

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7488201号  
(P7488201)

(45)発行日 令和6年5月21日(2024.5.21)

(24)登録日 令和6年5月13日(2024.5.13)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4174(2006.01)	A 6 1 K	31/4174
A 6 1 K	9/70 (2006.01)	A 6 1 K	9/70
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
請求項の数 133 (全103頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-573042(P2020-573042)	(73)特許権者	518014933
(86)(22)出願日	令和1年6月26日(2019.6.26)		バイオエクセル セラピューティクス, インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2021-529756(P2021-529756 A)		アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 5 1 1, ニュー ヘイブン, ロング ワー フ ドライブ 5 5 5
(43)公表日	令和3年11月4日(2021.11.4)	(73)特許権者	520231658
(86)国際出願番号	PCT/US2019/039268		エーアールエックス, エルエルシー
(87)国際公開番号	WO2020/006092		アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 1 7 3 2 7, グレン ロック, シークス ラ ン ロード 4 0 0
(87)国際公開日	令和2年1月2日(2020.1.2)	(74)代理人	100079108
審査請求日	令和4年6月24日(2022.6.24)		弁理士 稲葉 良幸
(31)優先権主張番号	62/690,407	(74)代理人	100109346
(32)優先日	平成30年6月27日(2018.6.27)		弁理士 大貫 敏史
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/693,726		
(32)優先日	平成30年7月3日(2018.7.3)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 デクスメドミジンを含むフィルム製剤、及びその作製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む、患者の興奮状態を治療するための医薬組成物であって、

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が、前記患者の口腔内粘膜への投与のためのものであり、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が、約73 ng/L ~ 約253 ng/LのC<sub>max</sub>を達成し、

前記医薬組成物が、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、分子量が約40,000ダルトン、約140,000ダルトン及び約370,000ダルトンである複数の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、分子量が約600,000ダルトンである水溶性ポリエチレンオキシドポリマーと、を含み、

デクスメドミジンが、約40マイクログラム ~ 約60マイクログラムの量で存在する、医薬組成物。

【請求項2】

前記患者がヒトである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記患者の口腔粘膜への投与が、舌下投与である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

患者の口腔粘膜への投与が、頬側投与である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与において、 $T_{max}$ が約1時間～約4時間以内に達成される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与が、フィルムを用いて達成される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項7】

$C_{max}$ が約73 ng/Lである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

$C_{max}$ が約253 ng/Lである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

$C_{max}$ が約132 ng/Lである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項10】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与において、 $T_{max}$ が約4時間以内に達成される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与において、 $T_{max}$ が約2時間以内に達成される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項12】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与において、 $T_{max}$ が約1.5時間以内に達成される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項13】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与において、 $T_{max}$ が約1時間以内に達成される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項14】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩が、約40マイクログラムの量で存在する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項15】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が、約60マイクログラムの量で存在する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項16】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記組成物が、患者において約73 ng/L～約253 ng/Lの $C_{max}$ を達成し、前記組成物が更に、分子量が約40,000ダルトン、約140,000ダルトン及び約370,000ダルトンである複数の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、分子量が約600,000ダルトンである水溶性ポリエチレンオキシドポリマーと、を含み、

前記組成物が、約40マイクログラム～約60マイクログラムのデクスメドミジンを含む、組成物。

【請求項17】

フィルム又はパッチを含む、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

フィルムを含む、請求項16に記載の組成物。

【請求項19】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩が、約40マイクログラムの量で存在する、請求項16に記載の組成物。

【請求項20】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩が、約60マイクログラムの量で存在する、請求項16に記載の組成物。

【請求項21】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与において

10

20

30

40

50

- 、 $T_{max}$ が約4時間以内に達成される、請求項16に記載の組成物。
- 【請求項22】  
 $C_{max}$ が約73ng/Lである、請求項16に記載の組成物。
- 【請求項23】  
 $C_{max}$ が約253ng/Lである、請求項16に記載の組成物。
- 【請求項24】  
 $C_{max}$ が約132ng/Lである、請求項16に記載の組成物。
- 【請求項25】  
 デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与において、 $T_{max}$ が約4時間以内に達成される、請求項16に記載の組成物。 10
- 【請求項26】  
 デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与において、 $T_{max}$ が約2時間以内に達成される、請求項16に記載の組成物。
- 【請求項27】  
 デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩の患者の口腔粘膜への投与において、 $T_{max}$ が約1.5時間以内に達成される、請求項16に記載の組成物。
- 【請求項28】  
 前記フィルムの厚みが、約20マイクロメートル～約200マイクロメートルである、請求項18に記載の組成物。
- 【請求項29】 20  
 前記フィルムの厚みが、約20マイクロメートル～約200マイクロメートルであり、前記フィルムが、約100mm<sup>2</sup>～約300mm<sup>2</sup>の領域(幅×長さ)を覆う、請求項18に記載の組成物。
- 【請求項30】  
 前記フィルムの崩壊時間が約60秒～約180秒である、請求項18に記載の組成物。
- 【請求項31】  
 前記フィルムが、口腔内粘液中、約1分～約5分で完全に溶解可能である、請求項18に記載の組成物。
- 【請求項32】 30  
 (i) 塩酸デクスメドミジンと、  
 (ii) 分子量が約40,000ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースと、  
 (iii) 分子量が約140,000ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースと、  
 (iv) 分子量が約370,000ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースと、  
 (v) 分子量が約600,000ダルトンであるポリエチレンオキシドと、  
 を含み、(ii)、(iii)、(iv)及び(v)が、単一層のフィルム基材を形成する、自立型の可溶性フィルム。
- 【請求項33】  
 塩酸デクスメドミジンが約0.5マイクログラム～約200マイクログラムの量で存在する、請求項32に記載のフィルム。
- 【請求項34】 40  
 塩酸デクスメドミジンが約5マイクログラム～約150マイクログラムの量で存在する、請求項32に記載のフィルム。
- 【請求項35】  
 塩酸デクスメドミジンが約10マイクログラム～約60マイクログラムの量で存在する、請求項32に記載のフィルム。
- 【請求項36】  
 塩酸デクスメドミジンが単一層のフィルム基材中に存在する、請求項32に記載のフィルム。
- 【請求項37】 50  
 塩酸デクスメドミジンが、単一層のフィルム基材全体に実質的に均一に分布している

、請求項 3 6 に記載のフィルム。

【請求項 3 8】

塩酸デクスメドミジンが単一層のフィルム基材の一方の表面に存在する、請求項 3 2 に記載のフィルム。

【請求項 3 9】

塩酸デクスメドミジンが、フィルム基材の表面上に個々の不連続な液滴として存在する、請求項 3 8 に記載のフィルム。

【請求項 4 0】

1 つ以上の薬学的に許容される担体を更に含む、請求項 3 2 に記載のフィルム。

【請求項 4 1】

前記薬学的に許容される担体が、液体担体、フレーバー、甘味剤、清涼化剤、pH 調整剤、透過促進剤、粘膜付着剤、可塑剤、増量剤、界面活性剤、消泡剤及び着色剤、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 4 0 に記載のフィルム。

【請求項 4 2】

塩酸デクスメドミジンが、約 0 . 0 5 重量% ~ 約 3 重量% ( w / w ) 存在する、請求項 3 2 に記載のフィルム。

【請求項 4 3】

口腔内での崩壊時間が約 1 5 秒 ~ 約 1 8 0 秒である、請求項 3 2 に記載のフィルム。

【請求項 4 4】

口腔内での崩壊時間が約 5 0 秒 ~ 約 1 2 0 秒である、請求項 4 3 に記載のフィルム。

【請求項 4 5】

1 0 0 0 g ~ 2 0 0 0 g の粘膜付着力を有する、請求項 3 2 に記載のフィルム。

【請求項 4 6】

約 2 0 μ m ~ 約 2 0 0 μ m の厚さを有し、約 1 0 0 m m <sup>2</sup> ~ 約 3 0 0 m m <sup>2</sup> の領域 ( 幅 × 長さ ) を覆う、請求項 3 2 に記載のフィルム。

【請求項 4 7】

1 つ以上の追加の治療剤を更に含む、請求項 3 2 に記載のフィルム。

【請求項 4 8】

前記追加の治療剤が、オピオイドアンタゴニスト、オピオイド部分アゴニスト、NMDA 受容体アンタゴニスト、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 ( S N R I ) 及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤から成る群から選択される、請求項 4 7 に記載のフィルム。

【請求項 4 9】

前記追加の治療剤が、オピオイドアンタゴニストであり、オピオイドアンタゴニストが、ナルトレキソンまたはナロキソンである、請求項 4 7 に記載のフィルム。

【請求項 5 0】

前記オピオイドアンタゴニストが、ナルトレキソンである、請求項 4 9 に記載のフィルム。

【請求項 5 1】

前記オピオイドアンタゴニストが、約 0 . 5 m g ~ 約 5 m g の量で存在する、請求項 4 9 に記載のフィルム。

【請求項 5 2】

前記オピオイドアンタゴニストが約 1 m g ~ 約 3 m g の量で存在する、請求項 4 9 に記載のフィルム。

【請求項 5 3】

前記追加の治療剤が、オピオイド部分アゴニストであり、オピオイド部分アゴニストが、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ペンタゾシン、及びトラマドールからなる群から選択される、請求項 4 8 に記載のフィルム。

【請求項 5 4】

オピオイド部分アゴニストが、ブプレノルフィンである、請求項 5 3 に記載のフィルム。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5 5】

オピオイド部分アゴニストが、約 2 mg ~ 約 16 mg の量で存在する、請求項 4 9 に記載のフィルム。

## 【請求項 5 6】

オピオイド部分アゴニストが、約 4 mg ~ 約 12 mg の量で存在する、請求項 4 9 に記載のフィルム。

## 【請求項 5 7】

前記追加の治療剤が、NMDA 受容体アンタゴニストであり、NMDA 受容体アンタゴニストがケタミンである、請求項 4 8 に記載のフィルム。

## 【請求項 5 8】

前記追加の治療剤がセロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤であり、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤が、アミトリプチリン、アトモキセチン、デシプラミン、デュロキセチン、マプロチリン、メファゾドン、ミルナシبران、ネファゾドン、プロトリピリン、トリプラミン、レボクセチン、ベンラファキシンおよびピロキサジンからなる群から選択される、請求項 4 8 に記載のフィルム。

## 【請求項 5 9】

セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤がデシプラミンである、請求項 5 8 に記載のフィルム。

## 【請求項 6 0】

前記追加の治療剤が選択的セロトニン再取り込み阻害剤であり、選択的セロトニン再取り込み阻害剤がシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、シタロプラム、およびエスシタロプラムからなる群から選択される、請求項 4 8 に記載のフィルム。

## 【請求項 6 1】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤がフルボキサミンである、請求項 5 4 に記載のフィルム。

## 【請求項 6 2】

( i ) 塩酸デクスメドミジンと、  
 ( i i ) 分子量が約 40,000 ダルトンであり、組成物の総重量の約 3% ~ 約 15% w/w の量の、第 1 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、  
 ( i i i ) 分子量が約 140,000 ダルトンであり、組成物の総重量の約 3% ~ 約 8% w/w の量の、第 2 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、  
 ( i v ) 分子量が約 370,000 ダルトンであり、組成物の総重量の約 10% ~ 約 50% w/w の量の、第 3 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、  
 ( v ) 分子量が約 600,000 ダルトンであり、組成物の総重量の約 40% ~ 約 70% w/w の量の、水溶性ポリエチレンオキシドポリマーと、  
 を含む、組成物。

## 【請求項 6 3】

自立型の可溶性で粘膜附着性のフィルムの形態の、請求項 6 2 に記載の組成物。

## 【請求項 6 4】

前記自立型の可溶性で粘膜附着性のフィルムが舌下投与または頬側投与に適している、請求項 6 3 に記載の組成物。

## 【請求項 6 5】

( a ) 塩酸デクスメドミジンを含む組成物であって、更に  
 ( b ) フィルム基材であって、  
 ( i ) 分子量が約 40,000 ダルトンであり、組成物の総重量の約 3% ~ 約 15% w/w の量の、ヒドロキシプロピルセルロースと、  
 ( i i ) 分子量が約 140,000 ダルトンであり、組成物の総重量の約 3% ~ 約 8% w/w の量の、ヒドロキシプロピルセルロースと、  
 ( i i i ) 分子量が約 370,000 ダルトンであり、組成物の総重量の約 10% ~

10

20

30

40

50

約 50% w/w の量の、ヒドロキシプロピルセルロースと、  
(iv) 分子量が約 600,000 ダルトンであり、組成物の総重量の約 40% ~ 約 70% w/w の量の、ポリエチレンオキシド、  
を含む、フィルム基材、  
を含む、組成物。

【請求項 66】

塩酸デクスメドミジンがフィルムの総重量の約 0.05% ~ 約 3% w/w で存在する、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 67】

塩酸デクスメドミジンがフィルムの総重量の約 0.1% ~ 約 0.2% w/w で存在し、分子量が約 40,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースが組成物の総重量の約 5% w/w で存在し、分子量が約 140,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースが組成物の総重量の約 5% w/w で存在する、請求項 65 に記載の組成物。

10

【請求項 68】

1 つ以上の着色剤を含む、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 69】

前記フィルムの厚みが、約 20 マイクロメートル ~ 約 200 マイクロメートルである、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 70】

前記フィルムの厚みが、約 20 マイクロメートル ~ 約 200 マイクロメートルであり、前記フィルムが、約 100 mm<sup>2</sup> ~ 約 300 mm<sup>2</sup> の領域 (幅 × 長さ) を覆う、請求項 65 に記載の組成物。

20

【請求項 71】

前記フィルムの崩壊時間が約 60 秒 ~ 約 180 秒である、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 72】

前記フィルムが 1000 g ~ 2000 g の粘膜炎着性を有する、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 73】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 10 マイクログラムの量で存在する、請求項 65 に記載の組成物。

30

【請求項 74】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 20 マイクログラムの量で存在する、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 75】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 30 マイクログラムの量で存在する、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 76】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 40 マイクログラムの量で存在する、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 77】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 60 マイクログラムの量で存在する、請求項 65 に記載の組成物。

40

【請求項 78】

前記フィルムが、口腔内粘液中、約 1 分 ~ 約 5 分で完全に溶解可能である、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 79】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 90 マイクログラムの量で存在する、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 80】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 120 マイクログラムの量で

50

存在する、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 8 1】

前記フィルムが、一日総投与量が約 1 2 0 マイクログラムのデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する 1 つ以上の単位で投与される、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 8 2】

前記フィルムが、一日総投与量が約 1 2 0 マイクログラムのデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する 1 つ以上の単位で投与される、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 8 3】

( i ) デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩と、  
 ( i i ) 分子量が約 4 0 , 0 0 0 ダルトンである 1 つ以上の第 1 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、  
 ( i i i ) 分子量が約 1 4 0 , 0 0 0 ダルトンである 1 つ以上の第 2 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、  
 ( i v ) 分子量が約 3 7 0 , 0 0 0 ダルトンである 1 つ以上の第 3 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、  
 ( v ) 1 つ以上の薬学的に許容される担体と、  
 を含む自立型の可溶性フィルムであって、

分子量が約 4 0 , 0 0 0 ダルトンである前記第 1 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーがフィルムの総重量の約 1 5 % w / w で存在し、

分子量が約 1 4 0 , 0 0 0 ダルトンである前記第 2 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーがフィルムの総重量の約 3 % ~ 約 8 % w / w で存在し、

分子量が約 3 7 0 , 0 0 0 ダルトンである 1 つ以上の前記第 3 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーがフィルムの総重量の約 1 0 % ~ 約 5 0 % w / w で存在し、

デクスメドミジンがフィルムの総重量の約 0 . 0 5 % ~ 約 3 % 重量 / 重量 ( w / w ) で存在し、デクスメドミジンが、フィルム全体に実質的に均一に分布しており、  
フィルムが更に、分子量が約 6 0 0 , 0 0 0 ダルトンであるポリエチレンオキシドを含む  
 、自立型の可溶性フィルム。

【請求項 8 4】

前記薬学的に許容される担体が、液体担体、フレーバー、甘味剤、清涼化剤、p H 調整剤、透過促進剤、粘膜付着剤、可塑剤、増量剤、界面活性剤、消泡剤及び着色剤、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 8 3 に記載のフィルム。

【請求項 8 5】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩が約 0 . 5 マイクログラム ~ 約 2 0 0 マイクログラムの量で存在する、請求項 8 3 に記載のフィルム。

【請求項 8 6】

塩酸デクスメドミジンが約 1 2 0 マイクログラムの量で存在する、請求項 8 3 に記載のフィルム。

【請求項 8 7】

( i ) デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩と、  
 ( i i ) 分子量が約 4 0 , 0 0 0 ダルトンである第 1 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、  
 ( i i i ) 分子量が約 1 4 0 , 0 0 0 ダルトンである第 2 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、  
 ( i v ) 分子量が約 3 7 0 , 0 0 0 ダルトンである第 3 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、  
 ( v ) 分子量が約 6 0 0 , 0 0 0 ダルトンである水溶性ポリエチレンオキシドポリマーと、

を含む自立型の可溶性で粘膜付着性のフィルムであって、

10

20

30

40

50

前記フィルムに唯一存在するポリマーが水溶性ヒドロキシプロピルセルロースと水溶性のポリエチレンオキシドポリマーであり、

分子量が約 40,000 ダルトンである前記第 1 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーがフィルムの総重量の約 15% w/w で存在し、

分子量が約 140,000 ダルトンである前記第 2 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーがフィルムの総重量の約 3% ~ 約 8% w/w で存在し、

分子量が約 370,000 ダルトンである 1 つ以上の前記第 3 の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーがフィルムの総重量の約 10% ~ 約 50% w/w で存在し、

分子量が約 600,000 ダルトンである前記水溶性ポリエチレンオキシドポリマーがフィルムの総重量の約 40% ~ 約 70% w/w で存在し、

( i i )、( i i i )、( i v ) 及び ( v ) のポリマーと一緒に単一層のフィルム基材を形成し、

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩が、前記単一層のフィルム基材の一方の表面に存在する、フィルム。

【請求項 88】

デクスメドミジン又はその薬学的に許容される塩が、それぞれフィルムの総重量 100 マイクログラムにつき約 0.05 マイクログラム ~ 約 3 マイクログラムの重量比で存在する塩酸デクスメドミジンである、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 89】

前記フィルムの厚みが、約 20 マイクロメートル ~ 約 200 マイクロメートルである、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 90】

前記フィルムの厚みが、約 20 マイクロメートル ~ 約 200 マイクロメートルであり、前記フィルムが、約 100 mm<sup>2</sup> ~ 約 300 mm<sup>2</sup> の領域 (幅 × 長さ) を覆う、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 91】

前記フィルムの崩壊時間が約 60 秒 ~ 約 180 秒である、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 92】

前記フィルムが 1000 g ~ 2000 g の粘膜炎着性を有する、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 93】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 10 マイクログラムの量で存在する、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 94】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 20 マイクログラムの量で存在する、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 95】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 30 マイクログラムの量で存在する、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 96】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 40 マイクログラムの量で存在する、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 97】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 60 マイクログラムの量で存在する、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 98】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 90 マイクログラムの量で存在する、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 99】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 120 マイクログラムの量で

10

20

30

40

50

存在する、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 100】

前記フィルムが、一日総投与量が約 120 マイクログラムのデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する 1 つ以上の単位で投与される、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 101】

前記フィルムが、口腔内粘液中、約 1 分～約 5 分で完全に溶解可能である、請求項 87 に記載のフィルム。

【請求項 102】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が前記フィルム基材の一方の表面に存在し、且つ、一つ以上の離れた表面の位置で、前記フィルム基材の表面の一部を覆っている、請求項 87 に記載のフィルム。

10

【請求項 103】

(a) 組成物であって、

(i) 塩酸デクスメドミジンと、

(ii) 分子量が約 40,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースと、

(iii) 分子量が約 140,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロース

と、

を含む組成物と、

(b) フィルム基材であって、

(i) 分子量が約 40,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースと、

を含む組成物と、

(ii) 分子量が約 140,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、

(iii) 分子量が約 370,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースと、

(v) 分子量が約 600,000 ダルトンであるポリエチレンオキシドと、  
を含むフィルム基材と、

20

から成る、頬側投与のための自立型の可溶性で粘膜付着性のフィルムであって、

前記フィルムに唯一存在するポリマーが水溶性ヒドロキシプロピルセルロースと水溶性のポリエチレンオキシドポリマーであり、

30

分子量が約 40,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースがフィルムの総重量の約 15% w/w で存在し、

分子量が約 140,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースがフィルムの総重量の約 3%～約 8% w/w で存在し、

分子量が約 370,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースがフィルムの総重量の約 10%～約 50% w/w で存在し、

分子量が約 600,000 ダルトンであるポリエチレンオキシドポリマーがフィルムの総重量の約 40%～約 70% w/w で存在し、

(a) の組成物がフィルム基材 (b) の表面上に存在する、フィルム。

40

【請求項 104】

(a) の組成物がフィルムの総重量の約 0.1%～約 10% w/w を構成している、請求項 103 に記載のフィルム。

【請求項 105】

塩酸デクスメドミジンがフィルムの総重量の約 0.05%～約 3% w/w で存在している、請求項 103 に記載のフィルム。

【請求項 106】

塩酸デクスメドミジンがフィルムの総重量の約 0.1%～約 0.2% w/w で存在し、分子量が約 40,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースが組成物の総重量の約 5% w/w で存在し、分子量が約 140,000 ダルトンであるヒドロキシプロピ

50

ルセルローズが組成物の総重量の約5% w/wで存在する、請求項103に記載のフィルム。

【請求項107】

(a)の組成物が着色剤を含み、(b)のフィルム基材が着色剤を含み、(a)における着色剤が(b)における着色剤と異なる色である、請求項103に記載のフィルム。

【請求項108】

(a)の組成物が(b)のフィルム基材の表面の一部を覆っている、請求項103に記載のフィルム。

【請求項109】

前記フィルムが、一日総投与量が約120マイクログラムのデクスメドトミジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する1つ以上の単位で投与される、請求項103に記載のフィルム。

10

【請求項110】

(a)の組成物が(b)のフィルム基材の一方の表面に存在し、且つ、一つ以上の離れた表面の位置で、前記フィルム基材の表面の一部を覆っている、請求項103に記載のフィルム。

【請求項111】

(i) 塩酸デクスメドトミジンと、

(ii) 分子量が約40,000ダルトンである第1の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、

20

(iii) 分子量が約140,000ダルトンである第2の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、

(iv) 分子量が約370,000ダルトンである第3の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースポリマーと、

(v) 分子量が約600,000ダルトンである水溶性ポリエチレンオキシドポリマーと、

を含む、舌下投与のための自立型の可溶性で粘膜炎着性のフィルムであって、

前記フィルムに唯一存在するポリマーが前記第1の水溶性ヒドロキシプロピルセルロースと水溶性のポリエチレンオキシドポリマーであり、

分子量が約40,000ダルトンである前記第2のヒドロキシプロピルセルロースがフィルムの総重量の約15% w/wで存在し、

30

分子量が約140,000ダルトンである前記第3のヒドロキシプロピルセルロースがフィルムの総重量の約3% ~ 約8% w/wで存在し、

分子量が約370,000ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースがフィルムの総重量の約10% ~ 約50% w/wで存在し、

分子量が約600,000ダルトンである前記水溶性ポリエチレンオキシドポリマーがフィルムの総重量の約40% ~ 約70% w/wで存在し、

(ii)、(iii)、(iv)及び(v)のポリマーと一緒に単一層のフィルム基材を形成し、

デクスメドトミジン又はその薬学的に許容される塩が、前記単一層のフィルム基材の一方の表面に存在する、フィルム。

40

【請求項112】

デクスメドトミジン又はその薬学的に許容される塩が、それぞれフィルムの総重量100マイクログラムにつき約0.05マイクログラム ~ 約3マイクログラムの重量比で存在する塩酸デクスメドトミジンである、請求項111に記載のフィルム。

【請求項113】

前記フィルムの厚みが、約20マイクロメートル ~ 約200マイクロメートルである、請求項111に記載のフィルム。

【請求項114】

前記フィルムの厚みが、約20マイクロメートル ~ 約200マイクロメートルであり、

50

前記フィルムが、約  $100\text{ mm}^2$  ~ 約  $300\text{ mm}^2$  の領域（幅 × 長さ）を覆う、請求項 111 に記載のフィルム。

【請求項 115】

前記フィルムの崩壊時間が約 60 秒 ~ 約 180 秒である、請求項 111 に記載のフィルム。

【請求項 116】

前記フィルムが  $1000\text{ g}$  ~  $2000\text{ g}$  の粘膜付着力を有する、請求項 111 に記載のフィルム。

【請求項 117】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 10 マイクログラムの量で存在する、請求項 111 に記載のフィルム。 10

【請求項 118】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 20 マイクログラムの量で存在する、請求項 111 に記載のフィルム。

【請求項 119】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 30 マイクログラムの量で存在する、請求項 111 に記載のフィルム。

【請求項 120】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 40 マイクログラムの量で存在する、請求項 111 に記載のフィルム。 20

【請求項 121】

前記フィルムが、口腔内粘液中、約 1 分 ~ 約 5 分で完全に溶解可能である、請求項 111 に記載のフィルム。

【請求項 122】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 90 マイクログラムの量で存在する、請求項 111 に記載のフィルム。

【請求項 123】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が約 120 マイクログラムの量で存在する、請求項 111 に記載のフィルム。

【請求項 124】

前記フィルムが、一日総投与量が約 120 マイクログラムのデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を提供する 1 つ以上の単位で投与される、請求項 111 に記載のフィルム。 30

【請求項 125】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が前記フィルム基材の一方の表面に存在し、且つ、一つ以上の離れた表面の位置で、前記フィルム基材の表面の一部を覆っている、請求項 111 に記載のフィルム。

【請求項 126】

(a) 組成物であって、

(i) 塩酸デクスメドミジンと、 40

(ii) 分子量が約 40,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースと、

(iii) 分子量が約 140,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロース

と、

を含む組成物と、

(b) フィルム基材であって、

(i) 分子量が約 40,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースと、

を含む組成物と、

(ii) 分子量が約 140,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースポ

リマーと、

(iii) 分子量が約 370,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロース 50

と、

(v) 分子量が約 600,000 ダルトンであるポリエチレンオキシドと、  
を含むフィルム基材と、

から成る、舌下投与のための自立型の可溶性で粘膜炎着性のフィルムであって、

前記フィルムに唯一存在するポリマーが水溶性ヒドロキシプロピルセルロースと水溶性  
のポリエチレンオキシドポリマーであり、

分子量が約 40,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースがフィルムの総  
重量の約 15% w/w で存在し、

分子量が約 140,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースがフィルムの  
総重量の約 3% ~ 約 8% w/w で存在し、

分子量が約 370,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースがフィルムの  
総重量の約 10% ~ 約 50% w/w で存在し、

分子量が約 600,000 ダルトンであるポリエチレンオキシドポリマーがフィルムの  
総重量の約 40% ~ 約 70% w/w で存在し、

(a) の組成物がフィルム基材 (b) の表面上に存在する、フィルム。

【請求項 127】

(a) の組成物がフィルムの総重量の約 0.1% ~ 約 10% w/w を構成している、請  
求項 126 に記載のフィルム。

【請求項 128】

塩酸デクスメトミジンがフィルムの総重量の約 0.05% ~ 約 3% w/w で存在して  
いる、請求項 126 に記載のフィルム。

【請求項 129】

塩酸デクスメトミジンがフィルムの総重量の約 0.1% ~ 約 0.2% w/w で存在し  
、分子量が約 40,000 ダルトンであるヒドロキシプロピルセルロースが組成物の総重  
量の約 5% w/w で存在し、分子量が約 140,000 ダルトンであるヒドロキシプロピ  
ルセルロースが組成物の総重量の約 5% w/w で存在する、請求項 126 に記載のフィ  
ルム。

【請求項 130】

(a) の組成物が着色剤を含み、(b) のフィルム基材が着色剤を含み、(a) におけ  
る着色剤が (b) における着色剤と異なる色である、請求項 126 に記載のフィルム。

【請求項 131】

(a) の組成物が (b) のフィルム基材の表面の一部を覆っている、請求項 126 に記  
載のフィルム。

【請求項 132】

前記フィルムが、一日総投与量が約 120 マイクログラムのデクスメトミジンまたは  
その薬学的に許容される塩を提供する 1 つ以上の単位で投与される、請求項 126 に記載  
のフィルム。

【請求項 133】

(a) の組成物が (b) のフィルム基材の表面に存在し、且つ、複数の離れた表面の位  
置で、前記フィルム基材の表面の一部を覆っている、請求項 126 に記載のフィルム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2018年6月27日に出願した米国特許仮出願第 62/690,407 号、  
2018年7月3日に出願した同第 62/693,726 号、2018年11月14日  
に出願した同第 62/767,422 号、2019年1月2日に出願した同第 62/787  
,649 号、2019年1月30日に出願した同第 62/798,842 号、2019年  
5月17日に出願した同第 62/849,747 号に基づく優先権を主張するものであり  
、これらの各仮出願は、参照により、その全体があらゆる目的で本明細書に援用される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 2 】

## 技術分野

本発明で開示するのは、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む自立型の可溶性フィルムである。そのフィルムは、活性剤の経粘膜送達によって、様々な状態、特に興奮状態を治療するために、経口投与する。そのフィルムは、デクスメドミジンの投与に通常伴う顕著な鎮静作用なしに、迅速に作用を発現させるように調合されている。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 3 】

米国食品医薬品局は1999年12月17日に、持続注入するための静脈内投与用液剤として調合されたとともに、集中治療現場での治療の際に、まず挿管を行って、機械的人工呼吸を実施する患者に対する鎮静剤として適応されたデクスメドミジンの製品であるPRECEDEX（登録商標）を認可した。PRECEDEX（登録商標）はその後、外科手術及びその他の施術の前及び/またはその最中の非挿管患者に対する鎮静剤として認可された。

10

## 【 0 0 0 4 】

デクスメドミジンには、鎮静剤としての用途に加えて、鎮痛特性及び抗興奮特性もある。しかしながら、今日まで、デクスメドミジンを含む抗興奮剤用製剤の開発は可能ではなかった。例えば、PRECEDEX（登録商標）は現時点では、登録した医療機関でしか患者に投与できないという理由、個々の患者のニーズに合わせるために、用量を漸増・漸減できるようにするのが困難であるという理由、PRECEDEX（登録商標）は注射として投与するので、自己投与は概ね非現実的であるという理由、及び興奮状態の対象を治療するための多くの状況では、PRECEDEX（登録商標）の顕著な鎮静特性は望ましくない場合があるという理由から、PRECEDEX（登録商標）は好適な抗興奮剤ではない。

20

## 【 0 0 0 5 】

引き続き、非依存性の抗興奮薬に対する未充足ニーズが存在する。自己投与、例えば経口投与して、顕著な鎮静作用なしに、興奮状態を迅速に緩和させることができるデクスメドミジンベースの医薬は、興奮状態の治療選択肢に加える医薬として非常に有益なものとなる。しかしながら、デクスメドミジンを経口投与して、興奮状態を迅速に緩和させるのは困難である。例えば、舌下錠は、完全に溶解して経粘膜送達が行われる前に嚥下されて、肝初回通過代謝により、活性物質が消耗される傾向がある。その結果、舌下錠では、血漿中のデクスメドミジンの治療レベルが得られないことがある。口腔スプレー、特に舌下送達用の口腔スプレーにも、投与量が不正確になる、薬物が嚥下される、頻回投与する必要がある、患者のノンコンプライアンス及び商品コストといった欠点がある。加えて、舌下スプレーとして投与したときに、塩酸デクスメドミジンで処理したヒト対象において、顕著な心血管系副作用が生じたことが示されている（国際公開第2010/132882号を参照されたい）。そして、WO2010/132882には、塩酸デクスメドミジンを舌下投与または静脈内投与したところ、有意な数の対象で、投与後に、望ましくない高レベルの鎮静とともに、低血圧が見られたことが教示されている。低血圧は、舌下用量100マイクログラムのデクスメドミジンで観察され、それよりも低い程度で、50マイクログラムのデクスメドミジンで観察された。既存のデクスメドミジン製剤で分かっている上記の制限及びその他の制限によって、興奮状態を治療するための経口用デクスメドミジン製剤の開発が妨げられてきた。しかしながら、驚くべきことに、本願の発明者は今では、上記の制限なしに、興奮状態を治療する目的で投与できる新たな経口用フィルム製剤を開発した。

30

40

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 0 6 】

本開示は、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の水溶性ポリマーと、任意に1つ以上の薬学的に許容される担体を含む自立型の可溶性フィルムを

50

提供する。そのフィルムは、デクスメドミジンを迅速に放出して、デクスメドミジンが経粘膜吸収されるようにし、顕著な鎮静作用を伴うことなく、数分以内に、有効な興奮緩和作用を患者に及ぼすように調合されている。

【0007】

一実施形態では、本開示は、舌下投与に適する医薬フィルム組成物であって、治療有効量のデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の水溶性ポリマーからなるポリマー成分と、任意に1つ以上の薬学的に許容される担体を含むか、またはそれらから本質的になる組成物を提供する。

【0008】

一実施形態では、本開示は、ポリマーベースのフィルム基材（例えば、薬物を含まないポリマーマトリックスフィルム）であって、その基材の表面上に、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を含むフィルム基材を含むフィルム製剤を提供する。デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩は利便的なことに、液体担体と、任意にポリマー成分及び/または1つ以上の薬学的に許容される追加の担体も含む組成物（以下では「デクスメドミジン組成物」ともいう）の一部として、そのフィルム基材の表面上に塗布されていてよい。

【0009】

そのデクスメドミジン組成物は、本開示の一態様では、フィルム基材に、1滴の液滴または複数滴の液滴として、基材の1つ以上の所定の位置に塗布されていても、あるいは、デクスメドミジン組成物を不連続成膜（例えばマイクロ成膜）することを通じて、一般的なプラセボフィルム上の離れた位置に塗布されていてもよい。

【0010】

別の態様では、本開示は、ポリマーベースのフィルム基材（例えば、薬物を含まないポリマーマトリックスフィルム）を含むフィルム製剤であって、その基材の表面上に、デクスメドミジン組成物が1つ以上の不連続的な位置にステンシル印刷されているフィルム製剤を提供する。

【0011】

別の態様では、そのデクスメドミジン組成物は、乾燥後、そのフィルム基材の表面上に、1つ以上の不連続的な線として存在してよい。その線（複数可）は、直接成膜法またはステンシル印刷法のいずれかを使用して塗布されていてよい。

【0012】

いくつかの実施形態では、その基材を連続的なフィルムウェブとして形成し、そのウェブを切断して、さらに小さい個々のフィルムにしてから、個々の1単位分のデクスメドミジン組成物を成膜し、乾燥したものであってよい。

【0013】

このようなフィルムの利点の1つは、デクスメドミジンが迅速に経粘膜送達されるように、高濃度のデクスメドミジンを「プラセボ」基材の表面上に成膜できる点である。別の利点は、個別に形成された用量を使用することにより、投与単位間での活性成分のばらつきが限定される点である。特に、フィルム基材の表面に、デクスメドミジン組成物をステンシル印刷する場合、利点には、適切な厚みのデクスメドミジン組成物をフィルムの表面上に容易に送達できることが含まれる。その成膜方法のさらに別の利点には、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の追加の活性成分に、相互適合性がなくても、それらの活性成分を基材上の別々の位置に不連続的に成膜することを通じて、それらの活性成分を組み合わせ、単回用量単位に組み込むことができる点が含まれる。さらに別の利点は、従来の可溶性フィルム製造プロセスに付き物の収率ロスが回避される点である。本発明のフィルムを作製するのに用いる製剤は概して、比較的高価な医薬を含むので、これらの収率ロスは、かなりのコストとなる。

【0014】

さらなる実施形態では、本開示は、ポリマーマトリックス内に配置されたデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を含むフィルム製剤であって、例えば、そのデク

10

20

30

40

50

スメドトミジンまたはその薬学的に許容される塩が、そのフィルム全体にわたって実質的に均一に分布しているフィルム製剤を提供する。

【0015】

本開示は、本開示のフィルムの調製プロセスも提供する。ある1つのプロセスでは、デクスメドトミジンまたはその薬学的に許容される塩が、ポリマーベースのフィルム内に配置されている（例えば、実質的に均一に分布している）フィルムを作製する。別のプロセスでは、デクスメドトミジンまたはその薬学的に許容される塩が、ポリマーベースのフィルム基材の表面上に存在するフィルムを作製する。

【0016】

また、本発明で、本開示の実施形態として開示するのは、デクスメドトミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む溶液または懸濁液であって、ポリマーベースのフィルム基材の表面上に成膜するのに適する溶液または懸濁液（すなわち「デクスメドトミジン組成物」）である。

10

【0017】

本開示は、本発明で開示するフィルムを投与することによって、ヒトの興奮状態を治療する方法も提供する。抗興奮療法を必要とする様々な状態（神経変性疾患及び神経精神疾患に伴う興奮を含む）は、特に、施設に収容されていない患者においては、本発明で開示するフィルムの舌下投与によって治療し得る。この治療は、十分な安全性プロファイル及び良好な忍容性を備えた有効な非強制的な抗興奮療法をもたらすので、高血圧/呼吸抑制のリスクが低減される。

20

【0018】

興奮状態にある患者に、本開示のフィルム組成物を投与すると、その状態が悪化するのを予防し、及び/または興奮の発作の期間及び重症度を限定することによって、患者及び他人への暴行及び傷害のリスクが実質的に低減される。本開示のフィルム組成物は、急性の興奮イベントを管理するのに特に有用である。また、本開示のフィルム組成物は、臨床施設内または臨床施設外のいずれでも、安全に投与することができる。

【0019】

本発明の様々な実施形態の上記及びその他の特徴、利点及び目的については、本発明の下記の説明を参照すれば、理解が深まるであろう。

【図面の簡単な説明】

30

【0020】

【図1】本発明で開示する例示的なモノリス型の薬物含有マトリックスフィルムの断面（側面）図及び平面（上面）図を示している。

【図2】本発明で開示する例示的なマイクロ成膜したマトリックスフィルムの断面（側面）図及び平面（上面）図を示している。

【図3】本発明で開示するデクスメドトミジンフィルム製剤（後述されている実施例1の製剤1～7及び製剤11によって表されている）が口腔細胞培養膜を通じて拡散した量が、PRECEDEX（登録商標）の拡散量と比較されている。

【図4】10mcg、20mcg及び40mcgという用量レベルのデクスメドトミジン舌下フィルムについて、時間経過に対する血漿中デクスメドトミジン対数濃度の平均（半対数スケール）を示している。エラーバーは、1標準偏差を表している。

40

【図5A】用量別の対象全員について、デクスメドトミジン舌下フィルム（10mcg）を投与した後の個々のデクスメドトミジン濃度-時間プロファイル（半対数スケール）を示している。デクスメドトミジン舌下フィルムは、実施例1の製剤12に例示されている。

【図5B】用量別の対象全員について、デクスメドトミジン舌下フィルム（20mcg）を投与した後の個々のデクスメドトミジン濃度-時間プロファイル（半対数スケール）を示している。デクスメドトミジン舌下フィルムは、実施例1の製剤12に例示されている。

【図5C】用量別の対象全員について、デクスメドトミジン舌下フィルム（40mcg）を投与した後の個々のデクスメドトミジン濃度-時間プロファイル（半対数スケール）を示している。デクスメドトミジン舌下フィルムは、実施例1の製剤12に例示されている。

50

【図6】デクスメトミジン舌下フィルム（10mcg、20mcg、40mcg）及びプラセボを投与した後の、名目時間に対するVAS / Sスコアの平均を示している。デクスメトミジン舌下フィルムは、実施例1の製剤12に例示されている。

【図7】デクスメトミジン舌下フィルム（10mcg、20mcg、40mcg）及びプラセボを投与した後の、名目時間に対する立位最高血圧を示している。デクスメトミジン舌下フィルムは、実施例1の製剤12に例示されている。

【図8】デクスメトミジン舌下フィルム（10mcg、20mcg、40mcg）及びプラセボを投与した後の、名目時間に対する臥位最高血圧を示している。デクスメトミジン舌下フィルムは、実施例1の製剤12に例示されている。

【図9】デクスメトミジン舌下フィルム（10mcg、20mcg、40mcg）及びプラセボを投与した後の、名目時間に対する立位最低血圧を示している。デクスメトミジン舌下フィルムは、実施例1の製剤12に例示されている。

10

【図10】デクスメトミジン舌下フィルム（10mcg、20mcg、40mcg）及びプラセボを投与した後の、名目時間に対する臥位最低血圧を示している。デクスメトミジン舌下フィルムは、実施例1の製剤12に例示されている。

【図11】デクスメトミジン舌下フィルム（10mcg、20mcg、40mcg）及びプラセボを投与した後の、名目時間に対する脈拍数を示している。デクスメトミジン舌下フィルムは、実施例1の製剤12に例示されている。

【図12】プラセボ群に対して、処置アーム（静脈内用塩酸デクスメトミジン処置群）においてRASが-1となった統合失調症患者の割合（%）を示している。

20

【図13】プラセボ群に対して、処置アーム（静脈内用塩酸デクスメトミジン処置群）の統合失調症患者のPECスコアが時間とともに低下したことを示している。

【図14】統合失調症患者が、興奮状態の治療のために投与を受けた静脈内用塩酸デクスメトミジンの最高用量を示している。

【図15】統合失調症患者が、興奮状態の治療のために投与を受けた塩酸デクスメトミジンの総静脈内用量を示している。

【図16】塩酸デクスメトミジンで処置した統合失調症患者における、実時間に対する平均血漿中濃度（pg/ml）を示している。

【図17】時間に対するデクスメトミジン血漿中濃度の平均（±標準偏差）を用量レベルごとに分けたものを示している（線形スケール）。

30

【図18】時間に対するデクスメトミジン血漿中濃度の平均（±標準偏差）を用量レベルごとに分けたものを示している（半対数スケール）。

【図19】塩酸デクスメトミジン（120mcg）で処置した統合失調症患者のPECスコアの、ベースラインからの変化の平均（±標準偏差）を統合プラセボ群と比較したものを示している。

【図20】塩酸デクスメトミジン（120mcg）で処置した統合失調症患者のPECスコアの、ベースラインからの変化率（%）の平均（±標準偏差）を統合プラセボ群と比較したものを示している。

【発明を実施するための形態】

【0021】

40

略語：

AD：アルツハイマー病

AUC：曲線下面積

AUC<sub>last</sub>：観察可能な最終時点まで算出した曲線下面積

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

CT：コンピュータ断層撮影法

DPBS：ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水

DLB：レビー小体型認知症

FTD：前頭側頭型認知症

HPC：ヒドロキシプロピルセルロース

50

I P D : 入院診療部門

M W : 分子量

M R T <sub>l a s t</sub> : 観察可能な最終時点まで算出した滞留時間の平均

M R I : 核磁気共鳴画像法

m m : ミリメートル

O P D : 外来診療部門

P A N S S : 陽性・陰性症状評価尺度

P E C : P A N S S 興奮項目

P E O : ポリエチレンオキシド

P D : パーキンソン病

P T S D : 外傷後ストレス障害

R A S S : リッチモンド興奮・鎮静スケール

T E E R : 経上皮電気抵抗

T <sub>m a x</sub> : 最高血漿中濃度到達時間

w t % : 重量パーセント

#### 【 0 0 2 2 】

定義：

本明細書における「フィルム」という用語には、長方形、正方形またはその他の望ましい形を含むいずれかの形の薄いフィルム、シート及びウエハーが含まれることが分かるであろう。本発明のフィルムは、患者の舌下に利便的な形で配置できるように、いずれかの所望の厚み及びサイズのものであってよい。例えば、本発明のフィルムは、厚みが約 20 マイクロメートル～約 200 マイクロメートルである比較的薄いフィルムであっても、厚みが約 20 マイクロメートル～約 1000 マイクロメートルである多少厚めのフィルムであってもよい。特定の実施形態では、本発明のフィルムは、さらに厚くてもよく、例えば、厚みが約 30 ミリメートル超であってもよい。

#### 【 0 0 2 3 】

本明細書で使用する場合、「水溶性ポリマー」という語句は、( i ) 少なくとも部分的に水に溶解し、望ましくは完全にもしくは大部分が水に溶解するポリマー、及び/または ( i i ) 水を吸収するポリマーを指す。水を吸収するポリマーは、本明細書では、水膨潤性ポリマーという。好適なポリマーには、室温、及び室温よりも高い温度などのその他の温度で水溶性であるポリマーが含まれる。さらに、好適なポリマーには、大気圧未満の圧力で水溶性であるポリマーが含まれる。望ましくは、水膨潤性ポリマーは、吸水量が少なくとも 20 重量パーセントであり、例えば、吸水量が 25 重量パーセント以上である。一実施形態では、フィルム製剤は、口腔内粘液と接触すると、そのフィルムの溶解を促す 1 つ以上の水溶性ポリマーを含む。

#### 【 0 0 2 4 】

「製剤」及び「組成物」という用語は、異なる意味であることが明確に意図されている場合を除き、同義的に使用する。

#### 【 0 0 2 5 】

「薬学的に許容される担体」という用語は、担体として使用する薬理学的に不活性な物質を指す。本明細書で使用する場合、「担体」及び「賦形剤」という語句は、異なる意味であることが明確に意図されている場合を除き、同義的に使用する。

#### 【 0 0 2 6 】

本明細書で使用する場合、フィルム組成物の関連における「モノリス型」という用語は、「プラセボ」フィルムマトリックスまたは薬物含有フィルムマトリックスとしての単一層のポリマーフィルムを指す。いくつかの態様では、モノリス型フィルムは、薬物がマイクロ成膜されたマトリックスフィルム組成物の調製の際に、中間製品である、薬物を含まないフィルムマトリックスとして使用する。

#### 【 0 0 2 7 】

本明細書で使用する場合、「剤形」という用語は、1 回用量を 1 回の投与で対象に送達

10

20

30

40

50

する小分けのフィルム組成物を指す。

【0028】

「自立型」という用語は、取り扱う際に、支持体層の必要なく、構造的完全性を保つ本発明のフィルムを意味する。そのフィルムでは、多少の可撓性が企図されており、多少の可撓性が望ましい場合がある。

【0029】

「可溶性」という用語は、口腔粘膜に投与後、容易に、例えば少なくとも約20分以内に崩壊する本発明のフィルムを意味する。崩壊は、粘膜表面上の唾液及び/またはその他の水性物質によって行われる。

【0030】

「顕著な鎮静作用なしに」などの用語は、患者の鎮静レベルが、ラムゼイ鎮静スケールのレベル3を超えないことを意味する。レベル3は、鎮静されているが、指示に応答することを意味する。特定の態様では、リッチモンド興奮・鎮静スケール(RASS)が-1(「軽い鎮静状態」となるように、デクスedetミジンの用量を定めてよい。

【0031】

本明細書で使用する場合、「約」とは、示されている数値の±10%を意味する。

【0032】

本明細書で使用する場合、「ポリマーマトリックス内に配置された」という語句は、固体のポリマーマトリックスフィルム組成物を形成する前に、デクスedetミジンまたはその薬学的に許容される塩が、ポリマー溶液に直接組み込まれていることを意味する。

【0033】

本明細書で使用する場合、「ポリマーマトリックスの表面上に成膜された」という語句は、固体のポリマーマトリックスの調製とは別に、デクスedetミジンまたはその薬学的に許容される塩を液体組成物として調合し、例えば1カ所以上のマイクロ成膜物として、その固体ポリマー上に成膜し、そのポリマー上で乾燥することを意味する。それを乾燥した製品は、本明細書では、「マイクロ成膜したマトリックスフィルム」という場合もある。その薬物液体製剤は、溶液、乳濁液、懸濁液または分散液を含むいずれの形態であってもよい。

【0034】

フィルム組成物：

本開示は、活性剤としてのデクスedetミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、ポリマー成分と、任意に1つ以上の薬学的に許容される担体を含むか、またはそれらから本質的になる医薬フィルム組成物を提供する。その開示するフィルム組成物は望ましくは、舌下投与用の機能的特性を有する。具体的には、そのフィルム組成物の崩壊時間は、デクスedetミジンまたはその薬学的に許容される塩の口腔粘膜送達、対象の興奮状態を迅速に治療するのに有効となるような時間である。例えば、そのフィルム組成物は利便的なことに、舌下で約15秒～約180秒、例えば、約30秒～約180秒(約120秒を含む)で完全に崩壊し得る。大体この時間枠での崩壊時間は、薬物の最適な舌下送達と、薬物作用の最適な発現を助ける。

【0035】

活性剤

デクスedetミジンのIUPAC名は、(+)-4-(5)-[1-(2,3-ジメチルフェニル)エチル]-1H-イミダゾールである。デクスedetミジンは主に、一塩酸塩として、集中治療現場において治療中に患者を鎮静させる薬物として、あるいは外科手術とその他の施術の前及び/またはその最中に、患者を鎮静させる目的で使用される。このような薬物は現時点では、「PRECEDEX」という登録商標名で販売されている。

【0036】

本発明で開示するフィルム組成物で使用し得る、デクスedetミジンの薬学的に許容される塩には概して、米国FDAまたは米国内外のその他の機関から、ヒトへの投与用として認可されているか、または認可される可能性のあるいずれの好適な塩も含まれる。好適

10

20

30

40

50

な薬学的に許容される塩の非限定例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一炭化水素酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、硫化水素酸及びヨウ化水素酸のような無機酸の塩が挙げられる。他の例としては、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエン sulfonic 酸、クエン酸、酒石酸及びメタン sulfonic 酸、またはこれらの酸塩を組み合わせたものを含む無毒の有機酸に由来する塩が挙げられる。例示的な塩としては、塩酸デクスメドミジン、臭化水素酸デクスメドミジン、硫酸デクスメドミジン、スルホン酸デクスメドミジン、リン酸デクスメドミジン、硝酸デクスメドミジン、ギ酸デクスメドミジン、クエン酸デクスメドミジン、酒石酸デクスメドミジン、リンゴ酸デクスメドミジン、安息香酸デクスメドミジン、サリチル酸デクスメドミジン、アスコルビン酸デクスメドミジンなどが挙げられる。別の実施形態では、重水素化形態のデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が本発明のフィルム組成物に含まれていてもよい。

10

#### 【0037】

デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩は利便的なことに、乾燥重量ベースで、フィルム組成物の総重量に対して約0.01%~約50%、例えば約0.05%~約30%、例えば約0.05%~約20%、例えば約0.05%~約3%（重量/重量、w/w）を占めてよい。しかしながら、フィルム組成物が、マイクロ成膜したマトリックスフィルムであるときには、デクスメドミジンまたは薬学的に許容される塩の割合（w/w%）は、フィルムの各単位用量の全体寸法（すなわち総重量）に応じて、上記の割合とは異なってもよいことは明らかであろう。

20

#### 【0038】

一態様では、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩は、フィルム組成物の単位用量総重量の100mcgごとに約0.05mcg~約3mcg存在してよい。

#### 【0039】

本発明で開示するフィルム製剤は、(i)ポリマーマトリックス内に配置されているか、または(ii)ポリマーマトリックスの表面上、例えば、「プラセボ」フィルムの表面上に成膜されているかのいずれかであるデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む。

#### 【0040】

さらに、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩は、味がマスキングされた形態で、フィルム組成物の一部として組み込まれていてもよい。この実施形態では、薬物の粒子は、味マスキング剤、例えば、ポリマー、油もしくはワックスでコーティングされているか、または味マスキング剤とともに造粒されていてもよい。

30

#### 【0041】

##### ポリマー成分

ポリマー成分は、1つ以上の水溶性ポリマーからなる。そのポリマー成分は、後で形成されるフィルムマトリックスが、口腔粘膜において好適な時間枠内で崩壊するように、例えば、フィルムマトリックスを舌下において約15秒~約180秒、例えば約30秒~約180秒（約120秒を含む）で完全に崩壊させるのに十分な量で、フィルム組成物中に存在する。本開示は、十分なフィルム強度（すなわち自立性）及び迅速な崩壊プロファイルのフィルムをもたらず少なくとも1つの水溶性ポリマーを含むフィルム組成物を提供する。本開示の一態様では、そのポリマー成分は、単一の水溶性ポリマーからなる。別の態様では、そのポリマー成分は、分子量の異なる2つ以上の同じ水溶性ポリマーを含め、2つ以上の水溶性ポリマーからなる。

40

#### 【0042】

そのポリマー成分は、ポリマー基材の表面上に成膜されている1滴以上の液滴のデクスメドミジン組成物に存在するときには、例えば、水溶性ポリマーのヒドロキシプロピルセルロースからなってもよいが、「第1の水溶性ポリマー」及び「第2の水溶性ポリマー」の定義で後述されているように、違う水溶性ポリマーも企図されている。例えば、その

50

ポリマー成分は、分子量の異なる1つ、2つまたは3つのヒドロキシプロピルセルロースからなってもよい。そのそれぞれ異なるヒドロキシプロピルセルロースの分子量は利便的なことに、(i)約60,000ダルトン未満(例えば約5,000ダルトン~約49,000ダルトン)、(ii)約90,000ダルトン~約200,000ダルトン、及び(iii)約200,000ダルトン~約500,000ダルトンの範囲であってよい。その2つ以上のヒドロキシプロピルセルロースは、所望の液滴粘度が得られるように、いずれかの好適な比率で混合されていてよい。デクスメドミジン組成物の溶液または懸濁液の粘度は、少量サンプルアダプターを使用したブルックフィールド型粘度計を用いて、25の温度で測定でき、約5cps~約3700cpsの範囲であってよい。例えば、その粘度は、約5cps~約500cps、約6cps~約200cps、約6cps~約100cpsまたは約6cps~約50cpsの範囲であってよい。本開示の一態様では、デクスメドミジン組成物の溶液または懸濁液の粘度は、25及び約7(1/s)のせん断速度において、約6cps~約20cpsである。

10

**【0043】**

そのポリマー成分は、モノリス型フィルム(すなわち、プラセボフィルムまたは薬物含有フィルム)に存在するときには、例えば、1つの水溶性ポリマーまたは2つの異なる水溶性ポリマーからなってもよい。2つの異なる水溶性ポリマーが存在するときには、その水溶性ポリマーのうちの1つとしては、同じポリマーであるが、異なる分子量の組み合わせとして、そのポリマー成分に存在するポリマーを挙げてよい。例えば、そのポリマー成分は、分子量の異なる1つ、2つまたは3つのヒドロキシプロピルセルロースからなってもよいが、「第1の水溶性ポリマー」及び「第2の水溶性ポリマー」の定義で後述されているように、ポリエチレンオキシドなど、別の水溶性ポリマーも企図されている。そのそれぞれ異なるヒドロキシプロピルセルロースの分子量は利便的なことに、(i)約5000ダルトン~約49000ダルトン、(ii)約90000ダルトン~約200000ダルトン、及び(iii)約200,000ダルトン~約500,000ダルトン(例えば約300000ダルトン~約450000ダルトン)の範囲であってよい。その2つ以上のヒドロキシプロピルセルロース(例えば、低分子量ヒドロキシプロピルセルロースと高分子量ヒドロキシプロピルセルロース)は、所望のフィルム特性が得られるように、いずれかの好適な比率で混合されていてよい。

20

**【0044】**

ポリマー成分は、モノリス型フィルム(すなわち、プラセボフィルムもしくは薬物含有フィルム)、またはマイクロ成膜されたフィルムマトリックス組成物に存在するときには、利便的なことに、分子量が約60,000ダルトン未満(例えば約5,000ダルトン~約49,000ダルトン)及び/または約90000ダルトン~約200,000ダルトン及び/または約200,000ダルトン~約500,000ダルトン(例えば約300000ダルトン~約450000ダルトン)である1つ以上の水溶性ポリマーからなってもよい。構造の異なる水溶性ポリマーも存在するときには、そのポリマーは利便的なことに、分子量がもっと大きくてもよく、例えば、分子量が約500,000ダルトン超であってよい。

30

**【0045】**

関連する態様では、本開示は、(i)デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、(ii)分子量が約60,000ダルトン未満(例えば約5,000ダルトン~約49,000ダルトン)である第1の水溶性ポリマーと、分子量が約60,000ダルトン超である1つ以上の第2の水溶性ポリマーからなるポリマー成分と、任意に(iii)1つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬フィルム組成物を提供する。

40

**【0046】**

別の関連する態様では、本開示は、(i)デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、(ii)分子量が約60,000ダルトン未満(例えば約5,000ダルトン~約49,000ダルトン)である第1の水溶性ポリマーと、分子量が約60,000ダルトン超である1つ以上の第2の水溶性ポリマーからなるポリマー成分と、任意に(i

50

i i) 1つ以上の薬学的に許容される担体から本質的になる医薬フィルム組成物を提供する。

【0047】

さらに別の態様では、本開示は、(i)デクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩と、(ii)分子量が約60,000ダルトン未満(例えば約5,000ダルトン~約49,000ダルトン)である第1の水溶性ポリマーと、分子量が約60,000ダルトン超である1つ以上の第2の水溶性ポリマーからなるポリマー成分と、任意に(ii)1つ以上の薬学的に許容される担体からなる医薬フィルム組成物を提供する。

【0048】

1つ以上の第1の水溶性ポリマーの例は、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物(分子量の異なる同じポリマーの混合物を含む)からなる群から選択されている。

10

【0049】

1つ以上の第2の水溶性ポリマーの例は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物(分子量の異なる同じポリマーの混合物を含む)からなる群から選択されている。本発明では、ポリエチレンオキシド(PEO)も、第2の水溶性ポリマーとして存在してよく、あるいは、PEOは、別に後述されているように、本発明の医薬フィルム組成物中に、薬学的に許容される担体の一例として、またはさらに具体的には粘膜炎付着剤として存在してもよい。

20

【0050】

一実施形態では、本発明のフィルム組成物全体における前記第1の水溶性ポリマーと前記第2の水溶性ポリマー(複数可)(PEOがそのフィルムに存在するときには、PEOを含む)の重量比は、約2:1~約1:50、例えば約1:1~約1:40(約1:1、1:2、1:3、1:5、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19、1:20、1:21、1:22、1:23、1:24、1:25、1:26、1:27、1:28、1:29、1:30、1:31、1:32、1:33、1:34、1:35、1:36、1:37、1:38、1:39、1:40を含む)である。

30

【0051】

さらなる実施形態では、本発明のフィルム組成物全体における前記第1の水溶性ポリマーと前記第2の水溶性ポリマー(複数可)(PEOがそのフィルムに存在するときには、PEOを含む)の重量比は、約1:10~約1:30、約1:15~約1:25または約1:15~約1:20である。特定の態様では、約1:15~約1:20の比率により、有益な機能的作用が得られる。

【0052】

第1の水溶性ポリマー/第2の水溶性ポリマーとともに本発明のフィルムに含めてよいか、またはそのようなポリマー(複数可)と置き換えてよい他の水溶性ポリマーの例としては、ポビドン(ポリビニルピロリドン)、コポビドン(N-ビニル-2-ピロリドンと酢酸ビニルのコポリマー)、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリアクリル酸、メチルメタクリレートコポリマー、カルボキシビニルコポリマー、ポリデキストロース、プルラン、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、キトサン、キサンタンガム、トラガカントガム、グアーガム、アカシアガム、アラビアガム、デンプン、カラギーナン、ゼラチン及びこれらの混合物が挙げられる。

40

【0053】

水溶性ポリマー成分は、水溶性ポリマー担体が存在するときには、その担体も含め、利便的なことに、本発明のフィルムの重量に対して、乾燥重量ベースで、本発明のフィルム組成物の約40%~約99.8%、約50%~約99.7%、約60%~約99.6%を占めてよい。

50

## 【0054】

一態様では、本発明のフィルム組成物のポリマー成分は、乾燥重量ベースで、そのポリマー成分の約2%～約15%（例えば、そのフィルムの総重量の約3%～約8%（w/w））の量で存在する第1の水溶性ポリマーを含んでよい。この水溶性ポリマーは利便的なことに、分子量が約5,000ダルトン～約49,000ダルトンであってよい。好適なこのような水溶性ポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物からなる群から選択したポリマーが挙げられる。

## 【0055】

さらなる態様では、低分子量ヒドロキシプロピルセルロースは、本発明のフィルムに、そのフィルムの総重量の約3%～約8%（w/w）存在してよい。

10

## 【0056】

さらなる態様では、その1つ以上の第2の水溶性ポリマー（ポリエチレンオキシドのような水溶性ポリマー担体を含む）は、例えば、そのポリマー成分の乾燥重量ベースで、約50～約98重量パーセントの量で存在してよい。その1つ以上の第2の水溶性ポリマーはそれぞれ、分子量が60,000ダルトン超であり、特に、そのポリマーが、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物からなる群から選択されているときには、例えば、約90,000ダルトン～約1,500,000ダルトンである。

20

## 【0057】

一態様では、その1つ以上の第2の水溶性ポリマーのそれぞれの分子量が約90,000ダルトン～約200,000ダルトン及び/または約200,000ダルトン～約500,000ダルトンであり、そのポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物からなる群から選択されているときには、その1つ以上の第2の水溶性ポリマーは合わせて、本発明のフィルムに、そのフィルムの総重量の約25%～約40%（w/w）存在してよい。

## 【0058】

別の態様では、ポリエチレンオキシドは、本発明のフィルムに、そのフィルムの総重量の約50%～約60%（w/w）存在してよい。

30

## 【0059】

一実施形態では、本発明のフィルム組成物のポリマー成分は、低分子量水溶性ポリマー（例えば、分子量が約60,000ダルトン未満の水溶性ポリマー）と、1つ以上の高分子量ポリマー（例えば、ポリエチレンオキシドがそのポリマー混合物に含まれるときには、分子量が約60,000超から最大で約1,500,000ダルトンであるか、またはポリエチレンオキシドがそのポリマー混合物に含まれないときには、約60,000超から最大で約500,000ダルトンであるポリマー）からなる。このポリマーの組み合わせ、特に、そのポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロースとポリエチレンオキシドを組み合わせたものであるときには、本発明のフィルム組成物の引張強度及び薬物動態に対して、特定の利点をもたらす。

40

## 【0060】

一態様では、本開示は、  
(i) 治療有効量のデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩と、  
(ii) 1つ以上の水溶性ポリマーからなるポリマー成分と、  
(iii) 1つ以上の薬学的に許容される担体と、  
を含む薄フィルム組成物、例えば、それらから本質的になる薄フィルム組成物を提供する。

## 【0061】

一実施形態では、本開示は、

50

( i ) 治療有効量のデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩と、

( i i ) ( a ) 分子量が約 5 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 4 9 , 0 0 0 ダルトンである 1 つ以上の第 1 の水溶性ポリマー ( 例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物 ) であって、例えば、ポリマー成分全体の乾燥重量ベースで約 2 ~ 約 1 5 重量パーセントである第 1 の水溶性ポリマーと、( b ) 分子量が 6 0 , 0 0 0 ダルトン超 ( 1 0 0 0 0 0 ダルトン超など ) である 1 つ以上の第 2 の水溶性ポリマー ( 例えば、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物 ) であって、例えば、ポリマー成分全体の乾燥重量ベースで約 5 0 ~ 約 9 8 重量パーセントである第 2 の水溶性ポリマーからなるポリマー成分と、

10

( i i i ) 1 つ以上の薬学的に許容される担体と、

を含む薄フィルム組成物、例えば、それらから本質的になる薄フィルム組成物を提供する。

#### 【 0 0 6 2 】

ヒドロキシプロピルセルロースが本開示のフィルムに存在するときには、ヒドロキシプロピルセルロースの分子量は様々であってよく、低分子量水溶性ポリマーとして、かつ 1 つ以上の高分子量水溶性ポリマーとして存在してよい。いくつかの実施形態では、その分子量は、約 6 0 , 0 0 0 ダルトン未満 ( 例えば約 5 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 4 9 , 0 0 0 ダルトン ) であってよい。別の実施形態では、その分子量は、約 9 0 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 2 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲であってよい。さらに別の実施形態では、その分子量は、約 2 0 0 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 5 0 0 , 0 0 0 ダルトンの範囲であってよい。

20

#### 【 0 0 6 3 】

ヒドロキシプロピルセルロースは、ポリエチレンオキシドを含むフィルム組成物の一部であるときには、利便的なことに、そのポリマー成分の乾燥重量ベースで約 1 0 重量% ~ 約 9 0 重量%、例えば、そのポリマー成分の乾燥重量ベースで約 2 0 重量% ~ 約 8 0 重量%、例えば、そのポリマー成分の乾燥重量ベースで約 2 0 重量% ~ 約 5 0 重量%、例えば、そのポリマー成分の乾燥重量ベースで約 2 5 重量% ~ 約 4 5 重量%の範囲で存在してよい。

#### 【 0 0 6 4 】

ポリエチレンオキシドが本開示のフィルムに存在するときには、その分子量も様々であってよい。いくつかの実施形態では、例えば、そのフィルムの粘膜付着性を向上させるために、水溶性高分子量ポリエチレンオキシドを用いてよい。特定の実施形態では、その分子量は、約 1 0 0 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 1 , 5 0 0 , 0 0 0 ダルトン ( 約 1 0 0 , 0 0 0 ダルトン、2 0 0 , 0 0 0 ダルトン、3 0 0 , 0 0 0 ダルトン、6 0 0 , 0 0 0 ダルトン、9 0 0 , 0 0 0 ダルトンまたは 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ダルトンを含む ) の範囲であってよい。いくつかの実施形態では、そのポリマー成分において、分子量が約 6 0 0 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 9 0 0 , 0 0 0 ダルトンであるポリエチレンオキシドと、分子量が約 1 0 0 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 3 0 0 , 0 0 0 ダルトンであるポリエチレンオキシドを組み合わせたものを用いるのが望ましい場合もある。

30

#### 【 0 0 6 5 】

ポリエチレンオキシドは、本発明のフィルム組成物の一部であるときには、利便的なことに、そのポリマー成分全体の乾燥重量ベースで約 3 0 重量% ~ 約 9 0 重量%、例えば、そのポリマー成分の乾燥重量ベースで約 4 0 重量% ~ 約 8 5 重量%、例えば、そのポリマー成分の乾燥重量ベースで約 5 5 重量% ~ 約 8 0 重量%の範囲で存在してよい。

40

#### 【 0 0 6 6 】

このようなフィルム組成物は、フィルム内に分散されるか、またはフィルムの表面上にマイクロ成膜される薬物を含んでよい。その薬物は、「プラセボ」フィルムの表面上にマイクロ成膜されるときには、利便的なことに、溶媒 ( 例えば、エタノールなどのアルコール ) のような液体担体中の 1 滴以上の液滴としてのデクスメトミジン組成物の一部とし

50

て、任意に1つ以上（例えば2つ）の水溶性ポリマー及び/または薬学的に許容される担体とともに添加されていてよい。好適な水溶性ポリマーには、（1）低分子量水溶性ポリマー、例えば、分子量が約60,000ダルトン未満である低分子量水溶性ポリマー（例えば、分子量が約5,000ダルトン～約49,000ダルトンである低分子量水溶性ポリマー）と、任意に（2）1つ以上（例えば1つまたは2つ）の高分子量水溶性ポリマー、例えば、分子量が約60,000ダルトン超である高分子量水溶性ポリマー（例えば、分子量が約60,000ダルトン～約150,000ダルトンである高分子量水溶性ポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース（77,000 MW）、ヒドロキシプロピルセルロース（80,000 MW）、ヒドロキシプロピルセルロース（90,000 MW）もしくはヒドロキシプロピルセルロース（140,000 MW）など）、及び/または分子量が約60,000ダルトン超である高分子量水溶性ポリマー（例えば、分子量が約200,000ダルトン～約900,000ダルトンである高分子量水溶性ポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース（340,000 MW）、ヒドロキシプロピルセルロース（370,000 MW）、ポリエチレンオキシド（200,000 MW）もしくはポリエチレンオキシド（600,000 MW）など））が含まれる。各水溶性ポリマーは独立して、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレンオキシド及びメチルセルロースからなる群から選択されていてよい（例えばヒドロキシプロピルセルロース及び/またはポリエチレンオキシド）。

10

## 【0067】

20

一態様では、デクスメドミジン組成物は、塩酸デクスメドミジンと、ヒドロキシプロピルセルロースである低分子量ポリマーと、それぞれエタノール溶媒中のヒドロキシプロピルセルロースである1つまたは2つの高分子量ポリマーを含む。

## 【0068】

一態様では、デクスメドミジン組成物は、ヒドロキシプロピルセルロース（40,000 MW）と、ヒドロキシプロピルセルロース（140,000 MW）及びヒドロキシプロピルセルロース（370,000 MW）のうちの1つまたは両方を含む。

## 【0069】

一態様では、デクスメドミジン組成物は、2つのヒドロキシプロピルセルロース、すなわち、ヒドロキシプロピルセルロース（40,000 MW）及びヒドロキシプロピルセルロース（140,000 MW）のみを含む。

30

## 【0070】

別の態様では、デクスメドミジン組成物は、任意に水酸化ナトリウムなどのpH中和剤を含むエタノールベースの溶液中の1滴以上の液滴として添加されていてよい。

## 【0071】

成膜溶液/成膜懸濁液の粘度は、25 で、少量サンプルアダプターを使用したブルックフィールド型粘度計を用いて測定した場合、約6 cps～約3700 cpsの範囲であってよい。例として、その粘度は、約5 cps～約500 cps、約6 cps～約200 cps、約6 cps～約100 cpsまたは約6 cps～約50 cpsの範囲であってよい。本開示の一態様では、デクスメドミジン組成物の粘度は、25 及び約7 (1/s)のせん断速度において、約6 cps～約20 cpsである。その成膜組成物は、溶液、乳濁液、懸濁液または分散液としての形態を含め、いずれの形態であってもよい。

40

## 【0072】

本発明のフィルムは、乾燥して溶媒を除去した後には、フィルム基材（例えばプラセボ）であって、そのフィルム基材の表面上に、上記のようなデクスメドミジン組成物が成膜（例えばマイクロ成膜）されている（ただし溶媒は成膜されていない）フィルム基材を含む。その乾燥された組成物は、そのフィルム基材表面の全体、またはそのフィルム基材表面の一部のみを覆っていてよい。一態様では、その組成物は、1滴以上の不連続的な薬物含有液滴として、そのフィルム基材表面上に見られる。あるいは、そのフィルム基材の表面上に、薬物含有組成物からなる画定された不連続的な1つ以上の領域が得られるよう

50

に、ステンシル印刷が用いられていてもよい。

【0073】

一態様では、本開示は、そのフィルム基材表面上に1滴以上の不連続的な薬物含有液滴を含むフィルム基材を含む乾燥フィルム製品であって、そのような薬物含有液滴のそれぞれが、デクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩と、2つの分子量のヒドロキシプロピルセルロース、すなわち、HPC-SSLとして入手可能なヒドロキシプロピルセルロース(40,000MW)、及びKlucel(商標)Type JF NFという商標名で市販されているヒドロキシプロピルセルロース(140,000MW)を含み、そのフィルム基材が、3つの分子量のヒドロキシプロピルセルロース、すなわち、ヒドロキシプロピルセルロース(40,000MW)、ヒドロキシプロピルセルロース(140,000MW)、及びKlucel(商標)Type GF NFという商標名で市販されているヒドロキシプロピルセルロース(370,000MW)を含む乾燥フィルム製品を提供する。一態様では、そのフィルム基材は、Sentry Polyox WSR 205 LEO NFという名称で入手可能なポリエチレンオキシド(600,000MW)も含む。

10

【0074】

一態様では、そのフィルムは、成膜組成物(本明細書では「デクスメトミジン組成物」ともいう)であって、(i)その成膜組成物の約9%~約50%(w/w)、例えばその成膜組成物の約15%~約25%(w/w)存在する塩酸デクスメトミジンと、(ii)その成膜組成物の約5%~約85%(w/w)存在するヒドロキシプロピルセルロース(40,000MW)と、(iii)その成膜組成物の約5%~85%(w/w)存在するヒドロキシプロピルセルロース(140,000MW)と、(iv)その成膜組成物の約0%~約65%(w/w)存在するヒドロキシプロピルセルロース(370,000MW)を含む成膜組成物を含む。そのフィルムは、ポリマーマトリックスも含み、そのポリマーマトリックスは、(i)そのポリマーマトリックスの約3%~約40%(w/w)存在するヒドロキシプロピルセルロース(40,000MW)と、(ii)そのポリマーマトリックスの約3%~約40%(w/w)存在するヒドロキシプロピルセルロース(140,000MW)と、(iii)そのポリマーマトリックスの約0%~約30%(w/w)存在するヒドロキシプロピルセルロース(370,000MW)と、(iv)そのポリマーマトリックスの約55%~約75%(w/w)存在するポリエチレンオキシド(600,000MW)を含む。

20

30

【0075】

本開示は、舌下投与用のモノリス型フィルム製剤も提供する。そのフィルムは、成膜組成物であって、(i)その組成物全体の約1%~約50%(w/w)存在する塩酸デクスメトミジンと、(ii)その組成物全体の約2%~約30%(w/w)存在するヒドロキシプロピルセルロース(40,000MW)と、(iii)その組成物全体の約2%~約30%(w/w)存在するヒドロキシプロピルセルロース(140,000MW)と、(iv)その組成物全体の約10%~約50%(w/w)存在するヒドロキシプロピルセルロース(370,000MW)と、(v)その組成物全体の約40%~約75%(w/w)存在するポリエチレンオキシド(600,000MW)と、(vi)任意にその他の薬学的に許容される担体を含む成膜組成物を含む。

40

【0076】

特定の態様では、本発明で開示するフィルムでは、有益な特性を有するフィルムをもたらすために、数種類のヒドロキシプロピルセルロース(HPC)が組み合わせられている。例えば、そのフィルム組成物は、ヒドロキシプロピルセルロース(40,000MW)、ヒドロキシプロピルセルロース(140,000MW)及びヒドロキシプロピルセルロース(370,000MW)のうちの2つまたは3つを組み合わせられた状態で含んでよい。特定の実施形態では、モノリス型フィルムの一部であるときには、これらの種類のHPCとともに、ポリエチレンオキシド(600,000MW)が含まれている。

【0077】

50

特定のフィルム組成物では、低分子量ヒドロキシプロピルセルロース（例えば40,000 MW）が、そのフィルムの総重量の約3%～約8%（例えば約5%）（w/w）存在し、高分子量ヒドロキシプロピルセルロース（例えば140,000 MW）が、そのフィルムの総重量の約3%～約8%（例えば約5%）（w/w）存在し、高分子量ヒドロキシプロピルセルロース（例えば370,000 MW）が、そのフィルムの総重量の約20%～約40%（w/w）存在し、ポリエチレンオキッド（例えば600,000 MW）が、そのフィルムの総重量の約40%～約70%（例えば約50%～約60%）（w/w）存在する。一態様では、その2つの高分子量水溶性ポリマーは合わせて、そのフィルムの総重量の約25%～約40%（w/w）存在する。

【0078】

本発明のフィルム組成物が口腔内粘液中に、数秒～数分以内で、例えば約0.25分～約1.5分で完全に溶解するように、すなわち、口腔粘膜を介して、治療有効量のデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩が送達されるように、水溶性ポリマーの選択及び比率を決めることができる。例えば、本発明のフィルム組成物は、口腔の舌下領域に、最長で約1.5分、最長で約10分または最長で約5分（約30秒～約1.5分、約1分～約10分または約1分～約5分の期間を含む）滞留し得る。

【0079】

*in vitro* 溶出試験には、いずれかの薬局方に記載されている標準的なバスケットまたはパドル式の装置を使用できる。溶出試験液の選択は本質的に、薬物のシンク条件及び最大用量によって決まることになる。溶出試験液は、 $37 \pm 0.5$  の温度及び50 rpmに維持しなければならない（Bala et al., *in Int J Pharm Investigation*, vol. 3 (2), 67～76ページ）。

【0080】

本発明で開示するフィルムには、薬物作用の迅速な発現を促すいくつかの機能的な利点がある。特定の態様では、本開示の薄フィルム組成物は、舌下に貼付したとき、崩壊時間（DT）が約1.5秒～約180秒、約1.5秒～約160秒、約2.5秒～約150秒、約1.5秒～約140秒、約1.5秒～約120秒、約40秒～約120秒、約50秒～約120秒、例えば約120秒である。この時間枠での崩壊時間は、薬物作用を最適に発現させる。

【0081】

別の特定の態様では、本発明の薄フィルム組成物は、そのフィルムを舌下の位置に局在化し、溶解前に剥がれるのを低減または予防する実用的な利点をもたらす粘膜付着特性を有する。この特質は、興奮状態の対象に対する臨床療法において特に有益である。したがって、特定の態様では、薄フィルム組成物は、粘膜付着力（粘膜付着強度またはせん断強度）が約50 g以上、約100 g以上、約200 g以上、約300 g以上、約400 g以上、約500 g以上、約600 g以上、約700 g以上、約800 g以上、約900 g以上、約1000 g以上である。特定の態様では、その粘膜付着力は、約300 g～約4000 g、約500 g～約3000 gまたは約1000 g～約2000 gの範囲である。

【0082】

そのフィルムの破裂強度も、薬物送達に寄与する。本発明の特定の薄フィルム組成物は、破裂強度が、50 g超、100 g超、200 g超、300 g超、400 g超、500 g超、600 g超、700 g超、800 g超、900 g超、1000 g超、1100 g超、1200 g超、1300 g超、1400 g超、1500 g超、1600 g超、1700 g超、1800 g超、1900 g超、2,000 g超、2,500 g超、3,000 g超、3500 g超、4,000 g超、4,500 g超、5,000 g超、5,500 g超、6,000 g超、6,500 g超、7,000 g超、7,500 g超、8,000 g超、8,500 g超、9,000 g超、9,500 g超、10,000 g超または15,000 g超である。例えば、その破裂強度は、約200 g～約15000 g、約300 g～約10,000 gまたは400 g～約5000 gの範囲であってよい。

【0083】

薬学的に許容される担体

10

20

30

40

50

本発明のフィルム組成物はさらに、液体担体、香味剤、甘味剤、清涼化剤、抗酸化剤、pH調整剤、透過促進剤、粘膜付着剤、可塑剤、増量剤、界面活性剤/非イオン性可溶性剤、安定剤、消泡剤、着色剤などを含む(ただし、これらに限らない)1つ以上の薬学的に許容される担体を含んでよい。特定の実施形態では、本発明のフィルム組成物は実質的に、酸性緩衝剤またはその他の酸性作用剤を含まない。

【0084】

液体担体

一態様によれば、本発明の薬学的に許容される担体は、液体担体を含む。その液体担体は、本発明のフィルム組成物におけるポリマーマトリックス(薬物含有マトリックスまたはプラセボマトリックス)及び成膜組成物の調製の際に有用な1つ以上の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、その溶媒は、水であってよい。いくつかの実施形態では、その溶媒は、極性有機溶媒であってよく、その溶媒としては、エタノール、イソプロパノール、アセトン、ブタノール、ベンジルアルコール及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限らない。いくつかの実施形態では、その溶媒は、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル及びこれらの混合物のような非極性有機溶媒であってよい。特定の溶媒は、アルコール、特にエタノール、水及びこれらの混合物である。

10

【0085】

望ましくは、湿潤ポリマーマトリックス中の溶媒含有率は、乾燥する前のフィルム組成物全体の総湿潤重量の少なくとも約30重量%である。その後乾燥したフィルム組成物は、望ましくは溶媒を約10重量%未満、より望ましくは溶媒を約8重量%未満、さらに望ましくは溶媒を約6重量%未満、最も望ましくは溶媒を約2重量%未満含むことになる。

20

【0086】

フレーバー/甘味剤/清涼化剤

本発明のフィルム組成物の味を向上させるために、甘味剤、香味剤、清涼化剤、味マスキング剤またはこれらを組み合わせたものをそのフィルム組成物に加えるのが有益である場合もある。

【0087】

フレーバーは、天然及び合成の香味液から選択し得る。このような作用剤の例示的なリストには、植物、葉、花、果実、茎及びこれらを組み合わせたものに由来する揮発性油、合成フレーバー油、香味付与芳香剤、香味付与油、香味付与液、オレオレジンまたはエキス剤が含まれる。例の非限定的な代表的リストには、ハッカ油、カカオ油、レモン、オレンジ、ブドウ、ライム及びグレープフルーツなどの柑橘類の油、ならびにリンゴ、西洋ナシ、モモ、ブドウ、イチゴ、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、アンズまたはその他の果実のフレーバーを含む果実エッセンスが含まれる。

30

【0088】

特定のフレーバーまたは香味剤には、天然及び人工のフレーバーが含まれる。これらの香味剤は、合成フレーバー油、香味付与芳香剤及び/または香味付与油、オレオレジン、植物、葉、花、果実などに由来するエキス剤、ならびにこれらを組み合わせたものから選択してよい。非限定的なフレーバー油としては、スペアミント油、シナモン油、ペパーミント油、チョウジ油、ベイ油、タイム油、ヒバ油、ナツメグ油、セージ油及びクアントウ油が挙げられる。バニラ、チョコレート、コーヒー、カカオ、柑橘油(レモン、オレンジ、ブドウ、ライム及びグレープフルーツを含む)、ならびに果実エッセンス(リンゴ、西洋ナシ、モモ、イチゴ、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、アンズなどを含む)のような人工、天然または合成の果実フレーバーも有用である。これらの香味剤は、個別に、または組み合わせることで用いることができる。一般的に用いられているフレーバーとしては、個別に使用するか、組み合わせるかを問わず、ペパーミントのようなハッカ類、人工バニラ、シナモン誘導体及び各種果実フレーバーが挙げられる。酢酸シンナミル、シンナムアルデヒド、シトラール、ジエチルアセタール、酢酸ジヒドロカルビル、ギ酸オイゲニル、p-メチルアニソールなどを含むアルデヒド及びエステルのような香味剤も用いてよい。アルデヒド香味剤のさらなる例としては、アセトアルデヒド(リンゴ)

40

50

、ベンズアルデヒド（チェリー、アーモンド）、シンナムアルデヒド（シナモン）、シトラルール、すなわち シトラルール（レモン、ライム）、ネラルール、すなわち シトラルール（レモン、ライム）、デカナール（オレンジ、レモン）、エチルバニリン（バニラ、クリーム）、ヘリオトロピン、すなわちピペロナール（バニラ、クリーム）、バニリン（バニラ、クリーム）、 $\gamma$ -アミルシンナムアルデヒド（スパイシーな果実フレーバー）、ブチルアルデヒド（バター、チーズ）、バレルアルデヒド（バター、チーズ）、シトロネラルール（変性物、多種類）、デカナール（柑橘類）、アルデヒドC - 8（柑橘類）、アルデヒドC - 9（柑橘類）、アルデヒドC - 12（柑橘類）、2 - エチルブチルアルデヒド（ベリー類）、ヘキセナール、すなわちトランス - 2（ベリー類）、トリルアルデヒド（チェリー、アーモンド）、ベラトルアルデヒド（バニラ）、1,2,6 - ジメチル - 5 - ヘプテナール、すなわちメロナール（メロン）、2 - ジメチルオクタナール（緑果）及び2 - ドデセナール（柑橘類、マンダリン）、チェリー、ブドウ、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限らない。一実施形態では、その香味剤は、ペパーミント油（NF）として入手可能なペパーミント油フレーバーである。

#### 【0089】

使用する香味剤の量は通常、好みに応じて変動し、フレーバーの種類、個々のフレーバー、及び所望の強度といった要因に左右される。その量は、最終製品で所望される結果が得られるように、変更してよい。このような変更は、過度の実験の必要なく、当業者が行える範囲内である。概して、本発明のフィルムでは、約0.1重量%～約30重量%の量を用いて、香味をもたらしてよい。

#### 【0090】

好適な甘味剤には、天然の甘味剤及び人工の甘味剤の両方が含まれる。好適な甘味剤の非限定例としては、例えば、単糖、二糖及び多糖のような水溶性甘味剤（キシロース、リボース、グルコース（デキストロース）、マンノース、ガラクトース、フルクトース（レブロース）、スクロース（糖）、異性化糖、マルトース、転化糖（スクロースに由来するフルクトース及びグルコースの混合物）、部分加水分解デンプン、コーンシロップ固形分及びジヒドロカルコンなど）、水溶性人工甘味剤（可溶性サッカリン塩、すなわち、サッカリンのナトリウム塩またはカルシウム塩、シクラミン酸塩の塩、3,4 - ジヒドロ - 6 - メチル - 1,2,3 - オキサチアジン - 4 - オン - 2, 2 - ジオキシドのナトリウム塩、アンモニウム塩またはカルシウム塩、3,4 - ジヒドロ - 6 - メチル - 1,2,3 - オキサチアジン - 4 - オン - 2, 2 - ジオキシドのカリウム塩（アセスルファム - K）、サッカリンの遊離酸形態など）、ジペプチドベースの甘味剤（L - アスパルチル - L - フェニルアラニンメチルエステル（アスパルテム）、L - アスパルチル - N - (2,2,4,4 - テトラメチル - 3 - チエタニル) - D - アラニンアミド水和物、L - アスパルチル - L - フェニルグリセリン及びL - アスパルチル - L - 2,5,ジヒドロフェニルグリシンのメチルエステル、L - アスパルチル - 2,5 - ジヒドロ - L - フェニルアラニン、L - アスパルチル - L - (1 - シクロヘキセン) - アラニンなどのようなL - アスパラギン酸由来の甘味剤など）、天然の水溶性甘味剤に由来する水溶性甘味剤（例えば、スクラロースとして知られる、通常の糖（スクロース）の塩素化誘導体など）、ならびにタンパク質ベースの甘味剤（*thaurnatococcus danieilli*（ソーマチン I 及び II）、天然の高甘味度甘味剤（ラカンカ、ステビア、ステビオシド、モネリン及びグリシルリジンなど）など）が挙げられる。一実施形態では、その甘味剤は、スクラロースである。

#### 【0091】

清涼化剤は、冷感剤ともいい、冷覚を生じさせる冷感受容体を惹起する化学物質である。本発明のフィルム組成物に加えることができる清涼化剤としては、メントール、チモール、カンフル及びユーカリプトールが挙げられる。一実施形態では、その清涼化剤は、メントールである。

#### 【0092】

香味剤、甘味剤及び清涼化剤は、従来で、概して、乾燥重量ベースで、最大でフィ

10

20

30

40

50

ルムの重量の約 0.01% ~ 約 10% の総量、例えば、乾燥重量ベースでフィルムの重量の約 0.1% ~ 約 7%、例えば、乾燥重量ベースでフィルムの重量に対して約 0.1% ~ 約 5% で加えることができる。

【0093】

他の味マスキング剤としては、例えば、ポリマー、油またはワックスが挙げられる。一実施形態では、デクスメドトミジンまたはその薬学的に許容される塩は、フィルム組成物を調合する前に、味マスキング剤でコーティングされている。

【0094】

いくつかの実施形態では、活性成分をコーティングするために、味マスキング剤が用いられている場合、その味マスキング剤は、その活性成分を含む粒子または顆粒の約 5 重量% ~ 約 80 重量% の量で存在し得る。別の実施形態では、味マスキング剤は、その活性成分を含む粒子または顆粒の約 25 重量% ~ 約 35 重量% の量で存在する。味マスキング剤でコーティングされた粒子または顆粒中の活性成分の正確な充填量は、使用する活性成分の具体的な形態（すなわち、遊離塩基またはその塩）、コーティング、及びその粒子もしくは顆粒またはフィルムを形成するポリマーマトリックスに存在するいずれかのフレーバーを含む多くのパラメーターによって決まる変数である。

【0095】

デクスメドトミジンまたはその薬学的に許容される塩は、様々な技法によって、上記の味マスキング剤で味がマスキングされていてよい。有用なコーティング技法としては、流動床コーティング、噴霧凝固コーティング、凝集または造粒コーティング、捕捉コーティング、コアセルベーションコーティング、注入コーティング、スピンコーティング、イオン交換コーティングなどが挙げられるが、これらに限らない。

【0096】

抗酸化剤

本発明のフィルム組成物では有益なことに、抗酸化剤または脱酸素剤を用いて、使用前のデクスメドトミジンまたはその薬学的に許容される塩の酸化分解を阻止または軽減し得る。酸化分解を防いで、本発明のフィルム組成物の長期安定性を実質的に改善させる脱酸素剤または抗酸化剤の例としては、亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムのような亜硫酸塩、ならびにカリウム及びカルシウムの類似の塩が挙げられる。

【0097】

亜硫酸塩（例えば亜硫酸ナトリウム）の好適な量は、フィルム組成物の重量に対して、乾燥重量ベースで、最大で約 5%、例えば約 0.001% ~ 約 2% である。

【0098】

pH 調整剤 / pH 中和剤

口腔粘膜を通じたデクスメドトミジンまたはその薬学的に許容される塩の吸収は、アルカリ性微小環境にあるときに向上し得る。例として、この吸収は、本発明のフィルム組成物を 6 超、約 6 ~ 約 9 または約 6.5 ~ 約 8 の pH に保つと得ることができる。いくつかの実施形態では、本発明のフィルムは、そのフィルム製品の pH を上昇させるアルカリ性物質を含んでよい。pH 調整剤 / pH 中和剤の非限定例としては、重炭酸塩（例えば重炭酸ナトリウム）、クエン酸塩（例えばクエン酸カリウム）、炭酸塩（例えば炭酸カルシウム）、乳酸塩（例えば乳酸ナトリウム）、酢酸塩（例えば酢酸カルシウム）、アルカリ性緩衝剤（例えばグリシン）、水酸化ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。

【0099】

グリシンのようなアルカリ性緩衝剤は、pH 中和剤の一例である。

【0100】

pH 調整剤 / pH 中和剤は、本発明のフィルム組成物に、pH を所望の pH 範囲内で安定させるのに有効な量で加えることができる。本発明のフィルム組成物に存在する pH 調整剤 / pH 中和剤の好適な量としては、例えば、本発明のフィルム組成物重量に対して、乾燥重量ベースで、最大で約 10%、例えば約 1% ~ 約 5% が挙げられる。

## 【0101】

対照的に、酸性緩衝剤（例えば乳酸緩衝剤）及び/または酸性作用剤（例えば、乳酸）を本発明のフィルム組成物に加えると、活性成分が口腔粘膜を通じて透過/拡散する作用に有害な影響が及ぶことが示された（下記の実施例2の表24、比較製剤11）。

## 【0102】

## 透過促進剤

口腔粘膜を通じてデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が吸収されるようにさらに促し、胃腸管に導入されるデクスメドミジンの量を減少させるために、透過促進剤（permeation enhancer agent）（すなわち透過促進剤（penetration enhancer））をフィルム組成物に加えるのが有益な場合がある。口腔粘膜を通じてデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が吸収されるのを促す特定の有効な透過促進剤としては、アルコールが挙げられる。ブタノールのようなアルコールの透過促進剤は利便的なことに、本発明のフィルム組成物に、そのフィルム組成物の重量に対して、乾燥重量ベースで、最大で約10%、例えば約0.1%～約5%、例えば約1%～約3%の量で加えることができる。

10

## 【0103】

## 粘膜付着剤

本発明のフィルム組成物の口腔粘膜への付着を促すために、粘膜付着剤をフィルム製剤に加えるのが有益な場合がある。本発明のフィルム組成物に加えることができる粘膜付着剤の例としては、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、グアーガム、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カラヤガム、メチルセルロース、レテン、トラガカントなどが挙げられるが、これらに限らない。粘膜付着剤の1つは、ポリエチレンオキシドであり、ポリエチレンオキシドは利便的なことに、本発明のフィルム組成物に、そのフィルム組成物の総重量に対して、乾燥重量ベースで、約20%～約90%、例えば約40%～約70%の量で加えてよい。ポリエチレンオキシドのようなポリマーである水溶性粘膜付着剤も、「ポリマー成分」という用語において上記されているような第2の水溶性ポリマーの定義に入ることは分かるであろう。

20

## 【0104】

## 可塑剤

有益なことに、必要に応じて、本発明のフィルム組成物において可塑剤を使用して、そのフィルムの可撓性を好適な形で修正して、加工を容易にし、そのフィルムを貼付する口腔部分の形状にそのフィルムを容易に適合させることができる。本発明で効果的に用いることができる可塑剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル及びグリセロールが挙げられる。選択したフィルム形成ポリマー（複数可）及び本発明のフィルム製剤のその他の成分に応じて、本発明のフィルム組成物に含まれる可塑剤の好適な量は典型的には、そのフィルムの重量に対して、乾燥重量ベースで、最大で約10%、例えば約0.1%～約5%、例えば約0.5%～約5%であってよい。特定の用途では、ポリエチレンオキシドを含む、さらに高い分子量のポリエチレングリコールを使用してもよい。

30

40

## 【0105】

## 増量剤

所望に応じて、加工及び製造を容易にしたり、または本発明のフィルム製剤の特性を修正したり（例えば、滞留時間を増減させたり、もしくは剛性を向上させたり）するために、増量剤（すなわち充填剤）を加えて、最終的なフィルム製品のサイズを大きくしてよい。フィルム組成物に加えることができる好適な充填剤としては、デンプン、炭酸カルシウムのようなカルシウム塩、ラクトース、グルコース、スクロース、マンノース、ソルビトール、マンニトール、ガラクトール、スクラロース、トレハロースのような糖、及びこれらを組み合わせたものが挙げられる。本発明のフィルム製剤に利便的な形で加えることができる充填剤の量は典型的には、そのフィルム組成物の重量に対して、乾燥重量ベース

50

で、最大で約 25%、例えば約 0.5% ~ 約 20%、例えば約 1% ~ 約 15%、例えば約 2% ~ 約 10% である。

#### 【0106】

##### 界面活性剤 / 非イオン性可溶化剤

本発明のフィルムには典型的には、少なくとも 1 つの界面活性剤 / 非イオン性可溶化剤が組み込まれており、その界面活性剤 / 非イオン性可溶化剤としては、例えば、ポロキサマー、ポリオキシル硬化ヒマシ油、グリセルポリエチレングリコールオキシステアレート、脂肪酸グリセルポリグリセリルエステル、ポリグリセリルエステル及びこれらを組み合わせたものが挙げられるが、これらに限らない。本発明のフィルム組成物に加えることができる界面活性剤（複数可）の量は典型的には、そのフィルム組成物の重量に対して、乾燥重量ベースで、最大で約 5%、例えば約 0.5% ~ 約 3%、例えば約 1% ~ 約 3% である。

10

#### 【0107】

##### 消泡成分

フィルム組成物において、消泡成分及び / または脱泡成分を使用してもよい。これらの成分は、封入された空気のような空気をフィルム組成物から除去するのを助ける。このような封入された空気により、不均一なフィルムになる場合がある。シメチコンが、有用な消泡剤及び / または脱泡剤の例であるが、他の消泡剤及び / または脱泡剤を用いるのが好適な場合もある。シメチコンのような消泡剤及び / または脱泡剤は、本発明のフィルム組成物に、そのフィルム組成物の重量に対して、乾燥重量ベースで、約 0.01% ~ 約 5.0%、より望ましくは約 0.05% ~ 約 2.5%、最も望ましくは約 0.1% ~ 約 1.0% の量で加えてよい。

20

#### 【0108】

##### 着色剤

フィルム組成物に含めてよい着色添加剤としては、食品、医薬品及び化粧品用着色剤（FD & C）、医薬品及び化粧品用着色剤（D & C）、または外用医薬品及び化粧品用着色剤（Ext. D & C）が挙げられる。これらの着色剤は、色素、それらの対応するレーキ、ならびに特定の天然の着色剤及び誘導着色剤である。レーキは、水酸化アルミニウム上に吸収させた色素である。着色添加剤の他の例としては、既知のアゾ色素、有機色素、無機色素、または天然由来の着色剤が挙げられる。着色添加剤の特定の例は、鉄またはチタンの酸化物のような無機色素であり、本発明のフィルム組成物の重量に対して、乾燥重量ベースで、約 0.001% ~ 約 10%、例えば約 0.01% ~ 約 3% の範囲の濃度で加える。一実施形態では、デクスメドミジン組成物（すなわち成膜組成物）に用いる着色剤は、フィルム基材（例えばプラセボフィルム）に用いる着色剤とは異なる。

30

#### 【0109】

本発明のマイクロ成膜フィルムのモノリス型フィルム及びフィルム基材の着色剤の 1 つは、エメラルドグリーンであり、Fast Emerald Green Shade (06507) として入手可能である。デクスメドミジン組成物（すなわち成膜組成物）の着色剤の 1 つは、フィルム基材の着色剤とは異なる着色剤であり、例えば青色（FD & C Blue No. 1 として入手可能）である。

40

#### 【0110】

##### フィルム組成物の製造：

本発明のフィルム組成物は、本明細書に開示されているようにして調製し得る。

#### 【0111】

概して、モノリス型薄フィルム製剤の調製方法の 1 つは、液体製剤を連続的なウェブとして、幅広くて長いロールの形状で、連続的な基材（例えば、剥離コーティングを有しても有さなくてもよい紙製ライナーまたはポリエステル製ライナー）上にキャストして、マスターロールと称する場合のあるロールを形成することを含む。この製造プロセスは、その液体製剤を乾燥して、溶媒（水性及び / または非水性溶媒）を除去して、その基材上に薄いフィルムを作製することを含む。続いて、ロールをスリット加工し、個々の単位用量

50

分にダイカットすることを通じて、上記のようにして形成したマスターロールを、さらに小さい単位量分に変換する。そして、一次製品を包装するために、それらの単位用量分を製造用基材から移す。

【0112】

例として、利便的なことに、溶媒キャスト法を用いて、ポリマーフィルムマトリックスを調製し得る。活性成分が、ポリマーフィルムマトリックスの一部である場合には、そのポリマーフィルムマトリックスを調製する前に、活性成分、ポリマー（複数可）及び他の成分（例えば担体）を溶媒中で混合する。概して、大量混合及び効率的な熱伝導のためには、低せん断撹拌機を使用できる一方で、高せん断分散のためには、インライン式ホモジナイザーを使用できる。そのミキサーは、加工中に減圧して、混合物に気泡が封入しないようにできる（気泡の封入は、その後のコーティングプロセスの際に、フィルム欠陥として現れる）。成分は、ミキサーにいずれの順序でも加えることができるので、このプロセスは、各成分を加える順序によっては制限されない。

10

【0113】

コーティングプロセス中に、混合物を制御式定量ポンプによってコーティングヘッドに移して、その流体が着実に送達されるようにする。コーティングでは、その流体のレオロジー及びコーティングする基材にはどの技法が最も適切であるのかに基づき、ナイフオーバーロールコーティングヘッド、リバースロールコーティングヘッドまたはスロットダイコーティングヘッドを用いてよい。コーティングプロセス分野の当業者は、様々な技法を認識し、所要のフィルムパラメーターに基づき、適切なコーティング技法を判断できる。コーティングプロセスの際に、その流体を剥離ライナーの上に成膜してから、「乾燥トンネル」に通す。

20

【0114】

乾燥プロセスの際には、所定のレベル以下の残存溶媒を含むフィルムを得るために、コーティングの上側、コーティングの下側、またはコーティングの上側及び下側をいずれかに組み合わせた位置に、強制的な熱風を加える。乾燥オープンは、いずれの長さであることもできるが、典型的には、長さ2～10メートルである。複数の乾燥オープンを順次に並べて、湿潤コーティングが複数の乾燥オープンを通過するようにでき、それらのオープンはそれぞれ、異なる乾燥温度の空気圧に設定できる。乾燥プロセスの際には、コーターは、0.25～5メートル/分のライン速度で移動してよく、そのライン速度は、乾燥プロセスの効率性と、具体的なフィルム製品に必要な所定の残存溶媒レベルによって決まる。フィルムコーティングがオープンから出たら、芯に巻き取る。

30

【0115】

溶媒キャスト法に加えて、ポリマーフィルムマトリックスを調製するための他の例としては、半固体キャスト法、固体分散押出法、ロール法、熱溶融押出法及びこれらを組み合わせた方法が挙げられる。

【0116】

「キャスト法」とは、ポリマー及び追加の成分（活性剤を含む）を好適な溶媒で溶解またはスラリー化でき、いずれかの封入された空気を除去し、得られた混合物を好適な基材上にキャストし、乾燥して溶媒を除去して、フィルム（例えば薄フィルム）を形成させる方法を指す。続いて、そのフィルムを切断して、いずれかの所望の形状及びサイズにする。

40

【0117】

溶媒キャスト法の一実施形態では、1つ以上のポリマー（及び任意に、1つ以上の好適な薬学的に許容される担体）を含む溶液と、活性成分（及びいずれかの他の薬学的に許容される担体）の溶液を混合し、いずれかの封入された空気を（例えば真空下で）除去し、得られた混合物を好適な基材上にキャストし、乾燥して溶媒を除去して、フィルム（例えば薄フィルム）を形成させる。

【0118】

溶媒キャスト法の別の実施形態では、フィルム組成物のすべての成分を合わせて、溶媒中で混合して、溶液またはスラリーを作製し、いずれかの封入された空気を（例えば真空

50

下で)除去し、得られた混合物を好適な基材上にキャストし、乾燥して溶媒を除去して、フィルム(例えば薄フィルム)を形成させる。

【0119】

さらなる実施形態では、(活性成分を「プラセボ」ポリマーマトリックスの表面上に成膜するのとは対照的に、)活性成分をフィルムポリマーマトリックス中に分散させるときには、活性成分は、ポリマーマトリックスの全体に実質的に均一に分布させてよい。

【0120】

あるいは、活性成分が、ポリマーフィルムマトリックスの表面上に存在する場合には、「プラセボ」ポリマーフィルムマトリックス(すなわち、薬物を含まないフィルムマトリックス)をまず、連続的なポリマーフィルムマトリックスとして調製し、乾燥したその連続的なポリマーフィルムマトリックスの表面上に、好適な組成物(デクスedetミジン組成物)の一部としての活性成分を直接成膜する。別の実施形態では、「プラセボ」ポリマーマトリックスは、デクスedetミジン組成物を「プラセボ」ポリマーマトリックスの表面に成膜する前に切断して個別の単位にする連続的なウェブとして形成させる。マイクロ成膜されたマトリックス組成物と、それらを調製するのに用いる方法の利点の1つは、最終的な単位量分において、従来のモノリス型の薬物含有フィルムを調製する際に生じ得る、デクスedetミジンの量のばらつきよりも、デクスedetミジンの量のばらつきが生じにくいことである。マイクロ成膜は、比較的精度及び一貫性の高い体積の製剤及びデクスedetミジンが成膜されるようにするのを助ける。マイクロ成膜されたマトリックス組成物と、それらを調製するのに用いる方法の別の利点は、同じロールのフィルム基材から異なる用量分を作製できることである。その用量は、基材の特定の区域に適用する液滴の数、または液滴を一定のパターンで塗布した後に、フィルムを切断する方法のいずれかによって決まる。対照的に、モノリス型の薬物含有フィルムにおいては、そのプロセスによって、同じ用量の薬物を含む単位分が調製可能になるに過ぎない。

【0121】

溶媒キャスト法の詳細な実施形態では、1つ以上のポリマー(及び任意に、いずれかの好適な薬学的に許容される担体)を含む溶液を調製し、いずれかの封入された空気を(例えば真空下で)除去し、得られた混合物を好適な基材上にキャストし、乾燥して溶媒を除去して、フィルム(例えば薄フィルム)を形成させる。これとは別に、活性成分と、いずれかの他の必要な成分、例えば薬学的に許容される担体(複数可)及び/またはポリマー成分を液体担体に溶解/分散させて、活性剤を含む溶液またはスラリーを形成させる。続いて、事前に調製したフィルム(すなわち「プラセボ」ポリマーマトリックス)の表面上に、得られた活性剤溶液または活性剤スラリーを成膜する。

【0122】

特定の例示の実施形態によれば、活性剤溶液または活性剤スラリーを「プラセボ」ポリマーマトリックス上に成膜する方法は、下にさらに詳細に記載されているような直接的な分注によって行う。特定の代替の例示の実施形態では、直接的な分注は、1本の針またはアレイ状の針を用いて行ってもよい。

【0123】

広くは、例示の実施形態に従って、「プラセボ」ポリマーマトリックス上に活性成分を成膜する方法では、活性成分を少量、典型的には、 $1\ \mu\text{L}$ ~約 $5000\ \mu\text{L}$ 、 $1\ \mu\text{L}$ ~約 $100\ \mu\text{L}$ 、 $1\ \mu\text{L}$ ~約 $500\ \mu\text{L}$ 、 $250\ \mu\text{L}$ ~約 $750\ \mu\text{L}$ 、あるいは $500\ \mu\text{L}$ ~約 $1000\ \mu\text{L}$ 、あるいは $1\ \mu\text{L}$ ~約 $1000\ \mu\text{L}$ 、あるいは $500\ \mu\text{L}$ ~約 $1500\ \mu\text{L}$ 、あるいは $1000\ \mu\text{L}$ ~約 $2000\ \mu\text{L}$ 、あるいは $1500\ \mu\text{L}$ ~約 $2500\ \mu\text{L}$ 、あるいは $2000\ \mu\text{L}$ ~約 $3000\ \mu\text{L}$ を直接、あるいは $2500\ \mu\text{L}$ ~約 $3500\ \mu\text{L}$ 、あるいは $3000\ \mu\text{L}$ ~約 $4000\ \mu\text{L}$ 、あるいは $3500\ \mu\text{L}$ ~約 $4500\ \mu\text{L}$ 、あるいは $4000\ \mu\text{L}$ ~約 $5000\ \mu\text{L}$ を直接、「プラセボ」ポリマーマトリックスの表面上に分注することを用いる。いくつかの実施形態では、全体の体積を1回の工程で分注するが、10マイクロリットルを超える総体積の場合には、総体積よりも少ない体積を複数回、互いに隣接した位置に及び/または互いに覆う位置に(例えば直線状に)、段階的に

10

20

30

40

50

分注して、マイクロ成膜されたマトリックス組成物を形成させるのが望ましいこともある。

【0124】

デクスメドミジンは、ディスペンサーヘッド内にあるかまたはディスペンサーヘッドに連結された貯蔵部から、「プラセボ」ポリマーマトリックスの表面に液体を移動させる力によって、ディスペンサーヘッドから分注してよい。この分注は、「プラセボ」ポリマーマトリックスの表面の上方に配置した分注ヘッドの中を通る容積式ポンプによって行ってよい。「プラセボ」ポリマーマトリックスは、連続的なポリマーフィルムシートであっても、単回単位分のポリマーであってもよい。ディスペンサーヘッドは典型的には（必須ではない）、上記のマイクロ成膜プロセスで用いられるタイプの針状の先端である。

【0125】

例示的实施形態に従って直接分注することによって形成されるデクスメドミジン成膜物の幾何学的形状は、いずれの種類のものであってもよい。いくつかの実施形態では、その活性製剤は、円筒状の先端から製剤を絞り出した場合に見られるように、円形に分注してよい（その際、基材表面の表面エネルギーは均一である）。別の実施形態によれば、正方形、長方形またはさらに複雑な多角形を用いてもよい。この分注は、デクスメドミジン溶液またはデクスメドミジンスラリーがディスペンサーヘッドから出て、そのヘッドと標的表面の間に固定されて、所望の形状を構築するようなディスペンサーヘッドを設けることによって行ってよい。したがって、ディスペンサーのヘッド表面のうち、「プラセボ」ポリマーマトリックスに最も近い表面の幾何学的形状は、長方形である場合には、長方形の成膜物が作られる。

【0126】

あるいは、単回単位用量分は、1回分以上の分注単位から、単回用量分よりも少量の分注サイクルを繰り返すことによって形成させてもよい。各ディスペンサーヘッドは、デクスメドミジン液体製剤を「プラセボ」ポリマーマトリックス上に成膜する場所を制御するロボットアームに取り付けてよい。あるいは、「プラセボ」ポリマーマトリックスを上に取り付けたプラットフォームにモーターをつけて、固定されたディスペンサーヘッドから成膜液体製剤が分注されるのに応じて、「プラセボ」ポリマーマトリックスを移動させてもよい。これらの構成により、必要に応じて、用量分のサイズ及び形状を変更できるようになる。

【0127】

他の方法を用いても、様々な幾何学的形状のデクスメドミジン液体製剤を分注し得ることは明らかであろう。例えば、「プラセボ」ポリマーマトリックスの表面エネルギーを修正して、デクスメドミジン液体製剤による湿潤性を向上させてもよい。一実施形態では、得たい幾何学的形状の開口を備えたマスクを用いて、コロナ処理またはプラズマ処理することにより、その処理区域を覆うように、流体の移動を促す高い表面エネルギーの「プラセボ」ポリマーマトリックスの表面上に、明瞭に画定した領域が得られる。別の実施形態では、分注される製剤の表面エネルギーを修正または適応させて、分注中または分注後に、所望の流動特性が得られるようにしてよい。さらに別の実施形態では、所望の幾何学的形状のダムまたはフレームを「プラセボ」ポリマーマトリックス上に設けてから、液体デクスメドミジンを分注ヘッドから、画定したその区域に分注して、所定の幾何学的形状をした均一な成膜物を作製する。そのデクスメドミジン組成物は、フレームで囲まれた区域を所要の深さで満たすのに十分な体積で、フレームで囲まれた区域内の「プラセボ」ポリマーマトリックスの表面上に成膜する。このステンシル印刷法により、そのフィルムを粘膜に貼付したときに、「プラセボ」ポリマーマトリックスが、活性層の周囲を封止可能になる。これにより、活性層の外縁から口腔内に活性成分が漏出するのを防ぐことができるとともに、さらに、すべての薬物が所望の粘膜経路を介して送達されるように助ける。

【0128】

分注されるデクスメドミジン液体製剤（デクスメドミジン組成物）の流体特性が、均一な膜を一貫してもたらず能力に影響を及ぼし得ることは明らかであろう。容積式ポン

10

20

30

40

50

プによる分注では、デクスメドミジン製剤の流体粘度は例えば、25 で、少量サンプルアダプターを使用したブルックフィールド型粘度計を用いて測定した場合、1 ~ 5000 cps の範囲である。しかしながら、この範囲内のデクスメドミジン製剤の具体的粘度は、作製する成膜物の特徴により、液体製剤を基材上に分注した後に所望される、液体製剤の挙動（その挙動自体により、特定の幾何学的フィルム形状を得る方法が決まり得る）を含め、様々な要因に応じて変動し得る。例えば、液体フィルム製剤を固定して、その製剤が、意図する区域を越えて広がらないようにすることは、流体粘度及びその表面張力、ならびに「プラセボ」ポリマーマトリックスの表面エネルギーの影響を受け得る。

#### 【0129】

典型的には、上記の溶媒キャスト法により、厚みが約20マイクロメートル~約1200マイクロメートル、例えば約50マイクロメートル~約1000マイクロメートル、例えば約70マイクロメートル~約200マイクロメートルのフィルムが作られる。その乾燥フィルムは、適切なサイズ、典型的には約1平方センチメートル~約15平方センチメートル（例えば約1cm<sup>2</sup>~約3cm<sup>2</sup>）の面積に切断して、適切な用量のデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、例えば、長さ約5mm~約15mm（例えば8.8mm±0.5mm）、幅約10mm~約30mm（例えば22mm±1.5mm）のサイズで供給できる。

#### 【0130】

一実施形態では、本発明のフィルム組成物は、「プラセボ」フィルムの表面上にデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩が実質的に不均一に分布された「プラセボ」フィルムをもたらす成膜法によって調製する。特定の態様では、その成膜プロセスが、成膜後に乾燥する必要があるか、または乾燥すると有益である場合には、乾燥オープン及び/または強制的な熱風を使用し得る。乾燥温度は、約40 ~ 約80 で変動し得る。乾燥温度は、フィルムの含水率が約5%以下になるように調整する。乾燥時間は、約5分~約180分、例えば約5分~約60分に変動し得る。いくつかの実施形態では、乾燥時間は、少なくとも30分ほどであってよい。任意に、乾燥オープンで、緩やかな空気流及び低温（約40~50）を使用してもよい。具体的な成膜製剤の流体レオロジーにより、具体的な所要乾燥パラメーターが決まる。いくつかの実施形態では、乾燥条件は、70 で5~10分加熱することを含み得る。各単位は、マイクロ成膜組成物のスポットを少なくとも1つ含む。マイクロ成膜溶液/懸濁液（デクスメドミジン組成物）の粘度は、25 で、少量サンプルアダプターを使用したブルックフィールド型粘度計を用いて測定した場合、約6cps~約3700cpsの範囲であってよい。例えば、その粘度は、25 及び約7(1/s)のせん断速度において、約6cps~約500cps、約6cps~約200cps、約6cps~約100cps、約6cps~約50cpsまたは約6cps~約20cpsである。

#### 【0131】

成膜に、乾燥工程が不要な場合には、そのプロセスは、最初に基材を乾燥した後、かつマスターロールをスリット加工中に継続できる。そのフィルムは、幅広いウェブであるので、同時に、複数のレーンで成膜を行うことが可能である。1本のレーンを用いて、成膜プロセスを行えることも企図されている。

#### 【0132】

加えて、成膜に、成膜後の乾燥が不要な場合には、包装機をスリット加工ステーションに搭載して、加工しているフィルムの幅を制御できる。これは、最終的な単位分の加工中にインラインで機能できるスタンドアロン型ステーションである。製剤は、1つの成膜装置をインラインでスリット加工ステーションにおいて利用することによって、プラセボスリットロールの表面上に成膜できる。乾燥が不要な塗布法であるものの、成膜後のフィルムの上方に空気を静かに吹き付けるためにインラインに配置されたエアナイフ及びIRヒーターが、成膜物を多少乾燥させることになる。これにより、必要に応じて、成膜物中に残存する溶媒の量が軽減される。成膜後、フィルムをダイカットし、単位用量分として包装する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 3 】

別の実施形態では、熱乾燥プロセスのようないずれかの好適な乾燥プロセスを適用し得る。他の方法としては、いずれも例として、熱風を成膜物の上に高速で吹き付け、境界層を最小限にし、物質移動を促すガス強制空気乾燥、ボックスオープン内での乾燥、及びIR乾燥が挙げられる。

## 【 0 1 3 4 】

包装したフィルムは、制御した温度、例えば約 15 ~ 30 の温度で保存しなければならない。

## 【 0 1 3 5 】

個々の単位用量分を直接分注することの別の利点は、ポリマーマトリックスフィルム上の分注されたデクスメドミジン組成物を真空乾燥できることである。真空乾燥を利用すると、低めの温度での乾燥時間が速くなり、ひいては、低温により、生産性の向上、低エネルギー消費（低熱）、ならびにフィルム及び薬物の安定性の向上が得られる。真空乾燥すると、封入された空気または気泡による欠陥の可能性が低減されることにより、含量均一性及び患者への投与性も向上し得る。生産性の向上は、より早く、より低い圧力で乾燥するとともに、他の製品変換工程を、一連のインラインプロセス全体の一部として組み入れられるようになることによって実現し得る。

10

## 【 0 1 3 6 】

成膜法の一例は、

( i ) ポリマー成分と、1つ以上の薬学的に許容される担体（液体担体を含む）と、任意にその他の薬学的に許容される担体を含む第1の組成物を調製する工程と、

20

( i i ) 工程 ( i ) の生成物を溶媒キャストして、ポリマーマトリックス（「プラセボ」ポリマーマトリックス）を作製する工程と、

( i i i ) 前記ポリマーマトリックスを乾燥装置にかけて、乾燥ポリマーマトリックスを形成させる工程と、

( i v ) デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の薬学的に許容される担体（液体担体を含む）と、任意にその他の薬学的に許容される担体（複数可）と、ポリマー成分を含む第2の組成物を調製する工程と、

( v ) そのデクスメドミジン組成物を、工程 ( i i i ) の乾燥ポリマーマトリックスの上に、1滴以上の液滴として成膜する工程と、

30

( v i ) 乾燥して（乾燥方法を使用せずに乾燥させることを含む）、工程 ( v ) の生成物から液体担体の少なくとも一部を除去し、最終製品を作製する工程と、を含む。

## 【 0 1 3 7 】

追加の成分を例えば、印刷プロセス、噴霧プロセス、散布プロセスまたは水蒸気吸着プロセスなどによって、上記の乾燥フィルムに塗布することもできる。

## 【 0 1 3 8 】

本発明のフィルム製品は、いずれかの好適な技法（例えば、ダイカットまたは1つの狭いロールの幅方向での切断を含む）によって単位用量分に加工して、いずれかの所望の幾何学的なサイズまたは形状の単位用量分を調製できる。続いて、その単位用量分は利便的なことに、当該技術分野において知られている様々な好適な材料に包装して、分解を予防し、活性成分を不純化から保護し得る。

40

## 【 0 1 3 9 】

望ましくは、このような一連の単位用量分は、定められたレジメンまたは治療に従って、例えば、具体的療法に応じて10 ~ 90日分の供給量で、合わせて包装する。個々のフィルムは、使用前に剥離できる裏打ち材も含んでよい。

## 【 0 1 4 0 】

本開示は、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩のフィルム組成物であって、そのフィルムの厚みが、約0.02ミリメートル（20マイクロメートル）~約0.2ミリメートル（200マイクロメートル）であり、重量が約0.5ミリグラム~約2

50

00ミリグラムとなるフィルム組成物も提供する。したがって、いくつかの態様では、そのフィルム組成物は、厚みが制限されたポリママトリックスの単層であって、その組成物を口腔環境内で迅速に崩壊させて、口腔粘膜に過度の不快感を与えることなく、デクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩を放出させる単層を含む。このような組成物は、薬物が表面上に成膜された「プラセボ」層であっても、活性成分をポリママトリックス自体に含んでもよい。

【0141】

さらなる実施形態では、本発明者は、本開示のフィルムを、長時間作用型のデクスメトミジン製剤と併用投与することを提供する。長時間作用型のデクスメトミジン製剤の例としては、経皮パッチ、及びデポー注射材（例えば静脈内もしくは筋肉内用）または埋め込み型デバイスのようなデポー製品が挙げられる。経皮パッチの例としては、米国特許出願公開第2015/0098980号、同第2015/0098997号、同第2015/0098983号、同第2015/0098982号、同第2015/0098981号、同第2018/0117012号、同第20140328898号、同第20130072532号、米国特許第5817332号、同第5217718号、同第5820875号及び同第9974754号、ならびに関連する特許/特許出願に開示されているパッチが挙げられる。

10

【0142】

具体的な実施形態は、対象の興奮状態の治療方法であって、対象に、本開示のフィルムを投与することと、それと同時またはその後に、デクスメトミジンの長時間作用型の経皮パッチ製剤を投与することと、任意にその後に、本開示のフィルムをさらに投与することを含む方法を提供する。

20

【0143】

さらなる具体的な実施形態は、対象の興奮状態の治療方法であって、対象に、本開示のフィルムを投与することと、それと同時またはその後に、デクスメトミジンの長時間作用型のデポー注射製剤を投与することと、任意にその後に、本開示のフィルムを投与することを含む方法を提供する。

【0144】

フィルム組成物の治療的使用：

本発明で開示するフィルム組成物は、

30

- アルツハイマー病、前頭側頭認知症（FTD）、認知症、レビー小体型認知症（DLB）、外傷後ストレス障害、パーキンソン病、血管性認知症、血管性認知機能障害、ハンチントン病、多発性硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、多系統萎縮症及び進行性核上麻痺、アルツハイマー型老年認知症（SDAT）からなる群から選択した神経変性状態に伴う興奮状態、

- 統合失調症、双極性障害、双極性躁病、せん妄及びうつ病（大うつ病（例えばストレス性の大うつ病）の対象の認知症または気分障害を含む）からなる群から選択した神経精神状態に伴う興奮状態、

- OPD/IPDの施術（例えば、MRI、CTまたはCATスキャン、腰椎穿刺、骨髄穿刺/生検、抜歯及びその他の歯科施術）のようなその他の状態に伴う興奮状態、

40

- アルコール、オピオイド使用障害、オピオイド離脱症状及び物質乱用離脱症状に伴う興奮状態、

- せん妄、

- 外傷性脳損傷（TBI）（アルコールまたは物質使用障害（ASUD）を伴うTBIの対象を含む）、

- 外傷後ストレス障害（PTSD）（アルコールまたは物質使用障害（ASUD）を伴うPTSDの対象を含む）、

- 遅発性ジスキネジア、

を含む様々な障害/状態の治療に使用し得る。

【0145】

50

本発明で開示するフィルム組成物には、上記の障害 / 状態に伴う急性の興奮状態の治療における特有の用途が見られる。

【0146】

本発明で開示するフィルム組成物には、統合失調症、双極性障害及び認知症の患者の急性の興奮状態に伴う過覚醒の治療における特有の用途も見られる。

【0147】

本発明で開示するフィルム組成物には、顕著な鎮静作用を発現せずに、急性の興奮状態を治療する際の特有の用途も見られる。

【0148】

本発明で開示するフィルム組成物には、顕著な鎮静作用を発現せずに、慢性の興奮状態を治療する際の特有の用途も見られる。

10

【0149】

本発明で開示するフィルム組成物は、外傷後ストレス障害 (PTSD) を治療するためのエクスポージャー療法に対する補助的な治療剤としても使用し得る。

【0150】

本発明で開示するフィルム組成物は、PTSDの標準治療とともに、またはPTSDの標準治療なしに、PTSDを治療するのにも使用し得る。

【0151】

本発明で開示するフィルム組成物には、アルコールまたは物質使用障害 (ASUD) に伴う外傷後ストレス障害 (PTSD) の治療における特有の用途も見られる。

20

【0152】

本発明で開示するフィルム組成物は、ASUDの治療を受けている患者であって、PTSDまたは外傷性脳損傷を合併した患者に対して、エクスポージャー療法 (ET) の前、最中または後に、補助的な治療剤としても使用し得る。

【0153】

一態様では、本発明で開示するフィルム組成物は、アルコール乱用及び / または物質乱用に苦しむPTSD患者の治療、例えば、アルコール依存及び / または物質依存を克服しようとしているとともに、アルコール乱用及び / または物質乱用の離脱症候群に罹患しやすいPTSD患者の治療に使用し得る。

【0154】

別の態様では、本発明で開示するフィルム組成物は、アルコール乱用及び / または物質乱用に苦しむTBI患者の治療、例えば、アルコール依存及び / または物質依存を克服しようとしているとともに、アルコール乱用及び / または物質乱用の離脱症候群に罹患しやすいTBI患者の治療に使用し得る。

30

【0155】

その患者は、対象ともいうが、典型的にはヒト対象である。態様では、そのヒトは、少なくとも55歳、少なくとも60歳、少なくとも65歳または少なくとも75歳である。したがって、本発明で開示する方法及び製剤には、例えば、55 ~ 75歳のヒトにおける用途がある。

【0156】

一態様では、本開示は、神経変性状態に伴う興奮状態の患者であって、治療に必要な患者に、本発明で開示されているようなデクスメドミジンフィルム製剤を投与することによって、そのような状態を治療または改善する方法を提供する。

40

【0157】

別の態様では、本開示は、神経精神状態に伴う興奮状態の患者であって、治療に必要な患者に、本発明で開示されているようなデクスメドミジンフィルム製剤を投与することによって、そのような状態を治療または改善する方法を提供する。

【0158】

さらなる態様では、本開示は、OPD / IPDの施術 (例えば、MRI、CTもしくはCATスキャン、腰椎穿刺、骨髄穿刺 / 生検、抜歯またはその他の歯科施術) のようなそ

50

の他の状態に伴う興奮状態の患者であって、治療に必要な患者に、本明細書に記載されているようなデクスメトミジンフィルム組成物を投与することによって、そのような状態を治療または改善する方法を提供する。

【0159】

さらなる態様では、本開示は、アルコール乱用及び物質乱用の離脱症状に伴う興奮状態の患者であって、治療に必要な患者に、本明細書に記載されているようなデクスメトミジンフィルム製剤を投与することによって、そのような状態を治療または改善する方法を提供する。

【0160】

本発明で開示する剤形は、咀嚼または水の必要性なく、患者の口内で迅速に溶解または崩壊する。その投与のしやすさから、このような組成物は、運動機能の低下した患者の特定のニーズにおいて特に有用である。

【0161】

典型的な単位用量当たりのデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩としては、約0.5マイクログラム～約200マイクログラム、約0.5マイクログラム～約150マイクログラム、約1マイクログラム～約100マイクログラム、約3マイクログラム～約90マイクログラム、約3マイクログラム～約80マイクログラム、約3マイクログラム～70マイクログラム、約3マイクログラム～約60マイクログラム、約3マイクログラム～50マイクログラム、約3マイクログラム～約40マイクログラム、約3マイクログラム～約35マイクログラム、約5マイクログラム～約35マイクログラム、約10マイクログラム～約50マイクログラム、約10マイクログラム～約40マイクログラム、約10マイクログラム～約35マイクログラム、約15マイクログラム～約35マイクログラムまたは約15マイクログラム～35マイクログラムのデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩が挙げられる。特定の実施形態では、単位用量当たりの量は、約10マイクログラム、約15マイクログラム、約20マイクログラム、約25マイクログラム、約30マイクログラム、約35マイクログラム、約40マイクログラム、約45マイクログラム、約50マイクログラム、約55マイクログラム、約60マイクログラム、約65マイクログラム、約70マイクログラム、約75マイクログラム、約80マイクログラム、約85マイクログラム、約90マイクログラム、約95マイクログラム、約100マイクログラム、約110マイクログラム、約120マイクログラム、約130マイクログラム、約140マイクログラムまたは約150マイクログラムである。各単位は、対象に、1日に複数回（1日に2回、3回、4回、5回または6回を含む）投与し得る。

【0162】

特定の患者に投与すべきデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩の例示的な用量は、その状態の種類及び程度、その特定の患者の全身の健康状態、投与するデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩の具体的な形態、及びその患者の治療に用いる具体的なフィルム製剤に左右されることになる。

【0163】

併用療法

一実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、デクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩を、1つ以上の追加の治療剤とともに含むフィルムを提供する。このような併用療法は、アルコールまたはその他の物質の乱用によって生じるかまたは悪化する状態（外傷後ストレス障害及び外傷性脳損傷（TBI）を含む）における興奮状態の治療に特に有用であり得る。

【0164】

好適な追加の治療剤の例としては、オピオイドアンタゴニスト（例えば、ナルトレキソンまたはナロキソン）、オピオイド部分アゴニスト（例えば、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ペンタゾシンまたはトラマドール）、及びセロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（例えば、アミトリプチリン、アトモキセチン、デシプラミン、デュロキセチン、マプロチリン、メファゾドン、ミルナシプラン、ネファゾドン、プロトリプチリ

10

20

30

40

50

ン、トリミブラミン、レボキセチン、ベンラファクシンもしくはピロキサジン)または選択的セロトニン再取り込み阻害剤(例えば、シタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、シタロプラムもしくはエスシタロプラム)のような抗うつ剤が挙げられる。例えば、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む、本発明で開示されているようなフィルムは、PTSDの対象において、現在用いられている治療(セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤など)への応答を向上させることができ、例えば、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤または選択的セロトニン再取り込み阻害剤の初回使用前及びその阻害剤の中止後に、応答をより迅速にするかまたは応答を増大させることによって向上させることができる。デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩は、ケタミンのようなNMDA受容体アンタゴニストと組み合わせて使用して、大うつ病、例えば、ストレス性の大うつ病に伴う認知症または気分障害の対象の興奮状態を治療することもできる。

10

## 【0165】

一実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、オピオイドアンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。

## 【0166】

さらなる実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、過度な鎮静を発現せずに、興奮状態を治療するために、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、有効な量のオピオイドアンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。

20

## 【0167】

さらなる実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、オピオイド離脱症状または物質離脱症状に伴う興奮状態を治療するために、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、有効な量のオピオイドアンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩とともにフィルムを提供する。

## 【0168】

具体的な実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、ナルトレキソンまたはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。

30

## 【0169】

別の実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、オピオイド部分アゴニストまたはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。

## 【0170】

さらなる実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、過度な鎮静を発現せずに、興奮状態を治療するために、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、有効な量の部分アゴニストまたはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。

40

## 【0171】

さらなる実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、オピオイド離脱症状に伴う興奮状態を治療するために、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、有効な量の部分アゴニストまたはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。

## 【0172】

具体的な実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、ブプレノルフィンまたはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。

## 【0173】

50

所望の作用をもたらすように、本開示のフィルムには、有効な量のデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩、及びオピオイドアンタゴニストまたは部分アゴニストが含まれていてよい。

【0174】

一実施形態では、そのフィルムは、1単位当たり、約5マイクログラム～150マイクログラムのデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、約2mg～約16mgの部分アゴニストを含む。より望ましくは、そのフィルムは、1単位当たり、約5マイクログラム～150マイクログラムのデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、約4mg～約12mgの部分アゴニストを含む。

【0175】

別の実施形態では、そのフィルムは、1単位当たり、約5マイクログラム～150マイクログラムのデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、約0.5mg～約5mgのオピオイドアンタゴニストを含む。より望ましくは、そのフィルムは、1単位当たり、約5マイクログラム～150マイクログラムのデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、約1mg～約3mgのオピオイドアンタゴニストを含む。

【0176】

具体的な一実施形態では、そのフィルムは、約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約0.5mgのナルトレキソン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約1mgのナルトレキソン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約2mgのナルトレキソン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約3mgのナルトレキソン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約4mgのナルトレキソン、あるいはいずれかの同程度の量を含む。

【0177】

別の具体的な実施形態では、そのフィルムは、約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約2mgのブプレノルフィン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約4mgのブプレノルフィン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約6mgのブプレノルフィン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約8mgのブプレノルフィン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約10mgのブプレノルフィン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約12mgのブプレノルフィン、または約10マイクログラム～60マイクログラムのデクスメドミジンもしくはその薬学的に許容される塩と、約16mgのブプレノルフィン、あるいはいずれかの同程度の量を含む。

【0178】

上記の薬物を組み合わせたものは、本開示のモノリス型フィルムまたは本開示のマイクロ成膜フィルムに含まれていてよい。モノリス型フィルムに含まれる場合には、本開示は、1つのマトリックスフィルム層に、すべての薬物が存在するものを提供する。それらの薬物は、別々のモノリス型フィルムに存在してもよく、後で、それらのフィルムを組み合わせ、多層フィルムをもたらしてもよい。

【0179】

一実施形態では、より利便的なことに、それらの薬物は、本開示のマイクロ成膜フィルムに含まれている。すなわち、例えば、個々の薬物組成物は、本明細書で使用及び記載されている一般的なプロセスに従って、不連続的な液滴として、そのフィルム基材（すなわちプラセボフィルム）の表面上に加えて、デクスメドミジン組成物をフィルム基材に加

10

20

30

40

50

えてよい。それらの液滴は、所望の単位用量要件を満たすいずれかのパターンで加えてよい。それらの液滴はそれぞれ、着色剤を含んでもよく、その着色剤は、各薬物組成物において同じであっても異なってもよい。フィルム基材の表面上にあるそれぞれ異なる薬物を識別するために、異なる着色剤を用いるのが利便的な場合がある。

【0180】

一実施形態では、本発明者は、対象の興奮状態の治療方法であって、その対象に、エクスポージャー療法と併せて、本開示のフィルムを投与することを含む方法を提供する。

【0181】

別の実施形態では、本発明のフィルム組成物中のデクスメドミジンと組み合わせるのに適する治療剤の例としては、パロキセチン、セルトラリンのような選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、デシプラミンのようなセロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）が挙げられる。一実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、選択的セロトニン再取り込み阻害剤またはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。別の実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害剤またはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。

10

【0182】

具体的な実施形態では、本開示は、本発明で開示されているようなフィルムであって、デクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩を、デシプラミンまたはその薬学的に許容される塩とともに含むフィルムを提供する。

20

【0183】

所望の作用をもたらすように、本開示のフィルムには、有効な量のデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、ケタミンまたはその薬学的に許容される塩が含まれていてよい。

【0184】

具体的な実施形態：

実施形態1．舌下投与に適する医薬フィルム組成物であって、

(i) 治療有効量のデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、

(ii) 1つ以上の水溶性ポリマーからなるポリマー成分と、

(iii) 1つ以上の薬学的に許容される担体と、

を含むフィルム組成物。

30

【0185】

実施形態2．舌下投与に適する医薬フィルム組成物であって、

(i) 治療有効量のデクスメドミジンまたはその薬学的に許容される塩と、

(ii) 1つ以上の水溶性ポリマーからなるポリマー成分と、

(iii) 1つ以上の薬学的に許容される担体と、

から本質的になるフィルム組成物。

【0186】

実施形態3．前記ポリマー成分が、少なくとも2つの異なる水溶性ポリマーからなる、実施形態1または実施形態2に記載の医薬フィルム組成物。

40

【0187】

実施形態4．その第1の水溶性ポリマーの分子量が、約5,000ダルトン～約49,000ダルトンであり、1つ以上の第2の水溶性ポリマーのそれぞれの分子量が、約60,000ダルトン超である、実施形態3に記載の医薬フィルム組成物。

【0188】

実施形態5．そのフィルム組成物全体における第1の水溶性ポリマーと第2の水溶性ポリマー（複数可）（PEOがそのフィルムに存在するときには、PEOを含む）の比率が、約1:10～約1:30、約1:15～約1:25または約1:15～約1:20であ

50

る、実施形態 3 または実施形態 4 に記載の医薬フィルム組成物。

【0189】

実施形態 6 . その第 1 の水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物からなる群から選択されている、実施形態 4 に記載の医薬フィルム組成物。

【0190】

実施形態 7 . その第 1 の水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース及び / またはヒドロキシエチルセルロースからなる、実施形態 6 に記載の医薬フィルム組成物。

【0191】

実施形態 8 . その 1 つ以上の第 2 の水溶性ポリマーが、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物からなる群から選択されている、実施形態 4 に記載の医薬フィルム組成物。

【0192】

実施形態 9 . その第 2 の水溶性ポリマー ( 複数可 ) が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレンオキシド及びこれらの混合物から選択されている、実施形態 7 に記載の医薬フィルム組成物。

【0193】

実施形態 10 . そのデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩が、塩酸デクスメトミジンである、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の医薬フィルム組成物。

【0194】

実施形態 11 . 投与単位の形態であり、1 単位当たり存在するデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 0 . 5 マイクログラム ~ 約 150 マイクログラム、約 1 マイクログラム ~ 約 100 マイクログラム、約 3 マイクログラム ~ 約 90 マイクログラム、約 3 マイクログラム ~ 約 80 マイクログラム、約 3 マイクログラム ~ 70 マイクログラム、約 3 マイクログラム ~ 約 60 マイクログラム、約 3 マイクログラム ~ 50 マイクログラム、約 3 マイクログラム ~ 約 35 マイクログラム、約 3 マイクログラム ~ 約 50 マイクログラム、約 5 マイクログラム ~ 約 50 マイクログラム、約 5 マイクログラム ~ 約 45 マイクログラム、約 3 マイクログラム ~ 約 40 マイクログラム、約 5 マイクログラム ~ 約 35 マイクログラム、約 10 マイクログラム ~ 約 50 マイクログラム、約 10 マイクログラム ~ 約 40 マイクログラム、約 10 マイクログラム ~ 約 35 マイクログラム、約 15 マイクログラム ~ 約 35 マイクログラムまたは約 15 マイクログラム ~ 約 35 マイクログラムのデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の医薬フィルム組成物。

【0195】

実施形態 12 . 塩酸デクスメトミジンが、そのフィルムの重量に対して、乾燥重量ベースで約 0 . 01 % ~ 約 50 %、例えば、そのフィルムの重量に対して、乾燥重量ベースで約 0 . 05 % ~ 約 30 %、例えば、そのフィルムの重量に対して、乾燥重量ベースで約 0 . 05 % ~ 約 20 % の量で存在する、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の医薬フィルム組成物。

【0196】

実施形態 13 . その薬学的に許容される担体に、液体担体、フレーバー、甘味剤、清涼化剤、pH 調整剤、透過促進剤、粘膜付着剤、可塑剤、増量剤、界面活性剤、消泡剤、着色剤などのうちの 1 つ以上が含まれる ( ただし、これらに限らない )、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の医薬フィルム組成物。

【0197】

実施形態 14 . そのフィルムの厚みが、約 20 マイクロメートル ~ 約 1200 マイクロメートルである、実施形態 1 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の医薬フィルム組成物。

【0198】

10

20

30

40

50

実施形態 15 . そのフィルムが、舌下に配置すると、約 10 秒 ~ 約 180 秒、例えば約 60 秒 ~ 約 180 秒で溶解する、実施形態 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の医薬フィルム組成物。

【0199】

実施形態 16 . そのフィルムが、本質的に粘膜附着性である、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の医薬フィルム組成物。

【0200】

実施形態 17 . 模擬流体と接触した場合のそのフィルム組成物の崩壊時間が、約 10 秒 ~ 約 180 秒、約 15 秒 ~ 約 180 秒、約 30 秒 ~ 約 180 秒、約 45 秒 ~ 約 180 秒、約 60 秒 ~ 約 180 秒もしくは約 60 秒 ~ 約 140 秒であるか、または模擬流体と接触した場合のそのフィルム組成物の崩壊時間が、約 15 秒 ~ 約 180 秒、約 15 秒 ~ 約 160 秒、約 25 秒 ~ 約 150 秒、約 15 秒 ~ 約 140 秒、約 15 秒 ~ 約 120 秒、約 40 秒 ~ 約 120 秒、約 50 秒 ~ 約 120 秒、例えば約 120 秒である、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の医薬フィルム組成物。

10

【0201】

実施形態 18 : 医薬フィルム組成物を調製するプロセスであって、

( i ) デクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩と、ポリマー成分 ( 複数可 ) と、液体担体を含む 1 つ以上の薬学的に許容される担体と、任意に 1 つ以上の他の薬学的に許容される担体を含む混合物を調製する工程と、

( i i ) その混合物を基材上に分散またはキャストして、薬物含有ポリマーマトリックスを形成させる工程と、

20

( i i i ) その薬物含有ポリマーマトリックスを乾燥して、その液体担体の少なくとも一部を除去して、モノリス型の薬物含有マトリックスフィルム組成物を形成させる工程と、を含むプロセス。

【0202】

実施形態 19 : 医薬フィルム組成物を調製するプロセスであって、

( i ) その組成物が、いずれのデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩も含まないことを除き、実施形態 18 に従って、モノリス型のマトリックスフィルム組成物 ( すなわち「プラセボ」フィルム組成物 ) を調製する工程と、

( i i ) 液体担体を含む 1 つ以上の薬学的に許容される担体と、任意に 1 つ以上の他の薬学的に許容される担体、及び / またはポリマー成分とともに、デクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む第 2 の組成物を調製する工程と、

30

( i i i ) 工程 ( i i ) の生成物を工程 ( i ) の「プラセボ」フィルム組成物の表面上に、例えば 1 滴以上の液滴として成膜する工程と、

( i v ) 工程 ( i i i ) の生成物を乾燥して、その液体担体の少なくとも一部を除去して、そのフィルム表面上に薬物を含むマトリックスフィルム組成物を形成させる工程と、を含むプロセス。

【0203】

実施形態 20 . その第 2 の組成物が、ポリマー成分を含む、実施形態 19 に記載のプロセス。

40

【0204】

実施形態 21 . 治療の必要な対象の興奮状態の治療方法であって、その対象に、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の医薬フィルム組成物を治療有効量、投与することを含む方法。

【0205】

実施形態 22 . その医薬フィルム組成物を対象の口内において、舌下に配置する、実施形態 21 に記載の方法。

【0206】

実施形態 23 . その興奮状態が、アルツハイマー病、前頭側頭認知症 ( F T D )、認知症、レビー小体型認知症 ( D L B )、外傷後ストレス障害 ( P T S D )、パーキンソン病

50

、血管性認知症、血管性認知機能障害、ハンチントン病、多発性硬化症、クロイツフェルト - ヤコブ病、多系統萎縮症及び進行性核上麻痺からなる群から選択される神経変性疾患に伴うものである、実施形態 2 1 または 2 2 に記載の方法。

【 0 2 0 7 】

実施形態 2 4 . その興奮状態が、統合失調症、双極性障害、双極性躁病、せん妄及びうつ病からなる群から選択される神経精神状態に伴うものである、実施形態 2 1 または 2 2 に記載の方法。

【 0 2 0 8 】

実施形態 2 5 . その興奮状態が、OPD / IPD の施術（例えば、MRI、CT もしくは CAT スキャン、腰椎穿刺、骨髄穿刺 / 生検、抜歯、またはその他の歯科施術）のような状態に伴うものである、実施形態 2 1 または 2 2 に記載の方法。

10

【 0 2 0 9 】

実施形態 2 6 . その興奮状態が、アルコール離脱症状、オピオイド使用障害、オピオイド離脱症状及び物質乱用離脱症状に伴うものである、実施形態 2 1 または 2 2 に記載の方法。

【 0 2 1 0 】

実施形態 2 7 . 実施形態 1 8 または実施形態 1 9 に従って調製した医薬フィルム組成物であって、前記ポリマー成分が、少なくとも 2 つの異なる水溶性ポリマーからなる医薬フィルム組成物。

【 0 2 1 1 】

実施形態 2 8 . その第 1 の水溶性ポリマーの分子量が、約 5 , 0 0 0 ダルトン ~ 約 4 9 , 0 0 0 ダルトンであり、1 つ以上の第 2 の水溶性ポリマーのそれぞれの分子量が、約 6 0 , 0 0 0 ダルトン超である、実施形態 2 7 に記載の医薬フィルム組成物。

20

【 0 2 1 2 】

実施形態 2 9 . そのフィルム組成物全体における第 1 の水溶性ポリマーと第 2 の水溶性ポリマー（複数可）（PEO がそのフィルムに存在するときには、PEO を含む）の比率が、約 1 : 1 0 ~ 1 : 3 0、約 1 : 1 5 ~ 約 1 : 2 5 または約 1 : 1 5 ~ 約 1 : 2 0 である、実施形態 1 8 または実施形態 2 8 に記載の医薬フィルム組成物。

【 0 2 1 3 】

実施形態 3 0 . そのポリマーマトリックス組成物（「プラセボ」）における第 1 の水溶性ポリマーと第 2 の水溶性ポリマー（複数可）（PEO がそのフィルムに存在するときには、PEO を含む）の比率が、約 1 : 1 0 ~ 1 : 3 0、約 1 : 1 5 ~ 約 1 : 2 5 または約 1 : 1 5 ~ 約 1 : 2 0 である、実施形態 1 9 または実施形態 2 8 に記載の医薬フィルム組成物。

30

【 0 2 1 4 】

実施形態 3 1 . 治療の必要な対象のオピオイド離脱症状に伴う興奮状態の治療方法であって、その対象に、有効な量のデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩と、有効な量のオピオイドアンタゴニストとを含む医薬フィルム組成物を治療有効量、投与することを含む方法。

【 0 2 1 5 】

実施形態 3 2 . 治療の必要な対象のオピオイド離脱症状に伴う興奮状態の治療の方法であって、その対象に、有効な量のデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩と、有効な量の部分アゴニストとを含む医薬フィルム組成物を治療有効量、投与することを含む方法。

40

【 0 2 1 6 】

実施形態 3 3 . 治療の必要な対象の外傷後ストレス障害に伴う興奮状態の治療方法であって、その対象に、有効な量のデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬フィルム組成物を治療有効量、エクスポージャー療法に対する補助的な治療剤として投与することを含む方法。

【 0 2 1 7 】

50

実施形態 34 . 治療の必要な対象の外傷後ストレス障害の治療方法であって、その対象に、有効な量のデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬フィルム組成物を治療有効量、エクスポージャー療法に対する補助的な治療剤として投与することを含む方法。

【0218】

実施形態 35 . 治療の必要な対象のオピオイド離脱症状に伴う外傷後ストレス障害の治療方法であって、その対象に、有効な量のデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬フィルム組成物を治療有効量、投与することを含む方法。

【0219】

実施形態 36 . 治療の必要な対象の外傷性脳損傷の治療方法であって、その対象に、有効な量のデクスメトミジンまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬フィルム組成物を投与することを含む方法。

10

【実施例】

【0220】

実施例 1

薄フィルム製剤

製剤 1

【表 1】

表 1 : ポリマーマトリックスフィルム組成物中に分散されている塩酸デクスメトミジン :

20

成分	濃度 g / 100 g	機能
塩酸デクスメトミジン	3.60	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.82	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.82	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	28.94	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	57.84	フィルム形成剤及び粘膜付着剤
精製水*	適量	溶媒 (または液体担体)

30

\* 乾燥することによって、最終製剤から実質的に除去される

【0221】

プロセス : 表 1 に列挙されているすべての成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで 30 分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

【0222】

製剤 2 :

40

## 【表 2】

表 2：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン：

フィルム成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
エタノール*	適量	溶媒
ポリマーマトリックス組成物		
ヒドロキシプロピルセルロース (MW = 40,000)	4.98	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW = 140,000)	4.98	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW = 370,000)	29.86	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW = 600,000)	59.70	フィルム形成剤及び粘膜付着剤
精製水*	適量	溶媒（または液体担体）

10

\* 乾燥することによって、最終製剤から実質的に除去される

20

## 【0223】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマーを水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、塩酸デクスメドミジンをエタノールに、ポルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

## 【0224】

製剤 3：

30

40

50

## 【表 3】

表 3：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン：

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
デクスメドミジン	0.34	活性成分
塩化ナトリウム	0.10	pH中和剤
水酸化ナトリウム	0.65	pH中和剤
エタノール*	適量	溶媒（または液体担体）
ポリマーマトリックス組成物		
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.74	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.74	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	28.44	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	56.86	フィルム形成剤及び粘膜炎付着剤
グリシン	3.80	アルカリ性緩衝剤
水酸化ナトリウム	0.33	アルカリ性緩衝剤
精製水*	適量	溶媒（または液体担体）

10

20

\* 乾燥することによって、最終製剤から実質的に除去される

## 【0225】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びアルカリ性緩衝剤を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、塩酸デクスメドミジンをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させ、過剰の水酸化ナトリウム及び塩化ナトリウムで中和してから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

30

## 【0226】

製剤 4：

40

50

## 【表 4】

表 4：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン：

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	2.08	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.87	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.87	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	29.23	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	58.47	フィルム形成剤及び粘膜付着剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

10

20

## 【0227】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマーを水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000) をエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に (液滴として) 成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

30

## 【0228】

製剤 5：

40

50

## 【表 5】

表 5：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン：

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.47	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	0.28	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.28	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.54	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.87	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.87	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	29.23	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	58.46	フィルム形成剤及び粘膜炎付着剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

## 【0229】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマーを水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

## 【0230】

製剤 6：

10

20

30

40

50

## 【表 6】

表 6：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン：

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.57	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.06	フレーバー
スクラロース	0.97	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.7	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.7	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	28.29	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	56.58	フィルム形成剤及び粘膜付着剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

## 【0231】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

## 【0232】

製剤 7：

## 【表 7】

表 7：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン：

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	0.11	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.11	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	0.63	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	1.25	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.87	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.87	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	29.23	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	58.45	フィルム形成剤及び粘膜炎付着剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

## 【0233】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマーを水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びポリマーをエタノールと水の混合物に、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

## 【0234】

製剤 8：

10

20

30

40

50

## 【表 8】

表 8：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン：

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.49	活性成分
ブタノール	適量	溶媒（または液体担体）
ポリマーマトリックス組成物		
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.98	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.98	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	29.85	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	59.70	フィルム形成剤及び粘膜炎付着剤
精製水	適量	溶媒（または液体担体）

10

20

## 【0235】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマーを水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、塩酸デクスメドミジンを n - ブタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

## 【0236】

製剤 9：

30

40

50

## 【表 9】

表 9：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜したデクスメドミジン：

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
デクスメドミジン	0.41	活性成分
塩化ナトリウム	0.12	pH中和剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.57	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒（または液体担体）
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.06	フレーバー
スクラロース	0.97	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.70	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.70	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	28.27	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	56.55	フィルム形成剤及び粘膜炎付着剤
精製水	適量	溶媒（または液体担体）

## 【0237】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、上記の薬物含有組成物のデクスメドミジン、塩化ナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

## 【0238】

製剤10：

## 【表 10】

表 10：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜したデクスメドミジン：

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
デクスメドミジン	0.34	活性成分
塩化ナトリウム	0.10	pH中和剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	0.22	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.22	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.31	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒（または液体担体）
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.07	フレーバー
スクラロース	0.98	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.53	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.53	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	27.16	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	54.33	フィルム形成剤及び粘膜付着剤
グリシン	3.76	アルカリ性緩衝剤
水酸化ナトリウム	0.32	pH中和剤
精製水	適量	溶媒（または液体担体）

10

20

30

## 【0239】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、上記の薬物含有組成物のデクスメドミジン、塩化ナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

40

## 【0240】

製剤 11：

50

## 【表 1 1】

表 1 1 : ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン :

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.38	活性成分
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.47	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.47	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	26.83	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	53.61	フィルム形成剤及び粘膜炎着剤
乳酸ナトリウム	6.52	酸性緩衝剤
乳酸	3.72	酸性緩衝剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

10

20

## 【0241】

プロセス : 上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及び酸性緩衝剤系を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、塩酸デクスメドミジンをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に(液滴として)成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

## 【0242】

製剤 1 2 :

30

40

50

## 【表 1 2】

表 1 2 : ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜したデクスメドミジン

成分	濃度	濃度	機能
	g / 100 g (10 μg の フィルム)	g / 100 g (20 μg の フィルム)	
薬物含有組成物			
塩酸デクスメドミジン	0. 1 3 6	0. 2 6 7	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース HPC-SSL (MW=40, 000)	0. 3 0 1	0. 5 9 3	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140, 000)	0. 3 0 1	0. 5 9 3	フィルム形成剤
FD&C Blue #1 G r a n u l a r	0. 0 0 2	0. 0 0 4	着色剤
溶媒としてのエチルアルコール	適量	適量	溶媒
ポリマーマトリックス組成物			
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140, 000)	4. 8 0 3	4. 7 6 8	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース、HPC-SSL (MW=40, 000)	4. 8 0 3	4. 7 6 8	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370, 000)	28. 8 0 9	28. 6 0 1	フィルム形成剤
Fast Emerald G r e e n S h a d e (N O. 06507)	0. 1 2 9	0. 1 2 8	着色剤
スクラロース (USP-NFグ レード)	0. 9 9 3	0. 9 8 5	甘味剤
ペパーミント油 (NF)	2. 1 0 4	2. 0 8 9	香味剤
ポリエチレンオキシド (Sentry Polyox WSR 205 LEO N F) (MW=600, 000)	57. 6 1 8	57. 2 0 2	フィルム形成剤 及び粘膜付着剤
溶媒としての水	適量	適量	溶媒

## 【0 2 4 3】

(A) ポリマーマトリックスを調製するプロセス：

ポリマー混合物：ポリエチレンオキシド及びFast Emerald Green Shadeを水中で少なくとも180分、約1400rpm~約2000rpmで混合した。スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース(分子量140,000)、ヒドロキシプロピルセルロースHPC-SSL(分子量40,000)及びヒドロキシプロピルセルロース(分子量370,000)を加え、少なくとも120分、約1600rpm~2000rpmで混合した。ペパーミント油を水に加え、続いて、得られた分散液を上記のポリマー混合物に加え、少なくとも30分混合した。得られた混合物をさらに、真空下(248トル)で少なくとも30分、350rpmの速度及び22.9の温度で混合した。

コーティングステーション：ロールを巻出スダンドに設置し、そのロールの先端をガイドバー及びコーティングバーに入れた。ライナーを、シリコンでコーティングされた側が上になるように配置した。コーティングバー間では、40ミリメートルの空隙を維持した。オープン設定値を70に調整し、最終乾燥温度を85に調整した。

コーティング/乾燥プロセス：上記のポリマー混合物を、ガイドバーとコーティングバーの間にあるライナー上に投入した。コーティングバーに液体が残らなくなるまで、ライナーを一定の速度でゆっくり手で引いて、コーティングバーに通した。安全ナイフを用い

て、そのライナーを切断して、長さ約12インチのハンドシートにした。各ハンドシートを乾燥ボードの上に置き、隅を打ち付けて、乾燥中に丸まるのを防いだ。含水率が5%未満になるまで(約30分)、そのハンドシートをオープンで乾燥してから、乾燥ボードから外した。そのコーティングの重量が合格基準を満たしているか調べ、満たしている場合には、それらのハンドシートを重ね、PET剥離ライナーで裏打ちされた34インチ×40インチのホイル製の袋に入れた。

【0244】

(B) 成膜溶液を調製するプロセス：

FDC Blueをエチルアルコールに、少なくとも180分溶解させた。塩酸デクスメトミジンをそのエチルアルコール溶液に、連続的に攪拌しながら10分、約400rpm~約800rpmで加えた。ヒドロキシプロピルセルロース(40,000)及びヒドロキシプロピルセルロース(140,000)をその混合物に加え、すべての材料が溶解するまで、少なくとも30分攪拌した。

10

【0245】

(C) マイクロ成膜されたマトリックスを調製するプロセス：

上記の工程(B)で得た成膜溶液をピペットに、所要の体積(最終製品の具体的な薬物生成物強度によって決定する)まで充填した。その成膜溶液を適切な量(1.5マイクロリットル=約5マイクログラム)、工程(A)で得たポリマーマトリックスの上に、(例えば液滴として)成膜し、成膜物/液滴が合わさらないように、各成膜物の間に間隔を設けて、合わせて10回繰り返し(すなわち10個の成膜物/液滴)、その後、そのフィルムを切断して、個別の薬物含有単位分にできるようにした。まず、上記のフィルムをダイカットして、薬物含有組成物からなる成膜物を1つ含む、寸法22mm×8.8mmの個々の単位分にした。続いて、マイクロ成膜及びダイカットを行ったマトリックスを70のオープンで10分乾燥し、さらにダイカットして10個の単位分を得、それぞれの単位分には、薬物含有組成物からなる成膜物が1つ含まれていた。

20

【0246】

(D) 包装：

欠陥のない各単位分を個別にホイル製パウチ内に封入してから、そのパウチをヒートシールした。そのヒートシールが許容可能であった場合には、そのパッケージは、商用として許容される単位分としてみなした。

30

【0247】

他の単位強度(例えば、40µg、60µg及び80µgのフィルム)も、薬物含有組成物中の薬物、ポリマー及び着色剤の濃度を変更することによって、同様に調製した。例えば、40µgのフィルムは、上記の表12に記載されている20µgの薬物含有組成物で見られる量の約2倍量で薬物、ポリマー及び着色剤を含む薬物含有組成物から調製し、60µgのフィルムは、約3倍量で含む薬物含有組成物から、80µgのフィルムは、約4倍量で含む薬物含有組成物から調製した。

【0248】

製剤13：

40

## 【表 13】

表 13：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜したデクスメドミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
デクスメドミジンHCL	0.33	活性成分
エタノール	適量	溶媒（または液体担体）
ポリマーマトリックス組成物		
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.99	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.99	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	29.90	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	59.79	フィルム形成剤及び粘膜炎付着剤
精製水	適量	溶媒（または液体担体）

10

## 【0249】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマーを水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥した。別個に、塩酸デクスメドミジンをエタノールに、ポルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

20

## 【0250】

製剤 14：

30

40

50

## 【表 1 4】

表 1 4 : ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜したデクスメデトミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
デクスメデトミジン	0.34	活性成分
塩化ナトリウム	0.10	pH中和剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.44	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.31	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.07	フレーバー
スクラロース	0.98	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.53	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.53	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	27.16	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	54.33	フィルム形成剤及び粘膜炎付着剤
グリシン	3.76	アルカリ性緩衝剤
水酸化ナトリウム	0.32	pH中和剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

## 【0251】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物のデクスメデトミジン、塩化ナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜する。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得る。

## 【0252】

製剤15：

10

20

30

40

50

## 【表 15】

表 15：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜したデクスメドミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
デクスメドミジン	0.34	活性成分
塩化ナトリウム	0.10	pH中和剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	1.75	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.07	フレーバー
スクラロース	0.98	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.53	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.53	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	27.16	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	54.33	フィルム形成剤及び粘膜付着剤
グリシン	3.76	アルカリ性緩衝剤
水酸化ナトリウム	0.32	pH中和剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

10

20

## 【0253】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物のデクスメドミジン、塩化ナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000) をエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に (液滴として) 成膜する。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得る。

30

## 【0254】

製剤 16：

製剤 16 は、表 16 に記載されているように調製した。

## 【0255】

40

50

## 【表 1 6】

表 1 6 : ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	2.09	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.06	フレーバー
スクラロース	0.97	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.7	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.7	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	28.29	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	56.58	フィルム形成剤及び粘膜炎着剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

10

20

## 【0256】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜する。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得る。

30

## 【0257】

製剤 17 :

40

50

## 【表 17】

表 17：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.52	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.57	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒（または液体担体）
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.06	フレーバー
スクラロース	0.97	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	4.7	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	4.7	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	28.29	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	56.58	フィルム形成剤及び粘膜付着剤
精製水	適量	溶媒（または液体担体）

10

20

## 【0258】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜する。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得る。

30

## 【0259】

製剤 18：

40

50

## 【表 18】

表 18：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.57	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.06	フレーバー
スクラロース	0.97	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	18.845	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	18.845	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	56.58	フィルム形成剤及び粘膜付着剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

10

20

## 【0260】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜する。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得る。

30

## 【0261】

製剤 19：

40

50

## 【表 19】

表 19：ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	2.09	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒（または液体担体）
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.06	フレーバー
スクラロース	0.97	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	18.845	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	18.845	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	56.58	フィルム形成剤及び粘膜炎着剤
精製水	適量	溶媒（または液体担体）

10

20

## 【0262】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜する。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得る。

30

## 【0263】

製剤 20：

40

50

## 【表 2 0】

表 2 0 : ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン

成分	濃度 g / 1 0 0 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0. 4 8	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40, 000)	2. 0 9	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2. 0 6	フレーバー
スクラロース	0. 9 7	甘味剤
Fast Emerald Green	0. 1 3	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40, 000)	1 9. 2 7	フィルム形成剤
ポリエチレンオキシド (MW=600, 000)	7 5. 0 0	フィルム形成剤及び粘膜付着剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

10

20

## 【 0 2 6 4】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のすべてのポリマー及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜する。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得る。

## 【 0 2 6 5】

製剤 2 1 :

30

40

50

## 【表 2 1】

表 2 1 : ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.57	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.06	フレーバー
スクラロース	0.97	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ポリエチレンオキシド (MW=600,000)	94.27	フィルム形成剤及び粘膜炎付着剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

10

20

## 【0266】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のポリエチレンオキシド及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜した。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得た。

30

## 【0267】

製剤 2 2 :

40

50

## 【表 2 2】

表 2 2 : ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.57	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.06	フレーバー
スクラロース	0.97	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	94.27	フィルム形成剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

10

20

## 【0268】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のヒドロキシプロピルセルロース及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ボルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜する。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得る。

30

## 【0269】

製剤 2 3 :

40

50

## 【表 2 3】

表 2 3 : ポリマーマトリックスフィルム組成物の表面上に成膜した塩酸デクスメドミジン

成分	濃度 g / 100 g	機能
薬物含有組成物		
塩酸デクスメドミジン	0.48	活性成分
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=40,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	0.26	フィルム形成剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=370,000)	1.57	フィルム形成剤
エタノール	適量	溶媒 (または液体担体)
ポリマーマトリックス組成物		
ペパーミント油	2.06	フレーバー
スクラロース	0.97	甘味剤
Fast Emerald Green	0.13	着色剤
ヒドロキシプロピルセルロース (MW=140,000)	94.27	フィルム形成剤
精製水	適量	溶媒 (または液体担体)

10

20

## 【0270】

プロセス：上記のポリマーマトリックス組成物のヒドロキシプロピルセルロース及びその他の成分を水に、攪拌しながら溶解させ、一定のギャップを通じて、剥離ライナー基材の上にキャストして、フィルムを形成させてから、70 のラボオープンで30分乾燥する。別個に、上記の薬物含有組成物の塩酸デクスメドミジン及びヒドロキシプロピルセルロースをエタノールに、ポルテックスミキサーで溶解させてから、ホールピペットによって、上記のフィルム上に（液滴として）成膜する。成膜した薬物組成物を70 のラボオープンで5分乾燥して、薄フィルム製品を得る。

30

## 【0271】

## 実施例 2

実施例 1 の製剤 1 ~ 13 の *ex vivo* での透過性の PRECEDEX（登録商標）との比較

薬物吸収組織の代替物としての口腔粘膜細胞モデル（EpiOral（商標）、Mat Tek Corp., Ashland, MA.）において、製剤 1 ~ 13 を評価して、拡散の速度及び程度を求めた。

## 【0272】

経口細胞組織培養物の入った ORL-200 という 24 ウェルプレート（Mat Tek Corp）を、入手してから 1 日以内に使用し、その後、37 及び相対湿度 95% に設定した 5% CO<sub>2</sub> チャンバーで一晩、平衡化した。TEER-Buffer [Ca<sup>2+</sup> 及び Mg<sup>2+</sup> を含む DPBS、ならびに 3.6 mg/mL のグルコース] を 300 マイクロリットル、24 ウェルプレート内の各ウェルに加え、その CO<sub>2</sub> チャンバーに一晩置いた。翌朝、組織インサートをその TEER-Buffer から取り出し、300 マイクロリットルの DPBS レシーバー培地の入った新たな 24 ウェルプレートに入れた。製剤 1 ~ 13 及び Precedex（登録商標）を投入する前に、TEER を各組織インサートで測定して、平衡化後の実効性を確保した。

40

## 【0273】

製剤 1 ~ 13 及び Precedex（登録商標）を組織インサートのドナー側に加える前に、各インサートを 25 マイクロリットルの DPBS で予め湿潤させた後、さらに 25

50

マイクロリットルのDPBSを各製剤の上に加えた。製剤1～13を組織インサートに加える前に、製剤2～13を、52.65mm<sup>2</sup>にダイカットし、製剤1を13.125mm<sup>2</sup>にダイカットした。これらの単位分は、下に定められているような意図した投与量で送達するためにダイカットした。

【0274】

各組織インサートの入った24ウェルプレートインキュベーターに所定の時間戻してから、その経過時間後に、インキュベーターから取り出した。組織インサートを、300マイクロリットルのレシーバー培地の入った新しい24ウェルプレートに移し、インキュベーターに、追加の所定時間戻した。その24ウェルプレートの各ウェルに由来する300マイクロリットルのレシーバー培地をHPLCバイアルに移し、UPLC/MSによって解析するまで、冷蔵庫で保存した(1日)。すべての時点において、この実験手順を繰り返した。

10

【0275】

結果：表24に、製剤1～13及びPrecedex(登録商標)のアッセイ値及び推定AUC(ナノグラム)が示されている。表24にはさらに、製剤1、2、3、7及び13の崩壊時間が示されている。表25には、製剤1～13及びPrecedex(登録商標)の拡散量が示されており、図3には、製剤1～7、11及びPrecedex(登録商標)の拡散データが視覚的に示されている。製剤1～10及び12はそれぞれ、Precedex(登録商標)よりも優れていた。例えば、デクスメドミジンが製剤1～10及び12から口腔細胞培養組織を透過した速度及び程度は、デクスメドミジンがPrecedex(登録商標)から透過した速度及び程度の1.5～4.5倍の範囲であった。

20

【0276】

【表24】

表24：製剤1～13及びPrecedex(登録商標)のアッセイ値、崩壊時間及び推定AUCを示している。

製剤番号	アッセイ値 (マイクログラム)		崩壊時間(秒)	正規化流束の平均 値 (ng/cm <sup>2</sup> )	推定 AUC (ng)
	平均	標準偏差			
1	10.16	0.27	13	46,402	10,277
2	6.718	0.58	59	43,491	5673
3	8.975	0.86	83	61,954	8274
4	6.63	1.01	--		5936
5	6.51	1.75	--		5886
6	10.58	該当なし	--		8209
7	6.84	1.14	64	103,319 (平均流束)	5077
8	11.9	37.5	--		10,116
9	9.37	該当なし	--		9171
10	9.74	該当なし	--		8356
12	20.432 (20 mcg のフィルムの アッセイ値)	1.54		46,644(10 mcg のフ ィルムの正規化流 束の平均値)	9061(10 mcg の フィルムの推定 AUC (ng))
13	2.725	1.37	35	43,113	2718
Precedex (100 μg/mL)	-	-	該当なし		4894
比較製剤 11	8.402	1.20	--		1924

30

40

【0277】

50

## 【表 2 5】

表 2 5 : 製剤 1 ~ 1 3 (平均累積量) 及び P r e c e d e x (登録商標) が口腔細胞培養膜を通して拡散することが明らかにされている :

経過時間 (時間)	0	0.08	0.25	0.5	0.75	1
平均累積量 (ng)						
製剤 1 (10 μg)	0	1378	3355	5019	6245	7137
製剤 2 (10 μg)	0	405	1402	2435	3262	3890
製剤 3 (10 μg)	0	132	1123	2615	3916	5197
製剤 4 (10 μg)	0	384	1383	2481	3384	4044
製剤 5 (10 μg)	0	279	1196	2340	3272	3971
製剤 6(10 μg)	0	721	1759	3586	5197	5810
製剤 7 (10 μg)	0	348	1186	2120	2734	3354
製剤 8 (10 μg)	0	611	2122	3838	5439	6690
製剤 9 (10 μg)	0	801	1737	3207	4976	6120
製剤 10 (10 μg)	0	530	1091	2364	4226	5408
Precedex(登録商標) (100 μL、10 μg)	0	159	727	1353	2200	2893
製剤 11 (10 μg)	0	27.9	40	409	698	1035
製剤 12 (10 μg)	0	426.5	1968.5	3679.7	5088.7	6210.5
製剤 13 (10 μg)	0	183.7	657.7	1087.8	1476.8	1809

10

20

30

推定 A U C : 拡散した薬物の総量を求める台形則を用いて、データから得た推定流束 / 時間曲線下面積

【 0 2 7 8】

実施例 3

ウサギにおける薬物動態 (試験 1)

試験動物の詳細 :

種 : *Oryctolagus cuniculus*

初期齢 : 体重に見合う齢

性別 : 雄

品種 : ニュージールランドホワイト

初期体重 : 約 1 . 5 ~ 4 k g

処置当たりの反復羽数 : N = 1 投与群当たり 5 羽、合計 3 0 羽のウサギ (クロスオーバーは行わない)

休薬間隔 : 最短で 3 日間休薬

【 0 2 7 9】

試験デザインは、以下の通りであった。ウサギを、試験開始前に少なくとも 1 2 時間及び投与後 4 時間、絶食させた。投与前に、ウサギの体重を測定し、体重に従って層別化した実験群に割り当てた。投与日に記録された体重に基づき、個々の用量を算出した。ウサ

40

50

ギをイソフルランによって麻酔した。製剤 1、2、3、7 及び 13 は、ウサギの舌下 (SL) に投与した。Precedex (登録商標) は、耳静脈に、翼状針によって投与してから、1 mL の生理食塩水でフラッシュするか、または直針によって投与した。投与前、ならびに投与から 10 分後、20 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後及び 8 時間後に血液試料を採取した。血液試料を安定化し、解析まで低温に保持した。C18RP-HPLC-MS を用いて、バイオアッセイを行った。血漿試料において、標準的な LC/MS/MS 法を用いて、6 点以上を用いた検量線 (N = 1) に対して、濃度を測定した。

## 【0280】

各種製剤における試験デザインは表 26 に、PK パラメーターは表 27 に示されている。

10

## 【表 26】

表 26：非クロスオーバー試験のデザインを示している

群番号	試験製剤	投与経路	ウサギの数	用量	製剤濃度	投与体積	ビヒクル
1	Precedex (登録商標)	IV	5	1.5 $\mu$ g/kg	4.0 $\mu$ g/mL	0.375 mL/kg	0.9%NaCl
2	製剤 1	SL	5	10 $\mu$ g	10 $\mu$ g	-	-
3	製剤 2	SL	5	10 $\mu$ g	10 $\mu$ g	-	-
4	製剤 7	SL	5	10 $\mu$ g	10 $\mu$ g	-	-
5	製剤 3	SL	5	10 $\mu$ g	10 $\mu$ g	-	-
6	製剤 13	SL	5	10 $\mu$ g	10 $\mu$ g	-	-

20

## 【0281】

## 【表 27】

表 27：平均体重が 2.96 ~ 3.34 kg の範囲である雄のニュージーランドホワイトウサギにおいて静脈内投与及び舌下投与した後の塩酸デクスメドミジンの薬物動態パラメーターの平均値の要旨を示している：

塩酸デクスメドミジン	群 1	群 2	群 3	群 4	群 5	群 6
	Precedex (登録商標)	製剤 1	製剤 2	製剤 7	製剤 3	製剤 13
経路	静脈内	舌下	舌下	舌下	舌下	舌下
用量	1.5 $\mu$ g/kg	10 $\mu$ g				
C <sub>max</sub> (pg/mL)	738	220	112	235	88.9	75.2
t <sub>max</sub> (時間)	0.00	0.767	0.600	0.900	0.567	1.13
MRT <sub>last</sub> (時間)	0.325	1.14	1.16	1.46	1.51	1.06
AUC <sub>last</sub> (hr·pg/mL)	161	359	149	426	151	92.6

30

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

MRT<sub>last</sub>：観察可能な最終時点まで算出した滞留時間の平均

AUC<sub>last</sub>：観察可能な最終時点まで算出した曲線下面積

40

## 【0282】

結果の要旨：用量に対して正規化したところ、舌下フィルム製品 (製剤 1、2 及び 7) では、ウサギにおける塩酸デクスメドミジンの暴露レベルが、IV 投与経路の場合と同程度となった。群 1 における、3.34 kg というウサギ体重平均値に基づくと、IV ボーラス投与量は、約 5  $\mu$ g であった。ウサギ試験において、IV 製品の AUC は、161 h·pg/mL であったのに対して、IV 製品の 2 倍の強度 (10 マイクログラム) で投与した舌下フィルム製品では、AUC が 2 倍となった (359 ~ 426 h·pg/mL の範囲)。すなわち、フィルムによって塩酸デクスメドミジンを送達すると、IV 投与の場合と同程度の暴露量が得られた。

50

## 【0283】

## 実施例 4

## ウサギにおける薬物動態（試験 2）

## 試験動物の詳細：

種：Oryctolagus cuniculus

初期齢：体重に見合う齢

性別：雄

品種：ニュージーランドホワイト

初期体重：約 2.9 ~ 3.9 kg

処置当たりの反復羽数：N = 1 投与群当たり 8 羽、合計 64 羽のウサギ（クロスオーバーは行わない）

10

休薬間隔：最短で 7 日間の休薬

血液採取時点：投与前、投与から 5 分後、10 分後、20 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後及び 8 時間後

## 【0284】

試験デザインは、以下の通りであった。薬物の投与の前に、ウサギをイソフルランによって麻酔した。投与製剤は、舌下の空間（ウサギの舌下）に配置したフィルムまたは Precedex（登録商標）の液滴によって、舌下（SL）投与した。投与群におけるマイクロ成膜フィルムは、「P」の文字を上に向けて（粘膜組織から離して）、舌下投与した。Precedex（登録商標）注射投与群におけるウサギは、イソフルランによって麻酔し、0.9% NaCl を含む Precedex を、シリンジ及び 25 ゲージの針によって、耳介静脈に投与した。時間の計測は、試験製剤を配置した時点（T0）から開始した。ウサギは、麻酔をかけたままで伏臥位にして、頭を下から支えた状態で 30 分保ち、投与した治療剤が動かないようにした（T0 ~ T30）。投与期間の経過後、舌下の空間は拭き取らずに、ウサギを回復させた（T30）。

20

## 【0285】

血液試料をウサギから、耳の血管、頸静脈またはその他の好適な血管を介して、直接静脈穿刺によって採取し、その後、抗凝固剤として K2 EDTA が入った、冷やしたポリプロピレンチューブに入れた。処理の間はずっと、試料を冷温に保った。血液試料を 4 及び 3,000 × g で 5 分遠心分離した。続いて、血漿を、冷やしたラベル付きのポリプロピレンチューブに移し、ドライアイスの上に置き、解析するまで、-60 ~ -80 に保ったフリーザーで保存した。

30

## 【0286】

## 血漿試料：

全血試料（約 2.0 mL）をウサギから、頸静脈または別の好適な血管を介して、適切な時点に採取し、抗凝固剤として K2 EDTA が入ったチューブに入れ、数回、上下振とうして混合した。血液試料を 4 の温度、3000 × g で 5 分遠心分離した。処理の間はずっと、すべての試料を冷温に保った。得られた血漿試料をポリプロピレンチューブに移し、解析のために、試験依頼者のバイオアナリシスラボに発送するまで、-60 ~ -80 を保つように設定したフリーザーに置いた。

40

## 【0287】

各種製剤の試験デザインは表 28 に、PK パラメーターは表 29 に示されている。

## 【0288】

## 【表 2 8】

表 2 8 : 非クロスオーバー試験のデザインを示している :

試験製剤	フィルムの種類 :	製剤番号	詳細
マイクロ成膜製剤-1	マイクロ成膜	組成物における製剤 12 と同じ	1.47 $\mu\text{g}$ のデクスメデトミジンを含む SL 用フィルム
マイクロ成膜製剤-2	マイクロ成膜	組成物における製剤 12 と同じ	2.94 $\mu\text{g}$ のデクスメデトミジンを含む SL 用フィルム
マイクロ成膜製剤-3	マイクロ成膜	組成物における製剤 12 と同じ	5.88 $\mu\text{g}$ のデクスメデトミジンを含む SL 用フィルム
マイクロ成膜製剤-4	マイクロ成膜	組成物における製剤 12 と同じ	8.82 $\mu\text{g}$ のデクスメデトミジンを含む SL 用フィルム
モノリス型 1	モノリス型	組成物における製剤 1 と同じ	5.88 $\mu\text{g}$ のデクスメデトミジンを含む SL 用フィルム
モノリス型 2	モノリス型	組成物における製剤 1 と同じ	8.82 $\mu\text{g}$ のデクスメデトミジンを含む SL 用フィルム
Precedex (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	SL 滴下用液剤	対照 SL 用滴剤	100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のデクスメデトミジンを含む SL 用液剤
Precedex (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	IV 注射用液剤	対照注射剤	IV 注射用の 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のデクスメデトミジン液剤
期間 2 の結果 (最短で 7 日間の休薬)			
Precedex (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	IV 注射用液剤	対照注射剤	IV 注射用の 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のデクスメデトミジン液剤
Precedex (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	IV 注射用液剤	対照注射剤	IV 注射用の 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のデクスメデトミジン液剤
Precedex (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	IV 注射用液剤	対照注射剤	IV 注射用の 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のデクスメデトミジン液剤

10

20

## 【 0 2 8 9】

30

40

50

## 【表 2 9】

表 2 9 : デクスメドミジンを含むフィルムまたは P r e c e d e x (登録商標) を S L 投与した場合の薬物動態結果の算術平均値を示している

パラメータ	マイクロ成膜フィルム 1 1.47 $\mu$ g のデクスメドミジンを含む SL 用フィルム	マイクロ成膜フィルム 2 2.94 $\mu$ g のデクスメドミジンを含む SL 用フィルム	マイクロ成膜フィルム 3 5.88 $\mu$ g のデクスメドミジンを含む SL 用フィルム	マイクロ成膜フィルム 4 8.82 $\mu$ g のデクスメドミジンを含む SL 用フィルム	モノリス型フィルム 1 5.88 $\mu$ g のデクスメドミジンを含む SL 用フィルム	モノリス型フィルム 2 8.82 $\mu$ g のデクスメドミジンを含む SL 用フィルム	Precedex SL
用量 ( $\mu$ g/kg)	0.471	0.939	1.79	2.65	1.83	2.70	2.71
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.157	0.112	0.119	0.315	0.142	0.205	0.290
t <sub>max</sub> (時間)	1.06	1.56	0.833	1.25	0.667	0.688	0.396
AUC <sub>last</sub> (hr $\cdot$ ng/mL)	0.145	0.094	0.206	0.618	0.224	0.344	0.335
1 用量当たりの C <sub>max</sub>	0.333	0.119	0.066	0.119	0.078	0.076	0.107
1 用量当たりの AUC <sub>last</sub>	0.308	0.100	0.115	0.233	0.122	0.127	0.124
F%	110%	52.2%	70.5%	83.4%	63.4%	45.6%	44.2%

2 F % は、クロスオーバーとしての個々のウサギの I V データを用いて算出した。

## 【 0 2 9 0】

結果：マイクロ成膜したマトリックスフィルム 2、3 及び 4 から、舌下投与後のデクスメドミジンの全身暴露量では、用量が多いほど、暴露量が多くなる数値的傾向が示された。マイクロ成膜したマトリックスフィルム 1 では、マイクロ成膜したマトリックスフィルム 2 ~ 4 と比べて、用量比例的な程度を上回る C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> が見られた。モノリス型フィルム 1 及び 2 では、ほぼ用量比例的に C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> が増大した。マイクロ成膜したマトリックスフィルム 2、3 及び 4 から、舌下投与後のデクスメドミジンの全身暴露量では、用量が多いほど、暴露量が多くなる数値的傾向が示された。マイクロ成膜したマトリックスフィルム 1 では、マイクロ成膜したマトリックスフィルム 2 ~ 4 と比べて、用量比例的な程度を上回る C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> が見られた。モノリス型フィルム 1 及び 2 では、ほぼ用量比例的に C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> が増大した。SL 用フィルムの F % 値の結果については、P r e c e d e x S L を投与した場合よりも高い結果が見られた。P r e c e d e x S L を投与した場合と比べて、マイクロ成膜したマトリックスフィルム 1 及び 4 は、F % が 2 . 5 倍及び 1 . 9 倍高かったが、その原因は、これらの群で、ウサギのクロスオーバー I V データがないことであり得る。

## 【 0 2 9 1】

実施例 5

フィルムの評価

10

20

30

40

50

## 【表 3 0 - 1】

表 3 0 : 製剤 1 2 の様々なパラメーターの評価 (安定性試験及び結果を含む)

パラメーター	明細	製剤 12	製剤 12
強度(mcg)		10 mcg	20 mcg
外観	青色のスポットを1つ有する緑色の長方形薄フィルム	合格	合格
サイズ(mm)	幅:22 mm±1.5 mm 長さ:8.8 mm±0.5 mm	幅-22.3 mm 長さ-9.2 mm	幅-22.2 mm 長さ-9.1 mm
アッセイ値(%)	90%~110%	105.3%	101.0%
製剤均一性(%) (平均)	USP<905> ステージ 1-10 個中 10 個の試料の AV≦15 ステージ 2(必要な場合)-30 個中 30 個の試料の AV≦25	平均(10):105.8% AV:10	平均(10):99.4% AV:7
関連物質	ヒドロキシメデトミジン(1-(2,3-ジメチルフェニル)-1-(1H-イミダゾール-5-イル) エタノール) ≦1.0%	不検出	不検出
	N-ベンジルヒドロキシメデトミジン(1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-(2,3-ジメチルフェニル) エタノール) ≦1.0%	不検出	不検出
	エチルメデトミジン(5-[1-(2,3-ジメチルフェニル)-エチル]-1-エチル-1H-イミダゾール) ≦1.0%	不検出	不検出
	N-ベンジルメデトミジン(1-ベンジル-5-[1-(2,3-ジメチルフェニル)エチル]-1H-イミダゾール) ≦1.0%	不検出	不検出
	N-ベンジルビニルアナログ(1-ベンジル-5-[1-(2,3-ジメチルフェニル)ビニル]-1H-イミダゾール) ≦1.0%	不検出	不検出
	詳細不明のあらゆる分	不検出	不検出

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 2】

	解物 ≤ 1.0%		
	分解物の合計 ≤ 5.0%	0.0%	不検出
溶解度	(15分で Q ≥ 80%)	104.2%	102.3%
崩壊時間	(USP<701>)	合格	合格
破裂強度(g)	--	平均(n=3):605.891 g	平均(n=3):503.286 g
粘膜付着性(g) (平均ピーク力)	--	平均ピーク力 (n=3):436.011 g	平均ピーク力 (n=3):105.937 g
粘膜付着性 (g*sec)(平均 AUC)	--	平均 AUC(n=3):21.739 g*sec	平均 AUC(n=3):4.702 g*sec
水分活性	≤ 0.75Aw	平均 (n=3): 0.44	平均(n=3):0.37
微生物限度	総好気性微生物数<200 cfu/フィルム	<200 cfu/フィルム (10枚のフィルム)	<200 cfu/フィルム (10枚のフィルム)
	総真菌数<20 cfu/フイ ルム	<20 cfu/フィルム(10 枚のフィルム)	<20 cfu/フィルム(10 枚のフィルム)
	Pseudomona aeruginosa 陰性/10 単 位	不検出	不検出
	Staphylococcus aureus 陰性/10 単位	不検出	不検出

10

20

## 【 0 2 9 2 】

安定性データ：製剤 1（モノリス型フィルム）及び製剤 1 2 [ マイクロ成膜したマトリックスフィルム（60 mcg） ] をホイル製パウチに個別包装した。その包装したフィルムを 25 及び 40 の温度に暴露することによって、それらのフィルムの安定性について試験した。6 カ月後、それらのフィルムの様々なパラメーターを評価した。結果は、表 3 1 及び表 3 2 に示されている。

## 【 0 2 9 3 】

【表 3 1 - 1】

表 3 1：マイクロ成膜したマトリックスフィルム（製剤 1 2）の安定性データを示している

パラメーター	明細	デクスメドミジン 60 mcg の舌下フィルム							
		25°C/60% RH で保存したマイクロ成膜フィルム				40°C/75% RH で保存したマイクロ成膜フィルム			
		0 カ月	1 カ月	3 カ月	6 カ月	0 カ月	1 カ月	3 カ月	6 カ月
外観	スポットを 1 つ有する緑色の長方形フィルム	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
アッセイ値	90%~110%	100.6 %	98.2%	102.3 %	99.4%	100.6 %	102.2 %	98.8%	94.3%
関連物質	ヒドロキシメドミジン ≤ 1%	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出

30

40

50

【表 3 1 - 2】

	N-ベンジル -ヒドロキシ -メデトミジ ン≦1%	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出
	エチルメデト ミジン≦1%	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出
	N-ベンジル -メデトミジ ン≦1%	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出
	N-ベンジル -ビニルアナ ログ≦1%	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出
	詳細不明のあ らゆる分解物 ≦1%	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出
	分解物の合計 ≦5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
溶解度	15分でQ≧ 80%	97.1%	97.0%	94.8%	99.6%	97.1%	95.2%	93.8%	96.1%
崩壊性	USP <701> 3 分以内	36～ 169秒	59～ 122秒	24～ 97秒	9～36 秒	36～ 169秒	20～ 107秒	26～ 107秒	4～31 秒
破裂強度	--	476.23 0g	526.4 15g	343.9 96g	320.07 4g	476.2 30g	413.8 66g	92.13 3g	57.73 5g
粘膜附着 性	ピーク	510.17 3g	110.0 10g	84.04 0g	76.815 g	510.1 73g	198.5 86g	234.8 96g	64.68 7g
	AUC	31.307 g*s	4.839 g*s	3.583 g*s	4.024 g*s	31.30 7g*s	10.15 8g*s	13.04 6g*s	2.424 g*s
水分活性	≦0.75 <sub>a<sub>w</sub></sub>	0.44	0.39	0.41	0.41	0.44	0.40	0.38	0.43
微生物限 度	総好気性微生 物数 <200 cfu/フ ィルム	合格	該当 なし	該当 なし	該当な し	合格	該当 なし	該当 なし	該当 なし
	総真菌数<20 cfu/フィルム	合格	該当 なし	該当 なし	該当な し	合格	該当 なし	該当 なし	該当 なし
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 陰 性/10単位	合格	該当 なし	該当 なし	該当な し	合格	該当 なし	該当 なし	該当 なし
	<i>Staphylococ cus aureus</i> 陰 性/10単位	合格	該当 なし	該当 なし	該当な し	合格	該当 なし	該当 なし	該当 なし

10

20

30

40

【0294】

50

【表 3 2】

表 3 2 -モノリス型フィルム（製剤 1 と同様であるが、強度が異なる）の安定性データを示している。

パラメーター	明細	デクスメデトミジン 60 mcg の舌下フィルム							
		25°C/60% RH で保存したモノリス型フィルム				40°C/75% RH で保存したモノリス型フィルム			
		0 カ月	1 カ月	2 カ月	6 カ月	0 カ月	1 カ月	2 カ月	6 カ月
外観		緑色の長方形薄フィルム	緑色の長方形薄フィルム	緑色の長方形薄フィルム	緑色の長方形薄フィルム	緑色の長方形薄フィルム	緑色の長方形薄フィルム	緑色の長方形薄フィルム	緑色の長方形薄フィルム
アッセイ値		89.4	未測定	88.0	85.6	89.4	77.0	71.8	71.9
関連物質									
ヒドロキシメデトミジン		不検出	未測定	不検出	0.3	不検出	0.7	0.5	0.3
N-ベンジル-ヒドロキシメデトミジン		不検出	未測定	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出
エチルメデトミジン		不検出	未測定	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出
N-ベンジル-メデトミジン		不検出	未測定	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出
N-ベンジル-ピニルアナログ		不検出	未測定	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出	不検出
不明な A (ピニルメデトミジン)		不検出	未測定	不検出	不検出	不検出	不検出	0.2	0.8
総不純物量		0.0	未測定	不検出	0.3	不検出	0.7	0.7	0.8
15 分時点の溶解性		87.1	未測定	不検出	64.7	87.1	71.1	該当なし	79.4
崩壊性(秒)		35.00	24.33	19.00	17.00	35.00	8.33	10.00	11.30
引張強度(g)		482.27	472.37	662.84	428.79	482.27	18.3	14.22	14.46
粘膜付着性(g)		1646.85	1004.67	1228.72	882.54	1646.85	836.64	791.90	762.82

10

20

30

## 【 0 2 9 5 】

結論：製剤 1 2 によって例示したようなマイクロ成膜マトリックスフィルムは、25 及び 40 で、最長 6 カ月保存したとき、製剤 1 によって例示したようなモノリス型フィルムよりも安定性が高い。

40

## 【 0 2 9 6 】

実施例 6：健常な成人ボランティアにおけるデクスメデトミジン舌下フィルム（製剤 1 2）の薬物動態、安全性及び忍容性の第 1 相無作為化単純盲検プラセボ対照単回投与漸増試験  
この実施例は、健常な成人男性及び成人女性（18～65 歳）の 4 つの投与群を用いた、薬物動態、安全性及び忍容性に関する無作為化単純盲検プラセボ対照単回投与漸増試験であった。その試験プロトコールは、実施機関の治験審査委員会（複数可）による検討及び承認が行われたものである。この試験は、ヘルシンキ宣言及び ICH の Good Clinical Practices (GCP) に従って実施した。

## 【 0 2 9 7 】

10 µg、40 µg 及び 60 µg という 3 つのフィルム強度に由来する 4 つの用量（コ

50

ホート1の10 $\mu$ g、コホート2の20 $\mu$ g(10 $\mu$ gのフィルム2枚)、コホート3の40 $\mu$ g及びコホート4の60 $\mu$ g)を評価した。事前にスクリーニングした適格な参加者は全員、入院及びベースライン評価のために、前日に臨床研究ユニット(CRU)に到着した。彼らは、CRUに4日間(-1日目、1日目、2日目及び3日目)入院し、4日目に退院し、この期間中は、医師の管理下に置いた。全参加者の投与前評価を、概ね07:00~09:00の間に、少なくとも8時間の夜間絶食後に行った。参加者には、投与の少なくとも1時間前まで、自由に水を飲ませた。PKのための採血を可能にするために、静脈カテーテルを挿入した。各試験セッションの開始時に、1回用量のデクスメドミジン舌下フィルム(製剤12)を非盲検スタッフが舌下投与した。そのデクスメドミジン舌下フィルムは、溶解するまで、舌下空間に保持した。評価は、最初の15分間に5分おきに行い、その後は、15分おきに行き、フィルムが溶解するまでの時間を求めた。このスケジュールに従って、ECG、血圧及び酸素飽和度をモニタリングした。参加者には、薬物投与から少なくとも1時間後、所望に応じて水を飲ませた。デクスメドミジン舌下フィルムを投与してから約4時間後、8時間後及び12時間後に、標準的な食事を提供した。デクスメドミジン舌下フィルムを投与してから24時間、血漿を採取後、4日目(退院日)の朝まで、安全性及び忍容性の評価を継続して行い、5日目、7 $\pm$ 1日目及び14 $\pm$ 2日目に、再度繰り返した。投与の直前(ベースライン)、5分、10分、20分、30分、60分、90分、120分、180分、240分の時点で、血液試料を採取した。投与から5時間後、6時間後、8時間後、10時間後、12時間後及び24時間後に、追加の血液試料を採取した(合わせて16時点でPK試料を採取した)。

10

20

#### 【0298】

参加者の人数：

この試験では、漸増用量のデクスメドミジン舌下フィルム(製剤12)を、健常な成人参加者からなる4つのコホートにおいて評価した。最初の2つのコホート(コホート1及びコホート2)では、コホートごとに、12人の新たな参加者を登録し、2:1の比率で、すなわち、8人をデクスメドミジン舌下フィルム投与群に、4人をプラセボフィルム投与群に無作為に分けた。

#### 【0299】

コホート1において、活性治療剤の投与を受け、その治療を完遂した参加者、すなわち、中断または中止されなかった参加者に、コホート3において活性治療剤を投与した。コホート1からコホート3へのクロスオーバーを行った参加者に加えて、6人の新たな参加者をコホート3に登録した。同様に、コホート2において、活性治療剤の投与を受け、治療を完遂した参加者、すなわち、中断または中止されなかった参加者に、コホート4において活性治療剤を投与した。コホート2からコホート4へのクロスオーバーを行った参加者に加えて、6人の新たな参加者をコホート4に登録した。

30

#### 【0300】

コホート1及び2において、プラセボの投与から脱落した参加者は、クロスオーバーを行うときに、プラセボの投与を行うための患者に置き換えた。すなわち、プラセボ参加者が脱落した場合には、コホート1からコホート3またはコホート2からコホート4へのクロスオーバーを行うときに、追加の新しい参加者を加えて、コホート3及びコホート4のプラセボアームの参加者の合計が4人になるようにした。

40

#### 【0301】

組み入れ基準：

1. 18歳以上、65以下の健常な男性と、妊娠しておらず、授乳していない女性。
2. この試験に関して、書面によるインフォームドコンセントを提出できた参加者。
3. 体重が50kg以上で、かつ肥満度指数(BMI)が19kg/m<sup>2</sup>以上、30kg/m<sup>2</sup>以下の範囲であった参加者。
4. 身体診察を受けて、治験責任医師または受託者により、バイタルサインが通常の制限内であると判断された参加者。
5. 臨床検査値(全血球算定値、血液化学検査値及び尿検査値)が通常の制限内であっ

50

たか、または臨床上、治験責任医師もしくは受託者に許容される参加者。

6．治験責任医師または受託者の意見において、S L 投与強度のデクスメドミジン舌下フィルム<sup>®</sup>の投与を受けて、傾眠状態に耐えるのに十分な程度、身体的に健常であった参加者。

7．英語が堪能であり、プロトコルに関連する英語での書面及び口頭による要件を理解する能力がある参加者。

8．投与コホートに従って、約4～5日間、CRUから出ずに、試験スケジュール及び試験要件に従う意思があり、それらが可能であった参加者。

9．血液試料を採取するために血管内に確実に到達できた参加者。

10．男性参加者は、精管切除術を受けていない場合、試験中及び投薬を中止してから3カ月間、殺精子剤とともにコンドームを使用するか、または性交を控えることに同意しなければならない。

10

11．男性参加者は、スクリーニング時、全試験期間、及び試験薬物の最後の投与から90日間、精子の提供を行ってはならない。

12．妊娠の可能性のある女性参加者は、試験薬物の初回投与の少なくとも30日前から、試験中及び試験薬物の最後の投与から少なくとも30日後まで、臨床的に許容される避妊方法を行う意思がなければならない。

13．妊娠の可能性のない女性参加者は、手術により不妊となった（すなわち、子宮摘出手術、両側卵巣摘出術もしくは卵管結紮術を受けた）か、FSHレベルによって確認した場合に、閉経状態であった（少なくとも1年月経がない）者であった。

20

#### 【0302】

除外基準：

1．試験薬物または関連化合物及び添加剤に対するアレルギー反応または不耐性の履歴がある参加者。

2．スクリーニングから4週間以内に大手術の履歴のある参加者。

3．重大な外傷性脳損傷の履歴のある参加者。

4．試験に参加する前に6カ月の期間、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IVの基準によるアルコール依存または薬物依存の履歴のある参加者。

5．臨床的に意義のある精神病、精神遅滞、境界性パーソナリティ障害、不安障害または器質性脳症候群の履歴があるかまたはそれに罹患している参加者。

30

6．起立性低血圧（すなわち、起立するか、またはチルトテーブルで少なくとも60°まで頭を挙上してから3分以内に、最高血圧（SBP）が少なくとも20mmHg持続的に低下するか、最低血圧（DBP）が10mmHg持続的に低下するか、またはこれらの両方である）及び高い迷走神経トーンの履歴のある参加者。

7．日頃から大量のキサンチン含有物質（すなわち、1日当たり5杯超のコーヒーまたは等価量のキサンチン含有物質）を消費する参加者。

8．CYP2A6酵素を阻害または誘導できる維持薬物及び付表15.1に列挙されているようなその他の薬物を服用していた参加者。

9．試験日の1週間以内に、デクスメドミジンまたはその他の - 2 - アゴニストの投与を受けていた参加者。

40

10．臨床的に意義のある睡眠時無呼吸もしくは慢性閉塞性肺疾患であったか、または喘息の履歴のある参加者。

11．治験責任医師または受託者の判断において、自殺傾向が認められた参加者。

12．臨床検査値異常（B型肝炎陽性、C型肝炎陽性、HIV陽性を含む）のある参加者（ただし、寛解状態まで治療した場合を除く）。

13．治験責任医師または受託者の判断において、バイタルサイン測定値が異常な参加者（ただし、寛解状態まで治療した場合を除く）。

14．別の臨床試験（例えば、ラボまたは臨床での評価）に登録したか、または過去30日（または30日超の場合には、治験薬の5半減期以内）に、治験薬の投与を受けたこ

50

とのある参加者。

15. スクリーニング時及び投与前に、安静時の心拍数が毎分65回未満であるか、SBPが110mmHg未満もしくは140mmHg超であるか、またはDBPが70mmHg未満もしくは100mmHg超であった参加者。臨床的に意義のある12誘導心電図異常のエビデンスのある患者。スクリーニング診察時または1日目の投与前に、安静時の心拍数が毎分70回未満であるが、毎分65回未満ではなかったことから、除外基準15により、適格性基準を以前に満たさなかった対象は、再度スクリーニングし得る。

16. 治験責任医師の意見において、口腔/頬の解剖学的構造異常、炎症または病変のある参加者では、SL用薬物の投与及び吸収に影響が現れることがある。

17. 肝障害であるか、試験薬物を投与する前の過去6カ月に、肝機能障害の履歴があるか、もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の値が正常値の2倍超であるものとして定義される肝機能障害である参加者

10

18. スクリーニング前、30日以内に輸血を受けたか、またはスクリーニング前、7日以内に輸血漿を受けた参加者

19. 試験スタッフまたは試験スタッフの家族の一員である参加者

【0303】

試験期間：39～42日。

【0304】

用量：

20

コホート1には10 $\mu$ gの用量、コホート2には20 $\mu$ gの用量(10 $\mu$ gのフィルムを2枚)、コホート3には40 $\mu$ gの用量、コホート4には60 $\mu$ gの用量のデクスメドトミジン舌下フィルム(製剤12)及び付随のプラセボを投与した。最初の投与コホート(用量10 $\mu$ g)を除き、次の用量レベルはそれぞれ、前の投与コホートの安全性を吟味した後に許可した。投与は、各コホートに対して1回のみ行った。デクスメドトミジン舌下フィルム(ドットを有する)は、プラセボとは外観が異なっていた。

【0305】

エンドポイント：

1. 投与から0～12時間及び0～24時間後のデクスメドトミジン血漿濃度の曲線下面積(AUC<sub>0-12</sub>、AUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>0-</sub>)、デクスメドトミジンのピーク血漿中濃度(C<sub>max</sub>)、デクスメドトミジンのピーク濃度レベル到達時間(T<sub>max</sub>)、デクスメドトミジンの終末相半減期(t<sub>1/2</sub>)、デクスメドトミジンの分布体積及びデクスメドトミジンのクリアランス(CL)。

30

【0306】

結果：

40

50

## 【表 3 3】

表 3 3 : 健常なボランティアにおける 10 マイクログラムのデクスメデトミジン舌下フィルム の薬物動態パラメーターがまとめられている

10 マイクログラムのデクスメデトミジン舌下フィルム					
対象識別番号	Cmax (ng/L)	Tmax (時間)	t <sub>1/2</sub> (時間)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/L)	AUC <sub>0-INF</sub> (hr*ng/L)
1001	37.94	1.5	2.06	179.19	201.32
1002	18.27	1.00	1.17	49.45	58.27
1005	33.28	2.00	1.86	116.63	140.07
1007	35.74	2.00	2.95	142.22	168.59
1009	24.15	3.02	2.70	102.76	147.74
1011	30.87	1.00	2.75	114.35	138.82
1012	24.53	1.50	2.58	98.28	132.11
1016	35.19	2.00	1.24	119.28	129.17
N	8	8	8	8	8
平均	29.996	1.752	2.163	115.271	139.512
標準偏差	6.930	0.659	0.693	37.049	40.525
CV%	23.1	37.6	32.0	32.1	29.0
最小値	18.27	1.00	1.17	49.45	58.27
中央値	32.08	1.75	2.32	115.49	139.45
最大値	37.94	3.02	2.95	179.19	201.32
幾何平均	29.214	1.648	2.051	109.219	132.838
幾何 CV%	25.79	39.08	37.61	38.59	37.6

10

20

## 【 0 3 0 7】

## 【表 3 4】

表 3 4 : 健常なボランティアにおける 20 マイクログラムのデクスメデトミジン舌下フィルム の薬物動態パラメーターがまとめられている。

20 マイクログラムのデクスメデトミジン舌下フィルム					
対象識別番号	Cmax (ng/L)	Tmax (時間)	t <sub>1/2</sub> (時間)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/L)	AUC <sub>0-INF</sub> (hr*ng/L)
2001	0.00			0.00	0.00
2003	83.08	1.00	2.2	359.59	389.48
2004	65.17	2.00	1.72	259.5	279.49
2007	84.90	1.50	1.60	401.79	416.92
2011	70.76	2.00	1.85	309.75	337.01
2013	85.92	1.00	1.85	307.97	330.48
2016	42.34	3.00	1.97	198.79	225.81
2106	66.75	1.50	1.57	283.34	301.60
N	8	7	7	8	8
平均	62.365	1.714	1.824	265.092	285.099
標準偏差	28.982	0.699	0.221	123.337	129.906
CV%	46.5	40.8	12.1	46.5	45.6
最小値	0.00	1.00	1.57	0.00	0.00
中央値	68.76	1.50	1.85	295.66	316.04
最大値	85.92	3.00	2.20	401.79	416.92
幾何平均		1.601	1.813		
幾何 CV%		41.30	11.95		

30

40

## 【 0 3 0 8】

50

## 【表 3 5】

表 3 5 : 健康なボランティアにおける 40 マイクログラムのデクスメドミジン舌下フィルム<sup>®</sup>の薬物動態パラメーターがまとめられている。

40 マイクログラムのデクスメドミジン舌下フィルム					
対象識別 番号	Cmax (ng/L)	Tmax (時間)	t <sub>1/2</sub>	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/L)	AUC <sub>0-INF</sub> (hr*ng/L)
3011	140.25	1.00	1.78	685.15	709.61
3012	78.69	2.00	2.00	427.97	461.18
3013	97.01	1.07	1.76	292.84	310.29
3023	126.60	1.00	1.86	493.89	508.98
3026	135.02	1.50	1.38	482.44	499.41
3032	78.06	2.00	3.38	378.67	439.85
3114	167.99	1.00	2.05	777.66	806.08
3131	123.52	2.02	2.42	600.88	627.60
4001	109.62	1.00	1.82	419.51	446.40
4022	204.03	1.00	1.82	664.47	704.50
4026	123.68	2.00	1.83	507.83	534.00
4130	143.95	2.00	1.97	772.97	798.78
N	12	12	12	12	12
平均	127.368	1.465	2.007	542.024	570.557
標準偏差	35.794	0.495	0.496	157.144	156.810
CV%	28.1	33.8	24.7	29.0	27.5
最小値	78.06	1.00	1.38	292.84	310.29
中央値	125.14	1.28	1.85	500.86	521.49
最大値	204.03	2.02	3.38	777.66	806.08
幾何平均	122.839	1.389	1.961	520.580	550.254
幾何 CV%	28.87	35.22	21.81	30.84	29.15

## 【0309】

## 【表 3 6】

表 3 6 : 最初の 2 時間における R A S S スコアの評価 — 薬力集団

パラメーター	10 mcg	20 mcg	40 mcg	プラセボ <sup>®</sup>
R A S S に従って評価可能な患者	8	8	12	14
最初の 2 時間のいずれか時点で少なくとも R A S S が - 1 に達した患者の人数	2	4	4	3
最初の 2 時間のいずれか時点で R A S S が - 2 に達した患者の人数	1	0	0	1

## 【0310】

結果：表 3 3 ~ 3 5 示されているデータには、用量比例的な薬物動態が映し出されている。このデータにより、薬力学的作用が 4 ~ 6 時間持続することが明確に示されており、この時間が、最適な治療域と一致する。デクスメドミジン血漿中濃度は、フィルム製剤を配置後、迅速に上昇し、薬力学的作用をもたらすための血漿暴露量に達成する。デクスメドミジン舌下フィルム製剤 1 2 の半減期は、静脈内用デクスメドミジンに匹敵する。図 4 には、10 mcg、20 mcg 及び 40 mcg のデクスメドミジン舌下フィルムの、時間経過に対する血漿中デクスメドミジン対数濃度の平均（半対数スケール）が示されており、デクスメドミジンフィルムの投与から 1 時間経過する前に、その平均濃度

の70～80%に到達したことが明らかに示されている。さらなるデータにより、舌下用デクスメドトミジン薄フィルム（製剤12）が安全で、十分な忍容性を示し、重大な有害事象のないことが明らかになった。中度の頭痛（プラセボ群で2人）、最高/最低血圧の中度の低下（プラセボ群で1人）、及び中度のめまい（40µg群で、体位変更時に2人の対象）を除き、いずれの有害事象も一過性かつ軽度（グレード2未満）であった。傾眠状態及びめまいのみが、1群当たり1～2人を超える比率で見られたので、プラセボに対して、明らかな鎮静作用は認められない。最もよく見られた有害事象は、傾眠状態で、プラセボと同程度の割合で観察された。いずれの群でも、報告されためまいの割合は、プラセボよりも低かったが、40µg群のみにおいて、プラセボよりも高かった。この試験により、心血管変化の平均値は、臨床的に有意義ではなく、最大耐用量には達しなかったことが示された。データは、図5～11にさらに示されている。

10

【0311】

実施例7：統合失調症に伴う興奮状態におけるデクスメドトミジン舌下フィルムの効力、薬物動態及び安全性を判断するための第Ib相多施設無作為化二重盲検プラセボ対照反復用量漸増試験

20µg、60µg及び120µgの漸増用量レジメンの適応評価を第1段階用に行った。ただし、安全性または忍容性に関する兆候が観察された場合には、異なる用量を試験する選択肢を設けた。統合失調症、統合失調感情障害または統合失調症様障害に伴う急性の興奮状態である成人の男性及び女性を各コホートに登録した。治験医は、初回投与から1時間後に、20µgの用量を繰り返すことを選択した。

20

【0312】

【表37】

アーム及び介入（表37）

アーム	介入
プラセボ対照薬：プラセボ 活性薬物を含まない舌下フィルム 1回投与	薬物：プラセボフィルム 塩酸デクスメドトミジンに対するプラセボフィルム
実験薬：20マイクログラム 20マイクログラムのデクスメドトミジンを含む舌下フィルム 1回投与及び1時間後に反復投与	薬物：塩酸デクスメドトミジンを含む舌下フィルム 投与：統合失調症に伴う興奮状態の治療用のデクスメドトミジンを含む舌下フィルム
実験薬：60マイクログラム 60マイクログラムのデクスメドトミジンを含む舌下フィルム 1回投与	薬物：塩酸デクスメドトミジンを舌下フィルム 投与：統合失調症に伴う興奮状態の治療用のデクスメドトミジンを含む舌下フィルム
実験薬：120マイクログラム 60マイクログラムのデクスメドトミジンをそれぞれ含む2枚の舌下フィルム 2枚のフィルムを1回投与	薬物：塩酸デクスメドトミジンを含む舌下フィルム 投与：統合失調症に伴う興奮状態の治療用のデクスメドトミジンを含む舌下フィルム

30

【0313】

割り当てと投与を行って、データが利用可能になった全員の対象について検討するために、盲検による定期的な安全性データを継続的に吟味した。安全性に関して定期的に一定の吟味を行った際に、安全性または忍容性の問題が明らかにならなかった場合に、用量の増大を許可した。治験施設間で、所定のコホートのバランスを取って、対象と治験施設及び評価者間の変動を考慮するように、各治験施設には、少数の各用量コホートを漸増的に（ただし盲検式で）割り当てた。施設における患者を最低用量コホートに割り当て、その後の患者を漸増用量に割り当てた。順次漸増させるこの適応的な登録により、対象の安全性が確保され、最低用量コホートが、最初に参加者受け入れ期間を完了し、より用量の多いコホートが、最後に完了する。対象が応答しない場合には、治験医は、その用量を繰り返す

40

50

返して、その対象に、同じ無作為化用量で2回目の投与を行う（かつ3回目以降は行わない）ことによって、1時間空けて2用量の投与を行うこと（実際の投薬に近い）の安全性/効力を試験してから、次の用量レベルのコホートを開始するようにしてよい。高用量コホートの対象を順次受け入れることによって、用量を制限する安全性または忍容性の問題が観察された場合に、投与をより迅速に中止可能になり、最小限の数の対象のみが暴露される。さらに、すべての対象及び用量の盲検解析結果、統合型PK、暴露量、及び安全性/忍容性に基つき、用量レジメンを変更してよく（例えば、反復投与を中断するか、もしくは経過期間後のみ許可してよく）、または異なる用量を選択して、（典型的には低用量の）用量レジメンの方が忍容性が高くなるという仮説を試験してもよい。

**【0314】**

適格な対象をデクスメドミジン舌下フィルム（製剤12）群またはプラセボ群に無作為に分ける。各試験セッションの開始時には、患者が、安全性または効力の評価に参加しない非盲検スタッフの監視下で、プラセボフィルムで練習した後、1回用量のデクスメドミジン舌下フィルム（製剤12）を舌下に自己投与した。

**【0315】**

デクスメドミジン舌下フィルム（製剤12）は、溶解するまで、舌下空間に保持した。参加者において、フィルムを配置した区域周辺の局所刺激について評価した。効力及び安全性の評価は、投与の前後に定期的に行った。1回目の投与から1時間後に、PECの低下が40%以下である場合、治験医は、2回目の用量のデクスメドミジン舌下フィルムの投与（同じ無作為化用量）を要請してよく、投与から1.5時間後に追加のPEC評価を完了した。患者の状況に応じて、例えば、4時間の評価が完了した後に、標準ケア治療を開始してもよい。

**【0316】**

ステージ1：各コホートにおいて、27人の新たな参加者を登録し、2：1でデクスメドミジン舌下フィルムとプラセボフィルムに無作為に分けた。すなわち、18人にデクスメドミジン舌下フィルムを投与し、9人にプラセボフィルムを投与した。当初は、3つの用量を計画した（合わせて81人の対象）。継続的な安全性審査に基つき、異なる用量または追加の用量を試験してもよい。ステージ1の最後に、投与中に観察された臨床での全体的な安全性、忍容性、有害作用及びPKの盲検による考察結果に基つき、安全かつ有効な範囲を表す2つの用量（高用量及び低用量）を選択する。

**【0317】**

ステージ2：さらに多くの対象を暴露させたときに観察される安全性、忍容性及び鎮静作用の範囲をさらに正確に推定するために、さらに120人の対象を二重盲検プラセボ対照3並行群間逐次デザインに登録し、2つの特定された有効な用量またはプラセボのそれぞれを試験する（高用量、低用量、プラセボに1：1：1で無作為に分け、1アーム当たり40人の対象として、ステージ2における対象を合わせて120人とし、試験の合計対象人数は約201人となる）。

**【0318】**

評価スケジュールに従って、いずれのPK評価前にも、バイタルサイン及びリズムストリップによるECGを測定する。参加者には、投与完了後30分、所望に応じて水を飲ませる。デクスメドミジン舌下フィルムを投与して1時間後から、標準的な食事を提供してよい。3日目（退院日）の朝まで、安全性及び忍容性の評価を継続して行い、7日目（+2日）に、再度繰り返す。

**【0319】**

試験薬物（またはプラセボ）の血漿中濃度を求める目的で、約4mLの静脈血（最低でも1.2mLの血漿を得るため）をK2-EDTAチューブに、所定の時間間隔で採取する。PK用の血漿試料は、1日目に予定されている試料採取から5分以内に採取しなければならない。血液試料は、表3-1の事象スケジュールに従って採取する。

**【0320】**

対象の人数（予定）：推定で201人の対象（ステージ1で81人、ステージ2で120

10

20

30

40

50

人)を米国内の約12~20カ所の試験施設で登録する。

【0321】

診断及び適格性の主な基準：

組み入れ基準：

1. 18歳以上、65歳以下の男性患者及び女性患者。
2. 統合失調症、統合失調感情障害または統合失調症様障害のDSM-5基準を満たしている患者。
3. ベースライン時点で、臨床的に興奮状態であると判断され、PANSS興奮項目(PEC)を構成する5項目(衝動性の調節障害、緊張、敵意、非協調性及び興奮)の合計スコアが14点以上の患者。
4. PECの上記5項目のうち少なくとも1つのスコアが4点以上である患者。
5. 書面によるインフォームドコンセントを読み、理解して提出する患者。
6. 詳細な病歴、身体診察、リズムストリップによる12誘導ECG、血液化学プロファイル、血液学的値、尿検査値によって判断し、かつ治験責任医師の意見による場合に、試験参加前の全身健康状態が良好な患者。
7. 女性参加者は、妊娠の可能性があるあり、性生活が活発な場合、男性参加者は、妊娠の可能性のあるパートナーとの性生活が活発な場合、試験中、かつ試験終了から1週間、医学的に許容される有効な避妊法を使用することに同意する者。参加者及び/またはそのパートナーが使用し得る医学的に許容される避妊法には、禁欲、避妊ピルまたは避妊パッチ、殺精子剤配合のダイアフラム、子宮内避妊具(IUD)、フォームまたは殺精子剤配合のコンドーム、殺精子膣坐剤、避妊手術及びプロゲステリンインプラントまたはプロゲステリン注射が含まれる。避妊方法には、リズム法、膣外射精、コンドームのみまたはダイアフラムのみが含まれる。

10

20

【0322】

除外基準：

1. 急性中毒(呼気検出器によるアルコールの陽性確認または尿検査中の非処方薬(THCを除く)の陽性確認を含む)を原因とする興奮状態の患者。
2. 試験薬物を投与する4時間前以降に、ベンゾジアゼピン、その他の睡眠薬、または経口もしくは短時間作用型の筋肉内抗精神病剤による治療を受けた患者。
3. -1ノルアドレナリン作用遮断薬(テラゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン、アルフゾシン及びプラゾシン)またはその他の禁止薬による治療。
4. 治験医の評価により、重大な自殺もしくは他殺リスクがあるか、またはスクリーニングの6カ月前以降にいずれかの自殺行動があった患者。
5. スクリーニング時に妊娠検査で陽性であったか、授乳中である女性患者。
6. 水頭症であるか、発作性障害であるか、または重大な頭部外傷、脳梗塞、一過性脳虚血発作、クモ膜下出血、脳腫瘍、脳症、髄膜炎、パーキンソン病または局所神経的所見の履歴がある患者。
7. 失神もしくはその他の失神発作の履歴があるか、循環血液量減少の最新のエビデンスがあるか、起立性低血圧であるか、スクリーニング時の心拍数が毎分55回未満であるか、または最高血圧が110mmHg未満もしくは最低血圧が70mmHg未満である。
8. 治験医または資格のある受託者によって、検査値またはECGの異常が臨床的に有意義であると認められた[高度心ブロック(ペースメーカーなしで、2度以上の房室ブロック)、洞不全症候群の診断のある]患者であって、その異常が、患者の試験への参加に臨床的に影響のある患者。
9. 重大または不安定な医学的疾患である患者。その疾患には、治験時点における肝疾患(中度・重度の肝障害)、腎疾患、胃腸疾患、呼吸器疾患、心血管疾患(虚血性心疾患、うっ血性心不全を含む)、内分泌系疾患または血液疾患が含まれる。
10. 治験時点における興奮エピソードの30日前以降に、治験薬の投与を受けた患者。
11. いずれかの理由で、舌下フィルムを使用できないか、またはデクスメドミジンを投与するには不適格な候補者であると治験医がみなした患者。例えば、デクスメドミ

30

40

50

ジンに対するアレルギー反応の履歴がある患者。

【0323】

試験製品、剤形及び投与経路：

デクスメドミジン舌下フィルム（製剤12）を、面積が約193.6mm<sup>2</sup>、厚みが0.7mmであり、SL空間で2～3分以内に完全に溶解するように設計された小さい固形フィルム製剤で試験する。

【0324】

対照療法剤、剤形及び投与経路：

上記のように舌下投与される適合プラセボフィルム。

【0325】

処置期間：1日。

【0326】

評価基準

効力評価：薬物が急性の興奮状態に及ぼす作用の評価を、陽性・陰性症状評価尺度 - 興奮項目（PEC）によって行う。PECは、興奮に関する5項目、すなわち、衝動性の調節障害、緊張、敵意、非協調性及び興奮という項目を含み、それぞれ、1（最小スコア）～7（最大スコア）でスコア化される。したがって、PEC（上記の5つのサブスケールの合計）は、5～35点の範囲である。

【0327】

全体的な興奮状態及び鎮静状態は、興奮 - 鎮静評価尺度（ACES）で評価することになり、この尺度では、1は顕著な興奮状態、2は中度の興奮状態、3は軽度の興奮状態、4は正常な挙動、5は軽度の鎮静状態、6は中度の鎮静状態、7は顕著な鎮静状態、8は深い睡眠状態、9は過鎮静を示す。臨床的総合印象尺度 - 改善度（CGI - I）によって、治療に応じた、興奮状態の変化も測定する。CGI - Iスコアは、1～7の範囲であり、0は、評価なし（欠測）、1は、非常に回復した、2は、かなり回復した、3は、最小限回復した、4は、変化なし、5は、最小限悪化した、6は、かなり悪化した、7は、非常に悪化したである。

【0328】

安全性及び忍容性の評価：忍容性評価に関して、有害事象、臨床検査値、リズムストリップによるECG、及びバイタルサインをモニタリングする。観察された有害事象、及び自己申告の有害事象をすべて記録する。有害事象と試験薬物との関連性を、関連性なし、関連性は小さい/薄い、関連性のある可能性あり、関連性のある可能性が高い、または確実に関連性があるとして、治験医が等級付ける。PK用血液試料の前に、最高血圧（SBP）、最低血圧（DBP）及び心拍数を含むバイタルサインを測定する。SL用調製剤を貼付する部位（口腔内粘膜）に、局所刺激のいずれかの兆候があるか調べる。

【0329】

追加の評価：

- 人口学的データ。
- 病歴。
- 過去の投薬歴及び併用薬。
- 身体診察結果。
- 妊娠の有無。

【0330】

効力解析：ステージ1の主要な効力エンドポイントは、各用量の対象のうち、2時間時点でPECが40%低下した対象の割合である。ステージ2の主要な効力エンドポイントは、2時間時点のPEC合計スコアの、ベースラインからの絶対変化量である。

【0331】

サンプルサイズの判断：この試験には、効力パラメーターの統計的有意差を検出するための検定力はない。しかしながら、最大で27人の対象（デクスメドミジン舌下フィルム群とプラセボ群が2：1の割合）からなるコホートは、ステージ1において安全性、忍

10

20

30

40

50

容性及びPKプロファイルを特徴付けるのに充分である。ステージ2では、40人の対象からなるコホートを登録する（高用量のデクスメドミジン舌下フィルム群に40人、低用量のデクスメドミジン舌下フィルム群に40人、プラセボ群に40人）。

【0332】

ステージ1の結果

【表38】

表38－PKパラメーター推定値の要約統計量

コホート	用量 (ug)	再投与	統計	Tmax (時間)	Cmax (ng/L)	t1/2 (時間)	AUClast (hr*ng/L)	AUCINF_obs (hr*ng/L)
1	20	なし	N	10	10	9	10	9
			平均	1.895	39.898	3.313	171.639	246.444
			標準偏差	0.813	15.019	1.021	57.654	63.994
			CV%	42.9	37.6	30.8	33.6	26.0
			最小値	1.00	14.07	2.12	57.43	145.57
			中央値	1.74	37.02	3.17	180.09	241.74
			最大値	4.02	69.05	5.36	264.45	332.10
			幾何平均	1.778	37.157	3.183	160.056	238.688
			幾何CV%	36.99	43.89	30.51	45.41	27.86
1	20	あり	N	8	8	7	8	7
			平均	2.935	96.589	2.946	586.103	499.866
			標準偏差	2.077	36.954	0.857	556.166	226.187
			CV%	70.8	38.3	29.1	94.9	45.2
			最小値	1.83	49.87	1.81	230.06	294.47
			中央値	2.31	104.54	3.01	444.23	520.36
			最大値	8.03	138.69	4.02	1912.52	939.05
			幾何平均	2.578	89.711	2.833	453.552	461.828
			幾何CV%	50.30	44.50	31.46	78.77	44.05
2	60	なし	N	18	18	17	18	17
			平均	1.528	139.589	2.861	681.542	792.552
			標準偏差	0.689	47.223	1.381	482.593	525.000
			CV%	45.1	33.8	48.3	70.8	66.2
			最小値	0.98	73.42	1.48	265.85	293.67
			中央値	1.50	131.78	2.36	503.20	616.68
			最大値	3.95	253.14	6.98	2072.02	2195.38
			幾何平均	1.429	132.558	2.640	576.084	673.986
			幾何CV%	36.00	33.88	40.27	60.19	60.92

10

20

30

40

50

## 【表 3 9 - 1】

表 3 9 - 血漿中のデクスメデトミジンの P K パラメーター推定値の個別統計量及び要約統計量

コホート	用量 (ug)	再投与	対象識別番号	Tmax (時間)	Cmax (ng/L)	t1/2 (時間)	AUClast (hr*ng/L)	AUCINF_obs (hr*ng/L)
I	20	なし	01-001	1.50	35.54	4.10	224.01	326.88
			01-002	1.50	38.55	3.68	182.58	241.74
			01-010	1.00	59.82	2.12	104.40	145.57
			01-026	4.02	14.07		57.43	
			07-015	1.53	33.41	5.36	177.60	299.81
			07-030	2.00	34.31	2.29	176.11	203.81
			10-027	2.00	35.38	3.64	184.37	255.41
			23-016	1.48	69.05	2.95	264.45	332.10

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 2】

コホート	用量 (ug)	再投与	対象識別番号	Tmax (時間)	Cmax (ng/L)	t1/2 (時間)	AUClast (hr*ng/L)	AUCINF_obs (hr*ng/L)
			23-018	1.97	40.37	3.17	154.62	186.40
			23-020	1.95	38.49	2.51	190.81	226.26
			N	10	10	9	10	9
			平均	1.895	39.898	3.313	171.639	246.444
			標準偏差	0.813	15.019	1.021	57.654	63.994
			CV%	42.9	37.6	30.8	33.6	26.0
			最小値	1.00	14.07	2.12	57.43	145.57
			中央値	1.74	37.02	3.17	180.09	241.74
			最大値	4.02	69.05	5.36	264.45	332.10
			幾何平均	1.778	37.157	3.183	160.056	238.688
			幾何 CV%	36.99	43.89	30.51	45.41	27.86
1	20	あり	01-009	2.00	130.44	3.94	662.46	939.05
			01-013	2.00	122.23	2.73	486.82	563.33
			05-007	2.50	49.87	4.02	230.06	334.28
			05-008	2.12	66.64	2.00	272.47	304.52
			05-021	2.50	86.86	3.10	410.74	543.04
			05-023	2.50	52.29	3.01	236.04	294.47
			05-024	8.03	138.69		1912.52	
			07-028	1.83	125.70	1.81	477.73	520.36
			N	8	8	7	8	7
			平均	2.935	96.589	2.946	586.103	499.866
			標準偏差	2.077	36.954	0.857	556.166	226.187
			CV%	70.8	38.3	29.1	94.9	45.2
			最小値	1.83	49.87	1.81	230.06	294.47
			中央値	2.31	104.54	3.01	444.23	520.36
			最大値	8.03	138.69	4.02	1912.52	939.05
			幾何平均	2.578	89.711	2.833	453.552	461.828
			幾何 CV%	50.30	44.50	31.46	78.77	44.05
2	60	なし	01-044	1.00	93.67	3.10	442.23	558.81
			01-047	1.00	73.42	2.23	265.85	293.67
			01-055	1.50	113.35	2.87	474.46	562.60
			01-056	1.50	154.79	1.48	413.53	428.64
			03-036	1.55	83.52	1.62	347.11	369.07
			05-050	1.00	121.52	1.86	352.24	377.98
			05-052	1.45	105.84	2.36	330.30	369.14
			06-033	1.45	253.14	2.27	737.87	834.44
			06-034	1.53	206.42	2.35	887.27	1007.71
			06-041	2.07	144.27	6.98	1714.29	1882.10
			06-043	1.02	186.40	2.53	748.96	877.63

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 3】

コホート	用量 (ug)	再投与	対象識別番号	Tmax (時間)	Cmax (ng/L)	t1/2 (時間)	AUClast (hr*ng/L)	AUCINF_obs (hr*ng/L)
			07-048	0.98	201.12	2.91	874.85	1064.08
			08-046	2.00	93.22		346.61	
			09-042	3.95	146.17	5.43	2072.02	2195.38
			10-032	1.50	136.25	3.40	650.22	807.14
			10-035	1.50	127.27	2.78	519.54	616.68
			10-039	1.00	144.93	2.27	603.55	691.00
			10-045	1.50	127.30	2.19	486.85	537.29
			N	18	18	17	18	17
			平均	1.528	139.589	2.861	681.542	792.552
			標準偏差	0.689	47.223	1.381	482.593	525.000
			CV%	45.1	33.8	48.3	70.8	66.2
			最小値	0.98	73.42	1.48	265.85	293.67
			中央値	1.50	131.78	2.36	503.20	616.68
			最大値	3.95	253.14	6.98	2072.02	2195.38
			幾何平均	1.429	132.558	2.640	576.084	673.986
			幾何 CV%	36.00	33.88	40.27	60.19	60.92

10

20

## 【0333】

表 3 8 及び 3 9、ならびに図 1 7 及び 1 8 には、それぞれ異なる投与レベルにおいて、Tmax 中央値が 1.5 ~ 2.3 時間の範囲であることが示されている。さらに、20 ~ 60 mcg に用量が増大するにつれて、正比例的に、暴露量が増大している。コホート 1 において、1 時間後に 20 mcg を再投与することにより、Cmax の幾何平均及び AUC が 2.5 倍上昇した。

## 【0334】

図 1 9 及び 2 0 には、コホート 3 において、120 mcg の用量により、統合プラセボ群と比べて、PECS コアが有意に低下したことが示されている。とりわけ、120 mcg における PECS コアの低下は、0.5 時間時点の統合プラセボ群との差異が認められ、測定期間にわたって (6 時間) 保持された。

30

## 【0335】

実施例 8：統合失調症に罹患している対象の静脈内に注入したデクスメドミジンの効力 (鎮静及び抗興奮)、薬物動態及び安全性の臨床試験

この試験の主な目標は、標的集団において、言語刺激によって逆転できる覚醒可能な鎮静 (RASS が -1 の状態) をもたらすための、塩酸デクスメドミジンの最適な静脈内 (IV) 用量を効力及び安全性の観点で求めることであった。この目標が各参加者において達成されたら、塩酸デクスメドミジンの IV 注入を中止した。この試験の別の主な目標は、RASS を -1 にするための用量において、参加者の PECS コアによって求めた場合の興奮レベルの低下を判断することであった。

40

## 【0336】

加えて、二次目標は、以下の通りである。

## 【0337】

RASS を -1 にするのに必要な総用量まで、その薬物をどれくらい迅速に投与できるかを判断すること。

## 【0338】

試験薬物の投与を中止した後、鎮静作用がどれくらい長く持続するかを判断すること。

## 【0339】

主要目標の達成前または達成と同時に、血圧、心拍数または呼吸駆動に対して何らかの

50

有害作用が見られるかを判断すること。血圧及び心拍数に関する中止基準（臨床的に有意な事象を示す）は、以下の通りである。

【0340】

最高血圧が90 mmHg未満に低下。

【0341】

最低血圧が60 mmHg未満に低下。

【0342】

心拍数が毎分50回未満に低下。

【0343】

参加者は、試験に関連するいずれかの手順を行う前に、書面によるインフォームドコンセントを提出した。参加者全員は、組み入れ基準及び除外基準についてスクリーニングした。参加者は、注入前日のスクリーニング時（-1日目）に、治験施設に入院した。ベースライン評価を-1日目及び注入日（1日目）に行った。参加者は、1日目に、注入のための準備をし、最長で3時間注入し、鎮静からの離脱、及び中止基準を満たす、血圧または心拍数のいずれかの低下についてモニタリングした。参加者は、覚醒レベルのいずれかの低下（例えばRASSが-1である状態）から離脱し、及び/または中止基準を満たす、血圧もしくは心拍数のいずれかの低下が解消されてから3時間後まで、治験施設から退院させなかった。参加者がベースラインの状態に戻ったかを治験責任医師または受託者が判断する場合には、治験責任医師は、モニタリングの延長のために、1日目の夕方に、参加者を一晩、治験施設に入院させてから、2日目に参加者を退院させるかを決める裁量を有していた。

10

20

【0344】

試験集団には、14人の参加者（10人が活性剤、4人がプラセボ）を含めた。患者5、7、8及び9に、プラセボを投与した。患者1、2、3、4、11、12、14、16、17、18に、静脈内用塩酸デクスメドミジンを注入し、0.2 mcg/kg/時の速度から開始し、中止基準に達するか、または3時間という最長期間に達するまで、30分あたり0.1 mcg/kg/時で上昇させた。プラセボ群に無作為に割り当てられた参加者には、プラセボ溶液を、活性剤と一致する形で静脈内注入した。

【0345】

【表40】

表40：試験処置

処置	製剤	頻度
塩酸デクスメドミジン	Precedex（登録商標）	持続注入、30分ごとに増量
プラセボ	生理食塩水	持続注入

30

【0346】

参加者がうとうとしてきたら（RASSが-1になったら）、注入を停止する。最大総投与量は、1.6 mcg/kg/時であったが、その際には、所望のレベルの鎮静が達成されるか、または最高血圧、最低血圧もしくは心拍数のいずれかが最大許容低下量まで低下するかした。

40

【0347】

参加者は試験中、血圧及び心拍数のモニタリングを含め、治験施設の職員が継続的にモニタリングした。注入を開始してから、鎮静から離脱し、及び/または血圧もしくは心拍数に対するいずれかの有害作用が解消されるまで、断続的に心電図を取った。

【0348】

上記の中止基準を満たした場合にはすぐに、治験施設は注入を中止し、その参加者のパラメーターがベースラインに達するか、または、治験責任医師の判断で、その参加者が安定かつ許容されるレベルの血圧及び心拍数に達するまで、治験施設において、参加者のバイタルサインを15分おきに継続してモニタリングした。ベースラインパラメーターへの

50

回復は、血圧の低下が、薬物の投与前のベースライン値から 15 mmHg 以内であること、または心拍数が、薬物の投与前のベースライン値から毎分 10 回以内に収まることとして定義する。

【0349】

血圧または心拍数の低下が、臨床的に有意義であると治験医が判断した場合には、治験医の判断に基づき、塩酸デクスメトミジンの注入の停止に加えて、好適な治療薬を投与できるものとした。

【0350】

FDA ガイダンスに従って、重篤な有害事象 (SAE) を含む有害事象 (AE) を評価、記録及び報告した。何らかの SAE が生じた場合には、SAE の原因が明らかになるまで、試験を停止するものとした。

10

【0351】

効力の評価：

(1) リッチモンド興奮・鎮静スケール (RASS)：所望のエンドポイントは、心拍数または血圧の変化度が、プロトコールによって定められている変化度を越えなることなく、傾眠状態 (RASS が -1 である状態) をどれぐらい迅速に達成できたかであった。この試験では、参加者がその鎮静レベルを維持した長さもモニタリングしたが、参加者が覚醒し、自発的に応答したときに、鎮静から離脱したものとみなした。

【0352】

(2) PANS S：軽度に興奮状態である患者の、ベースラインからの変化。

20

【0353】

(3) 臨床的総合印象改善度 (CGI-I) (米国立精神衛生研究所、1976年) は、ベースラインと比較して 1 (非常に回復した) ~ 7 (非常に悪化した) の範囲とした。各参加者を、興奮状態の重症度に基づき、薬物を注入するごとに 15 分及び 30 分の時点、終点、及びその参加者が (覚醒レベルの観点で) ベースラインまで回復した時点で評定した。CGI-I では、疾患の重症度よりも、興奮状態の重症度に重点を置いた。

【0354】

(4) 注入を停止した後、バランス、歩行及び反応時間が低下することなく、意識の清明さ及び覚醒度がベースラインレベルまで回復したことを目安として (治験責任医師または受託者が判断した)、治験責任医師または受託者が、参加者の退院の可否を判断した。

30

【0355】

結果

(A) 効力試験

RASS (リッチモンド興奮・鎮静スケール)

治療アームの 10 人の患者のうち 9 人 (対象 1 ~ 3、11、12、14 及び 16 ~ 18) で、RASS スコアが少なくとも -1 となったのに対して、プラセボアームの患者 (対象 5 及び 7 ~ 9) では、有意義な鎮静が見られた (図 12 及び表 41 を参照されたい)。

【0356】

40

50

【表 4 1】

表 4 1 : 塩酸デクスメドミジン及び生理食塩水を注入された統合失調症患者の R A S S スコアを示している。

注入時間 (分)	注入開始後の RASS の値													
	患者番号													
	1	2	3	4	5	7	8	9	11	12	14	16	17	18
0	T	T	T	T	P	P	P	P	T	T	T	T	T	T
15	-2													-1
30		0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
45			0										-1	
60		0	-1	0	1	1	0	1	0	0	0	0		
75		-1							-1		-1	-1		
90				0	1	0	0	1		0				
105														
120				0	0	0	0	1		-1				
135				0										
150					0	0	0	1						
165														
180					0	0	0	1						

10

20

T - 治療アーム、P - プラセボアーム

【 0 3 5 7】

PEC ( P A N S S 興奮項目 )

治療アームの 10 人の患者のうち 9 人 ( 対象 1 ~ 4、11、12、14、16 及び 17 ) で、興奮状態が最低値まで低下した ( PEC スコア 7 以下で測定した場合 ) ( 表 4 2 及び図 1 3 を参照されたい )。

【 0 3 5 8】

【表 4 2】

表 4 2 : デクスメドミジン及び生理食塩水を注入された統合失調症患者の PEC データを示している。

30

時間(分)	注入開始後の PEC の値													
	患者番号													
	1	2	3	4	5	7	8	9	11	12	14	16	17	18
0	T	T	T	T	P	P	P	P	T	T	T	T	T	T
15	9	16	12	9	11	12	9	13	13	13	10	10	10	
30	5	13	12	9	10	12	9	13	13	13	9	9	8	
45		12	10	8	9	9	8	12	11	13	6	6	7	
60		11	7	8	9	8	8	12	9	10	6	6	5	
75		9	6	7	8	8	8	13	9	10	5	7		
90		7		7	8	8	7	11	7	8	5	5		
105				7	7	9	7	11		6				
120				7	8	8	7	10		5				
135				7	8	8	7	10						
150					7	8	7	9						
165					8	7	7	9						
180					8	8	7	9						

40

T - 治療アーム、P - プラセボアーム

【 0 3 5 9】

50

( B ) 薬物動態試験：( P K 試験 )

注入時間の全期間にわたって、患者の血漿中デクスメドミジンレベルも測定した。その結果は、表 4 3 に示されている。統合失調症患者におけるデクスメドミジンの最高濃度 ( C m a x ) は、約 2 2 . 4 5 p g / m l ~ 約 4 0 6 . 3 p g / m l の範囲であった。 C m a x 到達時間は、約 1 5 分 ~ 約 1 0 5 分の範囲であった。平均注入速度は、 0 . 3 6 m c g / k g / 時であり、最高速度は、約 0 . 2 m c g / k g / 時 ~ 約 0 . 6 m c g / k g / 時の範囲であった ( 図 1 4、 1 5 及び 1 6 を参照されたい )。

【 0 3 6 0 】

【表 4 3】

表 4 3 : 塩酸デクスメドミジン及び生理食塩水を注入している間のそれぞれ異なる時点における統合失調症患者の血漿中濃度 ( p g / m L ) を示している。

10

時間 (分)	血漿中濃度レベル(ピコグラム/ml)													
	1 T	2 T	3 T	4 T	5 P	7 P	8 P	9 P	11 T	12 T	14 T	16 T	17 T	18 T
0	BLQ	BLQ		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15	22.45			BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	41.01	BLQ	BLQ	2.56	15.87	48.36
30	14.72	BLQ	62.91	44.87	52.66	15.59	BLQ	54.53						
45			BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	124.07	50.51	46.53	41.17	39.93	
60				BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	150.47	108.6	406.3	67.88		
75				BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		158.54		72.26		
90				44.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		237.83				
105					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		267.3				
120					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
135					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
150					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
165					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
180					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
総注入 期間 (分)	19	75	60	149	180	180	180	179	68	103	64	66	36	30

20

\* B L Q - 定量限界未満

T - 治療、 P - プラセボ

【 0 3 6 1 】

考察：塩酸デクスメドミジンを I V 経路によって投与したところ、 1 0 人の対象のうち合わせて 7 人において、 P E C スコアが 5 0 % 以上低下し、 1 人の対象 ( 患者 1 ) は、 2 2 p g / m L の C m a x で応答した。 1 0 人の対象のうち 5 人 ( 患者 1、 2、 3、 1 6 及び 1 7 ) において、 7 2 p g / m L 以下の C m a x で、 P E C スコアが 4 0 % 低下した。これらの血漿暴露レベルにおける良好な奏効率により、上記と同程度または上記よりも高い C m a x 暴露レベルで塩酸デクスメドミジンを舌下投与すると、良好な抗興奮作用が得られることが示されている。上記の実施例 6 で示されたように、健常なボランティアに投与した舌下用塩酸デクスメドミジンでは、 1 0 マイクログラム、 2 0 マイクログラム及び 4 0 マイクログラムの用量で、良好な血漿暴露レベルが得られたことから、統合失調症の対象を含め、興奮状態の対象において、良好な抗興奮作用 ( 例えば、 P E C スコアの低下によって測定した場合 ) をもたらすうえに、血圧及び / または心拍数に対して臨床的に有意義な有害な作用を及ぼすこともないようにするには、上記のような用量が適することが示されている。

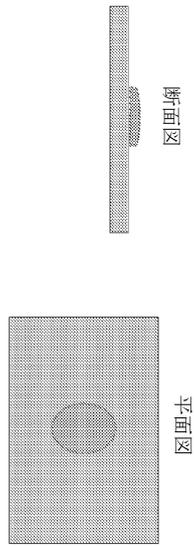
30

40

50

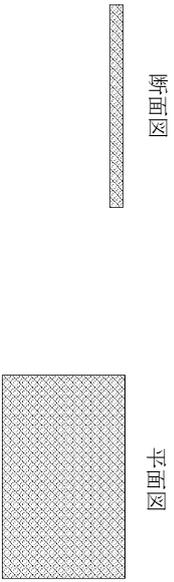
マイクロ成膜したマトリックスフィルム（側面）図及び平面（上面）図を示している。

【図 2】



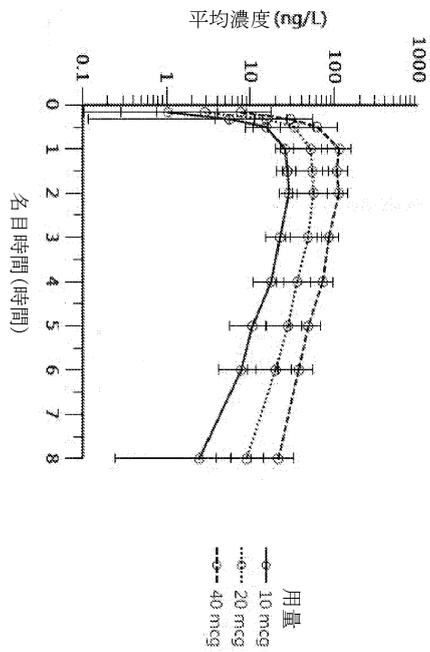
モノリス型マトリックスフィルムの断面（側面）図及び平面（上面）図を示している。

【図 1】



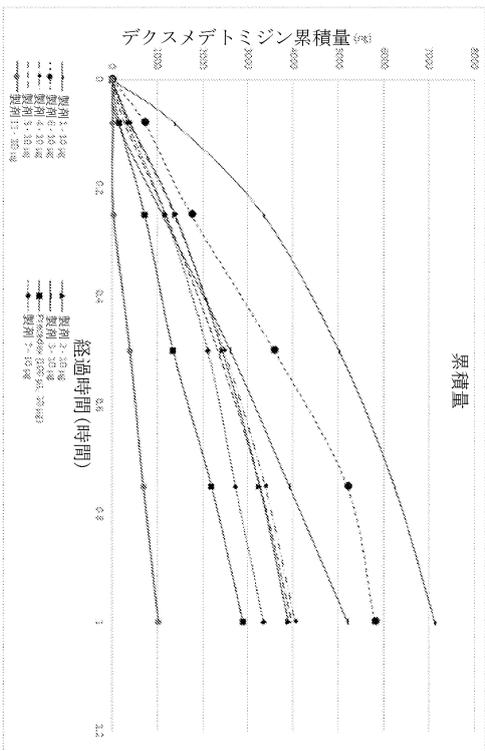
10 mcg、20 mcg 及び40 mcg という用量レベルのデクスメトミジン舌下フィルムについて、時間経過に対する血漿中デクスメトミジン対数濃度の平均-半対数スケール

【図 4】



製剤1〜7及び製剤11、ならびにPrecedex（登録商標）中のデクスメトミジンが口腔細胞培養膜を通じて拡散した量

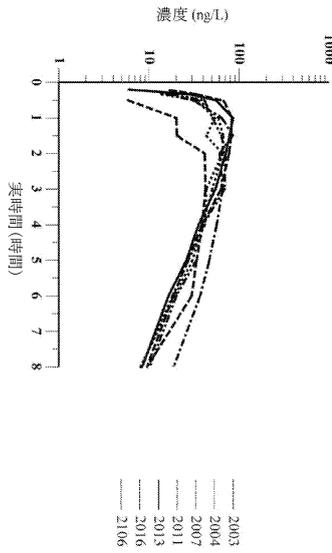
【図 3】



用量別の対象全員における、デクスマデトミジン舌下フィルム(20mg)を投与した後の個々のデクスマデトミジン濃度-時間プロファイル(半対数スケール)

用量=20 mg

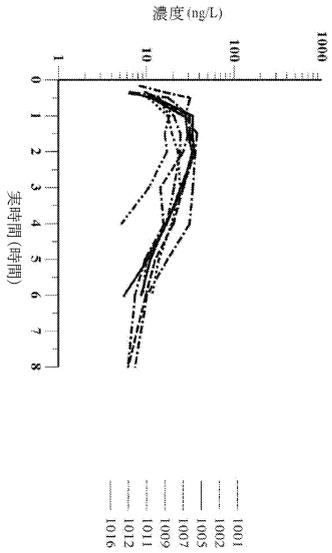
【図 5 B】



用量別の対象全員における、デクスマデトミジン舌下フィルム(10mg)を投与した後の個々のデクスマデトミジン濃度-時間プロファイル(半対数スケール)

用量=10 mg

【図 5 A】

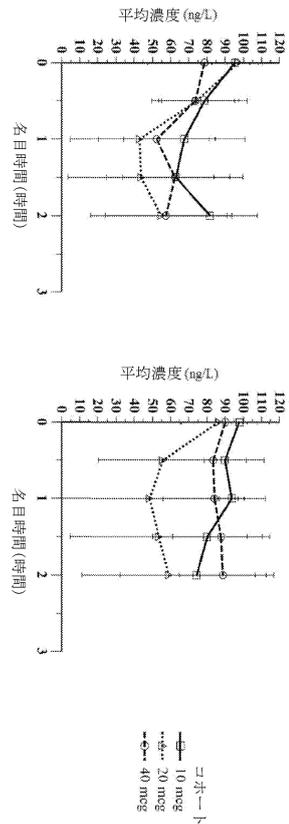


デクスマデトミジン舌下フィルム(10 mg、20 mg、40 mg)及びプラセボを投与した後の、各目時間に対するVASSスコアの平均

処置=デクスマデトミジン舌下フィルム

処置=プラセボ

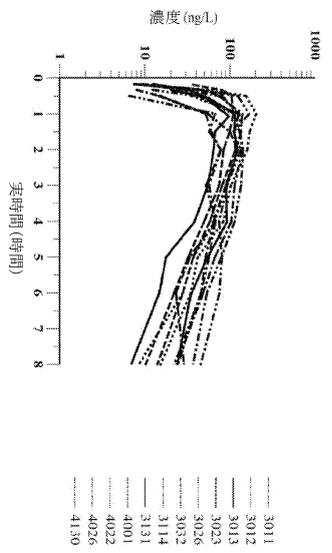
【図 6】



用量別の対象全員における、デクスマデトミジン舌下フィルム(40mg)を投与した後の個々のデクスマデトミジン濃度-時間プロファイル(半対数スケール)

用量=40 mg

【図 5 C】



10

20

30

40

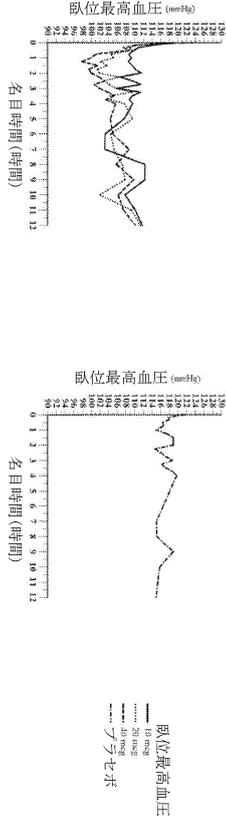
50

デクスマゼトミジン舌下フィルム(10 mg、20 mg、40 mg)及びプラセボを投与した後の、各目時間に対する臥位最高血圧

処置=デクスマゼトミジン舌下フィルム

処置=プラセボ

【図 8】

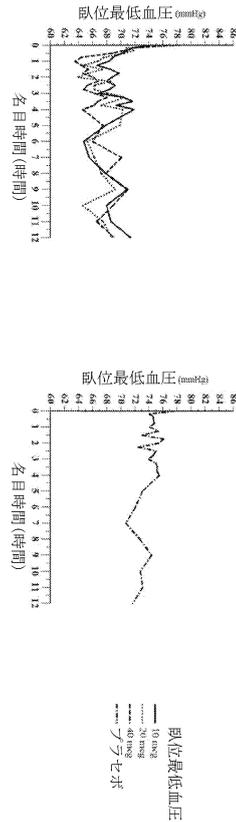


デクスマゼトミジン舌下フィルム(10 mg、20 mg、40 mg)及びプラセボを投与した後の、各目時間に対する臥位最低血圧

処置=デクスマゼトミジン舌下フィルム

処置=プラセボ

【図 10】

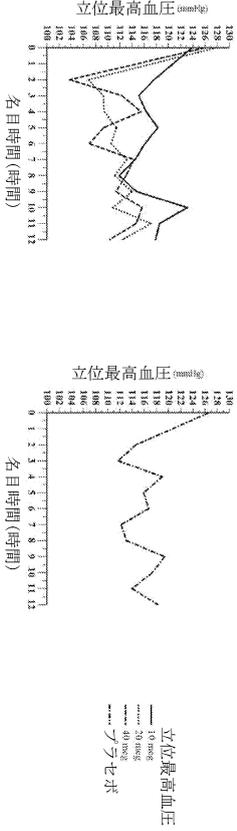


デクスマゼトミジン舌下フィルム(10 mg、20 mg、40 mg)及びプラセボを投与した後の、各目時間に対する立位最高血圧

処置=デクスマゼトミジン舌下フィルム

処置=プラセボ

【図 7】

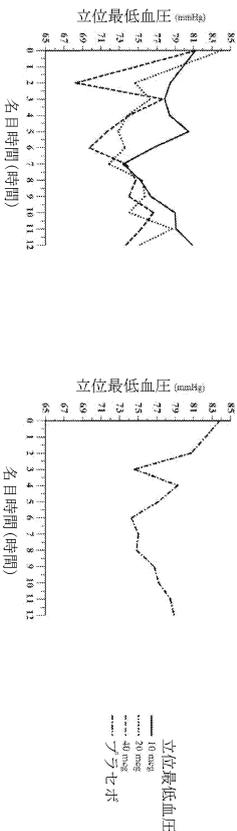


デクスマゼトミジン舌下フィルム(10 mg、20 mg、40 mg)及びプラセボを投与した後の、各目時間に対する立位最低血圧

処置=デクスマゼトミジン舌下フィルム

処置=プラセボ

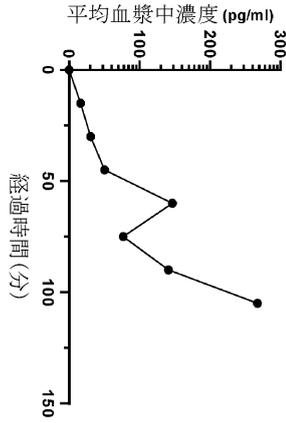
【図 9】





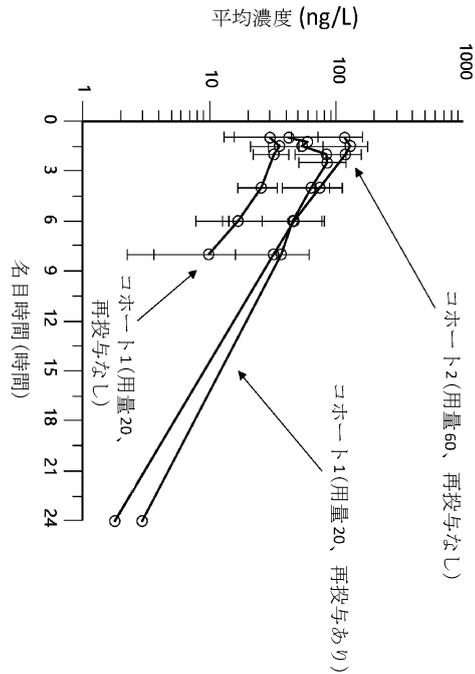
実時間に対する平均血漿中濃度 (pg/ml)。静脈内用塩酸デクスメデトミジンで処置した統合失調症患者における血漿中濃度の平均値(半対数スケール)

【図 16】



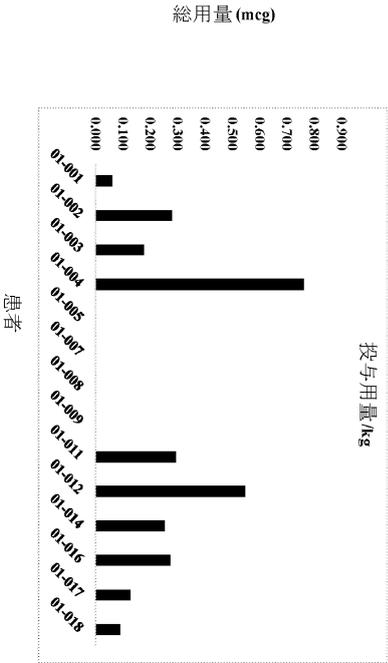
時間に対するデクスメデトミジン血漿中濃度の平均(±標準偏差)を用量レベルごとに分けたデータ(半対数スケール)

【図 18】

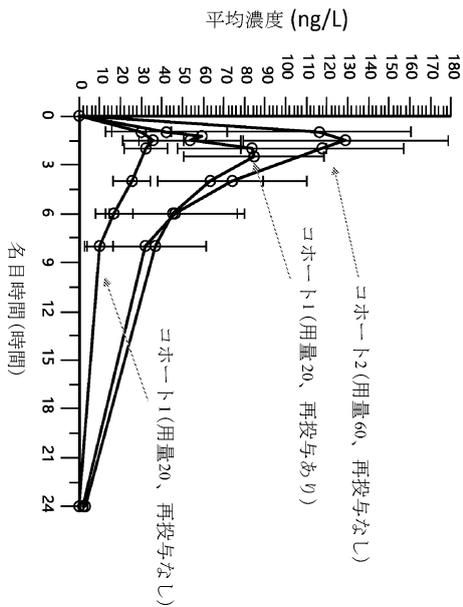


統合失調症患者が、興奮状態の治療のために静脈内投与を受けた塩酸デクスメデトミジンの総静脈内用量を示している

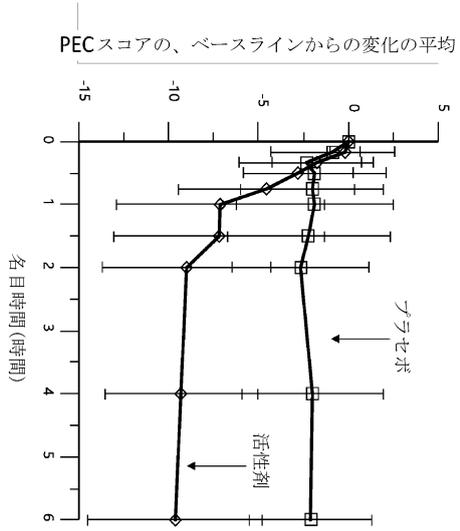
【図 15】



【図 17】

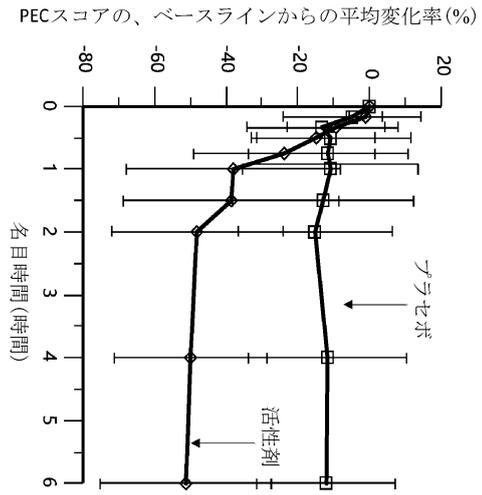


【 19 】



PECスコアの、ベースラインからの変化の平均(±標準偏差)(コホート3、用量120mcg、再投与なし)

【 20 】



PECスコアの、ベースラインからの変化率(%)の平均(±標準偏差)(コホート3、用量120mcg、再投与なし)

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- (51)国際特許分類 F I  
A 6 1 P 25/20 (2006.01) A 6 1 P 25/20
- (33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/767,422
- (32)優先日 平成30年11月14日(2018.11.14)
- (33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/787,649
- (32)優先日 平成31年1月2日(2019.1.2)
- (33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/798,842
- (32)優先日 平成31年1月30日(2019.1.30)
- (33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/849,747
- (32)優先日 令和1年5月17日(2019.5.17)
- (33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)
- (74)代理人 100117189  
弁理士 江口 昭彦
- (74)代理人 100134120  
弁理士 内藤 和彦
- (72)発明者 カクマヌ, ヴァスクマー  
インド国, グントゥール 5 2 2 0 0 1, オールド グントゥール, バーレバー ストリート, ディー  
ー. ナンバー 1 6 - 1 8 - 2 7
- (72)発明者 ヨッカ, フランク  
アメリカ合衆国, コネチカット州 0 5 6 1 1, ニュー ハイブン, ロング ワーフ ドライブ 5  
5 5, バイオエクセル セラピューティクス, インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ラティア, チェタン ダルパトバイ  
アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 5 2 5, ウッドブリッジ, ネットルトン ドライブ 1 0
- (72)発明者 ハンリー, デイヴィッド クリスチャン  
アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 8 0 4, ブルックフィールド, ウィスコンアー ロード 8 6
- (72)発明者 パーンハート, スコット デイヴィッド  
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 1 7 4 0 6, ヨーク, シャワン レーン 1 8 2 0
- 審査官 春日 淳一
- (56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 3 4 6 1 3 ( J P , A )  
特表 2 0 1 4 - 5 2 0 1 4 4 ( J P , A )  
特表 2 0 0 7 - 5 0 9 1 7 2 ( J P , A )  
米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 9 2 2 8 7 ( U S , A 1 )
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)  
A 6 1 K, A 6 1 P  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )