

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6457383号
(P6457383)

(45) 発行日 平成31年1月23日(2019.1.23)

(24) 登録日 平成30年12月28日(2018.12.28)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 M 5/20 (2006.01) A 6 1 M 5/20 5 1 0
A 6 1 M 5/142 (2006.01) A 6 1 M 5/142

請求項の数 16 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2015-504755 (P2015-504755)	(73) 特許権者	502142703
(86) (22) 出願日	平成25年4月5日(2013.4.5)		アンタレス・ファーマ・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2015-516845 (P2015-516845A)		アメリカ合衆国ニュージャージー州08628, ユーイング, プリンストン・サウス100 スイート 300
(43) 公表日	平成27年6月18日(2015.6.18)	(74) 代理人	100140109
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/035509		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開番号	W02013/152323	(74) 代理人	100075270
(87) 国際公開日	平成25年10月10日(2013.10.10)		弁理士 小林 泰
審査請求日	平成28年3月28日(2016.3.28)	(74) 代理人	100101373
(31) 優先権主張番号	61/763,395		弁理士 竹内 茂雄
(32) 優先日	平成25年2月11日(2013.2.11)	(74) 代理人	100118902
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 修
(31) 優先権主張番号	61/783,444		
(32) 優先日	平成25年3月14日(2013.3.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テストステロン組成物の針支援式ジェット注入投与

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

遠位端部および近位端部を有するハウジング部材と、
 前記ハウジング部材の中に配設されているチャンバーであって、前記チャンバーは、テストステロンを含み、かつ、防腐剤の入っていない薬剤の量を保持するように構成されている、チャンバーと、

前記チャンバーと流体連通する針であって、前記針は、リークバックを最小化するのに十分な患者の皮膚の下の深さにおいて、注入部位に前記薬剤を送達するのに十分な長さを有している、針と、

前記チャンバーの中で移動可能なプランジャーと、

前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して20秒未満で噴出させるのに十分な力を前記プランジャーに提供することができる力発生源とを含み、

使用されるときに、リークバックが存在しない、
 注入デバイス。

【請求項2】

遠位端部および近位端部を有するハウジング部材と、

前記ハウジング部材の中に配設されているチャンバーであって、前記チャンバーは、テストステロンを含み、かつ、防腐剤の入っていない薬剤の量を保持するように構成されている、チャンバーと、

前記チャンバーと流体連通する針であって、前記針は、リークバックを最小化するのに十分な患者の皮膚の下の深さにおいて、注入部位に前記薬剤を送達するのに十分な長さを有している、針と、

前記チャンバーの中で移動可能なプランジャーと、

前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して20秒未満で噴出させるのに十分な力を前記プランジャーに提供することができる力発生源と

を含み、

使用されるときに、前記注入の95%において、リークバックが存在しない、注入デバイス。

【請求項3】

遠位端部および近位端部を有するハウジング部材と、

前記ハウジング部材の中に配設されているチャンバーであって、前記チャンバーは、テストステロンを含み、かつ、防腐剤のっていない薬剤の量を保持するように構成されている、チャンバーと、

前記チャンバーと流体連通する針であって、前記針は、リークバックを最小化するのに十分な患者の皮膚の下の深さにおいて、注入部位に前記薬剤を送達するのに十分な長さを有している、針と、

前記チャンバーの中で移動可能なプランジャーと、

前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して20秒未満で噴出させるのに十分な力を前記プランジャーに提供することができる力発生源と

を含み、

使用されるときに、リークバックの量が、注入される前記薬剤の合計体積の15%未満である、注入デバイス。

【請求項4】

遠位端部および近位端部を有するハウジング部材と、

前記ハウジング部材の中に配設されているチャンバーであって、前記チャンバーは、テストステロンを含み、かつ、防腐剤のっていない薬剤の量を保持するように構成されている、チャンバーと、

前記チャンバーと流体連通する針であって、前記針は、リークバックを最小化するのに十分な患者の皮膚の下の深さにおいて、注入部位に前記薬剤を送達するのに十分な長さを有している、針と、

前記チャンバーの中で移動可能なプランジャーと、

前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して20秒未満で噴出させるのに十分な力を前記プランジャーに提供することができる力発生源と

を含み、

使用されるときに、リークバックの量が、注入される前記薬剤の合計体積の0.05%~15%、注入される前記薬剤の合計体積の0.1%~12.5%、注入される前記薬剤の合計体積の0.2%~10%、注入される前記薬剤の合計体積の0.3%~7.5%、注入される前記薬剤の合計体積の0.4%~5%、注入される前記薬剤の合計体積の0.5%~3%、注入される前記薬剤の合計体積の0.6%~2%、注入される前記薬剤の合計体積の0.7%~1%からなる群から選択されるリークバックの量を超えない、注入デバイス。

【請求項5】

遠位端部および近位端部を有するハウジング部材と、

前記ハウジング部材の中に配設されているチャンバーであって、前記チャンバーは、テストステロンを含み、かつ、防腐剤のっていない薬剤の量を保持するように構成されている、チャンバーと、

前記チャンバーと流体連通する針であって、前記針は、リークバックを最小化するのに十分な患者の皮膚の下の深さにおいて、注入部位に前記薬剤を送達するのに十分な長さを有している、針と、

10

20

30

40

50

前記チャンバーの中で移動可能なプランジャーと、
前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して20秒未満で噴出させるのに十分な力を前記プランジャーに提供することができる力発生源と
を含み、

使用されるときに、リークバックの量が、注入される前記薬剤の合計重量の15%未満である、注入デバイス。

【請求項6】

遠位端部および近位端部を有するハウジング部材と、
前記ハウジング部材の中に配設されているチャンバーであって、前記チャンバーは、テストステロンを含み、かつ、防腐剤のっていない薬剤の量を保持するように構成されている、チャンバーと、

前記チャンバーと流体連通する針であって、前記針は、リークバックを最小化するのに十分な患者の皮膚の下の深さにおいて、注入部位に前記薬剤を送達するのに十分な長さを有している、針と、

前記チャンバーの中で移動可能なプランジャーと、
前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して20秒未満で噴出させるのに十分な力を前記プランジャーに提供することができる力発生源と
を含み、

使用されるときに、リークバックの量が、注入される前記薬剤の合計重量の0.1%~15%、注入される前記薬剤の合計重量の0.5%~12.5%、注入される前記薬剤の合計重量の1%~10%、注入される前記薬剤の合計重量の2%~7.5%、および、注入される前記薬剤の合計重量の3%~5%からなる群から選択されるリークバックの量を超えない、注入デバイス。

【請求項7】

請求項1から6のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記注入部位が皮下にある、注入デバイス。

【請求項8】

請求項1から6のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記プランジャーにかかる前記力が、前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して15秒未満で噴出させるように構成されている、注入デバイス。

【請求項9】

請求項1から6のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記プランジャーにかかる前記力が、前記薬剤のすべてを前記チャンバーから前記針を通して15秒未満で噴出させるように構成されている、注入デバイス。

【請求項10】

請求項1から6のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記プランジャーにかかる前記力が、前記薬剤のすべてを前記チャンバーから前記針を通して10秒未満で噴出させるように構成されている、注入デバイス。

【請求項11】

請求項1から6のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記針の長さが、5mmを上回る、注入デバイス。

【請求項12】

請求項1から6のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記針の長さが、20mm未満である、注入デバイス。

【請求項13】

請求項1から6のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記針の長さが、5mm以上12mm以下である、注入デバイス。

【請求項14】

請求項1から6のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記針ゲージが、27ゲージである、注入デバイス。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記針ゲージが、25ゲージから30ゲージである、注入デバイス。

【請求項 16】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の注入デバイスであって、前記注入デバイスが、カラーをさらに含み、前記カラーが、前記針を取り囲み、カラーキャビティーを画定しており、前記カラーが、周辺のおよび前方の皮膚に接触する表面を有しており、前記表面は、前記針および注入部位を取り囲み、不連続的であり、前記針および注入部位から所定の領域だけ半径方向に間隔を置いて配置されており、前記所定の領域は、患者の皮膚が前記カラーキャビティーの中に移動することを可能にするのに十分な大きさであり、前記針を適正に位置付けし、前記注入部位への前記物質の筋肉送達のために前記患者を突き通し、前記皮膚の中の押し戻し圧力が前記注入部位を通して前記物質を押し出すことを抑制または防止しながら、前記注入された物質が前記皮膚の下に広がることを可能にする、注入デバイス。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

[0001]本出願は、2012年4月6日に出願された米国仮特許出願第61/621,298号、2013年3月14日に出願された米国仮特許出願第61/783,444号、2013年2月11日に出願された米国仮特許出願第61/763,395号、および、2013年3月11日に出願された米国仮特許出願第61/776,283号の優先権を主張し、それらのすべてが、参照により本明細書に組み込まれている。

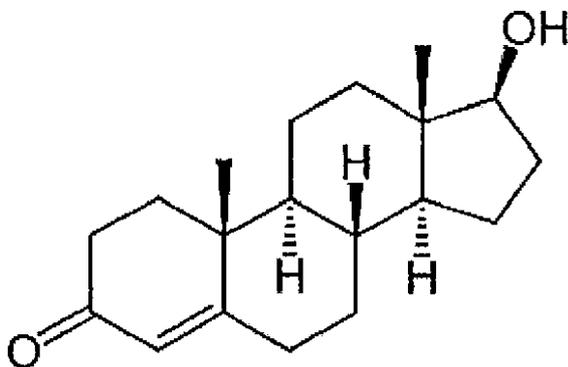
20

【0002】

[0002]テストステロンは、アンドロゲングループのステロイドホルモンである。一般に、アンドロゲンは、アンドロゲン受容体とともに、タンパク質合成、および、その組織の成長を促進する。テストステロンは、同化作用があり、それは、骨および筋肉量を増やすことを意味する。テストステロンは、以下の構造式を有している。

【0003】

【化1】



30

40

【背景技術】

【0004】

[0003]テストステロンのもともとの使用および初期の使用は、テストステロンの自然な体内生産が過度に不足しているか、または、まったくない男性（性腺機能低下症を有する男性）を治療するためのものである。しかし、また、年月とともに、テストステロンは、例えば、不妊症を低減させること、性無欲症または勃起不全を治すこと、骨粗しょう症を治すこと、陰茎肥大を促すこと、身長成長を促すこと、骨髄刺激を促すこと、貧血症および食欲刺激の影響を低減させることなど、多くの他の条件も与えられてきた。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0005】

[0004]皮下注射、ならびに、経皮的クリーム、ジェル、およびパッチを含む、テストステロンに関するいくつかの適用方法が存在している。しかし、皮下注射は、苦痛を伴い、不都合である傾向があり、赤血球増加症のリスクを増加させる。経皮的クリーム、ジェル、およびパッチは、高価であり、投与の部位にきびおよび皮膚炎を生じさせ、毎日の投与の低コンプライアンスをもたらし、一部の患者に十分なテストステロンレベルを提供しないことが多い。

【0006】

[0005]したがって、患者にテストステロンを投与する従来の方法（例えば、皮下注射、ならびに、経皮的クリーム、ジェル、およびパッチ）に勝る利益および改善を提供する、

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

[0006]一実施形態では、本発明は、遠位端部および近位端部を有するハウジング部材と、ハウジング部材の中に配設されているチャンバーであって、チャンバーは、テストステロンを含む防腐剤の入っていない薬剤の量を保持するように構成されている、チャンバーと、チャンバーと動作可能に関連付けられた針であって、針は、リークバックを最小化するのに十分な、患者の皮膚の下の深さにおいて、注入部位に薬剤を送達するのに十分な長さを有している、針と、チャンバーの中で移動可能なプランジャーと、薬剤の少なくとも一部分をチャンバーから針を通して約20秒未満で噴出させるのに十分な力をプランジャーに提供することができる力発生源とを含む、注入デバイスを含む。

20

【0008】

[0007]別の実施形態では、本発明は、エナント酸テストステロンおよびごま油を含む組成物であって、エナント酸テストステロンは、約50mg/ml、約75mg/ml、約100mg/ml、約125mg/ml、約150mg/ml、約175mg/ml、約200mg/ml、約225mg/ml、および約250mg/mlからなる群から選択される濃度で存在している、組成物を含む。

【0009】

[0008]別の実施形態では、本発明は、エナント酸テストステロンおよびごま油を含む組成物であって、エナント酸テストステロンは、約50mg/ml、約75mg/ml、約100mg/ml、約125mg/ml、約150mg/ml、約175mg/ml、約200mg/ml、約225mg/ml、および約250mg/mlからなる群から選択される濃度で存在しており、組成物は、エナント酸テストステロン沈殿物が実質的に入っていない、組成物を含む。

30

【0010】

[0009]別の実施形態では、本発明は、テストステロンを投与する方法であって、方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に入っている、単位用量のテストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む、防腐剤の入っていない組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後に、血漿中テストステロンレベルが、Z1期間にわたって、約200ng/dlから約1800ng/dlの間に維持される、方法を含む。

40

【0011】

[0010]別の実施形態では、本発明は、テストステロンを投与する方法であって、方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に入っている、単位用量のテストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む、防腐剤の入っていない組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後に、血漿中テストステロンレベルが、Z2期間（例えば、治療の間に拡張された期間）にわたって、治療効果のあるレベルに維持される、方法を含む。

【0012】

50

[0011]本開示のこれらの目的、特徴、および利点、ならびに、他の目的、特徴、および利点は、図面と併せて以下の非限定的な詳細な説明を考慮することによって明らかになることとなる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】[0012]本開示の一実施形態による注入デバイスの側面図である。

【図2】[0013]安全状態にある図1の注入デバイスの、線A-Aに沿った断面図である。

【図3】[0014]図2に示されている断面の一部分の拡大図である。

【図4A】[0015]図1の注入デバイスと接続して使用される安全部材の斜視図である。

【図4B】図1の注入デバイスと接続して使用される安全部材の斜視図である。

10

【図5】[0016]安全状態にある図1のデバイスの追加的な断面図である。

【図6A】[0017]準備完了状態にある図1の注入デバイスの断面図である。

【図6B】[0018]注入状態の開始時の図1の注入デバイスの断面図である。

【図6C】[0019]注入状態の終了時の図1の注入デバイスの断面図である。

【図6D】[0020]ロックされた状態にある図1の注入デバイスの断面図である。

【図7】[0021]図1の注入デバイスと関連付けられる針ガード、スリーブ、およびロックリングのアセンブリの分解図である。

【図8】[0022]図1の注入器の一実施形態による針ガードの斜視図である。

【図9】[0023]図1に示されているキャップの断面図である。

【図10】[0024]本開示による注入デバイスの一実施形態の液体チャンバーの中の圧力を、時間の関数として示すグラフである。

20

【図11】[0025]無針ジェット注入ノズルの断面図である。

【図12】[0026]本開示の一実施形態を図示するグラフであり、血清テストステロンが、注入後にピークを示し、それ以降に、治療効果のあるレベルまで減少していることを示すグラフである。

【図13】[0027]ミニブタの血清の中のテストステロンの平均濃度を図示する表である。

【図14】[0028]図13のグループ1のミニブタの中のテストステロンの血清濃度を図示するグラフである。

【図15】[0029]図13のグループ2のミニブタの中のテストステロンの血清濃度を図示するグラフである。

30

【図16】[0030]ごま油の中のエナント酸テストステロン200mg/mlの、自動注入器による0.5ml注入に関するテストステロンの血清濃度を図示するグラフである。

【図17】[0031]ごま油の中のエナント酸テストステロン200mg/mlの、針およびシリンジによる0.5ml注入に関するテストステロンの血清濃度を図示するグラフである。

【図18】[0032]ごま油の中のエナント酸テストステロン100mg/mlの、自動注入器による0.5ml注入に関するテストステロンの血清濃度を図示するグラフである。

【図19】[0033]ごま油の中のエナント酸テストステロン100mg/mlの、針およびシリンジによる0.5ml注入に関するテストステロンの血清濃度を図示するグラフである。

40

【発明を実施するための形態】

【0014】

[0034]図面を通じて、同じ参照番号および文字は、別段の記載がない限り、図示されている実施形態の同様の特徴、エレメント、コンポーネント、または部分を示すために使用されている。そのうえ、本開示は、図を参照して、ここで詳細に説明されることとなるが、それは、例示目的の実施形態に関連してそのように説明され、図に示されている特定の実施形態によって限定はされない。

【0015】

[0035]添付の図面を参照して、本発明の様々な実施形態が、より完全に以下に説明されている。すべてではないがいくつかの本発明の実施形態が、明確に示されている。実際に

50

、本発明の様々な実施形態は、多くの異なる形態で具現化することが可能であり、明示的に説明されている実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではない。同様の番号は、全体を通して同様のエレメントを参照している。単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「前記(the)」は、文脈がそうでないことを明確に指示していなければ、単数形および複数形を含む。

【0016】

[0036] A . 定義

[0037] 「リークバック」は、その用語が本明細書で使用されているときには、薬剤の注入の間の、および/または、薬剤の注入の後の、注入部位からの薬剤のリークエージを参照している。

10

【0017】

[0038] 「リークバックが実質的にない」は、本明細書で使用されているように、注入によるリークバックの量を参照しており、その量は、合計体積の約0.05ml未満もしくは約6%未満、または、薬剤の重量の約6%未満である。ある実施形態では、「リークバックが実質的にない」は、注入が完了した直後に注入の部位を横切って指をスワイプさせることによって容易に検出できない量以下のリークバックの量である。ある実施形態では、「リークバックが実質的にない」は、注入によって投与されたテストステロンの治療効果が実質的に変化させられないようなリークバックの量である。非限定的な例として、リークバックの量は、テストステロンの特定の濃度を有する流体組成物の液体体積で参照することが可能であり、または、リークバックの量は、合計リークバック体積の中に存在するテストステロンの量(例えば、mgテストステロン)の観点から、または、リークバックを経験する人のうちの注入患者の数の観点から参照することが可能である。

20

【0018】

[0039] 「リークバックを最小化する」ということは、その用語が本明細書で使用されているときには、薬剤の注入と関連付けされるリークバックを抑制または防止することであり、注入と関連付けされるリークバックを経験する患者の数を低減させることを含むが、それに限定されない。

【0019】

[0040] 「防腐剤」は、その用語が本明細書で使用されているときには、例えば薬剤などの医薬組成物を保存する目的のために使用されることが当技術分野で知られている化合物を参照している。本明細書で使用されているように、防腐剤は、抗菌安定性を助けるように、および、したがって、抗菌作用を有するように、意図的に使用される。典型的には防腐剤であるとは考えられない物質、または、典型的には他の組成物を保存するために使用されない物質は、この定義に包含されてはいない。

30

【0020】

[0041] 「AUC」は、患者の血液中、血漿中、または血清中の化合物(例えば、テストステロンなど)またはその代謝産物の濃度を、化合物の患者への投与後の時間の関数として表す曲線の下での面積である。例えば、本明細書で説明されているようなテストステロンの投与後に、テストステロンのAUCは、様々な時間間隔において、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析(LC-MS/MS)などのような方法を使用して、血液中のテストステロンまたはテストステロンの代謝産物の濃度を測定することによって、および、血液中濃度、血漿中濃度、または血清中濃度-対-時間曲線の下での面積を計算することによって、決定することが可能である。濃度対時間曲線は、薬物動態プロファイルと称される場合もある。薬物濃度対時間曲線からAUCを計算するための適切な方法は、当技術分野でよく知られている。したがって、テストステロンに関するAUCは、患者へのテストステロンの投与後の患者の血液の中のテストステロンの濃度を測定することによって、決定することが可能である。

40

【0021】

[0042] 「バイオアベイラビリティ」は、患者への化合物の投与後に患者の体循環に到達し、例えば、化合物に関する血液中濃度または血漿中濃度を評価することによって決

50

定され得る化合物（例えば、テストステロンなど）の量を参照している。

【0022】

[0043]「生物学的に同等である」は、その用語が本明細書で使用されているときには、（a）注入器による患者への薬剤の1回用量の投与後の患者の血漿中の薬剤（例えば、テストステロン）の最大濃度（「Cmax」）、（b）注入器による患者への薬剤の1回用量の投与後の患者の血漿中の薬剤の最大濃度に到達するまでの時間（「Tmax」）、および、（c）注入器による注入薬剤による患者への薬剤の1回用量の投与後の患者の血漿中の薬剤の濃度の曲線の下面積（「AUC」）の信頼区間のうちの1つまたは複数が、代替的な経路によって送達される同じ薬剤の測定信頼区間の約80%から約125%の間に入るということを参照している。

10

【0023】

[0044]「患者」および「被投与者」は、両方とも、例えば、人間などのような哺乳類を独立して含む。

【0024】

[0045]「約」は、参照されている値の±10%の範囲を意味するように理解される。しかし、値に関連して「約」を使用することは、参照されている値の単独での可能性を除外していない。例えば、「約400」は、「400」と「360~440」の両方を完全に支持するように理解される。

【0025】

[0046] B. 本発明の組成物、方法、および実施形態

20

[0047]本開示は、注入器の実施形態、ならびに、単独で、または、注入器の実施形態と組み合わせて使用するのに適切な組成物および方法を包含する。

【0026】

[0048] I. 注入器

[0049]典型的な皮下注射シリンジは、ユーザーの指のうちの1つまたは複数の押し出す力を利用し、注入を送達する。いくつかの実施形態では、本開示の動力駆動式注入器は、被投与者が、そのような押し出し力を利用する必要なしに、それぞれの注入において、事前に設定された深さに、テストステロン製剤を繰り返して正確に迅速に投与することを助けるように構成されている。

【0027】

30

[0050]いくつかの実施形態では、動力駆動式注入器は、自動注入器、無針ジェット注入器、または、針支援式のジェット注入器（集合的に「注入器」と称される）を含む。

【0028】

[0051]動力駆動式注入器の既知の自動注入器の実施形態は、薬剤チャンバーの中に中程度から低度の圧力を発生させるエネルギー供給源を使用し、薬剤チャンバーの中に含有されている薬剤が、指駆動式のシリンジによる圧力および速度と同様の低い速度で射出されるようになっている。それとは対照的に、本開示の動力駆動式注入器の自動注入器の実施形態は、薬剤チャンバーの中に中程度から高度の圧力を発生させるエネルギー供給源を使用し、薬剤チャンバーの中に含有されている薬剤が、速い速度で射出され、約10秒未満で被投与者の中へ完全に注入されるようになっている。動力駆動式注入器の他の実施形態は、ジェット注入器であり、それは、針支援式のジェット注入器または無針ジェット注入器とすることが可能である。ジェット注入器の実施形態は、流体ジェットとして注入器を出ていくのに十分な圧力、力、および速度で薬剤を噴出させるために、薬剤チャンバーの中に高い圧力を発生させるように選択されたエネルギー供給源を有するように構成することが可能である。以下にさらに詳細に説明されているように、自動注入器または皮下注射シリンジを介して被投与者の中へ注入される薬剤は、典型的に、針先端部の近くにポーラス状に送達され、リークバックが起こり得るようになっており、ジェット注入器から送達される薬剤は、典型的に針先端部から遠く離れた組織の中へ急速にスプレーされ、典型的に、針先端部の局所にポーラス状に薬剤を沈着させ（deposit）ず、リークバックが最小化されるようになっている。無針ジェット注入器は、十分な圧力および注入速度を

40

50

使用し、流体ジェットが、皮膚の外側層を破って通過し、薬剤をその下に沈着させるようになっている。針支援式のジェット注入器は、皮膚の外側部分を破って通過するために針を用いているので、無針ジェット注入器よりも低い圧力を使用することが可能であるが、それは、薬剤が流体ジェットとして針先端部を出ていけるように十分に高い圧力および速度を有している。

【0029】

[0052]本明細書で開示されている注入器のいくつかの実施形態は、使い捨てのまたは単回投与の注入器であり、それは、注入器のチャンバーの中に、または、注入器の中に含有されたカートリッジの中に含有されている薬物の全体積をシングルショットで送達するように構成されている。他の実施形態では、注入器は、注入器の内容物、または注入器内のカートリッジの内容物の一部分だけを注入するように構成されており、ワンショットで送達されることとなる注入の体積の選択を可能にするための投与量設定メカニズム、または、調節可能な投与量を提供するための他のメカニズムを使用することが可能である。先述の実施形態のそれぞれでは、注入器は、事前充填することが可能であり、または、薬剤の投与量を有するカートリッジを受け入れるように構成することが可能である。代替的な実施形態は、当技術分野で知られているように充填可能となるように構成されている。

10

【0030】

[0053]本開示によって提供される注入器は、テストステロン製剤を自己注入するために、患者によって利用され得る。本開示の様々な態様は、医療提供者の支援なしの、被投与者によるテストステロン製剤の自己注入に関する。特定の実施形態では、注入器は、自動注入器または針支援式のジェット注入器の実施形態などのように、被投与者の目標組織の中へテストステロン製剤を注入するために針を使用し、一方、他の実施形態は、無針注入器であり、および、したがって、被投与者の目標組織の中へテストステロン製剤を注入するために針を必要としない。特定の実施形態では、注入器は、テストステロン製剤を完全におよび迅速に送達するのに十分な圧力を利用することが可能である。特定の実施形態では、注入器は、1つまたは複数のテストステロン製剤を完全におよび迅速に流体ジェットの状態で送達するのに十分に高い圧力を利用することが可能である。

20

【0031】

[0054]いくつかの実施形態では、本開示によって提供される動力駆動式注入器は、それらを、注入を送達する状態に置くために、任意のプライミング (priming) または準備の段階を必要とせず、それによって、テストステロン製剤が空気に暴露されること、および/または、送達ショットの前に注入器の針からテストステロン製剤を早期に放出することを低減または排除する。したがって、被投与者または注入器の非使用者が注入器の中に含有されているテストステロン製剤と接触するリスクが、低減または排除される。

30

【0032】

[0055]本発明とともに使用するために適切な注入器は、同時係属中の表題「Needle Assisted Jet Injector Device Having Reduced Trigger Force」の出願番号第61/763,395号、および、表題「Needle Assisted Jet Injector Device Having Reduced Trigger Force」の出願番号第61/776,283号に示されている注入器を含み、それぞれの内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

40

【0033】

[0056]図1～図5を参照すると、本開示の実施形態による注入器の実施形態が提示されている。これらの図に示されている実施形態は、針注入器であり、使用されているスプリングおよび送達導管(針および注入出口部を含む)に応じて、自動注入器または針支援式のジェット注入器として構成することが可能である。示されている注入器12は、外側ハウジング部材14を有しており、外側ハウジング部材14は、ユーザーが注入器12を扱うことを可能するように構成されており、図2に示されているコンポーネントのほとんどを実質的に収容している。いくつかの実施形態では、外側ハウジング14は、スナップ嵌

50

合もしくは圧入によって、または、接着剤もしくは溶接などを使用して互いに取り付けられるように構成され得る2つの嵌め合い部分14a、14bから形成されている。ハウジング14は、その中に薬剤チャンバー22を含み、薬剤チャンバー22は、例えば、テストステロン製剤などのような1つまたは複数の液体薬剤を貯蔵および注出するように構成されている。図2に示されている実施形態では、薬剤チャンバー22は、ハウジング14の中に嵌合するプレフィルドシリンジ18の中に形成されているが、既知のタイプのカートリッジ（それは、薬剤を事前充填され得るか、または再充填可能であるものなどがある）を含む他のタイプの流体チャンバーを使用することも可能である。追加的に、薬剤チャンバー22は、ハウジング14の中に一体的に形成することが可能である。

【0034】

[0057]ある実施形態では、プレフィルドシリンジのストッパー部分、または、プレフィルドシリンジの中に含有される薬剤を含有することを支援するように設計されている、プレフィルドシリンジの他の部分は、プレフィルドシリンジの中に含有される1つまたは複数の成分に対して化学的に耐性のある材料から作製されている。ある実施形態では、適切なストッパーは、浸出可能な材料もしくは抽出可能な材料を最小化または低減し、および/または、酸、塩基、炭化水素、油、脂質、炭水化物、または酸素のうちの1つもしくは複数に対して耐性がある。適切なストッパーの非限定的な例は、物理的に改質されたゴム、化学的に改質されたゴム、テフロン、および、テフロンコーティングされた材料を含む。ある実施形態では、ストッパーは、とりわけ、同じ油ベースの組成物を含有するために使用される標準的なゴムストッパーの機能と比較したときに、ストッパーの安定性、および/または、油ベースの組成物を含有するためのその機能を強化する任意の材料から構成されている。

【0035】

[0058]示されている実施形態では、安全部材80が、外側ハウジング14の近位端部に位置付けされており、複数のタブによって、外側ハウジング14に取り外し可能に付加されており、複数のタブは、外側ハウジング14の中に形成されている整合用開口部を通して延在し、安全部材80と外側ハウジング14との間の圧入を形成する。安全部材80は、例えば、注入器12の出荷または取り扱いの間の注入デバイスの意図しない射出の可能性を防止または低減させるように構成されている。安全部材80は、注入器12のユーザーによって取り外され、注入器12を拘束なしに使用することを可能にすることができる。注入器の代替的な実施形態は、安全部材80なしの構造とすることが可能である。

【0036】

[0059]さらなる実施形態では、スリーブ16が、ハウジング14の中に収容され、ハウジング14に装着されており、シリンジ支持部材としての役割を果たしている。いくつかの実施形態では、スリーブ16は、例えば、BD Hypak（商標）のプレフィルドシリンジ（Becton, Dickinson and Company）などのような、プレフィルドシリンジ18、ケーブル、または、当技術分野で既知のタイプの他の容器を保持および位置付けするように構成されている。示されている実施形態において使用するのに適切なプレフィルドシリンジの1つの例は、Becton Dickinson Hypak（商標）などのように、様々なサイズおよび体積で利用可能であるものである。いくつかの実施形態では、シリンジ本体部のガラスを、針に接着させることが可能である。プレフィルドシリンジを使用することは、注入器が組み立てられるときに、薬剤の取り扱いを容易にし、また、プレフィルドシリンジの中で薬剤がどのように保存され挙動するかについての広範な知識体系が存在している。いくつかの実施形態では、スリーブ16は、スナップ嵌合、接着剤、溶接、または、別の既知の取り付けなどによって、ハウジング12に実質的に固定されている。プレフィルドシリンジ18は、薬剤チャンバー22をその内部に画定する容器部分20を有することが可能であり、薬剤チャンバー22は、注入可能な薬剤（例えば、テストステロン製剤など）で事前充填されている。他の実施形態では、薬剤容器およびチャンバーは、例えば、ハウジング、針ハブ32、または、注入器の他の注入出口部分と一体化され得るか、または、それらの中に保持され得るチャンバーな

10

20

30

40

50

どのような、他の構造体によって提供される。プレフィルドシリンジ 18 の遠位端部には、注入を支援する針 24 がある。特定の実施形態では、針 24 の長さは、5 mm 未満である。一実施形態では、針 24 の長さは、5 mm を上回る。一実施形態では、針 24 の長さは、10 mm 未満である。一実施形態では、針 24 の長さは、10 mm を上回る。一実施形態では、針 24 の長さは、20 mm 未満である。一実施形態では、針 24 の長さは、20 mm を上回る。他の実施形態では、針 24 の長さは、約 1 mm、約 2 mm、約 3 mm、約 4 mm、約 5 mm、約 6 mm、約 7 mm、約 8 mm、約 9 mm、約 10 mm、または、先述の長さから決定可能な任意の範囲（例えば、約 4 mm ~ 約 6 mm、もしくは、約 8 mm ~ 約 10 mm）である。針 24 は、既知の当技術分野で知られているように、患者の組織（それは、いくつかの実施形態では皮膚である）を突き通すように構成されている注入先端部 26 を有している。針孔部が当技術分野で知られているように、針 24 を通って延在している。孔部は、薬剤チャンバー 22 の中の薬剤に流体連通しており、薬剤を注入するために針先端部 26 において開口している。

10

【0037】

[0060] 針 24 とは反対側の薬剤チャンバー 22 の近位端部には、薬剤チャンバー 22 の中の薬剤をシールするプランジャー 28 がある。いくつかの実施形態では、シリンジ壁部は、チューブ状の部分を含み、チューブ状の部分は、いくつかの実施形態では、遠位端部において閉鎖し、近位端部において開口し、薬剤チャンバー 22 を画定しているチューブ状の部分を含む。プランジャー 28 は、チューブ状の部分の中にスライド可能に受け入れられている。プレフィルドシリンジ 18 は、プランジャー 28 を遠位方向に変位させると、薬剤チャンバー 22 の体積が減少させられ、チャンバー 22 から針 24 の孔部を通して薬剤を外に出させるように構成されている。薬剤チャンバー 22 の遠位端部には、針ハブ部分 32 があり、針ハブ部分 32 には、針が装着されている。シリンジフランジ 35 が、シリンジ壁部の近位端部から半径方向に延在している。カートリッジ、ケーブル、または、薬剤を含有するためのチャンバーを画定する他の容器を使用する注入器の実施形態では、針は、例えば、カートリッジ、ケーブル、または他の容器に直接的に接続することによって、または、別々の針ハブによって注入器の別の部分（例えば、注入器のハウジング）に接続することなどによって、異なる様式で、チャンバーに流体接続することが可能である。

20

【0038】

[0061] 図 2 に示されている実施形態では、プレフィルドシリンジ 18 は、シリンジ本体部 36 を有しており、シリンジ本体部 36 において、フランジ 35、シリンジ壁部、およびハブ部分 32 は、一体構造のものである。いくつかの実施形態では、シリンジ本体部 36 を構成している材料はガラスであるが、例えば、プラスチックまたは金属などのような他の材料を他の実施形態で使用することも可能である。プレフィルドシリンジ 18 の遠位端部を半径方向に位置決めするために、いくつかの実施形態では、スリーブ 16 は、幅の狭い孔部分 51 を有しており、幅の狭い孔部分 51 は、シリンジ壁部の外側に当接するように構成することが可能である。幅の狭い孔部分 51 は、エラストマーなどのような弾性材料から作製することが可能であるか、または、それは、半径方向に整合された弾性的に可撓性の一連のフィンガー部などによって、スリーブ 16 の残りの部分と一体的に作製することも可能である。追加的に、シリンジ 18 の近位部分は、衝撃吸収デバイス 33 によって適切な位置に保持することが可能であり、衝撃吸収デバイス 33 は、いくつかの実施形態では、シリンジ本体部 36 の近位側を軸線方向に位置決めし、例えば、ジェット注入器の実施形態のように、ラム 60 の突然の射出の衝突による衝撃を吸収し、ラム 60 は、薬剤チャンバー 22 または容器 20 の中に圧力上昇を発生させる。

30

40

【0039】

[0062] また、トリガーマカニズムをハウジング 14 の中に収容することが可能である。いくつかの実施形態では、トリガーマカニズムは、内側ハウジング 54 を含み、内側ハウジング 54 は、例えば、スナップ嵌合、接着剤、溶接、または、他の既知の取り付けなどによって、外側ハウジング 14 に取り付けることが可能である。トリガー突出部 56 は、

50

内側ハウジング 54 の近位端部から内向きに延在しており、外向きに弾性的に付勢されている。トリガー突出部 56 は、デバイスの射出の前にラム 60 が遠位方向に移動することを防止するために、凹部 58 でブロックする関係でラム 60 の凹部 58 の中に受け入れられている。ラム 60 は、エネルギー供給源によって注入器 10 の遠位端部に向かって移動させられ、エネルギー供給源は、いくつかの実施形態では、圧縮スプリング 52 であるが、他の実施形態では、エラストマーまたは圧縮ガススプリング、またはガス発生器などのような他の適切なエネルギー供給源を使用することも可能である。本開示の注入器とともに使用するのに適切な圧縮スプリング 52 の例は、コイルスプリングである。また、代替的な実施形態は、当技術分野で知られているような他の適切なトリガーマカニズムを使用することが可能である。

10

【 0 0 4 0 】

[0063]一実施形態では、本発明は、米国特許出願第 13, 184, 229 号（それは、その全体が参照により本明細書に組み込まれている）に説明されているようなカム式のラムアセンブリを含む。

【 0 0 4 1 】

[0064]ラッチハウジング 64 は、内側ハウジング 54 の外部に設けられ、凹部 58 の中にトリガー突出部 56 をブロックする関係で保ち、射出が作動させられるまで近位位置にラム 60 を保持することが可能である。ラッチ 64 は、外側ハウジング 14 の内側において、内側ハウジング 54 に対して（いくつかの実施形態では軸線方向に）スライド可能であり、いくつかの実施形態では、ラッチ 64 は、内側ハウジング 54 を取り囲んでいる。いくつかの実施形態では、ラッチ 64 は、外側ハウジング 14 に対して自由に移動することができ、安全部材 80 が取り外された後にのみ、トリガー突出部 56 によって働かされる圧力によって、適切な位置に固定される。いくつかの態様では、外側ハウジング 14 の近位端部から離れるようにラッチハウジング 54 を付勢するもの（スプリングなどを含む）は、何も存在していない。代替的な実施形態は、針で皮膚を突き刺すためにデバイスが駆動させられるときに前方にシャトル移動させられる薬剤容器を使用することが可能であり、いくつかの実施形態は、当技術分野で知られているように、近位端部において、または、ハウジングの側において、注入器の別の部分の上にあるボタンによって駆動させられるトリガーマカニズムを使用する。

20

【 0 0 4 2 】

[0065]ハウジング 14 は、針ガード 66 を有することが可能であり、針ガード 66 は、外側ハウジング 14 に対して移動可能である。図 2 に示されている針ガード 66 の実施形態では、針ガード 66 は、保護位置にあり、保護位置では、針 24 がガード 66 の中に配設されている。針ガード 66 が保護位置の中へ完全に延在させられると、リッジ部 65（図 8）が、外側ハウジング 14 の内部表面に当接し、ハウジング 14 の中に針ガード 66 を維持するようになっている。針ガード 66 は、いくつかの実施形態では、外側ハウジング 14 の中へ、近位方向に、注入位置へ後退可能とすることが可能であり、注入位置において、針先端部 26 および針 24 の端部部分は、図 6B および図 6C に示されているように、患者の中への挿入のために暴露される。いくつかの実施形態では、注入位置において、ガード 66 の近位方向の移動が防止されている。

30

40

【 0 0 4 3 】

[0066]ガード 66 が近位方向に変位させられるときに、ガード 66 がラッチ 64 を近位方向にスライドさせ、凹部 58 からトリガー突出部 56 を解放するように、針ガード 66 をラッチ 64 と関連付けすることが可能である。いくつかの実施形態では、ラッチ 64 は、ラッチング部分 68 を有しており、ラッチング部分 68 は、注入器 12 の射出の前にラム 60 でブロックする関係で位置付けされているトリガー突出部 58 を付勢および維持する関係で、内側ハウジング 54 に当接している。いくつかの実施形態では、注入位置へガード 66 を後退させることによって、ラッチ 64 が近位方向にスライドさせられると、ラッチング部分 68 が、ラッチング部分 68 が接触している内側ハウジング 54 の部分を越えてスライドし、トリガー突出部 56 がラム 60 の凹部 58 から離れるように屈曲し、ト

50

リガー突出部 56 が凹部 58 から半径方向外向きに移動し、したがって、ブロック関係から移動することを可能にする。これが起こると、スプリング 52 は、プランジャー 28 に対してラム 60 を付勢し、注入器 12 の中を遠位方向に移動する。

【0044】

[0067]いくつかの実施形態では、キャップ 110 は、注入器 12 の遠位端部に付加可能とすることが可能であり、針ガード 66 をカバーし、出荷の間の、または、注入の前の取り扱いの間のその偶発的な変位を防止するようになっている。キャップ 110 は、圧入またはねじ嵌めによって、外側ハウジング 14 の遠位端部に付加することが可能である。特定の実施形態では、キャップ 110 は、内向きに延在している一对の突起部 112 (図 9) を含むことが可能であり、突起部 112 は、遠位方向に面するリッジ部 114 を形成している。そのような実施形態では、針ガード 66 は、半径方向に延在する一对のフランジ 67 (図 8) を備えて形成することが可能であり、フランジ 67 は、注入器 12 にキャップ 110 を固定するために突起部 112 の遠位リッジ部 114 に当接するように構成されている。いくつかの実施形態では、キャップ 110 の上側縁部 116 (図 9) は、外側ハウジング 14 の遠位端部に当接することが可能であり、突起部 112 の遠位リッジ部 114 が、フランジ 67 に対抗して保持されるようになっている。キャップ 110 のこの配置は、キャップ 110 がガード 66 とハウジングとの間に並置されるので、針ガード 66 がハウジングの中へ近位方向に圧縮することを防止し、針ガード 66 を保護位置に固定し、注入メカニズムの偶発的な射出を防止することを助ける。

【0045】

[0068]いくつかの実施形態では、キャップ 110 は、ハウジング 14 に対してキャップ 110 をねじることによって、注入器 12 から取り外すことが可能であり、突起部 112 が、フランジ 67 との整合状態から移動させられるようになっており、それは、キャップ 110 が、針ガード 66 から離れるように遠位方向に移動させられることを可能にする。キャップ 110 を不注意にねじることによって起因してキャップ 110 が注入器 12 から偶発的な取り外されることを防止するために、いくつかの実施形態では、最初に強い力を必要とする (例えば、キャップ 110 を取り外すために回転を完了する前に、キャップ 110 がその閉位置からパチンと離れることを必要とするなど) ように、キャップ 110 は、ハウジング 14 および/または針ガード 66 に係合している。例えば、キャップ 110 の上側縁部 116 は、図 9 に示されているように、傾斜を付けることが可能である。傾斜は、示されているように、曲線を含むことが可能であるが、全体的に、縁部 116 は、一方の縁部 118 が他方の縁部 120 よりも高くなっているものとすることが可能である。いくつかの実施形態では、外側ハウジング 14 の遠位端部は、キャップ 110 の上側縁部 118 に適合するプロファイルを有することが可能である。この配置は、キャップ 110 をねじることが可能にするためにキャップ 110 の撓みを必要とし、また、針ガード 66 に対してキャップ 110 をねじれさせるために必要な力を増加させている。代替的な実施形態では、キャップ 110 は、フランジ 67 とねじ式の関係またはカム式の関係の有することが可能であるか、または、フランジ 67 との別の配置を有することが可能であり、回転させることによってキャップ 110 が取り外されるようになっている。

【0046】

[0069]キャップ 110 は、注入器 12 の組み立ての間に、注入器 12 に取り付けることが可能である。これは、キャップ 110 を適正に整合させることによって、および、近位方向に方向付けされた力をキャップ 110 に加えながら、針ガード 66 に対してキャップ 110 をねじることによって行うことが可能であり、突起部 112 がフランジ 67 を越えて移動するようになっている。代替的に、フランジ 67 は、針ガード 66 の上に形成されている対応するタブ 69 の上にフランジ 67 を配設することによって、内向きに撓むことが可能な構造とすることが可能である。そのような実施形態では、スプリング 72 がフランジ 67 の内向きの撓みに干渉する可能性があるとき、針ガード 66 の中にスプリング 72 を組み立てる前に、キャップ 110 を針ガード 66 の上に組み立てることが可能である。代替的に、キャップ 110 は、突起部 112 がフランジ 67 の上を越えるように、キャ

ップ110が針ガード66に押し付けられることを可能にするように、弾性的に変形可能とすることができる。

【0047】

[0070]いくつかの実施形態では、針ガード66は、圧縮コイルスプリング72によって、保護位置に向けて遠位方向に弾性的に付勢されるようにすることが可能である。また、針ガード66は、針24がそれを通過することを可能にするように、軸線方向の開口部74を有することが可能であり、開口部74は、所望の注入器のタイプにしたがってサイズ決めすることが可能である。いくつかの実施形態では、注入器12の構造は、ユーザーが、注入器12の遠位端部を患者の皮膚に当てて押し、注入器12が皮膚の中へ押し込まれるのと実質的に同じ速度で、挿入場所において皮膚の中へ針24を押し込むことを可能にしている。針24が所望の穿刺深さの挿入点まで完全に挿入されると、トリガーマカニズムが始動し、注入器12が注入部位の中へ薬剤を注入することを引き起こす。

10

【0048】

[0071]いくつかの実施形態では、例えば、針支援式のジェット注入器を使用する皮下注入などに関して、針ガード66は、皮膚の中の所定の穿刺深さ（それは、皮膚表面の下方に最大約5mmである）まで針24を挿入することを可能にするように構成することが可能である。いくつかの実施形態では、穿刺深さは、約0.5mm、約1.0mm、約1.5mm、約2.0mm、約2.5mm、約3.0mm、約3.5mm、約4.0mm、約4.5mm、約5.0mm、約5.5mm、約6mm、約6.5mm、または、先述の深さから決定可能な任意の範囲（例えば、約0.5mm～約2.0mm、もしくは、約3.5mm～約5.5mm）である。別の実施形態では、針先端部26が針ガード66を越えて延在している距離、または、皮膚に接触している針ガード66の遠位表面を越えて延在している距離は、最大約5mmである。いくつかの実施形態では、針先端部26が針ガード66を越えて延在している距離、または、皮膚に接触している針ガード66の遠位表面を越えて延在している距離は、約0.5mm、約1.0mm、約1.5mm、約2.0mm、約2.5mm、約3.0mm、約3.5mm、約4.0mm、約4.5mm、約5.0mm、約5.5mm、約6mm、または、先述の深さから決定可能な任意の範囲（例えば、約0.5mm～約2.0mm、もしくは、約3.5mm～約5.5mm）である。

20

【0049】

[0072]別の実施形態では、例えば、針支援式のジェット注入器を使用する筋肉内注入に関して、注入器12は、皮膚の中の所定の穿刺深さまで、または、代替的に、最大約20mmの距離だけ針ガード66の遠位表面を越えて、針24が患者の中へ挿入されることを可能にするように構成することが可能である。いくつかの実施形態では、注入器12は、皮膚の中の所定の穿刺深さまで針24が患者の中へ挿入されることを可能にするか、または、代替的に、約0.5mm、約1.0mm、約1.5mm、約2.0mm、約2.5mm、約3.0mm、約3.5mm、約4.0mm、約4.5mm、約5.0mm、約5.5mm、約6mm、約6.5mm、約7.0mm、約7.5mm、約8.0mm、約8.5mm、約9.0mm、約9.5mm、約10.0mm、約10.5mm、約11.0mm、約11.5mm、約12.0mm、約12.5mm、約13.0mm、約13.5mm、約14.0mm、約14.5mm、約15.0mm、約15.5mm、約16.0mm、約16.5mm、約17.0mm、約17.5mm、約18.0mm、約18.5mm、約19.0mm、約19.5mm、約20.0mm、または、先述の深さから決定可能な任意の範囲（例えば、約0.5mm～約20.0mm、もしくは、約3.5mm～約15.5mm）の距離だけ針ガード66の遠位表面を越えて針24が患者の中へ挿入されることを可能にするように構成することが可能である。他の暴露される針24の長さは、全体的な穿刺長さを約0.5mmから約20mmの間として、皮膚の下方の異なる深さへのジェット注入に関して選択することが可能である。これらの実施形態では、針ガード66は、保護位置（いくつかの実施形態では、保護位置では、針全体をカバーしている）から、注入位置（注入位置において、針24の先端部26の所望の長さが暴露されている）へ、後退させられるように構成することが可能である。

30

40

50

【 0 0 5 0 】

[0073]ある実施形態では、注入デバイスは、カラーを含むことが可能であり、カラーは、針を取り囲み、カラーキャビティーを画定しており、カラーが、周辺のおよび前方の皮膚に接触する表面を有しており、表面は、針および注入部位を取り囲み、不連続的であり、針および注入部位から所定の領域だけ半径方向に間隔を置いて配置されており、所定の領域は、患者の皮膚がカラーキャビティーの中に移動することを可能にするのに十分な大きさであり、針を適正に位置付けし、注入部位への物質の皮肉送達のために患者を突き通し、皮膚の中の押し戻し圧力が注入部位を通して物質を押し出すことを抑制または防止しながら、注入された物質が皮膚の下に広がることを可能にする。そのような実施形態の例は、米国特許第 8, 1 6 2, 8 8 6 号に見出すことが可能であり、その全体は、参照により本明細書に組み込まれている。

10

【 0 0 5 1 】

[0074]安全部材 8 0 は、外側ハウジング 1 4 の遠位端部に取り外し可能に付加することが可能であり、本体部分 8 4 と、本体部分 8 4 から延在している弾性的に可撓性の一对の脚部 8 2 とを含むことが可能である（図 4 A および図 4 B）。脚部 8 2 は、外側ハウジング 1 4 の近位表面に形成されている対応する穴部またはスロット 1 5 の中へ延在するように構成されており、ハウジング 1 4 の上に安全部材 8 0 を保つためにスロット 1 5 の中に圧入されるように形状決めすることが可能である。脚部 8 2 は、外向きに付勢され、タブ 8 6 をさらに含むことが可能であり、タブ 8 6 は、脚部 8 2 の外側表面に配設され、スロット 1 5 の場所において、外側ハウジング 1 4 の内側に係合し、外側ハウジング 1 4 の上に安全部材 8 0 をさらに保つ。いくつかの実施形態では、脚部 8 2 は、注入が望まれるときに、ユーザーが外側ハウジング 1 4 から安全部材 8 0 を取り外すことを可能にするように形状決めされている。しかし、いくつかの実施形態では、脚部 8 2 は、安全部材 8 0 が、外側ハウジング 1 4 へのその取り付けから偶発的にまたは無意識に取り除かれることを防止する。

20

【 0 0 5 2 】

[0075]脚部 8 2 は、外側ハウジング 1 4 に適正に取り付けられているときに、ラッチング部分 6 4 の最も近位の表面に当接し（図 3）、ラッチング部分 6 4 の近位方向への押しのけまたは他の運動（それは、注入メカニズムが射出されることを引き起こすこととなる）を妨害または防止する。いくつかの実施形態では、ラッチング部分 6 4 が脚部 8 2 をスロット 1 5 から移動させるために必要な力が、出荷の間の振動に起因して、または、注入器 1 2 を落下させることによって引き起こされる出荷の間または取り扱いの間の鋭い衝撃に起因して、ラッチング部分 6 4 が所定の位置から押しのけられることを防止するのに十分となるように、脚部 8 2 は、ハウジング 1 4 および注入器 1 2 のトリガーマカニズムと関係して構成されている。注入器 1 2 の不注意な射出を防止するために、代替的な安全部材を使用することも可能である。

30

【 0 0 5 3 】

[0076]注入器 1 2 が針支援式のジェット注入器として構成されている実施形態では、スプリング 7 2 およびプレフィルドシリンジ 1 8 は、テストステロン製剤などのような薬剤をジェット注入するように構成することが可能である。したがって、スプリング 7 2 は、薬剤チャンバー 2 2 の中の圧力を、流体ジェットとして薬剤を針 2 4 から噴出させるのに十分に高いレベルまで上昇させるのに十分であり得る力を、プランジャー 2 8 に加える。いくつかの実施形態では、ジェット注入は、針先端部 2 6 から離れた場所へ薬剤を送るのに十分な速度および力で注入器 1 2 の針先端部 2 6 から薬剤を注入することである。

40

【 0 0 5 4 】

[0077]針支援式のものであるか、または無針のものであるかにかかわらず、いくつかのジェット注入器の実施形態は、流体ジェットとして注入器 1 2 を出ていくのに十分な力および速度で薬剤チャンバー 2 2 から薬剤を噴出させるために、薬剤チャンバー 2 2 の中に高い圧力を発生させるように選択されるエネルギー供給源を有している。本質的に薬剤を被投与者の中へ皮下に「スプレー」し、それによって、被投与者の目標組織のより広い表

50

面積を薬剤に急速に暴露させることによって、ジェット注入器は、被投与者の皮膚の下
より幅広い表面積にわたって急速に薬剤を送達するということが考えられている。自動注
入器によって送達される場合には、薬剤は、典型的に、自動注入器を出て、局所的に沈着
させられるが、その理由は、薬剤は、注入出口部から遠くへは発射されず、したがって、
典型的に、自動注入器の針先端部の近くにポーラス状に送達されるからである。これは、
空気の中へ送達することとは反対に、抵抗性のある媒体（例えば、組織など）の中へ注入
を送達するために、自動注入器が追加的な注入を必要とするからである。それとは対照的
に、本明細書で開示されている動力駆動式注入器の実施形態、および、とりわけ、開示さ
れているジェット注入器の実施形態は、抵抗性のある媒体の中へ注入するときと、空気の中
へ注入するときとで、注入時間におおよそ差がないことを示している。ジェット注入器
によって送達される薬剤は、本質的に、被投与者の組織の中へ、典型的に、針先端部から
10 遠く離れて、急速にスプレーされるので、薬剤は、単一の液滴またはポーラスとしてジェ
ット注入器を出ていかず、したがって、典型的に、針先端部の局所にポーラスとして被投
与者に送達されない。したがって、本明細書で開示されているジェット注入器を使用する
ことによって、薬剤は、被投与者の組織の中へ、より効率的に分散させることが可能であ
る。追加的に、ジェット注入器は、高い圧力および速度で薬剤を送達するので、送達され
る薬剤は、針または注入軌道の周りで注入部位からリークバックする傾向が極めて低い。
したがって、薬剤が送達される深さから、注入部位へ向かって戻る、および/または、被
20 投与者の皮膚の表面へ戻るリークバックは、ジェット注入器の使用によって、かなり低減
することが可能である。したがって、ジェット注入器は、本開示にしたがって、1つまた
は複数の薬剤（例えば、テストステロン製剤など）を送達するために使用される場合に、
注入部位の外側の薬剤への暴露のリスクをかなり低減させ、それによって、所望の深さへ
全用量を信頼性高く送達することに加えて、非使用者および被投与者自身にとって、薬剤
への暴露のリスクを低減させる。リークバックを防止または低減させることは、薬剤が注
入部位において所望の深さに留まることを確実にすることによって、コンプライアンスを
改善する上で有益である。また、リークバックを防止または低減させることは、含有され
30 ている薬剤を単一の領域に保存することに対して有益であり、それによって、被投与者お
よび/または被投与者の近傍の他の個人に対して、皮膚の表面へのリークバックからの不
注意な暴露を防止することが可能である。そのような暴露は、例えば、被投与者の皮膚の
上の薬剤との直接接触、または、空気もしくは別の媒体を通して被投与者もしくは近辺の
40 個人に到達し得る霧状の薬剤による薬剤との直接接触を含むことが可能である。追加的に
、多くの場合では、手動駆動式皮下注射シリンジまたは自動注入器の低速注入を使用する
患者は、ショットが完了する前に手動駆動式注入器を注入部位から早期に取り外すリスク
を冒し、患者の組織の外側への薬剤の暴露につながる。いくつかの実施形態では、リーク
バックが実質的に存在しないか、または、リークバックが全く存在しない。他の実施形態
では、注入の約95%において、リークバックが存在しない。特定の実施形態では、リー
クバックの量は、注入される薬剤の合計体積の約15%未満であり、他の実施形態では、
使用されるときに、リークバックの量は、注入される薬剤の合計体積の約0.05%~約
15%を超えず、注入される薬剤の合計体積の約0.1%~約12.5%を超えず、注入
される薬剤の合計体積の約0.2%~約10%を超えず、注入される薬剤の合計体積の約
0.3%~約7.5%を超えず、注入される薬剤の合計体積の約0.4%~約5%を超え
40 ず、注入される薬剤の合計体積の約0.5%~約3%を超えず、注入される薬剤の合計体
積の約0.6%~約2%を超えず、または、注入される薬剤の合計体積の約0.7%~約
1%を超えない。特定の実施形態では、リークバックの量は、注入される薬剤の合計重量
の約15%未満である。特定の他の実施形態では、リークバックの量は、注入される薬剤
の合計重量の約0.1%~約15%を超えず、注入される薬剤の合計重量の約0.5%~
約12.5%を超えず、注入される薬剤の合計重量の約1%~約10%を超えず、注入され
る薬剤の合計重量の約2%~約7.5%を超えず、または、注入される薬剤の合計重量
の約3%~約5%を超えない。

【0055】

10

20

30

40

50

[0078]いくつかの実施形態では、注入器12は、リークバックを防止するか、またはかなり低減させる様式で、ならびに、空気への、または、患者の皮膚の外側表面への薬剤の過度の暴露のリスクおよび発生を防止するか、またはかなり低減させる様式で、薬剤を送達するように構成されており、注入がそのように行われる。

【0056】

[0079]針支援式のジェット注入器のいくつかの実施形態では、短い針が使用され、皮膚の異なる部分に薬剤を注入することが可能であり、いくつかの実施形態では、任意のリークバックなしに、皮下に薬剤を注入することが可能である。針ガード66の遠位表面を約2.5mm越えて延在している針24を使用し、27ゲージの針24を使用し、薬剤チャンバー22の中において、約300 p.s.i.でピークに達し、100 p.s.i.周辺で終了し、約0.5 mL/secの流量を結果として生じさせる圧力を使用することによって、例えば、表3（表3では、注入部位において、ほんのわずかな湿り、または、測定可能であるが依然としてわずかな湿りが観察された）に示されているように、テストされた注入の約100%においてほとんどリークバックなく、1 mLの薬剤を上手く注入することが可能である。したがって、本開示の針支援式のジェット注入器は、患者の皮膚の厚さ、年齢、体重、または他の要因に関係なく、非常に短い針を使用して、1つまたは複数の薬剤のジェット注入を信頼性高く行うことを可能にする。

【0057】

[0080]いくつかの実施形態では、動力供給源としてのスプリングのタイプの選択、スプリングによって送達される力の調節、および/または、スプリングが組み立てられた注入器の中にパッケージされている様式は、完全な注入を被投与者の中へ送達するのに必要とされる時間の量のかかなりの低減、注入を送達するのに必要とされるスプリング力のかかなりの低減、および、貯蔵寿命の延長につながるということが可能である。例えば、多くの既知の自動注入器に存在するスプリングは、約0.8~1.5 mLの体積範囲にある典型的な注入が、10~15秒で被投与者の中へ完全に送達されるように構成されている。本開示の注入器の実施形態は、それらのスプリングを有することが可能であり、それらのスプリングは、体積が約0.8~約1.0 mLの完全な注入を約1~約5秒で送達するように、いくつかの実施形態では約2~約4秒で送達するように、および、いくつかの実施形態では約3秒で送達するように構成されている。完全な注入を送達するためにより少ない時間が必要とされ、したがって、患者がより少ない痛みを経験することとなるので、本開示の自動注入器の実施形態が使用されるときに、この時間の減少は、患者コンプライアンスを向上させることとなるということが考えられている。

【0058】

[0081]追加的に、いくつかの実施形態では、スプリング材料は、示されているように、注入のストローク長さにわたって、スプリング力を減少させることのみを可能にするように選択することが可能である。多くの既知の自動注入器は、単一の注入の過程にわたって、およそ20%未満のスプリング力の減少を示す。それとは対照的に、本開示の注入器の実施形態は、それらのスプリング力が、単一の注入の過程にわたって少なくとも約25%だけ減少するように、いくつかの実施形態では、単一の注入の過程にわたって約25%~約50%だけ減少するように、いくつかの実施形態では、単一の注入の過程にわたって約30%~約50%だけ減少するように、および、いくつかの実施形態では、単一の注入の過程にわたって約50%だけ減少するように構成することが可能である。

【0059】

[0082]また、スプリング材料は、スプリングのパッケージングの間に、および、エンドユーザーまたは患者への出荷の間に、スプリングを過剰に圧縮された状態にしないように、選択することが可能であり、および/または、スプリングを注入器の中にセットすることが可能である。これは、有利であるが、その理由は、消費される期間にわたって過剰に圧縮されたスプリングは、過剰応力状態となり、時間の経過とともに力の損失を示すからである。例えば、多くの既知の自動注入器は、その貯蔵寿命のほとんどを、そのスプリングが圧縮された状態で過ごすようにパッケージされている。このようにパッケージされる

10

20

30

40

50

場合、そのような既知の自動注入器は、自動注入器が棚の上で使用を待っているときに、時間の経過とともにスプリング力の減少を経験する。それとは対照的に、本開示の注入器の実施形態は、圧縮された状態で時間が経過しても力の損失が少ないように十分に弾性である材料から作製されたスプリングを有することが可能であり、および/または、注入の時間まで完全に圧縮された状態にはならないように、完全に組み立てられた注入器の中に構成されているスプリングを有することが可能である。このように、本開示の注入器の実施形態は、典型的な貯蔵寿命にわたって、そのスプリング力の約0%～約15%を失う。いくつかの実施形態では、本開示の注入器は、3年の貯蔵寿命にわたって、そのスプリング力の約10%～約12%を失う。

【0060】

[0083]シングルショット注入器のいくつかの実施形態では、注入器12は、ロッキングエレメントなどのような使用不能化メカニズムを含み、使用不能化メカニズムは、注入メカニズムと関連付けされたロッキングリング70として設けることが可能である。図6A～図6Dに示されているように、ロッキングリング70は、スリーブ16と針ガード66との間に配設することが可能であり、スリーブ16および針ガード66と相互作用することが可能であり、ロッキングリング70が、単一の注入サイクルを通して、針ガード66が外側ハウジング14に対して移動することだけを許容するようになっている。これは、保護位置(図6A)から注入位置(図6B、図6C)へ移動し、次いで、圧縮スプリング72の力の下で保護位置(図6D)へ戻る移動を含む。針ガード16が注入サイクルの終わりに保護位置に戻ると、ロッキングリングが、スリーブ16および針ガード66に対して、それらの間のさらなる移動を制限するように位置決めされ、したがって、注入器がさらに注入を行うことをできなくし、注入器12のハウジング14の中に針24を安全に保つ。

【0061】

[0084]図6A～図6Dに示されているように、1つのロッキングサイクル通しての針ガード66の移動は、ロッキングリング70が注入位置からロッキング位置へスリーブ16に対して移動することを引き起こす。注入位置では、ロッキングリング70は、ロッキングリング70の上側アーム71が、例えば、スリーブ16の外側表面に形成されている近位切り欠き部92などのような、薬剤チャンバー22と関連付けされているデバイスの一部分と係合するように配設されている。近位切り欠き部92の中に上側アーム71が係合することによって、ロッキングリング70が注入位置に解放可能に維持される。図7に示されているように、ロッキングリング70は、直接的または間接的のいずれかによって、スリーブ16を取り囲むことなどによって薬剤チャンバー22を取り囲むように、形状を概して環状とすることが可能である。ロッキングリング70は、一對の下側アーム73をさらに含み、それぞれが、その端部に形成されたタブ74を有している。ロッキングリング70が注入位置にある場合に、タブ74は、針ガード66の中に形成されているスロット95の中に受け入れられており、針ガード66がロッキングリング70の上で所定の距離にわたってスライド可能であるようになっている。針ガード66が外側ハウジング14に対して注入位置へ移動すると、針ガード66は、ロッキングリング70の上をスライドし、タブ74が、スロット95の端部に到達し、内向きに押圧されるようになっており、針ガード66が注入位置へ移動し続けることを可能にする。注入位置に到達すると、タブ74は、針ガード66の穴部96と整合し、下側アーム73がその自然な位置に戻ることが可能にし、タブ74の上側表面は、穴部96の縁部に係合し、それによって、ロッキングリング70を針ガード66に連結する。

【0062】

[0085]針ガード66が保護位置に戻ると、針ガード66は、ロッキングリング70を遠位方向に引っ張り、上側アーム71を近位切り欠き部92から解放する。いくつかの実施形態では、上側アーム71および近位切り欠き部92は、傾斜表面を備えて形成されており、上側アーム71の傾斜表面が、近位切り欠き部92の中へ延在することなどによって、薬剤チャンバー22と関連付けされている注入器12の別の部分に係合するが、それに

10

20

30

40

50

対して遠位方向に方向付けされた移動によって外向きに押し出されるようになっている。この構成によって、針ガード66が、静止したままのスリーブ16の上を保護位置に向かって遠位方向に移動するときに、針ガード66が、ロックリング70を針ガード66とともに移動させて注入位置から移動させることが可能となる。

【0063】

[0086]針ガード66が保護位置に到達すると、上側アーム71がスリーブ16の中に形成されている遠位切り欠き部93の上を移動し、上側アーム71の上側表面が、遠位切り欠き部93の上側表面94に係合するようになっている。さらに、そのような位置において、ロックリング70のフランジ77は、針ガードの表面67に当接し、針ガード66がロックリング70に対して遠位方向に運動するのを阻止する。この係合は、ロックリング70がスリーブ16に対して近位方向に移動することを防止する。この構成では、ロックリング70が針ガード66に連結されているので、および、スリーブ16が外側ハウジング14に取り付けられているので、針ガード66が外側ハウジング14に対してロックされ、注入位置へ移動して戻されることを防止する。これにより、注入器12の使用後に、針24が偶発的に暴露されることが防止される。代替的な実施形態は、注入器またはその一部分の再使用を防止するために他のメカニズムを使用することが可能である。いくつかの実施形態は、そのようなメカニズムを用いず、注入器が再使用され得るようになっている。いくつかの実施形態では、薬剤の注入後に、それ以降の注入が自動的に防止され、また、注入後に注入器の部分（例えば、針先端部またはジェット注入ノズルなど）に残っている可能性のある薬剤の残留物への暴露、または、その残留物との接触は、注入器12の構造によって防止または回避され得る。

10

20

【0064】

[0087]図11を参照すると、無針ジェット注入器の実施形態の遠位端部が示されている。示されている注入器は、本明細書で開示されているシステムを使用し、針注入器の実施形態に関して上記に説明されているように注入を射出することが可能であるが、被投与者の中へ薬剤を注入するためにジェットノズル202が針の代わりに使用されている。ノズル202は、ジェット出口部204を画定しており、ジェット出口部204は、外側皮膚層を突き刺して注入の所望の深さまで進み続けるのに十分に強い流体ジェットとして、薬剤200をノズル202から出ていかにさせるように選択された直径を有している。

【0065】

[0088]ある実施形態では、注入器は、薬剤の注入が完了したことを示す1つまたは複数のインジケータを有することが可能である。ある実施形態では、注入器は、薬剤の注入が進行中であることを示す1つまたは複数のインジケータを有することが可能である。ある実施形態では、1つまたは複数のインジケータは、注入が進行中であること、および、注入が完了したことを、独立しておよび区別して指示する。ある実施形態では、第1のインジケータは、第2のインジケータとは異なっている。インジケータは、聴覚式インジケータ、触覚式インジケータ（例えば、クリック音または振動）、視覚式インジケータ、物理的なインジケータ、電子的なインジケータ、または、化学的なインジケータを含むことが可能であるが、それに限定されない。

30

【0066】

[0089]表1は、注入後に被投与者の皮膚の表面に到達した薬剤リークバックを比較する試験の結果を示している。手動駆動式皮下注射シリンジと比較した、針支援式のジェット注入器に関するデータが提示されている。試験の中のそれぞれのグループに関する注入の合計数は126であって、すべてが、訓練を受けた医療専門家によって投与された。

40

【0067】

【表 1】

注入後の注入部位評価	針支援式ジェット注入器	針付きシリンジ
一部位は完全に乾燥している	89 (71%)	76 (60%)
一部位がわずかに湿っている	36 (29%)	50 (40%)
測定可能であるが、わずかに湿っている (液滴)	1 (0%)	0 (0%)
注入部位が相当に湿っている	0 (0%)	0 (0%)

10

表 1 : 注入後の被投与者の皮膚の表面への薬剤リークバック。% = 投与された合計 126 注入のうちのパーセント。

【 0 0 6 8 】

[0090] ジェット注入器は、薬剤を急速に（いくつかの実施形態では、約 2 秒未満で）送達するので、患者が自分の組織の中に注入器を保持しなければならない時間の量は、典型的なシリンジまたは自動注入器によって送達される注入と比較して、劇的に減少させられる。したがって、本開示によるジェット注入器を利用することは、患者コンプライアンスおよび指示順守の向上を結果として生じさせることとなり、したがって、注入用量が正しく投与されることを結果として生じさせることとなるということが考えられる。追加的に、薬剤を自己注入する患者によって経験される痛みの量が最小化されることとなり、多くの場合に、存在しなくなることが可能であるので、ジェット注入器が薬剤を送達する速度は、規則的な注入を伴う患者コンプライアンスをさらに向上させることが可能である。

20

【 0 0 6 9 】

[0091] ある実施形態では、本明細書に包含されているのは、粘性のある医薬製剤を被投与者へ投与するためのデバイスおよび方法である。ある実施形態では、粘性のある医薬製剤を被投与者へ投与するための方法は、約 25 から 2500 cps の間の粘度を有する溶液または懸濁液の形態の医薬製剤を調剤するステップと、約 10 mm 未満の挿入長さを有する針を含む注入デバイス、または、無針注入デバイスの中に製剤を提供するステップと、注入デバイスから、少なくとも約 0.2 mm の直径を有するオリフィスを通して、ジェット注入によって、被投与者の中へ製剤を投与するステップとを含む。特定の実施形態では、本明細書で参照される粘度は、Brookfield 粘度計によって測定され得る動的粘度であることが可能である。他の実施形態では、本明細書で参照される粘度は、毛細管粘度計を使用することによって決定される動粘度であることが可能であり、毛細管粘度計では、流体の固定体積が、重力の影響を受けて、制御された温度で、小さいオリフィスを通過させられる。特定の実施形態では、粘度は、20 で測定される。他の実施形態では、粘度は、25 で測定される。

30

【 0 0 7 0 】

[0092] 他の実施形態では、注入可能なキャリアー（その中に懸濁または溶解されている所定の量のテストステロンを含む）は、室温（例えば、20 ~ 25）で、25 から 300 cps の間の粘度を有している。特定の実施形態では、粘度は、90 から 120 cps の間であり、他の実施形態では、粘度は、約 110 cps である。他の実施形態では、粘度は、約 70 cps を上回るか、または、約 70 cps に等しい。

40

【 0 0 7 1 】

[0093] 特定の実施形態では、キャリアーは、ココナツ油、大豆油、ごま油、ヒマシ油である。他の油には、落花生（ピーナツ）油、ヒマシ油、綿実油、オレイン酸エチル、ポリオキシエチル化されたヒマシ油（HCO-60、ポリオキシル 60 水添ヒマシ油、Cremonophor（登録商標）EL）、サフラワー油、および大豆油が含まれる。

【 0 0 7 2 】

[0094] ある実施形態では、製剤は、薬学的に適切な油を含み、約 50 psi を上回る圧

50

力で注入デバイスから投与される。ある実施形態では、油は、ごま油である。

【0073】

[0095]ある実施形態では、注入デバイスは、約0.3mmまたは約0.5mmの孔部を備える注入針を有している。また、他のゲージは、適切な孔部（例えば、22ゲージ、25ゲージ、または27ゲージ）を有することが可能である。

【0074】

[0096]図10に示されているグラフを参照すると、数表示132は、注入器12の実施形態が始動するときの時点を表しており、数表示134は、注入の完了の点を表している。いくつかの実施形態では、プランジャー28が薬剤容器20の遠位壁部にぶつかるときに注入が完了する。数表示136は、初期圧力、および、注入の間のピーク圧力を表しており、数表示130は、注入の間の最終圧力を表している。いくつかの実施形態では、スプリング72は、線形のスプリング定数を有しており、注入を支援する針24が、注入を開始する前に皮膚を穿刺するために使用される。したがって、注入の圧力は、注入132の開始点から、注入が完了する（134）まで、実質的に線形に降下する。注入の終わり134における最終圧力130は、十分に上昇させられており、ラム60の射出ストロークの端部においても、薬剤が依然としてジェット注入され、非常に少量の薬剤が、針先端部26の周りにボラス状に沈着されるか、または、薬剤が針先端部26の周りにまったく沈着されないようになっている。

【0075】

[0097]針支援式のジェット注入器のいくつかの実施形態では、注入の間のピーク圧力136は、約1,000 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では950 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では900 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では850 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では800 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では750 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では700 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では650 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では600 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では550 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では500 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では450 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では400 p.s.i.未満であり、いくつかの実施形態では約350 p.s.i.未満である。いくつかの実施形態では、注入の終わりにおいて、薬剤チャンパー22の中の薬剤に加えられる圧力130は、少なくとも約80 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約90 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約100 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約150 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約200 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約250 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約300 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約350 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約400 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約450 p.s.i.とすることが可能であり、いくつかの実施形態では少なくとも約500 p.s.i.とすることが可能である。いくつかの実施形態では、初期圧力136は、約330 p.s.i.とすることが可能であり、最終圧力130は、約180 p.s.i.である。いくつかの実施形態では、初期圧力136は、約300 p.s.i.であり、注入の終わり134において、60 p.s.i.の周辺に降下する。他の注入速度が、本明細書で議論されている他の実施形態に関して使用される。例えば、無針ジェット注入器は、約4,000 p.s.i.以上の範囲の注入圧力を働かせることが可能である。ジェット注入器の他の実施形態は、少なくとも約80 p.s.i.、または、少なくとも約60 p.s.i.などのような、より低い注入圧力を利用する。それとは対照的に、既知の自動注入器は、典型的に、60 p.s.i.未満の圧力を使用している。

【0076】

10

20

30

40

50

[0098]自動注入器および針支援式のジェット注入器の両方のいくつかの実施形態で使用される針は、26から28ゲージの間であり、いくつかの実施形態では、おおよそ27ゲージである。また、例えば、ミニ針を含む他のコンポーネントが、協働して所望の注入を発生させるように構成されている場所で、他の針ゲージを使用することが可能である。いくつかの実施形態では、注入器12のコンポーネントは、1つまたは複数の薬剤を皮下注入部位にジェット注入するように構成することが可能である。

【0077】

[0099]室温の周辺において、本明細書で説明されているようなゲージ針を有するデバイスにおいて、針支援式のジェット注入器の実施形態において、注入速度は、約0.75 mL/sec以下であり、いくつかの実施形態では約0.6 mL/sec以下であり、いくつかの実施形態では少なくとも約0.2 mL/secであり、いくつかの実施形態では少なくとも約0.3 mL/secであり、いくつかの実施形態では少なくとも約0.4 mL/secである。いくつかの実施形態では、注入速度は、約0.75 mL/sec以下、約0.7 mL/sec以下、約0.65 mL/sec以下、約0.6 mL/sec以下、約0.55 mL/sec以下、約0.5 mL/sec以下、約0.45 mL/sec以下、約0.4 mL/sec以下、約0.35 mL/sec以下、約0.3 mL/sec以下、および、約0.25 mL/sec以下から選択される。いくつかの実施形態では、注入速度は、約0.05 mL/sec、0.1 mL/sec、約0.15 mL/sec、約0.20 mL/sec、約0.25 mL/sec、約0.30 mL/sec、約0.35 mL/sec、約0.40 mL/sec、約0.45 mL/sec、約0.50 mL/sec、約0.55 mL/sec、約0.60 mL/sec、約0.65 mL/sec、約0.70 mL/sec、約0.75 mL/sec、約0.80 mL/sec、約0.85 mL/sec、約0.90 mL/sec、または、先述の注入速度から決定可能な任意の範囲（例えば、約0.05 mL/sec～約1.5 mL/sec、または、約0.70 mL/sec～約0.75 mL/sec）である。針支援式のジェット注入器の実施形態では、注入速度は、少なくとも約0.2 mL/sec、少なくとも約0.25 mL/sec、少なくとも約0.3 mL/sec、少なくとも約0.35 mL/sec、少なくとも約0.4 mL/sec、少なくとも約0.45 mL/sec、少なくとも約0.5 mL/sec、少なくとも約0.55 mL/sec、少なくとも約0.6 mL/sec、少なくとも約0.65 mL/sec、および少なくとも約0.7 mL/secから選択される。

【0078】

[00100]いくつかの実施形態では、薬剤の全体量の注入は、約15秒未満で完了し、いくつかの実施形態では約12秒未満で、いくつかの実施形態では約11.5秒未満で、いくつかの実施形態では約11.0秒未満で、いくつかの実施形態では約10.5秒未満で、いくつかの実施形態では約10.0秒未満で、いくつかの実施形態では約9.5秒未満で、いくつかの実施形態では約9.0秒未満で、いくつかの実施形態では約8.5秒未満で、いくつかの実施形態では約8.0秒未満で、いくつかの実施形態では約7.5秒未満で、いくつかの実施形態では約7.0秒未満で、いくつかの実施形態では約6.5秒未満で、いくつかの実施形態では約6.0秒未満で、いくつかの実施形態では約5.5秒未満で、いくつかの実施形態では約5.0秒未満で、いくつかの実施形態では約4.5秒未満で、いくつかの実施形態では約4秒未満で、いくつかの実施形態では約3.5秒未満で、いくつかの実施形態では約3秒未満で、いくつかの実施形態では約2.5秒未満で、いくつかの実施形態では約2秒未満で、および、いくつかの実施形態では約1.5秒未満で完了する。いくつかの実施形態では、薬剤注入には、少なくとも約1.0秒、約1.5秒、約2.0秒、約2.5秒、約3.0秒、約3.5秒、約4.0秒、約4.5秒、約5.0秒、約5.5秒、約6.0秒、約6.5秒、約7.0秒、約7.5秒、約8.0秒、約8.5秒、約9.0秒、約9.5秒、約10.0秒、約10.5秒、約11.0秒、約11.5秒、約12.0秒、または、先述の時間から決定可能な任意の範囲（例えば、約3.0秒～約8秒、または、約10秒～約12秒）の時間がかかる。

【0079】

10

20

30

40

50

[00101]いくつかの実施形態では、薬剤の注入は、約0.1 mL/secで起こり、約10秒で1 mLの注入を完了する。しかし、本明細書で開示されている注入器12の代替的な実施形態に関して、他の注入速度が可能である。例えば、いくつかの実施形態では、注入器12は、無針ジェット注入に関する典型的な流量を送達するように構成することが可能であり、それは、約1.5 mL/秒とすることが可能であり、いくつかの実施形態では、注入器12は、自動注入器に関して典型的な流量を送達するように構成することが可能であり、それは、0.3秒で約0.5 mLとすることが可能である。

【0080】

[00102]注入速度は、例えば、薬剤を注入するために使用される針のゲージ、薬剤自身の粘度、シリンジバレルの中のプランジャー28の滑り力、注入されることとなる薬剤の温度、および、(温度は粘度に直接的な効果を与え得るので)注入が投与される部屋の温度などのような、多数の要因によって影響を受ける可能性がある。様々な実施形態では、組織の抵抗は、本開示の注入器の実施形態が実現することが可能である注入の速度に影響を与えない。様々な態様では、これらのパラメーターは、所望の様式で注入の体積を送達するために選択し、最適化することが可能である。そのような選択および最適化は、過度の実験なしに、当業者によって容易に実施され得る。

【0081】

[00103]ある実施形態では、注入器は、注入器の中に含有されているテストステロン組成物を加熱する能力を有することが可能であり、それによって、粘度を低減させ、それによって、注入器の中に含有されている組成物の注入時間を減少させる。ある実施形態では、加熱デバイスは、注入器の一体部分である。ある実施形態では、加熱デバイスは、注入器の外部にある。ある実施形態では、加熱デバイスは、随意的な温度センシング制御装置を有している。ある実施形態では、注入器は、1つの加熱デバイスを有している。ある実施形態では、注入器は、2つ以上の加熱デバイスを有している。加熱する方法および/またはデバイスの非限定的な例には、電気的な供給源、化学的な供給源、および発熱供給源が含まれる。

【0082】

[00104]ある実施形態では、加熱メカニズムは、注入器の中に含有されている薬剤を、室温より上の温度まで加熱する。ある実施形態では、加熱デバイスは、注入器の中に含有されている薬剤を、室温よりも約5 上の温度まで加熱するか、または、室温(例えば、20~25)よりも約10 、約15 、約20 、約25 、約30 、約35 、約40 、約45 、または、約50 上の温度まで加熱する。一実施形態では、加熱メカニズムは、電子的な加熱メカニズム、化学的な加熱メカニズム、または機械的な加熱メカニズムである。別の実施形態では、使用のメカニズムまたは方法は、熱源(例えば、人間の腕の下)の近位にデバイスを設置することを含む。

【0083】

[00105]ある実施形態では、加熱デバイスまたはメカニズムは、加熱デバイスが動作していること、動作していないこと、および/または、所望の温度であるということの少なくとも1つのしるしをさらに含む。ある実施形態では、加熱デバイスは、デバイスから薬剤を注出するのに適切な温度にデバイスが到達したということを示す1つまたは複数のしるしを有している。ある実施形態では、インジケーターは、視覚式インジケーターである。ある実施形態では、インジケーターは、聴覚式または触覚式インジケーターである。

【0084】

[00106]いくつかの実施形態では、他のやり方であればより長い注入時間を必要とすることとなる粘性薬剤は、依然として、針のゲージを変化させることによって、上述の速度で被投与者の中へ注入することが可能である。例えば、いくつかの実施形態では、26ゲージの針が、本開示の針支援式の注入器とともに利用され、粘性材料を注入することが可能であり、いくつかの実施形態では、27ゲージの針が、本開示の針支援式の注入器とともに利用され、粘性材料を注入することが可能であり、いくつかの実施形態では、28ゲ

10

20

30

40

50

ージの針が、本開示の針支援式の注入器とともに利用され、粘性材料を注入することが可能である。先述の実施形態のそれぞれでは、注入の速度は、上記に開示されている速度と同じである。したがって、注入されることとなる薬剤の粘度にしたがって針のゲージを変化させることによって、注入の速度を維持することが可能である。いくつかの実施形態では、27ゲージの針が、本開示の注入器の1つまたは複数の実施形態とともに利用され、約1.0から約2.0秒の間の期間で、いくつかの実施形態では約1.5から約2.0秒の間の期間で、および、いくつかの実施形態では約1.7秒で、1.0mlの水溶液を空気の中へ送達することが可能である。いくつかの実施形態では、27ゲージの針が、本開示の注入器の1つまたは複数の実施形態とともに利用され、約1.0から約2.0秒の間の期間で、いくつかの実施形態では約1.3から約2.0秒の間の期間で、いくつかの実施形態では約1.5秒で、およびいくつかの実施形態では約1.3秒で、1.0mlの水溶液を組織の中へ送達することが可能である。いくつかの実施形態では、27ゲージの針が、本開示の注入器の1つまたは複数の実施形態とともに利用され、約1.0から約5.0秒の間の期間で、いくつかの実施形態では約2.5から約5.0秒の間の期間で、いくつかの実施形態では約4.3秒で、および、いくつかの実施形態では約4.0秒で、10% w/w ポリエチレングリコール20,000水溶液と等しい粘度を有する1.0mlの粘性溶液を空気の中へ送達することが可能である。いくつかの実施形態では、27ゲージの針が、本開示の注入器の1つまたは複数の実施形態とともに利用され、約10秒から約15秒の間の期間で、いくつかの実施形態では約12秒から約15秒の間の期間で、および、いくつかの実施形態では約14秒で、20% w/w ポリエチレングリコール20,000水溶液と等しい粘度を有する1.0mlの粘性溶液を空気の中へ送達することが可能である。

10

20

【0085】

[00107]動的粘度に関するcgs物理単位は、ポアズ(P)であり、それは、より一般に、ASTM標準ではセンチポアズ(cP)として表現される。典型的に、20の水溶液は、およそ1cPの粘度を有する。いくつかの実施形態では、本開示の注入器は、27ゲージの針を通して、1.0のcP(または、1.0に近いcP)を有する水溶液に関して、0.5ml/秒の流量(または、注入の速度)を発生させるように構成することが可能である。いくつかの実施形態では、本開示の注入器は、27ゲージの針を通して、1.0のcP(または、1.0に近いcP)を有する水溶液に関して、0.5ml/秒の皮膚の中への流量(または、注入の速度)を発生させるように構成することが可能である。

30

【0086】

[00108]米国特許第6,391,003号は、26ゲージおよび27ゲージの針を使用して、ガラスカートリッジの中の薬剤に上手く加えられ得る圧力の実験結果を開示している。表2は、異なるピーク圧力による例示的な注入を図示しており、それは、特に、ガラスのプレフィルドシリンジを使用するとき、針支援式のジェット注入器によって使用することが可能である。

【0087】

【表 2】

1 c c 注入するための圧力および時間 (秒)

<u>圧力</u>	<u>2.6 ゲージの針</u>	<u>2.7 ゲージの針</u>
150 p.s.i.	2.1	4.2
200 p.s.i.	1.9	3.9
240 p.s.i.	1.7	3.3
375 p.s.i.	1.4	3.1

10

表 2：針支援式のジェット注入器によって送達され得る例示的な注入。

【 0 0 8 8 】

[00109] 代替的な実施形態は、より高いまたはより低い注入圧力を使用することが可能である。例えば、無針注入器は、針なしで皮膚を突き通すために、より高い圧力を使用することが可能であり、自動注入器は、典型的に、手動駆動式シリンジ注入をシミュレーションするために、より低い圧力を使用することとなる。

【 0 0 8 9 】

20

[00110] I I . 他の注入器

[00111] 1 つまたは複数の代替的な実施形態では、本開示は、（例えば、防腐剤の入っていない）テストステロンを含む所定の投与量の薬剤を注出するための自動注入器に関し、自動注入器は、好ましくは、より人間工学的となるように、形状が長円形または楕円形であるハウジングを含む。これらの代替的な実施形態では、米国特許第 7, 4 4 9, 0 1 2 号および米国特許第 7, 7 9 4, 4 3 2 号は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。長円形形状は、取扱説明書を表示するためのより大きい表面積を提供しながら、自動注入器がテーブルまたは平坦な表面から転がり落ちることを防止する。カートリッジ容器は、ハウジングの中に配設されている。カートリッジは、カートリッジ容器の中に受け入れられている。カートリッジは、カートリッジの中に少なくとも 1 つの開口部を有し、薬剤を含有する。薬剤は、プランジャーによって、後方を閉じ込められている。カートリッジは、針アッセンブリを含み、針アッセンブリを通して薬剤を注出する。カートリッジは、カートリッジ容器の中を貯蔵位置から動作位置へ前進させられ、動作位置において、針はカートリッジ容器から延在し、薬剤の 1 回用量が投与され得るようになっている。アクチュエーションアッセンブリまたはパワーパックは、貯蔵エネルギー供給源を提供し、貯蔵エネルギー供給源は、解放することが可能であり、カートリッジの中のプランジャーを駆動し、薬剤を、針アッセンブリを通してユーザーの中へ注出し、駆動のときに針がアクセス可能となることを可能にする。

30

【 0 0 9 0 】

[00112] 代替的な実施形態の自動注入器の別の態様は、ハウジングの中に受け入れられる針カバーの提供である。針カバーは、自動注入器の使用後の針への不注意な暴露からユーザーをシールドし、シャープス (s h a r p s) 保護を提供する。理論的には、カバーは、針がユーザーを突き通した後になるまで展開することとならないので、針カバーの動作はフェイルセーフである。動作の間に、カートリッジの針は、針カバーの中の開口部を通して延在しており、薬剤の 1 回用量を注出することを許容する。自動注入器の使用後に、針カバーは、ロック位置に保持され、カバーが後退させられて針を暴露させることを防止する。代替的な実施形態の別の態様によれば、針カバーは、自動注入器の駆動の前に、ロックされた後退位置をとり、したがって、使用の前に、デバイスのコンパクトな構成を維持する。代替的な実施形態の別の態様によれば、自動注入器と関連付けされる作動力は、針カバーに付与されない。

40

50

【 0 0 9 1 】

[00113]代替的な実施形態の別の態様によれば、自動注入器は、針カバーを第1のロック位置に保持する第1のロックングアッセンブリを有する。第1のロックングアッセンブリは、カートリッジ容器の上に位置付けすることが可能である。第1のロックングアッセンブリは、カートリッジ容器または針カバーに枢動可能に接続されている少なくとも1つのロックング歯を含むことが可能である。それぞれのロックング歯は、針カバーに解放可能に係合しており、針カバーまたはカートリッジ容器の上の表面に接触するように構造化および配置されているロックング表面を含む。それぞれのロックング歯は、容器またはカバーに接続されている別々のコンポーネントとして形成することが可能である。ロックング歯は、針カバーまたはカートリッジの一体部分として形成することが可能であるという10
ことが考えられる。ロックング歯のスプリング力は、ロックング表面を針カバーと接触させるように付勢する。スプリング力は、ロックング歯のスプリング部分によって提供することが可能である。また、スプリング力は、ロックング表面を針カバーと接触させるように付勢する別々のスプリングアッセンブリによって提供することも可能である。それぞれのロックング歯は、好ましくは、カートリッジ容器に枢動可能に接続されている。それぞれのロックング歯は、カートリッジ容器の中のカートリッジの移動に応答して枢動する。また、ロックング歯は、コレットまたはパワーバックの移動に応答して枢動することが可能であるということも考えられる。典型的に、ロックング歯がカートリッジの移動に15
応答して枢動するときに、ロックング表面は、針カバーと接触しなくなるように枢動する。スプリング力、および、カートリッジの上のロックング歯によって働かされる力は、注入動作の間のカートリッジの運動を無視できるほどにまたは最小に妨げ、カートリッジの中のダイヤフラムが早期に破裂すること、および、薬剤を早期に投与することのいずれをも回避するように制御される。20

【 0 0 9 2 】

[00114]代替的な実施形態の一態様では、針カバーは、第1のロックングアッセンブリが解放された後に、カバーがハウジングから外向きに付勢され、暴露された針をカバーするようにスプリング付勢されている。代替的な実施形態の別の態様によれば、自動注入器は、針カバーを第2のロック位置に保持する第2のロックングアッセンブリを有している。第2のロックングアッセンブリは、カートリッジ容器、外側本体部、またはカバー部材の上に位置付けすることが可能である。第2のロックングアッセンブリは、好ましくは25
カートリッジ容器に接続されている少なくとも1つのロックングアームまたはウィングを含むことが可能である。それぞれのロックングアームは、カートリッジ容器から間隔を置いて配置されており、針カバーが第1のロック位置から第2のロック位置へ移動するときに、ロックングアームが、カートリッジ容器に対抗して一時的に圧縮され得るようになっている。それぞれのロックングアームは、ロックング表面を有し、針カバーがロックされた拡張位置にあるときに針カバーと係合する。それぞれのロックングアームは、厚い支柱(st30
r u t)部分および薄い支柱部分を有しており、厚い支柱部分は、外向きに湾曲しており、薄い支柱部分は、内向きに湾曲している。この構造は、ロックングアームを通常为非圧縮状態に維持し、カートリッジ容器にかかる応力を低減させる。また、これによって、スムーズなカバー部材の展開が許容される。そのうえ、この配置によって、厚い支柱部35
分が安定した条件に留まることとなるということが確実となる。これは、より強力なロックを生成し、カバー部材が後退位置へ後方に移動させられることを防止する。薄い支柱部分の内向きに湾曲している性質は、厚い部分が、制御された様式で、安定した条件に留まることを可能にする。追加的に、厚い支柱部分の外向きに湾曲している形状は、拡張位置にあるカバー部材のフェイルセーフロックングを提供する。薄い支柱が破壊される場合には、厚い支柱部分が、依然としてカバー部材に係合し、それを拡張されたロック位置に維持する。40

【 0 0 9 3 】

[00115]代替的な実施形態のカートリッジ容器は、カートリッジ容器から外向きに延在している少なくとも1つのレッジ部をさらに含むことが可能である。それぞれのレッジ部45

は、針カバーが拡張位置にあるときに、針カバーの中の開口部の縁部と係合し、カートリッジ容器に対する針カバーのトラベルを限定するように構造化および配置されている。カートリッジ容器の上のレッジ部が開口部の縁部に係合すると、針カバーの外向きのトラベルが限定される。第2のロックングアッセンブリは、針カバーの内向きのトラベルを限定する。針カバーおよびカートリッジ容器は、その中に形成された開口部を含有している。自動注入器の駆動の前に開口部が整合させられると、ユーザーは、ハウジングおよび開口部を通して、カートリッジの内容物を見ることが可能である。ハウジングは、透明とするか、または不透明とすることが可能である。不透明であるとき、ハウジングは、針カバーおよびカートリッジ容器の中の開口部に整合させられ得る開口部を含有することが可能であり、薬剤が注入に適切であるかどうかを決定するために、薬剤の色がチェックされ得るようになっている。薬剤が変色している場合には、ユーザーは、薬剤を投与してはいけないことが分かることとなる。自動注入器の動作の後に開口部が整合されていないときには、ユーザーは、自動注入器が使用されたユーザーに視覚的な指示を提供する開口部を通して、カートリッジの内容物をもはや見ることができない。

【0094】

[00116]代替的な実施形態の別の態様は、アクチュエーションアッセンブリまたはパワーパックの構造および配置であり、それは、開口端部に隣接してハウジングの中に装着されている。解放ピンまたは安全ピンは、アクチュエーションアッセンブリに取り外し可能に取り付けられており、解放ピンが適切な位置にあるときには、自動注入器の不注意な作動を防止する。解放ピンの上のピンまたはステムは、アクチュエーションアッセンブリの中の開口部の中に受け入れられ、自動注入器の作動を防止する。パワーパックの中のこの開口部は、ハウジングの開口端部から間隔を置いて配置されており、薬物を投与する前に、開口部はユーザーにはあまり見えないようになっている。この配置は、ユーザーが、自動注入器の誤った端部を、ユーザーの注入表面に対して配向させないように提供されている。パワーパックは、埋め込まれるか、または、ハウジングの端部から間隔を置いて配置されており、それは、パワーパックを押すことが自動注入器を動作させることとならないという指示をユーザーに提供している。パワーパックの埋め込まれた性質は、ユーザーが外側本体部の上の指示を見ているときに、パワーパックの中に解放ピン穴部を隠す役割を果たしており、ユーザーが解放ピン穴部を、薬剤を投与するために針が通る開口部と混同しないようになっている。解放ピンは、解放ピンから延在している少なくとも1つのタブを含む。タブは、アクチュエーションアッセンブリの中に形成されている相補的な凹部の中へ圧縮嵌合させられ、解放ピンの不注意な取り外しを防止する。また、タブは、解放ピンの回転を防止しており、解放ピンが取り外されるためには引っ張らなければならないということを、ユーザーが容易に認識するようになっている。

【0095】

[00117]代替的な実施形態のアクチュエーションアッセンブリは、外側本体部を含み、外側本体部は、解放ピンに係合するように構成されている。外側本体部は、ハウジングに接続される構造とされている。内側本体部は、外側本体部に動作可能に連結されている。内側本体部の上の少なくとも1つの保持タブが、内側本体部を外側本体部に固定する。内側本体部は、外側本体部に対して限定された移動をすることができる。コレットは、内側本体部に動作可能に連結されている。エネルギー供給源は、内側本体部およびコレットに動作可能に接続されている。従来のコレットとは異なり、本発明のコレットは、単一のピースとして成形されている。スパーサーまたは他のコンポーネントは、コレットとカートリッジの中のプランジャーとの間に設けられていない。この配置は、代替的な実施形態の構造を単純化している。異なるサイズのコレットは、アクチュエーションアッセンブリの中へ製作および搭載することが可能であり、異なるサイズのカートリッジが使用されるか、または、異なるサイズの薬剤投与量が投与されることとなるときに、コレットだけの変更される必要があるようになっている。

【0096】

[00118] I I I . 薬剤組成物

[00119] 特定の実施形態では、本発明の薬剤は、テストステロンを含む任意の薬物とすることが可能であり、それは、単独で、または、本明細書に包含されている他の実施形態および/またはデバイスと組み合わせて、有用である可能性がある。一実施形態では、薬物は、テストステロンである。

【0097】

[00120] 一実施形態では、本明細書に包含されているテストステロン製剤は、少なくとも1つの防腐剤を含み、とりわけ、薬学的に許容可能な防腐剤を含み、さらに具体的には、筋肉内投与、皮下に関する投与、および皮下投与のうちの1つまたは複数に適切な防腐剤を含む。適切な防腐剤には、抗菌剤、ハロゲン化アルコール、パラベン、および酢酸フェニル塩が含まれるが、それに限定されない。防腐剤の非限定的な例には、フェノール、
10
メタ-クレゾール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、
ホウ酸フェニル水銀、および硝酸フェニル水銀が含まれる。

【0098】

[00121] 一実施形態では、本明細書に包含されているテストステロン製剤は、防腐剤を含まないか、または、防腐剤が入っておらず、とりわけ、上記に説明されている防腐剤が入っていない。一実施形態では、本明細書に包含されている防腐剤の入っていないテストステロン製剤は、エナント酸テストステロンを含む。ある実施形態では、防腐剤の入っていないテストステロン製剤は、単位用量のテストステロンであるか、または、薬学的に許容可能なキャリアーの中の薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくははテストステロン塩である。ある実施形態では、防腐剤の入っていないテストステロン製剤は、複数の少なくとも2つの単位用量のテストステロン、または、薬学的に許容可能なキャリアーの中の薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくははテストステロン塩である。さらに別の実施形態では、組成物には、沈殿物（例えば、エナント酸テストステロンまたはシピオン酸テストステロンの沈殿物）が入っていないか、または実質的に入っていない。

【0099】

[00122] ある実施形態では、（例えば、防腐剤の入っていない）テストステロン製剤は、少なくとも1つの粘性のあるキャリアーを含む。さらに別の実施形態では、（例えば、防腐剤の入っていない）テストステロン製剤は、油の中にテストステロンを含む。ある実施形態では、（例えば、防腐剤の入っていない）テストステロン製剤は、ごま油の中にテ
30
ストステロンを含む。

【0100】

[00123] ある実施形態では、本明細書に包含されている組成物の中のテストステロンは、約5 mg、約10 mg、約15、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、約205 mg、約210 mg、約215 mg、
40
約220 mg、約225 mg、約230 mg、約235 mg、約240 mg、約245 mg、約250 mg、約255 mg、約260 mg、約265 mg、約270 mg、約275 mg、約280 mg、約285 mg、約290 mg、約295 mg、約300 mg、約305 mg、約310 mg、約315 mg、約320 mg、約325 mg、約330 mg、約335 mg、約340 mg、約345 mg、約350 mg、約355 mg、約360 mg、約365 mg、約370 mg、約375 mg、約380 mg、約385 mg、約390 mg、約395 mg、約400 mgの薬剤、または、先述の投与量から決定可能な任意の範囲（例えば、約75 mg ~ 約150 mg、もしくは、約100 mg ~ 約200 mg）から選択される量で存在している。別の実施形態では、テストステロンは、約5 mgを上回る量で存在している。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 1 】

[00124]当業者によって理解されることとなるように、本明細書に包含されているテストステロンの量は、なかでも、投与の方法、および/または、投与のために使用されるデバイス、所望のテストステロン濃度などに基づいて、適切な体積の流体（例えば、適切なキャリアーまたは油）の中に含有され得る。ある実施形態では、薬剤チャンバー 22 の中に含有され、薬剤チャンバー 22 から注入される薬剤の量は、約 0.02 mL から約 4 mL の間、いくつかの実施形態では約 3 mL 未満とすることが可能である。他の実施形態では、薬剤チャンバー 22 の中に含有され、薬剤チャンバー 22 から注入される薬剤の量は、約 0.02 mL、約 0.04 mL、約 0.06 mL、約 0.08 mL、約 1.00 mL、約 1.02 mL、約 1.04 mL、約 1.06 mL、約 1.08 mL、約 2.00 mL、約 2.02 mL、約 2.04 mL、約 2.06 mL、約 2.08 mL、約 3.00 mL、約 3.02 mL、約 3.04 mL、約 3.06 mL、約 3.08 mL、約 4.00 mL、約 4.02 mL、約 4.04 mL、約 4.06 mL、約 4.08 mL、約 5.00 mL、または、先述の体積から決定可能な任意の範囲（例えば、約 0.04 mL ~ 約 5.00 mL、もしくは、約 1.04 mL ~ 約 3.02 mL）とすることが可能である。また、利用される特定の薬剤および投与量に応じて、より大きい体積を選択することも可能である。いくつかの実施形態では、例えば、図 6 A を参照して、所望の量の薬剤を含有するプレフィルドシリンジ 18 は、注入器 12 の残りの部分の中へ組み立てられる。いくつかの実施形態では、プレフィルドシリンジ 18 は、約 0.02 mL ~ 約 4.00 mL の薬剤含有流体を含有する。いくつかの実施形態では、プレフィルドシリンジ 18 は、約 0.02 mL、約 0.04 mL、約 0.06 mL、約 0.08 mL、約 1.00 mL、約 1.02 mL、約 1.04 mL、約 1.06 mL、約 1.08 mL、約 2.00 mL、約 2.02 mL、約 2.04 mL、約 2.06 mL、約 2.08 mL、約 3.00 mL、約 3.02 mL、約 3.04 mL、約 3.06 mL、約 3.08 mL、約 4.00 mL、約 4.02 mL、約 4.04 mL、約 4.06 mL、約 4.08 mL、約 5.00 mL、または、先述の体積から決定可能な任意の範囲（例えば、約 0.04 mL ~ 約 5.00 mL、もしくは、約 1.04 mL ~ 約 3.02 mL）の 1 つまたは複数の薬剤を含有する。

10

20

【 0 1 0 2 】

[00125]一実施形態では、エステル形態のテストステロンが使用される。一実施形態では、本明細書に包含されているテストステロン製剤は、エナント酸テストステロンおよび/またはシピオン酸テストステロン（本明細書では集合的に「テストステロン」と称される）を含む。テストステロン部分を含む代替的な化合物は、「テストステロン」の用語の範囲内にあり、テストステロンの活性代謝産物を含むということが理解される。

30

【 0 1 0 3 】

[00126]ある実施形態では、本明細書に包含されているテストステロン製剤は、細かいゲージの針を通して投与され得るようになっており、投与の方法、および、投与のためのデバイスは、本明細書の他の場所に包含され、および/または、詳細に説明されている。細かいゲージの針の非限定的な例は、27ゲージの針である。しかし、細かいゲージの針の他の例は、本明細書の他の場所に詳細に説明されている。ある実施形態では、本明細書に包含されているテストステロン製剤は、本明細書に包含されているデバイスと組み合わせて投与されるときに、所定の用量が、スムーズに抵抗に打ち勝つのに十分な力を使用して投与され、シリンジ本体部または針を通して流れることが可能である。また、薬剤の注入のための流量を決定および最適化する方法が、本明細書の他の場所に詳細に説明されている。

40

【 0 1 0 4 】

[00127] I V . 治療の方法

[00128]本開示は、部分的に、性腺機能低下症、不妊症、性無欲症または勃起不全、骨粗しょう症、および貧血症を治療するための方法、デバイス、および組成物、陰茎肥大および身長成長を促進させるための方法、ならびに、骨髄および食欲を刺激する方法を提供する。

50

【 0 1 0 5 】

[00129]被投与者の血流中のテストステロンの濃度は、被投与者へ投与される組成物中のテストステロンの量、ならびに、投与の経路、および、使用される具体的な製剤に依存することとなる。

【 0 1 0 6 】

[00130]ある実施形態では、被投与者は、本明細書に包含されている単一の容量の組成物によって治療される。ある実施形態では、被投与者は、本明細書に包含されているような2回以上の用量の組成物によって治療される。ある実施形態では、被投与者は、本明細書に包含されているような複数の用量の組成物によって治療される。ある実施形態では、複数の用量によって治療される被投与者は、少なくとも1日にわたり治療される。ある実施形態では、複数の用量によって治療される被投与者は、少なくとも1週間にわたり治療される。ある実施形態では、複数の用量によって治療される被投与者は、少なくとも1ヶ月にわたり治療される。いくつかの実施形態では、患者は、1つまたは複数のテストステロン用量を、毎週または隔週で注入される。患者は、好ましくは、腹部または大腿部に注入されるが、それに限定されない。

10

【 0 1 0 7 】

[00131]V. 薬物動態

[00132]ある実施形態では、本明細書に包含されているように被投与者へ投与されるテストステロンを含む組成物（例えば、防腐剤の入っていないテストステロン組成物）は、薬物動態（全身バイオアベイラビリティを含む）を提供し、それは、同じ用量のテストステロンが、針およびシリンジを使用して、筋肉内にまたは皮下に、前記被投与者へ投与されるときに、実質的に同じ（または、同様の）テストステロンの薬物動態（全身バイオアベイラビリティを含む）を有する。別の実施形態では、本明細書に包含されているような性腺機能低下症を治療する方法は、針支援式のジェット注入デバイスから、被投与者の皮下組織、皮肉組織、または筋肉内組織の中へ、約5mg～約400mgの範囲にある用量の（例えば、防腐剤の入っていない）テストステロンを含む組成物を導入するステップを含み、前記針支援式のジェット注入デバイスによって送達される前記テストステロンの薬物動態プロファイルは、針およびシリンジを介して、筋肉内に、または皮下に、前記被投与者へ投与されるときに、同じ用量の前記テストステロンの薬物動態プロファイルと実質的に同じである。

20

30

【 0 1 0 8 】

[00133]本明細書で使用されているように、測定されるテストステロンに関して得られるまたは計算される値は、総テストステロン、遊離テストステロン、バイオアベイラブルテストステロン、または血清テストステロンに関するものとするのが可能である。

【 0 1 0 9 】

[00134]ある実施形態では、本明細書に包含されている開示にしたがって投与されるテストステロンは、同じ用量のテストステロンが、針およびシリンジを介して、筋肉内に、皮肉に、または皮下に送達されるときと比較して、同じ期間にわたって C_{max} および T_{max} を発生させることによって、同等な（例えば、生物学的同等性）薬物動態プロファイルを実現する。ある実施形態では、本明細書に包含されている開示にしたがって投与されるテストステロンは、同じ用量のテストステロンが、針およびシリンジを介して、筋肉内に、皮肉に、または皮下に送達されるときと比較して、同じ期間にわたって C_{max} および T_{max} を発生させることによって得られるものよりも優れている薬物動態プロファイルを実現する。

40

【 0 1 1 0 】

[00135]ある実施形態では、本明細書で開示されている方法にしたがって被投与者へ投与されるテストステロンを含む組成物（例えば、防腐剤の入っていない組成物）は、同じ用量のテストステロンが、経皮的クリーム、ジェル、もしくはパッチ、または、針およびシリンジのうちの1つを使用して、筋肉内に、皮肉に、または皮下に、前記被投与者へ投与されるときに、テストステロンの薬物動態（全身バイオアベイラビリティを含む）の

50

向上を提供する。ある実施形態では、本明細書に包含されている開示にしたがってテストステロンを投与する方法は、本明細書に包含され、本明細書の他の場所に説明されている注入器デバイスから、被投与者の皮下組織、皮肉組織、または筋肉内組織の中へ、約5 mg ~ 約400 mgの範囲にある用量の（例えば、防腐剤のっていない）テストステロンを含む組成物を導入するステップを含み、注入器デバイスによって送達されるテストステロンの薬物動態プロファイルは、経皮的クリーム、ジェル、もしくはパッチ、または、針およびシリンジのうちの1つを介して、筋肉内に、皮肉に、または皮下に、前記被投与者へ投与されるときと同じ用量の前記テストステロンの薬物動態プロファイルに対して向上させられる。ある実施形態では、本明細書に包含されている開示にしたがってテストステロンを投与する方法は、本明細書に包含され、本明細書の他の場所に説明されている針支援式のジェット注入デバイスから、被投与者の皮下組織、皮肉組織、または筋肉内組織の中へ、約5 mg ~ 約400 mgの範囲にある用量の（例えば、防腐剤のっていない）テストステロンを含む組成物を導入するステップを含み、針支援式のジェット注入デバイスによって送達されるテストステロンの薬物動態プロファイルは、針およびシリンジを介して、筋肉内に、皮肉に、または皮下に投与されるときに、参照してリストアップされた薬物と生物学的に同等である。別の実施形態では、針支援式のジェット注入デバイスによって送達されるテストステロンの生物学的に同等な薬物動態プロファイルは、針およびシリンジを介して、筋肉内に、皮肉に、または皮下に投与されるときに、参照してリストアップされた薬物と比較して向上させられる。

10

【0111】

20

[00136] 5 mg ~ 400 mgの用量の本開示の実施形態では、薬物動態プロファイルは、投与されたテストステロンの用量の増加にしたがって、テストステロン暴露の線形増加を提供する。ある実施形態では、薬物動態プロファイルは、テストステロン暴露（AUC および/または C_{max} ）において用量に比例した増加を提供する。別の実施形態では、AUC ($ng \cdot h / ml$) 値が、デカルト平面において、対応する用量値に対してプロットされると、薬物動態プロファイルは、テストステロンのAUC ($ng \cdot h / ml$) とテストステロンの用量との間に線形の関係または非線形の関係を提供する。別の実施形態では、 C_{max} 値が、デカルト平面において、対応する用量値に対してプロットされると、薬物動態プロファイルは、テストステロンの C_{max} とテストステロンの用量との間に線形の関係または非線形の関係を提供する。また、テストステロンに関する薬物動態情報、および、針支援式のジェット注入器は、同時係属中の仮出願第61/621298号に見出すことが可能であり、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

30

【0112】

[00137] したがって、本発明の一実施形態は、治療を必要としている被投与者の性腺機能低下症を治療する方法を提供し、前記方法は、針支援式のジェット注入デバイスから、テストステロンを必要としている患者の皮下組織または筋肉内組織の中へ、約5 mg ~ 約400 mgの範囲にある用量の（例えば、防腐剤のっていない）テストステロンを含む組成物を導入するステップを含み、前記方法は、薬物動態プロファイルを提供し、それによって、テストステロンの用量強度（dose strength）（または、レベル）の増加に比例してテストステロン暴露が線形に増加する。ある実施形態では、薬物動態プロファイルは、投与されるテストステロンの用量強度（または、レベル）の増加に比例して線形に増加するAUCを提供する。別の実施形態では、薬物動態プロファイルは、投与されるテストステロン用量レベルの増加に比例して線形に増加する C_{max} を提供する。

40

【0113】

[00138] 比較目的のために、市販のテストステロン、ならびに、Androge 11% (NDA 021015番)、Androge 11.62% (NDA 022309番)、Testim (NDA 021454番)、およびAxiron (NDA 022504番)の関連の投薬ガイドおよびパッケージ挿入ラベルを使用することが可能であり、先述のもののそれぞれのパッケージ挿入ラベルは、その全体が参照により本明細書に組み込まれてい

50

る。

【 0 1 1 4 】

[00139] A . 効果的な血漿中テストステロンレベル

[00140]一実施形態では、テストステロンを投与する方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に、単位用量の（例えば、防腐剤のっていない）テストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後に、血漿中テストステロンレベルが、所定の期間にわたって、治療効果のあるレベルに維持される。一実施形態では、Z 1 期間は、血漿中テストステロンレベルが治療効果のあるレベルに維持される期間である。

【 0 1 1 5 】

[00141]別の実施形態では、本明細書に含まれている組成物は、本明細書に含まれている方法およびデバイスにしたがって投与されると、投与後約1分に開始し、投与後約1ヶ月に終了するまで、血漿中テストステロンレベルを治療効果のあるレベルに維持する。そのような実施形態では、本明細書に含まれている組成物は、本明細書に含まれている方法およびデバイスにしたがって投与されると、投与後約2分に開始し、または、投与後約3分、約4分、約5分、約10分、約20分、約30分、約45分、約60分、約2時間、約3時間約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、または約12時間に開始し、投与後約1ヶ月まで、血漿中テストステロンレベルを治療効果のあるレベルに維持する。ある実施形態では、本明細書に含まれている組成物は、本明細書に含まれている方法およびデバイスにしたがって投与されると、投与後約1分に開始し、投与後約25日、投与後約20日、投与後約15日、投与後約14日、投与後約13日、投与後約12日、投与後約11日、投与後約10日、投与後約9日、投与後約8日、投与後約7日、投与後約6日、投与後約5日、投与後約4日、投与後約3日、投与後約2日、投与後約1日、または、投与後約0.5日に終了するまで、血漿中テストステロンレベルを治療効果のあるレベルに維持する。

【 0 1 1 6 】

[00142]一実施形態では、第1の用量は、第1のプロファイルを有しており、それ以降の用量（それは、第1の用量と同じであるか、または、第1の用量とは異なる可能性がある）は、異なるプロファイルを付与する。患者の反応、用量、用量体積、および、それ以降の投薬のタイミングに応じて、患者の薬物動態プロファイルは、本発明の使用によって、特定の患者の要求を満たすようにカスタマイズすることが可能である。いくつかの実施形態では、本発明が使用され、規定の投薬サイクル（例えば、2週間、3週間、4週間、5週間、2ヶ月、5ヶ月、1年、またはそれ以上にわたって、週に1回の投薬）の間に、および/または、規定の投薬サイクルにわたって、治療域のテストステロンレベルを維持することが可能である。

【 0 1 1 7 】

[00143]ある実施形態では、テストステロンを投与する方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に、単位用量の（例えば、防腐剤のっていない）テストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後、血漿中テストステロンレベルは、期間「Z 1」にわたって、約300 ng / dl から約1100 ng / dl の間に維持される。

【 0 1 1 8 】

[00144]一実施形態では、本明細書に含まれている組成物は、本明細書に含まれている方法およびデバイスにしたがって投与されると、投与後約1分に開始し、投与後約1ヶ月に終了するまで、例えば、約300 ng / dl から約1100 ng / dl の間に血漿中テストステロンレベルを維持する。さらに別の実施形態では、本明細書に含まれている組成物は、本明細書に含まれている方法およびデバイスにしたがって投与されると、投与後約2分に開始し、または、投与後約3分、約4分、約5分、約10分、約20分、約30分、約45分、約60分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、

10

20

30

40

50

約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、または約12時間に開始し、投与後約1ヶ月まで、例えば、約300 ng/dlから約1100 ng/dlの間に血漿中テストステロンレベルを維持する。ある実施形態では、本明細書に包含されている組成物は、本明細書に包含されている方法およびデバイスにしたがって投与されると、投与後約1分から開始し、投与後約25日、投与後約20日、投与後約15日、投与後約14日、投与後約13日、投与後約12日、投与後約11日、投与後約10日、投与後約9日、投与後約8日、投与後約7日、投与後約6日、投与後約5日、投与後約4日、投与後約3日、投与後約2日、投与後約1日、または、投与後約0.5日に終了するまで、例えば、約300 ng/dlから約1100 ng/dlの間に血漿中テストステロンレベルを維持する。

10

【0119】

[00145]ある実施形態では、血漿中テストステロンレベルは、約300 ng/dl～約1100 ng/dl、約350 ng/dl～約1050 ng/dl、約400 ng/dl～約1000 ng/dl、約450 ng/dl～約950 ng/dl、約500 ng/dl～約900 ng/dl、約550 ng/dl～約850 ng/dl、約600 ng/dl～約800 ng/dl、約650 ng/dl～約750 ng/dl、および、約675 ng/dl～約725 ng/dlからなる群から選択される値に維持される。ある実施形態では、血漿中テストステロンレベルは、約300 ng/dl、約350 ng/dl、約400 ng/dl、約450 ng/dl、約500 ng/dl、約550 ng/dl、約600 ng/dl、約650 ng/dl、約700 ng/dl、約750 ng/dl、約800 ng/dl、約850 ng/dl、約900 ng/dl、約950 ng/dl、約1000 ng/dl、約1050 ng/dl、および、約1100 ng/dlからなる群から選択される値に維持される。ある実施形態では、血漿中テストステロンレベルは、少なくとも約300 ng/dl、少なくとも約350 ng/dl、少なくとも約400 ng/dl、少なくとも約450 ng/dl、少なくとも約500 ng/dl、少なくとも約550 ng/dl、少なくとも約600 ng/dl、少なくとも約650 ng/dl、少なくとも約700 ng/dl、少なくとも約750 ng/dl、少なくとも約800 ng/dl、少なくとも約850 ng/dl、少なくとも約900 ng/dl、少なくとも約950 ng/dl、少なくとも約1000 ng/dl、少なくとも約1050 ng/dl、および、少なくとも約1100 ng/dlからなる群から選択される値に維持される。ある実施形態では、血漿中テストステロンレベルは、約300 ng/dl未満、約350 ng/dl未満、約400 ng/dl未満、約450 ng/dl未満、約500 ng/dl未満、約550 ng/dl未満、約600 ng/dl未満、約650 ng/dl未満、約700 ng/dl未満、約750 ng/dl未満、約800 ng/dl未満、約850 ng/dl未満、約900 ng/dl未満、約950 ng/dl未満、約1000 ng/dl未満、約1050 ng/dl未満、および、約1100 ng/dl未満からなる群から選択される値に維持される。

20

30

【0120】

[00146]いくつかの実施形態では、テストステロンレベルは、図12に図示されているように維持される。ある実施形態では、テストステロンレベルは、哺乳類の中で、図12に図示されているように維持される。ある実施形態では、テストステロンレベルは、哺乳類の血清の中で、図12に図示されているように維持される。ある実施形態では、哺乳類は、人間である。

40

【0121】

[00147]B. 血漿中テストステロンを、上昇したレベルに、または、効果的なレベル内に維持すること

[00148]別の実施形態では、それを必要としている哺乳類の中で、上昇した血漿中テストステロンレベルを維持するための方法が提供される。特定の実施形態では、これは、皮下投与からの血漿中レベルを、拡張された期間にわたって、治療域のレベル(例えば、約400 ng/dl、約500 ng/dl、約600 ng/dl、約700 ng/dl、約

50

800 ng / dl、約900 ng / dl) 以上に維持することを必要とする。いくつかの実施形態では、そのレベルは、同じ体積および濃度の筋肉内用量よりも長い期間にわたって維持される。ある実施形態では、方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に、単位用量の(例えば、防腐剤のっていない)テストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後、血漿中テストステロンレベルは、所定の期間にわたって、最大約1800 ng / dlまでの上昇したレベルに維持される。ある実施形態では、血漿中テストステロンレベルが上昇したレベルに維持される期間は、「Z2期間」と称される。

【0122】

[00149]いくつかの実施形態では、血漿中テストステロンレベルは、約300 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約400 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約500 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約600 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約700 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約800 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約900 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約1000 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約400 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約500 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約600 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約700 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約800 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1700 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1600 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1500 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1400 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1300 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1200 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1000 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約900 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約800 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約700 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約600 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約500 ng / dl、または、約300 ng / dl ~ 約400 ng / dl かなる群から選択される上昇した値に維持される。

【0123】

[00150]特定の実施形態では、血漿中テストステロンレベルは、治療計画の過程の間に、主として400 から1100 ng / dlの間に、より典型的には400 から900 ng / dlの間に維持される。特定の実施形態では、約400 から約1000 ng / dlの間の値にある血漿中レベルは、とりわけ、治療計画の間のテストステロンレベルの定常状態維持に関して、「治療効果がある」と考えられている。

【0124】

[00151]ある実施形態では、本明細書に含まれている組成物は、本明細書に含まれている方法およびデバイスにしたがって投与されると、投与後約1分に開始して、投与後約1ヶ月に終了するまで、上昇したレベルに、血漿中テストステロンレベルを維持する。ある実施形態では、本明細書に含まれている組成物は、本明細書に含まれている方法およびデバイスにしたがって投与されると、投与後約2分に開始して、または、投与後約3分、約4分、約5分、約10分、約20分、約30分、約45分、約60分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、または、約12時間に開始して、投与後最大約1ヶ月まで、上昇したレベルに血漿中テストステロンレベルを維持する。ある実施形態では、本明細書に含まれている組成物は、本明細書に含まれている方法およびデバイスにしたがって投与されると、投与後約1分に開始して、投与後約25日、投与後約20日、投与後約15日、投与後約14日、投与後約13日、投与後約12日、投与後約11日、投与後約10日、投与後約9日、投与後約8日、投与後約7日、投与後約6日、投与後約5日、投与後約4日、投与後約3日、投与後約2日、投与後約1日、または、投与後約0.5日に終了するまで、上昇したレベルに、血漿中テストステロンレベルを維持する。

【0125】

[00152] C . ピーク血漿中濃度

[00153]別の実施形態では、それを必要としている哺乳類の中に、ピーク血漿中テストステロンレベルを得るための方法が、本明細書で提供されている。ある実施形態では、本明細書に包含されている組成物およびデバイスを使用して、テストステロンのピーク血漿中濃度を得る（その後、テストステロンの血漿中濃度は、所定の期間にわたって、治療効果のあるレベルに減少する）方法が、本明細書で提供される。別の実施形態では、本明細書に包含されている組成物およびデバイスを使用して、テストステロンのピーク血漿中濃度を得る（その後、テストステロンの血漿中濃度は、所定の期間にわたって、上昇したレベルに減少する）方法が、本明細書で提供される。

【0126】

[00154]いくつかの実施形態では、ピークテストステロンレベルは、約400 ng / dl ~ 2400 ng / dl、500 ng / dl ~ 2400 ng / dl、600 ng / dl ~ 2400 ng / dl、700 ng / dl ~ 2400 ng / dl、800 ng / dl ~ 2400 ng / dl、900 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1000 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1100 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1200 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1300 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1400 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1500 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1600 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1700 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1800 ng / dl ~ 2400 ng / dl、1900 ng / dl ~ 2400 ng / dl、2000 ng / dl ~ 2400 ng / dl、2100 ng / dl ~ 2400 ng / dl、2200 ng / dl ~ 2400 ng / dl、または、約2300 ng / dl ~ 2400 ng / dlの範囲にある。

【0127】

[00155]別の実施形態では、本明細書に包含されている組成物およびデバイスを使用して、テストステロンのピーク血漿中濃度を得る（その後、テストステロンの血漿中濃度は所定の期間にわたって、ピークレベルよりも低いレベルに減少する）方法が、本明細書で提供されており、ピークレベルよりも低いレベルは、約300 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約400 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約500 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約600 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約700 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約800 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約900 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約1000 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約400 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約500 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約600 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約700 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約800 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1800 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1700 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1600 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1500 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1400 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1300 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1200 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1100 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約1000 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約900 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約800 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約700 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約600 ng / dl、約300 ng / dl ~ 約500 ng / dl、または、約300 ng / dl ~ 約400 ng / dlから選択される。

【0128】

[00156]ある実施形態では、本明細書に包含されている組成物およびデバイスを使用して、テストステロンのピーク血漿中濃度を得る方法が、本明細書で提供されており、テストステロンのピーク血漿中濃度は、約48時間、約36時間、約24時間、約18時間、約12時間、約11時間、約10時間、約9時間、約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間約2時間、約1時間、または、約0.5時間で実現される。ある実施形態では、テストステロンのピーク血漿中濃度は、48時間未満、36時間未満、24時間、18時間未満、12時間未満、11時間未満、10時間未満、9時間未満、8時間未満、7時間未満、6時間未満、5時間未満、4時間未満、3時間未満、2時間未満

10

20

30

40

50

、1時間未満、または、0.5時間未満で実現される。

【0129】

[00157]D. 相対的な用量が効果的なレベルより下方に減少した後の効果的なテストステロンレベルの維持

[00158]ある実施形態では、驚くことには、本明細書に包含されているようなテストステロン組成物の投与は、所定の血漿中テストステロンレベルを提供し、所定の血漿中テストステロンレベルは、経皮的クリーム、ジェル、もしくはパッチ、または、針およびシリンジのうちの1つを介して、筋肉内に、皮肉に、または皮下に、同じ被投与者へ投与されるときに、同等な用量のテストステロンよりも長い期間にわたって、治療効果のあるレベルに維持されるということが見出された。ある実施形態では、注入後に、本明細書に包含

10

【0130】

[00159]図(とりわけ、図12)を参照すると、一実施形態では、テストステロンを投与する方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に、単位用量のテストステロンを含む組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後、血漿中テストステロンレベルは、期間「Z2」にわたって、約700ng/dlから約1800ng/dlの間に維持され、また、血漿中テストステロンレベルは、期間「Z3」にわたって、約300ng/dlから約1100ng/dlの間に維持され、期間「Z3」は、同等の筋肉内に投与された用量の血漿中レベルが、投与後の同じ時点において、皮下に投与された用量の血漿中レベルよりも下方に降下した後の時間である。

20

【0131】

[00160]ある実施形態では、同等の筋肉内に投与された用量の血漿中レベルが、投与後約1日において、投与後約2日において、投与後約3日において、投与後約4日において、投与後約5日において、投与後約6日において、投与後約7日において、投与後約8日において、投与後約9日において、投与後約10日において、投与後約11日において、投与後約12日において、投与後約13日において、または、投与後約14日において、皮下に投与された用量の血漿中レベルより下方に降下する。

30

【0132】

[00161]ある実施形態では、および、図12を参照すると、投与後に、血漿中テストステロンレベルは、Z2期間にわたって、約700ng/dlから約1800ng/dlの間、約750ng/dlから約1750ng/dlの間、約800ng/dlから約1700ng/dlの間、約850ng/dlから約1650ng/dlの間、約900ng/dlから約1600ng/dlの間、約950ng/dlから約1550ng/dlの間、約1000ng/dlから約1500ng/dlの間、約1050ng/dlから約1450ng/dlの間、約1100ng/dlから約1400ng/dlの間、約1150ng/dlから約1350ng/dlの間、および、約1200ng/dlから約1300ng/dlの間から選択されるレベルに維持される。

40

【0133】

[00162]ある実施形態では、投与後、血漿中テストステロンレベルは、Z2期間にわたって、約700ng/dl、約750ng/dl、約800ng/dl、約850ng/dl、約900ng/dl、約950ng/dl、約1000ng/dl、約1050ng/dl、約1100ng/dl、約1150ng/dl、約1200ng/dl、約1250ng/dl、約1300ng/dl、約1350ng/dl、約1400ng/dl、約1450ng/dl、約1500ng/dl、約1550ng/dl、約1600ng/dl、約1650ng/dl、約1700mg/ml、約1750mg/ml、および、約1800ng/dlからなる群から選択されるレベルに維持される。

【0134】

50

[00163]ある実施形態では、Z2期間は、少なくとも1時間、少なくとも2時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも12時間、少なくとも18時間、少なくとも24時間、少なくとも36時間、少なくとも48時間、または、少なくとも72時間である。

【0135】

[00164]ある実施形態では、血漿中テストステロンレベルは、Z3期間にわたって、同じ時点において筋肉内に投与された同等の用量を介して投与されたテストステロンに関する血漿中レベルよりも上方に維持される。別の実施形態では、血漿中テストステロンレベルは、Z3期間にわたって、治療域のテストステロンレベルの上方に維持される。

【0136】

[00165]さらに別の実施形態では、および、図12を参照すると、投与後、血漿中テストステロンレベルは、投与後の同じ時点において、同等の筋肉内に投与された用量の血漿中レベルが、皮下に投与された用量の血漿中レベルよりも下方に降下した後のZ3期間にわたって、約300ng/dl~約1100ng/dl、約350ng/dl~約1050ng/dl、約400ng/dl~約1000ng/dl、約450ng/dl~約950ng/dl、約500ng/dl~約900ng/dl、約550ng/dl~約850ng/dl、約600ng/dl~約800ng/dl、約650ng/dl~約750ng/dl、約675ng/dl~約725ng/dl、および、約300ng/dl以上からなる群から選択される値に維持される。

【0137】

[00166]ある実施形態では、投与後、血漿中テストステロンレベルは、投与後の同じ時点において、同等の筋肉内に投与された用量の血漿中レベルが、皮下に投与された用量の血漿中レベルよりも下方に降下した後のZ3期間にわたって、約300ng/dl、約350ng/dl、約400ng/dl、約450ng/dl、約500ng/dl、約550ng/dl、約600ng/dl、約650ng/dl、約700ng/dl、約750ng/dl、約800ng/dl、約850ng/dl、約900ng/dl、約950ng/dl、約1000ng/dl、約1050ng/dl、および、約1100ng/dlからなる群から選択される値に維持される。

【0138】

[00167]ある実施形態では、Z3期間は、少なくとも1時間、少なくとも2時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも12時間、少なくとも18時間、少なくとも24時間、少なくとも36時間、少なくとも48時間、または、少なくとも72時間である。

【0139】

[00168]E. 複数の治療にわたる効果的なレベルの維持

[00169]複数の治療は、本明細書に包含されている組成物、デバイス、および方法の組み合わせによる、2回以上の用量の(例えば、防腐剤の入っていない)テストステロンの投与を含むことが可能である。ある実施形態では、Z3期間の血漿中テストステロンレベルは、治療効果のあるレベル(例えば、300ng/dlもしくはそれ以上、約400ng/dlもしくはそれ以上、または、本明細書で上記に説明されているような他の可能値の定常状態)に維持される。ある実施形態では、第2の用量が投与されるが、Z3期間の血漿中テストステロンレベルは、治療効果のあるレベルまたはそれ以上に維持される。ある実施形態では、Z3期間の血漿中テストステロンレベルは、第2の用量が投与されるまで、治療効果のあるレベルの上方に維持される。ある実施形態では、Z3期間の血漿中テストステロンレベルは、上昇したレベルに維持される。ある実施形態では、Z3期間の血漿中テストステロンレベルは、第2の用量が投与されるまで、300ng/dlから700ng/dlの間、300ng/dlから1100ng/dlの間、300ng/dlから1800ng/dlの間、700ng/dlから1100ng/dlの間、700ng/dlから1800ng/dlの間、または、1100ng/dlから1800ng/dlの間、および/または、約300ng/dlの上方のレベルに維持され、その後、テス

10

20

30

40

50

トステロンの血中レベルは、良く理解されている薬物動態にしたがって再び増加することが起こり得ることとなる。

【 0 1 4 0 】

[00170]ある実施形態では、本明細書に包含されているようなテストステロン組成物の投与は、注入の直後に促進効果を提供し、血漿中テストステロンレベルが、所定の期間にわたって、血漿治療域のテストステロンレベルを上回るが、被投与者に有害となるほど高くはならないようになっている。ある実施形態では、血漿中テストステロンの促進レベルは、血漿中テストステロンレベルを測定することによって検出することが可能である。別の実施形態では、テストステロンの促進レベルは、それに限定されないが、テストステロンが投与された被投与者の1つまたは複数の内分泌学的プロファイルなど、血漿中テストステロンレベルに対する代用物を測定することによって、検出することが可能である。ある実施形態では、内分泌学的マーカーには、赤血球増殖、および/または、ホルモン機能を表示する他のマーカーが含まれるが、それに限定されない。

10

【 0 1 4 1 】

[00171] F . 促進効果

[00172]別の実施形態では、本明細書に包含されているようなテストステロン組成物の投与は、注入の直後に促進効果を提供し、血漿中テストステロンレベルが、所定の期間にわたって、血漿治療域のテストステロンレベルを上回るが、被投与者に有害となるほど高くはならないようになっている。血漿中テストステロンレベルが促進レベルから低下した後に、血漿中テストステロンレベルは、本明細書で議論されているように治療効果のあるレベル内にある。ある実施形態では、本明細書に包含されているテストステロン組成物の投与は、注入の直後に最小促進効果を提供し、血漿中テストステロンレベルが、所定の期間にわたって、血漿治療域のテストステロンレベルを上回るが、被投与者に有害となるほど高くはならないようになっており、その後、血漿中テストステロンレベルは、本明細書で議論されているように治療効果のあるレベル内にある。ある実施形態では、本明細書に包含されているテストステロン組成物の投与は、注入の直後に促進効果を提供せず、血漿中テストステロンレベルは、本明細書で議論されているように治療効果のあるレベル維持される。

20

【 0 1 4 2 】

[00173]ある実施形態では、本発明の方法にしたがって被投与者へ投与されるテストステロンは、同じ用量のテストステロンが、針およびシリンジを使用して、筋肉内にまたは皮下に、前記被投与者へ投与されるとき、弱められた (*diminished*) テストステロンの薬物動態 (全身バイオアベイラビリティを含む) を有する薬物動態 (全身バイオアベイラビリティを含む) を提供する。

30

【実施例 1】

【 0 1 4 3 】

[00175]粘性のある流体組成物の注入。

【 0 1 4 4 】

[00176]製剤は、落花生油、10%ベンジルアルコール、および、テストステロンに基づく医薬品有効成分を含むように準備された。この製剤は、1000 cps の粘度を有していた。Antares Pharma製のMJ-7無針注入デバイスが、0.5mlの製剤を投与するために使用された。研究は、落花生油-10%ベンジルアルコール溶液の無針注入を実現するために、以下のデバイス動力、および、無針シリンジオリフィス設定を使用した。

40

【 0 1 4 5 】

[00177]筋肉内注入を実現するために、注入デバイスは、45.36 kg (100 lb) のスプリング力を有するスプリングによって動力を与えられ、直径0.36 mm (0.014インチ) のオリフィスを有する無針シリンジを装備していた。

【 0 1 4 6 】

[00178]皮下注入を実現するために、注入デバイスは、38.56 kg (85 lb) の

50

スプリング力を有するスプリングによって動力を与えられ、直径0.28mm(0.011インチ)のオリフィスを有する無針シリンジを装備していた。

【0147】

[00179]結果は以下の通りである。

【0148】

【表3】

[00180] 表3：筋肉内注入

筋肉内注入	完全		不完全な(または、湿った)注入	
	無針	40	83%	8
針およびIM針付きのシリンジ	47	98%	1	2%

【0149】

【表4】

表4：皮下注入

皮下注入	完全		不完全な(または、湿った)注入	
	無針	23	48%	25
針およびSC針付きのシリンジ	22	46%	26	54%

【0150】

[00181]ある実施形態では、不必要な注入デバイスの代わりにミニ針デバイスが使用されるときには、針孔部は、無針デバイスのオリフィスと同じ状態となるということが理解されることとなる。

【実施例2】

【0151】

[00182]様々なテストステロン製剤に関するCavgおよびCmaxの比較、および送達の方法。

【0152】

[00183]実験プロトコル、および、Cavg-Cmaxについての入手可能データに関する参照は、Androgel 1% (NDA 021015番)、Androgel 1.62% (NDA 022309番)、Testim (NDA 021454番)、およびAxiron (NDA 022504番)のパッケージ挿入ラベルに見出すことが可能である。

【0153】

【表5】

[00184] 表5：様々な濃度のAndrogelおよびTestimに関して計算されたCavgおよびCmaxの比較。

	Agel 20.25	Agel 40.5	Agel 60.75	Agel 81	Testim 50	Testim 100
Cav	386	474	513	432	365	612
Cmax	562	715	839	649	538	897
Cmax/Cav	1.455959	1.508439	1.635478	1.502315	1.473973	1.465686

【0154】

【表 6】

【00185】表 6：様々な濃度の Axiron および エナント酸テストステロンに関して計算された Cavg および Cmax の比較。

	AX 60	AX 90	AX 120	TE 100	TE 200
Cav	506	415	390	1021	924
Cmax	839	664	658	1299	1315
Cmax/Cav	1.65810	1.6	1.68717	1.27228	1.4231
v	3		9	2	6

【実施例 3】

【0155】

【00186】去勢ミニブタに注入することによるテストステロンの薬物動態の研究。

【0156】

【00187】この研究の目的は、1日目および15日目に、注入を介して、去勢ミニブタに投与されたときに、テストステロンの薬物動態（10mm注入深さを有する Antares QS 自動注入器デバイス）が評価された。

【0157】

【00188】テストシステムは、ユカタン系のミニブタを含んでいた。去勢雄ミニブタは、Sinclair Research Center, Inc.、メイン州、ウィングダムから得られた。ミニブタは、生後15～20週間であり、投薬を開始する目標重量は、20～25kgであった。ユカタンミニブタは、規制機関による前臨床毒性テストにとって好適な非げっ歯類であるので、この研究のために動物モデルとして選ばれた。飼う場所および世話は、米国農務省動物保護法（米国連邦規則第9条第1章、2章、および3章）に特定されているものに従い、米国学術研究会議の Guide for the Care and Use of Laboratory Animals に記載されているものに従った。動物は、豚小屋/ケージに個別に収容された。

【0158】

【00189】実験は、以下の通りに設計された。

【0159】

【表 7】

グループ番号	雄の動物の数	テスト材料	用量体積
1	3	テストステロン 100mg	0.5ml
2	3	テストステロン 200mg	0.5ml

【0160】

【00190】動物の注入のために使用された被験物質は、被験物質1：プレフィルドシリンジの中の100mg/mlのエナント酸テストステロン；被験物質2：プレフィルドシリンジの中の200mg/mlのエナント酸テストステロン；被験物質3：バイアルの中の100mg/mlのエナント酸テストステロン；および、被験物質4：バイアルの中の200mg/mlのエナント酸テストステロンを含んでいた。

【0161】

【00191】1日目に、投与材料は、最初から組み込まれている Antares QS 自動注入器デバイス（例えば、同時係属中の出願第61/763,395号（それは、参照により組み込まれている）を参照）によって送達された。15日目に、投与材料が、針およびシリンジによって送達された。被験物質1および2は、1日目に、ミニ針自動注入器を使用した注入を介して、適当な動物に、肩甲骨の領域の中へ、テスト部位1に投与された

10

20

30

40

50

。動物の背面領域は、第1の用量の前に、および、その後の必要なたびに、小動物クリッパーによって毛がなくなるように刈り取られ、テスト部位のはっきりとした視覚化を可能にした。刈り取り処置の間に、皮膚の擦過傷を回避する注意が払われた。注入部位（おおよそ2 cm x 2 cm）が、消せないマーカーで線引きされ、その後に必要なに応じて再度マークされた。被験物質3および4は、15日目に、27ゲージ x 1インチ針を備える1 mLシリンジを使用した筋肉内注入を介して、適当な動物に、後肢の近位部分の中へ、おおよそ19.0 mm（3/4インチ）の深さへ、テスト部位2に投与された。動物の近位後肢は、第1の用量の前に、および、その後の必要なたびに、小動物クリッパーによって毛がなくなるように刈り取られ、テスト部位のはっきりとした視覚化を可能にした。刈り取り処置の間に、皮膚の擦過傷を回避する注意が払われた。注入部位（おおよそ2 cm x 2 cm）が、消せないマーカーで線引きされ、その後に必要なに応じて再度マークされた。22日すべての研究観察および生物学的分析のサンプル収集にしたがって、動物（代替の雄ブタを含む）が、この研究の探索的試験の局面に割り当てられた。動物の背面領域が、第1の用量の前に、および、その後の必要なたびに、小動物クリッパーによって毛がなくなるように刈り取られ、テスト部位のはっきりとした視覚化を可能にした。QS自動注入器デバイスが使用され、注入を介して、投薬を受けていない肩甲骨の領域の中へ、0.5 mL用量の染料を送達した。投薬を受けていない後肢の近位部分は、27ゲージ x 1インチ針およびシリンジを使用した筋肉内注入を介して、0.5 mL用量の染料を注入された。注入部位（おおよそ2 cm x 2 cm）は、消せないマーカーで線引きされた。用量投与にしたがって、動物（代替の動物を含む）が、安楽死および検査を受けた。投薬の第1日目は、研究1日目として指定された。

10

20

【0162】

[00192]これは、人間暴露の経路を意図しているので、注入可能な暴露経路が選択された。10 mmの注入深さは、この研究の一部として調査された。100 mg および200 mgの用量レベルが、毒物動力学の目的のために、自動注入器および針およびシリンジを介した筋肉内の投与経路の比較を提供するように決定された。筋肉内経路が、さらなる調査のために選択されたが、その理由は、この経路が、巨視的観察に基づいて、皮下投与よりも少ない注入後の材料損失を結果として生じたからである。100 mgよりも低い用量は、必要な循環濃度を提供しない可能性もあったが、一方、200 mgを超える用量は、必要とされなかった。用量レベルおよび毎週の用量計画は、以下に供給される参考文献「Daily Testosterone and Gonadotropin Levels Are Similar in Azoospermic and Nonazoospermic Normal Men Administered Weekly Testosterone: Implications for Male contraceptive Development」(Journal of Andrology Vol. 22, No. 6, 2001年11月/12月)に基づいていた。

30

【0163】

[00193]それぞれの動物の注入部位が、ランダム化の日に、ならびに、1日目から22日目まで毎日（投薬の日には、投与の後、おおよそ1時間および4時間に、および、非投薬日には、1日に1回）観察された。赤斑、浮腫、および、任意の他の追加的な悪い所見に関する注入部位に特定の注意が払われた。

40

【0164】

[00194]血液が、大静脈の静脈穿刺によって収集された。サンプルは、以下の表にしたがって収集された。

【0165】

【表 8】

TKサンプル収集スケジュール番号

1日目および15日目におけるサンプル収集時点（投与後の時間）

0 hr	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	168 hr
1	X	X	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X	X	X

x = 収集されることとなるサンプル；

- = 該当なし（投薬の前に収集されたゼロ時間サンプル）

目標体積：3.0 mL

抗凝固剤：なし

処理：血清に対する

10

【0166】

[00195]血液が、大静脈の静脈穿刺によって収集された。サンプルは、以下の表にしたがって収集された。サンプルは、遠心分離の前に、少なくとも30分にわたって室温で凝固することが許容された。

【0167】

[00196]サンプルは、室温において、 $1800 \times g$ で遠心分離された。結果として生じる血清は、分析のために、それぞれおよそ0.5 mLの3つのアリコートに分離された。1つのアリコートは、テストステロンおよびDHT分析のために指定され、1アリコートは、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の分析のために指定され、1アリコートは、総血清アルブミンの決定のために指定された。血清サンプルは、一意的にラベル付けされたポリプロピレンチューブの中へ移され、 -70°C を維持するように設定された冷凍庫の中で冷凍して貯蔵された。分析されることとなるサンプルは、分析のために、生物学的分析の研究所へ、ドライアイスとともに一晩で送られた。

20

【0168】

[00197]1セットの血清サンプルが、有効な分析手順を使用して、総テストステロンの濃度に関して分析された。性ホルモン結合グロブリン（SHBG）および血清アルブミンに関して収集されたサンプルは、この時点では、分析されることとはならない。DHTは、この研究に関して分析されなかった。テストステロン分析は、Charles River Study 20027106の下で有効な方法を使用して、LCMSによって実施された。データ収集は、MDS ScieXからの分析者を使用して実施された。回帰分析を含む統計的分析、ならびに、算術平均および標準偏差、確度、および精度を含む記述統計学が、Watson Laboratory Information Management System（LIMS）、および、Microsoft Excelを使用して実施された。

30

【0169】

[00198]毒物動力学パラメーターが、Watson Laboratory Information Management System（LIMS）およびMicrosoft Excelを使用して推定された。投与の皮下経路および筋肉内経路と一致するノンコンパートメンタルアプローチが、パラメーター推定のために使用された。個々のおよび平均のPKパラメーターが、報告され、 C_{max} 、 T_{max} 、およびAUC_{0-last}を含んでいた。データが許容されると、それぞれの濃度の最終排泄相の傾斜と時間との曲線が、対数線形回帰によって決定され、また、以下の追加的なパラメーター、すなわち、AUC_{0-inf}、最終排泄相半減期も推定された。すべてのパラメーターが、別段に述べられていない限り、1日目および15日目から、血清の中のテストステロン（総）濃度から生成された。パラメーターが、それぞれの用量投与の開始に対するサンプリング時間を使用して推定された。

40

【0170】

[00199]図13～図19は、自動注入器または従来の針およびシリンジ方法のいずれかによって送達される様々なエナント酸テストステロン濃度に関して、実施例3に説明されている研究の結果を部分的に図示している。

50

【 0 1 7 1 】

[00200]研究の過程の間に死んだ動物はいなかった。研究の間に被験物質関連の臨床兆候はなかった。研究の間に、疥癬、発赤領域、または機械的損傷の散発的発生が見られた。これらは、ケージとの動物の擦れ、または、動物がスリングの中にいた間に投薬処置の間に起こった領域と関連付けされる背景的な所見であると考えられた。1つの動物が、15日目に、投薬の間に苦しむように見られた。しかし、これは、用量投与に影響を与えるようではなかった。

【 0 1 7 2 】

[00201]デバイスまたは針が取り外されると、それぞれのテスト部位において注入された少量の材料が、注入部位からリークした。リーケージの量は、部位および動物にわたって同等であった。追加的に、テスト部位にわたって、注入後に、発赤が、注入部位に見られた。研究期間に見られる追加的な皮膚の変化はなかった。

10

【 0 1 7 3 】

[00202]研究の間に、体重への被験物質関連の効果は生じなかった。研究の間に、すべての動物が、その開始重量から、重量の増加を示した。ごま油の中の染料の注入を伴う試験の結果は、QS自動注入器デバイスから用量を受け入れたすべての動物の中の送達の確認を結果として生じさせた。針およびシリンジ投与を介する従来の投与は、筋肉の中の暗い領域に皮下送達を有した1つの動物を除いて、染料の筋肉内送達を結果として生じさせた。

【 0 1 7 4 】

[00203]本明細書の中のありとあらゆる参照は、その全体が参照により組み込まれている。また、米国特許第8,021,335号、米国特許第7,776,015号、および米国特許第6,391,003号、ならびに、PCT出願公開WO2010/108116の開示全体も、本明細書に完全に述べられているかのように、参照により本明細書に組み込まれている。

20

【 0 1 7 5 】

[00204]その広い発明概念から逸脱することなく、上記に説明されている例示的な実施形態に変化を加えることが可能であるということが、当業者によって認識されることとなる。したがって、この発明は、説明されている例示的な実施形態に限定されないが、特許請求の範囲によって規定されている本発明の精神および範囲内の修正例をカバーすることが意図されているということが理解される。例えば、例示的な実施形態の特定の特徴は、特許請求されている発明の一部である可能性もあり、または、ない可能性もあり、開示されている実施形態の特徴は、組み合わせることが可能である。

30

【 0 1 7 6 】

[00205]明確化の目的のために、当業者が認識することとなる他のエレメントを排除することも、本発明の一部を構成し得るが、本発明の図および説明のうちの少なくともいくつかは、本発明の明確な理解に関連するエレメントに焦点を合わせるために単純化されていたということが理解されるべきである。しかし、そのようなエレメントは、当技術分野で周知であるので、および、そのようなエレメントは、必ずしも、本発明のより良好な理解を促進しないので、そのようなエレメントの説明は、本明細書に提供されていない。

40

【 0 1 7 7 】

[00206]さらに、方法が本明細書で述べられているステップの特定の順序に依存しない範囲において、ステップの特定の順序は、特許請求の範囲の限定として解釈されるべきではない。本発明の方法に関する請求項は、記載されている順序のステップの性能に限定されるべきではなく、当業者は、ステップが変化することが可能であり、依然として、本発明の精神および範囲の中にあるということ容易に認識することが可能である。

本願によれば少なくとも以下の技術的思想が把握される。

[形態1]形態1によれば、注入デバイスが提供され、かかる注入デバイスは、遠位端部および近位端部を有するハウジング部材と、前記ハウジング部材の中に配設されているチャンパーであって、前記チャンパーは、テストステロンを含む防腐剤の入っていない薬

50

剤の量を保持するように構成されている、チャンバーと、前記チャンバーと動作可能に関連付けられた針であって、前記針は、リークバックを最小化するのに十分な、患者の皮膚の下の深さにおいて、注入部位に前記薬剤を送達するのに十分な長さを有している、針と、前記チャンバーの中で移動可能なプランジャーと、前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して約20秒未満で噴出させるのに十分な力を前記プランジャーに提供することができる力発生源と、を含む。

[形態2]形態2によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記注入部位が皮下にある。

[形態3]形態3によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記プランジャーにかかる前記力が、前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して約15秒未満で噴出させるように構成されている。

10

[形態4]形態4によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記プランジャーにかかる前記力が、前記薬剤のすべてを前記チャンバーから前記針を通して約15秒未満で噴出させるように構成されている。

[形態5]形態5によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記プランジャーにかかる前記力が、前記薬剤のすべてを前記チャンバーから前記針を通して約10秒未満で噴出させるように構成されている。

[形態6]形態6によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記針の長さが、約5mmを上回る。

[形態7]形態7によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記針の長さが、約20mm未満である。

20

[形態8]形態8によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記針の長さが、約5mmから12mmの間である。

[形態9]形態9によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記針ゲージが、27ゲージである。

[形態10]形態10によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記針ゲージが、25ゲージから30ゲージである。

[形態11]形態11によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記針が、薄壁の針である。

[形態12]形態12によれば、形態1による注入デバイスにおいて、使用されるときに、実質的にリークバックが存在しない。

30

[形態13]形態13によれば、形態1による注入デバイスにおいて、使用されるときに、リークバックが存在しない。

[形態14]形態14によれば、形態1による注入デバイスにおいて、使用されるときに、前記注入の約95%において、リークバックが存在しない。

[形態15]形態15によれば、形態1による注入デバイスにおいて、使用されるときに、リークバックの量が、注入される前記薬剤の合計体積の約15%未満である。

[形態16]形態16によれば、形態1による注入デバイスにおいて、使用されるときに、リークバックの量が、注入される前記薬剤の合計体積の約0.05%~約15%、注入される前記薬剤の合計体積の約0.1%~約12.5%、注入される前記薬剤の合計体積の約0.2%~約10%、注入される前記薬剤の合計体積の約0.3%~約7.5%、注入される前記薬剤の合計体積の約0.4%~約5%、注入される前記薬剤の合計体積の約0.5%~約3%、注入される前記薬剤の合計体積の約0.6%~約2%、注入される前記薬剤の合計体積の約0.7%~約1%からなる群から選択されるリークバックの量を超えない。

40

[形態17]形態17によれば、形態1による注入デバイスにおいて、使用されるときに、リークバックの量が、注入される前記薬剤の合計重量の約15%未満である。

[形態18]形態18によれば、形態1による注入デバイスにおいて、使用されるときに、リークバックの量が、注入される前記薬剤の合計重量の約0.1%~約15%、注入される前記薬剤の合計重量の約0.5%~約12.5%、注入される前記薬剤の合計重量

50

の約1%～約10%、注入される前記薬剤の合計重量の約2%～約7.5%、および、注入される前記薬剤の合計重量の約3%～約5%からなる群から選択されるリークバックの量を超えない。

[形態19]形態19によれば、形態1による注入デバイスにおいて、前記注入デバイスが、カラーをさらに含み、前記カラーが、前記針を取り囲み、カラーキャビティーを画定しており、前記カラーが、周辺のおよび前方の皮膚に接触する表面を有しており、前記表面は、前記針および注入部位を取り囲み、不連続的であり、前記針および注入部位から所定の領域だけ半径方向に間隔を置いて配置されており、前記所定の領域は、患者の皮膚が前記カラーキャビティーの中に移動することを可能にするのに十分な大きさであり、前記針を適正に位置付けし、前記注入部位への前記物質の皮肉送達のために前記患者を突き通し、前記皮膚の中の押し戻し圧力が前記注入部位を通して前記物質を押し出すことを抑制または防止しながら、前記注入された物質が前記皮膚の下に広がることを可能にする。

[形態20]形態20によれば、注入デバイスが提供され、かかる注入デバイスは、ハウジングと、前記ハウジングの中に配設されているカートリッジ容器と、前記カートリッジ容器の中に受け入れられるカートリッジであって、前記カートリッジは、少なくとも1つの開口部をその中に有し、テストステロンを含む薬剤を含有しており、前記薬剤は、プランジャーによって後方を閉じ込められており、前記カートリッジは、それを通して前記薬剤を注出する針アッセンブリを含み、前記針アッセンブリは、針、および、取り外し不可能な保護用の針シースを含み、前記針は、リークバックを最小化するのに十分な、患者の皮膚の下の深さにおいて、注入部位に前記薬剤を送達するのに十分な長さを有している、カートリッジと、貯蔵エネルギー供給源を提供するアクチュエーションアッセンブリであって、前記貯蔵エネルギー供給源は、前記保護用の針シースを通して前記針を送るよう解放され、および、前記カートリッジの中に前記プランジャーを送り、前記針アッセンブリを通して前記薬剤を注出させるよう解放されることが可能であり、前記貯蔵エネルギー供給源は、前記薬剤の少なくとも一部分を前記チャンバーから前記針を通して約20秒未満で噴出させるのに十分な力を提供する、アクチュエーションアッセンブリと、前記ハウジングの中に受け入れられる針カバーであって、前記針カバーは、その中に形成された開口部を有し、薬剤を注出する動作の間に前記開口部を通して前記針アッセンブリを通過させることを許容し、前記針カバーは、第1のロック位置を有しており、それによって、前記針カバーは、前記自動注入器の駆動の前に、ロックされた後退位置にあり、前記針カバーは、第2のロック位置を有しており、それによって、前記針カバーは、前記自動注入器の動作の後に、ロックされた拡張位置にある、針カバーと、前記針カバーを前記第1のロック位置に保持する第1のロッキングアッセンブリと、前記針カバーを前記第2のロック位置に保持する第2のロッキングアッセンブリと、を含む。

[形態21]形態21によれば、薬学的に許容可能なキャリアーの中に入っている、防腐剤の入っていない単位用量のテストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルまたはテストステロン塩が提供される。

[形態22]形態22によれば、形態21による防腐剤の入っていない単位用量であって、前記単位用量が、プレフィルドシリンジの中に含有されている、防腐剤の入っていない単位用量が提供される。

[形態23]形態23によれば、形態21による防腐剤の入っていない単位用量であって、前記単位用量が、皮下投与に適切である、防腐剤の入っていない単位用量が提供される。

[形態24]形態24によれば、形態21による防腐剤の入っていない単位用量であって、前記単位用量が、エナント酸テストステロンおよびごま油を含む、防腐剤の入っていない単位用量が提供される。

[形態25]形態25によれば、形態21による防腐剤の入っていない単位用量であって、前記単位用量が、シピオン酸テストステロンおよびごま油を含む、防腐剤の入っていない単位用量が提供される。

[形態26]形態26によれば、形態21による防腐剤の入っていない単位用量であっ

10

20

30

40

50

て、前記単位用量が、本質的に、エナント酸テストステロンおよびごま油からなる、防腐剤のっていない単位用量が提供される。

[形態27]形態27によれば、エナント酸テストステロンおよびごま油を含む組成物であって、前記エナント酸テストステロンは、約50mg/mlの濃度で存在している、組成物が提供される。

[形態28]形態28によれば、エナント酸テストステロンおよびごま油を含む組成物であって、前記エナント酸テストステロンは、約5mg/mlから約400mg/mlの間の濃度で存在している、組成物が提供される。

[形態29]形態29によれば、形態28による組成物であって、前記エナント酸テストステロンが、約50mg/mlから約250mg/mlの間の濃度で存在している。

[形態30]形態30によれば、エナント酸テストステロンおよびごま油を含む組成物であって、前記エナント酸テストステロンは、約50mg/ml、約75mg/ml、約100mg/ml、約125mg/ml、約150mg/ml、約175mg/ml、約200mg/ml、約225mg/ml、および約250mg/mlからなる群から選択される濃度で存在している、組成物が提供される。

[形態31]形態31によれば、形態27から形態30のいずれか1つの形態の組成物であって、前記組成物が、医薬品である。

[形態32]形態32によれば、形態27から形態30のいずれか1つの形態の組成物であって、前記組成物が、少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアーをさらに含む。

[形態33]形態33によれば、形態27から形態30のいずれか1つの形態の組成物であって、前記組成物は、エナント酸テストステロン沈殿物が実質的に入っていない。

[形態34]形態34によれば、形態27から形態30のいずれか1つの形態の組成物であって、前記組成物の中のエナント酸テストステロン沈殿物の量が、27ゲージの針を有する注入器デバイスの針を詰まらせることとなる量未満である。

[形態35]形態35によれば、テストステロンを投与する方法が提供され、前記方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に入っている、単位用量のテストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む、防腐剤のっていない組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後に、血漿中テストステロンレベルが、21期間にわたって、約200ng/dlから約1800ng/dlの間に維持される。

[形態36]形態36によれば、形態35による方法であって、前記血漿中テストステロンレベルが、約300ng/dlおよび約1100ng/dl、約350ng/dl~約1050ng/dl、約400ng/dl~約1000ng/dl、約450ng/dl~約950ng/dl、約500ng/dl~約900ng/dl、約550ng/dl~約850ng/dl、約600ng/dl~約800ng/dl、約650ng/dl~約750ng/dl、ならびに、約675ng/dl~約725ng/dlからなる群から選択される値に維持される。

[形態37]形態37によれば、形態36による方法であって、前記血漿中テストステロンレベルが、約300ng/dl、約350ng/dl、約400ng/dl、約450ng/dl、約500ng/dl、約550ng/dl、約600ng/dl、約650ng/dl、約700ng/dl、約750ng/dl、約800ng/dl、約850ng/dl、約900ng/dl、約950ng/dl、約1000ng/dl、約1050ng/dl、および約1100ng/dlからなる群から選択される値に維持される。

[形態38]形態38によれば、形態36による方法であって、前記血漿中テストステロンレベルが、少なくとも約300ng/dl、少なくとも約350ng/dl、少なくとも約400ng/dl、少なくとも約450ng/dl、少なくとも約500ng/dl、少なくとも約550ng/dl、少なくとも約600ng/dl、少なくとも約650ng/dl、少なくとも約700ng/dl、少なくとも約750ng/dl、少なく

10

20

30

40

50

とも約800 ng/dl、少なくとも約850 ng/dl、少なくとも約900 ng/dl、少なくとも約950 ng/dl、少なくとも約1000 ng/dl、少なくとも約1050 ng/dl、および、少なくとも約1100 ng/dlからなる群から選択される値に維持される。

[形態39] 形態39によれば、形態35による方法であって、Z1が、少なくとも6日である。

[形態40] 形態40によれば、形態35による方法であって、Z1が、少なくとも6.5日である。

[形態41] 形態41によれば、形態35による方法であって、Z1が、少なくとも7日である。

[形態42] 形態42によれば、テストステロンを投与する方法が提供され、前記方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に入っている、単位用量のテストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む、防腐剤のっていない組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後に、前記血漿中テストステロンレベルが、Z2期間にわたって、治療効果のあるレベルに維持される。

[形態43] 形態43によれば、テストステロンを必要としている哺乳類の中で、上昇した血漿中テストステロンレベルを維持する方法が提供され、前記方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に入っている、単位用量のテストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む、防腐剤のっていない組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後に、前記血漿中テストステロンレベルが、Z2期間にわたって、最大約1800 ng/dlの治療効果のあるレベルに維持される。

[形態44] 形態44によれば、テストステロンを投与する方法が提供され、前記方法は、薬学的に許容可能なキャリアーの中に入っている、単位用量のテストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む、防腐剤のっていない組成物を、哺乳類へ皮下に投与するステップを含み、投与後に、同等の筋肉内に投与された用量の血漿中レベルが、投与後の同じ時点において、皮下に投与された用量の血漿中レベルの下に降下した後に、前記血漿中テストステロンレベルが、Z2期間にわたって、約700 ng/dlから約1800 ng/dlの間に維持され、また、前記血漿中テストステロンレベルが、Z3期間にわたって、約300 ng/dlから約1100 ng/dlの間に維持される。

[形態45] 形態45によれば、形態44による方法において、投与後に、前記血漿中テストステロンレベルが、Z2期間にわたって、約750 ng/dlおよび約1750 ng/dl、約800 ng/dlおよび約1700 ng/dl、約850 ng/dlおよび約1650 ng/dl、約900 ng/dlおよび約1600 ng/dl、約950 ng/dlおよび約1550 ng/dl、約1000 ng/dlおよび約1500 ng/dl、約1050 ng/dlおよび約1450 ng/dl、約1100 ng/dlおよび約1400 ng/dl、約1150 ng/dlおよび約1350 ng/dl、および約1200 ng/dlおよび約1300 ng/dlからなる群から選択されるレベルに維持される。

[形態46] 形態46によれば、形態44による方法において、投与後に、前記血漿中テストステロンレベルが、Z2期間にわたって、約700 ng/dl、約750 ng/dl、約800 ng/dl、約850 ng/dl、約900 ng/dl、約950 ng/dl、約1000 ng/dl、約1050 ng/dl、約1100 ng/dl、約1150 ng/dl、約1200 ng/dl、約1250 ng/dl、約1300 ng/dl、約1350 ng/dl、約1400 ng/dl、約1450 ng/dl、約1500 ng/dl、約1550 ng/dl、約1600 ng/dl、約1650 ng/dl、約1700 mg/ml、約1750 mg/ml、および約1800 ng/dlからなる群から選択されるレベルに維持される。

10

20

30

40

50

[形態47]形態47によれば、形態44による方法において、同等の筋肉内に投与された用量の前記血漿中レベルが、投与後の同じ時点において、皮下に投与された用量の前記血漿中レベルの下に降下した後に、前記血漿中テストステロンレベルが、Z3期間にわたって、約350ng/dl～約1050ng/dl、約400ng/dl～約1000ng/dl、約450ng/dl～約950ng/dl、約500ng/dl～約900ng/dl、約550ng/dl～約850ng/dl、約600ng/dl～約800ng/dl、約650ng/dl～約750ng/dl、および、約675ng/dl～約725ng/dlからなる群から選択される値に維持される。

[形態48]形態48によれば、形態44による方法において、同等の筋肉内に投与された用量の前記血漿中レベルが、投与後の同じ時点において、皮下に投与された用量の前記血漿中レベルの下に降下した後に、前記血漿中テストステロンレベルが、Z3期間にわたって、約300ng/dl、約350ng/dl、約400ng/dl、約450ng/dl、約500ng/dl、約550ng/dl、約600ng/dl、約650ng/dl、約700ng/dl、約750ng/dl、約800ng/dl、約850ng/dl、約900ng/dl、約950ng/dl、約1000ng/dl、約1050ng/dl、および約1100ng/dlからなる群から選択される値に維持される。

[形態49]形態49によれば、治療域のパッケージが提供され、かかる治療域のパッケージは、a)薬学的に許容可能なキャリアーの中にXmg/mlの濃度で入っている、単位用量のテストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩の単位用量を含む、防腐剤の入っていない組成物であって、前記単位用量が被投与者に皮下注入によって投与されるときに、前記血漿中テストステロンレベルが、Z1期間にわたって、約300ng/dlから約1100ng/dlの間に維持されるようになっている、防腐剤の入っていない組成物と、b)形態1に記載の前記注入デバイスと、を含む、治療域のパッケージであって、項目b)の前記注入デバイスは、前記単位用量のすべてまたは一部の投与の前に、項目a)の前記単位用量を含有する。

[形態50]形態50によれば、治療域のパッケージが提供され、かかる治療域のパッケージは、a)薬学的に許容可能なキャリアーの中に約50mg/mlの濃度で入っている、テストステロン、または、薬学的に許容可能なテストステロンエステルもしくはテストステロン塩を含む、防腐剤の入っていない医薬組成物であって、単位用量の前記医薬組成物が被投与者に皮下注入によって投与されるときに、前記血漿中テストステロンレベルが、Z1期間にわたって、約300ng/dlから約1100ng/dlの間に維持される、防腐剤の入っていない医薬組成物と、b)形態1に記載の前記注入デバイスと、を含む、治療域のパッケージであって、項目b)の前記注入デバイスは、単位用量の前記医薬組成物のすべてまたは一部の投与の前に、項目a)の前記医薬組成物を含有する。

10

20

30

【 図 1 】

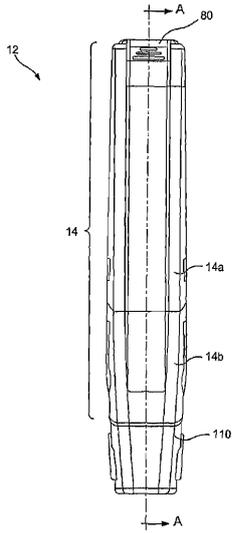


FIG. 1

【 図 2 - 3 】

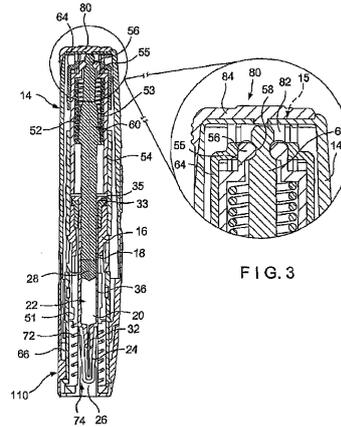


FIG. 3

FIG. 2

【 図 4 a 】

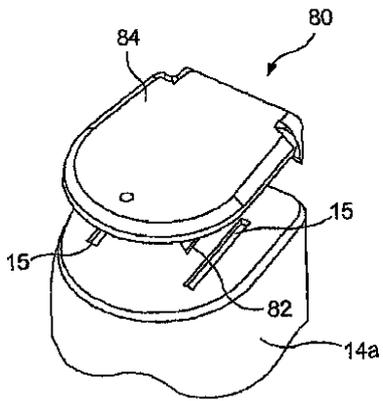


FIG. 4a

【 図 4 b 】

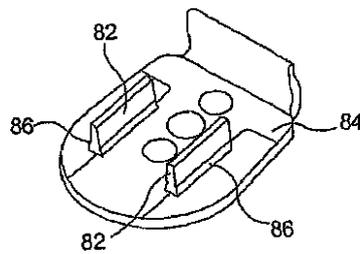


FIG. 4b

【 図 5 】

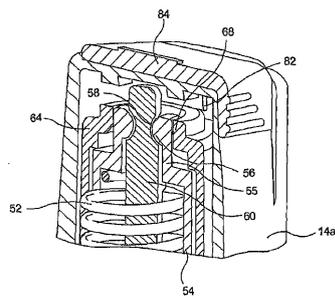
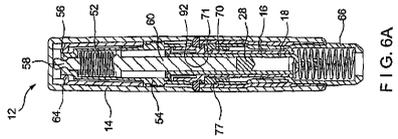
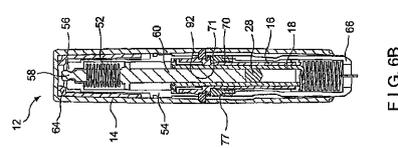


FIG. 5

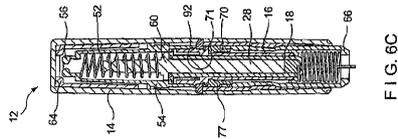
【 6 A 】



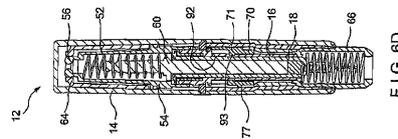
【 6 B 】



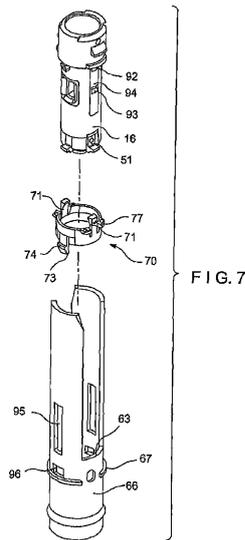
【 6 C 】



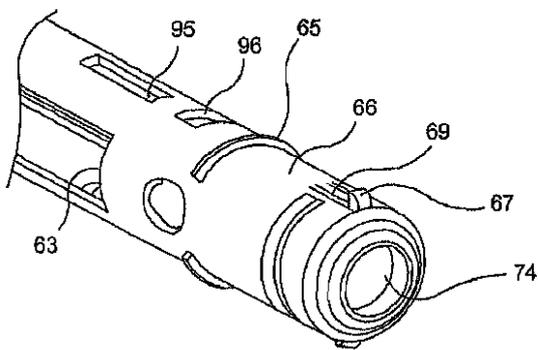
【 6 D 】



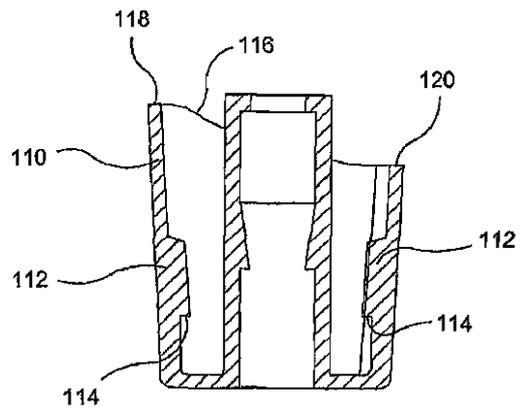
【 7 】



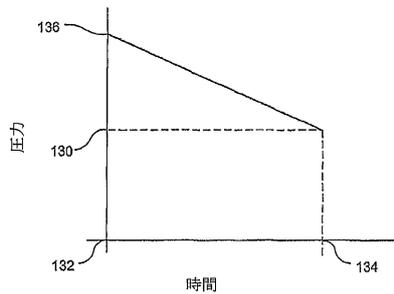
【 8 】



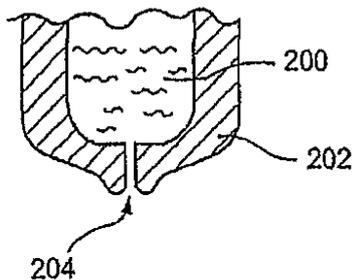
【 9 】



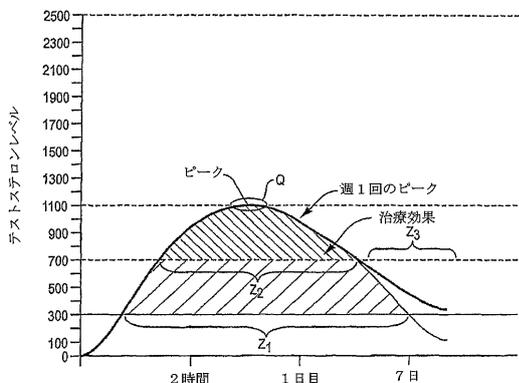
【 10 】



【図11】



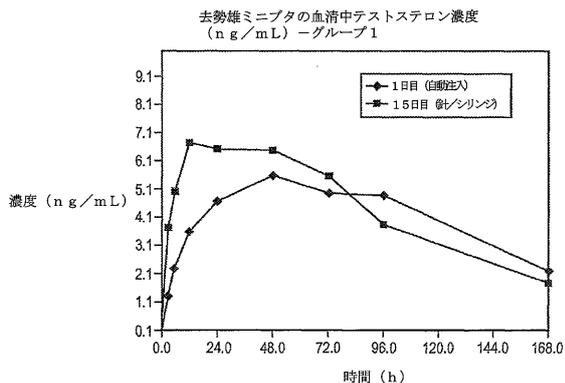
【図12】



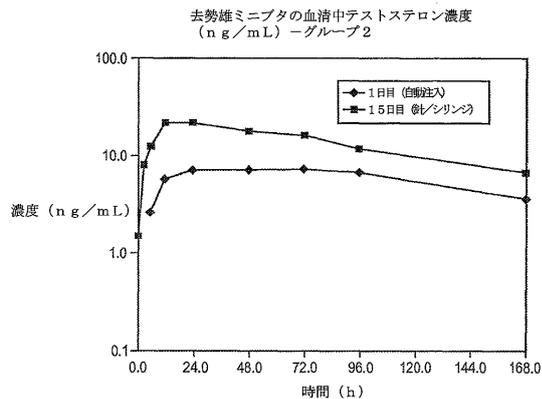
【図13】

		ミニプタの血清中のテストステロンの平均濃度 (ng/mL)			
時間 (h)	グループ	グループ1		グループ2	
		1日目 (自動注入)	15日目 (針/シリンジ)	1日目 (自動注入)	15日目 (針/シリンジ)
0.00	NA	NA	NA	NA	NA
3.00	1.29	0.367	3.75	0.888	1.50
6.00	2.29	0.297	5.04	0.628	8.03
12.00	3.66	0.892	6.77	0.917	12.4
24.00	4.65	0.823	6.54	0.580	12.4
48.00	5.56	0.573	6.49	0.907	21.7
72.00	4.96	0.688	5.57	0.514	17.8
96.00	4.85	0.667	3.83	0.156	16.3
168.00	2.17	0.0764	1.74	0.297	11.8
平均PKパラメーター		グループ1		グループ2	
AUC(0-x)	ng-h/mL	679	735	13.5	262
AUC(0-∞)	ng-h/mL	891	869	56.0	3010
%AUC	%	24.3	16.9	3.75	24.2
ExtNap	ng/mL	5.65	7.81	0.0899	23.6
Cmax	ng/mL	64.0	16.0	10.6	16.0
t1/2	h	65.1	87.0	7.51	76.7

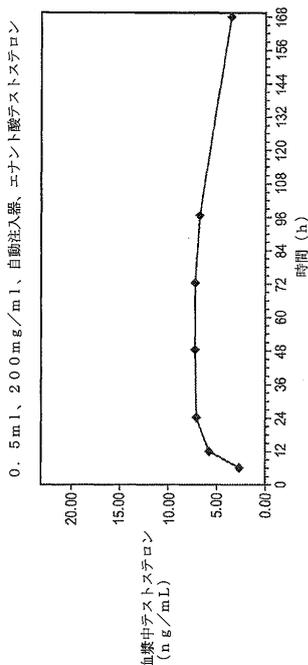
【図14】



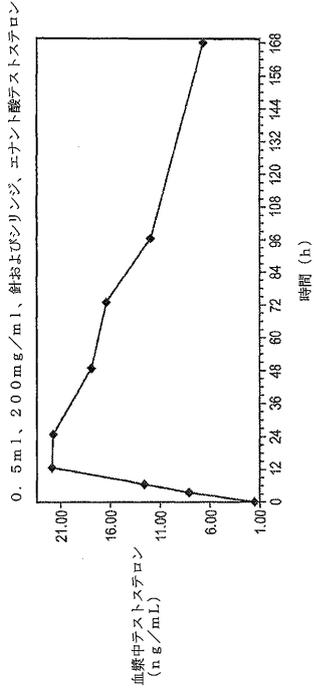
【図15】



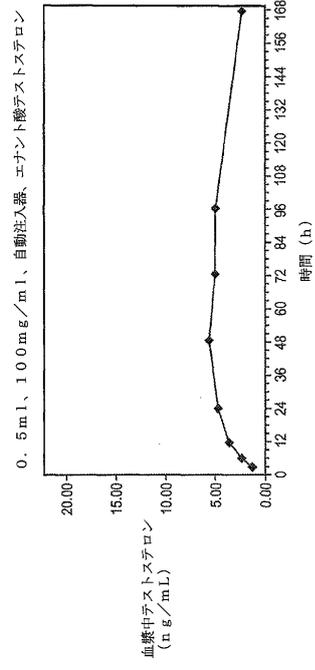
【図16】



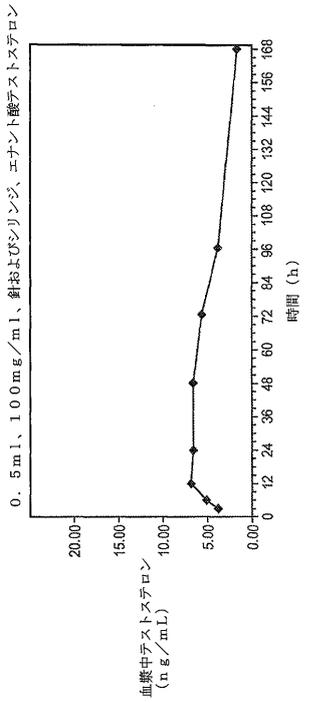
【 17】



【 18】



【 19】



フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/621,298
(32)優先日 平成24年4月6日(2012.4.6)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/776,283
(32)優先日 平成25年3月11日(2013.3.11)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (74)代理人 100146710
弁理士 鐘ヶ江 幸男
- (72)発明者 ウォットン, ポール・ケイ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州18940, ニュータウン, ジェファーソン・コート 1
- (72)発明者 デーブ, カウシク・ジェイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州08820, エジソン, ウィンター・ストリート 4
- (72)発明者 ヘイズ, ジョン・ダブリュー
アメリカ合衆国ミネソタ州55318, チャスカ, チャーチ・レイク・ロード・ブルバード 8
835
- (72)発明者 サドウスキー, ピーター・エル
アメリカ合衆国ミネソタ州55318, ウッドベリー, フェザント・ラン・ロード 8974
- (72)発明者 ヨーステ, ヘルマヌス・エル
アメリカ合衆国ペンシルバニア州19087, ウェイン, アイアン・ワークス・ウェイ 132
- (72)発明者 ジャフェ, ジョナサン
アメリカ合衆国ニュージャージー州08801, アナンデール, サウスゲート・ドライブ 38

審査官 鈴木 洋昭

- (56)参考文献 国際公開第2010/108116(WO, A1)
特開2010-209102(JP, A)
特表2008-528126(JP, A)
特表2005-516737(JP, A)
米国特許出願公開第2002/0087117(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 5/20
A61M 5/142