

(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2018-502924

(P2018-502924A)

(43) 公表日 平成30年2月1日(2018.2.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/195 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/195	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 17/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/02	
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	
<b>A 6 1 P 1/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-556780 (P2017-556780)	(71) 出願人	517249989
(86) (22) 出願日	平成28年1月15日 (2016.1.15)		アレシス、 エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成29年9月8日 (2017.9.8)		ALLAYSIS, LLC
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/013672		アメリカ合衆国、 08053 ニュージ
(87) 国際公開番号	W02016/115504		ャージー州、 マールトン、 ファイブ
(87) 国際公開日	平成28年7月21日 (2016.7.21)		グリーンツリー センター、 ルート 7
(31) 優先権主張番号	62/103, 902		3エヌ 525、 スイート 104
(32) 優先日	平成27年1月15日 (2015.1.15)		525 Route 73N, Five
(33) 優先権主張国	米国 (US)		Greentree Centre,
			Suite 104, Marlton,
			New Jersey 08053,
			United States of Am
			erica

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 静脈内バクロフェン製剤および治療方法

(57) 【要約】

静脈内バクロフェン溶液が、その投与およびそれによる治療の方法と共に、開示される

。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

医学的変動の期間中に対象をバクロフェンで一時的に治療する方法であって、

- (a) 前記対象へのバクロフェンの経口または髄腔内投与を中断することと、
  - (b) 約 2.0 mg/mL までの濃度のバクロフェンを含む溶液の治療上有効量であるボーラス静脈内用量を約 5 分から約 60 分の時間をかけて前記対象に投与することと、
  - (c) バクロフェンの経口または髄腔内投与が再開されるまで約 6 から 8 時間毎に、バクロフェンの前記ボーラス静脈内用量の投与を繰り返すことと、
  - (d) バクロフェンの前記ボーラス静脈内用量の投与を中断することと、
  - (e) バクロフェンの経口または髄腔内投与を再開することと、
- を含む方法。

10

**【請求項 2】**

前記医学的変動が、髄腔内のハードウェアの故障、髄腔内のハードウェアを除去、補充、もしくは交換する必要性、予定されたもしくは予定外の外科的処置、外傷、イレウス、腸閉塞、嘔吐、下痢、消化管吸収不良、発作、卒中、クモ膜下出血、または患者のノンコンプライアンスのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記溶液が、約 0.5 ~ 2.0 mg/mL の濃度のバクロフェンを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記溶液が、約 0.5 ~ 1.0 mg/mL の濃度のバクロフェンを含む、請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

前記対象がバクロフェン離脱症状を経験している、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 6】**

経口バクロフェンで現在治療されている対象にバクロフェンを治療有効量で静脈内投与する方法であって、

- (a) 前記対象へのバクロフェンの経口投与を中断することと、
  - (b) 前記対象にバクロフェンの前記投与量の約 75 % を含む溶液のボーラス静脈内用量を約 5 分から約 60 分の時間をかけて投与することと、
  - (c) バクロフェンの経口投与が再開されるまで約 6 から 8 時間毎に、バクロフェンの前記ボーラス静脈内用量の投与を繰り返すことと、
  - (d) 静脈内バクロフェンの投与を中断することと、
  - (e) バクロフェンの経口投与を再開することと、
- を含む方法。

30

**【請求項 7】**

医学的変動の期間中にステップ (a) ~ (d) を行うことをさらに含み、医学的変動が、髄腔内のハードウェアの故障、髄腔内のハードウェアを除去、補充、もしくは交換する必要性、予定されたもしくは予定外の外科的処置、外傷、イレウス、腸閉塞、嘔吐、下痢、消化管吸収不良、発作、卒中、クモ膜下出血、または患者のノンコンプライアンスのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 6 に記載の方法。

40

**【請求項 8】**

前記溶液が、約 0.5 ~ 2.0 mg/mL の濃度のバクロフェンを含む、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記溶液が、約 0.5 ~ 1.0 mg/mL の濃度のバクロフェンを含む、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 10】**

医学的変動の期間中に対象をバクロフェンで一時的に治療する方法であって、

- (a) 対象へのバクロフェンの経口または髄腔内投与を中断することと、

50

(b) 約 2.0 mg/mL 以下の濃度のバクロフェンを含む治療有効量の溶液の約 24 時間にわたって持続的静脈内注入を開始することと、

(c) 前記注入を、バクロフェンの経口または髄腔内投与が再開されるまで継続することと、

(d) 持続的静脈内注入を中断することと、

(e) バクロフェンの経口または髄腔内投与を再開することと、

を含む方法。

【請求項 11】

前記医学的変動が、髄腔内ハードウェアの故障、髄腔内ハードウェアを除去、補充、もしくは交換する必要性、予定されたもしくは予定外の外科的処置、外傷、イレウス、腸閉塞、嘔吐、下痢、消化管吸収不良、発作、卒中、クモ膜下出血、または患者のノンコンプライアンスのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 10 に記載の方法。

10

【請求項 12】

前記溶液が、約 0.5 ~ 2.0 mg/mL の濃度のバクロフェンを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記溶液が、約 0.5 ~ 1.0 mg/mL の濃度のバクロフェンを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記対象がバクロフェン離脱症状を経験している、請求項 10 に記載の方法。

20

【請求項 15】

経口バクロフェンで現在治療されている対象にバクロフェンを治療有効量で静脈内投与する方法であって、

(a) 前記対象へのバクロフェンの経口投与を中断することと、

(b) 前記対象にバクロフェンの前記投与量の約 75 % を含む溶液の持続的静脈内注入を約 24 時間の時間をかけて投与することと、

(c) 前記持続的静脈内注入の投与を、バクロフェンの経口投与が再開されるまで約 24 時間毎に繰り返すことと、

(d) 前記持続的静脈内注入を中断することと、

(e) バクロフェンの経口投与を再開することと、

を含む方法。

30

【請求項 16】

医学的変動の期間中にステップ (a) ~ (d) を行うことをさらに含み、医学的変動が、髄腔内ハードウェアの故障、髄腔内ハードウェアを除去、補充、もしくは交換する必要性、予定されたもしくは予定外の外科的処置、外傷、イレウス、腸閉塞、嘔吐、下痢、消化管吸収不良、発作、卒中、クモ膜下出血、または患者のノンコンプライアンスのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記溶液が、約 0.5 ~ 2.0 mg/mL の濃度のバクロフェンを含む、請求項 15 に記載の方法。

40

【請求項 18】

前記溶液が、約 0.5 ~ 1.0 mg/mL の濃度のバクロフェンを含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

バクロフェンの経口用量をバクロフェンの静脈内用量に変換する方法であって、

(a) 前記経口用量を決定することと、

(b) 前記経口用量に約 0.45 と約 1.0 との間の値を乗算して静脈内用量を決定することと、

を含む方法。

【請求項 20】

50

ステップ ( b ) が、前記経口用量に約 0 . 6 と約 0 . 9 との間の値を乗算して静脈内用量を決定することを含む、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

ステップ ( b ) が、前記静脈内用量を決定するために、前記経口用量に約 0 . 7 と約 0 . 8 との間の値を乗算して前記静脈内用量を決定することを含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

生理食塩水、ブドウ糖液、乳酸リンゲル液、またはそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも 1 種の中に溶解された約 2 . 0 m g / m L までの効果的な治療量のバクロフェンを含む医薬溶液であって、

10

対象に静脈内投与されるように適合されている医薬溶液。

【請求項 2 3】

抗痙攣薬、鎮痙薬、抗コリン薬、または抗生物質薬のうちの少なくとも 1 種をさらに含む、請求項 2 2 に記載の溶液。

【請求項 2 4】

無菌である、請求項 2 2 に記載の溶液。

【請求項 2 5】

約 0 . 5 ~ 2 . 0 m g / m L の濃度のバクロフェンを含む、請求項 2 2 に記載の溶液。

【請求項 2 6】

約 0 . 5 ~ 1 . 0 m g / m L の濃度のバクロフェンを含む、請求項 2 2 に記載の溶液。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年1月15日に出願された、米国仮特許出願第62/103,902号の優先権を主張し、その内容は、参照により本明細書によって本明細書に完全に記載されているが如く組み込まれている。

【背景技術】

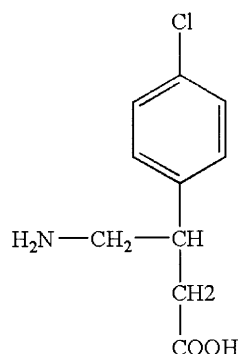
【0002】

バクロフェンは、筋弛緩剤および抗痙攣剤である。痙攣は、脳性麻痺、多発性硬化症、後天性脊髄損傷、脳損傷、および神経変性障害を有する個体における上位運動ニューロン損傷の一般的な症状である。バクロフェンは、阻害性神経伝達物質ガンマ - アミノ酪酸 ( G A B A ) の構造類似体であり、脊髄のレベルで G A B A <sub>B</sub> アゴニストとして作用する。バクロフェンは、4 - アミノ - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) 酪酸についての一般名である。バクロフェンは、白色またはオフホワイトの、213 . 66の分子量を有するほぼ無臭の結晶質粉末であり、水にわずかに可溶である。バクロフェンの構造式は、以下のようになる。

30

【0003】

【化1】



40

【0004】

50

バクロフェンは、商品名 L I O R E S A L (登録商標)で経口(10mgまたは20mgの錠剤)および髄腔内(0.05mg/mL、0.5mg/mL、または2.0mg/mL)製剤として販売されている。髄腔内製剤は、薬物の一定の注入を提供するために、プログラム制御された植え込みポンプと組み合わせ(conjunction)で使用される。経口または髄腔内バクロフェンで治療された患者が療法を突然中断しなければならないいくつかの状況がある。例えば、髄腔内投与において使用されるプログラム制御されたポンプおよび/またはカテーテルは、除去、補充、または交換を必要とすることもある。さらに、経口バクロフェンを服用している患者が、例えば疾患、ノンコンプライアンス、または外科手術の間、服用できないこともある。経口または髄腔内バクロフェンの急激な中断は、横紋筋融解および多臓器不全を結果として生じる可能性がある、筋緊張、筋痙縮、癲癇重積持続状態、幻覚、および神経悪性症候群様病像におけるリバウンド増加を特徴とする重度の離脱症候群を結果として生じる恐れがある。現在推奨されているバクロフェン離脱症状に対する管理は不十分であり、症状は制御するのが困難であることが多い。Agarwalら、A Pilot Study Assessing Pharmacokinetics and Tolerability of Oral and Intravenous Baclofen in Healthy Adult Volunteers、J Child Neurol、(2014年7月14日)、<http://jcn.sagepub.com/content/early/2014/07/11/0883073814535504>。

10

20

30

40

50

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0005】

したがって、中断された経口または髄腔内療法によって結果として生じる合併症を予防または最小限にするための静脈内バクロフェン製剤に対する臨床的な必要性がある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

静脈内バクロフェン溶液が、その投与およびそれによる治療の方法と共に、開示される。バクロフェンの静脈内投与は、必要な薬物濃度の迅速な達成、ならびに正確かつ厳密な用量滴定を可能にすることができ、それによってより効率的かつ有効な離脱症状の治療を可能にする、または離脱症状を完全に予防すると考えられる。

#### 【0007】

本発明の一実施形態は、医学的変動の期間中に対象をバクロフェンで一時的に治療する方法を提供する。その方法は、(a)対象へのバクロフェンの経口または髄腔内投与を中断することと、(b)約2.0mg/mLまでの濃度のバクロフェンを含む溶液の治療上有効量であるボラス静脈内用量を約5分から約60分の時間をかけて対象に投与することと、(c)バクロフェンの経口または髄腔内投与が再開されるまで約6から8時間毎に、バクロフェンのボラス静脈内用量の投与を繰り返すことと、(d)バクロフェンのボラス静脈内用量の投与を中断することと、(e)バクロフェンの経口または髄腔内投与を再開することと、を含む。

#### 【0008】

別の実施形態において、前に治療上有効量内での経口バクロフェンで治療してきた対象にバクロフェンを静脈内投与する方法であって、その方法は、(a)対象へのバクロフェンの経口投与を中断することと、(b)対象にバクロフェンの前記投与量の約75%を含む溶液のボラス静脈内用量を約5分から約60分の時間をかけて投与することと、(c)バクロフェンの経口投与が再開されるまで、約6から8時間毎にバクロフェンのボラス静脈内用量の投与を繰り返すことと、(d)静脈内バクロフェンの投与を中断することと、(e)バクロフェンの経口投与を再開することと、を含む。

#### 【0009】

別の実施形態において、医学的変動の期間中に対象をバクロフェンで一時的に治療する方法であって、その方法は、(a)対象へのバクロフェンの経口または髄腔内投与を中断

することと、(b) 約  $2.0 \text{ mg/mL}$  以下の濃度のバクロフェンを含む治療有効量の溶液の約 24 時間にわたって持続的静脈内注入を開始することと、(c) バクロフェンの経口または髄腔内投与が再開されるまで、24 時間毎に注入を継続することと (d) 持続的静脈内注射を中断することと、(e) バクロフェンの経口または髄腔内投与を再開することと、を含む。

【0010】

別の実施形態において、前に治療上有効量内での経口バクロフェンで治療してきた対象にバクロフェンを静脈内投与する方法であって、その方法は、(a) 対象へのバクロフェンの経口投与を中断することと、(b) 対象にバクロフェンの前記投与量の約 75% を含む溶液の持続的静脈内注入を約 24 時間の時間をかけて投与することと、(c) バクロフェンの経口が再開されるまで、24 時間毎に注入を継続することと、(d) 持続的静脈内注入を中断することと、(e) バクロフェンの経口投与を再開することとを含む。

10

【0011】

別の実施形態において、バクロフェンの経口用量をバクロフェンの静脈内用量に変換する方法であって、(a) 経口用量を決定することと、(b) 前記経口用量に 0.45 と 1.0 との間の値を乗算して髄腔内用量を決定すること、とを含む。

【0012】

別の実施形態において、医薬溶液は、生理食塩水、ブドウ糖液、乳酸リンゲル液の単体またはそれらの任意の組み合わせのうち、少なくとも一種の中に溶解された効果的な治療量である約  $2.0 \text{ mg/mL}$  までのバクロフェンを含む。

20

【発明を実施するための形態】

【0013】

それぞれのミリリットルの静脈内バクロフェン溶液は、無菌水中に溶解された約  $0.5 \text{ mg}$  から約  $2.0 \text{ mg}$  のバクロフェンおよび等張量の塩化ナトリウムを含んでもよい。一実施形態では、静脈内溶液中のバクロフェンの濃度は、約  $0.5 \sim 2.0 \text{ mg/mL}$  であってもよい。一実施形態では、静脈内バクロフェン溶液は、生理食塩水の代わりにまたは生理食塩水と組み合わせてブドウ糖液または乳酸リンゲル液を含んでもよい。静脈内バクロフェン溶液は、抗痙攣薬、鎮痙薬、抗コリン薬、および/または抗生物質をさらに含んでもよい。

【0014】

本発明は、バクロフェンの経口投与と静脈内投与との間の相関も提供する (例えば、下記の実施例 2 を参照されたい)。特に、静脈内バクロフェンの等価用量は、バクロフェンの経口用量に約 0.45 から約 1.0、好ましくは約 0.6 から約 0.9、より好ましくは約 0.75 を乗算することによって決定されうる。

30

【0015】

一般に、有効量の上記の静脈内バクロフェン溶液は、経口または髄腔内バクロフェンの中断を結果として生じる医学的変動の期間中に一時的に患者を治療するために静脈内に投与され得る。静脈内バクロフェンでの一時的な治療は、例えば、(例えば、患者が経口または髄腔内でバクロフェンを一時的に摂取できないときに)ブリッジング療法として、または離脱症状の管理のために、必要とされることもある。本明細書中で使用される場合、「医学的変動の期間」とは、患者が、疾病、状態、健康状態における変化、または彼/彼女の通常の医療または治療計画の調整を必要とする状況を経験している間の時間を広く指す。より詳細には、医学的変動の期間には、予定されたもしくは予定外の外科的処置、外傷、イレウス、腸閉塞、嘔吐、下痢、消化管吸収不良、発作、卒中、クモ膜下出血、または患者のノンコンプライアンスのうちの少なくとも 1 つが含まれうる。さらに、植え込み型髄腔内ポンプを有する患者では、医学的不安定性の期間には、髄腔内ハードウェアの故障、または髄腔内ハードウェアを除去、補充、または交換する必要性が含まれうる。

40

【0016】

本発明の一実施形態では、医学的変動の期間中に静脈内バクロフェンで患者を一時的に治療するために、患者へのバクロフェンの経口または髄腔内投与を中断すること、次いで

50

、治療有効量のバクロフェン溶液の静脈内ボラス用量（例えば、ボラス用量あたり約 1 mg および約 50 mg の間のバクロフェン）を約 5 から 60 分の時間をかけて投与することを含む方法が提供される。静脈内ボラス用量は、バクロフェンの経口または髄腔内投与が再開されうるまで約 6 から 8 時間毎に繰り返し投与されてもよい。一度、静脈内ボラスを行うことが中断されると、バクロフェンの経口または髄腔内投与を再開することができる。

【0017】

本発明の別の実施形態では、バクロフェンの経口または髄腔内投与を中断すること、次いで、バクロフェンの経口または髄腔内投与が再開されうるまで継続される治療有効量のバクロフェン溶液の持続的静脈内注入を投与することを含みうる、医学的変動の期間中に静脈内バクロフェンで患者を一時的に治療する方法が提供される。持続的静脈内注入が中断されると、バクロフェンの経口または髄腔内投与を再開することができる。バクロフェンの持続的静脈内注入は、バクロフェンの髄腔内投与を模倣することができ、（例えば、静脈内ボラス投与中に生じうる）患者の脳脊髄液中または血液中のバクロフェンレベルにおけるあらゆるピークまたはトラフを排除または軽減することができ、かつ静脈内バクロフェンに関連した有害事象のリスクまたは発生を低減することができると考えられる。

10

【0018】

本発明は、以下の詳細な実施例によってさらに説明されることになる。

【実施例 1】

【0019】

20

静脈内バクロフェン溶液の調製

【0020】

108 g の塩化ナトリウムを 600 ml のビーカー内に入れ、次いで、8.4 L の注射用の無菌水を有する 20 L のビーカーに添加した。溶解するまで得られた塩化ナトリウム溶液を 20 L のビーカー内で攪拌した。約 50 mL の注入用の無菌水を使用して 600 ml のビーカーから残りのすべての塩化ナトリウムをすすぎ、すすぎ液を 20 L のビーカーに添加した。次に、24.1 g のバクロフェン粉末を 1 L のビーカー内に入れ、次いで、20 L のビーカー内の溶液中に少しずつ（約 2 時間の時間をかけて）添加して溶解させた。約 50 mL の注入用の無菌水を使用して 1 L のビーカーから残りのすべてのバクロフェンをすすぎ、すすぎ液を 20 L のビーカーに添加した。次いで、約 3500 mL の注入用の無菌水を 20 L のビーカーに添加し、均一性を確実にするために溶液を最低 10 分間混合した。次いで、Mini Kleenpak（商標）（0.2 μm）フィルターを使用して 20 rpm でその溶液を濾過した。

30

【0021】

自動化された無菌充填機を使用して、約 1090 本の 13.5 mL のガラスバイアルにバイアルあたり約 11.0 mL の溶液を充填した。次いで、バイアルに栓をして、バイアル上にキャップをつけて、キャップを圧着させた。バイアルを摂氏約 15 度から摂氏約 25 度で保存した。

【実施例 2】

【0022】

40

静脈内バクロフェンの投与

【0023】

A. 対象

【0024】

12 名の健常な被験者が召集された。被験者は、試験薬の投与前の 48 時間、投与中、および投与後の 24 時間に薬物を受けなかった。

【0025】

B. 試験設計

【0026】

12 名の被験者は、経口バクロフェンの薬物動態および生物学的利用能を静脈内バクロ

50

フェン製剤と比較するための、無作為化された、非盲検な、二元配置クロスオーバー試験に参加した。経口製剤は、10 mg のバクロフェン錠剤であった。5 mg の単回静脈内用量を、市販の 2 mg / mL の髄腔内バクロフェン製剤（髄腔内リオレサル）を使用して、15 分かけて投与した。以下の時間に、バクロフェンの血漿中濃度の測定のための血液試料（6 mL）は K2 エチレンジアミン四酢酸を含む血液採取チューブ内に採取された：投与前；薬物投与後 5、15、および 30 分；ならびに 1、2、4、6、8、10、12、および 24 時間。

【0027】

C．血漿中のバクロフェン濃度の決定

【0028】

10

試験血漿試料は、50  $\mu$ L の 500  $\mu$ g / mL のレベチラセタム溶液（内部標準）を 250  $\mu$ L の K<sub>2</sub> エチレンジアミン四酢酸（EDTA）ヒト血漿に添加することによって調製した。バクロフェンおよび内部標準は、メタノールでタンパク質を沈澱させてそれを約 40 の窒素下で乾燥させることによって血漿から抽出した。乾燥した残渣を、20 mM の酢酸アンモニウム - メタノール（75 : 25）溶液からなる 300  $\mu$ L の移動相中で復元した。1 分のボルテックスミキシング後、復元した試料溶液を濾過して高速液体クロマトグラフ - 質量分析計システムに注入した。20 から 400 ng / mL のバクロフェンの範囲にわたる標準曲線試料ならびに 30（低）、80（中）、および 240 ng / mL（高）のバクロフェンを含む品質管理試料を調製して試験試料と共に 3 連で解析した。このアッセイは、20 ng / mL の定量化の下限值で範囲 20 ~ 400 ng / mL にわたって線形であった。

20

【0029】

バクロフェン濃度 - 時間データを、ノンコンパートメント薬物動態アプローチを使用して Phoenix ソフトウェア（バージョン 6.2 ; Pharsight Corporation、Mountain View、CA）で解析した。消失速度定数（ $z$ ）を、血漿中濃度 - 時間曲線の消失相の対数直線部分の勾配から決定し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）を、 $\ln 2 / (z)$  として算出した。最大血漿中濃度（ $C_{max}$ ）および最大濃度に対する時間（ $T_{max}$ ）を、データの直接観察によって決定した。定量下限値（10 ng / mL）の半分を超える最後の非ゼロ血漿中濃度（ $C_{last}$ ）までの濃度 - 時間曲線下面積を、台形公式によって算出して  $AUC_{last}$  として報告した。無限大まで外挿した濃度 - 時間曲線下面積（ $AUC_0$ ）を、 $AUC_{last} + (C_{last} / z)$  として算出した。パラメータについての平均値および標準偏差値も、Phoenix バージョン 6.2 中の記述統計ツールを使用して得た。対応のある  $t$  検定を使用して、経口群および静脈内群の間で、対数正規化されて、用量調整された曲線下面積に統計的差異が存在したかどうかを決定した。

30

【0030】

D．結果

【0031】

薬物動態パラメータのまとめを表 1 に示す。両方（5 mg の静脈内および 10 mg の経口）の群についての平均濃度 - 時間プロファイルを図 1 に示す。対象が静脈内製剤を投与されたときに、観察された最大バクロフェン濃度は 5 分の時点で生じたのに対して、経口投与についての  $T_{max}$  中央値は 1 時間であった。経口（10 mg）投与および静脈内（5 mg）投与についての平均（標準偏差） $C_{max}$  値は、それぞれ 176（15）ng / mL および 313（75）ng / mL であった（図 1）。平均  $t_{1/2}$  は、経口および静脈内の両方の群について同様であった（それぞれ、4 時間および 4.52 時間）。経口バクロフェン錠剤の平均絶対生物学的利用能（表 1）は、74 % であった。同様の変動性（変動係数：18 % ~ 24 %）を有する経口投与および静脈内投与の間で、対数正規化され用量調整された曲線下面積における有意差があった（ $P = .0024$ ）。

40

【0032】



【表 1】

表1. 経口(10mg)投与及び静脈内(5mg)投与後のバクロフェン薬物動態パラメータの平均 ± SD

薬物動態パラメータ	5 mg IV (平均 <sup>a</sup> ± SD)	10 mg 経口 (平均 ± SD)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	310 ± 74	174 ± 16
T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	—	1.0 (0.5-2.0)
AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	593 ± 111	878 ± 199
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	707 ± 166	1023 ± 232
AUC <sub>0-∞</sub> / 投与量 <sup>c</sup> (ng・h/mL/mg)	141 ± 33	102 ± 23
生物学的利用能 (%)	—	74 ± 15
T <sub>1/2</sub> (h)	4.52 ± 1.6	4.03 ± 0.73

略語: AUC, 曲線下面積; IV, 静脈内; SD, 標準偏差

<sup>a</sup>平均値は算術平均として表示される。<sup>b</sup>T<sub>max</sub>について報告された中央値(最小、最大)。<sup>c</sup>両側検定P値 < .05 (投与量で正規化された曲線下面積で実行された対応のあるt検定)

## 【0033】

試験した静脈内製剤は、十分に耐容された。すべての治療突発的有害事象は、調査者によって重症度において軽症であるとして特徴づけられ、すべての対象は、薬物投与の6時間以内にそのベースライン値まで回復した。

## 【0034】

E. 考察

## 【0035】

この実施例は、絶対経口バクロフェン生物学的利用能が約75%であることを例示しており、10mgの用量の約25%が、薬物が全身の循環に到達する前に吸収されない、または初回通過代謝も受けないことを示している。これは、経口用量の代わりに用いられるときに、より少ない静脈内バクロフェン用量が使用されうること示唆する。例えば、線形的動態を仮定すると、15mgの静脈内投与後の総全身曝露(曲線下面積)は、20mgの経口バクロフェン投与後に到達される総曝露と同等になるはずである。したがって、この実施例は、静脈内バクロフェンが経口バクロフェンの代わりに用いられるとき、等価な静脈内用量は、経口用量の約75%となるであろうことを示唆する。

## 【0036】

本発明の一実施形態では、バクロフェンの経口用量をバクロフェンの静脈内用量に変換する方法は、(a)経口用量を決定すること、ならびに(b)経口用量に約0.45および約1.0の間を乗算して静脈内用量を決定することを含む。本発明の別の実施形態では、バクロフェンの経口用量をバクロフェンの静脈内用量に変換する方法は、(a)経口用量を決定すること、ならびに(b)静脈内用量を決定するために、経口用量に約0.6および約0.9との間を乗算することを含む。本発明のさらに別の実施形態では、バクロフェンの経口用量をバクロフェンの静脈内用量に変換する方法は、(a)経口用量を決定すること、ならびに(b)経口用量に約0.75を乗算して静脈内用量を決定することを含む。

## 【0037】

上記に引用されているすべての出版物、特許、および特許出願は、参照により本明細書に、完全に記載されているが如く組み込まれている。

## 【0038】

多数のこれらの変形例および均等物が本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく作

10

20

30

40

50

成されうることは、当業者には明らかであろう。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US16/13672																											
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(B) - A61K 31/192, 31/195, 31/197, 47/18 (2016.01) CPC - A61K 31/192, 31/195, 31/197, 47/183 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																													
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (8) - A61K 31/192, 31/195, 31/197, 47/12, 47/18; A61P 25/00 (2016.01); CPC - A61K 9/0019, 9/08, 31/192, 31/195, 31/197, 47/183; USPC - 514/557, 561, 567, 570, 758 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 practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, Other Countries (INPADOC), RU, AT, CH, TH, BR, PH); EBSCO; Google/Google Scholar, IP.com; PubMed; baclofen, intravenous, bolus, oral, intrathecal, fluctuation, infusion, therapeutically effective amount, saline, dextrose, Lactated Ringer's, intrathecal hardware failure, anticonvulsant, continuous, antibiotic																													
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X ---</td> <td>(KRACH, LE et al.) Clinical Tolerance and Toxicity of Intravenous Baclofen: A Pilot Study in a Canine Model. Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach. 2011. vol. 4; page 89, second column, second paragraph; page 90, first column, second paragraph; page 91, first column, first-second paragraphs; second column, third paragraph; page 95, second column, second paragraph; page 96, first column, fourth paragraph; second column, first-third paragraphs</td> <td>1-3, 5 ---</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>4, 6-18</td> </tr> <tr> <td>X ---</td> <td>(KRIEL, RL et al.) Prevention of Baclofen Withdrawal Syndrome: Pharmacokinetics and Tolerability of Oral and Intravenous Baclofen in Healthy Adult Volunteers. Physical Medicine and Rehabilitation. 2014. vol. 6, issue 9S; S221, Poster 110; objective; intervention; conclusion</td> <td>19-22, 24-25 ---</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>6-9, 15-18, 23, 26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,969,383 B2 (HILDEBRAND, KR) 29 November 2005; column 8, lines 59-60; column 9, lines 2-6</td> <td>4, 9, 13, 18, 26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>(BRENNAN, PM et al.) Intrathecal Baclofen Therapy for Neurological Disorders: a Sound Knowledge Base But Many Challenges Remain. British Journal of Neurosurgery. August 2008. vol. 22, no. 4; abstract; page 508, first column, second paragraph</td> <td>10-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2013/0012586 A1 (ROBERTS, K et al.) 10 January 2013; paragraphs [0032], [0034], [0064], [0066]</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 8,357,379 B2 (TRISSEL, LA et al.) 22 January 2013; column 1, lines 61-67; column 7, lines 44-46</td> <td>22- 24, 26</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X ---	(KRACH, LE et al.) Clinical Tolerance and Toxicity of Intravenous Baclofen: A Pilot Study in a Canine Model. Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach. 2011. vol. 4; page 89, second column, second paragraph; page 90, first column, second paragraph; page 91, first column, first-second paragraphs; second column, third paragraph; page 95, second column, second paragraph; page 96, first column, fourth paragraph; second column, first-third paragraphs	1-3, 5 ---	Y		4, 6-18	X ---	(KRIEL, RL et al.) Prevention of Baclofen Withdrawal Syndrome: Pharmacokinetics and Tolerability of Oral and Intravenous Baclofen in Healthy Adult Volunteers. Physical Medicine and Rehabilitation. 2014. vol. 6, issue 9S; S221, Poster 110; objective; intervention; conclusion	19-22, 24-25 ---	Y		6-9, 15-18, 23, 26	Y	US 6,969,383 B2 (HILDEBRAND, KR) 29 November 2005; column 8, lines 59-60; column 9, lines 2-6	4, 9, 13, 18, 26	Y	(BRENNAN, PM et al.) Intrathecal Baclofen Therapy for Neurological Disorders: a Sound Knowledge Base But Many Challenges Remain. British Journal of Neurosurgery. August 2008. vol. 22, no. 4; abstract; page 508, first column, second paragraph	10-18	Y	US 2013/0012586 A1 (ROBERTS, K et al.) 10 January 2013; paragraphs [0032], [0034], [0064], [0066]	23	Y	US 8,357,379 B2 (TRISSEL, LA et al.) 22 January 2013; column 1, lines 61-67; column 7, lines 44-46	22- 24, 26
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																											
X ---	(KRACH, LE et al.) Clinical Tolerance and Toxicity of Intravenous Baclofen: A Pilot Study in a Canine Model. Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach. 2011. vol. 4; page 89, second column, second paragraph; page 90, first column, second paragraph; page 91, first column, first-second paragraphs; second column, third paragraph; page 95, second column, second paragraph; page 96, first column, fourth paragraph; second column, first-third paragraphs	1-3, 5 ---																											
Y		4, 6-18																											
X ---	(KRIEL, RL et al.) Prevention of Baclofen Withdrawal Syndrome: Pharmacokinetics and Tolerability of Oral and Intravenous Baclofen in Healthy Adult Volunteers. Physical Medicine and Rehabilitation. 2014. vol. 6, issue 9S; S221, Poster 110; objective; intervention; conclusion	19-22, 24-25 ---																											
Y		6-9, 15-18, 23, 26																											
Y	US 6,969,383 B2 (HILDEBRAND, KR) 29 November 2005; column 8, lines 59-60; column 9, lines 2-6	4, 9, 13, 18, 26																											
Y	(BRENNAN, PM et al.) Intrathecal Baclofen Therapy for Neurological Disorders: a Sound Knowledge Base But Many Challenges Remain. British Journal of Neurosurgery. August 2008. vol. 22, no. 4; abstract; page 508, first column, second paragraph	10-18																											
Y	US 2013/0012586 A1 (ROBERTS, K et al.) 10 January 2013; paragraphs [0032], [0034], [0064], [0066]	23																											
Y	US 8,357,379 B2 (TRISSEL, LA et al.) 22 January 2013; column 1, lines 61-67; column 7, lines 44-46	22- 24, 26																											
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family.																													
Date of the actual completion of the international search 29 February 2019 (29.02. 2016)		Date of mailing of the international search report <b>25 MAR 2016</b>																											
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																											

## 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 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(71)出願人 305023366  
リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミネソタ  
アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 4 5 5 - 2 0 2 0 ミネアポリス, オーク ストリート - エス  
・イー 2 0 0, マクナマラ アラムナイ センター 6 0 0

(74)代理人 110000110  
特許業務法人快友国際特許事務所

(72)発明者 ジム クロイド  
アメリカ合衆国、 5 5 4 2 4 ミネソタ州、 エディナ、 メープル ロード 4 8 2 0

(72)発明者 アドルフォ ゴメツ  
アメリカ合衆国、 0 8 0 8 1 ニュージャージー州、 シックラービル、 フォックス トロット  
コート 5

(72)発明者 リンダ クラッチ  
アメリカ合衆国、 5 5 4 1 4 ミネソタ州、 ミネアポリス、 バンク ストリート サウスイ  
ースト 1 1 0 ユニット 2 1 0 1

(72)発明者 ロバート クリエル  
アメリカ合衆国、 5 5 4 1 4 ミネソタ州、 ミネアポリス、 バンク ストリート サウスイ  
ースト 1 1 0 ユニット 2 1 0 1

(72)発明者 ジョン シュロギー  
アメリカ合衆国、 1 9 4 2 5 ペンシルベニア州、 チェスター スプリングス、 パートレッ  
ト レーン 1 1 6 9

(72)発明者 ステファン タッカー  
アメリカ合衆国、 1 9 0 1 3 ペンシルベニア州、 チェスター、 アーヴィントン プレイス  
9 0 3

(72)発明者 ロブ テューイ  
アメリカ合衆国、 1 9 1 2 7 ペンシルベニア州、 フィラデルフィア、 コナロー ストリ  
ート 1 8 5

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZA292 ZB352 ZC412  
4C206 AA01 AA02 FA44 MA01 MA04 MA37 MA72 MA86 NA14 ZA01  
ZA36 ZA66 ZA71 ZA73 ZA89 ZC41