

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6434429号  
(P6434429)

(45) 発行日 平成30年12月5日 (2018. 12. 5)

(24) 登録日 平成30年11月16日 (2018. 11. 16)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4196</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4196</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/12</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>3/12</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/26</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/26</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/20</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/20</b>

請求項の数 5 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-560837 (P2015-560837)
(86) (22) 出願日	平成26年3月6日 (2014. 3. 6)
(65) 公表番号	特表2016-510068 (P2016-510068A)
(43) 公表日	平成28年4月4日 (2016. 4. 4)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/059494
(87) 国際公開番号	W02014/136079
(87) 国際公開日	平成26年9月12日 (2014. 9. 12)
審査請求日	平成29年3月6日 (2017. 3. 6)
(31) 優先権主張番号	61/774, 893
(32) 優先日	平成25年3月8日 (2013. 3. 8)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/824, 435
(32) 優先日	平成25年5月17日 (2013. 5. 17)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504389991
	ノバルティス アーゲー
	スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
	35
(74) 代理人	100092783
	弁理士 小林 浩
(74) 代理人	100120134
	弁理士 大森 規雄
(74) 代理人	100181168
	弁理士 丸山 智裕
(74) 代理人	100104282
	弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 デフェラシロクスの経口製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩、および (b) 医薬の調製に適した少なくとも 1 種の薬学的に許容される添加剤を含む医薬であって、デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩を、前記医薬の総重量を基準として 45 重量% から 60 重量% 含み、ラクトース及びラウリル硫酸ナトリウムを含まない、顆粒剤の形態である、医薬であって、

(i) 医薬の総重量を基準として 10 重量% ~ 40 重量% の微結晶セルロース、  
 (i i) 医薬の総重量を基準として 1 重量% ~ 10 重量% のクロスボピドン、及び  
 (i i i) 医薬の総重量を基準として 1 重量% ~ 5 重量% のポリビニルピロリドンを含む、医薬。

【請求項 2】

医薬の総重量を基準として 2 重量% 以下のポロキサマーを含む、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

ポロキサマーが、ポロキサマー Pluronic (商標) F68 グレードである、請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

デフェラシロクスを、その遊離酸の形で、50 mg ~ 600 mg の量で含有する、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の医薬。

## 【請求項 5】

ヒトもしくは動物の体において金属の過剰を引き起こす疾患またはヒトもしくは動物の体において金属の過剰によって引き起こされる疾患を治療する医薬である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の医薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

10

胃内容排出の変動性を潜在的に低減し、食物の影響を最小限に抑え、胃への刺激を防ぐための、また、患者のコンプライアンスを向上させるために、剤形のサイズを小さくし、送達経路を短くするための、高い薬物充填量を有するエクジェイド（商標）（デフェラシロクス）のための組成物および医薬品製造技術。

## 【背景技術】

## 【0002】

エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）は、Novartis から販売されている製品であり、125mg、250mg および 500mg の投薬含量の分散性錠剤として製剤されている。エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）は、2 歳以上の患者における、輸血による慢性鉄過剰症を治療するために、1 日 1 回投与され、慢性鉄過剰症は、医療専門家および臨床医によって、輸血によるヘモジデローシスと呼ばれている。

20

## 【0003】

エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）は難溶性であるため、所望の治療効果を達成するには高用量が必要とされ、結果的に、胃腸（GI）への刺激および腎毒性などの所望されていない副作用をもたらす。エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）の難溶性はまた、表 1 にまとめられている溶解度プロフィールから分かるように、医薬製剤を開発する際の技術的困難となっている。高用量という必要条件を満たし、錠剤数の負担を軽減するために、エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）は、約 29.4 % の薬物充填量を有する分散性錠剤として開発された。このタイプの製剤の不利な点は、錠剤を投与前に、水またはオレンジジュースもしくはリンゴジュースなどの適切な液体に分散させて、良好な懸濁液が得られるまで攪拌しなければならないことである。さらに、分散性錠剤を食事の少なくとも 30 分前に服用しなければならない。

30

## 【0004】

## 【表 1】

表1.エクジェイド(商標)(デフェラシロクス)の溶解度プロフィール

pH	37Cにおける溶解度(mg/ml)
水	0.02
1	<0.01
2	<0.01
3	<0.01
4	<0.01
5	<0.01
7.5	0.167

40

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

現在の分散性錠剤を使用している患者について、胃腸（GI）への刺激が報告されている。上部胃腸の潰瘍形成および出血も、小児および青年を含む患者において報告されている。複数の潰瘍が、何例かの患者において観察されている。胃の出血は、エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）の酸性度および薬物含量の局所蓄積のために、現在エクジェ

50

イド療法下にある患者に対して発生する重症の副作用である。それ故に、薬物化合物と胃粘膜との直接的な接触を制限するために、エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）分散性製剤を再製剤化することが望ましい。食物の影響が全くない高充填量のデフェラシロクス製剤を提供することがさらに望ましい。例として、腸溶性コーティングされた形または多粒子の形のように、剤形が胃からより急速に出て行くもの。加えて、THALASSA（NTDT）試験のプラセボ群（エクジェイド（商標）分散性錠剤中のすべての成分を含有する（APIを除く）からのデータは、販売されている分散性製剤中の添加剤が、エクジェイド（商標）のGI有害作用（AE）プロフィールの一因となり得ることを示唆している。

#### 【0006】

10

本発明は、胃腸への刺激を防ぎ、食物の影響が全くなく、患者のコンプライアンスを向上させるための、エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）のための製剤された組成物および対応する錠剤製造技術を記載している。

#### 【0007】

薬物投与における上述の煩わしさがあるため、現在の分散性エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）錠剤を、薬物充填量を、1用量当たりで現在の分散性錠剤およびサシェの100%までおよびそれを超える量まで増加させ、商業的に販売されている分散性エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）錠剤と比較して、同等の薬物動態プロフィールを維持し、その結果として治療成績を維持しながら、錠剤数の負担が少なくて済むような、嚥下可能な（摂取可能な、経口投与可能な）錠剤およびサシェに再製剤化することも望ましい。

20

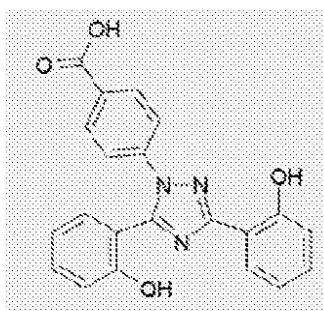
#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本発明のある態様は、ヒトもしくは動物の体において鉄などの金属の過剰を引き起こす疾患またはヒトにおいて金属の過剰によって引き起こされる疾患を治療するための錠剤であって、錠剤の総重量を基準として45重量%から60重量%までの量で存在する、式I

#### 【0009】

#### 【化1】



30

のエクジェイド（商標）（デフェラシロクス）またはその薬学的に許容される塩を含み、胃条件下での低減された放出および中性付近のpHでのまたは中性pHでの急速な放出を有する錠剤を提供する。

40

#### 【0010】

典型的には、より急速な溶出を示す薬物製品は、ヒトを対象に試験される場合、はるかに高い曝露レベルを有することになる。驚いたことに、今回の場合では、より遅い放出を有するように製剤されたエクジェイド（商標）（デフェラシロクス）錠剤は、より急速な溶出速度を有するが著しく低い曝露レベルを示す市販の分散性錠剤と比較すると、バイオアベイラビリティがはるかに高いことおよび食物の影響が全くないことを示した。新規な嚥下可能な（摂取可能な、経口投与可能な）錠剤およびサシェの、その崩壊時間および溶出などの特性決定は、意図された曝露レベルに到達することが独自に必要とされる。

#### 【0011】

本発明の別の態様は、（a）デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩および

50

(b) 錠剤の調製に適した少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤を含むコーティング錠であって、デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩が、錠剤の総重量を基準として45重量%から60重量%までの量で存在する、コーティング錠を提供する。錠剤は、任意選択で、腸溶性コーティングされる。

【0012】

本発明の別の態様は、(a) デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩および(b) サシェの調製に適した少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤を含むサシェであって、デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩が、サシェの総重量を基準として45重量%から60重量%までの量で存在する、サシェを提供する。

【0013】

本発明の別の態様は、

(i) 錠剤の総重量を基準として約10重量%～40重量%の量の、少なくとも1種の充填剤、

(ii) 錠剤の総重量を基準として約1重量%～10重量%の量の、少なくとも1種の崩壊剤、

(iii) 錠剤の総重量を基準として約1重量%～5重量%の量の、少なくとも1種の結合剤、

(iv) 錠剤の総重量を基準として約0.0重量%～2重量%の量の、少なくとも1種の界面活性剤、

(v) 錠剤の総重量を基準として約0.1重量%～1重量%の量の、少なくとも1種の流動促進剤、

(vi) 錠剤の総重量を基準として約0.1重量%未満～2重量%の量の、少なくとも1種の滑沢剤および

(vii) コーティング

を含む、コーティングされたデフェラシロクス錠剤を提供する。

【0014】

本発明の別の態様は、前記請求項のいずれか一項に記載の、コーティングされたデフェラシロクス錠剤の調製方法であって、

(i) デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩と少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤とを混合するステップ、

(ii) ステップ(i)で得られた混合物を、高剪断造粒機中で湿式造粒した後、乾燥し、ふるい分けして、造粒物を生成するステップ、

(iii) ステップ(ii)で得られた造粒物を、少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤と混合して、混合物を形成するステップ、

(iv) ステップ(iii)で得られた混合物を圧縮して、錠剤を形成するステップおよび

(v) 錠剤をコーティングするステップ

を含む調製方法を提供する。

【0015】

本発明のさらに別の態様は、コーティングされたデフェラシロクス錠剤の調製方法であって、

(i) デフェラシロクスまたは薬学的に許容される塩と少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤とを混合するステップ、

(ii) ステップ(i)で得られた混合物を、高剪断造粒機中で湿式造粒するステップ、

(iii) ステップ(ii)で得られた湿式造粒物を、押出成形し、球状化するステップ、

(iv) 押出成形され、球状化されたペレットを乾燥するステップおよび

(v) ペレットをコーティングするステップ

を含む調製方法を提供する。

10

20

30

40

50

## 【図面の簡単な説明】

## 【0016】

【図1】湿式造粒によって調製される、コーティングされたデフェラシロクス錠剤の製造方法を示すフローチャートを描いた図である。

【図2】湿式造粒によって調製された錠剤からの、デフェラシロクスの溶出プロファイルをまとめたグラフである。

【図3】湿式造粒によって調製された腸溶性コーティング錠からの、デフェラシロクスの溶出プロファイルをまとめたグラフである。

【図4】市販されているデフェラシロクス錠剤および湿式造粒技術を使用して調製された錠剤の、実際の薬物動態プロファイルをまとめたグラフである。

【図5】押出球状化によって調製されたペレットからなるデフェラシロクスカプセル剤の溶出プロファイルをまとめたグラフである。

【図6】押出球状化によって調製された腸溶性コーティングペレットからなるデフェラシロクスカプセル剤の溶出プロファイルをまとめたグラフである。

【図7A】発明された製剤についての、デフェラシロクスの平均濃度対時間プロファイルをまとめたグラフである。

【図7B】発明された製剤についての、デフェラシロクスの平均濃度対時間プロファイルをまとめたグラフである。

【図7C】発明された製剤についての、デフェラシロクスの平均濃度対時間プロファイルをまとめたグラフである。

【図8】発明された製剤についての、薬物動態パラメータ  $AUC_{last}$ 、 $AUC_{inf}$  および  $C_{max}$  における対象間の変動性をまとめたグラフである。

【図9】健常ボランティアについての、発明された製剤対市販の製剤におけるデフェラシロクス  $C_{max}$  の比較をまとめたグラフである。

【図10】発明された製剤対市販の製剤についての、定常状態でのデフェラシロクスの  $C_{2h}$  値対  $C_{max}$  をまとめたグラフである。

【図11】1日目の発明された製剤についてのデフェラシロクス  $C_{2h}$  対4週目の血清クレアチニンのベースラインからの割合変化をまとめた散布プロットである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0017】

エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）の現在市販されている製剤は、分散性錠剤である。現在の製剤は、GI刺激の問題があるため、空腹状態で投与される。新規に意図された嚥下可能な（摂取可能な、経口投与可能な）デフェラシロクス錠剤は、放出プロファイルがより遅いことならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびラクトースを分散性製剤から取り除くことによる、改良されたGI刺激AEプロファイルを有する。発明された製剤は、現在販売されているエクジェイド（商標）（デフェラシロクス）製品と比較して、患者のコンプライアンス、食物の影響が全くないことおよび低減されたGI刺激を可能にする。

## 【0018】

本発明は、生理的pH環境でデフェラシロクスと相容性がある添加剤および界面活性剤（例えば、ポロキサマー）の独自の組合せを有する、エクジェイド（商標）（デフェラシロクス）製剤を提供する。発明された製剤は、ある特定の改良されたインビトロ特性も所有する。

## 【0019】

発明された方法は、高いデフェラシロクス充填量を可能にし、これに寄与する。約45～60重量%、好ましくは56重量%というデフェラシロクスの最終充填量を達成するために、デフェラシロクス有効成分の湿式造粒は、高い薬物充填量（40～80重量%）を用いて行われ、圧縮して腸溶性コーティング用の錠剤にされ得る。

## 【0020】

デフェラシロクスの適した用量は、フィルムコーティング錠について、90から360

10

20

30

40

50

mgまでの範囲であり、特に、90mg、180mg、360mgの単位投与量であり、スティック包装の中に詰められた顆粒製剤について、100から400mgまでの範囲であり、特に、100mg、200mg、400mgの単位投与量である。患者に投与されるデフェラシロクスの用量は、患者の体重、症状の重症度および投与されている他の任意の薬物の性質などの多数の因子によって決まる。デフェラシロクスの現在の製品は、125mg、250mgおよび500mgの3種の投薬含量で市場に出されている。本発明は、市販されているエクジェイド（商標）（デフェラシロクス）製品に一致する種々の溶出プロフィールを有する嚥下可能な（摂取可能な、経口投与可能な）デフェラシロクス錠剤を製造するための、例示的な実施形態を提供する。ヒトを対象とした臨床試験から、発明されたデフェラシロクス製剤は、先の販売されているエクジェイド（商標）（デフェラシロクス）製剤と比較して、より高いバイオアベイラビリティを実証した。それ故に、治療用量は、匹敵する薬物動態プロフィールおよび類似の治療効果を達成するために、しかるべく調整された。要約すると、発明された製剤は、より高いデフェラシロクス充填量および優れたバイオアベイラビリティを有して開発された。用量を減じることが、結局は患者のコンプライアンスを向上させる。

10

#### 【0021】

例示的な実施形態では、1種または複数種の薬学的に許容される添加剤が、デフェラシロクス分散性錠剤中に存在し、これには従来通り使用されている以下の添加剤：少なくとも1種の充填剤、例えばラクトース、エチルセルロース、微結晶性セルロース；少なくとも1種の崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリジノン、例えばCrospondone（登録商標）；少なくとも1種の結合剤、例えばポリビニルピリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース；少なくとも1種の界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー；少なくとも1種の流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；および少なくとも1種の滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムが含まれるが、これらに限定されない。

20

#### 【0022】

一実施形態では、デフェラシロクス顆粒剤およびフィルム - コーティング錠は、以下の公定添加剤：微結晶性セルロース、ポピドン、クロスポピドン、ポロキサマー188、コロイド状二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムを含む。Opadryコーティング材料（ヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコール、マクロゴール、タルクおよびFD&C青色2号/インジゴカルミンアルミニウムレーキ（C.I.7305、E132））が、フィルム - コーティング錠に使用される。上記の添加剤の中で、ポロキサマー188およびコーティング材料のみが、エクジェイドのための新規な添加剤に相当し、ラクトースおよびラウリル硫酸ナトリウムは、もはや存在しない。

30

#### 【0023】

本明細書に述べられているこれらのおよび他の薬学的に許容される添加剤ならびに手順については、本主題に関する多数の文献に言及されており、特に、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, edited by Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, LondonおよびLexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete edited by H.P. Fiedler, 4th Edition, Editor Cantor, Aulendorfおよびそれより前の版を参照のこと。

40

#### 【0024】

本発明による適した充填剤は、Avicel（商標）PH102、PH101を含むがこれらに限定されない微結晶性セルロースを含むが、これに限定されない。

#### 【0025】

本発明による適した崩壊剤は、トウモロコシデンプン、CMC - Ca、CMC - Na、微結晶性セルロース、架橋ポリビニルピロリドン（PVP）、例えばISP社から市販されている、商用名Crospondone（登録商標）、Polyp lasdone（登録商標）の下で知られており市販されているようなものまたはKollidon（登録商標）XL、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびグアーガムを含むが、これらに限

50

定されない。一実施形態では、架橋PVPは、例えばCrospondone（登録商標）が使用される。

【0026】

適した結合剤は、デンプン、例えばジャガイモ、小麦またはトウモロコシデンプン、微結晶性セルロース、例えばAvicel（登録商標）、Filtrak（登録商標）、Heweten（登録商標）またはPharmacel（登録商標）などの製品、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース-型番2910 USP、ヒプロメロースおよびポリビニルピロリドン、例えばBASFからのPovidone（登録商標）K30を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、ポリビニルピロリドンは、最も好ましくはPVP K30（商標）が使用される。

10

【0027】

本発明による適した界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、ベタイン、第4級アンモニウム塩、ポリソルベート、ソルビタンエステルおよびポロキサマーを含むが、これらに限定されない。一実施形態では、界面活性剤は、ポロキサマー、好ましくはPluronic（商標）F68グレードである。

【0028】

適した流動促進剤は、シリカ、コロイダルシリカ、例えば無水コロイダルシリカ、例えばAerosil（登録商標）200、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプンおよびタルクを含むが、これらに限定されない。好ましくは、コロイド状二酸化ケイ素が使用される。

20

【0029】

適した滑沢剤は、Mg-、Al-またはCa-ステアリン酸塩、PEG4000~8000、タルク、安息香酸ナトリウム、グリセリンモノ脂肪酸、例えば200から800ダルトンまでの分子量を有するもの、例えばモノステアリン酸グリセリル（例えばDanisco、UK）、ジベヘン酸グリセリル（例えばCompritolATO888（商標）、Gattefosse France）、グリセリルパルミトステアリン酸エステル（例えばPrecirol（商標）、Gattefosse France）、ポリオキシエチレングリコール（PEG、BASF）、水添綿実油（Lubitrab（商標）、Edward Mendell Co Inc）、ヒマシ油（Cutina（商標）HR、Henkel）を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、ステアリン酸マグネシウムが使用される。

30

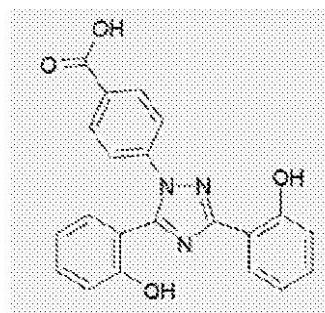
【0030】

よって、例示的な実施形態では、本発明は、ヒトもしくは動物の体において鉄などの金属の過剰を引き起こす疾患またはヒトにおいて金属の過剰によって引き起こされる疾患を治療するための錠剤であって、錠剤の総重量を基準として45重量%から60重量%までの量で存在する、式I

【0031】

【化2】

40



I

50

のエクジェイド（商標）（デフェラシロクス）またはその薬学的に許容される塩を含み、胃条件下での低減された放出および中性付近のpHでのまたは中性pHでの急速な放出を有する錠剤を提供する。

【0032】

典型的には、より急速な溶出を示す薬物製品は、ヒトを対象に試験される場合、はるかに高い曝露レベルを有する。驚いたことに、今回の場合では、より遅い放出を有するために製剤されたエクジェイド（商標）（デフェラシロクス）錠剤は、より急速な溶出速度を有するが、著しく低い曝露レベルを示し、市販されている分散性錠剤と比較すると、はるかに高いバイオアベイラビリティを示した。新規な嚥下可能な（摂取可能な、経口投与可能な）錠剤の、その崩壊時間および溶出などの特性決定は、意図された曝露レベルに到達することが独自に必要とされる。

10

【0033】

別個の実施形態では、本発明は、(a)デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩および(b)錠剤の調製に適した少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤を含むコーティング錠であって、デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩が、錠剤の総重量を基準として45重量%から60重量%までの量で存在し、任意選択で腸溶性コーティングされるコーティング錠を提供する。

【0034】

別個の実施形態では、本発明は、

(i)錠剤の総重量を基準として約10重量%~40重量%の量の、少なくとも1種の充填剤、

20

(ii)錠剤の総重量を基準として約1重量%~10重量%の量の、少なくとも1種の崩壊剤、

(iii)錠剤の総重量を基準として約1重量%~5重量%の量の、少なくとも1種の結合剤、

(iv)錠剤の総重量を基準として約0.0重量%~2重量%の量の、少なくとも1種の界面活性剤、

(v)錠剤の総重量を基準として約0.1重量%~1重量%の量の、少なくとも1種の流動促進剤、

(vi)錠剤の総重量を基準として約0.1重量%未満~2重量%の量の、少なくとも1種の滑沢剤および

30

(vii)機能性ポリマーまたは非機能性ポリマーを含むコーティングを含む、コーティングされたデフェラシロクス錠剤を提供する。

【0035】

A.湿式造粒法による錠剤の製造

一実施形態によると、本発明は、前記請求項のいずれか一項に記載の、コーティングされたデフェラシロクス錠剤の調製方法であって、

(i)デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩と少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤とを混合するステップ、

(ii)ステップ(i)で得られた混合物を、高剪断造粒機中で湿式造粒した後、乾燥し、ふるい分けして、造粒物を生成するステップ、

40

(iii)ステップ(ii)で得られた造粒物を、少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤と混合して、混合物を形成するステップ、

(iv)ステップ(iii)で得られた混合物を圧縮して、錠剤を形成するステップおよび

(v)錠剤をコーティングするステップであって、前記コーティングが、機能性ポリマーまたは非機能性ポリマーをさらに含む、ステップを含む調製方法を提供する。

【0036】

湿式造粒によって調製される、コーティングされたデフェラシロクス錠剤の製造方法を

50

示すフローチャートは、図 1 にまとめられている。

【 0 0 3 7 】

発明された方法に従って、湿式造粒ステップを、難溶性の薬物である 40 ~ 80 重量%のデフェラシロクスを使用し、結合剤として PVP K - 30 (商標) を、充填剤として Avicel (商標) PH101 を、崩壊剤としてクロスポビドンをおよび可溶化剤として SLS またはポロキサマーを用いて行う。水を造粒媒体として使用した。顆粒を、外面の添加剤、例えば、流動促進剤として Avicel (商標) PH102、クロスポビドン、Aerosil (商標) および粘着防止剤としてステアリン酸マグネシウムと混合した。最終顆粒を圧縮して錠剤にし、Acryl - EZE (商標) 93F、Eudragit (商標) ベースのポリマーを使用して、腸溶性コーティングした。錠剤は、最適な硬度、破砕性および崩壊時間を示した。図 2 に示されているように、コーティングされたデフェラシロクス錠剤の溶出プロファイルは、市販されているエクジェイド (デフェラシロクス) 錠剤と生物学的に同等である。

10

【 0 0 3 8 】

さらに、関連のある実施形態では、本発明は、完全な腸溶性コーティングを有する製剤を提供する。Opydry (登録商標) 03K19229 および Acryl - EZE (商標) を含む腸溶性コーティングを、デフェラシロクス錠剤のコアに、5 ~ 15 重量%の増量レベルで適用した。Opydry (商標) 03K19229 などのサブコーティングを加えることによって、腸溶性コーティングの有効性を高めた。完全な腸溶性の保護は、5 重量%を超える増量後に達成される。デフェラシロクス薬物放出に対する大きな影響は、2 時間の酸処理後、腸溶性コーティングされたデフェラシロクス錠剤について、全く観察されなかった。図 3 に示されているように、最初に 10 分間の遅延があることを除けば、デフェラシロクス薬物放出プロファイルは、市販されているエクジェイド (商標) (デフェラシロクス) 製品に匹敵する。

20

【 0 0 3 9 】

一般に、腸溶性コーティング錠は、小腸に到達した後に、薬物をゆっくりと放出する。しかし、本発明において、独自のポリマー、例えば PVP を、結合剤として使用することによって、いずれの著しい遅延時間もなく、薬物の急速な放出が生じる。このことは、非腸溶性分散性錠剤である参照製品と比較して、製剤の生物学的同等性を達成するのに役立つ。

30

【 0 0 4 0 】

本発明の医薬品は、所望の送達経路に応じて、例えば、錠剤、ペレット剤、顆粒剤、多粒子、ビーズ、ミニ錠剤、小球、小ビーズ、マイクロカプセル剤、ミリスフェア、ナノカプセル剤、マイクロスフェア、小プレート剤またはカプセル剤を含む、任意の適した剤形であり得る。

【 0 0 4 1 】

ある実施形態は、ペレットおよびマイクロ微粒子などの医薬品を、経口送達用のカプセル、カプレットなどに詰めることを提供する。

【 0 0 4 2 】

別の実施形態では、デフェラシロクス医薬品は、患者または介護者による使用のために、パッケージされる。例えば、医薬品は、ホイルまたは他の適したパッケージにパッケージすることができ、食品 (例えばリンゴソースおよび他の食品媒体) 中にまたは患者による消費のための飲料中に混合するのに適している。

40

【 0 0 4 3 】

B. 押出球状化を使用した多粒子の製造

別個の例示的な実施形態では、本発明は、コーティングされたデフェラシロクス錠剤の調製方法であって、

( i ) デフェラシロクスまたは薬学的に許容される塩と少なくとも 1 種の薬学的に許容される添加剤とを混合するステップ、

( i i ) ステップ ( i ) で得られた混合物を、高剪断造粒機中で湿式造粒するステップ

50

、  
 ( i i i ) ステップ ( i i ) で得られた湿式造粒物を、押出成形し、球状化するステップ、  
 ( i v ) 押出成形され、球状化されたペレットを乾燥するステップおよび  
 ( v ) ペレットをコーティングするステップ  
 を含む調製方法を提供する。

#### 【 0 0 4 4 】

よって、流動化加工処理技術または他のペレット化技術を使用する、デフェラシロクスの多粒子の製造は、以下の考慮すべき事柄を含むが、これらに限定されない。

a ) 予備湿潤：高剪断造粒機中で、薬物および A v i c e l ( 商 標 ) P H 1 0 5 の乾燥ブレンドに、水を均一に分布させる。

b ) ペレット化：予備湿潤されたブレンドを、加工処理の間にブレンドに作用する機械力および重力によって、ペレット化した。湿気（水）を絶えず適用した。ペレットが所望の粒径範囲に到達すると、少量の乾燥ブレンド（または添加剤のみ）をペレット上に組み込み、成長を止め、ペレットの表面を滑らかにした。

c ) 乾燥：ペレットの乾燥を、流動床加工処理装置中で行った。ペレットを乾燥させて、含水率を 3 重量 % 未満にした。

#### 【 0 0 4 5 】

以下の実施例は、本発明の態様を説明するものであり、本発明を限定するものではない。錠剤を調製するための配合を、以下に述べる。一態様では、錠剤は、腸溶性コーティングを利用して製剤される。

#### 【 実施例 1 】

#### 【 0 0 4 6 】

界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム（ S L S ）を含む、腸溶性コーティングされた湿式造粒によるデフェラシロクス錠剤

#### 【 0 0 4 7 】

#### 【 表 2 】

造粒	
内部相成分	重量%(範囲)
デフェラシロクス	55.97%
Avicel(商標)PH101/105	14.4%(5~25)
PVP K-30(商標)	2.25%(1~5)
クロスボビドン	2%(1~5)
SLS	0.375%(0~1)
外部相成分	重量%(範囲)
乾燥顆粒	75%
Avicel(商標)PH102	18.5%(5~25)
クロスボビドン	5%(2~10)
Aerosil(商標)	0.5範囲%(0.1~1)
ステアリン酸マグネシウム	1%(0.1~2)
サブコーティング	
Opadry(商標)03K19229	1%(0~2)
腸溶性コーティング	
Eudragit(商標)(Acryl EZE 93F)	7%(5~20)

#### 【 実施例 2 】

## 【 0 0 4 8 】

ポロキサマー（Pluronic（商標）F68グレード）を含む、腸溶性コーティングされた湿式造粒によるデフェラシロクス錠剤

## 【 0 0 4 9 】

## 【表 3】

造粒	
内部相	
成分	重量%(範囲)
デフェラシロクス	55.97%
Avicel(商標)PH101/105	14.4%(5~25)
HPMc(商標)3cps	2.25%(1~5)
クロスポビドン	2%(1~5)
Pluronic(商標)	0.375%(0~1)
外部相	
成分	重量%(範囲)
乾燥顆粒	75%
Avicel(商標)PH102	18.5%(5~25)
クロスポビドン	5%(2~10)
Aerosil(商標)	0.5範囲%(0.1~1)
ステアリン酸マグネシウム	1%(0.1~2)
サブコーティング	
Opadry(商標)03K19229	1%(0~2)
腸溶性コーティング	
Eudragit(商標)(Acryl EZE 93F)	7%(5~20)

10

20

## 【実施例 3】

## 【 0 0 5 0 】

押出 - 球状化造粒によって製造されたデフェラシロクスプレットの組成物

30

## 【 0 0 5 1 】

## 【表 4】

成分	重量%(範囲)
デフェラシロクス	60~80%
Avicel(商標)PH101/105	8~32%
PVP K-30(商標)またはHPMC(商標)3cpsまたはHPC EXF(商標)	2~5%
クロスポビドン	5%
SLS/ポロキサマー(商標)	1~2%

40

## 【 0 0 5 2 】

【表 5】

腸溶性コーティング	
Eudragit(商標)(Acryl EZE(商標)93F)	5～20%

【実施例 4】

【0053】

流動化技術によって製造されたデフェラシロクスプレットの組成物

【0054】

【表 6】

造粒成分	重量%
ICL670(商標)	70～80%
Avicel(商標)PH105	20～30%

【0055】

本発明の組成物および製造方法は、エクジェイド（デフェラシロクス）のコーティング錠を提供することによって、局所GI刺激を最小限に抑える。29.4%の薬物充填量を有する分散性エクジェイド（デフェラシロクス）錠剤と比較すると、本発明の方法および対応する本発明の改良されたデフェラシロクス製剤は、薬物充填量を増加させて、患者のコンプライアンスを向上させる、嚥下可能な（摂取可能な）デフェラシロクス錠剤を生じる。

【実施例 5】

【0056】

湿式造粒によって非機能性コーティングを使用して調製されたデフェラシロクスコーティング錠

【0057】

【表 7】

デフェラシロクス錠剤:発明された用量

変形 A				
成分	%(w/w)(範囲)	mg/648mg錠剤	mg/324mg錠剤	mg/162mg錠剤
デフェラシロクス	55.56	360.00	180.00	90.00
微結晶性セルロース PH101(商標)	15.09	97.81	48.91	24.45
微結晶性セルロース PH102(商標)	18.00	116.64	58.32	29.16
ポリビニルピロリドン K-30(商標)	2.25	14.58	7.29	3.65
クロスポビドン	7.00	45.36	22.68	11.34
Pluronic(商標)F68	0.10	0.65	0.32	0.16
Aerosil(商標)	0.50	3.24	1.62	0.81
ステアリン酸マグネシウム	1.50	9.72	4.86	2.43
総計	100.00	648.00	324.00	162.00
コーティング				
Opadry(商標)Blue	3.00	19.44	9.72	4.86
最終錠剤重量	103.00	667.44	333.72	166.86

10

20

30

40

50

【 0 0 5 8 】

【 表 8 】

発明されたデフェラシロクス小児  
用顆粒剤用量

変形A				
成分	%(w/w)	mg/720mg 錠剤	mg/360mg 錠剤	mg/180mg 錠剤
デフェラシロクス	55.56	400.00	200.00	100.00
微結晶性セルロースPH101( 商標)	15.09	108.68	54.34	27.17
微結晶性セルロースPH102( 商標)	18.00	129.60	64.80	32.40
ポリビニルピロリドンK-30( 商標)	2.25	16.20	8.10	4.05
クロスボビドン	7.00	50.40	25.20	12.60
Pluronic(商標)F68	0.10	0.72	0.36	0.18
Aerosil(商標)	0.50	3.60	1.80	0.90
ステアリン酸マグネシウム	1.50	10.80	5.40	2.70
総計	100.00	720.00	360.00	180.00

10

【 0 0 5 9 】

20

【表 9】

臨床薬物動態(PK)試験に使用されたデフェラシロクス変形の概要

材料	変形 A 量(%)	変形 B 量(%)	変形 C 量(%)
デフェラシロクス	55.56	55.56	54.08
微結晶性セルロース	15.09	14.19	13.82
クロスポビドン	7.00	7.0	6.81
ポリビニルピロリドン K30(商標)	2.25	2.25	2.19
ポロキサマー(商標)188	0.10	1.00	0.97
セルロース MKR(商 標)GRN	18.00	18.00	17.52
Aerosil(商標)	0.50	0.50	0.49
ステアリン酸マグネシ ウム	1.50	1.50	1.46
Eudragit(商標)L100-55	-	-	2.17
ヒプロメロース 5cps	-	-	0.11
水酸化ナトリウム	-	-	0.03
クエン酸トリエチル	-	-	0.28
ポリソルベート(商 標)80	-	-	0.002
モノステアリン酸グリ セロール	-	-	0.06
総重量(mg)	100.00	100.00	100.00
錠剤の性質			
工具	19×7.5 卵形	19×7.5 卵形	19×7.5 卵形
平均重量(mg)	910.24	916.22	903.62
圧縮力(kN)	25.00	25.00	25.00
平均硬度(N)	267.60	231.70	236.70
%破碎性	0.00	0.02	0.11
ディスクを用いた溶出 時間(DT、分)	3.42	5.45	6.45
平均厚さ(mm)	6.96	6.86	6.92

【 0 0 6 0 】

## 【表 10】

パイロットフェーズ用の代表的なバッチに相当するデフェラシロクス変形A製剤の顆粒サイズ

		水 (%)	水追加時間 (分)	LOD (%)	かさ密度 (g/ml)	タップ密度 (g/ml)	ふるい上の顆粒の重量(g) ふるいサイズ(mm)													
臨床用デ フエシ ロクスの バッチ	5Kg	26	7		0.49	0.65	0	7.4	17.1	10.9	14.3	7.1	10.6	9.4	23.3	100.1				
							0.00%	7.39%	17.08%	10.89%	14.29%	7.09%	10.59%	9.39%	23.2%	100.00%				
パイロッ トフェー ズ用DOE バッチ	20Kg	26	7		0.47	0.66	0	0	3.7	7.6	9.2	5.2	6.3	5.1	12.7	49.8				
							0.00%	0.00%	7.43%	15.26%	18.47%	10.44%	12.66%	10.24%	25.5%	100.00%				

【 0 0 6 1 】

臨床試験からの患者のデータは、表2にまとめられている。

【 0 0 6 2 】

## 【表 1 1】

表2.湿式造粒によって非機能性コーティングを用いて調製されたデフェラシロクス錠剤からのPK結果

	Cmax			AUC		
	A	B	C	A	B	C
0501_00001	0.906	1.239	0.112	0.891	1.339	0.276
0501_00008	1.576	1.897	1.554	1.624	1.449	1.475
0501_00013	1.347	1.516	1.046	1.433	1.785	1.305
0501_00020	0.952	1.153	1.202	0.943	1.087	1.154
0501_00023	1.727	1.225	1.765	1.567	0.974	1.574
0501_00026	0.981	1.133	1.420	0.963	0.998	1.018
0501_00027		2.293	1.122		2.477	1.015
0501_00031	1.820	2.482	1.664	2.031	3.152	2.060
0501_00035	1.778	1.517	1.672	1.246	1.015	1.249
0501_00038	1.412	1.858	1.350	1.673	2.233	1.126
0501_00049	1.714	2.233	1.467	1.929	1.525	1.752
0501_00052	1.176	1.244	1.538	1.774	1.564	1.538
0501_00053	1.057	1.340	1.091	0.894	1.269	1.138
0501_00054	0.781	0.769	0.369	0.791	0.789	0.380
0501_00055	1.652	1.326	1.380	2.039	1.094	2.672
0501_00075	1.317	1.268	1.380	1.010	1.388	1.318
0501_00088	1.604	1.580	0.921	1.552	1.452	1.075
0501_00093	1.689	1.713	1.976	1.767	1.924	1.472
0501_00104	1.827	1.556	1.519	1.489	1.360	1.495
0501_00107	1.352	1.060	0.725	1.370	1.357	0.614

10

20

## 【 0 0 6 3 】

臨床用デフェラシロクス変形 A、B および C ( 5 0 0 M G ) の溶出プロファイルは、表 3 に強調表示されている。

## 【 0 0 6 4 】

## 【表 1 2】

表3.臨床用変形A、BおよびC(500mg)の溶出データ

治療	90% CI		
	相乗平均比	最小値	最大値
A: 0.1%Pluronic(商標)を用いた 500mg 錠剤	1.38	1.18	1.62
B: 1.0%Pluronic(商標)を用いた 500mg 錠剤	1.43	1.22	1.67
C: 1.0%Pluronic(商標)+放出を改変した腸溶性コーティングを用いた 500mg 錠剤	1.15	0.99	1.35

30

40

- $C_{max}$  のデータは、AUC のデータに匹敵した。
- $T_{max}$  中央値(3~4 時間)は、すべての製剤で類似していると見られた。
- デフェラシロクス PK は、従来の販売されている市販の製剤(CV31~49%)と比較して、変形 A および変形 B については、わずかにより小さく変化し(CV23~38%)、変形 C については、わずかにより大きく変化していた(CV54~61%)。
- この試験における現在の製剤についての PK データは、先の試験からのデータと一致していた。

## 【実施例 6】

50

## 【 0 0 6 5 】

高充填量デフェラシロクス製剤について食物の影響の有無を検討する試験。

6つの臨床試験が、健常な成人ボランティアを対象として、対応する薬理試験とともに開始されている。4つの試験は終了しており、2つの試験が継続中である。変形の選択のための最初の臨床薬理試験（試験1）において、開発のために選択された錠剤変形は、先発品のバイオアベイラビリティを超えるバイオアベイラビリティを示した。開発されたデフェラシロクス製剤のAUCおよびC<sub>max</sub>は、現在の分散性錠剤（DT）と1500mgの単回用量で比較して、およそ40%高かった。それ故に、その後の臨床薬理試験は、EMA/618604/2008 Rev. 7に沿って、含量を調節した製剤（500mg DTに一致する400mg 顆粒剤および360mg FCT）を使用した。EMA/618604/2008 Rev. 7には、  
「先発品のバイオアベイラビリティを超えるバイオアベイラビリティが見られる場合には、より低い投薬含量の開発が考慮されるべきである」と記載されている。

10

## 【 0 0 6 6 】

試験2（FCTを用いたピボタル試験）および試験3（顆粒剤を用いたパイロット試験）は両方とも、100%のAUC<sub>last</sub>比を有し、完全に同等の曝露量を実証した。しかし、C<sub>max</sub>は、生物学的同等性の標準的基準を満たさなかった（表4にまとめられている）。含量を調節した両方の製剤について、その値はより高かった。

## 【 0 0 6 7 】

食物の影響に関する試験4（顆粒剤）は、水のみを摂取する空腹状態と比較して、軟食（リンゴソースまたはヨーグルト）との投与または低脂肪食との投与の総合的な同等性を示した。高脂肪食との投与後の曝露量は、AUC<sub>last</sub>について、同等性の許容域である80%～125%の限界に近付いた。

20

## 【 0 0 6 8 】

## 【表13】

表4. 開発されたデフェラシロクス製剤の薬物動態比較の概要

試験番号	N	デフェラシロクス用量 [mg](剤形)	食物	AUClast比 (90%CI)	Cmax比(90%CI)
終了済試験					
1	2	1500(F)/ 0 1500(DT)	空腹/空腹	1.38(1.179～ 1.620)	1.39(1.164～ 1.661)
2	3	1080(F)/ 2 1500(DT)	空腹/空腹	1.00(0.932～ 1.078)	1.30(1.203～ 1.400)
3	2	1200(G)/ 0 1500(DT)	空腹/空腹	1.00(0.915～ 1.099)	1.18(1.050～ 1.323)
4	2	1200(G)/	リンゴソース/	0.996(0.934～	0.972(0.891～
	4	1200(G)	水	1.063)	1.061)
		1200(G)/ 1200(G)	ヨーグルト/水	0.986(0.924～ 1.052)	0.988(0.905～ 1.077)
	2	1200(G)/	朝食/水	0.917(0.845～	0.887(0.789～
	4	1200(G)		0.995)	0.997)
		1200(G)/ 1200(G)	高脂肪の朝食/ 水	1.194(1.099～ 1.298)	0.949(0.843～ 1.069)
継続中試験(結果は2013年12月までに出る見込み)					
5		1080(F)/1080(F)	食事/空腹	TBD	TBD
6		1200(G)/ 1500(DT)	空腹/空腹	TBD	TBD

30

DT:分散性錠剤(現在の製剤);F:フィルム-コーティング錠;G:顆粒剤;N=対象数。試験3は、顆粒剤についての用量線形性(400mg/800mg/1200mgにおいて)も試験した。

同等性の許容域[0.8～1.25]の範囲外の値は、太字で強調されている

40

## 【 0 0 6 9 】

50

残りの2つの臨床薬理試験(2H2013において実施されている)は、顆粒剤についてバイオアベイラビリティの比較結果を確認することおよびFCTについて食物の影響を試験することを目指している。

#### 【0070】

新規なエクジェイド製剤は、改良された薬学的性質のためおよび組成物の変化のために、キレート療法に対する患者のケアおよび支援コンプライアンスにおいて、著しい改善を示す。これらの改善は、2歳以上の慢性鉄過剰症患者のキレート療法に対するコンプライアンス/アドヒアランスの重要性のために、良好なベネフィットリスクを提供することが期待される。

・曝露中の対象間の変動性がより少ないこと(FCTおよびDTについての試験F2102におけるCV%相乗平均:それぞれ、 $AUC_{last}$  39.2%対49.7%、 $C_{max}$  27.5%対33.4%)および実質的な食物の影響がないこと(試験4)は、新規製剤が、臨床診療において、より予測可能な用量-曝露量の関連性を得ることを示唆している。

・実質的な食物の影響がないこと(試験4)によって、食事の少なくとも30分前に、胃が空の状態で薬物を服用する必要がなくなるため、患者が、自身の1日量の投与計画において、より多くの便利さと柔軟性とを得ることができる。

・特に高齢患者および小児患者にとって、現在承認されている分散剤に代わるより味のよい代替品である(現在承認されているエクジェイドEUPIPの尺度の1つに検討された態様)。

・現在承認されているエクジェイド錠剤は、胃腸管の刺激に関係し得るラウリル硫酸ナトリウムを用いて製剤されている。現在、エクジェイドはラクトースも含有しているため、まれな遺伝的問題であるガラクトース不耐症、Lappラクターゼ欠乏症、グルコース-ガラクトース吸収不良症または重症のラクターゼ欠乏症を有する患者には推奨されない。Novartisは、新規製剤中のラクトースおよびラウリル硫酸ナトリウムを排除することによって、製品の胃腸における忍容性が向上すると考えている。このことは、最近終了した1年間の試験2209によって支持される。この試験において、現在販売されているエクジェイド製剤と同一の添加剤を含有するプラセボ群のNTDT患者が、実薬治療群に匹敵するGI有害事象率(プラセボ群について42.9%対Exjade 10mg/kg群について36.4%)を報告した。

#### 【0071】

FCT(ピボタル試験2における)および顆粒剤(パイロット試験における)の両方での $C_{max}$ の90%CIは、同等性の許容域である80%~125%の範囲内に十分に含有されているとはいえなかったが、 $C_{max}$ において観察された差異は、この革新的な薬物の新規製剤にとって臨床的に意味のあるものではない。これは、以下の論理的根拠に基づいている。

・薬物総曝露量( $AUC$ )は、デフェラシロクスの安全性および有効性を予測するカギとなるパラメータであり、鉄キレート剤のキレート化有効性は、 $AUC$ に関連していることが一般に認められている。Chirnomas et al (2009)によって公表された、デフェラシロクス35mg/kgを単回経口投与した後の24時間のPK試験において、デフェラシロクスへの不適切な応答を有する患者は、対照患者と比較して、有意に低い全身薬物曝露量を有した( $P < 0.00001$ )。 $C_{max}$ 、分布量/バイオアベイラビリティ( $Vd/F$ )および消失半減期( $t(1/2)$ )は、群間に差異はなかった。

・QT間隔( $C_{max}$ に関連する典型的な毒性)に及ぼす影響は、入念なQT試験において全く観察されなかった(2005年に原出願に併せて提出された)。その試験では、健常ボランティア(曝露量が鉄過剰患者よりも高い)は、高い $C_{max}$ レベルを得るために、最大40mg/kgまでの用量が与えられた

・200例を超える対象を用いた先の健常ボランティアの試験において、観察された $C_{max}$ 値の範囲は、新規製剤で観察された $C_{max}$ 値の範囲と一致する(下記を参照のこと)

10

20

30

40

50

・大量の安全性、有効性および曝露量のデータが、現在の製剤には存在する（詳細については下記を参照のこと）

・先に提出された、患者を対象とした試験では、悪心および頭痛などのそれほど重要でない安全性所見のみが  $T_{max}$  において留意された（詳細については下記を参照のこと）

・患者を対象とした大規模1年間の試験A2409において、薬物動態パラメータ（AUCの代用としてのC<sub>trough</sub>、C<sub>max</sub>の代用としてのC<sub>2h</sub>）を腎臓への影響と関連させるための統計分析は、クレアチニンの変化が、C<sub>max</sub>とよりもAUCとより強く相関することを示している（詳細については下記を参照のこと）

・エクジイド（商標）（デフェラシロクス）は、有効性および忍容性に基づいて用量を調節する。推奨される開始用量は、20 mg / kg / 日であり、3～6ヵ月毎に、5～10 mg / kg ずつ段階的に漸増することが推奨される。それ故に、患者は、長期間の漸増後、忍容性が確認された上で、承認されている最高用量（現在の製剤については40 mg / kg / 日）までのみ曝露される。

・実質的な食物の影響がないことは、結果的に、薬物が食事とともに服用される場合に、曝露量の増加に伴うリスクがより低くなる。現在承認されているDT製剤を用いて、高脂肪食とともに20 mg / kg が摂取された場合（商業的に販売されている製剤についての先の試験）、健常ボランティアにおいて138 μMという平均的なC<sub>max</sub>をもたらしたが、水中分散剤（試験2120）は、健常ボランティアにおいて、71 μMというより低いC<sub>max</sub>をもたらす結果となった。患者を対象とした試験A0105Fにおいて、エクジイドを高脂肪の朝食後に与えた場合、曝露量が2倍近くになった（可変の程度に）。新規な顆粒製剤では、そのような影響は、全く観察されなかった（表4）。

#### 【0072】

図7は、試験1（含量を調節していない錠剤比較）、試験2（含量を調節したFCTピボタル試験）、試験3（含量を調節した顆粒剤パイロット試験）および試験4（食物の影響を検討する顆粒剤試験）についての、カギとなる薬物動態の平均濃度（μmol / L）- 時間プロフィールの結果をまとめたものである。

#### 【0073】

試験2および試験3からの個々のC<sub>max</sub>値は、現在の商業的に販売されているDT製剤で観察された歴史的なC<sub>max</sub>値の範囲内である。図8は、（1）健常対象に20 mg / kg のデフェラシロクスDTを与える、先のCP試験、（2）試験2におけるFCT治療および（3）試験3における顆粒剤治療からのC<sub>max</sub> データを含む。

#### 【0074】

臨床データは、サラセミア、MDS、SCDおよびまれな貧血などの輸血依存性の鉄過剰症を有する1744例の患者を対象とした、経口デフェラシロクス製剤（20 mg / kg / 日）の有効性および安全性を評価する、1年間、非盲検、単一群、多施設試験から生成および分析されてきた（試験7）。試験7は、スパースPKサンプリングを使用した。有効性および安全性データに加えて、デフェラシロクスのPKデータは、患者の大きなサブグループ（約600例）において、1日目、12週目および28週目の投与前（C<sub>trough</sub>、AUCの代用）および投与後2時間（C<sub>2h</sub>、C<sub>max</sub>の代用）に収集された。図9に示されているように、試験2および試験3において、新規な高充填量デフェラシロクス製剤についての定常状態でのC<sub>max</sub>値（ノンパラメトリックな重ね合わせによるアプローチによって予測される）は、現在のDT製剤で観察される定常状態のデフェラシロクスC<sub>2h</sub>値の範囲内に存在する。注目すべきは、健常対象におけるデフェラシロクスの曝露量が、一般に鉄過剰患者におけるよりも高く、加えて、試験7におけるサンプリング時点（C<sub>2h</sub>）は、C<sub>max</sub>を低く見積もっている（デフェラシロクスのT<sub>max</sub>が、通常、投与後2時間から4時間の間に起こるため）。臨床安全性データが、C<sub>max</sub>のこの範囲内で評価されたため、新規製剤で観察されたC<sub>max</sub>が、追加の安全性の問題につながることはあり得ない。

#### 【0075】

健常ボランティアにおけるデフェラシロクスのC<sub>max</sub>値は、一般に患者におけるより

も高い。それ故に、2005年の最初の登録パッケージにおける、健常ボランティアを対象とした2つの試験を、潜在的なC<sub>max</sub>に関連する有害事象について再調査した。健常ボランティアを対象とした入念なQT試験（エクジェイドがQT間隔に及ぼす影響は見出されなかった）において、44例のボランティアが、高脂肪の朝食の消費直後にエクジェイド（商標）（デフェラシロクス40mg/kgを受けたところ、C<sub>max</sub>が最大になった。C<sub>max</sub>は、平均して256μM（134～472μMの範囲）となった。これらの対象における安全性所見は、患者の18%におけるGI症状（下痢/軟便、鼓腸および悪心）ならびにそれぞれ患者1例ずつ（2%）における頭痛および目まいに限られた。試験（果汁または水中に分散させた20mg/kgの単回用量のエクジェイド（商標）の生物学的同等性を評価するための、健常ボランティア28例を対象としたランダム化クロスオーバー試験）において、3例のHV対象が、エクジェイド摂取後2.5～5時間に、それぞれ別々の時に2回にわたって、5～30分続く軟便を報告した。

#### 【0076】

加えて、クレアチニンおよびクレアチンクリアランスの変化の新しい分析を行い、デフェラシロクスに関係する腎の変化が、最大曝露量（C<sub>max</sub>）の関数かまたは総曝露量（AUC）の関数かどうかを探った。分析には、大規模多施設試験7からのデータを使用した。この試験において、C<sub>trough</sub>（AUCの代用）およびデフェラシロクスC2h（C<sub>max</sub>の代用）は、複数の時点で収集された。両方のPKパラメータが用量に相関するとしても、以下にまとめられている分析は、腎機能の変化が、C<sub>max</sub>とよりもAUCとより密接に関連していることを示している。

#### 【0077】

試験7のデータに基づいて、定常状態でのPKパラメータ（C<sub>trough</sub>およびC2h）と血清クレアチニンとの間の関係を、対数変換したクレアチニン値（12週目および28週目における1990の観察結果）の線形混合モデルを使用し、患者を変量効果としてモデルに含めることによって検討した。対数変換後、ベースラインクレアチニン値、C2hおよびC<sub>trough</sub>を、モデルにおける予測量として含めた。表5に示されているように、はるかに高い傾き（推定値）が、log（C2h）についてよりもlog（C<sub>trough</sub>）について観察され、このことは、C2h（C<sub>max</sub>の代用）とよりも、C<sub>trough</sub>（AUCの代用）とのより高い相関関係を示していた。C<sub>max</sub>の30%増加（FCIについて観察されるような）に関して、血清クレアチニン比は1.0087（=1.3<sup>0.03287</sup>）であり、95%CIの上限は1.0127であった（他のすべての因子は一定であった）。log（C2h）およびlog（C<sub>trough</sub>）について、多重共線性を起こす可能性を、上記の統計モデルにおいて評価したところ、多重共線性の問題を全く示さなかった（分散拡大要因（VIF）=1.56および条件指数は30未満）。

#### 【0078】

#### 【表14】

表5.デフェラシロクス製剤についての血清クレアチニンの割合変化の線形混合効果モデル

パラメータ	推定値	標準誤差	T値	Pr> t	最小値	最大値
Log(ベースラインクレアチニン)	0.9593	0.01226	78.22	<0.0001	0.9391	0.9795
Log(C2h)	0.03287	0.007786	4.22	<0.0001	0.02005	0.04569
Log(C <sub>trough</sub> )	0.06504	0.004803	13.54	<0.0001	0.05713	0.07295

#### 【0079】

1日目のC2h値は、4週目のクレアチニン変化の程度を予測しなかった（N=682）。図11にまとめられているように、1日目のC2hと4週目の血清クレアチニンの割合変化との間の線形回帰の傾きは、0.03（-0.01、0.08）であり、p-値は0.22、R-2乗は0.01未満であった。

## 【 0 0 8 0 】

およそ  $20 \text{ mg/kg}$  の用量に曝露された集団におけるカイ 2 乗検定に基づいて、 $C_{2h}$  値が中央値未満であった患者（この分析では  $56.5 \mu\text{mol/L}$ ）と  $C_{2h}$  値が中央値以上であった患者との間で、血清クレアチニン増加率（ベースラインを  $33\%$  超えるまたはベースラインを  $33\%$  超え、 $ULN$  を超える）に統計学的な差はなかった（ $N = 528$ ；表 6）。1 日目の  $C_{2h}$  について、別の分類を考慮し、四分位数（ $< Q_1$ ； $Q_1 \sim <$  中央値；中央値  $\sim < Q_3$ ； $Q_3$ ）を使用して類似の分析を行い、結果は同一の結論を導いた。

## 【 0 0 8 1 】

## 【表 1 5】

10

表6.デフェラシロクス製剤についての、1日目の $C_{2h}$ 対4週目の注目すべき血清クレアチニン値の統計分析(用量範囲 $17.5 \sim 22.5 \text{ mg/kg}$ )

	1 日目の $C_{2h} <$ 中央値 ( $N=264$ );%( $N$ )	1 日目の $C_{2h} \geq$ 中央値( $N=264$ );%( $N$ )	カイ 2 乗検定 p-値
4 週目の $SCr$ 増加率 ベースラインから $>33\%$	14.39%(38)	18.56%(49)	0.197(NS)
4 週目の $SCr$ 増加率 ベースラインから $>33\%$ および $>ULN$	5.68%(15)	7.58%(20)	0.382(NS)

20

## 【 0 0 8 2 】

表 7 にまとめられているように、それぞれの  $PK$  パラメータが腎機能に及ぼす影響をさらに解明するために、順序ロジスティック回帰モデルによる共変量分析を行った。 $C_{trough}$  は、複数のカテゴリーにおいて、クレアチニークリアランス ( $CRCL$ ) の変化に強い影響を及ぼしたが、 $C_{trough}$  に合わせて調節した後、 $C_{2h}$  は、ほとんど影響を及ぼさなかった（ $p$ -値 =  $0.994$ ）。 $C_{2h}$  が  $1.3$  倍増加すると、オッズ比 ( $OR$ ) は  $0.999$  ( $0.872$ ； $1.146$ ) となった。これは、新しく発明されたデフェラシロクス製剤（現在販売されている製剤と比較して、 $AUC$  は匹敵するが、 $C_{max}$  はより高い）が、腎機能に対して、匹敵する影響を及ぼすことになることを示唆している。

30

## 【 0 0 8 3 】

この項にまとめられているすべての分析は、 $FC T$  および顆粒剤についての登録書類一式に十分に詳しく記載される。

## 【 0 0 8 4 】

【表 16】

表7.12週目のデータに基づいた順序ロジスティック回帰モデル分析の結果概要

パラメータ	推定値	標準誤差	Pr > ChiSq	PK パラメータの 2 倍増加につい ての OR*(95%CI)	PK パラメータの 30%増加につい ての OR*(95%CI)
Log(ペースライン クレアチニンクリ アランス)	-10.3474	0.6405	<0.0001		
Log(C <sub>2h</sub> )	-0.00203	0.2663	0.9939	0.999(0.695, 1.434)	0.999(0.872; 1.146)
Log(C <sub>trough</sub> )	0.9346	0.1653	<0.0001	1.911(1.527, 2.393)	1.278(1.174; 1.391)
以下の CrCl カテゴリーに基づいた応答プロフィール(順序値を含む): 1:90ml/分以上(N=766);2:60~<90ml/分(N=193);3:15~<60ml/分(N=77); *OR:オッズ比					

10

## 【0085】

## 参考文献

Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al (2007). Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. Clin Ther 29:909-917.

Chirnomas D, Smith AL, Braunstein J et al (2009): Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response. Blood 114(19): 4009-13

Mednick LM, Braunstein J, Neufeld E (2010) Oral chelation: Should it be used with young children. Pediatr Blood Cancer 55:603-605

Osborne RH, Lourenco RD, Dalton A, et al (2007). Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: A time trade-off study. Value Health 10:451-456.

20

## 【0086】

本発明は、その詳細な説明と併せて記載されているが、上述の説明は、例証するためのものであり、以下の特許請求の範囲によって定義されている本発明の範囲を限定するものではないことが理解される。他の態様、利点および改変は、特許請求の範囲内にある。

30

本発明は次の実施態様を含む。

(1) 経口投与可能な医薬品であって、前記医薬品の総重量を基準として45重量%から60重量%までの量で存在する、デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩を含み、胃条件下での低減された放出および中性付近のpHでのまたは中性pHでの急速な放出を有する医薬品。

(2) (a) デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩および (b) 医薬品の調製に適した少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤を含む経口医薬品であって、デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩が、前記医薬品の総重量を基準として45重量%から60重量%までの量で存在する、医薬品。

40

(3) 錠剤の形である、上記(1)に記載の経口投与可能な医薬品。

(4) ペレットの形または多粒子の形である、上記(1)に記載の経口投与可能な医薬品。

(5) 米国薬局方の標準的な崩壊試験によって測定して5~10分の崩壊時間を所有する錠剤の形である、上記(1)に記載の経口投与可能な医薬品。

(6) 腸溶性コーティングをさらに含む、上記(5)に記載の経口投与可能な医薬品。

(7) (i) 錠剤の総重量を基準として約10重量%~40重量%の総量の、少なくとも1種の充填剤、(ii) 錠剤の総重量を基準として約1重量%~10重量%の総量の、少

50

なくとも1種の崩壊剤、( i i i )錠剤の総重量を基準として約1重量%～5重量%の総量の、少なくとも1種の結合剤、( i v )錠剤の総重量を基準として約0.0重量%～2重量%の総量の、少なくとも1種の界面活性剤、( v )錠剤の総重量を基準として約0.1重量%～1重量%の総量の、少なくとも1種の流動促進剤、( v i )錠剤の総重量を基準として約0.1重量%未満～2重量%の総量の、少なくとも1種の滑沢剤および( v i i )機能性ポリマーまたは非機能性ポリマーをさらに含むコーティングをさらに含む、上記( 1 )に記載の経口投与可能な医薬品。

( 8 )前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポロキサマーから選択される、上記( 7 )に記載の医薬品。

( 9 )前記界面活性剤が、ポロキサマーPluronic(商標)F68グレードである、上記( 8 )に記載の医薬品。

( 10 )さらにシールコーティングされており、前記シールコーティングが、Opadry(商標)03K19229 1%(0～2%)である、上記( 7 )に記載の医薬品。

( 11 )腸溶性コーティングを含み、前記腸溶性コーティングが、Eudragit(商標)(Acryl EZE(商標)93F)7%(5～20%)から選択される、上記( 7 )に記載の医薬品。

( 12 )デフェラシロクスを、その遊離酸の形で、約50mg～600mgの量で含有する、上記( 1 )から( 11 )のいずれか一項に記載の医薬品。

( 13 )錠剤、顆粒剤、ペレットまたは多粒子の形の、上記( 3 )に記載のデフェラシロクス医薬品を製造する方法であって、( i )デフェラシロクスと少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤とを混合するステップ、( i i )ステップ( i )で得られた混合物を、高剪断造粒機中で湿式造粒した後、乾燥し、ふるい分けして、造粒物を生成するステップ、( i i i )ステップ( i i )で得られた造粒物を、少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤と混合して、混合物を形成するステップ、( i v )ステップ( i i i )で得られた混合物を圧縮して、錠剤を形成するステップ、および( v )錠剤をコーティングするステップを含む方法。

( 14 )コーティングされたデフェラシロクス錠剤の調製方法であって、( i )デフェラシロクスまたは薬学的に許容される塩と少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤とを混合するステップ、( i i )ステップ( i )で得られた混合物を、高剪断造粒機中で湿式造粒するステップ、( i i i )ステップ( i i )で得られた湿式造粒物を、押出成形し、球状化するステップ、( i v )押出成形され、球状化されたペレットを乾燥するステップおよび( v )ペレットをコーティングするステップを含む方法。

( 15 )ヒトもしくは動物の体において金属の過剰を引き起こす疾患またはヒトもしくは動物の体において金属の過剰によって引き起こされる疾患を治療する方法であって、約50mg～約600mgのデフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩を含む、上記( 1 )に記載の医薬品を投与するステップを含む方法。

( 16 )前記金属が鉄である、上記( 15 )に記載の方法。

( 17 ) [表7]に記載の特定の剤形である、経口投与可能な錠剤。

( 18 ) [表8]に記載の特定の小児用剤形としての、経口投与可能なペレット。

( 19 )複数のデフェラシロクスペレットまたは多粒子を含む経口投与可能な医薬品であって、前記各ペレットまたは多粒子が、デフェラシロクスまたはその薬学的に許容される塩を含み、前記医薬品の総重量を基準として45重量%から60重量%までの量で存在し、胃条件下での低減された放出および中性付近のpHでのまたは中性pHでの急速な放出を有する医薬品。

( 20 )遊離のデフェラシロクスの重量を基準として、約50mg～約600mgのデフェラシロクスを含む、上記( 19 )に記載の経口投与可能な医薬品。

( 21 )前記複数のペレットまたは多粒子が、カプセル中に含まれる、上記( 20 )に記載の経口投与可能な医薬品。

( 22 )デフェラシロクスの充填量が、分散性デフェラシロクス錠剤製剤と比較して、湿式造粒または押出球状化を使用して増加されたものである、上記( 1 )に記載の経口投与

10

20

30

40

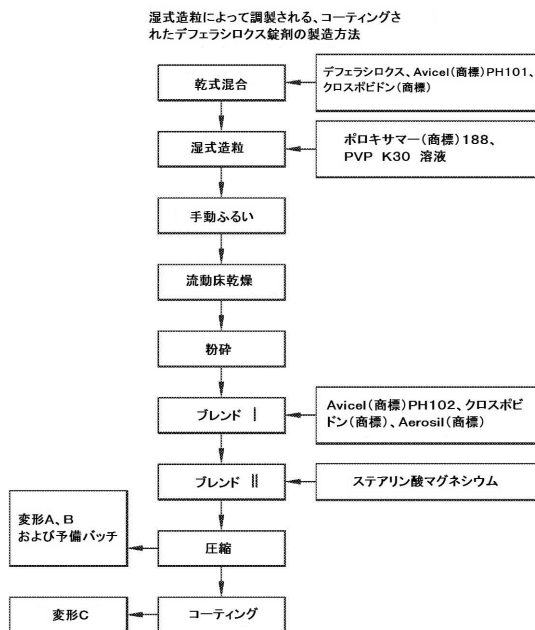
50

可能な医薬品。

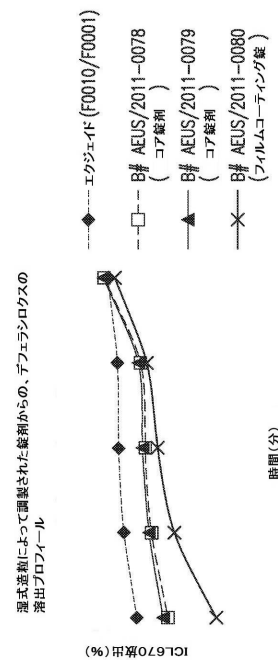
( 2 3 ) デフェラシロクスのバイオアベイラビリティーが、分散性デフェラシロクス錠剤製剤と比較して、湿式造粒または押出球状化を使用して増強されたものである、上記 ( 1 ) または ( 9 ) に記載の経口投与可能な医薬品。

( 2 4 ) 減じられたデフェラシロクスの投与量が、より高い投与量の分散性デフェラシロクス錠剤製剤と類似の治療有効性を達成するものである、上記 ( 2 3 ) に記載の経口投与可能な医薬品。

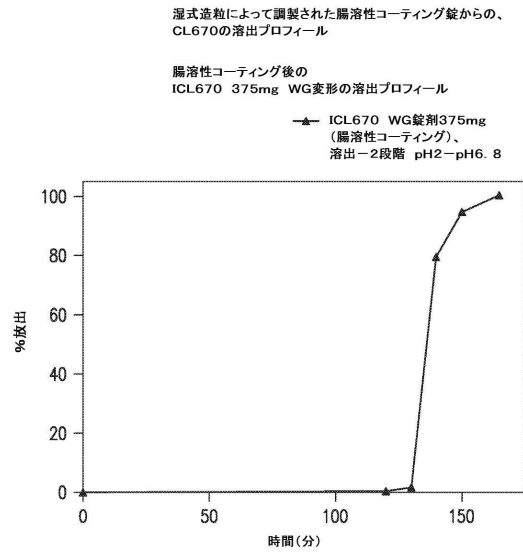
【 図 1 】



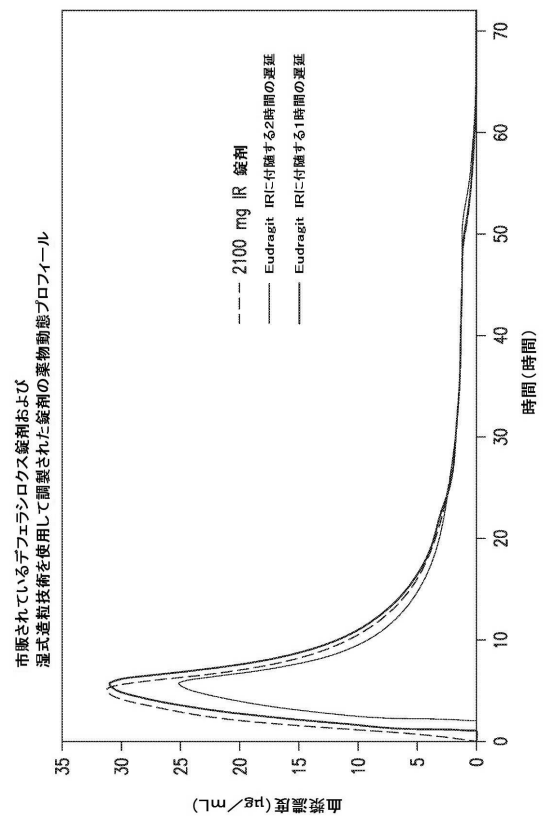
【 図 2 】



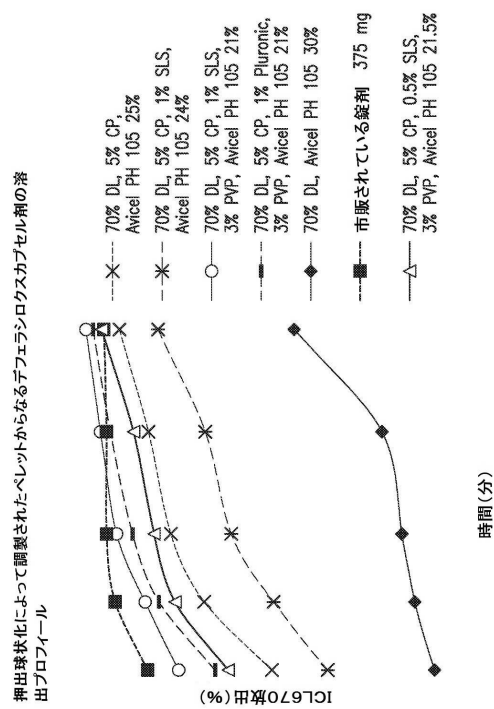
【図 3】



【図 4】

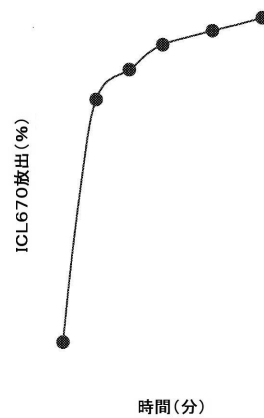


【図 5】

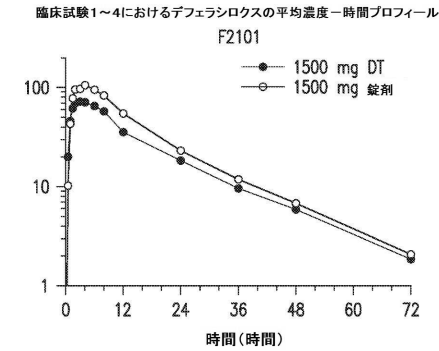


【図 6】

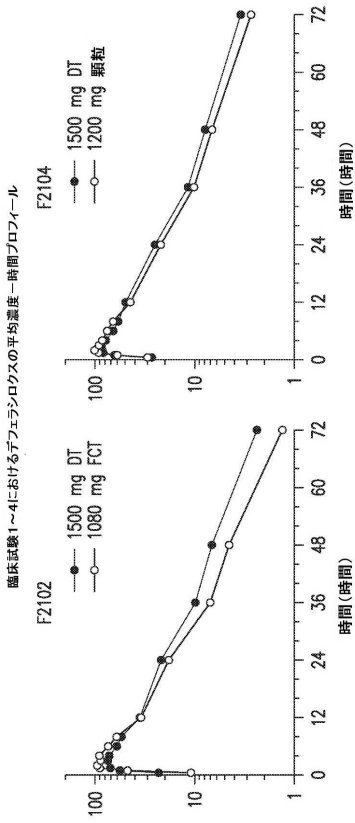
押出球状化によって調製された腸溶性コーティングベレットからなるデ  
フェラシロクスカプセル剤の溶出プロフィール



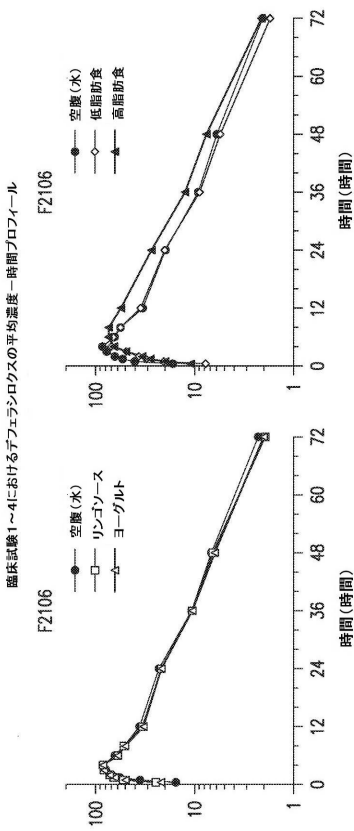
【図 7 A】



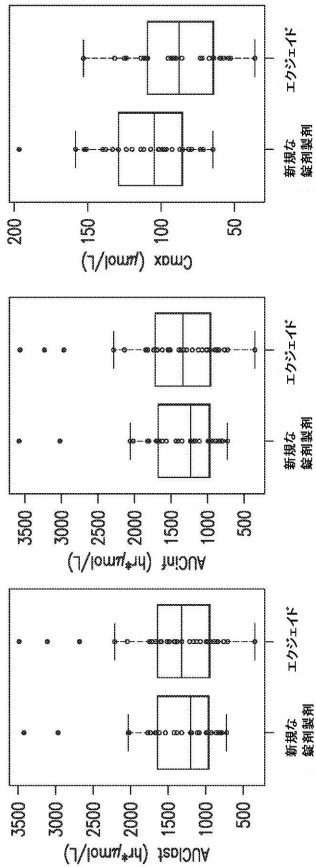
【図 7 B】



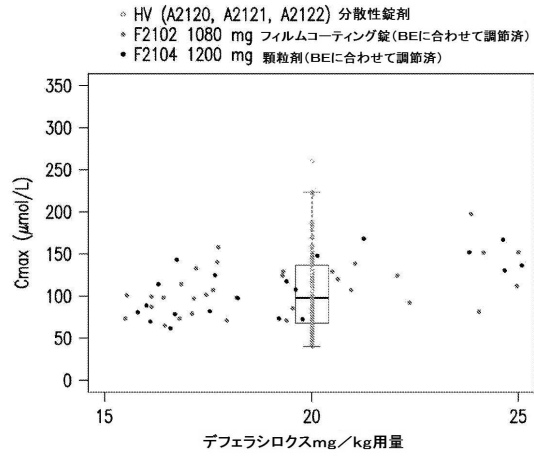
【図 7 C】



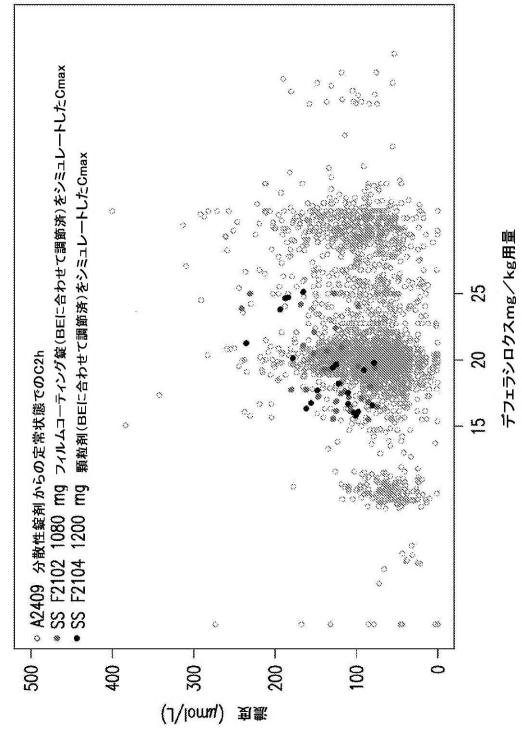
【図 8】



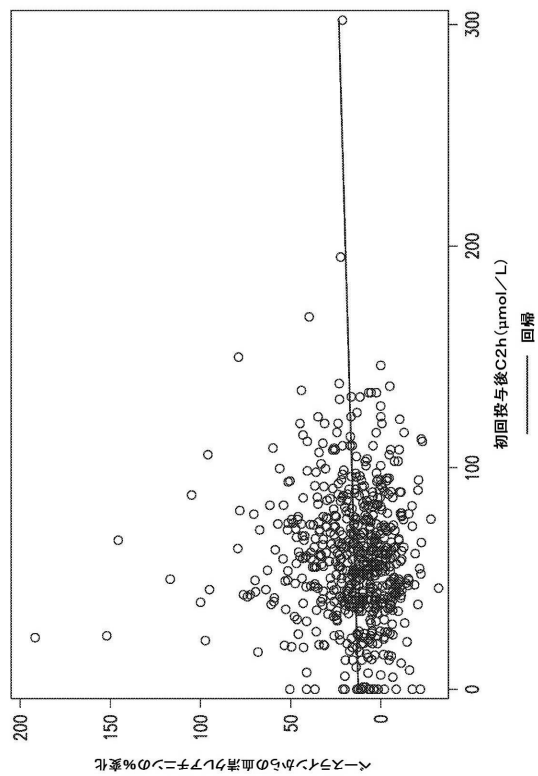
【図 9】



【図 10】



【図 11】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10

(72)発明者 ゴーシュ, インドラジット  
 アメリカ合衆国 07936 - 1080 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘ  
 ルス ブラザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション内

(72)発明者 ツァン, ジア - アイ  
 アメリカ合衆国 07936 - 1080 ニュージャージー州, イースト ハノーバー, ワン ヘ  
 ルス ブラザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション内

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 特表2007 - 532509 (JP, A)  
 特表2000 - 507601 (JP, A)  
 国際公開第2012 / 042224 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 4196  
 A 6 1 K 9 / 16  
 A 6 1 K 47 / 10  
 A 6 1 K 47 / 20  
 A 6 1 K 47 / 26  
 A 6 1 K 47 / 32  
 A 6 1 K 47 / 38  
 A 6 1 P 3 / 12  
 JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)  
 CPlus / REGISTRY (STN)