使用される場合、「次回投与時に」という語句は、長時間作用型注射用抗精神病薬が中止されることにならなければ、次の用量の長時間作用型注射用抗精神病薬が投与されることになる投与事象を指す。いくつかの実施態様において、長時間作用型注射用抗精神病薬は、筋肉内長時間作用型注射用製品(例えば、Risperdal(登録商標)、Consta(登録商標)、Abilify Maintena(登録商標))である。いくつかの実施態様において、長時間作用型注射用抗精神病薬は、皮下長時間作用型注射用製品(例えば、PERSERIS(登録商標))である。いくつかの実施態様において、長時間作用型注射用抗精神病薬は、承認済みの抗精神病薬、例えば、リスペリドン、9-OH-リスペリドン(パリペリドン)、又はアリピプラゾールを含む。長時間作用型注射用抗精神病薬がリスペリドンでもその塩でもその代謝物でもない、いくつかの実施態様において、対象は、リスペリドン忍容性について評価されたことがある。

【0095】

いくつかの態様において、本開示は、補助的な経口又は非経口リスペリドン療法を必要とせず、対象を月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤から隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法に関する。いくつかの実施態様において、そのような方法は、

i. 月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最終用量を皮下投与すること;並びに

ii. 1カ月(すなわち、28～31日)後に、2カ月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;

を含み、

ここで、該月に1回及び2カ月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の各々は、(a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法は、該対象に補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される。

【0096】

他の態様において、本開示は、補助的な経口又は非経口リスペリドン療法を必要とせずに、対象を隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤から月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替える方法に関する。いくつかの実施態様において、そのような方法は、

i. 隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最終用量を皮下投与すること、並びに

ii. 2カ月後に、月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;

を含み、

10

20

30

40

50

ここで、該月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤及び該隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の各々は、

(a)リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

10

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19であり;かつ

ここで、該方法は、該対象に補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される。

【0097】

上で開示された方法について、投与スケジュールは、必要な場合に、相応に調整されるべきである。

【0098】

20

他の態様において、本開示は、例えば、負荷用量の経口又は非経口リスペリドンなどの補助的なリスペリドン療法を必要とせずに、月に1回又は隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を投与される対象に投与されるリスペリドン用量を初回用量から後続用量に変更する方法を提供する。

【0099】

いくつかの実施態様において、本開示は、補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、対象に投与されるリスペリドン用量を初回用量から後続用量に切り替える方法であって、

i.初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最終投与を皮下投与すること;及び

ii.次回投与時に、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与すること;

:を含み、

30

ここで、該初回用量及び該後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が、

(a)リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

40

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19である、異なる用量のリスペリドン製剤であり;かつ

ここで、該方法が該患者に任意の補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、方法を提供する。

【0100】

いくつかの実施態様において、月に1回の製剤を利用する場合、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤よりも高用量のリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、初回用量の長時間作用型注射

50

用リスペリドン製剤は、約125mgを含み、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約50mg、75mg、又は約100mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約100mgのリスペリドンを含み、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約50mg又は75mgのリスペリドンを含む。別の例において、2カ月に1回の製剤を利用する場合、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約250mgを含み、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約100mg、150mg、又は約200mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約200mgのリスペリドンを含み、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約100mg又は150mgのリスペリドンを含む。

10

【0101】

他の実施態様において、月に1回の製剤を利用する場合、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤よりも低用量のリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約50mgのリスペリドンを含み、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約75mg、100mg、又は125mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約75mgのリスペリドンを含み、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約100mg又は125mgのリスペリドンを含む。別の例において、2カ月に1回の製剤を利用する場合、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約100mgを含み、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約150mg、200mg、又は約250mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約150mgのリスペリドンを含み、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、約200mg又は250mgのリスペリドンを含む。

20

【0102】

初回用量の投与レジメンに応じて、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の投与から1カ月(すなわち、28~31日)後に投与される。他の実施態様において、後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の投与から2カ月(すなわち、56~62日)後に投与される。任意に、投与レジメンも同時に(隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤から月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に、又はその逆に)変更してもよい。

30

【0103】

いくつかの態様において、本開示は、長時間作用型注射用リスペリドン療法を受けている対象にリスペリドンを投与する方法を提供し、ここで、該対象は、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を飲み忘れたことがある。

【0104】

本明細書で使用される場合、「用量を飲み忘れた」という用語は、特定の長時間作用型注射用リスペリドン療法について推奨される期間内に、対象が長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を受けていないことを意味する。例えば、月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン療法を受けている対象、用量の飲み忘れは、月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最後の投与から1カ月を超えて経過するときに生じることになる。2カ月に1回のレジメンを受けている、すなわち、2カ月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を受けている対象について、用量の飲み忘れは、2カ月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の最後の投与から2カ月を超えて経過するときに生じることになる。

40

【0105】

いくつかの実施態様において、そのような方法は、月に1回又は隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を皮下投与することを含み、ここで、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、

50

(a)リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;
を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19であり;かつ

ここで、該方法は、対象に任意の補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される。

【0106】

本開示の方法において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の投与は、対象に、例えば、負荷用量の経口リスペリドンなどの、任意の補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで再開することができる。

【0107】

本発明の方法によれば、投与される医薬製剤は、リスペリドン、又はその医薬として許容し得る塩を含む。いくつかの実施態様において、医薬製剤は、リスペリドンをリスペリドン塩基として含む。他の実施態様において、医薬製剤は、リスペリドンをリスペリドンの医薬として許容し得る塩として含む。また他の実施態様において、医薬製剤は、リスペリドンを、リスペリドン塩基とリスペリドンの医薬として許容し得る塩の混合物として含む。

【0108】

リスペリドンの医薬有効量は、対象の医学的状態の度合い及びリスペリドンを送達するのに必要とされる時間によって様々に異なり得る。本発明の方法は、特に、1mL以下の送達容量の、リスペリドン換算で少なくとも250mg/mLの濃度のリスペリドン(又はその塩)を有する製剤を対象とする。リスペリドン(又はその塩)の量に厳密な上限はないが、製剤は、それが、対象をリスペリドン過剰摂取リスクに曝すことなく、精神医学的疾患又は障害を効果的に治療することができるように、シリンジ針を介する注射に好適な粘度のものであるべきである。いくつかの実施態様において、本方法は、プレフィルドシリンジからのリスペリドン製剤の投与を含む。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジは、単一用量プレフィルドシリンジである。単一用量プレフィルドシリンジは、25mg~約500mgのリスペリドンもしくは医薬として許容し得る塩の同等物、又は約50mg~約250mgのリスペリドンもしくは医薬として許容し得る塩の同等物を含有し得る。いくつかの実施態様において、本発明の製剤を投与するために使用される針は、21ゲージ以上である。いくつかの実施態様において、該製剤を投与するために使用される針は、21~23ゲージ、又は21ゲージ、又は23ゲージである。いくつかの実施態様において、本発明の製剤を投与するために使用される針は、長さ5/8インチ以下である。いくつかの実施態様において、本発明の製剤を投与するために使用される針は、12mm~20mm長、又は約12.7mm(1/2インチ)、13mm、14mm、15mm、16mm(5/8インチ)、17mm、18mm、19mm、もしくは20mmである。いくつかの実施態様において、本発明の製剤を投与するために使用される針は、21ゲージかつ16mm(5/8インチ)長である。

【0109】

したがって、本発明の方法のいくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針が装着されたプレフィルドシリンジから投与される。いくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、21以上、例えば、21ゲージ、22ゲージ、23ゲージなどのゲ

10

20

30

40

50

ージ数を有する針が装着されたプレフィルドシリンジから投与される。他の実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、5/8インチ(すなわち、16mm)以下、例えば、16mm、15mm、14mm、13mm、12mmなどの長さを有する針が装着されたプレフィルドシリンジから投与される。本発明の方法のいくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、21以上のゲージ数及び5/8インチ以下の長さを有する安全針が装着されたプレフィルドシリンジから投与される。

【0110】

「リスペリドンの治療有効量」は、罹患対象における精神医学的疾患又は障害の症状の少なくとも一部を軽減するのに有効である、以下の式:

$$[\text{活性部分}](\text{ng/mL}) = [\text{リスペリドン}](\text{ng/mL}) + [9\text{-OH-リスペリドン}](\text{ng/mL}) \quad 410 / 426)$$

に従って分子量によって補正される、リスペリドンと9-OH-リスペリドンの血漿濃度の和である。リスペリドンの治療有効量は、例えば、投与から約6時間以内に $>10\text{ng/mL}$ の血漿レベルであり得る(Eerdekenらの文献、統合失調症における長時間作用型リスペリドンの薬物動態及び忍容性(Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia). Schizophr Res 70(1):91. 2004)。

【0111】

本発明の生分解性薬物送達組成物において使用されるリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩の濃度は、リスペリドン換算で少なくとも 250mg/mL 、好ましくは、リスペリドン換算で少なくとも 300mg/mL である。いくつかの実施態様において、本発明の生分解性薬物送達組成物において使用されるリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩の濃度は、リスペリドン換算で $250\sim 300\text{mg/mL}$ である。他の実施態様において、本発明の生分解性薬物送達組成物において使用されるリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩の濃度は、リスペリドン換算で $300\sim 400\text{mg/mL}$ である。他の実施態様において、本発明の生分解性薬物送達組成物において使用されるリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩の濃度は、リスペリドン換算で $300\sim 350\text{mg/mL}$ である。他の実施態様において、本発明の生分解性薬物送達組成物において使用されるリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩の濃度は、リスペリドン換算で $350\sim 400\text{mg/mL}$ である。製剤中のリスペリドン又は同等量のリスペリドン塩の濃度は、約 $250\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $260\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $270\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $280\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $290\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $300\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $310\text{mg/mL}\sim 440\text{mg/mL}$ 、 $315\text{mg/mL}\sim 440\text{mg/mL}$ 、 $320\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $330\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $340\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $350\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $360\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $370\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $380\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $390\text{mg/mL}\sim 400\text{mg/mL}$ 、 $260\text{mg/mL}\sim 340\text{mg/mL}$ 、 $270\text{mg/mL}\sim 340\text{mg/mL}$ 、 $280\text{mg/mL}\sim 340\text{mg/mL}$ の範囲であることができる。いくつかの実施態様において、製剤は、製剤の総重量パーセンテージの約25%～約35%のリスペリドン、或いは約25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、もしくは35%、又は同等量のリスペリドン塩を含む。様々な実施態様において、製剤中のリスペリドン又は同等量のリスペリドン塩の濃度は、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、

390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、又は400(単位はmg/mL)である。

【0112】

いくつかの態様において、製剤中のリスペリドン又は同等量のリスペリドン塩の濃度は、400mg/mL超、例えば、410、420、430、440、450、460、470、480、490、又は500(単位はmg/mL)である。

【0113】

ポリエステル鎖の長さは、そのポリエステル対エチレンオキシドモル比によって規定され、これは、トリブロックコポリマーについては、0.5~8又は0.5~3.5又は0.5~2.5又は0.5~22.3、ジブロックコポリマーについては、3~5又は2~6又は0.8~13である。したがって、例えば、ポリ乳酸が使用される場合、鎖の長さは、乳酸/エチレンオキシドモル比によって規定される。いくつかの実施態様において、ポリエステル鎖は、トリブロック中のそのポリエステル対エチレンオキシドモル比によって規定され、これは、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、又は10である。

【0114】

いくつかの実施態様において、ポリエステル鎖は、ジブロック中のそのポリエステル対エチレンオキシドモル比によって規定され、これは、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、又は10である。

【0115】

ジブロックコポリマー中のエンドキャップポリエチレングリコールの質量は、164Da~2,000Da又は100Da~2kDa又は100Da~約2,200Daの範囲であることができる。これは、より低い100~300Daの範囲であるか、又は1kDa~2kDaの範囲であることができる。いくつかの実施態様において、エンドキャップポリエチレングリコール鎖のサイズは、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、又は2200(Da)の範囲である。

【0116】

トリブロックコポリマー中のエンドキャップポリエチレングリコール鎖のサイズは、生分解性薬物送達組成物中、200Da~12kDaの範囲であるか、又はこれは、400Da~12kDaもしくは194Da~12kDaの範囲であることができる。いくつかの実施態様において、ポリエチレングリコール鎖のサイズは、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、26900、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600、3700、3800、3900、4000、4100、4200、4300、4400、4500、4600、4700、4800、4900、又は5000(Da)の範囲である。

【0117】

トリブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の3.0%~45%(w/

10

20

30

40

50

w%)の量で存在する。別の態様において、トリブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の6%~10%(w/w%)の量で存在する。また別の態様において、トリブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の20%~40%(w/w%)の量で存在する。いくつかの実施態様において、トリブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の3%~20%(w/w%)の量で存在する。別の態様において、トリブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の5%~17%(w/w%)の量で存在する。別の態様において、トリブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の7%~12%(w/w%)の量で存在する。別の態様において、トリブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の5%~15%(w/w%)の量で存在する。また別の態様において、トリブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の約3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、10.5%、11%、11.5%、12%、12.5%、13%、13.5%、14%、14.5%、15%、15.5%、16%、16.5%、17%、17.5%、18%、18.5%、19%、19.5%、20%(w/w%)の量で存在する。いくつかの実施態様において、トリブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の約10%(w/w%)の量で存在する。いくつかの実施態様において、トリブロックコポリマーは、ポリ(D,L-ラクチド)-コ-ポリ(エチレングリコール)-コ-ポリ(D,L-ラクチド)である。

10

【0118】

ジブロックコポリマーは、リスペリドン製剤(生分解性薬物組成物)中、該組成物の総重量の8%~50%(w/w%)の量で存在することができる。別の態様において、ジブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の10%~20%(w/w%)の量で存在する。また別の態様において、ジブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の20%~40%(w/w%)の量で存在する。いくつかの態様において、ジブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の6%~30%(w/w%)の量で存在することができる。別の態様において、ジブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の8%~30%(w/w%)の量で存在する。本発明の方法のいくつかの態様において、ジブロックコポリマーは、該製剤の総重量の約8%~25%(w/w%)の量で存在する。別の態様において、ジブロックコポリマーは、該製剤の総重量の10%~25%(w/w%)の量で存在する。本発明の方法のいくつかの態様において、ジブロックコポリマーは、該製剤の総重量の約10%~20%(w/w%)の量で存在する。また別の態様において、ジブロックコポリマーは、該製剤の総重量の6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、10.5%、11%、11.5%、12%、12.5%、13%、13.5%、14%、14.5%、15%、15.5%、16%、16.5%、17%、17.5%、18%、18.5%、19%、19.5%、20%、20.5%、21%、21.5%、22%、22.5%、23%、23.5%、24%、24.5%、25%、25.5%、26%、26.5%、27%、27.5%、28%、28.5%、29%、29.5%、30%(w/w%)の量で存在する。いくつかの実施態様において、ジブロックコポリマーは、リスペリドン製剤中、該製剤の総重量の約15%(w/w%)の量で存在する。いくつかの実施態様において、ジブロックコポリマーは、メトキシ-ポリ(エチレングリコール)-コ-ポリ(D,L-ラクチド)である。

20

30

【0119】

コポリマーは、医薬リスペリドン製剤中、組成物の総重量の20%~50%(w/w%)の量で存在する。別の態様において、生分解性薬物組成物中に存在するコポリマーの総重量は、該組成物の総重量の30%~50%(w/w%)である。また別の態様において、コポリマーは、生分解性薬物組成物中、該組成物の総重量の40%~50%(w/w%)で存在する。

40

【0120】

好ましい態様において、トリブロックコポリマー及びジブロックコポリマー、すなわち、ポリ(D,L-ラクチド)-コ-ポリ(エチレングリコール)-コ-ポリ(D,L-ラクチド)及びメトキシ-ポリ(エチレングリコール)-コ-ポリ(D,L-ラクチド)の総量は、溶媒、すなわち、DMSOに溶解され、かつリスペリドン製剤(生分解性薬物組成物又は医薬製剤)中、該製剤の総重量の20%~45%(w/w%)の量で存在する。他の好ましい態様において、本明細書

50

で使用されるリスペリドン製剤中に存在するトリブロックコポリマー及びジブロックコポリマーの総量は、20%～30%(w/w%)である。本発明の方法のいくつかの実施態様において、トリブロック及びジブロックコポリマーは、製剤の総重量の約25%～約45%(w/w%)の総量で存在する。また別の態様において、コポリマーは、生分解性薬物製剤中、該製剤の総重量の約20%、20.5%、21%、21.5%、22%、22.5%、23%、23.5%、24%、24.5%、25%、25.5%、26%、26.5%、27%、27.5%、28%、28.5%、29%、29.5%、30%、30.5%、31%、31.5%、32%、32.5%、33%、33.5%、34%、34.5%、35%、35.5%、36%、36.5%、37%、37.5%、38%、38.5%、39%、39.5%、40%、40.5%、41%、41.5%、42%、42.5%、43%、43.5%、44%、44.5%、又は45%(w/w%)で存在する。また別の実施態様において、コポリマー、すなわち、ポリ(D,L-ラクチド)-コ-ポリ(エチレングリコール)-コ-ポリ(D,L-ラクチド)及びメトキシ-ポリ(エチレングリコール)-コ-ポリ(D,L-ラクチド)は、生分解性薬物製剤中、該製剤の総重量の約25%(w/w%)で存在する。

10

【0121】

リスペリドン製剤中の生分解性トリブロックコポリマー(b)と生分解性ジブロックコポリマー(c)の比は、本発明の医薬製剤において、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である。

【0122】

一実施態様において、リスペリドン製剤中の生分解性トリブロックコポリマーと生分解性ジブロックコポリマーの比は、3:2、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、及び1:8、又は1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、及び1:19から選択される。いくつかの実施態様において、リスペリドン製剤中の生分解性トリブロックコポリマーと生分解性ジブロックコポリマーの比は、約1:1.5である。

20

【0123】

いくつかの実施態様において、生分解性トリブロックコポリマーと生分解性ジブロックコポリマーの比は、3:2である。他の実施態様において、生分解性トリブロックコポリマーと生分解性ジブロックコポリマーの比は、1:4である。また別の実施態様において、生分解性トリブロックコポリマーと生分解性ジブロックコポリマーの比は、2:3である。

【0124】

本開示の方法において使用される医薬製剤は、医薬として許容し得る担体、アジュバント、又はビヒクルをさらに含むことができる。許容し得る担体は、生理食塩水、緩衝生理食塩水などであることができる。アジュバントは、薬物を混合するときに同時に製剤化することができる。これに関して、使用することができるアジュバントは、ミョウバン、リン酸アルミニウム、リン酸カルシウム、MPL(商標)、CpGモチーフ、修飾毒素、サポニン、内因性刺激アジュバント、例えば、サイトカイン、フロイントの完全及び不完全アジュバント、ISCOM型アジュバント、ムラミルペプチドなどである。

30

【0125】

本発明の方法において使用される医薬製剤は、有機溶媒を含む。好ましい実施態様において、有機溶媒は、水溶性有機溶媒である。本明細書に記載される方法において使用することができる有機溶媒は、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ジエチレングリコールジメチルエーテル(Diglyme)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(DEGMEE)、ジメチルイソソルビド(DMI)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、安息香酸エチル、乳酸エチル、酢酸エチレングリコールモノエチルエーテル、グリセロールホルマール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、N-エチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリジノン(NMP)、ピロリドン-2、テトラグリコール、トリアセチン、トリブチリン、トリプロピオニン(tripro)、又はトリエチレングリコールジメチルエーテル(triglyme)、及びこれらの混合物:の群から選択される。好ましい有機溶媒は、水溶性有機溶媒DMSOである。

40

【0126】

50

有機溶媒は、全組成物の40%~74%(w/w%)の量で存在する。別の態様において、生分解性薬物送達組成物の調製において使用される有機溶媒は、全組成物の50%~60%(w/w%)の量で存在する。また別の態様において、生分解性薬物送達組成物の調製において使用される溶媒は、全組成物の60%~70%(w/w%)の量で存在する。有機溶媒は、全製剤の15%~45%又は40%~74%(w/w%)の量で存在することができる。別の態様において、医薬製剤の調製において使用される有機溶媒は、全製剤の重量の40%~50%(w/w%)の量で存在する。

【0127】

いくつかの実施態様において、有機溶媒は、DMSOである。トリアセチン又はトリプロピオンなどのトリグリセリドをDMSOとともに含めることもできる。本明細書に開示される医薬製剤及び方法において使用することができるDMSOの量は、35%~55%(w/w%)、好ましくは、35%~45%(w/w%)であることができる。別の実施態様において、有機溶媒は、ジメチルスルホキシド(DMSO)であり、全製剤の重量の約45%(w/w%)の量で存在する。一態様において、溶媒、すなわち、DMSOは、全製剤の重量の10%~15%(w/w%)の量のトリグリセリド、例えば、トリアセチン、トリプロピオン、又はこれらの混合物をさらに含み得る。

【0128】

本開示の、とりわけ、医薬製剤としても本明細書中で言及される、生分解性薬物送達組成物において、リスペリドンの量は、長期間にわたって徐々に放出される。この緩徐な放出は、連続的又は不連続的、線形又は非線形であることができ、かつトリブロックコポリマー及びジブロックコポリマーの組成によって様々に異なることができる。したがって、ポリエチレングリコール含有量と比較したトリブロック及びジブロックコポリマーの乳酸含有量、並びに生分解性薬物組成物中に存在するトリブロック及びジブロックコポリマーの量が大きければ大きいほど、活性成分又は薬物の放出はより長くなる。すなわち、LA/EOモル比がより大きいほど、かつトリブロック及びジブロックコポリマーの重量パーセンテージがより大きいほど、活性成分が薬物組成物から放出されるのにかかる時間はより長くなる。容量も放出に影響を及ぼす可能性があり、活性成分は、より小さい容量からより大きい容量から、より長期間にわたって放出される。下の実施例2のデータを参照されたい。

【0129】

一態様において、生分解性薬物送達組成物は、リスペリドン、すなわち、治療レベルを、対象に、少なくとも21日間、具体的な実施態様において、少なくとも28日間又は少なくとも56日間送達する、すなわち、放出する。一態様において、生分解性薬物送達組成物は、リスペリドンを21日~最大約90日間送達することができる。別の態様において、生分解性薬物送達組成物は、リスペリドンを約21~30日又は約28~31日間送達することができる。別の態様において、生分解性薬物送達組成物は、リスペリドンを少なくとも28、29、又は30日間送達することができる。別の態様において、生分解性薬物送達組成物は、リスペリドンを約56~63日間送達することができる。別の態様において、生分解性薬物送達組成物は、リスペリドンを少なくとも56、57、58、59、又は60日間送達することができる。一態様において、生分解性薬物送達組成物は、リスペリドンを少なくとも90日間送達することができる。

【0130】

本明細書に開示される方法において、投与は、リスペリドンの有効量が製剤から放出されて、対象の精神医学的疾患又は障害を長期間治療することをもたらす。いくつかの実施態様において、投与は、対象の精神医学的疾患又は障害を21日~90日間治療するのに有効である。いくつかの実施態様において、投与は、対象の精神医学的疾患又は障害を28日~90日間治療するのに有効である。他の実施態様において、投与は、対象の精神医学的疾患又は障害を28又は31日~56又は62日間治療するのに有効である。いくつかの実施態様において、投与は、対象の精神医学的疾患又は障害を28日間又は31日間治療するのに有効である。他の実施態様において、投与は、対象の精神医学的疾患又は障害を42

日間治療するのに有効である。他の実施態様において、投与は、対象の精神医学的疾患又は障害を56日間又は62日間治療するのに有効である。他の実施態様において、投与は、対象の精神医学的疾患又は障害を84日間又は90日間治療するのに有効である。投与は、例えば、28日又は56日の各期間の後、反復されてもよい。

【0131】

本発明の方法の最も好ましい態様において、医薬製剤からのリスペリドンの放出は、治療的に有効なレベルのリスペリドンが皮下投与から24時間以内に達成されるようなものである。治療的に有効なレベルのリスペリドンが皮下投与から24時間以内に達成されれば、代替りの即時放出リスペリドン製剤(例えば、即時放出経口製剤又は即時放出注射用製剤)は、対象における十分なリスペリドンレベルを保証するために必要とされない。すなわち、「負荷用量」又は補助的な経口用量のリスペリドン又は補助的な非経口用量のリスペリドンは、本発明の方法において必要とされない。したがって、いくつかの実施態様において、本方法は、負荷用量の又は補助的な経口リスペリドン又は補助的な非経口リスペリドン又は他の抗精神病薬の非存在下で実施される。1つのそのような実施態様は、用量の飲み忘れの後の対象への本明細書に開示される医薬製剤の投与である。負荷用量が必要とされないので、用量(すなわち、個々のレジメンに応じて、Q1M又はQ2M用量)を飲み忘れた患者は、用量の飲み忘れ事象の後、可能な限り速やかに、医薬製剤を受けることができる。

10

【0132】

本発明の方法を用いると、リスペリドンの治療有効量が目標の期日までに放出されていることになる。したがって、「月に1回の製剤」の量で、リスペリドン(又はその塩)の約50w%、又は約50w%~約80w%、例えば、50、55、60、65、70、75、もしくは80w%が、好ましくは、線形に近い放出プロファイルで、投与後28日又は29、30、もしくは31日までに累積的に放出されていることになる。本明細書で使用される「累積的に放出される」という用語は、製剤中のリスペリドンの総量のパーセンテージとしての特定の時点までに放出される(重量での)リスペリドンの総量を指す。累積放出は、例えば、当技術分野で公知のかつ本明細書に記載されるインビトロ放出(IVR)法によって測定することができる。したがって、例えば、「2カ月に1回の製剤」の量で、リスペリドン(又はその塩)の約75w%、又は約75w%~約98w%、例えば、75、70、85、90、91、92、93、94、95、96、97、もしくは約98w%が、好ましくは、線形に近い放出プロファイルで、投与後56日又は57、58、59、60、61、もしくは62日までに累積的に放出されていることになる。したがって、本明細書に提供されるのは、所望の期間、すなわち、少なくとも28日及び最大2カ月にわたるリスペリドンの持続的な放出である。

20

30

【0133】

いくつかの実施態様において、製剤中のリスペリドンの約15w%未満は、投与から24時間後に累積的に放出される。他の実施態様において、製剤中のリスペリドンの約7w%~約15w%、例えば、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15w%は、投与から24時間後に累積的に放出される。

【0134】

いくつかの実施態様において、製剤中のリスペリドン(又はその塩)の約50w%~約80w%、例えば、50、55、60、65、70、75、又は80w%は、投与から28日後又は28~31日後に累積的に放出される。いくつかの実施態様において、製剤中のリスペリドン(又はその塩)の約50w%~約80w%、例えば、50、55、60、65、70、75、又は80w%は、投与から28日後に累積的に放出される。

40

【0135】

いくつかの実施態様において、製剤中のリスペリドン(又はその塩)の約70w%~約98w%、例えば、75、70、85、90、91、92、93、94、95、96、97、又は約98w%は、投与から56日後又は56~62日後に累積的に放出される。いくつかの実施態様において、製剤中のリスペリドン(又はその塩)の約70w%~約98w%、例えば、75、70、85、90、91、92、93、94、95、96、97、又は約98w%は、投与から56日後に累積

50

的に放出される。

【0136】

本開示の方法において使用される医薬製剤は、室温の注射液であり、過度の力を伴わずに、シリンジを介して注射することができる。組成物はまた、その場形成され、生分解性であり、動物に注射されたときに固体又は半固体インプラントになり、これにより、長期にわたるリスペリドンの放出が可能になる。

【0137】

本発明の方法のいくつかの態様において、医薬製剤は、プレフィルドシリンジ(PFS)から投与される。PFSは、適量の医薬製剤を含有し、かつ好ましくは、医療専門家による皮下投与の準備ができていないシリンジである。本明細書に開示されるすぐに使用可能なPFSは、労力を要する又は時間のかかる投与前の再構成が必要とされない点において、皮下投与型LAIの分野における大きな進展をもたらす。本発明の方法のいくつかの実施態様において、医薬製剤は、単一のプレフィルドシリンジから投与される。他の実施態様において、医薬製剤は、複数のプレフィルドシリンジから、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、もしくは6つ、又はそれより多くのプレフィルドシリンジから投与される。

【0138】

本開示によれば、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、1 mL以下である。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、0.1 mL~0.9 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、0.1 mL~0.8 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中のリスペリドン製剤の送達用量の容量は、0.14 mL~0.7 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、0.1 mL~0.5 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約0.1 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約0.2 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約0.3 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約0.4 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約0.5 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約0.6 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約0.7 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約0.8 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約0.9 mLである。いくつかの実施態様において、プレフィルドシリンジ中の医薬製剤の容量は、約1.0 mLである。PFS中の容量は、送達容量、すなわち、対象に投与される容量を指し、針に接続されたシリンジのデッドボリュームをカバーするために、余分な容量がPFS中に必要となる場合がある。

【0139】

いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.14 mLの容量中、50 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.28 mLの容量中、100 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.35 mLの容量中、125 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.42 mLの容量中、150 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.56 mLの容量中、200 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.7 mLの容量中、250 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.84 mLの容量中、300 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.1 mLの容量中、50 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.2 mLの容量中、100 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.3 mLの容量中、125 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.4 mLの容量中、150

mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.6 mLの容量中、200 mgである。いくつかの実施態様において、医薬製剤中のリスペリドンの量は、約0.7 mLの容量中、250 mgである。これらの用量は、2 mg/日(1カ月に1回50 mg又は2カ月に1回100 mg)、3 mg/日(1カ月に1回75 mg又は2カ月に1回150 mg)、4 mg/日(1カ月に1回100 mg又は2カ月に1回200 mg)、及び5 mg/日(1カ月に1回125 mg又は2カ月に1回250 mg)の経口リスペリドンに相当する治療レベルのリスペリドンを提供する。

【0140】

本明細書に開示される方法及び組成物、PFS及びキットのいくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、30%リスペリドン、45%(w/w)DMSO、10%(w/w)トリブロックコポリマー、15%(w/w)ジブロックコポリマー、25%(w/w)全コポリマーを含む。いくつかの実施態様において、トリブロックコポリマーとジブロックコポリマーの比は、3:2~2:3であり得る。

10

【0141】

本明細書に開示される方法及び組成物、PFS及びキットのいくつかの実施態様において、本明細書に開示されるリスペリドン製剤は、徐放性注射用懸濁液である。

【0142】

本明細書に開示される方法及び組成物、PFS及びキットのいくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、該製剤の総重量パーセンテージの25%(w/w)のトリブロックコポリマー及びジブロックコポリマーを含むものである。

20

【0143】

本明細書に開示される方法及び組成物、PFS及びキットのいくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、該製剤の総重量パーセンテージの45%のDMSOを含むものである。

【0144】

本明細書に開示される方法及び組成物、PFS及びキットの他の実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、該製剤の総重量パーセンテージの約30%リスペリドン又はその医薬として許容し得る塩の同等物を含むものである。

【0145】

多くの精神障害は、症状を抑え、再発を予防するために連続的な治療を必要とする慢性疾病である。したがって、本明細書に開示される方法は、長期間にわたって実施されることができる。いくつかの実施態様において、本方法は、少なくとも6カ月間にわたって実施される。他の実施態様において、本方法は、少なくとも12カ月間にわたって実施される。他の実施態様において、本方法は、少なくとも15カ月間にわたって実施される。他の実施態様において、本方法は、少なくとも24カ月間にわたって実施される。

30

【0146】

いくつかの腎又は肝障害を有する患者において、本方法は、本明細書に開示される長時間作用型注射用リスペリドン製剤による処置を開始する前に、1日に1回、少なくとも2 mgまで、経口リスペリドンを漸増させることにより実施することができる。忍容される場合、患者は、月に1回50 mgの用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤に切り替えることができる。

40

【0147】

さらに提供されるのは、長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与するためのプレフィルドシリンジであって、

i. 長時間作用型注射用リスペリドン製剤(ここで、該製剤は、

a) リスペリドン換算で約250~400 mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

b) 式:

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の

50

反復単位の数であり、かつ $v=x$ 又は $v \neq x$ である)
を有する生分解性トリブロックコポリマー;

c) 式:

メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、 y 及び z は反復単位の数であり、ここで、 y は、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつ z は、7～327の範囲の単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み;ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である)、並びに

ii. 21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針
を含む、プレフィルドシリンジである。

【0148】

さらに提供されるのは、

i. 長時間作用型注射用リスペリドン製剤を含むプレフィルドシリンジ(ここで、該製剤は、
a) リスペリドン換算で約250～400 mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

b) 式:

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、 v 及び x は、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつ w は、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつ $v=x$ 又は $v \neq x$ である)

を有する生分解性トリブロックコポリマー;

c) 式:

メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、 y 及び z は反復単位の数であり、ここで、 y は、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつ z は、7～327の範囲の単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である);

ii. 21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針;並びに

iii. 使用説明書

を含むプレフィルドシリンジを含むキットである。

【0149】

いくつかの実施態様において、キットは、単回使用キット、すなわち、単一用量プレフィルドシリンジ及び21ゲージ、5/8インチの針を含有するものである。いくつかの実施態様において、キットは、トレイに入れて提供され、これは、プリスタートレイであってもよい。いくつかの実施態様において、さらに提供されるのは、プレフィルドシリンジを、例えば、環境光を含む光から物理的に防御するための手段である。非限定的な実施態様において、該手段は、カートン、箱、袋、又はアルミホイルラップである。いくつかの実施態様において、該手段は、カートンである。いくつかの実施態様において、針は、安全針である。安全針は、安全シールド及び/又は針シースを含んでいてもよく、かつ個別の滅菌パウチに包装されていてもよい。PFSは、薬物ポリマー懸濁液の投与に好適な任意のシリンジであってもよい。いくつかの実施態様において、シリンジは、ガラスシリンジ又はポリマーシリンジである。いくつかの実施態様において、シリンジは、白色からオフホワイト色の不透明な懸濁液を含む。具体的な実施態様において、各々のプレフィルドシリンジは、皮下使用のための滅菌された白色からオフホワイト色の不透明な粘性懸濁液、及び50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、200 mg、又は250 mgのリスペリドンを含む。いくつかの実施態様において、PFSは、針ハブを覆うカラーを有するキャップを

10

20

30

40

50

含むガラスシリンジである。シリンジは、用量及び有効期限を含むシリンジバレルラベルをさらに含み得る。様々な実施態様において、リスペリドン溶液は粘稠であり、使用説明書には、シリンジをカラー又はその近くで保持し、シリンジを力強く、例えば、下向きの鞭の動きで、約3回弾いて、シリンジからシリンジのキャップ領域に(気)泡を移動させる工程が含まれる。そのような泡は、部分的に不透明に見えることがある。泡がキャップの位置にある場合、キャップを曲げて折ることにより、垂直に保持されたシリンジからキャップを取り外すことができる。針は、カラーの内側の針ハブに取り付けることができる。さらに提供されるのは、バイアル中のリスペリドン製剤及び投与用のシリンジを含むキットである。

【0150】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施態様において、本発明のプレフィルドシリンジ中の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、室温(20~25℃)で最大30日間安定である。いくつかの実施態様において、該製剤は、室温で少なくとも90日間安定である。他の実施態様において、本発明のプレフィルドシリンジ中の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、25℃/60%RHで最大6カ月間安定である。長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、開封されない限り、90日以内に冷蔵保存(2~8℃)に戻すことができる。他の実施態様において、本発明のプレフィルドシリンジ中の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は安定であり、2~8℃で少なくとも12カ月間、少なくとも24カ月間、少なくとも30カ月間、又は少なくとも36カ月間保存することができる。いくつかの実施態様において、リスペリドン製剤は、冷蔵温度(2~8℃)で固体であり、室温(20~25℃)で液体である。他の実施態様において、本発明のプレフィルドシリンジ中の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、-20℃で2日間、その後、25℃/60%RHで2日間を3サイクルの後、安定である。他の実施態様において、本発明のプレフィルドシリンジ中の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、-20℃で2週間、その後、2~8℃で2週間の後、安定である。他の実施態様において、本発明のプレフィルドシリンジ中の長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、20~25℃で少なくとも30日、その後、2~8℃で最大36カ月及び20~25℃で最大30日の後、安定である。

【0151】

いくつかの実施態様において、提供されるのは、対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に、28日に1回以下の頻度で、

a)リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

b)式:ポリ(乳酸)v-ポリ(エチレングリコール)w-ポリ(乳酸)x

(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)y-ポリ(乳酸)z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の反復単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19であり;

ここで、該長時間作用型注射用リスペリドン製剤が投与前に室温(20℃~25℃)で最大90日間未開封で保存されるか、又は投与前に(2℃~8℃)で最大36カ月間未開封かつ冷蔵されて保存される、1mL以下の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与することを含む、方法である。

【0152】

いくつかの実施態様において、長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、投与前に少な

10

20

30

40

50

くとも30分間室温に戻される。

【0153】

本発明の方法において使用される医薬製剤を調製する方法は、例えば、引用により本明細書中に組み込まれる、U.S.9,023,897号に開示されている。

【0154】

一部のmPEG-OHは、少量のOH-PEG-OHを含み得る。本明細書に開示される方法に従うことにより、最終製品は、少量のPLA-PEG-PLAを含むmPEG-PLAとなり得る。

【0155】

前述の実施態様について、本明細書に開示される各々の実施態様は、他の開示されている実施態様の各々に適用可能であると考えられる。例えば、本方法の実施態様において列挙された要素を本明細書に記載されるプレフィルドシリンジ又はキットの実施態様において使用することができ、逆もまた同じである。

【0156】

全体を通して引用されている刊行物の開示は、本明細書に記載されている発明の日付における技術状態をより完全に記載するために、その全体が引用により本出願に組み込まれる。

【0157】

以下の実施例は、例示目的のものであり、非限定的であることが意図される。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更又は修飾することができる種々の特徴を容易に認識するであろう。

【実施例】

【0158】

(実施例)

(実施例1.インビトロ放出(IVR)モデル)

インビトロモデルの設定は、USP II溶解試験技法を基にした。この技法では、薬物製剤のインビトロ放出を、一定の攪拌下、+37℃で維持された水性バッファーを含有するチューブ中で追跡調査する。約100又は170mgの製剤を、23G針が取り付けられた0.5-mLシリンジを用いて、50mLのクレブス・リンガー・トリスバッファー(KRT、pH 7.4)が予め充填されたFalcon(登録商標)チューブの内部に注入し、一定の軌道攪拌速度(180rpm)下、+37℃ですぐにインキュベートした。コポリマーが水に溶けないため、デポは、バッファーと接触した後すぐに、自由に形成された。これは、インビボの皮下組織におけるインプラント形成を模倣することが意図されている。

【0159】

各々の製剤のインビトロ放出を2連で実施した。所定の時点で、放出バッファーをサンプリングし、新たに補給した。バッファー交換中にデポの断片(存在する場合)を失わないように特別の注意を払った。IVRが終了したとき、物質収支を評価し、デポ中の活性剤の残量が累積放出と相関することを確認するために、残りのデポ中の活性剤の量をHPLCにより決定した。簡単に説明すると、残りのデポを10mLのアセトニトリルに溶解させた。溶液を完全に溶解するまでボルテックスミキサーを用いて混合し、その後、10mLの超純水を添加した。混合物をHPLC分析前にもう一度振盪させた。

【0160】

(ストック溶液、標準、及び品質管理試料の調製)

200 µg/mLのリスペリドン溶液を獲得するために、リスペリドンのアセトニトリル/H₂O混合物(50/50 v/v)に溶解させることにより、ストック溶液を調製した。この「母溶液」を+2~8℃で保存し、最低5カ月間にわたって安定性を示した。この母溶液から始めて、上記と同じ試料溶媒混合物への希釈により校正標準を調製した。6回の希釈を行って、1、5、10、25、50、100、及び200 µg/mLの校正標準を得た。

【0161】

10 µg/mLの標準をさらに希釈することにより、0.10、0.25、0.50、及び0.75 µg/mLを含有する追加の作業溶液を同様に調製した。これらのさらに希釈した試料を特別

に用いて、クロマトグラフィー法の検出限界(LOD)及び定量限界(LOQ)を調べた。

【0162】

一連の3つの精度標準(10、100、及び200 µg/mL)も、上記と同じ試料溶媒を用いて、出発母溶液(200 µg/mL)の希釈により独立に調製した。これらの標準を用いて、開発された方法の精度のレベルを評価した。

【0163】

(装置及びクロマトグラフィー条件)

280nm(リスペリドンの最大吸収波長に対応)に設定されたWaters 2487二重波長UV検出器を備えたWaters 269S分離モジュールのHPLC装置を使用した。分離カラム(150mm×4.6mm)に、5-µm粒径のKinetex C18を充填した。以下の表1は、この試験で使用された移動相勾配をまとめたものである。1mL/分の流量を使用し、カラム温度を+30℃に設定した。試料の注入容量は10 µLとした。

表1

【表1】

時間(分)	アセトニトリル(%)	H ₂ O/CH ₃ COONH ₄ (%)
0	25	75
7	70	30
7.5	95	5
9	25	75
12	25	75

【0164】

上記の条件によれば、リスペリドンの保持時間は5.5分である。標準(1、5、10、25、50、100、及び200 µg/mL)の分析の全体を通じて、線形性を評価した。各々の標準ピーク面積に基づいて、校正を設定した。線形回帰分析を用いて、最良適合の曲線を決定し、 $R^2 > 0.9999$ が得られた。精度は、3つの精度標準、すなわち、10、100、及び200 µg/mLの平均測定濃度間の相対標準偏差(RSD)を計算することにより決定した。RSDは、全ての精度標準について<0.1%であり、回収は、目標濃度の99.7~101.9%の範囲であった。LODは、0.1 µg/mL(平均ベースラインノイズの3倍に相当)であると計算された。LOQは、目標薬物濃度の90%回収を可能にする最低濃度と評価された。LOQは、0.5 µg/mLであることが分かった。

【0165】

標準化された作業手順に従って、注射可能性を測定した。この方法は、Cilurzoらの以前の研究から着想を得た。注射可能性の測定に使用された装置は、Nexygen Plusソフトウェアが接続されたFriction Tester FTPlus(Lloyd Instruments)であった。簡単に説明すると、注射可能性試験は、クロスヘッド速度を1.1mL/分に固定し、23G又は25G針が取り付けられた1-mLのCODANシリンジを使用することにより実施した。シリンジに、試験されることになる少なくとも0.5mLの製剤を予め充填した。その後、動的滑り力(DGF)(すなわち、製剤をシリンジから排出するためにプランジャーの動きを持続させるのに必要とされるニュートン(N)単位の平均の力)を各々の試験で測定した。Cilurzoらは、「このパラメータは、患者への手動シリンジ送達を表すものである」ことを示した(Cilurzo, Fらの文献、注射可能性評価:未解決の問題(Injectability Evaluation: An Open Issue). AAPS PharmSciTech. 2011 2: 604-609)。

【0166】

(実施例2.リスペリドン製剤)

長時間作用型注射用リスペリドン製剤は、≤1mLの注射容量について、少なくとも250mg/mL、例えば、少なくとも300mg/mL及び最大約400mg/mLの量のリスペリドンを含む。

【0167】

(リスペリドン粒子の調製)

リスペリドンの粒子は、超微粒子化、微粒子化、又は粉碎ソーシング(milled sourcing)を用いて調製することができる。製剤中のリスペリドン粒子の粒径分布(PSD)は、次のようなものであってもよい:

D10 20 μ m以下(NMT);

D50 NMT 40 μ m;

D90 NMT 70 μ m.

【0168】

D50は、粒子の中央直径を指し、例えば、粒子の50%が40 μ m超の直径を有し、粒子の50%が40 μ m以下の直径を有する。微粒子の粒径分布は、従来の方法、例えば、水性分散液の動的又は静的光散乱によって決定される。

10

【0169】

(大量注入による用量調整)

125 mgデポと250 mgデポの間の75%累積放出の変化によって明らかのように、注射容量の2倍増加は、放出速度の非比例的な増加をもたらした。250 mgのデポは、そのリスペリドンカーゴを、125 mgのデポよりも長期間にわたって放出するであろう。

【0170】

例示的な製剤は、表2に示されている。示されたパーセンテージは、全製剤組成からの重量パーセンテージである。

表2

20

30

40

50

【表 2】

製剤:	RSP mg/mL	TB (PaRb)*	%TB	DB (dPaRb)**	%DB	%全 コポリマー	TB:DB 比	% DMSO
F1L	120	P1R4	24	dP0.35R5.5	16	40	3:2	50
F2L	180	P1R4	24	dP0.35R5.5	16	40	3:2	45
F3L	240	P1R4	24	dP0.35R5.5	16	40	3:2	40
F3	300	P2R3.5	8	dP2R3	12	20	2:3	55
F8	360	P2R3.5	8	dP0.35R5.5	12	20	2:3	50
F11	360	P1R4	18	dP0.35R5.5	12	30	3:2	40
F15	360	P1R4	10	dP0.35R5.5	15	25	2:3	45
F24	360	P1R6	10	dP0.35R5.5	15	25	2:3	45
F25	360	P1R6	10	dP0.35R8	15	25	2:3	45
F28	480	P1R4	8	dP0.35R5.5	12	20	2:3	40
F29	360	P1R6	20	dP2R3	5	25	4:1	45
F30	360	P1R6	17.5	dP2R3	7.5	25	2.5:1	45
F32	360	P1R6	10	dP1R3.5	15	25	2:3	45
F33	360	P1R6	10	dP1R5	15	25	2:3	45
F34	360	P1R6	7.5	dP1R5	17.5	25	1:2.5	45
F36	360	P1R6	15	dP0.35R8	10	25	3:2	45
F37	360	P1R6	10	dP2R3.5	15	25	2:3	45
F39	360	P1R6	11	dP2R3	16.5	27.5	2:3	42.5
F78	360	P1R6	10	dP2R3	15	25	2:3	45
F79	341	P1R6	17.07	dP2R3	11.38	28.45	3:2	43.1
F80	429	P1R6	15.32	dP2R3	10.22	25.54	3:2	38.71
F81	288	P1R6	4.79	dP2R3	19.17	23.96	1:4	52.08
F82	341	P1R6	5.59	dP2R3	22.76	28.45	1:4	43.1
F83	367	P1R6	13.12	dP2R3	8.74	21.86	3:2	47.53
F84	429	P1R6	5.11	dP2R3	20.43	25.54	1:4	38.7
F85	401	P1R6	4.79	dP2R3	19.11	23.89	1:4	42.66
F86	288	P1R6	14.38	dP2R3	9.58	23.96	3:2	52.08
F89	360	P1R6	5	dP2R3	22.5	27.5	1:4.5	42.5
F90	360	P1R6	10	dP2R3	17.5	27.5	1:1.75	42.5
F93	360	P1R6	5.5	dP2R3	24.5	30	1:4.5	40

RSP＝リスペリドン *PaRbは、トリブロック(TB)コポリマーを表し、ここで、aは、PEG鎖のサイズ(単位はkDa)であり、bは、乳酸/エチレンオキシド(LA/EO)モル比である；
 **dPaRbは、ジブロック(DB)コポリマーを表し、ここで、aは、mPEG鎖のサイズ(単位はkDa)であり、bは、乳酸/エチレンオキシド(LA/EO)モル比である。

【0171】

表2に示されている製剤の累積放出は、表3及び4に提供されている。「平均」は、全放出の％を指す。

表3

10

20

30

40

50

【表 3】

	F81		F82		F83		F84		F85		F86	
時間 (日)	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0.08	1.6	0.1	1.5	0.1	1.7	0.1	1.1	0.1	1.3	0.1	1.7	0.1
0.17	2.8	0.2	2.2	0.1	2.9	0.2	1.9	0.1	2.4	0.1	2.7	0.1
0.25	4.2	0.3	3.2	0.2	4.2	0.2	2.8	0.1	3.4	0.2	3.8	0.1
1	12.5	0.3	9.8	0.2	12.4	0.5	10.8	0.1	10.9	0.2	13.7	0.3
2	17.6	0.5	16.2	0.4	17.9	0.3	16.5	0.3	16	0.6	20.6	0.3
3	20.8	0.7	22.1	0.3	22.2	0.1	20.6	0.4	19.4	0.4	24.6	0.4
6	27.6	1	32.5	0.2	31.3	0.7	28.5	0.5	26.3	0.6	33	0.6
10	34.2	1	41.3	0.2	40.6	1.4	36.1	0.4	33.2	0.8	41.1	0.7
14	39.5	0.8	47.2	0.1			41.3	0.5	38.5	1	47.1	0.7
17	43.5	1	51	0.2	51.9	0.9	45.1	0.6	42.5	1.1	51.5	0.5
21	47.3	0.9	54.3	0.2	56.2	0.9	48.3	0.7	46.1	1.2	55.4	0.4
24	52.2	1	58.5	0.3	62	1.1	52.8	0.6	51	1.3	60.5	0.6
28	56.5	1.2	61.8	0.3	66.5	1.2	56.2	0.6	55	1.3	64.9	0.6
31	59.9	1.2	65	0.3	70.3	1.2	60.1	0.6	58.2	1.2	68.8	0.6
34	64.7	1.2	68.4	0.4	74.9	1.2	63.8	0.6	62.7	1.2	73.2	0.6
42	73	1.2	74	0.4	81.8	1.2	70.1	0.6	70.1	1.2	80	0.6
49	79.5	0.9	78.6	0.5	87.2	1.1	75.3	0.6	75.9	1.1	85.4	0.5
56	85.4	0.9	83.1	0.4	92.1	1.1	80.3	0.6	81.5	0.9	90.8	0.3
63	89.7	0.9	86.5	0.4	95.6	0.3	84.1	0.7	85.3	0.9	94.5	0.2
70	93.4	0.8	89.5	0.4	98.1	0.3	87.3	0.6	88.8	0.8	97.5	0.2
77	96.1	0.6	92	0.4			89.9	0.6	91.3	0.7		
84			94.1	0.7			92.8	0.5	93.8	0.6		
91			95.9	0.7			94.7	0.5	95.6	0.5		
105			98.9	0.8			97.7	0.6	98	0.3		
119							99.6	0.6				

10

20

30

表 4

40

50

【表 4】

時間(日)	F89		F90		F93	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0.08	1.4	0	1.3	0	1.3	0
0.17	2.1	0.1	2	0	2.4	0.1
0.25	3	0.1	2.9	0.1	3.3	0.2
1	9	0.5	8.9	0.2	8.9	0.2
2	15.1	1	15.1	0.6	14.8	0.1
3	20.3	0.9	20.8	0.8	20.5	0.2
6	30.3	0.9	32.2	0.5	32	0.6
10	38.6	1	41.4	0.5	40.5	0.6
14	44	1.1	47.6	0.6	46.9	0.4
17	47.4	1.1	51.4	0.6	50.6	0.4
21	52.2	1.1	55.8	0.5	54.9	0.3
24	55.3	0.9	58.9	0.5	57.9	0.4
28	59.2	1.1	62.4	1	61.1	0.4
31	61.6	1.1	64.8	1	63.3	0.4
34	64.6	1.2	67.8	0.9	66.4	0.5
42	69.1	1.1	72.1	0.8	71	0.5
49	72.7	1	75.7	0.8	74.7	0.6
56	76.3	1	79.4	0.7	78.6	0.8
63	79.2	0.9	82.3	0.6	81.5	0.8
70	82.2	0.9	85.4	0.5	84.7	0.7
77	84.7	0.9	88.1	0.4	89	2.9
84	87.1	0.7	91	0.2	92.5	4.7
91	89.3	0.7	92.8	0	94.7	5.3
105	92.2	0.7	95.5	0.2	95.8	5.9
119	93.8	0.7	96.9	0.1	96.8	5.8
	94.4	0.6			97.3	5.8

【0172】

(実施例3 インビボ切除試験)

皮下(sc)空間から組成物を切除する可能性を試験した。任意の特定の理論に束縛されることを望むものではないが、医療専門家は、有害事象の場合に備えて、投与後のインプラント切除を考慮してもよい。

【0173】

組成物を、ラット、イヌ、ミニブタ、及びブタの肩甲骨間及び脇腹部分に皮下注射した。

【0174】

1つの試験では、ミニブタにおける臨床的に関連するイメージング技法の超音波及びM

RIによるリスペリドンの長時間作用放出のためのsc注射されたインプラントの位置決め及び切除の実現可能性。ユカタンミニブタという2頭のイノシシ(*Sus scrofa*)に、それぞれ、140及び420 μ Lの容量に相当する、50及び150mgのリスペリドン製剤を、動物の脇腹にsc注射した。さらに、これらの動物に、動物当たり合計5つのインプラント(2つのリスペリドン、3つのビヒクル)について、70~840 μ Lの容量範囲を有する3つのビヒクル製剤(非API対照製剤)をsc注射した。

【0175】

MRI(Magnetom Sonata Syngo 1.5 T; Siemens)、超音波(15、30、及び50MHzの周波数用のFujiFilm Vevo MD装置)、並びにSiemens Acuson SC2000Aパレル(9MHzの周波数用)イメージングモダリティを用いて、注射後4時間、並びに1、3、6、14、20、27、及び35日目に、インプラントの位置を特定した。インプラントの切除は、注射後14日目に実施し、PK試料を事前に、及び72時間後まで回収して、完全な除去を確認した。

【0176】

MRIは、本試験の全体を通じて、インプラントの深さ及びサイズについての有用な視覚的支援となった。投与から4時間後の超音波イメージングは難易度が高く、70~140 μ Lの容量を有するインプラントは、位置を特定するのが難しかった。1~6日目、デポのエコー輝度は変動していたが、より低い周波数(9及び15MHz)を用いて視認可能であった。14~35日目、9MHzプローブと15MHzプローブの両方を用いた超音波画像は明瞭であり、少ない注射容量の位置決め役に役立った。より高い周波数(30及び50MHz)のプローブは、インプラントの位置決め役に役立たなかった。リスペリドンインプラントを、注射後14日目に、注射部位の位置でのイメージング及び触診の後、外科的に切除した。インプラントの痕跡をイメージングすることはできず、リスペリドンの血漿レベルは、切除後すぐに低下した。切除部位は、手術後数日以内に治癒し、切除後2週間までモニタリングされた動物の回復は良好であった。全体としては、9MHzプローブ及び15MHzプローブを用いる超音波並びにMRIなどの、臨床的に関連のあるイメージング技法によってscインプラントを位置決めすることは実現可能であることが証明された。切除は良好かつ完璧であり、必要な場合、体循環からのリスペリドンの除去が可能であった。

【0177】

以下の実施例4~8は、リスペリドン製剤を評価するヒト臨床試験の詳細を提供する。全ての対象に、滅菌1mLシリンジ及び21G×5/8インチ(16mm)滅菌ステンレス鋼安全針を用いて製剤を投与した。PFSを第1相BA及び第3相安全性試験で使用した。PFS中のリスペリドン製剤は、2つのコポリマー(トリブロックコポリマー及びジブロックコポリマー)のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液中のすぐに使用可能な白色~オフホワイト色の不透明な30%(w/w)リスペリドンの注射用懸濁液である。いくつかの実施態様において、コポリマー混合物は、DMSOに溶解している。

【0178】

(実施例4 第1相予備的薬物動態試験)

(パート1)皮下注射用の本明細書に開示されるリスペリドン持続放出懸濁液(リスペリドン製剤)の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するために、並びに(パート2)リスペリドン、その代謝物である9-ヒドロキシ-リスペリドン(9-OH-リスペリドン、パリペリドン)、及び総活性部分(TAM)の薬物動態(PK)に対する注射部位及び投与部位の操作の影響を評価するために、2つのパートからなる臨床試験を実施した。

【0179】

この試験を59人の健康ボランティアに対して実施し、53人はリスペリドン製剤を受け、6人はビヒクル(リスペリドンなしの製剤ビヒクル)注射を受けた。

【0180】

この試験のパート1は、非盲検非無作為化用量漸増試験(5つのコホート)であり、この試験のパート2は、非盲検非無作為化用量漸増試験(2つのコホート)であった。

【0181】

この試験は、リスペリドン製剤が安全であること、及び注射部位(上腕/腹部)が互換的であることを示した。

【0182】

(実施例5 第1相SAD/MAD試験)

統合失調症又は統合失調感情障害を有する患者における皮下用途の本明細書に開示されるリスペリドン持続放出注射用懸濁液の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価するために、連続的な単回用量漸増試験及び複数回用量漸増試験を実施した。

【0183】

試験集団は、99人の統合失調症を有する患者であり、18～55歳の88人の患者が本試験の安全性要素に含まれた。試験設計は、合計8つのコホートで、非盲検単回用量漸増(SAD)試験(6つのコホート)及び複数回用量漸増(MAD)試験(2つのコホート)であった。

【0184】

実施例4及び5の試験を合わせて、いくつかの点を示された:

- ・本明細書に開示される製剤の安全性プロファイルは、既知のリスペリドン製剤と一致していた;
- ・摩擦は、リスペリドン製剤の特性に影響を及ぼさなかった;
- ・本明細書に開示される製剤と関連する重篤な有害反応はなかった;
- ・治療方法は、望ましいリスク/ベネフィットプロファイルを示した;
- ・注射部位の変更の間に、薬物動態パラメータの顕著な変化は認められなかった;
- ・用量及び目標期間の検証: 1カ月(月に1回; Q1M)及び2カ月(2カ月に1回; Q2M)製品。

【0185】

実施例4及び5の試験の結果から、本明細書に開示される製剤は、様々な用量で1カ月及び2カ月の放出プロファイルを有し、かつ最初の24時間の間に治療レベルに到達し、投与間隔の全体を通して治療範囲に留まり、それにより、治療開始後の経口補給の必要性を回避し、その後、それぞれ、1～2カ月かけてゆっくりと減少する臨床的に適切なリスペリドン血漿濃度の迅速な確立をもたらすことが示された。用量は、投与期間の全体を通して十分な曝露を確保することを目的として、血漿濃度と定常状態で24時間の投与間隔にわたって経口リスペリドンで得られたものの同等性に基づいて選択した。同程度の曝露が腕部投与と腹部投与について検出された。

【0186】

さらに、第3相有効性試験における投与の論理的根拠(用量及びレジメン)を裏付けることを意図したモデルベースの解析により、投与間隔の全体を通じた50mg～250mgのQ1M及びQ2M投与後のリスペリドン製剤のTAM曝露の中央値は、毎日の経口リスペリドンの2mg～5mgの日用量の範囲内であることが示唆された。

【0187】

注射部位での局所忍容性を含む安全性を実施例4及び5の2つの臨床試験で試験した。合計147人についての2つの試験の結果から、注射部位での良好な局所忍容性ととも、リスペリドンの既知の安全性プロファイルと一致する安全性プロファイルが示された。2つの重篤な有害事象が実施例5の試験のコホート8から報告され、両事象とも、リスペリドン製剤化と関わらない研究者と資金提供者の両者によって評価された。この試験でリスペリドン製剤を受けた患者において、その他の重篤な有害事象はなかった。実施例5に記載されている試験についての安全性解析は、表5に示されている。

表5

10

20

30

40

50

【表 5】

臨床期に 観察された 有害作用の 解析	コホート1 (50mg) 1用量、 Abd (N=12)	コホート2 (75mg) 1用量、 Abd (N=12)	コホート3 (100mg) 1用量、 Abd (N=12)	コホート4 (150mg) 1用量 Abd (N=12)	コホート5 (225mg) 1用量 Abd (N=12)	コホート6 (50mg) 3用量、 Abd (N=12)	コホート7 (75mg) 3用量、 Abd (N=12)	コホート8 (225mg) 1用量、 UA (N=15)
治療関連 有害反応の 出現頻度	3人の患者 (25%)	4人の患者 (33%)	5人の患者 (42%)	3人の患者 (25%)	11人の患者 (92%)	3人の患者 (25%)	5人の患者 (42%)	12人の患者 (80%)
最もよく 観察された 治療関連 有害反応	体重増加、注射部位疼痛、紅斑、腫脹、掻痒及び硬結、 血液クレアチニンホスホキナーゼ増加、頭痛及び鎮静							
治療関連 有害反応の 特徴	軽度から中等度 注射部位有害事象は全て一時的であり、消散した。重篤なものはなかった。							
臨床検査、 バイタルサイン、 ECG、 精神医学的 評価尺度の結果	リスペリドンの既知の安全性プロファイルと一致し、 リスペリドンLAIの新しい安全性シグナルを明らかにすることはなかった							

10

20

30

Abd = 腹部sc注射、UA = 上腕(上腕の背部) sc注射

【0188】

腹部、上腕の背部という2つの注射部位の互換性は、実施例4及び5に記載されている2つの臨床試験で証明された。実施例4では、注射部位の互換性を治療量以下の用量(コホートF及びDで25mg)で検討した。注射部位間のTAM曝露に有意差はなく、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の変化は $\leq 10\%$ であった。実施例5に記載されている試験(コホート5(abd)及び8(UA)で225mg)では、単一用量注射の最適な曝露パラメータは、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ であり、この結果として、同程度の値が得られた。表6は、2つの試験から得られたTAMPKパラメータの比較を皮下注射部位別に提供している。

40

表6

50

【表 6】

試験/用量	PKパラメータ (単位)	腹部 (CV%)	上腕 (CV%)	幾何平均比
第1相 実施例4 25 mg	AUC0-∞ (ng.h/mL)	47100 (21.1)	54100 (31.2)	1.15
	AUC0-t (ng.h/mL)	42000 (24.8)	46300 (30.6)	1.10
第1相 実施例5 225 mg	AUC0-∞ (ng.h/mL)	47524.9 (25.4)	55499 (32.8)	1.17
	AUC0-t (ng.h/mL)	45195.1 (28.8)	42082.5 (44.3)	0.93

10

【0189】

(実施例6:第1相の相対的バイオアベイラビリティ(BA)試験)

(試験:)

この第1相試験の目的は、統合失調症又は統合失調感情障害を有する患者における、バイアルと比較したPFS中の皮下投与用リスペリドン製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。

20

【0190】

(試験設計:)

バイアル及び1-mLプラスチックシリンジ、滅菌済21ゲージ、16mm針からの100mgを、単回使用1mL、ルアーロック式、ガラス製、透明PFS及び滅菌済21ゲージ、16mm針からの100mgと比較する非盲検並列設計単一用量試験。

【0191】

100mgの用量は、臨床診療に意図される用量を代表するものと考えられた。非コンパートメント薬物動態解析により、100mgの単一用量は、1カ月間にわたる毎日4mgの経口リスペリドンの曝露と同程度の曝露をもたらすことが示された。具体的には、100mgのリスペリドン製剤Q1Mの投与と毎日4mgのリスペリドンの経口投与の後、同様の曝露が示された。上記のことに基づき、かつ4mgはほとんどの統合失調症患者の治療用量であるため(Stroup及びMarderの文献、2017)、4mgの経口リスペリドン用量に相当する100mgのQ1M用量が本薬物動態試験を効率的に実施するための最も適切な用量であると考えられた。

30

【0192】

120人(120)の患者をBA試験(10148)に無作為に割り付けた。登録後、患者に、経口リスペリドン4mgを毎日(qd)7日間投与し、その後、少なくとも7日間のウォッシュアウト期間を設けた。その後、患者を以下の群のうちの1つに無作為に割り当てた:

第1群:バイアルからsc投与される単一用量のリスペリドン製剤100mg(n=60)

40

第2群:PFSからsc投与される単一用量のリスペリドン製剤100mg(n=60)

【0193】

(結果)

バイアル及びPFS提示のリスペリドン製剤による処置後のTAMの平均血漿濃度-時間プロファイルは、定性的に同等であった。sc投与後、TAM血漿濃度は直ちに増加し、各々の投与群は、投与後24時間以内に治療レベル($\geq 10\text{ ng/mL}$; Eerdekensらの文献、2004)に達した。投与後24時間[C24h]の観測された濃度値(幾何平均)は、12.1ng/mL(バイアル)及び13.4ng/mL(PFS)であった。2つの提示間の比較に使用される主要なPKパラメータは、AUC0-84d(時間0から84日間の投与間隔の終了までの血漿濃度-時間曲線下面積)であった。

50

【0194】

アドホック解析では、経口曝露の共変量(AUC0-tau,ss)を両データセットの主要評価項目の共分散分析(ANCOVA)に含めたが、それは、PFS処置群に無作為に割り付けられた患者の経口リスペリドン投与時のTAM曝露がバイアル処置群に無作為に割り付けられた患者のものと比較してより高くなる明白な傾向によって示されるような、本質的な不均一性が確認されたためである。主要データセット及びアドホックデータセットにおける経口リスペリドン曝露を正規化したとき、バイオアベイラビリティは、リスペリドン製剤のバイアル提示とPFS提示の間で同様であった。経口リスペリドンのAUC0-tau,ssを共変量としてバイアルと比較したときのPFSの曝露(AUC0-84)は、 $24,295 \text{ ng}^* \text{ h/mL}$ (PFS)及び $22,411 \text{ ng}^* \text{ h/mL}$ (バイアル)であった。

10

【0195】

さらに、PFS提示の安全性及び忍容性は、疼痛強度、局所反応(掻痒、結節、発疹、及び腫脹)、AEの発生率、ベースラインからの心電図パラメータの変化、選択された臨床検査値(プロラクチンを含む)、バイタルサイン、コロンビア自殺重症度評価尺度(CSSRS)、並びに陽性及び陰性症候群尺度(PANSS):に関して、バイアル提示のものと同等であり一統合失調症を有する患者におけるPFSの安全性及び忍容性がバイアルのものと同等であったことを示している。

【0196】

一次解析の結果、ベースライン調整の結果、及び安全性の結果を含むデータは、両方の提示が同等の曝露を提供し、かつ同様の臨床プロファイルをもたらすことを示している。

20

【0197】

(実施例7:リスペリドン製剤(30072)による第3相主要有効性臨床試験)

(試験:)

本試験の目的は、統合失調症を有する成人及び青少年患者における治療期のプラセボと比較した、皮下投与された本明細書に記載されるリスペリドン製剤の様々な用量レジメンの有効性、安全性、及び忍容性を評価することであった。

【0198】

(試験設計:)

治療用量の本開示の月に1回(Q1M)及び隔月に1回(2カ月に1回、Q2M)のリスペリドン製剤(50mg~250mg)をプラセボSC(月に1回、Q1M)と1:1:1の比で比較する二重盲検無作為化再発予防試験。

30

【0199】

(試験集団:)

統合失調症の確定診断を有する13~65歳の男性及び女性患者は、臨床的に安定しており、かつリスペリドン治療に適格であった。合計、1267人の患者がスクリーニングされ、863人が登録され、544人の患者が16歳~65歳(16歳と65歳を含む)であり、無作為に割り付けられ(eITT集団);その群のうちの363人の患者がQ1M(183)又はQ2M(180)投与レジメンを受けるように無作為に割り付けられ(残りはプラセボを受ける)、363人の患者全てが薬物動態について評価可能であった。

【0200】

(試験薬:)

本明細書に開示される製剤中の360mg/mLのリスペリドン。試験薬は、一定量のリスペリドン製剤を含むガラスバイアルに入れて提示された。試験薬は、月に1回(Q4W)、1カ月に1回、もしくは28~31日に1回(Q1M)、又は2カ月に1回(Q8W、56~62日毎)(Q2M)の皮下(sc)投与時に、リスペリドン曝露について試験された。参加者は、試験部位に応じて、上腕又は腹部にsc注射を受けた。

40

【0201】

(プラセボ群:)

参加者は、ベースライン時及びその後、4週間毎に(Q4W)、リスペリドン製剤に適合するプラセボ(ポリマービヒクル)のsc注射を受けた。参加者は、再発事象を経験するか;

50

試験中止もしくは離脱基準のうちの1つもしくは複数を満たすか;又は試験が終了するまでの二重盲検期間中に無再発の状態が続くまで治療を継続した。

【0202】

(Q1M群:)

参加者は、ベースライン時及びその後、Q4Wでリスペリドン製剤のsc注射を受けた。成人参加者に投与される最大用量は、5mg/日の経口リスペリドン用量に相当し、青少年(13～17歳)に投与される最大用量は、4mg/日の経口リスペリドン用量に相当した。参加者は、再発事象を経験するか;試験中止もしくは離脱基準のうちの1つもしくは複数を満たすか;又は試験が終了するまでの二重盲検期間中に無再発の状態が続くまで治療を継続した。

10

【0203】

(Q2M群:)

参加者は、ベースライン時及びその後、8週間毎に(Q8W)、リスペリドン製剤のsc注射を受け、ベースラインから4週間後及びその後、Q8Wでプラセボのsc注射を受けた。両群の最大用量は、同じ1日経口用量に相当した。参加者は、再発事象を経験するか;試験中止もしくは離脱基準のうちの1つもしくは複数を満たすか;又は試験が終了するまでの二重盲検期間中に無再発の状態が続くまで治療を継続した。

20

【0204】

表7は、経口用量のリスペリドンと比較したリスペリドン製剤(徐放性注射用懸濁液)の投薬量選択を示している。表8は、用量組成を示している。

表7.投薬量選択指針

【表7】

投与レジメン	用量 (mg)			
1カ月に1回	50	75	100	125
2カ月に1回	100	150	200	250
	同等の経口用量			
毎日の経口リスペリドン	2	3	4	5

30

表8.リスペリドン製剤の組成

【表8】

投薬量	リスペリドン (mg)	mPEG-PDL 及び PDL-PEG-PDL コポリマー (mg)	ジメチル スルホキシド(mg)	総容量 (mL)
50 mg	50	42	75	0.14
75 mg	75	63	113	0.21
100 mg	100	83	150	0.28
125 mg	125	104	188	0.35
150 mg	150	125	225	0.42
200 mg	200	167	300	0.56
250 mg	250	208	375	0.70

40

【0205】

(主要転帰尺度及び副次転帰尺度:)

(主要転帰尺度:)

1.差し迫った再発までの時間[時間枠:15カ月]

患者が≥1の差し迫った再発基準を満たす最も早い日として計算される

50

90の再発事象で最後の解析

【0206】

(副次転帰尺度:)

1. 差し迫った再発までの時間[時間枠:15カ月] 全集団(成人及び青少年)における主な目的の下で定義される通り
2. 統合失調症を有する青少年患者における差し迫った再発までの時間
3. 差し迫った再発率[時間枠:24週間] この率は、カプラン・マイヤー法を用いて推定される。
4. 観測される差し迫った再発率[時間枠:15カ月] エンドポイントまでに再発した患者の数を各々の治療群の患者の数で除したものと計算される
5. 安定を維持している患者のパーセンテージ[時間枠:15カ月] 安定は、少なくとも連続4週間、以下の基準の全てを満たすものと定義される:外来状況; PANSS合計スコア ≤ 80 ; 以下の項目:概念の統合障害、猜疑心、幻覚による行動、及び不自然な思考内容の各々に関して ≤ 4 のスコアにより測定される、PANSSでの特定の精神病症状の最小限の存在;重症度に関する臨床上の全般的な印象(CGI-S)スコア ≤ 4 (中等度の疾患);並びに臨床上の全般的な印象-自殺傾向の重症度(CGI-SS)スコア、パート1で ≤ 2 (軽度の自殺願望)及びパート2で ≤ 5 (最小限の悪化)。パーセンテージは、エンドポイントにおいて安定を維持した患者の数を所与の治療群における患者の数で除したものと計算される。
6. 寛解を達成している患者のパーセンテージ[時間枠:15カ月]

10

陽性症状、陰性症状、及び全体的な症状寛解を調べ、重症度及び持続期間の基準を含めて、Andreasenらの文献(統合失調症における寛解:提案された基準及びコンセンサスの根拠(Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus), Am J Psychiatry, 162(3): 441, 2005)により定義する。寛解基準は全て、PANSS項目から得ることができる。

20

7. 有害事象を有する参加者のパーセンテージ[時間枠:15カ月]

【0207】

再発は、以下の項目のうちの1つ又は複数と定義された:

- ・ 臨床上の全般的な印象-改善(CGI-I) ≥ 5 かつ
- ・ 以下のPANSS項目:概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心、及び不自然な思考内容のいずれかがスコア > 4 に増加し、無作為化以降、その特定の項目に関して、 ≥ 2 の絶対的増加を伴うか、又は
- ・ 以下の4つのPANSS項目:概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心、及び不自然な思考内容のいずれかがスコア > 4 に増加し、無作為化以降、その4つのPANSS項目の組合せスコアに関して、 ≥ 4 の絶対的増加を伴う;
- ・ 精神病症状の悪化による入院
- ・ 臨床上の全般的な印象-自殺の重症度(CGI-SS)、パート1で4もしくは5及び/又はパート2で6もしくは7
- ・ 臨床的に重大な自傷行為、他人への損傷、物的損害をもたらす暴力行為。

30

【0208】

(結果)

40

試験30072は、経口移行及び安定化ステージ(ステージ1)後の統合失調症の治療として、Q1M及びQ2Mで皮下(sc)投与される治療用量のリスペリドン製剤をプラセボsc Q1Mと比較する二重盲検無作為化試験であった。この試験は、リスペリドン製剤Q1M及びQ2M投与レジメンのための広範かつ適切な安全性及び有効性情報を提供することを意図するものであった。試験の経過中に収集されたPKデータを集団PK(PopPK)モデリング(下の実施例9)でさらに解析した。最後の解析は、90の再発事象で行われた。

【0209】

試験の無作為化部分(ステージ2)の間、患者は、再発事象を経験するか又は試験離脱基準のうちの1つもしくは複数を満たすまで、その割り当てられた治療を受けた。ステージ2における曝露の平均(中央値)持続期間は、プラセボ群の患者で30.9週(24.3週)、リス

50

ペリドン製剤Q1M群の患者で41.9週(40.0週)、リスペリドン製剤Q2M群の患者で42.1週(38.1週)であった。少なくとも6カ月間、26人(15%)の患者がプラセボを受け、29人(16%)の患者がリスペリドン製剤Q1Mを受け、25人(14%)の患者がリスペリドン製剤Q2Mを受けた。少なくとも12カ月間、36人(20%)の患者がプラセボを受け、64人(35%)の患者がリスペリドン製剤Q1Mを受け、65人(36%)の患者がリスペリドン製剤Q2Mを受けた。

【0210】

患者集団の特徴は、治療群にまたがって均衡が取れていた。90人の患者は、再発が原因で試験を終了し、250人の患者は、試験終了時に無再発であった。性別、年齢、及び人種別の亜集団解析では、治療に対する示差応答性の明確な証拠が示唆されなかった。データは全て、SAS(登録商標)バージョン9.4を用いて処理し、要約した。事象までの時間法(time to events methodologies)を主要評価項目及びいくつかの主要な副次評価項目に使用した。他の連続的評価項目については、統計的推論のための最小二乗(LS)平均及びSASタイプIII二乗和を混合モデル反復測定(MMRM)に使用した。カテゴリー別評価項目については、コ克蘭・マンテル・ヘンツェル(CMH)検定を使用した。統計的検定は全て、0.05の有意水準で両側とした。

【0211】

(結果のまとめ)

月に1回(Q1M)又は月に2回(Q2M)投与された長時間作動型注射用リスペリドン製剤は、プラセボと比較して統計的に有意な治療利益を示した。

・リスペリドン製剤による治療は、全体並びにQ1M及びQ2Mレジメンについて、プラセボと比較して、統計的に有意な差し迫った再発までの時間の延長/差し迫った再発までの時間の遅延をもたらした。プラセボと比較して、リスペリドン製剤は、差し迫った再発までの時間を、全体で3.5倍、Q1M投与で5倍、及びQ2M投与で2.7倍有意に延長した。

・リスペリドン製剤は、試験期間全体で、再発するリスクを、プラセボと比較して、Q1M投与については80.0%及びQ2M投与については62.5%有意に減少させた。

・第24週で再発が差し迫った患者の割合は、リスペリドン製剤処置群(全体: 9%; Q1M: 7%; Q2M: 11%)について、プラセボ処置群(28%; それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0001$)と比べて有意に低かった。

・安定性を維持した患者の割合は有意に高かった(全体: 83%、Q1M: 87%、Q2M: 80%; プラセボ61%と比べて、それぞれ、 $P < 0.0001$ 、 $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0001$)。

【0212】

第108週で再発が差し迫った参加者(治療意図[ITT]解析セット中)の数についての主要評価項目が表9に提供されている。データは、再発している参加者の分布(再発が差し迫った参加者の数)として提示されている。ITT解析セット: 治療を受けたか否かにかかわらず、二重盲検維持治療に無作為に割り付けられた成人参加者。

表9

【表9】

評価項目値	プラセボ	Q1M	Q2M
解析された対象の数	181	183	179
差し迫った再発を有する参加者	53	13	23

【0213】

臨床的重要性は、プラセボと比較したリスペリドン製剤Q1M及びQ2M投与レジメンのプール解析における主要な副次評価項目によってさらに示された。

【0214】

第108週での再発が差し迫った参加者(青少年対象を含む、拡大ITT[eITT]解析セット中)の数が表10に提供されている。データは、再発している参加者の分布(再発が差し迫

った参加者の数)として提示されている。eITT解析セットには、治療を受けたか否かにかかわらず、二重盲検維持治療に無作為に割り付けられた参加者が含まれた。

表 10

【表 10】

評価項目値	プラセボ	Q1M	Q2M
解析された対象の数	181	183	180
差し迫った再発を有する参加者	53	13	24

【0215】

10

第24週での差し迫った再発は、カプラン・マイヤー積推定を用いて推定した。ITT解析セットには、治療を受けていたか否かにかかわらず、二重盲検維持治療に無作為に割り付けられた成人参加者が含まれた。第24週での差し迫った再発は、プラセボ(28%)と比較して、リスペリドン製剤で治療した患者において統計的に有意に低かった(全体で9%[Q1Mで7%及びQ2Mで11%])。下の図1及び表11に提供されている:

表 11

【表 11】

評価項目値	プラセボ	Q1M	Q2M
解析された対象の数	181	183	179
測定の種類: 数 (信頼区間95%)	0.28 95% (0.205 ~ 0.347)	0.07 (0.03 ~ 0.109)	0.11 (0.065 ~ 0.165)

20

【0216】

さらに、エンドポイントで安定を維持している患者のパーセンテージは、プラセボ治療(61%)と比較して、リスペリドン製剤で治療した患者において統計的に有意に高かった(全体で83%[Q1Mで87%及びQ2Mで80%])。安定は、少なくとも連続4週間、以下の基準の全てを満たすものと定義される: 外来状況; PANSS合計スコア ≤ 80 ; 以下の項目: 概念の統合障害、猜疑心、幻覚による行動、及び不自然な思考内容の各々に関して ≤ 4 のスコアにより測定される、PANSSでの特定の精神病症状の最小限の存在; 重症度に関する臨床上的全般的な印象(CGI-S)スコア ≤ 4 (中等度の疾患); 並びにCGI-SSスコア、パート1で ≤ 2 (軽度の自殺願望)及びパート2で ≤ 5 (最小限の悪化)。最後の有効な参加者評価を評価項目として使用した。表12は、各々の治療で安定化した患者数を示している:

30

表 12

【表 12】

評価項目値	プラセボ	Q1M	Q2M
解析された対象の数	181	183	179
安定化した参加者	110	159	143

40

【0217】

エンドポイント(最大108週)で寛解を達成している患者の数が表13に示されている。統計的有意性に達しなかったが、この結果は、本試験の患者の比較的長い平均疾患持続期間(>18年)を、本試験で寛解を定義するために使用された厳格な基準(すなわち、試験期間中及びエンドポイント前の少なくとも6カ月間の無再発により、8つの特定のPANSS項目: P1[妄想]、G9[不自然な思考内容]、P3[幻覚による行動]、P2[概念の統合障害]、G5[衝動性/不自然な姿勢]、N1[感情鈍麻]、N4[社会的引きこもり]、N6[自発性の欠如])の各々でスコア ≤ 3 が維持されなければならない)と組み合わせて考慮すると、予想外ではなかった。

表 13

50

【表 13】

評価項目値	プラセボ	Q1M	Q2M
解析された対象の数	181	183	179
寛解に達している参加者	30	39	42

【0218】

精神病理学的症状の重症度の変化は、プラセボと比較した、リスペリドン製剤で治療された対象における

- ・陽性及び陰性症候群尺度(PANSS)、
- ・臨床上的全般的な印象－重症度(CGI-S)、並びに
- ・臨床上的全般的な印象－改善(CGI-I)

を用いて評価した。

【0219】

CGI-Sの変化は、治療終了時には統計的有意差に達しなかった。しかしながら、PANSSスコアは、リスペリドン製剤で治療した対象については、治療終了時(EoT)まで減少したが、プラセボ群については増加した(最小二乗平均(LSM)変化(標準誤差、SE): Q1M、-3.46(0.69); Q2M、-4.88(0.73); プラセボ、1.11(0.86); どちらの場合も、プラセボに対して、 $P < 0.0001$)。CGI-Iによって評価した場合、プラセボと比較してより大きな症状の改善が第12週/無作為化(試験ベースライン)からリスペリドン製剤による処置の終了まで認められた(LSM(SE): Q1M、3.30(0.08); Q2M、3.15(0.08); プラセボ、3.85(0.10); どちらの場合も、プラセボに対して、 $P < 0.0001$)。

【0220】

試験の全体を通して評価された患者中心の結果は、以下の通りである。

- ・薬物に対する態度の調査票10項目バージョン(DAI-10)、DAI-10尺度は、服薬コンプライアンス及び治療結果との相関を示す
- ・統合失調症のクオリティ・オブ・ライフ尺度(SQLS)、EuroQol's
- ・5段階欧州クオリティ・オブ・ライフの5段階EQ-5D(EQ-5D-5L)の視覚的アナログ尺度(VAS)及び記述項目
- ・個人的及び社会的機能遂行尺度(PSP)。

【0221】

経口安定化期に大幅に改善した後:

SQLS及びEQ-5D-5LのVASスコアは、全てのリスペリドン製剤処置群について無作為化から治療終了(EOT、108週)まで有意に改善し続け、一方、このスコアは、プラセボ群で同様であり続けた。クオリティ・オブ・ライフ(QoL)の改善は、SQLSのスコアの減少及びEQ-5D-5Lのスコアの増加として表される。

【0222】

SQLS総スコアのベースラインからの変化という主要な副次的有効性変数は、ET時(LS平均[SE]: プラセボの場合の3.20[1.58]と比較して、それぞれ、-3.99[1.74]及び-1.58[1.78])並びにEoT時(LS平均[SE]: プラセボの場合の1.14[1.32]と比較して、それぞれ、-5.40[1.12]及び-4.54[1.16])に、試験薬(Q1M及びQ2M)に有利なプラセボとの若干の違いを示した。EQ-5D-5Lスコアのベースラインからの変化という探索的有効性変数は、ET時(LS平均[SE]: プラセボの場合の-4.74[1.76]と比較して、-0.99[1.41])及びEoT時(LS平均[SE]: プラセボの場合の-2.46[1.32]と比較して、2.28[0.83])に、試験薬(プールされたQ1M及びQ2M)に有利なプラセボとの違いを示した。

【0223】

より高いPSP総スコアは、より良好な個人的及び社会的機能遂行を表す。平均PSPスコアは、どの処置群においても無作為化から有意に改善し続けることはなかった。しかしながら、ベースラインからのPSP総スコアの変化という探索的有効性変数は、ET時(LS平均[SE]: プラセボ群の場合の-5.29[0.97]と比較して、プールされたQ1M及びQ2M群の

場合に-2.65[0.82])並びにEoT時(LS平均[SE]:プラセボ群の場合の0.11[0.84])と比較して、プールされたQ1M及びQ2M群の場合に1.56[0.52])に、治験責任医師によって評価される個人的及び社会的機能遂行に関して、プラセボよりも治験薬(プールされたQ1M及びQ2M)に有利な違いを示した。

【0224】

DAI-10尺度によって測定したとき、有効性試験のデータは、服薬コンプライアンス及び治療結果の高い相関を示した。平均DAI-10スコアは、リスペリドン製剤で処置された全体及びQ1M処置群において無作為化から有意に($P<0.01$)改善した。正の総スコアは、精神薬の薬物治療に対する前向きな姿勢を示し、したがって、遵守的な応答に対応し、逆の場合も同じである。DAI-10総スコアのベースラインからの変化という主要な副次的有効性変数は、ET時(LS平均[SE]:プラセボの場合の-0.55[0.38])と比較して、それぞれ、0.25[0.42]及び-0.40[0.41])並びにEoT時(LS平均[SE]:プラセボの場合の-0.59[0.31])と比較して、それぞれ、0.57[0.28]及び0.10[0.29])に、その服薬に対する患者の態度に関して、治験薬(Q1M及びQ2M)に有利なプラセボとの若干の違いを示した。

10

【0225】

経口安定化期にほとんど改善しなかった後、EQ-5D-5L記述項目スコアは、移動(全体及びQ1M群のみ)、疼痛/不快感、並びに不安/抑鬱(全てのリスペリドン製剤処置群)について、無作為化とEOTの間で有意に改善した($P<0.05$)。

【0226】

リスペリドン製剤を受けた患者は、継続的な治療により、その服薬に対するその態度(DAI-10総スコア)及び治験責任医師によって評価される精神病理(PANSS総スコア)に関して、プラセボと比較して継続的な改善を示した。

20

【0227】

PANSS総スコアを経時的に評価した。意外なことに、安定化後のPANSSスコア減少が、少なくとも第64週まで、経時的に認められた(図2)。これは、試験参加者が登録時に臨床的に安定しており、かつ長い病歴(平均10年)を有することを考慮すると驚くべきことであった。安定を維持し、かつ/又は安定化後の改善を示す患者の割合は、リスペリドン製剤処置群で有意であった。

【0228】

(結論)

30

本試験は、プラセボと比較して、長時間作用型注射用リスペリドン製剤Q1Mの主要有効性評価項目を達成した($p<0.0001$)。

【0229】

本試験は、プラセボと比較して、リスペリドン製剤Q2Mの主要評価項目を達成した($p<0.0001$)。

【0230】

リスペリドン製剤は、再発するリスクを、試験期間全体で、プラセボと比較して、それぞれ、Q1M及びQ2Mについて80.0%及び62.5%減少させた。

【0231】

リスペリドン製剤は、Q1M及びQ2Mにおいて、プラセボと比較して、再発までの期間を、それぞれ、5倍及び2.7倍延長した。再発が差し迫った患者の割合は、プラセボ群(53[29%]人の患者)と比較して、処置群(Q1M群で13[7%]人の患者及びQ2M群で23人[13%]の患者)でより低かった。

40

【0232】

リスペリドン製剤を服用している患者は、有益でかつ持続する安定化後のPANSSスコア減少を長期にわたって示した。

【0233】

感度解析は、統計的有意性が早期終了に関する極端に保守的な仮定を用いても維持されることを示した。

【0234】

50

安全性プロファイルは良好であり、予想外の所見は認められなかった。

【0235】

上腕と腹部の両方の注射部位の安全性、PKパラメータ、及び有効性は、類似しており、リスペリドン製剤を投与するために互換的に使用することができる。

【0236】

投与期間にわたる平均曝露値($C_{avg,ss}$)は、対応する用量で月に1回及び2カ月に1回投与されるリスペリドン製剤について同等であった。月に1回の投与(50mg~125mg)と2カ月に1回の投与(100mg~250mg)の両方の後、TAMの平均曝露($AUC_{0-\tau}$)は、同等の投与期間にわたって投与される毎日の経口リスペリドンのもの(2mg~5mg/日)に相当していた。

【0237】

本試験の有効性及び安全性の結果は、統合失調症を有する患者の治療に対するリスペリドン製剤Q1M及びQ2Mの恩恵を支持するものである。リスペリドン製剤による治療は、プラセボと比較して、差し迫った再発までの時間を有意に短縮し、再発のリスクを有意に減少させ、再発リスクの低下は、試験期間の全体を通じて持続した。プラセボと比較して、リスペリドン製剤は、再発までの期間を、Q1M投与で5倍及びQ2M投与で2.7倍延長した。

【0238】

経口的に又は長時間作用型非経口製剤として投与される活性成分であるリスペリドンの安全性プロファイルは、十分に特徴付けられている。本試験データは、月に1回(Q1M)及び2カ月に1回(Q2M)皮下投与されるリスペリドン製剤が、一般的な有害事象を含め、リスペリドンの他の製剤及び患者集団と一致した安全性プロファイルを示すことを示した。

【0239】

いくつかの投与の選択肢(2~5mg/日の経口治療に相当)を伴う、Q1M投与レジメンとQ2M投与レジメンの両方の利用可能性は、再発を遅延させ、再発までの時間を短縮し、PANSS総スコアの減少を維持することにより、患者の転帰を改善する可能性を有する。これらの特徴は、コンプライアンス及び受容を改善する可能性もあり、これらはどちらも、患者が必要とされる治療用量の服用を維持し、それにより、疾患の転帰を改善するために極めて重要である。これらの用量選択は、より長い投与間隔、並びに臨床医が、臨床上の必要性及び好適性に基づいて、用量(経口2~5mg/日と同等の50mg~250mg)及び投与間隔を月に1回のレジメンと2カ月に1回のレジメンの間で変更するより大きな柔軟性を提供する。

【0240】

当業者は、特定の対象に対する適切な用量及び投与レジメンを決定することができる。

【0241】

(実施例8:リスペリドン製剤による第3相安全性臨床試験)

(試験:)

本試験の主な目的は、リスペリドン製剤の長期安全性及び忍容性を評価することであった。全ての対象をプレフィルドシリンジ(PFS)中のリスペリドン製剤で処置した。このプレフィルドシリンジは、長さ5/8インチ(16mm)、21ゲージの滅菌安全針付きの1mlのガラス製シリンジである。主要な安全性及び忍容性評価項目は、重篤な有害事象(SAE)を含む全ての有害事象(AE)の頻度であった。新規患者について、患者の試験への全参加期間は、最長80週間(最長4週間のスクリーニング期間、12週間の経口移行/安定化段階[第1段階]、56週間の二重盲検段階[第2段階]、及び追跡期間[8週間]を含む)であった。ロールオーバー患者(有効性試験30072、実施例7)については、患者の試験への全参加期間は、最長64週間(第2段階の最長56週間及び追跡期間[8週間]を含む)となることが予定されていた。第2段階を開始した患者、再発している患者、又は1以上の離脱基準を満たしている患者は、最後の注射から4週間以内にできるだけ早く、早期終了の来院を促された。56週間の第2段階を完了する前に試験から離脱した患者は、追跡調査手続き及び

10

20

30

40

50

評価を追跡調査来院時に受けた。追跡調査の期間中、患者は、治験責任医師の判断に従って治療を受けた。

【0242】

(試験設計:)

割り当て:無作為化

介入モデル:並行割り当て

マスキング:四重(参加者、医療提供者、治験責任医師、結果評価者)

主要目的:治療

【0243】

(試験評価項目)

主要転帰尺度: 1. SAEを含むAEの数[時間枠: 56週]

他の転帰尺度: 1. AEが原因で離脱した参加者の数[時間枠: 56週]

【0244】

年齢:13歳～65歳(青少年(13～17歳);成人(18～65歳))

【0245】

(組入れ基準:)

(主要有効性試験30072からロールオーバーしている患者:)

1.患者は、再発事象を経験することなく、かつ重大なプロトコル逸脱を伴うことなく、試験30072に参加しなかった。

2.患者が試験30072で抗鬱薬又は気分安定薬を服用していた場合、用量変更もこれらの薬物による治療の開始も許容されなくなる。

3.患者は治験責任医師の判断で抗精神病薬による慢性治療を必要としている。

【0246】

(新規患者(試験30072からロールオーバーしていない):)

1.患者は、統合失調症の診断を有する。

2.患者は、治験責任医師の判断(及び該当する場合、家族、介護者、又は医療従事者との話し合い)に基づき、過去1年間に抗精神病薬治療(クロザピン以外)に応答している。

3.患者は、治験責任医師の判断で抗精神病薬による慢性治療を必要としている。

【0247】

(除外基準:)

(試験30072からのロールオーバー患者:)

1.患者は、治験責任医師の判断で臨床的に重要であると考えられるベースラインの12誘導ECGの所見を有する。

2.主要有効性試験期間中の試験手順へのコンプライアンス不良(治験責任医師又は治験依頼者の見解)。ケースバイケースで議論されるべきである。

【0248】

(新規患者(試験30072からロールオーバーしていない)及びロールオーバー患者:)

1.患者は、現在クロザピンを服用しているか、又は過去12カ月のうちに電気痙攣療法を受けたことがある。

2.患者は、癲癇もしくは発作、神経遮断性悪性症候群、遅発性ジスキネジア、又は患者を過度のリスクに曝す他の医学的状態の病歴を有する。

3.患者は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)-1、HIV-2、B型肝炎表面抗原、及び/又はC型肝炎についての血清学的検査が陽性である。

4.患者は、リスペリドン又はリスペリドン製剤の任意の賦形剤又は安定化期に使用されるリスペリドンの経口製剤に対する既知の過敏症を現在有するか、又はその既往歴を有する。

5.患者は、アルコール及びベンゾジアゼピンを含むが、ニコチン及びカフェインを除く、物質使用障害を有する。

6.患者は、妊娠中又は授乳中の女性である。

7.患者は、スクリーニング前3カ月以内に、リスペリドン製剤以外の治験薬を使用したこ

10

20

30

40

50

とがあるか、又はスクリーニング前30日以内に、非薬物臨床試験に参加したことがある。
8.脆弱な患者(例えば、監禁状態に置かれている人)。

【0249】

(実施例9:母集団薬物動態(PopPK)モデリング)

上で開示されている5つの臨床試験は、皮下投与後のリスペリドン製剤の薬物動態(PK)及び曝露-応答(ER)関係の特徴解析に寄与した。

【0250】

PopPK検証モデルを、上で開示されている第1相試験並びに第3相有効性及び安全性試験のデータ:親分子(リスペリドン)、及びその主要な活性代謝物(9-ヒドロキシリスペリドン、9-OH-リスペリドン)、及び総活性部分(TAM)のPopPKを用いて作成した。リスペリドンのTAMは、以下の式:

[活性部分](ng/mL)=[リスペリドン](ng/mL)+[9-OH-リスペリドン](ng/mL) 410/426)

に従って、分子量によって補正された、リスペリドンと9-OH-リスペリドンの血漿濃度の和として計算した。

【0251】

第1相試験には、広範なPKサンプリングが含まれ、第3相試験には、PK測定のための血漿試料が含まれ、両試験とも経口リスペリドン安定化及び治療期間中の各々の臨床受診時に収集された。

【0252】

PopPKモデル開発のために従った一般的な手順を以下に概説する:

- 1.探索的データ解析
- 2.基本構造モデルの開発
- 3.共変量効果の評価
- 4.モデルの改良
- 5.モデルの評価

【0253】

初期PKモデルは、2つの第1相試験(実施例4及び5)のデータに基づいて開発された。このモデルは、リスペリドンの複雑な放出及び吸収を適切に捉えることができた。これを用いて、統合失調症又は統合失調感情障害を有する患者における第1相SAD/MAD試験(実施例5)中の試験内用量漸増の決定を支援し、後続の試験(実施例6、7、及び8)の設計を支援した。

【0254】

第二のPKモデルは、逐次的親代謝物モデルであり:まず、全ての臨床試験(実施例4~8)のデータに基づいて、リスペリドン(親)のPKを説明するためのモデルを開発した。これは、1次及び通過コンパートメント吸収経路と1次排泄とを伴う1コンパートメントモデルであった。

【0255】

次に、9-OH-リスペリドン(代謝物)のPKを説明するために逐次モデルを開発した。9-OH-リスペリドンのPKは、リスペリドンコンパートメントからの1次入力と1次排泄とを伴う1コンパートメントモデルによって説明された。親モデルからの予測されるリスペリドン濃度は、代謝物中心コンパートメントへの入力として使用された。統計的に有意であり、かつ臨床的に関連するとみなされる共変量は同定されなかった。

【0256】

最後に、モデルにより推定された親物質及び代謝物レベルを用いて、TAM曝露を計算し、これを、安全性及び有効性の曝露-応答評価にだけでなく、PK評価及びシミュレーションにも使用した。

【0257】

最終モデルを用いて実施したPopPKシミュレーションは、様々な投与レジメンでのリスペリドン製剤による治療の間、TAM曝露が、通常、長期にわたって持続し、確立され

10

20

30

40

50

た経口リスペリドンレジメンと同等であることを示唆した。

【0258】

PopPKシミュレーションは、選択された用量及び投与レジメンが、投与間隔(少なくとも28日間及び最大2カ月間)の全体を通じて、対応する1日経口用量(2mg、3mg、4mg、5mg)のものと同等の適切なTAM曝露を提供することを示した。

【0259】

リスペリドン製剤は、迅速な初期吸収期と緩徐な二次吸収期を有する二重吸収を示した。単一用量sc投与後、Tmax中央値は8~14日の範囲であり、複数用量投与については、9~15日の範囲であった。用量に応じて、sc注射後6~24時間以内に、治療的血漿リスペリドン濃度に速やかに達した。それゆえ、負荷用量の経口リスペリドンも補助的な経口リスペリドンも必要とされない。同様に、リスペリドン(親)のPopPKも、全身循環中へのリスペリドンの迅速な初期出現及びデポからのリスペリドンの緩徐放出によって支配される持続的な血漿中濃度を説明するための2つの吸収速度プロセス(1つは速く、1つは遅い)によって最もよく説明された。

【0260】

定常状態におけるAUCの蓄積比中央値は、Q1M及びQ2Mレジメンについて、それぞれ、約2.0及び1.5であり;定常状態におけるCmaxの蓄積比中央値は、Q1M及びQ2Mレジメンについて、それぞれ、約1.9及び1.4であり;定常状態におけるCtroughの蓄積比中央値は、Q1M及びQ2Mレジメンについて、それぞれ、約2.4及び1.5であった。

【0261】

全ての用量について、Q1M用量レジメンとQ2M用量レジメンの両方の開始から2カ月以内に、リスペリドン及び9-OH-リスペリドンの定常状態血漿レベルに達した。月に1回投与した後のリスペリドン、9-OH-リスペリドン、及びTAMの定常状態血漿曝露値は、単一用量曝露よりも約2~2.5倍高く、その一方で、2カ月に1回投与されたリスペリドン製剤についての値は、それぞれの単一用量曝露よりも約1.5倍高かった。投与後、リスペリドン、9-OH-リスペリドン、及びTAMの血漿レベル(AUC0-tau及びCmax)は、用量比例的に増加した。

【0262】

腹部又は上腕に投与されたリスペリドン製剤は、全ての用量について同様の薬物動態プロファイルをもたらし、どちらの注射部位も互換的に使用することが可能であった。第3相試験において、リスペリドン製剤をsc注射によって大部分の患者の腹部に投与した。約20%の施設が製剤を患者の上腕の背部に注射した。試験30072では、32%の患者が上腕にリスペリドン製剤を受け、30078試験では、11%の患者が上腕にリスペリドン製剤を受けた。2つの注射部位の比較可能性は、第1相及び第3相臨床試験のプールされた薬物動態データを含む最終的なPopPKモデルでも評価された。このデータセットには、それぞれ、腹部及び腕部に投与された2251回及び1035回分の注射の注射データが含まれていた。シミュレーションにより、異なる注射部位への投与後の同様の曝露が示された。両方の注射部位の全体的な曝露量(AUCss;及びCmaxss)と各々の曝露計量の90%予測区間は重複していた。

【0263】

PopPKモデルに基づく共変量解析は、青少年集団(13~17歳)において、年齢及び体重が、成人と同程度であると考えられるリスペリドン製剤の曝露に影響を及ぼさないことを示唆した。

【0264】

最終的なPopPKモデルによるリスペリドン及び9-OH-リスペリドンのクリアランス(CL)の推定値は、それぞれ、14.3L/h及び5.78L/hであった。最終的なPopPKモデルにより、CYP2D6代謝活性が低い人の状態は、相対的により低いリスペリドンクリアランスと関連し、9-OH-リスペリドンの代謝物のクリアランス(CLMO)は、一般的に、CYP2D6代謝活性が低い人でより高いことが明らかにされた。これらの知見は、CYP2D6を介するリスペリドンの9-ヒドロキシル化の機序と合致している。CYP2D6代謝活性が低い

人では、リスペリドンクリアランスが正常なCYP2D6代謝を有する対象よりも低く、9-OH-リスペリドンに代謝されるリスペリドンの割合がより低く、結果として、見かけのCLM0がより高くなる。リスペリドンの全体的な薬理活性はTAMに支配されるので、リスペリドンのCL及び9-OH-リスペリドンのCLM0に対する上記の人口統計学的因子の影響は臨床的に意味があると考えられず、それゆえ、CYP2D6代謝活性状態による用量調整は必要とされない。

【0265】

(曝露-応答(E-R)解析)

統合失調症を有する患者における第3相試験(実施例7及び8)のデータを、リスペリドン製剤の曝露(TAM)と有効性及び安全性の尺度との関係を説明するE-Rモデルの開発のためにプールした。E-R解析で評価された評価項目は、次の通りである:

- ・有効性評価項目:再発までの期間(これは、CGI-I、PANSS、及びCGI-SSスコア、精神病症状の悪化による入院、暴力行為によって定義される)。差し迫った再発の基準は、上の実施例7に開示されている。
- ・特定の有害事象(AE)の発生

【0266】

曝露-有効性解析で使用された曝露パラメータは、最終的なPopPKデータセットから取得され、以下のものが含まれた: $C_{avg,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、及び $C_{trough,ss}$ 。

【0267】

TV 46000の全ての用量及び投与レジメンについて組み合わされた曝露パラメータ($C_{avg,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、及び $C_{trough,ss}$)を、パラメータの分布に基づくピンの計算を用いて、4つの等しい大きさの四分位数に分割して、カプラン・マイヤープロットでのより良好な可視化を可能にした。

【0268】

四分位数は、以下のように定義した:

- ・Q1=最小25パーセンタイル、N=107
- ・Q2=25パーセンタイル 50パーセンタイル、N=106
- ・Q3=50パーセンタイル 75パーセンタイル、N=106
- ・Q4=75パーセンタイル最大値)、N=106

【0269】

差し迫った再発の事象までの時間解析をカプラン・マイヤー評価によって調査した。差し迫った再発のカプラン・マイヤー曲線を、投与頻度、コホート、及びTAM曝露に基づいて群別に層別化した。カプラン・マイヤー評価を全身性AEについても実施し、TAM曝露により層別化した。ロジスティック回帰をAEについて実施した。

【0270】

(結果:)

曝露計量を、該計量の分布に基づいて4つの等しい大きさの四分位に分割した。表14は、定常状態(ss)での C_{avg} 、 C_{max} 、及び C_{trough} についての予測TAM PK値を提供している。

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表14. 予測されるTAM PK パラメータ四分位				
中央値[最小、最大]				
	N	Cavg,ss (ng/mL)	Cmax,ss (ng/mL)	Ctrough,ss (ng/mL)
Q1M (N=215)				
四分位 1	54	15.8 [4.19 - 21.5]	18.3 [5.27 - 25.4]	11 [2.99 - 14.6]
四分位 2	54	26.2 [21.6 - 33.1]	31.7 [25.5 - 38.1]	19.2 [14.7 - 23.6]
四分位 3	53	39.7 [33.4 - 47.8]	47.6 [38.2 - 55.7]	29 [24.2 - 34.5]
四分位 4	54	66.5 [48.3 - 168]	75.9 [55.7 - 224]	46.8 [34.6 - 140]
Q2M (N=210)				
四分位 1	53	15.2 [3.55 - 19.2]	21 [4.99 - 30]	3.15 [0.318 - 6.25]
四分位 2	52	23.9 [19.6 - 28.9]	37.1 [30.4 - 43.7]	9.05 [6.41 - 12]
四分位 3	52	35.6 [29 - 42.9]	55.7 [44.3 - 72.7]	14.9 [12.1 - 19.8]
四分位 4	53	60.5 [43.1 - 126]	102 [72.8 - 308]	30.9 [19.8 - 72.2]
Cavg,ss = 定常状態での平均血漿薬物濃度 ; Cmax,ss = 定常状態での最大血漿薬物濃度 ; Ctrough,ss = 定常状態でのトラフ血漿薬物濃度				

【0 2 7 1】

差し迫った再発についての曝露-応答解析は、全く傾向を示さず、第3相試験における全ての用量及び曝露群にわたって、Q1Mレジメン及びQ2Mレジメンについての同様の治療効果が示唆された。低いTAM Ctrough,ss濃度は、差し迫った再発のリスクの増加と関連しなかった。

【0 2 7 2】

(安全性解析:)

曝露-応答相関関係がTAMレベルと錐体外路症状(EPS)有害事象(AE)の発生との間に見られ、ロジスティック回帰及び Kaplan-Meier プロットを用いてさらに検討された。EPSの発生率は、高いTAM Cmax,ss濃度を有する患者の亜集団でより高かった。しかしながら、全ての用量及び用量レジメンについてリスペリドン製剤投与後に第3相試験において発生した全てのEPS事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度のEPS事象は認められなかった。中等度の重症度のみに基づいてEPS AEを層別化したとき、プラセボと治療との間に有意差は認められず(Cmax,ssについて、 $p=0.26$)、TAM Cmax,ssの範囲と中等度のEPS AEとの間に明確なE-R関係はないことが示唆された。

【0 2 7 3】

(実施例10:リスペリドン製剤の保存及び安定性試験)

バイアル及びPFS中のリスペリドン製剤を長期にわたる安定性について試験した。リスペリドン製剤を次のように試験した:

- 5℃で0、3、6、9、12、18、24、及び36カ月間の長期;
- 25℃/60%RHで0、3、及び6カ月間の加速;
- 光安定性－製剤を、25℃/60%RHで、120万ルクス時間の全体照度を有する人工昼光蛍光灯に及び200ワット時/平方メートル以上の積分近紫外線エネルギーに曝露させた。11種の一次バッチを試験した。この試験は、一次包装(PFS)中の製剤及び二次包装(密閉カートンに入れたPFS)中の製剤について、両者の光からの保護を評価するために実施された;
- 凍結-解凍循環試験－製剤を-20℃で2日間保存し、その後、25℃/60%RHで2日間保

存した。11種の一次バッチを試験した。そのようなサイクルを3回、試験前に繰り返した。この試験は、保存及び流通中に起こり得る熱循環に対する製剤の感受性を評価するために実施された;

e)凍結－製剤を-20℃で2週間、その後、5℃で2週間保存した。11種の一次バッチを試験した。この試験は、流通中に起こり得る凍結条件に対する製剤の感受性を評価するために実施された。

f)熱エクスカージョン－保存期間中の製剤の安定性に対する25℃/60%RHでの長期(1カ月)保存の試験効果を試験した。試験を開始時に実施し、製剤の保存及び流通中に起こり得る温度逸脱をシミュレートするために、11種のバッチに対して保存期間(24カ月及び36カ月)の終了時に繰り返した。25℃/60%RHで最大3カ月間の長期保存の影響を保存期間(36カ月)の終了時に確認して、製剤の保存及び流通中に起こり得るより長い温度逸脱を評価した。試験中、製剤は水平に保存した。

g):保存期間中、7日、14日、21日、及び28日の間隔での25℃/60%RHへの製剤の累積曝露を試験するため累積温度効果。28日間の累積曝露のために、製剤を、0、6、12、及び24カ月の保存期間中、7日間隔で4回、25℃/60%RHに曝露させた。この試験は、保存期間中、製品が冷蔵庫から繰り返し取り出され、使用されなければ戻されることをシミュレートするために、11種のバッチに対して実施された。

【0274】

50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、及び250mgのリスペリドン製剤を含むPFSのバッチを試験した。

【0275】

長期及び加速保存試験を、水平位置、垂直位置、及び倒立位置にあるPFSで実施して、特徴:保存条件及び室温での外観、粒子状物質、アッセイ、関連化合物、コポリマー分子量、インビトロでの薬物放出及び粒径分布;粘度及び含水率;並びに/又は細菌内毒素及び無菌性を評価した。

【0276】

長期及び加速保存試験を、水平位置、垂直位置、及び倒立位置にあるトレイ中のPFSで実施して、開始力;持続力;容器閉鎖完全性、送達用量、及び送達容量を評価した。

【0277】

(結果:)

5℃で最大24カ月間の保存及び25℃/60%RHでの最大6カ月の保存の後、試験した全てのパラメータについて、全てのバッチで、上記の特徴のいずれにおいても顕著な変化は認められなかった。

【0278】

一次包装(PFS)中の製剤の全てのバッチについて、外観パラメータの変化が光安定性試験中に生じた。二次包装中に入れられたとき、そのような変化は生じなかった。二次包装は、製剤を光から適切に保護する。二次包装の例としては、カートン、箱、封筒、パウチ、アルミ箔カバーなどが挙げられる。

【0279】

製剤の品質の顕著な変化は、凍結試験及び循環試験中に生じず;製品は、凍結及び短期間の温度循環を許容する。

【0280】

品質の顕著な変化は、熱エクスカージョン試験中、保存期間の開始時に生じず;製品は、室温で保存する場合、(冷凍庫から出して)解凍した後、3カ月以内に使用することができる。

【0281】

PFSは、2~8℃で、少なくとも12カ月、24カ月、又は30カ月又は36カ月間保存することができる。リスペリドン製剤は、未開封のまま、室温68~77°F(20~25℃)で、最大90日間(例えば、最大30日間、最大60日間、又は90日間)保存することができ、かつ未開封である限り、90日以内に冷蔵保存に戻すことができる。いくつかの実施態様に

において、キットは、光から保護するために、もとのカートンに入れて、 $36\sim 46^{\circ}\text{F}$ ($2\sim 8^{\circ}\text{C}$)の冷蔵庫で保存される。使用に先立ち、キットは、投与前に、室温で少なくとも30分間、その包装に入れておくことができる。キットは、室温で最大90日間、そのもとの包装に入れて未開封で保存することができる。未開封の場合、キットは、90日以内に冷蔵保存に戻すことができる。リスペリドン製剤は、使用前に複数回、冷凍され、「解凍され」、すなわち、室温に置かれ、ヒト対象において使用するための安定性を保持し続けることができる。ひとたびカートンが開封されれば、リスペリドン製剤を皮下投与することができる。

【0282】

本明細書に開示及び特許請求される組成物及び方法は全て、本開示を考慮して、過度な実験をすることなく作製及び実施することができる。本発明の組成物及び方法は、好ましい実施態様に関して記載されているが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、変形を適用し得ることが当業者には明白であろう。本明細書に開示される特許、特許出願、及び刊行物は全て、各々の個々の刊行物が引用により具体的かつ個別的に組み込まれることが示される場合と同じ程度に引用により本明細書中に組み込まれる。製剤、方法、及びキットは、好ましい実施態様及び任意選択の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書に開示される概念の修正及び変形が当業者によって使用され得ること、並びにそのような修正及び変形が添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれると考えられることが理解されるべきである。

【0283】

本発明は、以下の条項を参照して、さらに詳細に記載されている：

1. 対象の精神医学的疾患又は障害を治療する方法であって、該対象に、

(a) リスペリドン換算で約 $250\sim 400\text{mg/mL}$ の濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩；

(b) 式：

ポリ(乳酸) v -ポリ(エチレングリコール) w -ポリ(乳酸) x

(式中、 v 及び x は、 $24\sim 682$ の範囲の反復単位の数であり、かつ w は、 $4\sim 273$ の範囲の反復単位の数であり、かつ $v=x$ 又は $v\neq x$ である)

を有する生分解性トリブロックコポリマー；

(c) 式：

メトキシポリ(エチレングリコール) y -ポリ(乳酸) z

(式中、 y 及び z は反復単位の数であり、ここで、 y は、 $3\sim 50$ の範囲の反復単位の数であり、かつ z は、 $7\sim 327$ の範囲の単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー；

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、 $1:3\sim 1:8$ 又は $1:1\sim 1:19$ 又は $3:2\sim 1:19$ である、 1mL 以下の長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与することを含み、

ここで、該製剤が月に1回以下の頻度で皮下投与され、かつ該製剤が、少なくとも1カ月間、治療有効量のリスペリドンを提供する、前記方法。

2. 前記製剤が2カ月に1回以下の頻度で皮下投与され、かつここで、該製剤が、少なくとも2カ月間、治療有効量のリスペリドンを提供する、条項1記載の方法。

3. 前記対象が負荷用量の経口リスペリドンを投与されない、条項1又は条項2記載の方法。

4. 前記製剤が約 $50\text{mg}\sim 125\text{mg}$ のリスペリドンを含む、条項1又は条項3記載の方法。

5. 前記製剤が約 $100\text{mg}\sim 250\text{mg}$ のリスペリドンを含む、条項2又は条項3記載の方法。

6. 前記精神医学的疾患又は障害が統合失調症である、条項1～5のいずれか一項記載の方法。

10

20

30

40

50

7.前記方法が、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、再発するリスクの低下をもたらす、条項6記載の方法。

8.前記再発するリスクが少なくとも50%低下する、条項7記載の方法。

9.前記再発するリスクが60~80%低下する、条項7記載の方法。

10.前記方法が、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、再発率の低下をもたらす、条項6記載の方法。

11.前記方法が、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、再発までの時間を延長する、条項6記載の方法。

12.前記再発までの時間が、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、少なくとも2倍延長される、条項11記載の方法。

13.前記再発までの時間が、統合失調症を有する対象において、プラセボと比較して、少なくとも2.5~5倍延長される、条項11記載の方法。

14.対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン療法に切り替える方法であって、

i.該毎日の経口リスペリドン療法の最終投与を経口投与すること(その後、それ以上の経口リスペリドン療法を投与しない);並びに

ii.翌日、該対象に、

(a)リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:

ポリ(乳酸)v-ポリ(エチレングリコール)w-ポリ(乳酸)x

(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)

を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:

メトキシポリ(エチレングリコール)y-ポリ(乳酸)z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19である;長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与し、

それにより、該対象を毎日の経口リスペリドン療法から長時間作用型注射用リスペリドン療法に切り替えること

:を含む、前記方法。

15.前記長時間作用型注射用リスペリドン療法が前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤の月に1回の投与を含む、条項14記載の方法。

16.前記長時間作用型注射用リスペリドン療法が前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤の隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の投与を含む、条項14記載の方法。

17.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が約50mg~約125mgのリスペリドンを含む、条項15記載の方法。

18.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が約100mg~約250mgのリスペリドンを含む、条項16記載の方法。

19.補助的な経口リスペリドン療法を必要とせずに、対象を月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン療法から隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン療法に切り替える方法であって、

i.該月に1回の長時間作用型注射用リスペリドン療法の最終用量を皮下投与すること;及び

ii.1カ月後に、該隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン療法を皮下投与すること;

10

20

30

40

50

:を含み、

ここで、該月に1回及び隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスぺリドン療法が、

(a)リスぺリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスぺリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)v-ポリ(エチレングリコール)w-ポリ(乳酸)x(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシポリ(エチレングリコール)y-ポリ(乳酸)z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含む製剤であり、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19であり;かつ

ここで、該方法が該対象に補助的な経口リスぺリドン療法を投与しないで実施される、前記方法。

20.補助的な経口リスぺリドン療法を必要とせずに、対象を隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスぺリドン療法から月に1回の長時間作用型注射用リスぺリドン療法に切り替える方法であって、

i.該隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスぺリドン療法の最終用量を皮下投与すること;及び

ii.2カ月後に、該月に1回の長時間作用型注射用リスぺリドン療法を皮下投与すること;
:を含み、

ここで、該月に1回及び隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスぺリドン療法が、

(a)リスぺリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスぺリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)v-ポリ(エチレングリコール)w-ポリ(乳酸)x(式中、v及びxは、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシポリ(エチレングリコール)y-ポリ(乳酸)z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7~327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含む製剤であり;かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19であり;かつ

ここで、該方法が該対象に補助的な経口リスぺリドン療法を投与しないで実施される、前記方法。

21.月に1回又は隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスぺリドン療法を受けている対象に投与されるリスぺリドン用量を、補助的な経口リスぺリドン療法を必要とせずに、初回用量の長時間作用型注射用リスぺリドン製剤から後続用量の長時間作用型注射用リスぺリドン製剤に変更する方法であって、

i.該初回用量の長時間作用型注射用リスぺリドン製剤の最終投与を皮下投与すること;及び

ii.次回投与時に、該後続用量の長時間作用型注射用リスぺリドン製剤を皮下投与すること;

:を含み、

ここで、該初回用量及び該後続用量の長時間作用型注射用リスぺリドン製剤が、

(a)リスぺリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスぺリドン又はその医薬とし

10

20

30

40

50

て許容し得る塩;

(b)式:

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、*v*及び*x*は、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつ*w*は、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつ*v*=*x*又は*v*≠*x*である)

を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:

メトキシポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、*y*及び*z*は反復単位の数であり、ここで、*y*は、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつ*z*は、7~327の範囲の単位の数である)

を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含む異なる用量のリスペリドン製剤であり、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3~1:8又は1:1~1:19又は3:2~1:19であり;かつ

ここで、該方法が該患者に任意の補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、

前記方法。

22.前記初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が前記後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤よりも高用量のリスペリドンを含む、条項21記載の方法。

23.前記初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が前記後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤よりも低用量のリスペリドンを含む、条項21記載の方法。

24.前記後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が前記初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の投与から1カ月後に投与される、条項21~23のいずれか一項記載の方法。

25.前記後続用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤が前記初回用量の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の投与から2カ月後に投与される、条項21~23のいずれか一項記載の方法。

26.前記皮下投与が前記対象の上腕又は該対象の腹部へのものである、条項1~25のいずれか一項記載の方法。

27.前記皮下投与が前記対象の上腕へのものである、条項26記載の方法。

28.前記皮下投与が前記対象の腹部へのものである、条項26記載の方法。

29.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針が装着されたプレフィルドシリンジから投与される、条項1~28のいずれか一項記載の方法。

30.長時間作用型注射用リスペリドン療法を受けている対象(ここで、該対象は、長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を飲み忘れたことがある)にリスペリドンを投与する方法であって、月に1回又は隔月に1回(すなわち、2カ月に1回)の長時間作用型注射用リスペリドン製剤の用量を皮下投与することを含み;

ここで、該長時間作用型注射用リスペリドン療法が、

(a)リスペリドン換算で約250~400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、*v*及び*x*は、24~682の範囲の反復単位の数であり、かつ*w*は、4~273の範囲の反復単位の数であり、かつ*v*=*x*又は*v*≠*x*である)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、*y*及び*z*は反復単位の数であり、ここで、*y*は、3~50の範囲の反復単位の数であり、かつ*z*は、7~327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマ

10

20

30

40

50

一の比が、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19であり;かつ

ここで、該方法が該患者に任意の補助的な経口リスペリドン療法を投与しないで実施される、

前記方法。

31.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤の皮下投与が安定化後のPANSS総スコアの減少をもたらす、条項1～30のいずれか一項記載の方法。

32.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤の皮下投与が単一の吸収ピークをもたらす、条項1～31のいずれか一項記載の方法。

33.長時間作用型注射用リスペリドン製剤を皮下投与するためのプレフィルドシリンジ(PFS)であって、 10

i.長時間作用型注射用リスペリドン製剤(ここで、該製剤は、

(a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

(b)式:ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

(c)式:メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー; 20

を含み、かつ

ここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である);

ii. 21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針を含む、前記プレフィルドシリンジ。

34.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が室温で少なくとも30日間安定である、条項33記載のプレフィルドシリンジ。

35.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が2℃～8℃で少なくとも36カ月間安定である、条項33又は条項34記載のプレフィルドシリンジ。 30

36.

i.長時間作用型注射用リスペリドン製剤(ここで、該製剤は、

a)リスペリドン換算で約250～400mg/mLの濃度のリスペリドン又はその医薬として許容し得る塩;

b)式:

ポリ(乳酸)_v-ポリ(エチレングリコール)_w-ポリ(乳酸)_x

(式中、v及びxは、24～682の範囲の反復単位の数であり、かつwは、4～273の範囲の反復単位の数であり、かつv=x又はv≠xである)を有する生分解性トリブロックコポリマー;

c)式: 40

メトキシ-ポリ(エチレングリコール)_y-ポリ(乳酸)_z

(式中、y及びzは反復単位の数であり、ここで、yは、3～50の範囲の反復単位の数であり、かつzは、7～327の範囲の単位の数である)を有する生分解性ジブロックコポリマー;を含み、かつここで、(b)の生分解性トリブロックコポリマーと(c)の生分解性ジブロックコポリマーの比は、水性環境中で不溶性である該製剤中、1:3～1:8又は1:1～1:19又は3:2～1:19である)

を含むプレフィルドシリンジ

ii. 21以上のゲージ数及び/又は5/8インチ以下の長さを有する針;並びに

iii.使用説明書

を含むキット。 50

37.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が該製剤の総重量パーセンテージの10%(w/w)のトリブロックコポリマー及び15%(w/w)のジブロックコポリマーを含む、条項1～32のいずれか一項記載の方法、条項33～35のいずれか一項記載のプレフィルドシリンジ、又は条項36記載のキット。

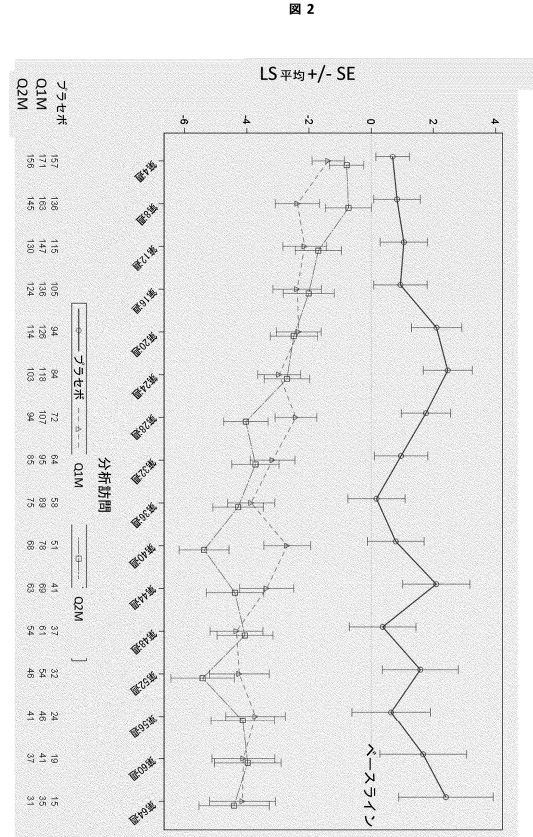
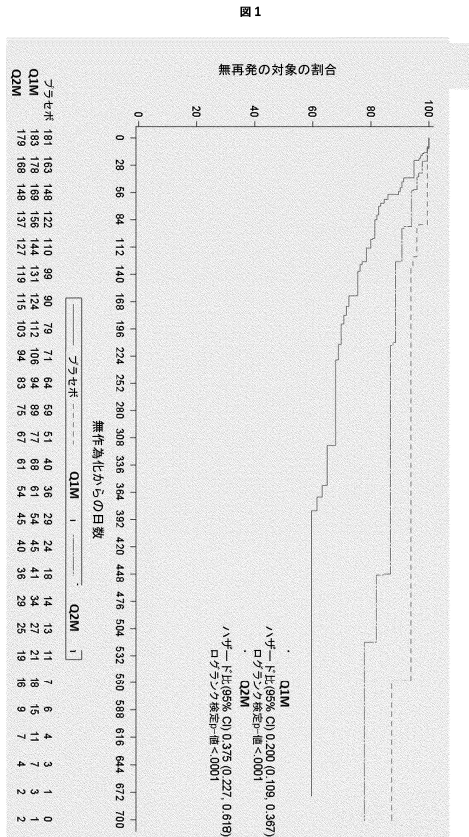
38.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が該製剤の総重量パーセンテージの45%のDMSOを含む、条項37記載の方法、プレフィルドシリンジ、又はキット。

39.前記長時間作用型注射用リスペリドン製剤が該製剤の総重量パーセンテージの360mg/mLのリスペリドン基剤を含む、条項37又は条項38記載の方法、プレフィルドシリンジ、又はキット。

【図面】

【図 1】

【図 2】



10

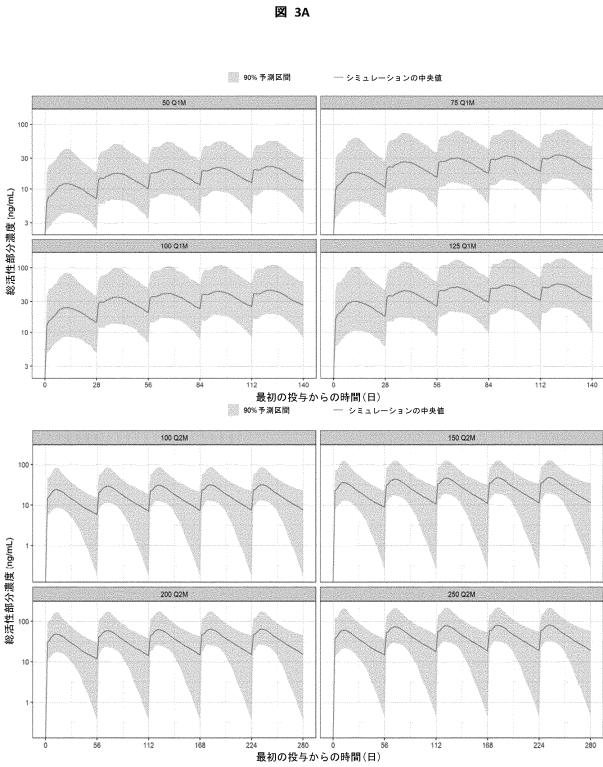
20

30

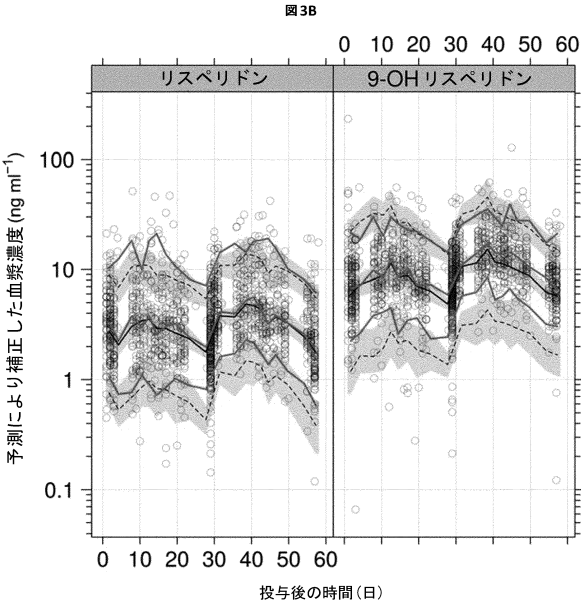
40

50

【図 3 A】



【図 3 B】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/057009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K31/519 A61K47/34 A61P25/18 ADD.		
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) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2021/038724 A1 (GAUDRIAULT GEORGES [FR]) 11 February 2021 (2021-02-11) figures 32-33; examples 1, 4 claims	1-59
Y	US 2019/099495 A1 (GAUDRIAULT GEORGES [FR]) 4 April 2019 (2019-04-04) claims paragraph [0146]; example 6 figures 32-33 example 1 table 4	1-59
----- -/--		
☒ 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 "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 13 June 2022		Date of mailing of the international search report 22/06/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lemarchand, Aude

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/057009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "Teva and MedinCell Announce Positive Results for Registration Trial of Investigational Extended-Release Subcutaneous Injectable Risperidone for Patients with Schizophrenia ! Business Wire", , 7 January 2021 (2021-01-07), pages 1-6, XP055869271, Retrieved from the Internet: URL:https://www.businesswire.com/news/home/20210107005469/en/Teva-and-MedinCell-Anno unce-Positive-Results-for-Registration-Tri al-of-Investigational-Extended-Release-Sub cutaneous-Injectable-Risperidone-for-Patie nts-with-Schizophrenia [retrieved on 2021-12-03]	40, 59
Y	page 2, paragraph 1 page 3, paragraph 2 About MedinCell; page 5	1-59
Y	Anonymous: "BEPO - MEDINCELL", , 2 March 2021 (2021-03-02), XP055869272, Retrieved from the Internet: URL:https://web.archive.org/web/2021030213 3553/https://www.medincell.com/bepo/ [retrieved on 2021-12-03] the whole document	1-59
Y	IVATURI VIJAY ET AL: "Exposure-response analysis after subcutaneous administration of RBP-7000, a once-a-month long-acting Atrigel formulation of risperidone : E-R analysis of RBP-7000, a long acting risperidone formulation", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY., vol. 83, no. 7, 1 July 2017 (2017-07-01), pages 1476-1498, XP055869211, GB ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/bcp.13246 abstract	1-59
X,P	WO 2021/048817 A1 (MEDINCELL S A [FR]) 18 March 2021 (2021-03-18) example 5 claims	1-59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/057009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "PRESCRIBING INFORMATION PERSERIS(risperidone for extended-release injectable suspension for subcutaneous use", , 1 December 2019 (2019-12-01), pages 1-37, XP055869266, Retrieved from the Internet: URL:https://www.perseris.com/Downloads/USP I.pdf [retrieved on 2021-12-03]	40, 41, 59
Y	page 28, paragraph 1-2 page 3, paragraph 2.1. -----	1-59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/057009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2021038724 A1	11-02-2021	AU 2011350898 A1	11-07-2013
		BR 112013016662 A2	04-10-2016
		CA 2822854 A1	05-07-2012
		CL 2013001942 A1	04-07-2014
		CN 103491946 A	01-01-2014
		CO 6751290 A2	16-09-2013
		CU 20130091 A7	29-08-2013
		CY 1119829 T1	27-06-2018
		DK 2658525 T3	13-11-2017
		EA 201390783 A1	30-12-2013
		EP 2658525 A2	06-11-2013
		EP 3257498 A1	20-12-2017
		EP 3586825 A1	01-01-2020
		ES 2647614 T3	22-12-2017
		ES 2733915 T3	03-12-2019
		HR P20171810 T1	29-12-2017
		HU E037349 T2	28-08-2018
		IL 227235 A	31-05-2016
		JP 6134269 B2	24-05-2017
		JP 6302983 B2	28-03-2018
		JP 2014502613 A	03-02-2014
		JP 2017039758 A	23-02-2017
		KR 20130135294 A	10-12-2013
		LT 2658525 T	11-12-2017
		MA 34832 B1	02-01-2014
		ME 02915 B	20-04-2018
		MX 347090 B	11-04-2017
		MY 165655 A	18-04-2018
		NO 2658525 T3	27-01-2018
		NZ 612326 A	31-10-2014
		PL 2658525 T3	28-02-2018
		PL 3257498 T3	28-02-2020
		PT 2658525 T	30-11-2017
		SG 191414 A1	30-08-2013
		SG 10201508568V A	27-11-2015
		SI 2658525 T1	30-04-2018
		TN 2013000267 A1	10-11-2014
		UA 112069 C2	25-07-2016
		US 2012172454 A1	05-07-2012
		US 2015157727 A1	11-06-2015
		US 2016030581 A1	04-02-2016
		US 2019099495 A1	04-04-2019
		US 2019192665 A1	27-06-2019
		US 2021038724 A1	11-02-2021
		US 2021154301 A1	27-05-2021
		WO 2012090070 A2	05-07-2012
		ZA 201304687 B	26-03-2014
US 2019099495 A1	04-04-2019	AU 2011350898 A1	11-07-2013
		BR 112013016662 A2	04-10-2016
		CA 2822854 A1	05-07-2012
		CL 2013001942 A1	04-07-2014
		CN 103491946 A	01-01-2014
		CO 6751290 A2	16-09-2013
		CU 20130091 A7	29-08-2013
		CY 1119829 T1	27-06-2018
		DK 2658525 T3	13-11-2017
		EA 201390783 A1	30-12-2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/057009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 2658525 A2	06-11-2013
		EP 3257498 A1	20-12-2017
		EP 3586825 A1	01-01-2020
		ES 2647614 T3	22-12-2017
		ES 2733915 T3	03-12-2019
		HR P20171810 T1	29-12-2017
		HU E037349 T2	28-08-2018
		IL 227235 A	31-05-2016
		JP 6134269 B2	24-05-2017
		JP 6302983 B2	28-03-2018
		JP 2014502613 A	03-02-2014
		JP 2017039758 A	23-02-2017
		KR 20130135294 A	10-12-2013
		LT 2658525 T	11-12-2017
		MA 34832 B1	02-01-2014
		ME 02915 B	20-04-2018
		MX 347090 B	11-04-2017
		MY 165655 A	18-04-2018
		NO 2658525 T3	27-01-2018
		NZ 612326 A	31-10-2014
		PL 2658525 T3	28-02-2018
		PL 3257498 T3	28-02-2020
		PT 2658525 T	30-11-2017
		SG 191414 A1	30-08-2013
		SG 10201508568V A	27-11-2015
		SI 2658525 T1	30-04-2018
		TN 2013000267 A1	10-11-2014
		UA 112069 C2	25-07-2016
		US 2012172454 A1	05-07-2012
		US 2015157727 A1	11-06-2015
		US 2016030581 A1	04-02-2016
		US 2019099495 A1	04-04-2019
		US 2019192665 A1	27-06-2019
		US 2021038724 A1	11-02-2021
		US 2021154301 A1	27-05-2021
		WO 2012090070 A2	05-07-2012
		ZA 201304687 B	26-03-2014

WO 2021048817 A1	18-03-2021	AU 2020346455 A1	31-03-2022
		CA 3153793 A1	18-03-2021
		KR 20220062372 A	16-05-2022
		WO 2021048817 A1	18-03-2021

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 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	

(32)優先日 令和3年6月9日(2021.6.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/270,174

(32)優先日 令和3年10月21日(2021.10.21)

(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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ファスト・12シー／オーテバファーマシューティカルズ

Fターム (参考) 4C076 AA16 AA94 BB16 CC01 DD55 EE23A EE24A EE49A FF31
4C086 AA01 AA02 BC50 CB09 GA07 GA09 GA12 NA10 ZA18