

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-7342

(P2020-7342A)

(43) 公開日 令和2年1月16日(2020.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/48 (2006.01)	A 6 1 K 31/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	

審査請求 有 請求項の数 24 O L (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-162995 (P2019-162995)	(71) 出願人	517094965
(22) 出願日	令和1年9月6日 (2019.9.6)		サツマ ファーマシューティカルズ イン
(62) 分割の表示	特願2016-516520 (P2016-516520)		コーポレイテッド
原出願日	平成26年9月24日 (2014.9.24)		アメリカ合衆国 94080 カリフォル
(31) 優先権主張番号	61/881, 947		ニア州 サウス サンフランシスコ オイ
(32) 優先日	平成25年9月24日 (2013.9.24)		スター ポイント ブールバード 395
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100102978
			弁理士 清水 初志
		(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 頭痛治療用の鼻腔内DHE

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】片頭痛の症状を緩和するための、ジヒドロエルゴタミンの容易に投与可能な即効性の薬物製剤ならびに鼻腔内に投与するを提供する。

【解決手段】ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩を含む粉末製剤であって、該製剤の総重量の少なくとも15%を構成する微結晶性セルロース成分を含む粉末製剤が提示される。ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩を含む粉末製剤を鼻腔内投与することを含む方法も提示される。提示された方法は、頭痛を治療するために、例えば、片頭痛を含む頭痛の即効的治療のために、例えば前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のために、使用することができる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトに粉末製剤を鼻腔内投与することを含む方法であって、該粉末製剤が、

- a) ジヒドロエルゴタミン (DHE) またはその薬学的に許容される塩、ここで、投与される DHE の総用量は 0.1 ~ 10.0mg である ; b) 該製剤の総重量の少なくとも 15% を構成する微結晶性セルロース成分を含む、方法。

【請求項 2】

以下の少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 1 記載の方法 :

- a) 粉末製剤の投与後の DHE の平均 T_{max} が、約 1 ~ 約 120 分である ;
 b) 粉末製剤の投与後の DHE の $(AUC_{0-30 \text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、2.5% 超である ; 10
 c) 粉末製剤の投与後の DHE の $(AUC_{0-30 \text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、2.5% 超 ~ 25% である ;
 d) 粉末製剤の投与後の DHE の $(AUC_{0-60 \text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、10% 超である ;
 e) 粉末製剤の投与後の DHE の $(AUC_{0-60 \text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、10% 超 ~ 45% である ;
 f) 粉末製剤の投与後の DHE の $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、25% 超である ;
 g) 粉末製剤の投与後の DHE の $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、25% 超 ~ 75% である ;
 h) 粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されたとき、 $(AUC_{0-30 \text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、10% 超である ; 20
 i) 粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されたとき、 $(AUC_{0-60 \text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、20% 超である ;
 j) 粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されたとき、 $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、40% 超である。

【請求項 3】

微結晶性セルロース成分が約 100 μm 以下の平均粒子径を有する、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4】

微結晶性セルロース成分が、約 30 μm 以下の平均粒子径を有する第 1 の微結晶性セルロース部分と、約 30 ~ 約 100 μm の平均粒子径を有する第 2 の微結晶性セルロース部分とを含む、請求項 3 記載の方法。 30

【請求項 5】

第 1 の微結晶性セルロース部分が約 15 ~ 約 30 μm の平均粒子径を有し、かつ第 2 の微結晶性セルロース部分が約 45 ~ 約 65 μm の平均粒子径を有する、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

微結晶性セルロース成分が約 31 ~ 約 44 μm の平均粒子径を有する粒子を実質的に含まない、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

第 1 の微結晶性セルロース部分が約 20 μm の平均粒子径を有し、かつ第 2 の微結晶性セルロース部分が約 50 ~ 約 55 μm の平均粒子径を有する、請求項 6 記載の方法。 40

【請求項 8】

前記粉末製剤が 53° 以下の安息角を有する、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

第 1 の微結晶性セルロース部分が前記粉末製剤の総重量の約 5% ~ 約 90% であり、かつ第 2 の微結晶性セルロース部分が前記粉末製剤の総重量の約 10% である、請求項 4 ~ 8 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

微結晶性セルロース成分が前記粉末製剤の総重量の約 15% ~ 約 99% を構成する、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

第1の微結晶性セルロース成分が前記粉末製剤の総重量の約70%～約90%を構成する、請求項10記載の方法。

【請求項12】

前記粉末製剤が流動化剤をさらに含む、請求項1～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

流動化剤が第三リン酸カルシウムである、請求項12記載の方法。

【請求項14】

第三リン酸カルシウムが前記粉末製剤の総重量の約0.5%～約1.5%である、請求項13記載の方法。

【請求項15】

第三リン酸カルシウムが前記粉末製剤の総重量の約0.8%である、請求項14記載の方法。

10

【請求項16】

前記粉末製剤が以下の少なくとも1つをさらに含む、請求項1～15のいずれか一項記載の方法：

アデノシン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、血管拡張剤、キサンチン、カフェイン、パラキサンチン、テオブロミン、テオフィリン。

【請求項17】

前記粉末製剤がカフェインを含む、請求項16記載の方法。

20

【請求項18】

前記粉末製剤が約1%～60%のカフェインを含む、請求項17記載の方法。

【請求項19】

前記粉末製剤が約5%～10%のカフェインを含む、請求項18記載の方法。

【請求項20】

カフェインが無水カフェインである、請求項17～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項21】

投与される前記粉末製剤の総用量が約0.1～約25mgである、請求項1～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

投与される前記粉末製剤の総用量が約25mgである、請求項21記載の方法。

30

【請求項23】

前記粉末製剤が約0.1～約4.0mgの投与されるDHEの総用量を含む、請求項1～22のいずれか一項記載の方法。

【請求項24】

前記粉末製剤が約0.5mgの投与されるDHEの総用量を含む、請求項23記載の方法。

【請求項25】

前記粉末製剤がジヒドロエルゴタミン(DHE)メシル酸塩を含む、請求項1～24のいずれか一項記載の方法。

【請求項26】

頭痛を治療するために使用される、請求項1～25のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項27】

片頭痛を治療するために使用される、請求項26記載の方法。

【請求項28】

片頭痛を治療する方法が、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法である、請求項27記載の方法。

【請求項29】

前記粉末製剤の少なくとも一部がヒトの単一の鼻孔に投与される、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項30】

50

前記粉末製剤の少なくとも一部がヒトの各鼻孔に投与される、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項31】

DHE C_{max} の対象間変動度が30%未満であるように前記粉末製剤が投与される、請求項1～30のいずれか一項記載の方法。

【請求項32】

DHEの平均 T_{max} が約10～約30分であり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約0.5～約6ng/mLであり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-inf} が約1～約15ng・h/mLであり、かつ前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100～約300分である、請求項1～31のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項33】

DHEの平均 T_{max} が約10～約50分であり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約1～約15ng/mLであり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-inf} が約10～約50ng・h/mLであり、かつ前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100～約300分である、請求項1～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項34】

DHEの平均 T_{max} が約10～約50分であり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約2～約20ng/mLであり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-inf} が約15～約110ng・h/mLであり、かつ前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100～約300分である、請求項1～31のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項35】

DHEの平均 T_{max} が約10～約50分であり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約2～約50ng/mLであり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-inf} が約15～約200ng・h/mLであり、かつ前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100～約300分である、請求項1～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項36】

前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 T_{max} が約2～約50分である、請求項1～35のいずれか一項記載の方法。

【請求項37】

前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約0.1～約150ng/mLである、請求項1～36のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項38】

前記製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-inf} が約1～約700ng・h/mLである、請求項1～37のいずれか一項記載の方法。

【請求項39】

前記製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-t} が約1～約700ng・h/mLである、請求項1～38のいずれか一項記載の方法。

【請求項40】

前記製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約10～約300分である、請求項1～39のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項41】

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与される時、DHEの平均 T_{max} が約0.5～約70分である、請求項1～40のいずれか一項記載の方法。

【請求項42】

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与される時、DHEの平均 T_{max} が約1～約60分である、請求項41記載の方法。

【請求項43】

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与される時、DHEの平均 C_{max} が約0.1～約150ng/mLである、請求項1～42のいずれか一項記載の方法。

【請求項44】

50

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 AUC_{0-12h} が約1～約700ng・h/mLである、請求項41～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項45】

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 $T_{1/2}$ が約10～約300分である、請求項41～44のいずれか一項記載の方法。

【請求項46】

ヒトに粉末製剤を鼻腔内投与することを含む方法であって、該粉末製剤が、
a)ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は0.1～10.0mgである；b)該製剤の総重量の少なくとも15%を構成する微結晶性セルロース成分を含む、方法。

10

【請求項47】

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 T_{max} が約2～約50分である、請求項46記載の方法。

【請求項48】

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 C_{max} が約0.1～約150ng/mLである、請求項46～47のいずれかに記載の方法。

【請求項49】

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 AUC_{0-12h} が約1～約700ng・h/mLである、請求項46～48のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項50】

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 $T_{1/2}$ が約10～約300分である、請求項46～49のいずれか一項記載の方法。

【請求項51】

ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩を含有する粉末製剤組成物。

【請求項52】

前記投与することが鼻腔内投与することである、前記請求項のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

1. 相互参照

本出願は、2013年9月24日に出願された米国仮特許出願第61/881,947号の優先権を主張するものであり、該出願は全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

2. 背景

片頭痛は、非常にありふれた、しばしば身体を衰弱させる、頭痛の形態である。一般的に、この頭痛は片側性(頭の半分に影響を及ぼす)および拍動性の性質がある。頭痛に加えて、関連する症状として、吐き気、嘔吐、羞明(光に対する感受性の増加)、および音恐怖(音に対する感受性の増加)を挙げることができる。片頭痛はまた、一過性の視覚、感覚、言語、または運動の障害である「前兆」に関連付けることができ、多くの場合、頭痛発症の直前に生じる着色光または点滅光の閃光として現れる。

40

【0003】

片頭痛の対症療法は、一般に、スマトリプタンもしくはゾルミトリプタンなどのトリプタン類、またはエルゴタミンもしくはジヒドロエルゴタミンなどの麦角アルカロイドの投与を含む。片頭痛治療用のこれらの薬物のさまざまな投与経路が利用されているが、片頭痛の症状を緩和するための、容易に投与可能な即効性の薬物製剤ならびに治療法の必要性が依然として存在している。

50

【発明の概要】

【0004】

3. 発明の概要

この発明の概要に提示される本発明の態様は、単なる例示であって、本明細書に開示される選択的な態様の要約を提供するものである。発明の概要は、例示的および選択的であり、特許請求の範囲を限定するものでなく、本明細書に開示または企図された本発明の態様の全体範囲を提供するものでなく、かつ本開示の範囲もしくはクレームされた本発明の態様を制限または制約するものとして解釈されるべきでない。

【0005】

本明細書に開示される薬物動態データ(例えば、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-480\text{ minute}}$ 、 AUC_{0-inf} 、 $T_{1/2}$)は、本明細書に開示される粉末製剤を投与した後に、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。あるいは、本明細書に開示される薬物動態データ(例えば、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-480\text{ minutes}}$ 、 AUC_{0-inf} 、 $T_{1/2}$)は、本明細書に開示される粉末製剤を投与した後に、ヒト対象から測定することができる。

【0006】

本明細書には、ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩を含む粉末製剤が提示される。このような製剤に加えて、本明細書には、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩を含む粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる方法も提示される。いくつかのケースでは、該製剤は溶液剤または液体スプレー製剤ではない。

【0007】

提示された方法は、頭痛を治療するために、例えば、片頭痛を含む頭痛の即効的治療のために、例えば前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のために、使用することができる。

【0008】

提示された製剤は、a)ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は0.1~10.0mgである；b)該製剤の総重量の少なくとも15%を構成する微結晶性セルロースを含むことができる。いくつかのケースでは、粉末製剤の投与後のDHEの平均 T_{max} は約1~120分である。提示された方法は、a)ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は0.1~10.0mgである；b)該製剤の総重量の少なくとも15%を構成する微結晶性セルロースを含む粉末製剤を、ヒトに鼻腔内投与することを含むことができる。

【0009】

提示された製剤および方法は、以下の少なくとも1つをさらに含んでなることができる：a)粉末製剤の投与後のDHEの平均 T_{max} は、約1~120分である；b)粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、2.5%超である；c)粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、2.5%超~25%である；d)粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、10%超である；e)粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、10%超~45%である；f)粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、25%超である；g)粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、25%超~75%である；h)粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されたとき、 $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、10%超である；i)粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されたとき、 $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、20%超である；j)粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されたとき、 $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、40%超である。粉末製剤の投与後の平均 T_{max} は、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。

【0010】

ある態様では、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ は、2.5%超であり、例えば、2.5%超、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、ま

たは30%である。ある態様では、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、2.5%超~75%であり、例えば、2.5%~50%、2.5%~25%、2.5%~15%、または2.5%~5%である。ある態様では、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、5%超であり、例えば、5%超、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、または60%である。ある態様では、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、5%超~75%であり、例えば、5%~50%、5%~25%、5%~15%、5%~10%、10%~50%、10%~45%、10%~25%、10%~15%、15%~50%、15%~25%、または25%~50%である。ある態様では、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、5%超であり、例えば、5%超、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、または75%である。ある態様では、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、15%超~75%であり、例えば、15%~75%、15%~50%、15%~25%、25%~75%、25%~50%、または50%~75%である。

10

20

30

40

50

【0011】

ある態様では、粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、2.5%超であり、例えば、2.5%超、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、または30%である。ある態様では、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、2.5%超~75%であり、例えば、2.5%~50%、2.5%~25%、2.5%~15%、または2.5%~5%である。例えば、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、約10%である。ある態様では、粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、5%超であり、例えば、5%超、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、または60%である。ある態様では、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、5%超~75%であり、例えば、5%~50%、5%~25%、5%~15%、5%~10%、10%~50%、10%~45%、10%~25%、10%~15%、15%~50%、15%~25%、または25%~50%である。例えば、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、約20%である。ある態様では、粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、5%超であり、例えば、5%超、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、または75%である。ある態様では、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、15%超~75%であり、例えば、15%~75%、15%~50%、15%~25%、25%~75%、25%~50%、または50%~75%である。例えば、粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100\%$ は、約40%である。

【0012】

提示された製剤は、a)ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は0.1~10.0mgである；b)該製剤の総重量の少なくとも15%を構成する微結晶性セルロースを含むことができる。いくつかのケースでは、粉末製剤の投与後のDHEの平均 T_{max} は約1~120分である。提示された方法は、a)ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は0.1~10.0mgである；b)該製剤の総重量の少なくとも15%を構成する微結晶性セルロースを含む粉末製剤を、ヒトに鼻腔内投与することを含むことができる；ここで、粉末製剤の投与後のDHEの平均 T_{max} は約1~120分である。粉末製剤の投与後の平均 T_{max} は、ヒト対象から測定することができる。

【0013】

一態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約1分、例えば、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、60、90、または120分の該製剤投与後のDHEの平均 T_{max} を含む。該製剤投与後のDHEの平均 T_{max} は、約1~約120分、例えば、約1~120分、約1~90分、約1~60分、約1~50分

、1～40分、1～30分、1～20分、1～10分、1～5分、約1～2分、約5～120分、約5～90分、約5～60分、約5～50分、5～40分、5～30分、5～25分、5～20分、5～10分、約10～120分、約10～90分、約10～60分、約10～50分、10～40分、10～30分、10～20分、約20～120分、約20～90分、約20～60分、約20～50分、20～40分、20～30分、約30～120分、約30～90分、約30～60分、約30～50分、30～40分、約40～120分、約40～90分、約40～60分、40～50分、約50～120分、約50～90分、約50～60分、約60～120分、約60～90分、または約90～120分であり得る。粉末製剤の投与後の平均 T_{max} は、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。

【0014】

別の態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約1分、例えば、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、60、90、または120分の該製剤投与後のDHEの平均 T_{max} を含む。該製剤投与後のDHEの平均 T_{max} は、約1～約120分、例えば、約1～120分、約1～90分、約1～60分、約1～50分、1～40分、1～30分、1～20分、1～10分、1～5分、約1～2分、約5～120分、約5～90分、約5～60分、約5～50分、5～40分、5～30分、5～25分、5～20分、5～10分、約10～120分、約10～90分、約10～60分、約10～50分、10～40分、10～30分、10～20分、約20～120分、約20～90分、約20～60分、約20～50分、20～40分、20～30分、約30～120分、約30～90分、約30～60分、約30～50分、30～40分、約40～120分、約40～90分、約40～60分、40～50分、約50～120分、約50～90分、約50～60分、約60～120分、約60～90分、または約90～120分であり得る。粉末製剤の投与後の平均 T_{max} は、ヒト対象から測定することができる。

【0015】

別の態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約0.01ng/mL、例えば、少なくとも約0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、または150ng/mLの該製剤投与後のDHEの平均 C_{max} を含む。該製剤投与後のDHEの平均 C_{max} は、約0.1～約150ng/mL、例えば、約0.1～150、0.1～130、0.1～110、0.1～90、0.1～70、0.1～50、0.1～30、0.1～10、0.1～5、0.1～1.0、0.1～0.5、1～150、1～130、1～110、1～90、1～70、1～50、1～30、1～10、1～5、5～150、5～130、5～110、5～90、5～70、5～50、5～30、5～10、10～150、10～130、10～110、10～90、10～70、10～50、10～30、30～150、30～130、30～110、30～90、30～70、30～50、50～150、50～130、50～110、50～90、50～70、70～150、70～130、70～110、70～90、90～150、90～130、90～110、110～150、110～130、または130～150ng/mLであり得る。粉末製剤の投与後の平均 C_{max} は、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。

【0016】

別の態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約0.01ng/mL、例えば、少なくとも約0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、または150ng/mLの該製剤投与後のDHEの平均 C_{max} を含む。該製剤投与後のDHEの平均 C_{max} は、約0.1～約150ng/mL、例えば、約0.1～150、0.1～130、0.1～110、0.1～90、0.1～70、0.1～50、0.1～30、0.1～10、0.1～5、0.1～1.0、0.1～0.5、1～150、1～130、1～110、1～90、1～70、1～50、1～30、1～10、1～5、5～150、5～130、5～110、5～90、5～70、5～50、5～30、5～10、10～150、10～130、10～110、10～90、10～70、10～50、10～30、30～150、30～130、30～110、30～90、30～70、30～50、50～150、50～130、50～110、50～90、50～70、70～150、70～130、70～110、70～90、90～150、90～130、90～110、110～150、110～130、または130～150ng/mLであり得る。粉末製剤の投与後の平均 C_{max} は、ヒト対象から測定することができる。

【 0 0 1 7 】

別の態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約0.5ng・h/mL、例えば、少なくとも約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、または700ng・h/mLの該製剤投与後のDHEの平均AUC_{0-∞}を含む。該製剤投与後のDHEの平均AUC_{0-∞}は、約0.5～約700ng・h/mL、例えば、約0.5～700、0.5～500、0.5～300、0.5～100、0.5～80、0.5～60、0.5～40、0.5～20、0.5～10、0.5～5、0.5～2、0.5～1、1～700、1～500、1～300、1～100、1～80、1～60、1～40、1～20、1～10、1～5、10～700、10～500、10～300、10～100、10～80、10～60、10～40、10～20、20～700、20～500、20～300、20～100、20～80、20～60、20～40、40～700、40～500、40～300、40～100、40～80、40～60、60～700、60～500、60～300、60～100、60～80、80～700、80～500、80～300、80～100、100～700、100～500、100～300、300～700、300～500、または500～700ng・h/mLであり得る。粉末製剤の投与後の平均AUC_{0-∞}は、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。

【 0 0 1 8 】

別の態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約0.5ng・h/mL、例えば、少なくとも約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、または700ng・h/mLの該製剤投与後のDHEの平均AUC_{0-∞}を含む。該製剤投与後のDHEの平均AUC_{0-∞}は、約0.5～約700ng・h/mL、例えば、約0.5～700、0.5～500、0.5～300、0.5～100、0.5～80、0.5～60、0.5～40、0.5～20、0.5～10、0.5～5、0.5～2、0.5～1、1～700、1～500、1～300、1～100、1～80、1～60、1～40、1～20、1～10、1～5、10～700、10～500、10～300、10～100、10～80、10～60、10～40、10～20、20～700、20～500、20～300、20～100、20～80、20～60、20～40、40～700、40～500、40～300、40～100、40～80、40～60、60～700、60～500、60～300、60～100、60～80、80～700、80～500、80～300、80～100、100～700、100～500、100～300、300～700、300～500、または500～700ng・h/mLであり得る。粉末製剤の投与後の平均AUC_{0-∞}は、ヒト対象から測定することができる。

【 0 0 1 9 】

別の態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約0.5ng・h/mL、例えば、少なくとも約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、または700ng・h/mLの該製剤投与後のDHEの平均AUC_{0-t}を含む。該製剤投与後のDHEの平均AUC_{0-t}は、約0.5～約700ng・h/mL、例えば、約0.5～700、0.5～500、0.5～300、0.5～100、0.5～80、0.5～60、0.5～40、0.5～20、0.5～10、0.5～5、0.5～2、0.5～1、1～700、1～500、1～300、1～100、1～80、1～60、1～40、1～20、1～10、1～5、10～700、10～500、10～300、10～100、10～80、10～60、10～40、10～20、20～700、20～500、20～300、20～100、20～80、20～60、20～40、40～700、40～500、40～300、40～100、40～80、40～60、60～700、60～500、60～300、60～100、60～80、80～700、80～500、80～300、80～100、100～700、100～500、100～300、300～700、300～500、または500～700ng・h/mLであり得る。粉末製剤の投与後の平均AUC_{0-t}は、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。この測定には、5、10、20、30、60、90、120、180、240、300、360、420、または480分かけることができる。

【 0 0 2 0 】

別の態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約0.5ng・h/mL、例えば、少なくとも約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、または700ng・h/mLの該製剤投与後のDHEの平均AUC_{0-t}を含む。該製剤投与後のDHEの平均AUC_{0-t}は、約0.5～約700ng・h/mL、例えば、約0.5～700、0.5～500、0.5～300、0.5～100、0.5～80、0.5～60、0.5～40、0.5～20、0.5～10、0.5～5、0.5～2、0.5～1、1～700、1～500、1～300、1～100、1～80、1～60、1～40、1～20、1～10、1～5、10～700、10～500、10～300、10～100、10～80、10～60、10～40、10～20、20～700、20～500、20～300、20～100、20～80、20～60、20～40、40～700、40～500、40～300、40～100、40～80、40～60、60～700、60～500、60～300、60～100、60～80、80～700

、80～500、80～300、80～100、100～700、100～500、100～300、300～700、300～500、または500～700ng・h/mLであり得る。粉末製剤の投与後の平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ヒト対象から測定することができる。この測定には、5、10、20、30、60、90、120、180、240、300、360、420、または480分かけることができる。

【0021】

別の態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約10分、例えば、少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、150、200、250、または300分の該製剤投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ を含む。該製剤投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ は、約10～約300分、例えば、約10～300、10～250、10～200、10～150、10～120、10～100、10～80、10～60、10～40、10～20、20～300、20～250、20～200、20～150、20～120、20～100、20～80、20～60、20～40、40～300、40～250、40～200、40～150、40～120、40～100、40～80、40～60、60～300、60～250、60～200、60～150、60～120、60～100、60～80、80～300、80～250、80～200、80～150、80～120、80～100、100～300、100～250、100～200、100～150、100～120、120～300、120～250、120～200、120～150、150～300、150～250、150～200、200～300、200～250、または250～300分であり得る。例えば、該製剤投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ は、約100～約300分である。粉末製剤の投与後の平均 $T_{1/2}$ は、サル(例えば、カニクイザル)から測定することができる。

【0022】

別の態様では、前記方法および製剤は、少なくとも約10分、例えば、少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、150、200、250、または300分の該製剤投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ を含む。該製剤投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ は、約10～約300分、例えば、約10～300、10～250、10～200、10～150、10～120、10～100、10～80、10～60、10～40、10～20、20～300、20～250、20～200、20～150、20～120、20～100、20～80、20～60、20～40、40～300、40～250、40～200、40～150、40～120、40～100、40～80、40～60、60～300、60～250、60～200、60～150、60～120、60～100、60～80、80～300、80～250、80～200、80～150、80～120、80～100、100～300、100～250、100～200、100～150、100～120、120～300、120～250、120～200、120～150、150～300、150～250、150～200、200～300、200～250、または250～300分であり得る。例えば、該製剤投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ は、約100～約300分である。粉末製剤の投与後の平均 $T_{1/2}$ は、ヒト対象から測定することができる。

【0023】

別の局面では、本明細書に提示された方法は、ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩を含む粉末製剤をヒトに鼻腔内投与することを含み、ここで、該方法は以下の少なくとも1つをさらに含んでなる：該製剤投与後のDHEの平均 T_{max} は、約2～約50分である；b)該製剤投与後のDHEの平均 C_{max} は、約0.1～約150ng/mLである；c)該製剤投与後のDHEの平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ は、約1～約700ng・h/mLである；d)該製剤投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ は、約100～約300分である。一態様では、該製剤投与後のDHEの平均 T_{max} は、約2～約50分である。別の態様では、該製剤投与後のDHEの平均 C_{max} は、約0.1～約150ng/mLである。別の態様では、該製剤投与後のDHEの平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ は、約1～約700ng・h/mLである。別の態様では、該製剤投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ は、約100～約300分である。粉末製剤の投与後の平均 T_{max} 、 C_{max} 、 $AUC_{0\text{-}inf}$ 、および/または $T_{1/2}$ は、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。

【0024】

別の局面では、本明細書に提示された方法は、ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩を含む粉末製剤をヒトに鼻腔内投与することを含み、ここで、該方法は以下の少なくとも1つをさらに含んでなる：該製剤投与後のDHEの平均 T_{max} は、約2～約50分である；b)該製剤投与後のDHEの平均 C_{max} は、約0.1～約150ng/mLである；c)該製剤投与後のDHEの平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ は、約1～約700ng・h/mLである；d)該製剤投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ は、約100～約300分である。一態様では、該製剤投与後のDHEの平均 T_{max} は、約2～約50分である。別の態様では、該製剤投与後のDHEの平均 C_{max} は、約0.1～約150ng/mLである

。別の態様では、該製剤投与後のDHEの平均AUC_{0-∞}は、約1～約700ng・h/mLである。別の態様では、該製剤投与後のDHEの平均T_{1/2}は、約100～約300分である。粉末製剤の投与後の平均T_{max}、C_{max}、AUC_{0-∞}、および/またはT_{1/2}は、ヒト対象から測定することができる。

【0025】

あるケースでは、DHEの平均T_{max}は約10～約30分であり、DHEの平均C_{max}は約0.5～約6ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-∞}は約1～約15ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}は約100～約300分である。別のケースでは、DHEの平均T_{max}は約10～約50分であり、DHEの平均C_{max}は約1～約15ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-∞}は約10～約50ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}は約100～約300分である。別のケースでは、DHEの平均T_{max}は約10～約50分であり、DHEの平均C_{max}は約2～約20ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-∞}は約15～約110ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}は約100～約300分である。別のケースでは、DHEの平均T_{max}は約10～約50分であり、DHEの平均C_{max}は約2～約50ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-∞}は約15～約200ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}は約100～約300分である。粉末製剤の投与後の平均T_{max}、C_{max}、AUC_{0-∞}、および/またはT_{1/2}は、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。

10

【0026】

あるケースでは、DHEの平均T_{max}は約10～約30分であり、DHEの平均C_{max}は約0.5～約6ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-∞}は約1～約15ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}は約100～約300分である。別のケースでは、DHEの平均T_{max}は約10～約50分であり、DHEの平均C_{max}は約1～約15ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-∞}は約10～約50ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}は約100～約300分である。別のケースでは、DHEの平均T_{max}は約10～約50分であり、DHEの平均C_{max}は約2～約20ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-∞}は約15～約110ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}は約100～約300分である。別のケースでは、DHEの平均T_{max}は約10～約50分であり、DHEの平均C_{max}は約2～約50ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-∞}は約15～約200ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}は約100～約300分である。粉末製剤の投与後の平均T_{max}、C_{max}、AUC_{0-∞}、および/またはT_{1/2}は、ヒト対象から測定することができる。

20

【0027】

いくつかのケースでは、粉末製剤は、DHE C_{max}の対象間変動度が30%未満であるように投与される。例えば、DHE C_{max}の対象間変動度は30%、25%、20%、15%、10%、または5%未満である。いくつかのケースでは、粉末製剤は、DHE T_{max}の対象間変動度が30%未満であるように投与される。例えば、DHE T_{max}の対象間変動度は30%、25%、20%、15%、10%、または5%未満である。いくつかのケースでは、粉末製剤は、DHE AUC_{0-∞}の対象間変動度が30%未満であるように投与される。例えば、DHE AUC_{0-∞}の対象間変動度は30%、25%、20%、15%、10%、または5%未満である。いくつかのケースでは、粉末製剤は、DHE T_{1/2}の対象間変動度が30%未満であるように投与される。例えば、DHE T_{1/2}の対象間変動度は30%、25%、20%、15%、10%、または5%未満である。粉末製剤の投与後のDHEのT_{max}、C_{max}、AUC_{0-∞}、および/またはT_{1/2}の対象間変動度は、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。

30

40

【0028】

いくつかのケースでは、粉末製剤は、DHE C_{max}の対象間変動度が30%未満であるように投与される。例えば、DHE C_{max}の対象間変動度は30%、25%、20%、15%、10%、または5%未満である。いくつかのケースでは、粉末製剤は、DHE T_{max}の対象間変動度が30%未満であるように投与される。例えば、DHE T_{max}の対象間変動度は30%、25%、20%、15%、10%、または5%未満である。いくつかのケースでは、粉末製剤は、DHE AUC_{0-∞}の対象間変動度が30%未満であるように投与される。例えば、DHE AUC_{0-∞}の対象間変動度は30%、25%、20%、15%、10%、または5%未満である。いくつかのケースでは、粉末製剤は、DHE T_{1/2}の対象間変動度が30%未満であるように投与される。例えば、DHE T_{1/2}の対象間変動度は30%、25%、20%、15%、10%、または5%未満である。粉末製剤の投

50

与後のDHEの T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-inf} 、および/または $T_{1/2}$ の対象間変動度は、ヒト対象から測定することができる。

【0029】

別の態様では、粉末製剤はDHEメシル酸塩を含む。例えば、粉末製剤はDHEメシル酸塩、微結晶性セルロース、および第三リン酸カルシウムを含む。

【0030】

前記方法および製剤は、約100 μm 以下の平均粒子径を有する微結晶性セルロース成分を含むことができる。微結晶性セルロース成分は、約100 μm 以下、例えば、約95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5 μm またはそれ以下の平均粒子径を持つことができる。

10

【0031】

微結晶性セルロース成分は、約30 μm 以下の平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分と、約30～約100 μm の平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース部分とを含むことができる。第1の微結晶性セルロース部分は、約30 μm 以下、例えば、30～25、30～20、30～15、30～10、30～5、25～20、25～15、25～10、25～5、20～15、20～10、20～5、15～10、15～5または10～5 μm の平均粒子径を持つことができる。特定の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は約15～30 μm の平均粒子径を有する。別の特定の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は約18～20 μm の平均粒子径を有する。さらに別の特定の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は約20 μm の平均粒子径を有する。第2の微結晶性セルロース部分は、約30～約100 μm 、例えば、30～90、30～80、30～70、30～60、30～50、30～40、40～90、40～80、40～70、40～60、40～50、50～90、50～80、50～70、50～60、60～90、60～80、60～70、70～90、70～80、または80～90 μm の平均粒子径を持つことができる。特定の態様では、第2の微結晶性セルロース部分は約45～65 μm の平均粒子径を有する。別の特定の態様では、第2の微結晶性セルロース部分は約45～55 μm の平均粒子径を有する。別の特定の態様では、第2の微結晶性セルロース部分は約50～55 μm の平均粒子径を有する。さらに別の特定の態様では、第2の微結晶性セルロース部分は約50 μm の平均粒子径を有する。

20

【0032】

一態様では、第1の微結晶性セルロース部分は約15～約30 μm の平均粒子径を有し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は約45～約65 μm の平均粒子径を有する。別の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は約20 μm の平均粒子径を有し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は約50～約55 μm の平均粒子径を有する。さらに別の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は約20 μm の平均粒子径を有し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は約50 μm の平均粒子径を有する。いくつかのケースでは、微結晶性セルロース成分は、約31～約44 μm の平均粒子径を有する粒子を実質的に含まない。微結晶性セルロース成分が約31～約49 μm の平均粒子径を有する粒子を実質的に含まない、請求項4記載の方法。いくつかのケースでは、平均粒子径を有する粒子を実質的に含まないとは、全粒子の15%、10%、5%、または2%未満が所定の範囲に入ることの意味する。

30

【0033】

別の局面では、微結晶性セルロース成分は、粉末製剤の総重量の少なくとも約5%を構成し、例えば、粉末製剤の総重量の少なくとも約5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または95%を構成することができる。微結晶性セルロース成分は、粉末製剤の総重量の約15%～約99%を構成し、例えば、粉末製剤の総重量の約15%～99%、20%～99%、30%～99%、40%～99%、50%～99%、60%～99%、70%～99%、80%～99%、90%～99%、15%～90%、20%～90%、30%～90%、40%～90%、50%～90%、60%～90%、70%～90%、80%～90%、15%～80%、20%～80%、30%～80%、40%～80%、50%～80%、60%～80%、70%～80%、15%～70%、20%～70%、30%～70%、40%～70%、50%～70%、60%～70%、15%～60%、20%～60%、30%～60%、40%～60%、50%～60%、15%～50%、20%～50%、30%～50%、40%～50%、15%～40%、20%～40%、30%～40%、15%～30%、20%～30%、または15

40

50

～20%を構成することができる。

【0034】

一態様では、第1の微結晶性セルロース成分は、粉末製剤の総重量の約10～約90%を構成し、例えば、粉末製剤の総重量の約10%～90%、15%～90%、20%～90%、30%～90%、40%～90%、50%～90%、60%～90%、70%～90%、80%～90%、10%～80%、15%～80%、20%～80%、30%～80%、40%～80%、50%～80%、60%～80%、70%～80%、10%～70%、15%～70%、20%～70%、30%～70%、40%～70%、50%～70%、60%～70%、10%～60%、15%～60%、20%～60%、30%～60%、40%～60%、50%～60%、10%～50%、15%～50%、20%～50%、30%～50%、40%～50%、10%～40%、15%～40%、20%～40%、30%～40%、10%～30%、15%～30%、20%～30%、10%～20%、15%～20%、または10%～15%を構成する。一態様では、第1の微結晶性セルロース成分は、粉末製剤の総重量の約70%～約90%を構成する。別の態様では、第1の微結晶性セルロース成分は、粉末製剤の総重量の約70%～約90%を構成する。

10

【0035】

一態様では、第2の微結晶性セルロース成分は、粉末製剤の総重量の約5%～約15%を構成し、例えば、粉末製剤の総重量の約5%～15%、5%～10%、または10%～15%を構成する。一態様では、第2の微結晶性セルロース成分は、粉末製剤の総重量の約10%を構成する。例えば、特定の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約8%～約90%を構成し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約10%を構成する。別の特定の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は粉末製剤の総重量の約5%～約90%であり、第2の微結晶性セルロース部分は粉末製剤の総重量の約10%である。

20

【0036】

別の局面では、前記方法および製剤は、流動化剤をさらに含むことができる。例えば、流動化剤は第三リン酸カルシウムである。第三リン酸カルシウムは、粉末製剤の総重量の約0.1%～約5.0%、例えば、粉末製剤の総重量の約0.1%～5%、0.1%～4%、0.1%～3%、0.1%～2%、0.1%～1%、0.1%～0.5%、0.5%～5%、0.5%～4%、0.5%～3%、0.5%～2%、0.5%～1%、1%～5%、1%～4%、1%～3%、1%～2%、2%～5%、2%～4%、2%～3%、3%～5%、3%～4%、または4%～5%であり得る。一態様では、第三リン酸カルシウムは、粉末製剤の総重量の約0.5%～約1.0%である。別の態様では、第三リン酸カルシウムは、粉末製剤の総重量の約0.5%～約1.5%である。別の態様では、第三リン酸カルシウムは、粉末製剤の総重量の約0.8%である。

30

【0037】

別の局面では、前記方法および製剤は、以下の少なくとも1つをさらに含むことができる：アデノシン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、血管拡張剤、キサンチン、カフェイン、パラキサンチン、テオプロミン、およびテオフィリン。例えば、前記方法および製剤はカフェインをさらに含む。カフェインは、粉末製剤の総重量の少なくとも約1%、例えば、粉末製剤の総重量の約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%またはそれ以上であり得る。カフェインは、粉末製剤の総重量の約1%～60%、例えば、粉末製剤の総重量の約1%～60%、1%～50%、1%～40%、1%～30%、1%～20%、1%～10%、1%～5%、10%～60%、10%～50%、10%～40%、10%～30%、10%～20%、20%～60%、20%～50%、20%～40%、20%～30%、30%～60%、30%～50%、30%～40%、40%～60%、40%～50%、または50%～60%であり得る。別の態様では、粉末製剤は約5%～10%のカフェインを含む。特定の態様では、カフェインは無水カフェインである。別の態様では、粉末製剤は約10%～15%のカフェインを含む。

40

【0038】

別の局面では、投与される粉末製剤の総用量は、少なくとも約0.1mgであり、例えば、少なくとも約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または25mgであり得る。投与される粉末製剤の総用量は、約0.1～約25mg

50

、例えば、約0.1～25.0mg、約0.1～20.0mg、約0.1～15.0mg、約0.1～10.0mg、約0.1～5.0mg、約0.1～2.0mg、約0.1～1.0mg、約0.1～0.5mg、約0.2～25.0mg、約0.2～20.0mg、約0.2～15.0mg、約0.2～10.0mg、約0.2～5.0mg、約0.2～2.0mg、約0.2～1.0mg、約0.2～0.5mg、約0.5～25.0mg、約0.5～20.0mg、約0.5～15.0mg、約0.5～10.0mg、約0.5～5.0mg、約0.5～2.0mg、約0.5～1.0mg、約1.0～25.0mg、約1.0～20.0mg、約1.0～15.0mg、約1.0～10.0mg、約1.0～5.0mg、約1.0～2.0mg、約2.0～25.0mg、約2.0～20.0mg、約2.0～15.0mg、約2.0～10.0mg、約2.0～5.0mg、約5.0～25.0mg、約5.0～20.0mg、約5.0～15.0mg、約5.0～10.0mg、約10.0～25.0mg、約10.0～20.0mg、約10.0～15.0mg、約15.0～25.0mg、または約15.0～20.0mgであり得る。例えば、投与される粉末製剤の総用量は約25mgである。

【0039】

別の局面では、粉末製剤は、少なくとも約0.1mg、例えば、少なくとも約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10mgの投与されるDHEの総用量を含む。粉末製剤は、約0.1～約10.0mgの投与されるDHEの総用量を含むことができ、例えば、約0.1～10.0mg、約0.1～9.0mgのDHE、約0.1～8.0mgのDHE、約0.1～7.0mgのDHE、約0.1～6.0mgのDHE、約0.1～5.0mg、約0.1～4.0mgのDHE、約0.1～3.0mgのDHE、約0.1～2.0mg、約0.1～1.0mg、約0.1～0.5mg、約0.2～10.0mg、約0.2～9.0mgのDHE、約0.2～8.0mgのDHE、約0.2～7.0mgのDHE、約0.2～6.0mgのDHE、約0.2～5.0mg、約0.2～4.0mgのDHE、約0.2～3.0mgのDHE、約0.2～2.0mg、約0.2～1.0mg、約0.2～0.5mg、約0.5～10.0mg、約0.5～9.0mgのDHE、約0.5～8.0mgのDHE、約0.5～7.0mgのDHE、約0.5～6.0mgのDHE、約0.5～5.0mg、約0.5～4.0mgのDHE、約0.5～3.0mgのDHE、約0.5～2.0mg、約0.5～1.0mg、約1.0～10.0mg、約1.0～5.0mg、約1.0～4.0mgのDHE、約1.0～3.0mgのDHE、約1.0～2.0mg、約2.0～10.0mg、約2.0～9.0mgのDHE、約2.0～8.0mgのDHE、約2.0～7.0mgのDHE、約2.0～6.0mgのDHE、約2.0～5.0mg、約2.0～4.0mgのDHE、約2.0～3.0mgのDHE、約5.0～10.0mg、約5.0～9.0mgのDHE、約5.0～8.0mgのDHE、約5.0～7.0mgのDHE、約5.0～6.0mgのDHE、約6.0～10.0mg、約6.0～9.0mgのDHE、約6.0～8.0mgのDHE、約6.0～7.0mgのDHE、約7.0～10.0mg、約7.0～9.0mgのDHE、約7.0～8.0mgのDHE、約8.0～10.0mg、約8.0～9.0mgのDHE、または約9.0～10.0mgのDHEを含む。例えば、約0.5mgの投与されるDHEの総用量。ある特定の態様では、投与されるDHEの総用量は0.1～5.0mgである。他の特定の態様では、投与されるDHEの総用量は0.5～5.0mgである。他の特定の態様では、投与されるDHEの総用量は0.5～3.0mgである。他の特定の態様では、投与されるDHEの総用量は1.0～2.0mgである。

【0040】

いくつかの態様では、粉末製剤は、約53°以下の安息角、例えば、約53°、52°、51°、50°、48°、46°、44°、42°、40°、38°、36°、34°、32°、30°、28°、26°、24°、22°、20°またはそれ以下の安息角を有する。

【0041】

本明細書には、頭痛を治療するために用いられる方法および製剤が提示される。例えば、前記方法および製剤は片頭痛の治療に使用される。いくつかのケースでは、片頭痛の治療方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法である。

【0042】

一態様では、粉末製剤の少なくとも一部は、ヒトの単一の鼻孔に投与される。別の態様では、粉末製剤の少なくとも一部は、ヒトの各鼻孔に投与される。例えば、前記方法の具体的な態様では、該製剤の約半分はヒトの一方の鼻孔に投与され、該製剤の約半分は他方の鼻孔に投与される。

[本発明1001]

ヒトに粉末製剤を鼻腔内投与することを含む方法であって、該粉末製剤が、
a)ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は0.1～10.0mgである；b)該製剤の総重量の少なくとも15%を構成する微結晶性セルロース成分を含む、方法。

[本発明1002]

10

20

30

40

50

以下の少なくとも1つをさらに含む、本発明1001の方法：

- a) 粉末製剤の投与後のDHEの平均 T_{max} が、約1～約120分である；
- b) 粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、2.5%超である；
- c) 粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、2.5%超～25%である；
- d) 粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、10%超である；
- e) 粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、10%超～45%である；
- f) 粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、25%超である；
- g) 粉末製剤の投与後のDHEの $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、25%超～75%である；
- h) 粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されたとき、 $(AUC_{0-30\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、10%超である；
- i) 粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されたとき、 $(AUC_{0-60\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、20%超である；
- j) 粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されたとき、 $(AUC_{0-120\text{ min}}/AUC_{0-inf}) \times 100\%$ が、40%超である。

[本発明1003]

微結晶性セルロース成分が約100 μm 以下の平均粒子径を有する、本発明1001～1002のいずれかの方法。

[本発明1004]

微結晶性セルロース成分が、約30 μm 以下の平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分と、約30～約100 μm の平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース部分とを含む、本発明1003の方法。

[本発明1005]

第1の微結晶性セルロース部分が約15～約30 μm の平均粒子径を有し、かつ第2の微結晶性セルロース部分が約45～約65 μm の平均粒子径を有する、本発明1004の方法。

[本発明1006]

微結晶性セルロース成分が約31～約44 μm の平均粒子径を有する粒子を実質的に含まない、本発明1005の方法。

[本発明1007]

第1の微結晶性セルロース部分が約20 μm の平均粒子径を有し、かつ第2の微結晶性セルロース部分が約50～約55 μm の平均粒子径を有する、本発明1006の方法。

[本発明1008]

前記粉末製剤が53°以下の安息角を有する、本発明1007の方法。

[本発明1009]

第1の微結晶性セルロース部分が前記粉末製剤の総重量の約5%～約90%であり、かつ第2の微結晶性セルロース部分が前記粉末製剤の総重量の約10%である、本発明1004～1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

微結晶性セルロース成分が前記粉末製剤の総重量の約15%～約99%を構成する、本発明1009の方法。

[本発明1011]

第1の微結晶性セルロース成分が前記粉末製剤の総重量の約70%～約90%を構成する、本発明1010の方法。

[本発明1012]

前記粉末製剤が流動化剤をさらに含む、本発明1001～1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

流動化剤が第三リン酸カルシウムである、本発明1012の方法。

[本発明1014]

10

20

30

40

50

第三リン酸カルシウムが前記粉末製剤の総重量の約0.5%～約1.5%である、本発明1013の方法。

[本発明1015]

第三リン酸カルシウムが前記粉末製剤の総重量の約0.8%である、本発明1014の方法。

[本発明1016]

前記粉末製剤が以下の少なくとも1つをさらに含む、本発明1001～1015のいずれかの方法：

アデノシン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、血管拡張剤、キサンチン、カフェイン、パラキサンチン、テオプロミン、テオフィリン。

10

[本発明1017]

前記粉末製剤がカフェインを含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

前記粉末製剤が約1%～60%のカフェインを含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

前記粉末製剤が約5%～10%のカフェインを含む、本発明1018の方法。

[本発明1020]

カフェインが無水カフェインである、本発明1017～1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

投与される前記粉末製剤の総用量が約0.1～約25mgである、本発明1001～1020のいずれかの方法。

20

[本発明1022]

投与される前記粉末製剤の総用量が約25mgである、本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記粉末製剤が約0.1～約4.0mgの投与されるDHEの総用量を含む、本発明1001～1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

前記粉末製剤が約0.5mgの投与されるDHEの総用量を含む、本発明1023の方法。

[本発明1025]

前記粉末製剤がジヒドロエルゴタミン(DHE)メシル酸塩を含む、本発明1001～1024のいずれかの方法。

30

[本発明1026]

頭痛を治療するために使用される、本発明1001～1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

片頭痛を治療するために使用される、本発明1026の方法。

[本発明1028]

片頭痛を治療する方法が、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法である、本発明1027の方法。

[本発明1029]

前記粉末製剤の少なくとも一部がヒトの単一の鼻孔に投与される、本発明1001～1028のいずれかの方法。

40

[本発明1030]

前記粉末製剤の少なくとも一部がヒトの各鼻孔に投与される、本発明1001～1028のいずれかの方法。

[本発明1031]

DHE C_{max} の対象間変動度が30%未満であるように前記粉末製剤が投与される、本発明1001～1030のいずれかの方法。

[本発明1032]

DHEの平均 T_{max} が約10～約30分であり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約0.5～約6ng/mLであり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-1nf} が約1～約15ng・h/mLであ

50

り、かつ前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100～約300分である、本発明1001～1031のいずれかの方法。

[本発明1033]

DHEの平均 T_{max} が約10～約50分であり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約1～約15ng/mLであり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-inf} が約10～約50ng・h/mLであり、かつ前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100～約300分である、本発明1001～1031のいずれかの方法。

[本発明1034]

DHEの平均 T_{max} が約10～約50分であり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約2～約20ng/mLであり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-inf} が約15～約110ng・h/mLであり、かつ前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100～約300分である、本発明1001～1031のいずれかの方法。

10

[本発明1035]

DHEの平均 T_{max} が約10～約50分であり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約2～約50ng/mLであり、前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-inf} が約15～約200ng・h/mLであり、かつ前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100～約300分である、本発明1001～1031のいずれかの方法。

[本発明1036]

前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 T_{max} が約2～約50分である、本発明1001～1035のいずれかの方法。

20

[本発明1037]

前記粉末製剤の投与後のDHEの平均 C_{max} が約0.1～約150ng/mLである、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

前記製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-inf} が約1～約700ng・h/mLである、本発明1001～1037のいずれかの方法。

[本発明1039]

前記製剤の投与後のDHEの平均 AUC_{0-t} が約1～約700ng・h/mLである、本発明1001～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

前記製剤の投与後のDHEの平均 $T_{1/2}$ が約10～約300分である、本発明1001～1039のいずれかの方法。

30

[本発明1041]

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 T_{max} が約0.5～約70分である、本発明1001～1040のいずれかの方法。

[本発明1042]

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 T_{max} が約1～約60分である、本発明1041の方法。

[本発明1043]

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 C_{max} が約0.1～約150ng/mLである、本発明1001～1042のいずれかの方法。

40

[本発明1044]

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 AUC_{0-inf} が約1～約700ng・h/mLである、本発明1041～1043のいずれかの方法。

[本発明1045]

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 $T_{1/2}$ が約10～約300分である、本発明1041～1044のいずれかの方法。

[本発明1046]

ヒトに粉末製剤を鼻腔内投与することを含む方法であって、該粉末製剤が、
a) ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHE

50

の総用量は0.1～10.0mgである；b)該製剤の総重量の少なくとも15%を構成する微結晶性セルロース成分を含む、方法。

[本発明1047]

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 T_{max} が約2～約50分である、本発明1046の方法。

[本発明1048]

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 C_{max} が約0.1～約150ng/mLである、本発明1046～1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 AUC_{0-1h} が約1～約700ng・h/mLである、本発明1046～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

前記粉末製剤が霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルに投与されるとき、DHEの平均 $T_{1/2}$ が約10～約300分である、本発明1046～1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩を含有する粉末製剤組成物。

[本発明1052]

前記投与することが鼻腔内投与することである、前記本発明のいずれかの方法。

【図面の簡単な説明】

【0043】

4. 図面の簡単な説明

【図1】図1は、サルにおける、Migranal点鼻スプレーとの比較を含む、DHE鼻腔内粉末製剤の薬物動態プロファイルを示す。

【図2】図2は、0時間から3時間までのサルにおける、Migranal点鼻スプレーとの比較を含む、DHE鼻腔内粉末製剤の薬物動態プロファイルを示す。

【図3】図3は、DHE鼻腔内粉末製剤およびMigranal点鼻スプレーの0～30分のAUCの比較を示す。

【図4】図4は、カフェイン含有vs.カフェイン不含のDHE鼻腔内粉末製剤(0.5mg DHE用量)の薬物動態プロファイルを示す。

【図5】図5は、単一の鼻孔に投与された1mg DHE粉末製剤vs.両方の鼻孔に投与された1mg DHE粉末製剤(「両鼻孔」；0.5mg DHE用量/鼻孔)の薬物動態プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0044】

5. 詳細な説明

特に定義のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の方法および材料はどれも、本明細書に記載の該製剤もしくは単位用量の実施またはテストにおいて使用することができるが、いくつかの方法および材料が以下に記載される。特に言及しない限り、本明細書で使用または検討される技術は標準的な方法である。材料、方法および実施例は例示にすぎず、限定するものではない。

【0045】

1つ以上の本発明の態様の詳細は、添付の図面、特許請求の範囲、および本明細書中の説明に記載されている。本明細書に開示および企図される本発明の態様の他の特徴、目的および利点は、明示的に除外されない限り、他の態様と組み合わせることができる。

【0046】

特に指示のない限り、オープン用語(open terms)、例えば、「contain」、「containing」、「include」、「including」などは、含む(comprising)を意味する。

【0047】

10

20

30

40

50

単数形「a」、「an」および「the」は、文脈に他の明確な指示がない限り、複数形の表現を含むように本明細書では使用される。したがって、反対の指示がない限り、本出願に記載された数値パラメータは、本発明が得ようとする所望の特性に応じて変化し得る近似値である。

【0048】

特に指示のない限り、本明細書中のいくつかの態様は、数値範囲を意図している。数値範囲が提供される場合、特に断らない限り、その範囲は範囲の端点を包含する。特に指示のない限り、数値範囲は、明示的に全部書き出されているかのように、そこに含まれる全ての数値および部分範囲を包含する。特に指示のない限り、本明細書中の数値範囲および/または数値は、その数値範囲および/または数値の80~125%であり得る。

10

【0049】

特に指示のない限り、「平均粒子径」とは、粉末の非凝集状態でのその粒度分布を指すことができる。一次粒子径は、レーザ回折式粒度分布アナライザを用いて測定することができる。ある態様では、粒度アナライザは、Malvern Instruments Limited社製のMastersizer 2000であり得る。

【0050】

本明細書に開示される薬物動態データ(例えば、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-480\text{ minutes}}$ 、 AUC_{0-inf} 、 $T_{1/2}$)は、本明細書に開示された粉末製剤を投与した後に、霊長類、好ましくはサル、好ましくはカニクイザルから測定することができる。あるいは、本明細書に開示される薬物動態データ(例えば、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-480\text{ minutes}}$ 、 AUC_{0-inf} 、 $T_{1/2}$)は、本明細書に開示された粉末製剤を投与した後に、ヒト対象から測定することができる。

20

【0051】

本明細書には、ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩を含む製剤が提示される。また、本明細書には、頭痛を治療するための方法、例えば、対象における、例えばヒトにおける、片頭痛を治療する方法が提示され、該方法は、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩を含む特定の製剤を、頭痛、例えば片頭痛を有する対象に、例えばヒトに鼻腔内投与することを含んでなり、ここで、該製剤は溶液剤または液体スプレー製剤ではない。例えば、本明細書には、本明細書に提示の製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の即効的治療のための、例えば前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための、方法が提示される。明記しない限り、このような製剤は本明細書では粉末製剤と呼ばれる。

30

【0052】

鼻腔内投与は、本明細書に提示される粉末製剤と関連して本明細書で使用されるとき、特に明記しない限り、粉末製剤の少なくとも95±5%が鼻腔に投与される投与を意味し、こうした投与は、ヒト気道粒子沈着を推定するために使用される計算モデルである、複数経路粒子沈着(multiple path particle dosimetry: MPPD)モデル解析(例えば、Anjilvel, S. and Asgharian, B. (1995) *Fundam. Appl. Toxicol.* 28, 41-50; およびNational Institute for Public Health and the Environment (RIVM) (2002) Multiple Path Particle Dosimetry Model (MPPD v 1.0): A Model for Human and Rat Airway Particle Dosimetry. Bilthoven, The Netherlands. RIVA Report 650010030参照)により、またはアンダーセン・カスケード・インパクト(Andersen Cascade Impactor)により測定される。

40

【0053】

一般的に、本明細書に提示される粉末製剤中の粒子の90%以上は150 μm未満の直径を有し、粉末製剤中の粒子の5%以下は10 μm未満の直径を有する。また、一般的に、本明細書に提示される粉末製剤中の粒子の全体的な平均粒子径は、約15~約30 μm、約18~約25 μm、約18~約20 μm、または約20 μmである。

【0054】

特定の局面において、本明細書には、頭痛を治療する方法、例えば片頭痛を治療する方法、例えば前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法が提示され

50

、該方法は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトに、DHEまたはその薬学的に許容される塩、例えばDHEメシル酸塩、微結晶性セルロース、および第三リン酸カルシウムを含む製剤を鼻腔内投与することを含んでなり、ここで、該製剤は溶液剤または液体スプレー製剤ではない。明記しない限り、このような製剤は本明細書では粉末製剤と呼ばれる。特定の局面では、本明細書には、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩、例えばジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、約100 μm以下の平均粒子径を有する微結晶性セルロース、および第三リン酸カルシウムを含む粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が提供される。全体を通して、特に明記しない限り、「約」は数値の±10%以内を意味する。例えば、ある成分が混合物の「約70%」を構成すると記載されている場合、その成分は混合物の63%と77%の範囲内を構成することが暗黙に定義される。さらに、「約」が使用されている場合には、「約」と関係がある正確な値を含む実施態様もまた意図されることを理解すべきである。例えば、ある実施態様が「約0.5mgのDHE」を記述している場合、「0.5mgのDHE」を記述する実施態様も意図されて、本明細書に記載される。

10

【0055】

さらに別の局面において、本明細書には、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩、例えばジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、粉末製剤の総重量の約10%を構成する、約50~55 μm、例えば50 μmの平均粒子径を有する微結晶性セルロース部分、粉末製剤の総重量の約3~約90%、例えば8~約90%を構成する、約20 μmの平均粒子径を有する微結晶性セルロース部分、および任意に流動化剤、を含む粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が提供される。特定の態様では、前記方法の一部として利用される粉末製剤は、カフェイン、例えば無水カフェイン、をさらに含む。全体を通して、特に明記しない限り、本明細書に提示される粉末製剤との関連で、重量パーセント(%)は、重量/重量パーセント(%) (W/W%)を指す。

20

【0056】

別の局面では、片頭痛を含む頭痛の治療方法と共に利用することができる粉末製剤が本明細書に提供される。ある局面では、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩を含む粉末製剤が本明細書に提示される。特定の局面では、a)ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩、例えばジヒドロエルゴタミンメシル酸塩；b)微結晶性セルロース、例えば約100 μm以下の平均粒子径を有する微結晶性セルロース；およびc)第三リン酸カルシウムを含む粉末製剤が本明細書に提供される。さらに別の局面では、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩、例えばジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、粉末製剤の総重量の約10%を構成する、約50~55 μm、例えば50 μmの平均粒子径を有する微結晶性セルロース部分、粉末製剤の総重量の約3~約90%、例えば8~約90%を構成する、約20 μmの平均粒子径を有する微結晶性セルロース部分、および任意に流動化剤を含む粉末製剤が本明細書に提供される。特定の態様では、粉末製剤はカフェイン、例えば無水カフェインをさらに含む。

30

【0057】

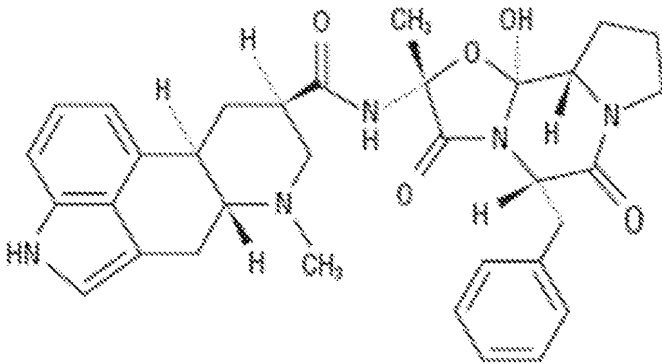
特定の態様では、粉末製剤中の粒子の約90%以上は、150 μm未満の直径を有する。他の態様では、該製剤の全体的な平均粒子径は、約15~約30 μm、約18~約25 μm、約18~約20 μm、または約20 μmである。さらなる態様では、粉末製剤中の粒子の約5%以下は、10 μm未満の直径を有する。さらに他の態様では、粉末製剤中の粒子の約90%以上は、150 μm未満の直径を有し；かつ該製剤の全体的な平均粒子径は、約15~約30 μm、約18~約25 μm、約18~約20 μm、または約20 μmであり；かつ粉末製剤中の粒子の約5%以下は、10 μm未満の直径を有する。

40

【0058】

5.1 ジヒドロエルゴタミン

ジヒドロエルゴタミン(DHE)は、次のような構造を有する麦角アルカロイドである：



10

【 0 0 5 9 】

本明細書に提示される方法および製剤は、DHEおよびその薬学的に許容される塩、水和物、多形体、異性体、ジアステレオマー、プロドラッグ、代謝産物、イオン対錯体、またはキレートを利用することができる。

【 0 0 6 0 】

特定の態様では、本明細書に提示される方法および製剤は、DHEの薬学的に許容される塩を含む。DHEの薬学的に許容される塩が利用される実施態様では、DHEの薬学的に許容される塩は、本明細書に提示される方法および組成物のいずれかまたは全てにおいて、DHEの代わりに、あるいはDHEに加えて、使用することができる。

20

【 0 0 6 1 】

DHEの薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無毒性の酸または塩基、例えば、無機酸もしくは塩基、または有機酸もしくは塩基を用いて、形成することができる。具体的な態様では、本明細書に提示される方法および製剤に関連して利用することができるDHEの薬学的に許容される塩は、以下を含むがこれらに限定されない酸から誘導される薬学的に許容される塩である：酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、またはp-トルエン sulfonic acid。一態様では、DHEの薬学的に許容される塩は、メタンスルホン酸の塩である。DHEのメタンスルホン酸塩の別の命名法は、DHEメシル酸塩である。

30

【 0 0 6 2 】

本明細書に記載の方法において使用することができる薬学的に許容される塩のさらなる説明については、例えば、S.M. Barge et al., "Pharmaceutical Salts," 1977, J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照されたい；その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【 0 0 6 3 】

利用されるDHEまたはDHEの薬学的に許容される塩、例えばDHEメシル酸塩、の平均粒子径は、約100 μm未満、例えば、約95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5 μmまたはそれ以下であり得る。利用されるDHEまたはDHEの薬学的に許容される塩、例えばDHEメシル酸塩、の平均粒子径は、約5 ~ 100 μm、例えば、約5 ~ 90、5 ~ 80、5 ~ 70、5 ~ 60、5 ~ 50、5 ~ 40、5 ~ 30、5 ~ 20、5 ~ 10、10 ~ 90、10 ~ 80、10 ~ 70、10 ~ 60、10 ~ 50、10 ~ 40、10 ~ 30、10 ~ 20、20 ~ 90、20 ~ 80、20 ~ 70、20 ~ 60、20 ~ 50、20 ~ 40、20 ~ 30、30 ~ 90、30 ~ 80、30 ~ 70、30 ~ 60、30 ~ 50、30 ~ 40、40 ~ 90、40 ~ 80、40 ~ 70、40 ~ 60、40 ~ 50、50 ~ 90、50 ~ 80、50 ~ 70、50 ~ 60、60 ~ 90、60 ~ 80、60 ~ 70、70 ~ 90、70 ~ 80、または80 ~ 90 μmであり得る。利用されるDHEまたはDHEの薬学的に許容される塩、例えばDHEメシル酸塩、の平均粒子径は、約5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100 μmであり得る。さらに、一般的に、本明細書に提示される粉末製剤中のDHEまたはDHEの薬学的に許容される塩、

40

50

例えばDHEメシル酸塩、粒子の90%以上は150 μm 未満の直径を有し、かつ粉末製剤中の該粒子の5%以下は5 μm 未満の直径を有する。加えて、一般的に、本明細書に提示される粉末製剤中のDHE粒子の全体的な平均粒子径は、約15~約30 μm 、約18~約25 μm 、約18~約20 μm 、または約20 μm である。

【0064】

いくつかの態様では、粉末製剤の総重量は、約0.4~約46%、または約0.4~約23%、または約0.4~約9%、または約2~約9%、または約4~約9%のDHEを含む。他の態様では、粉末製剤の総重量は、約0.3~約37%、または約0.3~約18%、または約0.3~約7%、または約2~約7%、または約3~約9%のDHE、もしくはその薬学的に許容される塩を含む。

【0065】

5.2 頭痛の治療方法

本明細書には、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩を含む特定の製剤を、頭痛、例えば片頭痛を有する対象に、例えばヒトに、鼻腔内投与することを含んでなる、対象における、例えばヒトにおける、頭痛の治療方法、例えば、片頭痛の治療方法が提示される。例えば、本明細書には、本明細書に提示される製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の即効的治療のための、例えば前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための、方法が提示される。

【0066】

特定の局面では、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩を含む粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が本明細書に提供される。特定の局面では、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩、例えばジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、約100 μm 以下の平均粒子径を有する微結晶性セルロース、および第三リン酸カルシウムを含む粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が本明細書に提供される。さらに別の局面では、ジヒドロエルゴタミンまたはその薬学的に許容される塩、例えばジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、粉末製剤の総重量の約10%を構成する、約50~55 μm 、例えば50 μm の平均粒子径を有する微結晶性セルロース部分、粉末製剤の総重量の約3~約90%、例えば8~約90%を構成する、約20 μm の平均粒子径を有する微結晶性セルロース部分、および任意に流動化剤、を含む粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が本明細書に提供される。特定の態様では、前記方法の一部として利用される粉末製剤は、カフェイン、例えば無水カフェイン、をさらに含む。

【0067】

特定の態様では、本明細書に提供される方法によって治療される頭痛は、群発性頭痛、慢性日常性頭痛、または成人片頭痛もしくは小児片頭痛を含む片頭痛である。片頭痛は、前兆を伴う片頭痛または前兆を伴わない片頭痛であり得る。特定の態様では、本明細書に提示される方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛を有するヒトの急性期治療のための方法である。他の態様では、本明細書に提示される方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の慢性期治療のための方法である。

【0068】

本明細書で使用する「治療」とは、治療される疾患の少なくとも1つの症状の改善を意味する。かくして、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、頭痛、例えば片頭痛の少なくとも1つの症状を改善する。特定の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、頭痛、例えば片頭痛の少なくとも1つの症状を軽減させる。他の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、頭痛、例えば片頭痛の少なくとも1つの症状を取り除く。

【0069】

頭痛、例えば、群発性頭痛、慢性日常性頭痛、または片頭痛の症状としては、痛みが挙げられる。片頭痛の症状にはさらに、例えば、吐き気、嘔吐、羞明、音恐怖、臭気恐怖(臭気に対する嫌悪、または臭気に対する過敏性)、めまい、および/または異痛症も含まれる。特定の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、頭痛、

10

20

30

40

50

例えば片頭痛の少なくとも1つの前記症状を改善する。特定の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、頭痛、例えば片頭痛の少なくとも1つの前記症状を軽減させる。他の特定の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、頭痛、例えば片頭痛の少なくとも1つの前記症状を取り除く。

【0070】

特定の態様では、片頭痛の治療方法は、痛み、吐き気、音恐怖および羞明の少なくとも1つを改善する。他の特定の態様では、このような方法は前記症状の少なくとも2つ、3つ、または4つ全てを改善する。

【0071】

いくつかの態様では、頭痛は、0~10のスケールで1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10のいずれかを上回る程度の重症度を有する。特定の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、0~10のスケールで1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10のいずれかを上回る程度の重症度を有する頭痛、例えば片頭痛の少なくとも1つの症状を改善する。特定の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、0~10のスケールで1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10のいずれかを上回る程度の重症度を有する頭痛、例えば片頭痛の重症度を軽減させる。

10

【0072】

ある特定の態様では、頭痛、例えば片頭痛に伴う痛み、の強さは、4ポイント重症度スケール(0=痛みなし、1=軽度、2=中等度、3=重度)に従って測定することができる。ある特定の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、このような4ポイント重症度スケールで少なくとも1ポイントだけ、頭痛、例えば片頭痛に伴う痛みの重症度を軽減させる。

20

【0073】

ある特定の態様では、本明細書に提示される片頭痛の治療方法は、片頭痛の少なくとも1つの症状を改善し、例えば、痛み、吐き気、音恐怖および羞明の少なくとも1つを改善する。1つ以上の症状は、例えば、次のような4ポイント重症度スケールによって評価することができる：0=なし；1=軽度の症状、通常の日常活動に支障をきたさない；2=中等度の症状、通常の活動がいくらか制約される、3=重度、通常の日常活動ができないことにつながる。代替的に、または追加的に、上記の4つを含めて、1つ以上の症状は、通常の日常活動を行う患者の能力に症状が及ぼす障害のレベルを評価する4ポイント機能的障害スケールによって、次のように判断することができる：0=まったく損なわれない；1=わずかに損なわれる；2=中等度に損なわれる；3=重度にまたは完全に損なわれる。Cephalalgia 1991; 11:1-12を参照されたい。

30

【0074】

ある特定の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、本明細書に提示される粉末製剤の鼻腔内投与の10、15、20、25、30または45分以内に、頭痛、例えば片頭痛の少なくとも1つの症状を改善する。他の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、本明細書に提示される粉末製剤の鼻腔内投与の1、1.5、2、2.5、3、または4時間以内に、頭痛、例えば片頭痛の少なくとも1つの症状を改善する。特定の態様では、本明細書に提示される、頭痛、例えば片頭痛の治療方法は、頭痛、例えば片頭痛の少なくとも1つの症状の改善が、約3、4、5、6、8、12、18、36、または48時間持続する。

40

【0075】

本明細書に提示される粉末製剤の微結晶性セルロース成分に関して、一般的に、許容される微結晶性セルロースは、パルプのようなセルロース材料を酸およびアルカリ加水分解のいずれか一方または両方で分解し、次いでその加水分解物を精製し、乾燥前、乾燥中、または乾燥後にそれを破碎もしくは粉碎することによって得られる微結晶性セルロースを含むことができる。特定の平均粒子径の微結晶性セルロースは、例えば、適切な処理により、例えば、必要に応じて高速回転衝撃式粉碎機または空気摩砕式粉碎機を用いる微粉碎およびサイズ選別により、取得することができる。特定の態様では、本明細書に提示され

50

る粉末製剤のマイクロセルロースの一部として利用される微結晶性セルロース成分には、以下の商品名で入手可能な製品が含まれる：Ceolus(登録商標)PH-F20JP、Ceolus(登録商標)PH-301、Ceolus(登録商標)PH-101、Ceolus(登録商標)PH-102、およびCeolus(登録商標)PH-302(旭化成から入手可能)、ならびにAvicel(登録商標)PH-105、Avicel(登録商標)PH-101、Avicel(登録商標)PH-102、Avicel(登録商標)PH-301、およびAvicel(登録商標)PH-302(FMC Biopolymer社から入手可能)。特定の態様では、本明細書に提示の方法および組成物と共に使用され得る粉末製剤は、Ceolus(登録商標)PH-F20JPとCeolus(登録商標)PH-301を含むことができる。

【0076】

平均粒子径、例えば、本明細書に記載の粉末製剤の微結晶性部分の平均粒子径は、標準的な技術を用いて、例えば、レーザ回折式粒度分布アナライザによって、または選別方法によって、測定することができる。平均粒子径は、粒子を、同数の2つのグループ、すなわち、より大きな直径をもつグループとより小さい直径をもつグループ、に分割する直径を指す。レーザ回折式粒度分布アナライザを用いて測定される平均粒子径は、測定された累積粒度分布曲線の50%(体積)に相当する。平均粒子径は、例えば、選別方法によって測定することができ、評価される粒子の適切な量を、標準ふるいを用いた電磁式ふるい振とう機上で適切な時間、例えば10分間選別し、各ふるい上に残ったサンプルの重量を量ることによって得られる累積粒度分布曲線の50(W/W)%に相当する。

【0077】

第三リン酸カルシウム(ハイドロキシアパタイトとしても知られる)に関して、薬学的に許容される第三リン酸カルシウムはどれも、本明細書に提示される方法および組成物と共に使用することができる。ある特定の態様では、利用される第三リン酸カルシウムは、約10~100 μm 、例えば、約10~75 μm 、約10~50 μm 、約10~30 μm 、または約10 μm の平均粒子径を有する。また、一般的に、本明細書に提示される粉末製剤中の第三リン酸カルシウム粒子の90%以上は、150 μm 未満の直径を有し、かつ粉末製剤中の該粒子の5%以下は10 μm 未満の直径を有する。さらに、一般的に、本明細書に提示される粉末製剤中の第三リン酸カルシウム粒子の全体的な平均粒子径は、約15~約30 μm 、約18~約25 μm 、約18~約20 μm 、または約20 μm である。

【0078】

ある特定の態様では、第三リン酸カルシウム粒子の約90%以上は、150 μm 未満の直径を有する。他の態様では、第三リン酸カルシウム粒子の全体的な平均粒子径は、約15~約30 μm 、約18~約25 μm 、約18~約20 μm 、または約20 μm である。さらなる態様では、第三リン酸カルシウム粒子の約5%以下は10 μm 未満の直径を有する。さらに他の態様では、第三リン酸カルシウム粒子について、該粒子の約90%以上は150 μm 未満の直径を有し；全体的な平均粒子径は約15~約30 μm 、約18~約25 μm 、約18~約20 μm 、または約20 μm であり；かつ該粒子の約5%以下は10 μm 未満の直径を有する。

【0079】

本明細書に記載の粉末製剤は、標準的な技術を用いて製造することができる。例えば、粉末製剤の諸成分を、例えば高剪断ミキサー/攪拌機を用いて、剪断力を加えながら混合することができる。あるいは、例えば、粉末製剤の諸成分を、例えばすり鉢またはVブレンダーを用いて、均一に混合することができる。混合の順序は製造プロセスには重要でない。本明細書に提示される粉末製剤の製造方法の代表的な非限定的例としては、以下の実施例1を参照されたい。

【0080】

粉末製剤は、当技術分野で公知の技術を利用して、鼻腔内に投与することができる。例えば、該製剤は、ディスペンサ、例えば単回使用ディスペンサまたは複数回使用ディスペンサを用いて、投与することができる。特定の態様では、粉末製剤は、デバイスを用いて、例えば、US 2011/0045088またはWO 2012/105236に記載されるようなデバイスを用いて投与され、前記の各公開公報は、粉末製剤を霊長類、例えばヒトに鼻腔内投与するために利用され得るデバイスのその開示のために、参照により本明細書に組み入れられる。具体

10

20

30

40

50

的な態様では、粉末製剤の投与に用いられるデバイスは、Fit-lizer(商標)(SNBL社)鼻腔内ディスペンサ装置である。

【0081】

ある特定の態様では、本明細書に提示される粉末製剤は投与の前にカプセル化される。例えば、本明細書に提示される粉末製剤は単位用量形態でカプセル化され得る。ある特定の態様では、カプセル化された粉末製剤は、投与の前にカプセルから放出される。他の態様では、粉末製剤は投与時にカプセルから放出される。粉末製剤は、例えば、カプセル化されている粉末製剤を受け取って送達するように設計されたデバイスを用いて、鼻腔内投与することができる。特定の態様では、カプセルの充填重量は、利用される特定の投与デバイスを考慮して、所望の用量が投与されるように粉末製剤の適切な過剰量を含む。

10

【0082】

一局面では、頭痛を有するヒトに、a)DHEまたはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は約0.1~10.0mgである；b)約100 μ m以下の平均粒子径を有する微結晶性セルロース成分；およびc)第三リン酸カルシウム；を含む粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、頭痛の治療方法が本明細書に提示される。本明細書では、特に明記しない限り、「投与されるDHEの総用量」などの言い回しは、投与されるDHE形態における親DHEの総量、例えば、薬学的に許容されるDHE塩中のDHE遊離塩基の量を意味する。特定の態様では、粉末製剤はDHEメシル酸塩を含み、かつ投与されるDHEメシル酸塩のDHE遊離塩基の総量は約0.1~10.0mgである。

【0083】

こうした方法の特定の態様では、粉末製剤は、頭痛を有するヒトの単一の鼻孔に投与される。前記方法の他の態様では、粉末製剤の一部がヒトの各鼻孔に投与される。例えば、前記方法の具体的な態様では、粉末製剤の約半分は頭痛を有するヒトの一方の鼻孔に投与され、そして粉末製剤の約半分は他方の鼻孔に投与される。

20

【0084】

別の局面では、片頭痛を有するヒトに、a)DHEまたはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は約0.1~10.0mgである；b)約100 μ m以下の平均粒子径を有する微結晶性セルロース成分；およびc)第三リン酸カルシウム；を含む粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛の治療方法が本明細書に提示される。特定の態様では、粉末製剤はDHEメシル酸塩を含む。前記方法の特定の態様では、粉末製剤は、片頭痛を有するヒトの単一の鼻孔に投与される。前記方法の他の態様では、粉末製剤の一部が片頭痛を有するヒトの各鼻孔に投与される。例えば、具体的な態様では、粉末製剤の約半分は片頭痛を有するヒトの一方の鼻孔に投与され、そして粉末製剤の約半分は他方の鼻孔に投与される。

30

【0085】

片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の態様では、該製剤の微結晶性セルロース成分は、約30 μ m以下の平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分と、約30~100 μ mの平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース部分を含む。前記方法の特定の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は、約15~30 μ mの平均粒子径を有する。前記方法の具体的な態様では、第1の微結晶性セルロース部分は、約18~20 μ mの平均粒子径を有する。前記方法のさらに別の具体的な態様では、第1の微結晶性セルロース部分は、約20 μ mの平均粒子径を有する。前記方法の別の特定の態様では、第2の微結晶性セルロース部分は、約45~65 μ mの平均粒子径を有する。前記方法の具体的な態様では、第2の微結晶性セルロース部分は、約45~55 μ mの平均粒子径を有する。前記方法の別の具体的な態様では、第2の微結晶性セルロース部分は、約50~55 μ mの平均粒子径を有する。前記方法の別の具体的な態様では、第2の微結晶性セルロース部分は、約50 μ mの平均粒子径を有する。前記方法のさらに別の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は約20 μ mの平均粒子径を有し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は約50 μ mの平均粒子径を有する。前記方法のさらに他の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は約30 μ m以下、例えば、約15~30 μ m、約18~20 μ m、または約20 μ mの平均粒子径を有し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は

40

50

約45～65 μm、約45～55 μm、約50～55 μm、または約50 μmの平均粒子径を有する。前記方法が片頭痛を治療するための方法である場合、該方法は、特定の態様では、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法であり得る。

【0086】

片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、粉末製剤の微結晶性セルロース成分は、該製剤の総重量の約10～約99%、例えば約15～約99%、を構成する。他の態様では、粉末製剤の微結晶性セルロース成分は、該製剤の総重量の約53～約99%、約76～約99%、約76～約97%、約90～約97%、または約90～約95%を構成する。いくつかの態様では、粉末製剤の微結晶性セルロース成分は、約10～約98%、約18～約98%、約18～約91%、約67～約91%、または約67～約83%を構成する。さらなる態様では、粉末製剤の微結晶性セルロース成分は、該製剤の総重量の約53%、約76%、約90%、約95%、約97%、または約99%を構成する。他の態様では、粉末製剤の微結晶性セルロース成分は、該製剤の総重量の約10%、約18%、約66%、約83%、約91%、または約98%を構成する。

10

【0087】

例えば、特定の態様において、第1の微結晶性セルロース部分は、前記製剤の総重量の約3.0～約90%、例えば約8.0～約90%を構成し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は、前記製剤の総重量の約10%を構成する。他の態様では、第1の微結晶性セルロース部分は、前記製剤の総重量の約43～約89%、約66～約89%、約66～約87%、約80～約87%、または約80～約85%を構成し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は、前記製剤の総重量の約10%を構成する。ある態様では、粉末製剤の微結晶性セルロース成分は、約1～約88%、約8～約88%、約8～約81%、約57～約81%、または約57～約83%を構成し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は、該製剤の総重量の約10%を構成する。さらなる態様では、粉末製剤の微結晶性セルロース成分は、該製剤の総重量の約43%、約66%、約80%、約85%、約87%、または約89%を構成し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は、該製剤の総重量の約10%を構成する。他の態様では、粉末製剤の微結晶性セルロース成分は、該製剤の総重量の約1%、約8%、約57%、約73%、約81%、または約88%を構成し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は、該製剤の総重量の約10%を構成する。

20

【0088】

片頭痛を含む頭痛の治療方法の特定の態様において、第三リン酸カルシウムは、前記製剤の総重量の約0.5～1.0%を構成する。片頭痛を含む頭痛の治療方法の具体的な態様では、第三リン酸カルシウムは、前記製剤の総重量の約0.8%を構成する。

30

【0089】

別の局面において、片頭痛を含む頭痛の治療方法の一部として利用される粉末製剤は、カフェイン、例えば無水カフェインをさらに含む。特定の態様では、片頭痛を含む頭痛の治療方法の一部として利用される粉末製剤は、約1～60%、約1～25%、約10～60%、または約10～25%のカフェイン、例えば無水カフェインを含む。他の態様では、片頭痛を含む頭痛の治療方法の一部として利用される粉末製剤は、約1%、約5%、約6%、約10%、約12%、約20%、約23%、約39%、約48%、約50%、または約58%のカフェインを含む。

【0090】

本明細書に記載の粉末製剤の一部として利用されるカフェインの粒子径は特に重要ではないが、カフェイン、例えば無水カフェインの平均粒子径は、一般に約10～100 μm、例えば、約10～75 μm、約10～50 μm、約10～30 μm、約10～20 μm、約15～20 μm、約10 μm、約15 μm、約16 μm、約17 μm、約18 μm、約19 μm、または約20 μmである。また、一般的に、本明細書に提示される粉末製剤中のカフェイン、例えば無水カフェインの粒子の90%以上は150 μm未満の直径を有し、粉末製剤中のカフェイン粒子の5%以下は10 μm未満の直径を有する。さらに、一般的に、本明細書に提示される粉末製剤中のカフェイン、例えば無水カフェインの粒子の全体的な平均粒子径は、約15～約30 μm、約18～約25 μm、約18～約20 μm、または約20 μmである。

40

【0091】

片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様において、投与されるDHEの総用量

50

は約0.1～5.0mgである。他の特定の態様では、投与されるDHEの総用量は約0.5～5.0mgである。他の特定の態様では、投与されるDHEの総用量は約0.5～3.0mgである。他の特定の態様では、投与されるDHEの総用量は約1.0～2.0mgである。前記方法の特定の態様では、投与されるDHEの総用量は約0.1mg、約0.5mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約3.0mg、約4.0mg、約5.0mg、約7.5mg、または約10.0mgである。特定の態様では、総用量は単一の鼻孔に投与される。他の態様では、総用量の一部が各鼻孔に投与される。さらに他の態様では、総用量の約半分は一方の鼻孔に投与され、残りの半分は他方の鼻孔に投与される。

【0092】

片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様において、投与される粉末製剤の総量は5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mgである。特定の態様では、粉末製剤の総量は単一の鼻孔に投与される。他の態様では、粉末製剤の総量の一部が各鼻孔に投与される。さらに他の態様では、粉末製剤の総量の約半分は一方の鼻孔に投与され、残りの半分は他方の鼻孔に投与される。

10

【0093】

前記頭痛の治療方法が片頭痛の治療方法である特定の態様では、該方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法を含むことができる。

【0094】

特定の態様では、片頭痛を含む頭痛の治療方法は、DHEの平均 T_{max} が約10～50分であるように粉末製剤を投与することを含む。他の態様では、DHEの平均 T_{max} は約10～30分である。さらなる態様では、DHEの平均 T_{max} は約5～50分である。さらに別の態様では、DHEの平均 T_{max} は約5～30分である。さらなる態様では、DHEの平均 T_{max} は約2～50分である。さらに別の態様では、DHEの平均 T_{max} は約2～30分である。他の態様では、片頭痛を含む頭痛の治療方法は、DHEの平均 C_{max} が約0.5～100ng/mLであるように粉末製剤を投与することを含む。さらに他の態様では、約0.1～1.0mgのDHEを使用する、前記片頭痛を含む頭痛の治療方法は、DHEの平均 AUC_{0-1h} が約1～500ng・h/mLであるように粉末製剤を投与することを含む。さらなる態様では、DHEの平均 $AUC_{0-30min}$ は約1～500ng・h/mLである。さらに他の態様では、片頭痛を含む頭痛の治療方法は、DHEの平均 $T_{1/2}$ が約110～260分であるように粉末製剤を投与することを含む。さらに他の態様では、片頭痛を含む頭痛の治療方法は、DHE C_{max} の対象間変動度が30%未満であるように投与することを含む。

20

【0095】

特定の局面において、本明細書には、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトに、粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が提示され、該粉末製剤は、a)DHEまたはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は約0.1～2.0mgである；b)約30 μ m以下、例えば、約15～30 μ m、約18～20 μ m、または約20 μ mの平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分および約45～65 μ m、約45～55 μ m、約50～55 μ m、または約50 μ mの平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース部分を含む微結晶性セルロース成分、ここで、第1の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約45～約90%、例えば約50～約90%を構成し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約10%を構成する；ならびにc)該製剤の総重量の約0.5～1.0%、例えば約0.8%を構成する第三リン酸カルシウムを含む。

30

40

【0096】

前記方法の具体的な態様では、粉末製剤はDHEメシル酸塩を含む。前記方法の別の具体的な態様では、粉末製剤は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの単一の鼻孔に投与される。前記方法のさらに別の具体的な態様では、粉末製剤の一部が、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの各鼻孔に投与される。例えば、具体的な態様では、粉末製剤の約半分は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの一方の鼻孔に投与され、かつ粉末製剤の約半分は他方の鼻孔に投与される。

【0097】

こうした方法が片頭痛の治療方法である場合には、該方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法であり得る。

50

【0098】

片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤はカフェイン、例えば約1~25%のカフェイン、例えば無水カフェイン、をさらに含む。

【0099】

片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、投与される粉末製剤の総量は、5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mgである。特定の態様では、粉末製剤の総量は単一の鼻孔に投与される。他の態様では、粉末製剤の総量の一部が各鼻孔に投与される。さらに他の態様では、粉末製剤の総量の約半分は一方の鼻孔に投与され、残りの半分は他方の鼻孔に投与される。

【0100】

約0.1~2.0mgのDHEを含む粉末製剤を使用する、片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約10~50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2~50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2~30分であるように投与される。別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 C_{max} が約0.5~40ng/mLであるように投与される。さらに別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 $AUC_{0-i_{inf}}$ が約1~200ng·h/mLであるように投与される。片頭痛を含む頭痛の治療方法の別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 $T_{1/2}$ が約100~300分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛の治療方法のさらに別の態様では、DHE C_{max} の対象間変動度は30%未満である。

【0101】

別の特定の局面において、本明細書には、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトに、粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が提示され、該粉末製剤は、a)DHEまたはその薬学的に許容される塩、例えばDHEメシル酸塩、ここで、投与されるDHEの総用量は約0.1mgである；b)約30 μ m以下、例えば、約15~30 μ m、約18~20 μ m、または約20 μ mの平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分および約45~65 μ m、約45~55 μ m、または約50~55 μ m、例えば約50 μ mの平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース部分を含む微結晶性セルロース成分、ここで、第1の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約80~約90%、例えば約85~約90%を構成し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約10%を構成する；ならびにc)該製剤の総重量の約0.5~1.0%、例えば約0.8%を構成する第三リン酸カルシウムを含む。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤はカフェイン、例えば約1~2%のカフェイン、例えば無水カフェイン、をさらに含む。

【0102】

こうした方法の別の特定の態様では、粉末製剤は、片頭痛を有するヒトの単一の鼻孔に投与される。こうした方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤の一部が、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの各鼻孔に投与される。例えば、特定の態様では、粉末製剤の約半分は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの一方の鼻孔に投与され、かつ粉末製剤の約半分は他方の鼻孔に投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、投与される粉末製剤の総量は、単一の鼻孔または両方の鼻孔に、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mgである。

【0103】

こうした方法が片頭痛の治療方法である場合には、該方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療であり得る。

【0104】

約0.1mgのDHEを含む粉末製剤を使用する、片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約10~30分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2~50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2~30分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 C_{max} が約0.1~6ng/mLであるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の態様では、粉末製剤

10

20

30

40

50

は、DHEの平均AUC_{0-*t*_{inf}}が約1~15ng・h/mLであるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均T_{1/2}が約100~300分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均T_{max}が約2~30分であり、DHEの平均C_{max}が約0.1~6ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-*t*_{inf}}が約1~15ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}が約100~300分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の態様では、DHE C_{max}の対象間変動度は30%未満である。

【0105】

さらに別の局面において、本明細書には、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトに、粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が提示され、該粉末製剤は、a)DHEまたはその薬学的に許容される塩、例えばDHEメシル酸塩、ここで、投与されるDHEの総用量は約0.5mgである；b)約30µm以下、例えば、約15~30µm、約18~20µm、または約20µmの平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分および約45~65µm、約45~55µm、または約50~55µm、例えば約50µmの平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース部分を含む微結晶性セルロース成分、ここで、第1の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約75~約90%、例えば約80~約90%を構成し、かつ第2の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約10%を構成する；ならびにc)該製剤の総重量の約0.5~1.0%、例えば約0.8%を構成する第三リン酸カルシウムを含む。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤はカフェイン、例えば約5~10%のカフェイン、例えば無水カフェイン、をさらに含む。

【0106】

こうした方法の別の特定の態様では、粉末製剤は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの単一の鼻孔に投与される。こうした方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤の一部が、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの各鼻孔に投与される。例えば、特定の態様では、粉末製剤の約半分は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの一方の鼻孔に投与され、かつ粉末製剤の約半分は他方の鼻孔に投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、投与される粉末製剤の総量は、単一の鼻孔または両方の鼻孔に、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mgである。

【0107】

こうした方法の特定の態様では、該方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法である。

【0108】

約0.5mgのDHEを含む粉末製剤を使用する、片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均T_{max}が約10~50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均T_{max}が約2~50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均T_{max}が約2~30分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均C_{max}が約1.0~15ng/mLであるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均AUC_{0-*t*_{inf}}が約10~50ng・h/mLであるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均T_{1/2}が約100~300分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均T_{max}が約2~50分であり、DHEの平均C_{max}が約1.0~15ng/mLであり、DHEの平均AUC_{0-*t*_{inf}}が約10~50ng・h/mLであり、そしてDHEの平均T_{1/2}が約100~300分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の態様では、DHE C_{max}の対象間変動度は30%未満である。

【0109】

さらに別の局面において、本明細書には、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトに、粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が提示され、該粉末製剤は、a)DHEまたはその薬学的に許容される塩、例えばDHEメシル酸塩、ここで、投与されるDHEの総用量は約1.0mgである；b)約30µm以下、例えば、約15~30µm、約18~20µm

、または約20 μm の平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分および約45 ~ 65 μm 、約45 ~ 55 μm 、または約50 ~ 55 μm 、例えば約50 μm の平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース部分を含む微結晶性セルロース成分、ここで、第1の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約65 ~ 約90%、例えば約70 ~ 約90%を構成し、かつ第2の微結晶性部分は該製剤の総重量の約10%を構成する；ならびにc) 該製剤の総重量の約0.5 ~ 1.0%、例えば約0.8%を構成する第三リン酸カルシウムを含む。片頭痛のこうした治療方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤はカフェイン、例えば約10 ~ 15%のカフェイン、例えば無水カフェイン、をさらに含む。

【0110】

こうした方法の別の特定の態様では、粉末製剤は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの単一の鼻孔に投与される。こうした方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤の一部が、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの各鼻孔に投与される。例えば、特定の態様では、粉末製剤の約半分は、片頭痛を有するヒトの一方の鼻孔に投与され、かつ粉末製剤の約半分は他方の鼻孔に投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、投与される粉末製剤の総量は、単一の鼻孔または両方の鼻孔に、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mgである。

10

【0111】

こうした方法の特定の態様では、該方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法である。

【0112】

約1.0mgのDHEを含む粉末製剤を使用する、片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約10 ~ 50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2 ~ 50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2 ~ 30分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 C_{max} が約2.0 ~ 20ng/mLであるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 $AUC_{0-1\text{h}}$ が約15 ~ 110ng · h/mLであるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 $T_{1/2}$ が約100 ~ 300分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2 ~ 50分であり、DHEの平均 C_{max} が約2.0 ~ 20ng/mLであり、DHEの平均 $AUC_{0-1\text{h}}$ が約15 ~ 110ng · h/mLであり、そしてDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100 ~ 300分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の態様では、DHE C_{max} の対象間変動度は30%未満である。

20

30

【0113】

さらに別の局面において、本明細書には、片頭痛を有するヒトに、粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が提示され、該粉末製剤は、a) DHEまたはその薬学的に許容される塩、例えばDHEメシル酸塩、ここで、DHEの総用量は約2.0 mgである；b) 約30 μm 以下、例えば、約15 ~ 30 μm 、約18 ~ 20 μm 、または約20 μm の平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分および約45 ~ 65 μm 、約45 ~ 55 μm 、または約50 ~ 55 μm 、例えば約50 μm の平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース部分を含む微結晶性セルロース成分、ここで、第1の微結晶性セルロース部分は該製剤の総重量の約45 ~ 約80%、例えば約50 ~ 約80%を構成し、かつ第2の微結晶性部分は該製剤の総重量の約10%を構成する；ならびにc) 該製剤の総重量の約0.5 ~ 1.0%、例えば約0.8%を構成する第三リン酸カルシウムを含む。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤はカフェイン、例えば約20 ~ 30%のカフェイン、例えば無水カフェイン、をさらに含む。

40

【0114】

こうした方法の別の特定の態様では、粉末製剤は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの単一の鼻孔に投与される。こうした方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤の一部が、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの各鼻孔に投与される。例えば、特定の態様では、粉

50

末製剤の約半分は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの一方の鼻孔に投与され、かつ粉末製剤の約半分は他方の鼻孔に投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、投与される粉末製剤の総量は、単一の鼻孔または両方の鼻孔に、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mgである。

【0115】

こうした方法の特定の態様では、該方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法である。

【0116】

約2.0mgのDHEを含む粉末製剤を使用する、片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約10~50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2~50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2~30分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 C_{max} が約2.0~50ng/mLであるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 AUC_{0-12h} が約15~200ng·h/mLであるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 $T_{1/2}$ が約100~300分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の特定の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2~50分であり、DHEの平均 C_{max} が約2.0~50ng/mLであり、DHEの平均 AUC_{0-12h} が約15~200ng·h/mLであり、そしてDHEの平均 $T_{1/2}$ が約100~300分であるように投与される。片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のさらに別の態様では、DHE C_{max} の対象間変動度は30%未満である。

10

20

【0117】

一局面において、本明細書には、頭痛を有するヒトに、粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が提示され、該粉末製剤は、a)DHEまたはその薬学的に許容される塩、ここで、投与されるDHEの総用量は約0.1~10.0mgである；b)約30 μ m以下、例えば、約15~30 μ m、約18~20 μ m、または約20 μ mの平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分および約45~65 μ m、約45~55 μ m、または約50~55 μ m、例えば約50 μ mの平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース部分を含み、ここで、第1の微結晶性セルロース部分が該製剤の総重量の約3~約90%、例えば約8~約90%を構成し、かつ第2の微結晶性部分が該製剤の総重量の約10%を構成する、微結晶性セルロース成分；

30

【0118】

片頭痛の治療を含めて、こうした頭痛の治療方法の特定の態様では、前記粉末製剤はDHEメシル酸塩を含む。こうした方法の特定の態様では、粉末製剤は、片頭痛を含む頭痛を有するヒトの単一の鼻孔に投与される。こうした方法の他の態様では、粉末製剤の一部が、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの各鼻孔に投与される。例えば、こうした方法の特定の態様では、粉末製剤の約半分は、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトの一方の鼻孔に投与され、かつ粉末製剤の約半分は他方の鼻孔に投与される。

【0119】

片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様では、投与されるDHEの総用量は約0.1~5.0mgである。特定の他の態様では、投与されるDHEの総用量は約0.5~5.0mgである。特定の他の態様では、投与されるDHEの総用量は約0.5~3.0mgである。特定の他の態様では、投与されるDHEの総用量は約1.0~2.0mgである。このような方法の特定の態様では、投与されるDHEの総用量は、約0.1mg、約0.5mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約3.0mg、約4.0mg、約5.0mg、約7.5mg、または約10.0mgである。ある特定の態様では、総用量は単一の鼻孔に投与される。他の態様では、総用量の一部が各鼻孔に投与される。さらに他の態様では、総用量の約半分は一方の鼻孔に投与され、残りの半分は他方の鼻孔に投与される。

40

【0120】

片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の特定の態様において、投与される粉末製剤の総

50

量は、5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mgである。ある特定の態様では、粉末製剤の総量は単一の鼻孔に投与される。他の態様では、粉末製剤の総量の一部が各鼻孔に投与される。さらに他の態様では、粉末製剤の総量の約半分は一方の鼻孔に投与され、残りの半分は他方の鼻孔に投与される。

【0121】

片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法のある特定の態様において、粉末製剤は流動化剤をさらに含む。流動化剤としては、限定するものではないが、第三リン酸カルシウム、タルク、二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムが挙げられる。ある態様では、流動化剤は第三リン酸カルシウムである。ある特定の態様では、第三リン酸カルシウムは該製剤の総重量の約0.5~1.0%を構成する。片頭痛の治療方法の具体的な態様では、第三リン酸カルシウムは該製剤の総重量の約0.8%を構成する。

10

【0122】

特定の他の態様において、片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法の一部として利用される粉末製剤は、カフェイン、例えば無水カフェイン、をさらに含む。具体的な態様では、片頭痛の治療方法の一部として利用される粉末製剤は、約1~60%のカフェイン、例えば無水カフェイン、を含む。

【0123】

特定の態様では、このような方法は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療のための方法である。

【0124】

ある特定の態様において、片頭痛を含む頭痛のこうした治療方法は、DHEの平均 T_{max} が約10~50分であるように粉末製剤を投与することを含む。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2~50分であるように投与される。別の態様では、粉末製剤は、DHEの平均 T_{max} が約2~30分であるように投与される。他の態様では、頭痛、例えば片頭痛のこうした治療方法は、DHEの平均 C_{max} が約0.5~100ng/mLであるように粉末製剤を投与することを含む。さらに他の態様では、片頭痛を含む頭痛の治療方法は、DHEの平均 AUC_{0-1h} が約4~500ng·h/mLであるように粉末製剤を投与することを含む。さらに他の態様では、片頭痛を含む頭痛の治療方法は、DHEの平均 $T_{1/2}$ が約110~260分であるように粉末製剤を投与することを含む。さらに他の態様では、片頭痛を含む頭痛の治療方法は、DHE C_{max} の対象間変動度が30%未満であるように粉末製剤を投与することを含む。

20

30

【0125】

さらに別の局面において、本明細書には、頭痛、例えば片頭痛を有するヒトに、粉末製剤を鼻腔内投与することを含んでなる、片頭痛を含む頭痛の治療方法が提示され、該粉末製剤は、a)DHEまたはその薬学的に許容される塩、例えばDHEメシル酸塩；b)約30 μ m以下(例えば、約15~30 μ m、約15~20 μ m、約18~20 μ m、または約20 μ m)の平均粒子径を有する第1の微結晶性セルロース部分および約45~65 μ m(例えば、約45~55 μ m、約50~55 μ m、または約50 μ m)の平均粒子径を有する第2の微結晶性セルロース成分を含む微結晶性セルロース成分；c)第三リン酸カルシウム；ならびに、任意に、d)カフェイン、例えば無水カフェイン；を含み、ここで、該粉末製剤は、以下の表1に提示される代表的なDHE粉末製剤のいずれかのパラメータを含有する。

40

【0126】

(表1)

DHE 用量 (mg)	総粉末製剤に対するw/w%			
	第1のMCC部分	第2のMCC部分	TCP	カフェイン
0.1-10	38-94	5-15	0.5-1.5	0
0.1-2	75-94	5-15	0.5-1.5	0
1-5	60-90	5-15	0.5-1.5	0
1-2	74-90	5-15	0.5-1.5	0
0.1	73-94	5-15	0.5-1.5	0
0.5	76-92	5-15	0.5-1.5	0
1.0	74-90	5-15	0.5-1.5	0
2.0	69-85	5-15	0.5-1.5	0
5.0	55-71	5-15	0.5-1.5	0
8.0	41-57	5-15	0.5-1.5	0
10.0	32-48	5-15	0.5-1.5	0
0.1-10	4-89	5-15	0.5-1.5	1-58
0.1-2	57-88	5-15	0.5-1.5	1-23
1-5	8-57	5-15	0.5-1.5	12-58
1-2	57-73	5-15	0.5-1.5	12-23
0.1	76-93.5	5-15	0.5-1.5	0.5-2
0.5	66-89.5	5-15	0.5-1.5	2.5-10
1.0	54-85	5-15	0.5-1.5	5-20
2.0	29-75	5-15	0.5-1.5	10-40
5.0	1-46	5-15	0.5-1.5	25-59
8.0	0.3-32	5-15	0.5-1.5	25-56
10.0	0.1-12	5-15	0.5-1.5	25-47
0.1-10	38-94	10	0.5-1.5	0
0.1-2	75-94	10	0.5-1.5	0
1-5	60-90	10	0.5-1.5	0
1-2	74-90	10	0.5-1.5	0
0.1	73-94	10	0.5-1.5	0
0.5	76-92	10	0.5-1.5	0
1.0	74-90	10	0.5-1.5	0
2.0	69-85	10	0.5-1.5	0
5.0	55-71	10	0.5-1.5	0
8.0	41-57	10	0.5-1.5	0
10.0	32-48	10	0.5-1.5	0
0.1-10	4-89	10	0.5-1.5	1-58
0.1-2	57-88	10	0.5-1.5	1-23
1-5	8-57	10	0.5-1.5	12-58
1-2	57-73	10	0.5-1.5	12-23
0.1	76-93.5	10	0.5-1.5	0.5-2
0.5	66-89.5	10	0.5-1.5	2.5-10
1.0	54-85	10	0.5-1.5	5-20
2.0	29-75	10	0.5-1.5	10-40
5.0	1-46	10	0.5-1.5	25-59
8.0	0.3-32	10	0.5-1.5	25-56
10.0	0.1-12	10	0.5-1.5	25-47
0.1-10	38-94	5-15	0.8	0
0.1-2	75-94	5-15	0.8	0

10

20

30

40

1-5	60-90	5-15	0.8	0
1-2	74-90	5-15	0.8	0
0.1	73-94	5-15	0.8	0
0.5	76-92	5-15	0.8	0
1.0	74-90	5-15	0.8	0
2.0	69-85	5-15	0.8	0
5.0	55-71	5-15	0.8	0
8.0	41-57	5-15	0.8	0
10.0	32-48	5-15	0.8	0
0.1-10	4-89	5-15	0.8	1-58
0.1-2	57-88	5-15	0.8	1-23
1-5	8-57	5-15	0.8	12-58
1-2	57-73	5-15	0.8	12-23
0.1	76-93.5	5-15	0.8	0.5-2
0.5	66-89.5	5-15	0.8	2.5-10
1.0	54-85	5-15	0.8	5-20
2.0	29-75	5-15	0.8	10-40
5.0	1-46	5-15	0.8	25-59
8.0	0.3-32	5-15	0.8	25-56
10.0	0.1-12	5-15	0.8	25-47
0.1-10	38-94	10	0.8	0
0.1-2	75-94	10	0.8	0
1-5	60-90	10	0.8	0
1-2	74-90	10	0.8	0
0.1	73-94	10	0.8	0
0.5	76-92	10	0.8	0
1.0	74-90	10	0.8	0
2.0	69-85	10	0.8	0
5.0	55-71	10	0.8	0
8.0	41-57	10	0.8	0
10.0	32-48	10	0.8	0
0.1-10	4-89	10	0.8	1-58
0.1-2	57-88	10	0.8	1-23
1-5	8-57	10	0.8	12-58
1-2	57-73	10	0.8	12-23
0.1	76-93.5	10	0.8	0.5-2
0.5	66-89.5	10	0.8	2.5-10
1.0	54-85	10	0.8	5-20
2.0	29-75	10	0.8	10-40
5.0	1-46	10	0.8	25-59
8.0	0.3-32	10	0.8	25-56
10.0	0.1-12	10	0.8	25-47

10

20

30

40

MCC = 微結晶性セルロース

TCP = 第三リン酸カルシウム

【実施例】

【0127】

6. 実施例

6.1 実施例1：DHE粉末製剤の調製

6.1.1 0.1mg DHE粉末製剤の調製

0.1mgのDHEを含む粉末製剤は、本明細書に記載するように調製した。

【0128】

材料 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(純度99.7%；初期粒子分布：Dv10：5.3 μm；Dv50：17.7 μm；Dv90：69.3 μm；「DvX」は、サンプルのX%が超えないで存在する最大粒

50

子径を指す；例えば、「Dv10」は、サンプルの10%を超えないで存在する最大粒子径を指す)；微結晶性セルロース、Ceolus(登録商標)PH-F20JP(公称粒子径：20 μm、メッシュサイズ400を通してふるいにかけたとき1%未満の保持；旭化成ケミカルズ社)；微結晶性セルロース、Ceolus(登録商標)PH-301(公称粒子径：50 μm、メッシュサイズ60を通してふるいにかけたとき1%未満の保持およびメッシュサイズ200を通してふるいにかけたとき30%未満の保持；旭化成ケミカルズ社)；第三リン酸カルシウム(Ca₅(OH)(PO₄)₃；Mallinckrodt Chemicals社)；HPMCカプセル、サイズ2、Quali-V(クオリカプス社)。

【0129】

手順 250mgのCeolus(登録商標)PH-301と1110mgのCeolus(登録商標)PH-F20JPをガラスバイアルに入れて、激しく振盪しながら約10分間混合した。次に20mgの第三リン酸カルシウムを加えて、激しく振盪しながら約10分間混合した。次に10mgのジヒドロエルゴタミンメシル酸塩を加えて、激しく振盪しながら約10分間混合した。その後、追加の1110mgのCeolus(登録商標)PH-F20JPを加えて、激しく振盪しながら約10分間混合した。得られたDHE粉末製剤をHPMCカプセル(25mg/カプセル±1mg)に封入し、カプセルサイザーを用いて各カプセルの長さを17.8±0.4mmに調整した。

10

【0130】

6.1.2 0.5mg DHE粉末製剤の調製

0.5mgのDHEを含む粉末製剤は、本明細書に記載するように調製した。

【0131】

材料 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(純度99.7%；初期粒子分布：Dv10：5.3 μm；Dv50：17.7 μm；Dv90：69.3 μm)；微結晶性セルロース、Ceolus(登録商標)PH-F20JP(公称粒子径：20 μm、メッシュサイズ400を通してふるいにかけたとき1%未満の保持；旭化成ケミカルズ社)；微結晶性セルロース、Ceolus(登録商標)PH-301(公称粒子径：50 μm、メッシュサイズ60を通してふるいにかけたとき1%未満の保持およびメッシュサイズ200を通してふるいにかけたとき30%未満の保持；旭化成ケミカルズ社)；第三リン酸カルシウム(Ca₅(OH)(PO₄)₃；Mallinckrodt Chemicals社)；HPMCカプセル、サイズ2、Quali-V(クオリカプス社)。

20

【0132】

手順 60mgのCeolus(登録商標)PH-301と261.6mgのCeolus(登録商標)PH-F20JPをガラスバイアルに入れて、激しく振盪しながら約10分間混合した。次に4.8mgの第三リン酸カルシウムを加えて、激しく振盪しながら約10分間混合した。次に12mgのジヒドロエルゴタミンメシル酸塩を加えて、激しく振盪しながら約10分間混合した。その後、追加の261.6mgのCeolus(登録商標)PH-F20JPを加えて、激しく振盪しながら約10分間混合した。得られたDHE粉末製剤をHPMCカプセル(25mg/カプセル±1mg)に封入し、カプセルサイザーを用いて各カプセルの長さを17.8±0.4mmに調整した。また、同様の手順を用いて、このような0.5mg DHE粉末製剤をカプセルあたり1.5mg±0.5mg含むカプセルを得た。

30

【0133】

6.1.3 1.0mg DHE粉末製剤の調製

1.0mgのDHEを含む粉末製剤は、本明細書に記載するように調製した。

【0134】

材料 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩(純度99.7%；初期粒子分布：Dv10：5.3 μm；Dv50：17.7 μm；Dv90：69.3 μm)；微結晶性セルロース、Ceolus(登録商標)PH-F20JP(公称粒子径：20 μm、メッシュサイズ400を通してふるいにかけたとき1%未満の保持；旭化成ケミカルズ社)；微結晶性セルロース、Ceolus(登録商標)PH-301(公称粒子径：50 μm、メッシュサイズ60を通してふるいにかけたとき1%未満の保持およびメッシュサイズ200を通してふるいにかけたとき30%未満の保持；旭化成ケミカルズ社)；第三リン酸カルシウム(Ca₅(OH)(PO₄)₃；Mallinckrodt Chemicals社)；HPMCカプセル、サイズ2、Quali-V(クオリカプス社)。

40

【0135】

手順 60mgのCeolus(登録商標)PH-301と255.6mgのCeolus(登録商標)PH-F20JPをガラス

50

バイアルに入れて、激しく振盪しながら約10分間混合した。次に4.8mgの第三リン酸カルシウムを加えて、激しく振盪しながら約10分間混合した。次に24mgのジヒドロエルゴタミンメシル酸塩を加えて、激しく振盪しながら約10分間混合した。その後、追加の255.6mgのCeolus(登録商標)PH-F20JPを加えて、激しく振盪しながら約10分間混合した。得られたDHE粉末製剤をHPMCカプセル(25mg/カプセル \pm 1mg)に封入し、カプセルサイザーを用いて各カプセルの長さを 17.8 ± 0.4 mmに調整した。

【0136】

6.1.4 DHE粉末製剤

以下の表2には、本明細書に提示される片頭痛を含む頭痛の治療方法において利用することができる代表的なDHE粉末製剤が提示される。このような製剤は、例えば、前述の実施例に記載したような手順に従って、製造することができる。こうした製剤の総量は単一の鼻孔に鼻腔内投与してもよいし、あるいは、一部を各鼻孔に投与してもよい；例えば、総量の約半分を各鼻孔に投与することができる。

【0137】

(表2)

成分	0.1 mg DHE 用量	0.5 mg DHE 用量	1.0 mg DHE 用量	2.0 mg DHE 用量	5.0 mg DHE 用量
	mg				
DHEメシル酸塩	0.116	0.58	1.16	2.32	5.80
MCC (Ceolus PH-F20JP)	22.184	21.72	21.14	19.98	16.50
MCC (Ceolus PH-301)	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
第三 リン酸 カルシウム	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
総単位用量 wt	25	25	25	25	25

単位：mg

DHE-ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩

MCC(Ceolus PH-F20JP)-微結晶性セルロース公称粒子径20 μ m；メッシュサイズ400を通してふるいにかけたとき1%未満の保持。

MCC(Ceolus PH 301)-微結晶性セルロース公称粒子径50 μ m；メッシュサイズ60を通してふるいにかけたとき1%未満の保持およびメッシュサイズ200を通してふるいにかけたとき30%未満の保持。

【0138】

6.1.5 カフェインを含むDHE粉末製剤

以下の表3には、本明細書に提示される片頭痛を含む頭痛の治療方法において利用することができる、カフェインを含有する代表的なDHE粉末製剤が提示される。このようなカフェイン含有製剤は、例えば、前述の実施例に記載したものに類似する手順に従って、製造することができる。こうした製剤の総量は単一の鼻孔に鼻腔内投与してもよいし、あるいは、一部を各鼻孔に投与してもよい；例えば、総量の約半分を各鼻孔に投与することができる。

【0139】

(表3)

成分	0.1 mg DHE 用量	0.5 mg DHE 用量	0.5 mg DHE 用量	1.0 mg DHE 用量	1.0 mg DHE 用量	2.0 mg DHE 用量	5.0 mg DHE 用量
DHE メシル酸塩	0.116	0.58	0.58	1.16	1.16	2.32	5.80
無水 カフェイン	0.29	1.45	1.25	2.9	2.5	5.8	14.5
MCC (Ceolus PH-F20JP)	21.894	20.27	20.47	18.24	18.64	14.18	2.00
MCC (Ceolus PH-301)	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
第三 リン酸 カルシウム	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
総単位 用量wt	25	25	25	25	25	25	25

単位：mg

DHE-ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩

MCC(Ceolus PH-F20JP)-微結晶性セルロース公称粒子径20 μm; メッシュサイズ400を通してふるいにかけたとき1%未満の保持。

MCC(Ceolus PH 301)-微結晶性セルロース公称粒子径50 μm; メッシュサイズ60を通してふるいにかけたとき1%未満の保持およびメッシュサイズ200を通してふるいにかけたとき30%未満の保持。

【0140】

6.2 実施例2：霊長類での鼻腔内ジヒドロエルゴタミン製剤の薬物動態試験

本明細書に記載するこの試験は、本明細書に記載のDHE粉末製剤を用いて鼻腔内投与した後の血漿中のジヒドロエルゴタミン(DHE)および8'-ヒドロキシDHEのレベルの薬物動態を評価するために、また、このような製剤の鼻腔内投与により達成された薬物動態プロファイルを、種々の投与経路により投与された比較DHE製剤のそれと比較するために、設計されたものである。

【0141】

本試験ではカニクイザル(*macaca fascicularis*、試験用に特別に繁殖させたもの)を利用するが、それは、このサルはヒトのそれと形態学的に類似しており、かつ実験動物としてよく用いられているからである。

【0142】

方法

動物 4~6歳齢の雄カニクイザル(*macaca fascicularis*、試験用に特別に繁殖させたもの)6匹を公認の動物福祉基準に従って使用する。

【0143】

治験用粉末製剤 上の実施例に記載され、かつ上の表3に要約されるような、0.1mgのDHE、0.5mgのDHEおよび1.0mgのDHEを含有する粉末製剤をテストする。0.5mg DHE製剤に関しては、25mgの単一鼻孔用量をテストし、同様に12.5mgの2鼻孔用量(総用量=25mg)もテストする。また、上の表xxxに要約されるような、1.25mgの無水カフェインを含む0.5mg DHE粉末製剤および2.5mgの無水カフェインを含む1.0mg DHE粉末製剤もテストする。0.5mg DHE製剤のそれぞれに関しては、25mgの単一鼻孔用量をテストし、同様に12.5mgの2鼻孔用量(総用量=25mg)もテストする。粉末製剤は、実施例で上述したようにカプセル化して、Fitt-lizer(商標)鼻腔内ディスペンサ(SNBL社)を用いて投与する。

【0144】

比較製剤： 比較するために、以下の製剤および投与経路をテストする：IM DHE溶液：筋肉内(IM)投与用のD.H.E. 45(登録商標)(Valeant Pharmaceuticals North America社)溶液の0.1mg DHEメシル酸塩；IV DHE溶液：注射用の水で1.0mLに希釈した0.1mg DHEメシル

10

20

30

40

50

酸塩を含有するD.H.E. 45(登録商標)(Valeant Pharmaceuticals North America社)0.1mL ; 0.5mg IN DHE溶液 : 0.5mg DHEメシル酸塩点鼻スプレー(Migranal(登録商標); Valeant Pharmaceuticals North America社) ; 1.0mg IN DHE溶液 : 1.0mg DHEメシル酸塩点鼻スプレー(Migranal(登録商標); Valeant Pharmaceuticals North America社) ; および0.1mg IN DHE溶液 : 0.1mg DHEメシル酸塩(生理食塩水で0.1mg濃度に希釈したMigranal(登録商標))。

【0145】

投薬 DHE粉末製剤の用量レベルは、0.1、0.5および1.0mg/身体の臨床用量に相当するレベルに設定する。比較として、比較製剤の用量には、注射(IVおよびIM)の場合の1.0mg/身体および鼻腔内投与の場合の0.5mg/鼻孔の臨床用量と同じレベルに設定されたものが含まれる。

10

【0146】

粉末DHE製剤は、上述したようなFit-lizer(登録商標)ディスペンサを用いて鼻腔内に投与し、他方の鼻孔を閉じて保持しながら、呼吸モニタリング装置を用いることによって投与を確認する。

【0147】

鼻腔内溶液は、物質を送達するために手動で作動される装置を用いて投与し、他方の鼻孔を閉じて保持しながら、呼吸モニタリング装置を用いることによって投与を確認する。

【0148】

筋肉内注射は、使い捨て針と注射器を用いて、上腕筋に行う。

20

【0149】

静脈内注射は、使い捨て針と注射器を用いて、前腕の橈側皮静脈に投与する。1回あたりに投与される容量/量 : 1.0mL。

【0150】

サンプル採取 薬物動態解析のための血液サンプルの採取は、各投薬日に行う。サンプル採取時点は次のとおりである : 投薬前、投薬後2、5、10、15、20、30、45、60、120、180、240および480分(合計 : 13時点)。ある場合には、投薬後25分の14番目の時点でも実施する。血液は、ヘパリンナトリウムを含む注射器で大腿静脈から採取する。血液を直ちに氷上で冷却し、遠心分離(4、1710cg、3000rpm、15分)して、血漿をディープフリーザー(-70以下)内に保存する。

30

【0151】

薬物動態解析 血漿サンプル中のDHEおよび8'-ヒドロキシ-DHEの濃度を測定するためにLC/MS/MS分析法を利用する。 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} および $T_{1/2}$ パラメータを測定する。

【0152】

6.2.1 結果

表4は、0.5mg DHEメシル酸塩点鼻スプレー、すなわちMigranal(液体製剤)、および実施例1に記載のDHE粉末製剤のカニクイザルの鼻腔内投与からの C_{max} 、 T_{max} 、およびAUCの結果を示す。0.5mgのMigranalと0.1、0.5および1.0mgの鼻腔内DHE粉末の鼻腔内投与後のサル血漿中のDHEの対応するPK曲線を図1および2に示す。表4ならびに図1および2のデータは、鼻腔内粉末製剤がテストした全ての用量にわたって短い T_{max} (17.5~30分)を維持していることを示す。この実施例では、粉末製剤またはMigranalの投与後480分に AUC_{0-t} (すなわち、 $AUC_{0-480\text{ minutes}}$)をテストしている。さらに、IN粉末DHEの薬物動態プロファイルは、承認されたMigranal治療よりも改善されている。具体的には、IN粉末から得られた T_{max} 値は、Migranal投与から得られたものよりも短くなっている。さらに、0.5mgの同じDHE用量で、IN粉末はMigranalと比べてDHE C_{max} の30%増加をもたらす。この改善されたPKは図3にも反映されており、図3は、Migranalに対してIN粉末を投与したとき、投与後最初の30分間のDHE AUCがサルではより高いことを示している。

40

【0153】

(表4) 鼻腔内投与後のカニクイザルにおけるDHEのPKパラメータ

	C_{max} (ng/ml)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	T_{max} (分)
IN 粉末 (0.1 mg)	1.82	5.01	5.72	17.5
IN 粉末 (0.5 mg)	6.00	18.76	22.25	30.0
IN 粉末 (1.0 mg)	7.59	27.90	33.96	29.0
Migranal (0.5 mg)	4.65	16.20	19.15	45.0

10

【0154】

図4は、カフェインを含むおよび含まないDHE鼻腔内粉末(0.5mg DHE)を投与したときのDHE薬物動態血漿中濃度曲線の比較を示す。図4に示される結果は、 C_{max} がカフェインの添加により増加したことを実証するだけでなく、 T_{max} もまた低下した。また、図5の結果は、一方の鼻孔に全用量を投与したときと比較して、DHE鼻腔内粉末の用量を2つの鼻孔間で分割すると、結果的にDHE C_{max} の増加をもたらすことを実証している。

【0155】

6.2.2 結論

この実施例の結果は、本明細書に記載のジヒドロエルゴタミンの粉末製剤の鼻腔内投与が、霊長類血漿中のDHEへの即効的で良好な暴露をもたらすことを実証している。FDA承認のMigranal点鼻DHE製剤と比較したとき、本明細書に提示されるIN DHE粉末製剤はより高い C_{max} 値およびより短い T_{max} 値をもたらす。さらに、投与後の最初の30分間の暴露は、IN DHE粉末製剤を用いて改善される。これらのPKパラメータの改善は片頭痛の治療において特に重要である。DHEは一般的に、すでに発生している片頭痛を緩和するために投与されるので、短時間でのこの薬物へのより早発性でより多くの暴露は、最適な薬物動態プロファイルである。最後に、この薬物への血漿暴露は、IN DHE粉末製剤にカフェインを添加することによって、かつ/または2鼻孔間で該用量を分割することによって、さらに改善される。このようなPKの改善は、治療上有効な血漿レベルを達成するために、DHEのより低い用量の投与を可能にする。

20

【0156】

6.3 実施例3：健康なボランティアにおいてジヒドロエルゴタミン1mg、1.5mg、2mgおよび3mg鼻腔内粉末の単回投与の薬物動態、用量比例性、安全性、および忍容性を評価し、かつ溶液として皮下投与したジヒドロエルゴタミン1mgに対する相対的バイオアベイラビリティを評価するための無作為化、オープンラベル、5通りのクロスオーバー試験

30

本明細書に記載のこの試験は、若い健康な対象においてDHE鼻腔内粉末1mg、1.5mg、2mgおよび3mgの薬物動態プロファイル、用量比例性、安全性および忍容性を測定し、かつそのバイオアベイラビリティを溶液として皮下投与したDHE 1mgと比較するために設計されたものである。DHEとその代謝産物(8'- β -ヒドロキシジヒドロエルゴタミン；8'- β -OH-DHE)の薬物動態は、本試験において特性解析される。

【0157】

方法論 これは、単一施設、単回投与、無作為化、オープンラベル、5通りのクロスオーバーの薬物動態および安全性試験である。30人の適格対象(いずれかの性が40%未満または60%以上ではない)は、5つの治療期間のそれぞれにおいて試験薬を受ける。予め決められた無作為化スケジュールに従って5つの治療順序の1つに対象を無作為に割り当てる。5つの治療順序は以下の表5に示す通りである。

40

【0158】

(表5)

順序	期間1 治療	期間2 治療	期間3 治療	期間4 治療	期間5 治療
1	A	E	B	C	D
2	B	A	C	D	E
3	C	B	D	E	A
4	D	C	E	A	B
4	E	D	A	B	C

治療A = DHE 1mg IN粉末

治療B = DHE 1.5mg IN粉末

治療C = DHE 2mg IN粉末

治療D = DHE 3mg IN粉末

治療E = DHE 1mg SC溶液

【0159】

各治療期間中、対象を約36時間隔離する。対象は各治療期間の投薬前の夕方(薬物投与の約12時間前)に臨床試験ユニットに入り、投薬後約24時間まで該ユニットにとどまる。

【0160】

少なくとも10時間の一晚絶食後、試験薬を朝に投与する。PK解析用の複数の血液サンプルを24時間にわたって採取する。投薬後4~5時間内に標準的な昼食を提供する。約1800時間で標準的な夕食を提供する。

【0161】

治療期間と治療期間の間に少なくとも7日間のウォッシュアウト期間を設ける。ウォッシュアウト期間の持続期間は、先行する期間の最終日(投薬後約24時間)から後続の期間の投薬日までを測定する。

【0162】

安全性フォローアップ訪問は、最後の治療期間後7±2日に行われる。

【0163】

対象患者選定基準 対象は、次の基準の全てが当てはまる場合にのみ、本試験に含める資格がある：

・若い健康な男性または女性であって、登録時に18歳から45歳まで(18歳と45歳とを含む)であり、署名入りのインフォームドコンセントを提供し、該当する場合にはHIPAA承認を提供した者。

・担当医師によって健康と判断され、12誘導心電図を含む医療または検査室評価で臨床的に有意な異常が確認されない。この年齢層のための基準範囲を外れる臨床異常または検査値を有する対象は、検査結果が追加の危険因子を導入することがなく、かつ試験手順を妨げることがないと試験責任医師が考える場合にのみ、含めることができる。

・体格指数(BMI) 18および 32kg/m²を有する対象。

・女性対象は、彼女らが閉経後または不妊である場合に含められる；あるいは、彼女らが妊娠の可能性がある場合、彼女らは母乳を与えない、負の妊娠検査を有する、本試験の過程で妊娠するつもりがなく、本試験の過程で適切な避妊薬またはデバイスを使用している。対象および/または彼女のパートナーが使用することのできる医学的に許容可能な避妊方法は、以下のとおりである：経口避妊薬、プロゲスチン注射もしくはインプラント、殺精子剤が入っているコンドーム、殺精子剤を含むペッサリー、IUD、別のバリア式避妊法(コンドーム、ペッサリー)と組み合わせた膣殺精子坐剤、ホルモンパッチおよび膣リング、パートナーの避妊手術または禁欲。経口避妊を使用する女性は、スクリーニングの少なくとも4週間前にその薬を用いて開始していなければならない。パートナーの避妊手術は、スクリーニングの少なくとも6週間前に行っている必要がある。

・非喫煙者(試験薬投与前の6ヶ月間、無煙タバコ、ニコチンパッチなどを含めて、あらゆるタバコの使用をやめる)。

・無傷の鼻粘膜を有する対象(紅斑なし、炎症なし、潰瘍なし、腫脹なし、出血なし、萎縮(重度の局所乾燥および/または痂皮形成)なし、鼻中隔穿孔なし、およびIN投与を妨害

10

20

30

40

50

しうる他の鼻の症状なし)。

- ・ 治験薬の初回投与の24時間前から最後の治療期間後の血液採取期間の終了までアルコールを飲んで控える対象。
- ・ プロトコルの要件を飲んで順守しかつ順守することができ、かつクリニックのスタッフからの指示に従う対象。
- ・ 治験薬投与前の24時間以内から試験の終了までグレープフルーツ、ポメロ (pomelo) およびダイダイ (Seville orange) の製品およびジュースの消費を飲んで避ける対象。

【 0 1 6 4 】

対象患者除外基準 対象は、次の基準のいずれかに該当する場合、本試験から除外される：

- ・ 治験責任医師の意見では、この治験への参加者として対象を容認できないリスクにさらすか、または薬物の吸収、分布、代謝もしくは排泄を妨げる可能性がある、臨床的に有意な中枢神経系 (例えば、発作)、心臓、肺、代謝、腎臓、肝臓もしくは胃腸の疾患、またはこうした疾患の病歴。
- ・ 本試験の目的を妨げる、スクリーニング検査またはベースラインで臨床的に重要である身体所見の異常。
- ・ いずれかの薬物に対する深刻な副作用もしくは過敏症の病歴、または治験製品もしくは治験製品の任意の成分のいずれかにアレルギーがあることが知られている者、または治験薬概要書に記載されているような治験製剤のいずれかに対する過敏症もしくはアレルギー反応の病歴。
- ・ スクリーニング評価で臨床的に有意な異常検査値 (治験責任医師により測定)。
- ・ スクリーニングで得られた12誘導ECG : PR > 240msec、QRS > 110msecおよびQTc 430msec、スクリーニングECG上の徐脈 (< 50bpm) もしくは臨床的に重要なマイナーST波の変化、またはQT間隔の測定を妨害するスクリーニングECG上のその他の変化。
- ・ スクリーニング時に存在する起立性低血圧または起立性高血圧の病歴。
- ・ 治験責任医師によって臨床的に有意であると判断された、本試験での初回投与の14日以内に急性医学的状态 (例えば、下痢、発熱、上気道ウイルス感染) の存在。
- ・ 急性または慢性の治療を必要とするアレルギー (季節性アレルギー性鼻炎を除く) の存在または病歴。
- ・ 薬物投与に先立つ4週間における重大な身体的または精神的疾患の症状。
- ・ 昨年片頭痛発作の病歴または存在。
- ・ 本試験の6ヶ月以内に外科的介入。
- ・ 陽性の試験前B型肝炎表面抗原 ; 陽性のC型肝炎 (HCV) 抗体もしくは検出可能なHCVリボ核酸 (RNA) ; または陽性のHIV抗体結果を有する。
- ・ 5-HT_{1B/D}受容体作動薬に対するまたは (臨床試験ユニットが静脈内カニューレの開通性を維持するためにヘパリンを使用している場合) ヘパリンに対する感受性の病歴。
- ・ 任意の処方薬 (例えば、エルゴタミン含有薬または麦角系薬 (例えば、ジヒドロエルゴタミン)、または別の5-HT_{1B/D}受容体作動薬)、または非処方薬、例えばビタミン、天然のハーブ系サプリメントもしくは栄養補助食品の、治験薬の初回投与に先立つ7日以内または半減期の5倍 (どちらか長い方) 以内での使用、あるいはセントジョーンズワート (St. John's Wort) の治験薬の初回投与に先立つ28日以内での使用。しかし、治験責任医師と試験チームは、その使用が対象の安全性を損なうか、または試験手順もしくはデータ解釈を妨害するかを判断するために、ケースバイケースで薬の使用を検討することができる。例外として、ボランティアは、治験薬の初回投与に先立つ48時間まで、パラセタモールまたはアセトアミノフェン (2g/日) またはイブuproフェン (1600mg/日) を服用してもよい。
- ・ 他の全身的処方薬、またはCYP1A2 (例えばフルボキサミン)、CYP2D6 (例えばパロキセチン、キニジンおよびフルオキセチン)、もしくはCYP3A (例えばクラリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、インジナビルおよびエリスロマイシン) を阻害することが知られているか、CYP1A2 (例えばリファンピン) もしくはCYP3A (例えばリファンピンおよびカルバマゼピン) を誘導することが知られている任意の薬物 (またはハーブ系製剤) を、

10

20

30

40

50

投薬に先立つ28日以内に使用するか、使用している対象。

- ・本試験の12ヶ月以内の薬物乱用または依存性の病歴。
- ・スクリーニング訪問の6ヶ月以内に、平均して>14ドリンク/週(1ドリンク(12gのアルコール)=5オンス(150ml)のワインまたは12オンス(360ml)のビールまたは1.5オンス(45ml)の80プルーフの蒸留酒)の習慣的アルコール消費歴を有する。
- ・本試験前の3ヶ月間に500ml以上の血液の損失、例えば血液ドナー。
- ・対象が陽性の治験前アルコールまたは尿薬物スクリーニングを有する。スクリーニングされる薬物の最小リストには、アンフェタミン、バルピツール酸、コカイン、アヘン、カンナビノイドおよびベンゾジアゼピンが含まれる。(疑わしい偽陽性の結果は、治験責任医師の裁量で繰り返すことができる。)
- ・別の薬物の調査試験への、または登録の60日以内の同時参加。
- ・治験責任医師が本試験には適さない候補であると考える者。

10

【0165】

結果判定法

薬物動態： 薬物動態サンプルの収集：合計20の血液サンプル(各6mL)を以下の時間に収集する：0(投薬前)、投薬後5、10、15、20、25、30、35、40、45分、および1、1.5、2、3、4、6、8、12、18、24時間。

【0166】

安全性/忍容性： 以下の評価および測定は、投薬前および/または投薬後に定期的な間隔で最大24時間実施する。

20

1. 身体検査
2. バイタルサインおよび体重
3. 12誘導ECG
4. 血液学および生化学分析のための血液検査
5. 尿検査
6. 有害事象(AE)
7. 受けた非治験薬の検討
8. 鼻への刺激の主観的評価：鼻に関連するさまざまな症状の存在についての、対象が回答するアンケート
9. 簡易匂い識別検査(B-SIT(商標))、標準化された嗅覚機能検査
10. 鼻への刺激の客観的評価：鼻腔および粘膜の完全性の構造検査
11. 臨床的に有意な異常が上記3つの評価のいずれかに観察された場合は、鼻の内視鏡検査
12. コロンビア自殺重大度評価尺度(C-SSRS)による自殺評価

30

【0167】

主な統計的方法

薬物動態 以下の薬物動態パラメータは、標準ノンコンパートメント解析を用いて、DH Eとその主要代謝産物である8'-ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの両方について計算する：

40

1. 濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-t} 、および $AUC_{0-\infty}$)
2. 観察された最大血漿中濃度(C_{max})
3. C_{max} に達するまでの時間(T_{max})
4. 終末相半減期($t_{1/2}$)
5. 終末相速度定数(kel)
6. AUC_{0-t} と $AUC_{0-\infty}$ の比($AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$)

【0168】

統計分析は、SAS(登録商標)を用いて行う。全てのPKパラメータは、実際の投薬後の血液採取時間を用いて計算する。各時点は、ベースライン値に対して別々に評価する。各治療についてのPKパラメータをまとめるために、記述統計学[N、平均、標準偏差(SD)、最小値、中央値、最大値、および変動係数(CV)]を使用する。

50

【 0 1 6 9 】

本試験のエンドポイントは次のとおりである：

1. DHE 1mg、1.5mg、2mgおよび3mg鼻腔内粉末の薬物動態ならびに用量比例性。用量比例性は、血漿中DHEおよび8'-OH-DHE濃度プロファイルから推定される AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} を比較することによって決定される(治療A~D)。
2. 皮下投与したDHE 1mg溶液の薬物動態(治療E)。
3. DHE 1mg鼻腔内粉末の相対的バイオアベイラビリティは、該鼻腔内粉末(治療A)の AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} を、DHE 1mg皮下溶液(治療E)のそれらと比較することによって、決定される。
4. 鼻腔内粉末の投与後の健康な成人におけるDHEの安全性および忍容性(治療A~D)。
5. 本試験の全治療についての全ての安全性評価尺度(すなわち、有害事象、バイタルサイン、およびラボパラメータ)の検査および報告。

10

【 0 1 7 0 】

DHE鼻腔内粉末vs.皮下溶液の相対的バイオアベイラビリティは、テスト群(治療A)平均の \ln 変換された AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の、参照群平均(治療E)に対する比についての90%信頼区間を調べることによって、決定される。

【 0 1 7 1 】

治療Aと治療Dの用量比例性は、両方の用量レベルについての \ln 変換されたパラメータ $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} および C_{max} の推定値をパワーモデルにフィッティングすることによって評価される。個々の勾配は対象ごとに導き出される。パワーモデルは、固定効果で $\log(\text{用量})$ が、変量効果として対象がフィッティングされる。推定された平均勾配および90%信頼区間を各パラメータについて構築する。 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} および C_{max} の用量比例性のための主な判断基準は、CIの範囲内に1が含まれることであり、これは、勾配が1から大きく外れなかったことを示している。

20

【 0 1 7 2 】

安全性： 安全性分析は、治験薬を受けたボランティアとして定義される安全性集団に対して実施される。

【 0 1 7 3 】

CBC、化学、および尿検査の結果を含む安全性ラボを、ベースライン時と各治療期間の終了時に収集する。検査室での分析からの結果は、記述統計学を用いて集計する。ボランティアごとの異常な/範囲外の検査結果の集計を提供して、全ての検査室変数のベースラインから期間の終了までの変化を表にする。

30

【 0 1 7 4 】

標準的な12誘導ECGは、スクリーニング時、各治療期間の開始時と終了時、および本試験の終了時の安全性フォローアップ訪問の際に取得する。ボランティアごとの異常な/範囲外の検査結果の集計を提供して、ベースラインから試験の終了までの変数の変化を表にする。

【 0 1 7 5 】

6.4 実施例4：健康なボランティアにおいてジヒドロエルゴタミン0.5mgおよび1mg鼻腔内粉末の単回投与ならびに溶液として静脈内、筋肉内および鼻腔内に投与したジヒドロエルゴタミン0.5mgの薬物動態、バイオアベイラビリティ、安全性、および忍容性を評価するための無作為化、オープンラベル、5通りのクロスオーバー試験

40

本明細書に記載のこの試験は、若い健康な対象においてDHE鼻腔内粉末0.5mgおよび1mgのDHEとその8'-ヒドロキシ-DHE代謝産物の薬物動態プロファイル、安全性および忍容性を測定し、かつそのバイオアベイラビリティを静脈内に、筋肉内に、または鼻腔内溶液として投与したDHE 0.5mgと比較するために設計されたものである。

【 0 1 7 6 】

方法論 これは、単一施設、単回投与、無作為化、オープンラベル、5通りのクロスオーバーの薬物動態および安全性試験である。30人の適格対象(いずれか一方の性が40%未満または60%以上ではない)は、5つの治療期間のそれぞれにおいて治験薬を受ける。予め

50

決められた無作為化スケジュールに従って5つの治療順序の1つに対象を無作為に割り当てる。5つの治療順序は以下の表6に示す通りである。

【0177】

(表6)

順序	期間1 治療	期間2 治療	期間3 治療	期間4 治療	期間5 治療
1	A	E	B	C	D
2	B	A	C	D	E
3	C	B	D	E	A
4	D	C	E	A	B
4	E	D	A	B	C

治療A = DHE 0.5mg IN粉末

治療B = DHE 1mg IN粉末

治療C = DHE 0.5mg IN溶液

治療D = DHE 0.5mg IM溶液

治療E = DHE 0.5mg IV溶液

【0178】

各治療期間中、対象は約36時間隔離される。対象は各治療期間の投薬前の夕方(薬物投与の約12時間前)に臨床試験ユニットに入り、投薬後約24時間まで該ユニットにとどまる。

【0179】

少なくとも10時間の一晚絶食後、試験薬を朝に投与する。PK解析用の複数の血液サンプルを24時間にわたって採取する。投薬後4~5時間内に標準的な昼食を提供する。約1800時間で標準的な夕食を提供する。

【0180】

治療期間と治療期間の間に少なくとも7日間のウォッシュアウト期間を設ける。ウォッシュアウト期間の持続期間は、先行する期間の最終日(投薬後約24時間)から後続の期間の投薬日まで測定される。

【0181】

安全性フォローアップ訪問は、最後の治療期間後7±2日に行われる。

【0182】

対象患者選定基準 対象は、次の基準の全てが当てはまる場合にのみ、本試験に含める資格がある：

- ・若い健康な男性または女性であって、登録時に18歳から45歳まで(18歳と45歳とを含む)であり、署名入りのインフォームドコンセントを提供し、該当する場合にはHIPAA承認を提供した者。

- ・担当医師によって健康と判断され、12誘導心電図を含む医療または検査室評価で臨床的に有意な異常が確認されない。この年齢層のための基準範囲を外れる臨床異常または検査値を有する対象は、検査結果が追加の危険因子を導入することがなく、かつ試験手順を妨げることがないと試験責任医師が考える場合にのみ、含めることができる。

- ・体格指数(BMI) 18および 32kg/m²を有する対象。

- ・女性対象は、彼女らが閉経後または不妊である場合に含められる；あるいは、彼女らが妊娠の可能性がある場合、彼女らは母乳を与えない、負の妊娠検査を有する、本試験の過程で妊娠するつもりがなく、本試験の過程で適切な避妊薬またはデバイスを使用している。対象および/または彼女のパートナーが使用することのできる医学的に許容可能な避妊方法は、以下のとおりである：経口避妊薬、プロゲスチン注射もしくはインプラント、殺精子剤が入っているコンドーム、殺精子剤を含むペッサリー、IUD、別のバリア式避妊法(コンドーム、ペッサリー)と組み合わせた膣殺精子坐剤、ホルモンパッチおよび膣リング、パートナーの避妊手術または禁欲。経口避妊を使用する女性は、スクリーニングの少なくとも4週間前にその薬を用いて開始していなければならない。パートナーの避妊手術は

10

20

30

40

50

、スクリーニングの少なくとも6週間前に行っている必要がある。

- ・非喫煙者(治験薬投与前の6ヶ月間、無煙タバコ、ニコチンパッチなどを含めて、あらゆるタバコの使用をやめる)。
- ・無傷の鼻粘膜を有する対象(紅斑なし、炎症なし、潰瘍なし、腫脹なし、出血なし、萎縮(重度の局所乾燥および/または痂皮形成)なし、鼻中隔穿孔なし、およびIN投与を妨害しうる他の鼻の症状なし)。
- ・治験薬の初回投与の24時間前から最後の治療期間後の血液採取期間の終了までアルコールを進んで控える対象。
- ・プロトコルの要件を進んで順守しかつ順守することができ、かつクリニックのスタッフからの指示に従う対象。
- ・治験薬投与前の24時間以内から試験の終了までグレープフルーツ、ザボンおよびダイダイの製品およびジュースの消費を進んで避ける対象。

【0183】

対象患者除外基準 対象は、次の基準のいずれかに該当する場合、本試験から除外される：

- ・治験責任医師の意見では、この治験への参加者として対象を容認できないリスクにさらすか、または薬物の吸収、分布、代謝もしくは排泄を妨げる可能性がある、臨床的に有意な中枢神経系(例えば、発作)、心臓、肺、代謝、腎臓、肝臓もしくは胃腸の疾患、またはこうした疾患の病歴。
- ・本試験の目的を妨げる、スクリーニング検査またはベースラインで臨床的に重要である身体所見の異常。
- ・いずれかの薬物に対する深刻な副作用もしくは過敏症の病歴、または治験製品もしくは治験製品の任意の成分のいずれかにアレルギーがあることが知られている者、または治験薬概要書に記載されているような治験製剤のいずれかに対する過敏症もしくはアレルギー反応の病歴。
- ・スクリーニング評価で臨床的に有意な異常検査値(治験責任医師により測定)。
- ・スクリーニングで得られた12誘導ECG：PR > 240msec、QRS > 110msecおよびQTc 430msec、スクリーニングECG上の徐脈(< 50bpm)もしくは臨床的に重要なマイナーST波の変化、またはQT間隔の測定を妨害するスクリーニングECG上のその他の変化。
- ・スクリーニング時に存在する起立性低血圧または起立性高血圧の病歴。
- ・治験責任医師によって臨床的に有意であると判断された、本試験での初回投与の14日以内に急性医学的状态(例えば、下痢、発熱、上気道ウイルス感染)の存在。
- ・急性または慢性の治療を必要とするアレルギー(季節性アレルギー性鼻炎を除く)の存在または病歴。
- ・薬物投与に先立つ4週間における重大な身体的または精神的疾患の症状。
- ・昨年片頭痛発作の病歴または存在。
- ・本試験の6ヶ月以内に外科的介入。
- ・陽性の試験前B型肝炎表面抗原；陽性のC型肝炎(HCV)抗体もしくは検出可能なHCVリボ核酸(RNA)；または陽性のHIV抗体結果を有する。
- ・5-HT_{1B/D}受容体作動薬に対するまたは(臨床試験ユニットが静脈内カニューレの開通性を維持するためにヘパリンを使用している場合)ヘパリンに対する感受性の病歴。
- ・任意の処方薬(例えば、エルゴタミン含有薬または麦角系薬(例えば、ジヒドロエルゴタミン)、または別の5-HT_{1B/D}受容体作動薬)、または非処方薬、例えばビタミン、天然のハーブ系サプリメントもしくは栄養補助食品の、治験薬の初回投与に先立つ7日以内または半減期の5倍(どちらか長い方)以内での使用、あるいはセントジョーンズワート(St. John's Wort)の治験薬の初回投与に先立つ28日以内での使用。しかし、治験責任医師と試験チームは、その使用が対象の安全性を損なうか、または試験手順もしくはデータ解釈を妨害するかを判断するために、ケースバイケースで薬の使用を検討することができる。例外として、ポランティアは、治験薬の初回投与に先立つ48時間まで、パラセタモールまたはアセトアミノフェン(2g/日)またはイブプロフェン(1600mg/日)を服用してもよい。

10

20

30

40

50

・他の全身的処方薬、またはCYP1A2(例えばフルボキサミン)、CYP2D6(例えばパロキセチン、キニジンおよびフルオキセチン)、もしくはCYP3A(例えばクラリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、インジナビルおよびエリスロマイシン)を阻害することが知られているか、CYP1A2(例えばリファンピン)もしくはCYP3A(例えばリファンピンおよびカルバマゼピン)を誘導することが知られている任意の薬物(またはハーブ系製剤)を、投薬に先立つ28日以内に使用するか、使用している対象。

- ・本試験の12ヶ月以内の薬物乱用または依存性の病歴。
- ・スクリーニング訪問の6ヶ月以内に、平均して>14ドリンク/週(1ドリンク(12gのアルコール)=5オンス(150ml)のワインまたは12オンス(360ml)のビールまたは1.5オンス(45ml)の80プルーフの蒸留酒)の習慣的アルコール消費歴を有する。
- ・本試験前の3ヶ月間に500ml以上の血液の損失、例えば血液ドナー。
- ・対象が陽性の治験前アルコールまたは尿薬物スクリーニングを有する。スクリーニングされる薬物の最小リストには、アンフェタミン、バルビツール酸、コカイン、アヘン、カンナビノイドおよびベンゾジアゼピンが含まれる。(疑わしい偽陽性の結果は、治験責任医師の裁量で繰り返すことができる。)
- ・別の薬物の調査試験への、または登録の60日以内の同時参加。
- ・治験責任医師が本試験には適さない候補であると考える者。

【0184】

結果判定法

薬物動態： 薬物動態サンプルの収集：合計20の血液サンプル(各6mL)を以下の時間に収集する：0(投薬前およびIV腕での投薬直後)、投薬後5、10、15、20、25、30、35、40、45分、および1、1.5、2、3、4、6、8、12、18、24時間。

【0185】

安全性/忍容性： 以下の評価および測定は、投薬前および/または投薬後に定期的な間隔で最大24時間実施する。

- ・身体検査
- ・バイタルサインおよび体重
- ・12誘導ECG
- ・血液学および生化学分析のための血液検査
- ・尿検査
- ・有害事象(AE)
- ・受けた非治験薬の検討
- ・鼻への刺激の主観的評価：鼻に関連するさまざまな症状の存在についての、対象が回答するアンケート
- ・簡易匂い識別検査(B-SIT(商標))、標準化された嗅覚機能検査
- ・鼻への刺激の客観的評価：鼻腔および粘膜の完全性の構造検査
- ・臨床的に有意な異常が上記3つの評価のいずれかに観察された場合は、鼻の内視鏡検査
- ・コロンビア自殺重大度評価尺度(C-SSRS)による自殺評価

【0186】

主な統計的方法(必要な対象数の要件を含む)：

薬物動態 以下の薬物動態パラメータは、標準ノンコンパートメント解析を用いて、DH Eとその主要代謝産物である8'-ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの両方について計算する：

1. 濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-t} 、および $AUC_{0-\infty}$)
2. 観察された最大血漿中濃度(C_{max})
3. C_{max} に達するまでの時間(T_{max})
4. 終末相半減期($t_{1/2}$)
5. 終末相速度定数(kel)
6. AUC_{0-t} と $AUC_{0-\infty}$ の比($AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$)

10

20

30

40

50

【0187】

統計分析は、SAS(登録商標)を用いて行う。血漿中濃度および薬物動態パラメータは、適宜に、治療群および時点ごとに記述的にまとめる。全てのPKパラメータは、実際の投薬後の血液採取時間を用いて計算する。各時点は、ベースライン値に対して別々に評価する。各治療についてのPKパラメータをまとめるために、記述統計学[N、平均、標準偏差(SD)、最小値、中央値、最大値、および変動係数(CV)]を使用する。

【0188】

本試験のエンドポイントは次のとおりである：

1. DHE 0.5および1mg鼻腔内粉末の薬物動態ならびに用量比例性。用量比例性は、血漿中のDHEおよび8'-OH-DHEの濃度プロファイルから推定される AUC_{0-t} 、 AUC_{0-} および C_{max} を比較することによって決定される(治療AおよびB)。
2. 静脈内、筋肉内および鼻腔内に投与したDHE 0.5mg溶液の薬物動態(治療C、DおよびE)。
3. DHE 0.5mg鼻腔内粉末の絶対的および相対的バイオアベイラビリティは、該鼻腔内粉末(治療A)の AUC_{0-t} 、 AUC_{0-} および C_{max} を、DHE 0.5mg静脈内、筋肉内および鼻腔内溶液(治療C、DおよびE)のそれらと比較することによって、決定される。
4. 鼻腔内粉末の投与後の健康な成人におけるDHEの安全性および忍容性(治療AおよびB)。
5. 本試験の全治療についての全ての安全性評価尺度(すなわち、有害事象、バイタルサイン、およびラボパラメータ)の検査および報告。

【0189】

DHE鼻腔内粉末vs.静脈内、筋肉内および鼻腔内溶液の絶対的および相対的バイオアベイラビリティは、テスト群(治療A)平均の \ln 変換された AUC_{0-t} 、 AUC_{0-} および C_{max} の、参照群平均(治療C、DおよびE)に対する比についての90%信頼区間を調べることによって、決定される。

【0190】

治療Aと治療Bの用量比例性は、両方の用量レベルについての \ln 変換されたパラメータ AUC_{0-} 、 AUC_{0-t} および C_{max} の推定値をパワーモデルにフィッティングすることによって評価される。個々の勾配は対象ごとに導き出される。パワーモデルは、固定効果で $\log(\text{用量})$ が、変量効果として対象がフィッティングされる。推定された平均勾配および90%信頼区間を各パラメータについて構築する。 AUC_{0-} 、 AUC_{0-t} および C_{max} の用量比例性のための主な判断基準は、CIの範囲内に1が含まれることであり、これは、勾配が1から大きく外れなかったことを示している。

【0191】

安全性： 安全性分析は、治験薬を受けたボランティアとして定義される安全性集団に対して実施される。

【0192】

本試験中に報告された全ての有害事象は、経過、重症度、治験薬と結果との可能な関係を文書化して、記載される。症例報告書上の報告者の用語(verbatim terms)は、MedDRAの辞書を使用して、優先使用語および関連する器官別大分類(system organ class)に分類される。優先使用語および器官別大分類は、治療群と治験期間ごとに集計される。全ての報告された有害事象は、有害事象を報告するボランティアの数、器官別大分類、優先使用語、重症度、および治験薬との関係によってまとめられる。全ての有害事象は、ボランティアがインデックスを付けたデータのリストに提示される。

【0193】

CBC、化学、および尿検査の結果を含む安全性ラボを、ベースライン時と各治療期間の終了時に収集する。検査室での分析からの結果は、記述統計学を用いて集計する。ボランティアごとの異常な/範囲外の検査結果の集計を提供して、全ての検査室変数のベースラインから期間の終了までの変化を表にする。

【0194】

10

20

30

40

50

標準的な12誘導ECGは、スクリーニング時、各治療期間の開始時と終了時、および本試験の終了時の安全性フォローアップ訪問の際に取得する。ボランティアによる異常な/範囲外の検査結果の集計を提供して、ベースラインから試験の終了までの変数の変化を表にする。

【0195】

6.5 実施例5：ジヒドロエルゴタミン鼻腔内粉末製剤を用いた片頭痛の治療

DHE経鼻粉末製剤は、前兆を伴うまたは前兆を伴わない急性片頭痛の即効的治療に用いられる。患者が活発な片頭痛を有する場合、その患者は該製品を使用するように指示される。具体的には、使用に先立って、鼻孔が開くのを助けるために、穏やかに自分の鼻をかむように患者に指示する。全用量を単一の鼻孔に送達しようとする場合には、空気の流れのよい方の鼻孔を選択するように患者に指示する。医師によっては、自分の診療室または医療現場でのDHE経鼻粉末の使用を検討することができる。単回投与におけるDHEの総量は、約0.1~10mgの範囲である。典型的には、患者は約1.0~2.0mgの用量を受ける。カフェインを含むまたは含まないDHE経鼻粉末を患者に投与することができる。

10

【0196】

DHE経鼻粉末の提示 DHE経鼻粉末製剤はディスペンサを用いて送達される。ディスペンサは、約半インチの長さのノズルが付いたスクイズボトルから主に構成される。スクイズボトルはポンプとして機能し、ノズル(通常は、その底部に該粉末を保持する)は、鼻孔への該粉末の送達を目的として誘導する。スクイズボトルは、使い捨ての単回単位用量送達システムまたは複数回用量送達システムとして構成することができる。それはまた、予め充填したディスペンサが完全に使用されたら、該粉末を再充填するように構成することもできる。該製剤を含有するディスペンサはまた、プライミングなしに1回または2回の吹付け(puff)で各用量を送達するように構成することができる。ディスペンサからの粉末は、いずれか一方の鼻孔または両方の鼻孔に投与することができる。

20

【0197】

除外 患者が過敏または混乱などの精神状態の変化、喉の渇きまたは下痢などの身体的徴候といった、片頭痛の前駆症状を有しない場合は、頭痛を防止するために該製品を使用しないように患者に指示する。妊娠または授乳中であるか、何らかの心血管疾患があるか、抗HIV薬を服用しているか、またはトロレアンドマイシン、クラリスロマイシンもしくはエリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質を服用している片頭痛患者には、DHE経鼻粉末製剤を使用しないように指示する。同様に、トリプタンを服用している片頭痛患者にはDHE経鼻粉末を使用しないように指示し、その反対に、DHE経鼻粉末を使用している患者には片頭痛治療用のトリプタンを同時に使用しないように指示する。

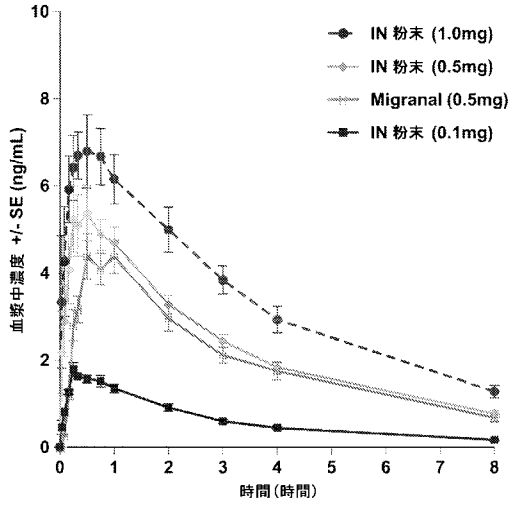
30

【0198】

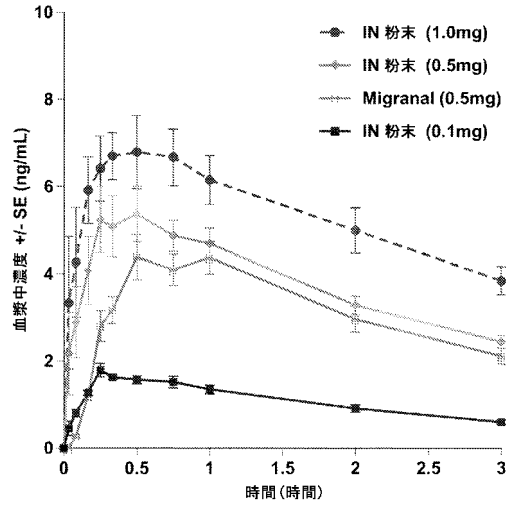
参照による組み入れ

特許、特許出願および刊行物などのさまざまな参考文献が本明細書に引用されており、それらの開示はその全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする。本明細書中の用語と参照により組み入れられた用語との間に矛盾が生じた場合には、本明細書中の用語が優先する。

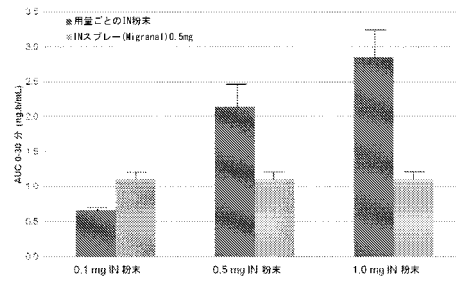
【図1】



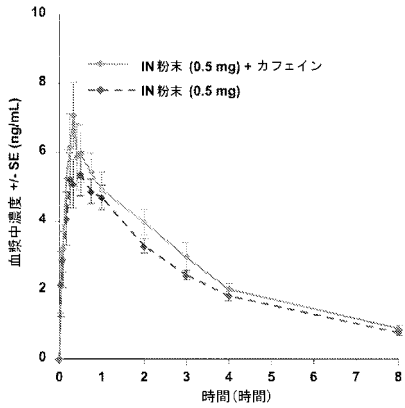
【図2】



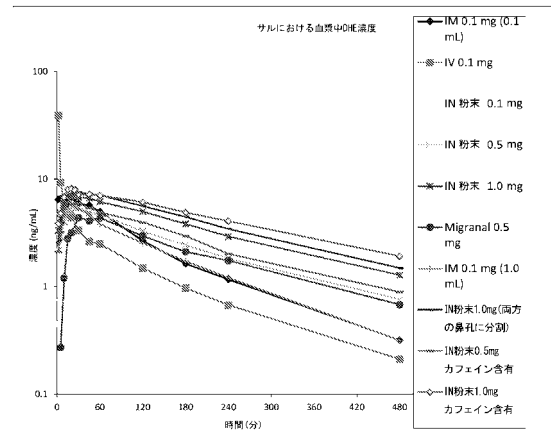
【図3】



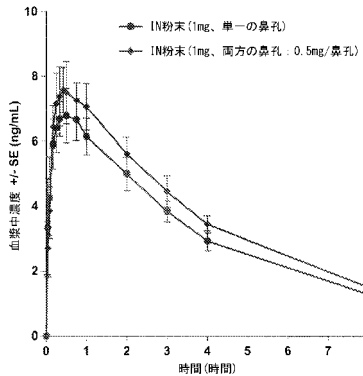
【図4】



【図6】



【図5】



【手続補正書】

【提出日】令和1年10月3日(2019.10.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

4. 図面の簡単な説明

【図1】図1は、サルにおける、Migranal点鼻スプレーとの比較を含む、DHE鼻腔内粉末製剤の薬物動態プロファイルを示す。

【図2】図2は、0時間から3時間までのサルにおける、Migranal点鼻スプレーとの比較を含む、DHE鼻腔内粉末製剤の薬物動態プロファイルを示す。

【図3】図3は、DHE鼻腔内粉末製剤およびMigranal点鼻スプレーの0～30分のAUCの比較を示す。

【図4】図4は、カフェイン含有vs.カフェイン不含のDHE鼻腔内粉末製剤(0.5mg DHE用量)の薬物動態プロファイルを示す。

【図5】図5は、単一の鼻孔に投与された1mg DHE粉末製剤vs.両方の鼻孔に投与された1mg DHE粉末製剤(「両鼻孔」；0.5mg DHE用量/鼻孔)の薬物動態プロファイルを示す。

【図6】図6は、サルにおける血漿中DHE濃度を示す。

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月4日(2019.10.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下を含む、鼻腔内粉末製剤：

i) 約0.5mg～約10mgの量で存在する、ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその薬学的に許容される塩；および

ii) 該鼻腔内粉末製剤の総重量の少なくとも15%の量で存在する微結晶性セルロース。

【請求項2】

DHEまたはその薬学的に許容される塩が約2mg～約6mgの量で存在する、請求項1記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項3】

DHEまたはその薬学的に許容される塩が前記鼻腔内粉末製剤の総重量の約0.4%～約46%の量で存在する、請求項1記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項4】

DHEまたはその薬学的に許容される塩が前記鼻腔内粉末製剤の総重量の約0.4%～約23%の量で存在する、請求項3記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項5】

微結晶性セルロースが前記鼻腔内粉末製剤の総重量の約40%～約60%の量で存在する、請求項1～4のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項6】

微結晶性セルロースが前記鼻腔内粉末製剤の総重量の約50%～約70%の量で存在する、請求項1～4のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項7】

微結晶性セルロースが約100 μm以下の平均粒子径を有する、請求項1～6のいずれか一項

記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 8】

微結晶性セルロースが約20 μm の平均粒子径を有する、請求項7記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 9】

総重量が約5mg～約25mgである、請求項1～8のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 10】

総重量が約10mg～約25mgである、請求項9記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 11】

霊長類に鼻腔内投与されたときに、約1.5、2、または2.5 ng/mLのDHEの平均Cmaxをもたらす、請求項1～10のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 12】

霊長類の単一の鼻孔または二つの鼻孔に鼻腔内投与されたときに、同じ霊長類の同じ数の鼻孔に投与されたときの微結晶性セルロースを含まない対応する液体製剤から得られる結果と比較して、 C_{max} における少なくとも30%の増加をもたらす、請求項1～11のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 13】

霊長類の単一の鼻孔または二つの鼻孔に鼻腔内投与されたときに、同じ霊長類の同じ数の鼻孔に投与されたときの微結晶性セルロースを含まない対応する液体製剤から得られる結果と比較して、 $AUC_{0-30\text{min}}$ における少なくとも100%の増加をもたらす、請求項1～12のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 14】

投与が単回使用ディスペンサを用いて単一の鼻孔になされる、請求項11～13のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 15】

霊長類がヒトである、請求項11～14のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 16】

DHEの薬学的に許容される塩を含む、請求項1～15のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 17】

DHEの薬学的に許容される塩が、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩である、請求項1～16のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 18】

カフェイン不含有である、請求項1～17のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 19】

薬剤としての使用のための、請求項1～18のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 20】

頭痛の治療における使用のための、請求項1～18のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤。

【請求項 21】

頭痛が片頭痛である、請求項20記載の使用のための鼻腔内粉末製剤。

【請求項 22】

頭痛が前兆を伴う片頭痛である、請求項20記載の使用のための鼻腔内粉末製剤。

【請求項 23】

頭痛が前兆を伴わない片頭痛である、請求項20記載の使用のための鼻腔内粉末製剤。

【請求項 24】

請求項1～18のいずれか一項記載の鼻腔内粉末製剤を含むデバイスであって、該鼻腔内粉末製剤を送達するためのプライミングを必要としないデバイス。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
(74)代理人 100142929 弁理士 井上 隆一		
(74)代理人 100148699 弁理士 佐藤 利光		
(74)代理人 100128048 弁理士 新見 浩一		
(74)代理人 100129506 弁理士 小林 智彦		
(74)代理人 100205707 弁理士 小寺 秀紀		
(74)代理人 100114340 弁理士 大関 雅人		
(74)代理人 100114889 弁理士 五十嵐 義弘		
(74)代理人 100121072 弁理士 川本 和弥		
(72)発明者 治田 俊志 鹿児島県鹿児島市照国町11-24-903		
(72)発明者 シン ニキレシュ エヌ . アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ミル バレー デニス コート 806		
(72)発明者 コリンズ ジョン アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンフランシスコ サード アベニュー 1337		
(72)発明者 リコ サルバドール アメリカ合衆国 カリフォルニア州 パークレー グリズリー ピーク ブールバード 1419		
F ターム(参考) 4C076 AA24 AA29 BB25 CC01 DD26 EE31 FF32 FF33 FF68 GG04 4C086 AA01 AA02 CB07 CB22 MA02 MA03 MA05 MA13 MA43 MA59 NA05 NA10 NA11 ZA08 ZC54 ZC75		