

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7553453号
(P7553453)

(45)発行日 令和6年9月18日(2024.9.18)

(24)登録日 令和6年9月9日(2024.9.9)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 47/32

A 6 1 P 25/00

請求項の数 54 (全64頁)

(21)出願番号	特願2021-543388(P2021-543388)	(73)特許権者	515157518
(86)(22)出願日	令和2年2月28日(2020.2.28)		フラメル アイルランド リミテッド
(65)公表番号	特表2022-522270(P2022-522270 A)		アイルランド国 ディー02 ティー38
(43)公表日	令和4年4月15日(2022.4.15)		0 ダブリン, アールスフォート テラス
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/051726	(74)代理人	100078282
(87)国際公開番号	WO2020/178695		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開日	令和2年9月10日(2020.9.10)	(74)代理人	100113413
審査請求日	令和5年2月27日(2023.2.27)		弁理士 森下 夏樹
(31)優先権主張番号	62/812,699	(74)代理人	100181674
(32)優先日	平成31年3月1日(2019.3.1)		弁理士 飯田 貴敏
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181641
(31)優先権主張番号	62/857,008		弁理士 石川 大輔
(32)優先日	令和1年6月4日(2019.6.4)	(74)代理人	230113332
	最終頁に続く		弁護士 山本 健策
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 食事摂取状態における改善された薬物動態を有するガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物であって、該経口医薬組成物は、食後2時間未満に投与されることを特徴とし、該経口医薬組成物が、放出調節性部分および即放性部分においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含み、該放出調節性部分が5.5～6.97の溶出誘発pHを有する、経口医薬組成物。

【請求項2】

組成物は、食事の直後、食後の30分以下、食後の1時間以下、食後の1.5時間以下、又は食後の2時間以下に投与する、請求項1に記載の経口医薬組成物。

【請求項3】

組成物は1日1回で投与する、請求項1又は2に記載の経口医薬組成物。

【請求項4】

組成物は、夜間に1回のみ投与する、請求項1から3のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項5】

組成物は、実質的に同様である食事摂取状態のPKプロファイル及び食後2時間後での投与のPKプロファイルをもたらす、請求項1から4のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項6】

組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、該組成物を食後の少なくとも2時間後ま

たは空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の 50% から 120% である平均 AUC_{inf} をもたらす、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 7】

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の 85% から 90% である平均 AUC_{inf} をもたらす、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 8】

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を食後の少なくとも 2 時間後または空腹時に投与した場合の平均 C_{max} の 50% から 120% である平均 C_{max} をもたらす、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

10

【請求項 9】

組成物は、用量比例的である C_{max} をもたらす、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 10】

組成物は、用量ダンピングをもたさない、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 11】

組成物は、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の AUC_{inf} と生物学的に同等である AUC_{inf} をもたらす、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

20

【請求項 12】

組成物は、食後の少なくとも 2 時間後または食後の 2 時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} よりも 10～60% 低い C_{max} をもたらす、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 13】

組成物は、組成物を食後の少なくとも 2 時間後に投与する場合と、組成物を食後の 2 時間未満に投与する場合との間で C_{max} の変化をもたらし、当該変化は、食後の少なくとも 2 時間後または食後の 2 時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} における変化よりも 10～60% 低い変化である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

30

【請求項 14】

組成物は、食後の少なくとも 2 時間後または食後の 2 時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の AUC よりも用量比例的である AUC をもたらす、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 15】

単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物であって、該経口医薬組成物は、食後 2 時間未満に投与されることを特徴とし、該ガンマーヒドロキシ酪酸塩の胃腸管での吸収は、食物の存在によって実質的に変化せず、該経口医薬組成物が、放出調節性部分および即放性部分においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含み、該放出調節性部分が 5.5～6.97 の溶出誘発 pH を有する、経口医薬組成物。

40

【請求項 16】

単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、経口医薬組成物であって、該経口医薬組成物は、食後 2 時間未満に投与されることを特徴とし、該経口医薬組成物が、放出調節性部分および即放性部分においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含み、該放出調節性部分が 5.5～6.97 の溶出誘発 pH を有する、経口医薬組成物。

【請求項 17】

当該組成物は、食事中、食事の直後、食後の 30 分以下、食後の 1 時間以下、食後の 1.5 時間以下、又は食後の 2 時間以下で投与する、請求項 1 から 16 に記載の経口医薬組成物。

50

【請求項 18】

組成物は、1日1回で投与する、請求項16から17のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 19】

組成物は、夜間に1回のみ投与する、請求項16から18のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 20】

組成物は、少なくとも8時間の連続した時間の睡眠を誘発するのに有効である、請求項16から19のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 21】

食後2時間未満に投与する6g用量の組成物が、 $230\text{ hr} \times \mu\text{g/mL}$ を超える平均 AUC_{inf} と、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均 C_{max} の50%から140%である平均 C_{max} とを有する、請求項16から20のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 22】

前記平均 C_{max} は、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の第1ピークの平均 C_{max} の100%～150%である、請求項21に記載の経口医薬組成物。

【請求項 23】

前記平均 C_{max} は、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の第2ピークの平均 C_{max} の80%～100%である、請求項21に記載の経口医薬組成物。

【請求項 24】

前記平均 C_{max} は、約 $50\mu\text{g/mL}$ から約 $82\mu\text{g/mL}$ である、請求項21に記載の経口医薬組成物。

【請求項 25】

前記平均 AUC_{inf} は、当該組成物を食後約30分後に投与する場合に約 $242\text{ hr} \times \mu\text{g/mL}$ である、請求項21に記載の経口医薬組成物。

【請求項 26】

組成物を晩の食後に投与する、請求項1に記載の経口医薬組成物。

【請求項 27】

組成物は、少なくとも6時間の連続した時間の睡眠を誘発するのに有効である、請求項26に記載の経口医薬組成物。

【請求項 28】

単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物であって、該経口医薬組成物は、食後2時間未満に投与され、かつ、1日1回投与されることを特徴とし、該組成物は用量比例的である AUC または C_{max} をもたらし、該経口医薬組成物が、放出調節性部分および即放性部分においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含み、該放出調節性部分が5.5～6.97の溶出誘発pHを有する、経口医薬組成物。

【請求項 29】

前記組成物は、夜間に1回のみ投与する、請求項28に記載の経口医薬組成物。

【請求項 30】

前記組成物は、4.5g、7.5g及び9gの用量の組成物にわたって用量比例的である AUC または C_{max} をもたらす、請求項28から29のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 31】

前記組成物の C_{max} は、4.5g、7.5g及び9gの用量の組成物にわたって比例的である、請求項28から30のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 32】

10

20

30

40

50

中央値 T_{max} は、当該増加する用量にわたって約 1.5 から 2 時間の間である、請求項 28 から 31 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 33】

平均 C_{max} は、当該増加する用量にわたって約 42.9 から 84.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の間である、請求項 30 から 32 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 34】

平均 AUC_{inf} は、4.5、7.5、及び 9 g の用量に関して、それぞれ約 191、358 及び 443 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ である、請求項 30 から 33 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 35】

8 時間での平均濃度は、4.5、7.5、及び 9 g の用量に関して、それぞれ約 4.8、19.7 及び 25.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である、請求項 30 から 34 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 36】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物であって、
該経口医薬組成物が、食後 2 時間未満に投与され、かつ、1 日 1 回投与されることを特徴とし、該組成物が用量比例的である AUC または C_{max} をもたらし、該経口医薬組成物が、放出調節性部分および即放性部分においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含み、該放出調節性部分が 5.5 ～ 6.97 の溶出誘発 pH を有する、経口医薬組成物。

【請求項 37】

前記組成物を夜間に 1 回のみ投与する、請求項 36 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 38】

前記組成物は、4.5 g、7.5 g 及び 9 g の用量の組成物にわたって用量比例的である AUC または C_{max} をもたらす、請求項 36 から 37 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 39】

前記組成物の C_{max} は、4.5 g、7.5 g 及び 9 g の用量の組成物にわたって用量比例的である、請求項 36 から 38 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 40】

中央値 T_{max} は、当該増加する用量にわたって約 1.5 から 2 時間の間である、請求項 36 から 39 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 41】

平均 C_{max} は、当該増加する用量にわたって約 42.9 から 84.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の間である、請求項 36 から 40 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 42】

平均 AUC_{inf} は、4.5、7.5、及び 9 g の用量に関して、それぞれ約 191、358 及び 443 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ である、請求項 36 から 41 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 43】

8 時間での平均濃度は、4.5、7.5、及び 9 g の用量に関して、それぞれ約 4.8、19.7 及び 25.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である、請求項 36 から 42 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 44】

単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物であって、該経口医薬組成物が、食後 2 時間未満に投与され、かつ、1 日 1 回投与されることを特徴とし、大多数の有害な事象 (AE) が、 C_{max} 期間中に、ほぼ T_{max} で発生するものであり、該経口医薬組成物が、放出調節性部分および即放性部分においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含み、該放出調節性部分が 5.5 ～ 6.97 の溶出誘発 pH を有する、経口医薬組成物。

【請求項 45】

食後 2 時間未満で経口医薬組成物を投与することで、食後の少なくとも 2 時間後に該経

10

20

30

40

50

口医薬組成物を投与するより A E が少ないという結果になる、請求項 4 4 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記経口医薬組成物は、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液と比較して、より好ましい安全性プロファイルを有する、請求項 4 4 から 4 5 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記経口医薬組成物の 1 日 1 回の投与は、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の投与より A E が少ないという結果になる、請求項 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4 8】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物であって、該経口医薬組成物が、食後 2 時間未満に投与され、かつ、1 日 1 回投与されることを特徴とし、大多数の A E は、 C_{max} 期間中に、ほぼ T_{max} で発生するものであり、該経口医薬組成物が、放出調節性部分および即放性部分においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含み、該放出調節性部分が 5.5 ～ 6.97 の溶出誘発 pH を有する、経口医薬組成物。

【請求項 4 9】

食後 2 時間未満で経口医薬組成物を投与することで、食後の少なくとも 2 時間後に該経口医薬組成物を投与するより A E が少ないという結果になる、請求項 4 8 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記経口医薬組成物は、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液と比較して、より好ましい安全性プロファイルを有する、請求項 4 8 から 4 9 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 5 1】

前記経口医薬組成物の 1 日 1 回での投与は、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の投与より A E が少ないという結果になる、請求項 4 8 から 5 0 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 5 2】

A E の量が、1 日 1 回よりも多い回数投与する等しい投与量の即放性ナトリウムオキシベート製剤と比較して、前記経口医薬組成物の投与後、8 時間、12 時間、16 時間、20 時間、24 時間、及び／又は 48 時間の期間にわたって減少する、請求項 4 8 から 5 1 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 5 3】

患者における有害な事象（A E）の量を減少させるための、ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物であって、該経口医薬組成物が、食後 2 時間未満に投与され、かつ、1 日 1 回投与されることを特徴とし、当該ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、1 日 1 回よりも多い回数投与する等しい投与量の即放性ナトリウムオキシベート製剤よりも、少ない C_{max} 期間を有するものであり、該経口医薬組成物が、放出調節性部分および即放性部分においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含み、該放出調節性部分が 5.5 ～ 6.97 の溶出誘発 pH を有する、経口医薬組成物。

【請求項 5 4】

前記ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物の投与により、1 日 1 回よりも多い回数投与する即放性ナトリウムオキシベート製剤と比較して、8 時間、12 時間、16 時間、20 時間、24 時間、及び／又は 48 時間の期間にわたって、有害事象が少なく、また C_{max} 期間が少ないという結果になる、請求項 5 3 に記載の経口医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2019年3月1日出願の米国仮出願第62/812,699号、及び2019年6月4日出願の米国仮出願第62/857,008号の優先権を主張する。

【0002】

本発明は、食後2時間未満の投与に好適な単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、ナルコレプシー、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のための組成物に関する。本発明はまた、食事摂取状態における改善された薬物動態(PK)特性を有するガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性製剤に関し、またその治療的使用に関する。

【背景技術】

【0003】

ナルコレプシーは、生活に支障がある破壊的な症状である。主要な症状は、日中の過剰な眠気(EDS)、カタプレキシー(およそ60%の患者で見られる、強い情動が引き起こす突然の筋緊張の消失)、入眠時幻覚(HH)、睡眠時麻痺(SP)、及び夜間睡眠障害(DNS)である。EDS以外では、DNSがナルコレプシー患者で見られる最もよくある症状である。

【0004】

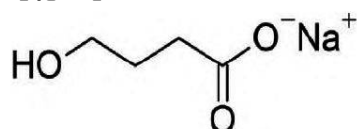
ナルコレプシーの主要な処置のひとつは、ナトリウムオキシベートである。ナトリウムオキシベートが効果を生じる正確な機序はわかっていないが、ナトリウムオキシベートは、SWS(デルタ睡眠)を促進して、夜間睡眠を強化することにより作用すると考えられている。夜間睡眠前に投与したナトリウムオキシベートは、入眠時REM期(SOREMP)の頻度を減少させながら、ステージ3及び4の睡眠を増加させて睡眠潜時を増加させる。他の機序もまた、未だ明らかにされていないが、関与し得る。

【0005】

ナトリウムオキシベートはまた、4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム、又はガンマーヒドロキシ酪酸のナトリウム塩としても知られ、以下の化学構造を有する：

【0006】

【化1】



【0007】

ナトリウムオキシベートは、米国ではXyrem(登録商標)として市販されている。この製品は、等しい投与量で、就寝直前に1回、そしておよそ2.5から4時間後に2回目を服用する即放性溶液として製剤化されている。入眠は劇的かつ速やかであり得るため、患者は当該用量の消費時にはベッドに座っていることを助言される。報告されている副作用で最もよくあるものは、吐き気、眩暈、嘔吐、傾眠、遺尿、及び振戦である。

【0008】

Xyrem(登録商標)の重大な欠点のひとつは、食後の少なくとも2時間後に初回の用量を服用する必要があることである。特にXyrem(登録商標)のラベルでは、明示的に「食物によりナトリウムオキシベートのバイオアベイラビリティが有意に低下するため、食後の少なくとも2時間後に初回の用量のXyrem(登録商標)を服用する」と助言している。Xyrem(登録商標)のラベルにより警告され、また従来技術で対処されていない医薬の課題は、GHBの吸収に対する食物の有害な影響である。FDAのXyrem(登録商標)リスク管理プログラム(Risk Management Program)に記載されるように、「食物によりナトリウムオキシベートのバイオアベイラビリティが有意に低下するため、患者は、就寝前(数時間)に正しく食べ、初回の用量のナトリウムオキシベートを服用する努力をする必要がある。患者は、食事に関連する投与のタイミングでのばらつきを最小限にする努力をする必要がある」(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label)

／2002／211961b1.pdfを参照)。実際問題として、従来技術での食物の影響による障壁が、いつも就寝の数時間前に食事をできるとは限らないことから、患者に対して種々の未だ対処されない課題を生じている。同様に、最良の努力にもかかわらず、患者は、予期しないスケジュール変更、旅行等に起因して、食事に対する投与のタイミングにばらつきが出るかもしれない。結果として、従来技術での食物の影響の課題が、必然的に、患者の服薬遵守の低下、有効性の低下、及び安全性の低下を引き起こす。さらに、GHBは乱用性医薬品であることが知られていることから、Xyrem（登録商標）の食物の影響の問題の結果として、思いがけない乱用を含めて、本質的により高い乱用の危険性がある。

【0009】

科学的な研究では、モノカルボン酸トランスポーター（MCT）等のアニオン性輸送体の阻害に起因して、高脂肪食の後でGHBの腸吸収が有意に低下し得るということが示されている。MCTは、全身にわたって、GHBの吸収、腎クリアランス及び分布を決定する輸送タンパク質である。最近の研究では、濃度及びプロトン勾配に依存的な様式で、そして腸の長さに沿ったキャリア介在性プロセスを介して生じる、MCTが介在するGHBの腸管吸収がわかっている。MCTが介在するGHBの腸管吸収は、GHBの99%以上がイオン化して、生理的pHにおいて細胞膜を横断して拡散することができないことを理由に、その薬理活性にとって重要である。

【0010】

このように、安全性及び有効性を犠牲にすることのない、食後2時間未満で投与が可能であるガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物が要望されている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

ある態様においては、本開示は、食後2時間未満に投与することができる、ナルコレプシー、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のための経口医薬組成物を包含する。例えば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む組成物は、食後2時間未満の投与に好適である単位用量中にあり得る。さらなる態様においては、組成物は、1日1回での投与に好適であり得る。一部の態様においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、該組成物を食後の少なくとも2時間後に投与した場合の平均AUC_{inf}又は平均C_{max}の50%～120%であるような平均AUC_{inf}及び／又は平均C_{max}をもたらす。当該組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量でt₀及びt_{4h}に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放射性溶液のAUC_{inf}又はC_{max}と生物学的に同等なAUC_{inf}及び／又はC_{max}をもたらすことができる。一部の態様においては、食後2時間未満に投与する6g用量の組成物が、240hr*μ/mLを超える平均AUC_{inf}と、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量でt₀及びt_{4h}に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放射性溶液がもたらす平均C_{max}の50%から140%である平均C_{max}とを達成することを示した。

【0012】

本明細書においては、それを必要とする患者においてナルコレプシーならびに関連する障害及び症状を治療する方法であって、食後2時間未満のガンマーヒドロキシ酪酸塩の経口医薬組成物を投与することによる当該方法がさらに提供される。ある態様においては、組成物は、1日1回で投与され得る。一部の態様においては、組成物は、朝又は晩に食後に投与することができる。他の態様においては、少なくとも6時間の連続した時間の睡眠が含まれる。

【0013】

さらなる態様においては、それを必要とする患者においてナルコレプシーならびに関連する障害及び症状を治療する方法は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物を1日1回で投与することを含み得るものであり、当該組成物は用量比例的である。当該組成物のC_{max}は、4.5g、7.5g及び9gの用量の組成物のうちの1又は複数にわた

10

20

30

40

50

って用量比例的であり得る。

【0014】

本明細書においてはまた、1日1回で投与するのに好適な単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、ナルコレプシー、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のための経口医薬組成物及びその方法であって、最も有害な事象（AE）が T_{max} の期間（ C_{max} 周辺）中に生じるものである、当該組成物及びその方法を提供する。別の態様においては、1日1回で投与するのに好適な単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、ナルコレプシー、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のための組成物及び方法であって、最も有害な事象（AE）が、 C_{max} 期間中に、ほぼ T_{max} で発生するものである、当該組成物及び方法を提供する。この態様の一部の実施形態においては、食後2時間未

10

【0015】

本発明の他の態様及び反復を、より完全に以下に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0016】

添付の図面は、本明細書の一部に組み込まれて本明細書の一部を構成するが、本発明のいくつかの実施形態を、本発明の原理を説明する働きをする記載と共に示す。

20

【0017】

【図1-1】実施例1のガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性（IR）微小粒子の定性的及び定量的な構造を図示する。

【図1-2】実施例1のガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性（MR）微小粒子の定性的及び定量的な構造を図示する。

【図2-1】食事摂取状態及び絶食状態で投与した6gのFT218に関する、平均濃度対時間の曲線である。

【図2-2】食事摂取状態及び絶食状態で投与した6gのFT218に関する、平均濃度対時間の曲線における一連の個々のプロファイルである。

30

【図3-1】食事摂取状態及び絶食状態で投与したFT218の3gのIR微小粒子に関する、模擬実験の濃度対時間の曲線である。

【図3-2】食事摂取状態及び絶食状態で投与した、6gのFT218ならびにFT218のIR及びMR微小粒子部分に関する、模擬実験の濃度対時間の曲線である。

【図4-1】食事摂取状態、絶食状態及び食後2時間後での4.5g単回用量のXyrem（登録商標）に関する濃度対時間の曲線である。

【図4-2】食事摂取状態、絶食状態及び食後2時間後での6g用量のFT218に関する濃度対時間の曲線である。

【図5-1】食事摂取状態での2回の3g用量のXyrem（登録商標）及び1回の6g用量のFT218に関する、予測の濃度対時間の曲線を示す。

40

【図5-2】食後2時間後で投与した、2回の3g用量のXyrem（登録商標）及び1回の6g用量のFT218に関する、予測の濃度対時間の曲線を示す。

【図5-3】絶食状態で投与した、2回の3g用量のXyrem（登録商標）及び1回の6g用量のFT218に関する、予測の濃度対時間の曲線を示す。

【図6-1】食事摂取状態での2回の4.5g用量のXyrem（登録商標）及び1回の9g用量のFT218に関する、予測の濃度対時間の曲線を示す。

【図6-2】食後2時間後で投与した、2回の4.5g用量のXyrem（登録商標）及び1回の9g用量のFT218に関する、予測の濃度対時間の曲線を示す。

【図6-3】絶食状態で投与した、2回の4.5g用量のXyrem（登録商標）及び1回の9g用量のFT218に関する、予測の濃度対時間の曲線を示す。

50

【図 7-1】 6 g の F T 2 1 8 及び 6 g の X y r e m（登録商標）に関する食後の A U C 対時間を示す。

【図 7-2】 6 g の F T 2 1 8 及び 6 g の X y r e m（登録商標）に関する食後の C_{max} 対時間を示す。

【図 8】 一晚当たり 4.5 g から 9 g まで用量を増やす、F T 2 1 8 血漿中濃度と時間の曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、製剤の実施形態についての以下の詳細な説明、製剤の一部の実施形態を用いた治療方法、及び本明細書に含まれる実施例を参照することによって、より容易に理解され得る。

【0019】

語の定義及び使用

本明細書に記載する所与の性質又は特性を理解するのに、解析又は試験が必要である所にはどこでも、別段に特定しない限り、当該解析又は試験が、2015年11月1日に施行された米国における製剤に適用可能である米国食品医薬品局（「FDA」）及び米国薬局方（「USP」）の、適用可能なガイドライン、ガイダンス案、規制及び研究書に従って実施されるということが理解されるであろう。クリニカルエンドポイントは、C I b e r、S A n c o l i - I s r a e l、A C h e s s o n、S F Q u a nによるThe AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007で出版された基準を含めた、アメリカ睡眠医学会（the American Academy of Sleep Medicine）により採用された基準を参照して判断し得る。

【0020】

本明細書に記載又は主張される製剤と、基準製剤との間で薬物動態の比較を行う場合、好適に設計された交差試験で比較を実施することが理解されることとなるが、交差試験は具体的に記載しない限り要求されないということも理解されることとなる。また当該比較は直接的又は間接的になされ得るということも理解されるであろう。例えば、ある製剤が、基準製剤に対して直接的に試験されなかったとしても、ある異なる製剤に対してそれが試験されて、それから上記基準製剤との比較が推測できるなら、それでも基準製剤に対する比較を満たすことができる。

【0021】

本明細書及び続く特許請求の範囲で用いる場合、文脈で別を示さない限り、単数形「a」、「an」及び「the」は複数形を含む。すなわち、例えば「原料」への言及は、原料の混合物を含み、「活性医薬品」への言及は、複数の活性医薬品を含む等である。

【0022】

「バイオアベイラビリティ」は、活性原料又は活性部分が薬剤から吸収されて作用部位において利用可能となる割合及び程度を意味する。

【0023】

「相対的バイオアベイラビリティ（Relative bioavailability）」又は「Rel BA」又は「RBA」は、等しい総用量での基準製剤の平均AUC_{inf}と比較した、試験製剤の平均AUC_{inf}の百分率を意味する。別段に特定しない限り、相対的バイオアベイラビリティは、等しい総用量での、4時間間隔で投与される2回の1/2用量の即放性溶液で観察される平均AUC_{inf}と比較した、全用量の試験製剤で観察された平均AUC_{inf}の百分率を指す。

【0024】

「生物学的同等性」は、製剤学的な同等物又は製剤学的な代替物中の活性成分又は活性部分が、適切に設計された試験において同様の条件下で同一のモル投与量で投与された場合に、薬剤作用部位において利用可能となる割合及び程度において有意な差異が存在しな

10

20

30

40

50

いことを意味する。

【0025】

ある範囲の下限を該範囲の上限とは別個に特定することで範囲を与える場合、当該範囲は、下限の変数のいずれか1つを数学的及び物理的に可能である上限の変数のいずれか1つと選択的に組み合わせることによって規定され得ることが理解されるであろう。すなわち、例えばある製剤が1から10重量部の特定の原料又は2から8重量部の特定の原料を含有し得るならば、該製剤は、2から10重量部の原料を含有してもよいことが理解されるであろう。同様に、製剤が1又は2重量部を超える原料と、最大10又は9重量部の原料とを含有し得るならば、別段に特定しない限り該製剤は、1～10重量部の原料、2～9重量部の原料等を含有し得、この範囲の境界（該範囲の下限及び上限）は主張した範囲に含まれるということが理解されるであろう。

10

【0026】

同様に、上位（すなわち、主要な）の実施形態のうちの種々の下位の実施形態を本明細書に記載する場合、その上位の実施形態に関する下位の実施形態同士を組み合わせ、別の下位の実施形態を規定することができるということが理解されるであろう。すなわち、例えば主要な実施形態が下位の実施形態1、2及び3を含む場合、該主要な実施形態は、下位の実施形態1、2及び3のいずれか1つ又は数学的及び物理的に可能である下位の実施形態1、2及び3のうちのいずれかの組み合わせによってさらに限定され得ることが理解されるであろう。同様に、本明細書に記載する主要な実施形態は、数学的及び物理的に可能であり且つ本発明を当該組み合わせまで拡張するような任意の手法で組み合わせることができるということが理解されるであろう。

20

【0027】

本明細書で用いる場合、「約」又は「実質的に」又は「およそ」の語は、例えば製造上の変動及び時間経過による製剤の分解に起因する製剤強度の差異等である、製薬産業において許容され且つ医薬製剤に固有である変動を補償することとなる。この語は、FDAの2003年3月のGuidance for Industry on BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES FOR ORALLY ADMINISTERED DRUG PRODUCTS—GENERAL CONSIDERATIONSに記載されるように、薬学会の実務において評価対象の製剤が当該記載された強度に対して生物学的に同等とみなされることを許容し得るような、任意の変動を許容する。

30

【0028】

本明細書において用いる場合、「ガンマーヒドロキシ酪酸塩」又はGHBの語は、別段に特定しない限り、ガンマヒドロキシ酪酸塩の遊離塩基、ガンマーヒドロキシ酪酸の薬理学的に許容可能な塩、及びその組み合わせ、それらの水和物、溶媒和物、錯体又は互変異性体の形態を指す。ガンマーヒドロキシ酪酸の塩は、ガンマーヒドロキシ酪酸のナトリウム塩もしくはナトリウムオキシベート、ガンマーヒドロキシ酪酸のカリウム塩、ガンマーヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩、ガンマーヒドロキシ酪酸のカルシウム塩、ガンマーヒドロキシ酪酸のリチウム塩、ガンマーヒドロキシ酪酸のテトラアンモニウム塩、又はガンマーヒドロキシ酪酸のその他の薬理学的に許容可能な塩から選択され得る。

40

【0029】

「薬理学的に許容可能」とは、概して安全で、無毒で、且つ生物学的にもそうでなくても望まれないものでない医薬組成物を調製する際に有用であるものを意味し、また家畜への使用のみならずヒトの医薬的な使用に許容可能であるものを含む。「製剤」又は「組成物」の語は、本発明に従って調製される、薬剤又は剤形の定量的及び定性的な特徴を指す。

【0030】

本明細書で用いる場合、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の用量及び強度は、明示的に反対のことを記載しない限り、同等のグラム（g）重量のナトリウムオキシベートで表現する。すなわち、ガンマーヒドロキシ酪酸塩のナトリウム塩以外のガンマーヒドロキシ酪酸塩の用量を検討する場合、ナトリウムオキシベートから評価段階のガンマーヒドロキシ酪酸塩

50

へと記載の用量又は強度を切り替えていく必要がある。すなわち、ある実施形態において、4.5 g 用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩を提供するという場合、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の形態が特定されていないから、当該用量は、4.5 g 用量のナトリウムオキシベート、5.1 g 用量のガンマーヒドロキシ酪酸カリウム（126.09 g/mol MW のナトリウムオキシベート及び142.20 g/mol MW のガンマーヒドロキシ酪酸カリウムとして）、及び3.7 g 用量の遊離塩基（126.09 g/mol MW のナトリウムオキシベート及び104.1 g/mol MW のガンマーヒドロキシ酪酸塩の遊離塩基として）を包含するか、又は4.5 g のナトリウムオキシベートと同量のGHBを提供するガンマーヒドロキシ酪酸の塩の当該重量の任意の混合物によるものと理解されるであろう。

10

【0031】

本明細書で用いる場合、「微小粒子」は、固体材料の任意の区別できる粒子を意味する。当該粒子は、単一の材料からなり得るか、又はコア及び殻を伴う複合体構造を有していくつかの材料からなり得る。「微小粒子」、「粒子」、「ミクロスフィア」又は「ペレット」の語は、区別されず、同一の意味を有する。別段に特定しない限り、微小粒子は、特定の粒径又は直径を有さず、また1 mmを超えない体積平均径 $D(4, 3)$ の粒子に限定されない。

【0032】

本明細書で用いる場合、「体積平均径 $D(4, 3)$ 」は、以下の式に従って計算する：

$$D(4, 3) = \sum (d^4 i \cdot n_i) / \sum (d^3 i \cdot n_i)$$

20

式中、所与の粒子の直径 d は、その粒子の体積と同一の体積を有する剛体球の直径である。

【0033】

本明細書で用いる場合、「組成物」、「経口組成物」、「経口医薬組成物」、「完成組成物」、「完成製剤」又は「製剤」の語は、区別されず、また放出調節性微小粒子のガンマーヒドロキシ酪酸塩、即放性微小粒子のガンマーヒドロキシ酪酸塩、及びその他の賦形剤を含む、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物を示す。当該組成物は、徐放性、遅延放出性、又は放出調節性と記載することもできる。

【0034】

本明細書で用いる場合、「即放性」は、例えばAPの少なくとも75%が0.75時間で、例えば30分で放出される、比較的短い期間の間、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の主要な部分を放出することを意味する。

30

【0035】

本明細書で用いる場合、ある製剤の「即放性（IR）部分」には、ある製剤の物理的に区別できる部分、ある製剤の機序的に区別できる部分、及び規定されたIR薬物動態特性に役立つ又は支持する、ある製剤の薬物動態的に区別できる部分が含まれる。すなわち、例えば本発明の製剤の即放性部分の必要な割合及び程度で活性原料を放出する任意の製剤は、「即放性部分」を含むものであって、当該即放性部分が、徐放性製剤として別で検討される可能性があるものにおいて物理的に組み込まれるとしても、「即放性部分」を含む。すなわち、IR部分は、MR部分から構造的に区別される又は構造的に区別されない（すなわち、MR部分に組み込まれる）ものであり得る。ある実施形態においては、IR部分及びMR部分は、粒子として提供され、また他の実施形態においては、IR部分及びMR部分は、互いに区別される粒子として提供される。

40

【0036】

本明細書で用いる場合、「即放性製剤」又は「即放性部分」は、USP 38<711>に従う溶出装置2で、0.1 NのHCl溶出溶媒中、温度37℃及びパドル回転速度75 rpmで試験するときに、1時間にそのガンマーヒドロキシ酪酸塩の少なくとも80%を放出する組成物を指す。

【0037】

本明細書で用いる場合、「用量ダンピング（dose dumping）」は、経口摂取後の用量の即時且つ望まない放出を意味するとして理解される。ある実施形態において

50

は、用量ダンピングは、アルコール存在下でのガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放であり得る。

【0038】

同様に、「放出調節性(MR)部分」は、MR部分が組み込まれている物理的な剤形に関係なく、特定のMR薬物動態特性に役立つ又は指示する製剤又は剤形の部分を含む。放出調節薬物送達システムは、特定の時点においてもしくは投与後のある期間の間に、又は身体の特定の場所において、薬物を送達するように設計される。USPは、薬物放出の時間経過又は場所又は両方を選択して、従来のIR剤形が満たすことのできない治療上の効果又は利点についての目的を達成するシステムとして、放出調節システムを規定する。より詳細には、MR固形経口剤形には、徐放性(ER)及び遅延放出性(DR)の製剤が含まれる。DR製剤は、投与後の即座ではない時点で一度に全ての薬物を放出する製剤である。典型的には、被覆(例えば、腸溶被覆)を、剤形が胃の酸性媒体を通過するまで原薬の放出を遅延させるために用いる。ER製剤は、摂取後長期間にわたって有効な薬剤を作製するように製剤化され、それによって、例えば溶液又は即放性剤形であるような従来の剤形として存在する薬物と比較して、投与回数を減らすことができる。経口投与に関して、「徐放性」の語は、通常、「持効性」、「持続放出性」又は「放出制御性」と区別しない。

10

【0039】

慣例上、徐放システムは、薬物の定常な濃度を維持するように一定の薬物放出をもたらした。しかしながら一部の薬物に関しては、ゼロ次の送達は最適でないことがあり得、またより複雑且つ精巧なシステムが開発されて、多段階の送達を提供されてきた。経口MR送達システムは以下の4つのカテゴリに区別することができる：(1)腸溶被覆を用いた遅延放出、(2)部位特異的又は持効性(例えば、腸送達用)、(3)徐放性(例えば、ゼロ次、一次、二段階の放出等)、及び(4)プログラムされた放出(例えば、パルス状、遅延持続放出等)。Gibaldi's DRUG DELIVERY SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL CARE, AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2007の第34頁のModified Oral Drug Delivery Systemsと、DEVELOPING SOLID ORAL DOSAGE FORMS: PHARMACEUTICAL THEORY AND PRACTICE, Academic Press, Elsevier, 2009の第469頁にあるRational Design of Oral Modified-release Drug Delivery Systemsとを参照されたい。本明細書で用いる場合、一実施形態における「放出調節性製剤」又は「放出調節性部分」は、例えば遅延持続放出である第4のクラスのMR製剤に含まれる多段階送達によってそのガンマーヒドロキシ酪酸塩を放出する組成物を指す。このように、これは、第1のクラスのMR製剤に分類される遅延放出性製剤とは異なる。

20

30

【0040】

本明細書で用いる場合、「被覆」、「被覆層」、「コーティングフィルム」、「フィルムコーティング」及び同様の語である語は、区別されず、同一の意味を有する。これらの語は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節を制御するガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む粒子に適用される被覆を指す。

40

【0041】

本明細書で用いる場合、「食事状態」又は「食事モード」は、食事摂取状態、食後2時間後、又は絶食モードを含む。「食事摂取状態」又は「食事摂取モード」は、食後最大2時間である食事消費直後の期間を含む。食事摂取状態は、食後2時間未満の期間を含み得る。「絶食状態」又は「絶食モード」は、食事消費後8時間後の期間を含む。「食後2時間後」は、食事摂取状態と絶食状態との間の期間を含む。例えば、「食後2時間後」は、食事の後の少なくとも2時間から8時間の間の期間を含み得る。本明細書に記載する全ての薬物動態試験において、別段に規定しない限り、その剤形が又は当該投与レジメンが複数回の投与を必要とするならば初回の剤形が、食後2時間未満で、食後およそ2時間で、

50

又は食後8時間以上後で投与される。例えば、剤形は、標準的な夕食の消費後2時間未満で、標準的な夕食の消費後およそ2時間で、又は標準的な夕食の消費後8時間以上後で、投与され得る。標準的な夕食は、25.5%の脂質、19.6%のタンパク質及び54.9%の炭水化物からなり得る。

【0042】

「同様のPKプロファイル」、「実質的に同様のPKプロファイル」、又は「匹敵するバイオアベイラビリティ」とは、好適に設計された交差試験において、試験製剤の平均AUC_{inf}が基準製剤の平均AUC_{inf}の80%から125%であること、試験製剤の8時間での平均血漿中濃度(C_{8h})が基準製剤の8時間での平均血漿中濃度(C_{8h})の40%から130%であること、及び／又は試験製剤の最高血漿中濃度(C_{max})が基準製剤のC_{max}の50%から140%であること、を意味する。

10

【0043】

本明細書で用いる場合、「用量比例的」は、投薬量の増加が例えばAUC又はC_{max}等であるPKプロファイルにおける比例的な増加に付随して起こる場合に生じる。

【0044】

「食事摂取状態のPKプロファイル」とは、食後2時間未満で投与される場合の組成物の平均AUC_{inf}、8時間での平均血漿中濃度(C_{8h})、及び／又は最高血漿中濃度(C_{max})を意味する。

【0045】

「食後2時間後の投与のPKプロファイル」とは、食後の少なくとも2時間後に投与される場合の組成物の平均AUC_{inf}、8時間での平均血漿中濃度(C_{8h})、及び／又は最高血漿中濃度(C_{max})を意味する。

20

【0046】

1型ナルコレプシー(NT1)は、日中の過剰な眠気(「EDS」)及びカタプレキシーを特徴とするナルコレプシーを指す。2型ナルコレプシー(NT2)は、カタプレキシーを含まない日中の過剰な眠気の特徴とするナルコレプシーを指す。ナルコレプシー(カタプレキシーを含む又は含まない)の診断は、(i)直近2年以内に行った終夜の睡眠ポリグラフ(PSG)及び多数睡眠潜時検査(MSLT)、(ii)利用可能であるようになされる必要がある、睡眠検査室よりのPSG及びMSLTからの診断が確認される完全な証拠書類、(iii)以下をはじめとするナルコレプシーの現在の症状：直近3ヶ月間のEDSの現在の不調(10を超えるESS)、(iv)8分未満の平均MWT、(v)ベースラインSleep/Cataplexy Diaryに対して、カタプレキシー事象の平均回数が1週当たり8回、及び／又は(vi)カタプレキシーが直近3ヶ月間に存在且つスクリーニング期間中に1週当たり28事象存在すること、のうちの1つ又は組み合わせによって確認され得る。

30

【0047】

本明細書で用いる場合、「有害な事象(AE)」又は「治療中に発生した有害事象(TEAE)」とは、AEが関連した組成物を投与した患者が自己申告した有害事象を意味する。AE又はTEAEとしては、胃腸障害、神経系障害、傾眠、眩暈、吐き気、頭痛、酩酊感、嘔吐及び／又は疲労感が挙げられ得るがこれに限定されない。

40

【0048】

本明細書において別段に特定しない限り、本明細書に記載する百分率、割合、及び数値は、重量に基づき、平均及び平均値は、算術平均であり、体液の測定に基づく全ての薬物動態の測定値は血漿中濃度に基づく。

【0049】

本明細書において組成物をその薬物動態又は溶出特性によって規定する場合、当該製剤は、代替的に、記載の薬物動態又は溶出特性を達成する「ための手段」として規定することが可能であることが理解されるであろう。すなわち、ある製剤であって放出調節性部分が1時間でそのガンマーヒドロキシ酪酸塩の20%未満を放出するものである製剤は、代わりに、1時間でそのガンマーヒドロキシ酪酸塩の20%未満を放出する「ための手段」

50

又は放出する「ための放出調節手段」を含む製剤として規定することができる。記載の薬物動態又は溶出特性を達成するための構造は、記載の薬物動態又は溶出特性を達成するその実施例に記載の構造である、ということがさらに理解されるであろう。

【0050】

食後2時間未満に投与するための経口医薬組成物

従来技術が示すように、食事摂取後2時間未満に投与され得、且つ、食後の少なくとも2時間後に服用する夜間2回投与のナトリウムオキシベートの即放性溶液に匹敵する薬物動態特性を有する製剤を見つけることは極めて困難である。

【0051】

発明者は、放出調節粒子の *in vivo* でのガンマーヒドロキシ酪酸塩の吸収と、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の吸収への食物の影響との間の新規の関係を発見したが、この関係が、食後の少なくとも2時間後に投与される夜間2回の等効力のナトリウムオキシベート即放性溶液についてのバイオアベイラビリティに近く、且つ、治療量の範囲にわたってそうなる、食後2時間未満に投与され得るガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物を初めて許容するものである。

【0052】

本明細書においては、食後2時間未満の投与に好適な単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、ナルコレプシー、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のための経口医薬組成物を提供する。種々の実施形態においては、組成物は、徐放性製剤、遅延放出性製剤、又は放出調節性製剤においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含み得る。

【0053】

驚くべきことに、組成物は、食物の影響によって有意に衝撃を受けることなしに、食後の任意の時点で投与することができる。ある実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与することができる。例えば、組成物は、食物と同時に投与することができ、又は食事の直後、食後の少なくとも15分、食後の少なくとも30分、食後の少なくとも1時間、食後の少なくとも1.5時間、もしくは食後2時間未満で、投与することができる。

【0054】

組成物は、実質的に同様である食事摂取状態のPKプロファイル及び食後2時間後での投与のPKプロファイルをもたらし得る。例えば、食後2時間未満に投与した組成物の AUC_{inf} は、同一の組成物を食後の少なくとも2時間後に投与した場合の AUC_{inf} と実質的に同様であり得る。別の実施例では、食後2時間未満に投与した組成物の C_{max} は、同一の組成物を食後の少なくとも2時間後に投与した場合の C_{max} と実質的に同様であり得る。

【0055】

ある実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、食後の少なくとも2時間後に投与した等しい投与量の組成物がもたらす平均 AUC_{inf} と生物学的に同等である平均 AUC_{inf} を達成し得る。一部の実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、食後の少なくとも2時間後に投与した等しい投与量の組成物がもたらす平均 AUC_{inf} の50%から120%、60%から120%、70%から120%、75%から100%、80%から100%、80%から100%、90%から100%、50%から95%、又は60%から90%である平均 AUC_{inf} を達成し得る。

【0056】

ある実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、食後の少なくとも2時間後に投与した等しい投与量の組成物がもたらす平均 C_{max} と生物学的に同等である平均 C_{max} を達成し得る。一部の実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、食後の少なくとも2時間後に投与した等しい投与量の組成物がもたらす平均 C_{max} の50%から140%、60%から120%、70%から120%、75%から100%、80%から100%、80%から100%、90%から100%、50%から95%、又は60%から90%である平均 C_{max} を達成し得る。

【0057】

組成物は、実質的に同様である食事摂取状態のPKプロファイル及び絶食状態のPKプロファイルをもたらし得る。ある実施例においては、食後2時間未満に投与する組成物の AUC_{inf} は、同一の組成物を絶食状態で投与した場合の AUC_{inf} と実質的に同様であり得る。さらに別の実施例においては、食後2時間未満に投与する組成物の C_{max} は、同一の組成物を絶食状態で投与した場合の C_{max} と実質的に同様であり得る。

【0058】

ある実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、絶食状態で投与した等しい投与量の組成物がもたらす平均 AUC_{inf} と生物学的に同等である平均 AUC_{inf} を達成し得る。一部の実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、絶食状態で投与した等しい投与量の組成物がもたらす平均 AUC_{inf} の50%から120%、60%から120%、70%から120%、75%から100%、80%から100%、80%から100%、90%から100%、50%から95%、又は60%から90%である平均 AUC_{inf} を達成し得る。ある実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、影響なしの境界で、絶食状態で投与した等しい投与量の組成物の80~125%の生物学的同等性の範囲に入る、90%CIでの平均 AUC_{inf} を達成し得る。一部の実施例においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合の平均 AUC_{inf} であって、組成物を空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の80%~95%であるような当該平均 AUC_{inf} をもたらし得る。さらなる実施例においては、組成物は、食後2時間未満に投与した場合の平均 AUC_{inf} であって、組成物を空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の85%~90%であるような当該平均 AUC_{inf} をもたらし得る。少なくとも1つの実施例においては、 AUC_{last} （絶食）に対する AUC_{last} （食事摂取）の比は、79.9~92.6である90%CIで、約86であり得る。少なくとも1つの実施例においては、 AUC_{inf} （絶食）に対する AUC_{inf} （食事摂取）の比は、80.0~92.7である90%CIで、約86.1であり得る。

【0059】

ある実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、絶食状態で投与した等しい投与量の組成物がもたらす平均 C_{max} と生物学的に同等である平均 C_{max} を達成し得る。一部の実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、絶食状態で投与した等しい投与量の組成物がもたらす平均 C_{max} の50%から140%、60%から120%、70%から120%、75%から100%、80%から100%、80%から100%、90%から100%、50%から95%、又は60%から90%である平均 C_{max} を達成し得る。ある実施形態においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合、影響なしの境界で、絶食状態で投与した等しい投与量の組成物の80~125%の生物学的同等性の範囲に入る、90%CIでの平均 C_{max} を達成し得る。一部の実施例においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合の平均 C_{max} であって、組成物を空腹時に投与した場合の平均 C_{max} の55%~80%であるような当該平均 C_{max} をもたらし得る。さらなる実施例においては、組成物は、食後2時間未満に投与する場合の平均 C_{max} であって、組成物を空腹時に投与した場合の平均 C_{max} の60%~75%であるような当該平均 C_{max} をもたらし得る。少なくとも1つの例においては、 C_{max} （絶食）に対する C_{max} （食事摂取）の比は、58.2~76.5である90%CIで、約66.6であり得る。

【0060】

ある実施形態においては、組成物は、用量比例的である C_{max} をもたらし得る。さらなる実施形態においては、組成物は用量ダンピングをもたらし得ない。

【0061】

ある実施形態においては、食後2時間未満に投与するガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩のバイオアベイラビリティを最適化し得、また初回の用量を食後の少なくとも2時間後に投与する夜間2回投与の等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液のバイオアベイラビリティに概ね近いものであり得る。

【0062】

10

20

30

40

50

一部の実施形態においては、食後2時間未満に投与するガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、治療域全体のナトリウムオキシベート用量にわたって、食後の少なくとも2時間後に夜間2回で投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液のバイオアベイラビリティに概ね近い又は超え得る。

【0063】

他の実施形態においては、食後2時間未満に投与されたガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、投与後最大8時間で大多数の患者の血流中に、極めて少量の残留薬物含量を生じ得るが、それでも食後の少なくとも2時間後に夜間2回で投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の投与後に観察されるものと同様であり得る。

【0064】

ある実施形態においては、組成物の投与後の患者に対する安全性又は有効性において、有意な低下はない。別の実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、新規の薬物動態プロファイルに基づいて食後2時間未満に投与する場合に、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の治療効果及び安全性のプロファイルを向上させることができる。例えば、食後2時間未満のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物の投与は、食後の少なくとも2時間後又は絶食状態でのガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物の投与よりもAEが少ないという結果になり得る。

【0065】

一部の実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液と比較して、より好ましい安全性プロファイルを有する。大多数の有害事象(AE)は、 C_{max} 期間中に、ほぼ T_{max} で発生し得る。ある実施例においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、1日当たり複数の投与を必要とする即放性製剤(例えばXyrem(登録商標))では T_{max} 及び C_{max} が複数であるのと比較すると、1日1回の投与であることに起因して、1日当たり1つの T_{max} 及び1つの C_{max} のみを有し得る。したがって、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物の投与により1つの T_{max} 及び1つの C_{max} のみを有することにより、即放性製剤の投与よりもAEが少ないという結果になり得る。さらなる実施例においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物の C_{max} は、Xyrem(登録商標)の第1ピークの C_{max} と第2ピークの C_{max} との間にあり得る。ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、等しい投与量の即放性製剤の C_{max} より低い C_{max} を有し得るので、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物の投与により、即放性製剤の投与よりもAEが少ないという結果になり得る。したがって、1日1回のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物の投与により、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の投与よりもAEが少ないという結果になり得る。他の実施形態においては、組成物の有効性の発現が、食事摂取状態で、Xyrem(登録商標)よりも早いものであり得る。

【0066】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、即放性ナトリウムオキシベート(例えば、Xyrem(登録商標))製剤と比較して、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物の投与後、8時間、12時間、16時間、20時間、24時間、及び／又は48時間の期間にわたって有害事象(AE)の量が減少することをもって、ナルコレプシー、カタプレキシー、又は日中の過剰な眠気がある患者に対して、安全性プロファイルの実質的な向上をもたらし得る。特に、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、即放性ナトリウムオキシベート(例えば、Xyrem(登録商標))製剤と比較して、8時間、12時間、16時間、20時間、24時間、及び48時間の期間にわたって、有害事象がより少なく且つ C_{max} 期間がより少ないという結果になり得る。AEが C_{max} と密接にかかわり得ることは明らかであるため、Xyrem(登録商標)よりも少ない C_{max} 期間を有するガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物の利点によって、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物はまた、即放性ナトリウムオキシベート(例えば、Xyrem(登録商標))製剤と比較して、8時間、12時間、16時間、20時間、24時間、及び／又は48時間の期間にわたって、より少ないAEとなり得

10

20

30

40

50

る。すなわち、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、従来技術（例えば、Xyrem（登録商標））又は1日1回より多い回数の投与が必要である任意のナトリウムオキシベート組成物と比較して、優れた安全性プロファイル及び／又は少ないAEとなり得る。

【0067】

さらに別の実施形態においては、食後2時間未満に投与するガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、減少させた用量の可能性を与えつつ食後の少なくとも2時間後で夜間に2回投与する即放性溶液のナトリウムオキシベートと比較して、同様の薬物動態プロファイルを与え得る。

【0068】

別の実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、市販の治療薬Xyrem（登録商標）と比較して、食後2時間未満での投与が可能であり得る。

【0069】

別の実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、食後2時間未満で投与され得、又は食事摂取状態もしくは絶食状態で投与され得るものであり、食後少なくとも2時間後で夜間に2回投与するナトリウムオキシベート即放性溶液と比較して、向上した溶出プロファイル及び薬物動態プロファイルを伴う。

【0070】

ある実施形態においては、組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、図7A又は図7Bに図示するように、Xyrem（登録商標）のAUC_{inf}と生物学的に同等であるAUC_{inf}をもたらす。別の実施形態においては、組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、図7A又は図7Bに図示するように、Xyrem（登録商標）の第2のC_{max}未満のC_{max}をもたらす。一実施形態においては、食後2時間未満で投与した場合の組成物のC_{max}は、Xyrem（登録商標）の第1のC_{max}と第2のC_{max}との間にあり得る。さらに別の実施形態においては、組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、図7A又は図7Bに図示するように、実質的に、Xyrem（登録商標）のC_{max}未満であるC_{max}をもたらす。組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、図7A又は図7Bに図示するように、Xyrem（登録商標）のC_{max}よりも10から60%低いC_{max}をもたらし得る。組成物は、組成物を食後少なくとも2時間後に投与する場合と、組成物を食後2時間未満に投与する場合との間でC_{max}の変化をもたらし得るが、これは図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、図7A又は図7Bからなる群から選択される図に図示するように、Xyrem（登録商標）のC_{max}での変化よりも10から60%低い変化である。組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、図7A又は図7Bに図示するように、Xyrem（登録商標）のAUCよりも用量比例的であるAUCをもたらし得る。

【0071】

特に、食後2時間未満に投与する6g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物が、230hr*μg/mLを超える平均AUC_{inf}と、初回の用量が標準的な食事の食後少なくとも2時間後に投与される等しく分割した用量でt₀及びt_{4h}に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均C_{max}の50%から140%である平均C_{max}とを達成することを示した。例えば、食後2時間未満に投与する6g用量の組成物は、平均AUC_{inf}が約242hr*μg/mL、また平均C_{max}が約64μg/mLであり得る。さらに、食後2時間未満に投与する9g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物が、400hr*μg/mLを超える平均AUC_{inf}と、初回の用量が標準的な食事の後の少なくとも2時間後に投与される等しく分割した用量でt₀及びt_{4h}に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均C_{max}の50%から140%であり得る平均C_{max}とを達成する。これは、実施例1〜7における放出プロファイル及び薬物動態プロファイルの比較によって確認され得る。

【0072】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、即放性部分と放出調節性部分との両方を有してもよい。即放性部分からのガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出は、実際には抑制されず、0

・1 N塩酸溶出溶媒中でほぼ直ぐに生じる。対照的に、放出調節性部分もまた、完全に誘発されたときにはほぼ直ぐにそのガンマーヒドロキシ酪酸塩を放出し得るが、当該放出は、所定のラグタイムまで、又は例えばpH6.8リン酸塩緩衝液溶出溶媒等である好適な溶出溶媒に薬剤が曝露するまでは、誘発されない。任意の理論に拘束されることを望まないが、放出調節性部分からのガンマーヒドロキシ酪酸塩は胃腸管の後方部分で吸収されるので、当該組成物の放出調節性部分に対する食物の影響は、ないか又は少ないものであり得ると考えられる。

【0073】

食事摂取状態においてこの向上したバイオアベイラビリティを達成する製剤は、いくつかの異なる薬物動態パラメータを用いて説明され得る。ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物のある実施形態には、即放性部分と放出調節性部分とが含まれるものであり、食後2時間未満に投与する場合に、6 g用量の製剤が、230、240、245、300、325、340、375、400、425、又は450 hr*マイクログラム/mLを超える平均AUC_{inf}を達成し得る。ある実施形態においては、6 g用量の組成物が、230 hr*マイクログラム/mLを超える平均AUC_{inf}を有する。ある実施形態においては、6 g用量の組成物が、242 hr*マイクログラム/mLの平均AUC_{inf}を有する。例えば、組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、食後の少なくとも2時間後に投与した等しい投与量の組成物がもたらす平均AUC_{inf}の50%から120%、60%から120%、70%から120%、75%から100%、80%から100%、80から100%、90%から100%、50%から95%、又は60%から90%である平均AUC_{inf}を達成する。

【0074】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物のある実施形態には、即放性部分と放出調節性部分とが含まれるものであり、食後2時間未満に投与する場合に、6 g用量の製剤が、55、60、65、又は70 µg/mLを超える平均C_{max}を達成し得る。例えば、6 g用量の組成物は、約64 µg/mLの平均C_{max}を有する。ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物の実施形態には、即放性部分と放出調節性部分とが含まれるものであり、食後2時間未満に投与する場合に、6 g用量の製剤が、標準的な食事の後およそ2時間後で、等しく分割した用量でt₀及びt_{4h}に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート（例えば、Xyrem（登録商標））即放性溶液によってもたらされる平均C_{max}の50%から140%、60%から140%、70%から140%、75%から135%、80%から135%、80から130%、90%から110%、50%から95%、又は60%から90%である平均C_{max}を達成し得る。一実施形態においては、6 g用量の組成物が、標準的な食事の後およそ2時間後で、等しく分割した用量でt₀及びt_{4h}に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート（例えば、Xyrem（登録商標））即放性溶液によってもたらされる平均C_{max}の60%から90%又は60%から140%である平均C_{max}を有する。他の実施形態においては、当該平均C_{max}は、食後の少なくとも2時間後で、等しく分割した用量でt₀及びt_{4h}に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の第1ピークの平均C_{max}の100%から150%であり、また平均C_{max}は、食後の少なくとも2時間後で、等しく分割した用量でt₀及びt_{4h}に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の第2ピークの平均C_{max}の80%から100%である。

【0075】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物のある実施形態には、即放性部分と放出調節性部分とが含まれるものであり、食後2時間未満に投与する場合に、9 g用量の製剤が、350、400、450、500、525、又は550 hr*マイクログラム/mLを超える平均AUC_{inf}を達成し得る。一実施形態においては、9 g用量の組成物が、400 hr*マイクログラム/mLを超える平均AUC_{inf}を有し得る。

【0076】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物の実施形態には、即放性部分と放出調節性部分とが

含まれるものであり、食後2時間未満に投与する場合に、9 g用量の製剤が、標準的な食事の後およそ2時間後で、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート（例えば、Xyrem（登録商標））即放性溶液によってもたらされる平均 C_{max} の50%から140%、60%から140%、70%から140%、75%から135%、80%から135%、80%から130%、90%から110%、50%から95%、又は60%から90%である平均 C_{max} を有し得る。一実施形態においては、9 g用量の組成物が、標準的な食事の後およそ2時間後で、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート（例えば、Xyrem（登録商標））即放性溶液によってもたらされる平均 C_{max} の60%から90%又は60%から120%である平均 C_{max} を有し得る。

10

【0077】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物のある実施形態では、実質的に図2Aに示すように、標準的な夕食後の2時間未満に6 gの強度で投与した場合の血漿中濃度対時間の曲線が得られる。

【0078】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物の別の実施形態では、実質的に図4Bに示すように食後2時間未満に6 gの強度で夜間に1回で投与した場合の血漿中濃度対時間の曲線を得る。

【0079】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物のさらに別の実施形態では、実質的に図5Aに示すように食後2時間未満に6 gの強度で夜間に1回で投与した場合の血漿中濃度対時間の曲線を得る。

20

【0080】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物のある実施形態では、実質的に図6Aに示すように食後2時間未満に9 gの強度で夜間に1回で投与した場合の血漿中濃度対時間の曲線を得る。

【0081】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物の別の実施形態では、実質的に図7Aに示すように食後0から4時間の間に6 gの強度で夜間に1回で投与した場合のAUCプロファイルを得る。

30

【0082】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物のさらに別の実施形態では、実質的に図7Bに示すように標準的な夕食の後0から4時間の間に6 gの強度で夜間に1回で投与した場合の C_{max} プロファイルを得る。

【0083】

これら実施形態のいずれにおいても、当該製剤は、1型又は2型のナルコレプシーの治療に有効であり得る。ナルコレプシーの治療は、日中の過剰な眠気を低下させること、又は脱力発作の頻度を低下させることとして規定されている。様々な実施形態においては、組成物は、1日1回で投与するのに十分である。例えば、当該組成物は、食事摂取後2時間未満で朝及び晩の投与に十分であり得る。当該製剤はまた、少なくとも6から8時間の連続した時間の睡眠を誘発するのに有効である。一実施形態においては、食後2時間未満に投与する組成物は、少なくとも8時間の連続した時間の睡眠を誘発するのに有効である。様々な実施形態においては、製剤は、少なくとも6時間、少なくとも7時間、少なくとも8時間、少なくとも9時間又は少なくとも10時間の間の睡眠を誘発するのに有効である。他の実施形態においては、製剤は、最大6時間、最大7時間、最大8時間、最大9時間又は最大10時間の間の睡眠を誘発するのに有効である。

40

【0084】

これら実施形態のいずれにおいても、当該組成物は、即放性部分と放出調節性部分とを含むものであり得、該放出調節性部分は、遊離カルボン酸基を保持する高分子と融点が40℃以上である疎水性化合物とにより被覆されるガンマヒドロキシ酪酸塩粒子を含み、そ

50

して即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比は、 $10/90$ から $65/35$ である。遊離カルボン酸基を含む高分子は、溶出誘発pHが 5.5 から 6.97 であり得、また溶出誘発pHが 5.5 から 6.97 であるメタクリル酸コポリマーであり得る。

【0085】

構造的な実施態様

放出調整剤形を製剤化する様々な技術が知られており、例えばLegrandらの米国特許第8,101,209号(「Legrand」)に記載の技術が挙げられる。Legrandでは、活性成分が、「時間依存的」且つ「pH依存的」な放出の二重の機序による放出調節剤形から確実に放出されることを保証するシステムを提供している。Legrandは、食後2時間未満に投与される、ナトリウムオキシベートを送達する任意の剤形又はガンマーヒドロキシ酪酸塩の他の形態については記載していない。

10

【0086】

様々な実施形態において、本明細書の実施形態のいずれの組成物も、任意の食事状態で投与することができる。特に、当該組成物は、食事摂取状態、食後の少なくとも2時間後、又は絶食状態で投与することができる。一実施形態においては、組成物は、食後2時間未満である、食事摂取状態で投与される。例えば、組成物は、食事しながら、食事の直後、食後の30分以下、食後の少なくとも30分後、食後の45分以下、食後の1時間以下、食後の1.25時間以下、食後の1.5時間以下、食後の1.75時間以下、食後の1.8時間以下、食後の1.9時間以下、又は食後の1.95時間以下で、投与され得る。一部の実施形態においては、組成物は、標準的な夕食の後の2時間未満に投与することができる。

20

【0087】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、即放性部分と放出調節性部分とを含むものであり得、(a)放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩粒子を含み、(b)当該被覆が、遊離カルボン酸基を保持する高分子と融点が 40°C 以上である疎水性化合物とを含み、そして(c)即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比が、 $10/90$ から $65/35$ である。

【0088】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、即放性部分及び放出調節性部分と、懸濁剤又は増粘性剤(viscosifying agent)と、酸性化剤とを含むものであり得、(a)放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩粒子を含み、(b)当該被覆が遊離カルボン酸基を保持する高分子と融点が 40°C 以上である疎水性化合物とを含み、そして(c)即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比が、 $10/90$ から $65/35$ である。

30

【0089】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、即放性部分と放出調節性部分とを含むものであり得、(a)放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩粒子を含み、(b)当該被覆が、遊離カルボン酸基を保持する高分子と融点が 40°C 以上である疎水性化合物とを含み、(c)疎水性化合物の、遊離カルボン酸基を保持する高分子に対する重量比が、 0.4 から 4 であり、(d)即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比は、 $10/90$ から $65/35$ であり、そして(e)被覆は、粒子の重量の 10 から 50% である。

40

【0090】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、即放性部分と放出調節性部分とを含むものであり得、(a)放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩粒子を含み、(b)当該被覆が、誘発pHが 5.5 から 6.97 である遊離カルボン酸基を保持する高分子と融点が 40°C 以上である疎水性化合物とを含み、(c)疎水性化合物の、遊離カルボン酸基を保持する高分子に対する重量比が、 0.4 から 4 であり、(d)即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比が、 10

50

／ 90 から 65 ／ 35 であり、そして (e) 被覆は、粒子の重量の 10 から 50 % である。
【 0091 】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、即放性部分と放出調節性部分とを含むものであり得、(a) 放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩粒子を含み、(b) 当該被覆が、誘発 pH が 5.5 から 6.97 である遊離カルボン酸基を保持するメタクリル酸コポリマーと融点が 40 °C 以上である疎水性化合物とを含み、(c) 疎水性化合物の、遊離カルボン酸基を保持する当該高分子に対する重量比が、0.4 から 4 であり、(d) 即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比が、10 ／ 90 から 65 ／ 35 であり、そして (e) 被覆は、粒子の重量の 10 から 50 % である。

10

【 0092 】

様々な実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩は、4.5 g、6.0 g、7.5 g、又は 9.0 g の用量として組成物中に存在し得る。一部の実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の投与量は、1 日 1 回の組成物の投与に十分であり得る。

【 0093 】

薬物動態

本明細書の定義のセクションに記載するように、下位の実施形態のそれぞれを用いて、先述の主要な実施形態のそれぞれをさらに特徴付けて限定することができる。さらに、以下の複数の下位の実施形態は、数学的に且つ物理的に可能な任意の手法で、組み合わせ、また先述の主要な実施形態のそれぞれをさらに特徴付けて限定するために用いることができる。

20

【 0094 】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の経口医薬組成物は、ナルコレプシー、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のために、食後 2 時間未満の投与に好適である単位用量中にあり得る。特定の理論に限定されることなく、組成物は、該組成物が小腸に到達するまでガンマーヒドロキシ酪酸塩部分の放出を遅延させる放出調節性部分を含むことができるため、食物の摂取によるガンマーヒドロキシ酪酸塩の吸収への影響は制限される。

【 0095 】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の経口医薬組成物は、ナルコレプシー、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のために、1 日 1 回の投与に好適である単位用量中にあり得る。ある実施例においては、当該組成物は、夜間 2 回の IR ナトリウムオキシベートに匹敵する、急速な初期吸収を呈し得る。別の実施例においては、組成物は、夜間 2 回の IR ナトリウムオキシベートよりも、全体的な C_{max} が低いものであり得る。他の実施例においては、組成物は、夜間 2 回の IR ナトリウムオキシベートのものと同様の、8 時間での平均血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) をもたらし得る。

30

【 0096 】

種々の実施形態においては、組成物は、実質的に同様の食事摂取状態の PK プロファイル及び食後 2 時間後での投与の PK プロファイルをもたらし得る。一部の実施形態においては、4.5 g、7.5 g、及び／又は 9 g の用量で、夜間 1 回の投与に望まれるものと一致する PK プロファイルを呈し得る。種々の実施形態においては、組成物は、1 日 1 回で、食後 2 時間後に投与する場合に用量比例的である薬物動態を呈する。ある実施形態においては、組成物は、用量比例的である C_{max} をもたらし得る。例えば、組成物は、1 日 1 回での 4.5 g、7.5 g、及び 9 g の用量にわたって、用量比例的である C_{max} をもたらし得る。ある実施形態においては、組成物は、用量比例的である AUC をもたらし得る。例えば、6 g 用量の C_{max} は、9 g 用量の組成物の C_{max} に比例する。別の実施形態においては、組成物は、約 1 から約 1.3 の係数で用量比例的である。ある実施例においては、 C_{max} は、約 1 の係数で用量比例的であり得る。別の実施例においては、AUC は、約 1.3 の係数で用量比例的であり得る。一部の実施例においては、AUC の増加は、わずかに比例以上であり得る。組成物は、夜間 1 回でのナトリウムオキシベート製剤に望まれる PK プロ

40

50

ファイルと一致して、用量を増加させると血漿中レベルにおいて予測可能な増加を呈し得る。

【0097】

ある実施形態においては、夜間1回の放出制御性ナトリウムオキシベート組成物が、夜間2回のナトリウムオキシベートと比較して、より低い全体的な C_{max} 、及び同様の全AUCを示し得る。ある実施形態においては、この夜間1回の組成物の安全性プロファイルは、ナトリウムオキシベートに関してわかっているものと一致し得る。

【0098】

ある実施形態においては、組成物は用量ダンピングをもたらさない。例えば、アルコールの摂取により、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放を結果として生じない。

【0099】

別の実施形態においては、食後2時間未満での組成物の投与後の患者に対する安全性又は有効性において、有意な低下がない。一部の実施形態においては、Xyrem（登録商標）の投与よりも安全性が向上しているため、組成物の C_{max} は、食事摂取状態で投与した場合のXyrem（登録商標）の2回目の用量の投与後の C_{max} 未満である。他の実施形態においては、組成物は、食事摂取状態で投与した場合のXyrem（登録商標）よりも有効である。例えば、組成物の C_{max} は、食事摂取状態で投与した場合のXyrem（登録商標）の初回の用量の投与後の C_{max} よりも高い。

【0100】

ある実施形態においては、組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、及び図7Aより選択される図に図示するように、Xyrem（登録商標）の AUC_{inf} と生物学的に同等である AUC_{inf} をもたらす。ある実施形態においては、組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、図7A及び図7Bより選択される図に図示するように、Xyrem（登録商標）の C_{max} 未満である C_{max} をもたらす。ある実施形態においては、組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、及び図7Bより選択される図に図示するように、実質的にXyrem（登録商標）の C_{max} 未満である C_{max} をもたらす。ある実施形態においては、組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、及び図7Bより選択される図に図示するように、Xyrem（登録商標）の C_{max} よりも10から60%低い C_{max} をもたらす。ある実施形態においては、組成物は、図4A、図5A、図5B、図6A、図6B、及び図7Aより選択される図に図示するように、Xyrem（登録商標）のAUCよりも用量比例的であるAUCをもたらす。

【0101】

様々な実施形態においては、6g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、食後2時間未満に1回で投与した場合に、230、240、245、250、255、260、275、300、325、又は350hr*マイクログラム/mLを超える平均 AUC_{inf} を達成することを示したものと特徴付けられ得る。こうした6g用量の平均 AUC_{inf} の上限は、300又は350hr* μ g/mLに設定され得る。これら実施形態においては、6g用量の組成物は、食後2時間未満に投与することができる。例えば、6g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、6g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

【0102】

さらなる実施形態においては、6g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、食後2時間未満に1回で投与した場合に、50、55、60、65、70、75、80、85、又は90 μ g/mLを超える平均 C_{max} を達成することを示したものと特徴付けられ得る。こうした6g用量の平均 C_{max} の上限は、75又は90 μ g/mLに設定され得る。これら実施形態においては、6g用量の組成物は、食後2時間未満に投与することができる。例えば、6g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、6g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

【0103】

さらなる実施形態においては、食後2時間未満に投与する6g用量のガンマーヒドロキ

10

20

30

40

50

シ酪酸塩組成物は、標準的な食事の後の少なくとも2時間後で投与される、2回の等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放射性溶液がもたらす平均 C_{max} の50%から140%、60%から140%、70から140%、75%から135%、80%から135%、又は80から130%である平均 C_{max} を達成することを示したものとして特徴付けられ得る。これら実施形態においては、6g用量の組成物は、食後2時間未満に投与することができる。例えば、6g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、6g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

【0104】

様々な実施形態においては、6g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、食後2時間未満に1回で投与した場合に、1、2、3、4、5、又は $6\mu g/mL$ を超える平均 AUC_{8h} を達成することを示したものとして特徴付けられ得る。こうした6g用量の平均 AUC_{8h} の上限は、5又は $6\mu g/mL$ に設定され得る。これら実施形態においては、6g用量の組成物は、食後2時間未満に投与することができる。例えば、6g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、6g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

10

【0105】

様々な実施形態においては、6g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、食後2時間未満に1回で投与した場合に、150、175、200、225、250、300、又は $350hr*\mu g/mL$ を超える平均 AUC_{0-8} を達成することを示したものとして特徴付けられ得る。こうした6g用量の平均 AUC_{0-8} の上限は、300又は $350hr*\mu g/mL$ に設定され得る。これら実施形態においては、6g用量の組成物は、食後2時間未満に投与することができる。例えば、6g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、6g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

20

【0106】

様々な実施形態においては、6g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、食後2時間未満に1回で投与した場合に、150、175、200、225、250、300、又は $350hr*\mu g/mL$ を超える平均 AUC_{0-t} を達成することを示したものとして特徴付けられ得る。こうした6g用量の平均 AUC_{0-t} の上限は、300又は $350hr*\mu g/mL$ に設定され得る。これら実施形態においては、6g用量の組成物は、食後2時間未満に投与することができる。例えば、6g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、6g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

30

【0107】

様々な実施形態においては、6g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、食後2時間未満に1回で投与した場合に、0.1%、0.2%、又は0.3%を超える平均 $AUC_{ext}\%$ を達成することを示したものとして特徴付けられ得る。これら実施形態においては、6g用量の組成物は、食後2時間未満に投与することができる。例えば、6g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、6g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

40

【0108】

様々な実施形態においては、6g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、食後2時間未満に1回で投与した場合に、0.5、1、1.5、2、又は2.5時間を超える t_{max} を達成することを示したものとして特徴付けられ得る。これら実施形態においては、6g用量の組成物は、食後2時間未満に投与することができる。例えば、6g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、6g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

【0109】

様々な実施形態においては、6g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、食後2時

50

間未滿に1回で投与した場合に、0.5、1、又は1.5時間を超える平均 $t_{1/2}$ を達成することを示したものと特徴付けられ得る。これら実施形態においては、6 g用量の組成物は、食後2時間未滿に投与することができる。例えば、6 g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、6 g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

【0110】

一実施形態においては、食後2時間未滿に投与する6 g用量の組成物が、 $230\text{ hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える平均 AUC_{inf} と、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均 C_{max} の50%から140%である平均 C_{max} とを達成し得る。

10

【0111】

様々な実施形態においては、食後2時間未滿に投与する9 g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、350、400、450、460、470、480、490、500、525、550、575、又は $600\text{ hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える平均 AUC_{inf} を達成することを示したものと特徴付けられ得る。こうした9 g用量の平均 AUC_{inf} の上限は、550又は $600\text{ hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ に設定され得る。これら実施形態においては、9 g用量の組成物は、食後2時間未滿に投与することができる。例えば、9 g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、9 g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

【0112】

20

さらなる実施形態においては、食後2時間未滿に投与する9 g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、60、65、70、75、80、85、90、95、又は $100\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える平均 C_{max} を有するものとして特徴付けられ得る。こうした9 g用量の平均 C_{max} の上限は、125又は $100\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定され得る。これら実施形態においては、9 g用量の組成物は、食後2時間未滿に投与することができる。例えば、9 g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、9 g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

【0113】

さらなる実施形態においては、食後2時間未滿で投与される9 g用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、標準的な食事の後の少なくとも2時間後に投与する、2回の等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均 C_{max} の50%から120%、又は60%から120%である平均 C_{max} を有するものとして特徴付けられ得る。これら実施形態においては、9 g用量の組成物は、食後2時間未滿に投与することができる。例えば、9 g用量の組成物は、朝又は晩に、1日1回で投与することができる。他の実施形態においては、9 g用量の組成物は、食事摂取状態で投与することができる。

30

【0114】

一実施形態においては、食後2時間未滿に投与する9 g用量の組成物が、 $500\text{ hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える平均 AUC_{inf} と、標準的な夕食の後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均 C_{max} の50%から120%である平均 C_{max} とを達成し得る。

40

【0115】

またさらなる実施形態は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物の、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性溶液と比較した薬物動態に基づいて規定され得る。したがって、さらなる実施形態においては、食後2時間未滿に投与するガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、標準的な食事の後の少なくとも2時間後に投与する等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与した等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液と比較した場合に、80%、85%、90%、又は95%を超える相対的バイオアベイラビリティ(RBA)を達成し得る。例えば、食後2時間未滿に投与する6 g及び9 g用量の製剤は、標準的な食事の後の少なくとも2時間後に投与する等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与した等しい投与量

50

のナトリウムオキシベート即放性溶液と比較した場合に、80%、85%、又は90%を超えるRBAを有し得る。

【0116】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物はまた、実施例に従って試験される場合にそれらが生じる濃度／時間の曲線によって規定され得る。したがって、他の実施形態においては、食後2時間未満に投与する6g又は9gの用量のガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、本明細書においてそれぞれ図5A及び図6Aに実質的に示すような時間／濃度の曲線を達成し得る。他の実施形態においては、組成物は、本明細書において図2A、図3B又は図4Bに実質的に示すような時間／濃度の曲線を達成し得る。

【0117】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物はまた、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の最大血中濃度に到達するのに必要な時間に基づいて規定され得る。すなわち、さらなる実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、0.5から2.5時間の平均 T_{max} を達成し得る。様々な実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、約0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.25、又は2.5時間の平均 T_{max} を達成し得る。先述の範囲のいずれにおいても中央値 T_{max} の下限は、選択的に、0.5又は1.0時間に設定することが可能である。

【0118】

別の実施形態においては、6g用量の組成物が、食後2時間未満に投与する場合に、230hr・ $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える平均 AUC_{inf} と、60マイクログラム/mLを超える平均 C_{max} とを達成し得る。

【0119】

さらに別の実施形態においては、9g用量の製剤が、食後2時間未満に投与する場合に、400hr・ $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える平均 AUC_{inf} と、60マイクログラム/mLを超える平均 C_{max} とを達成し得る。

【0120】

ある実施形態においては、4.5g、7.5g及び9gの用量の組成物が、1日1回で、食後2時間後に投与する場合に、同様の全体的な平均薬物動態プロファイルを呈し得る。一部の実施形態においては、4.5g、7.5g及び9gの用量の組成物が、1日1回で、食後2時間後に投与する場合に、図8に示すような平均薬物動態プロファイルを呈し得る。ある実施例においては、4.5g、7.5g及び9gの用量の組成物が、1.5から2時間の間である中央値 T_{max} を呈し得る（図8）。ある実施例においては、4.5g、7.5g及び9gの用量の組成物が、増加する用量にわたって42.9から84.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} を達成し得る。 C_{max} の後で、一晩で血中レベルが徐々に低下し得る。ある実施例においては、組成物は、1日1回で、食後2時間後に投与する場合に、4.5、7.5及び9g用量に関してそれぞれ191、358及び443 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ の平均 AUC_{inf} を達成し得る。ある実施例においては、組成物は、1日1回で、食後2時間後に投与する場合に、4.5、7.5及び9gの用量に関してそれぞれ4.8、19.7及び25.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の8時間での平均濃度を呈し得る。

【0121】

構造的な実施態様

錠剤、カプセル剤、液剤、口腔内崩壊錠等をはじめとする、経口投与に好適である任意の剤形で、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物を提供し得る。一実施形態においては、当該組成物は、小包中又は他の好適な別個の包装単位中の、乾燥粒子製剤（すなわち、小粒剤、粉剤、被覆粒子、微小粒子、ペレット、マイクロスフィア（*microsphere*）等）として提供する。粒子製剤は、投与直前に水道水と混合することとなる。一実施形態においては、組成物は、投与に先立って50mLの水と混合してもよい。別の実施形態においては、組成物は、経口医薬組成物である。

【0122】

様々な実施形態においては、組成物は、少なくとも4.5g、少なくとも6.0g、少

10

20

30

40

50

なくとも 7.5 g、又は少なくとも 9.0 g の単位用量中に存在するガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む。様々な実施形態においては、組成物は、4.5 g 以上、6.0 g 以上、7.5 g 以上、又は 9.0 g 以上の単位用量中に存在するガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む。一実施形態においては、当該製剤は、6 g のガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む。別の実施形態においては、当該製剤は、9 g のガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む。

【0123】

一実施形態においては、製剤は、即放性部分と放出調節性部分とが含まれるものであり、(a) 放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩の微小粒子を含み、そして (b) 即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比は、10/90 から 65/35 である。

10

【0124】

一実施形態においては、製剤は、即放性部分と放出調節性部分とが含まれるものであり、(a) 放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩の微小粒子を含み、そして (b) 即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比は、40/60 から 60/40 である。

【0125】

別の実施形態においては、製剤は、即放性部分と放出調節性部分とを含むものであり、(a) 放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩の微小粒子を含み、(b) ガンマーヒドロキシ酪酸塩の当該放出調節性部分の当該被覆が、遊離カルボン酸基を保持する高分子と融点が 40℃ 以上である疎水性化合物とを含み、そして (c) 即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比は、10/90 から 65/35 又は 40/60 から 60/40 である。

20

【0126】

別の実施形態においては、製剤は、即放性部分と放出調節性部分とを含むものであり、(a) 放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩の微小粒子を含み、(b) ガンマーヒドロキシ酪酸塩の当該放出調節性部分の当該被覆が、遊離カルボン酸基を保持する高分子と融点が 40℃ 以上である疎水性化合物とを含み、(c) 疎水性化合物の、遊離カルボン酸基を保持する高分子に対する重量比が、0.4 から 4 であり、(d) 即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比は、10/90 から 65/35 又は 40/60 から 60/40 であり、そして (e) フィルムコーティングは、微小粒子の重量の 10 から 50% である。

30

【0127】

別の実施形態においては、製剤は、即放性部分と放出調節性部分とを含むものであり、(a) 放出調節性部分は、被覆されたガンマーヒドロキシ酪酸塩粒子を含み、(b) ガンマーヒドロキシ酪酸塩の当該放出調節性部分の当該被覆が、誘発 pH が 5.5 から 6.9 である遊離カルボン酸基を保持する高分子と融点が 40℃ 以上である疎水性化合物とを含み、(c) 疎水性化合物の、遊離カルボン酸基を保持する高分子に対する重量比が、0.4 から 4 であり、(d) 即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の比は、10/90 から 65/35 又は 40/60 から 60/40 であり、そして (e) 被覆は、粒子の重量の 10 から 50% である。

40

【0128】

ある実施形態においては、遊離カルボン酸基を保持する高分子は、100% ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1:1 及び 0% ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1:2 から 2% ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1:1 及び 98% ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1:2 を含み、また疎水性化合物は、硬化植物油を含む。

【0129】

ある実施形態においては、製剤は、特定の製剤の水道水との混合物の粘度及び注入しやすさ (pourability) を向上させる賦形剤を含む。このように、粒子製剤は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性及び放出調節性の粒子に加えて、1 又は複数の懸濁剤

50

もしくは増粘性剤又は潤滑剤を含む。

【0130】

懸濁剤又は増粘性剤は、キサンタンガム、中粘度カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの混合物、微結晶性セルロースとグアーガムとの混合物、中粘度ヒドロキシエチルセルロース、カンテン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウムとアルギン酸カルシウムとの混合物、ジェランガム、イオタ、カッパ又はラムダグレードのカラギーナンガム、及び中粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択され得る。

【0131】

中粘度カルボキシメチルセルロースナトリウムは、その粘度が25℃の2%水溶液に関して200mPa・sを超え且つ3100mPa・sより低いものであるカルボキシメチルセルロースナトリウムのグレードに相当する。

【0132】

中粘度ヒドロキシエチルセルロースは、その粘度が25℃の2%水溶液に関して250mPa・sを超え且つ6500mPa・sより低いものであるヒドロキシエチルセルロースのグレードに相当する。中粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、その粘度が20℃の2%水溶液に関して80mPa・sを超え且つ3800mPa・sより低いものであるヒドロキシプロピルメチルセルロースのグレードに相当する。

【0133】

一実施形態においては、懸濁剤又は増粘性剤は、キサンタンガム、特にKelco社のXantural 75（商標）、ヒドロキシエチルセルロース、特にAshland社のNatrosol 250M（商標）、カッパカラギーナンガム、特にFMC Biopolymer社のGelcarin PH812（商標）、及びラムダカラギーナンガム、特にFMC Biopolymer社のViscarin PH209（商標）である。

【0134】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、1から15%の増粘性剤又は懸濁剤を含む。他の実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、製剤のうちの2から10%、2から5%、又は2から3%の量で、増粘性剤又は懸濁剤を含む。

【0135】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、投与に先立って水中に分散させることを意図した粉剤の形態であり、またキサンタンガム、カラギーナンガム及びヒドロキシエチルセルロース又はキサンタンガム及びカラギーナンガムの混合物から選択される1から15%の懸濁剤又は増粘性剤をさらに含む。

【0136】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、投与に先立って水中に分散させることを意図した粉剤の形態であり、またリンゴ酸及び酒石酸から選択される1.2から15%の酸性化剤、ならびにキサンタンガム、カラギーナンガム及びヒドロキシエチルセルロースの混合物又はキサンタンガム及びカラギーナンガムから選択される1から15%の懸濁剤又は増粘性剤をさらに含む。

【0137】

一実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、約1%のラムダカラギーナンガム又はViscarin PH209（商標）、約1%の中粘度グレードのヒドロキシエチルセルロース又はNatrosol 250M（商標）、及び約0.7%のキサンタンガム又はXantural 75（商標）を含む。4.5g用量単位に関して、これら割合は、典型的には、約50mgのキサンタンガム（Xantural 75商標）、約75mgのカラギーナンガム（Viscarin PH209商標）、及び約75mgのヒドロキシエチルセルロース（Natrosol 250M商標）と同じとなるであろう。

【0138】

10

20

30

40

50

4. 5 g 用量に関して、増粘性剤又は懸濁剤の代替的な包装には、約 50 mg のキサンタンガム (Xantural 75 商標) 及び約 100 mg のカラギーナンガム (Gelcarin PH812 商標)、又は約 50 mg のキサンタンガム (Xantural 75 商標)、約 75 mg のヒドロキシエチルセルロース (Natrasol 250M 商標)、及び約 75 mg のカラギーナンガム (Viscarin PH109 商標) が含まれる。

【0139】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性及び放出調節粒子に加えて、潤滑剤又は流動促進剤をさらに含む。様々な実施形態においては、潤滑剤及び流動促進剤は、ステアリン酸の塩、特にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸亜鉛、ステアリン酸のエステル、特にモノステアリン酸グリセリル又はパルミトステアリン酸グリセリル (glyceryl palmitostearate)、ステアリン酸、グリセリンベヘン酸 (glycerol behenate)、ステアリルフマル酸ナトリウム (sodium stearyl fumarate)、タルク、及びコロイド状二酸化ケイ素からなる群から選択される。一実施形態においては、潤滑剤又は流動促進剤は、ステアリン酸マグネシウムである。潤滑剤又は流動促進剤は、粒子製剤において、0.1 から 5 % の量で用い得る。一実施形態においては、潤滑剤又は流動促進剤の量は、約 0.5 % である。例えば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、約 0.5 % のステアリン酸マグネシウムを含み得る。

【0140】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、酸性化剤をさらに含み得る。酸性化剤は、製剤を水道水と混合してから用量を消費する前に患者が必要とし得るおよそ最大の時間の長さである、混合後少なくとも 15 分間の間、0.1 N の HCl 中での製剤の放出プロファイルが実質的に変化しないままとなるようにするのを確実にすることを補助する。

【0141】

一実施形態においては、製剤は粉剤であり、また本明細書に記載の重量百分率で酸性化剤と懸濁剤又は増粘性剤とをさらに含む。

【0142】

酸性化剤は、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、ホウ酸、マレイン酸、リン酸、アスコルビン酸、オレイン酸、カプリン酸、及び安息香酸からなる群から選択され得る。様々な実施形態においては、酸性化剤は、1.2 から 15 %、1.2 から 10 % 又は 1.2 から 5 % で製剤中に存在する。一実施形態においては、酸性化剤は、酒石酸及びリンゴ酸である。別の実施形態においては、酸性化剤はリンゴ酸である。

【0143】

酒石酸を用いる場合、1 から 10 %、2.5 から 7.5 % 又は約 5 % の量で用い得る。様々な実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物中のリンゴ酸の量は、1.2 から 15 %、1.2 から 10 %、1.2 から 5 %、又は 1.6 % から又は 3.2 % である。一実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物中のリンゴ酸の量は、約 1.6 % である。

【0144】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性部分及び放出調節性部分とを含み、またある実施形態においては、当該製剤は、複数の即放性ガンマーヒドロキシ酪酸塩粒子と複数の放出調節性ガンマーヒドロキシ酪酸塩粒子とを含む粒子製剤である。即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩のモル比は、0.11 : 1 から 1.86 : 1、0.17 : 1 から 1.5 : 1、0.25 : 1 から 1.22 : 1、0.33 : 1 から 1.22 : 1、0.42 : 1 から 1.22 : 1、0.53 : 1 から 1.22 : 1、0.66 : 1 から 1.22 : 1、0.66 : 1 から 1.5 : 1、0.8 : 1 から 1.22 : 1 の範囲に及ぶ。一実施形態においては、即放性部分及び放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩のモル比は、約 1 : 1 である。製剤中のガンマーヒドロキシ酪酸塩の全体に対する、即放性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩の

モル百分率は、１０％から６５％、１５から６０％、２０から５５％、２５から５５％、３０から５５％、３５から５５％、４０から５５％、４０から６０％、又は４５から５５％の範囲に及ぶ。一実施形態においては、製剤中のガンマーヒドロキシ酪酸塩の全体に対する、即放性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩のモル百分率は、４０％から６０％の範囲に及ぶ。ある実施形態においては、製剤中のガンマーヒドロキシ酪酸塩の全体に対する、即放性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩のモル百分率は、約５０％である。製剤中のガンマーヒドロキシ酪酸塩の全体に対する、放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩のモル百分率は、９０％から３５％、８５から４０％、８０から４５％、７５から４５％、７０から４５％、６５から４５％、６０から４５％、６０から４０％、又は５５から４５％の範囲に及ぶ。ある実施形態においては、製剤中のガンマーヒドロキシ酪酸塩の全体に対する、放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩のモル百分率は、６０％から４０％の範囲に及ぶ。一実施形態においては、製剤中のガンマーヒドロキシ酪酸塩の全体に対する、放出調節性部分におけるガンマーヒドロキシ酪酸塩のモル比は、約５０％である。ＩＲ微小粒子及びＭＲ微小粒子の合計重量に対する、ＩＲ微小粒子の重量百分率は、７．２％から５８．２％、１１．０％から５２．９％、１４．９％から４７．８％、１８．９％から４７．８％、２３．１％から４７．８％、２７．４％から４７．８％、３１．８％から４７．８％、３１．８％から５２．９％、又は３６．４％から４７．８％の範囲に及ぶ。他の実施形態においては、ＩＲ微小粒子及びＭＲ微小粒子の全体重量に対する、ＩＲ微小粒子の重量百分率は、５．９％から６３．２％、９．１％から５８．１％、１２．４％から５３．１％、１９．９％から５３．１％、１９．６％から５３．１％、２３．４％から５３．１％、２７．４％から５３．１％、又は２７．４％から５８．１％の範囲に及ぶ。一実施形態においては、ＩＲ微小粒子及びＭＲ微小粒子の合計重量に対する、ＩＲ微小粒子の重量百分率は、３１，７％から５３．１％の範囲に及ぶ。

【０１４５】

ある実施形態においては、完成製剤は、８０．７５ｗ／ｗ％のナトリウムオキシベート、４．２５ｗ／ｗ％のポビドンＫ３０及び体積平均径が約９５ミクロンから４５０ミクロンである１５％の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の５０％のそのナトリウムオキシベート含量と、３ｗ／ｗ％のポビドン（商標）Ｋ３０と混合した５６．５ｗ／ｗ％のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に１８ｗ／ｗ％の硬化植物油（Ｌｕｂｒｉｔａｂ（商標）又は同等物）、４％のメタクリル酸コポリマーＣ型（Ｅｕｄｒａｇｉｔ（商標）Ｌ１００－５５又は同等物）及び８％のメタクリル酸コポリマーＢ型（Ｅｕｄｒａｇｉｔ（商標）Ｓ１００又は同等物）からなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約９５ミクロンから約４５０ミクロンである１０．５ｗ／ｗ％の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の５０％のそのナトリウムオキシベート含量とを含む。

【０１４６】

ある実施形態においては、完成製剤は、８０．７５ｗ／ｗ％のナトリウムオキシベート、４．２５ｗ／ｗ％のポビドンＫ３０及び体積平均径が約９５ミクロンから１７０ミクロンである１５％の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の５０％のそのナトリウムオキシベート含量と、３ｗ／ｗ％のポビドン（商標）Ｋ３０と混合した５６．５ｗ／ｗ％のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に１８ｗ／ｗ％の硬化植物油（Ｌｕｂｒｉｔａｂ（商標）又は同等物）、４％のメタクリル酸コポリマーＣ型（Ｅｕｄｒａｇｉｔ（商標）Ｌ１００－５５又は同等物）及び８％のメタクリル酸コポリマーＢ型（Ｅｕｄｒａｇｉｔ（商標）Ｓ１００又は同等物）からなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約９５ミクロンから約１７０ミクロンである１０．５ｗ／ｗ％の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の５０％のそのナトリウムオキシベート含量とを含む。

【０１４７】

ある実施形態においては、完成製剤は、８０．７５ｗ／ｗ％のナトリウムオキシベート、４．２５ｗ／ｗ％のポビドンＫ３０及び体積平均径が約９５ミクロンから約４５０ミクロンである１５％の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の５０％のそのナトリウムオキシベート含量と、３．２ｗ／ｗ％のポビドン（商標）Ｋ３０と混合した６０．５

w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に15w/w%の硬化植物油(Lubritab(商標)又は同等物)、0.75%のメタクリル酸コポリマーC型(Eudragit(商標)L100-55又は同等物)及び9.25%のメタクリル酸コポリマーB型(Eudragit(商標)S100又は同等物)からなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである11.3w/w%の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の50%のそのナトリウムオキシベート含量とを含む。

【0148】

ある実施形態においては、完成製剤は、80.75w/w%のナトリウムオキシベート、4.25w/w%のポビドン商標K30及び体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の50%のそのナトリウムオキシベート含量と、3.2w/w%のポビドン(商標)K30と混合した60.5w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に15w/w%の硬化植物油(Lubritab(商標)又は同等物)、0.75%のメタクリル酸コポリマーC型(Eudragit(商標)L100-55又は同等物)及び9.25%のメタクリル酸コポリマーB型(Eudragit(商標)S100又は同等物)からなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである11.3w/w%の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の50%のそのナトリウムオキシベート含量とを含む。

【0149】

ある実施形態においては、完成製剤は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカリウム塩、4.25w/w%のポビドンK30及び体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の50%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、3w/w%のポビドン(商標)K30と混合した56.5w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油(Lubritab(商標)又は同等物)、4%のメタクリル酸コポリマーC型(Eudragit(商標)L100-55又は同等物)及び8%のメタクリル酸コポリマーB型(Eudragit(商標)S100又は同等物)からなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである10.5w/w%の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の50%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量とを含む。

【0150】

ある実施形態においては、完成製剤は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカリウム塩、4.25w/w%のポビドンK30及び体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の50%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、3w/w%のポビドン(商標)K30と混合した56.5w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油(Lubritab(商標)又は同等物)、4%のメタクリル酸コポリマーC型(Eudragit(商標)L100-55又は同等物)及び8%のメタクリル酸コポリマーB型(Eudragit(商標)S100又は同等物)からなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである10.5w/w%の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の50%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量とを含む。

【0151】

ある実施形態においては、完成製剤は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカリウム塩、4.25w/w%のポビドンK30及び体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の16.7%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩、4.25w/w%のポビドンK30及び体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中

10

20

30

40

50

の 16.7%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカルシウム塩、4.25w/w%のポビドン K30 及び体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の16.7%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、3w/w%のポビドン（商標）K30と混合した56.5w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油（Lubritab（商標）又は同等物）、4%のメタクリル酸コポリマーC型（Eudragit（商標）L100-55又は同等物）及び8%のメタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100又は同等物）からなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである10.5w/w%の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の50%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量とを含む。

10

【0152】

ある実施形態においては、完成製剤は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカルシウム塩、4.25w/w%のポビドン K30 及び体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の16.7%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩、4.25w/w%のポビドン K30 及び体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の16.7%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカルシウム塩、4.25w/w%のポビドン K30 及び体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の16.7%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、3w/w%のポビドン（商標）K30と混合した56.5w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油（Lubritab（商標）又は同等物）、4%のメタクリル酸コポリマーC型（Eudragit（商標）L100-55又は同等物）及び8%のメタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100又は同等物）からなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである10.5w/w%の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の50%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量とを含む。

20

【0153】

ある実施形態においては、完成製剤は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカルシウム塩、4.25w/w%のポビドン K30 及び体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の50%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、3w/w%のポビドン（商標）K30と混合した56.5w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカルシウム塩で層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油（Lubritab（商標）又は同等物）、4%のメタクリル酸コポリマーC型（Eudragit（商標）L100-55又は同等物）及び8%のメタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100又は同等物）からなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである10.5w/w%の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の50%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量とを含む。

30

40

【0154】

ある実施形態においては、完成製剤は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカルシウム塩、4.25w/w%のポビドン K30 及び体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである15%の微結晶性セルロース球からなる即放性粒子中の50%のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量と、3w/w%のポビドン（商標）K30と混合した56.5w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカルシウム塩で層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油（Lubritab（商標）又は同等物）、4%のメタクリル酸コポリマーC型（Eudragit（商標）L100-55又は同等物）及び8%のメタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100又は同等物）からなる

50

被覆組成物で被覆した、体積平均径が約 95 ミクロンから約 170 ミクロンである 10.5 w/w% の微結晶性セルロース球からなる放出調節性粒子中の 50% のそのガンマーヒドロキシ酪酸塩含量とを含む。

【0155】

即放性部分の他の特性

製剤の即放性部分は、摂取した時にガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放を達成することができる任意の形態をとることができる。例えば、製剤が粒子製剤である場合、該製剤は、手が加えられていない「原料の」ガンマーヒドロキシ酪酸塩、速溶性のガンマーヒドロキシ酪酸塩小粒、例えばポビドン (povidone) 等の結合剤を含有するガンマーヒドロキシ酪酸塩添加層で覆ったコアから構成される粒子又は微小粒子を含み得る。

【0156】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の IR 小粒又は粒子は、以下をはじめとする、必要な粒子を生じるのに好適である任意の製造方法を用いて作製され得る：

- ・例えば Glatt ProCell (商標) 技術等の、熔融状態で噴霧されるガンマーヒドロキシ酪酸塩の凝集
- ・1もしくは複数の生理学的に許容可能な賦形剤を伴っていてもよい、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の押出及び球形化
- ・1もしくは複数の生理学的に許容可能な賦形剤を伴っていてもよい、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の湿式造粒
- ・1もしくは複数の生理学的に許容可能な賦形剤を伴っていてもよい、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の圧縮成形
- ・1もしくは複数の生理学的に許容可能な賦形剤を伴っていてもよい、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の顆粒化及び球形化であって、該球形化は、特に Glatt CPS (商標) 技術を用いて、例えばロータを備えた流動床装置において実行されるものである、造粒及び球形化
- ・1もしくは複数の生理学的に許容可能な賦形剤を伴っていてもよい、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の噴霧であって、例えば、特に Glatt MicroPx (商標) 技術を用いて、ジグザグフィルターを備えた流動床型装置での、噴霧、又は
- ・例えばパーテーションチューブもしくは Wurster チューブを備えていてもよい流動床装置における、水溶液又は有機溶媒中で分散又は溶解した 1もしくは複数の生理学的に許容可能な賦形剤を伴っていてもよいガンマーヒドロキシ酪酸塩を、コアに対して噴霧すること。

【0157】

製剤の即放性部分は、即放性のガンマーヒドロキシ酪酸塩と随意の薬理学的に許容可能な賦形剤とを含む微小粒子の形態である。ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性微小粒子は、体積平均径 $D(4, 3)$ が 10 から 1000 ミクロンである。他の実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性微小粒子は、体積平均径 $D(4, 3)$ が 95 から 600 ミクロンである。さらなる実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性微小粒子は、体積平均径 $D(4, 3)$ が 150 から 400 ミクロンである。一実施形態においては、当該即放性微小粒子の体積平均径は、約 270 ミクロンである。

【0158】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性粒子は、コアと、ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含有する、当該コアに積層する層とを含み得る。コアは、以下のものからなる群から選択される任意の粒子であり得る：

- ・乳糖、ショ糖 (Tereos 社の Compressuc (商標) PS 等)、微結晶性セルロース (FMC Biopolymer 社の Avicel (商標)、Pharmatrans 社の Cellet (商標) 又は旭化成株式会社の Celphere (商標) 等)、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム (Omya 社の Omyapure (商標) 35 等)、炭酸水素ナトリウム、リン酸二カルシウム (Budenheim 社の Dicafos (商標)

）AC 92-12等）、又はリン酸三カルシウム（Budenheim社のTricafos（商標）SC93-15等）の結晶又は球；

・例えば、ショ糖及びデンプンを含む糖球（NP Pharm社のSuglets（商標）等）、炭酸カルシウム及びデンプンの球（Particle Dynamics社のDestab（商標）90 S Ultra 250等）、又は炭酸カルシウム及びマルトデキストリンの球（Huber社のHubercal（商標）CCG4100等）である、複合球又は複合小粒。

【0159】

コアはまた、例えばヒドロキシプロピルセルロースの粒子（Aqualon Hercules社のKlucel（商標）等）、グアーガム粒子（Danisco社のGrinsted（商標）Guar等）、キサンタン粒子（CP Kelco社のXantural（商標）180）等である薬理学的に許容可能な賦形剤の他の粒子も含むことが可能である。

【0160】

本発明の特定の実施形態によれば、コアは、例えばPharmatrans社より市販のCellets（商標）90、Cellets（商標）100又はCellets（商標）127、又はセルフィア（Celphere（商標））CP 203、セルフィア（商標）CP305、セルフィア（商標）SCP 100等でもある、糖球又は微結晶性セルロース球である。一実施形態においては、コアは、微結晶性セルロース球である。例えば、コアは、Pharmatrans社のCellets（商標）127であり得る。

【0161】

様々な実施形態においては、コアは、体積平均径が約95から約450ミクロン、約95から約170ミクロン、又は約140ミクロンである。

【0162】

コア上に積層させた層が、即放性ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む。ある実施形態においては、当該層はまた結合剤を含むものであり、該結合剤は以下のものからなる群から選択され得る：

・低分子量のヒドロキシプロピルセルロース（Aqualon-Hercules社のKlucel（商標）EF等）、低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース（又はヒプロメロース）（Dow社のメトセル（Methocel（商標））E3又はE5等）、又は低分子量のメチルセルロース（Dow社のメトセル（商標）A15等）；

・低分子量のポリビニルピロリドン（又はポビドン）（ISP社よりのPlasdone（商標）K29/32又はBASF社のKollidon（商標）30等）、ビニルピロリドン及び酢酸ビニルコポリマー（又はコポビドン（copovidone））（ISP社よりのPlasdone（商標）：S630又はBASF社よりのKollidon（商標）VA 64等）；

・ブドウ糖、アルファ化デンプン、マルトデキストリン；及びその混合物。

【0163】

低分子量のヒドロキシプロピルセルロースは、分子量が800,000g/mol未満、400,000g/mol以下、又は100,000g/mol以下であるヒドロキシプロピルセルロースのグレードに相当する。低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース（又はヒプロメロース）は、その溶液粘度が20℃の2%水溶液に関して1,000mPa・s以下、100mPa・s以下、又は15mPa・s以下であるヒドロキシプロピルメチルセルロースのグレードに相当する。低分子量のポリビニルピロリドン（又はポビドン）は、分子量が1,000,000g/mol以下、800,000g/mol以下、又は100,000g/mol以下であるポリビニルピロリドンのグレードに相当する。

【0164】

一部の実施形態においては、結合剤は、低分子量のポリビニルピロリドン又はポビドン（例えば、ISP社のPlasdone（商標）K29/32）、低分子量のヒドロキシ

10

20

30

40

50

プロピルセルロース（例えば、Aqualon-Hercules社のKlucel（商標）EF）、低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒプロメロース（例えば、Dow社のメトセル（商標）E3又はE5）及びその混合物から選択される。

【0165】

一実施形態においては、結合剤は、ポビドン K30又はK29/32、特にISP社のPlasdone（商標）K29/32である。結合剤は、即放性被覆の合計重量に対して、0から80%、0から70%、0から60%、0から50%、0から40%、0から30%、0から25%、0から20%、0から15%、0から10%、又は1から9%の結合剤の量で存在し得る。ある実施形態においては、結合剤は、即放性被覆の合計重量に対して、5%の量で存在する。一実施形態においては、結合剤の量は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩及び結合剤の合計質量に対して、5%の結合剤である。

10

【0166】

コア上に積層させた層は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性粒子の合計重量の、少なくとも10重量%、また20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85又は90重量%超、に相当し得る。一実施形態においては、コア上に積層させた層は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性粒子の重量の約85%に相当する。

【0167】

ある実施形態によれば、即放性粒子は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸塩、4.25w/w%のポビドン K30及び15%の微結晶性セルロース球を含む。

20

【0168】

別の実施形態によれば、即放性粒子は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸塩、4.25w/w%のポビドン K30、及び体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである15%の微結晶性セルロース球を含む。

【0169】

さらに別の実施形態によれば、即放性粒子は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸塩、4.25w/w%のポビドン K30、及び体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである15%の微結晶性セルロース球を含む。

【0170】

ある実施形態によれば、即放性粒子は、80.75w/w%のナトリウムオキシベート、4.25w/w%のポビドン K30及び15%の微結晶性セルロース球を含む。

30

【0171】

別の実施形態によれば、即放性粒子は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカリウム塩、4.25w/w%のポビドン K30及び15%の微結晶性セルロース球を含む。

【0172】

別の実施形態によれば、即放性粒子は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のカルシウム塩、4.25w/w%のポビドン K30及び15%の微結晶性セルロース球を含む。

【0173】

別の実施形態によれば、即放性粒子は、80.75w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩、4.25w/w%のポビドン K30及び15%の微結晶性セルロース球を含む。

40

【0174】

別の実施形態によれば、即放性粒子は、水/エタノールの40/60w/wの混合液中にガンマーヒドロキシ酪酸塩とポビドン K30とを溶解させて、当該得られた溶液を微小結晶セルロース球の表面上に噴霧することによって製造する。

【0175】

放出調節性部分の他の特性

放出調節性部分は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の所望のインビトロでの溶出プロファイ

50

ルをもたらす任意の形態であり得る。放出調節性部分は、放出調節性粒子を含み得、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放を防ぐ被覆（又はコーティングフィルム）でガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放射性粒子を被覆することによって得る。下位の一実施形態においては、放出調節性部分は、（a）不活性なコア；（b）被覆；及び（c）コアと被覆との間に入れるガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む層、を含む粒子を含む。

【0176】

ある実施形態においては、放出調節性部分は、時間依存的な放出機序と、pH依存的な放出機序とを含む。

【0177】

ある実施形態においては、コーティングフィルムは、遊離カルボン酸基を保持する少なくとも1つの高分子と、融点が40℃以上であることを特徴とする少なくとも1つの疎水性化合物とを含む。

【0178】

遊離カルボン酸基を保持する高分子は、以下のものから選択され得る：（メタ）アクリル酸／アルキル（メタ）アクリレートコポリマー又はメタクリル酸及びメタクリル酸メチルコポリマー又はメタクリル酸及びアクリル酸エチルコポリマー、又はメタクリル酸コポリマーのA型、B型もしくはC型、遊離カルボン酸基を保持するセルロース誘導体、フタル酸酢酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース（cellulose acetate succinate）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、トリメリット酸酢酸セルロース（cellulose acetate trimellitate）、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate）、ポリ酢酸ビニルフタレート（polyvinyl acetate phthalate）、ゼイン、シェラック、アルギン酸塩、及びその混合物。

【0179】

ある実施形態においては、メタクリル酸コポリマーは、ポリ（メタクリル酸，メタクリル酸メチル）1：1又はEudragit（商標）L100又は同等物、ポリ（メタクリル酸，酢酸エチル）1：1又はEudragit（商標）L100-55又は同等物、及びポリ（メタクリル酸，メタクリル酸メチル）1：2又はEudragit（商標）S100又は同等物からなる群から選択される。

【0180】

別の実施形態においては、被覆は、遊離カルボン酸基を保持する高分子を含むものであり、該遊離カルボン酸基は、実質的にpH7.5でイオン化する。

【0181】

融点が40℃以上である疎水性化合物は、硬化植物油、植物蠟、黄蠟、白蠟、マイクロクリスタリンワックス、ラノリン、無水乳脂肪、硬い脂肪の坐剤基剤、ラウロイルマクロゴールグリセリド、ジイソステアリン酸ポリグリセリル、脂肪酸を伴うグリセリンのジエステル又はトリエステル、及びその混合物からなる群から選択され得る。

【0182】

様々な実施形態においては、融点が40℃以上である疎水性化合物は、以下の製剤の群から選択される：硬化綿実油、硬化ダイズ油、硬化ヤシ油、ベヘン酸グリセリル（glyceryl behenate）、硬化ヒマシ油、キャンデリラワックス（candelilla wax）、トリステアリン、トリパルミチン、トリミリスチン、黄蠟、坐剤基剤に有用な硬い脂肪又は脂肪、無水乳脂肪（anhydrous dairy fat）、ラノリン、パルミトステアリン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、ラウリルマクロゴールグリセリド、ジイソステアリン酸ポリグリセリル、モノステアリン酸ジエチレングリコール、モノステアリン酸エチレングリコール、オメガ3脂肪酸、及びその混合物。例えば、疎水性化合物としては、硬化綿実油、硬化ダイズ油、硬化ヤシ油、ベヘン酸グリセリル、硬化ヒマシ油、キャンデリラワックス、トリステアリン、トリパルミチン、トリミリスチン、蜜蠟、硬化ポリ-1デセン、カルナウバ蠟、及びその混合物が挙げられ得る。

【0183】

実際には、これに限定されるものではないが、融点が40℃以上である疎水性化合物は、以下の商標の元に販売される製品の群から選択され得る：Dynasan（商標）、Cutina（商標）、Hydrobase（商標）、Dub（商標）、Castorwax（商標）、Croduret（商標）、Compritol（商標）、Sterotex（商標）、Lubritab（商標）、Apifil（商標）、Akofine（商標）、Softisan（商標）、Hydrocote（商標）、Livopol（商標）、Super Hartolan（商標）、MGLA（商標）、Corona（商標）、Protalan（商標）、Akosoft（商標）、Akosol（商標）、Cremao（商標）、Massupol（商標）、Novata（商標）、Suppocire（商標）、Wecobee（商標）、Witepsol（商標）、Lanolin（商標）、Incromega（商標）、Estaram（商標）、Suppoweiss（商標）、Gelucire（商標）、Precirol（商標）、Emulcire（商標）、Plurol diisostearique（商標）、Geleol（商標）、Hydrine（商標）、Monthyle（商標）、Kahlwax（商標）、及びその混合物。ある実施形態においては、融点が40℃以上である疎水性化合物は、以下の商標の元に販売される製品の群から選択され得る：Dynasan（商標）P60、Dynasan（商標）114、Dynasan（商標）116、Dynasan（商標）118、Cutina（商標）HR、Hydrobase（商標）66-68、Dub（商標）HPH、Compritol（商標）888、Sterotex（商標）NF、Sterotex（商標）K、Lubritab（商標）、及びその混合物。

10

20

【0184】

特に好適な被覆は、硬化植物油及びメタクリル酸コポリマーの混合物から構成される。正確な構成及び各成分の量、ならびに粒子に適用する被覆の量が、放出速度と放出誘発とを制御する。Eudragit（登録商標）メタクリル酸コポリマー、すなわちメタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー及びメタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー、は以下のようにpH依存性の溶解度を有する：典型的には、微小粒子からの有効成分の放出を誘発するpHは、適切なEudragit（登録商標）ポリマーを選択及び混合することによって設定される。ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性微小粒子の場合には、理論上の放出誘発pHは、5.5から6.97又は5.5から6.9である。「誘発pH」とは、それを超えてポリマーの溶出が生じる最小pHを意味する。

30

【0185】

特定の実施形態においては、被覆は、融点が40℃以上である疎水性化合物と、遊離カルボン酸基を保持する高分子とを含み、これらは0.4から4、0.5から4、0.6から2.5、0.67から2.5、0.6から2.33、又は0.67から2.33の重量比で存在する。一実施形態においては、重量比は約1.5である。

【0186】

特に好適な被覆は、理論上の放出誘発pHが6.5から最大6.97で、重量比が0.4から4、0.5から4、0.6から2.5、0.67から2.5、0.6から2.33、又は0.67から2.33である、硬化植物油とメタクリル酸コポリマーとの混合物から構成される。一実施形態においては、重量比は約1.5であり得る。

40

【0187】

ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、体積平均径が100から1200ミクロン、100から500ミクロン、又は200から800ミクロンである。一実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、体積平均径が約320ミクロンである。

【0188】

被覆は、被覆後の放出調節性粒子の合計重量の10から50重量%、15から45重量%、20から40重量%、又は25から35重量%に相当し得る。一実施形態においては、被覆は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子の合計重量の25から30重量%

50

に相当する。

【0189】

ある実施形態においては、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子の被覆層は、特に流動床装置において、先に規定した被覆組成物を含む溶液、懸濁液又は分散液を、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性粒子上に、特に先に記載したガンマーヒドロキシ酪酸塩の即放性粒子上に、噴霧することによって得る。一実施形態においては、被覆は、Wursterチューブ又はパーティションチューブを備えた流動床において、また上向きの噴霧方向又は下向きの噴霧で、被覆賦形剤の熱イソプロパノール溶液を噴霧することによって形成する。

【0190】

ある実施形態によれば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、3w/w%のポビドン（商標）K30と混合した56.5w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸塩で層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油（Lubritab（商標）又は同等物）と4%のメタクリル酸コポリマーC型（Eudragit（商標）L100-55又は同等物）と8%のメタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100又は同等物）とからなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである10.5w/w%の微小結晶性セルロース球からなるものであり、全ての百分率は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の最終的な放出調節性粒子の合計重量に基づいて表現した。

【0191】

ある実施形態によれば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、3w/w%のポビドン（商標）K30と混合した56.5w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸塩で層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油（Lubritab（商標）又は同等物）と4%のメタクリル酸コポリマーC型（Eudragit（商標）L100-55又は同等物）と8%のメタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100又は同等物）とからなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである10.5w/w%の微小結晶性セルロース球からなるものであり、全ての百分率は、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の最終的な放出調節性粒子の合計重量に基づいて表現した。

【0192】

ある実施形態によれば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、3w/w%のポビドン（商標）K30と混合した56.5w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油（Lubritab（商標）又は同等物）と4%のメタクリル酸コポリマーC型（Eudragit（商標）L100-55又は同等物）と8%のメタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100又は同等物）とからなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである10.5w/w%の微小結晶性セルロース球からなるものであり、全ての百分率は、ナトリウムオキシベートの最終的な放出調節性粒子の合計重量に基づいて表現した。

【0193】

ある実施形態によれば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、3w/w%のポビドン（商標）K30と混合した56.5w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に18w/w%の硬化植物油（Lubritab（商標）又は同等物）と4%のメタクリル酸コポリマーC型（Eudragit（商標）L100-55又は同等物）と8%のメタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100又は同等物）とからなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである10.5w/w%の微小結晶性セルロース球からなるものであり、全ての百分率は、ナトリウムオキシベートの最終的な放出調節性粒子の合計重量に基づいて表現した。

【0194】

別の実施形態によれば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、3.2w/w%のポビドン（商標）K30と混合した60.5w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸塩で

10

20

30

40

50

層を形成し、また最終的に15w/w%の硬化植物油(Lubritab(商標)又は同等物)と0.75%のメタクリル酸コポリマーC型(Eudragit(商標)L100-55又は同等物)と9.25%のメタクリル酸コポリマーB型(Eudragit(商標)S100又は同等物)とからなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである11.3w/w%の微小結晶性セルロース球からなるものである。

【0195】

別の実施形態によれば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、3.2w/w%のポビドン(商標)K30と混合した60.5w/w%のガンマーヒドロキシ酪酸塩で層を形成し、また最終的に15w/w%の硬化植物油(Lubritab(商標)又は同等物)と0.75%のメタクリル酸コポリマーC型(Eudragit(商標)L100-55又は同等物)と9.25%のメタクリル酸コポリマーB型(Eudragit(商標)S100又は同等物)とからなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである11.3w/w%の微小結晶性セルロース球からなるものである。

10

【0196】

別の実施形態によれば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、3.2w/w%のポビドン(商標)K30と混合した60.5w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に15w/w%の硬化植物油(Lubritab(商標)又は同等物)と0.75%のメタクリル酸コポリマーC型(Eudragit(商標)L100-55又は同等物)と9.25%のメタクリル酸コポリマーB型(Eudragit(商標)S100又は同等物)とからなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約450ミクロンである11.3w/w%の微小結晶性セルロース球からなるものである。

20

【0197】

別の実施形態によれば、ガンマーヒドロキシ酪酸塩の放出調節性粒子は、3.2w/w%のポビドン(商標)K30と混合した60.5w/w%のナトリウムオキシベートで層を形成し、また最終的に15w/w%の硬化植物油(Lubritab(商標)又は同等物)と0.75%のメタクリル酸コポリマーC型(Eudragit(商標)L100-55又は同等物)と9.25%のメタクリル酸コポリマーB型(Eudragit(商標)S100又は同等物)とからなる被覆組成物で被覆した、体積平均径が約95ミクロンから約170ミクロンである11.3w/w%の微小結晶性セルロース球からなるものである。

30

【0198】

包装

ガンマーヒドロキシ酪酸塩組成物は、粒子製剤を含む小包又はスティック包装で供給され得る。小包は、0.5g、1.0g、1.5g、3.0g、4.5g、6.0g、7.5g、9.0g、10.5g及び／又は12gのナトリウムオキシベートと同等の量でガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、いくつかの異なる用量で利用可能であり得る。必要な用量に応じて、これら小包のうちの1又は複数を開封して、その内容物を水道水と混合して、夜間投与のガンマーヒドロキシ酪酸塩を得ることができる。

40

【0199】

処置方法

本明細書においては、それを必要とするヒト対象においてガンマーヒドロキシ酪酸塩で治療可能な障害を治療する方法であって、食後2時間未満で毎日就寝時に単回用量で、当該組成物中の3.0から12.0gのナトリウムオキシベートと同等の量のガンマーヒドロキシ酪酸塩を当該ヒトに経口投与することを含む、当該方法をさらに提供する。本明細書においては、食後2時間未満に投与する場合に当該組成物の新規のガンマーヒドロキシ酪酸塩薬物動態特性で特徴付けられる治療効果量のガンマーヒドロキシ酪酸塩製剤を就寝時に経口投与することによって、1型及び／又は2型のナルコレプシーを治療する方法を

50

さらに提供する。ある実施形態においては、本発明の組成物は、1型又は2型のナルコレプシーの治療に有効であって、ナルコレプシーの治療は、日中の過剰な眠気を低下させること、又は脱力発作の頻度を減少させることとして規定される。治療効果量としては、3.0から12.0gのナトリウムオキシベートと同等であるものが挙げられ得る。様々な実施形態においては、治療効果量は、4.5、6.0、7.5、又は9.0gのナトリウムオキシベートである。一実施形態においては、治療効果量は、6g又は9gのナトリウムオキシベートである。様々な実施形態においては、当該製剤は、少なくとも4.5g、少なくとも6.0g、少なくとも7.5g、又は少なくとも9.0gの単位用量中に存在するナトリウムオキシベートを含む。治療効果は、以下の基準のうちの1つ又は任意の組み合わせにより測定され得る：

- ・覚醒維持検査（MWT）で決定される、平均睡眠潜時の増加
 - ・臨床総合所見（CGI）の眠気評価の向上
 - ・Sleep and Symptoms Daily Diaryにあるカタプレキシー頻度の項に基づいて決定されるカタプレキシー発作（NCA）回数の減少
 - ・睡眠断片化の睡眠ポリグラフ（PSG）測定で決定される夜間睡眠障害（DNS）、夜間の障害事象（disturbed nocturnal event）又は呼吸の有害事象の減少
 - ・エプワース眠気尺度（ESS）を介して患者の報告によって測定される、日中の過剰な眠気（EDS）の低下
 - ・覚醒のEEG測定に基づく覚醒維持検査で測定される、日中の眠気の低下
 - ・N／2からN／3へのPSG遷移期とREM睡眠から覚醒及びN1睡眠までの減少（C Iber, S Ancoli-Israel, A Chesson, SF Quan. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007により決定される）
 - ・American Academy of Sleep Medicineにより規定される、PSGより得られた覚醒又は目覚めの回数の減少
 - ・(i) Sleep and Symptom Daily Diary、(ii) 睡眠品質及び睡眠日記に関する視覚的アナログ尺度（VAS）、及び(iii) 睡眠の回復性（refreshing nature）に関するVAS、のうちの1又は複数より得られた睡眠の質の向上
 - ・Sleep and Symptom Daily Diaryにより測定される、NT1ナルコレプシー患者における入眠時幻覚（HH）又は睡眠時麻痺（SP）の症状の減少。
- 【0200】

ある実施形態においては、食後2時間未満に投与する組成物を用いた治療は、先述の基準のいずれか1つ又は組み合わせによって測定されるように、ナトリウムオキシベートの即放性溶液を夜間2回で2回目の用量を初回の用量の後の4時間後に投与するようにした等しい投与量での投与よりも優れている。

【0201】

本発明は、1型又は2型のナルコレプシーの治療方法をさらに提供するものであり、当該方法は、ナトリウムオキシベートの即放性溶液の半分の用量をt0に、もう半分の用量をt4hに投与することからなる投与レジメンと比較して、本発明の治療効果量の製剤を毎日就寝時に単回用量で投与することにより、錯乱状態が少ないこと、抑うつ症候群が少ないこと、失禁（incontinence）が少ないこと、吐き気が少ないこと、又は夢遊病が少ないことが示された。

【実施例】

【0202】

実施例1. 製剤

表1aから1dには、ナトリウムオキシベートのIR微小粒子、MR微小粒子、ならびにIR及びMR微小粒子の混合物の、定性的及び定量的な組成物を提供する。図1には、

10

20

30

40

50

IR及びMR微小粒子の定性的及び定量的な組成物を示す微小粒子の物理的構成を図示する。

【0203】

簡潔には、ナトリウムオキシベート即放性（IR）微小粒子は以下のとおり調製した：1615.0gのナトリウムオキシベート及び85.0gのポリビニルピロリドン（ISP社のポビドン K30-Plasdone（商標） K29/32）を、1894.3gの無水エタノール及び1262.9gの水の中で可溶化した。当該溶液を、流動床のスプレーコーター装置（fluid bed spray coater apparatus）において300gの微小結晶セルロース球（Celllets（商標）127）に対して全体的に噴霧した。体積平均径が約270ミクロンであるIR微小粒子を得た。

10

【0204】

ナトリウムオキシベート放出調節性（MR）微小粒子は、以下のとおり調製した：22.8gのメタクリル酸コポリマーC型（Eudragit（商標）L100-55）、45.8gのメタクリル酸コポリマーB型（Eudragit（商標）S100）、102.9gの硬化綿実油（Lubritab（商標））を、1542.9gのイソプロパノール中に78℃で溶解させた。当該溶液を、流動床のスプレーコーター装置において、入口温度48℃、噴霧速度を1分当たり約11g且つ噴霧圧力1.3バールで、上記に記載した400.0gのナトリウムオキシベートIR微小粒子に対して全体的に噴霧した。MR微小粒子は、56℃に設定した入口温度で2時間乾燥した。体積平均径が約320ミクロンであるMR微小粒子を得た。

20

【0205】

MR及びIR微小粒子のナトリウムオキシベート含量で計算した50：50のMR及びIR微小粒子の混合物を含有する完成組成物は、以下のとおり調製した：353.36gの上記IR微小粒子、504.80gの上記MR微小粒子、14.27gのリンゴ酸（D/Lリンゴ酸）、6.34gのキサンタンガム（Kelco社のXantural（商標）75）、9.51gのカラギーナンガム（FMC Biopolymer社のViscarin（商標）PH209）、9.51gのヒドロキシエチルセルロース（Ashland社のNatrosol（商標）250M）及び4.51gのステアリン酸マグネシウムを混合した。個々のサンプルは7.11g（半分の用量の即放性画分と半分の用量の放出調節性画分とを含む4.5g用量のナトリウムオキシベートに相当する）の重量であった。

30

【0206】

【表1a】

表1a IR微小粒子の組成物

成分	機能	2.25g用量当たりの量（g）
ナトリウムオキシベート	原薬	2.25
微結晶性セルロース球	コア	0.418
ポビドンK30	拡散被覆中の結合剤及び賦形剤	0.118
エチルアルコール	溶媒	工程中に除去される
精製水	溶媒	工程中に除去される
合計		2.786

40

【0207】

50

【表 1 b】

表 1 b MR 微小粒子の組成物

成分	機能	4. 5 g 用量当たりの量 (g)
I R 微小粒子	MR 微小粒子のコア	2. 786
硬化植物油	被覆賦形剤	0. 716
メタクリル酸コポリマー C 型	被覆賦形剤	0. 159
メタクリル酸コポリマー B 型	被覆賦形剤	0. 318
イソプロピルアルコール	溶媒	工程中に除去される
合計		3. 981

10

【 0 2 0 8 】

【表 1 c - 1】

表 1 c : 定性的な完成組成物

成分	機能	4. 5 g 用量当たりの量 (g)
MR 微小粒子	ナトリウムオキシベートの放出調節性画分	3. 981
I R 微小粒子	ナトリウムオキシベートの即放性画分	2. 786

20

【表 1 c - 2】

リンゴ酸	酸性化剤	0. 113
キサンタンガム	懸濁剤	0. 050
ヒドロキシエチルセルロー	懸濁剤	0. 075
カラギーナンガム	懸濁剤	0. 075
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0. 036
合計		7. 116

30

【 0 2 0 9 】

【表 1 d】

表 1 d : 定量的な完成組成物

成分	機能	4. 5 g 用量当たりの量
ナトリウムオキシベート	原薬	4. 5
微結晶性セルロース球	コア	0. 836
ポビドン K 3 0	結合剤	0. 237
硬化植物油	被覆賦形剤	0. 716
メタクリル酸コポリマー C 型	被覆賦形剤	0. 159
メタクリル酸コポリマー B 型	被覆賦形剤	0. 318
リンゴ酸	酸性化剤	0. 113
キサンタンガム	懸濁剤	0. 050
ヒドロキシエチルセルロース	懸濁剤	0. 075
カラギーナンガム	懸濁剤	0. 075
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0. 036
合計		7. 116

40

50

【0210】

実施例1の2 代替的な製剤

実施例1に記載の製剤に対する代替的な製剤を、実施例1の2に記載する。

【0211】

ナトリウムオキシベート即放性（IR）微小粒子を、実施例1に記載のIR微小粒子をトップコート層で被覆することによって調製した。微小粒子は以下のとおり調製した：170.0のヒドロキシプロピルセルロース（Hercules社のKlucel（商標）EF Pharm）を4080.0gのアセトン中で可溶化した。当該溶液を、流動床のスプレーコーター装置において1530.0gの実施例1のIR微小粒子に対して全体的に噴霧した。体積平均径が約298ミクロンであるIR微小粒子を得た（表1の2-aを参照）。 10

【0212】

ナトリウムオキシベートの放出調節性（MR）微小粒子を、実施例1に記載のとおりに調製した（表1bを参照）。 20

【0213】

MR及びIR微小粒子のナトリウムオキシベート含量に基づく50：50のMR及びIR微小粒子の混合物を含有する完成組成物は、以下のとおり調製した：412.22gの上記IR微小粒子、530.00gの上記MR微小粒子、29.96gのリンゴ酸（D/Lリンゴ酸）、4.96gのキサンタンガム（Kelco社のXantural（商標）75）、4.96gのコロイド状二酸化ケイ素（Degussa社のAerosil（商標）200）、及び9.92gのステアリン酸マグネシウムを混合した。個々のサンプルは7.45g（即放性画分中の半分の用量と放出調節性画分中の半分の用量とを含む4.5g用量のナトリウムオキシベートに相当する）の重量であった（表1の2-b及び1の2-cを参照）。 20

【0214】

【表1-2-a】

表1の2-a IR微小粒子の組成物

成分	機能	2.25g用量当たりの量（g）
ナトリウムオキシベート	原薬	2.25
微結晶性セルロース球	コア	0.418
ポビドンK30	拡散被覆中の結合剤及び賦形剤	0.118
ヒドロキシプロピルセルロー	トップコート	0.310
エチルアルコール	溶媒	工程中に除去される
精製水	溶媒	工程中に除去される
アセトン	溶媒	工程中に除去される
合計		3.096

 40

【0215】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 - b】

表 1 の 2 - b 定性的な完成組成物

成分	機能	4.5 g 用量当たりの量 (g)
MR 微小粒子	ナトリウムオキシベートの放出調節性画分	3.981
IR 微小粒子	ナトリウムオキシベートの即放性画分	3.096
リンゴ酸	酸性化剤	0.225
キサンタンガム	懸濁剤	0.037
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤 (Gliding agent)	0.037
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0.075
合計		7.451

10

【0216】

【表 1 - 2 - c - 1】

表 1 の 2 - c 定量的な完成組成物

成分	機能	4.5 g 用量当たりの量
ナトリウムオキシベート	原薬	4.5
微結晶性セルロース球	コア	0.836
ポビドン K30	結合剤	0.237
ヒドロキシプロピルセルロース	トップコート	0.310
硬化植物油	被覆賦形剤	0.716
メタクリル酸コポリマー C 型	被覆賦形剤	0.159
メタクリル酸コポリマー B 型	被覆賦形剤	0.318
リンゴ酸	酸性化剤	0.225
キサンタンガム	懸濁剤	0.037

20

【表 1 - 2 - c - 2】

コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤 (Gliding agent)	0.037
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0.075
合計		7.451

30

【0217】

この代替組成物は、実施例 1 に記載の完成組成物と比較して、以下の特性を有する：同じ MR 微小粒子、同じ IR 微小粒子であるがトップコートを有すること、リンゴ酸の量が多いこと、懸濁剤が 1 種のみ（キサンタンガム）であること及び流動促進剤が存在すること。

【0218】

実施例 2. 実施例 1 による完成組成物のインビボでの薬物動態試験（食事摂取状態及び絶食状態での 6 g の FT218）

健常なヒトボランティアでのインビボでの薬物動態試験を行った。実施例 1 の完成組成物（FT218）を含み、より大きいスケールで製造した試験製剤を、6 g 用量として投与した。FT218 を、16 人の健常ボランティアに投与し、n = 14 の第 1 の群には食事摂取状態で FT218 を投与し、n = 13 の第 2 の群には絶食状態で FT218 を投与した。被験サンプルは、4.5 g に関して表 1 c に記載したように製造し、また量は、仮に 6 g 用量に調整した。食事摂取状態及び絶食状態での FT218 の濃度対時間の曲線を、図 2 A 及び図 2 B に示す。それより誘導される PK パラメータを以下に表 2 にまとめており、また表 3 は食事摂取状態（fed）と絶食状態（fasted）との間における幾

40

50

何平均の割合％である。図 2 A 及び表 3 では、FT218 に関しては、 $C_{max}(fed)/C_{max}(fasted) = 66.7\%$ 及び $AUC(fed)/AUC(fasted) = 86\%$ であることを示す。したがって、AUC は、影響なしの境界で、80～125% の生物学的同等性の範囲に当てはまり、そのため食物は、組成物の総投与量に対して影響がないはずである。食物は、胃腸管の後方部分での MR 微小粒子の吸収に影響しないか又は影響が少ないものであり得ようである。

【0219】

【表 2】

表 2 平均 PK パラメータ

Arm (群)	T _{max} (時間 (h)) [min- max]	C _{max} (µg/mL) ± SD (CV)	AUC _{0-last} (µg/mL·h) ± SD (CV)	AUC _{0-inf} (µg/mL·h) ± SD (CV)	AUC _{0-8h} (µg/mL·h) ± SD (CV)	C _{8h} (µg/mL) ± SD (CV)	T _{1/2} (h) ± SD (CV)	Δz (/h) ± SD (CV)
FT218 食餌接 種 n=14	1.5 [0.5- 2.5]	64.0 ± 17.5 (27.3)	241 ± 88.1 (36.5)	242 ± 88.2 (36.5)	239 ± 85.0 (35.5)	2.09 ± 3.14 (150.5)	0.71 ± 0.25 (34.5)	1.07 ± 0.305 (28.5)
FT218 絶食 n=13	0.53 [0.33- 1]	90.5 ± 15.8 (17.5)	267 ± 85.2 (31.9)	267 ± 85.2 (32)	266 ± 82.9 (31.2)	1.43 ± 2.04 (142.7)		

【0220】

【表 3】

表 3 FT218 に対する食物の影響

	PE (食餌接 種/絶食)	90% CI
C _{max}	66.7	58.2-76.5
AUC _{0-last}	86.0	79.9-92.6
AUC _{0-inf}	86.1	80.0-92.7

【0221】

実施例 3．食事摂取状態及び絶食状態での IR 部分、MR 部分及び FT218 に対する食物の影響を示す模擬実験データ

FT218 ならびに 9 g 用量の FT218 の IR 部分及び MR 部分に対する食物の影響を説明するために、濃度対時間の曲線を模擬実験した。図 3 A は、単回 3 g 用量単独での、微小粒子の IR 部分に対する食物の予測される負の影響を示す。図 3 A では、 $C_{max}(fed)/C_{max}(fasted) = 40\%$ 及び $AUC(fed)/AUC(fasted) = 70\%$ であることを示す。食事摂取状態及び絶食状態での Xyrem に関する濃度対時間の曲線を示している図 3 A 及び図 4 A と比較した場合にわかるように、食物は、Xyrem (登録商標) に対する影響と同様の影響を FT218 の IR 微小粒子に対して見せる。

【0222】

図 3 B では、微小粒子の IR 部分と比較して、微小粒子の MR 部分と完全な FT218 製剤とにおいて、予測される負の影響が減少することを示している。図 3 B では、FT218 に関して、 $C_{max}(fed)/C_{max}(fasted) = 55\%$ 及び $AUC(fed)/AUC(fasted) = 80\%$ であることを示す。したがって、食物は、胃腸管の後方部分での MR 微小粒子の吸収に影響しないか又は影響が少ないものであり得よう

である。

【0223】

実施例4．食事摂取状態、食後2時間後、及び絶食状態での、Xyrem（登録商標）とFT218との比較

FT218及びXyrem（登録商標）に対する食物の影響を、図4A及び図4Bに示している。データは、XyremのNDA一件書類21-196からデジタル化した。図4Aは、食事摂取状態、絶食状態及び食後2時間後での4.5g単回用量のXyrem（登録商標）の濃度対時間の曲線を示す。図4Bは、食事摂取状態、絶食状態及び食後2時間後での6g用量のFT218の濃度対時間の曲線を示す。Xyrem（登録商標）に関しては、食事時間が投与と近くなるにつれてC_{max}及びAUCが減少する一方で、食物によりT_{max}が長くなる。比較すると、FT218は、Xyrem（登録商標）と同じ挙動を見せるが、食事時間の影響は低下することを見せるようである。食事摂取状態及び食後2時間後での投与では、同様のPKプロファイル（試験間で比較）を有するようである。それにより誘導されるPKパラメータを、以下にまとめている（表4）。

【0224】

【表4-1】

表4．平均PKパラメータ

	Xyrem（登録商標） (4.5g)			FT218(6g)		
	絶食	食後2時間後 ^a	食事摂取	絶食	食後2時間後	食事摂取
T _{max} (h)	0.75	1.25-1.14	2	0.53 [0.33-1]	1.5 [0.33-3.5]	1.5 [0.5-2.5]
C _{max}	142 ±	88.9 -	60.1	90.5 ±	64.6 ±	64.0 ±

【表4-2】

	34.2	83.0	± 20.1	15.8	25.8	17.5
AUC _{0-inf} (µg/mL·h)	289 ± 109	241 -233	188 ± 80	267 ± 85.2	273 ± 139	242 ± 88.2

a：OMC-SXB-8試験の平均を表す

【0225】

実施例5．食事摂取状態、食後2時間後、及び絶食状態での、Xyrem（登録商標）とFT218との比較

食事摂取状態、食事2時間後、及び絶食状態でのFT218及びXyrem（登録商標）に対する食物の影響を比較するために、2回投与される3g用量のXyrem（登録商標）及び単回の6g用量のFT218に関する濃度対時間の曲線を、共にプロットした。

【0226】

図5Aは、食事摂取状態でのXyrem（登録商標）及びFT218に関する、予測の濃度対時間の曲線を示す。食事摂取状態でのXyrem（登録商標）は、Xyrem（登録商標）のNDAのレビュー（OMC-SXB-11試験）よりの4.5gのデータに基づいて外挿した（投与量3gに対して線形化し、また補正係数0.7を乗じた）。図5Aで見られるように、初回の投与中にXyrem（登録商標）は有効性の欠落の危険性がある一方で、有効性の発現は、FT218ではXyrem（登録商標）よりも早く、またFT218のC_{max}はXyrem（登録商標）の第2ピークのC_{max}を下回る。したがって、食事摂取状態でFT218を投与することで、食事摂取状態でのXyrem（登録商

標)の投与に付随していた安全上の懸念を軽減することができる。

【0227】

図5Bは、食後2時間後に投与した、Xyrem(登録商標)及びFT218に関する予測の濃度対時間の曲線を示す。Xyrem(登録商標)のデータは、PK FT218-1602 BA試験より外挿した。この試験は、無作為化された、2処置、2周期、2シーケンスの交差試験であった。当該2処置は以下のとおりである：6gのFT218を夕食後2時間後に投与し、また2×3のXyremの初回用量は夕食後2時間後に投与し、2回目の用量は初回の用量の4時間後に投与した。28例の対象を含む。

【0228】

図5Bで見られるように、FT218のC_{max}は、Xyrem(登録商標)の第1ピークのC_{max}と第2ピークのC_{max}との間にある。したがって、FT218を食後2時間後に投与することにより、Xyrem(登録商標)に付随していた安全上の懸念を低減することができる。図5Cは、絶食状態で投与するXyrem(登録商標)及びFT218に関する予測の濃度対時間の曲線を示す。Xyrem(登録商標)のデータは、数値的な重ね合わせ(numerical superposition)を用いて模擬実験した。

【0229】

FT218の食物の影響は、食物の影響及び用量比例性のデータに基づいて、同じ用量でのXyrem(登録商標)と比較して、おそらくC_{max}及びAUCに対して低かった。FT218の予測可能性は、Xyrem(登録商標)よりも良好であり得る。表5は、食事摂取状態、食後2時間後及び絶食状態での、Xyrem(登録商標)(2×3g用量)及びFT218(6g用量)に関する予測のPKパラメータである。

【0230】

【表5-1】

表5 推定PKパラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} 第1ピーク	C _{max} 第2ピーク	AUC _{0-inf}
--	-----------------------	------------------------	------------------------	----------------------

【表5-2】

	Xyrem	FT218	Xyrem	FT218	Xyrem	Xyrem	FT218
食事摂取	> 0.5	1.50	<46.4	64.0	約70.9	<259	242
食後2時間後	0.5	1.50	46.4	64.6	70.9	259	273
絶食	< 0.5	0.53	>46.4	90.5	約70.9	>259	267

【0231】

実施例6．食事摂取状態、食後2時間後、及び絶食状態での、Xyrem(登録商標)とFT218との比較

食事摂取状態、食後2時間後、及び絶食状態でのFT218及びXyrem(登録商標)に対する予測される食物の影響を比較するために、2回投与される4.5g用量のXyrem(登録商標)及び単回の9g用量のFT218に関する濃度対時間の曲線を共にプロットした。

【0232】

図6Aは、食事摂取状態でのXyrem(登録商標)及びFT218に関する予測の濃度対時間の曲線を示す。FT218のデータは、用量比例性試験よりのものであり、Xyrem(登録商標)のデータは、Xyrem(登録商標)のNDA一件書類よりのもので

ある。

【0233】

FT218の平均濃度－時間プロファイルは、食後2時間後に9gでの用量比例性試験で観察されたデータである。図6Aで見られるように、初回の投与中にXyrem（登録商標）は有効性の欠落の危険性がある一方で、有効性の発現は、FT218ではXyrem（登録商標）よりも早く、またFT218のC_{max}はXyrem（登録商標）の第2ピークのC_{max}を下回る。したがって、食事摂取状態でFT218を投与することにより、食事摂取状態でのXyrem（登録商標）の投与に付随していた安全上の懸念を低減することができる。

【0234】

図6Bは、食後2時間後に投与した、Xyrem（登録商標）及びFT218に関する、予測の濃度対時間の曲線を示す。図6Bで見られるように、FT218のC_{max}は、Xyrem（登録商標）の第1ピークのC_{max}と第2ピークのC_{max}との間にある。したがって、FT218を食後2時間後に投与することにより、Xyrem（登録商標）に付随していた安全上の懸念を低減することができる。図6Cは、絶食状態で投与するXyrem（登録商標）及びFT218に関する予測の濃度対時間の曲線を示す。Xyrem（登録商標）及びFT218の絶食状態のデータは、4.5gのデータに基づいて外挿した（用量の線形性の仮定及び補正係数1.2の乗算）。

【0235】

FT218の食物の影響は、食物の影響及び用量比例性のデータに基づいて、同じ用量でのXyrem（登録商標）と比較して、おそらくC_{max}及びAUCに対して低かった。FT218の予測可能性は、Xyrem（登録商標）よりも良好であり得る。表6は、食事摂取状態、食後2時間後及び絶食状態での、Xyrem（登録商標）（2×4.5g用量）及びFT218（9g用量）に関する予測のPKパラメータである。

【0236】

【表6－1】

表6 推定PKパラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} 第1ピーク	C _{max} 第2ピーク	AUC _{0-inf}
--	-----------------------	------------------------	------------------------	----------------------

【表6－2】

	Xyrem	FT218	Xyrem	FT218	Xyrem	Xyrem	FT218
食事摂取	2	> 2	60.1	<84.5	約142	< 518	約518
食後2時間後	1.17 ^a	2	77.6	84.5	142	518	約518
絶食	0.75	< 2	142	> 84.5	約142	> 518	> 518

【0237】

実施例7．食事摂取状態におけるAUC及びC_{max}に関するXyrem（商標登録）及びFT218のPKプロファイルの比較

投与時間に対する影響を比較するために、6gでのFT218及びXyrem（商標登録）に関するAUC及びC_{max}を、食後のある期間の間にわたってプロットした。図7Aは、6gのFT218及び6gのXyrem（登録商標）に関するAUC対食後の時間を示す。図7Bは、6gのFT218及び6gのXyrem（登録商標）に関するC_{max}対食後の時間を示す。PKパラメータは、平均PKプロファイルに対して算出した。FT218の循環レベルは、FT218に関する全体として直線形状のプロファイルがより一定である（変動が少ない）ことから、夜間の個々のXyrem（商標登録）よりも一貫性が

あり得る。さらに、GHBの循環レベルは、食事による影響が少ないものであり得る（食事摂取状態から絶食状態まで）。例えば、食事中、食後1時間後又は食後2時間後にFT218を服用することで、同様のPKプロファイルがもたらされ得る。これにより、患者にとって制約がより少なくなり得る。

【0238】

実施例8．夜間1回投与のFT218の薬物動態及び用量比例性

4.5g、7.5g及び9gの単回用量として与えられるFT218のPKを評価し、当該3用量でのPKパラメータを比較し、そして用量比例性を推定するために、20例の健常ボランティアで非盲検、単回投与、3連続期間による試験を行った。対象は、夕食の後2時間後、就寝時にFT218の3種の別個の単回用量（漸増なし）の投与を、各投与間に最低7日の休薬期間を設けて4.5g、7.5g及び9gの順で受けた。当該3用量間の用量比例性は、累乘法を用いて評価した。感度解析は、ANOVAを用いて実施した。

10

【0239】

PK予備試験及び本試験における投与後8時間及び10時間（典型的には患者が目覚めた時）でのFT218と夜間2回のナトリウムオキシベートIRとについての濃度の変動性を、標準偏差の観点から比較した。

【0240】

この試験は、20例の健常ボランティア（男性12例及び女性8例）で行った。全ての対象が、期間1（4.5g）及び期間2（7.5g）で終了した一方で、12例の対象は期間3（9g）で終了した。

20

【0241】

当該3用量に関して、平均薬物動態は、1.5時間から2時間の間に中央値 T_{max} がある類似の全体プロファイルを示した（図8）。平均 C_{max} は当該増加する用量にわたって42.9から84.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へと増加した。 C_{max} の後で、一晩で血中レベルが徐々に低下した。平均 AUC_{inf} は、4.5、7.5及び9gの用量に関してそれぞれ191、358及び443 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。8時間での平均濃度は、4.5、7.5及び9gの用量に関してそれぞれ4.8、19.7及び25.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

【0242】

表7は、PK予備試験及び用量比例性試験における、夜間2回のナトリウムオキシベート及びFT218に関する投与後8時間及び10時間での濃度の変動性である。

30

【0243】

40

50

【表 7】

表 7. 夜間 2 回のナトリウムオキシベート及び F T 2 1 8 に関する投与後 8 時間及び 1 0 時間での濃度

	夜間 2 回の ナトリウム オキシベート I R	FT218		
	P K 予備試験	P K 予備試験		用量比例性試験
		パート 1 – ステップ 1	パート 2	
P K パラメータ	2*2.25g n=15	4.5g n=14	4.5g n=12	4.5g n=20
C _{8h} 平均±SD (µg/mL) B Q L を欠測 (m i s s i n g) に設定	9.24 ± 11.77 (n=14)	7.40 ± 5.88 (n=13)	6.27 ± 5.81	4.76 ± 5.0
B Q L をゼロに設定	8.62 ± 11.59	6.87 ± 5.98	6.27 ± 5.81	4.76 ± 5.01
C _{10h} 平均 ± SD (µg/mL) B Q L を欠測に設定	2.64 ± 3.84 (n=8)	1.21 ± 1.86 (n=8)	0.94 ± 0.55 (n=7)	0.73 ± 0.41 (n= 9)
B Q L をゼロに設定	1.41 ± 3.04	0.69 ± 1.50	0.55 ± 0.63	0.33 ± 0.46

B Q L : 定量限界を下回る濃度

【 0 2 4 4 】

F T 2 1 8 に関する投与 8 時間及び 1 0 時間後での平均濃度は、定量限界を下回る濃度の取り扱いに用いるルールに関係なく、少なくとも、夜間 2 回のナトリウムオキシベート I R 程度の低さである（表 7）。さらに、濃度の変動性は同様であった。

【 0 2 4 5 】

累乘法を適用すると、C_{max} についての勾配推定値は 1.02 であり、信頼区間の中心は 1.00 であった（90% C I : 0.76 ~ 1.28）。A U C_{inf} に関しては、推定値は 1.34（90% C I : 1.19 ~ 1.48）であり、A U C における増加がわずかに比例以上であることを示している。これら結果は、A N O V A 感度解析の結果と一貫していた。

【 0 2 4 6 】

13 例の対象（65%）が、治療中に発生した合計 31 の有害事象（T E A E）を報告した。4.5 g の期間の間に 7 / 20（35%）の対象が、8 つの T E A E（5 / 8 が主に頭痛）を経験した。7.5 g の期間の間に 4 / 20（20%）の対象が、7 つの T E A E（4 / 7 が主に胃腸障害）を経験した。9 g の期間の間に 6 / 12（50%）の対象が、16 つの T E A E（8 / 16 が主に胃腸障害）を経験した。これらのうち 1 例の神経系障害（平静状態（s e d a t i o n））が S A E であった。T E A E の強度は、2 / 31 の T E A E が重度（いずれも 9 g 期間）、10 / 31 が中度（4.5 g 期間が 4 例、7.5 g 期間が 3 例及び 9 g 期間が 3 例）、及び 19 / 31 が軽度と判断された。全ての T E A E は、試験終了前に回復した。

【 0 2 4 7 】

F T 2 1 8 は、就寝時に与えられた場合に、単回 C R 用量と一貫した、血中レベルプロファイルを作成した。用量範囲にわたって C_{max} の間、用量比例性が維持された。安全性プロファイルは、ナトリウムオキシベートでわかっているものと一貫しており、また大多数の A E が、漸増なしでも重症度は軽度から中程度であった。

実施例 9. 食事摂取状態及び絶食状態での F T 2 1 8 に関する T E A E

【0248】

表8は、6 g用量のFT218に関する、食事摂取状態及び絶食状態でのTEAEの概要である。

【0249】

【表8】

表8. FT218での有害事象

TEAE	FT218 6 g単回用量 絶食(N=16); n(%)	FT218 6 g単回用量 食事摂取(N=15); n(%)
傾眠	13 (81.3)	10 (66.7)
眩暈	7 (43.8)	3 (20.0)
吐き気	6 (37.5)	1 (6.7)
頭痛	4 (25.0)	2 (13.3)
酩酊感	4 (25.0)	4 (26.7)
嘔吐	3 (18.8)	1 (6.7)
疲労感	3 (18.8)	1 (6.7)

【0250】

表8で見ることができるように、食事摂取状態での6 gのFT218の投与は、絶食状態で6 gのFT218を投与するよりも、結果としてTEAEが少ない。

【0251】

さらに、FT218に関する薬物動態－有害事象(AE)の関係性を評価した。合計129例の健常ボランティアが、4.5から9 gの単回用量のFT218を受けた。健常ボランティアにおいて4.5、6、7.5及び9 gでFT218の薬物動態を評価する、6種の単回用量、無作為化の交差試験を用いた。個々のガンマーヒドロキシ酪酸塩の濃度及び器官別大分類(SOC(system, organ, or class))によるAEの場合の指標とについての格子状プロット、「スパゲティ」プロット及び散布図を作成し、任意のPK-AE関係性を決定した。

【0252】

大部分のAE、特に神経系及び胃腸系のSOCに関しては、FT218では投与後1.5から2時間後周辺であった、C_{max}期間中に、ほぼT_{max}で発生した。これらAEは、ナトリウムオキシベートに関連してわかっているAEであった。対象間での、個々の血漿中のGHB濃度レベルとAEとの明確な相関は現れなかった。個々のAEは、データセットに対して母集団の平均C_{max}及びAUC_{inf}の上及び下に等しく分布した。

【0253】

この出願の全体を通して、種々の出版物を参照している。全体としてのこれら出版物の開示は、ここで、この発明の属する技術の分野の状態をより完全に記述するために、参照により本願で援用する。当業者は、本発明の範囲又は趣旨を逸脱することなく本発明に様々な変形及びバリエーションがなされ得ることを理解するであろう。本発明の他の実施形態は、本明細書に開示の発明の記載及び実務について検討することにより、当業者に明らかとなるであろう。この記載及び実施例は、添付の特許請求の範囲に示す発明の真の範囲及び趣旨とともに、単に例示として考えられるということを意図している。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

食後2時間未満の投与に好適な単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、ナルコレプシー、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のための、経口医薬組成物。

(項目2)

組成物は、食物と共に、食事の直後、食後の30分以下、食後の1時間以下、食後の1.5時間以下、又は食後の2時間以下での投与に好適である、項目1に記載の経口医薬組成物。

(項目3)

組成物は1日1回で投与する、項目1又は2に記載の経口医薬組成物。

(項目 4)

組成物は、晩の投与に好適である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 5)

組成物は、朝の投与に好適である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 6)

組成物は、徐放性製剤又は遅延放出性製剤においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 7)

組成物は、放出調節性製剤においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 8)

組成物は、実質的に同様である食事摂取状態の P K プロファイル及び食後 2 時間後での投与の P K プロファイルをもたらす、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 9)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を食後の少なくとも 2 時間後に投与した場合の平均 AUC_{inf} の 50 % から 120 % であるような平均 AUC_{inf} をもたらす、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 10)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の 50 % から 120 % であるような平均 AUC_{inf} をもたらす、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 11)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の 80 % から 95 % であるような平均 AUC_{inf} をもたらす、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 12)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の 85 % から 90 % であるような平均 AUC_{inf} をもたらす、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 13)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を食後の少なくとも 2 時間後に投与した場合の平均 C_{max} の 50 % から 120 % であるような平均 C_{max} をもたらす、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 14)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 C_{max} の 50 % から 120 % であるような平均 C_{max} をもたらす、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 15)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 C_{max} の 55 % から 80 % であるような平均 C_{max} をもたらす、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 16)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 C_{max} の 60 % から 75 % であるような平均 C_{max} をもたらす、項目 1 から 15 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 17)

組成物は、用量比例的である C_{max} をもたらす、項目 1 から 16 のいずれか一項に記載

10

20

30

40

50

の経口医薬組成物。

(項目 18)

組成物は、用量ダンピングをもたらさない、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 19)

投与後の患者に対する安全性又は有効性において、有意な低下がない、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 20)

組成物は、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の AUC_{inf} と生物学的に同等である AUC_{inf} をもたらす、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

10

(項目 21)

組成物は、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} 未満である C_{max} をもたらす、項目 1 から 20 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 22)

組成物は、食後の 2 時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} 未満である C_{max} をもたらす、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 23)

組成物は、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} よりも 10～60% 低い C_{max} をもたらす、項目 1 から 22 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

20

(項目 24)

組成物は、食後の 2 時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} よりも 10～60% 低い C_{max} をもたらす、項目 1 から 23 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 25)

組成物は、組成物を食後の少なくとも 2 時間後に投与する場合と、組成物を食後の 2 時間未満に投与する場合との間で C_{max} の変化をもたらす、当該変化は、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} における変化よりも 10～60% 低い変化である、項目 1 から 24 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

30

(項目 26)

組成物は、組成物を食後の少なくとも 2 時間後に投与する場合と、組成物を食後の 2 時間未満に投与する場合との間で C_{max} の変化をもたらす、当該変化は、食後の 2 時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} における変化よりも 10～60% 低い変化である、項目 1 から 25 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 27)

組成物は、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の AUC よりも用量比例的である AUC をもたらす、項目 1 から 26 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

40

(項目 28)

組成物は、食後の 2 時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の AUC よりも用量比例的である AUC をもたらす、項目 1 から 27 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 29)

前記等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液は、Xyrem（登録商標）である、項目 20 から 28 のいずれか一項に

50

記載の経口医薬組成物。

(項目 3 0)

単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、ナルコレプシー、カタブレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のための経口医薬組成物であって、該ガンマーヒドロキシ酪酸塩の胃腸管での吸収は、食物の存在によって実質的に変化しない、経口医薬組成物。

(項目 3 1)

食後 2 時間未満の投与に好適な単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、経口医薬組成物。

(項目 3 2)

組成物は、放出調節性製剤においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、項目 3 1 に記載の経口医薬組成物。

10

(項目 3 3)

当該製剤は、食事中、食事の直後、食後の 30 分以下、食後の 1 時間以下、食後の 1.5 時間以下、又は食後の 2 時間以下で投与する、項目 3 1 又は 3 2 に記載の経口医薬組成物。

(項目 3 4)

組成物は、1 日 1 回の投与に好適である、項目 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 3 5)

組成物は、晩の投与に好適である、項目 3 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

20

(項目 3 6)

組成物は、朝の投与に好適である、項目 3 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 3 7)

組成物は、少なくとも 8 時間の連続した時間の睡眠を誘発するのに有効である、項目 3 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 3 8)

食後 2 時間未満に投与する 6 g 用量の組成物が、 $230 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ を超える平均 AUC_{inf} と、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均 C_{max} の 50 % から 140 % である平均 C_{max} とを有する、項目 3 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

30

(項目 3 9)

前記平均 C_{max} は、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均 C_{max} の 80 % ~ 140 % である、項目 3 8 に記載の経口医薬組成物。

(項目 4 0)

前記平均 C_{max} は、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の第 1 ピークの平均 C_{max} の 100 % ~ 150 % である、項目 3 8 に記載の経口医薬組成物。

40

(項目 4 1)

前記平均 C_{max} は、食後の少なくとも 2 時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の第 2 ピークの平均 C_{max} の 80 % ~ 100 % である、項目 3 8 に記載の経口医薬組成物。

(項目 4 2)

前記平均 C_{max} は、約 $50 \mu\text{g} / \text{mL}$ から約 $82 \mu\text{g} / \text{mL}$ である、項目 3 8 に記載の経口医薬組成物。

(項目 4 3)

前記平均 C_{max} は、約 $64 \mu\text{g} / \text{mL}$ である、項目 4 2 に記載の経口医薬組成物。

50

(項目 4 4)

前記平均 AUC_{inf} は、当該製剤を食後約 30 分後に投与する場合に約 $242 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ である、項目 38 に記載の経口医薬組成物。

(項目 4 5)

前記平均 AUC_{inf} は、当該製剤を食後約 2 時間後に投与する場合に約 $273 \text{ hr} \cdot \mu\text{g} / \text{mL}$ である、項目 38 に記載の経口医薬組成物。

(項目 4 6)

それを必要とする患者において、ナルコレプシーならびに関連の障害及び症状を治療する方法であって、

食後 2 時間未満に、ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物を投与することを含む、方法。

10

(項目 4 7)

組成物を 1 日 1 回で投与する、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

組成物を晩の食後に投与する、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

組成物を朝の食後に投与する、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

組成物は、食事中、食事の直後、食後の 30 分以下、食後の 1 時間以下、食後の 1.5 時間以下、又は食後の 2 時間以下で投与する、項目 4 6 から 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 5 1)

組成物は、少なくとも 6 時間の連続した時間の睡眠を誘発するのに有効である、項目 4 6 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 2)

組成物は、少なくとも 8 時間の連続した時間の睡眠を誘発するのに有効である、項目 4 6 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

組成物は、少なくとも 10 時間の連続した時間の睡眠を誘発するのに有効である、項目 4 6 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 5 4)

組成物は、徐放性製剤又は遅延放出性製剤においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、項目 4 6 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

組成物は、放出調節性製剤においてガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、項目 4 6 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6)

組成物は、実質的に同様である食事摂取状態の PK プロファイル及び食後 2 時間後での投与の PK プロファイルをもたらす、項目 4 6 から 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を食後の少なくとも 2 時間後に投与した場合の平均 AUC_{inf} の 50% から 120% であるような平均 AUC_{inf} をもたらす、項目 4 6 から 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 5 8)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の 50% から 120% であるような平均 AUC_{inf} をもたらす、項目 4 6 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

組成物は、食後 2 時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の 80% から 95% であるような平均 AUC_{inf} をもたらす、項目 4 6 から

50

58のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 AUC_{inf} の85%から90%であるような平均 AUC_{inf} をもたらす、項目46から59のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、該組成物を食後の少なくとも2時間後に投与した場合の平均 C_{max} の50%から120%であるような平均 C_{max} をもたらす、項目46から60のいずれか一項に記載の方法。

(項目62)

組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 C_{max} の50%から120%であるような平均 C_{max} をもたらす、項目46から61のいずれか一項に記載の方法。

(項目63)

組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 C_{max} の55%から80%であるような平均 C_{max} をもたらす、項目46から62のいずれか一項に記載の方法。

(項目64)

組成物は、食後2時間未満に投与する場合に、該組成物を空腹時に投与した場合の平均 C_{max} の60%から75%であるような平均 C_{max} をもたらす、項目46から63のいずれか一項に記載の方法。

(項目65)

組成物は、用量比例的である C_{max} をもたらす、項目46から64のいずれか一項に記載の方法。

(項目66)

組成物は、用量ダンピングをもたらさない、項目46から65のいずれか一項に記載の方法。

(項目67)

投与後の患者に対する安全性又は有効性において、有意な低下がない、項目46から66のいずれか一項に記載の方法。

(項目68)

組成物は、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の AUC_{inf} と生物学的に同等である AUC_{inf} をもたらす、項目46から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目69)

組成物は、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} 未満である C_{max} をもたらす、項目46から68のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

組成物は、食後の2時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} 未満である C_{max} をもたらす、項目46から69のいずれか一項に記載の方法。

(項目71)

組成物は、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} よりも10~60%低い C_{max} をもたらす、項目46から70のいずれか一項に記載の方法。

(項目72)

組成物は、食後の2時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} よりも10~60%低い C_{max} をもたらす、項目46から71のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 7 3)

組成物は、組成物を食後の少なくとも2時間後に投与する場合と、組成物を食後の2時間未満に投与する場合との間で C_{max} の変化をもたらす、当該変化は、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} における変化よりも10～60%低い変化である、項目46から72のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 4)

組成物は、組成物を食後の少なくとも2時間後に投与する場合と、組成物を食後の2時間未満に投与する場合との間で C_{max} の変化をもたらす、当該変化は、食後の2時間未満で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の C_{max} における変化よりも10～60%低い変化である、項目46から73のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 7 5)

組成物は、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液のAUCよりも用量比例的であるAUCをもたらす、項目46から74のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 6)

前記等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液は、Xyrem（登録商標）である、項目46から75のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 7 7)

投与する6g用量の組成物が、 $230\text{hr} \times \mu\text{g/mL}$ を超える平均 AUC_{inf} と、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均 C_{max} の50%から140%である平均 C_{max} とを達成することを示す、項目46から76のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記平均 C_{max} は、食後のおよそ2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液がもたらす平均 C_{max} の80%～140%である、項目77に記載の方法。

(項目 7 9)

前記平均 C_{max} は、食後の少なくとも2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の第1ピークの平均 C_{max} の100%～150%である、項目77から78のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 8 0)

前記平均 C_{max} は、食後のおよそ2時間後で等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与する等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の第2ピークの平均 C_{max} の80%～100%である、項目77から79のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 1)

前記平均 C_{max} は、約 $50\mu\text{g/mL}$ から約 $82\mu\text{g/mL}$ である、項目77から80のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 8 2)

前記平均 C_{max} は、約 $64\mu\text{g/mL}$ である、項目81に記載の方法。

(項目 8 3)

前記平均 AUC_{inf} は、当該製剤を食後約30分後に投与する場合に約 $242\text{hr} \times \mu\text{g/mL}$ である、項目77から82のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 4)

前記平均 AUC_{inf} は、当該製剤を食後約2時間後に投与する場合に約 $273\text{hr} \times \mu\text{g/mL}$ である、項目77から82のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 5)

1日1回の投与に好適な単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、ナルコレプシ

50

一、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のための経口医薬組成物であって、当該組成物は用量比例的である、経口医薬組成物。

(項目 8 6)

前記組成物は、晩の投与に好適である、項目 8 5 に記載の経口医薬組成物。

(項目 8 7)

前記組成物は、朝の投与に好適である、項目 8 5 に記載の経口医薬組成物。

(項目 8 8)

前記組成物は、4.5 g、7.5 g 及び 9 g の用量の組成物にわたって用量比例的である、項目 8 5 から 8 7 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 8 9)

前記組成物の C_{max} は、4.5 g、7.5 g 及び 9 g の用量の組成物にわたって比例的である、項目 8 5 から 8 8 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 9 0)

前記組成物は、1 から 1.3 の係数で用量比例的である、項目 8 5 から 8 9 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 9 1)

中央値 T_{max} は、当該増加する用量にわたって約 1.5 から 2 時間の間である、項目 8 8 から 9 0 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 9 2)

平均 C_{max} は、当該増加する用量にわたって約 42.9 から 84.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の間である、項目 8 8 から 9 7 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 9 3)

平均 AUC_{inf} は、4.5、7.5、及び 9 g の用量に関して、それぞれ約 191、358 及び 443 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ である、項目 8 8 から 9 2 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 9 4)

8 時間での平均濃度は、4.5、7.5、及び 9 g の用量に関して、それぞれ約 4.8、19.7 及び 25.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である、項目 8 8 から 9 3 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 9 5)

それを必要とする患者において、ナルコレプシーならびに関連の障害及び症状を治療する方法であって、

1 日 1 回のガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物であって、用量比例的である当該組成物を投与することを含む、方法。

(項目 9 6)

前記組成物を晩に投与する、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記組成物を朝に投与する、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 8)

前記組成物は、4.5 g、7.5 g 及び 9 g の用量の組成物にわたって用量比例的である、項目 9 5 から 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 9)

前記組成物の C_{max} は、4.5 g、7.5 g 及び 9 g の用量の組成物にわたって用量比例的である、項目 9 5 から 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記組成物は、1 から 1.3 の係数で用量比例的である、項目 9 5 から 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 1)

中央値 T_{max} は、当該増加する用量にわたって約 1.5 から 2 時間の間である、項目 9 8 から 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 102)

平均 C_{max} は、当該増加する用量にわたって約 42.9 から 84.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の間である、項目 98 から 101 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 103)

平均 AUC_{inf} は、4.5、7.5、及び 9 g の用量に関して、それぞれ約 191、358 及び 443 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ である、項目 98 から 102 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 104)

8 時間での平均濃度は、4.5、7.5、及び 9 g の用量に関して、それぞれ約 4.8、19.7 及び 25.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である、項目 98 から 103 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 105)

1 日 1 回で投与するのに好適な単位用量中にガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む、ナルコレプシー、カタプレキシー又は日中の過剰な眠気の治療のための経口医薬組成物であって、最も有害な事象 (AE) が、 C_{max} 期間中に、ほぼ T_{max} で発生するものである、経口医薬組成物。

(項目 106)

大部分の AE は、投与後 1.5 から 2 時間後に発生する、項目 105 に記載の経口医薬組成物。

(項目 107)

食後 2 時間未満で経口医薬組成物を投与することで、食後の少なくとも 2 時間後に前記経口医薬組成物を投与するより AE が少ないという結果になる、項目 105 又は 106 に記載の経口医薬組成物。

20

(項目 108)

前記経口医薬組成物は、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液と比較して、より好ましい安全性プロファイルを有する、項目 105 から 107 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

(項目 109)

前記経口医薬組成物の 1 日 1 回の投与は、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の投与より AE が少ないという結果になる、項目 105 から 108 のいずれか一項に記載の経口医薬組成物。

30

(項目 110)

それを必要とする患者において、ナルコレプシーならびに関連の障害及び症状を治療する方法であって、

ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物を 1 日 1 回で投与することを含むものであり、大部分の AE は、 C_{max} 期間中に、ほぼ T_{max} で発生するものである、方法。

(項目 111)

大部分の AE は、投与後 1.5 から 2 時間後に発生する、項目 110 に記載の方法。

(項目 112)

食後 2 時間未満で経口医薬組成物を投与することで、食後の少なくとも 2 時間後に前記経口医薬組成物を投与するより AE が少ないという結果になる、項目 110 又は 111 に記載の方法。

40

(項目 113)

前記経口医薬組成物は、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液と比較して、より好ましい安全性プロファイルを有する、項目 110 から 112 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 114)

前記経口医薬組成物の 1 日 1 回での投与は、等しく分割した用量で t_0 及び t_{4h} に投与される等しい投与量のナトリウムオキシベート即放性溶液の投与より AE が少ないという結果になる、項目 110 から 113 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 115)

50

AEの量が、1日1回よりも多い回数投与する等しい投与量の即放性ナトリウムオキシベート製剤と比較して、前記経口医薬組成物の投与後、8時間、12時間、16時間、20時間、24時間、及び／又は48時間の期間にわたって減少する、項目110から114のいずれか一項に記載の方法。

(項目116)

ナルコレプシー、カタプレキシー、又は日中の過剰な眠気の患者における有害な事象(AE)の量を減少させる方法であって、

ガンマーヒドロキシ酪酸塩を含む経口医薬組成物を1日1回で投与することを含み、当該ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、1日1回よりも多い回数投与する等しい投与量の即放性ナトリウムオキシベート製剤よりも、少ない C_{max} 期間を有するものである、方法。

10

(項目117)

前記ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物の投与により、1日1回よりも多い回数投与する即放性ナトリウムオキシベート製剤と比較して、8時間、12時間、16時間、20時間、24時間、及び／又は48時間の期間にわたって、有害事象が少なく、また C_{max} 期間が少ないという結果になる、項目116に記載の方法。

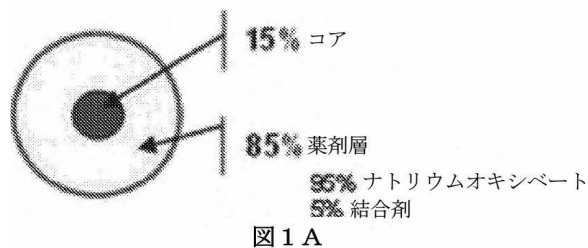
(項目118)

前記ガンマーヒドロキシ酪酸塩の組成物は、1日1回よりも多い回数投与する即放性ナトリウムオキシベート製剤と比較して、優れた安全性プロファイルを有する、項目116又は117に記載の方法。

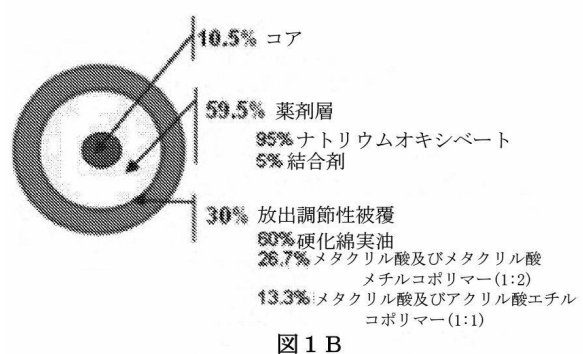
20

【図面】

【図1-1】



【図1-2】

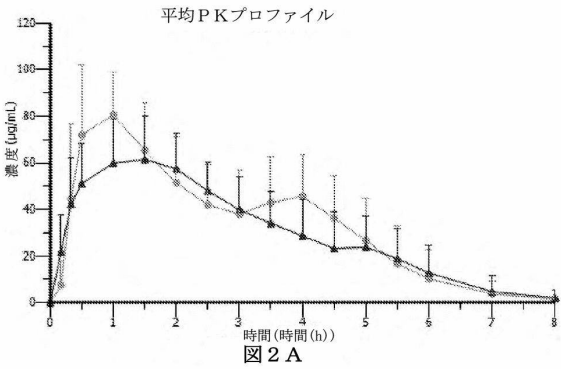


30

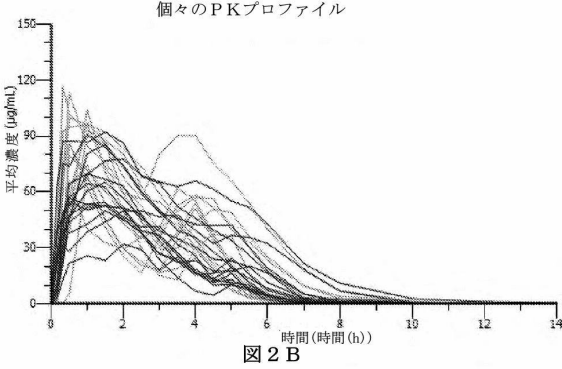
40

50

【図 2 - 1】

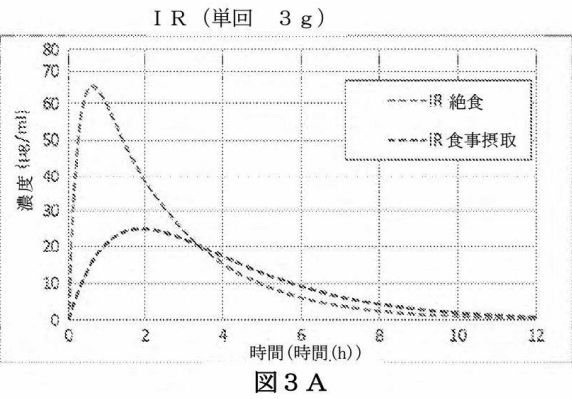


【図 2 - 2】

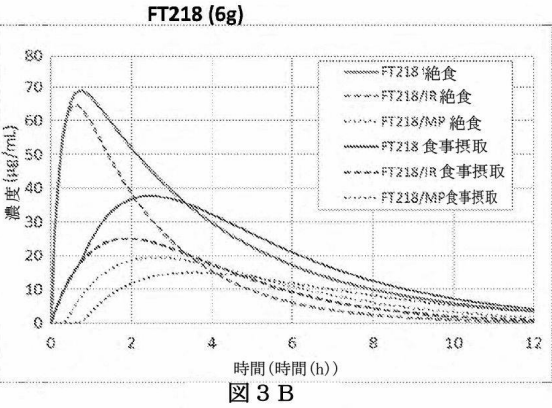


10

【図 3 - 1】



【図 3 - 2】



20

30

40

50

【図 4 - 1】

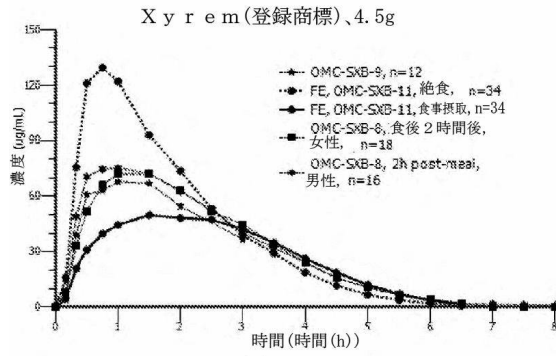


図 4 A

【図 4 - 2】

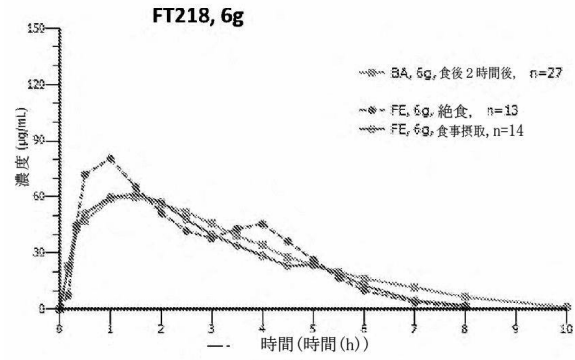


図 4 B

【図 5 - 1】

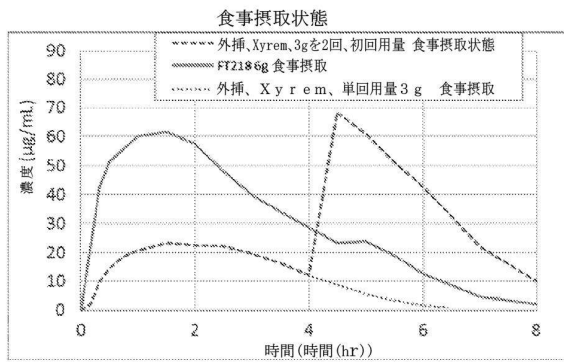


図 5 A

【図 5 - 2】

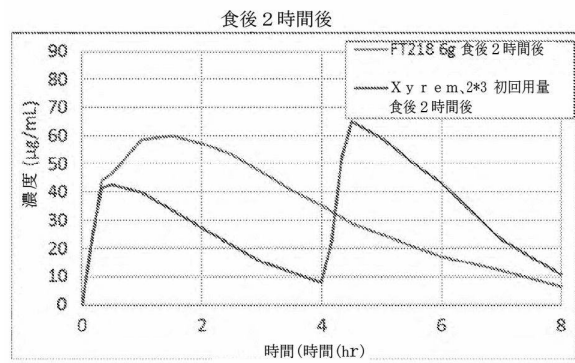


図 5 B

10

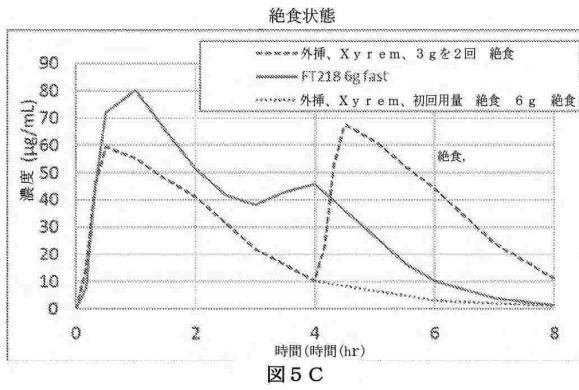
20

30

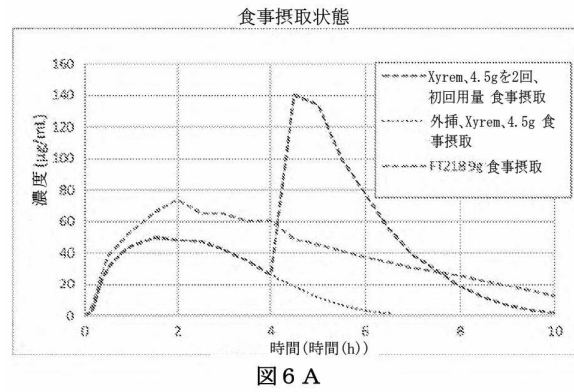
40

50

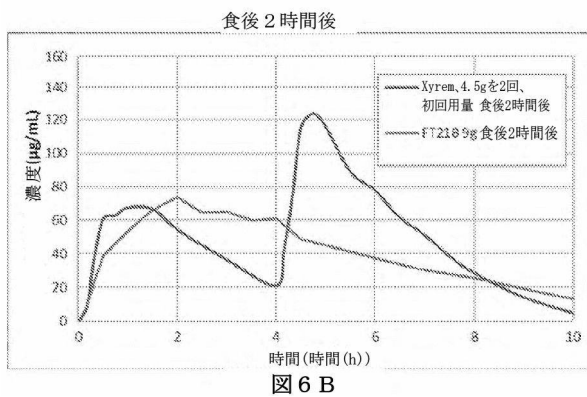
【図 5 - 3】



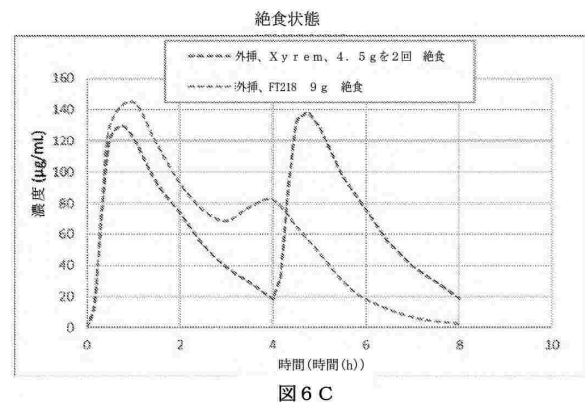
【図 6 - 1】



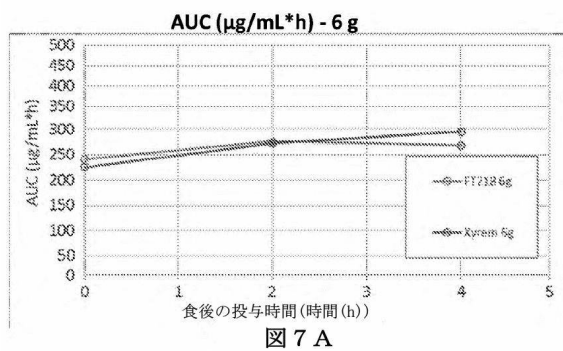
【図 6 - 2】



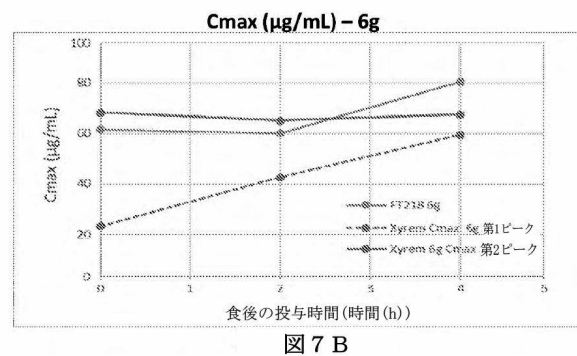
【図 6 - 3】



【図 7 - 1】



【図 7 - 2】



10

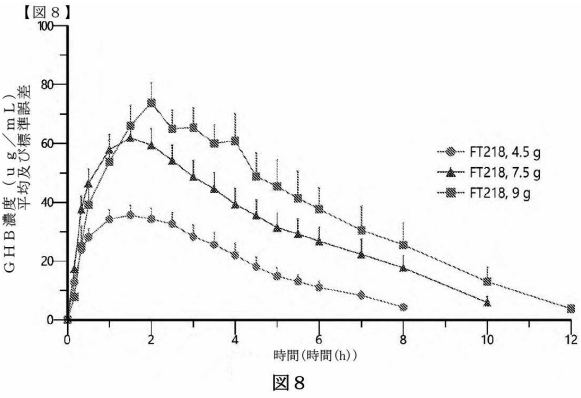
20

30

40

50

【図 8】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 グラソット, ジュリアン
アイルランド国 15 ダブリン, バリークーリン, ブランチャーズタウン コーポレイト パーク, ブロック 10-1, フラメル アイルランド リミテッド 気付

(72)発明者 グランジョン, センドリン
アイルランド国 15 ダブリン, バリークーリン, ブランチャーズタウン コーポレイト パーク, ブロック 10-1, フラメル アイルランド リミテッド 気付

(72)発明者 デュボウ, ジョーダン
アイルランド国 15 ダブリン, バリークーリン, ブランチャーズタウン コーポレイト パーク, ブロック 10-1, フラメル アイルランド リミテッド 気付

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 国際公開第2018/015563 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K 31/00-31/80
A61K 9/00- 9/72
A61K 47/00-47/69
A61P 1/00-43/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)