

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7530173号  
(P7530173)

(45)発行日 令和6年8月7日(2024.8.7)

(24)登録日 令和6年7月30日(2024.7.30)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 38/29 (2006.01)	A 6 1 K 38/29
A 6 1 P 5/18 (2006.01)	A 6 1 P 5/18

請求項の数 3 (全71頁)

(21)出願番号	特願2019-508963(P2019-508963)	(73)特許権者	511277456
(86)(22)出願日	平成29年8月17日(2017.8.17)		エンテラ バイオ エルティーディー .
(65)公表番号	特表2019-524836(P2019-524836 A)		イスラエル エルサレム 9 1 1 2 0 0 2
(43)公表日	令和1年9月5日(2019.9.5)		ピー . オー . ボックス 1 2 1 1 7 ハダ
(86)国際出願番号	PCT/IL2017/050920		サー . エイン - カレム , エルサレム . パ
(87)国際公開番号	WO2018/033927	(74)代理人	110002952
(87)国際公開日	平成30年2月22日(2018.2.22)		弁理士法人鷲田国際特許事務所
審査請求日	令和2年8月4日(2020.8.4)	(72)発明者	パーシュテイン グレゴリー
審査番号	不服2022-9503(P2022-9503/J1)		イスラエル国 モディイン キスレヴ ス
審査請求日	令和4年6月21日(2022.6.21)		トリート 7 1 / 8
(31)優先権主張番号	62/375,989	(72)発明者	ロスナー アリエル
(32)優先日	平成28年8月17日(2016.8.17)		イスラエル国 エルサレム マコー チェ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	イム ストリート 1 5 / 5
		(72)発明者	シュワルツ フィリップ エム

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 活性薬剤の経口投与のための製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療活性剤および吸収促進剤を含む医薬組成物用の単位製剤の、前記治療活性剤によって治療可能な病態を治療するためのキットの製造における使用であって、前記治療が、3 ~ 1 0 個の前記単位製剤の同時経口投与を含み、前記 3 ~ 1 0 個の単位製剤が多重単位製剤に含まれておらず、且つ前記治療活性剤の総量が治療有効量となり、前記吸収促進剤の総量が有効量となり、前記吸収促進剤が、N A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノカプリレート )、N A D ( 1 0 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノデカン酸 )、5 - C N A C ( 8 - N - ( 5 - クロロサリチルオイル ) アミノカプリル酸 )、4 - M O A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル ) アミノカプリル酸 )、4 - C N A B ( 4 - N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロベンゾイル ) アミノブタン酸 ) およびそれらの塩からなる群から選択され、

前記単位製剤の少なくとも 5 0 重量 % が前記吸収促進剤からなり、且つ  
前記治療活性剤がポリペプチドであり、その分子量が 0 . 5 k D a ~ 1 0 0 k D a であり、前記ポリペプチドが、副甲状腺ホルモンおよびその断片からなる群から選択される、使用。

【請求項 2】

前記治療が、前記治療活性剤の血漿濃度の C m a x および / または A U C の変動を低下させることを含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記治療が、前記治療活性剤のCmaxおよび/またはバイオアベイラビリティを増加させることを含む、請求項1または2に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、いくつかの実施形態において、薬物送達に関し、より具体的には、治療活性剤の経口投与のための製剤および/またはシステムに関するが、これらに限定されない。

【背景技術】

【0002】

ペプチド医薬および/またはタンパク質製剤の経口投与は、消化器系におけるペプチドおよび/またはタンパク質の分解および高分子の低吸収故に問題が多い。

10

【0003】

米国特許出願公開第2007/0087957号には、タンパク質とオメガ-3脂肪酸とを含む、タンパク質の経口投与用の組成物、ならびにインスリンの経口投与のためのそのような組成物の使用が記載されている。

【0004】

Qi & Ping [J Microencapsulation 2004, 21:37-45] には、SNAC (8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム) と共にインスリンを含有する腸溶ミクロスフェアの投与が記載されている。腸溶ミクロスフェアは、胃および小腸の消化酵素からインスリンを保護するためのものであり、SNACは吸収を促進するためのものである。

20

【0005】

米国特許出願公開第2011/0142800号には、最大100,000Daの分子量を有するタンパク質、プロテアーゼ阻害剤、ならびにSNAC、N-(10-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)デカン酸(SNAD)、8-[N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸(4-MOAC)、8-[N-(2-ヒドロキシ-5-クロロベンゾイル)アミノ]カプリル酸(5-CNAC)および4-[(4-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンゾイル)アミノ]ブタン酸(4-CNAB)、ならびにそれらのナトリウム塩などの吸収促進剤を含む、タンパク質の経口投与用の組成物が記載されている。

30

【0006】

米国特許第8,110,547号には、副甲状腺ホルモン(PTH)の口腔内投与用の組成物が記載されている。この組成物は、PTHまたはその断片もしくは類似体、ならびに4-MOAC、SNAC、SNAD、5-CNACおよび4-CNABなどの送達剤を含む。

【0007】

副甲状腺ホルモン(PTH)は、84個のアミノ酸を含有するポリペプチドとして副甲状腺によって分泌される。PTHは、骨からのカルシウムの放出(骨吸収)の促進、および腸におけるカルシウムの吸収を促進することにより、血清カルシウムレベルを調節する。

【0008】

40

テリパラチドは、ヒトPTHの初めの34個のアミノ酸(PTH(1-34))の組換え型であり、骨粗鬆症の治療に用いられている。投与は、20μgの用量で1日1回の皮下注射によるものである[Riek & Towler, Mo Med 2011, 108:118-123]。

【0009】

PTH(PTH(1-34)を含む)は、間欠的に投与された場合に限り、骨増殖を促進し、その循環レベルが3時間以内に対照レベルに戻ると報告されている[Martin, J Bone Metab 2014, 21:8-20]。対照的に、長期にわたる高いPTHレベルは、骨吸収を促進することにより骨量を減らす。

【0010】

追加の背景技術としては、Qi et al. [Acta Pharm Sinica 2004, 39:844-848]、国

50

際特許出願 P C T / I L 2 0 1 6 / 0 5 0 1 5 1、P C T / I L 2 0 1 6 / 0 5 0 1 5 2、P C T / I L 2 0 1 6 / 0 5 0 1 5 3、P C T / I L 2 0 1 6 / 0 5 0 1 5 4 および P C T / I L 2 0 1 6 / 0 5 0 1 5 5、国際特許出願公開第 0 0 / 5 0 3 8 6 号、第 0 1 / 3 2 1 3 0 号、第 0 1 / 3 2 5 9 6 号、第 0 3 / 0 4 5 3 0 6 号、第 0 3 / 0 4 5 3 3 1 号、第 2 0 0 6 / 0 7 6 6 9 2 号、第 2 0 0 7 / 1 2 1 4 7 1 号、第 2 0 1 0 / 0 2 0 9 7 8 号および第 2 0 1 2 / 0 8 0 4 7 1 号、日本国特許出願第 2 0 0 5 - 2 8 1 2 3 1 号および第 2 0 0 6 - 1 1 1 5 5 8 号；ならびに米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 2 3 4 9 1 3 号および第 2 0 1 3 / 0 2 2 4 3 0 0 号が挙げられる。

#### 【発明の概要】

##### 【0011】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、コーティングおよび/またはマトリックスによって互いに結合した少なくとも2個の別個の単位剤形を含む医薬組成物の多重単位剤形であって、単位剤形のそれぞれが、治療活性剤および吸収促進剤を含み、単位剤形における治療活性剤の総量が治療有効量となり、且つ吸収促進剤の総量が有効量となり、コーティングおよび/またはマトリックスが、経口投与の際に単位剤形を即時放出するように処方され、吸収促進剤が、N A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノカプリレート)、N A D ( 1 0 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノデカン酸)、5 - C N A C ( 8 - N - ( 5 - クロロサリチルオイル) アミノカプリル酸)、4 - M O A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル) アミノカプリル酸)、4 - C N A B ( 4 - N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロベンゾイル) アミノブタン酸) およびそれらの塩からなる群から選択される、多重単位剤形が提供される。

##### 【0012】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形は、胃液および/または唾液中で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。

##### 【0013】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、胃液内での崩壊が、5分以内に行われる。

##### 【0014】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、コーティングおよび/またはマトリックスは、胃液および/または唾液に可溶性である。

##### 【0015】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、コーティングおよび/またはマトリックスは、胃液内で5分以内に溶解する。

##### 【0016】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、コーティングおよび/またはマトリックスは、崩壊剤を含む。

##### 【0017】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形は、3～10個の別個の単位剤形を含む。

##### 【0018】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形は、少なくとも4個の別個の単位剤形を含む。

##### 【0019】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度 ( C m a x ) を特徴付ける対象間変動係数は、100%未満である。

##### 【0020】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度 ( C m a x ) を特徴付ける対象間変動係数は、多重単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形からなる単位剤形を経口投与したときの治療

10

20

30

40

50

活性剤の最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) の対象間変動係数よりも、少なくとも 20 % 低い。

【 0021 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の曲線下面積 (  $AUC$  ) を特徴付ける対象間変動係数は、100 % 未満である。

【 0022 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の  $AUC$  ( 曲線下面積 ) を特徴付ける対象間変動係数は、多重単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形からなる単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の  $AUC$  の対象間変動係数よりも、少なくとも 20 % 低い。

10

【 0023 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) は、多重単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形からなる単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) よりも、少なくとも 20 % 高い。

【 0024 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の  $AUC$  ( 曲線下面積 ) は、多重単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形からなる単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の  $AUC$  よりも、少なくとも 20 % 高い。

20

【 0025 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、吸収促進剤は、 $NAC$  またはその塩を含む。

【 0026 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、単位剤形の少なくとも 50 重量パーセントは、吸収促進剤からなる。

【 0027 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形は、少なくとも 2 個の単位剤形中に、合計で少なくとも 50 mg の吸収促進剤を含む。

【 0028 】

30

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、多重単位剤形中の治療活性剤の治療有効量は、100 ~ 3000  $\mu g$  の範囲である。

【 0029 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、本明細書に記載の実施形態およびそれらの任意の組合せのいずれかの多重単位剤形は、治療活性剤の経口投与によって治療可能な病態の治療を必要とする対象における、病態の治療に使用するためのものである。

【 0030 】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、治療活性剤および吸収促進剤を含む医薬組成物用の単位剤形であって、治療活性剤によって治療可能な病態の治療に使用するためのものであり、治療は、少なくとも 2 個の単位剤形の同時経口投与を含み、少なくとも 2 個の単位剤形における治療活性剤の総量は治療有効量となり、且つ吸収促進剤の総量は有効量となり、吸収促進剤が、 $NAC$  ( 8 -  $N$  - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノカプリレート )、 $NAD$  ( 10 -  $N$  - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノデカン酸 )、5 -  $CNAC$  ( 8 -  $N$  - ( 5 - クロロサリチルオイル ) アミノカプリル酸 )、4 -  $MOAC$  ( 8 -  $N$  - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル ) アミノカプリル酸 )、4 -  $CNAB$  ( 4 -  $N$  - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロベンゾイル ) アミノブタン酸 ) およびそれらの塩からなる群から選択される、単位剤形が提供される。

40

【 0031 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、治療は、3 ~ 10 個の単位剤形の同時経口投与を含む。

50

## 【 0 0 3 2 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、治療は、単位剤形の少なくとも4個の同時経口投与を含む。

## 【 0 0 3 3 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、同時経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) を特徴付ける対象間変動係数は、100%未満である。

## 【 0 0 3 4 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、少なくとも2個の単位剤形を同時経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) を特徴付ける対象間変動係数は、少なくとも2個の単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形からなる単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) の対象間変動係数よりも、少なくとも20%低い。

10

## 【 0 0 3 5 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、同時経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の曲線下面積 (  $AUC$  ) を特徴付ける対象間変動係数は、100%未満である。

## 【 0 0 3 6 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、少なくとも2個の単位剤形を同時経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の  $AUC$  ( 曲線下面積 ) を特徴付ける対象間変動係数は、少なくとも2個の単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形からなる単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の  $AUC$  の対象間変動係数よりも、少なくとも20%低い。

20

## 【 0 0 3 7 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、少なくとも2個の単位剤形を同時経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) は、少なくとも2個の単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形からなる単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) よりも、少なくとも20%高い。

## 【 0 0 3 8 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、少なくとも2個の単位剤形を同時経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の  $AUC$  ( 曲線下面積 ) は、多重単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形からなる単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の  $AUC$  よりも、少なくとも20%高い。

30

## 【 0 0 3 9 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、吸収促進剤は、NACまたはその塩を含む。

## 【 0 0 4 0 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、単位剤形の少なくとも50重量パーセントは、吸収促進剤からなる。

## 【 0 0 4 1 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、少なくとも2個の単位剤形が、合計で少なくとも50mgの吸収促進剤を含む。

40

## 【 0 0 4 2 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、治療活性剤の治療有効量が、100 ~ 3000  $\mu g$  の範囲である。

## 【 0 0 4 3 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、本明細書に記載の実施形態およびそれらの任意の組合せのいずれか1つによる使用のための多重単位剤形または単位剤形に関して、治療は、治療活性剤の血漿濃度の  $C_{max}$  および / または  $AUC$  の変動を低下させることを含む。

## 【 0 0 4 4 】

50

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、治療は、治療活性剤の C m a x および / または バイオアベイラビリティを増加させることを含む。

【 0 0 4 5 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、本明細書に記載の実施形態およびそれらの任意の組合せのいずれか 1 つによる使用のための多重単位剤形または単位剤形に関して、治療活性剤の分子量は、0 . 5 k D a ~ 1 0 0 k D a である。

【 0 0 4 6 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、本明細書に記載の実施形態およびそれらの任意の組合せのいずれか 1 つによる使用のための多重単位剤形または単位剤形に関して、治療活性剤は、B C S のクラス I I I の薬剤である。

10

【 0 0 4 7 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、本明細書に記載の実施形態およびそれらの任意の組合せのいずれか 1 つによる使用のための多重単位剤形または単位剤形に関して、治療活性剤は、ポリペプチドである。

【 0 0 4 8 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、本明細書に記載の実施形態およびそれらの任意の組合せのいずれか 1 つによる使用のための多重単位剤形または単位剤形に関して、ポリペプチドは、副甲状腺ホルモンおよびその断片からなる群から選択される。

【 0 0 4 9 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、本明細書に記載の実施形態およびそれらの任意の組合せのいずれか 1 つによる使用のための多重単位剤形または単位剤形に関して、ポリペプチドは、テリパラチドを含む。

20

【 0 0 5 0 】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、2 0 0 μ g 未満の副甲状腺ホルモンまたはその断片と、N A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノカプリレート )、N A D ( 1 0 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノデカン酸 )、5 - C N A C ( 8 - N - ( 5 - クロロサリチルオイル ) アミノカプリル酸 )、4 - M O A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル ) アミノカプリル酸 )、4 - C N A B ( 4 - N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロベンゾイル ) アミノブタン酸 ) およびそれらの塩からなる群から選択される吸収促進剤とを含む医薬組成物用の単位剤形が提供される。

30

【 0 0 5 1 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、単位剤形は、副甲状腺ホルモンまたはその断片によって治療可能な病態の治療での使用のためのものであり、治療は、少なくとも 2 個の単位剤形の同時経口投与を含み、少なくとも 2 個の単位剤形における副甲状腺ホルモンまたはその断片の総量が治療有効量となり、且つ吸収促進剤の総量が有効量となる。

【 0 0 5 2 】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、副甲状腺ホルモンまたはその断片によって治療可能な病態の治療に使用するためのものであり、治療は、少なくとも 2 個の単位剤形の同時経口投与を含み、少なくとも 2 個の単位剤形における副甲状腺ホルモンまたはその断片の総量が治療有効量となり、且つ吸収促進剤の総量が有効量となり、吸収促進剤は、N A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノカプリレート )、N A D ( 1 0 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノデカン酸 )、5 - C N A C ( 8 - N - ( 5 - クロロサリチルオイル ) アミノカプリル酸 )、4 - M O A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル ) アミノカプリル酸 )、4 - C N A B ( 4 - N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロベンゾイル ) アミノブタン酸 ) およびそれらの塩からなる群から選択される、単位剤形が提供される。

40

【 0 0 5 3 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、単位剤形は、5 0 ~ 1 0 0 0 μ g の副甲状腺ホルモンまたはその断片を含む。

50

## 【 0 0 5 4 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、副甲状腺ホルモンまたはその断片によって治療可能な病態は、副甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、ならびに骨折および／または骨欠損に関連する病態からなる群から選択される。

## 【 0 0 5 5 】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、少なくとも2個の単位剤形からなるセットを複数含むキットであって、単位剤形は、治療活性剤および吸収促進剤を含み、単位剤形における治療活性剤の総量が治療有効量となり、且つ吸収促進剤の総量が有効量となり、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリレート)、NAD(10-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノデカン酸)、5-CNAC(8-N-(5-クロロサリチルオイル)アミノカプリル酸)、4-MOAC(8-N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノカプリル酸)、4-CNAB(4-N-(2-ヒドロキシ-4-クロロベンゾイル)アミノブタン酸)およびそれらの塩からなる群から選択される、キットが提供される。

10

## 【 0 0 5 6 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、キット中で、各セットが個別にパッケージ化されている。

## 【 0 0 5 7 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、キットは、1つまたは複数のセットに含まれる単位剤形の同時経口投与を行うための説明書をさらに含む。

20

## 【 0 0 5 8 】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、治療活性剤の経口投与によって治療可能な病態の治療を必要とする対象を治療するための方法であって、本明細書のそれぞれの実施形態およびそれらの任意の組合せのいずれかに記載の多重単位剤形を対象に経口投与することを含む、方法が提供される。

## 【 0 0 5 9 】

本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、治療活性剤の経口投与によって治療可能な病態の治療を必要とする対象を治療する方法であって、少なくとも2個の医薬組成物の単位剤形の同時経口投与を含み、単位剤形のそれぞれは、治療活性剤および吸収促進剤を含み、単位剤形における治療活性剤の総量が治療有効量となり、且つ吸収促進剤の総量が有効量となり、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリレート)、NAD(10-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノデカン酸)、5-CNAC(8-N-(5-クロロサリチルオイル)アミノカプリル酸)、4-MOAC(8-N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノカプリル酸)、4-CNAB(4-N-(2-ヒドロキシ-4-クロロベンゾイル)アミノブタン酸)およびそれらの塩からなる群から選択される、方法が提供される。

30

## 【 0 0 6 0 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、本方法は、治療活性剤の血漿濃度のCmaxおよび／またはAUCの変動を低下させることを含む。

## 【 0 0 6 1 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部によれば、本方法は、治療活性剤のCmaxおよび／またはバイオアベイラビリティを増加させることを含む。

40

## 【 0 0 6 2 】

別途定義されない限り、本明細書で用いられる全ての技術用語および／または科学用語は、本発明が属する当業界における通常の知識を有する者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似するか、または等価な方法および材料を本発明の実施形態の実施または試験において用いることができるが、例示的な方法および／または材料を以下に記載する。矛盾する場合は、本特許明細書およびそこに含まれる定義に基づくものとする。さらに、材料、方法、および実施例は例示にすぎず、必ずしも限定を意図するものではない。

50

## 【 0 0 6 3 】

本発明のいくつかの態様を、ほんの一例として、添付の図面を参照して、本明細書で説明する。ここで、図面の詳細に具体的に参照するが、ここで示される詳細は一例にすぎず、本発明の実施形態の実証的考察のためのものであることを強調する。これに関して、図面と共に明細書の説明を考慮することで、当業者には本発明の実施形態をどのように実施することができるかが明らかとなる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 6 4 】

【図 1】図 1 A および図 1 B は、0.69 mg の PTH (1 - 34) の経口投与後の、PTH (1 - 34) の血漿濃度を時間に対する関数として示すグラフであり、本発明のいくつかの実施形態による複数の単位製剤を使用した場合 (図 1 B)、および単一単位製剤を使用した場合 (図 1 A) を示すグラフである (黒線は、10 人の対象の平均濃度を表し、点線は、個々の対象の濃度を表す)。

10

【図 2】図 2 A および図 2 B は、2.07 mg の PTH (1 - 34) の経口投与後の、PTH (1 - 34) の血漿濃度を時間に対する関数として示すグラフであり、本発明のいくつかの実施形態による複数の単位製剤を使用した場合 (図 2 B)、および単一単位製剤を使用した場合 (図 2 A) を示すグラフである (黒線は、10 人の対象の平均濃度を表し、点線は、個々の対象の濃度を表す)。

【図 3】図 3 A および図 3 B は、20  $\mu$ g の PTH (1 - 34) の皮下注射後 (図 3 A)、および本発明のいくつかの実施形態による複数の単位製剤を使用した 2.07 mg の PTH (1 - 34) の経口投与後 (図 3 B) の、PTH (1 - 34) の血漿濃度を時間に対する関数として示すグラフである (黒線は、10 人の対象の平均濃度を表し、点線は、個々の対象の濃度を表す。図 3 B は、比較を容易にするために図 3 A と同じ縮尺で表したことを除いて、図 2 B と同一である)。

20

【図 4】図 4 は、各 0.5 mg の PTH (1 - 34) を 3 単位、各 0.75 mg の PTH (1 - 34) を 2 単位、または 1.5 mg の PTH (1 - 34) を 1 単位として処方した製剤を使用した、1.5 mg の PTH (1 - 34) の経口投与後の、PTH (1 - 34) の血漿濃度を時間に対する関数として示すグラフである (各データポイントは、9 個体の平均  $\pm$  標準誤差を表す)。

【図 5】図 5 は、各 0.5 mg の PTH (1 - 34) を 3 単位、または 1.5 mg の PTH (1 - 34) を 1 単位として処方した製剤を使用した、1.5 mg の PTH (1 - 34) の経口投与後の、PTH (1 - 34) の血漿濃度およびアルブミン調整血清カルシウム濃度を時間に対する関数として示すグラフである (各データポイントは、9 個体の平均  $\pm$  標準誤差を表す)。

30

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態において、本発明は薬物送達に関し、より具体的には、治療活性剤の経口投与のための製剤および/またはシステムに関するが、これらに限定されない。

## 【 0 0 6 6 】

本発明の少なくとも 1 つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明の利用は、以下に記載されるか、または実施例により例示される詳細によって必ずしも限定されないことを理解されたい。本発明は、他の実施形態も可能であり、また、様々な方法で実施もしくは実行することができる。

40

## 【 0 0 6 7 】

例示的な吸収促進剤である SNAC (8 - N - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノカプリル酸ナトリウム) などを含む医薬組成物の経口投与における薬物動態を調査する一方で、本発明者らは、驚くべきことに、吸収促進剤を含む例示的な固体組成物を、同時に投与される 2 個以上の単位に分けることによって、組成物の作用が改善されることを明らかにした。

## 【 0 0 6 8 】

50

例えば、本発明者らは、吸収促進剤（例えばNACまたはその塩）を含むこのような経口投与された医薬組成物には、吸収された薬剤のレベルが高度に変動するという問題があり、驚くべきことに、このような変動は、単位が同時に投与されるとしても、投与される組成物を別個の単位に分割することによって低下させることができることを明らかにした。本発明者らはさらに、このような経口投与用組成物における活性薬剤のバイオアベイラビリティは、驚くべきことに、投与される組成物を別個の単位に分割することによって増加することを明らかにした。

#### 【0069】

本発明を実施するなかで、本発明者らは、吸収促進剤を含む例示的な固体組成物を、同時に投与される2個以上の単位に分けることによって、最大血漿濃度（Cmax）の変動が低下し、同時にCmaxが増加することを示した。変動の低下は、類似の組成物の注射、または類似の市販の皮下注射の注射に伴う変動と同程度となった。

#### 【0070】

図面を参照すれば、図1A～2Bは、テリパラチド（副甲状腺ホルモン（1-34））の多重単位経口製剤は、同量のテリパラチドを含む有する単一単位経口製剤よりも、投与の際の血漿濃度の変動が少ないことを示す。図3Aおよび3Bで示されるように、多重単位経口製剤を経口投与したときのテリパラチドの血漿濃度における変動は、テリパラチドが皮下投与されたときに示された変動と類似している。

#### 【0071】

図4で示されるように、2単位および3単位の経口製剤は、同量のテリパラチドを含む単一単位製剤よりも高いCmaxをもたらす。図5で示されるように、多重単位経口製剤の使用によるテリパラチドの高いCmaxは、単一単位の経口製剤と比較して、より有効な活性（血清カルシウムレベルの増加）とも相関する。

#### 【0072】

複数の単位剤形を用いる方法および使用：

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、治療活性剤を含む医薬組成物用の単位剤形であって、治療活性剤によって治療可能な病態の治療に使用するためのものであり、治療が、少なくとも2個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形の同時経口投与を含むものが提供される。本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、医薬組成物用の単位剤形は、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる吸収促進剤をさらに含む。本明細書に記載の実施形態のいずれかによるいくつかの実施形態において、治療は、少なくとも3個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）これら単位剤形の同時経口投与を含む。

#### 【0073】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、治療活性剤の経口投与によって治療可能な病態の治療を必要とする対象を治療する方法であって、少なくとも2個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）医薬組成物用の単位剤形の同時経口投与を含み、単位剤形のそれぞれが、治療活性剤を含む、方法が提供される。本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、医薬組成物用の単位剤形は、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる吸収促進剤をさらに含む。本明細書に記載の実施形態のいずれかによるいくつかの実施形態において、本方法は、少なくとも3個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）医薬組成物用の単位剤形を同時に経口投与することを含む。

#### 【0074】

用語「単位剤形」は、本明細書で使用される場合、物理的に個別の単位であって、それぞれの単位が、所定量の1つまたは複数の活性成分を含有するものである。当該所定量は、単独または所定数の単位剤形の形態のいずれかで、所望により少なくとも1種の医薬的に許容される担体、希釈剤、添加剤、またはそれらと関連して、望ましい治療作用を発揮するように計算されたものである。

#### 【0075】

10

20

30

40

50

本明細書では、用語「治療活性剤」は、治療作用に関与し得る成分を指し、例えば、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる吸収促進剤により行われる治療活性剤の吸収増強の対語となる。

【0076】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態、および本明細書に記載の態様のいずれかによれば、少なくとも2個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形を含み、それらにおける治療活性剤の総量が治療有効量となる（例えば、少なくとも2個の単位剤形間で、治療有効量が分割される）。本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形のそれぞれは、治療有効量未満の治療活性剤を含む。

10

【0077】

本明細書では、用語「同時」および「同時に」は、4時間以内の期間の間に、複数の単位剤形を投与することを指す（例えば、複数の単位剤形の第1のものを投与してから、複数の単位剤形の最後のものを投与するまでの期間が4時間以内である）。

【0078】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、同時投与は、複数の単位剤形の2時間以内の期間内での投与によって行う。いくつかの実施形態において、同時投与は、60分以内の期間内の投与によって行う。いくつかの実施形態において、同時投与は、30分以内の期間内の投与によって行う。いくつかの実施形態において、同時投与は、20分以内の期間内の投与によって行う。いくつかの実施形態において、同時投与は、10分以内の期間内の投与によって行う。いくつかの実施形態において、同時投与は、5分以内の期間内の投与によって行う。いくつかの実施形態において、同時投与は、2分以内の期間内の投与によって行う。いくつかの実施形態において、同時投与は、1分以内の期間内の投与によって行う。

20

【0079】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、（本明細書に記載の方法または使用のいずれかによる）治療は、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形の2～10個の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、2～8個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、2～6個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、2～5個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、2～4個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、2個または3個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、2個の単位剤形の同時経口投与を含む。

30

【0080】

本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかのいくつかの実施形態によれば、（本明細書に記載の態様のいずれかによる）少なくとも2個の剤形は、少なくとも3個の剤形を含む。

【0081】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、（本明細書に記載の方法または使用のいずれかによる）治療は、少なくとも3個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）経口用剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、（本明細書に記載の方法または使用のいずれかによる）治療は、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形のうちの、3～10個の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、3～8個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、3～6個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、3～5個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、3個または4個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、3個の単位剤形の同時経口投与を含む。

40

50

## 【 0 0 8 2 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、（本明細書に記載の方法または使用のいずれかによる）治療は、少なくとも4個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）経口用剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、4～10個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、4～8個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、4～6個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、4～5個の単位剤形の同時経口投与を含む。いくつかの実施形態において、治療は、4個の単位剤形の同時経口投与を含む。

## 【 0 0 8 3 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、少なくとも2個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形を同時経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）を特徴付ける対象間変動係数は、100%未満である。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、90%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、80%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、70%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、60%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、50%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、40%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、30%未満である。

## 【 0 0 8 4 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、少なくとも2個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形を同時経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の曲線下面積（ $AUC$ ）を特徴付ける対象間変動係数は、100%未満である。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、90%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、80%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、70%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、60%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、50%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、40%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、30%未満である。

## 【 0 0 8 5 】

用語「 $AUC$ 」は、本明細書で使用される場合、治療活性剤の血中レベル（例えば、血漿濃度）を投与後の時間に対する関数として表した曲線の曲線下面積を指す。 $AUC$ は、本明細書に例示されるように、投与後の様々な時点で治療活性剤の血漿濃度を測定することによって決定することができる。

## 【 0 0 8 6 】

用語「 $C_{max}$ 」は、本明細書で使用される場合、血液中の治療活性剤の最大濃度（例えば、血漿濃度）を指し、本明細書に例示されるように、投与後の様々な時点で治療活性剤のレベルを測定することによって決定することができる。

## 【 0 0 8 7 】

薬物動態学的な値（例えば、 $C_{max}$ および/または $AUC$ ）を決定する際の同時投与は、好ましくは5分以内、所望により2分以内、所望により1分以内の期間内で、少なくとも3個の単位剤形を投与することによって行う。

## 【 0 0 8 8 】

本明細書および当業界では、用語「変動係数」は、ある値（例えば、 $C_{max}$ および/または $AUC$ 値）の平均に対する、同じ値の標準偏差の比率を指す。当業界において一般的であるように、いずれの比率も、100%を掛けることによってパーセンテージとして表すことができる。

## 【 0 0 8 9 】

本明細書では、語句「対象間変動係数」は、異なる対象から得られた各値（例えば、 $C$

10

20

30

40

50

maxおよび/またはAUC値)の(本明細書において定義した)変動係数を指す。

【0090】

当業者であれば、様々な対象から得られたデータから変動係数を容易に決定することができ、同様に、望ましい精度で変動係数を決定するのに好適な大きい試料を決定することができる。

【0091】

方法または使用に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、治療は、治療活性剤の血漿濃度のCmaxおよび/またはAUCの変動を低下させることを含む。

【0092】

方法または使用に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、治療は、治療活性剤の血漿濃度のCmaxおよび/またはAUCの変動を低下させるためのものである。

【0093】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、(本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる)治療活性剤の吸収は、消化管中の異なる位置で顕著に異なる場合があり、そのため、消化管内の少なくとも2個の単位剤形がそれぞれ異なる位置に存在することによって、局所吸収における差異に起因する全体の吸収の変動が低下すると考えられる。

【0094】

血漿濃度のCmaxおよび/またはAUCの変動を低下させることに関するいくつかの実施形態によれば、本明細書に記載の治療の際のCmaxおよび/またはAUCは、対応する単一単位剤形を経口投与したときと比べて、(例えば、標準偏差または変動係数によって表される)変動が少ない。ここで単一単位剤形は、少なくとも2個の(本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる)単位剤形と同じ総組成を有するものである。

【0095】

対応する(本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる)単一単位剤形は、好ましくは、それが比較される少なくとも2個の単位剤形と同じ技術によって形成される。例えば、少なくとも2個の単位剤形および対応する単一単位剤形は、それぞれ(含む場合は同じ添加剤を含む)錠剤であるか、またはそれぞれが(同じタイプのカプセル殻を有する)カプセルなどである。

【0096】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、少なくとも2個の(本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる)単位剤形を同時経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度(Cmax)を特徴付ける対象間変動係数は、少なくとも2個の単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度(Cmax)の対象間変動係数よりも、少なくとも20%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも30%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも40%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも50%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも60%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも70%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも80%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも90%低い。

【0097】

10

20

30

40

50

「～より少なくとも20%低い」は、80%（すなわち、100% - 20%）以下であることを指すことを理解されたい。

【0098】

50%（例えば、50%の変動係数）の20%低い値は、40%（すなわち、 $50\% \times (100\% - 20\%) / 100\%$ ）であり、30%ではないことをさらに理解されたい。同様に、50%より20%大きい値は、60%である（70%ではない）。

【0099】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、少なくとも2個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形を同時経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の曲線下面積（AUC）は、少なくとも2個の単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形を経口投与したときの治療活性剤のAUCの対象間変動係数よりも、少なくとも20%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも30%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも40%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも50%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも60%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも70%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも80%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも90%低い。

【0100】

方法または使用に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、治療は、治療活性剤の血漿濃度のCmax（例えば、平均Cmax）および/またはAUC（例えば、平均AUC）を増加させることを含む。

【0101】

方法または使用に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、治療は、治療活性剤のCmax（例えば、平均Cmax）および/またはAUC（例えば、平均AUC）を増加させるためのものである。

【0102】

本明細書で使用される場合、用語「バイオアベイラビリティ」は、投与されたときに体全体の循環系に（そのままの状態）到達する、（例えば、本明細書に記載の経口製剤中の）治療活性剤の割合を指す。

【0103】

経口製剤のバイオアベイラビリティは、所望により、経口投与後のAUC（投薬回数で割ったもの）の、静脈内投与後のAUC（投薬回数で割ったもの）に対する比率として定量化される。投薬回数を無視できるように、両方の製剤の投薬回数は同じであることが好ましい。

【0104】

これに加えて、またはこれに代えて、本明細書に記載の複数の経口製剤（例えば、それぞれの実施形態のいずれかによる多重単位剤形および単一単位剤形）のバイオアベイラビリティは、所望により、必ずしも静脈内投与後のAUC（投薬回数で割ったもの）を決定することなく、経口投与後のAUC値（投薬回数で割ったもの）間の比率として定量化することもできる（例えば、このときは、静脈内投与された製剤間でAUCは一定であると仮定する）。投薬回数を無視できるように、両方の製剤の投薬回数は同じであることが好ましい。

【0105】

10

20

30

40

50

したがって、（例えば、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）バイオアベイラビリティのパーセンテージの増加（または減少）は、本明細書においては、所望により、（例えば、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）AUCと同じパーセンテージの増加（または減少）と置き換え可能とみなすことができる。

【0106】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、少なくとも2個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形の同時経口投与のときの治療活性剤の最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）は、少なくとも2個の単位剤形における総組成と同じ組成の、対応する単一単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）よりも、少なくとも20%高い。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも30%高い。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも50%高い。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも75%高い。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも100%高い（すなわち2倍である）。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも200%高い（すなわち3倍である）。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも300%高い（すなわち4倍である）。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも400%高い（すなわち5倍である）。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも500%高い（すなわち6倍である）。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも700%高い（すなわち8倍である）。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも800%高い（すなわち9倍である）。いくつかのこのような実施形態において、 $C_{max}$ は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ より少なくとも900%高い（すなわち10倍である）。

【0107】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、少なくとも2個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形の同時経口投与のときの治療活性剤のAUC（曲線下面積）は、少なくとも2個の単位剤形における総組成と同じ組成の、対応する単一単位剤形を経口投与したときの治療活性剤のAUC（曲線下面積）より少なくとも20%高い。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも30%高い。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも50%高い。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも75%高い。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも100%高い（すなわち2倍である）。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも200%高い（すなわち3倍である）。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも300%高い（すなわち4倍である）。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも400%高い（すなわち5倍である）。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも500%高い（すなわち6倍である）。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも700%高い（すなわち8倍である）。いくつかのこのような実施形態において

、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも800%高い(すなわち9倍である)。いくつかのこのような実施形態において、AUCは、上記の単一単位剤形を経口投与したときのAUCより少なくとも900%高い(すなわち10倍である)。

#### 【0108】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、少なくとも2個の(本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる)単位剤形の同時経口投与のときの治療活性剤のバイオアベイラビリティは、少なくとも0.05%(例えば、0.05~50%または0.05~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも0.1%(例えば、0.1~50%または0.1~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも0.2%(例えば、0.2~50%または0.2~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも0.3%(例えば、0.3~50%または0.3~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも0.4%(例えば、0.4~50%または0.4~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも0.5%(例えば、0.5~50%または0.5~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも0.5%(例えば、0.6~50%または0.6~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも0.7%(例えば、0.7~50%または0.7~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも0.8%(例えば、0.8~50%または0.8~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも1%(例えば、1~50%または1~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも1.25%(例えば、1.25~50%または1.25~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも1.5%(例えば、1.5~50%または1.5~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも2%(例えば、2~50%または2~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも3%(例えば、3~50%または3~5%)である。いくつかの実施形態において、バイオアベイラビリティは、少なくとも5%(例えば、5~50%)である。上記のバイオアベイラビリティに関する実施形態のいずれかの一部において、治療活性剤は、PTH(本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる)PTHであり、所望によりPTH(1-34)である。

#### 【0109】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の態様のいずれかによる治療は、比較的空の胃および小腸に単位剤形を経口投与することによって行う。

#### 【0110】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、単位剤形の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも2時間後に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも4時間後に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも6時間後に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも8時間後に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、直近の食物摂取の少なくとも10時間後に行う。

#### 【0111】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、単位剤形の経口投与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも2時間後に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも4時間後に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも6時間後に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投

与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも 8 時間後に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、直近の食物または飲料の摂取の少なくとも 10 時間後に行う。

【0112】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、単位剤形の経口投与は、午前中の食事前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、午前中の飲食前に行う。このような午前中の（例えば、睡眠後の）単位剤形の投与は、所望により、経口投与と直近の食物（および所望により飲料）の摂取との間にかなりの時間が経過することを確保する上で、対象にとって最も好都合な方法となり得る。

【0113】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、単位剤形の経口投与は、食事の少なくとも 10 分前に行う（例えば、対象は、投与後少なくとも 10 分間は食事を自制するべきである）。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、食事の少なくとも 20 分前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、食事の少なくとも 30 分前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、食事の少なくとも 60 分（1 時間）前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、食事の少なくとも 2 時間前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、食事の少なくとも 3 時間前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、食事の少なくとも 4 時間前に行う。

【0114】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、単位剤形の経口投与は、飲食の少なくとも 10 分前に行う（例えば、対象は、投与後少なくとも 10 分間は飲食を自制するべきである）。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、飲食の少なくとも 20 分前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、飲食の少なくとも 30 分前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、飲食の少なくとも 60 分（1 時間）前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、飲食の少なくとも 2 時間前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、飲食の少なくとも 3 時間前に行う。いくつかの実施形態において、単位剤形の経口投与は、飲食の少なくとも 4 時間前に行う。

【0115】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、胃および小腸の中の食物（および所望により飲料）は、P T H の効率的かつ予測可能な様式での吸収を妨げるような様式で、吸収促進剤および / または P T H と相互作用し得ると考えられる。

【0116】

キット：

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、単位剤形からなるセットを複数含むキットであって、単位剤形が、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）治療活性剤および吸収促進剤を含み、各セットが少なくとも 2 個の単位剤形、所望により少なくとも 3 個の単位剤形、所望により少なくとも 4 個の単位剤形を含む、キットが提供される。1 セットあたりの剤形の数、所望により、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）方法または使用を実行するための、本明細書に記載の単位剤形の範囲および / または数に従う。

【0117】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、セット当たりの単位剤型数は、所望により、比較的少なくともよく、例えば 2 個または 3 個または 4 個または 5 個（所望により 2 個または 3 個または 4 個）である。こうすることで、必要に応じて、多量の単位剤型の同時投与を、所望により複数のセットを使用して実行することができる。

【0118】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、キット中

10

20

30

40

50

の単位剤形のセットは、キット中で個別にパッケージ化される、例えば、金属箔またはプラスチック箔、例えばプリスターパック内にパッケージ化される。

【0119】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、キットは、所定数の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形を含むセットを分配するためのディスペンサ、および／または所定数の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形を含むセットを容易に計量するためのデバイス（例えば、好適な形状および／または標識を有する容器）を含む。

【0120】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、キットは、1つまたは複数の、単位剤形のセットに含まれる単位剤形の同時経口投与を行うための説明書をさらに含む。例えば、説明書は、所望により、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる、単位剤形における治療活性剤の総量が治療有効量となる単位剤形の同時経口投与に関するものでもよい。

【0121】

多重単位剤形：

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、コーティングおよび／またはマトリックスによって互いに結合した少なくとも2つの別個の単位剤形を含む医薬組成物用の多重単位剤形であって、単位剤形のそれぞれが、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）治療活性剤および吸収促進剤を含み、コーティングおよび／またはマトリックスが、経口投与の際に単位剤形を即時放出するように処方された、多重単位剤形が提供される。単位剤形が経口投与されたときの即時放出は、所望により、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる少なくとも2個の単位剤形の経口投与によって実行することができる。

【0122】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部において、医薬組成物の多重単位剤形は、コーティングおよび／またはマトリックスによって互いに結合した少なくとも3個の別個の単位剤形を含み、例えば、単位剤形のそれぞれが、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）治療活性剤および吸収促進剤を含む。

【0123】

本明細書では、用語「多重単位剤形」は、本明細書において定義されるような複数の別個の単位剤形を含有する、あらゆる剤形を指す。

【0124】

本明細書では、語句「コーティングおよび／またはマトリックス」は、別個の単位剤形と一緒に保持することが可能なあらゆる物質を指す。

【0125】

用語「コーティング」は、単位剤形を少なくとも部分的に取り囲むあらゆる物質を包含し、このような物質としては、単位剤形の表面に接着するコーティング（例えば、単位剤形の表面上に適用されたコーティング）、加えて、単位剤形を（緩くまたはきつく）包む構造（例えば、単位剤形をカプセル化するカプセル殻）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0126】

用語「マトリックス」は、単位剤形間に（少なくとも部分的に）存在するあらゆる物質を包含し、このような物質としては、単位剤形を互いに付着させる接着性物質、加えて、各単位剤形を個別に（緩くまたはきつく）包む連続的なマトリックスが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0127】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、多重単位剤形は、胃液および／または唾液中で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 8 】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる胃液内で崩壊する多重単位剤形は、経口投与されたときに、別個の単位剤形の同時経口投与（これは、単一の多重単位剤形の投与ほど有利ではない可能性がある）により得ることができる薬物動態プロファイルと類似した薬物動態プロファイルになるように、十分に迅速な様式で（例えば、治療活性剤の吸収の大部分が起こる前に）、胃中で崩壊することが可能であると考えられる。同様に、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる唾液中で崩壊する多重単位剤形は、経口投与されたときに、別個の単位剤形の同時経口投与（これは、単一の多重単位剤形の投与ほど有利ではない可能性がある）と実質的に同じ作用が得られるように、口の中で、十分に迅速な様式で（例えば、嚥下前に）崩壊することが可能であると考えられる。

10

## 【 0 1 2 9 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、多重単位剤形は、5分以内に胃液内で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。いくつかのこのような実施形態において、多重単位剤形は、3分以内に胃液内で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。いくつかの実施形態において、多重単位剤形は、2分以内に胃液内で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。いくつかのこのような実施形態において、多重単位剤形は、1分以内に胃液内で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。いくつかのこのような実施形態において、多重単位剤形は、30秒以内に胃液内で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。いくつかのこのような実施形態において、多重単位剤形は、10秒以内に胃液内で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。

20

## 【 0 1 3 0 】

本明細書では、本明細書に記載の胃液中における特性（例えば、崩壊、溶解）はいずれも、米国薬局方（USP） 23 装置2（パドル法）（例えば、容積800ml、50回転/分）に準拠した条件下における、ペプシンを含まない疑胃液、pH 2.0について述べたものである。

## 【 0 1 3 1 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、多重単位剤形は、1分以内に唾液中で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。いくつかのこのような実施形態において、多重単位剤形は、30秒以内に唾液中で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。いくつかのこのような実施形態において、多重単位剤形は、10秒以内に唾液中で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。いくつかのこのような実施形態において、多重単位剤形は、5秒以内に唾液中で崩壊することが可能であり、それにより単位剤形を放出する。

30

## 【 0 1 3 2 】

本明細書に記載の唾液中における特性（例えば、崩壊、溶解）は、所望により、pH 7で、米国薬局方 23 装置2（パドル法）（例えば、容積800ml、50回転/分）に準拠した条件下で唾液試料および/または疑唾液（酵素を含まない）を使用して決定することができる。

40

## 【 0 1 3 3 】

唾液中で崩壊することが可能な多重単位剤形に関する本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、多重単位剤形は、口腔内で崩壊可能な剤形（例えば、口腔内で崩壊可能な錠剤）を形成するのに好適な当業界で公知のあらゆる技術を使用して形成される。

## 【 0 1 3 4 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、コーティングおよび/またはマトリックスは、胃液および/または唾液中で溶解する。

## 【 0 1 3 5 】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、コーティ

50

ングおよび／またはマトリックスは、胃液内で5分以内に溶解する。いくつかのこのような実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、胃液内で3分以内に溶解する。いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、胃液内で2分以内に溶解する。いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、胃液内で1分以内に溶解する。いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、胃液内で30秒以内に溶解する。いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、胃液内で10秒以内に溶解する。

【0136】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、唾液中で、60秒以内に溶解する。いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、唾液中で、30秒以内に溶解する。いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、唾液中で、10秒以内に溶解する。いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、唾液中で、5秒以内に溶解する。

10

【0137】

コーティングおよび／またはマトリックスの溶解は、（本明細書に記載されるような）多重単位剤形を使用して、または代わりに、コーティングおよび／またはマトリックスを形成する物質を同様の量で（例えば、単位剤形を含まない多重単位剤形）を使用して、本明細書に記載されるような液体（例えば、疑胃液、唾液）中で決定することができる。溶解は、元のコーティングおよび／またはマトリックス物質の視認できる材料がなくなることによって示される。しかしながら、元のコーティングおよび／またはマトリックス物質に由来であるが、それから分離し、液体中で視認できるの（例えば、液体に懸濁された）材料も、用語「溶解する」および「溶解」に含まれる。

20

【0138】

唾液中で崩壊することが可能な多重単位剤形に関する、本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、マトリックスおよび／またはコーティングは、口腔内で崩壊可能な剤形（例えば、口腔内で崩壊可能な錠剤）を形成するのに好適な、当業界で公知のあらゆる組成物から形成される。

【0139】

本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、崩壊剤を含む。

30

【0140】

本明細書では、用語「崩壊剤」は、（例えば、消化管中で）水分と接触すると、膨張（例えば、膨潤および／またはガスを発生する）および／または溶解して、その結果、崩壊剤を含む剤形の崩壊を引き起こす物質を指す。

【0141】

崩壊剤の例としては、架橋ポリビニルピロリドン（クロスボビドン）、架橋カルボキシメチルセルロース（クロスカルメロース、例えば、ナトリウムクロスカルメロース）、非架橋のカルボキシメチルセルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、デンプン（例えば、アルファ化デンプン）、デンプングリコール酸ナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、重炭酸ナトリウム、およびアルギン酸（それらの塩を含む）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0142】

本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、コーティングおよび／またはマトリックスは、崩壊剤を、その有効濃度で含む。様々な崩壊剤の有効濃度は、当業者には公知であると考えられる。

【0143】

架橋ポリビニルピロリドンの有効濃度の一例として、0.5～5重量パーセントの濃度

50

が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0144】

架橋カルボキシメチルセルロースの有効濃度の一例として、1～4重量パーセントの濃度が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0145】

デンプン（例えば、アルファ化デンプン）の有効濃度の一例として、5～20重量パーセントの濃度が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0146】

デンプングリコール酸ナトリウムの有効濃度の一例として、2～8重量パーセントの濃度が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0147】

非架橋のカルボキシメチルセルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースの有効濃度の一例として、5～10重量パーセントの濃度が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0148】

微結晶性セルロースの有効濃度の一例として、10～20重量パーセントの濃度が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0149】

アルギン酸（その塩を含む）の有効濃度の一例として、1～10重量パーセントの濃度が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0150】

単位剤形の放出が特に迅速な（例えば、崩壊が、嚥下前に口の中で起こる）、本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態においては、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる崩壊剤の有効濃度は、相対的に高くてもよく、例えば、上記で説明した濃度範囲より高くてもよい。

【0151】

多重単位剤形中の少なくとも2個の単位剤形は、（例えば、サイズ、形状および／または組成において）等しくてもよいし、（所望により統計分布に従って）互いに異なってもよい。

【0152】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、多重単位剤形中の単位剤形の数、方法または使用に関して本明細書に記載のそれぞれの範囲のいずれかに従って、2～10個、所望により3～10個、所望により4～10個の範囲である。

【0153】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、多重単位剤形中の単位剤形数は、10個より多く、所望により30個より多く、所望により100個より多い。

【0154】

比較的少数の（例えば、10個以下の）単位剤形は、所望により、（例えば、規則的なサイズおよび形状を有する）錠剤またはペレットの形態であってもよく、これらは、当業界で公知のあらゆる好適な技術（例えば、圧縮）によって成形が可能である。

【0155】

多数の（例えば、10個超の）単位剤形は、所望により、顆粒の形態であってもよく、これは、所望により、当業界で公知のあらゆる好適な技術（例えば、球形化法）によって成型が可能である。

【0156】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、多重単位剤形は、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる少なくとも2個の単位剤

10

20

30

40

50

形の同時投与が多重単位剤形の経口投与によって達成されるように処方する。

【0157】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）多重単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）を特徴付ける対象間変動係数は、100%未満である。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、90%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、80%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、70%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、60%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、50%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、40%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、30%未満である。

10

【0158】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）多重単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の曲線下面積（AUC）を特徴付ける（本明細書において定義した）対象間変動係数は、100%未満である。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、90%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、80%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、70%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、60%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、50%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、40%未満である。いくつかの実施形態において、対象間変動係数は、30%未満である。

20

【0159】

血漿濃度の $C_{max}$ および/またはAUCの変動を低下させることに関するいくつかの実施形態によれば、記載された多重単位剤形を経口投与したときの $C_{max}$ および/またはAUCは、対応する単一単位剤形を経口投与したときと比べて、（例えば、標準偏差または変動係数によって表される）変動が少ない。ここで単一単位剤形は、少なくとも2個の（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形と同じ総組成を有するものである。

【0160】

対応する（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単一単位剤形は、好ましくは、それが比較される多重単位剤形中の単位剤形と同じ技術によって形成される。例えば、少なくとも2個の単位剤形および対応する単一単位剤形は、それぞれ（添加剤を含む場合は同じものを含む）錠剤またはベレットであり、それぞれが（同じタイプのカプセル殻で）カプセル化されているか、またはカプセル化されていない。

30

【0161】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）多重単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）を特徴付ける対象間変動係数は、少なくとも2個の単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形を経口投与したときの治療活性剤の最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）の対象間変動係数よりも、少なくとも20%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも30%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも40%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも50%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも60%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも70%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の

40

50

単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも80%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも90%低い。

【0162】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態によれば、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）多重剤形を経口投与したときの治療活性剤の血漿濃度の曲線下面積（AUC）は、少なくとも2個の単位剤形における総組成と同じ組成の単一単位剤形を経口投与したときの治療活性剤のAUCの対象間変動係数よりも、少なくとも20%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも30%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも40%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも50%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも60%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも70%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも80%低い。いくつかのこのような実施形態において、対象間変動係数は、上記の単一単位剤形を経口投与したときの対象間変動係数より少なくとも90%低い。

10

20

【0163】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの内の、いくつかの実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる多重単位剤形は、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）治療活性剤の経口投与によって治療可能な病態の治療に使用するためのものである。

【0164】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）治療活性剤の経口投与によって治療可能な病態の治療を必要とする対象を治療するための方法であって、（本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる）対応する治療活性剤を含む、本明細書に記載の対応する実施形態のいずれかによる多重単位剤形を、対象に経口投与することを含む方法が提供される。

30

【0165】

吸収促進剤：

本明細書に記載の実施形態のいずれかの好ましい実施形態によれば、（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）少なくとも2個の剤形は、それらにおける吸収促進剤の総量が有効量となる量の吸収促進剤、すなわち治療活性剤の吸収を増強するのに有効な量の吸収促進剤を含む。

【0166】

本明細書では、用語「吸収促進剤」は、薬物が経口投与されたときに消化管から循環系への高分子薬物（例えば、分子量が少なくとも1kDaの化合物）の吸収を増強することがわかっている化合物を指す。当業者であれば、多くのこのような吸収促進剤を認識していると考えられる。

40

【0167】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部において、吸収促進剤は、（オメガ位の、すなわち脂肪酸のカルボキシル基から最も遠位の末端に）末端N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノ基を有する脂肪酸、またはその塩（例えば、一ナトリウム塩または二ナトリウム塩）である。

【0168】

脂肪酸は、その長さが炭素原子数で4～20個、所望により長さが炭素原子数で4～1

50

8 個、所望により長さが炭素原子数で 4 ~ 16 個、所望により長さが炭素原子数で 4 ~ 14 個、所望により長さが炭素原子数で 4 ~ 12 個、および所望により長さが炭素原子数で 4 ~ 10 個である。本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部において、脂肪酸は、長さが炭素原子数で 6 ~ 20 個、所望により長さが炭素原子数で 6 ~ 18 個、所望により長さが炭素原子数で 6 ~ 16 個、所望により長さが炭素原子数で 6 ~ 14 個、所望により長さが炭素原子数で 6 ~ 12 個、所望により長さが炭素原子数で 6 ~ 10 個、および所望により長さが炭素原子数で 8 ~ 10 個である。脂肪酸部分は、(例えば、NAC におけるカプリル酸や、NAD におけるデカン酸のように)飽和であってもよいし、不飽和(すなわち、少なくとも 1 個の不飽和炭素-炭素結合を含むもの)であってもよい。

【0169】

10

好適な脂肪酸の例としては、ブタン酸、カプリル酸およびデカン酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0170】

N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ基は、所望により、(例えば、その芳香環で)置換されたものでも、非置換のものでもよい。好適な置換基としては、例えば、ハロ(所望によりクロロ)およびアルコキシ(所望によりメトキシ)が挙げられる。置換された N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ基の例としては、N-(5-クロロサリチルオイル)アミノ、N-(4-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ、および N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0171】

好適な吸収促進剤の例としては、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)および NAD(10-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノデカン酸)ならびにそれらの塩(例えば、一ナトリウムおよび二ナトリウム塩)、加えて、それらの誘導体(例えば、クロロおよび/またはメトキシで置換された誘導体)、例えば、5-CNAC(8-N-(5-クロロサリチルオイル)アミノカプリル酸)および 4-MOAC(8-N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノカプリル酸)ならびにそれらの塩(例えば、一ナトリウム塩および二ナトリウム塩)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0172】

30

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部において、吸収促進剤は、その塩の形態であり、例えばナトリウム塩の形態である。例示的な実施形態において、ナトリウム塩は、一ナトリウム塩である。

【0173】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの一部において、吸収促進剤は、NAC もしくは NAD、またはそれらの塩である。いくつかのこのような実施形態において、吸収促進剤は、NAC またはその塩である。

【0174】

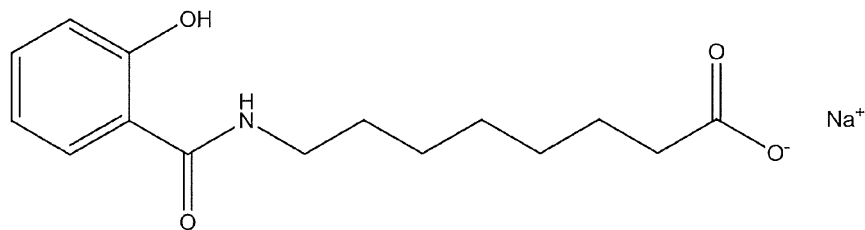
以下に示すように、NAD(そのナトリウム塩として示されており、「SNAD」とも称される)の構造は、NAC(そのナトリウム塩として示されており、「SNAC」とも称される)の構造と、脂肪酸部分の長さにおいてのみ異なっている。脂肪酸の長さの違いに基づく、NAC および NAD に関連したその他の吸収促進剤は、当業者には容易に明らかである。

40

【0175】

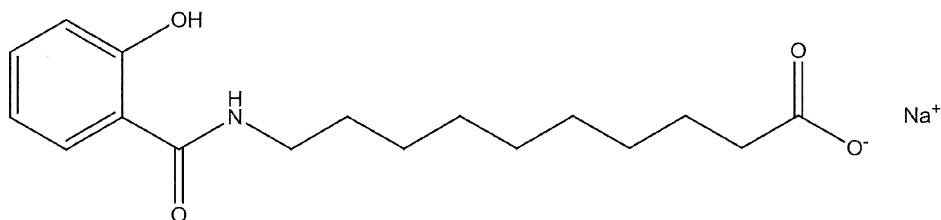
50

## 【化 1】



NAC

10



NAD

20

## 【0176】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の(合計の)吸収促進剤濃度、および所望により単位剤形のそれぞれにおける吸収促進剤の濃度は、2.5～99.4重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤濃度は、2.5～10重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤の濃度は、8～15重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤の濃度は、10～20重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤の濃度は、15～30重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤の濃度は、20～40重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤の濃度は、30～50重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤の濃度は、40～60重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤の濃度は、50～70重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤の濃度は、70～99.4重量パーセントの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

30

## 【0177】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の(合計の)吸収促進剤濃度、および所望により単位剤形のそれぞれにおける吸収促進剤濃度は、少なくとも50重量パーセントである。いくつかの実施形態において、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

40

## 【0178】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、少なくとも約0.1mgである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、少なくとも約0.2mgである。いくつかの実施形態において、本明

50

30

## 40

## 50

に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、1～2 mgの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

【0181】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、1～10 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、2～10 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、3～10 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、5～10 mgの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

10

【0182】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、1～20 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、2～20 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、3～20 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、5～20 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、10～20 mgの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

20

【0183】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、10～100 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、20～100 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、30～100 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、50～100 mgの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

30

【0184】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、10～200 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、20～200 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、30～200 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、50～200 mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の吸収促進剤の総量は、100～200 mgの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

40

【0185】

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

20

30

40

50

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の各単位剤形中の吸収促進剤の量は、0.01～0.2mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各単位剤形中の吸収促進剤の量は、0.02～0.2mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各単位剤形中の吸収促進剤の量は、0.03～0.2mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各単位剤形中の吸収促進剤の量は、0.05～0.2mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各単位剤形中の吸収促進剤の量は、0.1～0.2mgの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば

【 0 1 9 1 】

10

【 0 1 9 2 】

20

【 0 1 9 3 】

30

【 0 1 9 4 】

40

【 0 1 9 5 】

50

本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、10～50mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、20～50mgの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

【0196】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、1～100mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、2～100mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、3～100mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、5～100mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、10～100mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、20～100mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、50～100mgの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

【0197】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、1～300mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、2～300mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、3～300mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、5～300mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、10～300mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、20～300mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、50～300mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の各单位剤形中の吸収促進剤の量は、100～300mgの範囲である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

【0198】

1つまたは複数の単位剤形中の吸収促進剤の量に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤の量は、本明細書に記載の治療活性剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか1つに従う量である。いくつかの実施形態において、単位剤形は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤を、本明細書に記載の治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の比率のいずれか1つに従う量でさらに含む。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

【0199】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対する吸収促進剤の重量比(吸収促進剤：治療活性剤)は、5：1～10：1の範囲である。いくつかの実施形態において、この比は、約7.5：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の単位剤形は、プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。上記の実施形態のいくつかにおいて、剤形がプロテアーゼ阻害剤を含む場合、本明細書に記載の少なくとも2個の単

位剤形中の（合計における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比（プロテアーゼ阻害剤：治療活性剤）は、1：1～5：1の範囲、所望により約3：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5：1～10：1の範囲、所望により約7.5：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10：1～20：1の範囲、所望により約15：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20：1～30：1の範囲、所望により約25：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30：1～40：1の範囲、所望により約35：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、40：1～50：1の範囲、所望により約45：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50：1～75：1の範囲、所望により約62.5：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75：1～100：1の範囲、所望により約87.5：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100：1～200：1の範囲、所望により約150：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200：1～300：1の範囲、所望により約250：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300：1～400：1の範囲、所望により約350：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400：1～500：1の範囲、所望により約450：1である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）またはその塩（例えば、8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）である。

#### 【0200】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対する吸収促進剤の重量比（吸収促進剤：治療活性剤）は、10：1～20：1の範囲である。いくつかの実施形態において、この比は、約15：1である。いくつかの実施形態において、剤形は、プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。剤形がプロテアーゼ阻害剤を含む上記の実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、1：1～5：1（プロテアーゼ阻害剤：治療活性剤）の範囲、所望により約3：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5：1～10：1の範囲、所望により約7.5：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10：1～20：1の範囲、所望により約15：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20：1～30：1の範囲、所望により約25：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治

10

20

30

40

50

療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30 : 1 ~ 40 : 1 の範囲、所望により約 35 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、40 : 1 ~ 50 : 1 の範囲、所望により約 45 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50 : 1 ~ 75 : 1 の範囲、所望により約 62.5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75 : 1 ~ 100 : 1 の範囲、所望により約 87.5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100 : 1 ~ 200 : 1 の範囲、所望により約 150 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200 : 1 ~ 300 : 1 の範囲、所望により約 250 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300 : 1 ~ 400 : 1 の範囲、所望により約 350 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400 : 1 ~ 500 : 1 の範囲、所望により約 450 : 1 である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC（8 - N - （2 - ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）またはその塩（例えば、8 - N - （2 - ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）である。  
【0201】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対する吸収促進剤の重量比（吸収促進剤：治療活性剤）は、20 : 1 ~ 30 : 1 の範囲である。いくつかの実施形態において、この比は、約 25 : 1 である。いくつかの実施形態において、剤形は、プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。剤形がプロテアーゼ阻害剤を含む上記の実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比（プロテアーゼ阻害剤：治療活性剤）は、1 : 1 ~ 5 : 1 の範囲、所望により約 3 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5 : 1 ~ 10 : 1 の範囲、所望により約 7.5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10 : 1 ~ 20 : 1 の範囲、所望により約 15 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20 : 1 ~ 30 : 1 の範囲、所望により約 25 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30 : 1 ~ 40 : 1 の範囲、所望により約 35 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、40 : 1 ~ 50 : 1 の範囲、所望により約 45 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50 : 1 ~ 75 : 1 の範囲、所望により約 62.5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75 : 1 ~ 100 : 1 の範囲、所望により約 87.5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100 : 1 ~ 200 : 1 の範囲、所望により約 150 : 1 であ

10

20

30

40

50

る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200：1～300：1の範囲、所望により約250：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300：1～400：1の範囲、所望により約350：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400：1～500：1の範囲、所望により約450：1である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）またはその塩（例えば、8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）である。  
【0202】

10

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対する吸収促進剤の重量比（吸収促進剤：治療活性剤）は、30：1～50：1の範囲である。いくつかの実施形態において、この比は、約40：1である。いくつかの実施形態において、剤形は、プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。剤形がプロテアーゼ阻害剤を含む上記の実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比（プロテアーゼ阻害剤：治療活性剤）は、1：1～5：1の範囲、所望により約3：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5：1～10：1の範囲、所望により約7.5：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10：1～20：1の範囲、所望により約15：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20：1～30：1の範囲、所望により約25：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30：1～40：1の範囲、所望により約35：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、40：1～50：1の範囲、所望により約45：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50：1～75：1の範囲、所望により約62.5：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75：1～100：1の範囲、所望により約87.5：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100：1～200：1の範囲、所望により約150：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200：1～300：1の範囲、所望により約250：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300：1～400：1の範囲、所望により約350：1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400：1～500：1の範囲、所望により約450：1である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）またはその塩（例えば、8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）である。

20

30

40

50

## 【 0 2 0 3 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)吸収促進剤の治療活性剤に対する重量比(吸収促進剤:治療活性剤)は、50:1~100:1の範囲である。いくつかの実施形態において、この比は、約75:1である。いくつかの実施形態において、剤形は、プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。剤形がプロテアーゼ阻害剤を含む上記の実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、1:1~5:1(プロテアーゼ阻害剤:治療活性剤)の範囲、所望により約3:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5:1~10:1の範囲、所望により約7.5:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10:1~20:1の範囲、所望により約15:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20:1~30:1の範囲、所望により約25:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30:1~40:1の範囲、所望により約35:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、40:1~50:1の範囲、所望により約45:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50:1~75:1の範囲、所望により約62.5:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75:1~100:1の範囲、所望により約87.5:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100:1~200:1の範囲、所望により約150:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200:1~300:1の範囲、所望により約250:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300:1~400:1の範囲、所望により約350:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400:1~500:1の範囲、所望により約450:1である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

## 【 0 2 0 4 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対する吸収促進剤の重量比(吸収促進剤:治療活性剤)は、100:1~200:1の範囲である。いくつかの実施形態において、この比は、約150:1である。いくつかの実施形態において、剤形は、プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。剤形がプロテアーゼ阻害剤を含む上記の実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、1:1~5:1(プロテアーゼ阻害剤:治療活性剤)の範囲、所望により約3:1である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に

対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5 : 1 ~ 10 : 1 の範囲、所望により約 7 . 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10 : 1 ~ 20 : 1 の範囲、所望により約 15 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20 : 1 ~ 30 : 1 の範囲、所望により約 25 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30 : 1 ~ 40 : 1 の範囲、所望により約 35 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、40 : 1 ~ 50 : 1 の範囲、所望により約 45 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50 : 1 ~ 75 : 1 の範囲、所望により約 62 . 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75 : 1 ~ 100 : 1 の範囲、所望により約 87 . 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100 : 1 ~ 200 : 1 の範囲、所望により約 150 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200 : 1 ~ 300 : 1 の範囲、所望により約 250 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300 : 1 ~ 400 : 1 の範囲、所望により約 350 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400 : 1 ~ 500 : 1 の範囲、所望により約 450 : 1 である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC（8 - N - （2 - ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）またはその塩（例えば、8 - N - （2 - ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）である。

#### 【0205】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対する吸収促進剤の重量比（吸収促進剤：治療活性剤）は、200 : 1 ~ 300 : 1 の範囲である。いくつかの実施形態において、この比は、約 250 : 1 である。いくつかの実施形態において、剤形は、プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。剤形がプロテアーゼ阻害剤を含む上記の実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比（プロテアーゼ阻害剤：治療活性剤）は、1 : 1 ~ 5 : 1 の範囲、所望により約 3 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5 : 1 ~ 10 : 1 の範囲、所望により約 7 . 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10 : 1 ~ 20 : 1 の範囲、所望により約 15 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20 : 1 ~ 30 : 1 の範囲、所望により約 25 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30 : 1 ~ 40 : 1 の範囲、所望により約 35 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比

は、40 : 1 ~ 50 : 1 の範囲、所望により約 45 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50 : 1 ~ 75 : 1 の範囲、所望により約 62 . 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75 : 1 ~ 100 : 1 の範囲、所望により約 87 . 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100 : 1 ~ 200 : 1 の範囲、所望により約 150 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200 : 1 ~ 300 : 1 の範囲、所望により約 250 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300 : 1 ~ 400 : 1 の範囲、所望により約 350 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400 : 1 ~ 500 : 1 の範囲、所望により約 450 : 1 である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC（8 - N - （2 - ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸）またはその塩（例えば、8 - N - （2 - ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）である。

#### 【0206】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対する吸収促進剤の重量比（吸収促進剤：治療活性剤）は、300 : 1 ~ 500 : 1 の範囲である。いくつかの実施形態において、この比は、約 400 : 1 である。いくつかの実施形態において、剤形は、プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。剤形がプロテアーゼ阻害剤を含む上記の実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、1 : 1 ~ 5 : 1（プロテアーゼ阻害剤：治療活性剤）の範囲、所望により約 3 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5 : 1 ~ 10 : 1 の範囲、所望により約 7 . 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10 : 1 ~ 20 : 1 の範囲、所望により約 15 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20 : 1 ~ 30 : 1 の範囲、所望により約 25 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30 : 1 ~ 40 : 1 の範囲、所望により約 35 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、40 : 1 ~ 50 : 1 の範囲、所望により約 45 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50 : 1 ~ 75 : 1 の範囲、所望により約 62 . 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75 : 1 ~ 100 : 1 の範囲、所望により約 87 . 5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100 : 1 ~ 200 : 1 の範囲、所望により約 150 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、（総量における）治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200 : 1 ~

300 : 1 の範囲、所望により約 250 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300 : 1 ~ 400 : 1 の範囲、所望により約 350 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400 : 1 ~ 500 : 1 の範囲、所望により約 450 : 1 である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC (8 - N - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8 - N - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

10

#### 【0207】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対する吸収促進剤の重量比(吸収促進剤 : 治療活性剤)は、500 : 1 ~ 1000 : 1 の範囲である。いくつかの実施形態において、この比は、約 750 : 1 である。いくつかの実施形態において、剤形は、プロテアーゼ阻害剤をさらに含む。剤形がプロテアーゼ阻害剤を含む上記の実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比(プロテアーゼ阻害剤 : 治療活性剤)は、1 : 1 ~ 5 : 1 の範囲、所望により約 3 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5 : 1 ~ 10 : 1 の範囲、所望により約 7.5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10 : 1 ~ 20 : 1 の範囲、所望により約 15 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20 : 1 ~ 30 : 1 の範囲、所望により約 25 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30 : 1 ~ 40 : 1 の範囲、所望により約 35 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、40 : 1 ~ 50 : 1 の範囲、所望により約 45 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50 : 1 ~ 75 : 1 の範囲、所望により約 62.5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75 : 1 ~ 100 : 1 の範囲、所望により約 87.5 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100 : 1 ~ 200 : 1 の範囲、所望により約 150 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200 : 1 ~ 300 : 1 の範囲、所望により約 250 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300 : 1 ~ 400 : 1 の範囲、所望により約 350 : 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中の、(総量における)治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400 : 1 ~ 500 : 1 の範囲、所望により約 450 : 1 である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC (8 - N - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8 - N - (2 - ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

20

30

40

50

## 【0208】

## 治療活性剤：

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の態様のいずれか1つによる少なくとも2個の単位剤形は、総量として、少なくとも50  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、少なくとも100  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、少なくとも200  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、少なくとも500  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、本明細書に記載の治療活性剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか1つに従う量である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。いくつかの実施形態において、単位剤形は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤を、本明細書に記載の治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の比率のいずれか1つに従う量でさらに含む。

10

## 【0209】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の態様のいずれか1つによる少なくとも2個の単位剤形は、総量として、2000  $\mu$ g以下の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、1000  $\mu$ g以下の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、本明細書に記載の治療活性剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか1つに従う量である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。いくつかの実施形態において、単位剤形は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤を、本明細書に記載の治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の比率のいずれか1つに従う量でさらに含む。

20

## 【0210】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、100~3000  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、200~2000  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、500~1000  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、約750  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、1000~3000  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、1500~2500  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形は、総量として、約2000  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、副甲状腺ホルモンまたはその断片である。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、テリパラチドである。いくつかの実施形態において、単位剤形中の吸収促進剤の量は、本明細書に記載の治療活性剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか1つに従う量である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。いくつかの実施形態において、単位剤形は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤を、本明細書に記載の治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の比率のいずれか1つに従う量でさらに含む。

30

40

## 【0211】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の態様のいずれか1つによる各単位剤形は、少なくとも5  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、少なくとも10  $\mu$ gの治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、少なくとも20  $\mu$ gの治療活性剤を含む。

50

。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、少なくとも  $50 \mu\text{g}$  の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、少なくとも  $100 \mu\text{g}$  の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、少なくとも  $200 \mu\text{g}$  の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形中の吸収促進剤の量は、本明細書に記載の治療活性剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか 1 つに従う量である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤は、 $\text{NAC} (8 - \text{N} - (2 - \text{ヒドロキシベンゾイル}) \text{アミノカプリル酸})$  またはその塩（例えば、 $8 - \text{N} - (2 - \text{ヒドロキシベンゾイル}) \text{アミノカプリル酸ナトリウム}$ ）である。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤を、本明細書に記載の治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の比率のいずれか 1 つに従う量でさらに含む。

10

**【0212】**

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の態様のいずれか 1 つによる各単位剤形は、 $1000 \mu\text{g}$  以下の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、 $500 \mu\text{g}$  以下の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形中の吸収促進剤の量は、本明細書に記載の治療活性剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか 1 つに従う量である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤は、 $\text{NAC} (8 - \text{N} - (2 - \text{ヒドロキシベンゾイル}) \text{アミノカプリル酸})$  またはその塩（例えば、 $8 - \text{N} - (2 - \text{ヒドロキシベンゾイル}) \text{アミノカプリル酸ナトリウム}$ ）である。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤を、本明細書に記載の治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の比率のいずれか 1 つに従う量でさらに含む。

20

**【0213】**

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、各単位剤形は、 $10 \sim 1000 \mu\text{g}$  の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、 $20 \sim 1000 \mu\text{g}$  の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、 $50 \sim 1000 \mu\text{g}$  の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、 $100 \sim 750 \mu\text{g}$  の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、約  $500 \mu\text{g}$  の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、副甲状腺ホルモンまたはその断片である。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、テリパラチドである。いくつかの実施形態において、各単位剤形中の吸収促進剤の量は、本明細書に記載の治療活性剤に対する吸収促進剤の比率のいずれか 1 つに従う量である。いくつかの実施形態において、吸収促進剤は、 $\text{NAC} (8 - \text{N} - (2 - \text{ヒドロキシベンゾイル}) \text{アミノカプリル酸})$  またはその塩（例えば、 $8 - \text{N} - (2 - \text{ヒドロキシベンゾイル}) \text{アミノカプリル酸ナトリウム}$ ）である。いくつかの実施形態において、各単位剤形は、少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤を、本明細書に記載の治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の比率のいずれか 1 つに従う量でさらに含む。

30

**【0214】**

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、 $200 \mu\text{g}$  未満の副甲状腺ホルモンまたはその断片（例えば、テリパラチド）、および本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる吸収促進剤（例えば、 $\text{NAC}$  またはその塩）を含む、医薬組成物用の単位剤形が提供される。いくつかのこのような実施形態において、単位剤形は、 $100 \mu\text{g}$  未満の副甲状腺ホルモンまたはその断片を含む。

40

**【0215】**

$200 \mu\text{g}$  未満の副甲状腺ホルモンまたはその断片を含む単位剤形は、それだけが投与されても正常な体に対しては顕著な効果を示さないが、このような単位剤形は、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかにより同時に投与されると、有利に働き得る。

**【0216】**

$200 \mu\text{g}$  未満の副甲状腺ホルモンまたはその断片を含む単位剤形に関する、本明細書に記載の実施形態のいずれかの実施形態において、単位剤形は、少なくとも  $5 \mu\text{g}$  の副甲状腺ホルモンまたはその断片、所望により少なくとも  $10 \mu\text{g}$ 、所望により少なくとも 2

50

0  $\mu\text{g}$ 、所望により少なくとも 50  $\mu\text{g}$ 、所望により少なくとも 100  $\mu\text{g}$  の副甲状腺ホルモンまたはその断片を含む。

【0217】

本明細書に記載の組成物は、経口投与の際の吸収に限界のある治療活性剤の吸収を増強するのに特に好適である。このような限界は、例えば、大きな分子量、（例えば、消化管における脂質膜の通過を妨げるほど）強い親水性、および/または消化管における分解（例えば、タンパク質分解）によるものである。

【0218】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の組成物（組成物の単位剤形を含む）のいずれかに含まれる治療活性剤は、分子量が少なくとも 0.5 kDa である。いくつかの実施形態において、分子量は、0.5 ~ 150 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、0.5 ~ 100 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、0.5 ~ 75 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、0.5 ~ 50 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、0.5 ~ 30 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、0.5 ~ 20 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、0.5 ~ 10 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、0.5 ~ 7.5 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、0.5 ~ 5 kDa の範囲である。

【0219】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、分子量が少なくとも 1 kDa である。いくつかの実施形態において、分子量は、1 ~ 150 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、1 ~ 100 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、1 ~ 75 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、1 ~ 50 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、1 ~ 30 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、1 ~ 20 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、1 ~ 10 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、1 ~ 7.5 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、1 ~ 5 kDa の範囲である。

【0220】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、分子量が少なくとも 2 kDa である。いくつかの実施形態において、分子量は、2 ~ 150 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、2 ~ 100 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、2 ~ 75 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、2 ~ 50 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、2 ~ 30 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、2 ~ 20 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、2 ~ 10 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、2 ~ 7.5 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、2 ~ 5 kDa の範囲である。

【0221】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、分子量が少なくとも 3 kDa である。いくつかの実施形態において、分子量は、3 ~ 150 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、3 ~ 100 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、3 ~ 75 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、3 ~ 50 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、3 ~ 30 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、3 ~ 20 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、3 ~ 10 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、3 ~ 7.5 kDa の範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、3 ~ 5 kDa の範囲である。

【0222】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、分子量が少なくとも4 kDaである。いくつかの実施形態において、分子量は、4 ~ 150 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、4 ~ 100 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、4 ~ 75 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、4 ~ 50 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、4 ~ 30 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、4 ~ 20 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、4 ~ 10 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、4 ~ 7.5 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、4 ~ 5 kDaの範囲である。

**【0223】**

10

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、分子量が少なくとも5 kDaである。いくつかの実施形態において、分子量は、5 ~ 150 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、5 ~ 100 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、5 ~ 75 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、5 ~ 50 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、5 ~ 30 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、5 ~ 20 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、5 ~ 10 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、5 ~ 7.5 kDaの範囲である。

**【0224】**

20

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、分子量が少なくとも10 kDaである。いくつかの実施形態において、分子量は、10 ~ 150 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、10 ~ 100 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、10 ~ 75 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、10 ~ 50 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、10 ~ 30 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、10 ~ 20 kDaの範囲である。

**【0225】**

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、分子量が少なくとも20 kDaである。いくつかの実施形態において、分子量は、20 ~ 150 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、20 ~ 100 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、20 ~ 75 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、20 ~ 50 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、20 ~ 30 kDaの範囲である。

30

**【0226】**

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、分子量が少なくとも50 kDaである。いくつかの実施形態において、分子量は、50 ~ 150 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、50 ~ 100 kDaの範囲である。いくつかの実施形態において、分子量は、50 ~ 75 kDaの範囲である。

40

**【0227】**

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、分子量が相対的に高い（例えば、少なくとも0.5 kDa、少なくとも1 kDa、少なくとも2 kDa、少なくとも3 kDa、少なくとも4 kDa）である薬剤は、経口投与されたときに、相対的に低分子量の分子（例えば、分子量が0.5 kDa未満、または1 kDa未満の分子）ほど効率的に吸収されない傾向にある。それゆえに、それらの吸収は、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる吸収促進剤（例えば、NACまたはその塩）の活性による増強の影響を特に受けやすいと考えられる。

**【0228】**

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書

50

に記載の組成物（組成物の単位剤形を含む）のいずれかに含まれる治療活性剤は、ホルモンおよび/またはサイトカイン（例えば、ホルモン）である。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、ポリペプチドホルモンおよび/もしくはサイトカイン、もしくはそれらの断片（例えば、ホルモンおよび/またはサイトカインの活性を示す断片）、またはポリペプチドホルモンおよび/もしくはサイトカインもしくはそれらの断片の相同体である。

#### 【0229】

本発明の実施形態による治療活性剤として（それ自体、またはその断片および/またはその相同体を）用いることができるポリペプチドの例としては、インスリン、グルカゴン、副甲状腺ホルモン、インターフェロン、成長ホルモン、エリスロポイエチン、カルシトニン、オメンチン、モチリン、レプチン、ペプチドYY、GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）、GLP-2（グルカゴン様ペプチド-2）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、抗体（例えば、モノクローナル抗体）、インターロイキン、エリスロポイエチン、バソプレシン、血管作用性小腸ペプチド、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（PACAP）、血液凝固因子、エンドモルフィン（例えば、エンドモルフィン-1、エンドモルフィン-2）、TNF阻害剤（例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、ゴリムマブ、エタネルセプト）、ディシテルチド（disiter tide）、オクトレオチド（ソマトトロピン類似体）、ダブネチド（davunetide）、イカチバント、グルコセレブロシダーゼ、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）、アシリン（GnRHアンタゴニスト）、およびGLP-1アゴニスト、例えばエキセジン-4（エキセナチドおよびリキシセナチドなど）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。成長ホルモンの例としては、ソマトトロピン（成長ホルモン1）、成長ホルモン2、および増殖因子（例えば、インスリン様増殖因子1（IGF-1）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、毛様体神経栄養因子）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0230】

ポリペプチドホルモンの非限定的な例は、インスリン、グルカゴン、副甲状腺ホルモン、エリスロポイエチン、カルシトニン、モチリン、レプチン、ペプチドYY、GLP-1（それらの誘導体、例えばリラグルチド、タスボグルチド、アルビグルチドおよびデュラグルチドなど）、GLP-2、GnRH（それらの誘導体、例えばリュープロレリン、ブセレリン、ヒストレリン、ゴセレリン、デスロレリン、ナファレリンおよびトリプトレリンなど）、バソプレシン（それらの誘導体、例えばデスモプレシンなど）、血管作用性小腸ペプチド（アピプタジル（aviptadil）など）、脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（PACAP）、成長ホルモン（毛様体神経栄養因子の断片の相同体であるアキソキン（axokine）など）およびG-CSFである。

#### 【0231】

ポリペプチドサイトカインの非限定的な例は、インターフェロン、インターロイキン、エリスロポイエチンおよびそれらの類似体（例えば、ダルベポエチン）、オメンチンならびにG-CSFである。

#### 【0232】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、副甲状腺ホルモン（PTH）またはそれらの断片である。

#### 【0233】

本明細書では、用語「副甲状腺ホルモン」またはその省略形「PTH」は、（天然のアミノ酸配列、例えばヒト由来の84アミノ酸からなる配列を有する）副甲状腺ホルモン、および副甲状腺ホルモンの相同体を包含する。副甲状腺ホルモンの「断片」は、（例えば、ヒトの）天然のアミノ酸配列を有する副甲状腺ホルモンの断片、およびこのような断片の相同体を包含する。好ましくは、断片は、副甲状腺ホルモンの生物活性を示す断片である。

#### 【0234】

テリパラチドは副甲状腺ホルモン断片の一例であり、完全な副甲状腺ホルモンポリペプチドのアミノ酸 1 ~ 3 4 (すなわち、N 末端部分) から構成される。用語「テリパラチド」は、本明細書では用語「PTH ( 1 - 3 4 ) 」および「副甲状腺ホルモン ( 1 - 3 4 ) 」と互換的に用いられる。

【 0 2 3 5 】

ここで、簡潔にするために、用語「副甲状腺ホルモン」またはその省略形「PTH」は、別途示される場合を除いて、副甲状腺ホルモン (例えば、ヒトにおける、天然のアミノ酸配列を有するもの)、その断片、ならびに副甲状腺ホルモンまたはその断片の相同体を包含する。

【 0 2 3 6 】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、薬剤がポリペプチドである場合、例えばポリペプチドの極性および/または相対的に大きい分子量故に、経口投与されたときに十分に吸収されない傾向にある。それゆえに、その吸収は、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる吸収促進剤 (例えば、NAC またはその塩) の活性による増強の影響を特に受けやすいと考えられる。

【 0 2 3 7 】

治療活性剤がポリペプチドである本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、組成物は、少なくとも 1 つのプロテアーゼ阻害剤、例えば、本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つ関連したプロテアーゼ阻害剤、をさらに含む。

【 0 2 3 8 】

当業界において、下記基準の複数を示す治療活性剤は、(単独で)経口投与されたときに、十分に吸収されない傾向があることが報告されている。これが「リピンスキーのルール・オブ・ファイブ」と称される現象である。

( i ) 窒素 - 水素結合および酸素水素結合 (これらは典型的には水素結合供与体である) の総数が 5 より多い、

( i i ) 窒素原子および酸素原子 (これらは典型的には水素結合受容体である) の総数が 5 より多い、

( i i i ) オクタノール - 水の分配係数 ( l o g P ) が 5 より大きい、および/または

( i v ) 分子量が少なくとも 5 0 0 D a ( 0 . 5 k D a ) 。

【 0 2 3 9 】

上記の基準 ( i ) および ( i i ) は、水素結合と親水性に関連しており、それに対して基準 ( i i i ) は、親油性に関連する。

【 0 2 4 0 】

本明細書に記載したように、単独で経口投与した場合に十分に吸収されない治療活性剤は、その吸収を増強するために、本明細書に記載の組成物に含ませるのに特に好適である。

【 0 2 4 1 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、上記の基準 ( i )、( i i )、( i i i ) および ( i v ) を少なくとも 1 つ満たす。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、上記の基準 ( i )、( i i )、( i i i ) および ( i v ) を少なくとも 2 つ満たす。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、上記の基準 ( i )、( i i )、( i i i ) および ( i v ) を少なくとも 3 つ満たす。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、上記の基準 ( i )、( i i )、( i i i ) および ( i v ) を 4 つ全て満たす。

【 0 2 4 2 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、その分子量が少なくとも 0 . 5 k D a であり、これは、本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに従って、分子量が少なくとも 0 . 5 k D a である。さらに、上記の基準 ( i )、( i i ) および ( i i i ) の少なくとも 1 つを満たす。いくつかのこのような実施形態において、治療活性剤は、上記の基準 ( i )、( i i ) および ( i i i ) の少なくとも 2 つを満たす。

10

20

30

40

50

## 【0243】

ジヒドロエルゴタミンおよびフォンダパリヌクスは、分子量が少なくとも0.5 kDaである非ペプチド性の薬剤の非限定的な例であり、これらは経口投与されたときに十分に吸収されない。

## 【0244】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、分子量が0.5 kDa未満であり、上記の基準(i)、(ii)および(iii)の少なくとも1つを満たす。いくつかのこのような実施形態において、治療活性剤は、上記の基準(i)、(ii)および(iii)の少なくとも2つを満たす。いくつかのこのような実施形態において、治療活性剤は、上記の基準(i)、(ii)および(iii)を3つ全て満たす。

10

## 【0245】

加えて、イオン性分子は、一般的に脂質膜を通過する能力が顕著に低いために、経口投与されたときに十分に吸収されない傾向にある。分子がイオン性であるかまたは非イオン性であるかどうかは、pHに依存することが多いが、このpHは、消化管中での位置によって様々である。一般的に、消化管中でイオン性の形態をとる治療活性剤が多ければ多いほど、それが経口投与されたときに十分に吸収されない可能性がより高くなると考えられる。

## 【0246】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、水溶液中において、pH 7.0でイオン性である。

20

## 【0247】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、水溶液中で、pH 6.0でイオン性である。

## 【0248】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、水溶液中で、pH 5.0でイオン性である。

## 【0249】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、水溶液中で、pH 4.0でイオン性である。

30

## 【0250】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、水溶液中で、pH 3.0でイオン性である。

## 【0251】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、水溶液中で、pH 2.0でイオン性である。

## 【0252】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、水溶液中で、pH 1.0でイオン性である。

## 【0253】

このような薬剤の例としては、pH 7.0（またはそれ未満）で正電荷を有する少なくとも1つの塩基性基（例えば、アミノ基）を含む化合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

## 【0254】

本明細書では、指定された条件下（例えば、指定されたpH値またはpH範囲内の水溶液中）で、化合物分子の集団の少なくとも50%の分子が電荷を有する官能基を少なくとも1つ含む場合、当該化合物を「イオン性」とであるとみなす。当業者であれば、例えば官能基に関連するpKa値を決定することによって、分子の少なくとも50%において官能基が電荷を有するかどうかを容易に決定することができる。本明細書において定義されるイオン性化合物は、所望により、正味で負電荷を有していてもよく、所望により、正味で

50

正電荷を有していてもよく、所望により、負電荷を有する官能基と正電荷を有する官能基の数が等しいために、結果として正味の電荷を有さないものでもよい。

【0255】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、5.0～7.0の範囲内の全てのpH値の水溶液中でイオン性である。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、5.0～8.0の範囲内の全てのpH値の水溶液中でイオン性である。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、4.0～9.0の範囲内の全てのpH値の水溶液中でイオン性である。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、3.0～10.0の範囲内の全てのpH値の水溶液中でイオン性である。いくつかの実施形態において、治療活性剤は、2.0～11.0の範囲内の全てのpH値の水溶液中でイオン性である。

10

【0256】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、上記実施形態のいずれか1つによるpH値および/またはpH範囲内でイオン性であり、さらに、本明細書に記載の、分子量が少なくとも0.5kDaの実施形態のいずれか1つに従って、その分子量が少なくとも0.5kDaである。

【0257】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、上記実施形態のいずれか1つによるpH値および/またはpH範囲内でイオン性であり、さらに、その分子量が少なくとも0.5kDaである。

20

【0258】

分子量が0.5kDa未満となる傾向があり、且つ経口投与の際の吸収が不十分となる傾向にあるイオン性治療活性剤の例としては、(例えば、骨粗鬆症および関連する病態の治療に使用するための)アレンドロネート、クロドロネート、エチドロネート、イバンドロネート、ネリドロネート、オルパドロネート、パミドロネート、リセドロネート、チルドロネートおよびゾレドロネート等のビスホスホネート類、ならびにクロモリン(例えば、クロモリンナトリウム)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0259】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療活性剤は、米国食品医薬品局によって提供される生物薬剤学分類システム(Biopharmaceutical Classification System、BCS)におけるクラスIIIの薬剤である。すなわち、治療活性剤は、低い透過性と高い溶解性を特徴とするものである。

30

【0260】

BCSの文脈において、語句「低い透過性」とは、本明細書および当業界では、ヒトに経口投与されたときの(吸収促進剤の非存在下における)、所与の薬剤の吸収が90%未満であることを指す。これは、マスバランス試験および/または静脈内用量との比較によって決定される。

【0261】

いくつかの実施形態において、クラスIIIの治療活性剤の吸収は、(吸収促進剤の非存在下で)経口投与されたときに50%未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、(吸収促進剤の非存在下で)経口投与されたときに20%未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、(吸収促進剤の非存在下で)経口投与されたときに10%未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、(吸収促進剤の非存在下で)経口投与されたときに5%未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、(吸収促進剤の非存在下で)経口投与されたときに2%未満である。いくつかの実施形態において、吸収は、(吸収促進剤の非存在下で)経口投与されたときに1%未満である。上記の実施形態のいくつかにおいて、吸収促進剤は、NAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸)またはその塩(例えば、8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)である。

40

50

## 【0262】

B C Sの文脈において、語句「高い溶解性」は、本明細書および当業界では、投与される用量の治療活性剤が、1～7.5のpH範囲にわたり250ml以下の水に可溶性であることを指す。

## 【0263】

当業者であれば、本明細書に記載のいずれか所与の治療活性剤の経口投与によって、どのような病態が治療可能であるかを決定することが可能である。

## 【0264】

本発明の実施形態により治療可能な病態の例としては、例えば、糖尿病における高血糖症（例えば、治療活性剤は、インスリンもしくはGLP-1、または血糖値を低下させる別の薬剤である）、低血糖症（例えば、治療活性剤は、グルカゴン、または血糖値を上昇させる別の薬剤である）、骨粗鬆症および骨折または骨欠損に関連する病態（例えば、治療活性剤は、PTHまたはその断片である）、ならびに副甲状腺機能低下症（例えば、治療活性剤は、PTHまたはその断片である）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

## 【0265】

骨折に関連する病態の文脈において、用語「治療する」および「治療」は、例えば、骨折（例えば、介入なしに治癒しない骨癒合不全）の少なくとも部分的且つ実質的な治癒、骨折が治癒する速度の実質的な増加、骨折の症状（例えば、痛み、体の一部の機能喪失、骨形成の欠陥）の出現の実質的に改善または予防、および、病態に起因する骨折の可能性の防止または低下（例えば、予防医学）を包含する。本明細書に記載されるような骨折の治療は、所望により、（例えば、ギプスを用いた）骨の固定および/または外科手術などの標準的な骨折の治療と組み合わせて行ってもよい。

20

## 【0266】

骨折に関連する病態の例としては、骨癒合不全、疲労骨折に関連するあらゆる病態（所望により、このような病態が、疲労骨折そのものである）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0267】

本明細書および当業界では、語句「骨癒合不全」は、骨折が存在し、介入なしに骨折が治癒するという合理的な予測がたたない病態を指す。

30

## 【0268】

当業者であれば、骨癒合不全の存在を容易に決定することができる。

## 【0269】

本発明の実施形態の態様の内、癒合不全に関する実施形態において、骨癒合不全は、骨折してから6ヶ月後でも骨折部位が固まらないこと、および/または4週間の期間内に骨折部位における仮骨形成の進行がないことに基づいて決定される（例えば、Giannotti et al. [Clin Cases Miner Bone Metab 2013, 10:116-120]に記載）。

## 【0270】

本明細書および当業界では、語句「疲労骨折」は、長期にわたり繰り返し加えられる、（例えば、ランニングおよび/またはジャンプによる）ストレスによって引き起こされる骨折を指す。

40

## 【0271】

いくつかの実施形態において、疲労骨折に関連する病態を治療することは、既存の疲労骨折の治癒速度を増加させることを含む。

## 【0272】

いくつかの実施形態において、疲労骨折に関連する病態を治療することは、例えば疲労骨折しやすい対象において、疲労骨折が起こる可能性を低下させることを含む。疲労骨折しやすい対象の例としては、運動選手、ランナー、兵士およびそれ以外の相当な身体運動が課される人が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0273】

50

本明細書では、語句「骨欠損」は、例えば、外傷による骨の喪失（例えば、骨折により骨の断片が喪失すること）、外科手術による骨の喪失（例えば、がん細胞を除去するために骨が外科的に除去されること）、骨の再吸収、後天性の病態（例えば、後天性の病態によって、再吸収による骨の一部の消滅が引き起こされること）および／または先天性の病態（例えば、先天的に奇形の骨が骨構造における１つまたは複数の欠陥に関連すること）による、骨の一部のあらゆる喪失を包含し、骨結合させることを意図した、骨とインプラント（例えばボルトまたはネジを介して、骨中に固定されたインプラントなどであるが、これに限定されない）との間の隙間といった、あらゆる骨喪失を包含する。

【 0 2 7 4 】

骨再吸収関連病態の例としては、炎症（例えば、歯周炎）に関連する骨吸収が挙げられ、これらに限定されるものではない。このような骨吸収は、炎症部位の近傍における骨の再吸収、および喪失歯に関連する歯槽骨の再吸収を含み得る。

10

【 0 2 7 5 】

本明細書では、用語「骨結合」および「オッセオインテグレーション」は、生きた骨とインプラントとの間の、（例えば、結合組織が介在しない）直接的な構造的接続の形成を指し、そのようなものとしては、インプラント（例えば、多孔質インプラント）への骨の成長が挙げられるが、これに限定されるものではない。これはまた、当業界では「オッセオインコーポレーション」として公知のプロセスでもある。

【 0 2 7 6 】

骨欠損関連病態の文脈において、用語「治療する」および「治療」は、例えば、骨欠損部の少なくとも部分的且つ実質的な治癒（例えば、喪失した骨の少なくとも一部の骨再生による置換）、骨欠損が治癒する速度（例えば、骨の再生速度）の実質的な増加、骨欠損の症状（例えば、痛み、体の一部の機能喪失、骨形成の欠陥）の出現の実質的に改善または予防、および、病態に起因する骨欠損の可能性の防止または低下（例えば、予防医学）を包含する。本明細書に記載されるような骨欠損の治療は、所望により、それぞれの骨欠損の標準的な治療と組み合わせて行ってもよい。

20

【 0 2 7 7 】

本明細書に記載の実施形態の態様のいずれかによるいくつかの実施形態において、病態は、歯槽骨の再吸収である。これらの実施形態のいくつかにおいて、方法または治療は、歯槽骨の保存および／または再生するためのものである。歯槽骨の再吸収の例としては、喪失歯に関連する再吸収、および炎症（例えば、歯周炎）に関連する再吸収が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【 0 2 7 8 】

いくつかの実施形態において、方法または治療は、歯科インプラント（例えば、人工の歯、クラウン、歯科ブリッジおよび／または固定された義歯を含む歯科インプラント、またはそれを支持する歯科インプラント）の周囲にある歯槽骨を保存および／または再生するためのものである。例えば、歯科インプラントをその場に保持することにより、インプラントの有用性および／または歯科インプラントインプラント成功率を増加させるためのものである。いくつかの実施形態において、方法または治療は、例えば、歯槽骨（例えば、喪失歯および／または歯周炎に起因する骨の再吸収に関連する骨欠損を特徴とする歯槽骨）の再生を促進するために、歯科インプラントのインプラントインプラント後に行う。この代替となるか、または加えて行う実施形態においては、方法または治療は、例えば、歯槽の骨吸収を予防するかまたは低下させることによって歯槽骨を保存するために（例えば、歯が喪失し、歯科インプラントのインプラントインプラントが行われるまでに相当な時間がかかる」と予測される場合）、歯科インプラントのインプラントインプラントの前に行う。

40

【 0 2 7 9 】

本明細書に記載の実施形態の態様のいずれかによるいくつかの実施形態において、骨欠損は、頭蓋骨（頭蓋または下顎骨）内にある。いくつかの実施形態において、骨欠損は、頭蓋冠骨欠損である。

【 0 2 8 0 】

50

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、頭蓋骨（例えば、頭蓋冠）の骨は、特に、骨欠損の不十分な治療の影響を受けやすいと考えられており、この場合、骨の成長の促進が有利であると予想される。

【0281】

本明細書に記載の実施形態の態様のいずれかによるいくつかの実施形態において、方法および/または治療は、例えば、骨（例えば、頭蓋冠骨）とインプラントとの間の空間における骨の成長を促進することによって、インプラントの骨結合を促進することを含む。病態は、所望の、インプラントの骨結合が有益なあらゆる病態である。

【0282】

骨結合を促進可能なインプラントの例としては、歯科インプラント、骨移植片（例えば、骨の同種移植片）、顎先のインプラント、頭蓋顔面のプロテーゼ（例えば、人工の耳、目および/または鼻）、骨に固定された四肢のプロテーゼ、骨に固定された補聴器、および関節のプロテーゼ（例えば、股間および/または膝置換のためのもの）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0283】

本明細書では、用語「インプラント」は、その少なくとも一部が対象中に設置されるあらゆるデバイスを指し、人工のデバイスおよび移植組織を包含し、さらには、合成材料、自家移植片（例えば、対象の異なる領域（腸骨稜または顎など）から回収した骨）、同種移植片（例えば、対象以外の個体、所望により死体、から回収した骨）、異種移植片（例えば、異なる種、所望によりウシの骨またはサンゴ、由来の骨）またはそれらの任意の組合せを含み得る。インプラント（例えば、オッセオインテグレーションが起こることを意図したインプラント）に含まれ得る合成材料の例としては、ヒドロキシルアパタイト、炭酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ポリマー（例えば、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸ヒドロキシエチル））、セラミックおよび金属（例えば、チタン）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0284】

骨粗鬆症および/または骨折もしくは骨欠損に関連する病態の治療に関する、本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、1日に1～4回行う。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、1日に1～3回行う。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、1日に1回または2回行う。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、1日に1回行う。

【0285】

骨折または骨欠損に関連する病態の治療に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、1日1回以下で行う。いくつかのこのような実施形態において、経口投与は、2日毎に1回で行う。いくつかのこのような実施形態において、経口投与は、1週毎に2回で行う。いくつかのこのような実施形態において、経口投与は、1週毎に1回以下の頻度で行う。

【0286】

1日1回以下の頻度での経口投与に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、治療は、予防的治療（骨折および/または骨欠損を予防するかまたはその可能性および/または程度を低下させるための）であり、すなわち対象は、治療のときに骨折および/または骨欠損を必ずしも有していなくてもよい。

【0287】

いくつかの実施形態において、予防的治療は、例えば、疲労骨折を受けやすい対象（例えば、本明細書に記載されるような）における疲労骨折のためのものである。

【0288】

いくつかの実施形態において、予防的治療は、例えば、歯槽の骨吸収を受けやすい対象

10

20

30

40

50

(例えば、本明細書に記載されるような)における、歯槽骨の再吸収に関連する歯槽骨の欠陥を予防するかまたは低下させるためのものである。歯槽の骨吸収を受けやすい対象の非限定的な例は、歯周炎に罹患した対象および/または歯を喪失した対象である。

【0289】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、予防的な適用のためには、相対的に低い投薬量(例えば、相対的に低い頻度の経口投与によって行われる場合)が高い投薬量より好適であると考えられる。

【0290】

P T Hを用いた副甲状腺機能低下症の治療に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、少なくとも1日に2回行う。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、少なくとも1日に3回行う。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、少なくとも1日に4回行う。

10

【0291】

P T Hを用いた副甲状腺機能低下症の治療に関する本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、1日に2~6回行う。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、1日に3~6回行う。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、1日に4~6回行う。いくつかのこのような実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる同時経口投与は、1日に4回行う。

20

【0292】

いかなる特定の理論によっても束縛されるものではないが、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかに記載されたように、P T Hの経口投与を少なくとも1日に3回(例えば、少なくとも1日に4回)実行することは、体内のP T Hレベルの相対的に安定な増加を提供し、これは、副甲状腺機能低下症の治療において有利であると考えられる。

【0293】

プロテアーゼ阻害剤:

30

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる単位剤形は、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのトリプシン阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のトリプシン阻害剤から実質的になる。

【0294】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるトリプシン阻害剤の例としては、ライマメトリプシン阻害剤、アプロチニン、ダイズトリプシン阻害剤、オボムコイドトリプシン阻害剤およびその任意の組合せが挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの態様において、少なくとも1つのトリプシン阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤(S B T I)が挙げられる。いくつかの態様において、少なくとも1つのトリプシン阻害剤(所望により、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤)は、S B T Iから実質的になる。

40

【0295】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのセルピンを含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のセルピンから実質的になる。

【0296】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるセルピンの例としては、アルファ1-抗トリプシン、抗トリプシン関連タンパク質、アルファ1-抗キモ

50

トリプシン、カリスタチン、プロテインC阻害剤、コルチゾール結合グロブリン、チロキシン結合グロブリン、アンジオテンシノゲン、センテリン、プロテインZ関連プロテアーゼ阻害剤、バスピ、単球ノ好中球エラスターゼ阻害剤、プラスミノゲン活性化因子阻害剤-2、扁平上皮癌抗原-1(SCCA-1)、扁平上皮癌抗原-2(SCCA-2)、マスピ、プロテイナーゼ阻害剤6(PI-6)、メグシン、セルピンB8(PI-8)、セルピンB9(PI-9)、ボマピン、ユコピン、フルピンノヘッドピン、抗トロンビン、ヘパリンコファクターII、プラスミノゲン活性化因子阻害剤1、グリア由来ネキシン、色素上皮由来因子、アルファ2-抗プラスミン、補体1阻害剤、47kDa熱ショックタンパク質(HSP47)、ニューロセルピンおよびパンクピンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0297】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのシステインプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のシステインプロテアーゼ阻害剤から実質的になる。

【0298】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるシステインプロテアーゼ阻害剤の例としては、1型シスタチン、2型シスタチン、ヒトシスタチンC、D、S、SNおよびSA、シスタチンE/M、シスタチンF、および3型シスタチン(キニノゲンを含む)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0299】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのトレオニンプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のトレオニンプロテアーゼ阻害剤から実質的になるが、これらに限定されるものではない。

【0300】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるトレオニンプロテアーゼ阻害剤の例としては、ボルテゾミブ、MLN-519、ER-807446およびTMC-95Aが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0301】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤から実質的になる。

30

【0302】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤の例としては、 $\alpha_2$ -マクログロブリン、ペプスタチンA、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤11、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤1、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤2、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤3、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤4、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤5、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤6、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤7、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤8、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤9、ペプシン阻害剤Dit33、およびプロテアーゼA阻害剤3が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0303】

本明細書に記載の実施形態のいずれかの態様のいくつかにおいて、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも1つのメタロプロテアーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤は、1つまたは複数のメタロプロテアーゼ阻害剤から実質的になる。

【0304】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つにおいて用いることができるメタロプロテア

50

ーゼ阻害剤の例としては、アンギオテンシン - 1 変換酵素阻害ペプチド、抗出血因子 B J 4 6 a、ベータ - カゼイン、プロテイナーゼ阻害剤 C e K I、ベノムメタロプロテイナーゼ阻害剤 D M 4 3、カルボキシペプチダーゼ A 阻害剤、s m p I、I M P I、アルカリプロテイナーゼ、ラテキシン、カルボキシペプチダーゼ阻害剤、抗出血因子 H S F、テストカン - 3、S P O C K 3、T I M P 1、メタロプロテイナーゼ阻害剤 1、メタロプロテイナーゼ阻害剤 2、T I M P 2、メタロプロテイナーゼ阻害剤 3、T I M P 3、メタロプロテイナーゼ阻害剤 4、T I M P 4、推定メタロプロテイナーゼ阻害剤 t a g - 2 2 5、メタロプロテアーゼの組織阻害剤、W A P、K a z a l 阻害剤、免疫グロブリン、ならびに K u n i t z および N T R ドメイン含有タンパク質 1 が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

#### 【 0 3 0 5 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つにおいて用いることができるプロテアーゼ阻害剤の例としては、A E B S F - H C l、 - アミノカプロン酸、 1 - 抗キモトリプシン、アンチパイン、アンチトロンビン I I I、 1 - 抗トリプシン、A P M S F ( 4 - アミジノフェニル - メタンスルホニルフルオリド)、スプロチニン、ベンズアミジン、キモスタチン、D F P ( ジソプロピルフルオロホスフェート)、ロイペプチン、4 - ( 2 - アミノエチル) - ベンゼンスルホニルフルオリドヒドロクロリド、P M S F ( フェニルメチルスルホニルフルオリド)、T L C K ( 1 - クロロ - 3 - トシルアミド - 7 - アミノ - 2 - ヘプタノン)、T P C K ( 1 - クロロ - 3 - トシルアミド - 4 - フェニル - 2 - プタノン)、ペンタミジンイソチオエート、ペプスタチン、グアニジウム、 2 - マクログロ

20

#### 【 0 3 0 6 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 0 . 1 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 0 . 2 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 0 . 3 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 0 . 4 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 0 . 6 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 0 . 8 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 1 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 1 . 5 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 2 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 2 . 5 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 3 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 5 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 7 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 1 0 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 1 2 m g である。いくつかの実施形態において、少なくとも 2 個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約 1 5 m g である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の

30

40

50

【 0 3 0 7 】

10

【 0 3 0 8 】

20

【 0 3 0 9 】

30

【 0 3 1 0 】

40

【 0 3 1 1 】

50

は、30～100mgの範囲である。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、50～100mgの範囲である。

【0312】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、10～200mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、20～200mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、30～200mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、50～200mgの範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、100～200mgの範囲である。

10

【0313】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約10カリクレイン不活化因子単位(k.i.u.)である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約12k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約15k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約20k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約30k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約40k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約50k.i.u.である。いくつかの実施形態において、少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約70k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約100k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約150k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約200k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約300k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約500k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約700k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約1000k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約1500k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約3000k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約4000k.i.u.である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中のプロテアーゼ阻害剤の総量は、少なくとも約5000k.i.u.である。

20

30

40

【0314】

本明細書および当業界では、「カリクレイン不活化因子単位」(k.i.u.)とは、(例えば、プロテアーゼ阻害剤の活性にとって最適なpHおよび溶液量の水性溶液中で)2単位のカリクレインを50%阻害する能力を示すプロテアーゼ阻害剤の量を指す。

50

## 【 0 3 1 5 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる単位剤形における、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比（プロテアーゼ阻害剤：治療活性剤）は、1：1～5：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、5：1～10：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、10：1～20：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、20：1～30：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、30：1～40：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、40：1～50：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、50：1～75：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、75：1～100：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、100：1～200：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、200：1～300：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、300：1～400：1の範囲である。いくつかの実施形態において、治療活性剤に対するプロテアーゼ阻害剤の重量比は、400：1～500：1の範囲である。いくつかの実施形態において、プロテアーゼ阻害剤は、ダイズトリプシン阻害剤である。

10

20

## 【 0 3 1 6 】

組成物剤形の処方：

多重単位剤形、多重単位剤形中の個々の単位投薬量および単位剤形を含む本明細書に記載の医薬組成物の剤形は、いずれも、所望により、上記で説明した機能的な成分（例えば、治療活性剤、吸収促進剤、崩壊剤および/またはプロテアーゼ阻害剤）から実質的なものである。または上記の代わりに、剤形は、好適な薬学的に許容される担体および/または添加剤をさらに含むものである。

## 【 0 3 1 7 】

以後、語句「生理的に許容される担体」および「薬学的に許容される担体」は、互換的に用いることができる語句であり、生物に対して顕著な刺激を引き起こさず、機能的な成分（例えば治療活性剤）の活性（例えば生物活性）および特性を無効化しない担体または希釈剤を指す。アジュバントは、これらの語句に含まれる。

30

## 【 0 3 1 8 】

ここで、用語「添加剤」とは、活性成分の投与をさらに容易にするために医薬組成物に添加される不活性物質を指す。限定されるものではないが、添加剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖および種類のデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油およびポリエチレングリコールが挙げられる。

## 【 0 3 1 9 】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、単位剤形は、固体組成物として処方される。いくつかの実施形態において、単位剤形は、例えば圧縮によって、錠剤として処方される。

40

## 【 0 3 2 0 】

薬物の処方および投与のための技術は「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Co., Easton, PA, latest editionに見出すことができ、本参照をもって本明細書に組み込まれるものとする。

## 【 0 3 2 1 】

所望により、本明細書に記載の多重単位剤形として、単位剤形、コーティングおよび/またはマトリックスを（個別に、または組み合わせて）含む、本発明のいくつかの実施形態の剤形は、当業界で周知のプロセスにより製造することができる。当該プロセスは、例

50

えば、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠作製、粉末化、乳化、カプセル封入、捕捉または凍結乾燥プロセスである。

【0322】

したがって、本明細書に記載の多重単位剤形として、単位剤形、コーティングおよび/またはマトリックスを(個別に、または組み合わせで)含む、本発明のいくつかの実施形態の剤形は、1種または複数種の生理的に許容される担体を使用して、従来の様式で処方することができる。当該担体は、添加剤および助剤を含み、薬学的に使用できる製剤への活性成分の加工を容易にするものである。

【0323】

剤形は、活性化合物と、経口投与に好適なものとして当業界で周知の薬学的に許容される担体とを混合することにより容易に処方することができる。そのような担体は、所望により、患者による医薬組成物の経口摂取のための錠剤、ピル、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとしての処方を容易にする。経口使用のための薬学的製剤を、固体添加剤を用いて作製することが可能であり、必要に応じて得られる混合物を粉砕し、好適な補助剤を添加した後、顆粒の混合物から錠剤または糖衣錠コアを得るように処理することができる。

【0324】

好適な添加剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、もしくはソルビトールなどの糖などの充填剤、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース製剤、および/またはポリビニルピロリドン(PVP)などの生理的に許容されるポリマーである。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩(例えば、アルギン酸ナトリウム)などの崩壊剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤を添加してもよい。

【0325】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、本明細書に記載の単位剤形(例えば、錠剤またはペレットとして処方されたもの)のいずれか1つは、潤滑剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、潤滑剤は、5重量パーセント以下、所望により2重量パーセント以下、所望により約1重量パーセントの濃度で含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の単位剤形(例えば、錠剤として処方されたもの)は、(本明細書に記載の)治療活性剤、吸収促進剤、潤滑剤および所望により少なくとも1つの(本明細書に記載の)プロテアーゼ阻害剤から実質的になる。いくつかの態様において、潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0326】

糖衣錠コアは、所望により、好適なコーティングと共に提供される。このために、濃縮された糖溶液を用いることができ、糖溶液は、所望により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、二酸化チタン、ラッカー溶液および好適な有機溶媒または溶媒混合物を含有してもよい。活性化合物の用量の異なる組合せを同定するため、または特徴付けるために、染料または色素を錠剤または糖衣錠コーティングに添加することができる。

【0327】

経口的に用いることができる剤形には、ゼラチンで作られた押し込み式カプセルや、ゼラチンと、グリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とから作られた軟質密封カプセルが含まれる。押し込み式カプセルは、(所望により本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる多重単位剤形カプセル内の単位剤形の形態の)活性成分を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および所望により、安定剤との混合物として含有していてもよい。軟質カプセルにおいては、(所望により本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる多重単位剤形の軟質カプセル内の単位剤形の形態の)活性成分を、脂肪油、液体パラフィン、ま

10

20

30

40

50

たは液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解または懸濁することができる。さらに、安定剤を添加してもよい。

【0328】

本発明のいくつかの実施形態の文脈において使用に好適な医薬組成物としては、本明細書に記載の少なくとも2個の単位剤形中に、意図する目的を達成するのに有効な量の治療活性剤の全量が含有される組成物が挙げられる。より具体的には、単位剤形における治療活性剤の総量が治療有効量であることが好ましく、治療有効量とは、障害の症状を予防、軽減もしくは改善、または治療対象の生存を延長させるのに有効な治療活性剤の量である。さらに、吸収促進剤の量は、（例えば、本明細書に記載の様式で）治療活性剤の吸収を増強するのに有効な量であることが好ましく、また、プロテアーゼ阻害剤の量は、プロテ

10

【0329】

治療有効量の決定は、特に、本明細書に提供される詳細な開示を考慮すれば、当業者の能力の範囲内にある。

【0330】

本発明の方法において用いられる任意の製剤について、治療有効量または用量を、最初は *in vitro* および細胞培養アッセイから概算することができる。例えば、所望の濃度または力価を達成するための用量を動物モデルに対して処方することができる。そのような情報を用いて、ヒトにおける有用な用量を正確に決定することができる。

20

【0331】

本明細書に記載の治療活性剤の毒性および治療効能は、*in vitro*、細胞培養物中、または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。これらの *in vitro* および細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータを、ヒトにおける使用のための用量範囲を処方する際に用いることができる。用量は、用いられる剤形および用いられる投与経路に応じて変化してもよい。正確な処方および用量を、患者の条件を考慮して個々の医師が選択することができる（例えば、Fingl, et al., 1975, 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、Ch.1 p.1を参照）。

【0332】

投薬量および間隔を個別に調整して、生物学的効果を誘導または抑制するのに十分な治療活性剤のレベル（例えば、血漿レベル）（最小有効濃度、MEC）を提供することができる。MECは、それぞれの製剤ごとに変化するが、*in vitro*でのデータから概算することができる。MECを達成するのに必要な用量は、個々の特徴に依存する。検出アッセイは、血漿濃度を決定するために用いることができる。

30

【0333】

治療される状態の重症度および応答性に応じて、投薬は単回または複数回の投与のものであってよく、治療の経過は数時間から数週間、または治癒がもたらされるか、もしくは疾患状態の縮小が達成されるまで継続する。

【0334】

投与される組成物の量は、勿論、治療される対象、苦痛の重症度、投与の様式、主治医の判断などに依存する。

40

【0335】

本発明のいくつかの実施形態の単位剤形および/または多重単位剤形は、必要に応じて、FDAに認可されたキットなどのパックまたはディスペンサデバイス中に存在していてもよく、このようなパックまたはディスペンサデバイスは、活性成分を含有する1つまたは複数の多重単位剤形または（本明細書に記載のそれぞれの実施形態のいずれかによる）単位剤形を含有していてもよい。パックは、例えば、金属箔またはプラスチック箔を含んでいてもよく、例えばブリスターパックである。パックまたはディスペンサデバイスに、投与のための指示書を添付してもよい。また、パックまたはディスペンサデバイスに、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府当局の規定した形態の容器と関連する通知書

50

を収容してもよく、このような通知書は、組成物の形態またはヒトもしくは動物への投与に関する当局による認可を反映するものである。そのような通知書は、例えば、処方薬に関する米国食品医薬品局により認可されたラベルまたは認可された添付文書であってもよい。また、本発明の製剤を含む剤形を（例えば、本明細書に記載のように）調製し、適切な容器中に入れ、本明細書でさらに詳述されるように、表示する病態の治療用であることを標識することもできる。

#### 【0336】

##### 追加の定義：

本明細書では、用語「ポリペプチド」は、ペプチド結合によって連結された少なくとも4つのアミノ酸残基またはそれらの類似体を含む、（本明細書に記載の）ポリマーであり、所望によりペプチド結合のみを含むものを指す。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、少なくとも10個のアミノ酸残基またはそれらの類似体を含む。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、少なくとも20個のアミノ酸残基またはそれらの類似体を含む。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、少なくとも30個のアミノ酸残基またはそれらの類似体を含む。いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、少なくとも50個のアミノ酸残基またはそれらの類似体を含む。用語「ポリペプチド」は、本来の（native）ポリペプチド（例えば、分解産物、合成法により合成されたポリペプチドおよび/または組換えポリペプチド）を含み、本来のタンパク質、本来のタンパク質の断片および本来のタンパク質の相同体および/またはその断片が挙げられるが、これらに限定されるものではない。さらには、ペプチド模倣物（典型的には、合成法によって合成したポリペプチド）およびポリペプチド類似体であるペプトイドおよびセミペプトイドなどの、例えば、ポリペプチドを、体内中でより安定にするか、または細胞に浸透しやすくするような修飾を有するものも包含する。そのような修飾としては、N末端修飾、C末端修飾、ペプチド結合修飾、骨格修飾、および残基修飾が挙げられるが、これらに限定されるものではない。ペプチド模倣化合物を製造するための方法は、当業界で周知であり、例えば、Quantitative Drug Design, C.A. Ramsden Gd., Chapter 17.2, F. Choplin Pergamon Press (1992)に特定されている。この文献の記載は、ここに完全に記載されたのと同様に、本参照をもって本願に組み込まれたものとする。これに関するさらなる詳細は、本明細書に記載される。

#### 【0337】

ポリペプチド内のペプチド結合（-CO-NH-）を、例えば、Nメチル化アミド結合（-N(CH<sub>3</sub>)-CO-）、エステル結合（-C(=O)-O-）、ケトメチレン結合（-CO-CH<sub>2</sub>-）、スルフィニルメチレン結合（-S(=O)-CH<sub>2</sub>-）、アザ結合（-NH-N(R)-CO-）（式中、Rは、任意のアルキル（例えば、メチル）である）、アミン結合（-CH<sub>2</sub>-NH-）、スルフィド結合（-CH<sub>2</sub>-S-）、エチレン結合（-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-）、ヒドロキシエチレン結合（-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-）、チオアミド結合（-CS-NH-）、オレフィン二重結合（-CH=CH-）、フッ素化オレフィン二重結合（-CF=CH-）、レトロアミド結合（-NH-CO-）、ペプチド誘導体（-N(R)-CH<sub>2</sub>-CO-）（式中、Rは、炭素原子上に天然に存在する「通常の」側鎖である）に置換してもよい。

#### 【0338】

これらの修飾は、ポリペプチド鎖に沿った結合のどこで生じてもよく、同時に複数（2～3個）の結合を生じてもよい。

#### 【0339】

天然の芳香族アミノ酸であるTrp、TyrおよびPheを、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸（Tic）、ナフチルアラニン、Pheの環メチル化誘導体、Pheのハロゲン化誘導体またはO-メチル-Tyrなどの非天然芳香族アミノ酸に置換してもよい。

#### 【0340】

本発明のいくつかの態様のポリペプチド（例えば、本明細書に記載の治療活性剤および

10

20

30

40

50

／またはプロテアーゼ阻害剤)はまた、1つもしくは複数の修飾アミノ酸または1つもしくは複数の非アミノ酸モノマー(例えば、脂肪酸、複合糖質など)を含んでもよい。

【0341】

用語「アミノ酸」または「複数のアミノ酸」は、20種の天然に存在するアミノ酸、*in vivo*で翻訳後修飾を受けたアミノ酸である、ヒドロキシプロリン、ホスホセリンおよびホストレオニンなど、ならびに他の異常アミノ酸、これらに限定されるものではないが、2-アミノアジピン酸、ヒドロキシリシン、イソデスモシン、ノルバリン、ノルロイシンおよびオルニチンなどを含むと理解されたい。さらに、用語「アミノ酸」は、D-アミノ酸とL-アミノ酸の両方を含む。

【0342】

以下の表1および表2は、本発明のいくつかの態様と共に用いることができる、天然に存在するアミノ酸(表1)、および非在来性(*non-conventional*)または修飾されたアミノ酸(例えば、合成物、表2)を列挙する。

【0343】

【表1】

表1

アミノ酸	三文字略記	一文字略記
アラニン	Ala	A
アルギニン	Arg	R
アスパラギン	Asn	N
アスパラギン酸	Asp	D
システイン	Cys	C
グルタミン	Gln	Q
グルタミン酸	Glu	E
グリシン	Gly	G
ヒスチジン	His	H
イソロイシン	Ile	I
ロイシン	Leu	L
リシン	Lys	K
メチオニン	Met	M
フェニルアラニン	Phe	F
プロリン	Pro	P
セリン	Ser	S
トレオニン	Thr	T
トリプトファン	Trp	W
チロシン	Tyr	Y
バリン	Val	V
上記の任意のアミノ酸	Xaa	X

【0344】

## 【表 2 - 1】

表 2

非在来性アミノ酸	コード	非在来性アミノ酸	コード
オルニチン	Orn	ヒドロキシプロリン	Hyp
$\alpha$ -アミノ酪酸	Abu	アミノノルボルニル-カルボキシレート	Norb
D-アラニン	Dala	アミノシクロプロパン-カルボキシレート	Cpro
D-アルギニン	Darg	N-(3-グアニジノプロピル)グリシン	Narg
D-アスパラギン	Dasn	N-(カルバミルメチル)グリシン	Nasn
D-アスパラギン酸	Dasp	N-(カルボキシメチル)グリシン	Nasp
D-システイン	Dcys	N-(チオメチル)グリシン	Ncys
D-グルタミン	Dgln	N-(2-カルバミルエチル)グリシン	Ngln
D-グルタミン酸	Dglu	N-(2-カルボキシエチル)グリシン	Nglu
D-ヒスチジン	Dhis	N-(イミダゾリルエチル)グリシン	Nhis
D-イソロイシン	Dile	N-(1-メチルプロピル)グリシン	Nile
D-ロイシン	Dleu	N-(2-メチルプロピル)グリシン	Nleu
D-リシン	Dlys	N-(4-アミノブチル)グリシン	Nlys
D-メチオニン	Dmet	N-(2-メチルチオエチル)グリシン	Nmet
D-オルニチン	Dorn	N-(3-アミノプロピル)グリシン	Norn
D-フェニルアラニン	Dphe	N-ベンジルグリシン	Nphe
D-プロリン	Dpro	N-(ヒドロキシメチル)グリシン	Nser
D-セリン	Dser	N-(1-ヒドロキシエチル)グリシン	Nthr
D-トレオニン	Dthr	N-(3-インドリルエチル)グリシン	Nhtrp
D-トリプトファン	Dtrp	N-( <i>p</i> -ヒドロキシフェニル)グリシン	Ntyr
D-チロシン	Dtyr	N-(1-メチルエチル)グリシン	Nval
D-バリン	Dval	N-メチルグリシン	Nmgly
D-N-メチルアラニン	Dnmala	L-N-メチルアラニン	Nmala
D-N-メチルアルギニン	Dnmarg	L-N-メチルアルギニン	Nmarg
D-N-メチルアスパラギン	Dnmasn	L-N-メチルアスパラギン	Nmasn
D-N-メチルアスパラテート	Dnmasp	L-N-メチルアスパラギン酸	Nmasp
D-N-メチルシステイン	Dnmcys	L-N-メチルシステイン	Nmcys
D-N-メチルグルタミン	Dnmglu	L-N-メチルグルタミン	Nmgln
D-N-メチルグルタメート	Dnmglu	L-N-メチルグルタミン酸	Nmgln
D-N-メチルヒスチジン	Dnmhis	L-N-メチルヒスチジン	Nmhis
D-N-メチルイソロイシン	Dnmile	L-N-メチルイソロイシン	Nmile
D-N-メチルロイシン	Dnmleu	L-N-メチルロイシン	Nmleu

## 【 0 3 4 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

D-N-メチルリシン	Dnmlys	L-N-メチルリシン	Nmlys
D-N-メチルメチオニン	Dnmme t	L-N-メチルメチオニン	Nmmet
D-N-メチルオルニチン	Dnmorn	L-N-メチルオルニチン	Nmorn
D-N-メチルフェニルアラニン	Dnmph e	L-N-メチルフェニルアラニン	Nmphe
D-N-メチルプロリン	Dnmpro	L-N-メチルプロリン	Nmpro
D-N-メチルセリン	Dnmser	L-N-メチルセリン	Nmser
D-N-メチルトレオニン	Dnmthr	L-N-メチルトレオニン	Nmthr
D-N-メチルトリプトファン	Dnmtrp	L-N-メチルトリプトファン	Nmtrp
D-N-メチルチロシン	Dnmtyr	L-N-メチルチロシン	Nmtyr
D-N-メチルバリン	Dnmval	L-N-メチルバリン	Nmval
L-ノルロイシン	Nle	L-N-メチルノルロイシン	Nmnle
L-ノルバリン	Nva	L-N-メチルノルバリン	Nmnva
L-エチルグリシン	Etg	L-N-メチル-エチルグリシン	Nmetg
L- $\epsilon$ -ブチルグリシン	Tbug	L-N-メチル- $\epsilon$ -ブチルグリシン	Nmtbug
L-ホモフェニルアラニン	Hphe	L-N-メチル-ホモフェニルアラニン	Nmhphe
$\alpha$ -ナフチルアラニン	Anap	N-メチル- $\alpha$ -ナフチルアラニン	Nmanap
ペニシラミン	Pen	N-メチルペニシラミン	Nmpen
$\gamma$ -アミノ酪酸	Gabu	N-メチル- $\gamma$ -アミノブチレート	Nmgabu
シクロヘキシルアラニン	Chexa	N-メチル-シクロヘキシルアラニン	Nmchexa
シクロペンチルアラニン	Cpen	N-メチル-シクロペンチルアラニン	Nmcpen
$\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -メチルブチレート	Aabu	N-メチル- $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -メチルブチレート	Nmaabu
$\alpha$ -アミノイソ酪酸	Aib	N-メチル- $\alpha$ -アミノイソブチレート	Nmaib
D- $\alpha$ -メチルアルギニン	Dmarg	L- $\alpha$ -メチルアルギニン	Marg
D- $\alpha$ -メチルアスパラギン	Dmasn	L- $\alpha$ -メチルアスパラギン	Masn
D- $\alpha$ -メチルアスパルテート	Dmasp	L- $\alpha$ -メチルアスパルテート	Masp
D- $\alpha$ -メチルシステイン	Dmcys	L- $\alpha$ -メチルシステイン	Mcys
D- $\alpha$ -メチルグルタミン	Dmgln	L- $\alpha$ -メチルグルタミン	Mgln
D- $\alpha$ -メチルグルタミン酸	Dmglu	L- $\alpha$ -メチルグルタメート	Mglu
D- $\alpha$ -メチルヒスチジン	Dmhis	L- $\alpha$ -メチルヒスチジン	Mhis
D- $\alpha$ -メチルイソロイシン	Dmile	L- $\alpha$ -メチルイソロイシン	Mile
D- $\alpha$ -メチルロイシン	Dmleu	L- $\alpha$ -メチルロイシン	Mleu
D- $\alpha$ -メチルリシン	Dmlys	L- $\alpha$ -メチルリシン	Mlys
D- $\alpha$ -メチルメチオニン	Dmmet	L- $\alpha$ -メチルメチオニン	Mmet
D- $\alpha$ -メチルオルニチン	Dmorn	L- $\alpha$ -メチルオルニチン	Morn
D- $\alpha$ -メチルフェニルアラニン	Dmphe	L- $\alpha$ -メチルフェニルアラニン	Mphe
D- $\alpha$ -メチルプロリン	Dmpro	L- $\alpha$ -メチルプロリン	Mpro
D- $\alpha$ -メチルセリン	Dmser	L- $\alpha$ -メチルセリン	Mser
D- $\alpha$ -メチルトレオニン	Dmthr	L- $\alpha$ -メチルトレオニン	Mthr
D- $\alpha$ -メチルトリプトファン	Dmtrp	L- $\alpha$ -メチルトリプトファン	Mtrp

【 0 3 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

D- $\alpha$ -メチルチロシン	Dmtyr	L- $\alpha$ -メチルチロシン	Mtyr
D- $\alpha$ -メチルバリン	Dmval	L- $\alpha$ -メチルバリン	Mval
N-シクロブチルグリシン	Ncbut	L- $\alpha$ -メチルノルバリン	Mnva
N-シクロヘプチルグリシン	Nchep	L- $\alpha$ -メチルエチルグリシン	Metg
N-シクロヘキシルグリシン	Nchex	L- $\alpha$ -メチル- <i>t</i> -ブチルグリシン	Mtbug
N-シクロデシルグリシン	Ncdec	L- $\alpha$ -メチル-ホモフェニルアラニン	Mhphe
N-シクロドデシルグリシン	Ncdod	$\alpha$ -メチル- $\alpha$ -ナフチルアラニン	Manap
N-シクロオクチルグリシン	Ncoct	$\alpha$ -メチルペニシラミン	Mpen
N-シクロプロピルグリシン	Ncpro	$\alpha$ -メチル- $\gamma$ -アミノブチレート	Mgab
N-シクロウンデシルグリシン	Ncund	$\alpha$ -メチル-シクロヘキシルアラニン	Mchexa
N-(2-アミノエチル)グリシン	Naeg	$\alpha$ -メチル-シクロペンチルアラニン	Mcpen
N-(2,2-ジフェニルエチル)グリシン	Nbhm	N-(N-(2,2-ジフェニルエチル)カルバミルメチル-グリシン	Nnbhm
N-(3,3-ジフェニルプロピル)グリシン	Nbhe	N-(N-(3,3-ジフェニルプロピル)カルバミルメチル-グリシン	Nnbhe
1-カルボキシ-1-(2,2-ジフェニルエチルアミノ)シクロプロパン	Nmbc	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸	Tic
ホスホセリン	pSer	ホスホトレオニン	pThr
ホスホチロシン	pTyr	O-メチル-チロシン	
2-アミノアジピン酸		ヒドロキシリシン	

(表2続き)

## 【0347】

本発明のいくつかの態様のポリペプチド（例えば、本明細書に記載の治療活性剤および／またはプロテアーゼ阻害剤）は、好ましくは直鎖状で用いられるが、環化することによってポリペプチドの特徴が大幅に妨害されない場合、環状のポリペプチドを用いることもできることを理解されたい。

## 【0348】

本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに係わる複数の実施形態において、ポリペプチドは、水溶性である。

## 【0349】

本明細書では、用語「水溶性」は、水溶液中、pH7で少なくとも1グラム／リットルの溶解度を有する化合物を指す。

## 【0350】

水溶性ポリペプチドは、好ましくは、1種または複数種の非天然または天然の極性アミノ酸を含み、極性アミノ酸としては、ヒドロキシル基含有側鎖によってポリペプチドの水溶性を増加させることができるセリンおよびトレオニンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。例えば、ポリペプチド中の1つまたは複数のアミノ酸を極性アミノ酸で置換することで、場合によっては、親ポリペプチドよりも水溶性が高くなるように、ポリペプチドの相同体を選択する。

## 【0351】

本発明のいくつかの態様のポリペプチド（例えば、本明細書に記載の治療活性剤および／またはプロテアーゼ阻害剤）を、ペプチド合成の当業者には公知である任意の技術によって合成することができる。固相ペプチド合成については、多くの技術の概要を、J. M. Stewart and J. D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, W. H. Freeman Co. (San Francisco), 1963およびJ. Meienhofer, Hormonal Proteins and Peptides, vol. 2, p. 46, Academic Press (New York), 1973に見出すことができる。古典的溶液合成については、G. Schroder and K. Lupke, The Peptides, vol. 1, Academic Press (N

ew York), 1965を参照されたい。

【0352】

一般に、これらの方法は、成長しているポリペプチド鎖への、1つもしくは複数のアミノ酸または好適に保護されたアミノ酸の連続的付加を含む。通常、最初のアミノ酸のアミノ基またはカルボキシル基のいずれかを、好適な保護基によって保護する。次いで、アミド結合の形成に適した環境下で、好適に保護された相補的な基（アミノ基またはカルボキシル基）を有する、配列中の次のアミノ酸を付加することにより、保護された、または誘導体化されたアミノ酸を、不活性固体支持体に結合するか、または溶液中で用いることができる。次いで、この新しく付加されたアミノ酸残基から保護基を除去した後、次のアミノ酸（好適に保護されたもの）を付加し、これらを繰り返す。全ての所望のアミノ酸を適切な配列に連結した後、任意の残存する保護基（および任意の固相支持体）を連続的または同時的に除去して、最終ポリペプチド化合物を得る。この一般的な手順の単純な改変により、伸長鎖に1回に1個を超えるアミノ酸を付加することも可能である、例えば、保護されたトリペプチドを、適切に保護されたジペプチドに（キラル中心をラセミ化しない条件下で）カップリングし、脱保護の後、ペンタペプチドを形成させるといったことができる。ペプチド合成のさらなる記載は、米国特許第6,472,505号に開示されている。

10

【0353】

本発明のいくつかの態様のポリペプチド化合物（例えば、本明細書に記載の治療活性剤および/またはプロテアーゼ阻害剤）を製造する好ましい方法は、固相ペプチド合成を含む。

20

【0354】

大規模ポリペプチド合成は、Andersson et al. [Biopolymers 2000; 55:227-250]に記載されている。

【0355】

ここで、所与のポリペプチドの「相団体」は、所与のポリペプチドに対して少なくとも80%の相同性、好ましくは少なくとも90%の相同性、より好ましくは少なくとも95%の相同性、より好ましくは少なくとも98%の相同性を示すポリペプチドを指す。いくつかの態様において、所与のポリペプチドの相団体は、さらに所与のポリペプチドと同様の治療活性を有する。相同性のパーセンテージは、第1のポリペプチドと比較される第2のポリペプチド配列のアミノ酸残基に対して対応する、第1のポリペプチド配列中のアミノ酸残基のパーセンテージを指す。一般に、最大の相同性が得られるようにポリペプチドのアライメントを行う。同一性の程度を評価するためのアミノ酸またはヌクレオチド配列の比較を実施するための様々な戦略が当業界で公知であり、例えば、手動によるアライメント、コンピュータ援用配列アライメントおよびその組合せなどが挙げられる。配列のアライメントを実施するためのいくつかのアルゴリズム（一般には、コンピュータに実装されるもの）は、広く利用可能であるか、または当業者によって作製することができる。代表的なアルゴリズムとしては、例えば、SmithおよびWatermanの部分的相同性アルゴリズム (Adv. Appl. Math., 1981, 2: 482)、NeedlemanおよびWunschの相同性アライメントアルゴリズム (J. Mol. Biol., 1970, 48: 443)、PearsonおよびLipmanの類似性検索法 (Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 1988, 85: 2444)、および/またはこれらのアルゴリズムのコンピュータによる実行（例えば、Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.中のGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA）が挙げられる。そのようなアルゴリズムを組み込んだ、容易に入手可能なコンピュータプログラムとしては、例えば、BLASTN、BLASTP、ギャップ付BLAST、PILEUP、CLUSTALWなどが挙げられる。BLASTおよびギャップ付BLASTプログラムを用いる場合、それぞれのプログラムのデフォルトパラメータを用いることができる。実務者は、代わりに、彼もしくは彼女の経験および/またはその他の要件に応じて、非デフォルトパラメータを用いてもよい（例えば、URLがwww(dot)ncbi(dot)nml(dot)nih(dot)govであるウェブサイト参照されたい）。

30

40

50

## 【0356】

出願から満了までの特許の存続期間中、多くの関連する治療活性剤および治療活性剤による病態の多くの関連する治療法が開発されることが予想される。よって、語句「治療活性剤」および「～治療活性剤によって治療可能な病態」の範囲は、このような全ての新しい技術を推測的に含むことを意図する。

## 【0357】

本明細書で用いられる用語「約」とは、 $\pm 10\%$ を指す。

## 【0358】

用語「含む (comprises)」、「含む (comprising)」、「含む (includes)」、「含む (including)」、「有する (having)」およびその同根語は、「限定されるものではないが、含む (including but not limited to)」を意味する。

10

## 【0359】

用語「からなる (consisting of)」は、「含み、限定される (including and limited to)」を意味する。

## 【0360】

用語「実質的になる (consisting essentially of)」は、組成物、方法または構造が、追加の成分、ステップ、および/または部分を含んでいてもよいが、当該追加の成分、ステップ、および/または部分が、特許請求の範囲に記載された組成物、方法、または構造の基本的および新規な特徴を物質的に変化させない場合に限られることを意味する。

20

## 【0361】

本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上明らかな別段の明示がない限り、複数形の参照を含む。例えば、用語「化合物 (a compound)」または「少なくとも1つの化合物」は、複数の化合物、加えてそれらの混合物も含む場合がある。本出願の全体を通して、本発明の様々な実施形態を範囲の形で提示することができる。範囲の形の記載は、単なる便宜上および簡潔さのためであり、本発明の範囲の変更不可能な限定と解釈すべきではないことを理解されたい。したがって、ある範囲の記述は、その範囲に含まれ得る全ての部分範囲のみならず、範囲内の個々の数値をも具体的に開示するものとみなすべきである。例えば、1から6などの範囲の記述は、1から3、1から4、1から5、2から4、2から6、3から6などの部分範囲のみならず、その範囲内の個々の数値、例えば1、2、3、4、5、および6を具体的に開示するものとみなすべきである。これは、範囲の幅とは無関係に適用される。

30

## 【0362】

数値範囲が本明細書で示される場合は、示される範囲内の任意の引用された数値（分数または整数）が常に含まれるものとする。第1指示数と第2指示数との「間の範囲」、さらには、第1指示数「から」第2指示数「の範囲」という文言は、本明細書では同義に使用され、第1および第2の指示数と、それらの間の全ての分数および整数を含むものとする。

## 【0363】

40

本明細書で使用される「方法」という用語は、所与の仕事を実現するための手法、手段、技法、および手順を意味し、化学、薬理学、生物学、生化学、および医学の分野の当業者に公知の手法、手段、技法、および手順、または当該当業者が公知の手法、手段、技法、および手順から容易に開発可能な手法、手段、技法、および手順を含むが、これらに限定されるものではない。

## 【0364】

本明細書で用いられる用語「治療する」は、病態の進行を無効化する、実質的に阻害する、減速させる、または逆転させることであって、病態に伴う臨床症状または審美的症状の実質的な改善、または病態に伴う臨床症状または審美的症状の出現の実質的な防止を含む。

50

## 【 0 3 6 5 】

本発明の特徴であって、明確にするために個別の実施形態のとして記載したものは、組み合わせて1つの実施形態としても提供可能であることを理解されたい。逆に、簡潔にするために1つの実施形態として記載した本発明の様々な特徴を、個別に、または任意の適切な部分組合せで、または本発明で記載した他の実施形態との適切な組み合わせとして提供することもできる。様々な実施形態に関連して記載された特徴は、その特徴なしでは実施形態が動作不能でない限り、それらの実施形態の必須要件とはみなさない。

## 【 0 3 6 6 】

上記で詳細に説明し、下記の請求の範囲内で請求する発明の様々な実施形態および態様について、以下の実施例で実験的裏付けを示す。

10

## 【実施例】

## 【 0 3 6 7 】

次に、以下の実施例に参照するが、これらは上記説明と共に本発明の実施形態の一部を詳細に示すものであるが、本発明を限定するものではない。

## 【 0 3 6 8 】

材料

8 - アミノカプリル酸を、A l f a - A e s a r 社から入手した。

ステアリン酸マグネシウムを、M e r c k 社から入手した。

O - アセチルサリチロイルクロリドを、A l f a - A e s a r 社から入手した。

ダイズトリブシン阻害剤 ( S B T I ) を、B B I s o l u t i o n s L t d 社から入手した。

20

テリパラチドを、B a c h e m 社から購入した。

S N A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノカプリル酸ナトリウム ) は、O - アセチルサリチロイルクロリドと 8 - アミノカプリル酸とを反応させることによって製造した。

## 【 0 3 6 9 】

実施例 1薬物動態の変動に対する、多重単位製剤の作用

副甲状腺ホルモン ( P T H ) の多重単位経口製剤の、薬物動態の変動に対する作用を評価するために、第 I 相薬物動態研究を実施した。

30

## 【 0 3 7 0 】

単一単位製剤は、P T H ( 1 - 3 4 ) ( 0 . 6 9 m g または 2 . 0 7 m g )、S N A C ( 8 - N - ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノカプリル酸ナトリウム )、ダイズトリブシン阻害剤 ( S B T I ) および少量のステアリン酸マグネシウムから構成され、その形状は錠剤とした。

## 【 0 3 7 1 】

2 . 0 7 m g の P T H ( 1 - 3 4 ) の多重単位製剤は、0 . 6 9 m g の P T H ( 1 - 3 4 ) の単一単位製剤 ( 錠剤 ) 3 個からなるものであった。0 . 6 9 m g の P T H ( 1 - 3 4 ) の多重単位製剤は、0 . 6 9 m g の P T H ( 1 - 3 4 ) の単一単位製剤を均等に 4 分割したものからなるものであった。

40

## 【 0 3 7 2 】

研究は、10 人の健康なコーカソイドの男性ボランティアに対して実施した。各対象は、それぞれ 2 用量ずつの、組換え P T H ( 1 - 3 4 ) ( テリパラチド ) の多重単位経口製剤 ( 一方の用量は 0 . 6 9 m g の P T H ( 1 - 3 4 ) を含み、もう一方は 2 . 0 7 m g の P T H ( 1 - 3 4 ) を含む ) と、P T H ( 1 - 3 4 ) の単一単位経口製剤の投与と、さらに 20 μ g の市販の P T H ( 1 - 3 4 ) の皮下注射剤 ( F o r t e o ( 登録商標 ) テリパラチド ) の投与を受けた。この研究は、スクリーニング、治療および経過観察の期間からなっていた。

## 【 0 3 7 3 】

P T H ( 1 - 3 4 ) の血漿濃度を決定するための血液試料を、示された時点に採取した

50

。直接静脈穿刺または留置静脈カニューレを介してのいずれかにより血液を抜き取った。後者を実行した場合は、必ず、それぞれの試料採取の後にカニューレを1.5mlの生理食塩水でフラッシュした。さらに、試料の希釈を回避するために、(カニューレがその場にある限り、)次の試料の前には、1mlの血液を抜き取り、廃棄した。薬物動態アッセイのためのそれぞれの血液試料を、EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を含有する1本のチューブに回収し、氷上に置いた。回収開始から血漿分離までの15分以内の期間にわたり、試料を氷上で維持した。血漿試料を適切に標識したポリプロピレンチューブに移し、PTH(1-34)濃度の定量化のための、認可済み生物学的分析室への輸送までは約-20℃で保管した。

【0374】

【表3】

10

表3：経口または皮下PTH(1-34)投与後の  
最大血漿濃度(C<sub>max</sub>)および最大血漿濃度までの時間(T<sub>max</sub>)

試験した PTH(1-34) 製剤	対象数	C <sub>max</sub> (pg/ml)	T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> CV (%)
皮下注射	10	184.2 ± 26.3	16 ± 1.8	45.2
0.69mg - 経口単一単位	10	130.5 ± 56	14 ± 1.4	135.5
0.69mg - 経口多重単位	10	107 ± 26.6	16 ± 1.2	78.5
2.07mg - 経口単一単位	10	342.6 ± 67.7	20 ± 1.9	62.5
2.07mg - 経口多重単位	10	235.6 ± 36.1	16.5 ± 1.2	48.4

20

C<sub>max</sub> CV (%)：対象の異なるC<sub>max</sub>レベル間の変動係数。

C<sub>max</sub>およびT<sub>max</sub>のデータは、平均±標準誤差として示した。

30

【0375】

表3ならびに図1Aおよび図1Bに示されるように、0.69mgのPTH(1-34)の単一単位経口製剤は、対象間で相対的に大きな変動を示し、ボランティアの異なるC<sub>max</sub>レベル間の変動係数(CV%)は135.5%であった。それに対して、0.69mgのPTH(1-34)の多重単位経口製剤は、対象間の変動の低下を示し、変動係数(CV%)は78.5%であった。

【0376】

表3ならびに図2Aおよび図2Bに示されるように、用量2.07mgのPTH(1-34)の場合、単一単位経口製剤は、ボランティアの異なるC<sub>max</sub>レベル間の変動係数(CV%)は62.5%であった。それに対して多重単位経口製剤は、対象間の変動の低下を示し、変動係数(CV%)は48.4%であった。

40

【0377】

表3ならびに図3Aおよび図3Bに示されるように、2.07mgのPTH(1-34)の多重単位経口製剤の示したC<sub>max</sub>レベル間の対象間変動は、PTH(1-34)の市販の注射製剤の示したものと極めて近いものであった。さらに、2個の製剤の平均C<sub>max</sub>レベルは類似していた。

【0378】

図3Bでさらに示されるように、多重単位経口製剤の薬物動態プロファイルは、PTH(1-34)の血漿中における、(注射後のPTH(1-34))(図3A)と比較して)

50

相対的に短い存在期間を特徴とした。このような薬物動態プロファイルは、経口投与される副甲状腺ホルモンの作用を増強し得る。

【0379】

また多重単位製剤は、曲線下面積（AUC）（データは示さない）によって求めた、全体の薬物曝露の対象間の変動も低下させた。

【0380】

これらの結果は、多重単位経口製剤は、低いバイオアベイラビリティを特徴とする薬物によく見られる、吸収における高い変動を低下させることができることを示す。

【0381】

## 実施例 2

### 副甲状腺ホルモン（PTH）の薬物動態および薬力学に対する、多重単位製剤の作用

副甲状腺ホルモン（PTH）の多重単位経口製剤の、薬物動態の変動およびバイオアベイラビリティに対する作用に加え、血清カルシウムレベルの増加などの薬力学的作用についても評価するために、第 I b 相薬物動態研究を実施した。

【0382】

1.5 mg の組換え PTH（1-34）（テリパラチド）の多重単位製剤を、2 個の 0.75 mg の錠剤もしくは 3 個の 0.5 mg の錠剤の形態で調製した。1.5 mg のテリパラチドの 1 個の錠剤を対照投薬とした。各錠剤は、（示した量の）PTH（1-34）、SNAC（8-N-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノカプリル酸ナトリウム）、ダイズトリプシン阻害剤（SBTI）および少量のステアリン酸マグネシウムで構成されており、試験した錠剤は全て、同じ製剤ブレンドから調製した。

【0383】

研究は、（病歴、身体検査、バイタルサイン、心電図および臨床試験のスクリーニング時に）健康であると判定された、非喫煙者である、年齢 18 ~ 50 歳の男性ボランティアに対して行った。このようなボランティアは、肥満指数が  $18 \sim 30 \text{ kg/m}^2$ 、ヘモグロビンレベルが  $12.5 \text{ g/dl}$  超、HIV、B 型肝炎および C 型肝炎に対する血清反応が陰性、血圧が臨床的有意性のないレベルであり、さらに血液検査値、化学検査値および尿検査値は、臨床的有意性を示さないか、あるいは研究結果に混乱をもたらす、または研究参加が対象にとって追加のリスクとなると医師が判断するような病態との関連を示さないものである。また、下記を有する対象者は研究から除外した：活動性感染症、研究に用いる治療または手順に含まれる成分（ダイズや乳製品など）に対する既知のアレルギーまたは感受性、尿路結石の経験、薬物またはアルコール乱用の病歴、薬物乱用を示す陽性の尿のスクリーニング結果、過去 1 ヶ月以内の処方箋医薬品または調査中の製品による治療、患者の研究参加を妨げる可能性のある臨床的に診断された精神障害、研究薬物に関する有害作用のリスクを増加させることが知られているかもしくはその疑いのある病歴、または研究薬物療法の安全性または効能の評価に干渉すると判断された併用療法もしくは慢性疾患。

【0384】

PTH（1-34）の血漿濃度を決定するための血液試料を、実施例 1 に記載した手順に従って、投与後の 0 分、10 分、15 分、20 分、30 分、45 分、60 分、75 分、90 分、105 分、120 分、180 分、240 分および 300 分の時点に採取した。

【0385】

血漿試料中の PTH（1-34）レベルを、PTH 1-34 イムノアッセイ（英国、Immunodiagnostic Systems 社製）を用いて分析した。同じ血液試料における血清カルシウムおよびアルブミン調整血清カルシウムのレベルは、ハダサー医療センター（Hadassah Medical Center）の臨床検査室で分析した。

【0386】

図 4 に示されるように、試験した製剤のそれぞれが、経口投与後の PTH（1-34）の迅速な吸収および排除を特徴とし（これは 15 ~ 30 分の  $T_{max}$  によって特徴付けられ）、バイオアベイラビリティは、投与した製剤の単位数の増加に伴い増加した。

## 【0387】

以下の表4に示されるように、曲線下面積（AUC）として測定した、投与後のPTHへの全身曝露は、投与した単位数と強く相関していた。そこでさらに示されるように、製剤の最大血漿濃度（Cmax）も投与した単位数と強く相関していた。単一単位製剤のCmaxおよびAUCに対する、3単位の製剤のCmaxおよびAUCにおける増加は、統計学的に有意であった（それぞれ $p = 0.005$ および $p = 0.01$ ）。

## 【0388】

これらの結果から、製剤における複数の単位の存在が、経口投与したときのペプチドのバイオアベイラビリティを増加させることが示される。

## 【0389】

## 【表4】

表4：1つ、2つまたは3つの単位を有する、経口PTH（1-34）製剤投与後の、最大PTH血漿濃度（Cmax）、PTHへの全体の曝露（AUC）、および血清カルシウム濃度の増加

製剤 (1.5mgのPTH)	Cmax (pg/ml)	Cmax CV (%)	AUC (pg x min/ml)	血清カルシウムの増加量 (mg/dl)
単一単位 (1.5mg)	145.1 ± 56	123	3481.2 ± 1843	0.07 ± 0.33
2つの単位 (それぞれ0.75mg)	374.9 ± 108	91	7976 ± 2556	0.12 ± 0.21
3つの単位 (それぞれ0.5mg)	480.8 ± 101	67	11369.4 ± 3719	0.32 ± 0.33

Cmax CV (%)：対象の異なるCmaxレベル間の変動係数。

Cmax、AUCおよび血清カルシウムのデータは、平均±標準誤差として示した。

## 【0390】

表4でさらに示されるように、最大血漿濃度の変動係数（Cmax CV）は、投与した単位数が増加すると、減少した。

## 【0391】

これらの結果は、製剤中の複数の単位の存在は、（実施例1に示した結果と同様に）吸収の変動を低下させることを示す。

## 【0392】

図5および表4に示されるように、（アルブミン調整）血清カルシウムレベルにおける、（ベースラインに対する）最大の増加は、製剤中の単位数と相関しており、PTH（1-34）の3単位の経口製剤は、血清カルシウムレベルにおける最大の相対的な増加を増強することにおいて、単一単位経口製剤より有意に有効であった。

## 【0393】

これらの結果は、多重単位製剤に関連する絶対バイオアベイラビリティの有意な増強は、対応する薬力学的な効能の増強に関連することを示す。

## 【0394】

まとめると、上記の結果から、治療剤の用量を、例えば本明細書に記載されるような製剤中で多重単位の形態に分割することは、変動を低下させ、相対的に予測可能な様式で、製剤における単位数と直接相関するように、絶対バイオアベイラビリティおよび薬力学的な効能をかなりの程度まで増加させることができる。変動の低下およびバイオアベイラビリティ（および薬力学的な効能）の増加は、生物薬剤の経口送達における2つの主要な

障害を克服する。

【0395】

### 実施例3

#### 薬物動態の変動に対する、多重単位製剤の作用

薬物動態の変動および/または血清カルシウムレベルの増加などの薬力学的作用への副甲状腺ホルモン(PTH)の多重単位経口製剤の作用を評価するために、第I相薬物動態研究を行う。

【0396】

それぞれの錠剤が0.5mgのPTH(1-34)、SNAC(8-N-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノカプリル酸ナトリウム)、ダイズトリブシン阻害剤(SBTI)および少量のステアリン酸マグネシウムで構成された4個の錠剤からなる、2mgの組換えPTH(1-34)(テリパラチド)の多重単位製剤を調製する。比較のために、多重単位製剤と同じ組成(2mgのPTH(1-34)など)を有するが単一錠剤の形態の単一単位製剤を調製する。

10

【0397】

研究は、PTH(1-34)の多重単位経口製剤の所定用量と、同じ用量のPTH(1-34)の単一単位経口製剤との投与を受ける10人の健康なコーカソイドの男性ボランティアで実施する。研究は、スクリーニング、治療および経過観察の期間からなる。

【0398】

PTH(1-34)の血漿濃度を決定するための血液試料を、投与後0分、10分、15分、20分、30分、45分、60分、75分、90分、105分、120分、180分、240分および300分の時点で採取する。実施例1および/または2に記載の手順に従って、直接静脈穿刺または留置静脈カニューレを介してのいずれかにより血液を抜き取り、血漿試料を得る。血漿試料中のPTH(1-34)の濃度および/または血清カルシウムレベルは、(例えば、実施例1および/または2に記載されたような)認可された生物学的分析室によって決定される。

20

【0399】

薬物動態の変動は、所望により、異なるボランティア間のC<sub>max</sub>および/またはT<sub>max</sub>の標準誤差および/または変動係数として、(例えば、実施例1および/または2に記載されたように)定量化する。バイオアベイラビリティは、所望により、C<sub>max</sub>および/またはAUCとして、(例えば、実施例2に記載されたように)定量化する。薬力学的な効能は、所望により、(ベースラインに対する)(アルブミン調整)血清カルシウムレベルの最大増加として、(例えば、実施例2に記載されたように)定量化する。

30

【0400】

本発明について、その特定の実施形態と併せて記述してきたが、当業者には多くの代替、修飾、および変法が明らかであることは明確である。したがって、添付の特許請求の範囲の精神およびその広い範囲に含まれる、上述のような全ての代替、修飾、および変法は、本発明に包括されることを意図する。

【0401】

本明細書で述べた全ての刊行物、特許、および特許出願は、当該刊行物、特許、または特許出願について具体的かつ個別に記載した場合と同様に、参照によりそれらが完全に本明細書に組み込まれるものとする。さらに、本願におけるいかなる参考文献の引用または記載も、そのような参考文献が本願に対する従来技術として存在することの自認と解釈すべきではない。セクションの見出しの使用についても、それらを必ずしも限定として解釈すべきではない。

40

【図面】

【図 1】

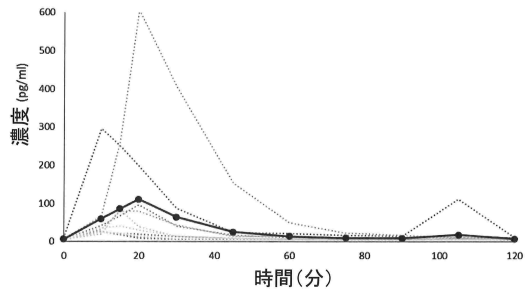


図 1A

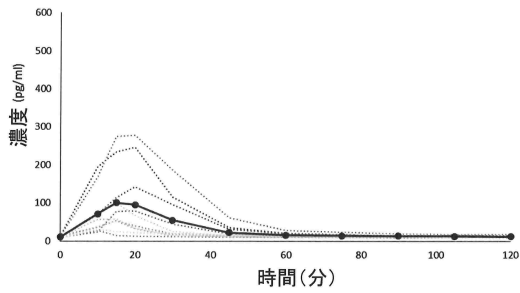


図 1B

【図 2】

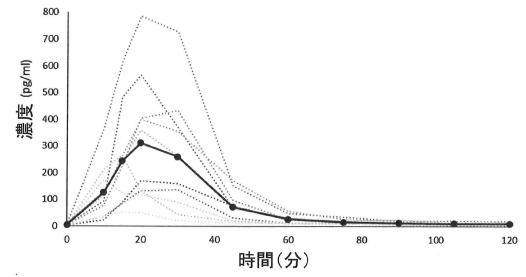


図 2A

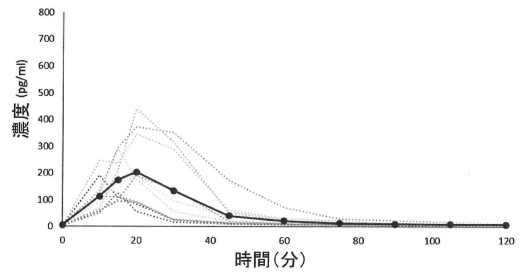


図 2B

【図 3】

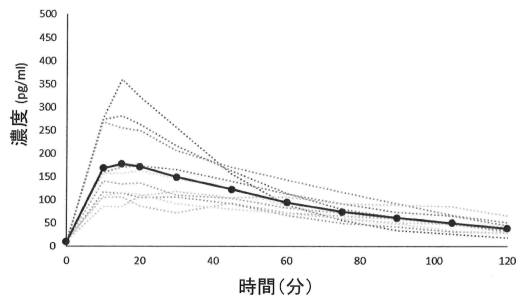


図 3A

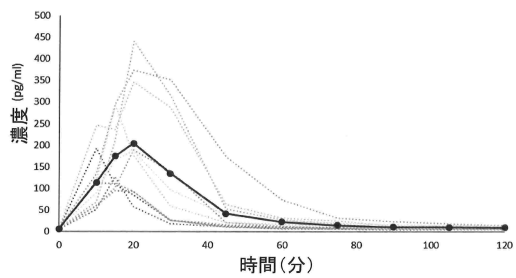
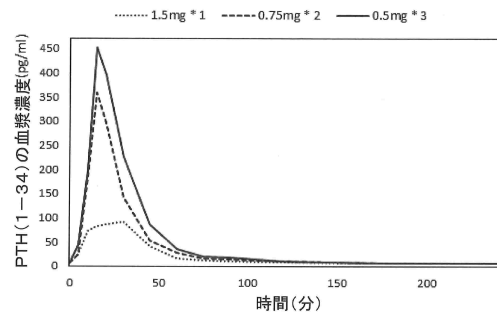


図 3B

【図 4】



10

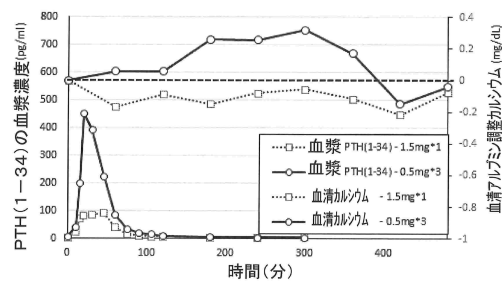
20

30

40

50

【 図 5 】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- イスラエル国 エルサレム ラケル イメヌ ストリート 36 / 5  
(72)発明者 ガリッツァー ヒレル  
イスラエル国 ヤド ピンヤミン スラヴ ストリート 43
- 合議体  
審判長 原田 隆興  
審判官 石井 徹  
審判官 岩下 直人
- (56)参考文献 特表2008-509933(JP,A)  
特表2007-525472(JP,A)  
特表2002-506418(JP,A)  
Multiple Unit Tablets, Pharma Tips, 2011年, pp. 1-5, Retrieved from the Internet: <<http://www.pharmatips.in/Articles/Pharmaceutics/Tablet/Multiple-Unit-Tablets.aspx>>  
SANDBERG, A. et al., Pharm Res, Vol. 10, No. 1, pp. 28-34  
LOPES, C. M. et al., Int J Pham, Vol. 510, pp. 144-158  
杉原正久、「経口製剤投与後の薬物血中濃度の変動要因の解析に関する研究」、2016年3月、岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 博士後期課程創薬生命科学専攻 博士論文  
矢野正生、「インスリン測定について」、CDEJ News Letter 第30号、2011年4月
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
A61K47/00  
A61K9/00  
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)