

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5555634号
(P5555634)

(45) 発行日 平成26年7月23日 (2014. 7. 23)

(24) 登録日 平成26年6月6日 (2014. 6. 6)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/714	(2006. 01)	A 6 1 K 31/714	
A 6 1 K 9/20	(2006. 01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 47/12	(2006. 01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 3/02	(2006. 01)	A 6 1 P 3/02	1 0 4

請求項の数 25 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2010-532292 (P2010-532292)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月31日 (2008. 10. 31)
 (65) 公表番号 特表2011-502997 (P2011-502997A)
 (43) 公表日 平成23年1月27日 (2011. 1. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/082064
 (87) 国際公開番号 W02009/059188
 (87) 国際公開日 平成21年5月7日 (2009. 5. 7)
 審査請求日 平成23年10月26日 (2011. 10. 26)
 (31) 優先権主張番号 60/984, 898
 (32) 優先日 平成19年11月2日 (2007. 11. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/020, 108
 (32) 優先日 平成20年1月9日 (2008. 1. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510121684
 エミスフェア テクノロジーズ インコー
 ポレイティッド
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
 7 9 2 7 シダー ノルズ シャープ 2 O
 O シダー ノルズ ロード 2 4 O
 (74) 代理人 100096699
 弁理士 鹿嶋 英實
 (72) 発明者 カステリ クリスティーナ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 O 5
 9 1 タリータウン オールド ソウ ミ
 ル リバー ロード 7 6 5 シーオー
 エミスフェア テクノロジーズ インコー
 ポレイティッド

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビタミンB₁₂欠乏症を治療するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(1) ビタミンB₁₂と、(2) N - [8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] カ
 プリル酸及びその薬学的に許容される塩から選択された化合物と、を含む、被験対象のビ
 タミンB₁₂欠乏症を治療するための錠剤であって、

該錠剤は、前記被験対象の胃腸管において吸収されることを特徴とする、被験対象のビ
 タミンB₁₂欠乏症を治療するための錠剤。

【請求項 2】

前記被験対象が既存の経口ビタミンB₁₂治療では反応しなかったことを特徴とする請
 求項 1 記載の錠剤。

【請求項 3】

約 0 . 0 1 ~ 2 5 m g のビタミンB₁₂及び約 1 ~ 6 0 0 m g の N - [8 - (2 - ヒド
 ロキシベンゾイル) アミノ] カプリル酸のモノナトリウム塩を含むことを特徴とする請求
 項 1 記載の錠剤。

【請求項 4】

約 0 . 0 2 ~ 2 5 m g のビタミンB₁₂を含むことを特徴とする請求項 1 記載の錠剤。

【請求項 5】

約 0 . 1 ~ 2 0 m g のビタミンB₁₂を含むことを特徴とする請求項 1 記載の錠剤。

【請求項 6】

約 0 . 5 m g のビタミンB₁₂及び約 1 7 . 5 m g の N - [8 - (2 - ヒドロキシベン

ゾイル) アミノ] カプリル酸のモノナトリウム塩を含むことを特徴とする請求項 1 記載の錠剤。

【請求項 7】

ビタミン B₁₂ と N - [8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] カプリル酸のモノナトリウム塩の重量比が約 2 : 1 ~ 1 : 700であることを特徴とする請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 8】

前記重量比は、約 1 : 2 ~ 1 : 600であることを特徴とする請求項 7 に記載の錠剤。

【請求項 9】

前記重量比は、約 1 : 3 ~ 1 : 20であることを特徴とする請求項 7 に記載の錠剤。

10

【請求項 10】

前記重量比は、約 1 : 4であることを特徴とする請求項 7 に記載の錠剤。

【請求項 11】

前記重量比は、約 1 : 500 ~ 1 : 700であることを特徴とする請求項 7 に記載の錠剤。

【請求項 12】

担体、賦形剤、乳化剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭剤、希釈剤、着色剤、可溶化剤の少なくとも 1 つ又はこれらの化合物をさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 13】

(1) ビタミン B₁₂ と、(2) N - [8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] カプリル酸及びその薬学的に許容される塩から選択された化合物と、を含む、胃腸管において吸収される錠剤。

20

【請求項 14】

約 0.01 ~ 25 mg のビタミン B₁₂ 及び約 50 ~ 600 mg の N - [8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] カプリル酸のモノナトリウム塩を含むことを特徴とする請求項 13 記載の錠剤。

【請求項 15】

約 0.02 ~ 20 mg のビタミン B₁₂ を含むことを特徴とする請求項 13 記載の錠剤。

【請求項 16】

前記錠剤は、約 0.1 ~ 10 mg のビタミン B₁₂ を含むことを特徴とする請求項 13 記載の錠剤。

30

【請求項 17】

前記錠剤は、約 1 ~ 15 mg のビタミン B₁₂ 及び約 50 ~ 200 mg の N - [8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] カプリル酸のモノナトリウム塩を含むことを特徴とする請求項 13 記載の錠剤。

【請求項 18】

担体、賦形剤、乳化剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭剤、希釈剤、着色剤、可溶化剤の少なくとも 1 つ又はこれらの化合物をさらに含むことを特徴とする請求項 13 記載の錠剤。

【請求項 19】

該錠剤は、該被験対象に対し該錠剤を経口投与する際、該ビタミン B₁₂ の T_{max} が低下するような効果的な量の N - [8 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] カプリル酸のモノナトリウム塩を含むことを特徴とする請求項 1 記載の錠剤。

40

【請求項 20】

該被験対象は、ヒトであることを特徴とする請求項 1 記載の錠剤。

【請求項 21】

該被験対象に対し該錠剤を経口投与する際、該錠剤は、該ビタミン B₁₂ の平均 T_{max} が 0.50 時間を示すことを特徴とする請求項 19 記載の錠剤。

【請求項 22】

該錠剤は、該被験対象に対し該錠剤を経口投与する際、該ビタミン B₁₂ の T_{max} が

50

低下するような効果的な量のN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸のモノナトリウム塩を含むことを特徴とする請求項13記載の錠剤。

【請求項23】

経口投与する際、該錠剤は、該ビタミンB₁₂の平均Tmaxが0.50時間を示すことを特徴とする請求項22記載の錠剤。

【請求項24】

約0.1~1.5mgのビタミンB₁₂及び25~100mgのN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸のモノナトリウム塩を含むことを特徴とする請求項1記載の錠剤。

【請求項25】

約0.1~1.5mgのビタミンB₁₂及び25~100mgのN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸のモノナトリウム塩を含むことを特徴とする請求項13記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、ビタミンB₁₂欠乏症を治療するための方法及びこの治療法用の医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

ビタミンB₁₂は、脳及び神経系を正常に機能させ、血液を形成するために重要である。ビタミンB₁₂は体内の各細胞の代謝中に含まれ、特に、DNA合成及びDNA制御に影響を及ぼすだけでなく、脂肪酸合成及びエネルギー生産にも影響を及ぼす。だが、ビタミンB₁₂の効果については、完全にはまだ知られていない。

【0003】

シアノコバラミンはビタミンB₁₂の中で最も安定した、広く用いられる形態である。シアノコバラミンは血漿タンパク質と結合し、肝臓に貯蔵される。ビタミンB₁₂は、胆汁中に排泄され、腸肝循環する。吸収されたビタミンB₁₂は、特定のビタミンB₁₂結合タンパク質であるトランスコバラミンI及びIIを経由して様々な組織に輸送される。肝臓はビタミンB₁₂を貯蔵する主要な臓器である。

【0004】

ビタミンB₁₂欠乏症は、特に脳や神経系に重篤でかつ不可逆的な損傷を与える可能性がある。ビタミンB₁₂欠乏症の治療用に、ビタミンB₁₂を含有した経口錠剤が開発されているが、ビタミンB₁₂欠乏症患者の多くは経口ビタミンB₁₂療法に反応しない。そこで、このような患者への治療法を開発する必要がある。

【発明の概要】

【0005】

本発明の1つの態様は、被験対象のビタミンB₁₂欠乏症を治療する方法を対象とする。ここで、本方法は、(a)(1)ビタミンB₁₂及び(2)N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸とその薬学的に許容される塩からなる群から選択した少なくとも1つの物質を含む経口投与用の医薬組成物を製造するステップ、及び、(b)被験対象に対しその医薬組成物を投与して、上述のビタミンB₁₂欠乏症を効果的に治療するステップを具備する。

【0006】

もう1つの態様は、被験対象のビタミンB₁₂欠乏症治療用の医薬組成物を対象とする。ここで、本医薬組成物は、(a)(1)ビタミンB₁₂及び(2)N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸とその薬学的に許容される塩からなる群から選択した少なくとも1つの物質を含む。

【0007】

ここで引用した特許及び刊行物の内容、並びに、これらの特許及び刊行物で引用した文

10

20

30

40

50

書の内容は、許す限り参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、血清ビタミンB₁₂の濃度を時間の関数で表したものである。

【発明を実施するための形態】

【0009】

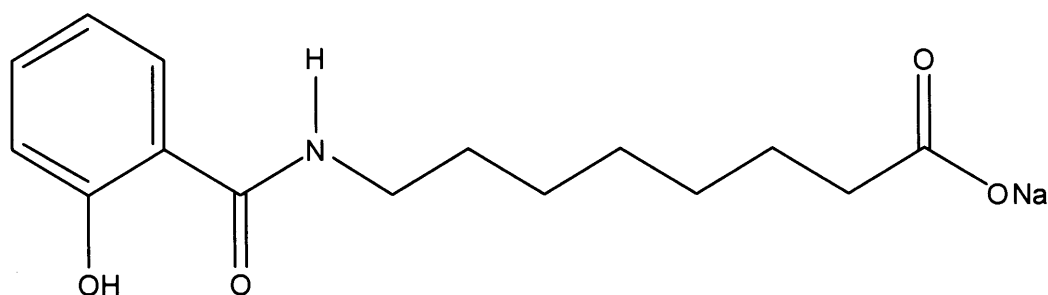
本明細書で用いられている「SNAC」という用語は、N-サリチロイル-8-アミノカプリル酸ナトリウム、8-(N-サリチロイルアミノ)オクタン酸モノナトリウム、N-(サリチロイル)-8-アミノオクタン酸のモノナトリウム塩、N-{8-(2-フェノキシベンゾイル)アミノ}オクタン酸モノナトリウム、E414モノナトリウム塩、又は、8-[(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]オクタン酸ナトリウムを意味し、以下

10

のような構造を持つ。

【0010】

【化1】



20

N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸の
実験式は、C₁₅H₂₁NO₄である。

【0011】

「ビタミンB₁₂」という用語は、コバラミンとして知られるコバルトを含有する化合物群の一員のいずれをも意味する。ここで、コバラミンとはシアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン、メチルコバラミン、5-デオキシアデノコバラミンを含むが、これに限られるものではない。

30

【0012】

「治療法」又は「治療」という用語は、哺乳動物の病気又は疾患の治療であればどのようなものでも意味し、例えば、病気又は疾患に対する予防若しくは保護、すなわち、臨床症状を進行させないこと、病気又は疾患の抑制、すなわち、臨床症状の進行を止めること又は抑制すること、病気又は疾患の軽減、すなわち、臨床症状を退行させることの全て/いずれかを含む。「哺乳動物」という用語には、ヒト対象も含む。

【0013】

「担体、賦形剤、乳化剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭剤、希釈剤、着色剤、可溶化剤」の用語については、Raymond C. Rowe、Paul J. Sheskey、Paul J. Weller著「the Handbook of Pharmaceutical Excipients (fourth edition)」に定義されているとおりであり、この内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0014】

「内因子タンパク質」の用語は、胃壁細胞により生成した糖タンパク質を意味し、その後、末端回腸内でビタミンB₁₂を吸収する際に不可欠なものである。

【0015】

ある好ましい実施形態においては、本治療法は、既存の経口ビタミンB₁₂療法では反

50

応しなかった被験者を対象とする。好ましくは、本治療法には錠剤を用いる。このような錠剤は、約 0.01 ~ 25 mg のビタミン B₁₂ 及び約 1 ~ 600 mg の S N A C をそれぞれ含有する。好ましくは約 0.02 ~ 25 mg のビタミン B₁₂、より好ましくは約 0.1 ~ 20 mg のビタミン B₁₂、最も好ましくは約 0.5 ~ 10 mg のビタミン B₁₂ 及び約 10 ~ 200 mg の S N A C をそれぞれ含有する。

【0016】

この際、錠剤中のビタミン B₁₂ 及び S N A C の重量比は、約 2 : 1 ~ 1 : 700 が好ましい。さらに好ましくは約 1 : 2 ~ 1 : 600、又は、約 1 : 3 ~ 1 : 20 最も好ましくは約 1 : 4 ~ 1 : 10 である。

【0017】

ある好ましい実施形態において、医薬組成物は、錠剤の形をしている。好ましくは、各錠剤は、約 0.01 ~ 25 mg のビタミン B₁₂ 及び約 50 ~ 600 mg の S N A C を含有する。より好ましくは、各錠剤は、約 0.02 ~ 20 mg のビタミン B₁₂ を含有する。さらに好ましくは、各錠剤は、約 0.1 ~ 10 mg のビタミン B₁₂ を含有する。最も好ましくは、各錠剤は約 15 ~ 20 mg のビタミン B₁₂ 及び約 50 ~ 100 mg の S N A C、又は、約 0.1 mg のビタミン B₁₂ 及び約 25 ~ 150 mg の S N A C を含有する。

【0018】

別の好ましい実施形態において、錠剤は、担体、賦形剤、乳化剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭剤、希釈剤、着色剤、可溶化剤の少なくとも 1 つ又はこれらの組み合わせをさらに含有する。

【0019】

また、別の好ましい実施形態において、錠剤は、約 1 ~ 25 mg の Capmul PG-8 (Capmul、登録商標、モノカプリル酸プロピレングリコール) を含有してもよく、約 0.5 ~ 10 mg のプロピドンを含むともよい。好ましくは、Capmul PG-8 が約 2 ~ 20 mg、プロピドンが約 1 ~ 8 mg の量がよい。好ましくは、Capmul PG-8 が約 5 ~ 15 mg、プロピドンが約 1.5 ~ 5 mg の量がよい。より好ましくは、Capmul PG-8 が約 5 ~ 10 mg、プロピドンが約 1.5 ~ 5 mg の量がよい。

【0020】

特定の作用理論に拘束されることを意図するものではないが、ビタミン B₁₂ の消化管吸収は、胃壁細胞から分泌された内因性タンパク質が十分に存在するかどうか依存すると考えられている。平均的な食事であればタンパク質に結合した形でビタミン B₁₂ を約 10 mcg / 日補給する。なお、タンパク質に結合した形のビタミン B₁₂ は、通常の消化の後、吸収に利用できる。ビタミン B₁₂ は、胃を通過する際に内因子と結合し、末端回腸で遊離が起こり、受容体媒介プロセスを介して粘膜細胞に入って吸収され、その後、トランスコバラミン結合タンパク質によって輸送される。少量 (摂取総量の約 1%) であれば、単純拡散により吸収されるが、大量摂取の場合に限れば、この機序が適切である。さらに、S N A C により、ビタミン B₁₂ が通常介する上記の受容体媒介プロセスを回避できると考えられている。

【0021】

本発明の具体的な実施例について以下に述べる。しかしながら、本発明が実施例に述べた具体的な詳細に制限されないことを理解すべきである。本明細書の残りの部分と同様、実施例中の部及びパーセントはすべて、別段の指定がない限り重量による。

【0022】

さらに、本発明の様々な態様について、以下に述べている又は請求している本明細書又は本請求項中に列挙した数値の範囲、例えば、特定の一連の特性、測定単位、条件、物理的状态、百分率などはいずれも、文字通り参照として明らかに本明細書に組み込まれることを意図している。但し、このような範囲を逸脱した数値であっても、列挙したいずれかの範囲内に包含された数値又は範囲のいずれかの一部に含まれる。変数の修飾語として、

10

20

30

40

50

又は、変数と共に用いられた場合において、「約」という語は、本明細書に開示された数値及び範囲に限定されないこと、及び、当業者が、濃度、量、容量、炭素数、特性について、本明細書の範囲から逸脱した範囲で、又は、単一値と異なる値で、本発明を実施したとしても、ビタミン B₁₂ 欠乏症の治療用の医薬組成物と同様の所望の結果が達成できる、すなわち、既存の経口ビタミン B₁₂ 錠剤では反応しなかった被験者に対して効果的に治療が行えること、を示唆することを意図するものである。

【0023】

実施例 1

N - 8 - [(2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] カプリル酸及び SNAC の合成 :

N - 8 - [(2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] カプリル酸及び SNAC の合成法は以下のステップを含む。出発物質はサリチルアミドである。これを変化させカルサラムを得る。第二のステップはカルサラムのアルキル化を含む。第三のステップは加水分解である。これにより、アルキル鎖末端のエチル保護基を脱離し、複素環を開環することで SNAC 遊離酸を得る。最終ステップでは、水酸化ナトリウム塩基の 1 % 超の化学量論量で反応させることにより SNAC 遊離酸のナトリウム塩を得る。冷却し、遠心分離により沈殿した生成物を単離して、パッキングの前に真空乾燥させる。合成機構の工程管理を表 1 に示す。

【0024】

表 1 SNAC 製造工程の工程管理

【0025】

【表 1】

ステップ	反応	目的生物	目的生成物	工程管理
1	カルサラム化	カルサラム	サリチルアミド 10%未満	HPLC
2	アルキル化	アルキル化した カルサラム	カルサラム8% 未満	HPLC
3	加水分解	SNAC遊離酸	0.5%未満	LOD
4	ナトリウム塩	SNACの ナトリウム塩	95~105%	HPLC

【0026】

実施例 2

ビタミン B₁₂ 錠剤の合成 :

錠剤成形用ダイ及びパンチを十分清潔にし、これらの表面をステアリン酸マグネシウム粉末で確実にダスティングしているか確認する。ビタミン B₁₂、SNAC、担体、賦形剤、乳化剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭剤、希釈剤、着色剤、可溶化剤は、#35 のふるい (目開き 500 µm、日本の 30 号に相当) にかけて、シール容器に移す。ビタミン B₁₂ を 50 mg 計量し、担体、賦形剤、乳化剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭剤、希釈剤、着色剤、可溶化剤の全て / いずれかを合計 11 g と完全に混合する。これにより、100 錠のビタミン B₁₂ 錠剤が得られる。各錠剤は、ビタミン B₁₂ を 0.5 mg 及び担体、賦形剤、乳化剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭剤、希釈剤、着色剤、可溶化剤の全て / いずれかを合計 110 mg を含む。これらの錠剤は、対照として用いられる。

【0027】

実施例 3

ビタミン B₁₂ 及び SNAC 錠剤の合成 :

ビタミン B₁₂ を 50 mg 及び SNAC を 1 g 計量し、担体、賦形剤、乳化剤、安定剤

、甘味料、矯味矯臭剤、希釈剤、着色剤、可溶化剤の全て／いずれかを合計 10 mg と完全に混合する。これにより、100錠のビタミンB₁₂錠剤が得られる。各錠剤は、ビタミンB₁₂を0.5 mg、SNACを10 mg 及び担体、賦形剤、乳化剤、安定剤、甘味料、矯味矯臭剤、希釈剤、着色剤、可溶化剤の全て／いずれかを合計100 mg を含む。この工程を繰り返して、ビタミンB₁₂を1.0 mg、0.8 mg、0.6 mg、0.4 mg、0.2 mg 含む錠剤を1バッチ分それぞれ作成する。SNACを遊離するために、これらの錠剤は次の規格を有する。

【0028】

【表2】

試験	規格	分析手段
外観	白～ピンク調の淡褐色の粉	AM001
ナトリウムFTIR用 同定試験	ナトリウムの存在で確認参 照基準に従う	USP<191> USP<197K>
融解範囲／融解温度	193～203℃の間で融解 範囲が5℃を超えない範囲	USP<741>
水分含有量	NMT3.0%	USP<921> 方法Ⅰ
重金属	20ppm未満	USP<231> 方法Ⅱ
ナトリウム含有量	6.9～8.4%	AM017
残留溶媒 エタノール ヘプタン	4000ppm未満 500ppm未満	AM008 AM008
SNACのナトリウム塩の 含有量(未精製)	90.0～110.0%w/w	AM016

【0029】

実施例4

ラット試験用錠剤の合成：

異なる成分の4種の錠剤を以下に従って作成した。

(1) ビタミンB₁₂を8.8 mg 及びSNACを35 mg 計量し、完全に混合した後、ラット投与用に錠剤状にした。

(2) ビタミンB₁₂を8.8 mg、SNACを35 mg 及びCapmul PG-8を5 mg 計量し、完全に混合した後、錠剤状にした。

(3) ビタミンB₁₂を8.8 mg、SNACを35 mg 及びプロビドン0.9 mg を計量し、完全に混合した後、錠剤状にした。

さらに錠剤を製造するため、上記の4工程のそれぞれを繰り返した。

【0030】

実施例5

Sprague-Dawleyラットへの投与：

雄Sprague-Dawleyラット(325～350 g)に対して、それぞれ、ビタミンB₁₂単独で0.5 mg/kgを静脈内投与、実施例4で合成した錠剤によりビタミンB₁₂単独で50 mg/kgを経口投与、さらにSNAC200 mg/kgを混合したものを経口投与した。血液試料は投与後、0、3、10、20、30、60、120、360分後に採取した。血漿試料を用いて、RIA法(血漿中濃度推移)によりビタミンB₁₂の血漿中濃度を分析した。以下のビタミンB₁₂とSNACとの組み合わせから得

10

20

30

40

50

られたモデル非依存的 P K 指標を以下のビタミン B₁₂ 単独から得られたモデル非依存的 P K 指標と比較した。試験の結果を表 1 に示す。

【 0 0 3 1 】

【表 3】

グループ(N=5)	Cmax (ug/mL)		Tmax (min)		AUC (ug*min/mL)		平均生物学的 (バイオ アベイアビリティ)
	Mean	S. D.	Mean	S. D.	Mean	S. D.	%
0.5mg/kgの ビタミンB12(IV)	2.15	0.64	4.4	3.13	65.84	11	
50mg/kgの ビタミンB12単独(PO)	0.14	0.07	52	17.9	28.72	13	0.42
50mg/kgのビタミンB12 +200mg/kgのSNAC(PO)	7.99	2.41	24	5.48	522.37	179	7.93

10

【 0 0 3 2 】

実施例 6

20

ヒト対象試験用の錠剤の合成：

錠剤は、シアノコバラミン、SNAC、コリドン 90 F (k o l l i d o n、登録商標、ポリビニルピロリドン)、アンハイドラス・エムコムプレス (A n h y d r o u s E m c o m p r e s s、登録商標、無水リン酸水素カルシウム) (U S P / E P)、及び、ステアリン酸マグネシウム (N F / B P / E P / J P) から成る。各錠剤は以下を含む。

【 0 0 3 3 】

【表 4】

成分	mg/tablet
シアノコバラミン、USP(顆粒内)	5.00
SNAC(顆粒内)	100.00
コリドン90F、NF/EP/JP (プロビドンK90;顆粒内)	2.00
アンハイドラス・エムコムプレス、USP/EP (無水リン酸水素カルシウム:顆粒内)	70.00
アンハイドラス・エムコムプレス、USP/EP (無水リン酸水素カルシウム:顆粒外)	21.00
ステアリン酸マグネシウム、NF/BP/EP/JP (顆粒外)	2.00
合計	200.00

30

40

【 0 0 3 4 】

実施例 7

ヒト対象への投与：

以下の治療法の 1 つを受けるため、16 人の健康な男性が無作為に抽出された。

(1) 治療法 B：シアノコバラミン / S N A C (5 m g / 1 0 0 m g) を空腹時に錠剤で

50

単回経口投与した（被験者6人）。

（2）治療法C：シアノコバラミン単独（5mgのシアノコバラミン、Vitalabs、市販品）を錠剤で単回経口投与した（被験者6人）。

（3）治療法D：シアノコバラミン（1mgのシアノコバラミン）を空腹時に単回静脈内投与した（被験者4人）。各被験者に1mg/mL（1000μg/mL）溶液を1mL静脈内投与して、シアノコバラミンの全投与量を1mgにした。

被験者らは、投与前夜から絶食し、少なくとも投与前後1時間は飲料（水を含む）を採らなかった。経口剤型のシアノコバラミン/SNAC錠剤は、50mLの淡水と共に単回投与した。シアノコバラミンの分析のために、投与30分前、投与後2、5、10、20、30、40、50分後、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、20、24時間後の合計25回、血液試料を採取した。

個々のシアノコバラミン濃度のモデル非依存的薬物動態解析法に従って、薬物動態指標を得た。記述統計学を用いて結果をまとめた。

5mgのビタミンB₁₂/100mgのSNACからなる錠剤1錠の場合、ビタミンB₁₂のピーク濃度の平均は、12847±6613pg/mLであり、投与後1時間以内に生じた（平均t_{max}は0.50±0.21時間）。平均AUC_{last}（0～24時間）値は、54618±16392hr*pg/mLである。パーセント変動係数（%CV）はC_{max}で51.5%、AUCで30.0%である。

シアノコバラミン単独（5mgのシアノコバラミン、Vitalabs、市販品）の単回経口投与の場合ビタミンB₁₂のピーク濃度の平均は、1239±450pg/mLであり、投与後3～10時間後に生じた（平均t_{max}は6.8±3.2時間）。平均AUC_{last}（0～24時間）値は、23131±8343hr*pg/mLである。パーセント変動係数（%CV）はC_{max}で36.3%、AUCで36.1%である。

シアノコバラミン（1mgのシアノコバラミン）を絶食状態で単回静脈内投与した場合（被験者4人）ビタミンB₁₂のピーク濃度の平均は、221287±80248pg/mLであり、平均AUC_{last}（0～24時間）値は、215391±44602hr*pg/mLである。パーセント変動係数（%CV）はC_{max}で36.3%、AUCで20.7%である。

5mgビタミンB₁₂単独の錠剤1錠、5mgのビタミンB₁₂/100mgのSNACの錠剤1錠、及び、5mgのビタミンB₁₂/100mgのSNACの錠剤2錠の平均生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）は、それぞれ2.15±0.77%、5.07±1.52%、5.92±3.05%である。（注：5mgのビタミンB₁₂/100mgのSNACの錠剤2錠の場合は、以前にある試験群で投与したものであるが、これを治療法Aとする）。

5mgのビタミンB₁₂単独の錠剤1錠、5mgのビタミンB₁₂/100mgのSNACの錠剤1錠、及び、5mgのビタミンB₁₂/100mgのSNACの錠剤2錠の平均t_{max}は、それぞれ6.8±3.2時間、0.50±0.21時間、0.54±0.32時間である。

なお、投薬治療中、有害事象は見られなかった。製剤は全て安全で、忍容性が良好に見られる。

驚くべきことに、C_{max}及びAUCで測定したところ、シアノコバラミン/SNACの組み合わせで投与することにより、ビタミンB₁₂の吸収量が著しく増加することが分かった。5mgのビタミンB₁₂/100mgのSNACの錠剤1錠の方が、5mgの市販のビタミンB₁₂製剤と比較して、ビタミンB₁₂の生物学的利用能が、～240%も高かった。市販のビタミンB₁₂経口製剤の場合のビタミンB₁₂のピーク濃度の平均は、ビタミンB₁₂/SNACの組み合わせの場合と比較して顕著に遅れて生じる。おそらく、これら2種の経口製剤では（ビタミンB₁₂の）吸収部位が異なるためであろう。これは、担体が存在しない胃腸管の遠位部で生じるビタミンB₁₂の腸管吸収につき記述した文献データと一致する。

【0035】

10

20

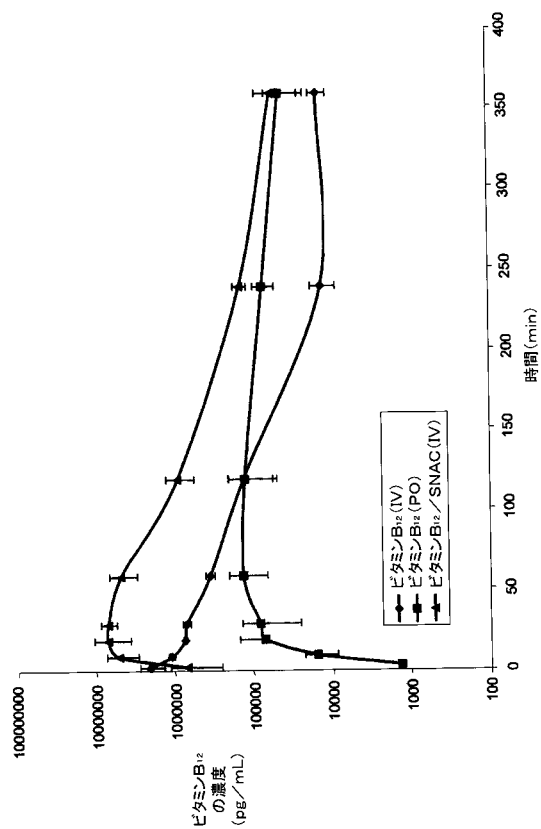
30

40

50

本発明の原理、好ましい実施形態、及び、作業方法については、先の明細書で述べている。しかしながら、保護を受けることを意図した本発明は、開示した特定の形式に限定されるものではない。なぜなら、これらは限定的というよりはむしろ実施例と見なされるものだからである。本発明の精神から外れなければ、当業者は変形及び変更を行ってもよい。

【図 1】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/083,566

(32)優先日 平成20年7月25日(2008.7.25)

(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(72)発明者 クラギー ローラ

アメリカ合衆国 メリーランド州 20813-1091 チェビー チェース ピーオービー
71091

審査官 平井 裕彰

(56)参考文献 特表2002-533399(JP,A)

米国特許出願公開第2006/0024241(US,A1)

特表2002-541132(JP,A)

国際公開第2005/107462(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00~31/80

9/00~9/47

47/00~47/48