

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6824924号
(P6824924)

(45) 発行日 令和3年2月3日 (2021. 2. 3)

(24) 登録日 令和3年1月15日 (2021. 1. 15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)
A 6 1 K 47/30 (2006. 01)
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)
A 6 1 K 9/48 (2006. 01)
A 6 1 P 25/14 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 47/30
A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 9/48
A 6 1 P 25/14

請求項の数 14 外国語出願 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-76772 (P2018-76772)
(22) 出願日 平成30年4月12日 (2018. 4. 12)
(62) 分割の表示 特願2016-567577 (P2016-567577)
の分割
原出願日 平成27年7月9日 (2015. 7. 9)
(65) 公開番号 特開2018-138568 (P2018-138568A)
(43) 公開日 平成30年9月6日 (2018. 9. 6)
審査請求日 平成30年7月9日 (2018. 7. 9)
(31) 優先権主張番号 62/022, 462
(32) 優先日 平成26年7月9日 (2014. 7. 9)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73) 特許権者 500033483
ビエール、ファール、メディカマン
フランス国ブローニュ、ビヤンクール、ブ
ラス、アベル、ガンス、4 5
(74) 代理人 100091982
弁理士 永井 浩之
(74) 代理人 100091487
弁理士 中村 行孝
(74) 代理人 100082991
弁理士 佐藤 泰和
(74) 代理人 100105153
弁理士 朝倉 悟
(74) 代理人 100126099
弁理士 反町 洋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 運動障害をベフィラドールで処置するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベフィラドールの放出を制御する薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる、ベフィラドールまたはその薬学上許容可能な塩、溶媒和物もしくは結晶形態の徐放性医薬組成物であって、前記賦形剤がエチルセルロースであり、該組成物が有効量のベフィラドールを患者に送達し、ベフィラドールの平均患者最大血漿濃度が $5 \text{ ng/mL} \sim 15 \text{ ng/mL}$ であり、かつ、投与後約 4 時間を越える時間が経って生じる、徐放性医薬組成物。

【請求項 2】

前記組成物の総重量に対して約 1 ～ 約 20 重量 % のエチルセルロースを含んでなる、請求項 1 に記載の徐放性医薬組成物。

【請求項 3】

前記組成物の総重量に対して約 4 ～ 約 20 重量 % のエチルセルロースを含んでなる、請求項 2 に記載の徐放性医薬組成物。

【請求項 4】

前記組成物の総重量に対して約 5 ～ 約 20 乾燥重量 % の Surelease E - 7 - 19040 (商標) を含んでなる、請求項 2 に記載の徐放性医薬組成物。

【請求項 5】

前記組成物の総重量に対して約 7 ～ 約 20 乾燥重量 % の Surelease E - 7 - 19040 (商標) を含んでなる、請求項 4 に記載の徐放性医薬組成物。

【請求項 6】

それを必要とする患者の運動障害の処置における使用のための、請求項 1 に記載の徐放性医薬組成物であって、めまいおよび悪心の副作用を最小とする、前記徐放性医薬組成物。

【請求項 7】

前記有効量が経口投与されることを特徴とする、請求項 6 に記載の徐放性医薬組成物。

【請求項 8】

前記運動障害が 1 種または数種のドーパミン作用薬および / または増強薬の投与によって誘発されることを特徴とする、請求項 6 または 7 に記載の徐放性医薬組成物。

【請求項 9】

前記運動障害が、ジスキネジア、無動、運動緩徐、晩発性ジスキネジア、ドーパミン補充療法誘発性ジスキネジア、レボドパ誘発性ジスキネジア、運動失調、アカシジア、ジストニア、本態性振戦、ミオクロヌス、舞蹈病、バリスムス、アテトーシスおよびチックからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の徐放性医薬組成物。

10

【請求項 10】

前記運動障害がジスキネジア、舞蹈病、バリスムス、ジストニア、アテトーシス、チックおよびミオクロヌスからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の徐放性医薬組成物。

【請求項 11】

前記運動障害が、レボドパを含んでなる 1 種または数種のドーパミン作用薬および / または増強薬の投与により誘発されるジスキネジアであることを特徴とする、請求項 6 ~ 10 のいずれか一項に記載の徐放性医薬組成物。

20

【請求項 12】

前記運動障害がハンチントン病、トゥーレット症候群、パーキンソン病、または遅発性ジスキネジアに関連するものから選択されることを特徴とする、請求項 6 ~ 11 のいずれか一項に記載の徐放性医薬組成物。

【請求項 13】

前記運動障害が、レボドパを含んでなる 1 種または数種のドーパミン作用薬および / または増強薬の投与により誘発されるジスキネジアであり、かつ、患者がパーキンソン病に罹患していることを特徴とする、請求項 6 ~ 12 のいずれか一項に記載の徐放性医薬組成物。

30

【請求項 14】

前記徐放性医薬組成物が経口投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の徐放性医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、運動障害の処置方法であって、それを必要とする患者に有効量のペフィラドールを投与することを含んでなり、前記投与工程が、投与後 4 時間を越える時間が経って生じる 15 ng / mL 未満のペフィラドールの平均患者最大血漿濃度を提供し、めまいおよび悪心の副作用を最小とする、運動障害の処置方法に関する。また、本方法に従って使用可能な徐放性医薬組成物も記載される。

40

【背景技術】

【0002】

運動障害は、身体の動き、その速度、流暢さ、質、および容易さを生み出し、制御する意図的能力に影響を及ぼす神経系の病態である。運動障害は通常、舞蹈病（不随意、急速で、不規則な、痙攣的な動き）、バリスムス（舞蹈病と同様であるがより極端で爆発的な不随意運動）、ジストニア（捻れ、反復運動もしくは異常な姿勢および体位を作り出す不随意の持続的筋肉痙攣）、ミオクロヌス（急速で短時間の動きを作り出す単収縮もしくは間欠的筋痙攣）、アテトーシス（反復性の不随意的、ゆっくりした、くねり、もがくよう

50

な動き、特に手に重篤)、アカシジア(静座不能または静止不能)、運動失調(しばしば痙攣的な動きを作り出す、協調の欠如)、シンシネシア(随意運動と不随意運動の両方の同時発生)、チック(通常の動作を中断する不随意筋収縮)、寡動(緩慢もしくは乏しい動き)または振戦(往復運動を含む不随意の律動的な筋肉収縮と弛緩)などの異常な不随意運動(ジスキネジア)または異常な姿勢(無動)として顕在する。

【0003】

このような障害は遺伝性疾患または後天性疾患の結果として起こり得、かつ/または医学的処置から起こる場合もある。これらの障害は多くの場合、大脳基底核の機能不全に関連し、ドーパミン神経伝達の調節が障害されている。

【0004】

例えば、パーキンソン病は、黒質の神経細胞の変性により起こり、運動緩徐、筋強剛および/または振戦を含む著しい運動障害を特徴とする。患者の生活の質は、特に乱れた歩行とバランスのために段々低下する。落下および外傷がバランス問題の一般的な結果であり、パーキンソン病患者の健康状態および自律に対する脅威となる。パーキンソン病の対症療法は主として、運動症状を緩和し、患者の生活の質を大幅に改善するドーパミン補充薬を患者に投与することからなる。依然としてパーキンソン病の処置のゴールドスタンダードであるレボドパ(3,4-ヒドロキシフェニルアラニン)は、脳内でドーパミンへと生物代謝されるドーパミンプロドラッグとして働く。ドーパミンは、次に、ドーパミン受容体を活性化する。また、プロモクリプチン、リスリド、プラミベキソール、ロピニロールおよびペルゴリドなどの直接作用するドーパミン受容体作用薬も主としてパーキンソン病の初期に使用されるが、中等度から重度のパーキンソン病ではレボドパよりも効力が小さい。しかしながら、長期のドーパミン作用薬またはレボドパドーパミン補充療法の後には、これらの薬剤は効力が小さくなり、患者の応答期と不応答期を交互に切り替わり、ドーパミン補充療法により誘発されるジスキネジアと呼ばれる他の不随意運動などの副作用が現れる。パーキンソン病患者は、ジスキネジアが合併する「オン」期と重篤なパーキンソン症候群となる「オフ」期を循環することがあり、ドーパミン補充が、疾患の経過中に用量がますます狭くなるとしても有効な抗パーキンソン療法であり続けているという事実にもかかわらず、顕著な無能化を被る。

【0005】

運動障害に関連するもう1つの病態の例が、慢性進行性の舞蹈病および動きの協調の問題を生じる稀な遺伝性疾患であるハンチントン病である。ハンチントン病の初期では、動きの緩慢化、舞蹈病、および随時のバランス喪失が主な症状である。疾患が進行するにつれ、バランスおよび歩行の問題がより重篤となり、無能化する。

【0006】

トゥーレット症候群(多発運動性および音声チックを特徴とする遺伝性障害)、ジストニア(動きの緩慢さ、バランスの悪さ、および移動困難に関連する障害)および遅発性ジスキネジア(ドーパミン系を標的とする抗精神薬などのいくつかのことなる薬理学的薬剤の使用から起こり得る、顔面チックおよび顎、唇および舌の動きに関連する障害)などの他の例も挙げることができる。

【0007】

運動障害の処置の多くのアプローチは、過去何年にもわたって検討されてきたが、承認された療法はほとんどなく、有効性が低いかまたは忍容性の問題を有する。特に、セロトニン5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)1A受容体の作用薬は、神経抑制薬処置に関連する錐体外路副作用、パーキンソン病の長期レボドパ療法から起こるジスキネジア(S himizu et al. 2013 Aging and disease 4(1):1-13)またはハンチントン病における不随意運動(Roppongi et al 2007 Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31(1):308-310)などの運動障害のいくつかの側面を改善および/または予防することが示されている。

【0008】

ベフィラドール、[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[4-フルオロ-4-{[(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}ピペリジン-1-

10

20

30

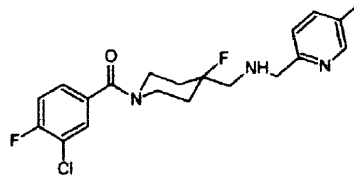
40

50

イル]メタノン]は、選択的かつ有効性の高いセロトニン 5 - H T 1 A 受容体作用薬であり(Colpaert et al. 2002 Neuropharmacology 43 : 945-958)、P i e r r e F a b r e L a b o r a t o r i e s (米国特許第 6 , 0 2 0 , 3 4 5 号 ; 同第 7 , 2 0 8 , 6 0 3 号)により記載されている。ベフィラドールの構造式を以下に示す。

【 0 0 0 9 】

【化 1】



(I)

10

【 0 0 1 0 】

ベフィラドールは、レボドパ誘発性ジスキネジアおよびその他の運動障害の処置に有益であることが意図される。しかしながら、運動障害に苦しむ患者を処置するためのその使用は、めまいおよび悪心を含むその潜在的副作用のために極めて限定されたものとなり得る。実際に、これらの種の副作用は、これらの患者集団がその運動障害、基礎にある病態および/または患者が受けているレボドパまたはドーパミン作用薬投与などの処置から起

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 1 】

よって、めまいおよび悪心などの副作用を最小にする、運動障害を処置するためにベフィラドールを使用する方法を見出す大きな必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

発明の簡単な概要

30

本発明は、それを必要とする患者において運動障害を処置するための方法であって、前記患者に有効量のベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体を投与することを含んでなり、前記投与と工程が、投与後約 4 時間を越える時間が経って生じる約 1 5 n g / m L 未満のベフィラドールの平均患者最大血漿濃度を提供し、驚くことに、めまいおよび悪心などの副作用を最小とする方法に関する。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、本発明による有効量は、1 日の処置当たり 0 . 2 5 ~ 3 m g の間のベフィラドール塩基であるか、またはそれと等価である、好ましくは、経口投与される。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、本発明による運動障害は、好ましくはレボドパを含んでなる 1 種または数種のドーパミン作用薬および/または増強薬の投与により誘発される。

40

【 0 0 1 5 】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による運動障害は、好ましくはレボドパを含んでなる 1 種または数種のドーパミン作用薬および/または増強薬の投与により誘発されるジスキネジアである。

【 0 0 1 6 】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による患者は、パーキンソン病に罹患している。

【 0 0 1 7 】

50

いくつかの実施形態では、ペフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体の少なくとも1つの徐放性医薬組成物は、本発明による方法において、好ましくは経口で投与される。

【0018】

本発明はまた、ペフィラドールの放出を制御する薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる、ペフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体の徐放性医薬組成物であって、該組成物が有効量のペフィラドールを患者に送達し、ペフィラドールの平均患者最大血漿濃度が約15 ng/mL未満であり、かつ、投与後約4時間を越える時間が経って生じる、徐放性医薬組成物に関する。

【0019】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による徐放性医薬組成物は、ペフィラドールの放出を制御する少なくとも1つの薬学上許容可能な賦形剤、好ましくはポリマー、より好ましくはエチルセルロースを含んでなる。

【0020】

いくつかの実施形態では、本発明による徐放性医薬組成物は、該組成物の総重量に対して約1～約20重量%、好ましくは約4～約20重量%のエチルセルロースを含んでなる。

【0021】

いくつかの実施形態では、本発明による徐放性医薬組成物は、該組成物の総重量に対して約5～約20乾燥重量%、好ましくは約7～約20乾燥重量%のSurelease

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、4種類の異なる処方物で1mgのペフィラドールを1回経口投与した後に見られたペフィラドールの平均血漿濃度を経時的に示す。詳細は実施例3。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本明細書では、患者に有効量のペフィラドールを投与すること、および驚くことにめまいおよび悪心の副作用を最小とすることを含んでなる運動障害の新規な処置方法が提供される。

【0024】

本発明者らは、ペフィラドールの平均患者最大血漿濃度が約15 ng/mL未満に維持され、かつ、投与後約4時間を越える時間が経って生じるように、患者の血漿中へのペフィラドールの放出を制御することが、運動障害を持つ患者に特に問題となる悪心およびめまいなどのペフィラドールの副作用を最小とする上で有効であったことを見出した。以下、このような制御放出を達成する複数の方法を示す。

【0025】

定義

本発明の文脈で、用語「ペフィラドール」または「ペフィラドール塩基」は、[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[4-フルオロ-4-{[(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}ピペリジン-1-イル]メタノン]を意味する。

【0026】

本明細書で使用する場合、用語「薬学上許容可能な」は、一般に安全、無毒、かつ、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものではない、また、獣医学的およびヒトでの薬学的使用に許容可能な医薬組成物の製造に有用なものを意味する。

【0027】

ペフィラドールの「薬学上許容可能な誘導体」という用語は、本明細書で定義されるような薬学上許容可能であり、かつ、ペフィラドールの所望の薬理活性を有するペフィラドールの任意の等張形態、塩、溶媒和物、エステル、ペフィラドールへと生物学的に代謝さ

10

20

30

40

50

れ得るプロドラッグもしくはその他の前駆体、または結晶形態を含む。ベフィラドールの薬学上許容可能な塩には、薬学上許容可能な有機もしくは無機酸から、または薬学上許容可能な有機もしくは無機塩基から形成されるものなどのベフィラドールの従来の無毒な塩が含まれる。一例として、塩酸、臭化水素酸、リン酸および硫酸などの無機酸から誘導される塩、ならびに酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ステアリン酸および乳酸などの有機酸から誘導される塩が挙げられる。一例として、水酸化ナトリウム、カリウムまたはカルシウムなどの無機塩基から誘導される塩、およびリシンまたはアルギニンなどの有機塩基から誘導される塩が挙げられる。これらの塩は、ベフィラドールから、当業者に周知の従来の化学法に従って合成され得る。いくつかの実施形態では、ベフィラドールの前記製薬上許容される誘導体は、フマル酸ベフィラドールである。

10

【0028】

用語「処置する」または「処置」は、本明細書では、特に断りのない限り、疾患、障害または病態の少なくとも1つの症状を和らげる、緩和する、遅延させる、軽減する、逆転させる、改善する、または予防することを意味して使用される。それらはまた、疾患、障害または病態の発症または悪化を中止する、発症を遅延させる、および/またはそのリスクを軽減することも意味し得る。

【0029】

本発明の文脈で、用語「約」は、一部にはその値がどのように測定または決定されるか、すなわち、測定システムの限界に依存する、当業者により決定された特定の値の許容可能な誤差の範囲内を意味するものと理解されるべきである。例えば、「約」は、当技術分野の実施によれば、1または1を越える標準偏差内を意味し得る。あるいは、「約」は、所与の値の25%まで、好ましくは20%まで、より好ましくは10%まで、より好ましくは5%まで、いっそうより好ましくは1%までの範囲を意味し得る。

20

【0030】

本発明の文脈で、用語「ドーパミン」は、[4-(2-アミノエチル)ベンゼン-1,2-ジオール]を意味する。用語レボドパは、[3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン]を意味する。

【0031】

30

詳細な説明

本発明は、それを必要とする患者において運動障害を処置するための方法であって、前記患者に有効量のベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体を投与することを含んでなり、前記投与工程が、投与後約4時間を越える時間が経って生じる約15 ng/mL未満のベフィラドールの平均患者最大血漿濃度を提供し、めまいおよび悪心の副作用を最小とする方法に関する。

【0032】

よって、本発明はまた、投与後約4時間を越える時間が経って生じる約15 ng/mL未満のベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体の平均患者最大血漿濃度を提供し、めまいおよび悪心の副作用が最小限である、有効量のベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体の患者への投与を含んでなることを特徴とする、それを必要とする患者の運動障害の処置における使用のためのベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体に関する。

40

【0033】

本発明はまた、投与後約4時間を越える時間が経って生じる約15 ng/mL未満のベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体の平均患者最大血漿濃度を提供し、めまいおよび悪心の副作用が最小限である、有効量のベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体の患者への投与を含んでなることを特徴とする、それを必要とする患者の運動障害の処置のための薬剤の製造を目的とするベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体の使用に関する。

50

【0034】

従って、前記投与工程は、めまいおよび悪心の副作用を最小とするために、特に低い患者最大血漿濃度だけでなく、患者の最大血漿濃度が達成される時間を遅らせることによるベフィラドールの血漿濃度の特定の遅い上昇速度ももたらすように設計される。これは実施例3および図1に詳細に示される臨床試験の結果により非限定的に示されるように、ベフィラドールの投与後の時間に関して患者の血漿濃度の浅い勾配により特に顕在される。

【0035】

いくつかの実施形態では、前記投与工程は、約5 ng/mL ~ 約15 ng/mLのベフィラドールの平均患者最大血漿濃度を提供する。

【0036】

いくつかの実施形態では、前記投与工程は、約12 ng/mL未満のベフィラドールの平均患者最大血漿濃度を提供する。

【0037】

いくつかの実施形態では、前記投与工程は、約5 ng/mL ~ 約12 ng/mLのベフィラドールの平均患者最大血漿濃度を提供する。

【0038】

いくつかの実施形態では、前記ベフィラドールの患者最大血漿濃度は、投与後約4時間 ~ 約12時間の間で生じる。

【0039】

いくつかの実施形態では、前記ベフィラドールの患者最大血漿濃度は、投与後約5時間を越える時間が経って生じる。

【0040】

いくつかの実施形態では、前記ベフィラドールの患者最大血漿濃度は、投与後約5時間 ~ 約12時間の間で生じる。

【0041】

ベフィラドールの最大血漿濃度およびそれが生じる時間は、投与後に患者の血漿サンプルで定量されるベフィラドールの濃度から評価することができる。

【0042】

血漿サンプル中のベフィラドールの定量は、当業者により決定されるようないずれかの便宜なバリデート済みの分析法で実現することができる。例として、ましくは、酢酸エチルを用いた固相抽出物によるサンプルの調製、乾燥、アセトニトリルと酢酸アンモニウムの混合物への溶解、この液体移動相中でのクロマトグラフィー分離の実施およびタンデム質量分析による検出を含んでなるバリデート済みのLC-MS/MS（液体クロマトグラフィータンデム質量分析）生物分析法が挙げられる。他の生物分析法は、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）、GC（ガスクロマトグラフィー）、UPLC（超高速液体クロマトグラフィー）、超臨界流体クロマトグラフィー、質量分析、核磁気共鳴、電気泳動、リガンド結合アッセイ（二面偏波干渉、ELISA - 酵素結合免疫吸着アッセイ、MIA - 磁気イムノアッセイ、RIA - ラジオイムノアッセイ）、LC-MS（液体クロマトグラフィー - 質量分析）、GC-MS（ガスクロマトグラフィー - 質量分析）、LC-DAD（液体クロマトグラフィー - ダイオードアレイ検出）、CE-MS（キャピラリー電気泳動 - 質量分析）などの技術に基づき得る。

【0043】

一般にVenn, Principles and Practice of Bioanalysis（第2版, CRC Press, 2008）が参照される。

【0044】

いくつかの実施形態では、前記投与工程は、約30時間 ng/mL ~ 約3000時間 ng/mL、好ましくは約100時間 ng/mL ~ 約1000時間 ng/mL、好ましくは約300時間 ng/mL ~ 約700時間 ng/mL、より好ましくは約400 ~ 約500時間 ng/mLの経時的ベフィラドール血漿濃度（AUC_{inf}またはベフィラドール血漿濃度 - 時間曲線下総面積）を提供する。

10

20

30

40

50

【0045】

いくつかの実施形態では、前記投与工程は、投与後約4時間を越える時間が経って（好ましくは約5時間を越える時間が経って）生じる約15 ng/mL未満（好ましくは約12 ng/mL未満）のペフィラドールの平均患者最大血漿濃度と、約30時間 ng/mL～約3000時間 ng/mL（好ましくは約100時間 ng/mL～約1000時間 ng/mL、好ましくは約300時間 ng/mL～約700時間 ng/mL、好ましくは約400～約500時間 ng/mL）の経時的ペフィラドール血漿濃度を提供する。

【0046】

患者

本発明の文脈で、用語「患者」は、優先的には哺乳動物、より優先的にはヒトを意味する。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、本発明による患者は、運動障害を受けているか、または運動障害を極めて受けやすいか、または運動障害を受けるようになる可能性がある。

【0048】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による患者は、パーキンソン病に罹患している。

【0049】

いくつかの実施形態では、本発明による患者は、以下の障害：バランス障害、協調欠陥、めまい、嘔吐、悪心のうちの1種または数種を被っている。

20

【0050】

運動障害

本明細書で使用する場合、用語「運動障害」は、いずれの起源であれ、患者の運動に影響を及ぼすいずれの病態も意味する。例えば、運動障害は、身体の動きまたは姿勢を作りだし、かつ/または制御する随意能力に影響を及ぼす神経系の病態を意味し得る。例として、ジスキネジア、無動、運動緩徐、晩発性ジスキネジア、ドーパミン補充療法誘発性ジスキネジア、レボドパ誘発性ジスキネジア、運動失調、アカシジア、ジストニア、本態性振戦、ミオクロヌス、舞踏病、バリスムス、アテトーシス、チックが挙げられる。

【0051】

いくつかの実施形態では、本発明による運動障害は、シナプスのドーパミンレベルの変化または障害に関連する。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、本発明による運動障害、大脳基底核の機能不全に関連する。

【0053】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による運動障害は、ジスキネジア、舞踏病、バリスムス、ジストニア、アテトーシス、チック、ミオクロヌスからなる群から選択される。

【0054】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による運動障害はジスキネジアである。

【0055】

本発明の文脈で、運動障害はまた、例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥーレット症候群、レット症候群、ウィルソン病、マシャド・ジョセフ病、むずむず脚症候群などの疾患に関連する運動障害も意味し得る。

40

【0056】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による運動障害は、ハンチントン病、トゥーレット症候群、またはパーキンソン病に関連するものから選択される。

【0057】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による運動障害は、パーキンソン病に関連する。

【0058】

50

本発明の文脈で、運動障害は、例えば、神経抑制薬、抗精神病薬（例えば、遅発性ジスキネジア）、ドーパミン作用薬および/またはドーパミン増強薬（例えば、レボドパ）などの1以上の薬物の投与により誘発される運動障害も意味し得る。

【0059】

本明細書で使用する場合、用語「ドーパミン作用薬」は、1種または数種のドーパミン受容体と結合し、それを活性化し得る物質を意味する。一例として、プロモクリプチン、リスリド、プラミペキソール、ロピニロール、ベルゴリド、カベルゴリド、アポモルフィン、ピリベジル、タリペキソールおよびキンピロールが挙げられる。本明細書で使用する場合、用語「ドーパミン増強薬」は、ドーパミンの放ちまたは作用を増強し得るが、ドーパミン受容体自体には特異的作用活性のない物質を意味する。一例として、ドーパミン前駆体、ドーパミンプロドラッグ（例えば、レボドパ）、ドーパミンレベルが低下しないようにする薬物、例えば、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（例えば、ラサギリンまたはセレギリン）、またはカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、エンタカポンまたはトルカポン）が挙げられる。

【0060】

いくつかの実施形態では、本発明による運動障害は、好ましくはレボドパを含んでなる1種または数種のドーパミン作用薬および/または増強薬の投与により誘発される。

【0061】

いくつかの実施形態では、本発明による運動障害は、レボドパの投与により誘発される。

【0062】

いくつかの実施形態では、本発明による運動障害は、神経抑制薬および/もしくは抗精神病薬により誘発される遅発性ジスキネジア、または好ましくはレボドパを含んでなるドーパミン作用薬および/または増強薬により誘発されるジスキネジアである。

【0063】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による運動障害は、好ましくはレボドパを含んでなる1種または数種のドーパミン作用薬および/または増強薬の投与により誘発されるジスキネジアである。

【0064】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による運動障害は、好ましくはレボドパを含んでなる1種または数種のドーパミン作用薬および/または増強薬の投与により誘発されるジスキネジアであり、本発明による患者はパーキンソン病に罹患している。

【0065】

投与

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、患者に投与した際に所望の治療効果を得る上で有効な化合物の量(amount or quantity)を意味する。厳密な治療用量は患者の年齢、状態、体重など、投与の経路および方法、処置される病態、疾患または障害の性質および他の因子によって異なると考えられる。

【0066】

本明細書で使用する場合、ベフィラドールの誘導体に関して「ベフィラドール塩基の[...]と等価な」という表現は、本明細書で定義されるように、それがその塩基形態で投与された場合の対応するベフィラドールの量を意味する。例として、フマル酸0.65mgのベフィラドールは、ベフィラドール塩基の0.5mgと等価である。

【0067】

いくつかの実施形態では、本発明による有効量は、1日当たり0.001~1000mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり0.01~100mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり0.1~10mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり0.25~5mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり0.25~3mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり0.5~2mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり0.5~1.5mgのベフィラドール塩基、

10

20

30

40

50

より優先的には1日当たり1mgのベフィラドール塩基であるか、それと等価である。

【0068】

いくつかの実施形態では、本発明による有効量は、1日当たり1～4mgのベフィラドール塩基、優先的には1日当たり1.5～3mgのベフィラドール塩基、より優先的には1日当たり2～2.5のベフィラドール塩基、これらの特定の値のいずれか1つ、優先的には1日当たり約1、1.5、2、2.5、3、3.5または4mgのベフィラドール塩基であるか、それと等価である。

【0069】

当業者により決定されるこれらの範囲の外の用量を使用することが必要な場合もある。

【0070】

本発明による有効量は、とりわけ、口内、鼻腔、眼内、肺、舌下、および直腸経路を含む、例えば、経口、経皮、神経周囲または非経口（例えば、静注、皮下注射、腹腔内注射、または筋肉内注射）などの種々の経路により患者に投与され得る。好ましい経路は処置される対象の健康状態および年齢、ならびに処置される病態の性質によって異なると考えられる。いくつかの好ましい実施形態では、本発明による有効量は、適当な処方物中で経口投与される。

【0071】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による運動障害は、好ましくはレボドパを含んでなる1種または数種のドーパミン作用薬および/または増強薬の投与により誘発されるジスキネジアであり；本発明による患者は、パーキンソン病に罹患しており；かつ、および本発明による有効量は、1日当たり0.25mg～5mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり0.25～3mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり0.5～2mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり0.5～1.5mgの間のベフィラドール塩基、より優先的には1日当たり1mgのベフィラドール塩基であるか、またはそれと等価である。

【0072】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による運動障害は、好ましくはレボドパを含んでなる1種または数種のドーパミン作用薬および/または増強薬の投与により誘発されるジスキネジアであり；本発明による患者は、パーキンソン病に罹患しており；かつ、本発明による有効量は、1日当たり1～4mgの間のベフィラドール塩基、優先的には1日当たり1.5～3mgの間のベフィラドール塩基、より優先的には1日当たり2～2.5の間のベフィラドール塩基、またはこれらの特定の値のいずれか1つ、優先的には1日当たり約1、1.5、2、2.5、3、3.5または4mgのベフィラドール塩基であるか、またはそれと等価である。

【0073】

本発明による投与は、1日1回または1日数回、優先的には1日1回または1日2回等用量で実施することができる。

【0074】

組成物

いくつかの実施形態では、本発明による方法は、ベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体の少なくとも1つの徐放性医薬組成物患者に投与することを含んでなる。

【0075】

本明細書で使用する場合、用語「医薬組成物」は、ベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体と少なくとも1つの薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる組成物を意味する。

【0076】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容可能な賦形剤」という表現は、医薬組成物中の有効化合物以外に、任意の希釈剤、添加剤、アジュバントまたは賦形剤などの任意の物質を含んでなる一例として、保存剤、増量剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、抗菌剤または抗真菌剤、固体担体、香味剤、可溶化剤、滑沢剤、流動促進剤、結合剤、団結防止剤

10

20

30

40

50

、溶媒、封入／コーティング剤または有効化合物の制御放出を可能とするその他の薬剤が挙げられる。

【0077】

本発明の文脈で、用語「徐放」、「制御放出」または「調節放出」は、投与後即座以外の時点で、例えば、従来の即放組成物からのベフィラドール放出の期間を超える延長された期間にベフィラドール（および場合により付加的有効成分）を放出する組成物を意味する。

【0078】

本発明による組成物は、任意の有効量のベフィラドールおよび／または1種以上のその薬学上許容可能な誘導体を含んでなり得る。

10

【0079】

いくつかの実施形態では、本発明による組成物は、0.001～1000mgの間のベフィラドール、および／またはベフィラドール塩基当量として表される、優先的には0.01～100mgの間、優先的には0.1～10mgの間、優先的には0.25～3mgの間、優先的には0.5～2mgの間、優先的には0.5～1.5mgの間、より優先的には0.5mg、より優先的には1mgの1種以上の薬学上許容可能な誘導体を含んでなる。

【0080】

本発明による組成物は、とりわけ、口内、鼻腔、眼内、肺、舌下、および直腸経路を含む、例えば、経口、経皮、神経周囲または非経口（例えば、静注、皮下注射、腹腔内注射、または筋肉内注射）などの種々の経路により患者に投与され得る。好ましい経路は処置される対象の健康状態および年齢、ならびに処置される病態の性質によって異なると思われる。いくつかの好ましい実施形態では、本発明による組成物は、適当な処方物中で経口投与される。

20

【0081】

本発明による組成物は、固体、半固体、凍結乾燥粉末、または液体投与形、例えば、錠剤、硬および軟カプセル剤、丸剤、トローチ剤、散剤、顆粒、溶液、懸濁液、エマルション、シロップ、エリキシル剤、坐剤、クリーム、軟膏、ローション、ゲル、エアゾール、パッチ剤、またはインプラントなどの形態、優先的には、厳密な用量の簡単な投与に好適な1以上の単位投与形をとり得る。いくつかの実施形態では、本発明による組成物は、充填カプセル剤、優先的には、ヒドロキシプロピルセルロースまたはゼラチンカプセル剤の形態をとる。

30

【0082】

このような投与形を作製するための方法は公知であり、または例えばRemington, The science and Practice of Pharmacy (第21版, Mack Publishing Company, 2006)を参照。

【0083】

本発明による組成物は、意図される投与様式および特定の処方物に応じて、該組成物の総重量に対して任意の好適な重量パーセンテージのベフィラドールおよび／または1種以上のその薬学上許容可能な誘導体を含んでなり得る。

【0084】

いくつかの実施形態では、本発明による投与形は、該組成物の総重量に対して約0.001%～約95重量%、優先的には約0.05%～約50%、優先的には約0.5%～約25%、優先的には約1%～約10%、優先的には約1%～約5%、優先的には約1%～約2.5%のベフィラドールおよび／または1種以上のその薬学上許容可能な誘導体を含んでなり、残部は本質的に薬学上許容可能な賦形剤からなる。場合により、本発明による組成物は、他の医薬剤をさらに含み得る。

40

【0085】

いくつかの実施形態では、本発明による組成物は、不活性基質、希釈剤または増量剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、本発明による組成物は、糖、より優先的には糖球体を含んでなる不活性基質を含んでなる。他の好適な不活性基質、希釈剤または増量剤と

50

しては、例えば、イソマルト、リン酸二カルシウム二水和物、硫酸カルシウムが含まれる。ラクトース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、微晶質セルロース、シクロデキストリン、カオリン、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、加水分解デンプン、アルファ化デンプン、二酸化ケイ素(silicone dioxide)、酸化チタン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、またはその混合物が含まれる。

【0086】

本発明による組成物は、いずれの好適な大きさの糖球体を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、本組成物は、約100～約1000 μm 、優先的には約200～約900 μm 、優先的には約300～約800 μm 、優先的には約400～約600 μm 、より優先的には約500～約600 μm の大きさを有する糖球体を含んでなる。

10

【0087】

本発明による組成物は、いずれの好適な量の不活性基質または増量剤（例えば、糖球体）を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、本発明による組成物は、該組成物の総重量に対して約15%～約95重量%の不活性基質または増量剤、優先的には約50%～約95%、優先的には75%～約90%を含んでなる。例えば、安定な投与形は、該組成物の総重量に対して約500～約600 μm のサイズを有する約75%～約90重量%の糖球体を含んでなり得る。

【0088】

いくつかの実施形態では、本発明による組成物はまた、結合剤、優先的にはヒドロキシプロピルセルロースも含んでなる。他の好適な結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン（例えば、ポピドンK30）、デンプン、ポリビニルアルコール、アルファー化デンプン、ゼラチン、スクロース、グルコース、デキストロース、ラクトース、ソルビトール、ポリエチレングリコール、ワックス、天然および合成ガム、例えば、アラビアガム、トラガカントガム、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ビーガム、ならびに合成ポリマー、例えば、アクリル酸とメタクリル酸のコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリアクリル酸/ポリメタクリル酸、またはそれらの混合物が含まれる。

20

【0089】

本発明による組成物は、いずれの好適な量の結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース）を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、本発明による組成物は、該組成物の総重量に対して約0.1%～約15重量%、優先的には約1%～約10%、優先的には約3%～約6%の結合剤を含んでなる。

30

【0090】

いくつかの実施形態では、本発明による組成物はまた、固結防止剤または滑沢剤、優先的にはタルクを含んでなる。他の好適な固結防止剤または滑沢剤としては、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、ステアリン酸、ベヘン酸グリセロール、ポリエチレングリコール、タルク、鉱油、フマル酸ステアリルナトリウムまたはそれらの混合物が含まれる。

【0091】

本発明による組成物は、いずれの好適な量の滑沢剤または固結防止剤（例えば、タルク）を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、本発明による組成物は、該組成物の総重量に対して約0.1%～約15重量%の滑沢剤または固結防止剤、優先的には約0.1%～約5%、優先的には約0.1%～約1%を含んでなる。

40

【0092】

本発明による、ベフィラドールの制御放出は、当業者により決定されるいずれの薬学上許容可能な手段により達成されてもよい。

【0093】

本発明によるベフィラドールの放出を制御するために使用可能な系は公知であるか、または糖に自明である；例えば、Remington, The science and Practice of Pharmacy (21st

50

h Edition, Mack Publishing Company, 2006) 参照。

【 0 0 9 4 】

例として、以下の系が挙げられる。

・拡散系：不活性膜障壁、通常は不溶性ポリマーを経たその拡散に依存する薬物の放出速度を特徴とする。

・溶解系：薬物の放出が系の溶解速度により限定される。徐放性組成物はそれらの溶解速度を低下させることにより作製されるこの低下を達成するためのアプローチには、適当な塩または誘導体を調製すること、薬物をゆっくり溶解する材料でコーティングすること、または錠剤にゆっくり溶解する担体を組み込むことが含まれる。

・浸透圧系：水に対しては透過性であるが、薬物には不透性の半透膜を用いて薬物の一定放出を作り出すために浸透圧が使用される。

・イオン交換系：この系は一般に水不溶性架橋ポリマーから構成される樹脂を使用する。これらのポリマーは、ポリマー鎖上の繰り返し部分に塩形成官能基を含む。薬物はこの樹脂に結合され、イオン交換基と接触した適切に交換されたイオンと交換することにより放出される。遊離薬物は樹脂外へ拡散する。薬物-樹脂複合体は、樹脂をクロマトグラフィーカラム内の薬物に繰り返し曝すこと、または溶液注で長期接触させることのいずれかによって作製される。

・膨潤および膨脹系：水と接触すると急速に膨潤して大きなサイズ増と以内での移動時間の長期化をもたらすヒドロゲルに基づく。

・浮遊系：投与形が胃液よりも低い密度を持つ場合、その投与形は胃内容物の上に浮き、薬物を放出する時間間隔の延長を可能とする。

・生体接着または粘膜接着系：粘膜に粘着する投与形を達成するためのポリアクリル酸およびキトサンなどの生体接着または粘膜接着ポリマーに基づく。

・マトリックス系：薬物ブレンド、遅延剤材料および錠剤を形成するための、その薬物が遅延剤のマトリックスコアに包埋される添加剤の直接打錠からなる。

【 0 0 9 5 】

本発明の組成物に有用な制御放出系を作製するための方法としては、限定されるものではないが、結晶化、縮合、共結晶化、沈澱、共沈澱、乳化、分散、高圧ホモジナイゼーション、カプセル化、噴霧乾燥、コアセルベーション、相分離、溶媒蒸発によるミクロスフェアの作製、押出しおよび超臨界流体法が含まれる。

【 0 0 9 6 】

一般的な参考文献としては、Wise, Handbook of Pharmaceutical Controlled Release (Marcel Dekker Publishing Company, 2000) が挙げられる。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、本発明による組成物は、ベフィラドールの放出を制御する少なくとも1種の薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる。前記賦形剤は、いずれの制御剤、ポリマー剤またはコーティング剤（例えば、エチルセルロース）であってもよい。好適な放出制御薬剤としては、例えば、セルロースおよびセルロース誘導体、ワックス、カルボマー、ポリアルキレンポリオール、ポリカルボフィル、メタクリル酸誘導体、ゼラチン、ガム、ポリエチレンオキシド、およびポリビニルピロリドン、またはそれらの混合物が挙げられる。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、前記賦形剤は、優先的にはエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリト酸セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム；アクリル酸ポリマーおよびコポリマー（好ましくは、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルおよび/またはメタクリル酸エチルから形成される）、Eudragit（商標）L30D-

10

20

30

40

50

55およびL100-55、Eudragit(商標)、およびEudragit(商標)NE、RLおよびRSを含む商標Eudragit(商標)(Evonik)として市販されている他のメタクリル酸樹脂；ビニルポリマーおよびコポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル、酢酸フタル酸ビニル、酢酸ビニルクロトン酸コポリマー、およびエチレン-酢酸ビニルコポリマー；アゾポリマー、ペクチン、キトサン、アミロース、カルナウバ蠟、寒天、カロブガム、セラックガム、アラビアガム、トラガカントガム、グアーガム、アルギン酸塩、キサンタンガム、カラギーナン、マンノースおよびガラクトースの多糖類、加工デンプン、およびグアーガムなどの酵素分解性ポリマー；ポリエチレン；ゼインおよびセラック、またはそれらの混合物からなる群から選択される、生分解性または非生分解性いずれかのポリマーである。

10

【0099】

いくつかの好ましい実施形態では、前記ポリマーはエチルセルロースである。

【0100】

本発明による組成物は、ベフィラドールの放出を制御するいずれの好適な量の前記賦形剤(例えば、エチルセルロース)を含んでなってもよい。いくつかの好ましい実施形態では、本発明による組成物は、該組成物の総重量に対して約1%~約30重量%、優先的には約1%~約25%、優先的には約1%~約20%、優先的には約2%~約20%、優先的には約4%~約20%、優先的には約4%~約15%、より優先的には約8%~約15%の前記賦形剤を含んでなる。

【0101】

20

いくつかの実施形態では、本発明による組成物はまた、可塑剤、いくつかの好ましい実施形態では、例えば、トリグリセリド、オレイン酸、またはそれらの混合物も含んでなる。

【0102】

他の好適な可塑剤としては、例えば、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチルアセチル、モノステアリン酸グリセロール、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド、またはそれらの混合物が含まれる。本発明による組成物は、いずれの好適な量の可塑剤(例えば、オレイン酸とトリグリセリドの混合物)を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、本発明による組成物は、該組成物の総重量に対して約0.1%~15重量%、優先的には約0.1%~約5%、優先的には約1%~約5%の可塑剤を含んでなる。

30

【0103】

可塑剤も含んでなるエチルセルロースの水性分散物は、商標Surelease(商標)(Colorcon)として市販されている。Surelease E-7-19040(商標)の配合物は、精製水、エチルセルロース20mPa.s、水酸化アンモニウム28%、中鎖トリグリセリドおよびオレイン酸からなる。

【0104】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による組成物は、エチルセルロース、優先的にはSurelease E-7-19040(商標)の水性分散物を含んでなる。

40

【0105】

本発明による組成物は、いずれらの好適な量のSurelease E-7-19040(商標)を含んでなってもよい。いくつかの好ましい実施形態では、本発明による組成物は、該組成物の総重量に対して約1~約30乾燥重量%、優先的には約2%~約25%、優先的には約5%~約20%、優先的には約7%~約20%、優先的には約7%~約15%、約9%~約15%、優先的には約9.88%または約14.49%のSurelease E-7-19040(商標)を含んでなる。

【0106】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明による組成物は、該組成物の総重量に対して約1%~約5重量%のベフィラドールおよび/または1種以上のその薬学上許容可能な誘

50

導体；約75%～約90重量%の不活性基質または増量剤；約3%～約6重量%の結合剤；約2%～約20重量%、優先的には約5%～約20%、優先的には約5%～約15%、優先的には約9%～約15%の、放出を制御する賦形剤；約1%～約5重量%の可塑剤；および約0.1%～約1重量%の団結防止剤または滑沢剤を含んでなる。

【0107】

本発明はまた、目的として、ベフィラドールの放出を制御する薬学上許容可能な賦形剤を含んでなるベフィラドールまたはその薬学上許容可能な誘導体の徐放性医薬組成物を有し、前記組成物は患者に有効量のベフィラドールを送達し、ベフィラドールの平均患者最大血漿濃度は約15 ng/mL未満であり、投与後約4時間を越える時間が経って生じる。

10

【0108】

以上の発明で、理解を明確にするための描写および例としていくつかの詳細を記載してきたが、当業者には本発明の教示に照らして、添付の特許請求の趣旨および範囲を逸脱せずにこれに対して特定の変更および改変が行えることが容易に自明となろう。

【0109】

以下の実施例は単に本発明の例示であり、本発明の範囲を何ら限定するものと解釈されるべきでない。

【実施例】

【0110】

実施例1および2：フマル酸ベフィラドールの徐放性経口組成物

20

【0111】

【表1】

成分	実施例1		実施例2	
	量		量	
	mg/カプセル剤	% ⁽²⁾	Mg/カプセル剤	% ⁽²⁾
原体				
フマル酸ベフィラドール	0.65	1.17	0.65	1.11
ベフィラドール当量	0.50		0.50	
賦形剤				
糖スフェア(500-600 μm)	47.10	84.61	47.10	80.27
ヒドロキシプロピルセルロース	2.25	4.04	2.25	3.83
Surelease-clear E-7-19040 (登録商標) ⁽¹⁾	5.50	9.88	8.5	14.49
タルク	0.17	0.31	0.18	0.31
充填総重量	55.67	100	58.68	100
硬カプセル剤 ⁽³⁾	1		1	

30

40

(1) 約25%の水性 Surelease 分散物に相当する乾燥材料として表す。

(2) 組成物の総重量の乾燥重量として表す。

(3) 硬カプセル剤組成物(% w/w): 酸化鉄赤(0.47%)、二酸化チタン(1.0%)、酸化鉄黄(0.45%)、ゼラチン(100%まで)。

【0112】

Surelease E-7-19040 (登録商標) (Colorconにより提供)：精製水、エチルセルロース20 mPa・s、水酸化アンモニウム28%、中鎖トリグ

50

リセリド、オレイン酸の組成物。

【0113】

実施例3：4つのベフィラドール組成物の臨床試験の薬物動態学および忍容性

供試組成物：

1. IR (即放) 組成物：0.65 mg ベフィラドールフマル酸塩 (0.50 mg ベフィラドール当量) および1錠に十分な量の賦形剤 (第二無水リン酸カルシウム、微晶質セルロース、無水コロイド状シリカおよびステアリン酸マグネシウム)

2. MR1 (modified release number 1) 組成物

3. MR2 (modified release number 2) 組成物 (実施例1)

4. MR3 (modified release number 3) 組成物 (実施例2)

10

【0114】

【表2】

成分	MR1組成物		MR2組成物		MR3組成物	
	量		量		量	
	mg/カプセル剤	% ⁽²⁾	mg/カプセル剤	% ⁽²⁾	mg/カプセル剤	% ⁽²⁾
フマル酸ベフィラドール ベフィラドール当量	0.65 0.50	1.23	0.65 0.50	1.17	0.65 0.50	1.11
糖スフェア (500-600 μm)	47.10	89.44	47.10	84.61	47.10	80.27
ヒドロキシプロピル セルロース	2.25	4.27	2.25	4.04	2.25	3.83
Surelease-clear E-7-19040 (登録商標)⁽¹⁾	2.5	4.75	5.50	9.88	8.5	14.49
タルク	0.16	0.30	0.17	0.31	0.18	0.31
充填総重量	52.66	100	55.67	100	58.68	100
硬カプセル剤 ⁽³⁾	1		1		1	

20

30

(1) 約25%の水性 Surelease 分散物に相当する乾燥材料として表す。

(2) 組成物の総重量の乾燥重量として表す。

(3) 硬カプセル剤皮組成物(% w/w): 酸化鉄赤(0.47%)、二酸化チタン(1.0%)、酸化鉄黄(0.45%)、ゼラチン(100%まで)。

【0115】

方法：

第I相1施設試験を、18名の健常な男性被験者で4つのベフィラドール組成物を無作為化法で試験する非盲検、単回用量、不完備型ブロック計画を用いて実施した。

【0116】

被験者に摂食条件で2つの異なるベフィラドール処方物を投与し、以下の6種類の処置順序：(IR; MR1)、(MR2; IR)、(IR; MR3)、(MR1; MR2)、(MR3; MR1)、(MR2; MR3)のうちの1つに無作為に割り付けた。

40

【0117】

投与は、午前に、単回の1 mg (2 × 0.5 mg カプセル剤または錠剤) ベフィラドールの経口投与であった。

【0118】

総ての被験者で、各期間の2回の単回用量投与は14日あけた。

【0119】

薬物動態分析用の血液サンプルの採取を、午前の薬物投与の前(0時点)、各ベフィラドール投与の0.5時間、0.75時間、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間

50

、5時間、6時間、7時間、9時間、12時間、24時間、48時間、T72時間、T96時間、T120時間、T144時間後に行った。

【0120】

試験中に回収された血漿サンプルで、ペフィラドールをバリデート済みのLC-MS/MS（タンデム質量分析を伴う液体クロマトグラフィー）生物分析法（以下の詳細を参照）を用いて定量した。

【0121】

これらの血漿濃度を適格なプログラム（WinNonlin（登録商標）、バージョン5.3）とともに用い、ノンコンパートメント薬物動態分析を行ったペフィラドールに関して次のような。薬物動態パラメーターを決定した：

C_{max} （最大血漿濃度）を試験データから直接推定した。

【0122】

T_{max} （最大血漿濃度に達するまでの時間）を試験データから直接推定した。

【0123】

AUC_{last} （観測された0時点から最後の定量可能点までの血漿濃度 - 時間曲線下面積）は、ラインナップ / ログダウン台形規則に従って計算した。

【0124】

AUC_{inf} （血漿濃度 - 時間曲線下総面積）は、2つの面積 AUC_{last} と AUC_{ext} （最後のラインナップ / ログダウン台形規則から無限大までの外挿面積； C_{last} / K_{el} 比として推定、ここで、 C_{last} は T_{last} での観測濃度であり、 K_{el} は終末相速度定数である）の合計として推定した。

【0125】

$T_{1/2}$ （試験半減期）は $\ln 2 / K_{el}$ として計算し、 K_{el} （終末相速度定数）は、曲線の終末直線部分に関する時間に対する対数濃度のデータの最小二乗回帰分析の負の傾きを用いて推定した。最後の時点に見られる定量値の限界に満たないものは分析から除外した。

【0126】

F_{rel} （IR処方物に対する各MR処方物の%として表した相対的バイオアベイラビリティ）を次のように計算した。

【0127】

【数1】

幾何平均 $AUC_{inf} MR * 100$

幾何平均 $AUC_{inf} IR$

【0128】

忍容性分析は記述式とした。

【0129】

LC-MS/MS生物分析法：
サンプル処理

血漿サンプル（500 μ L）を1 mLのChemElut（登録商標）カートリッジ（VARIAN）を用いた固相抽出により調製した。溶出は2 \times 3 mLの酢酸エチルを用いて行った。抽出物を窒素流下で乾燥させた。次に、乾燥残渣を移動相に溶かし、LC/MS-MSシステムに注入した。

【0130】

クロマトグラフィー

クロマトグラフィー分離は、Chromolith Fast Gradient RP 18e、5 \times 2 mm直径カラムにて、アセトニトリル / 15 mM酢酸アンモニウム pH 3（20 / 80、v / v）からなる移動相を用いて行った。サンプルを600 に設

10

20

30

40

50

定した Turbo VESI インターフェースに注入した。検出はタンデム質量分析および滞留時間 700 ミリ秒により行った。

【0131】

校正範囲

ベフィラドールの場合、 $0.1 \sim 100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 範囲の濃度を用いると、応答は直線状であった。この方法は特異的、正確で厳密であることが分かった。濃度データに対する応答は、 $1/X^2$ 加重計数を有する最小二乗線形回帰によりフィッティングされた。

【0132】

定量限界

定量限界はベフィラドールでは $0.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ であった。

10

【0133】

結果：

合計 18 名の健常な男性被験者が含まれ、試験を完了した。これらの被験者の平均年齢は 30.7 歳であった (22 ~ 42 歳の範囲)、平均体重は 78.02 kg であり、平均身長は 180.1 cm であった。

【0134】

9 名の被験者において摂食条件で単回の経口用量 1 mg の各処方物の後に見られたベフィラドール (befidanol) の平均血漿濃度 - 時間プロファイル (幾何平均として表す) を図 1 に表す。

【0135】

20

各処方物に関するベフィラドールの主要な薬物動態パラメーターを、中央値および [範囲] として表される T_{max} 以外、幾何平均 (幾何変動係数 %) および [範囲] として表す。結果を下表にまとめる。

【0136】

【表 3】

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)	AUC_{last} (時間*ng/mL)	AUC_{inf} (時間*ng/mL)	$T_{1/2}$ (時間)	F_{rel} (%)
IR	22.0 31% [15.8 - 34.4]	2 [0.5 - 4]	420 27% [293 - 732]	450 27% [313 - 800]	39.9 16% [29.1 - 51.6]	—
MR1	18.2 28% [12.3 - 29.1]	4 [3 - 5]	424 20% [342 - 594]	454 22% [358 - 704]	41.8 25% [27.1 - 60.7]	101
MR2	11.4 37% [7.57 - 25.8]	5 [4 - 6]	393 34 % [304 - 881]	432 34% [332 - 983]	46.0 22% [28.2 - 58.6]	96.2
MR3	9.9 32% [5.68 - 15.2]	6 [5 - 9]	404 27% [287 - 709]	442 30% [307 - 779]	39.8 21% [30.8 - 56.1]	98.3

30

40

【0137】

IR 処方物に比べた場合、ベフィラドールの薬物動態挙動において見られた変化は総て、MR 処方物のコーティング中の Surelease-clear E-7-19040 (登録商標) のパーセンテージの増加に関するものである。総ての MR 処方物が、緩徐化および吸収の延長をもたらし、 C_{max} の低下に関連する T_{max} の低下を伴い、それらの相対的バイオアベイラビリティの低下を伴わず、かつ、薬物動態パラメーターに対するそれらの個体間変動の増大を伴わない、「調節された放出」の特徴を示した。

50

【 0 1 3 8 】

5 名 (5 / 1 8) の被験者 (I R 処方物を用いた 2 名 M R 1 処方物を用いた 3 名) が 7 つの軽度の処置により発現した有害事象を受けた。

【 0 1 3 9 】

各被験者は 1 ~ 4 時間エピソードの軽度のめまいを訴え、これらの 5 名の被験者のうち 1 名 (I R 処方物) はまた頭痛および悪心も訴えた。

【 0 1 4 0 】

これらの有害事象は、ベフィラドールの薬理学的プロファイルと一致していた。

【 0 1 4 1 】

M R 2 および M R 3 処方物を用いた場合には、処置により発現した有害事象は見られなかった。 10

【 0 1 4 2 】

結論：

本試験は、約 1 5 n g / m L 未満の平均 C m a x と約 4 h を越える中央 T m a x をもたらすそれぞれ 9 . 8 8 % および 1 4 . 4 9 % の S u r e l e a s e - c l e a r E - 7 - 1 9 0 4 0 (登録商標) でコーティングされたベフィラドールの M R 処方物 (M R 2 および M R 3) の投与は、約 1 5 n g / m L を越える平均 C m a x と約 4 時間未満の中央 T m a x 、および従って経時的により急勾配のベフィラドール患者血漿濃度をもたらしたベフィラドールの I R および M R 1 (4 . 7 5 % の S u r e l e a s e - c l e a r E - 7 - 1 9 0 4 0 (登録商標) でコーティングされた) 処方物に比べて、めまいおよび悪心の副作用の大幅な最小化に成功した。 20

【 0 1 4 3 】

引用参考文献

米国特許文献

米国特許第 6 , 0 2 0 , 3 4 5 号

米国特許第 7 , 2 0 8 , 6 0 3 号

外国特許文献

他の刊行物

Shimizu et al. 2013 Aging and disease 4 (1):1-13

Roppongi et al 2007 Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31(1):308-310 30

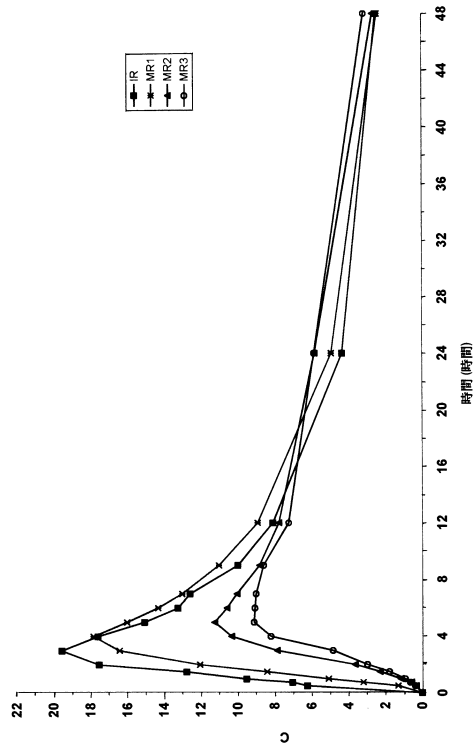
Colpaert et al. 2002 Neuropharmacology 43 : 945-958

Remington, The science and Practice of Pharmacy (21th Edition, Mack Publishing Company, 2006)

Wise, Handbook of Pharmaceutical Controlled Release (Marcel Dekker Publishing Company, 2000)

Venn, Principles and Practice of Bioanalysis (2nd Edition, CRC Press, 2008)

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 25/16 (2006.01) A 6 1 P 25/16
 A 6 1 K 31/198 (2006.01) A 6 1 K 31/198

(72)発明者 ブルーノ、バイヤール
 フランス国エスカルク、リュ、デュ、カジール、40
 (72)発明者 ローランス、デル、フラリ
 フランス国トレボン、シュル、ラ、グラス、ル、ピラージュ
 (72)発明者 バレリー、ブランナー
 フランス国サン、トラン、ド、ガムビル、リュ、デュ、タム、1
 (72)発明者 エイドリアン、ニューマン、タンクレディ
 フランス国カストル、リュ、デ、ジェネロー、リカール、25
 (72)発明者 マーク、バーニー
 アメリカ合衆国カリフォルニア州、デйна、ポイント、ビッグ、サー、ストリート、33592

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第2012/048710(WO, A1)
 国際公開第2011/099573(WO, A1)
 特表2011-524416(JP, A)
 特許第6636458(JP, B2)
 Eur J Pharmacol., 2003年, 466(3), p.271-279
 渡辺善照, 時間薬物治療の推進に向けて 4.時間薬物治療に適用する製剤の開発, ファーマシストぶらす, [オンライン], 2012年, No.17, p.15, [検索日:平成29年5月16日],
 URL, https://www.medicallibrary-dsc.info/useful/magazine/pharmacist_plus/backnumber/lq9pde0000002y5h-att/17_005.pdf
 日本薬剤師会, 調剤指針, 2008年, 第一二改訂 増補版, p.84
 厚生省薬務局審査第一・生物製剤課長連名通知, 徐放性製剤(経口投与製剤)の設計及び評価に関するガイドラインについて, 1988年

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 31/00 - 33/44
 A 6 1 K 9/00 - 9/72
 A 6 1 K 47/00 - 47/69
 A 6 1 P 1/00 - 43/00
 CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)