

明 細 書

発明の名称：

エダラボン経口投与用医薬組成物およびその投与方法

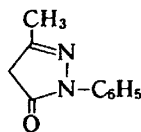
技術分野

[0001] 本発明は、経口投与または胃内投与用の、エダラボンを有効成分として含む医薬組成物およびその投与方法に関する。

背景技術

[0002] エダラボンとは、下式で表される 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンであり、筋萎縮性側索硬化症（ALS）等の酸化ストレス疾患に対する治療剤や、脳機能正常化剤としての医薬用途が知られている（特許文献 1 および 2）。

[化1]



[0003] ALSは、手の脱力、手指の運動障害および上肢の線維束攣縮等の初期症状から、筋萎縮、筋力低下、球麻痺および筋肉の線維束攣縮等を経由し、呼吸不全に至る難病である。ALSは、発症部位により上肢型、球型、下肢型および混合型に分けられ、いずれの型でも症状の進行とともに全身の筋群が侵される。ALSの病因は、いまだ十分に解明されていないが、主な病因として、（１）自己免疫説（Caチャンネルに対する自己抗体の出現）、（２）興奮性アミノ酸過剰および中毒説（細胞外グルタミン酸の増加とグルタミン酸の運搬障害）、（３）酸化的ストレス障害説（Cu/Zn superoxide dismutase（SOD）遺伝子異常とフリーラジカルによる神経細胞障害）、（４）細胞骨格障害説（運動神経細胞へのneurofilamentの蓄積および封入体の出現）、（５）神経栄養因子の欠損

等が仮説として提唱されている。

[0004] 現在、エダラボンは、代表例がALS治療剤としての使用であるが、この用途において、提供されている形態は注射剤のみである。このため、患者および介護者の負担がより少なく、QOL上好ましい、経口剤の提供が望まれている。そこで、エダラボンの経口剤は、臨床試験等を通して開発が進められている（特許文献3）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特公平5－31523号公報
特許文献2：特許第3758164号公報
特許文献3：WO2020/091036号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Pharmaceutical Research, Vol. 22, No. 1, 11-23, 2005

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 一方、一般的に、酸化ストレス疾患の治療剤に関しては、同じ薬剤であっても、投与方法の違いによって、薬剤の効果を有効に発揮できる条件は異なる場合がある。そして、エダラボンの経口剤に関しては、未だ開発途中にあり、注射剤と同様の効果が発揮できる条件は明らかになっていない。

[0008] そこで、本発明は、経口投与およびそれに準ずる投与における、エダラボンを有効成分とする医薬組成物の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の医薬組成物は、エダラボンを有効成分として含有し、以下1)～3)から成る群より選ばれるいずれか1つの第1時間間隔：

- 1) 高脂肪食類を摂取した場合は、摂取から8時間以上
- 2) 通常食類を摂取した場合は、摂取から4時間以上
- 3) 軽食類を摂取した場合は、摂取から2時間以上

を空けて、経口投与または胃内投与により投与することを特徴とする。

[0010] 本発明のエダラボン含有医薬組成物の投与方法は、エダラボンを有効成分として含有する医薬組成物を、以下1)～3)から成る群より選ばれるいずれか1つの第1時間間隔：

- 1) 高脂肪食類を摂取した場合は、摂取から8時間以上
- 2) 通常食類を摂取した場合は、摂取から4時間以上
- 3) 軽食類を摂取した場合は、摂取から2時間以上

を空けて、経口投与または胃内投与により投与することを特徴とする。

[0011] 本発明者らは、以下のような経緯により本発明を見出すに至った。なお、これらの記載は、本発明を特に制限するものではない。

[0012] 食物－薬物相互作用は、薬物の安全性と有効性とに大きな影響を及ぼすことがある。例えば、薬物を食事とともに投与することにより、薬物の全身吸収が増加して薬物動態が変化し、有効性が改善する場合、および副作用の発現率が高くなる場合がある。また、薬物の全身吸収が低下して、有効性が低下する場合もある。

[0013] 一方、Wuらは、BCSクラス1に分類されるhigh solubilityおよびhigh permeabilityを示す薬剤が、経口投与した際に、食事摂取によるバイオアベイラビリティ等の薬物動態への影響が少ないと報告している（非特許文献1）。

[0014] 本発明者らは、エダラボンは、1gを溶かすのに必要な水の量が500mLであり（ラジカット医薬品インタビューフォーム（2017年6月改訂（第20版））、105mgのエダラボンを溶かすのに必要な水の量が52.5mLと算出されるため、エダラボンは、high solubilityの化合物に位置付けられることを確認した。さらに、発明者らは、後述の実施例3で示されるCaco-2細胞を用いた膜透過性試験の結果より、エダラボンは、high permeabilityの化合物に位置づけられることも確認した。したがって、エダラボンは、Wuらの前記報告における、high solubilityおよびhigh permeabilit

yに位置づけられるBCSクラス1の薬剤であると考えられる。このため、エダラボンは、食事摂取による薬物動態への影響がない化合物であるとの推測に到った。

[0015] しかし、それにも関わらず、後述する実施例に示すように、投与前の食事の摂取がエダラボンの薬物動態へ影響を及ぼすことが明らかとなった。そこで、本発明者らがさらに鋭意検討を行った結果、食事の有無のみならず、食事の種類によっても、エダラボンの薬物動態への影響に違いがあること、さらに、食事の種類ごとに適した投与タイミングがあることを新たに見出し、本発明を完成させるに至った。

発明の効果

[0016] 本発明によれば、食事の種類ごとに、食後から投与までの第1時間間隔を最適化できるため、エダラボンの投与が経口投与および胃内投与のいずれであっても、例えば、食事によるバイオアベイラビリティ等の薬物動態への影響を回避できる。このため、従来の投与方法である静脈への注射剤と同様に、本発明の医薬組成物は、経口投与のための投与剤（以下、経口剤ともいう）または胃内投与のための投与剤（以下、胃内投与剤ともいう）として、酸化ストレス疾患に対する優れた治療効果を発揮できる。また、本発明の医薬組成物は、経口投与または胃内投与が可能であるため、患者および介護者の負担をより低減できる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]エダラボン経口剤投与後の C_{max} について、絶食投与群、高脂肪食摂取8時間後の投与群、通常食摂取4時間後の投与群、および軽食摂取2時間後の投与群の間で比較したスパゲッティプロットを示す。丸および実線が個別値、バツおよび点線が平均値を示す。

[図2]エダラボン経口剤投与後の AUC_{0-1h} および $AUC_{1h-\infty}$ について、投与1時間後の高脂肪食摂取群と絶食下投与群との間で比較したスパゲッティプロットを示す。丸および実線が個別値、バツおよび点線が平均値を示す。

[図3]エダラボン経口剤投与後の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} について、箱ひげ

図（試験# 9）および個別プロット（試験# 5, # 6, # 9）を示す。丸が個別値、バツが平均値を示す。箱ひげ図において、ひげの上下が最大値および最小値を示し、箱の上限、中央、下限により、それぞれ25、50、75パーセンタイル値を示す。

[図4] $AUC_{0-\infty}$ 対エダラボン用量の個別値プロットおよび4パラメータロジスティックモデルにより回帰した曲線を示す。試験# 7における個別値を丸で示し、試験# 8における個別値を四角で示す。静脈内投与時のエダラボンの $AUC_{0-\infty}$ は、 $60\text{ mg}/60\text{ min}$ 投与時の値を用いて点線で示す。

発明を実施するための形態

- [0018] 本発明のある態様は、以下の通りである。
- [0019] 本発明の医薬組成物は、例えば、エダラボン投与から次の食事摂取までの第2時間間隔が30分以上である。
- [0020] 本発明の医薬組成物は、例えば、エダラボン投与から次の食事摂取までの第2時間間隔が1時間以上である。
- [0021] 本発明の医薬組成物は、例えば、経口投与用である。
- [0022] 本発明の医薬組成物は、例えば、胃内投与用である。
- [0023] 本発明の医薬組成物は、例えば、前記胃内投与が、チューブによる投与である。
- [0024] 本発明の医薬組成物は、例えば、前記チューブが、胃ろうカテーテルまたは経鼻胃カテーテルである。
- [0025] 本発明の医薬組成物は、例えば、酸化ストレス疾患を治療するための医薬組成物である。
- [0026] 本発明の医薬組成物は、例えば、前記酸化ストレス疾患が、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィー、アルツハイマー病、脳梗塞、多発性硬化症、全身性強皮症および口内炎からなる群から選ばれるいずれか一つの疾患である。
- [0027] 本発明の医薬組成物は、例えば、前記酸化ストレス疾患が、筋萎縮性側索硬化症である。

- [0028] 本発明の医薬組成物は、例えば、前記第1時間間隔が、間欠投与または毎日投与の投薬期間中の時間間隔である。
- [0029] 本発明の医薬組成物は、例えば、1回あたりの投与量がエダラボン90～120mgである。
- [0030] 本発明の医薬組成物は、例えば、1回あたりの投与量がエダラボン90～105mgである。
- [0031] 本発明の医薬組成物は、例えば、1日あたりの投与回数が1回であり、1回あたりの投与量がエダラボン105mgである。
- [0032] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記医薬組成物の投与から次の食事摂取までの第2時間間隔を30分以上とする。
- [0033] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、エダラボン投与から次の食事摂取までの第2時間間隔を1時間以上とする。
- [0034] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記医薬組成物を経口投与する。
- [0035] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記医薬組成物を胃内投与する。
- [0036] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記胃内投与が、チューブによる投与である。
- [0037] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記チューブが、胃ろうカテーテルまたは経鼻胃カテーテルによる投与である。
- [0038] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、酸化ストレス疾患を治療するために前記医薬組成物を投与する。
- [0039] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記酸化ストレス疾患が、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィー、アルツハイマー病、脳梗塞、多発性硬化症、全身性強皮症および口内炎からなる群から選ばれるいずれか一つの疾患である。
- [0040] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記酸化ストレス疾患が、筋萎縮性側索硬化症である。

- [0041] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記医薬組成物の投与が、間欠投与または毎日投与を含み、前記間欠投与または毎日投与の投薬期間中において、前記第1時間間隔で前記医薬組成物を投与する。
- [0042] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記医薬組成物の1回あたりの投与量がエダラボン90～120mgである。
- [0043] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記医薬組成物の1回あたりの投与量がエダラボン90～105mgである。
- [0044] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、前記医薬組成物の1日あたりの投与回数が1回であり、前記医薬組成物の1回あたりの投与量がエダラボン105mgである。
- [0045] 以下、本発明について、具体例をあげて説明するが、これらの例示には制限されない。また、本発明の医薬組成物は、本発明の投与方法に使用でき、本発明の医薬組成物に関する記載および本発明の投与方法に関する記載は、それぞれ互いに援用できる。
- [0046] 本発明において、「第1時間間隔」とは、食事の摂取から投与までの時間を意味し、例えば、「投与前時間間隔」または「食後／投与前 時間間隔」と言い換え可能であり、「第2時間間隔」とは、投与から食事の摂取までの時間を意味し、「投与後時間間隔」または「投与後／食前 時間間隔」と言い換え可能である。「第1時間間隔」および「第2時間間隔」における、第1および第2の表記は、投与前と投与後の二種類の時間間隔を形式的に区別するための表記であって、例えば、順序を限定するものではない。
- [0047] 本発明の医薬組成物および本発明の投与方法は、前述のように、食事の種類に応じて、前記1)～3)のいずれかの第1時間間隔で食後に投与するという投与タイミングの条件が特徴であり、その他の条件および工程は、特に制限されない。具体的に、本発明の効果、すなわち、食事によるエダラボンの薬物動態への影響を回避するという優れた効果は、前記投与タイミングによるものである。このため、例えば、本発明の医薬組成物におけるエダラボン含有量および組成は、特に制限されない。本発明において、食事の種類は

、例えば、カロリーに基づいて分類できる。

[0048] 本明細書において、「経口投与」とは、薬剤を口から投与することを意味し、「胃内投与」とは、薬剤を胃に直接投与することを意味する。そして、本発明の医薬組成物は、このような経口投与または胃内投与に使用する医薬組成物である。本発明の医薬組成物の使用において、また、本発明の投薬方法において、例えば、経口投与または胃内投与に装置またはデバイス等を使用する場合、その種類は、特に制限されない。胃内投与の場合、例えば、フィーディングチューブ (Feeding Tube) (以下、経管栄養チューブ、栄養チューブ、またはフィードチューブと称することがある) 等のチューブが使用でき、前記チューブは、例えば、カテーテルともいう。前記チューブによる胃内投与は、例えば、経管投与または胃内経管投与ともいう。胃内投与は、例えば、胃ろうを介した投与、経鼻胃投与等があげられる。前記胃ろうを介した投与は、例えば、腹部の表面に胃に直接栄養を送り込むための穴をあけて (胃ろうを造設して)、前記穴 (胃ろう) に前記チューブを通し、薬剤を胃の内部に直接投与する方法である。前記胃ろうを介した投与に使用するチューブは、例えば、胃ろうカテーテル (以下、胃ろうチューブ、栄養チューブ、栄養用接続チューブ、接続チューブ、Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) カテーテル、またはPercutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) チューブと称することがある) 等があげられる。また、前記経鼻胃投与は、例えば、鼻から胃の内部にチューブを通し、薬剤を直接胃の内部に投与する方法である。前記経鼻胃投与に使用するチューブは、例えば、経鼻胃カテーテル (以下、経鼻胃管、経鼻栄養チューブ、鼻腔ゾンデ、鼻腔チューブ、経鼻チューブ、栄養カテーテル、経鼻栄養カテーテル、胃管カテーテル、胃カテーテル、またはNasopharyngeal Gastric (NG) チューブと称することがある) 等があげられる。本発明の医薬組成物は、前記チューブによる胃内投与に使用する場合、例えば、「経管用剤」ともいう。

[0049] 本発明の医薬組成物は、前述のように、エダラボンを有効成分として含有し、食事の種類ごとに、前記1)～3) から成る群より選ばれるいずれか1

つの最適な第1時間間隔を空けて、経口投与または胃内投与により投与することを特徴とする。

- [0050] 本発明の医薬組成物の組成は、有効成分としてエダラボンを含有すればよく、その他の構成は特に制限されない。本発明の医薬組成物は、例えば、有効成分のみを含んでもよいし、有効成分とその他の添加剤とを含んでもよい。前記有効成分は、例えば、エダラボンのみでもよいし、エダラボンとそれ以外の薬剤との併用でもよい。本発明の医薬組成物において、エダラボンの形態は、特に制限されず、例えば、粒子状（以下、エダラボン粒子ともいう）があげられる。前記その他の添加剤としては、特に制限されず、例えば、ポリビニルアルコール、ショ糖脂肪酸エステル等の分散剤、キサンタンガム、トラガント末等の増粘剤、ソルビトール等の甘味剤、亜硫酸水素ナトリウム、L-システイン塩酸塩等の安定化剤、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム等のpH調節剤、シメチコンエマルジョン等の消泡剤、ブドウ糖、デンプン等の賦形剤、溶媒、香料等があげられる。前記溶媒は、例えば、水、緩衝液、生理食塩水等の水性溶媒、オリーブ油等の油性溶媒等があげられる。
- [0051] 本発明の医薬組成物の具体例としては、例えば、エダラボン粒子、分散剤および水を含む懸濁剤があげられる。前記懸濁剤は、例えば、経口投与用エダラボン懸濁剤（以下、「エダラボン経口剤」と称することがある）または胃内投与用エダラボン懸濁剤（以下、「エダラボン胃内投与剤」と称することがある）ともいう。以下、本発明の医薬組成物について、経口剤は、胃内投与剤と読み替え可能であり、胃内投与剤は、経口剤と読み替え可能である。本発明の医薬組成物は、前述のように投与タイミングが特徴であり、その組成は制限されない。このため、本発明の医薬組成物の組成の詳細は、例えば、WO2020/091036号に記載されている内容を援用でき、また、WO2020/091036号に記載された方法により製造できる。本発明の医薬組成物の投与対象は、例えば、ヒト、非ヒト動物であり、ヒトが好ましい。非ヒト動物は、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ウマ等である。
- [0052] 本発明の医薬組成物の形状は、特に制限されず、例えば、経口投与に適し

た形状、胃内投与に適した形状、または、経口投与および胃内投与の両方に適用可能な形状とすることができる。前記形状は、例えば、液体、ゲル、固体等である。液体の場合、例えば、液剤、懸濁剤等であり、ゲルの場合、例えば、ゼリー剤等であり、固体の場合、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤等が例示できる。本発明において、好ましい形状は、液体であり、なかでも懸濁剤が好ましい。

[0053] 本発明の医薬組成物の実施態様としては、例えば、以下に例示する（１）～（５）の組成があげられ、好ましくは（１）の組成であるが、これには限定されない。

（１）エダラボン粒子、ポリビニルアルコール（分散剤）、キサンタンガム（増粘剤）、ソルビトール（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、Ｌ－システイン塩酸塩（安定化剤）、リン酸（ｐＨ調節剤）、水酸化ナトリウム（ｐＨ調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）および水

（２）エダラボン粒子、ポリビニルアルコール（分散剤）、トラガント末（増粘剤）、ソルビトール（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、Ｌ－システイン塩酸塩（安定化剤）、リン酸（ｐＨ調節剤）、水酸化ナトリウム（ｐＨ調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）および水

（３）エダラボン粒子、ショ糖脂肪酸エステル（分散剤）、キサンタンガム（増粘剤）、スクロース（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、Ｌ－システイン塩酸塩（安定化剤）、酢酸（ｐＨ調節剤）、水酸化ナトリウム（ｐＨ調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）および水

（４）エダラボン粒子、ポリビニルアルコール（分散剤）、キサンタンガム（増粘剤）、ソルビトール（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、リン酸（ｐＨ調節剤）、水酸化ナトリウム（ｐＨ調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）および水

（５）エダラボン粒子、ポリビニルアルコール（分散剤）、キサンタンガム（増粘剤）、ソルビトール（甘味剤）、亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）、Ｌ－システイン塩酸塩（安定化剤）、リン酸（ｐＨ調節剤）、水酸化ナト

リウム（pH調節剤）、シメチコンエマルジョン（消泡剤）、香料および水

[0054] 前記（１）の組成について、より具体的には、例えば、下記組成の懸濁剤があげられる。下記組成の懸濁剤は、例えば、総量 5 mL、エダラボン含有量 105 mg であり、その形状は、例えば、液体である。なお、本発明は、これに限定されない。

エダラボン粒子：2.1%（w/v）

ポリビニルアルコール（分散剤）：0.1%（w/v）

キサンタンガム（増粘剤）：0.3%（w/v）

ソルビトール（甘味剤）：40%（w/v）

亜硫酸水素ナトリウム（安定化剤）：0.1%（w/v）

Ｌ－システイン塩酸塩（安定化剤）：0.05%（w/v）

水酸化ナトリウム（pH調節剤）：適量

リン酸（pH調節剤）：適量

シメチコンエマルジョン（消泡剤）：0.05%（w/v）

分散媒：水

pH：2.5～6.0

[0055] 本発明の医薬組成物は、前述のように、食事の種類に応じて、投与のタイミングを変えること、すなわち、食事の摂取から投与までの第１時間間隔を、前記１）、２）または３）の条件とすることで、経口投与または胃内投与によりエダラボンを投与した場合における、食事摂取によるエダラボンの薬物動態への影響を回避できる。本発明において、「食事摂取によるエダラボンの薬物動態への影響を回避」するとは、例えば、エダラボンを含む医薬組成物を、絶食条件（例えば、10時間以上の絶食）下で投与した時の薬物動態と、同じ薬物動態を維持することを意味する。具体的には、例えば、エダラボンを含む同じ医薬組成物を、経口投与または胃内投与の同じ投与方法により投与した際、食事に応じて前記１）、２）または３）の条件で投与した薬物動態が、前記絶食条件下で投与した薬物動態と、同じ薬物動態を維持することを意味する。また、「同じ薬物動態」とは、例えば、対象とする薬物

動態について、完全に同一または有意差のない範囲であることを意味する。具体的な例としては、例えば、エダラボンを含む医薬組成物の投与前後における所定の期間に、被験者の血漿におけるエダラボン濃度を測定する。そして、エダラボンの最大血漿濃度（ C_{max} ）および曲線下面積（AUC）が、10時間以上絶食した時の C_{max} およびAUCと比較し、有意な変化がなく且つ個別の値の分布が同程度であること、または統計学的に一般的な生物学的同等性の基準と同じ水準（例えば、最小二乗平均比とその90%信頼区間とが、0.8－1.25の範囲である）を示すことを意味する。したがって、本発明によれば、エダラボンを含む医薬組成物を、食事の種類ごとに、前記1)から3)の最適な投与間隔で、経口投与または胃内投与することで、例えば、前記医薬組成物の処方内容にかかわらず、前記医薬組成物を絶食条件で投与した場合と同じ薬物動態を維持できる。

[0056] 本発明の医薬組成物は、例えば、食事を摂取した場合に、その食事の種類に応じて、前述のように、以下1)～3)から成る群より選ばれるいずれか1つの第1時間間隔を空けて、経口投与または胃内投与により投与できる。

- 1) 高脂肪食類を摂取した場合は、摂取から8時間以上
- 2) 通常食類を摂取した場合は、摂取から4時間以上
- 3) 軽食類を摂取した場合は、摂取から2時間以上

[0057] ある種の実施態様では、本発明の医薬組成物は、例えば、食事を摂取した場合に、その食事の種類に応じて、前記2)または3)より選ばれる第1時間間隔を空けて、経口投与または胃内投与により投与できる。

[0058] さらに、本発明の医薬組成物は、例えば、投与後の次の食事摂取までの第2時間間隔を調整することで、さらに、エダラボンの薬物動態を効果的に維持できる。本発明の医薬組成物は、前記組成物の投与から次の食事摂取までの第2時間間隔を、例えば、30分以上、好ましくは1時間以上または2時間以上空けて投与してもよい。具体的には、本発明の医薬組成物は、例えば、次の食事の摂取まで30分以上、1時間以上または2時間以上の時間間隔をあけて投与してもよい。なお、本発明において、投与後の第2時間間隔の

長さは、例えば、次の食事の種類には制限されない。

- [0059] ある種の実施態様では、本発明の医薬組成物は、例えば、食事を摂取した場合に、その食事の種類に応じて、前記 1) ～ 3) から成る群より選ばれるいずれか 1 つの第 1 時間間隔を空け、かつ、次の食事摂取までの第 2 時間間隔を 30 分以上空けて、経口投与または胃内投与により投与できる。
- [0060] ある種の実施態様では、本発明の医薬組成物は、例えば、食事を摂取した場合に、その食事の種類に応じて、前記 1) ～ 3) から成る群より選ばれるいずれか 1 つの第 1 時間間隔を空け、かつ、次の食事摂取までの第 2 時間間隔を 1 時間以上空けて、経口投与または胃内投与により投与できる。
- [0061] ある種の実施態様では、本発明の医薬組成物は、例えば、食事を摂取した場合に、その食事の種類に応じて、前記 1) ～ 3) から成る群より選ばれるいずれか 1 つの第 1 時間間隔を空け、かつ、次の食事摂取までの第 2 時間間隔を 2 時間以上空けて、経口投与または胃内投与により投与できる。
- [0062] ある種の実施態様では、本発明の医薬組成物は、例えば、食事を摂取した場合に、その食事の種類に応じて、前記 2) または 3) より選ばれる第 1 時間間隔を空け、かつ、次の食事摂取までの第 2 時間間隔を 30 分以上空けて、経口投与または胃内投与により投与できる。
- [0063] ある種の実施態様では、本発明の医薬組成物は、例えば、食事を摂取した場合に、その食事の種類に応じて、前記 2) または 3) より選ばれる第 1 時間間隔を空け、かつ、次の食事摂取までの第 2 時間間隔を 1 時間以上空けて、経口投与または胃内投与により投与できる。
- [0064] ある種の実施態様では、本発明の医薬組成物は、例えば、食事を摂取した場合に、その食事の種類に応じて、前記 2) または 3) より選ばれる第 1 時間間隔を空け、かつ、次の食事摂取までの第 2 時間間隔を 2 時間以上空けて、経口投与または胃内投与により投与できる。
- [0065] 本発明において、高脂肪食類、通常食類および軽食類は、例えば、医療における一般的な分類基準に基づいて分類できる。具体的には、例えば、1 回の食事の総カロリーに応じて分類でき、より詳細には、例えば、前記総カロ

リーと、前記総カロリーのうち脂質からのカロリーが占める割合（％）とに応じて分類できる。

[0066] 高脂肪食類は、主に高脂肪食に分類される食事であり、例えば、高脂肪食に分類される一般的な基準値の上限側および下限側に近似するカロリーの食事を含んでもよい。具体的に、本発明における高脂肪食類は、例えば、高脂肪食の他に、一般的な分類基準において、高脂肪食の基準カロリー未満であり且つ通常食の基準カロリーを超える食事を含んでもよく、高脂肪食の基準カロリーを超える食事を含んでもよい。このように、高脂肪食だけでなく、通常食の基準カロリーを超える食事についても、前記１）の第１時間間隔の条件を適用することにより、高脂肪食と通常食との間に該当する食事を摂取した場合であっても、経口投与または胃内投与されたエダラボンの薬剤動態を効果的に維持できる。また、高脂肪食の基準カロリーを超える食事についても、同様である。

[0067] 高脂肪食の一般的な基準は、例えば、１回あたりの総カロリーが８００～１０００キロカロリーであり、また、例えば、総カロリーが８００～１０００キロカロリーであり且つ脂質からのカロリー摂取が５０％の食事、または総カロリーが８００～１０００キロカロリーであり且つ脂質からのカロリー摂取が５００～６００キロカロリーおよび炭水化物からのカロリー摂取が２５０キロカロリーの食事があげられる。本発明において、前記高脂肪食の他に、例えば、総カロリーが５００キロカロリーより大きく、８００キロカロリー未満の食事も、高脂肪食類に分類できる。また、本発明において、例えば、総カロリーが１０００キロカロリーより大きい食事も、高脂肪食類に分類できる。さらに、本発明において、前記高脂肪食類は、例えば、FDAガイドライン（Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs – Clinical Pharmacology Considerations）においてhigh-fat mealとして記載されている食事でもよいし、EMAガイドライン（Guideline on the investigation of drug interactions）においてhigh-fat mealとして記載されている食事でもよい。

- [0068] 本発明において、総カロリーの単位である「キロカロリー」は、1リットルの水の温度を1℃上げるために必要なエネルギーが1キロカロリーと定義される。また、本明細書におけるキロカロリーは、米国農務省(USDA)のサイト(<https://www.nutrition.gov/expert-q-a>)で記載されているように、食事に使用される「カロリー(calories)」と同義である(What is the difference between calories and kilocalories?の項目参照)。本明細書では、前述の通り、前者の定義に基づく単位「キロカロリー」で記載する。例えば、本明細書に記載した800～1000キロカロリーは、米国農務省(USDA)の説明に従うと800～1000カロリーを意味する。
- [0069] 通常食類は、主に通常食に分類される食事であり、例えば、通常食に分類される一般的な基準値の下限側に近似するカロリーの食事を含んでもよい。また、本明細書において、通常食は、低脂肪食、標準食と称することがある。具体的に、本発明における通常食類は、例えば、通常食の他に、一般的な分類基準において、通常食の基準カロリー未満であり且つ軽食の基準カロリーを超える食事を含んでもよい。このように、通常食だけでなく、軽食の基準カロリーを超える食事についても、前記2)の第1時間間隔の条件を適用することにより、通常食と軽食との間に該当する食事を摂取した場合であっても、経口投与または胃内投与されたエダラボンの薬剤動態を効果的に維持できる。
- [0070] 通常食の一般的な基準は、例えば、1回あたりの総カロリーが400～500キロカロリーであり、また、例えば、総カロリーが400～500キロカロリーであり且つ脂質からのカロリー摂取が25%の食事、または総カロリーが400～500キロカロリーであり且つ脂質からのカロリー摂取が150キロカロリーの食事があげられる。本発明において、前記通常食の他に、例えば、総カロリーが250キロカロリーより大きく、400キロカロリー未満の食事、通常食類に分類できる。さらに、本発明において、前記通常食は、例えば、FDAガイドライン(Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs – Clinical Pharmacology Considerations)におい

て low-fat meal として記載されている食事でもよいし、EMA ガイドライン (Guideline on the investigation of drug interactions) において moderate meal として記載されている食事でもよい。

[0071] 軽食類は、主に軽食に分類される食事であり、例えば、軽食に分類される一般的な基準値の下限側に近似するカロリーの食事を含んでもよい。また、本明細書において、軽食は、カロリー補助食品、カロリー補給食品、カロリー補給剤、栄養補助食品、栄養補給剤、栄養食、経腸栄養剤、たん白アミノ酸製剤、成分栄養剤、消化態経腸栄養剤、消化態栄養剤、半消化態経腸栄養剤、半消化態栄養剤、栄養補給食品、栄養補給飲料、栄養食品、または栄養機能食品と称することがある。具体的に、本発明における軽食類は、例えば、軽食の他に、一般的な分類基準において、軽食の基準カロリー未満の食事を含んでもよい。このように、軽食だけでなく、軽食の基準カロリーを下回る食事についても、前記 3) の第 1 時間間隔の条件を適用することにより、軽食の基準カロリーを下回る食事を摂取した場合であっても、経口投与または胃内投与されたエグラボンの薬剤動態を効果的に維持できる。

[0072] 軽食の一般的な基準は、例えば、1 回あたりの総カロリーが 250 キロカロリー程度の食事である。軽食の具体例は、例えば、250 キロカロリー程度の液体タイプの栄養剤（経腸栄養剤：エンシュア・リキッド（登録商標））等があげられる。これは、例えば、手術後の患者に対する栄養保持、長期にわたり食事摂取が困難な患者に対する経管栄養補給のために使用されている。また、本発明において、前記 250 キロカロリー程度の軽食の他に、例えば、総カロリーが 250 キロカロリー未満の食事も、軽食に分類できる。

[0073] 本発明の医薬組成物の投与方法は、経口投与または胃内投与であり、いずれでもよい。患者に対して、本発明の医薬組成物を複数回にわたって投与する場合、胃内投与のみでもよく、経口投与のみでもよく、胃内投与と経口投与との組み合わせでもよく、経口投与から胃内投与への変更、または胃内投与から経口投与への変更でもよい。一般的に、胃内投与は、嚥下障害等により必要な栄養を口から摂取できない場合の対処法として使用する。このため

、例えば、症状に応じて、より効果的な治療を行う場合には、経口投与から胃内投与への変更を行ってもよい。また、前記胃内投与の場合、例えば、前述のような、チューブによる胃内投与（経管投与または経管胃内投与ともいう）であり、具体例として、胃ろうカテーテルによる投与でも、経鼻胃カテーテルによる投与でもよく、両方の組合せでもよいし、一方から他方への変更でもよい。

[0074] 前記カテーテルの素材は、特に制限されず、例えば、シリコン、ポリビニルクロライド、またはポリウレタン等があげられる。前記カテーテルにおいて、Buttonの素材は、例えば、シリコン、ポリウレタン、またはシリコンラバー等であり、Tubingの素材は、例えば、ポリビニルクロライド、またはシリコンラバー／ポリアセタール等があげられる。前記カテーテルにおいて、Buttonとtubingの素材の組み合わせとしては、例えば、ButtonがシリコンかつTubingがポリビニルクロライド、ButtonがポリウレタンかつTubingがポリビニルクロライドまたはButtonがシリコンラバーかつTubingがシリコンラバー／ポリアセタール等の組合せがあげられる。

[0075] 本発明の好ましい実施態様は、本発明の医薬組成物の形態で、本発明の有効成分であるエダラボンが、経口により、またはフィーディングチューブ（feeding tube）を介して投与される。前記フィーディングチューブとしては、例えば、経鼻胃カテーテル（Nasopharyngeal Gastric (NG) tubeと称することがある）や、胃ろうカテーテル（Percutaneous Endoscopic Gastronomy (PEG) tubeと称することがある）を使用することができ、このフィーディングチューブを介して、前記医薬組成物が投与される。前記フィーディングチューブとしては、例えば、シリコン、ポリビニルクロライド（PVC）および／またはポリウレタン製のものが用いられる。

[0076] 本発明の好ましい実施形態は、本発明の医薬組成物の形態で、本発明の有効成分であるエダラボンを投与する場合、空腹時に前記医薬組成物を服用する。この形態において、投与後1時間は、食事を摂らないようにすることが好ましく、また、投与前8時間は高脂肪食（800～1000カロリー（本

明細書において定義した800～1000キロカロリーと同義)、脂肪50%)、投与前4時間は低脂肪食(400～500カロリー(本明細書において定義した400～500キロカロリーと同義)、脂肪25%)、または投与前2時間はカロリー補助食品(250カロリー(本明細書において定義した250キロカロリーと同義)、例:ENSURE LIQUID(登録商標))の摂取は避けることが望ましい。

[0077] 本発明の別の好ましい実施態様は、本発明の医薬組成物の形態で、本発明の有効成分であるエダラボンを投与する場合、朝の空腹時にエダラボンを服用する必要があることを患者に伝え、各投与の前夜は就寝時の食事を中止し、投与後1時間は食事を摂らないようにすることが好ましい。また、食事後の投与に関して、高脂肪食(1000カロリー(本明細書において定義した1000キロカロリーと同義)、50%脂肪)を摂取した場合は投与前8時間、低脂肪食(通常食)(400カロリー(本明細書において定義した400キロカロリーと同義)、25%脂肪)を摂取した場合は投与前4時間を絶食とすることが好ましい。患者に対する代替の選択肢は、例えば、カロリー補助食品(250カロリー(本明細書において定義した250キロカロリーと同義)(例:Protein Drink))を、投与の2時間前に摂取してもよい。

[0078] 本発明の医薬組成物の投与において、水の摂取は特に制限されない。経口投与において、本発明の医薬組成物が固体の場合、例えば、水と共に投与することが好ましく、発明の医薬組成物が液体またはゲルの場合、例えば、水なしの投与でもよいし、水と共に投与してもよい。前記チューブによる胃内投与の場合は、例えば、本発明の医薬組成物の投与後における洗いこみのため、前記チューブ(例えば、胃ろうカテーテル、経鼻胃カテーテル)から水を注入することが好ましい。

[0079] 本発明の医薬組成物は、前述のように、エダラボンの経口投与または胃内投与する際に、食事によるエダラボンの薬物動態への影響を回避するものである。このため、本発明の医薬組成物の用途は、エダラボンの経口投与また

は胃内投与であればよく、対象とする疾患および症状は、エダラボンが直接的または間接的に作用できるものであればよく、特に制限されない。具体的には、例えば、エダラボンによりフリーラジカルを消去することで、治療できる疾患または症状である。

[0080] 前記疾患は、例えば、酸化ストレス疾患であり、具体的には、例えば、ALS、パーキンソン病、脊髄小脳変性症等の運動機能障害を伴う神経変性疾患；筋ジストロフィー等の筋疾患；アルツハイマー病等の認知機能障害を呈する脳内神経変性疾患；脳梗塞等の血管障害；多発性硬化症、全身性強皮症等の全身性炎症疾患；または口内炎等の局所性炎症疾患があげられ、中でも、好ましくはALSである。本発明において、疾患の治療とは、例えば、疾患の進行の緩和、疾患の治癒、罹患の防止、再発の防止等の意味を含み、前記疾患による症状に対する治療の意味であってもよい。本発明において、前記症状に対する治療とは、例えば、症状の進行の抑制、症状の緩和、症状の治癒、症状の発生の防止、症状の再発の防止等の意味を含む。前記症状は、例えば、前記酸化ストレス疾患における機能障害であり、具体例としては、例えば、運動機能障害、認知機能障害等があげられる。本発明において、疾患の治療は、例えば、疾患の治療または疾患に伴う症状の治療と読み替え可能であり、治療剤は、例えば、疾患の治療剤または疾患に伴う症状の治療剤（具体例として、例えば、症状の進行抑制剤等）と読み替え可能である。本発明においては、疾患または症状の治療に関して、本発明の医薬組成物は、例えば、いずれか1つの目的として使用されてもよいし、2つ以上を目的として使用されてもよい。

[0081] 本発明の医薬組成物の投与方法は、例えば、エダラボンが直接的または間接的に作用する疾患の治療方法ということもでき、具体例としては、前記酸化ストレス疾患の治療方法である。

[0082] 本発明の医薬組成物の投与は、前述のように、食事の種類に応じて、前記1)、2)または3)の条件で、経口投与または胃内投与を行う以外は、特に制限されず、例えば、エダラボンを含有する注射剤を用いた投与条件を参

照できる。具体的に、酸化ストレス疾患（好ましくはALS）の治療に使用する場合、本発明の医薬組成物は、例えば、WO 2020/091036号に記載された投与方法、または、現在臨床の場において使用されているエダラボン注射剤を用いた投与方法が援用できる。前記投与方法としては、例えば、毎日投与でも間欠投与でもよく、具体例として、ALSの治療に使用されている間欠投与方法があげられる。すなわち、本発明において、前記第1時間間隔および前記第2時間間隔は、例えば、間欠投与または毎日投与の投薬期間中の時間間隔でもよい。前記間欠投与方法は、断続的な投与であり、すなわち、例えば、投薬期間と休薬期間とを1単位として、これを2回以上繰り返す投与方法である。投薬期間および休薬期間を1単位として2回以上繰り返すと、その最後は休薬期間となるが、最後の休薬期間を設けてもよいし、設けなくてもよい。すなわち、例えば、投薬期間と休薬期間とを1単位として2回繰り返す場合、例えば、「投薬期間、休薬期間、投薬期間、休薬期間」としてもよいし、最後の休薬期間を設けずに「投薬期間、休薬期間、投薬期間」としてもよい。

[0083] 本発明において、休薬期間とは、例えば、数日間以上連続して薬物投与を行わない期間のことであり、好ましくは7日間、14日間である。投薬期間は、例えば、14日間であり、この場合、前記投薬期間中、14日連続して投与してもよいし、14日間中の10日の投与でもよい。14日間中の10日とは、例えば、連続する14日間のうち、任意の10日という意味であり、投薬を行う10日は、連続する10日間でもよいし、投薬しない1回以上の期間（例えば、1日～4日間）で分断された不連続な10日間でもよい。前記投薬期間は、例えば、患者の状態を観察しながら好ましい期間を選択できる。より具体的には、例えば、14日間の初回投薬期間後、14日間の初回休薬期間を設け、さらにその後、14日間中10日間の投薬期間と14日間の休薬期間とを繰り返す方法があげられる。14日間中10日間の投薬期間と14日間の休薬期間とを繰り返す回数は、特に制限されず、例えば、1回以上であればよい。

- [0084] 本発明の医薬組成物は、酸化ストレス疾患（好ましくはALS）の治療に使用する場合、例えば、投与期間中、毎日、またはほぼ毎日、繰り返し患者に投与してもよい（前記毎日投与ともいう）。本発明の医薬組成物の1回あたりの投与量は、例えば、患者の年齢、状態（例えば、疾患の重篤度）等に応じて適宜選択可能である。本発明の医薬組成物の投与量は、例えば、前記医薬組成物に含まれるエダラボンの投与量として決定することができる。一般的な具体例として、本発明の医薬組成物の1回あたりの投与量は、成人に対して、エダラボンの投与量として、下限が、例えば、60mg、90mgであり、上限が、例えば、400mg、140mg、120mg、105mgであり、その範囲が、例えば、60mg～400mgであり、好ましくは90～140mg、より好ましくは90～120mg、さらに好ましくは90mg～105mgであり、特に好ましくは90mg、100mg、105mg、120mgであり、なかでも100mgまたは105mgが好ましく、最も好ましくは105mgである。
- [0085] また、本発明の医薬組成物は、酸化ストレス疾患（好ましくはALS）の治療に使用する場合、例えば、間欠投与方法の投薬期間における1回あたりの投与量は、前述の投与量と同様である。
- [0086] 現在、臨床の場においてALS治療剤として使用されているエダラボン注射剤（日本販売名「ラジカット」、登録商標）は、1回あたりの投与量が、エダラボンとして60mgとなるように設定されている。経口投与用または胃内投与用である本発明の医薬組成物について、前記エダラボン注射剤（1回あたりエダラボン60mg）を静脈注射した際の効果と同程度とする場合、例えば、1回あたりの投与量をエダラボンとして90～105mgに設定することが好ましく、より具体的には、エダラボンとして105mgに設定することが好ましい。
- [0087] 本発明の医薬組成物の投与回数は、例えば、経口投与および胃内投与のいずれであっても特に制限されず、また、毎日投与および間欠投与のいずれであっても特に制限されない。前記投与回数は、例えば、患者の状態を観察し

ながら、好ましい回数を選択できる。具体例として、例えば、患者の負担等を考慮して、1日あたり、1回または2回が好ましく、なかでも1回がより好ましい。

実施例

[0088] 次に、実施例および試験例を用いて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。以下、本発明の医薬組成物として、エダラボン経口剤を使用し、経口投与またはチューブを用いた胃内投与による評価を行った。前記エダラボン経口剤は、胃内投与に使用する場合、エダラボン胃内投与剤ともいう。

[0089] [実施例1]

エダラボン経口剤投与前の食事摂取によるエダラボンの薬物動態への影響

[0090] エダラボン経口剤投与前の食事摂取によるエダラボンの薬物動態への影響を評価した。具体的には、日本人の健康成人男性被験者を対象として、後述する臨床試験#1、#2および#3を別日で実施した。各臨床試験#1、#2および#3は、それぞれ、下記表1に示す1回分の処方#1、#2および#3のエダラボン経口剤（エダラボン懸濁液）を使用し、試験期間中の投与は、1回の経口投与とした。また、各臨床試験の被験者数は、後述する表2に示す。なお、各臨床試験に対しては、後述するように、絶食状態でエダラボン経口剤を投与する参照試験を行い（参照例）、各臨床試験と対応する参照試験では、それぞれ、同じ被験者へ投与を行った。

[0091]

[表1]

臨床試験# 1、# 2 および# 3 に用いた処方

	#1試験 分量	#2試験 分量	#3試験 分量
エダラボン	200 mg	100 mg	105 mg
ポリビニルアルコール	10 mg	5 mg	5 mg
キサンタンガム		15 mg	15 mg
亜硫酸水素ナトリウム		5 mg	5 mg
L-システイン塩酸塩水和物		2.5 mg	2.5 mg
水酸化ナトリウム		適量	適量
リン酸		適量	適量
シメチコン エマルジョン		2.5 mg	2.5 mg
D-ソルビトール		2,000 mg	2,000 mg
精製水	適量	適量	適量
計	10 mL	5 mL	5 mL

[0092] 高脂肪食は、1食あたりの総カロリーが800～1000キロカロリーでありかつ脂質からのカロリー摂取が50%の食事とした。通常食は、1食あたりの総カロリーが400～500キロカロリーでありかつ脂質からのカロリー摂取が25%の食事とした。軽食は、1食あたりの総カロリーが250キロカロリーである液体タイプの栄養剤（経腸栄養剤：エンシュア・リキッド（登録商標））とした。

[0093] 臨床試験# 1：第1時間間隔条件1）に対する比較例

高脂肪食摂取30分後の被験者にエダラボン経口剤（処方# 1）を経口投与した。投与前、ならびに投与15分後、30分後、1時間後、1.5時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後、24時間後、36時間後および48時間後に、それぞれ採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。一方、参照例として、絶食状態の同じ被験者に前記エダラボン経口剤を経口投与し、同様にして、採血と、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度の測定を行った。前記絶食状態での投与は、前回の食事摂取から10時間以上経過した時点での経口投与とした（以下、同様。）。いずれの被験者も、投与4時間後の採血が終了するまで、次の食事の摂取は行わなかった。得られたPKプロファイルを、以下の表2に示す。

[0094] 臨床試験 # 2 : 第 1 時間間隔条件 1) に対する比較例

高脂肪食摂取 4 時間後の被験者にエダラボン経口剤 (# 2) を経口投与した。投与前、ならびに投与 5 分後、15 分後、30 分後、1 時間後、1.5 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、12 時間後、24 時間後、36 時間後および 48 時間後に、それぞれ採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。一方、参照例として、絶食状態の同じ被験者に前記エダラボン経口剤を経口投与し、同様にして、採血と、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度の測定を行った。前記絶食状態での投与は、前回の食事摂取から 10 時間以上経過した時点での経口投与とした。いずれの被験者も、投与 4 時間後の採血が終了するまで、次の食事の摂取は行わなかった。得られた PK プロファイルを以下の表 2 に示す。

[0095] 臨床試験 # 3 : 第 1 時間間隔条件 1) 、 2) および 3) の実施例、ならびに第 1 時間間隔条件 2) に対する比較例

実施例として、高脂肪食摂取 8 時間後、通常食摂取 4 時間後および軽食摂取 2 時間後のそれぞれの被験者に、エダラボン経口剤 (# 3) を経口投与した。投与前、ならびに投与 5 分後、15 分後、30 分後、45 分後、1 時間後、1.5 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、10 時間後、12 時間後、24 時間後、36 時間後および 48 時間後に、それぞれ採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。また、比較例として、通常食摂取 2 時間後の同じ被験者に、前記エダラボン経口剤を経口投与し、同様にして、採血と、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度の測定を行った。一方、参照例として、絶食状態の同じ被験者に前記エダラボン経口剤を経口投与し、同様にして、採血と、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度の測定を行った。前記絶食状態での投与は、前回の食事摂取から 10 時間以上経過した時点での経口投与とした。いずれの被験者も、投与 4 時間後の採血が終了するまで、次の食事の摂取は行わなかった。得られた PK パラメータを以下の表 2 に示す。

[0096]

[表2]

エダラボン経口剤投与前の食事摂取によるエダラボンPKパラメータ							
Study	Meal Condition	Edaravone Dose (mg)	Statistics	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
試験#1 (n=6)	Fasted	200	Mean	0.42	4933	6312.88	9.05
			SD	0.13	1268	1246.42	2.37
試験#1 (比較例) (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
試験#2 (n=9)	Fasted	100	Mean	0.36	1810	1646.73	9.33
			SD	0.25	849.8	432.96	4.87
試験#2 (比較例) (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
試験#3 (n=16)	Fasted	105	Mean	0.38	2318	2165	8.17
			SD	0.13	1229	673	2.29
試験#3 (実施例) (n=16)	8-h after high-fat meal	105	Mean	0.36	2525 (→)	2209 (→)	7.38
			SD	0.19	1337	658	1.97
試験#3 (実施例) (n=16)	4-h after standard meal	105	Mean	0.44	2020 (→)	2073 (→)	9.05
			SD	0.19	1114	641	5.07
試験#3 (実施例) (n=16)	2-h after light meal	105	Mean	0.41	1898 (→)	1955 (→)	7.31
			SD	0.2	865.9	523	4.3
試験#3 (比較例) (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

[0097] 高脂肪食摂取の影響については、以下のような結果が得られた。まず、高

脂肪食摂取4時間後にエダラボン経口剤を投与した#2の比較例(#2:4-h after high-fat meal)と、高脂肪食摂取8時間後にエダラボン経口剤を投与した#3の実施例(#3:8-h after high-fat meal)とを比較した。前記表2に示すように、#2の比較例(#2:4-h after high-fat meal)では、投与を高脂肪食摂取4時間後とした結果、絶食状態(#2:Fasted)と比較して、 C_{max} は44%の低下(低下した割合%、以下同様)、AUCは24%の低下が認められた。これに対して、試験#3の実施例(#3:8-h after high-fat meal)では、前記表2に示すように、前記第1時間間隔の条件1)を満たす高脂肪食摂取8時間後の投与とすることによって、絶食状態(#3:Fasted)と比較して、 C_{max} およびAUCの低下は認められなかった。前記#2の比較例と前記#3の実施例とでは、使用したエダラボン経口剤の処方がほぼ同一であることから、本発明によれば、食事摂取後の投与のタイミングによって、エダラボンの薬物動態を絶食状態での投与と同様に維持できることがわかった。また、#1の比較例(#1:30-min after high-fat meal)では、食事摂取からエダラボン経口剤の投与までの時間をさらに短く、高脂肪食摂取30分後とした。その結果、絶食状態(#1:Fasted)と比較して、 C_{max} は82%の低下、AUCは61%の低下が認められ、その低下の割合は、前記#2の比較例よりも大きかった。前記#1の比較例で使用了前記#1の処方のエダラボン経口剤は、エダラボンの含有量が、前記#2の比較例および#3の実施例のほぼ2倍量である。このことから、本発明の効果は、例えば、前記エダラボン経口剤におけるエダラボン含有量の増加によって補填されるのではなく、食事の種類に応じた食事摂取からエダラボン経口剤の投与までの第1時間間隔によって得られることがわかった。

[0098] 通常食摂取および軽食摂取の影響については、以下のような結果が得られた。すなわち、前記表2に示すように、試験#3の実施例(#3:4-h after standard meal)では、前記第1時間間隔の条件2)を満たす通常食摂取4時間後の投与とすることによって、また、試験3の実施例(#3:2-h after

light meal) では、前記第 1 時間間隔の条件 3) を満たす軽食摂取 2 時間後の投与とすることによって、いずれも、絶食状態 (# 3 : Fasted) と比較して、 C_{max} および AUC の低下は認められなかった。このように、前記試験 # 3 の実施例において C_{max} および AUC の低下が認められなかったことは、以下に示す分散分析の結果からも裏付けられた。

[0099] すなわち、前記エダラボン PK パラメータの結果から、 AUC および C_{max} に対して食事条件を考慮した分散分析を行った。この結果を、下記表 3 に示す。また、 C_{max} に関する要約統計量の結果を下記表 4 に示し、ならびにスパゲッティプロットを図 1 に示す。図 1 のスパゲッティプロットは、個々の被験者の結果であり、絶食時投与の結果と食後投与の結果とについて、同じ被験者の結果を線で結んだ。

[0100] [表3]

分散分析により求めた PK パラメータの比とその 90% 信頼区間

Parameter (Unit)	Meal Condition	Ratio	
		Least-Square mean	[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]

[表4]

Cmaxの要約統計量

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

[0101] 前記表3に示すように、前記分散分析により、絶食状態（Fasted）で投与した参照例のAUCに対する、食事摂取後に各第1時間間隔条件で投与した実施例のAUCの最小二乗平均比に関して、その90%信頼区間は、一般的な同等性の基準である0.8～1.25の範囲となった。この結果は、高脂肪食摂取8時間後、通常食摂取4時間後および軽食摂取2時間後にエダラボン経口剤を投与した場合、AUCに対して食事の影響がなく、絶食状態での投与と同様の薬物動態維持の効果を発揮できることを示している。また、前記表3に示すように、Cmaxに関しては、変動係数（平均値に対するSDの割合）が大きく、比の90%信頼区間（Ratio欄のカッコ内の数値）は前記基準である0.8～1.25の範囲に入らなかったものの、比の点推定値（Ratio欄のカッコ外の数値）は有意な変化が見られず、前記基準の範囲に収まっていた。また、前記表4のCmaxの要約統計量および図1のスパゲッティプロットに示すように、被験者ごとの値は、各食後投与の条件にかかわらず、絶食時投与と食後投与の結果とが同様に約1000～約5000の間に分布しており、中央値が約2000であり、絶食状態と比較して変化がなかった。

[0102] このように、試験#3の実施例より、条件1)を満たす高脂肪食摂取8時間後、条件2)を満たす通常食摂取4時間後、および条件3)を満たす軽食摂取2時間後のエダラボン経口剤の投与によって、絶食状態での経口投与と同様のCmaxおよびAUCを実現でき、エダラボンの薬物動態に対する食事の影響を回避できることが示された。

[0103] 以上のように、実施例では、食事摂取後の投与のタイミングを、前記第1

時間間隔の条件 1)、2) および 3) とすることにより、同じエダラボン経口剤を絶食状態で投与した場合と同様の薬物動態を維持できることが確認された。また、これらの結果から、本発明の医薬組成物においては、有効成分としてエダラボンを含んでいればよく、その組成自体は特に制限されず、同じ組成の医薬組成物を使用する場合であっても、投与の条件を食事の種類に応じて前述のように設定することで、本発明の効果が得られることが裏付けられた。

[0104] [実施例 2]

エダラボン経口剤投与後の食事摂取によるエダラボンの薬物動態への影響 1

[0105] エダラボン経口剤投与 1 時間後の食事摂取によるエダラボンの薬物動態への影響を評価した。具体的には、日本人の健康成人男性被験者を対象として、同じ被験者に対して、後述する臨床試験 # 4 を実施した。臨床試験 # 4 は、前記表 1 の処方 # 2 のエダラボン経口剤を使用し、試験期間中の投与は、1 回の経口投与とした。また、高脂肪食は、前記実施例 1 で用いたものと同じとした。

[0106] 臨床試験 # 4

投与後摂取群として、食事摂取から 10 時間以上経過した絶食状態の同じ被験者に、前記エダラボン経口剤を経口投与し、投与 1 時間後に、高脂肪食を摂取させた。投与前、ならびに投与 5 分後、15 分後、30 分後、1 時間後、1.5 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、12 時間後、24 時間後、36 時間後および 48 時間後に、それぞれ採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。投与 1 時間後の高脂肪食の摂取は、投与 1 時間後の採血の後に行い、それ以降の食事に関しては、投与 4 時間後の採血が終了するまで、摂取は行わなかった。一方、参照用の絶食群として、絶食状態の同じ被験者に前記エダラボン経口剤を経口投与し、同様にして、採血と、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度の測定を行った。前記絶食群の被験者も、投与 4 時間後の採血が終了するまで食事の摂取は行わなかった。得られた PK パラメータを、以下の表 5 に示す。

[0107] [表5]

エダラボン経口剤投与後の食事摂取によるエダラボンPKパラメータ

Study	Meal Condition	Edaravone Dose (mg)	Statistics	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
試験#4 (n=9)	Fasted	100	Mean	0.36	1810	1646.73	9.33
			SD	0.25	849.8	432.96	4.87
試験#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

[0108] エダラボン経口剤投与から1時間後に高脂肪食を摂取させた前記投与後摂取群と、絶食状態での投与後、さらに4時間以上食事を摂取させていない前記絶食群とを比較した。その結果、前記表5に示すように、前記投与後摂取群は、前記絶食群に対して、 $C_{\max}$ が17.0%程度、 AUC が10.4%程度という、わずかな低下にとどまり、大きな差は見られなかった。このため、経口投与から1時間後の食事摂取は、エダラボンの薬物動態に対して影響はないことがわかった。

[0109] また、エダラボン経口剤投与後の $AUC_{0-\infty}$ について、投与時0時間から投与1時間後（0-1 h、投与後に再開する食事の摂取前）の結果（ AUC_{0-1h} ）と、投与から1時間以降（1 h- ∞ h、投与後に再開する食事の摂取後）の結果（ $AUC_{1h-\infty}$ ）とに分けて、前記投与後摂取群（1-h before high-fat meal）と前記絶食群（Fasted）とについて評価を行った。これらの結果を、下記表6および図2のスパゲッティプロットに示す。下記表6および図2に示すように、前記投与後摂取群（1-h before high-fat meal）は、前記絶食群（Fasted）と比較して、エダラボン投与から投与後に再開する食事の摂取前1時間において、 AUC_{0-1h} のわずかな低下が生じたものの、エダラボン投与から1時間以降、 $AUC_{1h-\infty}$ に変化はなかった。このことから、前記投与後摂取群における AUC_{0-1h} のわずかな低下という結果は、食事の影響による $C_{\max}$ および AUC の低下ではなく、個体内変動、すなわち、同じ被験者におけるぶれ（つまり、同じ被験者に対して別日で絶食と食事摂取との

データとを取得していることによる、その日ごとのぶれ)に起因した結果であると考えられる。

[0110] [表6]

エダラボン経口剤投与1時間後に高脂肪食を摂取した時のエダラボンAUC

	Meal Condition	AUC _{0-1h} (ng·h/mL)	AUC _{1h-∞} (ng·h/mL)
試験#4 (n=9)	Fasted	890±349	756±232
試験#4 (n=9)	1-h before high-fat meal	772±519	703±202

[0111] 以上の結果より、エダラボン経口剤投与から1時間後に高脂肪食を摂取した場合であっても、絶食状態での投与と比較して、エダラボンの薬物動態は変化がないことから、投与後の食事によっても、薬物動態への影響がないことが示された。このように、高脂肪食を用いた評価結果において、エダラボンの薬物動態に影響がないことが示された。このため、高脂肪食にかかわらず、エダラボン経口剤投与1時間後に通常食および軽食を摂取した際も、絶食状態と比較して、エダラボンの薬物動態に変化はなく、食事の影響はないと考えられる。

[0112] [実施例3]

Caco-2細胞膜透過性試験におけるエダラボンの評価

[0113] Caco-2細胞を24wellプレートに播種し、37℃、21～23日間、CO₂インキュベーターで培養した後、Caco-2細胞単層膜透過性試験を実施した。前記培養後の細胞層について、膜抵抗値を確認した後、前記プレート内の培養培地をHBSS (pH 7.4) に置換し、さらに37℃で1時間プレインキュベーションした後、所定濃度のエダラボンおよび対照化合物を、それぞれApical側に添加し、37℃で2時間インキュベーションした。前記対照化合物は、高膜透過性対照として [³H] プロプラノロール、低膜透過性対照として [¹⁴C] マンニトールを使用した。そして、Basal側のエダラボンおよび前記対照化合物の濃度をそれぞれ測定し、透過係数 (permeability coefficient ; P_{app}) を算出した。これらの結果を

、下記表 7 に示す。P_{app}のデータは、Mean ± SD で示した。下記表 7 に示す通り、エダラボンは、高膜透過性の対照化合物であるプロプラノロールと同等以上の膜透過性を示した。

[0114] [表7]

エダラボンの透過係数

化合物	Concentration ($\mu\text{mol/L}$)	P _{app} ($\times 10^{-6}\text{cm/sec}$) 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

[0115] 細胞膜透過性は、輸送担体が関与しない場合、その物質の濃度にかかわらず一定であることが知られている。前記対照化合物であるプロプラノロールおよびマンニトールは、Caco-2 細胞に発現している輸送担体 P-gp および BCRP の基質ではないため、試験に使用した濃度により、透過係数の値が変化することはないと考えられる。そこで、さらに、エダラボンについても、輸送担体 P-gp および BCRP の基質でないことを、以下の試験により確認した。

[0116] すなわち、Caco-2 細胞を 96 well-プレートに播種し、37℃、10～11 日間、CO₂ インキュベーターで培養した後、経細胞輸送試験を実施した。そして、Basal 側から Apical 側への P_{app} に対する、Apical 側から Basal 側への P_{app} の比 (Efflux ratio) を算出した。Efflux ratio は、n=3 で算出した P_{app} の平均値の比として算出した。この結果を下記表 8 に示す。下記表 8 に示す通り、エダラボンは、Efflux ratio が 2 を超えておらず、P-gp および／または BCRP に対する典型的阻害剤の添加によっても、Efflux ratio は影響を受けなかった。このため、エダラボンは、P-gp および BCRP の基質ではないことが示された。

[0117]

[表8]

P-gp, BCRP典型的阻害剤存在下・非存在下でのエダラボンのCaco-2細胞の透過係数の両方向の比

化合物 (添加濃度)	Inhibitor (添加濃度)	Efflux ratio
Edaravone (10 μ mol/L)	-	0.9
	Quinidine (30 μ mol/L)	1
	Novobiocin (30 μ mol/L)	0.8
	Quinidine (30 μ mol/L) +Novobiocin (30 μ mol/L)	0.6

Quinidine : P-gp阻害剤

Novobiocin : BCRP阻害剤

[0118] Sun et al. (Pharmaceutical Research, Vol. 19, No. 10, 2002) および Yamashita et al. (European Journal of Pharmaceutical Sciences 10 (2000) 195-204) の文献は、Caco-2細胞膜透過性試験による薬物の透過係数と、ヒトにおける薬物の吸収率とが、相関することを示している。また、Pattersonら (Pharmacologia Clinica 2, 127-133 (1970)) および Borgstrom ら (Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol 9 No. 4, 1981) の文献は、プロプラノロールをヒトへ経口投与した場合、ほとんど全てが腸で吸収されることを示している。

[0119] 以上のように、エダラボンは、プロプラノロールと同等以上の透過係数を示したことから、エダラボンをヒトへ経口投与した場合、エダラボンの吸収率は高いと考えられ、*high permeability*の化合物に位置づけられることがわかった。そして、Wuらの報告（非特許文献1）には、前述のように、*high permeability*の化合物は、食事による薬物動態への影響を受けにくいことが記載されている。しかしながら、これに反して、エダラボンは、*high permeability*であるにもかかわらず、前述の実施例1および2にも記載するように、食事によって薬物動態が影響を受けた。このように、エダラボンが食事によってその薬物動態に影響を受けること、さらに、食事の種類によって影響が異なること、食事の種類に応じて投与のタイミングを前記条件1)、2) および3) に設定することで、薬物動態への影響を回避できることは、本発明者らが初めて

見出したことである。

[0120] [実施例 4]

A L S 患者におけるエダラボンの薬物動態

[0121] A L S 患者におけるエダラボン薬物動態を評価するために、自立して日常生活可能な A L S 患者を対象（患者群）に、以下に示す臨床試験 # 5 を実施した。

[0122] 臨床試験 # 5

食事の摂取から 1 0 時間以上経過した絶食状態の患者群に、エダラボン経口剤を経口投与した。なお、前記患者群のうち、すでにエダラボン点滴静注製剤を投与している A L S 患者については、前回の点滴静注製剤の投与終了時刻から 4 8 時間以上経過してから、エダラボン経口剤を経口投与した。エダラボン経口剤は、前記表 1 の処方 # 3 と同じものを使用した。そして、投与前、ならびに投与 5 分後、1 5 分後、3 0 分後、4 5 分後、1 時間後、1 . 5 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、1 0 時間後、1 2 時間後および 2 4 時間後に、それぞれ採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。前記患者群は、投与 4 時間後の採血が終了するまで、投与後の食事の摂取は行わなかった。

[0123] 臨床試験 # 9

一方、健康成人男性および女性（合計 4 2 名）を対象（参照群）に、以下に示す臨床試験 # 9 を実施した。すなわち、1 0 時間以上経過した絶食状態の参照群に、前記処方 # 3 のエダラボン経口剤を経口投与した。そして、投与前、ならびに投与 5 分後、1 5 分後、3 0 分後、4 5 分後、1 時間後、1 . 5 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、1 0 時間後、1 2 時間後、2 4 時間後、3 6 時間後、および 4 8 時間後に、それぞれ採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。前記参照群も、投与 4 時間後の採血が終了するまで、投与後の食事の摂取は行わなかった。

[0124] 得られた P K パラメータは、前記患者群および前記参照群のそれぞれについて、各被験者の体重を比例計算により 7 0 k g として補正した。前記患者

群および前記参照群の補正前のPKパラメータの結果を、下記表9に示す。

また、前記患者群の補正後のPKパラメータの結果を、図3において、#9（参照群）の箱ひげ図、ならびに#5（患者群）および#9（参照群）の個別プロットとして示す。図3において、×は、平均値である。下記表9に示すように、前記患者群と前記参照群との間には、体重補正前のC_{max}において15%の差、および体重補正前のAUCにおいて1.5%の差があったが、図3に示すように、体重補正後のC_{max}の差および体重補正後のAUCの差は、それぞれ9.8%の差、5.8%の差であり、いずれも10%以内であった。一方、前記患者群の体重補正後のC_{max}の平均値±標準誤差は、1607±231であり、前記患者群の体重補正後のAUCの平均値±標準誤差は、1461±166であり、いずれも標準誤差が大きかった。このため、下記表9で見られた前記患者群と前記参照群との間における体重補正前のC_{max}の差およびAUCの差は、前記患者群と前記参照群との体重の差によるものであり、図3で認められた前記患者群と前記参照群との間における体重補正後のC_{max}の差およびAUCの差は、それぞれ誤差の範囲であると考えられる。

[0125] [表9]

ALS患者におけるエダラボンPKパラメータ

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

[0126] 以上のように、ALS患者と健康成人との間において、エダラボン経口剤投与後のエダラボンのC_{max}の比較およびAUCの比較を行った結果、エダラボンの薬物動態は、ALS患者と健康成人との間で類似しており、ALS患者においても、健康成人と同様に、エダラボンの十分な血漿中濃度が確保されていることがわかった。このことから、エダラボンの経口投与自体は

、患者か否かによって、血漿中濃度に影響を与えないといえる。

[0127] [実施例 5]

胃ろうカテーテルによる投与におけるエダラボンの薬物動態 1

[0128] エダラボン経口剤の胃ろうカテーテル投与におけるエダラボン薬物動態を評価した。具体的には、胃ろうを造設した A L S 患者を対象（患者群）として、後述する臨床試験 # 6 を実施した。臨床試験 # 6 は、前記表 1 に示す処方 # 3 のエダラボン経口剤を使用した。

[0129] 臨床試験 # 6

食事の摂取から 1 0 時間以上経過した絶食状態の患者群に、前記エダラボン経口剤を胃ろうカテーテルから投与した。すなわち、まず、前記エダラボン経口剤の投与 1 時間前に微温湯 1 0 0 m L、投与直前に微温湯 1 0 m L を、それぞれ、胃ろうカテーテルから注入した。つぎに、前記エダラボン経口剤を前記胃ろうカテーテルへ投与し、さらに、水 1 0 m L を 3 回、前記胃ろうカテーテルから注入して、洗いこみを行った。なお、前記患者群のうち、すでにエダラボン点滴静注製剤を投与している A L S 患者については、前回の点滴静注製剤の投与終了時刻から 4 8 時間以上経過してから、前記エダラボン経口剤を胃ろうカテーテルにより投与した。投与前、ならびに投与 1 5 分後、3 0 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後および 2 4 時間後に、それぞれ採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。前記患者群は、胃ろうカテーテル投与 4 時間後の採血が終了するまで、食事の摂取は行わなかった。参照例は、前記実施例 4 において、同じ処方 # 3 のエダラボン経口剤を経口投与して採血を行った、前記参照群の結果を利用した。

[0130] 得られた P K パラメータは、前記患者群の各被験者の体重を比例計算により 7 0 k g として補正した。前記患者群の補正前の P K パラメータの結果を、下記表 1 0 に示す。また、前記患者群の補正後の P K パラメータの結果を、図 3 において、# 6 として、個別プロットに示す。下記表 1 0 の胃ろうカテーテル投与の前記患者群と、前記表 9 の経口投与の前記参照群とを比較し

た。その結果、前記胃ろうカテーテル投与の患者群と前記経口投与の参照群との間において、体重補正前の C_{max} に 30% の差、および体重補正前の AUC に 33% の差がみられたが、図 3 に示すように体重補正後の C_{max} の差、および体重補正後の AUC の差は、それぞれ 8.3%、9.5% の差であり、いずれも 10% 以内であった。一方、図 3 に示すように、前記胃ろうカテーテル投与の患者群の体重補正後の C_{max} の平均値 $\pm$ 標準誤差は、 1585 ± 251 、前記患者群の体重補正後の AUC の平均値 $\pm$ 標準誤差は、 1698 ± 228 であり、いずれも標準誤差が大きかった。このため、下記表 10 で見られた前記胃ろうカテーテル投与の患者群と前記経口投与の参照群との間における体重補正前の C_{max} の差および AUC の差は、前記胃ろうカテーテル投与の患者群と前記経口投与の参照群との体重の差によるものであり、図 3 で見られた前記胃ろうカテーテル投与の患者群と前記経口投与の参照群との間における体重補正後の C_{max} の差および AUC の差は、それぞれ誤差の範囲であると考えられる。

[0131] [表10]

ALS 患者における胃ろう投与時のエダラボン PK パラメータ

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

[0132] 前記実施例 4 の経口投与の結果と本実施例 5 の胃ろうカテーテル投与の結果から、エダラボン経口剤の胃ろうカテーテル投与後のエダラボンの C_{max} および AUC は、同じエダラボン経口剤の経口投与後の結果と類似していることが示された。このことから、胃ろうカテーテル投与と経口投与との間においては、エダラボンの薬物動態に差が見られず、経口投与と同様に、胃ろうカテーテル投与においても十分なエダラボンの血漿中濃度が確保されていることがわかった。

[0133] [実施例 6]

エダラボン静脈内投与と同等のバイオアベイラビリティを示す経口剤におけ

るエダラボンの用量

[0134] 既に承認済みの60 mg エダラボン静脈内（IV）投与と同等のバイオアベイラビリティを示す経口剤におけるエダラボンの用量を検討した。具体的には、健康成人男性被験者を対象として、後述する臨床試験#7および#8を、それぞれの被験者群に実施した。臨床試験#7、および#8は、それぞれ、下記表11に示す1回分の処方#7および#8のエダラボン経口剤（エダラボン懸濁液）を使用し、試験期間中の投与は、1回の経口投与とした。

[0135] [表11]

試験#7および#8に用いた処方

	#7試験分量					#8試験分量
エダラボン	30 mg	60 mg	120 mg	200 mg	300 mg	100 mg
ポリビニルアルコール	50 mg	50 mg	10 mg	10 mg	10 mg	5 mg
キサントガム						15 mg
亜硫酸水素ナトリウム						5 mg
L-システイン塩酸塩水和物						2.5 mg
水酸化ナトリウム						適量
リン酸						適量
シメチコン エマルジョン						2.5 mg
D-ソルビトール						2,000 mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
計	50 mL	50 mL	10 mL	10 mL	10 mL	5 mL

[0136] 臨床試験#7

食事の摂取から10時間以上経過した絶食状態の被験者に、エダラボン含有量が30 mg、60 mg、120 mg、200 mgまたは300 mgである前記エダラボン経口剤（処方#7）のいずれかを経口投与した。それぞれの含有量のエダラボン経口剤を、被験者6名ずつへ経口投与した。投与前、ならびに投与15分後、30分後、1時間後、1.5時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後、24時間後、36時間後および48時間後に、それぞれ採血し、エダラボン未変化体濃度を測定し、AUC

を算出した。前記被験者は、投与4時間後の採血が終了するまで、投与後の食事の摂取は行わなかった。

[0137] 臨床試験 # 8

食事の摂取から10時間以上経過した絶食状態被験者9名に、エダラボン含有量が100mgである前記エダラボン経口剤（処方#8）を経口投与した。投与前、ならびに投与5分後、15分後、30分後、1時間後、1.5時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後、24時間後、36時間後および48時間後に、それぞれ採血し、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定し、AUCを算出した。前記被験者も、投与4時間後の採血が終了するまで、投与後の食事の摂取は行わなかった。

[0138] これらの結果を、エダラボンの投与量とAUCとの個別値プロットおよび両者の関係を示す4パラメータロジスティックモデルとして図4に示す。図において、横軸は、エダラボンの投与量、縦軸は、AUCである。また、図4に、既に承認済みの60mgエダラボン静脈内投与製剤のAUCの値（ $1738 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ）を点線で示す。図4に示すように、前記60mgエダラボン静脈内投与製剤のAUCと同程度のAUCを示すエダラボン量は、100～105mgの範囲内と算出された。この結果から、エダラボン経口剤（エダラボン胃内投与剤の意味を含む）について、例えば、一回あたりの投与に含まれるエダラボンの量を100～105mgに設定し、且つ、前述した本発明における投与のタイミングで経口投与または胃ろうカテーテル投与することによって、承認済みの60mgエダラボン静脈内投与製剤と同様の効果を維持し、且つ患者および介護者の負担を低減した医療の提供が可能になる。

[0139] [実施例7]

エダラボン経口剤投与後の食事摂取によるエダラボンの薬物動態への影響2

[0140] エダラボン経口剤投与30分後の食事摂取によるエダラボンの薬物動態への影響を評価した。具体的には、日本人の健康成人男性被験者を対象として、後述する臨床試験#10を実施した。臨床試験#10は、前記表11の処

方 # 7 (エダラボン含有量 120 mg) のエダラボン経口剤を使用し、試験期間中の投与は、1 回の経口投与とした。また、通常食は、前記実施例 1 で用いたものと同じとした。

[0141] 臨床試験 # 10

投与後摂取群として、食事摂取から 10 時間以上経過した絶食状態の被験者に、前記エダラボン経口剤を経口投与し、投与 30 分後に通常食を摂取させた。投与前、ならびに投与 15 分後、30 分後、1 時間後、1.5 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、12 時間後および 24 時間後に、それぞれ採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。投与 30 分後の通常食の摂取は、投与 30 分後の採血の後に行い、それ以降の食事に関しては、投与 4 時間後の採血が終了するまで、摂取は行わなかった。

[0142] 一方、参照用の絶食群として、絶食状態の別の被験者に前記エダラボン経口剤を経口投与し、同様にして、採血と、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度の測定を行った。前記絶食群の被験者も、投与 4 時間後の採血が終了するまで食事の摂取を行わなかった。得られた PK パラメータを、下記表 12 に示す。

[0143] [表12]

エダラボン経口剤投与後の食事摂取によるエダラボン PK パラメータ						
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

[0144] エダラボン経口剤投与から 30 分後に通常食を摂取させた前記投与後摂取群と、絶食状態での投与後、さらに 4 時間以上食事を摂取させていない前記絶食群とを比較した。その結果、前記表 12 に示すように、前記投与後摂取群は、前記絶食群に対して、 $C_{\max}$ が 12.6 % 程度のわずかな増加、A

UCが14.5%程度のわずかな低下にとどまり、大きな差は認められなかった。このため、経口投与から30分後の食事摂取は、エダラボンの薬物動態に対して影響はないことがわかった。

[0145] 以上の結果より、エダボン経口剤の投与30分後に通常食を摂取した時、絶食状態と比較して、大きな変化は生じないと考えられた。また、エダボンを懸濁剤として投与していることから、速やかに胃から排出され、投与30分後には大部分が吸収部位と考えられる小腸上部へ到達していると推察されるため、投与30分後に摂取する食事の種類の違いによって影響はないと考えられる。このことから、エダボンの経口投与では、投与から30分経過後は、食事の種類にかかわらず、投与後の食事の影響を受けないことが示唆された。

[0146] [実施例8]

胃ろうカテーテルによる投与におけるエダラボンの薬物動態2

エダボン経口剤の胃ろうカテーテル投与におけるエダボン薬物動態を、36例の健康成人において評価した。具体的には、健康成人に胃ろうを造設することは困難であるため、同じ経管での胃内への投与となる、経鼻胃カテーテルを胃ろうカテーテル投与のモデルとして使用し、後述する臨床試験#11を実施した。臨床試験#11は、前記表1に示す処方#3のエダボン経口剤を使用した。

[0147] 臨床試験#11

食事の摂取から10時間以上経過した絶食状態の被験者群に、前記エダボン経口剤（#3）を経鼻胃カテーテルから投与した。前記経鼻胃カテーテル投与では、まず、前記エダボン経口剤の投与1時間前に微温湯100mL、投与直前に微温湯10mLを、それぞれ、経鼻胃カテーテルから注入した。つぎに、前記エダボン経口剤を前記経鼻胃カテーテルへ投与し、さらに、水30mLを、前記経鼻胃カテーテルから注入して、洗いこみを行った。投与前、ならびに投与5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、1.5時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、10時間後、

12時間後、24時間後、36時間後および48時間後に、それぞれ採血を行い、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度を測定した。参照例として、同じ被験者に同じ前記エダラボン経口剤を経口投与し、同様に、採血と、血漿中におけるエダラボン未変化体濃度の測定を行った。経口投与は、前回の食事摂取から10時間以上経過した時点での経口投与とした。いずれの被験者も、投与4時間後の採血が終了するまで、次の食事の摂取は行わなかった。得られたPKパラメータを下記表13に示す。また、AUCおよびC_{max}に対して投与経路を考慮した分散分析を行った結果を、下記表14に示す。

[0148] [表13]

エダラボン経口剤の経口および経鼻胃カテーテル投与後のエダラボンPKパラメータ

Administration Route	PK parameter	t _{max} ^[a] (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
経口 (N=36)	Mean	0.5	2470	2612	2657	21.52
	CV%	0.250, 0.500	34	30.1	30.1	157.2
経鼻胃カテーテル (N=36)	Mean	0.25	2775	2592	2617	13.53
	CV%	0.083, 1.000	52.1	33.4	33.2	102.1

[a]: 中央値および最小値、最大値

[0149] [表14]

分散分析により求めたPKパラメータの比とその90%信頼区間

Parameter	Units	Least-Square mean		Ratio	90% Confidence Interval	
		経鼻胃カテーテル	経口		Lower	Upper
C _{max}	ng/mL	2431	2310	1.052	0.9028	1.2267
AUC _{0-∞}	ng·h/mL	2501	2551	0.981	0.9307	1.0333

[0150] 前記表13に示すように、各PKパラメータは、投与経路によらず非常に類似しており、投与経路によらず薬物動態が維持されることが示された。前記表14に示すように、前記分散分析により、経口投与した参照例のAUCおよびC_{max}に対する、経鼻胃カテーテル投与した実施例のAUCおよびC_{max}の最小二乗平均比に関して、その90%信頼区間は、一般的な同等性の基準である0.8-1.25の範囲となった。この結果は、エダラボンをカテーテルから胃内へ投与した場合、薬物動態パラメータAUCおよびC

C_{max} に対して影響がなく、経口投与と同様の薬物動態維持の効果を発揮できることを示している。

[0151] 本実施例 8 の経口投与の結果と前記実施例 5 の胃ろうカテーテル投与の結果から、前記エダラボン経口剤の経鼻胃カテーテルによる胃内投与後のエダラボンの C_{max} および AUC は、同じエダラボン経口剤の経口投与後の結果と同等であることが示された。このことから、カテーテルを介した胃内投与と経口投与との間においては、エダラボンの薬物動態に差が見られず、経口投与と同様に、カテーテルを介した胃内投与においても、十分なエダラボンの血漿中濃度が確保されていることがわかった。この結果は、実施例 5 において、ALS 患者へ胃ろうカテーテルから投与したエダラボンの血漿中濃度が経口投与と同様に維持されていることを、より多くの被験者を用いて裏付けるものである。

[0152] [実施例 9]

In vitro におけるエダラボンのカテーテルへの吸着検討

カテーテルを用いた投与において、医療現場では様々な素材のカテーテルが用いられる。このため、どの素材のカテーテルでも投与が可能であるかを、吸着性の評価により検討した。すなわち、前記エダラボン経口剤（# 3）をカテーテルに通した後、水での洗いこみによって回収されるエダラボンの割合を評価した。評価に用いた胃ろうカテーテルの種類 No. 1 - 3 を表 15 に示す。

[0153] [表15]

吸着評価に用いた胃ろうカテーテルの種類

	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

[0154] 具体的には、前記エダラボン経口剤をカテーテル投与用シリンジにエダラボン量 105 mg となるように充填し、前記シリンジから前記エダラボン経口剤を前記各カテーテルに通した。その後、所定の温度の水を前記カテーテルに注入して洗いこみを行った。前記カテーテルを通過した前記エダラボン経口剤および洗いこみ液を回収して混合し、前記混合液中に含まれるエダラボン量を測定した。前記洗いこみの条件は、水 10 mL を 3 回、25℃もしくは 40℃の水 30 mL を 1 回、または 25℃もしくは 40℃の水 50 mL を 1 回とした。各カテーテルについて三回の測定を行い、回収率%の平均値と SD を算出した。これらの結果を表 16 に示す。

[0155] [表16]

吸着評価

洗いこみ条件	胃ろうカテーテルの種類		
	No. 1	No. 2	No. 3
10 mL 3回	98.0% (0.6)	100.0% (1.5)	99.1% (0.6)
30 mL 1回 (水温25° C)	97.1% (1.5)	98.6% (1.7)	97.9% (1.3)
30 mL 1回 (水温40° C)	101.9% (2.1)	104.1% (0.7)	103.0% (0.7)
50 mL 1回 (水温25° C)	96.5% (1.8)	97.0% (0.9)	97.5% (0.4)
50 mL 1回 (水温40° C)	97.6% (0.8)	97.9% (0.5)	95.5% (0.6)

N=3のmean (SD) として示す

[0156] 前記表 16 に示すように、いずれの素材のカテーテルを用いても、各規定の水の洗いこみによりほぼ全量のエダラボンが回収された。このように、いずれの素材のカテーテルにもエダラボンの吸着はみられないことから、カテーテルの素材によらず、エダラボン経口剤の経カテーテル投与が可能であることが示された。

[0157] 以上、実施形態および実施例を参照して本発明を説明したが、本発明は、上記実施形態に限定されるものではない。本発明の構成や詳細には、本発明のスコープ内で当業者が理解しうる様々な変更をすることができる。

[0158] この出願は、2020年11月12日に出願された日本出願特願2020-188514を基礎とする優先権を主張し、その開示の全てをここに取り込む。

産業上の利用可能性

[0159] 本発明のエダラボンを含有する医薬組成物は、食事の種類ごとに最適な投与間隔をあけて投与することにより、食事摂取による薬物動態への影響を回避でき、エダラボンの経口剤または胃内投与剤としての優れた効果を発揮できるため、例えば、酸化ストレス疾患の治療に有用である。

請求の範囲

- [請求項1] エダラボンを有効成分として含有し、以下1)～3)から成る群より選ばれるいずれか1つの第1時間間隔：
- 1) 高脂肪食類を摂取した場合は、摂取から8時間以上
 - 2) 通常食類を摂取した場合は、摂取から4時間以上
 - 3) 軽食類を摂取した場合は、摂取から2時間以上
- を空けて、経口投与または胃内投与により投与することを特徴とする、医薬組成物。
- [請求項2] エダラボン投与から次の食事摂取までの第2時間間隔が30分以上である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] エダラボン投与から次の食事摂取までの第2時間間隔が1時間以上である、請求項1または2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 経口投与用である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 胃内投与用である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記胃内投与が、チューブによる投与である、請求項1から5のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記チューブが、胃ろうカテーテルである、請求項6に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 前記チューブが、経鼻胃カテーテルである、請求項6に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 酸化ストレス疾患を治療するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 前記酸化ストレス疾患が、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィー、アルツハイマー病、脳梗塞、多発性硬化症、全身性強皮症および口内炎からなる群から選ばれるいずれか1つの疾患である、請求項9に記載の医薬組成物。

- [請求項11] 前記酸化ストレス疾患が、筋萎縮性側索硬化症である、請求項9または10に記載の医薬組成物。
- [請求項12] 前記第1時間間隔が、間欠投与または毎日投与の投薬期間中の時間間隔である、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 1回あたりの投与量がエダラボン90～120mgである、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 1回あたりの投与量がエダラボン90～105mgである、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 1日あたりの投与回数が1回であり、1回あたりの投与量がエダラボン105mgである、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項16] エダラボンを有効成分として含有する医薬組成物を、以下1)～3)から成る群より選ばれるいずれか1つの第1時間間隔：
1) 高脂肪食類を摂取した場合は、摂取から8時間以上
2) 通常食類を摂取した場合は、摂取から4時間以上
3) 軽食類を摂取した場合は、摂取から2時間以上
を空けて、経口投与または胃内投与により投与することを特徴とするエダラボン含有医薬組成物の投与方法。
- [請求項17] 前記医薬組成物の投与から次の食事摂取までの第2時間間隔を30分以上とする、請求項16に記載の方法。
- [請求項18] 前記医薬組成物の投与から次の食事摂取までの第2時間間隔を1時間以上とする、請求項16または17に記載の方法。
- [請求項19] 前記医薬組成物を経口投与する、請求項16～18のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項20] 前記医薬組成物を胃内投与する、請求項16～18のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項21] 前記胃内投与が、チューブによる投与である、請求項20に記載の方法。

- [請求項22] 前記チューブが、胃ろうカテーテルである、請求項 2 1 に記載の方法。
- [請求項23] 前記チューブが、経鼻胃カテーテルである、請求項 2 1 に記載の方法。
- [請求項24] 酸化ストレス疾患を治療するために前記医薬組成物を投与する、請求項 1 6 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項25] 前記酸化ストレス疾患が、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィー、アルツハイマー病、脳梗塞、多発性硬化症、全身性強皮症および口内炎からなる群から選ばれるいずれか 1 つの疾患である、請求項 2 4 に記載の方法。
- [請求項26] 前記酸化ストレス疾患が、筋萎縮性側索硬化症である、請求項 2 4 または 2 5 に記載の方法。
- [請求項27] 前記医薬組成物の投与が、間欠投与または毎日投与を含み、前記間欠投与または毎日投与の投薬期間中において、前記第 1 時間間隔で前記医薬組成物を投与する、請求項 1 6 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項28] 前記医薬組成物の 1 回あたりの投与量がエダラボン 9 0 ～ 1 2 0 m g である、請求項 1 6 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項29] 前記医薬組成物の 1 回あたりの投与量がエダラボン 9 0 ～ 1 0 5 m g である、請求項 1 6 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項30] 前記医薬組成物の 1 日あたりの投与回数が 1 回であり、前記医薬組成物の 1 回あたりの投与量がエダラボン 1 0 5 m g である、請求項 1 6 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。