(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0098267
(43) 공개일자 2023년07월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4152 (2006.01) *A61P 21/04* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 39/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4152 (2013.01)
A61P 21/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7017986
(22) 출원일자(국제) 2021년11월12일
심사청구일자 2023년05월26일
(85) 번역문제출일자 2023년05월26일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/041673
(87) 국제공개번호 WO 2022/102737
국제공개일자 2022년05월19일
(30) 우선권주장
JP-P-2020-188514 2020년11월12일 일본(JP)

(71) 출원인
미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3쵸메 2방 10고
(72) 발명자
시미즈 히데토시
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3쵸메 2방 10고 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 나이
나카마루 요시노부
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3쵸메 2방 10고 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 나이
니시무라 유키코
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3쵸메 2방 10고 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 나이
(74) 대리인
특허법인코리아나

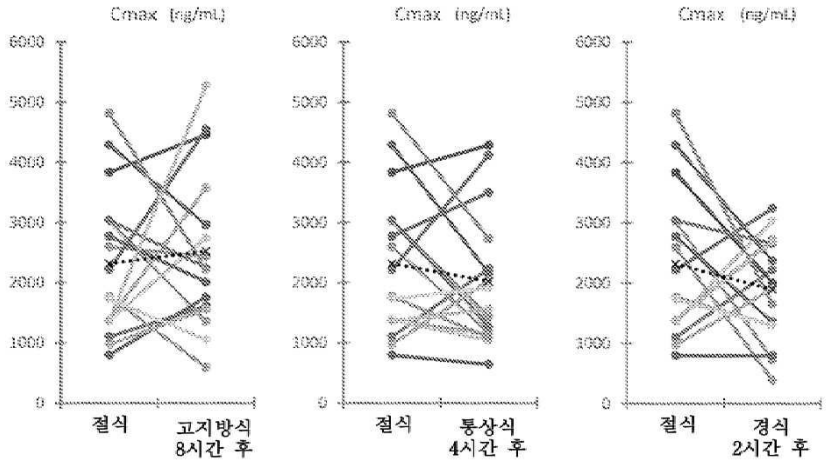
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **에다라본 경구 투여용 의약 조성물 및 그의 투여 방법**

(57) 요 약

경구 투여나 그에 준하는 투여에서의 에다라본을 유효 성분으로 하는 의약 조성물을 제공한다. 본 발명의 의약 조성물은 에다라본을 유효 성분으로서 함유하며, 이하 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제1 시간 간격: 1) 고지방식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 8시간 이상, 2) 통상식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 4시간 이상, 3) 경식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 2시간 이상을 두고, 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여하는 것을 특징으로 한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 39/06 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

에다라본을 유효 성분으로서 함유하며, 이하 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제1 시간 간격:

1) 고지방식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 8시간 이상

2) 통상식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 4시간 이상

3) 경식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 2시간 이상

을 두고, 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여하는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 에다라본 투여로부터 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격이 30분 이상인, 의약 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 에다라본 투여로부터 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격이 1시간 이상인, 의약 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여용인, 의약 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 위내 투여용인, 의약 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위내 투여가 튜브에 의한 투여인, 의약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 튜브가 위루 카테터인, 의약 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 튜브가 경비위 카테터인, 의약 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 산화 스트레스 질환을 치료하기 위한, 의약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 산화 스트레스 질환이 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 척수 소뇌 변성증, 근디스트로피, 알츠하이머병, 뇌경색, 다발성 경화증, 전신성 강피증 및 구내염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환인, 의약 조성물.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 산화 스트레스 질환이 근위축성 측색 경화증인, 의약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 시간 간격이 간헐 투여 또는 매일 투여의 투약 기간 중의 시간 간격인, 의약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 1회당 투여량이 에다라본 90~120 ㎎인, 의약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 1회당 투여량이 에다라본 90~105 ㎎인, 의약 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 1일당 투여 횟수가 1회이며, 1회당 투여량이 에다라본 105 ㎎인, 의약 조성물.

청구항 16

에다라본을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 이하 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제1 시간 간격:

1) 고지방식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 8시간 이상

2) 통상식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 4시간 이상

3) 경식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 2시간 이상

을 두고, 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여하는 것을 특징으로 하는 에다라본 함유 의약 조성물의 투여 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 의약 조성물의 투여로부터 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 30분 이상으로 하는, 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 의약 조성물의 투여로부터 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 1시간 이상으로 하는, 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약 조성물을 경구 투여하는, 방법.

청구항 20

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약 조성물을 위내 투여하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 위내 투여가 튜브에 의한 투여인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 튜브가 위루 카테터인, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 튜브가 경비위 카테터인, 방법.

청구항 24

제16항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 산화 스트레스 질환을 치료하기 위해 상기 의약 조성물을 투여하

는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 산화 스트레스 질환이 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 척수 소뇌 변성증, 근디스트로피, 알츠하이머병, 뇌경색, 다발성 경화증, 전신성 강피증 및 구내염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환인, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 산화 스트레스 질환이 근위축성 측색 경화증인, 방법.

청구항 27

제16항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약 조성물의 투여가 간헐 투여 또는 매일 투여를 포함하며,

상기 간헐 투여 또는 매일 투여의 투약 기간 중에서, 상기 제1 시간 간격으로 상기 의약 조성물을 투여하는, 방법.

청구항 28

제16항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약 조성물의 1회당 투여량이 에다라본 90~120 mg인, 방법.

청구항 29

제16항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약 조성물의 1회당 투여량이 에다라본 90~105 mg인, 방법.

청구항 30

제16항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약 조성물의 1일당 투여 횟수가 1회이며, 상기 의약 조성물의 1회당 투여량이 에다라본 105 mg인, 방법.

발명의 설명

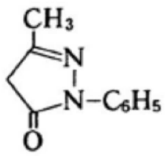
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 경구 투여 또는 위내 투여용의 에다라본(edaravone)을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물 및 그의 투여 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 에다라본(edaravone)이란, 하기 식으로 표시되는 3-메틸-1-페닐-2-피라졸린-5-온이며, 근위축성 측색 경화증(ALS) 등의 산화 스트레스 질환에 대한 치료제나, 뇌 기능 정상화제로서의 의약 용도가 알려져 있다(특허문헌 1 및 2).

[0003] [화 1]



[0004]

[0005] ALS는 손의 힘 빠짐, 손가락의 운동 장애 및 상지(上肢)의 섬유속 연축 등의 초기 증상부터, 근 위축, 근력 저하, 구마비(bulbar palsy) 및 근육의 섬유속 연축 등을 경유하여, 호흡 부전에 이르는 난치병이다. ALS는 발증 부위에 따라 상지형, 구형, 하지형 및 혼합형으로 나뉘며, 어느 형태든 증상의 진행과 함께 전신의 근군(muscle group)이 침범된다. ALS의 병인은 아직 충분히 해명되어 있지 않으나, 주된 병인으로서, (1) 자가면역설(Ca 채널에 대한 자가항체의 출현), (2) 흥분성 아미노산 과잉 및 중독설(세포 외 글루탐산의 증가와 글루탐산의 운반

장애), (3) 산화적 스트레스 장애설(Cu/Zn superoxide dismutase(SOD) 유전자 이상과 프리 라디칼에 의한 신경세포 장애), (4) 세포 골격 장애설(운동 신경 세포에의 neurofilament의 축적 및 봉입체의 출현), (5) 신경 영양 인자의 결손 등이 가설로서 제창되고 있다.

[0006] 현재, 에다라본은 대표적인 예가 ALS 치료제로서의 사용이지만, 이 용도에 있어서 제공되고 있는 형태는 주사제뿐이다. 이 때문에, 환자 및 간호자의 부담이 보다 적고, QOL상 바람직한 경구제의 제공이 요망되고 있다. 이에, 에다라본의 경구제는 임상 시험 등을 통해 개발이 진행되고 있다(특허문헌 3).

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 일본 특허공고공보 제(평)5-31523호

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 일본 특허공보 제3758164호

(특허문헌 0003) 특허문헌 3: WO2020/091036호

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Pharmaceutical Research, Vol. 22, No. 1, 11-23, 2005

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 한편, 일반적으로 산화 스트레스 질환의 치료제와 관련해서는, 동일한 약제라도, 투여 방법의 차이에 따라 약제의 효과를 유효하게 발휘할 수 있는 조건은 상이한 경우가 있다. 그리고, 에다라본의 경구제와 관련해서는 여전히 개발 도중에 있으며, 주사제와 동일한 효과를 발휘할 수 있는 조건은 밝혀지지 않았다.

[0010] 이에, 본 발명은 경구 투여 및 그에 준하는 투여에서의 에다라본을 유효 성분으로 하는 의약 조성물의 제공을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 의약 조성물은 에다라본을 유효 성분으로서 함유하며, 이하 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제1 시간 간격:

[0012] 1) 고지방식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 8시간 이상

[0013] 2) 통상식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 4시간 이상

[0014] 3) 경식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 2시간 이상

[0015] 을 두고, 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여하는 것을 특징으로 한다.

[0016] 본 발명의 에다라본 함유 의약 조성물의 투여 방법은 에다라본을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 이하 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제1 시간 간격:

[0017] 1) 고지방식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 8시간 이상

[0018] 2) 통상식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 4시간 이상

[0019] 3) 경식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 2시간 이상

[0020] 을 두고, 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여하는 것을 특징으로 한다.

[0021] 본 발명자들은 이하와 같은 경위에 의해 본 발명을 발견하기에 이르렀다. 아울러, 이들 기재는 본 발명을 특별히 제한하는 것은 아니다.

[0022] 음식-약물 상호 작용은 약물의 안전성과 유효성에 큰 영향을 미치는 경우가 있다. 예를 들어, 약물을 식사와 함께 투여함으로써, 약물의 전신 흡수가 증가해 약물 동태가 변화하여, 유효성이 개선되는 경우 및 부작용의 발현율이 높아지는 경우가 있다. 또한, 약물의 전신 흡수가 저하되어, 유효성이 저하되는 경우도 있다.

[0023] 한편, Wu들은 BCS 클래스 1로 분류되는 high solubility 및 high permeability를 나타내는 약제가, 경구 투여했을 때 식사 섭취에 의한 생체이용률(bioavailability) 등의 약물 동태에 대한 영향이 적다고 보고하고 있다(비특허문헌 1).

[0024] 본 발명자들은 에다라본은 1 g을 녹이는데 필요한 물의 양이 500 mL이며(라디컷(RADICUT) 의약품 인터뷰 폼(2017년 6월 개정(제20판)), 105 mg의 에다라본을 녹이는데 필요한 물의 양이 52.5 mL로 산출되기 때문에, 에다라본은 high solubility의 화합물로 자리매김되는 것을 확인하였다. 또한, 발명자들은 후술하는 실시예 3에서 나타내는 Caco-2 세포를 이용한 막 투과성 시험의 결과로부터, 에다라본은 high permeability의 화합물로 자리매김되는 것도 확인하였다. 따라서, 에다라본은 Wu들의 상기 보고에서의 high solubility 및 high permeability로 자리매김되는 BCS 클래스 1의 약제인 것으로 생각된다. 이 때문에, 에다라본은 식사 섭취에 의한 약물 동태에 대한 영향이 없는 화합물이라는 추측에 도달하였다.

[0025] 그러나, 그럼에도 불구하고, 후술하는 실시예에 나타내는 바와 같이, 투여 전의 식사 섭취가 에다라본의 약물 동태에 영향을 미치는 것이 밝혀졌다. 이에, 본 발명자들이 더욱 예의 검토를 수행한 결과, 식사의 유무뿐만 아니라, 식사의 종류에 의해서도 에다라본의 약물 동태에 대한 영향에 차이가 있다는 것, 또한 식사의 종류별로 적합한 투여 타이밍이 있다는 것을 새롭게 밝혀내고, 본 발명을 완성시키기에 이르렀다.

발명의 효과

[0026] 본 발명에 따르면, 식사의 종류별로 식후부터 투여까지의 제1 시간 간격을 최적화할 수 있기 때문에, 에다라본의 투여가 경구 투여 및 위내 투여 중 어느 것이어도, 예를 들어 식사에 의한 생체이용률 등의 약물 동태에 대한 영향을 회피할 수 있다. 이 때문에, 종래의 투여 방법인 정맥에의 주사제와 마찬가지로, 본 발명의 의약 조성물은 경구 투여를 위한 투여제(이하, 경구제라고도 한다) 또는 위내 투여를 위한 투여제(이하, 위내 투여제라고도 한다)로서, 산화 스트레스 질환에 대한 우수한 치료 효과를 발휘할 수 있다. 또한, 본 발명의 의약 조성물은 경구 투여 또는 위내 투여가 가능하기 때문에, 환자 및 간호자의 부담을 보다 저감할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 에다라본 경구제 투여 후의 Cmax에 대해, 절식 투여군, 고지방식 섭취 8시간 후의 투여군, 통상식 섭취 4시간 후의 투여군, 및 경식 섭취 2시간 후의 투여군의 사이에서 비교한 스파게티 플롯(Spaghetti plot)을 나타낸다. 동그라미 및 실선이 개별값, 엑스 및 점선이 평균값을 나타낸다.

도 2는 에다라본 경구제 투여 후의 $AUC_{0\text{-}1h}$ 및 $AUC_{1h\text{-}\infty}$에 대해, 투여 1시간 후의 고지방식 섭취군과 절식하 투여군의 사이에서 비교한 스파게티 플롯을 나타낸다. 동그라미 및 실선이 개별값, 엑스 및 점선이 평균값을 나타낸다.

도 3은 에다라본 경구제 투여 후의 $AUC_{0\text{-}\infty}$ 및 Cmax에 대해, 상자 수염 그림(시험 #9) 및 개별 플롯(시험 #5, #6, #9)을 나타낸다. 동그라미가 개별값, 엑스가 평균값을 나타낸다. 상자 수염 그림에서, 수염의 상하가 최대값 및 최소값을 나타내고, 상자의 상한, 중앙, 하한에 의해 각각 25, 50, 75 퍼센타일값을 나타낸다.

도 4는 $AUC_{0\text{-}\infty}$ 대 에다라본 용량의 개별값 플롯 및 4 파라미터 로지스틱 모델에 의해 회귀한 곡선을 나타낸다. 시험 #7에서의 개별값을 동그라미로 나타내고, 시험 #8에서의 개별값을 사각으로 나타낸다. 정맥 내 투여 시의 에다라본의 $AUC_{0\text{-}\infty}$는 60 mg/60 min 투여 시의 값을 이용하여 점선으로 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명의 어느 태양은 이하와 같다.

[0029] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 에다라본 투여로부터 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격이 30분 이상이다.

[0030] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 에다라본 투여로부터 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격이 1시간 이상이

다.

[0031] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 경구 투여용이다.

[0032] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 위내 투여용이다.

[0033] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 상기 위내 투여가 튜브에 의한 투여이다.

[0034] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 상기 튜브가 위루(gastric fistular) 카테터 또는 경비위 카테터이다.

[0035] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 산화 스트레스 질환을 치료하기 위한 의약 조성물이다.

[0036] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 상기 산화 스트레스 질환이 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 척수 소뇌 변성증, 근디스트로피, 알츠하이머병, 뇌경색, 다발성 경화증, 전신성 강피증 및 구내염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환이다.

[0037] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 상기 산화 스트레스 질환이 근위축성 측색 경화증이다.

[0038] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 상기 제1 시간 간격이 간헐 투여 또는 매일 투여의 투약 기간 중의 시간 간격이다.

[0039] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 1회당 투여량이 에다라본 90~120 mg이다.

[0040] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 1회당 투여량이 에다라본 90~105 mg이다.

[0041] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 1일당 투여 횟수가 1회이고, 1회당 투여량이 에다라본 105 mg이다.

[0042] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 의약 조성물의 투여로부터 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 30분 이상으로 한다.

[0043] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 에다라본 투여로부터 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 1시간 이상으로 한다.

[0044] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 의약 조성물을 경구 투여한다.

[0045] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 의약 조성물을 위내 투여한다.

[0046] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 위내 투여가 튜브에 의한 투여이다.

[0047] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 튜브가 위루 카테터 또는 경비위 카테터에 의한 투여이다.

[0048] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 산화 스트레스 질환을 치료하기 위해 상기 의약 조성물을 투여한다.

[0049] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 산화 스트레스 질환이 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 척수 소뇌 변성증, 근디스트로피, 알츠하이머병, 뇌경색, 다발성 경화증, 전신성 강피증 및 구내염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환이다.

[0050] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 산화 스트레스 질환이 근위축성 측색 경화증이다.

[0051] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 의약 조성물의 투여가 간헐 투여 또는 매일 투여를 포함하며, 상기 간헐 투여 또는 매일 투여의 투약 기간 중에 상기 제1 시간 간격으로 상기 의약 조성물을 투여한다.

[0052] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 의약 조성물의 1회당 투여량이 에다라본 90~120 mg이다.

[0053] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 의약 조성물의 1회당 투여량이 에다라본 90~105 mg이다.

[0054] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은, 예를 들어 상기 의약 조성물의 1일당 투여 횟수가 1회이고, 상기 의약 조성물의 1회당 투여량이 에다라본 105 mg이다.

[0055] 이하, 본 발명에 대해 구체적인 예를 들어 설명하지만, 이들 예시로는 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 의약 조성물은 본 발명의 투여 방법에 사용할 수 있으며, 본 발명의 의약 조성물에 관한 기재 및 본 발명의 투여 방법에 관한 기재는 각각 서로 원용할 수 있다.

[0056] 본 발명에 있어서, 「제1 시간 간격」이란, 식사의 섭취로부터 투여까지의 시간을 의미하며, 예를 들어 「투여

전 시간 간격」 또는 「식후/투여 전 시간 간격」이라고 바꾸어 말할 수 있으며, 「제2 시간 간격」이란, 투여로부터 식사의 섭취까지의 시간을 의미하며, 「투여 후 시간 간격」 또는 「투여 후/식전 시간 간격」이라고 바꾸어 말할 수 있다. 「제1 시간 간격」 및 「제2 시간 간격」에서의 제1 및 제2의 표기는 투여 전과 투여 후의 2종류의 시간 간격을 형식적으로 구별하기 위한 표기이며, 예를 들어 순서를 한정하는 것은 아니다.

[0057] 본 발명의 의약 조성물 및 본 발명의 투여 방법은 전술한 바와 같이, 식사의 종류에 따라 상기 1)~3) 중 어느 제1 시간 간격으로 식후에 투여한다고 하는 투여 타이밍의 조건이 특징이며, 그 외 조건 및 공정은 특별히 제한되지 않는다. 구체적으로, 본 발명의 효과, 즉 식사에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향을 회피한다고 하는 우수한 효과는 상기 투여 타이밍에 의한 것이다. 이 때문에, 예를 들어 본 발명의 의약 조성물에서의 에다라본 함유량 및 조성은 특별히 제한되지 않는다. 본 발명에 있어서, 식사의 종류는 예를 들어 칼로리를 기초로 분류할 수 있다.

[0058] 본 명세서에 있어서, 「경구 투여」란, 약제를 입으로부터 투여하는 것을 의미하고, 「위내 투여」란, 약제를 위에 직접 투여하는 것을 의미한다. 그리고, 본 발명의 의약 조성물은 이러한 경구 투여 또는 위내 투여에 사용하는 의약 조성물이다. 본 발명의 의약 조성물의 사용에 있어서, 또한 본 발명의 투약 방법에 있어서, 예를 들어 경구 투여 또는 위내 투여에 장치 또는 디바이스 등을 사용하는 경우, 그의 종류는 특별히 제한되지 않는다. 위내 투여의 경우, 예를 들어 피딩 튜브(Feeding Tube)(이하, 경관 영양 튜브, 영양 튜브, 또는 피드 튜브라고 칭하는 경우가 있다) 등의 튜브를 사용할 수 있으며, 상기 튜브는 예를 들어 카테터라고도 한다. 상기 튜브에 의한 위내 투여는 예를 들어 경관 투여 또는 위내 경관 투여라고도 한다. 위내 투여는 예를 들어 위루를 통한 투여, 경비위 투여 등을 들 수 있다. 상기 위루를 통한 투여는 예를 들어 복부의 표면에 위로 직접 영양을 보내기 위한 구멍을 뚫고(위루를 조설(造設)하고), 상기 구멍(위루)에 상기 튜브를 통과시켜, 약제를 위의 내부에 직접 투여하는 방법이다. 상기 위루를 통한 투여에 사용하는 튜브는 예를 들어 위루 카테터(이하, 위루 튜브, 영양 튜브, 영양용 접속 튜브, 접속 튜브, Percutaneous Endoscopic Gastrostomy(PEG) 카테터, 또는 Percutaneous Endoscopic Gastrostomy(PEG) 튜브라고 칭하는 경우가 있다) 등을 들 수 있다. 또한, 상기 경비위 투여는 예를 들어 코로부터 위의 내부에 튜브를 통과시켜, 약제를 직접 위의 내부에 투여하는 방법이다. 상기 경비위 투여에 사용하는 튜브는 예를 들어 경비위 카테터(이하, 경비위관, 경비 영양 튜브, 비강 존데, 비강 튜브, 경비 튜브, 영양 카테터, 경비 영양 카테터, 위관 카테터, 위 카테터, 또는 Nasopharyngeal Gastric(NG) 튜브라고 칭하는 경우가 있다) 등을 들 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은 상기 튜브에 의한 위내 투여에 사용하는 경우, 예를 들어 「경관용제」라고도 한다.

[0059] 본 발명의 의약 조성물은 전술한 바와 같이, 에다라본을 유효 성분으로서 함유하고, 식사의 종류별로, 상기 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 최적의 제1 시간 간격을 두고 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여하는 것을 특징으로 한다.

[0060] 본 발명의 의약 조성물의 조성은 유효 성분으로서 에다라본을 함유하면 무방하며, 그 외 구성은 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 유효 성분만을 포함할 수도 있고, 유효 성분과 그 외 첨가제를 포함할 수도 있다. 상기 유효 성분은 예를 들어 에다라본만일 수도 있고, 에다라본과 그 이외의 약제의 병용일 수도 있다. 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 에다라본의 형태는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 입자상(이하, 에다라본 입자라고도 한다)을 들 수 있다. 상기 그 외 첨가제로서는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 자당 지방산 에스테르 등의 분산제, 잔탄검, 트라가칸트 분말 등의 증점제, 소르비톨 등의 감미제, 아황산 수소 나트륨, L-시스테인 염산염 등의 안정화제, 인산, 아세트산, 수산화나트륨 등의 pH 조절제, 시메티콘 에멀젼 등의 소포제, 포도당, 전분 등의 부형제, 용매, 향료 등을 들 수 있다. 상기 용매는 예를 들어 물, 완충액, 생리 식염수 등의 수성 용매, 올리브유 등의 유성 용매 등을 들 수 있다.

[0061] 본 발명의 의약 조성물의 구체적인 예로서는, 예를 들어 에다라본 입자, 분산제 및 물을 포함하는 현탁제를 들 수 있다. 상기 현탁제는 예를 들어 경구 투여용 에다라본 현탁제(이하, 「에다라본 경구제」라고 칭하는 경우가 있다) 또는 위내 투여용 에다라본 현탁제(이하, 「에다라본 위내 투여제」라고 칭하는 경우가 있다)라고도 한다. 이하, 본 발명의 의약 조성물에 대해, 경구제는 위내 투여제라고 바꾸어 읽을 수 있으며, 위내 투여제는 경구제라고 바꾸어 읽을 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은 전술한 바와 같이 투여 타이밍이 특징이며, 그의 조성은 제한되지 않는다. 이 때문에, 본 발명의 의약 조성물의 조성의 상세는 예를 들어 WO2020/091036호에 기재되어 있는 내용을 원용할 수 있으며, 또한 WO2020/091036호에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물의 투여 대상은 예를 들어 인간, 비인간 동물이며, 인간이 바람직하다. 비인간 동물은 예를 들어 마우스, 랫트, 토끼, 말 등이다.

[0062] 본 발명의 의약 조성물의 형상은 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 형상, 위내 투여에 적합한 형상, 또는 경구 투여 및 위내 투여에 둘다 적용 가능한 형상으로 할 수 있다. 상기 형상은 예를 들어 액체, 겔, 고체 등이다. 액체의 경우, 예를 들어 액제, 현탁제 등이며, 겔의 경우, 예를 들어 젤리제 등이며, 고체의 경우, 예를 들어 정제, 캡슐제, 산제, 세립제, 과립제 등을 예시할 수 있다. 본 발명에 있어서, 바람직한 형상은 액체이며, 그 중에서도 현탁제가 바람직하다.

[0063] 본 발명의 의약 조성물의 실시형태로서는, 예를 들어 이하에 예시하는 (1)~(5)의 조성을 들 수 있으며, 바람직하게는 (1)의 조성이지만, 이것으로는 한정되지 않는다.

[0064] (1) 에다라본 입자, 폴리비닐 알코올(분산제), 잔탄검(증점제), 소르비톨(감미제), 아황산 수소 나트륨(안정화제), L-시스테인 염산염(안정화제), 인산(pH 조절제), 수산화나트륨(pH 조절제), 시메티콘 에멀젼(소포제) 및 물

[0065] (2) 에다라본 입자, 폴리비닐 알코올(분산제), 트라가칸트 분말(증점제), 소르비톨(감미제), 아황산 수소 나트륨(안정화제), L-시스테인 염산염(안정화제), 인산(pH 조절제), 수산화나트륨(pH 조절제), 시메티콘 에멀젼(소포제) 및 물

[0066] (3) 에다라본 입자, 자당 지방산 에스테르(분산제), 잔탄검(증점제), 수크로스(감미제), 아황산 수소 나트륨(안정화제), L-시스테인 염산염(안정화제), 아세트산(pH 조절제), 수산화나트륨(pH 조절제), 시메티콘 에멀젼(소포제) 및 물

[0067] (4) 에다라본 입자, 폴리비닐 알코올(분산제), 잔탄검(증점제), 소르비톨(감미제), 아황산 수소 나트륨(안정화제), 인산(pH 조절제), 수산화나트륨(pH 조절제), 시메티콘 에멀젼(소포제) 및 물

[0068] (5) 에다라본 입자, 폴리비닐 알코올(분산제), 잔탄검(증점제), 소르비톨(감미제), 아황산 수소 나트륨(안정화제), L-시스테인 염산염(안정화제), 인산(pH 조절제), 수산화나트륨(pH 조절제), 시메티콘 에멀젼(소포제), 향료 및 물

[0069] 상기 (1)의 조성에 대해 보다 구체적으로는, 예를 들어 하기 조성의 현탁제를 들 수 있다. 하기 조성의 현탁제는 예를 들어 총량 5 mL, 에다라본 함유량 105 mg이며, 그 형상은 예를 들어 액체이다. 아울러, 본 발명은 이것으로 한정되지 않는다.

[0070] 에다라본 입자: 2.1%(w/v)

[0071] 폴리비닐 알코올(분산제): 0.1%(w/v)

[0072] 잔탄검(증점제): 0.3%(w/v)

[0073] 소르비톨(감미제): 40%(w/v)

[0074] 아황산 수소 나트륨(안정화제): 0.1%(w/v)

[0075] L-시스테인 염산염(안정화제): 0.05%(w/v)

[0076] 수산화나트륨(pH 조절제): 적량

[0077] 인산(pH 조절제): 적량

[0078] 시메티콘 에멀젼(소포제): 0.05%(w/v)

[0079] 분산매: 물

[0080] pH: 2.5~6.0

[0081] 본 발명의 의약 조성물은 전술한 바와 같이, 식사의 종류에 따라 투여의 타이밍을 바꿈으로써, 즉 식사의 섭취로부터 투여까지의 제1 시간 간격을 상기 1), 2) 또는 3)의 조건으로 함으로써, 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 에다라본을 투여한 경우의, 식사 섭취에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향을 회피할 수 있다. 본 발명에 있어서, 「식사 섭취에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향을 회피」한다고 함은, 예를 들어 에다라본을 포함하는 의약 조성물을 절식 조건(예를 들어, 10시간 이상의 절식)하에서 투여했을 때의 약물 동태와 동일한 약물 동태를 유지하는 것을 의미한다. 구체적으로는, 예를 들어 에다라본을 포함하는 동일한 의약 조성물을 경구 투여 또는 위내 투여의 동일한 투여 방법에 의해 투여했을 때, 식사에 따라 상기 1), 2) 또는 3)의 조건으로 투여한 약물 동태가 상기 절식 조건하에서 투여한 약물 동태와 동일한 약물 동태를 유지하는 것을 의미한다.

또한, 「동일한 약물 동태」란, 예를 들어 대상으로 하는 약물 동태에 대해, 완전히 동일 또는 유의차가 없는 범위인 것을 의미한다. 구체적인 예로서는, 예를 들어 에다라본을 포함하는 의약 조성물의 투여 전후의 소정 기간에 피험자의 혈장에서의 에다라본 농도를 측정한다. 그리고, 에다라본의 최대 혈장 농도(Cmax) 및 곡선하 면적(AUC)이 10시간 이상 절식했을 때의 Cmax 및 AUC와 비교하여, 유의한 변화가 없고 또한 개별 값의 분포가 동일 정도인 것, 또는 통계학적으로 일반적인 생물학적 동등성의 기준과 동일한 수준(예를 들어, 최소 제곱 평균비와 그 90% 신뢰 구간이 0.8-1.25의 범위이다)을 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명에 따르면, 에다라본을 포함하는 의약 조성물을 식사의 종류별로, 상기 1)부터 3)의 최적의 투여 간격으로 경구 투여 또는 위내 투여함으로써, 예를 들어 상기 의약 조성물의 처방 내용에 관계없이 상기 의약 조성물을 절식 조건으로 투여한 경우와 동일한 약물 동태를 유지할 수 있다.

[0082] 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 식사를 섭취한 경우에, 그 식사의 종류에 따라 전술한 바와 같이, 이하 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제1 시간 간격을 두고 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0083] 1) 고지방식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 8시간 이상

[0084] 2) 통상식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 4시간 이상

[0085] 3) 경식류를 섭취한 경우에는, 섭취로부터 2시간 이상

[0086] 특정한 종류의 실시형태에서는, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 식사를 섭취한 경우에 그 식사의 종류에 따라, 상기 2) 또는 3)으로부터 선택되는 제1 시간 간격을 두고 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0087] 또한, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 투여 후의 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 조정함으로써, 추가로 에다라본의 약물 동태를 효과적으로 유지할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은 상기 조성물의 투여로부터 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 예를 들어 30분 이상, 바람직하게는 1시간 이상 또는 2시간 이상 두고 투여할 수도 있다. 구체적으로는, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 다음 식사 섭취까지 30분 이상, 1시간 이상 또는 2시간 이상의 시간 간격을 두고 투여할 수도 있다. 아울러, 본 발명에 있어서, 투여 후의 제2 시간 간격의 길이는 예를 들어 다음 식사의 종류에는 제한되지 않는다.

[0088] 특정한 종류의 실시형태에서는, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 식사를 섭취한 경우에 그 식사의 종류에 따라, 상기 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제1 시간 간격을 두며, 또한 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 30분 이상 두고 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0089] 특정한 종류의 실시형태에서는, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 식사를 섭취한 경우에 그 식사의 종류에 따라, 상기 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제1 시간 간격을 띄우는 동시에, 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 1시간 이상 두고 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0090] 특정한 종류의 실시형태에서는, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 식사를 섭취한 경우에 그 식사의 종류에 따라, 상기 1)~3)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제1 시간 간격을 띄우는 동시에, 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 2시간 이상 두고 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0091] 특정한 종류의 실시형태에서는, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 식사를 섭취한 경우에 그 식사의 종류에 따라, 상기 2) 또는 3)으로부터 선택되는 제1 시간 간격을 두며, 또한 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 30분 이상 두고 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0092] 특정한 종류의 실시형태에서는, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 식사를 섭취한 경우에 그 식사의 종류에 따라, 상기 2) 또는 3)으로부터 선택되는 제1 시간 간격을 두며, 또한 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 1시간 이상 두고 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0093] 특정한 종류의 실시형태에서는, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 식사를 섭취한 경우에 그 식사의 종류에 따라, 상기 2) 또는 3)으로부터 선택되는 제1 시간 간격을 두며, 또한 다음 식사 섭취까지의 제2 시간 간격을 2시간 이상 두고 경구 투여 또는 위내 투여에 의해 투여할 수 있다.

[0094] 본 발명에 있어서, 고지방식류, 통상식류 및 경식류는 예를 들어 의료에서의 일반적인 분류 기준에 의거하여 분류할 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어 1회 식사의 총칼로리에 따라 분류할 수 있으며, 보다 상세하게는, 예를 들어 상기 총칼로리와, 상기 총칼로리 중 지질로부터의 칼로리가 차지하는 비율(%)에 따라 분류할 수 있다.

[0095] 고지방식류는 주로 고지방식으로 분류되는 식사이며, 예를 들어 고지방식으로 분류되는 일반적인 기준값의 상한측 및 하한측에 근사하는 칼로리의 식사를 포함할 수도 있다. 구체적으로, 본 발명에서의 고지방식류는 예를 들어 고지방식 외에, 일반적인 분류 기준에서 고지방식의 기준 칼로리 미만이며 또한 통상식의 기준 칼로리를 초과하는 식사를 포함할 수도 있고, 고지방식의 기준 칼로리를 초과하는 식사를 포함할 수도 있다. 이와 같이, 고지방식뿐만 아니라, 통상식의 기준 칼로리를 초과하는 식사에 대해서도 상기 1)의 제1 시간 간격의 조건을 적용함으로써, 고지방식과 통상식의 사이에 해당하는 식사를 섭취한 경우에도, 경구 투여 또는 위내 투여된 에다라본의 약제 동태를 효과적으로 유지할 수 있다. 또한, 고지방식의 기준 칼로리를 초과하는 식사에 대해서도 마찬가지이다.

[0096] 고지방식의 일반적인 기준은 예를 들어 1회당 총칼로리가 800~1000킬로칼로리이며, 또한 예를 들어 총칼로리가 800~1000킬로칼로리이며, 또한 지질로부터의 칼로리 섭취가 50%인 식사, 또는 총칼로리가 800~1000킬로칼로리이며, 또한 지질로부터의 칼로리 섭취가 500~600킬로칼로리 및 탄수화물로부터의 칼로리 섭취가 250킬로칼로리인 식사를 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 상기 고지방식 외에, 예를 들어 총칼로리가 500킬로칼로리보다 크고, 800킬로칼로리 미만인 식사도 고지방식류로 분류할 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서, 예를 들어 총칼로리가 1000킬로칼로리보다 큰 식사도 고지방식류로 분류할 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서, 상기 고지방식류는 예를 들어 FDA 가이드라인(Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs - Clinical Pharmacology Considerations)에서 high-fat meal로서 기재되어 있는 식사일 수도 있고, EMA 가이드라인(Guideline on the investigation of drug interactions)에서 high-fat meal로서 기재되어 있는 식사일 수도 있다.

[0097] 본 발명에 있어서, 총칼로리의 단위인 「킬로칼로리」는 1리터의 물의 온도를 1℃ 올리기 위해 필요한 에너지가 1킬로칼로리로 정의된다. 또한, 본 명세서에서의 킬로칼로리는 미국 농무성(USDA)의 사이트(https://www.nutrition.gov/expert-q-a)에서 기재되어 있는 바와 같이, 식사에 사용되는 「칼로리(calories)」와 동의이다(What is the difference between calories and kilocalories? 항목 참조). 본 명세서에서는, 전술한 바와 같이, 전자의 정의를 기초로 하는 단위 「킬로칼로리」로 기재한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재한 800~1000킬로칼로리는 미국 농무성(USDA)의 설명에 따르면 800~1000칼로리를 의미한다.

[0098] 통상식류는 주로 통상식으로 분류되는 식사이며, 예를 들어 통상식으로 분류되는 일반적인 기준값의 하한측에 근사하는 칼로리의 식사를 포함할 수도 있다. 또한, 본 명세서에 있어서, 통상식은 저지방식, 표준식이라고 칭하는 경우가 있다. 구체적으로, 본 발명에서의 통상식류는 예를 들어 통상식 외에, 일반적인 분류 기준에서 통상식의 기준 칼로리 미만인 동시에 경식의 기준 칼로리를 초과하는 식사를 포함할 수도 있다. 이와 같이, 통상식뿐만 아니라, 경식의 기준 칼로리를 초과하는 식사에 대해서도 상기 2)의 제1 시간 간격의 조건을 적용함으로써, 통상식과 경식의 사이에 해당하는 식사를 섭취한 경우에도, 경구 투여 또는 위내 투여된 에다라본의 약제 동태를 효과적으로 유지할 수 있다.

[0099] 통상식의 일반적인 기준은 예를 들어 1회당 총칼로리가 400~500킬로칼로리이며, 또한 예를 들어 총칼로리가 400~500킬로칼로리인 동시에 지질로부터의 칼로리 섭취가 25%인 식사, 또는 총칼로리가 400~500킬로칼로리이며 또한 지질로부터의 칼로리 섭취가 150킬로칼로리인 식사를 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 상기 통상식 외에, 예를 들어 총칼로리가 250킬로칼로리보다 크고, 400킬로칼로리 미만인 식사도 통상식류로 분류할 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서, 상기 통상식은 예를 들어 FDA 가이드라인(Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs - Clinical Pharmacology Considerations)에서 low-fat meal로서 기재되어 있는 식사일 수도 있고, EMA 가이드라인(Guideline on the investigation of drug interactions)에서 moderate meal로서 기재되어 있는 식사일 수도 있다.

[0100] 경식류는 주로 경식으로 분류되는 식사이며, 예를 들어 경식으로 분류되는 일반적인 기준값의 하한측에 근사하는 칼로리의 식사를 포함할 수도 있다. 또한, 본 명세서에 있어서, 경식은 칼로리 보조 식품, 칼로리 보급 식품, 칼로리 보급제, 영양 보조 식품, 영양 보급제, 영양식, 경장 영양제, 단백 아미노산 제제, 성분 영양제, 소화태 경장 영양제, 소화태 영양제(oligomeric formula), 반소화태 경장 영양제, 반소화태 영양제(polymeric formula), 영양 보급 식품, 영양 보급 음료, 영양 식품, 또는 영양 기능 식품이라고 칭하는 경우가 있다. 구체적으로, 본 발명에서의 경식류는 예를 들어 경식 외에, 일반적인 분류 기준에서 경식의 기준 칼로리 미만인 식사를 포함할 수도 있다. 이와 같이, 경식뿐만 아니라, 경식의 기준 칼로리를 하회하는 식사에 대해서도 상기 3)의 제1 시간 간격의 조건을 적용함으로써, 경식의 기준 칼로리를 하회하는 식사를 섭취한 경우에도, 경구 투여 또는 위내 투여된 에다라본의 약제 동태를 효과적으로 유지할 수 있다.

[0101] 경식의 일반적인 기준은 예를 들어 1회당 총칼로리가 250킬로칼로리인 식사이다. 경식의 구체적인 예는 예를

들어 250킬로칼로리 정도의 액체 타입의 영양제(경장 영양제: 엔슈어 리퀴드(ENSURE LIQUID, 등록 상표)) 등을 들 수 있다. 이는 예를 들어 수술 후의 환자에 대한 영양 유지, 장기에 걸쳐 식사 섭취가 곤란한 환자에 대한 경관 영양 보급을 위해 사용되고 있다. 또한, 본 발명에 있어서, 상기 250킬로칼로리 정도의 경식 외에, 예를 들어 총칼로리가 250킬로칼로리 미만인 식사도 경식으로 분류할 수 있다.

[0102] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은 경구 투여 또는 위내 투여이며, 어느 것이든 무방하다. 환자에 대해, 본 발명의 의약 조성물을 복수회에 걸쳐 투여하는 경우, 위내 투여만일 수도 있고, 경구 투여만일 수도 있고, 위내 투여와 경구 투여의 조합일 수도 있고, 경구 투여에서 위내 투여로의 변경, 또는 위내 투여에서 경구 투여로의 변경일 수도 있다. 일반적으로, 위내 투여는 연하 장애 등에 의해 필요한 영양을 입으로부터 섭취할 수 없는 경우의 대처법으로서 사용한다. 이 때문에, 예를 들어 증상에 따라 보다 효과적인 치료를 수행하는 경우에는, 경구 투여에서 위내 투여로의 변경을 수행할 수도 있다. 또한, 상기 위내 투여의 경우, 예를 들어 전술한 바와 같은 튜브에 의한 위내 투여(경관 투여 또는 경관 위내 투여라고도 한다)이며, 구체적인 예로서 위루 카테터에 의한 투여일 수도, 경비위 카테터에 의한 투여일 수도 있고, 양쪽의 조합일 수도 있고, 한쪽에서 다른쪽으로의 변경일 수도 있다.

[0103] 상기 카테터의 소재는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 실리콘, 폴리비닐 클로라이드 또는 폴리우레탄 등을 들 수 있다. 상기 카테터에서, Button의 소재는 예를 들어 실리콘, 폴리우레탄 또는 실리콘 러버 등이며, Tubing의 소재는 예를 들어 폴리비닐 클로라이드 또는 실리콘 러버/폴리아세탈 등을 들 수 있다. 상기 카테터에서, Button과 tubing의 소재의 조합으로서는, 예를 들어 Button이 실리콘이면서 Tubing이 폴리비닐 클로라이드, Button이 폴리우레탄이면서 Tubing이 폴리비닐 클로라이드 또는 Button이 실리콘 러버이면서 Tubing이 실리콘 러버/폴리아세탈 등의 조합을 들 수 있다.

[0104] 본 발명의 바람직한 실시형태는 본 발명의 의약 조성물의 형태로, 본 발명의 유효 성분인 에다라본이 경구에 의해 또는 피딩 튜브(feeding tube)를 통해 투여된다. 상기 피딩 튜브로서는, 예를 들어 경비위 카테터(Nasopharyngeal Gastric(NG) tube라고 칭하는 경우가 있다)나, 위루 카테터(Percutaneous Endoscopic Gastronomy(PEG) tube라고 칭하는 경우가 있다)를 사용할 수 있으며, 이 피딩 튜브를 통해 상기 의약 조성물이 투여된다. 상기 피딩 튜브로서는, 예를 들어 실리콘, 폴리비닐 클로라이드(PVC) 및/또는 폴리우레탄제인 것이 사용된다.

[0105] 본 발명의 바람직한 실시 형태는 본 발명의 의약 조성물의 형태로, 본 발명의 유효 성분인 에다라본을 투여하는 경우, 공복 시에 상기 의약 조성물을 복용한다. 이 형태에 있어서, 투여 후 1시간은 식사를 섭취하지 않도록 하는 것이 바람직하며, 또한 투여 전 8시간은 고지방식(800~1000칼로리(본 명세서에서 정의한 800~1000킬로칼로리와 동의어), 지방 50%), 투여 전 4시간은 저지방식(400~500칼로리(본 명세서에서 정의한 400~500킬로칼로리와 동의어), 지방 25%), 또는 투여 전 2시간은 칼로리 보조 식품(250칼로리(본 명세서에서 정의한 250킬로칼로리와 동의어), 예: ENSURE LIQUID(등록 상표))의 섭취는 피하는 것이 바람직하다.

[0106] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태는 본 발명의 의약 조성물의 형태로, 본 발명의 유효 성분인 에다라본을 투여하는 경우, 아침의 공복 시에 에다라본을 복용할 필요가 있는 것을 환자에게 전달하여, 각 투여의 전날 밤에는 취침 시의 식사를 중지하고, 투여 후 1시간은 식사를 섭취하지 않도록 하는 것이 바람직하다. 또한, 식사 후의 투여와 관련하여, 고지방식(1000칼로리(본 명세서에서 정의한 1000킬로칼로리와 동의어), 50% 지방)을 섭취한 경우에는 투여 전 8시간, 저지방식(통상식)(400칼로리(본 명세서에서 정의한 400킬로칼로리와 동의어), 25% 지방)을 섭취한 경우에는 투여 전 4시간을 절식으로 하는 것이 바람직하다. 환자에 대한 대체 선택지는 예를 들어 칼로리 보조 식품(250칼로리(본 명세서에서 정의한 250킬로칼로리와 동의어)(예: Protein Drink))을 투여 2시간 전에 섭취할 수도 있다.

[0107] 본 발명의 의약 조성물의 투여에 있어서, 물의 섭취는 특별히 제한되지 않는다. 경구 투여에 있어서, 본 발명의 의약 조성물이 고체인 경우, 예를 들어 물과 함께 투여하는 것이 바람직하며, 발명의 의약 조성물이 액체 또는 겔인 경우, 예를 들어 물 없는 투여일 수도 있고, 물과 함께 투여할 수도 있다. 상기 튜브에 의한 위내 투여의 경우에는, 예를 들어 본 발명의 의약 조성물의 투여 후의 세정을 위해, 상기 튜브(예를 들어, 위루 카테터, 경비위 카테터)로부터 물을 주입하는 것이 바람직하다.

[0108] 본 발명의 의약 조성물은 전술한 바와 같이, 에다라본의 경구 투여 또는 위내 투여할 때에, 식사에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향을 회피하는 것이다. 이 때문에, 본 발명의 의약 조성물의 용도는 에다라본의 경구 투여 또는 위내 투여이면 무방하고, 대상으로 하는 질환 및 증상은 에다라본이 직접적 또는 간접적으로 작용할 수 있는 것이면 무방하며, 특별히 제한되지 않는다. 구체적으로는, 예를 들어 에다라본에 의해 프리 라디칼을

소거함으로써 치료할 수 있는 질환 또는 증상이다.

[0109] 상기 질환은 예를 들어 산화 스트레스 질환이며, 구체적으로는 예를 들어 ALS, 파킨슨병, 척수 소뇌 변성증 등의 운동 기능 장애를 수반하는 신경 변성 질환; 근디스트로피 등의 근질환; 알츠하이머병 등의 인지 기능 장애를 나타내는 뇌내 신경 변성 질환; 뇌경색 등의 혈관 장애; 다발성 경화증, 전신성 강피증 등의 전신성 염증 질환; 또는 구내염 등의 국소성 염증 질환을 들 수 있으며, 그 중에서도, 바람직하게는 ALS이다. 본 발명에 있어서, 질환의 치료란, 예를 들어 질환의 진행의 완화, 질환의 치유, 이환의 방지, 재발의 방지 등의 의미를 포함하며, 상기 질환에 의한 증상에 대한 치료의 의미일 수도 있다. 본 발명에 있어서, 상기 증상에 대한 치료란, 예를 들어 증상의 진행의 억제, 증상의 완화, 증상의 치유, 증상의 발생의 방지, 증상의 재발의 방지 등의 의미를 포함한다. 상기 증상은 예를 들어 상기 산화 스트레스 질환에서의 기능 장애이며, 구체적인 예로서는, 예를 들어 운동 기능 장애, 인지 기능 장애 등을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 질환의 치료는 예를 들어 질환의 치료 또는 질환에 수반하는 증상의 치료로 바꾸어 읽을 수 있으며, 치료제는 예를 들어 질환의 치료제 또는 질환에 수반하는 증상의 치료제(구체적인 예로서, 예를 들어 증상의 진행 억제제 등)로 바꾸어 읽을 수 있다. 본 발명에서는 질환 또는 증상의 치료와 관련하여, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 어느 하나의 목적으로 사용될 수도 있고, 2개 이상을 목적으로 사용될 수도 있다.

[0110] 본 발명의 의약 조성물의 투여 방법은 예를 들어 에다라본이 직접적 또는 간접적으로 작용하는 질환의 치료 방법이라고 할 수도 있으며, 구체적인 예로서는, 상기 산화 스트레스 질환의 치료 방법이다.

[0111] 본 발명의 의약 조성물의 투여는 전술한 바와 같이, 식사의 종류에 따라, 상기 1), 2) 또는 3)의 조건으로 경구 투여 또는 위내 투여를 수행하는 이외는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 에다라본을 함유하는 주사제를 이용한 투여 조건을 참조할 수 있다. 구체적으로, 산화 스트레스 질환(바람직하게는 ALS)의 치료에 사용하는 경우, 본 발명의 의약 조성물은 예를 들어 WO2020/091036호에 기재된 투여 방법, 또는 현재 임상 현장에서 사용되고 있는 에다라본 주사제를 이용한 투여 방법을 원용할 수 있다. 상기 투여 방법으로서는, 예를 들어 매일 투여일 수도 간헐 투여일 수도 있으며, 구체적인 예로서, ALS의 치료에 사용되고 있는 간헐 투여 방법을 들 수 있다. 즉, 본 발명에 있어서, 상기 제1 시간 간격 및 상기 제2 시간 간격은 예를 들어 간헐 투여 또는 매일 투여의 투약 기간 중의 시간 간격일 수도 있다. 상기 간헐 투여 방법은 단속적인 투여이며, 즉 예를 들어 투약 기간과 휴약 기간을 1단위로 하여, 이를 2회 이상 반복하는 투여 방법이다. 투약 기간 및 휴약 기간을 1단위로 하여 2회 이상 반복하면, 그 마지막은 휴약 기간이 되지만, 마지막 휴약 기간을 둘 수도 있고, 두지 않을 수도 있다. 즉, 예를 들어 투약 기간과 휴약 기간을 1단위로 하여 2회 반복하는 경우, 예를 들어 「투약 기간, 휴약 기간, 투약 기간, 휴약 기간」으로 할 수도 있고, 마지막 휴약 기간을 두지 않고 「투약 기간, 휴약 기간, 투약 기간」으로 할 수도 있다.

[0112] 본 발명에 있어서 휴약 기간이란, 예를 들어 수일간 이상 연속하여 약물 투여를 수행하지 않는 기간이며, 바람직하게는 7일간, 14일간이다. 투약 기간은 예를 들어 14일간이며, 이 경우, 상기 투약 기간 중, 14일 연속하여 투여할 수도 있고, 14일간 중의 10일의 투여일 수도 있다. 14일간 중의 10일이란, 예를 들어 연속하는 14일간 중, 임의의 10일이라는 의미이며, 투약을 수행하는 10일은 연속하는 10일간일 수도 있고, 투약하지 않는 1회 이상의 기간(예를 들어, 1일~4일간)으로 분단된 불연속적인 10일간일 수도 있다. 상기 투약 기간은 예를 들어 환자의 상태를 관찰하면서 바람직한 기간을 선택할 수 있다. 보다 구체적으로는, 예를 들어 14일간의 첫회 투약 기간 후, 14일간의 첫회 휴약 기간을 두고, 다시 그 후, 14일간 중 10일간의 투약 기간과 14일간의 휴약 기간을 반복하는 방법을 들 수 있다. 14일간 중 10일간의 투약 기간과 14일간의 휴약 기간을 반복하는 횟수는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 1회 이상이면 무방하다.

[0113] 본 발명의 의약 조성물은 산화 스트레스 질환(바람직하게는 ALS)의 치료에 사용하는 경우, 예를 들어 투여 기간 중, 매일 또는 거의 매일, 반복하여 환자에게 투여할 수도 있다(상기 매일 투여라고도 한다). 본 발명의 의약 조성물의 1회당 투여량은 예를 들어 환자의 연령, 상태(예를 들어, 질환의 중증도) 등에 따라 적절히 선택 가능하다. 본 발명의 의약 조성물의 투여량은 예를 들어 상기 의약 조성물에 포함되는 에다라본의 투여량으로서 결정할 수 있다. 일반적인 구체적인 예로서, 본 발명의 의약 조성물의 1회당 투여량은 성인에 대해, 에다라본의 투여량으로서 하한이 예를 들어 60 mg, 90 mg이며, 상한이 예를 들어 400 mg, 140 mg, 120 mg, 105 mg이며, 그 범위가 예를 들어 60 mg~400 mg이고, 바람직하게는 90~140 mg, 보다 바람직하게는 90~120 mg, 더욱 바람직하게는 90 mg~105 mg이고, 특히 바람직하게는 90 mg, 100 mg, 105 mg, 120 mg이고, 그 중에서도 100 mg 또는 105 mg이 바람직하며, 가장 바람직하게는 105 mg이다.

[0114] 또한, 본 발명의 의약 조성물은 산화 스트레스 질환(바람직하게는 ALS)의 치료에 사용하는 경우, 예를 들어 간

혈 투여 방법의 투약 기간에서의 1회당 투여량은 전술한 투여량과 동일하다.

[0115] 현재, 임상 현장에서 ALS 치료제로서 사용되고 있는 에다라본 주사제(일본 판매명 「라디컷」, 등록 상표)는 1회당 투여량이 에다라본으로서 60 mg이 되도록 설정되어 있다. 경구 투여용 또는 위내 투여용인 본 발명의 의약 조성물에 대해, 상기 에다라본 주사제(1회당 에다라본 60 mg)를 정맥 주사했을 때의 효과와 동일 정도로 하는 경우, 예를 들어 1회당 투여량을 에다라본으로서 90~105 mg으로 설정하는 것이 바람직하며, 보다 구체적으로는, 에다라본으로서 105 mg으로 설정하는 것이 바람직하다.

[0116] 본 발명의 의약 조성물의 투여 횟수는 예를 들어 경구 투여 및 위내 투여의 어느 것이든 특별히 제한되지 않으며, 또한 매일 투여 및 간헐 투여의 어느 것이든 특별히 제한되지 않는다. 상기 투여 횟수는 예를 들어 환자의 상태를 관찰하면서 바람직한 횟수를 선택할 수 있다. 구체적인 예로서 예를 들어, 환자의 부담 등을 고려하여, 1일당 1회 또는 2회가 바람직하며, 그 중에서도 1회가 보다 바람직하다.

[0117] **실시예**

[0118] 다음으로, 실시예 및 시험예를 이용하여 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명이 이것으로 한정되는 것은 아니다. 이하, 본 발명의 의약 조성물로서 에다라본 경구제를 사용하여, 경구 투여 또는 튜브를 이용한 위내 투여에 의한 평가를 수행하였다. 상기 에다라본 경구제는 위내 투여에 사용하는 경우, 에다라본 위내 투여제라고도 한다.

[0119] [실시예 1]

[0120] 에다라본 경구제 투여 전의 식사 섭취에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향

[0121] 에다라본 경구제 투여 전의 식사 섭취에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향을 평가하였다. 구체적으로는, 일본인의 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 하여, 후술하는 임상시험 #1, #2 및 #3을 다른 날에 실시하였다. 각 임상시험 #1, #2 및 #3은 각각 하기 표 1에 나타내는 1회분의 처방 #1, #2 및 #3의 에다라본 경구제(에다라본 현탁액)를 사용하였으며, 시험 기간 중의 투여는 1회의 경구 투여로 하였다. 또한, 각 임상시험의 피험자수는 후술하는 표 2에 나타낸다. 아울러, 각 임상시험에 대해서는, 후술하는 바와 같이, 절식 상태에서 에다라본 경구제를 투여하는 참조 시험을 수행하였으며(참조예), 각 임상시험과 대응하는 참조 시험에서는, 각각 동일한 피험자에게 투여를 수행하였다.

표 1

임상시험 #1, #2 및 #3에 이용한 처방

	#1 시험 분량	#2 시험 분량	#3 시험 분량
에다라본	200 mg	100 mg	105 mg
폴리비닐 알코올	10 mg	5 mg	5 mg
잔탄검		15 mg	15 mg
아황산 수소 나트륨		5 mg	5 mg
L-시스테인 염산염 수화물		2.5 mg	2.5 mg
수산화나트륨		적량	적량
인산		적량	적량
시메티콘 에멀젼		2.5 mg	2.5 mg
D-소르비톨		2,000 mg	2,000 mg
정제수	적량	적량	적량
계	10 mL	5 mL	5 mL

[0122]

[0123] 고지방식은 한 끼당 총칼로리가 800~1000킬로칼로리이며 또한 지질로부터의 칼로리 섭취가 50%인 식사로 하였다. 통상식은 한 끼당 총칼로리가 400~500킬로칼로리인 동시에 지질로부터의 칼로리 섭취가 25%인 식사로

하였다. 경식은 한 끼당 총칼로리가 250킬로칼로리인 액체 타입의 영양제(경장 영양제: 엔슈어 리퀴드(등록 상표))로 하였다.

[0124] 임상시험 #1: 제1 시간 간격 조건 1)에 대한 비교예

[0125] 고지방식 섭취 30분 후의 피험자에게 에다라본 경구제(처방 #1)를 경구 투여하였다. 투여 전, 및 투여 15분 후, 30분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후 및 48시간 후에 각각 채혈을 수행하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하였다. 한편, 참조예로서, 절식 상태의 동일 피험자에게 상기 에다라본 경구제를 경구 투여하고, 동일하게 하여, 채혈과 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도의 측정을 수행하였다. 상기 절식 상태에서의 투여는 전회의 식사 섭취로부터 10시간 이상 경과한 시점에서의 경구 투여로 하였다(이하, 동일.). 어느 피험자도 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지 다음 식사의 섭취는 수행하지 않았다. 얻어진 PK 프로파일을 이하의 표 2에 나타낸다.

[0126] 임상시험 #2: 제1 시간 간격 조건 1)에 대한 비교예

[0127] 고지방식 섭취 4시간 후의 피험자에게 에다라본 경구제(#2)를 경구 투여하였다. 투여 전, 및 투여 5분 후, 15분 후, 30분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후 및 48시간 후에 각각 채혈을 수행하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하였다. 한편, 참조예로서, 절식 상태의 동일 피험자에게 상기 에다라본 경구제를 경구 투여하고, 동일하게 하여, 채혈과 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도의 측정을 수행하였다. 상기 절식 상태에서의 투여는 전회의 식사 섭취로부터 10시간 이상 경과한 시점에서의 경구 투여로 하였다. 어느 피험자도 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 다음 식사의 섭취는 수행하지 않았다. 얻어진 PK 프로파일을 이하의 표 2에 나타낸다.

[0128] 임상시험 #3: 제1 시간 간격 조건 1), 2) 및 3)의 실시예, 및 제1 시간 간격 조건 2)에 대한 비교예

[0129] 실시예로서, 고지방식 섭취 8시간 후, 통상식 섭취 4시간 후 및 경식 섭취 2시간 후의 각각의 피험자에게 에다라본 경구제(#3)를 경구 투여하였다. 투여 전, 및 투여 5분 후, 15분 후, 30분 후, 45분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 10시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후 및 48시간 후에 각각 채혈을 수행하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하였다. 또한, 비교예로서, 통상식 섭취 2시간 후의 동일 피험자에게 상기 에다라본 경구제를 경구 투여하고, 마찬가지로, 채혈과 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도의 측정을 수행하였다. 한편, 참조예로서, 절식 상태의 동일 피험자에게 상기 에다라본 경구제를 경구 투여하고, 마찬가지로, 채혈과 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도의 측정을 수행하였다. 상기 절식 상태에서의 투여는 전회의 식사 섭취로부터 10시간 이상 경과한 시점에서의 경구 투여로 하였다. 어느 피험자도 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 다음 식사의 섭취는 수행하지 않았다. 얻어진 PK 파라미터를 이하의 표 2에 나타낸다.

표 2

에다라본 경구제 투여 전의 식사 섭취에 의한 에다라본 PK 파라미터

Study	Meal Condition	Edaravone Dose (mg)	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
시험 #1 (n=6)	Fasted	200	Mean	0.42	4933	6312.88	9.05
			SD	0.13	1268	1246.42	2.37
시험 #1 (비교예) (n=5)	30-min after high-fat meal	200	Mean	1.35	899(82%↓)	2466.38 (61%↓)	5.23
			SD	1.56	463.9	824.73	1.71
시험 #2 (n=9)	Fasted	100	Mean	0.36	1810	1646.73	9.33
			SD	0.25	849.8	432.96	4.87
시험 #2 (비교예) (n=9)	4-h after high-fat meal	100	Mean	0.47	1012 (44%↓)	1247.4 (24%↓)	7.66
			SD	0.32	603.3	425.22	4.12
시험 #3 (n=16)	Fasted	105	Mean	0.38	2318	2165	8.17
			SD	0.13	1229	673	2.29
시험 #3 (실시예) (n=16)	8-h after high-fat meal	105	Mean	0.36	2525(→)	2209(→)	7.38
			SD	0.19	1337	658	1.97
시험 #3 (실시예) (n=16)	4-h after standard meal	105	Mean	0.44	2020(→)	2073(→)	9.05
			SD	0.19	1114	641	5.07
시험 #3 (실시예) (n=16)	2-h after light meal	105	Mean	0.41	1898(→)	1955(→)	7.31
			SD	0.2	865.9	523	4.3
시험 #3 (비교예) (n=16)	2-h after standard meal	105	Mean	0.63	1276 (45%↓)	1717 (21%↓)	11.25
			SD	0.32	805.6	463	8.35

[0130]

[0131] 고지방식 섭취의 영향에 대해서는, 이하와 같은 결과가 얻어졌다. 우선, 고지방식 섭취 4시간 후에 에다라본 경구제를 투여한 #2의 비교예(#2: 4-h after high-fat meal)와, 고지방식 섭취 8시간 후에 에다라본 경구제를 투여한 #3의 실시예(#3: 8-h after high-fat meal)를 비교하였다. 상기 표 2에 나타내는 바와 같이, #2의 비교예(#2: 4-h after high-fat meal)에서는, 투여를 고지방식 섭취 4시간 후로 한 결과, 절식 상태(#2: Fasted)와 비교하여 Cmax는 44%의 저하(저하된 비율%, 이하 동일), AUC는 24%의 저하가 확인되었다. 이에 반해, 시험 #3의 실시예(#3: 8-h after high-fat meal)에서는, 상기 표 2에 나타내는 바와 같이, 상기 제1 시간 간격의 조건 1)을 만족하는 고지방식 섭취 8시간 후의 투여로 함으로써, 절식 상태(#3: Fasted)와 비교하여 Cmax 및 AUC의 저하는 확인되지 않았다. 상기 #2의 비교예와 상기 #3의 실시예는 사용한 에다라본 경구제의 처방이 거의 동일한 것으로부터, 본 발명에 의하면 식사 섭취 후의 투여의 타이밍에 의해, 에다라본의 약물 동태를 절식 상태에서의 투여와 동일하게 유지할 수 있는 것을 알 수 있었다. 또한, #1의 비교예(#1: 30-min after high-fat meal)에서는, 식사 섭취로부터 에다라본 경구제 투여까지의 시간을 더욱 짧게, 고지방식 섭취 30분 후로 하였다. 그 결과, 절식 상태(#1: Fasted)와 비교하여, Cmax는 82%의 저하, AUC는 61%의 저하가 확인되었으며, 그 저하의 비율은 상기 #2의 비교예보다 컸다. 상기 #1의 비교예에서 사용한 상기 #1의 처방의 에다라본 경구제는 에다라본의 함유량이 상기 #2의 비교예 및 #3의 실시예의 거의 2배 양이다. 이것으로부터도, 본 발명의 효과는 예를 들어 상기 에다라본 경구제에서의 에다라본 함유량의 증가에 의해 보충되는 것이 아니라, 식사의 종류에 따른 식사 섭취로부터 에다라본 경구제 투여까지의 제1 시간 간격에 의해 얻어지는 것을 알 수 있었다.

[0132] 통상식 섭취 및 경식 섭취의 영향에 대해서는, 이하와 같은 결과가 얻어졌다. 즉, 상기 표 2에 나타내는 바와

같이, 시험 #3의 실시예(#3: 4-h after standard meal)에서는, 상기 제1 시간 간격의 조건 2)를 만족하는 통상식 섭취 4시간 후의 투여로 함으로써, 또한 시험 3의 실시예(#3: 2-h after light meal)에서는, 상기 제1 시간 간격의 조건 3)을 만족하는 경식 섭취 2시간 후의 투여로 함으로써, 모두 절식 상태(#3: Fasted)와 비교하여 Cmax 및 AUC의 저하가 확인되지 않았다. 이와 같이, 상기 시험 #3의 실시예에서 Cmax 및 AUC의 저하가 확인되지 않았던 것은 이하에 나타내는 분산 분석의 결과로부터도 증명되었다.

[0133] 즉, 상기 에다라본 PK 파라미터의 결과로부터, AUC 및 Cmax에 대해 식사 조건을 고려한 분산 분석을 수행하였다. 이 결과를 하기 표 3에 나타낸다. 또한, Cmax에 관한 요약 통계량의 결과를 하기 표 4에 나타내며, 그리고 스파게티 플롯을 도 1에 나타낸다. 도 1의 스파게티 플롯은 개개의 피험자의 결과이며, 절식 시 투여의 결과와 식후 투여의 결과에 대해, 동일 피험자의 결과를 선으로 연결하였다.

표 3

분산 분석에 의해 구한 PK 파라미터의 비와 그 90% 신뢰 구간

Parameter (Unit)	Meal Condition	Least-Square mean	Ratio [90% Confidence Interval] (dose with meal/fasted)
C_{max} (ng/mL)	Fasted	2024	-
	8 hours after high-fat meal	2192	1.083 [0.821-1.429]
	4 hours after standard meal	1764	0.872 [0.661-1.150]
	2 hours after light meal	1659	0.820 [0.621-1.082]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Fasted	2072	-
	8 hours after high-fat meal	2123	1.025 [0.931-1.128]
	4 hours after standard meal	1987	0.959 [0.871-1.056]
	2 hours after light meal	1885	0.910 [0.827-1.002]

[0134]

표 4

Cmax 의 요약 통계량

Meal Condition	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max
Fasted	2318	1229	53	797	1992	4816
8 hours after high-fat meal	2525	1337	52.9	595	2237	5270
4 hours after standard meal	2020	1114	55.2	642	1736	4286
2 hours after light meal	1898	866	45.6	388	1957	3237

[0135]

[0136] 상기 표 3에 나타내는 바와 같이, 상기 분산 분석에 의해, 절식 상태(Fasted)에서 투여한 참조예의 AUC에 대한, 식사 섭취 후에 각 제1 시간 간격 조건으로 투여한 실시예의 AUC의 최소 제곱 평균비와 관련하여, 그의 90% 신뢰 구간은 일반적인 동등성의 기준인 0.8-1.25의 범위가 되었다. 이 결과는 고지방식 섭취 8시간 후, 통상식 섭취 4시간 후 및 경식 섭취 2시간 후에 에다라본 경구제를 투여한 경우, AUC에 대해 식사의 영향이 없으며, 절식 상태에서의 투여와 동일한 약물 동태 유지의 효과를 발휘할 수 있는 것을 나타내고 있다. 또한, 상기 표 3에 나타내는 바와 같이, Cmax와 관련해서는, 변동 계수(평균값에 대한 SD의 비율)가 크고, 비의 90% 신뢰 구간(Ratio란의 괄호 내 수치)은 상기 기준인 0.8-1.25의 범위에 들어가지 않았지만, 비의 점 추정값(Ratio란의 괄호 밖 수치)은 유의한 변화가 보이지 않고, 상기 기준의 범위에 들어가 있었다. 또한, 상기 표 4의 Cmax의 요약 통계량 및 도 1의 스파게티 플롯에 나타내는 바와 같이, 피험자별 값은 각 식후 투여의 조건에 관계없이, 절식 시 투여와 식후 투여의 결과가 동일하게 약 1000~약 5000의 사이에 분포하고 있으며, 중앙값이 약 2000이고, 절식 상태와 비교하여 변화가 없었다.

[0137] 이와 같이, 시험 #3의 실시예보다, 조건 1)을 만족하는 고지방식 섭취 8시간 후, 조건 2)를 만족하는 통상식 섭취 4시간 후, 및 조건 3)을 만족하는 경식 섭취 2시간 후의 에다라본 경구제의 투여에 의해, 절식 상태에서의 경구 투여와 동일한 Cmax 및 AUC를 실현할 수 있으며, 에다라본의 약물 동태에 대한 식사의 영향을 회피할 수 있는 것이 나타났다.

[0138] 이상과 같이, 실시예에서는 식사 섭취 후의 투여의 타이밍을 상기 제1 시간 간격의 조건 1), 2) 및 3)으로 함으로써, 동일한 에다라본 경구제를 절식 상태에서 투여한 경우와 동일한 약물 동태를 유지할 수 있는 것이 확인되었다. 또한, 이들 결과로부터, 본 발명의 의약 조성물에서는 유효 성분으로서 에다라본을 포함하고 있으면 무방하며, 그 조성 자체는 특별히 제한되지 않고, 동일한 조성의 의약 조성물을 사용하는 경우이더라도 투여의 조건을 식사의 종류에 따라 전술한 바와 같이 설정함으로써, 본 발명의 효과가 얻어지는 것이 증명되었다.

[0139] [실시예 2]

[0140] 에다라본 경구제 투여 후의 식사 섭취에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향 1

[0141] 에다라본 경구제 투여 1시간 후의 식사 섭취에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향을 평가하였다. 구체적으로는, 일본인의 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 하여, 동일 피험자에 대해, 후술하는 임상시험 #4를 실시하였다. 임상시험 #4는 상기 표 1의 처방 #2의 에다라본 경구제를 사용하였으며, 시험 기간 중의 투여는 1회의 경구 투여로 하였다. 또한, 고지방식은 상기 실시예 1에서 이용한 것과 동일하게 하였다.

[0142] 임상시험 #4

[0143] 투여 후 섭취군으로서, 식사 섭취로부터 10시간 이상 경과한 절식 상태의 동일 피험자에게 상기 에다라본 경구제를 경구 투여하고, 투여 1시간 후에 고지방식을 섭취시켰다. 투여 전, 및 투여 5분 후, 15분 후, 30분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후 및 48시간 후에 각각 채혈을 수행하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하였다. 투여 1시간 후의 고지방식의 섭취는 투여 1시간 후의 채혈 후에 수행하고, 그 이후의 식사에 관해서는 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 섭취는 수행하지 않았다. 한편, 참조용 절식군으로서, 절식 상태의 동일 피험자에게 상기 에다라본 경구제를 경구 투여하고, 동일하게 하여, 채혈과 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도의 측정을 수행하였다. 상기 절식군의 피험자도 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지 식사의 섭취는 수행하지 않았다. 얻어진 PK 파라미터를 이하의 표 5에 나타낸다.

표 5

에다라본 경구제 투여 후의 식사 섭취에 의한 에다라본 PK 파라미터

Study	Meal Condition	Edaravone Dose (mg)	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
시험 #4 (n=9)	Fasted	100	Mean	0.36	1810	1646.73	9.33
			SD	0.25	849.8	432.96	4.87
시험 #4 (n=9)	1-h before high-fat meal	100	Mean	0.6	1502 (→)	1475.31 (→)	9.65
			SD	0.44	1272	658.1	5.41

[0144]

[0145] 에다라본 경구제 투여로부터 1시간 후에 고지방식을 섭취시킨 상기 투여 후 섭취군과, 절식 상태에서의 투여 후, 다시 4시간 이상 식사를 섭취시키지 않은 상기 절식군을 비교하였다. 그 결과, 상기 표 5에 나타내는 바와 같이, 상기 투여 후 섭취군은 상기 절식군에 대비해, Cmax가 17.0% 정도, AUC가 10.4% 정도라고 하는 약간의 저하에 그쳐, 큰 차는 보이지 않았다. 이 때문에, 경구 투여로부터 1시간 후의 식사 섭취는 에다라본의 약물 동태에 대해 영향이 없는 것을 알 수 있었다.

[0146] 또한, 에다라본 경구제 투여 후의 $AUC_{0-\infty}$ 에 대해, 투여 시 0시간부터 투여 1시간 후(0-1h, 투여 후에 재개하는 식사의 섭취 전)의 결과(AUC_{0-1h})와, 투여로부터 1시간 이후(1h-∞h, 투여 후에 재개하는 식사의 섭취 후)의 결과($AUC_{1h-\infty}$)로 나누어, 상기 투여 후 섭취군(1-h before high-fat meal)과 상기 절식군(Fasted)에 대해 평가를 수행하였다. 이들 결과를 하기 표 6 및 도 2의 스파게티 플롯에 나타낸다. 하기 표 6 및 도 2에 나타내는 바와 같이, 상기 투여 후 섭취군(1-h before high-fat meal)은 상기 절식군(Fasted)과 비교하여, 에다라본 투여로부터 투여 후에 재개하는 식사의 섭취 전 1시간에서, AUC_{0-1h}의 약간의 저하가 발생했지만, 에다라본 투여로부터 1시간 이후, $AUC_{1h-\infty}$ 에 변화는 없었다. 이것으로부터, 상기 투여 후 섭취군에서의 AUC_{0-1h}의 약간의 저하라고 하는 결과는 식사의 영향에 의한 Cmax 및 AUC의 저하가 아니라, 개체 내 변동, 즉 동일 피험자에서의 요동(즉, 동일 피험자에 대해 다른 날에 절식과 식사 섭취의 데이터를 취득하고 있음에 의한, 그 날마다의 요동)에 기인한 결과인 것으로 생각된다.

표 6

에다라본 경구제 투여 1 시간 후에 고지방식을 섭취했을 때의 에다라본 AUC

	Meal Condition	AUC_{0-1h} (ng·h/mL)	$AUC_{1h-\infty}$ (ng·h/mL)
시험 #4 (n=9)	Fasted	890±349	756±232
시험 #4 (n=9)	1-h before high-fat meal	772±519	703±202

[0147]

[0148] 이상의 결과로부터, 에다라본 경구제 투여로부터 1시간 후에 고지방식을 섭취한 경우이더라도, 절식 상태에서의 투여와 비교하여 에다라본의 약물 동태는 변화가 없는 것으로부터, 투여 후의 식사에 의해서도 약물 동태에 대한 영향이 없는 것이 나타났다. 이와 같이, 고지방식을 이용한 평가 결과에 있어서, 에다라본의 약물 동태에 영향이 없는 것이 나타났다. 때문에, 고지방식에 관계없이, 에다라본 경구제 투여 1시간 후에 통상식 및 경식을 섭취했을 때에도, 절식 상태와 비교하여 에다라본의 약물 동태에 변화는 없어, 식사의 영향은 없는 것으로 생각된다.

[0149] [실시예 3]

[0150] Caco-2 세포막 투과성 시험에서의 에다라본의 평가

[0151] Caco-2 세포를 24 well-플레이트에 파종하고, 37℃, 21~23일간, CO_2 인큐베이터에서 배양한 후, Caco-2 세포 단층막 투과성 시험을 실시하였다. 상기 배양 후의 세포층에 대해, 막 저항값을 확인한 후, 상기 플레이트 내의 배양 배지를 HBSS(pH 7.4)로 치환하고, 다시 37℃에서 1시간 프리인큐베이션한 후, 소정 농도의 에다라본 및 대조 화합물을 각각 Apical측에 첨가하고, 37℃에서 2시간 인큐베이션하였다. 상기 대조 화합물은 고막 투과성 대조로서 [^{3}H]프로프라놀롤, 저막 투과성 대조로서 [^{14}C]만니톨을 사용하였다. 그리고, Basal측의 에다라본 및 상기 대조 화합물의 농도를 각각 측정하여, 투과 계수(permeability coefficient; P_{app})를 산출하였다. 이들 결과를 하기 표 7에 나타낸다. P_{app}의 데이터는 Mean±SD로 나타냈다. 하기 표 7에 나타내는 바와 같이, 에다라본은 고막 투과성의 대조 화합물인 프로프라놀롤과 동등 이상의 막 투과성을 나타냈다.

표 7

에다라본의 투과 계수

화합물	Concentration (μmol/L)	P_{app}(X10^{-6} cm/sec) Apical to basal (n=3)
Edaravone	100	32.0±1.7
[^{3}H]Propranolol	10	28.9±1.1
[^{14}C]Mannitol	10	0.530±0.007

[0152]

[0153] 세포막 투과성은 수송 담체가 관여하지 않는 경우, 그 물질의 농도에 관계없이 일정한 것이 알려져 있다. 상기 대조 화합물인 프로프라놀롤 및 만니톨은 Caco-2 세포에 발현하고 있는 수송 담체 P-gp 및 BCRP의 기질이 아니기 때문에, 시험에 사용한 농도에 의해 투과 계수의 값이 변화하지는 않을 것으로 생각된다. 이에, 다시 에다라본에 대해서도, 수송 담체 P-gp 및 BCRP의 기질이 아닌 것을 이하의 시험에 의해 확인하였다.

[0154] 즉, Caco-2 세포를 96 well-플레이트에 파종하고, 37℃, 10~11일간, CO_2 인큐베이터에서 배양한 후, 경세포 수송 시험을 실시하였다. 그리고, Basal측으로부터 Apical측으로의 P_{app}에 대한, Apical측으로부터 Basal측으로의 P_{app}의 비(Efflux ratio)를 산출하였다. Efflux ratio는 n=3으로 산출한 P_{app}의 평균값의 비로서 산출하였다. 이 결과를 하기 표 8에 나타낸다. 하기 표 8에 나타내는 바와 같이, 에다라본은 Efflux ratio가 2를 초과하지 않았으며, P-gp 및/또는 BCRP에 대한 전형적 저해제의 첨가에 의해서도 Efflux ratio는 영향을 받지 않았다. 때문에, 에다라본은 P-gp 및 BCRP의 기질이 아닌 것이 나타났다.

표 8

P-gp, BCRP 전형적 저해제 존재하·비존재하에서의 에다라본의 Caco-2 세포의 투과 계수의 양방향의 비

화합물 (첨가 농도)	Inhibitor (첨가 농도)	Efflux ratio
Edaravone (10 μmol/L)	-	0.9
	Quinidine (30 μmol/L)	1
	Novobiocin (30 μmol/L)	0.8
	Quinidine (30 μmol/L) + Novobiocin (30 μmol/L)	0.6

Quinidine: P-gp 저해제
Novobiocin: BCRP 저해제

[0155]

[0156] Sun et al.(Pharmaceutical Research, Vol. 19, No. 10, 2002) 및 Yamashita et al.(European Journal of Pharmaceutical Sciences 10 (2000) 195-204)의 문헌은 Caco-2 세포막 투과성 시험에 의한 약물의 투과

계수와, 인간에서의 약물의 흡수율이 상관이 있는 것을 나타내고 있다. 또한, Paterson들(Pharmacologia Cliniea 2, 127-133 (1970)) 및 Borgstrom들(Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, VoL 9 No. 4, 1981)의 문헌은 프로프라놀롤을 인간에 경구 투여한 경우, 거의 전부가 장에서 흡수되는 것을 나타내고 있다.

[0157] 이상과 같이, 에다라본은 프로프라놀롤과 동등 이상의 투과 계수를 나타내는 것으로부터, 에다라본을 인간에 경구 투여한 경우, 에다라본의 흡수율은 높다고 생각되며, high permeability의 화합물로 자리매김되는 것을 알 수 있었다. 그리고, Wu들의 보고(비특허문헌 1)에는, 전술한 바와 같이, high permeability의 화합물은 식사에 의한 약물 동태에 대한 영향을 받기 어렵다는 것이 기재되어 있다. 그러나, 이에 반해, 에다라본은 high permeability임에도 불구하고, 전술한 실시예 1 및 2에도 기재하는 바와 같이, 식사에 의해 약물 동태가 영향을 받았다. 이와 같이, 에다라본이 식사에 의해 그 약물 동태에 영향을 받는 것, 또한 식사의 종류에 의해 영향이 상이한 것, 식사의 종류에 따라 투여 타이밍을 상기 조건 1), 2) 및 3)으로 설정함으로써, 약물 동태에 대한 영향을 회피할 수 있는 것은 본 발명자들이 처음으로 발견한 것이다.

[0158] [실시예 4]

[0159] ALS 환자에서의 에다라본의 약물 동태

[0160] ALS 환자에서의 에다라본 약물 동태를 평가하기 위해, 자립적으로 일상 생활 가능한 ALS 환자를 대상(환자군)으로, 이하에 나타내는 임상시험 #5를 실시하였다.

[0161] 임상시험 #5

[0162] 식사의 섭취로부터 10시간 이상 경과한 절식 상태의 환자군에게 에다라본 경구제를 경구 투여하였다. 아울러, 상기 환자군 중, 이미 에다라본 점적 정주 제제를 투여하고 있는 ALS 환자에 대해서는, 전회의 점적 정주 제제의 투여 종료 시각으로부터 48시간 이상 경과하고 나서 에다라본 경구제를 경구 투여하였다. 에다라본 경구제는 상기 표 1의 처방 #3과 동일한 것을 사용하였다. 그리고, 투여 전, 및 투여 5분 후, 15분 후, 30분 후, 45분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 10시간 후, 12시간 후 및 24시간 후에 각각 채혈을 수행하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하였다. 상기 환자군은 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 투여 후의 식사의 섭취는 수행하지 않았다.

[0163] 임상시험 #9

[0164] 한편, 건강한 성인 남성 및 여성(합계 42명)을 대상(참조군)으로, 이하에 나타내는 임상시험 #9를 실시하였다. 즉, 10시간 이상 경과한 절식 상태의 참조군에게 상기 처방 #3의 에다라본 경구제를 경구 투여하였다. 그리고, 투여 전, 및 투여 5분 후, 15분 후, 30분 후, 45분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 10시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후, 및 48시간 후에 각각 채혈을 수행하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하였다. 상기 참조군도 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 투여 후의 식사의 섭취는 수행하지 않았다.

[0165] 얻어진 PK 파라미터는 상기 환자군 및 상기 참조군의 각각에 대해, 각 피험자의 체중을 비례 계산에 의해 70 kg으로서 보정하였다. 상기 환자군 및 상기 참조군의 보정 전의 PK 파라미터의 결과를 하기 표 9에 나타낸다. 또한, 상기 환자군의 보정 후의 PK 파라미터의 결과를 도 3에서, #9(참조군)의 상자 수염 그림, 및 #5(환자군) 및 #9(참조군)의 개별 플롯으로서 나타낸다. 도 3에서 X는 평균값이다. 하기 표 9에 나타내는 바와 같이, 상기 환자군과 상기 참조군의 사이에는, 체중 보정 전의 Cmax에서 15%의 차, 및 체중 보정 전의 AUC에서 1.5%의 차가 있었지만, 도 3에 나타내는 바와 같이, 체중 보정 후의 Cmax의 차 및 체중 보정 후의 AUC의 차는 각각 9.8%의 차, 5.8%의 차이며, 모두 10% 이내였다. 한편, 상기 환자군의 체중 보정 후의 Cmax의 평균값±표준 오차는 1607±231이고, 상기 환자군의 체중 보정 후의 AUC의 평균값±표준 오차는 1461±166이며, 모두 표준 오차가 컸다. 때문에, 하기 표 9에서 보인 상기 환자군과 상기 참조군 사이에서의 체중 보정 전의 Cmax의 차 및 AUC의 차는 상기 환자군과 상기 참조군의 체중의 차에 의한 것이며, 도 3에서 확인된 상기 환자군과 상기 참조군 사이에서의 체중 보정 후의 Cmax의 차 및 AUC의 차는 각각 오차 범위인 것으로 생각된다.

표 9

ALS 환자에서의 에다라본 PK 파라미터

subjects	Edaravone Dose (mg)	Statistics	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
healthy (n=42)	105	Mean	0.44	1762	1656
		SD	0.17	540	734
ALS patients (n=9)	105	Mean	0.31	1736	1903
		SD	0.15	811	978

[0166]

[0167] 이상과 같이, ALS 환자와 건강한 성인의 사이에서, 에다라본 경구제 투여 후의 에다라본의 Cmax의 비교 및 AUC의 비교를 수행한 결과, 에다라본의 약물 동태는 ALS 환자와 건강한 성인의 사이에서 유사했으며, ALS 환자에서도 건강한 성인과 마찬가지로 에다라본의 충분한 혈장 중 농도가 확보되고 있는 것을 알 수 있었다. 이것으로부터, 에다라본의 경구 투여 자체는 환자인지 여부에 의해 혈장 중 농도에 영향을 미치지 않는다고 할 수 있다.

[0168] [실시예 5]

[0169] 위루 카테터에 의한 투여에서의 에다라본의 약물 동태 1

[0170] 에다라본 경구제의 위루 카테터 투여에서의 에다라본 약물 동태를 평가하였다. 구체적으로는, 위루를 조설한 ALS 환자를 대상(환자군)으로 하여, 후술하는 임상시험 #6을 수행하였다. 임상시험 #6은 상기 표 1에 나타내는 처방 #3의 에다라본 경구제를 사용하였다.

[0171] 임상시험 #6

[0172] 식사의 섭취로부터 10시간 이상 경과한 절식 상태의 환자군에게 상기 에다라본 경구제를 위루 카테터로부터 투여하였다. 즉, 우선, 상기 에다라본 경구제의 투여 1시간 전에 미온수 100 mL, 투여 직전에 미온수 10 mL를 각각 위루 카테터로부터 주입하였다. 다음으로, 상기 에다라본 경구제를 상기 위루 카테터에 투여하고, 다시 물 10 mL를 3회, 상기 위루 카테터로부터 주입하여, 세정을 수행하였다. 아울러, 상기 환자군 중, 이미 에다라본 점적 정주 제제를 투여하고 있는 ALS 환자에 대해서는, 전회의 점적 정주 제제의 투여 종료 시각으로부터 48시간 이상 경과하고 나서 상기 에다라본 경구제를 위루 카테터에 의해 투여하였다. 투여 전, 및 투여 15분 후, 30분 후, 1시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 8시간 후 및 24시간 후에 각각 채혈을 수행하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하였다. 상기 환자군은 위루 카테터 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 식사의 섭취는 수행하지 않았다. 참조예는 상기 실시예 4에서, 동일한 처방 #3의 에다라본 경구제를 경구 투여하고 채혈을 수행한 상기 참조군의 결과를 이용하였다.

[0173] 얻어진 PK 파라미터는 상기 환자군의 각 피험자의 체중을 비례 계산에 의해 70 kg으로서 보정하였다. 상기 환자군의 보정 전의 PK 파라미터의 결과를 하기 표 10에 나타낸다. 또한, 상기 환자군의 보정 후의 PK 파라미터의 결과를 도 3에서, #6으로서 개별 플롯에 나타낸다. 하기 표 10의 위루 카테터 투여의 상기 환자군과, 상기 표 9의 경구 투여의 상기 참조군을 비교하였다. 그 결과, 상기 위루 카테터 투여의 환자군과 상기 경구 투여의 참조군의 사이에서, 체중 보정 전의 Cmax에 30%의 차 및 체중 보정 전의 AUC에 33%의 차가 보였지만, 도 3에 나타내는 바와 같이 체중 보정 후의 Cmax의 차 및 체중 보정 후의 AUC의 차는 각각 8.3%, 9.5%의 차이며, 모두 10% 이내였다. 한편, 도 3에 나타내는 바와 같이, 상기 위루 카테터 투여의 환자군의 체중 보정 후의 Cmax의 평균값±표준 오차는 1585±251, 상기 환자군의 체중 보정 후의 AUC의 평균값±표준 오차는 1698±228이며, 모두 표준 오차가 컸다. 때문에, 하기 표 10에서 보였던 상기 위루 카테터 투여의 환자군과 상기 경구 투여의 참조군 사이에서의 체중 보정 전의 Cmax의 차 및 AUC의 차는 상기 위루 카테터 투여의 환자군과 상기 경구 투여의 참조군의 체중의 차에 의한 것이며, 도 3에서 보였던 상기 위루 카테터 투여의 환자군과 상기 경구 투여의 참조군 사이에서의 체중 보정 후의 Cmax의 차 및 AUC의 차는 각각 오차의 범위인 것으로 생각된다.

표 10

ALS 환자에서의 위루 투여 시의 에다라본 PK 파라미터

Edaravone Dose (mg)	Statistics	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
105	Mean	0.33	2344	2163
	SD	0.13	971	902

[0174]

[0175] 상기 실시예 4의 경구 투여의 결과와 본 실시예 5의 위루 카테터 투여의 결과로부터, 에다라본 경구제의 위루 카테터 투여 후의 에다라본의 Cmax 및 AUC는 동일한 에다라본 경구제의 경구 투여 후의 결과와 유사한 것이 나타났다. 이것으로부터, 위루 카테터 투여와 경구 투여의 사이에서는, 에다라본의 약물 동태에 차가 보이지 않아, 경구 투여와 마찬가지로, 위루 카테터 투여에서도 충분한 에다라본의 혈장 중 농도가 확보되고 있는 것을 알 수 있었다.

[0176] [실시예 6]

[0177] 에다라본 정맥내 투여와 동등한 생체이용률을 나타내는 경구제에서의 에다라본의 용량

[0178] 이미 승인이 완료된 60 mg 에다라본 정맥 내(IV) 투여와 동등한 생체이용률을 나타내는 경구제에서의 에다라본의 용량을 검토하였다. 구체적으로는, 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 하여, 후술하는 임상시험 #7 및 #8을 각각의 피험자군에게 실시하였다. 임상시험 #7 및 #8은 각각 하기 표 11에 나타내는 1회분의 처방 #7 및 #8의 에다라본 경구제(에다라본 현탁액)를 사용하였으며, 시험 기간 중의 투여는 1회의 경구 투여로 하였다.

표 11

시험 #7 및 #8에 이용한 처방

	#7 시험 분량					#8 시험 분량
에다라본	30 mg	60 mg	120 mg	200 mg	300 mg	100 mg
폴리비닐 알코올	50 mg	50 mg	10 mg	10 mg	10 mg	5 mg
잔탄검						15 mg
아황산 수소 나트륨						5 mg
L-시스테인 염산염 수화물						2.5 mg
수산화나트륨						적량
인산						적량
시메티콘 에멀젼						2.5 mg
D-소르비톨						2,000 mg
정제수	적량	적량	적량	적량	적량	적량
계	50 mL	50 mL	10 mL	10 mL	10 mL	5 mL

[0179]

[0180] 임상시험 #7

[0181] 식사의 섭취로부터 10시간 이상 경과한 절식 상태의 피험자에게 에다라본 함유량이 30 mg, 60 mg, 120 mg, 200 mg 또는 300 mg인 상기 에다라본 경구제(처방 #7)의 어느 하나를 경구 투여하였다. 각각의 함유량의 에다라본 경구제를 피험자 6명씩에게 경구 투여하였다. 투여 전, 및 투여 15분 후, 30분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후 및 48시간 후에 각각 채혈하고, 에다라본 미변화체 농도를 측정하여, AUC를 산출하였다. 상기 피험자는 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 투여 후의 식사의 섭취는 수행하지 않았다.

[0182] 임상시험 #8

[0183] 식사의 섭취로부터 10시간 이상 경과한 절식 상태 피험자 9명에게 에다라본 함유량이 100 mg인 상기 에다라본 경구제(처방 #8)를 경구 투여하였다. 투여 전, 및 투여 5분 후, 15분 후, 30분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후 및 48시간 후에 각각 채혈하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하여, AUC를 산출하였다. 상기 피험자도 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 투여 후의 식사의 섭취는 수행하지 않았다.

[0184] 이들 결과를 에다라본의 투여량과 AUC의 개별값 플롯 및 양자의 관계를 나타내는 4 파라미터 로지스틱 모델로서도 4에 나타낸다. 도면에서, 가로축은 에다라본의 투여량, 세로축은 AUC이다. 또한, 도 4에 이미 승인이 완료된 60 mg 에다라본 정맥 내 투여 제제의 AUC의 값(1738 ng·h/mL)을 점선으로 나타낸다. 도 4에 나타내는 바와 같이, 상기 60 mg 에다라본 정맥 내 투여 제제의 AUC와 동일 정도의 AUC를 나타내는 에다라본 양은 100~105 mg의 범위 내로 산출되었다. 이 결과로부터, 에다라본 경구제(에다라본 위내 투여제의 의미를 포함한다)에 대해, 예를 들어 1회당 투여에 포함되는 에다라본의 양을 100~105 mg으로 설정하는 동시에, 전술한 본 발명에서의 투여 타이밍에 경구 투여 또는 위루 카테터 투여함으로써, 승인이 완료된 60 mg 에다라본 정맥 내 투여 제제와 동일한 효과를 유지하는 동시에, 환자 및 간호자의 부담을 저감한 의료의 제공이 가능해진다.

[0185] [실시예 7]

[0186] 에다라본 경구제 투여 후의 식사 섭취에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향 2

[0187] 에다라본 경구제 투여 30분 후의 식사 섭취에 의한 에다라본의 약물 동태에 대한 영향을 평가하였다. 구체적으로는, 일본인의 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 하여, 후술하는 임상시험 #10을 실시하였다. 임상시험 #10은 상기 표 11의 처방 #7(에다라본 함유량 120 mg)의 에다라본 경구제를 사용하였으며, 시험 기간 중의 투여는 1회의 경구 투여로 하였다. 또한, 통상식은 상기 실시예 1에서 이용한 것과 동일하게 하였다.

[0188] 임상시험 #10

[0189] 투여 후 섭취군으로서, 식사 섭취로부터 10시간 이상 경과한 절식 상태의 피험자에게 상기 에다라본 경구제를 경구 투여하고, 투여 30분 후에 통상식을 섭취시켰다. 투여 전, 및 투여 15분 후, 30분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 12시간 후 및 24시간 후에 각각 채혈을 수행하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하였다. 투여 30분 후의 통상식의 섭취는 투여 30분 후의 채혈 후에 수행하였으며, 그 이후의 식사에 관해서는 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 섭취는 수행하지 않았다.

[0190] 한편, 참조용 절식군으로서, 절식 상태의 다른 피험자에게 상기 에다라본 경구제를 경구 투여하고, 마찬가지로, 채혈과 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도의 측정을 수행하였다. 상기 절식군의 피험자도 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지 식사의 섭취를 수행하지 않았다. 얻어진 PK 파라미터를 하기 표 12에 나타낸다.

표 12

에다라본 경구제 투여 후의 식사 섭취에 의한 에다라본 PK 파라미터

Dose (mg)	Meal condition	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
120	Fasted (n=6)	Mean	0.38	1735	2241.77	5.13
		SD	0.14	738	910.63	1.46
	30 min before low-fat meal (n=6)	Mean	0.42	1953	1916.91	4.6
		SD	0.13	838.3	383.34	0.41

[0191]

[0192] 에다라본 경구제 투여로부터 30분 후에 통상식을 섭취시킨 상기 투여 후 섭취군과, 절식 상태에서의 투여 후, 다시 4시간 이상 식사를 섭취시키지 않은 상기 절식군을 비교하였다. 그 결과, 상기 표 12에 나타내는 바와 같이, 상기 투여 후 섭취군은 상기 절식군에 대비하여, Cmax가 12.6% 정도의 약간의 증가, AUC가 14.5% 정도의 약간의 저하에 그쳐, 큰 차이는 확인되지 않았다. 이 때문에, 경구 투여로부터 30분 후의 식사 섭취는 에다라본의 약물 동태에 대해 영향은 없는 것을 알 수 있었다.

[0193] 이상의 결과로부터, 에다라본 경구제의 투여 30분 후에 통상식을 섭취했을 때, 절식 상태와 비교하여 큰 변화는 발생하지 않는 것으로 생각되었다. 또한, 에다라본을 현탁제로서 투여하고 있는 것으로부터, 신속하게 위로부터 배출되어, 투여 30분 후에는 대부분이 흡수 부위로 생각되는 소장 상부에 도달하고 있을 것으로 추측되기 때문에, 투여 30분 후에 섭취하는 식사의 종류의 차이에 의해 영향은 없는 것으로 생각된다. 이것으로부터, 에다라본의 경구 투여에서는, 투여로부터 30분 경과 후에는 식사의 종류에 관계없이, 투여 후의 식사의 영향을 받지 않는 것이 시사되었다.

[0194] [실시예 8]

[0195] 위루 카테터에 의한 투여에서의 에다라본의 약물 동태 2

[0196] 에다라본 경구제의 위루 카테터 투여에서의 에다라본 약물 동태를 36예의 건강한 성인에서 평가하였다. 구체적으로는, 건강한 성인에게 위루를 조설하는 것은 곤란하기 때문에, 동일한 경관에서의 위 내에의 투여가 되는, 경비위 카테터를 위루 카테터 투여의 모델로서 사용하여, 후술하는 임상시험 #11을 실시하였다. 임상시험 #11은 상기 표 1에 나타내는 처방 #3의 에다라본 경구제를 사용하였다.

[0197] 임상시험 #11

[0198] 식사의 섭취로부터 10시간 이상 경과한 절식 상태의 피험자군에게 상기 에다라본 경구제(#3)를 경비위 카테터로부터 투여하였다. 상기 경비위 카테터 투여에서는, 우선, 상기 에다라본 경구제의 투여 1시간 전에 미온수 100 mL, 투여 직전에 미온수 10 mL를 각각 경비위 카테터로부터 주입하였다. 다음으로, 상기 에다라본 경구제를 상기 경비위 카테터에 투여하고, 다시 물 30 mL를 상기 경비위 카테터로부터 주입하여, 세정을 수행하였다. 투여 전, 및 투여 5분 후, 15분 후, 30분 후, 45분 후, 1시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 4시간 후, 6시간 후, 8시간 후, 10시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후 및 48시간 후에 각각 채혈을 수행하고, 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도를 측정하였다. 참조예로서, 동일 피험자에게 동일한 상기 에다라본 경구제를 경구 투여하고, 동일하게 하여, 채혈과 혈장 중에서의 에다라본 미변화체 농도의 측정을 수행하였다. 경구 투여는 전회의 식사 섭취로부터 10시간 이상 경과한 시점에서의 경구 투여로 하였다. 어느 피험자도 투여 4시간 후의 채혈이 종료될 때까지, 다음 식사의 섭취는 수행하지 않았다. 얻어진 PK 파라미터를 하기 표 13에 나타낸다. 또한, AUC 및 Cmax에 대해 투여 경로를 고려한 분산 분석을 수행한 결과를 하기 표 14에 나타낸다.

표 13

에다라본 경구 제제의 경구 및 경비위 카테터 투여 후의 에다라본 PK 파라미터

Administration Route	PK parameter	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
경구 (N=36)	Mean	0.5	2470	2612	2657	21.52
	CV%	0.250, 0.500	34	30.1	30.1	157.2
경비위 카테터(N=36)	Mean	0.25	2775	2592	2617	13.53
	CV%	0.083, 1.000	52.1	33.4	33.2	102.1

[a]: 중앙값 및 최소값, 최대값

[0199]

표 14

분산 분석에 의해 구한 PK 파라미터의 비와 그 90% 신뢰 구간

Parameter	Units	Least-Square mean		Ratio	90% Confidence Interval	
		경비위 카테터	경구		Lower	Upper
Cmax	ng/mL	2431	2310	1.052	0.9028	1.2267
$AUC_{0-\infty}$	ng·h/mL	2501	2551	0.981	0.9307	1.0333

[0200]

[0201] 상기 표 13에 나타내는 바와 같이, 각 PK 파라미터는 투여 경로에 상관없이 매우 유사했으며, 투여 경로에 상관없이 약물 동태가 유지되는 것이 나타났다. 상기 표 14에 나타내는 바와 같이 상기 분산 분석에 의해, 경구 투여한 참조예의 AUC 및 Cmax에 대한, 경비위 카테터 투여한 실시예의 AUC 및 Cmax의 최소 제곱 평균비와 관련하여, 그 90% 신뢰 구간은 일반적인 동등성의 기준인 0.8-1.25의 범위가 되었다. 이 결과는 에다라본을 카테터로부터 위 내에 투여한 경우, 약물 동태 파라미터 AUC 및 Cmax에 대해 영향이 없으며, 경구 투여와 동일한 약물 동태 유지의 효과를 발휘할 수 있는 것을 나타내고 있다.

[0202] 본 실시예 8의 경구 투여의 결과와 상기 실시예 5의 위루 카테터 투여의 결과로부터, 상기 에다라본 경구제의 경비위 카테터에 의한 위내 투여 후의 에다라본의 Cmax 및 AUC는 동일한 에다라본 경구제의 경구 투여 후의 결과와 동등하다는 것이 나타났다. 이것으로부터, 카테터를 통한 위내 투여와 경구 투여의 사이에서는 에다라본의 약물 동태에 차가 보이지 않으며, 경구 투여와 마찬가지로, 카테터를 통한 위내 투여에서도, 충분한 에다라본의 혈장 중 농도가 확보되고 있는 것을 알 수 있었다. 이 결과는 실시예 5에서, ALS 환자에게 위루 카테터로부터 투여한 에다라본의 혈장 중 농도가 경구 투여와 동일하게 유지되고 있는 것을, 보다 많은 피험자를 이용하여 증명하는 것이다.

[0203] [실시예 9]

[0204] In vitro에서의 에다라본의 카테터에의 흡착 검토

[0205] 카테터를 이용한 투여에서, 의료 현장에서는 다양한 소재의 카테터가 이용된다. 때문에, 어느 소재의 카테터로도 투여가 가능한지를 흡착성의 평가에 의해 검토하였다. 즉, 상기 에다라본 경구제(#3)를 카테터에 통과시킨 후, 물로의 세정에 의해 회수되는 에다라본의 비율을 평가하였다. 평가에 이용한 위루 카테터의 종류 No. 1-3을 표 15에 나타낸다.

표 15

흡착 평가에 이용한 위루 카테터의 종류

	No. 1	No. 2	No. 3
Material	**Button** : Silicone **Tubing** : Polyvinyl chloride	**Button** : Polyurethane **Tubing** : Polyvinyl chloride	**Balloon** : Silicone rubber **Tubing** : Silicone rubber/ Polyacetal
Type	Bumps/Button	Bumps/Button	Balloon/Button
Size	Bump Length:5.0 cm Diameter:24 Fr Tubing Length:60 cm Diameter:Outer 6.0 mm Inner 4.0 mm	Bump Length:5.5 cm Diameter:24 Fr Tubing Length:30 cm Diameter:Outer 5.5 mm Inner 3.7 mm	Balloon Length:4.4 cm Diameter:24 Fr Tubing Length:60 cm Diameter:Outer 5.5 mm Inner 3.5 mm

[0206]

[0207] 구체적으로는, 상기 에다라본 경구제를 카테터 투여용 시린지에 에다라본 양 105 mg이 되도록 충전하고, 상기 시린지로부터 상기 에다라본 경구제를 상기 각 카테터에 통과시켰다. 그 후, 소정 온도의 물을 상기 카테터에 주입하여 세정을 수행하였다. 상기 카테터를 통과한 상기 에다라본 경구제 및 세정액을 회수하여 혼합하고, 상기 혼합액 중에 포함되는 에다라본 양을 측정하였다. 상기 세정의 조건은 물 10 mL를 3회, 25℃ 혹은 40℃의 물 30 mL를 1회, 또는 25℃ 혹은 40℃의 물 50 mL를 1회로 하였다. 각 카테터에 대해 3회의 측정을 수행하여, 회수율%의 평균값과 SD를 산출하였다. 이들 결과를 표 16에 나타낸다.

표 16

흡착 평가

세정 조건	위루 카테터의 종류		
	No.1	No.2	No.3
10 mL 3 회	98.0% (0.6)	100.0% (1.5)	99.1% (0.6)
30 mL 1 회 (수온 25℃)	97.1% (1.5)	98.6% (1.7)	97.9% (1.3)
30 mL 1 회 (수온 40℃)	101.9% (2.1)	104.1% (0.7)	103.0% (0.7)
50 mL 1 회 (수온 25℃)	96.5% (1.8)	97.0% (0.9)	97.5% (0.4)
50 mL 1 회 (수온 40℃)	97.6% (0.8)	97.9% (0.5)	95.5% (0.6)

N=3 의 mean(SD)으로서 나타낸다

[0208]

[0209] 상기 표 16에 나타내는 바와 같이, 어느 소재의 카테터를 이용해도, 각 규정의 물의 세정에 의해 거의 전량의 에다라본이 회수되었다. 이와 같이, 어느 소재의 카테터에도 에다라본의 흡착은 보이지 않는 것으로부터, 카테터의 소재에 상관없이 에다라본 경구 제제의 경카테터 투여가 가능하다는 것이 나타났다.

[0210] 이상, 실시형태 및 실시예를 참조하여 본 발명을 설명했지만, 본 발명이 상기 실시형태로 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 구성이나 상세에는 본 발명의 스코프 내에서 당업자가 이해할 수 있는 다양한 변경을 할 수 있다.

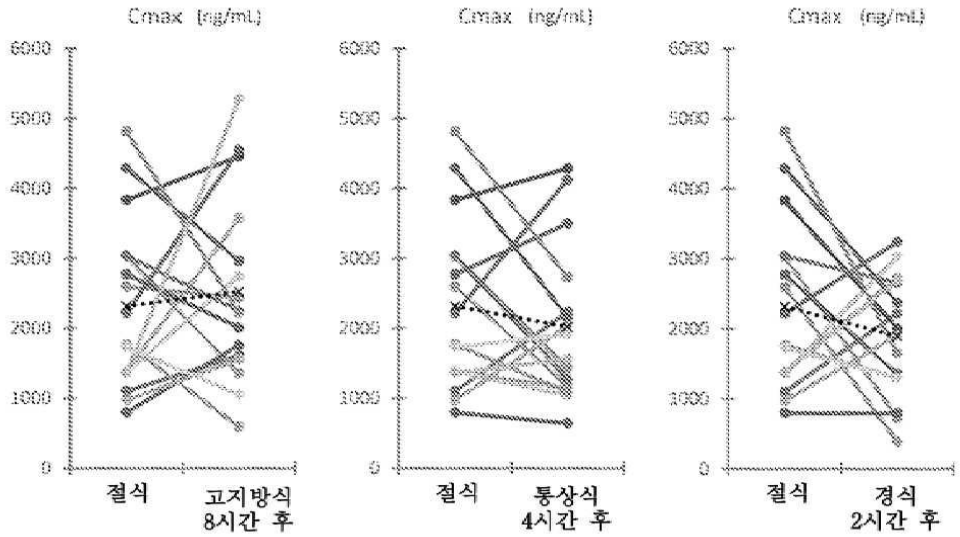
[0211] 이 출원은 2020년 11월 12일에 출원된 일본 출원특원 2020-188514를 기초로 하는 우선권을 주장하며, 그 개시의 전부를 여기에 포함한다.

[0212] **산업상 이용가능성**

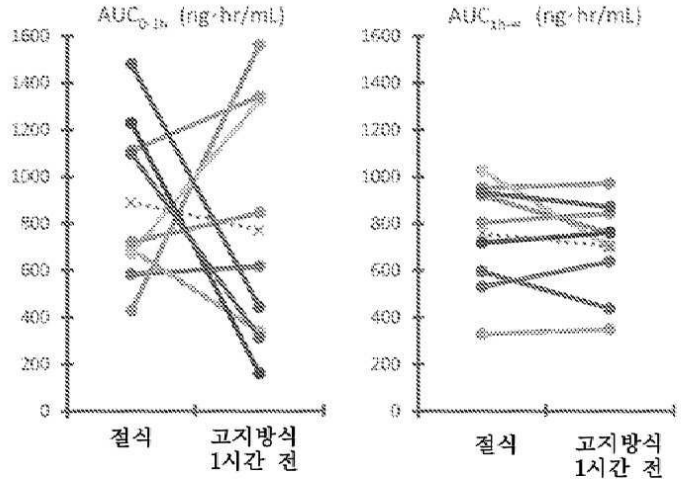
[0213] 본 발명의 에다라본을 함유하는 의약 조성물은 식사의 종류별로 최적의 투여 간격을 두고 투여함으로써, 식사 섭취에 의한 약물 동태에 대한 영향을 회피할 수 있으며, 에다라본의 경구제 또는 위내 투여제로서의 우수한 효과를 발휘할 수 있기 때문에, 예를 들어 산화 스트레스 질환의 치료에 유용하다.

도면

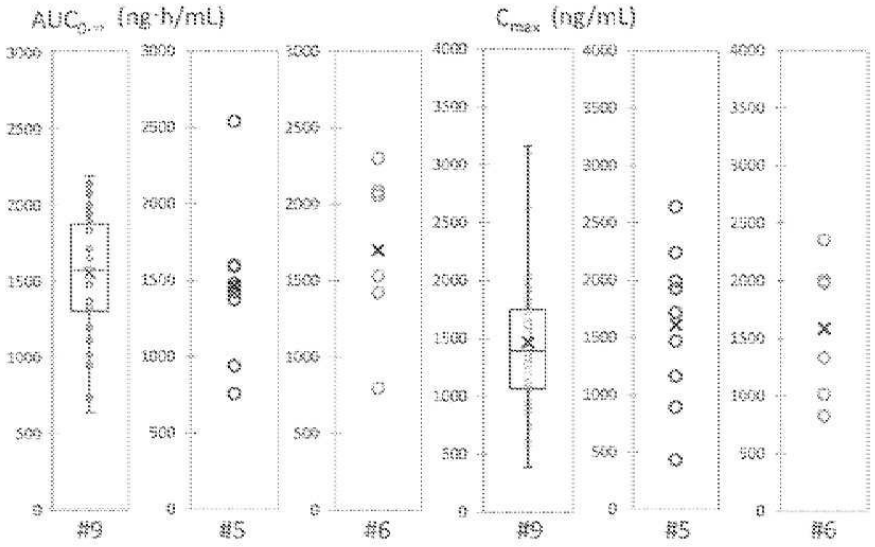
도면1


Cmax (ng/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
절식
고지방식
8시간 후
Cmax (ng/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
절식
통상식
4시간 후
Cmax (ng/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
절식
경식
2시간 후

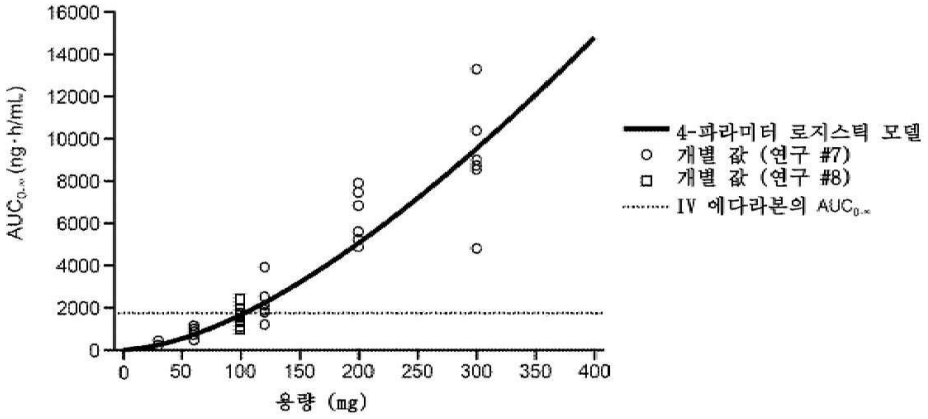
도면2


AUC0-1h (ng·hr/mL)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
절식
고지방식
1시간 전
AUC1h-∞ (ng·hr/mL)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
절식
고지방식
1시간 전

도면3


AUC0-∞ (ng·h/mL)
Cmax (ng/mL)
#9
#5
#6
#9
#5
#6

도면4


AUC0-∞ (ng·h/mL)
용량 (mg)
4-파라미터 로지스틱 모델
개별 값 (연구 #7)
개별 값 (연구 #8)
IV 에다라본의 AUC0-∞