(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2018-522016
(P2018-522016A)
(43)公表日　平成30年8月9日(2018.8.9)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C084
A61P 27/16	(2006.01)	A61P	27/16		4C085
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	D	4H045
A61P 7/10	(2006.01)	A61K	39/395	N	
A61P 9/00	(2006.01)	A61P	7/10		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 133 頁）　最終頁に続く

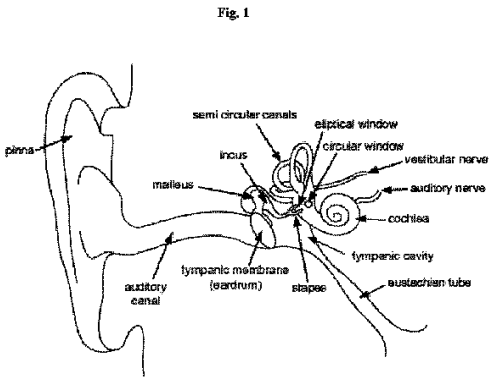
(21)出願番号　特願2018-502761 (P2018-502761)
(86)(22)出願日　平成28年7月28日 (2016.7.28)
(85)翻訳文提出日　平成30年1月31日 (2018.1.31)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/044574
(87)国際公開番号　WO2017/019907
(87)国際公開日　平成29年2月2日 (2017.2.2)
(31)優先権主張番号　62/198,065
(32)優先日　平成27年7月28日 (2015.7.28)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　510278025
オトノミー，インク．
アメリカ合衆国　９２１２１　カリフォルニア州　サンディエゴ　エグゼクティブ・ドライブ　４７９６
(71)出願人　518015778
サラゴヴィ，オラシオ　ウリ
カナダ　エイチ４エー　３エル８　ケベック州　モントリオール　マルロウ・アヴェニュー　３４２１
(74)代理人　100082072
弁理士　清原　義博

最終頁に続く

(54)【発明の名称】耳の疾病の処置のためのＴＲＫＢ又はＴＲＫＣアゴニスト組成物及び方法

(57)【要約】
本明細書には、標的とされた耳の構造への直接の適用により、及び前記構造への灌流を介して、耳の疾患又は疾病に悩む個体へと投与されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト組成物及び製剤を用いる、耳の疾患又は疾病の処置のための組成物及び方法が開示される。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
被験体の耳の疾病を処置する方法であって、治療上有効な量の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト及び薬学的に許容可能な担体を含む耳科用組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。
【請求項２】
被験体の耳の疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト及び薬学的に許容可能な担体を含む耳科用組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは抗体又はその結合フラグメントであり、抗体又はその結合フラグメントは、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣを発現又は過剰発現する細胞に特異的に結合し、抗体又はその結合フラグメントは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、２２５６、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、ことを特徴とする方法。
【請求項３】
前記方法は非天然のＴｒｋＣアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、及び２２５６から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである、ことを特徴とする請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記方法は非天然のＴｒｋＢアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである、ことを特徴とする請求項２に記載の方法。
【請求項５】
被験体の耳の疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト及び薬学的に許容可能な担体を含む耳科用組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、２２５６、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである、ことを特徴とする方法。
【請求項６】
耳科用組成物は更に、
（ｉ）約０．００１重量％～約６０重量％の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、或いはその薬学的に許容可能なプロドラッグ又は塩；

（ｉｉ）約１４重量％～約２１重量％のポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロックコポリマー；
（ｉｉｉ）ｐＨが約５．５～約８．０になるように緩衝化された、適切な量の滅菌水；
（ｉｖ）約１９℃～約４２℃のゲル化温度；及び
（ｖ）約１００，０００ｃＰ～約５００，０００ｃＰの見掛粘度
から選択される２以上の特徴を含む、ことを特徴とする請求項１乃至５の何れか１つに記載の方法。
【請求項７】
抗体又はその結合フラグメントは、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、直線状の抗体、一本鎖抗体、二重特異性抗体、抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体、タンデム型抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ヒト化抗体、ベニヤ抗体、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、Ｆａｂフラグメント、Ｆｖフラグメント、Ｆｃフラグメント、ｒＩｇＧフラグメント、又はｓｃＦｖフラグメントである、ことを特徴とする請求項１乃至６の何れか１つに記載の方法。
【請求項８】
非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、及び２２５６から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１乃至７の何れか１つに記載の方法。
【請求項９】
非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１乃至７の何れか１つに記載の方法。
【請求項１０】
ＣＤＲは、重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３、及び／又は、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含み、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２－１１６から選択されたＣＤＲに対して、少なくとも９０％、９５％、９９％、又は１００％の配列同一性を含む、ことを特徴とする請求項５に記載の方法
【請求項１１】
非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのドメイン４及び／又はドメイン５においてエピトープを認識する、ことを特徴とする請求項１乃至１０の何れか１つに記載の方法。
【請求項１２】
非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのドメイン５においてエピトープを認識する、ことを特徴とする請求項１乃至１０の何れか１つに記載の方法。
【請求項１３】
非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１を含むエピトープを認識する、ことを特徴とする請求項１乃至１０の何れか１つに記載の方法。
【請求項１４】
非天然のＴｒｋＢアゴニストは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１８を含むエピトープを認識する、ことを特徴とする請求項１乃至１０の何れか１つに記載の方法。
【請求項１５】
非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログであり、ここで、神経栄養物質は、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）、グリア細胞株由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュートロフィン－３、ニュートロフィン－４、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）、又はインスリン様増殖因子（ＩＧＦ）である、ことを特徴とする請求項１、２、又は５の何れか１つに記載の方法

。
【請求項１６】
神経栄養物質は、セリン、トレオニン、又はチロシンの残基におけるリン酸化又はスルフリル化により、非天然のアミノ酸の組み込みにより、重アミノ酸の組み込みにより、Ｄ－アミノ酸の組み込みにより、ビオチン化により、環化により、アシル化により、ジメチル化により、アミド化により、誘導体化により、担体タンパク質への共役により、ペグ化により、又はペプチドの分枝により、修飾される、ことを特徴とする請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養物質と同じ親和性をもって、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体のエピトープを認識し、且つそれに結合する、ことを特徴とする請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養物質に比べて高い親和性をもって、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体のエピトープを認識し、且つそれに結合する、ことを特徴とする請求項１５に記載の方法。
【請求項１９】
神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養質と比較して改善された安定性、より長い循環時間、及び減少した免疫原性を有している、ことを特徴とする請求項１５に記載の方法。
【請求項２０】
非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、少なくとも３日又は少なくとも５日の期間にわたり組成物から放出される、ことを特徴とする請求項１、２、又は５の何れか１つに記載の方法。
【請求項２１】
耳の疾病は、聴器毒性、化学療法誘導性難聴、興奮毒性、感音性難聴、騒音性難聴、メニエール病／症候群、内リンパ水腫、迷路炎、ラムゼイ・ハント症候群、前庭神経炎、耳鳴、老人性難聴、又は微小血管圧迫症候群から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１、２、又は５の何れか１つに記載の方法。
【請求項２２】
非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、耳の神経細胞の細胞増殖を誘発することにより感音性難聴を処置する、ことを特徴とする請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
耳の疾病は、損傷を受けたリボンシナプス、神経変性、又はシナプス変性症を特徴とする、請求項１、２、又は５の何れか１つに記載の方法。
【請求項２４】
ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、アミノ酸残基に１以上の突然変異又は修飾を含む自然発生の神経栄養物質である、ことを特徴とする請求項１、２、又は５の何れか１つに記載の方法。
【請求項２５】
神経栄養物質は、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体を認識し、ｐ７５^{NTR}を認識しない、ことを特徴とする請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
耳科用医薬組成物であって、治療上有効な量の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、及び薬学的に許容可能な担体を含む、耳科用医薬組成物。
【請求項２７】
耳科用医薬組成物であって、該耳科用医薬組成物は、治療上有効な量の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、及び薬学的に許容可能な担体を含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは抗体又はその結合フラグメントであり、抗体又はその結合フラ

グメントは、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣを発現又は過剰発現する細胞に特異的に結合し、抗体又はその結合フラグメントは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、２２５６、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、ことを特徴とする耳科用医薬組成物。

【請求項２８】

耳科用医薬組成物は非天然のＴｒｋＣアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、及び２２５６から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである、ことを特徴とする請求項２７に記載の耳科用医薬組成物。

【請求項２９】

耳科用医薬組成物は非天然のＴｒｋＢアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである、ことを特徴とする請求項２７に記載の耳科用医薬組成物。

【請求項３０】

耳科用医薬組成物であって、該耳科用医薬組成物は、治療上有効な量の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、及び薬学的に許容可能な担体を含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、２２５６、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである、ことを特徴とする耳科用医薬組成物。

【請求項３１】

（ｉ）約０．００１重量％～約６０重量％の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、或いはその薬学的に許容可能なプロドラッグ又は塩；

（ｉｉ）約１４重量％～約２１重量％のポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロックコポリマー；

（ｉｉｉ）ｐＨが約５．５～約８．０になるように緩衝化された、適切な量の滅菌水；

（ｉｖ）約１９℃～約４２℃のゲル化温度；及び

（ｖ）約１００，０００ｃＰ～約５００，０００ｃＰの見掛粘度

から選択される２以上の特徴を更に含む、請求項２６乃至３０の何れか１つに記載の耳科用医薬組成物。

【請求項３２】

抗体又はその結合フラグメントは、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、直線状の抗

体、一本鎖抗体、二重特異性抗体、抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体、タンデム型抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ヒト化抗体、ベニヤ抗体、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、Ｆａｂフラグメント、Ｆｖフラグメント、Ｆｃフラグメント、ｒＩｇＧフラグメント、又はｓｃＦｖフラグメントである、ことを特徴とする請求項２６乃至３０の何れか１つに記載の耳科用医薬組成物。

【請求項３３】

非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、及び２２５６から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項２６、２７、又は３０の何れか１つに記載の耳科用医薬組成物。

【請求項３４】

非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項２６、２７、又は３０の何れか１つに記載の耳科用医薬組成物。

【請求項３５】

ＣＤＲは、重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３、並びに、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含み、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２－１１６から選択されたＣＤＲに対して、少なくとも９０％、９５％、９９％、又は１００％の配列同一性を含む、ことを特徴とする請求項３０に記載の耳科用医薬組成物

【請求項３６】

耳科用医薬組成物は、耳に許容可能な熱可塑性ゲルである、ことを特徴とする請求項２６、２７、又は３０の何れか１つに記載の耳科用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２０１５年７月２８日出願の米国仮出願第６１／１９８，０６５号の利益を主張し、該仮出願は、引用により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

配列表

本出願は配列表を包含しており、これは、ＡＳＣＩＩフォーマットで電子的に提出され、その全体を引用することで本明細書に組み込まれる。２０１６年７月２８日に作成されたＡＳＣＩＩのコピーは、３７１７３－８３３＿６０１＿ＳＬ．ｔｘｔという名称であり、３１，１８０バイトのサイズである。

【０００３】

引用による組み込み

本明細書に言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あたかも個々の刊行物、特許、又は特許出願が引用によって組み込まれるよう具体的且つ個別に示されるかのように、及びそれら全体において明記されるかのように、同じ程度まで引用により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００４】

脊椎動物は、頭部の両側（ｏｐｐｏｓｉｔｅ　ｓｉｄｅ）に対称的に位置する、一対の耳を有している。耳には、音を検出する感覚器官としての役割だけではなく、平衡及び体の位置を保つ器官としての役割もある。耳は通常、３つの部分に分けられる：即ち、外耳、中耳（ａｕｒｉｓ　ｍｅｄｉａ）（又はｍｉｄｄｌｅ　ｅａｒ）、及び内耳（ａｕｒｉｓ　ｉｎｔｅｒｎａ）（又はｉｎｎｅｒ　ｅａｒ）に分けられる。

【発明の概要】
【０００５】
そのため、本明細書には、１つの実施形態において、被験体の耳の疾病を処置する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト及び薬学的に許容可能な担体を含む耳科用組成物又はデバイスを、必要とする被験体に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、耳科用組成物又はデバイスは、（ｉ）非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、（ｉｉ）ゲル化剤及び粘度増強剤、（ｉｉｉ）ｐＨ調整剤、及び（ｉｖ）滅菌水を含む。幾つかの実施形態において、耳科用組成物又はデバイスは、以下から選択される２以上の特徴を更に含む：（ｉ）約０．００１重量％～約６０重量％の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、或いはその薬学的に許容可能なプロドラッグ又は塩；（ｉｉ）約１４重量％～約２１重量％のポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロックコポリマー；（ｉｉｉ）ｐＨが約５．５～約８．０になるように緩衝化された、適切な量の滅菌水；（ｉｖ）約１９℃～約４２℃のゲル化温度；（ｖ）製剤１ｇあたりの約５０未満の微生物剤のコロニー形成単位（ｃｆｕ）；（ｖｉ）被験体の体重１ｋｇにつき約５未満のエンドトキシン単位（ＥＵ）；及び（ｖｉｉ）約１００，０００ｃＰ～約５００，０００ｃＰの見掛け粘度。
【０００６】
幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、抗体又はその結合フラグメントは、モノクローナル抗体、二重特異性抗体（ｄｉａｂｏｄｙ）、直線状の抗体、一本鎖抗体、二重特異性抗体、抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体、タンデム型抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ヒト化抗体、ベニヤ抗体（ｖｅｎｅｅｒｅｄ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、Ｆａｂフラグメント、Ｆｖフラグメント、Ｆｃフラグメント、ｒＩｇＧフラグメント、又はｓｃＦｖフラグメントである。幾つかの実施形態において、抗体又はその結合フラグメントは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、２２５６、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。幾つかの実施形態において、抗体又はその結合フラグメントは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、２Ｂ７、Ａ５、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２２４８、２２５３、及び２２５６から成る群から選択された抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。
【０００７】
幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２２４８、２２５０、２２５３、及び２２５６から成る群から選択された抗体である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、及び２２５６から成る群から選択された抗体である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、及び２３４４から成る群から選択された抗体である。
【０００８】
幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、及び２９Ｄ７から成る群から選択された抗体

である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択された抗体である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択された抗体である。

【０００９】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストはＴｒｋＢ上でエピトープを認識し且つそれに結合し、非天然のＴｒｋＣアゴニストはＴｒｋＣ上でエピトープを認識し且つそれに結合する。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストにより認識され且つ結合されるエピトープは、自然発生のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストにより認識され且つ結合されるエピトープとは異なる。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストにより認識され且つ結合されるエピトープは、自然発生のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストにより認識され且つ結合されたエピトープと同じである。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストにより認識され且つ結合されるエピトープは、標的のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体の外部ドメインにある。

【００１０】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのドメイン４及び／又はドメイン５においてエピトープを認識する。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストはＴｒｋＣのドメイン５においてエピトープを認識する。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストはＴｒｋＣのドメイン４においてエピトープを認識する。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは。ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１を含むエピトープを認識する。

【００１１】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１８を含むエピトープを認識する。

【００１２】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは２Ｂ７である。幾つかの実施形態において、２Ｂ７は、完全長のＴｒｋＣ受容体に結合し、切断型のＴｒｋＣ受容体ＴｒｋＣ．Ｔ１には結合しない、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態において、２Ｂ７は、ＴｒｋＣの膜近傍領域、膜近傍領域内のペプチド、又はアミノ酸配列ＥＳＴＤＮＦＩＬＦＤＥＶＳＰＴＰＰＩ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ．１）を有するペプチドを特異的に認識し且つそれらに結合するモノクローナル抗体；又は、該モノクローナル抗体のフラグメント、部分、変異体、又は誘導体であり、ここで、前記フラグメント、部分、変異体、又は誘導体は、ＴｒｋＣの膜近傍領域、膜近傍領域内のペプチド、又はアミノ酸配列ＥＳＴＤＮＦＩＬＦＤＥＶＳＰＴＰＰＩ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ．１）を有するペプチドに特異的に結合し、抗体２Ｂ７はＴｒｋＣのドメイン５に結合しない。幾つかの実施形態において、２Ｂ７モノクローナル抗体、又はそのフラグメント、部分、変異体、又は誘導体は、ＡＴＣＣ寄託番号０９０３１０－０２の下で寄託されるハイブリドーマ株により生成される抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）又は超可変ドメインを含む。

【００１３】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストはＡ５である。幾つかの実施形態において、Ａ５は、重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むであり、重鎖ＣＤＲは：（ａ）位置８のＸａａがＲ又はＷであり、位置９のＸａａがＩ、Ｌ、Ｒ、又はＭである、式

ＧＹＴＦＴＳＹＸａａＸａａＨ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２）のＣＤＲ１；（ｂ）位置７のＸａａがＡ、Ｔ、Ｓ、又はＧであり、位置１６のＸａａがＫ又はＥである、式ＥＩＹＰＳＮＸａａＲＴＮＹＮＥＫＦＸａａＳ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３）のＣＤＲ２；及び（ｃ）位置７のＸａａがＴ又はＳであり、位置８のＸａａがＲ、Ｑ、Ｋ、Ｓ、又はＹである、式ＫＹＹＹＧＮＸａａＸａａＲＳＷＹＦＤＶ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４）のＣＤＲ３を含み；ここで、アゴニストである抗ＴｒｋＣ抗体は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のＣＤＲ１領域、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６のＣＤＲ２領域、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７のＣＤＲ３領域を含む重鎖ＣＤＲを含む抗体ではない。

【００１４】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、及び２３４４から成る群から選択されたヒト抗体である。

【００１５】

幾つかの実施形態において、抗体６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、及び２３４４は、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－２１５０、ＰＴＡ－２１４６、ＰＴＡ－２１５３、ＰＴＡ－２１５１、及びＰＴＡ－２１４４の下で寄託されるハイブリドーマ株によりそれぞれ生成される。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、抗体２２４８、２２５０、２２５３、及び２２５６から成る群から選択されたマウス抗体である。

【００１６】

幾つかの実施形態において、抗体２２４８、２２５０、２２５３、及び２２５６は、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－２１４７、ＰＴＡ－２１４９、ＰＴＡ－２１４５、及びＰＴＡ－２１５２の下で寄託されるハイブリドーマ株によりそれぞれ生成される。幾つかの実施形態において、ヒト抗体はＴｒｋＣのドメイン５においてエピトープを認識する。

【００１７】

幾つかの実施形態において、マウス抗体はＴｒｋＣのドメイン５においてエピトープを認識する。

【００１８】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは３８Ｂ８であり、３８Ｂ８は、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－８７６６の下で寄託されたハイブリドーマ株により生成される、分離されたモノクローナルＴｒｋＢアゴニスト抗体である。

【００１９】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストはＴＡＭ－１６３である。

【００２０】

幾つかの実施形態において、ＣＤＲは、重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３、及び／又は、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含み、ＣＤＲはＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２－１１６から選択される。

【００２１】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、７，８－ジヒドロキシフラボン、７，８，３’－トリヒドロキシフラボン、４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン、デオキシゲズニン（Ｄｅｏｘｙｇｅｄｕｎｉｎ）、ＬＭ－２２Ａ４、ＴＤＰ６、３，７－ジヒドロキシフラボン、３，７，８，２’－テトラヒドロキシフラボン、４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン、５，７，８－トリヒドロキシフラボン、７，３’－ジヒドロキシフラボン、７，８，２’－トリヒドロキシフラボン、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’トリス（２－ヒドロキシ－エチル）－１，３，５－ベンゼントリカルボキサミド、Ｎ－［２－（５－ヒドロキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］－２－オキソ－３－ピペリジンカルボキサミド、Ｎ－アセチルセロトニン、及びアミトリプチリンから成る群から選択される。

【００２２】

幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、アミノ酸残基に１

以上の突然変異又は修飾を含む自然発生の神経栄養物質である。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、アミノ酸残基の１以上に突然変異を含む自然発生の神経栄養物質である。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、アミノ酸残基の１以上に修飾を含む自然発生の神経栄養物質である。幾つかの例において、１以上の修飾は化学修飾を含む。

【００２３】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログであり、ここで、神経栄養物質は、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）、グリア細胞株由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニューロトロフィン３、ニューロトロフィン４、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）、又はインスリン様増殖因子（ＩＧＦ）である。

【００２４】

幾つかの実施形態において、神経栄養物質は、セリン、トレオニン、又はチロシンの残基におけるリン酸化又はスルフリル化により、非天然のアミノ酸の組み込みにより、重い（分子量の多い）アミノ酸の組み込みにより、Ｄ－アミノ酸の組み込みにより、ビオチン化により、環化により、アシル化により、ジメチル化により、アミド化により、誘導体化により、担体タンパク質への共役により、ペグ化により、又はペプチドの分枝により、修飾される。

【００２５】

幾つかの実施形態において、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養物質と同じ親和性をもって、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体のエピトープを認識し、且つそれに結合する。幾つかの実施形態において、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養物質と同等の親和性を持つ、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体により信号を活性化する。

【００２６】

幾つかの実施形態において、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養物質に比べて高い親和性をもって、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体のエピトープを認識し、且つそれに結合する。幾つかの実施形態において、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養質と比較して改善された安定性、より長い循環時間、及び減少した免疫原性を有している。

【００２７】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、少なくとも３日間にわたり組成物又はデバイスから放出される。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、少なくとも５日間にわたり組成物又はデバイスから放出される。

【００２８】

幾つかの実施形態において、耳の疾病は、聴器毒性、化学療法誘導性難聴、興奮毒性、感音性難聴、騒音性難聴、メニエール病／症候群、内リンパ水腫、迷路炎、ラムゼイ・ハント症候群、前庭神経炎、耳鳴、老人性難聴、又は微小血管圧迫症候群から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、耳の疾病は感音性難聴である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、耳の神経細胞の細胞増殖を誘発することにより、感音性難聴を処置する。幾つかの実施形態において、耳の疾病は、損傷を受けたリボンシナプスを特徴とする。

【００２９】

そのため、本明細書には、１つの実施形態において、治療上有効な量の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト及び薬学的に許容可能な担体を含む、耳科用医薬組成物又はデバイスが記載される。幾つかの実施形態において、耳科用組成物又はデバイスは、（ｉ）非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、（ｉｉ）ゲル化剤及び粘度増強剤、（ｉｖ）ｐＨ調整剤、及び（ｖ）滅菌水を含む。

【００３０】

幾つかの実施形態において、耳科用組成物又はデバイスは、以下から選択される２以上の特徴を更に含む：（ｉ）約０．００１重量％～約６０重量％の非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、或いはその薬学的に許容可能なプロドラッグ又は塩；（ｉｉ）約１４重量％～約２１重量％のポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロックコポリマー；（ｉｉｉ）ｐＨが約５．５～約８．０になるように緩衝化された、適切な量の滅菌水；（ｉｖ）約１９℃～約４２℃のゲル化温度；（ｖ）製剤１ｇあたりの約５０未満の微生物剤のコロニー形成単位（ｃｆｕ）；（ｖｉ）被験体の体重１ｋｇにつき約５未満のエンドトキシン単位（ＥＵ）；及び（ｖｉｉ）約１００，０００ｃＰ～約５００，０００ｃＰの見掛け粘度。

【００３１】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、抗体又はその結合フラグメントは、モノクローナル抗体、二重特異性抗体（ｄｉａｂｏｄｙ）、直線状の抗体、一本鎖抗体、二重特異性抗体、抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体、タンデム型抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ヒト化抗体、ベニヤ抗体（ｖｅｎｅｅｒｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ）、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、Ｆａｂフラグメント、Ｆｖフラグメント、Ｆｃフラグメント、ｒＩｇＧフラグメント、又はｓｃＦｖフラグメントである。

【００３２】

幾つかの実施形態において、抗体又はその結合フラグメントは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、２Ｂ７、Ａ５、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２２４８、２２５３、及び２２５６から成る群から選択された抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２２４８、２２５０、２２５３、及び２２５６から成る群から選択された抗体である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、及び２９Ｄ７から成る群から選択された抗体である。

【００３３】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストはＴｒｋＢ上でエピトープを認識し且つそれに結合し、非天然のＴｒｋＣアゴニストはＴｒｋＣ上でエピトープを認識し且つそれに結合する。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストにより認識され且つ結合されるエピトープは、自然発生のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストにより認識され且つ結合されるエピトープとは異なる。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストにより認識され且つ結合されるエピトープは、自然発生のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストにより認識され且つ結合されたエピトープと同じである。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、完全長のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体の外部ドメインにのみ結合し、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体の細胞内の切断型のアイソフォームの外部ドメインには結合しない、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、完全長のＴｒｋＣ受容体の外部ドメインに結合し、アイソフォームである細胞内の切断型のＴｒｋＣ．Ｔ１受容体の外部ドメインには結合しない、モノクローナル抗体である。

【００３４】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのドメイン４及び／又はドメイン５においてエピトープを認識する。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストはＴｒｋＣのドメイン５においてエピトープを認識する。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストはＴｒｋＣのドメイン４においてエピト

ープを認識する。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは。ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１を含むエピトープを認識する。

【００３５】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１１８を含むエピトープを認識する。

【００３６】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは２Ｂ７である。幾つかの実施形態において、２Ｂ７は、完全長のＴｒｋＣ受容体に結合し、切断型のＴｒｋＣ受容体ＴｒｋＣ．Ｔ１には結合しない、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態において、２Ｂ７は、ＴｒｋＣの膜近傍領域、膜近傍領域内のペプチド、又はアミノ酸配列ＥＳＴＤＮＦＩＬＦＤＥＶＳＰＴＰＰＩ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ．１）を有するペプチドを特異的に認識し且つそれらに結合するモノクローナル抗体；又は、該モノクローナル抗体のフラグメント、部分、変異体、又は誘導体であり、ここで、前記フラグメント、部分、変異体、又は誘導体は、ＴｒｋＣの膜近傍領域、膜近傍領域内のペプチド、又はアミノ酸配列ＥＳＴＤＮＦＩＬＦＤＥＶＳＰＴＰＰＩ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ．１）を有するペプチドに特異的に結合し、抗体２Ｂ７はＴｒｋＣのドメイン５に結合しない。幾つかの実施形態において、２Ｂ７モノクローナル抗体、又はそのフラグメント、部分、変異体、又は誘導体は、ＡＴＣＣ寄託番号０９０３１０－０２の下で寄託されるハイブリドーマ株により生成される抗体の相補性決定領域又は超可変ドメインを含む。

【００３７】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストはＡ５である。幾つかの実施形態において、Ａ５は、重鎖ＣＤＲを含む抗体であり、重鎖ＣＤＲは：（ａ）位置８のＸａａがＲ又はＷであり、位置９のＸａａがＩ、Ｌ、Ｒ、又はＭである、式ＧＹＴＦＴＳＹＸａａＸａａＨ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２）のＣＤＲ１；（ｂ）位置７のＸａａがＡ、Ｔ、Ｓ、又はＧであり、位置１６のＸａａがＫ又はＥである、式ＥＩＹＰＳＮＸａａＲＴＮＹＮＥＫＦＸａａＳ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３）のＣＤＲ２；及び（ｃ）位置７のＸａａがＴ又はＳであり、位置８のＸａａがＲ、Ｑ、Ｋ、Ｓ、又はＹである、式ＫＹＹＹＧＮＸａａＸａａＲＳＷＹＦＤＶ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４）のＣＤＲ３を含み；ここで、アゴニストである抗ＴｒｋＣ抗体は、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５のＣＤＲ１領域、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６のＣＤＲ２領域、及びＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：７のＣＤＲ３領域を含む重鎖ＣＤＲを含む抗体ではない。

【００３８】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、及び２３４４から成る群から選択されたヒト抗体である。幾つかの実施形態において、抗体６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、及び２３４４は、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－２１５０、ＰＴＡ－２１４６、ＰＴＡ－２１５３、ＰＴＡ－２１５１、及びＰＴＡ－２１４４の下で寄託されるハイブリドーマ株によりそれぞれ生成される。

【００３９】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、抗体２２４８、２２５０、２２５３、及び２２５６から成る群から選択されたマウス抗体である。幾つかの実施形態において、抗体２２４８、２２５０、２２５３、及び２２５６は、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－２１４７、ＰＴＡ－２１４９、ＰＴＡ－２１４５、及びＰＴＡ－２１５２の下で寄託されるハイブリドーマ株によりそれぞれ生成される。幾つかの実施形態において、ヒト抗体はＴｒｋＣのドメイン５においてエピトープを認識する。幾つかの実施形態において、マウス抗体はＴｒｋＣのドメイン５においてエピトープを認識する。

【００４０】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは３８Ｂ８であり、３８Ｂ８は、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－８７６６の下で寄託されたハイブリドーマ株により生成される、分離されたモノクローナルＴｒｋＢアゴニスト抗体である。

【００４１】
幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストはＴＡＭ－１６３である。
【００４２】
幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、７，８－ジヒドロキシフラボン、７，８，３’－トリヒドロキシフラボン、４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン、デオキシゲズニン、ＬＭ－２２Ａ４、ＴＤＰ６、３，７－ジヒドロキシフラボン、３，７，８，２’－テトラヒドロキシフラボン、４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン、５，７，８－トリヒドロキシフラボン、７，３’－ジヒドロキシフラボン、７，８，２’－トリヒドロキシフラボン、及びＮ，Ｎ’，Ｎ’’トリス（２－ヒドロキシ－エチル）－１，３，５－ベンゼントリカルボキサミド、Ｎ－［２－（５－ヒドロキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］－２－オキソ－３－ピペリジンカルボキサミド、Ｎ－アセチルセロトニン、及びアミトリプチリンから成る群から選択される。
【００４３】
幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、アミノ酸残基に１以上の突然変異又は修飾を含む自然発生の神経栄養物質である。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、アミノ酸残基の１以上に突然変異を含む自然発生の神経栄養物質である。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、アミノ酸残基の１以上に修飾を含む自然発生の神経栄養物質である。幾つかの例において、１以上の修飾は化学修飾を含む。
【００４４】
幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログであり、ここで、神経栄養物質は、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）、グリア細胞株由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニューロトロフィン３、ニューロトロフィン４、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）、又はインスリン様増殖因子（ＩＧＦ）である。幾つかの実施形態において、神経栄養物質は、セリン、トレオニン、又はチロシンの残基におけるリン酸化又はスルフリル化により、非天然のアミノ酸の組み込みにより、重いアミノ酸の組み込みにより、Ｄ－アミノ酸の組み込みにより、ビオチン化により、環化により、アシル化により、ジメチル化により、アミド化により、誘導体化により、担体タンパク質への共役により、ペグ化により、又はペプチドの分枝により、修飾される。幾つかの実施形態において、神経栄養物質は、アミノ酸残基の１以上に突然変異を含む自然発生の神経栄養物質である。
【００４５】
幾つかの実施形態において、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養物質と同じ親和性をもって、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体を認識し、且つそれに結合する。幾つかの実施形態において、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養物質と同等の親和性を持つ、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体により信号を活性化する。幾つかの実施形態において、１以上のアミノ酸残基に突然変異を含む自然発生の神経栄養物質は、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体を選択的に認識し、ｐ７５^{NTR}を認識しない。
【００４６】
幾つかの実施形態において、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養物質と比べて高い親和性を持つ、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体を認識し、且つそれに結合する。
【００４７】
幾つかの実施形態において、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログは、未修飾の神経栄養質と比較して改善された安定性、より長い循環時間、及び減少した免疫原性を有している。
【００４８】
幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、少なくと

も３日間にわたり組成物又はデバイスから放出される。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、少なくとも５日間にわたり組成物又はデバイスから放出される。

【００４９】

幾つかの実施形態において、医薬組成物又はデバイスは、耳に許容可能な熱可逆性ゲルである。

【００５０】

幾つかの実施形態において、耳の疾病は、聴器毒性、化学療法誘導性難聴、興奮毒性、感音性難聴、騒音性難聴、メニエール病／症候群、内リンパ水腫、迷路炎、ラムゼイ・ハント症候群、前庭神経炎、耳鳴、老人性難聴、又は微小血管圧迫症候群から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、耳の疾病は感音性難聴である。幾つかの実施形態において、耳の疾病は、損傷を受けたリボンシナプスを特徴とする。幾つかの実施形態において、耳の疾病は神経変性を特徴とする。幾つかの実施形態において、耳の疾病はシナプス変性症を特徴とする。

【図面の簡単な説明】

【００５１】

【図１】耳の解剖図を示す。

【図２Ａ】ラットに０．１％のＢＤＮＦ（１．０５ｍｇ／ｍｌ）又は０．１％のＮＴ３（１．０５ｍｇ／ｍｌ）の単回の鼓室内注入後の、ＢＤＮＦの外リンパ濃度を示す。

【図２Ｂ】ラットに０．１％のＢＤＮＦ（１．０５ｍｇ／ｍｌ）又は０．１％のＮＴ３（１．０５ｍｇ／ｍｌ）の単回の鼓室内注入後の、ＮＴ３（図２Ｂ）の外リンパ濃度を示す。

【図３】ラットに０．１％のＴｒｋＣアゴニスト抗体（１ｍｇ／ｍｌ）（三角形）又は１％のＴｒｋＣアゴニスト抗体（１０ｍｇ／ｍｌ）（正方形）の単回の鼓室内注入後の、ＴｒｋＣアゴニスト抗体の外リンパ濃度を示す。

【図４】ラットに０．１％のＨｕ　ＩｇＧ（円）及び１．０％のＨｕ　ＩｇＧ（正方形）の単回の鼓室内注射後の、ヒトＩｇＧの外リンパ濃度を示す。

【図５】ＮＴ－３及び試験抗体による、ヒトＴｒｋＣを発現させる３Ｔ３細胞におけるｐ－ＥＲＫの用量依存性の増加を示す。

【図６】ＢＤＮＦ及び試験抗体による、ヒトＴｒｋＢを発現させるＨＥＫ２９３細胞におけるｐ－ＥＲＫの用量依存性の増加を示す。

【図７】培養物におけるラットのらせん神経節ニューロンのＴｒｋアゴニストの神経栄養効果を示す。

【図８Ａ】ヒトＴｒｋＣの完全長の形態に結合し、その切断型の形態には結合しない、２Ｂ７を示す。

【図８Ｂ】ヒトＴｒｋＣの完全長の形態に結合し、その切断型の形態には結合しない、２Ｂ７を示す。

【発明を実施するための形態】

【００５２】

本明細書には、内耳における有毛細胞、神経、及びそれらの接続の破壊、発育阻止、機能不全、損傷、脆弱性、又は欠損から結果として生じる、難聴又は聴力低下を処置又は改善するための耳科用組成物である。１つの実施形態において、耳科用組成物は、治療上有効な量の少なくとも１つのＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、及び耳に許容可能な医薬賦形剤を含む。本明細書には更に、聴器毒性、化学療法誘導性難聴、興奮毒性、感音性難聴、騒音性難聴、メニエール病／症候群、内リンパ水腫、迷路炎、ラムゼイ・ハント症候群、前庭神経炎、耳鳴、老人性難聴、及び微小血管圧迫症候群を処置するための、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含む耳科用組成物及び製剤が開示される。

【００５３】

特定の実施形態において、本明細書には、耳の疾病を処置するための、組成物、製剤、方法、使用、キット、及び送達デバイスが開示される。幾つかの実施形態において、耳の

疾病は、聴器毒性、化学療法誘導性難聴、興奮毒性、感音性難聴、騒音性難聴、老人性難聴、メニエール病／症候群、内リンパ水腫、迷路炎、ラムゼイ・ハント症候群、前庭神経炎、耳鳴、老年性難聴、又は微小血管圧迫症候群である。特定の実施形態において、本明細書には、損傷を受けたリボンシナプスの修復を必要とする耳の疾病を処置するための、組成物、製剤、方法、使用、キット、及び送達デバイスが開示される。

【００５４】

本明細書にはまた、聴器毒性、化学療法誘導性難聴、興奮毒性、感音性難聴、騒音性難聴、メニエール病／症候群、内リンパ水腫、迷路炎、ラムゼイ・ハント症候群、前庭神経炎、耳鳴、老人性難聴、及び微小血管圧迫症候群を含むが、これらに限定されない耳の疾病を処置するための、制御放出の耳科用組成物及び製剤が開示される。本明細書に記載される製剤は、一定の、徐々の、持続した、又は遅延した速度のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの放出を耳の環境にもたらし、そのため、聴器毒性、化学療法誘導性難聴、興奮毒性、感音性難聴、騒音性難聴、メニエール病／症候群、内リンパ水腫、迷路炎、ラムゼイ・ハント症候群、前庭神経炎、耳鳴、老人性難聴、又は微小血管圧迫症候群の処置における薬物曝露の変異性を回避する。

【００５５】

本明細書には更に、ストリンジェントな滅菌要件で滅菌され、且つ耳への投与に適した、耳科用製剤が提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳に適用可能な組成物は、実質的に発熱物質及び／又は微生物を含まない。

【００５６】

本明細書には、ｐＨ、モル浸透圧濃度、イオンバランス、滅菌性、内毒素、及び／又は発熱性に関する特定の基準を満たす耳科用製剤である。本明細書に記載される耳科用組成物は、耳の環境に適合し、且つヒトへの投与に適している。

【００５７】

限定されない例として、以下の一般的に用いられる溶媒、即ち、アルコール、プロピレングリコール、及びシクロヘキサンの使用は、耳に投与するための薬剤を製剤する場合に、制限され、減らされ、又は排除されねばならない。故に、幾つかの実施形態において、本明細書に開示される耳科用組成物又は製剤は、アルコール、プロピレングリコール、及びシクロヘキサンを含まない、又は実質的に含まない。幾つかの実施形態において、耳科用組成物又は製剤は、各々約５０ｐｐｍ未満のアルコール、プロピレングリコール、及びシクロヘキサンを含む。幾つかの実施形態において、耳科用組成物又は製剤は、各々約２５ｐｐｍ未満のアルコール、プロピレングリコール、及びシクロヘキサンを含む。幾つかの実施形態において、耳科用組成物又は製剤は、各々約２０ｐｐｍ未満のアルコール、プロピレングリコール、及びシクロヘキサンを含む。幾つかの実施形態において、耳科用組成物又は製剤は、各々約１０ｐｐｍ未満のアルコール、プロピレングリコール、及びシクロヘキサンを含む。幾つかの実施形態において、耳科用組成物又は製剤は、各々約５ｐｐｍ未満のアルコール、プロピレングリコール、及びシクロヘキサンを含む。幾つかの実施形態において、耳科用組成物又は製剤は、各々約１ｐｐｍ未満のアルコール、プロピレングリコール、及びシクロヘキサンを含む。

【００５８】

更に、耳科用調製物は、聴器毒性であると知られる、特に低濃度の様々な潜在的に一般的な汚染物質を必要とする。他の剤形は、このような化合物に起因する汚染を制限することを求める一方で、耳科用調製物が必要とするストリンジェントな使用上の注意を必要としない。例えば、以下の汚染物質、ヒ素、鉛、水銀、及びスズが、耳科用調製物に存在しない、又はほとんど存在してはならない。故に、幾つかの実施形態において、本明細書に開示される耳科用組成物又は製剤は、ヒ素、鉛、水銀、及びスズを含まないか、又は実質的に含まない。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される耳科用組成物又は製剤は、各々約５０ｐｐｍ未満のヒ素、鉛、水銀、及びスズを含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される耳科用組成物又は製剤は、各々約２５ｐｐｍ未満のヒ素、鉛、水銀、及びスズを含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される耳科用組成物

又は製剤は、各々約２０ｐｐｍ未満のヒ素、鉛、水銀、及びスズを含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される耳科用組成物又は製剤は、各々約１０ｐｐｍ未満のヒ素、鉛、水銀、及びスズを含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される耳科用組成物又は製剤は、各々約５ｐｐｍ未満のヒ素、鉛、水銀、及びスズを含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される耳科用組成物又は製剤は、各々約１ｐｐｍ未満のヒ素、鉛、水銀、及びスズを含む。

【００５９】

特定の定義

用語「耳に許容可能な」は、製剤、組成物、又は成分に関して、本明細書で使用される場合、処置される被験体の内耳（又はｉｎｎｅｒ　ｅａｒ）に対する有害な効果が持続しないことを含む。「薬学的に耳に許容可能な」とは、本明細書で使用されるように、内耳（又はｉｎｎｅｒ　ｅａｒ）に関連して、化合物の生体活性又は性質を無効化せず、内耳（又はｉｎｎｅｒ　ｅａｒ）に対する毒性を相対的に減少させる又は減少させる、担体又は希釈剤などの物質を指し、即ち、該物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こさず、又は前記物質が含まれる組成物の成分の何れかと有害に相互作用しないように、個体に投与される。

【００６０】

本明細書で使用されるように、特定の化合物又は医薬組成物の投与による、特定の耳の疾患、障害、又は疾病の症状の改善又は減少は、化合物又は組成物の投与に起因又は関連する、持続的又は一時的、永続性又は一過性であるかにかかわらず、重症度の減少、発症の遅延、進行の減速、又は持続期間の短縮を指す。

【００６１】

「抗酸化剤」は、薬学的に耳に許容可能な抗酸化剤であり、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸、重亜硫酸ナトリウム、トコフェロールを含む。特定の実施形態において、抗酸化剤は、必要とされる化学安定性を高める。抗酸化剤は、本明細書に開示されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストと組み合わせて使用される薬剤を含む、特定の治療薬の聴器毒性の効果を中和するためにも使用される。

【００６２】

「内耳（Ａｕｒｉｓ　ｉｎｔｅｒｎａ）」は、蝸牛及び前庭迷路、並びに蝸牛を中耳に繋げる正円窓を含む、内耳（ｉｎｎｅｒ　ｅａｒ）を指す。

【００６３】

「内耳のバイオアベイラビリティ」は、試験される動物又はヒトの内耳に利用可能になる、本明細書に開示される化合物の投与された用量の割合を指す。

【００６４】

「中耳（Ａｕｒｉｓ　ｍｅｄｉａ）」は、中耳を内耳に繋げる、鼓室、耳小骨、及び卵円窓を含む、中耳（ｍｉｄｄｌｅ　ｅａｒ）を指す。

【００６５】

「平衡障害」は、被験体にふらつきを感じさせる、又は運動感覚を持たせる、障害、病気、又は、疾病を指す。この定義には、めまい、回転性めまい、不平衡、及び失神性めまいが含まれる。平衡障害として分類される疾患は、ラムゼイ・ハント症候群、メニエール病、デバルクマン（ｍａｌ　ｄｅ　ｄｅｂａｒｑｕｅｍｅｎｔ）、良性発作性頭位めまい症、及び迷路炎を含むが、これらに限定されない。

【００６６】

「血漿濃度」は、被験体の血液の血漿成分における、本明細書で提供される化合物の濃度を指す。

【００６７】

「担体材料」は、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト、内耳、及び、耳に許容可能な医薬製剤の放出特性に適合する賦形剤である。このような担体材料は、例えば、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、潤滑剤、湿潤剤、希釈剤な

どを含む。「薬学的に耳に適合する担体材料」は、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、コレステロール、コレステロールエステル、カゼイン塩ナトリウム、大豆レシチン、タウロコール酸、ホスファチジルコリン、塩化ナトリウム、三リン酸カルシウム、リン酸二カリウム、セルロース及びセルロース抱合体、ショ糖ナトリウムステアロイル乳酸、カラギーゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプンなどを含むが、これらに限定されない。

【００６８】

用語「希釈剤」は、送達前にＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを希釈するために使用され、且つ内耳に適合する、化学化合物を指す。

【００６９】

「分散剤」及び／又は「粘度調節剤」は、液体媒体を通じてＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの拡散性及び均質性を制御する物質である。拡散促進剤／分散剤の例は、限定されないが、親水性ポリマー、電解液、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０又は８０、ＰＥＧ、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ；商業上、Ｐｌａｓｄｏｎｅ（登録商標）として知られる）、及び炭水化物系の分散剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（例えばＨＰＣ、ＨＰＣ－ＳＬ、及びＨＰＣ－Ｌ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えばＨＰＭＣ　Ｋ１００、ＨＰＭＣ　Ｋ４Ｍ、ＨＰＭＣ　Ｋ１５Ｍ、及びＨＰＭＣ　Ｋ１００Ｍ）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、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フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート（ＨＰＭＣＡＳ）、非晶質セルロースなど）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（Ｓ６３０）、エチレンオキシドとホルムアルデヒドを伴う４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）－フェノール・ポリマー（チロキサポールとしても知られる）、ポロクサマー（例えばＰｌｕｒｏｎｉｃｓ　Ｆ６８（登録商標）、Ｆ８８（登録商標）、Ｆ１０８（登録商標）であり、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーである）；及びポロキサミン（例えば、Ｐｏｌｏｘａｍｉｎｅ９０８（登録商標）とも知られるＴｅｔｒｏｎｉｃ９０８（登録商標）であり、それは、エチレンジアミンへのプロピレンオキシドとエチレンオキシドの連続的な添加から得られる四官能性ブロックコポリマーである（ＢＡＳＦ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，Ｎ．Ｊ．））、ポリビニルピロリドンＫ１２、ポリビニルピロリドンＫ１７、ポリビニルピロリドンＫ２５、又はポリビニルピロリドンＫ３０、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（Ｓ－６３０）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約３００から約６０００、又は約３３５０から約４０００、又は約７０００から約５４００の分子量を有している）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリソルベート８０、アルギン酸ナトリウム、ガム、例えばトラガカントガム、アラビアガム（ｇｕｍ　ａｃａｃｉａ）、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタン、糖、セルロース化合物、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリソルベート８０、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシル化モノラウリン酸ソルビタン、ポリエトキシル化モノラウリン酸ソルビタン、ポビドン、カルボマー、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、アルギン酸塩、キトサン、及びそれらの組み合わせを含む。セルロース又はトリエチルセルロースのような可塑剤も、分散剤として使用される。本明細書に開示されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストのリポソーム分散と自己乳化性分散に有用な分散剤は、ジミリストイルホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルグリセロール、コレステロール、及びミリスチン酸イソプロピルである。

【００７０】

「薬物吸収」又は「吸収」は、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストが、投与の局所的な部位（ほんの一例として、内耳の正円窓膜）から、障壁（以下に記載されるように、正円

窓膜）を通り、内耳（ａｕｒｉｓ　ｉｎｔｅｒｎａ又はｉｎｎｅｒ　ｅａｒ）構造へと移動するプロセスを指す。「同時投与」等の用語は、本明細書で使用されるように、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの一人の患者への投与を包含することを意味しており、及び、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストが、同じ又は異なる投薬経路で、或いは同じ又は異なる時間に投与される処置レジメンを含むことを意図されている。

【００７１】

用語「有効な量」又は「治療上有効な量」は、本明細書に使用されるように、処置される疾患又は疾病の１以上の症状をある程度まで緩和すると予想される、投与されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの十分な量を指す。例えば、本明細書に開示されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの投与の結果、耳鳴又は平衡障害の徴候、症状、又は原因が減少及び／又は軽減される。例えば、治療用途に「有効な量」は、過度の有害な副作用を伴わずに、疾患症状を減らすか又は改善することを要求される、本明細書に開示されるような製剤を含むＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの量である。用語「治療上有効な量」は、例えば、予防に有効な量を含む。本明細書に開示される耳用組成物の神経及び／又は有毛細胞のモジュレータの「有効な量」は、過度の副作用を伴うことなく、所望の薬理学的効果又は治療の向上を達成するのに有効な量である。「有効な量」又は「治療上有効な量」は、幾つかの実施形態において、投与される化合物の代謝、被験体の年齢、体重、健康状態、処置される疾病、処置される疾病の重篤度、及び主治医の判断の変動により、被験体ごとに変動することが理解される。拡張放出の投薬形態における「有効な量」が、薬物動態学及び薬理学に基づいて、持続放出の投薬形態における「有効な量」とは異なる場合があることも理解される。

【００７２】

用語「増強する（ｅｎｈａｎｃｅ）」又は「増強すること（ｅｎｈａｎｃｉｎｇ）」は、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの望ましい効果の効力又は持続時間の何れかの増大又は延長、或いは、治療薬の投与後の結果の任意の有害な症状の縮小を指す。故に、本明細書に開示されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの効果を増強することに関し、用語「増強すること」は、本明細書に開示されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストと組み合わせて使用される他の治療薬の効果を、効力又は持続時間の何れかにおいて、増大する又は延長する能力を指す。「増強に有効な量」は、本明細書で使用されるように、所望の系における標的の耳構造の、別の治療薬又はＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの効果を増強するのに適切な、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト或いは他の治療薬の量を指す。患者に用いる時、この用途に有効な量は、疾患、障害、又は疾病の重篤度及び経過、以前の治療、患者の健康状態及び薬物に対する反応、並びに処置を行う医師の判断に依存する。

【００７３】

用語「阻害すること（ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ）」は、疾病の進行、例えば、又は処置を必要とする患者の疾病の進行を予防するか、遅らせるか、又は逆行させることを指す。

【００７４】

用語「キット」及び「製品」は、同義語として用いられる。

【００７５】

「薬理学」は、中耳及び／又は内耳内の所望の部位において薬物の濃度に関して観察される、生物応答を決定する要因を指す。

【００７６】

「薬物動態学」は、中耳及び／又は内耳内の所望の部位において薬物の適切な濃度の到達及び維持を決定する要因を指す。

【００７７】

用語「ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト」は、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体上で１以上のエピトープを認識し且つそれに結合する薬剤を含む。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは抗体である。ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、神経の成長及び／又は再生、並びにそれらのプロセスと接続、及び／又は耳の有毛細胞の成長及び／又は再生、並びにそれらのプロセスと接続を促進する薬剤である。幾つかの

実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、耳の感覚細胞接続の成長及び／又は再生及び／又は表現型の維持、並びにそれらのプロセスと接続（例えば、神経及び／又は有毛細胞）の促進により、治療的な恩恵（例えば難聴の緩和）をもたらす。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、耳の感覚細胞への損傷（例えば耳の神経及び／又は有毛細胞の機能障害）を処置する及び／又は逆行することにより、又は、（例えば、耳を保護する薬剤（ｏｔｏｐｒｏｔｅｃｔａｎｔ）の効果又は栄養効果を及ぼすことにより）耳の感覚細胞への更なる損傷（例えば細胞死）を減少又は遅らせることにより、治療的な恩恵（例えば音響外傷による耳鳴の緩和）をもたらす。

【００７８】

ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、耳の感覚細胞（例えば、耳の神経及び／又は有毛細胞）の生存、成長、及び／又は再生を促進する、自然発生の神経栄養物質（例えばＢＤＮＦ、ＮＴ３、ＮＴ４／５、ＩＧＦ）の化学的に修飾されたアナログ、又はアミノ酸残基に１以上の突然変異を含む自然発生の神経栄養導物質を意味する「神経栄養物質」を含む。幾つかの実施形態において、神経栄養物質は、耳の感覚細胞の酸化的損傷及び／又は骨新生及び／又は悪化を減少又は阻害する。幾つかの実施形態において、神経栄養物質は、（例えば医療機器の外科的な埋込の後に）正常な耳の感覚細胞を維持する。幾つかの実施形態において、神経栄養物質は、免疫抑制剤（例えば耳の手術中に使用される免疫抑制剤）である。幾つかの実施形態において、神経栄養物質は、成長因子（例えば耳細胞の成長を促進するために移植処置の後に使用される成長因子）である。

【００７９】

予防用途において、本明細書に記載されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含む組成物は、特定の疾患、障害、又は疾病の影響を受け易く、又はその危険に曝されている患者に投与される。例えば、このような疾病は、限定されないが、聴器毒性、化学療法誘導性難聴、興奮毒性、感音性難聴、騒音性難聴、メニエール病／症候群、内リンパ水腫、迷路炎、ラムゼイ・ハント症候群、前庭神経炎、耳鳴、又は微小血管圧迫症候群、シナプス変性症、耳の神経の薬物により誘発される神経変性を含む。このような量は、「予防に有効な量又は用量」であると定義される。この用途において、正確な量はまた、患者の健康状態、体重などに依存する。

【００８０】

本明細書で使用されるように、「医薬デバイス」は、耳への投与後、本明細書に記載される活性薬剤の持続放出のためのリザーバーを提供する、本明細書に記載される任意の組成物を含む。

【００８１】

用語「実質的に低い分解生成物」は、活性薬剤の約１０重量％が活性剤の分解生成物であることを意味する。更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の１０重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の９重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の８重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の７重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の６重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の５重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の４重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の３重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。また更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の２重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。更なる実施形態において、この用語は、活性薬剤の１重量％未満が活性剤の分解生成物であることを意味する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される製剤に存在する任意の個々の不純物（例えば金属不純物、活性薬剤及び／又は賦形剤の分解生成物など）は、活性薬剤の５重量％未満、２重量％未満、１重量％未満である。幾つかの実施形態において、製剤は、保存中に沈殿物を含

まず、又は製造及び保存後に変色しない。

【００８２】

本明細書で使用されるように、用語「抗体」は、免疫グロブリン分子の可変領域に位置する、少なくとも１つの抗原認識部位を介して、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、ポリペプチドなどの標的に特異的に結合することが可能な免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用されるように、前記用語は、無傷のポリクローナル又はモノクローナル抗体だけでなく、それらのフラグメント（Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ）、単鎖（ＳｃＦｖ）、それらの突然変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、及び、抗原認識部位を含む免疫グロブリン分子の他の修飾された構成も包含する。抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、又はＩｇＭ（又はそのサブクラス）などの任意のクラスの抗体を含み、任意の特定のクラスである必要はない。重鎖の不変ドメインの抗体アミノ酸配列に依存して、免疫グロブリンは異なるクラスに割り当てられ得る。５つの主要なクラスの免疫グロブリンが存在する：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭ、並びにこれらの幾つかは更に、サブクラス（アイソタイプ）（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２）に分けられる場合もある。異なるクラスの免疫グロブリンに相当する重鎖不変ドメインは、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと称される。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユット構造及び三次元配置は、周知である。

【００８３】

本明細書で使用されるように、用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均質な抗体の集まりから得られる抗体を指し、即ち、個々の抗体は、少量で存在し得る可能な自然発生の変異体を除いては、同一である集団を含む。モノクローナル抗体は非常に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。更に、異なる決定因子（エピトープ）に向けられる異なる抗体を典型的に含む、ポリクローナル抗体の調製物とは対照的に、モノクローナル抗体は各々、抗原上で単一の決定因子に向けられる。修飾因子「モノクローナル」は、抗体の実質的に均質な集団から得られるような抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されることはない。

【００８４】

本明細書に使用されるように、用語「ヒト抗体」は、ヒトによって生成された抗体のアミノ酸配列に相当するアミノ酸配列を持つ抗体を意味し、及び／又は当該技術分野で既知の或いは本明細書に開示されるヒト抗体を作るための技術の何れかを使用して作られている。このヒト抗体の定義は、少なくとも１つのヒト重鎖ポリペプチド又は少なくとも１つのヒト軽鎖ポリペプチドを含む抗体を含んでいる。ヒト抗体は、当該技術分野で既知の様々な技術を使用して生成され得る。１つの実施形態において、ヒト抗体はファージライブラリーから選択され、ファージライブラリーはヒト抗体を発現させる。ヒト抗体はまた、トランスジェニック動物（例えば、内因性の免疫グロブリン遺伝子が部分的又は完全に不活性化されたマウス）にヒト免疫グロブリンの遺伝子座を導入することにより作られ得る。代替的に、ヒト抗体は、標的抗原に向けられる抗体を生成するヒトＢリンパ球を不死化することにより調製される場合がある（そのようなＢリンパ球は、個体から回収され、或いはインビトロで免疫化される）。

【００８５】

本明細書に提供される抗体の用語「ベニヤ」のバージョンは、幾つかの実施形態において使用される場合がある。ベニヤ化（ｖｅｎｅｅｒｉｎｇ）プロセスは、天然のＦＲタンパク質のフォールディング構造のほぼ全てを保持する抗原結合部分を含む抗体を提供するために、例えばマウスの重鎖又は軽鎖可変領域からのＦＲ残基を、ヒトＦＲ残基と選択的に交換することを含む。ベニヤ化技術は、抗原結合部分の抗原結合特徴が、主として抗原会合表面内の重鎖及び軽鎖のＣＤＲセットの構造及び相対的な配置により決定されるという理解に基づいている。故に、抗原会合特異性は、ヒト化抗体のみに保存することができ、ここで、ＣＤＲ構造、それらの互いの相互作用、及び可変領域ドメインの残りとの相互作用が、注意深く維持される。ベニヤ化技術の使用により、免疫系により容易に遭遇され

る、外部（例えば溶解露出）ＦＲ残基は、ヒト残基と選択的に交換され、弱い免疫原性の、又は実質的に非免疫原性のベニヤ表面を含むハイブリッド分子をもたらす。本明細書で提供される抗体のベニヤのバージョンは本開示により包含されることを理解されたい。

【００８６】

本明細書に使用されるように、抗体の「抗原結合部分」又は「抗原結合フラグメント」という用語（又は単に「抗体部分」又は「抗体フラグメント」）は、抗原（例えば、ＴｒｋＣの膜近傍領域ドメイン）に特異的に結合する能力を保持する、抗体の１以上のフラグメントを指す。抗体の抗原結合機能は、完全長の抗体のフラグメントによって実行され得ることが示されてきた。そのような抗体の実施形態はまた、二重特異性（ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ）、二重特異性、又は多重特異性の形式の場合があり；２以上の異なる抗原に特異的に結合する。抗体の「抗原結合部分」という用語の中に包含される結合フラグメントの例は、（ｉ）ＶＬ、ＶＨ、ＣＬ、及びＣＨ１のドメインから成る一価フラグメントであるＦａｂフラグメント；（ｉｉ）ヒンジ領域でのジスルフィド架橋により結合される２つのＦａｂフラグメントを含む二価フラグメントである、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント；（ｉｉｉ）ＶＨとＣＨ１のドメインから成るＦｄフラグメント；（ｉｖ）抗体の単一の腕のＶＬ及びＶＨのドメインから成るＦｖフラグメント；（ｖ）１つの可変ドメインを含むｄＡｂフラグメント；及び（ｖｉ）分離された相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。更に、Ｆｖフラグメントに２つのドメイン、ＶＬとＶＨは、別個の遺伝子によりコードされるが、これらは、組換え法を使用して、一価分子を形成するようにＶＬとＶＨの領域が対になる単一タンパク質鎖としてそれらを作ることを可能にする合成リンカーにより、結合され得る。そのような一本鎖抗体も、本発明内に包含されるように意図される。二重特異性抗体などの一本鎖抗体の他の形態も本明細書に包含される。二重特異性抗体は、ＶＨとＶＬのドメインが単一のポリペプチド鎖上で発現されるが、短すぎるため同じ鎖の上の２つのドメイン間で対になることができないリンカーを使用し、それにより、ドメインを強制的に別の鎖の相補性ドメインと対にして、２つの抗原結合部位を作り出す、二価の二重特異性抗体である。

【００８７】

本明細書に記載される抗体は、完全長の抗体の結合特性（例えば特異性又は親和性）を保持する、一本鎖抗体又はＦａｂフラグメントなどの、抗体のフラグメント、部分、変異体、又は誘導体を含む。

【００８８】

用語「耳の介入処置」は、１以上の耳構造に対する外部損傷又は外傷を意味し、インプラント、耳の手術、注射、カニューレ挿入などを含む。インプラントは、内耳又は中耳の医療機器を含み、それらの例は、蝸牛移植、聴力付与デバイス、聴力改善デバイス、短い電極、マイクロプロテーゼ又はピストン状プロテーゼ；針；幹細胞インプラント；薬物送達デバイス；任意の細胞ベースの治療薬；などを含む。耳の手術は、中耳手術、内耳手術、鼓膜切開術、開窓（ｃｏｃｈｌｅｏｓｔｏｍｙ）、迷路切開術、乳突削開術、アブミ骨切除手術、アブミ骨手術、内リンパ球形嚢手術（ｓａｃｃｕｌｏｔｏｍｙ）などを含む。注入は、鼓室内の注入、蝸牛内の注入、正円窓膜を隔てた注入などを含む。カニューレ挿入は、鼓室内、蝸牛内、内リンパ、外リンパ、前庭のカニューレ挿入などを含む。

【００８９】

「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと変換されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを表す。特定の実施形態において、プロドラッグは、１以上の工程又はプロセスによって、化合物の生物学的、薬学的、又は治療上活性な形態へと酵素的に代謝される。プロドラッグを生成するために、薬学的に活性な化合物は、インビボで投与された後で活性化合物が再成されるように修飾される。１つの実施形態において、プロドラッグは、薬物の代謝安定性又は移動特性を変更し、副作用又は毒性を隠し、或いは薬物の他の特性又は性質を変更するように設計される。本明細書に提供される化合物は、幾つかの実施形態において、適切なプロドラッグへと誘導体化される。

【００９０】

「可溶化剤」は、耳に許容可能な化合物を指し、前記化合物は、本明細書に開示されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストの溶解性を補助又は増大させる、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクサート、ビタミンＥ　ＴＰＧＳ、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ｎ－ブタノール、イソプロピルアルコール、コレステロール、胆汁塩、ポリエチレングリコール２００－６００、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビドなどである。

【００９１】

「安定化剤」は、内耳の環境に適合する、任意の抗酸化剤、緩衝液、酸、防腐剤などの化合物を指す。安定化剤は、限定されないが、（１）賦形剤と、シリンジ又はガラス瓶を含む容器又は送達システムとの適合性を向上させる、（２）組成物の成分の安定性を向上させる、又は（３）製剤の安定性を向上させる、いずれかの薬剤を含む。

【００９２】

「定常状態」は、本明細書で使用されるように、内耳に投与される薬物の量が、１回の投薬間隔内で排除される薬物の量に等しいことで、結果として標的とする構造内の薬物曝露濃度が定常又は一定のレベルになる状態である。

【００９３】

本明細書で使用されるように、用語「被験体」は、動物、好ましくは、ヒト又は非ヒトを含む哺乳動物を意味するために使用される。患者及び被験体という用語は、互換的に使用され得る。

【００９４】

「界面活性剤」は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、Ｔｗｅｅｎ６０又は８０、トリアセチン、ビタミンＥ　ＴＰＧＳ、モノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリソルベート、ポロクサマー（ｐｏｌａｘｏｍｅｒ）、胆汁塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）（ＢＡＳＦ）などの、耳に許容可能な化合物を指す。他の幾つかの界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド及び植物油（例えばポリオキシエチレン（６０）水素化ヒマシ油）；及び、例えばオクトキシノール１０、オクトキシノール４０などのポリオキシエチレンアルキルエーテルとアルキルフェニルエーテルを含む。幾つかの実施形態において、界面活性剤は、物理的安定性を高めるために、又は他の目的のために含まれる。

【００９５】

用語「処置する（ｔｒｅａｔ）」、「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」、又は「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」は、疾患又は疾病（例えば耳鳴）の症状を緩和、軽減、又は改善すること、付加的な症状を予防すること、症状の根本的な代謝原因を改善又は予防すること、疾患又は疾病を阻害すること、例えば、疾患又は疾病の進行を阻むこと、疾患又は疾病を和らげること、疾患又は疾病を退行させること、疾患又は疾病により引き起こされる状態を和らげること、又は、予防的及び／又は治療的の何れかで疾患又は疾病の症状を止めることを含む。

【００９６】

本明細書に記載される方法及び組成物の、他の目的、特徴、及び利点は、後述する詳細な説明から明らかになる。しかし、発明の詳細な説明と特定の実例は、具体的な実施形態を示すものであるが、説明のためだけに与えられたものである。

【００９７】

耳の解剖学

図１に示されるように、外耳は、器官の外側部分であり、耳介（心耳）、耳道（外耳道）、及び鼓膜（ｅａｒ　ｄｒｕｍとしても知られる）の外側に面する部分から成る。頭部の側部で目に見える外耳の肉質部分である耳介は、音波を集め、音波を耳道に向ける。従

って、外耳の機能は、部分的に、音波を集め、鼓膜及び中耳に向けることである。

【００９８】

中耳は、鼓膜の背後にある、鼓室と呼ばれる空気で満ちた空洞である。鼓膜（ｅａｒｄｒｕｍとしても知られる）は、外耳と中耳を分ける薄い膜である。中耳は側頭骨内にあり、この空間内に、ツチ骨、キヌタ骨、アブミ骨といった３つの耳骨（耳小骨）を含む。耳小骨は、小さな靱帯を介して共に結合されており、鼓室の空間にわたって架橋を形成している。ツチ骨は、一端で鼓膜に結合しており、その前端にてキヌタ骨に結合しており、次いで、アブミ骨に結合している。アブミ骨は、卵円窓に結合しており、２つの卵円窓のうち１つは鼓室内に位置している。輪状靱帯として知られる線維組織層は、アブミ骨を卵円窓に結合している。外耳からの音波は最初に鼓膜を振動させる。この振動は、耳小骨及び卵円窓を通って蝸牛に伝わり、内耳中の液体にこの動きが伝わる。従って、耳小骨は、鼓膜と、流体で満ちた内耳の卵円窓との間に、機械的な結合をもたらすように配置されており、そこでは更なる処理のために音が変換され、内耳に伝達される。耳小骨、鼓膜、又は卵円窓の硬化、硬直、又はそれらの動作の損失により、難聴、例えば、耳硬化症、又はアブミ骨の硬直が引き起こされる。

【００９９】

鼓室は耳管を介して咽喉にも結合されている。耳管は、外気と中耳の空洞との間の圧力を等しくする能力をもたらす。正円窓は、内耳の構成要素であるが鼓室内にもアクセス可能であり、内耳の蝸牛に向かって開口している。正円窓は正円窓膜によって覆われ、正円窓膜は、外層又は粘液層、中間層又は線維層、及び内膜といった３つの層から成り、蝸牛の流体と直接繋がっている。従って、正円窓は、内膜を介して内耳に直接連絡している。

【０１００】

卵円窓と正円窓における動作は、相互連絡されており、即ち、アブミ骨が鼓膜から卵円窓へとこの動作を伝えることで、内耳流体に対して内側に移動すると、正円窓（正円窓膜）は対応するように押し出され、蝸牛の流体から離れる。正円窓のこの動作により、蝸牛内の流体の動作が可能となり、次いで、蝸牛内部の有毛細胞の動作が生じ、聴覚信号の伝達が可能となる。正円窓膜における硬化と硬直は、蝸牛の流体における動作の能力が欠如するため、難聴を引き起こす。近年の研究は、卵円窓を通る正常な伝導経路を迂回させ、且つ増幅された入力を蝸牛室にもたらす、正円窓への医療用トランスデューサの移植に焦点を当てている。

【０１０１】

聴覚信号の変換は内耳で行われる。流体で満ちた内耳（又はｉｎｎｅｒ　ｅａｒ）は、蝸牛器及び前庭器といった２つの主要な構成要素から成る。内耳は、部分的に、頭蓋骨の側頭骨中の入り組んだ一連の経路である骨又は骨迷路内に位置している。前庭器は平衡感覚の器官であり、３つの半円状の管及び前庭から成る。この３つの半円状の管は、空間の３つの直交面に沿った頭部の動きを、流体の動きと、次いで、膨大部稜と呼ばれる半円状の管の感覚器官による信号処理とによって検出することができるように、互いに相関的に配列されている。膨大部稜は、有毛細胞及び支持細胞を備えており、クプラと呼ばれる半円型のゼラチン状の塊によって覆われている。有毛細胞の毛は、クプラに包埋されている。半円状の管は、動的平衡、回転又は角度移動の平衡状態を検出する。

【０１０２】

頭部を迅速に回転させると、半円状の管は、頭部と共に動くが、膜状の半円状の管に位置する内リンパ液は、動かない状態を維持する傾向がある。内リンパ液は、クプラに逆らって押し出され、片側に傾く。クプラは、傾くと、膨大部稜の有毛細胞の毛の一部を曲げ、知覚刺激を引き起こす。半円状の管はそれぞれ異なる面に位置しているため、半円状の管それぞれの対応する膨大部稜は、頭部の同じ動きに対して異なる反応を行う。これにより、刺激の組み合わせ（ｍｏｓａｉｃ）が作られ、内耳神経の前庭枝上の中枢神経系に伝達される。中枢神経系は、この情報を解釈し、平衡を維持するのに適切な反応を開始する。中枢神経系の中で重要なものは小脳であり、これは平衡と均衡の感覚を媒介する。

【０１０３】

前庭は内耳の中心部分であり、静的平衡又は重力に対する頭部の位置を確認する有毛細胞を有する、機械受容器を備えている。静的平衡は、頭部に動きがない、又は直線状に動いている時に役割を果たす。前庭中の膜状迷路は、卵形嚢と球形嚢といった２つの嚢状の構造体に分けられる。各構造体は順番に嚢斑と呼ばれる小さな構造体を含み、これは、静的平衡の維持に寄与している。嚢斑は感覚有毛細胞から成り、感覚有毛細胞は、嚢斑を覆うゼラチン状の塊（クプラと似たもの）に包埋されている。耳石と呼ばれる炭酸カルシウムの粒は、ゼラチン状の層の表面に包埋されている。

【０１０４】

頭部が直立位置にある時、毛は斑に沿って真っ直ぐになっている。頭部が傾くと、ゼラチン状の塊及び耳石は対応して傾き、斑の有毛細胞上の毛の一部が曲がる。この曲げ作用により、中枢神経系に対して信号刺激が開始され、刺激は内耳神経の前庭枝を介して伝わり、次に適切な筋肉に運動刺激を中継して、平衡を維持する。

【０１０５】

蝸牛は、聴覚に関連する内耳の部分である。蝸牛は、先が細くなった管状の構造であり、カタツムリに似た形状で巻かれている。蝸牛の内側は、３つの領域に分かれており、前庭膜及び基底板の位置により更に画定されている。前庭膜より上の位置は前庭階であり、これは卵円窓から蝸牛の頂部まで延びており、カリウム濃度が低く且つナトリウム濃度が高い水溶液である外リンパ液を含有している。基底板は鼓室階の領域を画定しており、これは蝸牛の頂部から正円窓まで延びており、同様に外リンパを含有している。基底板は、数千もの硬い繊維を含有しており、該繊維は、正円窓から蝸牛頂部までに向かって、徐々に長くなっている。基底膜の線維は、音で活性化されると振動する。前庭階と鼓室階との間には蝸牛管があり、これは蝸牛の頂部にある閉じられた嚢として終端となる（ｅｎｄｓ）。蝸牛管は内リンパ液を含有しており、これは脳脊髄液と同様のものであり、カリウムが豊富である。

【０１０６】

聴覚の感覚器官であるコルチ器官は、基底板上に位置し、蝸牛管に向かって上方に延びている。コルチ器官は有毛細胞を含有しており、該有毛細胞は、自由表面から延びる毛状突起を有し、且つ蓋膜と呼ばれるゼラチン状表面と接触している。有毛細胞は、軸索を有していないが、内耳神経の蝸牛枝を形成する感覚神経線維に囲まれている（第ＶＩＩＩ脳神経）。

【０１０７】

上記のように、楕円形の窓としても知られる卵円窓は、アブミ骨と連絡しており、鼓膜から振動する音波を中継する。卵円窓に伝わった振動は、外リンパ及び前庭階／鼓室階を介して流体で満ちた蝸牛の内圧を増大させ、次いで、それに応じて正円窓膜を膨らませる。卵円窓の内側への加圧／正円窓の外側への膨張の協調により、蝸牛の内圧が変わることなく、蝸牛内の流体の移動が可能となる。しかし、振動は、前庭階において外リンパを介して伝わると、前庭膜に対応する発振をもたらす。このような対応する発振は、蝸牛管の内リンパを介して伝わり、基底板へと伝わる。基底板が振幅する、又は上下に動くと、それに伴ってコルチ器官が動く。次いで、コルチ器官の有毛細胞受容体は、蓋膜に逆らって動き、有毛細胞の不動毛に機械的な変形が生じる。不動毛の偏りは、有毛細胞のリボンシナプスにおいて有毛細胞の脱分極と神経伝達物質グルタミン酸塩の段階的放出をもたらす。グルタミン酸塩は、リボンシナプスの一部として内部の有毛細胞に結合する、蝸牛の求心性線維上で受容体を活性化する。求心性線維は、らせん神経節ニューロンからの樹状突起であり、グルタミン酸塩によるそれらの脱分極は、細胞体へと求心性線維に沿って運ばれ、作用電位が誘発され得る。らせん神経節ニューロンの作用電位は、中枢神経系へと聴覚（ＶＩＩＩｔｈの頭蓋）神経を形成するそれらの軸索を介して伝達され、これらの信号は音と捉えられる。このように、音は、中枢神経系により音と捉えられるコルチ器官により電気信号へ伝達される、蝸牛内の機械的刺激を生成する。

【０１０８】

疾患

耳の障害は、限定されないが、難聴、眼振、回転性めまい、耳鳴、炎症、感染、及びうっ血を含む症状をもたらす。本明細書に開示される組成物で処置される耳の障害は多数存在し、聴器毒性、化学療法誘導性難聴、興奮毒性、感音性難聴、騒音性難聴、メニエール病／症候群、内リンパ水腫、迷路炎、ラムゼイ・ハント症候群、前庭神経炎、耳鳴、老人性難聴、及び微小血管圧迫症候群を含む。

【０１０９】

興奮毒性

興奮毒性は、グルタミン酸塩及び／又は同様の物質による、神経及び／又は有毛細胞の死滅又は損傷を指す。

【０１１０】

グルタミン酸塩は、中枢神経系において最も大量にある興奮性の神経伝達物質である。シナプス前細胞は、刺激後にグルタミン酸塩を放出する。グルタミン酸塩は、シナプスをわたって流れ、シナプス後細胞に位置する受容体に結合し、これらの神経を活性化させる。グルタミン酸塩受容体は、ＮＭＤＡ、ＡＭＰＡ、及びカイニン酸塩受容体を含んでいる。グルタミン酸塩輸送体は、シナプスから細胞外のグルタミン酸塩を除去する役目を課されている。特定の事象（例えば、乏血又は卒中）は、グルタミン酸塩輸送体を損傷させ得る。これは、シナプス内に蓄積する過剰なグルタミン酸塩を結果としてもたらす。シナプス内の過剰なグルタミン酸塩は、グルタミン酸塩受容体の過剰な活性化を結果としてもたらす。

【０１１１】

ＡＭＰＡ受容体は、グルタミン酸塩とＡＭＰＡの両方の結合により活性化される。ＡＭＰＡ受容体の特定のアイソフォームの活性化は、神経の原形質膜に位置するイオンチャネルの開放を結果としてもたらす。チャネルが開くと、Na^+とCa^{2+}イオンは神経へと流れ、K^+イオンは神経から流れる。

【０１１２】

ＮＭＤＡ受容体は、グルタミン酸塩とＮＭＤＡとの両方が結合することにより活性化される。ＮＭＤＡ受容体の活性化は、神経の原形質膜に位置するイオンチャネルの開放を結果としてもたらす。しかし、これらチャネルはMg^{2+}イオンにより遮断される。ＡＭＰＡ受容体の活性化は、イオンチャネルからシナプスへのMg^{2+}イオンの排出を結果としてもたらす。イオンチャネルが開き、イオンチャネルがMg^{2+}イオンを排出すると、Na^+とCa^{2+}イオンは神経へと流れ、K^+イオンは神経から流れる。

【０１１３】

興奮毒性は、ＮＭＤＡ受容体及びＡＭＰＡ受容体が、過剰な量のリガンド、例えば、異常な量のグルタミン酸塩の結合により過剰に活性化されると生じる。これら受容体の過剰な活性化は、それらの制御下でイオンチャネルの過剰な開放を引き起こす。これは、異常に高いレベルのCa^{2+}とNa^+が神経に侵入することを可能にする。このようなレベルのCa^{2+}とNa^+の神経への流入は、より頻繁に神経を興奮させ、結果として細胞内に遊離基と炎症性化合物の急速な構築をもたらす。遊離基は最終的にミトコンドリアを損傷し、細胞内の貯蔵エネルギーを消耗させる。更に、過剰レベルのCa^{2+}とNa^+イオンは、過剰レベルの酵素（ホスホリパーゼ、エンドヌクレアーゼ、プロテアーゼを含むが、これに限定されない）を活性化する。これら酵素の過剰な活性化は、細胞骨格、原形質膜、ミトコンドリア、及び感覚神経のＤＮＡへの損傷を結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、グルタミン酸塩受容体反応を調節し、及び／又は、グルタミン酸塩受容体及び／又はそれに関連するタンパク質の発現を修飾することにより、過剰な神経発火及び／又は神経細胞死を低減又は阻害する、機能的なグルタミン酸受容体アンタゴニストである。本明細書には、特定の実施形態において、ＮＭＤＡ受容体の機能障害を特徴とする耳の疾患の処置に使用される医薬組成物が開示される。

【０１１４】

耳鳴

本明細書で使用されるように、「耳鳴」は、何の外部刺激も無い状態での音の知覚を特徴とする障害を指す。特定の例において、耳鳴は、継続的又は散発的に片方又は両方の耳に生じ、大抵の場合は響き渡る音として記載される。耳鳴は大抵の場合、他の疾患の診断症状として用いられる。他覚的耳鳴と自覚的耳鳴といった、２つのタイプの耳鳴が存在する。前者は、誰にでも聞こえる、身体において作成された音である。後者は、病気に冒された個体にのみ聞こえるものである。研究により、５０００万以上のアメリカ人が耳鳴の幾つかの形態を経験していると、推定されている。これら５０００万人のうち、約１２００万人が激しい耳鳴を経験している。

【０１１５】

耳鳴の様々な処置が存在する。ＩＶにより投与されるリドカインは、病人の約６０％－８０％の耳鳴に関連した騒音を減少又は排除する。ノルトリプチリン、セルトラリン、及びパロキセチンなどの選択的な神経伝達物質再取摂取阻害剤も、耳鳴に対する効果を実証してきた。ベンゾジアゼピンは、耳鳴を処置するためにも処方される。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、耳鳴に関連付けられた耳の感覚細胞の損傷及び／又は死滅を減少又は阻害する。

【０１１６】

感音性難聴

感音性難聴は、内耳の内耳神経（第ＶＩＩＩ脳神経としても知られる）又は感覚細胞における異状（先天性、後天性）から結果として生じるタイプの難聴である。内耳の主な異常は、耳の有毛細胞及び感覚神経の異常である。

【０１１７】

蝸牛の形成不全、染色体異常、及び先天性真珠腫は、感音難聴を結果として生じ得る、先天性異常の例である。ほんの一例として、炎症性疾患（例えば、化膿性迷路炎、鼓膜炎、流行性耳下腺炎、麻疹、ウイルス性梅毒、及び自己免疫障害）、メニエール病、聴器毒性薬物（例えば、アミノグリコシド、ループ利尿薬、抗代謝物、サリチル塩、シスプラチン）への曝露、身体外傷、老人性難聴、及び音響性外傷（９０ｄＢを超える音に長時間曝されることによる）は、後天性感音難聴を結果として生じ得るものである。

【０１１８】

感音性難聴を結果としてもたらす異常が聴覚路における異常の場合、感音性難聴は中枢性難聴と呼ばれる。感音性難聴を結果としてもたらす異常が聴覚路における異常の場合、感音性難聴は皮膚性難聴と呼ばれる。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、耳の感覚細胞の成長、及びそのプロセスと結合を促進し、且つ感音性難聴を減少又は逆行させる神経栄養物質（例えば、ＢＤＮＦ、ＧＤＮＦ）である。

【０１１９】

騒音性難聴

騒音性難聴（ＮＩＨＬ）は、長時間持続する、大きすぎる音又は大きな音への曝露後に引き起こされる。８５デシベル以上の音への、長時間、又は、繰り返しの、又は、突発的な曝露は、難聴を引き起こし得る。難聴は、大きな騒音、例えば、大きな音楽、重機又は機械類、飛行機、銃声、又は他のヒトによる騒音への長時間の曝露によっても生じる場合がある。ＮＩＨＬは有毛細胞及び／又は聴神経への損傷を引き起こす。有毛細胞は、音響エネルギーを、脳に伝わる電気信号に変換する小感覚細胞である。突発性の音は、永続的な即時難聴を結果としてもたらし得る。この種の難聴は、経時的に鎮静し得る、耳又は頭部の鳴り響く音、飛び回る音（ｂｕｚｚｉｎｇ）、又は轟音といった耳鳴を伴う場合がある。難聴と耳鳴は、片耳又は両耳に生じ、耳鳴は、生涯を通じて継続的に又は時々継続する場合がある。騒音への継続的な曝露は有毛細胞及び感覚神経の構造にも損傷を与え、永続的な難聴及び耳鳴を結果としてもたらすが、このプロセスは、突発性の騒音よりも徐々に生じる。

【０１２０】

幾つかの実施形態において、耳を保護する薬剤は、ＮＩＨＬを逆行、低減、又は改善し得る。ＮＩＨＬを処置又は予防する耳を保護する薬剤の例は、限定されないが、本明細書

に記載される耳を保護する薬剤を含む。
【０１２１】
中毒性難聴
中毒性難聴は毒素によって引き起こされる難聴を指す。難聴は、耳の有毛細胞、蝸牛、及び／又は第ＶＩＩＩ脳神経への外傷を原因とする場合がある。多剤は聴器毒性であると知られている。多くの場合、聴器毒性は用量依存性である。聴器毒性は、薬の中止後に恒久的又は可逆的となる場合がある。
【０１２２】
既知の聴器毒性薬物は、限定されないが、抗生物質のアミノグリコシドクラス（例えば、ゲンタマイシン及びアミカシン）、抗生物質のマクロライドクラスの一部のメンバー（例えば、エリスロマイシン）、抗生物質の糖タンパク質クラスの一部のメンバー（例えば、バンコマイシン）、サリチル酸、ニコチン、一部の化学療法剤（例えばアクチノマイシン、ブレオマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、及びビンクリスチン）、及び薬物のループ利尿薬ファミリーの一部のメンバー（例えばフロセミド）、６－ヒドロキシドーパミン（６－ＯＨ　ＤＰＡＴ）、６，７－ジニトロキノキサリン－２，３－ジオン（ＤＮＱＸ）などを含む。
【０１２３】
化学療法剤、及び抗生物質のアミノグリコシドクラスは、活性酸素種（ＲＯＳ）の産生を誘導する。ＲＯＳは、ＤＮＡ、ポリペプチド、及び／又は脂質を損傷することにより、細胞を直接損傷し得る。抗酸化剤は、細胞に損傷を与える前に、ＲＯＳの形成を妨げる又は遊離基を除去する（ｓｃａｖｅｎｇｉｎｇ）ことにより、ＲＯＳの損傷を妨げる。化学療法剤、及び抗生物質のアミノグリコシドクラスの両方は、内耳の血管線条においてメラニンを結合することによって耳に損傷を与えるとも考えられる。幾つかの例において、シスプラチン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、カルボプラチン、オキサリプラチン、及びビンクリスチンなどの化学療法剤により誘導される難聴は、化学療法誘導性難聴と称される。
【０１２４】
サリチル酸は、ポリペプチドプレスチン（ｐｒｅｓｔｉｎ）の機能を阻害するため、聴器毒性と分類される。プレスチンは、外耳の有毛細胞の原形質膜にわたり塩化物と炭酸塩の交換を制御することにより、外耳の有毛細胞の運動性を媒介する。これは外耳の有毛細胞でのみ確認され、内耳の有毛細胞では確認されない。従って、本明細書には、耳を保護する薬剤（例えば抗酸化剤）を含む制御放出型の耳用組成物の使用が開示され、これにより、限定されないがシスプラチン処置、アミノグリコシド又はサリチル酸の投与、或いは他の聴器毒性薬剤を含む、化学療法の聴器毒性効果を予防、改善、又は緩和する。
【０１２５】
内リンパ水腫
内リンパ腫は、内耳の内リンパ系内の水圧の増加を指す。内リンパと外リンパとは、複数の神経を含む薄い膜によって分離されている。圧力変動は、それらが収容する膜と神経にストレスを与える。圧力が十分に大きい場合、破壊がこれらの膜に生じる場合がある。この結果、脱分極の遮断及び機能の一時的損失を引き起こし得る、流体の混合がもたらされる。前庭神経発火の速度の変化は大抵、回転性めまいに繋がる。更に、コルチ器官も影響を受ける場合がある。基底膜、及び内側と外側の有毛細胞の歪みは、難聴及び／又は耳鳴を引き起こし得る。
【０１２６】
原因は、代謝性障害、ホルモンの不均衡、自己免疫性疾患、及び、ウイルス感染、細菌感染、又は真菌感染を含む。症状は、難聴、回転性めまい、耳鳴、耳の閉塞感を含む。眼振も生じる場合がある。処置は、ベンゾジアゼピン、利尿剤（流体の圧力を下げるため）、コルチコステロイド、及び／又は、抗菌剤、抗ウイルス剤、又は、抗真菌剤を含む。
【０１２７】
迷路炎

迷路炎は、内耳の前庭系を含む耳の迷路の炎症である。原因は、細菌感染、ウイルス感染、及び真菌感染を含む。迷路炎は、頭部外傷又はアレルギーによって引き起こされる場合もある。迷路炎の症状は、バランス維持の困難、めまい、回転性めまい、耳鳴、及び難聴を含む。回復には１～６週間かかることもある。しかし、慢性症状は長年存在する場合もある。

【０１２８】

迷路炎の様々な処置が存在する。プロクラルペラジンは大抵、制吐剤として処方される。セロトニン再摂取阻害剤は、内耳内の新たな神経発達を刺激することが示された。加えて、原因が細菌感染である場合に抗生物質を用いた処置が処方され、疾病がウイルス感染によって引き起こされる場合にはコルチコイドと抗ウイルス剤を用いた処置が推奨される。

【０１２９】

メニエール病

メニエール病は、３～２４時間続く場合がある回転性めまい、吐き気、及び嘔吐に突然襲われることを特徴とする特発性の疾病であり、徐々におさまる場合がある。時間を経るにつれて、上述の疾患に、進行性の難聴、耳鳴、及び耳の圧迫感を伴う。メニエール病の原因は、内耳液の生成の増大又は再吸収の減少を含む、内耳液のホメオスタシスの不均衡におそらく関係する。

【０１３０】

内耳におけるバソプレシン（ＶＰ）媒介性アクアポリン２（ＡＱＰ２）系の研究は、内リンパ生成物を誘導する際にＶＰの役割を示唆しており、これにより、前庭と蝸牛の構造の圧力を増大させる。ＶＰのレベルは内リンパ水腫（メニエール病）の場合にアップレギュレートされることが見出され、モルモットにおけるＶＰの長期投与は内リンパ水腫を誘導することが見出された。鼓室階へのＯＰＣ－３１２６０（Ｖ２－Ｒの競合アンタゴニスト）の注入を含む、ＶＰアンタゴニストによる処置は、メニエール病の症状の顕著な軽減を結果としてもたらした。他のＶＰのアンタゴニストは、ＷＡＹ－１４０２８８、ＣＬ－３８５００４、トルバプタン、コニバプタン、ＳＲ１２１４６３Ａ、及びＶＰＡ９８５を含む。（Ｓａｎｇｈｉ ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ．Ｈｅａｒｔ Ｊ．（２００５）２６：５３８－５４３；Ｐａｌｍ ｅｔ ａｌ．Ｎｅｐｈｒｏｌ．Ｄｉａｌ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ（１９９９）１４：２５５９－２５６２）。

【０１３１】

他の研究は、内リンパ生成物を制御する際のエストロゲン関連受容体β／ＮＲ３Ｂ２（ＥＲＲ／Ｎｒ３ｂ２）の役割を示唆しており、それ故、前庭／蝸牛器を加圧する。マウスへのノックアウト研究は、内リンパ流体の生成を調節する際のＮｒ３ｂ２遺伝子のポリペプチド生成物の役割を実証する。Ｎｒ３ｂ２発現は、内リンパ分泌線状辺縁細胞（ｓｔｒｉａｌ ｍａｒｇｉｎａｌ ｃｅｌｌ）、及び、蝸牛及び前庭器の前庭暗細胞それぞれに局在化される。更に、Ｎｒ３ｂ２遺伝子のコンディショナルノックアウトは、聴覚消失、及び内リンパ流体量の減少を結果としてもたらす。ＥＲＲ／Ｎｒ３ｂ２へのアンタゴニストによる処置は、内リンパ量の減少を補助し、故に、内耳構造内の圧力を変更する場合がある。

【０１３２】

他の処置は、即時の症状への対処及び再発の予防を目標とする場合がある。低ナトリウム食、カフェイン、アルコール、及びタバコの回避が推奨された。一時的に回転性めまいの発作を緩和する場合がある薬物は、抗ヒスタミン（メクリジン及び他の抗ヒスタミンを含む）、及び、ロラゼパム又はジアゼパムを含む、バルビツール酸塩及び／又はベンゾジアゼピンを含む中枢神経系剤を含む。症状を和らげるのに有用な薬物の他の例は、スコポラミンを含むムスカリン性アンタゴニストを含んでいる。吐き気と嘔吐は、フェノチアジン剤プロクロルペラジンを含む、抗精神病剤を含有する座薬によって和らげられる場合がある。

【０１３３】

症状を緩和するために使用される外科的処置は、回転性めまいの症状を緩和するための前庭機能及び／又は蝸牛機能の破壊を含む。これらの手順は、内耳の液圧を下げること、及び／又は内耳の平衡機能を破壊することの何れかを目的とする。液圧を和らげる内リンパのシャント手術は、前庭機能不全の症状を和らげるために内耳に施される場合がある。他の処置は、鼓膜への注入時に有毛細胞の感覚機能を破壊し、それにより内耳の平衡機能を完全に失くす、ゲンタマイシンの適用を含む。前庭神経の切断も利用され得、これにより聴覚を保持しつつ、回転性めまいを制御する。幾つかの実施形態において、耳の感覚細胞のモジュレータは、有毛細胞の成長を促進し、被験体が内耳の平衡機能を回復することを可能にする。

【０１３４】

メニエール症候群

メニエール病と似た症状を示すメニエール症候群は、別の疾患プロセスへの二次的な苦痛（例えば、梅毒感染による甲状腺疾患又は内耳炎症）であると考えられる。故に、メニエール症候群は、内分泌異常、電解質不均衡、自己免疫機能不全、機能障害、薬物療法、感染（例えば、寄生虫感染）、又は脂質異状症を含む、内リンパの正常な産生又は再吸収を妨害する様々なプロセスへの二次的な影響である。メニエール症候群を患う患者の処置は、メニエール病と同様である。

【０１３５】

ラムゼイ・ハント症候群（帯状疱疹の感染）

ラムゼイ・ハント症候群は、聴神経の帯状疱疹の感染によって引き起こされる。この感染は、激しい耳痛、難聴、回転性めまいの他に、神経によりもたらされる、外耳上、外耳道中、同様に顔又は首の皮膚上の水膨れを引き起こす場合がある。顔面神経が腫れによって圧迫される場合、顔面筋も麻痺する場合がある。難聴は一時的又は恒久的なものであり、回転性めまいの症状は通常は数日から数週まで持続する場合がある。

【０１３６】

ラムゼイ・ハント症候群の処置は、アシクロビルを含む抗ウイルス剤の投与を含む。他の抗ウイルス剤は、ファムシクロビルとバラシクロビルを含む。抗ウイルス剤とコルチコステロイドの治療の組み合わせも、帯状疱疹の感染を改善するために使用される場合がある。鎮痛剤又は麻薬も、疼痛を和らげるために投与され、ジアゼパム又は他の中枢神経系剤が、回転性めまいを抑えるために投与される場合がある。カプサイシン、リドカインパッチ、及び神経ブロックが随意に使用される。顔面神経麻痺を和らげるために、圧迫された顔面神経に手術も行なわれる場合がある。

【０１３７】

微小血管圧迫症候群

「血管圧迫」又は「神経血管圧迫」とも称される微小血管圧迫症候群（ＭＣＳ）は、回転性めまい及び耳鳴を特徴とする障害である。微小血管圧迫症候群は、血管による脳神経ＶＩＩの刺激作用によって引き起こされる。ＭＣＳを有する被験体に見出される他の症状は、限定されないが、重度の動作の不耐性、及び「クイックスピン」のような神経痛を含む。ＭＣＳは、カルバマゼピン、ＴＲＩＬＥＰＴＡＬ（登録商標）、及びバクロフェンで処置される。また、ＭＣＳは外科的にも処置され得る。

【０１３８】

前庭神経炎

前庭神経炎、又は前庭神経病は、末梢性前庭系の急性の持続的な機能障害である。前庭神経炎は、片方又は両方の前庭器からの求心性神経入力の破壊によって引き起こされると、理論付けられている。この破壊の源は、前庭神経及び／又は迷路のウイルス感染及び急性の局所的虚血を含む。

【０１３９】

前庭神経炎を診断する時の最も重要な所見は、自発性、一方向性、水平性の眼振である。これには大抵、吐き気、嘔吐、及び回転性めまいが付随する。しかし、難聴又は他の聴覚症状は通常付随しない。

【０１４０】
前庭神経炎の様々な処置が存在する。ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、メクリジン、及びプロメタジンなどのＨ１－受容体アンタゴニストは、抗コリン作用によって前庭刺激を減少させて、迷路機能を低下させる。ジアゼパム及びロラゼパムなどのベンゾジアゼピンは、ＧＡＢＡＡ受容体に対するベンゾジアゼピンの効果による前庭反応を阻害するためにも使用される。抗コリン薬、例えばスコポラミンも処方される。これらは、前庭の小脳の経路における伝導を抑えることにより機能する。最後に、コルチコイド（即ちプレドニゾン）が、前庭神経及び関連する器官の炎症を改善するために処方される。
【０１４１】
老人性難聴
加齢性難聴（老人性難聴）は、加齢と共に徐々に生じる聴力の損失である。老人性難聴は、年配者及び高齢者に影響を及ぼす最も一般的な疾病の１つである。６５歳～７４歳の間でアメリカ合衆国において３人におよそ１人が難聴を有しており、７５歳より上の人々のほぼ半分が難聴（ｄｉｆｆｉｃｕｌｔｙ　ｈｅａｒｉｎｇ）を有している。聴力に問題があると、医師の助言を理解し且つそれに従い、警告に反応し、及び、電話、ドアベル、及び煙探知器を聞くことが困難になる場合がある。また、難聴により、家族や友人との会話を楽しむことが困難になり、孤立感に繋がってしまう場合もある。加齢性難聴は大抵、片耳又は両耳に生じ、時には両耳に等しく影響を及ぼす。
【０１４２】
加齢性難聴の多くの原因が存在する。最も一般的に、難聴は、人が加齢するにつれて内耳の変化から生じるが、幾つかの例において、難聴はまた、中耳の変化、又は耳から脳までの神経経路に沿った複雑な変化から結果として生じる場合もある。特定の医学的状態と薬物療法は同様の役割を果たす場合もある。老人性難聴は、らせん神経節ニューロンの求心性線維及び有毛細胞を持つそれらのシナプス（リボンシナプス）の緩やかな損失から結果として生じる場合があり、音を検出する感覚細胞と、聴性脳にこの情報を伝達する聴神経との間に、離断を引き起こす。らせん神経節ニューロンと有毛細胞の損失も生じる。大きな雑音への事前暴露又は他の耳の傷害は、この加齢のプロセスを悪化させ、聴力の損失の加速を引き起こす場合がある。老人性難聴は「隠れた難聴」にも関係し、これは、聴力閾値の著しい変化の欠如にもかかわらず背景雑音（「雑音中の音声」）に対する音を検出することができないものである。聴力におけるこのようなより繊細な減衰は、らせん神経節ニューロンの求心性線維及び有毛細胞を持つそれらのシナプス結合（リボンシナプス）の損失に関連している。
【０１４３】
医薬品
本明細書には、耳の感覚細胞（例えば、神経、及びそれらのプロセスと接続、及び／又は耳の有毛細胞）の変性を調節し、且つそれらの再接続を促進する、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストが提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含む耳科用組成物又は製剤は、耳の感覚細胞（例えば、神経、及びそれらのプロセスと接続、及び／又は耳の有毛細胞（ｃｅｌｌｓ））の悪化を減少、遅延、又は逆行させる。また本明細書には、内耳の有毛細胞の破壊、発育不良、機能不全、損傷、脆弱性、又は欠損から結果として生じる、難聴又は聴力低下を処置又は改善するための、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含む制御放出の耳科用組成物が開示される。加えて、本明細書には、耳の感覚細胞（例えば、神経、及びそれらのプロセスと接続、及び／又は耳の有毛細胞）の、成長及び／又は再生を促進する、耳科用組成物又は製剤が提供される。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは耳を保護する薬剤であり、耳の感覚細胞（例えば、神経、及びそれらのプロセスと接続、及び／又は耳の有毛細胞）への損傷を減少、逆行、又は遅延させる。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、求心性知覚線維及びそれらのリボンシナプスへの損傷を修復する。
【０１４４】

耳及び前庭の障害は、本明細書に開示されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストに反応する原因及び症状を有している。

【０１４５】

本明細書に開示される耳科用組成物又は製剤を含むＴｒｋＢ又はＴｒｋＣは随意に、処置が必要な耳の構造へと直接標的とされる。例えば、考慮される１つの実施形態は、本明細書に開示される製剤を、内耳の正円窓膜又は蝸牛窓稜（ｃｒｉｓｔａ　ｆｅｎｅｓｔｒａｅ　ｃｏｃｈｌｅａ）に直接適用し、内耳（ａｕｒｉｓ　ｉｎｔｅｒｎａ又はｉｎｎｅｒ　ｅａｒ）の要素に直接到達させ、処置することである。他の実施形態において、本明細書で開示される製剤は、卵円窓に直接適用される。また他の実施形態において、直接的な到達は、内耳への直接的な微量注入（例えば、蝸牛への微小灌流）により達成される。また、このような実施形態は随意に薬物送達デバイスを含み、該薬物送達デバイスは、針及びシリンジ、ポンプ、マイクロインジェクションデバイス、耳に許容可能なインサイツ形成海綿状物質、又はこれらの組み合わせを用いることによって、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを送達する。

【０１４６】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示されるＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト製剤は更に、本明細書に開示される医薬品の聴器毒性を低減、阻害、又は改善し、或いは、過剰な雑音などを含む他の環境要因の影響を低減、阻害、又は改善する耳を保護する薬剤を含む。耳を保護する薬剤の例は、限定されないが、本明細書に記載される耳を保護する薬剤、チオール、及び／又はチオール誘導体、及び／又はそれらの薬学的に許容可能な塩、又は誘導体（例えばプロドラッグ）を含む。

【０１４７】

更に、幾つかの医薬賦形剤、希釈剤、又は担体は、潜在的に聴器毒性である。例えば、一般的な防腐剤である塩化ベンザルコニウムは聴器毒性であり、それ故、前庭及び蝸牛の構造体に導入されると潜在的に有害となる。制御放出型のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを製剤する際に、適切な賦形剤、希釈剤、又は担体を避ける又は組み合わせること、製剤から潜在的な聴器毒性の化合物を減少させる又は除去すること、或いは、そのような賦形剤、希釈剤、又は担体の量を減少させることが推奨される。随意に、制御放出型のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニスト製剤は、特定の治療薬、或いは賦形剤、希釈剤、又は担体の使用から生じ得る、潜在的な聴器毒性の効果を相殺するために、抗酸化物質、アルファリポ酸、カルシウム、ホスホマイシン、又は鉄キレート剤などの耳を保護する薬剤を含む。

【０１４８】

トロポミオシン受容体キナーゼ（Ｔｒｋ）アゴニスト

Ｔｒｋチロシンキナーゼ受容体は、生存、分化、成長、及び再生を含む、広範囲の神経反応において重要な役割を果たす、マルチドメインの単一の膜貫通受容体である。Ｔｒｋ受容体は、中枢神経系と末梢神経系に広く分布しており、適切な機能の神経生存、分化、及び維持において重要な役割を果たす。Ｔｒｋ受容体機能の関連性は、卒中、脊髄損傷、視神経軸索切断術、緑内障、及び筋萎縮性側索硬化症を含む、多くの神経変性のモデルにおいて実証された。

【０１４９】

ＴｒｋファミリーのＳつのメンバー：ＴｒｋＡ、ＴｒｋＢ、及びＴｒｋＣが存在し、これらはそれぞれ、ラット又はマウスの学名において遺伝子Ｎｔｒｋ１、Ｎｔｒｋ２、及びＮｔｒｋ３により、ヒト遺伝子の学名においてＮＴＲＫ１、ＮＴＲＫ２、及びＮＴＲＫ３によりコードされる。天然のＴｒｋＡ、ＴｒｋＢ、及びＴｒｋＣの受容体の細胞外ドメインは、様々な他のタンパク質において識別された相同又は同様の構造に関して定義された、５つの機能ドメインを有している。ドメインは、１）ヒトＴｒｋＡのアミノ酸位置１からアミノ酸位置３２あたりまで、ヒトＴｒｋＢのアミノ酸位置１からアミノ酸位置３６あたりまで、及びヒトＴｒｋＣのアミノ酸位置１からアミノ酸位置４８あたりまで延びる、第１のシステインが豊富なドメイン；２）ＴｒｋＡのアミノ酸位置３３からアミノ酸位置

１０４あたりまで、ＴｒｋＢのアミノ酸位置３７からアミノ酸位置１０８あたりまで、及びＴｒｋＣのアミノ酸位置４９からアミノ酸位置１２０あたりまで広がる、ロイシンが豊富なドメイン；３）ＴｒｋＡのアミノ酸位置１０５からアミノ酸位置１５７あたりまで、ＴｒｋＢのアミノ酸位置１０９からアミノ酸位置あたり１６４まで、及びＴｒｋＣのアミノ酸位置１２１からアミノ酸位置１６４あたりまでの、第２のシステインが豊富なドメイン；４）ＴｒｋＡのアミノ酸位置１７６からアミノ酸位置２３４あたりまで、ＴｒｋＢのアミノ酸位置１８３からアミノ酸位置２３９あたりまで、及びＴｒｋＣのアミノ酸位置１９６からアミノ酸位置２３９あたりまで広がる、第１の免疫グロブリン様ドメイン；並びに５）ＴｒｋＡのアミノ酸位置２６４からアミノ酸位置３３０あたりまで、ＴｒｋＢのアミノ酸位置２７０からアミノ酸位置３３４あたりまで、及びＴｒｋＡのアミノ酸位置２８８からアミノ酸位置３５１あたりまで伸びる、第２の免疫グロブリン様ドメインとして、成熟したＴｒｋ受容体のアミノ酸配列のＮ末端から出発して設計される。

【０１５０】

トロポミオシン受容体キナーゼは、自然発生のニューロトロフィン、神経成長因子（ＮＧＦ）を含むタンパク質成長因子のファミリー、脳由の神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、ニューロトロフィン３（ＮＴ－３）、及びニューロトロフィン４／５（ＮＴ－４／５）のための高親和性受容体である。ＮＴ－３、ＢＤＮＦ、及びＮＧＦは、神経系の発達と維持に不可欠な成長因子である。

【０１５１】

Ｄ５と称されるＴｒｋ受容体外部ドメインは、主要なニューロトロフィン結合部位を含み、且つリガンドに依存する受容体活性化に必要とされている。リガンド結合及び機能的活性化を定義するそのような受容体部位は、「ホットスポット」と称される。以前に、受容体ホットスポットに結合する抗体などの人工リガンドは、機能的に活性となり得ることが実証されている。例えば、ＴｒｋＡ　Ｄ５ドメインのホットスポットに向けられる、アゴニストのｍＡｂ　５Ｃ３は、全体が引用により本明細書に組み込まれる、ＬｅＳａｕｔｅｕｒ　ｅｔ　ａｌ．，　１９９６，　Ｊ．　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．　１６：　１３０８－１３１６において報告されている。

【０１５２】

成熟したニューロトロフィンは、比較的高い親和性を持つ選択的Ｔｒｋ受容体（例えば、ＴｒｋＢ－ＢＤＮＦ、ＴｒｋＡ－ＮＧＦ、及びＴｒｋＣ－ＮＴ－３）に結合する。ＴｒｋＣは、ＮＴ－３に好ましい受容体であり、神経細胞の死又は生存、及び細胞の分化を含む、ＮＴ－３の複数の効果を媒介する。Ｔｒｋ受容体は、神経栄養信号の生存と分化に関連する、チロシンキナーゼ触媒活性を持つ。ニューロトロフィンにより誘発されたＴｒｋ活性は、ＭＡＰＫとＡＫＴを介して栄養（成長／生存）反応をもたらし、一方でＰＬＣ－γ及び線維芽細胞増殖因子受容体基質－２（ＦＲＳ－２）活性は、分化に関与する。

【０１５３】

全ての成熟したニューロトロフィンはまた、ニューロトロフィン受容体であるｐ７５^{NTR}に結合し、これは、低親和性を持つ全てのニューロトロフィンに結合するが、遍在性のタンパク質ソルチリンとの複合体において、成熟したニューロトロフィン又はプロニューロトロフィンの前駆物質のための高親和性受容体を作る。ｐ７５^{NTR}は受容体タンパク質チロシンキナーゼではなく、Ｔｒｋにより活性化されるものとは異なると細胞内信号伝達を動員する。ｐ７５^{NTR}信号伝達は通常萎縮性であり、アポトーシスを促進し、神経突起成長を阻害し、且つシナプスの強度を低下させる。Ｔｒｋとは異なり、ｐ７５^{NTR}は、神経の他、グリア細胞上にも発現される。末梢神経系において、ｐ７５^{NTR}は、軸索切断術後にシュワン細胞上に発現される。ｐ７５^{NTR}受容体はＴｒｋの結合又は機能に影響を及ぼし得ることが知られているが、機構は完全には理解されていない。ｐ７５^{NTR}はＴｒｋ受容体の潜在性の「ホットスポット」を暴露し得ることが示されており、このことは、アロステリック調節の概念を示唆している。

【０１５４】

本明細書には、幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体のための非

天然のアゴニストを含む、耳科用組成物が記載される。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体に適切な非天然のアゴニストは、抗体、その結合フラグメント、変異体、及び誘導体を含む。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体に適切な非天然のアゴニストは、神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログを含む。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体に適切な非天然のアゴニストは、抗体と自然発生の神経栄養物質とのキメラを含む。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ又はＴｒｋＣの受容体に適切な非天然のアゴニストは、抗体（例えば、二重特異性抗体）と神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログとのキメラを含む。

【０１５５】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用製剤は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、２２５６、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２Ｂ７により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ａ５により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ｅ２により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、６．１．２により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、６．４．１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２３４５により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２３４９により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２．５．１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２３４４により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２３４５により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成

物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２２４８により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２３４９により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２２５０により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２２５３により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２２５６により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、１Ｄ７により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、ＴＡＭ－１６３により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである１６３。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ｃ２により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ｃ２０により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ａ１０により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、７Ｆ５により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、１１Ｅ１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、１７Ｄ１１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、１９Ｅ１２により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、３６Ｄ１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、３８Ｂ８により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニス

トは、Ｔ１－ＨｕＣ１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、ＲＮ１０２６Ａにより結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ａ２により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、４Ｂ１２により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、４Ａ６により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、ＴＯＡ１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、３７Ｄ１２により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、１９Ｈ８（１）により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、１Ｆ８により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２３Ｂ８により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、１８Ｈ６により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２９Ｄ７により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５に
より結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、６Ｂ７２Ｃ５により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ｂ１３Ｂ１５．１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ｃ６Ｄ１１．１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又は

ＴｒｋＣのアゴニストは、Ｃ１０Ｃ３．１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ｃ９Ｎ９．１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ｃ４ｌ２０．１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、Ａ１０Ｆ１７．１により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。

【０１５６】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用製剤は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、２２５６、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２Ｂ７の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ａ５の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ｅ２の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体６．１．２の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体６．４．１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２３４５の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２３４９の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２．５．１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２３４４の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは

、抗体２３４５の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２２４８の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２３４９の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２２５０の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２２５３の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２２５６の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体１Ｄ７の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体ＴＡＭ－１６３の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ｃ２の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ｃ２０の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ａ１０の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体７Ｆ５の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体１１Ｅ１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体１７Ｄ１１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体１９Ｅ１２の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体３６Ｄ１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体３８Ｂ８の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのア

ゴニストは、抗体Ｔ１－ＨｕＣ１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体ＲＮ１０２６Ａの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ａ２の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体４Ｂ１２の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体４Ａ６の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体ＴＯＡ１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体３７Ｄ１２の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体１９Ｈ８（１）の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体１Ｆ８の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２３Ｂ８の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体１８Ｈ６の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体２９Ｄ７の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体５Ｇ５Ｄ２Ｂ５の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体６Ｂ７２Ｃ５の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ｂ１３Ｂ１５．１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ｃ６Ｄ１１．１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ｃ１０Ｃ３．１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実

施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ｃ９Ｎ９．１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ｃ４ｌ２０．１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストを含み、非天然のＴｒｋＢ又はＴｒｋＣのアゴニストは、抗体Ａ１０Ｆ１７．１の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。

【０１５７】

ＴｒｋＢ受容体アゴニスト抗体

ＴｒｋＢは、脳において最も広く分布されたニューロトロフィン受容体の１つであり、その発現は、新皮質、海馬、線条体、及び脳幹などのエリアにおいて高度である。これは、細胞外リガンド結合ドメイン、細胞膜貫通領域、及び細胞内チロシンキナーゼドメインから成る、マルチドメインの膜貫通型タンパク質である。ＴｒｋＢに結合するＢＤＮＦは、ＴｒｋＢの自己リン酸化、及びその後、細胞外信号により調節されたキナーゼ［マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）］、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ／Ａｋｔ、ホスホリパーゼＣ－γ、及びそれらの下流の標的を含む、様々なメディエーターキナーゼのリン酸化を誘発する。

【０１５８】

幾つかの実施形態において、耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＢアゴニストを含む。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、アゴニスト抗体、そのフラグメント、変異体、及び誘導体を含む。幾つかの実施形態において、適切なアゴニスト抗体は、ＴｒｋＢに選択的であり、且つ自然発生のＮＴ４及びＢＤＮＦポリペプチド以上の親和性で結合する。

【０１５９】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、抗体１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、抗体１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、抗体１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、又は２９Ｄ７である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、抗体７Ｆ５、１７Ｄ１１、又は１１Ｅ１である。

【０１６０】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、ＴｒｋＢ受容体のドメイン１とドメイン４に結合する。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、抗体１Ｄ７である。幾つかの実施形態において、抗体１Ｄ７は、ＴｒｋＢ受容体に結合するが、神経栄養因子受容体ｐ７５^{ＮＴＲ}には結合しない。幾つかの実施形態において、抗体１Ｄ７の結合エピトープは、ＴｒｋＢ受容体のドメイン１とドメイン４に位置する。幾つかの実施形態において、抗体１Ｄ７は、自然発生の神経栄養物質ＢＤＮＦにより認識されたエピトープと重複しない、ＴｒｋＢ受容体上でＴｒｋＢエピトープを認識する。

【０１６１】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは抗体２９Ｄ７である。幾つ

かの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは抗体ＴＡＭ－１６３である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは抗体３８Ｂ８である。幾つかの実施形態において、３８Ｂ８抗体は、米国特許公開番号２０１０００８６９９７（出願番号１２／５１９７４３）に記載されるような、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－８７６６の下で寄託されるハイブリドーマ株により生成される。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、アゴニスト抗体３８Ｂ８の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む抗体フラグメントである。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－８７６６の下で寄託されるハイブリドーマ株により生成される抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む抗体フラグメントである。

【０１６２】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、抗体Ｃ２０（Ｃ２０．ｉ１．１）、Ａ１０（Ａ１０Ｆ１８）、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、又はＡ１０Ｆ１７．１である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、抗体Ｃ２０（Ｃ２０．ｉ１．１）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２と３３）である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、抗体Ａ１０（Ａ１０Ｆ１８）（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０と３１）である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、米国公開番号２０１０／０１５０９１４に記載される、抗体Ｃ２０（Ｃ２０．ｉ１．１）、Ａ１０（Ａ１０Ｆ１８）、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、又はＡ１０Ｆ１７．１である。

【０１６３】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、又は２９Ｄ７から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、Ｃ２０（Ｃ２０．ｉ１．１）、Ａ１０（Ａ１０Ｆ１８）、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、又はＡ１０Ｆ１７．１から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、７Ｆ５、１７Ｄ１１、又は１１Ｅ１から成る群から選択される１以上の抗体により結合されるエピトープに特異的に結合する、抗体又はその結合フラグメントである。

【０１６４】

幾つかの例において、エピトープは、ＴＩＴＦＬＥＳＰＴＳＤＨＨＷＣＩＰＦＴＶ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１８）を含む。場合によっては、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１８を含むエピトープに特異的に結合する抗体又はその結合フラグメントである。場合によっては、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、６Ｂ７２Ｃ５又は５

Ｇ５Ｄ２Ｂ５を含む。

【０１６５】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、１Ｄ７、ＴＡＭ－１６３、Ｃ２、Ｃ２０、Ａ１０、７Ｆ５、１１Ｅ１、１７Ｄ１１、１９Ｅ１２、３６Ｄ１、３８Ｂ８、Ｔ１－ＨｕＣ１、ＲＮ１０２６Ａ、Ａ２、４Ｂ１２、４Ａ６、ＴＯＡ１、３７Ｄ１２、１９Ｈ８（１）、１Ｆ８、２３Ｂ８、１８Ｈ６、２９Ｄ７、５Ｇ５Ｄ２Ｂ５、６Ｂ７２Ｃ５、Ｂ１３Ｂ１５．１、Ｃ６Ｄ１１．１、Ｃ１０Ｃ３．１、Ｃ９Ｎ９．１、Ｃ４ｌ２０．１、及びＡ１０Ｆ１７．１から選択される抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、抗体又はその結合フラグメントである。幾つかの例において、ＣＤＲは、表２に示されるように、重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３、及び／又は、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、表２に示されるように、重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３、及び／又は、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択されるＣＤＲに対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の配列同一性を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択されるＣＤＲに対して少なくとも８０％の配列同一性を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択されるＣＤＲに対して少なくとも８５％の配列同一性を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択されるＣＤＲに対して少なくとも９０％の配列同一性を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択されるＣＤＲに対して少なくとも９５％の配列同一性を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択されるＣＤＲに対して少なくとも９６％の配列同一性を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択されるＣＤＲに対して少なくとも９７％の配列同一性を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択される。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択されるＣＤＲに対して少なくとも９８％の配列同一性を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択されるＣＤＲに対して少なくとも９９％の配列同一性を含む。幾つかの例において、ＣＤＲは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４－３７及び７４－１１６から選択される。

【０１６６】

幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、ＴｒｋＢ受容体に特異的に結合する抗体である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、ＴｒｋＡ又はＴｒｋＣの受容体に結合しない抗体である。幾つかの実施形態において、非天然のＴｒｋＢアゴニストは、神経栄養因子受容体ｐ７５^{ＮＴＲ}に結合しない抗体である。

【０１６７】

幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ受容体への非天然のＴｒｋＢアゴニストの結合は、増大したレベルのリン酸化ＴｒｋＢ、リン酸化ＭＡＰＫ、リン酸化Ａｋｔ、リン酸化ＥＲＫ１／２、及びリン酸化ホスホリパーゼＣ－γを結果としてもたらす。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ受容体への非天然のＴｒｋＢアゴニストの結合は、神経細胞の生存の改善を引き起こす。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ受容体に結合する、非天然のＴｒｋＢアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、神経細胞の生存の改善を引き起こし、耳の疾病を処置又は予防する。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ受容体に結合する、非天然のＴｒｋＢアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、神経細胞の生存の改善を引き起こし、及び、求心性の感覚線維の再結合及びリボンシナプスの修復を必要とする耳の疾病を処置又は予防する。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ受容体に結合する、非天然のＴｒｋＢアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、老人性難聴（加齢に関連する難聴）を処置又は予防する。幾つかの実施形態において、ＴｒｋＢ受容体に結合する、非天然の

ＴｒｋＢアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、神経細胞の生存の改善を引き起こし、感音性難聴を処置する。

【０１６８】

幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢ受容体に対するＴｒｋＢアゴニストの結合親和性は、約０．１０乃至約０．８０ｎＭ、約０．１５乃至約０．７５ｎＭ、約０．１８乃至約０．７２ｎＭおよび、約１ｎＭ乃至約１．５ｎＭ、約２ｎＭ乃至約５ｎＭ、約１０ｎＭ乃至約２０ｎＭ、約３０ｎＭ乃至約５０ｎＭ、約７５ｎＭ乃至約１００ｎＭ、約１２５ｎＭ乃至約１５０ｎＭ、約１６０ｎＭ乃至約２００ｎＭである。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約２ｐＭ、約５ｐＭ、約１０ｐＭ、約１５ｐＭ、約２０ｐＭ、約４０ｐＭであるか、または約４０ｐＭを超える。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約２ｐＭと２２ｐＭの間である。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭ、約５ｎＭ、約１ｎＭ、約９００ｐＭ、約８００ｐＭ、約７００ｐＭ、約６００ｐＭ、約５００ｐＭ、約４００ｐＭ、約３００ｐＭ、約２００ｐＭ、約１５０ｐＭ、約１００ｐＭ、約９０ｐＭ、約８０ｐＭ、約７０ｐＭ、約６０ｐＭ、約５０ｐＭ、約４０ｐＭ、約３０ｐＭ、約１０ｐＭ未満である。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭである。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭ未満である。他の実施形態では、結合親和性は、約０．１ｎＭまたは約０．０７ｎＭである。他の実施形態では、結合親和性は、約０．１ｎＭ未満または約０．０７ｎＭ未満である。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭ、約５ｎＭ、約１ｎＭ、約９００ｐＭ、約８００ｐＭ、７００ｐＭ、約６００ｐＭ、約５００ｐＭ、約４００ｐＭ、約３００ｐＭ、約２００ｐＭ、約１５０ｐＭ、約１００ｐＭ、約９０ｐＭ、約８０ｐＭ、約７０ｐＭ、約６０ｐＭ、約５０ｐＭ、約４０ｐＭ、約３０ｐＭ、約１０ｐＭのいずれかから、約２ｐＭ、約５ｐＭ、約１０ｐＭ、約１５ｐＭ、約２０ｐＭ、または約４０ｐＭのいずれかまでである。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭ、約５ｎＭ、約１ｎＭ、約９００ｐＭ、約８００ｐＭ、約７００ｐＭ、約６００ｐＭ、約５００ｐＭ、約４００ｐＭ、約３００ｐＭ、約２００ｐＭ、約１５０ｐＭ、約１００ｐＭ、約９０ｐＭ、約８０ｐＭ、約７０ｐＭ、約６０ｐＭ、約５０ｐＭ、約４０ｐＭ、約３０ｐＭ、約１０ｐＭのいずれかである。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約２ｐＭ、約５ｐＭ、約１０ｐＭ、約１５ｐＭ、約２０ｐＭ、約４０ｐＭであるか、または約４０ｐＭを超える。幾つかの実施形態では、結合親和性は、これらの値のいずれかによって設定された範囲内、例えば、約１７５ｎＭと約１８０ｎＭの間にある。幾つかの実施形態では、結合親和性は１００ｎＭである。幾つかの実施形態では、結合親和性は２００ｎＭである。

【０１６９】

幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢ受容体に対するＴｒｋＢアゴニストのオフレート（またはk_{off}）は、約10^{-1}と約10^{-6} s^{-1}の間である。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢ受容体に対するＴｒｋＢアゴニストのオフレート（またはk_{off}）は、約10^{-2}と約10^{-6} s^{-1}、約10^{-3}と約10^{-6} s^{-1}、約10^{-4}と約10^{-6} s^{-1}、約10^{-2}と約10^{-5} s^{-1}、約10^{-2}と約10^{-4} s^{-1}、約10^{-2}と約10^{-3} s^{-1}、約10^{-3}と約10^{-5} s^{-1}、約10^{-3}と約10^{-4} s^{-1}、約10^{-4}と約10^{-5} s^{-1}、約10^{-1}と約10^{-5} s^{-1}、約10^{-1}と約10^{-4} s^{-1}、約10^{-1}と約10^{-3} s^{-1}、または約10^{-1}と約10^{-2} s^{-1}の間である。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢ受容体に対するＴｒｋＢアゴニストのオフレート（またはk_{off}）は、約10^{-1} s^{-1}、約10^{-2} s^{-1}、約10^{-3} s^{-1}、約10^{-4} s^{-1}、約10^{-5} s^{-1}、または約10^{-6} s^{-1}である。

【０１７０】

＜ＴｒｋＢ受容体アゴニスト化合物＞

幾つかの実施形態では、耳科用組成物は、ＴｒｋＢアゴニスト化合物を含む。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢアゴニストは、７，８－ジヒドロキシフラボン、７，８，３’－トリヒドロキシフラボン、４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン、デオキシゲズニン、ＬＭ－２２Ａ４、ＴＤＰ６、３，７－ジヒドロキシフラボン、３，７，８

，２’－テトラヒドロキシフラボン、４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン、５，７，８－トリヒドロキシフラボン、７，３’－ジヒドロキシフラボン、７，８，２’－トリヒドロキシフラボン、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’トリス（２－ヒドロキシ－エチル）－１，３，５－ベンゼントリカルボキサミド、Ｎ－［２－（５－ヒドロキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］－２－オキソ－３－ピペリジンカルボキサミド、Ｎ－アセチルセロトニン、およびアミトリプチリンから成る群から選択される化合物である。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢアゴニスト化合物は、微粒子形態にある。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢ受容体に結合するＴｒｋＢアゴニスト化合物を含む耳科用組成物の投与は、神経生存の改善につながり、耳の疾病を処置または予防する。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢ受容体に結合するＴｒｋＢアゴニスト化合物を含む耳科用組成物の投与は、神経生存の改善につながり、リボンシナプスの修復を必要とする耳の疾病を処置または予防する。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢ受容体に結合するＴｒｋＢアゴニスト化合物を含む耳科用組成物の投与は、老人性難聴（加齢性難聴）を処置または予防する。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢ受容体に結合するＴｒｋＢアゴニスト化合物を含む耳科用組成物の投与は、神経生存の改善につながり、感音性難聴を処置する。

【０１７１】

＜ＴｒｋＣ受容体アゴニスト抗体＞

ＴｒｋＣは、メディエーター、ｐｈｏｓｐｈｏ－ＡＫＴ、ｐｈｏｓｐｈｏ－Ｅｒｋ、およびｐｈｏｓｐｈｏ－ＰＬＣ－γを活性化する、「正の」シグナル伝達カスケードを引き起こす固有のチロシンキナーゼ触媒活性を有する膜貫通受容体である。内耳では、ＴｒｋＣ受容体の活性化は、進行の間に感覚神経およびそれらの求心性繊維の成長を促進し、内耳機能にとって重要であるリボンシナプスを介する有毛細胞との適切な連結を確立する助けとなる。成人の騒音外傷後に、ＴｒｋＣ受容体活性化は、リボンシナプスの求心性繊維の成長および再確立を回復させる。

【０１７２】

幾つかの実施形態では、耳科用組成物は、非天然のＴｒｋＣアゴニストを含む。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、アゴニスト抗体、そのフラグメント、変異体、および誘導体を含む。幾つかの実施形態では、適切なアゴニスト抗体は、ＴｒｋＣに選択的であり、自然発生の神経栄養物質ＮＴ３に類似した又はそれより高い親和性で結合する。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣ受容体に選択的に結合する抗体である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＡまたはＴｒｋＢの受容体に結合しない抗体である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、神経栄養因子受容体ｐ７５^{NTR}に結合しない抗体である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、全長ＴｒｋＣ受容体に結合する。幾つかの事例では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、切断型のＴｒｋＣ受容体、ＴｒｋＣ．Ｔ１に結合しない。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、小分子である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、切断型のＴｒｋＣ受容体、ＴｒｋＣ．Ｔ１に結合しない小分子である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、全長ＴｒｋＣ受容体のみに結合する小分子である。

【０１７３】

幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、抗体２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、または２２５６である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、抗体２Ｂ７、Ａ５、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２２４８、２２５０、２２５３、または２２５６である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、抗体２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、または２３４４である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、抗体Ａ５、または抗体２Ｂ７である。

【０１７４】

幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、または２２５６から成る群から選択される１つ以上の抗体によって結合されたエピトープに特異的に結合する、抗体またはそれらの結合フラグメントである。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２２４８、２２５０、２２５３、または２２５６から成る群から選択される１つ以上の抗体によって結合されたエピトープに特異的に結合する、抗体またはそれらの結合フラグメントである。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、または２３４４から成る群から選択される１つ以上の抗体によって結合されたエピトープに特異的に結合する、抗体またはそれらの結合フラグメントである。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、Ａ５または２Ｂ７から成る群から選択される１つ以上の抗体によって結合されたエピトープに特異的に結合する、抗体またはそれらの結合フラグメントである。

【０１７５】

幾つかの実施形態では、エピトープは、ＴｒｋＣＤ１、Ｄ２、Ｄ３、Ｄ４及び／又はＤ５を含む。幾つかの実施形態では、エピトープは、ＴｒｋＣのＤ１、Ｄ２、Ｄ３、Ｄ４、Ｄ５またはそれらの組み合わせを含む。幾つかの実施形態では、エピトープは、ＴｒｋＣのＤ４及び／又はＤ５を含む。幾つかの場合では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのＤ１、Ｄ２、Ｄ３、Ｄ４及び／又はＤ５に特異的に結合する抗体またはそれらの結合フラグメントである。幾つかの場合では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのＤ１、Ｄ２、Ｄ３、Ｄ４、Ｄ５またはそれらの組み合わせに特異的に結合する抗体またはそれらの結合フラグメントである。幾つかの場合では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのＤ４及び／又はＤ５に特異的に結合する抗体またはそれらの結合フラグメントである。幾つかの場合では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのＤ１に特異的に結合する抗体またはその結合フラグメントである。幾つかの場合では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのＤ２に特異的に結合する抗体またはその結合フラグメントである。幾つかの場合では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのＤ３に特異的に結合する抗体またはその結合フラグメントである。幾つかの場合では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのＤ４に特異的に結合する抗体またはその結合フラグメントである。幾つかの場合では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣのＤ５に特異的に結合する抗体またはその結合フラグメントである。

【０１７６】

幾つかの実施形態では、エピトープは、ＴｒｋＣのＥＳＴＤＮＦＩＬＦＤＥＶＳＰＴＰＰＩ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ．１）を含む。幾つかの場合では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ．１に特異的に結合する抗体またはその結合フラグメントである。

【０１７７】

幾つかの実施形態では、米国特許公開番号２０１４０００４１１９（出願番号１３／８２０，７１５）に記載されるように、非天然のＴｒｋＣアゴニストは抗体２Ｂ７である。幾つかの実施形態では、２Ｂ７抗体は、全長ＴｒｋＣに結合する。幾つかの実施形態では、２Ｂ７抗体は、切断型のＴｒｋＣ受容体、ＴｒｋＣ．Ｔ１に結合しない。幾つかの実施形態では、２Ｂ７抗体は、ヒトＴｒｋＣの膜近傍領域近くの１つ以上の特異的なエピトープに結合する。幾つかの実施形態では、２Ｂ７抗体は、ヒト、ラットまたはマウスのＴｒｋＣの膜貫通ドメインとＤ５ドメインとの間の領域に特異的に結合する。幾つかの実施形態では、２Ｂ７抗体のための結合エピトープは、ＴｒｋＣの、配列ＥＳＴＤＮＦＩＬＦＤＥＶＳＰＴＰＰＩ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１）である。幾つかの実施形態では、２Ｂ７抗体は、ＴｒｋＡ、ＴｒｋＢ、またはｐ７５^{ＮＴＲ}に結合しない。幾つかの実施形態では、抗体２Ｂ７は、モノクローナル抗体と同じエピトープに特異的に結合する、ＡＴＣＣ特許寄託指定０９０３１０－０２を有しているハイブリドーマ、そのフラグメント、部分、変異体または誘導体によって生成される。幾つかの実施形態では、２Ｂ７抗体は、ＡＴＣＣ特

許寄託指定０９０３１０－０２を有しているハイブリドーマによって生成された抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）及び／又は超可変ドメインを含む。幾つかの実施形態では、ＡＴＣＣ特許寄託指定０９０３１０－０２を有しているハイブリドーマまたはその抗原結合性フラグメント、部分、変異体または誘導体によって生成されたモノクローナル抗体は、ヒト化されるか、ベニヤ化されるか、またはキメラ的である。

【０１７８】

幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、Ａ５抗体およびその誘導体を含む。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、Ａ５抗体である。抗体Ａ５は、欧州特許公開番号ＥＰ２４０２７５６（出願番号ＥＰ １１１８３０８１．６）に記載される抗体Ａ５に相当する。幾つかの実施形態では、Ａ５抗体は、ＴｒｋＣ受容体に結合する。幾つかの実施形態では、Ａ５抗体は、ＴｒｋＣ受容体の１つ以上の結合エピトープに結合する。幾つかの実施形態では、Ａ５抗体は、ＡＴＣＣ ＮＯ．ＰＴＡ－５６８２の寄託番号を有する宿主細胞によって生成されるポリヌクレオチドによってコードされる軽鎖を含む。幾つかの実施形態では、Ａ５抗体は、ＡＴＣＣ ＮＯ．ＰＴＡ－５６８３の寄託番号を有する宿主細胞によって生成されるポリヌクレオチドによってコードされる重鎖を含む。幾つかの実施形態では、Ａ５抗体は、（ａ）抗体Ａ５；（ｂ）抗体Ａ５のフラグメントまたは領域；（ｃ）抗体Ａ５の軽鎖（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ．８）；（ｄ）抗体Ａ５の重鎖（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ．９）；（ｅ）抗体Ａ５の軽鎖及び／又は重鎖からの１つ以上の可変領域；（ｆ）抗体Ａ５の１つ以上のＣＤＲ（１、２、３、４、５または６のＣＤＲ）、および（ｇ）（ｂ）から（ｆ）のいずれか１つを含む抗体、を含む。幾つかの実施形態では、Ａ５抗体は、（ａ）から（ｆ）のいずれか１つ又はそれ以上の抗体である。幾つかの実施形態では、Ａ５抗体は、以下の突然変異：Ａ３３０Ｐ３３１からＳ３３０Ｓ３３１（野生型ＩｇＧ２ａ配列に関連したアミノ酸の番号付け；Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（１９９９）２９：２６１３－２６２４を参照）を含有しているヒト重鎖ＩｇＧ２ａ定常領域；およびヒト軽鎖κ定常領域をさらに含む。

【０１７９】

幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、６．１．２（ＰＴＡ－２１４８）、６．４．１（ＰＴＡ－２１５０）、２３４５（ＰＴＡ－２１４６）、２３４９（ＰＴＡ－２１５３）、２．５．１（ＰＴＡ－２１５１）および２３４４（ＰＴＡ－２１４４）から成る群から選択されるヒト化抗体である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２２４８（ＰＴＡ－２１４７）、２２５０（ＰＴＡ－２１４９）、２２５３（ＰＴＡ－２１４５）および２２５６（ＰＴＡ－２１５２）から成る群から選択されるマウス抗体である。２２４８（ＰＴＡ－２１４７）、２２５０（ＰＴＡ－２１４９）、２２５３（ＰＴＡ－２１４５）、および２２５６（ＰＴＡ－２１５２）の、抗体６．１．２（ＰＴＡ－２１４８）、６．４．１（ＰＴＡ－２１５０）、２３４５（ＰＴＡ－２１４６）、２３４９（ＰＴＡ－２１５３）、２．５．１（ＰＴＡ－２１５１）、２３４４（ＰＴＡ－２１４４）は、引用によってそれら全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第７，３８４，６３２号に記載される、２２４８（ＰＴＡ－２１４７）、２２５０（ＰＴＡ－２１４９）、２２５３（ＰＴＡ－２１４５）、および２２５６（ＰＴＡ－２１５２）の、抗体６．１．２（ＰＴＡ－２１４８）、６．４．１（ＰＴＡ－２１５０）、２３４５（ＰＴＡ－２１４６）、２３４９（ＰＴＡ－２１５３）、２．５．１（ＰＴＡ－２１５１）、２３４４（ＰＴＡ－２１４４）に相当する。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣ受容体のＤ５ドメイン上のエピトープを認識し、それに結合する、６．１．２（ＰＴＡ－２１４８）、６．４．１（ＰＴＡ－２１５０）、２３４５（ＰＴＡ－２１４６）、２３４９（ＰＴＡ－２１５３）、２．５．１（ＰＴＡ－２１５１）、２３４４（ＰＴＡ－２１４４）、２２４８（ＰＴＡ－２１４７）、２２５０（ＰＴＡ－２１４９）、２２５３（ＰＴＡ－２１４５）、および２２５６（ＰＴＡ－２１５２）から成る群から選択されるヒトまたはマウスの抗体である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＡまたはＴｒｋＢの受容体上のどのエピトープも認識せず、結合しない、６．１．２（ＰＴＡ－２１４８）、６．４．１（ＰＴＡ－２１５０）、２３４５

（ＰＴＡ－２１４６）、２３４９（ＰＴＡ－２１５３）、２．５．１（ＰＴＡ－２１５１）、２３４４（ＰＴＡ－２１４４）、２２４８（ＰＴＡ－２１４７）、２２５０（ＰＴＡ－２１４９）、２２５３（ＰＴＡ－２１４５）、および２２５６（ＰＴＡ－２１５２）から成る群から選択されるヒトまたはマウスの抗体である。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、ＴｒｋＣ受容体のＤ５およびＤ４のドメイン上のエピトープを認識し、それに結合する、６．１．２（ＰＴＡ－２１４８）、６．４．１（ＰＴＡ－２１５０）、２３４５（ＰＴＡ－２１４６）、２３４９（ＰＴＡ－２１５３）、２．５．１（ＰＴＡ－２１５１）、２３４４（ＰＴＡ－２１４４）、２２４８（ＰＴＡ－２１４７）、２２５０（ＰＴＡ－２１４９）、２２５３（ＰＴＡ－２１４５）、および２２５６（ＰＴＡ－２１５２）から成る群から選択されるヒトまたはマウスの抗体である。

【０１８０】

幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＣアゴニストは、２Ｂ７、Ａ５、Ｅ２、６．１．２、６．４．１、２３４５、２３４９、２．５．１、２３４４、２３４５、２２４８、２３４９、２２５０、２２５３、および２２５６から選択される抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む抗体またはその結合フラグメントである。幾つかの事例では、ＣＤＲは、表２に例証されるような重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３及び／又は軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択されるＣＤＲに対する少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択されるＣＤＲに対する少なくとも８０％の配列同一性を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択されるＣＤＲに対する少なくとも８５％の配列同一性を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択されるＣＤＲに対する少なくとも９０％の配列同一性を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択されるＣＤＲに対する少なくとも９５％の配列同一性を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択されるＣＤＲに対する少なくとも９６％の配列同一性を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択されるＣＤＲに対する少なくとも９７％の配列同一性を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択されるＣＤＲに対する少なくとも９８％の配列同一性を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択される。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択されるＣＤＲに対する少なくとも９９％の配列同一性を含む。幾つかの事例では、ＣＤＲは、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２－１３および３８－７３から選択される。

【０１８１】

幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣへの非天然のＴｒｋＣアゴニスト抗体の結合は、結果として、リン酸化されたＴｒｋＣ、リン酸化されたＡｋｔ、リン酸化されたＥｒｋ、およびリン酸化されたホスホリパーゼＣ－γのレベルの増加につながる。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣ受容体への非天然のＴｒｋＣアゴニストの結合は、神経生存の改善につながる。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣ受容体に結合する非天然のＴｒｋＣアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、神経生存の改善につながり、耳の疾病を処置または予防する。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣ受容体に結合する非天然のＴｒｋＣアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、神経生存の改善につながり、求心性知覚繊維の再連結およびリボンシナプスの修復を必要とする耳の疾病を処置または予防する。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣ受容体に結合する非天然のＴｒｋＣアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、老人性難聴（加齢性難聴）を処置または予防する。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣ受容体に結合する非天然のＴｒｋＣアゴニストを含む耳科用組成物の投与は、神経生存の改善につながり、感音性難聴を処置する。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣ受容体に対するＴｒｋＣアゴニストの結合親和性は、約０．１０乃至約０．８０ｎＭ、約０．１５乃至約０．７

５ｎＭ、約０．１８乃至約０．７２ｎＭおよび、約１ｎＭ乃至約１．５ｎＭ、約２ｎＭ乃至約５ｎＭ、約１０ｎＭ乃至約２０ｎＭ、約３０ｎＭ乃至約５０ｎＭ、約７５ｎＭ乃至約１００ｎＭ、約１２５ｎＭ乃至約１５０ｎＭ、約１６０ｎＭ乃至約２００ｎＭである。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約２ｐＭ、約５ｐＭ、約１０ｐＭ、約１５ｐＭ、約２０ｐＭ、約４０ｐＭであるか、または約４０ｐＭを超える。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約２ｐＭと２２ｐＭの間である。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭ、約５ｎＭ、約１ｎＭ、約９００ｐＭ、約８００ｐＭ、約７００ｐＭ、約６００ｐＭ、約５００ｐＭ、約４００ｐＭ、約３００ｐＭ、約２００ｐＭ、約１５０ｐＭ、約１００ｐＭ、約９０ｐＭ、約８０ｐＭ、約７０ｐＭ、約６０ｐＭ、約５０ｐＭ、約４０ｐＭ、約３０ｐＭ、約１０ｐＭ未満である。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭである。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭ未満である。他の実施形態では、結合親和性は、約０．１ｎＭまたは約０．０７ｎＭである。他の実施形態では、結合親和性は、約０．１ｎＭ未満または約０．０７ｎＭ未満である。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭ、約５ｎＭ、約１ｎＭ、約９００ｐＭ、約８００ｐＭ、７００ｐＭ、約６００ｐＭ、約５００ｐＭ、約４００ｐＭ、約３００ｐＭ、約２００ｐＭ、約１５０ｐＭ、約１００ｐＭ、約９０ｐＭ、約８０ｐＭ、約７０ｐＭ、約６０ｐＭ、約５０ｐＭ、 約４０ｐＭ、約３０ｐＭ、約１０ｐＭのいずれかから、約２ｐＭ、約５ｐＭ、約１０ｐＭ、約１５ｐＭ、約２０ｐＭ、または約４０ｐＭのいずれかまでである。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約１０ｎＭ、約５ｎＭ、約１ｎＭ、約９００ｐＭ、約８００ｐＭ、約７００ｐＭ、約６００ｐＭ、約５００ｐＭ、約４００ｐＭ、約３００ｐＭ、約２００ｐＭ、約１５０ｐＭ、約１００ｐＭ、約９０ｐＭ、約８０ｐＭ、約７０ｐＭ、約６０ｐＭ、約５０ｐＭ、約４０ｐＭ、約３０ｐＭ、約１０ｐＭのいずれかである。幾つかの実施形態では、結合親和性は、約２ｐＭ、約５ｐＭ、約１０ｐＭ、約１５ｐＭ、約２０ｐＭ、約４０ｐＭであるか、または約４０ｐＭを超える。幾つかの実施形態では、結合親和性は、これらの値のいずれかによって設定された範囲内、例えば、約１７５ｎＭと約１８０ｎＭの間にある。幾つかの実施形態では、結合親和性は１００ｎＭである。幾つかの実施形態では、結合親和性は２００ｎＭである。

【０１８２】

幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣ受容体に対するＴｒｋＣアゴニストのオフレート（またはk_{off}）は、約10^{-1}と約10^{-6} s^{-1}の間である。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣ受容体に対するＴｒｋＣアゴニストのオフレート（またはk_{off}）は、約10^{-2}と約10^{-6} s^{-1}、約10^{-3}と約10^{-6} s^{-1}、約10^{-4}と約10^{-6} s^{-1}、約10^{-2}と約10^{-5} s^{-1}、約10^{-2}と約10^{-4} s^{-1}、約10^{-2}と約10^{-3} s^{-1}、約10^{-3}と約10^{-5} s^{-1}、約10^{-3}と約10^{-4} s^{-1}、 約10^{-4}と約10^{-5} s^{-1}、約10^{-1}と約10^{-5} s^{-1}、約10^{-1}と約10^{-4} s^{-1}、約10^{-1}と約10^{-3} s^{-1}、または約10^{-1}と約10^{-2} s^{-1}の間である。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＣ受容体に対するＴｒｋＣアゴニストのオフレート（またはk_{off}）は、約10^{-1} s^{-1}、約10^{-2} s^{-1}、約10^{-3} s^{-1}、約10^{-4} s^{-1}、約10^{-5} s^{-1}、または約10^{-6} s^{-1}である。

【０１８３】

幾つかの事例では、結合親和性（またはK_A）は、次のように計算され：

K_A＝（［Ａｂ－受容体］／（［Ａｂ］＊［受容体］））＝１／K_D

式中、Ａｂ－受容体は抗体－受容体抱合体であり、ＡｂはＴｒｋＣ／ＴｒｋＢアゴニストであり、および受容体はＴｒｋＣ／ＴｒｋＢ受容体である。幾つかの場合では、ＫＤ（または平衡解離定数）は、k_{off}／k_{on}の比率として計算される。

【０１８４】

幾つかの実施形態では、結合親和性は、当該技術分野に周知の１つ以上の技術によって判定される。適切な技術は、例えば、予め固定されたストレプトアビジンのセンサーチップを装備した、表面プラズモン共鳴（Ｂｉａｃｏｒｅ３０００（商標）表面プラズモン共

鳴（ＳＰＲ）システム、Ｂｉａｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．）であって、ＴｒｋＣ受容体に対するアゴニストの結合（k_a）および解離（k_d）のための速度定数の判定を可能にする、表面プラズモン共鳴；等温滴定熱量測定（ＩＴＣ）；Ｏｃｔｅｔ（登録商標）（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）、ＫｉｎＥｘＡ（登録商標）（Ｋｉｎｅｔｉｃ Ｅｘｃｌｕｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ，ＫｉｎＥｘＡ ３０００，Ｓａｐｉｄｙｎｅ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｉｎｃ．）、フローサイトメトリーおよびＥＬＩＳＡ、を含む。

【０１８５】

幾つかの実施形態では、表１に概説されるように、本明細書に記載される抗体は、ハイブリドーマ株によって生成される。

【０１８６】

【表１】

表１．ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを生成するためのハイブリドーマ株

抗体	抗体ATCC 寄託番号
38B8	PTA-8766
2B7	090310-02
A5, 軽鎖	PTA-5682
A5, 重鎖	PTA-5683
6.1.2	PTA-2148
6.4.1	PTA-2150
2345	PTA-2146
2349	PTA-2153
2.5.1	PTA-2151
2344	PTA-2144
2248	PTA-2147
2250	PTA-2149
2253	PTA-2145
2256	PTA-2152

【０１８７】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される抗体は、表２にリストされるようなアミノ酸配列を有している。

【０１８８】

【表２－１】

表２．ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト抗体およびそれらの結合フラグメントに対応するＳＥＱ ＩＤ ＮＯ．

SEQ ID NO.	説明
1	ESTDNFILFDEVSPTPPI, ＴｒｋＣ受容体上の抗体２Ｂ７のための結合エピトープ
2	式ＧＹＴＦＴＳＹＸａａＸａａＨの抗体Ａ５（Ｍ１）のＣＤＲ１、ここで位置８でのＸａａは、ＲまたはＷであり、位置９でのＸａａは、Ｉ、Ｌ、Ｒ、またはＭである。
3	式ＥＩＹＰＳＮＸａａＲＴＮＹＮＥＫＦＸａａＳの抗体Ａ５（Ｍ１）のＣＤＲ２、ここで位置７でのＸａａは、Ａ、Ｔ、ＳまたはＧであり；位置１６でのＸａａは、ＫまたはＥである。
4	式ＫＹＹＹＧＮＸａａＸａａＲＳＷＹＦＤＶの抗体Ａ５（Ｍ１）のＣＤＲ３、ここで位置７でのＸａａは、ＴまたはＳであり；位置８でのＸａａは、Ｒ、Ｑ、Ｋ、Ｓ、またはＹである。
5	GYTFTSYWMH, 抗体Ａ５（Ｍ１）のＣＤＲ
6	EIYPSNGRTNYNEKFK, 抗体Ａ５（Ｍ１）のＣＤＲ
7	KYYYGNSYRSWYFDV, 抗体Ａ５（Ｍ１）のＣＤＲ
8	ヒト化抗体６．４．１（Ｍ２）の軽鎖のＣＤＲ１ KSSQSVSYSSNNKNYLA
9	ヒト化抗体６．４．１（Ｍ２）の軽鎖のＣＤＲ２ WASTRES
10	ヒト化抗体６．４．１（Ｍ２）の軽鎖のＣＤＲ３ QQHYNTPLT
11	ヒト化抗体６．４．１（Ｍ２）の重鎖のＣＤＲ１ ISTYYWN
12	ヒト化抗体６．４．１（Ｍ２）の重鎖のＣＤＲ２ RIYTSGSTNYNPSLKS
13	ヒト化抗体６．４．１（Ｍ２）の重鎖のＣＤＲ３

【０１８９】

【表２－２】

SEQ ID NO.	説明
	DGGYSNPFD
14	抗体Ｃ２（Ｍ３）の軽鎖のＣＤＲ１ RTSENVYSNLA
15	抗体Ｃ２（Ｍ３）の軽鎖のＣＤＲ２ AASNLQS
16	抗体Ｃ２（Ｍ３）の軽鎖のＣＤＲ３ QHFWGSPFT
17	抗体Ｃ２（Ｍ３）の重鎖のＣＤＲ１ NYDII
18	抗体Ｃ２（Ｍ３）の重鎖のＣＤＲ２ PYNDGT
19	抗体Ｃ２（Ｍ３）の重鎖のＣＤＲ３ LLKYRRFRYYAIDY
20	抗体ＴＡＭ－１６３の軽鎖のＣＤＲ１ RASQTISNNLH
21	抗体ＴＡＭ－１６３の軽鎖のＣＤＲ２ SASLAIS
22	抗体ＴＡＭ－１６３の軽鎖のＣＤＲ３ QQSNSWPNT
23	抗体ＴＡＭ－１６３の重鎖のＣＤＲ１ GYSFTAYFMN
24	抗体ＴＡＭ－１６３の重鎖のＣＤＲ２ RINPNNGDTFYTQKFKG

【０１９０】

【表２－３】

SEQ ID NO.	説明
25	抗体ＴＡＭ－１６３の重鎖のＣＤＲ３ RDYFGAMDY
26	抗体Ａ１０（Ｍ４）の軽鎖のＣＤＲ１ RSSQSLVHSNGNTYLH
27	抗体Ａ１０（Ｍ４）の軽鎖のＣＤＲ２ KVSNRFS
28	抗体Ａ１０（Ｍ４）の軽鎖のＣＤＲ３ SQGTHVPYT
29	抗体Ａ１０（Ｍ４）の重鎖のＣＤＲ１ DYEMH
30	抗体Ａ１０（Ｍ４）の重鎖のＣＤＲ２ TIDPETAGTAYNQKFKG
31	抗体Ａ１０（Ｍ４）の重鎖のＣＤＲ３ VTTWFAY
32	抗体Ｃ２０（Ｍ５）の軽鎖のＣＤＲ１ RSSQSLIHSNGNTYLH
33	抗体Ｃ２０（Ｍ５）の軽鎖のＣＤＲ２ KVSNRFS
34	抗体Ｃ２０（Ｍ５）の軽鎖のＣＤＲ３ SQSTHVPFT
35	抗体Ｃ２０（Ｍ５）の重鎖のＣＤＲ１ SYDIN
36	抗体Ｃ２０（Ｍ５）の重鎖のＣＤＲ２

【０１９１】

【表２－４】

SEQ ID NO.	説明
	WIYPRDGSIKFNEKFKG
37	抗体Ｃ２０（Ｍ５）の重鎖のＣＤＲ３ RGRLLLYGFAY
38	マウス抗体２２５０の軽鎖のＣＤＲ１ RASKSVSTSGYSYMH
39	マウス抗体２２５０の軽鎖のＣＤＲ２ LVSNLES
40	マウス抗体２２５０の軽鎖のＣＤＲ３ QHIRELTRS
41	マウス抗体２２５０の重鎖のＣＤＲ１ FWIEWVK
42	マウス抗体２２５０の重鎖のＣＤＲ２ EILPGSDNTNYNEKFKG
43	マウス抗体２２５０の重鎖のＣＤＲ３ KNRNYYGNYVV
44	マウス抗体２２５３の軽鎖のＣＤＲ１ SASSSVSYMY
45	マウス抗体２２５３の軽鎖のＣＤＲ２ STSNLAS
46	マウス抗体２２５３の軽鎖のＣＤＲ３ QQRSSYPLT
47	マウス抗体２２５３の重鎖のＣＤＲ１ FWIEWVK

【０１９２】

【表２－５】

SEQ ID NO.	説明
48	マウス抗体２２５３の重鎖のＣＤＲ２ EILPGSDNTNYNEKFKG
49	マウス抗体２２５３の重鎖のＣＤＲ３ KNRNYYGNYVV
50	マウス抗体２２５６およびその変異体の軽鎖のＣＤＲ１ RASESVXaaDXaaYGISFXaaXaa，ここで位置７でのＸａａは、ＶまたはＩであり、位置９でのＸａａは、ＮまたはＳであり、位置１５でのＸａａは、ＭまたはＬであり、および位置１６でのＸａａは、Ｎ、ＴまたはＡである。
51	マウス抗体２２５６およびその変異体の軽鎖のＣＤＲ２ AASNXaaGS，ここで位置５でのＸａａは、Ｑ、ＬまたはＲである。
52	マウス抗体２２５６およびその変異体の軽鎖のＣＤＲ３ QQSKXaaVPRT，ここで位置５でのＸａａは、ＥまたはＴである。
53	マウス抗体２２５６およびその変異体の重鎖のＣＤＲ１ YXaaXaaHWVK，ここで位置２でのＸａａは、ＷまたはＭであり、および位置３でのＸａａは、Ｍ、ＩまたはＬである。
54	マウス抗体２２５６およびその変異体の重鎖のＣＤＲ２ EIYPSNXaaRTNYNEKFXaaS，ここで位置７でのＸａａは、Ｇ、Ｓ、ＡまたはＴであり、および位置１６でのＸａａは、ＫまたはＥである。
55	マウス抗体２２５６およびその変異体の重鎖のＣＤＲ３ KYYYGNXaaXaaRSWYFDV，ここで位置７でのＸａａは、ＳまたはＴであり、および位置８でのＸａａは、ＹまたはＲである。
56	ヒト化抗体２３４５の軽鎖のＣＤＲ１ RASQSVSSNYLT

【０１９３】

【表２－６】

SEQ ID NO.	説明
57	ヒト化抗体２３４５の軽鎖のＣＤＲ２ GASSRAT
58	ヒト化抗体２３４５の軽鎖のＣＤＲ３ QQYGRSPPIT
59	ヒト化抗体２３４５の重鎖のＣＤＲ１ SGGYYWS
60	ヒト化抗体２３４５の重鎖のＣＤＲ２ YIFYSGRTYYNPSLKS
61	ヒト化抗体２３４５の重鎖のＣＤＲ３ ERIAAAGADYYYNGLDV
62	ヒト化抗体２３４９の軽鎖のＣＤＲ１ RASQSGSSTYLA
63	ヒト化抗体２３４９の軽鎖のＣＤＲ２ GASSRAT
64	ヒト化抗体２３４９の軽鎖のＣＤＲ３ QQYGRSPPIT
65	ヒト化抗体２３４９の重鎖のＣＤＲ１ SGYYYWS
66	ヒト化抗体２３４９の重鎖のＣＤＲ２ YIYYSGSTYYNPSLKS
67	ヒト化抗体２３４９の重鎖のＣＤＲ３ ERIAAAGTDYYYNGLAV
68	ヒト化抗体６．１．２の軽鎖のＣＤＲ１

【０１９４】

【表２－７】

SEQ ID NO.	説明
	RASQGIRNDLG
69	ヒト化抗体６．１．２の軽鎖のＣＤＲ２ AASSLQS
70	ヒト化抗体６．１．２の軽鎖のＣＤＲ３ LQHNSLPLT
71	ヒト化抗体６．１．２の重鎖のＣＤＲ１ SGGYYWS
72	ヒト化抗体６．１．２の重鎖のＣＤＲ２ YIYYSGSTNYNPSLKS
73	ヒト化抗体６．１．２の重鎖のＣＤＲ３ DRDYDSTGDYYSYYGMDV
74	抗体ＲＮ１０２６Ａの軽鎖のＣＤＲ１ RASENVYSNLA
75	抗体ＲＮ１０２６Ａの軽鎖のＣＤＲ２ AASNLQS
76	抗体ＲＮ１０２６Ａの軽鎖のＣＤＲ３ QHFWGSPFT
77	抗体ＲＮ１０２６Ａの重鎖のＣＤＲ１ GYTFTNYDII
78	抗体ＲＮ１０２６Ａの重鎖のＣＤＲ２ YINPYNRRREYNEKF
79	抗体ＲＮ１０２６Ａの重鎖のＣＤＲ３ LLKYRRFRYYAIDY

【０１９５】

【表２－８】

SEQ ID NO.	説明
80	抗体Ｔ１－ＨｕＣ１の軽鎖のＣＤＲ１ RASENVYSNLA
81	抗体Ｔ１－ＨｕＣ１の軽鎖のＣＤＲ２ AASNLAD
82	抗体Ｔ１－ＨｕＣ１の軽鎖のＣＤＲ３ QHFWYSPFT
83	抗体Ｔ１－ＨｕＣ１の重鎖のＣＤＲ１ NYDII
84	抗体Ｔ１－ＨｕＣ１の重鎖のＣＤＲ２ PYNDGT
85	抗体Ｔ１－ＨｕＣ１の重鎖のＣＤＲ３ LLKYRRFSYYAIDY
86	抗体Ａ２の軽鎖のＣＤＲ１ RASENVYSNLA
87	抗体Ａ２の軽鎖のＣＤＲ２ AASNLQS
88	抗体Ａ２の軽鎖のＣＤＲ３ QHFWYS PWT
89	抗体Ａ２の重鎖のＣＤＲ１ NYDII
90	抗体Ａ２の重鎖のＣＤＲ２ PYNDGT
91	抗体Ａ２の重鎖のＣＤＲ３

【０１９６】

【表２－９】

SEQ ID NO.	説明
	LLKYRRFRYYAIDY
92	抗体４Ａ６の軽鎖のＣＤＲ１ HASENVYSNLA
93	抗体４Ａ６の軽鎖のＣＤＲ２ AASNLQS
94	抗体４Ａ６の軽鎖のＣＤＲ３ QHFWGSPFT
95	抗体４Ａ６の重鎖のＣＤＲ１ NYDII
96	抗体４Ａ６の重鎖のＣＤＲ２ PYNRRR
97	抗体４Ａ６の重鎖のＣＤＲ３ LLKYRRFRYYAIDY
98	抗体４Ｂ１２の軽鎖のＣＤＲ１ RASEPVYSNVA
99	抗体４Ｂ１２の軽鎖のＣＤＲ２ AASNLQS
100	抗体４Ｂ１２の軽鎖のＣＤＲ３ QHFWGSPFT
101	抗体４Ｂ１２の重鎖のＣＤＲ１ NYDII
102	抗体４Ｂ１２の重鎖のＣＤＲ２ PYNGRR

【０１９７】

【表２－１０】

SEQ ID NO.	説明
103	抗体４Ｂ１２の重鎖のＣＤＲ３ LLKYRRFRYYAIDY
104	抗体ＴＯＡ－１の重鎖のＣＤＲ１ AYFMN
105	抗体６Ｂ７２Ｃ５の軽鎖のＣＤＲ１ CSLSSQHSTYTIE
106	抗体６Ｂ７２Ｃ５の軽鎖のＣＤＲ２ LKKDGSH
107	抗体６Ｂ７２Ｃ５の軽鎖のＣＤＲ３ CGVGDTIKEQFVYV
108	抗体６Ｂ７２Ｃ５の重鎖のＣＤＲ１ SGFNIKDTYMH
109	抗体６Ｂ７２Ｃ５の重鎖のＣＤＲ２ IDPAHNNIKYDPKFQGK
110	抗体６Ｂ７２Ｃ５の重鎖のＣＤＲ３ CTGSLGRGDYF
111	抗体５Ｇ５Ｄ２Ｂ５の軽鎖のＣＤＲ１ CRSSTGAVTTSNYAS
112	抗体５Ｇ５Ｄ２Ｂ５の軽鎖のＣＤＲ２ GGTNNRA
113	抗体５Ｇ５Ｄ２Ｂ５の軽鎖のＣＤＲ３ CALCYSNHLV
114	抗体５Ｇ５Ｄ２Ｂ５の重鎖のＣＤＲ１

【０１９８】

【表２－１１】

SEQ ID NO.	説明
	SGFTFSNYAMS
115	抗体５Ｇ５Ｄ２Ｂ５の重鎖のＣＤＲ２ ISSGGSTYYPDSVKGR
116	抗体５Ｇ５Ｄ２Ｂ５の重鎖のＣＤＲ３ CARGRGLRLRSYYYALDY

【０１９９】

＜神経栄養物質＞

幾つかの実施形態において、本明細書には、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む耳科用組成物が記載され、ここで該アゴニストは、神経栄養物質である。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは、ＴｒｋＢ受容体に選択的に結合する神経栄養物質である。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは、ＴｒｋＡまたはＴｒｋＣの受容体に結合しない神経栄養物質である。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは、神経栄養因子受容体ｐ７５^{NTR}に結合しない神経栄養物質である。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢアゴニストは、神経栄養因子受容体ｐ７５^{NTR}に結合しない神経栄養物質である。

【０２００】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、組織及び／又はニューロン及び／又は耳の有毛細胞の成長およびそれらのプロセスおよび接続を促進する因子である。幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、ニューロンおよび耳の有毛細胞の生存およびそれらのプロセスおよび接続、及び／又はニューロンおよび耳の有毛細胞の成長およびそれらのプロセスおよび接続を促進する因子である。幾つかの実施形態では、耳の有毛細胞の生存を促進する神経栄養物質は、増殖因子である。幾つかの実施形態では、増殖因子は、神経栄養因子（ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈ）である。特定の事例では、神経栄養因子は、細胞死を予防する、細胞損傷を予防する、損傷したニューロンおよびそれらのプロセスおよび接続および耳の有毛細胞を修復する、及び／又は前駆細胞における分化を誘発する増殖因子である。幾つかの実施形態では、神経栄養因子は、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニューロトロフィン－３、ニューロトロフィン－４、及び／又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、増殖因子は、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）、インスリン様増殖因子（ＩＧＦ）、上皮増殖因子（ＥＧＦ）、血小板由来増殖因子（ＰＧＦ）及び／又はそれらのアゴニストである。幾つかの実施形態では、増殖因子は、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）受容体、インスリン様増殖因子（ＩＧＦ）受容体、上皮増殖因子（ＥＧＦ）受容体、及び／又は血小板由来増殖因子のアゴニストである。幾つかの実施形態では、増殖因子は、肝細胞増殖因子である。

【０２０１】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質はＢＤＮＦである。幾つかの実施形態では、神経栄養物質はＧＤＮＦである。特定の事例では、ＢＤＮＦおよびＧＤＮＦは、損傷した細胞を修復する、ＲＯＳの産生を阻害する、及び／又は細胞死を阻害することによって、既存のニューロンおよびそれらのプロセスおよび接続（例えば、らせん神経節ニューロン）、および耳の有毛細胞の生存を促進する神経栄養物質である。幾つかの実施形態では、神経栄養物質はまた、神経および耳の有毛細胞前駆細胞の分化を促進する。さらに、幾つかの

実施形態では、神経栄養物質は、第ＶＩＩＩ脳神経を変性から保護する。幾つかの実施形態では、神経栄養物質ＢＤＮＦは，線維芽細胞増殖因子とともに投与される。幾つかの場合では、ＢＤＮＦは、アミノ酸残基において１つ以上の突然変異または修飾（例えば、リン酸化、非天然のアミノ酸の取り込み、ビオチン化、環化などの化学修飾など）を伴って自然発生のＢＤＮＦを含む。幾つかの場合では、ＧＤＮＦは、アミノ酸残基において１つ以上の突然変異または修飾（例えば、リン酸化、非天然のアミノ酸の取り込み、ビオチン化、環化などの化学修飾など）を伴って自然発生のＧＤＮＦを含む。

【０２０２】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、ニューロトロフィン－３（ＮＴ－３）である。幾つかの実施形態では、ニューロトロフィン－３は、既存の神経細胞および耳の有毛細胞の生存およびそれらのプロセスおよび接続を促進し、神経および耳の有毛細胞前駆細胞の分化を促進する。さらに、幾つかの実施形態では、ニューロトロフィン－３は、第ＶＩＩＩ脳神経を変性から保護する。

【０２０３】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、アミノ酸残基において１つ以上の突然変異または修飾（例えば、リン酸化、非天然のアミノ酸の取り込み、ビオチン化、環化などの化学修飾など）を伴う自然発生の神経栄養物質である。幾つかの事例では、神経栄養物質は、ニューロトロフィン－３である。幾つかの事例では、ニューロトロフィン－３は、アミノ酸配列：ＹＡＥＨＫＳＨＲＧＥＹＳＶＣＤＳＥＳＬＷＶＴＤＫＳＳＡＩＤＩＲＧＨＱＶＴＶＬＧＥＩＫＴＧＮＳＰＶＫＱＹＦＹＥＴＲＣＫＥ ＡＲＰＶＫＮＧＣＲＧＩＤＤＫＨＷＮＳＱＣＫＴＳＱＴＹＶＲＡＬＴＳＥＮＮＫＬＶＧＷＲＷＩＲＩＤＴＳＣＶＣＡＬＳＲＫＩＧＲＴ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１１７）を有している。

【０２０４】

幾つかの実施形態では、アミノ酸残基における１つ以上の突然変異を伴う自然発生のニューロトロフィン－３は、アミノ酸位置３、４、５、６、１１、１５、１７、１９、２２、２３、２４、２５、２６、２８、３１、３３、３４、３６、３８、４０、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５１、５４、５６、５９、６１、６３、６４、６５、６８、７１、７２、７３、７４、７６、７８、８０、８３、８７、８９、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、１０３、１０５、１１４、１１５、またはそれらの組み合わせで１つ以上の突然変異を含み、ここでアミノ酸位置は、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１１７に従っている。

【０２０５】

幾つかの実施形態では、アミノ酸残基における１つ以上の突然変異を伴う自然発生のニューロトロフィン－３は、アミノ酸残基Ｅ３、Ｈ４、Ｋ５、Ｓ６、Ｙ１１、Ｄ１５、Ｅ１７、Ｌ１９、Ｔ２２、Ｄ２３、Ｋ２４、Ｓ２５、Ｓ２６、Ｉ２８、Ｒ３１、Ｈ３３、Ｑ３４、Ｔ３６、Ｌ３８、Ｅ４０、Ｒ４２、Ｔ４３、Ｇ４４、Ｎ４５、Ｓ４６、Ｐ４７、Ｖ４８、
Ｋ４９、Ｙ５１、Ｅ５４、Ｒ５６、Ｅ５９、Ｒ６１、Ｖ６３、Ｋ６４、Ｎ６５、Ｒ６８、Ｄ７１、Ｄ７２、Ｋ７３、Ｈ７４、Ｎ７６、Ｑ７８、Ｋ８０、Ｑ８３、Ｒ８７、Ｌ８９、Ｓ９１、Ｅ９２、Ｎ９３、Ｎ９４、Ｋ９５、Ｌ９６、Ｖ９７、Ｒ１０３、Ｄ１０５、Ｒ１１４、Ｋ１１５、またはそれらの組み合わせで１つ以上の突然変異を含み、ここでアミノ酸残基は、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１１７に従っている。

【０２０６】

幾つかの実施形態では、アミノ酸残基における１つ以上の突然変異を伴う自然発生のニューロトロフィン－３は、１つ以上の突然変異：Ｅ３Ａ、Ｈ４Ｄ、Ｈ４Ａ／Ｈ７Ａ／Ｒ８Ａ／Ｅ１０Ａ、Ｅ３Ａ／Ｋ５Ａ／Ｓ６Ａ、Ｋ５Ａ、Ｓ６Ａ、Ｙ１１Ａ、Ｄ１５Ａ、Ｅ１７Ａ、Ｌ１９Ａ、Ｅ１７Ａ／Ｌ１９Ａ、Ｔ２２Ｑ、Ｄ２３Ａ、Ｋ２４Ａ、Ｓ２５Ｑ、Ｓ２６Ｋ、Ｓ２５Ｋ／Ｓ２６Ｙ、Ｉ２８Ｑ、Ｒ３１Ａ、Ｈ３３Ａ、Ｒ３１Ａ／Ｈ３３Ａ、Ｑ３４Ａ、Ｑ３４Ｅ、Ｔ３６Ｅ、Ｌ３８Ｅ、Ｅ４０Ａ、Ｒ４２Ａ、Ｔ４３Ａ、Ｒ４２Ａ／Ｔ４３Ａ、Ｇ４４Ａ、Ｎ４５Ａ、Ｓ４６Ａ、Ｐ４７Ａ、Ｖ４８Ａ、Ｋ４９Ａ、Ｎ４５Ａ／Ｓ４６

Ａ／Ｋ４９Ａ／Ｙ５１Ａ、Ｙ５１Ａ、Ｙ５１Ｆ、Ｅ５４Ａ、Ｒ５６Ａ、Ｅ５９Ａ、Ｅ５９Ａ／Ｒ６１Ａ、Ｋ５８Ａ／Ｅ５９Ａ、Ｒ６１Ａ、Ｖ６３Ａ、Ｋ６４Ａ、Ｎ６５Ａ、Ｋ６４Ａ／Ｎ６５Ａ、Ｒ６８Ａ、Ｄ７１Ａ、Ｄ７１Ａ／Ｋ７３Ａ／Ｈ７４Ａ、Ｄ７１Ａ／Ｈ７４Ａ、Ｄ７２Ａ、Ｋ７３Ａ、Ｈ７４Ａ、Ｎ７６Ａ、Ｑ７８Ａ、Ｋ８０Ａ、Ｑ８３Ａ、Ｋ８０Ａ／Ｑ８３Ａ、Ｒ８７Ｍ、Ｌ８９Ｅ、Ｓ９１Ｍ、Ｓ９１Ｅ、Ｓ９１Ａ／Ｅ９２Ａ、Ｅ９２Ａ、Ｎ９３Ａ、Ｎ９４Ａ、Ｎ９３Ａ／Ｎ９４Ａ、Ｋ９５Ａ、Ｌ９６Ａ、Ｖ９７Ｅ、Ｒ１０３Ａ、Ｒ１０３Ｍ、Ｒ１０３Ｋ、Ｄ１０５Ａ、Ｒ１１４Ａ、Ｋ１１５Ａ、Ｒ１１４Ａ／Ｋ１１５Ａ、またはそれらの組み合わせを含み、ここでアミノ酸残基は、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１１７に従っている。

【０２０７】

幾つかの実施形態では、アミノ酸残基における１つ以上の突然変異を伴う自然発生のニューロトロフィン－３は、ＹＡＥＨＫＳ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１１９）からＳＳＳＨＰＩＦ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：１２０）のＮＧＦ－スワップ（ｓｗａｐ）を含む。

【０２０８】

幾つかの実施形態では、１つ以上の突然変異を伴う自然発生のニューロトロフィン－３は、ＰＣＴ公開番号ＷＯ９８０３５４６に記載されるようなＮＴ－３（１－１１９）またはＮＴ－３（１－１１７）を含む。

【０２０９】

幾つかの実施形態では、１つ以上の突然変異を伴う自然発生のニューロトロフィン－３は、Ｕｒｆｅｒ，ｅｔ ａｌ．，“Ｔｈｅ ｂｉｎｄｉｎｇ ｅｐｉｔｏｐｅｓ ｏｆ ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｎ－３ ｔｏ ｉｔｓ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ＴｒｋＣ ａｎｄ ｇｐ７５ ａｎｄ ｔｈｅ ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ａ ｍｕｌｔｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｈｕｍａｎ ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｎ，”ＥＭＢＯ １３（２４）：５８９６－５９０９（１９９４）に記載される、ＮＴ－３突然変異体を含む。

【０２１０】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、パン－ニューロトロフィンである。幾つかの事例では、パン－ニューロトロフィンは、神経増殖因子（ＮＧＦ）、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、およびニューロトロフィン－３（ＮＴ－３）の１つ以上のドメインを組み合わせることによって操作された合成栄養因子である。幾つかの事例では、パン－ニューロトロフィンは、Ｉｌａｇ，ｅｔ ａｌ．，“Ｐａｎ－ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｎ １：Ａ ｇｅｎｅｔｉｃａｌｌｙ ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｃ ｆａｃｔｏｒ ｄｉｓｐｌａｙｉｎｇ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｉｅｓ ｉｎ ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｎｅｕｒｏｎｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ａｎｄ ｉｎ ｖｉｖｏ，”ＰＮＡＳ ９２：６０７－６１１（１９９５）に記載される、パン－ニューロトロフィン－１（ＰＮＴ－１）である。幾つかの場合では、パン－ニューロトロフィンは、Ｉｂａｎｅｚ，ｅｔ ａｌ，“Ａｎ ｅｘｔｅｎｄｅｄ ｓｕｒｆａｃｅ ｏｆ ｂｉｎｄｉｎｇ ｔｏ Ｔｒｋ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｋｉｎａｓｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｉｎ ＮＧＦ ａｎｄ ＢＤＮＦ ａｌｌｏｗｓ ｔｈｅ ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｏｆ ａ ｍｕｌｔｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｐａｎ－ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｎ，”ＥＭＢＯ １２（６）：２２８１－２２９３（１９９３）に記載される、パン－ニューロトロフィンである。

【０２１１】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、キメラ的な神経栄養物質である。幾つかの場合では、キメラ的な神経栄養物質は、例えば、神経増殖因子（ＮＧＦ）の１つ以上のドメインおよび脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）の１つ以上のドメインを含む。幾つかの場合では、神経栄養物質は、Ｉｂａｎｅｚ，ｅｔ ａｌ．，“Ｃｈｉｍｅｒｉｃ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｗｉｔｈ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｃ ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ ｒｅｖｅａｌ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｅｌｅｍｅｎｔｓ ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ ｔｈｅ ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｉｅｓ ｏｆ ＮＧＦ ａｎｄ ＢＤＮＦ，”ＥＭＢＯ １０（８）：２１０５－２１１０（１９９１）に記載される、キメラ的な神経栄養物質である。

【０２１２】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質はＣＮＴＦである。幾つかの実施形態では、ＣＮＴＦは、神経伝達物質の合成および神経突起の成長を促進する。幾つかの実施形態では、ＣＮＴＦは、ＢＤＮＦとともに投与される。幾つかの場合では、ＣＮＴＦは、アミノ酸残基において１つ以上の突然変異または修飾（例えば、リン酸化、非天然のアミノ酸の取り込み、ビオチン化、環化などの化学修飾など）を伴って自然発生のＣＮＴＦを含む。

【０２１３】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質はＧＤＮＦである。さらに、幾つかの実施形態では、外因性のＧＤＮＦで処置された細胞は、未処置の細胞より外傷後により高い生存率を有する。

【０２１４】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、上皮増殖因子（ＥＧＦ）である。幾つかの実施形態では、ＥＧＦは、ヘレグリン（ＨＲＧ）である。幾つかの実施形態では、ＨＲＧは、卵形嚢感覚上皮の増殖を刺激する。幾つかの実施形態では、ＨＲＧ結合の受容体は、前庭および聴覚の感覚上皮に見られる。幾つかの場合では、上皮増殖因子（例えばヘレグリン）は、アミノ酸残基において１つ以上の突然変異または修飾（例えば、リン酸化、非天然のアミノ酸の取り込み、ビオチン化、環化などの化学修飾など）を伴って自然発生の上皮増殖因子（例えばヘレグリン）を含む。

【０２１５】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、インスリン様増殖因子（ＩＧＦ）である。幾つかの実施形態では、ＩＧＦはＩＧＦ－１である。幾つかの実施形態では、ＩＧＦ－１はメカセルミンである。幾つかの実施形態では、ＩＧＦ－１は、アミノグリコシドへの曝露によって誘発された損傷を弱める。幾つかの実施形態では、ＩＧＦ－１は、蝸牛神経節細胞の分化及び／又は成熟を刺激する。幾つかの場合では、インスリン様増殖因子（例えばＩＧＦ－１）は、アミノ酸残基において１つ以上の突然変異または修飾（例えば、リン酸化、非天然のアミノ酸の取り込み、ビオチン化、環化などの化学修飾など）を伴って自然発生のインスリン様増殖因子（例えばＩＧＦ－１）を含む。

【０２１６】

幾つかの実施形態では、ＦＧＦ受容体アゴニストは、ＦＧＦ－２である。幾つかの実施形態では、ＩＧＦ受容体アゴニストは、ＩＧＦ－１である。ＦＧＦ受容体とＩＧＦ受容体の両方は、卵形嚢上皮を含む細胞に見られる。

【０２１７】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）である。幾つかの実施形態では、ＨＧＦは、騒音に誘導された損傷から蝸牛有毛細胞を保護し、騒音への暴露で引き起こされたＡＢＲ閾値変動を低減する。幾つかの場合では、肝細胞増殖因子は、アミノ酸残基において１つ以上の突然変異または修飾（例えば、リン酸化、非天然のアミノ酸の取り込み、ビオチン化、環化などの化学修飾など）を伴って自然発生の肝細胞増殖因子を含む。

【０２１８】

幾つかの実施形態では、神経栄養物質は、エリトロポイエチン（ＥＰＯ）、果粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、増殖分化因子－９（ＧＤＦ９）、インスリン様増殖因子（ＩＧＦ）、ミオスタチン（ＧＤＦ－８）、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）、トロンボポイエチン（ＴＰＯ）、形質転換増殖因子アルファ（ＴＧＦ－α）、形質転換増殖因子ベータ（ＴＧＦ－β）、血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）またはそれらの組み合わせから選択される。幾つかの場合では、神経栄養物質は、エリトロポイエチン（ＥＰＯ）、果粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、増殖分化因子－９（ＧＤＦ９）、インスリン様増殖因子（ＩＧＦ）、ミオスタチン（ＧＤＦ－８）、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）、トロンボポイエチン（ＴＰＯ）、形質転換増殖因子アルファ（ＴＧＦ－α）、形質転換増殖因子ベータ（ＴＧＦ－β）、または血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）から選択され、アミノ酸残基において１つ以上の突然変異または修飾を含む。

【０２１９】
幾つかの実施形態では、本明細書に記載される神経栄養物質は、自然発生の神経栄養物質の化学的に修飾されたアナログである。典型的な化学修飾は、限定されないが、非天然のアミノ酸を組み込むことによる、重いアミノ酸を組み込むことによる、Ｄ－アミノ酸を組み込むことによる、ビオチン化による、環化による、アシル化による、ジメチル化による、アミド化による、誘導体化による、担体タンパク質への共役による、またはペプチドの分枝による、セリン、トレオニン、またはチロシンの残基でのリン酸化またはスルフリル化を含む。
【０２２０】
幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるような神経栄養物質を含む耳科用組成物の投与は、内耳における破壊された、発育阻止された、機能不全の、損傷した、脆弱な、または欠損している有毛細胞に起因する難聴または低下を改善する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるような神経栄養物質を含む耳科用組成物の投与は、内耳における破壊された、発育阻止された、機能不全の、損傷した、脆弱な、または欠損している有毛細胞に起因する難聴または低下を改善し、ここで神経栄養物質は、化学的に修飾される。幾つかの実施形態では、難聴は、感音性難聴である。
【０２２１】
幾つかの実施形態では、本明細書に記載される神経栄養物質の１つ以上は、例えば、宿主細胞系または無細胞系において生成される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される神経栄養物質の１つ以上は、宿主細胞系によって組換え生成される。幾つかの事例では、宿主細胞は、真核細胞（例えば、哺乳動物細胞、昆虫細胞、酵母細胞または植物細胞）または原核細胞（例えば、グラム陽性菌またはグラム陰性菌）である。
【０２２２】
幾つかの実施形態では、真核宿主細胞は、哺乳動物宿主細胞である。幾つかの場合では、哺乳動物宿主細胞は、安定した細胞株、または対象の遺伝物質をそれ自体のゲノムに組み込んだ、および細胞分裂の多くの世代後に遺伝物質の生成物を発現する能力を有している、細胞株である。他の場合では、哺乳動物宿主細胞は、一過性の細胞株、または対象の遺伝物質をそれ自体のゲノムに組み込んでおらず、細胞分裂の多くの世代後に遺伝物質の生成物を発現する能力を有していない、細胞株である。
【０２２３】
典型的な哺乳動物宿主細胞は、２９３Ｔ細胞株、２９３Ａ細胞株、２９３ＦＴ細胞株、２９３Ｆ細胞、２９３Ｈ細胞、Ａ５４９細胞、ＭＤＣＫ細胞、ＣＨＯ ＤＧ４４細胞、ＣＨＯ－Ｓ細胞、ＣＨＯ－Ｋ１細胞、Ｅｘｐｉ２９３Ｆ（商標）細胞、Ｆｌｐ－Ｉｎ（商標）Ｔ－ＲＥｘ（商標）２９３細胞株、Ｆｌｐ－Ｉｎ（商標）－２９３細胞株、Ｆｌｐ－Ｉｎ（商標）－３Ｔ３細胞株，Ｆｌｐ－Ｉｎ（商標）－ＢＨＫ細胞株、Ｆｌｐ－Ｉｎ（商標）－ＣＨＯ細胞株、Ｆｌｐ－Ｉｎ（商標）－ＣＶ－１細胞株、Ｆｌｐ－Ｉｎ（商標）－Ｊｕｒｋａｔ細胞株、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ（商標）２９３Ｆ細胞、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ（商標）ＣＨＯ－Ｓ細胞、ＧｒｉｐＴｉｔｅ（商標）２９３ ＭＳＲ細胞株、ＧＳ－ＣＨＯ細胞株、ＨｅｐａＲＧ（商標）細胞、Ｔ－ＲＥｘ（商標）Ｊｕｒｋａｔ細胞株、Ｐｅｒ．Ｃ６細胞、Ｔ－ＲＥｘ（商標）－２９３細胞株、Ｔ－ＲＥｘ（商標）－ＣＨＯ細胞株、およびＴ－ＲＥｘ（商標）－ＨｅＬａ細胞株を含む。
【０２２４】
幾つかの実施形態では、真核宿主細胞は、昆虫宿主細胞である。典型的な昆虫宿主細胞は、ショウジョウバエＳ２（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ Ｓ２）細胞、Ｓｆ９細胞、Ｓｆ２１細胞、Ｈｉｇｈ Ｆｉｖｅ（商標）細胞、およびｅｘｐｒｅｓＳＦ＋（登録商標）細胞を含む。
【０２２５】
幾つかの実施形態では、真核宿主細胞は、酵母宿主細胞である。典型的な酵母宿主細胞は、ＧＳ１１５、ＫＭ７１Ｈ、ＳＭＤ１１６８、ＳＭＤ１１６８Ｈ、およびＸ－３３などのピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ）酵母菌株、およびＩＮＶＳｃ

１などのサッカロマイセス・セレビシエ（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）酵母菌株を含む。

【０２２６】

幾つかの実施形態では、真核宿主細胞は、植物宿主細胞である。幾つかの事例では、植物細胞は、藻類からの細胞を含む。典型的な植物細胞株は、コナミドリムシ１３７ｃ（Ｃｈｌａｍｙｄｏｍｏｎａｓ ｒｅｉｎｈａｒｄｔｉｉ １３７ｃ）、またはＳｙｎｅｃｈｏｃｏｃｃｕｓ ｅｌｏｎｇａｔｕｓ ＰＰＣ ７９４２を含む。

【０２２７】

幾つかの実施形態では、宿主細胞は、原核宿主細胞である。典型的な原核宿主細胞は、ＢＬ２１、Ｍａｃｈ１（商標）、ＤＨ１０Ｂ（商標）、ＴＯＰ１０、ＤＨ５α、ＤＨ１０Ｂａｃ（商標）、ＯｍｎｉＭａｘ（商標）、ＭｅｇａＸ（商標）、ＤＨ１２Ｓ（商標）、ＩＮＶ１１０、ＴＯＰ１０Ｆ’、ＩＮＶαＦ、ＴＯＰ１０／Ｐ３、ｃｃｄＢ Ｓｕｒｖｉｖａｌ、ＰＩＲ１、ＰＩＲ２、Ｓｔｂｌ２（商標）、Ｓｔｂｌ３（商標）、またはＳｔｂｌ４（商標）を含む。

【０２２８】

幾つかの事例では、本明細書に記載される神経栄養物質の産生のための適切なポリ核酸分子またはベクターは、真核生物または原核生物の源に由来する適切なベクターを含む。典型的なポリ核酸分子またはベクターは、細菌（例えばＥ．ｃｏｌｉ）、昆虫、酵母（例えばピキア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ））、藻類、または哺乳動物の源からベクターを含む。細菌ベクターは、例えば、ｐＡＣＹＣ１７７、ｐＡＳＫ７５、ｐＢＡＤ配列ベクター系、ｐＢＡＤＭ配列ベクター系、ｐＥＴ配列ベクター系、ｐＥＴＭ配列ベクター系、ｐＧＥＸ配列ベクター系、ｐＨＡＴ、ｐＨＡＴ２、ｐＭａｌ－ｃ２、ｐＭａｌ－ｐ２、ｐＱＥ配列ベクター系、ｐＲＳＥＴ Ａ、ｐＲＳＥＴ Ｂ、ｐＲＳＥＴ Ｃ、ｐＴｒｃＨｉｓ２系、ｐＺＡ３１－Ｌｕｃ、ｐＺＥ２１－ＭＣＳ－１、ｐＦＬＡＧ ＡＴＳ、ｐＦＬＡＧ ＣＴＳ、ｐＦＬＡＧ ＭＡＣ、ｐＦＬＡＧ Ｓｈｉｆｔ－１２ｃ、ｐＴＡＣ－ＭＡＴ－１、ｐＦＬＡＧ ＣＴＣ、またはｐＴＡＣ－ＭＡＴ－２を含む。

【０２２９】

媒介昆虫は、例えば、ｐＦａｓｔＢａｃ１、ｐＦａｓｔＢａｃ ＤＵＡＬ、ｐＦａｓｔＢａｃ ＥＴ、ｐＦａｓｔＢａｃ ＨＴａ、ｐＦａｓｔＢａｃ ＨＴｂ、ｐＦａｓｔＢａｃ ＨＴｃ、ｐＦａｓｔＢａｃ Ｍ３０ａ、ｐＦａｓｔＢａｃｔ Ｍ３０ｂ、ｐＦａｓｔＢａｃ、Ｍ３０ｃ、ｐＶＬ１３９２、ｐＶＬ１３９３、ｐＶＬ１３９３ Ｍ１０、ｐＶＬ１３９３ Ｍ１１、ｐＶＬ１３９３ Ｍ１２、ｐＰｏｌｈ－ＦＬＡＧ１またはｐＰｏｌｈ－ＭＡＴ２などのＦＬＡＧベクター、あるいはｐＰｏｌｈ－ＭＡＴ１またはｐＰｏｌｈ－ＭＡＴ２などのＭＡＴベクターを含む。

【０２３０】

酵母ベクターは、例えば、Ｇａｔｅｗａｙ（登録商標）ｐＤＥＳＴ（商標）１４ベクター、Ｇａｔｅｗａｙ（登録商標）ｐＤＥＳＴ（商標）１５ベクター、Ｇａｔｅｗａｙ（登録商標）ｐＤＥＳＴ（商標）１７ベクター、Ｇａｔｅｗａｙ（登録商標）ｐＤＥＳＴ（商標）２４ベクター、Ｇａｔｅｗａｙ（登録商標）ｐＹＥＳ－ＤＥＳＴ５２ベクター、ｐＢＡＤ－ＤＥＳＴ４９ Ｇａｔｅｗａｙ（登録商標）デスティネーションベクター、ｐＡＯ８１５ Ｐｉｃｈｉａベクター、ｐＦＬＤ１ Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓベクター、ｐＧＡＰＺＡ、Ｂ，＆ Ｃ Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓベクター、ｐＰＩＣ３．５Ｋ Ｐｉｃｈｉａベクター、ｐＰＩＣ６ Ａ，Ｂ，＆ Ｃ Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓベクター、ｐＰＩＣ９Ｋ Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓベクター、ｐＴＥＦ１／Ｚｅｏ、ｐＹＥＳ２酵母ベクター、ｐＹＥＳ２／ＣＴ酵母ベクター、ｐＹＥＳ２／ＮＴ Ａ，Ｂ，＆ Ｃ酵母ベクター、またはｐＹＥＳ３／ＣＴ酵母ベクターを含む。

【０２３１】

藻類ベクターは、例えば、ｐＣｈｌａｍｙ－４ベクターまたはＭＣＳベクターを含む。

【０２３２】

哺乳動物ベクターは、例えば、一過性発現ベクターまたは安定した発現ベクターを含む

。典型的な哺乳動物の一過性発現ベクターは、ｐ３ｘＦＬＡＧ－ＣＭＶ ８、ｐＦＬＡＧ－Ｍｙｃ－ＣＭＶ １９、ｐＦＬＡＧ－Ｍｙｃ－ＣＭＶ ２３、ｐＦＬＡＧ－ＣＭＶ ２、ｐＦＬＡＧ－ＣＭＶ ６ａ，ｂ，ｃ、ｐＦＬＡＧ－ＣＭＶ ５．１、ｐＦＬＡＧ－ＣＭＶ ５ａ，ｂ，ｃ、ｐ３ｘＦＬＡＧ－ＣＭＶ ７．１、ｐＦＬＡＧ－ＣＭＶ ２０、ｐ３ｘＦＬＡＧ－Ｍｙｃ－ＣＭＶ ２４、ｐＣＭＶ－ＦＬＡＧ－ＭＡＴ１、ｐＣＭＶ－ＦＬＡＧ－ＭＡＴ２、ｐＢＩＣＥＰ－ＣＭＶ ３、またはｐＢＩＣＥＰ－ＣＭＶ ４を含む。典型的な哺乳動物の安定した発現ベクターは、ｐＦＬＡＧ－ＣＭＶ ３、ｐ３ｘＦＬＡＧ－ＣＭＶ ９、ｐ３ｘＦＬＡＧ－ＣＭＶ １３、ｐＦＬＡＧ－Ｍｙｃ－ＣＭＶ ２１、ｐ３ｘＦＬＡＧ－Ｍｙｃ－ＣＭＶ ２５、ｐＦＬＡＧ－ＣＭＶ ４、ｐ３ｘＦＬＡＧ－ＣＭＶ １０、ｐ３ｘＦＬＡＧ－ＣＭＶ １４、ｐＦＬＡＧ－Ｍｙｃ－ＣＭＶ ２２、ｐ３ｘＦＬＡＧ－Ｍｙｃ－ＣＭＶ ２６、ｐＢＩＣＥＰ－ＣＭＶ １、またはｐＢＩＣＥＰ－ＣＭＶ ２を含む。

【０２３３】

幾つかの事例では、無細胞系は、本明細書に記載される神経栄養物質の産生のために使用される。幾つかの場合では、無細胞系は、細胞からの細胞質成分及び／又は核成分の混合物を含み、インビトロでの核酸合成に適している。幾つかの事例では、無細胞系は、原核細胞成分を利用する。他の事例では、無細胞系は、真核細胞成分を利用する。核酸合成は、例えば、ショウジョウバエ細胞（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ ｃｅｌｌ）、ツメガエル卵子（Ｘｅｎｏｐｕｓ ｅｇｇ）、またはＨｅＬａ細胞に基づいた無細胞系において得られる。典型的な無細胞系は、Ｅ．ｃｏｌｉ Ｓ３０ Ｅｘｔｒａｃｔ系、Ｅ．ｃｏｌｉ Ｔ７ Ｓ３０系、またはＰＵＲＥｘｐｒｅｓｓ（登録商標）を含む。

【０２３４】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される１つ以上の神経栄養物質は、化学的に合成される。典型的な合成技術は、例えば、手動で又は自動化された市販のシンセサイザーを用いて、ペプチドが、カルボキシル末端アミノ酸からアミノ末端アミノ酸まで残基ごとに構築されることを可能にする、Ｒ．Ｂ．Ｍｅｒｒｉｆｉｅｄによって開発された固相法、およびＳｔｅｗａｒｔ，Ｊ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，２ｄ ｅｄ．，１９８４）、およびＢｏｄａｎｓｚｋｙ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，１９８４）に記載される技術を含む。

【０２３５】

＜併用療法＞

幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む本明細書に記載される耳科用組成物またはデバイスは、限定されないが、制吐薬、抗菌薬、抗酸化剤、防腐剤などを含む、１つ以上の活性薬剤及び／又は第２の治療薬をさらに含む。

【０２３６】

＜耳の手術およびインプラント＞

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳科用の製剤、組成物またはデバイスは、インプラント（例えば、蝸牛インプラント）と組み合わせて（例えば、移植、短期使用、長期使用、または除去）使用される。本明細書で使用されるように、インプラントは、内耳または中耳用の医療機器を含み、それらの例としては、蝸牛インプラント、聴覚付与デバイス、聴力改善デバイス、短電極、マイクロプロテーゼまたはピストン状プロテーゼ；針；幹細胞移植片；薬物送達デバイス；任意の細胞ベースの治療薬などが挙げられる。幾つかの事例では、インプラントは、難聴を経験している患者とともに使用される。幾つかの事例では、難聴は、出生時に見られる。幾つかの事例では、難聴は、蝸牛構造の急速な閉塞および深刻な難聴を伴う骨新生及び／又は神経損傷につながる、ＡＩＥＤ、細菌性髄膜炎などの疾病に関連付けられる。

【０２３７】

幾つかの事例では、インプラントは、耳における免疫細胞または幹細胞の移植片である。幾つかの事例では、インプラントは、耳の後ろに置かれた外側部分、および深刻に聾ま

たは重度に難聴である人に音の感覚を提供する助けとなる、皮膚の下に外科的に入れられる第２の部分を有する、小型電子機器である。例として、そのような蝸牛用医療機器インプラントは、耳の損傷部分を回避し、聴神経を直接刺激する。幾つかの事例では、蝸牛インプラントは、片耳聾に使用される。幾つかの事例では、蝸牛インプラントは、両耳の聾のために使用される。

【０２３８】

幾つかの実施形態では、耳介入（例えば、鼓室内注入、アブミ骨切除術、医療機器インプラントまたは細胞ベースの移植）と組み合わせた本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物またはデバイスの投与は、外部の耳介入（例えば、耳における外部デバイスス及び／又は細胞の設置）によって引き起こされる、耳構造への付帯的損害、例えば、刺激、細胞損傷、骨新生及び／又はさらなる神経変性を遅らせるか又は防ぐ。幾つかの実施形態では、インプラントと組み合わせた本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物またはデバイスの投与は、インプラント単独と比較して、難聴のより有効な回復を可能にする。

【０２３９】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物またはデバイスの投与は、基礎疾患（例えば、細菌性髄膜炎、自己免疫性耳疾患（ＡＩＥＤ））によって引き起こされた蝸牛構造への損傷を減少させ、蝸牛用デバイスによる移植（ｃｏｃｈｌｅａｒ ｄｅｖｉｃｅ ｉｍｐｌａｎｔａｔｉｏｎ）を成功させる。幾つかの実施形態では、耳の手術、医療機器インプラント及び／又は細胞移植を伴う、本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物またはデバイスの投与は、耳の手術、医療機器による移植及び／又は細胞移植に関連付けられた細胞損傷及び／又は細胞死（例えば、耳感覚毛細胞死及び／又は損傷）を減少させるか又は防ぐ。

【０２４０】

幾つかの実施形態では、蝸牛インプラントまたは幹細胞移植片とともに本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物またはデバイス（例えば、増殖因子を含む組成物またはデバイス）の投与には、栄養作用がある（例えば、細胞の健全な成長及び／又はインプラントまたは移植片の領域における組織の治癒を促進する）。幾つかの実施形態では、耳の手術または鼓室内注入の処置中に栄養作用が望まれる。幾つかの実施形態では、医療機器の設置後または細胞移植後に栄養作用が望まれる。そのような実施形態の幾つかでは、本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物またはデバイスは、直接の蝸牛注入を介して、蝸牛切開術（ｃｈｏｃｈｌｅｏｓｔｏｍｙ）によって、または正円窓上の沈着（ｄｅｐｏｓｉｔｉｏｎ）を介して投与される。

【０２４１】

幾つかの実施形態では、抗炎症性または免疫抑制の組成物（例えば、コルチコステロイドなどの免疫抑制剤を含む組成物）の投与は、耳の手術、医療機器の移植または細胞移植に関連付けられた炎症及び／又は感染を低減する。幾つかの事例では、本明細書に記載される耳感覚用の細胞モジュレーター製剤（ａｕｒｉｓ ｓｅｎｓｏｒｙ ｃｅｌｌ ｍｏｄｕｌａｔｏｒ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）による手術領域の灌流は、手術後及び／又は移植後の合併症（例えば、炎症、有毛細胞損傷、神経変性、骨新生など）を低減または除去する。幾つかの事例では、本明細書に記載される製剤による手術領域の灌流は、手術後または移植後の療養時間を短縮させる。幾つかの実施形態では、医療機器は、耳における移植の前に本明細書に記載される組成物でコーティングされる。

【０２４２】

一態様では、本明細書に記載される製剤、およびその投与の様式は、内耳区画の直接的な灌流の方法に適用可能である。したがって、本明細書に記載される製剤は、耳介入との組み合わせに有用である。幾つかの実施形態では、耳介入は、移植処置（例えば、蝸牛における聴力デバイスの移植）である。幾つかの実施形態では、耳介入は、限定しない例として、蝸牛切開術、迷路切開術、乳突起削開術、アブミ骨切除術、アブミ骨手術、内リンパ球形嚢手術、鼓膜切開術などを含む、外科的処置である。幾つかの実施形態では、内耳

区画は、耳介入の前、間、または後に、あるいはその組み合わせで、本明細書に記載される製剤で灌流される。

【０２４３】

幾つかの実施形態では、灌流が耳介入と組み合わせて実行されるとき、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物は、即時放出組成物である。そのような実施形態の幾つかでは、本明細書に記載される即時放出製剤は、非増粘組成物であり、持続放出成分（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーなどのゲル化成分）が実質的にない。そのような実施形態の幾つかでは、組成物は、製剤の５重量％未満の持続放出成分（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロックコポリマーなどのゲル化成分）を含有している。そのような実施形態の幾つかでは、組成物は、製剤の２重量％未満の持続放出成分（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロックコポリマーなどのゲル化成分）を含有している。そのような実施形態の幾つかでは、組成物は、製剤の１重量％未満の持続放出成分（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロックコポリマーなどのゲル化成分）を含有している。そのような実施形態の幾つかでは、手術領域の灌流のために使用される本明細書に記載される組成物は、ゲル化成分を実質的に含有しておらず、即時放出組成物である。

【０２４４】

他の実施形態では、本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物は、耳介入後（例えば、医療機器または細胞ベースの治療薬の移植後）に投与される。そのような実施形態の幾つかでは、耳介入後に投与される本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物は、中間放出または持続放出の組成物であり、本明細書に記載されるようなゲル化成分を含有している。

【０２４５】

＜一般的な滅菌の方法＞

内耳環境は、隔離された環境である。内リンパおよび外リンパは、静止流体であり、循環系と連続して接触していない。血液内リンパ関門および血液外リンパ関門を含む、血液迷路関門（ＢＬＢ）は、迷路空間（即ち、前庭および蝸牛の空間）における特定化された上皮細胞間のタイトジャンクションから成る。ＢＬＢの存在は、活性薬剤（例えば、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト）の送達を内耳の隔離された微小環境に制限する。耳有毛細胞は、内リンパまたは外リンパの流体に浸され、カリウムイオンの蝸牛の再利用が、有毛細胞機能にとって重要である。内耳が感染されると、内リンパ及び／又は外リンパへの（例えば微生物感染に応じた）白血球及び／又は免疫グロブリンの流入があり、内耳流体の繊細なイオン組成物は、白血球及び／又は免疫グロブリンの流入によって転覆させられる（ｕｐｓｅｔ）。特定の事例では、内耳流体のイオン組成物における変化は、結果として、難聴、平衡感覚障害及び／又は聴覚構造の骨化につながる。特定の事例では、微量な発熱物質及び／又は微生物でさえ、内耳の隔離された微小環境における感染および関連する生理学的変化を引き起こし得る。

【０２４６】

本明細書には、低いバイオバーデンで製造されるか又はストリンジェントな無菌要件で滅菌される、および中耳及び／又は内耳への投与に適している、耳用製剤が提供される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳に適合性のある組成物は、発熱物質及び／又は微生物が実質的にない。

【０２４７】

本明細書には、本明細書に記載される耳障害を改善または低減するＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む耳科用組成物が提供される。本明細書にはさらに、前記耳科用組成物の投与を含む方法が提供される。幾つかの実施形態では、組成物またはデバイスは滅菌される。本明細書に開示される実施形態内には、ヒトにおける使用のための本明細書に開示される医薬組成物またはデバイスの滅菌のための手段およびプロセスが含まれる。その目的は、感染を引き起こす微生物を比較的含まない、安全な医薬製品を提供することである。米国食品医薬品局は、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｃｄｅｒ／ｇｕｉ

ｄａｎｃｅ／５８８２ｆｎｌ．ｈｔｍで入手可能な刊行物「Ｇｕｉｄａｎｃｅ ｆｏｒ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ：Ｓｔｅｒｉｌｅ Ｄｒｕｇ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ Ｐｒｏｄｕｃｅｄ ｂｙ Ａｓｅｐｔｉｃ Ｐｒｏｃｅｓｓｉｎｇ」において規制手引きを提供しており、これは、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

【０２４８】

本明細書で使用されるように、滅菌は、製品またはパッケージング中に存在する微生物を破壊または除去するために使用されるプロセスを意味する。対象および組成物の滅菌に利用可能な任意の適切な方法が使用される。微生物の不活性化のために利用可能な方法は、限定されないが、極熱、致死薬、またはガンマ線の適用を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、耳科用治療製剤の調製のためのプロセスが開示され、該プロセスは、製剤を、化学的滅菌、放射線滅菌または濾過滅菌から選択される滅菌法にさらすことを含む。使用される方法は、滅菌されるデバイスまたは組成物の性質に大きく依存する。滅菌の多くの方法の詳細な記載は、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓによって公開された、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ ＰｈａｒｍａｃｙのＣｈａｐｔｅｒ ４０で与えられ、この主題に関する引用によって組み込まれる。

【０２４９】

＜化学的滅菌＞

化学的滅菌法は、極度の加熱滅菌に耐性のない生成物のための代替方法である。この方法では、酸化エチレン、二酸化塩素、ホルムアルデヒドまたはオゾンなどの、殺菌特性を備えた様々な気体および蒸気が、抗アポトーシス剤として使用される。エチレンオキシドの殺菌活性は、例えば、反応性アルキル化剤として働くその能力から生じる。したがって、滅菌プロセスには、エチレンオキシド蒸気が、滅菌される生成物と直接接触することが必要とされる。

【０２５０】

＜放射線滅菌＞

放射線滅菌の１つの利点は、熱分解または他の損害なしに多くのタイプの生成物を滅菌する能力である。一般に利用される放射線は、ベータ線であるか、または代替的に、^{60}Ｃｏ源からのガンマ線である。ガンマ線の透過能力によって、溶液、組成物および不均質混合物を含む多くの生成物タイプの滅菌での使用が可能となる。照射の殺菌効果は、ガンマ線の生体高分子との相互作用から生じる。この相互作用は、荷電種および遊離基を生成する。再構成および架橋結合のプロセスなどの、続く化学反応は、結果として、これらの生体高分子に対する正常機能の損失をもたらす。本明細書に記載される製剤はまた、ベータ照射を使用して随意に滅菌される。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む、本明細書に記載される製剤は溶液の形態にあり、溶液は放射線滅菌方法を使用して殺菌される。

【０２５１】

＜濾過＞

濾過滅菌は、溶液から微生物を除去するが破壊しないために使用される方法である。感温性溶液を濾過するために、メンブレンフィルターが使用される。このようなメンブレンフィルターは、混合したセルロースエステル（ＭＣＥ）、ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＦ；ＰＶＤＦとしても知られる）、またはポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）の薄く、強い、均質ポリマーであり、０．１乃至０．２２μｍの範囲の孔径を有する。様々な特性の溶液が、随意に、異なるメンブレンフィルターを使用して濾過される。例えば、ＰＶＦおよびＰＴＦＥの膜は、濾過する有機溶媒に十分に合わせられ、一方で、水溶液は、ＰＶＦまたはＭＣＥの膜に通して濾過される。濾過デバイスは、シリンジに付けられた単一のユースポイントの（ｐｏｉｎｔ－ｏｆ－ｕｓｅ）使い捨てフィルターから製造工場での使用のための工業規模のフィルターまで及ぶ、多くの規模での使用に利用可能である。メンブレンフィルターは、オートクレーブまたは化学滅菌によって滅菌される。膜濾過システムの確証が、標準化したプロトコル（Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｅｖａｌｕａ

tion of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981）に従って実行され、Brevundimonas diminuta（ATCC 19146）などの、既知量（約10^7／cm^2）の異常に小さな微生物を用いてメンブレンフィルターを検証する（challenging）ことを含む。幾つかの実施形態では、非天然のTrkBまたはTrkCのアゴニストを含む、本明細書に記載される製剤は溶液の形態にあり、溶液は濾過法を使用して滅菌される。

【0252】

医薬組成物は、随意に、メンブレンフィルターを通り抜けることによって滅菌される。ナノ粒子（米国特許公開番号6，139，870）または多重膜小胞（Richard et al., International Journal of Pharmaceutics（2006），312（1－2）：144－50）を含む製剤は、それらの組織化された構造を破壊することなく、0.22μmのフィルターを介して濾過滅菌に適用可能である。幾つかの実施形態では、非天然のTrkBまたはTrkCのアゴニストを含む、本明細書に記載される製剤は、多重膜小胞の形態にあり、多重膜小胞は濾過法を使用して滅菌される。

【0253】

幾つかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、濾過滅菌によって製剤（またはその成分）を滅菌する工程を含む。別の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、粒子を含み、ここで粒子製剤は濾過滅菌に適している。さらなる実施形態では、前記粒子製剤は、300nm未満のサイズ、200nm未満のサイズ、または100nm未満のサイズの粒子を含む。別の実施形態では、耳に許容可能な製剤は、粒子製剤を含み、ここで粒子の無菌性は、前駆体成分溶液の濾過滅菌によって保証される。別の実施形態では、耳に許容可能な製剤は、粒子製剤を含み、ここで粒子の無菌性は、低温濾過滅菌によって保証される。さらなる実施形態では、低温濾過滅菌は、0乃至30℃、0乃至20℃、0乃至10℃、10乃至20℃、または20乃至30℃の間の温度で実行される。

【0254】

別の実施形態では、耳に許容可能な粒子製剤の調製のためのプロセスがあり、該プロセスは、粒子製剤を含有している水溶液を低温で滅菌フィルターに通して濾過すること；無菌液を凍結乾燥すること；および投与前に滅菌水を用いて粒子製剤を再構成すること、を含む。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、微粉化した医薬品有効成分を含有している単一のバイアル製剤中の懸濁液として製造される。単一のバイアル製剤は、滅菌したポロクサマー溶液を滅菌した微粉化した有効成分（例えば、ケタミン）と無菌的に混合し、製剤を滅菌した医薬容器に移すことによって調製される。幾つかの実施形態では、懸濁液として本明細書に記載される製剤を含有している単一のバイアルは、投薬及び／又は投与前に再懸濁される。

【0255】

具体的な実施形態では、濾過及び／又は充填の手順は、本明細書に記載される製剤のゲル化温度（Tgel）より5℃下で、および100cPの理論値より下の粘度で実行され、それにより、蠕動ポンプを使用する妥当な時間内での濾過が可能となる。

【0256】

別の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、ナノ粒子製剤を含み、ここでナノ粒子製剤は濾過滅菌に適している。さらなる実施形態では、ナノ粒子製剤は、300nm未満のサイズ、200nm未満のサイズ、または100nm未満のサイズのナノ粒子を含む。別の実施形態では、耳に許容可能な製剤は、マイクロスフェア製剤を含み、ここでマイクロスフェアの無菌性は、前駆体有機溶液および水溶液の濾過滅菌によって保証される。別の実施形態では、耳に許容可能な製剤は、熱可逆性ゲル製剤を含み、ここで熱可逆性ゲル製剤の無菌性は低温濾過滅菌によって保証される。さらなる実施形態では、低温濾過滅菌は、0乃至30℃、0乃至20℃、0乃至10℃、10乃至20℃、または20乃

至３０℃の間の温度で生じる。別の実施形態では、耳に許容可能な熱可逆性ゲル製剤の調製のためのプロセスがあり、該プロセスは、熱可逆性ゲル成分を含有している水溶液を低温で滅菌フィルターに通して濾過すること；無菌液を凍結乾燥すること；および投与前に滅菌水を用いて熱可逆性ゲル製剤を再構成すること、を含む。

【０２５７】

特定の実施形態では、有効成分は、適切なビヒクル（例えば緩衝液）中に溶解され、（例えば、加熱処理、濾過、ガンマ線によって）別々に滅菌される。幾つかの例では、有効成分は、乾燥状態で別々に滅菌される。幾つかの例では、有効成分は、懸濁液またはコロイド懸濁液として滅菌される。残りの賦形剤（例えば、耳用製剤中に存在する流体ゲル成分）は、適切な方法（例えば、賦形剤の冷却混合物の濾過及び／又は照射）によって別々の工程で滅菌され；別々に滅菌される２つの溶液は、その後、無菌的に混合され、最終的な耳用製剤が提供される。幾つかの例では、最終的な無菌混合は、本明細書に記載される製剤の投与の直前に行われる。

【０２５８】

幾つかの例では、慣習的に使用される滅菌の方法（例えば、（例えば、オートクレーブにおける）加熱処理、ガンマ線照射、濾過）は、製剤中のポリマー成分（例えば、熱硬化性、ゲル化、または粘膜付着性のポリマー成分）及び／又は活性薬剤の不可逆な分解につながる。幾つかの例では、膜（例えば、０．２μＭの膜）に通す濾過による耳用製剤の滅菌は、耳用製剤が、濾過のプロセスの間にゲル化する揺変性ポリマー（ｔｈｉｘｏｔｒｏｐｉｃ　ｐｏｌｙｍｅｒｓ）を含む場合、不可能である。

【０２５９】

したがって、本明細書には、滅菌のプロセスの間のポリマー成分（例えば、熱硬化性及び／又はゲル化及び／又は粘膜付着性のポリマー成分）及び／又はＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの分解を防ぐ耳用製剤の滅菌のための方法が提供される。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト（例えば、本明細書に記載される抗体アゴニスト）の分解は、製剤中の緩衝液成分に対する具体的なｐＨ範囲およびゲル化剤の具体的な比率の使用によって減少または除去される。幾つかの実施形態では、適切なゲル化剤及び／又は熱硬化性ポリマーの選択によって、濾過による本明細書に記載される製剤の滅菌が可能となる。幾つかの実施形態では、製剤のための具体的なｐＨ範囲と組み合わせた、適切な熱硬化性ポリマーおよび適切なコポリマー（例えば、ゲル化剤）の使用によって、治療剤またはポリマー賦形剤の分解が実質的にない記載される製剤の高温滅菌が可能になる。本明細書に提供される滅菌の方法の利点は、特定の例において、製剤が、滅菌工程間に活性薬剤及び／又は賦形剤及び／又はポリマー成分の損失なしでオートクレーブ滅菌を介して最終滅菌にさらされ、微生物及び／又は発熱物質が実質的にないようにされるということである。

【０２６０】

＜微生物＞

本明細書には、本明細書に記載される耳障害を改善または低減する、耳に許容可能な組成物またはデバイスが提供される。本明細書にはさらに、前記耳科用組成物の投与を含む方法が提供される。幾つかの実施形態では、組成物またはデバイスは、微生物が実質的にない。許容可能なバイオバーデンまたは滅菌レベルは、限定されないが、Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ　Ｃｈａｐｔｅｒｓ　＜１１１１＞　ｅｔ　ｓｅｑを含む、治療上許容可能な組成物を定義する適用可能な基準に基づく。例えば、許容可能な滅菌（例えば、バイオバーデン）レベルは、製剤のグラム当たり約１０コロニー形成単位（ｃｆｕ）、製剤のグラム当たり約５０ｃｆｕ、製剤のグラム当たり約１００ｃｆｕ、製剤のグラム当たり約５００ｃｆｕ、または製剤のグラム当たり約１０００ｃｆｕを含む。幾つかの実施形態では、製剤のための許容可能なバイオバーデンレベルまたは無菌性は、１０ｃｆｕ／ｍＬ未満、５０ｃｆｕ／ｍＬ未満、５００ｃｆｕ／ｍＬ未満、または１０００ｃｆｕ／ｍＬ未満の微生物因子を含む。さらに、許容可能なバイオバーデンレベルまたは無菌性は、指定された好ましくない（ｏｂｊｅｃｔｉｏｎａｂｌｅ）微生物因子の排

除を含む。例として、指定された好ましくない微生物因子は、限定されないが、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）（Ｅ．ｃｏｌｉ）、サルモネラ属細菌（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｓｐ．）、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）及び／又は他の具体的な微生物因子を含む。

【０２６１】

耳に許容可能な耳科用治療製剤の無菌性は、Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ Ｃｈａｐｔｅｒｓ ＜６１＞、＜６２＞および ＜７１＞に従って滅菌保証プログラムによって確認される。滅菌保証の品質管理、品質保証および検証過程の主要な要素は、滅菌試験の方法である。滅菌試験は、ほんの一例として、２つの方法によって行われる。第１の方法は、直接接種であり、ここで試験される組成物のサンプルは、増殖培地に加えられ、最大で２１日間までの間インキュベートされる。増殖培地の濁度は、汚染を示す。この方法の欠点は、感受性を低減するバルク材（ｂｕｌｋ ｍａｔｅｒｉａｌｓ）の小さなサンプリングサイズ（ｓｍａｌｌ ｓａｍｐｌｉｎｇ ｓｉｚｅ）、および目視観測に基づく微生物増殖の検出を含む。代替方法は、膜濾過滅菌試験である。この方法では、大量の生成物が、小さな膜濾紙に通される。その後、濾紙は、微生物の増殖を促進するために培地に入れられる。この方法は、バルク製品（ｂｕｌｋ ｐｒｏｄｕｃｔ）全体がサンプリングされると、より大きな感受性を持つ利点を有する。市販のＭｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｓｔｅｒｉｔｅｓｔ滅菌試験システムは、随意に、膜濾過滅菌試験による判定に使用される。クリーム剤または軟膏剤の濾過試験のために、ＳｔｅｒｉｔｅｓｔフィルターシステムＮｏ．ＴＬＨＶＳＬ２１０が使用される。エマルジョンまたは粘性生成物の濾過試験のために、ＳｔｅｒｉｔｅｓｔフィルターシステムＮｏ．ＴＬＡＲＥＭ２１０またはＴＤＡＲＥＭ２１０が使用される。予め充填されたシリンジ（ｐｒｅ－ｆｉｌｌｅｄ ｓｙｒｉｎｇｅ）の濾過試験のために、ＳｔｅｒｉｔｅｓｔフィルターシステムＮｏ．ＴＴＨＡＳＹ２１０が使用される。エアロゾルまたは泡として調合された物質の濾過試験のために、ＳｔｅｒｉｔｅｓｔフィルターシステムＮｏ．ＴＴＨＶＡ２１０が使用される。アンプルまたはバイアルにおける溶解性粉末の濾過試験のために、ＳｔｅｒｉｔｅｓｔフィルターシステムＮｏ．ＴＴＨＡＤＡ２１０またはＴＴＨＡＤＶ２１０が使用される。

【０２６２】

Ｅ．ｃｏｌｉとサルモネラ菌（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）のための試験は、２４－７２時間３０－３５℃でインキュベートされたラクトース培養液の使用、１８－２４時間のＭａｃＣｏｎｋｅｙ及び／又はＥＭＢ寒天中のインキュベーション、及び／又はＲａｐｐａｐｏｒｔ培地の使用を含む。Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａの検出のための試験は、ＮＡＣ培地の使用を含む。Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ Ｃｈａｐｔｅｒｓ＜６２＞はさらに、指定された好ましくない微生物のための試験手順を列挙している。

【０２６３】

特定の実施形態では、本明細書に記載される制御放出製剤は、製剤のグラム当たり微生物因子の約６０未満のコロニー形成単位（ＣＦＵ）、約５０未満のコロニー形成単位、約４０未満のコロニー形成単位、または約３０未満のコロニー形成単位を有している。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳科用製剤は、内リンパ及び／又は外リンパと等張となるように製剤される。

【０２６４】

＜エンドトキシン＞

本明細書には、本明細書に記載される耳障害を改善または低減する耳科用組成物が提供される。本明細書にはさらに、前記耳科用組成物の投与を含む方法が提供される。幾つかの実施形態では、組成物またはデバイスは、エンドトキシンが実質的にない。滅菌プロセスのさらなる態様は、微生物の死滅からの副産物（以後「産物（Ｐｒｏｄｕｃｔ）」）の除去である。発熱物質除去のプロセスは、サンプルから発熱物質を除去することである。発熱物質は、免疫反応を引き起こすエンドトキシンまたはエキソトキシンである。エンドトキシンの一例は、グラム陰性菌の細胞壁で見られるリポ多糖（ＬＰＳ）分子である。オートクレーブ滅菌またはエチレンオキシドでの処理などの滅菌手順は、細菌を死滅させ、

ＬＰＳ残基は、敗血症性ショックなどの、炎症促進性免疫反応を引き起こす。エンドトキシンの分子サイズが広く変わり得るため、エンドトキシンの存在は、「エンドトキシン単位」（ＥＵ）で表わされる。１ＥＵは、Ｅ．ｃｏｌｉＬＰＳの１００ピコグラムと同等である。ヒトは、体重のたった５ＥＵ／ｋｇほどに対する反応を進行させる。バイオバーデン（例えば、微生物限度）及び／又は無菌性（例えば、エンドトキシンレベル）は、当該技術分野で認識されるような単位で表わされる。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳科用組成物は、慣習的に許容可能なエンドトキシンレベル（例えば、被験体の体重の５ＥＵ／ｋｇ）と比較したときに、より低いエンドトキシンレベル（例えば、被験体の体重の＜４ＥＵ／ｋｇ）を含有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、被験体の体重の約５ＥＵ／ｋｇ未満を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、被験体の体重の約４ＥＵ／ｋｇ未満を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、被験体の体重の約３ＥＵ／ｋｇ未満を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、被験体の体重の約２ＥＵ／ｋｇ未満を有している。

【０２６５】

幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤またはデバイスは、製剤の約５ＥＵ／ｋｇ未満を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、製剤の約４ＥＵ／ｋｇ未満を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、製剤の約３ＥＵ／ｋｇ未満を有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、約５ＥＵ／ｋｇ未満の産物を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、約１ＥＵ／ｋｇ未満の産物を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、約０．２ＥＵ／ｋｇ未満の産物を有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、約５ＥＵ／ｇ未満のユニット（ｕｎｉｔ）または産物を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、約４ＥＵ／ｇ未満のユニットまたは産物を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、約３ＥＵ／ｇ未満のユニットまたは産物を有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、約５ＥＵ／ｍｇ未満のユニットまたは産物を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、約４ＥＵ／ｍｇ未満のユニットまたは産物を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、約３ＥＵ／ｍｇ未満のユニットまたは産物を有している。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳科用組成物は、製剤の約１乃至約５ＥＵ／ｍＬを含有している。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳科用組成物は、製剤の約２乃至約５ＥＵ／ｍＬ、製剤の約３乃至約５ＥＵ／ｍＬ、または製剤の約４乃至約５ＥＵ／ｍＬを含有している。

【０２６６】

特定の実施形態では、本明細書に記載される耳科用組成物またはデバイスは、慣習的に許容可能なエンドトキシンレベル（例えば、製剤の０．５ＥＵ／ｍＬ）と比較したときに、より低いエンドトキシンレベル（例えば、製剤の＜０．５ＥＵ／ｍＬ）を含有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤またはデバイスは、製剤の約０．５ＥＵ／ｍＬ未満を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、製剤の約０．４ＥＵ／ｍＬ未満を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、製剤の約０．２ＥＵ／ｍＬ未満を有している。

【０２６７】

発熱物質の検出は、ほんの一例として、幾つかの方法によって行われる。無菌性に適した試験は、Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ（ＵＳＰ）＜７１＞ Ｓｔｅｒｉｌｉｔｙ Ｔｅｓｔｓ（２３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９５）に記載される試験を含む。ウサギの発熱物質試験およびカブトガニの血球抽出成分試験は、両方とも、Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ Ｃｈａｐｔｅｒｓ ＜８５＞および＜１５１＞（ＵＳＰ２３／ＮＦ １８，Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｔｅｓｔｓ，Ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｌ Ｃｏｎｖｅｎｔｉｏｎ，

Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ，１９９５）中に規定されている。代替的な発熱物質アッセイは、単球活性化－サイトカインアッセイに基づいて開発された。品質管理適用に適した均一の細胞株が開発されており、これは、ウサギの発熱物質試験およびカブトガニの血球抽出成分試験を通ったサンプル中の発熱性を検出する能力を実証した（Ｔａｋｔａｋ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．（１９９０），４３：５７８－８２）。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤は、発熱物質除去の対象となる。さらなる実施形態では、耳に許容可能な耳科用治療製剤の製造のプロセスは、発熱性に関して製剤を試験することを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤は、発熱物質が実質的にない。

【０２６８】

＜ｐＨおよび実用的なモル浸透圧濃度＞

本明細書で使用されるように、「実用的なモル浸透圧濃度」は、活性薬剤、およびゲル化剤及び／又は増粘剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマー、カルボキシメチルセルロースなど）を除くすべての賦形剤を含めることによって測定される製剤のモル浸透圧濃度を意味する。本明細書に記載される製剤の実用的なモル浸透圧濃度は、任意の適切な方法、例えば、Ｖｉｅｇａｓ ｅｔ．ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．，１９９８，１６０，１５７－１６２に記載されるような凝固点降下方法によって測定される。幾つかの例では、本明細書に記載される組成物の実用的なモル浸透圧濃度は、より高温での組成物のモル浸透圧濃度の判定を可能にする蒸気圧浸透圧法（例えば、蒸気圧降下法）によって測定される。幾つかの例では、蒸気圧降下法は、より高温でのゲル化剤（例えば、熱可逆性ポリマー）を含む製剤のモル浸透圧濃度の判定を可能にし、ここでゲル化剤はゲルの形態である。本明細書に記載される耳科用製剤の実用的なモル浸透圧濃度は、約１００ｍＯｓｍ／ｋｇから約１０００ｍＯｓｍ／ｋｇ、約２００ｍＯｓｍ／ｋｇから約８００ｍＯｓｍ／ｋｇ、約２５０ｍＯｓｍ／ｋｇから約５００ｍＯｓｍ／ｋｇ、約２５０ｍＯｓｍ／ｋｇから約３２０ｍＯｓｍ／ｋｇ、約２５０ｍＯｓｍ／ｋｇから約３５０ｍＯｓｍ／ｋｇ、または約２８０ｍＯｓｍ／ｋｇから約３２０ｍＯｓｍ／ｋｇまでである。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳科用製剤は、約１００ｍＯｓｍ／Ｌから約１０００ｍＯｓｍ／Ｌ、約２００ｍＯｓｍ／Ｌから約８００ｍＯｓｍ／Ｌ、約２５０ｍＯｓｍ／Ｌから約５００ｍＯｓｍ／Ｌ、約２５０ｍＯｓｍ／Ｌから約３５０ｍＯｓｍ／Ｌ、約２５０ｍＯｓｍ／Ｌから約３２０ｍＯｓｍ／Ｌ、または約２８０ｍＯｓｍ／Ｌから約３２０ｍＯｓｍ／Ｌまでの実用的なモル浸透圧濃度を有する。

【０２６９】

幾つかの実施形態では、作用の標的部位（例えば外リンパ）でのモル浸透圧濃度は、本明細書に記載される送達された製剤のモル浸透圧濃度（即ち、正円窓膜と交差するか又はそれに浸透する物質のモル浸透圧濃度）とほぼ同じである。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳科用製剤は、約１５０ｍＯｓｍ／Ｌから約５００ｍＯｓｍ／Ｌ、約２５０ｍＯｓｍ／Ｌから約５００ｍＯｓｍ／Ｌ、約２５０ｍＯｓｍ／Ｌから約３５０ｍＯｓｍ／Ｌ、約２８０ｍＯｓｍ／Ｌから約３７０ｍＯｓｍ／Ｌ、または約２５０ｍＯｓｍ／Ｌから約３２０ｍＯｓｍ／Ｌまでの送達可能なモル浸透圧濃度を有する。

【０２７０】

内リンパに存在する主なカチオンは、カリウムである。さらに、内リンパは、高濃度の正に荷電したアミノ酸を有する。外リンパに存在する主なカチオンは、ナトリウムである。特定の事例では、内リンパおよび外リンパのイオン組成物は、有毛細胞の電気化学的刺激を調節する。特定の事例では、内リンパまたは外リンパのイオンバランスのあらゆる変化は、結果として、耳の有毛細胞に沿った電気化学的刺激の伝導の変化が原因で難聴につながる。幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、外リンパのイオンバランスを崩さない。幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、外リンパと同じ又は実質的に同じであるイオンバランスを有する。幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、内リンパのイオンバランスを崩さない。幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、内リンパと同じ又は実質的に同じであるイオンバランスを

有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳科用製剤は、内耳流体（例えば、内リンパ及び／又は外リンパ）と適合性のあるイオンバランスを提供するために製剤される。

【０２７１】

内リンパおよび外リンパは、血液の生理的ｐＨに近いｐＨを有する。内リンパは、約７．２－７．９のｐＨ範囲を有し、外リンパは、約７．２－７．４のｐＨ範囲を有する。近位の内リンパのインサイツでのｐＨは約７．４であり、一方で遠位の内リンパのｐＨは約７．９である。

【０２７２】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物のｐＨは、約５．５～９．０の内リンパと適合性のあるｐＨ範囲に調節される（例えば、緩衝液の使用によって）。具体的な実施形態では、本明細書に記載される組成物のｐＨは、約５．５～約９．０の外リンパに適切なｐＨ範囲に調節される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物のｐＨは、約５．５～約８．０、約６～約８．０、または約６．６～約８．０の外リンパに適切な範囲に調節される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物のｐＨは、約７．０－７．６の外リンパに適切なｐＨ範囲に調節される。

【０２７３】

幾つかの実施形態では、有用な製剤は、１つ以上のｐＨ調整剤または緩衝剤も含む。適切なｐＨ調整剤または緩衝液は、限定されないが、酢酸塩、重炭酸塩、塩化アンモニウム、クエン酸塩、リン酸塩、それらの薬学的に許容可能な塩、およびそれらの組み合わせ又は混合物を含む。

【０２７４】

一実施形態では、１つ以上の緩衝液は、本開示の製剤に利用されるときに、例えば、薬学的に許容可能なビヒクルと組み合わせられ、例えば、約０．１％乃至約２０％、約０．５％乃至約１０％の範囲の量で、最終的な製剤中に存在する。本開示の特定の実施形態では、ゲル製剤に含まれる緩衝液の量は、ゲル製剤のｐＨが身体の天然の緩衝系を妨害しないような量である。

【０２７５】

一実施形態では、化合物を安定させるために、希釈剤も使用され、なぜなら希釈剤は、より安定した環境を提供することができるからである。（ｐＨ制御または維持も提供することができる）緩衝液中に溶解された塩が、限定されないが、リン酸緩衝食塩水溶液を含む、当該技術分野における希釈剤として利用される。

【０２７６】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるあらゆるゲル製剤は、医薬品（例えば、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト）またはゲルを含むポリマーの分解なしで、ゲル製剤の滅菌（例えば、濾過または無菌混合または加熱処理及び／又はオートクレーブ滅菌（例えば最終滅菌）による）を可能にするｐＨを有する。滅菌中に耳科用剤及び／又はゲルポリマーの加水分解及び／又は分解を低減するために、緩衝液ｐＨは、滅菌のプロセス（例えば、高温オートクレーブ滅菌）の間に７－８の範囲の製剤のｐＨを維持するように設計されている。

【０２７７】

具体的な実施形態では、本明細書に記載されるあらゆるゲル製剤は、医薬品（例えば、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト）またはゲルを含むポリマーの分解なしで、ゲル製剤の最終滅菌（例えば、加熱処理及び／又はオートクレーブ滅菌による）を可能にするｐＨを有する。例えば、オートクレーブ滅菌中に耳科用剤及び／又はゲルポリマーの加水分解及び／又は分解を低減するために、緩衝液ｐＨは、高温で７－８の範囲の製剤のｐＨを維持するように設計されている。製剤に使用される耳科用剤に依存して、あらゆる適切な緩衝液が使用される。幾つかの事例では、温度がおよそ－０．０３／℃で増加するにつれＴＲＩＳのｐＫａが低下し、温度がおよそ０．００３／℃で増加するにつれＰＢＳのｐＫａが増大するため、２５０°Ｆ（１２１℃）でのオートクレーブ滅菌は、結果として、Ｔ

ＲＩＳ緩衝液における著しい下向きのｐＨシフトがもたらされ（即ち、より酸性）、一方でＰＢＳ緩衝液における比較的少ない上向きのｐＨシフトももたらされ、それ故、ＰＢＳよりもＴＲＩＳにおける耳科用剤の加水分解及び／又は分解の大きな増加がもたらされる。耳科用剤の分解は、本明細書に記載されるような緩衝液とポリマー添加剤（例えばＣＭＣ）の適切な組み合わせの使用によって低減される。

【０２７８】

幾つかの実施形態では、約５．０から約９．０の間、約５．５から約８．５の間、約６．０から約７．６の間、約７から約７．８の間、約７．０から約７．６の間、約７．２から７．６の間、または約７．２から約７．４の間の製剤ｐＨが、本明細書に記載される耳用製剤の滅菌（例えば、濾過または無菌混合または加熱処理及び／又はオートクレーブ滅菌（例えば最終滅菌）による）に適している。具体的な実施形態では、約６．０、約６．５、約７．０、約７．１、約７．２、約７．３、約７．４、約７．５、または約７．６の製剤ｐＨが、本明細書に記載されるあらゆる組成物の滅菌（例えば、濾過または無菌混合または加熱処理及び／又はオートクレーブ滅菌（例えば最終滅菌）による）に適している。

【０２７９】

幾つかの実施形態では、製剤は、本明細書に記載されるようなｐＨを有しており、限定しない例として、本明細書に記載されるセルロースベースの増粘剤などの、増粘剤（例えば、粘度増強剤）を含む。幾つかの事例では、二次ポリマー（例えば増粘剤）の追加および本明細書に記載されるような製剤のｐＨによって、耳科用剤及び／又は耳科用製剤中のポリマー成分の実質的な分解なしで、本明細書に記載される製剤の滅菌が可能になる。幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるようなｐＨを有する製剤中の増粘剤に対する熱可逆性ポロクサマーの比率は、約４０：１、約３５：１、約３０：１、約２５：１、約２０：１、約１５：１、約１０：１、または約５：１である。例えば、特定の実施形態では、本明細書に記載される徐放製剤及び／又は持続放出製剤は、約４０：１、約３５：１、約３０：１、約２５：１、約２０：１、約１５：１、約１０：１、または約５：１の比率でポロクサマー４０７（プルロニック（ｐｌｕｒｏｎｉｃ）Ｆ１２７）とカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）の組み合わせを含む。

【０２８０】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマーの量は、製剤の総重量の約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％または約４０％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマーの量は、製剤の総重量の約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％または約２５％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約７．５％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１０％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１１％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１２％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１３％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１４％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１５％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１６％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１７％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製

剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１８％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約１９％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約２０％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約２１％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約２３％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の熱可逆性ポリマー（例えばプルロニックＦ１２７）の量は、製剤の総重量の約２５％である。

【０２８１】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の増粘剤（例えばゲル化剤）の量は、製剤の総重量の約０．１％、約０．２％、約０．３％、０．４％、約０．５％、約０．６％、約０．７％、約０．８％、約０．９％、約１％、約５％、約１０％、または約１５％である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤中の増粘剤（例えばゲル化剤）の量は、製剤の総重量の約０．１％、約０．５％、約１％、約１．５％、約２％、約２．５％、約３％、約３．５％、約４％、約４．５％、または約５％である。

【０２８２】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される医薬製剤は、少なくとも約１日、少なくとも約２日、少なくとも約３日、少なくとも約４日、少なくとも約５日、少なくとも約６日、少なくとも約１週、少なくとも約２週、少なくとも約３週、少なくとも約４週、少なくとも約５週、少なくとも約６週、少なくとも約７週、少なくとも約８週、少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、または少なくとも約６か月の間のいずれかの期間にわたって、ｐＨに対して安定している。他の実施形態では、本明細書に記載される製剤は、少なくとも約１週間の期間にわたって、ｐＨに対して安定している。本明細書にはまた、少なくとも約１か月の期間の間、ｐＨに対して安定している製剤が記載される。

【０２８３】

＜等張化剤＞

一般に、内リンパは、外リンパより高い重量モル浸透圧濃度を有する。例えば、内リンパは、約３０４ｍＯｓｍ／ｋｇのH_2Oの重量モル浸透圧濃度を有し、一方で外リンパは、約２９４ｍＯｓｍ／ｋｇの耳に適合性のある重量モル浸透圧濃度を有する。特定の実施形態では、等張化剤は、約１００ｍＯｓｍ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍ／ｋｇ、約２００ｍＯｓｍ／ｋｇ乃至約８００ｍＯｓｍ／ｋｇ、約２５０ｍＯｓｍ／ｋｇ乃至約５００ｍＯｓｍ／ｋｇ、約２５０ｍＯｓｍ／ｋｇ乃至約３５０ｍＯｓｍ／ｋｇ、または約２８０ｍＯｓｍ／ｋｇ乃至約３２０ｍＯｓｍ／ｋｇの耳科用製剤の実用的な重量モル浸透圧濃度を提供する量で本明細書に記載される製剤に加えられる。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、約１００ｍＯｓｍ／Ｌ乃至約１０００ｍＯｓｍ／Ｌ、約２００ｍＯｓｍ／Ｌ乃至約８００ｍＯｓｍ／Ｌ、約２５０ｍＯｓｍ／Ｌ乃至約５００ｍＯｓｍ／Ｌ、約２５０ｍＯｓｍ／Ｌ乃至約３５０ｍＯｓｍ／Ｌ、約２８０ｍＯｓｍ／Ｌ乃至約３２０ｍＯｓｍ／Ｌ、または約２５０ｍＯｓｍ／Ｌ乃至約３２０ｍＯｓｍ／Ｌの実用的なモル浸透圧濃度を有する。

【０２８４】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される送達可能な製剤のモル浸透圧濃度は、標的とされた耳構造（例えば、内リンパ、外リンパなど）と等張であるように設計されている。具体的な実施形態では、本明細書に記載される耳用組成物は、約２５０乃至約３２０ｍＯｓｍ／Ｌ、および好ましくは約２７０乃至約３２０ｍＯｓｍ／Ｌの作用の標的部位での送達された外リンパに適切なモル浸透圧濃度を提供するために製剤される。具体的な実施形態では、本明細書に記載される耳用組成物は、約２５０乃至約３２０ｍＯｓｍ／ｋｇの耳に適合性のある、または約２７０乃至約３２０ｍＯｓｍ／ｋｇの耳に適合性のあ

る重量モル浸透圧濃度の作用の標的部位での送達された外リンパに適切な重量モル浸透圧濃度を提供するために製剤される。具体的な実施形態では、製剤の送達可能なモル浸透圧濃度／重量モル浸透圧濃度（即ち、ゲル化剤または増粘剤（例えば熱可逆性ゲルポリマー）の不存在化での製剤のモル浸透圧濃度／重量モル浸透圧濃度）は、例えば、適切な塩濃度（例えば、カリウムまたはナトリウム塩の濃度）の使用、または製剤を標的部位への送達で内リンパ適合性及び／又は外リンパ適合性にする（即ち、内リンパ及び／又は外リンパで等張）等張化剤の使用によって調節される。熱可逆性ゲルポリマーを含む製剤のモル浸透圧濃度は、様々な量の水とポリマーの単量体単位との関連性が原因で信頼性の低い尺度である。製剤の実用的なモル浸透圧濃度（即ち、ゲル化剤または増粘剤（例えば熱可逆性ゲルポリマー）の不存在化でのモル浸透圧濃度）は、信頼できる尺度であり、あらゆる適切な方法（例えば、凝固点降下方法、蒸気降下方法）によって測定される。幾つかの事例では、本明細書に記載される製剤は、投与後に、内耳の環境に最小の障害をもたらす、および哺乳動物に最小の不快感（例えば、回転性めまい及び／又は吐き気）をもたらす、（例えば、標的部位（例えば外リンパ）での）送達可能なモル浸透圧濃度を提供する。

【０２８５】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、外リンパ及び／又は内リンパと等張である。等張製剤は、等張化剤の追加によって提供される。適切な等張化剤は、限定されないが、デキストロース、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、および他の電解質などの、薬学的に許容可能な糖、塩、またはそれらの任意の組み合わせ又は混合物を含む。

【０２８６】

有用な耳用組成物は、組成物の重量モル浸透圧濃度を許容可能な範囲にするのに必要とされる量で１つ以上の塩を含む。そのような塩は、ナトリウムカチオン、カリウムカチオン、またはアンモニウムカチオン、および塩素アニオン、クエン酸アニオン、アスコルビン酸アニオン、ホウ酸アニオン、リン酸アニオン、重炭酸アニオン、硫酸アニオン、チオ硫酸アニオン、または重亜硫酸アニオンを有するものを含み；適切な塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、および硫酸アンモニウムを含む。

【０２８７】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなｐＨ及び／又は実用的なモル浸透圧濃度を有し、約１μＭから約１０μＭの間、約１ｍＭから約１００ｍＭの間、約０．１ｍＭから約１００ｍＭの間、約０．１ｍＭから約１００ｎＭの間の医薬品有効成分の濃度を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなｐＨ及び／又は実用的なモル浸透圧濃度を有し、製剤の有効成分の約０．００１重量％から約６０重量％の間、約０．０１重量％から約２０重量％の間、約０．０１重量％から約１０重量％の間、約０．０１重量％から約７．５重量％の間、約０．０１重量％から６重量％の間、約０．０１重量％からの５重量％の間、約０．１重量％から約１０重量％、または約０．１重量％から６重量％の間の医薬品有効成分の濃度を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなｐＨ及び／又は実用的なモル浸透圧濃度を有し、製剤の容積で活性薬剤の約０．１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬの間で、約１ｍｇ／ｍＬから約８０ｍｇ／ｍＬの間で、約１ｍｇ／ｍＬから約６０ｍｇ／ｍＬの間で、約１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約２０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約１０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約５ｍｇ／ｍＬの間、または約０．５ｍｇ／ｍＬから約５ｍｇ／ｍＬの間の医薬品有効成分の濃度を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなｐＨ及び／又は実用的なモル浸透圧濃度を有し、製剤の容積で活性薬剤の約１μｇ／ｍＬから約５００μｇ／ｍＬの間、約１μｇ／ｍＬから約２５０μｇ／ｍＬの間、約１μｇ／ｍＬから約１００μｇ／ｍＬの間、約１μｇ／ｍＬから約５０μｇ／ｍＬの間、または約１μｇ／ｍＬから約２０μｇ／ｍＬ

の間の医薬品有効成分の濃度を有する。

【０２８８】

幾つかの実施形態では、医薬品有効成分は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む。幾つかの場合では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなｐＨ及び／又は実用的なモル浸透圧濃度を有し、約１μＭから約１０μＭの間、約１ｍＭから約１００ｍＭの間、約０．１ｍＭから約１００ｍＭの間、約０．１ｍＭから約１００ｎＭの間のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなｐＨ及び／又は実用的なモル浸透圧濃度を有し、製剤の有効成分の約０．００１重量％から約６０重量％の間、約０．０１重量％から約２０重量％の間、約０．０１重量％からの約１０重量％の間、約０．０１重量％から約７．５重量％の間、約０．０１重量％から６重量％の間、約０．０１重量％から５重量％の間、約０．１重量％から約１０重量％の間、または約０．１重量％から約６重量％の間のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなｐＨ及び／又は実用的なモル浸透圧濃度を有し、製剤の容積でＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの約０．１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約８０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約６０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約２０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約１０ｍｇ／ｍＬの間、約１ｍｇ／ｍＬから約５ｍｇ／ｍＬの間、または約０．５ｍｇ／ｍＬから約５ｍｇ／ｍＬの間のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなｐＨ及び／又は実用的なモル浸透圧濃度を有し、製剤の容積でＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの約１μｇ／ｍＬから約５００μｇ／ｍＬの間、約１μｇ／ｍＬから約２５０μｇ／ｍＬの間、約１μｇ／ｍＬから約１００μｇ／ｍＬの間、約１μｇ／ｍＬから約５０μｇ／ｍＬの間、または約１μｇ／ｍＬから約２０μｇ／ｍＬの間のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度を有する。

【０２８９】

＜調整可能な放出特性＞

本明細書に記載される製剤、組成物またはデバイスからの非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの放出は、随意に、望ましい放出特性に調整可能である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、ゲル化成分が実質的にない溶液である。そのような事例では、組成物は、本質的にＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの即時放出を提供する。そのような実施形態の幾つかでは、組成物は、例えば手術の間の、耳構造の灌流に有用である。

【０２９０】

そのような実施形態の幾つかでは、組成物は、約２日から約４日の非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの放出を提供する。

【０２９１】

幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む本明細書に記載される組成物はさらに、ゲル化剤（例えばポロクサマー４０７）を含み、約１日から約３日の期間にわたって非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの放出を提供する。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む本明細書に記載される組成物はさらに、ゲル化剤（例えばポロクサマー４０７）を含み、約１日から約５日の期間にわたって非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの放出を提供する。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む本明細書に記載される組成物はさらに、ゲル化剤（例えばポロクサマー４０７）を含み、約２日から約７日の期間にわたって非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの放出を提供する。

【０２９２】

幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む本明細書に記載される組成物はさらに、約１４－１７％のゲル化剤（例えばポロクサマー４０７）を含み、約１週から約３週間の期間にわたって持続放出徐放性を提供する。幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む本明細書に記載される組成物はさらに、約１８－２１％のゲル化剤（例えばポロクサマー４０７）を含み、約３週から約６週間の期間にわたって持続放出徐放性を提供する。

【０２９３】

幾つかの実施形態では、非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む本明細書に記載される製剤の粘度は、耳に適合性のあるゲルからの適切な速度の放出を提供するように設計されている。幾つかの実施形態では、増粘剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーなどのゲル化成分）の濃度は、調整可能な平均溶解時間（ＭＤＴ）を可能にする。ＭＤＴは、本明細書に記載される組成物またはデバイスからの活性薬剤の放出速度に反比例する。実験的に、放出された非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは、随意に、Ｋｏｒｓｍｅｙｅｒ－Ｐｅｐｐａｓ方程式に適合され：

【０２９４】

【数１】

$$\frac{Q}{Q_\alpha} = kt^n + b$$

式中、Ｑは時間ｔで放出された耳科用剤の量であり、Ｑ$_\alpha$は耳科用剤全体的な放出量であり、ｋはｎ番目の順番の放出定数であり、ｎは溶解機構と関連する無次元数であり、およびｂは軸切片であり、これは、ｎ＝１が侵食制御機構を特徴づける初期バースト放出機構を特徴とする。平均溶解時間（ＭＤＴ）は、分子の総数で割った、薬物分子が放出前にマトリックスにとどまる異なる期間の合計であり、随意に以下によって計算される：

【０２９５】

【数２】

$$MDT = \frac{nk^{-1/n}}{n+1}$$

【０２９６】

例えば、組成物またはデバイスの平均溶解時間（ＭＤＴ）とゲル化剤（例えばポロクサマー）の濃度との間の直線関係は、非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストが、拡散によってではなくポリマーゲル（例えばポロクサマー）の侵食が原因で放出されることを示している。別の実施形態では、非直線関係は、拡散及び／又はポリマーゲル分解の組み合わせによる耳科用剤の放出を示している。別の例では、組成物またはデバイスのより速いゲル除去の時間経過（非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストのより速い放出）は、より低い平均溶解時間（ＭＤＴ）を示している。組成物中のゲル化成分及び／又は活性薬剤の濃度は、ＭＤＴのための適切なパラメーターを判定するために試験される。幾つかの実施形態では、前臨床および臨床の研究のための適切なパラメーターを判定するために、注入量も試験される。非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストのゲルの強度および濃度は、組成物からの非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの放出動態に影響を与える。低いポロクサマー濃度では、除去速度は加速される（ＭＤＴはより低い）。組成物またはデバイス中の非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度の増加は、耳における非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの滞留時間及び／又はＭＤＴを延長させる。

【０２９７】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物またはデバイスからのポロクサマーに対するＭＤＴは、少なくとも６時間である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物またはデバイスからのポロクサマーに対するＭＤＴは、少なくとも１０時間である。

【０２９８】
幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物またはデバイスからのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストに対するＭＤＴは、約３０時間から約４８時間である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物またはデバイスからのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストに対するＭＤＴは、約３０時間から約９６時間である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物またはデバイスからのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストに対するＭＤＴは、約３０時間から約１週間である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物またはデバイスからのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストに対するＭＤＴは、約１週間から約６週間である。

【０２９９】
特定の実施形態では、本明細書に記載される制御放出性耳科用組成物は、制御放出性耳科用組成物ではない耳科用組成物と比較して、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの曝露を増加させ、耳科用流体（例えば、内リンパ及び／又は外リンパ）における曲線下面積（ＡＵＣ）を、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約１００％、または約１００％以上増加させる。特定の実施形態では、本明細書に記載される制御放出性耳科用組成物は、制御放出性耳科用組成物ではない製剤と比較して、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの曝露時間を増加させ、耳科用流体（例えば内リンパ及び／又は外リンパ）におけるC_{max}を、約４０％、約３０％、約２０％、または約１０％減少させる。特定の実施形態では、本明細書に記載される制御放出性耳科用組成物は、制御放出性耳科用組成物ではない製剤と比較して、C_{max}対C_{min}の比率を変更する（例えば減少させる）。特定の実施形態では、本明細書に記載される制御放出性耳科用組成物は、制御放出性耳科用組成物ではない製剤と比較して、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの曝露を増加させ、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度がC_{min}を超える時間の長さを、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、または約９０％増加させる。特定の実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの曝露の増加、およびＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度が本明細書に記載される制御放出性耳科用組成物によってC_{min}を超える時間の長さの増加は、制御放出性耳科用組成物でない製剤と比較して１００％以上である。特定の例では、本明細書に記載される制御放出性耳科用組成物は、C_{max}までの時間を遅らせる。特定の例では、薬物の安定した制御放出は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度がC_{min}を超えてとどまる時間を延長させる。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳科用組成物は、内耳におけるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの滞留時間を延長させ、安定した薬物曝露特性を提供する。幾つかの例では、耳科用組成物中のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度の増加は、除去プロセスを飽和状態にし（ｓａｔｕｒａｔｅｓ）、より迅速且つ安定した定常状態の到達が可能となる。

【０３００】
特定の例では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストへの曝露（例えば、内リンパまたは外リンパ中の濃度）が、定常状態に達すると、内リンパまたは外リンパ中のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの濃度は、長期間（例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、または１週、３週、６週、２か月）の治療量で、またはそのあたりでとどまる。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される制御放出性耳科用組成物から放出されたＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの定常状態の濃度は、制御放出性耳科用組成物でない製剤から放出されたＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの定常状態の濃度の約２０倍乃至約５０倍である。

【０３０１】
＜医薬製剤＞
本明細書には、少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト、および薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、または担体を含む、耳科用医薬組成物またはデバイスが提供される。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、他の薬剤または医薬品、担体、保存剤、安定化剤、湿潤剤、または乳化剤などのアジュバント、溶解促進剤、浸透圧を制御する

ための塩、及び／又は緩衝液を含む。幾つかの実施形態では、耳科用組成物またはデバイスは、（ｉ）非天然のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト、（ｉｉ）ゲル化剤および粘度増強剤、（ｉｉｉ）ｐＨ調整剤、および（ｉｖ）滅菌水を含む。

【０３０２】

他の実施形態では、耳科用医薬組成物はまた、他の治療物質を含有している。

【０３０３】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳科用医薬組成物またはデバイスは、適用されたときにゲルの可視化を増強する助けとなるために色素を含む。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳に許容可能な組成物またはデバイスと適合性のある色素は、エバンスブルー（例えば、耳科用製剤の総重量の０．５％）、メチレンブルー（例えば、耳科用製剤の総重量の１％）、イソスルファンブルー（例えば、耳科用製剤の総重量の１％）、トリパンブルー（例えば、耳科用製剤の総重量の０．１５％）、及び／又はインドシアニングリーン（例えば、２５ｍｇ／ｖｉａｌ）を含む。他の一般的な色素、例えば、ＦＤ＆Ｃ レッド４０、ＦＤ＆Ｃ レッド３、ＦＤ＆Ｃ イエロー５、ＦＤ＆Ｃ イエロー６、ＦＤ＆Ｃ ブルー１、ＦＤ＆Ｃ ブルー２、ＦＤ＆Ｃ グリーン３、蛍光色素（例えば、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ、ＤｙＬｉｇｈｔ Ｆｌｕｏｒｓ）、及び／又はＭＲＩ、ＣＡＴスキャン、ＰＥＴスキャンなどの、非侵襲性の撮像技術とともに可視化される色素、ガドリニウムベースのＭＲＩ色素、ヨードベースの色素、バリウムベースの色素なども、本明細書に記載される耳科用組成物との使用のために熟考される。本明細書に記載される製剤または組成物と適合性のある他の色素は、色素下でＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈのカタログにリストされる（これはそのような開示のための引用によって本明細書に含まれる）。

【０３０４】

幾つかの実施形態では、聴力、平衡または他の耳障害をモニタリングする又は調査するために、機械的または画像化のデバイスが使用される。例えば、磁気共鳴画像（ＭＲＩ）デバイスは、実施形態の範囲内で具体的に熟考され、ここでＭＲＩ装置（例えば、３ Ｔｅｓｌａ ＭＲＩ装置）は、メニエール病の進行、および本明細書に開示される医薬製剤による続く処置を評価することができる。ガドリニウムベースの色素、ヨードベースの色素、バリウムベースの色素なども、本明細書に記載される耳に適合性のある組成物またはデバイス、及び／又は本明細書に記載される機械的または画像化のデバイスとの使用のために熟考される。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳疾患（例えばメニエール病）における疾患重症度（例えば内リンパ水腫の大きさ）、内耳への製剤の浸透度、及び／又は医薬製剤／デバイスの治療有効性を評価するために、ガドリニウム水和物が、本明細書に記載されるＭＲＩ及び／又は医薬組成物またはデバイスと組み合わせて使用される。

【０３０５】

本明細書に記載される耳科用医薬組成物またはデバイスは、蝸牛窓稜、正円窓、鼓室、鼓膜、中耳または外耳と接触させられることによって投与される。

【０３０６】

本明細書に記載される耳に許容可能な制御放出性ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの医薬製剤の１つの具体的な実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは、本明細書で「耳に許容可能なゲル製剤」、「内耳に許容可能なゲル製剤」、「中耳に許容可能なゲル製剤」、「外耳に許容可能なゲル製剤」、「耳用ゲル製剤」またはそれらの変形とも呼ばれる、ゲルマトリックス中に提供される。ゲル製剤の成分はすべて、標的とされた耳構造と適合性がなければならない。さらに、ゲル製剤は、標的とされた耳構造内の望ましい部位へのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの制御放出を提供し、幾つかの実施形態では、ゲル製剤はまた、望ましい標的部位へのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの送達のための即時または急速な放出成分を有する。他の実施形態では、ゲル製剤は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの送達のための徐放成分を有する。幾つかの実施形態では、耳用ゲル製剤は、生分解性である。他の実施形態では、耳用ゲル製剤は、正円窓膜

の外部粘液層への付着を可能にする粘膜付着性賦形剤を含む。さらに他の実施形態では、耳用ゲル製剤は、浸透増強賦形剤（ｐｅｎｅｔｒａｔｉｏｎ ｅｎｈａｎｃｅｒ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ）を含み、さらなる実施形態では、耳用ゲル製剤は、約５００乃至１，０００，０００センチポアズ、約７５０乃至１，０００，０００センチポアズ；約１０００乃至１，０００，０００センチポアズ；約１０００乃至４００，０００センチポアズ；約２０００乃至１００，０００センチポアズ；約３０００乃至５０，０００センチポアズ；約４０００乃至２５，０００センチポアズ；約５０００乃至２０，０００センチポアズ；または約６０００乃至１５，０００センチポアズの間の粘度を提供するのに十分な粘度増強剤を含有している。幾つかの実施形態では、耳用ゲル製剤は、約５００，０００乃至１，０００，０００センチポアズの間の粘度を提供するのに十分な粘度増強剤を含有している。

【０３０７】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳科用医薬組成物またはデバイスは、体温では低粘度の組成物またはデバイスである。幾つかの実施形態では、低粘度の組成物またはデバイスは、約１％から約１０％までの粘度増強剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーなどのゲル化成分）を含有している。幾つかの実施形態では、低粘度の組成物またはデバイスは、約２％から約１０％までの粘度増強剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーなどのゲル化成分）を含有している。幾つかの実施形態では、低粘度の組成物またはデバイスは、約５％から約１０％までの粘度増強剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーなどのゲル化成分）を含有している。幾つかの実施形態では、低粘度の組成物またはデバイスは、粘度増強剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーなどのゲル化成分）が実質的にない。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される低粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの組成物またはデバイスは、約１００ｃＰから約１０，０００ｃＰまでの見掛け粘度を提供する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される低粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの組成物またはデバイスは、約５００ｃＰから約１０，０００ｃＰまでの見掛け粘度を提供する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される低粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの組成物またはデバイスは、約１０００ｃＰから約１０，０００ｃＰまでの見掛け粘度を提供する。そのような実施形態の幾つかでは、低粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの組成物またはデバイスは、外部の耳介入、例えば、限定されないが、中耳手術、内耳手術、鼓膜切開術（ｔｙｐａｎｏｓｔｏｍｙ）、蝸牛切開術、迷路切開術、乳突起削開術、アブミ骨切除術、アブミ骨手術、内リンパ球形嚢手術などを含む、外科的処置と組み合わせて投与される。そのような実施形態の幾つかでは、低粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの組成物またはデバイスは、耳介入の間に投与される。他のそのような実施形態では、低粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの組成物またはデバイスは、耳介入の前に投与される。

【０３０８】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳科用医薬組成物またはデバイスは、体温では高粘度の組成物またはデバイスである。幾つかの実施形態では、高粘度の組成物またはデバイスは、約１０％から約２５％までの粘度増強剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーなどのゲル化成分）を含有している。幾つかの実施形態では、高粘度の組成物またはデバイスは、約１４％から約２２％までの粘度増強剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーなどのゲル化成分）を含有している。幾つかの実施形態では、高粘度の組成物またはデバイスは、約１５％から約２１％までの粘度増強剤（例えば、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーなどのゲル化成分）を含有している。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される高粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの組成物またはデバイスは、約１００，０００ｃＰから約１，０００，０００ｃＰまでの見掛け粘度を提供する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される高粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの組成物またはデバイスは、約１５０，０００ｃＰから約５００，０００ｃＰまでの見掛け粘度を提供する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される高粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴ

ニストの組成物またはデバイスは、約２５０，０００ｃＰから約５００，０００ｃＰまでの見掛け粘度を提供する。そのような実施形態の幾つかでは、高粘度の組成物またはデバイスは、室温では液体であり、室温と体温との間あたりでゲル化する（例えば、最大約４２℃までで、深刻な熱を持った個体を含む）。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む高粘度の耳科用組成物またはデバイスは、本明細書に記載される耳の疾患または疾病の処置のための単独療法として投与される。幾つかの実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む高粘度の耳科用組成物またはデバイスは、外部の耳介入、例えば、限定されないが、中耳手術、内耳手術、鼓膜切開術、蝸牛切開術、迷路切開術、乳突起削開術、アブミ骨切除術、アブミ骨手術、内リンパ球形嚢手術などを含む、外科的処置と組み合わせて投与される。そのような実施形態の幾つかでは、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む高粘度の耳科用組成物またはデバイスは、耳介入の後に投与される。他のそのような実施形態では、高粘度のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの組成物またはデバイスは、耳介入の前に投与される。

【０３０９】

他の実施形態では、本明細書に記載される耳科用医薬製剤はさらに、耳に許容可能なヒドロゲルを提供し、さらに他の実施形態では、耳科用医薬製剤は、耳に許容可能なマイクロスフェアまたは微粒子を提供し、さらに他の実施形態では、耳科用医薬製剤は、耳に許容可能なリポソームを提供する。幾つかの実施形態では、耳科用医薬製剤は、耳に許容可能な泡を提供し、さらに他の実施形態では、耳科用医薬製剤は、耳に許容可能な塗料を提供し、またさらなる実施形態では、耳科用医薬製剤は、耳に許容可能なインサイツ形成海綿状物質を提供する。幾つかの実施形態では、耳科用医薬製剤は、耳に許容可能な溶媒放出ゲルを提供する。幾つかの実施形態では、耳科用医薬製剤は、化学線硬化性ゲルを供給する。さらなる実施形態は、耳科用医薬製剤中に熱可逆性ゲルを含に、それによって、室温以下でのゲルの調製後に、製剤は流体であるが、鼓室、正円窓膜または蝸牛窓稜を含む、内耳及び／又は中耳の標的部位への又はその近くのゲルの適用後に、耳科用医薬製剤は、ゲル状物質へと硬直または硬化する。

【０３１０】

さらなる又は代替的な実施形態では、耳科用ゲル製剤は、鼓室内注入によって正円窓膜の上またはその近くで投与されることが可能である。他の実施形態では、耳科用ゲル製剤は、耳後部切開術および正円窓または蝸牛窓稜の領域への外科的処置による進入を介して、正円窓または蝸牛窓稜上に又はその近くに投与される。代替的に、耳科用ゲル製剤は、シリンジおよび針によって適用され、ここで針は、鼓膜に通して挿入され、正円窓または蝸牛窓稜の領域に誘導される。その後、耳科用ゲル製剤は、自己免疫性の耳障害の局部的処置のために正円窓または蝸牛窓稜上またはその近くにで堆積させられる。他の実施形態では、耳科用ゲル製剤は、患者へと移植されたマイクロカテーテルを介して適用され、またさらなる実施形態では、耳科用ゲル製剤は、正円窓膜上またはその近くにポンプ装置を介して投与される。またさらなる実施形態では、耳科用ゲル製剤は、マイクロインジェクションデバイスを介して正円窓膜に又はその近くに適用される。また他の実施形態では、耳科用ゲル製剤は、鼓室へと適用される。幾つかの実施形態では、耳科用ゲル製剤は、鼓膜上に適用される。さらに他の実施形態では、耳科用ゲル製剤は、耳道上へと又は耳道に適用される。

【０３１１】

＜制御放出製剤＞

一般に、制御放出性薬物製剤は、身体内の放出の部位および放出の時間に対する薬物の放出の制御を与える。本明細書で議論されるように、制御放出は、即時放出、遅延放出、徐放、持続放出、可変放出、パルス放出および二峰性放出（ｂｉ－ｍｏｄａｌ　ｒｅｌｅａｓｅ）を指す。多くの利点が制御放出によって提示される。第１に、医薬品の制御放出によって、それほど頻繁に薬注する必要がなくなり、それ故、処置の繰り返しが最小限にされる。第２に、制御放出は、結果としてより効率的な薬物利用につながり、残基として残る化合物はより少なくなる。第３に、制御放出は、送達デバイスによる薬物送達の局所

化または疾患の部位での製剤の可能性を提示する。またさらに、制御放出は、各々は特有の放出プロフィールを有する、２つ以上の異なる薬物を投与および放出する機会、または単一の投与ユニット（ｄｏｓａｇｅ　ｕｎｉｔ）によって、異なる割合で又は異なる持続期間の間、同じ薬物を放出する機会を提示する。

【０３１２】

したがって、本明細書に開示される実施形態の一態様は、自己免疫疾患及び／又は炎症性障害の処置のための制御放出性のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの耳に許容可能な組成物またはデバイスを提供することである。本明細書に開示される組成物及び／又は製剤及び／又はデバイスの制御放出態様は、限定されないが、内耳または他の耳構造における使用に許容可能である賦形剤、薬剤または物質を含む、様々な薬剤によって与えられる。ほんの一例として、そのような賦形剤、薬剤または物質は、耳に許容可能なポリマー、耳に許容可能な粘度増強剤、耳に許容可能なゲル、耳に許容可能な塗料、耳に許容可能な泡、耳に許容可能なキセロゲル、耳に許容可能なマイクロスフェアまたは微粒子、耳に許容可能なヒドロゲル、耳に許容可能なインサイツ形成海綿状物質、耳に許容可能な化学線硬化性ゲル、耳に許容可能な溶媒放出ゲル、耳に許容可能なリポソーム、耳に許容可能なナノカプセルまたはナノナノスフェア、耳に許容可能な熱可逆性ゲル、またはそれらの組み合わせを含む。

【０３１３】

＜耳に許容可能なゲル＞

時にゼリーと呼ばれるゲルは、様々な方法で定義されている。例えば、米国薬局方は、ゲルを、液体が浸み込んだ小さな無機粒子または大きな有機粒子のいずれかで構成された懸濁液から成る半固体系として定義している。ゲルは、単相系または二相系を含む。単相ゲルは、分散した巨大分子と液体との間に明らかな境界が存在しないような方法で、液体全体に均一に分布された有機巨大分子から成る。幾つかの単相ゲルは、合成巨大分子（例えば、カルボマー）または天然ゴム（例えば、トラガント）から調製される。幾つかの実施形態では、単相ゲルは、一般的に水性であるが、アルコールおよび油を用いても作られる。二相ゲルは、小さな別々の粒子のネットワークから成る。

【０３１４】

ゲルはまた、疎水性または親水性として分類され得る。特定の実施形態では、疎水性ゲルの基剤は、コロイド状シリカ、アルミニウム石鹸、または亜鉛石鹸でゲル化した、ポリエチレンを有する液体パラフィンまたは脂肪油から成る。対照的に、親水性ゲルの基剤は、適切なゲル化剤（例えば、トラガント、デンプン、セルロース誘導体、カルボキシビニルポリマー、およびケイ酸アルミニウムマグネシウムでゲル化した、通常、水、グリセロール、またはプロピレングリコールから成る。特定の実施形態では、本明細書に開示される組成物またはデバイスのレオロジー（ｒｈｅｏｌｏｇｙ）は、擬塑性、塑性、揺変性、または膨張性である。

【０３１５】

一実施形態では、増強した粘度の本明細書に記載される耳に許容可能な製剤は、室温では液体でない。特定の実施形態では、増強した粘度の製剤は、室温と体温との間の相転移を特徴とする（例えば、最大約４２℃までで、深刻な熱を持った個体を含む）。幾つかの実施形態では、相転移は、体温より１℃下で、体温より２℃下で、体温より３℃下で、体温より４℃下で、体温より６℃下で、体温より８℃下で、または体温より１０℃下で生じる。幾つかの実施形態では、相転移は、体温より約１５℃下で、体温より約２０℃下で、または体温より約２５℃下で生じる。具体的な実施形態では、本明細書に記載される製剤のゲル化温度（Ｔｇｅｌ）は、約２０℃、約２５℃、または約３０℃である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤のゲル化温度（Ｔｇｅｌ）は、約３５℃、または約４０℃である。一実施形態では、体温あたりでの本明細書に記載される製剤の投与は、耳科用製剤の鼓室内投与に関連する回転性めまいを減少させるか又は阻害する。体温の定義内には、健康な個体、または熱（最大４２℃まで）を持った個体を含む、不健康な個体の体温が含まれる。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物またはデバイ

スは、室温あたりで液体であり、室温で又は室温あたりで投与され、例えば回転性めまいなどの副作用を低減または改善する。

【０３１６】

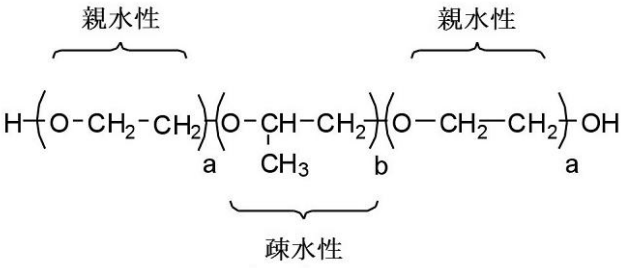
ポリオキシプロピレンおよびポリオキシエチレンから構成されるポリマーは、水溶液に組み入れられたときに熱可逆性ゲルを形成する。これらのポリマーは、体温に近い温度で液態からゲル状態まで変化する能力を有し、それ故、標的とした耳構造に適用される有用な製剤が可能となる。液態からゲル状態への相転移は、溶液中のポリマー濃度および成分に左右される。

【０３１７】

ポロクサマー４０７（ＰＦ－１２７）は、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマーから構成される非イオン性界面活性剤である。他のポロクサマーは、１８８（Ｆ－６８グレード）、２３７（Ｆ－８７グレード）、３３８（Ｆ－１０８グレード）を含む。ポロクサマーの水溶液は、酸、アルカリ、および金属イオンの存在下で安定している。ＰＦ－１２７は、１３，０００の平均モル質量を有する、一般式Ｅ１０６ Ｐ７０ Ｅ１０６の市販のポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロックコポリマーである。ポリマーは、ポリマーのゲル化性を増強する適切な方法によってさらに精製され得る。それは、およそ７０％のエチレンオキシドを含有しており、これはその親水性を構成している（ａｃｃｏｕｎｔｓ ｆｏｒ）。それは、ポロクサマーＡＢＡ型ブロックコポリマーのシリーズの１つであり、そのメンバーは、以下に示される化学式を共有する。

【０３１８】

【化１】



【０３１９】

コポリマーの濃縮溶液（＞２０％ｗ／ｗ）が、体温への加熱時に低粘度の透明溶液から固体ゲルまで変化させられるために、ＰＦ－１２７は特に興味深い。したがって、この現象は、ゲル製剤が、身体と接触させられたときに、半固体構造および持続放出徐放性デポー（ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｒｅｌｅａｓｅ ｄｅｐｏｔ）を形成することを示唆している。さらに、ＰＦ－１２７は、優れた可溶化能力および低毒性を有しており、それ故、薬物送達システムにとっての優れた培地であると考えられる。

【０３２０】

代替的な実施形態では、サーモゲル（ｔｈｅｒｍｏｇｅｌ）は、ＰＥＧ－ＰＬＧＡ－ＰＥＧ トリブロックコポリマーである（Ｊｅｏｎｇ ｅｔａｌ，Ｎａｔｕｒｅ（１９９７），３８８：８６０－２；Ｊｅｏｎｇ ｅｔａｌ，Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌ．Ｒｅｌｅａｓｅ（２０００），６３：１５５－６３；Ｊｅｏｎｇ ｅｔａｌ，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖ．（２００２），５４：３７－５１）。ポリマーは、約５％ｗ／ｗ乃至約４０％ｗ／ｗの濃度にわたってゾルーゲル挙動を示す。望まれる特性によって、ＰＬＧＡコポリマー中のラクチド／グリコリドのモル比は、約１：１から約２０：１の範囲に及ぶ。結果として生じるコポリマーは、水に可溶性であり、室温で自由流動性の液体を形成するが、体温でヒドロゲルを形成する。市販のＰＥＧ－ＰＬＧＡ－ＰＥＧ トリブロックコポリマーは、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍによって製造されたＲＥＳＯＭＥＲ ＲＧＰ ｔ５０１０６である。この物質は、５０：５０のポリ（ＤＬ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）ＰＧＬＡコポリマーから構成され、１０％ｗ／ｗのＰＥＧであり、約６０００の分子量を有している。

【０３２１】
ＲｅＧｅｌ（登録商標）は、米国特許第６，００４，５７３号、第６，１１７，９４９号、第６，２０１，０７２号、および第６，２８７，５８８号に記載されるような逆熱ゲル化特性を有する、低分子量の、生分解性ブロックコポリマーのクラスに関するＭａｃｒｏＭｅｄ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄの商標名である。それはまた、係属中の米国特許出願第０９／９０６，０４１号、第０９／５５９，７９９号および第１０／９１９，６０３号に開示される生分解性ポリマー薬物担体を含む。生分解性薬物担体は、ＡＢＡ型またはＢＡＢ型のトリブロックコポリマーあるいはその混合物を含み、ここで、Ａブロックは、比較的疎水性であり、生分解性ポリエステルまたはポリ（オルトエステル）を含み、Ｂブロックは、比較的親水性であり、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を含み、前記コポリマーは、５０．１重量％乃至８３重量％の間の疎水性含量および１７重量％乃至４９．９重量％の間の親水性含量、並びに２０００乃至８０００ダルトンの間の総ブロックコポリマー分子量を有している。薬物担体は、正常な哺乳動物の体温より下の温度で水溶性を示し、可逆性熱ゲル化を受けて、その後、生理学的な哺乳動物の体温と等しい温度でゲルとして存在する。生分解性の疎水性Ａポリマーブロックは、ポリエステルまたポリ（オルトエステル）を含み、そこで、ポリエステルは、Ｄ，Ｌ－ラクチド、Ｄ－ラクチド、Ｌ－ラクチド、Ｄ，Ｌ－乳酸、Ｄ－乳酸、Ｌ－乳酸、グリコリド、グリコール酸、ε－カプロラクトン、ε－ヒドロキシヘキサン酸、γ－ブチロラクトン、γ－ヒドロキシ酪酸、δ－バレロラクトン、δ－ヒドロキシバレリアン酸、ヒドロキシ酪酸、リンゴ酸、およびそれらのコポリマーから成る群から選択され、約６００乃至３０００ダルトンの間の平均分子量を有している、モノマーから合成される。親水性Ｂブロックセグメントは、好ましくは、約５００乃至２２００ダルトンの間の平均分子量を有しているポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。
【０３２２】
追加の生分解性の熱可塑性ポリエステルは、ＡｔｒｉＧｅｌ（登録商標）（Ａｔｒｉｘ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．によって提供される）及び／又は、例えば、米国特許第５，３２４，５１９号；第４，９３８，７６３号；第５，７０２，７１６号；第５，７４４，１５３号；および第５，９９０，１９４号に開示されるものを含み、ここで、適切な生分解性の熱可塑性ポリエステルは、熱可塑性ポリマーとして開示される。適切な生分解性の熱可塑性ポリエステルの例としては、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、それらのコポリマー、それらのターポリマー、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。そのような幾つかの実施形態では、適切な生分解性の熱可塑性ポリエステルは、ポリラクチド、ポリグリコリド、それらのコポリマー、それらのターポリマー、またはそれらの組み合わせである。一実施形態では、生分解性の熱可塑性ポリエステルは、カルボキシ末端基を有している５０／５０のポリ（ＤＬ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）であり；組成物の約３０重量％から約４０重量％中に存在し；および約２３，０００乃至約４５，０００の平均分子量を有している。代替的に、別の実施形態では、生分解性の熱可塑性ポリエステルは、カルボキシ末端基のない７５／２５のポリ（ＤＬ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）であり；組成物の約４０重量％から約５０重量％中に存在し；および約１５，０００乃至約２４，０００の平均分子量を有している。さらなる又は代替的な実施形態では、ポリ（ＤＬ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）の末端基は、重合の方法に依存して、ヒドロキシル、カルボキシル、またはエステルのいずれかである。乳酸またはグリコール酸の重縮合は、末端のヒドロキシルおよびカルボキシルの基を有するポリマーを提供する。水、乳酸、またはグリコール酸との環式のラクチドまたはグリコリドの単量体の開環重合は、同じ末端基を有するポリマーを提供する。しかしながら、メタノール、エタノール、または１－ドデカノールなどの単官能アルコール（ｍｏｎｏｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ａｌｃｏｈｏｌ）との環式モノマーの開環は、１つの水酸基および１つのエステル末端基を有するポリマーを提供する。１，６－ヘキサンジオールまたはポリエチレングリコールなどのジオールとの環式モノマーの開環重合は、ヒドロキシル末端基のみを有するポリマーを提供する。

【０３２３】
熱可逆性ゲルのポリマー系が還元温度でより完全に溶解するため、可溶化の方法は、還元温度において必要とされる量のポリマーを使用される量の水に加える工程を含む。一般に、振盪によってポリマーを湿らせた後、混合物をキャップして約０－１０°Ｃの冷室または一定温度の容器に置くことでポリマーを溶解させる。混合物を撹拌または振盪することで熱可逆性ゲルポリマーの急速な溶解を引き起こす。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストと、緩衝液、塩および防腐剤などの様々な添加剤がその後加えられ、溶かされる。いくつかの例では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストおよび／または他の薬学的に有効な薬剤は、水に不溶性である場合に懸濁される。ｐＨは適切な緩衝剤を加えることで調整される。正円窓膜の粘膜付着特性は、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標）９３４Ｐなどの正円窓膜の粘膜付着性カルボマーの組成物への取り込みによって、熱可逆性のゲルに随意に与えられる（Ｍａｊｉｔｈｉｙａ ｅｔａｌ，ＡＡＰＳ ＰｈａｒｍＳｃｉＴｅｃｈ（２００６），７（３），ｐ．Ｅ１；ＥＰ０５５１６２６。両文献とも開示のために参照により本明細書に組み込まれる）。

【０３２４】
１つの実施形態では、粘度増強剤を加えて使用する必要のない耳に許容可能な医薬ゲル製剤がある。こうしたゲル製剤は少なくとも１つの薬学的に許容可能な緩衝液を組み込む。１つの態様において、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストと薬学的に許容可能な緩衝液を含むゲル製剤がある。別の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤または担体はゲル化剤である。

【０３２５】
他の実施形態において、有用なＴｒｋＢあるいはＴｒｋＣのアゴニストの耳に許容可能な医薬製剤は、内リンパまたは外リンパに適切なｐＨを供給するために、１つ以上のｐＨ調整剤あるいは緩衝剤をさらに含む。適切なｐＨ調整剤または緩衝剤は、限定されないが、酢酸塩、炭酸水素塩、塩化アンモニウム、クエン酸塩、リン酸塩、その薬学的に許容可能な塩、およびその組み合わせ、またはその混合物を含む。そのようなｐＨ調整剤と緩衝液は、約５から約９のｐＨ、一実施形態では約６．５から約７．５の間のｐＨで、およびさらに別の実施形態では約６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、７．９、あるいは８．０のｐＨで組成物のｐＨを維持するのに必要な量で含まれる。１つの実施形態では、１つ以上の緩衝剤が本開示の製剤で利用される場合、これらは、例えば、薬学的に許容可能なビヒクルと組み合わされ、および、例えば、約０．１％から約２０％、約０．５％から約１０％までの範囲の量で最終製剤中に存在する。本開示の特定の実施形態では、ゲル製剤に含まれる緩衝液の量は、ゲル製剤のｐＨが、中耳また内耳の天然緩衝系に干渉しないか、あるいは内リンパまた外リンパの天然ｐＨに干渉しないような量であり：これは、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤が蝸牛のどこで標的にされるかに依存する。いくつかの実施形態では、約１０μＭから約２００ｍＭの濃度の緩衝液がゲル製剤中に存在する。特定の実施形態では、約５ｍＭから約２００ｍＭの濃度の緩衝液が存在する。特定の実施形態では、約２０ｍＭから約１００ｍＭの濃度の緩衝液が存在する。１つの実施形態では、弱酸性のｐＨの酢酸塩またはクエン酸塩のような緩衝液を有する。１つの実施形態では、緩衝剤は、約４．５－約６．５のｐＨを有する酢酸ナトリウム緩衝液である。１つの実施形態では、緩衝剤は、約５．０－約８．０または約５．５－約７．０のｐＨを有するクエン酸ナトリウム緩衝液である。

【０３２６】
他の実施形態では、使用される緩衝液は、わずかに塩基性のｐＨのトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、重炭酸塩、炭酸塩、あるいはリン酸塩である。１つの実施形態では、緩衝液は、約６．５－約８．５または約７．０－約８．０のｐＨを有する重炭酸ナトリウム緩衝液剤である。別の実施形態では、緩衝液は、約６．０－約９．０のｐＨを有するリン酸ナトリウム二塩基性緩衝液である。

【０３２７】

さらに、ｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストと粘度増強剤を含む制御放出製剤あるいはデバイスが本明細書に記載される。適切な粘度増強剤としては、ほんの一例として、ゲル化剤および懸濁化剤が挙げられる。１つの実施形態では、粘度を増強する製剤は緩衝液を含んでいない。他の実施形態では、粘度を増強する製剤は薬学的に許容可能な緩衝液を含んでいる。必要に応じて、塩化ナトリウムまたは他の等張化剤が張性を調節するために随意に使用される。

【０３２８】

ほんの一例として、耳に許容可能な粘性薬剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムを含む。標的とされた耳構造と適合する他の粘度増強剤としては、限定されないが、アカシア（アラビアゴム）、寒天、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、アルギン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ヒバマタ、ベントナイト、カルボマー、カラギーナン、Ｃａｒｂｏｐｏｌ、キサンタン、セルロース、微結晶性セルロース（ＭＣＣ）、セラトニア、キチン、カルボキシメチル化キトサン、ツノマタ、デキストロース、ファーセレラン、ゼラチン、ガハッチゴム、グアーガム、ヘクトライト、ラクトース、スクロース、マルトデキストリン、マンニトール、ソルビトール、ハチミツ、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、アラヤゴム、キサンタンガム、トラガカントゴム、エチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、エチルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、オキシポリゼラチン、ペクチン、ポリゲリン、ポビドン、炭酸プロピレン、メチルビニルエーテル／無水マレイン酸共重合体（ＰＶＭ／ＭＡ）、ポリ（メトキシエチルメタクリレート）、ポリ（メトキシエトキシエチルメタクリレート）、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（ＨＰＭＣ）カルボキシルメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ）、二酸化ケイ素、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ：ポビドン）、Ｓｐｌｅｎｄａ（登録商標）（デキストロース、マルトデキストリン、およびスクラロース）またはそれらの組み合わせが挙げられる。特定の実施形態では、粘度を増強する賦形剤はＭＣＣとＣＭＣの組み合わせである。別の実施形態では、粘度増強剤はカルボキシメチル化キトサンまたはキチンとアルギン酸塩の組み合わせである。本明細書で開示されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストと、キチンおよびアルギン酸塩の組み合わせは、制御放出製剤として作用し、製剤からのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの拡散を制限する。さらに、カルボキシメチル化キトサンとアルギン酸塩の組み合わせは、正円窓膜を通るＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの透過性を増加させるのを助長するために随意に使用される。

【０３２９】

いくつかの実施形態において、増強された粘性製剤は、約０．１ｍＭ－約１００ｍＭのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト、薬学的に許容可能な粘性薬剤、および注入のための水を含み、水の中の粘性薬剤の濃度は約１００から約１００，０００ｃＰのまでの最終粘度を、増強された粘性製剤に与えるのに十分なものである。特定の実施形態では、ゲルの粘度は、約１００から約５０，０００ｃＰ、約１００ｃＰから約１，０００ｃＰ、約５００ｃＰから約１５００ｃＰ、約１０００ｃＰから約３０００ｃＰ、約２０００ｃＰから約８，０００ｃＰ、約４，０００ｃＰから約５０，０００ｃＰ、約１０，０００ｃＰから約５００，０００ｃＰ、約１５，０００ｃＰから約１，０００，０００ｃＰまでの範囲である。他の実施形態において、さらに粘着性の強い媒体が望ましい場合、生体適合性のゲルは、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣアゴニストの少なくとも約３５重量％、少なくとも約４５重量％、少なくとも約５５重量％、少なくとも約６５重量％、少なくとも約７０重量％、少なくとも約７５重量％、あるいは少なくとも約８０重量％程度を含む。高濃縮サンプルでは、生体適合性の増強された粘性製剤は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣアゴニストの少なくとも約２５重量％、少なくとも約３５重量％、少なくとも約４５重量％、少なくとも約５

５重量％、少なくとも約６５重量％、少なくとも約７５重量％、少なくとも約８５重量％、少なくとも約９０重量％、あるいは少なくとも約９５重量％以上を含む。

【０３３０】

いくつかの実施形態において、本明細書で提示されるゲル製剤の粘度は記載される任意の手段によって測定される。例えば、いくつかの実施形態では、ＬＶＤＶ－ＩＩ＋ＣＰＣｏｎｅ Ｐｌａｔｅ Ｖｉｓｃｏｍｅｔｅｒ とＣｏｎｅ Ｓｐｉｎｄｌｅ ＣＰＥ－４０を用いて本明細書に記載されるゲル製剤の粘度を計算する。他の実施形態では、Ｂｒｏｏｋｆｉｅｌｄ（スピンドルとカップ）粘度計を用いて、本明細書に記載されるゲル製剤の粘度を計算する。いくつかの実施形態では、本明細書で言及される粘度範囲は室温で測定される。他の実施形態では、本明細書で言及される粘度範囲は、体温（例えば、健康なヒトの平均体温）で測定される。

【０３３１】

１つの実施形態では、薬学的に許容可能な増強された粘性の耳に許容可能な製剤は、少なくとも１つのＴｒｋＢあるいはＴｒｋＣのアゴニストと、少なくとも１つのゲル化剤とを含む。ゲル製剤の調製で使用される適切なゲル化剤としては、限定されないが、セルロース、セルロース誘導体、セルロースエーテル（例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース）、グアーガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、アルギン酸塩（例えばアルギン酸）、ケイ酸塩、デンプン、トラガント、カルボキシビニルポリマー、カラギーナン、パラフィン、ワセリン、およびこれらの任意の組み合わせまたは混合物が挙げられる。他のいくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標））はゲル化剤として利用される。特定の実施形態では、本明細書に記載される粘度増強剤は、本明細書で提示されるゲル製剤のためのゲル化剤として利用される。

【０３３２】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは耳に許容可能な塗料として分注される。本明細書で使用されるように、塗料（膜形成剤としても知られている）は、溶媒、モノマーまたはポリマー、活性薬剤、および随意に１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤で構成される溶液である。組織への適用後、溶媒和物は、モノマーまたはポリマーとＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストで構成された薄いコーティングをあとに残して蒸発する。該コーティングはＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを保護し、適用部位で固定された状態でこれらを維持する。これにより、失われることもあるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの量が減少し、呼応して被験体に送達される量が増える。非限定的な例として、塗料はコロジオン（例えば、Ｆｌｅｘｉｂｌｅ Ｃｏｌｌｏｄｉｏｎ（ＵＳＰ））や糖類シロキサンコポリマーと架橋剤を含む溶液を含んでいる。コロジオンはピロキシリン（ニトロセルロース）を含むエチルエーテル／エタノールの溶液である。塗布後、エチルエーテル／エタノールの溶液はピロキシリンの薄膜を残して蒸発する。糖類シロキサンコポリマーを含む溶液では、溶媒の蒸発が糖類シロキサンコポリマーの架橋結合を引き起こした後、糖類シロキサンコポリマーは被膜を形成する。塗料に関するさらなる開示については、主題に関して本明細書により組み込まれるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ： Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙを参照。本明細書において使用することが企図される塗料は、圧力波が耳を通って伝播するのを妨げることのないように、軟性である。さらに、塗料は、液体（つまり、溶液、懸濁液、またはエマルジョン）、半固体（つまり、ゲル、泡、ペースト、またはゼリー）、またはエアロゾルとして塗布されることもある。

【０３３３】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは制御放出泡として分注される。本明細書で開示される組成物中で使用される適切な発泡性の担体の例としては、限定されないが、アルギン酸塩とその誘導体、カルボキシメチルセルロースとその誘導体、コラーゲン、例えば、デキストラン、デキストラン誘導体

、ペクチン、デンプン、付加的なカルボキシルおよび／またはカルボキサミド基を有するおよび／または親水性の側鎖を有するデンプンなどの加工デンプンを含む多糖類、セルロースとその誘導体、寒天とその誘導体、ポリアクリルアミドで安定化させた寒天、ポリエチレンオキシド、メタクリル酸グリコール、ゼラチン、キサンタンガムのようなゴム、グアーガム、カラヤゴム、ジェランガム、アラビアゴム、トラガントゴム、およびローカストビーンガム、またはこれらの組み合わせが挙げられる。さらに、前述の担体、例えば、アルギン酸ナトリウムの塩も適切である。製剤は随意に、界面活性剤または外用の噴霧剤を含む、泡の形成を促す発泡剤をさらに含む。適切な発泡剤の例としては、セトリミド、レシチン、石鹸、シリコーンなどが挙げられる。さらに、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）のような市販の界面活性剤も適している。

【０３３４】

いくつかの実施形態において、他のゲル製剤は、特定のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト、使用される他の医薬品あるいは賦形剤／添加剤に応じて有用であり、そのようなものとして本開示の範囲内にあると考えられる。例えば、他の市販のグリセリンベースのゲル、グリセリン由来の化合物、共役したまたは架橋結合したゲル、マトリックス、ヒドロゲル、およびポリマー、同様に、ゼラチンおよびその誘導体、アルギン酸塩およびアルギン酸塩ベースのゲル、ならびに様々な天然および合成のヒドロゲルとヒドロゲル由来の化合物はすべて、本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤に役立つと予想される。いくつかの実施形態では、耳に許容可能なゲルとしては、限定されないが、アルギン酸塩ヒドロゲルＳＡＦ（登録商標）－ゲル（ＣｏｎｖａＴｅｃ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ、Ｎ．Ｊ．）、Ｄｕｏｄｅｒｍ（登録商標）Ｈｙｄｒｏａｃｔｉｖｅ Ｇｅｌ（ＣｏｎｖａＴｅｃ）、Ｎｕ－ｇｅｌ（登録商標）（Ｊｏｈｎｓｏｎ ＆ Ｊｏｈｎｓｏｎ Ｍｅｄｉｃａｌ，Ａｒｌｉｎｇｔｏｎ、Ｔｅｘ．）；Ｃａｒｒａｓｙｎ（登録商標）（Ｖ）Ａｃｅｍａｎｎａｎ Ｈｙｄｏｒｏｇｅｌ（Ｃａｒｒｉｎｇｔｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｉｒｖｉｎｇ、Ｔｅｘ．）；グリセリン・ゲルＥｌｔａ（登録商標）Ｈｙｄｒｏｇｅｌ（Ｓｗｉｓｓ－Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｉｎｃ．，Ｄａｌｌａｓ，Ｔｅｘ．）、およびＫ－Ｙ（登録商標）Ｓｔｅｒｉｌｅ（Ｊｏｈｎｓｏｎ ＆ Ｊｏｈｎｓｏｎ）。さらなる実施形態では、生分解性の生体適合性のゲルは、本明細書で記載および開示される耳に許容可能な製剤中に存在する化合物を表す。

【０３３５】

哺乳動物への投与のために、およびヒトへの投与のために処方される組成物向けに開発されたいくつかの製剤では、耳に許容可能なゲルは、実質的に全重量の組成物を含む。他の実施形態では、耳に許容可能なゲルは約９８重量％または約９９重量％もの組成物を含む。実質的に流体ではないか、あるいは実質的に粘着性の製剤が必要な場合に、これは望ましい。さらなる実施形態では、わずかに粘着性の弱いまたはわずかに流動性の強い耳に許容可能な医薬ゲル製剤が望ましい場合、製剤の生体適合性のゲル部分は、少なくとも約５０重量％、少なくとも約６０重量％、少なくとも約７０重量％、少なくとも約８０重量％もの、または少なくとも９０重量％の化合物を含む。こうした範囲内の中間の整数は本開示の範囲内であると企図され、複数の他の実施形態では、さらにより流動性の強い（従って粘性の弱い）耳に許容可能なゲル組成物、例えば、混合物のゲルまたはマトリックス成分が約５０重量％以下、約４０重量％以下、約３０重量％以下、または、約１５重量％以下、または約２０重量％以下の化合物を含む組成物が処方される。

【０３３６】

耳に許容可能な懸濁化剤

１つの実施形態において、少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは薬学的に許容可能な増強された粘性製剤に含まれ、ここで、該製剤は少なくとも１つの懸濁化剤を含み、懸濁化剤は製剤に制御放出特性を与える際に役立つ。いくつかの実施形態において、懸濁化剤は耳に許容可能なＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤と組成物の粘性を増加させる役目も果たす。

【０３３７】

懸濁化剤としては、ほんの一例として、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンＫ１２、ポリビニルピロリドンＫ１７、ポリビニルピロリドンＫ２５、あるいはポリビニルピロリドンＫ３０、ビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体（Ｓ６３０）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、ヒドロキシメチルセルロースアセテートステアラート、ポリソルベート８０、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム、例えば、トラガカントゴムおよびアラビアガム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタンなど、砂糖、セルロース化合物、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど、ポリソルベート８０、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシル化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシル化ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、有用な水性懸濁液は懸濁化剤として１つ以上のポリマーをさらに含む。有用なポリマーは、セルロース酸ポリマー（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース）などの水溶性ポリマーと、架橋したカルボキシル含有ポリマーなどの不水溶性のポリマーを含む。

【０３３８】

１つの実施形態では、本開示は、ヒドロキシエチルセルロースゲル中にＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの治療上有効な量を含む耳に許容可能なゲル組成物を提供する。ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）は、水中で再構成される乾燥粉末として、または所望の粘性（一般に約２００ｃｐｓ～約３０，０００ｃｐｓ、約０．２～約１０％のＨＥＣに相当する）を与える水性の緩衝液として得られる。１つの実施形態では、ＨＥＣの濃度は、約１％～約１５％、約１％～約２％、または約１．５％～約２％である。

【０３３９】

他の実施形態において、ゲル製剤と粘度を増強する製剤を含む耳に許容可能な製剤は、賦形剤、他の薬剤または医薬品、担体、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、または乳化剤などのアジュバント、溶解促進剤、塩、可溶化剤、消泡剤、抗酸化剤、分散剤、湿潤剤、界面活性剤およびこれらの組み合わせをさらに含む。

【０３４０】

耳に許容可能な化学線硬化性ゲル

他の実施形態において、標的とされた耳構造へのあるいはその付近での投与、化学線（あるいは、ＵＶ光、可視光あるいは赤外光を含む光）の使用後に、所望のゲル特性が形成されるように、ゲルは化学線硬化性ゲルである。ほんの一例として、光ファイバーが、所望のゲル特性を形成するために化学線を提供するように使用される。いくつかの実施形態では、光ファイバーとゲル投与デバイスは単一のユニットを形成する。他の実施形態では、光ファイバーとゲル投与デバイスは別々に提供される。

【０３４１】

耳に許容可能な溶媒放出ゲル

いくつかの実施形態では、ゲルは溶媒放出ゲルであり、そのため、標的とされる耳構造またはその付近への投与の後に所望のゲル特性が形成され、すなわち、注入されるゲル製剤中の溶媒がゲルを拡散すると、所望のゲル特性が形成される。例えば、ショ糖酢酸イソ酪酸エステル、薬学的に許容可能な溶媒和物、１つ以上の添加剤、およびＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む製剤は、正円窓膜であるいはその近くで投与され、注入された製剤からの溶媒の拡散は、所望のゲル特性を有するデポー剤を提供する。例えば、溶媒が注入された製剤から迅速に拡散するとき、水溶性の溶媒を用いることで高粘度のデポー剤が得られる。他方で、疎水性の溶媒（例えば安息香酸ベンジル）を用いると、粘着性の低いデポー剤が得られる。耳に許容可能な溶媒放出ゲル製剤の１つの例は、ＤＵＲＥＣＴ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎから発売されているＳＡＢＥＲ（商標）Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍである。

【０３４２】

耳に許容可能なインサイツ形成海綿状材料

さらに、内耳あるいは中耳内においてインサイツで形成される海綿状材料の使用が、実施形態の範囲内で企図される。いくつかの実施形態において、海綿状材料はヒアルロン酸またはその誘導体から形成される。海綿状材料にＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストをしみ込ませ、中耳の中へ入れることで中耳内でのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの制御放出がもたらされるか、あるいは正円窓膜に接触させることで内耳にＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの制御放出がもたらされる。いくつかの実施形態において、海綿状材料は生物分解性である。

【０３４３】

正円窓膜の粘膜付着性

さらに、本明細書で開示されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤と組成物とデバイスを用いて正円窓膜の粘膜付着性を加えることが、実施形態の範囲内で企図される。用語「粘膜付着」は、３層の正円窓膜の外部膜などの生体膜のムチン層に結合する材料に使用される。正円窓膜の粘膜付着性ポリマーとして役立つために、ポリマーは、多くの水素結合形成基に対する顕著にアニオン性の親水性、粘液／粘膜の組織表面を湿らせるのに適切な表面特性、あるいは粘液ネットワークに浸透する十分な柔軟性などのいくつかの一般的な生理化学的な特徴を有する。

【０３４４】

耳に許容可能な製剤と共に使用される正円窓膜用の粘膜付着剤としては、限定されないが、少なくとも１つの可溶性のポリビニルピロリドンポリマー（ＰＶＰ）；水膨潤可能であるが不水溶性の、繊維状の、架橋されたカルボキシ機能性ポリマー；架橋されたポリ（アクリル酸）（例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標）９４７Ｐ）；カルボマーホモポリマー；カルボマーコポリマー；親水性の多糖類ゴム、マルトデキストリン、架橋されたアルギン酸ゴム・ゲル、水分散可能なポリカルボキシル化ビニルポリマー、二酸化チタン、二酸化ケイ素、および粘土、あるいはこれらの混合物からなる群から選択された少なくとも２つの微粒子成分が挙げられる。正円窓膜用の粘膜付着剤は、耳に許容可能な粘性を増加させる賦形剤と組み合わせて随意に使用されるか、あるいは粘膜層の標的耳成分との組成物の相互作用を増加させるために単独で使用される。１つの非限定的な例において、粘膜付着性の薬剤はマルトデキストリンである。いくつかの実施形態において、粘膜付着剤はアルギン酸ゴムである。組成物に与えられた正円窓膜の粘膜付着性の特徴は、使用される際、例えば、粘膜を覆う量で、正円窓膜の粘膜層あるいは蝸牛窓稜に、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物の有効な量を送達し、その後、ほんの一例として、内耳の前庭および／または蝸牛構造を含む影響を受けた領域に組成物を送達するのに十分なレベルである。使用時、本明細書で提供される組成物の粘膜付着特性が決定され、この情報を（本明細書で提供される他の教示とともに）用いて、適切な量が決定される。十分な粘膜付着性を判定するための１つの方法は、限定されないが、粘膜付着性の賦形剤のある状態とない状態とで組成物の滞留時間あるいは保持時間の変化を測定する工程を含む、粘膜層を有する組成物の相互作用の変化をモニタリングする工程を含む。

【０３４５】

粘膜付着剤は、例えば、Ｕ．Ｓ．　Ｐａｔｅｎｔ　Ｎｏｓ．６，６３８，５２１、６，５６２，３６３、６，５０９，０２８、６，３４８，５０２、６，３１９，５１３、６，３０６，７８９、５，８１４，３３０、および４，９００，５５２に記載されており、これらの各々は開示のために参照により本明細書に組み込まれる。

【０３４６】

別の制限しない例において、粘膜付着剤は、組成物ここで、例えば二酸化チタン、二酸化ケイ素および粘土から選択された少なくとも２つの微粒子の成分である、さらにない、二酸化ケイ素の投与とレベルに先立った任意の液体で薄くなった、場合、現在、約３％から約１５％までである、組成物の重量によって。二酸化ケイ素は、もし存在する場合、いぶされた二酸化ケイ素、沈殿した二酸化ケイ素、コアセルベート化された二酸化ケイ素、ゲル二酸化ケイ素、およびこれらの混合物を含んでいる。粘土は、存在する場合、カオリン鉱物、蛇紋石無機質、スメクタイト、イライトあるいはこれらの混合物を含んでいる。例

えば、粘土はラポナイト、ベントナイト、ヘクトライト、サポナイト、モンモリロナイトあるいはこれらの混合物を含んでいる。

【０３４７】

１つの非限定的な例において、正円窓膜用の粘膜付着剤はマルトデキストリンである。マルトデキストリンは、トウモロコシ、ジャガイモ、小麦、あるいは他の植物生成物に随意に由来するデンプンの加水分解によって生成された炭水化物である。マルトデキストリンは本明細書で開示される組成物に粘膜付着特性を与えるために、随意に単独で、あるいは他の正円窓膜用の粘膜付着剤と組み合わせて使用される。１つの実施形態において、マルトデキストリンとｃａｒｂｏｐｏｌポリマーの組み合わせは、本明細書で開示される組成物あるいはデバイスの正円窓膜用の粘膜付着特性を増加させるために使用される。

【０３４８】

別の実施形態では、正円窓膜用の粘膜付着剤は、アルキル－グリコシドのおよび／または糖類アルキルエステルである。本明細書で使用されるように、「アルキル－グリコシド」は、疎水性のアルキルに結合された任意の親水性の糖類（例えば、スクロース、マルトースあるいはグルコース）も含む化合物を意味する。いくつかの実施形態において、正円窓膜用の粘膜付着剤はアルキル・グリコシドであり、ここで、アルキル・グリコシドは、アミド結合、アミン結合、カルバマート結合、エーテル結合、チオエーテル結合、エステル結合、チオエステル結合、グリコシド結合、チオグリコシド結合、および／または、ウレイド結合によって、疎水性のアルキル（例えば、約６－約２５の炭素原子を含むアルキル）に結合された砂糖を含む。いくつかの実施形態において、正円窓膜用の粘膜付着剤は、ヘキシル－、ヘプチル－、オクチル－、ノニル－、デシル－、ウンデシル－、ドデシル－、トリデシル－、テトラデシル－、ペンタデシル－、ヘキサデシル－、ヘプタデシル－、およびオクタデシルα－、あるいはβ－Ｄマルトシド；ヘキシル－、ヘプチル－、オクチル－、ノニル－、デシル－、ウンデシル－、ドデシル－、トリデシル－、テトラデシル－、ペンタデシル－、ヘキサデシル－、ヘプタデシル－、およびオクタデシルα－あるいはβ－Ｄ－グルコシド；ヘキシル－、ヘプチル－、オクチル－、ノニル－、デシル－、ウンデシル－、ドデシル－、トリデシル－、テトラデシル－、ペンタデシル－、ヘキサデシル－、ヘプタデシル－、およびオクタデシルα－あるいはβ－Ｄ－スクロシド；ヘキシル－、ヘプチル－、オクチル－、ドデシル－、トリデシル－、およびテトラデシル－β－Ｄ－チオマルトシド；ドデシルマルトシド；ヘプチル－あるいはオクチル－１－チオ－α－あるいはβ－Ｄ－グルコピラノシド；アルキルチオスクロース；アルキルマルトトリオシド；スクロースβ－アミノ－アルキルエーテルの長鎖脂肪族炭酸アミド；アミド結合によってアルキル鎖に結合したパラチノーゼまたはイソマルトアミンの誘導体、および尿素によってアルキル鎖に結合したイソマルトアミンの誘導体；スクロースβ－アミノ－アルキルエーテルの長鎖脂肪族炭酸ウレイドと、スクロースβ－アミノ－アルキルエーテルの長鎖脂肪族炭酸アミドである。いくつかの実施形態において、正円窓膜用の粘膜付着剤はアルキル・グリコシドであり、ここで、アルキル・グリコシドは、グリコシド結合によって９－１６の炭素原子（例えば、ノニル－、デシル－、ドデシル－、およびテトラデシル・スクロシド；ノニル－、デシル－、ドデシル－、およびテトラデシル・グルコシド；ならびにノニル－、デシル－、ドデシル－、およびテトラデシルマルトシド）のアルキル鎖に結合した、マルトース、スクロース、グルコースあるいはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、正円窓膜用の粘膜付着剤はアルキル・グリコシドであり、ここで、アルキル・グリコシドは、ドデシルマルトシド、トリデシルマルトシドおよびテトラデシルマルトシドである。

【０３４９】

いくつかの実施形態において、正円窓膜用の粘膜付着剤はアルキル・グリコシドであり、ここで、アルキル・グリコシドは少なくとも１つのグルコースを有する二糖であるいくつかの実施形態において、耳に許容可能な浸透促進剤は、α－Ｄ－グルコピラノシル－β－グリコピラノシド、ｎ－ドデシル－４－Ｏ－α－Ｄ－グルコピラノシル－β－グリコピラノシド、および／またはｎ－テトラデシル－４－Ｏ－α－Ｄ－グルコピラノシル－β－

グリコピラノシドを含む界面活性剤である。いくつかの実施形態において、正円窓膜用の粘膜付着剤はアルキル・グリコシドであり、ここでアルキル・グリコシドは、純水あるいは水溶液中に約１ｍＭ未満の臨界ミセル濃度（ＣＭＣ）を有する。いくつかの実施形態において、正円窓膜用の粘膜付着剤はアルキル・グリコシドであり、ここで、アルキル・グリコシド内の酸素原子は硫黄原子で置換される。いくつかの実施形態において、正円窓膜用の粘膜付着剤はアルキル・グリコシドであり、ここで、アルキル・グリコシドはβアノマーである。いくつかの実施形態において、正円窓膜用の粘膜付着剤はアルキル・グリコシドであり、ここで、アルキル・グリコシド、βアノマーの９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．５％、あるいは９９．９％を含む。耳に許容可能な制御放出粒子

【０３５０】

本明細書で開示されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストおよび／または他の医薬品は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの局所送達を増強するか促進する、制御放出粒子、脂質複合体、リポソーム、ナノ粒子、微粒子、マイクロスフェア、コアセルベート、ナノカプセル剤、あるいは他の薬剤内に随意に組み込まれる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストが存在する単一の増強された粘性製剤が使用され、他の実施形態では、少なくともＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストが存在する、２つ以上の明確な増強された粘性製剤の混合物を含む医薬製剤が使用される。いくつかの実施形態において、ゾル、ゲル、および／または、生体適合性のマトリックスの組み合わせは、制御放出ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物あるいは製剤の望ましい特性を提供するために使用される。ある実施形態では、制御放出ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤あるいは組成物は、組成物の特性を変更あるいは改善するために１つ以上の薬剤によって架橋される。

【０３５１】

本明細書で開示される医薬製剤に関連するマイクロスフェアの例としては、以下が挙げられる：Ｌｕｚｚｉ，Ｌ．Ａ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｐｓｙ．５９：１３６７（１９７０）；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．４，５３０，８４０；Ｌｅｗｉｓ，Ｄ．Ｈ．，“Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ ｏｆ Ｂｉｏａｃｔｉｖｅ Ａｇｅｎｔｓ ｆｒｏｍ Ｌａｃｔｉｄｅｓ／Ｇｌｙｃｏｌｉｄｅ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ”ｉｎ Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ ａｓ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｃｈａｓｉｎ，Ｍ．ａｎｄ Ｌａｎｇｅｒ，Ｒ．，ｅｄｓ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ（１９９０）；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．４，６７５，１８９；Ｂｅｃｋ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｏｌｙ（ｌａｃｔｉｃ ａｃｉｄ）ａｎｄ Ｐｏｌｙ（ｌａｃｔｉｃ ａｃｉｄ－ｃｏ－ｇｌｙｃｏｌｉｃ ａｃｉｄ）Ｃｏｎｔｒａｃｅｐｔｉｖｅ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，”ｉｎ Ｌｏｎｇ Ａｃｔｉｎｇ Ｓｔｅｒｏｉｄ Ｃｏｎｔｒａｃｅｐｔｉｏｎ，Ｍｉｓｈｅｌｌ，Ｄ．Ｒ．，ｅｄ．，Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ（１９８３）；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．４，７５８，４３５；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．３，７７３，９１９；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．４，４７４，５７２。マイクロスフェアとして製剤されるタンパク質治療薬の例としては、以下が挙げられる：Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．６，４５８，３８７；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．６，２６８，０５３；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．６，０９０，９２５；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．５，９８１，７１９；ａｎｄ Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｎｏ．５，５７８，７０９。これらは開示のために参照により本明細書に組み込まれる。

【０３５２】

マイクロスフェアは通常球形であるが、不規則に形作られた微粒子も起こり得る。マイクロスフェアはサブミクロンから１０００ミクロンの直径までサイズが異なることがある。本明細書で開示される耳に許容可能な製剤とともに使用するのに適しているマイクロスフェアは、サブミクロンから２５０ミクロンの直径のマイクロスフェアであり、標準的なゲージ針を用いる注入による投与を可能にしている。耳に許容可能なマイクロスフェアは

、注入可能な組成物中で使用するのに許容可能な大きさの範囲のマイクロスフェアを背勢するあらゆる方法によって調製される。注入は、液体組成物を投与するために使用される標準的なゲージ針で随意に実行される。

【０３５３】

耳に許容可能な制御放出粒子中で使用されるポリマーマトリックス材料の適切な例としては、本明細書にポリ（グリコール酸）およびポリ－ｄ，ｌ－乳酸、ポリ－ｌ－乳酸、前述のもののコポリマー、ポリ（脂肪族カルボン酸）、コポリオキシラート、ポリカプロラクトン、ポリジオキサノン、ポリ（オルトカルボナート）、ポリ（アセタール）、ポリ（乳酸カプロラクトン）、ポリオルトエステル、ポリ（グリコール酸カプロラクトン）、ポリジオキサノン、ポリ酸無水物、ポリホスファチジン、およびアルブミン、カゼイン、ならびにグリセロール・モノステアラートおよびジステアラートなどの複数のワックスを含む天然のポリマーなどが挙げられる。様々な市販のポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）材料（ＰＬＧＡ）は、本明細書で開示される方法で随意に使用される。例えば、ポリ（ｄ，ｌ－乳酸－ｃｏ－グリコール酸）は、ＲＥＳＯＭＥＲ　ＲＧ　５０３ＨとしてＢｏｅｈｒｉｎｇｅｒ－Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍから市販で入手可能である。この製品は５０％のラクチドと５０％のグリコリドのモルパーセント組成物を有する。これらのコポリマーは、グリコール酸対乳酸の広範な分子量と比率において利用可能である。１つの実施形態は、ポリマー・ポリ（ｄ，ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）の使用を含む。こうしたコポリマー中のラクチド対グリコリドのモル比は、約９５：５～約５０：５０の範囲を含む。

【０３５４】

ポリマーマトリックス材料の分子量は非常に重要である。分子量は、満足なポリマー・コーティングを形成するように十分に多くなければならず、つまり、ポリマーは優れた膜形成剤でなければならない。通常、満足な分子量は５，０００～５００，０００ダルトンの範囲である。ポリマーの分子量は、分子量がポリマーの生分解速度に影響を及ぼすという観点から重要である。薬物放出の拡散メカニズムについて、すべての薬が微粒子から放出されて分解するまで、ポリマーは無傷のままでなければならない。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストはさらに、ポリマー賦形剤が生体浸食されると、微粒子から放出される。ポリマー材料の適切な選択によって、マイクロスフェア製剤は、結果として生じるマイクロスフェアが拡散放出と生分解剥離の両方の特性を示すように、調製される。これは多相放出パターンを与える際に役立つ。

【０３５５】

化合物がマイクロスフェアでカプセル化される様々な方法が知られている。これらの方法では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは一般に、壁を生ずる材料を含む溶媒和物中で、撹拌機、掻き混ぜ機、あるいは他の動的な混合技術を駆使して、分散されるか乳化される。その後、溶媒はマイクロスフェアから取り除かれ、その後、マイクロスフェア製品が得られる。

【０３５６】

１つの実施形態において、制御放出ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストおよび／または他の医薬品の、エチレン酢酸ビニル共重合体マトリックスへの取り込みによって作られる。（Ｕ．Ｓ．　Ｐａｔｅｎｔ　Ｎｏ．６，０８３，５３４を参照。この文献は開示のために本明細書に組み込まれる）。別の実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは、ポリ（乳酸グリコール酸）またはポリ－Ｌ－乳酸マイクロスフェアに組み入れられる。Ｉｄ。さらに別の実施形態では、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストはアルギン酸塩マイクロスフェアへカプセル化される。（Ｕ．Ｓ．　Ｐａｔｅｎｔ　Ｎｏ．　６，０３６，９７８を参照。この文献は開示のために本明細書に組み込まれる）。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト化合物あるいは組成物をカプセル化するための生体適合性のメタクリレートベースのポリマーは、本明細書で開示される製剤と方法で随意に使用される。広範なメタクリレート・ベースポリマー系は、Ｅｖｏｎｉｋによって市販されているＥＵＤＲＡＧＩＴポリマーなど、市販で入手可能である。メタクリル酸エステル重合体の１つの有用な態様は、様々なｃｏ－ポリマーを

組み込むことにより、製剤の特性が変えられるということである。例えば、ポリ（アクリル酸－ｃｏ－メタクリル酸メチル）微粒子は、ポリ（アクリル酸）中のカルボン酸基がムチンと水素結合を形成するため、増強された粘膜付着特性を示す（Ｐａｒｋ　ｅｔａｌ，Ｐｈａｒｍ．　Ｒｅｓ．　（１９８７）　４（６）：４５７－４６４）。アクリル酸とメタクリル酸メチルのモノマー間の比率の変動は、ｃｏ－ポリマーの特性を調節する役割を果たす。メタクリレートベースの微粒子はタンパク質治療製剤中で使用されている（Ｎａｈａ　ｅｔ　ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｉｃｒｏｅｎｃａｐｓｕｌａｔｉｏｎ　０４　Ｆｅｂｒｕａｒｙ，　２００８　（ｏｎｌｉｎｅ　ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ））。１つの実施形態において、本明細書に記載される粘度を増強した耳に許容可能な製剤は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストマイクロスフェアを含み、ここで、マイクロスフェアは、メタクリル酸ポリマーまたはコポリマーから形成される。追加の実施形態では、本明細書に記載される粘度を増強した製剤は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストマイクロスフェアを含み、ここで、マイクロスフェアは粘膜付着性である。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む固体または中空の球へのポリマー材料またはマトリックスの取り込みあるいは沈着を含む他の制御放出系も、本明細書で開示される実施形態内に明示的に企図される。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの活性を著しく失うことなく利用可能な制御放出系のタイプは、本明細書で開示される教示、例、および原則を使用して決定される。

【０３５７】

医薬品の従来のマイクロカプセル化プロセスの一例は、開示のために参照により本明細書に組み込まれるＵ．Ｓ．　Ｐａｔ．　Ｎｏ．　３，７３７，３３７で示されている。カプセル化されるか埋め込まれるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト物質は、バイブレータと高速撹拌機などを含む（分散液の調製において）従来のミキサーを使用して、ポリマーの有機溶液中に溶かされるか、分散する（相Ａ）。溶液または懸濁液にコア材料を含む相（Ａ）の分散は、水相（Ｂ）において、高速ミキサー、振動ミキサー、あるいはスプレーノズルなどの従来のミキサーを再び使用して行われ、この場合、マイクロスフェアの粒径は、相（Ａ）の濃度だけではなく、エマルジョン（ｅｍｕｌｓａｔｅ）またはマイクロスフェアの大きさによって決定される。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストのマイクロカプセル化のための従来の技術を用いて、しばしば比較的長時間のあいだ、攪拌、揺動、振動、または他の動力学的な混合技術によって、活性薬剤およびポリマーを含有する溶媒が不混和溶液中で乳化または分散されると、マイクロスフェアが形成される。

【０３５８】

マイクロスフェアを作り上げるための方法は、Ｕ．Ｓ．　Ｐａｔ．　Ｎｏ．　４，３８９，３３０，およびＵ．Ｓ．　Ｐａｔ．　Ｎｏ．　４，５３０，８４０に記載されており、当該文献は開示のために参照することにより本明細書に組み込まれる。所望のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを適切な溶媒和物に溶かすか、分散させる。活性成分に相対する量で、ポリマーマトリクス材料を、薬剤を含有する培地に加えること、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを所望通りに充填する生成物が与えられる。随意に、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストのマイクロスフェア生成物のすべての成分を、溶媒培地中で一緒に混ぜ合わせることができる。アゴニストとポリマーマトリックス材料に適切な溶媒和物としては、アセトンのような有機溶媒、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、塩化メチレンなど、芳香族炭化水素化合物、ハロゲン化芳香族炭化水素化合物、環状エーテル、アルコール、酢酸エチルなどの有機溶媒が挙げられる。

【０３５９】

溶媒和物中の成分の混合物は連続相処理培地内で乳化され、連続相処理培地とは、示された成分を包含する微小液滴の分散が連続相培地内で形成されるようなものである。当然ながら、連続相処理培地と有機溶媒とは不混和でなければならず、水を含んでいるが、キシレン、トルエン、合成油、天然油などの非水系の培地も随意に用いられる。随意に、マイクロスフェアが凝集するのを防止するために、および、エマルジョン中の溶媒の微小液滴のサイズを制御するために、界面活性剤が連続相処理培地に添加される。好ましい界面

活性剤－分散培地の組み合わせは、水混合物中における１～１０重量％のポリ（ビニルアルコール）である。分散液は、その混合された物質の機械的な攪拌によって形成される。エマルジョンは、連続相処理培地にＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト壁成形材料溶液の小滴を加えることにより随意に形成される。エマルジョン形成中の温度は、特に重要ではないが、マイクロスフェアのサイズおよび性質と、連続相中の薬剤の溶解性とに影響を与える。連続相中のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストをできるだけ少なくすることが望ましい。さらに、使用される溶媒と連続相処理培地によっては、温度は低すぎてはならず、さもなければ、溶媒と処理培地が凝固したり、または処理培地が実用的な目的には粘りがありすぎるか、粘着性が強すぎて処理培地が蒸発したり、または、流体処理培地が維持されなくなる。さらに、培地の温度は、マイクロスフェアに取り込まれている特定の薬剤の安定性が悪影響を受けるほど高くてはいけない。従って、分散プロセスは、安定な動作状態を保つ任意の温度で行われ、好ましい温度は、選択された薬物と賦形剤に依存して、約１５℃～６０℃である。

【０３６０】

形成される分散液は安定したエマルジョンであり、この分散液から、有機的な溶媒不混和性の流体は随意に、溶剤除去プロセスの第１の工程で部分的に取り除かれる。溶媒は、加熱、減圧の適用、またはその両方の組み合わせなどの一般的な技術によって除去される。微小液滴から溶媒を蒸発させるために採用される温度は、重要ではないが、所定の微小粒子の調製に用いられるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを分解するほど高すぎてはならず、壁を形成する材料に欠陥を引起こすような急激な速度で溶媒を蒸発させるほど高すぎてもならない。通常、溶媒の５～７５％が、第１の溶媒除去工程で除去される。

【０３６１】

第１の段階の後、溶媒不混和流体培地中の分散した微粒子を、任意の適切な分離方法によって流体培地から単離させる。従って、例えば、流体は、マイクロスフェアからデカントされるか、マイクロスフェアの懸濁液はろ過される。必要に応じて、分離技術のさらに別の様々な組み合わせを用いる。

【０３６２】

連続相処理培地からマイクロスフェアを単離させた後、マイクロスフェア中の溶媒の残りを抽出によって除去する。この段階で、マイクロスフェアは、界面活性剤と共に、または界面活性剤なく、第１の工程において使用された同じ連続相処理培地中に、あるいは別の液体中に、懸濁される。抽出培地は、マイクロスフェアから溶媒を除去するが、マイクロスフェアを溶解しない。抽出中、溶解された溶媒を含む抽出培地は随意に除去され、新しい抽出培地に取り替えられる。これは連続的に行うことが最良である。所定のプロセスの抽出培地補充の速度は変わり易く、工程が行われている時に決定され、従って、速度の正確な限界はあらかじめ定めてはならない。溶媒の大部分がマイクロスフェアから除去された後に、マイクロスフェアを空気にさらして、あるいは真空乾燥や乾燥剤による乾燥などの他の従来の乾燥技術によって乾燥させる。このプロセスは、最大で８０重量％まで、好ましくは最大で６０重量％までのコア充填（ｃｏｒｅ　ｌｏａｄｉｎｇｓ）が得られるため、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストをカプセル化する際に効果的である。

【０３６３】

代替的に、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む制御放出マイクロスフェアは、スタティックミキサーの使用によって調製される。あるいは、を含んでいる制御放出マイクロスフェアは静的ミキサーを用いて調製される。静的ミキサーあるいは静止型ミキサーは、多くの静的な混合剤を受ける導管あるいはチューブからなる。静的なミキサーは、比較的短い長さの導管の中で、かつ、比較的短時間で均質な混合を与える。静的なミキサーを用いると、ブレードなどのミキサーの一部分が流体を通って動くというよりも、流体がミキサーを通って移動する。

【０３６４】

静的なミキサーは、エマルジョンを形成するために任意の方法で使用される。エマルジョンを形成するために静的なミキサーを使用する場合、混合される様々な溶液や相の密度

や粘度、相の容積比、相の間の界面張力、静的なミキサーのパラメータ（導管の直径、混合要素の長さ；混合要素の数）、および静的なミキサーを通過する直線速度を含む複数の因子がエマルジョンの粒径を決定する。温度は、密度や、粘度、および界面張力に影響するので変数である。制御変数は、直線速度、ずり速度、および静的なミキサーの単位長さ当たりの圧力降下である。

【０３６５】

静的なミキサープロセスを用いてＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含むマイクロスフェアを形成するために、有機相と水相を組み合わせる。有機相と水相は、ほとんどあるいは実質的に不混和であり、水相は、エマルジョンの連続相を形成する。有機相は、壁を形成するポリマーまたはポリマーマトリクス材料と同様に、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストも含む。有機相は、有機溶媒または他の適切な溶媒中にＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを溶解させることによって、あるいは、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む分散液またはエマルジョンを形成するによって、調製される。有機相と水相は、静的なミキサーを介して同時に流れ、それによって、ポリマーマトリクス材料内にカプセル化されたＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含有するマイクロスフェアを含むエマルジョンが形成されるように、ポンプで送り込まれる。有機相と水相は、有機溶媒を抽出あるいは除去するために、静的なミキサーを介して大量のクエンチ液にポンプで送り込まれる。有機溶媒は、マイクロスフェアがクエンチ液の中で洗浄あるいは攪拌されている間に、マイクロスフェアから任意の方法で除去される。マイクロスフェアをクエンチ液で洗浄した後、ふるいなどによって単離し、乾燥させる。

【０３６６】

１つの実施形態では、マイクロスフェアは、静的なミキサーを用いて調製される。そのプロセスは、上述の溶媒抽出技術に限定されず、他のカプセル化技術も併せて使用される。例えば、その工程は随意に、相分離カプセル化技術と共に使用される。そうするために、ポリマー溶液の中に懸濁または分散したＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む有機相が調製される。非溶媒の第２相は、ポリマーおよび活性薬剤のための溶媒を含んでいない。好ましい非溶媒の第２相はシリコンオイルである。有機相と非溶媒の相は、静的なミキサーによってヘプタンなどの非溶媒のクエンチ液にポンプで送り込まれる。半固体の粒子は、完全な硬化と洗浄のためにクエンチされる。マイクロカプセル化のプロセスとしては、スプレー乾燥、溶媒蒸発、蒸発と抽出の組み合わせ、および溶融押出が挙げられる。

【０３６７】

別の実施形態では、マイクロカプセル化プロセスは、単一の溶媒とともに静的なミキサーの使用を含む。このプロセスは、Ｕ．Ｓ．　ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ　Ｓｅｒ．　Ｎｏ．　０８／３３８，８０５に詳細に記載されており、当該文献は開示のために参照により本明細書に組み込まれる。代替的なプロセスは、共溶媒とともに静的なミキサーを使用することを含む。このプロセスでは、生分解性ポリマー充填剤とＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストとを含む生分解性マイクロスフェアが調製され、これは、薬剤とポリマーの両方を溶解させるためのハロゲン化炭化水素を含まず、少なくとも２つの実質的に無毒の溶媒の混合物を含んでいる。溶解した薬剤とポリマーを含む溶媒の混合物を水溶性の溶液中に分散させることで、液滴が形成される。その後、生成されたエマルジョンを、好ましくは混合物の溶媒の少なくとも１つを含む水性抽出培地に加え、それによって各溶媒の抽出速度を制御し、その後、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む生分解性のマイクロスフェアが形成される。水中の１つの溶媒の溶解性が他の溶媒とは実質的に無関係であり、溶媒の選択性が増えることから、とりわけ、抽出が困難な溶媒では、このプロセスには、必要とされる抽出培地が少なくて済むという利点がある。

【０３６８】

本明細書で開示されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストとともに用いられるナノ粒子も企図されている。ナノ粒子は、約１００ｎｍ以下のサイズの材料構造である。粒子表面の溶媒との相互作用は、密度の相違を克服するほど十分に強いことから、医薬組成物に

おけるナノ粒子の１つの用途は、懸濁液の形成である。ナノ粒子懸濁液は、ナノ粒子が滅菌ろ過を受けるほどに十分小さいため、無菌化される（例えば、Ｕ．Ｓ．　Ｐａｔｅｎｔ　Ｎｏ．　６，１３９，８７０参照。当該文献は開示のために参照により本明細書に組み込まれる）。ナノ粒子は、界面活性剤、リン脂質、または脂肪酸の溶液または水溶性分散液中に乳化した、少なくとも１つの疎水性の、水不溶性の、および水に分散しないポリマーまたはコポリマーを含む。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣアゴニストは随意に、ポリマーまたはコポリマーと共にナノ粒子中に導入される。

【０３６９】

正円窓膜を貫通し、内耳および／または中耳の標的に到達する、制御放出構造としての脂質ナノカプセルも本明細書で企図されている。脂質ナノカプセルは、カプリン酸およびカプリル酸トリグリセリド（Ｌａｂｒａｆａｃ　ＷＬ１３４９；ａｖｇ．ｍｗ　５１２）、大豆レシチン（ＬＩＰＯＩＤ（登録商標）Ｓ７５－３；　６９％のホスファチジルコリンおよび他のリン脂質）、界面活性剤（例えば、ＳＯＬＵＴＯＬ　ＨＳ１５）、ポリエチレングリコール６６０ヒドロキシステアレートと遊離ポリエチレングリコール６６０の混合物；ＮａＣｌおよび水を乳化させることによって随意に形成される。この混合物を室温で攪拌することで、水中のオイルエマルジョンが得られる。磁気攪拌下において４℃／ｍｉｎの速度で徐々に加熱した後、７０℃近くで短期間の透明化が起こり、８５℃で逆相（油中の水滴）が得られる。その後、冷却と加熱の３サイクルを４　℃／ｍｉｎの速度で８５℃と６０℃の間で適用し、そして０℃近くの温度で冷たい水の中で急速に希釈させて、ナノカプセルの懸濁液が生成される。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストをカプセル化するために、冷水で希釈する直前にアゴニストを随意に加える。

【０３７０】

ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストはさらに、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの水溶性ミセル溶液を用いて９０分間インキュベートすることにより、脂質ナノ粒子に導入される。懸濁液は、その後、１５分毎にボルテックスされ（ｖｏｒｔｅｘｅｄ）、その後、１分間、氷水浴でクエンチされる。

【０３７１】

適切な耳に許容可能な界面活性剤としては、ほんの一例として、コール酸またはタウロコール酸塩が挙げられる。タウロコール酸は、コール酸とタウリンから形成された抱合体であり、完全に代謝可能なスルホン酸の界面活性剤である。タウロコール酸のアナログである、タウロウルソデオキシコール酸（ＴＵＤＣＡ）は、自然発生する胆汁酸であり、タウリンとウルソデオキシコール酸（ＵＤＣＡ）の抱合体である。他の自然発生する陰イオン性界面活性剤（例えば、硫酸ガラクトセレブロシド）、中性の界面活性剤（例えば、ラクトシルセラミド）、または双性イオン性界面活性剤（例えば、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、パルミトイルカルニチン）が、ナノ粒子を調製するために随意に使用される。

【０３７２】

耳に許容可能なリン脂質は、一例として、例えば、天然、合成、または半合成のリン脂質から選択され、例えば、精製した卵または大豆レシチン（レシチンＥ１００、レシチンＥ８０およびホスホリポン、例えば、ホスホリポン９０）などのレシチン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホズファチジルコリン、ジパルミトイルグリセロホズファチジルコリン、ジミリストイルホズファチジルコリン、ジステアロイルホズファチジルコリン、およびホスファチジン酸、またはそれらの混合物が特に用いられる。

【０３７３】

耳に許容可能な製剤と共に使用される脂肪酸は、一例として、ラウリン酸、ミリスチン酸（ｍｙｓｒｉｓｔｉｃ　ａｃｉｄ）、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、アラギジン酸、ベヘン酸、オレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、リノール酸、α－リノール酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸などから選択される。

【０３７４】
適切な耳に許容可能な界面活性剤は、既知の有機および無機の薬学的賦形剤から選択される。そのような賦形剤は様々なポリマー、低分子量オリゴマー、天然物および界面活性剤を含んでいる。好ましい表面改質剤は非イオンとイオン性界面活性剤を含んでいる。２つ以上の表面改質剤が併用して使用される。
【０３７５】
耳に許容可能な界面活性剤の代表的な例としては、塩化セチルピリジニウム、ゼラチン、カゼイン、レシチン（リン脂質）、デキストラン、グリセリン、アラビアゴム、コレステロール、トラガカントゴム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ろう、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ドデシルトリメチル臭化アンモニウム、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ナトリウム硫酸ドデシル、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ、ＨＰＣ－ＳＬおよびＨＰＣ－Ｌ）、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ナトリウム、メチルセルロース、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－セルロースフタル酸塩、非晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドを備える４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）－フェノールポリマー（チロキサポール、スペリオン（ｓｕｐｅｒｉｏｎｅ）、およびトリトンとしても知られている）、ポロクサマー、ポロキサミン、ジミリストイルホスファチジルグリセロールなどの荷電リン脂質、ジオクチルスルホコハク酸（ＤＯＳＳ）；Ｔｅｔｒｏｎｉｃ（登録商標）１５０８、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、Ｄｕｐｏｎｏｌ Ｐ、Ｔｒｉｔｏｎｓ Ｘ－２００、Ｃｒｏｄｅｓｔａｓ Ｆ－１１０、ｐ－イソノニルフェノキシポリ－（グリシドール）、Ｃｒｏｄｅｓｔａｓ ＳＬ－４０（Ｃｒｏｄａ社）；および、$C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$であるＳＡ９ＯＨＣＯ（Ｅａｓｔｍａｎ Ｋｏｄａｋ Ｃｏ．）；デカノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－デシルβ－Ｄ－グルコピラノシド；ｎ－デシルβ－Ｄ－マルトピラノシド（ｍａｌｔｏｐｙｒａｎｏｓｉｄｅ）；ｎ－ドデシルβ－Ｄ－グルコピラノシド；ｎ－ドデシルβ－Ｄ－マルトシド；ヘプタノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－ヘプチル－β－Ｄ－グルコピラノシド；ｎ－ヘプチルβ－Ｄ－チオグルコシド（ｔｈｉｏｇｌｕｃｏｓｉｄｅ）；ｎ－ヘキシルβ－Ｄ－グルコピラノシド；ノナノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－ｎｏｙｌβ－Ｄ－グルコピラノシド；オクタノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－オクチル－β－Ｄ－グルコピラノシド；オクチルβ－Ｄ－チオグルコピラノシド；などが挙げられる。これらの界面活性剤のほとんどは医薬用賦形剤として知られており、アメリカ薬剤師会（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）とイギリス薬学会（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｇｒｅａｔ Ｂｒｉｔａｉｎ）によって共同で出版されたＨａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ ｊｏｉｎｔｌｙ ｂｙ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｇｒｅａｔ Ｂｒｉｔａｉｎ（Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，１９８６）に詳細に記載されており、当該文献は開示のために参照により本明細書に組み込まれる。
【０３７６】
疎水性で、水不溶性で、水非分散性のポリマーまたはコポリマーは、生体適合性かつ生分解性のポリマー、例えば、乳酸ポリマー若しくはグリコール酸ポリマーおよびそれらのコポリマー、あるいはポリ乳酸／ポリエチレン（またはポリプロピレン）オキシドコポリマーから、好ましくは、分子量が１０００～２００，０００の、ポリヒドロキシブチル酸

ポリマー、少なくとも１２個の炭素原子を含む脂肪酸のポリラクトン、またはポリ酸無水物を含むものから選択される。

【０３７７】

ナノ粒子は、リン脂質およびオレイン酸塩の水性の分散液または溶液から、コアセルベーションまたは溶剤の蒸発の技術によって得ることができ、その中に、活性な有効成分と、疎水性、水不溶性、および水に非分散性のポリマーまたはコポリマーを含む不混和性の有機相が加えられる。その混合物をあらかじめ乳化し、その後、均質化と有機溶媒の蒸発に晒すことで、超極小のナノ粒子の水性懸濁液が得られる。

【０３７８】

実施形態の範囲内にあるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストナノ粒子を作り出すために、様々な方法が随意に用いられる。これらの方法としては、自由噴流膨張、レーザー蒸発、放電加工、電子爆発および化学蒸着法のような気化法；溶媒置換後の機械的な研磨（例えば、「パールミリング（ｐｅａｒｌｍｉｌｌｉｎｇ）」技術、Ｅｌａｎ Ｎａｎｏｓｙｓｔｅｍｓ社）、超臨界ＣＯ２および界面沈殿を含む物理的方法が挙げられる。１つの実施形態では、溶媒置換方法が使用される。この方法によって生成されたナノ粒子のサイズは、有機溶媒中のポリマーの濃度；混合速度；およびプロセスで使用された界面活性剤に敏感である。連続流れミキサーは、小さな粒径を確保するために必要な乱流を与える。ナノ粒子を調製するために随意に使用される連続流れ混合デバイスの１つのタイプが記載されている（Ｈａｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ Ｊ ｐｈｙｓ Ｃｈｅｍ ９２、２１８９－９６，１９８８）。他の実施形態では、超音波デバイス、フロースルー（ｆｌｏｗ ｔｈｒｏｕｇｈ）ホモジナイザーまたは超臨界ＣＯ２デバイスが、ナノ粒子を調製するために使用されてもよい。

【０３７９】

直接合成によって適切なナノ粒子の均質性が得られない場合、分子ふるいクロマトグラフィーを用いて均一性の高い薬物を含有する粒子を作成し、該粒子には生成に関与する他の成分が含まれていない。ゲルろ過クロマトグラフィーのような分子ふるいクロマトグラフィー（ＳＥＣ）技術を駆使して、粒子に結合したＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストや他の医薬化合物を、遊離ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストあるいは他の医薬化合物から分離させるか、あるいは、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含有するナノ粒子の適切なサイズ範囲を選択する。Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ２００、Ｓｕｐｅｒｏｓｅ ６、Ｓｅｐｈａｃｒｙｌ １０００のような様々なＳＥＣ媒体が市販されており、このような混合物のサイズに基づく分画のために利用される。さらに、遠心分離、膜ろ過により、および、他の分子ふるいデバイス、架橋結合したゲル／材料、および膜の使用により、ナノ粒子を随意に精製する。

【０３８０】

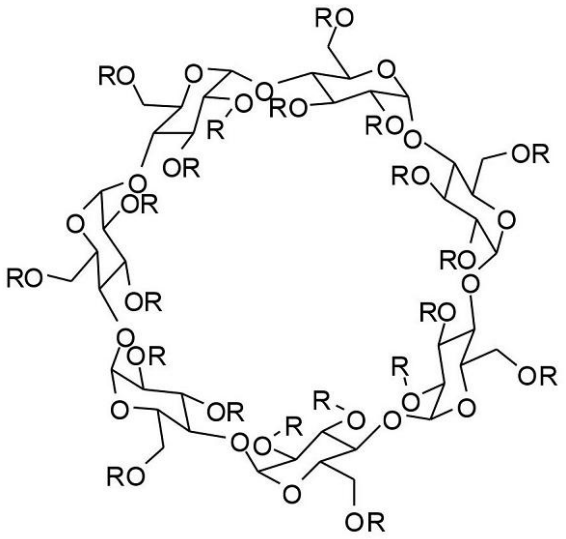
耳に許容可能なシクロデキストリンと他の安定化製剤

特定の実施形態において、耳に許容可能な製剤は代替的にシクロデキストリンを含む。シクロデキストリンは、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、またはγ－シクロデキストリンとそれぞれ呼ばれる、６、７、または８つのグルコピラノース単位を含む、環状のオリゴ糖である。シクロデキストリンは、水溶性を増強する親水性の外部と、空洞を形成する疎水性の内部を有する。水性の環境では、他の分子の疎水性部分はしばしばシクロデキストリンの疎水性の空洞に入って包接化合物を形成する。さらに、シクロデキストリンは、疎水性の空洞の内部にはない分子と他のタイプの非結合型の相互作用を行うこともできる。シクロデキストリンは、各グルコピラノース単位につき３つの遊離ヒドロキシル基、すなわち、α－シクロデキストリン上に１８のヒドロキシル基、β－シクロデキストリン上に２１のヒドロキシル基、およびγ－シクロデキストリン上に２４のヒドロキシル基を有する。これらのヒドロキシル基の１つ以上は、ヒドロキシプロピルエーテル、ヒドロキシプロピルスルホン酸塩、およびヒドロキシプロピルスルホアルキルエーテルを含む、多種多様なシクロデキストリン誘導体を形成するために、多くの試薬のいずれかと反応させることができる。β－シクロデキストリンとヒドロキシプロピル－β－シ

クロデキストリン（ＨＰβＣＤ）の構造を以下に示す。

【０３８１】

【化２】



【０３８２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物中のシクロデキストリンの使用は、薬の溶解性を改善する。包接化合物は、溶解性の強化の多くの例に関与するが、しかしながら、シクロデキストリンと不溶性の化合物との間の他の相互作用も溶解性を改善する。ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰβＣＤ）は、発熱物質を含まない生成物として市販されている。これは水に容易に溶ける非吸湿性の白色粉末である。ＨＰβＣＤは熱的に安定しており、中性のｐＨでは分解しない。したがって、シクロデキストリンは、組成物または製剤中の治療薬の溶解性を改善する。これに応じて、いくつかの実施形態では、シクロデキストリンは、本明細書に記載される製剤内で耳に許容可能なＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの溶解性を増加させるために含まれる。他の実施形態では、シクロデキストリンは、本明細書に記載される製剤内での制御放出賦形剤としても役立つ。

【０３８３】

ほんの一例として、使用されるシクロデキストリン誘導体は、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリン、ヒドロキシエチルβ－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルγ－シクロデキストリン、硫酸化β－シクロデキストリン、硫酸化α－シクロデキストリン、スルホブチルエーテルβ－シクロデキストリンを含む。

【０３８４】

本明細書で開示される組成物および方法で使用されるシクロデキストリンの濃度は、治療上有効な薬剤あるいはその塩またはプロドラッグ、あるいはその組成物中の他の賦形剤の特性に関連する生理化学的特性、薬物動態特性、副作用または有事事象、製剤考察（ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ　ｃｏｎｓｉｄｅｒａｔｉｏｎ）、あるいは他の因子によって変化する。したがって、特定の状況下では、本明細書で開示される組成物と方法に合わせて使用されるシクロデキストリンの濃度または量は、必要に応じて変わる。使用時には、ＴｒｋＢまたはＴｒＫアゴニストの溶解性を高め、および／または本明細書中に記載される任意の製剤中の制御放出型賦形剤として機能するのに必要とされるシクロデキストリンの量は、本明細書中に記載される原理、実施例、および教示を用いて選択される。

【０３８５】

本明細書で開示される耳に許容可能な製剤に有用な他の安定剤としては、例えば、脂肪酸、脂肪アルコール、アルコール、長鎖脂肪酸エステル、長鎖エーテル、脂肪酸の親水性誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルエーテル、ポリビニルアルコール、炭化水素

、疎水性ポリマー、吸湿性ポリマー、およびこれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、安定化剤のアミドアナログも使用される。さらなる実施形態では、選択された安定化剤は、製剤の疎水性を変えるか（例えば、オレイン酸、ワックス）、あるいは、製剤中の種々の成分の混合を改善し（例えば、エタノール）、製剤（ｆｏｒｍｕｌａ）中の水分レベルを制御し（例えば、ＰＶＰまたはポリビニルピロリドン）、相の移動を制御し（例えば、長鎖脂肪酸、アルコール、エステル、アミド等、またはそれらの混合物などの室温よりも高い融点を備える物質；ワックスの）、および／または、製剤の封入材料との親和性を改善する（例えば、オレイン酸、またはワックス）。別の実施形態では、こうした安定化剤のいくつかは溶媒／共溶媒として使用される（例えばエタノール）。他の実施形態において、安定化剤は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの分解を阻害するのに十分な量で存在する。そのような安定化剤の例としては、限定されないが、以下が挙げられる：（ａ）約０．５％～約２％ｗ／ｖのグリセリン、（ｂ）約０．１％～約１％ｗ／ｖのメチオニン、（ｃ）約０．１％～約２％ｗ／ｖのモノチオグリセロール、（ｄ）約１ｍＭ～約１０ｍＭのＥＤＴＡ、（ｅ）約０．０１％～約２％ｗ／ｖのアスコルビン酸、（ｆ）０．００３％～約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、（ｇ）０．００１％～約０．０５％ｗ／ｖのポリソルベート２０、（ｈ）アルギニン、（ｉ）ヘパリン、（ｊ）硫酸デキストラン、（ｋ）シクロデキストリン、（ｌ）ペントサンポリサルフェートおよび他のヘパリノイド、（ｍ）マグネシウムと亜鉛などの２価カチオン；または（ｎ）これらの組み合わせが挙げられる。

【０３８６】

さらなる有用なＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの耳に許容可能な製剤は、タンパク質凝集の率を下げることによりＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤の安定性を高めるために１つ以上の抗凝集添加剤を含んでいる。選択された抗凝集添加剤は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト、例えば、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト抗体が晒される状態の性質に依存する。例えば、撹拌と熱応力を経る特定の製剤は、凍結乾燥と再構成を経る製剤とは異なる抗凝集添加剤を必要とする。有用な抗凝集添加剤は、ほんの一例として、尿素、塩化グアニジウム、グリシンまたはアルギニンなどの単純なアミノ酸、糖、多価アルコール、ポリソルベート、ポリエチレングリコールとデキストランのようなポリマー、アルキル・グリコシドなどのアルキル糖類、および界面活性剤を含む。

【０３８７】

他の有用な製剤は、必要に応じて化学的安定性を増強するために１つ以上の耳に許容可能な抗酸化剤を随意に含む。適切な抗酸化剤としては、ほんの一例として、アスコルビン酸、メチオニン、チオ硫酸ナトリウム、およびメタ重亜硫酸ナトリウムが挙げられる。１つの実施形態では、抗酸化剤は、金属キレート剤、チオール含有化合物、および他の一般的な安定化剤から選択される。

【０３８８】

さらに他の有用な組成物は、物理的安定性を高めるために、または他の目的のために、１以上の耳に許容可能な界面活性剤を含んでいる。適切な非イオン界面活性剤としては、限定されないが、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドと植物油、例えば、ポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油；および、ポリオキシエチレンアルキルエーテルとアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール１０、オクトキシノール４０などが挙げられる。

【０３８９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される耳に許容可能な医薬製剤は、少なくとも約１日、少なくとも約２日、少なくとも約３日、少なくとも約４日、少なくとも約５日、少なくとも約６日、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約６週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約３カ月、少なくとも約４カ月、少なくとも約５カ月、または少なくとも約６カ月の期間にわたって化合物分解に対して安定している。他の実施形態では、本明細書に記載される製剤は、少なくとも約１週間の期間にわたって化合

物の分解に関して安定している。さらに、少なくとも約１か月の期間にわたって化合物の分解に関して安定している製剤が本明細書に記載されている。

【０３９０】

他の実施形態では、さらなる界面活性剤（共界面活性剤（ｃｏ－ｓｕｒｆａｃｔａｎｔ））および／または緩衝剤は、界面活性剤および／または緩衝剤が、安定性のために最適なｐＨで生成物を維持するように、本明細書に前述される１以上の薬学的に許容可能なビヒクルと組み合わされる。適切な共界面活性剤としては、限定されないが、以下が挙げられる：ａ）天然および合成の親油性の薬剤、例えば、リン脂質、コレステロール、およびコレステロール脂肪酸エステルとそれらの誘導体；例えば、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエステル、ソルビタン脂肪酸エステル（Ｓｐａｎｓ）、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（２０）ソルビタンモノオレエート（Ｔｗｅｅｎ８０）、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノステアレート（Ｔｗｅｅｎ６０）、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノラウレート（Ｔｗｅｅｎ　２０）、および、他のＴｗｅｅｎ、ソルビタンエステル、グリセリンエステル、例えば、Ｍｙｒｊおよびグリセリントリアセタート（トリアセチン）、ポリエチレングリコール、セチルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、ポリソルベート８０、ポロクサマー、ポロキサミン、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体（例えばＣｒｅｍｏｐｈｏｒ（登録商標）ＲＨ４０、Ｃｒｅｍｐｈｏｒ　Ａ２５、Ｃｒｅｍｐｈｏｒ　Ａ２０、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ（登録商標）ＥＬ）および他のＣｒｅｍｏｐｈｏｒｓ、スルホコハク酸、アルキル硫酸塩（ＳＬＳ）；ＰＥＧ－８カプリル酸グリセリル／カプリン酸グリセリル（Ｌａｂｒａｓｏｌ）、ＰＥＧ－４カプリル酸グリセリル／カプリン酸グリセリル（ＬａｂｒａｆａｃヒドロＷＬ　１２１９）、ＰＥＧ－３２ラウリン酸グリセリル（Ｇｅｌｕｃｉｒｅ　４４４／１４）、ＰＥＧ－６モノオレイン酸グリセリル（Ｌａｂｒａｆｉｌ　Ｍ　１９４４　ＣＳ）、ＰＥＧ－６リノール酸グリセリル（Ｌａｂｒａｆｉｌ　Ｍ　２１２５　ＣＳ）などのＰＥＧグリセリル脂肪酸エステル；ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸プロピレングリコール／カプリン酸カプラートプロピレングリコールなどのプロピレングリコール・モノ－およびジ－脂肪酸エステル；Ｂｒｉｊ（登録商標）７００、アスコルビル－６－パルミチン酸塩、ステアリルアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレングリセロールトリイリシンオレイン酸、およびこれらの任意の組み合わせまたは混合物を含む、非イオン性界面活性剤；ｃ）陰イオン性界面活性剤としては、限定されないが、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ナトリウムスルホサクシネート、ジオクチル、アルギン酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硫酸アルキル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸トリエタノールアミン、ラウリン酸カリウム、胆汁酸塩、およびこれらの任意の組み合わせあるいは混合物が挙げられる；および、ｄ）セチルトリメチルアンモニウム臭化物およびラウリルジメチルベンジル－塩化アンモニウムなどの陽イオン性界面活性剤。

【０３９１】

さらなる実施形態では、１以上の共界面活性剤が本発明で開示される耳に許容可能な製剤に利用される場合、共界面活性剤は、例えば、薬学的に許容可能なビヒクルと組み合わされ、約０．１％から約２０％の範囲、約０．５％から約１０％の範囲の量で最終製剤中に存在する。

【０３９２】

１つの実施形態では、界面活性剤は０～２０のＨＬＢ値を有する。さらなる実施形態では、界面活性剤は、０～３、４～６、７～９、８～１８、１３～１５、１０～１８のＨＬＢ値を有する。

【０３９３】

１つの実施形態において、希釈剤はより多くの安定した環境を提供するため、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストあるいは他の医薬品化合物を安定させるために使用される。緩衝液（ｐＨの調整または保守ももたらし得る）中に溶かされた塩は、限定されないが、リン酸緩衝生理食塩水を含む希釈剤として利用される。他の実施形態において、ゲル製剤

は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣアゴニスト製剤が標的としている蝸牛の部分に依存して、内リンパまたは外リンパと等張である。等張な製剤は等張化剤を加えることで提供される。適切な等張化剤としては、限定されないが、任意の薬学的に許容可能な糖、塩、またはこれらの任意の組み合わせまたは混合物、限定されないが、デキストロースおよび塩化ナトリウムが挙げられる。さらなる実施形態では、等張化剤は、約１００ｍＯｓｍ／ｋｇから約５００ｍＯｓｍ／ｋｇの量で存在する。いくつかの実施形態では、等張化剤は、約２００ｍＯｓｍ／ｋｇから約４００ｍＯｓｍ／ｋｇ、約２８０ｍＯｓｍ／ｋｇから約３２０ｍＯｓｍ／ｋｇの量で存在する。本明細書に記載されるように、等張化剤の量は医薬製剤の標的構造によって変わる。

【０３９４】

有用な等張化組成物は、組成物の重量モル浸透圧濃度を外リンパまたは内リンパに許容可能な範囲にするのに必要な量の１つ以上の塩をさらに含む。こうした塩は、ナトリウム、カリウム、またはアンモニウムのカチオン、ならびに塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、炭酸水素塩、硫酸塩、チオ硫酸塩、または重亜硫酸塩のアニオンを含み、適切な塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、および、硫酸アンモニウムを含む。

【０３９５】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される耳に許容可能なゲル製剤は、代替的にあるいは追加的に、微生物の増殖を防ぐための防腐剤を含む。本明細書に記載される粘度を増強した製剤中で使用される適切な耳に許容可能な防腐剤としては、限定されないが、安息香酸、ホウ酸、ｐ－ヒドロキシ安息香酸塩、アルコール、四級化合物、安定化した二酸化塩素、ｍｅｒｆｅｎとｔｈｉｏｍｅｒｓａｌなどの水銀剤、前述の混合物などが挙げられる。

【０３９６】

さらなる実施形態では、防腐剤は、ほんの一例として、本明細書で提示される耳に許容可能な製剤内の抗菌薬である。１つの実施形態では、製剤は、一例として、メチルパラベン、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、クロロブタノール、チメロサール、パラベン、ベンジルアルコール、フェニルエタノールなどの保存剤を含む。別の実施形態では、メチルパラベンは、約０．０５％－約１．０％、約０．１％－約０．２％までの濃度である。さらなる実施形態では、ゲルは水、メチルパラベン、ヒドロキシエチルセルロース、およびクエン酸ナトリウムを混合することにより調製される。さらなる実施形態では、ゲルは水、メチルパラベン、ヒドロキシエチルセルロース、および酢酸ナトリウムを混合することにより調製される。さらなる実施形態では、混合物を約２０分間１２０°Ｃでオートクレーブ滅菌することにより殺菌し、適切な量の本明細書で開示されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストと混合する前に、ｐＨ、メチルパラベン濃度、および粘度について試験した。

【０３９７】

薬物送達ビヒクル中で用いられる適切な耳に許容可能な水溶性の防腐剤は、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、クロロブタノール、チメロサール、パラベン、ベンジルアルコール、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、フェニルエタノール、およびそれ以外のものを含む。これらの薬剤は通常、約０．００１重量％～約５重量％の量で、好ましくは、約０．０１重量％～約２重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される耳に適合した製剤は、保存剤を含まない。

【０３９８】

正円窓膜浸透促進剤

別の実施形態では、製剤は１以上の正円窓膜浸透促進剤をさらに含む。正円窓膜への浸透は、正円窓膜浸透促進剤の存在により改善される。正円窓膜浸透促進剤は、同時投与された物質の正円窓膜への輸送を促す化学物質である。正円窓膜浸透促進剤は化学構造によって分類される。イオン性と非イオン性との両性の界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル酸ナトリウム、ポリオキシエチレン－２０－セチルエーテル、ラウレ

ス－９、ドデシル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル（ＰＬＥ）、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０、ノニルフェノキシポリエチレン（ＮＰ－ＰＯＥ）、ポリソルベートなどは、正円窓膜浸透促進剤として機能する。胆汁塩（例えば、グリココール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、タウロジヒドロフシジン酸ナトリウム、グリコジヒドロフシジン酸ナトリウムなど）、脂肪酸および誘導体（例えば、オレイン酸、カプリン酸、モノグリセリドおよびジグリセリド、ラウリル酸、アシルコリン、カプリル酸、アシルカルニチン、カプリル酸ナトリウムなど）、キレート剤（例えば、ＥＤＴＡ、クエン酸、サリチル酸塩キレートなど）、スルホキシド（例えば、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、デシルメチルスルホキシドなど）、およびアルコール（例えば、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロパンジオールなど）も正円窓膜浸透促進剤として機能する。

【０３９９】

いくつかの実施形態において、耳に許容可能な浸透促進剤はアルキル・グリコシドを含む界面活性剤であり、ここで、アルキル・グリコシドはテトラデシル－β－Ｄ－マルトシドである。いくつかの実施形態において、耳に許容可能な浸透促進剤はアルキル・グリコシドを含む界面活性剤であり、ここで、アルキル・グリコシドはドデシルマルトシドであるある例では、浸透促進剤はヒアルロニダーゼである。ある例では、ヒアルロニダーゼはヒトまたはウシのヒアルロニダーゼである。いくつかの例では、ヒアルロニダーゼは、ヒトのヒアルロニダーゼ（例えば、ヒトの精子で見られるヒアルロニダーゼ、ＰＨ２０（Ｈａｌｏｚｙｍｅ）、Ｈｙｅｌｅｎｅｘ（登録商標）（Ｂａｘｔｅｒ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．））である。いくつかの例では、ヒアルロニダーゼは、ウシのヒアルロニダーゼ（例えば、ウシの睾丸のヒアルロニダーゼ、Ａｍｐｈａｄａｓｅ（登録商標）（Ａｍｐｈａｓｔａｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、Ｈｙｄａｓｅ（登録商標）（ＰｒｉｍａＰｈａｒｍ，Ｉｎｃ．））である。いくつかの例では、ヒアルロニダーゼは、ヒツジのヒアルロニダーゼ、Ｖｉｔｒａｓｅ（登録商標） （ＩＳＴＡ Ｐｈａｒｍａｃｅｔｉｃａｌｓ）である。ある例では、本明細書に記載されるヒアルロニダーゼは組み換えヒアルロニダーゼである。いくつかの例では、本明細書に記載されるヒアルロニダーゼは、ヒト化組み換えヒアルロニダーゼである。いくつかの例では、本明細書に記載されるヒアルロニダーゼはペグ化ヒアルロニダーゼ（例えばＰＥＧＰＨ２０（Ｈａｌｏｚｙｍｅ））である。加えて、Ｕ．Ｓ． Ｐａｔｅｎｔ Ｎｏｓ． ７，１５１，１９１， ６，２２１，３６７、および５，７１４，１６７に記載されているペプチド様浸透促進剤もさらなる実施形態として企図され、当該文献は開示のために参照することにより本明細書に組み込まれる。これらの浸透促進剤は、アミノ酸とペプチドの誘導体（ｄｅｒｖｉａｔｉｖｅｓ）であり、膜または細胞間の密着結合の完全性に影響を与えることなく、受動的な細胞間拡散による薬物吸収を可能にする。

【０４００】

正円窓膜浸透リポソーム

リポソームあるいは脂質粒子はさらに、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤あるいは組成物をカプセル化するために使用されてもよい。水溶性培地中にゆっくりと分散したリン脂質は多層構造の小胞を形成し、封入された水溶性媒体の領域は脂質層を分離する。これらの多層構造の小胞の超音波処理または激しい攪拌により、通常リポソームと呼ばれる、約１０～１０００ｎｍの大きさの単層の小胞が形成される。こうしたリポソームはＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストあるいは他の医薬品担体として多くの長所を持つ。これらは生物学的に不活性で、生物分解性で、無毒で、および非抗原性である。リポソームは様々な大きさで、および変動する組成物と表面特性を伴って形成される。さらに、これらは多種多様な薬剤を封入し、リポソーム崩壊の部位で薬剤を放出することができる。

【０４０１】

本明細書の耳に許容可能なリポソームに使用される適切なリン脂質は、例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンおよびホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、カルジオリピン、プラズマロゲン、ホスファチジン酸およびセレブロシド

などであり、特に、非毒性で薬学的に許容可能な有機溶媒中で本明細書のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストとともに溶解可能なものである。好ましいリン脂質は、例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、リゾホズファチジルコリン、ホスファチジルグリセロールなどと、それらの混合物、特にレシチン、例えば大豆レシチンである。本発明の製剤に使用されるリン脂質の量は、約１０％～約３０％、好ましくは約１５％～約２５％、特に約２０％である。

【０４０２】

親油性の添加剤は、リポソームの特徴を選択的に修飾するために有効に利用され得る。そのような添加剤の例としては、ほんの一例として、ステアリルアミン、ホスファチジン酸、トコフェロール、コレステロール、　コレステロールヘミコハク酸（ｈｅｍｉｓｕｃｃｉｎａｔｅ）、およびラノリン抽出物が挙げられる。使用される親油性の添加剤の量は、０．５～８％、好ましくは、１．５～４％の範囲で、特に約２％である。通常、親油性の添加剤の量とリン脂質の量の比率は、約１：８～約１：１２の範囲であり、特に約１：１０である。リン脂質、脂溶性添加物、およびＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストおよび他の医薬化合物は、上記成分を溶解する非毒性の薬学的に許容可能な有機溶媒系とともに用いられる。上記溶媒系は、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを完全に溶解しなければならないだけでなく、安定した単一の二重層リポソーム製剤の形成を可能にするものでなければならない。溶媒系は、約８～約３０％の量のジメチルイソソルビドおよびテトラグリコール（グリコフロル、テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル）を含有している。上記溶媒系において、ジメチルイソソルビド量対テトラグリコール量の比率は、約２：１～約１：３、特に約１：１～約１：２．５の範囲であり、好ましくは約１：２である。最終組成物中のテトラグリコールの量は従って、５～２０％、特に５～１５％まで変動し、好ましくは約１０％である。最終組成物中のジメチルイソソルビドの量は従って、３～１０％の範囲、特に３～７％の範囲であり、好ましくは約５％である。

【０４０３】

本明細書で以下に使用される用語「有機成分」は、リン脂質、親油性添加剤、および有機溶媒を含む混合物を指す。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは、有機成分、あるいは薬剤の完全な活性を維持するための他の手段に溶かされてもよい。最終製剤中のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの量は、０．１から５．０％まで変動することがある。加えて、抗酸化剤などの他の成分が有機成分に加えられることがある。例としては、トコフェロール、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、アスコルビルパルミテート（ａｓｃｏｒｂｙｌ　ｐａｌｍｉｔａｔｅ）、アスコルビルオリエート（ａｓｃｏｒｂｙｌ　ｏｌｅａｔｅ）などが挙げられる。

【０４０４】

リポソーム製剤は、適度に耐熱性を有するＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストあるいは他の医薬品のために、（ａ）容器中でリン脂質および有機溶剤系を約６０－８０℃に加熱し、活性成分を溶解し、その後、任意の追加の製剤化剤を添加し、および完全な溶解物が得られるまで混合物を撹拌すること；（ｂ）第２の容器中で水溶液を９０－９５℃に加熱して防腐剤をその中に溶解させ、混合物を冷まし、自補助用の製剤化剤の残りと水の残りを添加し、および、完全な溶解物が得られるまで混合物を撹拌することであって；このようにして水性成分を調製すること；（ｃ）高機能混合装置、例えば、高剪断力ミキサーを用いて混合物を均質化しながら、水性成分へ有機相を直接送り込むこと；および、（ｄ）さらに均質化しながら、結果として生じた混合物に粘度増強剤を添加することにより、代替的に調製される。水性成分はホモジナイザーが装備された適切な容器に随意に入れられ、有機成分を注入する間に乱流を作ることで均質化がもたらされる。混合物に高い剪断力を作用させるための任意の混合方法またはホモジナイザーが使用され得る。通常、約１，５００～２０，０００ｒｐｍ、とりわけ約３，０００～約６，０００ｒｐｍの速度が可能なミキサーが使用され得る。処理工程（ｄ）で使用される適切な粘度増強剤は、例えば

、キサンタンガム、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、またはこれらの混合物である。粘度増強剤の量は、他の成分の性質と濃度に依存し、通常、約０．５～２．０％の範囲、またはは約１．５％である。リポソーム製剤の調製中に使用される材料の分解を防止するためには、窒素またはアルゴンなどの不活性ガスで全ての溶液をパージすることと、不活性な環境下で全ての工程を行うことが有用である。上記方法によって調製されたリポソームは、通常、脂質二重層中の結合した活性成分のほとんどを含んでおり、カプセル化していない材料からリポソームを分離することは要求されない。

【０４０５】

他の実施形態において、ゲル製剤および粘度を増強する製剤を含む、耳に許容可能な製剤はさらに、賦形剤、他の治療用または医薬用の薬剤、担体、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、または乳化剤などのアジュバント、溶解促進剤、塩、可溶化剤、消泡剤、抗酸化剤、分散剤、湿潤剤、界面活性剤、およびこれらの組み合わせをさらに含む。

【０４０６】

本明細書に記載される耳に許容可能な製剤中で使用される適切な担体としては、限定されないが、標的とされた耳構造の生理的環境と適合する任意の薬学的に許容可能溶媒が挙げられる。他の実施形態において、塩基は薬学的に許容可能な界面活性剤と溶媒の組み合わせである。

【０４０７】

いくつかの実施形態において、他の賦形剤としては、フマル酸ステアリルナトリウム、ジエタノールアミンセチル硫酸、イソステアレート、ポリエトキシ化ヒマシ油、ノンオキシル１０、オクトキシノール９、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル（モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、ラウリン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン、パルミチン酸ソルビタン、ステアリン酸ソルビタン、ジオレイン酸ソルビタン、セスキイソステアリン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン、トリイソステアリン酸ソルビタン）、レシチン、これらの薬学的に許容可能な塩、およびこれらの組み合わせまたは混合物が挙げられる。

【０４０８】

他の実施形態において、担体はポリソルベートである。ポリソルベートはソルビタンエステルの非イオン性界面活性剤である。本開示で役立つポリソルベートとしては、限定されないが、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０（Ｔｗｅｅｎ８０）、およびこれらの任意の組み合わせまたは混合物が挙げられる。さらなる実施形態では、ポリソルベート８０は薬学的に許容可能な担体として利用される。

【０４０９】

１つの実施形態において、医薬的送達ビヒクルの調製に用いられる水溶性グリセリンをベースとした耳に許容可能な粘度を増強した製剤は、少なくとも０．１％以上の水溶性グリセリン化合物を含有する少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む。いくつかの実施形態において、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの比率は、医薬製剤全体の約１％から約９５％、約５％から約８０％、約１０％から約６０％またはそれ以上の重量または体積で変化する。いくつかの実施形態において、治療上有用なＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤のそれぞれにおける化合物の量は、適切な投与量が化合物の任意の一定の単位用量で得られるような手法で調製される。溶解度、バイオアベイラビリティ、生物学的半減期、投与ルート、製品貯蔵期間と、他の薬理学的考察などの因子が本明細書で企図される。

【０４１０】

望ましい場合、耳に許容可能な医薬品ゲルは、緩衝剤に加えて共溶媒（ｃｏ－ｓｏｌｖｅｎｔ）、防腐剤、共溶媒（ｃｏｓｏｌｖｅｎｔ）、イオン強度、および重量モル浸透圧

濃度調整剤、および他の賦係形剤も包含している。適切な耳に許容可能な水溶性緩衝剤は、アルカリまたはアルカリ土類金属炭酸塩のリン酸塩、重炭酸塩、クエン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、コハク酸塩などであり、例えば、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウムおよびトロメタミン（ＴＲＩＳ）ナトリウムなどである。これらの薬剤は、系のｐＨを７．４±０．２、好ましくは７．４に維持するのに十分な量で存在する。このように、緩衝剤は組成物全体の重量ベースで５％もの量である。

【０４１１】

共溶媒はＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの溶解度を高めるために用いられるが、いくつかのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストあるいは他の医薬化合物は不溶性である。これらは、しばしば適切な懸濁化剤または粘度増強剤を用いて、ポリマービヒクル中に懸濁される。

【０４１２】

さらに、いくつかの薬学的な賦形剤、希釈剤または担体は潜在的には耳毒性である。例えば、一般的な防腐剤である塩化ベンザルコニウムは耳毒性であり、従って、前庭または蝸牛の構造に取り込まれると潜在的に有害である。制御放出ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤を製剤化する際、適切な賦形剤、希釈剤または担体を避けるかまたは組み合わせること、製剤から潜在的に耳毒性の化合物を減少させるか除去すること、もしくはそのような賦形剤、希釈剤または担体の量を減少させることが推奨される。随意に、制御放出ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤は、特定の治療薬、賦形剤、希釈剤または担体を使用することで生じる潜在的な耳毒性効果に対向するために、酸化防止剤、アルファリポ酸、カルシウム、ホスホマイシンまたは鉄キレート剤などの耳を保護する薬剤を含む。

【０４１３】

【表３】

治療上許容可能な耳下用製剤:

例示的な製剤	例示的な特徴
キトサングリセロリン酸塩（ＣＧＰ） (CGP)	• インビトロでのマトリックスの調整可能な分解 • インビトロでの調整可能なTACE阻害剤の放出: 例えば、24時間後に放出された薬物の50％まで • 生分解性 • 内耳への薬物送達と適合性がある • 高分子と疎水性の薬物に適している
PEG-PLGA-PEG トリブロックポリマー	• 調整可能な高い安定性：例えば、インビトロで１カ月を超えて機械的安定性を維持する • 親水性の薬物の調整可能な迅速な放出：例えば、薬物の 50％は２４時間後に放出され、残りは５日間にわたって放出された。 • 疎水性の薬物の調整可能な徐放：例えば、８週間後に放出された80％まで • 生分解性 • 溶液の皮下注射：例えば、ゲルは数秒以内に形成され、１か月後も無傷のままである
PEO-PPO-PEO トリブロックコポリマー (例えば、プルロニックまたはポロクサマー) (例えば、F127)	• 調整可能なゾルーゲル遷移温度：例えば、F127濃度の増大とともに低下する
薬物を充填したリポソームを備えたキトサングリセロリン酸塩	• CGP製剤はリポソームを許容する：例えば、最大15 uM/ml リポソーム。. • リポソームは薬物放出時間を調整可能に減少させる（例えば、インビトロで最大２週間）。 • リポソーム直径が増大すると、薬物放出動態は随意に低下する （例えば１００～３００ｎｍのリポソームサイズ） • 放出パラメータはリポソームの組成の変化により制御される。

【０４１４】

本明細書に開示された製剤は、特定の治療薬または賦形剤、稀釈剤、または担体の使用から発生し得る潜在的な耳毒性効果に対向するために、限定されないが、酸化防止剤、アルファリポ酸、カルシウム、ホスホマイシンまたは鉄キレート剤などの薬剤を含む、少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストおよび／または賦形剤に加えて、耳を保護する薬剤を包含する。

【０４１５】

処置のモード

投与方法とスケジュール

内耳に送達される薬物は、経口経路、静脈経路、筋肉内経路で投与されてきた。 しかしながら、内耳に対する局所的な病理に関する全身投与により、全身への毒性および副作用の可能性を増大し、薬物の非生産的な分布が形成され、この分布では、血清中で高濃度

の薬物が見られ、これに呼応して内耳では低濃度の薬物が見られる。

【０４１６】

治療薬の鼓室内注入は、鼓膜の裏側に治療薬を注入し、中耳および／または内耳へと到達させる技術である。１つの実施形態において、本明細書に記載される本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤は、鼓室内注入を介して正円窓膜に直接投与される。他の実施形態において、本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの耳に許容可能な製剤は、内耳への非鼓室内注入方法によって正円窓膜に投与される。さらなる実施形態において、本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの耳に許容可能な製剤は、蝸牛窓稜の改変を含む正円窓膜に対する外科的な方法を介して、正円窓膜に投与される。

【０４１７】

１つの実施形態において、送達システムは、鼓膜を貫通し、正円窓膜または内耳の蝸牛窓稜に直接アクセスすることができるシリンジおよび注射針の装置である。いくつかの実施形態において、シリンジ上の針は１８ゲージの針よりも幅広い。別の実施形態では、針ゲージは１８ゲージから３１ゲージまである。さらなる実施形態では、針ゲージは２５ゲージから３０ゲージまである。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物あるいは製剤の厚さまたは粘度に応じて、シリンジまたは皮下注射針のゲージの水準は適宜変更され得る。他の実施形態では、適切な針ゲージを維持しながら、針が目詰まりする可能性を減らすために、針（一般に薄肉または超薄肉な針と呼ばれる）の壁厚を減らすことにより針の内径を増やすことができる。

【０４１８】

別の実施形態では、針はゲル製剤の即時送達に使用される皮下注射針である。皮下注射針は単回用の針あるいは使い捨ての針であってもよい。いくつかの実施形態において、シリンジは、本明細書に開示された薬学的に許容可能なゲルベースのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト含有組成物の送達に用いられてもよく、シリンジは圧入（ｐｒｅｓｓ－ｆｉｔ）（Ｌｕｅｒ）またはツイスト－オン（ｔｗｉｓｔ－ｏｎ）（Ｌｕｅｒ－ｌｏｃｋ）フィッティングを有する。１つの実施形態において、シリンジは、皮下注射シリンジである。別の実施形態において、シリンジは、プラスチックまたはガラスで作られている。さらに別の実施形態において、皮下注射シリンジは、一回使用のシリンジである。さらなる実施形態において、ガラスシリンジは、滅菌することができる。さらに別の実施形態において、滅菌は、オートクレーブによって行う。別の実施形態において、シリンジは、ゲル製剤が使用前に蓄えられる、円筒形のシリンジ本体を含む。他の実施形態において、シリンジはシリンジ本体を含み、本明細書で開示されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの薬学的に許容可能なゲルベースの組成物は、適切な薬学的に許容可能な緩衝液との混合を都合よく行うことを可能にする使用の前に、保存される。他の実施形態において、シリンジは、安定化させるために他の賦形剤、安定化剤、懸濁剤、希釈剤またはこれらの組み合わせを含むことができるか、あるいは、内部に含まれるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストまたは他の医薬化合物を安定的に保存する。

【０４１９】

いくつかの実施形態において、シリンジは円筒形のシリンジ本体を含み、該本体は、各区画（ｃｏｍｐａｒｔｍｅｎｔ）が、耳に許容可能なＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストゲル製剤の少なくとも１つの成分を貯蔵することができるように、区画化される。さらなる実施形態において、区画化される本体を有するシリンジは、中耳または内耳への注入の前に、成分を混合させることができる。他の実施形態において、送達システムは複数のシリンジを含み、その複数のシリンジの各シリンジは、ゲル組成物の少なくとも１つの成分を含むことで、各成分が注入前に予め混合されるか、または注入後に混合されるようになる。さらなる実施形態において、本明細書で開示されるシリンジは、少なくとも１つのリサーバー（ｒｅｓｅｒｖｏｉｒ）を含み、その少なくとも１つのリザーバーは、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストか、または、薬学的に許容可能な緩衝液か、または、ゲル化剤のような粘度増強剤か、あるいは、これらの組み合わせを含む。市販の注射デバイス

は、鼓室内注入を行うために、シリンジバレルを備えたすぐに使えるプラスティックシリンジ、針を備えた針アセンブリ、プランジャーロッドを備えたプランジャー、および、保持フランジのような最もシンプルな形態で随意に使用される。

【０４２０】

いくつかの実施形態において、送達デバイスは、中耳および／または内耳への治療薬の投与のために設計された器具である。ほんの一例として、ＧＹＲＵＳ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｇｍｂｈは、正円窓の隙間の可視化および正円窓の隙間への薬物送達のために、マイクロオトスコープを提供している。Ａｒｅｎｂｅｒｇは、Ｕ．Ｓ．　Ｐａｔｅｎｔ　Ｎｏｓ．５，４２１，８１８；　５，４７４，５２９；　ａｎｄ　５，４７６，４４６において、内耳構造に流体を送達するための医療デバイスを記載している。これらの文献の各々は、そのような開示目的のために、参照することにより本明細書に組み込まれる。そのような開示目的のために参照することにより本明細書に組み込まれるＵ．Ｓ．　Ｐａｔｅｎｔ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ　Ｎｏ．　０８／８７４，２０８は、内耳に治療薬を送達するための流体輸送管を埋め込む外科的方法について記載している。Ｕ．Ｓ．　Ｐａｔｅｎｔ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　２００７／０１６７９１８は、そのような開示のために本明細書に参照として取り込まれているが、内耳内の流体サンプリングおよび薬剤投与のために組み合わされた耳のアスピレーターと投薬ディスペンサーについてさらに記載している。

【０４２１】

本明細書に記載されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む耳に許容可能な組成物または製剤は、予防的処置および／または治療的処置として投与される。治療的用途において、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物は、自己免疫疾患、症状または疾病に既に苦しんでいる患者に対して、疾患、症状または障害の兆候を治癒、または少なくとも部分的に進行を止めるのに十分な量で投与される。この使用に対する効果的な量は、疾患、症状または障害の重症度および経過、薬歴、患者の健康状態および薬物応答性、および処置する医師の判断による。

【０４２２】

投与の頻度

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物は、必要としている個体に一度投与される。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物は、必要としている個体に１回を超えて投与される。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物の第１の投与の後に、本明細書で開示される組成物の第２の投与が続く。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物の第１の投与の後に、本明細書で開示される組成物の第２の投与と第３の投与が続く。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物の第１の投与の後に、本明細書で開示される組成物の第２の投与、第３の投与、および第４の投与が続く。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物の第１の投与の後に、本明細書で開示される組成物の第２の投与、第３の投与、第４の投与、および第５の投与が続く。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物の第１の投与の後に、休薬日が続く。

【０４２３】

組成物が必要としている個体に投与される回数は、医療用専門家の裁量、障害、障害の重症度、および固体の製剤に対する反応に依存する。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物は、軽度の急性の疾病を抱えた必要としている個体に一度投与される。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物は、中程度または重篤な急性の疾病を抱える必要としている個体に１回を超えて投与される。患者の症状が改善しない場合、医者の裁量によって、耳感覚細胞調節細胞モジュレータの投与は、患者の疾患または疾病の症状を改善するため、またはさもなければ、それらを制御もしくは制限するために、習慣的に、すなわち、患者の生命が続く期間を含む、長時間にわたって行われてもよい。

【０４２４】

患者の症状が改善しない場合、医者の裁量によって、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト化合物の投与は、患者の疾患または疾病の症状を改善するため、またはさもなければ、それらを制御もしくは制限するために、習慣的に、すなわち、患者の生命が続く期間を含む、長時間にわたって行われてもよい。

【０４２５】

患者の状態が改善する場合、医者の裁量によって、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの投与は継続的に行われるか、あるいは、投与される薬物の投与量は、特定の期間、一時的に減らされるか、一時的に中止される（すなわち、休薬期間）。休薬期間の長さは、２日から１年の間で変化し、ほんの一例として、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１０日、１２日、１５日、２０日、２８日、３５日、５０日、７０日、１００日、１２０日、１５０日、１８０日、２００日、２５０日、２８０日、３００日、３２０日、３５０日、および、３６５日を含む。休薬期間の投与量の減少は、１０％から１００％であり、ほんの一例として、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％を含む。

【０４２６】

いったん患者の耳の疾病が改善すると、必要に応じて、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの維持量が投与される。引き続いて、投与の用量または頻度またはその両方は、症状に応じて、改善した疾患、障害、または、疾病が維持されるレベルまで随意に減らされる。特定の実施形態において、患者は、任意の症状の再発時に長期的な間欠的処置を必要とする。

【０４２７】

このような量に対応するＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの量は、例えば、投与される特定のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト、投与経路、処置される自己免疫疾患、処置される標的領域、および、処置される被験体または宿主などを含む、そのケースの周囲の特定の環境に応じて、特定の化合物、疾病、および、その重症度などの要因に依存して変化する。しかしながら、一般に、成人の処置に用いられる投与量は、概して１回の投与につき０．０２－５０ｍｇの幅であり、好ましくは１回の投与につき１－１５ｍｇである。所望の投与量は、１回の投与量または分割された投与量で表され、同時に（または短期間をおいて）または適切な間隔をおいて投与される。

【０４２８】

いくつかの実施形態において、初回投与は特定のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストであり、その後の投与は異なる製剤またはＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストである。

【０４２９】

制御放出製剤の薬物動態

１つの実施形態において、本明細書で開示される製剤はさらに、組成物からＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの即時放出、または１分以内、または５分以内、または１０分以内、または１５分以内または３０分以内、または６０分以内、または９０分以内の放出を与える。他の実施形態において、少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの治療上有用な量が、即時に、または１分以内、または５分以内、または１０分以内、または１５分以内、または３０分以内、または６０分以内、または９０分以内に組成物から放出される。特定の実施形態において、組成物は、少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの即時放出をもたらす、耳に薬学的に許容可能なゲル製剤を含む。さらなる製剤の実施形態は、本明細書に記載された製剤の粘度を増大させる薬剤をも含み得る。

【０４３０】

他のあるいはさらなる実施形態では、製剤は、少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの持続放出製剤を与える。特定の実施形態において、製剤からの少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの拡散は、５分、または１５分、または３０分、または１時間、または４時間、または６時間、または１２時間、または１８時間、

または１日、または２日、または３日、または４日、または５日、または６日、または７日、または１０日、または１２日、または１４日、または１８日、または２１日、または２５日、または３０日、または４５日、または２ヶ月、または３ヶ月、または４ヶ月、または５ヶ月、または６ヶ月、または９ヶ月、または１年を超える期間生じる。他の実施形態において、治療上有効な量の少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストは、５分、または１５分、または３０分、または１時間、または４時間、または６時間、または１２時間、または１８時間、または１日、または２日、または３日、または４日、または５日、または６日、または７日、または１０日、または１２日、または１４日、または１８日、または２１日、または２５日、または３０日、または４５日、または２ヶ月、または３ヶ月、または４ヶ月、または５５ヶ月、または６ヶ月、または９ヶ月、または１年を超える期間、製剤から放出される。

【０４３１】

他の実施形態において、製剤は、即時放出静と持続放出性のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの製剤を提供する。さらに他の実施形態において、製剤は、０．２５：１の比率、または０．５：１の比率、または１：１の比率、または１：２の比率、または１：３、または１：４の比率、または１：５の比率、または１：７の比率、または１：１０の比率、または１：１５の比率、または１：２０比率の即時放出性および持続放出性の製剤を含む。さらなる実施形態において、製剤は、第１のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの即時放出と、第２のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストまたは他の治療薬の持続放出を与える。さらに他の実施形態において、製剤は、少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの即時放出性および持続放出性の製剤、ならびに少なくとも１つの治療薬を提供する。ある実施形態において、製剤は、０．２５：１の比率、または０．５：１の比率、または１：１の比率、または１：２の比率、または１：３の比率、または１：４の比率、または１：５の比率、または１：７の比率、または１：１０の比率、または１：１５の比率、または１：２０の比率の、それぞれ第１のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストと第２の治療薬の即時放出性および持続放出性の製剤を提供する。

【０４３２】

特定の実施形態では、製剤は、実質的に全身曝露をまったく伴うことなく疾患の部位で治療上有効な量の少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを提供する。補足実施形態では、製剤は、実質的に検出可能な全身曝露を伴わずに疾患の部位で治療上有効な量の少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを提供する。他の実施形態において、製剤は、検出可能な全身曝露をほとんどまたはまったく伴わずに、疾患の部位で治療上有効な量の少なくとも１つのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを提供する。

【０４３３】

即時放出性、遅延放出性、および／または持続放出性のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト組成物または製剤の組み合わせは、賦形剤、希釈剤、安定化剤、等張化剤、および本明細書中に開示された他の組成物とだけでなく、他の医薬品とも組み合わせてもよい。そのため、使用されるＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト、所望の厚みまたは粘度、あるいは選択される送達のモードに依存して、本明細書中に開示される実施形態の代替的な態様は、即時放出性、遅延放出性、および／または持続放出性の実施形態に適宜組み合わされる。

【０４３４】

ある実施形態では、本明細書中に記載されるＴｒｋＢあるいはＴｒｋＣアゴニスト製剤の薬物動態は、試験動物（ほんの一例として、モルモットまたはチンチラを含む）の正円窓膜または正円窓膜の付近に、製剤を注入することによって決定される。決定される期間（１週間にわたって製剤の薬物動態を試験するために、例えば、６時間、１２時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、および７日）に、試験動物を安楽死させ、外リンパ流体の５ｍＬのサンプルを試験する。内耳を取り除き、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストが存在しているかどうか試験する。必要に応じて、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニス

トのレベルを他の器官で測定する。加えて、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの全身レベルを、試験動物から血液サンプルを採血することによって測定する。製剤が聴覚を妨げるかどうかを判定するために、試験動物の聴覚を随意に試験する。

【０４３５】

代替的に、内耳が提供され（試験動物から除去されて）、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの移動が測定される。さらにもう１つの実施形態において、正円窓膜のインビトロモデルが提供され、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの移動が測定される。

【０４３６】

キット／製造品

本開示は、哺乳動物の疾患または障害の症状を予防、処置、改善するためのキットも提供する。このようなキットは一般的に、本明細書で開示される１以上のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト制御放出型組成物またはデバイスと、キットを使用するための指示書を含む。本開示は、内耳障害を有しているか、有していると疑われるか、または発症するリスクがあるヒトなどの哺乳動物の疾患、機能障害、または障害の症状を処置し、軽減し、減らし、あるいは改善するための薬物の製造における１以上のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト制御放出組成物の使用も企図している。

【０４３７】

いくつかの実施形態において、キットは、バイアル、チューブなどの１以上の容器を収容するため区画化された運搬体、パッケージ、または容器を備え、容器の夫々は、本明細書中に記載される方法で使用される別の要素の１つを含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および試験管を含む。他の実施形態において、容器はガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成される。

【０４３８】

本明細書で提供される製品は包装材料を含む。医薬品を放送する際に使用される包装材料も本明細書で提供される。例えば、Ｕ．Ｓ．　Ｐａｔｅｎｔ　Ｎｏｓ．　５，３２３，９０７，　５，０５２，５５８、および５，０３３，２５２を参照。医薬包装材料の例としては、ブリスターパック、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、瓶、および選択された製剤および意図された様式による投与や処置に適切な任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される多様なＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤組成物は、内耳へのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの制御放出投与によって効果を得ることになる、任意の疾患、障害、または疾病の多様な処置として企図されている。

【０４３９】

いくつかの実施形態において、キットは１以上の追加の容器を含み、夫々の容器は、本明細書に記載される製剤の使用に関して、商業上の観点およびユーザーの観点から望ましい１以上の様々な材料（随意に濃縮された形態の試薬、および／またはデバイスなど）を備える。こうした材料の非限定的な例としては、限定されないが、緩衝液、賦形剤、フィルタ、針、シリンジ；担体、包装、容器、バイアル、チューブ、内容物を列挙するラベルおよび／または使用説明書、ならびに使用説明書を備えたパッケージ挿入物が挙げられる。説明書のセットが随意に含まれる。さらなる実施形態では、ラベルは容器上にあるか、容器に付随している。さらなる実施形態において、ラベルを形成している文字、数字または他の符号が添付され、容器自体に成型され、あるいはエッチングされる場合、ラベルは容器上にあり、ラベルは、例えば添付文書として容器を保持するレセプタクルまたは運搬体内に存在するとき、容器に付随する。他の実施形態において、ラベルは、内容物が特定の治療用途に使用されるべきであることを示すために使用される。さらに他の実施形態において、ラベルはさらに、本明細書に記載される方法などにおいて、内容物の使用のための指示を示す。

【０４４０】

ある実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供された化合物を含む１以上の単位剤形を含むパックまたはディスペンサーデバイスで提示される。他の実施形態では、ブリス

ターパックなどのパックは、金属またはプラスチック箔を包含する。さらなる実施形態では、パックまたはディスペンサーデバイスは投与のための説明書を伴う。さらなる実施形態では、パックまたはディスペンサーには、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定された形態の容器に関連する通知も添えられ、通知は、人間または動物への投与に関して薬物の形態の政府機関による承認を反映したものである。別の実施形態では、そうした通知は、例えば、処方薬について米国食品医薬品局で承認されたラベルであるか、承認された製品の挿入物である。さらに他の実施形態において、適合性のある医薬中で製剤される本明細書で提供された化合物を含む組成物も調製され、適切な容器に入れられ、表示された疾病の処置に関してラベルを付けられる。

【実施例】

【０４４１】

実施例１－熱可逆性ゲルＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤の調製

【０４４２】

【表４】

表４.熱可逆性ゲルＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト製剤

成分	１０００ｍＬ水溶液中の濃度
TrkB or TrkC アゴニスト	0.01-10 (wt%)
ポリオキシエチレン・ポリプロピレントリブロックコポリマー (例えば、ポロクサマー 407)	14 – 21 (wt%)
pH 調整剤 (例えば、HCl)	q.s. for pH= 5.5-8.0
滅菌水	q.s. to 1000mL

【０４４３】

例えば、１．０％のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含むゲル製剤の典型的なバッチは、５．５－８．０の間のｐＨを備えた滅菌水中で最初にポロクサマー４０７（ＢＡＳＦ社）を懸濁することにより調製される。ポロクサマー４０７とｐＨを調整された滅菌水は、ポロクサマー４０７とｐＨを調整された滅菌水が完全に溶解するために、４°Ｃで撹拌しながら夜通し混合される。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの溶液を加え、均質のゲルが生成されるまで組成物を混合する。混合物を、使用するまで室温以下に維持する。

【０４４４】

実施例２－ゲル化温度のインビトロ比較

ポロクサマー４０７製剤のゲル化温度と粘度に対するポロクサマー１８８とＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの効果は、ゲル化温度を操作する目的で評価される。

【０４４５】

ＰＢＳ緩衝液中の２５％ポロクサマー４０７保存溶液。ＢＡＳＦのポロクサマー１８８ＮＦが使用される。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの２％の製剤を得るために、適切な量のＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストが表４に記載される溶液に加えられる。

【０４４６】

ＰＢＳ緩衝液（ｐＨ７．３）は、６０６ｍｇの無水第２リン酸ナトリウム（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）の８０５．５ｍｇの塩化ナトリウム（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、２４７ｍｇの無水の一塩基リン酸ナトリウム（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、その後、適量（ＱＳ）から２００ｇまでの無菌のろ過されたＤＩ水を

溶かすことにより調製される。

【０４４７】

【表５】

表 5. ポロクサマー 407/ポロクサマー 188 を含有するサンプルの調製

サンプル	25%P407 保存溶液 (g)	ポロクサマー 188 (mg)	PBS 緩衝液 (g)
16%P407/10%P188	3.207	501	1.3036
17%P407/10%P188	3.4089	500	1.1056
18%P407/10%P188	3.6156	502	0.9072
19%P407/10%P188	3.8183	500	0.7050
20%P407/10%P188	4.008	501	0.5032
20%P407/5%P188	4.01	256	0.770

【０４４８】

上記の製剤のゲル化温度を本明細書に記載される手順を使用して測定する。

【０４４９】

得られたデータに方程式を適合させ、方程式を利用して、（１７－２０％のＦ１２７と０－１０％のＦ６８について）Ｆ１２７／Ｆ６８混合物のゲル化温度を推測する。

T_{gel}＝－１．８（％Ｆ１２７）＋１．３（％Ｆ６８）＋５３

【０４５０】

方程式を得られたデータに適合させ、これを利用して、上記の例で得られた結果を使用して、（１７－２５％のＦ１２７と０－１０％のＦ６８について）Ｆ１２７／Ｆ６８混合物のゲル化温度に基づいて平均溶解時間（ｈｒ）を推測する。

ＭＤＴ＝－０．２（T_{gel}）＋８

【０４５１】

実施例３－ＢＤＮＦとＮＴ３の鼓室内注入の薬物動態

１６％のポロクサマー４０７ゲルを冷たい方法を用いてい調製した。簡潔にまとめると、ポロクサマー４０７の１６％ｗ／ｗ保存溶液を、冷たい緩衝溶液（１０ｍＭ　ＰＢＳ、ｐＨ７．４）にゆっくりと加えて調製した。濾過により滅菌を達成した。１．０５ｍｇ／ｍｌのＢＤＮＦの濃度に達するために、ヒト組み換えＢＤＮＦを適切な量のポロクサマー４０７溶液で懸濁した。１．０５ｍｇ／ｍｌのＮＴ－３の濃度に達するために、ヒト組み換えＮＴ－３を適切な量のポロクサマー４０７溶液で懸濁した。

【０４５２】

およそ生後１２－１６週で体重が２００－３００ｇの雌のラット（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）を、被験体（１つの群当たりＮ＝４）とした。任意の手順の前に、腹腔内経路を介してキシラジン（１０ｍｇ／ｋｇ）とケタミン（９０ｍｇ／ｋｇ）の組み合わせを最大で１時間使用して動物に麻酔をかけた。必要に応じて、もとの投与量の１０分の１を表わす手術時の追加免疫は腹腔内投与した。

【０４５３】

鼓室内注入－正円窓窩への注入に好都合なように頭がある角度傾くように、各動物を位置付ける。簡潔に言えば、外科用顕微鏡を用いる可視下で、２５Ｇ（ゲージ）１１／２の針を使用して、２０μＬの製剤を、鼓膜を通って上後部の四分円（ｓｕｐｅｒｉｏｒ　ｐｏｓｔｅｒｉｏｒ　ｑｕａｄｒａｎｔ）へ注入した。製剤を、２μＬ／秒の速度で注入ポンプを使用して送達した。正円窓膜との接触は動物を横臥位に置くことにより３０分間維

持された。手順のあいだ、および回復するまで、動物を意識が回復するまで温度制御した（４０°Ｃ）温熱パッドに置き、意識を回復すると生体動物園に戻した。

【０４５４】

外リンパサンプリング手順－麻酔をかけたラットの耳の後ろの皮膚を剪毛してポビドン－ヨードで消毒した。その後、耳の後ろを切開し、水疱全体から筋肉を慎重に引っ込ませた。中耳を露出させてアクセスできるように、歯科用バーを用いて水疱に穴を開けた。蝸牛と正円窓膜を立体外科用顕微鏡下で可視化した。水疱の基底回転を、小片の綿を使用して浄化した。正円窓に隣接する蝸牛（蝸牛嚢（ｃｏｃｈｌｅａｒ　ｃａｐｓｕｌｅ）の骨質の殻にハンドドリルで特有の微細な穴を開けた。その後、２μＬ量の外リンパを、蝸牛の鼓室階に挿入されたマイクロキャピラリーを使用して集めた。外リンパサンプルを、１８μＬのアセトニトリル／水（５０／５０ｖ／ｖ）を含むバイアルに加え、解析まで－８０°Ｃで保存した。

【０４５５】

外リンパと血漿のサンプル中のＢＤＮＦとＮＴ－３の濃度を、市販のＥＬＩＳＡキットを使用して決定した。ヒトＢＤＮＦの検出限界は８０ｐｇ／ｍＬであった。ヒトＮＴ－３の検出限界は＜４ｐｇ／ｍＬであった。

【０４５６】

図２Ａと図２Ｂに示される結果は、ＢＤＮＦとＮＴ－３の両方が単回の鼓室内注入後７日間、外リンパ中に存在したことを示す。

【０４５７】

実施例４－耳鳴の治療としてのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの臨床試験

有効成分：ＴｒｋＢあるいはＴｒｋＣアゴニスト

【０４５８】

投与量：１０ｎｇを１０μＬの熱可逆性ゲルで送達した。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの放出は制御放出であり、３０（３０）日間生じる。

【０４５９】

投与経路：鼓室内注入

【０４６０】

処置持続時間：１２週

方法

・単心性
・プロスペクティブ
・無作為化された
・二重盲検
・プラセボ対照
・並行群
・適応型

包含基準

・１８－６４歳の男女。
・自覚的耳鳴を経験している被験体。
・耳鳴の持続時間が３か月を越えている。
・４週以内に耳鳴の処置を受けていない。

評価基準

・有効性（一次）
　１．耳鳴質問表の合計点数
・有効性（二次）
　１．聴力検査測定（モード、頻度、耳鳴の大きさ、純音オージオグラム、スピーチオージオグラム）
　２．生活の質の質問表
・安全性

１．処置群を、中途終止、治療中の有害反応、実験室での異常、およびＥＣＧ異常の発生率に関して比較した。

【０４６１】

研究設計

被験体を３つの処置群に分ける。第１の群は安全性サンプルである。第２の群は処置する意図（ＩＴＴ）のサンプルである。第３の群は有効性（ＶｆＥ）が確実な群である。

【０４６２】

各群について、被験体の２分の１にはＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを与え、残りにはプラセボを与える。

【０４６３】

統計的手法

主要有効性分析は、ＩＴＴサンプル中の耳鳴の質問表の合計点数に基づく。統計的分析は共変としてベースラインを含む共分散分析（ＡＮＣＯＶＡ）に基づき、行われた最後の観察は値を従属変数として進める。因子は「処置」である。退行勾配の均質性が試験される。その分析はＶｆＥサンプルのために繰り返される。

【０４６４】

生活の質と同様に、聴力検査の測定値（モード、頻度、耳鳴の大きさ、純音オージオグラム、スピーチオージオグラム）も前述のモデルによって分析される。モデルの適切さは試験されない。Ｐ値は予備的なものであり、多重度について調節されない。

【０４６５】

実施例５－騒音により誘発された難聴の治療としてのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの臨床試験

有効成分：ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト

【０４６６】

投与量：ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの４重量％を含む組成物は、熱可逆性のゲルの１０μＬの投与量を送達した。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの放出は制御放出であり、３週間にわたり生じる。

【０４６７】

投与経路：鼓室内注入

【０４６８】

処置持続時間：３週ごとに１回の注入での１２週間

方法

・単心性
・プロスペクティブ
・無作為化された
・二重盲検
・プラセボ対照
・並行群
・適応型

包含基準

・１８－６４歳の男女。
・少なくとも１５ｄＢの内耳性難聴を抱えたオージオグラムと医療報告書によって文書化される難聴を伴う音響性外傷
・少なくとも３か月間続いた急性の耳鳴。
・４週間以内に難聴の事前処置を受けていない。

評価基準

・有効性（一次）
１．聴力検査の測定値（純音オージオグラム、スピーチオージオグラム）
２．生活の質の
質問表

・安全性
１．処置群を、中途終止、治療中の有害反応、実験室での異常、およびＥＣＧ異常の発生率に関して比較した。
【０４６９】
研究設計
被験体を３つの処置群に分ける。第１の群は安全性サンプルである。第２の群は処置する意図（ＩＴＴ）のサンプルである。第３の群は有効性（ＶｆＥ）が確実な群である。
【０４７０】
各群について、被験体の２分の１にＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを与え、残りにプラセボを与える。
【０４７１】
統計的手法
主要有効性分析は、ＩＴＴサンプル中の純音オージオグラムに基づく。統計的分析は共変としてベースラインを含む共分散分析（ＡＮＣＯＶＡ）に基づき、行われた最後の観察は値を従属変数として進める。因子は「処置」である。退行勾配の均質性が試験される。その分析はＶｆＥサンプルのために繰り返される。
【０４７２】
実施例６－蝸牛用補聴器の移植と組み合わせた処置としてのＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの臨床試験
【０４７３】
有効成分：ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニスト投与量：ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む組成物は、手術前の潅注溶液と手術後の潅注溶液として使用される。ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの放出は即時放出である。
【０４７４】
研究設計
２０人の患者が研究に登録される。１０人の患者が対照群に属し、１０人の患者が治療群に属する。
適格基準
・両耳に深刻な～重度の感音難聴を抱えている
・機能する聴神経を持っている
・何も聞こえずに（平均して約７０＋デシベルの難聴）少なくとも短い期間生きていた
・優れた発話、言語およびコミュニケーションのスキルを持っており、幼児や幼い子供の場合、セラピーによって発話と言語のスキルに向けて努力する意欲のある家族がいる
・他の種類の補聴器から十分な利益が得られない
・外科手術を回避する医学的な理由がない
【０４７５】
各患者は蝸牛切開術（ｃｈｏｃｈｌｏｅｓｔｏｍｙ）と電極の挿入にさらされる。処置群は手術の前後に試験組成物を用いる手術領域の潅流にさらされる。患者は６週間モニタリングされる。蝸牛内外傷は、聴力検査の測定値、スピーチオージオグラムと同様に、生活の質に基づいて評価される。二次感染および／または炎症の発生がモニタリングされる。
実施例７－シスプラチンと組み合わせたＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの臨床試験
【０４７６】
実施例７－シスプラチンと組み合わせたＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストの臨床試験
この研究の目的は、シスプラチンと組み合わせて投与されたＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む組成物が、患者で化学療法により引き起こされた難聴を防ぐおよび／または処置する際に安全であり、かつ効果的であるかどうかを判断することである。
【０４７７】
研究タイプ：介入
【０４７８】

研究設計：これは、最新の標準治療対シスプラチンと組み合わせた持続放出性の鼓室内組成物の使用を比較する非劣性の非盲検研究である。この研究は、シスプラチンと組み合わせた徐放性組成物の投与が、化学療法により引き起こされる難聴を防ぐか、および／または処置するかどうかを試験するために設計されている。

【０４７９】

包含基準：

・片耳または両耳に難聴を抱えている、１８～６４歳の男女の被験体

・重度の頭頚部癌あるいは重度の肺癌の診断の確認

・患者は研究の行為に負の影響を与える疾患あるいは症状を抱えていてはならないこともある。

・鎮痛薬の使用（アセトアミノフェン以外）は認められない。

【０４８０】

除外基準：

・年齢

・過去９０日以内に難聴を引き起こすと知られている化学療法、抗生物質あるいは利尿薬で以前治療を受けた被験体

・重大な心臓血管、肺、肝、腎臓、血液、胃腸、内分泌腺、免疫性、皮膚、神経、耳、または精神医学の疾患の病歴または存在

・アルコール中毒または薬物乱用の存在

・研究前３０日以内に別の治験薬あるいはデバイスを用いる臨床試験に参加したこと

・妊娠しているか授乳中の女性の被験体

【０４８１】

２０人の患者を２つの群に分ける。患者の第１の群は、シスプラチンと組み合わせてＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのアゴニストを含む持続放出組成物の注入を受ける。患者の第２の群はシスプラチンと組み合わせてプラセボを与えられる。

【０４８２】

患者は１か月間にわたって毎週の追跡調査来院によりモニターされる。２つの群の間の処置結果のどんな差も記録する。

【０４８３】

主要評価項目：シスプラチンにより誘発された難聴の減少および／または停止、あるいは、シスプラチンにより誘発された難聴の重症度；および、有害事象を抱えた参加者の数。

【０４８４】

副次的評価項目：臨床的治癒率；治療の失敗；疾患の再発。

【０４８５】

実施例８－ＴｒｋＣアゴニスト抗体の徐放

１６％のポロクサマー４０７ゲルを冷たい方法を用いて調製した。簡潔にまとめると、ポロクサマー４０７の１６％ｗ／ｗ保存溶液を、冷たい緩衝溶液（１０ｍＭ　ＰＢＳ、ｐＨ７．４）にゆっくりと加えて調製した。濾過により滅菌を達成した。１ｍｇ／ｍｌ（０．１％の投与量）と１０ｍｇ／ｍｌ（１％の投与量）の濃度に達するために、実施例２Ｂ７としてのＴｒｋＣアゴニストｍＡｂを、適切な量のポロクサマー４０７溶液で懸濁した。

【０４８６】

およそ生後１２－１６週で体重が２００－３００ｇの雌のラット（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）を、被験体（１つの群当たりＮ＝４）とした。任意の手順の前に、腹腔内経路を介してキシラジン（１０ｍｇ／ｋｇ）とケタミン（９０ｍｇ／ｋｇ）の組み合わせを最大で１時間使用して動物に麻酔をかけた。必要に応じて、もとの投与量の１０分の１を表わす手術時の追加免疫は腹腔内投与した。

【０４８７】

鼓室内注入－正円窓窩への注入に好都合なように頭がある角度傾くように、各動物を位

置付ける。簡潔に言えば、外科用顕微鏡を用いる可視下で、２５Ｇ（ゲージ）１１／２の針を使用して、２０μＬの製剤を、鼓膜を通って上後部の四分円（ｓｕｐｅｒｉｏｒ　ｐｏｓｔｅｒｉｏｒ　ｑｕａｄｒａｎｔ）へ注入した。製剤を、２μＬ／秒の速度で注入ポンプを使用して送達した。正円窓膜との接触は動物を横臥位に置くことにより３０分間維持された。手順のあいだ、および回復するまで、動物を意識が回復するまで温度制御した（４０°Ｃ）温熱パッドに置き、意識を回復すると生体動物園に戻した。

【０４８８】

外リンパサンプリング手順－麻酔をかけたラットの耳の後ろの皮膚を剪毛してポビドン－ヨードで消毒した。その後、耳の後ろを切開し、水疱全体から筋肉を慎重に引っ込ませた。中耳を露出させてアクセスできるように、歯科用バーを用いて水疱に穴を開けた。蝸牛と正円窓膜を立体外科用顕微鏡下で可視化した。水疱の基底回転を、小片の綿を使用して浄化した。正円窓に隣接する蝸牛（蝸牛嚢（ｃｏｃｈｌｅａｒ　ｃａｐｓｕｌｅ）の骨質の殻にハンドドリルで特有の微細な穴を開けた。その後、外リンパ（約２μＬ）を、蝸牛の鼓室階に挿入されたマイクロキャピラリーを使用して集めた。外リンパサンプルを、１８μＬの水を含むバイアルに加え、解析まで－８０°Ｃで保存した。

【０４８９】

外リンパサンプル中のＴｒｋＣアゴニスト抗体（例えば抗体２Ｂ７）の濃度は、市販のＥＬＩＳＡによって決定された。ヒトＢＤＮＦの検出限界は８０ｐｇ／ｍＬであった。ヒトＮＴ－３の検出限界は＜４ｐｇ／ｍＬであった。

【０４９０】

図２Ａと図２Ｂは、ラットに０．１％ＢＤＮＦ（１．０５ｍｇ／ｍｌ）あるいは０．１％ＮＴ３（１．０５ｍｇ／ｍｌ）の単回の鼓室内注入後の、ＢＤＮＦ（図２Ａ）とＮＴ３（図２Ｂ）の外リンパ濃度を示す。

【０４９１】

図３は、ラットへの０．１％ＴｒｋＣアゴニスト抗体（１ｍｇ／ｍｌ）（三角形）あるいは１％ＴｒｋＣアゴニスト抗体（１０ｍｇ／ｍｌ）（正方形）の単回の鼓室内注入後の、ＴｒｋＣアゴニスト抗体の外リンパ濃度を示す。

【０４９２】

実施例９－ヒトＩｇＧの鼓室内注入の薬物動態

１６％のポロクサマー４０７ゲルを冷たい方法を用いて調製した。簡潔にまとめると、ポロクサマー４０７の１６％ｗ／ｗ保存溶液を、冷たい緩衝溶液（１０ｍＭ　ＰＢＳ、ｐＨ７．４）にゆっくりと加えて調製した。濾過により滅菌を達成した。１ｍｇ／ｍｌ（０．１％）から５０ｍｇ／ｍｌ（５％）までの範囲の濃度に達するように、ヒトＩｇＧを適切な量のポロクサマー４０７溶液で懸濁させた。

【０４９３】

およそ生後１２－１６週で体重が２００－３００ｇの雌のラット（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）を、被験体（１つの群当たりＮ＝４）とした。任意の手順の前に、腹腔内経路を介してキシラジン（１０ｍｇ／ｋｇ）とケタミン（９０ｍｇ／ｋｇ）の組み合わせを最大で１時間使用して動物に麻酔をかけた。必要に応じて、もとの投与量の１０分の１を表わす手術時の追加免疫は腹腔内投与した。

【０４９４】

鼓室内注入－正円窓窩への注入に好都合なように頭がある角度傾くように、各動物を位置付ける。簡潔に言えば、外科用顕微鏡を用いる可視下で、２５Ｇ（ゲージ）１１／２の針を使用して、２０μＬの製剤を、鼓膜を通って上後部の四分円（ｓｕｐｅｒｉｏｒ　ｐｏｓｔｅｒｉｏｒ　ｑｕａｄｒａｎｔ）へ注入した。製剤を、２μＬ／秒の速度で注入ポンプを使用して送達した。正円窓膜との接触は動物を横臥位に置くことにより３０分間維持された。手順のあいだ、および回復するまで、動物を意識が回復するまで温度制御した（４０°Ｃ）温熱パッドに置き、意識を回復すると生体動物園に戻した。

【０４９５】

外リンパサンプリング手順－麻酔をかけたラットの耳の後ろの皮膚を剪毛してポビドン

－ヨードで消毒した。その後、耳の後ろを切開し、水疱全体から筋肉を慎重に引っ込ませた。中耳を露出させてアクセスできるように、歯科用バーを用いて水疱に穴を開けた。蝸牛と正円窓膜を立体外科用顕微鏡下で可視化した。水疱の基底回転を、小片の綿を使用して浄化した。正円窓に隣接する蝸牛（蝸牛嚢（ｃｏｃｈｌｅａｒ　ｃａｐｓｕｌｅ）の骨質の殻にハンドドリルで特有の微細な穴を開けた。その後、外リンパ（約２μＬ）を、蝸牛の鼓室階に挿入されたマイクロキャピラリーを使用して集めた。外リンパサンプルを、１８μＬの水を含むバイアルに加え、解析まで－８０°Ｃで保存した。

【０４９６】

外リンパサンプル中のＩｇＧの濃度は市販のＥＬＩＳＡキットを使用して決定された。

【０４９７】

図４は、ラットへの０．１％Ｈｕ　ＩｇＧ（円）と１．０％のＨｕ　ＩｇＧ（正方形）の単回の鼓室内注入後のヒトＩｇＧの外リンパ濃度を示す。

【０４９８】

実施例１０－ＴｒｋＢとＴｒｋＣの受容体測定

試験抗体を含む細胞と試験抗体を用いるインキュベーション：ヒトＴｒｋＢあるいはＴｒｋＣ（それぞれＨＥＫ２９３または３Ｔ３細胞の背景中の）を安定して発現する細胞株は、１０％のウシ胎児血清と１％のペニシリンおよびストレプトマイシンを用いるダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）を含む培養物中で維持された。アッセイの４８時間前、細胞を９６ウェルのプレートに移した（ＨＥＫ２９３細胞向けに５０００細胞／ウェル；３Ｔ３細胞向けに２５００細胞／ウェル）。アッセイの日に、培地をダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ；１００μｌ／ウェル）に取り換え、３７°Ｃで３－４時間インキュベートすることにより、細胞を血清不足にした。その後、細胞を、室温においてリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中で２０分間、ＢＤＮＦ、ＮＴ－３、試験抗体、および適切なアイソタイプ対照でインキュベートした（５０μｌ／ウェル）。インキュベーション培地を吸引後、溶解緩衝液（１ｘＡｌｐｈａＳｕｒｅ　Ｌｙｓｉｓ　Ｂｕｆｆｅｒ　Ｕｌｔｒａ；３Ｔ３またはＨＥＫ２９３向けにそれぞれ１００μｌ／ウェルあるいは５０μｌ／ウェル）の添加によって細胞を溶解した。

【０４９９】

ＡｌｐｈａＬｉｓａを用いるｐｈｏｓｐｈｏ－ＥＲＫ（ｐ－ＥＲＫ）の判定：１０μｌの細胞溶解産物は３８４のウェルプレートに置いた。１０μｌの抗体試薬を各ウェルに添加し、その後、キットの説明書（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　キット：ＡＬＳＵ－ＰＥＲＫ－Ａ１０Ｋ）に従って、受容体／ドナービーズ混合物１０μｌを加えた。培養を暗所において室温で４時間継続し、３８４のウェルプレーを、Ｅｎｓｐｉｒｅ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）プレートリーダを使用して、６８０／５２０－６２０励起／放射で読み取った。得られた値（相対的な光の単位）は細胞中のｐ－ＥＲＫの定量的な表現である。未処理細胞から背景を取り除いた後、ＮＴ－３と試験抗体に対する値を、ＴｒｋＢまたはＴｒｋＣのそれぞれについて１０ｎＭのＢＤＮＦまたは１０ｎＭのＮＴ－３（１００％）の値に対して表され、用量反応曲線はＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍで生成された。ＥＣ５０と最大有効値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍの曲線適合プログラムを用いて個々の用量反応曲線について求めた。

【０５００】

ＥＲＫのリン酸化はＴｒｋＢまたはＴｒｋＣ受容体活性化の重要な下流の結果である。天然のリガンドＢＤＮＦとＮＴ－３はそれぞれの受容体ＴｒｋＢおよびＴｒｋＣによって用量依存的にｐ－ＥＲＫの細胞内レベルを増加させる。結果的にＴｒｋＢまたはＴｒｋＣを選択的に発現する細胞株におけるｐ－ＥＲＫの増加は、試験抗体がＮＴ－３あるいはＢＤＮＦに比べて、どれくらい良くその受容体を活性化するのかという尺度である。これはＥＣ５０値（親和性の尺度）と、ＮＴ－３あるいはＢＤＮＦに関連する最大効果（有効性の尺度）の両方を決定することにより評価可能である。図５と表６は、ＮＴ－３が０．３ｎＭのＥＣ５０でＴｒｋＣを発現する細胞中のｐ－ＥＲＫにおいて用量依存的な増加をもたらしたことを例証する。Ｍ１とＭ２はさらに、ＮＴ－３の場合に近いＥＣ５０値と最大

効果値で用量依存的にｐ－ＥＲＫを増加させ、このことはこのような抗体がＮＴ－３に類似する親和性と最大応答を備えるＴｒｋＣアゴニストであることを示している。２Ｂ７は、ＴｒｋＣを発現する細胞中のｐ－ＥＲＫを同様に増加させるが、ＮＴ－３と比較して親和性と最大効果は低い。ＴｒｋＣの推定されるＤ１ドメイン内のペプチドを用いて生成されたＴｒｋＣ抗体Ｃ４４Ｈ５は、最大で１００ｎＭまでの濃度ではアゴニスト効果がなかった。図６と表７は、ＢＤＮＦが０．３ｎＭのＥＣ５０でＴｒｋＢを発現する細胞中のｐ－ＥＲＫの用量依存的な増加をもたらしたことを例証する。Ｍ４とＭ５はさらに、ＥＣ５０値がＮＴ－３の場合に近いが最大効果はより低い用量依存的なやり方でｐ－ＥＲＫを増加させ、このことはこうした抗体がＢＤＮＦに類似する親和性を備えるＴｒｋＢアゴニストであることを示す。Ｍ３はさらにＴｒｋＢを発現する細胞中のｐ－ＥＲＫを増加させるが、ＢＤＮＦと比較して親和性と最大効果は低い。

【０５０１】

【表６】

表 6. ヒト TrkC を発現する 3T3 細胞中のｐ－ＥＲＫ応答に対するＥＣ$_{50}$値と最大効果値

	EC_{50} nM	最大効果 %
NT-3	0.3	100
M1	0.3	82
M2	0.2	82
2B7	5.6	75

【０５０２】

【表７】

表 7. ヒトＴｒｋＢを発現するＨＥＫ２９３細胞中のｐ－ＥＲＫ応答に対するＥＣ$_{50}$値と最大効果値

	EC_{50} nM	最大効果 %
BDNF	0.3	100
M3	1.9	49
M4	0.2	74
M5	0.3	44

【０５０３】

実施例１１－ラットのらせん神経節ニューロン培養物中のＴｒｋアゴニストの神経栄養効果

ＮＴ－３とＢＤＮＦは、ＴｒｋＣとＴｒｋＢのそれぞれの受容体の活性化を通じて蝸牛内のらせん神経節ニューロンに栄養面の支援を行うことが知られている。結果的に、培養物中のラットらせん神経節ニューロンの生存は、ラット蝸牛組織中のＴｒｋＢあるいはＴｒｋＣを活性化し、それによって、らせん神経節ニューロンに栄養面のサポートを行う試験抗体の能力を判定するために使用可能である。

【０５０４】

らせん神経節解剖と培養物：
両方の性別の生後のスプラーグドーリーラット（Ｐ２－４）をイソフルランで麻酔をかけて、首を切り落とした。側頭骨を取り除き、氷のように冷たいＣａ２＋／Ｍｇ２＋を含有するリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を含む細胞培養皿へ移した。顕微鏡的な可視化の下で、鉗子を用いて蝸牛嚢を側頭骨から慎重に取り除き、氷のように冷たいＰＢＳを含む新しい細胞培養皿に移した。その後、細い鉗子を使用して蝸牛を蝸牛嚢から解剖した。血管条とコルチ器官を蝸牛の組織から取り除き、らせん神経節ニューロンをその後蝸牛軸から切り離した。らせん神経節ニューロンを含むこの鎖は、０．５ｍＬの氷冷のＣａ２＋／Ｍｇ２＋を含まないハンクス液（ＨＢＳＳ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を含んでいる１．５ｍＬの微量遠心管に移した。いったん、これらの鎖（６匹の動物を表す）の～１２を冷ＨＢＳＳ中に集め、酵素および機械的な解離を以下に記載されるように進めた。

【０５０５】
１ｍｇ／ｍＬのサーモリシン（Ｐｒｏｍｅｇａ）と混合した０．５ｍＬの温かい（３７°Ｃ）ＨＢＳＳを、（～１ｍＬの量中の０．５ｍｇ／ｍＬのサーモリシンの終濃度のための）らせん神経節収集物に加え、３０－３５分間３７°Ｃでインキュベートした。その後、細胞は簡単に遠心分離機にかけ、上清を廃棄し、細胞を培地（１０％のウシ胎児血清を備えるダルベッコ改変イーグル培地；以下を参照）で２度洗浄した。細胞を１ｍｌの培地中に再懸濁し、４回の研和のために１０００μｌのピペットで機械的に解離させた。４回の研和後、細胞を簡単に遠心分離機にかけ、上清を４０μｍの細胞ストレーナ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）に塗布した。組織が完全に解離して、目に見える細胞集団がなくなるまで、これを繰り返した。トリパンブルーを使用してＣｏｕｎｔｅｓｓ　ＩＩ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を駆使して残存細胞を数え、その後、９６ウェルプレート（ポリ－Ｌ－オルニチンとラミニン（Ｃｏｒｎｉｎｇ）であらかじめコーティングされる）に播種し、その後、１ウェル当たり１．４×10^4細胞の密度で１０ｕｇ／ｍＬのポリ－Ｌ－リジンで３－４時間インキュベートした。

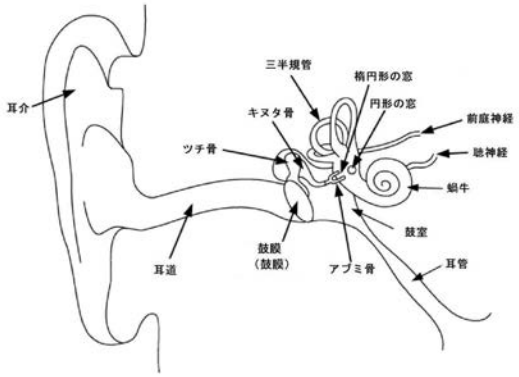
【０５０６】
ＮＴ－３、ＢＤＮＦおよび試験抗体を用いた処置は３７°Ｃで４日間行われた。播種直後に、検査薬を１０ｘの濃度で調製された培地に加え、接種された細胞に加えるときにその量を１０倍に希釈した。翌日、付着した細胞を無血清培地で一度洗浄し、その後、新鮮な無血清培地を補充した。１０倍の濃縮処置を再度、１０倍希釈した細胞に加えた。培養物を固定させ、染色し、撮像する前に、さらに3日間インキュベータ内で維持した。

【０５０７】
免疫組織化学：細胞を２０分間冷たい４％パラホルムアルデヒド中で固定し、その後、０．５％トリトン（ＰＢＳＴ）を含むＰＢＳ中で２度洗浄した。その後、細胞を、１０％ヤギ血清を含むＰＢＳ－Ｔ中の一次抗体（Ａｎｔｉ－２００　ｋＤＮｅｕｒｏｆｉｌａｍｅｎｔ　Ｈｅａｖｙ　抗体；Ａｂｃａｍ）において１５ＲＰＭ回転子上において室温で１－２時間インキュベートした。ＰＢＳ中で３回洗浄した後、細胞を第２の抗体（ヤギ抗トリＩｇＹ　Ｈ＆Ｌ（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）４８８）血清吸着処理済み；Ａｂｃａｍ）を用いて１５ＲＰＭ　ｎｕｔａｔｏｒ上において室温において１時間でインキュベートした。その後、細胞を２度洗浄し、５－１０分間ＤＡＰＩ核染色法で処置し、その後、画像化の前にＰＢＳでもう２回洗浄した。各ウェル中で残存している多くのらせん神経節ニューロン（神経細糸着色によって識別された）の数を数えた。

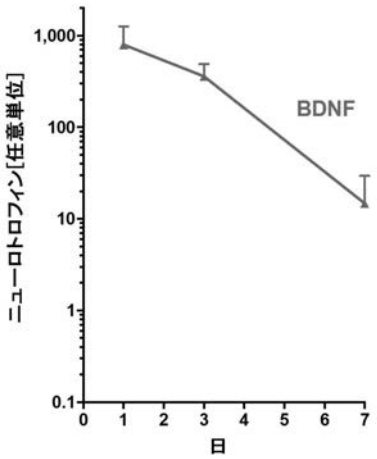
【０５０８】
ＮＴ－３とＢＤＮＦは両方とも培養物中のらせん神経節ニューロンの生存を支えた（図７）。典型的に、未処置のウェル中の０－１のニューロンと比較して、約１０－２０ニューロン／ウェルが１ｎＭのＮＴ－３では存在していた。１ｎＭ　ＮＴ－３（１００％まで正規化）と比較して、１０ｎＭ　ＢＤＮＦの効果は９２％であり、試験された抗体（Ｍ１－５、Ｍ７、２Ｂ７、１Ｄ７、およびＡＮＴ－０２０）は、様々なレベルの栄養面のサポートを与えた。対照として使用されるアイソタイプ（マウスＩｇＧ１あるいはヒトＩｇＧ

４）は、ＳＧＮの生存を支援しなかった。
【０５０９】
実施例１２－ＴｒｋＣアゴニストｍＡｂ　２Ｂ７はＴｒｋＣ．Ｔ１ではなくＴｒｋＣ－ＦＬに結合する。
細胞：ＨＥＫ２９３細胞に、ヒトまたはラットの完全長ＴｒｋＣ（２９３－ＴｒｋＣ－ＦＬ）をコードするか、あるいは、ヒトＴｒｋＣ．Ｔ１（２９３－ＴｒｋＣ．Ｔ１）をコードするプラスミドをトランスフェクトした。高レベルのＴｒｋＣ－ＦＬまたはＴｒｋＣ．Ｔ１受容体を発現する安定的にトランスフェクトされた細胞株は、（ベクター、０．５ｍｇ／ｍｌのＧ４１８、あるいは２ｍｇ／ｍｌのピューロマイシン、あるいは、１０ｍｇ／ｍｌのｂｌａｓｔｏｃｉｄｉｎに依存して）薬物の選択中に生成され、サブクローン化された。
【０５１０】
記載されるように（Ｇｕｉｌｌｅｍａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．　Ｄｅｖ　Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ　７０：１５０－１６４，　２０１０）、ＦＡＣ分析を行った。簡潔に言えば、細胞を、０．１ｍＬの結合緩衝液中に再懸濁し、４°Ｃで２０分間ｍＡｂ　２Ｂ７または対照ｍＩｇＧでインキュベートし、余分な一次抗体を取り除くために結合緩衝液中で洗浄し、および、４°Ｃで２０分間ＦＩＴＣ－ｍＩｇＧ２次抗体で免疫染色した。細胞を獲得し、Ｃｅｌｌ　Ｑｕｅｓｔプログラムを用いてＦＡＣＳｃａｎ－ＢＤ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓで分析した。陰性対照として、非原発性（背景蛍光）または無関係のマウスＩｇＧ（Ｓｉｇｍａ）を用いて、その後、第２の抗体を用いた。
【０５１１】
ウェスタンブロット：ＴｒｋＣタンパク質の定量化については、２９３－ＴｒｋＣあるいは２９３－ＴｒｋＣ．Ｔ１細胞の洗浄剤溶解物を、ＭＡｂ　２Ｂ７を用いるウェスタンブロッティングにより、あるいはＴｒｋＣ．Ｔ１に特異的な抗体７５０により分析した。
【０５１２】
図８Ａで示されるように、２Ｂ７は平均のチャネル蛍光～３００で、細胞表面ＴｒｋＣ－ＦＬタンパク質との結合を示した。複数のアイソタイプと一致した対照は、すべて平均のチャネル蛍光～１０で背景について示される。２９３－ＴｒｋＣ．Ｔ１細胞上のｍＡｂ　２Ｂ７（平均のチャネル蛍光～１５）を使用して、細胞表面とのいかなる有意な結合も検知されなかった。図８Ｂでは、ＨＥＫ２９３－ＴｒｋＣ－ＦＬあるいはＨＥＫ２９３－ＴｒｋＣ．Ｔ１細胞の非還元ウェスタンブロットは、２Ｂ７だけが溶解物がＴｒｋＣ－ＦＬ細胞を形成すること認識していることを示す。対照抗体７５０（ｍＲＮＡスプライシングにより現われる細胞内の新エピトープに対する）だけがＴｒｋＣ．Ｔ１を認識し、細胞がＴｒｋＣ．Ｔ１タンパク質を発現することを実証している。これらのデータは、２Ｂ７がＴｒｋＣの切断した形態ではなく完全長の形態に特異的に結合することを示す。
【０５１３】
本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され、記載されているが、こうした実施形態はほんの一例として提供されている。本明細書に記載される実施形態の様々な代替物が本発明を実施する際に随意に用いられる。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

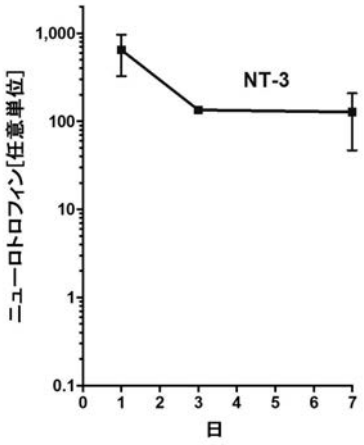
【図１】


耳介
三半規管
楕円形の窓
円形の窓
キヌタ骨
前庭神経
ツチ骨
聴神経
蝸牛
鼓室
耳道
鼓膜
（鼓膜）
アブミ骨
耳管

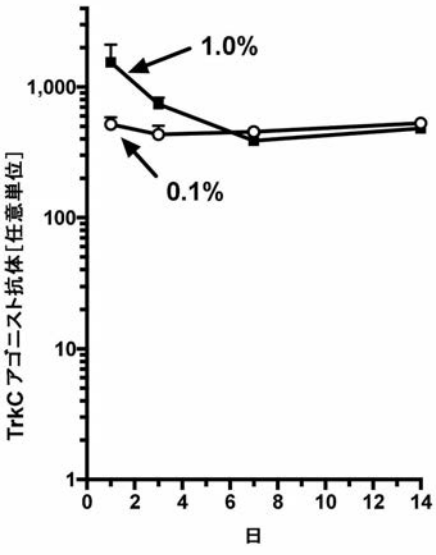
【図２Ａ】


ニューロトロフィン[任意単位]
1,000
100
10
1
0.1
0 1 2 3 4 5 6 7
日
BDNF

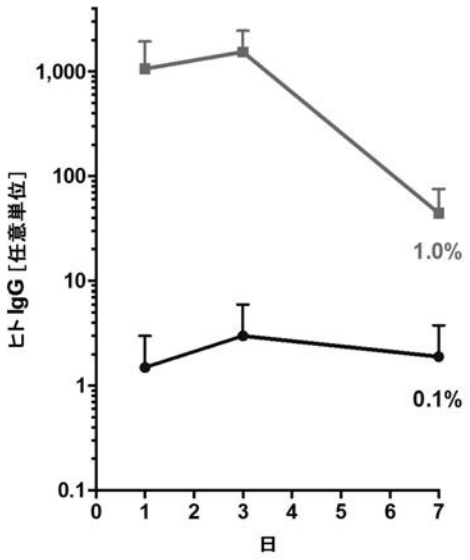
【図２Ｂ】


ニューロトロフィン[任意単位]
1,000
100
10
1
0.1
0 1 2 3 4 5 6 7
日
NT-3

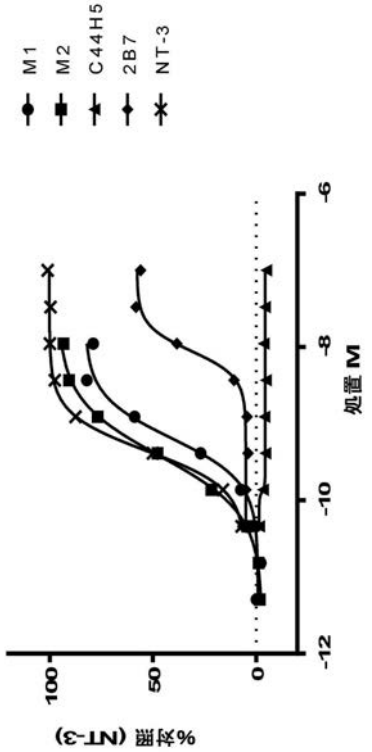
【図３】


TrkC アゴニスト抗体[任意単位]
1,000
100
10
1
0 2 4 6 8 10 12 14
日
1.0%
0.1%

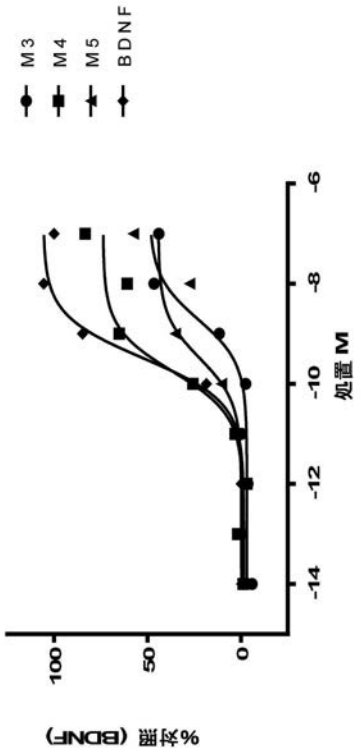
【図４】


ヒトIgG［任意単位］
1,000
100
10
1
0.1
0
1
2
3
4
5
6
7
日
1.0%
0.1%

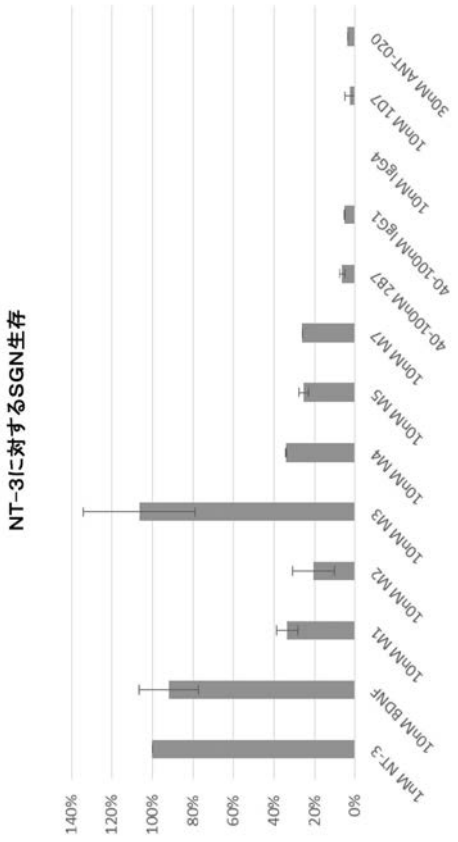
【図５】


M1
M2
C44H5
2B7
NT-3
処置 M
-6
-8
-10
-12
100
50
0
%対照（NT-3）

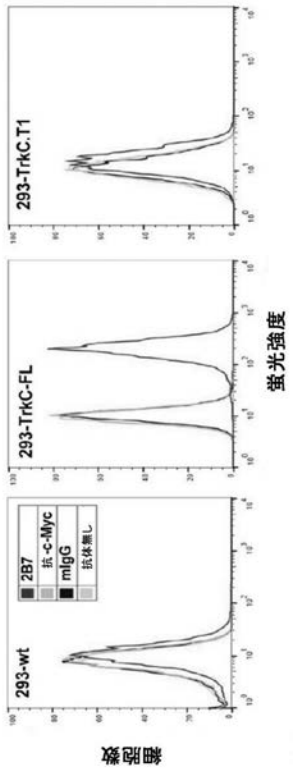
【図６】


M3
M4
M5
BDNF
処置 M
-6
-8
-10
-12
-14
100
50
0
%対照（BDNF）

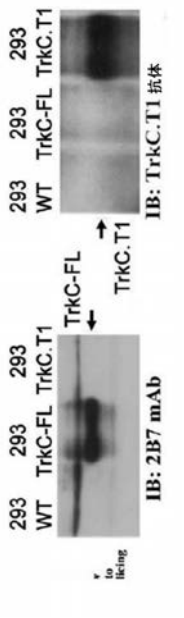
【図７】


NT-3に対するSGN生存
140%
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
1nM NT-3
10nM BDNF
10nM M1
10nM M2
10nM M3
10nM M4
10nM M5
10nM M7
40-100nM 2B7
40-100nM IgG1
10nM IgG4
10nM 1D7
30nM ANT-020

【図８Ａ】



【図８Ｂ】



【配列表】
2018522016000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/44574

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 16/40, A61K 39/395, A61K 45/06 (2016.01)
CPC - C07K 16/2863, A61K 45/06, C07K 16/40
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)
IPC(8) - C07K 16/40, A61K 39/395, A61K 45/06 (2016.01)
CPC - C07K 16/2863, A61K 45/06, C07K 16/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 424/135.1; 424/133.1, 424/136.1, 424/139.1, 530/391.1

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase; pubWEST; Google Scholar
search terms - Trkc, trkb, trk, trk$, neurotrop$, agonist, agonis$, otic, hearing, loss, anti, abtibod$, ntrk2, Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2, Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor Type 2, Tropomyosin-Related Kinase B, trk-B, Tropomyosine Receptor Kinase B,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2002/0176859 A1 (GAO) 28 November 2002 (28.11.2002) abstract; para [0010]-[0016]; [0036]-[0038]; [0051]; [0069]; [0074]; [0091]; [0124]-[0138]; [0155]-[0157]; [0162]; [0163].	1, (15-25)/1, 26, 32/26 --- 2, 3, 5, 6/(1-3,5), 15-25/(2,5), 27, 28, 30, 31/(26-28,30), 32/(27,28,30), 33, 36
Y	US 2014/0004119 A1 (SARAGOVI et al.) 02 January 2014 (02.01.2014) claim 1; para [0012]; [0049].	2, 3, 5, 6/(2,3,5), (15-25)/(2,5), 27, 28, 30, 31/(27,28,30), 32/(27,28,30), 33, 36/(27,30)
Y	WO 2009/132050 A2 (OTONOMY, INC) 29 October 2009 (29.10.2009) para [0010]-[0011]; [0315]; [0553]; [0601].	6/(1-3,5), 31/(26-28,30), 36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"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
07 December 2016	28 DEC 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/44574

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of 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. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims 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. ☒ Claims Nos.: 7-9, 11-14
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:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-6, 10, 15-36, directed to a method of treating an otic condition and an otic pharmaceutical composition comprising a non-natural TrkB or TrkC agonist antibody. The agonistic antibody will be searched to the extent to encompass antibody 2B7 or an antibody that binds to the same epitope recognized by antibody 2B7. It is believed that claims 1-3, 5-6, 15-28, 30, 31-34(in part), and 36 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass antibody 2B7. Additional antibodies will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected antibody specific epitopes. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be antibody A5 (SEQ ID NOs: 2-7, see Table 2 of Instant Specification) (claims 1-3, 5-6, 10, 15-28, 30, 31-34(in part), 36).
--continued on first extra sheet attached hereto--

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 claims 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 claims Nos.:
1-3, 5, 6/(1-3,5), 15-28, 30, (31-32)/(26-28,30), 33, 36 limited to 2B7
[NOTE, claim 6/4 and 34 are excluded from the first invention, because it is not directed to elected 2B7 antibody]

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/US 16/44574

--continuation of Box No III: Observations where unity of invention is lacking--

[NOTE, see instant Specification, para [00184] "In some embodiments, the non-natural TrkC agonist is antibody 2B7, as described in U.S. patent publication number 20140004119 (application serial number 13/820,715).....In some embodiments, the 2B7 antibody comprises complementarity determining regions (CDRs) and/or hypervariable domains of an antibody produced by a hybridoma having ATCC patent deposit designation 090310-02.". However, neither US 2014/0004119 A1 nor ATCC 090310-2 provides 2B7 CDR sequences, thus, Claims 10 and 35 are excluded from the first invention.]
[NOTE, claim 6/4 and 34 are excluded from the first invention, because it is not directed to elected 2B7 antibody]

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special technical features

The inventions of Group I+ each include the special technical feature of a specific TrkB or TrkC agonistic antibody, recited therein. Each invention requires a specific antibody, not required by other inventions.

Shared technical features

The inventions of Group I+ share the common technical feature of a method of treating an otic condition in a subject, the method comprising administering to a subject in need thereof an otic composition comprising a therapeutically effective amount of a non-natural TrkB or TrkC agonist and a pharmaceutically acceptable carrier; the agonistic antibody binds to cells that express or overexpress TrkB or TrkC. and a pharmaceutical composition comprising said antibody. However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical features are made obvious by reference US 2002/0176859 A1 (Gao), in view of US 2014/0004119 A1 to Saragovi et al. (hereinafter Saragovi).

Gao teaches a method of treating an otic condition in a subject, the method comprising administering to a subject in need thereof an otic pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a non-natural TrkB or TrkC agonist and a pharmaceutically acceptable carrier (para [0010] 'provide a method for treating a mammal to prevent, reduce, or treat neuronal-damage-related hearing impairments, preferably an ototoxin-induced hearing impairment, by administering to a mammal in need of such treatment a composition containing a prophylactically or therapeutically effective amount of the trkB or trkC agonist'; [0011] 'improved composition containing a trkB or trkC agonist, preferably a neurotrophin, more preferably NT-4/5, NT-3, or BDNF, and most preferably NT-4/5, or a functional fragment or derivative thereof, a chimeric neurotrophin, a pantropic neurotrophin, or a small molecule or antibody agonist thereof'; [0016] carrier). Gao does not specifically teach the non-natural TrkB or TrkC agonistic antibody that binds to cells that express or overexpress TrkB or TrkC.
Saragovi teaches therapeutically effective non-natural TrkC agonists that comprise CDRs of specific antibodies (para [0049] CDR; claim 1 'A monoclonal antibody that specifically binds the juxtamembrane region, a peptide within the juxtamembrane region, or a peptide having the amino acid sequence ESTDNFILFDEVSPTPPI, of TrkC'; para [0012], "the 2B7 antibody causes activation of some but not all of the TrkC signaling pathways"). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art that to have applied the agonistic anti-TrkC antibody of Saragovi to treat the otic condition of Gao, because Gao teaches that otic condition can be treated with a TrkC agonist (para [0010]).

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Group I+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

NOTE, claims 7-9 and 11-14 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ｃ０７Ｋ	*16/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ｃ０７Ｋ	*7/06*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/00	ＺＮＡ	
Ｃ０７Ｋ	*7/08*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	7/06		
			Ｃ０７Ｋ	7/08		

(81)指定国 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,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 サラゴヴィ，オラシオ ウリ
カナダ エイチ４エー ３エル８ ケベック州 モントリオール マルロウ・アベニュー ３４２１
(72)発明者 ピュー，ファブリス
アメリカ合衆国 ９２１３１ カリフォルニア州 サンディエゴ ストーンデール・コート １１８５９
(72)発明者 フォスター，アラン
アメリカ合衆国 ９２１２７ カリフォルニア州 サンディエゴ スウィート・レイラニ・レーン １６６２８
(72)発明者 ブラック，クリステンアン
アメリカ合衆国 ９２０７５ カリフォルニア州 ソラーナ・ビーチ サウス・セドローズ・アベニュー ８３３ ナンバー５

Ｆターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA011 ZA341 ZA361 ZC41 ZC54
4C085 AA13 AA14 AA16 BB07 BB41 BB42 BB43 BB44 CC21 DD62
EE01 GG01
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA15 BA16 BA17 CA40 DA50 DA75
DA76 EA20 FA10