202228678

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202228678 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：110142253 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 11 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/4152 (2006.01)* *A61P25/00 (2006.01)*
A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/11/12 日本 2020-188514

(71)申請人：日商田邊三菱製藥股份有限公司 (日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)
日本

(72)發明人：清水秀俊 SHIMIZU, HIDETOSHI (JP) ；仲丸善喜 NAKAMARU, YOSHINOBU (JP) ；西村祐貴子 NISHIMURA, YUKIKO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：4 共 60 頁

(54)名稱

依達拉奉經口投予用醫藥組成物及其投予方法

(57)摘要

本發明係提供一種醫藥組成物，其係以經口投予或與其相當之方式投予的依達拉奉作為有效成分者。

本發明之醫藥組成物含有依達拉奉作為有效成分，且係相隔第一時間間隔而藉由經口投予或胃內投予來進行投予，其中，該第一時間間隔係選自由下列 1)至 3)所組成之群組中的任一者：

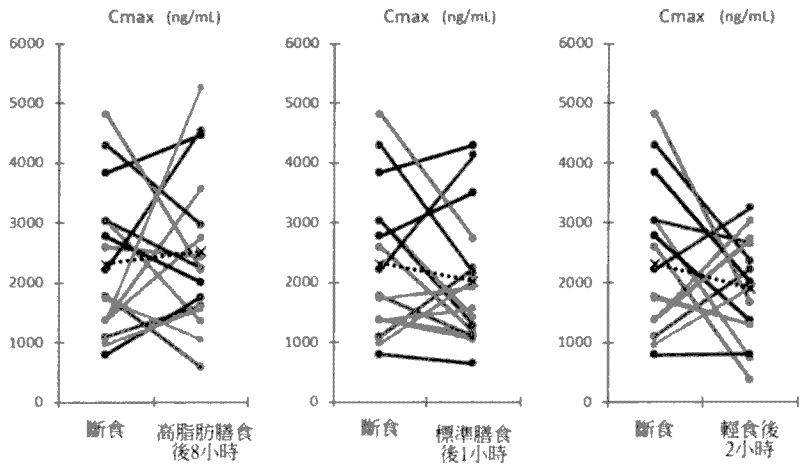
1)在經攝取高脂肪類膳食之情況下，係於攝取後 8 小時以上；

2)在經攝取普通類膳食之情況下，係於攝取後 4 小時以上；

3)在經攝取輕食類膳食之情況下，係於攝取後 2 小時以上。

Provided is a pharmaceutical composition containing Edaravone as an active ingredient, which is administered by oral or an equivalent route. The pharmaceutical composition of the present application, which contains Edaravone as an active ingredient, is characterized by being orally or intragastrically administered on an empty stomach. Empty stomach refers to a first time interval selected from any one of the group consisting of (1) 8 hours or more after high-fat diets; (2) 4 hours or more after normal diets; and (3) 2 hours or more after light meals.

指定代表圖：


Cmax (ng/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
斷食
高脂肪膳食後8小時
Cmax (ng/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
斷食
標準膳食後1小時
Cmax (ng/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
斷食
輕食後2小時

【圖1】

202228678

【發明摘要】

【中文發明名稱】 依達拉奉經口投予用醫藥組成物及其投予方法

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION OF EDARAVONE AND ADMINISTRATION METHOD THEREOF

【中文】

本發明係提供一種醫藥組成物，其係以經口投予或與其相當之方式投予的依達拉奉作為有效成分者。

本發明之醫藥組成物含有依達拉奉作為有效成分，且係相隔第一時間間隔而藉由經口投予或胃內投予來進行投予，其中，該第一時間間隔係選自由下列 1)至 3)所組成之群組中的任一者：

1) 在經攝取高脂肪類膳食之情況下，係於攝取後 8 小時以上；

2) 在經攝取普通類膳食之情況下，係於攝取後 4 小時以上；

3) 在經攝取輕食類膳食之情況下，係於攝取後 2 小時以上。

【英文】

Provided is a pharmaceutical composition containing Edaravone as an active ingredient, which is administered by oral or an equivalent route. The pharmaceutical composition of the present application, which contains Edaravone as an active ingredient, is characterized by being orally or intragastrically administered on an empty stomach. Empty

stomach refers to a first time interval selected from any one of the group consisting of (1) 8 hours or more after high-fat diets; (2) 4 hours or more after normal diets; and (3) 2 hours or more after light meals.

【指定代表圖】　圖1

【代表圖之符號簡單說明】　無。

【特徵化學式】　無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 依達拉奉經口投予用醫藥組成物及其投予方法

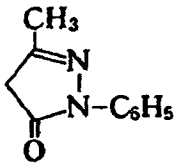
【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION OF EDARAVONE AND ADMINISTRATION METHOD THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於經口投予或胃內投予用之醫藥組成物及其投予方法，該醫藥組成物包含依達拉奉(edaravone)作為有效成分。

【先前技術】

【0002】 依達拉奉為下式所表示之 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮，已知其作為對於肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis，ALS)等氧化應激疾病之治療劑、或腦功能正常化劑的醫藥用途(專利文獻 1 及 2)。



【0003】 ALS 為從手之無力、手指之運動障礙及上肢之纖維束攣縮等初期症狀開始，發展成肌肉萎縮、肌力降低、延髓性癱瘓及肌肉之纖維束攣縮等，以致呼吸衰竭的難治疾病。ALS 可依發病部位而分為上肢型、延髓型、下肢型及混合型，任一型均隨症狀之發展而侵襲全身之肌肉群。ALS 之病因迄今尚未充分釐清，惟就主要病因而言，係有提倡下列假說：(1)自

體免疫說(對 Ca 通道之自體抗體之出現)、(2)興奮性胺基酸過剩及中毒說(細胞外麩胺酸之增加及麩胺酸之輸送障礙)、(3)氧化應激障礙說[由 Cu/Zn 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase，SOD)基因異常及自由基造成的神經細胞障礙]、(4)細胞骨架障礙說(於運動神經細胞蓄積神經纖毛(neurofilament)及出現包涵體)、(5)神經營養因子之缺損等。

【0004】 現今，依達拉奉的用途代表例係作為 ALS 治療劑，然而在該用途中，所提供的型態只有注射劑。因此，期望提供患者及照護者負擔較少、在生活品質(Quality Of Life，QOL)方面較佳的口服劑。於是，正經由臨床試驗等而進行依達拉奉之口服劑的開發(專利文獻 3)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻 1] 日本特公平 5-31523 號公報

[專利文獻 2] 日本專利第 3758164 號公報

[專利文獻 3] WO2020/091036 號

[非專利文獻]

【0006】

[非專利文獻 1] Pharmaceutical Research, Vol. 22, No. 1, 11-23, 2005

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0007】另一方面，一般而言，關於氧化應激疾病之治療劑，即使為相同藥劑，也會因為投予方法之差異而於可有效發揮藥劑效果的條件上有所不同。而且，關於依達拉奉之口服劑還在開發途中，可發揮出與注射劑同樣效果的條件仍未明朗化。

【0008】因此，本發明之目的為提供經口投予及以與其相當之方式投予的醫藥組成物，該醫藥組成物係以依達拉奉作為有效成分。

[解決課題之手段]

【0009】本發明之醫藥組成物係含有依達拉奉作為有效成分，且係相隔第一時間間隔而藉由經口投予或胃內投予來進行投予，其中，該第一時間間隔係選自由下列 1)至 3)所組成之群組中的任一者：

1) 在經攝取高脂肪類膳食之情況下，係於攝取後 8 小時以上，

2) 在經攝取普通類膳食之情況下，係於攝取後 4 小時以上，

3) 在經攝取輕食類膳食之情況下，係於攝取後 2 小時以上。

【0010】本發明之含有依達拉奉的醫藥組成物之投予方法，係將含有依達拉奉作為有效成分之醫藥組成物相隔第一時間間隔而藉由經口投予或胃內投予來進行投予，其中，該第一時間間隔係選自由下列 1)至 3)所組成之群組中的任一者：

1) 在經攝取高脂肪類膳食之情況下，係於攝取後 8 小時以上，

2) 在經攝取普通類膳食之情況下，係於攝取後 4 小時以上，

3) 在經攝取輕食類膳食之情況下，係於攝取後 2 小時以上。

【0011】本發明人等係因如下之緣由而發現本發明。再者，此等記載並不特別限制本發明。

【0012】 食物－藥物交互作用對於藥物之安全性及有效性係有很大的影響。例如，隨著將藥物與膳食一起投予，係有藥物之全身吸收增加、藥物動態改變、有效性改善的情況，及有副作用之表現率變高的情況。又，亦有藥物之全身吸收降低、有效性降低的情況。

【0013】 另一方面，Wu 氏等的報告中指出，被分類為 BCS(生物藥劑學分類系統)第 1 級(Biopharmaceutics Classification System Class I)之顯示高溶解性(high solubility)及高滲透性(high permeability)的藥劑，在經口投予時，因攝取膳食而對生體可用性(bioavailability)等藥物動態造成之影響較少(非專利文獻 1)。

【0014】 本發明者算出溶解 1g 之依達拉奉所需要之水量為 500mL [拉迪克特(radicut)醫藥品訪談表(pharmaceutical products interview form)(2017 年 6 月改訂(第 20 版)]，溶解 105mg 之依達拉奉所需要之水量為 52.5mL，因此確認到依達拉奉的定位為高溶解性(high solubility)的化合物。再者，發明人等藉由後述之實施例 3 所示的使用 Caco-2 細胞進行膜穿透性試驗之結果，還確認到依達拉奉的定位為高滲透性(high permeability)的化合物。因此，研判依達拉奉為在 Wu 氏等之前述報告中係被定位為高溶解性及高滲透性的 BCS 第 1 級之藥劑。因此，推測依達拉奉係屬不會因攝食而對藥物動態造成影響的化合物。

【0015】 但是，儘管如此，如後述之實施例所示，投予前的膳食攝取顯然有對依達拉奉之藥物動態造成影響。於是，本發明人等進一步精心檢討，結果嶄新地發現：不僅膳食之有無會對依達拉奉之藥物動態造成影響，

膳食之種類也會對依達拉奉之藥物動態造成不同的影響，而且，對於各種膳食係有適合的投予時機(timing)，遂完成本發明。

[發明之效果]

【0016】若依照本發明，可將各膳食種類的進食後至投予為止之第一時間間隔進行最佳化，因此即使依達拉奉之投予為經口投予及胃內投予之任一者，也可以避免例如膳食對生體可用性等之藥物動態造成的影響。因此，本發明之醫藥組成物作為用於經口投予之投予劑(以下，亦稱為口服劑)或用於胃內投予之投予劑(以下，亦稱為胃內投予劑)，係可發揮與先前的投予方法之靜脈注射劑相同的對氧化應激疾病的優良治療效果。又，因為本發明之醫藥組成物可進行經口投予或胃內投予，故可更為減低患者及照護者之負擔。

【圖式簡單說明】

【0017】

圖 1 係表示針對依達拉奉口服劑投予後之最大血漿濃度(Cmax)，就斷食投予群、攝取高脂肪膳食 8 小時後之投予群、攝取普通膳食 4 小時後之投予群及攝取輕食 2 小時後之投予群之間進行比較的義大利麵條圖(spaghetti plot)。圓形及實線表示個別值，×及虛線表示平均值。

圖 2 係表示針對依達拉奉口服劑投予後之 $AUC_{0\text{-}1h}$ 及 $AUC_{1h\text{-}\infty}$，就投予 1 小時後之高脂肪膳食攝取群及斷食下投予群之間進行比較的義大利麵條圖。圓形及實線表示個別值，×及虛線表示平均值。

圖 3 係表示依達拉奉口服劑投予後之 $AUC_{0-\infty}$及 Cmax 的盒鬚圖(box-and-whisker plotbox and whisker plot)(試驗#9)及個別圖(試驗#5，#6、#9)。圓形表示個別值，×表示平均值。在盒鬚圖中，鬚線之上下表示最大值及最小值，並藉由盒之上限、中位、下限分別表示 25 百分位、50 百分位、75 百分位之值。

圖 4 係表示依達拉奉用量對 $AUC_{0-\infty}$之個別值圖及藉由四參數對數模型(four-parameter logistic model)所回歸的曲線。將試驗#7 中之個別值以圓形表示，並將試驗#8 中之個別值以四方形表示。靜脈內投予時之依達拉奉的 $AUC_{0-\infty}$係使用 60mg/60min 投予時之值，並以虛線表示。

【實施方式】

【0018】 本發明之一態樣係如以下所示。

【0019】 本發明之醫藥組成物，例如在依達拉奉投予後至下次攝取膳食為止之第二時間間隔為 30 分鐘以上。

【0020】 本發明之醫藥組成物，例如在依達拉奉投予後至下次攝取膳食為止之第二時間間隔為 1 小時以上。

【0021】 本發明之醫藥組成物，例如為經口投予用。

【0022】 本發明之醫藥組成物，例如為胃內投予用。

【0023】 本發明之醫藥組成物，例如前述胃內投予為藉由管體進行投予。

【0024】 本發明之醫藥組成物，例如前述管體為胃瘻(gastric fistula)導管或經鼻胃導管。

【0025】本發明之醫藥組成物，例如為用於治療氧化應激疾病之醫藥組成物。

【0026】本發明之醫藥組成物，例如前述氧化應激疾病為選自由肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、脊髓小腦性失調症(spinocerebellar ataxia)、肌肉失養(muscular dystrophy)、阿茲海默症、腦栓塞、多發性硬化症(multiple sclerosis)、全身性硬皮症(generalized scleroderma)及口腔炎所組成之群組中的任一種疾病。

【0027】本發明之醫藥組成物，例如前述氧化應激疾病為肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。

【0028】本發明之醫藥組成物，例如前述第一時間間隔為間歇投予或每日投予之投藥期當中的時間間隔。

【0029】本發明之醫藥組成物，例如每 1 次之投予量為依達拉奉 90 至 120mg。

【0030】本發明之醫藥組成物，例如每 1 次之投予量為依達拉奉 90 至 105mg。

【0031】本發明之醫藥組成物，例如每 1 日之投予次數為 1 次，每 1 次之投予量為依達拉奉 105mg。

【0032】本發明之醫藥組成物的投予方法，係例如將從前述醫藥組成物之投予後至下次攝取膳食為止之第二時間間隔設為 30 分鐘以上。

【0033】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如，將依達拉奉投予後至下次攝取膳食為止之第二時間間隔設為 1 小時以上。

【0034】本發明之醫藥組成物的投予方法，係例如將前述醫藥組成物進行經口投予。

【0035】本發明之醫藥組成物的投予方法，係例如將前述醫藥組成物進行胃內投予。

【0036】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如前述胃內投予係藉由管體投予。

【0037】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如前述管體為胃瘻導管或經鼻胃導管之投予。

【0038】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如係用於治療氧化應激疾病而投予前述醫藥組成物。

【0039】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如前述氧化應激疾病為選自由肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、脊髓小腦性失調症、肌肉失養、阿茲海默症、腦栓塞、多發性硬化症、全身性硬皮症及口腔炎所組成之群組中的任一種疾病。

【0040】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如前述氧化應激疾病為肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。

【0041】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如，前述醫藥組成物之投予係包含間歇投予或每日投予，在前述間歇投予或每日投予之投藥期當中，係經過前述第一時間間隔而投予前述醫藥組成物。

【0042】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如，前述醫藥組成物之每 1 次的投予量為 90 至 120mg 的依達拉奉。

【0043】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如，前述醫藥組成物之每 1 次的投予量為 90 至 105mg 的依達拉奉。

【0044】本發明之醫藥組成物的投予方法，例如，前述醫藥組成物之每 1 日的投予次數為 1 次，前述醫藥組成物之每 1 次的投予量為依達拉奉 105mg。

【0045】以下，關於本發明，係列舉具體例來進行說明，然而並不受此等例示所限制。又，本發明之醫藥組成物可使用於本發明之投予方法，關於本發明之醫藥組成物的記載及關於本發明之投予方法的記載，係可分別互相引用。

【0046】在本發明中，「第一時間間隔」係意指從攝取膳食後至投予為止的時間，例如可易稱為「投予前時間間隔」或「進食後/投予前 時間間隔」；「第二時間間隔」意指從投予後至攝取膳食為止的時間，可易稱為「投予後時間間隔」或「投予後/進食前 時間間隔」。「第一時間間隔」及「第二時間間隔」中的第一及第二之標記，係用於形式上區別投予前及投予後之二種時間間隔者，而並非例如用於限定順序者。

【0047】本發明之醫藥組成物及本發明之投予方法，如前述，係以根據膳食之種類而以前述 1)至 3)之任一種第一時間間隔於進食後投予之投予時機(timing)的條件為特徵，其他的條件及步驟則無特別限制。具體而言，本發明之效果，亦即「避免膳食對依達拉奉之藥物動態造成的影響」的優良效果，係藉由前述投予時機(timing)而達成者。因此，例如，本發明之醫藥組成物中的依達拉奉含量及組成並無特別限制。在本發明中，膳食之種類係例如可根據卡路里(熱量)而分類。

【0048】 在本說明書中，「經口投予」意指從口投予藥劑，「胃內投予」意指將藥劑直接投予至胃。而且，本發明之醫藥組成物係使用於如此之經口投予或胃內投予的醫藥組成物。在本發明之醫藥組成物的用途和在本發明之投藥方法中，例如係使用裝置或設備等而於經口投予或胃內投予的情況，該裝置或設備之種類並無特別限制。在胃內投予之情況，可使用例如餵食管(Feeding Tube)(以下，有稱為管飼營養管、營養管、或進食管之情形)等管體，前述管體，例如亦稱為導管。藉由前述管體之胃內投予，例如亦稱為經管投予或胃內經管投予。胃內投予，例如可列舉經由胃瘻之投予、經鼻胃投予等。前述經由胃瘻之投予，係例如在腹部之表面開出一個用以將營養直接輸送至胃部用之孔穴(人造胃瘻)，使前述管體通過前述孔穴(胃瘻)，而將藥劑直接投予至胃之內部的方法。前述經由胃瘻之投予所使用的管體，例如可列舉：胃瘻導管[以下，有稱為胃瘻管、營養管、營養用連接管、連接管、經皮內視鏡胃造瘻術(Percutaneous Endoscopic Gastrostomy，PEG)導管、或經皮內視鏡胃造瘻術(PEG)管之情形]等。又，前述經鼻胃投予例如為管體從鼻通到胃之內部，而將藥劑直接投予至胃之內部的方法。前述經鼻胃投予所使用之管體，例如可列舉：經鼻胃導管[以下，有稱為經鼻胃管、經鼻營養管、鼻插管(sonde)、鼻腔管、經鼻管、營養導管、經鼻營養導管、胃管導管、胃導管、或鼻胃(Nasopharyngeal Gastric)(NG)管之情形]等。本發明之醫藥組成物在藉由前述管體而使用於胃內投予的情況，例如亦稱為「經管用劑」。

【0049】本發明之醫藥組成物如前所述，係含有依達拉奉作為有效成分，且係相隔第一時間間隔而藉由經口投予或胃內投予來進行投予，其中，該第一時間間隔係選自由前述 1)至 3)所組成之群組中的任一者。

【0050】本發明之醫藥組成物的組成只要含有依達拉奉作為有效成分即可，其他構成並無特別限制。本發明之醫藥組成物，例如可係只含有有效成分，亦可係含有有效成分及其他添加劑。前述有效成分，例如可為只有依達拉奉，亦可為將依達拉奉與依達拉奉以外之藥劑的併用。在本發明之醫藥組成物中，依達拉奉之型態並無特別限制，例如可列舉粒子狀(以下，亦稱為依達拉奉粒子)。就前述其他添加劑而言，並無特別限制，例如可列舉聚乙烯醇、蔗糖脂肪酸酯等分散劑；三仙膠、黃蓍膠粉末等增黏劑；山梨醇等甜味劑；亞硫酸氫鈉、L-半胱胺酸鹽酸鹽等穩定化劑；磷酸、乙酸、氫氧化鈉等 pH 調節劑；西甲矽油(simethicone)乳液等消泡劑；葡萄糖、澱粉等賦形劑；溶劑、香料等。前述溶劑例如可列舉：水、緩衝液、生理食鹽水等水性溶劑；橄欖油等油性溶劑等。

【0051】就本發明之醫藥組成物的具體例而言，例如可列舉包含依達拉奉粒子、分散劑及水之懸浮劑。前述懸浮劑，例如亦稱為經口投予用依達拉奉懸浮劑(以下，被稱為「依達拉奉口服劑」)或胃內投予用依達拉奉懸浮劑(以下，被稱為「依達拉奉胃內投予劑」)。以下，關於本發明之醫藥組成物，口服劑可改稱為胃內投予劑，胃內投予劑可改稱為口服劑。本發明之醫藥組成物之投予時機(timing)係如前述，而其組成並無限制。因此，本發明之醫藥組成物的組成之詳細情形，係例如可引用 WO2020/ 091036 號所記載之內容，又，可依照 WO2020/091036 號所記載的方法來製造。本發

明之醫藥組成物的投予對象，例如為人類、非人類動物，其中係以人類為較佳。非人類動物例如為小鼠、大鼠、兔、馬等。

【0052】 本發明之醫藥組成物的形狀並無特別限制，例如可為適於經口投予之形狀、適於胃內投予之形狀、或可適於經口投予及胃內投予雙方的形狀。前述形狀係例如為液體、凝膠、固體等。在液體之情況，例如可例示液劑、懸浮劑等；在凝膠之情況，例如可例示膠凍(jelly)劑等；在固體之情況，例如可例示錠劑、膠囊劑、散劑、細粒劑、顆粒劑等。在本發明中，較佳之形狀為液體，其中尤以懸浮劑為較佳。

【0053】 就本發明之醫藥組成物的實施態樣而言，例如可列舉以下所例示的(1)至(5)之組成，較佳為(1)之組成，然而並不以此為限。

(1) 依達拉奉粒子、聚乙烯醇(分散劑)、三仙膠(增黏劑)、山梨醇(甜味劑)、亞硫酸氫鈉(穩定化劑)、L-半胱胺酸鹽酸鹽(穩定化劑)、磷酸(pH 調節劑)、氫氧化鈉(pH 調節劑)、西甲矽油(消泡劑)及水

(2) 依達拉奉粒子、聚乙烯醇(分散劑)、黃蓍膠粉末(增黏劑)、山梨醇(甜味劑)、亞硫酸氫鈉(穩定化劑)、L-半胱胺酸鹽酸鹽(穩定化劑)、磷酸(pH 調節劑)、氫氧化鈉(pH 調節劑)、西甲矽油(消泡劑)及水

(3) 依達拉奉粒子、蔗糖脂肪酸酯(分散劑)、三仙膠(增黏劑)、蔗糖(甜味劑)、亞硫酸氫鈉(穩定化劑)、L-半胱胺酸鹽酸鹽(穩定化劑)、乙酸(pH 調節劑)、氫氧化鈉(pH 調節劑)、西甲矽油(消泡劑)及水

(4) 依達拉奉粒子、聚乙烯醇(分散劑)、三仙膠(增黏劑)、山梨醇(甜味劑)、亞硫酸氫鈉(穩定化劑)、磷酸(pH 調節劑)、氫氧化鈉(pH 調節劑)、西甲矽油(消泡劑)及水

(5) 依達拉奉粒子、聚乙烯醇(分散劑)、三仙膠(增黏劑)、山梨醇(甜味劑)、亞硫酸氫鈉(穩定化劑)、L-半胱胺酸鹽酸鹽(穩定化劑)、磷酸(pH 調節劑)、氫氧化鈉(pH 調節劑)、西甲矽油(消泡劑)、香料及水

【0054】 關於前述(1)之組成，更具體而言，例如可列舉下述組成之懸浮劑。下述組成之懸浮劑，例如係總量 5mL，依達拉奉含量 105mg，其形狀例如為液體。再者，本發明並不以此為限。

依達拉奉粒子：2.1%(w/v)

聚乙烯醇(分散劑)：0.1%(w/v)

三仙膠(增黏劑)：0.3%(w/v)

山梨醇(甜味劑)：40%(w/v)

亞硫酸氫鈉(穩定化劑)：0.1%(w/v)

L-半胱胺酸鹽酸鹽(穩定化劑)：0.05%(w/v)

氫氧化鈉(pH 調節劑)：適量

磷酸(pH 調節劑)：適量

西甲矽油(消泡劑)：0.05%(w/v)

分散媒：水

pH：2.5 至 6.0

【0055】 本發明之醫藥組成物係如前述，可因應膳食之種類而變更投予之時機(timing)，亦即，將從膳食之攝取至投予為止之第一時間間隔設定為前述 1)、2)或 3)之條件，藉由經口投予或胃內投予而投予依達拉奉的情況中，可避免因攝取膳食對依達拉奉之藥物動態造成的影響。在本發明中，「避免攝取膳食對依達拉奉之藥物動態造成的影響」係意指例如：可維持

與將包含依達拉奉之醫藥組成物於斷食條件(例如，斷食 10 小時以上)下投予時之藥物動態為相同的藥物動態。具體而言，係意指例如：將包含依達拉奉之相同醫藥組成物藉由經口投予或胃內投予之相同投予方法進行投予時，根據膳食而以前述 1)、2)或 3)之條件來投予的藥物動態，係可維持與前述斷食條件下投予之藥物動態為相同的藥物動態。又，「相同藥物動態」意指例如：作為對象之藥物動態係在完全相同或無顯著差異的範圍。具體而言，例如：在將包含依達拉奉之醫藥組成物進行投予之前與之後的既定期間，測定受驗者之血漿中的依達拉奉濃度。然後，依達拉奉之最大血漿濃度(Cmax)及曲線下面積(AUC)，與經斷食 10 小時以上時之 Cmax 及 AUC 相比，係無顯著的變化且個別的值之分布為相同程度，或顯示與統計學上一般生物學同等性之基準為相同的水準(例如，最小均方平均比及其 90%信賴區間為 0.8-1.25 之範圍)。因此，若依照本發明，將包含依達拉奉之醫藥組成物視各膳食種類而以前述 1)至 3)之最適當的投予間隔來藉由經口投予或胃內投予，則例如無論前述醫藥組成物之處方內容為何，皆可維持與將前述醫藥組成物於斷食條件下投予之情況為相同的藥物動態。

【0056】 本發明之醫藥組成物，例如在經攝取膳食之情況下，係可視該膳食之種類而隔以第一時間間隔藉由經口投予或胃內投予來進行投予，其中，該第一時間間隔係選自由下列 1)至 3)所組成之群組中的任一者。

1) 在經攝取高脂肪類膳食之情況，從攝取後 8 小時以上，

2) 在經攝取普通類膳食之情況，從攝取後 4 小時以上，

3) 在經攝取輕食類膳食之情況，從攝取後 2 小時以上。

【0057】在某種實施態樣中，本發明之醫藥組成物係例如於經攝取膳食之情況下，可依據該膳食之種類而隔以選自由前述 2)或 3)的第一時間間隔來藉由經口投予或胃內投予而進行投予。

【0058】再者，本發明之醫藥組成物係例如可藉由調整投予後至下次攝取膳食為止之第二時間間隔，而進一步有效地維持依達拉奉之藥物動態。本發明之醫藥組成物可將前述組成物之投予後至下次攝取膳食為止之第二時間間隔設為例如相隔 30 分鐘以上而進行投予，較佳為相隔 1 小時以上或 2 小時以上而進行投予。具體而言，本發明之醫藥組成物係例如可係至下次之攝取膳食為止相隔 30 分鐘以上、1 小時以上或 2 小時以上之時間間隔來進行投予。再者，在本發明中，就投予後之第二時間間隔的長度而言，例如於下次膳食之種類方面係沒有限制。

【0059】在某種實施態樣中，本發明之醫藥組成物係例如可於經攝取膳食的情況，依據其膳食之種類相隔選自由前述 1)至 3)所組成之群組中的任一第一時間間隔，且將至下次攝取膳食為止之第二時間間隔設為相隔 30 分以上，而藉由經口投予或胃內投予來進行投予。

【0060】在某種實施態樣中，本發明之醫藥組成物係例如可於經攝取膳食的情況，依據該膳食之種類而相隔選自由前述 1)至 3)所組成之群組中的任一第一時間間隔，且在下次攝取膳食為止相隔 1 小時以上之第二時間間隔，而藉由經口投予或胃內投予來進行投予。

【0061】在某種實施態樣中，本發明之醫藥組成物係例如於可經攝取膳食的情況，依據該膳食之種類而隔以選自由前述 1)至 3)所組成之群組中

的任一第一時間間隔，且在下次攝取膳食為止相隔 2 小時以上之第二時間間隔，而藉由經口投予或胃內投予來進行投予。

【0062】 在某種實施態樣中，本發明之醫藥組成物係例如可於經攝取膳食的情況，依據該膳食之種類而相隔選自由前述 2)或 3)的第一時間間隔，且在下次攝取膳食為止相隔 30 分鐘以上之第二時間間隔，而藉由經口投予或胃內投予來進行投予。

【0063】 在某種實施態樣中，本發明之醫藥組成物係例如可於經攝取膳食的情況，依據其膳食之種類而相隔選自由前述 2)或 3)的第一時間間隔，且在下次攝取膳食為止相隔 1 小時以上之第二時間間隔，而藉由經口投予或胃內投予來進行投予。

【0064】 在某種實施態樣中，本發明之醫藥組成物係例如可於經攝取膳食的情況，依據該膳食之種類而相隔選自由前述 2)或 3)的第一時間間隔，且在下次攝取膳食為止相隔 2 小時以上之第二時間間隔，藉由經口投予或胃內投予而進行投予。

【0065】 在本發明中，高脂肪類膳食、普通類膳食及輕食類膳食，係例如可基於醫療中一般分類基準而進行分類。具體而言，例如可依據 1 次膳食之總卡路里(calorie)而分類，更詳細而言，例如可依據前述總卡路里及前述總卡路里中源自脂質之卡路里所佔的比率(%)而分類。

【0066】 高脂肪類膳食係主要被分類為高脂肪食物的膳食，例如可包含卡路里係接近於被分類為高脂肪食物之一般基準值之上限側及下限側之卡路里的膳食。具體而言，本發明中之高脂肪類膳食，例如除了包含高脂肪膳食之外，也可包含於一般分類基準中係小於高脂肪膳食之基準卡路里

且超過普通膳食之基準卡路里的膳食，亦可包含超過高脂肪膳食之基準卡路里的膳食。如此一來，不僅針對高脂肪膳食應用前述 1)之第一時間間隔之條件，對於超過普通膳食之基準卡路里的膳食亦應用前述 1)之第一時間間隔之條件，藉此，即使在攝取了相當於介於高脂肪膳食與普通膳食之間的膳食的情況下，仍可有效地維持所經口投予或胃內投予之依達拉奉的藥劑動態。又，關於超過高脂肪膳食之基準卡路里的膳食亦同理。

【0067】 高脂肪膳食之一般基準，例如係每 1 次之總卡路里為 800 至 1000 千卡(kcal)，又，例如可列舉總卡路里為 800 至 1000 千卡，且源自脂質之卡路里攝取為 50%的膳食；或是總卡路里為 800 至 1000 千卡，且源自脂質之卡路里攝取為 500 至 600 千卡及來自碳水化物之卡路里攝取為 250 千卡的膳食。在本發明中，除了將前述高脂肪膳食歸類於高脂肪類膳食之外，例如也將總卡路里大於 500 千卡、小於 800 千卡之膳食歸類於高脂肪類膳食。又，在本發明中，例如亦可將總卡路里大於 1000 千卡之膳食歸類於高脂肪類膳食。再者，在本發明中，前述高脂肪類膳食，例如可為在 FDA 指南[評估食品對 IND 和 NDA 中藥物的影響 - 臨床藥理學注意事項(Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs - Clinical Pharmacology Considerations)]中被記載為高脂肪膳食(high-fat meal)之膳食，亦可為在 EMA 指南[藥物交互作用研究指南(Guideline on the investigation of drug interactions)]中被記載為高脂肪膳食(high-fat meal)之膳食。

【0068】 在本發明中，總卡路里之單位為「千卡」，其係將用以使 1 公升之水的溫度升高 1℃所需要的能量定義為 1 千卡。又，在本說明書中

之千卡如美國農業部(USDA)之網站(https://www.nutrition.gov/ expert-q-a)所記載，係與膳食所使用之「卡路里(calories)」為同義[參照卡路里與千卡之間的差異(What is the difference between calories and kilocalories?)之項目]。在本說明書中如前所述，係基於前者之定義而以「千卡」為單位記載。例如，本說明書所記載之 800 至 1000 千卡，意指依照美國農業部(USDA)之說明的 800 至 1000 卡路里。

【0069】普通類膳食係主要被分類為普通膳食之膳食，例如可包含接近被分類為普通膳食之一般基準值的下限側之卡路里的膳食。又，在本說明書中，普通膳食被稱為低脂肪膳食、標準膳食。具體而言，本發明中之普通類膳食，例如除了包含普通膳食之外，亦可包含於一般分類基準中係未達普通膳食之基準卡路里、且超過輕食之基準卡路里的膳食。如所述般，不僅對於普通膳食應用前述 2)之第一時間間隔之條件，對於超過輕食之基準卡路里的膳食亦應用前述 2)之第一時間間隔之條件，藉此，即使在經攝取介於相當於普通膳食與輕食之間的膳食的情況下，仍可有效地維持所經口投予或胃內投予之依達拉奉的藥劑動態。

【0070】普通膳食之一般基準，係例如每 1 次之總卡路里為 400 至 500 千卡，又，例如可列舉：總卡路里為 400 至 500 千卡，且源自脂質之卡路里攝取為 25%之膳食；或總卡路里為 400 至 500 千卡，且源自脂質之卡路里攝取為 150 千卡之膳食。在本發明中，除了可將前述的普通膳食歸類於普通類膳食之外，例如亦可將總卡路里大於 250 千卡、小於 400 千卡之膳食歸類於普通類膳食。再者，在本發明中，前述普通膳食，例如可為在 FDA 指南[評估食品對 IND 和 NDA 中藥物的影響－臨床藥理學注意事

項(Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs-Clinical Pharmacology Considerations)]中記載為低脂肪膳食(low-fat meal)之膳食，亦可為 EMA 指南[藥物交互作用研究指南(Guideline on the investigation of drug interactions)]中記載為中度膳食(moderate meal)之膳食。

【0071】輕食類膳食係主要被分類為輕食之膳食，例如亦可包含卡路里接近於被分類為輕食的一般基準值之下限側的膳食。又，在本說明書中，輕食亦被稱為卡路里輔助食品、卡路里補給食品、卡路里補給劑、營養輔助食品、營養補給劑、營養餐、經腸營養劑、蛋白質胺基酸製劑、要素飲食(elemental diet)、消化態經腸營養劑、消化態營養劑、半消化態經腸營養劑、半消化態營養劑、營養補給食品、營養補給飲料、營養食品、或營養機能食品。具體而言，本發明中之輕食類膳食，例如除了包含輕食之外，亦可包含在一般分類基準中未達輕食之基準卡路里的膳食。如所述般，不僅對於輕食應用前述 3)之第一時間間隔之條件，對於低於輕食之基準卡路里的膳食也應用前述 3)之第一時間間隔之條件，藉此，即使在攝取了低於輕食之基準卡路里之膳食的情況下，仍可有效地維持所經口投予或胃內投予的依達拉奉之藥劑動態。

【0072】輕食之一般基準，係例如每 1 次之總卡路里為 250 千卡之膳食。輕食之具體例，例如可列舉約 250 千卡之液體型營養劑[經腸營養劑：安素液(Ensure Liquid)(註冊商標)]等。其係例如可使用於對手術後之患者的營養保持、對長期攝食困難之患者的管飼營養補給。又，在本發明中，

除了可將前述 250 千卡左右的輕食歸類於輕食之外，例如亦可將總卡路里未達 250 千卡之膳食歸類於輕食。

【0073】 本發明之醫藥組成物的投予方法，可為經口投予或胃內投予之任意者。在對於患者以複數次投予本發明之醫藥組成物的情況下，可為只進行胃內投予，亦可為只進行經口投予，也可為胃內投予與經口投予之組合，亦可從經口投予變更為胃內投予、或從胃內投予變更為經口投予。一般而言，胃內投予係使用作為因吞嚥障礙等以致無法由口攝取必要營養之情況的因應方法。因此，例如在為了因應症狀進行更有效之治療的情況下，係可進行從經口投予轉為胃內投予之變更。又，在前述胃內投予之情況下，例如可為藉由如前述之管體的胃內投予(亦稱為經管投予或經管胃內投予)，具體例可為藉由胃瘻導管之投予，也可為經鼻胃導管之投予，亦可為兩者之組合，亦可為將一者變更成另一者。

【0074】 前述導管之材料並無特別限制，例如可列舉：聚矽氧、聚氯乙烯、或聚胺酯等。在前述導管中，扣件(button)之材料例如為：聚矽氧、聚胺酯、或聚矽氧橡膠(silicone rubber)等，管體(Tubing)之材料例如可列舉：聚氯乙烯、或聚矽氧橡膠/聚縮醛等。在前述導管中，就扣件及管體之材料組合而言，例如可列舉：扣件為聚矽氧且管體為聚氯乙烯，扣件為聚胺酯且管體為聚氯乙烯，或扣件為聚矽氧橡膠且管體為聚矽氧橡膠/聚縮醛等之組合。

【0075】 本發明之較佳實施態樣，係以本發明之醫藥組成物的型態，將本發明之有效成分的依達拉奉藉由經口或經由餵食管(feeding tube)而進行投予。就前述餵食管而言，例如可使用經鼻胃導管[亦稱為

Nasopharyngeal Gastric (NG) tube]或胃瘻導管[亦稱為 Percutaneous Endoscopic Gastronomy (PEG) tube]，而經由該餵食管投予前述醫藥組成物。前述餵食管例如可使用：以聚矽氧、聚氯乙烯(PVC)及/或聚胺酯製造者。

【0076】本發明之較佳實施型態為：在以本發明之醫藥組成物的型態投予本發明之有效成分的依達拉奉之情況下，係於空腹時服用前述醫藥組成物。在此型態中，係以在投予後 1 小時不攝取膳食為較佳，又，理想係在投予前 8 小時避免攝取高脂肪膳食[800 至 1000 卡路里(與本說明書中所定義的 800 至 1000 千卡為同義)、脂肪 50%]，在投予前 4 小時避免攝取低脂肪膳食[400 至 500 卡路里(與本說明書中所定義的 400 至 500 千卡為同義)、脂肪 25%]，或在投予前 2 小時避免攝取卡路里輔助食品[250 卡路里(與本說明書中所定義的 250 千卡為同義)，例如：安素液(ENSURELIQUID)(註冊商標)]。

【0077】本發明之其他較佳實施態樣，係在以本發明之醫藥組成物的型態投予為本發明之有效成分之依達拉奉的情況下，較佳為告訴患者必須於早晨空腹時服用依達拉奉，並於各投予之前一晚便停止就寢時之膳食，且於投予後 1 小時不攝取膳食。又，關於進食後之投予，較佳為在經攝取高脂肪膳食[1000 卡路里(與本說明書中所定義之 1000 千卡為同義)、50%脂肪]之情況下，於投予前斷食 8 小時；在經攝取低脂肪膳食(普通膳食)[400 卡路里(與本說明書中所定義之 400 千卡為同義)、25%脂肪]之情況下，於投予前斷食 4 小時。對患者之替代選項，例如可以是在投予的 2 小時之前

攝取卡路里輔助食品[250 卡路里(與本說明書中所定義之 250 千卡為同義)(例如：Protein Drink)]。

【0078】在本發明之醫藥組成物的投予中，水之攝取並無特別限制。就經口投予而言，於本發明之醫藥組成物為固體的情況，係例如以與水一同投予為較佳；於發明之醫藥組成物為液體或凝膠之情況，例如可進行無水之投予，亦可與水一同投予。於藉由前述管體而進行胃內投予的情況下，例如為了本發明之醫藥組成物的投予後之清洗，較佳為從前述管體(例如，胃瘻導管、經鼻胃導管)注入水。

【0079】本發明之醫藥組成物如所前述，係在依達拉奉之經口投予或胃內投予時，避免膳食對依達拉奉之藥物動態造成的影響。因此，本發明之醫藥組成物的用途只要為依達拉奉之經口投予或胃內投予即可，對象之疾病及症狀只要為依達拉奉可直接或間接地發揮作用者即可，並無特別限制。具體而言，例如可藉由以依達拉奉消除自由基而治療的疾病或症狀。

【0080】前述疾病例如為氧化應激疾病，具體而言，例如可列舉：ALS、帕金森氏病、脊髓小腦性失調症等伴隨運動功能障礙的神經退化性疾病(neurodegenerative disease)；肌肉失養等肌肉疾病；阿茲海默症等呈現認知功能障礙的腦內神經退化性疾病；腦栓塞等血管障礙；多發性硬化症、全身性硬皮症等全身性炎症疾病；或口腔炎等局部性炎症疾病。其中，較佳為 ALS。在本發明中，疾病之治療係例如包含緩和疾病進展、治癒疾病、防止罹患、防止復發等意義，亦意指針對前述疾病造成之症狀進行治療。在本發明中，對於前述症狀之治療係例如包含抑制症狀進展、緩和症狀、治癒症狀、防止產生症狀、防止症狀復發等意義。前述症狀，例如為

前述氧化應激疾病之功能障礙，具體例例如可列舉：運動功能障礙、認知功能障礙等。在本發明中，疾病之治療係例如可解釋為疾病之治療或伴隨疾病之症狀的治療，治療劑係例如可解釋為疾病之治療劑或伴隨疾病之症狀的治療劑(就具體例而言，例如症狀進展之抑制劑等)。在本發明中，關於疾病或症狀之治療，本發明之醫藥組成物係例如可為了任一目的而使用，亦可為了 2 個以上之目的而使用。

【0081】 本發明之醫藥組成物的投予方法，例如亦可為「依達拉奉直接或間接地作用的疾病之治療方法」，具體例為前述氧化應激疾病之治療方法。

【0082】 本發明之醫藥組成物的投予，如所前述，除了依據膳食之種類，而以前述 1)、2)或 3)之條件來進行經口投予或胃內投予以外，並無特別限制，例如可參照使用含有依達拉奉之注射劑的投予條件。具體而言，在使用於氧化應激疾病(較佳為 ALS)之治療的情況下，本發明之醫藥組成物例如可引用 WO2020/091036 號記載之投予方法，或在現今臨床上採用的使用依達拉奉注射劑之投予方法。就前述投予方法而言，例如可為每日投予，亦可為間歇投予，具體例可列舉 ALS 之治療所使用的間歇投予方法。亦即，在本發明中，前述第一時間間隔及前述第二時間間隔係例如可為間歇投予或每日投予之投藥期當中的時間間隔。前述間歇投予方法為斷續性之投予，亦即，例如以投藥期及停藥期(drug holidays)為 1 個單位，並將該單位重複 2 次以上的投予方法。若將投藥期及停藥期設為 1 個單位，並重複 2 次以上，則最後為停藥期，但可設置最後之停藥期，亦可不設置最後之停藥期。亦即，例如在將投藥期及停藥期設為 1 個單位，並重複 2 次之

情況下，例如可為「投藥期、停藥期、投藥期、停藥期」，亦可不設置最後之停藥期，而為「投藥期、停藥期、投藥期」。

【0083】 在本發明中，停藥期係例如連續數日以上不進行藥物投予的期間，較佳為 7 日、14 日。投藥期係例如為 14 日，在此情況下，在前述投藥期當中，可連續進行投予 14 日，亦可在 14 日中之 10 日進行投予。14 日中之 10 日係例如意指連續的 14 日中之任 10 日，進行投藥之 10 日可為連續的 10 日，亦可為經不投藥之 1 次以上的期間(例如，1 日至 4 日)斷開之不連續的 10 日。前述投藥期，例如可觀察患者之狀態並選擇較佳的期間。更具體而言，例如可列舉：於 14 日之初次投藥期後，設置 14 日之初次停藥期，然後重複 14 日中 10 日之投藥期及 14 日之停藥期的方法。重複 14 日中 10 日之投藥期及 14 日之停藥期的次數，並無特別限制，例如若為 1 次以上即可。

【0084】 本發明之醫藥組成物，在使用於氧化應激疾病(較佳為 ALS)之治療的情況下，例如可在投予期間當中每日、或幾乎每日地重複對患者進行投予(前述亦稱為每日投予)。本發明之醫藥組成物的每 1 次之投予量，例如可依據患者之年齡、狀態(例如，疾病之嚴重度)等而適宜選擇。本發明之醫藥組成物的投予量，例如可針對前述醫藥組成物所含的依達拉奉之投予量而決定。就一般具體例而言，本發明之醫藥組成物的每 1 次之投予量，對於成人，就依達拉奉之投予量而言，下限例如為 60mg、90mg，上限為例如 400mg、140mg、120mg、105mg，其範圍例如為 60mg 至 400mg，較佳為 90 至 140mg，更佳為 90 至 120mg，進一步更佳為 90mg 至 105mg，

特佳為 90mg、100mg、105mg、120mg，其中以 100mg 或 105mg 為較佳，最佳為 105mg。

【0085】 又，本發明之醫藥組成物在使用於氧化應激疾病(較佳為 ALS)之治療的情況下，例如在間歇投予方法之投藥期的每 1 次之投予量，係與前述之投予量相同。

【0086】 現今，在臨床上中，作為 ALS 治療劑使用的依達拉奉注射劑(日本販賣名稱「拉迪克特(radicut)」，註冊商標)，每 1 次之投予量係設定成依達拉奉為 60mg。關於為經口投予用或胃內投予用的本發明之醫藥組成物，在與將前述依達拉奉注射劑(每 1 次依達拉奉 60mg)進行靜脈注射時之效果為相同程度的情況，例如較佳係將每 1 次之投予量設定成依達拉奉為 90 至 105mg，更具體而言，較佳係設定成依達拉奉為 105mg。

【0087】 本發明之醫藥組成物的投予次數，例如無論是經口投予及胃內投予之任一者均無特別限制，而且，無論是每日投予及間歇投予中之任一者亦無特別限制。前述投予次數，例如可觀察患者之狀態，同時選擇較佳之次數。就具體例而言，例如考慮到患者之負擔等而以每 1 日 1 次或 2 次為較佳，其中尤以 1 次為更佳。

[實施例]

【0088】 繼而，用實施例及試驗例具體地說明本發明，惟本發明不受其限定。以下，係使用依達拉奉口服劑作為本發明之醫藥組成物，並藉由經口投予或使用管體之胃內投予進行評估。前述依達拉奉口服劑在使用於胃內投予的情況下，亦稱為依達拉奉胃內投予劑。

【0089】 [實施例 1]

依達拉奉口服劑投予前之攝取膳食對依達拉奉之藥物動態造成的影響

【0090】評估依達拉奉口服劑投予前之攝取膳食對依達拉奉之藥物動態造成的影響。具體而言，以日本人之健康成年男性受驗者為對象，於不同日實施後述之臨床試驗#1、#2 及#3。各臨床試驗#1、#2 及#3 係分別使用下述表 1 所示的 1 次份處方#1、#2 及#3 之依達拉奉口服劑(依達拉奉懸浮液)，試驗期間當中之投予為 1 次之經口投予。再者，各臨床試驗之受驗者數量如後述之表 2 所示。又，對於各臨床試驗，係如後述般地進行以斷食狀態投予依達拉奉口服劑的對照試驗(比較例)，在對應於各臨床試驗之對照試驗中，係分別對相同的受驗者進行投予。

【0091】[表 1]

臨床試驗#1、#2 及#3 所用之處方

	#1 試驗 份量	#2 試驗 份量	#3 試驗 份量
依達拉奉	200 mg	100 mg	105 mg
聚乙烯醇	10 mg	5 mg	5 mg
三仙膠		15 mg	15 mg
亞硫酸氫鈉		5 mg	5 mg
L-半胱胺酸鹽酸鹽水合物		2.5 mg	2.5 mg
氫氧化鈉		適量	適量
磷酸		適量	適量
西甲矽油乳液		2.5 mg	2.5 mg
D-山梨醇		2,000 mg	2,000 mg
精製水	適量	適量	適量
計	10 mL	5 mL	5 mL

【0092】高脂肪膳食係每 1 餐之總卡路里為 800 至 1000 千卡，且源自脂質之卡路里攝取為 50%的膳食。普通膳食係每 1 餐之總卡路里為 400 至 500 千卡，且源自脂質之卡路里攝取為 25%的膳食。輕食係每 1 餐之總卡路里為 250 千卡的液體類型之營養劑[經腸營養劑：安素液(Ensure Liquid)(註冊商標)]。

【0093】臨床試驗#1：相對於第一時間間隔條件 1)之比較例

對攝取高脂肪膳食 30 分鐘後之受驗者經口投予依達拉奉口服劑(處方#1)。分別在投予前以及投予 15 分鐘後、30 分鐘後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、12 小時後、24 小時後、36 小時後及 48 小時後採血，測定血漿中的依達拉奉原型(unchanged)體濃度。另一方面，比較例係對斷食狀態之相同受驗者經口投予前述依達拉奉口服劑，同樣地採血並進行血漿中的依達拉奉原型體濃度之測定。前述斷食狀態之投予，係在前次攝取膳食後經過 10 小時以上之時機進行經口投予(以下相同)。任一位受驗者至投予 4 小時後之採血結束為止，皆未進行下次膳食之攝取。將所得到之藥物動力學輪廓(PK profile)示於以下之表 2。

【0094】臨床試驗#2：相對於第一時間間隔條件 1)之比較例

對攝取高脂肪膳食 4 小時後之受驗者經口投予依達拉奉口服劑(#2)。分別在投予前、以及投予 5 分鐘後、15 分鐘後、30 分鐘後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、12 小時後、24 小時後、36 小時後及 48 小時後進行採血，並測定血漿中的依達拉奉原型體濃度。另一方面，比較例係對斷食狀態之相同受驗者經口投予前述依達拉奉口服劑，並同樣地進行採血及血漿中的依達拉奉原型體濃度之測定。前述斷食

狀態之投予係在前次之攝取膳食後經過 10 小時以上的時機之經口投予。任一位受驗者在投予 4 小時後之採血結束為止，皆未進行下次膳食之攝取。將所得到之藥物動力學輪廓示於以下之表 2。

【0095】 臨床試驗#3：第一時間間隔條件 1)、2)及 3)之實施例、以及相對於第一時間間隔條件 2)之比較例

作為實施例，係對攝取高脂肪膳食 8 小時後、攝取普通膳食 4 小時後及攝取輕食 2 小時後之各個受驗者經口投予依達拉奉口服劑(#3)。分別在投予前、以及投予 5 分鐘後、15 分鐘後、30 分鐘後、45 分鐘後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、10 小時後、12 小時後、24 小時後、36 小時後及 48 小時後進行採血，並測定血漿中的依達拉奉原型體濃度。又，就比較例而言，係對攝取普通膳食 2 小時後之相同受驗者經口投予前述依達拉奉口服劑，並同樣地進行採血、及血漿中的依達拉奉原型體濃度之測定。另一方面，比較例係對斷食狀態之相同受驗者經口投予前述依達拉奉口服劑，並同樣地進行採血及血漿中的依達拉奉原型體濃度之測定。前述斷食狀態之投予，係在前次攝取膳食後經過 10 小時以上之時機的經口投予。任一位受驗者在至投予 4 小時後之採血結束為止，皆未進行下次膳食之攝取。將所得到之藥物動力學參數(PK parameter)示於以下之表 2。

【0096】 [表 2]

由依達拉奉口服劑投予前之膳食攝取所致之依達拉奉藥物動力學參數

探討	飲食狀況	依達拉奉劑日量 (mg)	統計	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
試驗#1 (n=6)	斷食	200	平均值	0.42	4933	6312.88	9.05
			SD	0.13	1268	1246.42	2.37
試驗#1（比較例） (n=5)	高脂肪膳食 30分鐘後	200	平均值	1.35	899 (82%↓)	2466.38 (61%↓)	5.23
			SD	1.56	463.9	824.73	1.71
試驗#2 (n=9)	斷食	100	平均值	0.36	1810	1646.73	9.33
			SD	0.25	849.8	432.96	4.87
試驗#2（比較例） (n=9)	高脂肪膳食 4小時後	100	平均值	0.47	1012 (44%↓)	1247.4 (24%↓)	7.66
			SD	0.32	603.3	425.22	4.12
試驗#3 (n=16)	斷食	105	平均值	0.38	2318	2165	8.17
			SD	0.13	1229	673	2.29
試驗#3（實施例） (n=16)	高脂肪膳食 8小時後	105	平均值	0.36	2525 (→)	2209 (→)	7.38
			SD	0.19	1337	658	1.97
試驗#3（實施例） (n=16)	標準膳食 4小時後	105	平均值	0.44	2020 (→)	2073 (→)	9.05
			SD	0.19	1114	641	5.07
試驗#3（實施例） (n=16)	輕食 2小時後	105	平均值	0.41	1898 (→)	1955 (→)	7.31
			SD	0.2	865.9	523	4.3
試驗#3（比較例） (n=16)	標準膳食 2小時後	105	平均值	0.63	1276 (45%↓)	1717 (21%↓)	11.25
			SD	0.32	805.6	463	8.35

【0097】關於攝取高脂肪膳食之影響，係得到結果如下。首先，將攝取高脂肪膳食 4 小時後投予依達拉奉口服劑之#2 的比較例(#2：高脂肪膳食 4 小時後)和攝取高脂肪膳食 8 小時後投予依達拉奉口服劑之#3 的實施例(#3：高脂肪膳食 8 小時後)進行比較。如前述表 2 所示，在#2 之比較例(#2：高脂肪膳食 4 小時後)中，在攝取高脂肪膳食 4 小時後進行投予的結果，相較於斷食狀態(#2：斷食)，可觀察到 Cmax 降低 44%(降低之百分率，以下相同)，AUC 降低 24%。相對於此，在試驗#3 之實施例(#3：高脂肪膳食 8 小時後)中，如前述表 2 所示，係滿足前述第一時間間隔之條件 1)之攝取高脂肪膳食 8 小時後之投予，藉此相較於斷食狀態(#3：斷食)係未觀察到 Cmax 及 AUC 之降低。在前述#2 之比較例及前述#3 之實施例中，所使用的依達拉奉口服劑之處方幾乎相同，因此可知若依照本發明，可藉由攝取膳食後投予之時機(timing)而將依達拉奉之藥物動態維持於與斷食狀態下投予時相同。又，在#1 之比較例(#1：高脂肪膳食 30 分鐘後)中，係將攝取膳食至投予依達拉奉口服劑為止的時間進一步縮短，而為攝取高脂肪膳食 30 分鐘後。其結果係：相較於斷食狀態(#1：斷食)，可觀察到 Cmax 降低 82%，AUC 降低 61%，該降低之比率較前述#2 之比較例更大。在前述#1 之比較例中所使用前述#1 之處方的依達拉奉口服劑，依達拉奉之含量為前述#2 之比較例及#3 之實施例的約 2 倍量。由此亦可知，本發明之效果並無法藉由例如增加前述依達拉奉口服劑中之依達拉奉含量而彌補，而是藉由依據膳食之種類來決定攝取膳食至投予依達拉奉口服劑為止的第一時間間隔而得到。

【0098】關於攝取普通膳食及攝取輕食之影響，可得到如下列之結果。亦即，如前述表 2 所示，在試驗#3 之實施例(#3：標準膳食 4 小時後)中，係滿足前述第一時間間隔之條件 2)而於攝取普通膳食 4 小時後投予；又，在試驗 3 之實施例(#3：2-h after light meal)中，係滿足前述第一時間間隔之條件 3)而於攝取輕食 2 小時後投予，藉此，任一者相較於斷食狀態(#3：斷食)皆未觀察到 Cmax 及 AUC 之降低。如此之在前述試驗#3 之實施例中未觀察到 Cmax 及 AUC 之降低的情況，亦可由以下所示之變異數分析的結果加以佐證。

【0099】亦即，依前述依達拉奉 PK 參數之結果，考慮膳食條件而對 AUC 及 Cmax 進行變異數分析。將此結果示於下述表 3。又，將關於 Cmax 之概述統計量的結果示於下述表 4，以及，將義大利麵條圖示於圖 1。圖 1 之義大利麵條圖為各個受驗者之結果，係針對斷食時投予之結果及進食後投予之結果，將相同受驗者之結果以線連結。

【0100】[表 3]

藉由變異數分析求得的 PK 參數之比及其 90%信賴區間

參數 (單位)	膳食狀況	最小平方平均值	比率 [90% 信賴區間] (劑量與膳食 / 斷食)
C_{max} (ng/mL)	斷食	2024	-
	高脂肪膳食 8 小時後	2192	1.083 [0.821-1.429]
	標準膳食 4 小時後	1764	0.872 [0.661-1.150]
	輕食 2 小時後	1659	0.820 [0.621-1.082]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	斷食	2072	-
	高脂肪膳食 8 小時後	2123	1.025 [0.931-1.128]
	標準膳食 4 小時後	1987	0.959 [0.871-1.056]
	輕食 2 小時後	1885	0.910 [0.827-1.002]

[表 4]

Cmax 之概述統計量

膳食狀況	平均值	SD	CV%	Min	中位數	Max
斷食	2318	1229	53	797	1992	4816
高脂肪膳食 8 小時後	2525	1337	52.9	595	2237	5270
標準膳食 4 小時後	2020	1114	55.2	642	1736	4286
輕食 2 小時後	1898	866	45.6	388	1957	3237

【0101】如前述表 3 所示，依前述變異數分析，關於相對於以斷食狀態(Fasted)投予之比較例之 AUC，在攝取膳食後以各第一時間間隔條件投予的實施例之 AUC 之最小平方平均比，其 90%信賴區間為一般同等性之基準的 0.8 至 1.25 之範圍。此結果顯示：在攝取高脂肪食物 8 小時後、攝取普通膳食 4 小時後及攝取輕食 2 小時後投予依達拉奉口服劑的情況下，膳食對 AUC 並無影響，而可發揮維持與斷食狀態之投予為相同之藥物動態的效果。又，如前述表 3 所示，關於 Cmax，雖然變動係數(SD 相對於平均值的比率)大而比的 90%信賴區間(比率欄之括弧內的數值)未進入為前述基準之 0.8 至 1.25 的範圍，然而比的點估計值(比率欄之括弧外的數值)未見到顯著之變化，收束於前述基準之範圍內。而且，如前述表 4 之 Cmax 之概述統計量及圖 1 之義大利麵條圖所示，每個受驗者之值係無論各進食後投予之條件為何，斷食時投予及進食後投予之結果同樣分布於約 1000 至約 5000 之間，中位值為約 2000，相較於斷食狀態並無變化。

【0102】如此，由試驗#3 之實施例顯示：藉由滿足條件 1)之攝取高脂肪膳食 8 小時後、滿足條件 2)之攝取普通膳食 4 小時後、及滿足條件 3)之攝取輕食 2 小時後的依達拉奉口服劑之投予，可實現與斷食狀態之經口投予相同的 Cmax 及 AUC，而可避免膳食對依達拉奉之藥物動態的影響。

【0103】如以上所述，在實施例中係藉由將攝取膳食後之投予時機(timing)設為前述第一時間間隔之條件 1)、2)及 3)，確認到可維持與以斷食狀態投予相同依達拉奉口服劑之情況為相同的藥物動態。又，從此等結果可證實，在本發明之醫藥組成物中只要含有依達拉奉作為有效成分即可，其組成本身並無特別限制，即使在使用相同組成之醫藥組成物的情況下，

藉由依據膳食之種類而如前述的方式設定投予之條件，便能夠得到本發明之效果。

【0104】[實施例 2]

依達拉奉口服劑投予後之膳食攝取對依達拉奉之藥物動態造成的影響 1

【0105】評估依達拉奉口服劑投予 1 小時後之膳食攝取對依達拉奉之藥物動態造成的影響。具體而言，係以日本人之健康成年男性受驗者為對象，而對相同受驗者實施後述之臨床試驗#4。臨床試驗#4 係使用前述表 1 之處方#2 之依達拉奉口服劑，試驗期間當中之投予為 1 次經口投予。又，高脂肪膳食係與前述實施例 1 所採用者相同。

【0106】臨床試驗#4

就投予後攝取群而言，係對攝取膳食後經過 10 小時以上之斷食狀態的相同受驗者經口投予前述依達拉奉口服劑，並於投予 1 小時後使其攝取高脂肪膳食。分別於投予前、以及投予 5 分鐘後、15 分鐘後、30 分鐘後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、12 小時後、24 小時後、36 小時後及 48 小時後進行採血，測定血漿中的依達拉奉原型體濃度。投予 1 小時後之高脂肪膳食的攝取，係在進行投予 1 小時後之採血後進行，此後至投予 4 小時後之採血結束為止，係不攝取膳食。另一方面，就對照用之斷食群而言，係對斷食狀態之相同受驗者經口投予前述依達拉奉口服劑，並同樣地進行採血及測定血漿中的依達拉奉原型體濃度。前述斷食群之受驗者，亦至投予 4 小時後之採血結束為止不進行膳食之攝取。將所得到之 PK 參數示於以下之表 5。

【0107】[表 5]

由依達拉奉口服劑投予後之膳食攝取所得到的依達拉奉 PK 參數

探討	膳食狀況	依達拉奉劑量 (mg)	統計	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
試驗#4 (n=9)	斷食	100	平均值	0.36	1810	1646.73	9.33
			SD	0.25	849.8	432.96	4.87
試驗#4 (n=9)	高脂肪膳食前1小時	100	平均值	0.6	1502 (→)	1475.31 (→)	9.65
			SD	0.44	1272	658.1	5.41

【0108】將依達拉奉口服劑投予 1 小時後經攝取高脂肪膳食之前述投予後攝取群，以及在斷食狀態之投予後再經過 4 小時以上不攝取膳食的前述斷食群進行比較。其結果如前述表 5 所示，相對於前述斷食群，前述投予後攝取群之 Cmax 約降低 17.0%，AUC 約降低 10.4%，係僅略為降低，並未觀察到較大的差異。因此，可知經口投予後 1 小時後之膳食攝取對於依達拉奉之藥物動態並無影響。

【0109】又，關於依達拉奉口服劑投予後之 $AUC_{0-\infty}$，係分為投予時 0 小時至投予 1 小時後(0-1h，投予後恢復膳食之攝取前)之結果(AUC_{0-1h})、及從投予後 1 小時以後(1h-∞h，投予後恢復膳食之攝取後)之結果($AUC_{1h-\infty}$)，針對前述投予後攝取群(高脂肪膳食前 1 小時)及前述斷食群(Fasted)進行評估。將此等之結果係示於下述表 6 及圖 2 之義大利麵條圖。如下述表 6 及圖 2 所示，前述投予後攝取群(高脂肪膳食前 1 小時)相較於前述斷食群(Fasted)，係在投予依達拉奉至投予後恢復膳食之攝取前 1 小時中，在 AUC_{0-1h} 略微發生降低，然而在依達拉奉投予後 1 小時以後，於

$AUC_{1h-\infty}$並無變化。依此來看，研判前述投予後攝取群的 AUC_{0-1h} 之略微降低的結果並非膳食之影響所造成的 Cmax 及 AUC 之降低，而係個體內變動所致，亦即，係起因於相同受驗者的偏差(換言之，係因為對相同受驗者於不同日取得斷食及攝取膳食之數據造成的每日間的偏差)之結果。

【0110】[表 6]

依達拉奉口服劑投予 1 小時後攝取高脂肪膳食時之依達拉奉 AUC

	膳食狀況	AUC_{0-1h} (ng·h/mL)	$AUC_{1h-\infty}$ (ng·h/mL)
試驗#4 (n=9)	斷食	890±349	756±232
試驗#4 (n=9)	高脂肪膳食前 1 小時	772±519	703±202

【0111】依以上之結果，即使在依達拉奉口服劑投予後 1 小時後攝取了高脂肪膳食的情況下，相較於斷食狀態下之投予，依達拉奉之藥物動態並沒有變化，由此顯示投予後之膳食對於藥物動態並不造成影響。此係顯示，在使用高脂肪膳食之評估結果中，對於依達拉奉之藥物動態並無影響。有鑑於此，咸認無關乎高脂肪膳食，即使在投予依達拉奉口服劑 1 小時後攝取普通膳食及輕食，相較於斷食狀態，依達拉奉之藥物動態亦沒有變化，而無膳食之影響。

【0112】[實施例 3]

Caco-2 細胞膜穿透性試驗中的依達拉奉之評估

【0113】將 Caco-2 細胞接種於 24 孔培養盤，在 37℃，以 CO_2 培養器培養 21 至 23 日後，實施 Caco-2 細胞單層膜穿透性試驗。關於前述培養

後之細胞層，係在確認膜電阻值後，將前述培養盤內之培養用培養基置換為 HBSS(pH7.4)，進一步於 37℃進行 1 小時預培養後，分別將既定濃度之依達拉奉及對照化合物添加於頂端(apical)側，並在 37℃培養 2 小時。前述對照化合物，係使用[^{3}H]心得安(propranolol)作為高膜穿透性對照化合物，並使用[^{14}C]甘露醇作為低膜穿透性對照化合物。再者，分別測定基底(basal)側之依達拉奉及前述對照化合物的濃度，算出穿透係數(permeability coefficient；P_{app})。將此等之結果示於下述表 7。P_{app} 之數據係以平均值±SD 表示。如下述表 7 所示，依達拉奉係顯示與高膜穿透性之對照化合物的心得安為同等以上之膜穿透性。

【0114】 [表 7]

依達拉奉之穿透係數

化合物	濃度 (μmol/L)	P_{app} ($X10^{-6}$cm/sec) 頂端至基底 (n=3)
依達拉奉	100	32.0±1.7
[^{3}H] 心得安	10	28.9±1.1
[^{14}C] 甘露醇	10	0.530±0.007

【0115】 已知在輸送載體未參與的情況下，細胞膜穿透性為固定而與該物質之濃度無關。由於為前述對照化合物之心得安及甘露醇並非於 Caco-2 細胞顯現之輸送載體 P-gp 及 BCRP 的基質，故咸認並不會因為試驗中所採用的濃度造成穿透係數之值改變。再者，藉由以下之試驗確認到依達拉奉亦非輸送載體 P-gp 及 BCRP 的基質。

【0116】亦即，將 Caco-2 細胞接種於 96 孔培養盤，在 37℃，以 CO_2 培養器培養 10 至 11 日後，實施跨細胞輸送試驗。接著，算出從頂端側至基底側之 P_{app} 相對於從基底側至頂端側之 P_{app} 的比(流出比(Efflux ratio))。流出比係算出以 n＝3 所算出之 P_{app} 的平均值之比。將此結果示於下述表 8。如下述表 8 所示，依達拉奉之流出比係不超過 2，而即使藉由添加對於 P-gp 及/或 BCRP 的典型抑制劑，流出比亦不受影響。因此，顯示依達拉奉並非 P-gp 及 BCRP 的基質。

【0117】[表 8]

於 P-gp、BCRP 典型抑制劑之存在下/不存在下的依達拉奉之 Caco-2 細胞穿透係數的雙向比

化合物 （添加濃度）	抑制劑 （添加濃度）	流出比
依達拉奉 (10 μmol/L)	-	0.9
	奎尼丁 (30 μmol/L)	1
	新生黴素 (30 μmol/L)	0.8
	奎尼丁 (30 μmol/L) +新生黴素 (30 μmol/L)	0.6

奎尼丁(quinidine)：P-gp 抑制劑
新生黴素(novobiocin)： BCRP 抑制劑

【0118】於 Sun et al. (Pharmaceutical Research, Vol. 19, No. 10, 2002)及 Yamashita et al. (European Journal of Pharmaceutical Sciences 10 (2000) 195-204)之文獻中，係揭示由 Caco-2 細胞膜穿透性試驗所得的藥物之穿透係數與在人類之藥物吸收率有所關聯。又，於 Paterson 氏等(Pharmacologia Cliniea 2, 127-133 (1970))及 Borgstrom 氏等(Journal of

Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol. 9 No. 4, 1981)之文獻中，揭示在將心得安經口投予至人類的情況下，係幾乎全部經腸吸收。

【0119】如以上所述，由於依達拉奉係顯示與心得安同等以上之穿透係數，故研判在將依達拉奉對人類進行經口投予的情況下，依達拉奉之吸收率高，已知係定位為高穿透性的化合物。再者，在 Wu 氏等之報告(非專利文獻 1)中，如前所述，係記載高穿透性之化合物不易受到膳食對藥物動態造成的影響。然而，與此相反地，依達拉奉則係無論是否為高穿透性，都如前述之實施例 1 及 2 中所記載般，藥物動態會因膳食而受到影響。如上所述，「依達拉奉的藥物動態會受到膳食影響」，而且，「該影響會因膳食之種類而有所差異」，「藉由依據膳食之種類而將投予之時機設定為前述條件 1)、2)及 3)，可避免對藥物動態之影響」乃由本發明人等首先發現者。

【0120】[實施例 4]

ALS 患者中的依達拉奉之藥物動態

【0121】為了評估 ALS 患者中的依達拉奉藥物動態，係以可自主日常生活的 ALS 患者為對象(患者群)，實施下列所示之臨床試驗#5。

【0122】臨床試驗#5

對攝取膳食後經過 10 小時以上之斷食狀態的患者群，經口投予依達拉奉口服劑。再者，在前述患者群之中，對於已經投予依達拉奉點滴靜脈注射製劑之 ALS 患者，係從前次點滴靜脈注射製劑之投予結束時刻起經過 48 小時以上後，經口投予依達拉奉口服劑。依達拉奉口服劑係使用與前述表 1 之處方#3 相同者。再者，分別在投予前、以及投予 5 分鐘後、15 分鐘後、

30 分鐘後、45 分鐘後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、10 小時後、12 小時後及 24 小時後進行採血，測定血漿中的依達拉奉原型體濃度。前述患者群係直到投予 4 小時後之採血結束為止，未進行投予後之膳食攝取。

【0123】 臨床試驗#9

另一方面，以健康成年男性及女性(合計 42 名)為對象(對照群)，實施以下所示之臨床試驗#9。亦即，對於經過 10 小時以上之斷食狀態的對照群經口投予前述處方#3 之依達拉奉口服劑。再者，分別在投予前、以及投予 5 分鐘後、15 分鐘後、30 分鐘後、45 分鐘後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、10 小時後、12 小時後、24 小時後、36 小時後、及 48 小時後進行採血，測定血漿中的依達拉奉原型體濃度。前述對照群亦係直到投予 4 小時後之採血結束為止，未進行投予後之膳食的攝取。

【0124】 所得到之 PK 參數，係分別對於前述患者群及前述對照群將各受驗者之體重依據比例計算而校正為 70kg。將前述患者群及前述對照群之校正前的 PK 參數之結果，示於下述表 9。又，將前述患者群之校正後的 PK 參數之結果，在圖 3 中以#9(對照群)之盒鬚圖、以及#5(患者群)及#9(對照群)之個別作圖來表示。在圖 3 中，x為平均值。如下述表 9 所示，前述患者群與前述對照群之間，體重校正前之 Cmax 有 15%的差異，及體重校正前之 AUC 有 1.5%的差異。然而，如圖 3 所示，體重校正後之 Cmax 之差異及體重校正後之 AUC 之差異係分別為 9.8%之差異、5.8%之差異，任一者均在 10%以內。另一方面，前述患者群之體重校正後的 Cmax 之平均

值±標準誤差為 1607±231，前述患者群之體重校正後的 AUC 之平均值±標準誤差為 1461±166，任一者之標準誤差皆為大。因此，研判下述表 9 所見之前述患者群與前述對照群之間的體重校正前之 Cmax 之差異及 AUC 之差異，係由前述患者群與前述對照群之體重差異所致，而在圖 3 所觀察到之前述患者群與前述對照群之間的體重校正後之 Cmax 之差異及 AUC 之差異則分別為誤差之範圍。

【0125】 [表 9]

ALS 患者之依達拉奉 PK 參數

受試者	依達拉奉劑量 (mg)	統計	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
健康人 (n=42)	105	平均值	0.44	1762	1656
		SD	0.17	540	734
ALS 患者 (n=9)	105	平均值	0.31	1736	1903
		SD	0.15	811	978

【0126】 如以上所示，可知在 ALS 患者與健康成人之間，進行依達拉奉口服劑投予後之依達拉奉的 Cmax 之比較及 AUC 之比較的結果係：依達拉奉之藥物動態於 ALS 患者及健康成人之間為類似，在 ALS 患者中亦與健康成人同樣地確保依達拉奉之血漿中濃度為充分。依此，可以做出「依達拉奉之經口投予本身，並不因是否為患者而影響血漿中濃度」之論述。

【0127】 [實施例 5]

藉由胃瘻導管投予的依達拉奉之藥物動態 1

【0128】評估依達拉奉口服劑之胃瘻導管投予的依達拉奉藥物動態。具體而言，係以造設有胃瘻之 ALS 患者作為對象(患者群)，實施後述之臨床試驗#6。臨床試驗#6 係使用前述表 1 所示的處方#3 之依達拉奉口服劑。

【0129】臨床試驗#6

對於從攝取膳食後經過 10 小時以上的斷食狀態之患者群從胃瘻導管投予前述依達拉奉口服劑。亦即，首先，在前述依達拉奉口服劑投予前 1 小時、及即將投予前述依達拉奉口服劑之前，從胃瘻導管分別注入微溫水 100ml 及 10mL。繼而，從前述胃瘻導管投予前述依達拉奉口服劑，然後從前述胃瘻導管注入 10mL 水 3 次，進行清洗。再者，在前述患者群中，對於已經投予依達拉奉點滴靜脈注射製劑之 ALS 患者，則是在從前次點滴靜脈注射製劑之投予結束時起經過 48 小時以上後，藉由胃瘻導管投予前述依達拉奉口服劑。在投予前、以及投予 15 分鐘後、30 分鐘後、1 小時後、2 小時後、4 小時後、8 小時後及 24 小時後，分別進行採血，測定血漿中的依達拉奉原型體濃度。前述患者群係在胃瘻導管投予 4 小時後之採血結束為止未進行膳食之攝取。比較例則係利用前述實施例 4 中經口投予同樣為處方#3 之依達拉奉口服劑，並進行採血的前述對照群之結果。

【0130】所得到之 PK 參數，係將前述患者群之各受驗者之體重藉由比例計算而校正為 70kg。將前述患者群之校正前之 PK 參數的結果示於下述表 10。又，將前述患者群之校正後之 PK 參數的結果在圖 3 中分別作圖而作為#6。將下述表 10 之胃瘻導管投予的前述患者群與前述表 9 之經口投予的前述對照群進行比較。其結果係：在前述胃瘻導管投予之患者群及前述經口投予之對照群之間，可觀察到在體重校正前之 Cmax 有 30%之差

異，及在體重校正前之 AUC 有 33%之差異，然而，如圖 3 所示般，體重校正後之 Cmax 之差異及體重校正後之 AUC 之差異分別為 8.3%、9.5%之差異，任一者均在 10%以內。另一方面，如圖 3 所示，前述胃瘻導管投予之患者群之體重校正後的 Cmax 之平均值±標準誤差為 1585±251，前述患者群之體重校正後的 AUC 之平均值±標準誤差為 1698±228，任一者之標準誤差皆大。因此，研判下述表 10 所觀察到的前述胃瘻導管投予之患者群及前述經口投予之對照群之間的體重校正前之 Cmax 之差及 AUC 之差，係由前述胃瘻導管投予之患者群及前述經口投予之對照群之間的體重差異所致，而在圖 3 所觀察到的前述胃瘻導管投予之患者群及前述經口投予之對照群之間的體重校正後之 Cmax 之差及 AUC 之差則分別為誤差之範圍。

【0131】 [表 10]

ALS 患者之胃瘻投予時的依達拉奉 PK 參數

依達拉奉劑量 (mg)	統計	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
105	平均值	0.33	2344	2163
	SD	0.13	971	902

【0132】 從前述實施例 4 之經口投予之結果及本實施例 5 之胃瘻導管投予之結果，顯示依達拉奉口服劑之胃瘻導管投予後的依達拉奉之 Cmax 及 AUC，係與相同依達拉奉口服劑之經口投予後的結果類似。由此可知，在胃瘻導管投予與經口投予之間，依達拉奉之藥物動態未見差異，即使在胃瘻導管投予時，亦與經口投予同樣地可確保充分的依達拉奉之血漿中濃度。

【0133】 [實施例 6]

顯示與依達拉奉靜脈內投予為同等之生體可用性的口服劑之依達拉奉的用量

【0134】 檢討與已被核准之 60mg 依達拉奉靜脈內(IV)投予顯示同等之生體可用性的口服劑中之依達拉奉的用量。具體而言，係以健康成年男性受驗者為對象，對各受驗者群實施後述之臨床試驗#7 及#8。臨床試驗#7 及#8 係分別使用下述表 11 所示的 1 次份之處方#7 及#8 之依達拉奉口服劑(依達拉奉懸浮液)，試驗期間當中之投予為 1 次之經口投予。

【0135】 [表 11]

試驗#7 及#8 所用之處方

	＃７試驗 份量					＃８試驗 份量
依達拉奉	30 mg	60 mg	120 mg	200 mg	300 mg	100 mg
聚乙烯醇	50 mg	50 mg	10 mg	10 mg	10 mg	5 mg
三仙膠						15 mg
亞硫酸氫鈉						5 mg
L-半胱胺酸鹽酸鹽水合物						2.5 mg
氫氧化鈉						適量
磷酸						適量
西甲矽油乳液						2.5 mg
D-山梨醇						2,000 mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
計	50 mL	50 mL	10 mL	10 mL	10 mL	5 mL

【0136】 臨床試驗#7

對從膳食之攝取後經過 10 小時以上之斷食狀態的受驗者，經口投予依達拉奉含量為 30mg、60mg、120mg、200mg 或 300mg 之前述依達拉奉口服劑(處方#7)的任一者。將各含量之依達拉奉口服劑分別經口投予至 6 名受驗者。分別在投予前、以及投予 15 分鐘後、30 分鐘後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、12 小時後、24 小時後、36 小時後及 48 小時後進行採血，並測定依達拉奉原型體濃度，算出 AUC。前述受驗者係直到投予 4 小時後之採血結束為止未進行投予後之膳食攝取。

【0137】 臨床試驗#8

對於 9 名從攝取膳食後經過 10 小時以上之斷食狀態的受驗者經口投予依達拉奉含量為 100mg 之前述依達拉奉口服劑(處方#8)。分別在投予前、以及投予 5 分後、15 分後、30 分後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、12 小時後、24 小時後、36 小時後及 48 小時後進行採血，並測定血漿中的依達拉奉原型體濃度，算出 AUC。前述受驗者亦係直到投予 4 小時後之採血結束為止未進行投予後之膳食攝取。

【0138】 將此等結果製成顯示依達拉奉之投予量及 AUC 之個別值圖形及兩者之關係的四參數對數模型，並示於圖 4。在圖中，橫軸為依達拉奉之投予量，縱軸為 AUC。又，在圖 4 中，係將已被核准之 60mg 依達拉奉靜脈內投予製劑之 AUC 的值(1738ng・h/mL)以虛線表示。如圖 4 所示，顯示與前述 60mg 依達拉奉靜脈內投予製劑之 AUC 為相同程度之 AUC 的依達拉奉量，算出為 100 至 105mg 之範圍內。依此結果，關於依達拉奉口服劑(包含依達拉奉胃內投予劑之意義)，例如將每一次投予所含的依達拉

奉之量設定為 100 至 105mg，且於前述本發明之投予的時機(timing)藉由經口投予或胃瘻導管投予，將可維持與已被核准之 60mg 依達拉奉靜脈內投予製劑同樣之效果，且可提供減低患者及照護者之負擔的醫療。

【0139】 [實施例 7]

由依達拉奉口服劑投予後之膳食攝取對依達拉奉之藥物動態造成的影響 2

【0140】 評估由依達拉奉口服劑投予 30 分後之膳食攝取對依達拉奉之藥物動態造成的影響。具體而言，係以日本人之健康成年男性受驗者為對象，實施後述之臨床試驗#10。臨床試驗#10 係使用前述表 11 之處方#7(依達拉奉含量 120mg)的依達拉奉口服劑，試驗期間當中之投予為 1 次之經口投予。又，普通膳食係與前述實施例 1 中所用者相同。

【0141】 臨床試驗#10

對攝取膳食後經過 10 小時以上之斷食狀態的受驗者經口投予前述依達拉奉口服劑，並於投予 30 分鐘後使其攝取普通膳食，以作為投予後攝取群。分別在投予前、以及投予 15 分鐘後、30 分鐘後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、12 小時後及 24 小時後進行採血，並測定血漿中的依達拉奉原型體濃度。投予 30 分鐘後之普通膳食的攝取，係於投予 30 分鐘後之採血後進行，關於其後之膳食，則係直到投予 4 小時後之採血結束為止未進行攝取。

【0142】 另一方面，係對斷食狀態之其他受驗者經口投予前述依達拉奉口服劑以作為對照用之斷食群，同樣地進行採血，並測定血漿中的依達

拉奉原型體濃度之。前述斷食群之受驗者亦係直到投予 4 小時後之採血結束為止未進行膳食攝取。將所得到之 PK 參數示於下述表 12。

【0143】 [表 12]

由依達拉奉口服劑投予後之膳食攝取所得的依達拉奉 PK 參數

劑量 (mg)	膳食狀況	統計	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
120	斷食 (n=6)	平均值	0.38	1735	2241.77	5.13
		SD	0.14	738	910.63	1.46
	低脂肪膳食前30分鐘 (n=6)	平均值	0.42	1953	1916.91	4.6
		SD	0.13	838.3	383.34	0.41

【0144】 將依達拉奉口服劑投予 30 分鐘後攝取普通膳食的前述投予後攝取群、斷食狀態投予後、以及進一步 4 小時以上未攝取膳食的前述斷食群進行比較。其結果如前述表 12 所示，相對於前述斷食群，前述投予後攝取群之 Cmax 微增加 12.6%左右，AUC 微降低 14.5%左右，並未觀察到大的差異。因此，可知從經口投予 30 分鐘後之膳食攝取對於依達拉奉之藥物動態並無影響。

【0145】 從以上之結果，研判在依達拉奉口服劑之投予 30 分鐘後攝取了普通膳食時，相較於斷食狀態並不會產生大變化。又，咸認在依達拉奉作為懸浮劑而投予後，係快速地從胃排出，而在投予 30 分鐘後，大部分到達研判為吸收部位的小腸上部，因此，推測依達拉奉之藥物動態並不因為投予 30 分鐘後所攝取之膳食種類的差異而受到影響。由此，提示了在依達拉奉之經口投予中，在投予經過 30 分鐘後，無論膳食之種類為何，依達拉奉之藥物動態皆不會受投予後之膳食的影響。

【0146】 [實施例 8]

藉由胃瘻導管投予的依達拉奉之藥物動態 2

以 36 例之健康成人評估依達拉奉口服劑之胃瘻導管投予的依達拉奉藥物動態。具體而言，由於難以對健康成人造設胃瘻，故係使用同樣經管投予至胃內的經鼻胃導管來作為胃瘻導管投予之模型，實施後述之臨床試驗#11。臨床試驗#11 係使用前述表 1 所示的處方#3 之依達拉奉口服劑。

【0147】 臨床試驗#11

對於膳食之攝取後經過 10 小時以上的斷食狀態之受驗者群，從經鼻胃導管投予前述依達拉奉口服劑(#3)。在前述經鼻胃導管投予中，首先係在投予前述依達拉奉口服劑的 1 小時之前、及即將投予之前，分別從經鼻胃導管注入 100mL 之微溫水、及 10mL 之微溫水。繼而，將前述依達拉奉口服劑投予至前述經鼻胃導管，再將水 30mL 注入前述經鼻胃導管，進行清洗。分別在投予前、以及投予 5 分鐘後、15 分鐘後、30 分鐘後、45 分鐘後、1 小時後、1.5 小時後、2 小時後、4 小時後、6 小時後、8 小時後、10 小時後、12 小時後、24 小時後、36 小時後及 48 小時後進行採血，並測定血漿中的依達拉奉原型體濃度。對相同受驗者經口投予相同前述依達拉奉口服劑以作為比較例，在同樣地進行採血及血漿中的依達拉奉原型體濃度之測定。經口投予，係於前次之攝取膳食後經過 10 小時以上之時間點進行的經口投予。任一受驗者皆係直到投予 4 小時後之採血結束為止未進行下次膳食之攝取。將所得到之 PK 參數示於下述表 13。又，對於 AUC 及 Cmax 進行考慮投予途徑之變異數分析，並將結果示於下述表 14。

【0148】[表 13]

依達拉奉口服製劑之經口及經鼻胃導管投予後的依達拉奉 PK 參數

投與途徑	PK 參數	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
經口 (N=36)	平均值	0.5	2470	2612	2657	21.52
	CV%	0.250, 0.500	34	30.1	30.1	157.2
經鼻胃導管 (N=36)	平均值	0.25	2775	2592	2617	13.53
	CV%	0.083, 1.000	52.1	33.4	33.2	102.1

[a]：中位值及最小值、最大值

【0149】[表 14]

藉由變異數分析求得的 PK 參數之比及其 90%信賴區間

參數	單位	最小平方平均值		比率	90% 信賴區間	
		經鼻胃導管	經口		低限	高限
Cmax	ng/mL	2431	2310	1.052	0.9028	1.2267
$AUC_{0-\infty}$	ng·h/mL	2501	2551	0.981	0.9307	1.0333

【0150】如前述表 13 所示，顯示無論投予途徑為何，各 PK 參數均非常類似，藥物動態無論投予途徑為何均得以維持。如前述表 14 所示，依據前述變異數分析，相對於經口投予的比較例之 AUC 及 Cmax，經鼻胃導管投予之實施例之 AUC 及 Cmax 的最小平方平均比，其 90%信賴區間係達到一般同等性基準的 0.8 至 1.25 之範圍。此結果顯示：在將依達拉奉從導管投予至胃內的情況下，對於藥物動態參數 AUC 及 Cmax 並無影響，而可發揮與經口投予同樣之藥物動態維持效果。

【0151】從本實施例 8 之經口投予之結果及前述實施例 5 之胃瘻導管投予之結果顯示，前述依達拉奉口服劑之經鼻胃導管的胃內投予後所致之

依達拉奉的 Cmax 及 AUC 係與相同依達拉奉口服劑之經口投予後的結果為同等。由此可知，在經由導管之胃內投予與經口投予之間，並未觀察到依達拉奉之藥物動態差異，即使係經由導管之胃內投予，仍可與經口投予同樣地確保充分的依達拉奉之血漿中濃度。此結果係用更多受驗者證實了在實施例 5 中使從胃瘻導管投予至 ALS 患者的依達拉奉之血漿中濃度係與經口投予者同樣地被維持。

【0152】[實施例 9]

在體外(In vitro)之依達拉奉對導管之吸附的檢討

在使用導管之投予方面，於醫療現場係使用各種材料之導管。因此，藉由吸附性之評估來檢討是否任何材料之導管均可用於投予。亦即，就前述依達拉奉口服劑(#3)通過導管後，藉由水清洗所回收的依達拉奉之比率進行評估。將評估所用的胃瘻導管之種類以 No.1 至 3 示於表 15 中。

【0153】[表 15]

用於吸附評估的胃瘻導管之種類

	No. 1	No. 2	No. 3
材料	扣件：聚矽氧 管體：聚氯乙烯	扣件：聚胺酯 管體：聚氯乙烯	氣囊(ballon)：聚矽氧橡膠 管體：聚矽氧橡膠 / 聚縮醛
類型	凸塊 / 扣件	凸塊 / 扣件	氣囊(ballon) / 扣件
尺寸	凸塊 長度：5.0 cm 直徑：24 Fr 管體 長度：60 cm 直徑：外 6.0 mm 內 4.0 mm	凸塊 長度：5.5 cm 直徑：24 Fr 管體 長度：30 cm 直徑：外 5.5 mm 內 3.7 mm	氣囊(ballon) 長度：4.4 cm 直徑：24 Fr 管體 長度：60 cm 直徑：外 5.5 mm 內 3.5 mm

【0154】具體而言，係將前述依達拉奉口服劑以依達拉奉量成為105mg之方式填充於導管投予用注射器中，從前述注射器將前述依達拉奉口服劑通過前述各導管。然後，將既定溫度的水注入前述導管，進行洗滌。將通過前述導管的前述依達拉奉口服劑及洗滌液回收並混合，測定包含於前述混合液中之依達拉奉量。前述洗滌之條件為以水10mL洗3次、以25℃或40℃之水30mL洗1次，或是以25℃或40℃之水50mL洗1次。對各導管進行三次之測定，算出回收率%之平均值及SD。將此等結果示於表16。

【0155】[表16]

吸附評估

洗滌條件	胃瘻導管之種類		
	No. 1	No. 2	No. 3
10 mL 3次	98.0% (0.6)	100.0% (1.5)	99.1% (0.6)
30 mL 1次 (水溫25°C)	97.1% (1.5)	98.6% (1.7)	97.9% (1.3)
30 mL 1次 (水溫40°C)	101.9% (2.1)	104.1% (0.7)	103.0% (0.7)
50 mL 1次 (水溫25°C)	96.5% (1.8)	97.0% (0.9)	97.5% (0.4)
50 mL 1次 (水溫40°C)	97.6% (0.8)	97.9% (0.5)	95.5% (0.6)

表示為N=3之平均值 (SD)

【0156】如前述表16所示，無論使用哪種材料之導管，都可藉由各規定之水的洗滌而回收幾乎全部量的依達拉奉。由此顯示，在任何材料之

導管中均未觀察到到依達拉奉之吸附，因此無論導管之材料為何，均可進行依達拉奉口服製劑的經導管投予。

【0157】以上係參照實施型態及實施例來說明本發明，然而本發明並不限定於上述實施型態。本發明之構成和細節，係可在本發明之範圍內由本案所屬技術領域中具有通常知識者依理解進行各種變更。

【0158】本申請案係主張於 2020 年 11 月 12 日所申請的日本申請特願 2020-188514 為基礎的優先權，並將其揭示之全文併於本說明書中。

[產業上之可利用性]

【0159】本發明之含有依達拉奉的醫藥組成物，係依各膳食之種類而相隔最適當的投予間隔來進行投予，藉此可以避免攝取膳食對藥物動態造成的影響，而可發揮依達拉奉之口服劑或胃內投予劑的優良效果，因此例如在治療氧化應激疾病上為有用者。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種醫藥組成物，其係含有依達拉奉作為有效成分，且係相隔第一時間間隔而藉由經口投予或胃內投予來進行投予，其中，該第一時間間隔係選自由下列 1)至 3)所組成之群組中的任一者；

1) 在攝取高脂肪類膳食之情況下，係於攝取後 8 小時以上，

2) 在攝取普通類膳食之情況下，係於攝取後 4 小時以上，

3) 在攝取輕食類膳食之情況下，係於攝取後 2 小時以上。

【請求項2】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中，依達拉奉投予後至下次攝取膳食為止的第二時間間隔為 30 分鐘以上。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之醫藥組成物，其中，依達拉奉投予後至下次攝取膳食為止的第二時間間隔為 1 小時以上。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之醫藥組成物，其係經口投予用。

【請求項5】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之醫藥組成物，其係胃內投予用。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之醫藥組成物，其中，該胃內投予係藉由管體投予。

【請求項7】 如請求項 6 所述之醫藥組成物，其中，該管體為胃瘻導管。

【請求項8】 如請求項 6 所述之醫藥組成物，其中，該管體為經鼻胃導管。

【請求項9】 如請求項 1 至 8 中任一項所述之醫藥組成物，其係用於治療氧化應激疾病。

【請求項10】如請求項 9 所述之醫藥組成物，其中，該氧化應激疾病為選自由肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、脊髓小腦性失調症、肌肉失養、阿茲海默症、腦栓塞、多發性硬化症、全身性硬皮症及口腔炎所組成之群組中的任一種疾病。

【請求項11】如請求項 9 或 10 所述之醫藥組成物，其中，該氧化應激疾病為肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。

【請求項12】如請求項 1 至 11 中任一項所述之醫藥組成物，其中，該第一時間間隔為間歇投予或每日投予之投藥期當中的時間間隔。

【請求項13】如請求項 1 至 12 中任一項所述之醫藥組成物，其中，每 1 次之投予量為依達拉奉 90 至 120mg。

【請求項14】如請求項 1 至 12 中任一項所述之醫藥組成物，其中，每 1 次之投予量為依達拉奉 90 至 105mg。

【請求項15】如請求項 1 至 14 中任一項所述之醫藥組成物，其中，每 1 日之投予次數為 1 次，每 1 次之投予量為依達拉奉 105mg。

【請求項16】一種含有依達拉奉的醫藥組成物之投予方法，其係將含有依達拉奉作為有效成分的醫藥組成物相隔第一時間間隔而藉由經口投予或胃內投予來進行投予，其中，該第一時間間隔係選自由下列 1)至 3)所組成之群組中的任一者；

1) 在攝取高脂肪類膳食之情況下，係於攝取後 8 小時以上，

2) 在攝取普通類膳食之情況下，係於攝取後 4 小時以上，

3) 在攝取輕食類膳食之情況下，係於攝取後 2 小時以上。

【請求項17】如請求項 16 所述之方法，其中，將該醫藥組成物之投予後至下次攝取膳食為止的第二時間間隔設為 30 分鐘以上。

【請求項18】如請求項 16 或 17 所述之方法，其中，將該醫藥組成物之投予後至下次攝取膳食為止的第二時間間隔設為 1 小時以上。

【請求項19】如請求項 16 至 18 中任一項所述之方法，其中，係將該醫藥組成物進行經口投予。

【請求項20】如請求項 16 至 18 中任一項所述之方法，其中，係將該醫藥組成物進行胃內投予。

【請求項21】如請求項 20 所述之方法，其中，該胃內投予係藉由管體之投予。

【請求項22】如請求項 21 所述之方法，其中，該管體為胃瘻導管。

【請求項23】如請求項 21 所述之方法，其中，該管體為經鼻胃導管。

【請求項24】如請求項 16 至 23 中任一項所述之方法，其係為了治療氧化應激疾病而投予該醫藥組成物。

【請求項25】如請求項 24 所述之方法，其中，該氧化應激疾病為選自由肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、脊髓小腦性失調症、肌肉失養、阿茲海默症、腦栓塞、多發性硬化症、全身性硬皮症及口腔炎所組成之群組中的 1 種疾病。

【請求項26】如請求項 24 或 25 所述之方法，其中，該氧化應激疾病為肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。

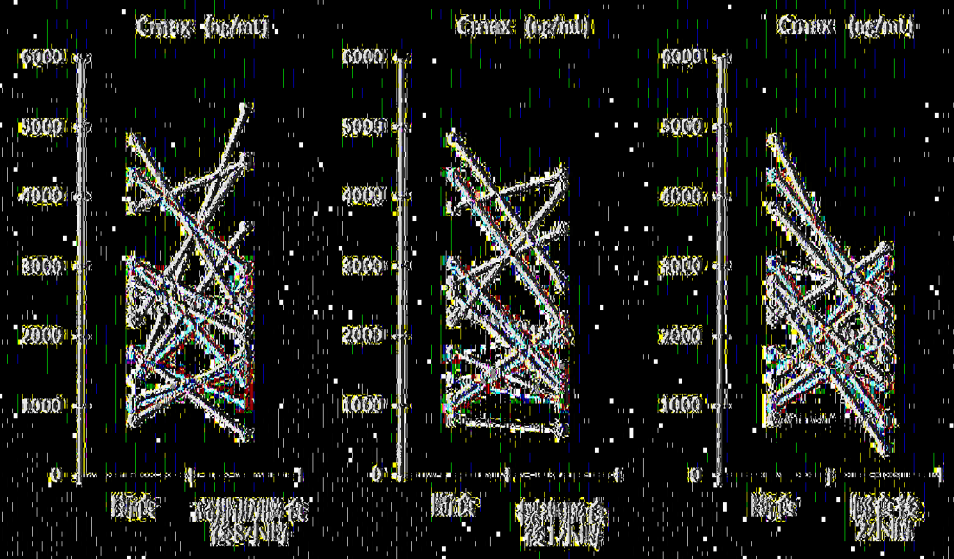
【請求項27】如請求項 16 至 26 中任一項所述之方法，其中，該醫藥組成物之投予包含間歇投予或每日投予；在該間歇投予或每日投予之投藥期當中，係以該第一時間間隔投予該醫藥組成物。

【請求項28】如請求項 16 至 27 中任一項所述之方法，其中，該醫藥組成物之每 1 次的投予量為依達拉奉 90 至 120mg。

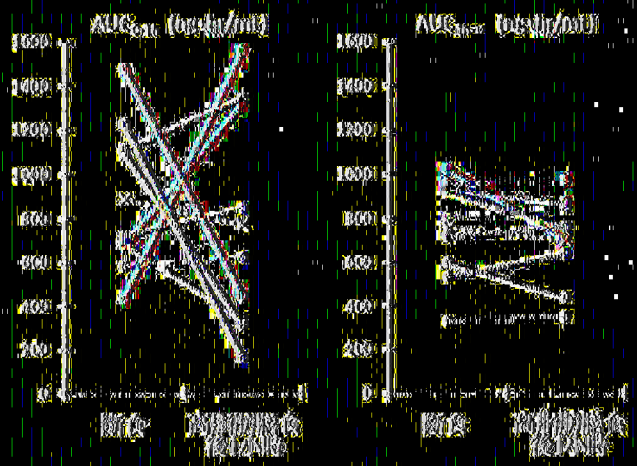
【請求項29】如請求項 16 至 27 中任一項所述之方法，其中，該醫藥組成物之每 1 次的投予量為依達拉奉 90 至 105mg。

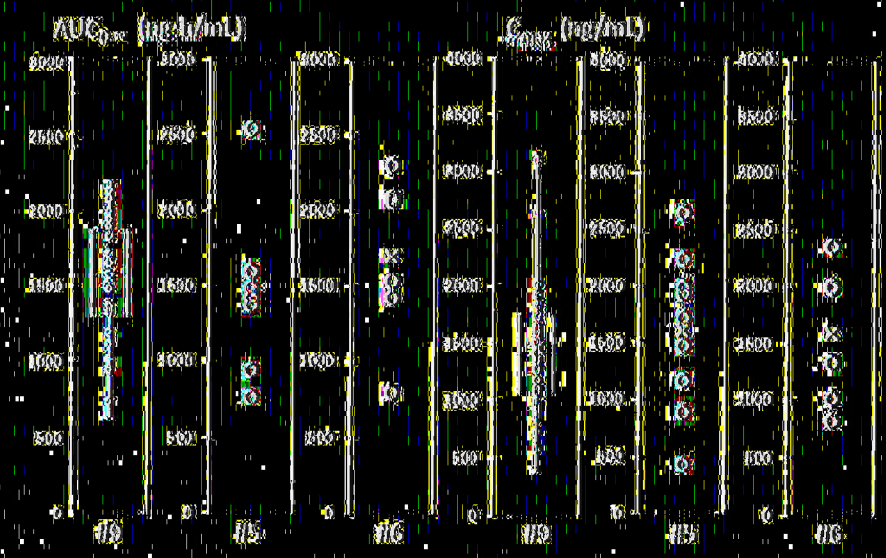
【請求項30】如請求項 16 至 29 中任一項所述之方法，其中，該醫藥組成物之每 1 日之投予次數為 1 次，該醫藥組成物之每 1 次的投予量為依達拉奉 105mg。

【図1】

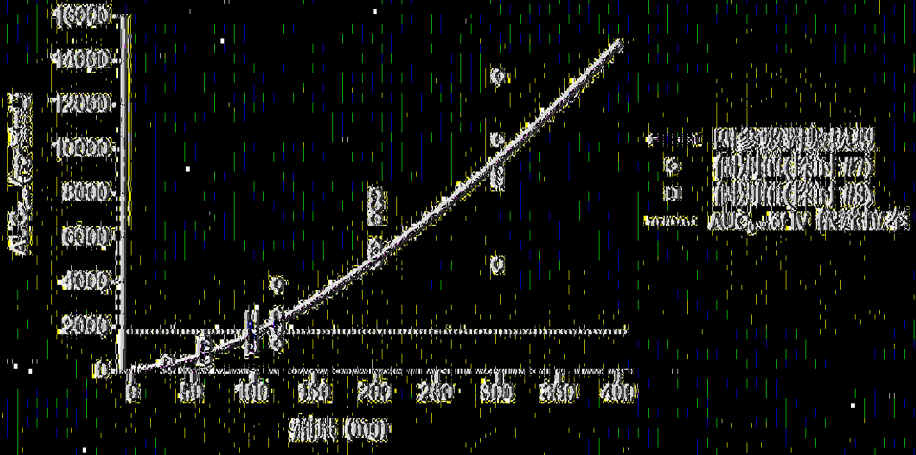

Cmax (pg/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Cmax (pg/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Cmax (pg/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0

【図2】


AUC0-∞ (pg·hr/mL)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
AUC0-∞ (pg·hr/mL)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0



【図3】



【図4】