(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6867379号
(P6867379)

(45)発行日　令和3年4月28日(2021.4.28)　(24)登録日　令和3年4月12日(2021.4.12)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 9/70	(2006.01)	A61K	9/70	401
A61K 38/29	(2006.01)	A61K	38/29	ZNA
A61K 47/02	(2006.01)	A61K	47/02	
A61P 19/10	(2006.01)	A61P	19/10	
A61P 19/08	(2006.01)	A61P	19/08	

請求項の数 10　(全 50 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-517605(P2018-517605)
(86)(22)出願日　平成28年10月8日(2016.10.8)
(65)公表番号　特表2018-536631(P2018-536631A)
(43)公表日　平成30年12月13日(2018.12.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/056196
(87)国際公開番号　WO2017/062922
(87)国際公開日　平成29年4月13日(2017.4.13)
審査請求日　令和1年9月30日(2019.9.30)
(31)優先権主張番号　62/239,773
(32)優先日　平成27年10月9日(2015.10.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/239,801
(32)優先日　平成27年10月9日(2015.10.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　513073898
ラジウス　ヘルス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４５１　ウォルサム，ウィンター　ストリート　９５０
(73)特許権者　521044431
キンデバ　ドラッグ　デリバリー　エル．ピー．
アメリカ合衆国　ミネソタ　５５１７０　セント　ポール，ビルディング　７５，ウォーター　ストリート　４２
(74)代理人　100095832
弁理士　細田　芳徳

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＰＴＨｒＰ類似体の製剤、その経皮パッチ、およびその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
複数の微小突起を含む経皮パッチであって、アレイ内の少なくとも１つの微小突起は、少なくとも部分的にコーティングにより被覆され、前記コーティングは、アバロパラチドと、$ZnCl_2$を含む賦形剤とを含む経皮パッチ。
【請求項２】
前記微小突起は、微小針である、請求項１に記載の経皮パッチ。
【請求項３】
(i)前記アバロパラチドに対する前記賦形剤のモル比は、０．１から２．０である；
(ii)前記アバロパラチドに対する前記賦形剤のモル比は、０．２から１．５である；および／または
(iii)前記アバロパラチドに対する前記賦形剤のモル比は、０．２５から１．０である、
請求項１または２に記載の経皮パッチ。
【請求項４】
前記アバロパラチドは、９０～１１０μｇ、１４０～１６０μｇ、１８５～２２０μｇ、２２５～２７５μｇの量、または約１００μｇ、約１５０μｇ、約２００μｇ、約２５０μｇもしくは約３００μｇの量で前記アレイ上に存在する、請求項１～３のいずれか一項に記載の経皮パッチ。
【請求項５】

対象における骨粗しょう症、骨減少、変形性関節症、および骨折からなる群から選択される状態の治療において使用するための、請求項３～４のいずれか一項に記載の経皮パッチ。

【請求項６】

脊椎、非脊椎、臨床的、および大きな骨粗しょう症性骨折の予防において使用するための、請求項３～４のいずれか一項に記載の経皮パッチ。

【請求項７】

対象における骨ミネラル濃度（ＢＭＤ）の改善、骨梁スコア（ＴＢＳ）の改善、および／または骨折の低減において使用するための、請求項３～４のいずれか一項に記載の経皮パッチ。

【請求項８】

(i)前記パッチは、３００～７５０個の微小突起を含む；

(ii)前記使用は、患者の角質層に微小突起の１つ以上を突き通すのに十分な力を経皮パッチに印加することを含む；および／または

(iii)使用部位は、腹部または大腿部である、

請求項５～７のいずれか一項に記載の経皮パッチ。

【請求項９】

約３００μｇのアバロパラチドが投与される、請求項５～８のいずれか一項に記載の経皮パッチ。

【請求項１０】

約３００μｇのアバロパラチドを含む、請求項１または４に記載の経皮パッチ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

優先権の主張

本出願は、２０１５年１０月９日に出願された米国仮特許出願第６２／２３９，７７３号、２０１５年１０月９日に出願された米国仮特許出願第６２／２３９，７７４号、２０１５年１０月９日に出願された米国仮特許出願第６２／２３９，８０１号、２０１６年４月１８日に出願された米国仮特許出願第６２／３２４，３３６号、２０１６年６月２２日に出願された米国仮特許出願第６２／３５３，２４９号、２０１６年９月１８日に出願された米国仮特許出願第６２／３９６，１９６号に対する優先権を主張し、これらは全て、参照することにより図面を含めたそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

従来、骨粗しょう症は、骨吸収を抑制するために、再吸収阻害薬の投与により処置される。これらの処置の最も一般的なものは、ビスホスホネートの経口または静脈内投与である。しかしながら、ビスホスホネート投与の望ましくない副作用は、骨形成の低減である（ＭａｃＬｅａｎ　２００８）。同化剤は、再吸収阻害剤の代替を提供する。骨粗しょう症の処置に現在利用可能な唯一の同化剤は、（吸収と共に）新骨形成の刺激および内部骨微細構造の再構築が関与する機序によって作用する、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）の組換え形態であるテリパラチド（ＰＴＨ　（１－３４）、Ｆｏｒｔｅｏ（登録商標））である（Ｒｅｃｋｅｒ　２００９；Ｄｅｍｐｓｔｅｒ　２０１２；Ｍａ　２０１１）。骨ミネラル濃度（ＢＭＤ）に対するテリパラチドの効果は、脊椎においては再吸収阻害薬より優れているが、股関節におけるその効果はより控えめであり、しばしば、２年コースの治療の２年目まで遅延する（Ｌｅｄｅｒ　２０１４；Ｎｅｅｒ　２００１）。

【０００３】

副甲状腺ホルモン関連タンパク質（ＰＴＨｒＰ；ＵｎｉＰｒｏｔ　Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．　Ｐ１２２７２）は、そのＮ末端において副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）といくつかの相同性を共有し、両方のタンパク質が同じＧタンパク質結合受容体、ＰＴＨ受容体１型（ＰＴＨ１Ｒ）に結合する。共通の受容体にかかわらず、ＰＴＨは、主としてカルシウム恒常性の内分泌調整因子として機能し、一方ＰＴＨｒＰは、軟骨内骨発達の媒介におい

て基礎的な傍分泌の役割を担う（Ｋｒｏｎｅｎｂｅｒｇ　２００６）。これらのタンパク質の示差的効果は、示差的な組織発現だけでなく、異なる受容体結合特性にも関連し得る（Ｐｉｏｓｚａｋ　２００９；Ｏｋａｚａｋｉ　２００８；Ｄｅａｎ　２００８）。過去数年間にわたり、ＰＴＨｒＰおよびその分泌型（ＰＴＨｒＰ（１－３６）、ＰＴＨｒＰ（３８－９４）、およびオステオスタチン）、ならびにそれらの類似体が、骨粗しょう症の潜在的治療剤として調査されてきた。ＰＴＨｒＰならびにその誘導体および類似体の皮下注射は、骨粗しょう症の処置、および／または骨の治癒の改善に効果的であることが報告されている（Ｈｏｒｗｉｔｚ　２０１０；Ｈｏｒｗｉｔｚ　２００６；Ｂｏｓｔｒｏｍ　２０００；Ａｕｇｕｓｔｉｎｅ　２０１３）。

【０００４】

したがって、患者の満足度およびコンプライアンスを改善するために、処置に効果的である（例えば、ＰＴＨｒＰならびに／またはその誘導体および類似体の皮下送達との実質的な生物学的均等性）と共に投与が容易である代替の送達経路を有することが望ましい。

【発明の概要】

【０００５】

本明細書のある特定の実施形態において、アバロパラチド等のＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達における使用のための調製製剤であって、ＰＴＨｒＰ類似体（例えばアバロパラチド）と、Zn^{2+}塩（例えば、$ZnCl_2$、$Zn(OAc)_2$、$Zn_3(PO_4)_2$、クエン酸Ｚｎ、シュウ酸Ｚｎ等、またはそれらの組み合わせ）、Mg^{2+}塩（例えば、ＭｇＯ、クエン酸Ｍｇ、$MgSO_4$、オロチン酸Ｍｇ、乳酸Ｍｇ、$MgCO_3$、$MgCl_2$、$Mg(OAc)_2$等、またはそれらの組み合わせ）、Ca^{2+}塩（例えば、ソルビン酸Ｃａ、クエン酸Ｃａ、アスコルビン酸Ｃａ、$Ca_3(PO_4)_2$、$CaCl_2$、$CaCO_3$、$CaSO_4$、$Ca(OAc)_2$等、またはそれらの組み合わせ）、ＰＥＧ（ポリエチレングリコール）、ＰＶＰ（ポリビニルピロリドン）、シクロデキストリン（ＣＤ、例えば、２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰβＣＤ））、脂肪酸を含むカルボン酸の塩、ＮａＣｌおよびヒスチジン、ならびにそれらの様々な組み合わせからなる群から選択される１種以上の賦形剤とを含む調製製剤が提供される。ある特定の実施形態において、調製製剤は、注射用水、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）をさらに含む。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、配列番号１に記載のアミノ酸配列を有するアバロパラチド（$[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]$ｈＰＴＨｒＰ（１－３４）$NH_2$）を含む、それらからなる、または本質的にそれらからなる。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、調製製剤を使用して作製された、少なくとも１つの微小突起（例えば微小針）を備える経皮パッチにより送達される。

【０００６】

本明細書のある特定の実施形態において、本明細書で開示されるような調製製剤を使用して作製された、１つ以上の微小突起を備えるＰＴＨｒＰ類似体の経皮投与用のパッチが提供される。

【０００７】

本明細書のある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の投与用の経皮パッチを作製する方法であって、本明細書で開示される調製製剤を有するブランク経皮パッチ上に少なくとも微小突起を作製することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態において、微小突起は、微小針である。

【０００８】

本明細書のある特定の実施形態において、対象における骨粗しょう症を処置するため、骨減少を処置するため、変形性関節症を処置するため、骨ミネラル濃度（ＢＭＤ）を改善するため、骨梁スコア（ＴＢＳ）を改善するため、ならびに骨折を処置、予防、および低減するための方法であって、本明細書で開示されるようなＰＴＨｒＰ類似体調製製剤を使用して作製された、少なくとも１つの微小突起を備える経皮パッチを介して、治療有効量のＰＴＨｒＰ類似体を経皮投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態に

おいて、処置されている骨粗しょう症は、閉経後骨粗しょう症である。いくつかの実施形態において、処置されている骨粗しょう症は、グルココルチコイド誘発性骨粗しょう症である。ある特定のこれらの実施形態において、調製製剤は、本明細書で開示されるような経皮パッチを介して投与される。処置、予防または低減されている骨折、および改善されたＢＭＤまたはＴＢＳを有する骨は、脊椎または非脊椎であってもよい。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１Ａ】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの様々な製剤の薬物動態プロファイルである。図１Ａ：アバロパラチド－ＳＣ処置の１つの可能な生物学的均等性「ウィンドウ」であり、縦軸上の％スケールは、それ自体の最大（C_{max}）、すなわち１００＝C_{max}の％により表される血漿アバロパラチド濃度を示し、本明細書において、以降「正規化血漿濃度」と呼ばれる。図１Ｂ：$ZnCl_2$を含むアバロパラチドの調製製剤を使用したサルへの経皮送達であり、縦軸は、正規化ペプチド血漿濃度を示す。図１Ｃ：ＰＥＧを含むアバロパラチドの調製製剤を使用した経皮送達である。

【図１Ｂ】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの様々な製剤の薬物動態プロファイルである。図１Ａ：アバロパラチド－ＳＣ処置の１つの可能な生物学的均等性「ウィンドウ」であり、縦軸上の％スケールは、それ自体の最大（C_{max}）、すなわち１００＝C_{max}の％により表される血漿アバロパラチド濃度を示し、本明細書において、以降「正規化血漿濃度」と呼ばれる。図１Ｂ：$ZnCl_2$を含むアバロパラチドの調製製剤を使用したサルへの経皮送達であり、縦軸は、正規化ペプチド血漿濃度を示す。図１Ｃ：ＰＥＧを含むアバロパラチドの調製製剤を使用した経皮送達である。

【図１Ｃ】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの様々な製剤の薬物動態プロファイルである。図１Ａ：アバロパラチド－ＳＣ処置の１つの可能な生物学的均等性「ウィンドウ」であり、縦軸上の％スケールは、それ自体の最大（C_{max}）、すなわち１００＝C_{max}の％により表される血漿アバロパラチド濃度を示し、本明細書において、以降「正規化血漿濃度」と呼ばれる。図１Ｂ：$ZnCl_2$を含むアバロパラチドの調製製剤を使用したサルへの経皮送達であり、縦軸は、正規化ペプチド血漿濃度を示す。図１Ｃ：ＰＥＧを含むアバロパラチドの調製製剤を使用した経皮送達である。

【図２】経皮対皮下経路（ＳＣ）により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルである。経皮送達用のアバロパラチドのアバロパラチド調製製剤は、$ZnCl_2$またはＰＥＧを含まなかったが、ＳＣと比較した経皮送達の極めて迅速なC_{max}、および送達の増加する拍動性に留意されたい。四角：経皮送達（ＴＤ）；および菱形：アバロパラチド－ＳＣ処置。健常な閉経後の女性における投与であり、縦軸上の％スケールは、各群のC_{max}の％により表されるアバロパラチドの正規化血漿濃度を示す。

【図３】経皮（ＴＤ）対皮下（ＳＣ）経路により投与された$ZnCl_2$を含有するアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルであり、健常な閉経後の女性における、中央血漿アバロパラチド濃度の経度対投与後の時間である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。$ZnCl_2$の追加により、より長期の放出が提供されたことに留意されたい。

【図４】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルであり、健常な閉経後の女性における、中央血漿アバロパラチド濃度対投与後の時間である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図５】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルであり、健常な閉経後の女性における、中央血漿アバロパラチド濃度の経度対投与後の時間である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図６】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルであり、健常な閉経後の女性における、平均血漿アバロパラチド濃度対投与後の時間である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図７】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルであり、健常な閉経後の女性における、用量正規化血漿アバロパラチド濃度の中央値の経度対投与後の時間である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図８】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルであり、健常な閉経後の女性における、用量正規化血漿アバロパラチド濃度の中央値対投与後の時間である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図９】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルであり、用量正規化血漿アバロパラチド濃度の平均値の経度対投与後の時間である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図１０】経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルであり、健常な閉経後の女性における、用量正規化血漿アバロパラチド濃度の平均値対投与後の時間である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図１１】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のC_{max}の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図１２】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のC_{max}の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図１３】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のAUC_{last}の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図１４】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のAUC_{last}の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図１５】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のAUC_{inf}の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図１６】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のAUC_{inf}の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図１７】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチ

ドの製剤のC_{max}／D（投薬毎のC_{max}）の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤを表している。

【図１８】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のC_{max}／D（投薬毎のC_{max}）の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図１９】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のＣＬ／Ｆの比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図２０】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のＣＬ／Ｆの比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図２１】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のＨＬ＿Ｌａｍｂｄａ＿ｚの比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図２２】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のＨＬ＿Ｌａｍｂｄａ＿ｚの比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図２３】健常な閉経後の女性における、経皮対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のT_{max}の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図２４】健常な閉経後の女性における、経皮（腹部）対皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のT_{max}の比較である。経皮投与は、$ZnCl_2$を含む製剤による腹部への投与であった。歴史的ＴＤは、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチド製剤（$ZnCl_2$なし）を使用したが、組み合わされた全ての１５０μｇＴＤ試験を表している。

【図２５】選択された患者における経皮経路（腹部）により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイル対健常な閉経後の女性における歴史的皮下データである。ＴＤは、Ｚｎ塩が添加されていないアバロパラチド製剤ＰＢＳ緩衝液を使用した。

【図２６】骨粗しょう症を有する閉経後の女性における経皮送達またはＳＣ注射を介してアバロパラチドで処置された対象の腰椎における、ベースラインからのパーセントＢＭＤ変化である。経皮送達は、ＰＢＳ緩衝液（Ｚｎ塩なし）を含むアバロパラチド製剤を使用した。

【図２７】骨粗しょう症を有する閉経後の女性における経皮送達またはＳＣ注射を介してアバロパラチドで処置された対象の全股関節における、ベースラインからのパーセントＢＭＤ変化である。経皮送達は、ＰＢＳ緩衝液（Ｚｎ塩なし）を含むアバロパラチド製剤を使用した。

【図２８】骨粗しょう症を有する閉経後の女性における経皮送達を介してアバロパラチドで処置された対象の局所耐性データである。経皮送達は、ＰＢＳ緩衝液（Ｚｎ塩なし）を含むアバロパラチド製剤を使用した。

【図２９】健常な閉経後の女性（菱形）における、ＰＢＳのみ（Ｚｎ塩なし）を含むアバロパラチド製剤を使用した経皮送達対皮下（四角）経路により投与されたアバロパラチドの製剤の薬物動態プロファイルである。ＳＣ投与と比較して、経皮送達における極めて迅

速および拍動性の放出に留意されたい。
【図３０Ａ】全て骨粗しょう症を有する閉経後の女性における、経皮および皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のＰＫ／ＰＤ関係である。図３０Ａ：経皮および皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の、C_{max}対ＢＭＤ改善（％）である。図３０Ｂ：経皮および皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の、ＡＵＣ対ＢＭＤ改善（％）である。
【図３０Ｂ】全て骨粗しょう症を有する閉経後の女性における、経皮および皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤のＰＫ／ＰＤ関係である。図３０Ａ：経皮および皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の、C_{max}対ＢＭＤ改善（％）である。図３０Ｂ：経皮および皮下経路により投与されたアバロパラチドの製剤の、ＡＵＣ対ＢＭＤ改善（％）である。
【図３１】ｓｃ組み合わせコホート（８０μｇ）、第１世代経皮（２００μｇアバロパラチド＋ＰＢＳ緩衝液のみ）および第２世代経皮（２００μｇアバロパラチド＋$ZnCl_2$）からのｐＫ曲線の比較である。値は、幾何平均である。
【図３２】第２世代経皮（２００μｇアバロパラチド＋$ZnCl_2$）で処置され、ｓｃ処置患者の参照セットと比較された、選択された個々の患者のｐＫ曲線の比較である。値は、幾何平均である。
【図３３】ＰＥＧ３３５０ＮＦおよび１００μｇのアバロパラチドが配合されたパッチの、健常な閉経後の女性（Ｎ＝１２）の腹部への貼付後の濃度－時間グラフであり、血漿濃度時点は算術平均である。
【図３４】ＰＥＧ３３５０ＮＦおよび１５０μｇのアバロパラチドが配合されたパッチの、健常な閉経後の女性（Ｎ＝１３）の腹部への貼付後の濃度－時間グラフであり、血漿濃度時点は算術平均である。
【図３５】ＰＥＧ３３５０ＮＦおよび２００μｇのアバロパラチドが配合されたパッチの、健常な閉経後の女性（Ｎ＝１４）の腹部への貼付後の濃度－時間グラフであり、血漿濃度時点は算術平均である。
【図３６】ＰＥＧ３３５０ＮＦおよび$ZnCl_2$、ならびに１００μｇのアバロパラチドが配合されたパッチの、健常な閉経後の女性（Ｎ＝８）の腹部への貼付後の濃度－時間グラフであり、血漿濃度時点は算術平均である。
【図３７】ＰＥＧ３３５０ＮＦおよび$ZnCl_2$、ならびに１５０μｇのアバロパラチドが配合されたパッチの、健常な閉経後の女性（Ｎ＝７）の腹部への貼付後の濃度－時間グラフであり、血漿濃度時点は算術平均である。
【図３８】ＰＥＧ３３５０ＮＦおよび$ZnCl_2$、ならびに２００μｇのアバロパラチドが配合されたパッチの、健常な閉経後の女性（Ｎ＝８）の腹部への貼付後の濃度－時間グラフであり、血漿濃度時点は算術平均である。
【図３９】経皮投与は、サルにおいて、アバロパラチド製剤（Ｚｎなし）を有する異なる微小針長さを有するパッチを利用した。四角：皮下送達；三角：経皮送達（短微小針－２５０μｍ）；菱形：経皮送達（通常微小針－５００μｍ）；および星型：経皮送達（長微小針－７００μｍ）。
【図４０】サルにおける、配列番号１のＰＴＨｒＰ類似体の様々な製剤のＣｍａｘ（ピーク血漿濃度（ｐｇ／ｍＬ））の比較である。
【図４１】経皮対皮下経路により投与された、配列番号１のＰＴＨｒＰ類似体の様々な製剤のＡＵＣ（曲線下面積）の比較である。
【図４２】皮下経路（ＳＣ）または経皮投与（ＴＤ）により投与されたアバロパラチド（ＡＢＬ、配列番号１）の製剤の血漿濃度（ｐｇ／ｍＬ）の比較であり、経皮投与は、サルにおいて異なる経皮製剤を使用してコーティングされた経皮パッチを利用した。
【００１０】
表１。アバロパラチド－ＳＣ処置の生物学的均等性のＴＤ－Ａ３２データのモデリング。
【００１１】

表２。アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド８０μｇ　ＳＣ、および歴史的１５０μｇ　ＴＤのＰＫ結果。

【００１２】

表３。アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド８０μｇ　ＳＣ、および歴史的１５０μｇ　ＴＤそれぞれの、ＵｎｏＰｅｎ　８０　μｇ　ＳＣとの比較。

【００１３】

表４。アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ、およびアバロパラチド８０μｇ　ＳＣそれぞれの、歴史的１５０μｇ　ＴＤとの比較。

【００１４】

表５。第１の一般的なアバロパラチド製剤（ＰＢＳを含む）により作製された経皮パッチを使用したアバロパラチドの経皮送達の第２相試験の設計。

【００１５】

表６。第１の一般的なアバロパラチド製剤（ＰＢＳあり）により作製された経皮パッチを使用したアバロパラチドの経皮送達（ＴＤ－５０ｍｃｇ、ＴＤ－１００ｍｃｇ、およびＴＤ－１５０ｍｃｇ）、ならびにアバロパラチドの皮下送達（ＳＣ－８０ｍｃｇ）の第２相試験のC_{max}、ＡＵＣ、およびＢＭＤの改善。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

アバロパラチドは、配列番号１に記載の配列を有する合成ＰＴＨｒＰ類似体である。アバロパラチドは、減少した骨吸収、より少ないカルシウム動員能、および改善された室温安定性と共に、強力な同化活性を示した（Ｏｂａｉｄｉ　２０１０）。動物において行われた試験では、アバロパラチドの投与後の顕著な骨同化活性と共に、卵巣摘出誘発性骨粗しょう症ラットおよびサルにおける骨量減少の完全な逆転が実証された（Ｄｏｙｌｅ　２０１３ａ；Ｄｏｙｌｅ　２０１３ｂ；Ｈａｔｔｅｒｓｌｅｙ　２０１３）。アバロパラチドは、骨減少（例えば、グルココルチコイド誘発性骨減少）、骨粗しょう症（例えばグルココルチコイド誘発性骨粗しょう症）、および／または変形性関節症の処置のための有望な同化剤として開発された。

【００１７】

８０μｇのアバロパラチドの皮下投与（本明細書において、以降「アバロパラチド－ＳＣ処置」と呼ばれる）は、プラセボに対して、新たな脊椎、非脊椎、大きな骨粗しょう症性および臨床的骨折の発生を著しく低減することが示されている。また、皮下アバロパラチド投与は、処置された対象の腰椎、全股関節、および大腿骨頸部における骨ミネラル濃度（ＢＭＤ）および／または骨梁スコア（ＴＢＳ）を改善することが示されている。ある特定の実施形態において、アバロパラチド－ＳＣ処置は、ｐＨ約４．５から５．６、または約５．１の酢酸緩衝液中のアバロパラチド（約２ｍｇ／ｍＬ）を含む水性製剤の皮下投与を含む。任意選択で、水性製剤は、フェノール（約５ｍｇ／ｍＬ）をさらに含む。これらの実施形態のある特定の例において、酢酸緩衝液は、酢酸で調整されたｐＨ（例えば約４．５から約５．６、または約５．１）を有する三水和酢酸ナトリウム（約５ｍｇ／ｍＬ）を含む。

【００１８】

アバロパラチドの経皮投与は、そのより低い侵襲性のため、皮下投与の魅力的な代替法である。しかしながら、経皮投与は、皮下投与と比較して異なるＰＫプロファイルを有し得る。経皮アバロパラチド投与および皮下アバロパラチド投与（８０μｇ）のＡＵＣは、処置の６ヶ月後に達成されるベースラインからのＢＭＤ変化と直線関係を有することが判明した（図３０Ｂ）。したがって、皮下アバロパラチド投与の好ましい骨同化プロファイルおよび経皮投与の利便性の両方から利益を得るために、皮下アバロパラチド投与と実質的に生物学的に均等である経皮アバロパラチド投与を開発することが望ましい。

【００１９】
本明細書で開示されるように、予想外にも、アバロパラチドと、$ZnCl_2$、ＰＥＧ、およびヒスチジンからなる群から選択される１種以上の賦形剤とを含む調製製剤を用いて作製されたパッチを使用した経皮アバロパラチド投与は、サルモデルにおいて、皮下投与との実質的な生物学的均等性をもたらすことが判明した。さらに、予備臨床試験では、経皮製剤中の$ZnCl_2$が、非$ZnCl_2$含有製剤と比較して拍動性を鈍らせ、曲線をｓｃ曲線に類似させることが示されている。これは、アバロパラチドのｓｃ用量との生物学的均等性を達成することにより、８０μｇ　ｓｃ投与に関して報告されているような卓越した骨折予防効果が示されるという点で、優れた業績である。
【００２０】
これらの所見に基づき、本明細書において、ＰＴＨｒＰ類似体調製製剤、これらの調製製剤を使用して作製された経皮パッチ、これらの調製製剤を含む経皮パッチ、これらのパッチを作製する方法、ならびに、ＰＴＨｒＰ類似体を経皮様式で投与し、骨粗しょう症、骨減少、および変形性関節症を処置し、ＢＭＤを改善し、ＴＢＳを改善し、また対象における骨折を処置、予防および低減するために、開示された調製製剤およびパッチを使用する方法が提供される。本明細書において提供される調製製剤、経皮パッチ、および方法のある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなるアバロパラチド、または配列番号１に記載のアミノ酸配列を含む、もしくは本質的にそれからなるアバロパラチド誘導体である。本明細書において提供される調製製剤、経皮パッチ、および方法のある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、約２０μｇから約２００μｇ、約４０μｇから約１２０μｇ、約６０μｇから約１００μｇ、約７０μｇから約９０μｇ、または約８０μｇの投薬量で、アバロパラチドの皮下送達との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。本明細書において提供される調製製剤、経皮パッチ、および方法のある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰの経皮送達は、アバロパラチド－ＳＣ処置と実質的に生物学的に均等または生物学的に均等である。
【００２１】
本明細書において使用される場合、活性薬剤の２つの処置は、曲線下面積（ＡＵＣ）および／または活性薬剤のピーク血清濃度（C_{max}）の比の９０％信頼区間が、完全に８０～１２５％の範囲内に収まる場合、互いに生物学的に均等である。例えば、チャイニーズカニクイザルにおけるアバロパラチド－ＳＣ処置の生物学的均等性ウィンドウを示す図１Ａを参照されたい。血清アバロパラチド濃度は、C_{max}のパーセンテージとして示される。
【００２２】
本明細書において使用される場合、「実質的に」、「実質的」または「本質的に」という用語は、ほとんど完全に、または完全にを表す。特に、通常の生物学的均等性範囲は、参照製剤中の参照化合物のＡＵＣ（$_{0-t,\ 0-inf}$）およびC_{max}の８０％～１２５％（９０％信頼区間（ＣＩ）における平均）以内の経皮送達用の特定の製剤中の化合物を意味する。いくつかの実施形態において、参照製剤は、本明細書に記載のように製剤化された８０μｇのアバロパラチドのＳＣ送達である。ある特定の実施形態において、化合物、またはより具体的にはアバロパラチドの経皮送達は、実質的に生物学的に均等な範囲内に収まり、前記範囲は、参照製剤中の参照化合物のＡＵＣ（$_{0-t,\ 0-inf}$）およびC_{max}の７０％～１３６％、または６５％～１４１％、または６０％～１４７％、または５０％～１５８％（９０％信頼区間（ＣＩ）における平均）である。
【００２３】
本明細書において使用される場合、「約」または「ほぼ」という用語は、±０～１０％、または±０～５％の範囲、またはその用語の後の数字を意味する。
【００２４】
本明細書において使用される場合、「経皮送達」という用語は、貫通後に大きな痛みを伴わずに皮内空間に接触する角質層を通した活性薬剤の送達を指す。角質層は神経を有し

ないため、神経を刺激することなく穿刺され得る。本明細書において、「経皮」および「皮内」という用語は、同義的に使用される。角質層は、主に死んだ皮膚細胞のいくつかの層で構成され、血管が形成されていない。したがって、角質層は、多くの場合、活性薬剤の経皮送達、特にペプチド等の荷電巨大分子に対して厄介な障壁となる。ほぼ血流への完全な進入を提供する皮下注射により送達される活性薬剤とは異なり、多くの因子（および障壁）が、経皮経路により送達される薬物の薬物動態に影響し得る。例えば、皮膚の適用部位、厚さ、完全性、および保水状態、適用部位の皮膚の下の脂肪組織の密度、薬物分子のサイズ、ｐＨ条件、ならびに経皮デバイスの膜の浸透性等が全て、経皮送達された薬物のバイオアベイラビリティに影響し得る。ある特定の実施形態において、経皮送達は、最大約７００μｍ、または最大約６００μｍ、または最大約５００μｍ、または最大約４００μｍ、または最大約３００μｍ、または最大約２５０μｍ、または最大約１５０μｍの深さまでの角質層を通した真皮内への皮膚の貫通を含む。いくつかの実施形態において、平均針貫通深度は、ほぼ８００μｍ、または約７００μｍ、または約６００μｍ、または約５００μｍ、または約４００μｍ、または約３００μｍ、または約２５０μｍ、または約１５０μｍである。

【００２５】

Ｉ．経皮送達用の調製製剤

本明細書のある特定の実施形態において、治療活性物質、例えば生物活性ペプチドの経皮送達用の調製製剤が提供され、生物活性ペプチドは、少なくとも１０個のアミノ酸、例えばＰＴＨｒＰ類似体（例えば、アバロパラチドを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる）を含有する。ある特定の実施形態において、経皮送達は、ＰＴＨｒＰ類似体の皮下送達との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす（例えば８０μｇで）。これらの製剤は、ＰＴＨｒＰ類似体と、Zn^{2+}の塩、Mg^{2+}の塩、Ca^{2+}の塩、ヒスチジンの塩、カルボン酸（例えば脂肪酸）の塩、ＮａＣｌ、ＰＥＧ、ＰＶＰ、シクロデキストリン（ＣＤ、例えば２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰβＣＤ））、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される１種以上の賦形剤とを含む。ある特定の実施形態において、Zn^{2+}の塩は、$Zn(OAc)_2$、$ZnCl_2$、$Zn_3(PO_4)_2$、クエン酸亜鉛（クエン酸Ｚｎ）、シュウ酸亜鉛（シュウ酸Ｚｎ）、およびそれらの組み合わせからなる群から選択され、Ca^{2+}の塩は、ソルビン酸カルシウム（ソルビン酸Ｃａ）、クエン酸カルシウム（クエン酸Ｃａ）、アスコルビン酸カルシウム（アスコルビン酸Ｃａ）、$Ca_3(PO_4)_2$、$CaCl_2$、$CaCO_3$、$CaSO_4$、$Ca(OAc)_2$およびそれらの組み合わせからなる群から選択され、Mg^{2+}の塩は、ＭｇＯ、クエン酸マグネシウム（クエン酸Ｍｇ）、$MgSO_4$、オロチン酸マグネシウム（オロチン酸Ｍｇ）、乳酸マグネシウム（乳酸Ｍｇ）、$MgCO_3$、$MgCl_2$、$Mg(OAc)_2$、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。ある特定の実施形態において、本明細書に記載のようなMg^{2+}、Zn^{2+}および／またはCa^{2+}の２種以上の塩が、経皮製剤を目的として互いに組み合わされる。ある特定の実施形態において、調製製剤は、注射用水、ブラインまたはＰＢＳをさらに含む。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、アバロパラチドを含む、それからなる、または本質的にそれからなる。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、約２０μｇから約２００μｇ、約４０μｇから約１２０μｇ、約６０μｇから約１００μｇ、約７０μｇから約９０μｇ、または約８０μｇの投薬量で、アバロパラチドの皮下送達との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰの経皮送達は、アバロパラチド－ＳＣ処置と実質的に生物学的に均等または生物学的に均等である。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、調製製剤を使用して作製された、少なくとも１つの微小突起（例えば微小針）を備える経皮パッチにより送達される。

【００２６】

ある特定の実施形態において、調製製剤は、約３，０００から約３，７００、約２，０００から約５，０００、約３，００から約３，５００、または約１，０００から約６，０

００の分子量を有するＰＥＧを含む。調製製剤の総量に対するＰＥＧの重量濃度は、約０．０１％から約５０％、約５％から約５０％、約５％から約４５％、約５％から約４０％、約５％から約３５％、約５％から約３０％、約５％から約２５％、約５％から約２０％、約５％から約１５％、約１０％から約５０％、約１０％から約４５％、約１０％から約４０％、約１０％から約３５％、約１０％から約３０％、約１０％から約２５％、約１０％から約２０％、約１０％から約１５％、約１５％から約５０％、約１５％から約４５％、約１５％から約４０％、約１５％から約３５％、約１５％から約３０％、約１５％から約２５％、約１５％から約２０％、約１３％から約１７％、約１４％から約１６％、または約１４．９％である。

【００２７】

ある特定の実施形態において、調製製剤は、水およびZn^{2+}塩（Ｚｎ塩、Ｚｎの塩、またはZn^{2+}の塩とも呼ばれる）を含み、いくつかの実施形態において、前記コーティング製剤は、$ZnCl_2$、または$Zn(OAc)_2$、または$Zn_3(PO_4)_2$、またはクエン酸Ｚｎ、またはシュウ酸Ｚｎ、またはそれらの組み合わせを含む。例えば、調製製剤の総量に対する重量での調製製剤中のZn^{2+}塩（例えば$ZnCl_2$）の濃度は、約０．０１％から約３０％、０．１％から約３０％、０．３％から約３０％、約０．５％から約３０％、約０．８％から約３０％、約１％から約３０％、約１．５％から約３０％、約２％から約３０％、約５％から約３０％、１０％から約３０％、１５％から約３０％、約２０％から約３０％、約２５％から約３０％、約０．０１％から約２０％、０．１％から約２０％、０．３％から約２０％、約０．５％から約２０％、約０．８％から約２０％、約１％から約２０％、約１．５％から約２０％、約２％から約２０％、約５％から約２０％、１０％から約２０％、１５％から約２０％、約０．０１％から約１０％、０．１％から約１０％、０．３％から約１０％、約０．５％から約１０％、約０．８％から約１０％、約１％から約１０％、約１．５％から約１０％、約２％から約１０％、約５％から約１０％、約０．０１％から約５％、０．１％から約５％、０．３％から約５％、約０．５％から約５％、約０．８％から約５％、約１％から約５％、約１．５％から約５％、約２％から約５％、約０．０１％から約３％、０．１％から約３％、０．３％から約３％、約０．５％から約３％、約０．８％から約３％、約１％から約３％、約１．５％から約３％、約２％から約３％、約０．０１％から約３０％、０．１％から約３０％、０．３％から約３０％、約０．５％から約３０％、約０．８％から約２％、約１％から約２％、約１．５％から約２％、約０．０１％から約１％、０．１％から約１％、０．３％から約１％、約０．５％から約１％、約０．８％から約１％、または約０．８％である。ある特定の実施形態において、記載された範囲のコーティング製剤は、Ca^{2+}塩を含み、前記Ca^{2+}塩は、ソルビン酸Ｃａ、クエン酸Ｃａ、アスコルビン酸Ｃａ、$Ca_3(PO_4)_2$、$CaCl_2$、$CaCO_3$、$CaSO_4$、$Ca(OAc)_2$またはそれらの組み合わせを含み得る。Ca^{2+}塩はまた、Ｃａ塩、Ｃａの塩、またはCa^{2+}の塩とも呼ばれる。いくつかの実施形態において、コーティング溶液は、Mg^{2+}塩を含み、前記Mg^{2+}塩は、ＭｇＯ、クエン酸Ｍｇ、$MgSO_4$、オロチン酸Ｍｇ、乳酸Ｍｇ、$MgCO_3$、$MgCl_2$、$Mg(OAc)_2$、またはそれらの組み合わせを含み得る。Mg^{2+}塩はまた、Ｍｇ塩、Ｍｇの塩、またはMg^{2+}の塩とも呼ばれる。

【００２８】

本発明のいくつかの実施形態において、すぐに包装および使用可能な製剤化パッチ（最初のコーティング溶液が乾燥されて水が除去されている）が提供され、前記製剤化パッチは、Zn^{2+}塩を含む。ある特定の実施形態において、Zn^{2+}塩は$Zn(OAc)_2$であり、いくつかの実施形態において、Zn^{2+}塩は$ZnCl_2$であり、ある特定の実施形態において、それは$Zn_3(PO_4)_2$であり、いくつかの実施形態において、それはクエン酸Ｚｎであり、ある特定の実施形態において、それはシュウ酸Ｚｎであり、またはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、製剤化パッチは、１回または複数回のコーティングの反復でコーティング溶液でコーティングし、極めて一定の重量まで前記パッチを乾燥する、または前記パッチを乾燥させ、次いで前記パッチを塩の重量パー

セントとして特性決定することにより作製されるが、金属はその対イオンを含む。ある特定の実施形態において、乾燥されすぐに使用可能なコーティングされたパッチは、１．０から２０重量％のＺｎ塩を含む。ある特定の実施形態において、前記コーティングされたパッチは、１．５重量％から１５重量％のＺｎ塩を含む。いくつかの実施形態において、コーティングおよび乾燥されたパッチは、１．５重量％から１０重量％、もしくは１．８重量％～８．５重量％、もしくは１．９重量％から５．９重量％、もしくは約１．９重量％から８．５重量％、もしくは約２．０重量％から約８重量％、もしくは５重量％から８重量％のＺｎ塩を含み、または１．７重量％から２．２５重量％の間、もしくは５から７重量％の間、もしくは約５．８重量％、もしくは約１．９重量％である。

【００２９】

本発明のいくつかの実施形態において、すぐに包装および使用可能な製剤化パッチ（最初のコーティング溶液が乾燥されて水が除去されている）が提供され、前記製剤化パッチは、Ca^{2+}塩を含む。いくつかの実施形態において、Ca^{2+}塩は、ソルビン酸Ｃａ、クエン酸Ｃａ、アスコルビン酸Ｃａ、$Ca_3(PO_4)_2$、$CaCl_2$、$CaCO_3$、$CaSO_4$、$Ca(OAc)_2$またはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、製剤化パッチは、１回または複数回のコーティングの反復でコーティング溶液でコーティングし、極めて一定の重量まで前記パッチを乾燥する、または前記パッチを乾燥させ、次いで前記パッチを塩の重量パーセントとして特性決定することにより作製されるが、金属はその対イオンを含む。ある特定の実施形態において、乾燥されすぐに使用可能なコーティングされたパッチは、１．０から２０重量％のＣａ塩を含む。ある特定の実施形態において、前記コーティングされたパッチは、１．５重量％から１５重量％のＣａ塩を含む。いくつかの実施形態において、コーティングおよび乾燥されたパッチは、１．５重量％から１０重量％、または１．８重量％～８．５重量％、または１．９重量％から５．９重量％、または約１．９重量％から８．５重量％、または約２．０重量％から約８重量％、または５重量％から８重量％のＣａ塩を含む。

【００３０】

本発明のいくつかの実施形態において、すぐに包装および使用可能な製剤化パッチ（最初のコーティング溶液が乾燥されて水が除去されている）が提供され、前記製剤化パッチは、Mg^{2+}塩を含む。いくつかの実施形態において、Mg^{2+}塩は、ＭｇＯ、クエン酸Ｍｇ、$MgSO_4$、オロチン酸Ｍｇ、乳酸Ｍｇ、$MgCO_3$、$MgCl_2$、$Mg(OAc)_2$、またはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、製剤化パッチは、１回または複数回のコーティングの反復でコーティング溶液でコーティングし、極めて一定の重量まで前記パッチを乾燥する、または前記パッチを乾燥させ、次いで前記パッチを塩の重量パーセントとして特性決定することにより作製されるが、金属はその対イオンを含む。ある特定の実施形態において、乾燥されすぐに使用可能なコーティングされたパッチは、０．５から１５重量％のＭｇ塩を含む。ある特定の実施形態において、前記コーティングされたパッチは、１．０重量％から１０重量％のＭｇ塩を含む。いくつかの実施形態において、コーティングおよび乾燥されたパッチは、１．５重量％から１０重量％、または１．８重量％～８．５重量％、または１．９重量％から５．９重量％、または約１．９重量％から８．５重量％、または約２．０重量％から約８重量％、または５重量％から８重量％のＭｇ塩を含む。

【００３１】

ある特定の実施形態において、製剤化パッチは、すぐ上に記載されたZn^{2+}、Ca^{2+}および／またはMg^{2+}塩の２種以上を含む。

【表１】

コーティング溶液の例

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	３５．７８
塩化亜鉛、ＵＳＰ（$ZnCl_2$）	錯化剤	２．２２
無菌注射用水、ＵＳＰ	溶媒＊	６２．００
合計		１００

【表２】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	９４．１６
塩化亜鉛、ＵＳＰ（$ZnCl_2$）	錯化剤	５．８４
合計		１００

【表３】

コーティング溶液の例

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	４５．１１
塩化亜鉛、ＵＳＰ（$ZnCl_2$）	錯化剤	０．８９
無菌注射用水、ＵＳＰ	溶媒＊	５４．００
合計		１００

【表４】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	９８．０７
塩化亜鉛、ＵＳＰ（$ZnCl_2$）	錯化剤	１．９３
合計		１００

【表５】

コーティング溶液の例

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	３０%－６５%
塩化亜鉛、ＵＳＰ（$ZnCl_2$）	錯化剤	０．５%－８．５%
無菌注射用水、ＵＳＰ	溶媒＊	３０%－６５%
合計		１００

【表６】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	８５%－９９%
塩化亜鉛、ＵＳＰ（$ZnCl_2$）	錯化剤	０．５%－１０%
合計		１００

【表７】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	８５%－９９%
塩化亜鉛、ＵＳＰ（$ZnCl_2$）	錯化剤	４．５%－８．５%
合計		１００

【表８】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	８５%－９９%
塩化亜鉛、ＵＳＰ（$ZnCl_2$）	錯化剤	５%－８%
合計		１００

【表９】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	８５%－９９%
酢酸亜鉛　ＵＳＰ　Ｚｎ（$OAc)_2$	錯化剤	０．５%－１０%
合計		１００

【表１０】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	８５%－９９%
酢酸亜鉛　ＵＳＰ　Ｚｎ（$OAc)_2$	錯化剤	１．５%－７．５%
合計		１００

【表１１】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	８５%－９９%
リン酸亜鉛　ＵＳＰ $Zn_3(PO_4)_2$	錯化剤	０．５%－１０%
合計		１００

【表１２】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	８５%－９９%
Ｃａ$^{2+}$塩	錯化剤	０．５%－１０%
合計		１００

【表１３】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	８５%－９９%
Ｃａ$^{2+}$塩	錯化剤	０．５%－１０%
合計		１００

【表１４】

コーティング溶液の例

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	４０．５%
ポリエチレングリコール３３５０ＮＦ	錯化剤	１４．５%
無菌注射用水、ＵＳＰ	溶媒＊	４５．００
合計		１００

【表１５】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	７３．６４%
ポリエチレングリコール３３５０ＮＦ	錯化剤	２６．３６%
合計		１００

【表１６】

コーティング溶液の例

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	３４．８４%
ポリエチレングリコール３３５０ＮＦ	錯化剤	１２．４７%
塩化亜鉛、ＵＳＰ	錯化剤	０．６９%
無菌注射用水、ＵＳＰ	溶媒	５２%
合計		１００

【表１７】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

成分	機能	重量%
アバロパラチド	ＡＰＩ	７２．５８％
ポリエチレングリコール３３５０ＮＦ	錯化剤	２５．９８％
塩化亜鉛、ＵＳＰ	錯化剤	１．４４％
合計		１００

【表１８】

ＰＥＧ、ＰＶＰ、ＣＤおよびヒスチジンのコーティング製剤の例

番号	賦形剤	MW	経皮製剤中のコーティングの濃度	賦形剤／ＰＴＨｒＰ類似体のモル比
１．	ＰＥＧ	３，０００－３，７００	約２．８～約１５％（重量）	０．０９－０．５２
２．	ＰＶＰ	７，０００－１１，０００	約６００ｍｇ／ｍＬ	未決定
４．	ＣＤ	ほぼ１４１０	約１．３～約１３．３％（重量）	約０．０８～約１．１
６．	ヒスチジン（例えば一塩酸塩一水和物）	２０９．６	約２～約５％（重量）	約１．４～約３．４

【表１９】

すぐに使用可能なパッチ上の製剤の例（乾燥後）

番号	賦形剤	MW	経皮製剤中のコーティングの濃度	最終のすぐに使用可能なパッチにおける重量%
１．	ＰＥＧ	３，０００－３，７００	約２．８～約１５％（重量）	約６％～約３０％
２．	ＰＶＰ	７，０００－１１，０００	約６００ｍｇ／ｍＬ	未決定
４．	ＣＤ	ほぼ１４１０	約１．３～約１３．３％（重量）	約３％～約３０％
６．	ヒスチジン（例えば一塩酸塩一水和物）	２０９．６	約２～約５％（重量）	約５％～約１３％

【表２０】

臨床試験および計画されている臨床試験のためのコーティング溶液、用量および投与部位

コホート	製剤	用量	解剖学的部位
１	$ZnCl_2$	１００ １５０ ２００	腹部
２	ＰＥＧ	１００ １５０ ２００	腹部
３	$ZnCl_2$／ＰＥＧ	１００ １５０ ２００	腹部
４期間１	$ZnCl_2$	２００	大腿部
４期間２	$ZnCl_2$／ＰＥＧ	２００	大腿部
４期間３	$ZnCl_2$	２×１５０	腹部
５期間１	$ZnCl_2$	２００	大腿部
５期間２	$Zn(OAc)_2$	２００	大腿部
５期間３	$ZnCl_2$	２００	大腿部

【００３２】

ある特定の実施形態において、調製製剤は、ヒスチジン（例えば一塩酸塩一水和物）を含む。ヒスチジンの濃度（調製製剤の総量に対する重量で）は、約１％から約１５％、約１％から約１０％、約１％から約５％、約３％から約１５％、約３％から約１０％、約３％から約５％、約５％から約１５％、約５％から約１０％、約３％、約５％、または約１０％である。

【００３３】

ある特定の実施形態において、調製製剤は、ＰＥＧ、$ZnCl_2$、およびヒスチジンからなる群から選択される２種または３種の賦形剤を含み、各賦形剤の濃度は、本明細書で開示されるものと同じである。

【００３４】

ある特定の実施形態において、調製製剤は、ＰＥＧ、$ZnCl_2$、およびヒスチジンからなる群から選択される２種の賦形剤、例えばＰＥＧおよび$ZnCl_2$、ヒスチジンおよびＰＥＧの組み合わせ、ならびにヒスチジンおよび$ZnCl_2$の組み合わせを含む。

【００３５】

ある特定の実施形態において、調製製剤は、ＰＥＧ、$ZnCl_2$、およびヒスチジンの組み合わせを含む。

【００３６】

ある特定の実施形態において、調製製剤は、約５重量％から約１５重量％、約１２．５重量％から約２０重量％、約１５重量％から約６０重量％、約４０重量％から約４８重量％、約４３重量％から約４８重量％、約４０重量％から約４６重量％、約４０重量％から約５２重量％、約４６重量％から約４８重量％、約４６重量％から約５２重量％、約５０重量％から約６２重量％、約５２重量％から約６０重量％、または約５４重量％から約５８重量％の濃度のＰＴＨｒＰ類似体を含む。

【００３７】

ある特定の実施形態において、調製製剤は、約５００センチポアズ超、約５５０センチポアズ超、約６００センチポアズ超、約７００センチポアズ超、約８００センチポアズ超、約９００センチポアズ超、約１，０００センチポアズ超、約１，５００センチポアズ超、約２，０００センチポアズ超、約１０，０００センチポアズ、約５００から約５，０００センチポアズ、約５００から約２，０００センチポアズ、または約５００から約１，０

００センチポアズ、約５５０から約５，０００センチポアズ、約５５０から約２，０００センチポアズ、または約５５０から約１，０００センチポアズの２５℃における粘度を有する。

【００３８】

ある特定の実施形態において、本明細書で開示される調製製剤は、生物活性ペプチドまたはタンパク質をさらに含む。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される調製製剤は、抗体を含む。

【００３９】

ある特定の実施形態において、本明細書で開示さえる調製製剤は、$ZnCl_2$、$Zn(OAc)_2$、$Zn_3(PO_4)_2$、クエン酸Ｚｎ、シュウ酸Ｚｎ、ＭｇＯ、クエン酸Ｍｇ、$MgSO_4$、オロチン酸Ｍｇ、乳酸Ｍｇ、$MgCO_3$、ソルビン酸Ｃａ、クエン酸Ｃａ、アスコルビン酸Ｃａ、$Ca_3(PO_4)_2$、$CaCl_2$、$CaCO_3$、$CaSO_4$、および$Ca(OAc)_2$からなる群から選択される賦形剤をさらに含む。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される調製製剤は、$ZnCl_2$、$Zn(OAc)_2$およびそれらの組み合わせから選択される賦形剤を含む。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される調製製剤は、約０．１から約２．０、約０．２から約１．５、または約０．２５から約１．０の範囲から選択される、治療活性物質に対する賦形剤（複数種可）のモル比を有する。

【００４０】

ＩＩ．経皮パッチ

本明細書のある特定の実施形態において、本明細書で開示されるようなＰＴＨｒＰ類似体の調製製剤を使用して作製された、１つ以上の微小突起を備えるＰＴＨｒＰ類似体の投与用の経皮パッチが提供され、パッチを使用したＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、ＰＴＨｒＰの皮下送達との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、アバロパラチドを含む、それからなる、または本質的にそれからなる。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、約２０μｇから約２５０μｇ、約２０μｇから約２００μｇ、約４０μｇから約１２０μｇ、約６０μｇから約１００μｇ、約７０μｇから約９０μｇ、約８０μｇ、約１００μｇ、約１５０μｇ、または約２００μｇの投薬量で、アバロパラチドの皮下送達との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、アバロパラチド－ＳＣ処置との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。

【００４１】

ある特定の実施形態において、本明細書において提供される経皮パッチは、本明細書において提供されるようなＰＴＨｒＰ類似体の受動拡散用に設計される。他の実施形態において、経皮パッチは、外部エネルギー源を使用したＰＴＨｒＰ類似体の能動的送達用に設計される。

【００４２】

ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の調製製剤は、経皮パッチ上の１つ以上の微小突起を作製するために使用され、ＰＴＨｒＰ類似体を含む経皮パッチが得られる。例えば、経皮パッチ上の１つ以上の微小突起の少なくとも一部は、ＰＴＨｒＰ類似体を含む。ある特定の実施形態において、経皮パッチ上の１つ以上の微小突起の少なくとも一部は、ＰＥＧ、$ZnCl_2$およびヒスチジンからなる群から選択される１種以上の賦形剤をさらに含む。

【００４３】

ある特定の実施形態において、パッチ当たりの各賦形剤の量は、約１μｇから約３００μｇ、約１０μｇから約３００μｇ、約１００μｇから約３００μｇ、約２００μｇから約３００μｇ、約１μｇから約２００μｇ、約１０μｇから約２００μｇ、約１００μｇから約２００μｇ、約１５０μｇから約２００μｇ、約１μｇから約１５０μｇ、約１０μｇから約１５０μｇ、約１００μｇから約１５０μｇ、約１μｇから約１００μｇ、約

１０μｇから約１００μｇ、約５０μｇから約１００μｇ、約１μｇから約５０μｇ、約１０μｇから約５０μｇ、約２０μｇから約５０μｇ、約１μｇから約２０μｇ、約１０μｇから約２０μｇ、約１５μｇから約２０μｇ、約１μｇ、約５μｇ、約１０μｇ、約２０μｇ、約３０μｇ、約４０μｇ、約５０μｇ、約６０μｇ、約７０μｇ、約８０μｇ、約９０μｇ、約１００μｇ、約１１０μｇ、約１２０μｇ、約１３０μｇ、約１４０μｇ、約１５０μｇ、約１６０μｇ、約１７０μｇ、約１８０μｇ、約１９０μｇ、約２００μｇ、約２１０μｇ、約２２０μｇ、約２３０μｇ、約２４０μｇ、約２５０μｇ、約２６０μｇ、約２７０μｇ、約２８０μｇ、約２９０μｇ、または約３００μｇである。

【００４４】

ある特定の実施形態において、パッチ当たりのＰＴＨｒＰ類似体（例えばアバロパラチド）の量は、１μｇから約３００μｇ、約１０μｇから約３００μｇ、約１００μｇから約３００μｇ、約２００μｇから約３００μｇ、約１μｇから約２００μｇ、約１０μｇから約２００μｇ、約５０μｇから約２００μｇ、約８０μｇから約２００μｇ、約１００μｇから約２００μｇ、約１５０μｇから約２００μｇ、約１μｇから約１５０μｇ、約１０μｇから約１５０μｇ、約５０μｇから約１５０μｇ、約８０μｇから約１５０μｇ、約１００μｇから約１５０μｇ、約１μｇから約１００μｇ、約１０μｇから約１００μｇ、約５０μｇから約１００μｇ、約１μｇから約５０μｇ、約１０μｇから約５０μｇ、約２０μｇから約５０μｇ、約１μｇから約２０μｇ、約１０μｇから約２０μｇ、約１５μｇから約２０μｇ、約１μｇ、約５μｇ、約１０μｇ、約２０μｇ、約３０μｇ、約４０μｇ、約５０μｇ、約６０μｇ、約７０μｇ、約８０μｇ、約９０μｇ、約１００μｇ、約１１０μｇ、約１２０μｇ、約１３０μｇ、約１４０μｇ、約１５０μｇ、約１６０μｇ、約１７０μｇ、約１８０μｇ、約１９０μｇ、約２００μｇ、約２１０μｇ、約２２０μｇ、約２３０μｇ、約２４０μｇ、約２５０μｇ、約２６０μｇ、約２７０μｇ、約２８０μｇ、約２９０μｇ、または約３００μｇである。

【００４５】

ある特定の実施形態において、本明細書において提供される経皮パッチは、複数のこれらの微小突起を備える。「微小突起」という用語は、本明細書において使用される場合、皮膚の角質層を穿刺することができる経皮パッチ上の任意の形状またはサイズの穿刺要素を指す。これらの小さい穿刺要素は、様々な材料、形状および寸法を有し得る。ある特定の実施形態において、開示される経皮パッチの微小突起の１つ以上は、微小針である。「微小針」という用語は、本明細書において使用される場合、基部および先端を備える微小突起を指し、先端は、基部より小さい直径、幅、外周または周長を有する。１つ以上の微小針を備える経皮パッチはまた、「経皮微小針パッチ」または「微小針経皮パッチ」とも呼ばれ得る。

【００４６】

本明細書において提供される経皮パッチにおける微小針は、当技術分野において一般的に使用される任意のサイズ、形状、または設計を有し得る。ある特定の実施形態において、微小針は、基部においてその最大の直径、幅、外周または周長を有する。ある特定の実施形態において、微小針はテーパ型設計を有し、すなわち、微小針は、基部から先端まで、その長さにわたり比較的一定に狭まる形態を反映する。ある特定の実施形態において、微小針の先端における直径、幅、外周、または周長に対する、微小針の基部における直径、幅、外周、または周長の比は、２超である。他の実施形態において、比は、４超、または６超である。ある特定の実施形態において、微小針は、先端よりも基部においてより幅広い、軸周りの略円形の外周を有する。ある特定の実施形態において、微小針は、頂部に向けてテーパするほぼ長方形の基部を有するピラミッド形状であり、前記頂部は、ほぼ長方形である。ある特定の実施形態において、微小針は、頂部に向けてテーパする正方形の基部を有するピラミッド形状であり、前記頂部は、ほぼ正方形である。ある特定の実施形態において、微小針は、長方形または正方形の基部を有するピラミッド形状、および頂部が長方形または正方形として容易に特徴付けられない形状である。

【００４７】

微小突起は、様々な長さ、例えば約３０μｍから約１，５００μｍ、約５０μｍから約１，５００μｍ、約１００μｍから約１，５００μｍ、約２５０μｍから約１，５００μｍ、約５００μｍから約１，５００μｍ、約６００μｍから約１，５００μｍ、約７５０μｍから約１，５００μｍ、約８００μｍから約１，５００μｍ、約１，０００μｍから約１，５００μｍ、約３０μｍから約１，００μｍ、約５０μｍから約１，５００μｍ、約３０μｍから約１，０００μｍ、約５０μｍから約１，０００μｍ、約７５０μｍから約１，２００μｍ、約８００μｍから約１，２００μｍ、約１００μｍから約１，０００μｍ、約２５０μｍから約１，０００μｍ、約５００μｍから約１，０００μｍ、約６００μｍから約１，０００μｍ、約７５０μｍから約１，０００μｍ、約８００μｍから約１，０００μｍ、約３０μｍから約７５０μｍ、約５０μｍから約７５０μｍ、約１００μｍから約７５０μｍ、約２５０μｍから約７５０μｍ、約５００μｍから約７５０μｍ、約６００μｍから約７５０μｍ、約６００μｍから約８００μｍ、約３０μｍから約６００μｍ、約５０μｍから約６００μｍ、約１００μｍから約６００μｍ、約２５０μｍから約６００μｍ、約５００μｍから約６００μｍ、約３０μｍから約５００μｍ、約５０μｍから約５００μｍ、約１００μｍから約５００μｍ、約２５０μｍから約５００μｍ、約３０μｍから約２５０μｍ、約５０μｍから約２５０μｍ、約１００μｍから約２５０μｍ、約３０μｍ、約５０μｍ、約１００μｍ、約１５０μｍ、約２００μｍ、約２５０μｍ、約３００μｍ、約５００μｍ、約７５０μｍ、または約１，５００μｍの長さを有してもよい。

【００４８】

本明細書において提供される経皮パッチ上の微小突起は、所望の曲げ弾性率を達成するために、例えば炭素、ポリマー、金属、またはそれらの組み合わせを含む任意の好適な材料から作製され得る。いくつかの実施形態において、微小突起は、１，０００ＭＰａ超、２，０００ＭＰａ超、３，０００ＭＰａ超、または３，０００ＭＰａから１５，０００ＭＰａの間の曲げ弾性率を有する。本明細書において使用される場合、「ＩＳＯ１７８」は、プラスチックの曲げ特性の決定のためのＩＳＯ試験基準を指す。

【００４９】

ある特定の実施形態において、本明細書において提供される経皮パッチは、微小突起が配列される第１の裏打ち層を備える。これらの実施形態において、微小突起は、第１の裏打ち層に貼られる、またはそれと統合され得る。ある特定の実施形態において、微小突起は、第１の裏打ち層と同じ材料から作製される。例えば、微小突起は、第１の裏打ち層からのエッチングまたは打ち抜きにより形成されてもよい。ある特定の実施形態において、微小突起は、射出成形プロセスにより作製される。他の実施形態において、微小突起は、第１の裏打ち層とは異なる材料で作製されてもよい。ある特定の実施形態において、微小突起は、接着剤により第１の裏打ち層に貼られる。ある特定のこれらの実施形態にいて、微小突起は、第１の裏打ち層および／または第２の裏打ち層から取り外し可能である。

【００５０】

ある特定の実施形態において、本明細書において提供される経皮パッチは、第１の裏打ち層が貼られる第２の裏打ち層をさらに備える。第２の裏打ち層は、可撓性または非可撓性であってもよい。

【００５１】

ある特定の実施形態において、本明細書において提供される経皮パッチは、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮投与の前および／またはその間に対象の皮膚上の所定位置にパッチが留まるのを促進するために、接着材料を備える。ある特定のこれらの実施形態において、接着材料は、第１および／または第２の裏打ち層上に備えられる。

【００５２】

本明細書において開示される経皮パッチのある特定の実施形態において、１つ以上の微小突起の縦軸は、第１および／第２の裏打ち層から少なくとも４５度または少なくとも６０度の角度で延在する。いくつかの実施形態において、微小突起は、第１および／または第２の裏打ち層に対して垂直である。

【００５３】
本明細書において提供される経皮パッチのある特定の実施形態において、パッチは、１ｃｍ^{2}当たり約２０から約２，０００個の微小突起、１ｃｍ^{2}当たり約５０から約２，０００個の微小突起、１ｃｍ^{2}当たり約１００から約２，０００個の微小突起、１ｃｍ^{2}当たり約２５０から約２，０００個の微小突起、１ｃｍ^{2}当たり約５００から約２，０００個の微小突起、１ｃｍ^{2}当たり約７５０から約２，０００個の微小突起、１ｃｍ^{2}当たり約１，０００から約２，０００個の微小突起、１ｃｍ^{2}当たり約１，５００から約２，０００個の微小突起、１ｃｍ^{2}当たり約３００から約５００個の微小突起の微小突起密度を有する。ある特定の実施形態において、パッチは、約５０から約４，０００個の微小突起、約１００から約４，０００個の微小突起、約２５０から約４，０００個の微小突起を備え、パッチは、約１，４００から約４，０００個の微小突起、約１，６００から約４，０００個の微小突起、約２，０００から約４，０００個の微小突起、約３，０００から約４，０００個の微小突起、約３，５００から約４，０００個の微小突起を備え、パッチは、約５０から約３，５００個の微小突起、約１００から約３，５００個の微小突起、約２５０から約３，５００個の微小突起、約１，４００から約３，５００個の微小突起、約１，６００から約３，５００個の微小突起、約２，０００から約３，５００個の微小突起、約３，０００から約３，５００個の微小突起、約５０から約３，０００個の微小突起、約１００から約３，０００個の微小突起、約２５０から約３，０００個の微小突起、約１，４００から約３，０００個の微小突起、約１，６００から約３，０００個の微小突起、約２，０００から約３，０００個の微小突起、約５０から約６００個の微小突起、約１００から約５００個の微小突起、約２５０から約４００個の微小突起、約３００から約３７５個の微小突起、約３００から約７５０個の微小突起、約３６６個の微小突起、約３１６個の微小突起、または約３２０個の微小突起を備える。

【００５４】
ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮パッチは、ＰＴＨｒＰ類似体で少なくとも部分的にコーティングされた少なくとも１つの微小突起を備える（本明細書において、以降「コーティングされた微小突起」と呼ばれる）。

【００５５】
「コーティングされた」という用語は、本明細書において個々の微小突起に関連して使用される場合、微小突起がその表面の少なくとも一部上にＰＴＨｒＰ類似体を含むことを意味する。ある特定の実施形態において、微小突起は、その全表面積の約１％から約１００％、１％から約８０％、約１％から約５０％、約２％から約４０％、約５％から約３５％、１０％から約３０％、１５％から約２０％、または約３０％から約５０％にＰＴＨｒＰ類似体組成物を備える。ある特定の実施形態において、微小突起は、微小突起の最上部の約３０％から約５０％にＰＴＨｒＰ類似体組成物を含む（本明細書において使用される場合、「最上部」は、皮膚に接触する微小突起の端部を意味する）。

【００５６】
「コーティングされた」という用語は、本明細書において複数の微小突起に関連して使用される場合、その複数のうちの２つ以上の微小突起が、この用語が個々の微小突起に関連して上で使用されたようにコーティングされていることを意味する。ある特定の実施形態において、複数の微小突起のうちの１０％超、２０％超、３０％超、４０％超、５０％超、６０％超、７０％超、８０％超、または９０％超の微小突起がコーティングされている。ある特定の実施形態において、複数の微小突起における全微小突起表面積の約１％から約１００％、１％から約８０％、約１％から約５０％、約２％から約４０％、約５％から約３５％、１０％から約３０％、１５％から約２０％、または約３０％から約５０％がコーティングされている。「微小突起表面積」は、本明細書において使用される場合、単一の経皮パッチ上の全ての微小突起の組み合わされた表面積を指す。

【００５７】
ある特定の実施形態において、１つ以上のコーティングされた微小突起を備える経皮パッチは、第１の裏打ち層のその表面の少なくとも一部上にＰＴＨｒＰ類似体組成物をさら

に備えてもよい。例えば、経皮パッチは、第１の裏打ち層のその全表面積の約１％から約１００％、１％から約８０％、約１％から約５０％、約２％から約４０％、約５％から約３５％、１０％から約３０％、１５％から約２０％、または約３０％から約５０％超にＰＴＨｒＰ類似体組成物を備える。

【００５８】

ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮パッチは、第１の裏打ち層に概して平行（例えば、少なくとも約８０％平行、少なくとも約９０％平行、または少なくとも約９５％平行）に配置された複数の層を備える少なくとも１つの微小突起を備え、複数の層の少なくとも１つの層は、ＰＴＨｒＰ類似体（本明細書において、以降「活性薬剤層」と呼ばれる）を備える（本明細書において、以降「層状微小突起」と呼ばれる）。

【００５９】

ある特定の実施形態において、少なくとも１つの層状微小突起を備える経皮パッチの第１の裏打ち層は、活性薬剤層をさらに備える。ある特定の実施形態において、活性薬剤層は、経皮送達のために角質層を貫通し得る微小突起の先端を形成する。微小突起の先端は、微小突起の形状に関して上記で開示された任意の形状をとり得る（例えば、ピラミッド、正方形、長方形等）。

【００６０】

他の実施形態において、本明細書において提供される微小突起は、対象に適用されると皮膚と流体連通する貯蔵部を備える。貯蔵部には、投与されるＰＴＨｒＰ類似体が充填される。貯蔵部は、適用されると皮膚と流体連通する微小突起、例えば中空部分を含む微小突起の内部空間であってもよい。ある特定の実施形態において、中空部分は、側方開口部を有してもよい。

【００６１】

ある特定の実施形態において、本明細書で開示される経皮パッチは、複数の微小突起を備え、アレイ内の少なくとも１つの微小突起（例えば微小針）は、少なくとも部分的にコーティングにより被覆され、前記コーティングは、治療活性物質と、Zn^{2+}塩、Mg^{2+}塩、Ca^{2+}塩、ポリエチレングリコールおよびヒドロキシプロピルベーターシクロデキストリンからなる群から選択される１種以上の賦形剤とを含む。ある特定の実施形態において、治療活性物質は、生物活性ペプチドまたはタンパク質を含む。ある特定の実施形態において、治療活性物質は、抗体を含む。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される経皮パッチは、生物活性ペプチドまたはタンパク質、例えば、配列番号１に記載のようなアバロパラチド等の少なくとも１０個のアミノ酸を含有する生物活性ペプチドを含む。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される経皮パッチが有する１種または複数種の賦形剤は、$ZnCl_2$、$Zn(OAc)_2$、$Zn_3(PO_4)_2$、クエン酸Ｚｎ、シュウ酸Ｚｎ、ＭｇＯ、クエン酸Ｍｇ、$MgSO_4$、オロチン酸Ｍｇ、乳酸Ｍｇ、$MgCO_3$、ソルビン酸Ｃａ、クエン酸Ｃａ、アスコルビン酸Ｃａ、$Ca_3(PO_4)_2$、$CaCl_2$、$CaCO_3$、$CaSO_4$、および$Ca(OAc)_2$からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される経皮パッチが有する１種以上の賦形剤は、$ZnCl_2$および$Zn(OAc)_2$、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される経皮パッチは、約０．１から約２．０、約０．２から約１．５、または約０．２５から約１．０の範囲から選択される、治療活性物質に対する賦形剤（複数種可）のモル比を有する。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される経皮パッチは、９０～１１０μｇ、１４０～１６０μｇ、１８５～２２０μｇ、２２５～２７５μｇの間、または約１００μｇ、約１５０μｇ、約２００μｇもしくは約２５０μｇの量のアバロパラチドを有する。

【００６２】

経皮パッチはまた、米国特許出願第１４／３６１，７８７号、同第１４／３６１，８０２号、同第１３／４５２，４１２号、同第１３／７９１，１７０号、同第１３／７９１，３６０号において開示されているように調製されてもく、これらは参照することにより図面を含めてその全体が本明細書に組み込まれる。

【００６３】
ＩＩＩ．経皮パッチを作製する方法
本明細書のある特定の実施形態において、本明細書で開示されるようなＰＴＨｒＰ類似体の投与用の経皮パッチを作製する方法であって、本明細書で開示される調製製剤を有する経皮パッチ上に少なくとも１つの微小突起を作製することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態において、微小突起は、微小針である。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、アバロパラチドを含む、それからなる、または本質的にそれからなる。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、約２０μｇから約２００μｇ、約４０μｇから約１２０μｇ、約６０μｇから約１００μｇ、約７０μｇから約９０μｇ、または約８０μｇの投薬量で、アバロパラチドの皮下送達との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、アバロパラチド－ＳＣ処置との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。
【００６４】
ある特定の実施形態において、本明細書において提供される作製方法は、ブランク（すなわち以前にＰＴＨｒＰ類似体を含まない）経皮パッチ上の１つ以上の微小突起を本明細書において提供される調製製剤と接触させることを含む。ある特定のこれらの実施形態において、微小突起は、ブランク経皮パッチを調製製剤中に浸漬し、次いでパッチを取り出して乾燥させることにより、調製製剤でコーティングされる。
【００６５】
ある特定のこれらの実施形態において、微小突起は、層状微小突起であり、層を第１および／または第２の裏打ち層上にキャストまたは堆積させ、次いでパッチを取り出して乾燥させることにより作製される。
【００６６】
ある特定の実施形態において、例えば循環空気流、乾燥剤、真空、および／または熱を含む加速された乾燥条件が経皮パッチに適用される。
【００６７】
ある特定の実施形態において、対象に経皮パッチを適用することによるＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、ＰＴＨｒＰ類似体の皮下送達との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。
【００６８】
ＩＶ．処置方法
本明細書のある特定の実施形態において、対象における骨粗しょう症、骨減少、および変形性関節症を処置するため、骨ミネラル濃度（ＢＭＤ）を改善するため、骨梁スコア（ＴＢＳ）を改善するため、ならびに／または骨折を処置、予防、および／もしくは低減する方法であって、本明細書において提供される調製製剤に含まれる、治療有効量のＰＴＨｒＰ類似体を経皮投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態において、経皮投与は、本明細書において提供されるような経皮パッチを使用することにより達成され、パッチは、本明細書において提供される調製製剤を使用して作製された少なくとも１つの微小突起を備える。処置、予防または低減されている骨折、ならびに／または改善されたＢＭＤおよび／もしくはＴＢＳを有する骨は、脊椎または非脊椎、臨床的および大きな骨粗しょう症性骨折であってもよい。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、アバロパラチドを含む、それからなる、または本質的にそれからなる。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、約２０μｇから約２００μｇ、約４０μｇから約１２０μｇ、約６０μｇから約１００μｇ、約７０μｇから約９０μｇ、または約８０μｇの投薬量で、アバロパラチドの皮下送達との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、アバロパラチド－ＳＣ処置との実質的な生物学的均等性または生物学的均等性をもたらす。
【００６９】

「対象」という用語は、本明細書において使用される場合、哺乳動物対象を指す。好適な対象の例は、限定されないが、骨減少、グルココルチコイド誘発性骨減少、骨粗しょう症、グルココルチコイド誘発性骨粗しょう症、変形性関節症、骨折、および高い皮質空隙率からなる群から選択される１つ以上の状態に罹患した対象（例えば、糖尿病、特にＩＩ型糖尿病に罹患した対象）、雌の哺乳動物、雄の哺乳動物、イヌ、ネコ、ヒト、男性、女性、骨粗しょう症に罹患した女性、閉経後の女性、骨粗しょう症に罹患した閉経後の女性、高い皮質空隙率を有する哺乳動物、ならびに高い皮質空隙率を有する男性および女性を含む。

【００７０】

本明細書において使用される場合、「皮質空隙率」は、骨に占有されていない皮質骨容積の割合を意味する。皮質空隙率は、外側領域から出発して再帰（上昇）アルゴリズムを使用して皮質骨領域内の局所的強度最小値（「穴」）の推定を提供するために、デジタルＸ線ラジオグラメトリー（ＤＸＲ）または他の方法により測定され得る（Ｄｈａｉｎａｕｔ　２０１３）。組み合わされた空隙率測定値は、関連した骨にわたり平均化することにより全体の皮質面積に対する皮質部分において見られた穴の面積パーセントから得られ、投影面積よりも体積比率を反映させるように縮尺される。「高い皮質空隙率」は、対照と同じ年齢群からの健常対象の空隙率より約１０％高い、約１５％高い、約２０％高い、約５０％高い、約１００％高い、または約１５０％高い空隙率を意味する。例えば、対象は、約０．０１２５６の皮質空隙率を有してもよく、対照群は、約０．０１０９３の皮質空隙率を有する（Ｄｈａｉｎａｕｔ　２０１３）。ＩＩ型糖尿病に罹患した対象は、対照の２倍までの皮質空隙率を有し得る（Ｏｅｉ　２０１３）。対象は、高い皮質空隙率を有する一方で、正常なＢＭＤまたは若干低いＢＭＤを有し得る。

【００７１】

「治療有効量」という用語は、本明細書において使用される場合、特定の処置の状況において必要とされ得るような、必要な、または所望の治療および／または予防反応を惹起するのに十分である、本明細書において提供されるようなＰＴＨｒＰ製剤の量を指す。ＰＴＨｒＰ類似体の治療有効量の例は、これらに限定されないが、２０μｇ、４０μｇ、６０μｇ、８０μｇ、１００μｇ、１２０μｇ、１４０μｇ、１６０μｇ、１８０μｇ、２００μｇ、２２０μｇ、２４０μｇ、２６０μｇ、２８０μｇ、または３００μｇを含む。ＰＴＨｒＰ類似体の治療有効量の他の例は、限定されないが、１μｇ／ｋｇから５０μｇ／ｋｇ、５μｇ／ｋｇから５０μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇから４０μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇから３０μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇから２０μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇから１０μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇから５μｇ／ｋｇ、５μｇ／ｋｇから４０μｇ／ｋｇ、５μｇ／ｋｇから３０μｇ／ｋｇ、５μｇ／ｋｇから２０μｇ／ｋｇ、５μｇ／ｋｇから１０μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇから５０μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇから４０μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇから３０μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇから２０μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇから１５μｇ／ｋｇ、２０μｇ／ｋｇから５０μｇ／ｋｇ、２０μｇ／ｋｇから４０μｇ／ｋｇ、または２０μｇ／ｋｇから３０μｇ／ｋｇ（対象の体重）の間を含み得る。

【００７２】

ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達後に改善されたＢＭＤおよび／またはＴＢＳを示し得る骨の例は、限定されないが、対象における腰椎、全股関節、手首、大腿、大腿の皮質骨（大腿骨幹）、および／または大腿骨頸部を含む。

【００７３】

ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、治療有効性に必要な任意の処置間隔で施すことができる。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、毎日施される。他の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、１日おき、２日おき、３日おき、４日おき、週１回、または月１回もしくは２回投与され得る。当業者には、処置間隔が処置の間に変動し得ることが理解される。例えば、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、処置の開始時により頻繁に施され、次いで１つ以上の治療基準が達成されるにつれて経時的に低頻度となってもよい。代替として、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、処置の開始時により低

頻度で施され、経時的に処置間隔が減少されてもよい。

【００７４】

本明細書において提供される方法のそれらの実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、本明細書において提供される経皮パッチを使用して施される。経皮パッチは、満足のいく類似体送達を達成するために必要な任意の期間、皮膚と接触して設置され得る。ある特定の実施形態において、経皮パッチは、約１秒から約３０秒、約１秒から約１分、約１５秒から約３０秒、約１５秒から約１分、約３０秒から約１分、約１分から約５分、約５分から約１０分、約１０分から約１５分、約１５分から約２０分、約２０分から約２５分、約２５分から約３０分、少なくとも５分、少なくとも１０分、少なくとも１５分、少なくとも２０分、少なくとも２５分、少なくとも３０分、少なくとも３５分、少なくとも４０分、少なくとも４５分、少なくとも５０分、少なくとも５５分、少なくとも６０分、少なくとも７５分、少なくとも９０分、または少なくとも１２０分の間、皮膚と接触したままであってもよい。ある特定の実施形態において、所望の接触期間を達成するために、２つ以上の経皮パッチが逐次的に皮膚に接触して設置されてもよい。ある特定の実施形態において、２つ以上の経皮パッチが同時に適用されてもよい。

【００７５】

本明細書において提供される方法のある特定の実施形態において、事前に決定された設定期間処置が行われる。他の実施形態において、処置は、１つ以上の治療基準に達するまで行われる。処置の好適な時間枠の例は、限定されないが、６週間、１２週間、３ヶ月、２４週間、６ヶ月、４８週間、１２ヶ月、１８ヶ月、および２４ヶ月を含む。ある特定の実施形態において、処置は、１８ヶ月の間、経皮パッチの１日１回の貼付により行われる。

【００７６】

ある特定の実施形態において、本明細書において提供されるように経皮送達によりＰＴＨｒＰ類似体を投与された対象は、同じ薬剤の皮内投与により達成されたC_{max}の約８０％から約１２５％のC_{max}を達成する。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、アバロパラチドを含む、それからなる、または本質的にそれからなり、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、アバロパラチド－ＳＣ処置により達成されるC_{max}の約８０％から約１２５％のC_{max}を達成する。

【００７７】

ある特定の実施形態において、本明細書において提供されるように経皮送達によりＰＴＨｒＰ類似体を投与された対象は、対応する製剤の皮下投与により達成されるＡＵＣの約８０％から約１２５％のＡＵＣを達成する。ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体は、アバロパラチドを含む、それからなる、または本質的にそれからなり、ＰＴＨｒＰ類似体の経皮送達は、アバロパラチド－ＳＣ処置により達成されるＡＵＣの約８０％から約１２５％のＡＵＣを達成する。

【００７８】

ある特定の実施形態において、ＰＴＨｒＰ類似体製剤は、例えばアレンドロン酸塩治療を含む１つ以上の追加的な骨粗しょう症治療と組み合わせて投与される。これらの実施形態において、追加的な骨粗しょう症治療は、ＰＴＨｒＰ類似体製剤による処置の前、その間、またはその後に投与され得る。

【００７９】

本明細書で開示される方法のある特定の実施形態において、前記貼付は、患者の角質層に微小突起の１つ以上を突き通すのに十分な力を経皮パッチに印加することを含む。本明細書で開示される方法のある特定の実施形態において、貼付部位は、腹部または大腿部である。

【００８０】

以下の実施例は、請求される発明をより良く例示するために提供されるものであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。特定の材料が言及される場合、それは単に例示を目的としており、本発明を限定することを意図しない。当業者は、発

明の能力を行使することなく、また本発明の範囲から逸脱することなく、均等の手段または反応物質を開発することができる。本発明の境界内であることを維持しながら、本明細書に記載の手順に多くの変更を行うことができることが理解される。本発明者は、そのような変更が本発明の範囲内に含まれることを意図する。

【実施例】

【００８１】

実施例１：非ヒト霊長類における、ＰＥＧまたは$ZnCl_2$を含む調製製剤を使用して作製された経皮パッチにより送達されたアバロパラチドの薬物動態学

すぐに使用可能な様々なアバロパラチド製剤でコーティングされた微小針経皮パッチを提供し、２～８℃で冷蔵保存した。使用の少なくとも１時間前に、個々のパウチ内の経皮パッチを室温に置いた。

【００８２】

８匹の雌非ナイーブチャイニーズカニクイザル（投薬時２～４ｋｇ）を試験に含めた。各製剤を試験するために同じ８匹の動物を使用し、試験間に３日間のウォッシュアウト期間を設けた。各動物に、体重に関して補正せずにアバロパラチドの固定用量を与えた。

【００８３】

各経皮パッチ適用の２４時間前に、皮膚を準備した。背側脇腹の小さいエリア（５×５ｃｍ）を、小型の家畜用バリカンで毛を丸刈りすることで準備した。丸刈り手順の間、皮膚の擦過を回避するように注意した。皮膚炎のない側が確実に用量投与に使用されるように、両側の背側脇腹（大腿部）を各投与用に準備した。パッチ適用の１５分前に、アルコール消毒綿で皮膚を拭いた。適用前に、確実にパスのカラーがアプリケータにしっかりと取り付けられ、また経皮パッチが投与のために脚の上にしっかりと据え付けられるように特に注意した。

【００８４】

１日目の前に、動物の体重を記録した。１日目の投薬前に、全血１ｍｌ当たり１５μＬ（の２．５ｍｇタンパク質／ｍＬ／アプロチニン溶液）を含有するK_3ＥＤＴＡ／アプロチニン管内に、末梢血管からの全血１．５ｍＬを採取した。

【００８５】

経皮パッチを、設置後１５分間所定位置に保持した。投薬後の観察を可能にするために、投与部位の周りに線を引いた。Ｄｒａｉｚｅ採点システムを使用して、１日目の投薬前、ならびに投薬から１時間および２４時間後に、各投薬部位を採点した。パッチ除去後、残留物含量に関して経皮パッチを分析した。

【００８６】

パッチ適用から５、１０、２０、３０、６０、および９０分後に、全血１ｍｌ当たり１５μＬ（の２．５ｍｇタンパク質／ｍＬ／アプロチニン溶液）を含有するK_3ＥＤＴＡ／アプロチニン管に、末梢血管からの全血１．５ｍＬを採取した。スケジュールされた採取時間の±５％以内で全血試料を採取し、実際の採取時間を記録した。処理するまで湿潤した氷上で試料を維持した。各試験血液回収時点で動物を観察した。いかなる異常も例外により記録し、すぐに報告した。

【００８７】

全血試料を血漿に処理した。血液を冷却遠心分離機内で１０±２分間遠心分離した。血漿試料を２つのほぼ等しいアリコート（アリコート１およびアリコート２）に移した。試料を－７０℃±１０℃で冷凍した。

【００８８】

アバロパラチド濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳにより分析した。アバロパラチド血清濃度を、図１Ａ～１Ｂおよび図２においてC_{max}のパーセンテージとして示した。

【００８９】

アバロパラチド－ＳＣ処置の生物学的均等性「ウィンドウ」は、アバロパラチド－ＳＣ処置後の時間に対するアバロパラチドの８０％～１２５％血清濃度を特定することにより確立された（図１Ａ）。アバロパラチド－ＳＣ処置は、８０μｇ用量のアバロパラチドと

共にフェノール（５ｍｇ／ｍＬ）をさらに含む酢酸緩衝液（５ｍｇ／ｍＬの三水和酢酸ナトリウム、ｐＨ５．１、酢酸により調整）中のアバロパラチドの水性製剤（２ｍｇ／ｍＬ）の単回皮下投与により行った。

【００９０】

微小針アレイを、水中０．８％の$ZnCl_2$および５０～６０％のアバロパラチドを含むアバロパラチド調製製剤（調製製剤Ａ３２、図１Ｂ）でコーティングすることにより作製された経皮パッチ（本明細書において、以降「ＴＤ－Ａ３２」と呼ばれる）の適用は、図１Ａの生物学的均等性ウィンドウと著しく重複する薬物動態プロファイルをもたらした。パッチ（「パッチ－Ａ３２」）には、７９μｇのアバロパラチドが投入されている。

【００９１】

微小針アレイを、水中１４．９％のＰＥＧおよび５０～６０％のアバロパラチドを含むアバロパラチド調製製剤（調製製剤Ａ３１、図１Ｃ）でコーティングすることにより作製された経皮パッチの適用は、図１ａの生物学的均等性ウィンドウと著しく重複する薬物動態プロファイルをもたらした。パッチには、１２５μｇのアバロパラチドが投入されている。

【００９２】

さらに、上記のように得られたＴＤ－Ａ３２の薬物動態プロファイルに対し、固定増分を使用したモデル化を行った。アバロパラチド－ＳＣ処置データおよび７９μｇの用量でのＴＤ－Ａ３２データは、上記の実験から得られた（表１）。１１８．５μｇ、１４６．９５μｇ、１５８μｇ、および１７７．７５μｇの用量でのＴＤ－Ａ３２データ（表１）は、以下の製剤による７９μｇの用量でのＴＤ－Ａ３２の実験データのモデル化により得られた。

【数１】

$$\frac{\text{Aμｇの用量でのＴＤ－Ａ３２の}C_{max}}{\text{７９μｇの用量でのＴＤ－Ａ３２の}C_{max}} = \frac{A}{79}$$

$$\frac{\text{Aμｇの用量でのＴＤ－Ａ３２のＡＵＣ}}{\text{７９μｇの用量でのＴＤ－Ａ３２のＡＵＣ}} = \frac{A}{79}$$

【００９３】

共に８０～１２５％の範囲内であるC_{max}　９０％ＣＩおよびＡＵＣ　９０％ＣＩによるＴＤ－Ａ３２モデル化データは、アバロパラチド－ＳＣ処置と生物学的に均等であった（例えば、表１、約１７７．７５μｇの用量でのＴＤ－Ａ３２）。したがって、表は、経皮投与のアバロパラチドの用量を調節することにより、アバロパラチド－ＳＣ処置との生物学的均等性または実質的な生物学的均等性を達成するようにＰＫプロファイルを調節することができることを示している。

【００９４】

実施例２：ヒトにおける、ＰＥＧまたは$ZnCl_2$を含む調製製剤を使用して作製された経皮パッチにより送達されたアバロパラチドの薬物動態学

アバロパラチドの経皮投与およびアバロパラチド－ＳＣ処置の薬物動態プロファイルを、５０歳から８０歳（これらの数字を含む））の健常な閉経後の女性において評価した。対象に、１×ＰＢＳ緩衝液中５４％のアバロパラチドを含むアバロパラチド製剤でコーティングすることにより作製された経皮パッチ（１００μｇアバロパラチド）の単回適用（図２、正方形）、または酢酸緩衝液（５ｍｇ／ｍＬの三水和酢酸ナトリウム、ｐＨ５．１、酢酸で調整）、５ｍｇ／ｍＬのフェノール、および２ｍｇ／ｍＬのアバロパラチドを含む水性製剤中の８０μｇのアバロパラチドのＳＣ－注射（図２、菱形）を行った。ベースライン、および投薬から５、１０、１５、２０、３０、６０、９０および１２０分後に、血液試料を採取した。アバロパラチド濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法により分析した。

【００９５】

ＰＥＧまたは$ZnCl_2$を含まないアバロパラチド製剤を使用して作製された経皮パッチを使用したアバロパラチドの経皮送達は、アバロパラチド－ＳＣ処置よりもはるかに速

いアバロパラチドの放出を提供した。賦形剤として$ZnCl_2$またはＰＥＧを含むアバロパラチド製剤を使用して作製された経皮パッチを使用した経皮送達は、アバロパラチド－ＳＣ処置のＰＫプロファイルにはるかにより類似したＰＫプロファイルをもたらした。

【００９６】

実施例３：　ヒトにおける、$ZnCl_2$を含む調製製剤（製剤Ａ）を使用して作製された経皮パッチにより送達されたアバロパラチドの薬物動態

健常な閉経後の女性において、アバロパラチドの経皮投与およびアバロパラチド－ＳＣ処置の薬物動態プロファイルを評価した。

【００９７】

対象に、１００μｇ、１５０μｇ、もしくは２００μｇのアバロパラチドが投入された経皮パッチ（長さ５００マイクロメートルの微小突起を有する５００×５５０パッチ構成）、または８０μｇのアバロパラチドのＳＣ－注射の単回適用を行った。

【００９８】

ある特定の経皮パッチを、０．７％の$ZnCl_2$、３９．２％のアバロパラチド、６０．１％のＷＦＩ（注射用水）を含むアバロパラチド製剤（製剤Ａ）でコーティングすることにより作製した（それぞれ、アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、およびアバロパラチド２００μｇ　ＴＤ）。ある特定の経皮パッチには、ＰＢＳ緩衝液中のアバロパラチドを含む第１の一般的なアバロパラチド製剤を使用して１５０μｇのアバロパラチドが投入された（歴史的１５０μｇ　ＴＤ）。

【００９９】

注射ペン（ＵｎｏＰｅｎ　８０μｇ　ＳＣ）を使用して、８０μｇのアバロパラチドのある特定のＳＣ－注射を、酢酸緩衝液（５ｍｇ／ｍＬの三水和酢酸ナトリウム、ｐＨ５．１、酢酸により調整）、５ｍｇ／ｍＬのフェノール、および２ｍｇ／ｍＬのアバロパラチドを含む水性製剤の注射ペンにより投与した。８０μｇのアバロパラチドのある特定のＳＣ－注射を、製剤Ａ（アバロパラチド８０μｇ　ＳＣ）の注射により投与した。

【０１００】

ベースライン、および投薬から４時間後までの様々な時点で、血液試料を採取した。アバロパラチド濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法により分析した。血管外モデルを使用して、ＮＣＡ（非コンパートメント分析）を行った。可能な場合には相対的な実時間を使用し、さもなくば相対的な公称時間を使用した。公称用量を分析に使用した。ＢＱＬはゼロに設定し、対象または試料除外は適用しなかった。別段に指定されない限り、図１１から２４において、ボックスは、観察の２５から７５パーセンタイルを表し、破線は、観察の中央値を表し、実線は、観察の平均値を表し、ウィスカーは、極端な観察値を表す。

【０１０１】

ＰＫ結果は、それぞれ、表２、図３（中央血漿アバロパラチド濃度の経度対投与後の時間）、図４（中央血漿アバロパラチド濃度対投与後の時間）、図５（平均血漿アバロパラチド濃度の経度対投与後の時間）、図６（平均血漿アバロパラチド濃度対投与後の時間）、図７（用量正規化血漿アバロパラチド濃度の中央値の経度対投与後の時間）、図８（用量正規化血漿アバロパラチド濃度の中央値対投与後の時間）、図９（用量正規化血漿アバロパラチド濃度の平均の経度対投与後の時間）、および図１０（用量正規化血漿アバロパラチド濃度の平均対投与後の時間に要約される。

【０１０２】

アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド８０μｇ　ＳＣ、および歴史的１５０μｇ　ＴＤの処置のＰＫ結果を、ＵｎｏＰｅｎ　８０μｇ　ＳＣと比較し（表３）、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}／Ｄ（投薬当たりのC_{max}）、ＣＬ／Ｆ、ＨＬ＿Ｌａｍｂｄａ＿ｚ、およびT_{max}に関してそれぞれ図１１、１３、１５、１７、１９、２１、および２３に示す。アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、およびアバロパラチド２００μｇ　ＴＤ処置は、同様の曝露をもたらし、一方アバロパラチド２００μｇ　ＴＤは、最も有望な結果を示した。

【０１０３】
アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド８０μｇ　ＳＣ、およびＵｎｏＰｅｎ　８０μｇ　ＳＣの処置のＰＫ結果を、歴史的１５０μｇ　ＴＤと比較した（表４）。歴史的１５０μｇ　ＴＤと比較したアバロパラチド２００μｇ　ＴＤおよびアバロパラチド８０μｇ　ＳＣの処置のＰＫ結果を、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}／Ｄ（投薬当たりのC_{max}）、ＣＬ／Ｆ、ＨＬ＿Ｌａｍｂｄａ＿ｚ、およびT_{max}に関してそれぞれ図１２、１４、１６、１８、２０、２２、および２４に示す。アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、およびアバロパラチド２００μｇ　ＴＤ処置は全て、歴史的ＴＤ製剤と比較してより低いC_{max}（約６０％対約７０％）、より長い$t_{1/2}$（約２倍）、およびより遅いT_{max}と共に、アバロパラチド送達を著しく向上させた（ＡＵＣの約２倍）。変動性は２つの投与経路（ＳＣおよびＴＤ）の間で類似しているが、範囲（最大－最小）はＴＤ投与においてより低いようであった（図１６）。製剤ＡのＴＤおよびＳＣ送達のC_{max}の比較では、より同等となるには、小増分の用量上昇が必要となり得ることが示唆された（図１２）。図２５は、製剤Ａを使用して作製された経皮パッチで処置された対象のＰＫプロファイルが、ＵｎｏＰｅｎ　８０μｇ　ＳＣ処置の同等範囲内であったことを示している。

【０１０４】
実施例４：　ヒトにおける、第１世代アバロパラチド製剤を使用して作製された経皮パッチの第２相試験

アバロパラチドおよびＰＢＳを含む第１世代アバロパラチド製剤を使用して作製された経皮パッチを使用して、無作為化、並行群間、プラセボ対照、実薬対照第２相試験を行った。６ヶ月間、対象に、５０μｇ、１００μｇ、もしくは１５０μｇのアバロパラチド（それぞれＴＤ　ＡＢＬ　５０ｍｃｇ、ＴＤ　ＡＢＬ　１００ｍｃｇ、およびＴＤ　ＡＢＬ　１５０ｍｃｇ）が投入された経皮パッチ（長さ５００マイクロメートルの微小突起を有する）の毎日のＴＤ適用、８０μｇのアバロパラチド（ＳＣ　ＡＢＬ　８０ｍｃｇ）またはプラセボ（ＴＤプラセボ）の毎日のＳＣ－注射を行った（表５）。

【０１０５】
対象のベースラインからのパーセントＢＭＤ変化を、腰椎（図２６）、および全股関節（図２７）においてそれぞれ決定した（Ｎ＝合計２３１）。局所耐性データを、腫脹または皮膚反応を示す対象の％に関して図２８に要約した。

【０１０６】
アバロパラチド経皮パッチ（ＴＤ－５０ｍｃｇ、ＴＤ－１００ｍｃｇおよびＴＤ－１５０ｍｃｇ）ならびにアバロパラチドＳＣ－注射（ＳＣ－８０ｍｃｇ）で処置された対象のベースラインからのC_{max}、ＡＵＣおよびＢＭＤ変化の概要を、表６にさらに要約する。

【０１０７】
ＰＫ／ＰＤ関係（C_{max}対ＢＭＤおよびＡＵＣ対ＢＭＤ）の分析では、用量依存性およびＡＵＣとの直線関係が明らかとなり、C_{max}よりもむしろＡＵＣが有効性の重要な促進力であることが示唆された（図３０Ａ～３０Ｂ）。アバロパラチド経皮パッチで処置された対象（緑色の菱形）およびアバロパラチドＳＣ－注射で処置された対象（橙色の菱形）のＡＵＣは、対象のベースラインからのパーセントＢＭＤ変化に対して直線関係を示した（図３０Ｂ）が、これらの対象のC_{max}は示さなかった（図３０Ａ）。そのようなデータは、ＡＵＣがアバロパラチド処置の有効性の重要な促進力であることを示していた。

【０１０８】
図２８に示されるように、ＴＤパッチは、十分な耐性を示した。アバロパラチドのＴＤ送達のＰＯＣが示されたが、ＳＣ送達と比較してより低いＢＭＤゲインが達成された。

【０１０９】
第１世代アバロパラチド製剤を使用して作製されたＴＤパッチのＰＫプロファイルは、

同等のC_{max}およびより低いＡＵＣ（ＳＣの約２５～３０％）（図２９）と共に、ＳＣ送達よりも拍動性の送達を示した。予備的な使用者体験調査および米国処方者調査では、医者および患者の両方が、約３：１でＳＣ注射よりＴＤパッチを好むことが示唆された。

【０１１０】

実施例５：ヒトにおける、亜鉛を含む調製製剤（製剤Ｂ）を使用して作製された経皮パッチにより送達されたアバロパラチドの薬物動態

健常な閉経後の女性において、アバロパラチドの経皮投与およびアバロパラチド－ＳＣ処置の薬物動態プロファイルを評価した。

【０１１１】

対象に、８０μｇのアバロパラチドのＳＣ－注射の単回適用、または、後述の調製製剤Ｂから作製された２００μｇのアバロパラチドが投入された経皮パッチ（長さ５００マイクロメートルの微小突起を有する５００×５５０パッチ構成）の大腿部への単回適用を行い、ＰＢＳ中の１５０μｇ（歴史的ｔｄ）のアバロパラチドを含有する第１世代調製製剤から生成された以前のデータと比較した。

【０１１２】

ある特定の経皮パッチを、アバロパラチドおよび無菌水、例えばＷＦＩ（注射用水）中２％の$ZnCl_2$を含むアバロパラチド製剤（製剤Ｂ）でコーティングすることにより作製した（製剤Ｂ　ＴＤ、乾燥パッチ製剤中に５～６％塩化亜鉛を含む）。ある特定の経皮パッチを、第１の一般的なアバロパラチド製剤を使用して作製した（第１世代ＴＤ、$ZnCl_2$を含まないＰＢＳ中のアバロパラチド）。

【０１１３】

注射ペン（ＳＣ注射）を使用して、８０μｇのアバロパラチドのＳＣ－注射を、酢酸緩衝液（５ｍｇ／ｍＬの三水和酢酸ナトリウム、ｐＨ５．１、酢酸により調整）、５ｍｇ／ｍＬのフェノール、および２ｍｇ／ｍＬのアバロパラチドを含む水性製剤の注射ペンにより投与した。

【０１１４】

ベースライン、および投薬から３時間後までの様々な時点で、血液試料を採取した。アバロパラチド濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法により分析した。図３１中のバーは、観察の２５から７５パーセンタイルを表す。

【０１１５】

ＰＫ結果は、血漿アバロパラチド濃度対投与後の時間を示す図３１および３２に要約される。

【０１１６】

処方Ｂの送達は、第１世代ＴＤよりも、ＳＣのＰＫプロファイルとはるかにより同等のＰＫプロファイルを提供した（図３１および３２）。図３１は、ＳＣ－注射（ＳＣ、ｎ＝６０、複数の比較皮下対ｓｃ研究からのｓｃ投薬研究の平均）、幾何平均としての処方Ｂ　ＴＤ（ＴＤ製剤、ｎ＝１９）、および第１世代ＴＤ（ＴＤ第１世代、ｎ＝１２）で処置された対象の幾何平均ＰＫプロファイルを示す。

【０１１７】

実施例６　ＰＥＧを含有する経皮製剤の薬物動態

健常な閉経後の志願者を、以前に説明したように８０μｇのｓｃ注射で、または１００、１５０もしくは２００μｇのアバロパラチドを含有するように製剤化された経皮パッチで処置した。経皮製剤を、ほぼ４０％のアバロパラチド、１５％のＰＥＧ３３５０ＮＦおよび４５％の無菌水（全て重量％）からなるコーティング製剤で、ＰＥＧ３３５０ＮＦと共にコーティングした。乾燥後のＰＥＧパッチは、本質的に７４％のアバロパラチドおよび２６％のＰＥＧ３３５５０ＮＦからなっていた。投与部位は腹部であり、ｐＫパラメータは図３３～３５に示される。

【０１１８】

実施例７　ＰＥＧ／$ZnCl_2$を含有する経皮製剤の薬物動態

健常な閉経後の志願者を、以前に説明したように８０μｇのｓｃ注射で、または１００

、１５０もしくは２００μｇのアバロパラチドを含有するように製剤化された経皮パッチで処置した。経皮製剤を、ほぼ３５％のアバロパラチド、１２．５％のＰＥＧ３３５０ＮＦ、０．７％の$ZnCl_2$および５２％の水からなるコーティング溶液で、ＰＥＧ３３５０ＮＦ／ＺｎCl_2と共にコーティングした。乾燥後のＰＥＧ／$ZnCl_2$パッチは、本質的に７３％のアバロパラチドおよび２６％のＰＥＧ３３５５０ＮＦ、１．５％の$ZnCl_2$からなっていた。投与部位は腹部であり、ｐＫパラメータは図３６～３８に示される。

【０１１９】

上述のように、上記は、単に本発明の様々な実施形態を例示することを意図する。上で議論された特定の修正は、本発明の範囲の限定として解釈されるべきではない。当業者には、本発明の範囲から逸脱せずに様々な均等物、変更、および修正が実現され得ることが明らかであり、そのような均等な実施形態は本明細書に含まれることが理解される。本開示における全ての参考文献は、参照することにより本明細書にその全体が組み込まれる。

【０１２０】

実施例８：　経皮パッチによるアバロパラチドの投与後の雌非ヒト霊長類からの血液試料採取：

すぐに使用可能な配列番号１のＰＴＨｒＰ類似体の様々な製剤でコーティングされた微小針経皮パッチを提供し、２～８℃で冷蔵保存した。使用の少なくとも１時間前に、個々のパウチ内の経皮パッチを室温に置いた。８匹の雌非ナイーブチャイニーズカニクイザル（投薬時２～４ｋｇ）を試験に含めた。各製剤を試験するために同じ８匹の動物を使用し、試験間に３日間のウォッシュアウト期間を設けた。

【０１２１】

時点は、投薬後５分、１０分、２０分、３０分、１時間、および１．５時間のパッチ適用の時間から計算した。投薬前の時点を１日目とした。１．５ｍＬの全血を各時点で採取した。K_3ＥＤＴＡ／アプロチニンを抗凝固剤として使用した。

【０１２２】

各動物に、体重に関して補正せずに配列番号１の固定用量を与えた。以下のように用量投与を行った。

【０１２３】

１日目：経皮パッチの適用により試験物質を送達した。各経皮パッチ適用の２４時間前に、以下のように皮膚を準備した。背側脇腹の小さいエリア（５×５ｃｍ）を、小型の家畜用バリカンで毛を丸刈りすることで準備した。丸刈り手順の間、皮膚の擦過を回避するように注意した。皮膚炎のない側が確実に用量投与に使用されるように、両側の背側脇腹（大腿部）を各投与用に準備した。パッチ適用の１５分前に、アルコール消毒綿で皮膚を拭いた。適用前に、確実にパスのカラーがアプリケータにしっかりと取り付けられ、また経皮パッチが投与のために脚の上にしっかりと据え付けられるように特に注意した。

【０１２４】

４、７および１０日目：経皮パッチの適用により試験物質を送達した。各経皮パッチ適用の２４時間前に、上述のように皮膚を準備した。適用前に、確実にパスのカラーがアプリケータにしっかりと取り付けられ、また経皮パッチが投与のために脚の上にしっかりと据え付けられるように特に注意した。

【０１２５】

１、４、７および１０日目：経皮パッチを、設置後１５分間所定位置に保持した。投薬後の観察を可能にするために、投与部位の周りに線を引いた。パッチ除去後、残留物含量に関して経皮パッチを分析した。

【０１２６】

各試験血液回収時点で動物を観察した。いかなる異常も例外により記録し、すぐに報告した。Ｄｒａｉｚｅ採点システムを使用して、投薬前、投薬から１時間および２４時間後の各投薬部位を採点した。１日目の前に、動物の体重を記録した。

【０１２７】

末梢血管から全血試料を採取した。１日目の投薬前に、全血１ｍｌ当たり１５μＬ（の２．５ｍｇタンパク質／ｍＬ／アプロチニン溶液）を含有するＫ$_3$ＥＤＴＡ／アプロチニン管内に、全血１．５ｍＬを採取した。１、４、７、および１０日目に、各時点（パッチ適用から５分、１０分、２０分、３０分、６０分および９０分後）で、全血１ｍｌ当たり１５μＬ（の２．５ｍｇタンパク質／ｍＬ／アプロチニン溶液）を含有するＫ$_3$ＥＤＴＡ／アプロチニン管内に、１．５ｍＬの全血を採取した。スケジュールされた採取時間の±５％以内で全血試料を採取し、実際の採取時間を記録した。処理するまで湿潤した氷上で試料を維持した。

【０１２８】

全血試料を血漿に処理した。血液を冷却遠心分離機内で１０±２分間遠心分離した。血漿試料を２つのほぼ等しいアリコート（アリコート１およびアリコート２）に移した。試料を－７０℃±１０℃で冷凍した。

【０１２９】

Ａ）：異なる長さの微小針を有する経皮パッチにより送達されたアバロパラチド製剤の薬物動態：

図３９に示されるように、いかなる賦形剤も含まないアバロパラチド（配列番号１）を、皮下投与により、ならびに、短い、通常の、および長い微小針の異なる長さを備える経皮パッチにより送達した。

【０１３０】

Ｂ）：経皮パッチにより送達された様々なアバロパラチド製剤の薬物動態

図４０および４１は、皮下投与されたアバロパラチド（配列番号１）のＣｍａｘおよびＡＵＣと比較した、本明細書で開示される様々なコーティング製剤でコーティングされた経皮パッチによる投与後のアバロパラチドの送達のＣｍａｘおよびＡＵＣを示す。

【０１３１】

図４２は、配列番号１（ＡＢＬ）の皮下（ＳＣ）送達、およびコーティング用の様々な経皮製剤により作製されたパッチを使用した配列番号１（ＡＢＬ）の経皮送達（ＴＤ）のＰＫプロファイルを示す。黒菱形：ＳＣ投与されたＡＢＬ；白抜きの三角：ＴＤ投与された賦形剤なしのＡＢＬ製剤；黒丸：ＴＤ投与されたＰＶＰを含むＡＢＬ製剤；黒正方形：ＴＤ投与されたＰＬＧＡを含むＡＢＬ製剤；黒三角：ＴＤ投与されたＰＬＧＡを含むＡＢＬ製剤；Ｘ：ＴＤ投与されたＨＰβＣＤを含むＡＢＬ製剤；星型：ＴＤ投与されたＰＬＧＡを含むＡＢＬ製剤；白抜きの丸：ＴＤ投与されたＰＥＧを含むＡＢＬ製剤；＋：ＴＤ投与されたＨＰβＣＤを含むＡＢＬ製剤；白抜きの正方形：ＴＤ投与されたＺｎＣｌ$_2$を含むＡＢＬ製剤。各投与後の様々な時間でのＡＢＬ血漿濃度が、以下の表に要約される。

【表２１】

投与経路	ＳＣ	ＴＤ	ＴＤ	ＴＤ	ＴＤ	ＴＤ	ＴＤ	ＴＤ	ＴＤ	ＴＤ
製剤		ＡＢＬのみ	ＡＢＬ＋ＰＶＰＣ１７	ＡＢＬ＋ＰＬＧＡ	ＡＢＬ＋ＰＬＧＡ	ＡＢＬ＋ＨＰｂＣＤ＊	ＡＢＬ＋ＰＬＧＡ	ＡＢＬ＋ＰＥＧ３３５０	ＡＢＬ＋ＨＰｂＣＤ＊	ＡＢＬ＋$ZnCl_2$
%製剤または濃度								15%	4.90%	2.60%
用量／パッチ、ｍｃｇ		145	120	96	88	113	253	188	84	119.00
時間（分）	平均ＡＢＬ血漿濃度（ｐｇ／ｍＬ）									
０	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
５	1900	3903	1432	2605	2309	17283	7731	16690	5591	4448
１０	880	2422	1608	1959	2385	18503	7651	16799	6496	10651
２０	542	1789	1953	2250	2648	19764	7290	13830	6260	18404
３０	222	698	893	1287	2675	20134	6390	12469	5391	20460
６０	120	186	538	465	2539	15212	4634	8846	5082	17271
９０	224	68	108	335	1927	13082	5042	7564	4913	14879
Ｃｍａｘ	3341	3800	2758	3237	3439	22261	8757	17640	7096	22090
Ｔｍａｘ	7	9	20	9	14	17	13	8	25	26
Ｔ１／２	14	15	19	22	57	142	54	63	94	148
ＡＵＣ	131610	74391	74371	94925	204233	1433788	474246	975961	444580	1436678

＊：ＨＰｂＣＤはＨＰβＣＤである。

本発明の態様として、以下のものが挙げられる。

［１］経皮パッチをコーティングするのに好適な調製製剤であって、治療活性物質と、水と、Zn^{2+}塩、Mg^{2+}塩、Ca^{2+}塩、ポリエチレングリコールおよびヒドロキシプロピルベーターシクロデキストリンからなる群から選択される１種以上の賦形剤とを含む調製製剤。

［２］生物活性ペプチドまたはタンパク質をさらに含む、［１］に記載の調製製剤。

［３］抗体を含む、［１］または［２］に記載の調製製剤。

［４］生物活性ペプチドを含む、［１］または［２］に記載の調製製剤。

［５］前記生物活性ペプチドは、少なくとも１０個のアミノ酸を含有する、［４］に記載の調製製剤。

［６］前記生物活性ペプチドは、配列番号１に記載のようなアバロパラチドである、［５］に記載の調製製剤。

［７］前記賦形剤は、$ZnCl_2$、$Zn(OAc)_2$、$Zn_3(PO_4)_2$、クエン酸Ｚｎ、シュウ酸Ｚｎ、ＭｇＯ、クエン酸Ｍｇ、$MgSO_4$、オロチン酸Ｍｇ、乳酸Ｍｇ、$MgCO_3$、ソルビン酸Ｃａ、クエン酸Ｃａ、アスコルビン酸Ｃａ、$Ca_3(PO_4)_2$、$CaCl_2$、$CaCO_3$、$CaSO_4$、および$Ca(OAc)_2$からなる群から選択される、［１］から［６］のいずれか一項に記載の調製製剤。

［８］前記賦形剤は、$ZnCl_2$および$Zn(OAc)_2$ならびにそれらの組み合わせから選択される、［７］に記載の調製製剤。
［９］前記治療活性物質に対する前記賦形剤のモル比は、０．１から２．０である、［１］から［８］のいずれか一項に記載の調製製剤。
［１０］前記治療活性物質に対する前記賦形剤のモル比は、０．２から１．５である、［１］から［９］のいずれか一項に記載の調製製剤。
［１１］前記治療活性物質に対する前記賦形剤のモル比は、０．２５から１．０である、［１］から［１０］のいずれか一項に記載の調製製剤。
［１２］複数の微小突起を備える経皮パッチであって、アレイ内の少なくとも１つの微小突起は、少なくとも部分的にコーティングにより被覆され、前記コーティングは、治療活性物質と、Zn^{2+}塩、Mg^{2+}塩、Ca^{2+}塩、ポリエチレングリコールおよびヒドロキシプロピルベーターシクロデキストリンからなる群から選択される１種以上の賦形剤とを含む経皮パッチ。
［１３］前記微小突起は、微小針である、［１２］に記載の経皮パッチ。
［１４］前記治療活性物質は、生物活性ペプチドまたはタンパク質を含む、［１２］または［１３］に記載の経皮パッチ。
［１５］前記治療活性物質は、抗体を含む、［１２］から［１４］のいずれか一項に記載の経皮パッチ。
［１６］生物活性ペプチドを含む、［１２］から［１４］のいずれか一項に記載の経皮パッチ。
［１７］前記生物活性ペプチドは、少なくとも１０個のアミノ酸を含有する、［１７］に記載の経皮パッチ。
［１８］前記生物活性生物活性ペプチドは、配列番号１に記載のようなアバロパラチドである、［１７］に記載の経皮パッチ。
［１９］前記賦形剤は、$ZnCl_2$、$Zn(OAc)_2$、$Zn_3(PO_4)_2$、クエン酸Zn、シュウ酸Zn、MgO、クエン酸Mg、$MgSO_4$、オロチン酸Mg、乳酸Mg、$MgCO_3$、ソルビン酸Ca、クエン酸Ca、アスコルビン酸Ca、$Ca_3(PO_4)_2$、$CaCl_2$、$CaCO_3$、$CaSO_4$、および$Ca(OAc)_2$からなる群から選択される、［１２］から［１８］のいずれか一項に記載の経皮パッチ。
［２０］前記賦形剤は、$ZnCl_2$および$Zn(OAc)_2$ならびにそれらの組み合わせから選択される、［１２］から［１９］のいずれか一項に記載の経皮パッチ。
［２１］前記治療活性物質に対する前記賦形剤のモル比は、０．１から２．０である、［１２］から［２０］のいずれか一項に記載の経皮パッチ。
［２２］前記治療活性物質に対する前記賦形剤のモル比は、０．２から１．５である、［１２］から［２１］のいずれか一項に記載の経皮パッチ。
［２３］前記治療活性物質に対する前記賦形剤のモル比は、０．２５から１．０である、［１２］から［２２］のいずれか一項に記載の経皮パッチ。
［２４］前記アバロパラチドは、９０～１１０μｇ、１４０～１６０μｇ、１８５～２２０μｇ、２２５～２７５μｇの間、または約１００μｇ、約１５０μｇ、約２００μｇもしくは約２５０μｇの量で前記微小突起アレイ上に存在する、［１８］から［２３］のいずれか一項に記載の経皮パッチ。
［２５］対象における骨粗しょう症、骨減少、変形性関節炎、および骨折からなる群から選択される状態を処置する方法であって、［１８］から［２４］のいずれか一項に記載の経皮パッチを貼付することを含む方法。
［２６］脊椎、非脊椎、臨床的、および大きな骨粗しょう症性骨折を予防する方法であって、［１８］から［２４］のいずれか一項に記載の経皮パッチを貼付することを含む方法。
［２７］対象における骨ミネラル濃度（ＢＭＤ）を改善する、骨梁スコア（ＴＢＳ）を改善する、および／または骨折を低減する方法であって、［１８］から［２４］のいずれか一項に記載の経皮パッチを対象に貼付することを含む方法。

［２８］前記パッチは、３００～７５０個の間の微小突起を備える、［２５］から［２７］のいずれか一項に記載の方法。
［２９］前記貼付は、患者の角質層に微小突起の１つ以上を突き通すのに十分な力を経皮パッチに印加することを含む、［２５］から［２８］のいずれか一項に記載の方法。
［３０］貼付部位は、腹部または大腿部である、［２５］から［２９］のいずれか一項に記載の方法。

【０１３２】

参考文献

以下に列挙される参考文献は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

1. Augustine et al., "Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for osteoporosis," Curr Osteoporos Rep 11:400-406 (2013).
2. Bostrom et al., "Parathyroid hormone-related protein analog RS-66271 is an effective therapy for impaired bone healing in rabbits on corticosteroid therapy," Bone 26:437-442 (2000).
3. Dean et al., "Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor," Mol Endocrinol 22:156-166 (2008).
4. Dempster et al., "Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial," J Clin Endocrinol Metab 97:2799-2808 (2012).
5. Dhainaut et al., "Cortical hand bone porosity and its association with distal radius fracture in middle aged and elderly women," PLoS One 8:e68405 (2013).
6. Doyle et al., "BA058, a novel human PTHrP analog: reverses ovariectomy-induced bone loss and strength at the lumbar spine in aged cynomolgus monkeys," J Bone Miner Res 28 (Suppl 1) (2013a).
7. Doyle et al., "Long term effect of BA058, a hovel human PTHrP analog, restores bone mass in the aged osteopenic ovariectomized cynomolgus monkey," J Bone Miner Res 28 (Suppl 1) (2013a).
8. Hattersley G, Lesage E, Varela A, Mith SY. BA058, a Novel Human PTHrP Analog, Restores Bone Density and Increases Bone Strength At the Spine and Femur in Osteopenic Rats. Endocr Rev. 2013;34(abstract).
9. Horwitz et al., "Safety and tolerability of subcutaneous PTHrP(1-36) in healt

hy human volunteers: a dose escalation study," Osteoporos Int 17:225-230 (2006).
10. Horwitz et al., "Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose," J Clin Endocrinol Metab 95:1279-1287 (2010).
11. Kronenberg, "PTHrP and skeletal development," Ann N Y Acad Sci 1068:1-13 (2006).
12. Leder et al., "Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial," J Clin Endocrinol Metab 99:1694-1700 (2014).
13. Ma et al., "Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate in the periosteum of iliac crest biopsies in postmenopausal women with osteoporosis," Bone 48:972-978 (2011).
14. MacLean et al., "Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis," Ann Intern Med 148:197-213 (2008).
15. Neer et al., "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis," N Engl J Med 344:1434-1441 (2001)
16. Obaidi et al., "Pharmacokinetics and Pharmacokinetics and pharmacodynamic of subcutaneously (SC) administered doses of BA058, a bone mass density restoring agent in healthy postmenopausal women," AAPS Abstract W5385 (2010)
17. Oei et al., "High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study," Diabetes Care 36:1619-1628 (2013).
18. Okazaki et al., "Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor by peptide ligands targeted to a specific receptor conformation," Proc Natl Acad Sci USA 105:16525-16530 (2008)
19. Pioszak et al., "Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone recepto

r and design of conformation-selective ペプチド," J Biol Chem 284:28382-28391 (2009).

20. Recker et al., "Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis," J Bone Miner Res 24:1358-1368 (2009).

【表22】

表1。アバロパラチド－ＳＣ処置（ＳＣ）の生物学的均等性のＴＤ－Ａ３２データのモデリング。

	ＳＣ	ＴＤ－Ａ３２	ＳＣ	ＴＤ－Ａ３２	ＳＣ	ＴＤ－Ａ３２	ＳＣ	ＴＤ－Ａ３２	ＳＣ	ＴＤ－Ａ３２
用量（μg）		79		118.5		146.95		158		177.75
n	34	16	34	34	34	34	34	34	34	34
C_{max}（pg／mL）	6342	3381	6342	5072	6342	6289	6342	6763	6342	7608
C_{max} SD	3171	1690.5	3171	2536.0	3171	3144.5	3171	3381.5	3171	3804.0
C_{max} SC／TD－Ａ３２		1.876		1.250		1.008		0.938		0.834
C_{max} ９０％ＣＩ	145%	259%	107%	147%	86%	118%	80%	110%	71%	98%
ＡＵＣ	375862	172271	375862	258407	375862	320425	375862	344542	375862	387611
ＡＵＣ ＳＤ	187931	86135.5	187931	129203.5	187931	160212.5	187931	172271	187931	193805.5
ＡＵＣ ＳＣ／ＴＤ－Ａ３２		2.182		1.455		1.173		1.091		0.970
ＡＵＣ ９０％ＣＩ	164%	318%	123%	173%	100%	138%	93%	128%	83%	113%

【表２３－１】

表2。アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド８０μｇ　ＳＣ、および歴史的１５０μｇ　ＴＤのＰＫ結果－投与部位は腹部である

TRT		T1/2 (h)	Tlag (時間)	Tmax (時間)	Cmax (pg/mL)	Cmax/D (pg/mL/μg)	AUClast (時間*pg/mL)	AUCINF (時間*pg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
アバロパラチド８０μｇ　ＳＣ	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均	0.92	0.00926	0.526	566	7.07	793	919	131	102
	最小	0.657	0	0.167	300	3.75	421	464	77.3	51.7
	中央	0.875	0	0.5	608	7.6	654	791	132	101
	最大	1.25	0.0833	1	768	9.6	1304	1549	207	172
	CV%	19.7	300	56	28.6	28.6	39.2	42.1	37	40.5
	幾何平均	0.905		0.457	542	6.78	741	849	123	94.2
	CV%幾何平均	19.9		62	33	33	40.7	44.1	39.8	44.1
アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ	N	4	8	8	8	8	8	4	4	4
	平均	1.34	0.0104	0.252	354	3.54	414	545	380	195
	最小	0.913	0	0.167	148	1.48	150	399	221	135
	中央	1.45	0	0.167	364	3.64	406	519	371	197
	最大	1.54	0.0833	0.5	554	5.54	736	743	556	250
	CV%	21.8	283	50.7	35.9	35.9	49.4	28.8	39.7	27.3
	幾何平均	1.31		0.229	330	3.3	363	529	357	189
	CV%幾何平均	24.9		47.7	44.4	44.4	64.1	29	43.3	29
アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ	N	7	8	8	8	8	8	7	7	7
	平均	1.29	0	0.292	387	2.58	487	445	694	370
	最小	1.09	0	0.167	202	1.35	235	280	345	219
	中央	1.3	0	0.333	427	2.85	389	412	626	364
	最大	1.57	0	0.5	530	3.53	1250	683	1030	535
	CV%	14.9		40.4	30.1	30.1	68.2	33.3	36.3	31.6
	幾何平均	1.28		0.27	368	2.45	420	424	653	353
	CV%幾何平均	15		44.3	36.5	36.5	58.4	33.8	39.7	33.8
アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ	N	8	9	9	9	9	9	8	8	8
	平均	1.26	0	0.281	435	2.17	494	635	676	373
	最小	0.904	0	0.167	234	1.17	160	271	272	191
	中央	1.17	0	0.2	394	1.97	459	611	702	327
	最大	1.94	0	0.5	752	3.76	914	1045	1280	737
	CV%	25.9		50.3	41	41	50.5	40.8	49	47.9
	幾何平均	1.22		0.253	405	2.02	434	586	602	341
	CV%幾何平均	24.2		50.7	41.5	41.5	61.1	46.8	57.1	46.8

【表２３－２】

TRT		T1/2 (h)	Tlag (時間)	Tmax (時間)	Cmax (pg/mL)	Cmax/D (pg/mL/ug)	AUClast (時間*pg/mL)	AUCINF (時間*pg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
歴史的１５０μg TD	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均	0.676	0	0.135	536	3.57	225	262	549	698
	最小	0.185	0	0.0833	238	1.59	62.8	75.3	251	389
	中央	0.61	0	0.125	504	3.36	236	293	534	512
	最大	1.81	0	0.208	860	5.73	368	386	1090	1990
	CV%	63.2		35	31.8	31.8	35.8	35.4	39.9	63
	幾何平均	0.572		0.128	509	3.39	208	242	513	621
	CV%幾何平均	67		37.1	35.4	35.4	48.2	48.4	40.1	48.4

表３。アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド８０μｇ　ＳＣ、および歴史的１５０μｇ　ＴＤそれぞれの、ＵｎｏＰｅｎ　８０　μｇ　ＳＣとの比較－投与部位は腹部である

試験	依存性	幾何平均参照	幾何平均試験	%比率	90% CI	
アバロパラチド８０μｇ　ＳＣ	AUCinf	913	849	92.9	71	122
	AUClast	861	741	86.1	63.3	117
	CL/F	87.6	94.2	108	82.1	141
	Cmax	602	542	90	72.1	112
	Cmax/D	7.53	6.78	90	72.1	112
	T1/2	1.01	0.905	89.9	71.1	114
アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ	AUCinf	913	529	57.9	39.7	84.4
	AUClast	861	363	42.1	30.5	58.1
	CL/F	87.6	189	216	148	315
	Cmax	602	330	54.8	43.5	69.1
	Cmax/D	7.53	3.3	43.8	34.8	55.3
	T1/2	1.01	1.31	130	93.7	181
アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ	AUCinf	913	424	46.5	34.5	62.6
	AUClast	861	420	48.7	35.3	67.2
	CL/F	87.6	353	404	300	544
	Cmax	602	368	61.1	48.5	77.1
	Cmax/D	7.53	2.45	32.6	25.8	41.1
	T1/2	1.01	1.28	127	98.3	165
アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ	AUCinf	913	586	64.2	48.4	85.1
	AUClast	861	434	50.4	37.1	68.6
	CL/F	87.6	341	390	294	517
	Cmax	602	405	67.2	53.8	83.9
	Cmax/D	7.53	2.02	26.9	21.5	33.6
	T1/2	1.01	1.22	122	95.1	156
歴史的１５０μｇ　ＴＤ	AUCinf	913	242	26.5	20.8	33.7
	AUClast	861	208	24.1	18.3	31.8
	CL/F	87.6	621	709	556	904
	Cmax	602	509	84.6	69.3	103
	Cmax/D	7.53	3.39	45.1	36.9	55.1
	T1/2	1.01	0.572	56.9	46.1	70.4

【表２５】

表４。アバロパラチド１００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド１５０μｇ　ＴＤ、アバロパラチド２００μｇ　ＴＤ、アバロパラチド８０μｇ　ＳＣそれぞれの、歴史的１５０μｇ　ＴＤとの比較－投与部位は腹部である

試験	依存性	幾何平均参照	幾何平均試験	%比率	90% CI	
アバロパラチド８０μｇ SC	AUCinf	242	849	351	257	479
	AUClast	208	741	357	251	508
	CL/F	621	94.2	15.2	11.1	20.7
	Cmax	509	542	106	82.5	137
	Cmax/D	3.39	6.78	200	155	258
	T1/2	0.572	0.905	158	121	207
アバロパラチド１００μｇ TD	AUCinf	242	529	219	146	329
	AUClast	208	363	175	121	252
	CL/F	621	189	30.5	20.3	45.8
	Cmax	509	330	64.8	49.8	84.4
	Cmax/D	3.39	3.3	97.2	74.6	127
	T1/2	0.572	1.31	229	160	326
アバロパラチド１５０μｇ TD	AUCinf	242	424	176	126	245
	AUClast	208	420	202	140	292
	CL/F	621	353	57	40.7	79.6
	Cmax	509	368	72.3	55.5	94.1
	Cmax/D	3.39	2.45	72.3	55.5	94.1
	T1/2	0.572	1.28	224	167	300
アバロパラチド２００μｇ TD	AUCinf	242	586	242	176	334
	AUClast	208	434	209	147	298
	CL/F	621	341	55	39.9	75.9
	Cmax	509	405	79.5	61.6	103
	Cmax/D	3.39	2.02	59.6	46.2	76.9
	T1/2	0.572	1.22	214	161	283

【表２６】

表５。第１世代（ＰＢＳ）アバロパラチド製剤により作製された経皮パッチを使用したアバロパラチドの経皮送達の第２相試験の設計。

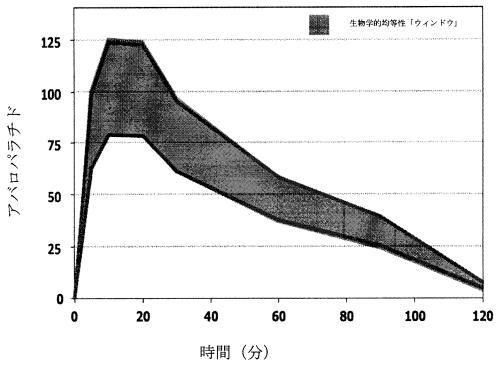
処置	１日用量	患者数
ＡＢＬ－ＴＤ	５０μｇ	５０
ＡＢＬ－ＴＤ	１００μｇ	５０
ＡＢＬ－ＴＤ	１５０μｇ	５０
ＡＢＬ－ＳＣ	８０μｇ	５０
プラセボ	－	５０
	合計	２５０

【表２７】

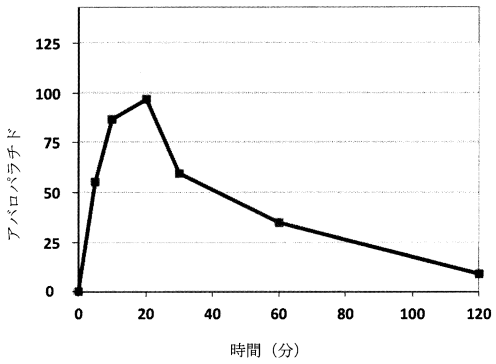
表６。第１世代（ＰＢＳ緩衝液）アバロパラチド製剤により作製された経皮パッチを使用したアバロパラチドの経皮送達の第２相試験のC_{max}、ＡＵＣ、およびＢＭＤの改善

投与方法－用量	C_{max}（ｐｇ／ｍＬ）	ＡＵＣ（ｐｇ／ｍｌ．時間）	６ヶ月でのＢＭＤ腰椎（ベースラインからの％変化（ｎ＝２３１））
ＴＤ－５０ｍｃｇ	２７５	４，４９９	１．８７
ＴＤ－１００ｍｃｇ	４６８	７，９５３	２．３３
ＴＤ－１５０ｍｃｇ	６５６	１３，５５７	２．９５
ＳＣ－８０ｍｃｇ	５９２	４９，２７０	５．８

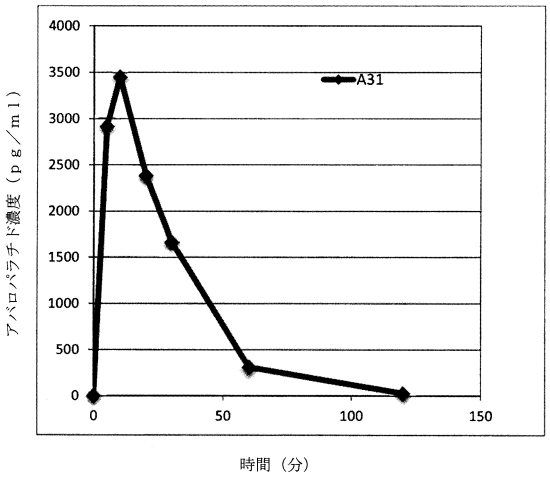
【図１Ａ】



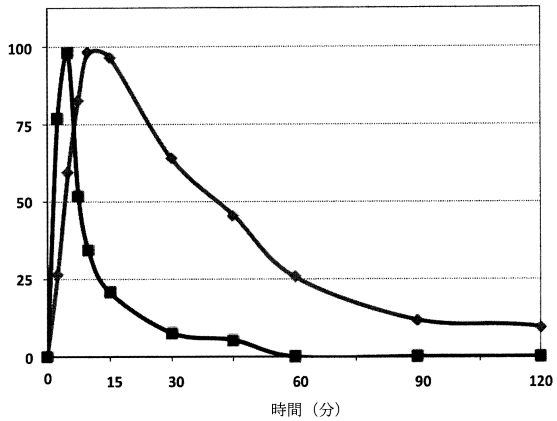
【図１Ｂ】



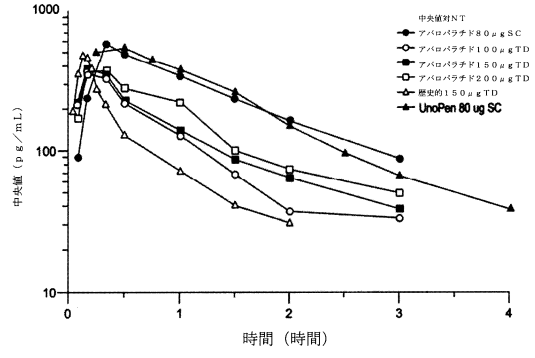
【図１Ｃ】



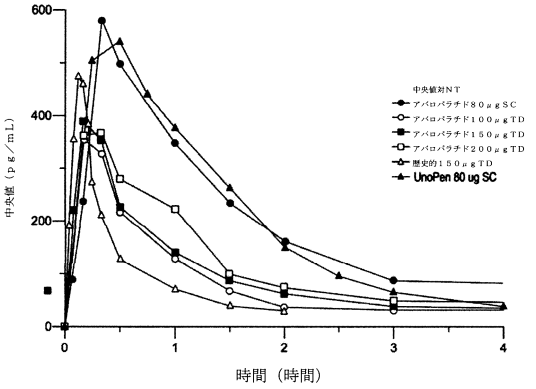
【図２】



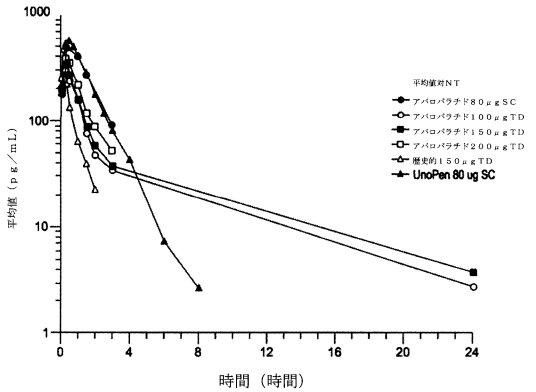
【図３】



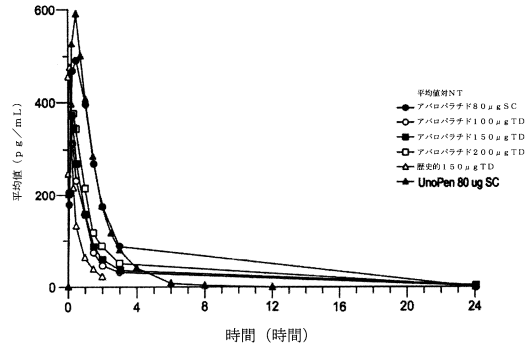
【図４】



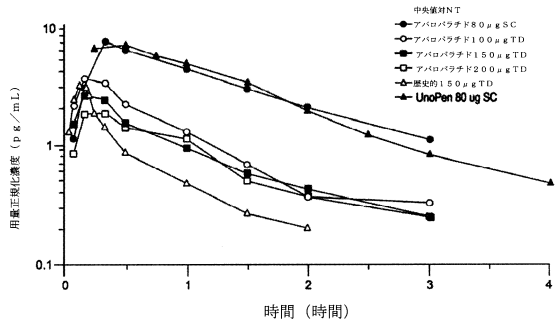
【図５】



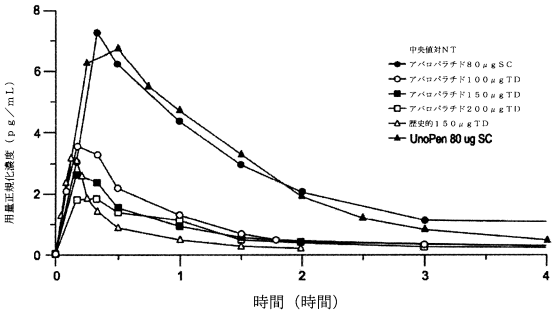
【図６】



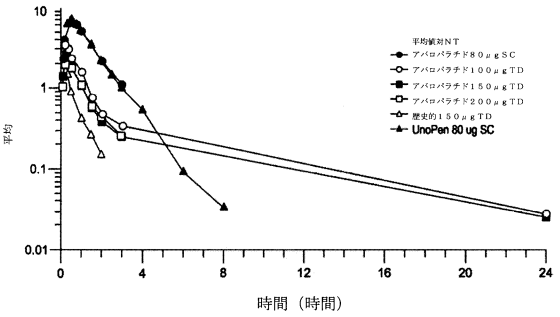
【図７】



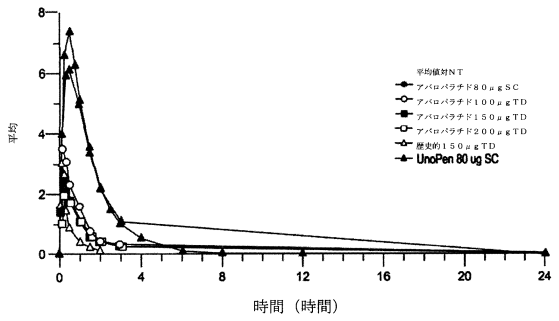
【図８】



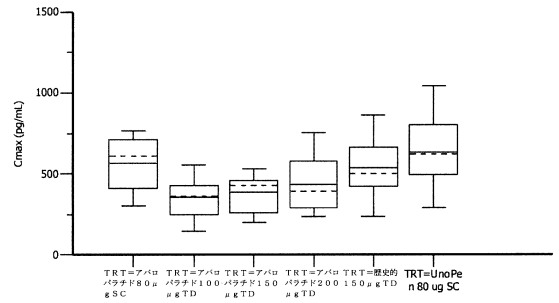
【図９】



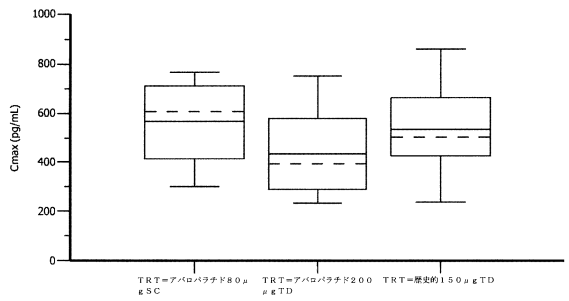
【図１０】



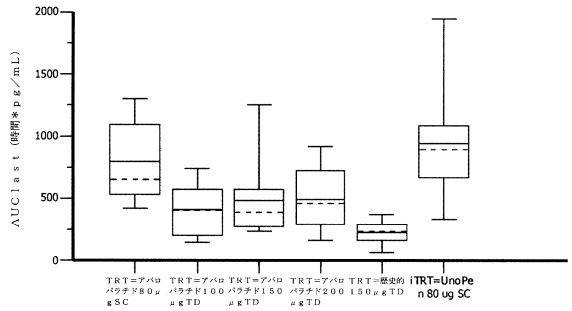
【図１１】



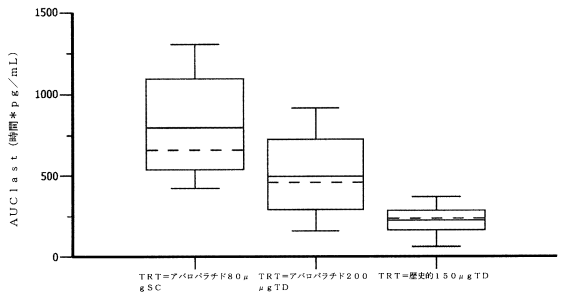
【図１２】



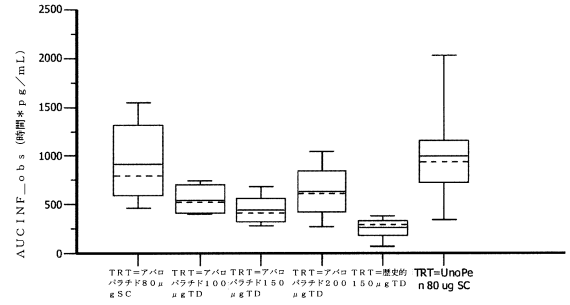
【図１３】



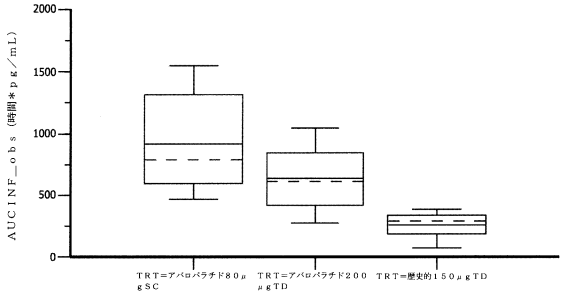
【図１４】



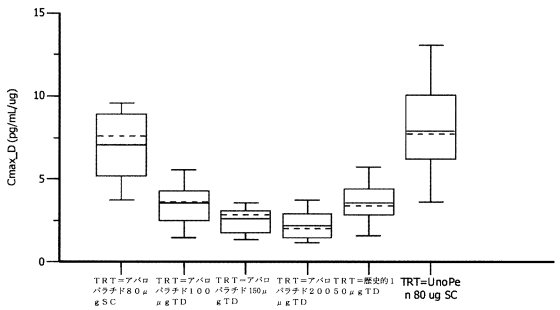
【図１５】



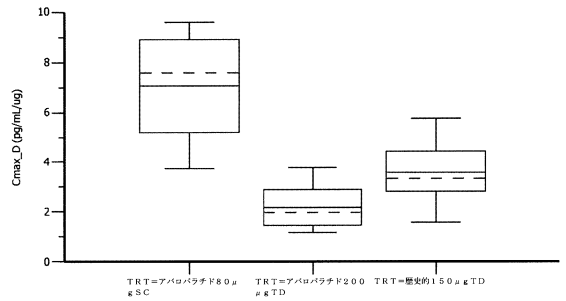
【図１６】



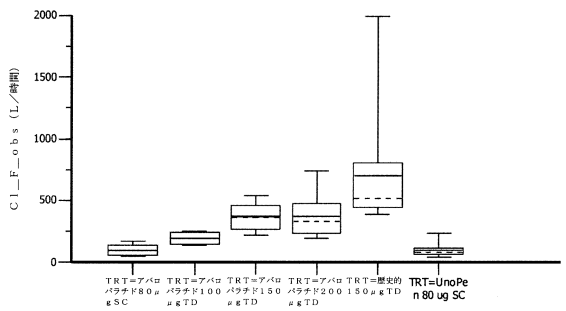
【図１７】



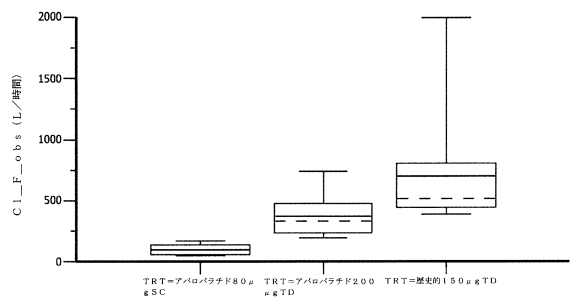
【図１８】



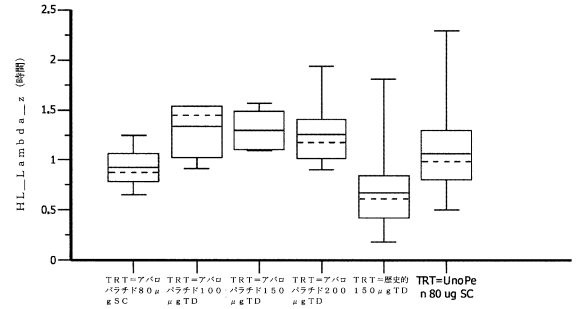
【図１９】



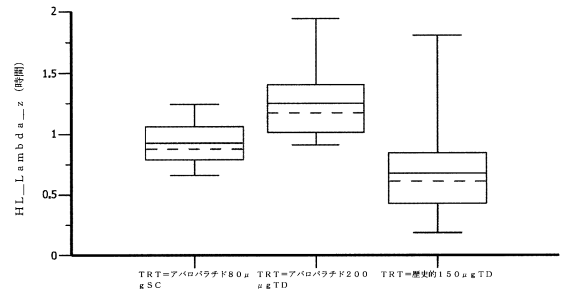
【図２０】



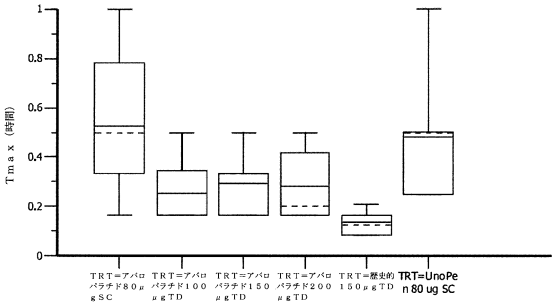
【図２１】



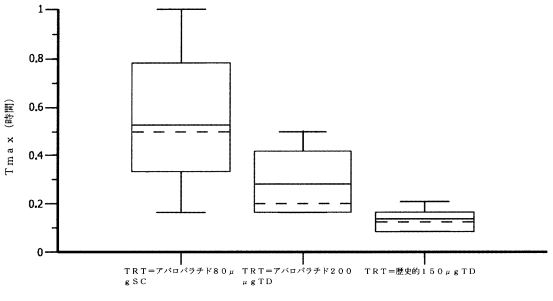
【図２２】



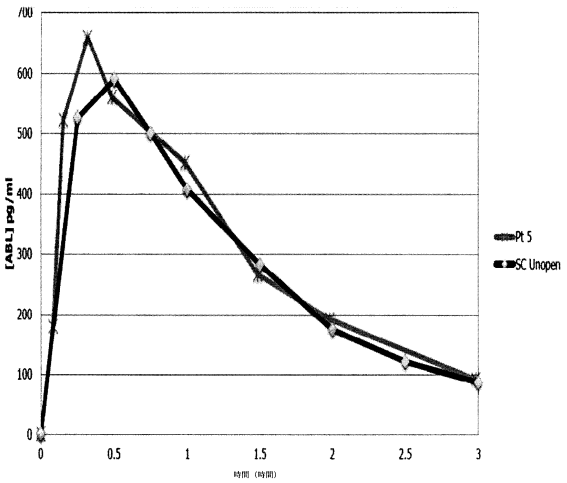
【図２３】



【図２４】

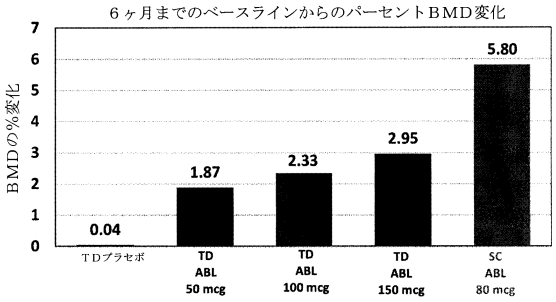


【図２５】



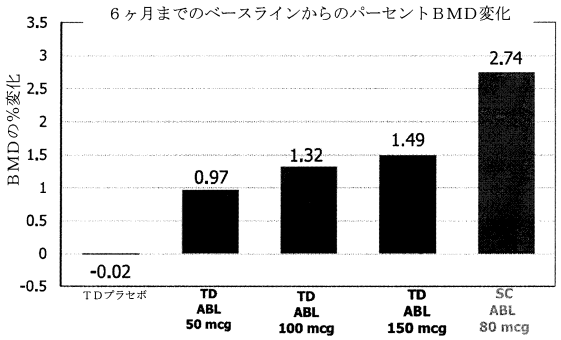
【図２６】

腰椎ＢＭＤ（ｍＩＴＴ集団、Ｎ＝２３１）



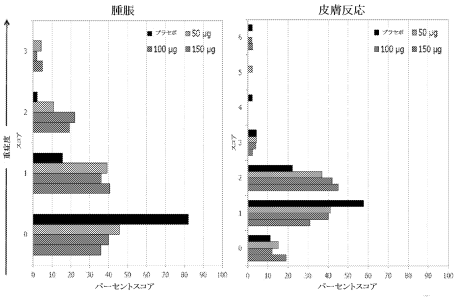
【図２７】

全股関節ＢＭＤ（ｍＩＴＴ集団、Ｎ＝２３１）



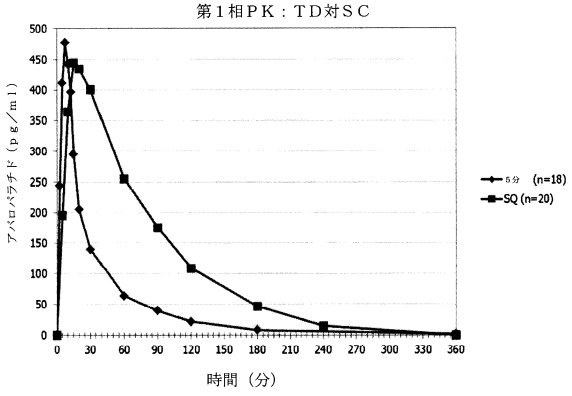
【図２８】

局所耐性（安全集団、N＝249）

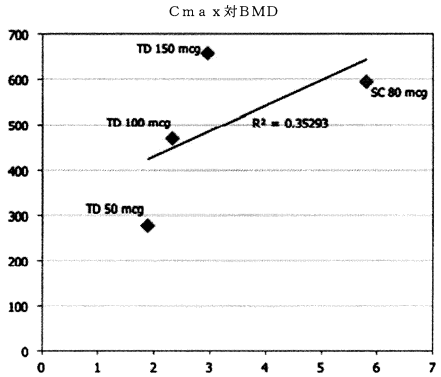


【図２９】

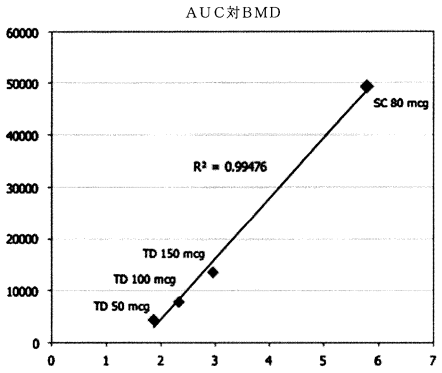
第１相ＰＫ：ＴＤ対ＳＣ



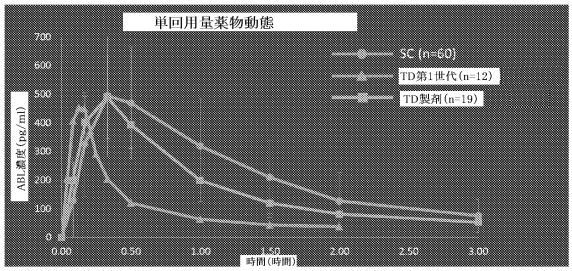
【図３０Ａ】



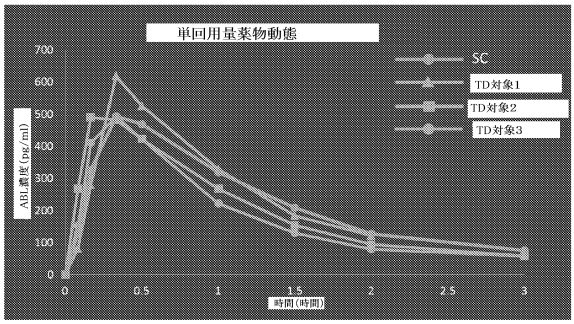
【図３０Ｂ】



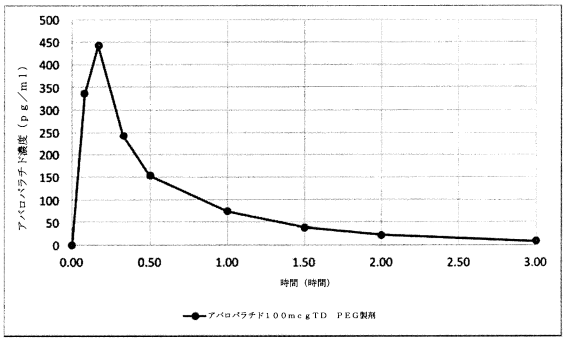
【図３１】



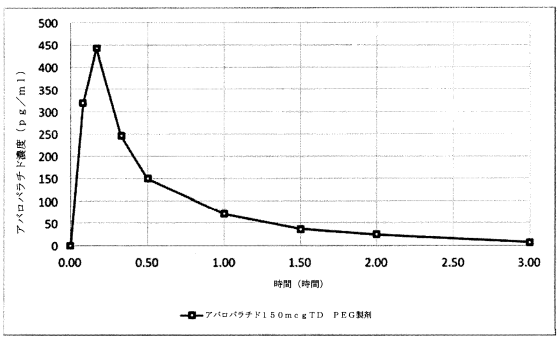
【図３２】



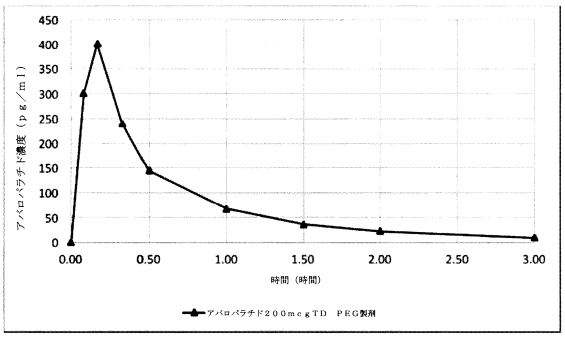
【図３３】



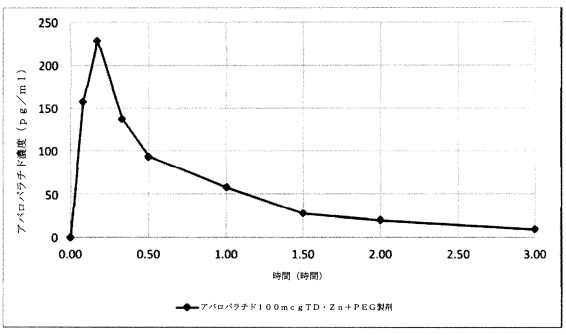
【図３４】



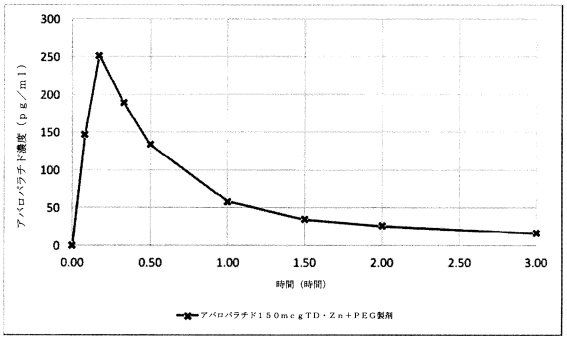
【図３５】



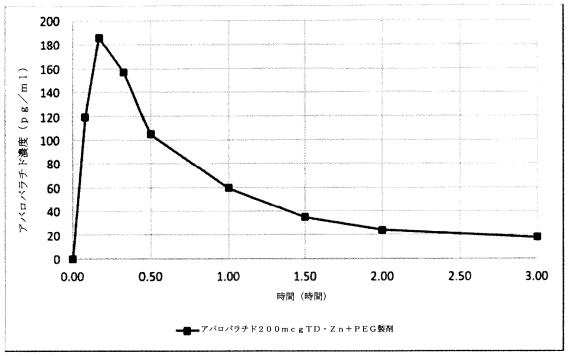
【図３６】



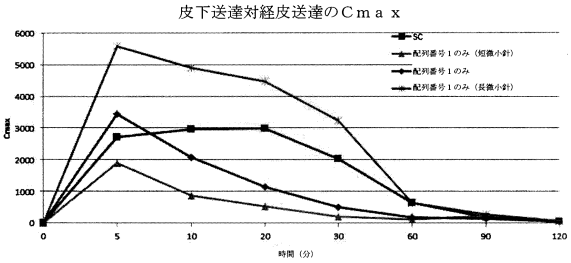
【図３７】



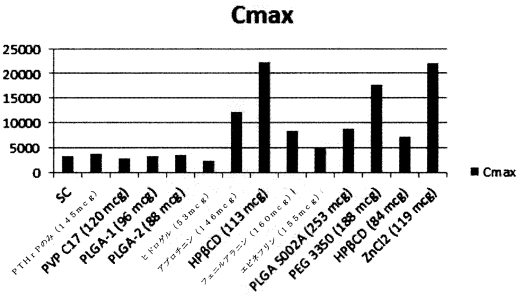
【図３８】



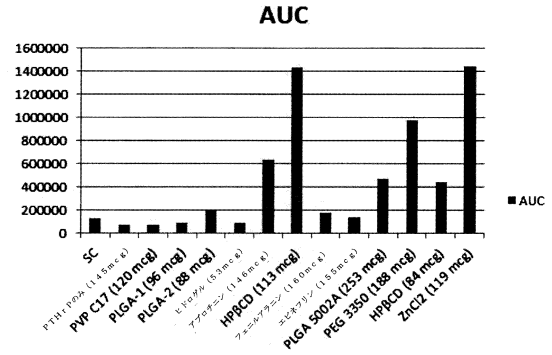
【図３９】



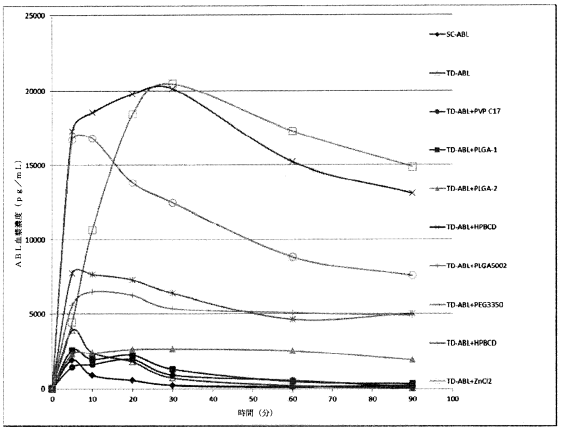
【図４０】



【図４１】



【図４２】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 19/02	***(2006.01)***	A61P	19/02	
A61M 37/00	***(2006.01)***	A61M	37/00	520

(31)優先権主張番号 62/239,774
(32)優先日 平成27年10月9日(2015.10.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/324,336
(32)優先日 平成28年4月18日(2016.4.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/396,196
(32)優先日 平成28年9月18日(2016.9.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/353,249
(32)優先日 平成28年6月22日(2016.6.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 ハタスリー, ガリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01775 ストー, ウッドマン ドライブ 14
(72)発明者 ハリス, アラン
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10028 ニューヨーク シティー, アパートメント 4シー, イースト 85ティーエイチ ストリート 205
(72)発明者 サー, ジャマル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02478 ベルモント, ワトスン ロード 72
(72)発明者 ハメッド, エハブ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421 レキシントン, シルビア ストリート 15
(72)発明者 ブラウン, ケニス
アメリカ合衆国 ミネソタ 55133－3427 セント ポール, ピー. オー. ボックス 33427
(72)発明者 ドーマイヤー, ダニエル
アメリカ合衆国 ミネソタ 55133－3427 セント ポール, ピー. オー. ボックス 33427
(72)発明者 モーゼマン, ジョーン
アメリカ合衆国 ミネソタ 55133－3427 セント ポール, ピー. オー. ボックス 33427
(72)発明者 チャン, イン
アメリカ合衆国 ミネソタ 55133－3427 セント ポール, ピー. オー. ボックス 33427
(72)発明者 ディック, リサ
アメリカ合衆国 ミネソタ 55133－3427 セント ポール, ピー. オー. ボックス 33427

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第２０１４／１０５５０８（WO，Ａ１）
国際公開第２０１７／０６０５００（WO，Ａ１）
Endocrine Reviews，２０１４年，Vol.35，No.3，Supple，OR22-4

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　　９／７０
Ａ６１Ｍ　３７／００
Ａ６１Ｋ　３８／２９
Ａ６１Ｋ　４７／００－４７／６９