

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6841834号  
(P6841834)

(45) 発行日 令和3年3月10日 (2021.3.10)

(24) 登録日 令和3年2月22日 (2021.2.22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/216 (2006.01)

A 6 1 K 31/216

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 9/24 (2006.01)

A 6 1 K 9/24

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/36

請求項の数 46 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-538219 (P2018-538219)  
 (86) (22) 出願日 平成28年1月20日 (2016.1.20)  
 (65) 公表番号 特表2019-506401 (P2019-506401A)  
 (43) 公表日 平成31年3月7日 (2019.3.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/014150  
 (87) 国際公開番号 W02017/127073  
 (87) 国際公開日 平成29年7月27日 (2017.7.27)  
 審査請求日 平成31年1月21日 (2019.1.21)

特許法第30条第2項適用 平成27年8月21日に、  
<http://www.ANZCTR.org.au>にて公開

(73) 特許権者 518253196  
 テラヴィダ、インコーポレイテッド  
 TheraVida, Inc.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
 402, サンマテオ, ボヴェットロード  
 177, スイート 600  
 (74) 代理人 110001302  
 特許業務法人北青山インターナショナル  
 (72) 発明者 マグロウ サード, ベンジャミン, エフ.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
 402, サンマテオ, ボヴェットロード  
 177, スイート 600

審査官 岩下 直人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多汗症の処置のための方法および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

必要とする対象において、オキシブチニンを用いて多汗症を処置し、オキシブチニンの口渇の副作用を軽減するための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】

請求項1に記載の医薬組成物において、前記対象が、原発性限局性腋窩多汗症を有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項3】

請求項1に記載の医薬組成物において、前記対象が、原発性限局性手掌多汗症を有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項4】

請求項1に記載の医薬組成物において、前記対象が、足底多汗症を有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項5】

請求項1に記載の医薬組成物において、前記対象が、頭蓋顔面多汗症を有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項6】

請求項 1 に記載の医薬組成物において、前記対象が、全身性多汗症を有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の医薬組成物において、前記対象が、術後代償性発汗を有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、オキシブチニンの薬学的に許容される塩が、塩酸 (HCl) オキシブチニンであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、ピロカルピンの薬学的に許容される塩が、塩酸 (HCl) ピロカルピンであることを特徴とする医薬組成物。

10

【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物が、約 1 ～ 約 30 mg のオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の医薬組成物が、約 4 mg のオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 10 に記載の医薬組成物が、約 6 mg のオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

20

【請求項 13】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物が、約 1 ～ 約 30 mg のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の医薬組成物が、約 4 mg のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 13 に記載の医薬組成物が、約 6 mg のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 16】

30

請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、前記組成物が 1 日あたり 1 回の投与のために処方されていることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、前記組成物が 1 日あたり 2 回の投与のために処方されていることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物が、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含む即時放出組成物と、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む遅発性即時放出組成物とを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 19】

40

請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、前記対象において、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の最大血漿濃度、およびピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の最大血漿濃度が、およそ同時に生じるように、前記組成物が処方されていることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の医薬組成物において、前記組成物中の前記ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の 20 % 未満が、対象への投与の約 20 分後に放出され、前記組成物中の前記ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の 75 % 以上が、その約 30 分後に放出されるように、前記遅発性即時放出組成物が処方されていることを特徴とする医薬組成物。

50

## 【請求項 2 1】

請求項 1 9 または 2 0 に記載の医薬組成物が、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩；ならびに複数のピロカルピンビーズを含み、各ピロカルピンビーズが：

コア；

前記コアの上に位置する、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む第 1 の層；および

前記第 1 の層の上に位置する、少なくとも 1 つのポリマーを含む第 2 の層；

を含むことを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の医薬組成物において、各ピロカルピンビーズの前記第 1 の層が、セルロース、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース、マルトデキストリン、スクロース、修飾デンプン、アルギン酸の塩、可溶性ガム、カラギーナン、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルポリピロリドン（PVPP）、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、不溶性ガム、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、シェラック、ポリビニルアセテートフタレート、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つのポリマーをさらに含むことを特徴とする医薬組成物。

10

## 【請求項 2 3】

請求項 2 1 に記載の医薬組成物において、各ピロカルピンビーズの前記第 2 の層の少なくとも 1 つのポリマーが、セルロース、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース、マルトデキストリン、スクロース、修飾デンプン、アルギン酸の塩、可溶性ガム、カラギーナン、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルポリピロリドン（PVPP）、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、不溶性ガム、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、シェラック、ポリビニルアセテートフタレート、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする医薬組成物。

20

## 【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、口渇視覚的アナログスケールによって決定される場合、前記口渇の副作用が軽減されることを特徴とする医薬組成物。

30

## 【請求項 2 5】

請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、口渇発生率 / 重症度アンケートで対象によって報告される場合、前記口渇の副作用が軽減されることを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、多汗症疾患重症度スケールによって測定される場合、前記多汗症が軽減されることを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 2 7】

請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、腋窩、足底または手掌の重量分析によって測定される場合、前記多汗症が軽減されることを特徴とする医薬組成物。

40

## 【請求項 2 8】

請求項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、多汗症視覚的定量化スケールによって測定される場合、前記多汗症が軽減されることを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 2 9】

請求項 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、多汗症視覚的アナログスケールによって測定される場合、前記多汗症が軽減されることを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 3 0】

50

請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物において、経皮硬膜外水蒸気損失によって測定される場合、前記多汗症が軽減されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 31】

請求項 10 に記載の医薬組成物が、約 8 mg のオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 13 に記載の医薬組成物が、約 8 mg のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 33】

請求項 21 に記載の医薬組成物において、各ピロカルピンビーズの前記第 1 の層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースをさらに含むことを特徴とする医薬組成物。

10

【請求項 34】

請求項 21 に記載の医薬組成物において、各ピロカルピンビーズの前記第 2 の層の少なくとも 1 つのポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ジブチルセバケート、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 35】

請求項 21 に記載の医薬組成物において、各ピロカルピンビーズの前記第 2 の層の少なくとも 1 つのポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ジブチルセバケートであることを特徴とする医薬組成物。

20

【請求項 36】

請求項 21 に記載の医薬組成物において、各ピロカルピンビーズの前記第 1 の層が、タルク、モノグリセリド、ジグリセリド、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸カルシウム、およびステアリン酸マグネシウム、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される脱粘着剤または滑剤をさらに含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 37】

請求項 36 に記載の医薬組成物において、前記脱粘着剤または滑剤がタルクであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 38】

請求項 21 に記載の医薬組成物において、各ピロカルピンビーズの前記第 2 の層が、フタレート系可塑剤、トリメリテート、アジバート系可塑剤、セバケート系可塑剤、有機リン酸塩、マレイン酸塩、スルホンアミド、グリコールまたはポリエーテル、アセチル化モノグリセリド、クエン酸アルキル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される可塑剤をさらに含むことを特徴とする医薬組成物。

30

【請求項 39】

請求項 35 に記載の医薬組成物において、ヒドロキシプロピルセルロース対エチルセルロースの重量比が、約 5 : 1 ~ 約 1 : 5 であることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 40】

請求項 35 に記載の医薬組成物において、ヒドロキシプロピルセルロース対エチルセルロースの重量比が、約 1 : 3 であることを特徴とする医薬組成物。

40

【請求項 41】

請求項 21 に記載の医薬組成物において、各ピロカルピンビーズが：  
微結晶コア；  
ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびタルクを含む第 1 の層；ならびに  
エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびジブチルセバケートを含む第 2 の層  
を含んで製剤化されていることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 42】

請求項 21 に記載の医薬組成物において、前記医薬組成物が、約 4 mg のオキシブチニ

50

ンまたはその薬学的に許容される塩、および、約 4 mg、約 6 mg、および約 8 mg からなる群から選択される量のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 4 3】

請求項 2 1 に記載の医薬組成物において、前記医薬組成物が、約 6 mg のオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩、および、約 4 mg、約 6 mg、および約 8 mg からなる群から選択される量のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 4 4】

請求項 2 1 に記載の医薬組成物において、前記医薬組成物が、約 8 mg のオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩、および、約 4 mg、約 6 mg、および約 8 mg からなる群から選択される量のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 4 5】

請求項 2 1 に記載の医薬組成物において、前記コアは、前記ビーズの総重量の約 15 % ~ 約 40 % であり、前記第 1 の層は、前記ビーズの総重量の約 5 % ~ 約 30 % であり、前記第 2 の層は、前記ビーズの総重量の約 40 % ~ 約 70 % であることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 4 6】

請求項 2 1 に記載の医薬組成物において、  
前記コアが、前記ビーズの総重量の約 20 % である微結晶コアであり；  
前記第 1 の層が、前記ビーズの総重量の約 8 % の量のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩、前記ビーズの総重量の約 8 % の量のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および前記ビーズの総重量の約 4 % の量のタルクを含み；ならびに  
前記第 2 の層が、前記ビーズの総重量の約 26 % の量のエチルセルロース、前記ビーズの総重量の約 26 % の量のヒドロキシプロピルセルロース、および前記ビーズの総重量の約 5 % の量のジブチルセバケートを含む；  
ことを特徴とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本特許文書の開示の一部には、（著作権またはマスクワーク）保護の対象となる資料が含まれる。（著作権またはマスクワークの）権利者は、特許商標庁の特許書類または記録に記載されているように、何人による特許文書または特許開示のファクシミリ複製にも異議を有しないが、その他の点では全ての（著作権またはマスクワークの）権利を留保する。

【0002】

序論

汗は人間の生存に不可欠な生理機能であり、体の冷却材として機能し、体を過熱から保護する。エクリン腺は、蒸発による熱損失を促進することによって身体の温度を制御するのに役立つ、無臭で透明な液体を分泌する。アポクリン腺は、しばしば腋窩および性器付近に見られる、より濃い体液を生成する。エクリンおよびアポクリン汗腺は両方、神経によって活性化される。

【0003】

多汗症は、体温の調節に必要な量を超える異常な発汗量を特徴とする障害である。多汗症は、全身性、または手、足、脇の下、性器部分を含む、身体の特定の部位に対する局在性であり得る。アメリカ人の 2 ~ 3 % は、脇の下（腋窩多汗症）、手掌（手掌多汗症）または足の裏（足底多汗症）の過度の発汗に苦しんでいると推定される。長期化した多汗症により、冷たく湿った手、脱水および皮膚感染が生じる可能性がある。しかしながら、多

10

20

30

40

50

汗症に罹患している最も一般的な対象は、精神的、感情的および社会的な観点から、生活の質への重大な負荷を経験しており、これはしばしばその病状に適応するようにライフスタイルを変更するものであり、職業的、学問的および社会的生活を不能にすることがある。

#### 【発明の概要】

##### 【0004】

本開示の態様は、ムスカリン性アンタゴニストおよびムスカリン性アゴニストを含む組成物を用いて対象における多汗症を処置するための方法を含む。特定の実施形態による方法の実施において、ムスカリン性アンタゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニスト、またはその薬学的に許容される塩を有する組成物の治療有効量は、対象に投与され、対象における多汗症の軽減、およびムスカリン性アンタゴニストの口渇の副作用の軽減に十分である。本方法を実施するための組成物、および1つ以上の本組成物を含む用量単位もまた記載される。

10

##### 【0005】

特定のムスカリン性アゴニスト、特にピロカルピンは、発汗の増加を引き起こすことが知られている。例えば、サラジェン（登録商標）（ピロカルピンHCl）製品添付文書（（著作権）2003 MGI Pharma, Inc.）を参照。したがって、本方法による、ムスカリン性アンタゴニストおよびムスカリン性アゴニスト（ピロカルピンなど）の両方を含む組成物の投与が、ムスカリン性アンタゴニストの口渇の副作用を軽減しながら多汗症を効果的に処置することは、予想外であった。驚くべきことに、本明細書に示されるように、ムスカリン性アゴニストは、多汗症の処置におけるムスカリン性アンタゴニストの有効性を低下させず、ピロカルピンなどのムスカリン性アゴニストの投与で一般的に予想されるような対象における発汗の増加を生じないことが見出された。

20

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【0006】

【図1】図1は、一実施形態によるピロカルピンペースの製造方法を示す。

【図2】図2は、一実施形態による遅発性即時放出ピロカルピンペースの溶解プロファイルを示す。

【図3】図3は、一実施形態によるオキシブチニン顆粒の製造方法を示す。

【図4】図4は、一実施形態によるゼラチンカプセル中の即時放出オキシブチニン顆粒の溶解プロファイルを示す。

30

【図5】図5は、一実施形態によるオキシブチニンおよびピロカルピンの組成物を対象グループに投与するための臨床研究計画のスキームを示す。

【図6】図6は、一実施形態による処置を評価するために使用される腋窩多汗症視覚的定量化スケール（HHVQS<sub>a</sub>）を示す。

【図7】図7は、一実施形態による処置を評価するために使用される手掌多汗症視覚的定量化スケール（HHVQS<sub>p</sub>）を示す。

【図8】図8は、一実施形態による発汗を評価するために使用される多汗症視覚的アナログスケール（HHVAS）を示す。

【図9】図9は、一実施形態によるオキシブチニンの投与によって引き起こされる口渇を評価するために使用される口渇視覚的アナログスケールを示す。

40

【図10】図10は、一実施形態による修正された皮膚科的生活品質指数によって測定される生活の質の改善を示す。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0007】

本開示の態様は、ムスカリン性アンタゴニストおよびムスカリン性アゴニストを含む組成物を有する対象における多汗症を処置するための方法および組成物を含む。特定の実施形態による方法の実施において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を有する組成物の治療有効量は、対象に投与され、対象における多汗症の軽減、および対象におけるムス

50

カリン性アンタゴニストの口渴の副作用の軽減に十分である。

【 0 0 0 8 】

本開示がより詳細に記載される前に、本開示は記載される特定の実施形態に限定されず、よって当然のことながら変更され得るということを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、本開示の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、限定を意図するものではないということも理解されたい。

【 0 0 0 9 】

ある範囲の値が提供される場合、その範囲の上限と下限との間にある各値（他に明確な指示がない限り、下限の単位の 1 / 1 0 刻み）およびその所定範囲内における任意の他の所定値またはその間にある値は、本開示内に包含される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、独立してより小さい範囲に含まれてもよく、また、所定範囲内で具体的に除外された任意の限界を条件として、本開示内に包含されてもよい。所定範囲が限界の一方または両方を含む場合、含まれる限界のいずれかまたは両方を除く範囲もまた本開示に含まれる。

【 0 0 1 0 】

特定の範囲は、前に用語「約」が付された数値で本明細書において提示される。用語「約」は、それが前に付された正確な数、およびその用語が前に付された数に近いまたは近似した数のための逐語的サポートを提供するために本明細書で使用される。ある数が具体的に列挙された数に近いまたは近似しているかを判断するにおいて、近いまたは近似した列挙されていない数は、それが提示される文脈において、具体的に列挙された数と実質的に等価な数であり得る。いくつかの実施形態において、用語「約」は、値を修飾するために使用される場合、用語「約」によって修飾される値の 1 5 % 以内、例えば 1 0 % 以内、例えば 5 % 以内の値を包含する。

【 0 0 1 1 】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載される方法および物質と類似または等価な任意の方法および物質もまた、本開示の実施または試験において使用することができるが、代表的な例示的方法および物質を以下に記載する。

【 0 0 1 2 】

本明細書に引用される全ての刊行物および特許は、各個別の刊行物または特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれ、刊行物が関連的に引用される方法および / または物質を開示ならびに記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。任意の刊行物の引用は、出願日前の開示のために行われるものであり、先に開示されていることによって本開示がそのような刊行物に先行する権利を有しないことを認めるものと解釈されるべきではない。さらに、提供された公開日は、実際に公開された日付と異なる可能性もあり、独立して確認する必要がある。

【 0 0 1 3 】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される、単数形の「 a 」、「 a n 」および「 t h e 」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。特許請求の範囲は、列挙された要素を除外するように起草されてもよいことにさらに留意されたい。よって、この記載は、特許請求の範囲の要素の列挙に関連した「単に ( s o l e l y )」、「のみ ( o n l y )」などの排他的な用語の使用、または「否定的な」限定の使用に先立つ基礎として役立つことを意図している。

【 0 0 1 4 】

本開示を読むと当業者にとって明らかなように、本明細書に記載および図示される個々の実施形態はそれぞれ、本開示の範囲または趣旨から逸脱することなく、任意の他のいくつかの実施形態の特徴と容易に分離されまたは組み合わせられ得る個別の構成要素および

10

20

30

40

50

特徴を有する。任意の列挙された方法は、列挙された事象の順序で、または論理的に可能な他の順序で実施することができる。

【 0 0 1 5 】

本開示の様々な実施形態をさらに記載するにおいて、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の治療的有効量を投与することによる多汗症の処置方法が、より詳細に最初にレビューされる。次に、本開示の方法を実施するための組成物および用量単位が記載される。

【 0 0 1 6 】

多汗症の処置方法

上記に概要を記載したように、本開示の態様は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の治療的有効量を有する組成物を対象に投与することによる多汗症の処置方法を含む。本開示の実施形態において、本方法は、原発性（限局性）多汗症または二次性多汗症の処置において使用され得る。いくつかの実施形態において、本方法は、腋窩多汗症、手掌多汗症、足底多汗症、または頭蓋顔面多汗症などの局在性多汗症の処置を含む。いくつかの実施形態において、本方法は、全身性多汗症または術後代償性発汗の処置を含む。処置とは、対象を苦しめる多汗症に関連する症状または特徴の少なくとも改善が達成されることを意味し、ここで、改善は、対象が経験する過度の発汗の低減などの、重症度の少なくとも低減を指す広い意味で使用される。よって、処置はまた、病態または少なくともそれに関連する症状もしくは特徴が完全に阻止され（例えば、発生を予防され）、または停止され（例えば、終止され）、その結果、対象がもはや病態または少なくとも病態を特徴付ける症状に苦しめない状態を含む。「多汗症の処置」という語句は、本明細書において、その慣習的な意味で使用され、対象が経験する過度の発汗を低減、改善または完全に排除することを指す。特定の実施形態において、多汗症の処置は、対象が経験する過度の発汗を低減すること、例えば、対象によって報告され、または重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール（HDS S）、経皮硬膜外水蒸気損失の測定（例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland）、多汗症視覚的定量化スケール（HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp）、多汗症視覚的アナログスケール（HHVAS）もしくはそれらの任意の組み合わせによって決定される、対象による過度の発汗が5%以上低減される場合を含む。例えば、本方法は、多汗症を処置することを含み得、処置は、対象によって報告され、または重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール（HDS S）、経皮硬膜外水蒸気損失の測定（例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland）、多汗症視覚的定量化スケール（HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp）、多汗症視覚的アナログスケール（HHVAS）もしくはそれらの任意の組み合わせによって決定される、過度の発汗を10%以上、例えば約25%以上、例えば約50%以上、例えば約75%以上、例えば90%以上低減するのに十分であり、対象が経験する過度の発汗を99%以上低減することを含む。他の実施形態において、多汗症の処置は、対象が経験する過度の発汗を完全に排除することを含む。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、処置は、対象によって報告され、または重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール（HDS S）、経皮硬膜外水蒸気損失の測定（例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland）、多汗症視覚的定量化スケール（HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp）、多汗症視覚的アナログスケール（HHVAS）もしくはそれらの任意の組み合わせによって決定される、過度の発汗を約5%～約25%、約25%～約50%、約75%～約90%、または約90%～約99%低減するのに十分である。

【 0 0 1 8 】

以下により詳細に記載されるように、本組成物は、一定量のムスカリン性アンタゴニス

10

20

30

40

50



トまたはその薬学的に許容される塩、および一定量のムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む。本開示の特定の態様によれば、ムスカリン性アゴニストは、口渴などの、ムスカリン性アンタゴニストによって引き起こされる１つ以上の副作用を軽減するのに十分な量で組成物中に存在する。特定の場合において、ムスカリン性アンタゴニストはオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩であり、ムスカリン性アゴニストはピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩であり、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩は、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の投与によって引き起こされる１つ以上の副作用を軽減するのに十分な量で組成物中に存在する。特定の実施形態において、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩は、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩によって引き起こされる口渴を軽減するのに十分な量で存在する。ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl）は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはオキシブチニンHCl）とともに、対象によって報告され、または口渴視覚的アナログスケール（DMVAS）、唾液流量の測定、口渴重症度／発生率アンケート（例えば、本明細書に記載される）、もしくはそれらの組み合わせによって評価される、約２５％以上、例えば約５０％以上、例えば約７５％以上、例えば約９０％以上、例えば約９５％以上であり、約９９％以上を含む、口渴の緩和に十分な量で対象に投与され得る。

10

**【００１９】**

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl）は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはオキシブチニンHCl）とともに、対象によって報告され、または口渴視覚的アナログスケール（DMVAS）、唾液流量の測定、口渴重症度／発生率アンケート（例えば、本明細書に記載される）、もしくはそれらの組み合わせによって評価される、口渴の重症度を約２５％～約５０％、約５０％～約７５％、約７５％～約９０％、約９０％～約９５％、または約９５％～約９９％低減するのに十分な量で対象に投与され得る。

20

**【００２０】**

特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl）は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはオキシブチニンHCl）とともに、対象によって報告され、または口渴視覚的アナログスケール（DMVAS）、唾液流量の測定、口渴重症度／発生率アンケート（例えば、本明細書に記載される）、もしくはそれらの組み合わせによって評価される、ムスカリン性アンタゴニストによって引き起こされる口渴を完全に緩和するのに十分な量で対象に投与される。

30

**【００２１】**

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl）は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはオキシブチニンHCl）とともに、対象によって報告され、または口渴視覚的アナログスケール（DMVAS）、唾液流量の測定、口渴重症度／発生率アンケート（例えば、本明細書に記載される）、もしくはそれらの組み合わせによって評価される、中等度～重度の口渴の発生率を約２５％～約５０％、約５０％～約７５％、約７５％～約９０％、約９０％～約９５％、または約９５％～約９９％低減するのに十分な量で対象に投与され得る。

40

**【００２２】**

特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl）は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはオキシブチニンHCl）とともに、対象によって報告され、または口渴視覚的アナログスケール（DMVAS）、唾液流量の測定、口渴重症度／発生率アンケート（例えば、本明細書に記載される）、もし

50

くはそれらの組み合わせによって評価される、ムスカリン性アンタゴニストによって引き起こされる中等度～重度の口渇の発生率を完全に排除するのに十分な量で対象に投与される。

#### 【0023】

特定のムスカリン性アゴニストは、特にピロカルピンでは、例えば発汗の増加を引き起こすことが知られており、これは例えば、Jacobs: A Multicenter Maintenance Study of Oral Pilocarpine Tablets for Radiation-Induced Xerostomia, Oncology, 1996; 10 {Suppl}: 16-20、およびCheshire and Fealey: Drug-Induced Hyperhidrosis and Hypohidrosis Incidence, Prevention and Management, Drug Safety, 2008; 31(2): 109-126、およびサラジェン(登録商標)(ピロカルピンHCl)の製品添付文書((著作権)2003 MGI Pharma, Inc.)に示される。そのような教示に鑑みて予想外に、ムスカリン性アンタゴニストとムスカリン性アゴニストとを組み合わせで対象に投与しても、対象における発汗の増加を生じず、多汗症処置においてムスカリン性アンタゴニストの有効性を有意に減少させないことが見出された。以下の実施例のセクションにより詳細に記載されるように、本開示にしたがってムスカリン性アンタゴニストおよびムスカリン性アゴニストを含む組成物を投与する場合、組成物は、例えば、対象によって報告され、または重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール(HDSS)、経皮硬膜外水蒸気損失の測定(例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland)、多汗症視覚的定量化スケール(HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp)、多汗症視覚的アナログスケール(HHVAS)もしくはそれらの任意の組み合わせによって測定されるものなどの、対象が経験する過度の発汗を低減することによる多汗症の処置に有効である。

#### 【0024】

特定の実施形態において、本開示に従うムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の投与は、対象による過度の発汗を低減することによる多汗症の処置において、少なくとも、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の単独での投与と同様に有効である。本文脈において「少なくとも同様に有効である」とは、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩と、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせを含む組成物が、対象によって報告され、または重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール(HDSS)、経皮硬膜外水蒸気損失の測定(例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland)、多汗症視覚的定量化スケール(HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp)、多汗症視覚的アナログスケール(HHVAS)もしくはそれらの任意の組み合わせによって測定される、対象における多汗症の軽減において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩を単独で投与する場合の少なくとも70%有効であり、例えば少なくとも85%、例えば少なくとも90%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも97%有効であり、対象における多汗症の軽減において、ムスカリン性アンタゴニストまたは薬学的に許容される塩を単独で投与する場合の少なくとも99%有効である場合を含む。

#### 【0025】

特定の実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の本組成物は、対象によって報告され、または重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール(HDSS)、経皮硬膜外水蒸気損失の測定(例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland)、多汗症視覚的定量化スケール(HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp)、多汗症視覚的アナログスケール(HHVA

S) もしくはそれらの任意の組み合わせによって測定される、対象が経験する過度の発汗の低減において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の単独での投与と等しく有効である。

【0026】

特定の実施形態において、本開示に従うムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩と、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とを組み合わせた投与は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の単独での投与に対し、多汗症の処置におけるムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の有効性を実質的に低下させない。例えば、実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、多汗症の処置において、重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール(HDSS)、経皮硬膜外水蒸気損失の測定(例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland)、多汗症視覚的定量化スケール(HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp)、多汗症視覚的アナログスケール(HHVAS)によって測定される、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の有効性を30%以下低減させ、例えば25%以下、例えば20%以下、例えば15%以下、例えば10%以下、例えば5%以下、例えば2%以下低減させ、重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール(HDSS)、経皮硬膜外水蒸気損失の測定(例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland)、多汗症視覚的定量化スケール(HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp)、多汗症視覚的アナログスケール(HHVAS)によって測定される、1%以下を含む。特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、多汗症の処置において、重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール(HDSS)、経皮硬膜外水蒸気損失の測定(例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland)、多汗症視覚的定量化スケール(HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp)、多汗症視覚的アナログスケール(HHVAS)によって測定される、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の有効性を全く(すなわち、0%)低減させない。

【0027】

本開示の実施形態において、対象における多汗症の処置方法が提供される。「対象」とは、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の治療有効量を含む組成物を投与されるヒトまたは生物を意味する。よって、本開示の対象は、哺乳動物、例えば、ヒトおよび他の霊長類(チンパンジーおよび他の類人猿ならびにサル種)などを含み得るが、これらに限定されず、特定の実施形態において、対象はヒトである。

【0028】

本開示の実施形態において、方法は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の治療有効量を、対象に投与することを含む。ムスカリン性アンタゴニストは、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>またはM<sub>5</sub> ムスカリン受容体アイソフォームの遮断薬などのムスカリン性アセチルコリン受容体の活性を遮断する任意のタイプの抗コリン薬であってもよい。いくつかの実施形態において、本方法における使用に適したムスカリン性アンタゴニストは、オキシブチニン、トルテロジン、5-ヒドロキシメチルトルテロジン、フェソテロジン、ソリフェナシン、ダリフェナシン、トロプシウム(tropisium)、イミダフェナシン、プロピペリンもしくはジシクロミンまたはその薬学的に許容される塩の1つ以上である。特定の実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストは、オキシブチニン(4-ジエチルアミノブタ-2-イニル2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルエタン酸)またはその薬学的に許容される塩である。

【0029】

対象の生理学に応じて、対象に投与されるムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学

的に許容される塩の量は異なってもよく、例えば0.5 mg以上、例えば1.5 mg以上、例えば2.5 mg以上、例えば3.0 mg以上、例えば3.5 mg以上、例えば4.0 mg以上、例えば4.5 mg以上、例えば5.0 mg以上、例えば5.5 mg以上、例えば6.0 mg以上、例えば6.5 mg以上、例えば7.0 mg以上、例えば7.5 mg以上、例えば8.0 mg以上、例えば8.5 mg以上、例えば9.0 mg以上、例えば9.5 mg以上であり、10 mg以上を含む。例えば、対象に投与されるムスカリン性アンタゴニストの量は、0.5 mg ~ 50 mgの範囲であってもよく、例えば1 mg ~ 40 mg、例えば2 mg ~ 40 mg、例えば3 mg ~ 30 mg、例えば4 mg ~ 25 mg、例えば5 mg ~ 20 mgであり、5 mg ~ 10 mg、例えば7.5 mgを含む。特定の実施形態において、対象に投与されるムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量は、7.5 mgである。他の実施形態において、対象に投与されるムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量は5.0 mgである。

10

**【0030】**

特定の実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストは、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩であり、対象に投与されるオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の量は、例えば0.5 mg以上、例えば1.5 mg以上、例えば2.5 mg以上、例えば3.0 mg以上、例えば3.5 mg以上、例えば4.0 mg以上、例えば4.5 mg以上、例えば5.0 mg以上、例えば5.5 mg以上、例えば6.0 mg以上、例えば6.5 mg以上、例えば7.0 mg以上、例えば7.5 mg以上、例えば8.0 mg以上、例えば8.5 mg以上、例えば9.0 mg以上、例えば9.5 mg以上であり、10 mg以上を含む。例えば、対象に投与されるオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の量は、0.5 mg ~ 50 mgの範囲であってもよく、例えば1 mg ~ 45 mg、例えば2 mg ~ 40 mg、例えば3 mg ~ 30 mg、例えば4 mg ~ 25 mg、例えば5 mg ~ 20 mgであり、5 mg ~ 10 mg、例えば7.5 mgを含む。特定の実施形態において、対象に投与されるオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の量は、7.5 mgである。他の実施形態において、対象に投与されるオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の量は、5.0 mgである。

20

**【0031】**

本開示の実施形態において、ムスカリン性アゴニストは、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>またはM<sub>5</sub> ムスカリン受容体アイソフォームの活性化薬などのムスカリン性アセチルコリン受容体の活性を活性化する任意のタイプの薬剤であってもよい。いくつかの実施形態において、本方法における使用に適したムスカリン性アゴニストは、ピロカルピン、コリン、アセチルコリン、カルバコール、メタコリン、バタネコール、ムスカリン、ニコチン、またはオキソトレモリンの1つ以上である。特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストは、ピロカルピン((3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル)ジヒドロフラン - 2(3H) - オン)またはその薬学的に許容される塩である。

30

**【0032】**

対象の生理学および投与されるムスカリン性アゴニストの量に応じて、対象に投与されるムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量は異なってもよく、例えば0.5 mg以上、例えば1.5 mg以上、例えば2.5 mg以上、例えば3.0 mg以上、例えば3.5 mg以上、例えば4.0 mg以上、例えば4.5 mg以上、例えば5.0 mg以上、例えば5.5 mg以上、例えば6.0 mg以上、例えば6.5 mg以上、例えば7.0 mg以上、例えば7.5 mg以上、例えば8.0 mg以上、例えば8.5 mg以上、例えば9.0 mg以上、例えば9.5 mg以上であり、10 mg以上を含む。例えば、対象に投与されるムスカリン性アゴニストの量は、0.5 mg ~ 50 mgの範囲であってもよく、例えば1 mg ~ 45 mg、例えば2 mg ~ 40 mg、例えば3 mg ~ 30 mg、例えば4 mg ~ 25 mg、例えば5 mg ~ 20 mgであり、3 mg ~ 10 mg、例えば7.5 mgを含む。特定の実施形態において、対象に投与されるムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量は、7.5 mgである。他の実施形態において、

40

50

対象に投与されるムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量は 5 . 0 m g である。

【 0 0 3 3 】

特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストは、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩であり、対象に投与されるピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の量は、0 . 5 m g 以上、例えば 1 . 5 m g 以上、例えば 2 . 5 m g 以上、例えば 3 . 0 m g 以上、例えば 3 . 5 m g 以上、例えば 4 . 0 m g 以上、例えば 4 . 5 m g 以上、例えば 5 . 0 m g 以上、例えば 5 . 5 m g 以上、例えば 6 . 0 m g 以上、例えば 6 . 5 m g 以上、例えば 7 . 0 m g 以上、例えば 7 . 5 m g 以上、例えば 8 . 0 m g 以上、例えば 8 . 5 m g 以上、例えば 9 . 0 m g 以上、例えば 9 . 5 m g 以上であり、1 0 m g 以上を含む。例えば、対象に投与されるピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の量は、0 . 5 m g ~ 5 0 m g の範囲であってもよく、例えば 1 m g ~ 4 5 m g、例えば 2 m g ~ 4 0 m g、例えば 3 m g ~ 3 0 m g、例えば 4 m g ~ 2 5 m g、例えば 5 m g ~ 2 0 m g であり、3 m g ~ 1 0 m g、例えば 7 . 5 m g を含む。特定の実施形態において、対象に投与されるピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の量は、7 . 5 m g である。他の実施形態において、対象に投与されるピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の量は、5 . 0 m g である。

10

【 0 0 3 4 】

対象に投与されるムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の質量比は、1 : 1 ~ 1 : 2 . 5、1 : 2 . 5 ~ 1 : 5、1 : 5 ~ 1 : 1 0、1 : 1 0 ~ 1 : 2 5、1 : 2 5 ~ 1 : 5 0、1 : 5 0 ~ 1 : 1 0 0 またはその範囲で異なってもよい。例えば、ムスカリン性アンタゴニストがオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩であり、ムスカリン性アゴニストがピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩である場合、対象に投与されるオキシブチニンとピロカルピンの質量比は、1 : 1 ~ 1 : 1 0、または 1 : 5 ~ 1 : 2 5、または 1 : 1 0 ~ 1 : 5 0、または 1 : 2 5 ~ 1 : 1 0 0 の範囲であってもよい。

20

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態において、対象に投与されるムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩とムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の質量比は、1 : 1 ~ 1 : 2 . 5、1 : 2 . 5 ~ 1 : 5、1 : 5 ~ 1 : 1 0、1 : 1 0 ~ 1 : 2 5、1 : 2 5 ~ 1 : 5 0、1 : 5 0 ~ 1 : 1 0 0 またはその範囲である。例えば、ムスカリン性アンタゴニストがオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩であり、ムスカリン性アゴニストがピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩である場合、対象に投与されるピロカルピンとオキシブチニンの質量比は、1 : 1 ~ 1 : 1 0、または 1 : 5 ~ 1 : 2 5、または 1 : 1 0 ~ 1 : 5 0、または 1 : 2 5 ~ 1 : 1 0 0 の範囲であってもよい。

30

【 0 0 3 6 】

したがって、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の投与量は異なってもよく、1 日あたり約 0 . 1 m g / k g ~ 2 5 m g / k g、例えば 1 日あたり 0 . 1 m g / k g ~ 2 0 m g / k g、例えば 1 日あたり 0 . 1 m g / k g ~ 1 8 m g / k g、例えば 1 日あたり 0 . 1 m g / k g ~ 1 5 m g / k g、例えば 1 日あたり 0 . 1 m g / k g ~ 1 0 m g / k g であり、1 日あたり 0 . 1 m g / k g ~ 5 m g / k g を含む。他の実施形態において、投与量は、0 . 1 ~ 6 . 5 m g / k g で 1 日あたり 4 回 ( Q I D )、例えば 0 . 1 ~ 5 m g / k g Q I D、例えば 0 . 1 m g / k g ~ 4 m g / k g Q I D の範囲であってもよい。他の実施形態において、経口投与量は、0 . 0 1 m g / k g ~ 8 . 5 m g / k g で 1 日あたり 3 回 ( T I D )、例えば 0 . 1 m g / k g ~ 6 m g / k g T I D、例えば 0 . 1 m g / k g ~ 5 m g / k g T I D であってもよく、0 . 1 m g / k g ~ 4 m g / k g T I D を含む。さらに他の実施形態において、経口投与量は、0 . 1 m g / k g ~ 1 3 m g / k g で 1 日あたり 2 回 ( B I D )、例えば 0 . 1 m g / k g ~ 1 2 m g / k g B I D、例えば 5 m

40

50

g / k g ~ 1 0 m g B I D の範囲であってもよく、0 . 1 m g / k g ~ 8 m g / k g B I D を含む。

【 0 0 3 7 】

実施形態において、対象に投与されるムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の1日総量は、2 . 5 m g 以上、例えば5 m g 以上、例えば7 . 5 m g 以上、例えば1 0 m g 以上、例えば1 5 m g 以上、例えば2 0 m g 以上、例えば2 5 m g 以上であり、3 0 m g 以上を含む。例えば、対象に投与されるムスカリン性アンタゴニストの1日総量は、0 . 5 m g ~ 5 0 m g の範囲であってもよく、例えば1 m g ~ 4 0 m g 、例えば2 m g ~ 4 0 m g 、例えば3 m g ~ 3 0 m g 、例えば4 m g ~ 2 5 m g 、例えば5 m g ~ 2 0 m g であり、5 m g ~ 1 0 m g を含む。特定の場合において、ムスカリン性アンタゴニストは、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩であり、対象に投与されるオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の1日総量は、2 . 5 m g 以上、例えば5 m g 以上、例えば7 . 5 m g 以上、例えば1 0 m g 以上、例えば1 5 m g 以上、例えば2 0 m g 以上、例えば2 5 m g 以上であり、3 0 m g 以上を含み、例えば0 . 5 m g ~ 5 0 m g 、例えば1 m g ~ 4 0 m g 、例えば2 m g ~ 4 0 m g 、例えば3 m g ~ 3 0 m g 、例えば4 m g ~ 2 5 m g 、例えば5 m g ~ 2 0 m g であり、5 m g ~ 1 0 m g を含む。

10

【 0 0 3 8 】

実施形態において、対象に投与されるムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の1日総量は、2 . 5 m g 以上、例えば5 m g 以上、例えば7 . 5 m g 以上、例えば1 0 m g 以上、例えば1 5 m g 以上、例えば2 0 m g 以上、例えば2 5 m g 以上であり、3 0 m g 以上を含む。例えば、対象に投与されるムスカリン性アゴニストの1日総量は、0 . 5 m g ~ 5 0 m g の範囲であってもよく、例えば1 m g ~ 4 0 m g 、例えば2 m g ~ 4 0 m g 、例えば3 m g ~ 3 0 m g 、例えば4 m g ~ 2 5 m g 、例えば5 m g ~ 2 0 m g であり、5 m g ~ 1 0 m g を含む。特定の場合において、ムスカリン性アゴニストは、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩であり、対象に投与されるピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の1日総量は、2 . 5 m g 以上、例えば5 m g 以上、例えば7 . 5 m g 以上、例えば1 0 m g 以上、例えば1 5 m g 以上、例えば2 0 m g 以上、例えば2 5 m g 以上であり、3 0 m g 以上を含み、例えば0 . 5 m g ~ 5 0 m g 、例えば1 m g ~ 4 0 m g 、例えば2 m g ~ 4 0 m g 、例えば3 m g ~ 3 0 m g 、例えば4 m g ~ 2 5 m g 、例えば5 m g ~ 2 0 m g であり、5 m g ~ 1 0 m g を含む。

20

30

【 0 0 3 9 】

投与される化合物の量は、対象の生理学、対象によるムスカリン性アンタゴニストおよびムスカリン性アゴニストの吸収率、ならびに所望の治療効果の大きさに依存する。投与スケジュールは、1日あたり5回、1日あたり4回、1日あたり3回、1日あたり2回、1日あたり1回、1週間あたり3回、1週間あたり2回、1週間あたり1回、1ヶ月あたり2回、1ヶ月あたり1回、およびそれらの任意の組み合わせを含み得るが、それらに限定されない。

【 0 0 4 0 】

本方法の実施において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩）およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩）を含む組成物は、資格のある医療従事者によって判断される、多汗症の種類（例えば、全身性、手掌、足底、腋窩、頭蓋顔面、術後代償性発汗など）および病状の重症度に応じて、異なる期間、対象の多汗症を処置するために投与され得る。例えば、本組成物は、1週間以上、例えば3週間以上、例えば1ヶ月以上、例えば3ヶ月以上、例えば6ヶ月以上、例えば9ヶ月以上、例えば1年以上、および5年以上を含む期間、多汗症を処置するために投与されてもよい。

40

【 0 0 4 1 】

特定の実施形態において、本開示の組成物は、関連した病状または関連しない病状を処置するために、他の薬剤の前に、同時に、または後に、経口投与され得る。他の薬剤と同

50

時に提供される場合、本発明の組成物は、同一の組成物中または異なる組成物中で提供され得る。例えば、併用療法は、本開示の組成物、および鎮痛剤などの少なくとも1つの他の薬剤を含む医薬組成物を投与することによって達成することができ、これは特定の経口投与レジメンにしたがって、治療上有効な用量を組み合わせることで含む。別個の医薬組成物の投与は、対象が受けている治療においてこれらの物質の組み合わせの治療効果が生じる限り、同時にまたは異なる時間に（すなわち、連続的に、いずれかの順序で、同じ日に、または異なる日に）行うことができる。

#### 【0042】

ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物は、所望のまたは対象にとって適切な任意の好都合なプロトコル、例えば、錠剤、カプセル、薄膜、粉末、懸濁液、溶液、シロップ、分散液またはエマルジョンによって対象に投与される。以下にさらに詳細に記載するように、本組成物は、医薬製剤における通常の成分、例えば、1つ以上の担体、結合剤、潤滑剤、賦形剤（例えば、制御放出特性を付与するため）、pH調整剤、甘味剤、増量剤、着色剤、またはさらなる活性剤を含有していてもよい。特定の実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む即時放出ビーズ、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む遅溶性即時放出ビーズを含むカプセル剤である。例えば、即時放出オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩および遅溶性即時放出ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含有するカプセルを、対象に経口投与し得る。

#### 【0043】

実施形態において、本方法によって処置される対象は、陽性の処置応答を示す。「陽性の治療応答」とは、対象が多汗症の軽減または排除を示すことを意味する。例えば、本開示によって提供される方法に対する陽性の治療応答を示す対象は、対象によって報告され、または重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール（HDS）、経皮硬膜外水蒸気損失の測定（例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland）、多汗症視覚的定量化スケール（HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp）、多汗症視覚的アナログスケール（HHVAS）もしくはそれらの任意の組み合わせによって決定される、腋下、手掌、足底、頭蓋顔面多汗症、全身性多汗症、術後代償性発汗の低減または排除を含む応答を示し得るが、これらに限定されない。

#### 【0044】

処置レジメンは、単回用量単位の投与または複数回用量単位の投与を含み得る。特定の実施形態において、処置レジメンは、複数回用量単位の投与を含む。特に他に明記しない限り、本明細書で使用される「用量単位」とは、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはオキシブチンHCl）およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl）を含有する組成物の予め測定した量を指す。「単回用量単位」は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせの単回単位であり、単回用量単位が治療有効量の組成物を提供する。「複数回用量単位」または「複数（multiple）用量単位」または「複数（multiple）用量単位」は、少なくとも2つの単回用量単位を指す。

#### 【0045】

本明細書で言及されるように、投与間隔は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の治療有効量の単回投与（例えば、経口、注射、静脈内など）である。「複数回投与間隔」とは、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびム

スカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の2回以上の投与が、連続した様式で対象に行われることを意味する。よって、第1の投与量は、対象によって除去されるかまたは完全に消費され、第2の投与量が対象に投与される。本開示の実施方法では、処置レジメンは、2回以上の投与間隔、例えば3回以上の投与間隔、例えば4回以上の投与間隔、例えば5回以上の投与間隔を含んでもよく、10回以上の投与間隔を含む。いくつかの実施形態において、本開示の方法は、長期間にわたって複数回用量を投与することによる慢性多汗症の処置を含む。あるいは、またはさらに、本開示の方法および組成物は、比較的短期間、例えば1～2週間、単回または複数回用量で急性状態（例えば、他の薬物によって引き起こされる多汗症）を処置するために投与され得る。

#### 【0046】

複数回投与間隔の処置レジメンにおける投与間隔の間の期間は、対象の生理学に応じて、または医療従事者によって決定される処置レジメンによって異なり得る。特定の場合において、複数回投与処置レジメンにおける投与間隔の間の期間は、予め決定され、規則的な間隔で続き得る。よって、投与間隔の間の時間は異なってもよく、0.5時間以上、例えば1時間以上、例えば2時間以上、例えば4時間以上、例えば8時間以上、例えば12時間以上、例えば16時間以上、例えば24時間以上、例えば48時間以上であってもよく、72時間以上を含む。

#### 【0047】

他の例では、投与間隔の間の期間は、投与間隔の間の時間において医療従事者によって決定された1つ以上の以前の投与間隔に対する対象の応答（例えば、過度の発汗の減少量）に依存し得る。例えば、投与間隔に応じて過度の発汗が望ましく減少しない場合、または投与間隔の間に過剰な発汗が増加する場合、その後の用量間隔が開始され得る。さらに他の例では、投与間隔の間の期間は、対象によって報告され、または重量測定評価、多汗症疾患重症度スケール（HDSS）、経皮硬膜外水蒸気損失の測定（例えば、Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio Finland）、多汗症視覚的定量化スケール（HHVQS、例えばHHVQSaまたはHHVQSp）、多汗症視覚的アナログスケール（HHVAS）もしくはそれらの任意の組み合わせによって決定される、過度の発汗の減少に依存し得る。

#### 【0048】

いくつかの実施形態において、方法は、複数日にわたる投与間隔を含む。「複数日投与」とは、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩が、1日より長い、例えば2日以上、例えば3日以上、例えば5日以上、例えば7日以上であり、10日以上を含む期間にわたって対象に投与されることを意味する。

#### 【0049】

特定の実施形態において、対象に投与されるムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量は、特定の薬物動態プロファイルを達成するのに十分である。本明細書で使用される「PKプロファイル」は、血液または血漿中の薬物濃度のプロファイルを指す。そのようなプロファイルは、経時的な薬物濃度の関係（すなわち、「濃度-時間PKプロファイル」）または薬物濃度対用量数の関係（すなわち、「濃度-用量PKプロファイル」）であり得る。PKプロファイルは、PKパラメータを特徴とする。本明細書で使用される「PKパラメータ」は、血液または血漿中の薬物濃度の程度を指し、例えば、1）血液または血漿中で達成される薬物の最大濃度「薬物Cmax」、2）Cmaxを達成する摂取後の経過時間「薬物Tmax」、3）選択された期間（t）にわたる薬物放出の時間経過の曲線下面積（AUC）を用いて測定することができる、選択された期間にわたる血液または血漿中に存在する薬物の総濃度「薬物暴露」、である。1つ以上のPKパラメータの修正により、修正されたPKプロファイルが提供される。

#### 【0050】

本開示の用量単位の特徴を説明する目的で、PKプロファイルを定義する「PKパラメ

10

20

30

40

50



ータ値」は、薬物  $C_{max}$ （例えば、ムスカリン性アンタゴニストまたはムスカリン性アゴニスト  $C_{max}$ ）、全薬物曝露（例えば、曲線下面積）（例えば、ムスカリン性アゴニスト曝露のムスカリン性アンタゴニスト）、および  $1 / ($  薬物  $T_{max} ) ( 1 / T_{max}$  の減少は、標準  $T_{max}$  に対する  $T_{max}$  の遅延を示す）（例えば、 $1 /$  ムスカリン性アンタゴニスト、または  $1 /$  ムスカリン性アゴニスト  $T_{max}$ ）を含む。したがって、標準  $PK$  パラメータ値に対する  $PK$  パラメータ値の減少は、例えば、薬物  $C_{max}$  の減少、薬物曝露の減少、および / または遅延した  $T_{max}$  を示し得る。

#### 【0051】

いくつかの実施形態において、方法は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の最大血漿濃度がほぼ同時に達成されるような、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物の投与を含む。換言すれば、組成物（以下により詳細に記載される）は、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の最大濃度が、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の最大濃度と同時に血漿中で達成されるように処方される。

10

#### 【0052】

特定の実施形態において、本開示の用量単位は、ムスカリン性アンタゴニストもしくはその薬学的に許容される塩、またはムスカリン性アゴニストもしくはその薬学的に許容される塩のいずれかの修正された  $PK$  プロファイル、例えば、所与のムスカリン性アンタゴニストもしくはその薬学的に許容される塩またはムスカリン性アゴニストもしくはその薬学的に許容される塩を単独で投与することによって達成される  $PK$  プロファイルとは異なる  $PK$  プロファイルを提供するよう適合させることができる。例えば、用量単位は、ムスカリン性アンタゴニストまたはムスカリン性アゴニスト単独の用量の摂取と比較して、薬物  $C_{max}$  の減少、薬物  $T_{max}$  の遅延および / または薬物曝露の減少の少なくとも1つを提供し得る。そのような修正は、用量単位中のムスカリン性アンタゴニストとムスカリン性アゴニストとの組み合わせによる。

20

#### 【0053】

実施形態において、用量単位は、単一用量の摂取後に所望の  $PK$  プロファイル（例えば、濃度 - 時間  $PK$  プロファイル）を提供するように適合させることができる。用量単位は、複数回用量単位（例えば、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4またはそれ以上の用量単位）の摂取後に所望の  $PK$  プロファイル（例えば、濃度 - 用量  $PK$  プロファイル）を提供するように適合させることができる。

30

#### 【0054】

特定の実施形態において、用量単位中のムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせは、単回用量の摂取後に所望の（または「予め選択された」） $PK$  プロファイル（例えば、濃度 - 時間  $PK$  プロファイル）を提供し得る。そのような用量単位の  $PK$  プロファイルは、予め選択された薬物  $C_{max}$ 、予め選択された薬物  $T_{max}$ 、または予め選択された薬物曝露の1つ以上を特徴とし得る。用量単位の  $PK$  プロファイルは、ムスカリン性アンタゴニストまたはムスカリン性アゴニストの等価用量から達成される  $PK$  プロファイルと比較して修正することができる。

40

#### 【0055】

所望の  $PK$  プロファイルを提供するムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の相対量の組み合わせは、一定量のムスカリン性アンタゴニストもしくはその薬学的に許容される塩、および増加する量のムスカリン性アゴニストもしくはその薬学的に許容される塩、または一定量のムスカリン性アゴニストもしくはその薬学的に許容される塩、および増加する量のムスカリン性アンタゴニストもしくはその薬学的に許容される塩を投与することによって特定することができる。次いで、1つ以上の  $PK$  パラメータ、例えば、薬物  $C_{max}$ 、薬物

50

Tmax、および薬物曝露が評価され得る。所望のPKプロファイルを提供するムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の相対量は、用量単位において使用されるムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量として特定される。アッセイは、異なる相対量のムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を用いて行うことができる。

【0056】

インビボアッセイは、複数の用量単位（例えば、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、またはそれ以上）の摂取後に所望の濃度 - 用量PKプロファイルを提供する用量単位を提供する、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の組み合わせを特定するために使用され得る。エキスビボアッセイは、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を、動物の組織および/またはその内容物（腸など）への直接投与によって行うことができ、結紮腸の腹腔への注射による導入（例えば、消化管ループ、または腸管ループ、アッセイ、または反転消化管アッセイ）を含む。エキスビボアッセイはまた、動物からの組織および/またはその内容物を切除し、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を、そのような組織および/または内容物に導入することによって行うことができる。

【0057】

例えば、単回用量単位に所望される予め測定された量のムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩が選択される（例えば、有効な血漿薬物レベルを提供する量）。次いで、試験される複数の単回用量単位とPKパラメータとの間の関係につき、複数の単回用量単位が選択される。例えば、濃度 - 用量PKプロファイルが、2、3、4、5、6、7、8、9または10用量単位の摂取のために設計される場合、同じ用量単位数の摂取と等価なムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量が決定される（「高用量」と称される）。複数用量単位は、薬物Cmaxが単回用量単位の摂取に対して修正された、摂取した錠剤の数に基づいて選択することができる。アッセイは、治療上有効な単回用量単位を得るために、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の好適な組み合わせを特定するために使用され得る。

【0058】

ムスカリン性アンタゴニストおよびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含有する多汗症の処置のための組成物

上記に概要を記載したように、本開示の態様はまた、上記方法の実施に適したムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物を含む。目的の組成物は、多汗症の処置を必要とする対象に投与するために所望のまたは適切な任意の好適な形態をとり、錠剤、カプセル、薄膜、粉末、懸濁液、溶液、シロップ、分散液またはエマルジョンの形態であってもよい。組成物はまた、医薬製剤における通常の成分、例えば、1つ以上の担体、結合剤、潤滑剤、賦形剤（例えば、制御放出特性を付与するため）、pH調整剤、甘味剤、増量剤、着色剤、またはさらなる活性剤を含有し得る。本明細書に記載される「医薬組成物」は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩と、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを指し、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩はそれぞれ対象に投与される。

【0059】

上記に概要を記載したように、本組成物は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を

含む。「薬学的に許容される塩」は、化合物の所望の薬理活性を有する化合物の塩を指す。このような塩には、(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で形成される酸付加塩；酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファ スルホン酸、4-メチルビスクロ[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、t-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸で形成される酸付加塩；または(2)化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンまたはアルミニウムイオンで置換されたときに形成される塩；または化合物中に存在する酸性プロトンがエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位したときに形成される塩、が含まれる。

#### 【0060】

特定の実施形態において、本発明の組成物はまた、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、チメルソールおよびこれらの任意の組み合わせなどの、微生物増殖を防止または阻止するための抗菌剤を含むことができる。

#### 【0061】

1つ以上の酸化防止剤を使用することもできる。酸化、ひいては組成物の劣化を減少または防止することができる酸化防止剤は、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシド酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、およびこれら任意の組み合わせを含み得る。

#### 【0062】

1つ以上の界面活性剤もまた、本発明の組成物に含まれ得る。例えば、適切な界面活性剤は、「Tween 20」および「Tween 80」などのポリソルベート、およびF68およびF88(BASF、Mount Olive、New Jersey)などのブルロニック；ソルピタンエステル；レシチンおよび他のホスファチジルコリンなどのリン脂質、(好ましくはリポソーム型ではないが)ホスファチジリエタノールアミン、脂肪酸および脂肪酸エステルなどの脂質；コレステロールなどのステロイド；EDTAなどのキレート剤；および亜鉛および他の陽イオンを含み得るが、これらに限定されない。

#### 【0063】

酸または塩基もまた、本発明の組成物中に存在し得る。例えば、酸は、塩酸、酢酸、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、硫酸、フマル酸、およびこれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない。塩基の例は、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、酢酸アンモニウム、酢酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、ギ酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、フマル酸カリウム、およびこれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない。

#### 【0064】

経口投与組成物中の個々の賦形剤の量は、賦形剤の性質および機能、経口投与送達溶媒および組成物の特定の必要性に応じて異なる。いくつかの例において、個々の賦形剤の最適量は、ルーチン的な実験、すなわち、異なる量の賦形剤(低い~高い範囲)を含む組成物を調製し、安定性および他のパラメータを調べ、次いで重大な副作用なく最適な性能が達成される範囲を決定すること、によって決定される。しかしながら、一般的に、賦形剤

10

20

30

40

50

は、経口投与組成物中に、約 1 重量% ~ 約 99 重量%、例えば約 5 重量% ~ 約 98 重量%、例えば約 15 重量% ~ 約 95 重量%の賦形剤を含み、30 重量%未満を含む。目的の組成物に使用され得る他の賦形剤と一緒に医薬賦形剤は、“Remington: The Science & Practice of Pharmacy”, 第19版, Williams & Williams, (1995)、“Physician’s Desk Reference”, 第52版, Medical Economics, Montvale, NJ (1998)、および Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版, American Pharmaceutical Association, Washington, D. C., 2000に記載され、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

**【0065】**

対象組成物が経口製剤である場合、医薬組成物は、錠剤、粉末、顆粒またはカプセルを製造するための適切な添加剤を含んでもよく、例えば、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなどの通常の添加剤；結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプンまたはゼラチンのなどの結合剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの崩壊剤；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、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、防腐剤および香味剤を用いてもよい。

**【0066】**

20

組成物は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む。ムスカリン性アンタゴニストは、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 、 $M_4$ または $M_5$ ムスカリン受容体アイソフォームの遮断薬などのムスカリン性アセチルコリン受容体の活性を遮断する任意のタイプの抗コリン薬であってもよい。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストは、オキシブチニン、トルテロジン、5-ヒドロキシメチルトルテロジン、フェソテロジン、ソリフェナシン、ダリフェナシン、トロプシウム(tropisium)、イミダフェナシン、プロピペリンもしくはジシクロミンまたはその薬学的に許容される塩の1つ以上である。特定の実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストは、オキシブチニン(4-ジエチルアミノブタ-2-イニル2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルエタン酸)またはその薬学的に許容される塩である。

30

**【0067】**

本組成物中のムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量は異なってもよく、例えば0.5 mg以上、例えば1.5 mg以上、例えば2.5 mg以上、例えば3.0 mg以上、例えば3.5 mg以上、例えば4.0 mg以上、例えば4.5 mg以上、例えば5.0 mg以上、例えば5.5 mg以上、例えば6.0 mg以上、例えば6.5 mg以上、例えば7.0 mg以上、例えば7.5 mg以上、例えば8.0 mg以上、例えば8.5 mg以上、例えば9.0 mg以上、例えば9.5 mg以上であり、10 mg以上を含む。例えば、目的の組成物中のムスカリン性アンタゴニストの量は、0.5 mg ~ 2.5 mgであってもよく、例えば1 mg ~ 2.0 mg、例えば2 mg ~ 1.5 mgであり、3 mg ~ 1.0 mg、例えば7.5 mgを含む。特定の実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストは、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩であり、目的の組成物は、0.5 mg以上、例えば1.5 mg以上、例えば2.5 mg以上、例えば3.0 mg以上、例えば3.5 mg以上、例えば4.0 mg以上、例えば4.5 mg以上、例えば5.0 mg以上、例えば5.5 mg以上、例えば6.0 mg以上、例えば6.5 mg以上、例えば7.0 mg以上、例えば7.5 mg以上、例えば8.0 mg以上、例えば8.5 mg以上、例えば9.0 mg以上、例えば9.5 mg以上のオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含み、10 mg以上のオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含む。例えば、目的の組成物は、0.5 mg ~ 2.5 mg、例えば1 mg ~ 2.0 mg、例えば2 mg ~ 1.5 mgのオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含んでもよく、3 mg ~ 1.0 mg、例えば7.5 mgのオキシブチニンまたはその薬学的に許容され

40

50

る塩を含む。

【 0 0 6 8 】

組成物はまた、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む。ムスカリン性アゴニストは、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 、 $M_4$ または $M_5$ ムスカリン受容体アイソフォームの活性化薬などのムスカリン性アセチルコリン受容体の活性を活性化する任意のタイプの薬剤であってもよい。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニストは、ピロカルピン、コリン、アセチルコリン、カルバコール、メタコリン、ベタネコール、ムスカリン、ニコチン、またはオキシトレモリンの1つ以上である。特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストは、ピロカルピン( (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - ( (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン) である。

10

【 0 0 6 9 】

本組成物中のムスカリン性アゴニストまたは薬学的に許容される塩の量は異なってもよく、例えば0.5mg以上、例えば1.5mg以上、例えば2.5mg以上、例えば3.0mg以上、例えば3.5mg以上、例えば4.0mg以上、例えば4.5mg以上、例えば5.0mg以上、例えば5.5mg以上、例えば6.0mg以上、例えば6.5mg以上、例えば7.0mg以上、例えば7.5mg以上、例えば8.0mg以上、例えば8.5mg以上、例えば9.0mg以上、例えば9.5mg以上であり、10mg以上を含む。例えば、目的の組成物中のムスカリン性アゴニストの量は、0.5mg ~ 25mgであってもよく、例えば1mg ~ 20mg、例えば2mg ~ 15mgであり、3mg ~ 10mg、例えば7.5mgを含む。特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストは、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩であり、目的の組成物は、0.5mg以上、例えば1.5mg以上、例えば2.5mg以上、例えば3.0mg以上、例えば3.5mg以上、例えば4.0mg以上、例えば4.5mg以上、例えば5.0mg以上、例えば5.5mg以上、例えば6.0mg以上、例えば6.5mg以上、例えば7.0mg以上、例えば7.5mg以上、例えば8.0mg以上、例えば8.5mg以上、例えば9.0mg以上、例えば9.5mg以上のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含み、10mg以上のピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む。例えば、目的の組成物は、0.5mg ~ 25mg、例えば1mg ~ 20mg、例えば2mg ~ 15mgのピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含んでもよく、3mg ~ 10mg、例えば7.5mgのピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む。

20

30

【 0 0 7 0 】

本組成物中のムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の比は、1 : 1 ~ 1 : 2.5、1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 5 ~ 1 : 10、1 : 10 ~ 1 : 25、1 : 25 ~ 1 : 50、1 : 50 ~ 1 : 100またはその範囲で異なってもよい。例えば、ムスカリン性アンタゴニストがオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩であり、ムスカリン性アゴニストがピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩である場合、対象に投与されるオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩とピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の質量比は、1 : 1 ~ 1 : 10、または1 : 5 ~ 1 : 25、または1 : 10 ~ 1 : 50、または1 : 25 ~ 1 : 100の範囲であってもよい。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩とムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の質量比は、1 : 1 ~ 1 : 2.5、1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 5 ~ 1 : 10、1 : 10 ~ 1 : 25、1 : 25 ~ 1 : 50、1 : 50 ~ 1 : 100またはその範囲である。例えば、ムスカリン性アゴニストがピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩であり、ムスカリン性アンタゴニストがオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩である場合、対象に投与されるピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩とオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の質量比は、1 : 1 ~ 1 : 10、または1 : 5 ~ 1 : 25、または1 : 10 ~ 1 : 50、または1 : 25 ~ 1 : 100の範囲であってもよい。

40

50

## 【 0 0 7 1 】

特定の実施形態において、目的の組成物は、用量単位として処方され、用量単位中のムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩のそれぞれの投与量は、約  $0.1 \text{ mg/kg} \sim 25 \text{ mg/kg}$ 、例えば  $0.1 \text{ mg/kg} \sim 20 \text{ mg/kg}$ 、例えば  $0.1 \text{ mg/kg} \sim 18 \text{ mg/kg}$ 、例えば  $0.1 \text{ mg/kg} \sim 15 \text{ mg/kg}$ 、例えば  $0.1 \text{ mg/kg} \sim 10 \text{ mg/kg}$  であり、 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 5 \text{ mg/kg}$  を含む。他の実施形態において、本組成物は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩のそれぞれを、 $0.1 \sim 6.5 \text{ mg/kg}$  で1日あたり4回（QID）、例えば  $0.1 \sim 5 \text{ mg/kg}$  QID、例えば  $0.1 \text{ mg/kg} \sim 4 \text{ mg/kg}$  QIDの用量で投与できるように処方される。他の実施形態において、本組成物は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩のそれぞれを、 $0.01 \sim 8.5 \text{ mg/kg}$  で1日あたり3回（TID）、例えば  $0.1 \text{ mg/kg} \sim 6 \text{ mg/kg}$  TID、例えば  $0.1 \text{ mg/kg} \sim 5 \text{ mg/kg}$  TIDの用量で投与できるように処方され、 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 4 \text{ mg/kg}$  TIDを含む。他の実施形態において、本組成物は、ムスカリン性アンタゴニストおよびムスカリン性アゴニストのそれぞれを、 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 13 \text{ mg/kg}$  で1日あたり2回（BID）、例えば  $0.1 \text{ mg/kg} \sim 12 \text{ mg/kg}$  BID、例えば  $5 \text{ mg/kg} \sim 10 \text{ mg/kg}$  BIDの用量で投与できるように処方され、 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 8 \text{ mg/kg}$  BIDを含む。

10

20

## 【 0 0 7 2 】

特定の実施形態において、目的の組成物は、即時放出ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、および遅発性即時放出ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含むように処方される。例えば、本組成物は、即時放出オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩、および遅発性即時放出ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含み得る。即時放出および遅発性即時放出という用語は、本明細書において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩が投与後にそれぞれ放出されるタイミングを指すその通常の意味で用いられる。

## 【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態において、即時放出ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはオキシブチニンHCl）は、対象への組成物の投与の10分以下以内に、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の50%以上、例えば60%以上、例えば75%以上、例えば90%以上、例えば95%以上を放出するように処方され、対象への組成物の投与の10分以下以内に99%以上を含む。特定の場合において、即時放出ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはオキシブチニンHCl）は、対象への組成物の投与直後に、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の50%以上、例えば60%以上、例えば75%以上、例えば90%以上、例えば95%以上を放出するように処方され、対象への組成物の投与直後に99%以上を含む。

30

40

## 【 0 0 7 4 】

実施形態において、即時放出ムスカリン性アンタゴニストは、粉末、微粒子または顆粒として処方され得る。ムスカリン性アンタゴニストは、セルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、マルトデキストリン、スクロース、修飾デンプン、アルギン酸塩、可溶性ガム、カラギーナン、ポリビニルピロリドン（PVP）またはポリビニルポリピロリドン（PVPP）、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、不溶性ガム、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、シェラック、およびポリビニルアセテートフタレート、またはこれらの組み合わせなどのポリマーを含み得る。特定の実施形態において、ムス

50

カリン性アンタゴニスト成分は、微結晶セルロースおよびポリビニルピロリドンを含むオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の顆粒である。

【0075】

他の実施形態において、ムスカリン性アンタゴニスト成分は、ベヘン酸グリセリル、脂肪酸のグリセロールエステル、ジベヘン酸グリセリル、ベヘノイルマクロゴグリセリド (behenoyl macroglyceride)、ジステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセロール、ジステアリン酸グリセロール、パルミトステアリン酸グリセリル、ラウロイルマクロゴグリセリド (lauroyl macroglycerides)、ステアロイルマクロゴグリセリド (stearyl macroglycerides)、abitec 製品、グリセリルモノオレエート、中鎖モノおよびジグリセリド、グリセリルモノカプリレート、グリセリルトリカプリレート/カプレート/ステアレート、水添植物油、水添綿実油、水添大豆油、水添大豆油およびキャスターワックス、ポリオキシエチレン 8 カプリル酸/カプリン酸グリセリド、ポリオキシエチレン 6 カプリル酸/カプリン酸グリセリド、ポリオキシエチレン 3 2 ラウリン酸グリセリド、ポリオキシエチレン 6 prop、グリコールエステル、ポリオキシエチレン 7 ココナッツグリセリド、ポリオキシエチレン 3 0 ココナッツグリセリド、ポリオキシエチレン 8 0 ココナッツグリセリド、ポリオキシプロピレン 1 5 ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン 2 6 グリセリルエーテル、ポリオキシエチレン 3 5 大豆グリセリド、ポリオキシエチレン 2 0 ソルビトール、ポリオキシプロピレン 3 ミリスチルエーテル、ポリオキシプロピレン 1 0 セトステアリルエーテル、パーム核アミドジエタノールアミド、トリグリセロールモノオレエート、saso1 製品、水添ココグリセリド、パルミチン酸セチル、トリミリスチン、トリパルミチン、トリステアリン、水添パーム油、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、セテアリルアルコール、セチルアルコール、カプリン酸トリグリセリド、アセチル化グリセリド、グリセリルココエート、およびポリエチレングリコールなどの脂質賦形剤をさらに含んでもよい。

【0076】

他の実施形態において、ムスカリン性アンタゴニスト成分は、タルク、モノグリセリド、ジグリセリド、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸カルシウム、およびステアリン酸マグネシウムなどの脱粘着剤または滑剤をさらに含んでもよい。

【0077】

さらに他の実施形態において、即時放出ムスカリン性アンタゴニストは、コアの上に積層されたムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、オキシブチニンまたはオキシブチニン HCl）を有するコアを含むビーズとして処方される。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約 10% ~ 約 90% を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約 25% ~ 約 85% を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約 40% ~ 約 80% を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約 80% を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約 75% を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約 85% を構成する。

【0078】

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の溶液を調製し、次いでコア上に噴霧し、次いで乾燥させる。噴霧および乾燥の行為により、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層がビーズ上に形成される。いくつかの実施形態において、溶液は、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩をより効率的にコアに接着させるポリマーを含む。剤形中に存在するムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の量は、層の厚さを制御することによって制御することができる。層がより厚いほど、より多くのムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩が剤形中に存在する。ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層が水性媒体（例えば、胃液または腸

10

20

30

40

50

液)に暴露されると、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、直ちに水性媒体に溶解する。

【0079】

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層は、ビーズの総重量の約1%～約50%を構成する。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層は、ビーズの総重量の約2%～約40%を構成する。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層は、ビーズの総重量の約4%～約25%を構成する。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層は、ビーズの総重量の約5%～約15%を構成する。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層は、ビーズの総重量の約5.5%～約10%を構成する。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層は、ビーズの総重量の約6%を構成する。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層は、ビーズの総重量の約6.5%を構成する。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層は、ビーズの総重量の約7%を構成する。いくつかの実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層は、ビーズの総重量の約8%を構成する。

10

【0080】

ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、セルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、マルトデキストリン、スクロース、修飾デンプン、アルギン酸塩、可溶性ガム、カラギーナン、ポリビニルピロリドン(PVP)またはポリビニルポリピロリドン(PVPP)、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、不溶性ガム、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、シェラック、およびポリビニルアセテートフタレートなどのフィルム形成ポリマーを用いてコア上に積層され得る。

20

【0081】

ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層はまた、上記のように、脂質賦形剤、脱粘着剤および滑剤を含み得る。

30

【0082】

いくつかの実施形態において、遅発性即時放出ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩(例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl)は、組成物中のムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩(例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl)の20%以下が対象への投与の約20分後に放出され、組成物中のムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の75%以上がその約30分後に放出されるように処方される。これらの実施形態において、組成物中のムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩(例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl)の20%以下、例えば15%以下、例えば10%以下、例えば5%以下、例えば3%以下が、対象への投与の約20分後に放出され、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩(例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl)の1%以下が対象への投与の約20分後に放出されることを含む。20分後、遅発性即時放出ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、その約30分後に、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の75%以上、例えば80%以上、例えば85%以上、例えば90%以上、例えば95%以上、例えば97%以上が放出されるように処方され、99%以上を含む。特定の実施形態において、投与の20分後、組成物は、その約30分後にムスカリン性アゴニストの100%を放出するように処方される。

40

【0083】

特定の実施形態において、遅発性即時放出ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、図2に一般的に示される放出プロファイルにしたがってムスカリン性ア

50



ゴニストを放出するように処方される。

【 0 0 8 4 】

特定の実施形態において、遅発性即時放出ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、コアの上にコーティングされたムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl）の第1の層、およびムスカリンアゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む層の上にコーティングされた少なくとも1つのポリマーを含む第2の層を有するコアを含むビーズとして処方される。

【 0 0 8 5 】

これらの実施形態において、コアは、糖ビーズ（例えば、Paular球）、微結晶セルロース、Celllets（登録商標）100、Celllets（登録商標）200、Celllets（登録商標）350、Celllets（登録商標）500、Celllets（登録商標）700、またはCelllets（登録商標）1000などのCelllets（登録商標）コア（Glat Air Techniques Inc.、Ramsey N. J.）を含み得るが、これらに限定されない。他の実施形態において、コアは、例えば、ポリマー混合物を調製し、混合物を押し出し、押出された混合物を球状化して球状または半球状のビーズを形成することによって、新規に調製される。いくつかの実施形態において、ビーズは、水性媒体への暴露によってビーズが膨潤し、活性成分が迅速かつ効率的に放出されるように、膨潤性である。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約10%～約50%を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約15%～約40%を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約20%～約30%を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約20%を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたビーズの総重量の約25%を構成する。特定の実施形態において、コアは、Celllets 700微結晶セルロースビーズを含む。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはピロカルピンHCl）を含む第1の層がコア上に形成される。いくつかの実施形態において、第1の層は、ビーズの総重量の約1%～約50%を構成する。いくつかの実施形態において、第1の層は、ビーズの総重量の約2%～約40%を構成する。いくつかの実施形態において、第1の層は、ビーズの総重量の約5%～約30%を構成する。いくつかの実施形態において、第1の層は、ビーズの総重量の約7%～約25%を構成する。いくつかの実施形態において、第1の層は、ビーズの総重量の約8%～約15%を構成する。いくつかの実施形態において、第1の層は、ビーズの総重量の約8%を構成する。いくつかの実施形態において、第1の層は、ビーズの総重量の約10%を構成する。いくつかの実施形態において、第1の層は、ビーズの総重量の約12%を構成する。いくつかの実施形態において、第1の層は、ビーズの総重量の約15%を構成する。

【 0 0 8 7 】

特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含有する第1の層は、セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、マルトデキストリン、スクロース、修飾デンプン、アルギン酸塩、可溶性ガム、カラギーナン、ポリビニルピロリドン（PVP）またはポリビニルポリピロリドン（PVPP）、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、不溶性ガム、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、シェラック、およびポリビニルアセテートフタレート、およびこれらの組み合わせなどのポリマーをさらに含む。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含有する第1の層は、タルク、モノグリセリド、ジグリセリド、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸カルシウム、およびステアリン酸マグネシウムなどの脱粘着剤または滑剤をさらに含んでもよい。

#### 【0089】

他の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含有する第1の層は、ベヘン酸グリセリル、脂肪酸のグリセロールエステル、ジベヘン酸グリセリル、ベヘノイルマクロゴグリセリド (behenoyl macroglyceride)、ジステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセロール、ジステアリン酸グリセロール、パルミトステアリン酸グリセリル、ラウロイルマクロゴグリセリド (lauroyl macroglyceride)、ステアロイルマクロゴグリセリド (stearyl macroglycerides)、abitec 製品、グリセリルモノオレート、中鎖モノおよびジグリセリド、グリセリルモノカプリレート、グリセリルトリカプリレート/カプレート/ステアレート、水添植物油、水添綿実油、水添大豆油、水添大豆油およびキャスターワックス、ポリオキシエチレン8カプリル酸/カプリン酸グリセリド、ポリオキシエチレン6カプリル酸/カプリン酸グリセリド、ポリオキシエチレン32ラウリン酸グリセリド、ポリオキシエチレン6prop.グリコールエステル、ポリオキシエチレン7ココナッツグリセリド、ポリオキシエチレン30ココナッツグリセリド、ポリオキシエチレン80ココナッツグリセリド、ポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン26グリセリルエーテル、ポリオキシエチレン35大豆グリセリド、ポリオキシエチレン20ソルビトール、ポリオキシプロピレンミリスチルエーテル、ポリオキシプロピレン10セトステアリルエーテル、パーム核アミドジエタノールアミド、トリグリセロールモノオレート、sasol 製品、水添ココグリセリド、パルミチン酸セチル、トリミリスチン、トリパルミチン、トリステアリン、水添パーム油、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、セテアリルアルコール、セチルアルコール、カプリン酸トリグリセリド、アセチル化グリセリド、グリセリルココエート、およびポリエチレングリコールなどの脂質賦形剤を含む。

#### 【0090】

特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含有する第1の層は、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびタルクを含む。

#### 【0091】

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の遅発性即時放出製剤は、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層の上に形成されるポリマー層(第2の層)を含む。適切なポリマーは、セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、マルトデキストリン、スクロース、修飾デンプン、アルギン酸塩、可溶性ガム、カラギーナン、ポリビニルピロリドン(PVP)またはポリビニルポリピロリドン(PVPP)、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、不溶性ガム、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、シェラック、およびポリビニルアセテートフタレート、およびこれらの組み合わせなどのポリマーを含み得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、第2の層は、ビーズの総重量の約1%~約50%を構成する。いくつかの実施形態において、第2の層は、ビーズの総重量の約2%~約40%を構成する。いくつかの実施形態において、第2の層は、ビーズの総重量の約5%~約30%を構成する。いくつかの実施形態において、第2の層は、ビーズの総重量の約7%~約25%を構成する。いくつかの実施形態において、第2の層は、ビーズの総重量の約8%~約15%を構成する。いくつかの実施形態において、第2の層は、ビーズの総重量の約8%を構成する。いくつかの実施形態において、第2の層は、ビーズの総重量の約10%を構成する。いくつかの実施形態において、第2の層は、ビーズの総重量の約12%を構成する。

いくつかの実施形態において、第2の層は、ビーズの総重量の約15%を構成する。

【0092】

特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層の上にコーティングされたポリマー層は、エチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含む。ヒドロキシプロピルセルロース対エチルセルロースの重量比は、約5：1～約1：5の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルセルロース対エチルセルロースの重量比は、約4：1～約1：4である。いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルセルロースとエチルセルロースの重量比は、約3：1～約1：3である。いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルセルロースとエチルセルロースの重量比は、約2：1～約1：2である。他の実施形態において、エチルセルロース対ヒドロキシプロピルセルロースの重量比は、約5：1～約1：5の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、エチルセルロース対ヒドロキシプロピルセルロースの重量比は、約4：1～約1：4である。いくつかの実施形態において、エチルセルロース対ヒドロキシプロピルセルロースの重量比は、約3：1～約1：3である。いくつかの実施形態において、エチルセルロース対ヒドロキシプロピルセルロースの重量比は、約2：1～約1：2である。いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルセルロース対エチルセルロースの重量比は、約1：1である。

10

【0093】

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の層の上にコーティングされたポリマー層は、フタレート系可塑剤、トリメリテート、アジペート系可塑剤、セバケート系可塑剤、有機リン酸塩、マレイン酸塩、スルホンアミド、グリコールまたはポリエーテル、アセチル化モノグリセリド、およびクエン酸アルキルなどの可塑剤を含む。可塑剤は、ビーズの総重量の約1%～約50%の間で存在し得る。いくつかの実施形態において、可塑剤は、ビーズの総重量の約2%～約40%の間で存在する。いくつかの実施形態において、可塑剤は、ビーズの総重量の約3%～約20%の間で存在する。いくつかの実施形態において、可塑剤は、ビーズの総重量の約4%～約10%の間で存在する。いくつかの実施形態において、可塑剤は、ビーズの総重量の約4%で存在する。いくつかの実施形態において、可塑剤は、ビーズの総重量の約4.5%で存在する。いくつかの実施形態において、可塑剤は、ビーズの総重量の約5%で存在する。いくつかの実施形態において、可塑剤は、ビーズの総重量の約5.5%で存在する。いくつかの実施形態において、可塑剤は、ビーズの総重量の約6%で存在する。いくつかの実施形態において、可塑剤は、ビーズの総重量の約6.5%で存在する。

20

30

【0094】

例えば、フタレート系可塑剤は、ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)フタレート、ジイソノニルフタレート(DINP)、ビス(n-ブチル)フタレート(DnBP、DBP)、ブチルベンジルフタレート(BBzP)、ジイソデシルフタレート(DIDP)、ジ-n-オクチルフタレート(DOPまたはDnOP)、ジイソオクチルフタレート(DIOP)、ジエチルフタレート(DEP)、ジイソブチルフタレート(DIBP)およびジ-n-ヘキシルフタレートであってもよい。いくつかの実施形態において、トリメリテートは、トリメチルトリメリテート(TMTM)、トリ-(2-エチルヘキシル)トリメリテート(TEHTM-MG)、トリ-(n-オクチル、n-デシル)トリメリテート(ATM)、トリ-(ヘプチル、ノニル)トリメリテート(LTM)、およびn-オクチルトリメリテート(OTM)からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、アジペート系可塑剤は、ビス(2-エチルヘキシル)アジペート(DEHA)、ジメチルアジペート(DMAD)、モノメチルアジペート(MMAD)、およびジオクチルアジペート(DOA)からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、セバケート系可塑剤はジブチルセバケート(DBS)である。いくつかの実施形態において、マレイン酸塩はマレイン酸ジブチル(DBM)またはマレイン酸ジイソブチル(DIBM)である。いくつかの実施形態において、スルホンアミドは、オルトまたはパラN-エチルトルエンスルホンアミド(ETSA)、N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミ

40

50

ド(H P B S A)、およびN-(n-ブチル)ベンゼンスルホンアミド(B B S A-N B B S)からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、有機リン酸塩は、トリクレジルホスフェート(T C P)またはトリブチルホスフェート(T B P)である。いくつかの実施形態において、グリコールまたはポリエーテルは、トリエチレングリコールジヘキサノエート(3 G 6、3 G H)、テトラエチレングリコールジヘプタノエート(4 G 7)、およびポリエチレングリコールからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、クエン酸アルキルは、クエン酸トリエチル(T E C)、クエン酸アセチルトリエチル(A T E C)、クエン酸トリブチル(T B C)、クエン酸アセチルトリブチル(A T B C)、クエン酸トリオクチル(T O C)、クエン酸アセチルトリオクチル(A T O C)、クエン酸トリヘキシル(T H C)、クエン酸アセチルトリヘキシル(A T H C)、クエン酸ブチルトリヘキシル(B T H C、クエン酸トリヘキシルo-ブチリル)、およびクエン酸トリメチル(T M C)からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、可塑剤は、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコール、グリセリン、トリアセチン、フタル酸ジエチル、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、鉱物油、アセチル化モノグリセリド、およびオレイン酸からなる群から選択される。特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニスト層の上の層は、ジブチルセバケートを含む。

#### 【0095】

いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約50%~約300%である。いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約75%~約250%である。いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約75%である。いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約100%である。いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約125%である。いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約150%である。いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約175%である。いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約200%である。いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約225%である。いくつかの実施形態において、第2の層の重量は、第2の層の適用前のビーズの重量の約250%である。

#### 【0096】

特定の実施形態において、本組成物のムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の成分は、以下を含むビーズを含む：

微結晶コア；

微結晶コアの上にコーティングされた、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびタルクを含有する第1の層；ならびに第1の層の上にコーティングされた、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびジブチルセバケートを含有する第2の層。

#### 【0097】

特定の実施形態において、本組成物のムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩の成分は、以下を含むビーズを含む：

ビーズの総重量の約20%である微結晶コア；

ビーズの総重量の約8%の量で存在するピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩、ビーズの総重量の約8%の量で存在するヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびビーズの総重量の約4%の量で存在するタルクを含有する、微結晶コアの上の第1の層；ならびに

ビーズの総重量の約26%の量で存在するエチルセルロース、ビーズの総重量の約26%の量で存在するヒドロキシプロピルセルロース、およびビーズの総重量の約5%の量で存在するジブチルセバケートを含有する、第1の層の上にコーティングされた第2の層。

#### 【0098】

特定の実施形態において、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含有する本組成物は、2011年4月1日出願の米国特許出願公開第2011/0244051号明細書に記載のものであり、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0099】

特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含むコアと、コーティングポリマーを含むコーティング層とを含むミニタブレットとして処方される。

【0100】

いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたミニタブレットの総重量の約70%～約99%を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたミニタブレットの総重量の約75%～約97%を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたミニタブレットの総重量の約80%～約95%を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたミニタブレットの総重量の約85%～約95%を構成する。いくつかの実施形態において、コアは、最終処方されたミニタブレットの総重量の約88%～約95%を構成する。

10

【0101】

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニスト（例えば、ピロカルピン）またはその薬学的に許容される塩と、ポリマーとを含むストック溶液が調製され、次いで、当技術分野で周知の方法を使用して流動床に噴霧される。いくつかの実施形態において、流動床はセルロース床である。これらの実施形態のいくつかにおいて、流動床は微結晶セルロース床である。さらなる実施形態において、流動床はケイ化微結晶セルロース床である。いくつかの実施形態において、流動床は、例えば、PROSOLV（登録商標）SMCC50などのPROSOLV（登録商標）SMCCである。

20

【0102】

いくつかの実施形態において、コアは浸透圧剤をさらに含む。特定の場合において、浸透圧剤は、コアを急速に崩壊させ、コアが胃液または腸液などの水性媒体と接触するとすぐにAPIを放出させる。いくつかの実施形態において、浸透圧剤は無機塩である。これらの実施形態のいくつかにおいて、塩はアルカリ金属の塩である。さらなる実施形態において、塩はアルカリ金属のハロゲン塩である。いくつかの実施形態において、塩は、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、塩化カリウム、臭化カリウムおよびヨウ化カリウムからなる群から選択される。

30

【0103】

いくつかの実施形態において、コアは崩壊剤を含む。いくつかの実施形態において、崩壊剤は架橋ポリマーである。これらの実施形態のいくつかにおいて、架橋ポリマーは架橋ポリビニルピロリドン（クロスボリドン）または架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロースナトリウム）である。他の実施形態において、崩壊剤は、修飾デンプン、例えばデンプングリコール酸ナトリウムである。

【0104】

いくつかの実施形態において、コアはさらに潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、潤滑剤はタルクまたはシリカなどの鉱物である。他の実施形態において、潤滑剤は脂肪、例えば植物ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、または誘導体化ステアリン酸である。いくつかの実施形態において、誘導体化ステアリン酸は、フマル酸ステアリルナトリウムである。

40

【0105】

いくつかの実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩）は、コアの約0.1重量%～約5重量%でコア中に存在する。他の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、約0.3重量%～約4重量%、または約0.5重量%～

50

約 3 重量 % でコア中に存在する。

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態において、コア中の流動床、すなわちセルロースは、コアの約 4 0 重量 % ~ 約 7 5 重量 %、またはコアの約 4 5 重量 % ~ 約 7 0 重量 %、またはコアの約 4 8 重量 % ~ 約 6 5 重量 % で存在する。

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態において、コアポリマーは、コアの約 4 重量 % ~ 約 1 5 重量 %、または約 5 重量 % ~ 約 1 2 重量 %、またはコアの約 5 重量 % ~ 約 1 0 重量 % で存在する。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態において、崩壊剤は、コアの約 5 重量 % ~ 約 3 5 重量 %、または約 5 重量 % ~ 約 2 5 重量 %、または約 1 0 重量 % ~ 約 3 0 重量 %、または約 1 0 重量 % ~ 約 2 0 重量 %、またはコアの約 1 2 重量 % ~ 約 1 7 重量 % で存在する。

10

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態において、塩は、コアの約 1 0 重量 % ~ 約 5 0 重量 %、または約 1 0 重量 % ~ 約 4 0 重量 %、または約 1 2 重量 % ~ 約 3 7 重量 %、またはコアの約 1 5 重量 % ~ 約 3 5 重量 % で存在する。

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態において、潤滑剤は、コアの約 0 . 2 重量 % ~ 約 2 重量 %、または約 0 . 5 重量 % ~ 約 1 . 7 重量 %、またはコアの約 0 . 5 重量 % ~ 約 1 . 5 重量 % で存在する。

20

【 0 1 1 1 】

目的のミニタブレットでは、コアはコーティング層でコーティングされている。特定の  
実施形態において、水性媒体、例えば胃液または腸液へのコアの曝露を遅延させるために、  
コーティング層が処方される。コーティング層は、コーティングポリマーを含む。特定  
の実施形態において、コーティングポリマーはセルロースポリマーである。これらの実施  
形態のいくつかにおいて、セルロースポリマーは微結晶セルロースである。他の実施形態  
において、コーティングポリマーは誘導体化セルロース、例えばアルキル化セルロースで  
ある。これらの実施形態のいくつかにおいて、誘導体化セルロースは、エチルセルロース、  
プロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される。  
。

30

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態において、コーティング層の適用により、コーティング層の適用前  
のミニタブレットの重量の約 1 % ~ 約 5 0 % の重量増加が生じる。したがって、例えば、  
コーティング層の適用前のコアの重量を X とすると、コーティング層の適用後、重量増加  
が 1 % の場合、ミニタブレットの重量は  $1.01X$  であり、重量増加が 5 0 % の場合、ミ  
ニタブレットの重量は  $1.5X$  である。いくつかの実施形態において、重量増加は約 5 %  
~ 約 4 5 % である。いくつかの実施形態において、重量増加は約 5 % ~ 約 4 0 % である。  
いくつかの実施形態において、重量増加は約 5 % ~ 約 3 5 % である。いくつかの実施形態  
において、重量増加は約 5 % ~ 約 3 0 % である。いくつかの実施形態において、重量増加  
は約 1 0 % ~ 約 2 5 % である。

40

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態において、コーティングポリマーは、糖または多糖を含む。これら  
の実施形態のいくつかにおいて、糖または多糖は、セルロース、ヒドロキシエチルセルロ  
ース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、マルトデキストリン、スクロース、修飾デンプン、アルギン酸の塩  
、可溶性ガムおよびカラギーナンからなる群から選択される。他の実施形態において、コ  
ーティングポリマーは、ポリビニルピロリドン ( P V P ) またはポリビニルポリピロリド  
ン ( P V P P ) を含む。

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態において、コーティングポリマーは、2 つ以上のポリマーの混合物

50

である。いくつかの実施形態において、混合物は、エチルセルロース（ＥＣ）およびヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）を含む。特定の場合において、ＥＣは、コーティングの重量の約６０％～約９５％、または重量の約６０％～約８５％、または約６１重量％～約８４重量％、または約６１重量％～約８２重量％で存在する。特定の場合において、ＨＰＣは、コーティングの重量の約５％～約３５％、または重量の約５％～約２０％、または約７重量％～約１７重量％、または約７重量％～約１６重量％で存在する。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、コーティングはさらに潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、潤滑剤はタルクまたはシリカなどの鉱物である。いくつかの実施形態において、潤滑剤は、コーティングの重量の約１％～約２０％、または約５重量％～約１７重量％、または約１０重量％～約１６重量％で存在する。

10

【０１１６】

いくつかの実施形態において、コーティングはさらに可塑剤を含む。いくつかの実施形態において、可塑剤は、フタレート系可塑剤、トリメリート、アジペート系可塑剤、セバケート系可塑剤、有機リン酸塩、マレイン酸塩、スルホンアミド、グリコールまたはポリエーテル、アセチル化モノグリセリド、およびクエン酸アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、セバケート系可塑剤はジブチルセバケート（ＤＢＳ）である。いくつかの実施形態において、可塑剤は、コーティングの重量の約１％～約２０％、または約５重量％～約１５重量％、または約７重量％～約１０重量％で存在する。

【０１１７】

20

特定の実施形態において、ムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩）を含む本ミニタブレットは、２０１３年１０月１日出願の米国特許出願公開第２０１４／０１０５９７６号明細書に記載のものであり、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１８】

実施形態を含む、本明細書に記載される主題の態様は、単独で、または１つ以上の他の態様または実施形態と組み合わせることで有益であり得る。記載を限定することなく、１～３４の番号を付した本開示の特定の非限定的な態様を以下に提供する。本開示を読むにおいて当業者に明らかであるように、個別に番号が付された態様はそれぞれ、先行するまたは後に続く個別に番号が付された任意の態様と用いるまたは組み合わせることができる。これは、そのような態様の組み合わせ全てにつきサポートを提供することを意図しており、以下に明示的に提供される態様の組み合わせに限定されるものではない。

30

１．必要とする対象において、ムスカリン性アンタゴニストを用いて多汗症を処置し、前記ムスカリン性アンタゴニストの口渇の副作用を軽減する方法であって、前記方法が、ムスカリン性アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩、およびムスカリン性アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の治療有効量を、前記対象に投与することを含み、

前記投与が多汗症の軽減に有効であり、

前記投与が前記ムスカリン性アンタゴニストの口渇の副作用を軽減させるのに十分である、方法。

40

２．前記対象が、原発性限局性腋窩多汗症を有すると診断される、１に記載の方法。

３．前記対象が、原発性限局性手掌多汗症を有すると診断される、１に記載の方法。

４．前記対象が、足底多汗症を有すると診断される、１に記載の方法。

５．前記対象が、頭蓋顔面多汗症を有すると診断される、１に記載の方法。

６．前記対象が、全身性多汗症を有すると診断される、１に記載の方法。

７．前記対象が、術後代償性発汗を有すると診断される、１に記載の方法。

８．前記ムスカリン性アンタゴニストが、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩である、１～７のいずれか１項に記載の方法。

９．前記ムスカリン性アゴニストが、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩である、１～８のいずれか１項に記載の方法。

50

10．前記組成物が約5～約30mgのオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含む、8または9に記載の方法。

11．前記組成物が、約7.5mgのオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含む、10に記載の方法。

12．前記組成物が、約5.0mgのオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含む、11に記載の方法。

13．前記組成物が、約5～約30mgのピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む、9～12のいずれか1項に記載の方法。

14．前記組成物が、約7.5mgのピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項13に記載の方法。

15．前記組成物が、約5.0mgのピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む、13に記載の方法。

16．前記組成物を1日あたり1回投与することを含む、1～15のいずれか1項に記載の方法。

17．前記組成物を1日あたり2回投与することを含む、1～15のいずれか1項に記載の方法。

18．前記組成物を1ヶ月以上投与することを含む、1～15のいずれか1項に記載の方法。

19．前記組成物を1年以上投与することを含む、1～15のいずれか1項に記載の方法。

20．前記組成物が、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を含む即時放出組成物と、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む遅発性即時放出組成物とを含む、8～19のいずれか1項に記載の方法。

21．前記対象において、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の最大血漿濃度、およびピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の最大血漿濃度が、およそ同時に生じるように、前記組成物が処方された、8～20のいずれか1項に記載の方法。

22．前記組成物中の前記ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の20%未満が、対象への投与の約20分後に放出され、前記組成物中の前記ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の90%以上が、その約30分後に放出されるように、前記遅発性即時放出組成物が処方された、21に記載の方法。

23．前記組成物が、  
オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩；および  
複数のピロカルピンビーズを含み、各ピロカルピンビーズが、  
コア；

前記コアの上に位置する、ピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む第1の層；ならびに

前記第1の層の上に位置する、ヒドロキシプロピルセルロースおよびエチルセルロースを含む第2の層を含む、

21に記載の方法。

24．前記組成物が、  
オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩；および  
複数のピロカルピンミニタブレットを含み、各ピロカルピンミニタブレットが、  
ピロカルピンを含むコア；および  
コーティングポリマーを含むコーティング層を含む、  
21に記載の方法。

25．前記コーティング層が、セルロース、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース、マルトデキストリン、スクロース、修飾デンプン、アルギン酸の塩、可溶性ガム、カラギーナン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される糖または多糖を含む、24に記載の方法。



26．前記コーティング層がポリビニルピロリドン（PVP）またはポリビニルポリピロリドン（PVPP）を含む、24に記載の方法。

27．口渇視覚的アナログスケールによって決定される場合、口渇が軽減される、1～26のいずれか1項に記載の方法。

28．口渇発生率/重症度アンケートで対象によって報告される場合、口渇が軽減される、1～27のいずれか1項に記載の方法。

29．多汗症疾患重症度スケールによって測定される場合、多汗症が軽減される、1～28のいずれか1項に記載の方法。

30．腋窩、足底または手掌の重量分析によって測定される場合、多汗症が軽減される、1～29のいずれか1項に記載の方法。

31．多汗症視覚的定量化スケールによって測定される場合、多汗症が軽減される、1～30のいずれか1項に記載の方法。

32．多汗症視覚的アナログスケールによって測定される場合、多汗症が軽減される、1～31のいずれか1項に記載の方法。

33．経皮硬膜外水蒸気損失によって測定される場合、多汗症が軽減される、1～32のいずれか1項に記載の方法。

34．必要とする対象において、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩を用いて多汗症を処置し、オキシブチニンの口渇の副作用をピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を用いて軽減する方法であって、前記方法が、

5～30mgのオキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩および5～30mgのピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の治療有効量を対象に投与することを含み、

前記対象において、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の最大血漿濃度、およびピロカルピンまたはその薬学的に許容される塩の最大血漿濃度が、およそ同時に生じるように、前記組成物が処方され、

前記投与が、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の単独での投与と少なくとも同様に、対象における多汗症を軽減するのに有効であり、

前記投与が、オキシブチニンまたはその薬学的に許容される塩の口渇の副作用を軽減させるのに十分である、方法。

#### 【0119】

以下の実施例は、例示のために提供されるものであり、限定するためのものではない。具体的には、以下の実施例は、本開示を実施するための特定の実施形態である。これらの実施例は、例示的目的によるものであり、決して本開示の範囲を限定することを意図したものではない。使用される数値（例えば、量、温度など）に関し、正確性を確保するための努力がなされているが、いくつかの実験誤差および偏差は当然許されるべきである。

#### 【実施例】

#### 【0120】

ムスカリン性アンタゴニストおよびムスカリン性アゴニスト製剤の調製例

ムスカリン性アンタゴニスト成分およびムスカリン性アゴニスト成分を含有するカプセルを調製した。ムスカリン性アンタゴニスト（オキシブチニン - オキシブチニンHClとして）を顆粒として調製し、ムスカリン性アゴニスト（ピロカルピン - ピロカルピンHClとして）を多層ビーズとして調製した。7.5mgのオキシブチニンHCl顆粒および7.5mgのピロカルピンHCl多層ビーズを含有するカプセルを以下に記載するように調製した。

#### 【0121】

活性物質

オキシブチニンHClは白色の結晶性粉末である。ピロカルピンHClは、白色～ほぼ白色の結晶性粉末である。

#### 【0122】

原料

10

20

30

40

50

表 1 に、ムスカリン性アンタゴニスト成分およびムスカリン性アゴニスト成分を含有するカプセルを調製するのに使用される化合物を列挙する。

表1

一般名	商品名
オキシブチニン HCl	-
ピロカルピン HCl	-
ポビドン K-29/32	Plasdone K29/32
ケイ化微結晶セルロース	Prosolv SMCC 50
微結晶セルロースビーズ	Cellets 700
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	Pharmacoat 606
タルク	Pharma 400
エチルセルロース	Aqualon EC-N10
ヒドロキシプロピルセルロース	Klucel EXF
ジブチルセバケート	-
200 プルーフエタノール	-
不透明白色ゼラチンカプセル、サイズ 0	Coni-Snap
滅菌水	-

10

20

## 【 0 1 2 3 】

## ピロカルピンビーズ

不活性微結晶セルロースビーズを、即時放出ピロカルピン HCl を含有する薬物層および遅発性放出ポリマー層の 2 層でコーティングした。ピロカルピン遅発性即時放出ビーズの全体的な処方を表 2 に要約する。図 1 は、表 2 に列挙した成分を有するピロカルピンビーズの製造方法を示す。表 3 ~ 4 は、ピロカルピンビーズを調製するためのプロセスパラメータを提供する。

表 2

成分	化学名	説明	% w/w	mg/用量
コア	微結晶セルロース ペレット	コーティング 基材	20.8	18.75
ムスカリンアゴニスト	ピロカルピン HCl	活性物質	8.3	7.5
ムスカリンアゴニスト層	ヒドロキシプロピル メチルセルロース	フィルム形成剤	8.3	7.5
ムスカリンアゴニスト層	タルク	脱粘着剤	4.2	3.75
放出層	ヒドロキシプロピル セルロース	フィルム形成剤	26.5	23.83
放出層	エチルセルロース	フィルム形成剤	26.5	23.83
放出層	ジブチルセバケート	可塑剤	5.3	4.77

30

40

表 3

流体ビーズピロカルピン層	
装置	Vector FLM1
バッチサイズ	0.70 kg
プロセス環境	45-50 CFM
噴霧速度	12-17 g/分
大気圧	37 psi
入口温度	82 ± 5 °C
製品温度	50 ± 2 °C
露点	10 °C

10

表 4

流体ビーズ放出ポリマー層	
装置	Vector FLM1
バッチサイズ	0.53 kg
プロセス環境	58-60 CFM
噴霧速度	22-30 g/分
大気圧	40 psi
入口温度	52 ± 5 °C
製品温度	35 ± 2 °C
露点	8 °C

20

30

## 【 0 1 2 4 】

調製したピロカルピンビーズを、0.1 N HCl 中での溶解につき試験し、ピロカルピンの遅発性即時放出プロファイルを提供した。図 2 は、表 2 にしたがって調製されたビーズの溶解プロファイルを示す。

## 【 0 1 2 5 】

## オキシブチニン顆粒

40

高剪断オキシブチニン HCl 顆粒を調製した。オキシブチニン HCl 即時放出顆粒の全体的な処方を表 5 に要約する。図 3 は、表 5 に列挙した成分を有するオキシブチニン顆粒の製造方法を示す。表 6 は、オキシブチニン顆粒を調製するためのプロセスパラメータを提供する。

表 5

成分	化学名	説明	% w/w	mg/用量
ムスカリン性 アンタゴニスト	オキシブチニン HCl	活性物質	18.75	7.5
ポリマー	ポリビニルピロリドン	結合剤	3.75	1.5
ポリマー	ケイ化微結晶 セルロース	結合剤	77.50	31.0

10

表 6

高剪断造粒	
装置	Vector GMX 4L
バッチサイズ	0.90 kg
プロセス環境	58-60 CFM
ムスカリンアンタゴニスト/結合剤溶液	水
インペラ速度	547 rpm
剪断速度	1800 rpm
トレー乾燥	
温度	50 °C
乾燥時間	8 時間
最終 LOD%	1.91%
粉砕	
装置	Quadro Comil 197S
バッチサイズ	0.89 kg
スクリーン	24R
インペラ	方形
インペラ速度	3000 rpm

20

30

## 【 0 1 2 6 】

オキシブチニン顆粒をサイズ 0 のゼラチンカプセルに手動で充填し、これを 0 . 1 N H C l 中で溶解につき試験し、オキシブチニンの即時放出プロファイルを提供した。図 4 は、表 5 にしたがって調製されたオキシブチニン顆粒の溶解プロファイルを示す。

40

## 【 0 1 2 7 】

オキシブチニンおよびピロカルピンを有する多汗症の処置のための組成物

上記のコートングしたピロカルピン H C l ビーズおよびオキシブチニン H C l 顆粒を、サイズ 0 のゼラチンカプセル中にカプセル化した。表 7 に、多汗症の処置のために調製された製剤を要約する。

表 7

成分	% w/w	mg/用量
オキシブチニン HCl 顆粒	17.7	40.0
ピロカルピン HCl ビーズ	39.8	89.9
サイズ0の白色ゼラチンカプセル	4.25	96.0

## 【 0 1 2 8 】

X c e l o d o s e 1 2 0 S 半自動カプセル化装置を用いて各カプセルにオキシブチニン H C l 顆粒を部分的に充填した。カプセルは、X c e l o d o s e によって部分的に 1 0 のグループに充填された。8 9 . 9 m g のピロカルピン H C l ビーズを計量し、手動で各カプセルに充填した。キャップを手動で各カプセル上に置き、各カプセルを手動で閉じた。T H V D - 1 0 2 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] は、7 . 5 m g のオキシブチニン H C l および 7 . 5 m g のピロカルピン H C l を含有する、多汗症を有する対象を処置するための、本実施例で調製された組成物である（以下に詳述する）。

## 【 0 1 2 9 】

ムスカリン性アンタゴニストおよびムスカリン性アゴニストを含む組成物の治療有効量による多汗症の処置

臨床研究の目的

本試験の 1 つの目的は、原発性限局性多汗症（例えば、腋窩および / または手掌）を有する対象における T H V D - 1 0 2 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] （上記で調製されたオキシブチニンおよびピロカルピンを含む組成物）の安全性および有効性を評価することを含む。この試験の他の目的は、T H V D - 1 0 2 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] （オキシブチニン + ピロカルピン）を投与されている対象の口渇および生活の質を評価することを含む。

## 【 0 1 3 0 】

臨床研究設計

臨床試験は、無作為化された二重盲検、プラセボ対照、およそ 1 8 人の対象のクロスオーバー試験であった。適格認定後、対象は 6 つのグループ / シーケンスのうちの 1 つに無作為に割り振られ、その間、3 つの各試験処置を連続的処置期間内に受けた。各 2 1 日間の二重盲検処置期間の前に、少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間が設けられた。その後の試験処置の割り当ては、そのグループに処方された連続的 3 元クロスオーバー設計によるものであった。最終試験処置期間または早期試験処置中止を完了した後、全ての対象は、試験終了の来診を完了した（最後の試験処置投与の約 1 4 日後。図 5 は、臨床試験設計のスキームを示す。

## 【 0 1 3 1 】

上記のように、これは全ての対象が 3 つの試験処置（3 つの二重盲検処置期間の各々において 1 つ）を受けるというクロスオーバー設計試験であった。クロスオーバー設計の使用は、より少ない対象数を許容し、各対象が自身の制御で行動する場合、より低い変動性をもたらした。

## 【 0 1 3 2 】

本試験の前にオキシブチニン投与期間があり、その間、対象はオキシブチニン 5 m g を毎日 2 回経口で投与された。これは、口渇視覚的アナログスケール（D M V A S）を使用して測定することができる、抗ムスカリン誘発性の口渇を有する対象を特定するのに役立つよう組み込まれた。D M V A S では、1 0 0 m m スケールで 2 5 m m の最小スコアを要した。

## 【 0 1 3 3 】

プラセボは、安全のための対照薬および多汗症における有効性の対照薬として使用され、T H V D - 1 0 2 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] およびオキシブチニンは両方、プラセボと比較さ

10

20

30

40

50

れた。

【 0 1 3 4 】

オキシブチニン 7 . 5 m g の活性対照は、抗ムスカリン誘発性の口渇症状の発生率および重症度に対する T H V D - 1 0 2 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] の対照薬である。

【 0 1 3 5 】

対象は、試験処置投与の 6 つのグループ / シーケンスのうちの 1 つに無作為に割り振られた。各シーケンスは、2 1 日間の処置期間への以下の連続的クロスオーバー割り当てを含む：

オキシブチニン 7 . 5 m g 単独経口 B I D ；

T H V D - 1 0 2 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] ( オキシブチニン 7 . 5 m g とピロカルピン 7 . 5 m g の組み合わせ ) 経口 B I D ；および  
プラセボ経口 B I D 。

【 0 1 3 6 】

臨床試験に参加するためには、対象は、処置期間 1 の 1 日目に多汗症疾患重症度スケール ( H D S S ) スコアの 3 または 4 、 およびオープンラベルのオキシブチニン投与期間後に D M V A S スコアの少なくとも 2 5 m m を含む、適格基準を満たしていなければならなかった。最初に、合計 2 1 人の対象について、3 ~ 4 人の対象を各グループ / シーケンスに無作為に割り振り、少なくとも 1 8 人の完了した対象を確保した。3 つ全ての二重盲検処置期間を完了しなかった対象は入れ替えられた。

【 0 1 3 7 】

適格認定後、対象は 6 つのグループ / シーケンスのうちの 1 つに無作為に割り振られ、その間、3 つの各試験処置を連続的な 2 1 日の二重盲検処置期間内に受けた。各二重盲検処置期間の前に、少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間が設けられた。

【 0 1 3 8 】

その後の試験処置割り当ては、対象が割り当てられたグループに対して処方された連続的 3 元クロスオーバー設計にしたがって割り当てられた。試験処置の割り当てを表 8 に要約する。

表 8

グループ	試験処置割当		
	処置期間 1	処置期間 2	処置期間 3
1	A	B	C
2	A	C	B
3	B	A	C
4	B	C	A
5	C	A	B
6	C	B	A
合計	18	18	18

【 0 1 3 9 】

対象は、適格性の確認後に無作為化され、登録された。全ての対象に同じ用量の T H V D - 1 0 2 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] およびオキシブチニンを投与した。対象は 1 日のほぼ同じ時間帯 ( 例えば、午前 7 時と午後 7 時 ) に試験処置を受けるよう指示された。全ての試験来診は、試験評価の日内変動を避けるため、および適用可能であれば、当日朝の試験処置投与時から少なくとも 4 時間を許容するため、ほぼ同じ時刻に実施した。対象は、2 1 日目の評価の前に予定される、試験処置の朝用量を服用するよう指示された。対象が、予定されている試験薬の投与を逃した場合、その暦日中の任意の時間に服用することとされ、対象は、各暦日に 2 回以上の試験処置を投与しないよう、および前の投与から 6 時間以内に投与しないよう指示された。試験薬投与の間の 1 2 時間の間隔により、2 4 時間に近い

カバー範囲および一貫した用量強度を提供するが意図された。

【0140】

試験薬のコンプライアンスは、未使用の試験薬が返還される各来診時に評価された。返還された試験薬の量は、投与されていることが期待される調剤された試験薬の量と比較した。不適切な試験薬コンプライアンス (< 80%) を有する対象は、試験処置を中断され得た。

【0141】

対象は、各処置期間の終了時 (21日目) に安全性および有効性評価のために試験場所に戻り、その後の処置期間は、十分なウォッシュアウト期間を許容するために、前の期間の終了後少なくとも7日間を開始された。

10

【0142】

3つ全ての処置期間の終了時 (または早期研究中止の場合)、対象は、フォローアップのため、最後の試験処置の約14日後、安全性評価のために試験場所に戻った (試験終了時来診)。

【0143】

有効性 / 活性に関する試験評価は、以下を含む：

多汗症重症度スケール (HDS S)

重量測定評価 (腋窩 [紙] および / または手掌 [紙 + 手袋])

密閉チャンバ装置 Delfin Vapometer を用いた水蒸気損失率

腋窩および / または手掌の多汗症視覚的定量化スケール (HHVQS、例えば、HHVQS a または HHVQS p)

20

多汗症視覚的アナログスケール (HHVAS)

口渇視覚的アナログスケール (DMVAS)

修正された皮膚科的生活品質指数によって評価される皮膚科特有のHRQOL

口渇に関する質問 (口渇の重症度 / 発生率アンケート)

経表皮水蒸気喪失 (腋窩および手掌) - Vapometer、Delfin Technologies、Kuopio、Finland

【0144】

試験評価は、ベースライン (各処置期間の1日目)、処置終了時 (各処置期間の21日目)、および試験終了時 (EOS) 来診 (最後の試験薬投与の約14日後) で行われた。21 ~ 28日目の試験処置期間を完了した対象は、「21日目の来診」まで処方通り試験処置を継続するよう指示された。

30

【0145】

口渇は有害事象として記録されず、DMVAS および口渇に関する質問 (口渇重症度 / 発生率アンケート) によってのみ記録された。

【0146】

早期に試験処置を中止した対象は、最後の試験処置投与の約14日後にEOS来診を完了するように求められた。対象は、全ての来診時に安全性および併用薬使用についてモニターされた。

【0147】

有効性の測定

40

多汗症重症度スケール (HDS S)

HHDS は、PFH 患者の疾患重症度を評価するためのツールである (Lowe, 2004; Strutton, 2004; Solish, 2005; Kowalski, 2006)。

【0148】

HDS S は、「多汗症の重症度をどのように評価するか」という質問に答えることによる、対象が自身の多汗症の重症度を評価するように求められる自己管理評価である。スケールは選択肢として4つのスコアを有する

1. 私の発汗は全く目立たず、日々の活動を全く妨げない

50

2. 私の発汗は許容できる程度であるが、日々の活動を妨げることがある
3. 私の発汗はほとんど許容できる程度でなく、日々の活動を頻繁に妨げる
4. 私の発汗は許容できない程度であり、常に日々の活動を妨げる

これらの評価はベースラインとして得た（各処置期間の開始時および各処置期間の終了時）。

【0149】

多汗症視覚的定量化スケール（HHVQS）

腋窩多汗症を有する対象は、腋窩の多汗症視覚的定量化スケール（HHVQSa）を完了するように求められ、手掌多汗症を有する対象は、手掌の多汗症視覚的定量化スケール（HHVQSp）を完了するように求められた。腋窩および手掌多汗症の両方を有する対象は、両方の評価を完了することとされた。これらの評価はベースラインとして得た（各処置期間の開始時および各処置期間の終了時）。

10

【0150】

腋窩（HHVQSa）

対象は、2つの指示に応答することによって腋窩多汗症を定量化するように求められた：

1. 先週の最悪の経験を最もよく表した画像を選択せよ。
2. 先週の最も一般的な経験を最もよく表している画像を選択せよ。

【0151】

各要求の下に、以下の見出しを有する腋窩の4つの説明的な図があった：

20

1. 通常
2. 湿っている
3. 濡れている
4. 滴っている

【0152】

図6は、腋窩多汗症視覚的定量化スケール（HHVQSa）を示す。

【0153】

手掌（HHVQSp）

対象は、2つの指示に応答することによって手掌多汗症を定量化するように求められた：

30

1. 先週の最悪の経験を最もよく表した画像を選択せよ。
2. 先週の最も一般的な経験を最もよく表している画像を選択せよ。

【0154】

各要求の下に、以下の見出しを有する両手の4つの説明的な図があった：

1. 通常の手
2. 湿った手
3. 濡れた手
4. 滴っている手

【0155】

図7は、手掌多汗症視覚的定量化スケール（HHVQSp）を示す。

40

【0156】

多汗症視覚的アナログスケール（HHVAS）

HHVASを使用して、本臨床試験中の対象における発汗の重症度を定量化した。対象は、連続的スケールで線を描くことによって、疾患重症度を示すよう指示される。連続的スケールの長さは100mmであった。スコアは、左アンカーから、対象が描いた線が（100mm）のスケールを二等分するところまでの距離を測定することによって決定した。距離を測定し、ミリメートル（mm）で記録した。図8は、発汗を評価するために使用される多汗症視覚的アナログスケールを示す。

【0157】

口渇視覚的アナログスケール（DMVAS）

50



D M V A S は、本臨床試験中に対象が経験する口渇の重症度を定量化するために使用される。対象は、連続的スケールで線を描くことによって、疾患重症度を示すよう指示される。スコアは、左アンカーから、対象が描いた線が ( 1 0 0 m m ) のスケールを二等分するところまでの距離を測定することによって決定した。距離を測定し、ミリメートル ( m m ) で記録した。図 9 は、オキシブチニンの投与によって引き起こされる口渇を評価するために使用される口渇視覚的アナログスケールを示す。

#### 【 0 1 5 8 】

口渇に関する質問 ( 口渇の重症度 / 発生率アンケート )

各処置期間の終了時に、試験場所のスタッフは、口渇の発生率について対象に質問した。本評価は、対象が D M V A S および D T V A S を完了した後に発生し、口渇症状の発生率および重症度ならびに取られた是正措置に関する質問を含んでいた。研究者は、以下のスクリプト ( ( 著作権 ) 2 0 1 2、T h o m a s T r e m b l a y および R o b i n A l l g r e e n ) を使用して、非批判的、非主観的方法で対象に質問をして、口渇の発生率を導くよう指示された。

( 最近の ) 試験処置を開始してから口渇があったか ( 処置期間 1 , 2 および 3 の終了時 ) 。

対象が、口渇が発生したことを示した場合、研究者は次のスクリプトを使用して口渇を認定すること。

「軽度」、「中等度」、または「重度」のうち、あなたが経験した口渇を最もよく表している用語はどれか。

口渇を緩和するために追加で液体を飲んだか。

口渇を緩和するためにハードキャンディまたは他のタイプのロゼンジを使用する必要があったか。

口を湿らせ、または乾燥を緩和するために、何か他のタイプの製品を使用したか。

「 0 」は「全く重症ではない」であり、「 1 0 」は「考えられる中で最も重症である」である、0 ~ 1 0 までのスケールにおいて、あなたが経験した最悪の口渇をどのように評価するか。

#### 【 0 1 5 9 】

重力測定試験

各試験処置前後の対象によって生成された汗の量を定量するために、重量測定試験を用いた。

#### 【 0 1 6 0 】

腋窩重量測定試験

腋窩多汗症を有する対象は、重量測定試験前の 2 4 時間、腋窩領域 ( 両側 ) に局所制汗剤および局所脱臭剤を適用することを控えるように求められた。重量測定試験前の夕方に、対象は脇の下を剃り、マイルドな石鹸 ( 例えばカスティール石鹸 ) を用いてその部位を徹底的に洗浄し、残留する脱臭剤または制汗剤を確実に除去した。

#### 【 0 1 6 1 】

対象が予定された腋窩重量測定試験前の 2 4 時間以内に制汗剤を使用した場合、重量測定試験は実施されず、対象は再指示および再スケジュールされた。重力測定試験が遅れた対象は、再スケジュールされた試験が完了するまで、プロトコルごとに試験薬を投与され続けた。

#### 【 0 1 6 2 】

予定された腋窩重量測定試験前の夕方に対象が脇の下を剃って洗浄することを怠ったが、制汗剤を使用しなかった場合、重量測定試験前に脇の下を剃って洗浄し、重量測定試験をスケジュールどおりに実施した。

#### 【 0 1 6 3 】

重力試験の前に、腋窩領域を吸収性の非リント生産布 ( 例えば、ガーゼスポンジ ) を用いて完全に乾燥させた。腋窩の乾燥後、4 × 6 インチの吸収性コットンガーゼパッド ( または等価物 ) およびそれが包装された袋を計量し、袋からガーゼを取り出し、半分に折り

10

20

30

40

50

畳み、腋窩の天井部分に置き、対象は、通常の圧力で腕を胸に付けた状態で5分間休息するように指示された。

【0164】

5分の完了時に、ガーゼを取り出し、同じ袋に戻して直ちに計量した。試験前および試験後のガーゼの重量差を記録した。

【0165】

手掌重力測定試験

重力測定試験の前に、対象はマイルドな石鹸を用いて手を洗い、吸収性の非リント生産布（例えば、ガーゼスポンジまたはペーパータオル）を用いて手を完全に乾燥させた。手を乾燥させた後、予め計量した綿手袋を対象の手のそれぞれに装着し、綿手袋を予め計量したニトリル手袋で覆った。水分の損失を防ぐため、手袋を手首の周りにしっかりとテープで留めた。対象は、手袋に入った手を横に下げて（水分の喪失を防ぐために）5分間休息するよう指示された。

【0166】

5分の完了時に、綿およびニトリル手袋を取り、直ちに計量した。試験前および試験後の手袋の重量差を記録した。

【0167】

経表皮水蒸気損失

皮膚を通した水蒸気の損失を測定することができる携帯型デバイスである Delfin VapoMeter (Delfin Technologies Ltd., Kuopio, Finland) を使用して、原発性多汗症の処置結果を評価した。これは、ドラフト（空調および呼吸、ならびにドアおよび窓の開閉）からのいかなる干渉も排除し、経表皮水分損失の正確な測定を可能にする、閉鎖測定チャンバを有する携帯型非侵襲的器具である。チャンバは、相対湿度および温度のセンサを含む。

【0168】

発汗の定量化を標準化するため、全ての対象は、外部干渉を低減するために測定前に20～30分間休息した。測定は温度制御環境（21～24℃）で行った。

【0169】

測定のために、装置は、皮膚に対して垂直に配置され、読み取りが完了したことを通知するまで（通常は10秒間）、皮膚表面と接触したままであった。蒸発速度は、閉鎖チャンバ内の相対湿度の増加に基づき、装置によって自動的に計算された。この測定値は、単位時間（h）あたりの蒸発面積（ $m^2$ ）に対する水分量（g）の増加を表し、したがって、測定単位は  $g / m^2 / h$  である。

【0170】

腋窩経表皮水蒸気喪失

装置を、縦溝／折り畳みの上部の腋窩皮膚に対して垂直に配置し、腕を閉じた。経表皮水分損失評価は、重量測定試験の前に、両腋窩で行った。

【0171】

手掌の経表皮水蒸気喪失

測定は、両手の小指球領域で行った。

【0172】

修正された皮膚科的生活品質指数（mDLQI）

DLQI (Finlay, Kahn 1994) は、皮膚疾患に罹患している成人の健康に関する生活の質を定量化するために用いられる自己管理評価であり、皮膚疾患が前週の健康に関する生活の質の異なる側面に及ぼした影響の認知に関する10の質問からなる。16歳以上の成人多汗症患者で有効性が確認されている (Swartling 2001)。この研究では、DLQIを修正して、指示およびアンケート項目における「皮膚」を「発汗」に置き換えた。

【0173】

臨床研究集団

10

20

30

40

50

潜在的な対象は、患者に照会できる地域の皮膚科医に接触することによって、広告によって、およびソーシャルメディアキャンペーンによって特定された。対象は試験センターに連絡をとり、電話面接で事前にスクリーニングされ、適格であれば対人で評価した。上記のように、潜在的な対象は、DMVASを使用して測定可能な抗ムスカリン誘発性の口渇症状を示している必要があった。試験グループには、原発性多汗症を有する18歳～70歳の男女が含まれた。

#### 【0174】

以下の参加基準に基づいて対象を試験に含めた：

- 1．書面による／署名したインフォームドコンセントを提供することができる。
- 2．インフォームドコンセントの時点で18～70歳。
- 3．原発性限局性手掌および／または腋窩多汗症の確定診断。
- 4．以下に定義される適切な腎機能および肝機能：
  - a．血清クレアチニンおよび推定クレアチンクリアランスが正常範囲上限の1.5倍未満であること、および
  - b．ALTまたはAST<正常上限の1.5倍。
- 5．最初の試験薬投与前の7日以内に潜在的な妊娠可能性のある女性につき、血清妊娠試験陰性であり、臨床試験期間中は効果的な避妊法を使用する意思がある。
- 6．試験期間中の試験プロトコルに従う意思および能力。
- 7．来診1でのHDSスコアが3または4。
- 8．手掌多汗症を有する対象につき、来診1での多汗症視覚的定量化スケール(HHVQS)における「濡れた手」または「滴っている手」の評価。
- 9．来診2で、口渇／喉渇視覚的アナログスケール(DM/TVAS)スコアが>25mm。
- 10．オキシブチニン投与期間の1日目または、試験THVD402 201の一部としてオキシブチニン投与期間を完了した場合は処置期間1の1日目に、手掌多汗症を有する、または腋窩多汗症視覚的定量化スケール(HHVQSa)で「濡れている」または「滴っている」を有する対象につき、手掌多汗症視覚的定量化スケール(HHVQSp)で「濡れた手」または「滴っている手」の評価。
- 11．オキシブチニン投与期間の21日目に、口渇視覚的アナログスケール(DMVAS)スコア25mm。試験THVD402 201に参加し、オキシブチニン投与期間後に少なくとも25mmのDMVASが記録された対象は、この試験で期間中にオープンラベルのオキシブチニン投与期間を完了する必要はなく、これらの対象は、処置期間1でこの試験を開始することができる。

#### 【0175】

対象は以下の除外基準に基づいて試験から除外した：

- 1．以下を含むオキシブチニンおよび／またはピロカルピンへの禁忌：
  - a．尿貯留または重度の膀胱流出閉塞
  - b．胃貯留、胃腸閉塞障害（例えば、幽門狭窄症）、または胃運動性の低下
  - c．狭窄性緑内障または急性虹彩炎
  - d．重症筋無力症
  - e．薬物治療を必要とする喘息、慢性気管支炎またはCOPD
  - f．制御されていない高血圧を含む、重度の心臓血管疾患
  - g．既知の胆石症もしくは胆道疾患またはその疑い
  - h．既知の腎臓痛もしくは腎石症またはその疑い
  - i．ピロカルピンまたはオキシブチニンに対する過去の過敏症。
  - j．オキシブチニンまたはピロカルピンの投与が患者に重大なリスクをもたらす可能性のある他の条件
- 2．スクリーニング前8ヶ月間のボトックス（登録商標）（オナボツリヌス毒素A）処置、またはスクリーニング前2ヶ月間のイオン導入。
- 3．腋窩のエクリン腺またはアポクリン腺の局所外科的切除の経験

4. 研究者の意見による、対象が信頼できる対象でなく、正確なデータを提供しないであろう一切の理由。

【0176】

全ての対象は、熱および/または日光への長時間の暴露に対して警告される。

【0177】

統計

試験処置 (THVD - 102 [7.5 / 7.5]、オキシブチニンまたはプラセボ) について有効性および安全性分析を行った。連続的なデータを、記述統計量 (平均、SD、中央値、最小、最大) を用いて要約し、カテゴリデータを頻度表に要約した。処置効果を測定するためのベースラインとして最初のおよび各後続処置期間の1日目を使用して、Wilcoxonの符号順位検定を実施した。有害事象の発生率および重症度に関して安全性分析を実施した。p値 0.05は統計的に有意であるとみなした。オキシブチニン単独とTHVD - 102 [7.5 / 7.5]との一次比較を以下のパラメータにおいてプラセボと、および互いに比較して行った:

多汗症重症度スケール (HDS)

重力測定 (腋窩および/または手掌)

閉鎖チャンバ装置を用いた水蒸気損失率

多汗症視覚的定量化スケール (HHVQS)

多汗症視覚的アナログスケール (HHVAS)

口渇視覚的アナログスケール (DMVAS)

口渇に関する質問 (口渇の重症度/発生率アンケート)

修正された皮膚科的生活品質指数によって評価される皮膚科特有のHRQOL

バイタルサイン

【0178】

臨床試験による全体的な結論

THVD - 102 [7.5 / 7.5] は一般的に忍容性が良好であった。予期しない副作用は観察されなかった。抗ムスカリン性副作用の発生率およびタイプは、オキシブチニンの先の試験で観察されたものよりも大きくなかった。試験においてムスカリン性副作用の発生は認められなかった。

THVD - 102 [7.5 / 7.5] は、原発性限局性多汗症の処置に有効であった。有効性の3つの尺度のそれぞれにおいて統計的に有意な効果があった:

1) 多汗症疾患重症度スケール ( $p = 0.03 \sim 0.05$ )

THVD - 102 [7.5 / 7.5] =  $1.06 \pm 1.11$ ; オキシブチニン =  $1.33 \pm 1.03$ ; プラセボ =  $0.5 \pm 0.62$

1ポイント低下 = 発汗の50%低減; 2ポイント = 80%低減

2) 多汗症視覚的アナログスケール ( $p = 0.01$ )

3) 多汗症視覚的定量化スケール ( $p = 0.005 \sim 0.07$ )

THVD - 102 [7.5 / 7.5] の有効性は、いずれのカテゴリーにおいてもオキシブチニンの効力と有意に異ならなかった。

【0179】

表9に、上記の3つの尺度による有効性の測定を要約する。

表 9

測定値および p 値							
	HDSS PP	HDSS IT	HHVAS PP	HHVQSa PP (最も一般的)	HHVQSa PP (最悪)	HHVQSp PP (最も一般的)	HHVQSp PP (最悪)
n	18	23	16	17	17	6	7
THVD-102 [7.5/7.5] 対プラセボ	<0.05	0.03	0.002	0.005	0.007	0.07	0.04
THVD-102 [7.5/7.5] 対オキシブチニン	0.45	0.78	0.8	0.40	0.45	0.31	0.31

10

## 【 0 1 8 0 】

THVD - 102 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] およびオキシブチニンは、プラセボに対し生活の質 ( m D L Q I ) の有意な改善をもたらした (それぞれ、  $p < 0 . 0 2$  および  $p < 0 . 0 4$  ) 。生活の質の改善は、オキシブチニンで示されたものと有意に異ならなかった (  $p = 0 . 7 2$  ) 。図 10 は、プラセボと比較した THVD - 102 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] による生活の質の改善を示す。

20

2 つの異なる尺度を使用して、THVD - 102 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] は、オキシブチニンと比較して統計的に有意な口渴の低減を示した。口渴視覚的アナログスケール ( 表 10 ) を使用した口渴の重症度、およびアンケート ( 表 1 1 ) を用いた中等度 ~ 重度の口渴の発生率において、有意な低減が示された。無または軽度対中等度または重度の発生率 ( THVD - 102 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] 対オキシブチニン  $p = 0 . 0 2$  ) 。口渴視覚的アナログスケール ( THVD - 102 [ 7 . 5 / 7 . 5 ] 対オキシブチニン  $p = 0 . 0 5$  )

30

表 10

口渴視覚的アナログスケール、100mm スケール、 100=最悪(PP)

VAS スコアの変化の比較			
	プラセボ	オキシブチニン	THVD-102 [7.5/7.5]
n	18	18	18
変化D0 - D21	5.6 ± 26.7	43.9 ± 27.9	29.9 ± 31.0
実際の低減	-14.0 (p<0.049)		
% 低減	32%		

40

表11

アンケートツール-発生率(PP)

無/軽度 対 中等度/重度の口渇			
	プラセボ	オキシブチニン	THVD-102 [7.5/7.5]
n	18	18	18
無/軽度	16 (88%)	5 (27%)	10 (56%)
中等度/重度	2 (11%)	13 (72%)	8 (44%)
オキシブチニン対プラセボ	p<0.0001		
THVD-102 [7.5/7.5] 対プラセボ	p=0.04		
THVD-102 [7.5/7.5] 対オキシブチニン	p=0.02		

## 【 0 1 8 1 】

前述の開示は、理解を明確にする目的で例示および実施例によっていくらか詳細に記載されているが、添付の特許請求の範囲の趣旨または範囲から逸脱することなく、本開示の教示に照らしてこれに特定の変更および修正を加えることが可能であることは、当業者にとって容易に明らかである。

## 【 0 1 8 2 】

したがって、上記は単に本開示の原理を説明するに過ぎない。当業者は、本明細書に明示的に記載または図示していないものであっても、本開示の原理を具体化し、その趣旨および範囲内に含まれる様々な構成を考案できることが理解されよう。さらに、本明細書に記載された全ての例および条件付き文言は、主に、本開示の原理および発明者が当該技術を促進することに寄与した概念の理解において読み手を補助することを意図したものであり、そのような具体的に記載した実施例および条件に限定することなく解釈されるべきである。さらに、本開示の原理、態様、および実施形態、ならびにその具体的な例を記載する本明細書における全ての記述は、その構造的および機能的等価物の両方を包含することが意図される。さらに、そのような等価物は、現在知られている等価物および将来開発される等価物の両方、すなわち、構造にかかわらず同じ機能を果たす任意の開発された要素を含むことが意図される。したがって、本開示の範囲は、本明細書に示され記載される例示的な実施形態に限定されることを意図しない。むしろ、本開示の範囲および趣旨は、添付の特許請求の範囲によって具体化される。

【図 1】

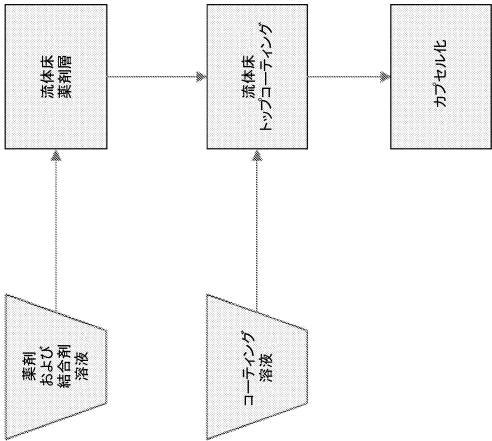


図1

【図 2】

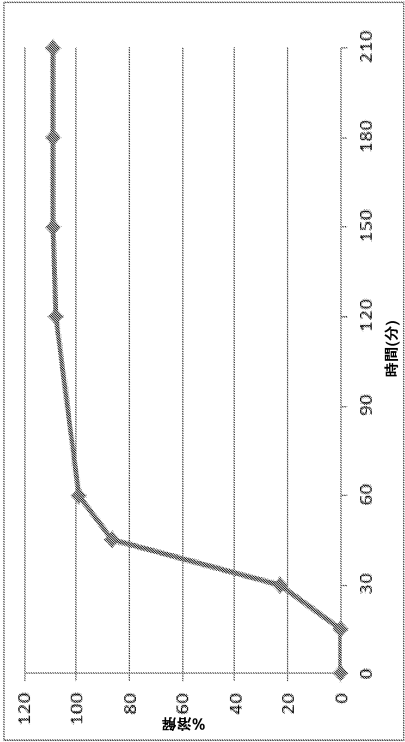


図 2

【図 3】

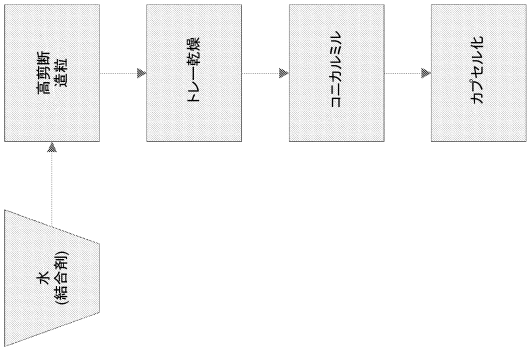


図3

【図 4】

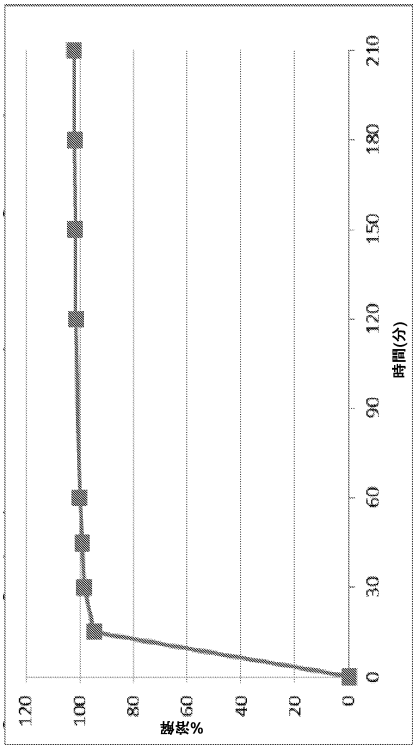


図 4

【図 5】

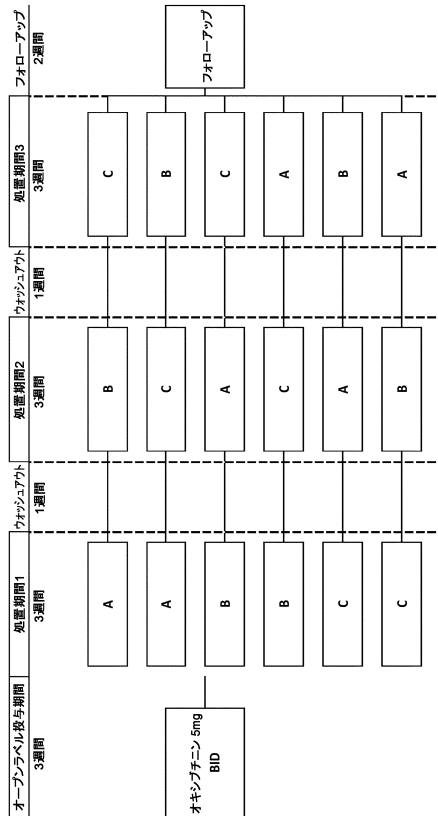


図 5

【図 6】

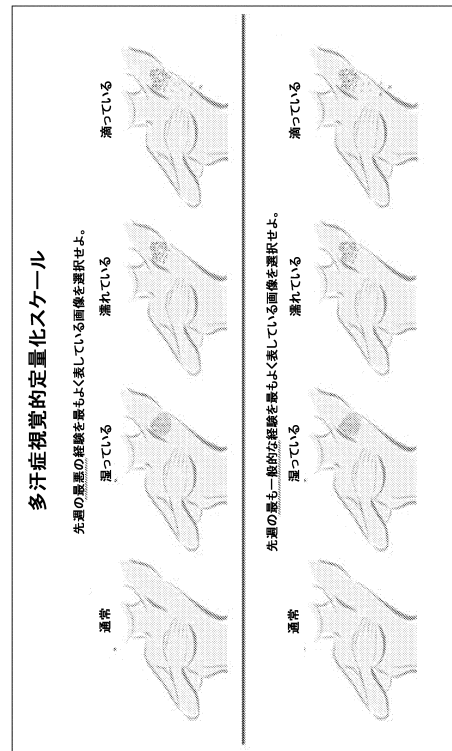


図 6

【図 7】

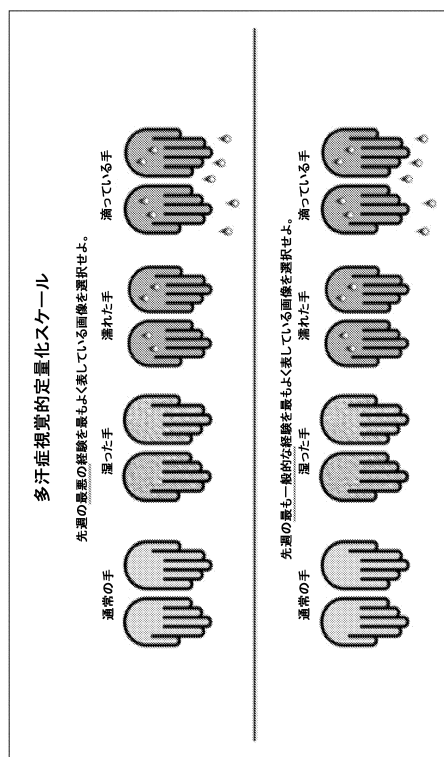


図 7

【図 8】

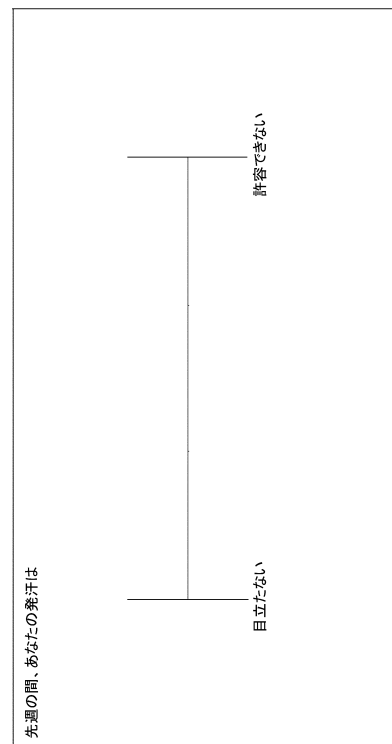


図 8



【図 9】

対象識別番号  -    -

日付   /   /

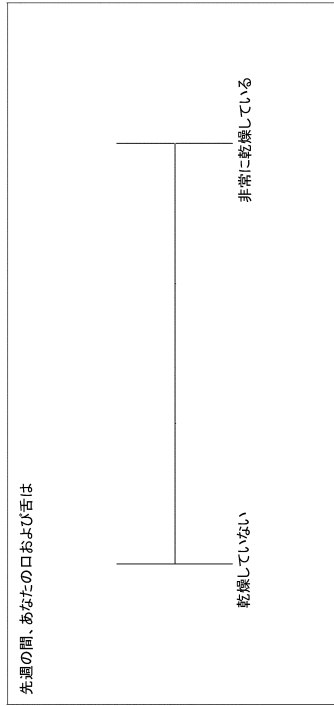


図 9

【図 10】

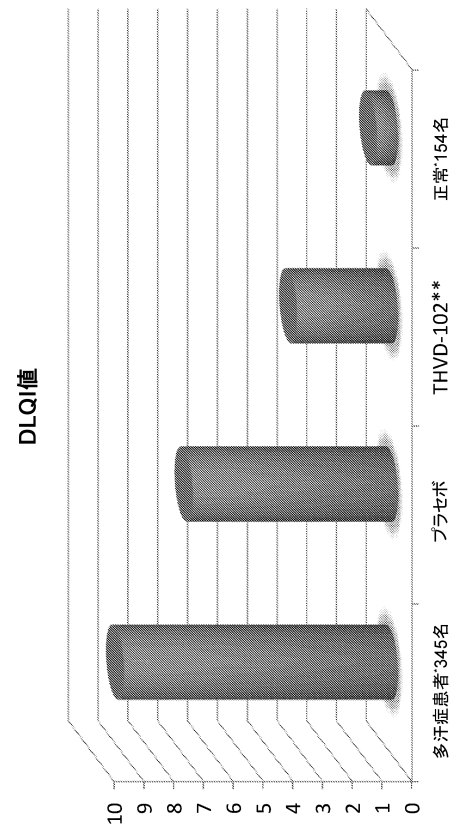


図 10

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 5
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/62	(2006.01)	A 6 1 K	9/62	
A 6 1 K	47/46	(2006.01)	A 6 1 K	47/46	

(56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 0 7 0 2 1 ( J P , A )

The Journal of Medicine , 2 0 0 6 年 8 月 , Vol.64, No.9 , pp.326-328

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 2 1 6

A 6 1 K 9 / 2 4

A 6 1 K 9 / 6 2

A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 8

A 6 1 K 4 7 / 2 6

A 6 1 K 4 7 / 3 2

A 6 1 K 4 7 / 3 6

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 K 4 7 / 4 6

A 6 1 P 2 5 / 0 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )