

(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2013-542246

(P2013-542246A)

(43) 公表日 平成25年11月21日 (2013. 11. 21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/473 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/473	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/198 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/433 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/433	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/16 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 25/16	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 9/72 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/72	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-538280 (P2013-538280)	(71) 出願人	510119784
(86) (22) 出願日	平成23年11月15日 (2011. 11. 15)		ベクトゥラ・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月27日 (2013. 6. 27)		イギリス・S N 1 4・6 F H・ウィルトシ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2011/052222		ャー・チップペンハム・プロスペクト・ウエ
(87) 国際公開番号	W02012/066319		スト・1
(87) 国際公開日	平成24年5月24日 (2012. 5. 24)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	1019291. 2		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成22年11月15日 (2010. 11. 15)	(74) 代理人	100064908
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	1101924. 7	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成23年2月4日 (2011. 2. 4)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	1107454. 9		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成23年5月5日 (2011. 5. 5)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 パーキンソン病の処置において用いるための、任意選択によってレドopaまたはドパミンアゴニストと組み合わせられる、肺吸入によるアポモルヒネ

## (57) 【要約】

本発明によれば、任意選択によってレドopa、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせて、アポモルヒネを送達するステップを含む、パーキンソン病の症状を処置および/または防止する方法であって、アポモルヒネが吸入によって投与される方法が提供される。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

アポモルヒネを、レボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせて送達するステップを含む、パーキンソン病の症状を処置および/または防止する方法であって、アポモルヒネが吸入によって投与される方法。

**【請求項 2】**

パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、レボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストとアポモルヒネとの組合せであって、アポモルヒネが吸入によって投与される組合せ。

**【請求項 3】**

パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、アポモルヒネ、レボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストを含むキットであって、アポモルヒネが吸入によって投与されるキット。

**【請求項 4】**

アポモルヒネが吸入によって投与される、パーキンソン病の症状の処置および/または防止のための薬物の調製における、有効量のアポモルヒネと、有効量のレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストとの組合せを含む使用。

**【請求項 5】**

パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされるアポモルヒネであって、吸入によって投与され、最大1日量が30mg未満であるアポモルヒネ。

**【請求項 6】**

パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされるアポモルヒネであって、吸入によって投与され、0.5mgから4.5mgの微粒子投与量において送達されるアポモルヒネ。

**【請求項 7】**

パーキンソン病を有する患者における睡眠不足の低減において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされるアポモルヒネであって、吸入によって投与されるアポモルヒネ。

**【請求項 8】**

パーキンソン病を有する患者におけるオフエピソードの低減において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされるアポモルヒネであって、吸入によって投与されるアポモルヒネ。

**【請求項 9】**

パーキンソン病を有する患者におけるジスキネジアの低減において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされるアポモルヒネであって、吸入によって投与されるアポモルヒネ。

**【請求項 10】**

アポモルヒネが、レボドパおよび/またはドパミンアゴニストを含む組成物とは別個の組成物で提供される、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

**【請求項 11】**

アポモルヒネが肺吸入によって送達される、請求項10に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

**【請求項 12】**

アポモルヒネが乾燥粉末組成物である、請求項11に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

**【請求項 13】**

アボモルヒネの組成物が少なくとも5重量%のアボモルヒネを含む、請求項10から12のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項14】

アボモルヒネの組成物が添加材料をさらに含む、請求項10から13のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項15】

アボモルヒネの組成物における添加材料がステアリン酸マグネシウムである、請求項14に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項16】

アボモルヒネ組成物が、1つまたは複数の賦形材料から作られた担体粒子をさらに含む、請求項10から15のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項17】

賦形材料が、糖アルコール、多価アルコール、結晶糖、無機塩、有機塩、および他の有機化合物から選択される1つまたは複数の材料から選択される、請求項16に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項18】

賦形材料が、糖アルコール、多価アルコール、および結晶糖から選択される1つまたは複数の材料から選択される、請求項17に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項19】

賦形材料が、マンニトール、トレハロース、メレジトース、デキストロース、またはラクトースから選択される1つまたは複数の結晶糖である、請求項18に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項20】

賦形材料がラクトースである、請求項19に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項21】

担体粒子が5  $\mu\text{m}$  から1000  $\mu\text{m}$  の間の平均粒子サイズを有することができる、請求項16から20のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項22】

アボモルヒネ組成物が少なくとも60分の持続時間を有する治療効果を提供する、請求項1から21のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項23】

アボモルヒネの最大1日量が30mg未満である、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項24】

アボモルヒネの微粒子投与量が0.5mgから4.5mgである、請求項1から23のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項25】

アボモルヒネの微粒子投与量が1.5mgから3mgである、請求項24に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項26】

アボモルヒネの微粒子投与量が1.5mgを超え、3mg未満である、請求項25に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項27】

アボモルヒネが、オフエピソードの前、またはオフエピソードの開始時にオンデマンドで投与され得る、請求項1から26のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アボモルヒネ、キット、および使用。

【請求項28】

アポモルヒネを投与した場合に、吸入による投与の10分以内にアポモルヒネの $C_{max}$ が達成される、請求項1から27のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項29】

アポモルヒネの $C_{max}$ が投与量依存性である、請求項28に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項30】

アポモルヒネが、投与10分以内に治療効果をもたらす、請求項1から29のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項31】

ドパミンアゴニストが、存在する場合、プロモクリブチン、ブラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチンから選択される、請求項1から30のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項32】

レボドパおよび/またはドパミンアゴニストの組成物が、存在する場合、経口的または経皮的に投与される、請求項1から31のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項33】

レボドパの最大1日量が1600mgである、請求項1から32のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項34】

レボドパの最大1日量が1500mgである、請求項33に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項35】

組成物が、パーキンソン病の症状を処置および/または防止する他の薬剤をさらに含む、請求項1から34のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項36】

レボドパおよび/またはドパミンアゴニストの組成物が、パーキンソン病の症状を処置および/または防止する他の薬剤をさらに含み、1つまたは複数の有効成分を含む単一剤形または複数剤形であり得る、請求項35に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項37】

他の薬剤が、さらなるドパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼB阻害剤、芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン薬、および抗ムスカリン薬の1つまたは複数から選択される、請求項36に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項38】

他の薬剤が、プロモクリブチン、ブラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、カルビドパ、ベンセラジド、ジフルオロメチルドパ、 $\alpha$ -メチルドパ、セレギリン、ラサギリン、エンタカボン、トルカボン、イプラトロピウム、オキシトロピウム、チオトロピウム、グリコピロレート、アトロピン、スコポラミン、トロピカミド、ピレンゼピン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、ジサイクロミン、フラボキセート、オキシブチニン、シクロペントレート、トリヘキシフェニジル、ベンズヘキソール、ダリフェナシン、およびプロシクリジンの1つまたは複数から選択される、請求項37に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項39】

他の薬剤が、プロモクリブチン、ブラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、カルビドパ、ベンセラジド、ジフルオロメチルドパ、 $\alpha$ -メチルドパ、セレギリン、ラサギリン、エンタカボン、およびトルカボンの1つまたは複数から選択される、請求項38に記載

10

20

30

40

50

の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項 4 0】

レボドパが、カルビドパおよび任意選択によってエンタカボンと組み合わせて提供される、請求項1から39のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項 4 1】

レボドパおよび/またはドパミンアゴニストの組成物が、パーキンソン病の処置のための定例の治療投薬レジメンの部分として投与される、請求項1から40のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項 4 2】

アポモルヒネが制吐薬の非存在下で用いられる、請求項1から41のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項 4 3】

アポモルヒネ、ならびにレボドパおよび/またはドパミンアゴニスト(および任意選択の他の有効成分)が、互いに、逐次的に、同時に、または随伴的に投与され得る、請求項1から42のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項 4 4】

特徴の特定の組合せが、

(I)(i)肺吸入によって投与され、

(ii)製剤がドパミンアゴニストを含み、

(iii)製剤が、本明細書に記載する好適な吸入装置から送達される、  
組合せ A、

(II)(i)経口肺吸入によって投与され、

(ii)製剤が、本明細書に記載する名目上の投与量で用いられる、アポモルヒネ(任意選択によって、レボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストとの併用において)を含み、

(iii)製剤が、好ましくは乾燥粉末の受動的または能動的吸入器によって送達される、  
組合せ B、

(III)(i)経口肺吸入によって投与され、

(ii)製剤がドパミンアゴニストを含み、

(iii)製剤が、本明細書に記載する添加材料、および/または本明細書に記載する1つもしくは複数の賦形材料から作られる担体粒子などの添加材料をさらに含み、

(iv)製剤が、本明細書に記載する好適な吸入装置から送達される、  
組合せC、ならびに

(IV)(i)経口肺吸入によって投与され、

(ii)製剤が、本明細書に記載する名目上の投与量で用いられるアポモルヒネ(任意選択によって、レボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストとの併用において)を含み、

(iii)製剤が、添加材料、好ましくはステアリン酸マグネシウムをさらに含み、および/または製剤が本明細書に記載する1つもしくは複数の賦形材料から作られる担体粒子をさらに含み、

(iv)製剤が、好ましくは乾燥粉末の受動的または能動的吸入器によって送達される、  
組合せD

の1つから選択され、ドパミンアゴニストがアポモルヒネであって、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせられる、請求項1から43のいずれか一項に記載の方法、組合せ、アポモルヒネ、キット、および使用。

【請求項 4 5】

請求項1から44のいずれか一項に記載のアポモルヒネ組成物を含むブリスターまたはカプセル。

10

20

30

40

50

## 【請求項 46】

請求項1から45のいずれか一項に記載のアポモルヒネ組成物を含む吸入装置。

## 【請求項 47】

乾燥粉末吸入器、加圧定量吸入器、またはネブライザーである、請求項46に記載の吸入装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、パーキンソン病を含めた中枢神経系の疾患および障害の改善された処置を提供するための組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

パーキンソン病(PD)は、最初に、イングランドにおいて1817年、James Parkinson博士によって記載された。この疾患は1000人毎におよそ2人が罹患し、50歳を超えた者に最も頻繁に発症し、男女ともに罹患する。PDは、高齢者の最も一般的な神経学的障害の1つであり若年成人に時折発症する。場合によって、パーキンソン病は、特に若者が罹患する場合は、家族内に発症する。老年期に発症する症例の殆どの原因は分かっていない。

## 【0003】

個体が経験する具体的な症状は様々であるが、手、腕、脚、顎、および顔面の振戦、四肢および体幹の硬直またはこわばり、運動緩徐すなわち動作の緩慢、姿勢の不安定、またはバランスおよび協調の障害、ならびに重度のうつ状態を含み得る。非処置のパーキンソン病は、全身の能力障害に進行し、脳機能の全般的な悪化をしばしば伴い、早期の死亡をもたらすことがある。

## 【0004】

パーキンソン病の症状は、脳幹上部の黒質におけるドパミン分泌性(ドパミン作動性)細胞の喪失に起因する。これらの細胞が消耗する正確な理由は分かっていないが、遺伝的要因および環境要因の両方が重要であることが分かっている。

## 【0005】

パーキンソン病に対する知られている治療法は存在しない。処置の目標は症状をコントロールすることであり、薬物療法は、主に脳におけるドパミンのレベルを増大することによってこれを行うことを目標としている。最も広く用いられている処置は、様々な形態のL-ドーパ(レボドーパとしても知られている)である。しかし、この処置には数々の欠点があり、最も重大なものは、フィードバック障害により、L-ドーパがL-ドーパ(したがってドパミン)の内因的な形成の低減をもたらし、最終的に逆効果となることである。経時的に、患者は運動変動を発症し始めるが、これは、可動性が低下した状態である「オフ」エピソードと、「オン」エピソード、すなわち薬物療法が作用し、症状がコントロールされる場合のエピソードとの間を揺れ動くものである。50%を超えるパーキンソン病患者が、発症4~6年以内に運動変動を経験し、その後1年あたり10パーセント増大すると推定される。

## 【0006】

平均的なパーキンソン病を有する患者は、毎日2~3時間の「オフエピソード」を経験する。オフエピソードには、手書きの問題、全体的な緩慢、嗅覚の喪失、エネルギーの喪失、筋肉のこわばり、歩行の問題、睡眠障害、バランス困難、椅子からの起立の負荷、ならびに運動機能に関連しない他の多くの症状、例えば、感覚性症状(例えば、疼痛、疲労、および運動性不穏状態)、自律神経症状(例えば、尿失禁、および大量の発汗)、ならびに精神障害(例えば、うつ、不安、および精神病)が含まれる。

## 【0007】

治療上の取組みの1つは、モルヒネ誘導体であり、ドパミン作動性アゴニストであるアポモルヒネの投与を伴うものである。アポモルヒネの最初の臨床上の使用は、1951年ほどの初期にパーキンソン病に対する処置として最初に討議され、1970年にCotziaらによって最初に報告されたが(New England Journal of Medicine 282巻(1)、31~3頁)、催吐性の

10

20

30

40

50

性質、短い半減期、および消化(GI)管における著しい初回通過代謝により経口使用が実用的でなかった。

【0008】

アポモルヒネには強力なドパミン作動性の作用があるため、パーキンソン病の処置にアポモルヒネを用いるのは有効である。しかし、アポモルヒネの舌下的な投与には約30分から45分の発症期間が伴い、その期間、患者は不必要に苦しむ。現在、より一般的な投与経路は皮下注射によるものである。Apokyn(登録商標)マーケティング文献からのデータは、患者の90%が投薬後20分以内に運動の改善を経験したと主張している。

【0009】

アポモルヒネは、L-ドーパと組み合わせて用いることができるが、疾患の後期における通常の意図は、患者にL-ドーパを断ち切らせることである、というのはこの段階までに患者はオフエピソードからの著しい不快感をおそらく経験するからである。

【0010】

アポモルヒネは神経精神病学的問題の発生率が低く、したがって経口抗パーキンソン病薬による重症の神経精神病学的合併症を有する患者に用いられていた。アポモルヒネを注射すると、オフピリオドの疼痛、げっぷ、絶叫、便秘、夜間頻尿、ジストニア、勃起インポテンス、および別の状況ではアポモルヒネの候補とはなり得ない選ばれた患者における手術後状態などの具体的な症状の助けとなり得る。

【0011】

皮下投与のためのUSの処方指示において、アポモルヒネの通常の投与量は1送達あたり20 mgであり(体積0.2mlにおいて提供される)、アポモルヒネに対する感作の危険性がより大きな投与量の利点を上回ることがないため、単一のオフピリオドにおいて6mgを超えることは推奨されない。英国国民医薬品集(BNF)は、皮下注射の通常範囲(開始後)は、分割量において1日あたり3mgから30mgを投与することを推奨している。これらの患者において、毎日10回を超える投与量に注射剤を分割することを必要とする皮下注入が好ましいことがある。最大一回量は10mgであり、いずれかの皮下経路(または組合せ経路)による合計1日量は100mgを超えない。

【0012】

推奨される持続的皮下注入の投与量は、最初に毎日1mg/時間であり、一般に、反応にしたがって増大し(4時間毎を超えて頻繁にならず)、最大ステップにおいて500 µg/時間であり、通常の速度は1mg/時間から4mg/時間(14 µg/kg/時間から60 µg/kg/時間)である。注入部位を12時間毎に変え、注入は起きている時間の間だけに投与し、患者が重症の夜間症状を経験しなければ24時間注入は勧められない。間欠的なボーラスブーストが必要とされることもある。

【0013】

しかし、低投与量のアポモルヒネの頻繁な注射は、疾患の症状をコントロールするのに不適切であることが多く、繰返し注射によって引き起こされる疼痛に加えて、これら繰返し注射は患者に不便であり、ノンコンプライアンスをもたらすことが多い。

【0014】

アポモルヒネは、患者によって携帯される小型のポンプを用い、皮下注入によって投与することができる。日中を通して低投与量が自動的に投与され、安定した投与量のドパミン作動性刺激を提供することによって運動症状の変動を低減する。しかし、さらなる人間(しばしば配偶者またはパートナー)がポンプの維持を担わなければならない、この介護者には重荷となる。

【0015】

アポモルヒネ投与に通常観察される有害事象(AE)には、悪心および嘔吐、ならびに低血圧が含まれる。あくび、ジスキネジア、および傾眠もまた、より高くないにしても同様の発生率レベルで報告され得る。これらのAEに鑑みて、BNFは、患者にアポモルヒネ治療開始の3日前に制吐薬の予防をしばしば与え、アポモルヒネ処置が終了した後8週間これを継続することが推奨されると報告している。さらに、傾眠(睡眠の突然の発症を含む)、錯乱

10

20

30

40

50

、幻覚、注射部位の反応(小結節の形成および潰瘍形成を含む)、あまり一般的ではない体位性低血圧、呼吸困難、「オン」エピソード間のジスキネジア、レボドパでの溶血性貧血、まれに好酸球増加、病的賭博、性欲の増大、および性行動亢進も報告されている。

【0016】

用いることができる制吐薬治療には、ドンペリドンまたはトリメトベンザミド(商品名Tigan)が含まれる。

【0017】

「パーキンソニズム」という用語は、パーキンソン病において見られる運動における変化のタイプのある組合せを伴い、ある種の薬物の使用または毒性化学物質への頻繁な曝露などの具体的な原因があることが多いあらゆる状態を意味する。一般的に、パーキンソニズムの症状は、パーキンソン病に適用されるのと同じ治療取組みで処置することができる。

10

【0018】

アボモルヒネの鼻腔内送達に適する乾燥粉末製剤は、欧州特許第0689438号の主眼である。粉末製剤は、偶発的な肺沈着を避けるために、50~100 $\mu$ mの範囲の直径を有するアボモルヒネの粒子を含む。以前のBritannia Pharmaceuticals LtdであるGenusによる公開された研究は、この種類のアボモルヒネ組成物の経鼻投与の使用を試験し、オフピリオド時間におけるパーセント値の低下に関して、皮下的に送達されたアボモルヒネに比べて、薬剤効果の開始が遅れ、これら薬物の効果が低減することを指摘している。さらに、いくつかの鼻の刺激作用が報告された。

20

【0019】

経鼻的なアボモルヒネ製剤は、勃起不全(ED)および女性性機能不全(FSD)の処置に対して、Nastech Inc.によって評価されている。この投与経路は、この状態を処置するための、従来のアボモルヒネの舌下投与経路を凌ぐ利点を提供するものであるが、鼻腔内投与には数々の欠点がある。

【0020】

鼻腔は、肺に比べて著しく小さい利用可能な表面積を示す(鼻腔1.8m<sup>2</sup>対肺200m<sup>2</sup>)。鼻腔は、天然のクリアランスにも曝されており、天然のクリアランスは15~20分毎に生じるのが典型的であり、繊毛細胞が粘液およびゴミを鼻咽腔の後部に向かって追いやる。この作用により、結果的に鼻に投与されたアボモルヒネの一部が飲み込まれ、その時に初回通過代謝に曝される。これとは対照的に、肺におけるクリアランスのメカニズムは、アボモルヒネが肺胞膜を横切った輸送により速やかに全身循環に到達するので、吸収に影響を及ぼす機会は最小限である。

30

【0021】

うっ血または鼻「血」など、鼻粘膜に対する負荷も、経鼻投与後の薬物吸収に対して負の影響を有することがある。さらに、鼻道の形状および寸法が薬物吸収に影響を及ぼす。患者間の通路の違いだけでなく、1日の間の様々な時間での1人の患者内にも形状および寸法における変化が存在する。それゆえ、再現性のある、標的とする薬物送達を確実にするために、経鼻送達装置はこの著しい負荷を克服しなければならない。標的部位に対する送達を確実にするために、経鼻装置は、望ましくない感覚をもたらし得る「強力な」スプレーを用いるのが典型的である。その反面、Vecturaの能動的吸入装置であるAspirair(登録商標)またはVecturaの受動的装置であるGyrohaler(登録商標)などの乾燥粉末吸入器を含めた吸入器は、経口および喉の沈着が最小である、患者に優しい薬物の「雲」を生成する。言及することができるさらなる乾燥粉末吸入器には、WO2010/086285に記載されているものが含まれる。

40

【0022】

さらに、広範な文献は、経鼻投与後の局所的なアボモルヒネに起因する刺激を記載しており、数々の患者が、刺激、かさぶた、鼻づまり、出血、灼熱感(投薬直後の)および前庭炎を含めた、重症または機能障害性の鼻の合併症のエピソードを報告し、試験処置の早期の中断がもたらされる。

50



## 【 0 0 2 3 】

それにもかかわらず、以前のBritannia Pharmaceuticals LtdであるGenusによって開発されたアポモルヒネ経鼻粉末は、皮下注射に匹敵する速やかな開始をもたらし、経口的な投薬よりもずっと速く、皮下的な投与経路にやはり匹敵するバイオアベイラビリティをもたらすと言われている。

## 【 0 0 2 4 】

米国特許第6,193,954号(Abbott Laboratories)は、ドパミンアゴニストの肺送達用の製剤に関する。ドパミンアゴニストは微粒子または粉末の形態であり、液体ビヒクル中に分散されて肺に送達される。

## 【 0 0 2 5 】

米国特許第6,514,482号(Advanced Inhalation Research, Inc)は、アポモルヒネの粒子が肺系に送達される、パーキンソン病の処置における「レスキュー療法(rescue therapy)」を提供する方法を請求するものである。レスキュー療法は通常、生命を危うくする事態における非外科的な医学的処置を意味する。しかし、パーキンソン病は不快ではあるが、その症状は生命を危うくするわけではなく、この特許はしたがってオフエピソード症状からの「レスキュー」に関すると思われる。米国特許第6,514,482号の範囲内で用いられる「レスキュー療法」は、疾患の症状の低減またはコントロールを助けるための、オンデマンドの、患者に対する速やかな薬物の送達を意味する。

## 【 0 0 2 6 】

先行技術において、ドパミンアゴニスト組成物およびパーキンソン病を処置する方法は、オフエピソード症状の開始時に固定された投与量のアポモルヒネを投与することを伴う。これは最適の処置をもたらすものではない。個々の患者の個別の必要性に適合するアポモルヒネの好適な投与量を容易に決定することができるのは、または患者がアポモルヒネをパーキンソン病の症状を処置する他の薬剤と組み合わせて用いるのであれば、極めて有益である。これにより、確実に最小限必要な投与量が投与される。様々な強度の提示を必要とせずに投与量を患者に誂えるのを可能にするために、このような自己用量設定システムは柔軟でなければならない。このシステムにより自己用量設定は継続的でなければならない。患者は自身の症状および必要性を満たすようにアポモルヒネの投与量を絶えず変更することができる。これは数々の理由から、とりわけ、処置に付随する有害な副作用(催吐、睡眠減少、およびジスキネジアを含む)を最小にし、アポモルヒネ感作の危険性を下げるために望ましい。

## 【 0 0 2 7 】

さらなる一目的は、患者が経験する「オフエピソード」をできるだけ低減し、可能であればこのようなオフエピソードを全く避けることである。特に、24時間の期間にわたって、任意選択によってアポモルヒネを、パーキンソン病の症状を処置する他の薬剤と組み合わせて用いる場合に、特に一日量を患者に投与する点から、過剰に高投与量のアポモルヒネを投与する必要なくこれを実現するのが望ましい。吸入されたアポモルヒネ組成物および処置レジメンの特に有利な効果は、他のアポモルヒネ処置レジメン(例えば、皮下注射によるアポモルヒネの投与)に比べて、毎日患者が「オフエピソード」において過ごす時間を減らすことである。

## 【 0 0 2 8 】

患者が自己投与することができる組成物または処置レジメンを提供し、介護者に対する重荷を低減するのが、やはり明らかに望ましい。安全で、便利で、非侵襲性で、無痛の投与経路が、一定の、頻繁な注射、または永続的な注入ポンプに明らかに好ましい。この依存性を軽減し、アポモルヒネを頻繁に投与するための送達を容易にする薬物が、明らかに有利である。

## 【 0 0 2 9 】

長期間の反応を維持することができる製剤により、患者が次の投与量を自己投与することができるウィンドウが患者に提供され、それによって介護者の補助の必要性がなくなる。

## 【 0 0 3 0 】

アボモルヒネの催吐作用を低減する投与方法が有利である。

## 【 0 0 3 1 】

優れた安全プロファイル、および典型的なAE、特に、パーキンソン病を有する患者における睡眠遮断および/またはジスキネジアの発生率の低減を提供する方法が有利である。

## 【 0 0 3 2 】

24時間の期間にわたって投与される投与量である、アボモルヒネの合計1日量を最小にし、患者における治療上の有効性を最大にする投薬スケジュールが、著しく有益である。例えば、オフエピソードに費やされる時間の合計量を最小にすることによって。

## 【 0 0 3 3 】

アボモルヒネを経鼻投与すると、およそ15分の $T_{max}$ がもたらされる。肺投与により、一部の患者では、わずか1分という速やかな $T_{max}$ がもたらされる。これは、皮下(sc)投与後に観察される $T_{max}$ より速くないにしてもそれと同等であると考えられる。肺投与は、経鼻投与よりもバイオアベイラビリティが大きい。これは、ひいては、低いバイオアベイラビリティを埋め合わせるために、経鼻投与量を増大する必要があることを意味する。

## 【 0 0 3 4 】

2004年4月付けのApokyn(登録商標)に対する情報シートにおいて、アボモルヒネ塩酸塩は親油性の化合物であり、腹壁中に皮下投与した後、速やかに吸収される(ピーク濃度までの時間は10分から60分までの範囲である)と記載されている。皮下投与後、アボモルヒネのバイオアベイラビリティは静脈内投与のバイオアベイラビリティに等しいと思われる。アボモルヒネを、特発性パーキンソン病を有する患者の腹壁中に1回皮下注射した後、アボモルヒネは2mgから8mgの投与量範囲にわたって直線状の薬物動態を示す。

## 【 0 0 3 5 】

皮下投与したアボモルヒネのバイオアベイラビリティは静脈内投与されたアボモルヒネのバイオアベイラビリティに等しいという断定に基づくと、肺吸入によって投与されたアボモルヒネのバイオアベイラビリティが、皮下注射後のバイオアベイラビリティを超えないにしても、匹敵するというのは驚くべきことである。

## 【 先行技術文献 】

## 【 特許文献 】

## 【 0 0 3 6 】

【 特許文献 1 】 欧州特許第0689438号

【 特許文献 2 】 WO2010/086285

【 特許文献 3 】 米国特許第6,193,954号

【 特許文献 4 】 米国特許第6,514,482号

【 特許文献 5 】 WO1997/03649

【 特許文献 6 】 WO2002/43702

【 特許文献 7 】 WO1996/23485

【 特許文献 8 】 WO2002/00197

【 特許文献 9 】 WO2005/025536

【 特許文献 10 】 WO2002/43701

【 特許文献 11 】 WO2005/025535

【 特許文献 12 】 米国特許第6,257,233号

【 特許文献 13 】 WO2001/00262

【 特許文献 14 】 WO2002/07805

【 特許文献 15 】 WO2002/89880

【 特許文献 16 】 WO2002/89881

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 3 7 】

【 非特許文献 1 】 New England Journal of Medicine 282巻(1)、31~3頁

【 非特許文献 2 】 United States Pharmacopoeia 26、第601章、Apparatus 4 (2003年)

10

20

30

40

50

【非特許文献3】Brynら、Solid-State Chemistry of Drugs、第2版、SSCIによる出版、Inc of West Lafayette、IN、USA、1999年ISBN 0-967-06710-3

【非特許文献4】Bundegaard, H.、「Design of Prodrugs」、1-92頁、Elsevier、New York-Oxford (1985年)

【非特許文献5】Remington The Science and Practice of Pharmacy、第19版、Mack Printing Company、Easton、Pennsylvania (1995年)

【非特許文献6】Langer、Science (1990年) 249巻、1527頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0038】

改善されたパーキンソン病治療が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0039】

本発明の第一の態様において、アボモルヒネをレボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせて送達するステップを含むパーキンソン病(PD)の症状を処置および/または防止する方法であって、アボモルヒネが吸入によって投与される方法が提供される。

【0040】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、

(I)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、レボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストとの、アボモルヒネの組合せであって、アボモルヒネが吸入によって投与される組合せ、

(II)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、アボモルヒネ、レボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストを含むキットであって、アボモルヒネが吸入によって投与されるキット、ならびに

(III)パーキンソン病の症状の処置および/または防止のための薬物の調製における、有効量のアボモルヒネと、有効量のレボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストとの組合せであって、アボモルヒネが吸入によって投与される組合せを含む使用

が提供される。

【0041】

本発明のさらなる一態様において、アボモルヒネを、任意選択によってレボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせて、送達するステップを含む、パーキンソン病の症状を処置および/または防止する方法であって、アボモルヒネが吸入によって投与され、アボモルヒネの最大1日量が30mg未満(例えば、27mg、例えば、24.5mg、または特に22.5mg)である方法が提供される。

【0042】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、

(I)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストと併用される、アボモルヒネであって、吸入によって投与され、最大1日量が30mg未満であるアボモルヒネ、

(II)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、アボモルヒネ、任意選択によってレボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストを含むキットであって、アボモルヒネが吸入によって投与され、アボモルヒネの最大1日量が30mg未満であるキットならびに

(III)パーキンソン病の症状の処置および/または防止のための薬物の調製における、有効量のアボモルヒネを、任意選択によって有効量のレボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせさせて含む使用であって、アボモルヒネが吸入によって投与され、アボモルヒネの最大1日量が30mg未満である使用

10

20

30

40

50

が提供される。

【0043】

投与量は、本明細書に記載する通りに測定された微粒子投与量であるのが適切であるが、名目上の投与量であってもよい。

【0044】

本発明のまたさらなる一態様において、アポモルヒネを、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせて送達するステップを含む、パーキンソン病の症状を処置および/または防止する方法であって、アポモルヒネが吸入によって投与され、アポモルヒネが0.5mgから4.5mg(例えば、0.5mgから3.5mg)の間の微粒子投与量において送達される方法が提供される。

10

【0045】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、

(I)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされるアポモルヒネであって、吸入によって投与され、0.5mgから4.5mgの間の微粒子投与量において送達されるアポモルヒネ、

(II)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、アポモルヒネ、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストを含むキットであって、アポモルヒネが吸入によって投与され、アポモルヒネが0.5mgから4.5mgの間の微粒子投与量において送達されるキット、ならびに

20

(III)パーキンソン病の症状の処置および/または防止のための薬物の調製における、任意選択によって有効量のレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされる有効量のアポモルヒネを含む使用であって、アポモルヒネが吸入によって投与され、アポモルヒネが0.5mgから4.5mgの間の微粒子投与量において送達される使用が提供される。

【0046】

本発明のまたさらなる一態様において、吸入されたアポモルヒネ製剤を、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせて送達するステップを含む、パーキンソン病の症状を処置および/または防止する方法であって、

30

(a)アポモルヒネ製剤が、吸入の1分から10分以内(例えば、1分から5分、例えば、1分から3分)にアポモルヒネの $C_{max}$ を生成することができ、

(b)  $C_{max}$ を達成して4分以内に血中アポモルヒネ濃度が $C_{max}$ のわずか80%に低下する方法が提供される。

【0047】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、

(I)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において使用するための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされるアポモルヒネであって、

40

(a)アポモルヒネが吸入によって投与され、アポモルヒネ製剤が、吸入の1分から10分以内(例えば、1分から5分、例えば、1分から3分)にアポモルヒネの $C_{max}$ を生成することができ、

(b)  $C_{max}$ を達成して4分以内に血中アポモルヒネ濃度が $C_{max}$ のわずか80%に低下するアポモルヒネ、

(II)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において使用するための、アポモルヒネ、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストを含むキットであって、

(a)アポモルヒネが吸入によって投与され、アポモルヒネ製剤が、吸入の1分から10分以内に(例えば、1分から5分、例えば、1分から3分)アポモルヒネの $C_{max}$ を生成することがで

50

き、

(b)  $C_{max}$  を達成して4分以内に血中アポモルヒネ濃度が $C_{max}$  のわずか80%に低下するキット、ならびに

(III) パーキンソン病の症状を処置および/または防止するための薬物の調製における、任意選択によって有効量のレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされる有効量のアポモルヒネを含む使用であって、

(a) アポモルヒネが吸入によって投与され、アポモルヒネ製剤が、吸入の1分から10分以内に(例えば、1分から5分、例えば、1分から3分)アポモルヒネの $C_{max}$  を生成することができ、

(b)  $C_{max}$  を達成して4分以内に血中アポモルヒネ濃度が $C_{max}$  のわずか80%に低下する使用が提供される。

【0048】

本発明のなおまたさらなる一態様において、アポモルヒネを、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせて送達するステップを含む、パーキンソン病を有する患者における睡眠不足を低減する方法であって、アポモルヒネが吸入によって投与される方法が提供される。

【0049】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、

(I) パーキンソン病を有する患者における睡眠不足の低減において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされるアポモルヒネであって、吸入によって投与される、アポモルヒネ、

(II) パーキンソン病を有する患者における睡眠不足の低減において用いるための、アポモルヒネ、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストを含むキットであって、アポモルヒネが吸入によって投与されるキット、ならびに

(III) パーキンソン病を有する患者における睡眠不足の低減のための薬物の調製における、任意選択によって有効量のレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせて有効量のアポモルヒネを含む使用であって、アポモルヒネが吸入によって投与される使用

が提供される。

【0050】

本発明のなおさらなる一態様において、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせて、アポモルヒネを吸入によって送達するステップを含む、パーキンソン病を有する患者におけるオフエピソードを低減する方法が提供される。

【0051】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、

(I) パーキンソン病を有する患者におけるオフエピソードの低減において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされるアポモルヒネであって、吸入によって送達されるアポモルヒネ、

(II) パーキンソン病を有する患者におけるオフエピソードを低減する、吸入用のアポモルヒネ、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストを含むキットであって、アポモルヒネが吸入によって送達されるキット、ならびに

(III) パーキンソン病を有する患者におけるオフエピソードを低減する薬物の調製における、任意選択によって有効量のレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わされる、有効量の吸入用のアポモルヒネを含む使用であって、アポモルヒネが吸入によって送達される使用

が提供される。

【0052】

本発明のなおさらなる一態様において、任意選択によってレボドパ、および/またはア

10

20

30

40

50

ポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせ、アポモルヒネを吸入によって送達するステップを含む、パーキンソン病を有する患者におけるジスキネジアを低減する方法が提供される。

【0053】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、

(I)パーキンソン病を有する患者におけるジスキネジアの低減において用いるための、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせられるアポモルヒネであって、吸入によって送達されるアポモルヒネ、

(II)パーキンソン病を有する患者におけるジスキネジアを低減するための、吸入用のアポモルヒネ、任意選択によってレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストを含むキットであって、アポモルヒネが吸入によって送達されるキット、ならびに

(III)パーキンソン病を有する患者におけるジスキネジアを低減する薬物の調製における、任意選択によって有効量のレボドパ、および/またはアポモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせ、有効量の吸入用のアポモルヒネを含む使用であって、アポモルヒネが吸入によって送達される使用が提供される。

【0054】

本発明のまたさらなる一態様において、吸入されたドパミンアゴニスト製剤を、任意選択によってレボドパおよび/または異なるドパミンアゴニストと組み合わせ送達するステップを含む、ドパミンアゴニスト欠乏症に付随する疾患の症状を処置および/または防止する方法であって、

(c)ドパミンアゴニスト製剤が、吸入の1分から10分以内(例えば、1分から5分、例えば、1分から3分)にアポモルヒネの $C_{max}$ を生成することができ、

(d)  $C_{max}$ を達成して4分以内に血中ドパミンアゴニスト濃度が $C_{max}$ のわずか80%に低下する方法が提供される。

【0055】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、

(I)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において用いるための、任意選択によってレボドパおよび/または異なるドパミンアゴニストと組み合わせられるドパミンアゴニストであって、

(a)ドパミンアゴニストが吸入によって投与され、アポモルヒネ製剤が、吸入の1分から10分以内(例えば、1分から5分、例えば、1分から3分)にアポモルヒネの $C_{max}$ を生成することができ、

(b) $C_{max}$ を達成して4分以内に血中ドパミンアゴニスト濃度が $C_{max}$ のわずか80%に低下するドパミンアゴニスト、

(II)パーキンソン病の症状の処置および/または防止において使用するための、ドパミンアゴニスト、任意選択によってレボドパおよび/または異なるドパミンアゴニストを含むキットであって、

(a)ドパミンアゴニストが吸入によって投与され、アポモルヒネ製剤が、吸入の1分から10分以内(例えば、1分から5分、例えば、1分から3分)にアポモルヒネの $C_{max}$ を生成することができ、

(b) $C_{max}$ を達成して4分以内に血中ドパミンアゴニスト濃度が $C_{max}$ のわずか80%に低下するキット、ならびに

(III)パーキンソン病の症状を処置および/または防止するための薬物の調製における、任意選択によって有効量のレボドパおよび/または異なるドパミンアゴニストと組み合わせ、有効量のドパミンアゴニストを含む使用であって、

10

20

30

40

50

(a) ドパミンアゴニストが吸入によって投与され、アボモルヒネ製剤が、吸入の1分から10分以内(例えば、1分から5分、例えば、1分から3分)にアボモルヒネの $C_{max}$ を生成することができ、

(b)  $C_{max}$ を達成して4分以内に血中ドパミンアゴニスト濃度が $C_{max}$ のわずか80%に低下する、

使用

が提供される。

【0056】

直前の態様の一実施形態において、疾患は、1つまたは複数のパーキンソン病、下肢静止不能症候群、または下垂体腫瘍の形態の癌(例えば、パーキンソン病)から選択される。

【0057】

本発明のなおまたさらなる一態様において、請求項のいずれか一項に記載の(例えば、装置が乾燥粉末吸入器、加圧定量吸入器、またはネブライザーである)アボモルヒネ組成物を含む吸入装置が提供される。

【0058】

本発明のさらなる一態様において、本発明において処置するパーキンソン患者は、少なくとも5年間、一態様においては10年を超えて、パーキンソン病と診断されている患者である。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1】3つの独立した第II相臨床試験からの、実薬処置群およびプラセボ群の人口統計的特徴を示す表である。VR040/2/003およびVR040/2/008試験はVectura Limitedによって行われた。APO202は、Arch Neurol 2001において公表された研究からの試験データである。

【図2】3つの独立した第II相臨床試験(VR040/2/003、VR040/2/008、およびAPO202)からの、実薬およびプラセボの診療所内UPDRS III変化の比較を示す表である。分析は処置意図(ITT)患者集団を利用している。

【図3】UPDRS III診療所内の変化をグラフ形式で示す図である。UPDRS IIIの、投薬前からの最大変化の平均をパーセント値として示す。分析は同様にITT患者集団を利用している。

【図4】VR040/2/008試験において試験期間にわたる、実薬処置群対プラセボ処置群に対するUPDRS IIIにおける、平均の速やかで持続性のある改善を示す図である(ITT患者集団における)。

【図5】3つの独立した第II相臨床試験(VR040/2/003、VR040/2/008、およびAPO202)からの、実薬およびプラセボの診療所内のUPDRS III変化の比較を示す表である。分析は、VR040/2/003およびVR040/2/008の比較に対してプロトコル準拠(PP)患者集団、ならびにAPO202試験に対してITT患者集団を利用している。

【図6】VR040/2/008試験において実薬処置群およびプラセボ処置群によって経験された、在宅オフエピソード(ITT集団)の比率を示す図である。

【図7】2つの独立した第II相臨床試験(VR040/2/008およびAPO202)の、在宅投薬期間の間、1日あたりの毎日の「オフ」エピソードの比較を示す表である。ITTおよびPP患者集団を比較した。

【図8】VR040/2/008およびAPO202臨床試験からの実薬処置群およびプラセボ群におけるベースライン値と比較した、平均の毎日の「オフ」エピソードにおける時間における低減の比較を示す図である。分析はITT患者集団を利用している。

【図9】3つの独立した第II相臨床試験(VR040/2/003、VR040/2/008、およびAPO202)からのITT患者集団における治療上の利点までの時間を示す表である。分析はITT患者集団を利用している。

【図10】VR040/2/008およびAPO202試験における実薬処置群およびプラセボ群によって経験された睡眠の1日の平均期間を要約する表である。分析はITT患者集団を利用している

10

20

30

40

50

。

【図 1 1】患者にジスキネジアがない、厄介ではないジスキネジアがある、または厄介なジスキネジアがある、1日の平均の「オン」エピソードを要約する表である。VR040/2/008 およびAPO202試験を比較したものであり、分析はITT患者集団を利用している。

【図 1 2】VR040/2/008実薬処置群からの患者が、オン時間、オフ時間を経験する場合の、24時間日(24 hour day)にわたる平均時間は、眠っているか、またはジスキネジアを経験しているいずれかであることを示す図である。

【図 1 3 - 1】安全性データ、具体的には、診療所内および在宅でのVR040/2/008試験フェーズの間、処置関連の有害事象(AE)を有する様々な患者の数および比率の要約を示す表である。

【図 1 3 - 2】安全性データ、具体的には、診療所内および在宅でのVR040/2/008試験フェーズの間、処置関連の有害事象(AE)を有する様々な患者の数および比率の要約を示す表である。

【図 1 4】3つの独立した臨床試験(VR040/2/008、APO202、およびAPO302)における、AE(診療所内および在宅フェーズ)を報告した患者のパーセント値を示す図である。

【図 1 5】診療所内のVR040/2/008の、投薬前からの収縮期血圧の平均の変化である、起立負荷を示す図である(ITT患者集団)。

【図 1 6】診療所内のVR040/2/008の、投薬前からの拡張期血圧の平均の変化である、起立負荷を示す図である(ITT患者集団)。

【図 1 7】診療所内のVR040/2/008の、投薬前からの平均脈拍数の変化である、起立負荷を示す図である(ITT患者集団)。

【図 1 8】臨床上的潜在的な懸念である収縮期血圧値を有する患者の数の要約を示す図である(ITT患者集団)。

【図 1 9】臨床上的潜在的な懸念である拡張期血圧値を有する患者の数の要約を示す図である(ITT患者集団)。

【図 2 0】臨床上的潜在的な懸念である脈拍数値を有する患者の数の要約を示す図である(ITT患者集団)。

【図 2 1】診療所内のVR040/2/008の12誘導の心臓の安全性評価を示す図である(ITT患者集団)。

【図 2 2】臨床上的潜在的な懸念のあるECGチャートを有する患者の数の要約を示す図である(ITT患者集団)。

【図 2 3】試験期間にわたる平均FEV1(L)における変化を示す図である(ITT患者集団)。

【図 2 4】2つの独立した臨床試験(Movement Disorders 2010において公表された、VR040/2/008およびメレボドパ/カルビドパ試験)からの患者における毎日の平均の「オフ」エピソードを比較する図である(ITT患者集団)。

【図 2 5】肺投与(VR040/2/003およびVR040/2/008)ならびに舌下投与(S90049)のアボモルヒネからの、実薬およびプラセボの診療所内UPDRS III変化を比較する図である。分析はITT患者集団を利用している。

【図 2 6】最近の臨床試験において(VR040)吸入のアボモルヒネで処置した患者に対する典型的な薬物動態プロファイルを示す図である。

【図 2 7】皮下投与したアボモルヒネと比較した、VR040/2/003試験において観察されたアボモルヒネ薬物動態プロファイルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0060】

本発明は、パーキンソン病を有する患者の処置において吸入のアボモルヒネを用いる有効性を実証するものであり、注射のアボモルヒネと比較した場合、患者に対する利益を実証する。

【0061】

定義

疑いを避けるために、本発明の文脈において、「処置」という用語は、このような処置

10

20

30

40

50



を必要とする患者の治療的処置または姑息的処置に対する言及、ならびに関連の疾患状態に感受性である患者の予防的処置および/または診断に対する言及を含む。

【 0 0 6 2 】

「患者」および「患者(複数)」という用語は、哺乳動物(例えば、ヒト)の患者に対する言及を含む。

【 0 0 6 3 】

「有効量」という用語は、処置する患者に対して治療効果を付与する化合物の量(例えば、疾患を処置または防止するのに十分である量)を意味する。

【 0 0 6 4 】

効果は、客観的であっても(すなわち、ある試験もしくはマーカーによって測定可能である)、または主観的であっても(すなわち、対象が効果の徴候を有する、もしくは効果を感じる)よい。

【 0 0 6 5 】

本明細書で用いられる場合、「名目上の投与量」(ND)という用語は、容器(計量投与量(Metered Dose)としても知られている)において計量される薬物の量である。これは、送達投与量(Delivered Dose)と呼ばれる、患者に送達される薬物の量と異なる。

【 0 0 6 6 】

微粒子画分(FPF)は通常、「微粒子投与量」(FPD; $<5\mu\text{m}$ である投与量)を、装置を離れる投与量である排出投与量(ED)によって除したものと定義される。FPFはパーセント値として表わされる。本明細書において、EDのFPFは $\text{FPF(ED)}$ と言及され、 $\text{FPF(ED)} = (\text{FPD}/\text{ED}) \times 100\%$ として算出される。

【 0 0 6 7 】

FPDは、Multistage Liquid Impinger、United States Pharmacopoeia 26、第601章、Apparatus 4 (2003年)、Andersen Cascade ImpactorまたはNew Generation Impactorによって測定することができる。

【 0 0 6 8 】

本明細書において用いる場合、「微粒子分画」(FPF)という用語は、FPDをプリスターまたはカプセルにおける投与量である計量投与量(MD)によって除し、パーセント値として表わしたものとやはり定義することができる。本明細書において、MDのFPFは $\text{FPF(MD)}$ と呼ばれ、 $\text{FPF(MD)} = (\text{FPD}/\text{MD}) \times 100\%$ として算出される。

【 0 0 6 9 】

「超微粒子投与量」(UFPD)という用語は、本明細書において、直径が $3\mu\text{m}$ を超えない装置によって送達される有効材料の合計質量を意味するのに用いられる。「超微粒子画分」という用語は、本明細書において、直径が $3\mu\text{m}$ を超えない装置によって送達される有効材料の合計量のパーセント値を意味するのに用いられる。パーセント超微粒子投与量( $\%\text{UFPD}$ )という用語は、本明細書において、直径が $3\mu\text{m}$ を超えない装置で送達される合計の計量投与量のパーセント値を意味するのに用いられる(すなわち、 $\%\text{UFPD} = 100 \times \text{UFPD}/\text{合計計量投与量}$ )。

【 0 0 7 0 】

「送達される投与量」および「放出される投与量」または「ED」という用語は、本明細書において交換可能に用いられる。これらは、吸入製品に対して現在のヨーロッパ薬局方(EP)モノグラフにおいて記載されている通りに測定される。

【 0 0 7 1 】

「吸入器の作動」は、その間に一投与量の粉末が、吸入器の休止位置から除去されるプロセスを意味する。このステップは、粉末が、使用の準備ができた吸入器中に充填された後に起こる。

【 0 0 7 2 】

「処置意図」(ITT)集団は、無作為化されており、診療所において試験処置を少なくとも1投与量投与されている全ての患者を意味する。

【 0 0 7 3 】

10

20

30

40

50

「プロトコール準拠」(PP)集団は、プロトコールを大きく違反せずに試験に参加しているITT集団における全ての患者を意味する。

【0074】

ジスキネジアのない「オン」状態という用語は、患者が、パーキンソン病を発症する前に感じた方法と同様に感じる場合を意味する(正常な運動機能および定例の活動を行う能力の点において)。

【0075】

厄介ではないジスキネジアを有する「オン」状態という用語は、患者が顕著ではあるが定例の活動を妨害しない軽度のジスキネジアを有する「オン」状態にある場合を意味する。

10

【0076】

厄介ではないジスキネジアを有する「オン」状態という用語は、患者が顕著ではあるが定例の活動を妨害しない軽度のジスキネジアを有する「オン」状態にある場合を意味する。

【0077】

厄介なジスキネジアを有する「オン」状態という用語は、患者が、幾分困難である、または非常に困難である定例の活動を行うのに十分重症であるジスキネジアを有する「オン」状態にある場合を意味する。

【0078】

「オフ」状態という用語は、患者が、症状の悪化で、良好な作業を停止する場合を意味する。

20

【0079】

「統一パーキンソン病評価尺度」(UPDRS)という用語は、パーキンソン病の長期的な経過にしたがう評点ツールである。これは1)精神作用、行動、および気分、2)ADL、ならびに3)運動のセクションからなる。これらは面接によって評価される。セクションの中には、各極限に対して割り当てられた複数の等級を必要とするものもある。合計199ポイントが可能である。199は最悪の(合計の)能力障害を表わし、0は能力障害なしを表わす。

【0080】

有効薬剤の可能な形態

本明細書(本発明のあらゆる態様または実施形態において)中における有効成分(例えば、アポモルヒネ、レボドパ、カルビドパ、エンタカボン)への言及は、このような有効成分それ自体、このような化合物の互変異性体、ならびに薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物、またはこのような有効成分の薬学上機能的な誘導体への言及を含む。

30

【0081】

言及することができる薬学的に許容される塩は、酸付加塩および塩基付加塩を含む。このような塩は、従来の手段によって、例えば、遊離の酸または遊離の塩基の形態の有効成分(例えば、アポモルヒネ、レボドパ、カルビドパなど)の、任意選択によって溶媒中の、または塩が不溶性である媒体中の、好適な酸または塩基の1つまたは複数の同等物との反応によって、その後、標準の技術を用いた(例えば、真空中で、凍結乾燥もしくはろ過によって)、前記溶媒または前記媒体の除去によって形成することができる。塩は、塩の形態の有効成分(例えば、アポモルヒネ、レボドパ、カルビドパなど)の対イオンを、別の対イオンと、例えば、適切なイオン交換樹脂を用いて、交換することによっても調製することができる。

40

【0082】

薬学的に許容される塩の例には、鉱酸および有機酸に由来する酸付加塩、ならびにナトリウム、マグネシウム、または特にカリウムおよびカルシウムなどの金属に由来する塩が含まれる。

【0083】

酸付加塩の例には、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アリアルスルホン酸(例えば、ベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジス

50

ルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸)、アスコルビン酸(例えば、L-アスコルビン酸)、L-アスパラギン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、酪酸、(+)-ショウノウ酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸(例えば、D-グルコン酸)、グルクロン酸(例えば、D-グルクロン酸)、グルタミン酸(例えば、L-グルタミン酸)、 $\alpha$ -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸(例えば、(+)-L-乳酸および(±)-DL-乳酸)、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸(例えば、(-)-L-リンゴ酸)、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタリン酸、メタンスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸(例えば、(+)-L-酒石酸)、チオシアン酸、ウンデシレン酸、および吉草酸と形成される酸付加塩が含まれる。

10

20

30

40

50

#### 【0084】

塩の詳しい例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、および硫酸などの鉱酸に由来する塩、酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、アリールスルホン酸などの有機酸に由来する塩、ならびにナトリウム、マグネシウム、または特にカリウムおよびカルシウムなどの金属に由来する塩がある。

#### 【0085】

上記で言及した通り、本明細書で論じる有効薬剤はまた、有効成分およびその塩のあらゆる溶媒和化合物を含む。本明細書で言及することができる特定の溶媒和化合物は、無毒性の薬学的に許容される溶媒(以下、溶媒和溶媒(solvating solvent)と呼ぶ)の分子を、本明細書で論じる有効薬剤の固体構造(例えば、結晶構造)中に組み入れることによって形成される溶媒和化合物である。このような溶媒の例には、水、アルコール(例えば、エタノール、イソプロパノール、およびブタノール)、ならびにジメチルスルホキシドが含まれる。溶媒和化合物は、有効成分を、溶媒和溶媒を含む溶媒または溶媒の混合物と再結晶することによって調製することができる。あらゆる所与の場合において溶媒和化合物が形成されているか否かは、有効成分の結晶を、熱重量分析(TGE)、示差走査熱量測定(DSC)、およびX線結晶学などのよく知られており、標準的である技術を用いて分析にかけることによって決定することができる。

#### 【0086】

溶媒和化合物は、化学量論的または非化学量論的の溶媒和化合物であってよい。本明細書で言及することができる特定の溶媒和化合物は水和物であり、水和物の例には、半水和物、一水和物、および二水和物が含まれる。

#### 【0087】

これらを作成し、特徴付けるのに用いられる溶媒和化合物および方法のより詳しい考察には、Brynら、Solid-State Chemistry of Drugs、第2版、SSCIによる出版、Inc of West Lafayette, IN, USA、1999年ISBN 0-967-06710-3を参照されたい。

#### 【0088】

本明細書で規定する有効成分の「薬学上機能的な誘導体」には、エステル誘導体、ならびに/あるいは、本発明のあらゆる関連の化合物と同じ生物学的機能および/または活性を有し、またはこれらをもたらす誘導体が含まれる。したがって、本発明の目的で、これらの用語はまた、本明細書に記載する有効成分のプロドラッグを含む。

#### 【0089】

関連の有効成分の「プロドラッグ」という用語は、経口投与または非経口投与の後、in vivoで代謝されて、実験的に検出できる量の化合物を、予め決定された時間内に(例えば、6時間から24時間の間の投薬間隔内に(すなわち、1日1回から4回)形成するあらゆる化合

物を含む。

【0090】

本明細書に記載する有効成分のプロドラッグは、このようなプロドラッグを哺乳動物の対象に投与した場合、in vivoで、修飾が切断されるような方法で、化合物上に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。修飾は、典型的に、親化合物をプロドラッグの置換基と合成することによって実現される。プロドラッグは、式Iの化合物におけるヒドロキシ、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシル、またはカルボニル基がin vivoで切断されて、それぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシル、またはカルボニル基を再生することができるあらゆる基に結合している、有効成分を含む。

10

【0091】

プロドラッグの例には、それだけには限定されないが、ヒドロキシル官能基のエステルおよびカルバメート、カルボキシル官能基のエステル基、N-アシル誘導体、およびN-マンニヒ塩基が含まれる。プロドラッグに対する全般的な情報は、例えば、Bundegaard, H.、「Design of Prodrugs」、1-92頁、Elsevier、New York-Oxford (1985年)に見出すことができる。

【0092】

本発明の以下の実施形態に関して、「アポモルヒネ」に対する言及は、「吸入のドパミンアゴニスト製剤」を用いる本発明の態様を網羅するものともされることに留意されたい。

20

【0093】

アポモルヒネの送達および投薬

本発明の実施形態は、単独でまたは任意の組合せで用いることができ、以下を含む：

(a) アポモルヒネは、レボドパおよび/またはドパミンアゴニストと同じ組成物中であってよく、あるいは、特に、アポモルヒネはレボドパおよび/またはドパミンアゴニストを含む組成物と別の組成物中であり、

(b) アポモルヒネは肺吸入によって送達され、

(c) アポモルヒネは、乾燥粉末組成物などの組成物の形態であってよく、

(d) アポモルヒネを含む組成物は、少なくとも5重量%(例えば、少なくとも約10重量%、20重量%、30重量%、40重量%、50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、もしくは90重量%)のアポモルヒネ、例えば、少なくとも約75重量%、85重量%、95重量%、96重量%、97重量%、98重量%、または99重量%のアポモルヒネを含み、

30

(e) アポモルヒネを含む組成物は、添加材料(例えば、ステアリン酸マグネシウム)をさらに含み、

(f) アポモルヒネ組成物は、1つまたは複数の賦形材料(例えば、無機塩、有機塩、他の有機化合物糖、またはより詳しくはアルコール、多価アルコール、および結晶糖(例えば、マンニトール、トレハロース、メレジトース、デキストロース、もしくは特にラクトース))から作られた担体粒子をさらに含み、

(g) 担体粒子は、5から1000  $\mu\text{m}$ (例えば、4  $\mu\text{m}$ から500  $\mu\text{m}$ 、例えば、20  $\mu\text{m}$ から200  $\mu\text{m}$ 、30  $\mu\text{m}$ から150  $\mu\text{m}$ 、40  $\mu\text{m}$ から70  $\mu\text{m}$ 、または60  $\mu\text{m}$ )の間の平均粒子サイズを有することができる、

40

(h) アポモルヒネ組成物は、少なくとも60分(例えば、60分から300分、例えば、70分から240分、または特に80分から120分)の持続時間で治療効果をもたらし、

(i) アポモルヒネの最大1日量は30mg未満(例えば、27mg、例えば、24.5mg、または特に22.5mg)であり、

(j) アポモルヒネの投与量は、例えば、New Generation Impactor (Ph Eur Apparatus、60L/分)によって測定した場合、0.5mgから4.5mg(例えば、0.5mgから3mg、例えば、1.5mgから3mg、例えば、1.5mgを超えるが、3mg未満)の微粒子投与量のアポモルヒネとして提供され、

(k) アポモルヒネは、オフエピソードの発症前、または発症時にオンデマンドで投与す

50

ることができ、

(l) 投薬する場合、アボモルヒネの $C_{max}$ は、吸入による投与の10分以内に達成され(例えば、1分から5分の間、例えば、1分から3分の間、例えば、1分および2分、または代替的に、投与2.5分以内、例えば、投与2分以内、例えば、投与1.5分以内、例えば、投与1分以内に $C_{max}$ が達成され)、

(m) アボモルヒネの $C_{max}$ は投与量依存性であり、

(n) アボモルヒネは投与10分以内(例えば、2分から5分の間)に治療効果をもたらし、

(o) アボモルヒネは、レボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストと逐次的に、同時に、または随伴的に投与され、

(p) アボモルヒネは、制吐薬の非存在下で用いられ、

10

(q) 適切には、本明細書で言及する $C_{max}$ は、大多数の患者、例えば、少なくとも50%の患者(例えば、少なくとも60%、例えば、少なくとも70%、例えば、少なくとも80%の患者)において達成され、

(r) アボモルヒネの濃度は、 $C_{max}$ の4分後に、 $C_{max}$ のわずか70%(例えば、 $C_{max}$ のわずか60%、例えば、 $C_{max}$ のわずか50%、例えば、 $C_{max}$ のわずか40%、例えば、 $C_{max}$ のわずか30%)に低下し、

(s) アボモルヒネの濃度は、 $C_{max}$ の5分以内に、 $C_{max}$ のわずか50%に低下する(例えば、アボモルヒネの濃度は、 $C_{max}$ の7分以内に、 $C_{max}$ のわずか60%に低下する)。

#### 【0094】

一実施形態において、組成物は、患者に投与されるアボモルヒネの名目上の投与量を含み、アボモルヒネの量は、最高15mg、14mg、13mg、12mg、11mg、10mg、9mg、8mg、7mg、6mg、または最高5mgであり、特に、名目上の投与量は少なくとも0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、または8mgである。

20

#### 【0095】

本発明の一実施形態において、吸入によってパーキンソン病を処置するために用いられる組成物は、約1~8mgからの名目上の投与量、例えば、2.3mg、2.4mg、3.5mg、5mg、7.3mg、または7.7mgのアボモルヒネ(例えば、塩酸塩の重量に基づいて、アボモルヒネ、アボモルヒネ遊離塩基、これらの薬学的に許容される塩もしくはエステル)を含む。一実施形態において、この名目上の投与量は、アボモルヒネのFPDの1.5mg、2.5mg、3.5mg、または4.5mgFPDをそれぞれ生成する。

30

#### 【0096】

一実施形態において、名目上の投与量のアボモルヒネは、例えば、受動的乾燥粉末吸入器から送達した場合、1~5mgFPDから、例えば、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mgFPDをそれぞれ実現することができる。

#### 【0097】

本発明の別の実施形態において、粉末組成物の投与量は、Multistage Liquid Impinger、United States Pharmacopoeia 26、第601章 Apparatus 4 (2003年)、Andersen Cascade Impactorまたは特にNew Generation Impactor (例えば、60L/分のPh Eur Apparatus)によって測定した場合、約400  $\mu$ gから約6000  $\mu$ gのアボモルヒネ(塩酸塩の重量に基づいて)の微粒子投与量を送達する。特に、この投与量は、このような器具を用いて評価した場合、約400  $\mu$ gから約5000  $\mu$ g、例えば、1 mg~5mg、例えば、1mg、2mg、3mg、4mg、もしくは5mg、または例えば1.5 mg~4mg、例えば、1.5mg~3.5mgの微粒子投与量を送達する。

40

#### 【0098】

本発明の状況において、アボモルヒネまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの投与量(例えば、マイクログラムもしくはミリグラムにおける)は、塩酸塩(アボモルヒネ塩酸塩)の重量に基づいて記載される。同様に、本明細書に記載する他の薬剤(例えば、レボドパ、カルビドパ、およびエンタカポン)の投与量は、適切には、オリジナルの発明者が処方した情報において規定される通りである(例えば、Novartisによって生成されるStavelo(登録商標)に対する処方情報を参照されたい)。

#### 【0099】

50

別の一実施形態において、組成物は、1日量を提供し、これは、約1mgから30mg未満の間(例えば、最高27mg、例えば、最高24.5mg、または特に最高22.5mg)の、24時間の期間にわたって投与される投与量である。1日量は、しばしば数々の投与量に分割される。特に、1日量は約1mgから約18mgの間(例えば、約2mgから16mgの間、約4mgから14mgの間、または特に約5mgから12mgの間)である。これらの1日量は、単一の場合に(通常複数の吸入を伴って)投与され得るが、1日量を24時間の期間にわたって散らし、患者は平均2~3回の別々の単一の投与を投与されるが、患者の中には5~7投与量(例えば、6投与量)投与されるものもあってよく、1日の極限は、24時間に30mg未満(例えば、27mg、例えば、24.5mg、または特に22.5mg)である。アポモルヒネの一般的な投与量の推奨値は、最大に許容できる一回量(すなわち6mgから10mgの間)およびアポモルヒネの最大1日量に関して、医療当局によって異なり、最大1日量としては、欧州および米国においてはそれぞれ100mgおよびおよそ25mgが推奨されている。

10

#### 【0100】

別の一実施形態において、組成物により、投与量が、約60分、約45分、約30分、約20分、約15分、または約10分の間隔など、規則的で頻繁な間隔で投与できるようになり、上記で言及した注入ポンプの効果に匹敵するオフエピソードを患者が経験するのを避けるための維持療法が提供される。このような一実施形態において、選ばれた間隔で投与される個々の投与量は、安全限界内で1日量を提供するように調節されるが、患者に症状からの十分な開放をもたらすのが望ましい。例えば、個々の各微粒子投与量は、ほぼ約0.5mgから約7mg程度のアポモルヒネを提供することができる。この範囲内の微粒子投与量は、約0.8mgから11.5mgの名目上の投与量からが一般的に可能であり得る。一実施形態において、送達される微粒子投与量は、0.5~6mgの間のアポモルヒネの名目上の投与量から、0.5mgから4.5mgまで、1.5mgから3.0mgまで、またはより詳しくは約1.5mgを超え約3.0mg未満であってよい。投薬が微粒子投与量2mgで11.0時間の期間にわたって起こり(患者が目覚めている場合)、60分間隔である場合、これにより22mgの1日量が提供される。

20

#### 【0101】

さらに別の一実施形態において、吸入のアポモルヒネを用いてパーキンソン病を処置するための方法を記載するが、この場合、80%から95%(例えば、85%から93%、例えば、87%から92%)の間の患者を、わずか30mg(例えば、27mg、例えば、24.5mg、または特に22.5mg)の1日量を用いて処置できる。任意選択によって、投与する個々の各FPDは0.5mgから4.5mgまで(例えば、1.5mgから3.0mg、またはより詳しくは約1.5mgを超え、約3.0mg未満)である。

30

#### 【0102】

本明細書に記載するVR040/2/008臨床試験において、大多数の患者(すなわち、92%)を、低投与量(4mg未満(例えば、3.5mg未満)の名目上の投与量)の吸入のアポモルヒネを用いて効果的に処置することができ、副作用は、皮下注射のアポモルヒネを用いて観察されるものほど頻繁でも、重症でもないと思われる(図11を参照されたい)。理論によって拘泥しようとするものではないが、例えば、4mg未満(例えば、3.5mg未満)の名目上の投与量、または、例えば、1~3mgFPDの使用など、オフエピソードをコントロールするために低投与量のアポモルヒネを用いる能力により、アポモルヒネの投与で一般に観察される副作用を最小にすることができる。

40

#### 【0103】

本発明の一態様において、本明細書に記載する吸入のアポモルヒネの使用により、Apokyn(登録商標)など、本明細書に開示するPDに対する知られているアポモルヒネの注射処置に比べた場合、優れた安全性プロファイル、および典型的なAE(すなわち、あくび、傾眠、悪心および/または嘔吐、眩暈/体位性低血圧、鼻漏、幻覚もしくは錯乱、または特にジスキネジアの1つまたは複数の低減)の発生率の低減がもたらされる。

#### 【0104】

理論によって拘泥しようとするものではないが、本出願者は、肺投与後に観察される持続的で速やかな $T_{max}$ が、ジスキネジアの比率の低減が本明細書に記載するVR040/2/008試

50

験において観察された主な理由の1つであり得ると考えている。「オフ」エピソードは、従来のPD療法の濃度の低下に関連する。従来のPDの経口処置が効くまでの「すき間を埋める」目的でアポモルヒネを投与するのはこの時点である。皮下(sc)投与後の $T_{max}$ は変動するため、これが経口の $T_{max}$ と合致する可能性が増大し、ドパミンレベルおよびジスキネジアの増大をもたらす。その反面、アポモルヒネの肺吸入後に得られる持続的で速やかな $T_{max}$ のため、結果として得られる $T_{max}$ が最大の経口レベルと合致する可能性が低下し、ジスキネジア発生率の低減をもたらすと思われる。

#### 【0105】

本臨床試験において、80%を超える患者を1.5mgまたは2.5mgのFPDを用いて処置することができ、ほんの少数の異なる固定された投与量単位での集団の処置が見込まれた。本発明のなおまたさらなる一態様において、吸入のアポモルヒネを用いて集団におけるパーキンソン病を処置する方法を提供し、患者の全集団は、吸入のアポモルヒネの3つの固定された投与量のうちの1つで処置することができ、各患者に対して許容できる副作用プロファイルでの「オフ」エピソードのコントロールがもたらされる。これは、現在利用可能である異なる10濃度の皮下注射可能なアポモルヒネと対照的である。

#### 【0106】

##### 薬物動態

本発明の一実施形態にしたがってアポモルヒネを含む組成物が提供され、肺吸入による組成物の投与から約10分未満以内、特に投与から約5分以内、投与から約2分以内、または投与から1分以内にも、 $C_{max}$ がもたらされる。最も詳しくは、1分から5分以内に $C_{max}$ がもたらされる。

#### 【0107】

本発明のさらなる一実施形態において、肺吸入による組成物の投与により、投与量依存的な $C_{max}$ がもたらされる。

#### 【0108】

本発明の一実施形態において、投与量は、in vivoで、約 $3.03 \pm 0.71$ ng/mlから約 $11.92 \pm 1.17$ ng/mlの平均 $C_{max}$ をもたらす。あるいは、達成される $C_{max}$ は1ng/mlを超え、例えば2ng/mlを超え、例えば3ng/mlを超え、例えば4ng/mlを超え、例えば5ng/mlを超え、例えば6ng/mlを超え、例えば7ng/mlを超え、例えば8ng/mlを超え、例えば9ng/mlを超え、例えば10ng/mlを超え、または例えば11ng/mlを超える。 $C_{max}$ に対する上限は100ng/ml(例えば75ng/ml、例えば50ng/ml、例えば40ng/ml、例えば35ng/ml)であってよい。

#### 【0109】

一態様において、アポモルヒネの濃度は、投与7分以内に、20ng/ml未満(例えば、17.5ng/ml、15ng/ml、12.5ng/ml、10ng/ml、7.5ng/ml、5ng/ml、または2.5ng/ml)に低下する。

#### 【0110】

一態様において、本発明によるアポモルヒネの組成物はまた、肺吸入後30分から70分の間の末端の排出半減期を有するのが適切である。勃起不全の処置のために肺投与によって送達されたアポモルヒネの投与量に対する排出半減期は、およそ60分であると報告されている。本明細書に開示するパーキンソン病の処置のために肺投与によって送達されたアポモルヒネの投与量に対する排出半減期は、およそ20~60分であった。

#### 【0111】

さらに別の一実施形態において、肺吸入による組成物の投与は、少なくとも45分、特に少なくとも60分の持続時間で治療効果を提供する。一臨床試験において、75分の治療効果の平均持続時間が観察された。

#### 【0112】

対照的に、男性の勃起不全に関する最近の臨床試験において(VR004/008第IIb相試験)、大多数の患者が、作用の持続時間は2分から10分の間続いたが、 $310 \mu\text{g}$ および $430 \mu\text{g}$ の投与量を投与された患者数人は、作用の持続時間は30分を超えて続いたと報告した。

#### 【0113】

肺の病態生理学および吸入のアポモルヒネの特質の組合せは、速やかで持続的な全身性

10

20

30

40

50

の曝露をもたらし、これは速やかで予測可能な治療効果と言い換えられ、この両方ともPDの改善された処置を考慮する場合の重要な要件である。特に1分程度の短い $T_{max}$ が観察される。大多数の患者が、アボモルヒネ吸入の10分以内に転換(すなわち、治療効果の開始)を達成した。患者の中には、肺吸入によるアボモルヒネの投与2分後という早期に「オフ」から「オン」状態への転換を報告したものもあった。これは、アボモルヒネ皮下投与後に観察された $T_{max}$ と対照的であり、これは10分から60分まで異なり、患者による大きな変動性を示す。

#### 【0114】

したがって、本発明によるアボモルヒネを含む組成物は、一実施形態において、肺投与によって組成物を投与した時、投与1分から5分以内に $C_{max}$ をもたらす。 $C_{max}$ は投与量依存性である。アボモルヒネが吸入時にこのように速やかに吸収されることで、適切には、約10分以下で治療効果を提供するためにこれらの組成物を投与することが可能になる。場合によっては、治療効果は投与から約5分、約2分、または約1分程度の短時間以内に経験される。

10

#### 【0115】

理論によって拘泥しようとするものではないが、吸入のドパミンアゴニスト(例えば、アボモルヒネ)の観察される高い有効性および低い副作用は、ドパミンアゴニストの送達曲線のプロファイルの関数であると考えられる。薬物の観察される治療効果を開始するとみなされる高い開始の $C_{max}$ が実現され、その後ドパミンアゴニストが速やかに低下し、そのためドパミンアゴニストの副作用は最小となる。このようなプロファイルにより、ドパミンアゴニストの欠乏によるものであり、その処置にドパミンアゴニストを用いるパーキンソン病以外の疾患(例えば、ある種の下垂体腫瘍および下肢静止不能症候群)が効果的に処置できるようになり得る。

20

#### 【0116】

##### 自己投薬

本発明による組成物は、任意選択によって、アボモルヒネを、レボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストを含む他の有効薬剤と、逐次的、同時、または随伴的に組み合わせる場合、パーキンソン病の症状の処置をもたらす上で、または症状を全て防止するために用いるためのものである。本発明の一実施形態において、患者は、一投与量のアボモルヒネを投与することができ、投与した投与量がパーキンソン病の症状を処置または防止するのに十分であるか否かをわずか約10分の期間内に確かめることができる。さらなる一投与量のアボモルヒネが必要であると感じられる場合、これを安全に投与することができ、この手順は所望の治療効果が実現するまで繰り返すことができる。

30

#### 【0117】

アボモルヒネ投与量のこの自己用量設定は、治療効果の速やかな開始、正確で比較的低投与量のアボモルヒネ、少数の利用可能なアボモルヒネ投与量レベル、および副作用の低発生率の結果として可能である。投与の様式が無痛で好都合であり、過度の不快感または不都合のない繰返し投薬が可能であることも重要である。

#### 【0118】

特定の一実施形態において、投与量は、たった1回の吸入を必要とする一回量として患者に投与される。一実施形態において、投与量は、特に、乾燥粉末吸入装置を用いて分配されるプリスターまたはカプセルにおいて提供される。あるいは、投与量は、加圧定量吸入器(pMDI)を用いて分配され得る。

40

#### 【0119】

さらに別の一実施形態において、アボモルヒネ組成物の投与量は、必要に応じて、すなわち、患者がオフピリオドの開始を経験し、または疑う場合、患者によって投与される(すなわち、アボモルヒネは、オフエピソードの開始の前、または開始時に投与される)。これにより、「オンデマンド」の処置をもたらされる。この実施形態において、単一の有効投与量のアボモルヒネを投与することができ、あるいは、複数の低投与量を逐次的に投与することができ、各投薬の効果は、次の投与量が投与される前に患者によって評価さ

50



れる。これにより、投与量の自己用量設定および最適化が可能になる。本明細書に記載する通り、アポモルヒネの吸入は、皮下的に送達されるアポモルヒネに比べて(例えば、10分から2時間多く、例えば、15分から1時間、または特に20分から40分少ない時間が1日を通してオフエピソードに費やされる)、または従来の投薬レジメンを投与されている患者に比べて(例えば、1時間から3時間、例えば、90分から270分少ない時間が1日を通してオフエピソードに費やされる)、オフエピソードに費やされる1日あたりの合計時間を効果的に低減することができる。

#### 【0120】

肺吸入のためのアポモルヒネ組成物:粒子サイズ

過去において、市販の乾燥粉末吸入器の多くは非常に劣る投薬効率を示しており、ときには投与量中に存在する10%程度の少ない有効薬剤しか、治療効果を有することができるように実際に使用者に適切に送達されなかった。この低い効率は、高投与量の有効薬剤が所望の治療効果に必要なとされる場合には断じて許容できない。

#### 【0121】

投薬効率が欠ける理由は、乾燥粉末の投与量におけるある比率の有効薬剤が、粉末が排出によって送達装置から肺中の沈着へ進むあらゆる段階で効果的に失われる傾向があることである。例えば、相当量の材料がプリスター/カプセルまたは装置中に残存することがある。材料が、過剰のブルーム速度のため対象の咽喉中で失われることがある。しかし、送達される投与量の高パーセント値が、必要とされる過剰の空気力学径の粒子形態において存在する場合が多い。

#### 【0122】

対象の上気道における粒子のインパクションが、いわゆるインパクションパラメータによって予測されることはよく知られている。インパクションパラメータは、粒子の速度にその空気力学径の2乗をかけたものと定義される。したがって、上気道領域を通して標的の作用部位の粒子の送達に付随する確率は、空気力学径の2乗に関係する。したがって、下気道、または肺深部への送達は、その空気力学径の2乗に依存的であり、より小型のエアロゾル粒子は、使用者における投与の標的部位にはるかに到達しやすく、したがって所望の治療効果を有することができる。

#### 【0123】

10  $\mu\text{m}$ 未満の空気力学径を有する粒子は、肺中に沈着する傾向がある。2  $\mu\text{m}$ から5  $\mu\text{m}$ の範囲の空気力学径を有する粒子は、一般に呼吸器の気管支梢中に沈着し、空気力学径が0.05  $\mu\text{m}$ から3  $\mu\text{m}$ の範囲のより小型の粒子は肺胞に沈着する可能性がある。そこで、例えば、肺胞を標的とする粒子に対する高投与量の効率は、3  $\mu\text{m}$ 未満の粒子の投与量によって予測され、粒子が小型であるほどその標的部位に到達する可能性が最も高い。

#### 【0124】

本発明の一実施形態において、組成物は、わずか約10  $\mu\text{m}$ の空気動力学的中央粒子径(MMAD)を有する有効粒子の少なくとも50%、少なくとも70%、または少なくとも90%の、アポモルヒネを含む有効粒子を含む。別の実施形態において、少なくとも50%、少なくとも70%、または少なくとも90%の有効粒子が約2  $\mu\text{m}$ から約5  $\mu\text{m}$ のMMADを有する。さらに別の実施形態において、少なくとも50%、少なくとも70%、または少なくとも90%の有効粒子が、約0.05  $\mu\text{m}$ から約3  $\mu\text{m}$ の範囲の空気力学径を有する。本発明の一実施形態において、少なくとも約90%のアポモルヒネの粒子が5  $\mu\text{m}$ 以下の粒子サイズを有する。

#### 【0125】

しかし、約10  $\mu\text{m}$ 未満の直径を有する粒子は、表面積対体積比が高いため、熱力学的に不安定であり、このため著しく過剰の界面自由エネルギーがもたらされ、粒子が凝塊を形成するのを助長する。乾燥粉末吸入器において、小型粒子の凝塊形成および吸入器の壁に対する粒子の接着は問題であり、有効粒子が大型の凝集塊として吸入器を離れ、または吸入器を離れることができず、装置の内部に接着したままであり、または吸入器を詰まらせ、もしくは閉塞さえもするという結果になる。

#### 【0126】

10

20

30

40

50

吸入器の各作動間、ならびに異なる吸入器間および粒子のバッチ間でも、粒子の安定な凝集塊の形成の程度に関する不確実性により、投与量の再現性の不良がもたらされる。さらに、凝集塊の形成は、有効粒子のMMADが大いに増大することがあり、有効粒子の凝集塊が肺の必要とされる部分に到達しないことを意味する。したがって、本発明が、良好な投薬の効率および再現性をもたらす粉末製剤を提供し、正確で予想可能な投与量を送達することは不可欠である。

【0127】

10  $\mu$ m未満のサイズを有する有効粒子を含み、送達の各段階で薬学上有効な薬剤の損失を低減する、乾燥粉末系の投薬効率を改善するために多くの研究がなされている。過去には、投薬効率を増大し、より大きな投薬再現性を得るための努力は、有効薬剤の微粒子の凝集塊の形成を防ぐことに集中する傾向があった。このような凝集塊はこれら粒子の有効なサイズを増大し、したがって、下気道または肺深部にこれら粒子が到達するのを妨げるが、有効粒子は所望の治療効果を有するために下気道または肺深部に沈着しなければならない。提唱された措置は、比較的大型の担体粒子の使用を含んでいた。有効薬剤の微粒子は、ファンデルワールス力などの粒子間力の結果として担体粒子の表面に付着するようになる傾向がある。吸入器装置の作動時に、有効粒子は担体粒子から脱離し、次いで吸入可能な形態のエアロゾル雲中に存在すると想定されている。さらに、または代替として、粒子間の粘着および接着を改変する力制御剤として働く添加材料を含めることが提唱されている。

10

【0128】

20

しかし、送達する薬物の投与量が非常に高い場合、特に少なくとも組成物の70%が、本発明に特に開示する通り、アボモルヒネからなる場合、粉末組成物に対する添加材料の選択肢は限られている。それにもかかわらず、良好な投薬の効率を確実にするのに、乾燥粉末組成物が良好な流動および分散の性質を示すのは不可避である。

【0129】

さらなる有効成分

本発明のさらなる実施形態としては、

(i) ドパミンアゴニストが、存在する場合は、プロモクリプチン、ブラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチンから選択される(例えば、各々に対する1日量は、それぞれ、1日あたり2.5mgから100mg、0.375mgから6mg(すなわち1.5mg)、0.25mgから24mg、および2~6mgの間である)、

30

(ii) レボドパおよび/またはドパミンアゴニストの組成物が、経口的に、経皮的に、または注入によって(例えば、経口的にまたは経皮的に)投与される、

(iii) レボドパの最大1日量は1600mg(例えば、1500mg)である、

(iv) パーキンソン病の症状を処置および/または防止する他の薬剤を含む、

(v) レボドパおよび/またはドパミンアゴニストの組成物が、パーキンソン病の症状を処置および/または防止する他の薬剤をさらに含む(例えば、パーキンソン病の症状を処置および/または防止する他の薬剤をさらに含むレボドパおよび/またはドパミンアゴニストの組成物は、1つもしくは複数の有効成分を含む単一剤形または複数剤形であってよい)、

40

(vi) 他の薬剤が、1つまたは複数のさらなるドパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼB阻害薬、芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン薬、および抗ムスカリン薬(例えば、トルカポン、イプラトロピウム、オキシトロピウム、チオトロピウム、グリコピロレート、アトロピン、スコプラミン、トロピカミド、ピレンゼピン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、ジサイクロミン、フラボキセート、オキシブチニン、シクロペントレート、トリヘキシフェニジル、ベンズヘキソール、ダリフェナシン、プロシクリジン、特に、ジフルオロメチルドパ、-メチルドパ、またはより詳しくは、プロモクリプチン、ブラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、カルビドパ、ベンセラジド、セレギリン、ラサギリン、エンタカポン)から選択される、

(vii) プロモクリプチン(2.5mgから100mg)、ブラミペキソール(0.375mgから6mg(すなわち

50

、1.5mg))、ロピニロール(0.25mgから24mg)、ロチゴチン(2mg～6mg)、カルビドパ(12.5mgから300mg)、ベンセラジド(25mgから200mg)、セレギリン(1.25mgから2.5mg)、ラサギリン(1mg)、エンタカボン(200mgから1600mg)、トルカボン(100mgから600mg)、イブラトロピウム(17  $\mu$ gから84  $\mu$ g)、チオトロピウム(18  $\mu$ gから36  $\mu$ g)、グリコピロレート(2mgから8mg)、アトロピン(7.5mgから20mg)、スコブラミン(0.4mgから0.8mg)、ジフェンヒドラミン(10mgから400mg)、ジメンヒドリナート(50mgから400mg)、ジシクロミン(30mgから160mg)、フラボキセート(300mgから800mg)、オキシブチニン(10mgから15mg)、トリヘキシフェニジル(3mgから6mg)、ベンズヘキソール(1mgから4mg)、ダリフェナシン(7.5mgから15mg)、およびプロシクリジン(0.4mgから0.6mg)の適切な1日量が括弧によって示される通りである、(viii)レボドパが、カルビドパ、任意選択によってエンタカボンと組み合わせて提供される、

10

(ix)レボドパおよび/またはドパミンアゴニストの組成物が、パーキンソン病の処置に対して推薦される治療上の投薬レジメンの部分として摂取される、

(x)レボドパおよび/またはドパミンアゴニスト(任意選択によって、他の有効薬剤を含む)が、アポモルヒネと逐次的に、同時に、または随伴的に投与され得る実施形態が挙げられる。

#### 【0130】

本発明にしたがって、アポモルヒネを単独で投与することができる(すなわち、単独療法として)。しかし、本発明の代替の実施形態において、アポモルヒネを、別の治療薬(例えば、PDの処置のための別の治療薬)と併用で投与することができる。

20

#### 【0131】

本明細書で用いる場合、「別の治療薬」という用語は、パーキンソン病の処置に有用であることが知られている(例えば、処置において有効であることが知られている)、1つまたは複数の(例えば、1つの)治療薬への言及を含む。

#### 【0132】

言及することができる特定の他の治療薬には、例えば、レボドパ(L-DOPA)、ドパミンアゴニスト(例えば、プラミペキソール、ロピニロール、またはロチゴチン)、モノアミノオキシダーゼB阻害剤(例えば、セレギリンまたはラサギリン)、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、エンタカボンまたはトルカボン)、アマンタジン、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例えば、ドネペジル、リバスチグミン、またはガランタミン)、およびグルタメート阻害薬(例えば、メマンチン)、ならびに本明細書に記載する他の薬剤が含まれる。

30

#### 【0133】

本明細書で用いられる「逐次的に、同時に、または随伴的に投与する」という用語は、別々の医薬剤の投与(1つがアポモルヒネを含み、1つまたは複数の他のものが1つまたは複数の他の治療薬を含む)、ならびに

アポモルヒネおよび他の治療薬を含む単一の医薬剤の投与への言及を含む。

#### 【0134】

特定の一実施形態において、レボドパを肺吸入によって投与する場合、アポモルヒネおよびレボドパは異なる容器から送達される。

40

#### 【0135】

本明細書に記載する他の有効薬剤(すなわち、アポモルヒネではないもの)は、あらゆる適切な経路によって投与することができるが、特に、薬学的に許容される剤形中に化合物を含む医薬調製物の形態において、経口的、静脈内、筋肉内、皮膚的(cutaneously)、皮下的、経粘膜的(例えば、舌下または頬側)、直腸、経皮、経鼻、肺(例えば、気管または気管支)的、局所的、あらゆる他の非経口的経路によって投与することができる。言及することができる特定の投与様式には、経口、経皮、静脈内、皮膚、皮下、経鼻、筋肉内、または腹腔内の投与が含まれる。言及することができるさらにより詳しい投与様式には、経口および経皮投与が含まれる。

50

## 【0136】

本明細書に記載する他の有効薬剤は、一般に、意図される投与経路および標準の薬剤上の実践に当然払うべき注意を払って選択することができる、薬学的に許容される補助剤、希釈剤、または担体との混合物の医薬製剤として投与される。このような薬学的に許容される担体は、有効化合物に対して化学的に不活性であってよく、使用の条件下で有害な副作用または毒性がないことがある。適切な薬剤製剤は、例えば、Remington The Science and Practice of Pharmacy、第19版、Mack Printing Company、Easton、Pennsylvania (1995年)において見出すことができる。非経口投与に対して、パイロジェンフリーであり、必要なpH、等張性、および安定性を有する、非経口的に許容される水溶液を用いることができる。適切な溶液は当業者にはよく知られており、多くの方法が文献に記載されている。薬物送達の方法の簡潔な概説は、Langer、Science (1990年) 249巻、1527頁などにおいても見出すことができる。

10

## 【0137】

その他の点では、適切な製剤の調製は、当業者であれば、日常的な技術を用いて、ならびに/あるいは標準的かつ/または許容される薬学上の実践にしたがって日常的に実現することができる。

## 【0138】

本発明にしたがって用いられるあらゆる医薬製剤における、本明細書に記載する他の有効薬剤の量は、処置する状態の重症度、処置する特定の患者、および用いる化合物など、様々な要因に依存する。いずれにしても、製剤中の本明細書に記載する他の有効薬剤の量は、当業者が日常的に決定することができる。

20

## 【0139】

例えば、錠剤またはカプセル剤などの固体の経口組成物は、1%(w/w)から99%(w/w)の有効成分、0%(w/w)から99%(w/w)の希釈剤または充填剤、0%(w/w)から20%(w/w)の崩壊剤、0%(w/w)から5%(w/w)の滑沢剤、0%(w/w)から5%(w/w)の流動補助剤、0%(w/w)から50%(w/w)の顆粒化剤または結合剤、0%(w/w)から5%(w/w)の抗酸化剤、および0%(w/w)から5%(w/w)の色素を含むことができる。徐放錠剤は、さらに0%(w/w)から90%(w/w)の放出制御ポリマーを含むことができる。

## 【0140】

非経口製剤(例えば、注射用液剤もしくは懸濁剤、または注入用液剤)は、1%から50%(w/w)の有効成分、50%(w/w)から99%(w/w)の液体または半流動の担体またはビヒクル(例えば、水などの溶媒)、ならびに0~20%(w/w)の、緩衝化剤、抗酸化剤、懸濁安定化剤、等張化剤、および保存剤などの1つまたは複数の他の賦形材料を含むことができる。

30

## 【0141】

処置する障害、および患者、ならびに投与経路に応じて、本明細書に記載する他の有効薬剤を、様々な治療有効投与量で、それを必要とする患者に投与することができる。

## 【0142】

しかし、哺乳動物、特にヒトに投与する投与量は、本発明の状況において、合理的な時間枠にわたって哺乳動物における治療反応をもたらすのに十分でなければならない。当業者であれば、正確な投与量および組成物、ならびに最も好適な送達レジメンの選択は、とりわけ製剤の薬理学的性質、処置する状態の性質および重症度、ならびに受容者の身体的状態および知的鋭敏さ、ならびに特定の化合物の効力、処置する患者の年齢、状態、体重、性別、および反応、ならびに疾患のステージ/重症度によっても影響を受けることを認識されよう。

40

## 【0143】

投与は持続的でも、または間欠的でもよい(例えば、ボラス注射によって)。投薬量は、投与のタイミングおよび頻度によっても決定することができる。経口または非経口投与の場合、投薬量は、本明細書に記載する他の有効薬剤1日あたり約0.01mgから約2000mgまで変化することができる。

## 【0144】

50

いずれにしても、開業医または他の技術者であれば、個々の患者に最も適する実際の投薬量を日常的に決定することができる。上記で言及した投薬量は平均的な症例の例示であり、もちろんより高いまたは低い投薬量の範囲が値する個々の場合が存在することがあり、これらは本発明の範囲内である。

【0145】

本明細書に記載する本発明の態様(例えば、上記に記載した化合物、組合せ、方法、および使用)は、本明細書に記載する状態の処置において、これらの状態の処置または他の方法において用いるために先行技術において知られている同様の化合物、組合せ、方法(処置)、または使用よりも、医師および/または患者にとってより便利であり得、より効果的であり得、毒性が低くあり得、より良好な選択性があり得、より広範囲の活性があり得、より強力であり得、より少ない副作用を生成することがあり、または他の有用な薬理的性質を有し得るという利点があり得る。

10

【0146】

この点において言及することができる副作用には、末梢神経系におけるドパミン受容体の過剰刺激によって引き起こされる副作用が含まれる(例えば、ジスキネジア、睡眠不足、あくび、傾眠、悪心/嘔吐、眩暈/体位性低血圧、鼻漏、および幻覚または錯乱)。

【0147】

添加材料

微粒子の凝集塊を形成する傾向は、所与の投与量のFPFは極めて予測不可能であることがあり、可変性の割合の微粒子が肺に、またはその結果として肺の正確な部分に投与されることを意味する。これは、例えば、微粒子の形態の純粋な薬物を含む製剤において観察される。このような製剤は、流動の劣る性質および劣るFPFを示す。

20

【0148】

この状況を改善し、一貫したFPFおよびFPDを提供しようと、本発明による乾燥粉末組成物は、抗接着性の材料であり、組成物中の粒子間の粘着を低減する添加材料を含むことができる。

【0149】

添加材料は、乾燥粉末組成物中の粒子間の粘着を低減するように選択される。添加材料は、小型粒子間の弱い結合力を妨害し、粒子が分離を保つのを助け、このような粒子が互いに、存在する場合は製剤中の他の粒子と、および吸入装置の内部表面と接着するのを低減すると考えられる。粒子の凝集塊が形成される場合、添加材料の粒子を添加するとこれら凝集塊の安定性が低下し、そのため吸入装置の作動時に作り出される乱流の空気流中でよりバラバラになりやすくなり、その上に粒子が装置から排出され、吸入される。凝集塊がバラバラになると、有効粒子は、小型の個々の粒子または少数の粒子の凝集塊の形態に戻ることがあり、これらは下肺に到達することができる。

30

【0150】

添加材料は、WO1997/03649に開示されている通り、有効粒子の表面に接着する傾向がある粒子の形態であってよい。あるいは、添加材料を、WO2002/43702に開示されている通り、例えば、同時粉碎方法によって、有効粒子の表面上にコーティングしてもよい。

【0151】

特に、添加材料は抗接着性の材料であり、粒子間の粘着を低減する傾向があり、また微粒子が吸入装置内の表面に付着するのを防ぐ。添加材料が減摩剤または流動促進剤(glidant)であり、粉末製剤に吸入器におけるより良好な流動の性質を与えるのが有利である。この方法で用いられる添加材料は、必ずしも抗粘着剤または減摩剤と通常呼ばれるものでなくてよいが、粒子間の粘着を低減し、または粉末の流動を促進する効果があるものである。添加材料はときに力制御剤(FCA)と呼ばれ、通常より良好な投与量再現性およびより高いFPFをもたらす。

40

【0152】

したがって、本明細書で用いられる添加材料またはFCAは、粒子の表面上に存在することで、他の粒子の存在下、および粒子が曝露される表面に対する関係において、その粒子

50

によって経験される接着性および粘着性の表面力を改変することができる材料である。一般的に、その機能は、接着力および粘着力の両方を低減することである。

【0153】

粒子が相互に、または装置自体のいずれかに強力に結合する傾向を低減することは、粉末の粘着および接着を低減するだけでなく、より良好な流動特性を促進することもできる。これにより投与量再現性における改善がもたらされる、というのは、より良好な流動特性は、各投与量に対して計量された粉末の量における変動を低減し、装置からの粉末の放出を改善するからである。より良好な流動特性により、装置を離れる実際の材料が患者の下肺に到達する可能性も増大する。

【0154】

不安定な粒子の凝集塊が、吸入装置中にあるときは粉末中に存在するのが好ましい。上記で指摘した通り、粉末が吸入装置を効率的かつ再現性よく離れるには、このような粉末の粒子は大型、特に約40  $\mu\text{m}$ より大きくなければならない。このような粉末は、約40  $\mu\text{m}$ もしくはそれより大きなサイズを有する個々の粒子、および/またはより微粒子の凝集塊のいずれかの形態であってよく、凝集塊は約40  $\mu\text{m}$ またはそれより大きなサイズを有する。形成した凝集塊は100  $\mu\text{m}$ または200  $\mu\text{m}$ のサイズを有することができ、製剤を分配するのに用いられる装置のタイプに応じて、凝集塊は約1000  $\mu\text{m}$ 程度に大きくてもよい。添加材料を加えると、これらの凝集塊は、吸入時に作り出される乱流の空気流中で効果的にバラバラになりやすい。したがって、粉末中の粒子の不安定な、または「柔らかい」凝集塊の形成は、実質的に凝集塊の存在しない粉末に比べて好ましいことがある。このような不安定な凝集塊は、粉末が装置内にある間は安定であるが、次いで、吸入時に分解され、バラバラになる。

【0155】

添加材料がアミノ酸を含むのが特に有利である。アミノ酸は、添加材料として存在する場合、有効材料の高度に呼吸に適する分画および粉末の良好な流動の性質ももたらすことが見出されている。言及することができる特定のアミノ酸はロイシン、特にL-ロイシン、ジ-ロイシン、およびトリ-ロイシンである。L型のアミノ酸が一般的に用いられるが、D型およびDL型も用いることができる。添加材料は、1つまたは複数のあらゆる以下のアミノ酸を含むことができる：アスパルテーム、ロイシン、イソロイシン、リジン、バリン、メチオニン、システイン、およびフェニルアラニン。添加材料はまた、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸金属塩、リン脂質、レシチン、コロイド状二酸化ケイ素、およびフマル酸ステアリルナトリウムも含むことができ、参照によって本明細書に組み入れられるWO1996/23485により完全に記載されている。

【0156】

粉末は、粉末の重量に基づいて少なくとも80重量%、特に少なくとも90重量%の有効成分(例えば、レボドパおよびカルビドパなどの他の有効成分を任意選択によって含む、アボモルヒネ(またはその薬学的に許容される塩))を含むのが有利である。添加材料の最適量は、添加材料の正確な性質、および組成物中に組み入れられる様式に依存する。いくつかの実施形態において、粉末は、粉末の重量に基づいて、8重量%を超えない、より有利には5重量%を超えない添加材料を含むのが有利である。上記で指摘した通り、場合により、粉末が約1重量%の添加材料を含むのが有利である。他の実施形態において、添加材料またはFCAは、約0.1重量%から約10重量%、詳しくは約0.15重量%から5重量%、最も詳しくは約0.5重量%から約2重量%の量において提供され得る。

【0157】

添加材料が微粉化されたロイシンまたはレシチンである場合、特に約0.1重量%から約10重量%の量で提供される。特に、添加材料は、微粉化されたロイシンを、約3%から約7%、詳しくは約5%含む。特に、少なくとも95重量%の微粉化されたロイシンは、150  $\mu\text{m}$ 未満、詳しくは100  $\mu\text{m}$ 未満、最も詳しくは50  $\mu\text{m}$ 未満の粒子径を有する。特に、微粉化されたロイシンの質量中央径は10  $\mu\text{m}$ 未満である。

【0158】

ステアリン酸マグネシウムまたはフマル酸ステアリルナトリウムが添加材料として用いられる場合、特に、必要とされる最終投与量に応じて、約0.05%から約10%、約0.15%から約5%、約0.25%から約3%、または約0.5%から約2.0%の量において提供される。

#### 【0159】

分配装置からの乾燥粉末の抽出を改善し、一貫したFPFおよびFPDを提供するさらなる試みにおいて、本発明による乾燥粉末組成物は、担体粒子として作用する不活性な賦形材料の粒子を含むことができる。これらの担体粒子は、有効材料の微粒子、および存在するあらゆる添加材料と混合される。相互に固着するというよりも、有効な微粒子は、吸入装置中にある間は担体粒子の表面に接着する傾向があるが、分配装置が作動し、呼吸器中に吸入されるときに、放出され分散されて微細懸濁液を与えると想定される。

10

#### 【0160】

担体粒子を含めることで、粉末組成物の体積が大幅に増大する傾向があるので、非常に多くの投与量の有効薬剤を送達しようとする場合にはあまり魅力的ではない。それにもかかわらず、本発明のいくつかの実施形態において、組成物は担体粒子を含んでいる。このような一実施形態において、組成物は、少なくとも約10%(重量)の有効成分(すなわち、アポモルヒネ単独、または任意選択によって1つもしくは複数の有効成分との組合せ)を、または少なくとも約15%、17%、または18%、または18.5%(重量)の有効成分(すなわち、アポモルヒネ単独、または任意選択によって1つもしくは複数の有効成分との組合せ)を含む。より詳しくは、担体粒子は、全組成物のわずか90重量%など(例えば、85%、83%、またはより詳しくは80%)の少量で存在し、この場合、アポモルヒネおよびステアリン酸マグネシウムの全含量はそれぞれ、約18.5重量%および1.5重量%である。

20

#### 【0161】

担体粒子は、あらゆる許容できる不活性な賦形材料または材料の組合せであってよい。例えば、担体粒子は、糖アルコール、多価アルコール、および結晶糖から選択される1つまたは複数の材料からなっていてよい。他の適切な担体には、塩化ナトリウムおよび炭酸カルシウムなどの無機塩、乳酸ナトリウムなどの有機塩、ならびに多糖およびオリゴ糖などの他の有機化合物が含まれる。担体粒子が多価アルコールを含むのが有利である。特に、担体粒子は、マンニトール、トレハロース、メレジトース、デキストロース、またはラクトースなどの結晶糖の粒子であってよい。最も詳しくは、担体粒子はラクトースからなる。

30

#### 【0162】

したがって、本発明の一実施形態において、組成物は、アポモルヒネおよび担体粒子を含む有効粒子を含む。担体粒子は、約5 $\mu$ mから約1000 $\mu$ m、約4 $\mu$ mから約40 $\mu$ m、約60 $\mu$ mから約200 $\mu$ m、または約150 $\mu$ mから約1000 $\mu$ mの平均粒子サイズを有することができる。担体粒子に対する他の有用な平均粒子サイズは、約20 $\mu$ mから約30 $\mu$ m、または約40 $\mu$ mから約70 $\mu$ mである。

#### 【0163】

代替の一実施形態において、担体粒子は、全組成物のわずか50重量%(例えば、60%、70%、またはより詳しくは80%)などの少量で存在し、この場合、アポモルヒネおよびステアリン酸マグネシウムの全含量はそれぞれ、18重量%および2重量%である。これらの製剤中の担体の量は変化するので、添加材料およびアポモルヒネの量も変化するが、これらの構成成分の比率は特に、およそ1:9から約1:13のままである。

40

#### 【0164】

代替の一実施形態において、製剤は担体粒子を含まず、アポモルヒネおよび添加材料を含み、例えば、全組成物の少なくとも30重量%(例えば、60重量%、80重量%、90重量%、95重量%、またはより詳しくは97重量%)が薬学上活性な薬剤で構成されている。有効薬剤はアポモルヒネ単独であってもよいし、アポモルヒネと、制吐薬またはパーキンソン病を有する患者に利益のある別の薬物との組合せであってもよい。残りの成分は、上記で論じたものなどの、1つまたは複数の添加材料を含むことができる。

#### 【0165】

50

さらなる一実施形態において、製剤は担体粒子を含むことができ、有効成分(すなわち、アポモルヒネ単独、または任意選択によって1つもしくは複数の有効成分との組合せ)、および添加材料を含み、例えば、全組成物の少なくとも30重量%(例えば、60重量%、80重量%、90重量%、95重量%、またはより詳しくは97重量%)が薬学上活性な薬剤を含み、残りの成分は添加材料および大型の粒子を含む。大型の粒子は、担体としての作用、および粉末の流動の促進の二重の作用を提供する。

【0166】

特定の一実施形態において、組成物は、アポモルヒネ(30%w/w)、および45~65 μmの平均粒子サイズを有するラクトースを含む。

【0167】

有効成分(すなわち、アポモルヒネ単独、または任意選択によって1つもしくは複数の有効成分との組合せ)および担体粒子を含む組成物は、1つまたは複数の添加材料をさらに含むことができる。添加材料は、WO1997/03649に開示される有効粒子の表面に接着する傾向のある粒子の形態であってよい。あるいは、添加材料は、WO2002/43701に開示される同時粉碎方法などによって有効粒子の表面上に、またはWO2002/00197に開示される担体粒子の表面上にコーティングすることができる。

【0168】

一実施形態において、添加材料が担体粒子の表面上にコーティングされる。このコーティングは、担体と添加材料とのブレンドの結果として、担体粒子の表面に接着する(ファンデルワールス力などの粒子間力のおかげで)添加材料の粒子の形態であってよい。あるいは、添加材料を、担体粒子の表面上に塗り付け、その表面に融合してもよく、それによって、不活性な担体材料のコアを有し表面上に添加材料を有する複合性の粒子が形成される。例えば、添加材料の、担体粒子に対するこのような融合は、添加材料の粒子と担体粒子との同時ジェット粉碎によって実現することができる。いくつかの実施形態において、粉末の3つの成分全て(有効、担体、および添加)を、添加材料が担体粒子および有効粒子の両方に付着または融合するように、一緒に処理加工する。例示的な一実施形態において、組成物は、ステアリン酸マグネシウム(最高10%w/w)またはロイシンなどの添加材料を含み、前記添加材料はアポモルヒネの粒子と、および/またはラクトースとジェット粉碎される。

【0169】

本明細書に記載する特定の一実施形態において、製剤は1つまたは複数の

(a)添加材料(例えば、ステアリン酸マグネシウム)、および

(b)担体(例えば、ラクトース微粉)

を含む。

【0170】

本発明のある実施形態において、アポモルヒネ製剤は、「担体フリー」の製剤であり、アポモルヒネまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステル、および1つまたは複数の添加材料だけを含む。

【0171】

これらの「担体フリー」の製剤において、粉末の粒子の少なくとも90重量%が、63 μm未満、詳しくは30 μm未満、より詳しくは10 μm未満の粒子サイズを有するのが有利である。上記で指摘した通り、粉末のアポモルヒネ(またはその薬学的に許容される塩)粒子のサイズは、下肺に有効に送達されるために、約0.1 μmから5 μmまでの範囲内でなければならない。添加材料が粒子形態である場合、これらの添加材料粒子が、下肺への送達に好ましい範囲外のサイズを有するのが有利であり得る。

【0172】

粉末は、粉末の重量に基づいて、少なくとも60重量%のアポモルヒネまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む。粉末は、粉末の重量に基づいて、少なくとも70重量%、または少なくとも80重量%のアポモルヒネまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含むのが有利である。粉末は、粉末の重量に基づいて、少なくとも90重量%

10

20

30

40

50



、少なくとも95重量%、または少なくとも97重量%のアポモルヒネまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含むのが最も有利である。できるだけ少ない粉末を肺に、特に患者に投与する有効成分以外の材料を導入するのが、生理学的に利益があると考えられている。したがって、添加材料を加える量は特に、できるだけ少ない。最も詳しくは、粉末は、したがって、99重量%を超えるアポモルヒネまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む。

#### 【0173】

アポモルヒネは、遊離塩基の形態において、または酸付加塩として存在することができる。本発明の目的では、アポモルヒネ塩酸塩およびアポモルヒネの遊離塩基形態を、本明細書において特に言及するが、アポモルヒネの薬学的に許容される他の形態も用いることができる。本明細書で用いられる「アポモルヒネ」という用語は、この化合物の遊離塩基形態、および薬理的に許容されるその塩またはエステルを含む。特定の一実施形態において、少なくともいくつかのアポモルヒネは非結晶形である。非結晶のアポモルヒネを含む製剤は、特定の溶解特性を有する。安定な非結晶形のアポモルヒネは、トレハロースおよびメレイトースなどの適切な糖を用いて調製することができる。

10

#### 【0174】

塩酸塩の他に、他の許容できる酸付加塩には、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、グルコン酸塩などが含まれる。

20

#### 【0175】

本明細書で用いられる、アポモルヒネの「薬学的に許容されるエステル」という用語は、10位および11位の一方または両方のヒドロキシル官能基で形成され、*in vivo*で加水分解し、ヒト身体中で容易に分解されて親化合物またはその塩を放出するものを含むエステルを意味する。適切なエステル基には、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボキシル酸、詳しくは、アルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸、およびアルケンジオン酸(alkanedioic acid)に由来するものが含まれ、各アルキルまたはアルケニルの部分が6個を超えない炭素原子を有するのが有利である。特定のエステルの例には、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル、およびコハク酸エチルが含まれる。

30

#### 【0176】

本明細書に開示するあらゆる組成物は、アポモルヒネ遊離塩基を用いて調合することができる。あるいは、アポモルヒネ塩酸塩半水和物も、用いることができる形態である。

#### 【0177】

乾燥粉末吸入剤製剤の調製

本発明の組成物が添加材料を含む場合、添加材料が組み入れられる様式は、FPFおよびFPDを含めた粉末の性能に対して添加材料が有する効果に重大な影響を有する。

40

#### 【0178】

一実施形態において、本発明による組成物は、選択された好適なサイズの有効成分(すなわち、アポモルヒネ単独、または任意選択によって1つもしくは複数の有効成分との組合せ)の粒子を、添加材料の粒子および/または担体粒子と、単にブレンドすることによって調製される。粉末成分を、例えば、Turbula(商標)などのタンブルミキサー中の、穏やかな混合プロセスによってブレンドしてもよい。このような穏やかな混合プロセスにおいて、一般に、混合される粒子のサイズにおける低減は実質的に存在しない。さらに、粉末粒子は相互に融合する傾向はないが、粉末粒子はむしろ、ファンデルワールス力などの粘着力の結果として凝集する。これらの緩く、または不安定な凝集塊は、組成物を分配するのに用いられる吸入装置の作動時に容易にバラバラになる。

40

#### 【0179】

圧縮粉碎プロセス

本発明による組成物を調製するための代替の一プロセスにおいて、粉末組成物は、メカノフュージョン(「メカニカルケミカルボンディング(Mechanical Chemical Bonding)」と

50

しても知られている)およびシクロミキシング(cyclomixing)と呼ばれるプロセスなどの圧縮粉砕プロセスを受ける。

【0180】

名前が示唆する通り、メカノフュージョンは、第1の材料を第2の材料上に機械的に融合するようにデザインされているドライコーティングプロセスである。「メカノフュージョン」および「メカノフュージョンされる(mechanofused)」という用語の使用は、特定のタイプの粉砕プロセスへの言及として解釈されるが、特定の機器中で行われる粉砕プロセスではないことが想定されることに留意されたい。圧縮粉砕プロセスは、他の粉砕技術に対する様々な原理にしたがって、内側のエレメントと容器の壁との間の特定の相互作用に頼って働き、このプロセスは制御された、かなりの圧縮力によるエネルギーの供給に基づく。このプロセスは、材料の1つが一般的に、他のものよりも小型かつ/または柔らかい場合に、特に良好に働く。

10

【0181】

細かい有効粒子および添加粒子が、メカノフュージョン機器(例えば、Mechano-Fusion システム(Hosokawa Micron Ltd)もしくはNobilta)、またはNanocular機器の容器中に供給され、そこでこれらに遠心力が適用され、容器の内側壁に対して押し付けられる。粉末はドラム壁の固定された隙間(clearance)と歪曲した内部エレメントとの間に、ドラムとエレメントとの間の速い相対速度で圧縮される。内側壁と歪曲したエレメントとは一緒になって間隙(gap)またはニップ(nip)を形成し、そこで粒子は一緒に押し付けられる。その結果、粒子は、内側のドラム壁と内側エレメント(内側ドラム壁よりも大きい歪曲を有する)との間に捕捉されると、非常に高いせん断力および非常に強力な圧縮応力を経験する。粒子は、十分なエネルギーで相互に対して押し付けられて、局所的に加熱し、柔軟になり、バラバラになり、歪曲され、平らにされ、添加材料粒子をコア粒子の周囲に包んでコーティングを形成する。エネルギーは一般的に、凝集塊をバラバラにするのに十分であり、両成分のある程度のサイズの低減が生じることがある。

20

【0182】

これらのメカノフュージョンおよびシクロミキシングのプロセスは、十分に高度の力を適用して有効材料の個々の粒子を分離し、密接に結合している有効粒子の凝集塊をバラバラにし、その結果、添加材料の効果的な混合、およびこれら粒子の表面に対する効果的な適用が実現される。このプロセスの特に望ましい態様は、粉砕において添加材料が変形され、有効粒子の表面上に塗り付けられ、または表面に融合され得ることである。

30

【0183】

しかし、実際に、これらの圧縮粉砕プロセスは、特に、薬物粒子のサイズがすでに微粉化された形態(すなわち、 $<10\mu\text{m}$ )である場合、薬物粒子のサイズの低減を殆どまたは全く生成しない。観察され得る唯一の物理的变化は、粒子の、より丸い形状への塑性変形である。

【0184】

他の粉砕手順

粉砕のプロセスを用いて、本発明による乾燥粉末組成物をまた、調合してもよい。粉砕による微粒子の製造は、従来技術を用いて実現することができる。従来技術の使用上、「粉砕」は、粗製粒子(例えば、 $100\mu\text{m}$ を超えるMMADを有する粒子)を微粒子(例えば、 $50\mu\text{m}$ を超えないMMADを有する)にバラバラにすることができる、十分な力を有効材料の粒子に適用するあらゆる機械的プロセスの使用を意味する。本発明において、「粉砕」という用語はまた、粒子サイズの低減のある、または低減のない、製剤における粒子の解凝集を意味する。粉砕される粒子は、粉砕ステップ前は、大型でも、または微細でもよい。広範囲の粉砕装置および粉砕条件が、本発明の組成物の生成における使用に適する。必要とされる度合いの力を提供するための粉砕の強度および持続時間などの好適な粉砕条件の選択は、当業者の能力の範囲内である。

40

【0185】

衝撃式粉砕プロセスを用いて、添加材料ありまたはなしで、本発明によるアボモルヒネ

50

を含む組成物を調製してもよい。このようなプロセスはボールミル粉碎、およびホモジナイザーの使用を含む。

【0186】

ボールミル粉碎は、先行技術の同時粉碎プロセスにおいて用いるのに適する粉碎方法である。遠心分離式および惑星状のボールミル粉碎が、特に詳しい方法である。

【0187】

あるいは、粒子を含む溶液が高圧のバルブによって動かされ、高いせん断および乱流の条件を生成する、高圧ホモジナイザーを用いてもよい。粒子に対するせん断力、粒子と機械の表面との、または他の粒子との間の衝撃、および溶液の加速による空洞化全てが、粒子の破碎に寄与し得る。適切なホモジナイザーには、最高400バールの圧力が可能であるE mulsiFlex高圧ホモジナイザー、Niro Soavi高圧ホモジナイザー(最高2000バールの圧力が可能)、およびMicrofluidics Microfluidiser(最高圧力2750バール)が含まれる。粉碎プロセスを用いて、上記に特定した空気力学的質量中央径を有する微粒子を提供することができる。複合体の有効粒子の大規模な調製において用いるには、ホモジナイザーがボールミルよりも適切であり得る。

10

【0188】

粉碎ステップは、あるいは、高エネルギー媒体ミルまたは攪拌型ビーズミル、例えば、Netzsch高エネルギー媒体ミル、またはDYNO-ミル(Willy A. Bachofen AG、スイス)を伴うことがある。

【0189】

20

粒子サイズにおける大幅な低減がやはり必要である場合、WO2005/025536として公開されている以前の特許出願において開示されている、同時ジェット粉碎が特に用いられる。同時ジェット粉碎プロセスは、低ミクロンまたはミクロン以下の直径を有する複合性の有効粒子をもたらし得、これらの粒子は、受動的DPIを用いて分散する場合でも、特に良好なFPFおよびFPDを示す。

【0190】

粉碎プロセスは、密接に結合している微粒子または超微粒子の凝集塊をバラバラにするのに十分高度の力を適用し、その結果、効果的な混合、および添加材料のこれら粒子の表面への効果的な適用が実現する。

【0191】

30

これらの衝撃プロセスは、媒体と粒子との間、または粒子間に高エネルギーの衝撃を作り出す。実際、これらのプロセスは非常に小さな粒子を作るのに優れているが、ボールミルもホモジナイザーも、圧縮プロセスに観察される方法で、結果として生じる薬物粉末における分散の改善を作り出すのに特に有効ではないことが見出されている。第2の衝撃プロセスは、各粒子上に添加材料のコーティングを生成するのにそれほど効率的ではないと考えられる。

【0192】

有効材料を添加材料と同時粉碎することを含む従来の方法(WO2002/43701に記載されている通り)により、これらの表面上に、ある量の添加材料を有する有効材料の微粒子である、複合性の有効粒子がもたらされる。添加材料は、特に、有効材料の粒子の表面上のコーティングの形態である。コーティングは非連続的なコーティングであってよい。添加材料は、有効材料の粒子の表面に接着する粒子の形態であってよい。有効薬剤の粒子および添加材料の粒子(FCA)または賦形材料の、同時粉碎または同時微粒子化により、添加材料または賦形材料は、変形され、有効微粒子の表面に塗り付けられ、または融合され、両方の材料から構成される複合性の粒子が生成される。これらの結果として得られる添加材料を含む複合性の有効粒子は、粉碎処置後、それほど粘着性ではないことが見出されている。

40

【0193】

少なくともいくつかの複合性の有効粒子は凝集塊の形態であってよい。しかし、複合性の有効粒子が医薬組成物中に含まれる場合、有効材料は、吸入器の作動によってこの組成

50

物が患者に投与されるとき、複合性の有効粒子の分散を促進する。

【0194】

粉碎は、有効薬剤の放出を遅らせ、または制御することができる材料の存在下で行うこともできる。

【0195】

有効粒子および添加材料粒子の同時粉碎または同時微粒子化は、メカノフュージョン、シクロミキシング、およびHybridiserまたはNobilitaの使用を伴う方法などの関連の方法などの圧縮タイプのプロセスを伴うことがある。これらのプロセスの背後にある原理は、これらは内側エレメントと容器壁との間の特定の相互作用を伴うという点で、および制御された、実質的な圧縮力、特に予め決定された幅の間隙内の圧縮によるエネルギーの提供に基づくものであるという点で代替の粉碎技術の原理と異なる。

10

【0196】

一実施形態において、必要であれば、粉碎ステップによって生成される微粒子を、次いでさらなる賦形材料と調合することができる。これは噴霧乾燥プロセス、例えば、賦形材料との同時噴霧乾燥によって実現され得る。この実施形態において、粒子は溶媒中に懸濁され、さらなる賦形材料の溶液または懸濁液と同時噴霧乾燥される。詳しいさらなる賦形材料には、トレハロース、メレジトース、および他の多糖が含まれる。さらなる薬学上効果的な賦形材料も用いることができる。

【0197】

別の一実施形態において、粉末組成物は多段階のプロセスを用いて生成される。最初に、材料は粉碎され、またはブレンドされる。次に、粒子は篩にかけられ、その後メカノフュージョンを受けることができる。さらなる任意選択によるステップは、担体粒子の添加を伴う。メカノフュージョンステップは、複合性の有効粒子を「磨き」、さらに添加材料をこすって有効粒子にすることと考えられている。これにより、ジェット粉碎によって可能になる非常に小型の粒子サイズと合わせて、メカノフュージョンによって粒子に付与される有益な性質を享受することができる。

20

【0198】

有効粒子間の粘着および接着における低減は、凝集塊のサイズの低減と、または個々の粒子と同等の性能をもたらすことができる。

【0199】

高せん断ブレンド

30

医薬品製造をスケールアップするには、1つを超える機能を行う一体型の設備の使用を必要とすることが多い。この一例は、生成物の混合および顆粒化の両方を行うことができ、したがって設備の複数の部分間の生成物の移送の必要がないミキサー造粒機の使用である。このようにする上で、粉末の分離の機会是最小になる。高せん断のブレンドはしばしば、高せん断ローター/ステーターミキサー(HSM)を使用し、HSMは混合の適用に用いられるようになっている。ホモジナイザーまたは「高せん断材料プロセッサ」は材料上に高圧力を発生させ、それによって混合物が非常に微細な開口部を通して引き続き移送され、または鋭角で接触するようになる。チャンバーを通った流動は、処理加工する材料に応じて逆流でも、または並流でもよい。チャンバー数は、よりよい性能を実現するように増大することができる。開口部サイズまたは衝撃角度は、産生される粒子サイズを最適化するように変更されてよい。粒子サイズの低減は、開口部およびチャンバーを通過する間に高せん断材料プロセッサによって産生される高せん断により生じる。激しいせん断を適用し、混合サイクルを短縮する能力により、これらのミキサーに、凝集塊形成した粉末が均等にブレンドされることを必要とする適用に対する幅広い魅力が与えられる。さらに、従来のHSMはまた、高強度の混合、分散、崩壊、乳化、および均一化に、広く用いることができる。

40

【0200】

粉末製剤の生成における技術者には、小型粒子は、強力な、高せん断のミキサーでも、完全な分散を得るのに比較的長期間の「老化」を必要とし、この期間は、混合力の増大に

50

よって、またはせん断速度を増大するために攪拌器の回転速度を増大することによって、大幅に短縮されることがないことがよく知られている。薬物粒子の自己接着性の性質が、高せん断力が表面エネルギー低減性の粒子性のコーティングまたはフィルムを形成するための力制御剤の使用とともに必要とされるようである場合、高せん断のミキサーも用いることができる。

#### 【0201】

噴霧乾燥および超音波ネブライザー

噴霧乾燥を用いて、アポモルヒネを含む吸入可能なサイズの粒子を生成することができる。噴霧乾燥のプロセスを適用して、有効薬剤、および粒子の凝集および粉末の性能を制御する添加材料を含む、噴霧乾燥される粒子を生成することができる。噴霧乾燥プロセスをやはり適用して、徐放の性質を提供する材料中に分散または懸濁されている有効薬剤を含む、噴霧乾燥粒子を生成することができる。さらに、賦形材料内に有効材料を分散または懸濁することで、有効化合物にさらなる安定性を授けることができる。特定の一実施形態において、アポモルヒネは主に非結晶状態で存在することがある。非結晶のアポモルヒネを含む製剤は、特定の溶解特性を有する。これは、粒子が、固体の溶液または固体の分散液のいずれかであり得る糖ガラス中に懸濁されている点で可能である。特定のさらなる賦形材料には、トレハロース、メレジトース、および他の多糖が含まれる。

#### 【0202】

噴霧乾燥は、吸入可能なサイズの有効材料の粒子を生成するのに、よく知られており、広く用いられている技術である。従来の噴霧乾燥技術は、化学的性質および物理的性質が増強された有効粒子を生成するために改善されていることがあり、その結果従来の噴霧乾燥技術を用いて形成された粒子よりもDPIから分散された場合に良好に機能する。このような改善は、WO2005/025535として公開されている以前の特許出願に詳しく記載されている。

#### 【0203】

特に、特定の条件下で、有効薬剤をFCAと同時に噴霧乾燥すると、肺中に吸入するためにDPIによって投与される場合に特に良好に機能する優れた性質を有する粒子をもたらすことができる。

#### 【0204】

噴霧乾燥プロセスを操作または調整することで、粒子の表面上に広く存在するFCAをもたらすことができることが見出されている。すなわち、FCAは、粒子にわたって均一に分布されるよりむしろ、粒子の表面で濃縮される。これは明らかに、FCAは、粒子が凝集する傾向を低減することができることを意味している。これは、DPIの作動時に容易にかつ一貫してバラバラにされる不安定な凝集塊が形成するのを助ける。

#### 【0205】

所与のサイズの、サイズ分布の狭い液滴が形成するように、噴霧乾燥プロセスにおける液滴の形成を制御するのが有利であり得ることが見出されている。さらに、液滴の形成を制御することで、液滴周囲の気流の制御ができるようになることがあり、これは次に、液滴の乾燥、特に乾燥の速度を制御するのに用いることができる。液滴の形成の制御は、従来の2-液体ノズルに対する代替を用いることによって、特に、高速度の気流の使用を避けることによって実現することができる。

#### 【0206】

特に、制御された速度で動き、予め決定された液滴サイズの液滴を生成するための手段を含む噴霧乾燥機を用いるのが好ましい。液滴の速度は、その中に噴霧されるガス体(body of gas)に対して特に制御されている。これは、例えば、液滴を生成するための超音波ネブライザー(USN)を用いることによって、液滴の初期速度および/またはその中に噴霧されるガス体の速度を制御することによって実現することができる。エレクトロスプレーノズルまたは振動性孔ノズル(vibrating orifice nozzle)などの代替のノズルを用いてもよい。

#### 【0207】

一実施形態において、USNを用いて噴霧ミスト中に液滴を形成する。USNは、液体中に浸されている超音波変換器を使用する。超音波振動子(圧電結晶)が超音波周波数で振動して、液体の噴霧化に必要とされる短波長を生成する。一般的な一形態のUSNにおいて、結晶のベースが、直接的に、または液体(通常は水)のカップリングによってのいずれかで、振動がその表面からネブライザーの液体に伝達されるように保持される。超音波振動が十分に強い場合、ネブライザーチャンバー中の液体の表面に液体の泉が形成する。液滴が尖端から放射され、「霧」が放射される。

#### 【0208】

USNが知られている一方で、これらは従来、薬物を含む溶液を直接吸入するのに、吸入装置において用いられており、以前は、噴霧乾燥機器において広く用いられていなかった。噴霧乾燥におけるこのようなネブライザーの使用には数々の重要な利点があることが発見されており、これらは以前は認められていなかった。特定のUSNは粒子の速度を制御し、したがって粒子が乾燥される速度を制御し、これは次に、結果として得られる粒子の形状および密度に影響を及ぼす。USNの使用はまた、2-液体ノズルなど、液滴を作り出すのに用いられる従来のタイプのノズルを有する従来の噴霧乾燥機器を用いて可能であるよりも、大規模に噴霧乾燥を行う機会を提供する。

10

#### 【0209】

微粒子の乾燥粉末を生成するためのUSNの魅力的な特徴には、以下が含まれる:噴霧速度が低い;ネブライザーを操作するのに必要とされる担体ガスが少量である;液滴サイズが比較的小さく、生成される液滴サイズ分布が狭い;USNの性質が簡単である(装着することができる可動部、汚染などがない);液滴の周囲のガス流を正確に制御することができ、それによって乾燥速度を制御することができる;生産速度が速いため、従来の2-液体ノズル配置を用いた場合には困難で高価な方法で、商業的に実現可能なUSNを用いて乾燥粉末を生成できる。

20

#### 【0210】

USNは、液体の速度を増大することによって、液体を液滴に分離するのではない。むしろ、必要なエネルギーが、超音波ネブライザーによって引き起こされる振動によって提供される。

#### 【0211】

さらなる実施形態は、粒子を産生するのに、超音波ネブライザー(USN)、ロータリーアトマイザー、または電気流体力学(EHD)アトマイザーの使用を用いることができる。

30

#### 【0212】

送達装置

本発明による吸入可能な組成物は、乾燥粉末吸入器(DPI)によって特に投与されるが、加圧計量吸入器(pMDI)、または霧状化(nebulised)システムによっても投与することがや

#### 【0213】

乾燥粉末吸入器において、投与しようとする投与量は非加圧乾燥粉末の形態で貯蔵され、吸入器の作動時に、粉末の粒子が細かく分散された粒子の雲の形で装置から噴射され、これが患者によって吸入され得る。

40

#### 【0214】

乾燥粉末吸入器は、患者の息が、装置における原動力を提供するガスの唯一の源である、「受動的な」装置であってよい。「受動的な」乾燥粉末吸入器の例には、RotahalerおよびDiskhaler (GlaxoSmithKline)、Monohaler(MIAT)、GyroHaler(商標)(Vectura)、Turbohaler (Astra-Draco)、およびNovolizer(商標)(Viatris GmbH)が含まれる。あるいは、圧縮ガスの源または代替的なエネルギー源が用いられる、「能動的な」装置を用いることができる。適切な能動的な装置の例には、Aspirair (商標) (Vectura)、およびNektar Therapeutics (米国特許第6,257,233号によって網羅される)によって生成される能動的な吸入装置が含まれる。

#### 【0215】

50

異なる組成物は、受動的タイプおよび能動的タイプの吸入器を用いて分配される場合に、様々に機能すると一般にみなされている。受動的装置は装置中に乱流をあまり作り出さず、粉末粒子は装置を離れるときによりゆっくりと移動する。これにより、計量投与量のいくらかは装置中に残存し、組成物の性質に応じて、作動時の解凝集が少なくなる。しかし、ゆっくりと動く雲が吸入される場合、より少ない沈着が咽喉中に観察されることが多い。これとは対照的に、能動的装置は駆動されたときにより多くの乱流を作り出す。これにより、より多くの計量投与量がプリスターまたはカプセルから抽出され、粉末がより大きなせん断力に曝されるにつれてより良好な解凝集がもたらされる。しかし、粒子は、受動的装置よりも速く移動する装置を離れ、このため咽喉中の沈着の増大をもたらすことができる。

10

#### 【0216】

驚くべきことに、高比率のアポモルヒネを有する本発明の組成物は、能動的装置および受動的装置を用いて分配した場合の両方で、良好に機能することが見出されている。これらは異なるタイプの吸入装置で上記に予測されるラインに沿っていくらかの喪失がある傾向にあるものの、この喪失は最小であり、依然としてかなりの比率の計量投与量のアポモルヒネが肺中に沈着できるようになる。アポモルヒネは肺に到達した後、速やか吸収され、優れたバイオアベイラビリティを示す。

#### 【0217】

特に、本明細書で言及することができる「能動的な」乾燥粉末吸入器は、Aspirair(登録商標)吸入器と呼ばれ、その内容が参照によって本明細書に組み入れられる、WO2001/00262、WO2002/07805、WO2002/89880、およびWO2002/89881により詳しく記載されている。特に、本明細書で言及することができる「受動的な」乾燥粉末吸入器は、WO2010/086285に記載されている「受動的な」乾燥粉末吸入装置である。しかし、本発明の組成物は、受動的または能動的いずれかの吸入装置で投与することができることを理解されたい。

20

#### 【0218】

代替の一実施形態において、組成物は、加圧計量投与量吸入器(pMDI)を用いて分配される、溶液または懸濁液であり。本実施形態による組成物は、HFA134aまたはHFA227などの液体推進剤と混合されまたはその中に溶解されている、上記で論じた乾燥粉末組成物を含むことができる。

#### 【0219】

またさらなる一実施形態において、組成物は溶液または懸濁液であり、加圧計量投与量吸入器(pMDI)、ネブライザー、またはソフトミスト吸入器を用いて投与される。適切な装置の例には、pMDIs、例えば、Modulite(登録商標)(Chiesi)、SkyeFine(商標)、およびSkyeDry(商標)(SkyePharma)が含まれる。ネブライザー、例えば、Porta-Neb(登録商標)、Inquaneb(商標)(Pari)、およびAquilon(商標)などのeFlow(商標)(Pari)、ソフトミスト吸入器、例えば、Aerodose(商標)(Aerogen)、Respimat(登録商標) Inhaler(Boehringer Ingelheim GmbH)、AERx(登録商標) Inhaler(Aradigm)、およびMystic(商標)(Ventaira Pharmaceuticals, Inc.)。

30

#### 【0220】

組成物を、pMDIを用いて分配しようとする場合、アポモルヒネを含む組成物は、任意選択によって噴射剤をさらに含む(すなわち、噴射剤をさらに含む)。本発明の実施形態において、噴射剤はCFC-12またはオゾンに優しい非-CFC噴射剤、例えば、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFC-134a)、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン(HFC-227)、HCFC-22(ジフルオロクロロメタン)、HFA-152(ジフルオロエタンおよびイソブテン)、またはこれらの組合せである。このような製剤は、有効薬剤および/または他の組成物を懸濁化、溶液化、湿潤化、および乳化するための、ならびにMDIのバルブ成分を潤滑にするための極性の界面活性剤、例えば、ポリエチレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、プロポキシ化ポリエチレングリコール、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含むことを必要とすることがある。

40

50

## 【0221】

本明細書に記載する特定の実施形態は、例示によって示すものであり、本発明の制限として示すものではないことが理解されよう。本発明の主な特徴は、本発明の範囲から逸脱せずに様々な実施形態において用いることができる。当業者であれば、日常的な試験にすぎないものを用いて、本明細書に記載する具体的な手順の多くの同等物を認識し、または確認することができる。このような同等物は、本発明の範囲内にあり、特許請求の範囲によって網羅されるとみなされる。本明細書において言及する出版物および特許出願は全て、本発明が関係する当業者の技術のレベルを示すものである。出版物および特許出願は全て、個々の各出版物または特許出願が具体的かつ個々に、参照によって組み入れられると指摘されるごとく、同程度に参照によって本明細書に組み入れられる。「一つの(a)」または「一つの(an)」という単語の使用は、特許請求の範囲および/または本明細書において「含む」という用語と共に用いられる場合、「1つ(one)」を意味することができるが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは1つを超える」の意味とも矛盾しない。特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、代替物のみを意味すると明確に指摘されなければ、「および/または」を意味し、または代替物は相互に排他的であるが、本開示は、代替物のみおよび「および/または」を言及する定義を支持するのに用いられる。本出願を通して、「約」という用語は、装置に対する誤差の固有の変動を含む値を指摘するのに用いられ、本方法は値、または試験対象間に存在する変動を決定するのに用いられる。

10

## 【0222】

20

本明細書および特許請求の範囲において用いられる「含む(comprising)」(および、「含む(comprise)」および「含む(comprises)」など、含むのあらゆる形態)、「有する(having)」(および、「有する(have)」および「有する(has)」など、有するのあらゆる形態)、「含む(including)」(および、「含む(includes)」および「含む(include)」など、含むのあらゆる形態)、または「含む(containing)」(および、「含む(contains)」および「含む(contain)」など、含むのあらゆる形態)は、包括的または拡張可能であり、さらなる、非列挙のエレメントまたは方法のステップを排除するものではない。

## 【0223】

本明細書で用いられる「またはその組合せ」という用語は、その用語の前の列挙したアイテムの全ての順列および組合せを意味する。例えば、「A、B、C、またはその組合せ」は、A、B、C、AB、AC、BC、またはABCの少なくとも1つを含み、特定の文脈において順序が重要である場合は、BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC、またはCABも含むものとされる。この例に続いて、BB、AAA、MB、BBC、AAABCCCC、CBBAAB、CABABBなどの1つまたは複数のアイテムまたは用語の繰返しを含む組合せが特に含まれる。当業者であれば、文脈から別段明らかでなければ、典型的に、あらゆる組合せのアイテムまたは用語の数に対して制限が存在しないことを理解されよう。

30

## 【0224】

本明細書に開示し、請求する組成物および/または方法は全て、本開示に鑑みて、過度の実験なしに作成され、遂行され得る。本発明の組成物および方法を特定の実施形態に関して記載してきたが、当業者であれば、組成物および/または方法に対して、および本明細書に記載する方法のステップまたはステップの連続において、本発明の概念、精神、および範囲から逸脱せずに、変形を適用することができることが明らかであろう。当業者には明らかである、このような同様の代替および改変は、添付の特許請求の範囲によって規定される通り、本発明の精神、範囲、および概念の範囲内にあるとみなされる。

40

## 【0225】

## VR040/2/008臨床試験

二重目隠し無作為プラセボ対照第II相臨床試験を行って、本発明による処置の有効性および安全性を評価した。アボモルヒネの乾燥粉末製剤を、Aspirair(登録商標)「能動的」乾燥粉末吸入器(DPI)を用いて投与して、高い肺浸透性および低い変動性で送達させた。本臨床試験の目的は、将来的な評価のためにアボモルヒネの吸入の乾燥粉末製剤の最適な

50



投与量を同定し、変動性の特発性のパーキンソン病(PD)に付随する「オンオフ」および「徐々にオフ(wearing-off)」の効果のコントロールにおけるその有効性を決定し、その安全性および認容性を決定することであった。

【0226】

全試験期間は、スクリーニングの開始から最終患者の最終来所までおよそ18ヶ月であった。試験スケジュールは、スクリーニング期間、診療所内投与用量設定期間、および在宅投薬期間を含んでいた。対象全員に、試験参加の持続期間に用いるためのドンペリドン(または同等の制吐薬)を提供した。

【0227】

3地方における15センターから変動性の特発性PDと診断された少なくとも55人の患者が、試験に登録した。評価可能な患者を、実薬2対プラセボ1の比率で(実薬処置群45人およびプラセボ群15人)、無作為に試験処置に割り当てた。

10

【0228】

登録した患者は男性および女性であり、少なくとも5年の持続期間PDと診断された年齢30歳から90歳であり、連合王国(UK)Brain Bank Criteriaのステップ1および2を履行し、「オン」状態においてHoehnおよびYahrのステージII~IVと分類され、変動性の特発性PDに付随する運動変動に罹患しており、平均の毎日の「オフ」時間が最低2時間あり、投薬前の値に比べてパーキンソン病統一スケール(UPDRS)IIIスコアにおいて30%の変化(低減)によって規定されるドパミン作動性反応性を示した。患者は、スクリーニングの少なくとも30日前1500mg/日を超えないレボドパ(LD)(デカルボキシラーゼ阻害薬との組合せ)を含めた経口治療上に最適化しなければならず、また、患者は、以下のタイプの薬物:ドパミンアゴニスト(DA)、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬(COMT)、またはモノアミンオキシダーゼB阻害薬(MAOB)の少なくとも1つを投与されていなければならず(少なくとも30日間)、または過去に投与されていたが有害事象(AE)のために過去に中断していなければならなかった。

20

【0229】

診療所内投与用量設定期間

患者には、診療所内投与用量設定期間(Dosing Titration Period)の各来所の3日前にドンペリドン(または同等の制吐薬)を服用するよう喚起し、アルコール摂取を最小にし、これら各来所前は真夜中後には食事をしないよう指示した(滋養物は研究者の裁量で許可した)。患者にはまた、これら来所前の真夜中後は、LDおよびDA処置(およびあらゆる他の抗-PD薬物療法)の投与量を差し控えるよう指示した。

30

【0230】

各来所時の試験処置の最初の投与量を投与する前、患者が「オフ」状態である間に、疾患状態の評価であるUPDRS III FVC/EFV1、および安全性評価(起立負荷と一緒のバイタルサイン、ECGチャート、検査室安全性試験、およびAE/併用薬物療法の再考を含めた)を行った。また、患者にAspirair(登録商標)吸入器(空のプリスターを付けたもの)の使用訓練をした。

【0231】

試験投与量の投与後、患者は「オン」状態への転換を確認し、研究者はUPDRS III(投薬10分、20分、および40分後)、ならびに投与後に行った安全性および肺機能の評価を記録した。

40

【0232】

最高2投与量の同じ強度の試験薬物を、各来所の間に投与した。最初の投与量が認容され、効果的であった場合、投薬後評価が完了して40分後に同じ強度の第2の投与量を投与した。第2の投与量の後、有害事象の投薬後評価を行った。この第2の投与量も認容された場合、患者は在宅投薬期間に進み、これが認容されなかった場合、患者は試験を中止し、終了来所(Close-Out Visit)の約1週間後にクリニックに戻るよう求められた。第1の投与量が認容されたが効果的でなかった場合、患者は、さらなる用量設定のために、別の日の次の来所に進んだ。第1の投与量が認容されなかった場合、患者は試験を中止し、終了来

50

所のために約1週間後にクリニックに戻るよう求められた。

【0233】

患者は、「オン」状態に転換したら、自発的に申し出るよう指示された。試験薬物の投薬40分後に患者が「オン」状態に転換しなかった場合、および患者が特に不快な「オフ」エピソードを経験した場合、彼または彼女は好適な通常のPD薬物療法を投与することができた。計画され、突出した投薬後安全性評価は全て、このPD薬物療法の投与前に行った。現在の来所時では患者にあらゆるさらなる試験薬物は投与せず、患者は次の用量設定来所のために1日から14日後にクリニックに戻るよう求められた。

【0234】

来所1: 患者を試験処置に無作為化し、この来所はスクリーニング手順が完了した3日から14日後に生じた。上記に記載した診療所内投与用量設定期間手順も行った。試験処置の第1の投与量(アボモルヒネ吸入粉末またはプラセボの送達投与量1.8mg)は、看護師/医師の監視下、患者によって(または介護人の入力により)自己投与された。

10

【0235】

来所2: 来所2は来所1の1日から14日後に生じた。同じ診療所内投与用量設定期間手順を行ったが、投与した試験薬物はアボモルヒネ吸入粉末またはプラセボの送達投与量2.8mgであった。

【0236】

来所3: 来所3は来所2の1日から14日後に生じた。同じ診療所内投与用量設定期間手順を行ったが、投与した試験薬物はアボモルヒネ吸入粉末またはプラセボの送達投与量4.0mgであった。

20

【0237】

来所4: 来所4は来所3の1日から14日後に生じた。同じ診療所内投与用量設定期間手順を行ったが、投与した試験薬物はアボモルヒネ吸入粉末またはプラセボの送達投与量5.8mgであった。

【0238】

試験の診療所内投与用量設定期間の間、あらゆる来所時(患者の最適な投薬来所時)、試験薬物療法の効果的で認容できる投与量を実現した患者は、この効果的で認容できる投与量上の在宅投薬期間に進むことが許された。さらに、来所4のときに最高投与量で認容された患者は、これが効果的でない場合でも、この認容できる投与量上の在宅投薬期間に進んだ。

30

【0239】

在宅投薬期間

在宅投薬期間(最高32日)は、突然の「オン-オフ」または「徐々にオフ」のエピソードの処置のための試験薬物療法を、患者に1日あたり最高5回、すなわち24時間に最高5回施すことを必要とした。患者は、試験処置を施された後、あらゆる代替の通常のPD薬物療法が施される前に、必要であれば、少なくとも25分待つよう求められた。患者には、アルコール摂取を最小にし、在宅投薬期間を通して制吐薬としてドンペリドン服用するよう指示した。また、患者に、この期間の間にあらゆる耐えられない有害事象を経験した場合は、クリニックに電話するように話した。

40

【0240】

患者は、来所5の前および来所6の前の最後の3連続日の間、ダイアリーカード(Diary Card)に患者の通常の(試験ではない)PD薬物療法の記録を続け、それに加えて、在宅投薬期間を通して毎日、以下の情報を加えるよう求められた: 試験薬物吸入の日にちおよび時間、その投与量が作用したか、ならびに投与量が作用した場合は、薬物が作用し始めた時間および作用を停止した時間、ならびに突然の「オン-オフ」または「徐々にオフ」のエピソードを処置するのに投与量を投与したか否か。患者にまた、来所5の前および来所6の前、最後の3連続日の間、ダイアリーカード上に以下の情報を完結するよう指示した: 日付、眠った時間、「オフ」の時間、ジスキネジアのない「オン」の時間、厄介ではないジスキネジアを有する「オン」の時間、および厄介なジスキネジアを有する「オン」の時間。

50

## 【0241】

来所5:在宅投薬期間を通したおよそ中間(すなわち、最終の診療所内投与用量設定期間来所の14±2日後)、患者は来所5としてクリニックに再び来所した。この来所前、真夜中に抗PD処置は投与されず、患者に深夜から最終投与量の評価が完了するまで(適用可能であれば)、絶食するよう求めた。安全性の臨床検査を繰り返した。研究者は、ダイアリーカードの情報を調べて現在の投与量での十分な有効性および認容性を評価し、ダイアリーカードが好適に完結され、Aspirair(登録商標)吸入器が用いられていることを確認した。安全性評価も行い、患者に増大量が投与されている場合は、有効性評価も行った。

## 【0242】

試験薬物の現在の在宅投与量の十分な有効性および認容性が確認された場合、患者は、適用可能な来所5の安全性評価を継続し、彼または彼女の現在の投与量レベルで在宅投薬期間を再開した。増大性または減少性の投与量レベルの以下のシナリオにおいて、有効性が十分であるが認容性が疑わしい場合、研究者は最初に、患者の状態を患者と検討した後、試験の中止を決定した。

10

## 【0243】

現在の在宅投薬レジメンが不十分であった場合、患者に、次に高い投与量をクリニック来所の間投与し、患者は、適用可能な、投薬後の来所5の安全性および有効性評価を継続した。この増大した投与量が認容され、効果的であった場合、患者に第2の投与量を投与し、この第2の投与量が認容された場合、患者はこの増大した投与量で在宅投薬期間を再開した。増大した投与量(第1または第2の投与量)が認容されなかった場合、彼または彼女は試験を中止し、約1週間後に終了来所にクリニックに再び来所するよう求められた。増大した投与量が認容されたが効果的でなかった場合、患者に、この来所時または1週間以内のさらなる来所時、増大した投与量レベルを試す機会を与えた。現在の在宅投薬レジメンが十分ではなく、患者がすでに最高の投与量である場合、彼または彼女に中止し、約1週間後に終了来所にクリニックに再び来所するよう求めた。

20

## 【0244】

現在の在宅投与量が認容されなかった場合、試験薬物療法の投与量を二番目に低い投与量に減らし、患者は適用可能な来所5の安全性手順および評価を継続した。この低投与量が認容され、効果的であった場合、患者に第2の投与量を投与し、この第2の投与量が認容された場合、患者はこの減少した投与量で在宅投薬期間を再開した。クリニック来所の間、低投与量が認容されず、かつ/または効果的ではなかった場合、彼または彼女に中止し、約1週間後に終了来所にクリニックに再び来所するよう求めた。現在の在宅投与量が認容されず、患者がすでに最低の投与量である場合、彼または彼女に中止し、約1週間後に終了来所にクリニックに再び来所するよう求めた。

30

## 【0245】

来所6(処置終了(End-of-Treatment)来所):来所6は、来所5の14±2日後に生じた。この処置終了来所では、ダイアリーカードを収集し、薬物コンプライアンスを調べ、以下の手順:ECG記録、FVC/EFV1、バイタルサイン(起立負荷なし)、臨床検査、ならびにAEおよび併用薬物療法の評価を行った。

40

## 【0246】

来所7(終了来所):終了来所は、来所6の最高7日後、または患者が初期に試験を中断した場合に生じた。手順には、身体検査、FVC/FEV1、バイタルサイン(起立負荷あり)、ECG記録、ならびにAEおよび併用薬物療法の評価が含まれ、臨床検査は、患者が初期に中断した場合に行い、または患者が処置終了来所時に臨床上意義深い結果を有した場合、これらの臨床検査を終了来所時に繰り返した。適切な女性に退出時妊娠(exit pregnancy)試験を行った。

## 【0247】

試験エンドポイント評価には、診療所内投与用量設定期間における、投薬前から投薬後までの合計UPDRS IIIスコアにおける最大変化の決定が含まれ、毎日の1日あたり「オフ」時間の平均における変化を、ベースライン値および評価した患者が経験した有害事象の数

50

と比較した。

【0248】

#### 参照臨床試験

他の臨床試験からの結果を、現在のVR040/2/008試験と比較した。最近完了した第IIa相臨床試験である、VR040/2/003はアボモルヒネ吸入製剤の有効性および薬物動態(診療所内)を評価するものであり、プラセボ群に比べて実薬群において、統計的に有意なUPDRS IIIの改善をもたらした。

【0249】

AP0202(R.B.Deweyら、2001年)は、診療所内および在宅両方の設定のPDを有する患者における「オフ」状態エピソードに対する、アボモルヒネ塩酸塩の皮下投与の安全性および有効性を評価したものであった。

【0250】

AP0302試験(R.F.Pfeifferら、2006年)の目的は、処置を3ヶ月間投与されていた進行型PDを有する患者における「オフ」エピソードに対する急性治療として、間欠的な皮下のアボモルヒネの有効性を再考するものであった。

【0251】

メレボドパ/カルビドパの試験プログラム(F.Stocchiら、2010年)は、経口のメレボドパ/カルビドパ発泡錠の有効性を、標準の経口レボドパ/カルビドパ錠と比較するものであった。この試験により、メレボドパ/カルビドパ発泡錠は、標準のレボドパ/カルビドパ錠よりも速やかであり、一定の吸収をもたらし、より速やかでより予測可能な治療反応をもたらすことが明らかになった。

【0252】

S90049は、非エルゴリンD2-D3アゴニストであるピリベジルの新規な舌下製剤である(O.Rascolら、2010年)。この試験は、PDの「オフ」エピソードを中断させるS90049の有効性および安全性を、皮下のアボモルヒネに対して評価するものであった。

【0253】

(実施例)

(実施例1)

人口統計

平均年齢、PDと診断された時間の長さ、性別、および毎日の「オフ」状態における期間を含む人口統計的特徴を、3つの独立した第II相臨床試験(VR040/2/003、VR040/2/008、およびAP0202)において比較した。試験は、毎日の「オフ」状態における期間(VR040/2/003試験では測定しなかった)を除いて記録された各人口統計的特徴の点で匹敵すると理解された。図1は、3つの独立した第II相臨床試験からの実薬処置群およびプラセボ群の人口統計的特徴を示す表を示す。実薬試験処置群およびプラセボ群は、VR040/2/008試験に対して匹敵していた。

【0254】

(実施例2)

診療所内の有効性

共主要有効性エンドポイント(co-primary efficacy endpoint)の1つは、診療所内投与用量設定期間における投薬前から投薬後の、合計UPDRS IIIスコアにおける最大の変化であった。図2は、3つの独立した第II相臨床試験(VR040/2/003、VR040/2/008、およびAP0202)からのITT集団に対する実薬およびプラセボの診療所内UPDRS IIIの変化を概要するものである。VR040/2/008試験からの実薬処置群は、プラセボ群に比べて臨床的に関連があり、統計的に有意である改善を示した(p=0.023)。

【0255】

3つの独立した臨床試験における、パーセント値としての投薬前からのUPDRS III診療所内の平均の最大変化を図3に概要する。VR040/2/008実薬処置群は、投薬前からの51%のUPDRS III平均の最大変化を実証し、これに対してプラセボ群では28%の変化が見られた(ITT患者集団)。

10

20

30

40

50

## 【0256】

図4は、UPDRS IIIにおける、実薬処置群に対する平均の速やかで持続性のある改善を示しており、これは試験期間にわたってVR040/2/008試験におけるプラセボ処置群を凌ぐ(ITT患者集団)。UPDRS III評価を、転換の時間に関係なく、投薬前、ならびに投薬後10分、20分、および40分の間隔で行った。10分のUPDRS IIIにおける改善は、実薬処置の吸入5.5分後に治療上の利点の中間値の開始を報告した患者と密接に関連する。

## 【0257】

図5は、3つの独立した第II相臨床試験(VR040/2/003、VR040/2/008、およびAPO202)からの、実薬およびプラセボの診療所内UPDRS III変化を比較するものである。分析は、VR040/2/003およびVR040/2/008の比較に対してプロトコル準拠(PP)患者集団を利用し、APO202試験に対してITT患者集団を利用している。VR040/2/008実薬処置群は投薬前から63%の変化を実証し、これに対してプラセボ群では33%の変化が観察された。

## 【0258】

(実施例3)

在宅の有効性

別の共主要有効性エンドポイントの1つは、ベースライン値と比較した1日あたりの「オフ」時間における変化であった。図6は、患者を「オフ」から「オン」状態に再現性よく転換する実薬処置の能力の増大を示し、実薬(n=1286)およびプラセボ(n=261)で処置したオフエピソードの83%および13%が上首尾に食い止められた。図7は、2つの独立した第II相臨床試験(VR040/2/008およびAPO202)の在宅投薬期間の間、1日あたり毎日の「オフ」時間における実薬およびプラセボの変化を比較するものである。VR040/2/008試験からの実薬処置群は、患者が「オフ」状態にあった時間を2時間を超えて低減することを示し、この変化は、プラセボ群に比べた場合、極めて臨床的に関連があると研究者は考えた。平均の毎日の「オフ」時間における変化も図8において図示されており、これはVR040/2/008およびAPO202試験からの実薬処置群およびプラセボ群における平均の毎日の「オフ」時間における低減を具体的に比較するものである。

## 【0259】

測定した第2の有効性エンドポイントには、治療上の利点までの平均時間、毎日の睡眠時間の平均、ジスキネジアのない「オン」状態の毎日の持続時間の平均、厄介ではないジスキネジアを有する「オン」状態の毎日の持続時間の平均、および厄介なジスキネジアを有する「オン」状態の毎日の持続時間の平均が含まれた。

## 【0260】

治療上の利点までの平均時間は、記録されたVR040/2/003試験の診療所内期間およびVR040/2/008試験の在宅投薬期間であった(ITT患者集団を分析した)。診療所内期間の処置群に観察された治療上の利点までの平均時間は10分であり(プラセボ16.2分)、これは在宅期間の処置群に観察された平均時間(8.1分(プラセボ13.1分))よりもわずかに遅かった。APO202試験において、実薬処置群は、治療効果に到達するまで22.2分の平均時間がかかることが示された(図9を参照されたい)。

## 【0261】

VR040/2/008試験における実薬処置群およびプラセボ群が経験した、毎日の睡眠時間の平均を、APO202試験に対して比較した、図10を参照されたい(ITT患者集団を分析した)。VR040/2/008実薬処置群によって報告されたベースラインからの毎日の睡眠時間の平均における変化は0.7時間であり、これに対してプラセボ群では0.2時間であった。処置群が経験した睡眠の持続時間は長かったが、両群において同様の数の患者が睡眠時間における増大を報告した(実薬処置群では58%であり、それに対してプラセボでは60%であった)。APO202試験において、実薬処置群は、ベースラインから毎日の睡眠時間の平均において、0.10時間の変化を有することを示したにすぎなかった。

## 【0262】

83の場合に、在宅期間の間、実薬処置を、「オフ」エピソードを処置するために、真夜中から午前06:00の間に投与した。64%の場合に、このような「オフ」エピソードが上首尾

に食い止められた。さらに、68%の場合に、患者は4時間以内の間隔で第2の実薬投与量を投与する必要がなく、対象は少なくとも4時間の期間で睡眠に戻ることができ、「夜間オフ」エピソードに対処する処置の能力を指摘するものであった。

#### 【0263】

VR040/2/008実薬処置群およびプラセボ群が、ジスキネジアなし、厄介ではないジスキネジア、または厄介なジスキネジアを経験した毎日の「オン」時間の平均を調べた。患者に、クリニック来所前3日間の30分の期間、ダイアリーカード上に、患者の優勢な状態(睡眠、オフ、ジスキネジアなしのオン、厄介ではないジスキネジアのオン、厄介なジスキネジアのオン)を記録するように求め、これを図11に概要する。これにより、ベースラインに比べて、ジスキネジアなしに付随する毎日の「オン」の平均が、実薬群およびプラセボ群それぞれ、1.7時間および1.2時間の増大という結果になった。VR040/2/008診療所内または在宅段階の間、いかなる患者もジスキネジアを有害事象として報告しなかった。厄介ではないジスキネジア、および厄介なジスキネジアを有する「オン」状態の毎日の持続時間の平均は、APO202試験の実薬群およびプラセボ群において、0.24時間および1.23時間であった。

10

#### 【0264】

実薬処置が、ベースラインに比べてジスキネジア(厄介または厄介ではない)発生率の増大をもたらすことを示唆する証拠は存在しない。さらに、来所5に在宅試験投与量を増大したこれらの患者に対してジスキネジアの発生率または重症度の増大を示唆する証拠は存在しない。このような結果は、皮下のアポモルヒネの臨床評価の間に報告されたものと異なる。4つの中心的な臨床試験(APO202、APO301、APO302、およびAPO303)の間、ジスキネジアがより高い発生率で報告された。より具体的には、APO202試験の間、患者20人中15人(75%)が、ベースラインに比べてジスキネジアの重症度の増大を報告し、11人/16人(69%)がAPO301試験の間にジスキネジアの発生率を報告した。

20

#### 【0265】

図12は、VR040/2/008実薬処置群からの患者が、「オン」時間、「オフ」時間を経験し、または眠っており、もしくはジスキネジアを経験している場合、24時間の期間にわたる平均時間を表わすものである。殆どの実薬患者の毎日の「オン」時間はジスキネジアフリーであり(70%)、残りは厄介ではないジスキネジア(25%)および厄介なジスキネジア(5%)に関連していた。

30

#### 【0266】

(実施例4)

安全性

有害事象

診療所内および在宅段階の間の処置関連の有害事象(AE)を調査した。有害事象は、施した医学的処置の結果として患者に生じる、あらゆる不都合な医学的な出来事または望ましくない「副作用」である。不都合な安全上の懸念は、現在のVR040/2/008試験において、または以前に完了した第IIa相試験であるVR040/001およびVR040/2/003において同定されなかった。

#### 【0267】

診療所内および在宅のVR040/2/008試験段階の間の、処置関連のAEを有する様々な患者の数および比率を、図13に概要した。

40

#### 【0268】

診療所内段階

診療所内段階は、いかなる重篤または重症の処置関連のAEを生じず、患者3人だけがAEの経験によって試験を中断した。実薬処置に無作為化された患者40人のうち、10人が合計23個の処置関連のAEを報告し、このうち17個の重症度が軽度で6個が中等度であった。プラセボに無作為化された患者にいかなる処置関連のAEを報告したものはなかった。さらに、診療所内段階の間、AEとしてジスキネジアを自発的に報告した患者はいなかった。

#### 【0269】

50

## 在宅段階

同様に、いかなる重篤または重症の処置関連のAEの報告はなく、患者2人のみが試験を中断した。実薬処置に無作為化された患者28人のうち、6人が合計18個の重症度が軽度または中等度の処置関連のAEを経験した。プラセボに無作為化された患者2人が、軽度の処置関連のAEを2個報告した。さらに、在宅段階の間、AEとしてジスキネジアを自発的に報告した患者はいなかった。

## 【0270】

皮下のアポモルヒネ投与量の連続投与に対して認められた投薬間隔は2時間である。VR040/2/008試験の間、数々の患者に、1時間および2時間以内にアポモルヒネ投与量の連続吸入を投与した。この投薬間隔の短縮は、有害事象発生率の増大には関連せず、それによって吸入の送達経路の安全性の増大をさらに例示するものである。

10

## 【0271】

一部の患者は、プロトコールの指示にかかわらず、併用の制吐薬処置を投与しなかったことにも留意されたい。これにもかかわらず、悪心および嘔吐などの有害事象の発生率の増大はなかった。この結果は、吸入のアポモルヒネとの併用の制吐薬の使用を低減する可能性を支持するものである。

## 【0272】

VR040/2/008安全性データを、皮下注射アポモルヒネのAP0202およびAP0302試験と比較した。あくび、傾眠、および鼻漏を含めたAEを報告した患者のパーセント値は(診療所内および在宅の投薬期間の間)、吸入のアポモルヒネ製剤で処置した患者において顕著に低かった。AP0202試験に比べて、VR040/2/008試験においてジスキネジアの報告はなく、AP0202試験では、図14において見られる通り、実薬群から患者35%、およびプラセボ群から患者11%がジスキネジアの徴候を報告した。VR040/2/008実薬処置群からの患者1人が眩暈および/または体位性低血圧を報告し、これはあるパーセント値(12.5%)をもたらし、これはAP0202およびAP0302試験よりそれぞれ低いか、または殆ど同等であった。

20

## 【0273】

## バイタルサイン

第II相VR040/2/008臨床試験は、参加患者のバイタルサイン、特に血圧および脈拍数をやはり評価した。バイタルサインは、スクリーニング時に、来所1から来所5までの投薬前ならびに投薬5分、15分、および30分後に、また処置終了来所および終了来所に、各処置の投薬に対して評価した。来所6を除き、また投与量の変化がなければ、来所5を除く全ての時間点に対して、患者が5分間仰臥位であった後、およびその後患者が2分間立位であった後に(すなわち、起立負荷)、測定値を記録した。図15は、投薬前からの平均収縮期血圧における診療所内の変化を示す(ITT患者集団)。図16は、投薬前からの平均拡張期血圧における診療所内の変化を示す(ITT患者集団)。図17は、投薬前からの平均脈拍数における診療所内の変化を示す(ITT患者集団)。

30

## 【0274】

観察されたバイタルサインの平均の変化は全て、比較的規模が小さく、概ね $\pm 10\%$ であった。収縮期血圧に対して、平均の変化は8mmHg未満であった。拡張期血圧に対して、平均の変化は4mmHg未満であり、心拍数に対して平均の変化は5bpm未満であった。

40

## 【0275】

試験ではまた、潜在的な臨床上的懸念である収縮期血圧値(図18)、拡張基血圧値(図19)、および脈拍数値(図20)を有する患者の数/比率を調べた。いくつかのバイタルサインの値は、VR040プログラムに対する臨床上的懸念に対して予め規定された判定基準を満たしていたが、研究者によってやはり臨床的意義深いと留意されたものは殆どなく、大多数の患者は試験の在宅段階を継続した。

## 【0276】

どの患者も激しい起立負荷に曝されていたにもかかわらず、バイタルサインにおける低下は小規模であり、優れた有害事象のプロファイル、および低血圧などの典型的なドパミン作動性刺激の反応の低発生率に関連していた。

50

## 【 0 2 7 7 】

## ECG評価

試験したさらなる安全性の一態様は心臓の安全性であった。12誘導長時間ホルターECGおよび伝統的な12誘導法を用いて、心電図(ECG)測定値をとった。スクリーニング時、投薬前所1から所5まで(およびさらに投薬40分後の単一の測定)、処置終了所時、および終了所時に、リラックスした、座位の患者に3連続の、および別々の12誘導のECG評価を行った。以下の固定時間点:投与後2分、9分、25分、および35分にも測定値をとった。図21は、VR040/2/008プラセボ処置群、および各実薬処置投与群に対する、ベースラインからのQTcFおよびQTcBの平均の変化を示す。

## 【 0 2 7 8 】

潜在的な臨床上の懸念のあるECGチャートを有する患者の数/比率(ITT患者集団)を同様に調べ、結果を図22に示す。

## 【 0 2 7 9 】

QTcBもしくはQTcFの変化(ベースラインに対して)、または臨床上懸念のある絶対値を報告した患者はいなかった。これにより、吸入のアボモルヒネに、優れた安全性のさらなる証拠がもたらされる。

## 【 0 2 8 0 】

## 肺機能

肺機能評価も行い、現在の米国胸部学会(ATS)ガイドラインにしたがってスパイロメーターを用いて行った。FVC/FEV<sub>1</sub>の読みをスクリーニング時、各処置投与に対する所1から所5までの投薬前および投薬約40分後、ならびに処置終了所時、および終了所時に行った。スクリーニング時にFEV<sub>1</sub>結果が予想の65%であった患者を試験から除外した。予想のFEV<sub>1</sub>値を、標準化試験に対する欧州石炭鉄鋼共同体ガイドラインを用いて決定した。図23は、VR040/2/008試験期間にわたる平均FEV<sub>1</sub>(L)におけるベースライン(スクリーニング)からの投薬前変化を示す(ITT患者集団)。

## 【 0 2 8 1 】

処置投与と肺機能との間にいかなる因果関係の証拠は存在しなかった。

## 【 0 2 8 2 】

## (実施例5)

## 他の開発プログラムとの比較

VR040/2/008試験における実薬処置群およびプラセボ群が経験した毎日の「オフ」時間における平均の低減(ITT患者集団)を、12週の在宅メレポドパ/カルビドパ試験に対して比較した(F.Stocchiら、2010年)。発泡錠中カルビドパと一緒のメレポドパ塩酸塩は、易溶性のPD経口錠製剤である。図24は、VR040/2/008実薬群におけるベースラインからのパーセント変化は38%(プラセボは15%)であり、それに対してメレポドパ/カルビドパ実薬群では10%の変化が観察されたことを実証している。

## 【 0 2 8 3 】

図25は、肺投与(VR040/2/003およびVR040/2/008)、ならびに舌下投与(S90049)したアボモルヒネからの、実薬およびプラセボの診療所内UPDRS III変化を比較するものである。分析はITT患者集団を利用している。実薬のVR040/2/008処置群に対して観察された治療効果の持続期間の中央値は、「徐々にオフ」のエピソードの処置に対して48.5分、「突然のオフ」のエピソードの処置に対して59.9分、および全ての「オフ」エピソードの処置に対して56.5分であった。

## 【 0 2 8 4 】

## (実施例6)

## 吸入によるアボモルヒネの薬物動態プロファイル

最近完了した第II相臨床試験であるVR040/2/003は、3200 µg、4800 µg、6400 µg、および9000 µgのおよその名目上の投与量(それぞれ1500 µg、2300 µg、3000 µg、および4000 µgのおよその微粒子投与量に等しい)のアボモルヒネ吸入製剤の安全性、有効性、および薬物動態を評価するものであった(診療所内)。

10

20

30

40

50



## 【0285】

薬物動態分析用の血液試料を、投薬前、および投薬後投与の以下の間隔:1分、4分、7分、20分、30分、50分、70分、および90分で採取した。

## 【0286】

以下の薬物動態パラメータ:0分から90分の間の濃度-時間曲線下面積( $AUC_{0-90}$ )、0分から無限大の間の濃度-時間曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )、最大血漿濃度までの時間( $t_{max}$ )、血漿中最大薬物濃度( $C_{max}$ )、消失半減期( $t_{1/2}$ )、および消失速度定数( $\lambda_z$ )を算出した。

## 【0287】

結果をTable 1(表1)に概要し、上記で言及した各投与量に対して試験した患者集団から得た平均値について、概要する。薬物動態学的分析により、投与量投与後2分から7.3分の平均 $t_{max}$ の非常に速やかな達成が観察されたことが確認された。

10

## 【0288】

## 【表1】

パラメータ	統計	処置群			
		VR040 3200 $\mu$ g (1500 $\mu$ g) (N = 5)	VR040 4800 $\mu$ g (2300 $\mu$ g) (N = 1)	VR040 6400 $\mu$ g (3000 $\mu$ g) (N = 3)	VR040 9000 $\mu$ g (4000 $\mu$ g) (N = 1)
$AUC_{(0-90)}$ (ng. 分/mL)	平均(SD)	103.89 (71.58)	642.35	385.62 (190.10)	645.52
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng. 分/mL)	平均(SD)	171.58 (145.87)	675.77	458.17 (203.63)	817.17
$C_{max}$ (ng/mL)	平均(SD)	3.68 (2.55)	26.60	16.00 (15.47)	21.80
$\lambda_z$ (1/分)	平均(SD)	0.018 (0.008)	0.03	0.02 (0.00)	0.02
$t_{max}$ (分)	平均(SD)	2.2 (1.6)	7.0	7.3 (11)	4.0
$t_{1/2}$ (分)	平均(SD)	58.73(31.53)	20.32	32.44 (3.51)	31.23

Table 1

20

## 【0289】

図26は、アボモルヒネの血漿濃度対経口吸入後の時間の、典型的な個々の患者のプロファイルである。このプロファイルは、試験において得られた結果を代表するものであり、観察された非常に特有の薬物動態プロファイルを実証するものである。このプロファイルは速やかな全身性の吸収を示しており、最大のアボモルヒネ血漿濃度が投与量投与の数分以内(この場合は約2分)に観察される。

30

## 【0290】

理論によって拘泥しようとするものではないが、達成された最大血漿曝露( $C_{max}$ )は、パーキンソン患者における治療反応、すなわち、オフ状態からオン状態への転換を誘発するのに十分であり得ると考えられる。 $C_{max}$ を達成した後数分は、アボモルヒネ血漿濃度が急速に低下する。したがって、アボモルヒネ血漿濃度が高いままである期間は短く、ドパミン作動性刺激に典型的に付随する有害事象を誘発するのに不十分な持続時間であるとみなされる。この観察は、より最近のVR040/2/008試験からの安全性データと以前の皮下のデータとを比べることによって検証されたと考えられる。図27は、皮下投与したアボモルヒネに比べた、VR040/2/003試験において観察されるアボモルヒネの薬物動態プロファイルを図示するものである。従来の意見は、高いアボモルヒネの $C_{max}$ 濃度に曝露された患者は、ドパミン作動性処置に典型的に付随する厄介な副作用(例えば、悪心、眩暈、および傾眠)を経験する可能性が高いと記述している。したがって、吸入のアボモルヒネを投与されている対象は、皮下のアボモルヒネを投与されているものに比べて、発生率および重症度の高い有害事象(より低い $C_{max}$ 値に関連する)を報告すると予想される(図26を参照されたい)。しかし、PD患者102人を伴うVR040/2/003およびVR040/2/008試験は、反対のことも

40

50

実際にあることを指摘しており、吸入のアボモルヒネのPD対象が、著しく低い副作用の発生率を報告している。この観察は、 $C_{max}$ が数分以内の、アボモルヒネ血漿濃度の急速な低下の重要性を示している。VR040/2/003に見られる特有のプロファイルは、反復可能であると予想され、数々の影響力のある要因のためである：

(A) 投与経路-経口吸入(例えば、経口肺吸入)によるアボモルヒネ製剤の投与は、送達効率の増大、バイオアベイラビリティの増大、および持続的な吸収を提供すると思われ、究極的に速く、より予測可能な臨床効果を提供し、他の投与経路に付随する副作用を回避すると思われる；

(B) 製剤-本明細書に記載する乾燥粉末製剤は、化学的および物理的に安定であり、アボモルヒネの肺系への一定の標的化された送達を可能にする。製剤は、添加材料ありもしくはなしで、および/または1つもしくは複数の賦形材料ありもしくはなしで調合することができる；

(C) 吸入装置-本明細書に記載するあらゆる吸入装置を用いることができる。しかし、本明細書に記載する乾燥粉末吸入器(例えば、受動的または能動的装置)と組み合わせた、乾燥粉末製剤が最も適切に用いられると思われる。

#### 【0291】

所望の薬物動態プロファイルおよび副作用プロファイルを提供することができる特定の組合せの非限定的な例は、以下に記載するものを含む：

##### (I) 組合せA

(i) 肺吸入によって投与され、

(ii) 製剤がドパミンアゴニスト(例えば、レボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせられたアボモルヒネ)を含み、

(iii) 製剤が、本明細書に記載する好適な吸入装置から送達される；

##### (II) 組合せB

(i) 経口肺吸入によって投与され、

(ii) 製剤が、本明細書に記載する名目上の投与量で用いられるアボモルヒネを含み、

(iii) 製剤が、好ましくは乾燥粉末の受動的または能動的吸入器によって送達される；

##### (III) 組合せC

(i) 経口肺吸入によって投与され、

(ii) 製剤がドパミンアゴニスト(例えば、レボドパ、および/またはアボモルヒネではないドパミンアゴニストと組み合わせられたアボモルヒネ)を含み、

(iii) 製剤が、本明細書に記載する添加材料、および/または1つもしくは複数の本明細書に記載する賦形材料から作られる担体粒子などの添加材料をさらに含み、

(iv) 製剤が、本明細書に記載する好適な吸入装置から送達される；ならびに

##### (IV) 組合せD

(i) 経口肺吸入によって投与され、

(ii) 製剤が、本明細書に記載する名目上の投与量で用いられるアボモルヒネを含み、

(iii) 製剤が、添加材料、好ましくはステアリン酸マグネシウムをさらに含み、および/または製剤は本明細書に記載する賦形材料の1つもしくは複数から作られる担体粒子をさらに含み、

(iv) 製剤が、好ましくは乾燥粉末の受動的または能動的吸入器によって送達される。

#### 【0292】

上記に記載した組合せはさらなる組成物を含むことができ、または対象の現在の治療レジメンと組み合わせる用いることができることが理解されよう。例えば、製剤は1つを超えるドパミンアゴニスト(例えば、アボモルヒネおよびレボドパ)を含むことができ、または本明細書に記載する製剤はレボドパ治療と組み合わせる用いることができる。

#### 【0293】

したがって、パーキンソン病の処置における吸入のアボモルヒネの標的化した送達は、本明細書に記載する製剤および装置の技術を開発することによって実現することができる。

## (参考文献)

A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Subcutaneously Injected Apomorphine for Parkinsonian Off-State Events; Arch Neurol 2001;58:1385-1392  
Richard B. Dewey, Jr, MD; J. Thomas Huttin, MD, PhD; Peter A. LeWitt, MD; Stewart A. Factor, Do

Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease; Parinsonism and Related Disorders; 2006; Ronald F Pfeiffer, Ludwig Gutmann, Keith L. Hull Jr, Peter B. Bottini, James H. Sherry, The APO302 Study Investigators.

10

【図 1】

## 人口統計

	VR040/2/003		VR040/2/008		APO202	
	実薬 n=32	プラセボ n=15	実薬 n=40	プラセボ n=15	実薬 n=20	プラセボ n=9
平均年齢	61	59	66	66	66	62
PD(年数)	≥ 5		12	12	9.2	12.3
性別(男性/女性)	% 81/19	80/20	50/50	47/53	60/40	89/11
毎日のオフ状態の時間	測定せず		6.1	7.3	5.9	5.9

図 1 は、3 つの独立した第 II 相臨床試験からの、実薬処置群およびプラセボ群の人口統計学的特徴を示す表を示す。

【図 2】

## 診療所内

	VR040/2/003		VR040/2/008		APO202	
	実薬 n=32	プラセボ n=15	実薬 n=40	プラセボ n=15	実薬 n=20	プラセボ n=9
投薬前平均	47.0	50.3	38.5	35.7	39.7	36.3
最良の投薬後の平均	20.2	35.3	19.0	25.8	15.8	36.2
最大変化の平均	-26.8	-14.9	-19.5	-9.9	-23.9	-0.1
投薬前からの%変化	57	30	51	28	60	0.3
LS 平均の差	-11.6		-8.4		公開せず	
p 値	0.016		0.023		0.0001	

図 2 は、3 つの独立した第 II 相臨床試験(VR040/2/003、VR040/2/008、および APO202)からの、実薬およびプラセボの診療所内 UPDRS III 変化を比較する表である。分析は、処置意図(ITT)患者集団を利用している。

【図 3】

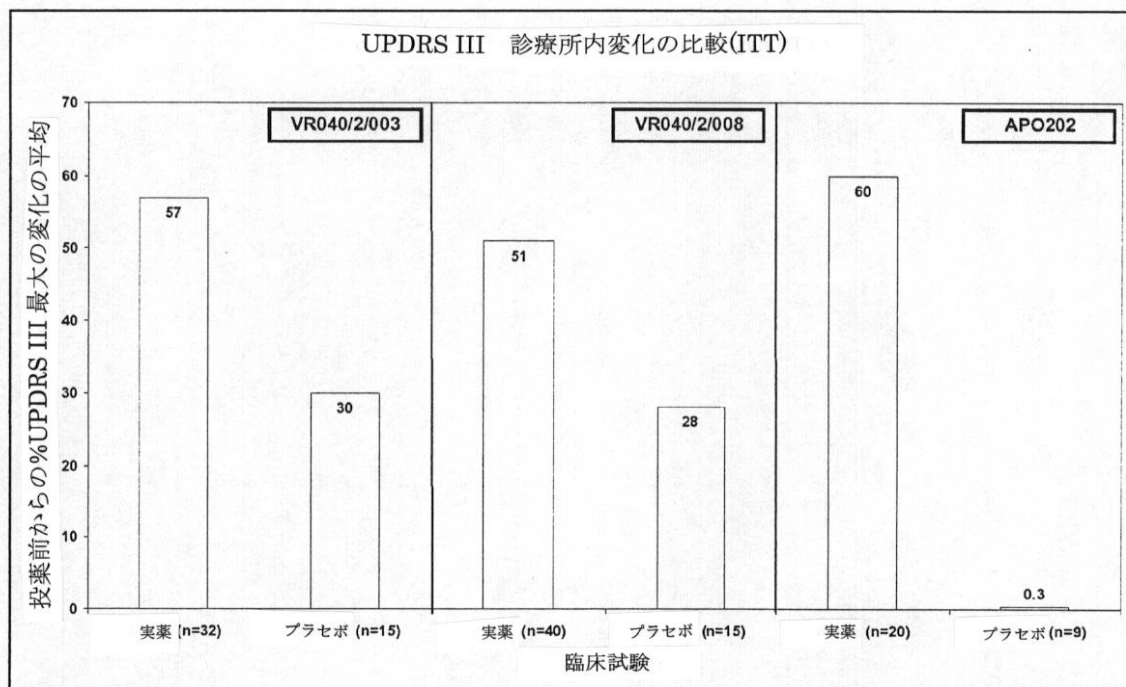


図 3 は、診療所内 UPDRS III 変化をグラフ形式で示す図である。UPDRS III の、投与前からの最大の平均変化をパーセント値として示す。分析は同様に、ITT 患者集団を利用している。

【図 4】

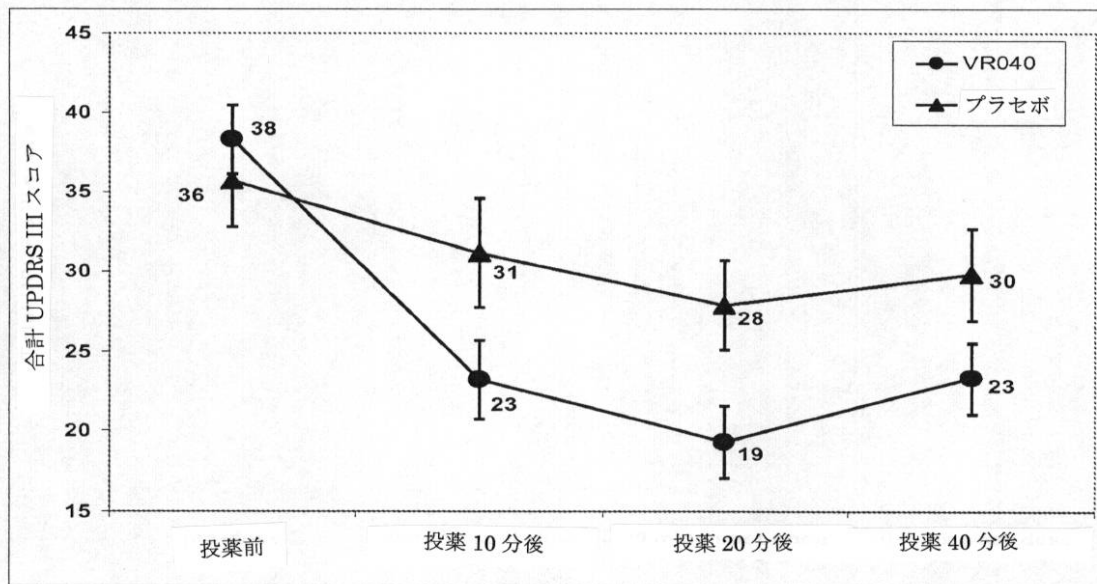


図 4 は、VR040/2/008 試験において試験期間にわたる、実薬処置群のプラセボ処置群に対する UPDRS III における、平均の速やかで永続性のある改善を示す(ITT 患者集団における)。

【図 5】

	VR040/2/003		VR040/2/008		APO202 (ITT)	
	実薬 n=32	プラセボ n=15	実薬 n=29	プラセボ n=13	実薬 n=20	プラセボ n=9
投薬前平均	45.9	50.3	37.9	34.4	39.7	36.3
最良の投薬後の平均	19.4	35.3	14.2	23.2	15.8	36.2
最大変化	-26.5	-14.9	-23.7	-11.2	-23.9	-0.1
投薬前からの%変化	58	30	63	33	60	0.3
LS 平均の差	-11.5		-10.6		公開せず	
p 値	0.014		0.001		0.0001	

図 5 は、診療所内 UPDRS III 変化を示す。UPDRS III 最大変化の平均は、パーセント値として示される。分析は、プロトコル準拠(PP)患者集団を利用している。

【図 6】

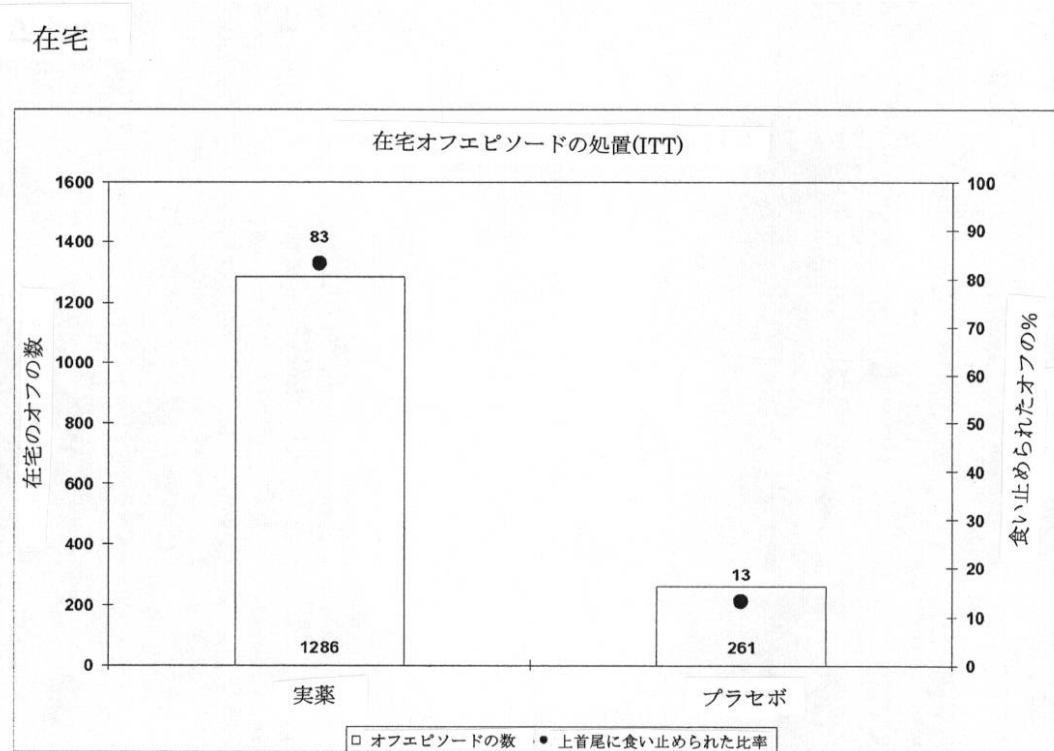


図 6 は、VR040/2/008 試験において実薬処置群およびプラセボ処置群によって経験された、在宅オフエピソード(ITT 集団)の比率を示す。

【図 7】

	VR040/2/008 (ITT)		VR040/2/008 (PP)		APO202	
	実薬 n=25	プラセボ n=10	実薬 n=20	プラセボ n=9	実薬 n=18	プラセボ n=8
ベースライン平均	6.1	7.3	6.1	7.4	5.8	6.5
在宅平均	3.7	6.2	3.9	6.4	4.1	6.5
平均変化	-2.3	-1.1	-2.1	-1.1	-1.7	0
投薬前からの%変化	38	15	34	15	29	0
LS 平均の差	-1.7		-1.4		-1.7	
p 値	0.078		0.17		0.088	

図 7 は、2 つの独立した第 II 相臨床試験(VR040/2/008 および APO202)の、在宅投薬期間の間、1 日あたりの毎日「オフ」エピソードを比較する表である。ITT および PP 患者集団を、VR040/2/008 に対して比較した。

【図 8】

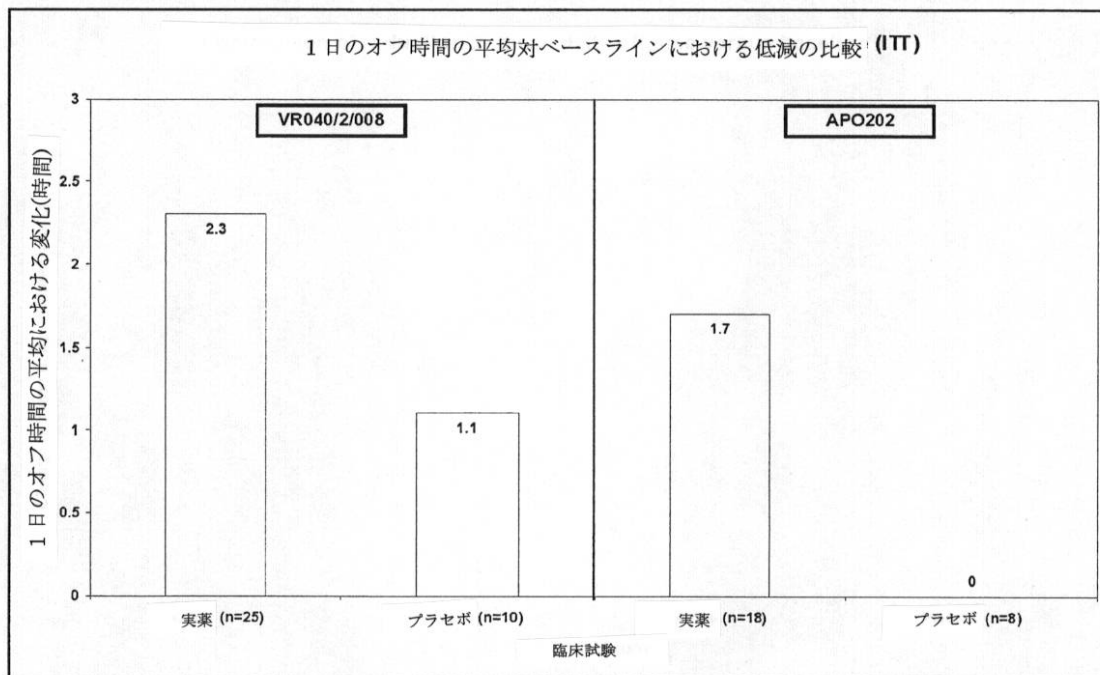


図 8 は、VR040/2/008 および APO202 臨床試験からの実薬処置群およびプラセボ群におけるベースライン値と比較した、平均の毎日の「オフ」時間における低減の比較を示す。分析は ITT 患者集団を利用している。

【図 9】

	VR040/2/003		VR040/2/008		APO202	
	(診療所内)					
	実薬 n=32	プラセボ n=15	実薬 n=40	プラセボ n=15	実薬 n=18	プラセボ n=5
平均時間(分)	10.0	16.2	8.1	13.1	22.1	44.8
時間の中央値(分)	10.1	11.0	5.5	15.0	18.9	42.9

図 9 は、独立した第 II 相臨床試験(VR040/2/003、VR040/2/008、および APO202)からの ITT 患者集団における治療上の利点に対する時間を示す。分析は ITT 患者集団を利用している。



【図 10】

	VR040/2/008		APO202	
	実薬 n=28	プラセボ n=10	実薬 n=18	プラセボ n=8
ベースラインからの変化(時間)	0.7	0.2	0.10	-0.68

図 10 は、VR040/2/008 および APO202 試験における実薬処置群およびプラセボ群が経験した睡眠の 1 日の平均期間を要約する表である。分析は ITT 患者集団を利用している。

【図 11】

	VR040/2/008		APO202	
	実薬 n=28	プラセボ n=10	実薬 n=18	プラセボ n=8
ベースラインからの変化(時間)				
ジスキネジアなし	1.7	1.2	---	---
厄介ではないジスキネジアあり	-0.2	-0.1	0.24	1.23
厄介なジスキネジアあり	0.2	-0.1		

図 11 は、患者が、ジスキネジアなし、厄介ではないジスキネジア、または厄介なジスキネジアを経験する 1 日の平均の「オン」エピソードを要約する表である。VR040/2/008 および APO202 試験を比較したものであり、分析は ITT 患者集団を利用している。



【図 1 2】

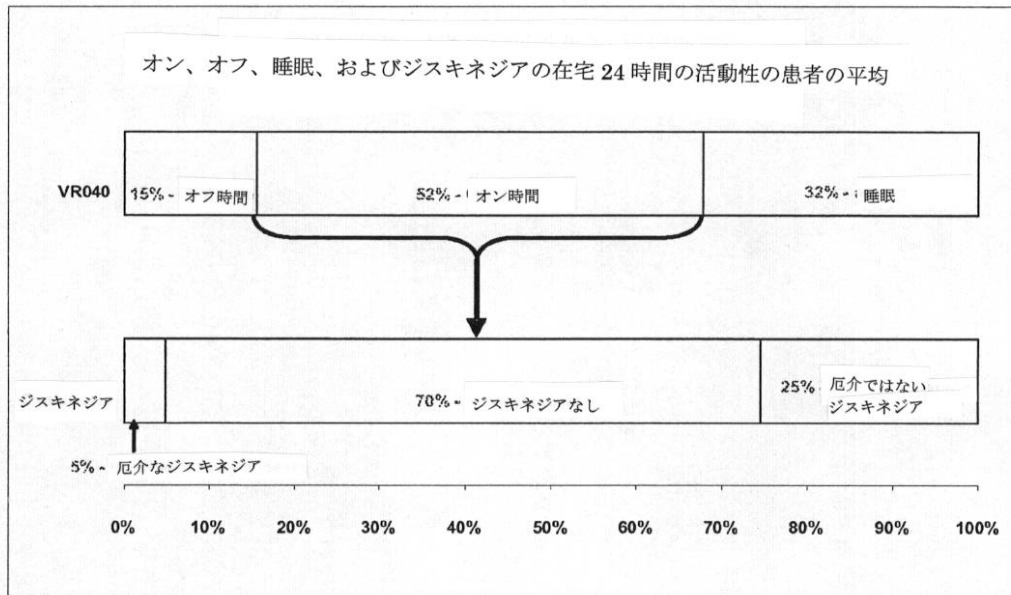


図 12 は、VR040/2/008 実薬処置群からの患者が、オン時間、オフ時間を経験する、24 時間にわたる平均時間は、眠っているか、またはジスキネジアを経験しているいずれかであることを示す。

【図 1 3 - 1】

## 安全性

有害事象	診療所内(n,%)		在宅(n,%)	
	実薬 n=40	プラセボ n=15	実薬 n=28	プラセボ n=10
眩暈	4 (10.0)	0	1 (3.6)	0
あくび	1 (2.5)	0	2 (7.1)	0
低血圧	1 (2.5)	0	1 (3.6)	0
悪心	1 (2.5)	0	2 (7.1)	1 (10.0)
味覚異常	1 (2.5)	0	1 (3.6)	0
鼻漏	1 (2.5)	0	1 (3.6)	0
動悸	0	0	2 (7.1)	0
眩暈	0	0	1 (3.6)	0
流涙増大	0	0	1 (3.6)	0
筋痙攣	0	0	1 (3.6)	0

【図 13 - 2】

筋硬直	0	0	1 (3.6)	0
すくみ足現象	0	0	1 (3.6)	0
咳	0	0	1 (3.6)	0
鼻出血	0	0	0	1 (3.6)
起立性低血圧	1 (2.5)	0	0	0
高血圧クリーゼ(SAE)	1 (2.5)	0	0	0
高血圧	1 (2.5)	0	0	0
視力障害	1 (2.5)	0	0	0
異常感覚	1 (2.5)	0	0	0
発汗過多	1 (2.5)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (2.5)	0	0	0
錯乱状態	1 (2.5)	0	0	0
酩酊感	1 (2.5)	0	0	0
緊張性頭痛	1 (2.5)	0	0	0
頭痛	1 (2.5)	0	0	0
傾眠	1 (2.5)	0	0	0

図 13 は、安全性データ、特に、診療所内および在宅での VR040/2/008 試験フェーズの間の処置関連の有害事象(AE)を有する様々な患者の数および比率の要約を示す表である。

【図 14】

有害事象	APO202		APO302		VR040/2/008	
	実薬 n=20	プラセボ n=9	実薬 n=35	プラセボ n=27	実薬 n=40	プラセボ n=10
あくび	40	0	23	7	7.5	0
ジスキネジア	35	11	---	---	0	0
傾眠	35	0	17	0	2.5	0
悪心/嘔吐	30	11	6	0	7.5	10
眩暈/起立性低血圧	20	0	11	4	12.5*	0
鼻漏	20	0	9	0	5	0
幻覚または錯乱	10	0	---	---	2.5	0

図 14 は、3 つの独立した臨床試験(VR040/2/003、APO202、および APO302)における、AE(診療所内および在宅フェーズ)を報告した患者のパーセント値を示す。

【図 15】

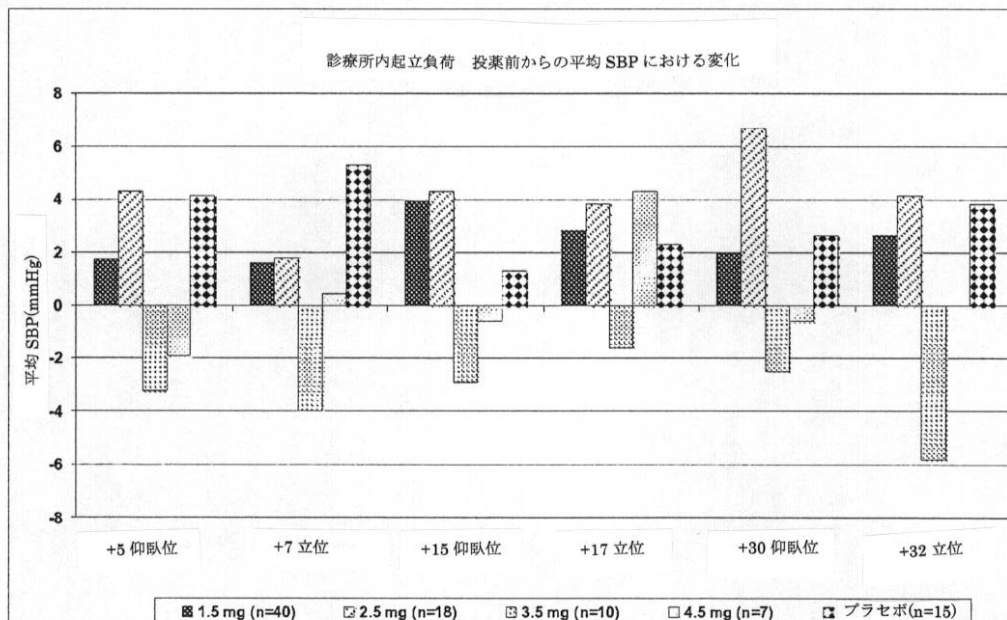


図 15 は、診療所内の VR040/2/008 の、投与前からの収縮期血圧の平均の変化である、起立負荷を示す図である(ITT 患者集団)。

【図 16】

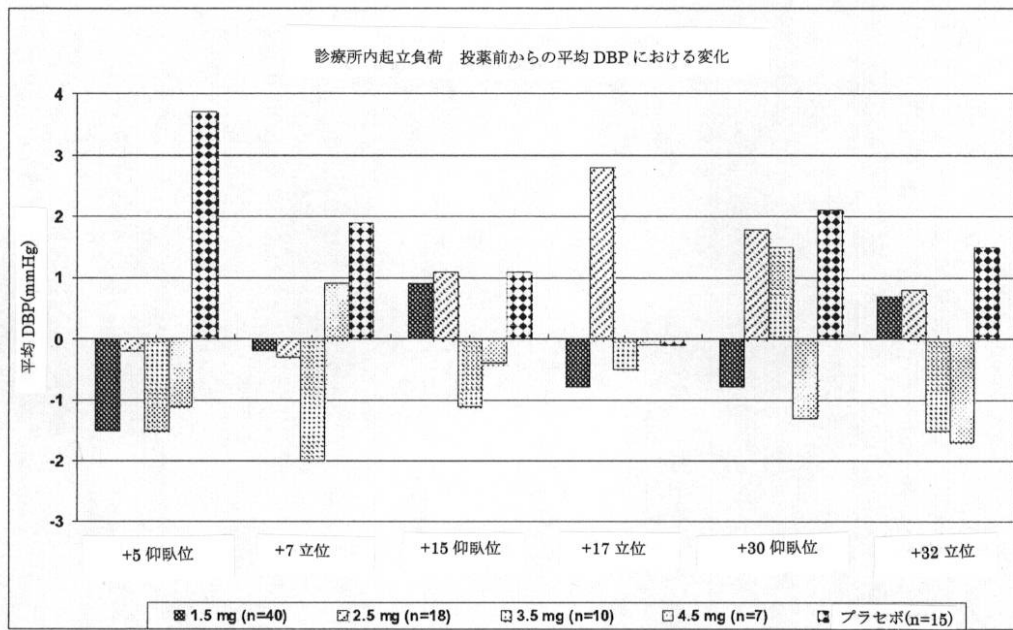


図 16 は、診療所内の VR040/2/008 の、投与前からの拡張期血圧の平均の変化である、起立負荷を示す(ITT 患者集団)。

【図 17】

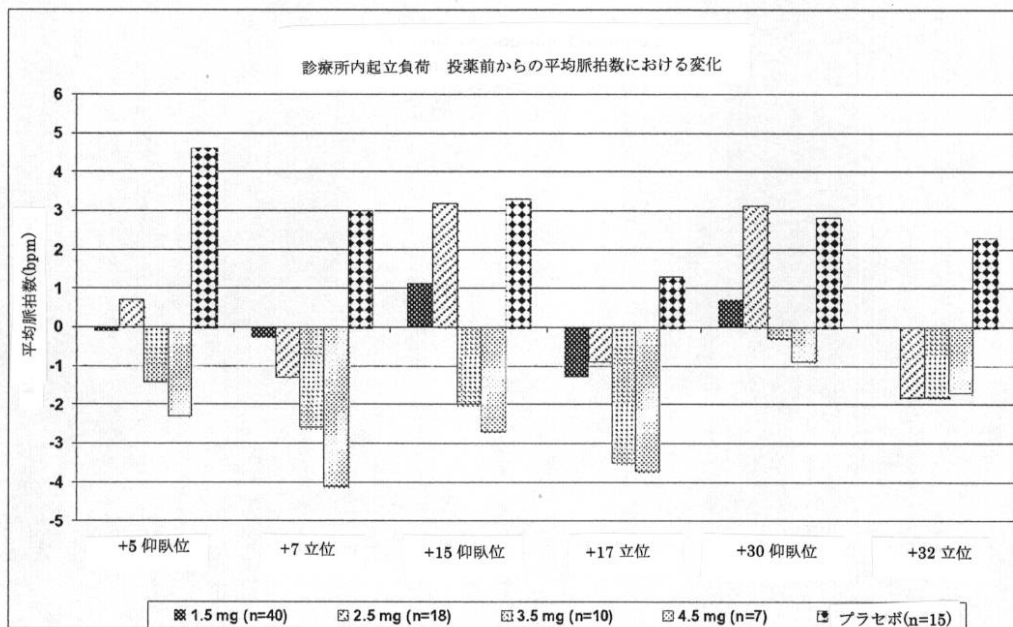


図 17 は、診療所内の VR040/2/008 の、投与前からの平均脈拍数の変化である、起立負荷を示す(ITT 患者集団)。

【図 18】

評価基準	実薬試験群					プールした	プラセボ
	1.5 mg (N=40)	2.5 mg (N=18)	3.5 mg (N=10)	4.5 mg (N=7)	Visit 5 (N=9)	VR040 (N=40)	(N=15)
< 110 mmHg	1 (2.5%)	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.5%)	0
> 195 mmHg	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (6.7%)
増大 > 60 mmHg	2 (5.0%)	0	0	0	0	2 (5.0%)	0
低減 > 20 mmHg	6 (15.0%)	0	2 (20.0%)	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)

図 18 は、臨床上的潜在的な懸念である収縮期血圧を有する患者の数の要約を示す(ITT 患者集団)。

【図 19】

評価基準	実薬試験群					プールした	プラセボ
	1.5 mg (N=40)	2.5 mg (N=18)	3.5 mg (N=10)	4.5 mg (N=7)	Visit 5 (N=9)	VR040 (N=40)	(N=15)
< 70 mmHg	4 (10.0%)	2 (11.1%)	1 (10.0%)	0	4 (44.4%)	7 (17.5%)	2 (13.3%)
> 110 mmHg	2 (5.0%)	0	0	0	0	2 (5.0%)	0
増大 > 30 mmHg	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (2.5%)	0
低減 > 20 mmHg	4 (10.0%)	0	0	0	2 (22.2%)	5 (12.5%)	1 (6.7%)

図 19 は、臨床上的潜在的な懸念である拡張期血圧を有する患者の数の要約を示す(ITT 患者集団)。

【図 20】

評価基準	実薬試験群					プールした	プラセボ
	1.5 mg (N=40)	2.5 mg (N=18)	3.5 mg (N=10)	4.5 mg (N=7)	Visit 5 (N=9)	VR040 (N=40)	(N=15)
< 50 bpm	0	1 (5.6%)	0	0	0	1 (2.5%)	0
> 120 bpm	0	0	0	0	0	0	0
増大 > 50 bpm	0	0	0	0	0	0	0
低減 > 200 bpm	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.5%)	1 (6.7%)

図 20 は、臨床上の潜在的な懸念である脈拍数値を有する患者の数の要約を示す(ITT 患者集団)。

【図 21】

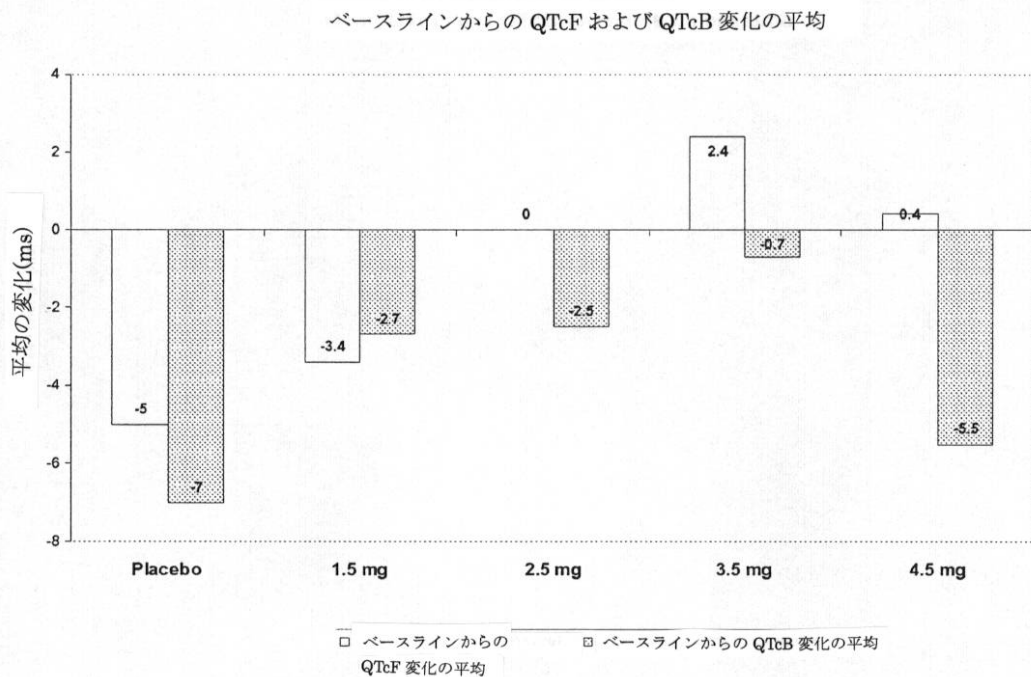


図 21 は、診療所内の VR020/2/008 の 12 誘導の心臓の安全性評価を示す(ITT 患者集団)。



【図 2 2】

パラメータ	試験群				
	プラセボ	1.5 mg	2.5 mg	3.5 mg	4.5 mg
<b>QTcF</b>					
新>500ms	0	0	0	0	0
新>480ms	0	0	0	0	0
ベースラインからの変化 30-60ms	1 (8%)	0	0	2 (15%)	0
ベースラインからの変化>60ms	0	0	0	0	0
<b>QTcB</b>					
新>500ms	0	0	0	0	0
新>480ms	0	0	0	0	0
ベースラインからの変化 30-60ms	1 (8%)	3 (9%)	2 (11%)	3 (23%)	0
ベースラインからの変化>60ms	0	0	0	0	0

図 22 は、臨床上の潜在的な懸念のある ECG チャートを有する患者の数を要約する(ITT 患者集団)。

【図 2 3】

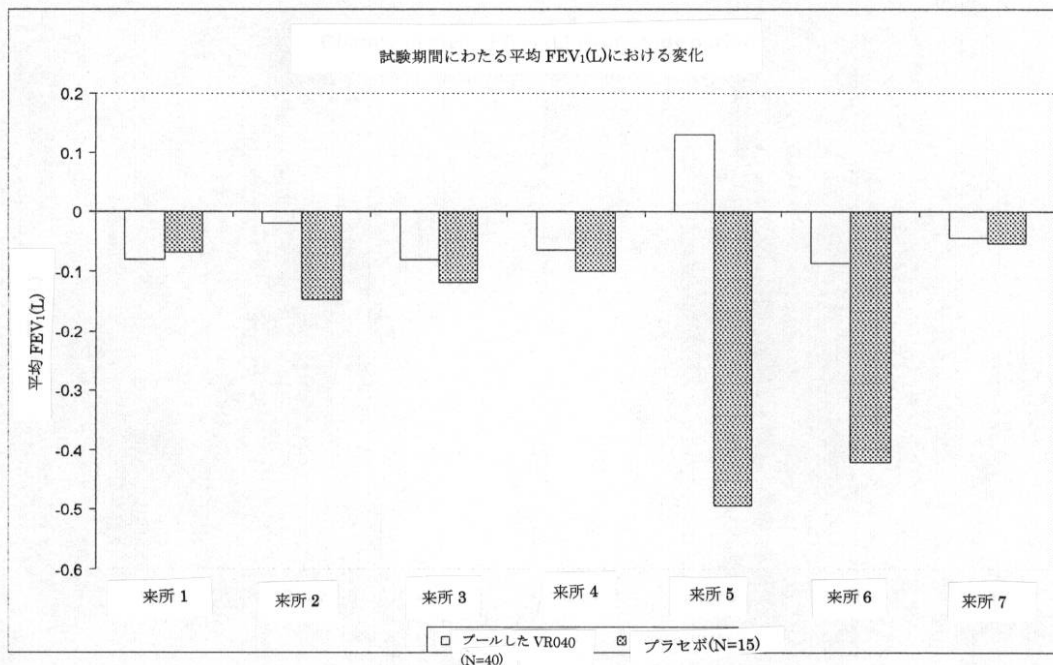


図 23 は、試験期間にわたる平均 FEV<sub>1</sub>(L)における変化を示す(ITT 患者集団)。

【図 2 4】

1日の「オフ」 時間(時間)	VR040/2/008		メレボドパ/カルビドパ
	実薬 n=25	プラセボ n=10	実薬 n=140
平均ベースライン	6.1	7.3	6.0
平均在宅	3.7	6.2	5.4
平均変化	-2.3	-1.1	-0.6
ベースライン からの%変化	38	15	10
LS 平均変化	-1.7		-0.7

図 24 は、2 つの独立した臨床試験からの(Movement Disorders 2010 において公表された VR040/2/008 およびメレボドパ/カルビドパ試験)患者における毎日の平均の「オフ」エピソードを比較する(ITT 患者集団)。

【図 2 5】

	VR040/2/003		VR040/2/008		SL ピリベジル	
	実薬 n=32	プラセボ n=15	実薬 n=40	プラセボ n=15	実薬 n=30	プラセボ n=30
投与前平均	47.0	50.3	38.5	35.7	38.1	37.6
投与後平均	20.2	35.3	19.0	25.8	25.2	30.4
最大の変化	-26.8	-14.9	-19.5	-9.9	-12.9	-7.2
投与前からの%変化	57	30	51	28	34	19
p 値	0.016		0.023		0.05	
作用の持続時間の中央値(分)	72.0	65.0	48.5	80.0	28	0
発症の中央値(分)	10.1	11.0	5.5	15.0	45	180

図 25 は、肺投与(VR040/2/003 および VR040/2/008)ならびに舌下投与(S90049)したアボモルヒネからの、実薬およびプラセボの診療所内 UPDRS III 変化を比較する。分析は ITT 患者集団を利用している。



【図 26】

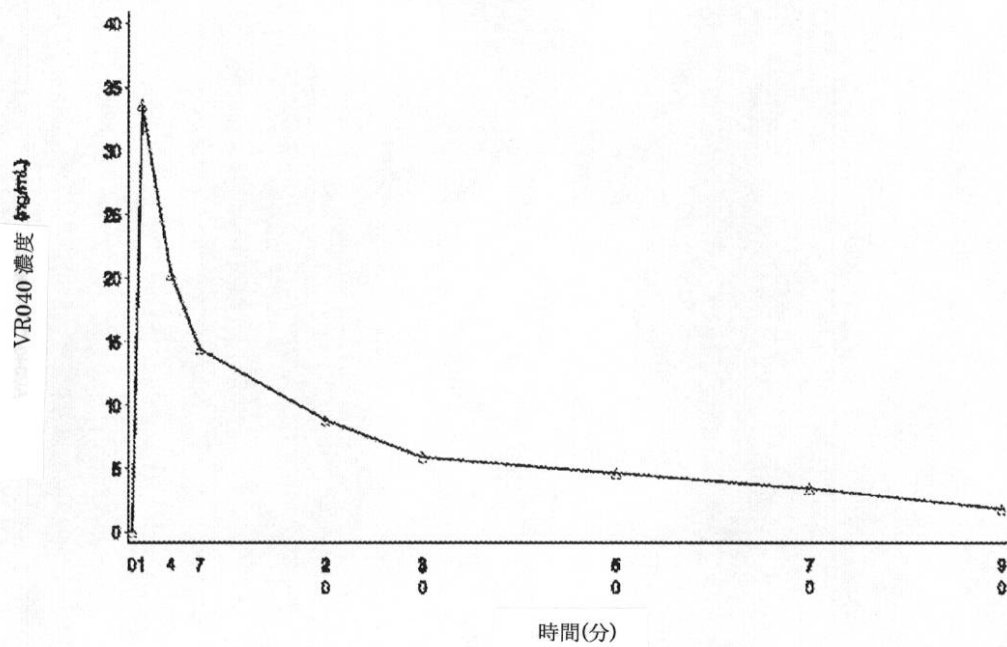


図 26 は、最近の臨床試験において(VR040)吸入のアポモルヒネで処置した患者に対する典型的な薬物動態プロファイルである。

【図 27】

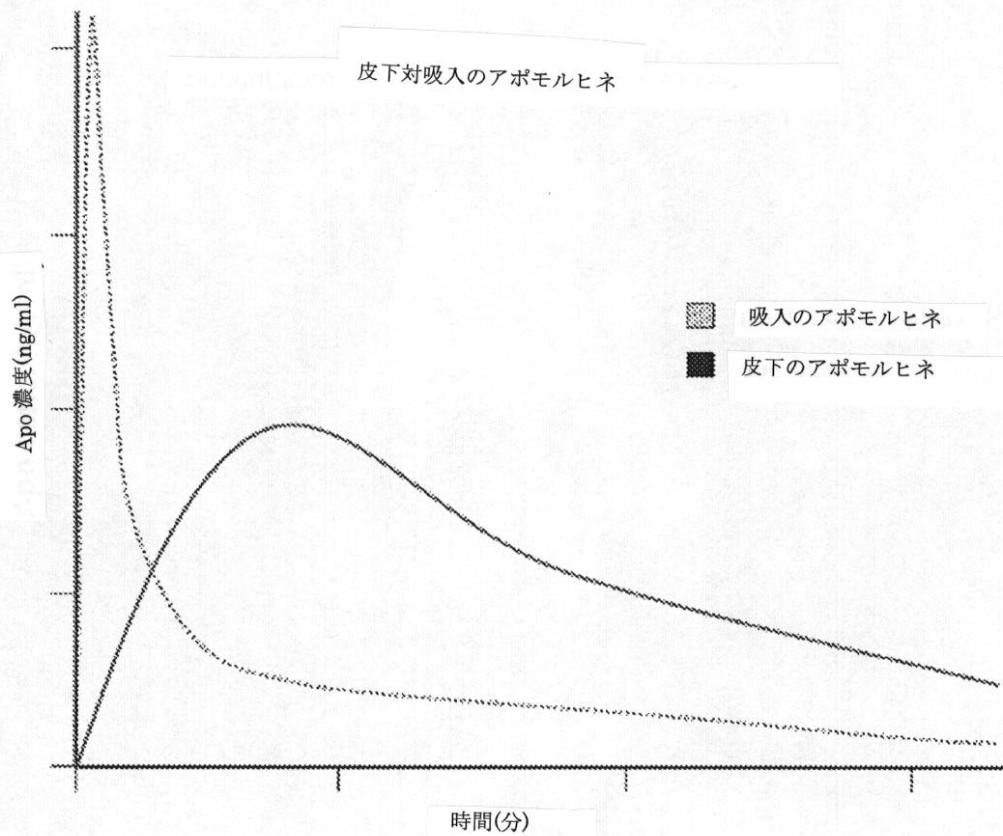


図 27 は、皮下投与したアポモルヒネと比較した、VR040/2/003 試験において観察されたアポモルヒネ薬物動態プロファイルを示す図である。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2011/052222

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/195 A61K31/198 A61K31/275 A61K31/4045 A61K31/428 A61K31/48 A61K31/485 A61P25/16 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/056851 A1 (VECTURA LTD [GB]; GANDERTON DAVID [GB]; MAIN MARK JONATHAN [GB]; MORGA) 7 May 2009 (2009-05-07)	1-47
Y	examples 4-5 claims page 2, lines 23-30	1-47
X	WO 2009/147681 A1 (PHARMA TWO B LTD [IL]; LAMENSDORF ITSCHAK [IL]; SELA YORAM [IL]) 10 December 2009 (2009-12-10)	1-47
Y	claim 10 page 9, lines 11-19	1-47
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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 2 February 2012		Date of mailing of the international search report 10/02/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herrera, Suzanne

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2011/052222

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOLLER WILLIAM ET AL: "Other formulations and future considerations for apomorphine for subcutaneous injection therapy.", NEUROLOGY, vol. 62, no. 6 Supplement 4, 23 March 2004 (2004-03-23), pages S22-S26, XP9156083, ISSN: 0028-3878 page s23, right-hand column, paragraph 2 - page s24, paragraph 3 -----	1-47
X	DI STEFANO ANTONIO ET AL: "New drug delivery strategies for improved Parkinson's disease therapy", EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 6, no. 4, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 389-404, XP009140254, ISSN: 1742-5247 page 395, right-hand column, paragraph 2 - page 396, left-hand column, paragraph 3 -----	1-47
Y	WO 2004/089374 A1 (VECTURA LTD [GB]; STANIFORTH JOHN NICHOLAS [GB]; MORTON DAVID [GB]; TO) 21 October 2004 (2004-10-21) claims -----	1-47

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2011/052222

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009056851 A1	07-05-2009	AU 2008320569 A1 CA 2703063 A1 CN 101932307 A EP 2214649 A1 JP 2011500869 A KR 20100091970 A RU 2010121827 A US 2010288276 A1 WO 2009056851 A1	07-05-2009 07-05-2009 29-12-2010 11-08-2010 06-01-2011 19-08-2010 10-12-2011 18-11-2010 07-05-2009
WO 2009147681 A1	10-12-2009	AU 2009254730 A1 CA 2726833 A1 CN 102105169 A EP 2303330 A1 JP 2011522035 A KR 20110031181 A US 2011230513 A1 WO 2009147681 A1	10-12-2009 10-12-2009 22-06-2011 06-04-2011 28-07-2011 24-03-2011 22-09-2011 10-12-2009
WO 2004089374 A1	21-10-2004	AU 2004228757 A1 BR PI0409380 A CA 2522231 A1 EP 1613323 A1 JP 2006522785 A RU 2364400 C2 US 2006178394 A1 WO 2004089374 A1	21-10-2004 18-04-2006 21-10-2004 11-01-2006 05-10-2006 20-08-2009 10-08-2006 21-10-2004

## 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 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 31/4045	(2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/48	(2006.01)	A 6 1 K 31/48	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,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,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(72)発明者 フレイザー・ジャイルズ・モーガン  
イギリス・ウィルトシャー・S N 1 4 ・ 6 F H ・ チッパンハム・プロスペクト・ウェスト・１・ベクトゥラ・リミテッド内

(72)発明者 マーク・ジョナサン・メイン  
イギリス・ウィルトシャー・S N 1 4 ・ 6 F H ・ チッパンハム・プロスペクト・ウェスト・１・ベクトゥラ・リミテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA30 AA53 BB01 BB27 BB31 DD38A DD41 DD67A EE30A  
4C084 AA19 AA22 MA02 MA37 MA43 MA52 MA56 MA63 ZA02 ZC75  
4C086 AA01 AA02 BB02 BC13 BC30 BC84 CB22 MA02 MA03 MA04  
MA05 MA37 MA43 MA52 MA56 MA63 ZA02 ZC75  
4C206 FA13 MA02 MA03 MA04 MA05 MA57 MA63 MA72 MA76 MA83  
ZA02 ZC75