(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-533498
(P2023-533498A)
(43)公表日　令和5年8月3日(2023.8.3)

| (51)国際特許分類 | | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *38/22* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 38/22 | | ４Ｃ０７６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/54* | *(2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/54 | | ４Ｃ０８４ |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/26* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/26 | | ４Ｈ０４５ |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/14* | *(2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/14 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/22* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/22 | | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全42頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-580982(P2022-580982)
(86)(22)出願日　令和3年6月30日(2021.6.30)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月27日(2022.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/CA2021/050904
(87)国際公開番号　WO2022/006657
(87)国際公開日　令和4年1月13日(2022.1.13)
(31)優先権主張番号　63/048,167
(32)優先日　令和2年7月5日(2020.7.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522222124
ゼラテクノロジーズ インコーポレイテッド
カナダ ケベック アシュ３ア １テ８ モントリオール リュー ピール ２０１５－１１００
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　クリスティアン・マルソレ
カナダ・ケベック・Ｈ３Ｐ・１Ｋ１・モン－ロワイヤル・ジャスパー・アヴニュ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＧＨＲＨアナログの低用量医薬組成物及びその使用

(57)【要約】
ＧＨＲＨ分子またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物、ならびにその用途及びこのような医薬組成物を調製するためのキットについて説明されている。１つの実施形態において、ＧＨＲＨ分子またはその医薬的に許容される塩は、ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$またはその医薬的に許容される塩である。１つの実施形態において、約１．２３～約１．３２mgのＧＨＲＨ分子（例えば、ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$）を約７．５mg／mＬ以上の濃度で含む医薬組成物、ならびにその用途及びこのような医薬組成物を調製するためのキットについて説明されている。対象において、例えばｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$の血漿濃度を、２mgのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$を１mg／mＬの濃度で投与するのと生物学的に同等であるように得るための、このような医薬組成物の使用についても説明されている。

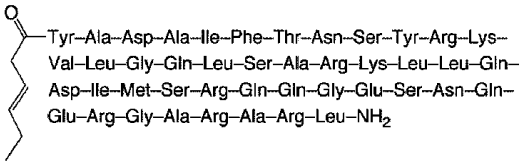



FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度における約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩と、（ｉｉ）少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。
【請求項２】
約１．２５～約１．３０ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
約１．２７～約１．２９ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む、請求項１または２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
約１．２８のｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬの濃度である、請求項１～４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が約８ｍｇ／ｍＬの濃度である、請求項１～５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が希釈剤を含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が増量剤を含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記増量剤がマンニトールである、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が安定剤を含む、請求項１～９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記安定剤がスクロースである、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が界面活性剤を含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記界面活性剤がポリソルベート２０である、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が緩衝剤を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記緩衝剤がヒスチジンである、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤がシクロデキストリンを含む、請求項１～１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１７】

前記シクロデキストリンがβ－シクロデキストリンである、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、請求項１～１７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$を１ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するのと生物学的に同等であるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の血漿濃度を得るようにｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を対象に投与する方法であって、前記対象に、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で投与することを含む、方法。
【請求項２０】
約１．２８ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬの濃度である、請求項１９または２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、請求項１９～２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が皮下注射によって投与される、請求項１９～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
請求項１９～２３のいずれか１項に記載の方法であって、
凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を、好適な量の医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度のｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液を得ることをさらに含み、
好適な体積の前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が前記対象に投与されるように投与される、方法。
【請求項２５】
ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩をヒト対象に投与して、
（ｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約１５００～約４５００ｐｇ／ｍＬの最大血漿濃度（Ｃ$_{max}$）、及び／または
（ｉｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約３００～約１４００ｐｇ・ｈ／ｍＬの無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ$_{0-\infty}$）を得るための方法であって、
前記対象に、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で投与することを含む、方法。

【請求項２６】
約１．２５～約１．３０ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
約１．２８ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、請求項２５または請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬの濃度である、請求項２５～２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、請求項２５～２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３０】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が皮下注射によって投与される、請求項２５～２９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
請求項２５～３０のいずれか１項に記載の方法であって、
凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を、好適な量の医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度のｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液を得ることをさらに含み、
好適な体積の前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が前記対象に投与されるように投与される、方法。
【請求項３２】
前記対象がＨＩＶ関連リポジストロフィーを患っている、請求項１９～３１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
キットであって、
（ａ）少なくとも約１．２３～約１．３２ｍｇの凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む第１の容器と、
（ｂ）医薬的に許容される希釈剤を含む第２の容器と、
（ｃ）請求項２５に記載の方法を規定する説明書と、任意選択で
（ｄ）少なくとも１つのシリンジと
を含む、キット。
【請求項３４】
ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物が、対象において、２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$を１ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するのと生物学的に同等なｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の血漿濃度をもたらすのに使用するためのものであり、前記医薬組成物が、約１．３～約１．６ｍｇまたは約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される

塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で前記対象に投与するためのものである、医薬組成物。

【請求項３５】

ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物が、ヒト対象に投与して、

（ｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約１５００～約４５００ｐｇ／ｍＬの最大血漿濃度（Ｃ$_{max}$）、及び／または

（ｉｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約３００～約１４００ｐｇ・ｈ／ｍＬの無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ$_{0-\infty}$）をもたらすために使用するためのものであり、

前記医薬組成物が、約１．３～約１．６ｍｇまたは約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で前記対象に投与するためのものである、医薬組成物。

【請求項３６】

前記医薬組成物が、約１．２５～約１．３０ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与するためのものである、請求項３４または３５に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項３７】

前記医薬組成物が、前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬの濃度、好ましくは約８．０ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するためのものである、請求項３４～３６のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項３８】

前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、請求項３４～３７のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項３９】

前記対象がＨＩＶ関連リポジストロフィーを患っている、請求項３４～３８のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項４０】

前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が、皮下注射によって投与するためのものである、請求項３４～３９のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項４１】

請求項３４～４０のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物であって、凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を好適な量の医薬的に許容される希釈剤で再懸濁してｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で得、それにより、投与するための医薬組成物を提供することをさらに含む、医薬組成物。

【請求項４２】

ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、前記医薬組成物が、対象において、２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$を１ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するのと生物学的に同等なｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の血漿濃度をもたらすためのものであり、前記医薬組成物が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ

（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で前記対象に投与するためのものである、使用。
【請求項４３】
ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、前記医薬組成物が、ヒト対象に投与して、
（ｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約１５００～約４５００ｐｇ／ｍＬの最大血漿濃度（Ｃ$_{max}$）、及び／または
（ｉｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約３００～約１４００ｐｇ・ｈ／ｍＬの無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ$_{0-\infty}$）をもたらすために使用するためのものであり、
前記医薬組成物が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約３．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で前記対象に投与するためのものである、使用。
【請求項４４】
医薬組成物を調製するためのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の使用であって、前記医薬組成物が、対象において、２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$を１ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するのと生物学的に同等なｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の血漿濃度をもたらすためのものであり、前記医薬組成物が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で前記対象に投与するためのものである、使用。
【請求項４５】
医薬組成物を調製するためのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の使用であって、前記医薬組成物が、ヒト対象に投与して、
（ｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約１５００～約４５００ｐｇ／ｍＬの最大血漿濃度（Ｃ$_{max}$）、及び／または
（ｉｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約３００～約１４００ｐｇ・ｈ／ｍＬの無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ$_{0-\infty}$）をもたらすためのものであり、
前記医薬組成物が、約１．３～約１．６ｍｇまたは約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で前記対象に投与するためのものである、使用。
【請求項４６】
前記医薬組成物が、約１．２８ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与するためのものである、請求項４２～４５のいずれか１項に記載の使用。
【請求項４７】
前記医薬組成物が、前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約８ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するためのものである、請求項４２～４６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項４８】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、請求項４２～４７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項４９】
前記対象がＨＩＶ関連リポジストロフィーを患っている、請求項４２～４８のいずれか

１項に記載の使用。
【請求項５０】
前記ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が、皮下注射によって投与するためのものである、請求項４２～４９のいずれか１項に記載の使用。
【請求項５１】
請求項４２～５０のいずれか１項に記載の使用であって、凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を好適な量の医薬的に許容される希釈剤で再懸濁してｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で得、それにより、投与するための製剤を提供することをさらに含む、使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２０年７月５日に出願された米国仮特許出願第６３／０４８，１６７号による利益を主張し、当該仮出願はその全体が参照により本明細書に援用される。
【０００２】
配列表
本出願は、２０２１年６月２９日に作成され、約５ＫＢのサイズを有する「Ｇ１１７１８＿４０９＿ＳｅｑＬｉｓｔ．ｔｘｔ」という名称のコンピューター可読形式配列表を含む。このコンピューター可読形式は、その全体が参照により本明細書に援用される。
【０００３】
本開示は、概して、成長ホルモン（ＧＨ）分泌促進物質の分野に関し、より具体的には、成長ホルモン放出ホルモン（ＧＨＲＨ）アナログ（例えば、テサモレリン）の製剤及びその投与方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
テサモレリン（ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$（図１））は、視床下部ペプチドＧＨＲＨの安定化合成ペプチドアナログであり、リポジストロフィーを伴うＨＩＶ感染患者の過剰な腹部脂肪の低減に用いられている。テサモレリンは、下垂体成長ホルモン分泌細胞に作用することによってその効果を媒介して、タンパク同化性であるとともに脂肪分解性である内因性ＧＨの合成及びパルス状放出を刺激する。テサモレリンは、下垂体成長ホルモン分泌細胞にあるＧＨＲＨｒに結合し、そのアゴニストとなることにより、その治療効果を発揮する。誘発されたＧＨ放出は、軟骨細胞、骨芽細胞、筋細胞、肝細胞、及び脂肪細胞を含めた様々な標的細胞に作用して、多くの薬力学的効果がもたらされる。この効果は主に、肝臓及び末梢組織で産生されるインスリン様成長因子１（ＩＧＦ－１）によって媒介される。
【０００５】
リポジストロフィーを伴うＨＩＶ感染患者の過剰な腹部脂肪の低減のためのテサモレリンにおいて承認された１日当たりの薬用量は２ｍｇで、これは、１ｍｇ／ｍＬのテサモレリン溶液２ｍｌを腹部皮膚に皮下注射することによって投与される。現在、患者には、各１ｍｇの凍結乾燥テサモレリンを含むバイアルが２つ供給される。患者は、第１の混合針を備えたシリンジを用いて第１のバイアル内の凍結乾燥テサモレリンを２．２ｍＬの滅菌水で再懸濁し、第１のバイアルから調製されたテサモレリン溶液を採取し、針を交換し、第２の混合針で第２のバイアルに調製されたテサモレリン溶液を加え、第２のバイアルから調製されたテサモレリン溶液を採取し、第２の混合針を注射針に交換し、２ｍＬの調製されたテサモレリン溶液を皮下注射しなければならない。注射用テサモレリン溶液を調製するためのこの比較的複雑なプロセスは患者にとってあまり好都合ではなく、また、テサ

モレリン溶液の誤り、混入、及び不適切な取扱いが生じるリスクを高める。さらに、患者に好適な血漿テサモレリン濃度をもたらすために皮下注射しなければならない溶液の体積が比較的多く（２ｍｌ）、このことが注射部位の痛みに結び付く可能性がある（Ｕｓａｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｄｖ　Ｔｈｅｒ（２０１９）３６：２９８６－２９９６）。さらに、例えば、治療のための薬用量を含むバイアルが１つであれば、またはさらには治療のための薬用量を複数回分含む多用量バイアル（例えば、複数日数の治療用に）があれば、患者にとってより好都合である。

【０００６】

したがって、テサモレリンをより簡便かつ好都合に投与する方法が必要とされている。

【０００７】

本明細書は多数の文書を参照しており、これらの内容の全体が参照により本明細書に援用される。

【発明の概要】

【０００８】

本開示は概して、成長ホルモン放出ホルモン（ＧＨＲＨ）アナログ（例えば、テサモレリン）の製剤及びその投与方法に関する。

【０００９】

１つの態様において、本開示は、ＧＨＲＨ分子またはその医薬的に許容される塩（例えば、ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$またはその医薬的に許容される塩）と、少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。

【００１０】

様々な態様及び実施形態において、本開示はさらに以下の項目を提供する。

１．（ｉ）約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度における約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$またはその医薬的に許容される塩と、（ｉｉ）少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

２．約１．２５～約１．３０ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$またはその医薬的に許容される塩を含む、項目１に記載の医薬組成物。

３．約１．２７～約１．２９ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$またはその医薬的に許容される塩を含む、項目１または２に記載の医薬組成物。

４．約１．２８のｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$またはその医薬的に許容される塩を含む、項目１～３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

５．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$またはその医薬的に許容される塩が約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬの濃度である、項目１～４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

６．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－$NH_2$またはその医薬的に許容される塩が約８ｍｇ／ｍＬの濃度である、項目１～５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

７．当該少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が希釈剤を含む、項目１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

８．当該少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が増量剤を含む、項目１～７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

９．当該増量剤がマンニトールである、項目８に記載の医薬組成物。

１０．当該少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が安定剤を含む、項目１～９のいずれか１項に記載の医薬組成物。

１１．当該安定剤がスクロースである、項目１０に記載の医薬組成物。

１２．当該少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が界面活性剤を含む、項目１～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

１３．当該界面活性剤がポリソルベート２０である、項目１２に記載の医薬組成物。

１４．当該少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤が緩衝剤を含む、項目１～１３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
１５．当該緩衝剤がヒスチジンである、項目１４に記載の医薬組成物。
１６．当該少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤がシクロデキストリンを含む、項目１～１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
１７．当該シクロデキストリンがβ－シクロデキストリンである、項目１６に記載の医薬組成物。
１８．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、項目１～１７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
１９．２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$を１ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するのと生物学的に同等であるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の血漿濃度を得るようにｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を対象に投与する方法であって、前記対象に、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で投与することを含む、方法。
２０．約１．２８ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、項目１９に記載の方法。
２１．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬの濃度である、項目１９または２０に記載の方法。
２２．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、項目１９～２１のいずれか１項に記載の方法。
２３．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が皮下注射によって投与される、項目１９～２２のいずれか１つに記載の方法。
２４．項目１９～２３のいずれか１項に記載の方法であって、
凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を、好適な量の医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度のｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液を得ることをさらに含み、
好適な体積の当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が当該対象に投与されるように投与される、方法。
２５．ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩をヒト対象に投与して、
（ｉ）当該対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約１５００～約４５００ｐｇ／ｍＬの最大血漿濃度（Ｃ$_{max}$）、及び／または
（ｉｉ）当該対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約３００～約１４００ｐｇ・ｈ／ｍＬの無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ$_{0-\infty}$）を得るための方法であって、
当該対象に、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で投与することを含む、方法。
２６．約１．２５～約１．３０ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、項目２５に記載の方法。

２８．２７．約１．２８ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、項目２５または項目２６に記載の方法。当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬの濃度である、項目２５～２８のいずれか１項に記載の方法。

２９．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、項目２５～２８のいずれか１項に記載の方法。

３０．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が皮下注射によって投与される、項目２５～２９のいずれか１つに記載の方法。

３１．項目２５～３０のいずれか１項に記載の方法であって、：

凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を、好適な量の医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度のｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液を得ることをさらに含み、

好適な体積の当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が当該対象に投与されるように投与される、方法。

３２．当該対象がＨＩＶ関連リポジストロフィーを患っている、項目１９～３１のいずれか１項に記載の方法。

３３．キットであって、

（ａ）少なくとも約１．２３～約１．３２ｍｇの凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む第１の容器と、

（ｂ）医薬的に許容される希釈剤を含む第２の容器と、

（ｃ）項目２５に記載の方法を規定する説明書と、任意選択で

（ｄ）少なくとも１つのシリンジと

を含む、キット。

３４．ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物であって、当該医薬組成物が、対象において、２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$を１ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するのと生物学的に同等なｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の血漿濃度をもたらすのに使用するためのものであり、当該医薬組成物が、約１．３～約１．６ｍｇまたは約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で当該対象に投与するためのものである、医薬組成物。

３５．ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物であって、当該医薬組成物が、ヒト対象に投与して、

（ｉ）当該対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約１５００～約４５００ｐｇ／ｍＬの最大血漿濃度（Ｃ$_{max}$）、及び／または

（ｉｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約３００～約１４００ｐｇ・ｈ／ｍＬの無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ$_{0-\infty}$）をもたらすために使用するためのものであり、

当該医薬組成物が、約１．３～約１．６ｍｇまたは約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される

塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で当該対象に投与するためのものである、医薬組成物。
３６．当該医薬組成物が、約１．２５～約１．３０ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与するためのものである、項目３４または３５に記載の使用のための医薬組成物。
３７．当該医薬組成物が、当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬの濃度、好ましくは約８．０ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するためのものである、項目３４～３６のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
３８．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、項目３４～３７のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
３９．当該対象がＨＩＶ関連リポジストロフィーを患っている、項目３４～３８のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
４０．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が、皮下注射によって投与するためのものである、項目３４～３９のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
４１．項目３４～４０のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物であって、凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を好適な量の医薬的に許容される希釈剤で再懸濁してｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で得、それにより、投与するための医薬組成物を提供することをさらに含む、医薬組成物。
４２．ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、当該医薬組成物が、対象において、２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$を１ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するのと生物学的に同等なｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の血漿濃度をもたらすためのものであり、当該医薬組成物が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で当該対象に投与するためのものである、使用。
４３．ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物の使用であって、当該医薬組成物が、ヒト対象に投与して、
（ｉ）当該対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約１５００～約４５００ｐｇ／ｍＬの最大血漿濃度（Ｃ$_{max}$）、及び／または
（ｉｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約３００～約１４００ｐｇ・ｈ／ｍＬの無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ$_{0-\infty}$）をもたらすために使用するためのものであり、
当該医薬組成物が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約３．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で当該対象に投与するためのものである、使用。
４４．医薬組成物を調製するためのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の使用であって、当該医薬組成物が、対象において、２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$を１ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するのと生物学的に同等なｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の血漿濃度をもたらすためのものであり、当該医薬組成物が、約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノ

イル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で当該対象に投与するためのものである、使用。
４５．医薬組成物を調製するためのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩の使用であって、当該医薬組成物が、ヒト対象に投与して、
（ｉ）当該対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約１５００～約４５００ｐｇ／ｍＬの最大血漿濃度（$C_{max}$）、及び／または
（ｉｉ）前記対象におけるｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$もしくはその医薬的に許容される塩の約３００～約１４００ｐｇ・ｈ／ｍＬの無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）をもたらすためのものであり、
当該医薬組成物が、約１．３～約１．６ｍｇまたは約１．２３～約１．３２ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で当該対象に投与するためのものである、使用。
４６．当該医薬組成物が、約１．２８ｍｇのｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を投与するためのものである、項目４２～４５のいずれか１項に記載の使用。
４７．当該医薬組成物が、当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を約８ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するためのものである、項目４２～４６のいずれか１項に記載の使用。
４８．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$の医薬的に許容される塩が酢酸塩である、項目４２～４７のいずれか１項に記載の使用。
４９．当該対象がＨＩＶ関連リポジストロフィーを患っている、項目４２～４８のいずれか１項に記載の使用。
５０．当該ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩が、皮下注射によって投与するためのものである、項目４２～４９のいずれか１項に記載の使用。
５１．項目４２～５０のいずれか１項に記載の使用であって、凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を好適な量の医薬的に許容される希釈剤で再懸濁してｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$塩の溶液を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で得、それにより、投与するための製剤を提供することをさらに含む、使用。
【００１１】
本開示の他の目的、利点、及び特徴は、以下の特定の実施形態の非限定的な説明を読むことによってさらに明らかになるが、これは添付の図面を参照しながら例として示されるものに過ぎない。
【００１２】
添付の図面では以下のものが示される。
【図面の簡単な説明】
【００１３】
【図１】テサモレリン（ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$；配列番号１）の構造を示している。
【発明を実施するための形態】
【００１４】
本明細書において、「１つの（ａ）」及び「１つの（ａｎ）」及び「当該（ｔｈｅ）」という用語、ならびに主題を説明する文脈における（特に、以下の特許請求の範囲の文脈における）同様の指示語は、本明細書で別段の指示がない限り、または文脈上明らかに矛盾しない限り、単数形及び複数形の両方を網羅するように解釈するものとする。
【００１５】

「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「有する（ｈａｖｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、及び「含む（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」という用語は、別段の記載がない限り、オープンエンドの用語（すなわち、限定されるものではないが「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」を意味する）と解釈するものとする。

【００１６】

本明細書における値範囲の記載は、単に、範囲内に収まる個々の値を個別に言及する簡略的方法として供するように意図されており、本明細書で別段の指示がない限り、個々の値は、本明細書で個別に記載されているかのように本明細書に援用される。範囲内の値の全ての部分集合も、それらが本明細書で個々に列挙されているかのように、本明細書に援用される。

【００１７】

同様に、本明細書において、様々な置換基及びこれらの置換基に対し挙げられる様々なラジカルを有する一般的化学構造は、任意の置換基に対する任意のラジカルの組合せによって得られるあらゆる分子を個別に言及する簡略的方法として機能するように意図されている。各個別の分子は、それが本明細書で個別に記載されているかのように本明細書に援用される。さらに、一般的化学構造内の全ての分子のサブセットも、それらが本明細書で個々に列挙されているかのように本明細書に援用される。

【００１８】

本明細書で説明されている全ての方法は、本明細書で別段の指示がない限り、または別段に文脈により明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施することができる。

【００１９】

あらゆる例の使用、または本明細書で示される例示的な言葉（例えば、「～などの（ｓｕｃｈ　ａｓ）」）の使用は、本開示をより良好に例示することを意図したものに過ぎず、別の形で特許請求されない限り、本開示の範囲に限定をもたらすものではない。

【００２０】

本明細書中のいかなる語も、本開示の実施に不可欠な任意の特許請求されていない要素を示すものとして解釈されるべきではない。

【００２１】

本明細書において、「約」という用語は、その通常の意味を有する。「約」という用語は、ある値が、その値を決定するために使用されるデバイスもしくは方法についての固有の誤差変動を含むこと、または列挙された値に近い値、例えば列挙された値（または値の範囲）の１０％以内を包含することを示すために使用される。

【００２２】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有するものとする。

【００２３】

本明細書に記載する試験において、本発明者らは、８ｍｇ／ｍＬで製剤化したテサモレリンが、１ｍｇ／ｍＬで製剤化した対応するテサモレリンよりも生体利用能が高いことを示した。ヒト対象における薬物動態（ＰＫ）試験において、８ｍｇ／ｍＬで製剤化された１．２８ｍｇのテサモレリンの投与は、２ｍｇの１ｍｇ／ｍＬテサモレリン製剤（例えば、Ｅｇｒｉｆｔａ（商標）製剤）（テサモレリン（ＥＧＲＩＦＴＡ（登録商標））における承認された１日当たりの薬用量）の投与と生物学的に同等であることが示された。１．２ｍｇ及び１．３６ｍｇの用量（８ｍｇ／ｍｌ）については、Ｅｇｒｉｆｔａ（商標）製剤との生物学的同等性を得る上で、それぞれ前者はわずかに低すぎ、後者はわずかに高すぎることが分かった。したがって、対象において生物学的同等性を得るには、投与されるテサモレリンの量を約３６％低減（すなわち、２ｍｇに対し１．２８ｍｇ）すべきであることが分かった。これにより、投与体積が有利に低減され（２ｍＬに対し０．１６ｍＬ）、２つのバイアルではなく１つのバイアルで提供することができるため製剤の調製及び操作がより扱いやすいものとなって、エラー及び混入／感染のリスクが低減される。

【００２４】
したがって、第１の態様において、本開示は、（ｉ）約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度における１．２ｍｇ超１．３６ｍｇ未満（例えば、約１．２１～約１．３５、約１．２２～約１．３３もしくは約１．３４、または約１．２３～約１．３２ｍｇ）のＧＨＲＨ分子またはその医薬的に許容される塩、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩と、（ｉｉ）少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。
【００２５】
諸実施形態において、医薬組成物は、約１．２１、１．２２、１．２３、１．２４、１．２５、１．２６、または１．２７ｍｇから約１．２９、１．３０、１．３１、１．３２、１．３３、１．３４、または１．３５ｍｇのＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は、約１．２４～約１．３１ｍｇのＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は、約１．２５～約１．３０ｍｇのＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は、約１．２６～約１．２９ｍｇのＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は、約１．２７～約１．２９ｍｇのＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は、約１．２８ｍｇ～のＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を含む。
【００２６】
１つの実施形態において、ＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩は、約１２、１０、または８ｍｇ／ｍＬ以下の濃度である。諸実施形態において、ＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩は、約７．５～約１０、９、８．５、または８ｍｇ／ｍＬの濃度、例えば、約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬの濃度である。さらなる実施形態において、ＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩は、医薬組成物中約７．５、７．６、７．７、７．８、または７．９～約８．１、８．２、８．３、８．４、または８．５ｍｇ／ｍｌの濃度である。さらなる実施形態において、ＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩は、医薬組成物中約７．８０、７．８２、７．８４、７．８６、７．８８、７．９、７．９２、７．９４、７．９５、７．９６、７．９７、７．９８または７．９９～約８．０１、８．０２、８．０３、８．０４、８．０５、８．０６、８．０８、８．１、８．１２、８．１４、８．１６、８．１８、または８．２ｍｇ／ｍＬの濃度である。さらなる実施形態において、ＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩は約８ｍｇ／ｍＬの濃度である。
【００２７】
本開示の文脈において使用する場合、「ＧＨＲＨ分子」という用語は、限定されるものではないが、ヒト天然ＧＨＲＨ（１～４４）及びそのフラグメント（例えば、ＧＨＲＨ（１～４０）、ＧＨＲＨ（１～２９）、１～２９及び１～４４配列の範囲のフラグメント）、ならびに任意の他のフラグメント；他の種由来のＧＨＲＨ及びそのフラグメント；アミノ酸の置換、付加、及び／または欠失を含むＧＨＲＨバリアント；例えば、Ｎ末端、Ｃ末端、または側鎖でＧＨＲＨアミノ酸配列に結合している有機基または部分を有するＧＨＲＨの誘導体もしくはアナログまたはそのフラグメントもしくはバリアント；ならびにＧＨＲＨ

の医薬的に許容される塩（ヒトまたは他の種由来）、ならびにＧＨＲＨフラグメント、バリアント、アナログ、及び誘導体の医薬的に許容される塩を含む。また、本開示のＧＨＲＨ分子は、当技術分野で現在知られているＧＨＲＨ分子も含み、これには限定されるものではないが、アルブミン結合体化ＧＨＲＨ（米国特許第７，２６８，１１３号）；ペグ化ＧＨＲＨペプチド（米国特許第７，２５６，２５８号及び第６，５２８，４８５号）；ブタＧＨＲＨ（１－４０）（米国特許第６，５５１，９９６号）；イヌＧＨＲＨ（米国特許出願第２００５／００６４５５４号）；１～２９から１～４４までのアミノ酸長のＧＨＲＨバリアント（米国特許第５，８４６，９３６号、第５，６９６，０８９号、第５，７５６，４５８号、及び第５，４１６，０７３号、ならびに米国特許出願第２００６／０１２８６１５号及び第２００４／０１９２５９３号）；ならびにＰｒｏ$^{0}$－ＧＨＲＨペプチド及びそのバリアント（米国特許第５，１３７，８７２号）が含まれる。

【００２８】

ＧＨＲＨアナログには米国特許第５，６８１，３７９号及び第５，９３９，３８６号に記載のものが含まれ、これらの文献は当該アナログの合成方法も記載している。より特定的には、このようなＧＨＲＨアナログは以下の式Ａによって定義され、

Ｘ－ＧＨＲＨペプチド（Ａ）

式中、ＧＨＲＨペプチドは、以下の式Ｂ（配列番号２）のペプチドであり、

Ａ１－Ａ２－Ａｓｐ－Ａｌａ－Ｉｌｅ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ａ８－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｌｙｓ－Ａ１３－Ｌｅｕ－Ａ１５－Ｇｌｎ－Ｌｅｕ－Ａ１８－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｌｙｓ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａ２４－Ａ２５－Ｉｌｅ－Ａ２７－Ａ２８－Ａｒｇ－Ａ３０－Ａ３１－Ａ３２－Ａ３３－Ａ３４－Ａ３５－Ａ３６－Ａ３７－Ａ３８－Ａ３９－Ａ４０－Ａ４１－Ａ４２－　Ａ４３－Ａ４４－Ｒ０（Ｂ）

式中、

Ａ１はＴｙｒまたは Ｈｉｓであり、

Ａ２はＶａｌまたは Ａｌａであり、

Ａ８はＡｓｎまたは Ｓｅｒであり、

Ａ１３はＶａｌまたは Ｉｌｅであり、

Ａ１５はＡｌａまたは Ｇｌｙであり、

Ａ１８はＳｅｒまたは Ｔｙｒであり、

Ａ２４はＧｌｎまたは Ｈｉｓであり、

Ａ２５はＡｓｐまたは Ｇｌｕであり、

Ａ２７はＭｅｔ、Ｉｌｅ、または Ｎｌｅであり、

Ａ２８はＳｅｒまたは Ａｓｎであり、

Ａ３０は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ｇｌｎであり、

Ａ３１は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ｇｌｎであり、

Ａ３２は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ｇｌｙであり、

Ａ３３は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ｇｌｕであり、

Ａ３４は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ｓｅｒであり、

Ａ３５は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ａｓｎであり、

Ａ３６は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ｇｌｎであり、

Ａ３７は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ｇｌｕであり、

Ａ３８は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ａｒｇであり、

Ａ３９は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ｇｌｙであり、

Ａ４０は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ａｌａであり、

Ａ４１は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ａｒｇであり、

Ａ４２は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ａｌａであり、

Ａ４３は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ａｒｇであり、

Ａ４４は存在しないか、または任意のアミノ酸、好ましくは Ｌｅｕであり、

Ｒ０は$NH_2$または ＮＨ－（$CH_2$）ｎ－$CONH_2$であり、ｎ＝１～１２である。

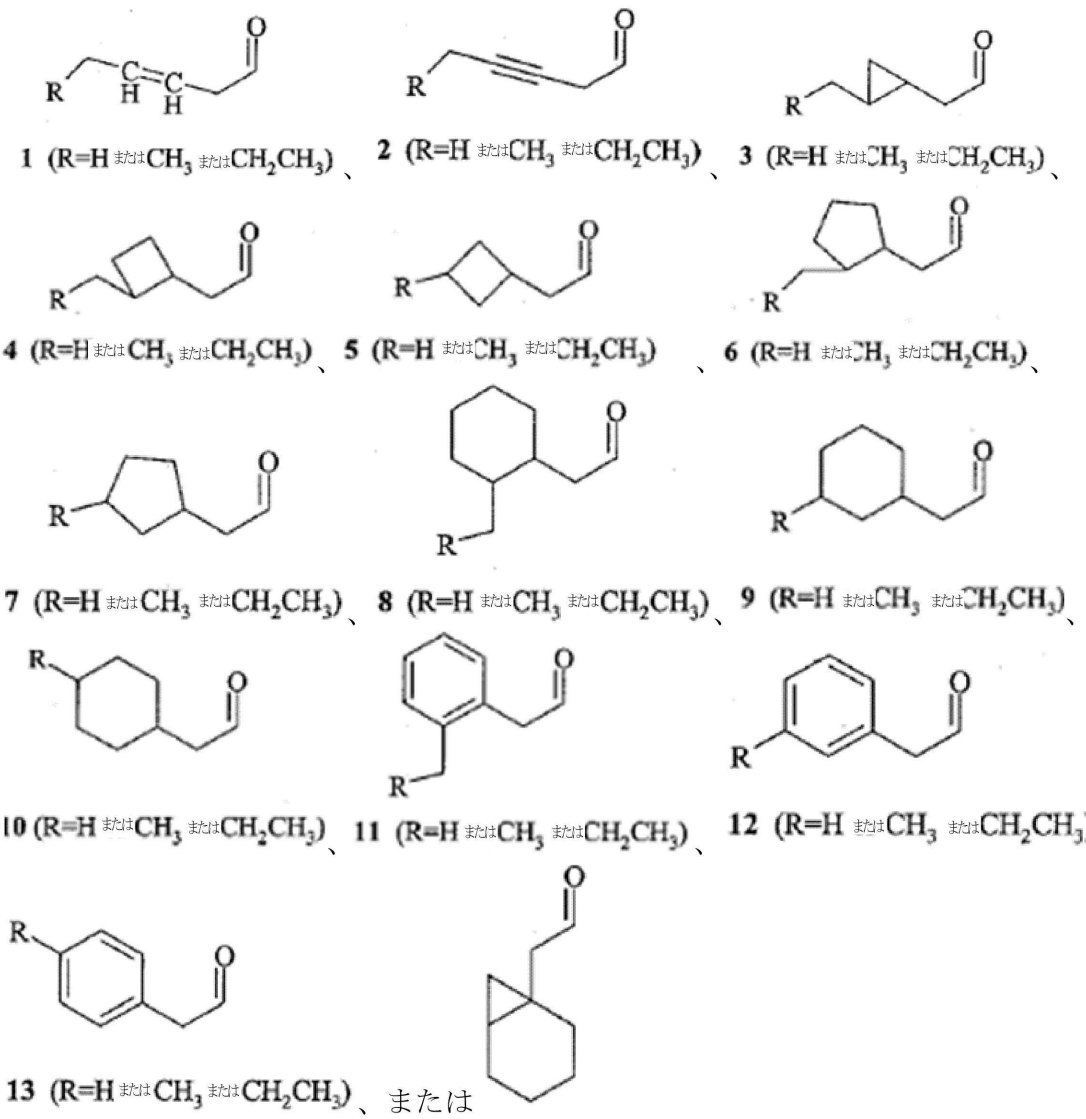
【００２９】

基Ｘは、アミド結合を介してペプチドのＮ末端に対し固定された疎水性尾部であり、５～７個の原子の骨格を規定する疎水性尾部である。骨格は、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ６～１２アリールによって置換されてもよく、骨格は、骨格の少なくとも２つの原子に結合した少なくとも１つの剛性化部分を含む。剛性化部分は、二重結合、三重結合、飽和もしくは不飽和Ｃ３～９シクロアルキル、またはＣ６～１２アリールである。

【００３０】

１つの実施形態において、Ｘ基は、

【化１】




である。

【００３１】

１つの実施形態において、式Ｂ中、Ａ３０～Ａ４４は、（ａ）存在しないか、（ｂ）天然のＧＨＲＨペプチド（配列番号３）の３０～４４位に対応するアミノ酸配列であるか、または（ｃ）そのＣ末端から１～１４アミノ酸欠失を有する（ｂ）のアミノ酸配列である。

【００３２】

１つの実施形態において、ＧＨＲＨペプチドは、配列番号４のアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

【００３３】

１つの実施形態において、ＧＨＲＨ分子は、（ヘキセノイルｔｒａｎｓ－３）ｈＧＨＲ

Ｈ（１～４４）－ＮＨ２（配列番号１）またはその医薬的に許容される塩である。［ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル］ｈＧＨＲＨ（１～４４）アミド（別名（ヘキセノイルｔｒａｎｓ－３）ｈＧＨＲＨ（１～４４）ＮＨ２）は、ｈＧＨＲＨの４４個のアミノ酸配列を含む合成ヒトＧＨＲＨ（ｈＧＨＲＨ）アナログであり、Ｃ６側鎖であるヘキセノイル部分がアミノ末端側のチロシン残基上で固定されている。［ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル］ｈＧＨＲＨ（１～４４）アミドの構造を図１に示す。

【００３４】

「医薬的に許容される塩」という用語は、薬理学的に許容され、投与する対象に実質的に無毒のＧＨＲＨ分子の塩を指す。より具体的には、これらの塩は、ＧＨＲＨ分子の生物学的有効性及び特性を保持しており、好適な無毒性の有機または無機の酸または塩基から形成される。

【００３５】

例えば、これらの塩には、このような塩を形成するのに十分な塩基性を有するＧＨＲＨ分子の酸付加塩が含まれる。このような酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、低級アルカンスルホン酸塩（例えば、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、またはエタンスルホン酸塩）、アリールスルホン酸塩（例えば、ベンゼンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、またはトルエンスルホン酸塩（トシル酸塩としても知られている））、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、二硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、桂皮酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硫酸水素塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチネート（ｐｅｃｔｉｎａｔｅ）、過塩素酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。

【００３６】

加えて、塩基性医薬化合物からの医薬的に有用な塩の形成に適していると一般的に考えられる酸は、例えば、Ｐ．Ｓｔａｈｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｍｉｌｌｅ Ｇ．（ｅｄｓ．）Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ．Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ．（２００２）Ｚｕｒｉｃｈ：Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ；Ｓ．Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９７７）６６（１）１－１９；Ｐ．Ｇｏｕｌｄ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ（１９８６）３３ ２０１－２１７；Ａｎｄｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ，Ｔｈｅ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（１９９６），Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；及びＴｈｅ Ｏｒａｎｇｅ Ｂｏｏｋ（Ｆｏｏｄ ＆ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．のウェブサイト）で論じられている。

【００３７】

このような塩は、標準的な技法を用いて当業者によって非常に容易に形成することができる。実際に、医薬化合物（すなわち、薬物）の塩への化学的修飾は、製薬化学者に周知されている技法である（例えば、Ｈ．Ａｎｓｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ（６ｔｈ Ｅｄ．１９９５）（ｐｐ．１９６及び１４５６－１４５７）を参照）。ＧＨＲＨ分子の塩は、例えば、ＧＨＲＨ分子を、塩が沈殿する媒体などの媒体中または水性媒体中で、ある量（例えば、当量）の酸または塩基に反応させ、次に凍結乾燥することにより、形成することができる。

【００３８】

１つの実施形態において、ＧＨＲＨ分子（好ましくは［ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル］ｈＧＨＲＨ（１～４４）アミド）の医薬的に許容される塩は酢酸塩である。

【００３９】

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される賦形剤」という用語は、当技術分野における通常の意味を有し、活性成分（薬物）そのものではない任意の成分のことである。賦形剤としては、例えば、結合剤、滑沢剤、希釈剤、増量剤（充填剤）、増粘剤、崩壊剤、可塑剤、コーティング剤、バリア層製剤、滑沢剤、安定剤、放出遅延剤、及びその他の成分が挙げられる。本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される賦形剤」とは、活性成分の生物学的活性の有効性を妨げず、対象に対し毒性でない任意の賦形剤を指し。すなわち、賦形剤の１つのタイプであり、かつ／または対象に対し毒性でない量で使用するためのものである。賦形剤は当技術分野で周知されており、本発明の組成物はこれらの観点において限定されない。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、１つ以上の賦形剤を含み、これには例えば、限定されるものではないが、１つ以上の結合剤（ｂｉｎｄｅｒ）（結合剤（ｂｉｎｄｉｎｇ　ａｇｅｎｔ））、増粘剤、界面活性剤、希釈剤、放出遅延剤、着色剤、香味剤、充填剤、崩壊剤／溶解促進剤、滑沢剤、可塑剤、シリカフローコンディショナー、流動化剤、凝結防止剤、粘着防止剤、安定化剤、帯電防止剤、膨張剤、及びこれらの任意の組合せが含まれる。当業者であれば認識するであろうように、単一の賦形剤は、同時に２つを超える機能を満たすことができ、例えば、結合剤及び増粘剤の両方として作用することができる。これもまた当業者が認識するであろうように、これらの用語は必ずしも相互に排他的ではない。治療用製剤は、所望の程度の純度を有する活性成分を、１つ以上の任意の医薬的に許容される担体、賦形剤、及び／または安定剤と混合することにより、当技術分野で知られている標準的方法を用いて調製される。賦形剤は、例えば、静脈内、非経口、皮下、筋肉内、頭蓋内、眼窩内、眼、心室内、嚢内、脊髄内、髄腔内、硬膜外、大槽内、腹腔内、鼻腔内、または肺（例えば、エアロゾル）の投与に適している可能性がある（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，ｂｙ　Ｌｏｙｄ　Ｖ　Ａｌｌｅｎ，Ｊｒ，２０１２，２２ｎｄ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓ；Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，ｂｙ　Ｒｏｗｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２，７ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓを参照）。１つの実施形態において、医薬組成物は注射用組成物（例えば、注射用溶液または懸濁液）である。１つの実施形態において、医薬組成物は、皮下投与／注射のための１つ以上の賦形剤を含む。

【００４０】

１つの実施形態において、医薬組成物は増量剤を含む。本明細書で使用する場合、「増量剤」という用語は、凍結乾燥製剤の再構成から生じる溶液の妥当なまたは所望の張度を提供するために使用される化合物を指す。好ましくは、溶液の妥当なまたは所望の張度は、溶液を投与する対象の生理的体液と等張であるか、または等張に近い。例えば、１つ以上の糖を増量剤として使用することができる。本明細書で使用する場合、糖には、限定されるものではないが、単糖、オリゴ糖、及び多糖が含まれる。好適な糖の例としては、限定されるものではないが、マンノース、ソルボース、キシロース、マルトース、ラクトース、スクロース、及びデキストランが挙げられる。また、糖には、糖アルコール、例えば、マンニトール、イノシトール、ズルシトール、キシリトール、及びアラビトールも含まれる。糖の混合物も本開示に従って使用することができる。１つの実施形態において、増量剤はマンニトールである。例えば、グリシンなどの１つ以上のアミノ酸を増量剤として使用することができる。増量剤は、医薬組成物中で約１％～約１０％（ｗ／ｗ）または約２％～約８％（ｗ／ｗ）の濃度である。１つの実施形態において、増量剤は、医薬組成物中で約３～約５％（ｗ／ｗ）の濃度である。さらなる実施形態において、増量剤は医薬組成物中で約４％（ｗ／ｗ）の濃度である。

【００４１】

１つの実施形態において、本開示の医薬組成物はさらに、界面活性剤を含むことができ

る。界面活性剤の典型的な例としては、以下のものが挙げられる：ソルビタン脂肪酸エステル、例えば、モノカプリル酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルチミン酸ソルビタン；グリセリン脂肪酸エステル、例えば、モノカプリル酸グリセリン、モノミリスチン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン；ポリグリセリン脂肪酸エステル、例えば、モノステアリン酸デカグリセリル、ジステアリン酸デカグリセリル、モノリノール酸デカグリセリル；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート；ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールテトラステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールテトラオレエート；ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、例えば、ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート；ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、例えば、ポリエチレングリコールジステアレート；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル；ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、例えば、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、例えば、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ポリオキシエチレン水添ヒマシ油）；ポリオキシエチレンミツロウ誘導体、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールミツロウ；ポリオキシエチレンラノリン誘導体、例えば、ポリオキシエチレンラノリン；ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、例えば、ポリオキシエチレンステアリン酸アミド；$C_{10}$～$C_{18}$アルキル基を有するアルキル硫酸塩、例えば、セチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム；平均ＥＯモル数が２～４であり$C_{10}$～$C_{18}$アルキル基を有するポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸、例えば、ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム；$C_{8}$～$C_{18}$アルキル基を有するアルキルスルホコハク酸エステル塩、例えば、ラウリルスルホコハク酸ナトリウム；レシチン；グリセロリン脂質；スフィンゴリン脂質、例えば、スフィンゴミエリン；$C_{12}$～$C_{18}$脂肪酸のスクロース脂肪酸エステル。

【００４２】

１つの実施形態において、本開示の医薬組成物の界面活性剤は非イオン性界面活性剤である。さらなる実施形態において、本開示の医薬組成物の界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステル（例えば、ポリソルベート）である。またさらなる実施形態において、本開示の医薬組成物の界面活性剤はポリソルベート－２０（Ｔ２０またはＴｗｅｅｎ－２０（商標））である。

【００４３】

別の実施形態において、本開示の医薬組成物中の界面活性剤の量は、約０．０００１％～約１０％（ｗ／ｗ）である。さらなる実施形態において、本開示の医薬組成物中の界面活性剤の量は、約０．００１％～約５％、１％、もしくは０．１％（ｗ／ｗ）、または約０．００５％～約０．０５％である。またさらなる実施形態において、本開示の医薬組成物中の界面活性剤の量は約０．０１％（ｗ／ｗ）である。

【００４４】

１つの実施形態において、本開示の医薬組成物はさらに、１つ以上の安定化剤または安定剤を含むことができる。本明細書で使用する場合、「安定剤」という用語は、治療薬剤の治療活性を低減する物理的、化学的、または生化学的プロセスに対し治療薬剤を安定化するために使用される化合物を意味するように意図されている。適切な安定剤は、非還元糖（例えば、限定されるものではないが、スクロース（またはサッカロース）及びトレハロースを含む）、ならびに非還元ポリオールまたは糖アルコール（例えば、限定されるものではないが、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、グリコール

、グリセロール、及びエチレングリコールを含む）である。１つの実施形態において、本開示の医薬組成物中の安定剤の量は約０．０５％～約１０％（ｗ／ｗ）である。さらなる実施形態において、本開示の医薬組成物中の安定剤の量は、約１％～約５％、約２％～約４％、または約２．５％～約３．５％（ｗ／ｗ）である。またさらなる実施形態において、本開示の医薬組成物中の界面活性剤の量は約３％（ｗ／ｗ）である。

【００４５】

１つの実施形態において、本開示の医薬組成物は非還元糖を含む。本明細書で使用する場合、「非還元糖」とは、ヘミアセタールを含まない糖、例えば、糖単位の還元末端間にグリコシド結合が形成され、一方の糖単位の還元末端と他方の糖単位の非還元末端との間にはグリコシド結合が形成されないことを特徴とする炭水化物または糖を指す。さらなる実施形態において、上述の非還元糖はトレハロースまたはスクロースである。さらなる実施形態において、上述の非還元糖はスクロースである。１つの実施形態において、非還元糖は、本開示の医薬組成物中で約０．１％～約５％（ｗ／ｗ）の濃度である。１つの実施形態において、非還元糖は約１％～約３％（ｗ／ｗ）の濃度である。さらなる実施形態において、非還元糖は約２％（ｗ／ｗ）の濃度である。

【００４６】

１つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、緩衝剤、すなわち選択された値に近い医薬組成物のｐＨを維持する薬剤を含む。緩衝剤の例としては、酢酸バッファー、コハク酸バッファー、クエン酸バッファー、リン酸バッファー、及びヒスチジンバッファーが挙げられる。１つの実施形態において、緩衝剤は、ヒスチジンバッファーである。１つの実施形態において、医薬組成物中のヒスチジンの濃度は、約０．０１％～約１％、例えば、約０．０５％～約０．５％または約０．１％～約０．３％である。さらなる実施形態において、ヒスチジン糖は約０．１５％の濃度である。

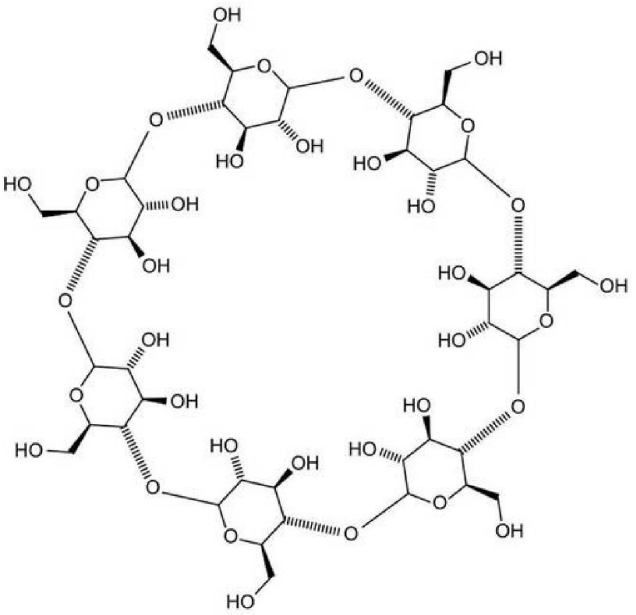
【００４７】

１つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、オリゴ糖、例えば、シクロデキストリンなどの環状オリゴ糖を含む。本明細書で使用する場合、「シクロデキストリン」という用語は、α－１，４グリコシド結合によって連結したグルコピラノシドサブユニット（５つ以上）の大環状環を含む環状オリゴ糖のファミリーを指す。シクロデキストリンの例としては、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、及びγ－シクロデキストリン（これらはそれぞれ６、７、８つのグルコピラノシドサブユニットを含む）、ならびにこれらのアナログ（例えば、修飾シクロデキストリン）が挙げられる。１つの実施形態において、シクロデキストリンはβ－シクロデキストリンまたは修飾β－シクロデキストリンである。

【００４８】

β－シクロデキストリンは以下の構造を有する。

【化２】



【００４９】

１つ以上の糖単位の１つ以上のヒドロキシル基は、例えば、アルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基で、または置換されたアルキル基、アルケニル基、もしくはアルキニル基で修飾されてもよい。したがって、諸実施形態において、β－シクロデキストリンは、修飾または置換されていない場合もあれば、修飾または置換されている場合もある。そのため、さらなる実施形態において、β－シクロデキストリンは修飾β－シクロデキストリンである。本明細書で使用する場合、「修飾β－シクロデキストリン」とは、β－シクロデキストリンの１つ以上の糖単位の１つ以上のヒドロキシル基での修飾を含むβ－シクロデキストリン、すなわち、β－シクロデキストリンの１つ以上の糖単位の１つ以上のヒドロキシル基に結合している基または部分を含むβ－シクロデキストリンを指す。そのため、諸実施形態において、修飾β－シクロデキストリンは、アルキル－、アルケニル－、アルキニル、置換アルキル－、置換アルケニル－、または置換アルキニル－β－シクロデキストリン（例えば、ヒドロキシル置換を伴う）である。諸実施形態において、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基は、（$C_1$～$C_6$）アルキル基、（$C_1$～$C_6$）アルケニル基、または（$C_1$～$C_6$）アルキニル基である。さらなる実施形態において、修飾β－シクロデキストリンは、（$C_1$～$C_6$）アルキルβ－シクロデキストリン、さらなる実施形態においてはメチル－β－シクロデキストリン（Ｍ－β－ＣＤ）である。さらなる実施形態において、修飾β－シクロデキストリンは、ヒドロキシ（$C_1$～$C_6$）アルキルβ－シクロデキストリンであり、さらなる実施形態においてはヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）である。

【００５０】

１つの実施形態において、シクロデキストリンは、医薬組成物中に約２～約１５％（ｗ／ｖ）の濃度で存在し、さらなる実施形態においては約２～約１２．５％（ｗ／ｖ）の濃度、例えば、約２～約１０％（ｗ／ｖ）、約２．５～約１５％（ｗ／ｖ）、約２．５～約１２．５％（ｗ／ｖ）、約２．５～約１０％（ｗ／ｖ）、約５～約１５％（ｗ／ｖ）、約５～約１２．５％（ｗ／ｖ）、約５～約１０％（ｗ／ｖ）、約７．５～約１２．５％（ｗ／ｖ）、約７．５～約１０％（ｗ／ｖ）、約５、７．５、１０、１２．５、もしくは１５％（ｗ／ｖ）、または約１０％（ｗ／ｖ）の濃度で存在する。

【００５１】

１つの実施形態において、本開示の医薬組成物のｐＨは約４．５～約６．５、例えば約５．０～約６．０である。別の実施形態によれば、医薬組成物のｐＨは約５．０である。

さらなる実施形態によれば、医薬組成物のｐＨは約５．５である。別のさらなる実施形態によれば、医薬組成物のｐＨは約５．９～６．０である。

【００５２】

１つの実施形態において、本開示の医薬組成物は、希釈剤、例えば水溶液を含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は水（典型的には無菌水）を含む。

【００５３】

本開示の医薬組成物はさらに、所望に応じて、他の希釈剤、可溶化剤、賦形剤、ｐＨ修飾剤、緩和剤、バッファー、硫黄含有還元剤、抗酸化剤などを含むことができる。例えば、硫黄含有還元剤としては、Ｎ－アセチルシステイン、Ｎ－アセチルホモシステイン、チオクト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸及びその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、メチオニン、ならびにスルフヒドリル含有化合物（例えば、１～７炭素原子のチオアルカン酸）が挙げられる。抗酸化剤としては、メチオニン、エリトルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、α－トコフェロール、酢酸トコフェロール、Ｌ－アスコルビン酸及びその塩、パルミチン酸Ｌ－アスコルビル、ステアリン酸Ｌ－アスコルビル、重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、没食子酸プロピル、またはキレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（ＥＤＴＡ）、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウムが挙げられる。一般的に添加される他の成分、例えば、無機塩（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、重炭酸ナトリウム）及び有機塩（例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウム）が含まれてもよい。

【００５４】

１つの実施形態において、医薬組成物は室温で安定している。安定している組成物とは、中に含まれる活性主成分、すなわちＧＨＲＨ分子（例えば、［ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル］ｈＧＨＲＨ（１～４４）アミド）が、保存時に物理的及び化学的な安定性及び完全性を本質的に保持する組成物のことである。タンパク質またはペプチドの安定性を測定するための様々な分析技法が当技術分野で利用可能であり、このような技法については、Ｐｅｐｔｉｄｅ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，２４７－３０１，Ｖｉｎｃｅｎｔ Ｌｅｅ Ｅｄ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，Ｐｕｂｓ．（１９９１）及びＪｏｎｅｓ，Ａ．Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖ．１０：２９－９０（１９９３）で概説されている。安定性は、選択された温度で、選択された時間の間測定することができる。迅速なスクリーニングについては、組成物を、例えば４０℃で２週間～１か月間（最長６か月間）保管し、その時の安定性を測定することができる。また、組成物を、例えば、周囲室温条件（約１５～３０℃、好ましくは約２０～２５℃）で少なくとも６か月間保存し、その時の安定性を測定してもよい。本開示の組成物は、凍結乾燥形態のＧＨＲＨ分子（例えば、［ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル］ｈＧＨＲＨ（１～４４）アミド）の安定性を、室温（すなわち２０～２５℃）で少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも６週間、少なくとも８週間、少なくとも３か月、少なくとも４か月、少なくとも６か月、または少なくとも１２か月の保存期間の間保持する。例えば、「安定している」組成物は、分解されていない活性薬剤の約８０％超、約９０％超、約９５％超、約９６％超、約９７％超、約９８％超、または約９９％超が保存期間時に組成物中に存在するものとすることができる。本開示の組成物の安定性は、例えば、逆相高圧液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）を用いて測定することができる。

【００５５】

１つの実施形態において、医薬組成物のｐＨは約５．８～約６．２であり、以下を含む。

●約７．８～約８．２ｍｇ／ｍｌのＧＨＲＨ分子（例えば、［ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル］ｈＧＨＲＨ（１～４４）アミド）

●約８％～約１２％のシクロデキストリン、例えば、β－シクロデキストリン（例えば、

ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ））
●約２％～約４％の糖アルコール（例えば、マンニトール）
【００５６】
１つの実施形態において、医薬組成物のｐＨは約５．９～約６．１であり、以下を含む。
●約７．９～約８．１または約８ｍｇ／ｍｌのＧＨＲＨ分子（例えば、［ｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル］ｈＧＨＲＨ（１～４４）アミド）
●約９％～約１１％または約１０％のシクロデキストリン、例えば、β－シクロデキストリン（例えば、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ））
●約２．５％～約３．５％または約３％の糖アルコール（例えば、マンニトール）
【００５７】
本開示の医薬組成物は、対象におけるＧＨ分泌を誘導または増加させるのに有用であり得る。
【００５８】
したがって、別の態様において、本開示は、ＧＨ分泌の誘導または増加を、それを必要とする対象において行うための方法であって、当該対象に、上述の製剤または組成物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。
【００５９】
別の態様において、本開示は、対象における成長ホルモン分泌を誘導または増加させるための、上述の製剤または組成物の使用を提供する。
【００６０】
別の態様において、本開示は、対象におけるＧＨ分泌を誘導または増加させるための医薬の調製のための、上述の製剤または組成物の使用を提供する。
【００６１】
本明細書で使用する場合、「刺激する」、「増加させる」、もしくは「誘導する」という用語、またはこれらの用語の任意の変形形態は、生物学的活性の測定可能な増加を指す。諸実施形態において、増加とは、生物学的活性が対照に対し少なくとも１０％、２０％、４０％、６０％、８０％、９０％、９５％、１００％（２倍）、２００％（３倍）増加することである。例えば、対象（例えば、動物、ヒト）にＧＨＲＨ分子を投与した後、ＧＨＲＨ分子を投与していない対象と比較してＧＨレベルの増加が測定されたときに、ＧＲＦアナログがＧＨＲＨｒ活性を刺激することが分かっている。
【００６２】
ＧＨＲＨｒアゴニスト活性及びＧＨ放出特性を考慮すれば、本開示の組成物は、ＧＨ分泌の刺激が望ましい予防及び／または治療用途、例えばＧＨＲＨ及び／またはＧＨ機能に関連する（例えば、ＧＨ及び／またはＧＨＲＨ機能の低減が疾患／障害の病因に関連する）状態／障害／疾患の治療または予防のための医薬として有用であり得る。ＧＨ、ＧＨＲＨ、またはＧＨＲＨアナログ／誘導体の投与が有益となり得る疾患及び状態については、当技術分野で広範に説明されている（例えば、ＷＯ２００９／００９７２７、ＷＯ２００６／０４２４０８、ＷＯ２００５／０３７３０７、ＷＯ２００４／１０５７８９を参照）。このような状態／障害／疾患としては、例えば、脂肪蓄積に関連する症候群、高コレステロール血症、肥満、シンドロームＸ、脂肪肥大症、脂肪萎縮症、リポジストロフィー（例えば、ＨＩＶ関連リポジストロフィー症候群）、認知機能の異常、日中の覚醒状態の異常、免疫系の機能低下（例えば、Ｔ細胞欠損などの免疫不全）、筋タンパク質異化作用、筋消耗、例えば、サルコペニア、フレイル、（例えば、ＨＩＶ感染患者及びがん患者における）放射線治療及び／もしくは化学療法関連の副作用に関連する疾患／状態、（例えば、がん患者における）カヘキシー、視床下部下垂体性小人症、熱傷、骨粗鬆症、腎不全、癒着不良骨折、急性／慢性衰弱性疾病もしくは感染症、創傷治癒、術後の問題、授乳障害、女性における不妊症、神経変性疾患、ＧＲＦ受容体依存性腫瘍、加齢に関連する状態、睡眠障害／不良、肝臓の疾患または状態（例えば、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）もしくは非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）（線維化ありもしくはなし）、また

は肝硬変）が挙げられる。したがって、１つの実施形態において、組成物または製剤を投与する対象は、本明細書に記載の疾患または状態のうちの１つ以上を患っている。１つの実施形態において、対象はリポジストロフィー（例えば、ＨＩＶ関連リポジストロフィー症候群）を患っている。１つの実施形態において、対象はＮＡＦＬＤまたはＮＡＳＨを患っている。

【００６３】

そのため、他の態様において、本開示は、（１）（例えば、加齢、軽度認知障害（ＭＣＩ）、プレアルツハイマー症状（発症前アルツハイマー病）、認知症、及び／または睡眠障害に関連する状態（例えば、加齢性睡眠障害）における）日中の覚醒状態及び／または認知機能を刺激する方法、（２）脂肪蓄積及び／または高コレステロール血症に関連する代謝状態（肥満、腹部肥満／脂肪過多症、代謝障害を伴う腹部肥満、相対的ＧＨ欠乏症を伴う腹部肥満、代謝症候群またはシンドロームＸ、脂肪肥大症、脂肪萎縮症、リポジストロフィー（例えば、ＨＩＶ関連リポジストロフィー症候群）、脂質異常症、高トリグリセリド血症、ＮＡＦＬＤ／ＮＡＳＨ）を改善／予防／治療する方法、（３）異化／消耗状態、例えば、以下で観察されるもの：急性または慢性腎不全（例えば、急性または慢性腎不全消耗）、慢性心不全（例えば、慢性心不全消耗）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症（例えば、成人における嚢胞性線維症消耗）、フレイル、熱傷、感染症（敗血症）、筋ジストロフィー、うっ血性心不全、神経変性疾患（アルツハイマー病、プレアルツハイマー症候群、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、長期コルチコステロイド療法後のタンパク質栄養障害、癒着不良骨折、股関節骨折、外傷、または大手術後（術後の問題）、骨粗鬆症、長期の運動抑制、がん関連カヘキシー、サルコペニア（例えば、加齢性サルコペニア）、胃腸（ＧＩ）吸収不良（短腸症候群（ＳＢＳ）、クローン病）、特に高齢の対象におけるものの同化作用を改善して、例えば、筋肉量及び／または筋機能を増大させる方法、（４）免疫機能の改善または免疫不全状態（例えば、Ｔ細胞免疫不全）の再構成、例えば、加齢、ＨＩＶ感染／ＡＩＤＳ、または高用量化学療法及び／もしくは放射線療法後（ＨＩＶ感染者及びがん患者において）に関連する状態を改善する方法、（５）脂質パラメーターを変更する（（ａ）コレステロールを減少させる；（ｂ）非ＨＤＬコレステロールを減少させる；（ｃ）トリグリセリドを減少させる；及び／または（ｄ）総コレステロール／ＨＤＬコレステロール比を減少させる）方法、（６）身体組成パラメーターを変更する（（ａ）除脂肪体重を増加させる；（ｂ）体幹脂肪を減少させる；（ｃ）内臓脂肪を減少させる；（ｄ）腹囲を減少させる；（ｅ）内臓脂肪組織（ＶＡＴ）を減少させる；及び／または（ｆ）ＶＡＴ／皮下脂肪組織（ＳＡＴ）比を減少させる）方法、（７）（女性において）受胎能力を増強するまたは不妊症を治療する；授乳障害を治療する方法、（８）ＧＨ欠乏症（例えば、腹部肥満を伴うＧＨ欠乏症）を治療する、ＧＨ補充療法（例えば、成人において）を提供する、特発性低身長（ＩＳＳ）を治療する方法、（９）ＧＨＲＨ受容体関連腫瘍を治療する方法、（１０）視床下部下垂体性小人症を治療する方法、（１１）創傷治癒を改善する方法、（１２）熱傷を治療する方法、（１３）急性／慢性衰弱性疾病または感染症を治療する方法、ならびに／あるいは（１４）骨形成の不全または減少を特徴とする状態（例えば、骨粗鬆症）を予防／治療する方法を提供し、当該方法は、上述の組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【００６４】

他の態様において、本開示は、上記の生物学的／治療的効果（１）～（１４）のうちの１つ以上を達成するための（例えば、上記の状態、疾患、もしくは障害を改善、予防、及び／もしくは治療するための、または上記の状態、疾患、もしくは障害を改善、予防、及び／もしくは治療するための医薬の調製／製造のための）上述の組成物の使用を提供する。他の態様において、本開示は、上記の状態、疾患、もしくは障害の改善、予防、及び／もしくは治療で使用するための、または上記の状態、疾患、もしくは障害を改善、予防、及び／もしくは治療するための医薬の調製／製造のための、上述の組成物を提供する。

【００６５】

本明細書で使用する場合、「治療」という用語は、障害／疾患、障害／疾患の症状、または障害／疾患を患う素因に治療、治癒、緩和、遅延、軽減、改変、矯正、回復、改善、または作用をもたらすことを目的とする、障害、疾患、障害もしくは疾患の症状、または障害もしくは疾患を患う素因を有する対象への治療薬剤の適用もしくは投与、または対象からの単離組織もしくは細胞株への治療薬剤の適用もしくは投与として定義される。

【００６６】

別の態様において、本開示は、２ｍｇのＧＨＲＨ分子（例えば、５％マンニトールを含むＥＧＲＩＦＴＡ（商標）製剤）を１ｍｇ／ｍＬの濃度で投与するのと生物学的に同等なＧＨＲＨ分子の血漿濃度を得るようにＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$を対象に投与する方法であって、当該対象に、１．２ｍｇ超かつ１．３６ｍｇ未満、例えば約１．２１～約１．３５、約１．２２～約１．３３または１．３４、または約１．２３～約１．３２ｍｇのＧＨＲＨ分子を 約７．５ｍｇ／ｍＬ以上の濃度で投与することを含む、方法を提供する。１つの実施形態において、ＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$は、本明細書に記載の医薬組成物中で製剤化される。１つの実施形態において、対象は、上記の状態、疾患、または障害のうちの１つ以上を患っている。さらなる実施形態において、対象はＨＩＶ関連リポジストロフィーを患っている。別の実施形態において、対象はＮＡＦＬＤまたはＮＡＳＨを患っている。

【００６７】

本明細書で使用する場合、「生物学的に同等」という用語は、対象にＧＨＲＨ分子を投与した後の１つ以上の薬物動態（ＰＫ）パラメーターが、２つの治療レジメン間で、好適な統計的基準を用いた決定において有意差がないことを意味する。１つの実施形態において、少なくとも２つのＰＫパラメーターは、２つの治療レジメン間で有意差がない。１つの実施形態において、少なくとも３つのＰＫパラメーターは、２つの治療レジメン間で有意差がない。１つの実施形態において、１つ以上のＰＫパラメーターは、最大血漿濃度（$C_{max}$）を含む。１つの実施形態において、１つ以上のＰＫパラメーターは、無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）を含む。１つの実施形態において、１つ以上のＰＫパラメーターは、線形台形法を用いて０から$T_{LQC}$（最後に観察された定量化可能な血漿濃度時間）まで計算された累積血漿濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-T}$）を含む。１つの実施形態において、生物学的に同等とは、相対平均$C_{max}$、$AUC_{(0-t)}$、及び$AUC_{(0-\infty)}$の９０％ＣＩが、空腹状態において参照物質（ＥＧＲＩＦＴＡ（登録商標））の８０％～１２５％以内であることを意味する。

【００６８】

１つの実施形態において、１つ以上のＰＫパラメーターの自然対数（ｌｎ）変換が統計解析に使用される。１つの実施形態において、使用される統計的基準は、以下の実施例に記載のように、８０．００％～１２５．００％の範囲内にあるｌｎ変換ＰＫパラメーターの最小二乗平均（ＬＳｍｅａｎ）における２つの治療レジメン間の差の指数関数に対する幾何ＬＳｍｅａｎと対応する９０％信頼区間（ＣＩ）との比である。

【００６９】

１つの実施形態において、当該方法は、ヒト対象において、ＧＨＲＨ分子の最大血漿濃度（$C_{max}$）が約１５００～約４５００ｐｇ／ｍＬに達するのを可能にする。別の実施形態において、当該方法は、ヒト対象の集団において、ＧＨＲＨ分子の平均$C_{max}$が約２５００～約３５００ｐｇ／ｍＬに達するのを可能にする。さらなる実施形態において、当該方法は、ヒト対象の集団において、ＧＨＲＨ分子の平均最大血漿濃度$C_{max}$が約２６００または２７００～約３０００、３１００、または３２００ｐｇ／ｍＬに達するのを可能にする。

【００７０】

１つの実施形態において、当該方法は、対象において、ＧＨＲＨ分子の無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）が約３００～約１４００ｐｇ・ｈ／ｍＬに達するのを可能にする。１つの実施形態において、当該方法は、ヒト対象の集団におい

て、ＧＨＲＨ分子の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$が約５００～約１０００ｐｇ・ｈ／ｍＬに達成するのを可能にする。さらなる実施形態において、当該方法は、ヒト対象の集団において、ＧＨＲＨ分子の平均ＡＵＣ$_{0-\infty}$が約６００、６５０、または７００～約７５０、８００、８５０、または９００ｐｇ／ｍＬに達成するのを可能にする。

【００７１】

１つの実施形態において、当該方法は、（ａ）凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ$_{（１～４４）}$－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を、好適な体積の医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、ＧＨＲＨ分子溶液を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上で得ることと、（ｂ）１．２ｍｇ超１．３６ｍｇ未満（例えば、約１．２１～約１．３５、約１．２２～約１．３３もしくは１．３４、または約１．２３～約１．３２ｍｇ）のＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ$_{（１～４４）}$－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩が対象に投与されるように、好適な体積のＧＨＲＨ溶液を投与することとを含む。

【００７２】

１つの実施形態において、当該方法は、（ａ）凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ$_{（１～４４）}$－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を、好適な体積の医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、ＧＨＲＨ分子溶液を約７．５～約８．５ｍｇ／ｍＬで得ることと、（ｂ）約０．１４４～約０．１７６ｍＬの（ａ）のＧＨＲＨ分子溶液を対象に投与して、約１．２３～約１．３２ｍｇのＧＨＲＨ分子を投与することとを含む。

【００７３】

１つの実施形態において、当該方法は、（ａ）凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ$_{（１～４４）}$－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を、好適な体積の医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、ＧＨＲＨ分子溶液を約７．８～８．２ｍｇ／ｍＬで得ることと、（ｂ）約０．１５０～約０．１７０ｍＬの（ａ）のＧＨＲＨ分子溶液を対象に投与して、約１．２３～約１．３２ｍｇのＧＨＲＨ分子を投与することとを含む。

【００７４】

さらなる実施形態において、当該方法は、（ａ）凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ$_{（１～４４）}$－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を、好適な体積の医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、ＧＨＲＨ分子溶液を約８ｍｇ／ｍＬで得ることと、（ｂ）約０．１６ｍＬの（ａ）のＧＨＲＨ分子溶液を対象に投与して、約１．２８ｍｇのＧＨＲＨ分子を投与することとを含む。

【００７５】

さらなる実施形態において、当該方法は、（ａ）約１２．５ｍｇの凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ$_{（１～４４）}$－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を、約１．４ｍＬの医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、ＧＨＲＨ分子溶液を約８ｍｇ／ｍＬで得ることと、（ｂ）約０．１６ｍＬの（ａ）のＧＨＲＨ分子溶液を対象に投与して、約１．２８ｍｇのＧＨＲＨ分子を投与することとを含む。

【００７６】

１つの実施形態において、凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ$_{（１～４４）}$－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩は、容器、好ましくは密閉容器（例えば、バイアル）に入っている。１つの実施形態において、凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子はシリンジを用いて再懸濁される。１つの実施形態において、ＧＨＲＨ分子溶液は、注射（例えば、皮下注射）によって投与される。

【００７７】

本明細書で使用する場合、「対象」または「患者」という用語は、哺乳類などの温血動物、例えば、ネコ、イヌ、マウス、モルモット、ウマ、ウシ、ヒツジまたはヒトを意味するものと解釈される。１つの実施形態において、対象は哺乳類である。さらなる実施形態

において、上述の対象はヒトである。

【００７８】

また、別の態様において、本開示は、キットであって、（ａ）少なくとも約１．２１ｍｇ、例えば少なくとも約１．２３～約１．３２ｍｇの凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を含む第１の容器と、（ｂ）医薬的に許容される希釈剤を含む第２の容器と、（ｃ）凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、ＧＨＲＨ分子溶液を約７．５ｍｇ／ｍＬ以上で得るための説明書とを含む、キットも提供する。

【００７９】

１つの実施形態において、キットは、（ａ）少なくとも約１．２１ｍｇ、例えば少なくとも約１．２３～約１．３２ｍｇの凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を含む第１の容器と、（ｂ）少なくとも０．１６ｍＬの医薬的に許容される希釈剤を含む第２の容器と、（ｃ）凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される希釈剤に再懸濁して、ＧＨＲＨ分子溶液を約７．８～約８．２ｍｇ／ｍＬで得るための説明書とを含む。

【００８０】

１つの実施形態において、第１の容器は、約１２．５ｍｇの凍結乾燥されたｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$またはその医薬的に許容される塩を含む。１つの実施形態において、第２の容器は、約１．４ｍＬの医薬的に許容される希釈剤を含む。

【００８１】

１つの実施形態において、医薬的に許容される希釈剤は水溶液（例えば、滅菌水）である。

【００８２】

１つの実施形態において、凍結乾燥されたＧＨＲＨ分子、好ましくはｔｒａｎｓ－３－ヘキセノイル－ＧＨＲＨ（１～４４）－ＮＨ$_2$、またはその医薬的に許容される塩は、密閉容器（例えば、バイアル）に入っている。１つの実施形態において、キットはさらに、少なくとも１つのシリンジを含む。

【００８３】

１つの実施形態において、キットはさらに、１．２ｍｇ超１．３６ｍｇ未満（例えば、約１．２１～約１．３５、約１．２２～約１．３３もしくは約１．３４、または約１．２３～約１．３２ｍｇ）のＧＨＲＨ分子を、例えば皮下注射により、対象に投与するための説明書を含む。

【実施例】

【００８４】

本開示を以下の非限定的な実施例によってさらに詳細に例示する。

実施例１：ヒトにおける１．２ｍｇ、１．３６ｍｇ、及び１．６ｍｇの８ｍｇ／ｍｌテサモレリン製剤の生物学的同等性試験

【００８５】

本試験は、１６例の健康な男女対象における単一施設ランダム化単回投与盲検化４剤４期４群クロスオーバーデザインであった。以下の治験薬（ＩＰ）を空腹条件下で投与した。

【００８６】

試験製品：テサモレリン１２．５ｍｇ／バイアル皮下注射用滅菌凍結乾燥粉末（１０％ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）及び３％マンニトール（ｐＨ５．９～６）を含む溶液に８ｍｇ／ｍｌで再懸濁）。

【００８７】
参照製品：ＥＧＲＩＦＴＡ（登録商標）（テサモレリン）１ｍｇ／バイアル皮下注射用滅菌凍結乾燥粉末（５％マンニトールを含む溶液に１ｍｇ／ｍｌで再懸濁）。
【００８８】
ランダム化スキームに従い、各試験期間に以下の４つの治療のうちの１つの単回皮下用量を投与した。
【００８９】
治療Ａ：１．２ｍｇ（０．１５ｍＬ）の単回皮下用量の試験製品
【００９０】
治療Ｂ：１．３６ｍｇ（０．１７ｍＬ）の単回皮下用量の試験製品
【００９１】
治療Ｃ：１．６ｍｇ（０．２０ｍＬ）の単回皮下用量の試験製品
【００９２】
治療Ｄ：２ｍｇ（２．００ｍＬ）の単回皮下用量の参照製品
【００９３】
表１に従って治療を投与した。
【表１】

表１：試験の順序

| | 第１期 | 第２期 | 第３期 | 第４期 |
|---|---|---|---|---|
| ＡＢＤＣの順（ｎ＝４） | 治療Ａ | 治療Ｂ | 治療Ｄ | 治療Ｃ |
| ＢＣＡＤの順（ｎ＝４） | 治療Ｂ | 治療Ｃ | 治療Ａ | 治療Ｄ |
| ＣＤＢＡの順（ｎ＝４） | 治療Ｃ | 治療Ｄ | 治療Ｂ | 治療Ａ |
| ＤＡＣＢの順（ｎ＝４） | 治療Ｄ | 治療Ａ | 治療Ｃ | 治療Ｂ |

【００９４】
選択基準
１．署名及び日付が入ったＩＣＦの提供
２．全ての試験手順を遵守する意思があることと、試験期間にわたり都合がつくこととを表明していること
３．健康な成人男性または女性
４．女性の場合、以下の基準のうちの１つを満たすものとした。
ａ）妊娠可能であり、最初の試験薬投与の少なくとも２８日前から最終の試験薬投与の少なくとも３０日後まで、一般に認められている避妊レジメンのうちの１つを使用することに同意していること。以下のうちの１つが許容される避妊法に含まれた：
●異性との性交渉の禁止
●全身性避妊薬（複合経口避妊薬、注射／インプラント／挿入式ホルモン避妊製品、経皮吸収型パッチ）
●子宮内避妊器具（ホルモンありまたはなし）
●殺精子剤を伴う男性用コンドームまたは膣用殺精子剤（ゲル、泡沫、または座剤）を伴う男性用コンドーム
●最初の試験薬投与の少なくとも６か月前に精管切除を受けた男性パートナー
あるいは
ｂ）投与前６か月未満に精管切除を受け、最初の試験薬投与から最終の試験薬投与の少なくとも３０日後まで、追加の許容される避妊法の使用に同意している男性パートナー
あるいは

ｃ）妊娠の可能性がない、外科的に不妊と定義されている（すなわち、子宮全摘術、両側卵巣摘除術、もしくは卵管結紮を受けた）、または閉経後状態にある（すなわち、最初の試験薬投与の前に代替的な医学的条件なしで少なくとも１年間月経がない）
５．１８歳以上５５歳以下
６．体格指数１８．５ｋｇ／ｍ$^2$～３０．０ｋｇ／ｍ$^2$（両端値を含む）
７．軽喫煙者、非喫煙者、または元喫煙者（軽喫煙者は、最初の試験薬投与前に少なくとも９０日間、１日当たり１０．０ニコチン単位以下を使用する者と定義し、元喫煙者は、最初の試験薬投与前に少なくとも１８０日間、ニコチン製品の使用を完全に止めた者と定義した）
８．臨床検査値が検査機関の記載正常範囲内にあること（この範囲内にない場合、治験責任医師が臨床的重要性を伴わないと判断したものでなければならない）
９．病歴に臨床的に重要な（ＣＳ）疾患が含まれていないこと、または身体検査（バイタルサインを含む）、血糖測定値、及び／もしくはＥＣＧにおいてＣＳ所見の証拠が認められないこと（治験担当医師の判断による）
【００９５】
除外基準
１．スクリーニング時に授乳中だった女性
２．スクリーニング時または最初の試験薬投与前に妊娠検査に基づき妊娠していた女性
３．テサモレリン、マンニトール、ベータデクス、または任意の関連製品（製剤の賦形剤を含む）に対する重大な過敏症の既往、及び任意の薬物に対する（血管浮腫のような）重度の過敏症反応の既往があること
４．重大な胃腸疾患、肝疾患、または腎疾患が存在すること、あるいは薬物の吸収、分布、代謝、もしくは排泄を妨害することが知られている、または望ましくない作用を増強もしくは誘発することが知られている任意の他の状態が存在するか、またはその既往があること
５．重大な心血管、肺、血液学的、神経学的、精神医学的、内分泌、免疫学的、または皮膚科学的な疾患の既往があること
６．スクリーニング受診時に、医学的判断によって定義されるＣＳ　ＥＣＧ異常が存在すること
７．注射部位（腹部）の瘢痕、打撲傷、発赤、感染、または過敏が存在すること
８．注射部位（腹部）に、視覚的な皮膚評価に影響を及ぼし得る任意のタトゥー、皮膚の変色、または皮膚の触感の異常が存在すること
９．任意の薬物による維持療法、または薬物依存もしくはアルコール乱用（１日当たり３単位を超えるアルコール、急性または慢性の過剰なアルコール摂取）の重大な既往。
１０．最初の試験薬投与の２８日前以降に任意のＣＳ疾病があること
１１．最初の試験薬投与の２８日前以降に、治験責任医師の見解において参加者の健康者としての状態を疑わせるような任意の処方薬（ホルモン避妊薬またはホルモン補充療法を除く）を使用していること
１２．任意の結核の既往があること
１３．スクリーニング時または最初の試験薬投与前に乱用アルコール及び／または薬物の検査結果が陽性であること
１４．ＨＩＶ　Ａｇ／Ａｂコンボ、Ｂ型肝炎表面抗原、またはＣ型肝炎ウイルスの検査に対するスクリーニング結果が陽性であること
１５．本臨床試験の前試験群に含まれていること
１６．テサモレリンの摂取歴があること
１７．最初の試験薬投与の２８日前以降にＩＰを摂取していること
１８．最初の試験薬投与の２８日前以降に５０ｍＬ以上の献血を行っていること
１９．最初の試験薬投与の５６日前以降に５００ｍＬ以上の献血（Ｃａｎａｄｉａｎ　Ｂｌｏｏｄ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、Ｈｅｍａ－Ｑｕｅｂｅｃ、臨床試験など）を行っていること
【００９６】

この試験には合計１６例の対象が参加し、ランダム化の後、１６例全てに治療Ａ、治療Ｂ、治療Ｃ、及び治療Ｄを投与した。全ての対象が試験を完了した。

【００９７】

薬物投与の前及び投与の最大４．００時間後に血液試料を$K_2$ＥＤＴＡバキュテナーに採取した。分析対象物を著しく分解しないことが示された条件下で試料を処理し保管した。簡潔に説明すると、試料を４℃及びおよそ１０００ｇで１０分間遠心分離した。得られた血漿をポリプロピレントランスファーチューブに移した。その後、１８００μＬの生成した血漿を２００μＬの安定化溶液（最終体積の１０％）が入ったポリプロピレンチューブに移した。安定化した血漿試料を直ちにドライアイスの上に置き、アッセイを行うまで－８０℃で凍結保存した。

【００９８】

検証済みのＥＬＩＳＡアッセイを用いてテサモレリン血漿濃度を評価した。定量下限（ＬＯＱ）及び定量上限をそれぞれ１５０ｐｇ／ｍＬ及び６０００ｐｇ／ｍＬとした。

【００９９】

本試験において関心対象となる主なＰＫパラメーターは以下の通りである。

●$C_{max}$（観察された最高血漿濃度）

●$AUC_{0-T}$（線形台形法を用いて０から最後に観察された定量化可能な血漿濃度の時間（$T_{LQC}$）まで計算された累積血漿濃度時間曲線下面積）

●$AUC_{0-INF}$（無限大まで外挿された血漿濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-T}+C_{LQC}/\lambda_z$として計算；式中、$C_{LQC}$は時間$T_{LQC}$における測定濃度であり、$\lambda_z$は、時間曲線に対するｌｏｇ濃度の末端線形部分の線形回帰によって推定された見かけ上の消失速度定数である））

【０１００】

その他のパラメーター、例えば、$T_{max}$（観察された最大血漿濃度の時間；複数の時点で発生した場合、$T_{max}$はこの値を伴う最初の時点として定義される）、$AUC_{0-T}/INF$（$AUC_{0-INF}$に対する$AUC_{0-T}$の相対的パーセンテージ）、$\lambda_Z$、及び$T_{half}$（最終消失半減期；ｌｎ（２）／$\lambda_z$として計算）も定量した。

【０１０１】

主な吸収及び廃棄パラメーターは、対数線形終末相仮定を用いたノンコンパートメントアプローチによって推定した。台形則を使用してＡＵＣを推定し（線形台形線形補間）、対数線形回帰モデルから推定された決定係数を最大化することによって終末相を推定した。ただし、対数線形終末相が以下の基準を用いて確実に特徴付けることができる個々の濃度－時間プロファイルについては、廃棄パラメーターを推定しなかった。

●Ｐｈｏｅｎｉｘ（登録商標）ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）ベストフィット範囲選択：少なくとも８０％の$R^2$

●対応する最終半減期の値が、$\lambda_Z$が推定された時間間隔の２倍以下（すなわち、$T_{half} \leqq 2 \times T_{LQC}$と$T_{LIN}$との時間間隔の差）であった

【０１０２】

各個々の時点における血漿濃度及び全てのＰＫパラメーターについて記述統計量を計算した。個々の血漿濃度／時間プロファイルは実際のサンプリング時間を用いて提示し、平均血漿濃度／時間プロファイルは理論上のサンプリング時間を用いて提示した。

【０１０３】

$C_{max}$、$AUC_{0-T}$、及び$AUC_{0-INF}$の自然対数変換を全ての統計的推論に使用した。$T_{max}$パラメーターは、ノンパラメトリックアプローチを用いて解析した。固定された期間、順序、及び治療効果の検定は、ウィルコクソン順位和検定（Ｍａｎｎ－Ｗｈｉｔｎｅｙ　Ｕ検定）に基づいた。他のＰＫパラメーターは全て、分散分析（ＡＮＯＶＡ）モデルを用いて統計的に解析した。

【０１０４】

生物学的同等性の実証は、$C_{max}$、$AUC_{0-T}$、及び$AUC_{0-INF}$における幾何最小二乗平均（ＬＳｍｅａｎ）と９０％ＣＩとの８ｍｇ／ｍＬ：１ｍｇ／ｍＬ比が８０～

１２５％の許容範囲にあることに基づいた。ｌｎ変換パラメーター（幾何ＬＳｍｅａｎの治療Ａ、Ｂ、またはＣ：治療Ｄ比）における試験製品と参照製品とのＬＳｍｅａｎの差の指数関数に対する９０％信頼区間（ＣＩ）を計算した。

【０１０５】

対象内ＣＶを推定する式は

【数１】

$$\sqrt{e^{MSE}-1}$$

であり、

式中、ＭＳＥは、ｌｎ変換パラメーターのＡＮＯＶＡモデルから得られる平均二乗誤差である。

【０１０６】

安全性は、有資格の試験スタッフにより、報告された有害事象（ＡＥ）、臨床検査結果、バイタルサイン測定値、ＥＣＧ所見、身体診察所見、視覚的皮膚評価、及び血糖を評価することによって評価した。

【０１０７】

結果

【０１０８】

テサモレリンにおけるＣｍａｘ及びＡＵＣの統計解析の概要を表２（（治療Ａ　ｖｓ治療Ｄ）、表３（治療Ｂ　ｖｓ治療Ｄ）、及び表４（治療Ｃ　ｖｓ治療Ｄ）に示す。

【表２】

表２：テサモレリンの統計解析の概要（治療Ａ　ｖｓ治療Ｄ）

| パラメーター | 対象内 C.V.(%) | 幾何LSmean[a] | | 比 (%) | 90%信頼限界(%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治療A (1.2mg) (n=16)[b] | 治療D (2mg) (n=16)[b] | | 下限 | 上限 |
| $C_{max}$ | 21.9 | 2633.0 | 2840.9 | 92.68 | 81.48 | 105.43 |
| $AUC_{0-T}$ | 21.6 | 702.0 | 831.3 | 84.44 | 74.35 | 95.91 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 20.6 | 767.1 | 914.1 | 83.93 | 73.90 | 95.32 |

[a]単位は、Ｃｍａｘの場合ｐｇ／ｍＬ、ＡＵＣ$_{0-T}$及びＡＵＣ$_{0-\infty}$の場合ｐｇ・ｈ／ｍＬである

[b]ＡＵＣ$_{0-\infty}$についてはｎ＝１５

【０１０９】

試験製品の１．２ｍｇ皮下投与（治療Ａ）後、テサモレリンは迅速に吸収され、Ｔｍａｘの中央値は０．１５時間（範囲＝０．１０～０．２０時間）となり、参照製品の２ｍｇ皮下投与で観察された結果（治療Ｄ、中央値［範囲］＝０．２０［０．１５～０．２５］時間）と概ね同様であった。１．２ｍｇの試験製品で観察されたＣｍａｘ、ＡＵＣ$_{0-T}$、及びＡＵＣ$_{0-\infty}$値は、それぞれ２８８９．６ｐｇ／ｍＬ、８０７．６ｐｇ・ｈ／ｍＬ、及び８７９．２ｐｇ・ｈ／ｍＬであり、これに対し２ｍｇの参照製品では、それぞれ３０９７．７ｐｇ／ｍＬ、９４９．３ｐｇ・ｈ／ｍＬ、及び１０５７．２ｐｇ・ｈ／ｍＬであった。幾何最小二乗平均の比の点推定値は、Ｃｍａｘ、ＡＵＣ$_{0-T}$、及びＡＵＣ$_{0-\infty}$において、それぞれ９２．６８％、８４．４４％、及び８３．９３％であった。ＡＵＣにおける幾何ＬＳｍｅａｎの治療Ａ：治療Ｄ比に対する９０％信頼区間の下限は、８０．００％の生物学的同等性基準を下回った。したがって、１．２ｍｇの８ｍｇ／ｍｌ製剤の投与は、２ｍｇの「ＥＧＲＩＦＴＡ（登録商標）」の投与と生物学的に同等ではない。

【表３】

表３：テサモレリンの統計解析の概要（治療Ｂ　ｖｓ治療Ｄ）

| パラメーター | 対象内 C.V.(%) | 幾何LSmean[a] | | 比 (%) | 90%信頼限界(%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治療B (1.36mg) (n=15)[b] | 治療D (2mg) (n=16)[c] | | 下限 | 上限 |
| $C_{max}$ | 21.9 | 3203.8 | 2840.9 | 112.77 | 98.85 | 128.66 |
| $AUC_{0-T}$ | 21.6 | 917.1 | 831.3 | 110.32 | 96.54 | 126.06 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 20.6 | 990.0 | 914.1 | 108.31 | 95.06 | 123.41 |

[a]単位は、$C_{max}$の場合ｐｇ／ｍＬ、$AUC_{0-T}$及び$AUC_{0-\infty}$の場合ｐｇ・ｈ／ｍＬである
[b]$AUC_{0-T}$及び$AUC_{0-\infty}$についてはｎ＝１４
[c]$AUC_{0-\infty}$についてはｎ＝１５

【０１１０】

**試験製品の１．３６ｍｇ皮下投与（治療Ｂ）後、テサモレリンは迅速に吸収され、$T_{max}$の中央値は０．１５時間（範囲＝０．１０～０．２５時間）となり、参照製品の２ｍｇ皮下投与で観察された結果（治療Ｄ、中央値［範囲］＝０．２０［０．１５～０．２５］時間）と概ね同様であった。１．３６ｍｇの試験製品で観察された$C_{max}$、$AUC_{0-T}$、及び$AUC_{0-\infty}$値は、それぞれ３４６２．６ｐｇ／ｍＬ、９５７．１ｐｇ・ｈ／ｍＬ、及び１０２９．８ｐｇ・ｈ／ｍＬであり、これに対し２ｍｇの参照製品では、それぞれ３０９７．７ｐｇ／ｍＬ、９４９．３ｐｇ・ｈ／ｍＬ、及び１０５７．２ｐｇ・ｈ／ｍＬであった。幾何最小二乗平均の比の点推定値は、$C_{max}$、$AUC_{0-T}$、及び$AUC_{0-\infty}$において、それぞれ１１２．７７％、１１０．３２％、及び１０８．３１％であった。$C_{max}$及び$AUC_{0-T}$における幾何ＬＳｍｅａｎの治療Ｂ：治療Ｄ比に対する９０％信頼区間の上限は、１２５．００％の生物学的同等性基準をわずかに上回った。したがって、１．３６ｍｇの８ｍｇ／ｍｌ製剤の投与は、２ｍｇの「ＥＧＲＩＦＴＡ（登録商標）」の投与と生物学的に同等ではない。**

【表４】

表４：テサモレリンの統計解析の概要（治療Ｃ　ｖｓ治療Ｄ）

| パラメーター | 対象内 C.V.(%) | 幾何LSmean[a] | | 比 (%) | 90%信頼限界(%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治療C (1.6mg) (n=16) | 治療D (2mg) (n=16)[b] | | 下限 | 上限 |
| $C_{max}$ | 21.9 | 3740.0 | 2840.9 | 131.65 | 115.74 | 149.75 |
| $AUC_{0-T}$ | 21.6 | 1039.6 | 831.3 | 125.05 | 110.11 | 142.03 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 20.6 | 1115.5 | 914.1 | 122.04 | 107.78 | 138.18 |

[a]単位は、$C_{max}$の場合ｐｇ／ｍＬ、$AUC_{0-T}$及び$AUC_{0-\infty}$の場合ｐｇ・ｈ／ｍＬである
[b]$AUC_{0-\infty}$についてはｎ＝１５

【０１１１】

**試験製品の１．６ｍｇ皮下投与（治療Ｃ）後、テサモレリンは迅速に吸収され、$T_{max}$の中央値は０．１５時間（範囲＝０．１０～０．２５時間）となり、参照製品の２ｍｇ皮下投与で観察された結果（治療Ｄ、中央値［範囲］＝０．２０［０．１５～０．２５］時間）と概ね同様であった。１．６ｍｇの試験製品で観察された$C_{max}$、$AUC_{0-T}$、及び$AUC_{0-\infty}$値は、それぞれ３９１８．１ｐｇ／ｍＬ、１１２６．６ｐｇ・ｈ／ｍＬ、及び１２６０．１ｐｇ・ｈ／ｍＬであり、これに対し２ｍｇの参照製品では、それぞれ３０９７．７ｐｇ／ｍＬ、９４９．３ｐｇ・ｈ／ｍＬ、及び１０５７．２ｐｇ・ｈ／ｍＬであった。幾何最小二乗平均の比の点推定値は、$C_{max}$、$AUC_{0-T}$、及びＡＵＣ**

０－∞において、それぞれ１３１．６５％、１２５．０５％、及び１２２．０４％であった。Ｃｍａｘ及びＡＵＣにおける幾何ＬＳｍｅａｎの治療Ｃ：治療Ｄ比に対する９０％信頼区間の上限は、１２５．００％の生物学的同等性基準を上回った。したがって、１．３６ｍｇの８ｍｇ／ｍｌ製剤の投与は、２ｍｇの「ＥＧＲＩＦＴＡ（登録商標）」の投与と生物学的に同等ではない。

【０１１２】

試験製品Ａ、Ｂ、及びＣにおけるＣｍａｘ及びＡＵＣ０－Ｔは用量に比例して増加するように思われ、用量が１．２ｍｇから１．６ｍｇに１．３３倍増加した場合にＣｍａｘが１．３６倍、ＡＵＣ０－Ｔが１．３９倍増加した。

【０１１３】

全体的に見ると、これらの結果からは、２ｍｇのＥＧＲＩＦＴＡ（登録商標）の投与と生物学的に同等にするには、１．２ｍｇ超１．３６ｍｇ未満の用量の８ｍｇ／ｍｌ製剤の投与が適しているであろうことが示唆される。

【０１１４】

実施例２：ヒトにおける１．２８ｍｇの８ｍｇ／ｍｌテサモレリン製剤の生物学的同等性試験

本試験の主要目的は、健康な対象において、２つのテサモレリン製剤（１ｍｇ／バイアル及び１２．５ｍｇ／バイアル）を単回皮下（ＳＣ）投与した後の薬物動態（ＰＫ）を評価することであった。

【０１１５】

治験薬は以下の通りであった。

●試験製品：注射用テサモレリン滅菌凍結乾燥粉末、１２．５ｍｇ／バイアル（１０％ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）及び３％マンニトール（ｐＨ５．９～６）を含む溶液に再懸濁後８ｍｇ／ｍＬ）。

●参照製品：ＥＧＲＩＦＴＡ（登録商標）、注射用テサモレリン、滅菌凍結乾燥粉末、１ｍｇ／バイアル（５％マンニトールを含む溶液に再懸濁後１ｍｇ／ｍＬ溶液）。

【０１１６】

単回投与クロスオーバー非盲検試験において、対象に１．２８ｍｇの試験製剤及び２ｍｇの参照製品を腹部の注射として皮下投与した。したがって、以下の製品を投与した。

【表５】

表５：試験を行った製剤についての説明

| パラメーター | 試験薬：試験 | 試験薬：参照 |
|---|---|---|
| 製品 | テサモレリン | テサモレリン |
| 強度 | 8mg/mL | 1mg/mL |
| 投与形態 | 凍結乾燥粉末を<br>注射液用に再構成 | 凍結乾燥粉末を<br>注射液用に再構成 |
| 投与用量 | 1.28mg（0.16mL） | 2mg（2.0mL） |
| 投与経路 | 皮下注射（腹部） | 皮下注射（腹部） |
| 不活性成分 | １０％ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）<br>３％マンニトール | ５％マンニトール |

【０１１７】

Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ（ＦＤＡ）及びＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ Ｄｉｒｅｃｔｏｒａｔｅ（ＴＰＤ）の規定に従い、異なる基準を用いて相対的生体利用能を評価した。

【０１１８】

ＦＤＡ：

●ｌｎ変換パラメーターＣｍａｘ、ＡＵＣ０－Ｔ、及びＡＵＣ０－ＩＮＦにおける試験製品と参照製品との差の指数関数から計算された幾何ＬＳｍｅａｎと対応する９０％信頼区間との比は、いずれも８０．００～１２５．００％の生物学的同等性の範囲内であった。

【０１１９】

ＴＰＤ：

●ｌｎ変換パラメーターＣｍａｘにおける試験製品と参照製品との差の指数関数から計算された幾何ＬＳｍｅａｎの比は、８０．０～１２５．０％の生物学的同等性の範囲内であった。

●ｌｎ変換パラメーターＡＵＣ０－ｔにおける試験製品と参照製品との差の指数関数から計算された幾何ＬＳｍｅａｎと対応する９０％信頼区間との比は、８０．０～１２５．０％の生物学的同等性の範囲内であった。

【０１２０】

投与を行った３６例のうち３３例の対象を薬物動態解析及び統計解析に含めた。本明細書に提示する薬物動態解析及び統計解析は、ＱＣを行った未監査濃度データに基づいたものである。実時間を使用して薬物動態解析を実施した。

【０１２１】

選択／除外基準、試験プロトコル、及びデータ解析は、実施例１で報告した試験と同様であった。

【０１２２】

結果

【０１２３】

テサモレリンにおけるＣｍａｘ及びＡＵＣの統計解析の概要を表６に示す。

【表６】

表６：統計結果

| パラメーター | 対象内C.V.(%) | 幾何LSmean[a] | | 比[c](%) | 90%信頼限界(%)[c] | | 比[c](%) | 90%信頼限界(%)[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 試験(n=33) | 参考文献(n=33) | | 下限 | 下限 | | 下限 | 下限 |
| | | | | FDA | | | TPD | | |
| $C_{max}$ | 31.0 | 3447.6 | 3193.4 | 107.96 | 95.06 | 122.61 | 108.0 | 95.1 | 122.6 |
| $AUC_{0-t}$ | 28.8 | 930.5 | 960.5 | 96.87 | 86.04 | 109.07 | 96.9 | 86.0 | 109.1 |
| $AUC_{0-INF}$[b] | 22.6 | 1047.8 | 1038.2 | 100.93 | 91.78 | 110.99 | 適用せず | 適用せず | 適用せず |

[a]単位は、Ｃｍａｘの場合ｐｇ／ｍＬ、ＡＵＣ０－ｔ及びＡＵＣ０－ＩＮＦの場合ｐｇ・ｈ／ｍＬである

[b]ＡＵＣ０－ＩＮＦについてはｎ＝３２

[C]小数表示は規制要件によって異なる。（ＦＤＡの場合は小数第２位、ＴＰＤの場合は小数第１位）

【０１２４】

統計解析の結果により、全てのＰＫエンドポイント（Ｃｍａｘ、ＡＵＣ０－ｔ、及びＡＵＣ０－ＩＮＦ）が予め定義された許容範囲の８０～１２５％以内であることから、１．２８ｍｇ投与（試験）と２ｍｇ投与（参照）との間で吸収の速度及び程度が同様であることが確認された。

【０１２５】

ＴＰＤ追加要件：外れ値は認められなかった。さらに、参照製品及び試験製品のロットにおける測定された薬物含量は、互いに５％（表示量のパーセント）を上回る差がなかったため、効力補正済み含量を比及び信頼区間に対し使用しなかった。

【０１２６】

１．２８ｍｇ（０．１６ｍＬ）のテサモレリン８ｍｇ／ｍＬ製剤の投与は、２ｍｇ（２

ｍＬ）の１ｍｇ／ｍＬ製剤の投与と生物学的に同等と判断され、また対象において安全であり忍容性が良好であることが分かった。

【０１２７】

本開示をその具体的な実施形態として上記で説明してきたが、本開示は、添付の特許請求の範囲に定義される本開示の趣旨及び性質から逸脱することなく修正することができる。特許請求の範囲において、「～を含む」という語は、「～を含むがこれに限定されない」という語句と実質的に等価である無制限の用語として使用される。文脈による明確な別段の定めがない限り、単数形「１つの（ａ／ａｎ）」及び「当該（ｔｈｅ）」には対応する複数の指示対象が含まれる。

【図面】

【図１】




FIG. 1

【配列表】

<u>２０２３５３３４９８０００００１．ａｐｐ</u>

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CA2021/050904**

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: **A61K 38/22** (2006.01), ***A61K 31/19*** (2006.01), ***A61P 3/00*** (2006.01), ***A61P 3/04*** (2006.01), ***C07C 53/10*** (2006.01), ***C07K 14/575*** (2006.01), ***C07K 14/60*** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Keywords used across the whole IPC

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Databases: Google Scholar, Questel Orbit, Scopus, PubMed, CaPlus, Canadian Patent Database
Keywords: trans-3-hexenoyl GHRH(1-44)NH2, Tesamorelin, mg, dose

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2017/023933 A2 (SAMANT, MANOJ) 9 February 2017 (09-02-2017)<br>See paragraphs [0083]-[0084], [00228], [00237] & [00238] | 1-33 |
| X | WO 2008/122118 A1 (LOUGHREY, HELEN et al) 16 October 2008 (16-10-2008)<br>See paragraphs [0021], [0023] & [0075] | 1-33 |
| X | WO 2014/131122 A1 (SHINGEL, KIRILL et al) 4 September 2014 (04-09-2014)<br>See page 6, line 17; page 7, line 36 to page 8, line 2; page 9, line 11-13 | 1-33 |
| A | WO 2010/121352 A1 (MARSOLAIS, CHRISTIAN) 28 October 2010 (28-10-2010)<br>See paragraph [0099] | |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 09 August 2021 (09-08-2021) | 12 August 2021 (12-08-2021) |

| Name and mailing address of the ISA/CA | Authorized officer |
|---|---|
| Canadian Intellectual Property Office<br>Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT<br>50 Victoria Street<br>Gatineau, Quebec K1A 0C9<br>Facsimile No.: 819-953-2476 | Kristoffer Wilde (819) 639-7681 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CA2021/050904**

**Box No. I** **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CA2021/050904**

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CA2021/050904**

Continuation of Box No. III.

The claims are directed to a plurality of inventive concepts as follows:

**Group A** – Claims 1-33, 36, 42-44 & 46 (completely) and 34, 35, 37-41, 45 & 47-51 (partly) feature a pharmaceutical composition comprising **(i) about 1.23 to about 1.32 mg** of trans-3-hexenoylGHRH(1-44)NH2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof at a concentration of about 7.5 mg/ml or more; and (ii) at least one pharmaceutically acceptable excipient.; and

**Group B** - Claims 34, 35, 37-41, 45 & 47-51 (partly) feature a pharmaceutical composition comprising trans-3-hexenoyl-GHRH(1-44)NH2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the pharmaceutical composition is for administration of **about 1.3 to about 1.6 mg** of trans-3-hexenoyl-GHRH(1-44)NH2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof at a concentration of about 7.5 mg/ml or more, to the subject.

An *a posteriori* analysis [see WO 2017/023933 A2 (SAMANT, MANOJ) 9 February 2017 (09-02-2017); WO 2008/122118 A1 (LOUGHREY, HELEN et al) 16 October 2008 (16-10-2008); WO 2014/131122 A1 (SHINGEL, KIRILL et al) 4 September 2014 (04-09-2014)] has concluded that a pharmaceutical composition comprising trans-3-hexenoyl-GHRH(1-44)NH2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof at a concentration of about 7.5 mg/ml or more is not new, and therefore there is no common inventive concept linking the claims together. The claims must be limited to one inventive concept as set out in PCT Rule 13.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CA2021/050904**

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 2012/142706 A1 (PERI, KRISHNA, G. et al) 26 October 2012 (26-10-2012)<br>See page 27, lines 10-13 | |
| A | CLEMMONS, DR et al, "*Safety and metabolic effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial*". PLOS ONE, 2017, Vol. vol. 12, no. 6, pp. e0179538, ISSN 1932-6203<br>See whole document. | |
| A | SPOONER, L et al, "*Tesamorelin: A Growth Hormone–Releasing Factor Analogue for HIV-Associated Lipodystrophy*". The Annals of Pharmacotherapy, February 2012 (02-2012), Vol. vol. 46, pp. 240-247, ISSN 1060-0280<br>See whole document. | |
| PX | CA 3037757 A1 (MARSOLAIS, CHRISTIAN et al) 22 September 2020 (22-09-2020)<br>See whole document. | |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
Information on patent family members

International application No.
**PCT/CA2021/050904**

| Patent Document Cited in Search Report | Publication Date | Patent Family Member(s) | Publication Date |
|---|---|---|---|
| WO2017023933A2 | 09 February 2017 (09-02-2017) | WO2017023933A3 | 06 April 2017 (06-04-2017) |
| | | US2017037105A1 | 09 February 2017 (09-02-2017) |
| | | US2017039813A1 | 09 February 2017 (09-02-2017) |
| | | US2018371044A1 | 27 December 2018 (27-12-2018) |
| WO2008122118A1 | 16 October 2008 (16-10-2008) | AU2008235215A1 | 16 October 2008 (16-10-2008) |
| | | AU2008235215A2 | 24 February 2011 (24-02-2011) |
| | | BRPI0809441A2 | 23 June 2015 (23-06-2015) |
| | | CA2680329A1 | 16 October 2008 (16-10-2008) |
| | | CN101678083A | 24 March 2010 (24-03-2010) |
| | | EP2142207A1 | 13 January 2010 (13-01-2010) |
| | | EP2142207A4 | 16 January 2013 (16-01-2013) |
| | | IL200810D0 | 17 May 2010 (17-05-2010) |
| | | JP2010523501A | 15 July 2010 (15-07-2010) |
| | | KR20090130044A | 17 December 2009 (17-12-2009) |
| | | MX2009010675A | 23 October 2009 (23-10-2009) |
| | | RU2009140731A | 10 May 2011 (10-05-2011) |
| | | US2008249017A1 | 09 October 2008 (09-10-2008) |
| | | ZA200906179B | 26 May 2010 (26-05-2010) |
| WO2014131122A1 | 04 September 2014 (04-09-2014) | EP2961432A1 | 06 January 2016 (06-01-2016) |
| | | EP2961432A4 | 21 December 2016 (21-12-2016) |
| | | EP2961432B1 | 25 April 2018 (25-04-2018) |
| | | ES2679520T3 | 28 August 2018 (28-08-2018) |
| | | KR20150144747A | 28 December 2015 (28-12-2015) |
| | | RU2015141675A | 06 April 2017 (06-04-2017) |
| | | US2014249083A1 | 04 September 2014 (04-09-2014) |
| | | US8871713B2 | 28 October 2014 (28-10-2014) |
| WO2010121352A1 | 28 October 2010 (28-10-2010) | WO2010121352A8 | 07 April 2011 (07-04-2011) |
| | | EP2421548A1 | 29 February 2012 (29-02-2012) |
| | | EP2421548A4 | 26 September 2012 (26-09-2012) |
| | | US2010267636A1 | 21 October 2010 (21-10-2010) |
| WO2012142706A1 | 26 October 2012 (26-10-2012) | AR087727A1 | 16 April 2014 (16-04-2014) |
| | | BR112013027150A2 | 06 June 2017 (06-06-2017) |
| | | CA2833434A1 | 26 October 2012 (26-10-2012) |
| | | CN103547591A | 29 January 2014 (29-01-2014) |
| | | EP2699591A1 | 26 February 2014 (26-02-2014) |
| | | EP2699591A4 | 07 May 2014 (07-05-2014) |
| | | JP2014515751A | 03 July 2014 (03-07-2014) |
| | | JP6113144B2 | 12 April 2017 (12-04-2017) |
| | | KR20140027284A | 06 March 2014 (06-03-2014) |
| | | MX2013012259A | 22 November 2013 (22-11-2013) |
| | | US2012270784A1 | 25 October 2012 (25-10-2012) |
| | | US8361964B2 | 29 January 2013 (29-01-2013) |
| CA3037757A1 | 22 September 2020 (22-09-2020) | None | |

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *47/40* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/40 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *3/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 3/00 | | |
| *Ｃ０７Ｋ* | *14/60* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｋ | 14/60 | ＺＮＡ | |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

・１７７

(72)発明者　キリル・シンゲル
カナダ・ケベック・Ｊ４Ｗ・３Ａ９・ブロサール・ペルティエ・ブールヴァール・７５２５
(72)発明者　ダイアン・ポトヴィン
カナダ・ケベック・Ｈ４Ａ・２Ｋ９・モントリオール・アントン・アヴニュ・４２７８

Ｆターム（参考）　4C076　AA11 BB16 CC21 CC41 DD09 DD38 DD60 DD67Q EE23 EE39
EE59 FF13 FF36 FF68
4C084　AA02 AA03 BA01 BA08 BA19 BA23 DB03 MA17 MA66 NA10
ZC331
4H045　AA10 BA19 CA40 DA45 EA27 FA20