

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-502015

(P2012-502015A)

(43) 公表日 平成24年1月26日 (2012.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 2 0 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

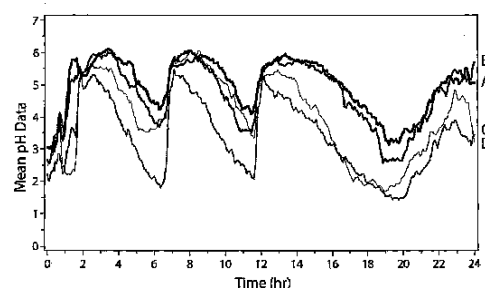
(21) 出願番号	特願2011-525623 (P2011-525623)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成21年9月3日 (2009.9.3)		アストラゼネカ・アクチエボラード
(85) 翻訳文提出日	平成23年4月28日 (2011.4.28)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/GB2009/051108		LAG
(87) 国際公開番号	W02010/029335		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成22年3月18日 (2010.3.18)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	61/095,584	(71) 出願人	503440004
(32) 優先日	平成20年9月9日 (2008.9.9)		ポーゼン インコーポレイテッド
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 2 7 5 1 7 ノースカロ
			ライナ州 チャペル ヒル ローリー ロ
			ード 1 4 1 4 スイート 4 0 0
		(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法

(57) 【要約】

本開示は、単位用量形態の医薬組成物の製造におけるナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の使用に向けられ、ここで該エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、特定の pH で該単位用量形態から放出され、ここで特定の薬物動的プロファイルを標的とするために、一つの単位用量形態は AM 用量として投与され、そして第二の単位用量形態は PM 用量として約 10 時間後に投与される。

Figure 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単位用量形態の医薬組成物の製造におけるナプロキセンまたはその薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾールまたはその薬学的に受容可能な塩の使用であって、ここで、該エソメブラゾールまたはその薬学的に受容可能な塩は約 0 又はそれより大きい pH で該単位用量形態から放出され、ここで、

i) ナプロキセンについての薬物動態 (pk) プロファイル:

a) AM 用量は、約 $81 \mu\text{g/mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、約 $76.2 \mu\text{g/mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有し; そして

ii) エソメブラゾールについての薬物動態 (pk) プロファイル:

a) AM 用量は、約 $850 \text{ hr}^* \mu\text{g/mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、約 $650 \text{ hr}^* \mu\text{g/mL}$ の PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) を有する: を標的とするため、第一の単位用量形態が AM 用量として投与され、そして第二の単位用量形態が PM 用量として約 10 時間後に投与される、上記使用。

【請求項 2】

a) ナプロキセンの前記 AM 用量についての C_{max} の平均値が約 $86.2 \mu\text{g/mL}$ であり、前記 T_{max} の中央値が約 3.0 時間であり; そして

b) 前記 PM 用量についての C_{max} の平均値が約 $76.8 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約 10 時間である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

a) ナプロキセンの前記 AM 用量についての C_{max} の平均値が約 $80.9 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約 3.0 時間であり; そして

b) 前記 PM 用量についての C_{max} の平均値が約 $76.2 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約 10.4 時間である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

a) エソメブラゾールの前記 AM 用量について、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) が約 $1216 \text{ hr}^* \mu\text{g/mL}$ であり、そして

b) エソメブラゾールの前記 PM 用量について、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) が約 $919 \text{ hr}^* \mu\text{g/mL}$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

a) エソメブラゾールの前記 AM 用量について、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) が約 $2779 \text{ hr}^* \mu\text{g/mL}$ であり、そして

b) エソメブラゾールの前記 PM 用量について、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) が約 $2066 \text{ hr}^* \mu\text{g/mL}$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

医薬組成物が、エソメブラゾールについて、約 $1500 \text{ hr}^* \mu\text{g/mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイルをさらに標的とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

エソメブラゾールについて、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与され

た約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC₀₋₂₄) が約 2000 hr^{*} μg/mL である、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

エソメプラゾールについて、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC₀₋₂₄) が約 4911 hr^{*} μg/mL である、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 9】

医薬組成物が、少なくとも約 41% の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間をさらに標的とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

【請求項 10】

定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間が少なくとも約 60% である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間が少なくとも約 71% である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 12】

定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間が少なくとも約 77% である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 13】

単位用量形態の医薬組成物が、約 500 mg のナプロキセンおよび約 20 mg のエソメプラゾールを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の使用。

20

【請求項 14】

単位用量形態が少なくとも約 6 日間投与される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 15】

単位用量形態が少なくとも約 9 日間投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 16】

必要がある患者が、疼痛および炎症から選択される疾患または障害の治療を受けている、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の使用。

30

【請求項 17】

必要がある患者が、変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、またはそれらの併発の治療を受けている、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 18】

単位用量形態が、少なくとも 1 種のコアならびに少なくとも第一の層および第二の層を含む多層錠であり、ここで：

i) 該コアは、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含み；

ii) 該第一の層は、周囲媒質の pH が約 3.5 以上である場合に、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を少なくとも放出し始めるコーティングであり；そして

40

iii) 該第二の層は、エソメプラゾールを含み、ここで、該エソメプラゾールは約 0 以上の pH で放出される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 19】

エソメプラゾールが約 0 ~ 約 2 の pH で放出される、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

多層錠が、重炭酸ナトリウムを実質的に含まない、請求項 18 または 19 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

50

【 0 0 0 1 】

本開示は、必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法であって、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与する、上記方法に向けられている。

【 0 0 0 2 】

1500万人以上の米国人が、疼痛または炎症の治療として、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）を毎日服用する。残念ながら、多くのNSAIDは、高頻度で消化管の合併症（胃炎、消化不良、胃十二指腸潰瘍、穿孔、および出血を含む）を伴う。消化管病変の発生をもたらす多くの因子は、胃および上部小腸における酸の存在と考えられる。

10

【 0 0 0 3 】

近年、例えば、プロトンポンプ阻害薬のような胃酸分泌を阻害する薬剤をNSAIDと共に投与することにより、NSAIDの服用に伴う胃腸障害の危険性を減らす試みが行われている。例えば、特許文献1は、NSAID後に患者の消化管のpHを上昇させるプロトンポンプ阻害薬を含む少なくとも1つの薬物投薬形態に関する。この製剤、および類似する製剤は、所望の薬力学反応および薬物動態値（pharmacokinetic value）を生じるエソメブラゾールおよびナプロキセンの投薬を介して、NSAID耐性を改善するのに有効であり得る。所望の薬力学反応および薬物動態値に影響を及ぼし得るパラメータとしては、例えば、個々の投薬量；薬物吸収の程度；薬物分布の程度、および薬物投与期間が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 4 】

【 特許文献 1 】 US 6,926,907

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

約4以上の胃内（intragastric）pHおよび有効なナプロキセンの血漿レベルを達成するのに十分な期間、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物をその必要がある患者に送達する、臨床的に有効な治療が必要である。

30

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

（ 発明の要旨 ）

1つの局面において、本開示は、単位用量形態の医薬組成物の製造におけるナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の使用に関し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0以上のpHで該単位用量形態から標的に放出され：少なくとも約41%の、胃内pHが約24時間、約4.0以上のままである平均%時間。

40

【 0 0 0 7 】

別の実施形態において、胃内pHが約24時間、約4.0以上のままである平均%時間は、少なくとも約60%、少なくとも約71%、または少なくとも約77%である。

【 0 0 0 8 】

別の実施形態において、医薬組成物は、ナプロキセンについて、約76 μg/mlまたは約79 μg/mlの平均最大血漿濃度（C_{max}）を有する薬物動態（pk）プロファイルをさらに標的とする。

【 0 0 0 9 】

別の実施形態において、医薬組成物は、エソメブラゾールについて、約1500 hr* μg/ml、約2134 hr* μg/mlまたは約4911 hr* μg/mlの、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時

50

間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイルを標的とする。

【0010】

1つの局面において、本開示は、その必要がある患者に送達するための単位用量形態の医薬組成物の製造におけるナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の使用に関し、ここで、第一の単位用量形態はAM用量 ($AM\ dose$) として標的に投与され、そして第二の単位用量形態はPM用量 ($PM\ dose$) として、約10時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての薬物動態 (pk) プロファイル：

a) AM用量は約 $81\ \mu g/mL$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約4時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM用量は約 $76.2\ \mu g/mL$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約14時間の T_{max} の中央値を有する；および

ii) エソメブラゾールについての薬物動態 (pk) プロファイル：

a) AM用量は、約 $850\ hr * \mu g/mL$ の、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) PM用量は、約 $650\ hr * \mu g/mL$ の、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する。

【0011】

1つの実施形態において、医薬組成物は、以下を提供する：

a) ナプロキセンの前記AM用量についての C_{max} の平均値が、約 $86.2\ \mu g/mL$ または約 $80.9\ \mu g/mL$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約 3.0時間であり；そして

a) 前記PM用量についての C_{max} の平均値が、約 $76.8\ \mu g/mL$ または約 $76.2\ \mu g/mL$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約 10時間である。

【0012】

別の実施形態において、上記の医薬組成物は、以下を提供する：

a) エソメブラゾールの前記AM用量について、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) が約 $1216\ hr * \mu g/mL$ または約 $2779\ hr * \mu g/mL$ であり、そして

b) エソメブラゾールの前記PM用量について、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) が、約 $919\ hr * \mu g/mL$ または約 $2066\ hr * \mu g/mL$ である。

【0013】

別の実施形態において、医薬組成物は、エソメブラゾールについて、約 $1500\ hr * \mu g/mL$ 、約 $2000\ hr * \mu g/mL$ 、または約 $4911\ hr * \mu g/mL$ の、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイルを標的とする。

【0014】

医薬組成物は、少なくとも約 41%、約 60%、約 71%、または約 77% の、定常状態に達した後、約 24時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均%時間をさらに標的とする、請求項 19 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の使用。

【0015】

1つの実施形態において、用量形態が、少なくとも1種のコアならびに少なくとも第一の層および第二の層を含む多層錠であり、ここで：

i) 該コアは、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含み；

ii) 該第一の層は、周囲媒質の pH が約 3.5 以上である場合に、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を少なくとも放出し始めるコーティングであり；そして

10

20

30

40

50

i i i) 該第二の層は、エソメプラゾールを含み、ここで、前記エソメプラゾールは約 0 以上の pH で放出される。

【0016】

別の実施形態において、用量形態は、約 1 以上の pH、約 0 ~ 約 2 の pH、または約 2 ~ 4 の pH でエソメプラゾールの放出をもたらす。別の実施形態において、エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の少なくとも一部分は、腸溶コーティングでコートされていない。別の実施形態において、第一の層が腸溶コーティングである。なお別の実施形態において、多層錠は、重炭酸ナトリウムを実質的に含まない。1 つの実施形態において、第一の層は、周囲媒質の pH が約 4 . 0 または約 4 . 5 以上である場合に、ナプロキセンを放出し始める。

10

【0017】

別の実施形態において、単位用量形態の医薬組成物は、約 500 mg の前記ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、および約 20 mg または約 30 mg の前記エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む。

【0018】

別の実施形態において、医薬組成物は、1 日に 2 回を少なくとも約 6 日間または 1 日に 2 回を少なくとも 9 日間投与される。

【0019】

別の実施形態において、医薬組成物は、危険な状態にある患者に投与される。

20

【0020】

危険な状態にある患者は、疼痛および炎症から選択される疾患または障害の治療を受けている患者であり得るか、または変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、またはそれらの組み合わせの治療を受けている患者であり得る。

【0021】

1 つの局面において、本開示は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から標的に放出され：少なくとも約 41 % の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4 . 0 以上のままである平均 % 時間。

30

【0022】

別の局面において、本開示は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態が標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量が PM 用量として約 10 時間後に投与され

40

i) ナプロキセンについての p k プロファイル：

a) AM 用量は、約 81 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2 . 5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、約 76 . 2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；および

i i) エソメプラゾールについての p k プロファイル：

a) AM 用量は、約 850 $\text{hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、約 650 $\text{hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$)

50

を有する。

【0023】

なお別の局面は、疼痛および炎症から選択される疾患または障害の治療を受けている患者に、本明細書中に開示される薬力学反応および／または薬物動態値を提供する単位用量形態の医薬組成物を送達することに関する。

【0024】

さらなる局面は、変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、またはそれらの組み合わせの治療を受けている患者に、本明細書中に開示される薬力学反応および／または薬物動態値を提供する単位用量形態の医薬組成物を送達することに関する。

【0025】

なおさらなる局面は、危険な状態にある患者に、本明細書中に開示される薬力学反応および／または薬物動態値を提供する単位用量形態の医薬組成物を送達することに関する。

【0026】

別の局面は、疼痛および炎症から選択される疾患または障害の治療を受けている危険な状態にある患者に、本明細書中に開示される薬力学反応および／または薬物動態値を提供する単位用量形態の医薬組成物を送達することに関する。

【0027】

さらなる局面は、変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、またはそれらの組み合わせの治療を受けている危険な状態にある患者に、本明細書中に開示される薬力学反応および／または薬物動態値を提供する単位用量形態の医薬組成物を送達することに関する。

【0028】

なお別の局面は、少なくとも1種のコアならびに少なくとも第一の層および第二の層を含む多層錠を介して、本明細書中に開示される薬力学反応および／または薬物動態値を提供する単位投薬形態の医薬組成物を送達することに関し、ここで：

i) 該コアは、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含み；

ii) 該第一の層は、周囲媒質のpHが約3.5以上である場合に、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を少なくとも放出し始めるコーティングであり；そして

iii) 該第二の層は、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩であり、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は約0以上のpHで放出される。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】パープロトコル(per-protocol)集団の、日9の24時間わたる平均pHデータである。治療A = PN400/E30；B = PN400/E20；C = PN400/E10；D = EC E20 + ナプロキセン。

【図2】パープロトコル集団の、日1の24時間わたる平均胃内pHデータである。治療A = PN400/E30；B = PN400/E20；C = PN400/E10；D = EC E20 + ナプロキセン。

【図3】日1の平均血漿エソメブラゾール濃度時間曲線である。

【図4】日9の平均血漿エソメブラゾール濃度時間曲線である。

【図5】日1の平均血漿ナプロキセン濃度時間曲線である。

【図6】日9の平均血漿ナプロキセン濃度時間曲線である。

【図7】日9のエソメブラゾールに対する血漿曝露(plasma exposure)と胃内pHに対する効果との相関関係である。

【図8A】日9の24時間にわたる平均pHデータおよび平均ナプロキセン濃度時間プロファイルである：治療B (PN 400/E20)。

【図8B】日9の24時間にわたる平均pHデータおよび平均ナプロキセン濃度時間プロファイルである：治療D (EC E20 + ナプロキセン)。

【図9】治療による平均血漿ナプロキセン濃度時間曲線である(全被験者)。

10

20

30

40

50

【図 1 0】治療による平均血漿エソメプラゾール濃度時間曲線である。

【図 1 1】24 時間にわたる、PN 400 / E 20 の単一用量投与後のナプロキセンおよびエソメプラゾールの平均血漿濃度である。図 1 1 は、図 9（ナプロキセンについて）および図 1 0（エソメプラゾールについて）で描かれるような、4 時間の間 30 分の時点、4 ~ 12 時間まで 2 時間の時点、および 12 ~ 24 時間まで 4 時間の時点での PN 400 について導き出されるエソメプラゾールおよびナプロキセンの濃度時間曲線を組み合わせる。図 9 および図 1 0 は、より多い時点が存在するので、図 1 1 における曲線の様子は、図 9 および図 1 0 のそれらの様子と多少異なり得る。

【0030】

本明細書中で使用され得る略語および / または特殊用語は、表 1 および以下の本文中に示される。

10

【0031】

【表 1】

表 1 : 略語および／または特殊用語

略語	意味
ANOVA	分散分析
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-10, am}$	時間 0 (AM 用量の時間) から AM 用量 10 時間後までの AUC
$AUC_{0-14, pm}$	時間 0 (PM 用量の時間) から PM 用量 14 時間後までの AUC
AUC_{0-24}	時間 0 (AM 用量の時間) から AM 用量 24 時間後までの AUC
$AUC_{0-t, am}$	時間 0 から AM 用量後、薬物濃度が測定可能な最終時点までの AUC
$AUC_{0-t, pm}$	時間 0 から PM 用量後、薬物濃度が測定可能な最終時点までの AUC
AUC_{0-t}	時間 0 から薬物濃度が測定可能な最終時点までの AUC
Bid	1 日に 2 回
BQL	定量化の最低限界に満たない
CBC	全血球計算
CI	信頼区間
$C_{max, am}$	AM 用量後の最大血漿濃度
$C_{max, pm}$	PM 用量後の最大血漿濃度
CV	変動係数
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
EC	腸溶コーティング
ECG	心電図
eCRF	電子的症例報告書 (electronic case report form)
E_{max}	最大反応または薬力学的効果
GI	胃腸
GLSM	幾何最小二乗平均
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
ITT	包括解析
LLOQ	定量化の下限値

【 0 0 3 2 】

【表 2】

LS	最小二乗法
MedDRA	国際医薬用語集
MRM	多重反応モニタリング
$\lambda_{z, am}$	AM用量後の見かけの一次消失速度定数
$\lambda_{z, pm}$	PM用量後の見かけの一次消失速度定数
Ln	自然対数
PD	薬力学
PDS	Phoenix Data Systems
PK	薬物動態
PP	パープロトコル
PPD	医薬品開発
PPI	プロトンポンプ阻害薬
QC	品質管理
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SOC	器官別大分類
SPE	固相抽出
$t_{lag, am}$	AM用量後、最初に測定可能な血漿濃度までの時間($t_{lag, am}$)
$t_{lag, pm}$	PM用量後、最初に測定可能な血漿濃度までの時間($t_{lag, pm}$)
t_{last}	薬物濃度が測定可能な最終時点
T_{max}	最大血漿濃度までの時間
$t_{1/2, am}$	AM用量後の見かけの血中濃度半減期
$t_{1/2, pm}$	PM用量後の見かけの血中濃度半減期

10

20

30

【0033】

用語「危険な状態にある患者」とは、年齢または胃潰瘍の確認された病歴、またはLDA（低用量アスピリン）の同時投与に起因して、NSAID関連潰瘍の危険がある患者をいう。1つの実施形態において、危険な状態にある患者は、50歳以上の年齢に起因して、NSAID関連潰瘍の危険がある患者である。別の実施形態において、危険な状態にある患者は、アスピリンの併用に起因して、NSAID関連潰瘍の危険がある患者である。なお別の実施形態において、危険な状態にある患者は、上部消化管（UGI）の潰瘍または出血の病歴に起因して、NSAID関連潰瘍の危険がある患者である。

40

【0034】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な」とは、「薬学的に受容可能」として同定された材料が、患者／被験者への投与に適切であり、かつ生理学的に受容可能であることを意味する。例えば、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、適切でかつ生理学的に受容可能な塩を意味する。

50

【 0 0 3 5 】

語句「ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩」とは、ナプロキセンの遊離塩基、ナプロキセンの薬学的に受容可能な塩、および／またはナプロキセンの遊離塩基および少なくとも1種のナプロキセンの薬学的に受容可能な塩の混合物をいう。

【 0 0 3 6 】

語句「エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩」とは、エソメブラゾールの遊離塩基、エソメブラゾールの薬学的に受容可能な塩、および／またはエソメブラゾールの遊離塩基および少なくとも1種のエソメブラゾールの薬学的に受容可能な塩の混合物をいう。

【 0 0 3 7 】

本明細書中で使用される場合、用語「単位投薬形態」（または「単位用量形態」）とは、薬物投与のための単一体をいう。例えば、エソメブラゾールおよびナプロキセンの両方を含む単一錠剤またはカプセル剤は、単位投薬形態である。本開示の単位投薬形態は、胃内pHを上昇させ、そして胃十二指腸粘膜に対するナプロキセンの有害効果を減らす方法で連続的な薬物放出を提供する、すなわち、エソメブラゾールが初めに放出され、そしてGI管中のpHが3.5以上に上昇するまで、ナプロキセンの放出が先延ばしされる。「単位投薬形態」（または「単位用量形態」）はまた、「固定投薬形態」（または「固定用量形態」）または固定投薬混合剤（fixed dosage combination）（または「固定用量混合剤（fixed dose combination）」）ともいい、そして他と互換性である。

10

20

【 0 0 3 8 】

本明細書中に示される値について、用語「約」とは、所定の数が少なくとも5%変更され得ることを意味し、10%、15%または20%の変動が可能である。

【 0 0 3 9 】

本明細書中に示される薬物動態および／または薬力学の値に関して、変動の程度は、SDおよび%CV値で表される。 $\%CV = SD / \text{平均} \times 100$ ； $SD = (\%CV \times \text{平均}) \div 100$ 。患者の約68%が、1つの平均値のSD内にあり、そして患者の約95%が2つの平均値のSD内にいることが期待され得る。本明細書中に示される薬物動態および薬力学の値は、小数点第1位で四捨五入して整数にした平均値であり、そして複数の個人から得た結果に基づく。結果として、本明細書中に示される値は、患者によって異なり得る。この変動量は、用語「約」で表される。

30

【 0 0 4 0 】

ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩および／またはエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の各投薬量に関して、用語「約」とは、当該分野で受容可能な明確に同定された投薬量からの変動量を表すことを意味する。

【 0 0 4 1 】

本明細書中で言及される期間に関して、用語「約」とは、当該分野で受容可能な明確に同定された期間からの変動量を表すことを意味する。

【 0 0 4 2 】

本明細書中で使用される%変動係数および／または範囲に関して、用語「約」とは、規定された数として実質的に同じ結果を達成し得る規定された数値および／または範囲の上下の変動量を表すことを意味する。

40

【 0 0 4 3 】

本明細書中で言及されるpH値および／または範囲に関して、用語「約」とは、規定された数として実質的に同じ結果を達成し得る規定された数の上下の変動量を捕捉することを意味する。

【 0 0 4 4 】

語句「実質的に含まない」と共に使用される用語数値に関して、用語は、規定された数として実質的に同じ結果を達成し得る規定された数の上下の変動量を捕捉することを意味する。

50

【 0 0 4 5 】

語句「実質的に含まない」とは、約 95 % ~ 約 99 . 99 % 含まないことを意味する。1 つの実施形態において、実質的に含まないとは、約 95 % 含まないことを意味する。別の実施形態において、用語、実質的に含まないとは、約 96 % 含まないことを意味する。なお別の実施形態において、用語、実質的に含まないとは、約 97 % 含まないことを意味する。なお別の実施形態において、用語、実質的に含まないとは、約 98 % 含まないことを意味する。さらなる実施形態において、用語、実質的に含まないとは、約 99 % 含まないことを意味する。なおさらなる実施形態において、用語、実質的に含まないとは、約 99 . 99 % 含まないことを意味する。

【 0 0 4 6 】

本開示において、それぞれ、様々に規定された範囲は、各範囲の規定された最小値と最大値との間の各数値パラメータを包含するように連続的であることを意味する。例えば、約 1 ~ 約 4 の範囲は、約 1、1、約 2、2、約 3、3、約 4、および 4 を包含する。

【 0 0 4 7 】

1 つの実施形態において、本開示は、単位用量形態の医薬組成物の製造におけるナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の使用に関し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から標的に放出される：少なくとも約 41 % の、約 24 時間、胃内 pH が約 4 . 0 以上のままである平均 % 時間。

【 0 0 4 8 】

別の実施形態において、約 24 時間、胃内 pH が約 4 . 0 以上のままである平均 % 時間は、少なくとも約 60 %、少なくとも約 71 %、または少なくとも約 77 % である。

【 0 0 4 9 】

別の実施形態において、医薬組成物は、ナプロキセンについて約 76 $\mu\text{g}/\text{mL}$ または約 79 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の平均最大血漿濃度 (C_{max}) を有する薬物動態 (pk) プロファイルをさらに標的とする。

【 0 0 5 0 】

別の実施形態において、医薬組成物は、エソメブラゾールについて、約 1500 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 2134 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ または約 4911 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイルを標的とする。

【 0 0 5 1 】

1 つの局面において、本開示は、その必要がある患者に送達するための単位用量形態の医薬組成物の製造におけるナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の使用に関し、ここで、第一の単位用量形態が標的に AM 用量として投与され、そして第二の単位用量形態が PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての薬物動態 (pk) プロファイル：

a) AM 用量は、約 81 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2 . 5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、約 76 . 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；および

ii) エソメブラゾールについての薬物動態 (pk) プロファイル：

a) AM 用量は、約 850 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、約 650 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) を有する。

【 0 0 5 2 】

10

20

30

40

50

1つの実施形態において、医薬組成物は以下を提供する：

a) ナプロキセンの前記AM用量についての C_{max} の平均値が約86.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ または約80.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約3.0時間であり；そして

b) 前記PM用量についての C_{max} の平均値が約76.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ または約76.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約10時間である。

【0053】

別の実施形態において、上記の医薬組成物は以下を提供する：

a) エソメブラゾールの前記AM用量について、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{0-10, am}$)が約1216 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ または約2779 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、そして

b) エソメブラゾールの前記PM用量について、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{0-14, pm}$)が約919 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ または約2066 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0054】

別の実施形態において、医薬組成物は、エソメブラゾールについて、約1500 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約2000 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ 、または約4911 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24})を有する薬物動態(pk)プロファイルを標的とする。

【0055】

医薬組成物が、少なくとも約41、約60%、約71%、または約77%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間をさらに標的とする、請求項19~26のいずれか1項に記載の使用。

【0056】

一般に、本明細書中に開示される単位用量形態の医薬組成物の[1日に2回の]送達後、約4~5日、約5~6日、約6~7日、約7~8日、約8~9日、または約9~10日でナプロキセンまたはエソメブラゾールの定常状態レベルに達する。他の実施形態において、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、または約10日でナプロキセンまたはエソメブラゾールの定常状態レベルに達する。

【0057】

1つの実施形態において、用量形態は、少なくとも1種のコアならびに少なくとも第一の層および第二の層を含む多層錠であり、ここで：

i) 該コアは、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含み；

ii) 該第一の層は、周囲媒質のpHが約3.5以上である場合に、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を少なくとも放出し始めるコーティングであり；そして

iii) 該第二の層は、エソメブラゾールを含み、ここで、前記エソメブラゾールは約0以上のpHで放出される。

【0058】

別の実施形態において、用量形態は、約1以上のpH、約0~約2のpH、または約2~4のpHで、エソメブラゾールの放出をもたらす。別の実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の少なくとも一部は、腸溶コーティングでコーティングされていない。別の実施形態において、第一の層は、腸溶コーティングである。なお別の実施形態において、多層錠は重炭酸ナトリウムを実質的に含まない。1つの実施形態において、第一の層は、周囲媒質のpHが約4.0または約4.5以上である場合に、ナプロキセンを放出し始める。

【0059】

別の実施形態において、単位用量形態の医薬組成物は、約500mgの前記ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、および約20mgまたは約30mgの前記エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む。

【 0 0 6 0 】

別の実施形態において、医薬組成物は、1日に2回を少なくとも約6日間または1日に2回を少なくとも9日間投与される。

【 0 0 6 1 】

別の実施形態において、医薬組成物は危険な状態にある患者に投与される。危険な状態にある患者は、疼痛および炎症から選択される疾患または障害の治療を受けている患者であり得るか、または変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、またはそれらの組み合わせの治療を受けている患者であり得る。

【 0 0 6 2 】

1つの実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0以上のpHで該単位用量形態から標的に放出される：少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間。

10

【 0 0 6 3 】

他の実施形態において、定常状態に達した後、24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間は、少なくとも約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約71%、約75%、約77%、約80%、約85%、約90%、または約95%である。

20

【 0 0 6 4 】

別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0以上のpHで該単位用量形態から標的に放出される：少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間およびナプロキセンについて、17~23の%変動係数範囲で、少なくとも76 μ g/mLの平均最大血漿濃度(C_{max})を有する薬物動態(pk)プロファイル。

【 0 0 6 5 】

さらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0以上のpHで該単位用量形態から標的に放出される：少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間およびナプロキセンについて、約76 μ g/mLの平均最大血漿濃度(C_{max})を有する薬物動態(pk)プロファイル。

30

【 0 0 6 6 】

なお別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで前記エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、pH0以上で該単位用量形態から標的に放出される：少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間およびエソメブラゾールについて、40~80の%変動係数範囲で、少なくとも1500h \cdot r \cdot μ g/mLの、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24})を有する薬物動態(pk)プロファイル。

40

【 0 0 6 7 】

50

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、0以上のpHで該単位用量形態から標的に放出される：少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間およびエソメブラゾールについて、約1500hr*μg/mLの第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC₀₋₂₄)を有する薬物動態(pk)プロファイル。

【0068】

10

なお別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0以上のpHで該単位用量形態から標的に放出される：少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間；およびナプロキセンについて、17~23の%変動係数範囲で、少なくとも76μg/mLの平均最大血漿濃度(C_{max})およびエソメブラゾールについて、40~80の%変動係数範囲で、少なくとも1500hr*μg/mLの第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC₀₋₂₄)を有する薬物動態(pk)プロファイル。

20

【0069】

さらになお別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0以上のpHで該単位用量形態から標的に放出される：少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間；およびナプロキセンについて、約76μg/mLの平均最大血漿濃度(C_{max})およびエソメブラゾールについて、約1500hr*μg/mLの、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC₀₋₂₄)を有する薬物動態(pk)プロファイル。

30

【0070】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0以上のpHで該単位用量形態から標的に放出される：ナプロキセンについて、17~23の%変動係数範囲で、少なくとも76μg/mLの平均最大血漿濃度(C_{max})を有する薬物動態(pk)プロファイル。

40

【0071】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0以上のpHで該単位用量形態から標的に放出される：ナプロキセンについて、約76μg/mLの平均最大血漿濃度(C_{max})を有する薬物動態(pk)プロファイル。

【0072】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関

50

し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から標的に放出される：およびエソメブラゾールについて、40 ~ 80 の % 変動係数範囲で、少なくとも $1500 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイル。

【0073】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から標的に放出される：およびエソメブラゾールについて、約 $1500 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイル。

【0074】

さらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここである単位用量形態は標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量が、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、22 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、18 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；および

ii) エソメブラゾールについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、45 ~ 70 の % 変動係数範囲で、少なくとも $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、50 ~ 85 の % 変動係数範囲で、少なくとも $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) を有する。

【0075】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量が、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、約 $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、約 $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；および

10

20

30

40

50

i i) エソメブラゾールについての p k プロファイル :

a) A M 用量は、約 $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、A M 用量が投与される時間 0 から A M 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) P M 用量は、約 $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、P M 用量が投与される時間 0 から P M 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する。

【0076】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に A M 用量として投与され、そして第二の用量は、P M 用量として約 10 時間後に投与される :

10

i) ナプロキセンについての p k プロファイル :

a) A M 用量は、22 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) P M 用量は、18 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する。

20

【0077】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に A M 用量として投与され、そして第二の用量は、P M 用量として約 10 時間後に投与される :

30

i) ナプロキセンについての p k プロファイル :

a) A M 用量は、約 $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) P M 用量は、約 $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する。

【0078】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に A M 用量として投与され、そして第二の用量は、P M 用量として約 10 時間後に投与される :

40

i) エソメブラゾールについての p k プロファイル :

a) A M 用量は、45 ~ 70 の % 変動係数範囲で、少なくとも $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、A M 用量が投与される時間 0 から A M 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) P M 用量は、50 ~ 85 の % 変動係数範囲で、少なくとも $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、P M 用量が投与される時間 0 から P M 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する。

【0079】

50

さらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) エソメブラゾールについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、約 $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、約 $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) を有する。

【0080】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、22 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、18 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；

ii) エソメブラゾールについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、45 ~ 70 の % 変動係数範囲で、少なくとも $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、50 ~ 85 の % 変動係数範囲で、少なくとも $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) を有する；および

iii) 少なくとも約 41 % の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間。

【0081】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、少なくとも約 (about least) $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、約 $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の

T_{max} の中央値を有する；

i i) エソメプラゾールについての p k プロファイル：

a) A M用量は、約 $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、A M用量が投与される時間 0 から A M用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) P M用量は、約 $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、P M用量が投与される時間 0 から P M用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する；および

i i i) 少なくとも約 41% の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間。

10

【0082】

なおさらに別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に A M用量として投与され、そして第二の用量は、P M用量として約 10 時間後に投与される；

i) ナプロキセンについての p k プロファイル：

a) A M用量は、22 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

20

b) P M用量は、18 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；および

i i) 少なくとも約 41% の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間。

【0083】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に A M用量として投与され、そして第二の用量は、P M用量として約 10 時間後に投与される；

30

i) ナプロキセンについての p k プロファイル：

a) A M用量は、約 $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) P M用量は、約 $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；および

i i) 少なくとも約 41% の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間。

40

【0084】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメプラゾールは、0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に A M用量として投与され、そして第二の用量は、P M用量として約 10 時間後に投与される；

i) エソメプラゾールについての p k プロファイル：

a) A M用量は、45 ~ 70 の % 変動係数範囲で、少なくとも $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$

50

の、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) PM用量は、50～85の%変動係数範囲で、少なくとも $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する；および

ii) 少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間。

【0085】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾールは、0以上のpHで該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的にAM用量として投与され、そして第二の用量は、PM用量として約10時間後に投与される；

i) エソメブラゾールについてのpkプロファイル；

a) AM用量は、約 $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) PM用量は、約 $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する；および

ii) 少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間。

【0086】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0以上のpHで該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的にAM用量として投与され、そして第二の用量は、PM用量として約10時間後に投与される；

i) ナプロキセンについてのpkプロファイル；

a) AM用量は、22～23の%変動係数範囲で、少なくとも $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約2.5～約4時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM用量は、18～23の%変動係数範囲で、少なくとも $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約10～約14時間の T_{max} の中央値を有する；

ii) エソメブラゾールについてのpkプロファイル；

a) AM用量は、45～70の%変動係数範囲で、少なくとも $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) PM用量は、50～85の%変動係数範囲で、少なくとも $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する；

iii) 少なくとも約41%の、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間；および

iv) エソメブラゾールについて、40～80の%変動係数範囲で、少なくとも $1500 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイル。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 7 】

別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、少なくとも約 (a b o u t l e a s t) $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、約 $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；

ii) エソメブラゾールについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、約 $850 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、約 $650 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) を有する；

iii) 少なくとも約 41% の、定常状態に達した後、24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間；および

iv) エソメブラゾールについて、約 $1500 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイル。

【 0 0 8 8 】

さらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、22 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、18 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；

ii) エソメブラゾールについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、45 ~ 70 の % 変動係数範囲で、少なくとも $850 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、50 ~ 85 の % 変動係数範囲で、少なくとも $650 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) を有する；および

iii) エソメブラゾールについて、40 ~ 80 の % 変動係数範囲で、少なくとも $1500 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk)

）プロファイル。

【 0 0 8 9 】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される；

i) ナプロキセンについての p k プロファイル；

a) AM 用量は、約 $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2 . 5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、約 $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；

i i) エソメブラゾールについての p k プロファイル；

a) AM 用量は、約 $850 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、約 $650 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) を有する；および

i i i) エソメブラゾールについて、約 $1500 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (p k) プロファイル。

【 0 0 9 0 】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される；

i) エソメブラゾールについての p k プロファイル；

a) AM 用量は、45 ~ 70 の % 変動係数範囲で、少なくとも $850 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, \text{am}}$) を有し、そして

b) PM 用量は、50 ~ 85 の % 変動係数範囲で、少なくとも $650 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, \text{pm}}$) を有する；および

i i) エソメブラゾールについて、40 ~ 80 の % 変動係数範囲で、少なくとも $1500 \text{ hr} * \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (p k) プロファイル。

【 0 0 9 1 】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に

投与される：

i) エソメプラゾールについての p k プロファイル：

a) A M 用量は、約 $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、A M 用量が投与される時間 0 から A M 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) P M 用量は、約 $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、P M 用量が投与される時間 0 から P M 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する；および

ii) エソメプラゾールについて、約 $1500 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (p k) プロファイル。

10

【0092】

なお別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に A M 用量として投与され、そして第二の用量は、P M 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての p k プロファイル：

20

a) A M 用量は、22 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) P M 用量は、18 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；および

ii) エソメプラゾールについて、40 ~ 80 の % 変動係数範囲で、少なくとも $1500 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (p k) プロファイル。

【0093】

30

なおさらに別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に A M 用量として投与され、そして第二の用量は、P M 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての p k プロファイル：

a) A M 用量は、約 $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

40

b) P M 用量は、約 $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；および

ii) エソメプラゾールについて、約 $1500 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (p k) プロファイル。

【0094】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメプラゾール、またはそれらの薬学的に受容可

50

能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) エソメブラゾールについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、45 ~ 70 の % 変動係数範囲で、少なくとも $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) PM 用量は、50 ~ 85 の % 変動係数範囲で、少なくとも $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する；

ii) 少なくとも約 41 % の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間；および

iii) エソメブラゾールについて、40 ~ 80 の % 変動係数範囲で、少なくとも $1500 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイル。

【0095】

なおさらなる実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) エソメブラゾールについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、約 $850 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM 用量が投与される時間 0 から AM 用量が投与された約 10 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-10, am}$) を有し、そして

b) PM 用量は、約 $650 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM 用量が投与される時間 0 から PM 用量が投与された約 14 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-14, pm}$) を有する；

ii) 少なくとも約 41 % の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間；および

iii) エソメブラゾールについて、約 $1500 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイル。

【0096】

なお別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される：

i) ナプロキセンについての pk プロファイル：

a) AM 用量は、22 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $81 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、18 ~ 23 の % 変動係数範囲で、少なくとも $76.2 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する；

10

20

30

40

50

i i) 少なくとも約 41 % の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間 ; および

i i i) エソメブラゾールについて、40 ~ 80 の % 変動係数範囲で、少なくとも 1500 hr * $\mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイル。

【 0097 】

なおさらに別の実施形態は、その必要がある患者に医薬組成物を送達するための方法に関し、該方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を該患者に投与することを包含し、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 0 以上の pH で該単位用量形態から放出され、ここで、ある単位用量形態は、標的に AM 用量として投与され、そして第二の用量は、PM 用量として約 10 時間後に投与される ;

i) ナプロキセンについての pk プロファイル :

a) AM 用量は、約 81 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 2.5 ~ 約 4 時間の最大濃度までの時間 (T_{max}) の中央値を有し、そして

b) PM 用量は、約 76.2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} の平均値および約 10 ~ 約 14 時間の T_{max} の中央値を有する ;

i i) 少なくとも約 41 % の、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間 ; そして

i i i) エソメブラゾールについて、約 1500 hr * $\mu\text{g} / \text{mL}$ の、第一の用量が投与される時間 0 から第一の用量が投与された約 24 時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を有する薬物動態 (pk) プロファイル。

【 0098 】

別の実施形態において、ナプロキセンは、約 500 mg からの量で遊離塩基として存在し得る。

【 0099 】

なお別の実施形態において、ナプロキセンは、約 500 mg の量で遊離塩基として存在し得る。

【 0100 】

なお別の実施形態において、ナプロキセンは、当量のナプロキセンの薬学的に受容可能な塩、例えば、ナプロキセンナトリウムで存在し得る。

【 0101 】

さらなる実施形態において、エソメブラゾールは、マグネシウム塩として存在し得る。

【 0102 】

なおさらなる実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 10 mg ~ 約 30 mg のエソメブラゾールを提供する量で存在し得る。

【 0103 】

さらなる実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 15 mg のエソメブラゾールを提供する量で存在し得る。

【 0104 】

なおさらなる実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 20 mg のエソメブラゾールを提供する量で存在し得る。

【 0105 】

なおさらに別の実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約 30 mg のエソメブラゾールを提供する量で存在し得る。

【 0106 】

なお別の実施形態において、定常状態に達した後、約 24 時間、胃内 pH が約 4.0 以上のままである平均 % 時間は、少なくとも約 60 % である。

10

20

30

40

50

【0107】

なお別の実施形態において、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間は、少なくとも約71%である。

【0108】

なおさらなる実施形態において、定常状態に達した後、約24時間、胃内pHが約4.0以上のままである平均%時間は、少なくとも約77%である。

【0109】

なおさらなる実施形態において、ナプロキセンについて、平均最大血漿濃度(C_{max})は、17~23の%変動係数範囲で、少なくとも79 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0110】

さらなる実施形態において、ナプロキセンについて、平均最大血漿濃度(C_{max})は、約79 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0111】

なおさらなる実施形態において、エソメブラゾールについて、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24})は、74の%変動係数で、2134 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0112】

別の実施形態において、エソメブラゾールについて、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24})は、約2134 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0113】

なお別の実施形態において、エソメブラゾールについて、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24})は、40~80の%変動係数範囲で、約2000 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0114】

なお別の実施形態において、エソメブラゾールについて、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24})は、約2000 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0115】

なお別の実施形態において、エソメブラゾールについて、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24})は、約1500 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0116】

なおさらなる実施形態において、エソメブラゾールについて、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24})は、42の%変動係数で、4911 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0117】

なおさらなる実施形態において、エソメブラゾールについて、第一の用量が投与される時間0から第一の用量が投与された約24時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24})は約4911 $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

【0118】

1つの実施形態において、単位用量形態の医薬組成物は、約500mgの前記ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、および約20mgの前記エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む。

【0119】

別の実施形態において、単位用量形態の医薬組成物は、約500mgの前記ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、および約30mgの前記エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む。

【0120】

なお別の実施形態において、単位用量形態は、1日に2回を少なくとも6日間投与され

10

20

30

40

50

る。

【0121】

なお別の実施形態において、単位用量形態は、1日に2回を少なくとも9日間投与される。

【0122】

なおさらに別の実施形態において、その必要がある患者は、危険な状態にある患者である。

【0123】

なお別の実施形態において、危険な状態にある患者は、疼痛および炎症から選択される疾患または障害の治療を受けている。

10

【0124】

さらなる実施形態において、危険な状態にある患者は、変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、またはそれらの組み合わせの治療を受けている。

【0125】

別の実施形態において、その必要がある患者は、疼痛および炎症から選択される疾患または障害の治療を受けている。

【0126】

なお別の実施形態において、その必要がある患者は、変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、またはそれらの組み合わせの治療を受けている。

【0127】

なお別の実施形態において、ナプロキセンの前記AM用量についての C_{max} の平均値が22の%変動係数で、 $86.2 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約3.0時間であり；そして前記PM用量についての C_{max} の平均値が18の%変動係数で、 $76.8 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約10時間である。

20

【0128】

別の実施形態において、ナプロキセンの前記AM用量についての C_{max} の平均値が約 $86.2 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約3.0時間であり；そして前記PM用量についての C_{max} の平均値が約 $76.8 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約10時間である。

【0129】

なお別の実施形態において、ナプロキセンの前記AM用量についての C_{max} の平均値が23の%変動係数で、 $80.9 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約3.0時間であり；そしてb)前記PM用量についての C_{max} の平均値が23の%変動係数で、 $76.2 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約10.4時間である。

30

【0130】

なおさらに別の実施形態において、ナプロキセンの前記AM用量についての C_{max} の平均値が約 $80.9 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約3.0時間であり；そしてb)前記PM用量についての C_{max} の平均値が約 $76.2 \mu\text{g/mL}$ であり、そして前記 T_{max} の中央値が約10.4時間である。

【0131】

なおさらなる別の実施形態において、エソメブラゾールの前記AM用量について、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{0-10,am}$)が、69の%変動係数で、 $1216 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ であり、そしてエソメブラゾールの前記PM用量について、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{0-14,pm}$)が、84の%変動係数で、 $919 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ である。

40

【0132】

さらなる実施形態において、PM用量は、50~85の%変動係数範囲で、少なくとも $900 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ の、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{0-14,pm}$)を有する。

50

【0133】

なおさらなる実施形態において、PM用量は、約 $900 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-14, \text{pm}}$) を有する。

【0134】

なおさらなる実施形態において、PM用量は、約 $2100 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-14, \text{pm}}$) を有する。

【0135】

なお別の実施形態において、エソメブラゾールの前記AM用量について、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-10, \text{am}}$) は約 $1216 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ であり、そしてエソメブラゾールの前記PM用量について、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-14, \text{pm}}$) は約 $919 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ である。

10

【0136】

なおさらなる実施形態において、AM用量は、45～70の%変動係数範囲で、少なくとも $1200 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-10, \text{am}}$) を有する。

【0137】

なおさらなる実施形態において、AM用量は、約 $1200 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-10, \text{am}}$) を有する。

20

【0138】

なおさらなる実施形態において、AM用量は、約 $2800 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ の、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-10, \text{am}}$) を有する。

【0139】

なおさらなる実施形態において、エソメブラゾールの前記AM用量について、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-10, \text{am}}$) は、45の%変動係数で、 $2779 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ であり、そしてエソメブラゾールの前記PM用量について、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-14, \text{pm}}$) は、53の%変動係数で、 $2066 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ である。

30

【0140】

なおさらなる実施形態において、エソメブラゾールの前記AM用量について、AM用量が投与される時間0からAM用量が投与された約10時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-10, \text{am}}$) は、約 $2779 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ であり、そしてエソメブラゾールの前記PM用量について、PM用量が投与される時間0からPM用量が投与された約14時間後までの平均血漿中濃度時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-14, \text{pm}}$) は約 $2066 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ である。

40

【0141】

なおさらなる実施形態において、単位用量形態の医薬組成物は、少なくとも1種のコアならびに少なくとも第一の層および第二の層を含む多層錠であり、ここで、該コアは、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含み；該第一の層は、周囲媒質のpHが約3.5以上である場合に、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を少なくとも放出し始めるコーティングであり；該第二の層は、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩であり、ここで、該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は約0以上のpHで放出される。

【0142】

50

なおさらなる実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、0以上のpHで放出される。

【0143】

別の実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約1以上のpHで放出される。

【0144】

さらなる実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、1以上のpHで放出される。

【0145】

なお別の実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、約0～約2のpHで放出される。

【0146】

なおさらなる実施形態において、エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、0～2のpHで放出される。

【0147】

なおさらなる別の実施形態において、前記エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の少なくとも一部は、腸溶コーティングでコーティングされていない。

【0148】

なおさらなる別の実施形態において、第一の層は、腸溶コーティングである。

【0149】

なおさらなる実施形態において、単位用量形態の医薬組成物は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含むコア、および周囲媒質のpHが約3.5以上である場合に、ナプロキセンを少なくとも放出し始めるコーティングを含む第一の層およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む第二の層（該エソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の少なくとも一部は、腸溶コーティングで囲まれている）を含む多層錠である。

【0150】

別の実施形態において、第一の層は、周囲媒質のpHが約4.0、4.5、5.0以上である場合に、ナプロキセンを少なくとも放出し始めるコーティングである。

【0151】

なおさらに別の実施形態において、前記第一の層は、周囲媒質のpHが約4.0以上である場合に、ナプロキセンを放出し始める。

【0152】

さらなる実施形態において、前記第一の層は、周囲媒質のpHが約4.5以上である場合に、ナプロキセンを放出し始める。

【0153】

なおさらなる実施形態において、前記第一の層は、周囲媒質のpHが約5.0以上である場合に、ナプロキセンを放出し始める。

【0154】

1つの実施形態において、少なくとも約95%のエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、腸溶コーティングで囲まれている。

【0155】

別の実施形態において、少なくとも約99%のエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、腸溶コーティングで囲まれている。なお別の実施形態において、少なくとも約99.5%のエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、腸溶コーティングで囲まれている。

【0156】

なお別の実施形態において、多層錠は、重炭酸ナトリウムを実質的に含まない。

【0157】

なお別の実施形態において、多層錠は、重炭酸ナトリウムを全く（すなわち、100%

10

20

30

40

50

）含まない。

【 0 1 5 8 】

1 つの実施形態において、投与計画は、1 日に 2 回である。

【 0 1 5 9 】

別の実施形態において、投薬は、少なくとも約 1 0 時間の間隔が開けられ得る。

【 0 1 6 0 】

別の実施形態において、単位用量形態の医薬組成物は、患者が食事を摂取する約 1 時間前に投与される。

【 0 1 6 1 】

別の実施形態において、本開示の医薬組成物は、短期間または長期間にわたって（例えば、慢性的に）、患者に治療的に投与され得る。

10

【 0 1 6 2 】

他の実施形態において、本明細書中に開示される医薬組成物の長期または慢性投与は、短期投与に対して、2 4 時間当たりより高い % 時間で、少なくとも約 4 . 0 以上の胃内 pH をもたらし得る。例えば、特定の医薬組成物の投与は、治療の日 1 に対して、日 9 の治療では、約 4 . 0 以上の胃内 pH のより高い % 時間をもたらし得る。

【 0 1 6 3 】

別の実施形態において、その必要がある患者に医薬組成物を送達ための方法は、ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、およびエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含む単位用量形態の医薬組成物を患者に投与することを包含し、ここで、胃内 pH は、投与の 1 時間以内に少なくとも約 4 . 0 まで上昇する。

20

【 0 1 6 4 】

別の実施形態において、胃内 pH は、投与の 3 0 または 4 5 分以内に少なくとも約 4 . 0 以上まで上昇する。

【 0 1 6 5 】

本明細書中に開示される医薬組成物としては、例えば、当該分野で標準的な方法に従って製造され得る錠剤およびカプセル剤が挙げられるが、これらに限定されない（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., A Oslo editor, Easton, Pa. (1980) を参照のこと）。

30

【 0 1 6 6 】

適切な担体としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：水；食塩水；アルコール；アラビアゴム；植物油；ベンジルアルコール；ポリエチレングリコール；ゼラチン；炭水化物（例えば、ラクトース、アミロースまたはデンプン）；ステアリン酸マグネシウム；タルク；ケイ酸；パラフィン；香油；脂肪酸エステル；ヒドロキシメチルセルロース；ポリビニルピロリドン；など。

【 0 1 6 7 】

本明細書中に開示される医薬組成物は、滅菌され得、必要に応じて、例えば、例えば、保存料；安定化剤；緩衝剤；着色料；および香味剤のような助剤と混合され得る。

【 0 1 6 8 】

40

1 つの実施形態において、本明細書中に開示される医薬組成物を含む少なくとも一方の層は、標準的なコーティング技術を使用して塗付され得る。層材料は、有機または水性溶媒中に溶解されるか、または分散され得る。層材料は、例えば、1 種またはそれ以上の以下の材料を含み得るが、これらに限定されない：メタクリル酸共重合体、セラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（hydroxypropylmethcellulose phthalate）、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルローストリメリテート、カルボキシメチルエチル - セルロース、酢酸フタル酸セルロース、および / または他の適切なポリマー。第一の層が溶解する pH は、選択されるポリマーまたはポリマーの組み合わせ、および / またはペンダント基の割合によって制御され得る。例えば、エステル基に対する遊離カルボキシル基の割合によって、

50

ポリマーフィルムの溶解特性を変更し得る。層はまた、例えば、クエン酸トリエチル、フタル酸ジブチル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、ポリソルベートまたはその他の可塑剤のような薬学的に受容可能な可塑剤を含み得る。例えば、分散剤、着色料、付着防止剤 (anti-adhering)、および消泡剤のような添加物をまた使用し得る。

【0169】

1つの実施形態において、本明細書中に開示される医薬組成物は、二層錠または多層錠の形態であり得る。二層錠において、錠剤の第一の部分/層は、適切な添加剤、溶解を補助する薬剤、滑沢剤、充填剤などと共に必要な用量でエソメブラゾール、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含み；そして錠剤の第二の部分/層は、他の添加剤、溶解剤、滑沢剤、充填剤などと共に必要な用量でNSAIDを含む。

10

【0170】

別の実施形態において、ナプロキセン部分/層は、少なくとも約3.5以上のpHで溶解するポリマーコーティングで囲まれる。

【0171】

なお別の実施形態において、ナプロキセン部分/層は、少なくとも約4以上のpHで溶解するポリマーコーティングで囲まれる。

【0172】

ナプロキセン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、遷延性の (slugging) 造粒法、低または高せん断造粒法、湿式造粒法、または流動層造粒のような方法により粒状にされ得る。これらのプロセスのうち、遷延性の造粒法が、一般に、堅くなく、かつよりもろい錠剤を製造する。低せん断造粒法、高せん断造粒法、湿式造粒法および流動層造粒法が、一般に、より堅く、もろくない錠剤を製造する。

20

【実施例】

【0173】

本発明は、以下の実施例においてさらに明確にされる。当然のことながら、実施例は例証の目的でのみ示される。前記の議論および実施例から、当業者は、本発明の本質的特徴を確認し得、そしてその趣旨および範囲から逸脱することなく、種々の用途および状態に対して本発明を適合させるために様々に変更し、そして改変し得る。結果として、本発明は、以下に示される例証的な実施例によっては限定されず、むしろ本明細書に添付した特許請求の範囲により定められる。

30

【0174】

実施例 1

腸溶コーティングなしのナプロキセン錠剤 500mg の 1日に2回の別個の経口投与およびECエソメブラゾール (20mg) カプセル剤 (Nexium^(R) 20mg カプセル剤) の 1日1回の別個の経口投与に対する3つのPN 400製剤 (腸溶コーティングなしのエソメブラゾール 10、20、または30mg と組み合わせの腸溶コーティングのナプロキセン 500mg) の 1日に2回の経口投与の健常者の 24時間胃内 pH および薬物動態パラメータ (すなわち、 C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-10, am}$ 、 $AUC_{0-14, pm}$ 、 AUC_{0-24} 、 $AUC_{0-t, am}$ 、および $AUC_{0-t, pm}$) に及ぼす日1および日9の効果を評価するための無作為化非盲検4-ウェイクロスオーバー試験。PN 400錠剤は、腸溶コーティングを含む第一層および腸溶コーティングなしのエソメブラゾールを含む第二の層で囲まれた内部コアにナプロキセンを含む多層錠である。

40

【0175】

試験は、1日に2回 (BID) 投与の腸溶コーティングなしのナプロキセンおよび1日1回投与のECエソメブラゾール (20mg) の組み合わせに対する3つのPN 400製剤のBID投与の日9の胃内pHの薬力学 (PD) 測定 (pH > 4.0の%時間) を比較するために設計された。

【0176】

試験はまた、BID投与の腸溶コーティングなしのナプロキセンおよび1日1回投与のECエソメブラゾールの組み合わせに対する3つのPN 400製剤のBID投与の、日1

50

の胃内 pH の P D 測定 (pH > 4 . 0 の % 時間) を比較するために設計され ; そして各治療群における日 1 および日 9 のエソメプラゾールおよびナプロキセンの薬物動態を評価した。

【 0 1 7 7 】

これは、28 人の成人健常者における単一施設試験であった。この試験は、4 回の 9 日間の治療期間からなる。第一、第二および第三治療期間の後に、少なくとも 12 日間のウォッシュアウト期間を設けた。適格な被験者は、スクリーニングの日 0 の P M に第 1 相試験ユニット (P h a s e 1 u n i t) に報告された。

【 0 1 7 8 】

スクリーニング手順は、インフォームドコンセントの受領、病歴および薬歴、健康診断、バイタルサイン、12 誘導心電図 (E C G)、臨床検査 (c l i n i c a l l a b o r a t o r y t e s t i n g)、尿中薬物スクリーニング、出産可能な女性の妊娠テスト、およびヘリコバクターピロリの呼気検査を含んだ。臨床検査、健康診断、および生命徴候の測定は、スクリーニングおよび最終来院時に行なった。12 誘導心電図 (E C G) およびヘリコバクターピロリ感染の可能性について検査するための 13 C - 尿素呼気試験をスクリーニング時に行なった。全ての被験者についての尿素薬物スクリーニングおよび出産可能な女性の尿妊娠テスト (u r i n e p r e g n a n c y t e s t) を、各治療期間の日 0 および日 8 に行なった。各治療期間の日 1 および日 9 に、薬物動態 (P K) 評価のために 24 時間採血を行なった。被験者は、スクリーニング手順の開始から 14 日以内に第 1 相試験ユニットに報告するように指示された。

10

20

【 0 1 7 9 】

28 人の被験者が、計画の対象とされ、無作為化され、そして治療を受け、そして 25 人の被験者のデータが、パープロトコル (P P) 集団として解析され ; 包括解析 (I T T)、安全性および P K 集団は、28 人の全被験者を含んだ。被験者は、B M I 値が 19 ~ 32 k g / m² である 18 ~ 55 歳の健常な男性または授乳しておらず、妊娠していない女性であり、ヘリコバクターピロリ (H . p y l o r i) 陰性であり、そして消化性潰瘍疾患または他の酸関連胃腸 (G I) 症状の病歴がなく概ね健康であった。

【 0 1 8 0 】

被験者の登録および内訳を表 2 に要約する。28 人の被験者を無作為化し、そして 1 つの臨床試験実施センター (i n v e s t i g a t i o n a l c e n t e r) で治療した ; これらの被験者が P K 集団を構成した。1 人の被験者は、3 回の治療期間 (治療 A [P N 400 / E 30]、B [P N 400 / E 20] および D [E C E 20 + ナプロキセン]) を終えた後、個人的な理由で試験から脱落した。P P 集団は、25 人の被験者を含んだ。

30

【 0 1 8 1 】

【表 3】

表 2：被験者の登録および内訳－全被験者

	被験者(%) N=28	
無作為化され、そして治療した被験者	28(100)	
安全性集団	28(100)	
包括解析集団	28(100)	
パープロトコル集団	25(89)	10
PK 集団	28(100)	
完遂した被験者	27(96)	
途中脱落した被験者	1(4)	
有害事象	0	
同意撤回 (Withdrew consent)	0	
追跡不能	0	
その他	1(4)	20

【0182】

スクリーニングでのITT集団の人口統計学的特性を表3に要約する。試験集団は68%が男性であり、そして平均年齢は約25歳であった。被験者の全員が、ヒスパニック系でない白人であった。

【0183】

【表 4】

表 3 : 人口統計学的特性 - I T T 集団

	全被験者 N=28	
年齢(歳)		
n	28	
平均(SD)	24.9(3.9)	
中央値	24	10
範囲	18-34	
性 - n(%)		
男性	19(68)	
女性	9(32)	
人種 - n(%)		
白人	28(100)	
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	
アジア人	0	20
その他	0	
民族性- n(%)		
ヒスパニックまたはラテンアメリカ人	0	
ヒスパニックまたはラテンアメリカ人でない	28(100)	
身長(in)		
n	28	
平均(SD)	70.1(4.1)	
中央値	70.0	30
範囲	63 - 79	
体重(lb)		
n	28	
平均(SD)	177.9(34.6)	
中央値	178.0	
範囲	112 - 250	

【0184】

スクリーニング中のいずれかの時点で、しかし少なくとも第一治療期間の日1よりも前に、被験者は、pHプローブの正確な位置を決定するために下部食道括約筋(L E S)位置決めを行なった。 40

【0185】

被験者に以下の毎日の治療計画の9日コースの各々をクロスオーバー形式で投与するために、第一治療期間の日1に彼らを4つの投薬シーケンス(d o s i n g s e q u e n c e s)のうちの1つに無作為化した:

治療A: 1錠 P N 400 / E 30 (E C ナプロキセン 500mg および非 - E C エソメプラゾール 30mg) B I D。

治療B: 1錠 P N 400 / E 20 (E C ナプロキセン 500mg および非 - E C エソメプラゾール 20mg) B I D。 50

治療 C : 1錠 P N 400 / E 10 (E C ナプロキセン 500 m g および非 - E C エソメプラゾール 10 m g) B I D。

治療 D : E C E 20 + ナプロキセン (A M に 1錠 非 - E C ナプロキセン 500 m g および 1カプセル E C エソメプラゾール 20 m g、ならびに P M に 1錠 非 - E C ナプロキセン 500 m g)。

【 0 1 8 6 】

全ての治療剤は、食事の 60 分前に試験担当者により投与された (すなわち、投与は 9 日間、朝食の 60 分前 (A M 用量のため、一晩の絶食後) および / または夕食の 60 分前 (P M 用量のため) に受けた)。B I D 投与される試験薬物を、約 10 時間開けて投与した。試験薬物の日 1 の A M 用量の投与前に、24 時間胃内 p H をモニターするために p H プローブを配置した。L E S ロケーターを使用して、そして / または治験責任医師による正規の食道マノメトリーの使用により、遠位電極 (d i s t a l e l e c t r o d e) を L E S の 10 c m 下に配置し、近位電極 (p r o x i m a l e l e c t r o d e) を L E S の 5 c m 上に配置した。鼻腔からの電極距離の位置を、24 時間の胃内 p H 評価を容易にするために記録した。

10

【 0 1 8 7 】

さらに、A M 用量前の血液サンプルを採取した。P K 評価のために、A M 用量後の血液サンプルを、約 : 10、20、30 および 45 分、ならびに 1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10 (P M 用量前血液サンプル)、10.17、10.33、10.5、10.75、11、11.5、12、12.5、13、14、16、18、20 および 24 時間に採取した。被験者は、日 2 の A M 用量後、第 1 相試験ユニットから退院し、そして日 2 の P M に次の投薬のために戻り、日 3 ~ 8 に A M および P M 服用量を受けることを指示された。被験者は、日 9 の 24 時間 P K および p H 評価に備えて、日 8 の P M に第 1 相試験ユニットに拘束された。日 9 の p H のモニタリングおよび血液サンプル採取は、日 1 の上述した通りに行われた。p H プローブを日 10 の A M に取り出した。最終 P K サンプルを日 10 の A M に採取した。

20

【 0 1 8 8 】

被験者は、後続の治療期間のために第 1 相試験ユニットに戻ることを指示され、そして次の治療期間の時期を伝えられた (すなわち、治療間の少なくとも 12 日間のウォッシュアウト期間)。後続の各治療期間において、第一期間と同様の手順が行なわれ、そして最後の試験手順は、最終治療期間の日 10 に、または被験者が試験を中断したときにその都度行われた。

30

【 0 1 8 9 】

この試験において使用した P K 測定は、第 1 相試験で一般に使用される評価である。

【 0 1 9 0 】

胃内 p H の測定

胃内 p H を測定するために使用した手順は、制酸薬の薬力学的効果を評価するのに一般に使用される標準法である。M e d t r o n i c s D i g i t r a p p e r p H データロガー (M e d t r o n i c s , M i n n e a p o l i s , M N) を使用して、p H を記録した。24 時間 p H 評価を、日 1 および日 9 に行なった。p H 記録システムは、プローブのチップ中の記録電極と参照電極との間の電位差を測定し、そして数秒毎にこの値を保存した。p H データを、治療群の割付けを伏せて第三者に提供した。第三者は、データを評価して以下の診断基準に基づいて、p H 記録の有効性を決定した : 少なくとも 20 時間分の有効な p H データが予め特定された参照範囲内にあること ; p H 記録に技術的な失敗が見られないこと ; および連続 1 時間以上 p H データが参照範囲から外れていないこと。

40

【 0 1 9 1 】

サンプルの採取

P K 血液サンプルを、6 m L のヘパリンナトリウム V A C U T A I N E R 管に採取し、そしてサンプル採取の 30 分以内に、約 4 で維持した冷凍遠心器中、約 10 分間、30

50

00rpm (約1800×g)で遠心分離するまで、氷上に貯蔵した。血漿上清を回収し、そして回収の60分以内に-20℃またはそれ以下に凍結した。サンプルを2当量のアリコートに分け、一方の管をナプロキセン分析に使用し、そして他方をエソメブラゾール分析に使用した。サンプルを-20℃で凍結したまま、試験の終わりに解析するためPPD Development, Richmond, VAに一夜で輸送した。

【0192】

血漿中のエソメブラゾールの分析

アッセイ方法

エソメブラゾールは光学的に安定であり、そしてヒトにおいてSからRエナンチオマーへの変換の程度はごくわずかである。従って、エソメブラゾールについてのサンプル分析を、オメブラゾール用にバリデートされた (validated) 高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (HPLC/MS/MS) 法を使用して行なった。この方法は、PPD Development, Richmond, VAにより開発され、そして検証された。

10

【0193】

アッセイ方法は概ね、本明細書中以下に本質的に記載されるように行なった：

抗凝固剤 (ヘパリンナトリウム) および被検体を含むヒト血漿のアリコート (100 µL) に内部標準 (オメブラゾールの重水素化されたアナログ) を強化した (fortify)。被検体を Phenomenex Strata-X (10 mg) 96-ウェル SPE プレートを使用して、固相抽出 (SPE) で単離した。Micromass Quattro Micro、トリプル四重極計器を使用して、最終抽出物を MS/MS 検出器を備える HPLC で分析した。被検体のクロマトグラフ保持および分離を、勾配移動相プログラムを使用する Betasil Silica-100 分析カラム (3×50 mm、5 µm 粒経) 上で行った。移動相 A は、アセトニトリル中 0.1% ギ酸からなり、そして移動相 B は 0.1% ギ酸からなる。被検体は、多重反応モニタリング (MRM) モードのポジティブエレクトロスプレーイオン化 (positive electrospray ionization) を備える MS/MS により検出され、イオンはオメブラゾール (m/z 346 198) および重水素化オメブラゾール (m/z 349 198) についてモニターした。

20

【0194】

定量化は、被検体対内部標準のピーク面積比によるものであった。定量化の線形範囲はヒト血漿において 1~1000 ng/mL であり、定量化の下限值 (LLOQ) は 1 ng/mL であった。アッセイを特異性、精度 (precision)、真度 (accuracy)、およびサンプル安定性に関して検証した。

30

【0195】

アッセイ性能

1.00~1000 ng/mL の範囲の 8 つの校正標準および各被検体を 5 つの異なる濃度 (2.60、8.00、30.0、130、および 750 ng/mL) で含む品質管理 (QC) サンプルを調製し、そして -20℃ で保存した。QC サンプルの分析についてのバッチ間精度および真度を、この試験における臨床サンプルのバッチ分析から決定した。精度を、各 QC レベルについて得られた一連の値の % 変動係数 (% CV) として測定した。真度を、各 QC レベルでの理論濃度から平均値の % 差として表した。

40

【0196】

オメブラゾールラン (run) についての QC のアッセイ間 (inter-assay) CV は、3.44%~5.88% の範囲であり、理論値 (theoretical) との平均 % 差は 0.329%~1.80% の範囲であった。公称の値と逆算による校正曲線の値との差は -2.87%~1.54% の範囲であった。希釈された被験者サンプルを含む分析ランについては、研究サンプルの希釈を検証すると同様の様式で、適正レベル品質管理プールを希釈し、そして分析した。このランにおける希釈 QC の % CV は、0.599%~2.74% の範囲であり、理論値との平均 % 差は、-1.24%~3.99%

50

の範囲であった。

【0197】

血漿中のナプロキセンの分析

アッセイ方法

ヒト血漿中のナプロキセンの濃度は、概ね本明細書以下に本質的に記載されるようにして、PPD Development, Richmond, VAで開発され、そして検証された蛍光検出を用いるバリデートされたHPLC法を使用して決定した。

【0198】

ヘパリンナトリウムおよび被検体を含むヒト血漿のアリコート(100 μL)を、内部標準溶液(2-ナフチル酢酸)と混合し、そして塩化カリウムで希釈した。液-液抽出を使用して、被検体および内部標準を分離した。被検体のクロマトグラフ保持および分離を、45% アセトニトリル:55% 14.8 mM リン酸緩衝液からなる定組織移動相を使用するSymmetry C18カラム(4.6 × 150 mm、5 μm粒経)で行った。それぞれ、230 nmおよび370 nmの励起波長および発光波長を使用する蛍光により被検体を検出した。

【0199】

定量化は、被検体対内部標準のピーク高さ比によるものであった。この方法の公称の範囲は、ヒト血漿におけるナプロキセンについて0.10 ~ 100 μg/mLであり、LLOQは0.10 μg/mLであった。

【0200】

アッセイ性能

0.1 ~ 100 ng/mLの範囲の8つの校正基準および被検体を5つの異なる濃度(0.28、0.80、3.0、12.0および76.0 μg/mL)で含むQCサンプルを調製し、そして-20 で保存した。QCサンプルの分析についてのバッチ間精度および真度を、この試験における臨床サンプルのバッチ分析から決定した。精度を、各QCレベルについて得られた一連の値の%CVとして測定した。真度を、各QCレベルでの理論濃度から平均値の%差として示した。

【0201】

ナプロキセンランのQCのアッセイ間CVは、2.22% ~ 9.59%の範囲であり、理論値との平均%差異は-3.59% ~ 0.933%の範囲であった。公称の値と逆算による校正曲線値との差異は-4.73% ~ 3.79%の範囲であった。希釈された被験者サンプルを含む分析ランについては、試験サンプルの希釈を検証するのと同様の様式で、適正レベルのQCサンプルを希釈し、そして分析した。このランにおける希釈QCの%CVは、4.12%であり、理論値との平均%差は、-1.54%の範囲であった。

【0202】

統計および解析

データは、分類的小および序数的な測定については各分類における被験者の数および割合を、そして連続的な測定については平均、標準偏差または標準誤差、中央値、および範囲を報告することにより要約した。全ての統計解析およびデータリストは、SAS^(R) system, version 8.2またはそれ以上を使用して仕上げた。

【0203】

分析のために3つの解析集団を使用した：

1) 包括解析(ITT)集団：少なくとも1つの治療期間に関する有効なpHデータを有する全ての無作為化された被験者。被験者がプロトコル毎の試験医薬の全投薬を受け、臨床治験責任医師により決定された有効なpHデータを少なくとも20時間有し、pH記録の技術的失敗がなく、そして参照範囲外のpHデータを連続1時間以上有さない場合、被験者は、各治療期間について、有効なpHデータを有するとした。

2) パープロトコル(PP)集団：4つ全ての治療期間に関する有効なpHデータを有し、そしてPD評価項目の評価に有意な影響を与えるかたちでプロトコルから逸脱しなかった全てのITT被験者。

10

20

30

40

50

3) PK 集団：少なくとも 1 つの治療期間の間、試験医薬の全投薬を受け、そしてその試験薬物の PK パラメータを決定するのに十分な採血が行われた全ての無作為化された被験者。

【0204】

薬力学的評価項目

各 Digitrapper セッションにおいて、各被験者について食道 pH および胃内 pH の記録の別々のプロットを作成し、そして有効でない pH データについて検討した。0.6 ~ 8.0 の範囲外の記録された pH 値に特に注意を払った。その方法において合理的に予想されるばらつきにより生じたとは考え難いと治験責任医師により判断され、そして計器の一時的な信頼性の低下の可能性を示唆していると思われる程度に続いた値を特定し、データベースから削除した。他の明らかな「フラット・ライニング (flat-lining)」の pH 記録もまた、有効でないデータとみなした。

10

【0205】

PD 評価項目を治療毎に集約し、そして分散分析 (ANOVA) により解析した。ANOVA モデルには、母数効果としてのシーケンス、期間、および治療、ならびに変量効果としてのシーケンス内の被験者が含まれた。各治療についての最小二乗 (LS) 平均、各 PN 400 治療と実対照薬との間の LS 平均の差、および全ての治療差異の 95% 信頼区間 (CI) が計算された。ITT および PP 集団の両方が、PD 解析に使用された。PP 集団が、主な解析集団であった。さらに、日 1 および日 9 の pH > 3.0 および > 5.0 の % 時間が、pH > 4.0 の % 時間と同様の様式で解析された。日 1 および日 9 の 24 時間にわたる平均 pH データが、治療毎にプロットされた。

20

【0206】

予備的試験から、pH > 4.0 の % 時間の被験者内標準偏差 (SD) は 10% であった。本研究は、解析のために評価可能な被験者を 24 人とすることを目標として、28 人の被験者を登録するよう計画した。合計 24 人の被験者は、24 時間にわたる pH > 4.0 の % 時間における各 PN 400 治療と実対照薬との間の差が -8% であるという帰無仮説を片側有意水準 0.05 のペアワイズ t 検定 (pairwise t-test) を使用して棄却するための検出力 80% を提供する。

【0207】

主要薬力学的評価項目：日 9 の胃内 pH > 4.0 の % 時間

30

日 9 の結果を表 4 に示す。日 9 に PN 400 / E30 および PN 400 / E20 治療の両方が、EC E20 + ナプロキセンでの治療よりも大きな胃内 pH > 4.0 の % 時間をもたらした。PN 400 / E10 は、最も低い胃内 pH > 4.0 の % 時間を有し、そしてまた、表 4 において高い % CV から明らかなように最も変動がある治療であった。

【0208】

【表 5】

表4：4. 0よりも大きいpHの%時間一日9-パープロトコル集団

	A PN 400/E30	B PN 400/E20	C PN 400/E10	D EC E20+ ナプロキセン
	N=25	N=25	N=25	N=25
pH>4.0の%時間				
平均(SD)	76.50(12.26)	71.35(13.01)	40.85(22.51)	56.85(10.06)
中央値	78.79	70.42	35.76	55.14
%変動係数	16	18	55	18
範囲	49.79 - 95.32	51.76 - 97.61	10.30 - 85.26	40.63 - 75.51
LS 平均(SD)	76.75(3.02)	71.46(3.02)	41.09(3.02)	57.23(3.02)
LS 平均差(SE)	A 対 D 19.52(3.25)	B 対 D 14.23(3.25)	C 対 D -16.14(3.25)	—
95%信頼区間	13.04 - 26.01	7.75 - 20.71	-22.26 - -9.66	—

10

20

【0209】

日1に、胃内pH>4.0のLS平均%時間は、PN 400/E10の13%~PN 400/E30の28%の範囲であった。EC E20+ナプロキセンと比較した治療差は、小さかった。PN 400/E30(28%)だけが、EC E20+ナプロキセン(21%)と比較して、統計的に有意なより大きいpH>4.0の%時間を有した。

【0210】

図1に示されるように、1日を通して3回のpHの上昇があり、これは、それぞれ、朝食、昼食および夕食の1、6および11時間での食物摂取と関連していた。全ての治療について、各食事の約1時間後にpHの上昇が起こった。日9のPN 400のAM用量後、食事により誘導されるpHの上昇よりも約1時間早く、pHの上昇が起こった(図2もまた参照のこと)。EC E20+ナプロキセンのAM用量後、PN 400よりも少なくとも30分遅く、pH上昇が起こった。

30

【0211】

日9のpHプロファイルは全体として、食物摂取の影響を上回る胃内pHに対するエソメプラゾール投薬関連の効果を示した。胃内pHプロファイルに対する効果は、PN 400/E30とPN 400/E20間で類似しており、各これらの治療は、PN 400/E10またはEC E20+ナプロキセン治療のどちらよりも、食物摂取後の胃内容物の低pHレベルへのより緩やかな戻りを反映している。

40

【0212】

ITT集団についての日9の結果は、PP集団からの結果と類似していた。全治療における日9の最初のpH測定は、一晚の絶食後の平均胃内pHが2.0~3.0であったことを示し、これは日1の最初のpHよりも高かった(1.0~2.0)(図2)。

【0213】

図4に示されるように、この試験の主要PD応答、すなわち、日9の胃内pH>4.0の%時間は、PN 400治療におけるエソメプラゾール量と共に増加した。しかし、エソメプラゾール量をPN 400において10から20mgに増加させた場合は、さらに大きな主要PD応答の増加が観察された(すなわち、40.9から76.5%へ)。エソメプラゾール量をPN 400において20から30mgに増加した場合では、胃内pH>

50

4.0は71.4から76.5%への小さい増加のみであった。

【0214】

副次的薬力学的評価項目：日1の胃内pH>4.0の%時間

日1の結果を表5に示す。胃内pH>4.0のLS平均%時間は、PN 400/E10の約13%~PN 400/E30の約28%の範囲であった。

【0215】

【表6】

表5：4.0以上の胃内pHである%時間一日1ーパープロトコル集団

治療	A PN 400/E30	B PN 400/E20	C PN 400/E10	D EC E20+ ナプロキセン
	N=25	N=25	N=24	N=25
pH >4.0の%時間				
平均(SD)	27.79(22.63)	20.50(16.61)	12.81(11.11)	21.34(13.63)
中央値	19.96	15.26	9.09	16.82
%CV	81	81	87	64
範囲	1.77 - 89.61	4.35 - 74.40	3.00 - 53.75	3.16 - 58.20
LS 平均(SE)	27.90(3.31)	20.58(3.31)	12.66(3.35)	21.51(3.31)
	A 対 D	B 対 D	C 対 D	
LS 平均差(SE)	6.39(3.18)	-0.92(3.18)	-8.85(3.22)	—
95%信頼区間	0.04 - 12.75	-7.28 - 5.43	-15.28 - -2.42	—

10

20

【0216】

日1の24時間にわたる平均pHデータを図2に示す。日1のpHプロファイルは、一晚の絶食後、いずれの治療前の平均ベースラインの胃内pHが1.0~2.0で低いことを示した。1日を通してpH4.0を超える3回のpH上昇があり、これは、1、6および11時間での食物摂取と関連していた。胃内pHの上昇は、全治療について各食事の約1時間後に起こった。治療の日1の初めの24時間を通して、食事の効果を超越する程度の胃内pHに対する効果はいずれの試験治療においてもほとんど認められなかった。

30

【0217】

他の薬力学的所見

日9のpH>3.0および>5.0の%時間の解析は、PP集団についての日9のpH>4.0の%時間の主要評価項目のものと統計的に類似のパターンをもたらし、PN 400/E30およびPN 400/E20は、EC E20+ナプロキセンよりも大きな制酸能力(acid-reducing capacity)を示し、これはLS平均差および95%CIに基づけばPN 400/E10よりも大きな能力であった。日1のpH>3.0および>5.0の%時間の解析結果は、PP集団に基づけば、日1のpH>4.0の%時間の主要評価効果の結果と類似していた。ITT集団の結果は、PP集団のものと類似していた。

40

【0218】

PN 400をBID投薬する場合、この投薬計画に対応する個々の時間間隔、すなわち、0~10時間および10~24時間を、日9の胃内pH>4.0の%時間について解析した。0~10時間について、PN 400/E30治療は、EC E20+ナプロキセン(71%)での治療よりも大きな胃内pH>4.0の%時間(84%)をもたらした

50

ことを、この結果が示した。PN 400 / E 20 はまた、胃内 pH > 4.0 の高い%時間 (79%) を有したが、結果は EC E 20 + ナプロキセン治療と統計的に有意な差ではなかった。PN 400 / E 30 および PN 400 / E 20 の BID 投薬はどちらも、10 ~ 24 時間の治療間隔で、EC E 20 + ナプロキセンでの治療 (47%) と比較して、より大きな胃内 pH > 4.0 の%時間 (それぞれ、71% および 66%) を有した。PN 400 / E 10 治療は、0 ~ 10 時間 (52%) および 10 ~ 24 時間 (33%) の両方の治療間隔で、EC E 20 + ナプロキセンでの治療と比較して、より低い胃内 pH > 4.0 の%時間を有した。

【0219】

薬物動態評価項目

日1に、PN 400 / E 30、PN 400 / E 20 および EC E 20 + ナプロキセンを終了する28人の被験者；および PN 400 / E 10 を終了する27人の被験者から得たエソメブラゾールおよびナプロキセン血漿プロファイルについて、PKデータ解析を行なった。

【0220】

日9に、PN 400 / E 30 および EC E 20 + ナプロキセンを終了する28人の被験者、ならびに PN 400 / E 20 および PN 400 / E 10 を終了する27人の被験者からのエソメブラゾールまたはナプロキセン血漿プロファイルについて、PKデータ解析を行なった。

【0221】

3つの異なるPN 400 治療後にエソメブラゾールについてのPKパラメータを決定し、そして各4つの治療後にナプロキセンについてのPKパラメータを決定し、このPKパラメータには、日1および日9のピーク血漿濃度 (C_{max})；日1および日9のピーク血漿濃度までの時間 (t_{max})；日1および日9の時間0から薬物濃度が測定可能な最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-t})；および可能な場合、日1および日9のAMおよびPM用量の両方後の消失半減期 (terminal half-life) ($t_{1/2}$) が含まれる。さらに、日1および日9に、時間0 (投薬時) からAM用量10時間後のAUC ($AUC_{0-10, am}$) および時間0 (投薬時) からPM用量14時間後のAUC ($AUC_{0-14, pm}$) ならびに一日の総AUC (AUC_{0-24}) を決定した。EC E 20 + ナプロキセン後のエソメブラゾールについてのPKパラメータには、日1および日9の両日のAM用量後の C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $t_{1/2}$ 、および AUC_{0-24} が含まれる。

【0222】

ナプロキセンおよびエソメブラゾールの両方についての以下のパラメータ： $C_{max, am}$ 、 $C_{max, pm}$ 、 $AUC_{0-10, am}$ 、 $AUC_{0-14, pm}$ 、および AUC_{0-24} についての日9対日1の比率の推定値および90% CI を決定するために、分散分析 (ANOVA) を使用して、統計解析を行なった。

【0223】

血漿エソメブラゾールおよびナプロキセン濃度時間データを、治療、試験の日および被験者によりリストアップする。平均値、SD、%CV、中央値、最小値および最大値を含む記述統計学を使用して、治療および試験の日の各公称の (または予定された) 採取時間により、濃度データを要約した。LLOQ (すなわち、エソメブラゾールについて 1 ng/mL 、およびナプロキセンについて $0.10 \mu\text{g/mL}$) を下回る血漿濃度は、記述統計学の計算上、0値として処理された。LLOQを下回る (BQL) 値を1またはそれ以上有する時点の平均/中央値は、その平均/中央値がアッセイのLLOQを下回らない限り報告し、下回る場合は、その値をBQLとして報告した。個々の被験者の血漿中濃度時間曲線を実際の採取時間に対してプロットし、そして平均/中央値の血漿中濃度時間曲線を治療による公称の採取時間に対してプロットした。

【0224】

WinNonlinバージョン4.1 (Pharsight Corporation

10

20

30

40

50

、Mountain View, CA)を使用して、各被検体の血漿中濃度時間データを、非コンパートメント解析に供した。各サンプルについての実際の採血時間を、PKデータ解析に使用した。BID投薬、すなわち、治療A、B、およびCにおけるエソメブラゾールまたは4つ全ての治療におけるナプロキセンから得られた被検体濃度について、AMおよびPM用量後に得られた血漿プロファイルについて別々にPK解析を行なった。従って、PM用量後の濃度時間プロファイルについての実際の投薬後採取時間は、PM用量の実際の投薬時間からの経過時間に基づいて計算された。

【0225】

PK解析について、各被検体の個々のプロファイルにおいてLLOQを下回る血漿濃度(BQL値)を以下のように処理した。その値がプロファイルに現れたのが、そのプロファイルの吸収相(absorptive phase)の間、すなわち、そのプロファイルにおいて最大濃度を観察する前である場合、0濃度の値を代入した。プロファイルの吸収相ではなく2つの測定可能な被検体濃度間に生じた単一のBQL値は、原則的に省かれた。2またはそれ以上のBQL値が連続してピーク時間後(または排出相の間)に生じた場合、そのプロファイルは、そのプロファイルの測定可能な被検体濃度が得られた最後の時点で終了したと決定した。

10

【0226】

日1および日9に、エソメブラゾールについて(各3つのPN400治療後)、およびナプロキセンについて(各4つの治療後)計算したPKパラメータには以下が含まれる: AM用量後($C_{max, am}$)およびPM用量後($C_{max, pm}$)に観察された最大血漿濃度; AM用量後($t_{max, am}$)およびPM用量後($t_{max, pm}$)のピーク血漿濃度までの時間; AM用量後($t_{lag, am}$)およびPM用量後($t_{lag, pm}$)の最初に測定可能な血漿濃度までの時間; WinNonlinにおいてリニアアップ(linear-up)およびログダウン(log-down)台形法を使用して計算した、AM用量後($AUC_{0-t, am}$)およびPM用量後($AUC_{0-t, pm}$)の時間0から薬物濃度が測定可能な最終時点(t_{last})までの血漿中濃度時間曲線下面積(AUC); データが認められる場合、少なくとも3つの時点を使用して、血漿薬物濃度時間曲線の見掛けの最終対数線形相(terminal log-linear phase)の傾きにより決定される見かけの一次消失速度定数(z_{am} および z_{pm}); データが認められる場合、AMおよびPM用量後の0.693/ z として決定される見かけの血中濃度半減期($t_{1/2}$)、すなわち、それぞれ、 $t_{1/2, am}$ および $t_{1/2, pm}$; 必要ならば、 t_{last} からAM用量10時間後までの z_{am} 推量を使用する外挿法を用いる時間0(AM用量の時間)からAM用量10時間後までのAUC($AUC_{0-10, am}$); 必要ならば、 t_{last} からPM用量14時間後までの z_{pm} 推量を使用する外挿法を用いる時間0(PM用量の時間)からPM用量14時間後までのAUC($AUC_{0-14, pm}$); および $AUC_{0-10, am} + AUC_{0-14, pm}$ として決定される時間0(AM用量の時間)からAM用量24時間後までの1日の総AUC(AUC_{0-24})。

20

30

【0227】

日1および日9に、治療DのエソメブラゾールについてAM用量後に計算したPKパラメータには、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $t_{1/2}$ および AUC_{0-24} が含まれた。上記と同じ方法を適用した。

40

【0228】

治療および試験の日に、ナプロキセンおよびエソメブラゾールの全PKパラメータについて記述統計学(平均、SD、%CV、中央値、最小値および最大値を含む)を計算した。幾何平均および関連95%信頼区間(CI)をまた、 t_{max} を除いて全PKパラメータについて計算した。

【0229】

以下のパラメータについての日9対日1の比率の推定値および関連90% CIを決定するために、ANOVAを使用して、統計解析を行なった: 各3つのPN400治療におけるエソメブラゾールデータについて、および各4つの治療におけるナプロキセンデータについて、 $C_{max, am}$ 、 $C_{max, pm}$ 、 $AUC_{0-10, am}$ 、 $AUC_{0-14, pm}$ 、および AUC_{0-24} 。治

50

療Dからのエソメブラゾールデータについて、 C_{max} および AUC_{0-24} についての日9対日1の比率を決定した。自然対数変換 C_{max} および AUC 値を解析に使用し、これによって、各パラメータについての幾何最小二乗平均比 (geometric least-squares mean ratio) を決定した。

【0230】

3つのPN400治療からのエソメブラゾールの $C_{max, am}$ 、 $C_{max, pm}$ 、 $AUC_{0-10, am}$ 、 $AUC_{0-14, pm}$ 、および AUC_{0-24} における用量比例性を、以下のような検出力モデルを使用して、日1および日9に別々に解析した：

$$y = a * (\text{用量})^b$$

$$\ln(y) = \ln(a) + b * \ln(\text{用量})$$

10

ここで、 y はPKパラメータ値であり、そして \ln は自然対数である。検出力モデルには、母数効果としての $\ln(\text{用量})$ および期間ならびに変量効果としての被験者が含まれた。

【0231】

エソメブラゾール

表6は、それぞれ、日1および日9のPN 400 / E30およびEC E20 + ナプロキセン治療を終えた28人の被験者ならびにPN 400 / E10治療を終えた27人の被験者；ならびに、日1および日9のPN 400 / E20治療を終えた28、および27人の被験者についてのエソメブラゾール血漿中濃度時間データについて行なった、PK解析からの結果を要約する。

20

【0232】

【表 7】

表 6 : エソメプラゾール薬物動態結果の要約

治療	日/ 投薬時間	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10, am} または AUC _{0-14, pm} (hr*ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	t _{1/2} (hr)
A PN 400/E30	1	487	0.50	591		0.892
	AM	(82)	(0.33-1.50)	(108)		(35)
	1	187	1.50	388	978	1.11
	PM	(132)	(0.33-4.00)	(137)	(115)	(62)
	9	1584	0.50	2779		1.26
	AM	(39)	(0.17-1.50)	(45)		(25)
	9	810	1.00	2066	4911	1.46
	PM	(59)	(0.33-8.00)	(53)	(42)	(34)
B PN 400/E20	1	292	0.50	350		0.846
	AM	(77)	(0.20-1.50)	(113)		(42)
	1	96.6	1.49	206	556	0.994
	PM	(104)	(0.33-3.00)	(141)	(119)	(55)
	9	715	0.50	1216		1.12
	AM	(52)	(0.17-1.50)	(69)		(33)
	9	428	0.75	919	2134	1.31
	PM	(73)	(0.33-3.00)	(84)	(74)	(42)
C PN 400/E10	1	138	0.33	148		0.810
	AM	(71)	(0.17-3.10)	(111)		(48)
	1	35.3	1.50	85.7	237	0.878
	PM	(84)	(0.33-3.00)	(179)	(133)	(50)
	9	278	0.33	368		0.860
	AM	(57)	(0.17-1.00)	(89)		(41)
	9	97.6	1.00	223	602	1.09
	PM	(136)	(0.33-2.00)	(134)	(103)	(47)

【 0 2 3 3 】

【表 8】

表 6 (続き)

D EC E20 + ナプロキセン	1	282	1.50	520	580	1.09
	AM	(66)	(1.00-16.0)	(64)	(67)	(44)
	9	435	1.50	1046	1212	1.27
	AM	(48)	(1.00-14.0)	(54)	(47)	(36)

値は、t_{max} (これは中央値 (範囲) である) を除く全てのパラメータについての平均 (% CV) である。

【 0 2 3 4 】

日 1 の P N 4 0 0 の経口投与後、エソメブラゾール濃度は、A M 用量 1 0 分後、および P M 用量 2 0 ~ 3 0 分後に測定可能となった。P M 用量後の血漿エソメブラゾール濃度は、両日ともに A M 用量後よりも低かった。エソメブラゾールの C_{max} および A U C は、日 1 の A M 用量後、ほぼ用量比例で増加したが、日 1 の P M 用量ならびに日 9 の A M および P M 用量後、用量比例を上回った。エソメブラゾール濃度は、各 P N 4 0 0 治療の日 1 よりも日 9 でかなり高かった。日 9 対日 1 の幾何最小二乗平均 A U C₀₋₂₄ 比は、P N 4 0 0 / E 3 0、P N 4 0 0 / E 2 0、および P N 4 0 0 / E 1 0 での治療について、それぞれ、7 . 1 3、4 . 1 0、および 2 . 2 6 であった。

【 0 2 3 5 】

E C E 2 0 + ナプロキセン治療後、最初に測定可能なエソメブラゾール濃度は、投薬の 0 . 5 ~ 1 . 5 時間後であった。E C E 2 0 + ナプロキセン治療群における E C E 2 0 に対して、P N 4 0 0 / E 2 0 治療群におけるエソメブラゾールの効果を評価するために、P N 4 0 0 / E 2 0 および E C E 2 0 + ナプロキセン治療群からの P K パラメータを比較した。日 1 のエソメブラゾール $C_{max, am}$ の平均値は、P N 4 0 0 / E 2 0 および E C E 2 0 + ナプロキセン治療とほぼ等しかった（それぞれ、2 9 2 および 2 8 2 n g / m L）。P N 4 0 0 / E 2 0 治療の日 1 の A U C₀₋₁₀ の平均値は、E C E 2 0 + ナプロキセン治療の約 3 分の 2 であった（それぞれ、3 5 0 対 5 2 0 h r · n g / m L）。しかし、日 9 の P N 4 0 0 / E 2 0 治療群についてのエソメブラゾール A U C₀₋₁₀ は、E C E 2 0 + ナプロキセン治療群よりも大きく（それぞれ、1 2 1 6 対 1 0 4 6 h r · n g / m L）、そして P N 4 0 0 / E 2 0 治療群についての $C_{max, am}$ は、E C E 2 0 + ナプロキセン治療群のほぼ 2 倍であった（それぞれ、7 1 5 対 4 3 5 n g / m L）。

10

20

【 0 2 3 6 】

4 つ全ての治療後の血漿エソメブラゾール濃度時間プロファイルの平均および中央値をプロットし、そして平均プロットを図 3 および 4 に示す。これらの図は、日 1 または日 9 の A M または P M 用量後のエソメブラゾール濃度が、P N 4 0 0 治療におけるエソメブラゾール量と共に増加したことを示す。さらに、日 1 および日 9 の両日の A M 用量後のエソメブラゾール濃度は、各 P N 4 0 0 治療の P M 用量後よりも高かった。E C E 2 0 + ナプロキセン治療後の平均プロファイルは、P N 4 0 0 と比較して、日 1 および日 9 の両日で遅れた吸収ピークを示す。さらに、E C E 2 0 + ナプロキセン治療後のピークエソメブラゾール濃度は、特に日 9 の P N 4 0 0 / E 2 0 後よりも低かった（約 5 0 % 低い）。

30

【 0 2 3 7 】

各治療群の日 1 および日 9 の A M および P M 用量後のエソメブラゾールの薬物動態パラメータを、以下の表 7 から 1 0 に要約する。

【 0 2 3 8 】

【表 9】

表 7 : 治療 A (PN 400/E30) についての試験の日および投薬時間によるエソメ
プラゾール薬物動態パラメータの要約

日	投薬 時間	統計	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	AUC _{0-10, am} または AUC _{0-14, pm} (hr*ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	t _{1/2} (hr)
1	AM n=28	平均	487		588	591		0.892
		%CV	82		109	108		35
		中央値	325	0.50	352	354		0.810
		最小値	52.1	0.33	59.4	61.0		0.520
		最大値	1400	1.50	3087	3087		1.96
1	PM n=28	平均	187		385	388	978	1.11
		%CV	132		138	137	115	62
		中央値	114	1.50	204	207	579	0.861
		最小値	21.1	0.33	37.4	40.3	101	0.593
		最大値	1290	4.00	2315	2315	5402	3.89
9	AM n=28	平均	1584		2778	2779		1.26
		%CV	39		46	45		25
		中央値	1560	0.50	2586	2586		1.18
		最小値	384	0.17	874	879		0.83
		最大値	3520	1.50	5841	5841		1.80
9	PM n=28	平均	810		1990	2066	4911	1.46 ^a
		%CV	59		57	53	42	34
		中央値	749	1.00	2090	2159	5488	1.38
		最小値	13.7	0.33	21.7	342	1519	0.75
		最大値	1970	8.00	4956	4956	9770	2.91

^a. n = 27

【 0 2 3 9 】

【表 10】

表8：治療B（PN 400/E20）についての試験の日および投薬時間によるエソメプラゾール薬物動態パラメータの要約

日	投薬時間	統計	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	$AUC_{0-10, am}$ または $AUC_{0-14, pm}$ (hr*ng/mL)	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1	AM n=28	平均	292		348	350		0.846
		%CV	77		114	113		42
		中央値	209	0.50	245	248		0.696
		最小値	47.1	0.20	57.0	58.1		0.434
		最大値	916	1.50	1971	1971		1.90
1	PM n=28	平均	96.6		203	206	556	0.994
		%CV	104		144	141	119	55
		中央値	71.7	1.49	106	108	362	0.844
		最小値	16.0	0.33	24.3	28.6	86.7	0.410
		最大値	439	3.00	1459	1459	3429	2.82
9	AM n=27	平均	715		1215	1216		1.12
		%CV	52		70	69		33
		中央値	700	0.50	947	948		1.03
		最小値	112	0.17	186	188		0.485
		Max	1300	1.50	2931	2931		1.82
9	PM n=27	平均	428		914	919	2134	1.31
		%CV	73		85	84	74	42
		中央値	373	0.75	603	642	1727	1.32
		最小値	30.5	0.33	59.3	63.5	288	0.686
		最大値	1300	3.00	2931	2931	5737	3.10

【表 1 1】

表9：治療C（PN 400/E10）についての試験の日および投薬時間によるエソメプラゾール薬物動態パラメータの要約

日	投薬時間	統計	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	AUC _{0-10, am} または AUC _{0-14, pm} (hr*ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	t _{1/2} (hr)
1	AM n=27	平均	138		143	148		0.810
		%CV	71		115	111		48
		中央値	123	0.33	84.8	105		0.703
		最小値	24.4	0.17	35.0	36.1		0.454
		最大値	370	3.10	882	882		2.21
1	PM n=27	平均	35.3		80.6	85.7 ^b	237 ^b	0.878 ^a
		%CV	84		188	179	133	50
		中央値	32.1	1.50	41.8	48.7	155	0.734
		最小値	4.2	0.33	8.40	9.80	45.9	0.593
		最大値	141	3.00	818	818	1700	2.67
9	AM n=27	平均	278		366	368		0.860
		%CV	57		90	89		41
		中央値	242	0.33	223	224		0.653
		最小値	33.0	0.17	41.0	42.6		0.526
		最大値	594	1.00	1284	1284		1.85
9	PM n=27	平均	97.6		215	223 ^b	602 ^b	1.09 ^b
		%CV	136		137	134	103	47
		中央値	42.2	1.00	69.9	76.9	306	0.944
		最小値	11.0	0.33	17.3	18.8	63.7	0.370
		最大値	554	2.00	1076	1080	2186	2.79

^a: n = 25 ; ^b: n = 26

【表 1 2】

表 1 0 : 治療 D (EC E 2 0 + ナプロキセン) についての試験の日および投薬時間による
 エソメプラゾール薬物動態パラメータの要約

日	投薬 時間	統計	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	$AUC_{0-10, \text{am}}$ (hr*ng/mL)	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1	AM n=28	平均	282		567	540 ^b	580 ^b	1.09 ^b
		%CV	66		68	60	67	44
		中央値	231	1.50	466	471	471	0.931
		最小値	1.1	1.00	143	143	144	0.633
		最大値	678	16.0	1777	1359	1777	2.56
9	AM n=28	平均	435		1136	1046	1212 ^b	1.27 ^a
		%CV	48		52	54	47	36
		中央値	453	1.50	1056	859	1123	1.16
		最小値	98.0	1.00	292	289	429	0.755
		最大値	939	14.0	2279	2217	2279	2.46

^a: n=25 ; ^b: n=26

【0 2 4 2】

ナプロキセン

表 1 1 は、それぞれ、日 1 および日 9 の PN 400 / E 30 および EC E 20 + ナプロキセン治療を終えた 28 人の被験者ならびに PN 400 / E 10 治療を終えた 27 人の被験者；ならびに、日 1 および日 9 の PN 400 / E 20 治療を終えた 28、および 27 人の被験者についてのナプロキセン血漿中濃度時間データについて行なった、PK 解析からの結果を要約する。

【0 2 4 3】

10

20

30

【表 1 3】

表 1 1

ナプロキセン薬物動態パラメータ

治療	日/ 投薬 時間	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-10, \text{am}}$ または $AUC_{0-14, \text{pm}}$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
A PN 400/E30	1	48.1	4.00	259		8.52
	AM	(53)	(2.00-10.0)	(56)		(25)
	1	68.9	14.0	471	730	12.1
	PM	(28)	(0.50-14.0)	(30)	(32)	(30)
	9	80.9	3.00	603		9.17
	AM	(23)	(0.00-8.00)	(21)		(21)
	9	76.2	10.4	648	1251	12.3
	PM	(23)	(0.00-14.0)	(20)	(16)	(27)
B PN 400/E20	1	44.4	4.00	231		8.75
	AM	(68)	(2.00-10.0)	(70)		(33)
	1	71.5	14.0	450	680	11.8
	PM	(26)	(0.00-14.0)	(33)	(36)	(28)
	9	86.2	3.00	607		9.42
	AM	(22)	(0.00-8.05)	(19)		(23)
	9	76.8	10.0	678	1275	11.3
	PM	(18)	(0.00-14.0)	(16)	(15)	(28)
C PN 400/E10	1	57.0	4.00	310		9.24
	AM	(31)	(2.00-10.0)	(35)		(42)
	1	68.6	10.0	508	819	12.7
	PM	(26)	(0.00-14.0)	(29)	(21)	(23)
	9	87.1	2.50	637		9.91
	AM	(21)	(0.00-8.00)	(17)		(26)
	9	78.6	14.0	672	1309	10.5
	PM	(17)	(1.50-14.0)	(19)	(15)	(23)

【 0 2 4 4 】

【表 1 4】

表1 1 (続き)

D EC E20 + ナプロキセン	1	65.5	1.50	409		8.85
	AM	(25)	(0.75-6.00)	(16)		(22)
	1	81.5	1.50	685	1094	15.4
	PM	(14)	(0.50-2.50)	(10)	(12)	(31)
	9	90.0	1.50	617		9.32
	AM	(19)	(0.50-4.00)	(12)		(23)
	9	86.5	1.50	769	1387	14.4
	PM	(13)	(0.75-4.00)	(10)	(10)	(17)

10

値は、 t_{max} (これは中央値 (範囲) である) を除く全てのパラメータについての平均 (%CV) である。

【0 2 4 5】

日1のPN 400の経口投与後、最初に測定可能なナプロキセン濃度は、AM用量約2時間後に生じた。ナプロキセンに対する血漿暴露は、3つのPN 400治療間で同程度であった。PN 400の反復投与後、日9対日1のナプロキセン濃度比は、ナプロキセンの半減期推量に基づいて期待された蓄積量と一致した。AMとPM用量間のナプロキセンAUCにおける変動性は、日1よりも日9でより小さく、これはナプロキセンレベルが反復投与によりほぼ定常状態になったことを示す。 C_{max} 値は、日9と比較して、日1のAMおよびPM用量間でよりやや可変であり、平均AMレベルは、日1の全ての治療についての平均PMレベルよりも低く、そして平均AMレベルは、日9の全ての治療についての平均PMレベルよりも少し高かった。

20

【0 2 4 6】

日1の治療Dの初めの (AM) 投薬後、血漿ナプロキセン濃度は、初めの採取時間、すなわち、投薬の10分後からAM用量24時間後 (またはPM用量の14時間) まで全ての被験者で測定可能であり、これは腸溶コーティングされていないナプロキセンの典型的な性能を示した。

30

【0 2 4 7】

4つ全ての治療後の血漿ナプロキセン濃度対時間プロファイルの平均および中央値を図5および6に示す。

【0 2 4 8】

各治療について、日1および日9のAMおよびPM用量後のナプロキセンのPKパラメータを、以下の表12から15に要約した。

【0 2 4 9】

【表 15】

表12：治療A（PN 400/E30）についての試験の日および投薬時間による
ナプロキセン薬物動態パラメータの要約

日	投薬時間	統計	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (hr*μg/mL)	AUC _{0-10, am} または AUC _{0-14, pm} (hr*μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (hr*μg/mL)	t _{1/2} (hr)
1	AM n=28	平均	48.1		259	259		8.52 ^a
		%CV	53		56	56		25
		中央値	53.2	4.00	339	339		7.86
		最小値	0.0	2.00	0.0	0.0		6.07
		最大値	82.5	10.0	428	428		13.8
1	PM n=28	平均	68.9		471	471	730	12.1 ^b
		%CV	28		30	30	32	30
		中央値	68.5	14.0	464	464	780	10.8
		最小値	31.9	0.50	190	190	190	7.16
		Max	114	14.0	716	716	1092	19.2
9	AM n=28	平均	80.9		603	603		9.17 ^c
		%CV	23		21	21		21
		中央値	80.0	3.00	568	568		9.31
		最小値	44.5	0.00	345	345		5.32
		Max	139	8.00	944	944		13.2
9	PM n=28	平均	76.2		648	648	1251	12.3 ^d
		%CV	23		20	20	16	27
		中央値	69.7	10.4	635	635	1269	12.0
		最小値	53.9	0.00	384	384	729	6.56
		Max	127	14.0	932	932	1744	22.1

^a n=17 ; ^b n=21 ; ^c n=26 ; ^d n=24。

【0250】

10

20

30

40

【表 16】

表13：治療B（PN 400/E20）についての試験の日および投薬時間による
ナプロキセン薬物動態パラメータの要約

日	投薬時間	統計	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-10, am}$ または $AUC_{0-14, pm}$ ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24} ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
1	AM n=28	平均	44.4		231	231		8.75 ^a
		%CV	68		70	70		33
		中央値	50.1	4.00	291	291		7.72
		最小値	0.00	2.00	0.00	0.0		6.07
		最大値	94.4	10.0	490	490		15.1
1	PM n=28	平均	71.5		450	450	680	11.8 ^b
		%CV	26		33	33	36	28
		中央値	69.4	14.0	443	443	756	10.9
		最小値	45.1	0.00	159	157	157	6.70
		最大値	110	14.0	831	831	977	18.7
9	AM n=27	平均	86.2		607	607		9.42 ^b
		%CV	22		19	19		23
		中央値	85.1	3.00	577	577		8.65
		最小値	53.5	0.00	378	378		5.48
		最大値	137	8.05	856	856		13.9
9	PM n=27	平均	76.8		668	678	1275	11.3 ^c
		%CV	18		16	16	15	28
		中央値	73.0	10.0	661	661	1306	10.9
		最小値	51.2	0.00	458	458	939	7.97
		最大値	116	14.0	847	847	1659	19.2

^a n=15、^b n=22、^c n=20

【0251】

【表 17】

表 14 : 治療 C (PN 400/E10) についての試験の日および投薬時間による
ナプロキセン薬物動態パラメータの要約

日	投薬時間	統計	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (hr*μg/mL)	AUC _{0-10, am} または AUC _{0-14, pm} (hr*μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (hr*μg/mL)	t _{1/2} (hr)
1	AM n=27	平均	57.0		310	310		9.24 ^a
		%CV	31		35	35		42
		中央値	60.3	4.00	339	339		7.88
		最小値	6.90	2.00	50.5	50.5		3.36
		最大値	88.2	10.0	488	488		21.8
1	PM n=27	平均	68.6		508	508	819	12.7 ^b
		%CV	26		29	29	21	23
		中央値	70.0	10.0	512	512	805	12.5
		最小値	30.0	0.00	271	271	454	6.93
		最大値	97.2	14.0	791	791	1225	20.2
9	AM n=27	平均	87.1		637	637		9.91 ^c
		%CV	21		17	17		26
		中央値	83.9	2.50	654	654		9.29
		最小値	45.0	0.00	332	332		6.88
		最大値	120	8.00	787	787		16.1
9	PM n=27	平均	78.6		672	672	1309	10.5 ^b
		%CV	17		19	19	15	23
		中央値	73.5	14.0	687	687	1328	9.98
		最小値	62.4	1.50	349	349	681	7.17
		最大値	109	14.0	953	953	1647	16.1

^a n = 22 ; ^b n = 25 ; ^c n = 23。

【 0 2 5 2 】

10

20

30

40

【表 18】

表15：治療D（EC E20+ナプロキセン）についての試験の日および投薬時間によるナプロキセン薬物動態パラメータの要約

日	投薬時間	統計	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (hr*μg/mL)	AUC _{0-10, am} または AUC _{0-14, pm} (hr*μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (hr*μg/mL)	t _{1/2} (hr)
1	AM n=28	平均	65.5		409	409		8.85 ^a
		%CV	25		16	16		22
		中央値	67.0	1.50	411	411		8.44
		最小値	39.9	0.75	293	293		6.17
		最大値	113	6.00	562	562		14.1
1	PM n=28	平均	81.5		685	685	1094	15.4
		%CV	14		10	10	12	31
		中央値	80.8	1.50	662	662	1068	14.7
		最小値	58.2	0.50	592	592	909	9.04
		最大値	107	2.50	855	855	1398	32.8
9	AM n=28	平均	90.0		617	617		9.32
		%CV	19		12	12		23
		中央値	87.0	1.50	619	619		9.39
		最小値	59.4	0.50	493	493		5.77
		最大値	126	4.00	793	793		15.4
9	PM n=28	平均	86.5		769	769	1387	14.4
		%CV	13		10	10	10	17
		中央値	89.6	1.50	760	760	1371	14.7
		最小値	67.3	0.75	619	619	1130	10.5
		最大値	123	4.00	930	930	1723	21.1

^a n = 27。

【0253】

薬力学測定に関連する薬物濃度または薬物動態

図7に示されるように、エソメブラゾールに対する平均総血漿暴露、すなわち、日9のAUC₀₋₂₄（定常状態暴露を示す）、と日9の胃内pH > 4.0の平均%時間（主要PD評価項目）との関係を、以下に定義される典型的な薬理学的最大反応（pharmacological maximal response）（E_{max}）モデルにより表し得る：

作用 = (E_{max} * AUC₀₋₂₄) / (EC50 + AUC₀₋₂₄)、ここで、

作用 = 日9の胃内pH > 4.0の平均%時間（エソメブラゾールAUC₀₋₂₄が0である場合、胃内pH > 4.0も0時間であると仮定する）

E_{max} = 最大作用

$EC50$ = 最大作用の 50 % を示すのに必要な血漿平均 AUC_{0-24}

E_{max} は、定常状態で 1 日の胃内 $pH > 4.0$ 時間の 90.4 % であると見積もられた。最大反応の半分（または 50 %）を達成するのに必要な AUC_{0-24} 値は、 $713 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ であると見積もられた。PN 400 / E20 後、PD 反応は、最大反応の約 80 % に達しており、これは PN 400 / E30 により達成されるものよりもわずかに低いだけであった（ E_{max} の 85 %）。

【0254】

PN 400 / E30 および PN 400 / E20 の反復投与は、 $EC E20$ + ナプロキセン（投薬約 1.5 時間後）よりもより早い胃内 pH の上昇の出現をもたらした（投薬約 1 時間後）（図 1）。

10

【0255】

図 8 A に示されるように、PN 400 からのナプロキセンの放出は、AM 用量の 1.5 ~ 2 時間後に生じた。ナプロキセンが PN 400 治療後のピーク濃度に吸収される前に、すでに、胃内 pH は $pH 4.0$ を優に上回る高レベルに達していた（図 8 A）。実際、食事の 1 時間前に行われた PN 400 / E20 の BID 計画により、胃内 pH は、24 時間の間の 70 % 以上で 4.0 以上を維持し、この間にこの日の全ての血漿ナプロキセン濃度の上昇が含まれる。

【0256】

対照的に、 $EC E20$ + ナプロキセンは、胃内 pH の上昇よりも前にピークナプロキセン濃度を示した（図 8 B）。実際、ピークナプロキセン濃度は投薬の 1 ~ 2 時間後に生じ、これは胃内 pH が最低である期間と一致していた（図 8 B）。

20

【0257】

実施例 2

PN 400、腸溶コーティングナプロキセン 500 mg + 腸溶コーティングエソメプラゾール 20 mg、腸溶コーティングナプロキセン 500 mg 単独、および腸溶コーティングエソメプラゾール 20 mg 単独の経口投与後の、健常者におけるナプロキセンおよびエソメプラゾール血漿レベルを評価するために、無作為化非盲検 4 - ウェイクロスオーバー試験を行った。この試験は、少なくとも 12 日間のウォッシュアウト期間を含む 4 回の単回投与治療期間からなる。被験者は、10 時間の一晚絶食後、バランスの取れた治療シーケンスを含む無作為化スケジュールに基づいたクロスオーバー形式で、以下の各 4 つの治療の単回投与を受けた。

30

【0258】

【表 19】

治療	試験薬物
A	PN 400（遅延放出ナプロキセン 500mg / 即時放出型エソメプラゾール 20mg）錠剤
B	EC ナプロキセン (EC NAPROSYN®) 500mg 錠剤 + EC エソメプラゾール (NEXIUM®) 20mg カプセル剤
C	EC ナプロキセン 500mg 錠剤 (EC NAPROSYN®)
D	EC エソメプラゾール 20mg カプセル剤 (NEXIUM®)

40

EC = 腸溶コーティング

【0259】

各治療後、投薬後 72 時間にわたる頻回採血の解析から、ナプロキセンの血漿濃度対時間プロファイルを得た。治療 A（PN 400）、治療 B（EC ナプロキセン + EC エソメプラゾール）、および治療 D（EC エソメプラゾール単独）後、投薬後 12 時間にわた

50

る採血の解析から、エソメブラゾールの血漿濃度時間プロファイルを得た。

【0260】

非コンパートメント法を使用して、血漿濃度対時間プロファイルからナプロキセンおよびエソメブラゾールの薬物動態 (PK) パラメータを決定した。PK パラメータには、最大血漿濃度 (C_{max})、最大濃度までの時間 (t_{max})、吸収における遅延時間 (t_{lag})、時間 0 から薬物濃度が測定可能な最終時点までの血漿濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-t})、外捜法を用いた時間 0 から無限までの AUC (AUC_{0-inf})、薬物濃度が測定可能な最終時点から無限までを外捜する AUC_{0-inf} の % ($\%AUC_{extrap}$)、および終末相消失半減期 (terminal elimination half-life) ($t_{1/2}$) が含まれた。

10

【0261】

治療 A 対治療 B、および治療 A 対治療 D についてのエソメブラゾールの AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、および C_{max} の比率により、PN 400 からのエソメブラゾールの相対的バイオアベイラビリティを決定した。治療 A 対治療 B、および治療 A 対治療 C についてのナプロキセンの AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、および C_{max} の比率により、PN 400 からのナプロキセンの相対的バイオアベイラビリティを決定した。母数効果としてのシーケンス、期間、および治療、ならびに変量効果としてのシーケンス内の被験者を用いて、 \log_e -変換パラメータの分散分析 (ANOVA) から比率を見積もった。各治療比較についての治療と AUC および C_{max} に対する関連 90% 信頼区間との幾何最小二乗平均 (GLSM) 比を計算した。

20

【0262】

全員で 40 人の被験者が登録され、そして 37 人の被験者が、4 つ全ての治療を受けて計画通りに研究を終えた。血漿濃度時間プロファイルは、それぞれ、治療 A、B、C、および D を終えた 38 人、39 人、39 人、および 39 人の被験者から入手できた。5 人の被験者が、1 または 3 の投薬期間の間、投薬前血漿サンプルにおいて、測定可能なナプロキセン濃度 ($> 0.1 \mu g/mL$) を有した。最も大きな測定可能な投薬前濃度は、各プロファイルにおける最大濃度の 5% 未満であり、そしてこれらは PK パラメータ推定値にほとんど影響を与えないので、PK 解析に含まれた。しかし、2 人の被験者 (被験者 1003 および 1018) は、1 または 3 つ全ての投薬期間において、プロファイルの最大濃度の $> 5\%$ である測定可能な投薬前ナプロキセン濃度を有した。これら 2 人の被験者において、各プロファイルにおける各時点でのナプロキセン濃度は、測定濃度から残留濃度を減算することにより補正した (時間 0 (投薬前) 濃度からの減衰曲線に基づいて計算した)。その後、PK データ解析は、これら 2 人の被験者において補正されたナプロキセン濃度に基づいた。

30

【0263】

一般に、血漿ナプロキセン濃度は、治療 A を受けた大多数の被験者において、投薬 2 時間後の前、または治療 B または C を受けた大多数の被験者において、投薬後 1.5 時間前の採取時間では測定可能でなかった。血漿ナプロキセン濃度は、各治療後、全ての被験者において投薬 72 時間後まで測定可能であった。3 つ全ての治療は、非常に類似した血漿ナプロキセンプロファイルの平均 / 中央値を示し、治療 A (PN 400) は、わずかに右方向にシフトした (遅延した) プロファイルを示す (図 9 を参照のこと)。

40

【0264】

1 人の被験者を除いて 1 つの投薬期間において、投薬前血漿サンプルのどれもが定量化可能なエソメブラゾール濃度を有さなかった (全て $< 1 ng/mL$ であった)。治療 A (PN 400) 後、概ね、38 人の被験者のうち 32 人において、最初の採取時間 (投薬 10 分後) で血漿エソメブラゾール濃度が血漿中に直ちに現れた。治療 A の投薬 20 分後、全ての被験者において、血漿エソメブラゾール濃度は測定可能であった。しかし、治療 B または D 後、血漿エソメブラゾール濃度は、概ね、投薬 0.75 ~ 1.0 時間後まで測定可能でなかった。血漿において測定可能なエソメブラゾール濃度の持続時間は、治療 A 後の約 8 時間であり、そして治療 B または D の投薬後の 10 ~ 11 時間までであった。

50

【 0 2 6 5 】

被験者 1 0 3 6 (治療 B を受けた) および被験者 1 0 3 7 (治療 D を受けた) について、期間 4 の間に採取された投薬 8 時間後サンプルは、心ならずも取り違えられたようであった。しかし、このサンプル取り違えの可能性は証明できなかったので、両方の被験者において、この時点を含めたり、除外したりすることにより P K データ解析を実施した。治療 A (P N 4 0 0) では、エソメブラゾール血漿プロファイルにおいて即時放出型特性を示し、そして治療 B および D では、右方向にシフトした曲線でエソメブラゾール血漿プロファイルにおいて遅延放出特性を示した (図 1 0 を参照のこと) 。

【 0 2 6 6 】

治療によるナプロキセンおよびエソメブラゾールの P K パラメータの要約を以下の表 1 6 および 1 7 に示す。

【 0 2 6 7 】

【 表 2 0 】

表 1 6 : 治療によるナプロキセン P K パラメータの要約

治療	統計	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (hr* $\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-inf} (hr* $\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (hr)
A PN 400 (N=38)	平均	66.9	6.15	1.98	1226	1326	18.9
	%CV	22	58	53	15	17	14
	中央値	66.2	5.25	1.50	1232	1324	19.0
	最小値	37.8	2.50	0.00	664	683	9.20
	最大値	97.0	20.2	5.00	1644	1804	26.8
B EC ナプロキセン + EC Eso (N=39)	平均	74.3	4.95	1.22	1263	1374	19.6
	%CV	22	96	88	15	17	14
	中央値	74.0	3.50	1.00	1254	1359	18.8
	最小値	38.7	0.75	0.00	908	985	13.1
	最大値	114	24.0	4.00	1863	2107	26.1
C EC ナプロキセン (N=39)	平均	75.3	4.99	1.69	1266	1375	19.4
	%CV	20	85	69	15	16	11
	中央値	77.7	4.00	1.50	1245	1345	19.6
	最小値	35.2	1.50	0.00	882	894	12.4
	最大値	96.0	24.0	4.50	1800	2028	26.2

E s o = エソメブラゾール

【 0 2 6 8 】

10

20

30

40

【表 2 1】

表 1 7 : 治療によるエソメプラゾールPKパラメータの要約

治療	統計	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{lag} (hr)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	t _{1/2} (hr)
A PN400 (N=38)	平均	425	0.51	0.03	465	467	0.971
	%CV	81	49	234	91	91	45
	中央値	267	0.45	0.00	301	302	0.881
	最小値	58.1	0.33	0.00	104	107	0.600
	最大値	1330	1.50	0.17	1940	1949	3.67
B EC ナプロキセン +EC Eso (N=39)	平均	432	2.50	0.91	801	803	0.945
	%CV	48	54	134	79	79	49
	中央値	369	2.50	0.75	626	628	0.873
	最小値	1.10	1.00	0.00	230	233	0.530
	最大値	897	9.00	8.00	3840	3871	3.29
D EC エソメプラゾール (N=39)	平均	455	2.43	0.87	806	815	0.936
	%CV	40	34	47	78	81	44
	中央値	425	2.50	0.75	607	609	0.915
	最小値	176	0.75	0.33	279	280	0.538
	最大値	915	4.50	2.00	3707	3924	2.86

E s o = エソメプラゾール

【 0 2 6 9 】

P N 4 0 0 の経口投薬後、エソメプラゾールはわずかな遅延時間もなく直ちに吸収された。予想通りに、E C エソメプラゾール単独またはE C ナプロキセンとの組み合わせ投与後、エソメプラゾールの遅延吸収があった。E C エソメプラゾール製剤の投与後のエソメプラゾールの t_{max} の中央値は、エソメプラゾールの即時放出型製剤を含む P N 4 0 0 の投与後よりも約 2 時間長かった。エソメプラゾールの C_{max} および A U C 値において、被験者間の大きな変動性はあったが、全ての治療について t_{1/2} の値ではなかった。

【 0 2 7 0 】

全ての治療比較について、ナプロキセンおよびエソメプラゾールのバイオアベイラビリティパラメータの統計解析結果を、以下の表 1 8 ~ 2 0 に示す。

【 0 2 7 1 】

【表 2 2】

表 1 8 : 治療間のナプロキセンのバイオアベイラビリティパラメータの統計
解析の要約 (全被験者)

PK パラメータ	治療比較 GLSM 比 (90%信頼区間)		
	A/C	B/C	A/B
AUC _{0-inf} (hr*µg/mL)	0.968 (0.937, 1.000)	1.000 (0.968, 1.032)	0.968 (0.938, 1.000)
AUC _{0-t} (hr*µg/mL)	0.971 (0.942, 1.001)	0.999 (0.970, 1.029)	0.972 (0.943, 1.002)
C _{max} (µg/mL)	0.886 (0.823, 0.954)	0.984 (0.915, 1.058)	0.901 (0.837, 0.970)

GLSM=幾何最小二乗法平均

【0 2 7 2】

プロファイルの C_{max} が投薬前ナプロキセン濃度 > 5 % である 2 人の被験者 (1 0 0 3 および 1 0 1 8) を除くことにより、以下の表 1 9 に示され得るように、類似の結果が得られた。

【0 2 7 3】

【表 2 3】

表 1 9 : 治療間のナプロキセンのバイオアベイラビリティパラメータの
統計解析の要約 (被験者 1 0 0 3 および 1 0 1 8 を除く)

PK パラメータ	治療比較 GLSM 比 (90%信頼区間)		
	A/C	B/C	A/B
AUC _{0-inf} (hr*µg/mL)	0.985 (0.960, 1.011)	1.003 (0.978, 1.029)	0.981 (0.956, 1.007)
AUC _{0-t} (hr*µg/mL)	0.986 (0.963, 1.009)	1.001 (0.978, 1.024)	0.985 (0.962, 1.009)
C _{max} (µg/mL)	0.855 (0.803, 0.911)	0.966 (0.907, 1.028)	0.886 (0.832, 0.944)

GLSM=幾何最小二乗法平均

【0 2 7 4】

【表 2 4】

表 2 0 : 治療間のエソメプラゾールのバイオアベイラビリティパラメータ
の統計解析の要約

PK パラメータ	治療比較		
	GLSM 比		
	(90%信頼区間)		
	A/D	B/D	A/B
AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)	0.492 (0.424, 0.571)	0.979 (0.843, 1.14)	0.502 (0.432, 0.585)
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	0.491 (0.422, 0.570)	0.981 (0.843, 1.14)	0.500 (0.429, 0.583)
C_{max} (ng/mL)	0.715 (0.536, 0.955)	0.826 (0.620, 1.10)	0.866 (0.648, 1.16)

GLSM=幾何最小二乗法平均

【0 2 7 5】

全ての治療比較について、ナプロキセンの AUC_{0-inf} および C_{max} の幾何最小二乗法平均 (GLSM) 比の 90% 信頼区間 (CI) は、0.80 ~ 1.25 限界の範囲内にあり、これはナプロキセンバイオアベイラビリティパラメータに関して、治療間の生物学的同等性を示した。

【0 2 7 6】

治療 B 対治療 D について、エソメプラゾールの AUC_{0-inf} の GLSM 比 (試験 / 参照) の 90% CI は、0.80 ~ 1.25 限界の範囲内にあり、これは EC エソメプラゾール (ナプロキセンを併用するか、または併用しない) での 2 つの治療についてのエソメプラゾール AUC 値が生物学的に同等であることを示した。推定値および 90% CI に基づいて、治療 A (PN 400 中即時放出型エソメプラゾール) について、エソメプラゾールの AUC_{0-inf} は、単回投薬後の治療 B または D (すなわち、EC エソメプラゾール) よりも約 50% 低かった。

【0 2 7 7】

有害 (adverse) 事象 (AE) の概説を以下の表 2 1 に表示する。重篤な有害事象 (SAE) もなく、また AE による脱落もなかった。全ての AE の罹患率は、治療 C の 3% から治療 B の 15% の範囲であった。最も頻度の高い AE は、目眩、頭痛、および吐き気または咽喉の疼痛であった。ほとんどの AE において、重症度は軽度であった。

【0 2 7 8】

【表 2 5】

表 2 1 : 有害事象の概説-安全性集団

治療	A	B	C	D
	PN 400	EC Nap+ EC Eso	EC Nap	EC Eso
	N=38	N=39	N=39	N=39
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
少なくとも1の有害事象を有する被験者	3(8)	6(15)	1(3)	2(5)
少なくとも1の重篤な有害事象を有する被験者	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
有害事象による脱落	0	0	0	0

10

EC=腸溶コーティング；Na p=ナプロキセン；E s o=エソメプラゾール
 A=PN 400=ナプロキセン 500mg/エソメプラゾール 20mg
 B=EC Nap+EC Eso=腸溶コーティングナプロキセン 500mg
 +腸溶コーティングエソメプラゾール 20mg
 C=EC Nap=腸溶コーティングナプロキセン 500mg
 D=EC Eso=腸溶コーティングエソメプラゾール 20mg

20

【0 2 7 9】

器官別大分類（SOC）によりAEデータを要約し、そして以下の表22に示す。総合的な発生率は、他の治療（3～8%）よりも治療B（15%）が特に大きかった。治療期間あたり1人より多い被験者で生じたAEは、目眩（これは、治療Bで2人の被験者（5%）で生じた）；頭痛（これは、治療Bで2人の被験者で生じた）；および咽喉の疼痛（これは、治療Bで3人（8%）の被験者で生じた）のみであった。

30

【0 2 8 0】

【表 2 6】

表 2 2 : 治療により発現した有害事象—安全性集団

器官別大分類 有害事象	A	B	C	D	
	PN 400	EC Nap+ EC Eso	EC Nap	EC Eso	
	N=38	N=39	N=39	N=39	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
少なくとも1の有害事象を有する被験者	3(8)	6(15)	1(3)	2(5)	10
神経系疾患	2(5)	3(8)	0	2(5)	
目眩	1(3)	2(5)	0	1(3)	
頭痛	0	2(5)	0	1(3)	
失神	1(3)	0	0	0	
全身性障害および投与部位状態	1(3)	1(3)	1(3)	0	
胸部不快感	0	0	1(3)	0	
嚢胞	1(3)	0	0	0	20
疼痛	0	1(3)	0	0	
発熱	0	1(3)	0	0	
呼吸器、胸部および縦隔の障害	0	3(8)	0	0	
咽喉の疼痛	0	3(8)	0	0	
咳	0	1(3)	0	0	
胃腸障害	0	1(3)	0	0	
吐き気	0	1(3)	0	0	30
損傷、中毒、処置合併症	1(3)	0	0	0	
頭部外傷	1(3)	0	0	0	

EC=腸溶コーティング；Nap=ナプロキセン；Eso=エソメプラゾール

A=PN 400=ナプロキセン 500mg/エソメプラゾール 20mg

B=EC Nap+EC Eso =腸溶コーティングナプロキセン 500mg+
腸溶コーティングエソメプラゾール 20mg

C=EC Nap=腸溶コーティングナプロキセン 500mg

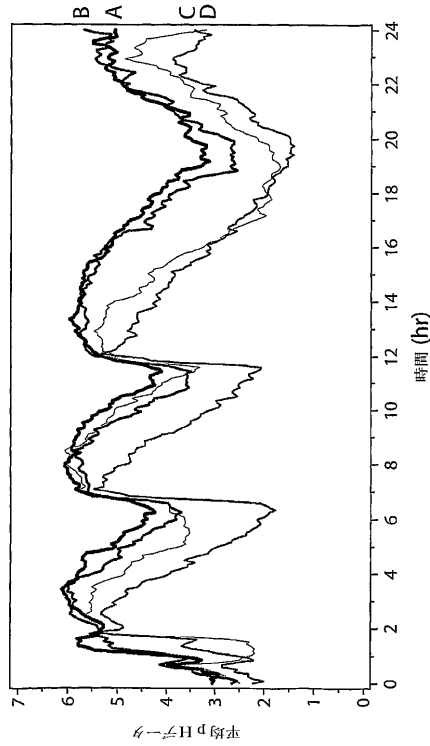
D=EC Eso=腸溶コーティングエソメプラゾール 20

40

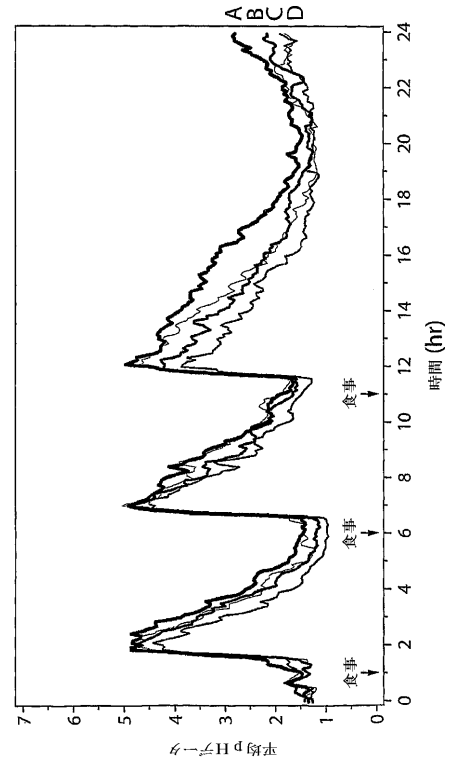
【0281】

治験責任医師によって治療関連として判断されたAEは、一人の被験者における吐き気、目眩および頭痛ならびに別の被験者における頭痛および発熱のみであり、それぞれ治療B中に生じた。

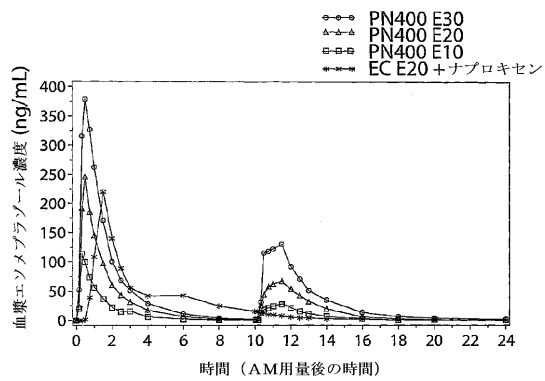
【図 1】



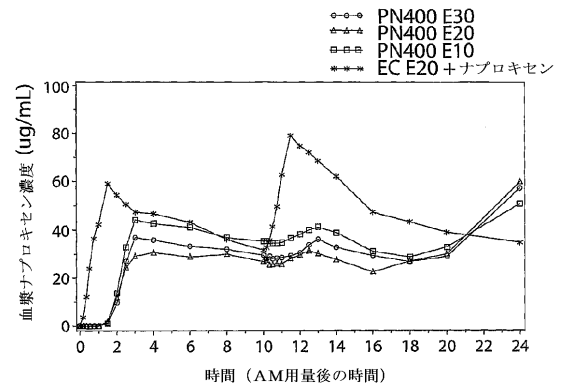
【図 2】



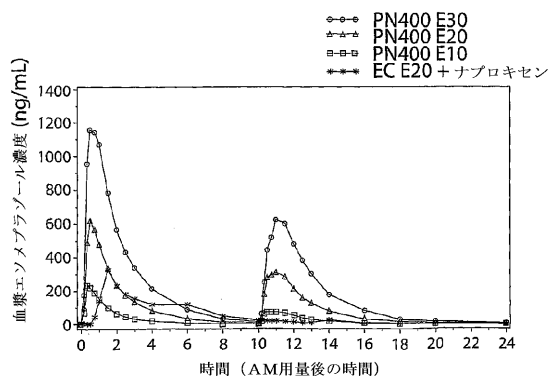
【図 3】



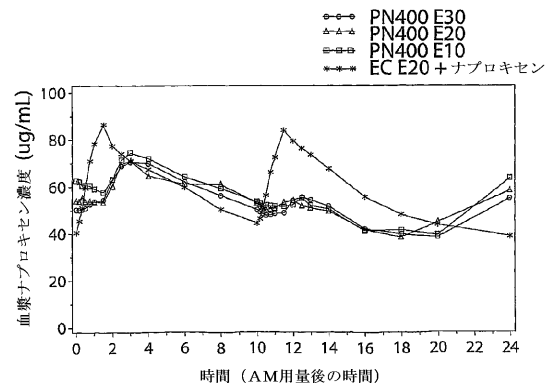
【図 5】



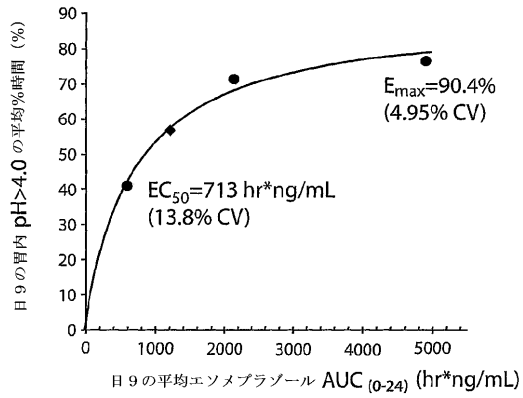
【図 4】



【図 6】

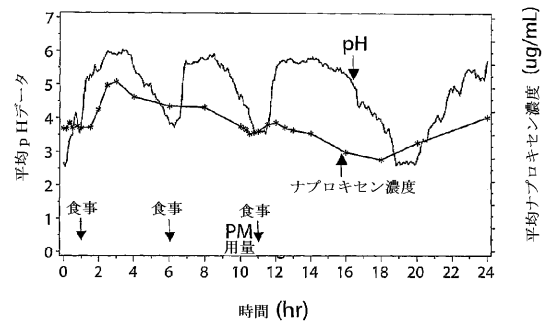


【 図 7 】

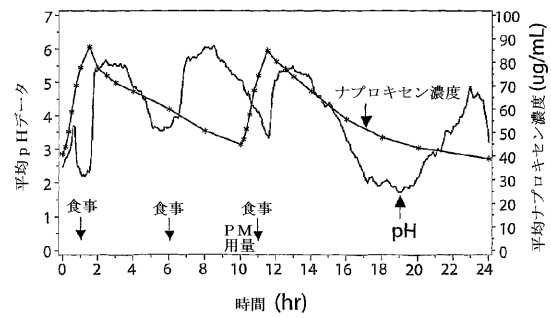


— 予測したデータ
 ● 測定データ, PN 400 製剤
 ◆ 測定データ, EC エソメプラゾール 20 mg

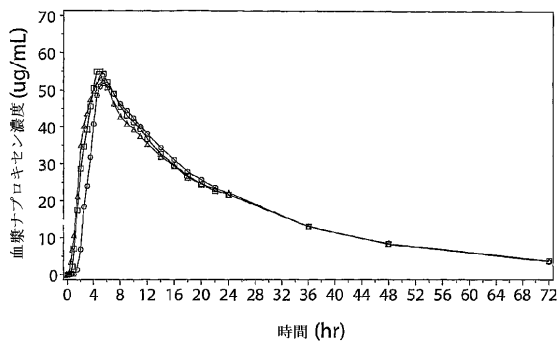
【 図 8 A 】



【 図 8 B 】

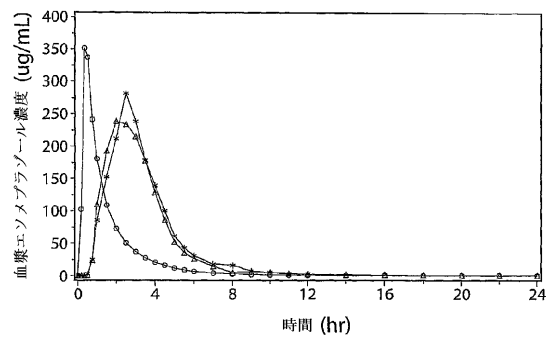


【 図 9 】



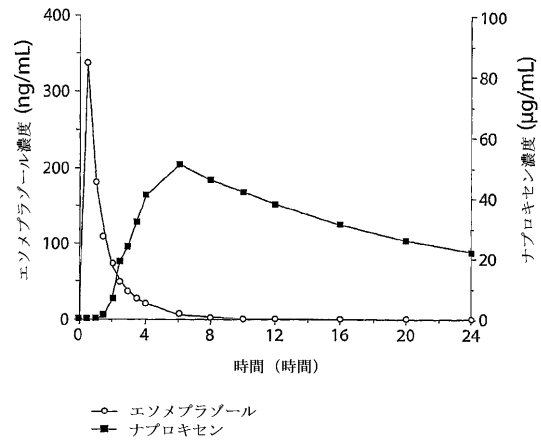
○ ○ ○ A: PN400
 △ △ △ B: EC ナプロキセン 500 mg + EC Eso 20 mg
 □ □ □ C: EC ナプロキセン 500 mg

【 図 10 】



○ ○ ○ A: PN400
 △ △ △ B: EC ナプロキセン 500 mg + EC Eso 20 mg
 □ □ □ C: EC ナプロキセン 500 mg
 ◆ ◆ ◆ D: EC Eso 20 mg

【図 1 1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K31/192 A61K31/4439 A61P19/02 A61P1/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANONYMOUS: "PK Study to Evaluate Esomeprazole Plasma Levels Following Administration of PN 400" INTERNET ARTICLE, 11 February 2008 (2008-02-11), XP002553435 Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00599404 the whole document	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 November 2009		13/11/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlean 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051108

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ANONYMOUS: "Study Evaluating the Bioavailability of Naproxen 500 mg in Three Formulations"</p> <p>INTERNET ARTICLE, 11 May 2008 (2008-05-11), XP002553436</p> <p>Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00665743</p> <p>the whole document</p>	1-20
X	<p>ANONYMOUS: "A 12-Month, Phase 3, Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Long-Term Safety of PN 400"</p> <p>INTERNET ARTICLE, 11 September 2007 (2007-09-11), XP002553437</p> <p>Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00527904</p> <p>the whole document</p>	1-20
Y	<p>US 2005/249811 A1 (PLACHETKA JOHN R [US]) 10 November 2005 (2005-11-10) paragraphs [0012] - [0014], [0017], [0055]; examples 5,6</p>	1-20
Y	<p>US 2008/031950 A1 (SESHA RAMESH [US]) 7 February 2008 (2008-02-07) paragraph [0006]</p>	1-20
Y	<p>GOLDSTEIN J L ET AL: "116 A Single Tablet Multilayer Formulation of Enteric-Coated Naproxen Coupled with Non-Enteric-Coated OMEPRAZOLE Is Associated with a Significantly Reduced Incidence of Gastric Ulcers vs. Enteric-Coated Naproxen: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study"</p> <p>GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 134, no. 4, 1 April 2008 (2008-04-01), pages A-19, XP023431895 ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2008-04-01] the whole document</p>	1-20

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051108

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>MINER P B ET AL: "T1969 Gastric Acid Suppression with PN400, a Single-Tablet, Multilayer, Fixed-Dose Formulation Combining An Immediate-Release Esomeprazole Layer and An Enteric-Coated (EC) Naproxen Core"</p> <p>GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA,</p> <p>vol. 136, no. 5, 1 May 2009 (2009-05-01), pages A-611, XP026113363</p> <p>ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2009-05-01] the whole document</p> <p>-----</p>	1-20
P,X	<p>MINER P B ET AL: "T1972 Pharmacokinetics of Naproxen and Esomeprazole in PN400, a Single-Tablet, Multilayer Formulation of Enteric-Coated Naproxen Coupled with Immediate-Release Esomeprazole"</p> <p>GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA,</p> <p>vol. 136, no. 5, 1 May 2009 (2009-05-01), pages A-612, XP026113366</p> <p>ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2009-05-01] the whole document</p> <p>-----</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/051108

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005249811	A1	10-11-2005	NONE
US 2008031950	A1	07-02-2008	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 K 9/24 (2006.01)		A 6 1 K 9/24	

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

(72) 発明者 ブライアン・オート
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン

(72) 発明者 エフェラルデウス・オールレマンス
 アメリカ合衆国ノースカロライナ州 . 2 7 5 1 7 . チャペルヒル . ローリーロード 1 4 1 4 . ポーゼン・インコーポレイテッド

(72) 発明者 ジョン・アール・プラチエトカ
 アメリカ合衆国ノースカロライナ州 . 2 7 5 1 7 . チャペルヒル . ローリーロード 1 4 1 4 . ポーゼン・インコーポレイテッド

(72) 発明者 マーク・ソステクク
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン

F ターム (参考) 4C076 AA40 BB01 CC01 CC04 CC09
 4C086 AA01 AA02 BC39 GA01 GA07 GA08 MA35 NA05 NA06 NA12
 ZA08 ZA96 ZB11
 4C206 AA01 AA02 DA22 MA55 NA05 NA06 NA12 ZA08 ZA96 ZB11