

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-522294

(P2009-522294A)

(43) 公表日 平成21年6月11日 (2009.6.11)

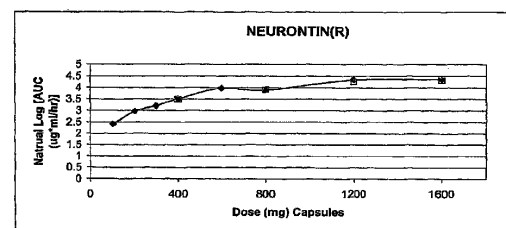
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 2 0 6
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 5/12 (2006.01)	A 6 1 P 5/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-548754 (P2008-548754)	(71) 出願人	504164284 デボメッド, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 25, メンロ パーク, オブライエン ドライブ 1360
(86) (22) 出願日	平成18年12月29日 (2006.12.29)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月25日 (2008.8.25)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/049511	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02007/079195	(72) 発明者	バーナー, ブレット アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 19, ハーフ ムーン ベイ, リー アベニュー 424
(87) 国際公開日	平成19年7月12日 (2007.7.12)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	11/322, 448		
(32) 優先日	平成17年12月29日 (2005.12.29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/852, 534		
(32) 優先日	平成18年10月17日 (2006.10.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 胃保持型ガバペンチン投薬形態およびその使用方法

(57) 【要約】

1日1回または1日2回の投薬レジメンで投与することができる胃保持型投薬形態のガバペンチンを疼痛状態に罹患している患者に投与することによってその患者を処置する方法が提供される。即時放出型ガバペンチンの特徴である1日3回の投与よりも、ガバペンチンの投与の必要を減少させることによって、本明細書中に提供される胃保持型ガバペンチン投薬形態は、ガバペンチン処置についての患者の服薬遵守を向上させるという利点を有する。前述に加えて、胃保持型ガバペンチン投薬形態はまた、投薬レジメンを通して、低い血漿濃度および高いバイオアベイラビリティを示す。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疼痛状態に罹患している患者を処置するための、胃保持型投薬形態の G A B A アナログの治療有効量を含む薬物の使用であって、ここで、該薬物は、単一の 2 4 時間以内の 1 日 1 回の投薬レジメンで患者に投与される、使用。

【請求項 2】

疼痛状態に罹患している患者を処置するための、胃保持型投薬形態の G A B A アナログの治療有効量を含む薬物の使用であって、ここで、該薬物は、単一の 2 4 時間以内の 1 日 2 回の投薬レジメンで患者に投与される、使用。

【請求項 3】

γ-アミノ酪酸 (G A B A) アナログに関連する副作用を低減または排除するための、胃保持型投薬形態の G A B A アナログの治療有効量を含む薬物の使用であって、ここで、該薬物は、単一の 2 4 時間以内の 1 日 1 回の投薬レジメンで患者に投与される、使用。

【請求項 4】

γ-アミノ酪酸 (G A B A) アナログに関連する副作用を低減または排除するために胃保持型投薬形態の G A B A アナログの治療有効量を含む薬物の使用であって、ここで、該薬物は、単一の 2 4 時間以内の 1 日 2 回の投薬レジメンで患者に投与される、使用。

【請求項 5】

前記 G A B A アナログが、ガバペンチンである、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 6】

前記ガバペンチンの治療有効量が、1 日あたり約 3 0 0 m g ～約 9 6 0 0 m g の範囲の総用量で前記患者に投与される、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

前記胃保持型投薬形態の個別の投薬単位が、約 1 0 0 m g ～約 1 8 0 0 m g の胃保持型ガバペンチンから構成される、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

前記投薬形態が、食物供給様式において夕方の用量で前記患者に投与される、請求項 1 または 5 に記載の使用。

【請求項 9】

前記投薬形態が、錠剤またはカプセルである、請求項 1 ～ 2 および 5 ～ 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 0】

前記 G A B A アナログが、ガバペンチンである、請求項 3 または 4 に記載の使用。

【請求項 1 1】

前記 G A B A アナログが、プレガブリンである、請求項 3 または 4 に記載の使用。

【請求項 1 2】

前記ガバペンチンの治療有効量が、1 日あたり約 3 0 0 m g ～約 9 6 0 0 m g の範囲の総用量で前記患者に投与される、請求項 3 または 4 に記載の使用。

【請求項 1 3】

前記胃保持型投薬形態の個別の投薬単位が、約 1 0 0 m g ～約 1 8 0 0 m g の胃保持型ガバペンチンから構成される、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 4】

前記投薬形態は、食物供給様式において夕方の用量で前記患者に投与される、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記 G A B A アナログは、プレガブリンまたはガバペンチンである、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

前記投薬形態が、錠剤またはカプセルである、請求項 3 ～ 4 および 1 1 ～ 1 5 のいずれかに記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

前記薬物が、閉経関連ののぼせに罹患している患者に投与される、請求項 3～4 および 10～16 のいずれかに記載の使用。

【請求項 18】

前記副作用が、傾眠、眩暈、疲労、運動失調、体重増加、末梢浮腫、下痢、頭痛、口渇、かすみ目および可逆性の視野狭窄から選択される、請求項 3、4 および 10～17 のいずれかに記載の使用。

【請求項 19】

前記副作用が、傾眠および／または眩暈である、請求項 3、4 および 10～17 のいずれかに記載の使用。

10

【請求項 20】

前記疼痛状態が、非侵害受容性疼痛と侵害受容性疼痛との混合である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 21】

前記疼痛状態が、非侵害受容性疼痛である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 22】

前記非侵害受容性疼痛が、神経因性疼痛である、請求項 21 に記載の使用。

【請求項 23】

前記神経因性疼痛が、糖尿病性ニューロン障害、HIV 感覚性ニューロン障害、帯状疱疹後の神経痛 (post-herpetic neuralgia)、開胸術後の疼痛、三叉神経痛、神経根障害、化学療法に関連する神経因性疼痛、反射性交感神経性ジストロフィ、背痛、末梢神経障害、エントラップメントニューロパシー、幻肢痛および複合性局所性疼痛症候群からなる群から選択される、請求項 22 に記載の使用。

20

【請求項 24】

前記非侵害受容性疼痛が、神経因性疼痛と交感神経性疼痛との混合である、請求項 21 に記載の使用。

【請求項 25】

前記疼痛状態が、片頭痛である、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記非侵害受容性疼痛が、閉経後の症状に関連する疼痛および慢性骨盤痛症候群に関連する疼痛から選択される、請求項 24 に記載の使用。

30

【請求項 27】

前記薬物が、化学療法関連ののぼせおよび／または悪心に罹患している患者に投与される、請求項 3、4 および 10～18 のいずれかに記載の使用。

【請求項 28】

投与時に、2400mg の前記 GABA アナログのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の 1 日総用量の即時放出型ガバペンチンについての AUC の約 70%～約 130% である、請求項 1 または 3 に記載の使用。

【請求項 29】

投与時に、2400mg の前記 GABA アナログのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の 1 日総用量の即時放出型ガバペンチンについての AUC の約 80%～約 150% である、請求項 1 または 3 に記載の使用。

40

【請求項 30】

投与時に、2400mg の前記 GABA アナログのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の 1 日総用量の即時放出型ガバペンチンについての AUC の約 100%～約 150% である、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

投与時に、2400mg の前記 GABA アナログのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の 1 日総用量の即時放出型ガバペンチンについての AUC の約 70%～130% である、請求項 2 または 4 に記載の使用。

50

【請求項 3 2】

投与時に、2400mgの前記GABAアナログのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～150%である、請求項2または4に記載の使用。

【請求項 3 3】

投与時に、2400mgの前記GABAアナログのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約100%～150%である、請求項2または4に記載の使用。

【請求項 3 4】

投与時に、1800mgの前記GABAアナログのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約130%である、請求項1または3に記載の使用。

10

【請求項 3 5】

投与時に、1800mgの前記GABAアナログのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～約150%である、請求項1または3に記載の使用。

【請求項 3 6】

投与時に、1800mgの前記GABAアナログのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約100%～約150%である、請求項30に記載の使用。

20

【請求項 3 7】

投与時に、1800mgの前記GABAアナログのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～130%である、請求項2または4に記載の使用。

【請求項 3 8】

投与時に、1800mgの前記GABAアナログのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～150%である、請求項2または4に記載の使用。

【請求項 3 9】

投与時に、1800mgの前記GABAアナログのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約100%～150%である、請求項38に記載の使用。

30

【請求項 4 0】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約15%～約85%低い前記GABAアナログの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされる、請求項1、2、3または4に記載の使用。

【請求項 4 1】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約35%～約85%低い前記GABAアナログの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされる、請求項40に記載の使用。

40

【請求項 4 2】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約30%～約50%低い前記GABAアナログの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされる、請求項40に記載の使用。

【請求項 4 3】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての C_{max} までの時間（ T_{max} ）よりも約1.5～

50

約 5 時間長いガバペンチンの T_{max} がもたらされる、請求項 1 または請求項 3 に記載の使用。

【請求項 4 4】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての C_{max} までの時間 (T_{max}) よりも約 1.5 ～ 約 3.5 時間長いガバペンチンの T_{max} がもたらされる、請求項 4 3 に記載の使用。

【請求項 4 5】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての C_{max} までの時間 (T_{max}) よりも約 1.5 ～ 約 5 時間長いガバペンチンの T_{max} がもたらされる、請求項 2 または請求項 4 に記載の使用。

10

【請求項 4 6】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての C_{max} までの時間 (T_{max}) よりも約 1.5 ～ 約 3.5 時間長いガバペンチンの T_{max} がもたらされる、請求項 4 5 に記載の使用。

【請求項 4 7】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての C_{max} までの時間 (T_{max}) よりも約 1.5 ～ 約 5 時間長いガバペンチンの T_{max} がもたらされる、請求項 4 0、4 1 または 4 2 のいずれかに記載の使用。

20

【請求項 4 8】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての C_{max} までの時間 (T_{max}) よりも約 1.5 ～ 約 3.5 時間長いガバペンチンの T_{max} がもたらされる、請求項 4 7 に記載の使用。

【請求項 4 9】

前記薬物が、抗痙攣薬、三環式抗うつ薬、オピオイド類および第 2 の鎮痛薬からなる群から選択されるさらなる活性薬剤をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 5 0】

前記抗痙攣薬が、カルバマゼピン、フェニトインおよびラモトリジンからなる群から選択される、請求項 4 9 に記載の使用。

30

【請求項 5 1】

前記三環式抗うつ薬が、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミンおよびデシプラミンからなる群から選択される、請求項 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 2】

前記オピオイド類が、オキシコドンおよびトラマドールから選択される、請求項 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 3】

前記第 2 の鎮痛薬が、非ステロイド性抗炎症薬である、請求項 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 4】

前記投薬形態は、食物供給様式において朝の用量および夕方の用量で前記患者に投与される、請求項 2 または請求項 4 に記載の使用。

40

【請求項 5 5】

前記朝の用量が、前記夕方の用量より少ない、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 6】

前記朝の用量が、前記夕方の用量の約 2 分の 1 以下である、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 7】

前記朝の用量が、前記夕方の用量の約 3 分の 1 以下である、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 8】

前記朝の用量が、前記夕方の用量の約 4 分の 1 以下である、請求項 5 4 に記載の使用。

【請求項 5 9】

50

γ -アミノ酪酸（GABA）アナログに関連する副作用を低減または排除するための、胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用であって、ここで、該薬物は、単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンまたは朝の用量と夕方の用量が等しくない単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与され、また、該薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約15%～約85%低いガバペンチンの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされ、そして、投与時に、2400mgの該ガバペンチンのバイオアベイラビリティ（定常状態における0～24時間のAUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～約150%である、使用。

10

【請求項60】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約30%～約50%低いガバペンチンの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされる、請求項59に記載の使用。

【請求項61】

γ -アミノ酪酸（GABA）アナログに関連する副作用を低減または排除するための、胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用であって、ここで、該薬物は、単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンまたは朝の用量と夕方の用量が等しくない単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与され、また、該薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約15%～約85%低いガバペンチンの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされ、そして、投与時に、1800mgの該ガバペンチンのバイオアベイラビリティ（定常状態における0～24時間のAUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～約150%である、使用。

20

【請求項62】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約30%～約50%低いガバペンチンの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされる、請求項61に記載の使用。

30

【請求項63】

疼痛状態に罹患している患者を処置するための、胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用であって、ここで、該薬物は、単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンまたは朝の用量と夕方の用量が等しくない単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与され、また、該薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約15%～約85%低いガバペンチンの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされ、そして、投与時に、2400mgの該ガバペンチンのバイオアベイラビリティ（定常状態における0～24時間のAUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約150%である、使用。

40

【請求項64】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約30%～約50%低いガバペンチンの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされる、請求項63に記載の使用。

【請求項65】

疼痛状態に罹患している患者を処置するための、胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用であって、ここで、該薬物は、単一の24時間以内の1日

50

1回の投薬レジメンまたは朝の用量と夕方の用量が等しくない単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与され、また、該薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度 (C_{max}) よりも約15%～約85%低いガバペンチンの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされ、そして、投与時に、1800mgの該ガバペンチンのバイオアベイラビリティ (定常状態における0～24時間のAUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約150%である、使用。

【請求項66】

前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度 (C_{max}) よりも約30%～約50%低いガバペンチンの C_{max} を示す該患者の血漿レベルがもたらされる、請求項65に記載の使用。

【請求項67】

投与時に、1800mgの前記ガバペンチンのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約130%である、請求項1または3に記載の使用。

【請求項68】

投与時に、1800mgの前記ガバペンチンのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～150%である、請求項2または4に記載の使用。

【請求項69】

投与時に、1800mgの前記GABAアナログの24時間にわたって測定されるバイオアベイラビリティ (AUC) が、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～150%である、請求項1または請求項3に記載の使用。

【請求項70】

投与時に、1800mgの前記ガバペンチンのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約150%である、請求項2または請求項4に記載の使用。

【請求項71】

投与時に、1800mgの前記ガバペンチンのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～約150%である、請求項70に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、胃保持型 (gastric retentive) ガバペンチン投薬形態およびガバペンチン誘発副作用を低減または排除するためにガバペンチン投薬形態を使用する方法に関する。例えば、本発明の投薬形態を使用することにより、非侵害受容性疼痛状態の処置に関連する副作用を低減または排除することができる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ガバペンチン (1-(アミノメチル)シクロヘキサン酢酸) は、小児および成人における部分発作の処置の補助的療法として使用するためのガバペンチンの即時放出型投薬形態であるNEURONTIN (登録商標) (Pfizer Inc., New York, N. Y.) として1993年12月30日に米国で承認され、続いて、成人における帯状疱疹後神経痛 (「PHN」) の処置用として承認された3-置換γ-アミノ酪酸 (「GABA」) アナログである。ガバペンチンは、発作およびPHNに加えて、神経因性疼痛、

10

20

30

40

50

下肢静止不能症候群、本態性振戦、双極性障害、片頭痛ならびに閉経、ホルモンの不均衡および化学療法に関連する症状の処置にも使用されている。Magnusら、EPILEPSIA 40:S66-S72(1999);Guttusoに対する特許文献1。ガバペンチンは、現在のところ、100mg、300mgおよび400mgのハードシェルカプセル;600mgおよび800mgのフィルムコート錠;ならびに250mg/5mLを有する液体処方物の即時放出型NEURONTIN(登録商標)として入手可能である。ガバペンチンの推奨用量は、900mg~1800mg t. i. d. (すなわち、1日3回)の1日総用量である。

【0003】

ヒトでは、ガバペンチンは、小腸を介して吸収され、結腸では吸収が低下する。即時放出型ガバペンチンは、比較的ゆっくり吸収され、投薬の約2~3時間後にピーク血漿濃度となる。ガバペンチンの経口バイオアベイラビリティは、用量依存的であり、300~400mgの範囲の用量に対して約60%のバイオアベイラビリティであるが、1600mgの用量に対しては、たった35%のバイオアベイラビリティである。Bourgeois, EPILEPSIA 36(Suppl. 5):S1-S7(1995);Gram, EPILEPSIA 37(Suppl. 6):S12-S16(1996);DRUGS OF TODAY 31:613-9:975-82(1995);NEUROLOGY 44(Suppl. 5):S17-S32(2003)。即時放出型錠剤の用量が多くなるにつれてバイオアベイラビリティが低下することは、部分的なキャリア媒介性の吸収に起因している。Stewartら、PHARMACEUTICAL RESEARCH 10(2):276-281(1993)。

【0004】

食物は、即時放出型ガバペンチンの吸収の速度および程度に少し影響するだけである。さらに、循環ガバペンチンの3%だけが血漿タンパク質に結合している。ガバペンチンは、ヒトにおいては感知できるほど代謝されず、肝臓の酵素を誘導せず、また、薬物が単一用量または複数用量で摂取されるに関係なく、5~7時間の半減期で腎排泄により変化せずに排泄される(Chadwick;LANCET 343:89-91(1994);Thomsonら、CLIN. PHARMACOKINET. 23(3):216-230(1992);およびRivaら、CLIN. PHARMACOKINET. 31(6):470-493(1996))。

【0005】

ガバペンチンは、1日3回投与されるものであるので、この薬物の従来の即時放出型投薬形に関する患者の服薬遵守は、問題がある。この点において、ガバペンチンの1日あたりの投薬回数を1日1回または1日2回の投薬に減らし得る徐放性投薬形態は、従来の即時放出型投薬形態よりも非常に有益であり得る;しかしながら、その徐放性投薬形態が効果的になるためには、その投薬形態の薬物の下部消化管における吸収の悪さを克服しなければならない。

【0006】

ガバペンチンの従来の即時放出型投薬形態に関連する服薬遵守およびバイオアベイラビリティの問題に加えて、ガバペンチンを使用することにより、この薬物に関連する有害な副作用に悩まされる。ガバペンチンの使用によって報告されている副作用としては、最も多いのは、傾眠および眩暈、ならびに、程度は低い、疲労、運動失調、体重増加、末梢浮腫、下痢、頭痛、口渴およびかすみ目が挙げられる。近年、ガバペンチンの使用は、可逆性の視野狭窄の重大な副作用に関連していた。Bekkelundら、BRIT. MED. J 323:1193(2006)。

【0007】

ガバペンチンが、閉経期の女性におけるのぼせの頻度および重症度を低下させることが見出されているので、ガバペンチンの副作用の問題は、ますます厄介になってきている。Guttusoに対する特許文献1。傾眠および眩暈の副作用の有病率の結果として、閉経期の症状の処置のためにガバペンチンを投与されている多くの女性は、この薬物の使用

10

20

30

40

50

を中止せざるを得ない。

【0008】

ガバペンチンが幅広い承認、すなわち、癲癇および帯状疱疹後神経痛ならびに将来的な適応外使用（例えば、下肢静止不能症候群、糖尿病性ニューロン障害、背痛、本態性振戦、双極性障害、片頭痛予防、潜在的にはアルコール離脱および薬物離脱、ならびに、閉経、ホルモンの不均衡および化学療法に関連する症状）に対する承認を得るために、高用量でこの薬物のバイオアベイラビリティが上昇し、かつ、治療投与量におけるこの薬物に関連する副作用を低減させながら、所望の治療効果を得るのに十分な活性薬剤が吸収される、1日1回または2回で投与し得るガバペンチンの投薬形態の改善が当該分野において必要である。

10

【0009】

放出調節投薬形態の例（例えば、徐放性投薬形態、持効性投薬形態および持続放出性投薬形態）は、本発明が属する分野で公知である；しかしながら、本発明者らの知識の限りでは、ガバペンチンの薬物動態が、放出調節投薬形態においてこの薬物の吸収を促進しないので、ガバペンチンは、いかなる放出調節投薬形態にも首尾良く組み込まれていない。実際のところ、革新者は、医薬品承認審査概要（Summary Basis of Approval）（NDA 20-235）において、600mgの持効性処方物のパイロット研究（研究# 877-076）では、「容認できない持効性特性が示唆され」（NDA 20-235）、これは、ガバペンチンが「消化管の下部に移動する」につれて、吸収の速度および程度の低下に起因した（NDA 20-235）と記載した。ガバペンチンの即時送達投薬形態に特有の欠点を克服するために、ガバペンチンを胃保持型投薬形態にすることによって、非胃保持型の徐放性投薬形態において見られる薬物のバイオアベイラビリティの著しい低下を回避しながら、ガバペンチンが持効性になり得る。

20

【0010】

疼痛管理は、医師にとって長年の難題である。多くの疼痛薬剤が、好ましくない副作用を有する。さらに、患者は、疼痛薬剤に対して耐性を起こし得、以前に達成された疼痛緩和のレベルに達する用量よりも多い用量が必要となり得る。

【0011】

疼痛は、一般に、侵害受容性疼痛または非侵害受容性疼痛のいずれかに分類される。侵害受容性疼痛は、損傷細胞からの熱感、冷感、振動、伸展および化学的刺激に対する疼痛受容体（すなわち、侵害受容性受容体）の刺激から生じるものである。体性疼痛（すなわち、皮膚、筋肉、関節、骨および靱帯に特異的な疼痛などの筋骨格系（musculoskeletal）疼痛）および内臓性疼痛（すなわち、内部器官および主腔に特異的な疼痛）が、侵害受容性疼痛の2タイプである。侵害受容性疼痛は、通常、限られた時間だけ継続するものであり、ゆえに、組織が治癒すると、その疼痛は解決する。疼痛が継続している間、侵害受容性疼痛は、オピオイド類による処置にうまく反応する。

30

【0012】

非侵害受容性疼痛は、疼痛受容体が存在しない末梢神経系および中枢神経系内から生じるものである。非侵害受容性疼痛に関連する疼痛は、神経細胞機能不全から発生する。非侵害受容性疼痛としては、神経因性疼痛および交感神経性疼痛が挙げられる。

40

【0013】

神経因性疼痛は、末梢神経系（組織と脊髄の間の神経）または中枢神経系（脊髄と脳の間の神経）に由来する。神経因性疼痛は、神経の変性（例えば、多発性硬化症によるもの）、神経の圧迫（例えば、閉じ込められた神経に由来するもの）；神経の炎症（例えば、椎間板破裂または椎間板ヘルニアに由来するもの）または神経の感染症（例えば、帯状疱疹または他のウイルス感染症）に起因し得る。神経因性疼痛を有する場合、傷ついた神経は、不適當でランダムな乱れた様式で電氣的に不安定にシグナルを発生する。神経因性疼痛は、神経機能不全（例えば、接触、振動および極端な温度に対する過敏性）を特徴とし、灼熱痛、電撃痛およびうずくような痛みと説明されることが多い。

【0014】

50

交感神経性疼痛は、皮膚および筋肉などの組織への血流、皮膚による発汗ならびに末梢神経系の速さおよび応答性を調節する交感神経系の過敏性に起因し得る。交感神経性疼痛は、最も多くは、腕および脚の骨折後および軟部組織損傷後に生じる。交感神経性疼痛は、損傷部位周辺の皮膚および損傷した肢の末梢における極端な感度の特徴とし、それが非常に有痛性となるために、患者がその部分を使用することを拒否し得る結果、使用しないことに起因して肢に関連する二次的な問題が発生する。

【0015】

侵害受容性疼痛とは異なり、非侵害受容性疼痛は、限られた時間だけ継続するものではなく、容易に処置できない。非侵害受容性疼痛は、一般に抗うつ薬、抗痙攣薬（すなわち、抗てんかん薬）および抗不整脈薬で処置される；しかしながら、現在のところ、非侵害受容性疼痛に有効な処置法が存在しない。共同所有で係属中の米国特許出願番号10/280,309（特許文献2）において、本発明者らは、ガバペンチンの胃保持型および非侵害受容性疼痛状態である神経因性疼痛を処置するためにその薬物を使用することを開示した。

【0016】

ガバペンチンプロドラッグの送達用として、浸透圧（osmotic）投薬形態が報告されている。Chenらに対する特許文献3では、Wongらに対する特許文献4に記載されているプッシュプル浸透圧ポンプシステムを用いてガバペンチンプロドラッグを送達する持効性処方物が記載されている。しかしながら、このシステムは、胃保持型投薬形態ではなく、悪いバイオアベイラビリティで薬物を送達すると考えられ得る。

【0017】

胃保持型投薬形態の例は、Sinnreichに対する特許文献5；Franzらに対する特許文献6；Wongらに対する特許文献7；ならびにShellらに対する共同所有の特許文献8およびDepomed, Inc.に対する共同所有の特許文献9に記載されている。しかしながら、これらの参考文献のいずれにも、ガバペンチンを投与するために、それらの明細書中に記載の胃保持型剤を使用することについて教示または示唆はなされていない。本発明者らの知識の限りでは、ガバペンチン処置に関連する副作用を低減または排除するためにガバペンチンの胃保持型投薬形態を使用する投薬レジメンは、これまで報告されていない。さらに、本発明者らの知識の限りでは、疼痛処置のためにガバペンチンの胃保持型投薬形態を使用する投薬レジメンは、これまで報告されていない。

【0018】

本発明は、当該分野において、一層有効なガバペンチン投薬形態に対する必要性を克服し、患者の服薬遵守を向上し、そして有効な高い血漿レベルをもたらして、非侵害受容性疼痛状態に罹患している患者が、疼痛症状の処置のためにガバペンチンをより効果的に使用することができるものである。

【特許文献1】米国特許第6,310,098号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2003/0100611号明細書

【特許文献3】米国特許第6,683,112号明細書

【特許文献4】米国特許第4,612,008号明細書

【特許文献5】米国特許第4,996,058号明細書

【特許文献6】米国特許第5,232,704号明細書

【特許文献7】米国特許第6,120,803号明細書

【特許文献8】米国特許第5,972,389号明細書

【特許文献9】国際公開第98/055107号パンフレット

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明は、従来の即時放出型投薬形態のガバペンチンに関連する服薬遵守、バイオアベイラビリティおよび副作用の問題を克服する胃保持型投薬形態のガバペンチンを提供することによって当該分野におけるガバペンチンの投薬形態の改善の必要性を克服するもので

ある。

【0020】

本発明の胃保持型の経口投薬形態は、1日に1回または2回だけの投薬が必要であるという利点を有している；従って、患者の服薬遵守が改善される。さらに、徐放性ガバペンチン投薬形態のすべての用量におけるバイオアベイラビリティの低下が、結腸吸収されないことに起因する場合、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態は、吸収領域において長時間、薬物を保持するというさらなる利点を有する；ゆえに、本薬物のバイオアベイラビリティが改善される。さらに、ガバペンチンは、飽和性の吸収を有し、よって、放出速度が遅いという理由で、胃保持型投薬形態のガバペンチンは、高用量でより良好な吸収を可能にするはずである。用量が多くなるにつれてバイオアベイラビリティが改善されることにより、一度に投与する薬物の用量を多くすることが可能となり、1日に1回または2回の投薬で済むことになる。このことにより、高用量のタイミングを夜にすることにより、日中では問題になり得るが、夜間では問題にならない副作用（例えば、傾眠）を最小限にすることが可能にもなる。さらに、放出速度が遅いことから、副作用に関連し得るピーク血漿レベルが生じるのを遅くすることが可能となる。

10

【0021】

本発明の1つの実施形態において、ガバペンチンの使用に関連する副作用を低減または排除する方法が提供され、その方法は、治療有効量のガバペンチンを胃保持型投薬形態で単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンで患者に投与する工程を含む。

【0022】

本発明の別の実施形態において、ガバペンチンの使用に関連する副作用を低減または排除する方法が提供され、その方法は、治療有効量のガバペンチンを胃保持型投薬形態で、単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与する工程を含む。

20

【0023】

本発明の胃保持型のガバペンチンの投薬形態によって低減または排除され得る副作用の例としては、傾眠、眩暈、疲労、運動失調、体重増加、末梢浮腫、下痢、頭痛、口渇、かすみ目および／または可逆性の視野狭窄が挙げられるがこれらに限定されない。

【0024】

1日に1回と1日2回の投薬レジメンの両方によって、患者に胃保持型投薬形態が投与されるとき、患者の血漿は、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約15%～約85%低いガバペンチンの C_{max} を示す。例えば、ガバペンチンの最大濃度（ C_{max} ）は、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンの C_{max} よりも約20、25、30、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%低い。 C_{max} までの時間（ T_{max} ）は、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての T_{max} よりも、約1.5～約5時間長い、あるいは、 C_{max} までの時間（ T_{max} ）は、約1.5～約3.5時間長い（約40%～約80%遅いことに相当）。例えば、 T_{max} に達する時点は、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての T_{max} よりも約2、2.5、3、3.5、4、4.5時間長い。バイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の用量の即時放出型投薬形態から達成されるAUCの少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%またはそのAUCより大きいはずであり、高用量、特に、2400mgの即時放出型投薬形態のAUCよりも高いバイオアベイラビリティを示すべきであり、それは、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCとほぼ等しいかまたはそれより大きい。いくつかの場合において、AUCは、同程度の用量の即時放出型投薬形態から達成されるAUCの150%以下であり得るか、またはそれ以上であり得る。

30

40

【0025】

本発明の胃保持型投薬形態は、従来の即時放出型ガバペンチンで処置され得る任意の疾患状態または病状（例えば、発作、PHN（帯状疱疹後神経痛（post hepatic neuralgia））、糖尿病性末梢神経障害（「DPN」）、疼痛、下肢静止不能症候群、本態性振戦、双極性障害、片頭痛予防ならびにホルモンの不均衡および化学療

50

法ならびに潜在的にはアルコール離脱または薬物離脱に関連する症状)のために使用され得る。ホルモンの不均衡に関連する症状の状況下では、そのような症状としては、閉経期ののぼせが挙げられる。化学療法に関連する症状の状況下では、そのような症状としては、化学療法誘発性ののぼせおよび悪心が挙げられる。

【0026】

例えば、胃保持型投薬形態のガバペンチンは、1日1回または2回の投与で疼痛状態に罹患している患者に投与され得る。本発明の胃保持型投薬形態によって処置され得る疼痛状態としては、非侵害受容性疼痛状態、例えば、神経因性疼痛もしくは交感神経性疼痛または非侵害受容性疼痛と侵害受容性疼痛との組み合わせを含む疼痛状態が挙げられる。

【0027】

本発明の1つの実施形態において、疼痛状態に罹患している患者を処置する方法が提供され、その方法は、ガバペンチンの治療有効量を含む胃保持型投薬形態を患者に投与する工程を含み、ここで、その投薬形態は、単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンで患者に投与される。

【0028】

本発明の別の実施形態において、疼痛状態に罹患している患者を処置する方法が提供され、その方法は、ガバペンチンの治療有効量を含む胃保持型投薬形態を患者に投与する工程を含み、ここで、その投薬形態は、単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与される。

【0029】

1つの実施形態において、胃保持型ガバペンチンによる1日に1回または1日2回の投薬レジメンの投薬の組み合わせにより、ガバペンチンが、胃保持型投薬形態の独特の組み合わせによって投与されることによって、患者が疼痛または他のいくつかの病状において有効性を得ることが可能になり、その結果、バイオアベイラビリティを著しく失うことなく長時間送達されることが可能となり、夕食時の1日に1回の投薬または夜に高用量で投薬するという非対称な投薬によって、副作用が回復され得るので、より有効な用量を漸増することが可能となり、また、同じ単一用量の即時放出型ガバペンチン投薬形態(例えば、NEURONTIN(登録商標)カプセルまたは錠剤)よりも高い用量での胃保持型投薬形態のバイオアベイラビリティが改善される。上で述べたように、胃保持型投薬形態によって、バイオアベイラビリティを失うことなく長時間の送達が可能となり、ゆえに、薬物の血漿濃度が持続する。さらに、胃保持型投薬形態によって送達が遅くなることで、キャリア媒介性の吸収の飽和の影響を防止または回復させ、より高い用量レベルでより高い吸収パーセントが可能となる。さらに、1日1回(夜)または1日2回(夜により高い用量)のいずれかの投薬レジメンによって、副作用が低減または回復され得ることにより、患者はより高い用量を許容することができ、また、同じ用量の単一投与として投与される場合、胃保持型の調節性の送達に起因して、等用量の即時放出型ガバペンチンよりも良好に吸収される。従って、胃保持型のガバペンチンと、キャリア媒介性の飽和の影響の回避または回復と、1日1回の投薬または1日2回の非対称な投薬との組み合わせによって、被験体は、疼痛またはガバペンチンを投与させる他のいくつかの徴候に対する有効性を得ることが可能になる。

【0030】

本発明は、疼痛状態に罹患している患者を処置するために胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用に関し、ここで、前記薬物は、単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンで患者に投与される。

【0031】

本発明はまた、疼痛状態に罹患している患者を処置するために胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用に関し、ここで、前記薬物は、単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与される。

【0032】

さらに、本発明は、 γ -アミノ酪酸(GABA)アナログに関連する副作用を低減また

10

20

30

40

50

は排除するために、胃保持型投薬形態の G A B A アナログの治療有効量を含む薬物を使用することに関し、ここで、前記薬物は、単一の 24 時間以内の 1 日 1 回の投薬レジメンで患者に投与される。

【0033】

本発明はまた、 γ -アミノ酪酸 (G A B A) アナログに関連する副作用を低減または排除するために胃保持型投薬形態の G A B A アナログの治療有効量を含む薬物を使用することに関し、ここで、前記薬物は、単一の 24 時間以内の 1 日 2 回の投薬レジメンで患者に投与される。

【0034】

例えば、G A B A アナログは、ガバペンチンである。他の実施例では、G A B A アナログは、プレガブリン (p r e g a b l i n) である。

10

【0035】

1 つの実施形態において、ガバペンチンの治療有効量は、約 300 mg ~ 約 9600 mg の範囲の 1 日総用量で患者に投与される。

【0036】

1 つの実施形態において、胃保持型投薬形態の個別の投薬単位は、胃保持型ガバペンチンの約 100 mg ~ 約 1800 mg である。

【0037】

いくつかの実施形態において、その投薬形態は、食物供給様式 (f e d m o d e) において夕方の用量で患者に投与される。

20

【0038】

例えば、投薬形態は、錠剤またはカプセルである。

【0039】

1 つの実施形態において、上記薬物は、閉経関連ののぼせに罹患している患者に投与される。

【0040】

1 つの実施形態において、上記薬物は、副作用 (例えば、傾眠、眩暈、疲労、運動失調、体重増加、末梢浮腫、下痢、頭痛、口渇、かすみ目および可逆性の視野狭窄) に苦しんでいる患者に投与される。

【0041】

例えば、副作用は、傾眠および／または眩暈である。

30

【0042】

1 つの実施形態において、上記薬物は、非侵害受容性疼痛と侵害受容性疼痛の混合である疼痛状態に罹患している患者に投与される。

【0043】

1 つの実施形態において、疼痛状態は、非侵害受容性疼痛である。例えば、非侵害受容性疼痛は、神経因性疼痛である。

【0044】

神経因性疼痛は、例えば、糖尿病性ニューロン障害、H I V 感覚性ニューロン障害、带状疱疹後の神経痛、開胸術後の疼痛、三叉神経痛、神経根障害、化学療法に関連する神経因性疼痛、反射性交感神経性ジストロフィ、背痛、末梢神経障害、エントラップメントニューロパシー、幻肢痛または複合性局所性疼痛症候群である。

40

【0045】

1 つの実施形態において、上記薬物は、神経因性疼痛と交感神経性疼痛の混合である疼痛状態に罹患している患者に投与される。例えば、疼痛状態は、片頭痛である。例えば、非侵害受容性疼痛は、閉経後の症状に関連する疼痛または慢性骨盤痛症候群に関連する疼痛から選択される。

【0046】

1 つの実施形態において、上記薬物は、化学療法関連ののぼせおよび／または悪心に罹患している患者に投与される。

50

【0047】

1つの実施形態において、2400mgのGABAアナログが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約130%である。

【0048】

別の実施形態において、2400mgのGABAアナログが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～約150%である。

【0049】

別の実施形態において、2400mgのGABAアナログが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約100%～約150%である。

10

【0050】

別の実施形態において、1800mgのGABAアナログが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約130%である。

【0051】

別の実施形態において、1800mgのGABAアナログが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～約150%である。

20

【0052】

別の実施形態において、1800mgのGABAアナログが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ（AUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約100%～約150%である。

【0053】

1つの実施形態において、上記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約15%～約85%低いGABAアナログの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされる。

【0054】

別の実施形態において、上記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約35%～約85%低いGABAアナログの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされる。

30

【0055】

別の実施形態において、上記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約30%～約50%低いGABAアナログの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされる。

【0056】

別の実施形態において、上記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての C_{max} までの時間（ T_{max} ）よりも約1.5～約5時間長いガバペンチンの T_{max} がもたらされる。

40

【0057】

別の実施形態において、上記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、同程度の単一用量の即時放出型ガバペンチンについての C_{max} までの時間（ T_{max} ）よりも約1.5～約3.5時間長いガバペンチンの T_{max} がもたらされる。

【0058】

1つの実施形態において、上記薬物は、抗痙攣薬、三環式抗うつ薬、オピオイド類および第2の鎮痛薬から選択されるさらなる活性薬物をさらに含む。

50

【0059】

例えば、抗痙攣薬は、カルバマゼピン、フェニトインまたはラモトリジンであり得る。

【0060】

例えば、三環式抗うつ薬は、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミンおよびデシプラミンから選択される。

【0061】

例えば、オピオイド類は、オキシコドンおよびトラマドールから選択される。

【0062】

例えば、第2の鎮痛薬は、非ステロイド性抗炎症薬である。

【0063】

1つの実施形態において、投薬形態は、食物供給様式において朝の用量および夕方の用量で患者に投与される。

【0064】

1つの実施形態において、朝の用量は、夕方の用量より少ない。

【0065】

例えば、朝の用量は、夕方の用量の約2分の1以下である。例えば、朝の用量は、夕方の用量の約3分の1以下である。例えば、朝の用量は、夕方の用量の約4分の1以下である。

【0066】

本発明は、 γ -アミノ酪酸（GABA）アナログに関連する副作用を低減または排除するための、胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用に関し、ここで、前記薬物は、単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンまたは朝の用量と夕方の用量が等しくない単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与され、また、前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約15%～約85%低いガバペンチンの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされ、そして、2400mgのガバペンチンが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ（定常状態における0～24時間のAUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～約150%である。

【0067】

1つの実施形態において、上記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約30%～約50%低いガバペンチンの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされる。

【0068】

本発明はまた、 γ -アミノ酪酸（GABA）アナログに関連する副作用を低減または排除するための、胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用に関し、ここで、前記薬物は、単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンまたは朝の用量と夕方の用量が等しくない単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与され、また、前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約15%～約85%低いガバペンチンの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされ、そして、1800mgのガバペンチンが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ（定常状態における0～24時間のAUC）は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～約150%である。

【0069】

1つの実施形態において、上記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度（ C_{max} ）よりも約30%～約50%低いガバペンチンの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされる。

10

20

30

40

50

【0070】

本発明はまた、疼痛状態に罹患している患者を処置するための、胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用に関し、ここで、前記薬物は、単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンまたは朝の用量と夕方の用量が等しくない単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与され、また、前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度 (C_{max}) よりも約15%～約85%低いガバペンチンの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされ、そして、2400mgのガバペンチンが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ (定常状態における0～24時間のAUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約150%である。

10

【0071】

例えば、上記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度 (C_{max}) よりも約30%～約50%低いガバペンチンの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされる。

【0072】

本発明はまた、疼痛状態に罹患している患者を処置するための、胃保持型投薬形態のGABAアナログの治療有効量を含む薬物の使用に関し、ここで、前記薬物は、単一の24時間以内の1日1回の投薬レジメンまたは朝の用量と夕方の用量が等しくない単一の24時間以内の1日2回の投薬レジメンで患者に投与され、また、前記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与される同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての最大濃度 (C_{max}) よりも約15%～約85%低いガバペンチンの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされ、そして、1800mgのガバペンチンが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ (定常状態における0～24時間のAUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約150%である。

20

【0073】

例えば、上記薬物が、単一用量として患者に投与されるとき、それによって、単一用量として投与された同程度の用量の即時放出型ガバペンチンの最大濃度 (C_{max}) よりも約30%～約50%低いガバペンチンの C_{max} を示す患者の血漿レベルがもたらされる。

30

【0074】

1つの実施形態において、1800mgのGABAアナログが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約70%～約130%である。

【0075】

別の実施形態において、1800mgのGABAアナログが投与されるとき、そのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～150%である。

40

【0076】

1つの実施形態において、1800mgのGABAアナログが投与されるとき、24時間にわたって測定されるそのバイオアベイラビリティ (AUC) は、同程度の1日総用量の即時放出型ガバペンチンについてのAUCの約80%～約150%である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0077】

発明の詳細な説明

定義

本発明を詳細に説明する前に、本明細書中で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、限定する意図はないことを理解するべきである。

50

【0078】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるとき、その文脈が明らかに他のことを指示していない限り、単数形「a」「an」および「the」は、複数の指示物を含む；従って、例えば、「活性薬剤（an active agent）」または「薬理学的に活性な薬剤（a pharmacologically active agent）」という言及は、単一の活性薬剤ならびに2つ以上の異なる活性薬剤の組み合わせを含み、「ポリマー（a polymer）」という言及は、2つ以上のポリマーの混合物ならびに単一ポリマーを含むことなどに注意しなければならない。

【0079】

本発明を説明および特許請求する際は、下記に示す定義に従って以下の用語を使用する。

10

【0080】

用語「有効量」または「治療有効量」とは、有毒作用なく所望の作用を提供する薬物または薬理学的に活性な薬剤の量のことをいう。

【0081】

用語「薬物」、「活性薬剤」および「薬理学的に活性な薬剤」は、経口投与に適していて、有益な生物学的作用、好ましくは、疾患または異常な生理学的状態の処置または予防において治療的な作用を有する任意の化合物、複合体または組成物のことをいうために本明細書中で交換可能に使用される。これらの用語はまた、本明細書中で特に言及される活性薬剤の薬学的に許容可能で、薬理学的に活性な誘導体を包含し、それらとしては、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、活性な代謝産物、アナログなどが挙げられるがこれらに限定されない。用語「活性薬剤」、「薬理学的に活性な薬剤」および「薬物」が使用されるとき、または、特定の活性薬剤が、特に特定されるとき、出願人は、活性薬剤それ自体ならびに薬学的に許容可能で薬理学的に活性な塩、エステル、アミド、プロドラッグ、代謝産物、アナログなどを含むと意図していると理解される。

20

【0082】

用語「投薬形態」とは、患者に投与するための薬物の物理的な処方物のことをいう。投薬形態としては、錠剤、カプセル、カプレット、液体、シロップ剤、ローション剤、舐剤、エアロゾル、パッチ、浣腸、オイル、軟膏、ペースト、再構成用の散剤、小袋、溶液、スポンジおよびワイプが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の文脈の中で、ガバペンチン処方物は、通常、錠剤またはカプセルの形態で患者に投与されるが、本発明において液体処方物も企図される。

30

【0083】

用語「投薬単位」とは、患者に投与される投薬形態の単一単位のことをいう。投薬単位は、代表的には、投薬単位の単回投与によって治療的な作用を達成するのに十分な量の薬物を含むように処方されているが、投薬形態の大きさに問題がある場合は、所望の治療的な作用を達成するために1つより多い投薬単位が必要となることがある。例えば、薬物の単一の投薬単位は、代表的には、1つの錠剤、1つのカプセルまたは食匙1杯の液体である。薬物の量が、投薬形態の大きさに関して物理的な制約を生じる場合には、1つより多い投薬単位が、治療的な作用を達成するのに十分な薬物を投与するために必要となり得る。例えば、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態の文脈の中で、ガバペンチンの治療有効量が、1800mgである場合、1800mgのガバペンチンという単一の投薬単位は、患者が不快感なく嚥下するには大きすぎることがあるので、患者は、複数の投薬単位のガバペンチンを投与される必要があり得る。そのような状況では、1800mgの治療的用量を達成するために、患者は、ガバペンチンの3つの600mgの錠剤もしくはカプセルまたは2つの900mgの錠剤もしくはカプセルを投与され得る。本発明の胃保持型ガバペンチンの投薬単位は、任意の特定の大きさの投薬単位（例えば、上に記載した600および900mgの錠剤またはカプセル）に限定されず、また、本発明において、快適な摂取を制限しない大きさの任意の投薬単位が、企図されることを理解するべきである。複数の300～900mgの錠剤またはカプセルの投与に対する代替手段として、大用量の

40

50

ガバペンチンを、投与時に半分に切断される単一の大きい投薬単位で調製してもよい。従って、1800mgの治療的用量のとき、1800mgの投薬単位をより容易に摂取するために2分の1または3分の1に切断することができる1800mgの錠剤を調製し得る。

【0084】

「1日総用量」は、そのプロトコルが、1日1回、1日2回または1日3回の薬物投与を指示しているかに関係なく、1つの24時間において患者に投与される薬物の総量である。従って、薬物の総量は、所定の24時間で合計することによって、患者が所定の日に投与される薬物の総量が決定される。ガバペンチンの場合、妥当であると見なされる最大1日総用量は、約9600mgであり、ガバペンチンの最も通常の1日用量は、1日あたり1800mg～2400mgの範囲である；しかしながら、特定の患者に投与されるべきガバペンチンの量は、処置が必要な患者の症状、ガバペンチンまたは通常の薬物に対する患者の耐性、患者のサイズおよび当業者が考慮しなければならない他の様々な因子によって変化することが理解される。

【0085】

用語「非対称な投薬」とは、24時間において特定の薬物を1回より多く等しくない用量で投与することをいう。例えば、特定の薬物の2回の非対称な投薬は、24時間において行われる。非対称な投薬は、代表的には、朝に低用量および夜に比例的に高くした用量として行われる。本発明の文脈の中で、本発明の胃保持型ガバペンチンの朝の用量は、夕方の用量の約2分の1、3分の1または4分の1であり得る。本発明の胃保持型ガバペンチンの代表的な非対称な投薬は、朝における600mgおよび夜における1200mg（1日総用量1800）、朝における800mgおよび夜における1500mg（1日総用量2300）、朝における1000mgおよび夜における2400mg（1日総用量3400）、朝における800mgおよび夜における3600mg（1日総用量4400）または朝における600mgおよび夜における6000mg（1日総用量6600）であり得る。ガバペンチンに対する非対称な投薬レジメンは、一般に、朝が低用量で夜が高用量で投与されるが、患者の要求、患者の症状の程度および患者の医師によって判断される他の因子に基づく理由で、朝の用量が夕方の用量を超える必要があり得る状況があってもよい。対照的に、用語「対照的な投薬」とは、24時間における2回の等用量の投与（例えば、所定の薬物の朝における300mgおよび夜における300mg）のことをいう。

【0086】

「漸増」は、患者に投与される薬物の1日総用量を増加させるプロセスである。「漸増」によって、患者の身体は、より高い用量に慣れることができ、そして患者は、量が増加していく一連の1日用量によって、その後続くより高用量の薬物に対して確実に備えることができる。例えば、ガバペンチンにおいて、維持用量が1500mgである場合、漸増プロトコルは、1日目に300mg、2日目（second day）に600mg、3日目に900mg、4日目に1200mgそして5日目に1500mgであり得る。このように、5日間の漸増スケジュールによって、患者が1500mgという維持用量に順応することができるようになる。

【0087】

「漸減」とも呼ばれる「離脱」は、1日総用量を減少させて、患者が維持用量からより低用量を受け入れるプロセスである。処置が必要な患者の症状が少なくなっているとき、または、処置している医師が、患者が維持用量を減らすことができるか否かを試験したいときに、「離脱」を行う。離脱は、事実上、漸増の正反対であり、1日あたりの維持用量をより低レベルに連続的に減少させることによって行う。離脱は、患者が実際に薬剤の摂取を完全に停止することができる状態であるか否かに応じて、0mgの薬物まで低下させることができる。

【0088】

「維持」は、患者の処置中の症状が、所望のレベルの軽減に達し、そしてそれを維持するのに必要な投薬量である。維持用量は、一般に、1日あたりの投薬量、例えば、120

10

20

30

40

50

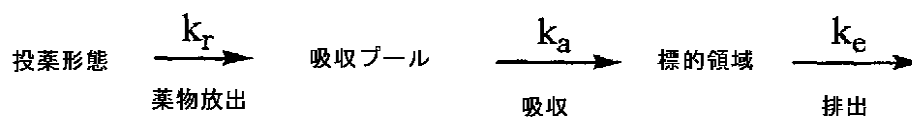
0 mg、1500 mg、1800 mg または 2400 mg である。維持用量は、一般に、設定された期間にわたって漸増され、維持される。上に記載したように、維持用量を離脱によって減少させてもよい。当業者に公知であるように、維持用量は、薬物の任意の副作用を最小限にするために設定される。

【0089】

用語「徐放性」は、薬物の放出が、即時型ではない、すなわち、「徐放性」処方物において、経口投与により即時放出型の薬物を吸収プールにもたらさない任意の投薬形態のことをいうと意図されている。この用語は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000) において定義されているような「非即時放出型」と交換可能に使用される。徐放性投薬形態の例としては、「遅延放出性」投薬形態、「持効性または持続放出性」投薬形態および「放出調節」投薬形態が挙げられる。上記参考文献中に記載されているように、即時型および非即時放出型は、以下の方程式：

【0090】

【化1】



を参照することによって動力学的に定義され得る。「吸収プール」は、特定の吸収部位に投与された薬物の溶液を意味し、 k_r 、 k_a および k_e は、それぞれ、(1) 処方物からの薬物の放出、(2) 吸収および (3) 排出についての 1 次速度定数である。即時放出型投薬形態において、薬物放出についての速度定数 k_r は、吸収速度定数 k_a よりもかなり大きい。徐放性処方物において、その逆が真、すなわち、 $k_r \ll k_a$ であり、投薬形態からの薬物放出の速度が、標的領域への薬物の送達における律速段階である。この簡易化モデルは、放出および吸収について単一の 1 次速度定数を使用していること、そして、任意の特定の投薬形態が有する徐放動態は、もっと複雑であり得ることに注意するべきである。しかしながら、本明細書中で使用されるとき、一般に、用語「徐放性」には、任意の非即時放出型処方物が含まれる。

【0091】

「遅延放出性」投薬形態は、経口投与した後に限られた時間が経過してから遅れて薬物が放出され、その後に、薬物放出が妨害されないという放出調節投薬形態のカテゴリーである。遅延放出性投薬形態は、酸に不安定な薬物を胃の低 pH から保護するため、または、必要に応じて、全身性曝露を最小限にしながら局所的な作用のために消化管を標的にするために使用されることが多い。腸溶コーティングは、遅延放出性投薬形態を製造するために頻繁に使用される。

【0092】

用語「持効性」と「持続放出性」とは、長時間にわたって薬物を徐々に放出する投薬形態のことをいうために本明細書中において交換可能に使用される。持続放出性投薬形態において、投薬形態からの薬物放出の速度は、長時間にわたって薬物の治療的な活性を維持するため、または、薬物の特定の用量に関連する任意の有毒作用を低減するために遅くされる。持続放出性投薬形態は、投薬の頻度が低いために服薬遵守を向上する投薬レジメンを患者に提供するという利点を有する。持続放出性投薬形態はまた、いくつかの薬物に関連するピーク関連の副作用を低減することもでき、また、投薬期間中に治療的な濃度を維持することができるので、投薬と投薬の間の不十分な治療的血漿濃度の期間が回避される。

【0093】

用語「放出調節」とは、遅延放出性と持続放出性の両方の処方物を含む投薬形態のこと

をいう。遅延放出性投薬形態、持続放出性投薬形態および放出調節投薬形態の製造は、当業者に公知であり、投薬形態に対する所望の活性薬剤の放出プロファイルをもたらすのに必要な賦形剤または賦形剤の組み合わせを含む投薬形態の処方物を含む。

【0094】

本明細書中に記載される「胃保持型」経口投薬形態は、持続放出性投薬形態のタイプである。胃保持型投薬形態は、下部消化管において吸収が低い薬物の送達または胃もしくはは上部消化管の疾患の局所的処置に有益である。例えば、本発明の胃保持型経口投薬形態のある特定の実施形態において、投薬形態が、胃腔において膨張し、食物供給様式で患者の胃腔に保持されて、その薬物が、高い治療的な作用のために放出され得る。Houら、Critt. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 20(6):459-497(2003)を参照のこと。

10

【0095】

用語「AUC」（すなわち、「曲線下面積」、「濃度曲線下面積」または「濃度－時間曲線下面積」）は、頻繁な間隔でサンプリングされた個体のプロットまたは個体の血漿濃度のプールのプロットに基づいて薬物のバイオアベイラビリティまたは吸収の程度を測定する方法のことをいうために使用される薬物動態学的用語であり；AUCは、患者の血漿中の未変化薬物の総量に正比例する。例えば、AUC対用量のプロットについての直線（すなわち、上向きの直線）は、その薬物が、血流にゆっくり放出され、一定量の薬物が患者に提供されていることを示唆している；AUC対用量が、線形関係である場合、このことは、通常、患者の血流への薬物の最適な送達を意味する。対照的に、非線形のAUC対用量曲線は、薬物が迅速に放出され、その薬物のいくらかが吸収されていないか、または、薬物が血流に入る前に代謝されていることを示唆している。本発明の文脈の中で、図3～6は、即時放出型ガバペンチン（NEURONTIN（登録商標））についての用量の関数としてのAUC（図3および5）と本発明の胃保持型ガバペンチンについての用量の関数としてのAUC（図4および6）との差を示している。表6および図2からのデータは、胃保持型ガバペンチンが、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンとほぼ等しいAUCを有することを示唆しているのに対し、図3～6に示されるグラフは、胃保持型ガバペンチンが、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンよりも大きいバイオアベイラビリティを実際に有し得ることを示唆している。

20

【0096】

用語「 C_{max} 」（すなわち、「最大濃度」）は、患者の血漿中の特定の薬物のピーク濃度を示すために使用される薬物動態学的用語である。本発明の文脈の中で、ガバペンチンの即時放出型処方物において、 C_{max} は、通常、胃保持型ガバペンチンの C_{max} よりも高い。なぜなら、後者が、前者よりもゆっくりと薬物を放出するので、同用量の胃保持型ガバペンチンは、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンと同程度のピーク濃度を達成しないからである。図2におよび実施例4の表6に示されているように、胃保持型ガバペンチン（600mg）の C_{max} は、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての C_{max} よりも約30%～約50%低い。

30

【0097】

用語「 T_{max} 」（すなわち、「最大濃度の時点」または「 C_{max} の時点」）は、薬物投与の時間経過中に C_{max} が観察される時点を示すために使用される薬物動態学的用語である。本発明の文脈の中で、 T_{max} もまた、即時放出型ガバペンチンよりも胃保持型ガバペンチンに対してのほうが長い。図2および実施例4の表6に示されるように、胃保持型ガバペンチン（600mg）についての T_{max} は、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンについての T_{max} よりも約1.5～約3.5時間長い（同程度から約40%～約80%遅い）。予想されるように、即時放出型ならびに胃保持型の成分を含む投薬形態は、即時放出型投薬形態についての T_{max} よりも高いが、純粋な胃保持型投薬形態についての T_{max} よりも低い T_{max} を有し得る。

40

【0098】

用語「半減期」は、体内に存在する薬物の残存量の50%を排出するのに必要な時間の

50

長さを示すために使用される薬物動態学的用語である。

【0099】

「薬学的に許容可能な」（例えば、「薬学的に許容可能なキャリア」または「薬学的に許容可能な酸付加塩」という表現において）とは、生物学的に望ましくないか、または別途望ましくない材料のこと、すなわち、任意の望ましくない生物学的作用を引き起こさずにか、または組成物中に含まれている他の成分のいずれかによって有害な様式で相互作用せずに、その材料が、患者に投与される薬学的組成物に組み込まれてもよいことを意味する。「薬理学的に活性な」誘導体におけるような用語「薬理学的に活性な」（または単に「活性な」）とは、親化合物と同じタイプの薬理学的活性をほぼ同程度で有する誘導体のことをいう。活性薬剤の誘導体（例えば、塩）のことをいうために用語「薬学的に許容可能な」を使用するとき、その化合物が、同様に薬理学的に活性であることを理解すべきである。賦形剤のことをいうために用語「薬学的に許容可能な」を使用するとき、この用語は、その賦形剤が、毒物学的試験および製造試験の必要な基準を満たしているか、または、FDAまたは同等の機関によって定められた *Inactive Ingredient Guide* に記載されていることを暗示している。

10

【0100】

用語「可溶性」は、本明細書中で使用されるとき、10重量%を超える、好ましくは、20重量%を超える水溶性を有する（20℃の水中で測定）薬物のことをいう。用語「わずかに可溶性」および「難溶性」とは、2重量%～10重量%の範囲の水溶性を有する（20℃の水中で測定）薬物のことをいうのに対し、0.001重量%～2重量%未満の範囲の水溶性を有する薬物は、「実質的に不溶性」と呼ばれる。

20

【0101】

用語「親水性」および「疎水性」は、一般に、水相における化合物の平衡濃度と有機相における化合物の平衡濃度との比である分配係数 P に関して定義される。親水性化合物は、1.0未満、代表的には約0.5未満の P 値を有し、 P が、オクタノールと水との間の化合物の分配係数である場合、疎水性化合物は、一般に、約1.0より大きい P 、代表的には、約5.0より大きい P を有する。本明細書中の重合体キャリアは、親水性であり、ゆえに、ヒトの体内に存在する体液などの水性の流体と適合する。

【0102】

用語「ポリマー」とは、本明細書中で使用されるとき、複数の共有結合したモノマー単位を含む分子のことをいい、それらとしては、分枝状、デンドリマー状および星状のポリマーならびに線状ポリマーが挙げられる。この用語はまた、ホモポリマーとコポリマーの両方、例えば、ランダムコポリマー、ブロックコポリマーおよびグラフトコポリマー、ならびに、非架橋ポリマーおよびわずかな中程度に実質的に架橋されたポリマー、ならびに、2つ以上の相互貫入架橋ネットワークを含む。

30

【0103】

用語「ベシクル」とは、本明細書中で使用されるとき、小型（例えば、0.01～1.0mm）の、類脂質性もしくは水性の材料のいずれかまたはその両方を含み得るか、またはそれらのいずれかもしくはその両方から構成され得る通常球状の構造物のことをいう。適当なベシクルとしては、アミノ酸から構成される、リポソーム、ナノ粒子およびミクロスフェアが挙げられるが、これらに限定されない。ベシクルは、通常、膜結合型であるが、それらは、必ずしも膜結合型である必要はなく、本発明の文脈の中で、用語「ベシクル」は、膜結合型構造と非膜結合型構造の両方を含む。

40

【0104】

用語「膨潤性」および「生体浸食性」（または単に「浸食性」）は、本発明の投薬形態において使用されるポリマーのことをいうために使用され、ここで、「膨潤性」ポリマーは、水を吸収することができ、結果として物理的に膨潤するポリマーであり、ポリマーが膨潤できる程度は、分子量または架橋の程度（架橋ポリマーの場合）によって決定され、「生体浸食性」または「浸食性」ポリマーとは、水性の流体にゆっくりと溶解し、そして／もしくはその流体において徐々に加水分解するポリマーのことをいい、そして／または

50

、「膨潤性」ポリマーは、胃または消化管の中で動いた結果として、その鎖自体が物理的にほどけるか、もしくはその鎖自体が化学分解するポリマーである。

【0105】

インビボにおける「放出速度」およびインビボにおける「放出プロファイル」とは、それらが、NMRシフト試薬または常磁性種、放射性の不透明な（radio-opaque）種もしくはマーカーまたは放射標識を使用して視覚的に観察され得るとき、あるいは、その血漿濃度プロファイルについて逆重畳などの数学的に決定されるとき、経口的に投与される投薬形態あるいは二重層もしくは多層の錠剤の活性薬剤含有層（胃が食物供給様式であるときに投与される）または活性成分の含量が、そのもとの大きさまたはレベルの0～10%、好ましくは、0～5%に減少するのに費やす時間のことをいう。

10

【0106】

用語「食物供給様式」とは、本明細書中で使用されるとき、代表的には、胃の中に食物が存在することによって患者において誘導される状態のことをいい、食物が与えられると、2つのシグナル（一方は、胃の膨満から生じるといわれており、他方は、胃の中の食物に基づく化学シグナルである）を生じる。いったん、食物供給様式が誘導されると、小さい粒子よりも大きい粒子のほうが、より長時間、胃の中に保持されることが見出されている；従って、食物供給様式は、代表的には、患者において、胃の中に食物が存在することによって誘導される。

【0107】

通常消化プロセスにおいて、胃を通過することは、消化様式、食後の様式または「食物供給様式」などと様々な呼ばれ方をする生理学的状态によって遅延する。食物供給様式の間、胃は、空腹時様式または「絶食時」様式である。これら2つの様式の違いは、胃十二指腸の運動活性のパターンにある。

20

【0108】

絶食時様式では、胃は、「空腹期強収縮群（interdigestive migrating motor complex）」または「IMMC」と呼ばれる周期性の活動を示す。この活動は、4つの相を生じる：

45～60分間継続し、最も穏やかであり、胃は、ほとんどまたは全く収縮しない第I相；

不規則で断続的かつ徐々に規模が大きくなるパターンで生じる収縮の一掃（sweeping）を特徴とする第II相；

胃と小腸の両方におけるぜん動性の波の激しい群発からなり、約5～15分間継続する第III相；および

30

次のサイクルが始まるまで継続して活動が低下していく移行期間である第IV相。

【0109】

4つすべての相についての総サイクル時間は、約90分である。最も大きい活動は、強力なぜん動性の波が、嚥下した唾液、胃の分泌、食物粒子および粒子状の残骸を胃から小腸および結腸に押し流す第III相に起きる。従って、第III相は、腸管の管理者として働き、次の食事のために上部管の準備をし、そして細菌の異常増殖を防ぐ。

【0110】

食物供給様式は、食物の消化時に栄養材料が胃に入ってくることによって開始される。この開始は、上部消化管の運動パターンの30秒から1分間の迅速かつ著明な変化と同時に起きる。この変化は、消化管に沿ったすべての部位においてほぼ同時に観察され、胃の内容物が遠位の小腸に達する前に生じる。いったん、食物供給様式が確立されると、胃は、1分あたり3～4回の連続した規則的な収縮を起こし、これは、絶食時様式のものと同程度であるが、大きさは、約半分である。幽門が部分的に開いているので、液体および小粒子は胃から腸に連続的に流れるが、幽門の開口部よりも大きいサイズの消化しにくい粒子は、胃の中に戻って（retropelled）、保持されるふりい効果が生じる。このように、このふりい効果によって、約1cmを超える粒子は、約4～6時間、胃に保持される。

40

50

【0111】

本発明の文脈の中で、用語「疼痛」とは、本明細書中で使用されるとき、ヒト個体または哺乳動物（本明細書中で「患者」とも呼ばれる）が経験する疼痛状態（非侵害受容性疼痛、すなわち、神経因性疼痛、交感神経性疼痛またはその両方を含む）のことをいう。本明細書中で使用されるとき、用語「疼痛」は、非侵害受容性疼痛状態に加えて侵害受容性疼痛状態を含む混合型の疼痛症候群を含むとも意図される。神経因性疼痛の例としては、糖尿病性ニューロン障害、HIV感覚性ニューロン障害、帯状疱疹後（または帯状ヘルペス後）神経痛、開胸術後の疼痛、三叉神経痛、神経根障害、化学療法に関連する神経因性疼痛、反射性交感神経性ジストロフィまたは神経損傷（例えば、手根管症候群）としても知られるカウザルギー、背痛、末梢神経障害（脚および中枢神経系から伸びる領域に生じる広範な神経損傷としても知られる）、エントラップメントニューロパシー（例えば、手根管症候群（carpel tunnel syndrome））、幻肢痛および複合性局所性疼痛症候群が挙げられるがこれらに限定されない。先に述べたように、交感神経性疼痛は、最も多くは、腕および脚の骨折後および軟部組織損傷後に生じる。疼痛は、定義し、特徴付けることが困難であるので、特定の非侵害受容性疼痛状態（例えば、神経痛の神経因性疼痛状態）について処置される患者は、交感神経性疼痛状態を生じているかもしれないし、侵害受容性疼痛状態を生じているかもしれないことが理解される。この点において、用語「疼痛」は、本明細書中で使用されるとき、非侵害受容性疼痛（すなわち、神経因性疼痛と交感神経性疼痛の両方を含む疼痛）または非侵害受容性疼痛状態を伴う侵害受容性疼痛の混合型の症候群を含む混合型の疼痛症候群を含めるために使用される。非侵害受容性疼痛の混合型の症候群の例は、閉経後の症状に関連する疼痛または慢性骨盤痛症候群に関連する疼痛である。片頭痛は、神経因性疼痛と体性（すなわち、侵害受容性）疼痛との混合である、疼痛状態の混合型の症候群の1つの例であると考えられている。

【0112】

疼痛に関して、用語「処置する」および「処置」とは、本明細書中で使用されるとき、疼痛症状の重症度および／または頻度の低減、疼痛症状の排除ならびに／または疼痛症状の根本の原因および疼痛症状によって引き起こされる損傷の改善もしくは治療のことをいう。他の状態または疾患に関して、用語「処置する」および「処置」は、疾患を阻害する以下の作用、すなわち、その発症を停止する作用；または疾患を軽減する作用、すなわち、疾患の後退を引き起こす作用を含む。

【0113】

予防は、疼痛症状の発生および／またはその根本原因を遅延させることまたは阻害すること、例えば、疾患に罹患しやすくなっている可能性があるが、まだその疾患を有していると診断されていない被験体が疾患を発症するのを遅延させることまたは阻害することを含む。

【0114】

活性薬剤

本発明の投薬形態とともに使用され得る活性薬剤は、GABAアナログガバペンチンおよび関連のGABAアナログプレガバリン（S）-（3-アミノメチル（aminomethyl））-5-メチルヘキサン酸（methylhexanoic acid）または（S）-イソブチルGABAを含む。本明細書中に記載される投薬形態の製造および方法において、ガバペンチンおよびプレガバリンに加えて他のGABAアナログを活性薬剤として使用してもよいことが企図される。本発明の文脈において使用され得る他のGABAアナログの例としては、シス-（1-S, 3R）-（1-アミノメチル）-3-メチルシクロヘキサン）酢酸；1 α , 3 α , 5 α -（1-アミノメチル）-（3, 5-ジメチルシクロヘキサン）酢酸；（9-（アミノメチル）ビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル）酢酸；および（7-（アミノメチル）ビシクロ（bicyclic）[2.2.1]ヘプト-7-イル）酢酸が挙げられるがこれらに限定されない。Bryansら、J MED CHEM 41:1838-1845（1998）；Bryansら、MED RES REV 19:149-177（1999）。

【0115】

本発明の文脈の中で、GABAアナログは、好ましくは、双性イオンの形態を含む遊離した両性の形態で使用される；しかしながら、ガバペンチン、プレガバリンおよび／または、生物学的もしくは他の理由で望ましくなくない他のGABAアナログの生物学的な有効性および特性を保持している薬学的に許容可能な塩の形態、水和物または溶媒和化合物もまた、使用することができ、優れたバイオアベイラビリティを示し得る。この点において、本明細書中で使用されるとき、用語「ガバペンチン」および「プレガバリン」ならびに「GABAアナログ」は、その薬剤自体ならびにその薬学的に許容可能な塩を含むと意図される。

【0116】

薬学的に許容可能な塩は、両性であってもよいし、内部塩 (internal salt) の形態で存在してもよい。この点において、ガバペンチン、プレガバリンおよび本明細書中に記載される他のGABAアナログは、酸付加塩および塩基とともに塩を形成し得る。そのような塩を形成するために使用され得る代表的な酸の例としては、鉱酸 (例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸) または有機酸 (例えば、有機スルホン酸および有機カルボン酸) が挙げられるがこれらに限定されない。無機塩基とともに形成される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から得られる塩としては、例えば、第1級、第2級および第3級アミン、置換アミン (天然に存在する置換アミンを含む) および環状アミン (イソプロピルアミンを含む)、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ペペラジン、ペペリジン、N-エチルペペリジンの塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩およびシュウ酸塩が挙げられる。本発明はまた、ガバペンチン処置とともに1つ以上のさらなる治療薬の投与を企図する。これらのさらなる治療薬の選択は、処置される特定の疾患状態または病状に依存する。

【0117】

上に記載した様々な疼痛状態のいずれかを処置するために本発明の胃保持型ガバペンチンとともに使用され得るさらなる治療薬としては、抗痙攣薬、三環式抗うつ薬、オピオイド類および第2の鎮痛薬が挙げられる。適当な抗痙攣薬の例としては、カルバマゼピン、フェニトインおよびラモトリジンが挙げられる。適当な三環式抗うつ薬の例としては、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミンおよびデシプラミンが挙げられる。適当なオピオイド類の例としては、オキシコドンおよびトラマドールが挙げられる。

【0118】

ガバペンチン胃保持型投薬形態が、片頭痛の予防的処置のために投与される本発明のそれらの実施形態に対して、そのようなさらなる治療薬は、三環式抗うつ薬 (アミトリプチリン、ドキシペリン、イミプラミン、マプロチリン、プロトリプチリン、デシプラミン)、SSRI (フルオキセチン)、トリプチン (triptine) (スマトリプタンなど) およびエルゴタミンからなる群から選択され得る。

【0119】

さらなる治療薬が、第2の鎮痛薬である場合、本発明の胃保持型ガバペンチンの処置プロトコルを補完する任意の鎮痛薬は、疼痛状態をすぐに処置するためにガバペンチンとともに、同時または異なる時点で投与され得る。第2の鎮痛薬は、代表的には24時間中に少なくとも1回投与され得、疼痛の処置に有効な任意の鎮痛薬であり得る。本発明の胃保持型ガバペンチンと組み合わせて使用され得る鎮痛薬の1つのタイプは、非ステロイド性抗炎症薬 (「NSAID」) である。

【0120】

投薬レジメンおよび薬物動態

一般に、特定の投薬形態の投与の頻度は、有効な様式で過剰用量ではなく最も有効な結

10

20

30

40

50

果をもたらすように決定され、特定の薬物の特性（その薬理学的特性と溶解性などのその物理的特性の両方を含む）に従って変化する。いくつかの実施形態において、透過性などの膨潤性マトリックスの特性および薬物とポリマーとの相対量も、投与頻度に影響し得る。ほとんどの場合において、投薬形態は、8時間毎に1回、12時間毎に1回または24時間毎に1回の投与で有効な結果が達成されるように調製される。先に記載したように、患者が嚥下する錠剤またはカプセルに物理的な制約が存在するので、ほとんどの投薬形態は、単一の投薬単位内に限られた量の薬物だけを支持することができる。

【0121】

1つの実施形態において、本発明は、疼痛状態の処置を必要とする患者に、ガバペンチンまたはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を1日1回または1日2回の投薬レジメンで患者に投与される胃保持型投薬形態で投与することによって疼痛状態を処置する方法に関する。本発明の方法は、ガバペンチンの従来の即時放出型処方物で現在処置されている多くの疼痛状態を処置するために有用であり、その疼痛状態としては、例示の目的で、神経因性疼痛、交感神経性疼痛、神経因性疼痛と交感神経性疼痛との混合または神経因性疼痛または交感神経性疼痛と侵害受容性疼痛との混合を示す疼痛状態が挙げられるがこれらに限定されない。

【0122】

本発明の文脈の中で、本発明の胃保持型ガバペンチンは、ガバペンチン投与プロトコルによって患者の服薬遵守を改善するという利点を有する。なぜなら、この薬物は、即時放出型投薬形態のガバペンチンに必要な複数回の投与ではなく、1日1回または1日2回の投薬レジメンで投与されるからである。本発明の1つの実施形態において、胃保持型ガバペンチン投薬形態が、食物供給様式で投与されるとき、その胃保持型ガバペンチン投薬形態は、ある時間にわたって胃に保持され、その薬物の放出は、即時放出型投薬形態の放出時間よりも延長される。本発明の1つの実施形態は、ガバペンチンの治療有効量の投与が必要な患者にそのような投与を行う方法に関し、その方法は、ガバペンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を胃保持型投薬形態で、1日あたり、朝に1回または夜に1回という投薬レジメンで投与する工程を含む。別の実施形態は、ガバペンチンの治療有効量が必要な患者にそれを投与することを含み、ガバペンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を胃保持型投薬形態で1日2回の投薬レジメンで1日に2回、例えば、朝に1回および夜に1回、投与する工程を含む。

【0123】

前述に加えて、本発明の胃保持型投薬形態の1つの実施形態は、同程度の用量の即時放出型（IR）ガバペンチンと比較して、患者の血液中の薬物の最大血漿濃度を低下させることによって、その薬物からの任意の副作用を低減し得る。以下の考察は、例示の目的であって、本発明の投薬形態をガバペンチンのみに対して限定する目的ではなく、ガバペンチンを参照する；この点において、プレガバリンおよび他のGABAアナログは、ガバペンチンと同様に振舞うと予想される。

【0124】

ガバペンチンが、飽和性の輸送メカニズムを用いてGI（消化）管において高度に吸収され、また、その投薬形態が、吸収領域に長時間薬物を維持することができ、その結果として、薬物のバイオアベイラビリティを改善することができるので、胃保持型投薬形態は、ガバペンチンの送達に特に有益である。本発明の胃保持型ガバペンチンの放出速度がより遅いので、従来の投薬形態のキャリア媒介性輸送の飽和が、回避される。本発明の胃保持型投薬形態は、上部消化管における移行に長時間を費やすためにガバペンチンの送達に特に有益であり、そのことから、その薬物が、好ましい吸収領域において適切に吸収されることが可能となる。さらに、図2に示されるように、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態は、この薬物についての T_{max} を増大させ、この薬物についての C_{max} を低下させることにより、この薬物の中枢神経系（CNS）の副作用（例えば、傾眠、眩暈、疲労、運動失調、体重増加、末梢浮腫、下痢、頭痛、口渇、かすみ目および／または可逆性の視野狭窄）の発生および／または重症度の低下がもたらされ得る。

【0125】

本発明の1つの実施形態において、胃保持型ガバペンチンは、1日1回の投薬レジメンにおいて、処置される疾患状態または病状に応じて約300mg/日～約9600mg/日の範囲のガバペンチンという1日総用量で投与される。

【0126】

本発明の別の実施形態において、胃保持型ガバペンチンは、1日2回の投薬レジメンにおいて、約300mg/日～約9600mg/日の範囲のガバペンチンという1日総用量で朝および夜に投与される。

【0127】

ガバペンチンの1日総用量が、1000mg以上である場合、患者は、好ましくは、患者が許容できる最大維持用量まで漸増される。漸増は、1日1回と1日2回の両方の投薬レジメンにおいて好ましいものである。

【0128】

1日2回の投薬レジメンでは、対称または非対称な投薬レジメンにおいて2回を投与され得る。対照な投薬レジメンでは、朝の用量は、夕方の用量と同じである。従って、対称な投薬レジメンは、単一の24時間において600mgのガバペンチンという1日総用量に対して、朝における300mgのガバペンチンおよび夜における300mgのガバペンチンからなり得る。ガバペンチンを用いて、特定の疾患状態または病状を処置するために、より少ない用量のガバペンチンを使用する場合に、対称な投薬レジメンが、最良である。非対称な投薬レジメンにおける1日2回の投薬レジメンでは、朝の用量および夕方の用量は、同じではない。特定の疾患状態または病状を処置するために、高用量のガバペンチンを使用する場合、非対称な投薬レジメンが、好ましい。非対称な投薬レジメンの例は、例えば、1500mg/日という1日総用量に対して朝における300mgおよび夜における1200mg；4200mg/日という1日総用量に対して朝における600mgおよび夜における3600mg；または6900mg/日という1日総用量に対して朝における900mgおよび夜における6000mgであり得る。例えば、非対称な処置クールの間に、朝および夕方の用量に対して異なる投薬を行う場合、差次的投薬レベルもまた、投薬レジメンに使用され得る。このシナリオのもと、投薬レジメンの特定の部分において、患者は、朝の用量を少なくしていき、かつ夕方の用量を多くしていくか、または、朝の用量を多くしていき、かつ夕方の用量を少なくしていくという投薬を受け得る。

【0129】

1日に1回と1日に2回の両方の投薬レジメンについての個別の投薬単位は、通常、1投薬単位あたり約100mg～約1800mgのガバペンチンを含む。現在、本発明の胃保持型ガバペンチンについての任意の投薬レジメンは、単一の投薬単位におけるガバペンチンの量と、1日あたりの所望の用量および/または維持用量を達成するために一緒に消費され得る錠剤またはカプセルの数との両方を考慮に入れなければならない。例えば、1800mgの胃保持型ガバペンチンの1日1回の投薬を含む投薬レジメンについて、夕食時に3個の600mg錠剤または1個の1200mg錠剤もしくはカプセルを、1個の600mg錠剤とともに摂取してもよい。患者が1200mg錠剤は大きすぎると感じる場合は、患者は、2個の600mg錠剤または3個の400mg錠剤を摂取してもよい。1800mgの胃保持型ガバペンチンの1日2回の投薬を含む投薬レジメンについて、600mgを朝食とともに摂取し、そして1200mg（1つまたは複数の投薬単位で）を夕食とともに摂取してもよい。

【0130】

胃保持型処方物が、胃での滞留時間を増大させるために食物供給様式における投薬に依存する膨潤性マトリックスである本発明の実施形態についての投与のすべての様式について、胃保持型ガバペンチン投薬形態は、好ましくは、食物供給様式、すなわち、食事と同時にまたは食事の直後に投与される。ガバペンチンの副作用のうちの2つは、傾眠および眩暈であるので、可能であるとき、患者は、1日1回、夕食時に投薬されるか、または1日2回の投薬で、より多い用量を夕食時に投薬されることが好ましい。このように、患者は

、副作用の間に睡眠をとることによって副作用を回避し得るので、服薬遵守がより良好になり、投薬レジメンの最適化が可能となる。食物供給様式で夜に投与されるとき、本発明の胃保持型ガバペンチンの1つの実施形態は、夜から翌日にかけての処置において患者の特定の疾患状態または病状を継続して軽減する。本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態は、長時間にわたる処置において疾患状態または病状からの軽減をもたらすことができる。なぜなら、この投薬形態は、ガバペンチンの持続放出性と消化管における薬物の優れた吸収の両方を可能にするからである。

【0131】

先に記載したように、本明細書中に記載の1日1回と1日2回の両方の投薬レジメンを用いて、ガバペンチンの1日総用量を、維持用量とも呼ばれる1日あたりの最大量まで漸増してもよい。漸増プロセスのための時間の長さは、個別の患者によって異なるが、通常、約2日～約2週間の範囲である。同様に、患者のガバペンチンの治療クルの完了が近くなると、数日または数週間にわたってゆっくりと薬剤が減少していくことに患者の身体が順応する機会を有するように患者は維持用量から離脱し得る。

【0132】

本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態が、本明細書中に記載されるような1日1回または1日2回の投薬レジメンで投与され得ることは、即時放出型ガバペンチンの挙動と比較して、特に驚くべきことであり、予期しないことである。特に、即時放出型ガバペンチンは、結腸内で十分に吸収されず、また、所望のレベルの疼痛緩和を達成するために少なくとも1日に3回投与しなければならないほど半減期が短い。非胃保持型持続放出性ガバペンチン処方物は、かなりの割合の薬物を下部消化管に送達し得るので、その薬物は、十分に吸収されず、それによって、等用量の即時放出型のバイオアベイラビリティと比較して、薬物のバイオアベイラビリティが低下する。従って、ガバペンチンの胃保持型投薬形態は、バイオアベイラビリティが著しく損なわれずにガバペンチンの長時間の送達を可能にする。しかしながら、本発明の胃保持型ガバペンチンの吸収が遅いことによって、疼痛緩和が改善され、かつ、有害な副作用の発生が悪化することなく、1日1回または1日2回の投薬レジメンという薬物投与が可能となる。図2および実施例4の表6には、ガバペンチンの血流への放出が即時放出型ガバペンチンと比較して遅いという、 C_{max} 測定値による証拠が提供されている。表6中のデータは、胃保持型ガバペンチンが、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンの C_{max} よりも約30%～約50%低い C_{max} を有することを示している。

【0133】

C_{max} の低下に加えて、本発明の胃保持型投薬形態はまた、高い T_{max} を示し（図2および実施例4の表6）、これにより、本発明の胃保持型ガバペンチンの効果が、即時放出型ガバペンチンと比較してより長く継続することのさらなる証拠が提供される。表6中のデータは、600mgの胃保持型ガバペンチンが、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンの T_{max} よりも約1.5～約3.5時間長い（同程度から約40%～約80%遅い） T_{max} を有することを示している。

【0134】

本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態のさらに驚くべきかつ予想外の特徴は、胃保持型投薬形態によって、高用量のガバペンチンのバイオアベイラビリティを、同程度の用量の即時放出型ガバペンチンよりも高くすることができることである。特に、NEURONTIN（登録商標）（新薬申請（「NDA」）20-235）の新医薬品承認審査概要によれば、4人の被験体における600mg、800mg、1200mgおよび1600mgの正規化AUC（600-mg）は、そのAUCが、定常状態で得られたとき、それぞれ53%、37%、38%および29%であった。本発明の1つの実施形態について、健康志願者に対して食事の直後に単一用量として600mg、1200mg、1800mgおよび2400mgの漸増投与量についてのAUC_{0-∞}値（ng・時/ml）（19人の被験体の幾何平均値）は、それぞれ35698、63209、90894および108572（最も近い整数に丸めた）であった。単一用量についてのAUC_{0-∞}が、投薬と

投薬の間で測定されるときに、定常状態のAUCと等しいので、両方の場合におけるAUC値が、 $AUC_{0-\infty}$ を表しており、比較が可能である。ゆえに、そのAUCと600mg用量において得られ、投与された用量について正規化されたAUCとの比が得られる場合に、600mg、800mg、1200mgおよび1600mgのNEURONTIN（登録商標）カプセルについての比は、それぞれ1.0、0.698、0.717および0.547であるのに対し、600mg、1200mg、1800mgおよび2400mg用量の本発明の1つの実施形態についての比は、それぞれ1.0、0.882、0.843および0.753である。このように、NEURONTIN（登録商標）カプセルについて用量を600mgから1600mgに増加させるとき、吸収される用量の割合が、約50%低下する。対照的に、本発明の1つの実施形態においては、用量を600mgから2400mgに増加させるとき、吸収される用量の割合は、約25%低下し、そして、1800mgに増加させるときは15%減少するだけであり、このときの割合は、即時放出型NEURONTIN（登録商標）の600mg用量に対してほぼ50%減少していた即時放出型NEURONTIN（登録商標）の1600mgの用量のときよりもまだ高い。図3～6では、AUC測定を通して、即時放出型ガバペンチンと比較して、本発明の胃保持型ガバペンチンの高いバイオアベイラビリティが証明される。さらに、実施例12では、1日総用量が1800mgと同じであるとき、1日あたり2回のガバペンチンについての24時間のAUCが、1日あたり3回のNEURONTIN（登録商標）についてのAUCと類似であることが証明されている。

10

【0135】

20

さらに、ガバペンチンは、飽和性の吸収を示すと知られている（すなわち、薬物は、飽和量までしか吸収されない）ので、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態が、従来の即時放出型ガバペンチン投薬形態の治療的な作用を果たすのに十分なバイオアベイラビリティを保持しながら、即時放出型ガバペンチンに対して2～6倍の用量で投与することが可能であるということはまた、驚くべきことであり、かつ、予想外のことである。図4および6に示されているように、本発明の胃保持型ガバペンチンの吸収がより遅いことにより、1回の投薬で投与される胃保持型ガバペンチンの600mgから2400mgの範囲でほぼ直線の吸収が可能になる。図3および5は、即時放出型ガバペンチン（すなわち、NEURONTIN（登録商標））が1200mgで飽和し、ゆえに、1200mgを超える投薬量で患者にさらに薬物を送達することには利用できない（いずれの場合に対しても1200mgが吸収されないわけではないが）ことを示している。飽和性の吸収メカニズムはまた、本発明と比較するとき、NEURONTIN（登録商標）に対するNDAにおいて観察されたバイオアベイラビリティのより大きな低下を説明し得る。

30

【0136】

本発明の胃保持型ガバペンチンの1日1回または1日2回の投薬レジメンの特に有益な利点は、1日1回の投薬が夜に行われるか、または1日2回の投薬のうち、用量の多いほうの投薬が夜に行われるとき、患者は、夜の間にガバペンチンの治療的な作用を受けることができることである。本発明の胃保持型投薬形態でのこの薬物の直線的な吸収の結果として、ガバペンチンは、夜の間に連続的に放出され、それによって、連続した治療が提供される。実施例10の表9～12は、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態を用いて行われた臨床試験から得られたデータを示しており、ここで、ガバペンチンは、1日1回および1日2回の投薬レジメンで投与された。さらに、実施例12では、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態を用いて行われた臨床試験から得られたデータが示されており、ここで、ガバペンチンは、1日1回および1日2回の投薬レジメンで投与された。

40

【0137】

本発明の胃保持型ガバペンチンの別の有益な利点は、本発明の胃保持型ガバペンチンが、夕食とともに十分に高い用量で投与されるときに、代表的には他の方法で投与された高投薬量のガバペンチンに関連する傾眠および／または眩暈が、夜の睡眠で軽減されることである。夜に高用量の胃保持型ガバペンチンを投与する別の利点は、この投薬形態によって、起床時および潜在的には次の夜の投与まで翌日中ずっと、連続した治療が可能とな

50

ることである。必要に応じて、そして、必要であれば、より多い夜の投薬を補うために、朝に低用量（例えば、300mg）の投薬を行ってもよい。（食事とともに）長時間維持されなければならない胃の運動性（食物供給様式によって誘導される）が、日中よりも夜間において低いという利点もある。

【0138】

本発明の別の利点は、ガバペンチンの治療的に有効な用量を達成できない患者をガバペンチンで効率的に処置することを可能にし得ることである。副作用を許容することができないためにガバペンチンの有効用量に達することができない患者にとって、両方が単一用量として投与される場合の、同程度のIR用量よりも低い最大濃度（ C_{max} ）と持続放出性との組み合わせ、ならびに、その用量のすべてまたは多い割合が夕食後に投与される投薬レジメンによって、副作用の発生が低下し、患者が治療的に有効な用量に達することが十分可能となり得る。さらに、数人の患者は、高用量による有効性の増大を生じないために、効率的にガバペンチンで処置できないかもしれない。本発明は、即時放出型ガバペンチンと比較して、高用量で投与した用量のより大きいパーセンテージを吸収させることができるので、即時放出型ガバペンチンが不適当であることが見出されている数人の患者は、有効な処置を受けることが可能となり得る。従って、投薬レジメンの組み合わせ、ガバペンチンの高いバイオアベイラビリティ（即時放出型ガバペンチンと比較して）およびガバペンチンの長時間の持続放出性は、副作用の発生の減少を可能にし得、結果として、より多くの患者が、有効な用量に達することができうらという有効性の改善を可能にし得る。

【0139】

先に述べたように、患者は、維持用量（すなわち、患者に対する許容可能な最大濃度または患者にとって好ましい最大濃度）まで漸増され得る。患者の治療的な要望、維持用量の大きさおよびガバペンチンに対する患者の明らかな耐性に応じて、漸増は、数日間または数週間にわたって行い得る。漸増は、通常、投与している医師によって判断される。

【0140】

同様に、患者の身体が少ない薬剤に順応することができ、ガバペンチン療法が低用量で十分であるか否かを判定することができる漸進的なプロセスで、患者を高い維持用量から用量0まで離脱させてもよい。

【0141】

ガバペンチンに加えてさらなる治療薬の投与が望まれるとき、そのさらなる活性薬剤を、ガバペンチンと同時に投与してもよいし、異なる時間に投与してもよい。患者の服薬遵守を促進する目的で、上述のさらなる薬剤のいずれかを同時に投与することが、好ましい。

【0142】

投薬形態

本発明の方法におけるガバペンチンを送達する際の使用に適したいくつかの薬物送達系が存在し、それらは、特に胃保持型処方物を目的として作製されており、例えば、Franzらに対する米国特許第5,232,704号に記載されている膨潤性二重層；Wongらに対する米国特許第6,120,803号に記載されている帯を有する多層錠剤；Sinnreichに対する米国特許第4,996,058号に記載されている膜囊（membrane sac）および気体発生剤；Shellらに対する米国特許第5,972,389号およびShellらに対するWO98/55107に記載されている膨潤性で親水性のポリマー系であり；これら特許文献のすべては、本明細書中に参考として援用される。

【0143】

投薬形態が、食物供給様式において保持される程度の大きさに膨潤する親水性ポリマーを含む胃保持型投薬形態が、特に興味深い。例えば、胃保持型投薬形態は、高い膨潤能を有するポリマー（例えば、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピメチルセルロース）を含み得る。そのポリマーは、好ましくは、膨潤を促

進し、ガバペンチンの放出を制御する中程度から高い分子量（ $4 \times 10^3 \sim 10^7$ を超える）を有する。本発明の1つの実施形態において、そのような分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーは、1%水溶液の粘度が、約4000 c p s から100,000 c p s 超であるように利用される。適当なポリエチレンオキシドポリマーの例は、約200~700万の分子量（粘度平均）を有するものである。代表的な投薬形態は、投与後の1時間以内にもとの体積の約115%に膨潤するべきであり、その後、もとの体積の130%以上の体積に膨潤するべきである。充填剤、結合剤、潤滑剤および他の添加剤もまた、当業者に周知のように胃保持型投薬形態内に含まれ得る。

【0144】

本発明の胃保持型投薬形態は、ガバペンチンが、インビボとインビトロの両方において、少なくとも5時間以上、代表的には、約8~10時間にわたって送達されるような薬物送達プロファイルを提供する。持続性の送達を提供するために、1時間後に少なくとも40重量%のガバペンチンが投薬形態中に保持される、すなわち、薬物の60重量%以下が最初の1時間で投与されることが好ましい。さらに、ガバペンチンの実質的にすべてを、意図される時間（代表的には約6~12時間）にわたって送達する投薬形態を利用することが望ましいことがあり、ここで、実質的にすべてとは、投与されるガバペンチンの少なくとも約85重量%（通常、当該分野では、実質的にすべてとは、80重量%と教示されている）のことを意味するとみなされる。

【0145】

本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態は、当該分野で確立された技術によって作製され得、その技術としては、湿式造粒、流動床造粒、乾式造粒、直接圧縮などが挙げられる。

【0146】

本発明の1つの実施形態において、ガバペンチン投薬形態は、投薬形態が食物供給様式において保持されるような大きさに寸法的に拘束されなくなるように膨潤する1つ以上の親水性ポリマーを含む。そのポリマーは、好ましくは、膨潤を促進し、ガバペンチンの放出を制御する中程度から高い分子量（ $4 \times 10^3 \sim 10^7$ を超える）を有する。代表的な投薬形態は、投与後の1時間以内にもとの体積の約115%に膨潤するべきであり、その後、もとの体積の130%以上の体積に膨潤するべきである。ポリマーの分子量は、溶液中でのポリマーの粘度に基づいて選択され得る。例えば、ポリマーは、1%水溶液が、4000 c p s（センチポアズ）から100,000 c p s を超える範囲の粘度を有するように選択され得る。そのようなポリマーの例としては、例示目的で、高い膨潤能を有するポリマー（例えば、ポリエチレンオキシド（「PEO」）、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロースとしても知られる「HPMC」））が挙げられるがこれらに限定されない。適当なPEOポリマーの例は、約200~700万の分子量（粘度平均）を有するものである。

【0147】

本発明の別の実施形態において、ガバペンチンを上部消化管に放出するPEOおよびHPMCを含むマトリックスを有する胃保持型の膨潤性で持効性の投薬形態が提供される。この投薬形態は、単層または二重層の錠剤であり得る。投薬形態が、二重層の錠剤である場合、一方の層は、ガバペンチンを放出する活性薬剤含有層であり、他方の層は、膨潤層または浮動層である。胃保持型の膨潤性で持効性の処方物に関するさらなる詳細は、Guslerらに対する共同所有の米国特許第6,723,340号に見られ得、それは、本明細書中に参考として援用される。実施例1、2および3には、PEOおよびHPMCを用いた乾式造粒によって作製された胃保持型で膨潤性のガバペンチン投薬形態の処方物について記載されている。

【0148】

代表的な投薬形態は、インビボとインビトロの両方に基づいてガバペンチンが、少なくとも5時間、代表的には約8~10時間にわたって送達される薬物送達プロファイルを提供し得る。持続性の送達を提供するために、少なくとも40重量%のガバペンチンが、1

10

20

30

40

50

時間後に投薬形態内に保持される、すなわち、60重量%以下の薬物が、最初の1時間で投与されることが好ましい。さらに、ガバペンチンの実質的にすべてを、意図される時間（代表的には約6～12時間）にわたって送達する投薬形態を利用することが望ましいことがあり、ここで、実質的にすべてとは、投与されるガバペンチンの少なくとも約85重量%（通常、当該分野では、実質的にすべてとは、80重量%と教示されている）のことを意味するとみなされる。

【0149】

本発明の1つの実施形態において、ガバペンチンの胃保持型投薬形態は、胃においてガバペンチンの持続放出性を可能にするカプセル投薬形態であり、それには：（a）胃液と接触すると膨らみ、そして、二酸化炭素または窒素およびガバペンチンまたはその薬学的に許容可能な塩を放出することができる薬剤を含む少なくとも1つの成分；（b）成分（a）を含み、膨張によって膨らみ、胃中の水相に浮き、そして胃液に対して透過性である小袋の形態の少なくとも1つの親水性膜；および（c）成分（a）および（b）を含み、そして、胃液の作用のもとで胃において遅れることなく崩壊するカプセル投薬形態が含まれる。成分（a）はまた、薬学的に許容可能な親水性の膨潤剤（例えば、セルロースの低級アルキルエーテル、デンプン、水溶性脂肪族または環式ポリ-N-ビニルアミド、ポリビニルアルコール、ポリアクリレート、ポリメタアクリレート、ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物）ならびに薬学的投薬形態の製造に使用される他の材料も含み得る。このタイプの投薬形態の例に関するさらなる詳細は、Sinnreichに対する米国特許第4,996,058号に見られ得る。

【0150】

本発明の別の実施形態において、ガバペンチンの胃保持型投薬形態は、ガバペンチンを患者の胃、十二指腸および小腸に放出するための持続放出性経口薬物投薬形態であり、それには：（i）胃液から水を吸収することによって寸法的に拘束されなくなるように膨潤することにより、粒子の大きさが大きくなって、食物供給様式が誘導されている患者の胃における胃貯留が促進され；（ii）胃液と接触することによって拡散または浸食を開始する場合に、その時間にわたって徐々にガバペンチンを拡散するか、または、ポリマーが浸食され；そして（iii）その時間に対応する速度での拡散またはポリマーの浸食の結果として、ガバペンチンを患者の胃、十二指腸および小腸に放出する、ポリマー内に分散されるガバペンチンまたはその薬学的に許容可能な塩からなる単一または複数の固体粒子が含まれる。代表的なポリマーとしては、ポリエチレンオキシド、アルキル置換セルロース材料およびそれらの組み合わせ、例えば、高分子量のポリエチレンオキシドおよび高分子量または高粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロース材料が挙げられる。このタイプの投薬形態の例に関するさらなる詳細は、Shellらに対する米国特許第5,972,389号およびShellらに対するWO9855107に見られ得る。

【0151】

さらに別の実施形態において、二重層の錠剤は、活性薬剤含有層からガバペンチンを上部消化管に放出し、他方の層は、膨潤層または浮動層である。この投薬形態の詳細は、Franzらに対する米国特許第5,232,704号に見られ得る。この投薬形態は、Wongらに対する米国特許第6,120,803号に記載されているような不溶性の材料の層によって囲まれていてもよい。

【0152】

本発明の別の実施形態は、ポリ（エチレンオキシド）およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むマトリックスを有する胃保持型の膨潤性で持効性の錠剤を使用する。この投薬形態は、実施例1に例示され、また、さらなる詳細は、Guslerらに対する米国特許出願公開番号20030104053に見られ得る。

【0153】

本発明のさらなる実施形態において、長時間にわたって上部消化管に移動するのに十分な大きさを有するように処方物化された投薬形態が提供される。そのような錠剤は、少なくとも800mgのガバペンチン、代表的には800～1200mgを含み得る。これら

の大型の投薬形態の製造に有用な材料および技術は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000) および Ansel ら、PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, 6th Ed. (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995) に記載されている。これらの大型の投薬形態は、膜でコーティングされているか、または浸透圧ポンプシステムを備えていることが好ましい。適当な膜としては、ポリマーコーティング剤（例えば、セルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレートおよびエチルセルロース）が挙げられる。浸透圧ポンプは、Theeuwes に対する米国特許第 3, 845, 770 号および Theeuwes に対する米国特許第 3, 977, 404 号に記載されている。

10

【0154】

これらの大型投薬形態の製造に有用な多くの材料は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000) および Ansel ら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, , 6th Ed. (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995) に記載されている。そのコアは、製造を容易にする薬学的に許容可能な添加剤または賦形剤をガバペンチンとともに含み得る。これらとしては、結合剤（例えば、エチルセルロース、ゼラチン、ゴム、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、デンプン、糖、ろう）、着色剤、希釈剤（例えば、硫酸カルシウム、セルロース、リン酸二カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース）、着香剤、流動促進剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素、タルク）および潤滑剤（例えば、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、ベヘン酸ステアリル、タルク）が挙げられる。このコアはまた、この投薬形態に望ましい物理的特性を提供するために作用する薬学的に許容可能な添加剤または賦形剤を含み得る。これらとしては、甘味料、ポリマー、ろうおよび溶解遅延材料が挙げられる。これらの投薬形態は、当該分野で確立された技術によって作製され得、その技術としては、湿式造粒、流動床造粒、乾式造粒、直接圧縮などが挙げられる。

20

30

【0155】

本発明の別の実施形態において、胃におけるガバペンチンの徐放性、持効性および／または持続放出性を可能にする、フィルムコーティングされた投薬形態またはカプセル投薬形態が提供される。この実施形態において、上記投薬形態は、徐放性、持効性または持続放出性の薬物放出、すなわち、そのコアから上部消化管への薬物の連続的な拡散をもたらす、徐放性フィルムコーティングによって囲まれた薬物含有コアを有し得る。

【0156】

ある特定の実施形態において、投薬形態は、膨潤性コーティングに囲まれた薬物含有コアを有し得る。同様の概念の 1 つの実施形態として、2003 年 6 月 5 日公開の米国特許出願 20030104062（出願番号 10/213, 823）もまた参照のこと。

40

【0157】

徐放性フィルムコーティングは、当該分野によって確立された技術によって、例えば、適切な溶媒（例えば、アセトンまたは塩化メチレン）中に材料を溶解することによって適用され得、次いで、成形し、空気噴霧し、材料の溶媒ベースの溶液を浸漬するかまたはそれをコア上に刷毛で塗ることによってその投薬形態コアにコーティングを適用する。徐放性フィルムコーティングの使用に適した材料としては、例示目的で、ろう（例えば、蜜ろうおよびカルナウバろう（carnauba wax）、シェラックおよびゼイン）、セルロース（例えば、エチルセルロース、アクリル樹脂、酢酸セルロース（二酢酸セルロースおよび三酢酸セルロースならびに他のセルロースエステルを含む））およびシリコーンエ

50

ラストマーの混合物が挙げられるがこれらに限定されない。さらなる例は、以下に示す。

【0158】

半透膜または半透性のコーティングを形成することができ、そして、多孔性であっても多孔性でなくてもよく、外部流体に対して透過性であり、コア内に含まれる可溶化されていない薬物に対して実質的に不透過性である徐放性フィルムコーティング材料が、特に興味深い。代表的には、外部流体は、水性の流体または上部消化管などの使用する環境における生物学的流体である。外部流体が半透膜を通過してコアに達する場合、その外部流体は、薬物を可溶化する。次いで、可溶化された薬物は、コアから膜を通過して、消化管に移動する。

【0159】

コアに徐放性フィルムコーティングを適用した後は、乾燥工程が必要であり、次いで、適当なガバペンチン用の出口を、半透膜を貫通するように形成しなければならない。コンパートメント内部のガバペンチンおよび他の成分の特性および投薬形態に対する所望の放出速度に応じて、ガバペンチン送達用の1つ以上の開口部を、機械的な穿孔、レーザーを用いた穿孔などによって膜を貫通するように形成することができる。開口部は、実質的に投薬形態の表面全体を含む単一の大きな開口部から、半透膜の表面上に選択的に位置された1つ以上の小さな開口部までの大きさの範囲であり得る。半透膜でコーティングされたコアの1つの特定の実施形態は、基本の浸透圧ポンプである。その膜は、1つ以上の送達開口部が設けられており、例えば、1つ以上の送達開口部を作製するためにレーザーで穴が開けられる。流体が膜を通過してコアに浸入することにより、可溶化された薬物を、送達開口部を通して「汲み上げる」ように作用する浸透圧が発生する。例えば、Theeuwesらに対する米国特許第3,845,770号およびTheeuwesに対する米国特許第3,977,404号を参照のこと。

【0160】

半透膜の形成に使用される材料は、外部流体に実質的に不溶性であり得るか、または、所定の時間の後、浸食し得る（その浸食は、ガバペンチンの放出時間の終わりに生じる）。適当な材料としては、例示目的で：アセトアルデヒドジメチルアセテートおよびアセトアルデヒドジメチルセルロースアセテート；アガーアセテート；アルキレンオキシドおよびアルキルグリシジルエーテルコポリマー；アミロストリアセテート；ベータグルカンアセテートおよびベータグルカントリアセテート；セルロース材料（セルロースエステル（例えば、モノセルロースアセテート、ジセルロースアセテートおよびトリセルロースアセテート、セルロースアセテートブチルスルホネート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートクロロアセテート、セルロースアセテートジメチルアミノアセテート、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートエチルカーボネート、セルロースアセテートエチルオキサレート、セルロースアセテートラウレート、セルロースアセテートメチルカルバメート、セルロースアセテートメチルスルホネート、セルロースアセテートオクテート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートプロピオネート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートp-トルエンスルホネート、セルロースアセテートバレレート、セルロースプロピオネート、セルロースプロピオネートスクシネート、ジメチルセルロースアセテート、モノセルロースアクリレート、ジセルロースアクリレートおよびトリセルロースアクリレート、モノセルロースアルカニレート、ジセルロースアルカニレートおよびトリセルロースアルカニレート、モノセルロースアロイレート、ジセルロースアロイレートおよびトリセルロースアロイレート、セルローストリアクリレート（例えば、セルローストリラウレート、セルローストリパルミテート、セルローストリスクシネートおよびセルローストリバレレート）ならびにセルロースジアシレート（例えば、セルロースジカプリレート、セルロースジオクタノエート、セルロースジパルマテート、セルロースジペンタンレートおよびセルロースジスクシネート））、セルロースエーテル（例えば、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびメチルセルロース）、セルロースエステル-エーテルポリマー、モノセルロースアクリレート、ジセルロースアクリレートおよ

びトリセルロースアクリレート、モノセルロースアルケニレート、ジセルロースアルケニレートおよびトリセルロースアルケニレートを含む)；ヒドロキシ化酢酸エチレンービニル；水透過性を示し、本質的には溶質透過性を示さない選択透過性の芳香族の窒素含有高分子膜；ポリアミド；ポリアルキレンオキシド（例えば、架橋ポリエチレンオキシドおよび非架橋ポリエチレンオキシド）；ポリエーテルポリアミドコポリマー；ポリグリコール酸およびポリ乳酸ならびにそれらの誘導体；高分子エポキシド；ポリ（メタクリレート）コポリマー塩（例えば、ポリ（アンモニウムメタクリレート）コポリマー、ポリ（アンモニウムメタアクリレート）コポリマー、ポリ（アミノアルキルメタクリレート）コポリマーおよび（エチルアクリレート）－（メチルメタクリレート）－〔（トリメチルアンモニウム）－エチルメタアクリレート〕（1：2：0.2）コポリマー；架橋ポリ（ナトリウムスチレンスルホネート）；架橋ポリスチレン；ポリウレタン；ポリビニルアルコール；架橋ポリ（ビニルベンジルトリメチル塩化アンモニウム）；ポリ塩化ビニル；ポリ（ビニルメチルエーテル）コポリマー；ポリビニルピロリドン；プロピルカルバメート；スルホン化ポリスチレン；ポリビニルアセテート；酢酸ビニルとビニルピロリドンとのコポリマー；ローカストビーニングガムのトリアセテート；など；およびそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0161】

半透膜の形成に使用するための好ましい材料としては、例示目的で、セルロースエステル；セルロースエーテル；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリアルキレンオキシド；およびそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0162】

半透膜は、1つ以上の可塑剤を含んでもよく、それらとしては：アセチル化モノグリセリド；フタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸イソプロピル、フタル酸ジメチルおよびフタル酸ダクチル；セバシン酸ジブチルおよびセバシン酸ジメチル；エステル（例えば、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸エステル、セバシン酸ジブチル、四酢酸エチル、クエン酸トリエチルおよび他のクエン酸エステル）；ステアリン酸などの脂肪酸；ベヘン酸グリセリル；グリコール（例えば、1, 2-ブチレングリコール、2, 3-ブチレングリコール、ジエチレングリコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、テトラエチレングリコール、トリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール）；油（例えば、ひまし油およびやし油（fractionated coconut oil））；グリセリン；グリセロールおよびモノステアリン酸グリセリン；トリアセチン；など；およびそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい可塑剤としては、例示目的で、エステルおよび脂肪酸が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0163】

胃保持型投薬形態を提供するためにガバペンチンとともに使用され得るコア／コーティングシステムは、Sethに対する米国特許第6, 350, 471号に記載されている遅延放出性錠剤であり、それは、薬物／賦形剤コアおよび水不溶性で水透過性フィルム形成ポリマーのコーティング（例えば、エチルセルロース）、可塑剤（例えば、ステアリン酸）ならびに水可溶性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルセルロース）を含む。

40

【0164】

別の適当なコア／コーティングシステムは、水不溶性ポリビニルアルコールと混合された水溶性ポリビニルアルコール、または、ホウ酸もしくはホウ酸ナトリウムなどの材料で架橋されているポリビニルアルコールのいずれかであるポリビニルアルコールコーティングを有する。そのようなコーティングもまた、1つ以上の可塑剤を含み得る。

【0165】

実施例5～8では、湿式造粒によって作製される、上に記載した胃保持型コア／コーティング投薬形態の処方物を例示する。

【0166】

50

活性薬剤およびポリマーに加えて、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態もまた、本発明が属する分野の当業者に公知のさらなる賦形剤を含み得る；そのような賦形剤としては、例えば、結合剤、潤滑剤、希釈剤、充填剤、流動促進剤および他の添加剤が挙げられ得る。

【0167】

本発明の投薬形態を処方物化するために使用され得る結合剤の例としては、例示目的で、HPMC、ヒドロキシプロピルセルロース（「HPC」）、メチルセルロース（「MC」）、微結晶性セルロース（「MCC」）、エチルセルロース、ポリエチレングリコール（「PEG」）、ポリビニルピロリドン（ポビドンとしても知られている「PVP」）、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー（コポビドンとしても知られる）、ポリビニルアルコール（「PVA」）、ゼラチン、デンプンおよびゴムが挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0168】

本発明の投薬形態を処方物化するために使用され得る潤滑剤の例としては、例示目的で、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油、PED、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、ベヘン酸ステアリルおよびタルクが挙げられるがこれらに限定されない。実施例1、2および3では、乾式混合プロセス（実施例1および2）または潤滑剤としてステアリン酸マグネシウムを用いる標準的な造粒（実施例3）を使用して処方物化される胃保持型ガバペンチン投薬形態を説明する。

20

【0169】

本発明の投薬形態を処方物化するために使用され得る希釈剤の例としては、例示目的で、硫酸カルシウム、セルロース、リン酸二カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、MCC、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプンおよびスクロースが挙げられるがこれらに限定されない。

【0170】

充填剤としては、リン酸二カルシウム（「DCP」）、MCC、噴霧乾燥ラクトース、マルトース、デンプン、糖、糖アルコールおよびろうが挙げられ得る；流動促進剤としては、コロイド状二酸化ケイ素およびタルクが挙げられ得る；そして他の添加剤としては、着色剤、着香剤、甘味料および溶解遅延剤が挙げられ得る。

30

【0171】

ガバペンチンと同時にさらなる治療薬をさらに投与する工程を含む本発明の実施形態において、これらの薬剤は、ガバペンチンを含む胃保持型投薬形態で投与され得るか、またはガバペンチンとは別の投薬形態で投与され得る；そのような処方物は、当該分野で周知であるような任意の適当な処方物であり得る。必要に応じて、さらなる治療薬は、投薬形態内のベシクル内に含まれていてもよいし、二重層または多層の投薬形態の一層として含まれていてもよい。

【0172】

徐放性が望ましい場合のさらなる薬剤について、その薬剤は、ガバペンチンの胃保持型投薬形態に組み込まれていてもよいし、別個の胃保持型または他の徐放性処方物の投薬形態で投与されてもよい。即時放出型が望ましい場合のさらなる薬剤について、その薬剤は、ガバペンチンの胃保持型投薬形態の周りのコーティングもしくは二重層錠剤の別の層に組み込まれていてもよいし、その薬剤は、単純に、上述のガバペンチンの胃保持型カプセル投薬形態のカプセル内に封入されていてもよいし、その薬剤は、別個の即時放出型投薬形態で投与されてもよい。

40

【0173】

代表的には、投薬形態は、さらなる薬剤（すなわち、別の鎮痛薬または抗神経痛薬または抗痙攣薬）を1つ以上の薬学的に許容可能な成分と組み合わせて含む。そのキャリアは、固体、半固体もしくは液体の希釈剤またはカプセルの形態であり得る。通常、活性薬剤の量は、約0.1～95重量%、より代表的には、約1～50重量%である。そのような

50

投薬形態を調製する実際の方法は、公知であるか、または当業者に明らかである（例えば、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000)を参照のこと）。投与される投薬形態は、ともかく、処置される被験体の症状を軽減するのに有効な量で多少のさらなる治療薬を含み得る。

【0174】

経口投与用の投薬単位の形態でさらなる治療薬を含む薬学的処方物を調製する際、その薬剤は、固体の粉末化された成分（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、マルトデキストリン、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アミロペクチン、セルロース誘導体、ゼラチンまたは別の適当な成分）ならびに崩壊剤および滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールワックス）と混合され得る。次いで、この混合物を顆粒剤に加工するか、または咀嚼錠および口内崩壊錠などの錠剤に圧縮する。

10

【0175】

ソフトゼラチンカプセルは、活性薬剤および植物油、脂肪または他の適当なビヒクルを混合することによって調製され得る。ハードゼラチンカプセルは、活性薬剤の顆粒を単独で含んでもよいし、固体の粉末にされた成分（例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチン）と組み合わせて含んでもよい。

【0176】

経口投与用の液体調製物は、シロップ剤または懸濁液の形態で、例えば、活性薬剤の約0.2〜20重量%を含み、その残りは糖または糖アルコールならびにエタノール、水、グリセロール、プロピレングリコールおよびPEGの混合物からなる溶液または懸濁液の形態で調製され得る。その液体調製物は、着色剤、着香剤、サッカリンなどの甘味料およびカルボキシメチルセルロースまたは他の増粘剤を含み得る。経口投与用の液体調製物は、使用前に適当な溶媒で再構成される乾燥粉末の形態としても調製され得る。

20

【0177】

本発明の方法が、別の薬剤（例えば、第2の鎮痛薬、抗痙攣薬、抗うつ薬またはオピオイド類）を投与する工程を含むとき、そのさらなる薬剤は、種々の投薬形態（例えば、錠剤、カプセル、経口用懸濁液およびシロップ剤）で商業的な供給源から入手され得る。そのさらなる薬剤は、別個の投薬形態として投与されてもよいし、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態が、そのさらなる薬剤を含むように設計されてもよい。さらなる鎮痛薬は、市場で入手可能な多くのNSAIDから選択され得る。適当な市販の抗痙攣薬の例としては、TEGRETOL（登録商標）（カルバマゼピン；Novartis, Summit, N. J.）、DILANTIN（登録商標）（Pfizer Inc., New York, N. Y.）およびLAMICTAL（登録商標）（ラモトリジン（GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA）が挙げられる。適当な抗うつ薬としては、三環式抗うつ薬LIMBITROL（登録商標）（アミトリプチリン；Hoffmann-La Roche, Nutley, N. J.）、TOFRANIL（登録商標）（イミプラミン；Tyco Healthcare, Mansfield, MA）、ANAFRANILTM（クロミプラミン；Tyco Healthcare, Mansfield, MA）およびNORPRAMIN（登録商標）（デシプラミン；Sanofi-Aventis, Bridgewater, N. J.）が挙げられる。適当な市販のオピオイド類の例としては、PERCOCET（登録商標）（オキシコドン；Dupont Merck Pharmaceuticals, Wilmington, DE）、ULTRACET（登録商標）（トラマドール；Johnson & Johnson, New Brunswick, N. J.）およびCLONOPINTM（クロナゼパム；Hoffmann-La Roche, Nutley, N. J.）が挙げられる。

30

40

【0178】

有用性

50

先に記載したように、本発明の胃保持型投薬形態は、従来の即時放出型ガバペンチン投薬形態で報告されている副作用を低減する。本発明の投薬形態は、1日1回または1日2回の投薬レジメンで患者に投与される胃保持型投薬形態でのそのような処置を必要とする患者への、ガバペンチン、プレガバリン、別のGABAアナログまたはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を含む。本発明の胃保持型投薬形態から恩恵を受け得る病状の例としては、即時放出型ガバペンチンで処置可能なすべての病状、例えば、発作、PHN、神経因性疼痛、下肢静止不能症候群、本態性振戦、双極性障害、片頭痛ならびにホルモンの不均衡および化学療法に関連する症状が挙げられる。ホルモンの不均衡の文脈の中で、胃保持型投薬形態は、閉経期ののぼせの重症度を低減または排除するために使用され得、そして、化学療法の文脈の中で、胃保持型投薬形態は、化学療法関連の悪心およびのぼせの重症度を低減または排除するために使用され得る。

10

【0179】

本明細書において言及または参照されるすべての特許出願、特許、公報および他の公開された文書は、個別の特許出願、特許、公報および他の公開された文書の各々が、明確かつ個々に、参考として援用されると示されているのと同程度に、それらの全体が本明細書中において参考として援用される。

【0180】

本発明の全般的な方法は、当業者が、本発明をより明確に理解し、そして実施できるように意図された以下の実施例を参照して最もよく理解される。以下の実施例は、本発明の範囲を限定することを意図していないし、そのように解釈されず、本発明の実例および代表例であると意図されるだけである。

20

【実施例】

【0181】

実験

別途記載されない限り、本発明の実施には、当該分野の技術範囲内である薬学的処方物、医薬品化学などの従来の技術を使用する。そのような技術は、文献において十分に説明されている。様々なタイプの薬学的処方物の調製法が、例えば、REMYNGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000) および Anselら、PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, 6th Ed. (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995) に記載されている。

30

【0182】

実施例に記載されるヒトの臨床試験のすべてにおいて、すべての研究者が、医薬品規制調和国際会議で調和させた医薬品の臨床試験の実施に関する基準についての三者間のガイドライン (International Conference on Harmonization Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice)、ヘルシンキ宣言のガイドライン (Guidelines of the Declaration of Helsinki, Finland, 1964) およびその後の少なくとも1996年までの改正 (Tokyo, Japan, 1975; Venice, Italy, 1983; Hong Kong, 1989; Republic of South Africa, 1996; および Scotland 2000) ならびに米国内で実施される場合は米国IND規則 (21. C. F. R. §§ 50、54 および 56) および他のすべての国内法、州法および地域法または米国外で実施される場合は適切な規制当局の適用可能な国内法、州法 (state) および地域法に従って臨床試験を行う研究に関わった。任意の研究に関連する手順を行う前に、すべての患者に対して書面によるインフォームドコンセントを行った。

40

【0183】

ガバペンチンは、Plantex U. S. A. (Englewood Cliffs, N. J.) をはじめとした種々の供給源から入手した。METHOCEL (登録商標)

50

商標ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロースとしても知られる）および SENTRY（登録商標）POLYOX（登録商標）商標ポリエチレンオキドは、Dow Chemical（Midland, Mich.）から入手した。METHOCEL（登録商標）E5、プレミアムは、約6000～8000の数平均分子量および20℃の2%水溶液として5cpsの粘度を有するUSPタイプ2910ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。METHOCEL（登録商標）K4MおよびMETHOCEL（登録商標）K15Mは、20℃の2%水溶液としてそれぞれ4000cpsおよび15,000cpsの粘度ならびにそれぞれ約80,000および100,000の数平均分子量を有するUSPタイプ2208ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。SENTRY（登録商標）POLYOX（登録商標）WSR301, NF FP、SENTRY（登録商標）POLYOX（登録商標）WSR凝固剤, NF FPおよびSENTRY（登録商標）POLYOX（登録商標）WSR303, NF FPは、それぞれ約4,000,000、5,000,000および7,000,000の粘度—平均分子量を有する。AVICEL PH-101であるNFは、FMC Corporation（Philadelphia, Pa.）によって供給される微結晶性セルロースである。ステアリン酸マグネシウムであるNFは、Spectrum Quality Products（New Brunswick, N. J.）または代替の供給業者によって供給された。

【0184】

実施例1

胃保持型ガバペンチン錠剤を、乾式混合プロセスを用いて製造し、Carver Auto C Press（Fred Carver, Inc., Indiana）によって手動で作製した。乾式混合プロセスは、プラスチックバッグ内ですべての成分を混合する工程および0.7086"×0.3937"Mod Oval型（Natoli Engineering, St. Charles, MO）を用いて1000mg錠剤（ガバペンチン用量600mg）に圧縮する工程からなるものであった。Carver Auto C Pressの操作についてのパラメータは、以下のとおりであった：圧力4000ポンド、保圧時間0秒（Carver Pressにおける設定）およびポンプ速度100%。この錠剤のための処方物を表1に示す：

【0185】

【表1】

表 1

サンプル番号	処方物の組成 (wt%)			
	ガバペンチン	PEO凝固剤	METHOCEL® K100M	ステアリン酸マグネシウム
1	60.0	39.0	0.0	1
2	60.0	24.3	14.7	1
3	60.0	0.0	39.0	1

脱イオン水中、100rpmで、USP装置1（40メッシュのバスケット）において、溶解を測定した。1、4および8時間後に、各時点において5mlのサンプルを媒体交換せずに採取した。処方物に加えられた活性薬剤の理論上のパーセントに基づいて、得られた累積的溶解プロファイルを表2に示す：

【0186】

【表2】

表 2

時間（時）	放出される活性薬剤の理論上の重量%		
	サンプル 1	サンプル 2	サンプル 3
1	15.4	14.8	18.6
4	39.4	37.4	43.3
8	61.7	57.8	64.7

10

20

30

40

50

実施例 2

乾式混合プロセスを使用して胃保持型ガバペンチン錠剤を製造し、Carver Auto C Press (Fred Carver, Inc., Indiana) によって手動で作製した。乾式混合プロセスは、プラスチックバッグ内ですべての成分を混合する工程および0.6299"×0.3937" Mod Oval型 (Natoli Engineering, St. Charles, MO) を用いて600mg錠剤 (300mgのガバペンチン) に圧縮する工程からなるものであった。Carver' Auto C' Pressの操作についてのパラメータは、以下のとおりであった：圧力約2000～2500ポンド、保圧時間0秒 (Carver Pressにおける設定) およびポンプ速度100%。この錠剤のための処方物を表3に示す：

10

【0187】

【表3】

表 3

サンプル番号	処方物の組成 (wt%)			
	活性薬物	PEO凝固剤	METHOCEL® K15M	ステアリン酸マグネシウム
4	50.0	24.5	24.50	1

脱イオン水中、100rpmで、USP装置1 (40メッシュのバスケット) において、溶解を測定した。1、2、4、6、8および10時間後に、各時点において5mlのサンプルを媒体交換せずに採取した。処方物に加えられた活性薬剤の理論上のパーセントに基づいて、得られた累積的溶解プロファイルを表4に示す：

20

【0188】

【表4】

表 4

時間 (時)	サンプル4の放出される活性薬剤の理論上の重量%
1	20.6
2	32.4
4	49.7
6	63.1
8	74.0
10	82.6

30

実施例 3

標準的な造粒技術を利用して、3つの胃保持型ガバペンチン処方物を製造した。製造した処方物を表5に示す。

【0189】

【表 5】

表 5

GR ガバペンチン処方物		
ガバペンチン GR6, 300-MG (GR6, 300-MG)	ガバペンチン GR8, 300-MG (GR8, 300-MG)	ガバペンチン GR8, 600-MG (GR8, 600-MG)
44.76% ガバペンチン	44.76% ガバペンチン	61.11% ガバペンチン
16.46% METHOCEL® K4M, premium	21.99% METHOCEL® K15M, premium	7.59% METHOCEL® K15M, premium
21.99% SENTRY® POLYOX® WSR 303, NF FP	21.99% SENTRY® POLYOX® WSR 凝固剤 , NF FP	27.09% SENTRY® POLYOX® WSR 303, NF FP
12.98% AVICEL® PH-101, NF	7.49% AVICEL® PH-101, NF	0.00% AVICEL® PH-101, NF
2.75% METHOCEL® E5, premium	2.75% METHOCEL® E5, premium	3.22% METHOCEL® E5, premium
1.00% ステアリン酸マグネシウム , NF	1.00% ステアリン酸マグネシウム , NF	1.00% ステアリン酸マグネシウム , NF
670-mg	670-mg	982-mg
0.3937" X 0.6299" Mod Oval	0.3937" X 0.6299" Mod Oval	0.4062" X 0.75" Mod Cap

改変された擬似胃液中において USP 装置 I (100 rpm) によって測定したときの 3 つの原型の処方物についての溶解プロファイルを図 1 に示す。

【0190】

実施例 4

実施例 3 に記載した 3 つの胃保持型 (「GR」) 処方物の 600 mg 用量として投与された薬物動態学的プロファイルを、15 人の健常志願者が参加する無作為化された 4 通りのクロスオーバー実験において NEURONTIN (登録商標) 即時放出型 300 mg カプセルと比較した。各被験体に対して、高脂肪朝食 (FDA 朝食) を食べ終わった 5 分以内に、3 つの処方物のうちの 1 つ (1 × 600 mg 錠剤または 2 × 300 mg 錠剤) または NEURONTIN (登録商標) カプセル (2 × 300 mg) として 600 mg のガバペンチンの処置を行った。投与の 48 時間後まで血漿サンプルを採取した。平均血漿プロファイルを図 2 に図示し、行った 4 つの処置および薬物動態学的データを表 6 に示す。

【0191】

【表 6】

表 6

ガバペンチン血漿データ - 15人の被験体についての平均				
投薬		[#] AUC _{inf} (μg/ml)*hr)	[#] C _{max} (μg/ml)	*T _{max} (時)
NEURONTIN®, 300-mg 2 x カプセル	平均値	46.65	4.72	3.93
	% CV	19.0	20.2	15.1
GR6, 300-mg 2 x 錠剤	平均値	44.43	2.97	6.63
	% CV	34.9	29.7	45.1
GR8, 300-mg 2 x 錠剤	平均値	41.84	3.10	5.63
	% CV	34.4	26.2	34.9
GR8, 600-mg 1 x 錠剤	平均値	48.01	3.13	7.13
	% CV	26.8	18.7	42.2

[#] 幾何平均および幾何%CV（変動係数）をここに記載する

* 算術平均

AUC_{inf} = 時間0から無限大までの濃度－時間曲線下面積。

【0192】

表6および図2において証明されるように、本発明の胃保持型（GR）処方物は、持効性を示し、血漿AUC_{inf}によって測定するとき、ガバペンチンのバイオアベイラビリティのいかなる著しい喪失なしに、即時放出型（IR）カプセルよりも最大血漿濃度（C_{max}）が低く、最大濃度の時点（T_{max}）がより大きい値であった。GR投薬形態についてのC_{max}は、IR投薬形態についてのC_{max}よりも約30%～約40%（最も近い5%に丸めた）低かった。3つのGR処方物の各々についてのT_{max}は、IR投薬形態についてのT_{max}よりも1.5～3.5時間長いという範囲であり、これは、本発明の胃保持型投薬形態についてのT_{max}が、即時放出型投薬形態についてのT_{max}よりも約40%～約80%（最も近い5%に丸めた）遅いことを示唆している。

【0193】

実施例5

90mgのPVPおよび10mgのステアリン酸マグネシウムを含む顆粒化によって、900mgのガバペンチンを含む胃保持型錠剤を調製し、次いで、Carverプレスにおいて、圧力4000ポンド、保圧時間0秒で1000mg錠剤として錠剤にする。次いで、これらの錠剤のコアを、乾燥すると約2%ドライコーティング重量となる10mgのエチルセルロース、7mgのPVPおよび3mgのステアリン酸のアルコール－水溶液からコーティングする。

【0194】

実施例6

120mgのPVPおよび10mgのステアリン酸マグネシウムを含む顆粒化によって、1200mgのガバペンチンを含む胃保持型錠剤を調製し、次いで、Carverプレスにおいて、圧力4000ポンド、保圧時間0秒で1330mg錠剤として錠剤にする。次いで、これらの錠剤のコアを、乾燥すると約25mgのドライコーティング重量となる10mgのエチルセルロース、10mgのHPCおよび5mgのペヘン酸グリセリルのアルコール－水溶液からコーティングする。

【0195】

実施例7

90mgのPVPおよび10mgのステアリン酸マグネシウムを含む顆粒化によって、900mgのガバペンチンを含む胃保持型錠剤を調製し、次いで、Carverプレスに

10

20

30

40

50

において、圧力4000ポンド、保圧時間0秒で1000mg錠剤として錠剤にする。次いで、これらの錠剤のコアを、乾燥すると約2%のドライコーティング重量となる15mgのPVA、5mgのPVPおよび3mgのステアリン酸の水溶液からコーティングする。次いで、コーティングされた錠剤に1%ホウ酸ナトリウム水溶液を噴霧することによりPVAを架橋して、そして乾燥させる。

【0196】

実施例8

90mgのPVP、250mgのMCCおよび10mgのステアリン酸マグネシウムを含む顆粒化によって、900mgのガバペンチンを含む胃保持型錠剤を調製し、次いで、Carverプレスにおいて、圧力4000ポンド、保圧時間0秒で1250mg錠剤として錠剤にする。次いで、これらの錠剤のコアを、乾燥すると約2%のドライコーティング重量となる10mgのエチルセルロース、7mgのPVPおよび3mgのステアリン酸のアルコール水溶液からコーティングする。

【0197】

実施例9

本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態の吸収の速度および程度を研究するために、24人の健常な非喫煙男性において、4群の非無作為化で非盲検の単一用量、食物供給の計画研究を行った。

【0198】

本研究の目的は、4つの漸増用量の胃保持型ガバペンチン600mgの錠剤の試験処方物(Depomed Inc., Menlo Park, CA)を食物供給条件下で1日1回投与した後のガバペンチンの吸収の速度および程度を比較することであった。

【0199】

本研究の被験体は、18~65歳の24人の非喫煙男性であった。この24人の被験体を、1群あたり6人の被験体の4つの処置群に分けた。薬物投与プロトコルは、以下のとおりであった：

処置群A—少なくとも10時間の一晚絶食の後、標準化された中程度の脂肪量の食事の開始の20分後に、1個の600mgの胃保持型ガバペンチン錠剤を240mLの外界温度の水とともに投与した。処置用量は、600mgであった。

【0200】

処置群B—少なくとも10時間の一晚絶食の後、標準化された中程度の脂肪量の食事の開始の20分後に、2個の600mgの胃保持型ガバペンチン錠剤を240mLの外界温度の水とともに投与した。処置用量は、1200mgであった。

【0201】

処置群C—少なくとも10時間の一晚絶食の後、標準化された中程度の脂肪量の食事の開始の20分後に、3個の600mgの胃保持型ガバペンチン錠剤を240mLの外界温度の水とともに投与した。処置用量は、1800mgであった。

【0202】

処置群D—少なくとも10時間の一晚絶食の後、標準化された中程度の脂肪量の食事の開始の20分後に、4個の600mgの胃保持型ガバペンチン錠剤を240mLの外界温度の水とともに投与した。処置用量は、2400mgであった。

【0203】

すべての処置群についての食事は、中程度の脂肪(約40%脂肪)を含んでおり、タンパク質由来の約80カロリー、炭水化物由来の252カロリーおよび脂肪由来の約207カロリーを含む500~600カロリーの食事であった。上に示したように、この食事は、少なくとも10時間の一晚絶食の後に提供された。投薬の4.5および9.5時間後に、さらなる中程度の脂肪量の食事を飲料とともに被験体に提供し、そして、標準化された軽食を、投薬の13.5時間後に提供した。すべての食事および飲料は、アルコール、グレープフルーツ製品、キサンチンおよびカフェインを含んでおらず、研究期間にわたって同一のものであった。

10

20

30

40

50

【0204】

研究の長さは、処置間の洗浄期間として少なくとも1週間空けて、3日間の期間を4回行うものであった。以下のスケジュール（単位は時間）に従って、各3日間の期間において各4 mLの18個の血液サンプルを採取した：0.0（投薬前）、投薬の0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、14.0、16.0、24.0、35.0および36.0時間後。総血液体積は、315 mLであった。以下の時間において、生命徴候（血圧、体温、呼吸速度および心拍数）を測定した：0.0（投薬前）、投薬の2.0、4.0、8.0、12.0および24.0時間後。本研究から得られたデータを表7および8ならびに図4に示す。表7に報告されるデータは、算術平均を表わしている。

10

【0205】

【表7】

表 7

用量 (mg)	GR ガバペンチンについての $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)
600	2.96
1200	4.93
1800	6.68
2400	7.85

【0206】

【表8】

表 8

用量 (mg)	GR ガバペンチンについての AUC ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) ^{1,2}
400	25000
600	36247
800	42000
1200	63765
1500	79000
1600	80000
1800	91147
2000	99000
2400	108677
2500	110000
3000	120000

20

30

¹ いくつかのデータは、外挿または内挿されている。—600 mg、1200 mg、1800 mg および 2400 mg は、実際のデータである。

² ここに記載したAUC値は、算術平均の AUC_{0-t} である（tは、19人の被験体に対して36時間である）。

【0207】

胃保持型ガバペンチン投薬形態の吸収の速度および程度を測定するために、24時間後における各処置群についてのAUC（単位 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ ）として得られた薬物動態学的測定値（表8）を、各群に投与された薬物の量に対してプロットした。図3および4におけるGRおよびIRガバペンチンについてのデータを比較することにより、高用量での本発明の胃保持型ガバペンチンのバイオアベイラビリティの増大が証明された。図4に示されているように、600 mg、1200 mg、1800 mg および 2400 mg の胃保持型ガバペンチンを1日1回の投薬として患者に投与した（表8および図4におけるGRガバペンチンのさらなる投薬量についてのAUC値を図4の曲線に基づいて外挿した）。図3は、400 mg、800 mg、1200 mg および 1600 mg の即時放出型ガバペンチンで行った同じ実験を示している。図4の24時間までのほぼ直線のAUCから、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態が、2400 mg ほど高い用量でも連続したバイオ

40

50

バイラビリティが証明された。対照的に、図3において、1200mgのIRガバペンチンの投与後に見られるプラトーは、IRガバペンチンの用量が1200mgを超えると、身体がより多くの薬物を効率的に吸収できないことを示唆している。

【0208】

図4および3に示される胃保持型と即時放出型とのガバペンチンのバイオアベイラビリティの差は、それぞれ図6および5においてより劇的に示されており、ここで、対数(AUC)は、投薬量に対してプロットされる。対数グラフは、1200mgの用量において即時放出型ガバペンチンのバイオアベイラビリティが急激に減少していたことを示している。対照的に、本発明の胃保持型ガバペンチンは、用量が1800mgのときでさえ、この薬物のバイオアベイラビリティが連続していたことを示す(図6)。

10

【0209】

図4および6に示されるような本発明の少なくとも1つの実施形態の高いバイオアベイラビリティのさらなる証拠は、用量の正規化に基づいてデータを比較することによって得られる。NEUROTNTN(登録商標)(New Drug Application(「NDA」)20-235)についての新医薬品承認審査概要によれば、4人の被験体における600mg、800mg、1200mgおよび1600mgの正規化されたAUC(600-mg)は、それぞれ53%、37%、38%および29%であった(ここで、そのAUCは、定常状態で得られたものである)。本発明の1つの実施形態について、健康志願者に対して食事の直後に単一用量として600mg、1200mg、1800mgおよび2400mgの漸増投与量についてのAUC_{0-∞}値(ng*時/ml)の幾何平均値(19人の被験体)は、それぞれ35698、63209、90894および108572(最も近い整数に丸めた)であった。単一用量についてのAUC_{0-∞}が、投薬と投薬の間で測定したときに、定常状態のAUCと等しいので、これら両方の場合におけるAUC値が、AUC_{0-∞}を表しており、比較が可能である。ゆえに、そのAUCと、600mg用量において得られ、投与された用量について正規化されたAUCとの比が得られる場合に、600mg、800mg、1200mgおよび1600mgのNEUROTNTN(登録商標)カプセルに対する比は、それぞれ1.0、0.698、0.717および0.547であるのに対し、600mg、1200mg、1800mgおよび2400mgの本発明の1つの実施形態についての比は、それぞれ1.0、0.882、0.843および0.753である。このように、NEUROTNTN(登録商標)カプセルについて用量を600mgから1600mgに増加させるとき、吸収される用量の割合が約50%減少する。対照的に、本発明の1つの実施形態においては、用量を600mgから2400mgに増加させるとき、吸収される用量の割合は、約25%減少し、そして、1800mgに増加させるときは15%減少するだけであり、このときの割合は、即時放出型NEURONTIN(登録商標)の600mg用量に対してほぼ50%減少していた即時放出型NEURONTIN(登録商標)の1600mgの用量のときよりもまだ高い。

20

30

【0210】

実施例10

胃保持型ガバペンチンの1日2回の投与に対する1日1回の投与の有効性を研究するために、PHNを有する158人の患者(18歳を超える男性と女性の両方からなる)において、多施設共同二重盲検無作為化試験を行った。この研究の目的は、胃保持型ガバペンチン投薬形態が、ベースラインの週から有効性処置期間の終わり(処置の4週目)までに、患者の1日あたりの平均疼痛スコアの減少に成功したか否かを判定することであった。第2の有効性の基準には、1週あたりの平均睡眠干渉スコア、McGill疼痛簡易質問票(Short-Form McGill Pain Questionnaire)(SF-MPQ)、神経因性疼痛スケール(Neuropathic Pain Scale)(NPS)、患者による全般印象評価(Patient Global Impression of Change)(PGIC)および研究者による全般印象評価(Investigator-rated Clinical Global Impress

40

50

ion of Change) (CGIC) のベースラインからの変化を含めた。

【0211】

PHNに苦しむ患者が、急性のヘルペス帯状疱疹の発疹が治癒した後の少なくとも3ヶ月間、スクリーニング時に11点のLickertスケール（すなわち、0～10）における疼痛強度が少なくとも4である疼痛を経験している場合に、その患者は、この研究に適格であった。前処置期間の1週間の間に、すべての適確患者についてのベースラインの疼痛値を決定した（この週の間にその患者の疼痛を11点のLickertスケールに準拠させた）；少なくとも4日間の日誌の記入（diary entries）の完了とともに、11点のスケールにおいて少なくとも4という平均ベースラインスコアを有する患者が、本研究への参加に適格であるとみなされた。すべての患者において、PHNに対し

10

【0212】

この研究のために選抜された158人の患者を、プラセボ（51人の患者）に対して、1日1回、夕食後に1800mgの胃保持型ガバペンチンを投与される処置（55人の患者）または1日2回、朝における600mgおよび夜における1200mgを投与される処置（52人の患者）にランダムに割り当てた。本研究のクールは、5週間であった。活性な処置にランダム化された患者において、1日総用量が1500mgとなるまで2週間

20

【0213】

患者に投与するために調製された胃保持型ガバペンチン投薬単位は、総質量がそれぞれ714mgおよび1020mgである、300mgおよび600mgの白色のフィルムコーティングされた変形卵形の錠剤であった。ガバペンチンに加えて、以下の不活性成分：

30

【0214】

ランダムにプラセボに割り当てられた患者は、2つの活性処置群に割り当てられた患者への投薬と一致するように、朝および夜に各々必要な数のプラセボ錠剤を摂取した。

【0215】

この研究の結果を表9～13に示す。すべての表において、ベースライン値とエンドポイント値の両方を有する患者をデータ解析に含めた。標準的な統計解析に従って、p値が低いほど、試験された集団において効果がないという帰無仮説（ $p = 1.00$ ）に対して強い証拠となる。

40

【0216】

表9、10および12において、「p値」（全体と対プラセボの両方）は、タイプIIの平方和統計解析に基づき；ベースラインに対するLS平均値およびSEM値を、処置、施設および処置－施設交互作用因子（treatment by center interaction factor）を含むANOVA（群間の分散分析）モデルから推定し；そしてエンドポイントに対するLS平均値およびSEM値ならびにベースラインからエンドポイントへの変化を、処置、中心、処置－施設交互作用因子および共変量としてのベースライン値を含むANCOVA（共分散分析）モデルから推定する。

【0217】

50

表 10 において、「反応者」は、1 日あたりの疼痛スコアの L O C F 平均がベースラインから少なくとも 50 % 低下した患者と定義される；「全体の p 値」は、ベースライン疼痛スコアカテゴリー（8 未満対少なくとも 8）によって層別した一般連関についてのコクラン・マンテル・ヘンツェル検定に基づき；そして「p 値対プラセボ」は、2 群（すなわち、処置群およびプラセボ群）間の割合の差についての Z 検定に基づく。

【0218】

【表 9】

表 9

1 日あたりの L O C F 平均疼痛スコアの解析

1日あたりの 平均疼痛スコア	処置群			処置全体の p 値
	GR ガバペンチン (1800 mg PM) n=55	GR ガバペンチン (1800 mg AM/PM) n=52	プラセボ n=51	
ベースライン				
平均値 (SD)	6.56 (1.43)	6.32 (1.27)	6.59 (1.58)	0.528
LS 平均値 (SEM)	6.54 (0.20)	6.28 (0.21)	6.56 (0.21)	
95% CI	(6.13, 6.94)	(5.87, 6.69)	(6.14, 6.97)	
p 値 (対プラセボ)	0.943	0.315		
LOCF エンドポイント				
平均値 (SD)	4.69 (2.20)	4.21 (2.27)	5.32 (2.09)	0.042
LS 平均値 (SEM)	4.56 (0.28)	4.25 (0.29)	5.20 (0.29)	
95% CI	(4.00, 5.12)	(3.68, 4.82)	(4.62, 5.78)	
ベースラインから LOCF エンドポイントへの変化				
平均値 (SD)	-1.87 (1.78)	-2.11 (2.12)	-1.27 (1.93)	0.042
LS 平均値 (SEM)	-1.93 (0.28)	-2.24 (0.29)	-1.29 (0.29)	
95% CI	(-2.49, -1.37)	(-2.81, -1.67)	(-1.86, -0.71)	
GR ガバペンチン — プラセボ				
LS 平均 Δ (SEM)	-0.64, (0.37)	-0.95 (0.38)	N/A	
Δ についての 95% CI	(-1.38, 0.10)	(-1.71, -0.20)		
p 値 (対プラセボ)	0.089	0.014		

n = サンプル数；GR = 胃保持型；L O C F = 最終観測値延長法；LS = 最小二乗法；SEM = LS 平均値の標準誤差；CI = 信頼区間；Δ = 差；N/A = 該当なし。

【0219】

表 9 における処置全体の p 値は、この群における疼痛が概してベースラインから L O C F に統計学的に有意に減少したことを示している。表 9 では比較的大きなプラセボ効果が示されているが、研究期間中のアセトアミノフェン（ヒドロコドン有りまたは無し）の自己投与に起因する可能性が最も高く、2 つのガバペンチン処置群についての p 値（対プラセボ）は、ベースラインから L O C F への患者が経験した疼痛の統計学的に有意な減少を示唆する（ベースラインの p 値（対プラセボ）および GR ガバペンチンを含んでいないプラセボの p 値を参照のこと）。2 つの処置群の間において、1 日に 2 回、胃保持型ガバペンチンを投与された患者は、1 日 1 回の投薬レジメンで処置された患者よりも大きな疼痛減少を示した；しかしながら、その差は、大きくなかった（L O C F エンドポイントおよびベースラインから L O C F エンドポイントにかけての変化についての値を参照のこと）。

【0220】

表 10 は、1 日 1 回の投薬レジメンの後の患者の 25.5 % および 1 日 2 回の投薬レジメンの後の患者の 28.8 % が、ベースラインから L O C F にかけて疼痛が 50 % 減少したことを示しており、表 11 は、各処置群における各患者についての 0 % 減少から 100 % 減少の疼痛の減少の概略を示している。1 日 1 回の処置群中の 2 人の患者が、疼痛の 90 % 減少を報告しており、そして 1 日に 2 回の処置群中の 3 人の患者が、100 % 減少を

報告した。

【 0 2 2 1 】

【 表 1 0 】

表 10

エンドポイントにおける反応者の割合

1日あたりの 平均疼痛スコア	処置群			処置全体の p 値
	GR ガバペンチン (1800 mg PM) n=55	GR ガバペンチン (1800 mg AM/PM) n=52	プラセボ n=51	
エンドポイントにおける反応者				
反応あり	14 (25.5%)	15 (28.8%)	6 (11.8%)	0.094
反応なし	41 (74.5%)	37 (71.2%)	41 (88.2%)	
GR ガバペンチン — プラセボ				
反応ありの患者のΔ ΔP の 95% CI p 値 (対プラセボ)	13.70% (-0.83%, 28.23%) 0.072	17.00% (1.84%, 32.16%) 0.032	N/A	

n = サンプル数 ; G R = 胃保持型 ; Δ = 差 ; Δ P = 割合の差 ; N / A = 該当なし

【 0 2 2 2 】

【 表 1 1 】

表 11

1日あたりの L O C F 平均疼痛スコアにおけるベース
ラインからエンドポイントへのパーセント変化

1日あたりの 平均疼痛スコア	処置群		
	GR ガバペンチン (1800 mg PM) n=55	GR ガバペンチン (1800 mg AM/PM) n=52	プラセボ n=51
ベースラインから L O C F エンドポイントへのパーセント変化 : n (%)			
いくらかの増加	6 (10.91%)	5 (9.72%)	12 (23.53%)
変化なし	2 (3.64%)	3 (5.77%)	5 (8.80%)
> 0% 減少	47 (85.45%)	44 (84.62%)	34 (66.67%)
≥ 10% 減少	40 (72.73%)	39 (75.00%)	33 (64.71%)
≥ 20% 減少	31 (56.36%)	31 (59.62%)	23 (45.10%)
≥ 30% 減少	24 (43.64%)	25 (48.08%)	16 (31.37%)
≥ 40% 減少	18 (32.73%)	19 (36.54%)	11 (21.57%)
≥ 50% 減少	14 (25.45%)	15 (28.85%)	6 (11.76%)
≥ 60% 減少	9 (16.36%)	11 (21.15%)	5 (9.80%)
≥ 70% 減少	3 (5.45%)	10 (19.23%)	3 (5.88%)
≥ 80% 減少	3 (5.45%)	7 (13.46%)	0 (0.00%)
≥ 90% 減少	2 (3.64%)	4 (7.69%)	0 (0.00%)
= 100% 減少	0 (0.00%)	3 (5.77%)	0 (0.00%)

n = サンプル数 ; L O C F = 最終観測値延長法

表 1 2 は、6 5 歳以上の患者についての表 9 からの 1 日あたりの L O C F 平均疼痛スコアを示している。表 1 2 からのデータは、1 日 1 回の投薬レジメンと 1 日 2 回の投薬レジ

メンについての患者間における疼痛管理におけるプラセボからの統計的な差を示しており（GRガバペンチンを含んでいないプラセボに対するp値（対プラセボ）を参照のこと）、また、全年齢群に対して（表9）よりも一貫性がある。

【0223】

【表12】

表 12

65歳以上の患者に対する1日あたりのLOCF平均疼痛スコアの解析

1日あたりの 平均疼痛スコア	処置群			処置全体のp値
	GR ガバペンチン (1800 mg PM) n=41	GR ガバペンチン (1800 mg AM/PM) n=38	プラセボ n=33	
ベースライン				
平均値 (SD)	6.46 (1.57)	6.18 (1.58)	6.68 (1.58)	0.362
LS 平均値 (SEM)	6.46 (0.23)	6.18 (0.24)	6.68 (0.26)	
95% CI	(6.01, 6.92)	(5.71, 6.65)	(6.17, 7.18)	
p 値 (対プラセボ)	0.532	0.158		
LOCF エンドポイント				
平均値 (SD)	5.81 (2.21)	4.37 (2.26)	5.89 (2.17)	0.033
LS 平均値 (SEM)	4.79 (0.28)	4.60 (0.29)	5.67 (0.31)	
95% CI	(4.23, 5.34)	(4.02, 5.18)	(5.05, 6.29)	
ベースラインからLOCFエンドポイントへの変化				
平均値 (SD)	-1.65 (1.71)	-1.80 (2.12)	-0.79 (1.42)	0.033
LS 平均値 (SEM)	-1.64 (0.28)	-1.83 (0.29)	-0.76 (0.31)	
95% CI	(-2.20, -1.09)	(-2.41, -1.25)	(-1.38, -0.14)	
GR ガバペンチン — プラセボ				
LS 平均 Δ (SEM)	-0.88 (0.42)	-1.07 (0.43)	N/A	
Δ についての 95% CI	(-1.71, -0.05)	(-1.92, -0.22)		
p 値 (対プラセボ)	0.037	0.014		

n = サンプル数；GR = 胃保持型；LOCF = 最終観測値延長法；LS = 最小二乗法；SEM = LS 平均値の標準誤差；CI = 信頼区間；Δ = 差；N/A = 該当なし。

【0224】

実施例 11

プラセボに対する胃保持型ガバペンチン（ガバペンチンGR）の1日に1回および1日に2回の投与の有効性を研究するために、有痛性の糖尿病性末梢神経障害（DPN）を有する147人の患者（18歳以上の男性と女性の両方からなる）において、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験を行った。この研究の目的は、胃保持型ガバペンチンGR投薬形態が、ベースラインの週から有効性の処置期間の終わり（処置の4週目）までに、患者の1日あたりの疼痛スコアの平均値の減少に成功したか否かを判定することであった。第2の有効性の基準には、1週あたりの平均睡眠干渉スコア、McGill疼痛簡易質問票（SF-MPQ）、神経因性疼痛スケール（NPS）、患者による全般印象評価（PGIC）および研究者による全般印象評価（CGIC）のベースラインからの変化を含めた。

【0225】

1型または2型糖尿病の診断を受けている患者が、1～5年間、遠位端における対称的な有痛性の症状を経験しており、そしてその症状が、感覚運動の糖尿病性末梢神経障害（DPN）に起因し得た場合に、その患者は、この研究に適格であった。患者はまた、抗糖尿病性薬剤の安定な投薬レジメンが必要であり、スクリーニング時に11%以下のヘモグロビンA1cおよびスクリーニング時に310mg/dL以下の空腹時血漿グルコースを

有している。以前、1200mg以上の用量のガバペンチンでのDPNについての処置に反応しなかった患者、ガバペンチンの有効用量への漸増を妨害する用量制限有害事象を経験した患者およびガバペンチンに過敏性の患者は、本研究から除外した。主に合併病状に注目したさらなる除外規準もまた、患者に適用した。1週間の前処置期間の間に、すべての適格患者についてのベースライン疼痛値を決定した（その患者の疼痛を11点のLikertスケールに準拠させた）。少なくとも4日間の日誌の記入の完了とともに、11点のスケールにおいて少なくとも4という平均ベースラインスコアを有する患者が、本研究への参加に適格であった。すべての患者において、ベースライン期間の前のDPNに関連する疼痛のために処方された薬剤に対して、適切な洗浄を行うことが必要であった。

【0226】

この研究のために選抜された147人の患者を、プラセボ（51人の患者）に対して、1日1回、夕食後に3000mgの胃保持型ガバペンチンGRを投与される処置（46人の患者）または1日2回、朝における1200mgおよび夜における1800mgを投与される処置（50人の患者）にランダムに割り当てた。本研究クールは、5週間であった。活性な処置にランダム化された患者において、1日総用量が3000mgとなるまで2週間にわたって徐々に漸増し、その後、さらに2週間、3000mg/日の維持用量を続けた。研究の盲検化を維持するために、処置に関係なくすべての患者が、同一の外観の錠剤を1日あたりに同じ数だけ摂取した；従って、プラセボに割り当てられた患者は、薬物を投与されなかったが、活性な処置に割り当てられた患者と1日あたりに同じ数の錠剤を摂取した。1週間の盲検化された漸減期間の後、4週間の有効性処置期間を行った。5週目の来院時に最後の研究の安全性の評価を完了した。

【0227】

患者に投与するために調製された胃保持型ガバペンチンGR投薬単位は、総質量がそれぞれ714mgおよび1020mgである、300mgおよび600mgの白色のフィルムコーティングされた変形卵形の錠剤であった。ガバペンチンに加えて、以下の不活性成分：ポリエチレンオキシド、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ステアリン酸マグネシウム、結合剤およびコーティング剤をその錠剤に含めた。プラセボ錠剤は、賦形剤のみを含むコーティングされた錠剤であり、活性な処方物と同じ外観を有するように製造した。

【0228】

この研究の結果を表13～15に示す。すべての表において、ベースライン値とエンドポイント値の両方を有する患者をデータ解析に含めた。標準的な統計解析に従って、p値が低いほど、試験された集団において効果がないという帰無仮説（ $p = 1.00$ ）に対して強い証拠となる。

【0229】

表13、14および15において、「p値」（全体と対プラセボの両方）は、タイプIIの平方和統計解析に基づき；ベースラインに対するLS（最小二乗）平均値およびSEM（平均値の標準誤差）値を、処置、施設および処置－施設交互作用因子を含むANOVA（分散分析）モデルから推定し；そしてエンドポイントに対するLS平均値およびSEM値ならびにベースラインからエンドポイントへの変化を、処置、施設、処置－施設交互作用因子および共変量としてのベースライン値を含むANCOVA（共分散分析）モデルから推定する。

【0230】

表14において、「反応者」は、1日あたりの疼痛スコアのBOCF（ベースライン観察値引き延ばし）平均がベースラインから少なくとも50%低下した患者と定義される；「全体のp値」は、ベースライン疼痛スコアカテゴリー（8未満対少なくとも8）によって層別した一般連関についてのコ克蘭・マンテル・ヘンツェル検定に基づき；そして「p値対プラセボ」は、2群（すなわち、処置群およびプラセボ群）間の割合の差についてのZ検定に基づく。

【0231】

【表 13】

表 13

1日あたりのLOCF平均疼痛スコアの解析

1日あたりの 平均疼痛スコア	処置群			処置全体の p 値 [1]
	ガバペンチン GR (3000 mg PM) n=46	ガバペンチン GR (3000 mg AM/PM) N=50	プラセボ n=51	
ベースライン				
平均値 (SD) LS 平均値 (SEM) 95% CI p 値 (対プラセボ) [2]	6.71 (1.34) 6.79 (0.23) (6.33, 7.25) 0.571	6.44 (1.51) 6.69 (0.23) (6.24, 7.14) 0.370	6.74 (1.37) 6.97 (0.22) (6.53, 7.41)	0.660
LOCF エンドポイント				
平均値 (SD) LS 平均値 (SEM) 95% CI	3.84 (1.83) 3.87 (0.29) (3.29, 4.44)	4.48 (2.27) 4.65 (0.28) (4.10, 5.21)	5.26 (1.93) 5.24 (0.28) (4.69, 5.80)	0.002
ベースラインから LOCF エンドポイント への変化				
平均値 (SD) LS 平均値 (SEM) 95% CI	-2.87 (1.97) -2.76 (0.29) (-3.34, -2.19)	-1.96 (2.04) -1.98 (0.28) (-2.53, -1.42)	-1.48 (1.94) -1.38 (0.28) (-1.94, -0.83)	0.002
ガバペンチン GR — プラセボ				
LS 平均 Δ (SEM) Δ についての 95% CI p 値 (対プラセボ) [2]	-1.38 (0.38) (-2.13, -0.63) < 0.001	-0.59 (0.37) (-1.33, 0.14) 0.114	N/A	

n = サンプル数 ; GR = 胃保持型 ; LOCF = 最終観測値延長法 ; LS = 最小二乗法 ; SEM = LS 平均値の標準誤差 ; CI = 信頼区間 ; Δ = 差 ; N/A = 該当なし

[1] すべての処置群間の全体の比較についての p 値 (全体) は、タイプ III の解析に基づく

[2] ガバペンチン GR 群とプラセボ群の間のベースラインからの LS 平均値の変化の差の対検定についての p 値 (対プラセボ) は、上記のモデルからのタイプ III の解析の t 検定に基づく。

【0232】

【表 14】

表 14

BOCF に基づいたエンドポイント時の反応者の割合

1日あたりの 平均疼痛スコア	処置群			処置全体のp値
	ガバペンチンGR (3000 mg PM) n=46	ガバペンチンGR (3000 mg AM/PM) n=50	プラセボ n=51	
エンドポイント時の反応者				
反応有り	16 (34.8 %)	13 (26.0 %)	4 (7.8 %)	0.005
反応無し	30 (65.2 %)	37 (74.0 %)	47 (92.2 %)	
ガバペンチン GR — プラセボ				
反応者における差	27.00%	18.20%	N/A	
DP の 95% CI	(11.39%, 42.61%)	(3.99%, 32.41%)		
p 値 (対プラセボ)	0.001	0.015		

n = サンプル数 ; GR = 胃保持型 ; DP = 割合の差 ; CI = 信頼区間 ; N/A = 該当なし

し；BOCF＝ベースライン観察値引き延ばし。

【0233】

【表15】

表 15

1日あたりのBOCF平均睡眠干渉スコアにおけるベースラインからエンドポイントへのパーセント変化

1日あたりの 平均疼痛スコア	処置群			処置全体のp値 [1]
	ガバペンチン GR (3000 mg PM) n=46	ガバペンチン GR (3000 mg AM/PM) n=50	プラセボ n=51	
ベースライン				
平均値 (SD) LS 平均値 (SEM) 95% CI p 値 (対プラセボ) [2]	6.24 (1.81) 6.30 (0.35) (5.61, 7.00) 0.879	5.61 (2.37) 5.79 (0.34) (5.11, 6.47) 0.225	6.22 (1.94) 6.38 (0.34) (5.71, 7.04)	0.421
LOCF エンドポイント				
平均値 (SD) LS 平均値 (SEM) 95% CI	3.16 (2.21) 2.98 (0.31) (2.36, 3.59)	3.23 (2.73) 3.49 (0.30) (2.89, 4.08)	4.41 (2.32) 5.23 (0.30) (3.64, 4.82)	0.009
ベースラインからLOCFエンドポイントへの変化				
平均値 (SD) LS 平均値 (SEM) 95% CI	-3.08 (2.06) -3.04 (0.31) (-3.65, -2.42)	-2.39 (2.21) -2.53 (0.30) (-3.13, -1.94)	-1.81 (2.25) -1.79 (0.30) (-2.38, -1.20)	0.009
ガバペンチン GR — プラセボ				
LS 平均 Δ (SEM) Δ についての 95% CI p 値 (対プラセボ) [2]	-1.25 (0.41) (-2.05, -0.45) 0.003	-0.74 (0.40) (-1.53, 0.05) 0.066	N/A	

n＝サンプル数；GR＝胃保持型；LOCF＝最終観測値延長法；

LS＝最小二乗法；SEM＝LS平均値の標準誤差；CI＝信頼区間；

N/A＝該当なし

【1】すべての処置群間の全体の比較についてのp値（全体）は、上記のモデルからのタイプIIIの解析に基づく

【2】ガバペンチンGR群とプラセボ群の間のベースラインからのLS平均値の変化の差の対検定についてのp値（対プラセボ）は、上記のモデルからのタイプIIIの解析のt検定に基づく。

【0234】

表13における処置全体のp値は、この群における疼痛が概してLOCF（最終観測値延長法）に基づいてベースラインから評価の終点に統計学的に有意に減少したことを示している。表13では比較的大きなプラセボ効果が示されているが、1日に1回の夜の投与のガバペンチン処置群に対するp値（対プラセボ）は、患者が経験した疼痛のベースラインから有効性の期間の終点への統計学的に有意な減少を示唆している（ベースライン時およびGRガバペンチンを含んでいないプラセボに対するp値（対プラセボ）を参照のこと）。2つの処置群の間において、1日に2回、胃保持型ガバペンチンを投与された患者は、1日1回の投薬レジメンで処置された患者よりも大きな疼痛減少を示した。

【0235】

表14は、1日1回の投薬レジメンの後の患者の34.6%および1日2回の投薬レジメンの後の患者の26.0%が、ベースラインから有効性の期間の終点にかけて疼痛が50%減少したことを示している（BOCF解析に基づいて）。1日1回の投薬レジメンと

1日2回の投薬レジメンの両方において、ベースラインから有効性の期間の終点にかけて疼痛が50%減少した患者と定義される反応者は、プラセボに対して統計的に差があった。

【0236】

表15は、ベースラインから有効性の期間の終点にかけての1日あたりの平均睡眠干渉スコアの変化を示している。表15からのデータは、1日1回の投薬レジメンにおける患者についてのベースラインから有効性の期間にかけての睡眠干渉スコアの変化のプラセボとの統計的な差を示している。1日2回の投薬レジメンについては、その差は、統計的有意性に達していない。

【0237】

10

実施例12

本発明の胃保持型ガバペンチン（ガバペンチンGR）投薬形態の吸収の速度および程度を研究するために、18～65歳の健常な非喫煙の男性および女性被験体において、3群の無作為化非盲検反復投与試験を行った。

【0238】

この研究の目的は、参照処方物であるNEURONTIN（登録商標）錠剤の1日3回の投薬に対して、食物供給条件下で投与される胃保持型ガバペンチンGR（Depomed Inc., Menlo Park, CA）の2つの異なる用量レジメンについての1日目および8日目（投与の5日後）におけるガバペンチンの薬物動態を比較することであった。

20

【0239】

18～65歳の24人の非喫煙の男性または女性被験体を登録した。21人の被験体が、本研究を完了した。薬物投与プロトコルは、以下のとおりであった：

処置群A—少なくとも10時間の一晚絶食の後、標準化された食事を午前8：00に開始した20分後に、1個の600mgの胃保持型ガバペンチンGR錠剤を240mLの水とともに投与し、そして、標準化された食事を午後8：00（20：00）に開始した20分後に、第2および第3の600mgの胃保持型ガバペンチンGR錠剤（2錠）を240mLの水とともに投与した。処置総用量は、1800mgであった。1日目の投薬の後、2日間は、薬物投与を行わなかった。次いで、定常状態の期間を開始し、この処置レジメンを5日連続して（4～8日目）繰り返した。

30

【0240】

処置群B—標準化された食事を午後8：00（20：00）に開始した20分後に、3個の600mgの胃保持型ガバペンチンGR錠剤を240mLの水とともに投与した。処置総用量は、1800mgであった。1日目の投薬の後、2日間は、薬物投与を行わなかった。次いで、定常状態の期間を開始し、この処置レジメンを5日連続して（4～8日目）繰り返した。

【0241】

処置群C—少なくとも10時間の一晚絶食の後、600mgのガバペンチンを含んでいる1個のNEURONTIN（登録商標）錠剤を、午前8：00、午後2：00（14：00）および午後8：00（20：00）に240mLの水とともに投与した。すべての投薬は、標準化された食事を開始した20分後に行った。処置総用量は、1800mgであった。1日目の投薬の後、2日間は、薬物投与を行わなかった。次いで、定常状態の期間を開始し、この処置レジメンを5日連続して（4～8日目）繰り返した。

40

【0242】

研究の長さは、3期間であり、そこで、処置間の洗浄期間として少なくとも1週間空けて、1日目および4～8日目に処置を行った。各3日間の期間において、投与の36.0時間後まで血液サンプルを採取した。

【0243】

重要な定常状態の薬物動態学的パラメータのいくつかの要約を下記の表16に示す。表16に示されるように、定常状態において、1日2回投薬されたガバペンチンGR（朝に

50

における600mg、夜における1200mg)は、 $AUC_{0-i n f}$ の平均値の比が102%と証明されるように、1日に3回投与された(午前8:00、午後2:00および午後8:00における600mg)即時放出型錠剤のNEURONTIN(登録商標)と類似のバイオアベイラビリティを示す。NEURONTIN(登録商標)即時放出型錠剤の1日3回の投薬についての最大濃度および最小濃度よりもそれぞれガバペンチンGR最大血漿濃度は、約19%低く、最小血漿濃度は、約18%高いことにも注意されたい。このデータは、本発明のこの実施形態が、より低い最大血漿濃度およびより高い最小血漿濃度によって証明されるように、いかなるバイオアベイラビリティも失われることなく、より穏やかな血漿プロファイルによって、投薬の便利さの改善(1日あたり3回に対して1日あたり2回)をもたらしたことを説明している。

10

【0244】

さらに、本発明のこの実施形態の1日あたり1回の投薬はまた、好ましいことに、NEURONTIN(登録商標)即時放出型錠剤の1日3回の投薬に匹敵する。最小濃度は、約50%低い、最大血漿濃度は、NEURONTIN(登録商標)即時放出型錠剤についての観察値よりもたった約16%高いだけである。バイオアベイラビリティは、わずかに減少している(1日1回投薬されるガバペンチンGRについてのバイオアベイラビリティの平均値とNEURONTIN(登録商標)即時放出型錠剤との比は、93%である)が、1日3回の投薬のレジメンから夕食後の1日1回の投薬に投薬の便利さが有意に増加する。

20

【0245】

【表16】

表 16:
8日目の投薬に基づいた投薬レジメンの比較

パラメータ	90% C.I.	平均値の比	被験者間 CV
処置 A 対処置 B			
AUC_{0-24}	102% ~ 117%	110%	13%
C_{max}	66% ~ 75%	70%	12%
C_{min}	205% ~ 248%	225%	18%
処置 A 対処置 C			
AUC_{0-24}	95% ~ 109%	102%	13%
C_{max}	76% ~ 86%	81%	12%
C_{min}	107% ~ 130%	118%	18%
処置 B 対処置 C			
AUC_{0-24}	87% ~ 100%	93%	13%
C_{max}	109% ~ 123%	116%	12%
C_{min}	48% ~ 56%	52%	18%

30

40

【図面の簡単な説明】

【0246】

【図1】図1は、3つの胃保持型ガバペンチン処方物についての溶解プロファイルを示している。

【図2】図2は、3つの胃保持型処方物および商品名NEURONTIN(登録商標)として販売されている即時放出型ガバペンチンカプセル投薬形態の平均血漿プロファイルを示している。

【図3】図3は、即時放出型NEURONTIN(登録商標)についてのインビボにおけるAUC対用量を示している。

【図4】図4は、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態についてのインビボにおけるA

50

U C 対用量を示している。

【図 5】図 5 は、即時放出型 NEURONTIN（登録商標）についてのインビボにおける AUC 対用量を示している。

【図 6】図 6 は、本発明の胃保持型ガバペンチン投薬形態についてのインビボにおける AUC 対用量を示している。

【図 1】

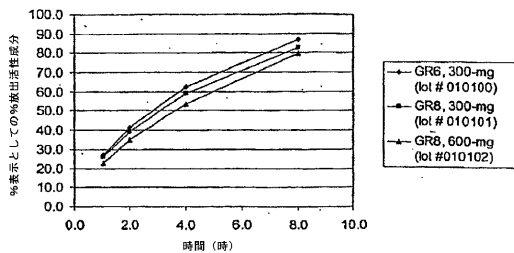


FIG. 1

【図 2】

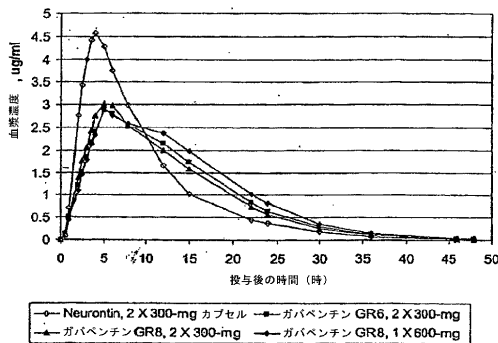
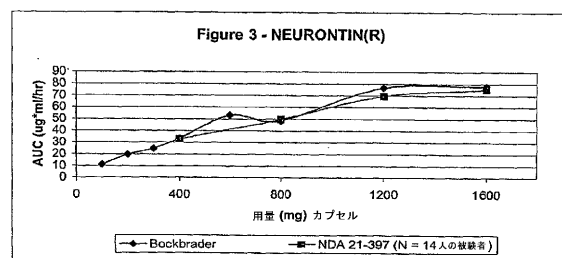


FIG. 2

【図 3】



【図 4】

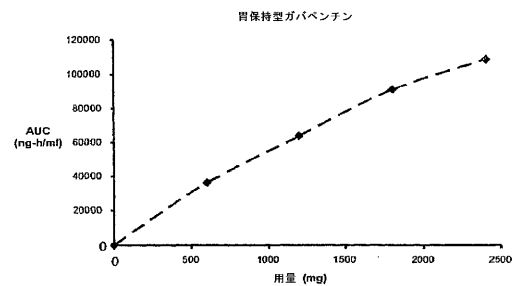
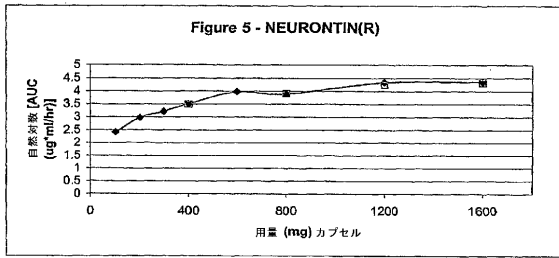
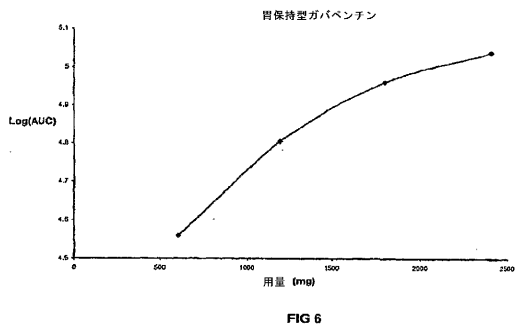


FIG 4

【図 5】



【図 6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/049511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/195 A61K9/00 A61P25/00

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)
A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	US 2003/100611 A1 (BERNER BRET [US] ET AL) 29 May 2003 (2003-05-29) cited in the application claims 20-29,36,78-87,94; examples 1-4 paragraphs [0006], [0012], [0025], [0026], [0032], [0040] - [0042]	1-71
X,Y	US 2005/064036 A1 (BERNER BRET [US] ET AL) 24 March 2005 (2005-03-24) claims 1,2,21,24 paragraphs [0005], [0013], [0026], [0033], [0038], [0041], [0043] examples 1-8 ----- -/--	1-71

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2007

Date of mailing of the international search report

13/07/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peris Antol1, Berta

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/049511

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	US 2003/104053 A1 (GUSLER GLORIA [US] ET AL) 5 June 2003 (2003-06-05) claims 1,16,20 paragraphs [0004], [0017] example 2	1-71
Y	US 2003/031711 A1 (FARA JOHN W [US] ET AL) 13 February 2003 (2003-02-13) claims 1-4,20	1-71
Y	US 6 310 098 B1 (GUTTUSO JR THOMAS J [US]) 30 October 2001 (2001-10-30) cited in the application claims 1,3,7	1-71
Y	BENNETT M I ET AL: "GABAPENTIN IN THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN" PALLIATIVE MEDICINE, LONDON, GB, vol. 18, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 5-11, XP009047587 ISSN: 0269-2163 page 7, column 2, paragraph 3 - page 8, column 2, paragraph 3	1-71
Y	RICHTER R W ET AL: "PREGABALIN OR MORPHINE AND GABAPENTIN FOR NEUROPATHIC PAIN" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON,, GB, vol. 6, no. 14, November 2005 (2005-11), pages 2535-2539, XP009075939 ISSN: 1465-6566 whole document	1-71
Y	WESCHE D ET AL: "A pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin" JOURNAL OF PAIN, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 6, no. 3, March 2005 (2005-03), page S29, XP004796228 ISSN: 1526-5900 abstract	1-71
P,X	US 2006/159743 A1 (BERNER BRET [US] ET AL) 20 July 2006 (2006-07-20) claims 1-44	1-71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/049511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003100611	A1	29-05-2003	NONE
US 2005064036	A1	24-03-2005	NONE
US 2003104053	A1	05-06-2003	CA 2409999 A1 25-04-2003 EP 1446106 A2 18-08-2004 JP 2005532985 T 04-11-2005 MX PA04003793 A 08-04-2005 WO 03035177 A2 01-05-2003
US 2003031711	A1	13-02-2003	NONE
US 6310098	B1	30-10-2001	NONE
US 2006159743	A1	20-07-2006	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/4166 (2006.01)	A 6 1 K	31/4166
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 K	31/53
A 6 1 K	31/135 (2006.01)	A 6 1 K	31/135

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ホウ, スイ ユエン エディー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, シャッド コート
380

(72)発明者 ガーナ, テオフィロス ジェイ.
アメリカ合衆国 バージニア 20175, リーズバーグ, ローソン ロード エスイー 2
00

(72)発明者 クレーマー, マリロー エス.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94061, レッドウッド シティ, カンザス ストリ
ート 1736

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA35 MA37 MA52 NA05 NA06 ZA062 ZA081 ZA082 ZA122
ZA811 ZA812 ZB112 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC32 BC38 BC64 CB23 MA01 MA02 MA04 MA10
MA35 MA37 MA52 NA05 NA06 ZA06 ZA08 ZA12 ZA81 ZB11
ZC75
4C206 AA01 AA02 FA07 FA14 FA44 FA45 KA01 KA06 MA01 MA02
MA04 MA14 MA17 MA55 MA57 MA72 NA05 NA06 ZA06 ZA08
ZA12 ZA81 ZB11 ZC75