

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6735020号
(P6735020)

(45) 発行日 令和2年8月5日(2020.8.5)

(24) 登録日 令和2年7月15日(2020.7.15)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/13 (2006.01)	A 6 1 K 31/13
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 31/225 (2006.01)	A 6 1 K 31/225
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137

請求項の数 15 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-522637 (P2017-522637)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月3日(2015.11.3)
 (65) 公表番号 特表2017-533211 (P2017-533211A)
 (43) 公表日 平成29年11月9日(2017.11.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/058872
 (87) 国際公開番号 W02016/073510
 (87) 国際公開日 平成28年5月12日(2016.5.12)
 審査請求日 平成30年11月5日(2018.11.5)
 (31) 優先権主張番号 62/075,137
 (32) 優先日 平成26年11月4日(2014.11.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(73) 特許権者 503206226
 アダマス ファーマシューティカルズ、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 946
 08, エミリービル, パウエル ストリ
 ート 1900, スイート 1000
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アマンタジン組成物を投与する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

多発性硬化症を有するヒト被験体において歩行を改善するための組成物であって、該組成物は、(i) 220mg ~ 600mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩、ならびに(ii) 少なくとも1種の賦形剤を含み、該被験体に毎日1回経口投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

4 - アミノピリジン、パクロフェン、デキストロメトルファン、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、メチルフェニデート、テリフルノミド、テトラベナジン、チザニジンおよびそれらの薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される1種もしくは複数種の薬物をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記1種もしくは複数種の薬物が、持続放出形態で提供される、請求項2に記載の使用のための組成物。

【請求項4】

少なくとも1種の賦形剤が、放出改変賦形剤である、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記賦形剤の少なくとも1つが、前記アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の放出を改変して、持続放出形態を提供し、前記組成物の投与が、単回用量ヒト薬物動

態学的研究において測定した場合の、a) アマンタジンについて5～18時間の T_{max} 、b) 1mgのアマンタジン当たり $1.0 \sim 2.8 \text{ ng/ml}$ の C_{max} 、およびc) 1mgのアマンタジン当たり $40 \sim 75 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ の $AUC_{0 \sim \infty}$ を与える、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩が、持続放出形態で提供される、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

前記組成物は朝に投与されることを特徴とし、前記組成物は、単回用量、絶食時、ヒト薬物動態学的研究から決定した場合の、5～9時間の T_{max} の中央値を与える、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項8】

前記組成物は就寝時刻の0～4時間前に投与されることを特徴とし、前記組成物は、単回用量、絶食時、ヒト薬物動態学的研究から決定した場合の、10～18時間の T_{max} の中央値を与える、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記組成物の毎日1回投与が、 $1.1 \sim 2.0$ の定常状態の日中の平均血漿濃度/夜間の平均血漿濃度比を与える、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

定常状態の C_{max}/C_{min} 比が、 $1.3 \sim 3$ である、請求項7または8のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項11】

前記改善が、歩行速度の増大である、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物

【請求項12】

歩行の速度または能力が、以下：25フィート時間制限性歩行試験、タイムドアップアンドゴー、2分歩行試験、6分時間制限性歩行試験、および/または12項目多発性硬化症歩行スケールのうち少なくとも1つまたはそれらの組み合わせによって評価される、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物の投与が、多発性硬化症疾患の歩行障害において5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%または60%の低減をもたらす、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項14】

前記アマンタジンが、アマンタジン塩酸として投与されることを特徴とする、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

$100 \text{ mg} \sim 175 \text{ mg}$ のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される、請求項1に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本出願は、2014年11月4日に出願された米国仮出願第62/075,137号に対して35 U.S.C. § 119(e)の下に利益を主張し、これはその全体が参考として本明細書に援用される。

【0002】

アマンタジンは、特発性パーキンソン病（振戦麻痺）、脳炎後パーキンソニズム、および一酸化炭素中毒による神経系の損傷後に生じ得る症候性パーキンソニズムの処置を含め、NMDA受容体アンタゴニストによって処置することができる種々の状態に適応される。アマンタジンはまた、ウイルスM2チャネルインヒビターとしての活性を有し、ウイル

50

ス性疾患、特に、インフルエンザAウイルスの感染の予防および処置のために使用される。

【背景技術】

【0003】

現在市販されているアマンタジンの形態は、典型的には1日2回またはそれ超投与される即時放出製剤である。アマンタジンの使用は、眩暈、錯乱、幻覚、不眠症、および悪夢を含む、用量に関連するCNS副作用によって制限され(Gracies JM、Olanow CW; Current and Experimental Therapeutics of Parkinson's Disease; Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress、1802頁; American College of Neuropsychopharmacology、2002年)、これは、アマンタジンが1日の遅い時間に投与されたとき特に悪化し得る(Jacksonら、Bull. Pan Am Health Org.、147巻、595~603頁(1967年); Jackson、JAMA、235巻(25号)、(1976年)、2739~2742頁; および Hayden、AAC、23巻(3号)、1983年、458~464頁)。

10

【0004】

即時放出アマンタジンは、パーキンソン病患者において歩行速度の改善を示してきた。Parkesら、Lancet、1巻、259~62頁(1970年)。STN刺激を有する進行性パーキンソン病患者を、即時放出アマンタジンによる非盲検研究において評価したが、これは歩行において改善を示した。Chanら、Parkinsonism and Related Disorders、19巻、316~9頁(2013年)。メチルフェニデートはまた、STN刺激を受けている、重度の歩行障害を有するパーキンソン病患者における歩行において改善を示した。Moreauら、Lancet Neurology、11巻、589~96頁(2012年)。パーキンソン病における歩行障害(gait impairment)の別の研究では、メチルフェニデートが有効ではなかったと結論付けられた。Espayら、Neurology、76巻、1256~62頁(2011年)。多発性硬化症において、ファムプリジン(4-アミノピリジン; ダルフアムプリジン)は、幾人かの患者の歩行能力において改善を示した。Goodmanら、Lancet、373巻、732~8頁(2009年)。対照的に、ファムプリジンは、4週間の時点でパーキンソン病患者の歩行能力(すなわち、速度および重複歩の長さ)において改善を示さなかった(Lucaら、Neurology、84巻(14号)補遺、6.049頁(2015年))。

20

30

【0005】

即時放出アマンタジンは刺激薬として作用して、不眠症および睡眠障害をもたらす得ることは公知である。したがって、即時放出アマンタジンの最後の用量は、典型的には、これらの副作用を最小化するために午後4時まで投与される。アマンタジンのこのような投与は、夕方または夜に起こるピーク血漿アマンタジン濃度、ならびに朝の非常に低い血漿濃度をもたらす。

アマンタジンの持続放出形態が、当技術分野で記載されてきた。Guitardらへの米国特許第5,358,721号、Edgrenらへの米国特許第6,217,905号、およびVergezらへの米国特許第8,574,626号のそれぞれは、それぞれ、抗ウイルス薬または抗パーキンソン病薬を含む経口浸透圧投薬形態を開示しており、いずれの場合にも、アマンタジンは、投薬形態中で利用可能な薬物として列挙されている。Smithらへの米国特許第6,194,000号は、NMDA受容体アンタゴニスト、例えば、活性薬剤としてアマンタジンを使用した鎮痛性の即時放出および制御放出の薬学的組成物を開示している。米国特許出願公開第US2006/0252788号、同第US2006/0189694号、同第US2006/0142398号、同第US2008/0227743号、および同第US2011/0189273号(それぞれWentらへの)のそれぞれは、任意選択的に制御放出形態の、NMDA受容体アンタゴニスト、

40

50

例えば、アマンタジンの投与について開示している。

神経学的状態に起因し得る8種の基本的な病的な歩行が存在する。片麻痺、痙性両麻痺、神経障害性、ミオパチー性、パーキンソン、舞踏病状、失調性(小脳)および感覚性である。片麻痺歩行は、脳卒中において最も一般に見られる。両麻痺歩行は、両側性脳室周囲病変、例えば、脳性麻痺において見られる両側性脳室周囲病変において見られる。神経障害性歩行は、両側性である場合、筋萎縮性側索硬化症、シャルコー-マリー-トゥース病、および制御されない糖尿病と関連するものを含む他の末梢性ニューロパシーにおいて見られる。ミオパチー性歩行は、ミオパチー、例えば、筋ジストロフィーを有する患者において見られる。パーキンソン歩行は、パーキンソン病、またはパーキンソニズムをもたらす任意の他の状態、例えば、薬物からの副作用において見られる。舞踏病状歩行は、シデナム舞踏病、ハンチントン病および他の形態の舞踏病、アテトーシスまたはジストニアを含む特定の基底核障害で見られる。失調性歩行は、小脳疾患において最も一般に見られる。多発性硬化症を有する患者は、ぎこちない歩行、可動範囲の制御の低減、安定した姿勢を維持することができないこと、安定したリズムを維持することができないこと、またはバランスの喪失を含む失調性症状を呈することが多い。感覚性歩行は、脊髄後柱の障害(例えば、B12欠乏症もしくは脊髄ろう)において、または末梢神経に影響を与える疾患、例えば、制御されない糖尿病において見ることができる。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

20

【特許文献1】米国特許第5,358,721号明細書

【特許文献2】米国特許第8,574,626号明細書

【特許文献3】米国特許第6,194,000号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第US2006/0252788号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第US2006/0189694号明細書

【特許文献6】米国特許出願公開第US2006/0142398号明細書

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Gracies JM, Olanow CW; Current and Experimental Therapeutics of Parkinson's Disease; Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress, 1802頁

30

【非特許文献2】American College of Neuropsychopharmacology, 2002年

【非特許文献3】Jacksonら、Bull., Pan Am. Health Org., 147巻、595~603頁(1967年)

【非特許文献4】Jackson, JAMA, 235巻(25号)、(1976年)、2739~2742頁

【非特許文献5】Hayden, AAC, 23巻(3号)、1983年、458~464頁

40

【非特許文献6】Parkesら、Lancet, 1巻、259~62頁(1970年)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

アマンタジンは、多発性硬化症を有する患者または脳卒中を経験した患者における歩行機能低下(walking impairment)または歩行障害を含む特定の運動低下性障害の処置において有用であることを本発明者らは、驚くべきことに見出した。いくつかの実施形態では、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の即時放出形態、またはアマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の制御放出形態は、前記方法において有用である。いくつかの実施形態では、制御放出形態が好ましい。一実施形態で

50

は、方法は、1日1回、2回、または3回のアマンタジンもしくは薬学的に許容され得る塩（例えば、アマンタジン塩酸塩またはアマンタジン硫酸塩を含む）の即時放出形態の投与を含む。一実施形態では、方法は、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の持続放出組成物の朝の毎日1回の投与を含み（例えば、患者が目覚めた後、および遅くとも午後12時まで）、持続放出組成物は、5～11時間の単回用量Tmaxを与える。いくつかの実施形態では、方法は、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の持続放出組成物の夕方における毎日1回の投与を含み（例えば、就寝時刻の0～4時間前）、持続放出組成物は、9～19時間の単回用量Tmaxを与える。いくつかの実施形態では、本発明は、驚くべきことに、副作用、例えば、睡眠障害を軽減しつつ、相対的に高用量のアマンタジン（またはその薬学的に許容され得る塩）の毎日1回の投与を容易にすることが見出された。

10

【0009】

本明細書中に記載のいくつかの実施形態は、歩行(walking)を改善する（例えば、歩行速度を増加させる）か、歩行(gait)を改善するか、または患者（例えば、MS患者もしくは脳卒中を経験した患者）において歩行の機能低下を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、方法は、約50mg～約600mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、薬物は、毎日1回、毎日2回または毎日3回投与される。一部の実施形態では、薬物は、毎日1回投与される。一部の実施形態では、薬物は、薬物および少なくとも1種の賦形剤、例えば、持続放出賦形剤を含む医薬組成物中にある。一部の実施形態では、薬物は、薬物および少なくとも1種の賦形剤からなる1、2、3または4投薬形態において投与される。一部の実施形態では、1、2、3または4投薬形態は、経口投薬形態である。一部の実施形態では、経口投薬形態は、錠剤、カプセル剤、ジェルカプセル剤または他の適切な経口単位投薬形態である。一部の実施形態では、患者は、正常な腎機能を有し、薬物は、1日当たり約100～約220mg、1日当たり約120～約200mg、1日当たり約140～約180mg、あるいは1日当たり約100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210または220mgの初期投薬量で投与される。一部の実施形態では、患者は、正常な腎機能を有し、薬物は、アマンタジン投与の最初の期間の後、1日当たり約200～約440mg、1日当たり約240～約400mg、1日当たり約280～約360mg、あるいは1日当たり約160、170、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420または440mgの投薬量で投与される。一部の実施形態では、患者は、腎障害を有し、薬物は、1日当たり約50～約110mg、1日当たり約60～約100mg、1日当たり約70～約90mg、あるいは1日当たり約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105または110mgの初期投薬量で投与される。一部のそのような実施形態では、MS患者は、腎障害を有し、アマンタジン投与の最初の期間の後、投薬量は、1日当たり約100～約220mg、1日当たり約120～約200mg、1日当たり約140～約180mg、あるいは1日当たり約100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210または220mgに増加させられる。一部の実施形態では、薬物は、薬物および少なくとも1種の持続放出賦形剤を含む持続放出形態において投与される。一部の実施形態では、薬物は、朝に、例えば、目覚めた後かつ午後12時より遅くなく、または午前5時～午後12時、午前6時～午後12時、午前7時～午後12時、午前8時～午後12時の時間に投与され、5～8時間、5～9時間、5～10時間、5～11時間、6～9時間、6～10時間または6～11時間のTmaxの中央値を有する。一部の実施形態では、薬物は、就寝の前（例えば、就寝の0、1、2、3または4時間前）に投与され、8～18時間、8～20時間、10～18時間、10～20時間、12～18時間、12～20時間のTmaxを有する。上述のTmaxに対する参照は、単回用量絶食状態ヒト薬物動態学的研究から決定したTmaxの中央値である。一部の実施形態では、薬物は即時放出形態で提供され、毎日2、3または4回投与される

20

30

40

50

【0010】

一部の実施形態では、ヒト被験体において歩行を改善する方法が提供され、前記方法は、前記患者に毎日または毎晩1回、(i) 50 mg ~ 600 mg のアマンタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物および(ii) 少なくとも1種の賦形剤を含む用量(例えば、ここで、用量は構成成分(i)および(ii)を含む組成物を含む)を経口投与することを含む。一部の実施形態では、ヒト被験体は、MSを有する患者である。一部の実施形態では、用量は、(i) 100 mg ~ 450 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩および(ii) 少なくとも1種の賦形剤を含む組成物を含む。一部の実施形態では、組成物は、約130 ~ 210 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含み得る。種々の特定の実施形態では、組成物を含む投薬形態は、(i) 50 ~ 75 mg、70 ~ 95 mg、90 ~ 115 mg、110 ~ 135 mg、130 ~ 155 mg、150 ~ 175 mg、170 ~ 195 mg、190 ~ 215 mg、210 ~ 235 mg、230 ~ 255 mg、250 ~ 275 mg、270 ~ 295 mg、290 ~ 305 mg、300 ~ 315 mg、310 ~ 325 mg、320 ~ 335 mg、330 ~ 345 mg、340 ~ 355 mg、350 ~ 365 mg、360 ~ 375 mg、370 ~ 385 mg、380 ~ 395 mg、390 ~ 405 mg、400 ~ 415 mg、410 ~ 425 mg、420 ~ 435 mg、430 ~ 445 mg または 440 ~ 455 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩、および(ii) 少なくとも1種の賦形剤を含む。一部の実施形態では、組成物は、約110、120、130、140、150、160、170、180、190、210、220 または 340 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、110 mg のアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、130 mg のアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、170 mg のアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、210 mg のアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、ヒト被験体は、多発性硬化症を有する。いくつかの実施形態では、用量は、4-アミノピリジン、バクロフェン、デキストロメトルファン、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、メチルフェニデート、およびテリフルノミド、テトラベナジン(tetrabenazine)、およびチザニジンからなる群から選択される1種もしくは複数種の薬物をさらに含む。一部の実施形態では、少なくとも1種の賦形剤は放出改変賦形剤である。一部の実施形態では、前記賦形剤の少なくとも1つは、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の放出を改変して持続放出形態を提供し、ここで、用量の投与は、単回用量ヒト薬物動態学的研究から決定した場合の、a) 5 ~ 18 時間のアマンタジンについての T_{max} 、および/または b) 1 mg のアマンタジン当たり $1.0 \sim 2.8 \text{ ng/ml}$ の C_{max} 、および/または c) 1 mg のアマンタジン当たり $40 \sim 75 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ の $AUC_{0 \sim \infty}$ を与える。一部の実施形態では、前記賦形剤の少なくとも1つは、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の放出を改変して持続放出形態を提供し、ここで、用量の投与は、単回用量ヒト薬物動態学的研究から決定した場合の、a) 5 ~ 18 時間のアマンタジンについての T_{max} 、および/または b) 1 mg のアマンタジン当たり $1.0 \sim 2.8 \text{ ng/ml}$ の C_{max} 、および/または c) 1 mg のアマンタジン当たり $40 \sim 75 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ の $AUC_{0 \sim \infty}$ を与える。一部の実施形態では、アマンタジンのそのような投薬は、朝または午後の早くに生じるピーク血漿アマンタジン濃度、および夜間の極めて低い血漿濃度をもたらす。一部の実施形態では、薬物は、持続放出形態で提供される。追加の特定の実施形態では、ピークアマンタジン血漿濃度は、単回用量の組成物の投与後5、6、7、8、9、10、11または12時間 ~ 約9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24時間(例えば、投与後8時間 ~ 約18時間)の間に達成される。一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝の0 ~ 4時間前に患者に投与される。一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝の0 ~ 3、0 ~ 2または0 ~ 1時間前に患者に投与される。一部の実施形態では、就寝の0 ~ 4時間前の毎日1回経口投与について

10

20

30

40

50

、前記組成物のTmaxの中央値は、9～18時間である。一部の実施形態では、歩行の後かつ午後12時前、または午前6時～午後12時の時間の毎日1回の経口投与について、前記組成物のTmaxの中央値は、5～9時間である。一部の実施形態では、歩行の速度または能力は、以下のうち少なくとも1つまたはそれらの組み合わせによって評価される：25フィート時間制限性歩行試験(T25FW)、タイムドアップアンドゴー(TUG)、2分歩行試験、6分時間制限性歩行試験(six minute timed walk test)(6MTW)、および/または12項目多発性硬化症歩行スケール(MSS-12)(実施例10において提供する参照)。いくつかの実施形態では、被験体における歩行は、有意に改善する。いくつかの実施形態では、MS症状が改善する。いくつかの実施形態では、T25FW、TUG、2分歩行、6MTWおよび/またはMSS-12が、(プラセボに対して)有意に改善する。一部の実施形態では、MS疾患の被験体への組成物の投与は、MS疾患の歩行障害における有意な低減をもたらす。特定の実施形態では、組成物の投与は、MS疾患の歩行障害において約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%または40%、45%、50%、55%または60%の低減をもたらす。特定の実施形態では、組成物の投与は、MS疾患の歩行障害において少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%または40%、45%、50%、55%または60%の低減をもたらす。特定の実施形態では、組成物の投与は、上述の評価スコアのうちの1つまたは複数における約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%または40%、45%、50%、55%または60%の改善をもたらす。一部の実施形態では、歩行障害の低減は、歩行障害の処置のための薬物の有効性を評価し、かつ該薬物のライセンス供与を承認するFDAもしくは他の規制当局によって使用または容認される数値的スケールによって測定する。一部の実施形態では、毎日または毎晩1回組成物は、不均等または好ましくは均等分割単位における1、2、3または4単位投薬形態として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、75～200mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む1、2または3単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、100～175mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、85～250mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2または3単位投薬形態の不均等または好ましくは均等投薬として投与される。一部の実施形態では、組成物は、均等投薬量(例えば、130～210mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む)である2単位投薬形態として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、150～180mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。

【0011】

一部の実施形態は、ヒト被験体における歩行を改善する方法を提供し、前記方法は、前記患者に毎日または毎晩1回、(i)50mg～600mgのアマンタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物および(ii)少なくとも1種の賦形剤を含む用量(例えば、例えば、ここで、用量は構成成分(i)および(ii)を含む組成物を含む)を経口投与することを含む。一部の実施形態では、ヒト被験体は、MSを有する。一部の実施形態では、組成物は、100mg～450mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含み得る。一部の実施形態では、組成物は、130～210mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含み得る。一部の実施形態では、組成物を含む投薬形態は、50～75mg、70～95mg、90～115mg、110～135mg、130～155mg、150～175mg、170～195mg、190～215mg、210～235mg、230～255mg、250～275mg、270～295mg、290～305mg、300～315mg、310～325mg、320～335mg、330～345mg、340～355mg、350～365mg、360～375mg、370～385mg、380～395mg、390～405mg、400～415mg、410～425mg、420～435mg、430～445mgまた

10

20

30

40

50

は440～455mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、約110、120、130、140、150、160、170、180、190、210、220または340mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、110mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、130mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、170mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、210mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、ヒト被験体は、多発性硬化症を有する。一部の実施形態では、用量は、さらに4-アミノピリジン、バクロフェン、デキストロメトルフアン、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、メチルフェニデート、およびテリフルノミド、テトラベナジン、およびチザニジンからなる群から選択される1種もしくは複数種の薬物を含む。一部の実施形態では、少なくとも1種の賦形剤は放出改変賦形剤である。一部の実施形態では、前記賦形剤の少なくとも1つは、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の放出を改変して持続放出形態を提供し、ここで、用量の投与は、単回用量ヒト薬物動態学的研究から決定した場合の、a)アマンタジンについて5～18時間のTmax、b)1mgのアマンタジン当たり1.0～2.8ng/mlのCmax、およびc)1mgのアマンタジン当たり40～75ng*hr/mlのAUC_{0-inf}を与える。アマンタジンのそのような投薬は、朝または午後後に生じるピーク血漿アマンタジン濃度、および夜間の極めて低い血漿濃度をもたらす。一部の実施形態では、薬物は、持続放出形態で提供される。追加の特定の実施形態では、ピークアマンタジン血漿濃度は、単回用量の組成物の投与後5、6、7、8、9、10、11または12時間～約9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24時間（例えば、投与後8時間～約18時間）の間に達成される。本明細書に記載の一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の0～4時間前に患者に投与される。一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の0～3、0～2または0～1時間前に患者に投与される。任意の上記態様の一部の実施形態では、MS疾患被験体への組成物の投与は、MS疾患歩行障害の有意な減少をもたらす。特定の実施形態では、組成物の投与は、MS疾患歩行障害の少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%または40%、45%、50%、55%または60%の減少をもたらす。一部の実施形態では、歩行（または歩行障害）は、歩行の処置のための薬物の有効性を評価し、かつ該薬物のライセンス供与を承認するFDAもしくは他の規制当局によって使用または容認される数値的スケールによって測定する。一部の実施形態では、アマンタジン組成物（またはアマンタジンを含む組み合わせ物）の毎日1回投与は、歩行に影響を及ぼす運動低下性運動障害の改善を与える。改善は、当該技術分野で公知の方法、例えば、タイムドアップアンドゴー（TUG）、2分歩行試験、または6分時間制限性歩行試験（6MTW）によって決定され得る。一部の実施形態では、毎日または毎晩1回組成物は、不均等または好ましくは均等分割単位における1、2、3または4単位投薬形態として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、75～350mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む1単位投薬形態、85～175mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2または3単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、100～175mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、85～250mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2または3単位投薬形態の不均等または好ましくは均等投薬として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、150～180mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、経口的に毎日1回投与される。

【0012】

本発明は、身体の運動の減少または筋肉の硬直、例えば、歩行、ならびに多発性硬化症、および脳卒中に続く歩行の欠陥に関連する問題によって一般に特徴付けられる、運動低

10

20

30

40

50

下性運動障害を改善する方法を提供する。本発明は、状態、例えば、多発性硬化症、および脳卒中と関連する運動低下性運動障害を有するヒト被験体において、歩行を改善する方法を提供する。これらの運動低下性状態は、被験体の移動に実質的に悪影響を与え、根底にある状態の障害を増加し得る。

【0013】

本発明は、異常に高まった、時には制御できない運動、例えば、ハンチントン舞蹈病、晩発性ジスキネジア、およびトゥレット症候群によって一般に特徴付けられる、多動運動障害を改善する方法を提供する。

【0014】

したがって、当技術分野でMSおよび脳卒中患者における運動症状の変動または運動障害の処置のためのアマンタジン治療の改善された方法が必要とされており、これは不眠症または睡眠障害をもたらすことなく、患者が（例えば、就寝時刻において）睡眠を望む直前に患者に投与することができる。さらに、患者が就寝前に服用することができ、次いで、患者が、例えば、朝に、夜間の十分な睡眠の後に目覚めるとき、適切な血漿濃度のアマンタジンを与えるアマンタジン治療が必要とされている。当技術分野でMSおよび脳卒中において運動症状の変動または運動障害の処置のための、アマンタジン治療の改善された方法が必要とされており、これは、朝（例えば、正午前または午前6時および午後12時の間の時間）に目覚めると、患者に毎日1回投与して、不眠症または睡眠障害をもたらすことなく、前記処置を提供することができる。

【0015】

上記の障害、状態、および疾患のそれぞれは、患者の衰弱をもたらす。このように、当技術分野で歩行障害および/または運動低下性運動障害、および多動性障害の処置のための方法および組成物が必要とされている。

【0016】

本発明の一部の態様では、アマンタジンの投与を必要とする患者に投与する方法であって、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩を含む特定の持続放出（ER）組成物を就寝時刻（すなわち、被験体が夜に就寝を望む時間）より前の3時間未満に経口投与することを含む、方法を提供する。この局面はまた、以下に記載されるような医薬の製造のためのこのような組成物の使用およびアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。あるいは、組成物は、就寝時刻の約4時間未満前に投与される。一部の局面では、投与は、就寝時刻の4時間未満、3時間半未満、3時間未満、2時間半未満、2時間未満、1時間半未満、1時間未満または半時間未満前に起こる。

【0017】

本発明の一部の態様では、アマンタジンをそれを必要とする患者に投与する方法が提供され、前記方法は、朝、患者が目覚めた後、好ましくは正午の前（例えば、午前6時～午後12時、午前7時～午後12時、午前8時～午後12時の時間）にアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む特定のER組成物を、毎日1回経口投与することを含む。この局面はまた、以下に記載されるような医薬の製造のためのこのような組成物の使用およびアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

【0018】

一部の態様では、本発明は、アマンタジンでの処理を受けているヒト被験体における睡眠障害を軽減する方法であって、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩を含む持続放出（ER）組成物を就寝時刻（すなわち、被験体が夜に就寝を望む時間）より前の約3時間未満に投与することを含む、方法を提供する。この態様はまた、このような組成物の使用および下記のような医薬の製造のためのアマンタジンの使用を含む。代わりに、組成物は、就寝時刻より前の約4時間未満に投与される。

【0019】

一部の態様では、本発明は、アマンタジンでの処理を受けているヒト被験体における睡眠障害を軽減する方法であって、被験体が目覚めた後、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩を含む持続放出（ER）組成物を、朝に毎日1回投与することを含む、

10

20

30

40

50

方法を提供する。この態様はまた、このような組成物の使用および下記のような医薬の製造のためのアマンタジンの使用を含む。

【0020】

本発明の一部の態様では、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩（例えば、塩酸塩）は、維持用量の毎日1回投与の前に、低減された量で、すなわち、1日当たり85～260mgで少なくとも1週間投与される。この用量設定期間は、維持用量の耐容性を改善し得る。本発明の一態様では、患者は、1日当たり170mgまたは340mgへと用量を増加させる前に、1日当たり85mgまたは170mgを少なくとも1週間投与される。

【0021】

さらに、アマンタジン治療を必要としている多くの患者は、嚥下をすることが困難である。したがって、サイズが小さく、かつ丸剤の負荷を過度に増加させない経口投薬形態中で治療有効用量の薬物を送達する、アマンタジン治療が必要とされている。好ましくは、このような投薬形態は、1日1回投与される。好ましくは、このような投薬形態は、食品、例えば、アップルソース上に振りかけられ、これらと共に消費し得る。

【0022】

一部の態様では、本発明は、脳損傷、脳外傷、脳卒中、ハンチントン病、ALS、多発性硬化症、神経変性疾患、脳血管性状態、運動障害、脳神経障害を処置する方法であって、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩を含む特定の持続放出（ER）組成物を就寝時刻（すなわち、被験体が夜に就寝を望む時間）より前の約3時間未満に投与することを含む、方法を提供する。例えば、本発明は、このような障害において運動低下性障害を処置する方法を提供する。この態様はまた、このような組成物の使用および下記のような医薬の製造のためのアマンタジンの使用を含む。

【0023】

任意の上記態様の一部の実施形態では、患者は、多発性硬化症を有する（例えば、多発性硬化症と診断されている）。任意の上記態様の一部の実施形態では、患者は、発作を経験している。

【0024】

任意の上記態様の一部の実施形態では、組成物は、毎晩1回投与される。別の局面では、毎日用量は、200mgを超え、好ましくは240～420mg、より好ましくは260～340mg（さらにより好ましくは340mg）である。一部の実施形態では、260～340mgの毎日用量は、通常および/またはELの形式におけるサイズ0、1または2の1、2または3個のカプセル剤で与えられる。

【0025】

上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、患者への組成物の投与は、臨床医の包括的印象（Clinician Global Impression）（CGI）または任意の他の患者の全体的な状態についての医師の測定において有意な改善をもたらす。特定の実施形態では、組成物の投与は、CGIにおいて約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、または40%の改善をもたらす。さらなる特定の実施形態では、CGIの改善は、CNS障害を処置することが示されている薬物の有効性を評価するために、FDAによって使用される数値的スケールによって測定する。

【0026】

任意の上記態様の一部の実施形態では、用量の投与後少なくとも1時間、アマンタジンの定常状態血漿濃度の増加がない。

【0027】

任意の上記態様の一部の実施形態では、用量の投与後少なくとも2時間アマンタジンの定常状態血漿濃度の増加がない。

【0028】

任意の上記態様の一部の実施形態では、定常状態アマンタジン血漿濃度のヒト被験体への組成物の投与は、そのような投与の1、2、2.5または3時間後に5%、10%、1

10

20

30

40

50

5%、20%または25%未満だけアマンタジン血漿濃度を増大させる。例えば、定常状態アマンタジン血漿濃度のヒト被験体への組成物の投与は、そのような投与の1、2、2.5または3時間後に5%未満だけ；またはそのような投与の1、2、2.5または3時間後に10%未満；またはそのような投与の1、2、2.5または3時間後に15%未満だけ；またはそのような投与の1、2、2.5または3時間後に20%未満だけ；またはそのような投与の1、2、2.5または3時間後に25%未満だけアマンタジン血漿濃度を増大させる。

【0029】

任意の上記態様の一実施形態では、アマンタジンノピーク血漿濃度は、単回用量の組成物の投与後5～16時間の間に達成される。より特定の実施形態では、ピークアマンタジン血漿濃度は、単回用量の組成物の投与後8～14時間の間に達成される。別のより特定の実施形態では、ピークアマンタジン血漿濃度は、単回用量の組成物の投与後10～12時間の間に達成される。追加の特定の実施形態では、ピークアマンタジン血漿濃度は、単回用量の組成物の投与後5、6、7、8、9、10、11または12時間～約9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24時間（例えば、投与後8時間～約18時間）の間に達成される。

10

【0030】

任意の上記態様の一部の実施形態では、アマンタジンは、9～18時間の単回用量 T_{max} を有する。より特定の実施形態では、アマンタジンは、投与後12～18時間の単回用量 T_{max} を有する。

20

【0031】

任意の上記態様の一部の実施形態では、アマンタジンは、7～13時間の定常状態 T_{max} を有する。より特定の実施形態では、アマンタジンは、投与後8～12時間の定常状態 T_{max} を有する。

【0032】

任意の上記態様の一部の実施形態では、ヒト被験体への前記組成物の毎晩1回の経口投与により、投与3時間後の25%未満のアマンタジン濃度の増加によって特徴付けられる定常状態血漿濃度プロファイルが得られる。より特定の実施形態では、定常状態血漿濃度はプロファイル、投与4時間後の25%未満のアマンタジンの濃度増加によって特徴づけられる。

30

【0033】

任意の上記態様の一部の実施形態では、組成物は、1日1回投与され、定常状態における C_{max} の C_{min} に対する比は、1.3～3.0、1.3～2.6、1.3～2.4、1.3～2.2、1.4～3.0、1.4～2.6、1.4～2.4、1.4～2.2、1.5～3.0、1.5～2.6、1.5～2.4または1.5～2.2である。

【0034】

任意の上記態様の実施形態では、ヒト被験体への組成物の毎日1回の複数投与後の定常状態血漿濃度プロファイルは、夜間の平均血漿濃度（「夜間の平均血漿濃度」は、ヒトPK試験において測定した場合の平均夜間アマンタジン血漿濃度と定義される）の1.4～1.7倍である日中の平均血漿濃度（「日中の平均血漿濃度」は、ヒトPK試験において測定した場合の平均日中アマンタジン血漿濃度と定義される）によって特徴付けられる。より特定の実施形態では、日中の平均血漿濃度は、午前5時、午前6時、午前7時、午前8時または午前9時の時間と、午後4時、午後5時、午後6時、午後7時または午後8時の時間との間の時間；例えば、午前6時～午後4時の時間、午前7時～午後6時の時間または午前7時～午後5時の時間に測定した場合の平均アマンタジン血漿濃度である。夜間の平均血漿濃度は、午後4時、午後5時、午後6時、午後7時、午後8時、午後9時、午後10時または午後11時の時間と、午前5時、午前6時、午前7時、午前8時または午前9時の時間との間の時間；例えば、午後10時～午前6時の時間、午後7時～午前6時の時間または午後8時～午前6時の時間に測定した場合の平均アマンタジン血漿濃度である。

40

50

【 0 0 3 5 】

任意の上記態様の一部の実施形態では、アマンタジンは、薬学的に許容され得る塩として投与される。より特定の実施形態では、アマンタジンは、アマンタジン塩酸塩またはアマンタジン硫酸塩として投与される。任意の上記態様の一部の実施形態では、毎日または毎晩1回用量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、260～420mgの範囲であり得る。一部の実施形態では、毎日または毎晩1回用量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、50～600mgの範囲であり得る。別の実施形態では、毎日または毎晩1回用量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、1日当たり300mgを超え、例えば、1日当たり320～360mgであり、より具体的には、1日当たり330～350mgである。種々の特定の実施形態では、毎日容量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、50～75mg、70～95mg、90～115mg、110～135mg、130～155mg、150～175mg、170～195mg、190～215mg、210～235mg、230～255mg、250～275mg、270～295mg、290～305、300～315mg、310～325mg、320～335mg、330～345mg、340～355mgまたは350～365mgであり得る。一部の特に好ましい実施形態では、毎日または毎晩1回用量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、340mgである。一部の実施形態では、毎日または毎晩1回用量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、360～375mg、370～385mg、380～395mg、390～405mg、400～415mg、410～425mg、420～435mg、430～445mgまたは440～455mgである。

10

20

【 0 0 3 6 】

任意の上記態様の一部の実施形態では、組成物は、50mg～600mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、100mg～450mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含み得る。一部の実施形態では、組成物は、130～210mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含み得る。種々の特定の実施形態では、組成物を含む投薬形態は、50～75mg、70～95mg、90～115mg、110～135mg、130～155mg、150～175mg、170～195mg、190～215mg、210～235mg、230～255mg、250～275mg、270～295mg、290～305mg、300～315mg、310～325mg、320～335mg、330～345mg、340～355mg、350～365mg、360～375mg、370～385mg、380～395mg、390～405mg、400～415mg、410～425mg、420～435mg、430～445mgまたは440～455mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、約110、120、130、140、150、160、170、180、190、210または220mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、110mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、130mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、170mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、210mgのアマンタジン塩酸塩を含む。

30

40

【 0 0 3 7 】

任意の上記態様の一部の実施形態では、毎日または毎晩1回組成物は、不均等または好ましくは均等分割単位における1、2、3または4単位投薬形態として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、85～175mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2または3単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、100～175mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。

【 0 0 3 8 】

任意の上記態様の一部の実施形態では、組成物は、85～250mgのアマンタジンま

50

たはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2または3単位投薬形態の不均等または好ましくは均等投薬として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、150～180mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。

【0039】

任意の上記態様の一部の実施形態では、絶食状態下の健康なボランティアのヒト被験体のコホートへの組成物の単回用量の経口投与は、1mgのアマンタジン当たり1.1～2.8ng/mlの平均最大血漿濃度(C_{max})を与える。より特定の実施形態では、絶食状態下のヒト被験体のコホートへの組成物の単回用量の経口投与は、1mgのアマンタジン当たり1.4～2.6ng/mlの平均最大血漿濃度(C_{max})、および1mgのアマンタジン当たり46～60ng^{*}h/mLのAUC_{0～∞}(t=0からt=無限大までの濃度-時間曲線下面積)を与える。

10

【0040】

任意の上記態様の一部の実施形態では、ヒト被験体のコホートへのある用量の組成物の毎日経口投与は、(i)1mgのアマンタジン当たり2.2～2.7ng/mlの平均C_{max}、(ii)1mgのアマンタジン当たり1.4～1.7ng/mlの平均C_{min}、および(iii)1mgのアマンタジン当たり46～60ng^{*}h/mLの平均AUC_{0～24}のうち少なくとも1つによって特徴付けられる定常状態血漿濃度プロファイルを与える。より具体的な例では、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

20

【0041】

より特定の実施形態では、定常状態血漿濃度プロファイルは、(iv)投与後少なくとも1時間の間アマンタジンの濃度が増大しないこと；および(v)1.3～3.0のC_{max}/C_{min}比によってさらに特徴付けられる。より特定の実施形態では、(iv)および(v)の両方の判定基準を満たす。

【0042】

一部の実施形態では、定常状態血漿濃度プロファイルは、(iv)投与後少なくとも2時間の間アマンタジンの血漿濃度が増大しないこと；および(v)1.3～3.0のC_{max}/C_{min}比のうち少なくとも1つによってさらに特徴付けられる。一部の実施形態では、(iv)および(v)の両方の判定基準を満たす。

30

【0043】

一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37℃の500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて、(i)2時間で25%以下の溶解、(ii)6時間で55～85%以下の溶解、および(iii)12時間で少なくとも80%の溶解、のうちの少なくとも1つを示すアマンタジンのin vitroでの溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)のうち2つ判定基準を満たす。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

【0044】

一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37℃の500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて、(i)2時間で25%以下の溶解、(ii)6時間で25～55%以下の溶解、および(iii)12時間で少なくとも80%の溶解、のうちの少なくとも1つを示すアマンタジンのin vitroでの溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)のうち2つの判定基準を満たす。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

40

【0045】

一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37℃の500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて、(i)1時間で20%以下の溶解、(ii)2時間で約25～45%以下の溶解、(iii)4時間で50～

50

80%以下の溶解、および(i v) 8時間で少なくとも80%の溶解、のうちの少なくとも1つを示すアマンタジンのin vitroでの溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、(i)、(ii)、(iii)および(iv)の判定基準の2つを満たす。一部の実施形態では、(i)、(ii)、(iii)および(iv)の4つの判定基準の全てを満たす。

【0046】

一部の実施形態では、アマンタジンのin vitroでの溶解プロファイルは、溶解媒質として37 °Cの500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II (パドル)を用いて、(i) 1時間で10%以下、または(ii) 4時間で30~50%、または(iii) 12時間で少なくとも90%、のアマンタジンの放出によりさらに特徴付けられる。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)のうちの2つ判定基準を満たす。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、本発明は、ペレット・イン・カプセルを含むか、またはペレット・イン・カプセルからなる薬学的組成物であって、ペレットは、コアシード上にコーティングされたアマンタジンと結合剤との混合物を有するコアシードを含むコア、エチルセルロースを含むコアを取り囲む持続放出コーティング、ポア形成剤、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポビドン、および可塑剤を含む、薬学的組成物を提供する。

20

【0048】

いくつかの実施形態では、本発明は、上記の態様の方法において使用するための薬学的組成物であって、前記組成物は経口投与のためであり、経口投与のためのカプセルを含み、前記カプセルは、複数のペレットを含み、各ペレットは、(a) アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩を含むペレットコア、および(b) ペレットコアを取り囲む持続放出コーティングを含む、薬学的組成物を提供する。

【0049】

いくつかの実施形態では、持続放出コーティングは、エチルセルロース、ならびにポビドンおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースのうちの少なくとも1つ、ならびに可塑剤を含む。いくつかの実施形態では、持続放出コーティングは、エチルセルロース、ポビドン、および可塑剤を含む。

30

【0050】

いくつかの実施形態では、ペレットコアは、コアシード上にコーティングされたアマンタジンおよび結合剤を含む。いくつかの実施形態では、コアシードは、糖スフェア(ノンパレイル)または微結晶性セルロースシード(例えば、Celphere(登録商標))である。いくつかの実施形態では、コアシードは、微結晶性セルロースコアである。いくつかの実施形態では、コアシードは、100ミクロン~1,000ミクロンの範囲の直径を有する(例えば、少なくとも約95%はこの直径を有する)。いくつかの実施形態では、コアシードは、100、200、300、400、500、600または700ミクロンの直径を有する。いくつかの実施形態では、コアシードは、500ミクロン未満の直径を有する(例えば、少なくとも約95%はこの直径を有する)。

40

【0051】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、20~80重量%の量、嵩密度0.3~1.2 g/cm³で存在する。

【0052】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、40~60重量%の量、嵩密度0.5~1.2 g/cm³で存在する。

【0053】

50

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、60～80重量%の量、嵩密度 $0.5 \sim 1.2 \text{ g/cm}^3$ で存在する。

【0054】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、結合剤は、8～25重量%の量で存在する。

【0055】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、コアシードは、8～25重量%の量で存在する。

【0056】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、エチルセルロースは、10～20重量%の量で存在する。

【0057】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、ポビドンは、1～4重量%の量で存在する。

【0058】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、可塑剤は、1～4重量%の量で存在する。

【0059】

一部の実施形態では、コーティングしたペレットは、200ミクロン～1700ミクロンの範囲の直径を有する。一部の実施形態では、コーティングしたペレットは、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300または1500ミクロンの直径を有する。一部の実施形態では、コーティングしたペレットは、1000ミクロン未満、例えば、500～1000ミクロンの直径を有する。

【0060】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、結合剤は、5～25重量%の量で存在する。

【0061】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、コアシードは、1～15重量%の量で存在する。

【0062】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、エチルセルロースは、5～20重量%の量で存在する。

【0063】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、ポビドンは、0.25～4重量%の量で存在する。

【0064】

一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、可塑剤は、0.25～4重量%の量で存在する。

【0065】

一部の実施形態では、ペレットは、ペレットコアおよび持続放出コーティングの間のシールコーティングをさらに含む。一部の実施形態では、不活性コーティングが薬物コーティングの前に不活性コアに、あるいは薬物コーティングされたペレットまたは制御放出コーティングされたペレットに適用され得る。別の実施形態では、腸溶性コーティングが、薬物コーティングされたペレットまたは制御放出ペレットに適用され得る。

【0066】

一部の実施形態では、ペレットコアは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コポビドンおよびそれらの混合物からなる群から選択される結合剤を含む。

【0067】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、上記の組成物は、サイズ3、サイズ2、サイズ1、サイズ0またはサイズ00のカプセル（それらのカプセルサイズのEL形態を含む）で提供される。

【0068】

いくつかの実施形態では、上記組成物の治療有効1日量は、2個以下のカプセルで投与される。別の実施形態では、組成物の治療有効1日量は、3個以下のサイズ1カプセルで投与される。別の実施形態では、組成物の治療有効1日量は、2個以下のサイズ0カプセルで投与される。よりさらに好ましい実施形態では、組成物の治療有効1日量は、2個以下のサイズ1カプセルで投与される。別の実施形態では、組成物の治療有効1日量は、3個以下のサイズ2カプセルで投与される。

【0069】

好ましい実施形態では、上記組成物は、サイズ2のカプセル中のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の50~110mgの量、およびサイズ1のカプセル中のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の110mg~210mgの量で提供される。追加の実施形態では、上記組成物は、直径300~1000ミクロンのコーティングされたペレット（例えば、少なくとも約95%がこの直径を有する）であって、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の含有量が40~80%重量%であり、嵩密度0.5~1.2g/cm³であるペレットを含む。上記組成物は、溶解媒質として37°Cの500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II（パドル）を用いて、(i)2時間で25%以下の溶解、(ii)6時間で55~85%以下の溶解、および(iii)12時間で少なくとも80%の溶解、のうちの少なくとも1つを示すアマンタジンのin vitroでの溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)のうちの2つ判定基準を満たす。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

【0070】

一部の実施形態では、可塑剤は、中鎖トリグリセリド、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリドおよびヒマシ油からなる群から選択される。一部の実施形態では、可塑剤は、中鎖トリグリセリド、例えば、Miglyol 812Nである。

【0071】

一部の実施形態では、本発明は、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とするヒト被験体に投与する方法を提供し、前記方法は、任意の上記態様の組成物を経口投与することを含む。

【0072】

好ましい態様では、本発明は、疾患を処置することを必要とするヒト被験体において疾患を処置する方法であって、上記の態様のいずれかの組成物を夜間に毎日1回経口投与すること、1、2もしくは3カプセルまたは投薬形態を投与することを含む、方法を提供する。

【0073】

好ましい態様では、本発明は、疾患を処置することを必要とするヒト被験体において疾患を処置する方法であって、上記の態様のいずれかの組成物を朝に毎日1回経口投与すること、1、2もしくは3カプセルまたは投薬形態を投与することを含む、方法を提供する。

【0074】

アマンタジンを投与することを必要とする被験体へのアマンタジンを投与することへの言及は、NMDAアンタゴニストによって処置、防止または治癒し得る、医原性の状態を含む疾患または状態を有する患者を処置することを含む。さらに具体的には、アマンタジンを投与することを必要とする被験体へアマンタジンを投与することは、脳損傷、脳外傷、脳卒中（およびそれと関連する歩行の欠陥）、ハンチントン病（およびそれと関連する舞踏病）、ALS、多発性硬化症（およびそれと関連する歩行の問題）、神経変性疾患、脳血管性状態、運動障害、脳神経障害、トゥレット症候群、晩発性ジスキネジア、ならび

10

20

30

40

50

に他のCNS障害を有する患者を処置することを含む。本発明は、これらの疾患および状態を処置する方法を提供する。

【0075】

本明細書に記載の一部の実施形態は、患者におけるCGIを改善する方法を提供し、この方法は260～420mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩、および少なくとも1種の放出改変賦形剤を含む組成物を毎晩1回、就寝時刻の0～4時間前に前記患者に投与することを含む。一部のそのような実施形態では、方法は、本明細書に記載の障害または状態の処置のためのものであり得る。一部の実施形態では、組成物は、260～340mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、260mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、340mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、CGIの変化は、プラセボ対照の二重盲検臨床研究において決定される。

10

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

ヒト被験体において歩行を改善する方法であって、該被験体に毎日1回、(i)220mg～600mgの、アマンタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物、ならびに(ii)少なくとも1種の賦形剤を含む用量を経口投与することを含む、方法。

20

(項目2)

ヒト被験体において運動低下性運動障害を処置する方法であって、該被験体に毎日1回、(i)220mg～600mgの、アマンタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物、ならびに(ii)少なくとも1種の賦形剤を含む用量を経口投与することを含む、方法。

(項目3)

前記ヒト被験体が、多発性硬化症を有する、項目1または2のいずれか一項に記載の方法。

(項目4)

前記ヒト被験体が、脳卒中を経験した、項目1または2のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記用量が、4-アミノピリジン、バクロフェン、デキストロメトルファン、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、メチルフェニデート、およびテリフルノミド、テトラベナジン、およびチザニジンからなる群から選択される1種もしくは複数種の薬物をさらに含む、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目6)

少なくとも1種の賦形剤が、放出改変賦形剤である、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記賦形剤の少なくとも1つが、前記アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の放出を改変して、持続放出形態を提供し、前記用量の投与が、単回用量ヒト薬物動態学的研究において測定した場合の、a)アマンタジンについて5～18時間のTmax、b)1mgのアマンタジン当たり1.0～2.8ng/mlのCmax、およびc)1mgのアマンタジン当たり40～75ng*hr/mlのAUC_{0-inf}を与える、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目8)

前記薬物が、持続放出形態で提供される、項目5に記載の方法。

(項目9)

前記用量が、朝に投与され、組成物が、単回用量、絶食時、ヒト薬物動態学的研究から決定した場合の、5～9時間のTmaxの中央値を与える、項目1または2のいずれか一項に記載の方法。

50

(項目10)

前記用量が、就寝時刻の0～4時間前に投与され、組成物が、単回用量、絶食時、ヒト薬物動態学的研究から決定した場合の、10～18時間の T_{max} の中央値を与える、項目1または2のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記用量の毎日1回投与が、1.1～2.0の定常状態の日中の平均血漿濃度/夜間の平均血漿濃度比を与える、項目1または2のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

定常状態の C_{max}/C_{min} 比が、1.3～3である、項目9に記載の方法。

(項目13)

定常状態の C_{max}/C_{min} 比が、1.3～3である、項目10に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0076】

【図1】図1は、単回用量、絶食時、PK研究における製剤1についての、平均(SD)血漿アマンタジン濃度対指定時間のプロットを示す(実施例4)。

【0077】

【図2】図2は、夜毎に1回投与する種々の強度のアマンタジンERの複数回用量投与に続く、アマンタジンのシミュレートした平均血漿濃度対時間曲線を示す。(実施例5)。

【0078】

【図3】図3は、実施例7において言及した3種のアマンタジンER製剤であるA、BおよびCについての溶解プロファイルを示す。

【0079】

【図4】図4は、4つのアマンタジン処置についての、平均(SD)血漿アマンタジン濃度対指定時間のプロットを示す。

【0080】

【図5】図5は、4つのアマンタジン処置についての、片対数の平均(SD)血漿アマンタジン濃度対指定時間を示す。

【0081】

【図6】図6は、MotoRaterアッセイにおいて使用された4つの試験群の臨床スコアを示す。(実施例9)。

【0082】

【図7】図7は、MotoRaterアッセイにおいて使用される4つの試験群の累積臨床スコアの散布図を示す。(実施例9)。

【0083】

【図8】図8は、MotoRaterアッセイにおいて使用される4つの試験群のそれぞれによるIba-1発現の累積臨床スコアの散布図を示す。(実施例9)。

【0084】

【図9】図9は、27日の研究の間のMotoRater歩行試験を完了することができた各試験群における動物の%を示す線グラフを示す。(実施例9)。

【0085】

【図10】図10Aは、研究の14日目に60cm歩行する時間を示す棒グラフを提供する。図10Bは、14日目の各群についての平均速度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0086】

発明の詳細な説明

本発明の方法は、一実施形態では、夜間投与のために設計された持続放出(ER)アマンタジン組成物を患者に経口投与することを含む。組成物は、就寝時刻の3時間未満前、好ましくは就寝時刻の2時間半未満、2時間未満、1時間半未満または1時間未満前に摂取される。より好ましくは、ERアマンタジン組成物は、就寝時刻(すなわち、被験体が夜に就寝を望む時間)の半時間未満前に摂取される。あるいは、組成物は、就寝時刻の約

10

20

30

40

50

4時間未満前に投与される。本発明の方法は、一実施形態では、朝投与のために設計された持続放出（ER）アマンタジン組成物を患者に経口投与することを含む。組成物は、目覚めた後、好ましくは正午の前、より好ましくは午前6時～午後12時、午前7時～午後12時、午前8時～午後12時、午前6時～午前11時、午前7時～午前11時の時間に摂取される。

【0087】

本発明の方法は、一実施形態では、患者に即時放出アマンタジン組成物を、1日当たり1回、2回、または3回経口投与することを含む。

【0088】

本明細書中で使用する場合、アマンタジンへの言及は、その薬学的に許容され得る塩（例えば、アマンタジン塩酸塩、アマンタジン硫酸塩など）を包含することを意図する。

10

【0089】

本明細書中で使用する場合、「持続放出」は、「制御放出」、「調節放出（modified release）」、「徐放」、「時限式放出（timed release）」、「遅延放出」、およびまた、上記のそれぞれとの遅延放出、即時放出、腸溶性コーティングなどとの混合物を含む。

【0090】

患者は、そのためにアマンタジンが処方される任意の疾患または障害を有すると診断され得る。いくつかの実施形態では、本方法は、例えば、患者が本明細書中に記載の疾患および障害を発症する危険性があるとき、該疾患および障害を防止するためのものである。いくつかの実施形態では、患者は、脳損傷、脳外傷、脳卒中、ハンチントン病、ALS、多発性硬化症、神経変性疾患、脳血管性状態、運動障害、晩発性ジスキネジア、トゥレット症候群、または脳神経障害を有する。

20

【0091】

本発明はまた、アマンタジンでの処理を受けている患者における睡眠障害を軽減する方法を提供する。方法は、アマンタジンが睡眠を妨げないが、アマンタジンを服用する多数の患者がしばしば最も必要とする朝の時間に最高に有益となり、さらに、必要に応じて疾患の症状に対して夜間に適用されるように、アマンタジンの投与を必要とする患者にアマンタジンを投与することを含む。夜間適用は、患者が目覚めて、睡眠に戻りたい場合に利益を提供することを含む。一部のこのような方法において、日中の平均血漿濃度（C_{ave-day}）は、夜間の平均血漿濃度（C_{ave-night}）の1.2～1.7倍である。好ましい方法において、日中の平均血漿濃度は、午前8時から午後8時の間の時間に測定され、夜間の平均血漿濃度は、午後8時から午前8時の間の時間に測定される。一部のこのような方法において、絶食状態の健康なボランティアのヒト被験体のコホートへの組成物の単回用量の投与は、1mgのアマンタジン当たり1.1～2.2ng/mlの平均最大血漿濃度（C_{max}）、または1mgのアマンタジン当たり46～56ng* h/mLのAUC_{0-∞}（t=0からt=無限大までの濃度-時間曲線下面積（Area under the concentration-curve curve））または両方を与える。一部のこのような方法において、ヒト被験体のコホートへのある用量の組成物の毎日の経口投与は、(i) 1mgのアマンタジン当たり2.2～3.0ng/mlの平均C_{max}、(ii) 1mgのアマンタジン当たり1.4～1.7ng/mlの平均C_{min}、および(iii) 1mgのアマンタジン当たり46～56ng* h/mLの平均AUC₀₋₂₄のうち少なくとも1つによって特徴付けられる定常状態血漿濃度プロファイルを与える。より特定の方法において、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

30

40

【0092】

本発明において使用するためのERアマンタジン組成物は、被験体の睡眠を妨げない血漿濃度プロファイルを提供することによって、夜間投与のために適合される。本発明の組成物は、定常状態条件において、ある用量の組成物の投与が、該用量を投与した3時間後において25%未満のアマンタジンの血漿濃度の増加をもたらすように、ヒト被験体への

50

投与によって、アマンタジンの血漿濃度のゆっくりとした最初の増加をもたらす。例えば、被験体のアマンタジンの定常状態血漿濃度が、ある用量の組成物が投与されるときに 500 ng/ml である場合、3時間後に、被験体のアマンタジンの血漿濃度は、 625 ng/ml 未満である。好ましくは、投与の3時間後のアマンタジンの血漿濃度の増加は、15%未満、最も好ましくは、10%未満である。特に好ましい組成物は、投与の後、少なくとも1時間、または好ましい実施形態では、2時間、アマンタジン血漿濃度が増加しないことによって、またはそれどころか減少（定常状態条件で）によってさらに特徴付けられる血漿濃度プロファイルを有する。本発明において使用するための組成物は、朝の時間において最高濃度のアマンタジン（ C_{max} ）を与えることによって、就寝時刻（すなわち、被験体が夜に就寝を望む時間）の投与のためにさらに適合される。絶食状態において単回用量投与後に測定するように、 C_{max} に達する時間（ T_{max} ）は、いくつかの実施形態では、少なくとも、9時間および13時間まで、14時間まで、15時間まで、16時間まで、17時間まで、もしくは18時間まで、または少なくとも10時間および14時間まで、15時間まで、16時間まで、17時間まで、もしくは18時間まで、または少なくとも12時間、および14時間まで、15時間まで、16時間まで、もしくは17時間までである。特定の実施形態では、 T_{max} は、9～18時間、最も好ましくは、12～18時間である。いくつかの実施形態では、 T_{max} は、8～18時間である。定常状態で、夜毎に1回の組成物の投与によって、 T_{max} は、7～13時間、最も好ましくは、8～12時間であり得る。

10

【0093】

20

適切なERアマンタジン組成物は、1.3～3.0、好ましくは1.5～2.8の定常状態 C_{max}/C_{min} 比を有することによってさらに特徴付けられてもよく、日中または目覚めの時間における昼間ピークおよび夜間または睡眠時間におけるトラフを示す毎日プロファイルを有する組成物をもたらす。好ましいERアマンタジン組成物は、昼間変動の増大（すなわち、 C_{max}/C_{min} 比の増大）を与える一方、日中時間（例えば、午前9時～午後6時、午前9時～午後5時、午前9時～午後4時、午前10時～午後6時、午前10時～午後5時、午前10時～午後4時）の間の定常状態 C_{max} を与える。

【0094】

より特定の好ましい実施形態では、血漿濃度プロファイルは、以下： $AUC_{0-i_{nf}}$ の5%未満、好ましくは3%未満である0～4時間の断片的 AUC 、 $AUC_{0-i_{nf}}$ の約5～15%、好ましくは約8～12%である0～8時間の断片的 AUC 、 $AUC_{0-i_{nf}}$ の約10～40%、好ましくは約15～30%である0～12時間の断片的 AUC 、 $AUC_{0-i_{nf}}$ の約25～60%、好ましくは約30～50%である0～18時間の断片的 AUC 、および $AUC_{0-i_{nf}}$ の約40～75%、好ましくは約50～70%である0～24時間の断片的 AUC 、によって特徴付けられる単回用量の前記組成物の投与後の AUC プロファイルを有することによってさらに特徴付けられる。

30

【0095】

さらに好ましい実施形態では、血漿濃度プロファイルは、以下： AUC_{0-24} の約2～25%、好ましくは約5～20%である0～4時間の断片的 AUC 、 AUC_{0-24} の約15～50%、好ましくは約20～40%である0～8時間の断片的 AUC 、 AUC_{0-24} の約30～70%、好ましくは約40～60%である0～12時間の断片的 AUC 、および AUC_{0-24} の約60～95%、好ましくは約75～90%である0～18時間の断片的 AUC 、によって特徴付けられる定常状態条件における前記組成物の毎晩1回投薬後の AUC プロファイルを有することによってさらに特徴付けられる。

40

【0096】

任意の上記態様の一部の実施形態では、ヒト被験体への組成物の毎日1回の複数投与後の定常状態血漿濃度プロファイルは、夜間の平均血漿濃度（「夜間の平均血漿濃度」は、ヒトPK試験において測定した場合の平均夜間アマンタジン血漿濃度と定義される）の1.1～2.0倍である日中の平均血漿濃度（「日中の平均血漿濃度」は、ヒトPK試験において測定した場合の平均日中アマンタジン血漿濃度と定義される）によって特徴付けら

50

れる。一部の実施形態では、定常状態における日中の平均血漿濃度 / 夜間の平均血漿濃度の比は、1.1 ~ 1.9、1.1 ~ 1.8、1.1 ~ 1.7、1.1 ~ 1.6、1.1 ~ 1.5、1.1 ~ 1.4、1.2 ~ 1.9、1.2 ~ 1.7、1.2 ~ 1.6、1.2 ~ 1.5、1.3 ~ 1.9、1.3 ~ 1.8、1.3 ~ 1.7、1.3 ~ 1.6、1.4 ~ 1.9、1.4 ~ 1.8、1.4 ~ 1.7、1.5 ~ 1.9、1.5 ~ 1.8、1.5 ~ 1.7、1.6 ~ 1.8 または 1.6 ~ 1.9 の範囲のうちの一つの中である。一部の実施形態では、定常状態における日中の平均血漿濃度 / 夜間の平均血漿濃度の比は、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85 または 1.9 である。一部の実施形態では、日中の平均血漿濃度は、午前5時、午前6時、午前7時、午前8時または午前9時の時間と、午後4時、午後5時、午後6時、午後7時または午後8時の時間との間に測定した場合の平均アマタジン血漿濃度であり、夜間の平均血漿濃度は、午後4時、午後5時、6 pm、午後7時、午後8時、午後9時、午後10時または午後11時の時間と、午前5時、午前6時、午前7時、午前8時または午前9時の時間との間に測定した場合の平均アマタジン血漿濃度である。一部の実施形態では、日中の平均血漿濃度は、午前5時 ~ 午後8時の時間の間の任意の4 ~ 12時間の期間内で測定した場合の平均アマタジン血漿濃度であり；夜間の平均血漿濃度は、午後8時 ~ 午前5時の時間の間の任意の4 ~ 12時間の期間内で測定した場合の平均アマタジン血漿濃度である。一部の実施形態では、日中の平均血漿濃度は、午前5時 ~ 午後8時の時間の間の任意の4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 時間の期間に測定した場合の平均アマタジン血漿濃度であり；夜間の平均血漿濃度は、午後8時 ~ 午前5時の時間の間の任意の4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 時間の期間に測定した場合の平均アマタジン血漿濃度である。

10

20

【0097】

本明細書に記載の一部の実施形態では、アマタジン組成物は、就寝時刻の0 ~ 4時間前に患者に投与される。一部の実施形態では、アマタジン組成物は、就寝時刻の0 ~ 3、0 ~ 2 または 0 ~ 1 時間前に患者に投与される。一部の実施形態では、アマタジン組成物は、就寝時刻の0 ~ 240分、0 ~ 180分、例えば、0 ~ 120分、0 ~ 60分、0 ~ 45分、0 ~ 30分、0 ~ 15分または0 ~ 10分前に患者に投与される。一部の実施形態では、アマタジン組成物は、就寝時刻の60 ~ 240分、60 ~ 180分、60 ~ 120分または60 ~ 90分前に患者に投与される。

30

【0098】

患者への投与には、医療専門家による投与および患者による自己投与を含まれることを理解すべきである。

【0099】

本明細書中に別記されない限り、用語「就寝時刻」は、人が24時間の期間の間の主な睡眠期間のために就寝するとき、時間の通常の意味を有する。一般大衆では就寝時刻は夜であるが、患者、例えば、夜に働く人が存在し、その人について、就寝時刻は日中である。このように、いくつかの実施形態では、就寝時刻は、日中または夜間の任意の時間であり得る。

40

【0100】

本明細書中で使用する場合、他で示さない限り、ヒト被験体における血漿濃度プロファイルまたは特定の薬物動態学的性質（例えば、 C_{max} 、 C_{min} 、AUC、 T_{max} など）への言及は、薬物の薬物動態学的性質を測定するために設計された典型的な第I相臨床試験において決定される、健康な成人から得た平均値（またはいくつかの実施形態では、 T_{max} についての中央値）を指す（例えば、下記の実施例2および3を参照されたい）。本明細書中の、 T_{max} および $T_{1/2}$ への言及は、他で示さない限り、絶食状態での単回用量の投与の後に得られる値を指す。

【0101】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明によって投与されるアマタジンの用量は、

50

アマンタジンの即時放出組成物について通常処方される範囲内または範囲を超える。本明細書中に記載のように、本発明によって投与されるアマンタジンの単位用量は一般に、アマンタジンの即時放出組成物について通常処方される範囲より高い。例えば、パーキンソン病の処置のためのアマンタジンの推奨される用量は、毎日2回投与される100mgの即時放出アマンタジンである。その用量において十分な利益を得ない患者の限定されたケースにおいて、患者がこのようなより高い用量に耐受性を示すことができることを条件として、1日量は、常に分割用量で投与される300mgまたは400mgに増加し得る。本発明の前に、アマンタジンの最も一般に処方される用量は、常に分割用量で投与される、1日当たり200mgである。本発明の前に、200mg超（例えば、300mg）が必ず分割用量で与えられた。本発明のために、260～420mgの用量が、MSおよび脳卒中患者の処置のために投与され、本発明の方法および組成物は、夜毎に1回の、これらの範囲のいずれかによって定義されるような用量、特に、260mg～420mg、最も好ましくは、340mgの用量の夜毎に1回の投与を含み得る。一部のこのような実施形態では、このようなより高い用量の投与は、夜であり、すなわち、午後4時の後および/または就寝時刻より前の4時間以内である。さらなる実施形態では、このようなより高い用量の投与は、夜毎に1回投与される、ノーマルまたはELフォーマットのサイズ0、1もしくは2の1、2もしくは3カプセルの形態であり得る。

10

【0102】

任意の上記態様の一部の実施形態では、アマンタジンは、薬学的に許容され得る塩として投与される。より具体的な実施形態では、アマンタジンは、アマンタジン塩酸塩またはアマンタジン硫酸塩として投与される。

20

【0103】

任意の上記態様の一部の実施形態では、260mg～420mgの合計毎日容量が、午後4時の後かつ/または就寝時刻の4時間以内に毎晩1回製剤として投与される。一部の実施形態では、投与される毎晩1回用量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、1日当たり300mgを超える（例えば、1日当たり300～420mg）。種々の特定の実施形態では、毎日または毎晩1回用量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、50～75mg、70～95mg、90～115mg、110～135mg、130～155mg、150～175mg、170～195mg、190～215mg、210～235mg、230～255mg、250～275mg、260～275mg、270～285mg、280～295mg、290～305mg、300～315mg、310～325mg、320～335mg、330～345mg、340～355mg、350～365mg、360～375mg、370～385mg、380～395mg、390～405mg、400～415mgまたは410～420mgであり得る。一部の好ましい実施形態では、毎日または毎晩1回用量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、260mg～360mg、300～360mg、330～350mgまたは340mg、430～445mgまたは440～455mgである。

30

【0104】

任意の上記態様の一部の実施形態では、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の毎日または毎晩1回組成物は、約260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mgまたは300mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩～約305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg、350mg、355mg、360mg、365mg、370mg、375mg、380mg、385mg、390mg、395mg、400mg、405mg、410mg、415mgまたは420mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。

40

【0105】

本明細書中に記載の特定の実施形態では（例えば、製剤が、単回用量、絶食時ヒトPK研究から決定した場合の、8～18時間のTmaxの中央値を有するとき）、被験体のアマンタジンの全1日量は、就寝時刻（すなわち、午後4時の後および/または被験体が夜

50

に就寝を望む時間)より前の約4時間未満、3時間未満、2時間未満または1時間未満の期間の間に1回投与する。

【0106】

本明細書中に記載のいくつかの実施形態では(例えば、製剤が、単回用量、絶食時ヒトPK研究から決定した場合の、5~11時間の T_{max} の中央値を有するとき)、被験体のアマンタジンの全1日量は、朝に1回(例えば、目覚めた後、および遅くとも午後12時まで)に)投与し得る。

【0107】

上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、MSもしくは脳卒中患者への組成物の投与は、疾患または状態と関連する症状の有意な軽減をもたらす。一部の特定の実施形態では、組成物の投与は、MSもしくは脳卒中の症状または運動症状の変動における約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、または40%の低減をもたらす。さらなる特定の実施形態では、MSもしくは脳卒中の症状または運動症状の変動における低減を、MSもしくは脳卒中の症状または運動症状の変動の処置のための薬物の有効性を評価し、かつ該薬物のライセンス供与を承認する(approve for licensure)FDAもしくは他の規制当局によって使用または容認される数値的スケールによって測定する。

【0108】

本明細書中に記載のいくつかの実施形態は、患者に夜毎に1回、就寝時刻の0~4時間前に260~420mgのアマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩(例えば、アマ

【0109】

ンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩(例えば、アマンタジン塩酸塩)、および少なくとも1種の放出改変賦形剤を含む組成物を投与することを含む、該患者における睡眠障害を増加させることなく臨床医の包括的印象を改善する方法を提供する。一部のこのような方法において、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の用量は、1日当たり300~360mg、特に、1日当たり330~350mg、特に、1日当たり340mgである。一部のこのような方法において、日中の平均血漿濃度は、夜間の平均血漿濃度の1.2~1.7倍である。好ましい方法において、日中の平均血漿濃度は、午前9時から午後5時の間の時間に測定され、夜間の平均血漿濃度は、午後10時から午前6時の間の時間に測定される。一部のこのような方法において、絶食状態の健康なボランティアのヒト被験体のコホートへの組成物の単回用量の投与は、1mgのアマンタジン当たり1.4~2.8ng/mlの平均最大血漿濃度(C_{max})、または1mgのアマンタジン当たり46~56ng* h/mL の $AUC_{0-\infty}$ ($t=0$ から $t=無限大$ までの濃度-時間曲線下面積)、または両方を与える。一部のこのような方法において、ヒト被験体のコホートへのある用量の組成物の毎日の経口投与は、(i)1mgのアマンタジン当たり2.2~2.9ng/mlの平均 C_{max} 、(ii)1mgのアマンタジン当たり1.4~1.7ng/mlの平均 C_{min} 、および(iii)1mgのアマンタジン当たり46~56ng* h/mL の平均 AUC_{0-24} のうち少なくとも1つによって特徴付けられる定常状態血漿濃度プロファイルを与える。より特定の方法において、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

【0110】

上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、患者への組成物の投与は、臨床医による全体の印象における有意な改善をもたらす。一部の特定の実施形態では、組成物の投与は、臨床医による全体の印象において、7ポイントスケール(または異なるスケールを

10

20

30

40

50

使用した比例した変更)を使用して約0.5、1.0、1.5、2.0、2.5または3.0ポイントの改善をもたらす。さらなる特定の実施形態では、臨床医による全体の印象における改善は、患者に適応される薬物の有効性を評価し、かつ該薬物のライセンス供与を承認するFDAもしくは他の規制当局によって使用または容認される数値的スケールによって測定する。さらなる特定の実施形態では、臨床医による全体の印象における改善の測定において使用されるスケールは、変化評価スケールの臨床医の包括的印象(CGIC)でよい。他の特定の実施形態では、臨床医による全体の印象における改善は、比較臨床試験においてプラセボに対して測定される。他の実施形態では、臨床医による全体の印象における改善は、比較臨床試験においてベースラインに対して測定される。

【0111】

10

本発明の一実施形態では、歩行異常を有する患者は、アマンタジンおよび少なくとも1種の賦形剤を含む組成物が投与される。ある特定の実施形態では、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の即時放出製剤は、1日当たり1回または2回、多発性硬化症を有する患者または発作後の患者に投与されて歩行の改善を与える。これらの実施形態の一部では、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の毎日用量は100mg~300mgである。

【0112】

ある特定の実施形態では、投与される組成物における少なくとも1種の前記賦形剤は、放出改変賦形剤である。

【0113】

20

ある特定の実施形態では、投与される組成物は、持続放出形態のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。これらの実施形態の一部では、持続放出形態のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、経口的に毎日1回投与されて歩行異常を有する患者において歩行の改善を与える。これらの実施形態の一部では、歩行異常は、患者における多発性硬化症または発作と関連している。ある特定の実施形態では、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の毎日用量は、220mg~600mg、220mg~445mg、240mg~445mg、240mg~420mg、240mg~340mgである。一部の実施形態では、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の毎日用量は、260mg~420mgである。

【0114】

30

ある特定の実施形態では、患者はまた、その薬学的に許容され得る塩を含む4-アミノピリジン、バクロフェン、デキストロメトルフアン、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、メチルフェニデート、およびテリフルノミド、テトラベナジン、およびチザニジンからなる群から選択される1種もしくは複数種の第2の薬剤を経口投与される。ある特定の実施形態では、第2の薬剤(複数可)は、アマンタジン組成物と別々に提供される。ある特定の実施形態では、第2の薬剤(複数可)は、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩と同じ組成物で提供される。ある特定の実施形態では、第2の薬剤(複数可)は、制御放出形態で提供される。いくつかの実施形態では、第2の薬剤(複数可)の総1日量は、第2の薬剤(複数可)についての承認された製品ラベルにおいて提供される総1日量の25%、50%、75%、100%である。いくつかの実施形態では、第2の薬剤は

40

【0115】

ある特定の実施形態では、歩行の欠陥を有する患者へのアマンタジンの毎日の投与は、下記の尺度のうち少なくとも1つにおける(プラセボに対する)改善を与える:TUG(タイムドアップアンドゴー)、T25FW(25フィート時間制限性歩行試験)、または6MWT(6分歩行試験)、または2分歩行試験、またはMSWS-12(12項目多発性硬化症歩行スケール)。

【0116】

一部の実施形態では、ヒト被験体において歩行を改善する方法が提供され、前記方法は

50

、(i) 50 mg ~ 600 mg のアマンタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物、および(ii) 少なくとも1種の賦形剤(例えば、ここで、用量は構成成分(i)および(ii)を含む組成物を含む)を含む用量を、毎日1回、朝または夜に前記患者に経口投与することを含む。一部の実施形態では、組成物は、100 mg ~ 450 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含み得る。一部の実施形態では、組成物は、130 ~ 210 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含み得る。一部の実施形態では、組成物を含む投薬形態は、50 ~ 75 mg、70 ~ 95 mg、90 ~ 115 mg、110 ~ 135 mg、130 ~ 155 mg、150 ~ 175 mg、170 ~ 195 mg、190 ~ 215 mg、210 ~ 235 mg、230 ~ 255 mg、250 ~ 275 mg、270 ~ 295 mg、290 ~ 305 mg、300 ~ 315 mg、310 ~ 325 mg、320 ~ 335 mg、330 ~ 345 mg、340 ~ 355 mg、350 ~ 365 mg、360 ~ 375 mg、370 ~ 385 mg、380 ~ 395 mg、390 ~ 405 mg、400 ~ 415 mg、410 ~ 425 mg、420 ~ 435 mg、430 ~ 445 mg または 440 ~ 455 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、約110、120、130、140、150、160、170、180、190、210、220 または 340 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、110 mg のアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、130 mg のアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、170 mg のアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、210 mg のアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、ヒト被験体は、多発性硬化症を有する。一部の実施形態では、用量は、追加で4-アミノピリジン、バクロフェン、デキストロメトルファン、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、メチルフェニデート、およびテリフルノミド、テトラベナジン、およびチザニジンからなる群から選択される1種もしくは複数種の薬物を含む。一部の実施形態では、少なくとも1種の賦形剤は放出改変賦形剤である。一部の実施形態では、前記賦形剤の少なくとも1種(または少なくとも1種の賦形剤)は、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の放出を改変して持続放出形態を提供し、ここで、用量の投与は、単回用量ヒト薬物動態学的研究において測定した場合の、a) 5 ~ 18 時間のアマンタジンについての T_{max} 、および/または b) 1 mg のアマンタジン当たり $1.0 \sim 2.8 \text{ ng/ml}$ の C_{max} 、および c) 1 mg のアマンタジン当たり $40 \sim 75 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ の $AUC_{0 \sim \infty}$ を与える。一部の実施形態では、アマンタジンのそのような投薬は、朝または午後に生じるピーク血漿アマンタジン濃度、および夜間の極めて低い血漿濃度をもたらす。一部の実施形態では、薬物は、持続放出形態で提供される。追加の特定の実施形態では、ピークアマンタジン血漿濃度は、単回用量の組成物の投与後5、6、7、8、9、10、11または12時間~約9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24時間(例えば、投与後8時間~約18時間)の間に達成される。本明細書に記載の一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の0 ~ 4時間前に患者に投与される。一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の0 ~ 3、0 ~ 2または0 ~ 1時間前に患者に投与される。一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の0 ~ 240分、0 ~ 180分、例えば、0 ~ 120分、0 ~ 60分、0 ~ 45分、0 ~ 30分、0 ~ 15分または0 ~ 10分前に患者に投与される。一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の60 ~ 240分、60 ~ 180分、60 ~ 120分または60 ~ 90分前に患者に投与される。本明細書に記載の一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、朝に患者に投与され; より特定の実施形態では、アマンタジン組成物は、前記患者が目覚めた後であるが、目覚めから3、4、5または6時間後までの前に前記患者に投与される。本明細書に記載の一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、朝、患者が目覚めた後、かつ午後12時の前に患者に投与される。任意の上記態様の一部の実施形態では、MS疾患の被験体への組成物の投与は、MS疾患の歩行障害における有意な低減をもたらす。特定の実施形態では、組成物の投与は、MS疾患の歩行障害において少なくとも約5%、10%、15

%、20%、25%、30%、35%または40%、45%、50%、55%または60%の低減をもたらす。さらに特定の実施形態では、歩行（または歩行障害）は、歩行障害の処置のための薬物の有効性を評価し、かつ該薬物のライセンス供与を承認するFDAもしくは他の規制当局によって使用または容認される数値的スケールによって測定する。一部の実施形態では、アマンタジン組成物（またはアマンタジンを含む組み合わせ物）の毎日1回投与は、運動低下性運動障害、例えば歩行障害、の改善を与える。改善は、当該技術分野で公知の方法、例えば、タイムドアップアンドゴー（TUG）、2分歩行試験、または6分時間制限性歩行試験（6MTW）によって決定され得る。一部の実施形態では、毎日または毎晩1回組成物は、不均等または好ましくは均等分割単位における1、2、3または4単位投薬形態として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、85～175mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2または3単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、100～175mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、85～250mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2または3単位投薬形態の不均等または好ましくは均等投薬として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、150～180mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。

【0117】

一部の実施形態では、ヒト被験体において歩行を改善する方法が提供され、前記方法は、(i) 50mg～600mgのアマンタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物および(ii) 少なくとも1種の賦形剤（例えば、ここで、用量は構成成分(i)および(ii)を含む組成物を含む）を含む用量を、毎日または毎晩1回、前記患者に経口投与することを含む。一部のそのような実施形態では、方法は、本明細書に規定される障害および疾患を処置する。一部の実施形態では、組成物は、100mg～450mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含み得る。一部の実施形態では、組成物は、130～210mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含み得る。種々の特定の実施形態では、組成物を含む投薬形態は、50～75mg、70～95mg、90～115mg、110～135mg、130～155mg、150～175mg、170～195mg、190～215mg、210～235mg、230～255mg、250～275mg、270～295mg、290～305mg、300～315mg、310～325mg、320～335mg、330～345mg、340～355mg、350～365mg、360～375mg、370～385mg、380～395mg、390～405mg、400～415mg、410～425mg、420～435mg、430～445mgまたは440～455mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、約110、120、130、140、150、160、170、180、190、210、220または340mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、110mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、130mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、170mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、210mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、ヒト被験体は、多発性硬化症を有する。一部の実施形態では、用量は、追加で、4-アミノピリジン、バクロフェン、デキストロメトルフアン、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、メチルフェニデート、およびテリフルノミド、テトラベナジン、およびチザニジンからなる群から選択される1種もしくは複数種の薬物を含む。一部の実施形態では、少なくとも1種の賦形剤は放出改変賦形剤である。一部の実施形態では、前記賦形剤の少なくとも1種（または少なくとも1種の賦形剤）は、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩の放出を改変して持続放出形態を提供し、ここで、用量の投与は、単回用量ヒト薬物動態学的研究において測定した場合の、a) 5～18時間のアマンタジンについてのTmax、b) 1mgのアマンタジン当たり1.0～

10

20

30

40

50

2.8 ng/mlのCmax、およびc) 1mgのアマンタジン当たり40~75 ng*hr/mlのAUC_{0-∞}を与える。一部の実施形態では、アマンタジンのそのような投薬は、朝または午後に生じるピーク血漿アマンタジン濃度、および夜間の極めて低い血漿濃度をもたらす。一部の実施形態では、薬物は、持続放出形態で提供される。追加の特定の実施形態では、ピークアマンタジン血漿濃度は、単回用量の組成物の投与後5、6、7、8、9、10、11または12時間~約9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24時間(例えば、投与後8時間~約18時間)の間に達成される。一部の実施形態では、ピークアマンタジン血漿濃度は、単回用量の組成物の投与後、5時間と9時間との間、5時間と10時間との間、5時間と11時間との間、5時間と12時間との間、5時間と13時間との間、5時間と14時間との間、5時間と16時間との間、5時間と18時間との間、5時間と20時間との間、5時間と22時間との間、5時間と24時間との間、6時間と9時間との間、6時間と10時間との間、6時間と11時間との間、6時間と12時間との間、6時間と13時間との間、6時間と14時間との間、6時間と16時間との間、6時間と18時間との間、6時間と20時間との間、6時間と22時間との間、6時間と24時間との間、組成物の単回用量後、7時間と9時間との間、7時間と10時間との間、7時間と11時間との間、7時間と12時間との間、7時間と13時間との間、7時間と14時間との間、7時間と16時間との間、7時間と18時間との間、7時間と20時間との間、7時間と22時間との間、7時間と24時間との間、8時間と9時間との間、8時間と10時間との間、8時間と11時間との間、8時間と12時間との間、8時間と13時間との間、8時間と14時間との間、8時間と16時間との間、8時間と18時間との間、8時間と20時間との間、8時間と22時間との間、8時間と24時間との間、9時間と10時間との間、9時間と11時間との間、9時間と12時間との間、9時間と13時間との間、9時間と14時間との間、9時間と16時間との間、9時間と18時間との間、9時間と20時間との間、9時間と22時間との間、9時間と24時間との間、10時間と11時間との間、10時間と12時間との間、10時間と13時間との間、10時間と14時間との間、10時間と16時間との間、10時間と18時間との間、10時間と20時間との間、10時間と22時間との間、10時間と24時間との間、12時間と13時間との間、12時間と14時間との間、12時間と16時間との間、12時間と18時間との間、12時間と20時間との間、12時間と22時間との間または12時間と24時間との間に達成される。本明細書に記載の一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の0~4時間前患者に投与される。一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の0~3、0~2または0~1時間前患者に投与される。一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の0~240分、0~180分、例えば、0~120分、0~60分、0~45分、0~30分、0~15分または0~10分前患者に投与される。一部の実施形態では、アマンタジン組成物は、就寝時刻の60~240分、60~180分、60~120分または60~90分前患者に投与される。一部の実施形態では、歩行の速度または能力は、以下のうち少なくとも1つまたはそれらの組み合わせによって評価される：タイムド25フィート時間制限性歩行試験(T25FW)、タイムドアップアンドゴー(TUG)、2分歩行試験、および/または12項目多発性硬化症歩行スケール(MSWS-12)。一部の実施形態では、被験体における歩行が有意に改善される。一部の実施形態では、MS症状が改善される。一部の実施形態では、T25FW、TUG、2分歩行、および/またはMSWS-12が有意に改善される(プラセボと比較して)。一部の実施形態では、MS疾患被験体への組成物の投与は、MS疾患歩行障害の有意な減少をもたらす。特定の実施形態では、組成物の投与は、MS疾患歩行障害の少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%または40%、45%、50%、55%または60%の減少をもたらす。特定の実施形態では、組成物の投与は、MS疾患歩行障害の約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%または40%、45%、50%、55%または60%の減少をもたらす。さらに特定の実施形態では、歩行障害の減少は、歩行障害の処置のための薬物の有効性を評価し、かつ該薬物のライセンス供与

を承認するFDAもしくは他の規制当局によって使用または承認される数値的スケールによって測定する。一部の実施形態では、毎日または毎晩1回組成物は、不均等または好ましくは均等分割単位における1、2、3または4単位投薬形態として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、85～175mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2または3単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、100～175mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、85～250mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2または3単位投薬形態の不均等または好ましくは均等投薬として投与される。一部のより特定の実施形態では、組成物は、150～180mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。

10

持続放出製剤

【0118】

本発明の方法における使用に適した持続放出アマンタジン組成物は、種々の持続放出技術、例えば、上記の発明の背景の項において参照した特許公開に記載されているものを使用して作製することができ、これらの公開はその全体が本明細書中で参考として援用される。いくつかの実施形態では、本発明は、ペレット・イン・カプセル投薬形態である。いくつかの実施形態では、ペレットは、少なくとも1つの薬物層および少なくとも1つの持続放出コーティング層でコーティングされているペレットコアを含む。いくつかの実施形態では、ペレットは、少なくとも1つの薬物層、中間層、例えば、シールコートおよび持続放出コーティング層でコーティングされている。いくつかの実施形態では、ペレット、薬物層または両方は、1種もしくは複数種の結合剤を含む。

20

【0119】

いくつかの実施形態では、投薬単位は、複数のコーティングしたペレットを含む。いくつかの実施形態では、ペレットは、例えば、300～1700ミクロン、場合によって、500～1200ミクロンの直径を有する。ペレットは、例えば、不活性基材、例えば、糖スフェア、微結晶性セルロース(MCC)スフェア、デンプンペレットを含む。いくつかの実施形態では、ペレットは、他のプロセス、例えば、ペレット化、押出、球形化など、またはこれらの組合せによって調製することができる。コアペレットは、アマンタジン塩酸塩および薬学的に許容され得る賦形剤から構成される。

30

コーティングしたペレット

【0120】

ペレットコアは、有効成分、例えば、アマンタジンもしくは薬学的に許容され得る塩、および/またはその多形でコーティングされる。いくつかの実施形態では、有効成分に加えて、ペレットはまた、1種もしくは複数種の結合剤、例えば、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コポリドン、ポビドン、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどを含む。いくつかの実施形態では、ペレットはまた、1種もしくは複数種のさらなる賦形剤、例えば、粘着防止剤(例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムなど)を含有する。

40

【0121】

いくつかの実施形態では、ペレットコアは、従来のコーティング技術、例えば、流動化層コーティング、パンコーティングによって、有効成分、ならびに任意選択的に1種もしくは複数種の結合剤、粘着防止剤および/または溶媒を含む薬物層によってコーティングされる。

中間層コーティング

【0122】

いくつかの実施形態では、ペレットを、中間層、例えば、シールコートでコーティングする。いくつかの実施形態では、シールコートは、持続放出コーティング中の成分がペレットコア中の成分と相互作用することの防止、ペレットコア中の成分が移動してペレットコアから持続放出層中に拡散することの防止などに適応する。本明細書中に記載のように

50

、本発明のシールコートは、これらに限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、コポビドン、ポビドン、ポリビニルピロリドン、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたは任意のこれらの組合せなどを含む1種もしくは複数種のフィルム形成ポリマーを含むことができる。

【0123】

シールコートは、他の添加物、例えば、可塑剤、例えば、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリエチレングリコール、クエン酸トリブチル、ならびに任意選択的に抗粘着剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、およびコロイド状二酸化ケイ素またはタルクをさらに含むことができる。

10

【0124】

上記のような可塑剤および抗粘着剤とは別に、シールコートは、当業者には公知のバッファ、着色剤、乳白剤、界面活性剤または基剤を任意選択的に含有することができる。

【0125】

シールコーティングは、従来のコーティング技術、例えば、流動化層コーティング、パンコーティングなどを使用してコアに適用することができる。いくつかの実施形態では、薬物コーティングしたペレットコアは、流動化層コーティングまたはパンコーティングによって、1種もしくは複数種の結合剤、粘着防止剤および/または溶媒を任意選択的に含むシールコート層でコーティングされている。

結合剤

20

【0126】

いくつかの実施形態では、ペレットコア、中間コーティング層、または両方は、1種もしくは複数種の結合剤（例えば、フィルム形成ポリマー）を含み得る。本明細書中で使用する適切な結合剤には、例えば、アルギン酸およびその塩；セルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、および微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））；微結晶性デキストロース；アミロース；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；多糖酸（polysaccharide acids）；ベントナイト；ゼラチン；ポリビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー；クロスポビドン；ポビドン；デンプン；アルファ化デンプン；トラガント、デキストリン、糖、例えば、スクロース（例えば、Dipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば、Xylitab（登録商標））、およびラクトース；天然もしくは合成ガム、例えば、アカシア、トラガント、ガティガム、イサポール外皮（isapol husks）の粘液、ポリビニルピロリドン（例えば、Polyvidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyp lasdone（登録商標）XL-10）、カラマツアラビノガラクトン（arabogalactan）、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどが含まれる。

30

40

持続放出コーティング

【0127】

ペレットは、持続放出コーティングでコーティングされる。持続放出コーティングは、使用環境への投薬形態の導入の後、コーティングされた薬物コアからの薬物の放出を一定の期間遅延するように適応される。いくつかの実施形態では、持続放出コーティングは、1種もしくは複数種のpH依存性または非pH依存性の持続放出賦形剤を含む。非pH依存性持続放出ポリマーの例には、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロース、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルのコポリマー（例えば、Eudragit RS）などが含まれる。pH依存性持続放出賦形剤の例には、メタクリル酸コポリ

50

マー、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、および酢酸フタル酸セルロースなどが含まれる。持続放出コーティングはまた、ポア形成物質、例えば、ポビドン、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど、糖、例えば、スクロース、マンニトール、ラクトース、および塩、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムなど、可塑剤、例えば、アセチル化クエン酸エステル、アセチル化グリセリド、ヒマシ油、クエン酸エステル、セバシン酸ジブチル、モノステアリン酸グリセリル、フタル酸ジエチル、グリセロール、中鎖トリグリセリド、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールを含み得る。持続放出コーティングはまた、1種もしくは複数種のさらなる賦形剤、例えば、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）を含み得る。

10

【0128】

持続放出コーティングは、従来のコーティング技術、例えば、流動化層コーティング、パンコーティングなどを使用して適用することができる。シールコートを含む任意選択的に含む薬物コーティングしたペレットコアは、流動化層コーティングによって持続放出コーティングでコーティングされる。

持続放出賦形剤（コーティングポリマー）

【0129】

本明細書中に記載のように、例示的な持続放出賦形剤には、これらに限定されないが、不溶性プラスチック、親水性ポリマー、および脂肪化合物が含まれる。プラスチックマトリックスには、これらに限定されないが、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチル、ポリ塩化ビニル、およびポリエチレンが含まれる。親水性ポリマーには、これらに限定されないが、セルロースポリマー、例えば、メチルおよびエチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および架橋アクリル酸ポリマー、例えば、Carbopol（登録商標）934、ポリエチレンオキシドおよびこれらの混合物が含まれる。脂肪化合物には、これらに限定されないが、種々のワックス、例えば、カルナウバワックスおよびトリステアリン酸グリセリル、および硬化ヒマシ油もしくは硬化植物性油を含むワックスタイプの物質、またはこれらの混合物が含まれる。

20

【0130】

ある特定の実施形態では、プラスチック材料は、これらに限定されないが、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチル、メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸エトキシエチル、メタクリル酸シアノエチル、メタクリル酸アルキルアミンコポリマー、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、メタクリル酸アルキルアミンコポリマー、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸）（無水物）、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ（メタクリル酸無水物）、およびメタクリル酸グリシジルコポリマーを含む薬学的に許容され得るアクリルポリマーでよい。

30

【0131】

ある特定の他の実施形態では、アクリルポリマーは、1種もしくは複数種のメタクリル酸アンモニオコポリマーから構成される。メタクリル酸アンモニオコポリマーは当技術分野で周知であり、低含有量の第四級アンモニウム基を有するアクリル酸およびメタクリル酸エステルの完全重合コポリマーとしてNF XVII Iにおいて記載されている。

40

【0132】

また他の実施形態では、アクリルポリマーは、アクリル樹脂ラッカーであり、例えば、商標名Eudragit（登録商標）でRoehm Pharmaから市販されている。さらなる実施形態では、アクリルポリマーは、それぞれ、商標名Eudragit（登録商標）RL30DおよびEudragit（登録商標）RS30DでRoehm Pharmaから市販されている2種のアクリル樹脂ラッカーの混合物を含む。Eudragit（登録商標）RL30DおよびEudragit（登録商標）RS30Dは、低含有量の第四級アンモニウム基を有するアクリル酸およびメタクリル酸エステルのコポリマーであり、アンモニウム基と残りの中性（メタ）アクリル酸エステルのモル比は、Eudragit

50

t R L 3 0 Dにおいて1 : 2 0およびE u d r a g i t (登録商標) R S 3 0 Dにおいて1 : 4 0である。平均分子量は、約1 5 0 , 0 0 0である。E u d r a g i t (登録商標) S - 1 0 0およびE u d r a g i t (登録商標) L - 1 0 0はまた、本明細書中の使用に適している。コード名R L (高透過性)およびR S (低透過性)は、これらの剤の透過性特性を指す。E u d r a g i t (登録商標) R L / R S混合物は、水中および消化液中で不溶性である。しかし、これらを含むように形成される多粒子系は、水溶液および消化液中で膨潤性および透過性である。

【 0 1 3 3 】

上記のポリマー、例えば、E u d r a g i t (登録商標) R L / R Sは、所望の溶解プロファイルを有する持続放出製剤を最終的に得るために任意の所望の比で一緒に混合し得る。他のアクリルポリマー、例えば、E u d r a g i t (登録商標) Lなどをまた使用し得ることを当業者は認識する。

10

ポア形成物質

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態では、持続放出コーティングは、ポア形成物質を含む。持続放出コーティングにおける使用に適したポア形成物質は、有機または無機の剤でよく、使用環境で溶解するか、抽出されるか、またはコーティングから浸出し得る材料を含む。ポア形成物質の例には、これらに限定されないが、有機化合物、例えば、スクロース、グルコース、フルクトース、マンニトール、マンノース、ガラクトース、ラクトース、ソルビトール、プルラン、デキストランを含む単糖類、オリゴ糖類、および多糖類；使用環境下で可溶性であるポリマー、例えば、水溶性親水性ポリマー、例えば、ポビドン、クロスポビドン、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシアシルセルロース、カルボキシアシルセルロース、セルロースエーテル、アクリル樹脂、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、カーボワックス、C a r b o p o l (登録商標) など、ジオール、ポリオール、多価アルコール、ポリアルキレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、またはそのブロックポリマー、ポリグリコール、ポリ()アルキレンジオール；無機化合物、例えば、アルカリ金属塩、炭酸リチウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、適切なカルシウム塩などが含まれる。ある特定の実施形態では、可

20

30

カプセル

【 0 1 3 5 】

持続放出ペレットは、ペレット投薬チャンバーを備えたエンカプスレータを使用することによって適切なカプセル中に導入し得る。カプセルサイズは、0 0、0、0 E L、1、1 E L、2、2 E L、3、4または5であり得る。理想的な薬物動態学的性質および血漿濃度プロファイルを与える特に好ましい組成物は、典型的には、約5 0 0 μ m ~ 1 . 2 m m、好ましくは、約7 0 0 μ m ~ 1 0 0 0 μ mの直径を有する複数のペレットを含むペレット・イン・カプセル組成物であり、各ペレットは、上記の所望の薬物動態学的性質およびアマンタジン血漿濃度プロファイルを与えるために、アマンタジンおよび結合剤を含むコア、ならびにアマンタジンの放出を持続させるコアを取り囲む持続放出コーティングを含む。

40

【 0 1 3 6 】

一部の実施形態では、ペレット・イン・カプセルのカプセルは、サイズ0またはそれより小さく、好ましくはサイズ1またはそれより小さいカプセルである。平均ペレット直径は、一部の実施形態では、5 0 0 μ m ~ 1 2 0 0 μ m、例えば、5 0 0 μ m ~ 1 1 0 0 μ m、5 0 0 μ m ~ 1 0 0 0 μ m、5 0 0 μ m ~ 9 0 0 μ m、5 0 0 μ m ~ 8 0 0 μ m、5 0 0 μ m ~ 7 0 0 μ m、6 0 0 μ m ~ 1 1 0 0 μ m、6 0 0 μ m ~ 1 0 0 0 μ m、6 0 0 μ m ~ 9 0 0 μ m、6 0 0 μ m ~ 8 0 0 μ m、6 0 0 μ m ~ 7 0 0 μ m、7 0 0 μ m ~ 1 1 0 0 μ m、7 0 0 μ m ~ 1 0 0 0 μ m、7 0 0 μ m ~ 9 0 0 μ mまたは7 0 0 μ m ~ 8

50

00 μmの範囲であり得る。一部の実施形態では、平均粒径は、±10%、例えば、500 μm、550 μm、600 μm、650 μm、700 μm、750 μm、800 μm、850 μm、900 μm、950 μm、1000 μm、1050 μm、1100 μm、1150 μmまたは1200 μmである。

【0137】

本発明の1つの好ましい組成物は、ペレット・イン・カプセル組成物であって、各ペレットは、コアシード上にコーティングされたアマンタジンと結合剤との混合物を有するコアシードを含むコア、エチルセルロースを含むコアを取り囲む持続放出コーティング、ポア形成剤、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポビドン、および可塑剤を含む、組成物である。いくつかの実施形態では、ペレットは、ペレットコアおよび持続放出コーティングの間のシールコーティングをさらに含み得る。ペレットは、当技術分野において公知の方法、例えば、下記の実施例1に記載されているものを使用して製剤化される。特定の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、アマンタジンが、20~80重量%、45~70重量%、40~50重量%、45~55重量%、50~60重量%、55~65重量%、60~70重量%、65~75重量%、70~80重量%または40~60重量%の量で存在し、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、コポビドンまたはそれらの混合物である結合剤が1~25重量%の量で存在し、コアシード（好ましくは、糖スフェア（ノンパレイル）または微結晶性セルロースシード（例えば、Celphere（登録商標））が8~25重量%の量で存在し、エチルセルロースが10~20重量%の量で存在し、ポア形成剤（好ましくはポビドン）が1~4重量%の量で存在し、可塑剤が1~4重量%の量で存在する。別の具体的な実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、アマンタジンが50~70重量%の量で存在し、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、コポビドンまたはそれらの混合物である結合剤が1~25重量%の量で存在し、コアシード（好ましくは、糖スフェア（ノンパレイル）または微結晶性セルロースシード（例えば、Celphere（登録商標））が5~15重量%の量で存在し、エチルセルロースが1~15重量%の量で存在し、ポア形成剤（好ましくはポビドン）が0.25~4重量%の量で存在し、可塑剤が0.25~4重量%の量で存在する。

【0138】

本発明のさらなる実施形態を、「種々のアマンタジンERカプセルサイズ1製剤」と名前を付ける下記の表1において例示する。本明細書中に記載の方法および組成物によって、所望の溶解特徴を達成し、本明細書中に記載の薬物動態学的プロファイルを目標とする製剤を作製することができる。さらに具体的には、治療有効量のアマンタジンは、これらの結果を達成するために本明細書中に記載の製造方法および組成物を使用して、2個以下のサイズ1（またはより小さい、例えば、サイズ2もしくは3）のカプセルで夜毎に1回投与することができる。特に、より高い薬物充填量は、本明細書中に記載の組成物および製造方法を使用して達成することができる。いくつかの実施形態では、必要とされる溶解プロファイルを伴うより高い薬物充填量は、より小さなコアペレットサイズおよび同時により小さなコア上の増加した薬物の層化を使用するが、持続放出コートは変化させずに達成し得る。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の代替の製造アプローチ、例えば、押出および球形化を使用して、さらにより高い薬物充填量を達成して、所望の溶解プロファイルを実現し、適切な薬物動態学的プロファイルを有する高いアマンタジン薬物充填量を可能にして、治療的により有効であり、かつ少なくとも同様に耐容性を示し、かつ相対的に小さなサイズのカプセル（例えば、サイズ1、2もしくは3）に充填することができ、患者への投与を容易にすることができる組成物をもたらすことができる。

10

20

30

40

【表 1】

表 1:種々のアマンタジン ER カプセルサイズ 1 製剤

AMT 強度 (mg)	製造方法	不活性コア ペレット サイズ (mm)	活性 薬物 %w/w	持続放出 コーティ ング %w/w	嵩密度 (g/cm ³)	サイズ 1 カプセル 中の充填%
85 mg	流動層コーティング	0.3-0.5	40- 50%	10-30%	0.6-1.0	60-70%
110 mg	流動層コーティング	0.3-0.5	40- 50%	10-30%	0.6-1.0	60-70%
140 mg	流動層コーティング	0.3-0.5	45- 50%	10-30%	0.6-1.0	80-90%
150 mg	流動層コーティング	0.3-0.5	50- 55%	10-30%	0.6-1.0	80-90%
170 mg	流動層コーティング	0.2-0.3	50- 55%	10-30%	0.6-1.0	80-90%
170 mg	押出 球形化、パンコーテ ィングまたは流動化 層コーティング	N/A	55- 75%	10-30%	0.6-1.0	65-75%
190 mg	押出 球形化、パンコーテ ィングまたは流動化 層コーティング	N/A	55- 75%	10-30%	0.6-1.0	75-85%
210 mg	押出 球形化、パンコーテ ィングまたは流動化 層コーティング	N/A	55- 75%	10-30%	0.6-1.0	80-90%
230 mg	押出 球形化、パンコーテ ィングまたは流動化 層コーティング	N/A	55- 75%	10-30%	0.6-1.0	85-95%

10

20

30

【 0 1 3 9 】

一部の実施形態では、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、20～80重量%の量（ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて）、嵩密度0.3～1.2 g/cm³で存在する。一部の実施形態では、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩は、20～77.5重量%、20～75重量%、20～72.5重量%、20～70重量%、20～67.5重量%、20～65重量%、20～62.5重量%、20～60重量%、20～57.5重量%、20～55重量%、20～52.5重量%、20～50重量%、20～47.5重量%、20～45重量%、20～42.5重量%、20～40重量%、20～37.5重量%、20～35重量%、20～32.5重量%、20～30重量%、30～80重量%、30～77.5重量%、30～75重量%、30～72.5重量%、30～70重量%、30～67.5重量%、30～65重量%、30～62.5重量%、30～60重量%、30～57.5重量%、30～55重量%、30～52.5重量%、30～50重量%、30～47.5重量%、30～45重量%、30～42.5重量%、30～40重量%、40～80重量%、40～77.5重量

40

50

%、40～75重量%、40～72.5重量%、40～70重量%、40～67.5重量%、40～65重量%、40～62.5重量%、40～60重量%、40～57.5重量%、40～55重量%、40～52.5重量%、40～50重量%、40～47.5重量%、40～45重量%、50～80重量%、50～77.5重量%、50～75重量%、50～72.5重量%、50～70重量%、50～67.5重量%、50～65重量%、50～62.5重量%、50～60重量%、50～57.5重量%、50～55重量%、60～80重量%、60～77.5重量%、60～75重量%、60～72.5重量%、60～70重量%、60～67.5重量%、60～65重量%の量で存在する。一部の実施形態では、高密度は、0.3～1.2 g/cm³、0.3～1.15 g/cm³、0.3～1.1 g/cm³、0.3～1.05 g/cm³、0.3～1.0 g/cm³、0.3～0.9 g/cm³、0.3～0.8 g/cm³、0.3～0.7 g/cm³、0.3～0.6 g/cm³、0.3～0.5 g/cm³、0.3～0.4 g/cm³、0.4～1.2 g/cm³、0.4～1.15 g/cm³、0.4～1.1 g/cm³、0.4～1.05 g/cm³、0.4～1.0 g/cm³、0.4～0.9 g/cm³、0.4～0.8 g/cm³、0.4～0.7 g/cm³、0.4～0.6 g/cm³、0.4～0.5 g/cm³、0.5～1.2 g/cm³、0.5～1.15 g/cm³、0.5～1.1 g/cm³、0.5～1.05 g/cm³、0.5～1.0 g/cm³、0.5～0.9 g/cm³、0.5～0.8 g/cm³、0.5～0.7 g/cm³、0.5～0.6 g/cm³、0.6～1.2 g/cm³、0.6～1.15 g/cm³、0.6～1.1 g/cm³、0.6～1.05 g/cm³、0.6～1.0 g/cm³、0.6～0.9 g/cm³、0.6～0.8 g/cm³、0.6～0.7 g/cm³、0.7～1.2 g/cm³、0.7～1.15 g/cm³、0.7～1.1 g/cm³、0.7～1.05 g/cm³、0.7～1.0 g/cm³、0.7～0.9 g/cm³、0.7～0.8 g/cm³、0.8～1.2 g/cm³、0.8～1.15 g/cm³、0.8～1.1 g/cm³、0.8～1.05 g/cm³、0.8～1.0 g/cm³、0.8～0.9 g/cm³、0.9～1.2 g/cm³、0.9～1.15 g/cm³、0.9～1.1 g/cm³、0.9～1.05 g/cm³または0.9～1.0 g/cm³である。一部の実施形態では、組成物は、カプセル製剤におけるペレットを含む投薬単位であり、ここで、カプセルサイズは、サイズ00、サイズ0、サイズ1、サイズ2またはサイズ3である。一部の好ましい実施形態では、投薬単位は、サイズ0、1、2または3のカプセル中に50～250 mgのアマンタジンを含むペレットを含む。一部の実施形態では、投薬単位は、サイズ0、1、2または3のカプセル、好ましくは、サイズ1、2または3のカプセル中に100～250 mg、例えば、100～200 mgのアマンタジンを含むペレットを含む。一部の実施形態では、投薬単位は、約110、120、130、140、150、160、170、180、190、210または220 mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、投薬単位は、110 mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、投薬単位は、130 mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、投薬単位は、170 mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、投薬単位は、210 mgのアマンタジン塩酸塩を含む。

【0140】

適切な可塑剤は、中鎖トリグリセリド、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、ヒマシ油などを含む。ペレットはカプセル中に充填され、所望の強度のアマンタジンを提供する。この組成物の利点は、組成物を就寝時刻の前の前記期間の間の投与に適したものとす所望の放出特性を与えることである。さらなる利点は、持続放出コーティングに十分に耐久性があることであり、その結果、組成物の放出特性に悪影響を与えることなく、カプセルを開けて、丸剤を嚥下することが困難である患者への投与のためにペレットを食品上に振りかけることができる。組成物を食品上に振りかけることによって投与する場合、30分以内、好ましくは、15分以内に消費される軟らかい食品、例えば、アップルソースまたはチョコレートディングを使用することが好ましい。上記の組成物のまたさらなる利点は、それが非常に良

10

20

30

40

50

好なバッチ毎の再現性および貯蔵寿命の安定性を有することである。

【0141】

追加の実施形態では、本発明の組成物のサイズ1カプセルにおける110mg~210mgのERアマンタジンは、溶解媒質として37の500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて測定した場合に、2時間で25%以下、6時間で55~85%以下、および12時間で少なくとも80%、のアマンタジンのin vitroでの溶解プロファイルを有する。より好ましくは、in vitroでの溶解は、1時間で10%以下、4時間で30~50%、および12時間で少なくとも90%、のアマンタジンの放出によりさらに特徴付けられる。

【0142】

一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37の500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて、(i)2時間で25%以下の溶解、(ii)6時間で25~55%以下の溶解、および(iii)12時間で少なくとも80%の溶解、のうちの少なくとも1つを示すアマンタジンのin vitroでの溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)のうちの2つ判定基準を満たす。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

【0143】

上記局面のいずれかの一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37の500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて、(i)1時間で20%以下の溶解、(ii)2時間で約25~45%以下の溶解、(iii)4時間で50~80%以下の溶解、および(iii)8時間で少なくとも80%の溶解、のうちの少なくとも1つを示すアマンタジンのin vitroでの溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)のうちの2つ判定基準を満たす。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

【0144】

上記局面のいずれかの一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37の500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて、(i)2時間で約35~55%の溶解、(ii)4時間で60~80%以下の溶解、および(iii)8時間で少なくとも90%の溶解、のうちの少なくとも1つを示すアマンタジンのin vitroでの溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)のうちの2つ判定基準を満たす。一部の実施形態では、(i)、(ii)および(iii)の3つの判定基準の全てを満たす。

【0145】

本発明の好ましいペレット・イン・カプセル組成物は、上記のin vitroでの溶解特性、および組成物を就寝時刻前の前記期間における投与のために適したものとする上記の薬物動態学的性質(例えば、in vivoでの放出プロファイル、Tmax、Cmax/Cmin比など)のいずれかを有することに加えて。組成物は、絶食状態のヒト被験体への単回用量のカプセルの経口投与後に、1mgのアマンタジン当たり1.6~2.4ng/mlのCmaxおよび1mgのアマンタジン当たり40~75ng* h/mLのAUC0-1hを与えることによってさらに特徴付けられる。好ましいペレット・イン・カプセル組成物は、定常状態血漿濃度によってさらに特徴付けられ、ヒト被験体へのカプセルの夜毎に1回の経口投与は、1mgのアマンタジン当たり2.4~4.2ng/mlのCmax、1mgのアマンタジン当たり1.1~2.6ng/mlのCmin、および1mgのアマンタジン当たり48~73ng* h/mLのAUC0-24を与える。

【0146】

上記のペレット・イン・カプセル組成物は、アマンタジン治療に適した強度で提供し得る。典型的な強度は、少なくとも約50mg~約250mgの範囲である。特定の実施形態では、カプセル強度は、70mg、80mg、85mg、90mg、110mg、12

10

20

30

40

50

0 mg、125 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、210 mg、および220 mgであり、アマタジンHClの即時放出製剤の100 mgの錠剤（例えば、Symmetrel（登録商標））、または他のFDAオレンジブックリファレンス掲載薬物）と等しい1 mg当たりの単回用量AUC_{0-inf}を与える。このようなカプセルの1個、2個、または3個を、就寝時刻の前の期間において被験体に投与することができる。好ましい実施形態では、220 mg ~ 650 mgの間のアマタジンは、適切なER製剤の2カプセルを使用して夜毎に1回投与される。

他の持続放出投薬形態

【0147】

持続放出組成物の他の実施形態を、上記のカプセル製剤に加えて想定し得ることを当業者は認識する。このような他の実施形態は、持続放出固体投薬形態、例えば、錠剤、カプセル剤、ジェルカプセル剤、散剤・粉剤（powder）、ペレット、小ビーズ（beadlets）などを含む。このような持続放出組成物に含まれるのは、本発明の方法において用いられる放出特徴およびin vivoでの薬物動態学的プロファイルを有するものである。いくつかの実施形態では、当業者は、本明細書中に記載の必要な薬物動態学的プロファイルを達成する設計特徴の適当な調整を伴って、それらのそれぞれがアマタジンの経口浸透圧投薬形態を開示しており、それらのそれぞれがその全体が本明細書中で参考として援用される、Guittardらへの米国特許第5,358,721号、またはEdgrenらへの米国特許第6,217,905号、またはVergezらへの米国特許第8,574,626号に記載されている持続放出技術を用い得る。他の実施形態では、当業者は、設計特徴の適当な調整をまた伴って、それらのそれぞれが、任意選択的に制御放出形態のNMDA受容体アンタゴニスト、例えば、アマタジンの投与を開示しており、それらのそれぞれがその全体が本明細書中で参考として援用されるSmithらへの米国特許第6,194,000号、米国特許第8,741,343号または米国特許出願公開第US2006/0252788号、同第US2006/0189694号、同第US2006/0142398号、同第US2008/0227743号、同第US2011/0189273号、同第US2015/0045446号、同第US2015/0051292号もしくは同第US2014/0242163号（全てWentら）において記載されている技術を用い得る。

【0148】

本発明のいくつかの実施形態は、以下の番号をつけた実施形態を含む。

1. ヒト被験体において歩行を改善する方法であって、(i) 220 mg ~ 600 mgの、アマタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物、ならびに(ii) 少なくとも1種の賦形剤（例えば、用量は、成分(i)および(ii)を含む組成物を含む）を含む用量を前記患者に毎日1回経口投与することを含む、方法。
2. ヒト被験体において運動低下性運動障害を処置する方法であって、(i) 220 mg ~ 600 mgの、アマタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物、ならびに(ii) 少なくとも1種の賦形剤（例えば、用量は、成分(i)および(ii)を含む組成物を含む）を含む用量を前記患者に毎日1回経口投与することを含む、方法。
3. ヒト被験体が、多発性硬化症を有する、実施形態1または2のいずれかの1つに記載の方法。
4. ヒト被験体が、脳卒中を経験した、実施形態1または2のいずれかの1つに記載の方法。
5. 用量が、4-アミノピリジン、バクロフェン、デキストロメトルファン、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、メチルフェニデート、およびテリフルノミド、テトラベナジン、およびチザニジンからなる群から選択される1種もしくは複数種の薬物をさらに含む、実施形態1から4のいずれかの1つに記載の方法。
6. 少なくとも1種の賦形剤が、放出改変賦形剤である、実施形態1から5のいずれか1

10

20

30

40

50

つに記載の方法。

7. 前記賦形剤の少なくとも1つが、アマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の放出を改変して、持続放出形態を提供し、用量の投与が、単回用量、絶食時、ヒト薬物動態学的研究において測定した場合の、a) アマンタジンについて5～18時間の T_{max} 、b) 1mgのアマンタジン当たり1.0～2.8ng/mlの C_{max} 、およびc) 1mgのアマンタジン当たり40～75ng*hr/mlの AUC_{0-12} を与える、実施形態1から6のいずれかの1つに記載の方法。

8. 薬物が、持続放出形態で提供される、実施形態6に記載の方法。

9. 上記に列挙した実施形態のいずれかにおける方法における使用のための医薬の調製のための、(i) 220mg～600mgの、アマンタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物、ならびに(ii) 少なくとも1種の賦形剤を含む用量の使用(例えば、用量は、成分(i)および(ii)を含む組成物を含む)。

10

10. 実施形態1～8のいずれかにおいて使用するための(i) 220mg～600mgのアマンタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される薬物および(ii) 少なくとも1種の賦形剤を含む用量(例えば、ここで、用量は構成成分(i)および(ii)を含む組成物を含む)。

11. CNS障害を有するにおけるを改善するCGI方法であって、毎日1回260～420mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩、および少なくとも1種の放出改変賦形剤を含む組成物を前記患者に投与することを含む方法。

12. 不眠症を増大させずに毎日1回260～340mg用量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれを必要とする患者に投与することを含む方法。

20

13. 睡眠障害を増大させずに毎日1回260～340mg用量ののアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれを必要とする患者に投与することを含む方法。

14. 組成物は、260～340mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、実施形態1～4、6～8、および11の1つに記載の方法。

15. 組成物は、260mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、実施形態1～8および11～14の1つに記載の方法。

16. 組成物は、340mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、実施形態1～8および11～14の1つに記載の方法。

17. 不眠症を増大させない、実施形態1～8または11に記載の方法。

30

18. 睡眠障害を増大させない、実施形態1～8または11に記載の方法。

19. アマンタジンおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される治療有効量の薬物、ならびに少なくとも1種の放出改変賦形剤を含む投薬形態を、それを必要とする患者に毎日1回投与する方法であって、前記患者に、治療有効量の薬物を含む投薬形態の毎日1回投与の直前に、少なくとも1週間の期間、毎日1回、低減した量の薬物を投与することを含む、方法。

20. 治療有効量の薬物が、260～420mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、実施形態19に記載の方法。

21. 治療有効量の薬物が、260～340mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、実施形態19に記載の方法。

40

22. 治療有効量の薬物が、260mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、実施形態19に記載の方法。

23. 治療有効量の薬物が、340mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、実施形態19に記載の方法。

24. 組成物は、就寝時刻の0～4時間前に投与される、実施形態1～8または11～23に記載の方法。

25. 日中の平均血漿濃度は、夜間の平均血漿濃度の1.4～1.7倍である、実施形態1～8または11～24に記載の方法。

26. 絶食状態の健康なボランティアのヒト被験体のコホートへの組成物の単回用量の投与が、1mgのアマンタジン当たり1.1～1.7ng/mlの平均 C_{max} または1m

50

gのアマンタジン当たり $46 \sim 56 \text{ ng}^* \text{ h} / \text{ mL}$ の AUC_{0-12} を与える、実施形態1から8または11から25の1つに記載の方法。

27. ヒト被験体のコホートへのある用量の組成物の毎日1回の経口投与が、(i) 1mgのアマンタジン当たり $2.2 \sim 2.7 \text{ ng} / \text{ mL}$ の平均 C_{max} 、(ii) 1mgのアマンタジン当たり $1.4 \sim 1.7 \text{ ng} / \text{ mL}$ の平均 C_{min} 、および(iii) 1mgのアマンタジン当たり $46 \sim 56 \text{ ng}^* \text{ h} / \text{ mL}$ の平均 AUC_{0-24} のうち少なくとも1つによって特徴付けられる定常状態血漿濃度プロファイルを与える、実施形態1から8または11から26の1つに記載の方法。

28. CGIの改善が、プラセボ対照二重盲検臨床研究において決定される、実施形態11に記載の方法。

29. NMDA受容体によって媒介される疾患の処置を必要とする被験体へのNMDA受容体によって媒介される疾患の処置のための医薬の製造におけるアマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の使用であって、前記医薬が、持続放出(ER)組成物であり、前記処置が、就寝時刻(すなわち、被験体が夜に就寝を望む時間)より前の3時間未満に前記組成物を経口投与することを含む、使用。

30. アマンタジンでの処理を受けているヒト被験体における睡眠障害を軽減するための医薬の製造におけるアマンタジンもしくはその薬学的に許容され得る塩の使用であって、前記医薬が、持続放出(ER)組成物であり、就寝時刻(すなわち、患者が夜に就寝を望む時間)より前の3時間未満に投与されるために適合される、使用。

31. 投与が、就寝時刻より前の1時間未満に行われる、実施形態29または30のいずれか1つに記載の使用または組成物。

32. 組成物が、夜毎に1回投与される、実施形態29から31のいずれか1つに記載の使用または組成物。

33. 組成物が、投与の前に食品に添加される、実施形態29から32のいずれか1つに記載の使用または組成物。

34. 定常状態における投与後の少なくとも1時間の間アマンタジンの血漿濃度における増大がない、実施形態29から33のいずれか1つに記載の使用または組成物。

35. 定常状態における投与後の少なくとも2時間の間アマンタジンの血漿濃度における増大がない、実施形態29から34のいずれか1つに記載の使用または組成物。

36. アマンタジンは、9～18時間の単回用量 T_{max} および/または投与後7～13時間の定常状態 T_{max} を有する、実施形態29から35のいずれか1つに記載の使用または組成物。

37. アマンタジンは、投与後12～18時間の単回用量 T_{max} 、および/または投与後8～12時間の定常状態 T_{max} を有する、実施形態29から36のいずれか1つに記載の使用または組成物。

38. ヒト被験体への組成物の夜毎に1回の経口投与が、投与の3時間後に25%未満のアマンタジンの濃度増加によって特徴付けられる定常状態血漿濃度プロファイルを与える、実施形態29から37のいずれか1つに記載の使用または組成物。

39. $1.3 \sim 3.0$ の $\text{C}_{\text{max}} / \text{C}_{\text{min}}$ 比を有する、実施形態29から38のいずれか1つに記載の使用または組成物。

40. $1.4 \sim 2.6$ の $\text{C}_{\text{max}} / \text{C}_{\text{min}}$ 比を有する、実施形態29から38のいずれか1つに記載の使用または組成物。

41. アマンタジンが、アマンタジン塩酸塩またはアマンタジン硫酸塩である、実施形態のいずれか1つに記載の使用または組成物。

42. 組成物は、 $260 \sim 420 \text{ mg}$ のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、実施形態29から32のいずれか1つに記載の使用または組成物。

43. 組成物は、 $85 \sim 175 \text{ mg}$ のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む1、2もしくは3または4単位投薬形態として投与される、実施形態47に記載の使用または組成物。

44. 組成物は、 $260 \sim 420 \text{ mg}$ のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩

10

20

30

40

50

を含む、実施形態 33 から 48 のいずれか 1 つに記載の使用または組成物。

45. 組成物は、85 ~ 175 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む 2 単位投薬形態として投与される、実施形態 49 に記載の使用または組成物。

46. 組成物は、50 ~ 200 mg のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、実施形態 33 から 50 のいずれか 1 つに記載の使用または組成物。

47. 絶食状態のヒト被験体への組成物の単回用量の経口投与が、1 mg のアマンタジン当たり 1.1 ~ 2.8 ng/ml のアマンタジンの最大血漿濃度 (C_{max})、および 1 mg のアマンタジン当たり 46 ~ 60 ng * h/mL の AUC_{0-12} を与える、実施形態 33 から 51 のいずれか 1 つに記載の使用または組成物。

10

48. ヒト被験体 (または健康なヒト被験体集団) へのある用量の組成物の毎日 1 回の経口投与が、

(i) 1 mg のアマンタジン当たり 2.2 ~ 2.7 ng/ml の C_{max} 、

(ii) 1 mg のアマンタジン当たり 1.4 ~ 1.7 ng/ml の C_{min} 、および

(iii) 1 mg のアマンタジン当たり 46 ~ 56 ng * h/mL の AUC_{0-24}

によって特徴付けられる、定常状態血漿アマンタジン濃度プロファイルを与える、実施形態 29 から 47 のいずれか 1 つに記載の使用または組成物。

49. 定常状態血漿濃度プロファイルが、

(iv) 投与の後少なくとも 1 時間、アマンタジンの血漿濃度の増加がないこと；および
(v) 1.3 ~ 3.0 の C_{max} / C_{min} 比

20

によってさらに特徴付けられる、実施形態 48 に記載の使用または組成物。

50. 定常状態血漿濃度プロファイルが、

(iv) 投与の後少なくとも 2 時間、アマンタジンの濃度が増加しないこと；および

(v) 1.4 ~ 2.6 の C_{max} / C_{min} 比

によってさらに特徴付けられる、実施形態 48 に記載の使用または組成物。

51. 単回用量の前記組成物の投与後の該組成物の AUC プロファイルが、以下： AUC_{0-12} の 5% 未満である 0 ~ 4 時間の断片的 AUC 、 AUC_{0-12} の約 5 ~ 15% である 0 ~ 8 時間の断片的 AUC 、 AUC_{0-12} の約 10 ~ 40% である 0 ~ 12 時間の断片的 AUC 、 AUC_{0-12} の約 25 ~ 60% である 0 ~ 18 時間の断片的 AUC 、および AUC_{0-12} の約 40 ~ 75% である 0 ~ 24 時間の断片的 AUC によって特徴付けられる、実施形態 29 から 50 のいずれか 1 つに記載の使用。

30

52. 定常状態条件での組成物の 1 日 1 回の投与後の組成物の AUC プロファイルが、以下： AUC_{2-4} の約 2 ~ 25% である 0 ~ 4 時間の断片的 AUC 、 AUC_{2-4} の約 15 ~ 50% である 0 ~ 8 時間の断片的 AUC 、 AUC_{2-4} の約 30 ~ 70% である 0 ~ 12 時間の断片的 AUC 、および AUC_{2-4} の約 60 ~ 95% である 0 ~ 18 時間の断片的 AUC によって特徴づけられる、実施形態 29 から 51 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0149】

本明細書の一部の実施形態は、アマンタジン (またはその薬学的に許容され得る塩、例えば、アマンタジン塩酸塩) をそれを必要とする被験体に毎晩 1 回投与する方法を提供し、前記方法は、アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む持続放出 (ER) 組成物を、就寝時刻の 4 時間未満前 (かつ / または午後 4 時以降) に経口投与することを含む。一部の実施形態では、投与は、就寝時刻の 4 時間未満前に起こる。一部の実施形態では、方法は、患者における睡眠障害を誘導または増加させることなく臨床医の包括的印象を改善する。一部の実施形態では、組成物は、投与前に食物に添加される。一部の実施形態では、投与後少なくとも 1 時間の間、アマンタジンの血漿濃度の増大がない。一部の実施形態では、組成物は、投与前に食物に添加される。一部の実施形態では、投与後少なくとも 1 時間の間、アマンタジンの血漿濃度の増大がない。一部の実施形態では、アマンタジンは、9 ~ 18 時間の単回用量 T_{max} 、および / または 7 ~ 13 時間の定常状態 T_{max} を有する。一部の実施形態では、アマンタジンは、投与後 12 ~ 18 時間の単

40

50

回用量 T_{max} 、および/または8~12時間の定常状態 T_{max} を有する。一部の実施形態では、アマンタジンは、投与後12~16時間の単回用量 T_{max} 、および/または9~12時間の定常状態 T_{max} を有する。一部の実施形態では、ヒト被験体への組成物の毎晩1回経口投与は、投与後3時間で25%未満のアマンタジンの濃度増加によって特徴付けられる定常状態血漿濃度プロファイルを与える。一部の実施形態では、PK曲線は、1.3~3.0の C_{max}/C_{min} 比を有する。一部の実施形態では、定常状態における日中の平均血漿濃度/夜間の平均血漿濃度の比は1.4~1.7である。一部の実施形態では、定常状態における日中の平均アマンタジン血漿濃度(日中の平均血漿濃度)は500~2000 ng/mlである。一部の実施形態では、アマンタジンはアマンタジン塩酸塩またはアマンタジン硫酸塩である。一部の実施形態では、組成物は、260~420 mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、85~175 mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2もしくは3または4単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、130~210 mgの持続放出アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩をそれぞれ含む2単位投薬形態として投与される。一部の実施形態では、組成物は、カプセルサイズ#1のカプセル内にある。一部の実施形態では、組成物は、260 mg~340 mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、340 mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、170 mgのアマンタジン塩酸塩を含む。一部の実施形態では、単回用量の組成物の絶食状態のヒト被験体への経口投与は、1 mgのアマンタジン当たり1.1~1.7 ng/mlのアマンタジンの最大血漿濃度(C_{max})、および1 mgのアマンタジン当たり46~56 ng^{*}h/mLの AUC_{0-12} を与える。一部の実施形態では、組成物の用量のヒト被験体への毎晩1回経口投与は、(a)1 mgのアマンタジン当たり2.0~3.1 ng/mlの C_{max} 、(b)1 mgのアマンタジン当たり1.3~2.0 ng/mlの C_{min} 、および(c)1 mgのアマンタジン当たり46~56 ng^{*}h/mLの AUC_{0-24} によって特徴付けられる、定常状態血漿濃度プロファイルを与える。一部の実施形態では、定常状態血漿濃度プロファイルは、(d)投与後少なくとも1時間の間アマンタジンの血漿濃度の増大なし、および(e)1.3~3.0の C_{max}/C_{min} 比によってさらに特徴付けられる。一部の実施形態では、定常状態血漿濃度プロファイルは、(f)投与後少なくとも2時間の間アマンタジンの濃度の増大なし、および(g)1.4~2.6の C_{max}/C_{min} 比によってさらに特徴付けられる。

【0150】

一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37 °Cの500 mlの水を用いた50 rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて、2時間で25%以下、6時間で55~85%、および12時間で少なくとも80%のアマンタジンの *in vitro*での溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37 °Cの500 mlの水を用いた50 rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて、2時間で25%以下、6時間で25~55%、および12時間で少なくとも80%のアマンタジンの *in vitro*での溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37 °Cの500 mlの水を用いた50 rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて、1時間で20%以下、2時間で25~45%、4時間で50~80%、および8時間で少なくとも80%、のアマンタジンの *in vitro*での溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、のアマンタジンの *in vitro*での溶解プロファイルは、1時間で10%以下、4時間で30~50%、および12時間で少なくとも90%のアマンタジンの放出でさらに特徴付けられる。一部の実施形態では、*in vivo*での溶解プロファイルは、本明細書中に記載の薬物動態学的特性を容易にする。一部の実施形態では、組成物は、 AUC_{0-12} の5%未満である0~4時間の断片的 AUC ; AUC_{0-12} の約5~15%である0~8時間の断片的 AUC ; AUC_{0-12} の約10~40%である0~12時間の断片的 AUC ; AUC_{0-12} の約25~60%である0~18時間の断片的 AUC ; および

10

20

30

40

50

AUC_{0-∞}の約40～75%である0～24時間の断片的AUCによって特徴付けられる単回用量の組成物の投与後のAUCプロファイルを有する。一部の実施形態では、組成物は、AUC₀₋₂₄の約2～25%である0～4時間の断片的AUC；AUC₀₋₂₄の約15～50%である0～8時間の断片的AUC；AUC₀₋₂₄の約30～70%である0～12時間の断片的AUC；およびAUC₀₋₂₄の約60～95%である0～18時間の断片的AUCによってさらに特徴付けられる定常状態条件における組成物の毎晩1回投薬後のAUCプロファイルを有する。

【0151】

一部の実施形態は、本明細書に記載の方法のいずれかのための薬学的組成物であって、該組成物が経口投与用であり、少なくとも1つの経口投与用カプセルを含み、前記カプセルが複数のペレットを含み、各ペレットが、以下：(a)アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含むペレットコア、および(b)該ペレットコアを取り囲む持続放出コーティングを含む、薬学的組成物を提供する。一部の実施形態では、組成物は2つの該カプセルを含む。一部の実施形態では、前記持続放出コーティングが、エチルセルロース、ならびにポビドンおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも1つ、ならびに可塑剤を含む。一部の実施形態では、前記ペレットコアが、コアシード上にコーティングされたアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩および結合剤を含む。一部の実施形態では、前記ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、前記アマンタジンが40～60重量%の量で存在し、前記結合剤が8～25重量%の量で存在し、前記コアシードが1～25重量%の量で存在し、前記エチルセルロースが10～20重量%の量で存在し、前記ポビドンが1～4重量%の量で存在し、前記可塑剤が1～4重量%の量で存在する。一部の実施形態では、組成物は、前記ペレットコアと前記持続放出コーティングとの間にシールコーティングをさらに含む。一部の実施形態では、前記ペレットコアが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コポビドン、およびその混合物からなる群から選択される結合剤を含む。一部の実施形態では、前記可塑剤が、中鎖トリグリセリド、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、およびヒマシ油からなる群から選択される。

【0152】

本明細書の一部の実施形態は、アマンタジン、またはその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とするヒト被験体に投与することを含む方法を提供し、前記方法は、少なくとも1つの経口投与用のカプセル(例えば、1つのカプセル)中にアマンタジンを含む医薬組成物を経口投与することを含み、前記カプセルは複数のペレットを含み、各ペレットが、(a)アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含むペレットコア、および(b)ペレットコアを取り囲む持続放出コーティングを含む。一部の実施形態では、組成物は、2つの前記カプセルを含む。一部の実施形態では、持続放出コーティングは、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポビドンのうち少なくとも1つ、および可塑剤を含む。一部の実施形態では、ペレットコアは、アマンタジン、またはその薬学的に許容され得る塩、およびコアシード上にコーティングされた結合剤を含む。一部の実施形態では、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、アマンタジンは40～60重量%の量で存在し、結合剤は8～25重量%の量で存在し、コアシードは1～25重量%の量で存在し、エチルセルロースは10～20重量%の量で存在し、ポビドンは1～4重量%の量で存在し、可塑剤は1～4重量%の量で存在する。一部の実施形態では、組成物は、ペレットコアおよび持続放出コーティングの間のシールコーティングをさらに含む。一部の実施形態では、ペレットコアは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コポビドンおよびそれらの混合物からなる群から選択される結合剤を含む。一部の実施形態では、可塑剤は、中鎖トリグリセリド、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリドおよびヒマシ油からなる群から選択される。

【0153】

本明細書における一部の実施形態は、必要とする患者への毎日1回の経口投与に適切な

10

20

30

40

50

薬学的組成物であって、該組成物は、治療有効量のアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を毎日1回の投与において2つ以下のサイズ0またはそれより小さいカプセルとして投与することができる持続放出形態で含む、薬学的組成物を提供する。一部の実施形態では、組成物は、110～220mgのアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。一部の実施形態では、組成物は、溶解媒質として37℃の500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II（パドル）を用いて、2時間で25%以下、6時間で40～80%、および12時間で少なくとも80%のアマンタジンの*in vitro*での溶解プロファイルを有する。一部の実施形態では、組成物は、複数のペレットを含み、各ペレットが、(a)アマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含むペレットコア、および(b)ペレットコアを取り囲む持続放出コーティングを含む。一部の実施形態では、持続放出コーティングは、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポビドンのうち少なくとも1つ、および可塑剤を含む。一部の実施形態では、ペレットコアは、アマンタジン、またはその薬学的に許容され得る塩、およびコアシード上にコーティングされた結合剤を含む。一部の実施形態では、組成物はアマンタジンを含み、ペレットコアと持続放出コーティングとを合わせた重量に基づいて、アマンタジンは40～70重量%の量で存在しする。一部の実施形態では、ペレットコアは、直径100～500ミクロンである糖または微結晶性セルロースを含むコアシードを含む。一部の実施形態では、嵩密度は0.5～1g/cm³である。一部の実施形態では、組成物は、ペレットコアおよび持続放出コーティングの間のシールコーティングを含む。一部の実施形態では、ペレットコアは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コポビドンおよびそれらの混合物からなる群から選択される結合剤を含む。一部の実施形態では、可塑剤は、中鎖トリグリセリド、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリドおよびヒマシ油からなる群から選択される。

【0154】

本明細書の一部の実施形態は、アマンタジンによる処置を受けているヒト被験体において睡眠障害を減少させる方法を提供し、前記方法は、就寝時刻の4時間未満前（かつ/または午後4時以降）にアマンタジンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む持続放出（ER）組成物を毎晩1回投与することを含む。一部の実施形態では、組成物は、投与前に食物に添加される。一部の実施形態では、投与後少なくとも1時間の間、アマンタジンの血漿濃度の増大がない。一部の実施形態では、組成物は、投与前に食物に添加される。一部の実施形態では、投与後少なくとも1時間の間、アマンタジンの血漿濃度の増大がない。一部の実施形態では、投与後少なくとも2時間の間、アマンタジンの血漿濃度の増大がない。

【0155】

いくつかの実施形態では、アマンタジン組成物（またはアマンタジンを含む組合せ）の毎日1回投与は、運動低下性運動障害、例えば、歩行の改善を提供する。改善は、当技術分野において公知の方法、例えば、タイムドアップアンドゴー（TUG）、25フィート時間制限性歩行試験（T25FW）、または6分時間制限性歩行試験（6MTW）によって決定し得る。多発性硬化症を有する患者において、アマンタジン組成物またはアマンタジンを含む組合せは、疲労の改善を提供し、これは疲労スケール運動認識（FSMC）によって決定し得る。鬱を有する患者において、アマンタジン組成物またはアマンタジンを含む組合せは、鬱の改善を与え、これはベック鬱病調査表-2（BDI-2）によって決定し得る。多発性硬化症を有する患者において、アマンタジン組成物またはアマンタジンを含む組合せは、歩行の改善を提供し、これは25フィート時間制限性歩行試験（T25FW）、タイムドアップアンドゴー（TUG）、2分歩行試験、および/または12項目多発性硬化症歩行スケール（MSWS-12）によって決定し得る。多発性硬化症を有する患者において、アマンタジン組成物またはアマンタジンを含む組合せは、認知の改善を提供し、これは記号数字モダリティ検査（Symbol Digit Modalities Test）（SDMT）、遅延再生によるカリフォルニア言語学習試験第2版（C

10

20

30

40

50

VLT-II)、遅延再生による改訂された短時間視空間記憶試験(BVMT-R)、および/または多発性硬化症についての短時間国際認知アセスメント(BICAMS)によって決定し得る。例えば、いくつかの実施形態では、本発明は、実施例10および/または実施例11における評価によって決定されるような改善を提供することができる。

【0156】

本発明は、特許請求の範囲の範囲を制限することを意図しない以下の実施例を参照することによってより良好に理解することができる。

【実施例】

【0157】

(実施例1)

アマンタジン持続放出コーティングしたペレット製剤

夜間投与のために設計されたアマンタジンHCl持続放出コーティングしたペレット組成物を、下記の表2において示す成分および相対量を使用して調製した。各組成物について、連続的に攪拌しながらHPMC 5cpsおよびコポリドンをイソプロピルアルコールに添加することによって薬物コーティング溶液を調製した。精製水をこの分散物に添加し、透明な溶液が形成されるまで攪拌を続けた。次いで、薬物(アマンタジンHCl)をこの結合剤溶液に添加し、薬物が完全に溶解するまで攪拌を続けた。最後に、タルクを添加し、攪拌することによって均一に分散させた。

【0158】

Celphereビーズ(篩サイズ#35~#50、すなわち、300~500ミクロン)を、Wursterコーティングユニット中にロードした。薬物コーティング分散物をビーズ上に噴霧し、その後一定期間乾燥させた。このように得られた薬物コーティングしたペレットを篩にかけて、篩#18および#24の間の画分(およそ700 μ m~1mmの直径)を保持した。

【0159】

連続的に攪拌しながらHPMC 5cpsをイソプロピルアルコールに添加することによってシールコーティング溶液を調製した。精製水をこの分散物に添加し、透明な溶液が形成されるまで攪拌を続けた。タルクを添加し、攪拌することによって均一に分散させた。篩にかけた薬物コーティングしたペレットを、Wursterコーティングユニット中にロードした。シールコーティング分散物を薬物コーティングしたペレット上に噴霧し、その後一定期間乾燥させ、ペレット中の残留溶媒および水を除去した。このように得られたシールコーティングしたペレットを篩にかけて、篩#18および#24の間の画分を保持した。

【0160】

ERコーティング溶液を、エチルセルロース(粘度7cps)をイソプロピルアルコールおよび精製水に溶解し、透明な溶液が形成されるまで攪拌することによって調製した。次いで、ポビドンK-90をこの透明な溶液に溶解し、それに続いて、連続的に攪拌しながら可塑剤Miglyol 812Nを添加し、透明な溶液を形成させた。篩にかけたシールコーティングしたペレットを、Wursterコーティングユニット中にロードした。ERコーティング溶液をシールコーティングしたペレット上に噴霧し、その後一定期間乾燥させ、ERコートに影響を与え、ペレット中の残留溶媒および水を除去した。乾燥した後、ステアリン酸マグネシウムを、アニユラス領域におけるコーティングしたペレットのベッド上部に広げ、それに続きWursterユニット中でペレットを再循環させ、ステアリン酸マグネシウムとコーティングしたペレットとをブレンドした。このように得られたERコーティングしたペレットを篩にかけて、篩#18および#24の間の画分を保持した。

【0161】

単位用量を含有する所望の重量のERコーティングしたペレットを、ペレット投薬チャンバーを備えたエンカプスレータを使用して、空の1硬質ゼラチンカプセルシェル(60~140mg強度のサイズ1)中に充填した。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2:アマンタジン HCI ER カプセルの組成

成分	機能	カプセルの、合わせた w/w	
ペレットコア			
アマンタジン塩酸塩 USP	有効成分	40-50%	
微結晶性セルローススフェア (Celphere(登録商標))	コアシード	10-15%	10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 5 cps USP	結合剤	10-15%	
コポビドン	結合剤	1-5%	
タルク USP	粘着防止	1-5%	
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹	
水	溶媒	- ¹	20
シールコーティング(任意選択的)			
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3 cps USP	コーティングポリマー	5-10%	
タルク USP	粘着防止	0-5%	
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹	
水	溶媒	- ¹	
持続放出コーティング			
エチルセルロース	コーティングポリマー	10-20%	30
ポビドン	ポア形成物質	1-5%	
中鎖トリグリセリド	可塑剤	1-5%	
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹	
水	溶媒	- ¹	
ステアリン酸マグネシウム NF	滑沢剤	0-1%	40
ペレット密度		0.6 - 0.9 gm/cm ³	

NF =国民医薬品集

¹ 精製水およびイソプロピルアルコールは処理の間に除去される。

【 0 1 6 2 】

上記で調製したカプセルの *in vitro*での溶解を、溶解媒質として37 °Cの500 mlの水を用いた50 rpmでのUSP Apparatus II (パドル)を用いて試験した。所望の溶解規格を満たすカプセルは、2時間で薬物の25%以下、6時間で

40～80%、および12時間で少なくとも80%を放出した。例示的な溶解プロファイルにおいて、1時間において0%の薬物放出、2時間において12%の放出、4時間において43%の放出、6時間において68%の放出、8時間において83%の放出、10時間において92%の放出、および12時間において97%の放出があった。上記の方法によって調製したカプセルは、スケールアップしても、良好な貯蔵寿命の安定性、およびバッチ毎の再現性を示した。

(実施例2)

薬物充填量がより高いアマンタジン持続放出コーティングしたペレット製剤

【0163】

夜間投与のために設計されたアマンタジンHCl持続放出コーティングしたペレット組成物を、下記の表3において示した成分および相対量、ならびに実施例1に記載する製造プロセスを使用して調製する。

10

【0164】

不活性コアの直径は、200～300ミクロンである。コーティングしたペレットの直径は、600～1200ミクロンである。コーティングしたペレットの嵩密度は、0.7～1.2g/cm³である。

【0165】

単位用量を含有する所望の重量のERコーティングしたペレットを、ペレット投薬チャンバーを備えたエンカプスレータを使用して空の硬質ゼラチンカプセルシェル(170mg強度のサイズ1)中に充填する。

20

【表 3】

表 3:アマンタジン HCl ER カプセルの組成

成分	機能	カプセルの、合わせた w/w
ペレットコア		
アマンタジン塩酸塩 USP	有効成分	50-65%
微結晶性セルローススフェア(Celphere(登録商標))	コアシード	1-15%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース USP	結合剤	5-25%
コポビドン	結合剤	1-5%
タルク USP	粘着防止	1-5%
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹
水	溶媒	- ¹
シールコーティング(任意選択的)		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース USP	コーティングポリマー	0-10%
タルク USP	粘着防止	0-5%
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹
水	溶媒	- ¹
持続放出コーティング		
エチルセルロース	コーティングポリマー	10-20%
ポビドン	ポア形成物質	1-5%
中鎖トリグリセリド	可塑剤	1-5%
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹
水	溶媒	- ¹
ステアリン酸マグネシウム NF	滑沢剤	0-1%

NF =国民医薬品集

¹ 精製水およびイソプロピルアルコールは処理の間に除去される。

【 0 1 6 6 】

上記で調製したカプセルの *in vitro*での溶解を、溶解媒質として37℃の500mlの水を用いた50rpmでのUSP Apparatus II(パドル)を用いて試験し、2時間で薬物の25%以下、6時間で40~80%、および12時間で少なくとも80%の放出。

(実施例3)

アマンタジン持続放出コーティングしたペレット製剤

【 0 1 6 7 】

10

20

30

40

50

夜間投与に適したアマンタジンHCl持続放出コーティングしたペレット組成物を、下記の表4において示した成分および相対量、ならびに実施例1に記載した製造プロセスを使用して調製した。

【表4】

表4:アマンタジンHCl ERカプセルの組成

成分	機能	カプセルの、合わせた w/w
ペレットコア		
アマンタジン塩酸塩 USP	有効成分	45.15%
微結晶性セルローススフェア (Celphere(登録商標))	コアシード	12.90%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース USP	結合剤/コーティングポリマー	18.89%
コポビドン	結合剤	3.01%
エチルセルロース	コーティングポリマー	13.53%
ポビドン	ポア形成物質	1.84%
中鎖トリグリセリド	可塑剤	1.62%
タルク USP	粘着防止	2.95%
ステアリン酸マグネシウム NF	滑沢剤	0.10%
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹
水	溶媒	- ¹

NF =国民医薬品集

¹ 精製水およびイソプロピルアルコールは処理の間に除去される。

【0168】

単位用量を含有する所望の重量のERコーティングしたペレットを、ペレット投薬チャンバーを備えたエンカプスレータを使用して空の番号1硬質ゼラチンカプセルシェル(60、140mg強度)中に充填した。これらの投薬形態を使用し、下記のような表5における組合せによって、下記の実施例4に記載した研究のためにアマンタジンを提供した。

【表 5】

表 5:投薬のためのカプセル

研究のための用量	60mg のカプセル	140mg のカプセル
260 mg	2	1
340 mg	1	2
420 mg	0	3

10

(実施例 4)

I R アマンタジンと比較したアマンタジン E R の製剤の薬物動態学的測定

【0169】

目的：研究の主要な目的は、絶食状態下の健康な成人被験体に単回用量として与えた 100 mg のフィルムコーティングされた I R アマンタジン H C l 錠剤 (S Y M M E T R E L (登録商標)) に対して、E R アマンタジン H C l のプロトタイプ製剤 (製剤 1) の薬物動態学的プロファイル、安全性および耐容性を評価することである。

【0170】

研究デザイン：これは、第 1 相、無作為化、単回用量、非盲検、2 期、2 処置クロスオーバー、絶食時薬物動態学的研究であり、アマンタジン E R カプセルの単一の 340 mg 用量の製剤 1 を、単一の 100 mg 用量の市販のアマンタジン I R 錠剤 (S Y M M E T R E L (登録商標)) と比較する。

20

【0171】

方法：被験体は、研究スクリーニングの 21 日以内の投与の第 1 の期間にユニットに入院する。期間 1 および 2 における投与の間の 7 日の休薬が存在する。各投与期間において、被験体はユニットに受け入れ後、その日に投与され、投与の 72 時間後に退院する。最終の経過観察の研究終了は、第 2 の期間における投与の 14 日以内に行う。

【0172】

一晚の絶食後、被験体は、座ったままの姿勢で、240 mL の水とともに、製剤を投与される。血液試料を、各投与の後 0 時間 (投与前)、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、18 時間、24 時間、30 時間、36 時間、48 時間、60 時間、72 時間において収集した。血漿試料を、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (L C / M S / M S) の方法によってアマンタジンについてアッセイする。薬物動態学的パラメーターを、W i n N o n l i n ソフトウェア (バージョン 5.3 またはそれ以降; P h a r s i g h t C o r p o r a t i o n) による非コンパートメント解析を使用して計算する。

30

【0173】

分散分析 (A N O V A) を、線形混合効果モデルを使用した研究薬物の単回用量後のデータから決定した C_{max} および AUC_{0-12h} の自然対数に対して行う。モデルは、順序、期間、およびレジメンを固定効果として含み、順序を伴う被験体を変量効果として含む。 AUC (E R 製剤についての相対的生物学的利用能) および C_{max} の両方についての E R と I R の比を計算する。研究を通して有害事象をモニターする。研究の間の様々な時点で、バイタルサイン (脈拍数、血圧および体温)、臨床検査室尺度 (生化学、血液学、および尿検査) ならびに E C G を収集する。

40

【0174】

予想される結果：健康な男性および女性の成人を含む全部で 20 人の被験体が、研究に参加する。

【0175】

本研究からの P K 結果は、I R 形態に対して、アマンタジン E R について低減した C_m

50

ax (用量比例ベースで)を示す (IR形態についての約 2.7 ng/mL/mg のアマンタジンに対する ER形態についての約 1.1~1.7 ng/mL/mg のアマンタジン)。また、アマンタジン ER についての T_{max} は、IR 形態についての約 4 時間に対して、9~18 時間である。AUC_{0-inf} によって測定する、アマンタジン ER 製剤についての総アマンタジン曝露は、用量調整ベースで SYMMETREL (登録商標) の 80~100 パーセントである。図 1 は、ER 製剤についての、投与した 1 mg のアマンタジン当たりの推定したアマンタジン血漿濃度対指定時間のプロットを示す。高い曲線および低い曲線は、投与後の種々の時点で予測される平均値の範囲を一括する。これらの結果を、下記の表 6 において要約する。

【表 6】

10

表 6:SYMMETREL(登録商標)(製剤 IR)と比較したアマンタジン ER(製剤 1)の単回用量薬物動態学的パラメーター

パラメーター ^a	アマンタジン ER 製剤 A	SYMMETREL 製剤 IR
C _{max} (ng/mL)/mg アマンタジン	1.1~1.7	2.0~3.5
T _{max} (h) [範囲]	12~18	2~6
AUC _{0-inf} (ng*h/mL)/mg アマンタジン	46~56	54~65

20

(実施例 5)

260 mg、340 mg および 420 mg 用量の ER アマンタジン HCl (製剤 1) の毎日 1 回の投与の後の定常状態血漿アマンタジン濃度 (ng/mL)。

【0176】

従前の単回用量研究 (研究 5103-C-101) からの観察されたデータからの WINNONLIN を使用して得たモデルに基づいて、1 日 1 回与えられる ER アマンタジン製剤 1 (260 mg、340 mg および 420 mg) について定常状態の血漿アマンタジン濃度を予測した。観察した単回用量データを使用した重ね合わせの原理を使用して定常状態の予測を行い、線形動力学を想定して、種々の用量レベル (260 mg、340 mg および 420 mg) でのプロファイルを得た。図 2 は、1 日 1 回与えられる ER アマンタジン製剤 1 (260 mg、340 mg および 420 mg) についてのプロファイルを示す。

30

(実施例 6)

アマンタジン持続放出組成物

【0177】

夜間投与に適したアマンタジン HCl 持続放出コーティングしたペレット組成物を、実施例 1 に記載されたように調製した ER コーティングしたペレットから調製し、下記の表 7 に記載したような空の硬質ゼラチンカプセルシェル中に充填した。

40

【表 7】

表 7:アマンタジン HCl ER カプセル

カプセル強度 (mg アマンタジン)	カプセルサイズ	ERコーティングしたペ レット(mg)
85 mg	2	188.3
100 mg	2	221.5
160 mg	1el	354.4
170 mg	0	376.5
200 mg	0el	443.0

10

(実施例 7)

アマンタジン持続放出コーティングしたペレット製剤

【0178】

毎日1回投与に適したアマンタジンHCl持続放出コーティングしたペレット組成物を、下記の表8に示す成分および相対量、ならびに実施例1に記載した製造プロセスを使用して調製した。

20

【0179】

単位用量を含有する所望の重量のERコーティングしたペレットを、ペレット投薬チャンパーを備えたエンカプスレータを使用して空の番号1硬質ゼラチンカプセルシェル(100mg強度)中に充填した。

【表 8】

表 8:アマンタジン HCl ER カプセルの組成

成分	機能	カプセルの、合わせた w/w		
		A	B	C
ペレットコア				
アマンタジン塩酸塩 USP	有効成分	50.15%	47.94%	45.15%
微結晶性セルローススフェア (Celphere(登録商標))	コアシード	14.33%	13.70%	12.90%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース USP	結合剤	13.37%	12.79%	12.04%
コポビドン	結合剤	3.34%	3.2%	3.01%
タルク USP	粘着防止	2.51%	2.4%	2.26%
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹	- ¹	- ¹
水	溶媒	- ¹	- ¹	- ¹
シールコーティング(任意選択的)				
ヒドロキシプロピルメチルセルロース USP	コーティングポリマー	7.61%	7.27%	6.85%
タルク USP	粘着防止	0.76%	0.73%	0.69%
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹	- ¹	- ¹
水	溶媒	- ¹	- ¹	- ¹
持続放出コーティング				
エチルセルロース	コーティングポリマー	6.23%	9.46%	13.53%
ポビドン	ポア形成物質	0.85%	1.29%	1.84%
中鎖トリグリセリド	可塑剤	0.75%	1.13%	1.62%
イソプロピルアルコール	溶媒	- ¹	- ¹	- ¹
水	溶媒	- ¹	- ¹	- ¹
ステアリン酸マグネシウム NF	滑沢剤	0.1%	0.1%	0.1%

NF =国民医薬品集

¹ 精製水およびイソプロピルアルコールは処理の間に除去される。

【 0 1 8 0 】

上記で調製したカプセルの *in vitro* での溶解を、溶解媒質として 37 °C の 50 ml

10

20

30

40

50

0 mlの水を用いた50 rpmでのUSP Apparatus II (パドル)を用いて試験した。結果を図3に示す。

(実施例8)

IRアマンタジンと比較したアマンタジンERの製剤の薬物動態学的測定

【0181】

目的：研究の主要な目的は、絶食状態下の健康な成人被験体に単回用量として与えた100 mgのフィルムコーティングされたIRアマンタジンHCl錠剤 (SYMMETREL (登録商標)) に対して、実施例7における持続放出製剤のPK特性を確認し、実施例7において異なる放出特性と共に記載されたアマンタジンHClのERカプセルの3種のプロトタイプ製剤の薬物動態学的プロファイル、安全性および耐容性を決定することであ

10

【0182】

研究デザイン：これは、第1相、無作為化、単回用量、非盲検、4期、クロスオーバー、絶食時薬物動態学的研究であり、異なる放出特性を有するアマンタジンERカプセルの単一の100 mg用量の3種の製剤を、単一の100 mg用量の市販のアマンタジンIR錠剤 (SYMMETREL (登録商標)) と比較した。3種のER製剤は、図3に示すように、in vitroでのアマンタジン放出速度において異なった。

【0183】

方法：被験体は、研究スクリーニングの21日以内の投与の第1の期間にユニットに入院した。被験体はユニットに受け入れ後、その日に投与され、投与の24時間後に退院した。被験体は退院後に、投与の56時間および152時間後における経過観察の来院のために戻ることが求められた。各投与期間を少なくとも7日の休薬によって分離した。

20

【0184】

一晚の絶食後、朝に目覚めた後、被験体は、座ったままの姿勢で、240 mLの水とともに、製剤を投与された。血液試料を、各投与の後0時間 (投与前)、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、18時間、24時間 (退院)、および56時間において収集した。血漿試料を、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) の方法によってアマンタジンについてアッセイした。薬物動態学的パラメーターを、WinNonlinソフトウェア (バージョン4.1 またはそれ以降; Pharsight Corporation) による非コンパートメント解析を使用して計算した。

30

【0185】

分散分析 (ANOVA) を、線形混合効果モデルを使用した研究薬物の単回用量後のデータから決定した C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の自然対数について行った。モデルは、被験体、順序、期間、およびレジメンについての効果を含んだ。順序、期間、およびレジメンの効果は固定し、一方、被験体の効果は変量であった。 AUC (ER製剤についての相対的生物学的利用能) および C_{max} の両方についてのERとIRの比を計算した。有害事象を、研究を通してモニターした。バイタルサイン (脈拍数、血圧および体温)、臨床検査室尺度 (生化学、血液学、および尿検査) ならびにECGを、研究の間の種々の時点で収集した。

40

【0186】

結果：全部で20人の被験体が研究に参加した。平均年齢は25.5歳 (20~38歳の範囲) であった。研究は、 $23.6 \text{ kg/m}^2 \pm 2.85$ の平均肥満度指数 (BMI) を有する、8人の男性 (40%) および12人の女性 (60%) 被験体からなった。人種構成は、100%白人であった。15人の被験体は、4つの処置全てを受けた。

【0187】

本研究からのPK結果は、SYMMETREL (登録商標) と比較した C_{max} 値の減少および T_{max} の増加に基づいて、アマンタジンER製剤の3つ全てが、吸収速度が減少したことを示していた (表9、図4、5)。IR製剤は、最高の平均 C_{max} (277

50

± 73.9 ng/mL) および最短の T_{max} の中央値 (4 時間) を有した。製剤 A、B、および C はこの順により低い C_{max} およびより長い T_{max} 値を生じた。製剤 A、B、および C について、それぞれ、C_{max} は、204 ± 61.4 ng/mL から 166 ± 34.8 ng/mL へ、149 ± 34.4 ng/mL へと減少し、T_{max} の中央値は、7.0 時間から 11.0 時間へ、14.0 時間へと増加した。総アマンタジン曝露は、AUC_{0-∞} によって測定すると、SYMMETREL (登録商標) より 3 種のアマンタジン ER 製剤全てにおいてわずかにより低かったが、3 種の製剤全ては、許容され得る生物学的利用能 (85 ~ 95 %) を有した。表 10 は、IR に対する、ER 製剤 A、B および C の C_{max} ならびに AUC_{0-∞} 比 (ER/IR) を要約する。

【表 9】

10

表 9: SYMMETREL (登録商標) (製剤 IR) と比較したアマンタジン ER の 3 つの製剤 (製剤 A、B、および C) の単回用量薬物動態学的パラメーター

パラメーター ^a	100mg の製剤 A (n=19)	100mg の製剤 B (n=17)	100mg の製剤 C (n=18)	100mg の製剤 IR (n=18)
C _{max} (ng/mL)	204 ± 61	166 ± 35	149 ± 34	277 ± 74
T _{max} (h) [範囲]	7 [5-11]	11 [5-15]	14 [9-18]	4 [2-6]
AUC _{0-last} (ng*h/mL)	5064 ± 1573	5028 ± 2328	4525 ± 1268	5488 ± 1730
AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	5545 ± 1904	5724 ± 2369	5652 ± 2581	5907 ± 1907
t _{1/2} (h)	13.9 ± 3.0	16.3 ± 5.2	18.3 ± 7.5	12.3 ± 3.5

20

・ ^a 全パラメーターを、中央値(最小から最大の範囲)として報告する T_{max} を除いて、平均 ± 標準偏差(SD)として報告する。

【表 10】

30

表 10: C_{max} および AUC_{0-∞} の ER/IR 比

比較	変数	ER/IR ^a
A 対 IR	C _{max} (ng/mL)	66.0%
	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	85.3%
B 対 IR	C _{max} (ng/mL)	60.9%
	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	94.6%
C 対 IR	C _{max} (ng/mL)	51.2%
	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	88.5%

40

・ ^a 幾何平均比の点推定(ER/IR)

(実施例 9)

多発性硬化症の EAE マウスモデルにおける歩行パラメーターの評価

【0188】

50

この研究の主要な目的は、多発性硬化症の動物モデルであるC57BL/6マウスにおけるMOG35-55によって誘発される実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)における歩行の障害のタイミングおよび程度、ならびに前記モデルに対するアマンタジンの効果(複数可)を決定することであった。主要なエンドポイントは、運動学的歩行分析によって測定するような、疾患の重症度、および細かい運動パラメーターの変化であった。

研究材料

1. 試験動物

【0189】

Charles River (Germany)からの10~12週齢、および16~22グラムの間の体重の雌性C57BL/6マウスを、この研究のために使用した。マウスは使用の前にケージあたり4匹を少なくとも4日間収容し、動物施設において標準的なげっ歯類用飼料および水道水で維持した。

10

2. 試験物品

【0190】

アマンタジンHCl (AMT)は、MOEHS CATALANA, S.L. (Barcelona, Spain)によって製造された。

【0191】

ダルファムプリジン(4-アミノピリジン、DAL)は、SigmaからのCRLを購入した。

実験手順

20

1. 試験群

【0192】

動物を、表11における研究デザインに従って処置群に割り当てた。全ての群にわたる体重の同様の分布を確実にするように動物を処置群に割り付けた(群間の平均体重における±10%の差異)。

【表 1 1】

表 11:研究デザイン

群	MOG35-55 処置	処置群	ビヒクルタイプ	用量 (mg/kg/ 日) ^a	ポンプ濃 度 (mg/mL)	終了時点 (日) ^b	N (群当 たり)
1	偽 (MOG はな し)	ビヒクル	25mM の酢酸 ナトリウム pH5.0+0.9%食 塩水	0	0	27	10
2	MOG ₃₅₋₅₅	ビヒクル	25mM の酢酸 ナトリウム pH5.0+0.9%食 塩水	0	0	27	10
3	MOG ₃₅₋₅₅	AMT	25mM の酢酸 ナトリウム pH5.0+0.9%食 塩水	60	200	27	10
4	MOG ₃₅₋₅₅	DAL	水	4	13.3	27	10

^a AMT および DAL の用量は、各群の平均動物体重に基づいた。動物の体重がそのそれぞれの群における平均動物体重から 10%超異なった場合、その動物のポンプ濃度をその体重に調整した。

^b Alzet ミニポンプを 0 日目に埋め込んだ。

2. 用量の選択

【0193】

使用した表 1 2 に列挙したアマンタジンの選択した用量は、およそ 1200 ng/mL の定常状態血漿濃度を達成するために、マウスにおける従前の Alzet 浸透圧ミニポンプ研究をベースとした。

【0194】

表 1 2 において列挙したダルファムプリジンの用量は、Goebelらに基づき、マウスにおいておよそ 50 ng/mL の定常状態血漿濃度を達成した。

3. 試験物品の調製、投与、分析および処分

3.1. 投与溶液の調製

【0195】

酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 5.0) は、pH 5.0 に達するまで酢酸溶液中に酢酸ナトリウム溶液を添加することによって、無菌の 0.9% 食塩水中の 25 mM の酢酸の溶液および 25 mM の酢酸ナトリウムの溶液から調製した。最終的な溶液を、使用前に 0.2 μm のフィルターで濾過した。

【0196】

アマンタジンHClを無菌のメスプラスチック中に測り取り、0.9%食塩水中の25mMの酢酸ナトリウムpH5.0で容量を調整して、表12において特定した濃度を得た。4Mの酢酸ナトリウムでpHをpH5.0に調整した。ダルファムプリジンを無菌のメスプラスチック中に測り取り、滅菌水で容量を調整して、表12において特定した濃度を得た。全ての溶液を、無菌条件下にて0.2µmのフィルターを通して濾過した。

3.2. 製剤の収集

【0197】

2つの一定分量のそれぞれ100µLの化合物製剤の各バッチを、調製の後収集した。終了時点(27日目)に、マウスからのポンプの除去の後、1つの一定分量を各ポンプから収集した。製剤試料をガラス製バイアル中に収集し、研究の完了における分析まで-70~-80にて貯蔵した。

3.3. Alzetミニポンプの調製

【0198】

動物に、表11において特定した濃度のアマンタジンまたはダルファムプリジンを注入したAlzet#2004浸透圧ミニポンプ(0.25µL/h、28日ポンプ)を皮下に埋め込んだ。手術の前に、ミニポンプを下記のプロトコールによってプライミングした。無菌のニードルおよびシリンジを使用して、ミニポンプを適当な薬液で充填した。次いで、浸透圧キャップをミニポンプ上に置いた。次いで、ミニポンプを、イソプロパノールを浸した組織で浄化し、乾燥させ、次いで、無菌の0.9%食塩水の容器中に37にて6~16時間入れ、ポンプをプライミングした。同じ群からのポンプを、1つの容器中で一緒にプライミングした。

4. 生存中の手順

4.1. Alzetミニポンプ埋め込み手術

【0199】

動物に、表11において特定した濃度のAMTまたはDALを含有する浸透圧ポンプを埋め込んだ。マウスを5%イソフルランで麻酔にかけ、その後、外科的処置の間ずっと維持するために酸素/窒素を含む酸素(nitrous oxygen)中のイソフルラン含有量を1.5~2%に低減させた。直腸の温度を恒温加熱ブランケット(homeothermic heating blanket)および直腸プローブで36.9±1.0に維持した。麻酔したマウスを手術台上に置き、背中 of 皮膚を剪毛し、ポビドンヨウ素溶液(Betadine、Leiras、457028)で消毒した。切開の前に、マウスに鎮痛剤(Temgesic、1mL/kg、s.c.、RB Pharmaceuticals Ltd、2014-07)を与えた。

【0200】

その後、小さな切開を行い、Alzetミニポンプ設置のために皮下空間を露出させた。プライミングした浸透圧ミニポンプを、イソプロパノールでふいた。アルコールを蒸発させた後、ポンプを、送達ポータル末端を最初にポケット中に挿入し、このようにして送達した試験化合物および切開部の治癒の間の相互作用を最小化した。皮膚を7-0モノフィラメント縫合糸で閉じ、マウスを単一のケージにおいて回復させ、その後、ホームケージに戻した(3~4匹のマウス/ケージ)。さらに、0日目(手術後最低6時間)、1日目(午前および午後)ならびに2日目(午前)に、マウスに鎮痛剤(Temgesic、1mL/kg、s.c.、RB Pharmaceuticals Ltd、2014-07)を与えた。

【0201】

埋め込み手術およびMOG接種を、同じ日(0日目)に併行的に行った。

4.2. EAEの誘発および臨床スコアリング

【0202】

100µLの接種材料中に鉱油中の100µgのMOG35-55、200µgの熱失活させたMycobacterium tuberculosisを含有する市販のすぐ

10

20

30

40

50

使用できる接種材料（EK-0115、Hooke Laboratories、USA）を使用してマウスに接種した。各マウスに2×100μlを背中より低いおよびより高い面の、皮下に注射することによって接種を行った。それぞれ100μLの百日咳毒素（4μg/mL）の腹腔内注射を、接種時および接種の24時間後に与えた。

【0203】

臨床的兆候を、表12に記載したように処置群に盲検的に調査者が毎日スコアリングした。

【表12】

表 12:EAE の臨床スコアリング

スコア	顕在化
0.5	部分的な尾の脱力
1.0	完全な尾の麻痺(尾の全てを引きずる)
1.5	弛緩した尾および異常な歩行
2	弛緩した尾および後脚の明らかな脱力
2.5	1つの後肢における部分的な麻痺(影響を受けた肢において運動が保存されない)。
3	両方の後肢における完全な麻痺
4	後肢における完全な麻痺および前肢における部分的な脱力
5	前肢および後肢両方における完全な麻痺(四肢麻痺)、瀕死

10

20

30

4.3. 体重および一般臨床所見

【0204】

体重を0日目（ミニポンプの埋め込みの前および後）に、ならびにその後毎日1回測定した。時間および重量を記録する。一般臨床所見および動物の埋め込み部位の検査を行い、毎日1回記録した。動物の埋め込み部位に穏やかな振動（palpitation）を毎日起こし、ポンプの回りに癒痕組織が形成されることを防止した。毒性の相当な兆候（すなわち、疲弊、低い体温）を示した、かつ/または瀕死の状態の動物を、スケジュール化された屠殺の前に、CO₂窒息、それに続く頭切除術によって安楽死させた。

【0205】

安楽死を必要とする許容され得るエンドポイントの定義は、自発的な運動がないこと、および24時間の観察期間において飲むかまたは食べることができないこと、大出血、自発性炎症、解剖学的構造の喪失、20mm超の腫脹または腫瘍、および30秒の期間において自身で直立することができないことを含んだ。モデル（EAE）特異的なエンドポイント正当化屠殺は、改善（4未満のスコア）を伴わない1日超の4の臨床スコア（全ての肢における部分的な脱力または片麻痺）、正向反射>30秒、およびベースラインからの25%超の体重の低下を含む。

40

4.4. 運動学的歩行分析

【0206】

1日目、5日目、8日目、11日目、14日目、17日目、20日目、23日目および

50

26日目に、群毎の全てのマウスを、Motorater (TSE Systems、Hamburg、Germany)において歩行モードを使用して走らせた。各マウスのキャプチャーしたビデオをSimiMotionソフトウェアに最初に変換し、体(例えば、足、臀部、尾など)のマークしたポイントを追跡し、地面に対するこれらの異なる体のポイントの運動を協調して記録した。異なる歩行パターンおよび細かい運動の動作(fine motor movement)を、オーダーメイドの自動化分析システムを使用して分析した。運動学的エンドポイントを、表13において記載する。

【表13】

表 13:運動学的エンドポイント:歩行モード

エンドポイント	説明	単位
左および右の前足の間の後肢の歩隔、mm	左および右の後足の間の距離	mm
前肢歩隔の距離	左および右の前足の間の距離	mm
重複歩時間	同じ足の2つの連続した足の配置の間の持続時間	s
重複歩距離	同じ足の2つの連続した足の配置の間のステップ距離	mm
重複歩速度	マウスが毎秒歩行する距離	m/s
立脚時間	足が表面と接触している持続時間	s
遊脚時間	足が表面と接触していない、同じ足の2つの連続した足の配置の間の時間間隔	s
肢間の協調	歩行の同側性、同相性および交叉性の割合。	U
尾の先端および付け根の高さ。	地面に対する高さ、および付け根に対する先端の高さ。	mm

4.5. 終結手順および組織処理

【0207】

終了時点(27日目)において、全てのマウスをペントバルビタールで深く麻酔にかけ、血液試料を心臓穿刺によって収集した。およそ0.4~0.5mLの血液を500μLのプラスチック製ラベンダーK2EDTA抗凝固剤チューブ中に収集し、遠心分離まで湿った氷上で貯蔵した。血液試料を3000gで4にて10分間遠心分離した(収集の15分以内)。溶血の兆候(血漿はピンク色または赤色である)が留意された。血漿を動物毎に単一の1.5mLのエッペンドルフチューブ中に一定分量ずつ分け、セパレーターを有する貯蔵箱中に入れ、発送まで-70~-80にて貯蔵した。さらなる組織はこの研究のために収集しなかった。

7. 生化学分析

【0208】

血漿および製剤の生化学分析は、それぞれ、アマンタジンおよびダルファムプリジン濃度を決定するための、アマンタジンおよびダルファムプリジンについての確立された方法を使用してLC/MS/MSによって行った。

8. データ分析

【0209】

終結時点における血漿化合物濃度は、各動物について群毎に作表し、各群についての平均(±SD)濃度を計算した。

【0210】

個々および平均(±SD)の絶対体重、ならびに1日目からの体重変化を作表し、時間の関数としてプロットした。

【0211】

臨床スコアを、時間の関数として平均スコア(±SEM)としてグラフにした。疾患の発症の時間および累積疾患スコアを、散布グラフにおいて個々の値としておよび/または棒グラフにおいて平均(±SEM)としてグラフにした。

【0212】

運動学的パラメーター(表13)を、散布グラフにおいて個々の値としておよび/または棒グラフにおいて平均(±SEM)としてグラフにした。

9. 統計解析

【0213】

全ての値を平均±標準偏差(SD)または平均の標準誤差(SEM)として提示し、差異は $p < 0.05$ レベルで統計的に有意と考えた。StatSDirect統計ソフトウェアを使用して統計解析を行った。平均の間の差異を、一元配置ANOVA、それに続いてダネット検定(対照群との比較)を使用することによって分析する。

【0214】

ベースラインとの群内の比較は、二元配置ANOVAによって行う。ノンパラメトリックデータを、それぞれ、クラスカル-ワリスANOVAまたはフリードマンANOVAによって分析する。

【0215】

結果:

【0216】

全部で34匹のマウスを研究において使用したが、10匹は偽ビヒクル対照として使用し、10匹はビヒクル対照として使用し、10匹はアマンタジンで処置し、10匹はダルファムプリジンで処理した。

【0217】

この研究からの結果は、アマンタジン処置がMSのマウスモデルにおいて症状の重症度を減少させたことを示す。図6は、MSについてのEAEマウスモデルにおける疾患の進行を示し、臨床スコアの増加はEAEマウスにおいて12~13日目の間に増加し始め、18~20日目の間にピークに達する。アマンタジンおよびダルファムプリジンの両方で処置されたマウスは、未処置のEAEマウスより低い臨床スコアを示し、これは、薬物が、未処置の対照と比較して、これらの群において症状を減少させたことを示していた。薬物で処置された群はいずれも、MSについてのEAEマウスモデルにおける疾患の発症の遅延を示さなかった。

【0218】

アマンタジンで処置された群、およびダルファムプリジンで処置された群の両方の各群(図7)についての累積臨床スコア(18~27日目)の散布図は、未処置の対照と比較して低減した累積臨床スコアを有する。

【0219】

図8は、アッセイ群のそれぞれにおけるミクログリア活性化のマーカーであるIBa-

10

20

30

40

50

1 発現の発現を示す。アマンタジン処置群は、有意により低い発現を示したが、これは、アマンタジンが、MS についての動物モデルにおいて神経炎症を有意に軽減することを示している。

【0220】

図9は、動物被験体に対する疾患の進行の効果、および歩行試験におけるそれらのパフォーマンスの機能低下を示す線グラフを提供する。未処置のEAE対照群は、14日目後に歩行試験を完了させる能力を劇的に喪失し、16日目に40%のみが試験を完了させることができた。比較して、アマンタジン処置群の60%、およびダルファムプリジン処置群の50%が、16日目に歩行試験を完了することができた。14日目の歩行試験は、最も完全な歩行データを伴う最後の時点を提供した。

10

【0221】

歩行の研究結果のさらなる分析は、アマンタジンが14日目に歩行速度を改善したことを示した。アマンタジンで処置されたマウスは、未処置のEAE対照およびダルファムプリジン処置群より、60cm歩行時間試験においてより短い時間(図10A)およびより速い平均歩行速度(図10B)を示した。

(実施例10)

多発性硬化症患者における歩行障害の処置についてのアマンタジンの評価

【0222】

実施例2のアマンタジンHCl持続放出コーティングしたペレット組成物を、EDSS(総合障害度スケール - Kurtzke, 1983年)によって定義したような、歩行の欠陥を伴うMSを有する被験体において二重盲検2アーム研究においてプラセボと比較する。全ての被験体は、スクリーニングの前にMS薬物治療(4-アミノピリジンを除いて)の安定的なレジメンを少なくとも30日間受け、同じ用量およびレジメンを研究の期間続ける。研究に含まれる被験体を、2つの処置群: プラセボまたは持続放出製剤中の340mgのアマンタジン、の1つに無作為化する。試験薬を、就寝時刻において夜毎に1回投与する。

20

【0223】

プラセボに最初に無作為化した被験体は、最初の1週間の導入期間の間、および4週間の無作為化処置期間にわたりプラセボを受ける。活性処置に最初に無作為化した被験体は、最初の1週間の導入期間の間、プラセボを、それに続いて1週間の間、170mgのアマンタジン持続放出製剤を、それに続いて残りの3週間の処置期間の間、340mgのアマンタジン持続放出製剤を受ける。

30

【0224】

研究薬物の最初の投与から始めて有害事象を記録し、最後の研究来診を通して続ける。併用薬を、該研究を通して記録する。

【0225】

転帰の尺度:

A. 25フィート時間制限性歩行試験(T25FW - KieseierおよびPozzilli, 2012年)

B. タイムドアップアンドゴー(TUG - Learmonth, Paulら, 2012年)

40

C. 6分歩行試験(6MWT - Goldman, Marrieら, 2008年)

D. 運動および認知機能についての疲労スケール(FSMC - Penner Rasselら, 2009年)

E. ベック鬱病調査表-2(BDI-2 - SmarrおよびKeefe, 2011年; Watson, Fordら, 2014年)

【0226】

活性処置アームについての予想される結果は、上記の転帰の尺度の少なくとも1つにおける改善である。活性処置アームについてのT25FW、TUG、または6MWTの結果は、プラセボについての結果より良好であることが予想される。

50

(実施例 11)

多発性硬化症患者における歩行の欠陥の処置についてのアマンタジンの評価

【0227】

本明細書中に記載のアマンタジンHCl持続放出コーティングしたペレット組成物（例えば、実施例2のもの）を、EDSS（総合障害度スケール - Kurtzke、1983年）によって定義したような、歩行の欠陥を伴うMSを有する被験体に投与する。全ての被験体は、スクリーニングの前にMS薬物治療（4 - アミノピリジンを除いて）の安定的なレジメンを少なくとも30日間受け、研究の期間、同じ用量およびレジメンを続ける。被験体を2つの処置群：プラセボ、または持続放出製剤中の340mgのアマンタジン、の1つに無作為化する。試験薬を、就寝時刻において夜毎に1回投与する。

10

【0228】

プラセボに最初に無作為化した被験体は、最初の1週間の導入期間の間、および4週間の無作為化処置期間にわたりプラセボを受ける。活性処置に最初に無作為化した被験体は、最初の1週間の導入期間の間、プラセボを、それに続いて1週間の170mgのアマンタジン持続放出製剤を、それに続いて残りの3週間の処置期間の間に340mgのアマンタジン持続放出製剤を受ける。

【0229】

研究薬物の最初の投与から始めて有害事象を記録し、最後の研究来診を通して続ける。併用薬を、該研究を通して記録する。

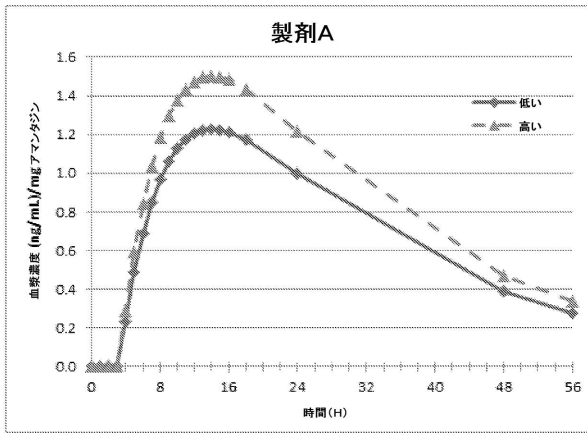
【0230】

歩行速度または歩行能力は、下記：25フィート時間制限性歩行試験（T25FW）、タイムドアップアンドゴー（TUG）、2分歩行試験、6分時間制限性歩行試験（6MWT）、および/または、12項目多発性硬化症歩行スケール（MSWS-12）、の少なくとも1つまたはこれらの組合せによって評価する。いくつかの実施形態では、被験体における歩行は、有意に改善する。活性処置アームについての結果は、上記の転帰の尺度の少なくとも1つにおける改善である。活性処置アームについてのT25FW、TUG、2分歩行試験、6MWT、またはMSWS-12の結果は、プラセボについての結果より良好である。MS症状は改善する。T25FW、TUG、2分歩行、6MWTおよび/またはMSWS-12は、プラセボに対して有意に改善する。

20

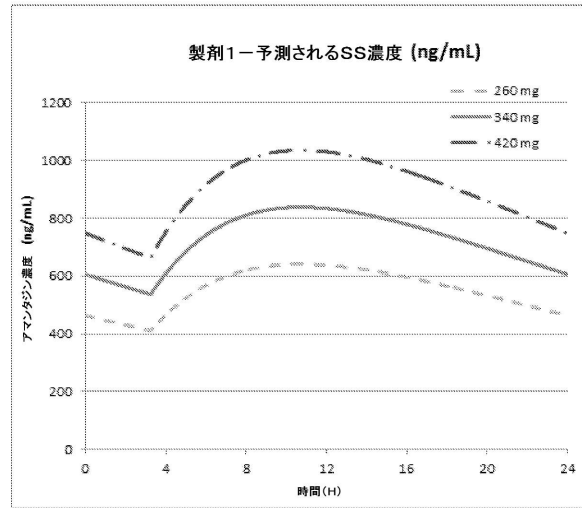
【 図 1 】

FIG. 1



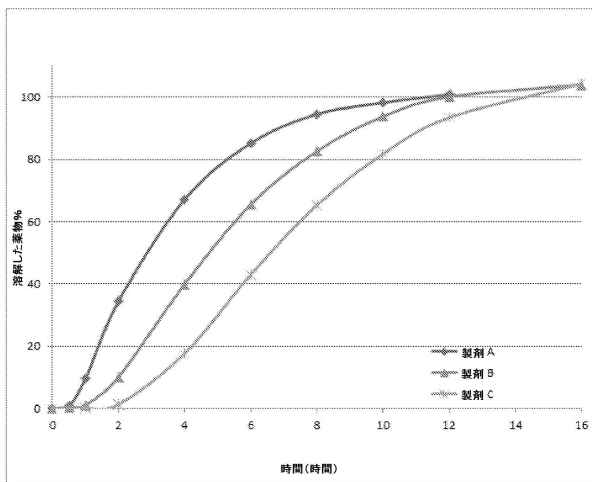
【 図 2 】

FIG. 2



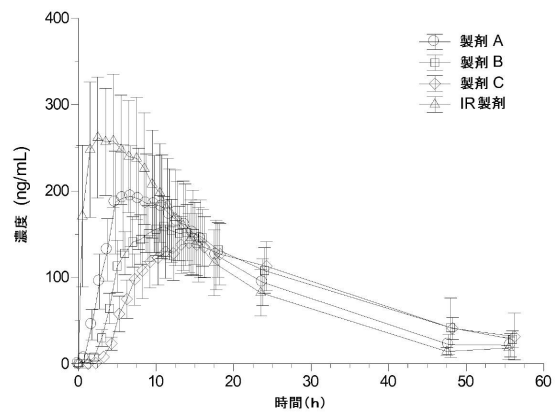
【 図 3 】

FIG. 3

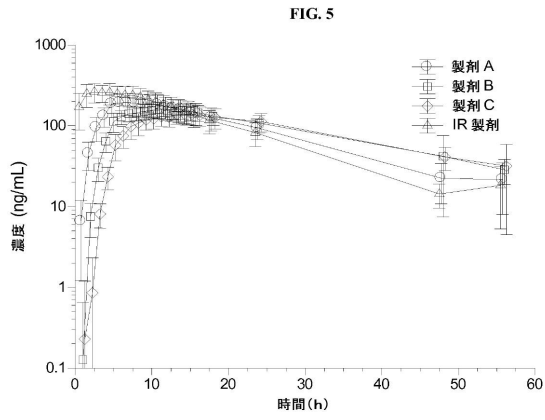


【 図 4 】

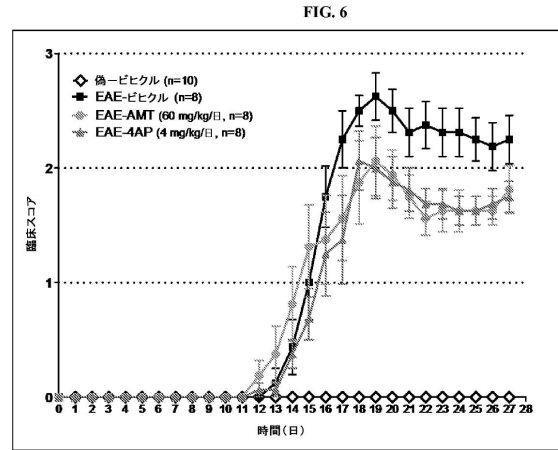
FIG. 4



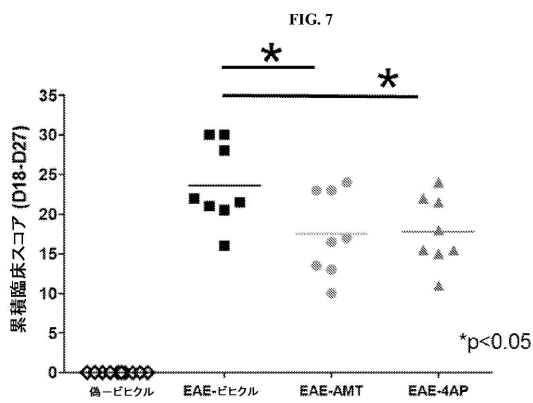
【 図 5 】



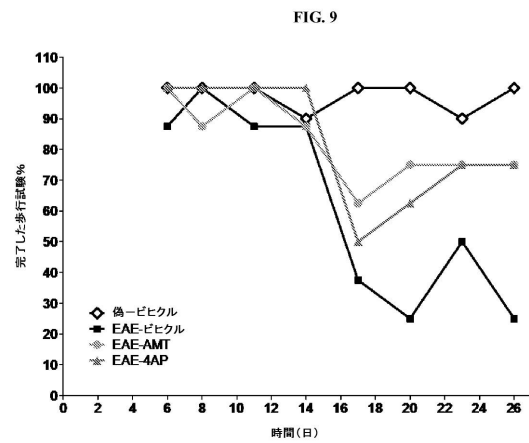
【 図 6 】



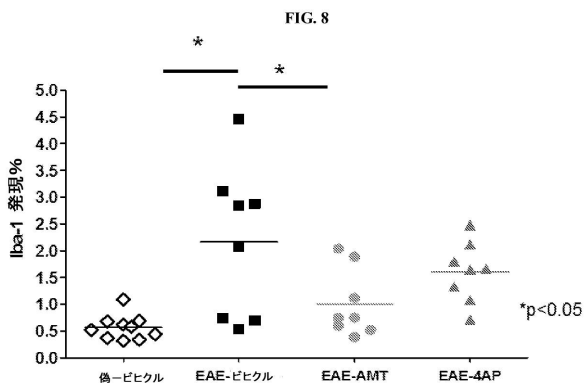
【 図 7 】



【 図 9 】



【 図 8 】



【 図 10 】

FIG. 10A

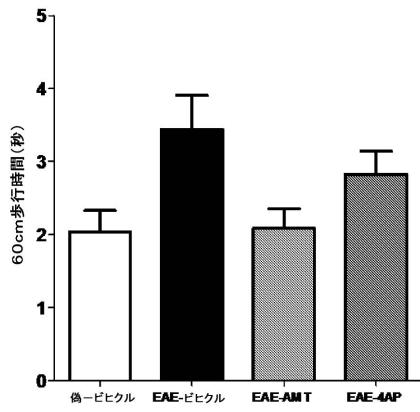
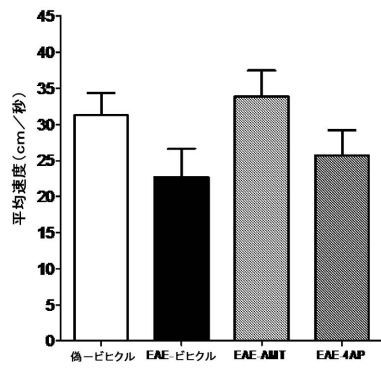


FIG. 10B



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/277 (2006.01)		A 6 1 K 31/277
A 6 1 K 31/435 (2006.01)		A 6 1 K 31/435
A 6 1 K 31/485 (2006.01)		A 6 1 K 31/485
A 6 1 K 31/4458 (2006.01)		A 6 1 K 31/4458
A 6 1 K 9/52 (2006.01)		A 6 1 K 9/52
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)		A 6 1 K 31/4745

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ウェント, グレゴリー ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94941, ミル パレー, ブエナ ビスタ アベニュー
257

(72)発明者 フルツ, ティモシー ジェイ.

アメリカ合衆国 ジョージア 30143, ジャスパー, ビッグ カヌー 10152

(72)発明者 グエン, ジャック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94705, パークリー, オレゴン ストリート 243
6

(72)発明者 チャーノフ, デイビッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94965, ソーサリト, ウェスト ストリート 219

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 特表2013-512919(JP,A)

国際公開第2014/093475(WO,A1)

Parkinsonism and Related Disorders, 2013, Vol.19, p.316-319

Journal of Neurology, 2013, Vol.260(10), 2662-2664

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

・IPC

A 6 1 K 31 / 1 3
A 6 1 K 9 / 5 2
A 6 1 K 31 / 1 3 7
A 6 1 K 31 / 1 9 5
A 6 1 K 31 / 2 2 5
A 6 1 K 31 / 2 7 7
A 6 1 K 31 / 4 3 5
A 6 1 K 31 / 4 4 5 8
A 6 1 K 31 / 4 7 4 5
A 6 1 K 31 / 4 8 5
A 6 1 P 2 5 / 0 0

・DB

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/REGISTRY(STN)