

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6152092号
(P6152092)

(45) 発行日 平成29年6月28日(2017.6.28)

(24) 登録日 平成29年6月2日(2017.6.2)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/568	(2006.01)
A 6 1 K 9/06	(2006.01)
A 6 1 K 47/44	(2017.01)
A 6 1 K 47/22	(2006.01)
A 6 1 K 47/08	(2006.01)
	A 6 1 K 31/568
	A 6 1 K 9/06
	A 6 1 K 47/44
	A 6 1 K 47/22
	A 6 1 K 47/08

請求項の数 37 (全 179 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-510901 (P2014-510901)
(86) (22) 出願日	平成24年5月15日 (2012.5.15)
(65) 公表番号	特表2014-515038 (P2014-515038A)
(43) 公表日	平成26年6月26日 (2014.6.26)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2012/001127
(87) 國際公開番号	W02012/156822
(87) 國際公開日	平成24年11月22日 (2012.11.22)
審査請求日	平成27年5月14日 (2015.5.14)
(31) 優先権主張番号	61/486,634
(32) 優先日	平成23年5月16日 (2011.5.16)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/486,324
(32) 優先日	平成23年5月15日 (2011.5.15)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	513283811 エーセラス ファーマシューティカルズ コーポレーション バルバドス国, クライスト チャーチ ビ ービー17097, デュランツ, スイート ビー, デュランツ ビジネス センター
(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(74) 代理人	100191086 弁理士 高橋 香元

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経鼻投与のための徐放テストステロン鼻腔内ゲル、方法および複数回用量プレフィルアプリケーターシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

用量有効期間中に男性のテストステロン血中レベルに許容されないスパイクを生じずに男性テストステロン欠乏症を治療するために男性にテストステロン補充を提供するために、鼻腔投与後少なくとも約6時間にわたってテストステロンを放出制御するよう鼻腔中に局所投与するための鼻腔内テストステロンゲルであって、

- (a) 男性テストステロン欠乏症を治療するために有効な量のテストステロンと、
- (b) 少なくとも1種の親油性または部分的に親油性の担体と、
- (c) 前記鼻腔内テストステロンゲル中のテストステロン溶解度を上昇させるための超溶媒と、

(d) 前記鼻腔内テストステロンゲルからの前記テストステロンの放出を制御するためには有効な量の粘度調節剤と、
を含み、

前記超溶媒が、ジメチルイソソルビド、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、グリセロール、ポリエチレングリコール、1-メチル2-ピロリドンおよびそれらの混合物からなる群から選択され、

前記鼻腔内テストステロンゲルが界面活性剤をさらに含む、
鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 2】

前記親油性担体が油を含む、請求項1に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

10

20

【請求項 3】

前記油が液体油である、請求項 2 に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 4】

前記油が、天然油、合成油、半合性油、植物油、鉛油およびそれらの混合物からなる油の群から選択される、請求項 3 に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 5】

前記油が、ヒマシ油、アーモンド油、亜麻仁油、カノーラ油、ココヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、ヤシ油、落花生油、ケシ油、大豆油およびそれらの混合物からなる油の群から選択される、請求項 4 に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 6】

前記油が植物油である、請求項 2 に記載の鼻腔内テストステロンゲル。 10

【請求項 7】

前記油がヒマシ油である、請求項 2 に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 8】

前記油が前記鼻腔内テストステロンゲルの約 30 重量% ~ 約 98 重量% の量で存在する、請求項 2 に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 9】

前記親油性担体が、鉛油、パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル(an isopropyl amide)、パルミチン酸イソプロピル、カプリル酸カプリル、ステアリン酸メチル、中鎖トリグリセリド、プロピレンジリコール、ジカプリロカブレート、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコールおよびそれらの混合物からなる親油性担体の群から選択される、請求項 1 に記載の鼻腔内テストステロンゲル。 20

【請求項 10】

前記超溶媒がジメチルイソソルビドである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 11】

前記超溶媒がジエチレンジリコールモノエチルエーテルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 12】

前記超溶媒がグリセロールである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。 30

【請求項 13】

前記超溶媒がポリエチレンジリコールである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 14】

前記超溶媒が前記鼻腔内テストステロンゲルの約 1 重量% ~ 約 80 重量% の量である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 15】

前記粘度調節剤が増粘剤またはゲル化剤を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。 40

【請求項 16】

前記増粘剤またはゲル化剤が、セルロース、セルロース誘導体、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、親油性ガム、アクリルポリマー、カルボポール、多糖、カルボマー、ポリビニルアルコール、ポビドン、二酸化ケイ素、セチルアルコール、ステアリン酸、ワックス、蜜蠟、ワセリン、トリグリセリド、ラノリン、ベヘン酸グリセリル、イヌリンまたはそれらの混合物からなる増粘剤またはゲル化剤の群から選択される、請求項 15 に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 17】

前記増粘剤またはゲル化剤が、コロイド二酸化ケイ素、二酸化ケイ素または親油性二酸化ケイ素からなる二酸化ケイ素の群から選択される二酸化ケイ素である、請求項 15 に記 50

載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 1 8】

前記粘度調節剤が前記鼻腔内テストステロンゲルの約 0 . 5 重量 % ~ 約 1 0 重量 % の量である、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 1 9】

前記テストステロンが前記鼻腔内テストステロンゲルの約 0 . 0 5 重量 % ~ 約 1 0 重量 % の量である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 2 0】

前記テストステロンが前記鼻腔内テストステロンゲルの約 4 重量 % ~ 約 1 0 重量 % の量である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。 10

【請求項 2 1】

前記テストステロンが前記鼻腔内テストステロンゲルの約 5 重量 % ~ 約 9 重量 % の量である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 2 2】

前記界面活性剤が、レシチン、多価アルコールの脂肪酸エステル、ソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル、スクロースの脂肪酸エステル、ポリグリセロールの脂肪酸エステル、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴールグリセロール脂肪酸エステルまたはそれらの混合物からなる界面活性剤の群から選択される、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。 20

【請求項 2 3】

前記界面活性剤がオレオイルマクロゴールグリセリドまたはオレオイルマクロゴールグリセリド類の混合物である、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 2 4】

前記オレオイルマクロゴールグリセリドがラブラフィル(登録商標) M 1 9 4 4 C S である、請求項 2 3 に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 2 5】

前記界面活性剤が前記鼻腔内テストステロンゲルの約 0 . 0 5 重量 % ~ 約 1 0 重量 % の量である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。 30

【請求項 2 6】

前記鼻腔内テストステロンゲルの鼻腔内投与後に前記男性において一定の有効テストステロン血中レベルが生じる、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 2 7】

前記鼻腔内テストステロンゲルの局所的鼻腔投与後に、前記男性において用量有効期間中、約 2 0 0 ナノグラム / d 1 ~ 最大約 1 5 0 0 ナノグラム / d 1 の範囲のテストステロン血中レベルが達成される、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 2 8】

前記鼻腔内テストステロンゲルの局所的鼻腔投与後に、前記男性において用量有効期間中、最大約 3 8 0 ナノグラム / d 1 のレベルのテストステロン血中レベルが達成される、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。 40

【請求項 2 9】

前記男性テストステロン欠乏症が性欲または性行為の低下を引き起こす、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 3 0】

前記男性テストステロン欠乏症が男性鬱病を引き起こす、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の鼻腔内テストステロンゲル。

【請求項 3 1】

10

20

30

40

50

前記男性テスステロン欠乏症が性機能低下である、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の鼻腔内テスステロンゲル。

【請求項 3 2】

前記男性テスステロン欠乏症が男性生殖能の低下、低精子形成または精子形成欠如を引き起こす、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の鼻腔内テスステロンゲル。

【請求項 3 3】

前記鼻腔内テスステロンゲルを鼻腔内の外壁の中間部付近～上部付近に局所適用するためのディスペンス部材を含む、前記鼻腔内テスステロンゲルを局所適用するための、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の前記鼻腔内テスステロンゲルを予め充填したデバイス。

10

【請求項 3 4】

前記鼻腔内テスステロンゲルを鼻腔内の外壁の軟骨部付近またはその下部に局所適用するためのディスペンス部材を含む、前記鼻腔内テスステロンゲルを局所適用するための、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の前記鼻腔内テスステロンゲルを予め充填したデバイス。

【請求項 3 5】

前記鼻腔内テスステロンゲルが約 1 , 0 0 0 c p s ~ 約 2 7 , 0 0 0 c p s の粘度を有する、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の鼻腔内テスステロンゲル。

【請求項 3 6】

前記鼻腔内テスステロンゲルが各鼻孔の鼻腔内の鼻粘膜に少なくとも 1 日 1 回局所適用される、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の男性テスステロン欠乏症を治療する方法。

20

【請求項 3 7】

前記鼻腔内テスステロンゲルが各鼻孔の鼻腔内の鼻粘膜に少なくとも 1 日 2 回局所適用される、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の男性テスステロン欠乏症を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、例えば、男性のテスステロン欠乏症または女性の性機能障害を治療するために、テスステロン補充または補給療法における使用に適し、テスステロン補充またはテスステロン補給療法を必要とする男女の治療に有効であり、投与期間中にテスステロン血中濃度の不必要なスパイクを起こすことなく、一定の有効なテスステロン血中濃度を与えるための、経鼻適用後の男女の体循環内へのテスステロンの徐放のための鼻腔内テスステロンゲルに関する。また、本発明は、鼻腔内テスステロンゲルの経鼻投与のための方法およびプレフィル複数回用量アプリケーターシステムにも関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

鼻腔内薬剤送達は、豊富な毛細血管による急速吸着、作用の急速開始、肝臓の初回通過代謝の回避、長期薬物治療に対する有用性および投与の容易さなど、多くの利点を備える。

40

【0 0 0 3】

通常、分子量が十分低い親油性の医薬品化合物は、大きな分子および／またはイオン化分子とは対照的に、鼻の粘液膜によって容易に吸着されることが知られている。このような薬剤は、静脈内注射後に得られるものと類似の薬物動態学的プロファイルを得ることができる。

【0 0 0 4】

しかし、沈着部位からの治療薬の急速粘液線毛クリアランスが、吸収に利用できる期間を短くするという理由、および鼻腔内で分解を起こすことができる酵素の存在という理由から、長期間、一定の治療薬剤濃度をインビボで維持することが課題となっている。

50

【0005】

鼻腔中の滞留時間を延長させる生体付着システムの使用、鼻粘膜の透過性を改善する促進剤の使用、または薬剤の分解を防ぐ安定剤の使用等のこれらの制限を克服するための努力がなされてきた。

【0006】

例えば、英國特許第GB 1987000012176号には、Illumにより生体付着性微粒子の使用が、国際出願第PCT/GB98/01147号には、West Pharmaceuticalsによるインサイトのゲル化ペクチン製剤の使用が、それぞれ提案されている。

【0007】

幾分小さな親油性化合物の性ステロイド類の経鼻吸収に関する研究により、性ステロイドが、鼻粘膜により容易に吸収され、極めて早期に血清中で認められることが示された。ホルモン補充療法は、通常、長期間行われるため、この事実、化合物の短寿命、および徐放性鼻腔内適用形態の処方の可能性が低いことが原因で、臨床診療における性ステロイドの使用はこれまでのところ限られている。

【0008】

これらの薬剤について、いくつかの製剤が提案されている。例えば、水にほぼ不溶で、植物油には多少溶解するテストステロンの場合、Hussainら(Hussain et al.、「テストステロン17-N,N-ジメチルグリコニート塩酸塩：テストステロンの経鼻送達に有望なプロドラッグ(テストステロン17-N,N-dimethylglycinate hydrochloride: A prodrug with a potential for nasal delivery of testosterone)」、J. Pharmaceut. Sci. 91(3): 785-789 (2002))は、水への溶解度を高めることができれば、テストステロンが鼻腔内投与の理想的な候補となりうることを示唆した。そのため、Hussainらは、水可溶のプロドラッグ、テストステロン17-N,N-ジメチルグリシナートの使用を提案し、それぞれ、12分(25mg用量)および20分(50mg用量)内のピーク血漿中濃度および約55分の除去半減期を有する、静脈内投与と同等の血清レベルを認めた。性ホルモン補充または補給療法は、投与後直ちにピーク血漿濃度が必要な救急療法ではないので、この速度は必ずしも望ましいものではないことに言及する。

【0009】

Koら(Ko et al., 鼻腔内投与用テストステロンエマルジョン製剤(Emulsion formulations of testosterone for nasal administration), J. Microencaps., 15(2): 197-205 (1998))は、吸収の増加は、薬剤の可溶化、および/または鼻の中での製剤滞留時間の延長により可能となるという仮説に基づいて、荷電テストステロンのサブミクロンO/Wエマルジョン製剤(水/Tween 80、大豆油/Span 80)の使用を提案した。Ko等は、中性のエマルジョン(37%)に比べて、正(55%)および負(51%)に帯電したエマルジョンのより高い相対的バイオアベイラビリティを見出した。全ケースで、投与後約20分で、 T_{max} が観察された。グラフからは、静脈内適用(水アルコール溶液)後、血清レベルが、最長除去半減期を示すように見えるが、Ko等は、適用前に血液試料を採取せず、そのため、血清レベルの増加の差異を評価できないために、これらの結果を評価するのは困難である。しかし、実際には、液滴サイズ(430nm)を得るために必要な界面活性剤の量が、経鼻適用にとって受け入れられないでの、このようなエマルジョンは、適切ではない。

【0010】

プロゲステロンの水および油中の溶解度は、テストステロンの溶解度とある程度比較できるが、研究者は異なる手法を採用している。

【0011】

例えば、Cicinelliら(Cicinelli et al., 鼻腔内噴霧によ

10

20

30

40

50

るプロゲステロン投与 (Progesterone administration by nasal spray), Fertil Steril 56(1):139-141(1991)、「経鼻投与プロゲステロン：軟膏およびスプレー製剤の比較 (Nasally-administered progesterone: comparison of ointment and spray formulations)」, Maturitas 13(4):313-317(1991)、閉経期の女性の鼻腔内噴霧によるプロゲステロン投与：2つの異なるスプレー製剤の間の比較 (Progesterone administration by nasal sprays in menopausal women: comparison between two different spray formulations), Gynecol Endocrinol 6(4):247-251(1992)、閉経後の女性への鼻腔内噴霧によるプロゲステロンの反復投与の効果 (Effects of the repetitive administration of progesterone by nasal spray in postmenopausal women), Fertil Steril, 60(6):1020-1024(1993) および無修飾プロゲステロンの鼻腔内噴霧投与：3つの異なるラジオイムノアッセイ技術によるプロゲステロン血清レベルの評価 (Nasal spray administration of unmodified progesterone: evaluation of progesterone serum levels with three different radioimmunoassay techniques), Maturitas 19(1):43-52(1994)) は、プロゲステロンをアーモンド油 (20mg/ml) に溶解し、鼻腔内噴霧として投与する場合、ジメチコーンまたはPEG-ベース軟膏中に溶解したプロゲステロンにより得られるものより高いプロゲステロンバイオアベイラビリティが得られることを示した。アーモンド油中のプロゲステロンの鼻腔内適用後、単回投与の30~60分後に T_{max} レベルが認められ、さらに、6~8時間で大きく減少することが観察された。

【0012】

Steegel (Steegel et al., 経鼻投与プロゲステロンのバイオアベイラビリティ (Bioavailability of nasally administered progesterone), Fertil Steril, 46(4):727-729(1986)) は、プロゲステロンがポリエチレングリコール (200mg/ml) に溶解される場合、 T_{max} は、30分で達成され、血清レベルの持続期間は、少なくとも8時間であるが、変動が大きいことを示した。

【0013】

しかし、プロゲステロンをエタノール/プロピレングリコール/水で処方する場合、 T_{max} は、5.5分に過ぎない。Kumar et al., 注射、注入、または鼻腔内噴霧による卵巣切除アカゲザルへの投与後のプロゲステロンの薬物動態学 (Pharmacokinetics of progesterone after its administration to ovariectomized rhesus monkeys by injection, infusion, or nasal spraying), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 79:4185-9(1982) を参照されたい。

【0014】

Provasi (Provasi et al., 経鼻送達プロゲステロン粉末製剤の経口投与との比較 (Nasal delivery progesterone powder formulations comparison with oral administration), Boll. Chim. Farm. 132(10):402-404(1993)) は、プロゲステロン含有粉末混合物 (同時粉碎および同時凍結乾燥したプロゲステロン/シクロデキストリン) を調査し、これらの粉末が経鼻投与される場合、プロゲステロンの2~5分以内の T_{max} および約20分以内の血清レベル減少

が得られることを示している。

【0015】

これらの結果は、テストステロン（次記参照）および既に市販されているシクロデキストリン（Aero diol（登録商標））で処方した水性のエストラジオール含有鼻腔内噴霧に対し認められたものと極めて類似している。最大血漿レベルは、約10～30分以内に到達し、2時間後、ピーク値の約10%に減少する。この場合も、この速度は、性ホルモン補充療法に必要ではなく、短いホルモン排出半減期の観点から望ましくない。

【0016】

上述の「遊離／吸着」の問題とは別に、性ホルモンおよびバイオアベイラビリティ、ならびにほぼ唯一とも言える重大な肝臓代謝および短い半減期間問題に関連して、男女の循環血漿中でのテストステロンの高タンパク質結合の問題もある。約40%の循環血漿テストステロンが、例えば、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）に結合し（男性で約2%のテストステロンおよび女性で3%までのテストステロンが非結合で残り（遊離））、さらに残りは、アルブミンおよび他のタンパク質に結合する。アルブミンに結合した画分は、容易に解離し、生物学的に活性であると推定される一方、SHBG画分は活性ではない。しかし、血漿中のSHBGの量は、遊離および結合形態のテストステロンの分布を規定し、遊離テストステロン濃度は、薬剤の半減期を規定（限定）する。

10

【0017】

上記にもかかわらず、（a）男女患者に鼻腔内投与する場合に治療的に有効な、（b）投与期間中にテストステロン血中濃度の不必要なスパイクを起こすことなく、一定の有効なテストステロン血中濃度を与える、さらに（c）安全で、使用に便利で、耐容性良好で、安定で、かつ、量産化時に容易かつ再現性よく製造される、男女の体循環中へのテストステロンの放出を制御するテストステロン製剤システムに対するニーズがまだ存在する。

20

【発明の概要】

【0018】

本発明は、現在のテストステロン補充または補給療法に関連する上記の不都合および欠点を解消すると共に、新規鼻腔内テストステロンゲルが男性または女性に経鼻投与される場合に、投与期間中にテストステロン血中濃度の不必要なスパイクを起こすことなく、他に類を見ない一定の有効なテストステロン血中濃度を与える、経鼻投与のための新しい徐放または放出制御テストステロンゲルを対象とする。さらに、本発明の新規の鼻腔内テストステロンゲルは、安全、使用に便利、耐容性良好、かつ安定であり、量産時に容易にかつ再現性よく製造される。さらに、過剰および正常以下のテストステロンレベルが基本的に最小に維持されるか、または回避されると考えられ、テストステロン血清レベルは、それらの投与期間中、基本的に一定に維持されると考えられる。すなわち、本発明の新規鼻腔内テストステロンゲルが経鼻投与される場合、本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、正常な日常の規則的で生理的なテストステロンレベルを模倣するか、またはテストステロン血中濃度をそのレベルに戻す。本発明の新規鼻腔内テストステロンゲルは、他に類を見ないほど、テストステロン補充または補給療法に好適であり、例えば、男性のテストステロン欠乏症または女性の性機能障害を治療するためにテストステロン補充またはテストステロン補給療法を必要とする男女の治療に有効である。

30

【0019】

また、本発明は、テストステロン鼻腔内ゲルの経鼻投与のための新規の方法も対象とする。一般的に、本発明の新規の方法は、テストステロン補充または補給療法で使用するための一定の有効なテストステロン血中濃度を与えるために、および、例えば、男性のテストステロン欠乏症または女性の性機能障害を治療するために、テストステロン補充またはテストステロン補給療法を必要とする男女を効果的に治療するために、投与期間中、鼻腔内テストステロンゲルを各鼻孔の鼻腔中に局所的に沈着させ、治療有効量のテストステロンを送達することを含む。

40

【0020】

本発明の新規の方法においては、鼻腔内テストステロンゲルは、各鼻孔の鼻腔の内側の

50

中心から離れた外壁（鼻中隔の反対側）上に、好ましくは、各鼻孔の鼻腔の内側の中心から離れた外壁の軟骨部直下の中心から離れた外壁（鼻中隔の反対側）の真ん中当たりから上部周辺に局所的に沈着する。鼻の各鼻孔内でゲルの沈着が終わるとすぐに、外鼻は、好ましくは、患者により徐々に、慎重に圧迫され、および／またはこすられ、それにより、沈着ゲルは、投与期間中のテストステロンの徐放または放出制御のために、鼻腔内の粘膜と接触状態を維持する。本発明によれば、典型的な経鼻適用で沈着したテストステロンゲル投与量は、約140マイクロリットル～約180マイクロリットルの範囲である。

【0021】

本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、本発明の新規の方法を実施する場合、好ましい製剤であるが、本発明の新規局所的鼻腔内ゲル製剤および方法は、また、任意の適切なテストステロン製剤または任意の適切な有効成分の単独の経鼻投与、あるいは、テストステロンまたは例えれば、液体、クリーム剤、軟膏、軟膏またはゲル等のいずれかの適切な製剤の形態の、神経ステロイドまたは性ホルモン（例えれば、アンドロゲンおよびプロゲスチン、テストステロン様物質、エストラジオール、エストロゲン、エストロン、プロゲステロン等）、神経伝達物質、（例えれば、アセチルコリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン、メラトニン、ヒスタミン、グルタメート、アミノ酪酸、アスパルタート、グリシン、アデノシン、ATP、GTP、オキシトシン、バソプレシン、エンドルフィン、一酸化窒素、プレグネノロン等）、プロスタグラランジン、ベンゾジアゼピン様ジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパム等、およびPDEF阻害剤様シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィルなどの他の有効成分との組み合わせの経鼻投与も意図していることを理解されたい。本発明の新規の方法を実施するための追加の局所製剤の例には、例えれば、米国特許第5,578,588号、同5,756,071号および同5,756,071号ならびに米国特許公開第2005/0100564号、同2007/0149454号および同2009/0227550号に開示の局所的経鼻製剤が含まれる。これらの全ての特許は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0022】

本発明は、また、新規の方法および本発明の教示を実施するために、戦略的に、かつ、独特な方法で鼻腔内の好ましい部位にテストステロン鼻腔内ゲルを沈着させるための、経鼻投与用の新規プレフィル複数回用量アプリケーターシステムに関する。一般的には、本発明のアプリケーターシステムは、例えれば、エアレス流体、浸漬管流体分注システムまたはポンプまたは本発明の方法を実施するのに適する他のいずれかのシステムである。アプリケーターシステムまたはポンプは、例えれば、本発明の複数用量の鼻腔内テストステロンゲルを予め充填された、アクチュエータノズルで閉止されている容器を含む。アクチュエータノズルは、出口チャネルおよびチップを含んでもよく、この場合、(a) 鼻腔内への経鼻適用の間の、均一用量の本発明の鼻腔内テストステロンゲルの安定な送達、および(b) 本発明の新規の方法および教示により意図されるように、患者の各鼻孔内の指示された部位での沈着のために、アクチュエータノズルは、使用者の鼻孔の内面にフィットするように形作られる。プレフィル複数回用量アプリケーターシステムの例には、図1～4に示すような、Ursatec, Verpackung-GmbH, Schillerstr. 4, 66606 St. Wendel, Germanyから入手可能なCOMODシステム、あるいはAirlesssystems, RD 149 27380 Charnaval, Franceまたは250 North Route 303 Congers, NY 10950から入手可能なAlbionまたはデジタルエアレスアプリケーターシステムが含まれる。

【0023】

本発明の新規鼻腔内テストステロンゲルの際だった要素には、(a) 有効量、例えれば、約0.5重量%～約10重量%以上の量のテストステロンと、(b) 少なくとも1種の親油性または部分的に親油性の担体と、(c) テストステロンの溶解度を高めるための超溶媒または超溶媒の混合物と、(d) 鼻腔内投与後にゲルからのテストステロンの放出を調節するためのゲル形成剤または粘度調節剤と、任意選択で(e) 界面活性剤（すなわち、

10

20

30

40

50

表面張力減少作用を有する界面活性物質)または界面活性剤の混合物と、が含まれる。

【0024】

本発明によれば、本発明の鼻腔内テストステロンゲルを処方する場合、テストステロン薬剤は、例えば、結晶、無定形、微粒子化、非微粒子化、粉末、小粒子または大粒子形態であってもよい。代表的なテストステロンの粒径の範囲は、約0.5ミクロン～約200ミクロンである。テストステロンの粒径が、約5ミクロン～約100ミクロンの範囲であり、テストステロンが、結晶または無定形および非微粒子化または微粒子化形態であることが好ましい。テストステロンは、結晶または無定形の微粒子化形態であることが好ましい。

【0025】

本発明の一実施形態では、親油性の担体は、油であり、液体油であることが好ましい。油は、ほぼ疎水性の天然、合成、半合成、植物性または鉱物性であってもよい。油は、許容可能な植物油、例えば、ヒマシ油、アーモンド油、亜麻仁油、カノーラ油、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、パーム油、ピーナッツ油、ケシ油および大豆油のうちのいずれかが好ましい。また、本発明により考察される油は、鉱物油(軽鉱物性またはパラフィン)、合成または精製イソプロピルミリストート、イソプロピルパルミタート、カプリルカブリラート、メチルステアラート、中鎖トリグリセリド、プロピレングリコールジカプリロカブリラート、セトステアリルアルコールおよびこれらの混合物であってよいことが意図されている。

【0026】

さらに好ましくは、油は、許容可能な任意の植物油である。

【0027】

最も好ましくは、油は、ヒマシ油、例えば、Crystal O(登録商標)またはCrystal L C U S Pである。

【0028】

本発明の一実施形態によれば、担体は、約30重量%～約98重量%の量、好ましくは、約42重量%～約96重量%、さらに好ましくは、約67重量%～約95重量%、またさらに好ましくは、約82重量%～約95重量%、最も好ましくは、約87重量%～約94.5重量%のテストステロンゲルの量で鼻腔内テストステロンゲル中に存在する。

【0029】

本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、テストステロンの溶解度を高めるために、少なくとも1種の超溶媒を使用して独特な方法で処方される。本発明において考察される超溶媒は、担体または油と混和し、ゲル処方またはゲル製造の間、および経鼻適用の前にゲルを形成するのに適した量で鼻腔内テストステロンゲル中に存在する非水性溶媒として特徴付けられる。本発明によれば、本発明の鼻腔内ゲルは、ゲルの鼻腔への適用後、インサイツで乳化状態にない。典型的な例では、超溶媒は、鼻腔内テストステロンゲル中に、約1重量%～約50重量%の範囲の量で存在する。また、本発明で意図されている超溶媒は、(1)鼻腔内テストステロンゲル中でテストステロンの溶解度を高め、(2)鼻腔内の鼻粘膜に受容可能であり、さらに(3)界面活性作用を持たない、として特徴付けることができる。本発明の超溶媒の例には、医薬品グレードのSuper Refined(登録商標)Arlasolve(登録商標)-DMIのようなジメチルイソソルビド、トランスクトール-P(登録商標)のようなジエチレングリコールモノエチルエーテル、グリセリン、プロピレングリコール、1-メチル2-ピロリドン、グリセリンおよびこれらの適切な混合物、が含まれる。

【0030】

超溶媒は、ジメチルイソソルビド(Super Refined(登録商標)Arlasolve(登録商標)-DMI)を含むのが好ましい。

【0031】

本発明の超溶媒は、通常、鼻腔内テストステロンゲル中に、約1重量%～約50重量%の量で存在してもよいが、好ましくは、約1重量%～約25重量%、さらに好ましくは、

10

20

30

40

50

約5重量%～約20重量%、またさらに好ましくは、約5重量%～約15重量%の量の範囲である。本発明は、超溶媒は、鼻腔内テストステロンゲル中に、約15重量%の量で存在するのが最も好ましい。

【0032】

さらに、本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、ゲル形成剤または粘度調節剤を含み、(1)ゲルが形成され、(2)ゲル粘度が高められ、さらに(3)経鼻投与後、本発明の明細書で意図されるように、鼻腔内テストステロンゲルからのテストステロンの放出が制御され、すなわち、適切な粘度の、経鼻投与後に鼻腔内テストステロンゲルからのテストステロンの緩徐な一定の放出速度を有するゲルが提供され、それにより、例えば、それぞれ、男性のテストステロン欠乏症または女性の性機能障害を治療するためにテストステロン補充療法を必要としている男性または女性患者の、一定の有効なテストステロン血中濃度またはプロファイルが、テストステロンのスパイクなしに実現され、投与期間中維持される。10

【0033】

本発明の粘度調節剤は、増粘剤またはゲル化剤を含むことが好ましく、これらの例には、セルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体、多糖類、カルボマー、Carbopol(登録商標)等のアクリルポリマー、ポリビニルアルコールおよび他のビニルポリマー、ポビドン、アエロジル(登録商標)200またはCabil-O-Sil(登録商標)等のコロイド状二酸化ケイ素、アエロジル(登録商標)R972等の親油性二酸化ケイ素、セチルアルコール、ステアリン酸、グリセリルベヘナート、ろう、蜜ろう、ペトロラタム、親油性ガム、トリグリセリド、ラノリン、イヌリンおよびこれらの適切な混合物が含まれる。20

【0034】

さらに好ましくは、ゲル形成剤または増粘剤は、コロイド状二酸化ケイ素、さらに好ましくは、Siliconesおよびポリビニルアルコールである。

【0035】

本発明によれば、ゲル形成剤または粘度調節剤は、鼻腔内テストステロンゲル中に、通常、約0.5重量%～約10重量%の量で、好ましくは、約0.5重量%～約5重量%、さらに好ましくは、約1重量%～約4重量%、最も好ましくは、約3重量%の量で存在する。30

【0036】

本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、通常、約3,000cps～約27,000cpsの範囲の粘度を有する。しかし、上記粘度範囲は、好ましい粘度範囲と考えられるが、本発明の目的を損なわない適切な任意の粘度または粘度範囲が意図されていることを、当業者は理解されたい。

【0037】

本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、必須ではないが、任意選択で少なくとも1種の界面活性剤、例えば、レシチン、多価アルコールの脂肪酸エステル、ソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル、ショ糖の脂肪酸エステル、ポリグリセリンの脂肪酸エステル、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴールグリセリン脂肪酸エステルおよびこれらの適切な混合物を配合してもよい。例には、オレオイルマクロゴールグリセリドおよびオレオイルマクロゴールグリセリドの適切な混合物が含まれる。40

【0038】

本発明での使用に適する他の界面活性剤の例には、米国特許第5,578,588号、同5,756,071号、および同5,576,071号ならびに米国特許公開第2005/0100564号、同2007/0149454号および同2009/0227550号に示されるものが含まれる。これらの特許は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0039】

10

20

30

40

50

特定の状況下で治療的に有効と思われる本発明の鼻腔内テストステロンゲル中のテストステロンの量は、投与計画、適用部位、特定のゲル製剤、薬物寿命および治療される状態、等に依存するであろう。従って、本明細書で特定の投与量を規定することは実用的ではないが、当業者なら、本明細書に記載されるガイドライン、テストステロン補充または補給療法に関する技術分野で利用可能な情報、および日常的に行われる試験に基づいて適切な治療有効量を決定できると考えられている。

【0040】

用語の「治療有効量」は、(1) テストステロン補充または補給療法における使用のために、および／または(2)(a) 男性テストステロン欠乏症と診断された男性、すなわち、男性の低性欲、性衝動または性活動、低生殖能力、低精子形成、精子形成不全、うつ病および／または性腺機能低下症、および(b) 女性の性機能障害(「FSD」)、すなわち、女性の低性欲、性衝動または性活動、低扁桃体活動、低性刺激、女性の性的興奮障害、性的欲求低下障害(「HSD」)および／または女性オルガズム障害(「無オルガズム症」)の治療のために、治療または予防の効果を誘導するのに十分なテストステロンの量を意味する。

【0041】

通常、本発明の鼻腔内ゲル製剤中に存在するテストステロンの量は、上記および本明細書全体に示すように、標的にしている状態を治療し、状態の再発を防ぐか、または、男性の性的刺激および／または、生殖作用または女性の扁桃体活動もしくは性的刺激を促進するために有効な量である。特定の実施形態では、テストステロンの量または濃度は、鼻腔内テストステロンゲル製剤の総重量に基づいて、少なくとも約0.5重量%、例えば、重量%で、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、および少なくとも約10%である。他の実施形態では、テストステロンの量は、鼻腔内テストステロンゲル製剤の総重量に基づいて、最大で約10重量%、例えば、重量%で、最大で約9%、最大で約8%、最大で約7%、最大で約6%、最大で約5%、最大で約4%、最大で約3%、最大で約2%、最大で約1%、および最大で約0.5%であり、約0.25%増分で、増やすか、または減らす、等のそれらの間のいずれかの、および全ての増分を含む。特定の実施形態では、テストステロンの量または濃度は、鼻腔内テストステロンゲル製剤の総重量に基づいて、少なくとも約0.1重量%、例えば、重量%で、少なくとも約0.125%、少なくとも約0.15%、少なくとも約0.175%、少なくとも約0.2%、少なくとも約0.225%、少なくとも約0.25%、少なくとも約0.275%、少なくとも約0.3%、少なくとも約0.325%、少なくとも約0.35%、少なくとも約0.375%、少なくとも約0.4%、少なくとも約0.425%、少なくとも約0.45%、少なくとも約0.475%、少なくとも約0.5%、少なくとも約0.525%、少なくとも約0.55%、少なくとも約0.575%、少なくとも約0.6%、少なくとも約0.625%、少なくとも約0.65%、少なくとも約0.675%、少なくとも約0.7%、少なくとも約0.725%、少なくとも約0.75%、少なくとも約0.775%、少なくとも約0.8%、少なくとも約0.825%、少なくとも約0.85%、少なくとも約0.875%、少なくとも約0.9%、少なくとも約0.925%、少なくとも約0.95%、少なくとも約0.975%、等、約0.25%の増分で、増やすか、または、減らして、約10%までである。

【0042】

また、本発明により意図されるように、テストステロンは、本発明の鼻腔内テストステロンゲルの各経鼻投与量中に、男性の治療では、約0.5～約10重量%、好ましくは、約1%～約9重量%、さらに好ましくは、約7%～約9重量%、さらに好ましくは、約7.5重量%～約8.5重量%、最も好ましくは、約8重量%、女性の治療では、約0.1重量%～約2重量%、約0.5重量%～1重量%、約1重量%～約2重量%、約2重量%～約3重量%、約3重量%～約4重量%、約4重量%～約5重量%などの範囲の量で存在してもよい。この場合、各経鼻投与量は、約140マイクロリットル～180マイクロリ

10

20

30

40

50

ットル、好ましくは、約140マイクロリットル～160マイクロリットル、およびさらには好ましくは、約140マイクロリットル～約150マイクロリットルの通常の経鼻投与量の範囲である。

【0043】

低性欲または低性衝動、低性活動、低精子形成、精子形成不全、うつ病、および/または性腺機能低下などの男性のテストステロン欠乏症の治療に対しては、テストステロン薬剤の有効量は、好ましくは、本発明の鼻腔内テストステロンゲル中に、通常、マイクロリットル用量当たり少なくとも約0.05mg～約0.13mgまたはこれを超える量で存在し、例えば、少なくとも約20mg～約36mgの経鼻適用の全体経鼻テストステロン用量に対し、約140マイクロリットル～約180マイクロリットルの範囲の量で、各鼻孔（経鼻）中に投与される。従って、例としてあるが、総用量として20mgのテストステロンの送達を実現するために、それぞれ140マイクロリットル用量は、約0.07mgのテストステロンを含有する必要があり、180マイクロリットル用量は、約0.55mgのテストステロンを含有する必要がある。総用量約28mgテストステロンが望ましい場合は、各140マイクロリットル用量は、約0.1mgのテストステロンを含有する必要があり、180マイクロリットル用量は、約0.78mgのテストステロンを含有する必要がある。しかし、総用量として約36mgテストステロンが望ましい場合は、各180マイクロリットル用量は、約0.1mgのテストステロンを含有する必要があり、各140マイクロリットル用量は、約0.13mgのテストステロンを含有する必要がある。最近では、男性のテストステロン欠乏症を治療し、テストステロンを正常かつ健康な若い男性で観察されるテストステロン血中濃度（すなわち、約200ナノグラム/dl～約1500ナノグラム/dlのテストステロン）に戻す場合、適用当たり約22.4mg（約11.2mgのテストステロンの経鼻適用）の全体を合わせたテストステロン用量を送達するために、または経鼻で一日1回または2回投与して、全体合わせたテストステロンの一日量の、それぞれ、約22.4mgおよび約44.8mgを送達するために、約140マイクロリットル（140マイクロリットル当たり約11.2mgのテストステロン）の経鼻投与量中の8%鼻腔内テストステロンゲルが好ましいと考えられている。10

【0044】

本発明によれば、本発明鼻腔内ゲル中のテストステロンのフランツ細胞膜を通る拡散の割合の例は、本発明により意図されるように、約28～100slope/mgT%、好ましくは、約30～95slope/mgT%の範囲である。約4.0%～4.5%テストステロンで処方されたこれらの鼻腔内ゲルに対し、テストステロンの好ましい拡散の割合は、約28～35slope/mgT%である。例えば、実施例9および10を参照されたい。30

【0045】

低性欲、低性衝動、低性活動、低扁桃体活動、無オルガズム症および/またはHSDDなどの女性の性機能障害の治療に対しては、最近では、中年の女性、すなわち、約40～約65歳の女性の扁桃体活動を高めるために、またはストステロンを、健康な若い女性、すなわち、約30～約45歳の女性に相当する正常な、例えば、約30ナノグラム/dlの低レベルから約150ナノグラム/dlの高レベルのテストステロンレベルに戻し、FSDを治療するために、毎日送達する全体テストステロン投与量は、例えば、約100マイクログラム～約5000マイクログラムまたはこれを超える一般的な範囲であってよいと考えられている。これは、例えば、約0.1mg（鼻孔当たり約0.050mg）からまたはこの値まで、約0.2mg（鼻孔当たり約0.1mg）からまたはこの値まで、300マイクログラム（鼻孔当たり約0.15mg）からまたはこの値まで、約0.4mg（鼻孔当たり約0.2mg）からまたはこの値まで、約0.5mg（鼻孔当たり約0.25mg）からまたはこの値まで、約0.6mg（鼻孔当たり約0.3mg）からまたはこの値まで、約0.7mg（鼻孔当たり約0.35mg）からまたはこの値まで、約0.8mg（鼻孔当たり約0.4mg）からまたはこの値まで、約0.9mg（鼻孔当たり約0.45mg）からまたはこの値まで、約1mg（鼻孔当たり約0.5mg）からまたは40

50

この値まで、約 1 . 1 mg (鼻孔当たり約 0 . 55 mg) からまたはこの値まで、約 1 . 2 mg (鼻孔当たり約 0 . 6 mg) からまたはこの値まで、約 1 . 5 mg (鼻孔当たり約 0 . 75 mg) からまたはこの値まで、約 1 . 8 mg (鼻孔当たり約 0 . 9 mg) からまたはこの値まで、約 2 mg (鼻孔当たり約 1 mg) からまたはこの値まで、約 2 . 5 mg (鼻孔当たり約 1 . 25 mg) からまたはこの値まで、約 3 mg (鼻孔当たり約 1 . 5 mg) からまたはこの値まで、約 3 . 5 mg (鼻孔当たり約 1 . 75 mg) からまたはこの値まで、約 4 mg (鼻孔当たり約 2 mg) からまたはこの値まで、約 4 . 5 mg (鼻孔当たり約 2 . 25 mg) からまたはこの値まで、約 5 mg (鼻孔当たり約 2 . 5 mg) からまたはこの値まで、またはさらに約 5 . 25 mg まで、5 . 5 mg 、5 . 75 mg 、6 mg 、6 . 25 mg 、6 . 5 mg 、6 . 75 mg 、7 mg 、7 . 25 mg 、7 . 5 mg 、またはこれを超えるテストステロン量を、合計毎日量として、例えば、女性の性機能障害を治療するために、1日1回または2回、または女性の性機能障害を治療するために1日1回投与の合計毎日投与量として上記mg量を2回、投与することにより実現できる。
10

【 0046 】

本発明は、鼻腔内テストステロンゲル製剤の好ましい濃度、1日当たりの適用回数、治療期間、経鼻方法およびプレフィル複数回用量アプリケーターシステムであると考えられる事項を特定している。しかし、不必要的テストステロンスパイク、または反応を制限する処置、または関連する有害事象を生ずることなく、男性のテストステロン欠乏症または女性の性機能障害を効果的に治療できる、本明細書記載の有効量のテストステロンを送達する本発明の鼻腔内ゲル製剤中のいずれかの有効な濃度のテストステロン、および日、週、月または年当たりのいずれかの適用回数が、本発明により意図されていることを、当業者であれば理解されよう。
20

【 0047 】

上記の本発明の概要においては、それぞれの開示実施形態、または全ての本発明の実施態様について記載する意図はない。説明は、実例となる実施形態によりさらに例証される。出願全体のいくつかの部分で、種々の組み合わせで使用可能な例により教示が提供される。それぞれの場合、実施例は、代表的な例の集まりとしての役割を果たすものであり、排他的な例として解釈されるべきではない。

【 0048 】

前出のおよび他の本発明の目的、利点、および特徴、ならびにこれらが達成される方式は、添付の図面および実施例と併せて、説明される実施形態を例示している以下の本発明の詳細説明を考慮することにより、さらに容易に明らかとなろう。
30

【 図面の簡単な説明 】

【 0049 】

【 図 1 】本発明の第 1 の実施形態の側面図である。

【 図 2 】本発明の第 1 の実施形態の分配ポンプの側面断面図である。

【 図 3 】本発明の第 2 の実施形態の側面図である。

【 図 4 】本発明の第 2 の実施形態の分配ポンプの側面断面図である。

【 図 5 】本発明の第 2 の実施形態の本発明のエアレスボトルアセンブリの側面図である。

【 図 6 】本発明の第 2 の実施形態のデジタルアクチュエータおよび丸形キャップの側面図である。
40

【 図 7 A 】単回用量のシリンジによる投与後の対象 # 1 の右鼻孔を示す。

【 図 7 B 】複数用量ディスペンサーによる投与後の対象 # 1 の左鼻孔を示す。

【 図 8 A 】単回用量のシリンジによる投与後の対象 # 2 の右鼻孔を示す。

【 図 8 B 】複数用量ディスペンサーによる投与後の対象 # 2 の左鼻孔を示す。

【 図 9 A 】単回用量のシリンジによる投与後の対象 # 3 の右鼻孔を示す。

【 図 9 B 】複数用量ディスペンサーによる投与後の対象 # 3 の左鼻孔を示す。

【 図 10 A 】本発明の複数用量のディスペンサーの使用を示す。

【 図 10 B 】本発明の複数用量のディスペンサーの使用を示す。

【 図 11 】本発明の複数用量のディスペンサーを示す。
50

【図12】実施例5における試験を比較するためのフランツセル装置の位置のレイアウトを示す。

【図13】実施例5において組成物から放出された個別テストステロン量を示す。

【図14】実施例6における被験者により群別された個別テストステロン濃度の時間変化(線形y軸)を示し、番号=黒：ベースライン、青：シリング、サーモンピンク：複数用量のディスペンサーであり、T=0は、時刻21:00(±30分)、t=12は、時刻9:00(±30分)である。

【図15】治療により群別化した、個別(青)および中央(黒)のテストステロン濃度の時間変化(線形y軸)を示す。

【図16】複数用量のディスペンサーを使用して達成されたテストステロンレベルの、シリングを使用して到達されたレベルに対する10g比率の確率密度を示す。 10

【図17】異なる溶媒中での32および50のテストステロンの溶解度を示す。

【図18】3成分溶媒混合物の最適化を示し、等高線図は、6%を越えるテストステロン溶解度を達成するために、高レベルのDMIおよびトランスクルトールが必要であることを示す。

【図19】TBS-1を製造するためのフローチャートを示す。

【図20A】本発明の鼻腔内テストステロンゲルの製造プロセスのフローチャートを示す。

【図20B】本発明の鼻腔内テストステロンゲルの製造プロセスのフローチャートを示す。 20

【図21】3種の異なるTBS-1濃度(7.6mg=正方形、15.2mg=円、22.8mg=三角形)の単回用量投与後のテストステロン(中実四角)およびDHT(中空正方形)の平均濃度-時間曲線を示す。テストステロンに対する正常な範囲の下限値を、点線で示す(朝の血清試料をベースとする)。

【図22】フランツセル法による実施例6の鼻腔内テストステロンゲル製剤のテストステロン拡散速度を示す。

【図23】実施例6の処方を使った15人の男性被験者の薬物動態学的プロファイルを示す。

【図24】TBS1A8%の間の比較(パートI)を示す。

【図25】TBS1A8%間の比較(パートII)を示す。 30

【図26】6時間および24時間の試験(RD11101およびRD11102)の間の比較を示す。

【図27】TBS1A4%間の比較(パートI)を示す。

【図28】TBS1A4%間の比較(パートII)を示す。

【図29】TBS1A4%間の比較(パートIII)を示す。

【図30】より遅い拡散の比較を示す。

【図31】6時間試験と24時間試験(RD11063およびRD11085)との比較を示す。

【図32】ゲル(RD11063)の400mgと1グラムとの比較を示す。

【発明を実施するための形態】

【0050】

本発明のより完全な理解およびその多くの付随する利点を例示し、提供する手段として、本発明の新規の鼻腔内テストステロンゲル、適用デバイスおよび方法に関する以下の詳細な説明および実施例が提供される。

【0051】

一般的には、本発明は、テストステロンおよび薬学的に許容可能なテストステロン用の溶媒を含む鼻腔内テストステロンゲル医薬組成物に関し、この溶媒は、超溶媒または超溶媒の適切な混合物、鼻腔内テストステロンゲルからのテストステロンの放出を制御するためのゲル形成剤または粘度調節剤、ならびに、任意選択で、界面活性剤(すなわち、表面張力低減作用を有する表面活性物質)、または界面活性剤の混合物を含む。さらに具体的

20

30

40

50

には、本発明は、投与期間中のテストステロンスパイクなしに、例えば、男性のテストステロン欠乏症または女性の性機能障害と診断されているか、またはそれらに罹患し、テストステロン補充またはテストステロン補給療法を必要とする男女を効果的に治療するのに有効な一定のテストステロン血中濃度を与えるために、男女の体循環中へテストステロンの徐放または放出制御するための、例えば、各鼻孔の鼻腔の内側粘膜上へ局所的経鼻投与する鼻腔内テストステロンゲルに関する。鼻腔内テストステロンゲルは、(a)一定の有効なテストステロン血中濃度、例えば、約0.5重量%～約10重量%を達成するのに有効な量のテストステロン薬剤と、(b)テストステロン薬剤を溶解するための、液体油等の、少なくとも1種の親油性または部分的に親油性の担体と、(c)特に、高テストステロン薬剤濃度で、テストステロンの溶解度を高めるかまたは増強するための超溶媒または超溶媒の混合物、(d)テストステロンの徐放プロファイルを形成するためのゲル形成剤または粘度調節剤と、任意選択で、(e)界面活性剤(すなわち、表面張力低減作用を有する表面活性物質)または界面活性剤の混合物と、を含む。本発明は、多くの異なる形態で実施できるが、いくつかの具体的実施形態は、本開示は本発明の原理の例証としてのみ考えられるべきであるという理解の下に本明細書で考察されており、本発明を、説明され、または例示された実施形態に限定する意図はない。

【0052】

別段の指示がない限り、明細書および請求項で使われる成分、反応条件等の全ての数値を表す量、比率、および、数値的特性は、用語の「約」が文の構造中に実際に使用されているかどうかに関わらず、全ての場合において、用語の「約」によって修飾されていると理解されるべきである。

【0053】

本明細書中の全ての部、パーセント、比率などは、別段の指示がない限り、重量ベースである。

【0054】

明示的に別段の定めがある場合を除き、本明細書で使われる単数形「a」または「a n」または「t h e」は、同義に使用され、それに加え複数形も含み、それぞれの意味に含まれることが意図される。また、本明細書で使われる「少なくとも1つの」は、列挙された要素の「1つまたは複数の」を意味することが意図されている。明示的に別段の定めがある場合を除き、单数型の語は、複数型の語を含むことが意図され、適切に、それぞれの意味が含まれる場合は、同様に本明細書で同義に使用される。別段の言及がある場合を除き、全ての用語の大文字および小文字型は、それぞれの意味に含まれる。

【0055】

本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、化学的に、および物理的に安定であり、例えば、薬理学的活性物質の懸濁液または溶液の剤形にできる。鼻腔内テストステロンゲルは、上記テストステロンゲルの用量を正確に、また、より高い粘度で送達できる防腐剤不含のエアレス複数回投与デバイス中に充填されるのが好ましい。

【0056】

吸収部位に到着すると、テストステロンは、沈着部位で効率的に捕捉されて、患者の粘膜全体にわたり予測可能な速度で吸収され、それにより、起こりうる酵素の代謝、および/またはタンパク質結合およびテストステロンスパイクによる非活性化を制限すると考えられている。

【0057】

本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、(a)約0.5重量%から約10重量%までの量のホルモンであるテストステロンと、(b)少なくとも1種の親油性または部分的に親油性の担体と、(c)テストステロンの溶解度を高めるための超溶媒または超溶媒の混合物と、(d)経鼻投与後の鼻腔内テストステロンゲルからのテストステロン放出に関する徐放効果を生成するためのゲル形成剤または粘度調節剤と、任意選択で、(e)界面活性剤(すなわち、表面張力減少作用を有する表面活性物質)または界面活性剤の混合物と、を含む。

10

20

30

40

50

【0058】

本発明のテストステロンホルモン薬は、微粒子、リポソーム、微粉化等の処理された形態で鼻腔内テストステロンゲル中に導入できる。

【0059】

用語の「親油性の担体」は、限定するものではないが、ヒマシ油、大豆油、ゴマ油またはピーナッツ油等の植物油、エチルおよびオレイルオレアート、イソプロピルミリストート、中鎖トリグリセリド、脂肪酸のグリセリンエステル、等の脂肪酸エステル、またはポリエチレングリコール、リン脂質、白色ワセリン、もしくは水素添加ヒマシ油を含む。特に好ましいのは、Crystal O (登録商標) またはCrystal LC USP 等のヒマシ油である。

10

【0060】

テストステロンの組込みは、また、油混合物中へも可能であり、これも本発明で意図されている。

【0061】

有効量を構成する油の特定の量は、テストステロンゲルに使われる特定の粘度調節剤(下記参照)に依存する。従って、本発明の特定の製剤に使われる特定の使用量を列挙するのは現実的ではない。

【0062】

しかし、通常、親油性の成分は、テストステロンゲルの約30重量%～約98重量%、好ましくは、約42重量%～約96重量%、さらに好ましくは、約67重量%～約94重量%、またさらに好ましくは、約82重量%～約95重量%さらに、最も好ましくは、約87重量%～約94.5重量%の量で製剤中に存在できる。

20

【0063】

上記で考察のように、本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、テストステロンの溶解度を高めるために、少なくとも1種の超溶媒を含む。超溶媒は、通常、担体または油と混和性であり、ゲル製剤またはゲル製造の間、および経鼻適用前に、ゲル形成するのに適する量で鼻腔内テストステロンゲル中に存在する(ゲルは、鼻腔中への適用後、その場で乳化しない)非水性溶媒として特徴付けられる。従って、本発明で意図される超溶媒は、(1)鼻腔内テストステロンゲル中のテストステロン溶解度を高めること、(2)鼻腔内の鼻粘膜に受容可能であること、さらに(3)界面活性作用を持たないこと、を特徴とする。

30

【0064】

超溶媒の例には、Super Refined Aralasolve (登録商標) - DMI等の医薬品クレードジメチルイソソルビド、トランスクトール-P (登録商標) 等のジエチレングリコールモノエチルエーテル、グリセリン、プロピレングリコール、1-メチル2-ピロリドン、グリセリンおよびこれらの適切な混合物、が含まれる。本発明に使用するための好ましい超溶媒は、Super Refined (登録商標) Aralasolve (登録商標) - DMI等のジメチルイソソルビドである。

【0065】

本発明の超溶媒は、通常、鼻腔内テストステロンゲル内に、約1重量%～約80重量%の範囲の量で存在可能であるが、好ましい範囲は、約1重量%～約70重量%、約1重量%～約60重量%、約1重量%～約50重量%、約1重量%～約40重量%、約1重量%～約30重量%、約1重量%～約20重量%および約1重量%～約10重量%である。さらに好ましい範囲は、約1重量%～約25重量%であり、またさらに好ましい範囲は、約5重量%～約20重量%、またさらに好ましい範囲は、約5重量%～約15重量%である。本発明の鼻腔内テストステロンゲル中で処方される超溶媒の1つの好ましい濃度は、約15重量%である。図18を参照されたい。

40

【0066】

用語の「粘度調節剤」は、増粘剤またはゲル化剤を意味するものとする。例には、限定するものではないが、セルロースおよびそのセルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロ

50

ピルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース、多糖類、カルボマー、Carbo-p-01（登録商標）等のアクリルポリマー、ポリビニアルコールおよび他のビニルポリマー、ポビドン、コポリビドン（Kollidon VA64）、アエロジル（登録商標）200またはCabil-O-Sil（登録商標）（例えば、Cabil-O-Sil（登録商標）M-5P）等のコロイド状二酸化ケイ素、アエロジル（登録商標）R972等の親油性二酸化ケイ素、セチルアルコール、ステアリン酸、グリセリルベヘナート、ろう、蜜ろう、ペトロラタム、トリグリセリド、ラノリンおよびこれらの適切な混合物、が含まれる。しかし、コロイド状二酸化ケイ素（例えば、Degussaから入手可能なアエロジル（登録商標）200）、SiO₂およびポリビニアルコールが特に有用であると考えられている。

10

【0067】

テストステロン薬剤の組込みは、また、増粘剤またはゲル化剤の混合物中へも可能である。

【0068】

有効量を構成する特定の量の増粘剤／ゲル化剤は、製剤に使われる特定の油または油混合物（上記参照）に依存する。従って、本発明の特定の製剤に使われる特定の使用量を列挙することは現実的ではない。しかし、通常、増粘剤／ゲル化剤は、製剤中に、約0.5～約10重量%、好ましくは、約0.5～約5重量%、さらに好ましくは、約1～約3重量%、および最も好ましくは、約3重量%の量で存在できる。

【0069】

テストステロンゲルは、必須ではないが、任意選択で界面活性剤、限定するものではないが、例えば、レシチン、多価アルコール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレン、ショ糖、ポリグリセリン等の脂肪酸エステル、および／または少なくとも1種の潤滑剤、例えば、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、またはマクロゴールグリセリン脂肪酸エステルをさらに含んでもよい。しかし、特に有用なのは、オレオイルマクロゴールグリセリド（例えば、Gattefosse（France）から入手可能なLabrafil（登録商標）M1944CS）である。

20

【0070】

また、テストステロン薬剤の組込みは、界面活性剤の混合物中へも可能である。

【0071】

有効量を構成する特定の界面活性剤の量は、テストステロンゲルに使われる特定の油または油混合物（上記参照）に依存する。従って、本発明の特定の製剤に使われる特定の使用量を列挙することは現実的ではない。しかし、通常、界面活性剤は、製剤中に、約0.5～約10重量%、好ましくは、約0.5～約5重量%、さらに好ましくは、1～4重量%、および最も好ましくは、約3重量%の量で存在できる。

30

【0072】

本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、1日1回（「QD」）、1日2回（「BID」）、1日3回（「TID」）、1日4回（「QID」）または必要に応じ（「prn」）適用できる。投与計画に関わらず、鼻腔内テストステロンゲルは、鼻腔の、好ましくは、適用毎に各鼻孔の鼻粘膜上に局所的に適用される（「経鼻」）。さらに具体的には、鼻腔内テストステロンゲルは、各鼻孔の鼻腔の内側の中心から離れた外壁（鼻中隔の反対側）に、好ましくは、中心から離れた外壁（鼻中隔の反対側）の真ん中当たりから上部周辺部に、または各鼻孔の鼻腔の内側の中心から離れた外壁（鼻中隔の反対側）の軟骨下部周辺部に、局所的に適用される。ゲルが鼻孔の奥深くまで適用される場合、ゲル投与量は、都合の悪いことに、のどの中へ洗い流され、またはゲルが、鼻孔の最前部の、もしくは外開口部に隣接する浅い部分に適用される場合は、ゲルの投与量は、都合の悪いことに、鼻腔から流れ、いずれの場合も、効果のない投薬および不満足な服薬遵守につながる可能性があると考えられている。

40

【0073】

テストステロン補充または補給療法を必要としている男性または女性の患者の各鼻孔の

50

鼻腔中の中心から離れた外壁（鼻中隔の反対側）上の適切な指定領域上に、選択された用量の本発明の鼻腔内テストステロンゲルが局所的に適用、または沈着されると、男性または女性の患者が適用または沈着した鼻腔内テストステロンゲル用量を各鼻孔の鼻腔全体に均一に分布させるように、彼／彼女の鼻の外皮をマッサージすることが好ましい。

【0074】

処方されるとすぐに、鼻腔内テストステロンゲルは、好ましくは、図1～6に示すような、指先からの汚染がなく経鼻適用を可能とする防腐剤不含エアレス鼻腔内噴霧または分注複数回投与デバイス、例えば、Ursatec、Verpackung-GmbH、Schillerstr.4、66606 St.Wendel、Germany、から入手可能なCOMODシステム、またはAirles systems、RD 149273 10 80 Charleville、Franceまたは250 North Route 30 3 Congers、NY 10950から入手可能なAlbionまたはデジタルエアレスアプリケーターシステムに充填される。エアレスプレフィル鼻腔内噴霧またはアプリケーター複数回投与デバイスは、本明細書で上記の各鼻孔内の部位周辺に鼻腔内テストステロンゲル用量を局所的に適用する分注部品を含むことが好ましい。例としての分注部品は、曲がった、または曲面状形状をしており、戦略的にほぼ処方された量の鼻腔内テストステロンゲルを、各鼻孔内のほぼ好ましい部位（経鼻）に安定した局所投与をすることを可能とし、女性患者の女性性機能障害および男性患者のテストステロン欠乏症の本発明の鼻腔内テストステロンゲルを使った治療において、有効性を最大化する。

【0075】

「一定の有効なテストステロン血中濃度」は、単回局所的適用後、または毎日投薬後、QD、BID、TID、QIDまたはprn投与計画を使用するかどうかに関わらず、テストステロン補充または補給療法を必要としている男性または女性患者のテストステロン血清レベルが、ベースラインよりも高いこと、すなわち、テストステロン血清レベルが、健康な若い男女に認められる正常なテストステロン血中濃度に（a）戻っている、（b）近づいている、または（c）類似している、似ている、またはそれを綿密に模倣していることを意味する。例えば、例としてではあるが、正常なテストステロン血中濃度は、健康な若い男性では、1デシリットルの血液当たり約200ナノグラム～約1500ナノグラムのテストステロンの男性のテストステロン血中濃度、またはさらには、約300ng/dl～約1200ng/dlの男性のテストステロン血中濃度、またはさらには、約350ng/dl～約800ng/dlの男性のテストステロン血中濃度、またはさらには、約350ng/dl～約600ng/dlの男性のテストステロン血中濃度、またはさらには、約380ng/dl～約450ng/dlの男性のテストステロン血中濃度、またはさらには、約380ng/dlの男性のテストステロン血中濃度であり、および、例え 30 ば、例としてではあるが、健康な若い女性では、1デシリットルの血液当たり、約30～約150ナノグラムの女性のテストステロン血中濃度、またはさらには、約35ng/dl～95ng/dlの女性のテストステロン血中濃度、またはさらには、約40ng/dl～70ng/dlの女性のテストステロン血中濃度、またはさらには、約40ng/dl～50ng/dlの女性のテストステロン血中濃度、またはさらには、約40ng/dlの女性のテストステロン血中濃度であり、さらにこのようなテストステロン血中濃度は、通常、投与期間中、例えば、約6時間の投与期間、さらに好ましくは、約8時間の投与期間、さらに好ましくは、少なくとも約10時間の投与期間、またさらに好ましくは、少なくとも約12時間の投与期間、および／またはテストステロン補充または補給療法の全体継続期間の間、単回用量または複数投与量として投与されるか、または1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、もしくはprnとして投与されるか、または本発明の目的を損なわないいずれかの適切な治療法により投与されるかにかかわらず、一定に維持される。 40

【0076】

テストステロンは、水にほぼ不溶性であるため、製剤からの遊離は、吸着に対する律速ステップである。驚くべきことに、本発明における適切な界面活性剤を含む油性製剤中へ 50

のテストステロンの組込みは、生理学的血清レベル、およびテストステロンの安定な、長時間にわたる持続的作用につながることが明らかになった。

【0077】

ホルモンの放出は、油性担体中のそれの溶解度、および長い持続期間、粘膜上に残存する鼻腔内テストステロンゲル製剤の粘度に依存すると考えられている。

【0078】

また、本発明の鼻腔内テストステロンゲルの、粘膜の湿気との接触時に、テストステロンを含む特性により、テストステロンの放出が制御、または減速されると考えられている。従って、所望のゲル粘度を得るために本発明の鼻腔内テストステロンゲルにゲル形成剤または粘度調節剤を加えることにより、鼻腔内テストステロンゲルからのテストステロンの溶解パターンは、より好ましく、また、効果的になる。理由は、溶解中のテストステロンスパイク変動がなく、投与期間中の一定の有効なテストステロン血中濃度または一定のテストステロン用量の生物学的同等性を確実にするためである。10

【0079】

本発明の鼻腔内テストステロンゲルは、以下のように製造できる。親油性の担体、例えば、ヒマシ油を真空および窒素下のホモジナイザーに加える。次に、テストステロンを親油性の担体にゆっくり加え、混合が完結し中間生成物を形成するまで均質化する。中間体ホモジェネートがほぼ室温まで冷却されるとすぐに、超溶媒、任意選択で界面活性剤を中間生成物に加え、塩基性混合物を形成させる。塩基性混合物を冷却するとすぐに、ゲル形成剤または粘度調節剤を冷却した塩基性混合物に加え、真空下で混合して、所望のゲル粘度を有する最終生成物を得る。20

【0080】

さらに具体的には、出発材料は、隔離し無菌状態に保持される。各製造ステップ（例えば、溶解、均質化）の後、得られた生成物は、次の製造ステップまで隔離して貯蔵する。品質管理用試料は、製造プロセスの異なる段階で採取できる。最終生成物のバッチは、同様に、使用するまで隔離貯蔵する。

【0081】

それぞれのバッチの全体製造プロセスのプロトコルおよびバッチ番号を定め、記録する。全設備、容器、およびインプロセス制御用試料は、この番号を使用して標識する。

【0082】

原薬混合物のためのテストステロンの必要量は、それぞれのバッチの含量測定に基づいて計算される。この測定は、出発材料に対する隔離プロセスの一部である。その量は、100%テストステロンの必要含量が、原薬混合物中で達成されるような方法で計算される。30

【0083】

計算と対応する秤量方法は製造プロトコルに記録される。

【0084】

それぞれの物質は、重量の表示のある電子天秤を使用して秤量され、篩にかけられる。

【0085】

鼻腔内テストステロンゲルの製造は、油混合物の増粘およびプローフィルシール技術によるパッケージングにより行われる。40

【0086】

親油性の担体、例えば、ヒマシ油、および超溶媒、例えば、DMI（ステップ1）を、混合容器（例えば、FrymaKoruma Vacuum-Mixing、Dispensing and Homogenising machine type Dine x 700）中に導入する。担体および超溶媒混合物を窒素（ステップ2）で覆い、酸素を排除し、例えば、約40～約50に予熱する。

【0087】

通篩（メッシュサイズ：約2mm）テストステロン（ステップ3）を、担体および超溶媒混合物に加え、処理して、下記の中間生成物を得る。50

【0088】

次のステップでは、溶解テストステロンに加えられる剪断力による顕著な温度增加を防ぐために、担体および超溶媒混合物の温度制御が必要である。

【表1】

ステップ No.	位置名
1.	ヒマシ油等の担体, およびDMI等の超溶媒
2.	窒素
3.	テストステロン
4.	<u>中間生成物</u>

10

【0089】

中間生成物の均質化を、約50℃を超えないように混合物の温度を制御して行う。テストステロンが完全に溶解するまでは、3つのこのようなサイクルが必要であると考えられている。各サイクルは、指定された混合サイクルに対し分散モードでの均質化の過程を経る均質化。

20

【0090】

任意選択で、界面活性剤、例えば、オレオイルマクロゴールグリセリド（ステップ5）を中間生成物に加え、塩基性混合物を得る。

【表2】

ステップ No.	位置名
4.	中間生成物
5.	オレオイルマクロゴールグリセリド
6.	塩基性混合物

30

【0091】

3回目の均質化サイクル後、塩基性混合物（ステップ6）を、テストステロンの含量をチェックし、テストステロンの溶解が完了していることに留意する。含量は、UV法で検査でき、塩基性混合物は、選択テストステロン濃度に相当するテストステロンのmg量とする。

40

【0092】

最後の均質化ステップ後、塩基性混合物を約40℃（±2℃）以下の温度になるまで冷却する。その後、ゲル形成剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素（ステップ7）を、塩基性混合物に加える。

【表3】

位置 No.	位置名
6.	塩基性混合物
7.	コロイド状二酸化ケイ素
8.	最終混合物

10

【0093】

コロイド状二酸化ケイ素の導入を、行い、その後、ミキサーを、真空下の攪拌付き分散モードで均質化が起こる条件に調節する。

【0094】

最終混合物を、真空中攪拌下で脱気して、放出させた後、均一性を目視チェックできる。

【0095】

その後、得られた均質鼻腔内テストステロンゲルは、ステンレス鋼貯蔵タンク中に入れる用意ができた状態である。容器を閉じる前に、最終原薬混合物を、約0.5～約1.5 barの窒素でコートするか、または覆う。

20

【0096】

上述のように、本発明の鼻腔内テストステロンゲルを投与するために、中央上部鼻腔（軟骨の下）の各鼻孔中の外壁に、投与量をその上に沈着させるために、正確な投与量の送達を可能とする複数回投与デバイスを使用するのが好ましい。テストステロンゲルが、鼻孔の鼻腔の外壁上に投与されるとすぐ、外鼻を、優しく指でマッサージし、のどまたは鼻の外への投与量の損失なく、または損失を最小限にして、鼻腔内テストステロンゲルを鼻腔全体に均一に分布させる。本発明における鼻の中の好ましい部位への経鼻沈着のための複数回投与デバイスの例としては、図1～4に示すような、Ursatec, Verpackung-GmbH, Schillerstr. 4, 66606 St. Wendel, Germany、から入手可能なCOMODシステム、またはAiriles systems, RD 149 27380 Charleville, Franceもしくは250 North Route 303 Congers, NY 10950、から入手可能なAlbionもしくはデジタルエアレスアプリケーターシステムが挙げられる。

30

【0097】

本発明の実施形態における鼻腔内複数回用量ディスペンサーデバイス、例えば、Airiles systemsから入手可能なAlbionまたはデジタルエアレスアプリケーターシステムは、液体容器および複数用量のゲルまたは他の局所製剤の送達用分配器ポンプを含む。本発明の一実施形態では、鼻腔内複数回用量ディスペンサーデバイスは、エアレス流体分注システムに適する。本発明の別の実施形態では、鼻腔内複数回用量ディスペンサーデバイスは、浸漬管液体分注システムに適する。

40

【0098】

本発明で意図されているエアレスシステムの一例は、液体（またはゲル）と接触する加圧ガスまたは空気ポンプの必要がなく、ゲルを含む液体を送達するものである。一般的に、本発明のエアレスシステムは、例えば、図1～4に示すような、液体を含む可撓性パウチ、堅牢な円柱状容器、可動ピストン、吸引ポンプ、投薬弁および送達ノズルを含む。

【0099】

本発明によれば、図1の複数回用量ディスペンサー100は、液体容器120、分配器ポンプ140およびキャップ102を備える。

【0100】

50

液体容器 120 は、容器本体 122、ベース 124 およびネック 126 を含む。分配器ポンプ 140 は、スリーブ 128 によりネックに固定される。容器本体 122 の上端は、分配器ポンプ 140 によって閉じられている。スリーブ 128 は、ネックガスケット 150 を容器本体 122 の上端を堅固に挟持する。容器本体 122 は、真空を形成し、分注される液体を収容する。

【0101】

分配器ポンプ 140 は、分配器ポンプ 140 のアクチュエータノズル 130 により閉止され、これによりシステム 144 がシステムヘッドに保持される。アクチュエータノズル 130 は、出口チャネル 132 およびチップ 134 を含む。

【0102】

アクチュエータノズル 130 は、使用者の鼻孔の内面にフィットするように形成される。アクチュエータノズル 130 は、下の開位置と上の閉位置との間で移動させることができる。使用者は、キャップ 102 を外し、アクチュエータノズル 130 を使用者の鼻孔に挿入する。使用者がアクチュエータノズル 130 を下方の開位置まで押すと、投薬室 180 中の液体が分配器ポンプ 140 により引き出され、アクチュエータノズル 130 の出口チャネル 132 を通ってチップ 134 から出て行く。

【0103】

図 2 は、分配器ポンプ 140 の断面図を示す。

【0104】

分配器ポンプは、弁の構成部品としてのボール 162 を含む入り口弁 160 を有する底部取り込み口を備えた本体 142 を有する。ボール 162 は、ケージ 164 および伸縮ばね 170 により適所に保持される。

【0105】

システム 144 は、その底端部に、ばねキャップ 172 を保持している。ピストン 174 は、ばねキャップ 172 の上部に配置される。システム 144 は、ピストンベース 176 の軸方向オリフィスを貫通する。

【0106】

ピストン 174 の側壁は、分配器ポンプ本体 142 との間を、リップを介してシールする。スリーブ 128 は、システムカラー 146、分配器ポンプ本体 142 およびピストン 174 の先端に対し、システムガスケット 152 を堅固に挟持する。

【0107】

予圧ばね 178 は、ピストンベース 176 とシステムカラー 146 との間に配置される。予圧ばね 178 は、アクチュエータノズル 130 を、システム 144 を介して閉位置に移動させる。

【0108】

ピストン 174 を後上方に戻す伸縮ばね 170 は、ケージ 164 およびばねキャップ 172 上の向かい合った 2 つのシートの間で圧縮される。

【0109】

分配器ポンプ 140 は、ケージ 164 およびピストン 174 の間に形成された投薬室 180 を有する。使用者がアクチュエータノズルを下に開位置まで下に開位置まで押すと、投薬室の液体が分配器ポンプ 140 により引き出され、アクチュエータノズル 130 のチップから分注される。

【0110】

使用者がアクチュエータノズル 130 を上に閉位置まで緩めると、容器本体 122 中の液体が分配器ポンプ 140 により投薬室 180 引き出される。従って、投与量の液体に対し、使用者による次のアクチュエータノズルの作動の準備が整った状態になる。

【0111】

本発明の別の実施形態では、図 3 のディスペンサー 200 は、液体容器 220、分配器ポンプ 240 およびキャップ 202 を備える。

【0112】

10

20

30

40

50

液体容器 220 は、容器本体 222、ベース 224 およびネック 226 を含む。分配器ポンプ 240 は、スリープ 228 によりネックに固定される。容器本体 222 の上端は、分配器ポンプ 240 により閉じられる。スリープ 228 は、ネックガスケット 250 を容器本体 222 の上端を堅固に挟持する。容器本体 222 は、分注される液体を収容する。

【0113】

分配器ポンプ 240 は、システムヘッドにシステム 244 を保持するアクチュエータノズル 230 により閉じられる。アクチュエータノズル 230 は、出口チャネル 232 およびチップ 234 を含む。アクチュエータノズル 230 は、使用者の鼻孔の内面にフィットするように形成される。アクチュエータノズル 230 は、下の開位置と上の閉位置との間で移動させることができる。使用者は、キャップ 202 を外し、アクチュエータノズル 230 を使用者の鼻孔に挿入する。使用者がアクチュエータノズル 230 を下方の開位置まで押すと、投薬室 280 中の液体が分配器ポンプ 240 により引き出され、アクチュエータノズル 230 の出口チャネル 232 を通ってチップ 234 から出て行く。

【0114】

図 4 は、分配器ポンプ 240 の断面図を示す。

【0115】

分配器ポンプは、弁の構成部品としてのボール 262 を含む入り口弁 260 を有する底部取り込み口を備えた本体 242 を有する。ボール 262 は、ケージ 264 および伸縮ばね 270 により適所に保持される。任意選択で、浸漬管 290 は、入り口弁 260 から下方へ延びることができ、容器本体に含まれる液体中に浸漬される。

【0116】

システム 244 は、その底端部に、ばねキャップ 272 を保持している。ピストン 274 は、ばねキャップ 272 の上部に配置される。システム 244 は、ピストンベース 276 の軸方向オリフィスを貫通する。

【0117】

ピストン 274 の側壁は、分配器ポンプ本体 242 間を、リップを介してシールする。スリープ 228 は、システムカラー 246、分配器ポンプ本体 242 およびピストン 274 の先端に対し、システムガスケット 252 を堅固に挟持する。

【0118】

予圧ばね 278 は、ピストンベース 276 とシステムカラー 246 との間に配置される。予圧ばね 278 は、アクチュエータノズル 230 を、システム 244 を介して閉位置に移動させる。

【0119】

ピストン 274 を後上方に戻す伸縮ばね 270 は、ケージ 264 およびばねキャップ 272 上の向かい合った 2 つのシートの間で圧縮される。

【0120】

分配器ポンプ 240 は、ケージ 264 およびピストン 274 の間に形成された投薬室 280 を有する。使用者がアクチュエータノズルを下に開位置まで下に開位置まで押すと、投薬室 280 に空気が入り、これが投薬室の液体を分配器ポンプ 240 により引き出すように作用し、アクチュエータノズル 230 のチップから分注させる。

【0121】

使用者がアクチュエータノズル 230 を上に閉位置まで緩めると、投薬室 280 中に含まれる空気が容器本体 222 中の液体を投薬室 280 に引き上げるように作用する。従って、投与量の液体に対し、使用者による次のアクチュエータノズルの作動の準備が整った状態になる。

【0122】

分配器ポンプにより投薬室中に引き上げられる液体の量は、固定容量であってよい。分配器ポンプは、一連の送達容量を収容できる種々の大きさであってよい。例えば、分配器ポンプは、 $140 \mu\text{l}$ の送達容量であってもよい。

【0123】

10

20

30

40

50

本発明のディスペンサーは、液体、クリーム剤、軟膏、軟膏またはゲルの形態の、神経ステロイドまたは性ホルモン（例えば、アンドロゲンおよびプロゲスチン、テストステロン様物質、エストラジオール、エストロゲン、エストロン、プロゲステロン等）、神経伝達物質、（例えば、アセチルコリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン、メラトニン、ヒスタミン、グルタメート、アミノ酪酸、アスパルタート、グリシン、アデノシン、ATP、GTP、オキシトシン、バソプレシン、エンドルフィン、一酸化窒素、ブレグネノロン等）、プロスタグラジン、ジアゼパム等のベンゾジアゼピン、ミダゾラム、ロラゼパム等、およびシルデナフィル等のPDEF阻害剤、タダラフィル、バルデナフィル等の、代替または追加の有効成分を含む局所的鼻腔内ゲルまたは他の局所的鼻腔内製剤を、好ましくは、経鼻的に分注できる。ディスペンサーは、化粧品、皮膚科または医薬品用途に適する場合もある。本発明に係る分注可能な局所的経鼻適用のための局所的鼻腔内製剤の例には、テストステロンが置換、または本明細書の上記で考察された有効成分等の別の有効量の有効成分と組み合わされている、本発明の経鼻テストステロンゲルまたは他の鼻腔内局所的ゲルが含まれる。さらに、ディスペンサー、および／または、本発明の方法により、分注するために適し、そのように意図された他のテストステロン製剤には、例えば、米国特許第5,578,588号、同5,756,071号および同5,756,071号ならびに米国特許公開第2005/0100564号、同2007/0149454号および同2009/0227550号中で開示された製剤が含まれる。これらの特許は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0124】

10

以下、本発明の各種実施形態の実施例を、下記実施例を参照してさらに説明す。従って、下記の実施例は、本発明を例示するために提供されているが、それを理由に限定する意図はない。部およびパーセンテージは、特段の指定がない限り、重量ベースである。

【0125】

20

実施例1テストステロンゲル製剤処方例

本発明のテストステロンゲルの例を下記の表1～3に示す。

【表4】

表1

材料	ゲル1	ゲル2	ゲル3	ゲル4	ゲル5
テストステロン*	3.5%	4.0%	4.5%	5.5%	2.5%
ヒマシ油	94.5%	90%	88%	82.5%	91.5%
Super Refined (登録商標) Arlasolve (登録 商標) DMI	-----	4%	5.5%	10%	4%
SiO ₂	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%
合計%	100%	100%	100%	100%	100%

30

*微粒子化して使用

【表5】

40

表2

材料	ゲル6	ゲル7	ゲル8	ゲル9
テストステロン*	5.5%	6.0%	6.50%	7.0%

トランスクストールP (登録商標)	5.0%	5.0%	10.0%	10.0%
ポビドン K17	4%	4%	4%	4%
SiO ₂	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%
ヒマシ油	80.5%	80.0%	74.5%	74.0%
合計%	100%	100%	100%	100%

*微粒子化して使用するのが好ましい

10

【表6】

表3

材料	ゲル 10	ゲル 11	ゲル 12	ゲル 13
テストステロン*	6.0%	6.5%	9.0%	10.0%
Super Refined (登録商標)	10.0%	10.0%	25.0%	50.0%
Arlasolve (登録 商標) DMI				
Kollidon VA64	4%	4%	4%	4%
SiO ₂	3.0%	3.5%	3.0%	3.0%
ヒマシ油	73.0%	76.0%	63.0%	37.0%
合計	100	100	100	100

*微粒子化して使用するのが好ましい

20

【0126】

鼻腔内テストステロンゲル製剤14～21は、本発明で意図されるゲル製剤のさらなる例である(100部当たり)。微粒子化形態のテストステロンが好ましい。

30

ゲル14

ヒマシ油	8 3
D M I (ジメチルイソソルビド)	1 0
テストステロン	4
アエロジル (登録商標) 200	3

ゲル15

ヒマシ油	7 9
D M I	1 2
テストステロン	5
C a b - O - s i l (登録商標) M 5 P	4

40

ゲル16

中鎖トリグリセリド (L a b r a f a c (登録商標))	9 1 . 5
D M I	5 . 5
テストステロン	0 . 5
C a b - O - s i l (登録商標)	2 . 2 5
P V A	0 . 2 5

ゲル17

L a b r a f a c (登録商標) W L 1 3 4 9	6 3
D M I	2 0
トランスクストール (登録商標)	

50

(ジエチレングリコールモノエチルエーテル)	5	
テストステロン	7	
K o l l i d o n	2	
H P C	0 . 1	
アエロジル(登録商標) 2 0 0	2 . 9	
<u>ゲル 1 8</u>		
L a b r a f a c (登録商標) P G		
(P - グリコールジカプロイラート)	4 0	
D M I	2 5	
プロピレングリコール	1 0	10
トランスクトール(登録商標)	1 0	
テストステロン	8	
ポビドンK 3 0	2	
H P C	0 . 2	
アエロジル(登録商標) R 9 7 2	4 . 8	
<u>ゲル 1 9</u>		
イソプロピルミリストート	1 8	
アーモンド油	5 0	
2 - ピロリドン	1 0	
トランスクトール(登録商標)	1 0	20
テストステロン	6 . 5	
C a r b o p o l (登録商標) 9 3 4	0 . 5	
グリセリルベヘナート	5 . 0	
<u>ゲル 2 0</u>		
中鎖トリグリセリド(L a b r a f a c (登録商標))	4	
L a b r a f i l (登録商標) M 1 9 4 4 C S	5 5	
D M I	2 0	
トランスクトール(登録商標)	1 0	
テストステロン	8	
C a b - O - S i l (登録商標)	2 . 7 5	30
H P C	0 . 2 5	
<u>ゲル 2 1</u>		
中鎖トリグリセリド(L a b r a f a c (登録商標))	5 5	
カプリロカブロイルマクロゴールグリセリド	4	
D M I	2 0	
トランスクトール(登録商標)	1 2	
テストステロン	6	
C a b - O - S i l (登録商標)	2 . 7 5	
H P C - L	0 . 2 5	
(イタリックは「表面張力剤」)		40
<u>ゲル 2 2</u>		
ヒマシ油	5 8	
D M I	2 0	
トランスクトールP	5	
K o l l i d o n 1 7 P F	5	
S i O ₂	2	
テストステロン	8	
<u>ゲル 2 3</u>		
ヒマシ油	6 2	
D M I	2 0	50

トランスクトールP	5	
K o l l i d o n 17 P F	2	
H P C G F	1	
S i O ₂	2	
テストステロン	8	
ゲル24		
ヒマシ油	6 2	
D M I	2 0	
トランスクトールP	5	
K o l l i d o n V A 6 4	2	10
H P C G F	1	
S i O ₂	2	
テストステロン	8	
ゲル25		
ヒマシ油	6 2 . 5	
D M I	2 0	
トランスクトールP	5	
K o l l i d o n 17 P F	2	
H P C H F	0 . 5	
S i O ₂	2	20
テストステロン	8	
ゲル26		
ヒマシ油	6 2 . 5	
D M I	2 0	
トランスクトールP	5	
K o l l i d o n V A 6 4	2	
H P C H F	0 . 5	
S i O ₂	2	
テストステロン	8	
ゲル27		30
ヒマシ油	5 8	
D M I	2 0	
トランスクトールP	5	
K o l l i d o n 17 P F	5	
S i O ₂	2	
テストステロン	8	
ゲル28		
ヒマシ油	7 4	
D M I	1 5	
トランスクトールP	2 . 5	40
K o l l i d o n 17 P F	2	
H P C X H F	0 . 5	
S i O ₂	2	
テストステロン	4	

【表7】

材料	TBS1A 4 %	1 kg バッヂ当たりの量	TBS1A 4 % 代替品	1 kg バッヂ当たりの量	TBS1A 8 %	1 kg バッヂ当たりの量
Super refined Arlasolve	25.0	250 g	15.0	150 g	25.0	250 g
トランスクートール P	10.0	100 g	5.0	50 g	10.0	100 g
Plasdone K17	3.0	30 g	3.0	30 g	3.0	30 g
Plasdone S 630	2.0	20 g	2.0	20 g	2.0	20 g
Klucel HF	0.5	5 g	0.5	5 g	0.5	5 g
微粒子化テストス テロン	4.0	40 g	4.0	40 g	8.0	80 g
ヒマシ油	50.5	505 g	65.5	655 g	46.5	465 g
Cab-o-Sil M5P	5.0	50 g	5.0	50 g	5.0	50 g

10

20

	100.0	1000 g	100.0	1000 g	100.0	1000 g
--	-------	--------	-------	--------	-------	--------

可能バッヂサイズ 1 . 0 ~ 2 . 0 k g。可能な臨界量は、S u p e r R e f i n e d A r l a s o l v e である。I M P バッヂを反復する必要がある場合は、すぐに使える十分な材料を確保するために、バッヂサイズを 1 k g (または、1 . 5 k g) に制限したほうがよい。

【0127】

賦形剤および役割

30

ヒマシ油 - 主溶媒

ポビドン - 溶媒和化ポリマー (K o l l i d o n 1 7 P F または P l a s d o n e K 1 7)

コポリビドン - 溶媒和化ポリマー (K o l l i d o n V A 6 4 または P l a s d o n e S 6 3 0)

ジメチルイソソルビド - 超溶媒 (A r l a s o l v e)

ジエチレングリコールモノエチルエーテル - 超溶媒 (トランスクートール)

ヒドロキシプロピルセルロース (H P C) - 粘性化剤 / S R 剤 (K l u c e l X H F または G 2 5 0)

二酸化ケイ素 - 粘性化剤 (アエロジル)

40

【0128】

実施例2

健常成人男性ヒト被験者における 2 種の投与量レベルの鼻腔内テストステロンゲル製剤、すなわち T r i m e l B i o p h a r m a , I n c . , C a n a d a 、の C o m p l e o (登録商標) の非盲検、平衡化、無作為化、クロスオーバー、2群、2治療 (用量レベル 1 および 2) 、2期、薬物動態学的試験

試験製品 : 経鼻投与用テストステロンゲル。

【0129】

プロファイル レベル 1 :

各鼻孔当たり 6 . 7 5 m g のテストステロンを送達するための 4 . 5 % テストステロン

50

ゲルをプレフィルした Nasobol (登録商標) シリンジ (Trimel Biopharma、Inc. Canada、が製造)。Nasobol (登録商標) 製剤を、以下に示す。

4.5% テストステロン

4% Labrafil (登録商標) M1944

3% アエロジル (登録商標) (SiO₂)

88.5% ヒマシ油。

【0130】

プロファイル レベル2:

150mgのCompleo (登録商標) ゲルのプレフィル重量に基づいて、各鼻孔当たり9.75mgのテストステロンを送達するための6.5%テストステロンゲルをプレフィルしたCompleo (登録商標) シリンジ (Trimel Biopharma、Inc. Canada、が製造)。Compleo (登録商標) 製剤を、以下に示す。

ヒマシ油	65.5
------	------

D M I	20.0
-------	------

トランスクートール (登録商標)	
------------------	--

(ジエチレングリコールモノエチルエーテル)	5.0
-----------------------	-----

テストステロン	6.5
---------	-----

H P C	0.1
-------	-----

アエロジル (登録商標) 200	2.9
------------------	-----

10

20

【0131】

実施例3

テストステロンに関する非拘束的勧告ガイダンス

本ガイダンスは、この主題に関する食品医薬品局の(FDAの)現在の考えを表すものである。このガイダンスは、いずれの人に対しても、またはいずれの人に関しても何らかの権利を創出または与えるものではなく、また、FDAまたは国民に対し義務を負わせる作用をするものでもない。ある手法が適用可能法規および規制の要求を満たす場合には、その代替手法を使用してもよい。代替手法について相談を希望する場合は、ジェネリック医薬品部に連絡されたい。

有効成分 : テストステロン

30

剤形 / 経路 : 徐放錠剤 / 頸側

推奨試験 : 2種類の試験

【0132】

1. 試験の種類 : 絶食

デザイン : 単回投与、2ウェイクロスオーバーインピトロ濃度 : 30mg

被験者 : テストステロン欠乏症(性機能低下性)男性。

追加コメント : 被験者は、現在、性腺機能低下に一切の治療を受けていない必要がある。

テストステロン欠乏症(性機能低下性)男性に対する選択基準は、血清テストステロンレベルが2.5ng/ml未満である。

40

少なくとも3回の投与前レベルをベースラインとして使用。

「摂食」BE試験は、勧められない。理由は、この製品は、頸側付着性であり、この製品が摂食されてはいけないからである。これにより、食物の経口投与量のダンピング評価の必要性がなくなる。

【0133】

2. 試験の種類 : インピトロで付着性比較性能試験

デザイン : 試験および基準製品に対し、ピーク剥離力を比較する、張力測定試験が推奨される¹。バッカル錠および張力計のベースプレートの間には、水が望ましい。荷重が加えられ、バッカル錠を加圧してベースプレートと接触させる際の荷重および時間は、指定される。荷重の除去後、バッカル錠がベースプレートから引き離される速度は、指定される

50

。ピーク剥離力は、ベースプレートからバッカル錠を剥離するのに要する力として測定される。比較付着試験は、それぞれ12単位の試験および基準製品を使用して行われる。

【0134】

ANDAに提出用の試験を実施する前に、医療チームは、荷重が加えられ、バッカル錠を加圧し張力計のベースプレートと接触させるのに適切な荷重、時間、およびベースプレートからバッカル錠が引き離される速度を決定する²。これらの試験は、試験および基準製品に対する試験条件の妥当性を確認するために行われる。例えば、HE Junginger et al : 薬剤送達における粘膜付着性ヒドロゲル (Mucoadhesive hydrogels in drug delivery)、Encyclopedia Pharm Technol (2002) ; および SJ Jackson, AC Perkins : ブタおよびヒト胃粘膜に対するコレステラミンの粘膜付着のインビトロ評価 (Invitro assessment of the mucoadhesion of cholestyramine to porcine and human gastric mucosa)、Eur J Pharm Biopharm. 52 : 121 - 127 (2001)、を参照されたい。10

【0135】

測定用分析物（適切な生体液中の）：血漿中の全テストステロン。
生物学的同等性（90%CI）：ベースライン補正テストステロンに基づく。
インビトロ試験の免除申請：該当なし。

【0136】

溶解試験方法およびサンプリング時間：
OGDウェブサイト : <http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm>から、溶解方法データベースが利用できることに留意されたい。この製品に対する溶解情報をこのウェブサイトで見つけること。試験および基準製品の全濃度のそれぞれ12投与量単位で比較溶解試験を行う。仕様は、本出願を再検討することにより決定される。20

【0137】

実施例4

テストステロンは、内因性テストステロンの欠乏または不在に関連する病状を有する男性のためのホルモン補充療法として適用される。テストステロンの欠乏は、性的機能不全、筋肉の損失、脂肪の増加、不妊、ひげまたは体毛の減少および他の病状を引き起こし得る。30

【0138】

Compleo（商標）は、ホルモンのテストステロンを含む半固体ヒマシ油ベースの生体接着性ゲル製剤である。Compleo（商標）は、男性における性腺機能低下症（原発性および続発性の両方）の治療薬として評価されており、鼻腔に投与される。Compleo（商標）の有効性を試験する以前の臨床試験において、鼻腔にこのゲルを投与するために、単回投与用のプローフィルシールディスペンサー（below fill seal dispenser）を含む多くの種々のディスペンサーおよび単回投与用シリンジが用いられてきた。最近、鼻腔内沈着用のチップを有する複数回用量ディスペンサーが、鼻粘膜にCompleo（商標）を送達するように設計された。複数回用量ディスペンサーの主要構成要素には、バレル、ピストン、ベース、ポンプおよびアクチュエータが含まれる。このディスペンサーは、大気圧を利用して、必要な用量を送達するように設計されている。デジタルアクチュエータが押された時に、ポンプ機構のバルブが開く。これは、大気圧がバレルのベースを介してピストンに作用し、ピストンを押し上げることを可能にする。その結果、このゲルは、チップを通り抜けて鼻腔内の正しい位置に進む。40

【0139】

本試験は、複数回用量ディスペンサーおよび単回投与用シリンジの配置特性を比較するように設計した。本試験を、各ディスペンサーからのゲルの配置、各デバイスの使いやす50

さおよびゲル液滴のサイズを検討するために行った。

【0140】

3人の健常者（男性2人および女性1人）を本試験に含め、プラセボゲルで満たした単回投与用シリソジおよび複数回用量ディスペンサーの両方を各被験者で試験した。配置場所および液滴サイズを、主任治験責任医師が観察し、記録した。比較目的で、各投与後に写真を撮った。投与後に、これらの被験者に、各ディスペンサーの使いやすさについて意見を求める。

【0141】

本試験の主目的は、主任治験責任医師の目視観察を経て、2つの異なるディスペンサーからの鼻腔内投与後のゲル配置を比較することであった。

10

【0142】

これは、2つの異なるディスペンサーである単回投与用シリソジおよび複数回用量ディスペンサーを用いて鼻腔内に投与されるプラセボゲル（125μl）を用いた、健常者における非盲検試験である。

【0143】

被験者は、一度、試験場所を訪れる必要がある。本治験薬を、以下のスケジュールに従って投与する。

【0144】

【表8】

被験者番号	投与1	投与2
1	単回投与用シリソジ／右鼻孔	複数回用量ディスペンサー／左鼻孔
2	複数回用量ディスペンサー／左鼻孔	単回投与用シリソジ／右鼻孔
3	単回投与用シリソジ／右鼻孔	複数回用量ディスペンサー／左鼻孔

20

【0145】

各鼻孔にゲルを投与した後に、Karl Storz社の0°硬性内視鏡およびStorz

AIDA画像キャプチャプラットフォームを用いて鼻腔の写真を撮る。ゲル沈着の場所およびゲル液滴のサイズについて、主任治験責任医師が目視観察を行い、記録する。次いで、各被験者に、このディスペンサーの使いやすさについて尋ねる。

30

【0146】

3人の健常者である女性1人（被験者1）および男性2人（被験者2および被験者3）が本試験に参加した。

【0147】

主任治験責任医師のゲル配置の説明および被験者による使いやすさの評価を表1にまとめる。

【0148】

これらの被験者の全員に、複数回用量ディスペンサーおよび単回投与用シリソジの両方を効果的に用いて、本治験薬を投与することができた。複数回用量ディスペンサーおよび単回投与用シリソジを介した投与後の鼻腔内のゲルの配置は同じであった。同様に、ゲルが投与された鼻孔にかかわらず、これらのディスペンサーのそれぞれからのゲル沈着物のサイズは一貫していた。これらの観察は、図7～図9に提供する各投与後の写真によって支持される。

40

【0149】

被験者1および被験者3の2人は、使いやすさに関して、複数回用量ディスペンサーが単回投与用ディスペンサーよりも快適であるとコメントしている。

【0150】

【表9】

表1：2つのディスペンサーによるゲル投与後の記述データ

被験者番号	ディスペンサー	鼻孔	ゲル沈着の場所	ゲル沈着物のサイズ	ディスペンサーの使いやすさ	コメント	
1	単回投与	右	バルブ近くの鼻の外壁	適切	観察される問題無し	あまり快適ではない	10
	複数回用量	左	バルブ近くの鼻の外壁	適切	問題無し	非常に快適	
2	単回投与	右	バルブ近くの鼻の外壁	適切	問題無し		
	複数回用量	左	バルブ近くの鼻の外壁	適切	問題無し		
3	単回投与	右	バルブ近くの鼻の外壁	適切	観察される問題無し	あまり快適ではない	20
	複数回用量	左	バルブ近くの鼻の外壁	適切	観察される問題無し	非常に快適	

【0151】

本試験の目的は、2つの異なるディスペンサー間でゲル沈着を比較することである。鼻腔におけるゲルの適切な配置および患者にとっての使いやすさが、全ての提案されるディスペンサーに対しての重要な考慮事項である。以前の臨床試験では、シリソジがC o m p l e o を投与するために用いられたが、複数回用量ディスペンサーは、将来の臨床試験に最適なディスペンサーとして提案される。

【0152】

本試験結果は、複数回用量ディスペンサーおよび単回投与用シリソジの両方が、鼻腔内の正しい位置にゲルを沈着させることができ、サイズが同じであるゲル沈着物を提供することを示す。ゲルの配置および沈着の観察結果は、写真によって裏付けられる。

【0153】

これらの被験者は、該ディスペンサーの使いやすさの違いを報告している。3人の被験者のうちの2人は、鼻腔内の挿入およびゲル沈着に関して、複数回用量ディスペンサーが単回投与用シリソジよりも快適であると反応している。

【0154】

本試験は、複数回用量ディスペンサーによるゲル沈着が、単回投与用シリソジと同等であり、鼻腔の正しい位置にゲルを沈着させることができることを証明する。複数回用量ディスペンサーが鼻腔内にゲルを正しく配置することができることにより、本試験の投与説明書を用いて、患者のための投薬説明書を作成する。この投薬パンフレットのコピーは、図10～図11の中で見つけることができる。

【0155】

実施例5

インビトロ放出速度(I v r t)の比較試験

I V R T 実験的アプローチを、薬物放出の評価を経た半固体投薬形態の製品の比較に用いる。公平に比較するために、比較すべき製品は同程度の年月を経ているべきであり、それらの放出速度は、同じ条件下で同じ日に決定されるべきである。不公平な比較を保証するために、フランツセルのバンク内の試料位置を無作為化する。各ランの試験(T)製品および参照(R)製品を無作為化するか、または混合配置で予め割り当てる。

30

40

50

【0156】

【表10】

方法の主なパラメータ	別のパラメータ
フランツセル 膜: durapore 0.45 μm、 HVLP02500 リングの直径 15 mm 表面: 1.767 mm ² 厚さ: 3.2 mm ゲル体積: 565.44 mm ³ レセプター媒体の体積: エタノール／水	フランツセル 膜: durapore 0.45 μm、 HVLP02500 直径 15 mm 表面: 1.767 mm ² 厚さ: 1.63 mm ゲル体積: 288.02 mm ³ レセプター媒体の体積: ETOH／水(5)

(50/50) 12 ml 600 rpm	0/50) 7.5 ml 600 rpm
アッセイ UPLC 3 μg/ml ~ 200 μg/ml の濃度	アッセイ HPLC 5 μg/ml ~ 100 μg/ml の濃度

【0157】

FDAが推奨する勾配の比較試験を実施し、IVRT法の再現性の証拠を提供する。

【0158】

表1のテストステロンゲル製品の2つ異なる製剤を、改良したフランツセル装置システムの12個のセル（図12に示すように、参照製品（R）用の6個のセルおよび試験製品（T）用の6個のセル）にアプライした。これらの2つのゲル製品であるテストステロン Nasabol ゲル4%、ロット番号E10-007、およびTBS1Aテストステロン鼻用ゲル4%、ロット番号IMP11002については、実施例6で説明し、4% TSA-1AおよびTBS1と略記する。

【0159】

10

20

30

【表 1 1】

表 1

材料	T B S 1	T B S - 1 A 4 % (A)
ジメチルイソソルビド	0	25.0
ジエチレングリコールエチルエーテル	0	10.0
ポビドン	0	3.0
コポビドン	0	2.0
ヒドロキシプロピルセルロース	0	0.5
微粒子化テストステロン	4.0	4.0
ヒマシ油	88.0	50.5
ラブラフィルM 1 9 4 4 C S	4.0	0
コロイド状二酸化ケイ素	4.0	5.0
水	0	0
合計	100.0	100.0

10

20

【0160】

1、2、3、4、5および6時間の時点で試料を収集し、試験する。

【0161】

比較試験のためのフランツセル装置の位置のレイアウト

T 製品の 6 個のセルおよびR 製品の他の 6 個のセルの放出速度（勾配）を得る。放出速度の中央値の比（T / R）の 90 % 信頼区間（C I）を算出する。

【0162】

6 行 7 列の表を作成し、参照勾配（RS）を表 2 の第一行の全てに記入し、試験勾配（TS）を第一列の下方に記入する。各試験勾配と各参照勾配の間のそれぞれの T / R 比（30）を算出し、対応する値を表に入力する。

30

【0163】

【表 1 2】

表 2 T / R 比の計算

勾配	RS1	RS2	RS3	RS4	RS5	RS6
TS1	TS 1/RS 1	TS 1/RS2	TS 1/RS3	TS 1/RS4	TS 1/RS5	TS 1/RS6
TS2	TS2/RS 1	TS2/RS2	TS2/RS3	TS2/RS4	TS2/RS5	TS2/RS6
TS3	TS3/RS 1	TS3/RS2	TS3/RS3	TS3/RS4	TS3/RS5	TS3/RS6
TS4	TS4/RS 1	TS4/RS2	TS4/RS3	TS4/RS4	TS4/RS5	TS4/RS6
TS5	TS5/RS 1	TS5/RS2	TS5/RS3	TS5/RS4	TS5/RS5	TS5/RS6
TS6	TS6/RS 1	TS6/RS2	TS6/RS3	TS6/RS4	TS6/RS5	TS6/RS6

40

【0164】

これらの 30 個の T / R 比を、最下位から最上位までランク付けする。第 6 番目および第 25 番目の比は、放出速度の中央値の比の 90 % C I における上限および下限を表す。

【0165】

標準基準：90 % C I が 75 % ~ 133.3 % の範囲内にある場合に、試験製品と参照製品とは同一であると考えられる。

50

【 0 1 6 6 】

テストステロン Nasabol ゲル 4 %、ロット番号 E 1 0 - 0 0 7、および T B S 1 A テストステロン鼻用ゲル 4 %、ロット番号 I M P 1 1 0 0 2 の 2 つのバッチを試験し、同一性について評価する。

【 0 1 6 7 】

試験バッチロット番号 I M P 1 1 0 0 2 (T) の 5 個のセルに対する参照ロット番号 E 1 0 - 0 0 7 (R) の 6 個のセルの放出速度の比をとることによって統計比較を行う。

【 0 1 6 8 】

インピトロ薬物放出試験中に、参照バッチおよび試験バッチを、改良したフランツセルシステムの装置 A および装置 B のセルに無作為にアプライする。 10

【 0 1 6 9 】

試験製品 (T) の 5 個のセルと参照製品 (R) の 6 個のセルの放出速度 (勾配) を比較する。放出速度の中央値の比 (T / R) の 90 % 信頼区間 (C I) を算出する。

【 0 1 7 0 】

90 % 信頼区間は、最下位から最上位にランク付けした時の第 6 番目および第 25 番目の放出速度の比によって表される。これらの比は、それぞれ 160.77 % および 202.90 % に相当し、同一性の限界に満たない (C I 75 % ~ 133.33 %)。したがって、テストステロン Nasabol ゲル 4 %、ロット番号 E 1 0 - 0 0 7 および T B S 1 A テストステロン鼻用ゲル 4 %、ロット番号 I M P 1 1 0 0 2 の 2 つのバッチは、同一であるとみなされない。 20

【 0 1 7 1 】

2 つのゲル製品のテストステロン Nasabol ゲル 4 %、ロット番号 E 1 0 - 0 0 7 および T B S 1 A テストステロン鼻用ゲル 4 %、ロット番号 I M P 1 1 0 0 2 を試験し、同一性について評価する。試験ロット番号 I M P 1 1 0 0 2 の平均放出速度 (勾配) は、参照ロット番号 E 1 0 - 0 0 7 の平均放出速度 (勾配) よりも約 1.8 倍高い。試験を行ったこの 2 つの製品は、同一ではないことが判明している。

【 0 1 7 2 】

インピトロ放出速度 (I V R T) 試験結果および生データを、以下の表 3 ~ 表 8 および図 13 に示す。

【 0 1 7 3 】

10

20

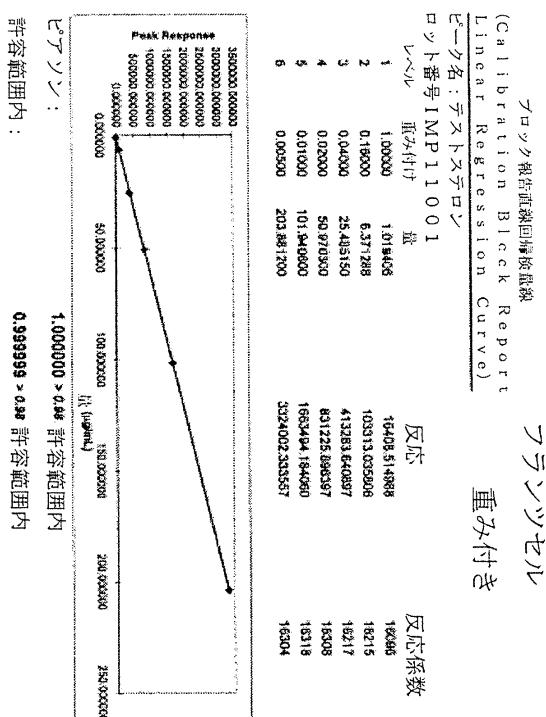
30

JP 6152092 B2 2017.6.28

(36)

【表13】

表



検査標準物質	1	2	3
検査標準物質2	50124	48790	50048
検査標準物質3	831913	827185	8348024
検査標準物質4	3319936	3272203	3313901
検査標準物質5	3.0717	(%)	
検査標準物質6	51.1944	(%)	
検査標準物質7	204.776	(%)	
99%、110% 最低標準 98%、102% 上り高い基準	99.4	98.0	99.3

【 0 1 7 4 】

【表14】

表4

4%ゲルの放出速度の比較

テストステロンTBS1Aテストステロン鼻用ゲル4%

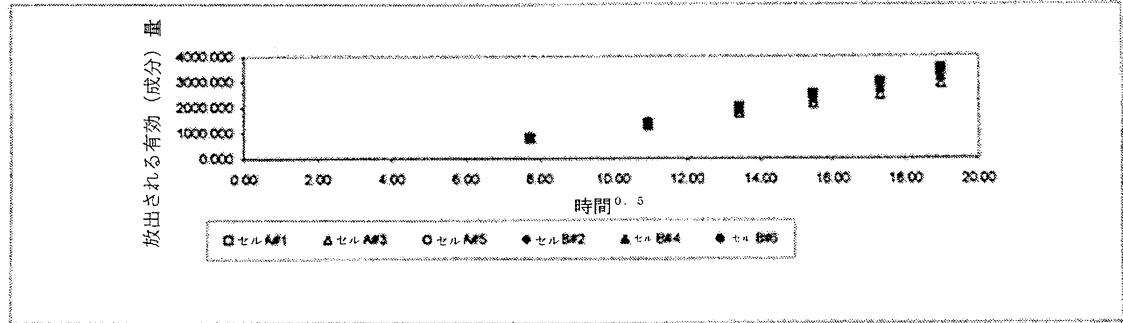
試験製品ロット番号IMP11002

時間に対する有効成分濃度(μg/mL)

時間	線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出						1～5の平均値	%RSD 1-5
	セル A#1	セル A#3	セル A#5	セル B#2	セル B#4	セル B#6		
60.00	116.922	115.401	122.547	123.279	118.672	114.557	118.896	3.0
120.00	195.377	182.891	201.133	205.222	191.850	*	195.321	4.4
180.00	260.637	246.666	274.656	282.957	264.605	261.063	268.434	5.1
240.00	344.420	291.933	329.143	348.540	317.162	324.768	325.664	6.2
300.00	401.961	330.531	378.137	403.828	369.302	388.545	378.717	7.2
360.00	462.471	379.994	428.269	462.433	417.526	445.583	432.713	7.3

時間 0.5 に対する有効成分の実放出量(μg/cm²)

時間 0.5	放出量(μg/cm ²)						1～5の平均値	%RSD 1-5
	セル A#1	セル A#3	セル A#5	セル B#2	セル B#4	セル B#6		
7.75	807.574	783.664	832.191	837.161	805.876	777.932	807.400	3.0
10.95	1360.413	1275.306	1400.526	1428.501	1336.594	#N/A	1360.268	4.4
13.42	1994.677	1759.622	1956.716	2014.450	1884.747	#N/A	1922.042	5.4
15.49	2507.220	2136.684	2404.439	2526.291	2316.520	#N/A	2378.231	6.7
17.32	2995.422	2481.397	2830.276	3013.375	2760.332	#N/A	2816.161	7.7
18.97	3520.067	2910.614	3277.707	3525.612	3192.305	#N/A	3285.301	7.8
傾き	242.85	187.78	217.83	239.55	213.29		220.26	10.1
R ²	0.9912	0.9947	0.9958	0.9927	0.9942		0.9937	0.2



10

20

30

* 2時間の時点でのバイアルセルB # 6の注入ミスにより、放出速度比較は、5 × 6 = 30 のそれぞれのT/R比により算出する。

【0175】

【表15】

表5

4%ゲルの放出速度の比較

テストステロンN a s a b o l ゲル4%のゲル

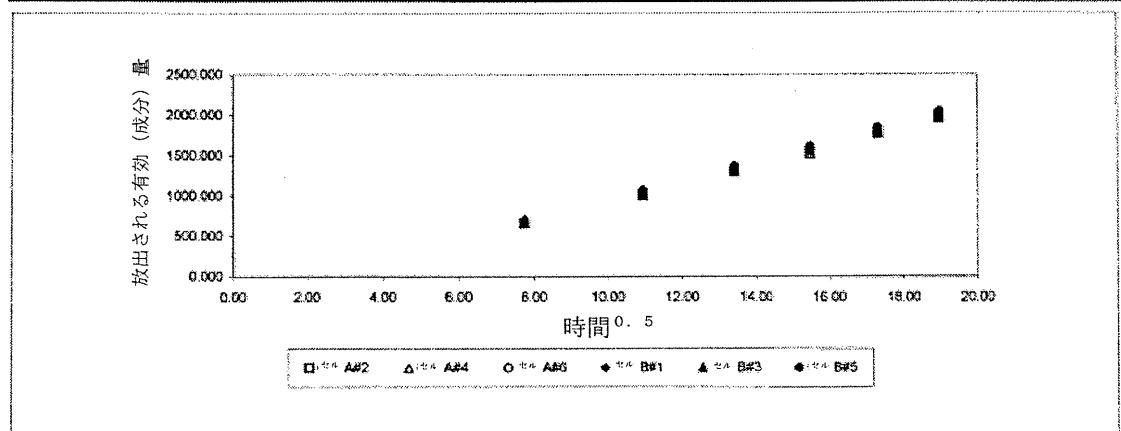
参照製品ロット番号E 10-007

時間に対する有効成分濃度(μg/mL)

時間	線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出						1~6の平均値	%RSD 1-6
	セル A#2	セル A#4	セル A#5	セル B#1	セル B#3	セル B#5		
60.00	96.792	104.726	101.499	98.958	98.994	101.074	100.341	2.7
120.00	143.746	153.402	151.896	148.611	146.111	152.369	149.356	2.6
180.00	181.187	191.204	190.149	185.851	182.536	188.818	186.591	2.2
240.00	206.803	219.307	216.557	214.046	212.670	218.650	214.672	2.2
300.00	234.373	243.717	243.634	239.656	238.437	241.174	240.165	1.5
360.00	253.244	262.615	261.716	259.500	255.210	263.639	259.321	1.6

時間 0.5 に対する有効成分の実放出量(μg/cm²)

時間 0.5	放出量(μg/cm ²)						1~6の平均値	%RSD 1-6
	セル A#2	セル A#4	セル A#5	セル B#1	セル B#3	セル B#5		
7.73	657.294	711.172	689.258	672.003	672.247	686.372	681.391	2.7
10.95	1003.536	1071.352	1060.212	1037.186	1020.219	1063.304	1042.635	2.6
13.42	1298.462	1371.463	1362.959	1330.766	1308.915	1353.934	1337.750	2.2
15.49	1523.682	1616.405	1596.093	1576.120	1565.197	1609.943	1581.240	2.2
17.32	1769.419	1844.221	1841.242	1810.596	1800.351	1824.766	1815.099	1.5
18.97	1963.883	2041.513	2032.969	2013.163	1981.718	2045.561	2013.135	1.7
傾き	116.80	119.04	120.10	119.69	118.02	120.59	119.04	1.2
R ²	0.9990	0.9997	0.9996	0.9996	0.9992	0.9997	0.9995	0.0



【0176】

【表16】

表6

フランスセルの比較研究

放出速度の比較

R- 参照製品ロット番号E 10-007 テストステロンNasab o 1 ゲル4%のゲル
 T- 試験製品ロット番号IMP 11002 TBS 1 A テストステロン鼻用ゲル4%

	R						10
	116.80	119.04	120.10	119.69	118.02	120.59	
T	242.85	2.0792	2.0401	2.0221	2.0290	2.0577	2.0138
	187.78	1.6077	1.5775	1.5635	1.5689	1.5911	1.5572
	217.83	1.8650	1.8299	1.8137	1.8200	1.8457	1.8064
	239.55	2.0509	2.0123	1.9946	2.0014	2.0297	1.9865
	213.29	1.8261	1.7918	1.7759	1.7820	1.8072	1.7687

注釈：2時間の時点での試験製品ロットバイアル#B #6の注入ミスにより、比較を、 $5 \times 6 = 30$ のそれぞれのT/R比により算出し、90%の限界は第6番目および第25番目のそれぞれのT/R比になる。

【0177】

【表17】

表7

第6番目の比：160. 77%

第25番目の比：202. 90%

90%CIが75%～133.33%の限界の範囲内にある場合、試験製品と参照製品とは「同一」であるとみなされる。

【0178】

【表18】

表8

放出される有効(成分)量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
時間 ^{0.5}	ロット番号IMP 11002	ロット番号E 10-007
7.75	807.400	681.391
10.95	1360.268	1042.635
13.42	1922.042	1337.75
15.49	2378.231	1581.24
17.32	2816.161	1815.099
18.97	3285.301	2013.135

【0179】

【表19】

表9

インビトロ放出速度試験

製品 : T B S 1 A テストステロン鼻用ゲル 4 % およびテストステロン Nasabol ゲル 4 %

目的 : 2 つのテストステロンゲル製品間の放出速度比較

サイド	試料情報	放出速度の結果	
参照製品 バッチ	テストステロン Nasabol ゲル 4 % 参照ロット番号 E 10 - 007 有効期限 : 無試験 Diteba 社の試料 ID : C S B - S P L - 00200 セルの数 : 6 セルの位置 : システム (1) A # 2, # 4, # 6 ; システム (2) B # 1, # 3, # 5	平均勾配 : 119.87 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{分}^{-0.5}$ 勾配の RSD : 1.8 % 最低の直線性の R^2 : 0.9995	10
試験製品 バッチ	T B S 1 A テストステロン鼻用ゲル 4 % 試験バッチ (ロット番号 IMP 110 01) 有効期限 : 無試験 Diteba 社の試料 ID : C S B - S P L - 00209 セルの数 : 6 セルの位置 : システム (1) A # 1, # 3, # 5 ; システム (2) B # 2, # 4, # 6	平均勾配 : 300.02 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{分}^{-0.5}$ 勾配の RSD : 9.3 % 最低の直線性の R^2 : 0.9935	20
			30
放出速度の比較		比較の結果 限界比較 : 75.00 % ~ 133.33 %	
ステージ 1		8 次の比 : 228.50 % 29 次の比 : 264.03 %	
ステージ 2		110 次の比 : なし 215 次の比 : なし	40

【 0180 】

実施例 6

薬物動態によって測定されるテストステロン鼻腔ゲル用の複数回用量ディスペンサーの可能性を決定するための、健常男性被験者におけるフェーズ 1 非盲検、平衡化、無作為化、クロスオーバー、2 群、2 治療、2 期間のパイロット試験

テストステロン補充療法は、性機能低下症の男性のテストステロン欠乏症を是正することを目的とする。 Trimel Biopharma 社は、現在利用可能なテストステロンの投与形態に代わるものとして鼻腔テストステロンゲル (T B S - 1) を開発した。これまで、臨床試験ではシリングを用いて T B S - 1 を送達した。 Trimel は、商業用途向きの複数回用量ディスペンサーと認められている。本試験の目的は、以前に臨床試験

で使用されたシリンジと比較した、複数回用量ディスペンサーの相対性能を明らかにすることであった。

【0181】

これは、18～28歳の健常男性被験者における、TBS-1テストステロン鼻用ゲルの非盲検、平衡化、無作為化、クロスオーバー、2群、2治療、2期間の薬物動態学的試験であった。治療は、21時に与えられ、総量11.0mg用のシリンジまたは複数回用量ディスペンサーのいずれかを用いて送達される、鼻孔当たりテストステロン5.5mgの単回投与としての4.5%TBS-1テストステロンゲルからなっていた。最初の投与の前に、被験者は、ベースラインテストステロンプロファイルを決定するための血液採取のために入院した。薬物投与の間のウォッシュアウトは、少なくとも48時間であった。

10

【0182】

全被験者が本試験を完了し、治療の耐容性は良好であった。

【0183】

血清中濃度・時間曲線下の平均面積($\text{ng} \cdot \text{hr} / \text{dL}$ の AUC_{0-12})によって測定されるテストステロンへの総曝露は、該ディスペンサーまたはシリンジを用いたTBS-1投与後にのみ内在性レベルよりも高い(4911ng*h/dLに対して、それぞれ7484および7266)。平均 C_{max} は、シリンジを用いた投与後よりも、該ディスペンサーを用いた投与後に高い(それぞれ1028対778.8ng/dL)。 T_{max} は、シリンジに比べて該ディスペンサーを用いた投与後により早く生じる(それぞれ2.75対5.6時間)。したがって、テストステロンの吸収は、シリンジよりも複数回用量ディスペンサーを用いた場合により速くなるように思われるが、全吸収量は類似している。また、以前の試験では、患者で得られるシリンジの T_{max} は、1.0または2.0時間に近かった。

20

【0184】

図3に示すとおり、複数回用量ディスペンサーを用いて到達するテストステロンレベルの、シリンジを用いて到達するレベルに対する対数比の確率密度をプロットした時に、95%信頼区間の下限および上限内の AUC_{0-12} または C_{max} のいずれかについての有意差は示されなかった。 C_{max} の差異に傾向がある。しかし、このデータは、 AUC_{0-12} または C_{max} のいずれかの90%信頼区間レベルで生物学的同等性を確認しない。ここで見つかる傾向がより大きなデータセットで確認される場合に、投与経路は、 AUC_{0-12} についてほぼ同等であるが、ボランティアで得られる C_{max}/t_{max} プロファイルは、患者で得られる C_{max}/t_{max} プロファイルと一致しないように思われる所以、 C_{max} に対する t のさらなる調査が必要となる可能性がある。

30

【0185】

性腺機能低下症の治療薬としてのテストステロン

内因性アンドロゲンは、男性生殖器の正常な成長および発達だけでなく、前立腺、精嚢、陰茎、および陰嚢の成長ならびに成熟、髭、陰部、胸、および腋毛などの男性の毛の分布の発達、喉頭部の拡張、声帯肥厚、体筋肉の変化、ならびに脂肪分布を含む二次性徴の促進に関与する。

40

【0186】

男性の性機能低下症は、性欲の低下、勃起不全、射精の量の減少、体重および顔髪の減少、骨密度の減少、除脂肪体重の減少、体脂肪の増加、疲労、衰弱ならびに貧血を含み得る徵候および症状を引き起こす血清テストステロン濃度の減少によって特徴付けられる。

【0187】

性腺機能低下症の原因は、本来は原発性または続発性であり得る。原発性性腺機能低下(先天性または後天性)において、精巣障害は、停留精巣、両側精巣捻転、精巣炎、消失精巣症候群、精巣摘出、クラインフェルター症候群、化学療法、またはアルコールもしくは重金属の中毒性障害が原因で生じ得る。これらの男性は、通常、低い血清テストステロンレベルおよび正常範囲を超える血清性ゴナドトロピンレベル(FSH、LH)を有する。

50

【0188】

続発性性腺機能低下症（低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（先天性または後天性））において、欠陥は精巣の外に存在し、通常、視床下部または下垂体のレベルにある。続発性性腺機能低下症は、特発性ゴナドトロピンまたはLH-RH欠乏症、または腫瘍、外傷、または放射線からの下垂体視床下部の損傷によって引き起こされ得る。これらの男性は、血清テストステロンレベルは低いが、血清ゴナドトロピンレベルは正常または低い範囲にある。

【0189】

テストステロンホルモン療法は、内因性テストステロンの欠乏または不在に関連する病状の男性におけるホルモン補充療法として指示される。テストステロンの投与のために現在利用可能な選択肢は、経口投与、頬側投与、注射、および経皮投与である。10

【0190】

Trimel

BioPharma社は、男性性腺機能低下症の治療のためのホルモン補充療法としての鼻腔テストステロンゲル（TBS-1）を開発した。鼻粘膜は、初回通過代謝を受けない投与の代替経路を提供し、全身循環への迅速な吸収により高透過率を有する。他の製剤と比べた時の該テストステロン鼻腔ゲルの利点には、投与の簡便性および他の家族へのテストステロンの非転移が含まれる。

【0191】

治験薬製品

この治験における治験薬製品はTBS-1の鼻腔テストステロン剤形であった。その物理的特性、化学的特性および医薬品特性の説明は、治験薬概要書で見つけることができる。20

【0192】

非臨床試験および臨床試験の概要

非臨床試験の概要

異なるテストステロン製剤および投与経路の薬理学、毒物学および前臨床薬物動態学の概要を治験薬概要書に提供する。製品固有の反復投与の毒性および耐性の研究をエクスピボモデルおよび異なる動物種で行った。

【0193】

以前のTBS-1臨床試験の概要

今まで、Trimelは、性腺機能低下症の男性における4つのフェーズII臨床試験を完了した。最近行われた試験のTBS-1-2010-01については以下に記載し、他の試験は、治験薬概要書にまとめる。30

【0194】

試験TBS-1-2010-01の目的は、性腺機能低下症の男性における4.0%および4.5%のTBS-1テストステロンゲルの有効性ならびに耐容性を調べることである。本試験では、TBS-1は、商用の複数回用量ディスペンサーではなく、シリンジを用いて投与する。試験TBS-1-2010-01で用いた用量および投与計画を、以下の表1に記載する。40

【0195】

全ての治療群の結果は、有効性についてのFDAの基準を満たし、この基準は、被験者の少なくとも75%が、24時間C_{avg}値 300ng/dLおよび1050ng/dLの正常範囲内の平均総T濃度(C_{avg})を達成すべきであると定義している。

【0196】

【表 20】

表 1：以前の TBS-1 試験の概要

投与計画	一日の全量	C _{avg} (参照範囲内の C _{avg} を有する被験者の割合 (%))
TBS-1 (4.5%) BI D 13.5 mg	27 mg/日	419 ng/dL (100%)
TBS-1 (4.0%) TI D 10.0 mg	30 mg/日	413 ng/dL (87%)
TBS-1 (4.5%) TI D 11.25 mg	33.75 mg/ 日	396 ng/dL (85%)

【0197】

被験者への利点およびリスクの概要

利点

性腺機能低下症の男性のテストステロン補充療法は、テストステロン欠乏症の臨床的異常を是正しなくてはならない。これは、短期間、18～45歳の健常男性が登録するフェーズI試験であったので、これらのボランティアが、この試験に参加することによって直接恩恵を受けることは予想されなかった。ボランティアには、かれらの参加に対してお金が支払われた。

【0198】

リスク

この試験に参加することによる被験者へのリスクは、最小限であると考えられた。テストステロン補充療法は、性腺機能低下症の治療のために指示され、TBS-1が100人を超える男性に投与され、副作用は最小限であった。

【0199】

TBS-1は臨床開発中の治験薬であるので、完全な副作用プロファイルが十分に知られていなかった。鼻出血、鼻詰まり、鼻の不快感、鼻の乾燥および鼻炎が、TBS-1の使用後に報告された。承認された（長期の）テストステロン補充療法の副作用には、肝酵素（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）の上昇、血中クレアチニンホスホキナーゼの増加、前立腺特異抗原の増加、拡張期血圧の低下、血圧上昇、女性化乳房、頭痛、ヘマトクリット/ヘモグロビンレベルの増加、顔面紅潮、不眠症、流涙の増加、気分変動、嗅覚障害、自発的な陰茎の勃起、および味覚障害が含まれる。

【0200】

鼻腔内薬物送達経路の主な利点は、この方法を用いることで、他の製品で観察される異なる欠点の多くが予期されないということである。これには、皮膚から皮膚への移動、粘性、不快な臭い（ゲル）、皮膚刺激（パッチ）、高いDHT（パッチおよび経口）、注射の痛みならびに高いTおよびDHTのピーク（筋肉注射）、食物相互作用（経口）が含まれる。

【0201】

試験原理

Trime 1は、市販のディスペンサーとしてこの臨床試験プログラムで使用されるように意図される複数回用量ディスペンサーとして確認された。これまで、シリンジが、以前の臨床試験においてTBS-1を送達するために用いられてきた。本試験の目的は、複数回用量ディスペンサーまたはシリンジを用いて得られる薬物動態の結果の比較可能性を実証することであった。

【0202】

参考文献

10

20

30

40

50

1. Nasobol (登録商標) 治験薬概要書 発売日 2010年8月19日、第5版

2. http://www.androge1.com/pdf/500122-00127_Rev_1_E_Sep_2009_FPI_with_MedGuide.pdf
(最終アクセス 2010年9月6日)

3. <http://www.mattern-pharmaceuticals.com/downloads/Nasobol.pdf> (最終アクセス 2010年9月6日)

4. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22159/SPC/Testim+Gel/> (最終アクセス 2010年9月6日)

10

【0203】

試験目的

本試験の主要目的は、健常男性被験者において2つの異なるディスペンサーを用いてTBS-1を投与した後のテストステロン薬物動態プロファイルを比較することである。

【0204】

第2の目的は、TBS-1の安全性を評価することである。

【0205】

治験計画

全体的な試験のデザインおよび計画

これは、健常男性ヒト被験者における、テストステロン鼻用ゲル製剤の非盲検、平衡化、無作為化、クロスオーバー、2群、2治療、2期間の薬物動態学的試験である。本試験の事象スケジュールは、表2のセクション??????にまとめる。

20

【0206】

18~45歳(18歳および45歳を含む)の健常男性ボランティアを、この試験のためにスクリーニングした。目標は、本試験のために12人の男性被験者を無作為化することであった。

【0207】

各薬物投与の間に、6日間のウォッシュアウト期間が設けられた。

【0208】

試験デザインの考察

30

本試験は、健常男性被験者における2つの異なるディスペンサーからのTBS-1投与後のテストステロン薬物動態プロファイルを比較する目的での比較的小規模な第I相PK試験であるので、真の試料サイズ計算を行わない。典型的な初期段階の薬物動態学的試験に基づいて、コホート当たり6人の対象群が、単回投与後の薬物動態パラメータの容認できる説明に十分である。

【0209】

治験対象母集団の選択

試験対象患者基準

本試験に登録される被験者は、以下の適格性評価を満たす必要がある。

1. 18~45歳(18歳および45歳を含む)の年齢範囲の健常男性ヒト被験者であること

40

2. 本試験に参加するための書面によるインフォームドコンセントを提供する意思があること

3. 肥満度指数が 35 kg/m^2 以下であること

4. スクリーニング中に、検査室評価において重大な疾患もしくは臨床的に有意な異常検査値、病歴または身体検査がないこと

5. 耳鼻咽喉科検査が正常であること

6. 少なくとも6ヶ月間、非喫煙者であること

7. 本試験の本質および目的の理解ならびにプロトコルの要求に順守すること

【0210】

50

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合、被験者は本試験に含めるのにふさわしくないと判断される。

1. テストステロンもしくは関連する薬物に対するアレルギーまたは過敏性の個人歴／家族歴

2. アナフィラキシーまたは血管浮腫の既往歴

3. 過去3ヶ月中の全ての重病または任意の臨床的に有意な、継続している慢性の内科的疾患、例えば、鬱血性心不全、肝炎、膵炎など

4. スクリーニング中の任意の臨床的に有意な異常値の存在、例えば、肝機能テスト（LFT）、腎（腎臓）機能テスト（RFT）などの有意な異常の存在

10

5. スクリーニング中、ヘモグロビン < 13 g / dLかつヘマトクリット > 52 %

6. 任意の心臓、腎臓または肝臓の機能障害、任意の他の臓器または系の機能障害

7. 発作の病歴または臨床的に有意な精神疾患

8. HIV 1 および / または HIV 2、B型肝炎および / または C型肝炎のウイルスの疾患マーカーの存在

9. 鼻の手術、特に、鼻甲介手術（turbinoplasty）、鼻中隔形成、鼻形成術、（「鼻の美容整形」）、または副鼻腔手術の経歴、

10. 以前に鼻骨折をしたことのある被験者

11. 鼻炎、鼻漏、または鼻詰まりなどの活発なアレルギーのある被験者

12. 粘膜の炎症性疾患、特に、天疱瘡またはシェーグレン症候群の被験者

20

13. 副鼻腔疾患、特に、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、またはアレルギー性真菌性副鼻腔炎の被験者

14. 鼻疾患（例えば、ポリープ症、反復性鼻出血（1月当たり1回を上回る鼻出血）、鼻充血除去薬の乱用）または睡眠時無呼吸の病歴

15. 薬剤、特に、鼻スプレーを含む鼻用コルチコステロイドおよびオキシメタゾリン（例えば、ドリストン（Dristan）12時間用鼻スプレー）の鼻腔内送達の任意の形態を利用する被験者

16. 喘息および / または進行中の喘息治療の病歴

17. 1日のアルコールが3単位（1単位 = 300 mLのビール、1グラスワイン、1メジャーの蒸留酒）を上回る定期的な飲酒者、または投与前48時間以内および試験中のアルコールの消費

30

18. 入院期間中のチェックイン時の（呼気アルコール分析器を用いる）アルコール消費試験で陽性を示すボランティア

19. アルコールまたは合法もしくは違法な任意の原薬の乱用の病歴、あるいはその最新の証拠

20. 入院期間中のチェックイン時における尿中の濫用薬物（アヘン、ベンゾジアゼピン系薬、アンフェタミン、THC およびコカイン）試験で陽性を示すボランティア

21. 左右の腕の静脈にアクセスしにくいこと

22. 最初の入院期間の4週間以内に任意の処方薬療法を受けること

23. 試験期間中のOTC薬剤（時々のパラセタモール / アスピリンを除く）を控えることが困難であること

40

24. 血清 PSA 4 ng / mL を示すボランティア

25. この試験の実施中またはこの試験の開始前30日間の任意の他の調査試験への参加

26. この試験中、またはこの試験の開始前12週間以内の任意の時点での献血（通常50 mL）

【0211】

治療または評価からの患者の除去

登録する全12人のが本試験を完了し、交代したどの被験者もいなかった。

【0212】

治療

50

実施される治療

薬物投与のために、被験者は、TBS-1が予め充填されたシリンジまたは複数回用量ディスペンサーを鼻腔内投与する方法について指導される。TBS-1の自己投与は、試験要員によって監視される。各被験者は、投与後の1時間、鼻をすすったり、かんだりしないように指導される。

【0213】

【表21】

表2：治療スケジュール

群	被験者番号	ベースライン 1／2日目 時間 21時～9時	期間I 2／3日目 時間 21時～ 9時	期間II 4／5日目 時間 21時～ 9時
A	1～6	12時間のベースライ ンTプロファイル	治療1	治療2
B	7～12	12時間のベースライ ンTプロファイル	治療2	治療1

【0214】

治療1は、A群に対しては期間Iの2日目およびB群に対しては期間IIの21時(±30分)に投与される単回投与で鼻孔当たりテスステロン5.5mg(総量11.0mg)を送達するために、4.5%テスステロンゲルが予め充填されているTBS-1のシリンジからなる。

【0215】

治療2は、B群に対しては期間Iの2日目およびA群に対しては期間IIの21時(±30分)に投与される単回投与で鼻孔当たりテスステロン5.5mg(総量11.0mg)を送達するために、4.5%テスステロンゲルが予め充填されているTBS-1の複数回用量ディスペンサーからなる。

【0216】

治験薬(複数可)の素性

この試験の治験薬は、経鼻投与用テスステロン剤形のTBS-1である。

【0217】

試験薬はTBS-1ゲルからなり、ゲル125μlを押し出すように設計された使い捨てシリンジ(2本のシリンジが1つのホイル袋にパッケージされている)、または1回の作動当たりゲル125μlを押し出すように設計された複数回用量ディスペンサーのいずれか一方に充填されている。

【0218】

試験薬は、1袋の中に2本のシリンジまたは複数回用量ディスペンサーを含む個々の試験用キットを準備する試験薬剤師によって分配される。

【0219】

治療群に患者を割り当てる方法

治療の割り当てを、訪問1の終わりの無作為化スケジュールに従って決定する。参加基準を満たした被験者は、2つの治療群(A群またはB群)の1つに1対1で無作為に割り当てる。この無作為化は、バランスが取れており、コードは制御アクセス下で保持される。治験薬の分配に関する担当者は、無作為化スケジュールへの順守を保証する責任がある。

【0220】

用量の選択およびタイミング

健常男性は、早朝にピークに達する概日リズムで変動する内因性のテスステロンレベ

10

20

30

40

50

ルを有しているので、夜に試験薬を投与することを決める。

【0221】

盲検化

経鼻投与用ディスペンサーの物理的な違いが盲検化を防ぐので、これは、被験者および治験責任医師の両方にとっての非盲検試験である。

【0222】

前治療および併用療法

どの被験者も、本試験直前、本試験中または本試験後2週間は処方薬を使用しない。1人の被験者が、ベースライン訪問後の朝の排出直前（任意の治験薬の投与前）にパラセタモール（500mgを2錠）の単回投与を受ける。薬の使用に関する他の報告はない。

10

【0223】

治療のコンプライアンス

全ての被験者は、説明書に従って試験薬の両方の投与を受け、TBS-1の説明書への適合を保証するために、投与後1時間の間、治験担当者によって監視される。全ての被験者は、12時間のPKサンプリング期間中は診療所に留まる。その間、被験者は厳密に監視される。

【0224】

スクリーニング

スクリーニング訪問（訪問1）は、最初の試験日の最大で21日前に行われる。インフォームドコンセントを得た後に、被験者の試験参加に対する適合性を、以下の項目からなるスクリーニングで評価する。

20

- ・病歴

- ・身体検査およびバイタルサイン

- ・以下のことを測定するために、空腹時の血液試料を採取する：全血球計算、化学プロファイル、HbV、HcV、HIVおよびPSAについての試験

- ・尿検査、尿中薬物スクリーニング、および呼気アルコール濃度検査

- ・ENT専門家によって行われる耳鼻咽喉科の経鼻内視鏡検査

【0225】

試験被験者患者基準の全てを満たし、除外基準を満たさない被験者が、本試験に登録され、治療の2群（1または2）のいずれか一方に無作為化される。

30

【0226】

試験日

被験者は、1日目（訪問2、ベースライン）、2（訪問3、期間1）および4（訪問4、期間2）の19時30分に臨床試験センターに入院する。チェックイン後に、薬物乱用およびアルコール消費についてのテストを行う。バイタルサインが記録され、被験者は自分の健康の変化について質問される。

【0227】

訪問2の時に、12時間のベースラインテストステロンプロファイルを測定する。12時間のベースラインテストステロンプロファイル用の血液を、以下のスケジュールに従って採取する：最初の試料を20時45分に採取し、その後、21時の時点に対して0.33、0.66、1.00、1.50、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00、8.00、10.00、および12.00時間に採取する（合計13試料）。2日目に、バイタルサインを測定し、安全性パラメータ（徵候、AE）をチェックアウト前に記録する。

40

【0228】

投与を、2日目および4日目の夜の21時に行う。投与前に、ENT試験を行い、投与前のベースライン血清テストステロン血液試料を採取する。投与後、12時間のテストステロンPKプロファイルを測定する。21時の投与後に、以下のスケジュールに従って血液試料を採取する：0.33、0.66、1.00、1.50、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00、8.00、10.00、および12.00時間の時点（期間当たり合計13試料）。

50

【0229】

3日目および5日目に、バイタルサインを測定し、ENT検査を行い、最後のPKサンプリング後およびチェックアウト前に、安全性パラメータ（徵候、AE）を記録する。5日目に、一般的な身体検査および臨床検査室での調査（全血球計算、化学プロファイルおよび尿検査）からなる最終検査を行う。

【0230】**薬物動態学的サンプリング**

テストステロンレベルの分析のための血液試料を、静脈カニューレを用いて4mlの標準凝固チューブに回収する。凝固させるために、30～45分間チューブを放置する。1時間以内に、試料を4で10分間、2000gで遠心分離する。その後、血清を、それぞれ1mlの2つのアリコートに直接移し、-40で凍結させる。10

【0231】**安全性**

血液学用の血液試料を4mlのEDTAチューブに収集し、日常分析のためにライデン大学医療センター（LUMC）の血液学研究室に送る。血液化学用の血液試料を4mlのヘパリンチューブに収集し、日常分析のために臨床化学検査室に送る。

【0232】**薬物濃度測定**

PK分析用の凍結血清試料を-40の冷凍庫で保存し、試験終了時に、ドライアイス上で検査室に送る。試料を、テストステロンレベルの測定のために有効なLC-MS法を用いて分析する。この方法を用いて、互いに内因性および外因性のテストステロンを識別することは不可能である。20

【0233】**品質保証**

本試験を、関係するCHDR標準操作手順およびCHDRのQA手順を順守して実施する。

【0234】**薬物動態パラメータの算出**

有効なLC-MS/MS法を用いて、血清テストステロンを測定する。両期間を完了した試験参加者の全ての試料を分析する。30

【0235】**必要とされる試料再分析を行う。**

- ・ C_{min} 、 C_{max} 、および t_{max} の実測値。値を、治療対象のテストステロン投与時間に対して決定する。
- ・ 濃度曲線下の面積（AUC）を、台形公式を用いて0～12時間の時間間隔で推定する。
- ・ 有意性を、t-検定を用いて評価する。必要に応じて、PKパラメータの追加の予備解析を行うことができる。

【0236】

予め充填したシリンジおよび複数回用量ディスペンサーの相対的な薬物動態プロファイルを、内因性血清テストステロン濃度に対して補正したAUC_{0-12h}およびC_{max}_{0-12h}を用いて決定する。生物学的同等性については、予め充填したシリンジに対する該ディスペンサーの、AUC_{0-12h}およびC_{max}_{0-12h}の対数変換データを用いた相対平均値を、内因性の血清テストステロン濃度に対して補正し、80%～125%の間であると決定する。40

【0237】**安全性パラメータの解析**

5日の完了時の試験結果をスクリーニング結果と比較し、以下の臨床的に有意な変化が認められた：

1. バイタルサインおよび有害事象：血圧、体温、呼吸数、心拍数

50

2. 耳鼻咽喉科検査（鼻の耐容性データはまとめの表にある）
3. 全血球計算：白血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット
4. 臨床化学プロファイル：ナトリウム、カリウム、塩化物、ブドウ糖、尿素、クレアチニン、カルシウム、リン、尿酸、総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、ALP、GGT、CK およびコレステロール
5. 尿検査

【0238】

試料サイズの決定

これは、健常男性被験者における2つの異なるディスペンサーからのTBS-1の投与後に、テストステロン薬物動態プロファイルを比較する目的の比較的小規模の第I相PK試験であるので、真の試料サイズの計算は行わない。 10

【0239】

被験者

26人の被験者が参加

- ・2人の被験者が、計画の問題によりスクリーニングされなかった
- ・1人の被験者が、一般開業医を有していないためにスクリーニングされなかった
- ・23人の被験者がスクリーニングされ、
- ・ENT異常により3人がスクリーニングで失格となった
- ・1人がB型肝炎テストの陽性によりスクリーニングで失格となった
- ・1人がC型肝炎テストの陽性によりスクリーニングで失格となった
- ・18人の被験者がスクリーニングに合格
- ・12人の被験者が無作為化され、本試験を完了
- ・1人の被験者が、合併症によりベースライン訪問前にキャンセル
- ・5人の被験者が保留になったが、必要とされなかった。

無作為化後に離脱した被験者はいない。

【0240】

有効性評価

収集したデータを分析に用いる。これにより、それぞれ12時間の3つのPK曲線が得られ、1つは無治療のもの（ベースライン）、および該複数回用量ディスペンサーまたはシリングを用いたTBS-1の投与後のものが1つずつ得られる。 30

【0241】

人口統計学的特性

被験者の人口統計学データを、以下の表4にまとめる。

【0242】

【表22】

表4：被験者の人口統計学データ

変数	数	平均値	標準偏差	最低値	最高値
年齢（歳）	12	23.4	3.0	18	28
BMI（kg/m ² ）	12	23.55	2.45	20.9	28.4
身長（cm）	12	184.43	8.46	173.5	197.0
体重（kg）	12	80.08	9.76	63.2	98.2

【0243】

治療コンプライアンスの測定

鼻用ゲルを被験者が自己投与する。全ての投与が成功している。

【0244】

個々の患者データの有効性結果および作表

図14は、T=0が21時の時刻で生じた時の、機会当たり（薬なしのベースライン、

50

複数回用量ディスペンサーを用いるTBS-1およびシリンジを用いるTBS-1の個々の血清テストステロンレベルを示す。図14は、治療によって群別された時間に対する個々のテストステロン濃度およびテストステロン濃度の中央値を示す。

【0245】

全ての被験者は、テストステロンレベルが正常範囲内である(24時間のCAVG 300ng/dLおよび1050ng/dL)。ベースライン曲線は、若い健康な集団において早朝に最高レベルに達することが期待されるテストステロンレベルにおいて遅い概日変動を明確に示している。

【0246】

投与されるTBS-1の用量および体積は、投与の両方の形態について全く同じであるが、図14および図15のグラフは、薬物動態プロファイルに違いがあることを示唆する。

【0247】

薬物動態パラメータ

以下の機会ごとに主要な薬物動態パラメータを計算する。：

- ・AUC₀₋₁₂：21時～9時までのそれぞれの機会についての血清中濃度・時間曲線下面積(n g · h r / d L)を、線形台形法を用いて計算する。
- ・CAVG：21時～9時までのそれぞれの機会の平均濃度(n g / d L)を、AUC_{0-12/12}として計算する。
- ・C_{max}：それぞれの機会に観察される最大濃度(n g / d L)
- ・C_{min}：それぞれの機会に観察される最低濃度(n g / d L)
- ・t_{max}：C_{max}が観察される時間(時)

【0248】

以下の表5～表7に、治療が実施されていないベースライン訪問中の内因性テストステロン、複数回用量ディスペンサーを用いて投与した時のTBS-1、およびシリンジを用いて投与した時のTBS-1の主な薬物動態パラメータをまとめる。

【0249】

テストステロン、ベースライン、無治療

【0250】

【表23】

表5：テストステロン、無治療

パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最低値	最高値	数
AUC ₀₋₁₂	4911	1156	4726	3337	7164	12
t _{max}	8.833	3.486	10.0	2.0	12	12
C _{max}	514.2	117.5	480.0	384.0	746	12
C _{min}	298.6	89.01	308.0	134.0	453	12
CAVG	409.0	96.4	392.8	278.1	597	12

AUC₀₋₁₂はn g * h r / d L、t_{max}は時間、C_{max}、C_{min}およびCAVGはn g / d Lで表す。

【0251】

テストステロン、TBS-1の複数回用量ディスペンサー

【0252】

【表24】

表6：テストステロン、TBS-1の複数回用量ディスペンサー

パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最低値	最高値	数
AUC ₀₋₁₂	7484	1798	7347	4847	11350	12
t _{max}	2.751	3.961	1.25	0.3333	12	12
C _{max}	1028	283.1	970.5	645	1440	12
C _{min}	337.9	119.7	328.5	145	565	12
C AVG	623.6	149.9	612.3	403.9	945.7	12

10

AUC₀₋₁₂はn g * h r / d L、t_{max}は時間、C_{max}、C_{min}およびC AVGはn g / d Lで表す。

【0253】

テストステロン、TBS-1のシリソジ

【0254】

【表25】

表7：テストステロン、TBS-1のシリソジ

パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最低値	最高値	数
AUC ₀₋₁₂	7266	1360	7237	5186	9371	12
t _{max}	5.612	4.736	5.0	0.667	12	12
C _{max}	778.8	144.1	754.5	543	1100	12
C _{min}	355.9	66.96	337.0	291	498	12
C AVG	605.4	113.2	603.1	432.2	780.9	12

20

AUC₀₋₁₂はn g * h r / d L、t_{max}は時間、C_{max}、C_{min}およびC AVGはn g / d Lで表す。

【0255】

個々の主要な薬物動態パラメータのリストを表7Aに含める。

30

【0256】

【表26】

表7A

有効性データ
個々のPKパラメータ

それぞれの機会の0～12時間の個々のPKパラメータ

被験者	機会	治療	AUC_0-12t_max	C_max	C_平均値	C_min	
1	1	無治療	5722	10.0000	600	476.9	321
1	2	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	9394	12.0000	1070	782.9	340
1	3	TBS-1 注射器	7802	12.0000	840	650.1	400
2	1	無治療	3731	10.0000	388	310.9	242
2	2	TBS-1 注射器	7367	1.5000	779	613.9	333
2	3	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	7592	0.3333	1420	632.7	386
3	1	無治療	4771	3.0000	498	395.4	332
3	2	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	6056	0.6667	645	504.7	395
3	3	TBS-1 注射器	7107	5.0000	691	592.3	312
4	1	無治療	7164	2.0000	746	597.0	453
4	2	TBS-1 注射器	8639	6.0000	837	720.0	498
4	3	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	8370	0.3333	1440	697.5	500
5	1	無治療	3337	10.0000	384	278.1	134
5	2	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	4847	0.3500	1280	403.9	145
5	3	TBS-1 注射器	5439	1.0000	725	453.3	292
6	1	無治療	3673	10.0000	422	305.2	166
6	2	TBS-1 注射器	5186	10.0200	543	432.2	304
6	3	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	5851	1.0000	715	487.6	325
7	1	無治療	4681	12.0000	456	390.1	324
7	2	TBS-1 注射器	6250	12.0000	661	520.8	291
7	3	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	6503	1.5000	881	541.2	159
8	1	無治療	4632	12.0000	473	386.0	295
8	2	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	7102	1.5000	813	591.9	332
8	3	TBS-1 注射器	8529	0.6667	1100	710.7	343
9	1	無治療	4222	12.0000	481	351.8	287
9	2	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	11350	3.0000	1350	945.7	276
9	3	TBS-1 注射器	6992	12.0000	730	582.7	341
10	1	無治療	6503	10.0000	718	541.9	397
10	2	TBS-1 注射器	9371	5.0000	874	780.9	445
10	3	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	8747	10.0000	820	728.9	565
11	1	無治療	5541	5.0000	525	461.7	353
11	2	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	7823	2.0000	848	651.9	315
11	3	TBS-1 注射器	8550	1.5000	898	710.6	408
12	1	無治療	4950	10.0000	479	412.5	279
12	2	TBS-1 注射器	5962	0.6667	668	496.8	304
12	3	TBS-1 ^{複数回投与用ディスペンサー}	6171	0.3333	1060	514.2	317

【0257】

総テストステロン暴露は、血清中濃度 - 時間曲線下の平均面積 (ng · hr / dL) によって推定され、該ディスペンサーまたはシリンジを用いたTBS-1投与後にのみ内因性レベルよりも高い(4911 ng * hr / dL)に対して、それぞれ7484および7266)。投与法間での平均AUC₀₋₁₂の差異は小さい。この差異の有意性を以下で調査する。

【0258】

意外なことに、平均C_{max}は、シリンジを用いた時よりも、該ディスペンサーを用いた投与後に高い(それぞれ1028対778.8 ng / dL)。T_{max}は、シリンジを用いた投与後よりも該ディスペンサーを用いた投与後により早く生じる(それぞれ2.75対5.6時間)。したがって、シリンジを用いた場合よりも、複数回用量ディスペンサーを用いた投与後に、血清テストステロンは速く吸収されるように思われる。これらの差の有意性を以下で調査する。

【0259】

10

20

30

40

50

2人の被験者が、該ディスペンサーを用いた投与後10時間および12時間にのみテストステロンの t_{max} に達する。3人の被験者において、 t_{max} は、シリングを用いた投与後10時間および12時間であり、他の2人においては、 t_{max} は5時間および6時間である。ほとんどの場合、内因性テストステロンのピークの変動は、外因性のテストステロン投与によって引き起こされるレベルを超える。したがって、計算される平均 t_{max} は、外因性投与によって引き起こされるピークが内因性のピークを超えるほど十分高い用量でテストステロンが投与される時により速くなり得る。

【0260】

導き出される薬物動態パラメータ

以下の導き出される薬物動態パラメータを、それぞれの機会の結果と合わせて計算する 10
。

- ・ $AUC_{0-12}_{\text{薬物}}$ ：治療（シリングまたはディスペンサー）後の AUC_{0-12} と無治療（ベースライン時）の AUC_{0-12} との間の差異
- ・ $C_{max}_{\text{薬物}}$ ：治療（シリングまたはディスペンサー）後の C_{max} と無治療（ベースライン時）の t_{max} で観察される濃度との間の差異
- ・ $AUC_{0-12}_{\text{薬物}}$ の比：ディスペンサーを用いた時の $AUC_{0-12}_{\text{薬物}}$ とシリングを用いた時の $AUC_{0-12}_{\text{薬物}}$ との間の比（%）
- ・ $C_{max}_{\text{薬物}}$ の比：ディスペンサーを用いた時の $C_{max}_{\text{薬物}}$ とシリングを用いた時の $C_{max}_{\text{薬物}}$ との間の比（%）
- ・ $AUC_{0-12}_{\text{薬物}}$ の比の対数の平均値および不確かさ（95%、90%および80%の信頼区間）
- ・ $C_{max}_{\text{薬物}}$ の比の対数の平均値および不確かさ（95%、90%および80%の信頼区間） 20

【0261】

TBS-1を用いた時の、ベースラインを差し引いたテストステロンレベル

以下の表8および表9は、テストステロンのベースラインレベルを差し引いた後の異なるTBS-1送達法についてのAUCおよび C_{max} を示す。

【0262】

【表27】

表8：TBS-1の複数回用量ディスペンサーを用いた時の、ベースラインを差し引いたテストステロンレベル 30

パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最低値	最高値	数
$AUC_{0-12}_{\text{薬物}}$	2573.0	1679.0	2211	1207	7126	12
$C_{max}_{\text{薬物}}$	630.8	314.7	534	102	1111	12

【0263】

【表28】

表9：TBS-1のシリングを用いた時の、ベースラインを差し引いたテストステロンレベル 40

パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最低値	最高値	数
$AUC_{0-12}_{\text{薬物}}$	2356.0	900.9	2219	1012	3897	12
$C_{max}_{\text{薬物}}$	379.9	177.1	357	121	782	12

【0264】

TBS-1のシリングに対するディスペンサーのテストステロンレベルの比

50

以下の表10は、ベースラインのテストステロンレベルを差し引いた後の、該ディスペンサーまたはシリンジを用いて達する血清テストステロンレベルの比を示す。投与形態間の C_{max} に明らかな差異がある（シリンジの C_{max} に対するディスペンサーの C_{max} の平均の比は2.057である）が、AUCは同程度である（シリンジのAUCに対するディスペンサーのAUCの平均の比は1.12である）。

【0265】

【表29】

表10：テストステロン、TBS-1のシリンジに対するTBS-1の複数回用量ディスペンサーの比

パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最低値	最高値	数
AUC ₀₋₁₂ 薬物の比	1.122	0.580	0.940	0.550	2.572	12
C_{max} 薬物の比	2.057	1.339	1.983	0.227	4.455	12
AUC ₀₋₁₂ 薬物の対数比	0.014	0.453	-0.071	-0.598	0.945	12
C_{max} 薬物の対数比	0.455	0.860	0.684	-1.484	1.494	12

【0266】

以下の表11は、95%、90%および80%の信頼区間で、ベースラインのテストステロンレベルを差し引いた後の、シリンジで投与した時に達する血清テストステロンレベルに対する、複数回用量ディスペンサーで投与した時に達する血清テストステロンレベルの比の対数比を示す。

【0267】

図16に示すとおり、シリンジを用いて達するレベルに対して、複数回用量ディスペンサーを用いて達するテストステロンレベルの対数比の確立密度をプロットした時に、95%信頼区間に内に、AUC₀₋₁₂または C_{max} のいずれかについての有意差は示されない。 C_{max} の差異に傾向がある。しかし、本試験は2つの片側検定に対する力がないので、このデータは、90%の信頼区間で、AUC₀₋₁₂または C_{max} のいずれかの生物学的同等性を裏付けない。

【0268】

【表30】

表11：異なる信頼区間でのテストステロンTBS-1の対数比

パラメータ	平均値	CI (%)	LLCI	ULCI
AUC ₀₋₁₂ 薬物の対数比	0.01398	95	-0.27400	0.3019
		90	-0.2209574	0.24892
		80	-0.16438	0.19234
C_{max} 薬物の対数比	0.45520	95	-0.09145	1.0020
		90	0.00917	0.90127
		80	0.11658	0.79386

CI = 信頼区間； $\log(0.8) = -0.22314$ ； $\log(1.25) = 0.22314$

【0269】

離脱または欠損データの取扱い

本試験を離脱した被験者はいない。盲検データのレビューは、任意のデータポイントの除去には至らなかった。

10

20

30

40

50

【 0 2 7 0 】**暴露の程度**

薬物動態の結果は、テストステロンへの曝露が、TBS - 1投与後の非常に短期間にのみ正常範囲の上限レベルよりも高いことを示す。

【 0 2 7 1 】**有害事象 (A E)**

治療は、耐容性が良好である。合計 12 個の有害事象報告がある。3 つの事象は、治験薬の初回投与前に発症していたので、無関係である。喉の痛みなどの軽度の苦情の 4 つの報告は、苦情の性質および投与後の時間経過を考慮して試験薬によって引き起こされる可能性は低いと考えられる。治験薬に関連する可能性の低い胃腸の苦情により、1 人の被験者が 1 つの機会を変更するが、症状の発症は、治験薬投与後の日である。症状は、無治療で回復する。10

【 0 2 7 2 】

悪臭および味についての報告は、明らかに薬の投与に関連すると考えられる最適な苦情である。これらの苦情は強度が軽度であり、病状よりもむしろ製品の特性と考えることができた。悪臭および味の苦情は、試験薬の中止に至らず、反復投与で減少する。

【 0 2 7 3 】**有害事象の表示**

有害事象のリストを表 1 2 に示す。

【 0 2 7 4 】

20

【表31】

表12：有害事象のリスト

治療 治療 慢性	被験者の訪問開始 期間	重症度	診断 SAE 関連	作用	症状	
TBS-1 mdd 1つの機会	3 3 06.4月11 0:30 0D01H20M	軽度	中咽頭の痛み なし 見込みなし	なし	のどに刺激あり	10
1つの機会	3 2 30.3月11 12:00 0D09H00M	軽度	頭痛 なし 無関係	なし	頭痛	
1つの機会	30MAR11 21:04 0D02H55M		適用部位の臭気	なし	不快な臭い	
1つの機会		軽度	なし 明確		味覚不良	
1つの機会	5 2 30.3月11 20:40 1:0D00H30M	軽度	適用部位の臭気 なし 明確	なし	不快な臭い	
1つの機会	30.3月11 21:15 0D00H45M	軽度	味覚異常 なし 明確	なし	味覚不良	
1つの機会	8 2 13.4月11 20:45 1D18H15M	軽度	カテーテル部位の発疹 なし 無関係	プラスチック除去 テープパッチ	カニューレが位置する 左腋窩に赤い発疹	
TBS-1 注射器 1つの機会	1 3 06.4月11 9:30 0D00H40M	軽度	中咽頭の痛み なし 見込みなし	なし	咽頭炎	20
1つの機会	2 2 31.3月11 13:00 0D20H00M	軽度	動搖 なし 見込みなし	なし	感情の動搖	
1つの機会	4 2 30.3月11 20:45 0D00H20M	軽度	適用部位の臭気 なし 明確	なし	不快な臭い	
1つの機会	6 2 30.3月11 20:33 0D00H27M	軽度	適用部位の臭気 なし 明確	なし	不快な臭い	
1つの機会	10 2 18.4月11 23:00 1D21H00M	軽度	下痢 なし 見込みなし	なし	吐き気 下痢	
無治療 1つの機会	11 1 13.4月11 9:19 0D06H41M	軽度	頭痛 なし 無関係	パラセタモール 睡眠	頭痛	30

注釈 : m d d = 複数回投与用ディスペンサー

M=欠損

U=不明

【0275】

有害事象の分析

全ての有害事象は軽度とみなされ、一時的なものである。鼻の耐容性は良好である。悪臭または味の最初の苦情は、本試験の中止には至らなかった。

【0276】

死亡、他の重篤な有害事象、および他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象または他の重要な有害事象はない。

40

【0277】

各実験パラメータの評価

治験責任医師の意見では臨床的に有意とみなされる、血液学、血液化学または尿検査所における異常な所見は無い。

【0278】

バイタルサイン、身体所見および安全性に関連する他の観察

治験責任医師の意見では臨床的に有意とみなされるバイタルサイン、身体検査または他の観察における異常な所見はない。

【0279】

安全性の結論

50

治療は耐容性が良好であり、鼻の耐性は良好である。全ての有害事象は軽度とみなされ、一時的なものである。悪臭または味の最初の苦情によって、試験が中止になることは無かった。

【0280】

考察および全体の結論

本試験は、複数回用量ディスペンサーを用いて投与されるTBS-1テストステロン鼻用ゲルの薬物動態プロファイルを、シリンジを用いたTBS-1送達のプロファイルと比較する。反復投与によって引き起こされる持ち越し効果を回避するために、投与の順序を無作為化する。最初の投与に先立ち、被験者は、ベースラインテストステロンプロファイルを決定するための血液採取のために入院する。

10

【0281】

18～28歳の12人の被験者の全員が、本試験を完了している。スクリーニングでは評価されていないが、全ての被験者のベースラインテストステロンレベルは正常範囲内である。治療は、耐容性が良好であり、報告された全ての有害事象は一時的であり、軽度とみなされる。悪臭または味の苦情は報告されるが、これによる中止に至ることはなく、反復投与により減少した。

【0282】

予想どおり、該ディスペンサーまたはシリンジを用いたTBS-1投与後の（血清中濃度・時間曲線下の平均面積（AUC₀₋₁₂）によって推定される）テストステロンへの総暴露は、内因性レベルを超える。2つの投与形態間の平均AUC₀₋₁₂の差異は小さい。

20

【0283】

意外なことに、平均C_{max}は、シリンジを用いて投与した時よりも該ディスペンサーを用いて投与した後のほうが非常に高い。T_{max}も、シリンジを使用した後よりも該ディスペンサーを用いて投与した後のほうが早い。したがって、テストステロン吸収は、シリンジを用いた場合よりも複数回用量ディスペンサーを用いた場合に早くなるように思われるが、全吸収量は類似している。

【0284】

2人の被験者が、該ディスペンサーを用いた投与後10時間および12時間にのみテストステロンのt_{max}に達する。3人の被験者において、t_{max}は、シリンジを用いた投与後10時間および12時間であり、他の2人においては、t_{max}は5時間および6時間である。ほとんどの場合、内因性テストステロンのピークの変動は、外因性のテストステロン投与によって引き起こされるレベルを超える。したがって、計算される平均t_{max}は、外因性投与によって引き起こされるピークが内因性のピークを超えるほど十分高い用量でテストステロンが投与される時により速くなり得る。

30

【0285】

シリンジを用いて達するレベルに対して、複数回用量ディスペンサーを用いて達するテストステロンレベルの対数比の確立密度をプロットした時に、95%信頼区間に内に、AUC₀₋₁₂またはC_{max}のいずれかについての有意差は示されない。C_{max}についての差異に傾向がある。しかし、このデータは、90%の信頼区間レベルで、AUC₀₋₁₂またはC_{max}のいずれかの生物学的同等性を裏付けない。この試験結果は、送達チップの理想的な位置決めが、シリンジよりも複数回用量装置を用いた場合に見つけやすいという事実によるものであり得る。

40

【0286】

この実施例6にしたがって、図22および図23も参照されたい。

【0287】

以下の表13に示す製剤は、実施例5～7ならびに図22および図23で用いられる。

【0288】

【表32】
表13

原料	TBS1	TBS1V (対H20)	TBS-1A 4% (A)	TBS-1A 4%代替品 (B)	TBS-1A 8%
ジメチルイソソルビド	0	0	25.0	15.0	25.0
ジエチレングリコールエチルエーテル	0	0	10.0	5.0	10.0
ポビドン	0	0	3.0	3.0	3.0
コポビドン	0	0	2.0	2.0	2.0
ヒドロキシプロピルセルロース	0	0	0.5	0.5	0.5
微粒子化テストステロン	4.0	4.0	4.0	4.0	8.0
ヒマシ油	88.0	87.95	50.5	65.5	46.5
ラブラフィルM1944CS	4.0	4.0	0	0	0
コロイド状二	4.0	4.0	5.0	5.0	5.0

酸化ケイ素					
水	0	0.05	0	0	0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

【0289】

実施例7

鼻腔内テストステロンゲル、TBS-1およびTBS-1Aは、性腺機能低下症の治療のためのホルモン補充療法として開発された。TBS-1/TBS-1Aゲルは、性腺機能低下症の治療のための既存の治療法を超える有意な安全性および有効性を提供すると考えられる。

【0290】

TBS-1/TBS-1Aは、経鼻投与用のテストステロンの革新的な生薬製剤である。TBS-1/TBS-1Aの鼻用ゲルの利点には、他のテストステロン補充療法と比較して有効成分の量が減少していること、および他の家族への移動がないことが含まれる。

【0291】

このテストステロン経鼻投与用ゲルは、(男性における性腺機能低下症の治療用) NasobolまたはTBS-1と呼ばれる。

【0292】

治験薬のTBS-1およびTBS-1Aは、テストステロンの経鼻投与製剤である。

【0293】

テストステロンの化学組成は、288.42の分子量を有するC₁₉H₂₈O₂である

10

20

30

40

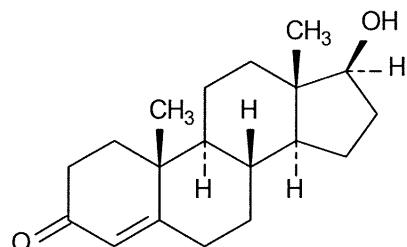
50

。テストステロンは、アンドロゲンの薬理学的クラスに属する。

【0294】

【化1】

構造式



10

【0295】

【表33】

表1：有効なIMP、TBS-1の概要

製剤名（商標）	TBS-1
製剤の一般名	テストステロン経鼻投与用ゲル
原薬の一般名（薬効成分）	テストステロン
投与形態	ゲル

20

強度	4.0%
投与経路	鼻腔内
提案される徴候	性腺機能低下症

【0296】

【表34】

表2：有効なIMP、TBS-1Aの概要

30

製剤名（商標）	TBS-1A
製剤の一般名	テストステロン経鼻投与用ゲル
原薬の一般名（薬効成分）	テストステロン
投与形態	ゲル
強度	4.0%、8.0%
投与経路	鼻腔内
提案される徴候	性腺機能低下症

40

【0297】

テストステロン原薬の規格を表2.1.S.4.1-1に示す。

【0298】

表2.1.S.4.1-1：テストステロンの規格

【表 3 5】

試験パラメータ	方法／基準	合格基準
説明	視覚 (U S P)	白色もしくは若干クリームのような白色の結晶または結晶性粉末
I R 吸収スペクトル	I R 分光法 (U S P)	基準スペクトルに合う
U V 吸収スペクトル	U V / V I S 分光法 (U S P)	基準スペクトルに合う
融解範囲の開始	クラス I a (U S P)	153 - 157 °C
融解範囲の終わり	クラス I a (U S P)	153 - 157 °C
比旋光度	旋光分析 (U S P)	101 - 105° (乾燥ベースで計算)
乾燥減量	重量分析 (U S P)	≤ 1.0 %
関連物質	T L C (欧州薬局方) H P L C (欧州薬局方)	デルタ 4 - アンドロステンジオール ≤ 0.2 % アンドロスタノロン ≤ 0.1 % 不純物 A ≤ 0.1 % 不純物 I ≤ 0.2 % 不純物 C ≤ 0.5 % 不純物 J ≤ 0.1 %

10

20

		任意の他のもの 全不純物	$\leq 0.1\%$ $\leq 0.6\%$
揮発性物質	G C	アセトン 2-プロパノール n-ヘプタン	$\leq 0.5\%$ $\leq 0.5\%$ $\leq 0.5\%$
アッセイ	T L C および U V (U S P)	97.0 - 103.0 % (乾燥ベースで計算)	10
粒径	レーザー回折分光法 50 % レーザー回折分光法 90 %	$\leq 50 \mu m$ $\leq 100 \mu m$	
微生物限度	欧州薬局方	微生物数: コロニー形成好気性の微生物および菌類 腸内細菌 緑膿菌 黄色ブドウ球菌	20 $\leq 100/g$ $< 10CFU/g$ 0/g 0/g

【0299】

テストステロンの容器施栓系 (U S P)

テストステロンを、ポリエチレン袋中に調剤する；次いで、それぞれのポリエチレン袋を密封し、ポリエチレン - アルミニウム薄層袋に入れる。ポリエチレン - アルミニウム薄層袋をプラスチック容器に入れ、不正開封防止金属シールで密閉されているファイバードラム内で出荷される。

【0300】

テストステロン (U S P) の安定性

テストステロン (U S P) は、5年の再試験期間を有する。

【0301】

医薬品 (T B S - 1、ゲル)

T B S - 1 ゲルは、鼻腔内投与用に意図された可溶化テストステロンを含む粘性かつ搖変性の油性製剤である。この医薬品は、公定非活性成分であるヒマシ油、オレオイルポリオキシグリセリド (oleoyl polyoxyglyceride)、およびコロイド状二酸化ケイ素で製剤化される。

【0302】

組成

この臨床試験で投与される医薬品の組成物を、表 2 . 1 . P . 1 - 1 に提供する。

【0303】

10

20

30

40

【表36】

表2. 1.P.1-1 : 成分、量、品質基準および作用、4. 0% TBS-1 : シリンジ

成分	量 (% w/w)	シリンジ当たりの量 (mg)	1回の投与当たり送達される量 (mg)	機能	品質規格
テストステロン	4. 0%	5. 92	5. 0	有効成分	U S P
ヒマシ油	88. 0%	130. 24	110	溶媒	歐州薬局方／U S P
オレオイルポリオキシグリセリド	4. 0%	5. 92	5. 0	潤滑剤(親水性油)	歐州薬局方／N F
コロイド状二酸化ケイ素	4. 0%	5. 92	5. 0	粘度増加剤	N F

10

20

【0304】

TBS-1 ゲルを、単位用量ポリプロピレンシリンジに供給する。各投与量の2つのシリンジを、1つの保護アルミホイル袋に詰める。

【0305】

TBS-1 / TBS-1 A ゲルに用いられるテストステロンは、白色もしくは若干クリームのような白色の結晶または結晶性粉末に見える。これは、メタノールおよびエタノールに溶けやすく、アセトンおよびイソプロパノールに可溶であり、かつn-ヘプタンに不溶である。これは、水にも不溶であるとみなされ得 ($S_{20} = 2.41 \times 10^{-2}$ g/L ± 0.04 × 10⁻² g/L)、そのn-オクタノール/水分配係数(HPLC)によって決定される 1.0 g

30

Pow) は 2.84 である。油中のテストステロンの溶解度は、イソプロピルミリストリートに 0.8%、ピーナッツ油に 0.5%、大豆油に 0.6%、コーン油に 0.5%、綿実油に 0.7% およびヒマシ油に最大 4% であると決定する。

【0306】

テストステロンは、この製剤に完全に溶解するので、原薬の物理的特性は、製剤TBS-1 / TBS-1 A ゲルの性能に影響を与えない。しかし、TBS-1 / TBS-1 A ゲルの製造可能性は、テストステロンの粒径によって影響される。25ミクロン以下が 50%、50ミクロン以下が 90% である粒径を用いる場合に、マトリックス中の原薬の溶解度は特に良好である。

【0307】

テストステロンの分子構造は、生理的な pH 範囲でプロトン化または脱プロトン化され得る官能基を含まない。したがって、テストステロンは、1~14 の範囲の pKa 値をもたない中性分子と考えられるべきである。これは中性なので、テストステロンは、賦形剤と適合性がある。

40

【0308】

TBS-1 / TBS-1 A 製剤の製剤化に用いられる賦形剤は、半固体の投薬形態で用いられる非活性成分である。(特定のモノグラフに従属するジメチルイソソルビドを除く) 成分は、N F および / または欧州薬局方でモノグラフ化されており、全ては、FDA が発行した承認製剤の「不活性成分」リストに記載されている。

【0309】

50

ヒマシ油（欧洲薬局方 / U S P）

TBS-1 / TBS-1A ゲル中の主な賦形剤は、合計が製剤の約 50 ~ 65 % に達するヒマシ油であり、テストステロンの溶媒として役立つ。製剤性能に影響を与える油の特性は、原薬を可溶化する能力、必要とされるゲル化剤の量に影響する粘性、患者のコンプライアンスに影響を与える可能性がある臭気 / 味、および皮膚炎の可能性に影響を及ぼす酸 / 水酸基 / ヨウ素 / 酸化の値である。原薬。テストステロンの溶解度は、経鼻投与に適した他の溶媒と比較してヒマシ油で最も高く、ヒマシ油は、粘膜を刺激しない。

【0310】

経鼻送達には、少量を投与する。経鼻投与用のテストステロンの半固体剤形は、鼻孔につき 100 μL 当たり 2.5 ~ 5 mg の用量の有効成分を必要とする。テストステロンの水溶液は、100 μL 当たり 0.002 mg のみを含み得るが、対照的に、ヒマシ油溶液は、100 μL 当たり 最高で約 4.5 mg を含み得る。

10

【0311】

オレオイルポリオキシグリセリド（N F）

オレオイルポリオキシグリセリドは、ラブラフィル M 1944CS、杏仁油 PEG - 6 エステル、ペグリコール - 5 - オレイン酸、グリセリドおよびポリエチレンエステルの混合物とも呼ばれる。TBS-1 ゲルのための溶媒として用いられるヒマシ油は、不揮発性油である。そのような油は、不揮発性であるかまたは拡散する利点を有する（精油または流動パラフィンとは対照的である）が、疎水性という欠点を有する。鼻粘膜は、水を 95 ~ 97 % 含んでいる。オレオイルポリオキシグリセリドを含まない場合、有効成分を含むヒマシ油は、粘膜上に相互作用しない層を形成する。ヒマシ油層と粘膜との間の適切な接触を達成するために、親水性オレオイルポリオキシグリセリドをこの製剤に添加し、ヒマシ油と粘液との間にエマルジョンを形成する。オレオイルポリオキシグリセリドは、ヒマシ油中のテストステロンの溶解性をわずかに減少させるという些細な欠点を有する。

20

【0312】

オレオイルポリオキシグリセリドは、投与に応じて、約 3 ~ 20 重量 % の範囲の濃度の半固体で使用される。TBS-1 ゲル中のオレオイルポリオキシグリセリドの量は、粘膜との担体油の良好な接触を可能にするほど十分に高く、この担体油に組み込むことができるテストステロン量への影響を最小限に抑えるほど十分に低い。TBS-1 ゲル中のオレオイルポリオキシグリセリドの好ましい濃度は、製剤の 4 % であることが判明している。

30

【0313】

オレオイルポリオキシグリセリドは、良好な粘膜耐容性を示し、承認された鼻および腔用の製剤中の賦形剤として使用される。この油は、オリーブ油、ピーナッツ油、ユーカリプトール、ニアウリ油などの他の賦形剤と共に鼻用スプレー / 点鼻液に用いられ、かつ鉛油および t e f o s e 63 (PEG - 6 - 32 ステアレートおよびグリコールステアレート) と共に腔クリームに用いられる。

【0314】

ジエチレングリコールエチルエーテル（トランスクートール P）（欧洲薬局方 / N F）

油性 TBS-1 A ゲルのテストステロン溶解度は約 4.5 % に制限される。鼻腔へのゲルの推奨量は、好ましくは約 150 μL を超えるべきではないので、送達されるゲルの量を減少させるために、テストステロンの溶解度をより高いレベルまで増加させが必要である。

40

【0315】

1つの可能性は、TBS-1 A 製剤への界面活性剤の添加であるが、文献では、粘膜上の高レベルの界面活性剤による耐容性の問題が報告されている。

【0316】

単独のジエチレングリコールエチルエーテルは、10 % を超えるテストステロンを溶解することができ、ゲル中のテストステロンの全体的な溶解度を高めるために DMI と共に使用される。ジエチレングリコールエチルエーテルは、欧洲、米国、カナダおよび他のいくつかの国で承認された多くの皮膚製剤に使用されている。

50

【0317】

ジメチルイソソルビド（D M I）

非常に洗練されたアラソルブ（A r a s o l v e）とも呼ばれるジメチルイソソルビド（D M I）は、スーパー溶媒でもあり、12%を超えるテストステロンを溶解することができる。他の賦形剤と組み合わせて使用することで、D M Iは、ゲル中のテストステロンレベルを少なくとも約8.0%まで可能にする。

【0318】

D M Iの安全性プロファイルは、例えば、オーストラリアの保健省によって公表されている：<http://www.nicnas.gov.au/search/cache.cgi?collection=nicnas-web&doc=http/www.nicnas.gov.au/publications/car/new/std/stdfullr/std1000fr/std1052fr.pdf.Pan.txt>。

10

【0319】

ポビドン（欧洲薬局方／U S P）

ポビドン（コリドンKまたはプラスドンK）は、様々な医薬品の剤形で何十年も用いられているビニルポリマーである。結合剤としてのポビドンの機能は、スプレー中の膜形成剤および飽和溶液中の結晶成長の阻害剤としても使用される。ポビドンは、T B S - 1 A混合物にのみ部分的に可溶性であり、その量は限られている。

【0320】

コポビドン（欧洲薬局方／U S P）

20

コリドンVA

64またはプラスドンS 630として知られるコポビドンは、酢酸ビニルとピロリドンのコポリマーである。コポビドンは、それが多数の経口製剤中の結合剤として使用されているだけでなく、ドイツで承認された局所製剤（皮膚用エリスロマイシンまたは腔用クロトリマゾール）、ならびに英国で承認された抗アクネクリーム）中にも見られ得るという点でポビドンと機能的に類似している。

【0321】

コポビドンは、T B S - 1 A混合物中のポビドンよりも多少か可溶性があり、結晶成長におけるその活性は、ポビドンとは異なりポビドンよりもやや低い。コポビドンは、ゲルの粘度を増大させるのに役立つ。

30

【0322】

コロイド状二酸化ケイ素（N F）

T B S - 1 / T B S - 1 Aゲル中の油は、ゲル形成剤であるコロイド状二酸化ケイ素と共に濃くなる。この化合物は、オレオゲル（o l e o g e l s）を肥厚するために一般的に用いられている。

【0323】

T B S - 1 / T B S - 1 Aゲルに意図される剤形は半固体であり、液体ではない。製剤は、コロイド状二酸化ケイ素により厚くなり、固体脂肪の代わりに、コロイド状二酸化ケイ素により得られる粘性は温度に非常に依存しているが、S i O₂により得られる粘性は温度と共に安定している。さらに、コロイド状二酸化ケイ素は、ゲルの揺変性に寄与し、鼻孔への薬物送達を単純化する。

40

【0324】

コロイド状二酸化ケイ素は、一般的に、坐剤などの粘膜投与における賦形剤として耐容性が良好である不活性材料である。コロイド状二酸化ケイ素は、典型的には、約0.5~10%の範囲の濃度でこれらの製剤に使用される。T B S - 1 / T B S - 1 Aゲル中のコロイド状二酸化ケイ素の濃度は、ゲル形成を達成するのに十分に高いが、担体油へのテストステロンの組み込みへの影響を最小限に抑えるレベルである。

【0325】

ヒドロキシプロピルセルロース（ヒプロロース（H y p r o l o s e））（欧洲薬局方／U S P）

50

ヒドロキシプロピルセルロース(クルーセル(Kluce1)またはNisso HP C)は、医薬品における粘剤として用いられるセルロース誘導体である。ヒプロロースは、動物における経鼻経路を介した親水性薬物の吸収を改善し、延長させることができるものとして文献に引用されている(ドーパミン)。

【0326】

他のセルロース誘導体とは異なり、ヒプロロースは、多くの有機溶媒または半親水性油にも可溶性があるので、TBS-1Aにおける第2の増粘剤として用いることができる。DMIおよびトランスクートールは、これらの両親媒性溶媒が、シリカと油との間の水素結合を減少させると考えられているように、二酸化ケイ素のゲル化効率を低下させるので、ヒプロロースをTBS-1Aに添加する。

10

【0327】

医薬品(TBS-1、ゲル)

治験薬製品であるTBS-1およびTBS-1Aゲルは、4.0%w/wのTBS-1ゲル125μl(5.0mg)の送達と、4.0%w/wのTBS-1Aゲル125μl(5.0mg)および8.0%w/wのTBS-1Aゲル62.5μl(5.0mg)の送達を比較する第I相臨床試験に提案されている鼻腔ゲル中のテストステロン製剤である。

【0328】

経鼻送達の課題としては、以下が挙げられる。

(1)肺内投与よりも粒子を大きくする必要がある(すなわち、10μmを超える粒子のみが、気道への進入を避けるのに十分重い)

20

(2)投与できる量が少ないため、濃度を上げる必要がある点

(3)沈着部位からの治療剤の急速なクリアランスにより、吸収に利用可能な時間が短くなる

(4)局所的な組織炎症の可能性

(5)薬物送達プロファイルを変更するために制限される製剤の取扱の可能性

【0329】

複数の文献の報告が、経鼻薬物送達の限界を克服するための様々な戦略を要約しているが、多くの場合、問題の分子の物理化学的特性および/または薬物動態学的特性によりそれらの戦略を採用することは不可能である。

30

【0330】

初回通過代謝、バイオフィードバックおよび個体間変動により、内分泌物の投薬は多少困難になり得る。男性における自然なテストステロン分泌は、一日当たり5~10mgである。性腺機能低下症の治療については、テストステロンの経口投与量は、一日当たり300~400mgであり、テストステロンの経皮投与量は、24.3mg(パッチによる)かまたは50~150mg(ゲルによる)であり、頸側投与量は60mgである。

【0331】

TBS-1/TBS-1Aについては、現在承認されているテストステロン含有投与形態による投与よりもはるかに低い用量当たりのテストステロン量が選択される。初期用量は、経鼻送達用にも製剤化されている他の経口投与薬物に使用される投与量を考慮して選択される。各鼻孔に140μL中約5.6mgのテストステロンを送達する4%テストステロン含有製剤を評価する。この4%製剤および4.5%テストステロン含有製剤を、さらに、表2.1.P.2.2.1-1に示した投与計画によって第II相臨床試験で用いる。

40

【0332】

【表37】

表2. 1.P.2.2.1-1：第I相臨床試験で使用されるTBS-1製剤

製剤	投与量	回数／日	1日の総量
4.0% TBS-1	10.0 mg	t.i.d.	30.0 mg
4.5% TBS-1	13.5 mg	b.i.d.	27.0 mg
	11.25 mg	t.i.d.	33.75 mg

10

【0333】

提案される臨床試験は、アルミホイルで密封されたHDP-Eシリンジに包装された4.0% w/wのTBS-1ゲル125μl(5.0mg)を、4.0% w/wのTBS-1Aゲル125μl(5.0mg)および8.0% w/wのTBS-1Aゲル62.5μl(5.0mg)と比較する。

【0334】

水性ベースの製剤（製剤1）

テストステロンの経鼻送達用製剤を開発するための第1のアプローチは、純粋な水性ベースの製品を作製することである。最初に開発されたテストステロンの微結晶懸濁液の製剤（「製剤1」とも言う）を、表2.1.P.2.2.1-2に記載する。

20

【0335】

【表38】

表2. 1.P.2.2.1-2：製剤1の組成

化合物	1ml当たりの量
微粒子化テストステロン	40.0 mg
右旋糖	26.5 mg
プロピレングリコール	10.0 mg
ポリソルベート80	0.04 mg
Avicel RC 591*	30.0 mg
0.1Nの水酸化ナトリウム	適量の約2.6 mg
精製水	891 mg

30

*Avicel RC 591(FMC)は、微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。

【0336】

製剤1を、防腐剤が入っていないテストステロンの鼻への投与を可能にした装置に充填する。この装置の各作動により、鼻アキュチュエータからテストステロンが5.6 mg送達された。製剤1を使用して、概念実証試験を、性腺機能低下症の男性において行う。この試験は、5人の被験者における非盲検、複数回用量、平衡化、用量範囲の試験である。

40

【0337】

概して、24時間にわたって正規化されたテストステロンレベルを維持するために、許容できないであろう製剤1を使用して、最大6回の経鼻投与が必要であると結論づけられる。したがって、この製品を再製剤化することを決める。高い膜透過性および血漿からのテストステロンの短い排出半減期が、特有の課題をもたらした。この課題を克服するために、非水性ベースの製剤を探求する。

【0338】

油性製剤（製剤2A-D）=TBS-1

50

純粋な油性テストステロン製剤を開発する。概念実証試験で製剤 1 を用いて評価された鼻孔当たり 5.6 mg の用量が、比較的高い C_{max} 値を与える。したがって、この油性製剤からより低い C_{max} を達成するために、この油性製剤のテストステロン量を低下させる。

【0339】

この製剤を、個々の容器に充填する。最初の試験研究室規模のバッチ（バッチ番号 100304）をガラスバイアルに充填する。予備バッチの製造後、非臨床バッチ、安定バッチおよび臨床バッチを、プローフィルシール技術を用いて L D P E 包装に包装する。この試験用の臨床製品を、シリンジキャップ付きシリンジにパッケージ化する。

【0340】

10

製剤 2 A

製剤 2 A のテストステロン量は 3.5 % を目標にする。正確な製剤化を、表 2 . 1 . P . 2 . 2 . 1 - 3 に記載する。製剤 2 A を、1 回のインピトロおよび 2 回のインピボの予備的安全性試験で用いる。

【0341】

製剤 2 B

製剤 2 B のテストステロン量を、ヒマシ油の量の調整と共に、3.5 % から 3.2 % に減らす。正確な処方を表 2 . 1 . P . 2 . 2 . 1 - 3 に記載する。製剤 2 B を、動物における 3 ヶ月の安定性試験およびヨーロッパでの 2 つの臨床試験（すなわち、第 I 相の 24 時間の動態試験および第 II 相の用量範囲試験）で用いる。

20

【0342】

製剤 2 C

製剤 2 C のテストステロン量を、ヒマシ油の量の調整と共に、3.5 % から 4.0 % に増加する。正確な処方を表 2 . 1 . P . 2 . 2 . 1 - 3 に記載する。製剤 2 C を、第 II 相臨床試験で用いる。

【0343】

製剤 2 D

製剤 2 D のテストステロン量を、ヒマシ油の量の調整と共に、3.5 % から 4.5 % に増加する。正確な処方を表 2 . 1 . P . 2 . 2 . 1 - 3 に記載する。製剤 2 D を、第 II 相臨床試験で用いる。

30

【0344】

【表39】

表2. 1.P.2. 2.1-3: 油性治験製剤 (TBS-1 製剤)

TBS-1のバッヂ番号	製剤	組成 (mg/g)	用途
100304	2A	テストステロン 35.0 オレオイルポリオキシグリセリド 40.0 コロイド状二酸化ケイ素 40.0 ヒマシ油 885.0	-卵における安全性試験 (HET-CAMテスト) -動物における安全性試験 (4時間) -動物における安全性試験 (14日)
ED 187	2A	上記参照	安定性
ED 188	2A	上記参照	安定性
ED 189	2A	上記参照	安定性
EI 014	2B	テストステロン 32.0 オレオイルポリオキシグリセリド 40.0 コロイド状二酸化ケイ素 40.0 ヒマシ油 888.0	-安定性 -動物における安全性試験 (3ヶ月) -ヒトにおける24時間のpK試験 -ヒトにおける用量範囲試験
9256	2B	上記参照	ヒトにおける第II相試験
0823	2C	テストステロン 40.0 オレオイルポリオキシグリセリド 40.0 コロイド状二酸化ケイ素 40.0 ヒマシ油 880.0	ヒトにおける第II相試験
0743	2D	テストステロン 45.0 オレオイルポリオキシグリセリド 40.0 コロイド状二酸化ケイ素 40.0 ヒマシ油 875.0	-安定性 -ヒトにおける第II相試験

【0345】

油性製剤(製剤3) = TBS-1 A

鼻腔の推奨容量が150μLであるので、150μLを超える量のTBS-1の投与後のテストステロン吸収を示すヒトインビデータは一定しない。油性TBS-1製剤は、現在、4.5%がその最高の溶解度であるので、5.5mg/投与を超える用量で使用することはできない。

【0346】

10

20

30

40

50

TBS-1 製剤は、急速な最高最低間 (peak to trough) プロファイルを示す。おそらくインビボでのテストステロン排出半減期を増加させ、したがって、最高最低間のプロファイルを最小化するために、少量のポリマーを添加した製品を再製剤化することを決める。テストステロンの溶解度およびゲル形成に基づく製剤を、表 2.1.P.2.2.1-4 に記載する。

【0347】

【表40】

表2.1.P.2.2.1-4 : 油性治験製剤

材料	TBS-1 A 4 %	TBS-1 A 4 %代替品	TBS-1 A 8 %
ジメチルイソソルビド	25.0	15.0	25.0
ジエチレングリコールエチルエーテル	10.0	5.0	10.0
ポビドン	3.0	3.0	3.0
コポビドン	2.0	2.0	2.0
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5	0.5	0.5
微粒子化テストステロン	4.0	4.0	8.0
ヒマシ油	50.5	65.5	46.5
コロイド状二酸化ケイ素	5.0	5.0	5.0
合計	100.0	100.0	100.0

【0348】

過多量 (TBS-1、ゲル)

過多量は、この製剤に加えない。

【0349】

物理化学的特性および生物学的特性 (TBS-1、ゲル)

この製剤の性能に関連するパラメータは粘度である。粘度は、それが、鼻粘膜と接触して、鼻腔内のゲルの維持を容易にするために重要である。

【0350】

製造プロセス開発 (TBS-1、ゲル)

1つの予備バッチ (バッチ番号 100304)、4つのパイロットスケールバッチ (バッチ番号 ED187、ED188、ED189 および ED014) ならびに 3つの商業スケール (バッチ番号 9256、0823 および 0743) の TBS-1 バッチを生成した。

【0351】

概して、製造工程は簡単であり、複雑ではない。個々の成分を混合し、その後、この臨床試験のための臨床材料用シリソングに充填する。

【0352】

容器施栓系 (TBS-1、ゲル)

TBS-1 / TBS-1 A ゲルを、単位用量ポリプロピレンシリソングに供給する。シリソングは、投与の容易さ、充填量を変えることによって複数回用量を与える能力、送達される用量の一貫性を可能にするので、TBS-1 臨床試験用の臨床材料の一次包装として使用されている。シリソング本体はポリプロピレンから成形され、プランジャーはポリエチレンから成形され、キャップは HDPE である。これらのシリソングは、低量で滅菌溶液および非滅菌溶液、液体ならびにゲルを送達するように設計され、製造されている。環境 (す

10

20

30

40

50

なわち、汚れ、光、湿度および酸素への曝露)からのさらなる保護のために、シリンジをホイルラミネート上包に包装する。

【0353】

シリンジおよびキャップは、臨床設定で使用するために設計されており、1993年6月14日に改正された欧州医療機器指令93/42/EECの要件を満たしている。この容器蓋は、臨床プログラムのこの部分でのみ使用するように意図されているので、シリンジおよびシリンジ部品についての追加的な試験は行わない。

【0354】

抽出可能量試験を、投薬後にシリンジに保持されるゲルの量を決定するために行った。
シリンジ充填量に依存せず、ゲル $23\mu\text{g}$ がシリンジに保持される。

10

【0355】

微生物特性(TBS-1、ゲル)

「人体用医薬品および生物学的製剤の容器施栓系」III F.2.(1999年5月)のガイダンスにしたがって、この製品を局所製剤として分類し、バッチリリースの安全上の理由で、鼻使用のための非滅菌剤形についての欧州薬局方5.1.4/2.6.12に関連したUSP<61>による微生物限度試験を、以下の基準を適用して行う：

TAMC(総好気性微生物数) < 10^2 CFU/g

TYMC(酵母およびカビの総数) < 10^1 CFU/g

緑膿菌 0 / g

黄色ブドウ球菌 0 / g

20

【0356】

適合性(TBS-1、ゲル)

この薬物は、希釈剤、別の製剤または投与装置を用いて投与しないので、適合性試験を行わなかった。

【0357】

製造1(TBS-1、ゲル)

バッチ処方(TBS-1、ゲル)

4.0%TBS-1のバルク完成品の1バッチを、提案した臨床試験用に製造した。このバッチ処方を表2.1.P.3.2-1に示す。

【0358】

30

【表41】

表2.1.P.3.2-1：バッチサイズ250kgでの4.0%TBS-1のバッチ処方

成分	バッチ当たりの量(kg)
テストステロン	10.00
オレオイルポリオキシグリセリド	10.00
コロイド状二酸化ケイ素	10.00
ヒマシ油	220.00

40

【0359】

製造工程および工程管理の説明(TBS-1、ゲル)

臨床試験材料を、図19に示すとおり、以下の工程に従って製造する。

【0360】

製造中の工程内管理の概要

工程内管理は、原薬および賦形剤の受入検査ならびにリリースから製剤の包装までの製品の全体の製造工程を含む。

【0361】

製造工程の説明

成分の混合 - バルクゲル

50

プレミックスを、プロペラミキサーを用いて、ヒマシ油 25.0 kg と全量のテストステロンを 5 分間混合することによって調製する。

【0362】

残りのヒマシ油にプレミックスを添加し、完全にテストステロンを溶解させるために 1 分間混合することによって、混合物 I を調製する。製品温度を、全混合工程中 50 以下に維持する。

【0363】

オレオイルポリオキシグリセリドを 50 まで予め加熱し、混合物 I に添加する。製品温度を 50 以下に維持しながら、これを 10 分間混合する。これを、混合物 II として識別する。

10

【0364】

混合物 II にコロイド状二酸化ケイ素を添加し、製品温度を 50 以下に維持しながら 10 分間混合することによって、混合物 III を調製する。この工程後に目視検査を行い、テストステロンが全て溶解し、ゲルが均質であることを確かめる。溶液が透明であり、溶解していないテストステロンがない場合、冷却ステップおよび放電ステップを開始する。溶解していないテストステロンが残っている場合には、製品温度を 50 以下に維持しながら、ゲルをさらに 10 分間混合し、目視検査を繰り返す。

【0365】

混合が完了した時点で、ゲルを攪拌し、製品温度を 30 以下まで冷却する。次いで、この製品をステンレス製のドラムに排出し、バルクゲル試料を解析的分析のために取得する。

20

【0366】

充填および包装 - 臨床補給品

管理研究室によって最終的なゲル混合物がリリースされると、充填および包装のプロセスは、所定の量をシンリンジに充填し、続いてシリンジのキャップを付けることで実行される。2 本のシリンジを、ホイルパウチに包装する。

【0367】

ピペットを用いて、無菌に保持されたタンクからゲルを取り出して、シリンジに充填する。シリンジに充填し、シリンジキャップを付けた後、ピペットの先を捨てる。各シリンジには、個々にラベルを付ける。

30

【0368】

ラベルを付けた後、2 本のシリンジを予め形成したホイルパウチに包装して、該パウチを密封する。各パウチにラベルを付ける。

【0369】

リリース

パッケージ製品を隔離した所に保存して、最終製品を管理するために、サンプルを品質管理研究室に提出する。

最終製品の管理は、仕様の全てのパラメータを含む。全てのパラメータは、リリース仕様に適合する必要がある。品質管理をパスした後、最終製品 TBS-1 ゲルがリリースされる。

40

【0370】

仕様 (TBS-1、ゲル)

TBS-1 ゲル中の全ての賦形剤は、公定賦形剤である。全ての公定賦形剤は、対応する欧州薬局方 / 米国薬局方のモノグラフによって試験されている。

【表42】

表2.1.P.4.1-1：賦形剤および品質標準

賦形剤	品質標準
ヒマシ油	米国薬局方／欧州薬局方
オレオイルポリオキシルグリセリド	欧州薬局方／国民医薬品集
コロイド状二酸化ケイ素	国民医薬品集

10

【0371】

ヒト由来または動物由来の賦形剤（TBS-1、ゲル）

TBS-1 ゲル中の賦形剤のいずれも、ヒト由来または動物由来ではない。

【0372】

仕様（TBS-1、ゲル）

バッチのリリースのためにTBS-1 バルクゲルを以下の仕様で試験する。

【表43】

表2.1.P.5.1-1：TBS-1 バルクゲルの仕様

20

試験パラメータ	方法／参照	判定基準
外観	目視	わずかに黄色がかったゲル
確認試験A	STM.TBS1.001	保持時間およびスペクトルは標準に対応する
確認試験B	STM.TBS1.001	UVスペクトルは参考スペクトルにマッチする
アッセイ	STM.TBS1.001	95.0-105.0%
関連化合物	STM.TBS1.002	TBS-1 関連化合物4 ≤ 0.2% TBS-1 関連化合物5 ≤ 0.5% 個々の未知の不純物 ≤ 0.2% 総不純物 ≤ 1.0%
粘度	回転式粘度計 欧州薬局方2.2.10/ 米国薬局方<911>	報告結果

30

【0373】

TBS-1 RC4-17 - ヒドロキシアンドロスター-4,6-ジエン-3-オン（-6-テストステロン）；欧州薬局方 不純物I

40

TBS-1 RC5-17 - ヒドロキシアンドロスター-4-エン-3-オン（エピテストステロン）；欧州薬局方 不純物C

TBS-1 ゲルを単回投与シリンジまたは複数回用量ディスペンサーに包装し、バッチリリース用の以下の仕様に対して試験する。

【表44】

表2.1.P.5.1-2: 単回投与シリンジに包装したTBS-1ゲルの仕様

試験パラメータ	方法／参考	判定基準
外観	目視	白色のバレルおよびキャップにわずかに黄色のゲルが詰まっている
確認試験A	STM.TBS-1.001/PV0591	保持時間およびスペクトルは標準に対応する
確認試験B	STM.TBS-1.001/PV0591	UVスペクトルは参考スペクトルにマッチする
アッセイ	STM.TBS-1.001/PV0591	95.0-105.0%

10

関連化合物	STM.TBS-1.002/PV0591	不純物I/TBS-1関連化合物4 ≤ 0.2% 不純物C/TBS-1関連化合物5 ≤ 0.5% 個々の未知の不純物 ≤ 0.2% 総不純物 ≤ 1.0%
投薬量の均一性	欧州薬局方2.9.40	欧州薬局方に適合する
微生物限度	欧州薬局方2.6.12 および2.6.13	好気性微生物の総数 < 10 ² cfu/g 酵母／カビを合わせた総数 < 10cfu/g 緑膿菌 (P. aeruginosa) 0/g 黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 0/g

20

【0374】

TBS-1 RC4-17 - ヒドロキシアンドロスター-4,6-ジエン-3-オン (-6-テストステロン) ; 欧州薬局方 不純物I

30

TBS-1 RC5-17 - ヒドロキシアンドロスター-4-エン-3-オン (エピテストステロン) ; 欧州薬局方 不純物C

分析方法 (TBS-1、ゲル)

製剤中のテストステロンの確定試験のために、2つ独立の方法、すなわちUV法とHPLC法を用いる。

【0375】

UV法

UVによる確認試験は、ダイオドアレイ検出器 (DAD) を備えたHPLCを用いるアッセイ法で決定する。

【0376】

40

サンプル溶液のUVスペクトルが標準溶液のUVスペクトルに対応する場合、要件は満たされる。

【0377】

関連化合物 - HPLC の決定

最終製品中の関連化合物不純物C / エピテストステロンおよび不純物I / -6-テストステロン並びに未知の不純物を、HPLCによって分析する。

【表45】

関連化合物方法のクロマトグラフィーの条件の概要

移動相	移動相A : アセトニトリル：水；10:90 移動相B : アセトニトリル：水；90:10 各移動相を濾過して、脱気する 勾配プログラム 時間 移動相A 移動相B 0 70 30 13 70 30 21 0 100 24.99 0 100 25 70 30 30 70 30	10
カラム	型 : Hypersil BDS C18 寸法 : 250 cm x 4.0 mm 粒子径 : 5 µm	
流速	1.0 mL/min	20
カラム温度.	40°C	
検出器	240nm & 290nm	
注入量	15 µL	
実行時間	30分間	
保持時間 (RT)	関連化合物 1. 不純物 I 11.3 分 2. テストステロン 14.1 分 3. 不純物 C 18.3 分	30
標準濃度およびサンプル濃度	標準は、2.5µg/mLのテストステロンおよび0.50µg/mLの不純物 I を含む。 サンプルは、1.0mg/mLのテストステロンを含む。	

アッセイの概要

【表46】

関連化合物方法のクロマトグラフィーの条件の概要

移動相	移動相 : メタノール：水； 60:40	40
カラム	型 : Thermo ODS Hypersil 寸法 : 100 cm x 4.6 mm 粒子径 : 5 µm	
流速	1.0 mL/分	
カラム温度	40°C	
検出器	245nm	

注入量	4 μL
実行時間	14分間
保持時間 (RT)	一般的なRT テストステロン 5.0分.
標準濃度およびサンプル濃度	標準は、300μg/mLのテストステロンを含む。 サンプルは、300μg/mLのテストステロンを含む。

10

TBS-1/TBS-1Aの粘度測定は、回転式粘度計を用いて行う。

結果は、全てのサンプル粘度の平均値である。

【0378】

送達される投与量の均一性(欧洲薬局方2.9.40)

本方法は、最終製品の送達される投与量の均一性を決定するための方法を説明する。送達される投与量の均一性を、欧洲薬局方2.9.40によって行う。

【0379】

微生物限度(米国薬局方<61>および欧洲薬局方2.6.12と2.6.13)

微生物限度試験を米国薬局方<61>および欧洲薬局方2.6.12と2.6.13によって行う。

20

【0380】

バッチ分析(TBS-1、ゲル)

TBS-1の予備バッチを1(バッチ番号100304)、パイロット規模バッチを4(バッチ番号ED187、ED188、ED189およびED014)および商業規模バッチを3(バッチ番号9256、0823および0743)生成した。TBS-1バッチの説明は、表2.1.P5.4-1と表2.1.P.5.4-2に示す。

【表47】

表2.1.P.5.4-1 : TBS-1バッチの説明

製剤	2A	2A	2A	2A	2B
バッチ番号	100304	ED 187	ED 188	ED 189	ED 014
バッチサイズ	500 g	45 kg	45 kg	68 kg	72 kg
製造年月	2,004年3月	2004年5月	2004年5月	2004年5月	2004年9月
機器	研究室規模	商業用プロ	商業用プロ	商業用プロ	商業用プロ

30

		セス	セス	セス	セス
1容器当たりの充填量	-	350 mg	350 mg	350 mg	230 mg

40

【表48】

表2.1.P.5.4-2: TBS-1バッチの説明

10

20

バッチ0823、バルク4.0%テストステロングルをリリースし、単回投与シリンジに充填した（バッチ0942）。バルクゲルのリリースデータを表2.1.P.5.4-3に示し、最終製品（バッチ0942）のリリースデータを表2.1.P.5.4-4に示す。

【表49】

表2.1.P.5.4-3: バッチ分析—バッチ0823バルクゲル

試験パラメータ	判定基準	結果 バッチ0823
外観	透明でわずかに黄色がかった ゲル	適合する
確認試験A	保持時間およびスペクトルは 標準に対応する	適合する 5.0分
確認試験B	UVスペクトルは参照スペク	適合する

30

	トルにマッチする	
アッセイ	95.0 – 105.0%	100%
関連化合物 (RC)	不純物I/TBS-1 4RC4 ≤ 0.2% 不純物C/TBS-1 RC5 ≤ 0.5% 個々の未知の不純物 ≤ 0.2% 総不純物 ≤ 1.0%	0.3% < 0.05% 0.0% 0.3%
粘度	報告結果	5.086 mPas/30秒

40

50

【表 5 0】

表 2. 1. P. 5. 4 - 4 : バッチ分析 - バッチ 0942 最終製品

試験パラメータ	判定基準	バッチ 0942	
外観	わずかに黄色のゲル (シリジ)	適合する	
確認試験A	保持時間およびスペクトルは標準に対応する	適合する 5.0分	10
確認試験B	UVスペクトルは参照スペクトルとマッチする	適合する	
アッセイ	95.0- 105.0%	100%	
関連化合物 (RC)	不純物 I/TBS-1 RC4 ≤ 0.2% 不純物 C/TBS-1 RC5 ≤ 0.5% 個々の未知の不純物 ≤ 0.2% 総不純物 ≤ 1.0%	0.3% < 0.05% < 0.05% 0.3%	
単位投与量の均一性	欧州薬局方 2.9.40	n.p.	20
微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g TYMC < 10 cfu/g 緑膿菌 (P. Aeruginosa) 0/g 黄色ブドウ球菌 (S. Aureus) 0/g	適合する 適合する 適合する 適合する	

n. p. : 実施せず

注: バッチ 0942 をリリースした後、送達される投与量の均一性を試験パラメータとして追加する。

30

【0381】

不純物の特性評価 (TBS-1、ゲル)

テストステロン C₁₉A によって、TBS-1 のテストステロン原薬中に存在し得ることが確認された、潜在的な不純物には、

アンドロステンジオン (欧州薬局方、不純物 A)、アンドロステンジオン・メチルエノールエーテル (欧州薬局方、不純物 J)、-4-アンドロステンジオール (欧州薬局方、不純物 D)、-4-テストステロン (欧州薬局方、不純物 I) およびエピテストステロン (欧州薬局方、不純物 C、主要な不純物) の 5 種類がある。

【0382】

テストステロンの合成経路からの不純物で、その量は最終製品での保存中、変化しないはずであると考えられる

40

【0383】

初期の製品開発中、不純物 A, D, I および C をアッセイする。不純物 A (アンドロステンジオン) および不純物 D (-4-アンドロステンジオール) は、それぞれ出発物質および出発物質の誘導体であり、30カ月の期間およびそれに続く応力研究 (光安定性および温度サイクル) にわたり安定した状態を保っているため、これらの不純物をバッチリリース試験から除外した。不純物 J (アンドロステンジオン・メチルエノールエーテル、出発物質アンドロステンジオンの誘導体) は、最終製剤で試験せずに、むしろ製剤中の「非特定」不純物とともに含まれる。

50

【0384】

製造プロセスからの分解生成物または不純物を、「未確認不純物」として特定して、最終製品中N M T 0 . 2 %に限定する。

【0385】外観

判定基準：わずかに黄色のゲル

【0386】確認試験

最終製品中の有効成分についての適切な確認試験は、リリース時および保存有効期間中にそのHPLC保持時間によって、ならびにリリース時にUVによって行われる。

10

【0387】関連化合物

判定基準：エピテストステロン(不純物C)	0 . 5 %
----------------------	---------

- 6 - テストステロン(不純物I)	0 . 2 %
单一の不純物	0 . 2 %
総不純物	1 . 0 %

【0388】理論的根拠

テストステロンの最大一日量は、33mgである。

20

【0389】

I C H Q 3 B (R)により、以下の閾値が適用できる。

報告の必要な閾値は、0 . 1 %である。

【0390】

構造決定の必要な閾値は、0 . 2 %である。これはテストステロンの最大一日量の33mgに基づいて算出した一日摂取量2mgよりも低い。

安定性確認の必要な閾値は、0 . 5 %である。これはテストステロンの最大一日量の33mgに基づいて算出した一日摂取量200μgよりも低い。

【0391】

不純物I(TBS-1関連化合物4)の限度は、0 . 2 %であり、I C H Q 3 Bの安定性確認の必要な閾値よりも厳しい。不純物C(TBS-1関連化合物5)Iの限度は、0 . 5 %であり、200μgの一日摂取量よりも低い。

30

【0392】アッセイ

判定基準：95 . 0 ~ 105 . 0 %

【0393】

本アッセイの目的は、1適用当たりの意図された投与量に基づいて1グラム当たりのテストステロン含有量を確認し、決定することである。

リリース時のアッセイの範囲(表示量±5%)

40

【0394】投与量の均一性

判定基準：欧洲薬局方2 . 9 . 4 0による

【0395】微生物限度

判定基準：欧洲薬局方 / 米国薬局方による

微生物試験および判定基準を、I C Hおよび欧洲薬局方勧告5 . 1 . 4 / 2 . 6 . 1 2、2 . 6 . 1 3に基づいて、酵母とカビの総数、好気性微生物の総数、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aerus*)および緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)について確定した。

【0396】

50

参照標準または標準材料 (TBS-1、ゲル)

製剤の試験のために、出願人は全般に米国薬局方または欧州薬局方の参照標準を使用する／使用した。利用できる公的標準がない／なかった場合、対応する化合物は製造者によってまたは専門の研究所によって提供される／提供された。

表2.1.P.6.1に、使用した参照標準を記載する。

【表51】

表2.1.P.6-1：参照標準

化合物	欧州薬局方の名称	バッチ番号	供給者
アンドロステンジオーン	不純物A	116 H 0463	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Schnelldorf, Germany

10

エピテストステロン	不純物C	100 H 4022	Sigma-Aldrich Chemie
Δ-4-アンドロステンジオール	不純物D	02-01834-580	ChromaDex Inc., USA
Δ-6-テストステロン	不純物I	C 241	Steraloids Inc., USA
テストステロン米国薬局方	テストステロン	I	Promochem GmbH, Wesel, Germany
テストステロン米国薬局方	テストステロン	I 1 B 253	
テストステロン米国薬局方	テストステロン	I 1 B 253	

20

30

【0397】容器施栓系 (TBS-1、ゲル)

臨床補給品のための一次包装は、単回投与シリンジである。

【0398】単回投与シリンジ

単回投与シリンジは、シリンジキャップで閉じたシリンジからなる。これらのシリンジのための二次包装は、適切にラベルを付けたアルミニウムホイルパウチで作られている。

【0399】シリンジおよびシリンジキャップ

シリンジおよびシリンジキャップは、シリンジ本体とプランジャーの2つの部品からなる。本体は、ポリプロピレンから成型される。プランジャーは、ポリエチレンから成型される。

シリンジキャップは、H D P E から作製される。

【0400】アルミニウムパウチ

さらなる保護要素のために、2本のシリンジをアルミニウムホイルパウチからなる二次包装に入れる。2本のシリンジをアルミニウムホイルパウチに包装して、各パウチを密封する。

このパウチは、柔軟で、a) ポリエステル12ミクロン、b) アルミニウム12ミクロンおよびc) ポリエチレン75ミクロンの3層のホイル積層からなる。ホイルパウチは、

40

50

Floeter Flexibles GmbHで製造され、「CLIMAPAC II 12-12-75」の商品名で供給されている。

【0401】

安定性(TBS-1、ゲル)

TBS-1パッチの安定性の試験を行う。

【表52】

表2. 1. P. 8. 1-1 : TBS-1の裏付けとして行った安定性試験

試験の種類	容器施栓系	製剤パッチ番号	保存条件	利用可能な安定性のデータ	試験エンド
ICH	白色のLDPE 製単回投与 容器；圧力ク シション中 の無菌の空 気；アルミニ ウムホイル パウチ 二次 包装（窒素は 含まず）	ED 187C	25°C/60% RH	12カ月	試験
		ED 188	40°C/75% RH	6カ月	完了
ICH	EI 014		25°C/60% RH	36カ月 + 42カ月の 分析	試験 完了
		ED 187B	9時間 ≥ 200 Wh/m ² (300-400 nm) 22時間 1.2 Mill. Lxh. (400-800 nm)	完全曝露	試験 完了
ICH光安定性	ED 188		12hr -20°C サイク ル～ 12 hr + 40°C	4週間	試験 完了
熱サイクル					
ICH	シリンジキ ヤップ付き シリンジ	パイロット規模 (非GMP)	25°C/60% RH	6カ月	試験
		4.0 mg	40°C/75% RH		完了
ICH	窒素下のス テンレス製 ドラム	5.5 mg			
		7.0 mg			
ICH	9256		周囲温度	6カ月	完了
ICH	シリンジキ ヤップ付き シリンジ	Bulk 9256	25°C/60% RH	6カ月	完了
		9445 - 4.0 mg	40°C/75% RH		
ICH	窒素下のス テンレス製 ドラム	9246 - 5.5 mg			
		9247 - 7.0 mg			
ICH	0743		25°C/60% RH	初期	進行 中
	0823		40°C/75% RH		

10

20

30

40

ICH	シリンジキ ヤップ付き シリンジ	0943	25°C/60% RH 40°C/75% RH	初期	進行中
-----	------------------------	------	----------------------------	----	-----

【0402】

全体的に見て、このセクションに示した安定性データは、制御された室温条件 [すなわち、25 (77°F) ; 温度逸脱 15 ~ 30 (59 ~ 86°F)] で保存される TBS-1 の 24 カ月の「使用期限」を裏付けると結論する。また、このデータが示すのは、
10 製剤のための特別な保存条件は必要とされないことである。包装構成は、製剤を光から保護するのに十分であり、および製剤は、温度サイクルストレスに曝露された後、物理的に分解または変化しない。

【0403】

臨床補給品は、制御された室温条件 [すなわち、25 (77°F) ; 温度逸脱 15 ~ 30 (59 ~ 89°F)] で保存される場合、臨床試験および利用できるデータの継続期間を反映させるために、1年間の再試験期間が適用される。

【0404】**安定性データ [TBS-1、ゲル]**

本セクションでは、商業規模バルクのバッチ 9256、0743 および 0823、ならびに最終製品ロット 9445、9446、9447 および 0943 についての安定性データの表を提示する。
20

【0405】

6 カ月のリアルタイム安定性プログラムを、商業規模バルク（バッチ 9256）で行う。36 カ月のリアルタイムおよび 6 カ月の加速安定性プログラムを、1 mL シリンジに包装したバッチ 9256 を異なる 3 つの投与量、すなわちバッチ 9445 を 4.0 mg (3.2% ゲル)、バッチ 9446 を 5.5 mg (3.2% ゲル)、バッチ 9447 を 7.0 mg (3.2%) ゲルで進行させる。

【0406】

6 カ月のリアルタイム安定性プログラムは、4.5% ゲルおよび 4.0% ゲルで進行中である。36 カ月のリアルタイムおよび 6 カ月の加速安定性プログラムはバッチ 0943 (1 mL シリンジに充填したバルクバッチ 0743) で進行中である。
30

【0407】**【表 53】**

表 2. 1. P. 8. 3-1 : 商業規模のバルク TBS-1 ゲルおよび 1 mL シリンジに充填した最終成製品の安定性の計画

保存条件(°C, % RH)	製品	完了した試験間隔 (未処理の試験間隔)
周囲温度	9256	0m, 3m, 6m

25 ± 2°C, 60 ± 5 %	9445	0m, 6m 12m (24m, 36m)
40 ± 2°C, 75 ± 5 %	9445	0m, 3m, 6m
25 ± 2°C, 60 ± 5 %	9446	0m, 6m, 9m (18m, 30m, 36m)
40 ± 2°C, 75 ± 5 %	9446	0m, 3m, 6m
25± 2°C, 60 ± 5 %	9447	0m, 6m, 12m (24m, 36m)
40 ± 2°C, 75 ± 5 %	9447	0m, 3m, 6m
25± 2°C, 60 ± 5 %	0943	0m, 3m (9m, 18m, 30m, 36m)
40 ± 2°C, 75 ± 5 %	0943	0m, 3m (6m)
周囲温度	0743	0m, 3m (6m)
周囲温度	0823	0m, 3m (6m)

【 0 4 0 8 】

10

20

【表 5 4】

表 2. 1. P. 8. 3 - 2 : 2009年7月に製造され周囲温度で保存されたTBS-1
バッチ9256 (3.2%バルクゲル) の安定性データ

試験パラメータ	判定基準	試験当日0	3カ月	6カ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	適合する
製剤の色	色 \leq 250	200	200	200
粘度	3,000 – 10,000 mPa x 秒	5504	5325	5198
密度	0.97 – 1.01 g/cm ³	0.99	0.99	0.99
ヨウ素価	FIPO	78.62	77.39	76.40
酸価	FIPO (mg KOH/g)	1.98	2.00	2.16
過酸化物価	FIPO (meq O ₂ /kg)	3.56	3.16	2.63
確認試験	a. 参照標準に対応する時時間	適合する	適合する	適合する
	b. 参照標準に対応するUVスペクトル	適合する	適合する	適合する
不純物	不純物C \leq 0.5 %	0.166 %	0.148 %	0.189%
	不純物I \leq 0.1 %	< 0.05 %	0.05 %	<0.05%
	個々の未知の不純物 \leq 0.2 %	0.064 %	0.05 %	0.075%
	総不純物 \leq 1.0 %	0.230 %	0.198 %	0.264%
	不純物D \leq 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %	0.2%
アッセイ	95.0 – 105.0 %	99.4 %	98.3 %	100.4%
微生物限度	TAMC $<$ 10 ² cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g
	TYMC $<$ 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g
	黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 0/g	不検出/g	不検出/g	不検出/g
	緑膿菌 (P. aeruginosa)	不検出/g	不検出/g	不検出/g

	0/g			
--	-----	--	--	--

【0409】

【表55】

表2. 1. P. 8. 3-3 : 安定性データ 4. 0 mg TBS-1 バッチ 9445 (3. 2% ゲル) 1 mL シリンジ (25 ± 2°C、60 ± 5% 室内湿度、水平)

試験パラメータ	判定基準	試験当日	6カ月	12カ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	適合する
製剤の色	色 ≤ 250	200	200	150
溶解	120分以内 ≥ 80%	120分以内 87.8 %	120分以内 93.1 %	120分以内 79.6 %
不純物	不純物C ≤ 0.5 %	0.127 %	0.096%	0.155%

10

20

	不純物I ≤ 0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %
	個々の未知の不純物≤ 0.2 %	< 0.05 %	< 0.05 %	RT 0.379: 0.108% RT 0.867: 0.062%
	総不純物 ≤ 1.0 %	0.127%	0.096%	0.325%
	不純物D ≤ 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %
	アッセイ	95.0 – 105.0 %	99.3%	99.6%
	TAMC < 10 ² cfu/g	< 10 cfu/g	-	-
	TYMC < 10 cfu/g	< 10 cfu/g	-	-
	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) 0/g	検出せず/g	-	-
	緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>) 0/g	検出せず/g	-	-

30

40

【0410】

【表56】

表2.1.P.8.3-4:安定性データ4.0mgTBS-1バッチ9445(3.2%ゲル)1mLシリンジ、(4.0±2°C、75±5%室内湿度、水平)

試験パラメータ	判定基準	試験当日	3カ月	6カ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	
製剤の色	色≤250	200	200	
溶解	120分以内≥80%	120分以内 87.8 %	120分以内 87.3 %	
不純物	不純物C≤0.5 %	0.127 %	0.128%	
	不純物I≤0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	
	個々の未知の不純物 .≤0.2 %	< 0.05 %	関連 RT 0.38: 0.177%	

10

20

			関連RT 2.93: 0,066%	
	総不純物≤1.0 %	0.127%	0.371%	
	不純物D≤0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %	
アッセイ	95.0 – 105.0%	99.3%	99.3%	
微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	
	TYMC < 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	
	黄色ブドウ球菌(<i>S. aureus</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	
	緑膿菌(<i>P. aeruginosa</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	

30

40

【0411】

【表 5 7】

表 2. 1. P. 8. 3 - 5 : 安定性データ 5. 5 m g T B S - 1 バッチ 9 4 4 6 (3. 2 % ゲル) 1 m L シリンジ (2 5 ± 2 °C、6 0 ± 5 % 室内湿度、水平)

試験パラメータ	判定基準	試験当日 0	3カ月	9カ月	12カ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	適合する	-
製剤の色	色 ≤ 250	200	200	200	-
溶解	120分以内 ≥ 80%	120分以内 86.8 %	120分以内 83.6 %	120分以内 84.1 %	-
不純物	不純物 C ≤ 0.5 %	0.125 %	0.126 %	0.105 %	-
	不純物 I ≤ 0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	-
	個々の未知の不純物 ≤ 0.2 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	-
	総不純物 ≤ 1.0 %	0.125 %	0.126 %	0.105 %	-
	不純物 D ≤ 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %	-

アッセイ	95.0 – 105.0 %	99.1%	99.4%	98.3%	-
微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	-	-
	TYMC < 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	-	-
	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	-	-
	緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	-	-

【0 4 1 2】

【表 5 8】

表 2. 1. P. 8. 3 - 6 : 安定性データ 5. 5 mg TBS - 1 バッチ 9446 (3. 2 % ゲル) 1 mL シリンジ (40 ± 2°C、75 ± 5% 室内湿度、水平)

試験パラメータ	判定基準	試験当日	3カ月	6カ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	
製剤の色	色 ≤ 250	200	200	
溶解	120分以内 ≥ 80%	120分以内 86.8 %	120分以内 86.8 %	
不純物	不純物 C ≤ 0.5 %	0.125 %	0.127%	
	不純物 I ≤ 0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	
	個々の未知の不純物 ≤ 0.2 %	< 0.05 %	関連 RT 0.38: 0.102% 関連 RT 3.01: 0.070	
	総不純物 ≤ 1.0 %	0.125%	0.299%	
	不純物 D ≤ 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %	
アッセイ	95.0 - 105.0 %	99.1%	97.9%	
微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	

10

20

30

	TYMC < 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	
	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	
	緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	

40

【0413】

【表 5 9】

表 2. 1. P. 8. 3 - 7 : 安定性データ 7. 0 mg TBS - 1 バッチ 9447 (3. 2% ゲル) 1 mL シリンジ (25 ± 2°C、60 ± 5% 室内湿度、水平)

試験パラメータ	判定基準	試験当日	6カ月	12カ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	適合する
製剤の色	色 ≤ 250	200	200	150
溶解	120分以内 ≥ 80%	120分以内 83.5 %	120分以内 90.9 %	120分以内 80.0 %
不純物	不純物C ≤ 0.5 %	0.132 %	0.092%	0.153%
	不純物I ≤ 0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %
	個々の未知の不純物 ≤ 0.2 %	< 0.05 %	< 0.05 %	RT 0.379: 0.083% RT 0.867: 0.053%
	総不純物 ≤ 1.0 %	0.132%	0.092%	0.289%
	不純物D ≤ 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %
アッセイ	95.0 – 105.0 %	98.7%	99.3%	96.9%
微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g
	TYMC < 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g
	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	検出せず/g

	緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	検出せず/g
--	-------------------------------------	--------	--------	--------

【0414】

10

20

30

40

【表 6 0】

表2. 1. P. 8. 3-8 : 安定性データ 7. 0 mg TBS-1 バッチ 9447 (3. 2% ゲル) 1 mL シリンジ (40 ± 2°C、75 ± 5% 室内湿度、水平)

試験パラメータ	判定基準	試験当日	3カ月	6カ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	
製剤の色	色 ≤ 250	200	200	
溶解	120分以内 ≥ 80%	120分以内 83.5 %	120分以内 85.4 %	
不純物	不純物C ≤ 0.5 %	0.132 %	0.132%	
	不純物I ≤ 0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	
	個々の未知の不純物 ≤ 0.2 %	< 0.05 %	関連RT 0.37: 0.074% 関連RT 3.13: 0.069	
	総不純物 ≤ 1.0 %	0.132%	0.275%	
	不純物D ≤ 0.2 %	< 0.2 %	< 0.2 %	
アセイ	95.0 - 105.0 %	98.7%	99.1%	
微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	
	TYMC < 10 cfu/g	< 10 cfu/g	< 10 cfu/g	
	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	
	緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>) 0/g	検出せず/g	検出せず/g	

【0415】

【表 6 1】

表 2. 1. P. 8. 3-9 : 安定性データ 5. 6 mg TBS-1 バッチ 0943 (4. 5 % ゲル) 1 mL シリンジ (25 ± 2 °C、60 ± 5 % 室内湿度、水平)

試験パラメータ	判定基準	試験当日	3カ月	6カ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	
製剤の色	色 ≤ 250	適合する	適合する	
関連化合物	TBS-1 RC 5 (不純物C) ≤ 0.5 %	0.34%	0.33%	
	TBS-1 RC 4(不純物I) ≤ 0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	
	個々の未知の不純物 ≤ 0.2 %	< 0.05 %	関連RT 0.32: 0.06% 関連RT 0.80: 0.05%	
	総不純物 ≤ 1.0 %	0.3%	0.4%	
アッセイ	95.0 – 105.0 %	101%	99%	
微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g	適合する	-	
	TYMC < 10 cfu/g	適合する	-	
	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) 0/g	適合する	-	
	緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>) 0/g	適合する	-	

【0416】

【表 6 2】

表 2. 1. P. 8. 3-10 : 安定性データ 5. 6 mg TBS-1 バッチ 0943 (4. 5 % ゲル) 1 mL シリンジ (40 ± 2 °C、75 ± 5 % 室内湿度、水平)

試験パラメータ	判定基準	試験当日	3カ月	6カ月

10

20

30

40

外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	
製剤の色	色 ≤ 250	適合する	適合する	
関連化合物	TBS-1 RC 5 (不純物C) ≤ 0.5 %	0.3%	0.3%	
	TBS-1 RC 4(不純物I) ≤ 0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	
	個々の未知の不純物< 0.2 %	< 0.05 %	関連RT 0.32: 0.09	
	総不純物 ≤ 1.0 %	0.4%	0.5%	
アッセイ	95.0 – 105.0 %	101%	97%	
微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g	適合する	-	
	TYMC < 10 cfu/g	適合する	-	
	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) 0/g	適合する	-	
	緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>) 0/g	適合する	-	

【0417】

【表63】

表2. 1. P. 8. 3-11 : 安定性データ TBS-1 バッチ 0743 (4. 5% ゲル)
周囲温度で保存されたバルク

試験パラメータ	判定基準	試験当日	3カ月	6カ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	
製剤の色	色 ≤ 250	適合する	適合する	
関連化合物	TBS-1 RC 5 (不純物C) ≤ 0.5 %	0.3%	0.3%	
	TBS-1 RC 4(不純物I) ≤ 0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	

	個々の未知の不純物 ≤ 0.2 %	< 0.05 %	関連RT 0.32: 0.06%	
	総不純物. ≤ 1.0 %	0.3%	0.44%	
アッセイ	95.0 – 105.0 %	100%	99%	
微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g	適合する	適合する	
	TYMC < 10 cfu/g	適合する	適合する	
	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) 0/g	適合する	適合する	
	緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>) 0/g	適合する	適合する	

【0418】

【表64】

表2. 1. P. 8. 3 – 12 : 安定性データ TBS-1 バッチ 0823 (4.0% ゲル)
周囲温度で保存されたバルク

試験パラメータ	判定基準	試験当日	3ヵ月	6ヵ月
外観	わずかに黄色のゲル	適合する	適合する	
製剤の色	色 ≤ 250	適合する	適合する	
関連化合物	TBS-1 RC 5 (不純物C) ≤ 0.5 %	0.34%	0.33%	
	TBS-1 RC 4(不純物I) ≤ 0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	
	個々の未知の不純物 ≤ 0.2 %	< 0.05 %	関連RT 0.32: 0.05% 関連RT 0.80: 0.05%	
	総不純物. ≤ 1.0 %	0.39%	0.43%	
アッセイ	95.0 – 105.0 %	100%	99%	

10

20

30

40

微生物限度	TAMC < 10 ² cfu/g	適合する	-	
	TYMC < 10 cfu/g	適合する	-	
	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) 0/g	適合する	-	
	<i>P. aeruginosa</i> 0/g	適合する	-	

10

【0419】

医薬品 (TBS-1A、ゲル)

TBS-1Aゲルは、鼻腔内適用を目的とする可溶化テスロステロンを含有する、粘着性のあるチキソトロピックな油性製剤である。この製剤は、ヒマシ油、ジメチルイソソルビド、ジエチレングリコールエチルエーテル、コロイド状二酸化ケイ素、ポビドン、コボビドン、ヒドロキシプロピルセルロースで処方する。

【0420】

本臨床試験では、TBS-1Aゲルを4%w/wと8%w/wの2つの異なる投与量で投与する。投与後シリンジ内に残存するゲル分として、各シリンジに過多量を加える。シリンジ内のゲルの量に関係なく、この過多量は23μLで一定である。

20

【0421】

組成物

本臨床試験で投与される製剤の組成物を、表2.1.P.1-1~2.1.P.1.1-3に示す。

【0422】

【表65】

表2.1.P.1-1：構成成分、量、品質標準および機能 (4.0% TBS-1A)

構成成分	量 (% w/w)	1シリンジ 当たりの量 (mg)	1投与当た り送達され る量 (mg)	機能	品質標準
テスロステロ ン	4.0	5.92	5.00	有効成分	米国薬局方
ヒマシ油	50.5	74.74	63.12	溶媒	欧州薬局方/ 米国薬局方
ジエチルイソ ソソルビド	25.0	37.00	31.25	溶媒	社内試験
ジエチレング リコールモノ エチルエーテ	10.0	14.80	12.50	溶媒	欧州薬局方

30

40

ル					
コロイド状二酸化ケイ素	5.0	7.40	6.25	粘性剤	国民医薬品集
ポピドン	3.0	4.44	3.75	結合剤	欧洲薬局方/ 米国薬局方
コポピドン	2.0	2.96	2.50	結合剤	欧洲薬局方/ 米国薬局方
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5	0.74	0.62	粘性剤	欧洲薬局方/ 米国薬局方

10

【0423】

【表66】

表2.1. P. 1-2: 構成成分、量、品質標準および機能、4.0% TBS-1A (代替物)

20

構成成分	量 (% w/w)	1シリソジ 当たりの量 (mg)	1投与当た り送達され る量 (mg)	機能	品質標準
テストステロン	4.0	5.92	5.00	有効成分	米国薬局 方
ヒマシ油	65.5	96.94	81.87	溶媒	欧洲薬局方 /米国薬局 方
ジエチルイソソルビド	15.0	22.2	18.75	溶媒	社内試験
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	5.0	7.40	6.25	溶媒	欧洲薬局 方
コロイド状二酸化ケイ素	5.0	7.40	6.25	粘性剤	国民医薬品 集
ポピドン	3.0	4.44	3.75	結合剤	欧洲薬局方 /米国薬局 方
コポピドン	2.0	2.96	2.50	結合剤	欧洲薬局方 /米国薬局 方

30

40

					方
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5	0.74	0.62	粘性剤	欧洲薬局方 /米国薬局方

【0424】

【表67】

表2. 1. P. 1-3 : 構成成分、量、品質標準および機能、4. 0% TBS-1A

10

構成成分	量 (% w/w)	1シリソジ 当たりの量 (mg)	1投与当た り送達され る量 (mg)	機能	品質標準
テストステロン	8.0	11.84	10.00	有効成分	米国薬局 方
ヒマシ油	46.5	68.82	58.12	溶媒	欧洲薬局方 /米国薬局 方
ジエチルイソソソ ルビド	25.0	37.00	31.25	溶媒	社内試験
ジエチレングリコ ールモノエチルエ ーテル	10.0	14.80	12.50	溶媒	欧洲薬局 方
コロイド状二酸化 ケイ素	5.0	7.40	6.25	粘性剤	国民医薬品 集
ポビドン	3.0	4.44	3.75	結合剤	欧洲薬局方 /米国薬局 方
コポビドン	2.0	2.96	2.50	結合剤	欧洲薬局方 /米国薬局 方
ヒドロキシプロピ ルセルロース	0.5	0.74	0.62	粘性剤	欧洲薬局方 /米国薬局 方

20

30

40

【0425】

容器

TBS-1A ゲルは、単位投与のポリプロピレンシリソジで供給される。各用量の2本のノシリソジを保護アルミニウムホイルパウチに包装する。

【0426】

医薬品 (TBS-1A、ゲル)

50

製造工程の開発 (TBS-A、ゲル)

4% TBS-1A (バッチ番号IMP11001)、4% (代替物) TBS-1A (バッチ番号IMP11002) および 8% TBS-1A (バッチ番号IMP11003) の 1バッチを製造した。

【0427】

全体的に見て、製造プロセスは、容易であり、かつ複雑ではない。個々の構成成分を混合し、次いで、本臨床試験のための臨床材料用のシリジンに充填する。

【0428】

バッチ処方 (TBS-1A、ゲル)

バルク最終製品、4%、4% (代替物) および 8% の TBS-1A の 1バッチを臨床試験案のために製造する。このバッチ処方を表2.1.P.3.2-1に示す。

【0429】

【表68】

表2.1.P.3.2-1 : 1, 500 g バッチサイズでの4%と8%のTBS-1Aおよび1,000 g バッチサイズでの4%TBS-1A(代替物) のためのバッチ処方

構成成分	1バッチ当たりの量 (g)		
	4% TBS-1A	4% TBS-1A (代替物)	8% TBS-1A
テストステロン	60.0	40.0	120.0
ヒマシ油	757.5	655.0	697.5
ジエチルイソソルビド	375.0	150.0	375.0
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	150.0	50.0	150.0
コロイド状二酸化ケイ素	75.0	50.0	75.0
ポビドン	45.0	30.0	45.0
コポビドン	30.0	20.0	30.0
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5	5.0	7.5

計	1,500 g	1,000 g	1,500 g
---	---------	---------	---------

【0430】

製造プロセスおよびプロセス管理の説明 (TBS-1A、ゲル)

図20Aおよび20Bに示すよう臨床試験材料を以下のプロセスによって製造する。

【0431】

製造プロセスの説明

成分の混合 - バルクゲル

第I段階プレミックスは、プロペラミキサーでジメチルイソソルビドとジエチレングリコールエチルエーテルとを混合して調製する。

【0432】

第II段階プレミックスは、第I段階プレミックスにポビドンとコポビドンが完全に溶

10

20

30

40

50

解するまで添加することにより調製する。製品の温度は、混合プロセス全体にわたり、50以下で維持する。

【0433】

第I I I 段階プレミックスは、冷却した(30~35)第I I 段階プレミックスにヒドロキシプロピルセルロースをゆっくりと添加することにより調製する。この溶液が完全に透明になるまで混合して、温度を40~50の間で維持する。

【0434】

第I I I 段階プレミックスが透明になると、プロペラミキサーの設定を調製して、微粒子粉末のテストステロンを添加する。テストステロンが全て溶解するまで混合して、温度を40~50で維持する。これを、活性混合物と特定する。

10

【0435】

ヒマシ油を適切な大きさのステンレス製容器に入れ、40~50まで加熱する。プロペラミキサーをヒマシ油に入れて、活性混合物をゆっくりと添加する。透明な溶液が形成されるまで、混合する。活性混合物を40まで冷却して、コロイド状二酸化ケイ素をゆっくりと加える。完全に溶解して、この溶液から空気泡がなくなるまで混合し、次いでこの混合物を30まで冷却する。次いでこのバルクゲルをステンレス製ドラムに流し入れ、解析的分析のためにバルクゲルのサンプルを取り出す。

【0436】

充填および包装 - 臨床補給品

管理研究所からバルクゲルがリリースされると、所定量をシリンジに充填し、続いてシリンジキャップを付けることで充填および包装のプロセスを行う。2本のシリンジを1つのホイルパウチに包装する。

20

【0437】

ピペットを用いて、無菌に保持されたタンクからゲルを取り出して、シリンジに充填する。シリンジに充填し、シリンジキャップを付けた後、ピペットの先を捨てる。各シリンジ個々にラベルを付ける。

【0438】

ラベルを付けた後、2本のシリンジを予め形成したホイルパウチに包装して、密封する。各パウチにラベルを付ける。

【0439】

30

賦形剤の管理(TBS-1A, ゲル)

TBS-1Aゲル中の全ての賦形剤は、ジメチルイソソルビドを除いて、C r o d a U S Aで製造された公定賦形剤である。全ての公定賦形剤を、対応する欧州薬局方/米国薬局方のモノグラフによって試験する。

【0440】

【表 6 9】

表 2. 1. P. 4. 1 - 1 : 賦形剤と仕様

賦形剤	仕様
テストステロン	米国薬局方
ヒマシ油	欧州薬局方/米国薬局方
ジエチルイソソルビド	社内仕様により試験
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	欧州薬局方
コロイド状二酸化ケイ素	国民医薬品集
ポピドン	欧州薬局方/米国薬局方
コポピドン	欧州薬局方/米国薬局方
ヒドロキシプロピルセルロース	欧州薬局方/米国薬局方

【0441】

ジメチルイソソルビド

他の医薬では、ジメチルイソソルビドは、一般的である。Trimed Biopharm 30 maは、製造業者であるCrodal USAの分析方法によってジメチルイソソルビドについて以下のリリース試験を行う。データを、製造業者の分析証明書と比較する。

【0442】

【表 7 0】

表 2. 1. P. 4. 1 - 2 : ジメチルイソソルビドの仕様

試験パラメータ	方法	仕様
外観	目視	透明な液体

色	APHA	NMT 60
屈折率	米国薬局方<834>/欧州薬局方2.2.24	25°Cで1.460と1.470の間
pH	米国薬局方	5.0と7.5の間
過酸化物価	米国薬局方<401>/欧州薬局方2.5.5	NMT 5.0
水	米国薬局方<921> 方法 I/EP 2.5.12	NMT 0.2%
強熱残分試験法/硫酸塩灰試験法	米国薬局方<281>/欧州薬局方2.4.14	NMT 0.1%
総アルデヒド	FU450900	NMT 20 ppm
残留ナトリウム	LU151600	NMT 5 ppm
残留カリウム	LU151600	NMT 5 ppm
重金属類	米国薬局方<231> 方法I	NMT 10 ppm
アッセイ (純度)	LU243000	98.0 – 100.0%
ホルムアルデヒド	LU700220	NMT 10 ppm

TBS-1Aゲル中の賦形剤は、ヒト由来または動物由来のものは存在しない。

【0443】

バッチ分析 (TBS-1、ゲル)

4% TBS-1A (バッチ番号IMP11001)、4% TBS-1A (代替物) (バッチ番号IMP11002) および 8% TBS-1A (バッチ番号IMP11003) の1バッチを製造した。TBS-1Aバッチの説明を表2.1.P.5.4-1に示す。

【0444】

【表71】

表2.1.P.5.4-1 : TBS-1Aバッチの説明

製剤	4%TBS-1A	4% TBS-1A (代替物)	8% TBS-1A
バッチ番号	IMP 11001	IMP 11002	IMP 11003
バッチサイズ	1,500 g	1,000 g	1,500 g

製造年月	20011年3月	20011年3月	20011年3月
機器	研究所規模	研究所規模	研究所規模
1 シリンジ当たりの充填量	148 μl	148 μl	148 μl

10

バルクゲルに関するリリースデータは、表 2. 1. P. 5. 4-2 に示す。

【0445】

【表 72】

表 2. 1. P. 5. 4-2 : バッチ分析一バッチ 11001、11002、11003

試験パラメータ	判定基準	11001	11002	11003
外観	透明で、わずかに黄色がかつたゲル	適合する	適合する	適合する
確認試験A	保持時間およびスペクトルは標準に対応する	適合する	適合する	適合する
確認試験B	UVスペクトルは参照スペクトルにマッチする	適合する	適合する	適合する
アッセイ	95.0 – 105.0%	99.0%	98.3%	99.8%
関連化合物	TBS-1 RC4 $\leq 0.2\%$ TBS-1 RC5 $\leq 0.5\%$ 個々の未知の不純物 $\leq 0.2\%$ 総不純物 $\leq 1.0\%$	BRT 0.24% BRT 0.2	BRT 0.24% BRT 0.2	BRT 0.24% BRT 0.2
粘度	報告結果	1100	2260	1540

20

30

40

B R T – 報告の必要な閾値 0. 1 %未満

【0446】

安定性 (TBS-1A、ゲル)

本出願人は、リアルタイム条件および加速条件でバルク TBS-1A についての 6 カ月

50

安定性試験を行うことを表明する。バルクゲルは、Trimel Biopharmaでガラス瓶中に保存される。安定性試験のプロトコルは、表2.1.P.8.1-1に示す。バルク安定性プログラムの試験パラメータおよび判定基準は、表2.1.P.8.1-2に示す。

【0447】

【表73】

表2.1.P.8.1-1：4%および8%TBS-1Aバルクについての安定性試験のプロトコル

保存条件	保存期間の間隔(月)						
	0	1	2	3	6	9	12
初期	W						
25°C/60%RH		X	X	X	X	X	X
40°C/75%RH		X	X	X	X		

W=試験を行う、または初期のリリースデータを用いてもよく、および確認する

X=外観、粘度、関連化合物、アッセイおよび微生物限度

【0448】

【表74】

表2.1.P.8.1-2：TBS-1Aバルクゲルの安定性試験の試験パラメータおよび対応する判定基準

試験パラメータ	方法/参照	判定基準
外観	目視	わずかに黄色がかったゲル
確認試験 A	STM.TBS1.001	保持時間およびスペクトルは標準に対応する
確認試験 B	STM.TBS1.001	UVスペクトルは参照スペクトルにマッチする
アッセイ	STM.TBS1.001	95.0-105.0%
関連化合物	STM.TBS1.002	TBS-1 RC4 ≤ 0.2% TBS-1 RC5 ≤ 0.5% 個々の未知の不純物 ≤ 0.2%

		総不純物 ≤ 1.0%
粘度	回転式粘度計 欧洲薬局方 2.2.10/ 米国薬局方<911>	報告結果

【0449】

10

安定性データ [TBS-1 A、ゲル]

本出願人は、安定性データが利用できるようになったとき、該データを提供することを表明する。

非臨床的薬理学、薬動学および毒性学

【0450】

高投与量のテストステロン鼻腔内ゲル (TBS-1) のパイロット規模製品 (バッチ 100304 および E I 014) を、表 2.2.1-1 により毒性試験で使用した。

【0451】

【表 75】

表 2.2.1-1 : 毒性試験で使用した試験材料の概要

20

試験の種類	種 (株) 動物の数	投与量 (mg/kg) [継続時間]	ロット番号
HET-CAM試験	鶏卵; 4 個/群	0.3 ml の TBS-1 または 0.3 ml の Mygliol* [30秒]	100304
単回投与局所刺激性	ラット (Sprague Dawley); 雄3匹	0.1 ml の TBS-1 (右鼻孔 または 0.1 ml の Mygliol* (左鼻孔) [単回投与]	100304
	ウサギ (New Zealand White); 雄3匹	0.1 ml の TBS-1 (右鼻孔 または 0.1 ml の Mygliol* (左鼻孔) [単回投与]	100304
反復投与局所刺激性	ラット (Sprague Dawley); 雄3匹	0.1 ml の TBS-1 (右鼻孔) または 0.1 ml の Mygliol* (左鼻孔) [14日間/一日1回]	100304

30

40

	ウサギ(New Zealand White); 雄3匹	0.1 mlのTBS-1(右鼻孔) または1 ml のMygliol*(左鼻孔) [14日間/一日1回]	100304
反復投与毒性試験	ウサギ (New Zealand White) 雄5匹/群; 5群	0.093 mg/kg 0.280 mg/kg 0.933 mg/kg プラセボゲル 対照 [90日間, 一日2回]	EI 014

10

【0452】

最終製品中の不純物とアンドロステンジオン、エピテストステロンと - 6 - テストステロン、並びに未知の不純物を HPLC によって分析する。不純物 4 - アンドロステンジオール (アンドロステ - 4 - エン - 3 , 17 - ジオール、歐州薬局方不純物 D) を GC / MS で決定する。表 2 . 2 . 1 - 2 は、毒性試験で使用した試験材料中に発見した不純物を示す。不純物プロファイルは、バッチ 100304 中では決定されなかった。

20

【0453】**【表 76】**

表 2 . 2 . 1 - 2 : バッチ E I 0 1 4 の不純物プロファイル

不純物	EI 014
アンドロステンジオン≤0.1	< 0.05
エピテストステロン ≤ 0.5	0.208
△-6-テストステロン ≤ 0.2	< 0.05
△-4-アンドロステンジオール≤0.2	< 0.05
単一の不純物 ≤ 0.1	< 0.05
総不純物 ≤ 1.0	< 0.6

30

40

【0454】**データパッケージの統合評価**

本セクションについては、治験薬概要書、第 5 版、2010 年 8 月を参照する。

【0455】**実施した試験および参考文献の一覧**

50

以下の非臨床的試験は、臨床試験依頼者が行った。本明細書および他者によって発表された試験の詳細は、治験薬概要書、第5版、2010年8月に記載されている。

【表77】

試験番号または報告番号	著者	報告書の表題	
22712040417	Confarma S.A.R.L.	雄のウサギでの3ヵ月の毒性試験 Three-month toxicity study in male rabbits	10
208040401	Confarma S.A.R.L.	ラットおよびウサギでの単回投与後の局所刺激性 Local tolerance after a single-dose administration in rats and rabbits	
208040402	Confarma S.A.R.L.	ラットおよびウサギでの反復投与後の局所刺激性 Local tolerance after a repeated-dose administration in rats and rabbits	
208040403	Confarma S.A.R.L.	HET-CAM試験	20

【0456】

テストステロンの文献調査のために、テストステロンについて多数の薬理学、薬動学および毒性の試験を行い、治験薬概要書第1版、2010年8月にまとめた。

【0457】

G L Pステートメントおよび生化学分析方法

Conformaで行われた全ての毒性試験は、優良試験所基準によって行われる。G L Pステートメントは、添付文書に見出すことができる。テストステロン、DHTおよびエストラジオールを定量化する生化学分析方法を確認した。

参考文献

Study of HET-CAM of "Nasobol" (study report 208040403), 2004

Local tolerance, single application of "Nasobol" (study report 208040401) plus histopathology report (analysis number 208040401), 2004

Local tolerance, multiple application of "Nasobol" during 2 weeks (study report 208040402) plus histopathology report (analysis number 208040402), 2004

Repeat-dose toxicity study of "Nasobol" (study number 227120417), 2005

【0458】

臨床薬物動態

性腺機能低下の男性へのTBS-1の鼻腔内投与についての非盲検、無作為、平衡化、3治療群、並行設計、薬物動態試験（第I I相、プロトコルID番号：TBS-1-2010-01）

TBS-1-2010-01試験は、性腺機能低下の男性において4.0%と4.5%TBS-1の有効性および忍容性を調べた。本試験において、Nasobol-01-2

10

20

30

40

50

009で試験したものと同等の投与量を、量を減らしてより高い濃度のTBS-1で評価する。最も高い一日2回の投与量は、Nasobol-01-2009試験での最も高い投与量と同じような、それぞれ27.0mgと28.0mgであるとはいえ、少ない量である。加えて、本試験は、以下に記載の一日3回の投薬を評価した。

【0459】

- TBS-1-2010-01試験での投与量および投与レジメンを以下に記載する。
- ・治療A：10.0mgのTBS-1(4.0%)を一日3回、2100、0700および1300時に、計30.0mgの一日量
 - ・治療B：13.5mgのTBS-1(4.5%)を一日2回、2100と0700時に、計27.0mgの一日量
 - ・治療C：11.25mgのTBS-1(4.5%)を一日3回、2100、0700および1300時に、計33.75mgの一日量

【0460】

平均血清テストステロン薬物動態プロファイルの結果を表2.3.1.1-1にまとめます。

【0461】

【表78】

表2.3.1.1-1：治療群および平均血清テストステロンPKパラメータ

治療	一日量, mg/日	N	平均AUC _{0-τ} h*ng/dL	C _{avg} ng/dL	C _{max} ng/dL	C _{min} ng/dL	C _{avg} RR未満	C _{avg} RR内	C _{avg} RR超
A	30	8	9920 ± 3300	413 ± 138	830 ± 188	239 ± 78	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0 (0%)
B	27	7	10058 ± 3493	419 ± 146	1050 ± 463	228 ± 97	0 (0%)	7 (100%)	0 (0%)
C	33.75	7	9505 ± 2650	396 ± 110	883 ± 346	222 ± 57	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0 (0%)

【0462】

TBS-1-2010-01試験での全ての治療群の結果は、有効率全体平均合計T濃度(C_{avg})の基準が正常範囲内であり、24時間C_{avg}値は、300ng/dLと1050ng/dLであった。

【0463】

性腺機能低下の男性において、テストステロン補充療法用の鼻腔内テストステロン製品であるNasobolの有効性と忍容性の試験（第I相、プロトコルID番号：Nasobol-01-2009）

Nasobol-01-2009試験は、性腺機能低下の男性において、TBS-1(3.2%)の有効性および忍容性を調べる。有効性を、テストステロン薬物動態プロファイルによって決定する。これは、全ての被験者がTBS-1の以下の各投与量と、対照薬とを7日間投与される、4期間クロスオーバーデザインである：

- ・8.0mgのTBS-1(3.2%)を一日2回、0700と2100時に、計16.0mgの一日量
- ・11.0mgのTBS-1(3.2%)を一日2回、0700と2100時に。計22.0mgの一日量
- ・14.0mgのTBS-1(3.2%)を一日2回、0700と2100時に、計28.0mgの一日量

10

20

30

40

50

・ 5 . 0 m g の Androderm (登録商標) パッチを 2100 時に

【 0 4 6 4 】

3 種類の異なる有効成分含量の TBS - 1 を得るために、3 . 2 % TBS - 1 ゲルを、8 m g 投与量の場合は 1 鼻孔当たり 123 . 9 m g 、 11 m g 投与量の場合は 1 鼻孔当たり 170 . 1 m g および 14 m g 投与量の場合は 1 鼻孔当たり 217 m g として充填する。本試験において、14 . 0 m g の TBS - 1 を一日 2 回投与される被験者の 52 % は、基準範囲の C_{avg} テストステロン血清値を達成する。一日 2 回の 11 . 0 m g の投与後および一日 2 回の 8 . 0 m g の投与後の C_{avg} 値は、それぞれ被験者の 36 . 5 % と 49 . 1 % が基準範囲内である。14 . 0 m g と 1 . 0 m g の投与量は、テストステロンの全体 $C_{avg} > 300 \text{ ng/dL}$ を満たした。

10

【 0 4 6 5 】

複数回用量、1期間、3治療群、平行群、非盲検、無作為の用量設定試験を、性腺機能低下の男性に14日連続で投与した鼻に適用するTBS - 1 ゲルについて実施した（第1相、プロトコルID番号TST - DFT - 02 - MAT / 05）。

テストステロン（および DHT）の薬物動態プロファイルを、3つの異なる投与計画で TBS - 1 の鼻腔内投与に統一して決定し、初回治療の最適な計画を見出す。本試験は、非盲検、3治療群、並行群、複数回用量、薬物動態試験として、21名の性腺機能低下の成人男性でデザインされる。

患者は、以下の投与計画によって治療を受ける：

計画 A : 7 . 6 m g のテストステロンを一日 2 回 (8 : 00 時、14 : 00 時)

20

計画 B : 7 . 6 m g のテストステロンを一日 2 回 (8 : 00 時、20 : 00 時)

計画 C : 7 . 6 m g のテストステロンを一日 3 回 (8 : 00 時、14 : 00 時、20 : 00 時)

【 0 4 6 6 】

最初の 2 日間、トラフ濃度が、初期の低（ほぼ弱体化）テストステロンレベルから、200 と 400 ng / dL の間の新たな定常状態に達するまで急速に上昇した。平均的定常状態の濃度の平均値は、3 治療群の全てにおいて生理学的範囲内に留まったが、C 群（一日 3 回）のみにおいて 95 % CI も完全に生理学的範囲内であった。3 群全てにおいて、個々の患者（各群でわずかに 1 名の患者）の C_{max} は、時々、正常範囲の上限をわずかに超えることがあったが、これは短時間であった。

30

【 0 4 6 7 】

これらの結果から、血清テストステロン濃度を完全 24 時間にわたり生理学的範囲の下限より上に維持するためには、一日 2 回レジメンおよび 1 投与当たりのテストステロン投与量の増加が好ましい。

【 0 4 6 8 】

2 . 3 . 1 . 4 性腺機能低下の男性において 7 . 6 m g 、 15 . 2 m g および 22 . 8 m g のテストステロンの単回投与を経鼻投与した後のテストステロンの 24 時間薬物動態（第 I I 相、プロトコルID番号：TST - PKP - 01 - MAT / 04）

性腺機能低下の男性 8 名において TBS - 1 を鼻腔内投与した後に、テストステロン（および DHT）の薬物動態プロファイルを決定した。各被験者は、テストステロンの異なる 3 用量、すなわち 7 . 6 m g 、 15 . 2 m g および 22 . 8 m g で、投与間に 7 日の休薬期間を設けて、TBS - 1 を投与された。この投与に統一してテストステロンの超生理的濃度が達成されるかどうかを決定するために、最高投与量を安全上の理由で検討することになる。

40

【 0 4 6 9 】

異なる投与量の TBS - 1 を鼻腔内投与した後に、テストステロンは十分に吸収される。最大血清濃度は、投与からおよそ 1 ~ 2 時間後に到達し（これは、経皮投与（すなわち ゲルおよびパッチ類）から知られている時間よりも大幅に短い）、鼻腔からの迅速な吸収を示している。テストステロンは、およそ 10 時間の半減期で、血清から排除される。DHT の濃度は、観察期間にわたって低いままであり、その半減期は 20 ~ 23 時間に及ぶ

50

。図21は、異なる3投与量のTBS-1を投与した後の、テストステロンおよびDHTの平均濃度-時間曲線を示す。

【0470】

ヒトへの曝露

テストステロンは、性腺機能低下の男性の治療のためのホルモン補充療法として示される。現在のところ利用できるテストステロン投与の選択肢は、経口、口腔、注射型、埋め込み型および経皮がある。HMAホームページおよび種々の著者のデータベースによると、以下のテストステロン含有医薬品が現在、欧州で承認されている。

【0471】

- Testopatch (登録商標) (MRPを通して欧州9カ国で承認)、Andropatch (登録商標) (2002年、英国で承認される) 10

【0472】

- 経皮ゲル、例えばAndrogel (登録商標)、Testim (登録商標)、Testogel (登録商標) (MRPを通して欧州15カ国で承認)

【0473】

- 注射型、例えばNebido (登録商標) (MRPを通して欧州17カ国で承認)、Reandron (登録商標) (MRPを通して欧州8カ国で承認され、異なる製品名を有する)

【0474】

- カプセル剤、口腔錠剤、例えばAndriol (登録商標) (1979年、ドイツで承認される)、Striant (登録商標) (MRPを通して欧州で、およそ17カ国で承認される) 20

【0475】

これまで、100人を超える男性がTBS-1に曝露されているが、重篤な有害事象は報告されていない。有害事象のため、治験薬TBS-1を中止する被験者はいない。報告された有害事象は、重症度で経度または中等度として分類されている。諸試験の各々からの有害事象を以下にまとめる。

【0476】

試験表題：性腺機能低下の男性へのTBS-1の鼻腔内投与についての非盲検、無作為、平衡化、3治療群、並行設計、薬物動態試験（第I相、プロトコルID番号：TBS-1-2010-01） 30

性腺機能低下の22名の男性をTBS-1に曝露した。被験者は、3投与量レベルの全てに対して十分な忍容性を示す。本試験において死者はおらず、何らかの重篤の有害事象も経験した被験者はいなかった。本試験において、8例の有害事象に遭遇する。2例の有害事象は、関連があるかもしれないとして、6例は本試験薬に関連がないとして分類される。全ての有害事象は、軽度から中等度の重症度である。有害事象のため、治療を中止する被験者はいない。DHTおよびエストラジオールの薬物動態プロファイルは、TTBS-1投与の後に、適切な増加を示す。血清DHTおよびエストラジオールの増加は、全てDHTおよびエストラジオールの基準範囲内にそれぞれ十分に留まり、治療中止後、基礎レベルに戻った。健康診断と鼻の検査、生命徵候と臨床検査室評価の結果から、さらに、試験治療に関連した何らかの臨床的に深刻な所見もみられない。 40

【0477】

試験表題：性腺機能低下の男性において、テストステロン補充療法用の鼻腔内テストステロン製品であるNasobolの有効性と忍容性の試験（第I相、プロトコルID番号：Nasobol-01-2009）

本試験(Nasobol-01-2009)において、性腺機能低下の男性57名を、テストステロン鼻腔内ゲルに曝露する。本試験において死者はおらず、何らかの重篤の有害事象も経験した被験者はいなかった。報告された有害事象の大部分は、強度が軽度である。有害事象の多くは、試験薬とは無関係であると考えられる。合計56例の有害事象が報告されている。46例は、軽度と考えられ、そのうち22例は試験薬に関連する。10 50

例の有害事象が中等度と考えられ、そのうち2例が試験治療に関連する。

【0478】

試験表題：複数回用量、1期間、3治療群、平行群、非盲検、無作為の用量設定試験を、性腺機能低下の男性に14日連続で投与した鼻に適用するTBS-1ゲルについて実施した（第I相、プロトコルID番号TST-DFT-02-MAT/05）。

性腺機能低下の男性21名をTBS-1に曝露する。本試験において死者はおらず、何らかの重篤な有害事象も経験した被験者はいなかった。本試験においては、36例の有害事象に遭遇する。これらの全ての有害事象は、試験薬に起因りそうもないまたは関連がないとして分類され、重症度は軽度から中等度であった。有害事象のため、治療を中止する被験者はいない。DHTの薬物動態プロファイルが示すことは、DHTの平均的定常状態の濃度が生理的範囲（85ng/dL）の上限を超えてなく、DHTレベルの増加に起因する安全上の懸念がないことを示していることであった。

【0479】

試験表題：性腺性機能低下の男性において7.6mg、15.2mgおよび22.8mgのテストステロンの単回投与を経鼻投与した後のテストステロンの24時間薬物動態（第I相、プロトコルID番号：TST-PKP-01-MAT/04）

性腺機能低下の男性8名をTBS-1の単回投与に曝露する。本試験において死者はおらず、何らかの重篤な有害事象も経験した被験者はいなかった。TBS-1に関連しない、1名の患者において2例の有害事象（発熱と嘔気）が生じた（患者は最初の投与の前に、本試験から除外する）。有害事象のいずれも、試験薬物に関連すると考えられない。

【0480】

実施例8

UPLC定量的方法による改変型フランツセルを使用する、テストステロンゲル（0.15w/w%、0.6w/w%、4.0w/w%、4.5w/w%）からのテストステロンのインピトロ放出速度の決定

【0481】

1.0 目的

この分析法は、テストステロンゲル（0.15w/w%、0.6w/w%、4.0w/w%、4.5w/w%）からのテストステロンのインピトロ放出速度の決定、並びに放出速度を用いての製品間の比較に使用される。速度比較試験は、補足Iに記載の方法に従って、実行することができる。

【0482】

2.0 安全注意事項

関連するMSDSを一読されたい。この材料を扱う場合、個人を適切に保護するものを着用すべきであり、適切な換気を維持すべきである。全ての使用済み材料は、関連する検査法に従って処理されたい。

【0483】

3.0 材料および機器

3.1 機器

FDC-6経皮的拡散セルドライブコンソール、Logan Instruments Corp

【0484】

TUVまたはPDA検出器とデータ収集システムを備えたUPLCシステム

UPLCカラム、Vanguard プレカラム BEH C18、1.7μm、5mm×2.1mmとともにAcuity BEH C18、1.7μm、サーモスタッフ、VTC200、FDCヒーター

FDC-6マグネチックスター

0.1mgを正確に秤量できる化学天秤

フィルター、0.45μm、90mm、ナイロン膜フィルター

Durapore HVL P、孔径0.45μm、直径25mm、HVL P02500

10

20

30

40

50

、M i l l i p o r e

クラスA適合ガラス製体積計

マイクロピペット

標準研究室の他のさまざまなガラス製品および機器

【0485】

3.2 材料

テストステロン参照標準、米国薬局方

無水エタノール、HPLCグレード級または等価物

アセトニトリル(ACN)

精製水

10

【0486】

4.0 処置のハイライト

4.1 フランツ拡散セル装置

リングの厚さ：3.2mm

テフロン(登録商標)リングのオリフィス直径：15mm

フランツセル装置のオリフィス直径：15mm

表面積：1.7671cm²

拡散溶媒：エタノール：水=50:50(セクション4.4の調製を参照されたい)

温度()：37 ± 0.5

攪拌速度：600rpm

20

膜の予浸：30分

溶媒の量：12mL

アリコート量：溶媒を交換して0.5mL

取り除いたアリコート数：6

サンプリング時間(分)：60、120、180、240、300および360

【0487】

4.2 クロマトグラフィー条件

計器：TUVまたはFDA検出器を備えたACQUITY UPLCシステム

UPLCカラム：VanGuardプレカラム BEH C18、1.7μm、5mm ×

2.1mmとともにAcuity UPLC BEH C18、1.7μm、50mm

30

×2.1mmカラム

カラム温度：30 ± 5

移動相A：50%

移動相B：50%

検出器波長：254nmでUV

注入量：2μL

流速：0.3mL/分

実行時間：3分

強洗浄：80%ACN

弱洗浄：50%ACN

40

密封洗浄：50%ACN

【0488】

4.3 溶液の調製

4.3.1 移動相：

移動相A：100%ACN

移動相B：水

【0489】

4.3.2 強洗浄溶液(80%ACN)

1000mLの強洗浄溶液を調製するために、800mLのACNと200mLのH₂Oを適切な容器内で混合する。必要に応じて調製量を比例して調製する。

50

【0490】**4.3.3 弱洗浄溶液(50%ACN)**

1000mLの弱洗浄溶液を調製するために、500mLのACNと500mLのH₂Oとを適切な容器中で混合する。必要に応じて調製量を比例して調製する。

【0491】**4.3.4 密封洗浄溶液(50%ACN)**

1000mLの弱洗浄溶液を調製するために、500mLのACNと500mLのH₂Oとを適切な容器中で混合する。必要に応じて調製量を比例して調製する。

【0492】**4.4 拡散溶媒の調製**

(エタノール：水 = 50 : 50)

10

1000mLの拡散溶媒を調製するために、500mLの無水エタノールを適切な容器に移し、500mLの精製水を加えて、十分に混合する。0.45μmナイロン膜フィルターを介して濾過し、超音波処理する。この調製は、必要に応じて増減させることができる。

【0493】**4.5 希釀液の調製**

希釀液として拡散媒質を使用する。

【0494】**4.6 標準液の調製**

20

4.6.1 テストステロン標準ストック溶液1の調製

100mLのメスフラスコに約20mgのテストステロン参照標準を正確に秤量する。約70mLの希釀液を加える。溶解するために、5分間超音波処理する。希釀液で規定の量まで希釀し、次いで十分に混合する。このストック1溶液は、約200μg/mLのテストステロンの濃度である。

【0495】**4.6.2 テストステロン標準ストック溶液2の調製**

セクション4.6.1を参照されたい。

【0496】**4.6.3 テストステロン操作標準液**

30

テストステロンサンプルを多点の直線性標準に対して定量化する。表1にまとめた濃度で、6較正標準を、テストステロン標準ストック溶液1から調製する。規定のメスフラスコの各々に規定量のテストステロン標準液を移して、希釀液で規定の量を作成する。十分に混合する。

注：必要に応じて、より多くの量を比例して調製する。操作標準液は、周囲温度および冷蔵（約4℃）で10日間安定である。

【0497】

【表 7 9】

STD ID	標準ストック溶液 1 の量(200.0 μg /mL)	最終量 (mL)	近似濃度($\mu\text{g/mL}$)	最大試験 濃度のパ ーセンテ ージ*
STD-1	4 mLのSTD-2	25	1.0	0.15
STD-2	5 mLのSTD-3	20	6.25	0.96
STD-3	10 mLのSTD-4	20	25	3.83

STD-4	10 mLのSTD-5	20	50	7.67
STD-5	10 mLの標準ストッ ク1	20	100	15.3
STD-6	標準ストック1	N/A	200	30.6

*方法開発研究（参照文献 L N B - 1 0 - 0 5 6 68 頁）で得られるように、最大試験濃度は 652.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (9.0% ゲル製剤) である。

【0498】

4.6.4 テストステロンのチェック標準液の調製

3 レベルのチェック標準液を用いて、実行中の正確さと精度をモニターする。表 2 にまとめた濃度で、チェック標準液を標準ストック溶液 2 から調製する。

規定のメスフラスコの各々に規定量のテストステロン標準液を移して、希釀液で規定の量を作成する。十分に混合する。

【0499】

10

20

30

【表 8 0】

表2. 操作標準液の調製 STD ID	標準ストック 溶液2の量 (200.0 µg /mL)	最終量 (mL)	近似濃度 (µg/mL)	コメント
CSTD-1	3 mLの CSTD-2	50	3.0	N/A
CSTD-2	5 mLの標準ス トック2	20	50.0	STD 4とし ての濃度
CSTD-3	標準ストック 2	N/A	200.0	STD 6とし ての濃度

【0500】

4.7 サンプル溶液の調製

4.7.1 膜の調製

選択した膜を少なくとも30分間、拡散溶媒中に浸漬し、欠陥をチェックして、欠陥のあるどのような膜でも廃棄する。

10

【0501】

4.7.2 インビトロ放出フランツセル法

フランツセル中に拡散溶媒を移し、どんな泡でも慎重に除去し、事前に浸漬しておいた膜をフランツセルの上部に置く。K i m w i p e を使用して、膜上の余分な溶媒を取り除いて、該膜の上部にリングを置く。ゲルのサンプルをリングの中央に添加し、へらを使用して該サンプルがリングと同じ高さになるまでサンプルの表面を平らにする。ガラスを載せてリングを覆い、次いでそれをクランプする。

20

【0502】

溶媒のレベルを確認して、必要に応じてサンプリングポートのマーク位置までレベルを上げる。60分、120分、180分、240分、300分および360分の時点でサンプル0.5mLを取り除き、マーク位置まで溶媒を補充する。

30

サンプルの希釈

【0503】

0.15w/w%と0.6w/w%のゲル製剤の場合、サンプル溶液を希釈せずにフランツセルから注入する。4.0w/w%と4.5w/w%のゲル製剤の場合、サンプルを希釈して、注入する。マイクロピペットを用いて、UPLCバイアルに、サンプル溶液0.2mLを移し、希釈液1mLを加えて混合する。

注：サンプル溶液は、周囲温度および冷蔵（約4℃）で2日間安定である。

【0504】

40

4.8 注入方法

注入順序を以下のように設定する。

希釈液（拡散溶媒）を少なくとも1注入する。

操作標準STD-4を6連続注入する。

STD-4からSTD-6までのテストステロン操作標準液を1注入する。

サンプル順番の最初、中間および最後で、チェック標準（CSTD-1からCSTD-3）を各1セット注入する（各実行で3セット、計9セットの注入）。

各チェック標準間でテストサンプルを均一に広げる。

【0505】

4.9 システム適合性

50

4.9.1 希釀液(拡散溶媒)

システムが無菌で安定なことを保証するために、希釀液を注入する。希釀液からのテストステロンの保持時間で、著しい妨害ピークがあつてはならない。

【0506】

4.9.2 注入の再現性

テストステロンの操作標準液STD-4を連続して6回注入する。

Calculate % RSD of the peak area of Testosterone from the six replicate injections from:

6反復注入からのテストステロンのピーク面積の%RSDを

【数1】

$$\% RSD = \frac{100}{\bar{A}std} \times \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Ai - \bar{A}std)^2}{n-1}}$$

から算出する。

20

式中、Aiはピーク面積として表される個々の値であり、std Aは個々の値の平均値であり、nは注入の回数であり、この場合6である。

STD-4の6反復注入からのテストステロンピークの保持時間の%RSDを算出する。

【0507】

4.9.3 テーリング係数

テストステロンについての米国薬局方のテーリング係数を算出して、報告書に記載する。
米国薬局方テーリング係数(T)を

【数2】

$$T = \frac{W_0.05}{2f}$$

30

から算出する。

式中、W0.05はベースラインからのピーク高さの5%でのピーク幅であり、fはベースラインからピーク高さの5%ポイントで測定したピークの立ち上りから最大ピークまでの距離である。

【0508】

4.9.5 保持時間(RT)

STD-4の6連続注入からのテストステロンの平均保持時間(RT)を、報告書に記載する。

【0509】

4.9.6 理論プレート数(N)

ABCの1カラム当たりの理論なプレート数を米国薬局方および欧州薬局方により算出して、報告書に記載する。

1カラム当たりの米国薬局方/欧州薬局方の理論プレート数を

40

【数3】

$$N = 5.54 \times \left(\frac{t}{W_{h/2}} \right)^2$$

から算出する。

式中、tはピークの保持時間であり、Wh/2はピーク半分高さのピーク幅である。

10

【0510】

判定基準

1. ピーク面積および操作標準液STD-4の6反復注入の保持時間の%RDSは、2.0%になるべきである。
2. 操作標準液STD-4の6反復注入におけるテストステロンピークのテーリング係数は、-2になるべきである。
3. 操作標準液STD-4の6反復注入におけるテストステロンピークの理論プレート数(N)は、NLT1,000になるべきである。

【0511】

5.2 較正曲線と判定基準

20

全てのSTDを注入しての較正曲線をプロットする(計6ポイント)。線形回帰分析のための重み(1/x)関数を、以下の要件を満たすために適用すべきである。線形回帰を用いて、最良適合の線、y = mx + bを決定する。式中xは濃度であり、yは応答である。相関係数(r)、勾配およびy切片を算出する。

【0512】

各標準注入の応答関数(面積対濃度の割合)および応答関数のRSDを算出する。答関数の全RSD(n=6)は、NMT10.0%になるべきである。

曲線の相関係数(r)は、NLT0.98になるべきである。

STD-1のピーク面積とy切片を比較する。

y切片は、STD-1ピーク応答の20%を超えてはいけない。

30

【0513】

5.3 チェック標準と判定基準

分析の正確さは、チェック標準回復によって示される。

較正曲線によってチェック標準濃度を算出して、その濃度を理論濃度と比較する。

CSTD-1の%回復は、90.0%~110.0%内になるべきである。でSTD-2およびCSTD-3の%回復は、98.0%~102.0%内になるべきである。

上記基準に満たない9のチェック標準のうちの2は、チェック標準に満たなかった2が同じ濃度レベルでないという条件で、許容される。

【0514】

6.0 算出結果および報告結果

40

6.1 各時点のテストステロン濃度の算出

拡散ステップからのサンプル中のテストステロンの濃度を算出する。

式1としての較正曲線を、Empower2ソフトウェアで

標準濃度(μg/mLで)対応する標準ピーク面積をプロットすることによって作成する。

Y = AX + B (式1)。

この式を用いて、各時点でのサンプル中のテストステロン濃度(μg/mLで)を算出することになる。

注: 適用できる場合、サンプル希釈係数6を使用する。

【0515】

50

6.2 放出された累積テストステロンの算出

【数4】

式2

$$A_{\text{テストステロン}} = Cn \times V_1 + \left(\sum_{i=1}^{n-1} Ci \right) \times V_2 \quad (\text{式2})$$

を用いて、各サンプル時点でのテストステロン濃度から放出されたテストステロンの累積量を μg で算出する。

10

式中、

C_n = n 時点で取り除くサンプル溶液中のテストステロン濃度。その時点のテストステロンの濃度を算出する。

C_i = 最初の時点から、その時点の累積%放出が算出される時点 n の直前の時点までの取り除いたサンプル溶液中のテストステロン濃度。

V_1 = 容器中のサンプル溶液の量、12 mL。

V_2 = 各時点でのサンプル溶液の量、0.5 mL。

【0516】

6.3 単位表面積当たり放出されるテストステロンの算出

【数5】

20

式

$$Q = \frac{A_{\text{テストステロン}}}{\text{面積}} \times 100 \quad (\text{式3})$$

に従って、単位表面積当たりの放出 (Q) を $\mu g / cm^2$ で算出する。

式中、 $A_{\text{テストステロン}}$ = 特定のサンプル時点でのテストステロン濃度を μg で算出する。

【数6】

30

$$S_A = \text{膜表面積}, \pi \cdot r^2 = 3.14159 \times (1.5/2)^2 = 1.7671 cm^2$$

【0517】

6.4 放出率の算出

溶媒からの薬物拡散は、フィックの法則に従う。

以下の式4は、ヒグチによって導き出されたように、拡散のフィックの法則の簡易解である。

【数7】

$$Q = \sqrt{2D \cdot A \cdot C_{sm} \cdot t} = \sqrt{2D \cdot A \cdot C_{sm}} \times \sqrt{t} = Slope \times \sqrt{t} \quad (\text{式4})$$

40

式中、

Q = 単位面積当たり放出された薬物の量 ($\mu g / cm^2$)

t = 分での経過時間

したがって、放出量 (Q) 対 t のプロットは、

【数8】

$$\sqrt{2D \cdot A \cdot C_{sm}}$$

の勾配に対して線形になるべきである。

【数9】

$$\sqrt{2D \cdot A \cdot C_{sm}}$$

の勾配を、放出率として報告する。

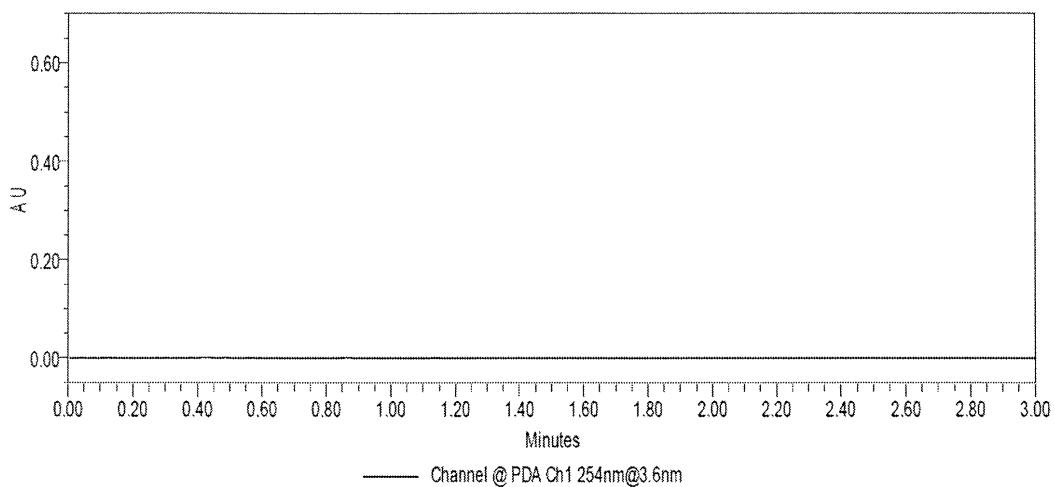
【0518】

10

【表 8 1】

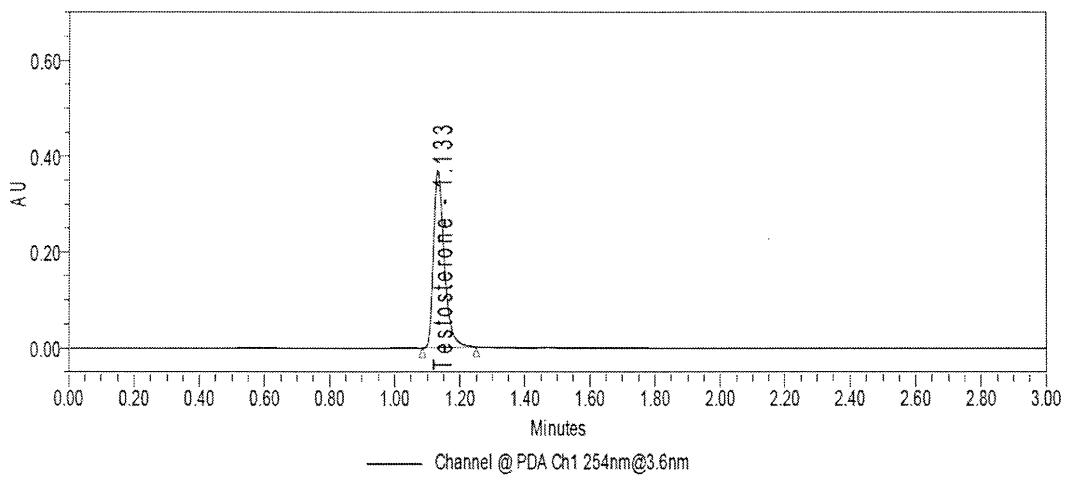
7.0 TYPICAL CHROMATOGRAMS

7. 1 A 希釀液の一般的なクロマトグラム



10

7. 2 A テストステロン操作標準液の一般的なクロマトグラム



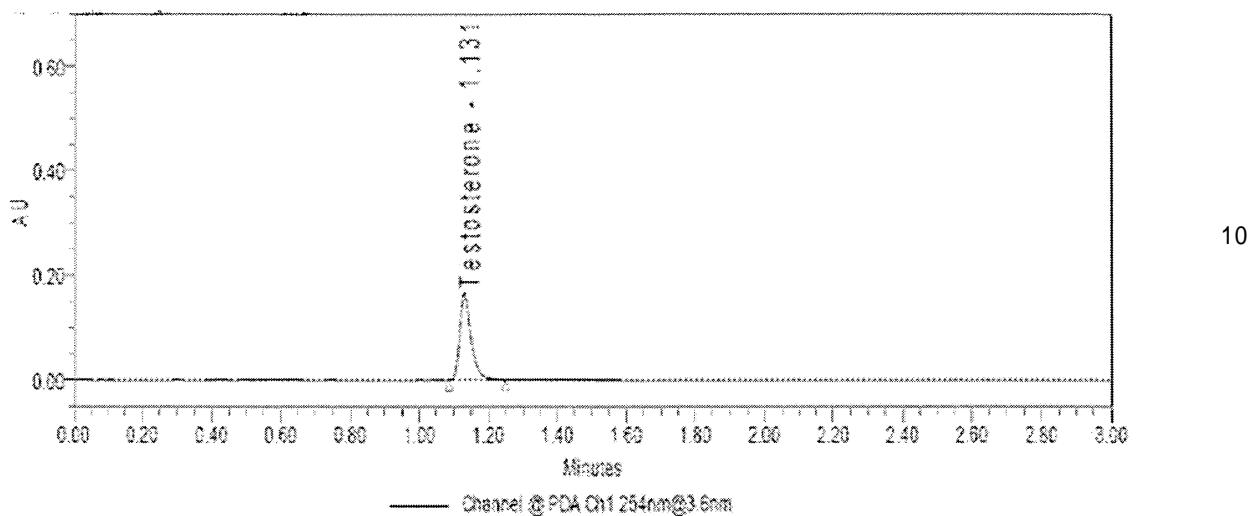
30

【 0 5 1 9 】

40

【表 8 2】

7. 3 A テストステロンサンプル溶液の一般的なクロマトグラム



実施例 8 の補足

インピトロ放出率の比較試験

20

【0520】

比較すべき参考製剤（変更前のロット）と変更後の製剤の放出率は、同じ条件下で、同日に決定すべきである。放出率比較を二段階試験として行ってもよい。不偏比較感度を確実にするために、フランツセルのバンク内のサンプル位置をランダム化すべきであり、または不偏比較を確実にするために該位置を混合配置で事前に割り当てるべきである。セル配列の一例は、T（試験製剤）はセルA 1、A 3、A 5、B 2、B 4、B 6 中にあり、R（参考製剤）はセルA 2、A 4、A 6、B 1、B 3、B 5 中にある。

【0521】

第1段階

試験製剤（T）の6セルと、参考製剤（R）の6セルから放出率（勾配）を得る。放出率の中央値の比（T / R）の90%信頼区間（C I）を算出する。この比較を以下の計算方法で行う。

30

ステップ1：7行×7列の表を作成する。表の1行目にわたり参考勾配（R）を記載し、試験勾配を第1列に記載する。各試験勾配と各参考勾配の間の個々のT / R比（36）を算出して、対応する値を表に入力する。

ステップ2：これら36のT / R比を最低値から最高値まで順位付ける。

ステップ3：8番目と29番目の比は、放出率の中央値の比の90% C Iの下限と上限を表す。注：単一セルのデータが、複数のロットのうちの1つが欠けている場合、 $5 \times 6 = 30$ の個々のT / R比になり、90% C Iの限度は、個々のT / R比の6番目と25番目になるはずである。複数のセルのデータが欠けている場合、スーパーバイザーと相談して正しい算出を決定すべきである。

40

【0522】

評価基準：

90% C Iが75%～133.33%の限度内に含まれる場合、試験製剤および参考製剤は「同じ」と考えられる。試験製剤が第1段階をパスしない場合、第2段階に進む。

【0523】

第2段階：

12のセル（1製剤/ロット当たり6セル）でさらに2回インピトロ実行を行い、各ロットについてさらに12の勾配、すなわち計18（第1段階の6の結果を入れて）を得る。放出率の中央値の比（T / R）についての90%信頼区間を18勾配の全てを用いて算

50

出する。324(18×18)の個々の比の全てを得て、最低値から最高値に順位付ける。110番目と215番目の比は、放出率の中央値の比の90%C.Iの下限と上限を表す。

【0524】

評価基準：

90%C.Iが75%~133.33%の限度内に含まれる場合、試験製剤および参照製剤は「同一」であると考えられる。

【0525】

実施例9

4%および8%バルクゲルについてのTBS1A報告

10

目的：

IMP臨床バッチの製造を追求するため。主要点は、安定性に関してのプロセスフローおよびバルク外観に関する。

- ・プロセスフローの改善
- ・バルクゲルの粘度
- ・安定性(再結晶化)
- ・代替材料の供給源とグレード
- ・インピボでの結果、放出の開始に影響を与えるために製剤の変更
- ・フランツセルを用いる臨床試験の試験、臨床試験の選択
- ・臨床試験で使用するよう特定された原材料のリスト：

20

【0526】

【表83】

材料名	グレード	仕様#	供給源	コメント
ヒマシ油	(クリスタルO)	RM004A	Cas-Chem	
ヒマシ油	(バージン)	RM004B	-	
Labrafil	M1944CS	RM002A	Gattfosse	
DMI	-----	RM009A	Croda	
Transcutol P	-----	RM008A	Gattfosse	
Plasdone	K17	RM011A	ISP	
Plasdone	S630	RM013A	ISP	
Plasdone	K29-32	サンプル	ISP	
Plasdone	K90	サンプル	ISP	
HPC	Klucel HF	RM014A	Hercules	
HPC	Nisso H	サンプル	Nisso	
HPC	Nisso M	サンプル	Nisso	
HPC	Nisso L	サンプル	Nisso	
Cab-O-Sil	M-5P	RM003A	Cabot	
Aerosil	200	RM003B	Evonik	
精製水	-----	-----	Trimel	
テストステロン	微粒子化	RM001A	Proquina	
オレイン酸	高純度	サンプル	Croda	
テストステロン	微粒子原料 料ではない	原材料	Proquina	

30

【0527】

使用した機器：

TBS1A IMP臨床バッチの製造中のみに使用されるSilversonハイシアミキサーに加えて、いくつかのプレミックス作業では臨床試験用のプロペラ型混合ユニットも含まれる。高せん断力の動きで唯一応用されるのは、共溶媒中の活性混合物を分散させるためである。

より均一な混合と温度制御のために、内側ボウル壁から材料を除去するためのワイピング

40

50

ブレードが付いたジャッケト付き容器を推奨する（特に、加熱サイクル中ならびに冷却サイクル中、バルク温度を均一するために重要である）。

【0528】

IMP バッチ製造に関する背景情報

IMP 臨床バッチ製造中の観察には、PVP K17/S640、Klucel HF および微粒子化テストステロンからなるDMI / トランスクートール共溶媒混合のプレミックス物を調製する間の高粘度が含まれる。高せん断ミキサーのセットアップを使用して、ヒマシ油に添加すると粘着性のある塊の混合物がもたらされる。同じ高せん断ミキサーのセットアップで、Cab-O-Sil（以後SiO₂と称する）を添加すると、材料を取り入れるボルテックスを得ることができず、かつ添加段階中、さらに手作業での混合が必要であった。したがってプロペラ型混合ユニットを推奨する。その添加段階中、粘着性のある材料であって、さらなる混合時に最終バルクゲルの粘度は、約1,500~2,000 cPsまで落ちる。混合時間および速度は、目標ゲル温度を飛び越えないように制御する必要がある。10

【0529】

臨床試験の概略：

初期の臨床試験（プラセボ）は、粘度への影響を特定するために、添加の順番を変えることに集中した。以前のプロセスには、最終段階でSiO₂の添加が含まれ（上記コメントを参照されたい）、代替の活性混合物を添加する前に、ヒマシ油中にSiO₂を分散させるように変えた。種々のパーセンテージを用いたヒマシ油/SiO₂の混合物が与える粘度は、Arlasolve (DMI) をごく少量加えると増加した。20

【0530】

次のステップは、活性混合物（共溶媒/PVP/HPC/活性混合物）を用いて、これらの結果を再現することであり、その混合物をヒマシ油とSiO₂のプレミックスに加えた。だが、これは、低粘度の溶液をもたらし、粘性ゲルの形成に対する活性混合物の影響を示唆した。

【0531】

さらなる材料を加えることなく、共溶媒の混合は、粘度の増加をもたらしたので、溶媒の量を、溶媒混合のみをヒマシ油混合物に添加する部と、PVP、HPCおよび活性混合物を分散させるのに使用する残りの溶媒混合との2つの部に分けた。共溶媒を減らした活性混合物は、ヒマシ油プレミックスに添加すると、粘着性が増加し、加えて同程度の低粘度になった。さらなる臨床試験では、DMIのみ（PVPは含まず）での活性混合物の調製が含まれ、良好な粘度が得られた。HPCを、Transcuto1 P 中で別々に調製し、混合物（IMP 観察結果と類似した）に添加すると、糸引きの問題が生じた。0.1~0.3%のレベルでSiO₂を添加すると、この問題は解消した。30

共溶媒中の活性を溶解する上記のプロセスは、十分であり、4%製剤の溶解度を増加させるためにPVPを必要としないが、8%の有効成分含量の製剤の溶解度を達成するための製剤中の共溶媒には十分でない。8%製剤での試験では、その混合物にSiO₂を入れることによって、PVPを含有する活性分散を調製するための別のアプローチに首尾よく含めた。DMI並びにTranscuto1 Pに添加したSiO₂の影響を評価する評価試験で示したように、もたらされる良好な粘度は、DMIと形成されるが、Transcuto1とでは形成されない。したがって、活性分散は、PVPをDMIのみに溶解させ、続いて55（50~60）で活性混合物と利用できるSiO₂の一部を添加することによって調製される。40

【0532】

このプロセスは、8%製剤での試験作業中に開発されただけであり、したがってPVPがさらなる機能性を示す場合、4%の有効成分含量の製剤に比例的に減らすことができることに留意された（フランツセル試験）。

【0533】

精製水の添加に関するコメント（表xxxに記載した）は、HPCを含む試験により粘度

50

が増加したが、PVPのみを用いた試験では粘度は増加しなかったことを示す。これらの試験は、鼻腔内への適用後の水の吸収と粘度への影響を試験するための情報を含めただけである。HPCセットアップ中の重要なステップは、透明な溶液を得るために少なくとも24時間溶媒和化合物を供給することである。

【0534】

また、臨床試験の目的に概要を述べたように、製剤比を材料の別のグレードおよび供給源を用いて実行し、製剤の表に特定する。

【0535】

プロセスの変更（共溶媒を加えての粘度増加の反応など）の影響を特定するために、DMIまたはTranscuto1 Pに関連するかの影響を試験するために、臨床試験を行った。臨床試験は、DMIのみに、並びにTranscuto1 PのみにSiO₂（ヒマシ油混合物で用いたのと同じ比で）を分散させることから開始した。DMIとの混合物は、粘着性のある混合物をもたらしたが、Transcuto1 Pの混合物は極めて流動的であった。

10

【0536】

Transcuto1 Pの減少が予想される高分子混合物ならびに活性混合物の溶解度を試験するために、同様の臨床試験を、共溶媒を個々に用いて開始した。4%の有効成分含量で該混合物または個々の溶媒を用いての溶解度に目立った差異はなかった。だが、PVPおよびHPCをDMIのみで調製すると、一晩保存した場合、これら2つの材料の分離が観察された（共溶媒混合物中で混合した場合、明らかでない）。

20

【0537】

活性／高分子混合物を添加する際、分散での粘着性を取り除くために、製剤からHPCを取り除いて、PVPのみ（個々のグレードは、K17～K29/32～K90、混合物は含まない）を用いる。これは、使用したグレードに関連してさまざまな程度の粘度をもたらした。

【0538】

材料もLabrafil M1944CSの使用を含み、バッチの説明で概要を述べ、およびフランツセルで試験するために選択した。

【0539】

コメント：4%の有効成分含量ならびに8%の有効成分含量についてのさまざまな臨床試験を以下にまとめる。両方の有効成分含量の臨床試験ロットをフランツセルで試験するために選択した。選択したロットを特定する。

30

【0540】

全ての臨床試験は、再結晶化の物理的エビデンスおよび外観の変化をモニターし、粘度の変化を試験する。

【0541】

臨床試験の粘度値を記録して、未決定のフランツセル結果の評価を更新し、製剤およびプロセスの最適化を実行することができる。臨床試験の概要には、全てのプロセスパラメータに関連した粘度への影響が含まれていなかつたので、これは特定するために重要である（分析試験および安定性データを含む必要がある）。

40

【0542】

スピンドル#6とともにBrookfield Viscometer Model DVI + を50 rpmで30秒間用いる粘度試験中の観察では、より高粘度のグレードのHPCで調製したサンプルにおいて、試験期間にわたり粘度値の増加を実際に示していた。これは、ドラッグを生じるスピンドルシャフトと円盤に凝集を引き起こすゲルの粘着性に起因する可能性がある（報告された結果の真の粘度値ではない）。いくつかの臨床試験のバルクゲルは、チキソトロピーではない。また、一部の臨床試験では37で粘度を試験した。ピンドル4を6 rpmで用いる、新しいHaupert方法を用いていくつかの臨床試験を行った。

50

【 0 5 4 3 】

さまざまな別表に、活性ゲル、プレミックスおよびプラセボについての臨床試験番号を示す。

【 0 5 4 4 】**両有効成分含量による追跡試験のための考察および検討**

「粘度の改善」は臨床試験を始める主要な目標ではなかったが、確かに、製剤中に存在する高率の SiO₂を考えると、低粘度の原因を試験するための計画的な取り組みであった。テストステロンを溶解するには、特定のパーセンテージを必要とするので、SiO₂代替供給源の比較に対するクロスチェックは、大きな差異を示さず、共溶媒の種々の比、わずかな調整を示さなかった。PVPのグレードを変えて、活性分散で用いた場合、粘度への影響を示したが、他の混合物に添加すると該影響を示さなかった。HPCのグレード（使用した上質の材料の代替供給源）を変えると、最終ゲルへの影響を示したが、HCPの分子量が高くなると、最終ゲルでの粘性および糸引きへの影響を示した。数週間後に粘度を試験すると、容器の底に沈殿した粘着性のあるゲル中に分離を示していた。

10

【 0 5 4 5 】

テストステロンを保持するSiO₂を示すことで、粘度を増加するためにさらに添加することは選択肢ではなかった。目標は、特に、8%TBS1Aに比べて保持されるTのかなり高いパーセンテージを示したTBS1Aの4%の有効成分含量について、使用する%を下げるのことであった。目標は、SiO₂の8%の有効成分含量のTに対する比を4%の有効成分含量に対して少なくとも得ることであった（したがって3%に比例的に減らすことを目指した）。これらの臨床試験によって、8%の有効成分含量でのプロセスの変更を利用することで、製剤中にPVPの使用も含むことになる4%の有効成分含量にとって当然可能であるSiO₂の減少を完成させ、プロセスおよび製剤の変化に関連して粘度への影響を示した。

20

【 0 5 4 6 】

上記は、粘度のみに基づいている。しかし、インビボで初期の吸収速度を落とすための製剤での変化への影響は、フランツセルを使用した分析試験で用いた臨床試験で得たデータからのみ評価することができる。これらの結果から、初期の臨床試験を再現するか、またはDOEに基づくかのいずれかで、予想される提案とともにさらなる臨床試験について再検討され、評価される。

30

【 0 5 4 7 】

粘度についての別表は、製造日および最新の試験結果（フランツセルについての臨床試験選択に役立つ）を示す。コメントにおけるカラムの元データは、臨床試験プロセスの説明において参照となるか、または参照される。各有効成分含量についての最初の製剤およびプロセスが直接比較を確立したならば、さらなる代替材料供給源を評価することを推奨する。

【 0 5 4 8 】

【表 8 4】

T S B 1 A の製剤／組成物－4%

表 1 A (上記諸実施例および実施例 10 に含まれる製剤を参照されたい)

臨床試験番号	Activ e %	ヒマシ油 %	Labraf il %	PVP グレード %	DMI %	Transcuto IP %	HPC Nissو %	SiO2 % C=Cabosil A=Aerosil20 0
RD11037	4	52	000000	K17 = 3 S630 = 2	25	10	0000000	C = 4
RD11038	4	57	000000	K17 = 3 S630 = 2	20	10	0000000	C = 4
RD11039	4	29	29	K17 = 3 S630 = 2	20	10	0000000	C = 3
RD11040	4	57	0000000	0000000	25	10 6 + 4	0000000	C = 4
RD11041	4	53	0000000	K17 = 3 S630 = 2	25	10 6 + 4	0000000	C = 3
RD11042	4	29	29	00000000	25	10 6 + 4 (split)	000000	C = 3
RD11050	4	66.7	000000	K17 = 3	24 20 + 4	0000000	N-H = 0.3	A = 2
RD11050A	4	66.7	000000	K17 = 3	24 20 + 4	0000000	N-H = 0.3	最終11050 にさらに1%
RD11051	4	66.7	000000	K30 = 3	24 20 + 4	0000000	N-M = 0.3	A = 2
RD11051A	4	66.7	000000	K30 = 3	24 20 + 4	0000000	N-M = 0.3	最終11051 に1%追加
RD11053	4	61.7	000000	K17 = 3	22 16 + 6	6 4+2	N-H = 0.3	A = 3
RD11054	4	61.4	000000	K30 = 3	23 16 + 7	5 4+1	N-M = 0.6	A = 3
RD11055	4	62.0	000000	K90 = 3	23 16 + 7	5 4 + 1	0000000	C = 3
RD11056	4	62.0	000000	K90 = 3	28 20 + 8	00000	0000000	C = 3
RD11059	4	75.0	000000	K30 = 2.5	14 10 + 4	2	0000000	C = 2.5
RD11060	4	71.5	000000	K30 = 2.0	18 9 + 9	1	0000000	C = 3.5
RD11061	4	71.0	2	K17 = 2	16	2	0000000	C=3
RD11062	4	62.35	000000	K17=1.5 K30=1.0	22 6+16	6 2+4	N-H = 0.15	A=3
RD11063	4	70.5	000000	K17=1.5 K30=1.5	18 6 + 12	00000000	N-H = 0.2	A=4
RD11064	RD11062か ら移す	0.3% H2Oを 追加	粘度の 増加				HPCを含 む処方	
RD11065	RD11063か	0.3% H2Oを	粘度の 増加				HPCを含 む処方	

	ら移す	追加						
RD11066	RD11 04から移す	0.3% H2Oを追加	粘度の増加なし				HPCを含まない	
RD11070	RD11 037~移す	0.3% H2Oを追加	粘度の増加なし				HPCを含まない	
RD11071	RD11 042から移す	0.3% H2Oを追加	粘度の増加なし				HPCを含まない	
RD11072	RD11 040から移す	0.3% H2Oを追加	粘度の増加なし				HPCを含まない	
RD11073	4	70.5	000000	0000000	16 10+6 (3)	6 (3)	N-M=0.5 (0.25)	A=3
RD11074	RD11 073から移す	0.3% H2Oを付加					RD11040 から移す	0.3% H2Oを追加
RD11075 (ベース)	4	68.0	000000	K30 =1.0	16 6+10	0000000	HPC プレミックスを参照	A=3
RD11076	ベース RD11 075	-----	-----	-----	----- --	-----	追加 RD11067	-----
RD11077	ベース RD11 075	-----	----- -	-----	----- --	-----	追加 RD11068	-----
RD11078	ベース RD11 075	-----	----- -	-----	----- --	-----	追加 RD11069	-----
RD11079	RD11 076から移す	0.3% H2Oを追加	----- -	-----	----- --	-----	HPCを含む処方	-----
RD11080	RD11 077から移す	0.3% H2Oを追加	----- -	-----	----- --	-----	HPCを含む処方	-----
RD11081	RD11 078から移す	0.3% H2Oを追加	----- -	-----	----- --	-----	HPCを含む処方	-----
RD11082	4	81.0	000000	0000000	10 RD110 73 (3を参 照)	RD11073 (3を参照	RD11073 (0.25)を参 照	0000000
RD11085	4	70.7	000000	0000000	16 10+6	6	N-L = 0.2 N-M = 0.3	A = 2.8
RD11086	4				16	6	N-L =	

10

20

30

40

	0.3% H ₂ O を追 加	70.7	000000	0000000	10+6		0.2 N-M =0.3	A= 2.8
--	-------------------------------------	------	--------	---------	------	--	--------------------	--------

【0549】

ロット番号 R D 1 1 0 3 7

H P C を含まない I M P バッヂ (4 %) でプロセスを繰り返した。 K 1 7 および S 6 3 0 を D M I / トランスクートール混合物に溶かした後、有効成分を加えた。透明な溶液。ヒマシ油を予熱し、上記有効混合物を加えた。透明な溶液が見られた。その後、低剪断を伴ってカボシルを添加した。製造時の粘度は 5 0 0 c p s であり、48 時間後の試験では 6 2 0 c p s となった。粘度の低さは主として H P C が存在しないことによる（注： I M P 4 % はおよそ 1 , 5 0 0 c p s であった）。

【0550】

ロット番号 R D 1 1 0 3 8

D M I / トランスクートールを減らしてヒマシ油で調節した同じ製剤を用い、添加の順序を変えた。カボシルをヒマシ油に混合し、透明な粘稠溶液を得た。有効混合物を R D 1 1 0 3 7 のとおりに調製した。ヒマシ油 / カボシル混合物の粘度は 1 1 8 0 c p s に変化した（プラセボ試験の際の補助溶媒の添加に基づけば、より高い粘度が予想された）。溶媒混合物に対する P V P および有効成分の影響の可能性があった。

【0551】

ロット番号 R D 1 1 0 3 9

ヒマシ油およびカボシル中にラブラフィルもまた含有するプラセボ混合物（ I P 用）に基づき、作業を繰り返した。有効混合物を添加した際に粘度が低下するという同様の反応が見られた。

【0552】

ロット番号 R D 1 1 0 4 0

ヒマシ油 / カボシル混合物に少量の D M I / トランスクートール P 補助溶媒混合物を加えてプラセボプロセスを繰り返した。この油混合物の粘度は上昇した。 P V P を用いずに残りの補助溶媒で有効混合物を調製し、前記油混合物に加えた。バルクゲルの最終粘度は 1 0 , 4 0 0 c p s であった。 F / C 対象の可能性あり。

【0553】

ロット番号 R D 1 1 0 4 1

有効混合物とともに P V P K 1 7 および S 6 3 0 を含めて、 R D 1 1 0 4 0 と同様のプロセスを繰り返したところ、粘度は 5 0 0 c p s に低下した（3週間後には 1 , 5 0 0 c p s に上昇した）。 K 1 7 および S 6 3 0 を用いた場合の粘度低下に対する P V P の影響が明らかに示された。

【0554】

ロット番号 R D 1 1 0 4 2

ヒマシ油 / ラブラフィルを添加し、カボシルを減らし、 P V P を含まない有効補助溶媒混合物を用いて、 R D 1 1 0 3 7 と同様の試験を繰り返した。粘度は 1 , 7 5 0 c p s であった。

以下の試験は、より高い P V P グレードならびに別の H P C 源（2グレード）に変更する影響を特定するように計画された。前混合物を、ラブラフィルを含まず天然ヒマシ油およびアエロジル 2 0 0 を用いる混合物に着目する表 3 に概説するように作製した。

【0555】

ロット番号 R D 1 1 0 5 0

ヒマシ油とアエロジル 2 0 0 の分散物（プレミックス I ）を調製し、少量の D M I (4 %) を加えることにより粘度を高めた。有効混合物の調製には D M I 単独中の R D 1 1 0 4 7 A (P V P K 1 7 - 3 %) のプレミックスを用い、 0 . 3 % の H P C N i s s o H を加えた後、有効成分を加えた。有効混合物を前記プレミックス I に加えた。

10

20

30

40

50

【0556】

ロット番号 R D 1 1 0 5 0 A

R D 1 1 0 5 0 と同じ基本製剤に、成分に 1 % のアエロジル 2 0 0 を追加する変更を加えた。

【0557】

ロット番号 R D 1 1 0 5 1

ヒマシ油とアエロジル 2 0 0 の分散物（プレミックス I）を調製し、少量の D M I (4 %) を加えることにより粘度を高めた。有効混合物の調製には D M I 単独中の R D 1 1 0 4 7 B (P V P K 3 0 - 3 %) のプレミックスを用い、0 . 3 % の H P C N i s s o M を加えた後、有効成分を加えた。有効混合物を前記プレミックス I に加えた。

10

【0558】

ロット番号 R D 1 1 0 5 1 A

R D 1 1 0 5 1 と同じ基本製剤に、成分に 1 % のアエロジル 2 0 0 を追加する変更を加えた。

【0559】

ロット番号 R D 1 1 0 5 3

ヒマシ油とアエロジル 2 0 0 の分散物（プレミックス I）を調製し、少量の D M I とトランスクートール P を加えることにより粘度を高めた。有効混合物の調製には R D 1 1 0 4 8 A (P V P K 1 7 - 3 %) のプレミックスを用い、0 . 3 % の H P C N i s s o H を加えた後、有効成分を加えた。有効混合物を前記プレミックス I に加えた。

20

【0560】

ロット番号 R D 1 1 0 5 4

ヒマシ油とアエロジル 2 0 0 の分散物（プレミックス I）を調製し、少量の D M I とトランスクートール P を加えることにより粘度を高めた。有効混合物の調製には R D 1 1 0 4 8 B (P V P K 3 0 - 3 %) のプレミックスを用い、0 . 3 % の H P C N i s s o H を加えた後、有効成分を加えた。有効混合物を前記プレミックス I に加えた。

【0561】

ロット番号 R D 1 1 0 5 5

ヒマシ油とアエロジル 2 0 0 の分散物（プレミックス I）を調製し、少量の D M I とトランスクートール P を加えることにより粘度を高めた。有効混合物の調製には R D 1 1 0 4 8 C (P V P K 9 0 - 3 %) のプレミックスを用いた。H P C は加えなかった。有効混合物を前記プレミックス I に加えた。

30

【0562】

ロット番号 R D 1 1 0 5 6

ヒマシ油とアエロジル 2 0 0 の分散物（プレミックス I）を調製し、少量の D M I を加えることにより粘度を高めた。有効混合物の調製には R D 1 1 0 4 7 C (P V P K 9 0 - 3 %) のプレミックスを用いた。H P C は加えなかった。有効混合物を前記プレミックス I に加えた。

【0563】

ロット番号 R D 1 1 0 5 9

40

ヒマシ油とカボシル (2 . 5 %) の混合物を調製した。有効成分を D M I およびトランスクートール P に溶かした。乳白色の外観となった。この混合物を前記ヒマシ油プレミックスに加えても、混合物は明澄化しなかった。D M I を用いて P V P (K 3 0) 溶液を調製し、前記ミックスに加えても外観は変化しなかったが、粘度は低下した。

注) 0 . 1 % H P C の混合物を加えても外観の評価は変わらず、粘度がやや上昇した。この試験は、本試験下でロット番号を報告していない。

【0564】

ロット番号 R D 1 1 0 6 0

ヒマシ油に 3 . 5 % カボシルを加えた後に、増粘のために D M I / トランスクートール P 混合物を加えたものを調製した。有効分散物は、補助溶媒として D M I を用い (H P C は

50

不含) P V P (K 3 0) 中に調製した。

【 0 5 6 5 】

ロット番号 R D 1 1 0 6 1

ヒマシ油に 3 % カボシルを加えた後、増粘のためにラブラフィル(2 %)を加えたものを調製した。有効分散物は、P V P K 1 7 (2 %)を含有するD M I 混合物中に調製した。混合物は低粘度となつたが、F / C 試験対象とみなすことができた。

【 0 5 6 6 】

ロット番号 R D 1 1 0 6 2

天然ヒマシ油にアエロジル 2 0 0 (3 %)を混合し、増粘のためにD M I / トランスクートール P (6 + 2)の混合物を加えた。K 1 7 と K 3 0 の P V P 混合物を D M I / トランスクートール P に溶かした後に H P C H を加え、4 日間溶媒和した。混合物を再加熱した後に有効成分を加えた。ヒマシ油プレミックスを加熱した後に前記有効分散物を加えた。F / C 対象に推奨。

【 0 5 6 7 】

ロット番号 R D 1 1 0 6 3

天然ヒマシ油にアエロジル 2 0 0 (4 %)を混合し、D M I (6 %)を加えたところ、高粘度混合物となつた。P V P K 1 7 と L 2 9 / 3 2 の混合物を D M I および H P C N i s s o H (0 . 2)に溶かした。一晩置くと分離が見られ、再混合が必要であった。この高粘度ヒマシ油プレミックスに有効成分を加えた。組成に修正を加えて追跡試験を要する。

F / C 対象の可能性あり、または R D 1 1 0 6 5 を使用のこと。

【 0 5 6 8 】

ロット番号 R D 1 1 0 6 4

ロット R D 1 1 0 6 2 の一部に 0 . 3 % 添加

【 0 5 6 9 】

ロット番号 R D 1 1 0 6 5

ロット R D 1 1 0 6 3 の一部に 0 . 3 % 添加

【 0 5 7 0 】

ロット番号 R D 1 1 0 6 6

ロット R D 1 1 0 4 1 の一部に 0 . 3 % 添加

【 0 5 7 1 】

ロット番号 R D 1 1 0 7 0

ロット R D 1 1 0 3 7 の一部に 0 . 3 % 添加

【 0 5 7 2 】

ロット番号 R D 1 1 0 7 1

ロット R D 1 1 0 4 2 の一部に 0 . 3 % 添加

【 0 5 7 3 】

ロット番号 R D 1 1 0 7 2

ロット R D 1 1 0 4 0 の一部に 0 . 3 % 添加

【 0 5 7 4 】

ロット番号 R D 1 1 0 7 3

ヒマシ油 / アエロジル 2 0 0 前混合物を調製した。P V P およびテストステロンを用いずに D M I (6 %)に溶かし、ヒマシ油プレミックスに加えた。6 , 3 0 0 c p s の粘度が得られた。トランスクートール P と D M I の混合物において H P C M (調製物の 0 . 2 5 % で使用したに過ぎない)を分散させ、主要混合物に加えた。F / C 対象として提案。

【 0 5 7 5 】

ロット番号 R D 1 1 0 7 4

ロット R D 1 1 0 7 2 の成分に 0 . 3 % 添加

【 0 5 7 6 】

ロット番号 R D 1 1 0 7 5

10

20

30

40

50

ヒマシ油(68%)アエロジル200(3%)D M I(6%)からなる3×500gの試験を実施するためにストック混合物を調製した。この混合物にD M I(10)中P V P K 2 9 - 3 2(1%)および有効成分を加えた。トランスクトール中、異なる混合物およびグレードのH P C N i s s oを含有する3試験(参照ロットR D 1 1 0 6 7 / 6 8 / 6 9)が実施されるように、バルクを3つに分割した。

【0577】

ロット番号R D 1 1 0 7 6

R D 1 1 0 7 5のバルクを用い、H P CミックスR D 1 1 0 6 7(N i s s o H(0.15%))を含むトランスクトールP)を加えた。

【0578】

ロット番号R D 1 1 0 7 7

R D 1 1 0 7 5のバルクを用い、H P CミックスR D 1 1 0 6 8(N i s s o H(0.2%))を含むトランスクトールP)を加えた。

【0579】

ロット番号R D 1 1 0 7 8

R D 1 1 0 7 5のバルクを用い、H P CミックスR D 1 1 0 6 9(N i s s o H(0.1)およびM(0.1))を含むトランスクトールP)を加えた。

【0580】

ロット番号R D 1 1 0 7 9

ロットR D 1 1 0 7 6の一部に0.3%添加

10

【0581】

ロット番号R D 1 1 0 8 0

ロットR D 1 1 0 7 7の一部に0.3%添加

【0582】

ロット番号R D 1 1 0 8 1

ロットR D 1 1 0 7 8の一部に0.3%添加

【0583】

ロット番号R D 1 1 0 8 2

S i O 2を用いずにバッチを調製する試験的試みは失敗した。

【0584】

ロット番号R D 1 1 0 8 5

2.5%アエロジル200、次いで、D M I(10)とテストステロンの混合物を加えたヒマシ油プレミックスを調製した。3,100c p sの粘度が得られた。その後、D M Iならびにトランスクトールおよび0.3%アエロジル200に混合した、H P C N i s s o L(0.2%)およびN i s s o M(0.3%)を加えて粘着性を軽減した。材料は糸曳きなく主要混合物に添加され、製造日には4,800c p s、3週間後には4,900c p sの粘度が得られた。F / C対象として提案。

20

【0585】

ロット番号R D 1 1 0 8 6

ロットR D 1 1 0 8 5の一部に0.3%添加

【0586】

30

40

【表85】

表2 TBS1A4%力値

スピンドル6、20rpmを用いた場合の粘度値、

フランツセル：F/Cによる繰返し試験

ロット番号	試験製造日	試験日および値	コメント
RD1103 7	2011年7月 15日	2011年10月4日 940cps	透明な溶液、前回7月の結果では620cps、2011年9月15日の追跡試験では900cps
RD1103 8	2011年7月 15日	2011年10月4日 1,800cps	透明な溶液、最初の試験では1,180cps、2011年9月15日の追跡試験では1,660cps
RD1103 9	2011年7月 20日	2011年10月4日 1,380cps	透明な溶液、前回7月の結果では980cps、2011年9月15日の追跡試験では1,300cps
RD1104 0	2011年7月 20日	2011年10月4日 11,040cps	透明なゲル、前回7月の結果では10,400cps、2011年9月15日の追跡試験では10,140cps
RD1104 1	2011年7月 21日	2011年10月4日 1,420cps	透明な溶液、前回7月の結果では500cps、2011年9月15日の追跡試験では1,500cps
RD1104 2	2011年7月 21日	2011年10月4日 1,430cps	透明な溶液、2011年9月15日の試験では1,720cps
RD1105 0	2011年8月9 日	2011年10月4日 試験無効	初期所見では粘着性のある混合物、2011年9月15日の結果は2,460cps 試験ロットはF/Cに使用不可 混合不良、HPCが塊として底に沈殿
RD1105 0A	2011年8月9 日	2011年10月4日 試験無効	初期所見では粘着性のある混合物、2011年9月15日の結果は3,000cps（試験中に2,400cpsから上昇） 試験ロットはF/Cに使用不可 混合不良、HPCが塊として底に沈殿
RD1105 1	2011年8月9 日	2011年10月4日 2,100cps▲	透明、2011年9月15日の結果は1,940cps ▲注：粘度値は30秒の試験中に上昇
RD1105 1A	2011年8月9 日	2011年10月4日 2,540cps▲	透明、2011年9月15日の結果2,560cps ▲注記：粘度値は30秒の試験中に上昇する
RD1105 3	2011年8月 10日	2011年10月4日 4,500cps▲	透明であるは粘着性があり気泡を含む、2011年9月15日の結果は4,060cps 注：粘度値は30秒の試験中に上昇
RD1105 4	2011年8月 10日	2011年10月4日 14,000cps▲	2011年9月15日の試験ではHPC小球、 ▲15,000cps 試験ロットはF/Cに使用不可 注：粘度値は30秒の試験中に上昇 スピンドル上にHPCが蓄積
RD1105 5	2011年8月 10日	2011年10月4日 EEEEEE	2011年9月15日、EEEEEE 試験ロットはF/Cに使用不可 注：エラーメッセージはその設定において試験機限界値20,000を超えることを示す
RD1105 6	2011年8月 10日	2011年10月4日 EEEEEE	2011年9月15日、EEEEEE 試験ロットはF/Cに使用不可 注：エラーメッセージはその設定において試験機限界値20,000を超えることを示す
RD1105 9	2011年8月 22日	2011年10月4日 試験無効	試験ロットはF/Cに使用不可 HPCの分離(?)スピンドル上にHPCが蓄積
RD1106 0	2011年8月 23日	2011年10月5日 3,540cps	均一なテクスチャー
RD1106 1	2011年8月 23日	2011年10月5日 960cps	均一なテクスチャー
RD1106 2	2011年8月 24日	2011年10月5日 3,200cps	初期粘度2,400cps
RD1106 3	2011年8月 24日	2011年10月5日 3,460cps	初期粘度1,600cps

RD1106 4	2011年8月 31日	2011年10月5日 6,440cps	初期粘度5,800cps 透明、粘稠
RD1106 5	2011年8月 31日	2011年10月5日 12,500cps	RD11063に0.3% H ₂ Oを添加 2011年9月31日の結果は9,100cps 気泡
RD1106 6	2011年8月 31日	2011年10月5日 2,600cps	RD11041に0.3% H ₂ Oを添加 2011年9月31日の結果は1,500cps 透明、粘稠
RD1107 0	2011年8月 31日	2011年10月5日 1,540cps	RD110370に0.3% H ₂ Oを添加 2011年9月31日の結果は720cps 液体で透明
RD1107 1	2011年8月 31日	2011年10月5日 1,820cps	RD11042に0.3% H ₂ Oを添加 2011年9月31日の結果は1,760cps 液体で透明
RD1107 2	2011年8月 31日	2011年10月5日 7,920cps	RD11040に0.3% H ₂ Oを添加した結果は 7,920cps 透明で粘稠、粘度の変化なし
RD1107 3	2011年9月7 日	2011年10月5日 9,980cps	9月に粘度5,500cpsで開始
RD1107 4	2011年9月7 日	2011年10月5日 10,100cps	RD11073に0.3% H ₂ Oを添加したところ粘度は 7,200cpsに上昇
RD1107 6	2011年9月6 日	2011年10月5日 1,700cps	透明であるが、バルクに分離が見られた
RD1107 7	2011年9月6 日	2011年10月5日 1,600cps	透明
RD1107 8	2011年9月6 日	2011年10月5日 2,700cps	透明で流体
RD1107 9	2011年9月6 日	2011年10月5日 3,500cps	RD11076に0.3% H ₂ Oを添加 透明、流体
RD1108 0	2011年9月6 日	2011年10月5日 3,900cps	RD11077に0.3% H ₂ Oを添加 透明、流体
RD1108 1	2011年9月6 日	2011年10月5日 2,600cps	RD11078に0.3% H ₂ Oを添加 透明、流体
RD1108 5	2011年9月 14日	2011年10月5日 4,900cps	初期試験では4,800cps 粘稠で透明
RD1108 6	2011年9月 20日	2011年10月5日 5,180cps	RD11085に0.3% H ₂ Oを添加=初期値 5,200cps 粘稠なゲルで透明

10

20

30

【 0 5 8 7 】

【表 8 6】

TBS1A 8% 製剤／組成

表 3

試験番号	超微粉化有効成分%	ヒマシ油%	ラブラフィル%	PVPグレード%	DMI%	トランスクロールP%	HPC Nisso %	SiO2 % C=カボシル A=エロジル200
RD1108 7	8	55.9	0000000	0000000	27 20 + 7	6	N-L = 0.2 N-M = 0.3	A = 2.6
RD1108 8	8	同一	0000000	0000000	同一	同一	同一	同一、加えて(0.3% H2O)
RD1108 9	8	46.5	0000000	K17 = 3 S630 = 2	25	10	N-M = 0.5	C = 5
RD1108 9A	8	同一	0000000	同一	同一	同一	同一	同一、加えて(0.3% H2O)
RD1109 0	8	39.0	0000000	K17 = 5.0	32	12	N-H = 0.3 N-M = 0.2	C = 3.5
RD1110 0	8	同一	0000000	同一	同一	同一	同一	合計5.5に対してC = 2%を添加
RD1110 1	8	46.1	0000000	K17 = 5.0	25	10	N-L = 0.4 N-M = 0.4	C = 5.1
RD1110 2	8	46.1	0000000	K17 = 5.0	25	10	N-L = 0.4 N-M = 0.4	合計6.1に対してC = 5.1、加えて1%の添加
RD1110 3	8	46.1	0000000	K17 = 5.0	25	10	N-L = 0.4 N-M = 0.4	C = 5.1、加えて0.3%水の添加
RD1110 4	8	42.2	4.0	K17 = 5.0	25	10	N-L = 0.4 N-M = 0.4	A = 5.0
RD1110 5	8	同一	同一	同一	同一	同一	同一	A = 5.0 0.5%の添加 合計5.5%

【0588】

有効成分試験のプロセス概略

ロット番号 R D 1 1 0 8 7

40

T溶解度に対する影響を確認するためにPVPを用いずに試験を開始した。使用した有効分散物(%DMI)は透明な溶液とならず、ヒマシ油/SiO₂混合物を加えても明澄化しなかった。HPC混合物に補助溶媒が存在しても透明なバルクゲルは得られなかった。糸曳きと粘着性を軽減するためにこのHPV混合物に0.1%SiO₂を加えた。

粘度4,400

しかしながら、この試験は、PVPを除いた場合の拡散速度を確認するためにフランツセル試験対象として選択する。

【0589】

ロット番号 R D 1 1 0 8 8

50

粘度に対する影響を確認するために、ロット R D 1 1 0 8 7 の一部に 0 . 3 % の水を加えた。4 % 試験で見られたように、H P C 中、S i O 2 を混合したバルクでは、粘度の上昇は明らかでない。この試験は F / C 対象とみなされない。

【 0 5 9 0 】

ロット番号 R D 1 1 0 8 9

この試験は、別の H P C 源を用いたこと以外（元の H P C 源は K l u c e l H F ）、I M P C l i n i c a l 8 % と同じ量的処方を用いた。また、軽微なプロセス変更を行い、P V P を D M I 単独に溶かし、有効成分を加えた。H P C はトランスクートール中に調製し、主要バルクに個別に加えた。

ヒマシ油に有効補助溶媒混合物を加えた際に透明な溶液が得られ、S i O 2 の添加後に H P C を加えても顕著な糸曳きは見られなかった。

製造日のゲルの粘度は 1 , 8 0 0 c p s であり、24時間後に再試験したところ 3 , 7 0 0 c p s 、48時間後では最大 4 , 3 0 0 c p s であった。10月3日に再試験したところ（表参照）、4 , 5 0 0 c p s が記録された。

この試験を F / C 対象として選択した。

【 0 5 9 1 】

ロット番号 R D 1 1 0 8 9 A

粘度に対する影響を確認するために、ロット R D 1 1 0 8 9 の一部に 0 . 3 % 水を加えた。

粘度は上記試験と同様に経時に変化し、製造日は 2 , 7 0 0 c p s 、24時間後に試験したところ 3 , 9 2 0 c p s 、48時間後では最大 4 , 6 0 0 c p s であった。10月3日に再試験したところ（表参照）、5 , 0 4 0 c p s が記録された。

水の影響に関する検討対象として選択した。

【 0 5 9 2 】

ロット番号 R D 1 1 0 9 0

H P C に添加される S i O 2 と同様に、種々のプレミックスに関して D M I およびトランスクートールの分割パーセンテージを高くして用いた。しかし、これら 2 つの賦形剤間の比率が低いためにヒマシ油と S i O 2 のプレミックスを作製したところ、この混合物はかなり粘稠となり、少量の D M I を加えるとさらに増粘された。

試験の終了時には低粘度となり、製造日では 9 0 0 c p s 、10月3日の試験では 1 , 2 6 0 c p s であった。影響を検討するためにさらに低レベルの S i O 2 も考えられたが、加工上の問題が懸念された（R D 1 1 1 0 0 参照）。

F / C 試験対象としては不適。

【 0 5 9 3 】

ロット番号 R D 1 1 1 0 0

上記試験 R D 1 1 0 9 0 の一部を用い、2 % S i O 2 （合計 5 . 5 % に対して）を追加し、粘度に対する影響を検討した。製造日には 1 , 9 0 0 c p s に上昇し、10月3日に再試験したところ（表参照）、3 . 0 6 0 の値となった。

【 0 5 9 4 】

ロット番号 R D 1 1 1 0 1

P V P の影響を潜在的に軽減するために、ヒマシ油 / S i O 2 混合物に添加する際に有効成分を溶かす必要があり、D M I - P V P - テストステロン混合物に 2 % の S i O 2 を加え、粘稠な混合物を得た。この混合物を、1 % S i O 2 を含有するヒマシ油分散物に添加した後、粘稠な混合物を 5 0 % の温度で維持した（冷却するとさらに増粘する）。H P C 混合物および最終量の S i O 2 の添加でさらに粘度が高まる。

ゲルを 2 1 に冷却した後の粘度は 3 , 8 0 0 c p s であった（注：経時的再試験が必要となる。バッチは 10 月 3 日製造）。

この試験は F / C 対象として選択した。

【 0 5 9 5 】

ロット番号 R D 1 1 1 0 2

10

20

30

40

50

TBS1Aプロジェクトでは5,000 cpsの粘度が目標であるので、これまでのところ、SiO₂のさらなる追加の影響を評価するための最良の候補は上記のRD11101であったので、このロットの一部に1% SiO₂を追加した。6%を得るために合理的には、4%力値に対して3% SiO₂という目標レベルと同じ有効成分/SiO₂比を得ることであった。

粘度は8,000 cpsに上昇し、このロットを、SiO₂を1%添加すること以外は同じ組成のRD11101と比べて、拡散速度に対する粘度の影響を確認するためにF/C対象として選択し、得られたアッセイについて考察する必要がある。

【0596】

ロット番号 RD11103

10

粘度への影響に関しての水の添加は追跡試験の対象とは考えられなかった（結果については粘度表を参照、RD11101の3,800から4,500 cpsに上昇）。

【0597】

ロット番号 RD11104

この試験はラブラフィルの添加を評価するために含めた。ラブラフィルは、SiO₂を混合したヒマシ油に1%で加えた。従前に見られたように、SiO₂を含有するヒマシ油へのラブラフィルの添加は粘度を上昇させる。試験 RD11101と同様に調製および添加を行った他の全ての混合物に2% SiO₂を加えて混合物を完成させた。この混合物は比較的高いパーセンテージの気泡を含み、これはラブラフィルを含有する製剤に共通していた。

20

3,300 cpsの粘度が得られ、これを追跡調査し、種々の時点で試験した。

F/C試験対象として選択した。

【0598】

ロット番号 RD11105

RD11104に0.5% SiO₂を追加した（RD11102で見られた高い上昇を避けるために%を調整）。

3,300 cpsから4,100 cpsに上昇

F/C試験対象として選択した。

注：2つの異なる供給源のヒマシ油およびSiO₂を用い、粘度に対する影響を確認するためのプラセボ試験を計画した。これらの試験はまた、TBS1およびTBS2に関する潜在的問題にも答えを出すであろう。

30

【0599】

【表87】

表4 TBS1A8%力値

スピンドル6番、20 rpmを用いた場合の粘度値、フランツセル=F/C

ロット番号	試験製造日	試験日および値	コメント
RD11087	2011年9月20日	2011年10月3日 4,400cps	PVP不含、不透明な溶液、2.6% SiO ₂ フランツセル対象として選択
RD11088	2011年9月20日	2011年10月3日 4,040cps	RD11087に0.3%H ₂ Oを添加
RD11089	2011年9月25日	2011年10月3日 4,500cps	初期IMPを基にして、HPC源を変更し、工程段階を若干変更 フランツセル対象として選択
RD11089A	2011年9月25日	2011年10月3日 5,040cps	0.3%H ₂ Oを添加したRD11089 フランツセル対象として選択
RD11090	2011年9月26日	2011年10月3日 1,260cps	3.5%SiO ₂ F/C対象として可能性あり
RD11091	2011年9月26日	2011年10月3日	RD11090に0.3%H ₂ Oを添加
RD11100	2011年9月26日	2011年10月3日 3,060cps	5%SiO ₂ 含量に達するようにRD11090に添加
RD11101	2011年10月3日	2011年10月4日 3,800cps	5%SiO ₂ フランツセル対象として選択
RD11102	2011年10月4日	2011年10月4日 8,000cps	6%SiO ₂ フランツセル対象として選択
RD11103	2011年10月4日	2011年10月4日 4,500cps	0.3%および5%SiO ₂
RD11104	2011年10月4日	2011年10月5日 3,300cps	4%ラブラーを含み、RD11101と同じボリマー組成(気泡) 選択またはフランツセル
RD11105	2011年10月5日	2011年10月5日 4,100cps	RD11104に0.5%のSiO ₂ を追加

【0600】

10

20

【表 8 8】

プレミックス RD 試験（有効成分試験での添加に使用）

表 5

試験番号/観察 試験	評価	組成	結果/コメント	RD試験番号での使用
EV001A (pg 41)	HPC Nisso グレードM を溶解	DMI 100g トランスクトルP 50g Nisso HPC M 2.5g	低粘度グレード 水和のために保存 72時間 さらなる添加に好適な粘度	RD試験に使用するため移行せず
EV001B (pg 41)	HPC Nisso グレードH を溶解	DMI 100g トランスクトルP 50g Nisso HPC H 2.5g	高粘度グレード 水和のために保存 72時間 粘度は高すぎる	RD試験に使用するため移行せず
EV002A (pg 41)	DMIにカボシルを分散 (最終的なゲルの粘度に対する影響を検討する目的)	DMI 125g カボシル 10g ヒマシ油/カボシルに関する比率	透明で粘稠な分散液が得られた	RD試験に使用するため移行せず
EV002B (pg 41)	トランスクトルPにカボシルを分散 (最終的なゲルの粘度に対する影響を検討する目的)	トランスクトルP 250g カボシル 20g ヒマシ油/カボシルに関する比率	粘度の上昇は見られなかった。 外観は乳状の溶液	RD試験に使用するため移行せず
RD11047 A	DMI単独中のPVP K17の添加	DMI 100g PVP K17 15g 比率は、最終的なバルクゲル製剤に対して3%のPVPに相当	HPC Hおよび有効成分とのさらなる混合に好適。注：高粘度のHPCグレードを低粘度のPVPグレードとともに使用	HPC-H および有効成分の添加のためにRD試験で使用 (RD1150 およびRD1150Aを参照)
RD11047B	DMI単独中のPVP K29/32の添加	DMI 100g PVP K29/32 15g 比率は、最終的なバルクゲル製剤に対して3%のPVPに相当	HPC Mおよび有効成分とのさらなる混合に好適。注：低粘度のHPCグレードを高粘度のPVPグレードとともに使用	HPC-Mおよび有効成分の添加のためにRD試験で使用 (RD1151 およびRD1151Aを参照)
RD11047C	DMI単独中のPVP K90の添加	DMI 100g PVP K90 15g 比率は、最終的なバルクゲル处方に対して3%のPVPに相当	どのグレードのHPCの添加にも不適であるが、有効成分の添加には好適	HPCを添加しないRD試験で使用 さらにRD11056
RD11048 A	DMIおよびトランスクトルP中のPVP K17の添加	DMI 80g トランスクトルP 20g PVP K17 15g 比率は、最終的なバルクゲル处方に対して3%のPVPに相当	HPC Hおよび有効成分とのさらなる混合に好適。注：高粘度のHPCグレードを低粘度のPVPグレードとともに使用	HPC-H および有効成分の添加のためにRD試験で使用 (RD11053を参照)

10

20

30

40

RD11048B	DMIおよび トランスク トールP中 へのPVP K29/32の 添加	DMI 80g トランスクトールP 20g PVP K29/32 15g 比率は、最終的なバ ルクゲル処方に対し て3%のPVPに相当	HPC Mおよび有効 成分とのさらなる 混合に好適。注：低 粘度のHPCグレー ドを高粘度のPVP グレードとともに 使用	HPC-Mおよび有効成 分の添加のためにRD 試験で使用 (RD11054 を参照)
RD11048C	DMIおよび トランスク トールP中 へのPVP K90の添加	DMI 100g PVP K90 15g 比率は、最終的なバ ルクゲル処方に対し て3%のPVPに相当	どのグレードの HPCの添加にも不 適であるが、有効 成分の添加には好 適	HPCを添加しないRD 試験 RD11055で使用
RD11067	トランスク トールP单 独でのHPC の調製	TP = 40g N-H = 0.75g		RD11076で使用
RD11068	トランスク トールP单 独でのHPC の調製	TP = 40g N-H = 1.0 g		RD11077で使用
RD11069	トランスク トールP单 独でのHPC の調製	TP = 40g N-H = 0.5 g N-M=0.5 g		RD11078で使用
RD11075	使用する基 本溶液の調 製 RD11076/R D11077/ RD11078 表2に詳細	ヒマシ油/アエロジ ル200/DMI/PVP K30テストステロン		

10

20

【 0 6 0 1 】

【表 8 9】

プラセボ T B S 1 A 試験

表 6

試験ロット番号	評価	組成	結果/コメント
RD11032	ヒマシ油 Cr 0に対してラブラフィルを使用することによる粘度の変化を評価	ラブラフィルM 1944 CS - 500g Cab-O-Sil ---- 40g	粘度 10,460cps
RD11033	最初にカボシルをヒマシ油 Cr 0に添加することによる粘度の変化を評価	ヒマシ油 ----- 500g Cab-O-Sil --- 40g 注:IMPに使用される比率	粘度 14,460cps
RD11034	混合物RD11032にDMIおよびトランスクートールを添加する場合の影響	RD11032- 270g DMI- 125g トランスクートールP 50g	粘度は 8,740cps に低下
RD11035	混合物RD11033にDMIおよびトランスクートールを添加する場合の影響	混合物RD11032にDMIおよびトランスクートールを添加する場合の影響	粘度は 3,600cps に低下
RD11036 A	ヒマシ油およびラブラフィルの混合、カボシル、次いでDMI/トランスクートールPの添加	ヒマシ油 125g ラブラフィル..... 125g カボシル 20g DMI 125g トランスクートールP 50g	範囲外の高粘度
RD11036 B	ヒマシ油およびラブラフィル、次いでDMI/トランスクートールPの混合、最後にカボシルの添加	ヒマシ油 0 125g ラブラフィル..... 125g カボシル 20g DMI 125g トランスクートール P 50g	粘度 7,680cps
RD11043	ヒマシ油およびカルボシル(Cab0sil)、次いでDMI/トランスクートールPおよびHPC Hの混合	ヒマシ油 0 285g カボシル 20g DMI 100g トランスクートール P 50g HPC H 2.5g	
RD11043	ヒマシ油およびカルボシル(Cab0sil)、次いでDMI/トランスクートールPおよびHPC MおよびPVP K17の混合	ヒマシ油 0 285g カボシル 20g DMI 100g トランスクートール P 50g HPC M	

		2.5g PVP K15 15g	
RD11057 P	実験室的分析法用の TBS-2プラセボ	----- ----- ----- ----- --	
RD11058 P A-B-C-D -E-F	ヒマシ油、カボシル混 合物、次いでラブラフ イルの添加	A ~Dは2~4%のラブラフ イル%に相当し、粘度変化 を伴う E オレイン酸添加の影響 F RD11058-AへのDMI添 加の影響	RD11058P = 2740cps パートA 2% = 11,400 パートB 3% = 14,000 パートC 3.5% = 14,440 パートD 4% = 14,900 パートE、オ レイン酸を 含む = 1,520 パートF - パートAに 10% DMI = 13,500cps (11,400cp sから上昇)
RD11083 P	試験目的はヒマシ油/ アエロジルおよびDMI の基本混合物へ添加す る場合の、HPC混合物の 糸曳きおよび粘着性を 低下させること	DMI/トランスクールP 溶媒とNisso HPC Lおよ びMとのHPC混合物を調製 48時間溶媒和させた後、 SiO ₂ を添加	HPC混合物 添加前の基 本混合物の 粘度は 5,300cps であった、 HPC混合物 の添加後 糸曳きなし
RD11084 P	粘度に対する影響を評 価するためにRD1108P の一部を使用し、0.3% H ₂ Oを添加		

【0602】

実施例 10フランツセル試験 - テストステロン拡散速度

概して言えば、メンブレンを拡散溶液に30分間浸漬した。このメンブレンをフランツセル上に載せた後、そのメンブレンの上にリングヒドナーチャンバーを載せ、それを締め付ける。およそ1グラムのゲル(TBS 1A 4%または8%)を加える。フランツセル内の拡散溶液のレベルを確認する。それがマーク上にあると仮定する。蒸発を防ぐためにサンプリングポートに「パラフィルム」をかける。60分、120分、180分、240分、300分および360分の時点で0.3mLのサンプルを、シリンジを用いて抜き取る。フランツセルのマークまで拡散溶液を加える。各サンプルはインサート内に採取する必要がある。

【0603】

この実施例9および本発明に従って使用される典型的なフランツセルを図12に示す。材料を以下に示す。

拡散溶液：エタノール／水 50 : 50

メンブレン：ミリポア 0.45 μm

温度：37 ± 0.5

10

20

30

40

50

搅拌速度 : 600 r p m

媒体容量 : 20 m L

表面積 : 1.7671 c m²

フランツセルの数 : 6

サンプリング時間(分) : 60、120、180、240、300および360

アリコート容量 : 0.3 m L

インサート : 0.4 m L

【0604】

TBS1A製剤は以下のとおりであり、また、本明細書の上記実施例に示されたとおりである。フランツセルメンブランからのテストステロンの拡散速度の結果を、各供試ゲル濃度についてノーマライズし、傾き / mg T % として評価して、以下のフランツセル表に報告する。

【0605】

【表90】

フランツセルに使用した4%TBS1A試験製剤

試験ロット番号 RD11063 バッチサイズ 500 g

原料/グレード	%	工程	コメント
			24時間 フランツセル
超微粉化テストステロン	4.0	PVPおよび有効成分を分散させるための12%DMI	
ヒマシ油 (V-O)	70.8	ヒマシ油および6%のDMI中、4% SiO ₂	ステップ:
PVP K17	1.5		A:全てのSiO ₂ をヒマシ油に添加
PVP K30	1.5		その後DMI成分を添加
PVP K90	0.0		B:DMIにPVPを添加、その後
Co PVP S630	0.0		HPCを添加し、24時間維持
DMI	18.0		C:有効成分を添加
トランスクトールP	0.0		D:混合物Aに添加
HPC Nisso L	0.0		
HPC Nisso M	0.0		温度範囲 NMT 60C
HPC Nisso H	0.2		有効成分混合物を均質化
SiO ₂ (カボシルーアエロジル200)	4.0		粘度 3,650cps 2011年10月5日)

【0606】

【表91】

試験ロット番号 RD11085		バッチサイズ 500 g	
原料/グレード	%	工程	コメント
超微粉化テストス テロン	4.0	有効成分を溶解させるため に10%DMIを使用	24時間 フランツセル
ヒマシ油 (V-O)	70.7	ヒマシ油に2.5%のSiO ₂ を 混合	ステップ:
PVP K17	0.0	-----	A: 有効成分/DMI混合物を
PVP K30	0.0	-----	ヒマシ油/SiO ₂ 混合物に添加
PVP K90	0.0	-----	B: 24時間後、HPCにSiO ₂ を添 加
Co PVP S630	0.0	-----	
DMI	16.0	HPCの分散のために6% DMI を使用	C: HPC混合物を
トランスクトール P	6.0	HPCを分散させ24時間溶媒 和させるために使用	主要バルクに添加
HPC Nisso L	0.2	HPC混合物に0.3%のSiO ₂ を 混合	
HPC Nisso M	0.3		温度範囲 NMT 60C
HPC Nisso H	0.0		有効成分混合物を均質化
SiO ₂ (カボシル- アエロジル200)	2.8		粘度4,900cps(2011年10月5 日)

10

20

【0607】

試験ロット番号 RD11038		バッチサイズ 500 g	
原料/グレード	%	工程	コメント
超微粉化テストス テロン	4.0	PVP混合物に添加	6時間 フランツセル
ヒマシ油 (V-O)	57.0	全てのカボシルをヒマシ油 中に	A: ヒマシ油 /SiO ₂ 混合物に
PVP K17	3.0		PVP有効成分混合物を添加
PVP K30	0.0		

30

PVP K90	0.0		
Co PVP S630	2.0		
DMI	20.0	全てのDMIおよびトランス クトールPはPVPを分散させ るためのもの	
トランスクトール P	10.0		
HPC Nisso L	0.0		
HPC Nisso M	0.0		有効成分混合物を均質化
HPC Nisso H	0.0		
SiO ₂ (カボシル- アエロジル200)	4.0		粘度1,800cps

40

【0608】

【表93】

試験ロット番号RD11039

バッチサイズ500g

原料/グレード	%	工程	コメント
			6時間 フランツセル
超微粉化テストス テロン	4.0		
ヒマシ油 (V-O)	29.0	ヒマシ油+ラブラフィル+カ ボシルを混合	
PVP K17	3.0		
PVP K30	0.0		
PVP K90	0.0		
Co PVP S630	2.0	DMI+Tr-P中にPVP、その後、 有効成分	
DMI	20.0		
トランスクートール P	10.0		
ラブラフィル	29.0		
HPC Nisso M	0.0		
HPC Nisso H	0.0		
SiO2(カボシル- アエロジル200)	3.0		粘度1,380

10

【0609】

【表94】

20

試験ロット番号RD11040

バッチサイズ500g

原料/グレード	%	工程	コメント
			6時間 フランツセル
超微粉化テストス テロン	4.0	12% DMIおよび6% Tr-Pに 混合	
ヒマシ油 (V-O)	57.0	ヒマシ油 + SiO2+ 13%DMI+4%TrPを合わせる	
PVP K17	0.0		
PVP K30	0.0		
PVP K90	0.0		
Co PVP S630	0.0		
DMI	25.0		
トランスクートール P	10.0		
HPC Nisso L	0.0		
HPC Nisso M	0.0		
HPC Nisso H	0.0		
SiO2(カボシル- アエロジル200)	4.0		粘度11,040

30

【0610】

【表95】

試験ロット番号RD11042

バッチサイズ500g

原料/グレード	%	工程	コメント
			6時間 フランツセル
超微粉化テストス	4.0	有効成分は	

40

テロン		13%DMI+4%Tr-Pに溶解	
ヒマシ油 (V-O)	29.0	ヒマシ油+ラブラフィル +SiO ₂ +12%DMI+6%Tr-P	
PVP K17	0.0		
PVP K30	0.0		
PVP K90	0.0		
Co PVP S630	0.0		
DMI	25.0		
トランスクトル P	10.0		
ラブラフィル	29.0		
HPC Nisso M	0.0		
HPC Nisso H	0.0		
SiO ₂ (カボシル- アエロジル200)	3.0		粘度1,430cps

10

【0611】

【表96】

試験ロット番号RD11051

パッチサイズ500g

原料/グレード	%	工程	コメント
			6時間 フランツセル
超微粉化テストス テロン	4.0	20%DMI+PVP+N-M+0.2%io 2	
ヒマシ油 (V-O)	66.7	ヒマシ油+SiO ₂ 1.8%+4%DMI	
PVP K17	0.0		HPC添加は
PVP K30	3.0		少%のSiO ₂ の添加により容易に なる
PVP K90	0.0		
Co PVP S630	0.0		
DMI	24.0		
トランスクトル P	0.0		
HPC Nisso L	0.0		
HPC Nisso M	0.3		
HPC Nisso H	0.0		
SiO ₂ (カボシル- アエロジル200)	2.0		粘度2,100cps

20

【0612】

【表97】

試験ロット番号RD11055

パッチサイズ500g

原料/グレード	%	工程	コメント
			6時間 フランツセル
超微粉化テストス テロン	4.0	DMI 16%+Transc4%+pvp+ 有効成分	
ヒマシ油 (V-O)	62.0	ヒマシ油+SiO ₂ 3%+7%DMI+Trans1%	
PVP K17	0.0		
PVP K30	0.0		
PVP K90	3.0		
Co PVP S630	0.0		
DMI	23.0		
トランスクトル P	5.0		
HPC Nisso L	0.0		
HPC Nisso M	0.0		
HPC Nisso H	0.0		
SiO ₂ (カボシル- アエロジル200)	3.0		試験範囲を超えた

40

【0613】

【表 9 8】

試験ロット番号 R D 1 1 0 7 8		バッチサイズ 500 g	
原料/グレード	%	工程	コメント
超微粉化テストス テロン	4.0		6時間 フランツセル
ヒマシ油 (V - O)	68.0	ヒマシ油+SiO ₂ 3%+6%DMI	繰返しでは67.8%に補正すること
PVP K17	0.0		(基本)
PVP K30	1.0	DMI 10%+pvp+有効成分	基本調製物RD11075
PVP K90	0.0		
Co PVP S630	0.0		
DMI	16.0		
トランスクルール P	8.0	Transc P+両方のHPC	RD11069で調製
HPC Nisso L	0.0		
HPC Nisso M	0.1		ヒマシ油の
HPC Nisso H	0.1		0.2%調整を必要とする
SiO ₂ (カボシル- アエロジル200)	3.0		粘度2,700cps

【0614】

【表 9 9】

試験ロット番号 R D 1 1 0 5 4		バッチサイズ 500 g	
原料/グレード	%	工程	コメント
超微粉化テストス テロン	4.0		6時間 フランツセル
ヒマシ油 (V - O)	61.4	ヒマシ油+SiO ₂ 3%+DMI 7%+Transc1%	
PVP K17	0.0		
PVP K30	3.0	DMI 16%+Trans 4%+pvp+HPC+有効成分	
PVP K90	0.0		
Co PVP S630	0.0		
DMI	23.0		
トランスクルール P	5.0		
HPC Nisso L	0.0		
HPC Nisso M	0.6		
HPC Nisso H	0.0		
SiO ₂ (カボシル- アエロジル200)	3.0		粘度14,000cps

【0615】

10

20

30

【表 100】

試験ロット番号 R D 1 1 0 6 1

バッチサイズ 500 g

原料/グレード	%	工程	コメント
			6時間 フランツセル
超微粉化テストス テロン	4.0		
ヒマシ油 (V - O)	71.0	ヒマシ油+SiO ₂ +ラブラフィル	
PVP K17	2.0	DMI 16%+Transc2%+PVP+有効成分	
PVP K30	0.0		
PVP K90	0.0		
Co PVP S630	0.0		
DMI	16.0		
トランスクトル P	2.0		
ラブラフィル	2.0		
HPC Nisso M	0.0		
HPC Nisso H	0.0		
SiO ₂ (カボシル- エロジル200)	3.0		粘度 960cps

【0616】

【表 101】

ロット番号/ 細胞/% ランク	テスト ステロ ン	PV			P ラブ ラフ イル			ト ラ ンス クト ル			HPC HPC HPC XHF			SiO 2 水			切片 傾き % mgT%			ボビ ドジ T			対照 100 100
		P ヒマ シ油	P PVP K9 K30 0	P PVP K17 0	C CoFVP 630	D M L	C ク ト ル	H M	H M	H M	H M	H M	H M	H M	切片 傾き % mgT%	切片 傾き % mgT%	切片 傾き % mgT%	切片 傾き % mgT%	切片 傾き % mgT%	ボビ ドジ T	ボビ ドジ T	ボビ ドジ T	
基準 R粘稠 TBS1a	4	88 0	0 0	0 0	4 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	-241.78 -389.81	132.62 135.27	-60.45 -97.45	33.16 33.82	0.00 0.00	0 0	0 0	0 0	0 0
IMP11001 4%	4	50.5 65.5	3 0	0 2	0 0	25 15	10 5	0 0	0 0	0.5 0.5	5 5	0 0	0 0	0 0	-1371.8 -991.01	300.02 220.68	-342.95 -247.75	75.01 55.17	5.00 5.00	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5
TBS1a	4	46.5 46.5	3 3	0 0	2 2	0 0	25 25	10 10	0 0	0 0.5	0 0	0 0	0 0	0 0	-2673.9 -1999.2	613.24 489.46	-334.24 -249.90	76.66 61.18	5.00 5.00	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5
IMP11003 8%	8	46.5 46.5	3 3	0 0	2 2	0 0	25 25	10 10	0 0	0.5 0.5	0 0	0 0	0 0	0 0	-1454.6 -2810.2	425.39 636.05	-181.83 -351.28	53.17 79.51	5.00 0.00	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5
RD11089 RD11089A	8	46.5 55.9	3 0	0 0	2 0	0 0	27 27	6 6	0.2 0.2	0.3 0.3	0 0	0 0	0 0	0 0	-2085.1 -2069.9	525.63 499.5	260.64 -258.74	65.70 62.44	5.00 5.00	0.8 0.8	0.8 0.8	0.8 0.8	0.8 0.8
RD11087	8	46.1 46.1	5 0	0 0	0 0	0 0	25 25	10 10	0.4 0.4	0.4 0.4	0 0	0 0	0.1 0.1	0 0	-2085.1 -2069.9	525.63 499.5	260.64 -258.74	65.70 62.44	5.00 5.00	0.8 0.8	0.8 0.8	0.8 0.8	0.8 0.8
RD11101	8	46.1 46.1	5 0	0 0	0 0	0 0	25 25	10 10	0.4 0.4	0.4 0.4	0 0	0 0	0.1 0.1	0 0	-2085.1 -2069.9	525.63 499.5	260.64 -258.74	65.70 62.44	5.00 5.00	0.8 0.8	0.8 0.8	0.8 0.8	0.8 0.8
RD11102	8	42.2 42.2	5 0	0 0	0 0	4 4	25 25	10 10	0.4 0.4	0.4 0.4	0 0	0 0	0.1 0.1	0 0	-3397.2 -1265.3	755.62 271.06	-424.65 -316.33	94.45 67.77	5.00 5.00	0.8 0.8	0.8 0.8	0.8 0.8	0.8 0.8
RD11104	8	57 29	3 0	0 0	2 2	0 0	20 29	10 10	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	-3084.4 -312.27	508.88 389.27	-771.10 -78.07	127.22 97.32	5.00 0.00	0 0	0 0	0 0	0 0
RD11038	4	66.7 61.7	0 3	0 0	2 0	0 0	24 22	0 6	0 0	0.3 0.3	0 0	0 0	0 0	0 0	-1687.5 -1187.7	366.34 261.82	-421.88 -296.93	91.59 65.46	0.00 0.00	0 0	0 0	0 0	0 0
RD11039	4	61.4 61.4	0 3	0 0	0 0	0 0	23 23	5 5	0 0	0.6 0.6	0 0	0 0	0 0	0 0	-1214.3 -1214.3	244.7 244.7	-303.58 -357.03	61.18 78.34	3.00 3.00	0.3 0.3	0 0	0 0	0 0
RD11040	4	62 61.7	0 3	0 0	3 0	0 0	23 22	5 6	0 0	0.3 0.3	0 0	0 0	0 0	0 0	-1428.1 -1187.7	307.28 261.82	-357.03 -403.53	76.82 78.34	3.00 3.00	0 0	0 0	0 0	0 0
RD11042	4	61.4 61.4	0 3	0 0	0 0	0 0	23 23	5 5	0 0	0.6 0.6	0 0	0 0	0 0	0 0	-1687.5 -1687.5	366.34 366.34	-421.88 -421.88	91.59 65.46	0.00 0.00	0 0	0 0	0 0	0 0
RD11051	4	71 70.8	2 1.5	0 0	0 0	2 0	16 18	2 0	0 0	0.1 0.2	0 0	0 0	0 0	0 0	-2327.6 -924.39	397.43 187.46	-296.93 -231.10	65.46 46.87	3.00 3.00	0.3 0.3	0 0	0 0	0 0
RD11053	4	68 68	0 0	1 0	0 0	0 0	16 16	8 6	0 0.2	0.1 0.1	0 0	0 0	0 0	0 0	-1309.9 -1309.9	269.37 272.4	-327.48 -387.50	67.34 68.10	1.00 0.00	0.2 0.2	0 0	0 0	0 0
RD11054	4	70.7	0	0	0	0	16	6	0.2	0.3	0	0	2.8	0	-1550 -1550	272.4 272.4	-387.50 -387.50	68.10 0.00	0.5 0.5	0.5 0.5	0 0	0 0	0 0
RD11055	4	68.0	0	3	0	0	23	5	0	0	0	0	0	0	-1265.3 -1265.3	271.06 271.06	-316.33 -316.33	67.77 67.77	5.00 5.00	0 0	0 0	0 0	0 0
RD11056	4	71.2	0	0	0	2	16	2	0	0	0	0	0	0	-3084.4 -3084.4	508.88 508.88	-771.10 -771.10	127.22 127.22	5.00 5.00	0 0	0 0	0 0	0 0
RD11057	4	70.8	1.5	0	0	0	18	0	0	0.2	0	0	0	0	-312.27 -924.39	389.27 187.46	-78.07 -231.10	97.32 46.87	0.00 3.00	0 0.2	0 0.2	0 0.2	0 0.2
RD11058	4	68.0	0	1	0	0	16	8	0	0.1	0	0	0	0	-1309.9 -1309.9	269.37 272.4	-327.48 -387.50	67.34 68.10	1.00 0.00	0.2 0.2	0 0	0 0	0 0
RD11059	4	70.7	0	0	0	0	16	6	0.2	0.3	0	0	2.8	0	-1550 -1550	272.4 272.4	-387.50 -387.50	68.10 0.00	0.5 0.5	0.5 0.5	0 0	0 0	0 0

フランツセル表—傾き/mg T%

【0617】

TBS - 1 A ゲル 4 . 0 % および TBS - 1 A ゲル 4 . 5 % の放出速度試験要約に関する TBS - 1 A ゲルインピトロ放出速度バリデーションを、本明細書とともに提出した証拠書類 A および B に示す。

【0618】

これらの概要は例示的 TBS - 1 A ゲルの放出速度実験データをまとめたものである。

この方法バリデーションには4種類のナソボール(Nasobol)ゲル(0.15%、0.6%、4.0%および4.5%)が含まれる。1日目と2日目の試験の目的は、傾き(放出速度)の特異性および日内/日間精度を決定することであり、3日目と4日目の目的は、サンプル力値の変動に対する傾き感度を評価することである。

【0619】

本明細書とともに提出した証拠書類A(4.0%)および証拠書類B(4.5%)を参照。なお、双方とも、参照によりその全内容が本明細書に組み入れられる。

【0620】

本明細書に引用される特許、特許文献、および刊行物の全開示は、それぞれが個々に組み入れられているかのように、参照によりそれらの全内容が本明細書に組み入れられる。定義を含め、矛盾がある場合には、本明細書が優先するものとする。以上の記載は単に本発明の特定の実施形態を説明するものである。従って、本発明は、以上の例および例示的実施形態に限定されず、それらは単に例として示されるに過ぎず、本発明の範囲を限定することを意図しない。よって、当業者には、本発明の範囲および主旨から逸脱することなく、様々な修正および変更が自明である。すなわち、当業者は、修正および変形が本発明の教示を利用および実施可能であること、または利用および実施可能とするであろうことを認識および理解するであろう。従って、好適な修正、変形および均等物は全て使用可能であり、このような修正、変形および均等物は、記載されている本発明の範囲内および特許請求の範囲内に入るものとする。

【0621】

証拠書類A

ナソボールゲル4.0%についてのインピトロ放出速度法バリデーション

ナソボールゲルインピトロ放出速度法バリデーション改訂

放出速度調査概要

パート3：ナソボールゲル4.0%

目的

この概要は、ナソボールゲルについての全放出速度実験データをまとめたものである。本方法バリデーションには4種のナソボールゲル(0.15%、0.6%、4.0%および4.5%)が含まれる。1日目と2日目の試験の目的は、傾き(放出速度)の特異性および日内/日間精度を決定することであり、3日目と4日目の目的は、サンプル力値の変動に対する傾き感度を評価することである。

【0622】

【表102】

ナソボールゲル4.0%の放出速度

		時間 ^{-0.5} に対する有効成分の実放出量(μg/cm ²)								
時間 (分)	時間 ^{0.5}	1日目平均 (n=6) 4.0%	2日目平均 (n=6) 4.0%	3日目平均 (n=4) 2.0%	3日目平均 (n=4) 4.0%	3日目平均 (n=4) 8.0%	4日目平均 (n=4) 2.0%	4日目平均 (n=4) 4.0%	4日目平均 (n=4) 8.0%	
		テストス テロング ル	テストス テロング ル	テストス テロング ル	テストス テロング ル	テストス テロング ル	テストス テロング ル	テストス テロング ル	テストス テロング ル	1518.098
120.00	10.95	1063.383	1051.045	526.164	1066.343	2099.274	498.872	996.688	2196.381	
180.00	13.42	1386.71	1325.531	669.171	1331.988	2640.811	629.72	1288.523	2681.035	
240.00	15.49	1646.814	1574.32	789.773	1565.054	3131.276	752.381	1503.981	3099.653	
300.00	17.32	1866.587	1797.506	891.225	1774.893	3523.548	873.102	1794.223	3609.113	
360.00	18.97	2066.757	1987.891	983.135	1950.68	3907.737	971.374	1902.587	3831.99	
傾き	n/a	123.93	116.38	57.69	112.98	227.00	58.12	112.97	210.03	
R ²	n/a	0.9995	0.9976	0.9998	0.9989	0.9995	0.9981	0.9952	0.9967	

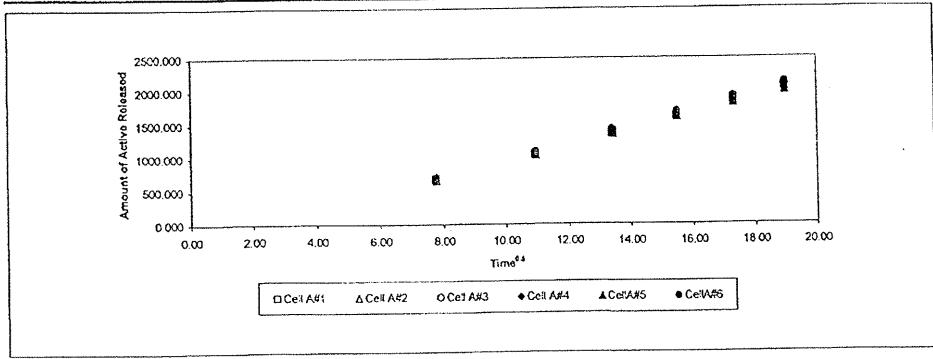
【0623】

【表103】

4% 1日目の放出速度
テストステロン4%ゲル

線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出							平均 1-6	%RSD 1-6
時間	セルA1番	セルA2番	セルA3番	セルA4番	セル5番	セル6番		
60.00	100.615	100.156	101.259	104.065	96.829	102.531	100.909	2.4
120.00	151.286	149.754	151.980	154.908	150.156	156.241	152.388	1.7
180.00	193.494	190.313	193.585	197.317	188.895	198.299	193.651	1.9
240.00	222.232	221.742	222.845	228.588	218.647	229.252	223.884	1.9
300.00	248.200	246.211	245.509	247.784	240.822	252.989	246.919	1.6
360.00	263.755	264.893	269.185	269.287	256.350	273.175	266.108	2.2

時間 ^{0.5} に対する有効成分の実放出量(μg/cm ²)							平均 1-6	%RSD 1-6
放出量(μg/cm ²)	セルA1番	セルA2番	セルA3番	セルA4番	セルA5番	セルA6番		
時間 ^{0.5}	セルA1番	セルA2番	セルA3番	セルA4番	セルA5番	セルA6番	平均 1-6	%RSD 1-6
7.75	683.255	680.138	687.628	706.683	657.545	696.266	685.253	2.4
10.95	1055.820	1045.287	1060.715	1081.392	1047.075	1090.010	1063.383	1.7
13.42	1385.252	1363.087	1386.248	1413.214	1352.630	1419.826	1386.709	1.9
15.49	1635.154	1630.364	1639.722	1681.399	1608.117	1686.130	1646.814	1.9
17.32	1874.378	1859.269	1856.682	1876.434	1820.569	1912.189	1866.587	1.6
18.97	2050.237	2055.800	2086.927	2092.567	1994.157	2120.851	2066.756	2.1
傾き	123.44	123.83	124.46	123.99	120.04	127.49	123.87	1.9
R ²	0.9994	0.9995	0.9995	0.9993	0.9995	0.9998	0.9995	0.0



【0624】

10

20

【表 104】

48ゲル 1日目のシステム適合性

1: 媒体(希釈剤)

結果	テストステロンのRTにおいて希釈剤注入からの妨害ピークは認められない			
判定基準	テストステロン(Tesosterone)のRTにおいて希釈剤からの妨害ピークを認めない			
コメント	合格			

2: STD-4の6反復注入の注入再現性 RT、テーリングファクター(Tailing factor)および理論段数

結果	RT	RTの%RSD	ピーク面積の%RSD	テーリングファクター(T)	理論段数(N)
	1.14	0	0.5	1.5	5269
判定基準	NMT 2.0%		NMT 2.0%	NMT 2	NLT 1000
コメント	合格				

3: 較正曲線 $y=16016.225515x-601.467936$

STD	濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ピーク面積	RF	RFのRSD(%) (n=6)	係数(R)	傾き	Y切片	STD 1面積の20%				
STD-1	1.007454	15678.350061	15562.3	1.3	1.0000	16016.2 25515 6	-601. 46793 3136					
STD-2	6.296588	99672.085270	15829.5									
STD-3	25.186350	398070.161828	15805.0									
STD-4	50.372700	810465.147146	16089.4									
STD-5	100.745400	1622229.048515	16102.3									
STD-6	201.490800	3218113.506025	15971.5									
平均	N/A	N/A	15893									
判定基準	1): RFのRSD NMT 10.0%.				2): 係数(R) NLT 0.98							
	3): y切片はSTD-1ピーク応答のNMT 20%である											
コメント	合格											

4: 確認STDの記録(%)

	開始時	実施中	終了時	判定基準	
CSTD-1	101.8	101.0	101.0	90.0-110.0%	判定基準を満たすことができなかつた9つのCSTDのうちの2つについては、その基準を満たしていない2つのCSTDが同一濃度レベルにない場合には許容される
CSTD-2	100.5	99.8	99.1	98.0.0-102.0%	
CSTD-3	101.4	102.6	101.3	98.0.0-102.0%	
コメント	合格				

【0625】

10

20

30

【表105】

4% 2日目の放出速度

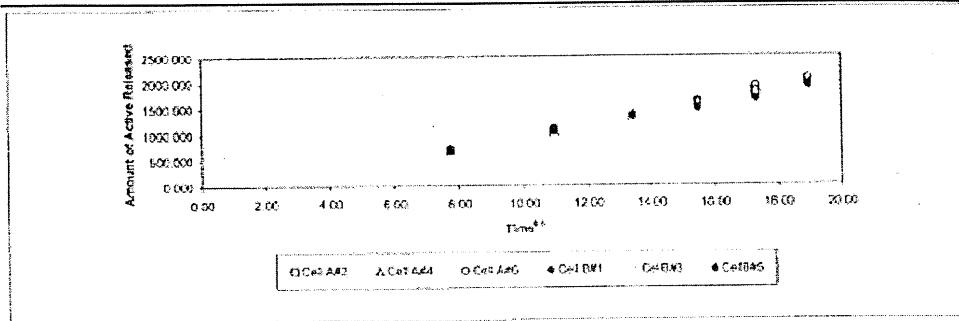
テスト、ステロ4%ゲル

時間に対する有効成分濃度(μg/mL)

時間	線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出						平均 1-6	%RSD 1-6
	セルA2番	セルA4番	セルA6番	セルB1番	セルB3番	セルB5番		
60.00	98.828	102.754	103.493	100.481	97.477	101.409	100.740	2.3
120.00	147.568	153.454	156.309	150.502	143.917	151.716	150.578	2.9
180.00	181.258	190.061	184.198	185.232	181.807	185.787	184.724	1.7
240.00	216.954	213.139	220.725	218.545	212.788	199.829	213.663	3.5
300.00	238.102	241.620	251.876	240.200	235.770	218.192	237.627	4.6
360.00	257.241	261.849	264.068	253.383	252.537	245.490	255.761	2.7

時間^{0.5}に対する有効成分の実放出量(μg/cm²)

時間 ^{0.5}	放出量(μg/cm ²)						平均 1-6	%RSD 1-6
	セルA2番	セルA4番	セルA6番	セルB1番	セルB3番	セルB5番		
7.75	671.120	697.781	702.799	682.345	661.946	688.647	684.106	2.3
10.95	1030.066	1071.148	1090.744	1050.458	1004.891	1058.965	1051.045	2.9
13.42	1300.602	1363.158	1324.360	1328.887	1302.915	1333.262	1325.531	1.7
15.49	1594.293	1573.653	1624.526	1607.519	1564.743	1481.186	1574.320	3.2
17.32	1799.291	1827.369	1898.520	1816.411	1781.017	1662.427	1797.506	4.3
18.97	1996.631	2033.106	2052.581	1973.898	1961.589	1909.539	1987.891	2.6
傾き	119.08	118.14	122.09	116.96	117.37	104.35	116.33	5.3
R ²	0.9988	0.9989	0.9959	0.9989	0.9993	0.9939	0.9976	0.2



【0626】

10

20

【表106】

ナソボールゲル~~48~~、2日目のシステム適合性

1: 媒体(希釈剤)

結果	テストステロンのRTにおいて希釈剤注入からの妨害ピークは認められない			
判定基準	テストステロン(Tesosterone)のRTにおいて希釈剤からの妨害ピークを認めない			
コメント	合格			

2: STD-4の6反復注入の注入再現性 RT、テーリングファクターおよび理論段数

結果	RT	RTの%RSD	ピーク面積の%RSD	テーリングファクタ	理論段数(N)
				ー(T)	
	1.14	0.1	0.3	1.5	5094
判定基準	NMT 2.0%		NMT 2.0%	NMT 2	NLT 1000
コメント	合格				

3: 較正曲線 $Y = 16191.343821x - 559.963706$

STD	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ピーク面積	RF	RFの RSD (%) (n=6)	係数 (R)	傾き	Y切片	STD-1面 積の20%
STD-1	1.003470	15871.570115	15816.7	0.9	1.0000	16191.34 3821	-559.96 37	3174
STD-2	6.271688	100682.070782	16053.4					
STD-3	25.086750	402654.168260	16050.5					
STD-4	50.173500	807908.024269	16102.3					
STD-5	100.347000	1629574.944607	16239.4					
STD-6	200.694000	3250566.943235	16196.6					
平均	N/A	N/A	16076.5					
判定基準	1): RFのRSD NMT 10.0%. 2): 係数(R) NLT 0.98 3): y切片はSTD-1ピーク応答のNMT 20%である							
コメント	合格							

4: 確認STDの記録(%)

	開始時	実施中	終了時	判定基準	
CSTD-1	99.9	100.5	99.9	90.0-110.0 %	判定基準を満たすことができなかった9つのCSTDのうちの2つについては、基準を満たしていない2つのCSTDが同一濃度レベルにない場合には許容される
CSTD-2	99.1	99.6	99.6	98.0.0-102.0%	
CSTD-3	99.5	99.1	99.8	98.0.0-102.0%	
コメント	合格				

【0627】

10

20

30

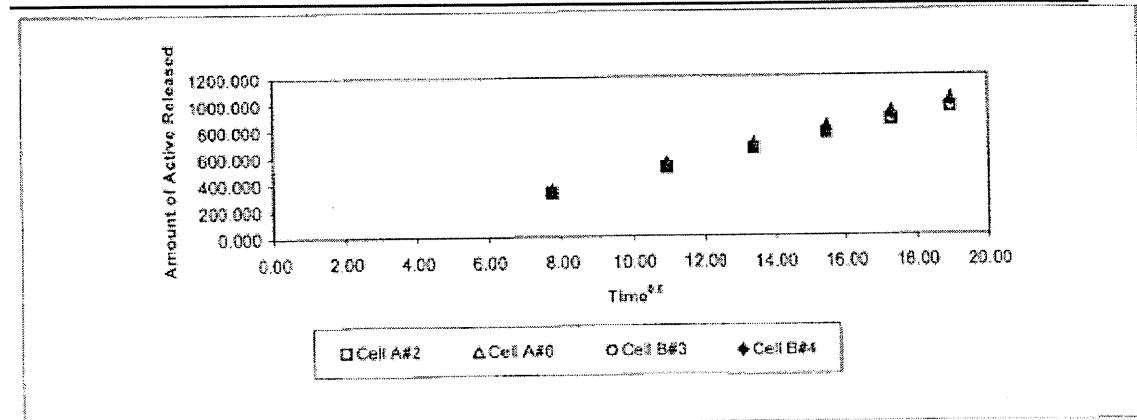
【表107】

48 3日目の放出速度

テストステロンゲル2.0%

線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出					
	セルA2番	セルA6番	セルB3番	セルB4番	平均 1-4
時間					
60.00	48.687	51.463	48.815	48.993	49.490
120.00	73.695	78.583	73.975	75.427	75.420
180.00	90.962	97.059	91.673	93.652	93.337
240.00	104.753	111.751	104.737	107.587	107.207
300.00	114.343	121.973	115.610	118.793	117.680
360.00	122.380	131.256	123.836	127.772	126.311

時間 ^{0.5} に対する有効成分の実放出量(μg/cm ²)					
放出量(μg/cm ²)	セルA2番	セルA6番	セルB3番	セルB4番	平均 1-4
時間^{0.5}					
7.75	330.623	349.474	331.492	332.701	336.073
10.95	514.223	548.202	516.161	526.071	526.164
13.42	652.332	695.903	657.275	671.175	669.171
15.49	771.721	823.136	771.929	792.304	789.773
17.32	866.484	924.172	875.400	898.843	891.225
18.97	953.415	1021.723	963.973	993.430	983.135
傾き	55.61	59.82	56.40	58.83	57.66
R ²	0.9996	0.9997	0.9999	0.9999	0.0



30

【0628】

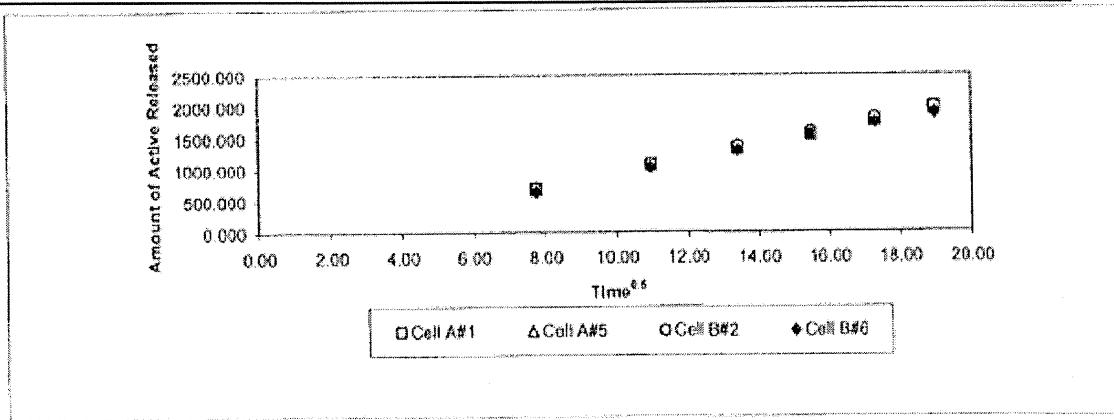
【表108】

4.0% 3日目の放出速度
テストステロンゲル4.0%

線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出						
	セルA1番	セルA5番	セルB2番	セルB6番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間						
60.00	100.960	101.116	102.665	95.377	100.030	3.2
120.00	154.364	154.139	154.940	147.997	152.860	2.1
180.00	186.594	184.120	190.461	181.262	185.609	2.1
240.00	208.156	214.565	216.224	209.841	212.197	1.8
300.00	233.787	235.816	238.251	229.168	234.256	1.6
360.00	254.064	253.085	253.819	240.556	250.381	2.6

時間 ^{0.5} に対する有効成分の実放出量(μg/cm ²)	セルA1番	セルA5番	セルB2番	セルB6番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間^{0.5}	セルA1番	セルA5番	セルB2番	セルB6番	平均 1-4	%RSD 1-4

7.75	685.598	686.657	697.176	647.685	679.279	3.2
10.95	1076.820	1075.336	1081.214	1032.003	1066.343	2.2
13.42	1339.364	1322.544	1366.269	1299.774	1331.988	2.1
15.49	1538.584	1581.386	1595.111	1545.136	1565.054	1.8
17.32	1771.536	1786.408	1805.872	1735.756	1774.893	1.7
18.97	1975.383	1970.402	1979.004	1877.932	1950.680	2.5
傾き	112.89	114.01	114.24	110.57	112.93	1.5
R ²	0.9985	0.9994	0.9996	0.9981	0.9989	0.1



【0629】

20

30

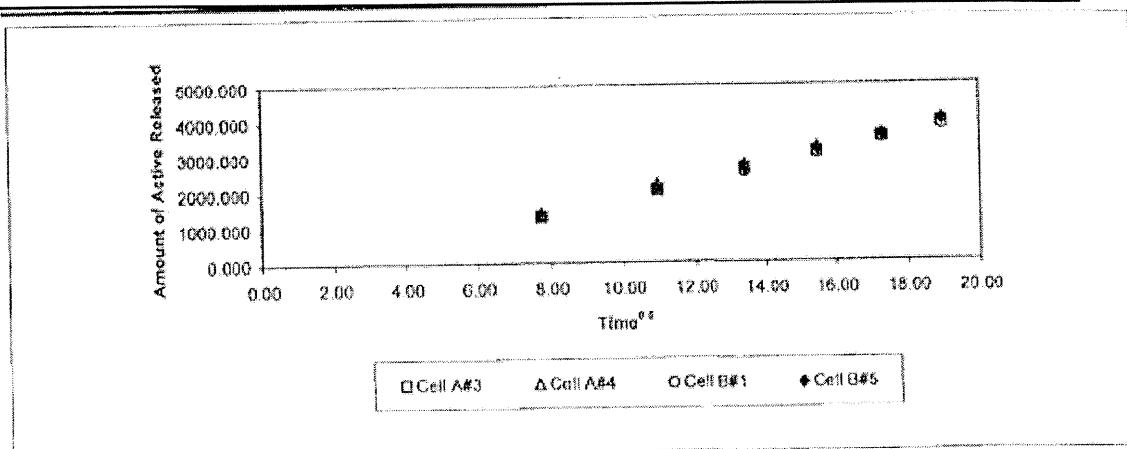
【表109】

4.0% 3日目の放出速度
テストステロンゲル8.0%

線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出					
	セルA3番	セルA4番	セルB1番	セルB5番	平均 1-4
時間					%RSD 1-4
60.00	194.025	206.537	196.509	200.268	199.335
120.00	291.732	312.939	296.662	301.987	300.830
180.00	366.623	382.831	355.576	367.135	368.041
240.00	420.979	432.753	416.896	429.097	424.931
300.00	462.747	469.037	459.111	469.069	464.991
360.00	500.130	507.265	493.510	507.861	502.192

時間 ^{0.5} に対する有効成分の実放出量(μg/cm ²)

	セルA3番	セルA4番	セルB1番	セルB5番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間 ^{0.5}						
7.75	1317.582	1402.549	1334.451	1359.977	1353.640	2.7
10.95	2035.989	2183.542	2070.171	2107.395	2099.274	3.0
13.42	2627.103	2746.709	2554.183	2635.248	2640.811	3.0
15.49	3099.959	3194.041	3071.205	3159.900	3131.276	1.8
17.32	3502.713	3562.885	3475.838	3552.754	3523.547	1.2
18.97	3887.507	3955.197	3839.340	3948.905	3907.737	1.4
傾き	229.29	225.09	223.05	230.19	226.91	1.5
R ²	0.9999	0.9991	0.9994	0.9997	0.9995	0.0



【0630】

10

20

30

【表 110】

1: 媒体(希釈剤)

結果	テストステロンのRTにおいて希釈剤注入からの妨害ピークは認められない			
判定基準	テストステロンのRTにおいて希釈剤からの妨害ピークを認めない			
コメント	合格			

2: STD-4の6回反復注入の注入再現性 RT、テーリングファクターおよび理論段数

結果	RT	RTの%RSD	ピーク面積の%RSD	テーリングファクタ ー(T)	理論段数 (N)
	1.14	0.1	0.1	1.5	4972
判定基 準	NMT 2.0%		NMT 2.0%	NMT 2	NLT 1000
コメン ト	合格				

10

3: 較正曲線 $Y = 16400.350881x - 586.919769$

STD	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ピーク面積	RF	RFの RSD(%) (n=6)	係数 (R)	傾き	Y切片	STD-1面 積の20%
STD-1	1.003470	16088.445108	16032. 8					
STD-2	6.271688	101510.899703	16185. 6					
STD-3	25.086750	409080.663218	16306. 6					
STD-4	50.173500	818519.065346	16313. 8					
STD-5	100.34700	1648916.72754	16432. 1					
STD-6	200.69400	3293150.38130	16408. 8					
平均	N/A	N/A	16280. 0					
判定基準	1) : RFのRSD NMT 10.0%. 2) : 係数(R) NLT 0.98 3) : Y切片はSTD-1ピーク応答のNMT 20%である							
コメント	合格							

20

4: 確認STDの記録(%)

	開始時	実施中	終了時	判定基準
CSTD-1	100.6	98.3	98.7	90.0-110.0%
CSTD-2	99.4	98.6	98.1	98.0-102.0%
CSTD-3	98.8	98.9	98.1	98.0-102.0%
コメント	CSTDが同一濃度レベルにない場合には許容される			

30

【0631】

【表 111】

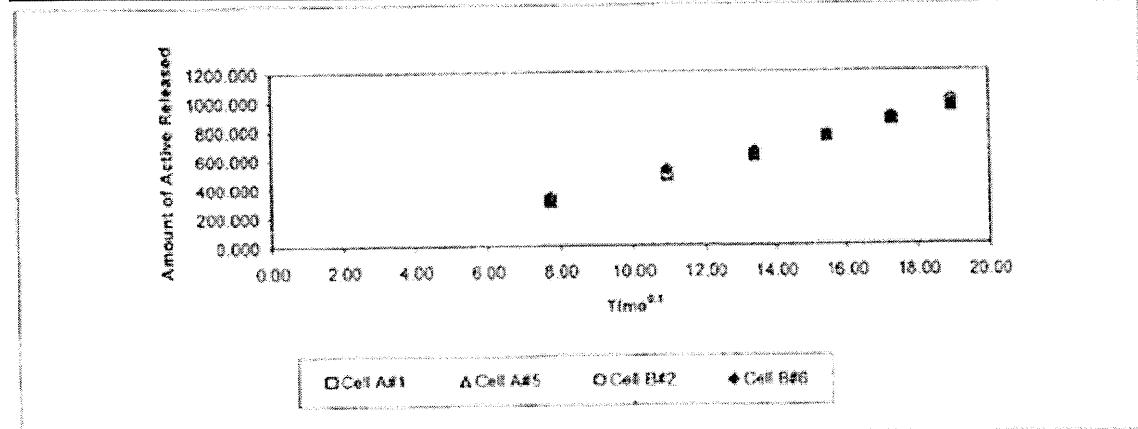
テストステロンゲル2% 4日目の放出速度

時間に対する有効成分濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

時間	セルA1番	セルA5番	セルB2番	セルB6番	平均 1-4	%RSD 1-4
60.00	46.114	45.990	46.957	48.744	46.951	2.7
120.00	71.036	70.056	70.143	74.792	71.507	3.1
180.00	86.556	87.932	89.263	87.432	87.796	1.3
240.00	101.793	102.943	101.472	102.594	102.201	0.7
300.00	114.336	115.560	116.237	116.744	115.719	0.9
360.00	124.001	124.783	128.162	124.530	125.369	1.5

時間 $^{0.5}$ に対する有効成分の実放出量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

時間 $^{0.5}$	セルA1番	セルA2番	セルB2番	セルB6番	平均 1-4	%RSD 1-4
7.75	313.150	312.308	318.875	331.010	318.836	2.7
10.95	495.438	488.748	489.613	521.689	498.872	3.1
13.42	620.931	629.963	639.299	628.687	629.720	1.2
15.49	748.893	756.779	747.465	756.387	752.381	0.6
17.32	862.872	871.586	876.442	881.506	873.102	0.9
18.97	960.856	966.916	990.312	967.412	971.374	1.3
傾き	57.62	58.68	59.48	56.59	58.09	2.2
R ²	0.9990	0.9994	0.9971	0.9971	0.9982	0.1



【0632】

10

20

30

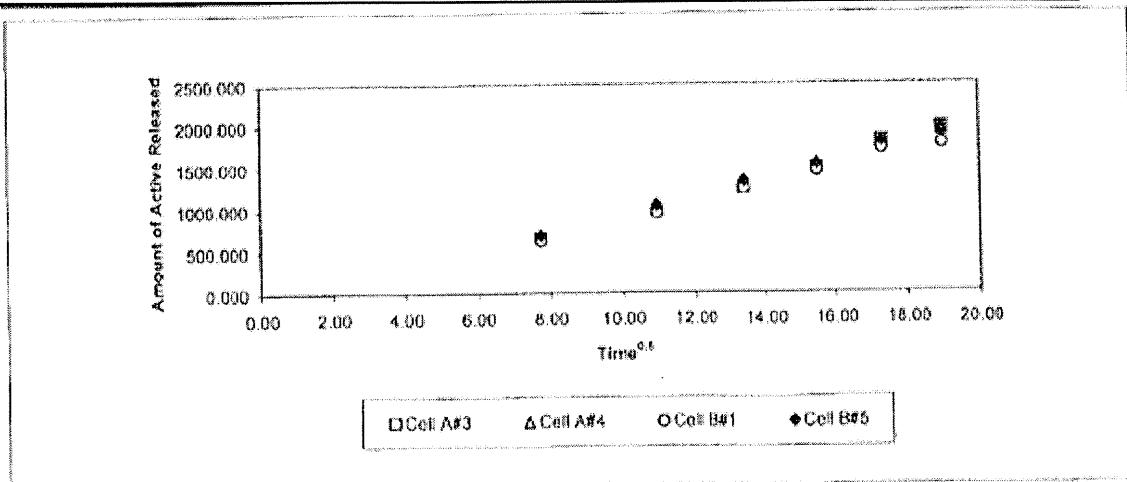
【表 1 1 2】

テストステロングルーツ4目放出速度
時間に対する有効成分濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

	セルA3番	セルA4番	セルB1番	セルB5番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間						
60.00	97.536	101.702	92.098	101.777	98.278	4.7
120.00	139.740	145.279	136.327	149.357	142.676	4.1
180.00	174.342	184.915	173.585	185.982	179.706	3.7
240.00	202.707	208.453	197.116	207.509	203.946	2.6
300.00	240.715	238.723	227.099	238.562	236.275	2.6
360.00	252.426	248.202	226.276	250.303	244.302	5.0

時間 $^{0.5}$ に対する有効成分の実放出量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

	セルA3番	セルA4番	セルB1番	セルB5番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間$^{0.5}$						
7.75	662.346	690.637	625.418	691.146	667.387	4.7
10.95	976.542	1015.335	951.827	1043.049	996.688	4.1
13.42	1251.057	1325.602	1243.412	1334.022	1288.523	3.7
15.49	1493.007	1537.765	1452.321	1532.831	1503.981	2.6
17.32	1808.467	1802.303	1711.703	1802.420	1781.224	2.6
18.97	1956.104	1934.220	1770.372	1949.652	1902.587	4.7
傾き	118.16	113.57	106.62	113.31	112.92	4.2
R ²	0.9927	0.9973	0.9925	0.9981	0.9952	0.3



【0 6 3 3】

10

20

30

【表113】

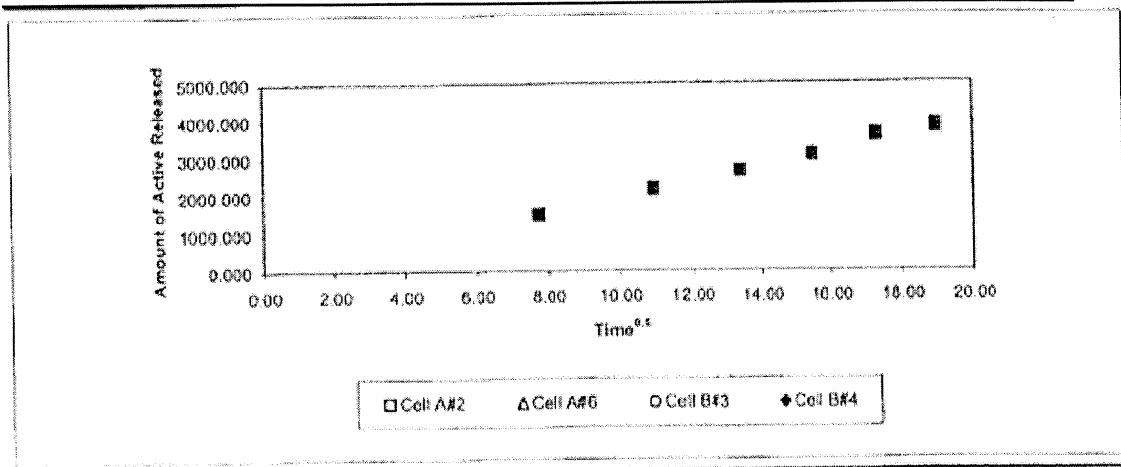
テストステロンゲル8%・4日目の放出速度
テストステロンゲル8%

線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出

時間	セルA2番	セルA6番	セルB3番	セルB4番	平均 1-4	%RSD 1-4
60.00	225.146	222.059	224.685	222.320	223.553	0.7
120.00	317.633	309.500	316.071	313.279	314.121	1.1
180.00	370.322	367.146	370.947	369.411	369.457	0.5
240.00	418.459	415.671	421.783	418.698	418.653	0.6
300.00	480.398	469.438	476.809	478.279	476.231	1.0
360.00	494.787	483.727	487.877	490.443	489.209	0.9

時間^{0.5}に対する有効成分の実放出量(μg/cm²)

時間 ^{0.5}	セルA2番	セルA6番	セルB3番	セルB4番	平均 1-4	%RSD 1-4
7.75	1528.919	1507.955	1525.788	1509.728	1518.097	0.7
10.95	2220.683	2164.580	2209.945	2190.316	2196.381	1.1
13.42	2668.357	2643.615	2672.029	2660.139	2661.035	0.5
15.49	3100.027	3077.021	3122.204	3099.361	3099.654	0.6
17.32	3639.045	3559.756	3615.218	3622.433	3609.113	1.0
18.97	3872.686	3789.616	3825.291	3840.365	3831.990	0.9
傾き	211.76	207.16	209.08	211.75	209.94	1.1
R ²	0.9959	0.9976	0.9968	0.9964	0.9967	0.1



【0634】

10

20

30

【表 1 1 4】

システム適合性

1: 媒体(希釈剤)

結果	テストステロンのRTにおいて希釈剤注入からの妨害ピークは認められない			
判定基準	テストステロンのRTにおいて希釈剤からの妨害ピークを認めない			
コメント	合格			

2: STD-4の6回反復注入の注入再現性 RT、テーリングファクターおよび理論段数

結果	RT	RTの%RSD	ピーク面積の%RSD	テーリングファクター (T)	理論段数 (N)
	1.4	0.0	0.2	1.5	
判定基準	報告	NMT 2.0%	NMT 2.0%	NMT 2	NLT 1000
コメント	合格				

3: 較正曲線 $y = 16123.2297x - 239.5651$

STD	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ピーク 面積	RF	RFの RSD (%) (n=6)	係数 (R.)	傾き	y切片	STD 1面積 の 20%
STD-1	1.0050	15966.5100	15887. 1	0.8	1.00 00	16123.2297	-239.5651	3193
STD-2	6.2810	100144.6504	15944. 1					
STD-3	25.1241	405793.1322	16151. 5					
STD-4	50.2482	815888.4936	16237. 2					
STD-5	100.4964	1622551.1592	16145. 4					
STD-6	200.9928	3231917.0302	16079. 8					
平均	N/A	N/A	16074					
判定基準	1) RFのRSD NMT 10.0%. 2) 係数(R)NLT 0.98 3) y切片はSTD-1ピーク応答のNMT 20%である							
コメント	合格							

4: 確認STDの記録(8)

	開始時	実施中	終了時	判定基準
CSTD-1	100.6	100.4	99.2	90.0-110.0%
CSTD-2	100.2	100.7	99.9	98.0-102.0%
CSTD-3	100.1	100.9	100.0	98.0-102.0%
コメント	CSTDが同一濃度レベルにない場合には許容される			

【0 6 3 5】

証拠書類 B

ナソボールゲル4.5%についてのin vitro放出速度法バリデーション

ナソボールゲルin vitro放出速度法バリデーション改訂

放出速度調査概要

パート4: ナソボールゲル4.5%

目的

この概要は、ナソボールゲルについての全放出速度実験データをまとめたものである。本方法バリデーションには4種のナソボールゲル(0.15%、0.6%、4.0%および4.5%)が含まれる。1日目と2日目の試験の目的は、傾き(放出速度)の特異性および日内/日間精度を決定することであり、3日目と4日目の目的は、サンプル力値の変動に対する傾き感度を評価することである。

【0 6 3 6】

10

20

30

40

【表115】

ナソボールゲル4.5%の放出速度

時間 (分)	時間 ^{0.5}	時間 ^{0.5} に対する有効成分の実放出量(μg/cm ²)							
		1日目 平均(n=6)		2日目 平均(n=6)		3日目 平均(n=4)		3日目 平均(n=4)	
		4.5%	4.5%	2-25%	4.5%	9.0%	2.25%	4.5%	9.0%
テストステロングル	ロングル	テストステロングル	ロングル	テストステロングル	ロングル	テストステロングル	ロングル	テストステロングル	ロングル
60.00	7.75	773.048	754.566	375.945	756.458	1504.968	373.524	771.827	1475.93
120.00	10.95	1201.776	1171.379	581.446	1169.142	2330.18	574.515	1208.152	2323.68
180.00	13.42	1522.374	1502.618	745.099	1480.649	2941.464	738.392	1539.298	2985.825
240.00	15.49	1801.026	1770.356	873.015	1735.057	3424.621	877.604	1828.254	3531.463
300.00	17.32	2024.528	2025.728	987.164	1958.075	3898.337	1000.244	2075.853	4017.858
360.00	18.97	2254.199	2260.112	1101.569	2194.038	4346.992	1102.393	2305.255	4463.589
傾き	n/a	131.44	133.81	64.35	126.88	250.89	65.44	136.58	266.09
R ²	n/a	0.9997	0.9996	0.9998	0.9996	0.9995	0.9997	0.9999	1.0000

【0637】

【表116】

4.5% 1日目の放出速度

テストステロングル4.5%ゲル

時間に対する有効成分濃度(μg/mL)

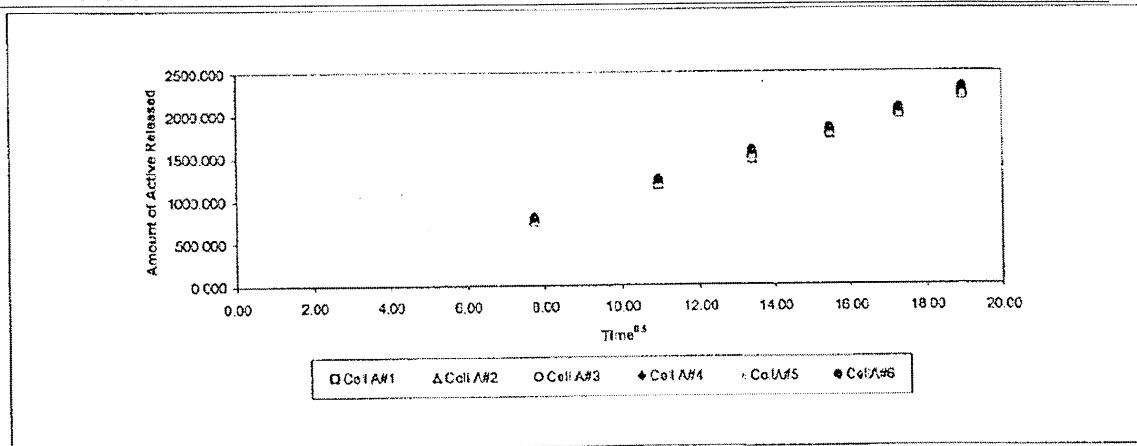
線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出

	セルA1番	セルA2番	セルA3番	セルA4番	セル5番	セル6番	平均 1-6	%RSD 1-6
時間								
60.00	111.296	111.319	113.485	115.937	112.831	118.159	113.838	2.4
120.00	169.171	167.895	170.642	175.455	172.935	177.272	172.228	2.1
180.00	212.183	206.080	211.257	213.547	211.031	219.479	212.263	2.0
240.00	243.968	240.483	243.556	245.903	243.442	249.362	244.452	1.2
300.00	265.616	264.479	266.919	269.161	264.241	272.660	267.179	1.2
360.00	289.376	284.952	288.553	292.152	287.059	297.115	289.868	1.5

時間^{0.5}に対する有効成分の実放出量(μg/cm²)

	セルA1番	セルA2番	セルA3番	セルA4番	セルA5番	セルA6番	平均 1-6	%RSD 1-6
時間 ^{0.5}								
7.75	755.787	755.944	770.652	787.303	766.211	802.393	773.048	2.4

10.95	1180.295	1171.637	1190.904	1224.282	1206.290	1237.249	1201.776	2.1
13.42	1520.248	1478.449	1514.995	1532.601	1513.924	1574.027	1522.374	2.0
15.49	1796.130	1770.383	1794.106	1812.747	1793.731	1839.058	1801.026	1.3
17.32	2012.167	2001.379	2021.673	2040.265	2003.855	2067.826	2024.528	1.3
18.97	2248.672	2215.241	2244.109	2272.551	2233.574	2311.044	2254.199	1.5
傾き	132.51	130.29	131.17	131.37	129.66	133.29	131.38	1.0
R ²	0.9997	0.9998	0.9999	0.9998	0.9995	0.9997	0.9998	0.0



【0638】

10

30

40

【表 1 1 7】

4%ゲル 1日目のシステム適合性

1: 媒体(希釈剤)

結果	テストステロンのRTにおいて希釈剤注入からの妨害ピークは認められない			
判定基準	テストステロンのRTにおいて希釈剤からの妨害ピークを認めない			
コメント	合格			

2: STD-4の6反復注入の注入再現性 RT、テーリングファクターおよび理論段数

結果	RT	RTの%RSD	ピーク面積の%RSD	テーリングファクター(T)	理論段数(N)
	1.15	0	0.3	1.5	5099
判定基準	NMT 2.0%		NMT 2.0%	NMT 2	NLT 1000
コメント	合格				

3: 較正曲線 $y=16214.013222x-404.968835$

SID	濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ピーク面積	RF	RFのRSD(%) (n=6)	係数(R)	傾き	Y切片	STD 1面積の20%					
STD-1	1.005000	16020.780118	15941.1	0.9	1.00 00	16214.013222	-404.968835	3204					
STD-2	6.281000	100148.430437	15944.7										
STD-3	25.124100	407824.982776	16232.4										
STD-4	50.248200	815077.609088	16221.0										
STD-5	100.496400	1634589.943207	16265.2										
STD-6	200.992800	3252481.085742	16182.1										
平均	N/A	N/A	16131										
判定基準	1) RFのRSD NMT 10.0%, 2) 係数(R) NLT 0.98 3) y切片はSTD-1ピーク応答のNMT 20%である												
コメント	合格												

4: 確認STDの記録(%)

	開始時	実施中	終了時		判定基準
CSTD-1	100.1	99.9	98.6	90.0-110.0%	判定基準を満たすことができなかつた9つのCSTDのうちの2つについては、基準を満たしていない2つのCSTDが同一濃度レベルにない場合には許容される
CSTD-2	100.6	99.7	99.0	98.0.0-102.0%	
CSTD-3	100.5	100.2	98.7	48.0.0-102.0%	
コメント	合格				

【0639】

10

20

30

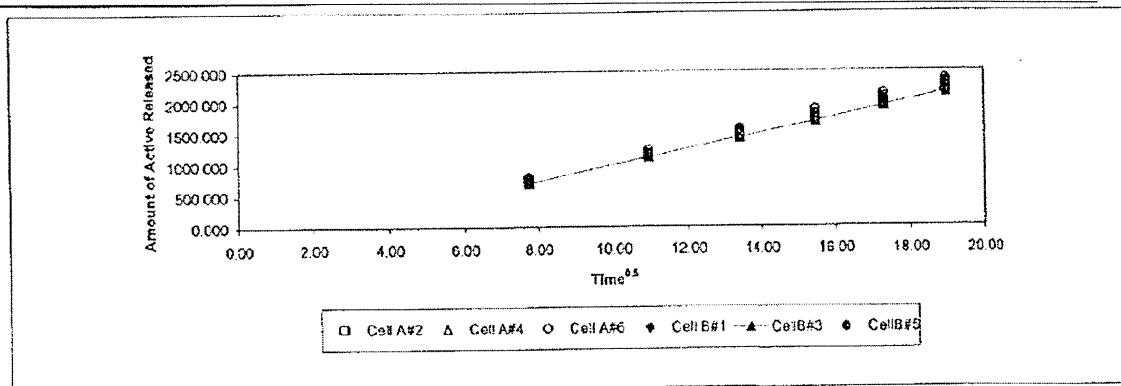
【表118】

4.5% 2日目の放出速度
テストステロン4.5%ゲル
時間に対する有効成分濃度(μg/mL)

時間	線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出						平均 1-6	%RSD 1-6
	セルA2番	セルA4番	セルA6番	セルB1番	セルB3番	セルB5番		
60.00	108.443	114.787	116.970	110.229	103.462	112.806	111.116	4.4
120.00	165.786	171.091	175.955	165.082	160.313	168.966	167.866	3.2
180.00	205.096	212.317	217.530	208.624	199.765	214.561	209.649	3.1
240.00	236.056	241.544	254.045	236.272	228.447	245.676	240.340	3.7
300.00	262.962	267.630	280.500	266.963	255.981	273.553	267.932	3.2
360.00	284.142	294.602	303.353	289.922	277.465	298.212	291.283	3.3

時間^{0.5}に対する有効成分の実放出量(μg/cm²)

時間 0.5	放出量(μg/cm ²)						平均 1-6	%RSD 1-6
	セルA2番	セルA4番	セルA6番	セルB1番	セルB3番	セルB5番		
7.75	738.413	779.494	794.318	748.542	702.588	766.042	754.566	4.4
10.95	1156.501	1194.321	1227.970	1152.226	1117.926	1179.331	1171.379	3.2
13.42	1470.356	1522.689	1560.083	1494.620	1431.197	1536.765	1502.618	3.1
15.49	1738.631	1781.238	1869.598	1741.402	1682.493	1808.771	1770.356	3.7
17.32	1988.136	2026.727	2121.131	2016.671	1934.110	2067.591	2025.728	3.2
18.97	2206.369	2285.614	2355.688	2248.118	2152.433	2312.447	2260.111	3.3
傾き	130.70	132.72	139.44	133.37	128.58	137.72	133.75	3.1
R ²	0.9999	0.9992	0.9998	0.9992	0.9998	0.9996	0.9996	0.0



【0640】

10

20

30

【表 119】

ナソポールゲル4.5% 2日目のシステム適合性

1: 媒体(希釈剤)

結果	テストステロンのRTにおいて希釈剤注入からの妨害ピークは認められない			
判定基準	テストステロンのRTにおいて希釈剤からの妨害ピークを認めない			
コメント	合格			

2: STD-4の6反復注入の注入再現性 RT、テーリングファクターおよび理論段数

結果	RT	RTの%RSD	ピーク面積の%RSD	テーリングファクター(T)	理論段数(N)
	1.16	0.1	0.4	1.4	5112
判定基準	NMT 2.0%		NMT 2.0%	NMT 2	NLT 1000
コメント	合格				

3: 較正曲線 $Y=16354.946833x-532.850889$

SID	濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ピーク面積	RF	RFのRSD(%) (n=6)	係数(R)	傾き	Y切片	STD 1面積の20%					
STD-1	1.005000	16235.695068	16154.9	0.8	1.0000	16354.946833	-532.8509	3247					
STD-2	6.281000	101006.460064	16081.3										
STD-3	25.124100	409182.51627	16286.2										
STD-4	50.248200	819359.91835	16306.9										
STD-5	100.496400	1627876.5945	16198.74										
STD-6	200.992800	3305853.6487	16447.74										
平均	N/A	N/A	16245.8										
判定基準	1) : RFのRSD NMT 10.0%, 2) : 係数(R) NLT 0.98 3) : y切片はSTD-1ピーク応答のNMT 20%である												
コメント	合格												

4: 確認STDの記録(%)

	開始時	中間	終了時		判定基準
CSTD-1	100.0	99.9	100.2	90.0-110.0%	判定基準を満たすことができなかった9つのCSTDのうちの2つについては、基準を満たしていない2つのCSTDが同一濃度レベルにない場合には許容される
CSTD-2	99.1	99.3	98.9	98.0.0-102.0%	
CSTD-3	100.7	49.9	99.5	98.0.0-102.0%	
コメント	合格				

【0641】

10

20

30

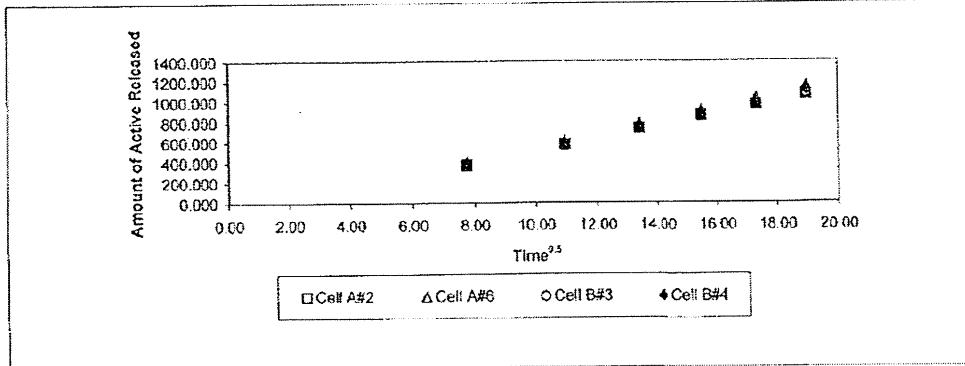
【表 120】

4.5% 3日目の放出速度
テストステロンゲル2.25%
時間に対する有効成分濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

線形回帰曲線による放出量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) の算出						
	セルA2番	セルA6番	セルB3番	セルB4番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間						
60.00	54.994	57.714	54.019	54.717	55.361	2.9
120.00	82.496	86.872	80.964	82.932	83.316	3.0
180.00	102.145	108.350	101.811	103.469	103.944	2.9
240.00	116.492	123.255	116.098	117.953	118.450	2.8
300.00	127.040	135.982	128.371	129.901	130.324	3.0
360.00	137.604	148.125	139.169	142.064	141.741	3.3

10

時間 $^{0.5}$ に対する有効成分の実放出量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)						
	セルA2番	セルA6番	セルB3番	セルB4番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間 $^{0.5}$						
7.75	373.453	391.923	366.832	371.572	375.945	2.9
10.95	575.773	606.259	565.094	578.656	581.446	3.0
13.42	732.548	776.692	729.570	741.584	745.098	2.9
15.49	858.877	908.567	855.398	869.218	873.015	2.8
17.32	963.468	1029.868	971.591	983.729	987.164	3.0
18.97	1071.151	1150.804	1081.240	1103.081	1101.569	3.2
傾き	61.87	67.19	63.58	64.65	64.32	3.5
R ²	0.9998	0.9998	0.9999	0.9997	0.9998	0.0



20

【0642】

30

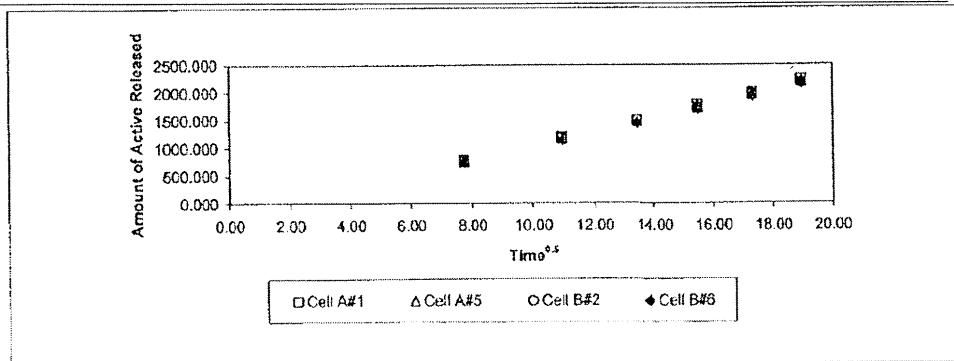
【表 1 2 1】

4.5% 3日目の放出速度
テストステロンゲル4.5%ゲル
時間に対する有効成分濃度(μg/mL)

線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出						
	セルA1番	セルA5番	セルB2番	セルB6番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間						
60.00	114.924	110.831	111.525	108.299	111.395	2.5
120.00	170.368	168.304	167.373	164.053	167.525	1.6
180.00	208.336	206.437	208.201	202.691	206.416	1.3
240.00	239.862	235.028	233.826	232.401	235.279	1.4
300.00	261.230	258.500	258.483	255.056	258.317	1.0
360.00	287.153	282.227	279.233	280.592	282.301	1.2

時間^{0.5}に対する有効成分の実放出量(μg/cm²)

	セルA1番	セルA5番	セルB2番	セルB6番	平均 1-6	%RSD 1-4
時間^{0.5}						
7.75	780.424	752.630	757.343	735.435	756.458	2.5
10.95	1189.451	1174.276	1168.150	1144.692	1169.142	1.6
13.42	1495.489	1480.851	1492.763	1453.493	1480.649	1.3
15.49	1768.524	1733.417	1725.687	1712.599	1735.057	1.4
17.32	1981.498	1959.312	1959.288	1932.202	1958.075	1.0
18.97	2231.450	2193.579	2173.335	2177.779	2194.036	1.2
傾き	127.93	126.91	125.41	127.04	126.82	0.8
R ²	0.9994	0.9997	0.9996	0.9995	0.9996	0.0



【0 6 4 3】

10

20

30

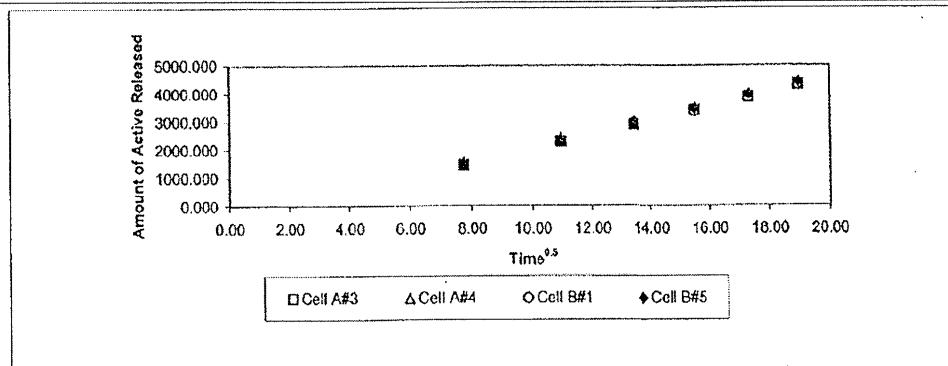
【表 1 2 2】

4.5% 3日目の放出速度
テストステロングル9.0%
時間に対する有効成分濃度(μg/mL)

時間	線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出					平均 1-4	%RSD 1-4
	セルA3番	セルA4番	セルB1番	セルB5番			
60.00	216.929	227.909	217.968	223.670	221.619	2.3	
120.00	328.565	344.343	328.394	334.315	333.904	2.2	
180.00	405.724	411.232	407.217	415.860	410.008	1.1	
240.00	461.177	470.177	455.528	469.412	464.074	1.5	
300.00	508.616	517.603	508.752	523.012	514.496	1.4	
360.00	556.120	561.780	553.943	584.663	559.127	0.9	

時間^{0.5}に対する有効成分の実放出量(μg/cm²)

時間 ^{0.5}	放出量(μg/cm ²)					平均 1-4	%RSD 1-4
	セルA3番	セルA4番	セルB1番	セルB5番			
7.75	1473.119	1547.682	1480.174	1518.895	1504.967	2.3	
10.95	2292.595	2402.847	2291.728	2333.549	2330.180	2.2	
13.42	2909.533	2954.507	2919.917	2981.898	2941.464	1.1	
15.49	3400.901	3471.148	3363.208	3463.226	3424.621	1.5	
17.32	3853.539	3926.244	3853.533	3960.032	3898.337	1.4	
18.97	4320.042	4372.697	4304.366	4390.861	4346.991	1.0	
傾き	250.91	248.45	248.81	254.97	250.79	1.2	
R ²	0.9996	0.9994	0.9993	0.9998	0.9995	0.0	



【0 6 4 4】

10

20

30

【表 1 2 3】

ナソボールゲル4.5% 3日目のシステム適合性

1: 媒体(希釈剤)

結果	テストステロンのRTにおいて希釈剤注入からの妨害ピークは認められない		
判定基準	テストステロンのRTにおいて希釈剤からの妨害ピークを認めない		
コメント	合格		

2: STD-4の6反復注入の注入再現性 RT、テーリングファクター(Tailing Factor)および理論段数

結果	RT	RTの%RSD	ピーク面積の%RSD	テーリングファクター(T)	理論段数(N)
	1.17	0.1	0.5	1.4	5248
判定基準	NMT 2.0%	NMT 2.0%	NMT 2	NLT 1000	
コメント	合格				

3: 較正曲線 $y=16446.511438x-909.542212$

SID	濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ピーク面積	RF	RFのRSD(%) (n=6)	係数(R)	傾き	Y切片	STD 1面積の20%
STD-1	1.005000	15991.845134	15912.3					
STD-2	6.281000	100802.06956	16048.1					
STD-3	25.12410	410316.94751	16331.4					
STD-4	50.24820	820151.54534	16322.0					
STD-5	100.4964	1656889.9019	16487.75					
STD-6	200.9928	3308276.6897	16459.04					
平均	N/A	N/A	16260					
判定基準	1): RFのRSD NMT 10.0%, 3): y切片はSTD-1ピーク応答のNMT 20%である			2): 係数(R) NLT 0.98				
コメント	合格							

4: 確認STDの記録(%)

	開始時	実施中	終了時		判定基準
CSTD-1	101.5	100.5	100.3	90.0-110.0%	判定基準を満たすことができなかつた9つのCSTDのうちの2つについては、
CSTD-2	99.5	98.3	97.7	98.0.0-102.0%	基準を満たしていない2つのCSTDが同一濃度レベルにない場合には許容される
CSTD-3	100.3	99.5	98.9	98.0.0-102.0%	
コメント	合格				

【0 6 4 5】

10

20

30

40

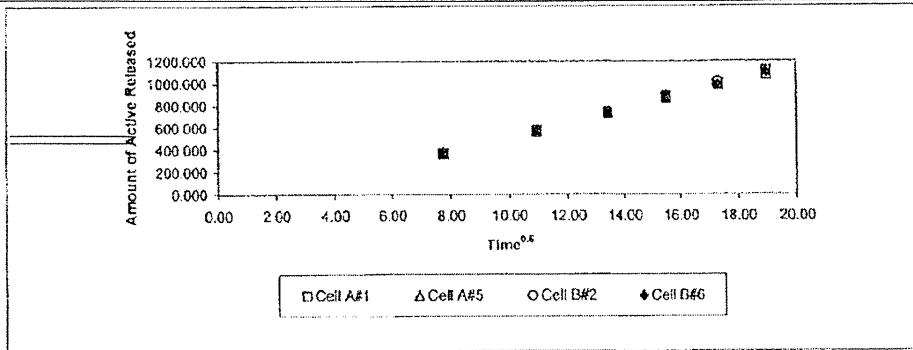
【表 1 2 4】

4.5% 4日目の放出速度

テストステロンゲル2.25%

時間に対する有効成分濃度(μg/mL)

線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出						%RSD 1-4
	セルA1番	セルA5番	セルB2番	セルB6番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間						
60.00	55.058	54.174	55.844	54.942	55.005	1.2
120.00	82.450	81.172	83.609	82.010	82.310	1.2
180.00	103.031	102.307	103.860	102.854	103.013	0.6
240.00	119.731	117.894	120.468	118.790	119.221	0.9
300.00	132.888	130.313	134.287	131.764	132.313	1.3
360.00	143.479	138.721	143.770	141.399	141.842	1.6
時間 ^{0.5} に対する有効成分の実放出量(μg/cm ²)						
放出量(μg/cm ²)	セルA1番	セルA5番	セルB2番	セルB6番	平均 1-4	%RSD 1-4
時間 ^{0.5}						
7.75	373.887	367.884	379.225	373.099	373.524	1.2
10.95	575.479	566.550	583.572	572.458	574.515	1.2
13.42	738.569	733.041	744.749	737.210	738.392	0.7
15.49	881.128	867.837	886.918	874.531	877.603	0.9
17.32	1004.352	985.530	1014.846	996.246	1000.243	1.2
18.97	1113.874	1079.499	1117.240	1098.958	1102.392	1.6
傾き	66.23	64.08	66.22	65.12	65.41	1.6
R ²	0.9998	0.9996	0.9997	0.9998	0.9997	0.0



【0 6 4 6】

10

20

【表 1 2 5】

4.5% 4日目の放出速度

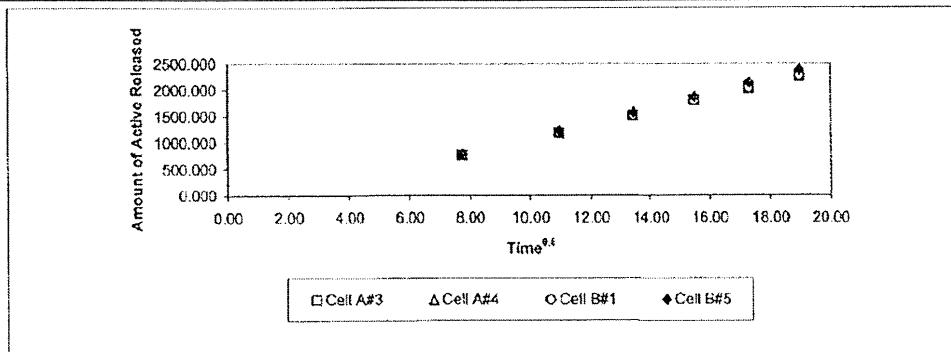
テストステロンゲル4.5%

時間に対する有効成分濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

時間	線形回帰曲線による放出量 ($\mu\text{g/mL}$) の算出					%RSD 1-4
	セルA3番	セルA4番	セルB1番	セルB5番	平均 1-4	
60.00	112.124	114.480	112.222	115.806	113.658	1.6
120.00	170.342	175.929	170.587	175.841	173.175	1.8
180.00	211.969	215.483	212.348	219.092	214.723	1.5
240.00	245.587	250.181	244.691	252.851	248.328	1.6
300.00	268.986	276.034	270.206	282.540	274.442	2.3
360.00	290.134	298.167	293.638	305.212	296.788	2.2

時間 $^{0.5}$ に対する有効成分の実放出量 ($\mu\text{g/cm}^2$)

時間 $^{0.5}$	放出量 ($\mu\text{g/cm}^2$)					%RSD 1-4
	セルA3番	セルA4番	セルB1番	セルB5番	平均 1-4	
7.75	761.410	777.409	762.076	786.414	771.827	1.6
10.95	1188.482	1227.088	1190.173	1226.866	1208.152	1.8
13.42	1519.360	1545.470	1522.031	1570.329	1539.297	1.5
15.49	1807.629	1842.068	1801.749	1861.571	1828.254	1.6
17.32	2036.016	2088.419	2044.251	2134.726	2075.853	2.2
18.97	2255.737	2316.823	2279.827	2368.632	2305.255	2.1
傾き	133.35	136.81	134.82	141.11	136.52	2.5
R ²	0.9999	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	0.0



10

20

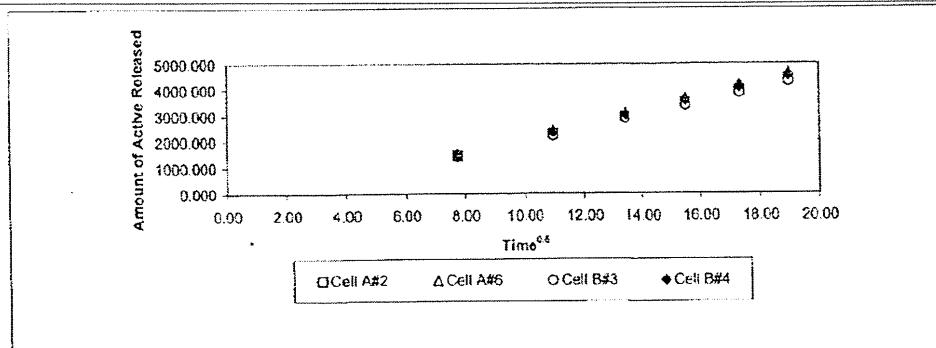
【 0 6 4 7 】

30

【表 1 2 6】

4.5% 4日目の放出速度
テストステロンゲル9.0%
時間に対する有効成分濃度(μg/mL)

線形回帰曲線による放出量(μg/mL)の算出						
	セルA2番	セルA6番	セルB3番	セルB4番	平均 1-4	%RSD 1-4
<u>時間</u>						
60.00	215.853	222.792	211.379	219.348	217.343	2.2
120.00	329.810	344.136	321.102	337.453	333.125	3.0
180.00	411.198	428.858	404.979	421.971	416.752	2.6
240.00	474.841	493.977	462.253	487.875	479.737	2.9
300.00	522.127	550.136	512.332	540.898	531.373	3.2
360.00	565.951	593.682	555.027	584.821	574.870	3.1
<u>時間^{0.5}に対する有効成分の実放出量(μg/cm²)</u>						
<u>放出量(μg/cm²)</u>						
	セルA2番	セルA6番	セルB3番	セルB4番	平均 1-4	%RSD 1-4
<u>時間^{0.5}</u>						
7.75	1465.812	1512.933	1435.430	1489.546	1475.930	2.2
10.95	2300.745	2399.993	2240.345	2353.636	2323.680	3.0
13.42	2946.753	3072.695	2900.791	3023.062	2985.825	2.6
15.49	3495.287	3636.250	3404.316	3589.998	3531.463	2.9
17.32	3950.753	4157.384	3875.186	4088.110	4017.858	3.2
18.97	4396.088	4608.756	4310.082	4539.429	4463.589	3.0
傾き	260.67	275.63	255.83	271.79	265.98	3.5
R ²	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	0.0



【0 6 4 8】

10

20

【表 1 2 7】

ナソボールゲル4.5% 4日目のシステム適合性

1: 媒体(希釈剤)

結果	テストステロンのRTにおいて希釈剤注入からの妨害ピークは認められない			
判定基準	テストステロンのRTにおいて希釈剤からの妨害ピークを認めない			
コメント	合格			

2: STD-4の6反復注入の注入再現性 RT、テーリングファクター(Tailing Factor)および理論段数

結果	RT	RTの%RSD	ピーク面積の%RSD	テーリングファクター(T)	理論段数(N)
	1.18	0.1	0.4	1.4	5511
判定基準	NMT 2.0%		NMT 2.0%	NMT 2	NLT 1000
コメント	合格				

3: 較正曲線 $Y=16050.748753x-354.26124$

SID	濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ピーク面積	RF	RFのRSD(%) (n=6)	係数(R)	傾き	Y切片	STD 1面積の20%						
STD-1	1.005000	15753.550011	15675.2											
STD-2	6.281000	99637.415904	15863.3											
STD-3	25.124100	403531.34859	16061.5											
STD-4	50.248200	811049.854983	16140.9											
STD-5	100.496400	1623794.951359	16157.7											
STD-6	200.992800	3209962.318234	15970.5											
平均	N/A	N/A	15978											
判定基準	1) RFのRSD NMT 10.0%,		2) 係数(R) NLT 0.98											
	3) y切片はSTD-1ピーク応答のNMT 20%である													
コメント	合格													

4: 確認 STDの記録(%)

	開始時	実施中	終了時		判定基準
CSTD-1	100.4	100.6	99.6	90.0-110.0%	判定基準を満たすことができなかった9つのCSTDのうちの2つについては、基準を満たしていない2つのCSTDが同一濃度レベルにない場合には許容される
CSTD-2	100.3		99.2	98.0.0-102.0%	
CSTD-3	100.3	100.5	99.8	98.0.0-102.0%	
コメント	合格				

10

20

30

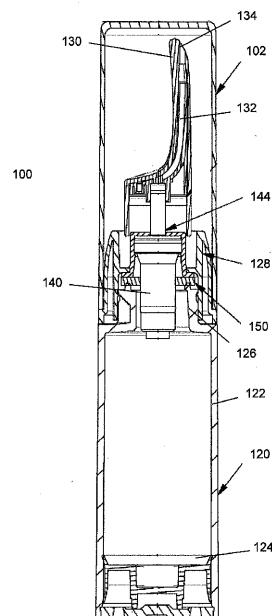


FIG. 1

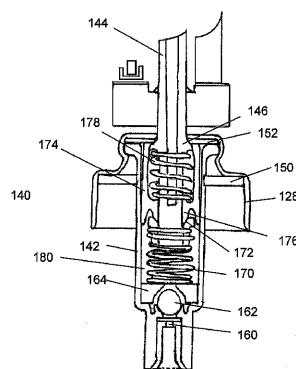


FIG. 2

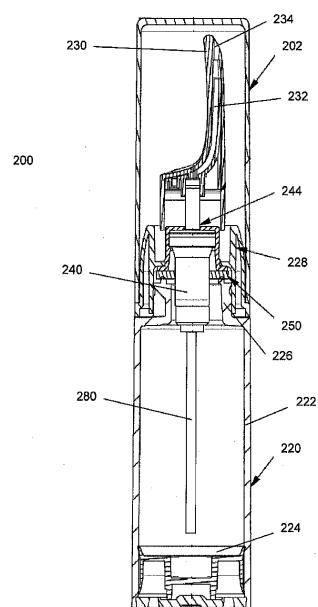


FIG. 3

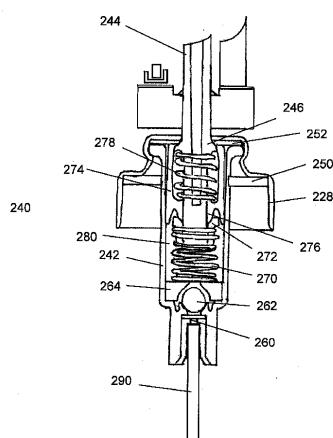


FIG. 4

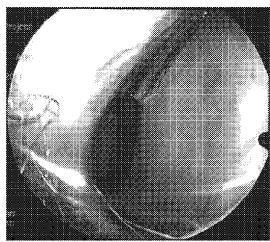


FIG. 7A

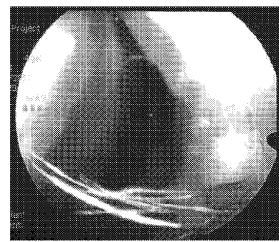


FIG. 8A

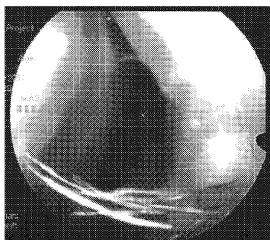


FIG. 7B

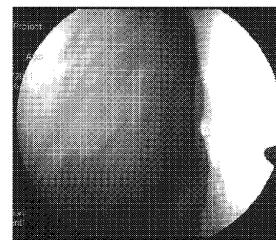


FIG. 8B

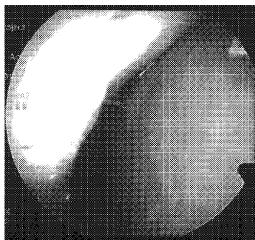


FIG. 9A

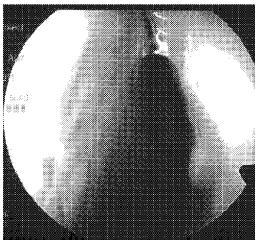
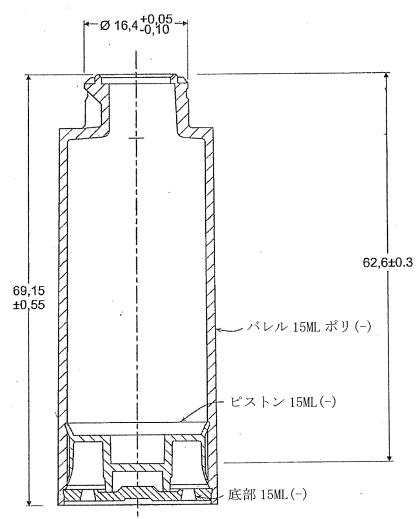
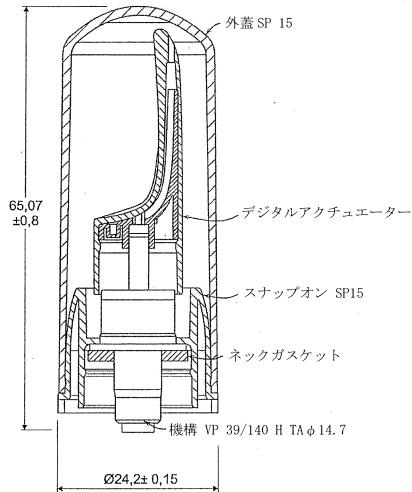


FIG. 9B

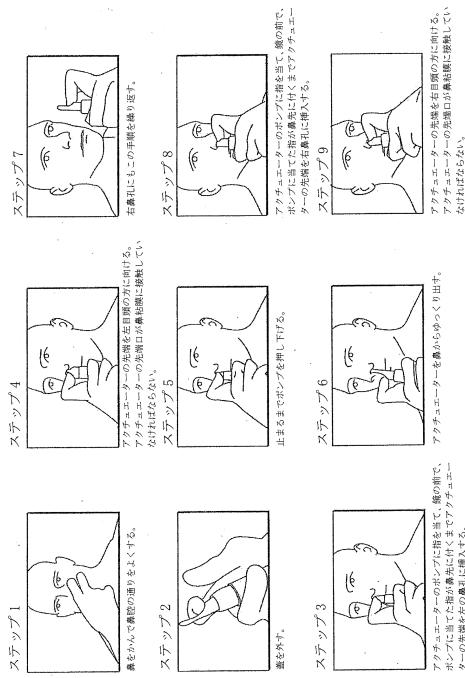
【図 5】



【図 6】



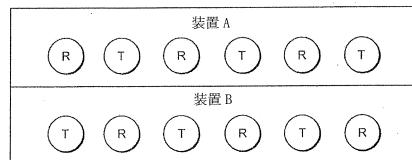
【図 10 A】



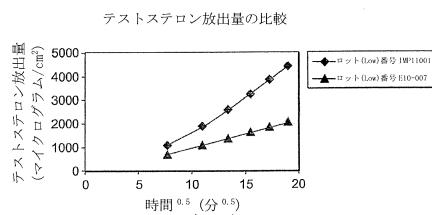
【図 10 B】



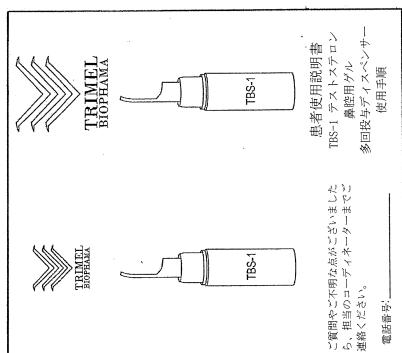
【図 12】



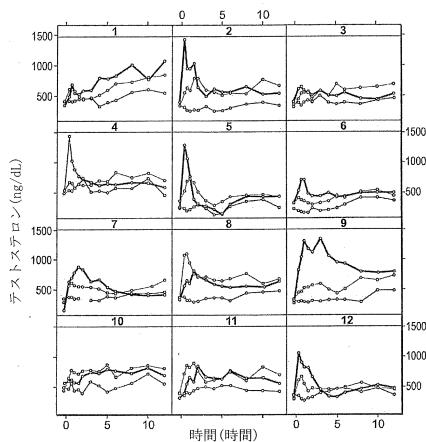
【図 13】



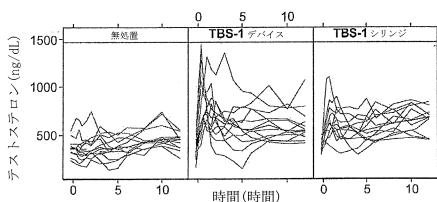
【図 11】



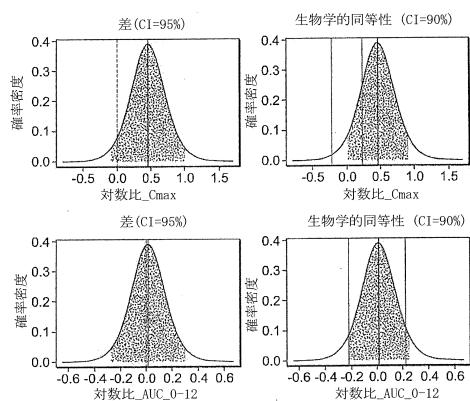
【図14】



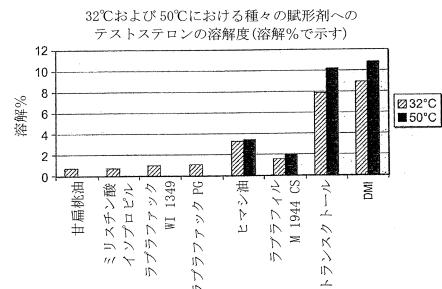
【図15】



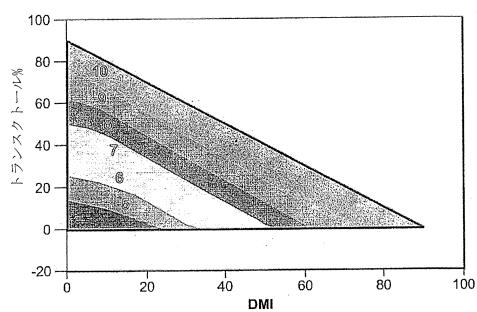
【図16】



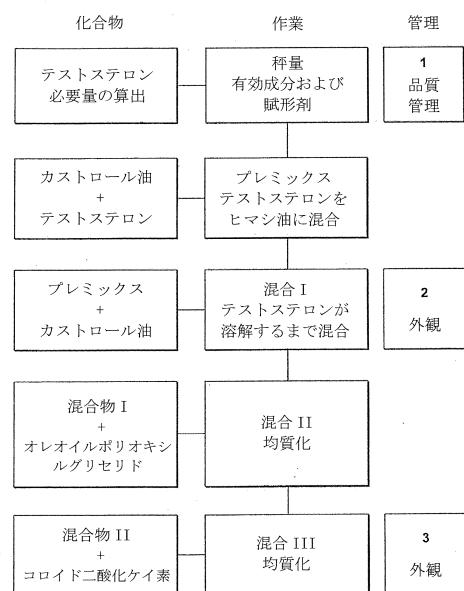
【図17】



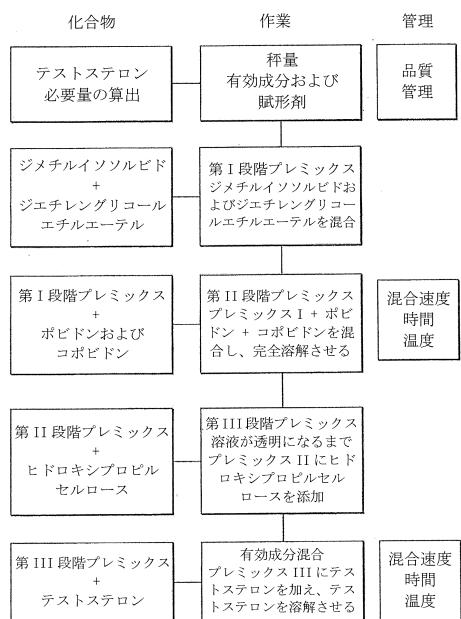
【図18】



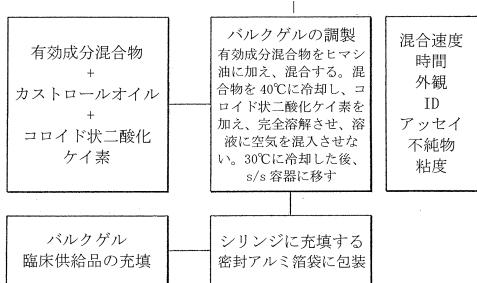
【図19】



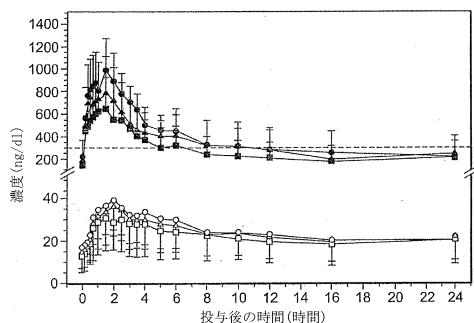
【図 20 A】



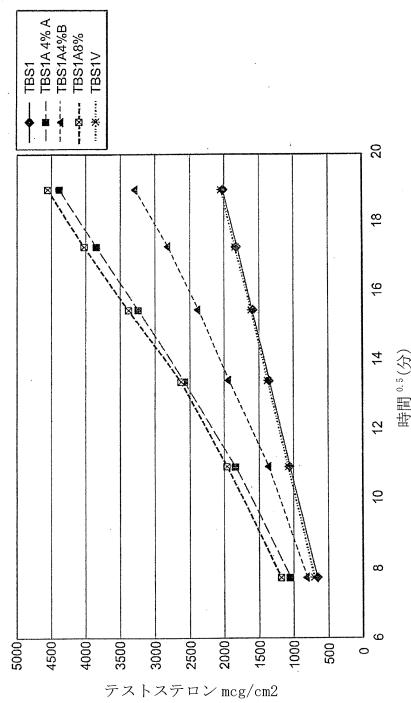
【図 20 B】



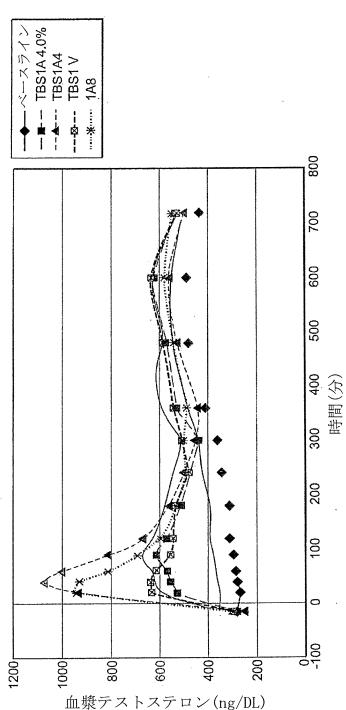
【図 21】



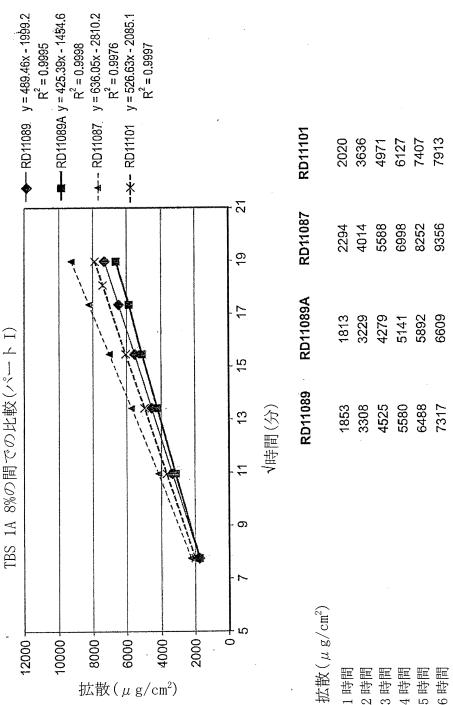
【図 22】



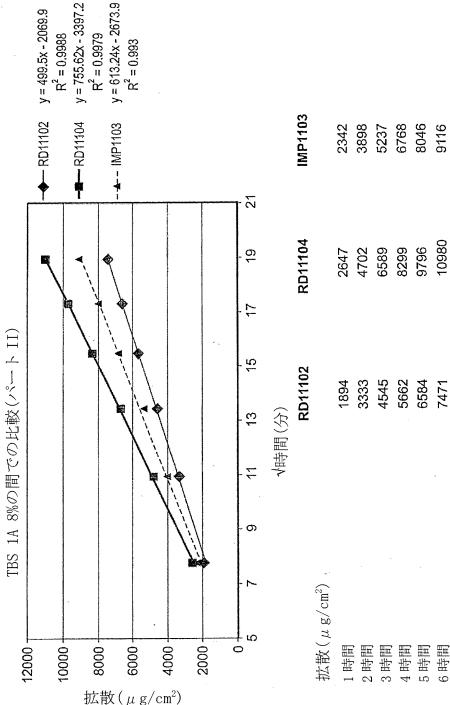
【図 23】



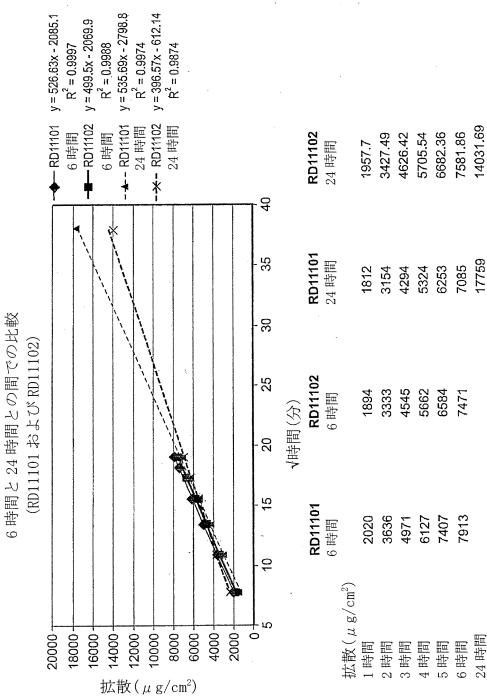
【図 2 4】



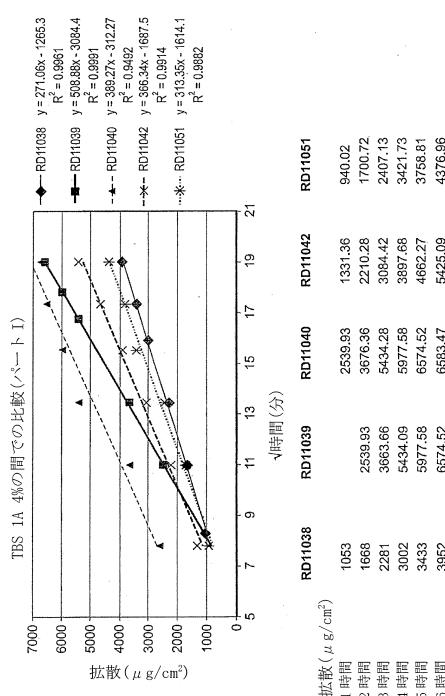
【図 2 5】



【図 2 6】

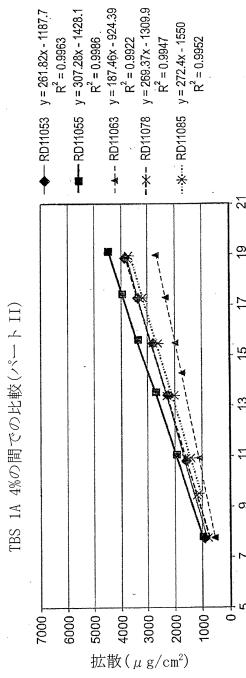


【図 2 7】

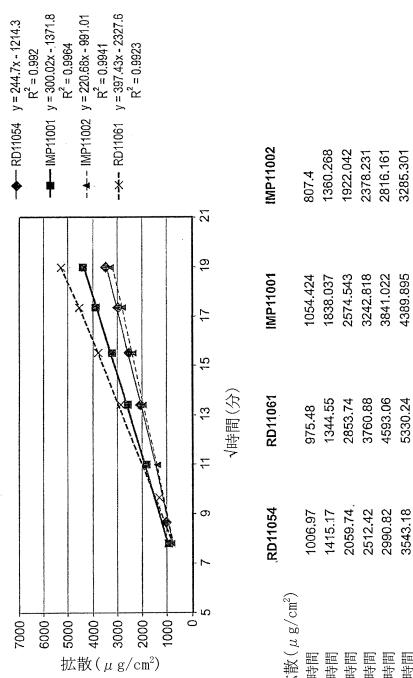


注: RD11101 および RD11102 は 24 時間まで実施

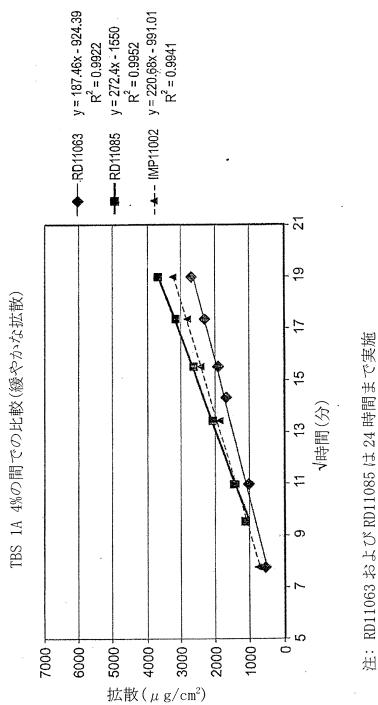
【図 28】



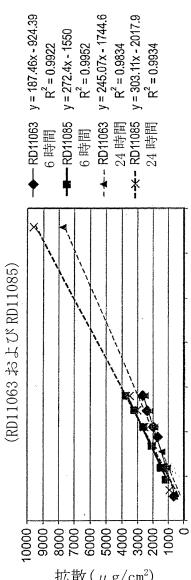
【図 29】



【図 30】

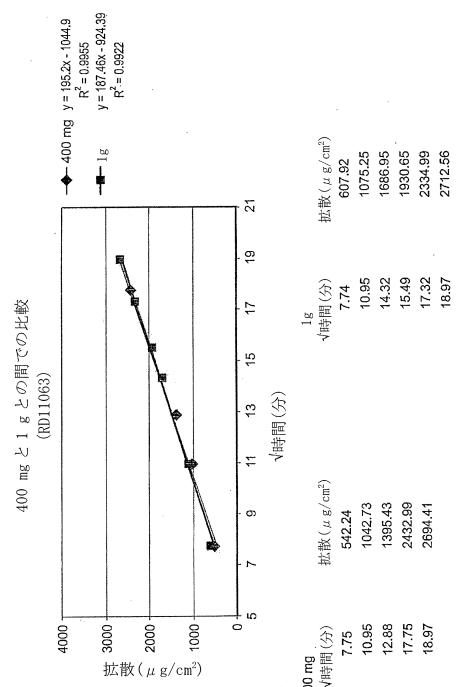


【図 31】



注: 400mgのグルを加えた場合に差があるかどうかを確認することを意図した。

【図32】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 P 5/26 (2006.01)	A 6 1 P 5/26
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 M 11/00 (2006.01)	A 6 1 M 11/00 D

(72)発明者 クレップナー, ウェイン

カナダ国, オンタリオ エル7ジー 5エイチ1, ジョージタウン, 69 ドナヘディ ドライブ

(72)発明者 フォガーティ, シヴォーン

アイルランド国, ダブリン, ブラックロック, 88 テンブル ロード

(72)発明者 オベレガー, ワーナー

カナダ国, オンタリオ エル0アール 2エイチ4, ウォーターダウン, ピー. オー. ボックス
779, 22 ナンシー コート

(72)発明者 マエ, ポール, ジョゼ, ピエール, マリー

ベルギー国, ピー-4600 ヴィゼ, リュ ポルト ドゥ ロレット, 76

審査官 天野 貴子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0311707(US, A1)

特表2007-524589(JP, A)

特開昭53-079020(JP, A)

The Aging Male, 2008年, vol.11, no.4, p.171-178, DOI:10.1080/13685530802351974

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 568
 A 6 1 K 9 / 06
 A 6 1 K 47 / 04
 A 6 1 K 47 / 08
 A 6 1 K 47 / 10
 A 6 1 K 47 / 14
 A 6 1 K 47 / 22
 A 6 1 K 47 / 32
 A 6 1 K 47 / 38
 A 6 1 K 47 / 44
 A 6 1 M 11 / 00
 A 6 1 P 5 / 26
 A 6 1 P 15 / 08
 A 6 1 P 15 / 10
 A 6 1 P 25 / 24

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)