(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116761601 A
(43)申请公布日 2023.09.15

(21)申请号 202180075839.X
(22)申请日 2021.11.12
(30)优先权数据
2020-188514 2020.11.12 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.05.10
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/041673 2021.11.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/102737 JA 2022.05.19
(71)申请人 田边三菱制药株式会社
地址 日本大阪府
(72)发明人 清水秀俊 仲丸善喜 西村祐贵子
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 张晓威
(51)Int.Cl.
A61K 31/4152(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 1/02(2006.01)

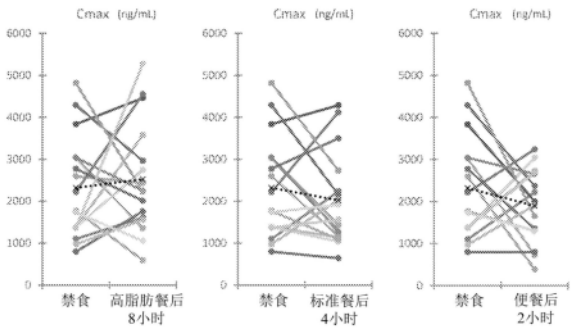
权利要求书2页 说明书26页 附图2页

(54)发明名称

依达拉奉口服给药用医药组合物及其给药方法

(57)摘要

本发明提供一种以口服给药或与口服给药相当的方式给药的、以依达拉奉为有效成分的医药组合物。本发明的医药组合物的特征在于，含有依达拉奉作为有效成分，并且相隔第一时间间隔而通过口服给药或胃内给药来进行给药，其中，所述第一时间间隔为选自由以下1)～3)构成的组中的任一个：1)在摄取了高脂肪餐类的情况下，摄取后8小时以上；2)在摄取了标准餐类的情况下，摄取后4小时以上；3)在摄取了便餐类的情况下，摄取后2小时以上。



CN 116761601 A

1.一种医药组合物,其特征在于,含有依达拉奉作为有效成分,并且相隔第一时间间隔而通过口服给药或胃内给药来进行给药,其中,所述第一时间间隔为选自由以下1)～3)构成的组中的任一个:

1)在摄取了高脂肪餐类的情况下,摄取后8小时以上;

2)在摄取了标准餐类的情况下,摄取后4小时以上;

3)在摄取了便餐类的情况下,摄取后2小时以上。

2.根据权利要求1所述的医药组合物,其中,

从依达拉奉给药起至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔为30分钟以上。

3.根据权利要求1或2所述的医药组合物,其中,

从依达拉奉给药起至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔为1小时以上。

4.根据权利要求1～3中任一项所述的医药组合物,其中,

所述医药组合物为口服给药用。

5.根据权利要求1～3中任一项所述的医药组合物,其中,

所述医药组合物为胃内给药用。

6.根据权利要求1～5中任一项所述的医药组合物,其中,

所述胃内给药为利用管的给药。

7.根据权利要求6所述的医药组合物,其中,

所述管为胃瘘导管。

8.根据权利要求6所述的医药组合物,其中,

所述管为经鼻胃肠导管。

9.根据权利要求1～8中任一项所述的医药组合物,其中,

所述医药组合物用于治疗氧化应激疾病。

10.根据权利要求9所述的医药组合物,其中,

所述氧化应激疾病为选自由肌萎缩性侧索硬化症、帕金森病、脊髓小脑变性症、肌营养不良症、阿尔茨海默病、脑梗塞、多发性硬化症、系统性硬皮症以及口腔炎构成的组中的任一种疾病。

11.根据权利要求9或10所述的医药组合物,其中,

所述氧化应激疾病为肌萎缩性侧索硬化症。

12.根据权利要求1～11中任一项所述的医药组合物,其中,

所述第一时间间隔为间歇给药或每天给药的用药期间中的时间间隔。

13.根据权利要求1～12中任一项所述的医药组合物,其中,

每一次的给药量为依达拉奉90～120mg。

14.根据权利要求1～12中任一项所述的医药组合物,其中,

每一次的给药量为依达拉奉90～105mg。

15.根据权利要求1～14中任一项所述的医药组合物,其中,

每一天的给药次数为一次,每一次的给药量为依达拉奉105mg。

16.一种含依达拉奉的医药组合物的给药方法,其特征在于,

将含有依达拉奉作为有效成分的医药组合物相隔第一时间间隔而通过口服给药或胃内给药来进行给药,所述第一时间间隔为选自由以下1)～3)构成的组中的任一个:

1)在摄取了高脂肪餐类的情况下,摄取后8小时以上;

2)在摄取了标准餐类的情况下,摄取后4小时以上;

3)在摄取了便餐类的情况下,摄取后2小时以上。

17.根据权利要求16所述的方法,其中,

将从所述医药组合物的给药起至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为30分钟以上。

18.根据权利要求16或17所述的方法,其中,

将从所述医药组合物的给药起至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为1小时以上。

19.根据权利要求16～18中任一项所述的方法,其中,

将所述医药组合物口服给药。

20.根据权利要求16～18中任一项所述的方法,其中,

将所述医药组合物胃内给药。

21.根据权利要求20所述的方法,其中,

所述胃内给药为利用管的给药。

22.根据权利要求21所述的方法,其中,

所述管为胃瘘导管。

23.根据权利要求21所述的方法,其中,

所述管为经鼻胃肠导管。

24.根据权利要求16～23中任一项所述的方法,其中,

将所述医药组合物给药来用于治疗氧化应激疾病。

25.根据权利要求24所述的方法,其中,

所述氧化应激疾病为选自由肌萎缩性侧索硬化症、帕金森病、脊髓小脑变性症、肌营养不良症、阿尔茨海默病、脑梗塞、多发性硬化症、系统性硬皮症以及口腔炎构成的组中的任一种疾病。

26.根据权利要求24或25所述的方法,其中,

所述氧化应激疾病为肌萎缩性侧索硬化症。

27.根据权利要求16～26中任一项所述的方法,其中,

所述医药组合物的给药包括间歇给药或每天给药,在所述间歇给药或每天给药的用药期间中,将所述医药组合物按所述第一时间间隔进行给药。

28.根据权利要求16～27中任一项所述的方法,其中,

所述医药组合物的每一次的给药量为依达拉奉90～120mg。

29.根据权利要求16～27中任一项所述的方法,其中,

所述医药组合物的每一次的给药量为依达拉奉90～105mg。

30.根据权利要求16～29中任一项所述的方法,其中,

所述医药组合物的每一天的给药次数为一次,所述医药组合物的每一次的给药量为依达拉奉105mg。

依达拉奉口服给药用医药组合物及其给药方法

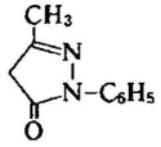
技术领域

[0001] 本发明涉及一种口服给药或胃内给药用的、包含依达拉奉(edaravone)作为有效成分的医药组合物及其给药方法。

背景技术

[0002] 依达拉奉是指下式所示的3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮,已知作为对肌萎缩性侧索硬化症(ALS)等氧化应激疾病的治疗剂、脑功能正常化剂的医药用途(专利文献1和2)。

[0003] [化学式1]



[0004] ALS为从手无力、手指的运动障碍以及上肢的纤维束痉挛等初期症状开始,经过肌萎缩、肌力降低、球麻痹以及肌肉的纤维束痉挛等,导致呼吸衰竭的顽症。ALS根据发病部位分为上肢型、球型、下肢型以及混合型,无论哪种类型,均随着症状的恶化而全身的肌群受到侵袭。ALS的病因至今未充分明确,作为主要病因,提倡以下假说:(1)自身免疫说(对Ca通道的自身抗体的出现)、(2)兴奋性氨基酸过量以及中毒说(细胞外谷氨酸的增加和谷氨酸的运输障碍)、(3)氧化应激障碍说(Cu/Zn超氧化物歧化酶(SOD:superoxide dismutase)基因异常和自由基引起的神经细胞障碍)、(4)细胞骨架障碍说(神经丝(neurofilament)向运动神经细胞的蓄积以及包涵体的出现)、5)神经营养因子的缺损等。

[0005] 现在,依达拉奉的代表例为作为ALS治疗剂的使用,但在该用途中,所提供的形态仅为注射剂。因此,期望提供患者和护理人员的负担进一步减少,在QOL(Quality of Life:生活质量)上优选的口服剂。因此,依达拉奉的口服剂正在通过临床试验等推进开发(专利文献3)。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特公平5-31523号公报

[0009] 专利文献2:日本专利第3758164号公报

[0010] 专利文献3:WO2020/091036号

[0011] 非专利文献

[0012] 非专利文献1:Pharmaceutical Research,Vol.22,No.1,11-23,2005

发明内容

[0013] 发明要解决的问题

[0014] 另一方面,一般而言,关于氧化应激疾病的治疗剂,即使为相同药剂,有时能有效地发挥药剂的效果的条件也会因给药方法的不同而不同。并且,关于依达拉奉的口服剂,至今还在开发途中,能发挥与注射剂同样的效果的条件尚未明确。

[0015] 因此,本发明的目的在于,提供一种以口服给药以及与口服给药相当的方式给药的、以依达拉奉为有效成分的医药组合物。

[0016] 技术方案

[0017] 本发明的医药组合物的特征在于,含有依达拉奉作为有效成分,并且相隔第一时间间隔而通过口服给药或胃内给药来进行给药,其中,所述第一时间间隔为选自由以下1)～3)构成的组中的任一个:

[0018] 1)在摄取了高脂肪餐类的情况下,摄取后8小时以上;

[0019] 2)在摄取了标准餐类的情况下,摄取后4小时以上;

[0020] 3)在摄取了便餐类的情况下,摄取后2小时以上。

[0021] 本发明的含依达拉奉的医药组合物的给药方法的特征在于,将含有依达拉奉作为有效成分的医药组合物相隔第一时间间隔而通过口服给药或胃内给药来进行给药,所述第一时间间隔为选自由以下1)～3)构成的组中的任一个:

[0022] 1)在摄取了高脂肪餐类的情况下,摄取后8小时以上;

[0023] 2)在摄取了标准餐类的情况下,摄取后4小时以上;

[0024] 3)在摄取了便餐类的情况下,摄取后2小时以上。

[0025] 本发明人等根据如下所述的原委而完成了本发明。需要说明的是,这些记载不特别限制本发明。

[0026] 食物-药物相互作用有时对药物的安全性和有效性造成很大影响。例如通过将药物与饮食一并给药,有时药物的全身吸收增加而药代动力学发生变化,有效性得到改善;以及有时副作用的发生率变高。此外,也有时药物的全身吸收降低,有效性降低。

[0027] 另一方面,Wu等人报告了,分类为BCS 1类的显示高溶解性(high solubility)和高渗透性(high permeability)的药剂在口服给药时,由饮食摄取对生物利用度等药代动力学带来的影响少(非专利文献1)。

[0028] 本发明人等确认到,溶解1g的依达拉奉所需的水量为500mL(RADICUT医药品详细说明书(interview form)(2017年6月改订(第20版)),计算出溶解105mg的依达拉奉所需的水量为52.5mL,因此依达拉奉被定位为高溶解性的化合物。进而,发明人等也确认到,根据后述的实施例3所示的使用了Caco-2细胞的膜通透性试验的结果,依达拉奉被定位为高渗透性的化合物。因此,可认为依达拉奉为Wu等人的所述报告中的被定位为高溶解性和高渗透性的BCS 1类的药剂。因此,可推测出依达拉奉为不会由饮食摄取对药代动力学带来影响的化合物。

[0029] 但是,尽管如此,如后述的实施例所示,明确了给药前的饮食的摄取对依达拉奉的药代动力学造成影响。因此,本发明人等进一步进行了深入研究,结果新发现如下事实,从而完成了本发明,即,不仅根据饮食的有无,而且根据饮食的种类不同而对依达拉奉的药代动力学的影响不同,而且对于每种饮食的种类存在适合的给药时刻。

[0030] 有益效果

[0031] 根据本发明,可以按每种饮食的种类来优化从餐后至给药为止的第一时间间隔,因此无论依达拉奉的给药为口服给药和胃内给药中的哪一种,都能避免例如由饮食对生物利用度等药代动力学带来的影响。因此,与作为以往的给药方法的向静脉的注射剂同样,本发明的医药组合物能以用于口服给药的给药剂(以下,也称为口服剂)或用于胃内给药的给

药剂(以下,也称为胃内给药剂)的形式,发挥对氧化应激疾病优异的治疗效果。此外,本发明的医药组合物能进行口服给药或胃内给药,因此能进一步减少患者和护理人员的负担。

附图说明

[0032] 图1表示关于依达拉奉口服剂给药后的Cmax,在禁食给药组、高脂肪餐摄取8小时后的给药组、标准餐摄取4小时后的给药组、以及便餐摄取2小时后的给药组之间进行了比较的意大利面条图。圆和实线表示单个值,叉和虚线表示平均值。

[0033] 图2表示关于依达拉奉口服剂给药后的AUC_{0-1h}和$AUC_{1h-\infty}$,在给药1小时后的高脂肪餐摄取组与禁食下给药组之间进行了比较的意大利面条图。圆和实线表示单个值,叉和虚线表示平均值。

[0034] 图3表示关于依达拉奉口服剂给药后的$AUC_{0-\infty}$和Cmax的箱线图(试验#9)和个体标示(试验#5、#6、#9)。圆表示单个值,叉表示平均值。在箱线图中,线的上下表示最大值和最小值,通过箱的上限、中央、下限分别表示25百分位值、50百分位值、75百分位值。

[0035] 图4表示$AUC_{0-\infty}$对依达拉奉用量的单个值标示和利用四参数逻辑斯谛模型(logistic model)进行了回归而成的曲线。以圆表示试验#7中的单个值,以方块表示试验#8中的单个值。静脉内给药时的依达拉奉的$AUC_{0-\infty}$使用60mg/60min给药时的值以虚线表示。

具体实施方式

[0036] 本发明的一个方案如下所述。

[0037] 就本发明的医药组合物而言,例如,从依达拉奉给药起至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔为30分钟以上。

[0038] 就本发明的医药组合物而言,例如,从依达拉奉给药起至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔为1小时以上。

[0039] 本发明的医药组合物例如为口服给药用。

[0040] 本发明的医药组合物例如为胃内给药用。

[0041] 就本发明的医药组合物而言,例如,所述胃内给药为利用管的给药。

[0042] 就本发明的医药组合物而言,例如,所述管为胃瘘导管或经鼻胃肠导管。

[0043] 本发明的医药组合物例如为用于治疗氧化应激疾病的医药组合物。

[0044] 就本发明的医药组合物而言,例如,所述氧化应激疾病为选自由肌萎缩性侧索硬化症、帕金森病、脊髓小脑变性症、肌营养不良症、阿尔茨海默病、脑梗塞、多发性硬化症、系统性硬皮症以及口腔炎构成的组中的任一种疾病。

[0045] 就本发明的医药组合物而言,例如,所述氧化应激疾病为肌萎缩性侧索硬化症。

[0046] 就本发明的医药组合物而言,例如,所述第一时间间隔为间歇给药或每天给药的用药期间中的时间间隔。

[0047] 就本发明的医药组合物而言,例如,每一次的给药量为依达拉奉90～120mg。

[0048] 就本发明的医药组合物而言,例如,每一次的给药量为依达拉奉90～105mg。

[0049] 就本发明的医药组合物而言,例如,每一天的给药次数为一次,每一次的给药量为依达拉奉105mg。

[0050] 就本发明的医药组合物的给药方法而言,例如,将从所述医药组合物的给药起至

下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为30分钟以上。

[0051] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，将从依达拉奉给药起至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为1小时以上。

[0052] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，将所述医药组合物口服给药。

[0053] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，将所述医药组合物胃内给药。

[0054] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，所述胃内给药为利用管的给药。

[0055] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，所述医药组合物的给药方法为利用所述管为胃瘘导管或经鼻胃肠导管的给药。

[0056] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，将所述医药组合物给药来用于治疗氧化应激疾病。

[0057] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，所述氧化应激疾病为选自由肌萎缩性侧索硬化症、帕金森病、脊髓小脑变性症、肌营养不良症、阿尔茨海默病、脑梗塞、多发性硬化症、系统性硬皮症以及口腔炎构成的组中的任一种疾病。

[0058] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，所述氧化应激疾病为肌萎缩性侧索硬化症。

[0059] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，所述医药组合物的给药包括间歇给药或每天给药，在所述间歇给药或每天给药的用药期间中，将所述医药组合物按所述第一时间间隔进行给药。

[0060] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，所述医药组合物的每一次的给药量为依达拉奉90～120mg。

[0061] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，所述医药组合物的每一次的给药量为依达拉奉90～105mg。

[0062] 就本发明的医药组合物的给药方法而言，例如，所述医药组合物的每一天的给药次数为一次，所述医药组合物的每一次的给药量为依达拉奉105mg。

[0063] 以下，列举出具体例子对本发明进行说明，但本发明并不受这些示例的限制。此外，本发明的医药组合物能在本发明的给药方法中使用，关于本发明的医药组合物的记载和关于本发明的给药方法的记载可以分别相互援引。

[0064] 在本发明中，“第一时间间隔”是指从饮食的摄取起至给药为止的时间，例如可换言之为“给药前时间间隔”或“餐后/给药前时间间隔”，“第二时间间隔”是指从给药起至饮食的摄取为止的时间，可换言之为“给药后时间间隔”或“给药后/餐前时间间隔”。“第一时间间隔”和“第二时间间隔”中的第一和第二的记载为用于在形式上区分给药前和给药后这两种时间间隔的记载，并不限定例如顺序。

[0065] 本发明的医药组合物和本发明的给药方法如上所述，其特征在于，根据饮食的种类，按所述1)～3)中任一个第一时间间隔在餐后给药的给药时刻的条件，其他条件和工序没有特别限制。具体而言，本发明的效果，即避免由饮食对依达拉奉的药代动力学带来的影响的优异的效果取决于所述给药时刻。因此，例如本发明的医药组合物中的依达拉奉的含量和组成没有特别限制。在本发明中，饮食的种类例如可以基于卡路里来分类。

[0066] 在本说明书中，“口服给药”是指将药剂从口给药，“胃内给药”是指将药剂向胃直接给药。而且，本发明的医药组合物为用于这样的口服给药或胃内给药的医药组合物。在本

发明的医药组合物的用途和在本发明的用药方法中，例如在口服给药或胃内给药使用装置或设备等的情况下，其种类没有特别限制。在胃内给药的情况下，例如可以使用饲管(Feeding tube)(以下，有时也称为经管营养管、营养管、或喂养管(Feed tube))等管，所述管例如也称为导管。利用所述管的胃内给药例如也称为经管给药或胃内经管给药。胃内给药例如可列举出经由胃瘘的给药、经鼻胃肠给药等。所述经由胃瘘的给药例如为在腹部的表面开出用于向胃直接送入营养的孔(造设胃瘘)，使所述管穿过所述孔(胃瘘)，将药剂向胃的内部直接给药的方法。在所述经由胃瘘的给药中使用的管例如可列举出胃瘘导管(以下有时也称为胃瘘管、营养管、营养用连接管、连接管、经皮内镜下胃造瘘(PEG:Percutaneous Endoscopic Gastrostomy)导管、或经皮内镜下胃造瘘(PEG:Percutaneous Endoscopic Gastrostomy)管)等。此外，所述经鼻胃肠给药例如为使管从鼻穿至胃的内部，将药剂直接向胃的内部给药的方法。在所述经鼻胃肠给药中使用的管例如可列举出经鼻胃肠导管(以下，有时称为经鼻胃管、经鼻营养管、鼻腔探头、鼻腔管、经鼻管、营养导管、经鼻营养导管、胃管导管、胃导管、或鼻胃(NG:Nasopharyngeal Gastric)管)等。本发明的医药组合物在利用所述管的胃内给药中使用的情况下，例如也称为“经管用剂”。

[0067] 本发明的医药组合物如上所述，其特征在于，含有依达拉奉作为有效成分，按每种饮食的种类，相隔选自由所述1)～3)构成的组中的任一个最优的第一时间间隔，通过口服给药或胃内给药来进行给药。

[0068] 本发明的医药组合物的组成只要含有依达拉奉作为有效成分即可，其他构成没有特别限制。本发明的医药组合物例如可以仅包含有效成分，也可以包含有效成分和其他添加剂。所述有效成分例如可以仅为依达拉奉，也可以为依达拉奉与除此以外的药剂的并用。在本发明的医药组合物中，依达拉奉的形态没有特别限制，例如可列举出粒子状(以下也称为依达拉奉粒子)。作为所述其他添加剂没有特别限制，例如可列举出：聚乙烯醇、蔗糖脂肪酸酯等分散剂；黄原胶、黄蓍胶粉等增粘剂；山梨糖醇等甜味剂；亚硫酸氢钠、L-半胱氨酸盐酸盐等稳定化剂；磷酸、乙酸、氢氧化钠等pH调节剂；西甲硅油乳剂(simethicone emulsion)等消泡剂；葡萄糖、淀粉等赋形剂；溶剂；香料等。所述溶剂例如可列举出：水、缓冲液、生理食盐水等水性溶剂；橄榄油等油性溶剂等。

[0069] 作为本发明的医药组合物的具体例子，例如可列举出包含依达拉奉粒子、分散剂以及水的悬浮剂。所述悬浮剂例如称为口服给药用依达拉奉悬浮剂(以下，有时也称为“依达拉奉口服剂”)或胃内给药用依达拉奉悬浮剂(以下，有时也称为“依达拉奉胃内给药剂”)。以下，关于本发明的医药组合物，口服剂可以替换为胃内给药剂，胃内给药剂可以替换为口服剂。本发明的医药组合物如上所述，其特征在于给药时刻，其组成没有限制。因此，本发明的医药组合物的组成的详情例如可以援引WO2020/091036号所记载的内容，此外，也可以通过WO2020/091036号所记载的方法来制造。本发明的医药组合物的给药对象例如为人、非人动物，优选为人。非人动物例如为小鼠、大鼠、兔子、马等。

[0070] 本发明的医药组合物的形状没有特别限制，例如可以制成适合于口服给药的形状、适合于胃内给药的形状、或能适合于口服给药和胃内给药这两者的形状。所述形状例如为液体、凝胶、固体等。在液体的情况下，例如为液剂、悬浮剂等，在凝胶的情况下，例如为胶冻剂等，在固体的情况下，例如可举例示出锭剂、胶囊剂、散剂、细粒剂、颗粒剂等。在本发明中，优选的形状为液体，其中优选悬浮剂。

[0071] 作为本发明的医药组合物的实施方式，例如可列举出以下所举例示出的(1)～(5)的组成，优选为(1)的组成，但并不限定于此。

[0072] (1)依达拉奉粒子、聚乙烯醇(分散剂)、黄原胶(增粘剂)、山梨糖醇(甜味剂)、亚硫酸氢钠(稳定化剂)、L-半胱氨酸盐酸盐(稳定化剂)、磷酸(pH调节剂)、氢氧化钠(pH调节剂)、西甲硅油乳剂(消泡剂)以及水。

[0073] (2)依达拉奉粒子、聚乙烯醇(分散剂)、黄蓍胶粉(增粘剂)、山梨糖醇(甜味剂)、亚硫酸氢钠(稳定化剂)、L-半胱氨酸盐酸盐(稳定化剂)、磷酸(pH调节剂)、氢氧化钠(pH调节剂)、西甲硅油乳剂(消泡剂)以及水。

[0074] (3)依达拉奉粒子、蔗糖脂肪酸酯(分散剂)、黄原胶(增粘剂)、蔗糖(甜味剂)、亚硫酸氢钠(稳定化剂)、L-半胱氨酸盐酸盐(稳定化剂)、乙酸(pH调节剂)、氢氧化钠(pH调节剂)、西甲硅油乳剂(消泡剂)以及水。

[0075] (4)依达拉奉粒子、聚乙烯醇(分散剂)、黄原胶(增粘剂)、山梨糖醇(甜味剂)、亚硫酸氢钠(稳定化剂)、磷酸(pH调节剂)、氢氧化钠(pH调节剂)、西甲硅油乳剂(消泡剂)以及水。

[0076] (5)依达拉奉粒子、聚乙烯醇(分散剂)、黄原胶(增粘剂)、山梨糖醇(甜味剂)、亚硫酸氢钠(稳定化剂)、L-半胱氨酸盐酸盐(稳定化剂)、磷酸(pH调节剂)、氢氧化钠(pH调节剂)、西甲硅油乳剂(消泡剂)、香料以及水。

[0077] 关于所述(1)的组成，更具体而言，例如可列举出下述组成的悬浮剂。下述组成的悬浮剂例如为总量5mL，依达拉奉的含量105mg，其状态例如为液体。需要说明的是，本发明并不限定于此。

[0078] 依达拉奉粒子:2.1%(w/v)。

[0079] 聚乙烯醇(分散剂):0.1%(w/v)。

[0080] 黄原胶(增粘剂):0.3%(w/v)。

[0081] 山梨糖醇(甜味剂):40%(w/v)。

[0082] 亚硫酸氢钠(稳定化剂):0.1%(w/v)。

[0083] L-半胱氨酸盐酸盐(稳定化剂):0.05%(w/v)。

[0084] 氢氧化钠(pH调节剂):适量。

[0085] 磷酸(pH调节剂):适量。

[0086] 西甲硅油乳剂(消泡剂):0.05%(w/v)。

[0087] 分散介质:水。

[0088] pH:2.5～6.0。

[0089] 本发明的医药组合物如上所述，通过根据饮食的种类来改变给药的时刻，即将从饮食的摄取起至给药为止的第一时间间隔设为所述1)、2)或3)的条件，能避免将依达拉奉通过口服给药或胃内给药来给药的情况下的、由饮食摄取对依达拉奉的药代动力学带来的影响。在本发明中，“避免由饮食摄取对依达拉奉的药代动力学带来的影响”是指，例如维持与将包含依达拉奉的医药组合物在禁食条件(例如10小时以上的禁食)下给药时的药代动力学相同的药代动力学。具体而言，例如是指将包含依达拉奉的相同医药组合物通过口服给药或胃内给药的相同给药方法来进行给药时，根据饮食按所述1)、2)或3)的条件给药的药代动力学维持与在所述禁食条件下给药的药代动力学相同的药代动力学。此外，“相同的

药代动力学”是指，例如关于作为对象的药代动力学，为完全相同或没有显著差的范围。作为具体例子，例如在包含依达拉奉的医药组合物的给药前后的规定的期间，对受试者的血浆中的依达拉奉浓度进行测定。并且，“相同的药代动力学”是指依达拉奉的最大血浆浓度(Cmax)和曲线下面积(AUC)与10小时以上禁食时的Cmax和AUC进行比较，没有显著的变化且单个值的分布为相同程度；或显示与统计学上通常的生物学同等性的基准相同的水准(例如最小平方平均比及其90％置信区间为0.8-1.25的范围)。因此，根据本发明，通过将包含依达拉奉的医药组合物按每种饮食的种类，按所述1)至3)的最优的给药间隔来口服给药或胃内给药，例如无论所述医药组合物的处方内容如何，都能维持与将所述医药组合物在禁食条件下给药的情况相同的药代动力学。

[0090] 就本发明的医药组合物而言，例如，在摄取了饮食的情况下，可以根据其饮食的种类，如上所述，相隔选自由以下1)～3)构成的组中的任一个第一时间间隔，通过口服给药或胃内给药来进行给药。

[0091] 1)在摄取了高脂肪餐类的情况下，摄取后8小时以上。

[0092] 2)在摄取了标准餐类的情况下，摄取后4小时以上。

[0093] 3)在摄取了便餐类的情况下，摄取后2小时以上。

[0094] 在某种实施方式中，就本发明的医药组合物而言，例如，在摄取了饮食的情况下，可以根据其饮食的种类，相隔选自所述2)或3)中的第一时间间隔，通过口服给药或胃内给药来进行给药。

[0095] 而且，就本发明的医药组合物而言，例如，通过调整给药后至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔，能进一步有效地维持依达拉奉的药代动力学。就本发明的医药组合物而言，可以将从所述组合物的给药起至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为例如相隔30分钟以上，优选相隔1小时以上或2小时以上来进行给药。具体而言，就本发明的医药组合物而言，例如，也可以至下一次饮食的摄取为止相隔30分钟以上、1小时以上或2小时以上的时间间隔来进行给药。需要说明的是，在本发明中，给药后的第二时间间隔的长度例如不受下一次饮食的种类的限制。

[0096] 在某种实施方式中，就本发明的医药组合物而言，例如，可以在摄取了饮食的情况下，根据其饮食的种类，相隔选自由所述1)～3)构成的组中的任一个第一时间间隔，并且将直至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为相隔30分钟以上，通过口服给药或胃内给药来进行给药。

[0097] 在某种实施方式中，就本发明的医药组合物而言，例如，可以在摄取了饮食的情况下，根据其饮食的种类，相隔选自由所述1)～3)构成的组中的任一个第一时间间隔，并且将直至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为相隔1小时以上，通过口服给药或胃内给药来进行给药。

[0098] 在某种实施方式中，就本发明的医药组合物而言，例如，可以在摄取了饮食的情况下，根据其饮食的种类，相隔选自由所述1)～3)构成的组中的任一个第一时间间隔，并且将直至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为相隔2小时以上，通过口服给药或胃内给药来进行给药。

[0099] 在某种实施方式中，就本发明的医药组合物而言，例如，可以在摄取了饮食的情况下，根据其饮食的种类，相隔选自所述2)或3)中的第一时间间隔，并且将直至下一次饮食摄

取为止的第二时间间隔设为相隔30分钟以上,通过口服给药或胃内给药来进行给药。

[0100] 在某种实施方式中,就本发明的医药组合物而言,例如,可以在摄取了饮食的情况下,根据其饮食的种类,相隔选自所述2)或3)中的第一时间间隔,并且将直至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为相隔1小时以上,通过口服给药或胃内给药来进行给药。

[0101] 在某种实施方式中,就本发明的医药组合物而言,例如,可以在摄取了饮食的情况下,根据其饮食的种类,相隔选自所述2)或3)中的第一时间间隔,并且将直至下一次饮食摄取为止的第二时间间隔设为相隔2小时以上,通过口服给药或胃内给药来进行给药。

[0102] 在本发明中,高脂肪餐类、标准餐类以及便餐类例如可以基于医疗中的通常的分类基准来分类。具体而言,例如可以根据一次饮食的总卡路里来分类,更详细而言,例如可以根据所述总卡路里和所述总卡路里中的来自脂质的卡路里所占的比例(%)来分类。

[0103] 高脂肪餐类为主要分类为高脂肪餐的饮食,例如可以包括近似于分类为高脂肪餐的通常的基准值的上限侧和下限侧的卡路里的饮食。具体而言,本发明中的高脂肪餐类例如除了包括高脂肪餐以外,也可以包括在通常的分类基准中,小于高脂肪餐的基准卡路里且大于标准餐的基准卡路里的饮食,也可以包括超过高脂肪餐的基准卡路里的饮食。如此,不仅关于高脂肪餐,而且关于大于标准餐的基准卡路里的饮食也应用所述1)的第一时间间隔的条件,由此,即使在摄取了符合高脂肪餐与标准餐之间的饮食的情况下,也能有效地维持口服给药或胃内给药的依达拉奉的药代动力学。此外,关于大于高脂肪餐的基准卡路里的饮食也同样。

[0104] 高脂肪餐的通常的基准为例如每一次的总卡路里为800～1000千卡路里,此外,例如可列举出:总卡路里为800～1000千卡路里且来自脂质的卡路里摄取为50%的饮食;或总卡路里为800～1000千卡路里且来自脂质的卡路里摄取为500～600千卡路里以及来自碳水化合物的卡路里摄取为250千卡路里的饮食。在本发明中,除了所述高脂肪餐以外,例如总卡路里大于500千卡路里且小于800千卡路里的饮食也可以分类为高脂肪餐类。此外,在本发明中,例如总卡路里大于1000千卡路里的饮食也可以分类为高脂肪餐类。而且,在本发明中,所述高脂肪餐类例如可以为在FDA指南(Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs-Clinical Pharmacology Considerations)中记载为高脂餐(high-fat meal)的饮食,也可以为在EMA指南(Guideline on the investigation of drug interactions)中记载为高脂餐(high-fat meal)的饮食。

[0105] 在本发明中,作为总卡路里的单位的“千卡路里”定义为使1升的水的温度升高1℃所需的能量为1千卡路里。此外,本说明书中的千卡路里如美国农业部(USDA)的网站(https://www.nutrition.gov/expert-q-a)中记载,与饮食所使用的“卡路里(calories)”同义(参照What is the difference between calories and kilocalories?的项目)。在本说明书中,如上所述,以基于前者的定义的单位“千卡路里”记载。例如本说明书所记载的800～1000千卡路里若依照美国农业部(USDA)的说明则是指800～1000卡路里。

[0106] 标准餐类为主要分类为标准餐的饮食,例如可以包括近似于分类为标准餐的通常的基准值的下限侧的卡路里的饮食。此外,在本说明书中,标准餐有时也称为低脂餐、普通餐。具体而言,本发明中的标准餐类例如除了标准餐以外,也可以包括在通常的分类基准中,小于标准餐的基准卡路里且大于便餐的基准卡路里的饮食。如此,不仅关于标准餐,而且关于大于便餐的基准卡路里的饮食也应用所述2)的第一时间间隔的条件,由此,即使在

摄取了符合标准餐与便餐之间的饮食的情况下,也能有效地维持口服给药或胃内给药的依达拉奉的药代动力学。

[0107] 标准餐的通常的基准例如为每一次的总卡路里为400～500千卡路里,此外,例如可列举出:总卡路里为400～500千卡路里且来自脂质的卡路里摄取为25%的饮食,或总卡路里为400～500千卡路里且来自脂质的卡路里摄取为150千卡路里的饮食。在本发明中,除了所述标准餐以外,例如总卡路里大于250千卡路里且小于400千卡路里的饮食也可以分类为标准餐类。而且,在本发明中,所述标准餐例如可以为在FDA指南(Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs-Clinical Pharmacology Considerations)中记载为低脂餐(low-fat meal)的饮食,也可以为在EMA指南(Guideline on the investigation of drug interactions)中记载为适度餐(moderate meal)的饮食。

[0108] 便餐类为主要分类为便餐的饮食,例如可以包括近似于分类为便餐的通常的基准值的下限侧的卡路里的饮食。此外,在本说明书中,便餐有时也称为卡路里补充食品、卡路里补给食品、卡路里补给剂、营养补充食品、营养补给剂、营养餐、经肠营养剂、蛋白氨基酸制剂、成分营养剂、消化态经肠营养剂、消化态营养剂、半消化态经肠营养剂、半消化态营养剂、营养补给食品、营养补给饮料、营养食品、或营养功能食品。具体而言,本发明中的便餐类例如除了便餐以外,也可以包括在通常的分类基准中,小于便餐的基准卡路里的饮食。如此,不仅关于便餐,而且关于低于便餐的基准卡路里的饮食也应用所述3)的第一时间间隔的条件,由此,即使在摄取了低于便餐的基准卡路里的饮食的情况下,也能有效地维持口服给药或胃内给药的依达拉奉的药代动力学。

[0109] 便餐的通常的基准例如为每一次的总卡路里为250千卡路里的饮食。便餐的具体例子例如可列举出250千卡路里左右的液体型的营养剂(经肠营养剂:ENSURE LIQUID(注册商标))等。其例如用于对手术后的患者的营养保持、对长期难以进行饮食摄取的患者的经管营养补给。此外,在本发明中,除了所述250千卡路里左右的便餐以外,例如总卡路里小于250千卡路里的饮食也可以分类为便餐。

[0110] 本发明的医药组合物的给药方法为口服给药或胃内给药,可以为任意种。在分多次将本发明的医药组合物对患者进行给药的情况下,可以仅为胃内给药,也可以仅为口服给药,也可以为胃内给药和口服给药的组合,也可以从口服给药变更为胃内给药或从胃内给药变更为口服给药。一般而言,胃内给药用作由于吞咽障碍等而无法从口摄取所需营养的情况下的处理法。因此,例如在根据症状来进行更有效的治疗的情况下,也可以进行从口服给药向胃内给药的变更。此外,在所述胃内给药的情况下,例如为如上所述利用管的胃内给药(也称为经管给药或经管胃内给药),作为具体例子,可以为利用胃瘘导管的给药,也可以为利用经鼻胃肠导管的给药,也可以为两者的组合,也可以为一者向另一者的变更。

[0111] 所述导管的原材料没有特别限制,例如可列举出硅酮、聚氯乙烯或聚氨酯等。在所述导管中,扣件(Button)的原材料例如为硅酮、聚氨酯或硅橡胶等,管(tubing)的原材料例如可列举出聚氯乙烯、或硅橡胶/聚缩醛等。在所述导管中,作为扣件和管的原材料的组合,例如可列举出:扣件为硅酮且管为聚氯乙烯、扣件为聚氨酯且管为聚氯乙烯或扣件为硅橡胶且管为硅橡胶/聚缩醛等组合。

[0112] 就本发明的优选的实施方式而言,将作为本发明的有效成分的依达拉奉以本发明

的医药组合物的形态,通过口服或经由饲管(feeding tube)来给药。作为所述饲管,例如可以使用经鼻胃肠导管(有时也称为鼻胃(NG)管)、胃瘘导管(有时也称为经皮内镜下胃造瘘(PEG)管),将所述医药组合物经由该饲管进行给药。作为所述饲管,例如使用硅酮、聚氯乙烯(PVC)和/或聚氨酯制的饲管。

[0113] 就本发明的优选的实施方式而言,在将作为本发明的有效成分的依达拉奉以本发明的医药组合物的形态给药的情况下,在空腹时服用所述医药组合物。在该形态中,优选给药后1小时不摄取饮食,此外,理想的是给药前8小时避免高脂肪餐(800～1000卡路里(与在本说明书中定义的800～1000千卡路里同义),脂肪50%)的摄取,给药前4小时避免低脂肪餐(400～500卡路里(与在本说明书中定义的400～500千卡路里同义),脂肪25%)的摄取,或给药前2小时避免卡路里补充食品(250卡路里(与在本说明书中定义的250千卡路里同义)例如ENSURE LIQUID(注册商标))的摄取。

[0114] 就本发明的另一优选的实施方式而言,在将作为本发明的有效成分的依达拉奉以本发明的医药组合物的形态给药的情况下,优选向患者传达需要在早上空腹时服用依达拉奉,在各给药的前晚中断就寝时的饮食,给药后1小时不摄取饮食。此外,关于饮食后的给药,优选的是,在摄取了高脂肪餐(1000卡路里(与在本说明书中定义的1000千卡路里同义),50%脂肪)的情况下为给药前8小时禁食,在摄取了低脂肪餐(标准餐)(400卡路里(与在本说明书中定义的400千卡路里同义),25%脂肪)的情况下为给药前4小时禁食。针对患者的代替选项例如可以在给药的2小时前摄取卡路里补充食品(250卡路里(与在本说明书中定义的250千卡路里同义)(例:蛋白质饮料(Protein Drink)))。

[0115] 在本发明的医药组合物的给药中,水的摄取没有特别限制。对于口服给药,在本发明的医药组合物为固体的情况下,例如优选与水一并给药,在发明的医药组合物为液体或凝胶的情况下,例如可以为无水给药,也可以与水一并给药。在利用所述管的胃内给药的情况下,例如,为了进行本发明的医药组合物的给药后的冲洗,优选从所述管(例如,胃瘘导管、经鼻胃肠导管)注入水。

[0116] 本发明的医药组合物如上所述,在依达拉奉的口服给药或胃内给药时,避免由饮食对依达拉奉的药代动力学带来的影响。因此,本发明的医药组合物的用途只要为依达拉奉的口服给药或胃内给药即可,作为对象的疾病和症状只要是依达拉奉能直接或间接地作用的疾病和症状即可,没有特别限制。具体而言,例如为能通过依达拉奉清除自由基来治疗的疾病或症状。

[0117] 所述疾病例如为氧化应激疾病,具体而言,例如可列举出ALS、帕金森病、脊髓小脑变性症等伴随运动功能障碍的神经退行性疾病;肌营养不良症等肌疾病;阿尔茨海默病等呈认知功能障碍的脑内神经退行性疾病;脑梗塞等血管障碍;多发性硬化症、系统性强皮症等系统性炎症疾病;或口腔炎等局部性炎症疾病,其中,优选为ALS。在本发明中,疾病的治疗是指,例如包括疾病恶化的缓和、疾病的治愈、防止罹患、防止复发等含义,也可以为对由所述疾病引起的症状的治疗的含义。在本发明中,对所述症状的治疗是指,例如包括症状恶化的抑制、症状的缓和、症状的治愈、防止症状的发生、防止症状的复发等含义。所述症状例如为所述氧化应激疾病中的功能障碍,作为具体例子,例如可列举出运动功能障碍、认知功能障碍等。在本发明中,疾病的治疗例如可以替换为疾病的治疗或伴随疾病的症状的治疗,治疗剂例如可以替换为疾病的治疗剂或伴随疾病的症状的治疗剂(作为具体例子,例如为

症状恶化抑制剂等)。在本发明中,关于疾病或症状的治疗,本发明的医药组合物例如可以出于任一个目的使用,也可以出于两个以上目的使用。

[0118] 本发明的医药组合物的给药方法例如也可以称为依达拉奉直接或间接地作用的疾病的治疗方法,作为具体例子,为所述氧化应激疾病的治疗方法。

[0119] 本发明的医药组合物的给药如上所述,根据饮食的种类,按所述1)、2)或3)的条件进行口服给药或胃内给药,除此以外没有特别限制,例如可以参照使用了含有依达拉奉的注射剂的给药条件。具体而言,在用于氧化应激疾病(优选为ALS)的治疗的情况下,本发明的医药组合物例如可以援引WO2020/091036号所记载的给药方法、或在现在临床上使用的使用了依达拉奉注射剂的给药方法。作为所述给药方法,例如可以为每天给药也可以为间歇给药,作为具体例子,可列举出用于ALS的治疗的间歇给药方法。即,在本发明中,所述第一时间间隔和所述第二时间间隔例如也可以为间歇给药或每天给药的用药期间中的时间间隔。所述间歇给药方法为间断的给药,即,例如将用药期间和停药期间作为一个单元,将其重复两次以上的给药方法。当将用药期间和停药期间设为一个单元重复两次以上时,其最后为停药期间,可以设置最后的停药期间,也可以不设置最后的停药期间。即,例如在将用药期间和停药期间作为一个单元重复两次的情况下,例如可以设为“用药期间、停药期间、用药期间、停药期间”,也可以不设置最后的停药期间而设为“用药期间、停药期间、用药期间”。

[0120] 在本发明中,停药期间是指,例如几天以上连续不进行药物给药的期间,优选为7天、14天。用药期间例如为14天,在该情况下,所述用药期间中,可以14天连续给药,也可以为14天中的10天进行给药。14天中的10天是指,例如连续的14天中任意的10天,进行用药的10天可以为连续的10天,也可以为被不用药的一个以上的期间(例如1天～4天)截断的不连续的10天。所述用药期间例如可以一边观察患者的状态一边选择优选的期间。更具体而言,例如可列举出如下方法:在14天的初次用药期间后,设置14天的初次停药期间,进而之后,重复14天中10天的用药期间和14天的停药期间。重复14天中10天的用药期间和14天的停药期间的次数没有特别限制,例如只要为一次以上即可。

[0121] 在本发明的医药组合物在用于氧化应激疾病(优选为ALS)的治疗的情况下,例如也可以在给药期间中,每天或几乎每天反复向患者给药(也称为所述每天给药)。本发明的医药组合物的每一次的给药量例如可以根据患者的年龄、状态(例如疾病的危重度)等来适当选择。本发明的医药组合物的给药量例如可以按所述医药组合物所含的依达拉奉的给药量来确定。作为通常的具体例子,本发明的医药组合物的每一次的给药量针对成人,以依达拉奉的给药量计,下限例如为60mg、90mg,上限例如为400mg、140mg、120mg、105mg,其范围例如为60mg～400mg,优选为90～140mg,更优选为90～120mg,进一步优选为90mg～105mg,特别优选为90mg、100mg、105mg、120mg,其中优选为100mg或105mg,最优选为105mg。

[0122] 此外,本发明的医药组合物在用于氧化应激疾病(优选为ALS)的治疗的情况下,例如间歇给药方法的用药期间中的每一次的给药量与所述的给药量同样。

[0123] 现在,在临床上用作ALS治疗剂的依达拉奉注射剂(日本销售名称“RADICUT”,注册商标)的每一次的给药量设定为以依达拉奉计为60mg。关于口服给药用或胃内给药用的本发明的医药组合物,在设为与将所述依达拉奉注射剂(每一次依达拉奉60mg)静脉注射时的效果相同程度的情况下,例如将每一次的给药量优选设定为以依达拉奉计为90～105mg,更

具体而言，优选设定为以依达拉奉计为105mg。

[0124] 本发明的医药组合物的给药次数例如无论是口服给药和胃内给药中的哪一种都没有特别限制，此外，无论是每天给药和间歇给药中的哪一种都没有特别限制。所述给药次数例如可以一边观察患者的状态一边选择优选的次数。作为具体例子，例如考虑患者的负担等，每一天优选为一次或两次，其中更优选为一次。

[0125] 实施例

[0126] 接着，使用实施例和试验例对本发明具体地进行说明，但本发明并不限定于此。以下，作为本发明的医药组合物而使用依达拉奉口服剂，进行了利用口服给药或使用了管的胃内给药的评价。所述依达拉奉口服剂在用于胃内给药的情况下，也称为依达拉奉胃内给药剂。

[0127] [实施例1]

[0128] 依达拉奉口服剂给药前的饮食摄取对依达拉奉的药代动力学带来的影响

[0129] 对依达拉奉口服剂给药前的饮食摄取对依达拉奉的药代动力学带来的影响进行了评价。具体而言，以日本人的健康成人男性受试者为对象，在不同日期实施了后述的临床试验#1、#2以及#3。各临床试验#1、#2以及#3分别使用下述表1所示的一次量的处方#1、#2以及#3的依达拉奉口服剂(依达拉奉悬浮液)，试验期间中的给药设为一次的口服给药。此外，各临床试验的受试者数量示于后述的表2。需要说明的是，对于各临床试验，如后所述，进行在禁食状态下将依达拉奉口服剂进行给药的对照试验(对照例)，在与各临床试验对应的对照试验中，分别向相同受试者进行了给药。

[0130] [表1]

[0131] 临床试验#1、#2以及#3所使用的处方

[0132]

	#1 试验 分量	#2 试验 分量	#3 试验 分量
依达拉奉	200mg	100mg	105mg
聚乙烯醇	10mg	5mg	5mg
黄原胶		15mg	15mg
亚硫酸氢钠		5mg	5mg
L-半胱氨酸盐酸盐水合物		2.5mg	2.5mg
氢氧化钠		适量	适量
磷酸		适量	适量
西甲硅油乳剂		2.5mg	2.5mg
D-山梨糖醇		2000mg	2000mg
精制水	适量	适量	适量
合计	10mL	5mL	5mL

[0133] 高脂肪餐设为每一餐的总卡路里为800～1000千卡路里且来自脂质的卡路里摄取为50％的饮食。标准餐设为每一餐的总卡路里为400～500千卡路里且来自脂质的卡路里摄

取为25％的饮食。便餐设为每一餐的总卡路里为250千卡路里的液体型的营养剂(经肠营养剂:ENSURE LIQUID(注册商标))。

[0134] 临床试验#1:针对第一时间间隔条件1)的比较例

[0135] 将依达拉奉口服剂(处方#1)向高脂肪餐摄取30分钟后的受试者进行口服给药。在给药前和给药15分钟后、30分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、12小时后、24小时后、36小时后以及48小时后分别进行采血,测定出血浆中的依达拉奉原型(unchanged)体浓度。另一方面,作为对照例,将所述依达拉奉口服剂向禁食状态的相同受试者进行口服给药,同样地进行了采血和血浆中的依达拉奉原型体浓度的测定。所述禁食状态下的给药设为从上次的饮食摄取起经过了10小时以上的时间点下的口服给药(以下同样)。所有受试者均在给药4小时后的采血结束之前不进行下一次饮食的摄取。将所得到的PK曲线(pharmacokinetic profile)示于以下的表2。

[0136] 临床试验#2:针对第一时间间隔条件1)的比较例

[0137] 将依达拉奉口服剂(#2)向高脂肪餐摄取4小时后的受试者进行口服给药。在给药前和给药5分钟后、15分钟后、30分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、12小时后、24小时后、36小时后以及48小时后分别进行采血,测定出血浆中的依达拉奉原型体浓度。另一方面,作为对照例,将所述依达拉奉口服剂向禁食状态的相同受试者进行口服给药,同样地进行了采血和血浆中的依达拉奉原型体浓度的测定。所述禁食状态下的给药设为从上次的饮食摄取起经过了10小时以上的时间点下的口服给药。所有受试者均在给药4小时后的采血结束之前不进行下一次饮食的摄取。将所得到的PK曲线示于以下的表2。临床试验#3:第一时间间隔条件1)、2)以及3)的实施例、以及针对第一时间间隔条件2)的比较例

[0138] 作为实施例,将依达拉奉口服剂(#3)向高脂肪餐摄取8小时后、标准餐摄取4小时后以及便餐摄取2小时后的各受试者进行口服给药。在给药前和给药5分钟后、15分钟后、30分钟后、45分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、10小时后、12小时后、24小时后、36小时后以及48小时后分别进行采血,测定出血浆中的依达拉奉原型体浓度。此外,作为比较例,将所述依达拉奉口服剂向标准餐摄取2小时后的相同受试者进行口服给药,同样地进行了采血和血浆中的依达拉奉原型体浓度的测定。另一方面,作为对照例,将所述依达拉奉口服剂向禁食状态的相同受试者进行口服给药,同样地进行了采血和血浆中的依达拉奉原型体浓度的测定。所述禁食状态下的给药设为从上次的饮食摄取起经过了10小时以上的时间点下的口服给药。所有受试者均在给药4小时后的采血结束之前不进行下一次饮食的摄取。将所得到的PK参数示于以下的表2。

[0139] [表2]

[0140] 由依达拉奉口服剂给药前的饮食摄取得到的依达拉奉PK参数

[0141]

探讨	饮食条件	依达拉奉剂量（mg）	统计	t_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
试验#1	禁食	200	平均值	0.42	4933	6312.88	9.05

[0142]

（n=6）			标准差	0.13	1268	1246.42	2.37
试验#1（比较例）（n=5）	高脂肪餐后 30 分钟	200	平均值	1.35	899 (82%↓)	2466.38 (61%↓)	5.23
			标准差	1.56	463.9	824.73	1.71
试验#2（n=9）	禁食	100	平均值	0.36	1810	1646.73	9.33
			标准差	0.25	849.8	432.96	4.87
试验#2（比较例）（n=9）	高脂肪餐后 4 小时	100	平均值	0.47	1012 (44%↓)	1247.4 (24%↓)	7.66
			标准差	0.32	603.3	425.22	4.12
试验#3（n=16）	禁食	105	平均值	0.38	2318	2165	8.17
			标准差	0.13	1229	673	2.29
试验#3（实施例）（n=16）	高脂肪餐后 8 小时	105	平均值	0.36	2525（→）	2209（→）	7.38
			标准差	0.19	1337	658	1.97
试验#3（实施例）（n=16）	标准餐后 4 小时	105	平均值	0.44	2020（→）	2073（→）	9.05
			标准差	0.19	1114	641	5.07
试验#3（实施例）（n=16）	便餐后 2 小时	105	平均值	0.41	1898（→）	1955（→）	7.31
			标准差	0.2	865.9	523	4.3
试验#3（比较例）（n=16）	标准餐后 2 小时	105	平均值	0.63	1276 (45%↓)	1717 (21%↓)	11.25
			标准差	0.32	805.6	463	8.35

[0143] 关于高脂肪餐摄取的影响，得到了如下所述的结果。首先，对将依达拉奉口服剂在高脂肪餐摄取4小时后给药的#2的比较例(#2:高脂肪餐后4小时)与将依达拉奉口服剂在高脂肪餐摄取8小时后给药的#3的实施例(#3:高脂肪餐后8小时)进行了比较。如所述表2所示，在#2的比较例(#2:高脂肪餐后4小时)中，将给药设为高脂肪餐摄取4小时后，结果确认到，与禁食状态(#2:禁食)比较，Cmax降低44％(降低的百分比，以下同样)，AUC降低24％。相对于此，在试验#3的实施例(#3:高脂肪餐后8小时)中，如所述表2所示，通过设为满足所述第一时间间隔的条件1)的高脂肪餐摄取8小时后的给药，与禁食状态(#3:禁食)比较，未确认到Cmax和AUC的降低。在所述#2的比较例和所述#3的实施例中，使用的依达拉奉口服剂的处方几乎相同，因此可知根据本发明，根据饮食摄取后的给药的时刻，能与禁食状态下的给药同样地维持依达拉奉的药代动力学。此外，在#1的比较例(#1:高脂肪餐后30分钟)中，从饮食摄取起至依达拉奉口服剂的给药为止的时间进一步缩短，设为高脂肪餐摄取30分钟后。其结果确认到，与禁食状态(#1:禁食)比较，Cmax降低82％，AUC降低61％，其降低的比例大于所述#2的比较例。在所述#1的比较例中使用的所述#1的处方的依达拉奉口服剂的依达拉奉的含量为所述#2的比较例和#3的实施例的约2倍量。由此也可知，本发明的效果不会由例如所述依达拉奉口服剂中的依达拉奉的含量的增加来填补，而通过根据饮食的种类决定的、从饮食摄取起至依达拉奉口服剂的给药为止的第一时间间隔来得到。

[0144] 关于标准餐摄取和便餐摄取的影响，得到了如下所述的结果。即，如所述表2所示，在试验#3的实施例(#3:标准餐后4小时)中，通过设为满足所述第一时间间隔的条件2)的标准餐摄取4小时后的给药，此外，在试验3的实施例(#3:便餐后2小时)中，通过设为满足所述第一时间间隔的条件3)的便餐摄取2小时后的给药，与禁食状态(#3:禁食)比较，均未确认到Cmax和AUC的降低。如此，根据以下所示的方差分析(Analysis of Variance)的结果也证明了在所述试验#3的实施例中未确认到Cmax和AUC的降低。

[0145] 即，根据所述依达拉奉PK参数的结果，针对AUC和Cmax进行了考虑饮食条件的方差分析。将其结果示于下述表3。此外，将关于Cmax的概括统计量的结果示于下述表4，以及将意大利面条图示于图1。图1的意大利面条图为各受试者的结果，针对禁食时给药的结果和餐后给药的结果，用线连结相同受试者的结果。

[0146] [表3]

[0147] 通过方差分析求出的PK参数之比及其90％置信区间

[0148]

参数（单位）	饮食条件	最小平方平均值	比例 [90%置信区间]（随餐剂量/禁食）
C_{max}（ng/mL）	禁食	2024	-
	高脂肪餐后 8 小时	2192	1.083 [0.821-1.429]
	标准餐后 4 小时	1764	0.872 [0.661-1.150]
	便餐后 2 小时	1659	0.820 [0.621-1.082]
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	禁食	2072	-
	高脂肪餐后 8 小时	2123	1.025 [0.931-1.128]
	标准餐后 4 小时	1987	0.959 [0.871-1.056]

[0149]

	便餐后 2 小时	1885	0.910 [0.827-1.002]

[0150] [表4]

[0151]

Cmax 的概括统计量						
饮食条件	平均值	标准差	CV%	最小值	中位数	最大值
禁食	2318	1229	53	797	1992	4816
高脂肪餐后 8 小时	2525	1337	52.9	595	2237	5270
标准餐后 4 小时	2020	1114	55.2	642	1736	4286
便餐后 2 小时	1898	866	45.6	388	1957	3237

[0152] 如所述表3所示，通过所述方差分析，关于饮食摄取后按第一时间间隔条件给药的各实施例的AUC与禁食状态(禁食)下给药的对照例的AUC的最小平方平均比，其90％置信区间为通常的同等性的基准即0.8-1.25的范围。该结果示出，将依达拉奉口服剂在高脂肪餐摄取8小时后、标准餐摄取4小时后以及便餐摄取2小时后给药的情况下，饮食对AUC没有影响，能发挥维持与禁食状态下的给药同样的药代动力学的效果。此外，如所述表3所示，关于Cmax，虽然变动系数(标准差与平均值的比例)大，比例的90％置信区间(比例栏的括号内的数值)未进入所述基准即0.8-1.25的范围，但比例的点估计值(比例栏的括号外的数值)未观察到显著的变化，落入所述基准的范围。此外，如所述表4的Cmax的概括统计量和图1的意大利面条图所示，每个受试者的值无论各餐后给药的条件如何，禁食时给药和餐后给药的结果均同样地分布在约1000～约5000之间，中位数为约2000，与禁食状态比较没有变化。

[0153] 如此，根据试验#3的实施例示出，通过满足条件1)的高脂肪餐摄取8小时后、满足条件2)的标准餐摄取4小时后、以及满足条件3)的便餐摄取2小时后的依达拉奉口服剂的给药，能实现与禁食状态下的口服给药同样的Cmax和AUC，能避免饮食对依达拉奉的药代动力

学的影响。

[0154] 如上所述，在实施例中确认到，通过将饮食摄取后的给药的时刻设为所述第一时间间隔的条件1)、2)以及3)，能维持与将相同依达拉奉口服剂在禁食状态下给药的情况同样的药代动力学。此外，根据这些结果证明了，在本发明的医药组合物中，只要包含依达拉奉作为有效成分即可，其组成本身没有特别限制，即使在使用相同组成的医药组合物的情况下，通过如上所述地将给药的条件根据饮食的种类来设定，能得到本发明的效果。

[0155] [实施例2]

[0156] 依达拉奉口服剂给药后的饮食摄取对依达拉奉的药代动力学带来的影响1

[0157] 对依达拉奉口服剂给药1小时后的饮食摄取对依达拉奉的药代动力学带来的影响进行了评价。具体而言，以日本人的健康成人男性受试者为对象，对相同受试者实施了后述的临床试验#4。临床试验#4使用所述表1的处方#2的依达拉奉口服剂，试验期间中的给药设为一次口服给药。此外，高脂肪餐设为与所述实施例1中使用的高脂肪餐相同。

[0158] 临床试验#4

[0159] 作为给药后摄取组，将所述依达拉奉口服剂向饮食摄取后经过了10小时以上的禁食状态的相同受试者进行口服给药，在给药1小时后使其摄取高脂肪餐。在给药前和给药5分钟后、15分钟后、30分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、12小时后、24小时后、36小时后以及48小时后分别进行采血，测定出血浆中的依达拉奉原型体浓度。给药1小时后的高脂肪餐的摄取在给药1小时后的采血之后进行，关于以后的饮食，在给药4小时后的采血结束之前不进行摄取。另一方面，作为对照用的禁食组，将所述依达拉奉口服剂向禁食状态的相同受试者进行口服给药，同样地进行了采血和血浆中的依达拉奉原型体浓度的测定。所述禁食组的受试者也在给药4小时后的采血结束之前不进行饮食的摄取。将所得到的PK参数示于以下的表5。

[0160] [表5]

[0161] 由依达拉奉口服剂给药后的饮食摄取得到的依达拉奉PK参数

[0162]

探讨	饮食条件	依达拉奉剂量（mg）	统计	t_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
试验#4（n=9）	禁食	100	平均值	0.36	1810	1646.73	9.33
			标准差	0.25	849.8	432.96	4.87
试验#4	高脂肪餐前 1 小时	100	平均值	0.6	1502（→）	1475.31（→）	9.65

[0163]

（n=9）			标准差	0.44	1272	658.1	5.41

[0164] 对从依达拉奉口服剂给药起1小时后摄取高脂肪餐的所述给药后摄取组与禁食状态下的给药后再经过4小时以上不摄取饮食的所述禁食组进行了比较。其结果如所述表5所示，所述给药后摄取组相对于所述禁食组，Cmax仅略微降低17.0％左右，AUC仅略微降低10.4％左右，未观察到较大的差异。因此可知，从口服给药起1小时后的饮食摄取对依达拉奉的药代动力学没有影响。

[0165] 此外，关于依达拉奉口服剂给药后的$AUC_{0-\infty}$，分为从给药时0小时起至给药1小时后(0-1h，给药后再次进行的饮食的摄取前)的结果(AUC_{0-1h})；以及从给药起1小时以后(1h-∞h，给药后再次进行的饮食的摄取后)的结果($AUC_{1h-\infty}$)，对所述给药后摄取组(高脂肪餐前1

小时)和所述禁食组(禁食)进行了评价。将它们的结果示于下述表6和图2的意大利面条图。如下述表6和图2所示,所述给药后摄取组(高脂肪餐前1小时)与所述禁食组(禁食)比较,在从依达拉奉给药起至给药后再次进行的饮食的摄取前1小时中,虽然产生AUC_{0-1h}的微小降低,但从依达拉奉给药起1小时以后,$AUC_{1h-\infty}$没有变化。由此可认为,所述给药后摄取组中的AUC_{0-1h}的微小降低的结果不是由饮食的影响引起的Cmax和AUC的降低,而是因个体内变动,即,因相同受试者中的偏差(就是说,由对相同受试者在不同日期获取禁食和饮食摄取的数据而导致的每日的偏差)而引起的结果。

[0166] [表6]

[0167] 依达拉奉口服剂给药1小时后摄取高脂肪餐时的依达拉奉AUC

[0168]

	饮食条件	AUC_{0-1h} (ng·h/mL)	$AUC_{1h-\infty}$ (ng·h/mL)
试验#4 (n=9)	禁食	890±349	756±232
试验#4 (n=9)	高脂肪餐前 1 小时	772±519	703±202

[0169] 根据以上的结果示出,即使在从依达拉奉口服剂给药起1小时后摄取高脂肪餐的情况下,与禁食状态下的给药比较,依达拉奉的药代动力学也没有变化,因此给药后的饮食对药代动力学也没有影响。如此,在使用了高脂肪餐的评价结果中,示出对依达拉奉的药代动力学没有影响。因此可认为,与高脂肪餐无关,在依达拉奉口服剂给药1小时后摄取标准餐和便餐时,与禁食状态比较,依达拉奉的药代动力学也没有变化,也没有饮食的影响。

[0170] [实施例3]

[0171] Caco-2细胞膜通透性试验中的依达拉奉的评价

[0172] 将Caco-2细胞播种于24孔(well)培养板,在37℃、CO_2培养箱中培养21～23天后,实施了Caco-2细胞单层膜通透性试验。关于所述培养后的细胞层,在确认到膜阻力值后,将所述培养板内的培养基置换为HBSS(pH7.4),进一步在37℃下进行了1小时的预培养后,分别将规定浓度的依达拉奉和对照化合物添加至顶端(Apical)侧,在37℃下进行了2小时的培养。就所述对照化合物而言,作为高膜通透性对照使用了[^{3}H]普萘洛尔(Propranolol),作为低膜通透性对照使用了[^{14}C]甘露醇。然后,分别对基部(Basal)侧的依达拉奉和所述对照化合物的浓度进行测定,计算出渗透系数(permeability coefficient;P_{app})。将这些结果示于下述表7。P_{app}的数据以平均值±标准差表示。如下述表7所示,依达拉奉示出与作为高膜通透性的对照化合物的普萘洛尔同等以上的膜通透性。

[0173] [表7]

[0174] 依达拉奉的渗透系数

[0175]

化合物	浓度（μmol/L）	P_{app}（x10^{-6}cm/sec）顶端到基部（n=3）
依达拉奉	100	32.0±1.7
[^{3}H]普萘洛尔	10	28.9±1.1
[^{14}C]甘露醇	10	0.530±0.007

[0176] 已知细胞膜通透性在输送载体不参与的情况下，与其物质的浓度无关而为恒定。可认为作为所述对照化合物的普萘洛尔和甘露醇不是在Caco-2细胞表达的输送载体P-gp和BCRP的基质，因此不会因试验所使用的浓度而导致渗透系数的值发生变化。因此，进而通过以下的试验确认到依达拉奉也不是输送载体P-gp和BCRP的基质。

[0177] 即，将Caco-2细胞播种于96孔培养板，在37℃、CO_2培养箱中培养10～11天后，实施了跨细胞输送试验。然后，计算出从顶端侧向基部侧的P_{app}与从基部侧向顶端侧的P_{app}之比(外排率(Efflux ratio))。外排率计算为按n＝3计算出的P_{app}的平均值之比。将其结果示于下述表8。如下述表8所示，依达拉奉的外排率不超过2，即使添加对于P-gp和/或BCRP的典型的抑制剂，外排率也不受到影响。因此，示出依达拉奉不是P-gp和BCRP的基质。

[0178] [表8]

[0179] 在P-gp、BCRP典型的抑制剂存在下/不存在下的依达拉奉的Caco-2细胞的渗透系数的双向比

[0180]

化合物（添加浓度）	抑制剂（添加浓度）	外排率
依达拉奉（10μmol/L）	-	0.9
	奎尼丁（30μmol/L）	1
	新生霉素（30μmol/L）	0.8
	奎尼丁（30μmol/L）+新生霉素（30μmol/L）	0.6

[0181] 奎尼丁:P-gp抑制剂

[0182] 新生霉素:BCRP抑制剂

[0183] Sun et al.(Pharmaceutical Research,Vol.19,No.10,2002)和Yamashita et al.(European Journal of Pharmaceutical Sciences 10(2000)195-204)的文献示出由Caco-2细胞膜通透性试验得到的药物的渗透系数与人的药物的吸收率存在相关性。此外，Paterson等人(Pharmacologia Cliniea 2,127-133(1970))和Borgstrom等人(Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics,VoL 9No.4,1981)的文献示出将普萘洛尔向人进行口服给药的情况下，几乎全部被肠吸收。

[0184] 由上述可知，依达拉奉示出与普萘洛尔同等以上的渗透系数，因此可认为在将依达拉奉向人进行口服给药的情况下，依达拉奉的吸收率高，定位为高渗透性的化合物。而且，在Wu等人的报告(非专利文献1)中，如上所述，记载了高渗透性的化合物不易受到由饮食对药代动力学带来的影响。然而，与此相反，依达拉奉尽管为高渗透性，但如所述的实施例1和2所记载，药代动力学根据饮食而受到影响。如此，本发明人等初次发现，依达拉奉的

药代动力学根据饮食而受到影响，而且，根据饮食的种类不同而影响不同，通过根据饮食的种类来将给药的时刻设定为所述条件1)、2)以及3)，能避免对药代动力学的影响。

[0185] [实施例4]

[0186] ALS患者中的依达拉奉的药代动力学

[0187] 为了对ALS患者中的依达拉奉药代动力学进行评价，以能自主进行日常生活的ALS患者为对象(患者组)，实施了以下所示的临床试验#5。

[0188] 临床试验#5

[0189] 将依达拉奉口服剂向从饮食的摄取起经过了10小时以上的禁食状态的患者组进行口服给药。需要说明的是，对于所述患者组中已经进行依达拉奉点滴静注制剂的给药的ALS患者，从上次的点滴静注制剂的给药结束时刻起经过48小时以上后，将依达拉奉口服剂进行口服给药。依达拉奉口服剂使用与所述表1的处方#3相同的依达拉奉口服剂。然后，在给药前和给药5分钟后、15分钟后、30分钟后、45分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、10小时后、12小时后以及24小时后分别进行采血，测定出血浆中的依达拉奉原型体浓度。所述患者组在给药4小时后的采血结束之前不进行给药后的饮食的摄取。

[0190] 临床试验#9

[0191] 另一方面，以健康成人男性和女性(合计42名)为对象(对照组)实施了以下所示的临床试验#9。即，将所述处方#3的依达拉奉口服剂向经过了10小时以上的禁食状态的对照组进行口服给药。然后，在给药前和给药5分钟后、15分钟后、30分钟后、45分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、10小时后、12小时后、24小时后、36小时后以及48小时后分别进行采血，测定出血浆中的依达拉奉原型体浓度。所述对照组也在给药4小时后的采血结束之前不进行给药后的饮食的摄取。

[0192] 就所得到的PK参数而言，对于所述患者组和所述对照组，分别将各受试者的体重通过比例计算校正为70kg。将所述患者组和所述对照组的校正前的PK参数的结果示于下述表9。此外，将所述患者组的校正后的PK参数的结果在图3中示为#9(对照组)的箱线图，以及示为#5(患者组)和#9(对照组)的个体标示。在图3中，×为平均值。如下述表9所示，所述患者组与所述对照组之间，在体重校正前的Cmax中存在15％的差，以及在体重校正前的AUC中存在1.5％的差，但如图3所示，体重校正后的Cmax的差和体重校正后的AUC的差分别为9.8％的差、5.8％的差，均为10％以内。另一方面，所述患者组的体重校正后的Cmax的平均值±标准误差为1607±231，所述患者组的体重校正后的AUC的平均值±标准误差为1461±166，标准误差均较大。因此可认为，在下述表9中观察到的所述患者组与所述对照组之间的体重校正前的Cmax的差和AUC的差取决于所述患者组与所述对照组的体重差，在图3中确认到的所述患者组与所述对照组之间的体重校正后的Cmax的差和AUC的差分别为误差的范围。

[0193] [表9]

[0194] ALS患者中的依达拉奉PK参数

[0195]

受试者	依达拉奉剂量（mg）	统计	t_{max}（h）	AUC_{inf}（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）
健康人（n=42）	105	平均值	0.44	1762	1656
		标准差	0.17	540	734
ALS患者（n=9）	105	平均值	0.31	1736	1903
		标准差	0.15	811	978

[0196] 由上可知，在ALS患者与健康成人之间，进行了依达拉奉口服剂给药后的依达拉奉的Cmax的比较和AUC的比较，结果是，依达拉奉的药代动力学在ALS患者与健康成人之间类似，在ALS患者中，也与健康成人同样地确保了依达拉奉的充分的血浆中浓度。由此，可以说依达拉奉的口服给药本身并不因是否为患者而对血浆中浓度造成影响。

[0197] [实施例5]

[0198] 利用胃瘘导管的给药中的依达拉奉的药代动力学1

[0199] 对依达拉奉口服剂的胃瘘导管给药中的依达拉奉药代动力学进行了评价。具体而言，以造设了胃瘘的ALS患者为对象(患者组)，实施了后述的临床试验#6。临床试验#6使用了所述表1所示的处方#3的依达拉奉口服剂。

[0200] 临床试验#6

[0201] 将所述依达拉奉口服剂从胃瘘导管向从饮食的摄取起经过了10小时以上的禁食状态的患者组进行给药。即，首先，分别从胃瘘导管在所述依达拉奉口服剂的给药前1小时注入微温水100mL，在即将给药前注入微温水10mL。接着，将所述依达拉奉口服剂向所述胃瘘导管给药，进而，将水10mL从所述胃瘘导管注入三次，进行了冲洗。需要说明的是，对于所述患者组中已经进行依达拉奉点滴静注制剂给药的ALS患者，从上次的点滴静注制剂的给药结束时刻起经过48小时以上后，将所述依达拉奉口服剂通过胃瘘导管进行给药。在给药前和给药15分钟后、30分钟后、1小时后、2小时后、4小时后、8小时后以及24小时后分别进行采血，测定出血浆中的依达拉奉原型体浓度。所述患者组在胃瘘导管给药4小时后的采血结束之前不进行饮食的摄取。对照例利用了在所述实施例4中将相同处方#3的依达拉奉口服剂进行口服给药并进行了采血的所述对照组的结果。

[0202] 就所得到的PK参数而言，将所述患者组的各受试者的体重通过比例计算校正为70kg。将所述患者组的校正前的PK参数的结果示于下述表10。此外，将所述患者组的校正后的PK参数的结果在图3中作为#6示为个体标示。对下述表10的胃瘘导管给药的所述患者组与所述表9的口服给药的所述对照组进行了比较。其结果是，在所述胃瘘导管给药的患者组与所述口服给药的对照组之间，在体重校正前的Cmax观察到30％的差，以及在体重校正前的AUC观察到33％的差，但如图3所示，体重校正后的Cmax的差和体重校正后的AUC的差分别为8.3％、9.5％的差，均为10％以内。另一方面，如图3所示，所述胃瘘导管给药的患者组的体重校正后的Cmax的平均值±标准误差为1585±251，所述患者组的体重校正后的AUC的平均值±标准误差为1698±228，标准误差均较大。因此可认为，在下述表10中观察到的所述胃瘘导管给药的患者组与所述口服给药的对照组之间的体重校正前的Cmax的差和AUC的差取决于所述胃瘘导管给药的患者组与所述口服给药的对照组的体重差，在图3中观察到的所述胃瘘导管给药的患者组与所述口服给药的对照组之间的体重校正后的Cmax的差和AUC

的差分别为误差的范围。

[0203] [表10]

[0204] ALS患者中的胃瘘给药时的依达拉奉PK参数

[0205]

依达拉奉剂量（mg）	统计	t_{max}（h）	AUC_{inf}（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）
105	平均值	0.33	2344	2163
	标准差	0.13	971	902

[0206] 根据所述实施例4的口服给药的结果和本实施例5的胃瘘导管给药的结果示出，依达拉奉口服剂的胃瘘导管给药后的依达拉奉的Cmax和AUC与相同依达拉奉口服剂的口服给药后的结果类似。由此可知，在胃瘘导管给药与口服给药之间，依达拉奉的药代动力学未观察到差异，与口服给药同样地，在胃瘘导管给药中也确保了充分的依达拉奉的血浆中浓度。

[0207] [实施例6]

[0208] 示出与依达拉奉静脉内给药同等的生物利用度的口服剂中的依达拉奉的用量

[0209] 对示出与经批准的60mg依达拉奉静脉内(IV)给药同等的生物利用度的口服剂中的依达拉奉的用量进行了研究。具体而言，以健康成人男性受试者为对象，对各受试者组实施了后述的临床试验#7和#8。临床试验#7和#8分别使用下述表11所示的一次量的处方#7和#8的依达拉奉口服剂(依达拉奉悬浮液)，试验期间中的给药设为一次口服给药。

[0210] [表11]

[0211] 试验#7和#8所使用的处方

[0212]

	#7 试验 分量					#8 试验 分量
依达拉奉	30mg	60mg	120mg	200mg	300mg	100mg
聚乙烯醇	50mg	50mg	10mg	10mg	10mg	5mg
黄原胶						15mg
亚硫酸氢钠						5mg
L-半胱氨酸盐酸盐水合物						2.5mg
氢氧化钠						适量
磷酸						适量
西甲硅油乳剂						2.5mg
D-山梨糖醇						2000mg
精制水	适量	适量	适量	适量	适量	适量
合计	50mL	50mL	10mL	10mL	10mL	5mL

[0213]

[0214] 临床试验#7

[0215] 将依达拉奉的含量为30mg、60mg、120mg、200mg或300mg的所述依达拉奉口服剂(处方#7)中的任一种向从饮食的摄取起经过了10小时以上的禁食状态的受试者进行口服给药。将各含量的依达拉奉口服剂分别向6名受试者进行口服给药。在给药前和给药15分钟后、30分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、12小时后、24小时

后、36小时后以及48小时后分别进行采血，测定出依达拉奉原型体浓度，计算出AUC。所述受试者在给药4小时后的采血结束之前不进行给药后的饮食的摄取。

[0216] 临床试验#8

[0217] 将依达拉奉的含量为100mg的所述依达拉奉口服剂(处方#8)向9名从饮食的摄取起经过了10小时以上的禁食状态受试者进行口服给药。在给药前和给药5分钟后、15分钟后、30分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、12小时后、24小时后、36小时后以及48小时后分别进行采血，测定出血浆中的依达拉奉原型体浓度，计算出AUC。所述受试者也在给药4小时后的采血结束之前不进行给药后的饮食的摄取。

[0218] 将这些结果以依达拉奉的给药量与AUC的单个值标示和表示两者的关系的四参数逻辑斯谛模型示于图4。在图中，横轴为依达拉奉的给药量，纵轴为AUC。此外，在图4中，以虚线表示已经批准的60mg依达拉奉静脉内给药制剂的AUC的值(1738ng·h/mL)。如图4所示，计算出示出与所述60mg依达拉奉静脉内给药制剂的AUC相同程度的AUC的依达拉奉量为100～105mg的范围内。根据该结果，关于依达拉奉口服剂(包括依达拉奉胃内给药剂的含义)，例如通过将每一次的给药所含的依达拉奉的量设定为100～105mg，并且在所述的本发明中的给药的时刻进行口服给药或胃瘘导管给药，能维持与已经批准的60mg依达拉奉静脉内给药制剂同样的效果，并且提供减少了患者和护理人员的负担的医疗。

[0219] [实施例7]

[0220] 依达拉奉口服剂给药后的饮食摄取对依达拉奉的药代动力学带来的影响2

[0221] 对依达拉奉口服剂给药30分钟后的饮食摄取对依达拉奉的药代动力学带来的影响进行了评价。具体而言，以日本人的健康成人男性受试者为对象，实施了后述的临床试验#10。临床试验#10使用所述表11的处方#7(依达拉奉的含量120mg)的依达拉奉口服剂，试验期间中的给药设为一次口服给药。此外，标准餐设为与所述实施例1中使用的标准餐相同。

[0222] 临床试验#10

[0223] 作为给药后摄取组，将所述依达拉奉口服剂向从饮食摄取起经过了10小时以上的禁食状态的受试者进行口服给药，在给药30分钟后使其摄取标准餐。在给药前和给药15分钟后、30分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、12小时后以及24小时后分别进行采血，测定出血浆中的依达拉奉原型体浓度。给药30分钟后的标准餐的摄取在给药30分钟后的采血之后进行，关于以后的饮食，在给药4小时后的采血结束之前不进行摄取。

[0224] 另一方面，作为对照用的禁食组，将所述依达拉奉口服剂向禁食状态的其他受试者进行口服给药，同样地进行了采血和血浆中的依达拉奉原型体浓度的测定。所述禁食组的受试者也在给药4小时后的采血结束之前不进行饮食的摄取。将所得到的PK参数示于下述表12。

[0225] [表12]

[0226] 由依达拉奉口服剂给药后的饮食摄取得到的依达拉奉PK参数

[0227]

剂量（mg）	饮食条件	统计	t_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24h}（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
120	禁食（n=6）	平均值	0.38	1735	2241.77	5.13
		标准差	0.14	738	910.63	1.46
	低脂肪餐前30分钟（n=6）	平均值	0.42	1953	1916.91	4.6
		标准差	0.13	838.3	383.34	0.41

[0228] 对从依达拉奉口服剂给药起30分钟后摄取标准餐的所述给药后摄取组与禁食状态下的给药后，进一步4小时以上不摄取饮食的所述禁食组进行了比较。其结果如所述表12所示，所述给药后摄取组相对于所述禁食组，Cmax仅略微增加12.6％左右，AUC仅略微降低14.5％左右，未确认到较大的差异。因此可知，从口服给药起30分钟后的饮食摄取对依达拉奉的药代动力学没有影响。

[0229] 根据以上的结果可认为，在依达拉奉口服剂的给药30分钟后摄取标准餐时，与禁食状态比较未发生较大变化。此外可推测，将依达拉奉以悬浮剂的形式给药，因此迅速从胃排出，在给药30分钟后大部分到达被认为是吸收部位的小肠上部，因此可认为依达拉奉的药代动力学不会因给药30分钟后所摄取的饮食的种类的不同而受到影响。由此启示，在依达拉奉的口服给药中，从给药起经过30分钟后，无论饮食的种类如何，都不会受到给药后的饮食的影响。

[0230] [实施例8]

[0231] 利用胃瘘导管的给药中的依达拉奉的药代动力学2

[0232] 对依达拉奉口服剂的胃瘘导管给药中的依达拉奉药代动力学在36例的健康成人中进行了评价。具体而言，由于难以对健康成人造设胃瘘，因此将同样经管向胃内给药的经鼻胃肠导管用作胃瘘导管给药的模型，实施了后述的临床试验#11。临床试验#11使用了所述表1所示的处方#3的依达拉奉口服剂。

[0233] 临床试验#11

[0234] 将所述依达拉奉口服剂(#3)从经鼻胃肠导管向从饮食的摄取起经过了10小时以上的禁食状态的受试者组进行给药。在所述经鼻胃肠导管给药中，首先，分别从经鼻胃肠导管在所述依达拉奉口服剂的给药前1小时注入微温水100mL，在即将给药前注入微温水10mL。接着，将所述依达拉奉口服剂向所述经鼻胃肠导管给药，进而，将水30mL从所述经鼻胃肠导管注入，进行了冲洗。在给药前和给药5分钟后、15分钟后、30分钟后、45分钟后、1小时后、1.5小时后、2小时后、4小时后、6小时后、8小时后、10小时后、12小时后、24小时后、36小时后以及48小时后分别进行采血，测定出血浆中的依达拉奉原型体浓度。作为对照例，将相同的所述依达拉奉口服剂向相同受试者进行口服给药，同样地进行了采血和血浆中的依达拉奉原型体浓度的测定。口服给药设为从上次的饮食摄取起经过了10小时以上的时间点下的口服给药。所有受试者均在给药4小时后的采血结束之前不进行下一次饮食的摄取。将所得到的PK参数示于下述表13。此外，将针对AUC和Cmax进行了考虑给药途径的方差分析的结果示于下述表14。

[0235] [表13]

[0236] 依达拉奉口服制剂的口服和经鼻胃肠导管给药后的依达拉奉PK参数

[0237]

给药途径	PK 参数	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
口服 (N=36)	平均值	0.5	2470	2612	2657	21.52
	CV%	0.250，0.500	34	30.1	30.1	157.2
经鼻胃肠导管 (N=36)	平均值	0.25	2775	2592	2617	13.53
	CV%	0.083，1.000	52.1	33.4	33.2	102.1

[0238] [a]:中位数以及最小值、最大值

[0239] [表14]

[0240] 通过方差分析求出的PK参数之比及其90％置信区间

[0241]

参数	单位	最小平方平均值		比例	90%置信区间	
		经鼻胃肠导管	口服		下限	上限
Cmax	ng/mL	2431	2310	1.052	0.9028	1.2267

[0242]

$AUC_{0-\infty}$	ng·h/mL	2501	2551	0.981	0.9307	1.0333

[0243] 如所述表13所示，示出无论给药途径如何，各PK参数都非常类似，无论给药途径如何，都维持了药代动力学。如所述表14所示，通过所述方差分析，关于经鼻胃肠导管给药的实施例的AUC和Cmax与口服给药的对照例的AUC和Cmax的最小平方平均比，其90％置信区间为通常的同等性的基准即0.8-1.25的范围。该结果示出，在将依达拉奉从导管向胃内给药的情况下，对药代动力学参数AUC和Cmax没有影响，能发挥维持与口服给药同样的药代动力学的效果。

[0244] 根据本实施例8的口服给药的结果和所述实施例5的胃瘘导管给药的结果示出，所述依达拉奉口服剂的利用经鼻胃肠导管的胃内给药后的依达拉奉的Cmax和AUC与相同依达拉奉口服剂的口服给药后的结果同等。由此可知，在经由导管的胃内给药与口服给药之间，依达拉奉的药代动力学未观察到差异，与口服给药同样地，在经由导管的胃内给药中也确保了充分的依达拉奉的血浆中浓度。该结果使用更多受试者证明了在实施例5中，从胃瘘导管向ALS患者给药的依达拉奉的血浆中浓度与口服给药同样地被维持。

[0245] [实施例9]

[0246] 体外(In vitro)的依达拉奉对导管的吸附研究

[0247] 在使用了导管的给药中，在医疗现场中可使用各种原材料的导管。因此，通过吸附性的评价对各个原材料的导管是否均可以给药进行了研究。即，对将所述依达拉奉口服剂(#3)通入导管后，通过用水的冲洗而回收的依达拉奉的比例进行了评价。将用于评价的胃瘘导管的种类No.1-3示于表15。

[0248] [表15]

[0249] 用于吸附评价的胃瘘导管的种类

[0250]

	No.1	No.2	No.3
材料	扣件：硅酮 管：聚氯乙烯	扣件：聚氨酯 管：聚氯乙烯	球囊：硅橡胶 管：硅橡胶/聚缩醛
类型	凸块/扣件	凸块/扣件	球囊/扣件

[0251]

尺寸	凸块 长度：5.0cm 直径：24 Fr 管 长度：60cm 直径：外径 6.0mm 内径 4.0mm	凸块 长度：5.5cm 直径：24 Fr 管 长度：30cm 直径：外径 5.5mm 内径 3.7mm	球囊 长度：4.4cm 直径：24 Fr 管 长度：60cm 直径：外径 5.5mm 内径 3.5mm

[0252] 具体而言，将所述依达拉奉口服剂以依达拉奉量成为105mg的方式填充于导管给药用注射器中，将所述依达拉奉口服剂从所述注射器通入所述各导管。之后，将规定温度的水注入所述导管中进行了冲洗。将通过了所述导管的所述依达拉奉口服剂和冲洗液回收、混合，测定出所述混合液中包含的依达拉奉量。所述冲洗的条件设为以水10mL进行三次、以25℃或40℃的水30mL进行一次、或者以25℃或40℃的水50mL进行一次。对各导管进行三次测定，计算出回收率%的平均值和标准差。将这些结果示于表16。

[0253] [表16]

[0254] 吸附评价

[0255]

冲洗条件	胃瘘导管的种类		
	No.1	No.2	No.3
10mL 三次	98.0% (0.6)	100.0% (1.5)	99.1% (0.6)
30mL 一次 （水温 25℃）	97.1% (1.5)	98.6% (1.7)	97.9% (1.3)
30mL 一次 （水温 40℃）	101.9% (2.1)	104.1% (0.7)	103.0% (0.7)
50mL 一次 （水温 25℃）	96.5% (1.8)	97.0% (0.9)	97.5% (0.4)
50mL 一次 （水温 40℃）	97.6% (0.8)	97.9% (0.5)	95.5% (0.6)

[0256] 示为N＝3的平均值(标准差)

[0257] 如所述表16所示，无论使用哪种原材料的导管，通过各规定的水的冲洗均回收到几乎全部量的依达拉奉。由此表明，在所有原材料的导管均未观察到依达拉奉的吸附，因此无论导管的原材料如何都能进行依达拉奉口服制剂的经导管给药。

[0258] 以上,参照实施方式和实施例对本发明进行了说明,但本发明不限定于上述实施方式。可以在本发明的范围内对本发明的构成、详情进行本领域技术人员能理解的各种变更。

[0259] 本申请主张以在2020年11月12日申请的日本申请特愿2020-188514为基础的优先权,将其公开全部引入于此。

[0260] 工业上的可利用性

[0261] 本发明的含有依达拉奉的医药组合物通过按每种饮食的种类相隔最优的给药间隔来进行给药,能避免由饮食摄取对药代动力学带来的影响,能发挥作为依达拉奉的口服剂或胃内给药剂的优异效果,因此例如在氧化应激疾病的治疗中是有用的。

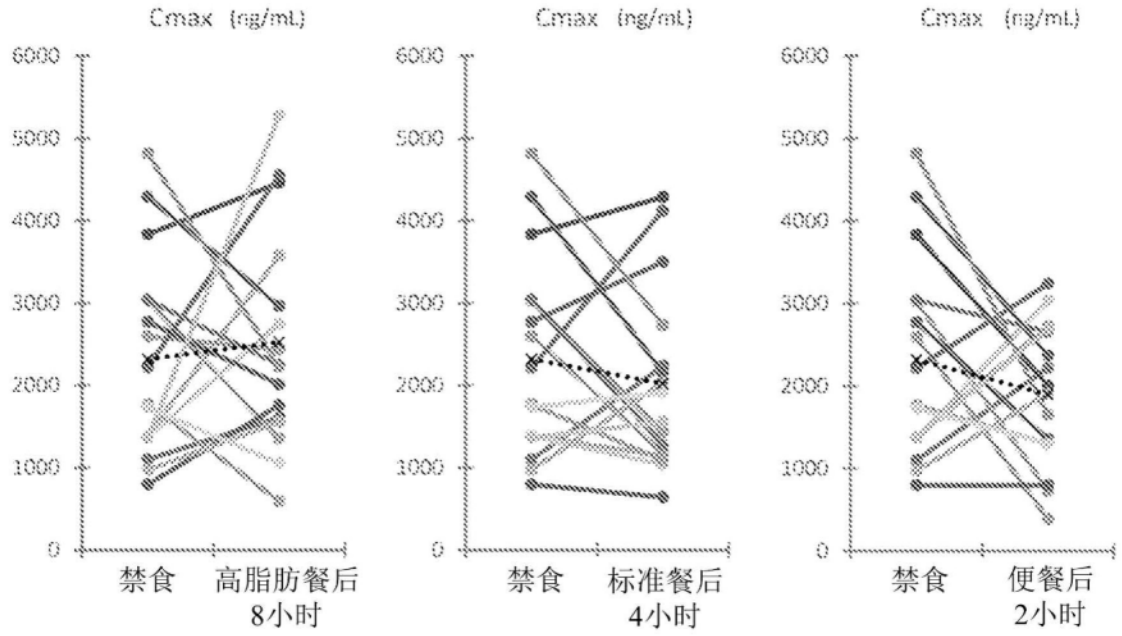

Cmax (ng/mL)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
禁食
高脂肪餐后
8小时
Cmax (ng/mL)
禁食
标准餐后
4小时
Cmax (ng/mL)
禁食
便餐后
2小时

图1

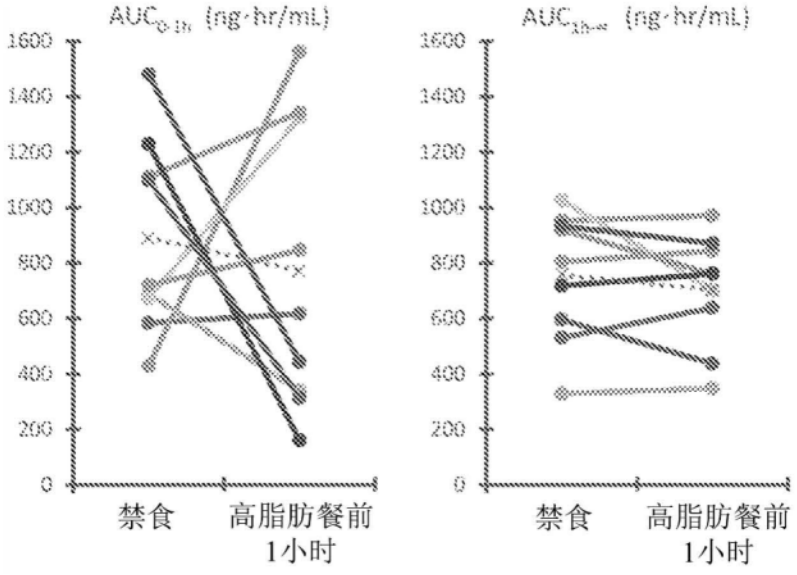

AUC0-1h (ng·hr/mL)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
禁食
高脂肪餐前
1小时
AUC1h-∞ (ng·hr/mL)
禁食
高脂肪餐前
1小时

图2

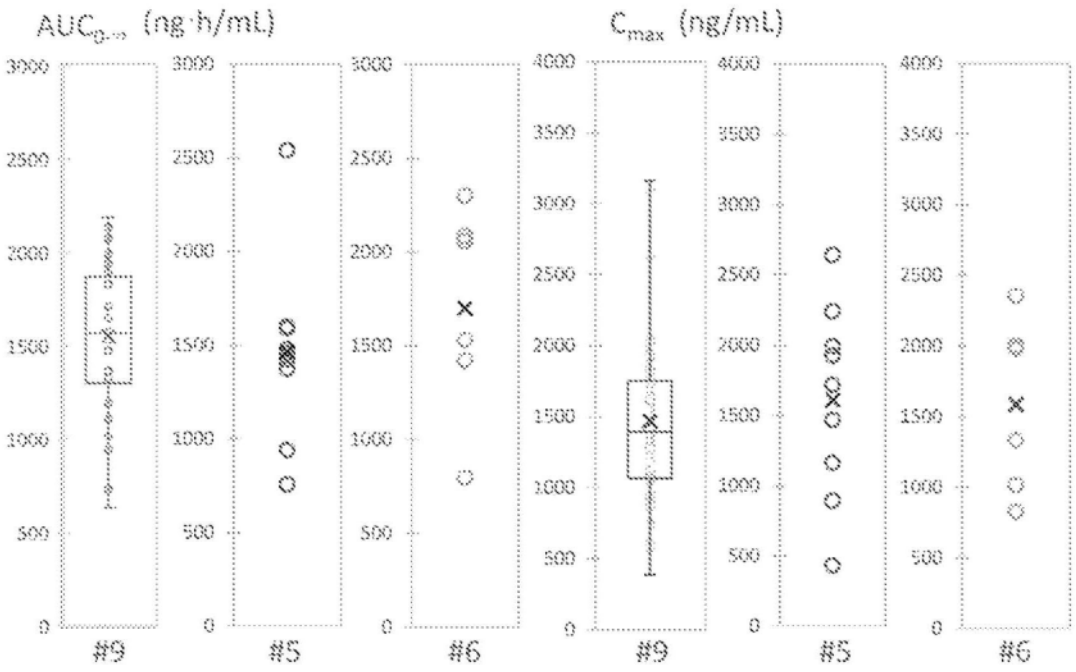

AUC0-∞ (ng·h/mL)
Cmax (ng/mL)
#9
#5
#6
#9
#5
#6

图3

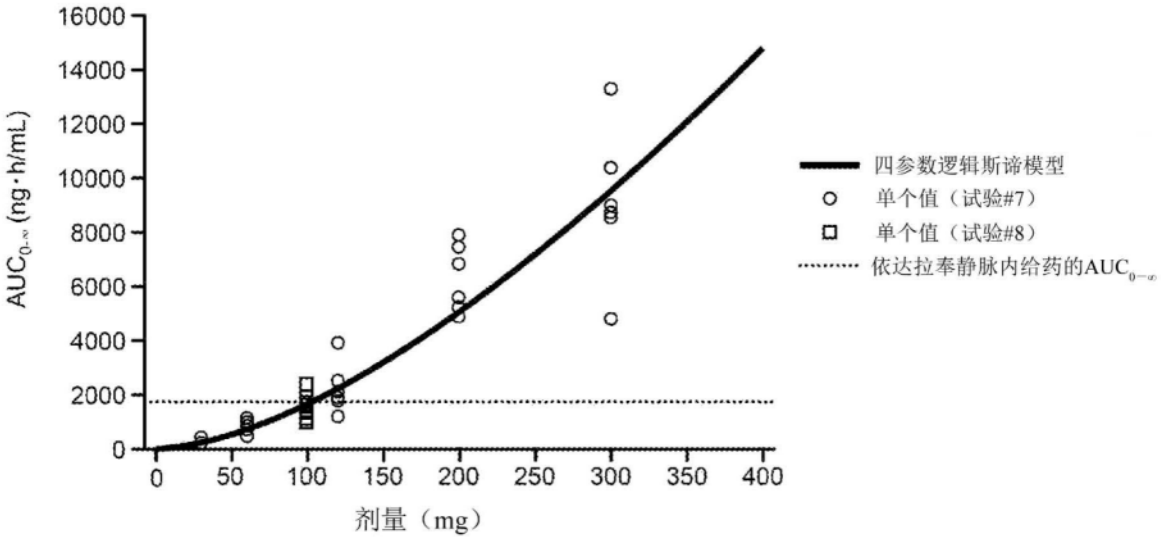

AUC0-∞ (ng·h/mL)
剂量（mg）
四参数逻辑斯谛模型
单个值（试验#7）
单个值（试验#8）
依达拉奉静脉内给药的AUC0-∞

图4