

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2020年5月7日(07.05.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/091036 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4152 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 9/10 (2006.01) A61P 21/02 (2006.01)  
A61K 47/32 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 47/36 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/043013

(22) 国際出願日: 2019年11月1日(01.11.2019)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2018-207646 2018年11月2日(02.11.2018) JP

(71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(MITSUBISHI  
TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP];  
〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三  
丁目2番10号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 羽山 哲夫 (HAYAMA, Tetsuo);  
〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2  
番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).  
高橋 朋弘(TAKAHASHI, Tomohiro); 〒5418505  
大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 大村 朋  
幸(OMURA, Tomoyuki); 〒5418505 大阪府大阪  
市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製

薬株式会社内 Osaka (JP). 林 昂司(HAYASHI,  
Kouji); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町  
三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内  
Osaka (JP). 松田 宗智(MATSUDA, Munetomo);  
〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2  
番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).  
宮澤 忠(MIYAZAWA, Tadashi); 〒5418505 大  
阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号  
田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).

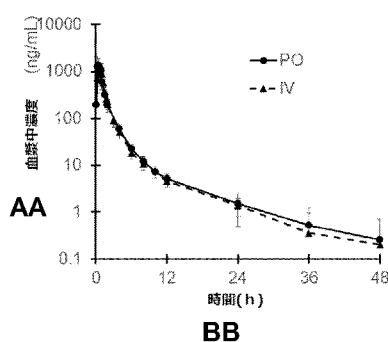
(74) 代理人: 山尾 憲人, 外 (YAMAOKA, Norihito et  
al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町  
8番1号 梅田阪急ビルオフィスタワー  
青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,  
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,  
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,  
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: EDARAVONE SUSPENSION FOR ORAL ADMINISTRATION

(54) 発明の名称: 経口投与用エダラボン懸濁剤

[図1]



AA Concentration in plasma (ng/mL)  
BB Time (h)

(57) Abstract: Provided is an edaravone suspension for oral administration that has excellent bioavailability. It is expected that burden on ALS patients and care workers can be reduced thereby.

(57) 要約: 本発明によれば、優れたバイオアベイラビリティを有する経口投与用のエダラボン懸濁剤が提供され、ALS患者や介護者の負担を軽減することが期待できる。

WO 2020/091036 A1

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

発明の名称：経口投与用エダラボン懸濁剤

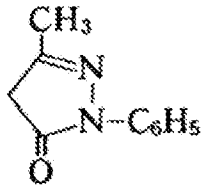
### 技術分野

[0001] 本発明は、経口投与用エダラボン懸濁剤、および、経口投与用エダラボン懸濁剤調製用キットに関する。

### 背景技術

[0002] エダラボンとは、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン（下式参照）：

[化1]



であり、脳機能正常化剤の他、ALS（筋萎縮性側索硬化症）治療剤としての医薬用途が知られている（特許文献1および2）。

[0003] 運動ニューロン疾患の一つであるALSは、手の脱力、手指の運動障害および上肢の線維束攣縮などの初期症状から、筋萎縮・筋力低下、球麻痺や筋肉の線維束攣縮を經由し、呼吸不全に至る難病である。ALSは、発症部位により上肢型、球型、下肢型および混合型に分けられ、いずれの型でも症状の進行とともに全身の筋群が侵される。ALSの病因はまだ十分に解明されていないが、主な病因として、（1）自己免疫説（Caチャンネルに対する自己抗体の出現）、（2）興奮性アミノ酸過剰・中毒説（細胞外グルタミン酸の増加とグルタミン酸の運搬障害）、（3）酸化的ストレス障害説（Cu/Zn superoxide dismutase (SOD) 遺伝子異常とフリーラジカルによる神経細胞障害）、（4）細胞骨格障害説（運動神経細胞へのneurofilamentの蓄積や封入体の出現）、（5）神経栄養因子の欠損などが仮説として提唱されている。

[0004] 現在、エダラボンはALS治療剤として使用されているが、ALS治療剤

としてのエダラボンは、注射剤としてのみ提供されており、より患者や介護者の負担が少なく、QOL上好ましい経口投与製剤が望まれている。

しかしながら、直接血中に投与される注射剤と異なり、胃腸管からの吸収性、初回通過効果など種々の要因がバイオアベイラビリティに影響を与える経口投与用製剤において、注射剤と生物学的に同等な製剤を得るのは至難の業である。

経口投与用製剤としては、錠剤、カプセル剤などの固形製剤が一般的であるが、これらの製剤形態は直接服用する場合、嚥下能力の低下が予想されるALS患者には服薬が困難であり、これらの患者群に対しては、液剤、懸濁剤などの経口投与形態が望ましい。

非特許文献1～3には、エダラボンのCMC-Na懸濁液が記載されているが、これらを動物に投与したところ、いずれもバイオアベイラビリティが低かったことが記載されている。

特許文献3には、トラガントゴム水溶液を用いたエダラボン経口投与用液が記載されており、ラットにおいて十分な血中濃度が得られたことが記載されている。しかしながら、前記血中濃度は上記非特許文献1～3に記載のあるCMC-Na懸濁液の結果よりも低く、本文献記載製剤も注射剤に匹敵しうるバイオアベイラビリティを有するものではない。

懸濁液における低いバイオアベイラビリティを克服すべく、特許文献4には吸収性に優れたエダラボン溶液剤が記載されているが、本溶液剤は、エダラボンの水に対する溶解度の低さゆえに投与量が100mLにもなり、患者の服薬アドヒアランス上好ましくない。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0005] 特許文献1：特公平5-31523号公報

特許文献2：特許第3758164号公報

特許文献3：特開2004-91441号公報

特許文献4：WO2018/134243号公報

## 非特許文献

- [0006] 非特許文献1 : JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 103:730-742, 2014  
非特許文献2 : International Journal of Pharmaceutics 515 (2016) 490-500  
非特許文献3 : Drug Delivery, 24:1, 962-978

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明の課題は、ALS患者や介護者の負担を軽減し、且つ、注射剤と同等のALS治療効果を奏しうる経口投与用エダラボン懸濁剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者らは、鋭意検討の結果、分散剤を配合することで、エダラボン粒子を水中に均一に分散させ、かつその分散状態を維持し、たとえ保存後にエダラボン粒子が沈降した場合であっても、軽い振盪により速やかに再分散可能となるため、製剤的に優れた経口投与用エダラボン懸濁剤を調製しうることを見出した。さらに、前記非特許文献1～3の知見に基づくと、調製された経口投与用エダラボン懸濁剤は、これまでの動物実験の結果からはバイオアベイラビリティ上不利と考えられていた懸濁剤であるにもかかわらず、ヒトに投与した際に予想外に優れたバイオアベイラビリティを示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

課題を解決するための手段は以下の<1>～<23>に関するものであるが、決してこれらに限定はされない。

- [0009] <1> エダラボン粒子、分散剤および水を含むヒト経口投与用エダラボン懸濁剤。  
<2> 分散剤が、透過散乱光強度1%以上を示す分散剤である<1>の懸濁剤。  
<3> 分散剤が、接触角80°以下を示す分散剤である<1>の懸濁剤。

<4> 分散剤が、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒプロメロース、ショ糖脂肪酸エステルおよびポリソルベートから選択される一種または二種である、<1>の懸濁剤。

<5> 分散剤が、ポリビニルアルコールおよびメチルセルロースから選択される一種または二種である、<4>の懸濁剤。

<6> 分散剤が、ポリビニルアルコールである、<4>または<5>の懸濁剤。

<7> ポリビニルアルコールが、ケン化度が86.5~89.0であり、かつ4%水溶液の20℃における動粘度が $3\text{ mm}^2/\text{s} \sim 55.7\text{ mm}^2/\text{s}$ である、<4>~<6>のいずれか1つの懸濁剤。

<8> 分散剤の配合量が0.001% (w/v) ~ 1.0% (w/v) である、<1>~<7>のいずれか1つの懸濁剤。

[0010] <9> さらに増粘剤を含む、<1>~<8>のいずれか1つの懸濁剤。

<10> 増粘剤がキサントガムおよびトラガント末から選択される一種または二種である、<9>の懸濁剤。

<11> 増粘剤がキサントガムである、<9>または<10>の懸濁剤。

<12> 増粘剤の配合量が0.1% (w/v) ~ 1.2% (w/v) である、<9>~<11>のいずれか1つの懸濁剤。

<13> 懸濁剤中におけるエダラボン粒子のD50粒子径が、 $10\text{ }\mu\text{m} \sim 100\text{ }\mu\text{m}$ であり、D90粒子径が $50\text{ }\mu\text{m} \sim 300\text{ }\mu\text{m}$ である<1>~<12>のいずれかの1つの懸濁剤。

<14> エダラボン粒子の配合量が0.06% (w/v) ~ 36% (w/v) である、<1>~<13>のいずれか1つの懸濁剤。

<15> さらに甘味剤、安定化剤およびpH調節剤から選択される一種以上の添加剤を含む、<1>~<14>のいずれか1つの懸濁剤。

<16> 懸濁剤の粘度が、 $50\text{ mPa}\cdot\text{s} \sim 1750\text{ mPa}\cdot\text{s}$ である<1>~<15>のいずれか1つの懸濁剤。

<17> 懸濁剤の密度が、 $1\text{ g/mL} \sim 1.5\text{ g/mL}$ である<1>~<16>のいずれか1つの懸濁剤。

<18> 日本薬局方に従い溶出試験（試験液：第一液、パドル回転数： $50\text{ rpm}$ ）を実施した際、試験開始30分後におけるエダラボンの溶出率が80%以上である<1>~<17>のいずれかに記載の懸濁剤。

<19> (A) エダラボン粒子を含む固形組成物、および、(B) 分散剤溶液

を含むヒト経口投与用エダラボン懸濁剤調製用キット。

<20> エダラボンとして $90 \sim 120\text{ mg}$ をヒトに経口投与した際、血漿中エダラボンの平均 $C_{\text{max}}$ が $500 \sim 2500\text{ ng/mL}$ 、平均 $AUC_{0-\infty}$ が $1000 \sim 2500\text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ を示すヒト経口投与用エダラボン懸濁剤。

<21> エダラボン注射剤を対照製剤として、エダラボン $90 \sim 120\text{ mg}$ を含む懸濁剤をヒトに経口投与するクロスオーバー試験を実施した際、対照製剤に対する $C_{\text{max}}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間下限値、および対照製剤に対する $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間下限値の何れもが0.8を超えるヒト経口投与用エダラボン懸濁剤。

<22> エダラボン注射剤を対照製剤として、エダラボン $90 \sim 120\text{ mg}$ を含む懸濁剤をヒトに経口投与するクロスオーバー試験を実施した際、対照製剤に対する $C_{\text{max}}$ 幾何平均値の比、対照製剤に対する $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値の比の何れもが0.8~1.25の間に入るヒト経口投与用エダラボン懸濁剤。

<23> 経口投与による一回あたりの製剤服用量が $1 \sim 20\text{ mL}$ であり、前記服用量中にエダラボンを $50 \sim 210\text{ mg}$ 含有することを特徴とするALS治療剤。

## 発明の効果

[0011] 本発明によれば、ALS患者や介護者の負担を軽減し、且つ、注射剤と同等のALS治療効果を奏しうる経口投与用エダラボン懸濁剤を提供すること

ができる。

### 図面の簡単な説明

[0012] [図1]本願発明の懸濁剤（実施例26）を経口投与、またはエダラボン注射剤を静脈注射した時の血漿中エダラボン未変化体のPKプロファイルを示す図である。図中、記号●は本発明懸濁剤、記号▲はエダラボン注射剤を表す。

### 発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明の経口投与用エダラボン懸濁剤、および、経口投与用エダラボン懸濁剤調製用キットについて詳細に説明する。なお、本明細書において引用された全ての刊行物は、参照として本明細書に組み込まれる。

さらに、本明細書において、「% (w/v)」は特に記載のない限り懸濁剤の体積に対する質量%を意味し、「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値および最大値として含む範囲を示す。

[0014] 本発明のヒト経口投与用懸濁剤は、エダラボン粒子、分散剤および水を含有する。これにより、本発明の懸濁剤は、ALS患者や介護者の負担を軽減し、且つ、注射剤と同等のALS治療効果を奏す。

[0015] また、本発明の懸濁剤は、必要に応じて、さらに、増粘剤を含有してもよい。

これにより、嚥下障害を有する患者であっても誤嚥リスクなく飲み易くなると共にエダラボン粒子の分散状態をさらに長時間維持することが可能となる。さらに増粘剤を含有することにより、ヒトに投与した際に患者ごとの薬物血中濃度のばらつきが非常に小さくなり、より安定した薬効が期待できる。

[0016] 本発明におけるエダラボンは公知化合物であり、例えば特公平5-31523号などに記載された方法により当該業者が容易に合成できる。

[0017] 本発明の懸濁剤に含まれるエダラボン粒子は、エダラボンを含む固体粒子であり、エダラボンのみから構成されるものであってもよいし、他の成分を含むものであってもよく、エダラボンは結晶状態、非晶質状態何れであってもよい。

懸濁剤中のエダラボン粒子の粒子径は、特に限定されるものではないが、懸濁剤中における安定的な分散状態の維持、速やかな体内吸収、服用時のざらつき感のなさなどの面から、D50粒子径（体積基準の累積50%粒子径）が $10\mu\text{m}$ ～ $100\mu\text{m}$ の範囲内、かつD90粒子径（体積基準の累積90%粒子径）が $50\mu\text{m}$ ～ $300\mu\text{m}$ の範囲内であることが好ましく、さらに好ましくはD50粒子径が $20\mu\text{m}$ ～ $80\mu\text{m}$ の範囲内、かつD90粒子径が $100\mu\text{m}$ ～ $250\mu\text{m}$ の範囲内である。なお、本発明において累積50%粒子径もしくは累積90%粒子径とは、それぞれ体積基準での粒子径である。

懸濁剤中におけるエダラボン粒子の粒度分布は、懸濁剤の一部を測定用の分散媒（エダラボン飽和水溶液）に分散させ、レーザー回折粒度分布装置（Symatec/HELOS&CUVETTE）を用い、測定する。

[0018] 本発明の懸濁剤に配合されるエダラボン粒子の濃度（配合量）は、エダラボンの至適投与量やALS患者に提供される懸濁剤量（1回服用分、1日服用分、1週間服用分、10日間服用分など）により適宜調整することができるが、懸濁剤としての形態を保持することができる量が適当である。エダラボン粒子の濃度としては、エダラボン粒子がエダラボンのみから構成される場合には、分散媒（例えば、水）に対するエダラボンの飽和溶解度以上である $2\text{mg/mL}$ 以上であればよく、好ましくは $0.06\%$ （w/v）～ $36\%$ （w/v）、より好ましくは $0.5\%$ （w/v）～ $36\%$ （w/v）、または $0.5\%$ （w/v）～ $20\%$ （w/v）、さらに好ましくは $1\%$ （w/v）～ $20\%$ （w/v）、または $1\%$ （w/v）～ $10\%$ （w/v）、最も好ましくは $1\%$ （w/v）～ $5\%$ （w/v）である。

[0019] 本発明の懸濁剤は、分散剤を含有する。これにより、本発明の懸濁剤は、エダラボン粒子が良好な分散状態を保ち、長期間保存後にエダラボン粒子が沈降した場合であっても、振盪（例えば、手動的または機械的な振盪）により速やかに再分散可能となる。再分散の挙動は、視認または分光学的手法（例えば、レーザー回折粒度分布装置の使用）により、確認することができる

。

[0020] 分散剤としては、エダラボン粒子を二次凝集など形成させることなく良好に水中に分散し得るものであればよい。例えば、そのような分散剤としては、透過散乱光強度1%以上の分散剤があげられる。ここで1%以上とは、1%~100%の範囲である。

なお、透過散乱光強度X%以上の分散剤とは、0.1% (w/v) 分散剤水溶液40 mLとエダラボン840 mgを混合して得られた液体の液面直下の透過散乱光強度 ( $\Delta T\%$ ) を測定した際、X%以上となる分散剤を意味する。例えば、透過散乱光強度1%以上の分散剤とは、0.1% (w/v) 分散剤水溶液40 mLとエダラボン (D50: 37  $\mu\text{m}$ , D90: 143  $\mu\text{m}$ ) 840 mgを混合し、これを30分以上スターラー攪拌して得られた液体の液面直下の透過散乱光強度 ( $\Delta T\%$ ) を測定した際、1%以上となる分散剤を意味する。さらにここで透過散乱光強度とは、上記液体20 mLを円筒形のサンプルボトル (内径25 mm×外径27.5 mm×高さ72 mm) に充填し、TURBISCAN Tower (Formulation製) にて (25°C)、サンプルボトルの高さ39~40 mmにおける透過散乱光強度の測定を開始し、開始後10分後の値を意味する。

透過散乱光強度1%以上の分散剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート、メチルセルロース、ヒプロメロースが挙げられる。

[0021] また、分散剤としては、接触角80°以下の分散剤も好適に使用することが可能である。ここで80°以下とは、0°~80°を意味する。接触角が80°以下の分散剤とは、0.1% (w/v) の分散剤を溶解させた飽和エダラボン水溶液の液滴をエダラボン錠に滴下した際、液滴接線とエダラボン錠表面とのなす角 (接触角) が80°以下を示す分散剤を意味する。ここでエダラボン錠とは、エダラボン (D50: 37  $\mu\text{m}$ , D90: 143  $\mu\text{m}$ ) 120 mgを、直径8 mmの平杵で打錠圧800 kgにて圧縮成型したものを指し、接触角の測定は接触角測定装置 (協和界面科学製、CAX-150

)にて、以下の条件で測定した場合を指す。

使用シリンジ：ガラス、1 mL

針：23ゲージ

液量：1  $\mu$ L

測定時間：3.1秒後

接触角 $80^\circ$ 以下の分散剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート、ヒプロメロースなどがあげられる。

[0022] 好ましい分散剤の具体例としては、ポリビニルアルコール、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート、メチルセルロースおよびヒプロメロースからなる群より選択される一種または二種以上が挙げられ、特に好ましくは、ポリビニルアルコールおよびメチルセルロースからなる群より選択される一種または二種であり、もっとも好ましくは、ポリビニルアルコールである。

[0023] ポリビニルアルコールとしては、ケン化度が86.5~89.0であり、4%水溶液の $20^\circ\text{C}$ での動粘度範囲が $3\text{ mm}^2/\text{s} \sim 55.7\text{ mm}^2/\text{s}$ であり、医薬品添加物として推奨されているものが好ましいが、これに限定されるものではない。例えば、日本合成化学工業が販売しているゴーセノールEG-03P、EG-05P、EG-05PW、EG-18P、EG-22P、EG-30P、EG-30PW、EG-40P、EG-40PW、EG-48Pが挙げられる。

分散剤は、いずれかの種類を1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0024] 分散剤の配合量は、エダラボン粒子を分散させ、かつ製造性に悪影響を与えない範囲で選択すればよく、通常0.001% (w/v) ~ 1.0% (w/v)、好ましくは0.005% (w/v) ~ 0.5% (w/v)、最も好ましくは0.01% (w/v) ~ 0.1% (w/v) である。

[0025] 本発明の懸濁剤は、エダラボン粒子の分散状態を長時間良好に維持すべく、増粘剤が配合されていてもよい。増粘剤を含有することで、嚥下障害を有する患者であっても誤嚥リスクなく飲み易くなる上、ヒトに投与した際に薬

物血中濃度の患者毎のばらつきが非常に小さくなり、より安定した薬効を期待できるという効果を奏する。

増粘剤としては、製剤上既知の増粘剤が使用可能であり、具体的には、例えば、カルメロースナトリウム、デキストリン、トラガント末、キサンタンガムなどが挙げられ、エダラボンの保存安定性の面からトラガント末、キサンタンガムが好ましく、最も好ましくは、キサンタンガムである。

増粘剤は、いずれかの種類を1種単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0026] 増粘剤の配合量は、多いほど長時間分散状態を維持し得るが、多すぎると粘性が強くなり製造性が悪化し、また嚥下することが困難な製剤となる上、長期間保存後の粒子沈降時の再分散性も悪くなり好ましくない。増粘剤の配合量は、例えばキサンタンガムの場合、0.1% (w/v) ~ 1.2% (w/v) であればよく、好ましくは0.2% (w/v) ~ 1.0% (w/v)、最も好ましくは0.3% (w/v) ~ 0.5% (w/v) である。

[0027] 増粘剤の配合により、懸濁剤に粘性を付与することができ、嚥下障害を有する患者であっても飲み易く、かつ誤嚥を防止することができるため好都合である。そのような懸濁剤の粘度は、1750 mPa・sを超えない範囲内であればよく、好ましくは50 mPa・s ~ 1750 mPa・sの範囲内、最も好ましくは150 mPa・s ~ 900 mPa・sの範囲内である。

増粘剤の配合量は上記の記載に限らず、上記粘度になるよう適宜調整することができる。

また、増粘剤の配合により、患者に投与した際の患者毎のエダラボン血中濃度推移のばらつきを最小にすることができるという予想外の効果を奏するため、どの患者に対しても安定した薬効が期待できる。

[0028] 本発明の経口投与用懸濁剤には、経口投与用製剤としての味を整え、かつ懸濁剤の溶液の密度を増大させてエダラボン粒子の沈降を遅延させる目的で甘味剤を配合することができる。甘味剤の中でも糖類は、他の添加剤と比べて配合割合を高くすることができ、溶液の密度を大きくすることに寄与でき

る。また、糖類を溶解させることにより、溶液の密度を粒子のそれに近づけることが可能であり、粒子の沈降速度を抑制することにも寄与できる。

[0029] 懸濁剤の密度はエダラボン粒子のそれに近いことが望ましく、水の密度を超える範囲以上、好ましくは  $1 \text{ g/mL} \sim 1.5 \text{ g/mL}$  の範囲内、最も好ましくは  $1.05 \text{ g/mL} \sim 1.2 \text{ g/mL}$  の範囲内である。

甘味剤としては、例えば、糖類、人工甘味剤、非糖質系甘味剤などが挙げられ、糖類の具体例としては、例えば、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、エリスリトール、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、グルコース、グリセリンなどが挙げられ、人工甘味剤の具体例としては、スクラロース、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、サッカリンなどが挙げられ、非糖質系甘味剤の具体例としては、ソーマチン、ステビア抽出物などが挙げられる。これらのうち、ソルビトール、キシリトール、またはスクロースが好ましく、ソルビトール、またはスクロースがより好ましく、最も好ましくはソルビトールである。

[0030] 甘味剤は、いずれか1種を単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

甘味剤の配合量は、服用者の嗜好と粒子の沈降抑制を鑑みて適宜調整することができるが、例えば、ソルビトールの配合量としては、 $5\% (w/v) \sim 70\% (w/v)$ 、好ましくは  $10\% (w/v) \sim 60\% (w/v)$ 、より好ましくは  $20\% (w/v) \sim 50\% (w/v)$  である。

[0031] 本発明の懸濁剤における医薬成分エダラボンは、液中において溶存酸素により酸化を受け易い性質を有するため、公知の安定化剤を配合することが好ましい。そのような安定化剤としては、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸塩などの抗酸化剤、システイン類、メチオニン類、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、EDTAなどが挙げられる。特に好ましいのは、特公平7-121861号記載の安定化剤が挙げられる。すなわち亜硫酸塩、亜硫酸水素塩およびピロ亜硫酸塩の中から選ばれる1種以上の抗酸化剤およびシステイン類から選択される安定化剤

である。

- [0032] 亜硫酸塩としては、亜硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ )、亜硫酸カリウム ( $\text{K}_2\text{SO}_3$ )、亜硫酸カルシウム ( $\text{CaSO}_3$ )、亜硫酸水素塩としては、亜硫酸水素ナトリウム ( $\text{NaHSO}_3$ )、亜硫酸水素カリウム ( $\text{KHSO}_3$ )、亜硫酸水素アンモニウム ( $\text{NH}_4\text{HSO}_3$ )、ピロ亜硫酸塩としては、ピロ亜硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ )、ピロ亜硫酸カリウム ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) などが挙げられる。また、システイン類としては、L-システイン、DL-システイン、N-アセチルシステイン、およびそれらの塩酸塩などが挙げられる。最も好ましくは、抗酸化剤として亜硫酸水素ナトリウム、システイン類としてL-システイン塩酸塩が挙げられる。
- [0033] 上記抗酸化剤およびシステイン類の添加量は抗酸化剤については、0.001% (w/v) ~ 0.5% (w/v)、特に0.01% (w/v) ~ 0.2% (w/v) が好ましく、またシステイン類については0.005% (w/v) ~ 0.5% (w/v)、特に0.01% (w/v) ~ 0.2% (w/v) が好ましい。
- [0034] さらにエダラボンの酸化は、pH 2.5以下、およびpH 6.0以上で加速されることが知られているため、本発明の懸濁剤には、pH調節剤が配合されていることが好ましい。pH調節剤は、懸濁剤のpHを、2.5~6.0の範囲、好ましくは3.0~4.5範囲に調節する量で使用することができる。そして、所望のpHに調節するために、塩基または酸のいずれかを用いることができる。pHを低下させる必要がある場合には、酸性pH調節剤（例えば、塩酸、リン酸、酢酸、クエン酸、酒石酸などが挙げられ、好ましくはリン酸）が使用できる。pHを上昇させる必要がある場合には、塩基性pH調節剤（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム）が使用できる。
- [0035] 本発明の懸濁剤においては、必要に応じ、香料、保存剤、消泡剤などの薬学的に許容される製剤添加物をさらに配合することも可能である。

香料としては、柑橘系フレーバー（オレンジ、レモン、グレープフルーツなど）、ピーチ、グレープ、バニラ、ソーダ、ベリー系フレーバー（ストロベリー、クランベリー、ブルーベリーなど）などの各種フレーバーが挙げられ、香料の好ましい配合量として、例えば、0.05% (w/v) ~ 0.2% (w/v) が挙げられる。

消泡剤としては、シメチコンエマルジョン、脂肪酸エステル、ポリソルベート類、エタノールなどがあげられ、消泡剤の配合量として、例えば0.01% (w/v) ~ 0.05% (w/v) が挙げられる。

[0036] 保存剤としては、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、安息香酸、ソルビン酸、安息香酸ナトリウム、ベンジルアルコール、フェニルエタノールなどがあげられ、保存剤の配合量として、例えば、0.01% (w/v) ~ 0.5% (w/v) が挙げられる。しかしながら本発明の懸濁剤は意外にも、保存剤がなくとも菌の繁殖は認められないため、保存剤の配合は不要である。

[0037] 本発明の経口投与懸濁剤に用いる液状媒体（分散媒）は、水が好ましく、薬学的に許容される有機溶媒を含んでいてもよい。そのような有機溶媒としては、例えば、プロピレングリコール(1,2-プロパンジオール)、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、エタノールなどが挙げられる。

[0038] 本発明の懸濁剤における好ましい組成の組合せの実施態様を以下に例示するが、これに限定されるものではない。

(1) エダラボン粒子、ポリビニルアルコール（分散剤）、キサントガム（増粘剤）、ソルビトール（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、L-システイン塩酸塩（安定化剤）、リン酸（pH調節剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）および水。

(2) エダラボン粒子、ポリビニルアルコール（分散剤）、トラガント末（増粘剤）、ソルビトール（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、L-システイン塩酸塩（安定化剤）、リン酸（pH調節剤）、水酸化ナトリ

ウム（pH調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）および水。

（3）エダラボン粒子、ショ糖脂肪酸エステル（分散剤）、キサントガム（増粘剤）、スクロース（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、L-システイン塩酸塩（安定化剤）、酢酸（pH調節剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）および水。

（4）エダラボン粒子、ポリビニルアルコール（分散剤）、キサントガム（増粘剤）、ソルビトール（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、リン酸（pH調節剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）および水。

（5）エダラボン粒子、ポリビニルアルコール（分散剤）、キサントガム（増粘剤）、ソルビトール（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、L-システイン塩酸塩（安定化剤）、リン酸（pH調節剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）、香料および水。

[0039] 本発明の懸濁剤は、エダラボン粒子が良好な分散状態を長時間持続するため、全液から一定量を分取して投与する場合でも、常に薬物含量の均一性が確保できる。また、たとえ長期間保存後にエダラボン粒子が沈降した場合であっても、振盪により速やかに再分散可能であり、そのような長期間保存中にエダラボンの化学的安定性が損なわれることもなく、防腐剤を配合しなくとも菌繁殖がない、などの特徴を有する。

[0040] さらに本発明の製剤は、増粘剤をさらに配合することで、適度な粘性が付与されていることから嚥下障害を有する患者にも服用し易く誤嚥リスクも少なくなる上、ヒトに投与した際の患者毎の薬物血中濃度のバラつきが小さくなり、安定した薬効を期待できる、という効果も奏する。

[0041] 本発明の懸濁剤は、優れたバイオアベイラビリティを示すため、現在臨床の場においてALS治療剤として使用されているエダラボン注射剤、例えば日本販売名「ラジカット」（登録商標）を投与（エダラボンとして60mgを1時間かけて静脈注射）した場合と同等の薬物血中濃度推移が、経口投与

量としては非常に少ないエダラボン投与量、具体的には90～120mg、より具体的には100～110mg、最も具体的には105mgで達成可能である。

[0042] 詳しくは、本発明の懸濁剤について、エダラボン注射剤を対照としてヒトでクロスオーバー試験を実施した場合、対照製剤に対する $C_{max}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間下限値、および対照製剤に対する $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間下限値が何れも0.8を超え得る。なお前記において、本発明の懸濁剤のエダラボンとしての経口投与量は90～120mg、好ましくは100～110mg、最も好ましくは105mgであり、対照製剤のエダラボン注射剤は、エダラボンとして60mgを一時間かけて静脈注射される。また上記試験において本発明の懸濁剤は、対照製剤に対する $C_{max}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間の下限値が0.8を超えた上で、対照製剤に対する $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間が0.8～1.25の範囲内に入り得る。

また上記試験において本発明の懸濁剤は、対照製剤に対する $C_{max}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間が0.8～2.0の範囲内に入り、対照製剤に対する $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間が0.8～1.25の範囲内に入り得る。

また上記において本発明の懸濁剤は、対照製剤に対する $C_{max}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間が0.8～1.5の範囲内に入り、対照製剤に対する $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値の比の90%信頼区間が0.8～1.25の範囲内に入り得る。

また上記において本発明の懸濁剤は、対照製剤に対する $C_{max}$ 幾何平均値の比、および対照製剤に対する $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均値の比が、何れも0.8～1.25の範囲内に入り得る。

[0043] 本発明の懸濁剤（例えばエダラボンとして90～120mg、より具体的には100～110mg、さらに具体的には105mg）をヒトに経口投与した場合、平均 $C_{max}$ は500～2500ng/mLの範囲内、平均AUC

$C_{0-\infty}$ は1000~2500 h \* ng / mLの範囲内となる。前記においてより詳細には、平均 $C_{max}$ は1000~2000 ng / mLの範囲内、平均 $AUC_{0-\infty}$ は1500~2000 h \* ng / mLの範囲内となる。なお、前記平均 $C_{max}$ および平均 $AUC_{0-\infty}$ は、算術平均値、幾何平均値の何れであってもよい。

[0044] 上記エダラボン注射剤と同等な懸濁剤として、例えば、下記組成の懸濁剤が挙げられるが、これに限定されない。

エダラボン粒子：2.1% (w / v)

ポリビニルアルコール（分散剤）：0.1% (w / v)

キサンタンガム（増粘剤）：0.3% (w / v)

ソルビトール（甘味剤）：40% (w / v)

亜硫酸ナトリウム（安定化剤）：0.1% (w / v)

Ｌ－システイン塩酸塩（安定化剤）：0.05% (w / v)

水酸化ナトリウム（pH調節剤）：適量

リン酸（pH調節剤）：適量

シメチコンエマルジョン（消泡剤）：0.05% (w / v)

分散媒：水

上記懸濁剤5 mL（エダラボンとして105 mg）を経口投与することにより、上記エダラボン注射剤（エダラボンとして60 mg）を60分かけて静脈注射した場合と同等の血漿中濃度推移となる。

[0045] 本発明の経口投与懸濁剤は、上記で示したエダラボン粒子、分散剤および必要に応じその他成分（増粘剤、甘味剤など）並びに水を混合して調製することができる。

使用するエダラボン粒子は、D50粒子径（体積基準の累積50%粒子径）が2 μm~50 μm、かつD90粒子径（体積基準の累積90%粒子径）が100 μm~250 μmが好ましい。前記粒子径のエダラボン粒子を調製するためには、例えばエダラボン粒子がエダラボンのみから構成される場合、特公平5-31523号などに記載の方法により得られたエダラボン原末

を公知の粉碎機、例えば、ジェットミル、ハンマーミル、ピンミル、ボールミルなどを用いることにより、所望の粒子径のエダラボン粒子を調製可能である。エダラボン粒子の粒子径の測定は、レーザー回折粒度分布装置（Sympatec/HELOS&CUVETTE）を用い、乾式方法で測定できる。

使用するエダラボン粒子の粒子径を変化させることにより、得られた製剤からのエダラボンの溶出速度を変化させることも可能である。具体的には、粒子径を小さくするほど、溶出が早くなる。例えば、エダラボン粒子が上記方法により得られたエダラボン原末の粉碎物である場合、D50粒子径を10 $\mu$ m～50 $\mu$ mの範囲内、かつD90粒子径を50 $\mu$ m～200 $\mu$ mの範囲内、好ましくはD50粒子径を20 $\mu$ m～40 $\mu$ mの範囲内、かつD90粒子径を70 $\mu$ m～150 $\mu$ m以下とすることにより、日本薬局方に従い溶出試験（試験液：第一液、第二液、0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）など、パドル回転数：50rpm～75rpm）を実施した際、試験開始30分後のエダラボン溶出率が80%以上の製剤が得られるため、速やかな薬効を期待できる。

[0046] 本発明の懸濁剤は、各成分を配合した後、攪拌、振とう、超音波照射などの公知の混合方法を用いて均質な懸濁液を調製することができる。

好適な調製方法としては、例えば、分散剤を溶解させた水（分散剤溶液）にエダラボン粒子を均一に分散（懸濁）させる方法が挙げられる。この場合、分散剤溶液にエダラボン粒子を投入、エダラボン粒子に分散剤溶液を添加の何れも含まれる。

増粘剤、甘味剤などのその他の成分は、エダラボン粒子を分散させる前に予め分散剤溶液に添加しておいてもよく、エダラボン粒子を分散させる際に同時に添加してもよく、さらにはエダラボン粒子を分散した後に添加してもよい。また、これら成分の添加タイミングは成分ごとに異なってもよい。

[0047] 本発明の経口投与用懸濁剤は、エダラボン粒子を懸濁した状態で提供され

ることが投与時の操作が少なく好ましいが、エダラボン粒子と水を分離した用時調製用キットとして提供されてもよい。そのような形態としては、（A）エダラボン粒子を含む固形組成物、および（B）分散剤溶液を含むエダラボン懸濁剤調製用キットが挙げられる。用時調製用キットは、調製済みの懸濁剤に比べて、より長期間の保存安定性を望むことができる。

[0048] （A）エダラボン粒子を含む固形組成物は、エダラボン粒子のみであってもよいし、他の成分との混合物であってもよい。エダラボン粒子は、前記懸濁剤調製に使用するものを使用しうる。さらに、エダラボン粒子を含む固形組成物は、既知の手法により造粒され、細粒、顆粒化されていてもよいし、圧縮成形され錠剤化されていてもよい。

（B）分散剤溶液にも、本発明で使用される分散剤のみならず、増粘剤、甘味剤など他の成分が添加されていてもよい。医療従事者が（A）および（B）を混合し、振盪することで本発明の懸濁剤が得られる。

[0049] さらに、本発明の経口投与懸濁剤が水を添加するのみで用時調製できるような固形組成物、すなわちエダラボン粒子および分散剤を含む固形組成物の形態で提供されてもよい。当然ながら本固形組成物中には、増粘剤、甘味剤など本発明の懸濁剤で使用される他の成分が含まれていてもよく、さらに、本固形組成物は、既知の手法により造粒され、細粒、顆粒化されていてもよいし、圧縮成形され錠剤化されていてもよい。

本形態についても、医療従事者がエダラボン粒子および分散剤を含む固形組成物と水を混合し、振盪することで本発明の懸濁剤が得られる。

[0050] 本発明の懸濁剤は、WO 2005 / 7 5 4 3 4 に記載され、かつ現在臨床の場においてエダラボン注射剤を用いたALS治療に使用されている間欠投与方法、すなわち投与期間、休業期間を1単位としてこれを2回以上繰り返す投与方法によって投与される。投薬期間および休業期間を2回以上繰り返すと、その最後は必ず休業期間となるが、最後の休業期間を設けることは必須ではない。すなわち、例えば投薬期間および休業期間を2回繰り返す場合、「投薬期間、休業期間、投薬期間、休業期間」となるが、最後の休業期間

を設けない、「投薬期間、休薬期間、投薬期間」であってもよい。

[0051] なお、休薬期間とは7日間以上連続して薬物投与を行わない期間のことであり、好ましくは14日間である。

投薬期間は、14日間、または14日間中の10日とすることができる。14日間中の10日とは、連続する14日間のうちの任意の10日という意味であり、この投薬される10日は、連続する10日間でもよいし、1日～4日間の投薬しない1回以上の期間で分断されている連続ではない10日間でもよい。投薬期間は、患者の状態を観察しながら好ましい期間を選択することができる。

より具体的には、14日間の初回投薬期間後に14日間の初回休薬期間を設け、その後、14日間で10日間の投薬期間および14日間の休薬期間を繰り返す方法があげられ、14日間で10日間の投薬期間および14日間の休薬期間を繰り返す回数は1回以上であれば特に限定されない。

[0052] 間欠投与の投薬期間における1日あたりの投与量は、患者の年齢や状態例えば、疾患の重篤度)などの条件に応じて適宜選択可能であり、一般的には成人に対して、エダラボンの投与量として60mg～400mg、好ましくは60mg～300mg、より好ましくは90mg～210mg、とりわけ好ましくは、90mg、100mg、105mg、180mg、200mgまたは210mgであり、さらに好ましくは、105mgまたは210mgであり、最も好ましくは105mgである。

[0053] あるいは、本発明の懸濁剤は、投与期間中、毎日あるいはほぼ毎日繰り返し患者に投与されてもよい。1日あたりの投与量は、患者の年齢や状態例えば、疾患の重篤度)などの条件に応じて適宜選択可能であり、一般的には成人に対して、エダラボンの投与量として60mg～400mg、好ましくは60mg～300mg、より好ましくは90mg～210mg、とりわけ好ましくは、90mg、100mg、105mg、180mg、200mgまたは210mgであり、さらに好ましくは、105mgまたは210mgであり、最も好ましくは105mgである。

毎日投与、間欠投与の何れにおいても、1日あたりの投与回数に制限はなく、患者の状態を観察しながら好ましい回数を選択することができる。しかし、患者の負担などを考慮して、3回、2回および1回が好ましく、1回がより好ましい。

また、本発明の懸濁剤であれば、高含量のエダラボンを含むため、上記投与量のエダラボンが少ない製剤服用量とすることができ、嚥下障害を有するALS患者にとって好都合である。例えば本発明の懸濁剤であれば、経口投与による一回あたりの製剤服用量が1~20mLであり、前記服用量中にエダラボンを50~210mg含有するALS治療剤の調製が可能である。

[0054] さらに本発明の懸濁剤は、ALS以外にも、酸化ストレスの関与が報告されている疾患、例えばパーキンソン病、脊髄小脳変性症などの運動機能障害を伴う神経変性疾患、筋ジストロフィー等の筋疾患、アルツハイマー病などの認知機能障害を呈する脳内神経変性疾患、脳梗塞などの血管障害、多発性硬化症、全身性強皮症などの全身性炎症疾患、口内炎などの局所性炎症疾患にも使用しうる。

## 実施例

[0055] 次に、実施例および試験例を用いて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

### [0056] 実施例 1

ポリビニルアルコール（日本合成化学、EG-05P）200mgを水200mLに溶解し、0.1%（w/v）ポリビニルアルコール水溶液を調製した。エダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m、D90：143 $\mu$ m）100mgを前記ポリビニルアルコール水溶液10mLに分散させ、経口投与用エダラボン懸濁剤を得た。

### [0057] 実施例 2

ポリビニルアルコール（日本合成化学、EG-05P）200mgを水200mLに溶解し、得られたポリビニルアルコール水溶液にさらにキサクタ

ンガム（三晶、K E L T R O L - C G）1 0 0 0 m g を溶解させ、0. 1 %（w / v）ポリビニルアルコール / 0. 5 %（w / v）キサントガム水溶液を調製した。エダラボン粒子（エダラボン末、D 5 0 : 3 7 μ m, D 9 0 : 1 4 3 μ m）1 0 0 m g を前記ポリビニルアルコール / キサントガム水溶液 1 0 m L に分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0058] 実施例 3

ポリビニルアルコール（日本合成化学、E G - 0 5 P）2 0 0 m g を水 2 0 0 m l に溶解し、得られたポリビニルアルコール水溶液にさらにトラガント末（鈴粉末薬品）1 0 0 0 m g を溶解させ、0. 1 %（w / v）ポリビニルアルコール / 0. 5 %（w / v）トラガント末水溶液を調製した。エダラボン粒子（エダラボン末、D 5 0 : 3 7 μ m, D 9 0 : 1 4 3 μ m）1 0 0 m g を前記ポリビニルアルコール / トラガント末水溶液 1 0 m L に分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0059] 実施例 4

メチルセルロース（信越化学、S M - 2 5）2 0 0 m g を水 2 0 0 m L に溶解し、0. 1 %（w / v）メチルセルロース水溶液を調製した。エダラボン粒子（エダラボン末、D 5 0 : 3 7 μ m, D 9 0 : 1 4 3 μ m）1 0 0 m g を前記メチルセルロース水溶液 1 0 m L に分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0060] 実施例 5

メチルセルロース（信越化学、S M - 2 5）2 0 0 m g を水 2 0 0 m L に溶解し、得られたメチルセルロース水溶液にさらにキサントガム（三晶、K E L T R O L - C G）1 0 0 0 m g を溶解させ、0. 1 %（w / v）メチルセルロース / 0. 5 %（w / v）キサントガム水溶液を調製した。エダラボン粒子（エダラボン末、D 5 0 : 3 7 μ m, D 9 0 : 1 4 3 μ m）1 0 0 m g を前記メチルセルロース / キサントガム水溶液 1 0 m L に分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0061] 実施例 6

メチルセルロース（信越化学、SM-25）200mgを水200mLに溶解し、得られたメチルセルロース水溶液にさらにトラガント末（鈴粉末薬品）1000mgを溶解させ、0.1%（w/v）メチルセルロース/0.5%（w/v）トラガント末水溶液を調製した。エダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m，D90：143 $\mu$ m）100mgを前記メチルセルロース/トラガント末水溶液10mLに分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0062] 実施例7

ポリビニルアルコール（日本合成化学、EG-05P）200mgを水200mLに溶解し、得られたポリビニルアルコール水溶液にさらにカルメロースナトリウム（ダイセルファインケム、CMCダイセル1150）1600mgを溶解させ、0.1%（w/v）ポリビニルアルコール/0.5%（w/v）カルメロースナトリウム水溶液を調製した。エダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m，D90：143 $\mu$ m）100mgを前記ポリビニルアルコール/カルメロースナトリウム水溶液10mLに分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0063] 実施例8

ポリビニルアルコール（日本合成化学、EG-05P）200mgを水200mLに溶解し、得られたポリビニルアルコール水溶液にさらにデキストリン（日澱化学、赤玉3号）160gを溶解させ、0.1%（w/v）ポリビニルアルコール/0.5%（w/v）デキストリン水溶液を調製した。エダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m，D90：143 $\mu$ m）100mgを前記ポリビニルアルコール/デキストリン水溶液10mLに分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0064] 実施例9

メチルセルロース（信越化学、SM-25）200mgを水200mLに溶解し、得られたメチルセルロース水溶液にさらにカルメロースナトリウム（ダイセルファインケム、CMCダイセル1150）1600mgを溶解さ

せ、0.1% (w/v) メチルセルロース/0.5% (w/v) カルメロースナトリウム水溶液を調製した。エダラボン粒子 (エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m) 100mg を前記メチルセルロース/カルメロースナトリウム水溶液10mL に分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0065] 実施例10

メチルセルロース (信越化学、SM-25) 200mg を水200mL に溶解し、得られたメチルセルロース水溶液にさらにデキストリン (日澱化学、赤玉3号) 160g を溶解させ、0.1% (w/v) メチルセルロース/0.5% (w/v) デキストリン水溶液を調製した。エダラボン粒子 (エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m) 100mg を前記メチルセルロース/デキストリン水溶液10mL に分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0066] 実施例11

ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-05P) 40mg、シメチコンエマルジョン (Basildon、PD30S) 20mg ならびにエダラボン粒子 (エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m) 800mg を体積が40mL になるように水に溶解・分散させ、経口投与用エダラボン懸濁剤を得た。

[0067] 実施例12

ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-05P) 40mg、シメチコンエマルジョン (Basildon、PD30S) 20mg、キサントガム (三晶、KELTROL-CG) 80mg ならびにエダラボン粒子 (エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m) 800mg を体積が40mL になるように水に溶解・分散させ、経口投与用エダラボン懸濁剤を得た。

[0068] 実施例13

ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-05P) 40mg、シメチ

コンエマルジョン (Basildon、PD30S) 20mg、キサントガム (三晶、KELTROL-CG) 120mg ならびにエダラボン粒子 (エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m) 800mg を体積が40mL になるように水に溶解・分散させ、経口投与用エダラボン懸濁剤を得た。

[0069] 実施例 14

ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-05P) 40mg、シメチコンエマルジョン (Basildon、PD30S) 20mg、キサントガム (三晶、KELTROL-CG) 200mg ならびにエダラボン粒子 (エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m) 800mg を体積が40mL になるように水に溶解・分散させ、経口投与用エダラボン懸濁剤を得た。

[0070] 実施例 15

ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-05P) 40mg、シメチコンエマルジョン (Basildon、PD30S) 20mg、D-ソルビトール4g、キサントガム (三晶、KELTROL-CG) 40mg ならびにエダラボン粒子 (エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m) 800mg を体積が40mL になるように水に溶解・分散させ、経口投与用エダラボン懸濁剤を得た。

[0071] 実施例 16

ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-05P) 40mg、シメチコンエマルジョン (Basildon、PD30S) 20mg、D-ソルビトール4g、キサントガム (三晶、KELTROL-CG) 120mg ならびにエダラボン粒子 (エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m) 800mg を体積が40mL になるように水に溶解・分散させ、経口投与用エダラボン懸濁剤を得た。

[0072] 実施例 17

ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-05P) 40mg、シメチ

コンエマルジョン（Basildon、PD30S）20mg、D-ソルビトール4g、キサントガム（三晶、KELTROL-CG）200mgならびにエダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m、D90：143 $\mu$ m）800mgを体積が40mLになるように水に溶解・分散させ、経口投与用エダラボン懸濁剤を得た。

[0073] 実施例18

ポリビニルアルコール（日本合成化学、EG-05P）40mg、亜硫酸水素ナトリウム40mg、L-システイン塩酸塩水和物20mg、シメチコンエマルジョン（Basildon、PD30S）20mg、D-ソルビトール4g、キサントガム（三晶、KELTROL-CG）120mgならびにエダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m、D90：143 $\mu$ m）800mgを体積が40mLになるように水に溶解・分散させ、得られた懸濁液に水酸化ナトリウム、リン酸を適量添加してpHを4.20に調整し、エダラボン懸濁剤を得た。

[0074] 実施例19

安息香酸40mg、プロピルパラベン2mg、ブチルパラベン2mgをエタノール40mgに溶解し防腐剤溶液を調製した。ポリビニルアルコール（日本合成化学、EG-05P）40mg、亜硫酸水素ナトリウム40mg、L-システイン塩酸塩水和物20mg、シメチコンエマルジョン（Basildon、PD30S）20mg、D-ソルビトール4g、キサントガム（三晶、KELTROL-CG）120mgならびにエダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m、D90：143 $\mu$ m）800mgを体積が40mLになるように水に溶解・分散させ、その後、前期防腐剤溶液を添加した。得られた懸濁液に水酸化ナトリウム、リン酸を適量添加してpHを4.20に調整し、エダラボン懸濁剤を得た。

[0075] 実施例20

ポリビニルアルコール（日本合成化学、EG-05P）200mgを精製水200mLに溶解させ、0.1%（w/v）ポリビニルアルコール溶液を

得た。前記ポリビニルアルコール溶液 10 mL にエダラボン粒子（エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m）120 mg を分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0076] 実施例 2 1

実施例 20 で得た 0.1% (w/v) ポリビニルアルコール溶液 10 mL にエダラボン粒子（エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m）300 mg を分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0077] 実施例 2 2

ポリビニルアルコール（日本合成化学、EG-05P）200 mg、キサントタンガム（三晶、KELTROL-CG）1000 mg を精製水 200 mL に溶解させ、0.1% (w/v) ポリビニルアルコール・0.5% (w/v) キサントタンガム溶液を得た。前記ポリビニルアルコール・キサントタンガム溶液 10 mL にエダラボン粒子（エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m）300 mg を分散させ、エダラボン懸濁剤を得た。

[0078] 実施例 2 3

実施例 19 において、エダラボン粒子（エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m）に替えて、エダラボン粒子（エダラボン末、D50 : 19  $\mu$ m, D90 : 73  $\mu$ m）を用い、エダラボン懸濁剤を得た。

[0079] 実施例 2 4

実施例 19 において、エダラボン粒子（エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m）に替えて、エダラボン粒子（エダラボン末、D50 : 32  $\mu$ m, D90 : 110  $\mu$ m）を用い、エダラボン懸濁剤を得た。

[0080] 実施例 2 5

実施例 19 において、エダラボン粒子（エダラボン末、D50 : 37  $\mu$ m, D90 : 143  $\mu$ m）に替えて、エダラボン粒子（エダラボン末、D50 : 44  $\mu$ m, D90 : 204  $\mu$ m）を用い、エダラボン懸濁剤を得た。

[0081] 実施例 2 6

ポリビニルアルコール（日本合成化学、EG-05P）40 mg、亜硫酸

水素ナトリウム40mg、レーシステイン塩酸塩水和物20mg、シメチコンエマルジョン（Basildon、PD30S）20mg、D-ソルビトール16g、キサントガム（三晶、KELTROL-CG）120mgならびにエダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m，D90：143 $\mu$ m）840mgを体積が40mLになるように水に溶解・分散させ、得られた懸濁液に水酸化ナトリウム、リン酸を適量添加してpHを4.20に調整し、エダラボン懸濁剤を得た。

[0082] 実施例27

実施例26において、エダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m，D90：143 $\mu$ m）に替えて、エダラボン粒子（エダラボン末、D50：17 $\mu$ m，D90：64 $\mu$ m）用い、エダラボン懸濁剤を得た。

[0083] 実施例28

実施例26において、エダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m，D90：143 $\mu$ m）に替えて、エダラボン粒子（エダラボン末、D50：21 $\mu$ m，D90：79 $\mu$ m）用い、エダラボン懸濁剤を得た。

[0084] 実施例29

実施例26において、エダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m，D90：143 $\mu$ m）に替えて、エダラボン粒子（エダラボン末、D50：31 $\mu$ m，D90：124 $\mu$ m）用い、エダラボン懸濁剤を得た。

[0085] 実施例30

実施例26において、エダラボン粒子（エダラボン末、D50：37 $\mu$ m，D90：143 $\mu$ m）に替えて、エダラボン粒子（エダラボン末、D50：46 $\mu$ m，D90：185 $\mu$ m）用い、エダラボン懸濁剤を得た。

[0086] 実施例31

実施例26において、キサントガム（三晶、KELTROL-CG）120mgに替えて、トラガント末（鈴粉末薬品）200mgを用い、エダラボン懸濁剤を得た。

[0087] 試験例1（分散剤の選択）

固体粒子を液中に分散し得る機能をもった物質として一般的に知られる下記表記載の製剤添加剤の0.1% (w/v) 水溶液を室温にて調製した。

エダラボン粒子 (エダラボン末、D50: 37  $\mu\text{m}$ , D90: 143  $\mu\text{m}$ ) 3600 mg に、上記各添加剤水溶液50 mL を添加し、スターラーにて攪拌した。結果を以下の表に示す。

[表1]

添加剤名	分散性に関する外観観察結果	
	二次凝集が無い	液面への浮遊が無い
アラビアゴム末 (小堺製薬)	△	×
ベントナイト (ホージェン、ベンゲル FW)	△	×
ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-03P)	○	○
アルギン酸ナトリウム (キミカ、ULV-L3)	×	×
キサントガム (三晶、KELTROL-CG)	×	×
シヨ糖脂肪酸エステル (三菱化学フーズ、S-1170F)	○	○
トラガント末 (鈴粉末薬品)	△	×
メチルセルロース (信越化学、SM-25)	○	○
ヒプロメロース (信越化学、TC-5E)	○	○
カルメロースナトリウム (ダイセルファインケム、CMC ダイセル 1150)	×	×
	○：二次凝集なし △：若干の二次凝集あり ×：二次凝集あり	○：浮遊なし △：若干の浮遊あり ×：浮遊あり

上記表の結果により、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、シヨ糖脂

脂肪酸エステル、ヒプロメロースのみがエダラボン粒子を好適に水中に分散し得ることがわかった。

[0088] 試験例 2 (透過散乱光強度試験)

固体粒子を液中に分散し得る機能をもった物質として一般的に知られる下記表記載の製剤添加剤の 0.1% (w/v) 水溶液を室温にて調製した。

エダラボン粒子 (エダラボン末、D50: 37  $\mu\text{m}$ , D90: 143  $\mu\text{m}$ ) 840 mg に、上記各添加剤水溶液 40 mL を添加してスターラーにて 30 分以上攪拌し、エダラボン粒子の分散状態を確認した。

さらに、上記で得られた分散液 20 mL をサンプルボトル (内径 25 mm  $\times$  外径 27.5 mm  $\times$  高さ 72 mm) に充填し、TURBISCAN Tower (Formulation 製) にて、サンプルボトル高さ 39~40 mm の透過散乱光強度  $\Delta T\%$  の測定を開始し (25  $^{\circ}\text{C}$  設定)、測定開始後 10 分後の値を各添加剤の透過散乱光強度  $\Delta T\%$  とした。各添加剤の透過散乱光強度  $\Delta T\%$  と各添加剤溶液中のエダラボン粒子の分散状態を以下の表に示す。

[表2]

添加剤名	透過散乱光強度 $\Delta T$ %	エダラボンの分散状態
ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-03P)	32.100	○
メチルセルロース (信越化学、SM-15)	3.038	○
ショ糖脂肪酸エステル (三菱化学フーズ、S-1170F)	8.767	○
ヒプロメロース (信越化学、TC-5E)	17.542	○
アラビアゴム末 (小堺製薬)	0.070	×
ベントナイト (ホーゲン、ベンゲルFW)	0.012	×
トラガント末 (鈴粉末薬品)	0.000	×
アルギン酸ナトリウム (キミカ、ULV-L3)	0.012	×
キサントガム (三晶、KELTROL-CG)	0.007	×
カルメロースナトリウムナトリウム (ダイセルファインケム、 CMCダイセル1150)	0.001	×
ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-05P)	15.543	○
マクロゴール6000	0.000	×
D-ソルビトール	0.000	×
ポリソルベート80	6.151	○

上記表の結果より、エダラボン粒子を好適に分散しうる分散剤は、1%以上の透過散乱光強度  $\Delta T$  %を有していることがわかる。

[0089] 試験例3 (接触角試験)

エダラボン原薬 (D50 : 37  $\mu\text{m}$ , D90 : 143  $\mu\text{m}$ ) 120 mgを単発打錠機 (コンパクションアナライザー) で圧縮成型し (杵 : 直径8 mm 平杵、打錠圧 : 800 kg f)、接触角測定用エダラボン錠を得た。

固体粒子を液中に分散し得る機能をもった物質として一般的に知られる下記表記載の製剤添加剤を0.1% (w/v) 溶解させた飽和エダラボン水溶液を室温にて調製し、接触角測定装置 (協和界面科学、CAX-150) にて上記で製造したエダラボン錠に対する接触角を測定した。結果を以下の表

に示した。

使用シリンジ：ガラス、1 mL

針：23ゲージ

液量：1  $\mu$ L

測定時間：3.1秒後

[表3]

添加剤名	接触角
ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-03P)	69.8
ショ糖脂肪酸エステル (三菱化学フーズ、S-1170F)	74.3
ヒプロメロース (信越化学、TC-5E)	78.8
アラビアゴム末 (小堺製菓)	89.5
ベントナイト (ホーゲン、ベンゲルFW)	86.9
トラガント末 (鈴粉末薬品)	83.9
アルギン酸ナトリウム (キミカ、ULV-L3)	86.4
キサントガム (三晶、KELTROL-CG)	84.0
カルメロースナトリウム (ダイセルファインケム、 CMCダイセル1150)	87.3
ポリビニルアルコール (日本合成化学、EG-05P)	79.8
D-ソルビトール	83.3
ポリソルベート80	53.1

上記結果および試験例1もしくは2の結果から、添加剤0.1% (w/v) を含む飽和エダラボン水溶液のエダラボン錠に対する接触角が80°以下を示す物質であれば、好適にエダラボンを水中に分散しうることがわかる。

#### [0090] 試験例4 (安定性)

実施例1～10にて調製したエダラボン懸濁剤各5 mLをガラス瓶に入れ密栓し、60℃下にて4週間保存した。4週間後、日本薬局方エダラボン注

射液に記載されている純度試験 類縁物質 (i) に従い、各懸濁剤中のエダラボン類縁物質量を測定した。結果を以下の表に示す。

[表4]

実施例	類縁物質量 (%)
1	0.90
2	1.60
3	1.03
4	1.00
5	1.47
6	0.95
7	4.60
8	4.41
9	4.75
10	3.87

上記結果より、実施例1～10の何れにおいても、エダラボン類縁物質の生成は少量であったが、とりわけ増粘剤としてキサンタンガムもしくはトラガント末を使用した実施例1～6の懸濁剤において類縁物質の生成が少なかったことがわかる。

#### [0091] 試験例5 (含量均一性試験)

実施例11～14で得たエダラボン懸濁剤(40mL)それぞれから、シリンジを用いて懸濁剤5mLずつ計7回抜き取り、抜き取った懸濁剤5mL中のエダラボン含有量を測定した。その結果を以下に示す(表中の値は、本来5mL中に含まれるエダラボン量100mgに対する相対値(%))である)。

[表5]

抜き取り回数	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
1回目	114.2	98.4	101.1	98.2
2回目	97.3	97.7	99.7	101.4
3回目	100.2	98.8	100.6	99.6
4回目	89.1	101.0	100.4	100.1
5回目	94.1	99.0	101.6	103.0
6回目	92.8	99.4	99.2	101.1
7回目	92.5	100.9	101.5	100.3
平均	97.2	99.3	100.6	100.7

何れの懸濁剤においても含量均一性が確保されているが、とりわけ増粘剤を含む実施例 12～14 の懸濁剤の方がより好ましい含量均一性を示した。

[0092] 試験例 6（再分散性試験）

実施例 15～17 で得られた懸濁剤を遠心分離機にかけ、4000g の重力を 6.6 時間加え、強制的にエダラボン粒子を沈降させた。遠心終了後、各懸濁剤を手で軽く振盪したところ、実施例 15、16 の懸濁剤は 10 秒以内、実施例 17 の製剤は 40 秒以内でエダラボン粒子が再分散された。なお、前記重力条件は、3 年間保存した場合と等価である。

[0093] 試験例 7（保存効力試験）

実施例 18～19 で得られた懸濁剤を用いて、日本薬局方に従い保存効力試験を実施した。実施例 18 の懸濁剤は保存剤を配合していないのにも関わらず、保存剤を配合した実施例 19 の懸濁剤と同等の保存効力作用を示した。

[表6]

菌株	菌数 (CFU/mL)				
	イニシャル	実施例 18		実施例 19	
		14日後	28日後	14日後	28日後
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC9027	0.35×10 <sup>6</sup>	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> ATCC8739	0.33×10 <sup>6</sup>	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aeruginosa</i> ATCC6538	1.38×10 <sup>6</sup>	0	0	0	0
<i>Candida albicans</i> ATCC10231	0.42×10 <sup>6</sup>	0	0	0	0
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATC 16404	0.64×10 <sup>6</sup>	0	0	0	0

[0094] 試験例 8

実施例 20、21、22 で得たエダラボン懸濁剤 (10 mL) を、それぞれ絶食状態の健康成人男性 6 人ずつに経口投与した。投与前、投与 0、25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、12、24、36、48 時間後に採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。得られた PK プロファイルを以下の表に示す。

[表7]

投与製剤	エダラボン 投与量(mg)	t <sub>max</sub> (h) (SD)	C <sub>max</sub> (ng/mL) (SD)	AUC <sub>0-24h</sub> (h*ng/mL) (SD)	t <sub>1/2</sub> (h) (SD)
実施例 2 0	120 (N=6)	0.38 (0.14)	1735 (738.0)	2241.77 (910.63)	5.13 (1.46)
実施例 2 1	300 (N=6)	0.75 (0.42)	5426 (2496)	9034.06 (2737.73)	9.05 (3.31)
実施例 2 2	300 (N=6)	0.55 (0.25)	8805 (933.2)	11318.84 (1053.43)	11.76 (4.09)

実施例 2 0 (エダラボン 120 mg) の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24h</sub> は、Amyotroph h Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(suppl 1):80-87. に記載されたエダラボン注射剤 (60 mg) の C<sub>max</sub> (1049 ng/mL)、AUC<sub>0-24h</sub> (1374 h\*ng/mL) を大きく上回り、本発明の懸濁剤が経口投与用製剤として優れたバイオアベイラビリティを有していることがわかる。

さらに、実施例 2 1 と 2 2 の PK プロファイルの比較から、増粘剤を添加することにより、被験者間のエダラボン血漿中濃度のばらつきが小さくなる、すなわち安定した薬効が期待できることがわかる。

#### [0095] 試験例 9 (1) (溶出試験)

実施例 1 9、2 3、2 4、2 5 にて調製した懸濁剤を、日本薬局方溶出試験法第二法(パドル法)に従い溶出試験を行った。

- ・ 溶出液：日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH 1. 2) もしくは第 2 液 (pH 6. 8)、900 ml
- ・ 測定方法：波長 240 nm における吸光度
- ・ パドル回転数：50 rpm
- ・ サンプル数：n = 3

試験開始 30 分後のエダラボンの溶出率および実施例 1 9 の製剤を標準製剤とした際の他の実施例との溶出挙動の類似性を後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従い、15、30、45 分を溶出率比較時点とした F 2 関数の計算結果を以下の表に示す。エダラボン懸濁剤を調製する際に使用したエ

ダラボンの粒子径が小さいほど溶出が早く、エダラボン粒子の粒子径を変化させることにより、溶出速度を制御できることがわかる。一方で、F 2 関数の値から、第一液（pH 1. 2）においては、実施例 23～25 の製剤は実施例 19 の製剤と生物学的に同等の溶出挙動を示し、第二液（pH 6. 8）においては、実施例 23、24 の製剤が実施例 19 の製剤と生物学的に同等の溶出挙動を示した。

[0096] [表8]

エダラボン懸濁剤 および使用したエダラボン 末の粒子径	第1液（pH1. 2）		第2液（pH6. 8）	
	30分後の 溶出率	F 2関数値 (判定結果*)	30分後の 溶出率	F 2関数値 (判定結果*)
実施例 23 D50 : 19 μm D90 : 73 μm	96%	96. 1 (標準製剤と同等)	95%	86. 2 (標準製剤と同等)
実施例 24 D50 : 32 μm D90 : 110 μm	96%	97. 4 (標準製剤と同等)	92%	95. 4 (標準製剤と同等)
実施例 19 D50 : 37 μm D90 : 143 μm	96%	標準製剤	93%	標準製剤
実施例 25 D50 : 44 μm D90 : 204 μm	87%	56. 0 (標準製剤と同等)	74%	42. 4 (標準製剤と非同等)

\* F 2 関数値 50 以上が標準製剤と同等

[0097] 試験例 9（2）（溶出試験）

実施例 27～30 にて調製した懸濁剤を、日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従い溶出試験を行った。

- ・ 溶出液：0. 05 mol / L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4. 0）  
、 900 ml
- ・ 測定方法：波長 240 nm における吸光度
- ・ パドル回転数：50 rpm
- ・ サンプル数：n = 3

試験開始 30 分後のエダラボンの溶出率および実施例 29 の製剤を標準製剤とした際の他の実施例との溶出挙動の類似性を後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従い、15、30、45 分を溶出率比較時点とした F 2 関数の計算結果を以下の表に示す。エダラボン懸濁剤を調製する際に使用したエダラボンの粒子径が小さいほど溶出が早く、エダラボン粒子の粒子径を変化

させることにより、溶出速度を制御できることがわかる。一方で、F 2 関数の値から、実施例 27、28、30 の製剤は実施例 29 の製剤と生物学的に同等の溶出挙動を示すことわかる。

[0098] [表9]

エダラボン懸濁剤 (括弧内は使用したエダラボン末の粒子径)	30分後の 溶出率	F 2 関数值 (判定結果*)
実施例 27 (D50 : 19 $\mu$ m、D90 : 73 $\mu$ m)	100%	96.1 (標準製剤と同等)
実施例 28 (D50 : 32 $\mu$ m、D90 : 110 $\mu$ m)	100%	97.4 (標準製剤と同等)
実施例 29 (D50 : 37 $\mu$ m、D90 : 143 $\mu$ m)	98%	標準製剤
実施例 30 (D50 : 44 $\mu$ m、D90 : 204 $\mu$ m)	94%	56.0 (標準製剤と同等)

\* F 2 関数值 50 以上が標準製剤と同等

[0099] 試験例 10 (生物学的同等性試験)

実施例 26 で得られた懸濁剤について、エダラボン注射剤を対象薬として、日本人健康被験者 42 人にて、非盲検、単回投与、無作為クロスオーバー試験を実施した。

実施例 26 のエダラボン懸濁剤の投与は、懸濁剤の入ったガラス瓶を軽く振った後、経口投与用シリンジにて 5 mL (エダラボンとして 105 mg) を抜き取り、これを絶食状態の被験者に経口投与することにより行った。

エダラボン注射剤の投与は、エダラボン注射剤 (ラジカット注) 200 mL (エダラボンとして 60 mg) を 1 時間かけて絶食状態の被験者に静脈注射することにより行った。

実施例 26 記載懸濁剤投与時、エダラボン注射剤投与時の血漿中エダラボン未変化体の PK プロファイルを以下の表および図 1 に示す。

[表10]

投与製剤	エダラボン 投与量(mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL) (SD)	AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL) (SD)
実施例 2 6 (po)	105 (N=42)	1656 (734)	1762 (540)
エダラボン注射剤 (iv)	60 (N=42)	1253 (229)	1736 (331)

さらに、実施例 2 6 製剤のエダラボン注射剤に対する生物学的同等性評価結果を以下の表に示す。

[表11]

パラメータ	幾何平均値の比 (po/iv)	幾何平均値の比の90%信頼区間
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.217	1.090-1.359
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	0.977	0.917-1.041

エダラボン注射剤投与時に対する実施例 2 6 製剤投与時の C<sub>max</sub> もしくは AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比は、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub> 何れも 0.8~1.25 の範囲内であった。その幾何平均値の比の 90% 信頼区間は、AUC<sub>0-∞</sub> については 0.8~1.25 の範囲内であり、C<sub>max</sub> については、下限値が 0.8~1.25 の範囲内であったが、上限値が前記範囲を超える結果となった。

### 産業上の利用可能性

[0100] 本発明のエダラボン懸濁剤は、特に、ALS 治療剤として有用であるから、本発明は産業上の利用可能性を有する。

## 請求の範囲

- [請求項1] エダラボン粒子、分散剤および水を含むヒト経口投与用エダラボン懸濁剤。
- [請求項2] 分散剤が、透過散乱光強度1%以上を示す分散剤である請求項1記載の懸濁剤。
- [請求項3] 分散剤が、接触角 $80^\circ$ 以下を示す分散剤である請求項1記載の懸濁剤。
- [請求項4] 分散剤が、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒプロメロース、シヨ糖脂肪酸エステルおよびポリソルベートから選択される一種または二種である、請求項1に記載の懸濁剤。
- [請求項5] 分散剤が、ポリビニルアルコールおよびメチルセルロースから選択される一種または二種である、請求項4に記載の懸濁剤。
- [請求項6] 分散剤が、ポリビニルアルコールである、請求項4または5に記載の懸濁剤。
- [請求項7] ポリビニルアルコールが、ケン化度が $86.5 \sim 89.0$ であり、かつ4%水溶液の $20^\circ\text{C}$ における動粘度が $3 \text{ mm}^2/\text{s} \sim 55.7 \text{ mm}^2/\text{s}$ である、請求項4～6のいずれかに記載の懸濁剤。
- [請求項8] 分散剤の配合量が $0.001\% (w/v) \sim 1.0\% (w/v)$ である、請求項1～7のいずれかに記載の懸濁剤。
- [請求項9] さらに増粘剤を含む、請求項1～8のいずれかに記載の懸濁剤。
- [請求項10] 増粘剤がキサントガムおよびトラガント末から選択される一種または二種である、請求項9に記載の懸濁剤。
- [請求項11] 増粘剤がキサントガムである、請求項9または10に記載の懸濁剤。
- [請求項12] 増粘剤の配合量が $0.1\% (w/v) \sim 1.2\% (w/v)$ である、請求項9～11のいずれかに記載の懸濁剤。
- [請求項13] 懸濁剤中におけるエダラボン粒子のD50粒子径が $10 \mu\text{m} \sim 100 \mu\text{m}$ であり、D90粒子径が $50 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ である、請求項

1～12のいずれかに記載の懸濁剤。

[請求項14] エダラボン粒子の配合量が0.06% (w/v)～36% (w/v)である、請求項1～13のいずれかに記載の懸濁剤。

[請求項15] さらに甘味剤、安定化剤およびpH調節剤から選択される1種以上の添加剤を含む、請求項1～14のいずれかに記載の懸濁剤。

[請求項16] 懸濁剤の粘度が、50 mPa·s～1750 mPa·sである請求項1～15のいずれかに記載の懸濁剤。

[請求項17] 懸濁剤の密度が、1 g/mL～1.5 g/mLである請求項1～16のいずれかに記載の懸濁剤。

[請求項18] 日本薬局方に従い溶出試験（試験液：第一液、パドル回転数：50 rpm）を実施した際、試験開始30分後におけるエダラボンの溶出率が80%以上である請求項1～17のいずれかに記載の懸濁剤。

[請求項19] 下記（A）および（B）：

（A）エダラボン粒子を含む固形組成物

（B）分散剤溶液

を含むヒト経口投与用エダラボン懸濁剤調製用キット。

[請求項20] エダラボンとして90～120 mgをヒトに経口投与した際、血漿中エダラボンの平均C<sub>max</sub>が500～2500 ng/mL、平均AUC<sub>0-∞</sub>が1000～2500 h\*ng/mLを示すヒト経口投与用エダラボン懸濁剤。

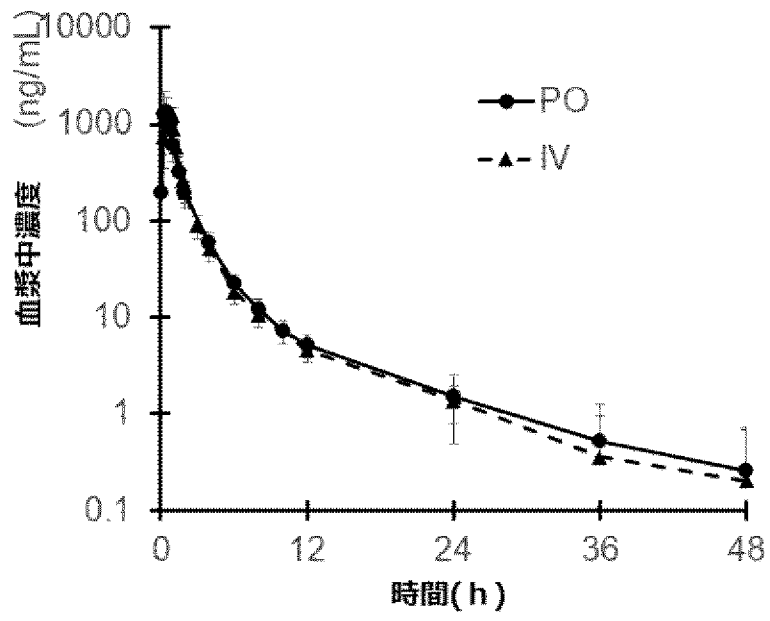
[請求項21] エダラボン注射剤を対照製剤として、エダラボン90～120 mgを含む懸濁剤をヒトに経口投与するクロスオーバー試験を実施した際、対照製剤に対するC<sub>max</sub>幾何平均値の比の90%信頼区間下限値、および対照製剤に対するAUC<sub>0-∞</sub>幾何平均値の比の90%信頼区間下限値の何れもが0.8を超えるヒト経口投与用エダラボン懸濁剤。

[請求項22] エダラボン注射剤を対照製剤として、エダラボン90～120 mgを含む懸濁剤をヒトに経口投与するクロスオーバー試験を実施した際

、対照製剤に対する  $C_{max}$  幾何平均値の比、対照製剤に対する  $AUC_{0-\infty}$  幾何平均値の比の何れもが 0.8 ~ 1.25 の間に入るヒト経口投与用エダラボン懸濁剤。

[請求項23] 経口投与による一回あたりの製剤服用量が 1 ~ 20 mL であり、前記服用量中にエダラボンを 50 ~ 210 mg 含有することを特徴とする ALS 治療剤。

[図1]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/043013

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 Int.Cl. A61K31/4152(2006.01) i, A61K9/10(2006.01) i, A61K47/32(2006.01) i,  
 A61K47/36(2006.01) i, A61K47/38(2006.01) i, A61P21/02(2006.01) n,  
 A61P25/28(2006.01) n  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 Int.Cl. A61K31/4152, A61K9/10, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38,  
 A61P21/02, A61P25/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	PARIKH, Ankit et al., "Development of a novel oral delivery system of edaravone for enhancing bioavailability", International Journal of Pharmaceutics, 2016, 515 (1), 490-500, page 493, left column	1, 8-17, 19, 23 2-7, 18, 20-22
X A	JP 2004-91441 A (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) 25 March 2004, paragraphs [0046], [0050] (Family: none)	1, 8-17, 19, 23 2-7, 18, 20-22

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 December 2019 (12.12.2019)	Date of mailing of the international search report 24 December 2019 (24.12.2019)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/043013

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/133957 A1 (TREEWAY TWOOI B. V.) 26 July 2018 & CA 3050031 A1	1-23
A	JP 11-29463 A (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 02 February 1999 & US 2001/0036966 A1 & WO 1998/051281 A1 & EP 995435 A1	1-23
A	JP 2012-56950 A (NISSHIN KASEI CO., LTD.) 22 March 2012 (Family: none)	1-23
A	JP 2014-177415 A (DAIDO CHEMICAL CORPORATION) 25 September 2014 (Family: none)	1-23
A	PARIKH, Ankit et al., "Lipid-based nanosystem of edaravone: development, optimization, characterization and in vitro/in vivo evaluation", Drug Deliv, 2017, 24 (1), 962-978	1-23
A	LI, Hao et al., "Phase I clinical study of edaravone in healthy Chinese volunteers", Drugs R D, 2012, 12 (2), 65-70	1-23

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K31/4152(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P21/02(2006.01)n, A61P25/28(2006.01)n</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K31/4152, A61K9/10, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61P21/02, A61P25/28</p>														
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2019年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2019年	日本国実用新案登録公報	1996-2019年	日本国登録実用新案公報	1994-2019年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2019年													
日本国実用新案登録公報	1996-2019年													
日本国登録実用新案公報	1994-2019年													
<p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)、CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>PARIKH Ankit et al., Development of a novel oral delivery system of edaravone for enhancing bioavailability, International Journal of Pharmaceutics, 2016, 515(1), 490-500, 第493頁左欄</td> <td>1, 8-17, 19, 23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>2-7, 18, 20-22</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2004-91441 A（三菱ウェルファーマ株式会社）2004.03.25, 段落 [0046]、[0050]（ファミリーなし）</td> <td>1, 8-17, 19, 23</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	PARIKH Ankit et al., Development of a novel oral delivery system of edaravone for enhancing bioavailability, International Journal of Pharmaceutics, 2016, 515(1), 490-500, 第493頁左欄	1, 8-17, 19, 23	A		2-7, 18, 20-22	X	JP 2004-91441 A（三菱ウェルファーマ株式会社）2004.03.25, 段落 [0046]、[0050]（ファミリーなし）	1, 8-17, 19, 23
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
X	PARIKH Ankit et al., Development of a novel oral delivery system of edaravone for enhancing bioavailability, International Journal of Pharmaceutics, 2016, 515(1), 490-500, 第493頁左欄	1, 8-17, 19, 23												
A		2-7, 18, 20-22												
X	JP 2004-91441 A（三菱ウェルファーマ株式会社）2004.03.25, 段落 [0046]、[0050]（ファミリーなし）	1, 8-17, 19, 23												
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>														
<p>国際調査を完了した日</p> <p>12.12.2019</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>24.12.2019</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁（ISA/J P）</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p>金子 亜希</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<p>4C 3956</p>												

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A		2-7, 18, 20-22
A	WO 2018/133957 A1 (TREEWAY TW001 B.V.) 2018.07.26, & CA 3050031 A1	1-23
A	JP 11-29463 A (千寿製薬株式会社) 1999.02.02, & US 2001/0036966 A1 & WO 1998/051281 A1 & EP 995435 A1	1-23
A	JP 2012-56950 A (日新化成株式会社) 2012.03.22, (ファミリーなし)	1-23
A	JP 2014-177415 A (大同化成工業株式会社) 2014.09.25, (ファミリーなし)	1-23
A	PARIKH Ankit et al., Lipid-based nanosystem of edaravone: development, optimization, characterization and in vitro/in vivo evaluation, Drug Deliv, 2017, 24(1), 962-978	1-23
A	LI Hao et al., Phase I clinical study of edaravone in healthy Chinese volunteers, Drugs R D, 2012, 12(2), 65-70	1-23