

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-518897

(P2015-518897A)

(43) 公表日 平成27年7月6日(2015.7.6)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/485 (2006.01)	A 61 K 31/485	4 C 076
A 61 K 31/135 (2006.01)	A 61 K 31/135	4 C 086
A 61 P 3/04 (2006.01)	A 61 P 3/04	4 C 206
A 61 P 3/06 (2006.01)	A 61 P 3/06	
A 61 K 9/22 (2006.01)	A 61 K 9/22	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2015-516181 (P2015-516181)	(71) 出願人	505401698 オレキシジョン・セラピューティクス・イ ンコーポレーテッド アメリカ合衆国・カリフォルニア・920 37・ラ・ホヤ・ノース・トーリー・パイ ンズ・コート・3344・スイート・20 0
(86) (22) 出願日	平成25年6月5日 (2013.6.5)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	平成27年2月5日 (2015.2.5)	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/044368	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(87) 国際公開番号	W02013/184837	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(87) 国際公開日	平成25年12月12日 (2013.12.12)		
(31) 優先権主張番号	61/656,451		
(32) 優先日	平成24年6月6日 (2012.6.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】過体重および肥満を治療する方法

(57) 【要約】

本開示は、ナルトレキソン+プロピオンを、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした包括的体重管理プログラムと好ましくは組み合わせて使用して、好ましくは有害な心血管アウトカムのリスクが増大している対象における過体重および肥満を治療するための組成物、キット、使用、システム、および方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

有害な心血管アウトカムのリスクが増大している対象を過体重または肥満について治療する方法であって、

有害な心血管アウトカムのリスクが増大している過体重または肥満の対象を同定する工程、ならびに

前記対象に治療有効量の徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩および徐放性プロピオンまたはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む方法。

【請求項 2】

前記過体重または肥満の対象が、

a) 前記同定の3カ月前より以前に記録された心筋梗塞の病歴、

冠動脈バイパス移植手術、ステント留置、経皮経管冠動脈形成、またはレーザーアテローム切除を含む冠動脈血管再生の病歴、

頸動脈内膜切除、下肢アテローム硬化性疾患のアテローム切除、腹部大動脈瘤の修復、大腿または膝窩バイパスを含む頸動脈または末梢血管再生の病歴、

段階的運動負荷試験または陽性心臓画像研究での虚血性変化、ECG変化を伴う狭心症、

前記同定前の2年以内の簡単な触診で評価された0.9未満の足関節上腕血圧指数、および

前記同定前の2年以内の冠動脈、頸動脈、または下肢動脈の50%以上の狭窄

からなる群から選択される少なくとも1つのリスク因子を伴う心血管疾患有すると診断されている、ならびに/または

b) 薬物療法で、または薬物療法なしで145/95mmHg未満にコントロールされた高血圧、

薬物療法を必要とする脂質異常症、

前記同定前の12カ月以内に女性で50mg/dL未満、男性で40mg/dL未満と記録された低HDLコレステロール、および

現タバコ喫煙者

からなる群から選択される少なくとも2つのリスク因子を伴う2型糖尿病を有すると診断されている場合、前記対象は、有害な心血管アウトカムのリスクが増大していると同定される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記対象が、2種の配列：徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩および徐放性プロピオンまたはその薬学上許容される塩を含む試験用有効薬剤を1日1回1週間、それに続いてプラセボを1日1回1週間；あるいはプラセボを1週間、それに続いて徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩および徐放性プロピオンまたはその薬学上許容される塩を含む試験用有効薬剤を1週間のうちの一方による治療を受ける、2週間の導入期間をさらに含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

対象が、前記同定前の3カ月以内の心筋梗塞；カナダ心臓血管学会の重症度分類によるII度またはIV度の狭心症；脳卒中を含む脳血管性疾患の臨床病歴；洞性頻脈以外の頻脈性不整脈の病歴；抗高血圧薬での治療にもかかわらず145/95mmHg以上である血圧；前記同定前の3カ月以内の体重不安定；計画された肥満外科手術、心臓手術または冠動脈血管形成；30mL/分未満の予測GFRで定義される重症腎障害；肝不全の臨床病歴または正常上限の3倍を超えると記録されたALTまたはAST；HIVまたは肝炎への既知の感染；オピオイドの長期使用またはオピオイドスクリーニング陽性；ニコチン依存以外の前記同定前の6カ月以内の最近の薬物またはアルコール乱用または依存；熱性痙攣、頭蓋外傷、または対象を痙攣にかかりやすくするその他の状態を含む痙攣の病歴；躁病の病歴、または能動性精神病、むちや食い障害ではない活動性過食または神経性食欲不振であるとの最近の診断；自殺企画のリスク；抑うつ症に対する長期治療でも安定でない対象であるが、抑うつ症の新たな開始または症状の急性憎悪を含む急性抑うつ性疾病；鬱血性心不全NYHAクラス3または4を含む平均余命が4年未満と予想される任意の状態；非黒色腫皮膚がんまたは手術的に治療された頸部がん

10

20

30

40

50

を含まない5年前以内の悪性腫瘍の病歴;その他のプロピオニンまたはナルトレキソン含有製品の最近の使用;ナルトレキソンまたはプロピオニンに対する過敏性または非耐性の病歴;前記同定前の14日以内のモノアミンオキシダーゼ阻害薬の使用;前記同定前の30日以内の任意の治験薬、デバイス、または処置の使用;妊娠または授乳中の女性、または最近、妊娠する努力をしている女性、または1年内に月経周期を有し、かつ受胎調節の実践に同意しない閉経期前後の女性を含む潜在的出産能力のある女性;ブロードバンドインターネットに常にアクセスする能力がないことからなる群から選択される1つまたは複数の特徴を有さない、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

過体重または肥満の対象を同定する工程、および

前記対象に治療有効量の徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩および徐放性プロピオニンまたはその薬学上許容される塩を、ウェブをベースにした体重管理プログラム、電話をベースにした体重管理プログラム、またはこれらの組合せと組み合わせて投与する工程を含む、対象を過体重または肥満について治療する方法。

【請求項6】

同定された対象が、30以上 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 以下のBMIを有し、合併症のない肥満を伴う、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

同定された対象が、27以上 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 以下のBMIを有し、脂質異常症および/またはコントロールされた高血圧を伴う、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

対象が、1型または2型糖尿病診断の病歴;前記同定前の6カ月以内の心筋梗塞;カナダ心臓血管学会の重症度分類によるIII度またはIV度の狭心症;虚血性および出血性脳卒中を含む大型血管皮質脳卒中の臨床病歴; $149/95\text{mmHg}$ 以上の血圧;前記同定前の4週間以内の脂質低下薬の開始または変更;痙攣、頭蓋外傷、過食、食欲不振、または対象を痙攣にかかりやすくするその他の状態の病歴;前記同定前の3カ月以内の体重不安定;前記同定前の1カ月以内の体重減少を意図した処方薬またはOTC薬の使用、あるいは体重減少プログラムへの参加;肥満に対して計画された手術またはデバイスでの介入; $30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満の予測糸球体濾過速度(GFR)で定義される重症腎障害の最近の病歴;肝不全または正常上限の3倍を超えて最近記録されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ALT)またはアラニニアミノトランスフェラーゼ(AST)の臨床病歴; $126\text{mg}/\text{dL}$ 以上の絶食時グルコースまたは $400\text{mg}/\text{dL}$ 以上の絶食時トリグリセリド;HIVまたは肝炎への既知の感染;オピオイドの長期使用またはオピオイドスクリーニング陽性;前記同定前の6カ月以内の薬物またはアルコール乱用または依存、あるいは尿中薬物スクリーニング陽性;前記同定前の6カ月以内のタバコ製品の規則的使用またはニコチン置換製品の使用;躁病の病歴、または能動性精神病の最近の診断;自殺企画のリスク;抑うつ症に対する長期治療で安定でない対象であるが、抑うつ症の新たな開始または症状の急性憎悪を含む急性抑うつ性疾患;他のプロピオニンまたはナルトレキソン含有製品の最近の使用;ナルトレキソンまたはプロピオニンに対する過敏性または非耐性の病歴;前記同定前の14日以内の抗痙攣薬、ドーパミン作動薬、テオフィリン、もしくは経口コルチコステロイドの最近の使用、またはモノアミンオキシダーゼ阻害薬の使用;前記同定前の30日以内の任意の治験薬、デバイス、または処置の使用;妊娠または授乳中の女性、最近、妊娠する努力をしている女性、1年内に月経周期を有し、かつ受胎調節の実践に同意しない閉経期前後の女性を含む潜在的出産能力のある女性;規則的な中強度の運動を実施する能力がないか気が進まないこと;eメールの使用およびCLIプログラムへのアクセスの試験を完了する能力がないことからなる群から選択される1つまたは複数の特徴を有さない、請求項5から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

前記対象が、少なくとも26週間治療される、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記対象に、ウェブをベースにした体重管理プログラム、電話をベースにした体重管理プログラム、またはこれらの組合せを提供することをさらに含む、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記電話をベースにした体重管理プログラムが、前記対象に対する1または複数回の指導通話を含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

前記電話をベースにした体重管理プログラムが、任意選択で、1つまたは複数のウェブでの指導ツールを含む、請求項10または11に記載の方法。 10

【請求項 13】

前記ウェブをベースにした、または電話をベースにした体重管理プログラムが、前記対象に、1または複数回の行動、栄養またはフィットネス教育を提供する、請求項10から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記教育が、訓練された健康またはフィットネス指導員および/または公認栄養士によって実現される、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

前記訓練された健康またはフィットネス指導員および/または公認栄養士が、電話を介してまたは前記対象のためのウェブサイトを介して対象に助言し、秘訣および動機づけのメッセージ;質疑応答を介する指導;ウェブサイトを介する前記対象の質問に対する即時応答のための毎週の診断時間;毎週の教育資料;ビデオ授業;バッジ授与を伴う体重、運動または食事の追跡;目標設定;進捗状況の追跡;および体重管理プログラムに従事するように対象を激励するためのコミュニケーションからなる群から選択される話題の1つまたは複数を提供する、請求項14に記載の方法。 20

【請求項 16】

前記体重管理プログラムが、各週の新たな行動、栄養および/またはフィットネス教育のテーマ、および2つまたはそれ以上の目標を導入する工程;各週の前記新たなテーマおよび目標に関連する情報コンテンツおよび/またはビデオ授業を提供する工程;ならびに週の1日または複数日に前記訓練された健康またはフィットネス指導員から前記対象への1回または複数回の動機づけのメッセージを提供する工程を含む、請求項10から15のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 17】

前記体重管理プログラムが、前記訓練された健康またはフィットネス指導員が前記対象に即時的な質問および返答応答のための予定表を提供することを含む、請求項10から16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記体重管理プログラムが、前記対象の体重を毎週記録する工程、前記対象の食物摂取を毎日誌録する工程、および前記対象の活動を毎日誌録する工程から選択される1つまたは複数の活動を含む、請求項10から17のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 19】

前記体重管理プログラムが、前記対象が前記対象の食物摂取を記録する工程を含み、前記プログラムが、特定食物および/または食事に関するカロリーのコンピューターデータベースを使用して、前記記録された食物摂取についてのカロリーを追跡することができる、請求項10から18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記ウェブをベースにした体重管理プログラムが、前記対象が特定のプログラムの目標を満たした場合に、前記対象にバッジを授与することを含む、請求項10から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記体重管理プログラムが、前記対象に、体重減少の進捗状況のグラフ表示を提供する工程を含む、請求項10から20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記対象が、体重管理プログラムの一部として記録される体重減少目標を設定する、請求項10から21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記体重管理プログラムが、前記対象に、ストレッ칭、ウォーキングまたはその他の軽度的心血管活動の指示を提供する工程を含む、請求項10から22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記体重管理プログラムが、ストレッチおよび運動活動の実行法を実演する短いビデオを提供する工程を含む、請求項10から23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記体重管理プログラムが、前記対象によって記録された運動および活動記録に基づいて前記対象によって燃焼されたカロリーを追跡する工程を含む、請求項10から24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

体重管理プログラムが、少なくとも26、52または78週の期間を有する、請求項10から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

1日当たり32mgの徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩、および1日当たり360mgの徐放性ブロピオンまたはその薬学上許容される塩が、前記対象に投与される、請求項1から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

対象に、前記徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩、および前記徐放性ブロピオンまたはその薬学上許容される塩を、8mgの徐放性ナルトレキソンおよび90mgの徐放性ブロピオンを含む錠剤として投与する、請求項1から27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

ナルトレキソンおよびブロピオンでの前記治療が、前記対象の有害な心血管アウトカムのリスクを増大させない、請求項1から28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

ナルトレキソンおよびブロピオンでの前記治療が、前記対象の有害な心血管アウトカムのリスクを低減する、請求項1から29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記有害な心血管アウトカムが、心血管疾患死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中である、請求項1から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

対象が、少なくとも5%、10%または15%の体重減少比率を達成する、請求項1から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

対象が、体重管理プログラムの一部として対面カウンセリングを受けることはない、請求項1から32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

対象が、体重管理プログラムの一部として5回を超える対面カウンセリングの会合を受けることはない、請求項1から32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

対象が、体重減少のための集中的行動修正(BMOD)プログラムを受けることはない、請求項1から32のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】**【0001】**

本出願は、仮出願ではなく、容認されるなら参照によりその全体で本明細書に組み込まれる2012年6月6日に出願の米国特許仮出願第61/656451号に基づく優先権を主張する。

【0002】

本開示は、ナルトレキソン+プロピオンを、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした包括的体重管理プログラムと好ましくは組み合わせて使用する、場合によっては有害な心血管アウトカムのリスクが増大している対象における過体重および肥満を治療するための組成物、キット、使用、システムおよび方法に関する。

【背景技術】**【0003】**

肥満は、ボディマスインデックス(BMI)によって定義されている。BMIは、体重(kg)/[身長(m)]²として計算される。米国疾病予防管理センター(CDC)および世界保健機関(WHO)のガイドラインによれば、20歳以上の成人に関してBMIは次のように分類される:18.5未満は低体重、18.5~24.9は正常、25.0~29.9は過体重、30.0以上は肥満と見なされる。(世界保健機関、全身状態:人体計測の利用および解釈、ジュネーブ、スイス:世界保健機関、1995年、WHO技術報告シリーズ)。

10

【0004】

肥満の有病率は、過去30年間にわたって著しく増加し、男性の32%および女性の36%が肥満と見なされる。これらの個体は、2型糖尿病、冠動脈性疾患、高血圧、脳卒中、脂質異常症、胆嚢疾患、睡眠時無呼吸、特定タイプのがん、および骨関節症をはじめとする肥満に付随する種々の慢性状態に関するリスク、ならびにすべての原因に由来する死亡のリスクが増大している(NHLBI臨床ガイドライン、1998年)。過体重および肥満は、また、すべての原因での死亡の増加と関連している。

20

【0005】

食事および運動をベースにした行動修正が、体重管理療法の主要部である。しかし、このような介入は、しばしば、有効性に限界があり、かつ個体に厳守させることが困難である。したがって、薬物療法が、食事および運動に対する補助として採用されてきた。オルリスタート、ロルカセリンおよびフェンテルミン/トピラマートが、肥満の長期治療のために現在米国で承認されているわずか3種の薬物である。5~10%の体重減少が、有意な医学的利益につながると判断されている。オルリスタートは好都合な安全性プロフィールを有するが、患者による受け入れを困難にする軟便および便失禁を引き起こすことがある。今は、肥満外科手術(特に、胃緊縛)が、少なくとも1種の肥満関連共存症を有し、BMIが30 kg/m²以上の対象に指示される。ほとんどの場合に有効であるが、それは、侵襲性であり、感染、死亡、低血糖症、体重減少の失敗、胃腸症状、栄養欠乏、抑うつ、性および人間関係の問題、ならびに行動提案への非応諾を含む合併症を伴う可能性がある。

30

【0006】

米国特許第7375111号および7462626号は、体重減少療法のためのナルトレキソンとプロピオンとの組合せ(NB)を開示している。Waddenらは、体重減少のための集中的行動修正(BMOD)プログラムに対する補助としての、ナルトレキソンとプロピオンの組合せを開示している(Obesity(2011) 19:110-120)。Waddenらによって発表されたBMODプログラムを、10~20名からなる群の人々に実施した。グループ集会を、90分間続け、最初の16週間は週1回、次の12週間は1週おきに1回、その後は月に1回開催した(全部で28回の会合になる)。グループ会合は、典型的には、参加者の摂食および活動記録ならびにその他の課題の回顧に始まる。次いで、グループリーダーは、最初の16週間中では、食餌計画、刺激コントロール、ゆっくりした食餌、問題解決、社会的支援、および高リスク状態への対処を含んだ、体重コントロールに関する新たな話題を紹介した。その後の会合は、体重減少を維持するのに必要な技術を取り扱う。

40

【先行技術文献】**【特許文献】**

50

【0007】

【特許文献1】米国特許第7375111号
 【特許文献2】米国特許第7462626号
 【特許文献3】米国特許出願公開第2007/0275970号
 【特許文献4】米国特許出願公開第2007/0270450号
 【特許文献5】米国特許出願公開第2007/0117827号
 【特許文献6】米国特許出願公開第2007/0179168号
 【特許文献7】米国特許出願公開第2008/0214592号
 【特許文献8】米国特許出願公開第2007/0128298号
 【特許文献9】米国特許出願公開第2007/0129283号
 【特許文献10】米国特許出願第12/751970号
 【特許文献11】米国特許出願公開第61/167486号
 【特許文献12】米国特許出願公開第61/293844号
 【特許文献13】WO 2009/158114
 【特許文献14】米国特許出願公開第2008/0113026号
 【特許文献15】米国特許出願公開第2007/0281021号
 【特許文献16】米国特許出願公開第2008/0110792号

10

【非特許文献】

【0008】

20

【非特許文献1】Obesity(2011) 19:110-120
 【非特許文献2】「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Co.、Easton, PA、第18版、1990
 【非特許文献3】Waddenら「A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice」N Eng J.Med.2011,365(21):1969～1979
 【非特許文献4】Tsaiら「A primary care intervention for weight loss:results of a randomized controlled pilot study」Obesity,2010,18(8):1614～1618

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

30

ナルトレキソンとブプロピオンとの組合せは、単独で、または集中的BMODプログラムと組み合わせて、一部の患者集団のための体重管理に関して効果的であることが知られているが、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している対象における過体重または肥満の効果的な治療が必要とされている。さらに、患者が現存のBMODプログラムに比べて応諾するのがより容易であるにもかかわらず、とりわけ有害な心血管アウトカムのリスクが増大した対象において効果的である、ナルトレキソンおよびブプロピオンと組み合わせて使用するための体重管理プログラムが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0010】

40

本発明の一実施形態は、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している対象を過体重または肥満について治療する方法であって、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している過体重または肥満の対象を同定する工程、ならびに対象に治療有効量の徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩および徐放性ブプロピオンまたはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む方法を含む。一部の実施形態において、過体重または肥満の対象が、a)同定の3ヶ月前より以前に記録された心筋梗塞の病歴；冠動脈バイパス移植手術、ステント留置、経皮経管冠動脈形成、またはレーザー・アテローム切除を含む冠動脈血管再生の病歴；頸動脈内膜切除、下肢アテローム硬化性疾患のアテローム切除、腹部大動脈瘤の修復、大腿または膝窩バイパスを含む頸動脈または末梢血管再生の病歴；段階的運動負荷試験または陽性心臓画像研究での虚血性変化、ECG変化を伴う狭心症；同定前の2年以内の単純な触診で評価された0.9未満の足関節上腕血圧指数；同定前の2年以内の冠動脈、頸動脈、または下肢動脈の50%以上の狭窄からなる群から選択される少なくとも1つのリ

50

スク因子を伴う心血管疾患有すると診断されている、ならびに/またはb)薬物療法で、または薬物療法なしで145/95mmHg未満にコントロールされた高血圧;薬物療法を必要とする脂質異常症;同定前の12カ月以内に女性で50mg/dL未満、男性で40mg/mL未満と記録された低HDLコレステロール;および現タバコ喫煙者からなる群から選択される少なくとも2つのリスク因子を伴う2型糖尿病を有すると診断されている場合、対象は、有害な心血管アウトカムのリスクが増大していると同定される。

【0011】

一部の実施形態において、方法は、さらに、対象が、2種の配列:徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩および徐放性ブロピオノンまたはその薬学上許容される塩を含む試験用有効薬剤を1日1回1週間、それに続いてプラセボを1日1回1週間;あるいはプラセボを1週間、それに続いて徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩および徐放性ブロピオノンまたはその薬学上許容される塩を含む試験用有効薬剤を1週間のうちの一方による治療を受ける、2週間の導入期間を含む。10

【0012】

一部の実施形態において、対象は、同定前の3カ月以内の心筋梗塞;カナダ心臓血管学会の重症度分類によるIII度またはIV度の狭心症;脳卒中を含む脳血管性疾患の臨床病歴;洞性頻脈以外の頻脈性不整脈の病歴;抗高血圧薬での治療にもかかわらず145/95mmHg以上である血圧;同定前の3カ月以内の体重不安定;計画された肥満外科手術、心臓手術または冠動脈血管形成;30mL/分未満の予測GFRで定義される重症腎障害;肝不全の臨床病歴または正常上限の3倍を超えると記録されたALTまたはAST;HIVまたは肝炎への既知の感染;オピオイドの長期使用またはオピオイドスクリーニング陽性;ニコチン依存以外の同定前の6カ月以内の最近の薬物またはアルコール乱用または依存;熱性痙攣、頭蓋外傷、または対象を痙攣にかかりやすくするその他の状態を含む痙攣の病歴;躁病の病歴、または能動性精神病、むちや食い障害ではない活動性過食または神経性食欲不振であるとの最近の診断;自殺企画のリスク;抑うつ症に対する長期治療でも安定でない対象であるが、抑うつ症の新たな開始または症状の急性憎悪を含む急性抑うつ性疾患;鬱血性心不全NYHAクラス3または4を含む平均余命が4年未満と予想される任意の状態;非黒色腫皮膚がんまたは手術的に治療された頸部がんを含まない5年前以内の悪性腫瘍の病歴;その他のブロピオノンまたはナルトレキソン含有製品の最近の使用;ナルトレキソンまたはブロピオノンに対する過敏性または非耐性の病歴;同定前の14日以内のモノアミンオキシダーゼ阻害薬の使用;同定前の30日以内の任意の治験薬、デバイス、または処置の使用;妊娠または授乳中の女性、または最近、妊娠する努力をしている女性、または1年内に月経周期を有し、かつ受胎調節の実践に同意しない閉経期前後の女性を含む出産の潜在能力のある女性;ブロードバンドインターネットに常にアクセスする能力がないことからなる群から選択される1つまたは複数の特徴を有さない。20

【0013】

一部の実施形態において、方法は、対象に、ウェブをベースにした体重管理プログラム、電話をベースにした体重管理プログラム、またはこれらの組合せを提供することをさらに含む。

【0014】

本発明の一実施形態は、過体重または肥満の対象を同定する工程、および該対象に治療有効量の徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩および徐放性ブロピオノンまたはその薬学上許容される塩を、ウェブをベースにした体重管理プログラム、電話をベースにした体重管理プログラム、またはこれらの組合せと組み合わせて投与する工程を含む、対象を過体重または肥満について治療する方法を含む。40

【0015】

一部の実施形態において、同定される対象は、30以上45kg/m²以下のBMIを有し、合併症のない肥満を伴う。一部の実施形態において、同定される対象は、27以上45kg/m²以下のBMIを有し、脂質異常症および/またはコントロールされた高血圧を伴う。一部の実施形態において、対象は、少なくとも26週間治療される。一部の実施形態において、電話をベー50

スにした体重管理プログラムは、対象に対する1回または複数回の指導通話を含む。一部の実施形態において、電話をベースにした体重管理プログラムは、任意選択で、1つまたは複数のウェブでの指導ツールを含む。一部の実施形態において、ウェブをベースまたは電話をベースにした体重管理プログラムは、対象に1回または複数回の行動、栄養またはフィットネス教育を提供する。

【0016】

一部の実施形態において、教育は、訓練された健康またはフィットネス指導員および/または公認栄養士によって実現される。一部の実施形態において、訓練された健康またはフィットネス指導員および/または公認栄養士は、電話を介してまたは対象のためのウェブサイトを介して対象に助言し、秘訣および動機づけのメッセージ;質疑応答を介する指導;ウェブサイトを介する対象の質問に対する即時応答のための毎週の診察時間;毎週の教育資料;ビデオ授業;バッジの授与を伴う体重、運動または食事の追跡;目標設定;進捗状況の追跡;および体重管理プログラムに従事するように対象を激励するためのコミュニケーションからなる群から選択される話題の1つまたは複数を提供する。

10

【0017】

一部の実施形態において、1日当たり32mgの徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩、および1日当たり360mgの徐放性ブロピオノンまたはその薬学上許容される塩が、対象に投与される。一部の実施形態において、対象は、徐放性ナルトレキソンまたはその薬学上許容される塩、および徐放性ブロピオノンまたはその薬学上許容される塩を、8mgの徐放性ナルトレキソンおよび90mgの徐放性ブロピオノンを含む錠剤として投与される。

20

【0018】

一部の実施形態において、ナルトレキソンおよびブロピオノンでの治療は、患者における有害な心血管アウトカムのリスクを増大させない。一部の実施形態において、ナルトレキソンおよびブロピオノンでの治療は、患者における有害な心血管アウトカムのリスクを減少する。一部の実施形態において、有害な心血管アウトカムは、心血管疾患死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中である。一部の実施形態において、対象は、少なくとも5%、少なくとも10%、または少なくとも15%の体重減少率を達成する。一部の実施形態において、体重管理プログラムは、少なくとも52週間または少なくとも78週間開催される。

30

【0019】

一部の実施形態において、対象は、体重管理プログラムの一部として対面カウンセリングを受けることはない。一部の実施形態において、対象は、体重管理プログラムの一部として5回を超える対面カウンセリングを受けることはない。一部の実施形態において、対象は、体重減少のための集中的行動修正(BMOD)プログラムを受けることはない。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本開示は、ナルトレキソン+ブロピオノンを、ウェブをベースにした体重管理プログラム、電話をベースにした体重管理プログラムおよびこれらの組合せを含む包括的ライフスタイル介入(CLI)プログラムと好ましくは組み合わせて使用して、過体重および肥満を治療するための組成物、キット、使用、システムおよび方法に関する。一部の実施形態において、過体重および肥満に関して治療される対象は、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している対象である。好ましい実施形態において、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している対象に対する、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした包括的体重管理プログラムと組み合わせたナルトレキソン+ブロピオノンでの治療は、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムの単独での治療と同様に、重大で有害な心血管アウトカムをもたらさない。一部の実施形態において、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している対象の、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした包括的体重管理プログラムと組み合わせたナルトレキソン+ブロピオノンでの治療は、驚くべきことに、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムの単独での治療に比べて、重大で有害な心血管アウトカムをもたらすことがより少な

40

50

い。重大で有害な心血管アウトカムは、心血管疾患死(致死性心筋梗塞および致死性脳卒中を含む)、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、または入院を必要とする非致死性不安定な狭心症である。

【0021】

一部の実施形態において、本明細書に開示の方法で治療される対象は、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している。有害な心血管アウトカムのリスクが増大している対象とは、a)スクリーニングの3カ月前より以前に記録された心筋梗塞の病歴；冠動脈血管再生(すなわち、冠動脈バイパス移植手術、ステント留置、経皮経管冠動脈形成、またはレーザーアテローム切除)の病歴；頸動脈または末梢血管再生(すなわち、頸動脈内膜切除、下肢アテローム硬化性疾患のアテローム切除、腹部大動脈瘤の修復、大腿または膝窩バイパス)の病歴；段階的運動負荷試験(GXT)または陽性心臓画像研究に基づく虚血性変化(安静時ECG)、ECG変化を伴う狭心症；2年前以内の0.9未満の足関節上腕血圧指数(単純な触診で評価して)；2年前以内の冠動脈、頸動脈または下肢動脈の50%以上の狭窄の中の少なくとも1つを伴う心血管疾患(心血管疾患の確定診断または高い確度)を有する対象；ならびに/またはb)高血圧(薬物療法で、または薬物療法なしで145/95mmHg未満にコントロールされた)；薬物療法を必要とする脂質異常症；12カ月前以内に記録された低HDLコレステロール(女性で50mg/dL未満、男性で40mg/dL未満)；現タバコ喫煙者の中の少なくとも2つを伴う2型糖尿病を有する対象を含む。

10

【0022】

一部のこのような実施形態において、治療される対象は、肥満を合併していない。一部の他の実施形態において、治療される対象は、過体重であり、かつ脂質異常症および/またはコントロールされた高血圧症を有する。一部の実施形態において、本明細書に開示の方法で治療される対象は、有害な心血管アウトカムのリスクが増大していない。

20

【0023】

一部の実施形態において、ナルトレキソンおよびブプロピオンでの治療は、体重管理プログラムと組み合わされる。一部の実施形態において、体重管理プログラムは、ウェブをベースにしたプログラムである。一部の他の実施形態において、体重管理プログラムは、電話をベースにしたプログラムである。一部の他の実施形態において、体重管理プログラムは、ウェブをベースおよび電話をベースにしたプログラムの双方の組合せである。一部の実施形態において、対象は、体重管理プログラムの一部として15、10、5、4、3、2または1回を超える対面カウンセリング会合を受けることはない。一部の実施形態において、対象は、体重管理プログラムの一部として対面カウンセリング会合を受けることはない。

30

【0024】

<ウェブをベースにした体重管理プログラム>

好みしくは、ウェブをベースにしたプログラムは、目標設定および追跡ツールを伴う漸進的な栄養およびフィットネスプログラムを提供する。各対象は、プログラムの初めから終わりまでオンラインで彼らに助言する健康およびフィットネスの専門家に割り振られる。さらなる教育ツールは、規則的間隔で提供されるビデオ授業(Table 1(表1))で補足される、ウェブをベースにした毎週の情報、教育および動機づけの方策を包含する。プログラムのコンテンツは、その週の目標を知らせ、動機づけを提供し、かつ継続的参加を激励する毎週のeメール；各週のテーマ(Table 1(表1))をMyWeightMate.com主題ページに配置される詳細な説明およびこれらの目標を達成するための戦略と一緒に並べた毎週の目標(eメールからの)；対象が毎週の彼らの目標に達するのを助けるためにユーザーページに掲示される毎週3篇のさらなるコンテンツ(秘訣および教育的情報)；参加者のページに掲示されるその週の初めから終わりまでの動機づけのメッセージ；行動(すなわち、プログラム活動への不参加、成功裡の実施記録)に基づいてユーザーに送付される実行を誘導するeメール；参加者が見るようにMyWeightMate.comサイト上に提供され、かつ将来のアクセスのために保管されるビデオ授業；最初の16週間では毎週の、次の12週では隔週の、残りの研究継続期間では毎月の、および3年目および4年目の試練中の各年では4週間に1回の会合を含む2回の更新勧誘からなる。ビデオ授業は、関連性のある話題に焦点を当て、主題の専門家によ

40

50

って開発される。

【0025】

【表1】

Table 1. 体重管理プログラムの最初の16週のための週毎のテーマおよびビデオの話題

週	テーマ	ビデオの授業の話題
1	始めよう	自分を成功に向けて仕立てよう:心を正しく
2	均整のとれた身体	洗練された目標
3	思いがけない危険を避けよう	動くときの正しい形
4	もっとビタミンZzzを取ろう	健康に良い食物代用物および運動
5	フィットネスを増やそう	フィットネス神話
6	スキニー(skinny)食物の秘密	小食のための洗練された戦略
7	砂糖添加を打破しよう	健康のための時間をどのように作るのか、それはなぜ心理学的に重要なのか?
8	表に出よう	予期しない運動
9	プレッシャーを逸らそう	運動強度を高めよう
10	代謝加速剤	座るならかっこ良い今までいよう
11	高コレステロールをやっつけよう	健康的な選択
12	やる気の増進	体重減少の停滞を打ち破ろう
13	習慣を改めよう	悪い習慣を健康的な習慣で置き換えよう
14	ラットバスター	ダイエット誇大広告の罠
15	自信を強化しよう	健康的な生活の指針:最良の人生を楽しもう
16	見直しおよび更新	代謝を上昇させよう

10

20

30

40

50

【0026】

ウェブをベースにした体重管理プログラムは、訓練された健康およびフィットネス指導員によって実現される行動、栄養およびフィットネス教育を提供する。ウェブサイトは、参加者の個々のウェブページを介して対象に助言する「WeightMate Coach」を提供し、秘訣および動機づけのメッセージ;Q&Aを介する指導;ウェブサイトを介する即時応答のための毎週の診察時間;毎週の教育資料;主題の専門家によって開発されたコンテンツ;毎週のテーマを補足するためのビデオ授業;バッジ授与による体重、運動および食事の追跡;活動の示唆および指導の秘訣;取り組みを激励するためのコミュニケーション;および楽しく直観的である最新のウェブサイトの中の1つまたは複数を提供する。

【0027】

一実施形態では、新たなテーマおよび目標が各月曜に紹介され、その週の2~3つの目標と共に、関連するコンテンツおよび/またはビデオ授業(Table 1(表1))が提供され、動機づけのメッセージがその週の1日または複数日に提供される。任意選択で、さらなる秘訣が、その週の間の1日または複数日に提供される、一部の実施形態において、ビデオ授業は、毎週の教育テーマを補足する。制作されたビデオコンテンツは、対象へのメッセージの品質および均一性を保証し、Q&A機能は、患者が24時間未満の折り返し時間(turnaround)で質問することを可能にする。

【0028】

一部の実施形態において、ウェブをベースにした個々のカウンセリングは、指導員によって提供され、好ましくは、対象は指導員へのアクセスを制限されない。好ましくは、指導員は、対象に、毎週の「診察時間」を含む予定表を即時的Q&A応答のために提供する。プログラムは、毎日の食物および活動の追跡と共に毎週の体重計量を強調する。好ましくは、ウェブサイトは、特定食物および/または食事に関するカロリーのコンピューターデータベースを使用して、各食事のカロリーを追跡し、好みの食物および食事を抑制することができる。所要カロリーおよび食品の好みをベースにした4つの参考メニューが提供さ

れる。一部の実施形態において、個々の目標(例えば、7日間の活動記録;7日間の食物記録;3週間の体重記録;最初の15ポンドの体重減少;プログラムへの12週間の参加;プログラムへの26週間の参加;プログラムへの52週間の参加;プログラムへの78週間の参加;5%の体重減少;10%の体重減少;15%の体重減少)を満たした場合に、対象にバッジを授与する。好ましい実施形態において、対象は、プログラムの一部として記録される体重減少目標を定期的に設定する。対象の目標に向かう進捗状況を、対象のウェブページを介して対象に提供することができる。体重減少の目標は、1週間、2週間、1カ月、2カ月、6カ月、1年、またはそれ以上の期間に関する目標でよい。プログラムは、参加する対象に、プログラムの開示時点で特定の体重減少目標を設定する選択肢を提供する。プログラムは、また、体重減少、および毎日または毎週基準での具体的目標の達成に向かう進捗状況を追跡および記録するための選択肢を提供する。任意選択で、体重減少の進捗状況のグラフ表示が、対象のウェブページを介して対象に提供される。定期的な激励メッセージ(例えば、バッジおよび受賞ノート)を提供することができる。好ましくは、行動をベースにしたトレーナーからの自動化メッセージが、動機づけおよび参加を高めるために提供される。

10

【0029】

一部の実施形態において、ウェブをベースにした体重管理プログラムの運動部分は、5日間の活動、および好ましくは非連続(例えば月曜と金曜)の2日間の休息を奨励する。一部の実施形態において、運動プログラムは、ストレッチング、ウォーキング、および他の軽い心臓活動に関する指示を提供する。短いビデオが、ストレッチおよび運動動作に関する教育的実演を提供することができる。ウェブサイトは、運動および活動の記録を介して、対象によって燃焼されたカロリーを追跡することができる。

20

【0030】

好ましい実施形態において、ウェブをベースにした体重管理プログラムは、対面療法またはグループ集会をまったく含まない。

20

【0031】

<電話をベースにした体重管理プログラム>

一部の実施形態において、電話をベースにしたプログラムは、1または複数回の通話を介する個人化された指導を含む。一実施形態において、治療を受ける対象への通話は、献身的な指導員によって実施される。別の実施形態において、治療を受ける対象への通話は、公認栄養士によって実施される。一部のこのような実施形態において、電話をベースにしたプログラムは、最初の3~8カ月、好ましくは6カ月の治療にわたる6~15回、好ましくは12回の予定された通話を含む。前記の予定された通話の話題は、認知行動指導および栄養指導(例えば、Table 2(表2)を参照されたい)を含むことができる。一部のこのような実施形態において、電話をベースにしたプログラムは、次の3~8カ月、好ましくは6カ月の治療にわたる6~15回、好ましくは12回のさらなる通話を含む。

30

【0032】

一部の実施形態において、電話をベースにしたプログラムは、任意選択で、前記のウェブをベースにしたプログラムを含むウェブでの指導のための統合的なウェブ支援などのオンライン指導ツールを含む。ウェブでの指導は、体重減少および体重減少の維持に必須の実践、進捗状況の追跡および/または仮想的指導を含むことができる。必須の実践の非限定的例としては、健康料理、現実的な目標設定、およびストレスのコントロールなどの話題に関連するE-授業、ビデオ、ポッドキャスト、記事、およびゲームを挙げることができる。進捗状況追跡手段が追跡できる項目の非限定的例としては、体重、栄養摂取、活動、ストレス、バイオメトリクス、指導通話などが挙げられる。仮想的指導の非限定的例としては、プログラムに参加している対象にとって履行すべきリストの作成および更新、eメールの送付などが挙げられる。

40

【0033】

一部の実施形態において、電話をベースにしたプログラムは、また、無線で活動を監視するための1種または複数の電子デバイスを任意選択で含むことができる。このような電子デバイスの非限定的例が、歩行数、距離、カロリー、および活動時間を追跡するための

50

、USBのアクセス点と一緒に使用される予定のFitLinxx(登録商標)ActiPedである。電子デバイスは、ウェブ支援と無線で同期させることができる。一実施形態において、電話をベースにしたプログラムは、Alere(商標)から入手可能なWeight Talk(登録商標)Programである。

【0034】

ナルトレキソンおよびプロピオンの治療を受けている対象は、ウェブでの登録および電話での登録の双方を含む種々の方法を介して、電話をベースにしたプログラムに登録することができる。一部の実施形態において、電話をベースにしたプログラムは、また、臨床研究に適任である患者を同定するための、電話をベースにしたプログラムの利点を話し合うための、現実的な予想を設定するための、登録を支援するための、かつ指導員に特定の質問をするための第一線での支援を含む。

10

【0035】

【表2】

Table 2. 典型的な電話をベースにした体重管理プログラムの通話話題

通話番号	通話の話題
通話 1:	開始:核心値、目標設定、および追跡
通話 2:	カロリー低減および健康的な食事(公認栄養士による)
通話 3:	身体活動の増加
通話 4:	ストレスの管理
通話 5:	役に立たない考え方の転換
通話 6:	環境コントロールの獲得(公認栄養士による)
通話 7:	時間管理スキルの開発および睡眠の改善
通話 8:	困難な状況を進む:社会状況およびレストラン
通話 9:	体重維持スキル
通話 10:	減少からのリバウンド
通話 11:	やる気の維持
通話 12:	評価および参加者へのフィードバック

20

【0036】

30

好みの実施形態において、徐放性(SR)のナルトレキソン/徐放性プロピオンの組合せ(NB)の単独での、またはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムと一緒にした治療は、過体重および肥満の対象における心血管疾患死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中として定義される重大で有害な心臓事象の発生を、プラセボまたはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムの単独と比較して、増加させないか、より好みくは低減する。一部の実施形態において、NBの単独での、またはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムと一緒にした治療は、過体重および肥満の対象における心血管疾患死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院を必要とする非致死性不安定狭心症の中の1つまたは複数の発生を、プラセボまたはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムの単独と比較して、増加させないか、より好みくは低減する。一部の実施形態において、NBの単独での、またはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムと一緒にした治療は、すべての原因での死亡の発生;入院を必要とする不安定狭心症の発生;および冠動脈血管再生処置の発生の中の1つまたは複数を、プラセボまたはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムの単独と比較して、増加させないか、より好みくは低減する。一部の実施形態において、NBの単独での、またはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムと一緒にした治療は、プラセボまたはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムの単独と比較して、体重を減少させるか、収縮期および/または拡張期血圧を改善する。一部の実施形態において、治療される個体は、過体重または肥満であり、有害な心

40

50

血管アウトカムのリスクが増大している。

【0037】

一部の実施形態において、徐放性(SR)ナルトレキソン/徐放性プロピオノンの組合せ(NB)の単独での、またはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムと一緒にした治療は、体重のベースラインからのパーセント変化;ベースライン体重の少なくとも5%、10%および15%の体重減少を達成している対象の比率;および体重のベースラインからの絶対値変化の中の1つまたは複数を、通常のケア(研究薬剤なし、かつ最低限のライフスタイル介入プログラム)に比較して、増加させる。一部の実施形態において、NBの単独での、またはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムと一緒にした治療は、心血管のリスク因子(腹囲、絶食時トリグリセリド、絶食時LDLコレステロール、および絶食時HDLコレステロールの中の1つまたは複数);バイタルサイン(収縮期および/または拡張期血圧、心拍数の中の1つまたは複数);グルコース代謝の測定値(絶食時グルコース、絶食時インスリン、およびHOMA-IRの中の1つまたは複数);患者が報告するアウトカムに由来する測定値[摂食行動(例えば、BES)、性機能(例えば、ASEXスケール)、および体重に関連する生活の質(例えば、IWQOL-Lite)の中の1つまたは複数]の中の1つまたは複数を、通常のケア(研究薬剤なし、かつ最低限のライフスタイル介入プログラム)に比較して改善する。一部の実施形態において、上記の増加または改善は、26週目の治療の時点でベースラインに比較して測定され、一部の実施形態において、測定は、52週目または78週目の治療の時点でベースラインに比較して行われる。一部の実施形態において、治療される個体は、合併症のない肥満を有する対象ではBMIが30以上45kg/m²以下の過体重または肥満であり、かつ脂質異常症および/またはコントロールされた高血圧症を有する対象ではBMIが27以上45kg/m²以下の18~60歳(両端を含む)の女性または男性である。一部の実施形態において、治療される個体は、過体重または肥満であり、かつ有害な心血管アウトカムのリスクが増大している。一部の実施形態において、治療される個体は、過体重または肥満でなく、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している。

10

20

30

40

50

【0038】

一部の実施形態において、徐放性(SR)のナルトレキソン/徐放性プロピオノンの組合せ(NB)での、ウェブをベースおよび/電話をベースにした体重管理プログラムと組み合わせた治療は、体重のベースラインからのパーセント変化;ベースライン体重の少なくとも5%、10%および15%の体重減少を達成している対象の比率;および体重のベースラインからの絶対値変化の中の1つまたは複数を、体重減少のための対面で実現される集中的行動修正(BMOD)プログラムと一緒にしたNBに比較して、同等以上に増加させる。一部の実施形態において、NBの単独での、またはウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムと一緒にした治療は、心血管のリスク因子(腹囲、絶食時トリグリセリド、絶食時LDLコレステロール、および絶食時HDLコレステロールの中の1つまたは複数);バイタルサイン(収縮期および/または拡張期血圧、および心拍数の中に1つまたは複数);グルコース代謝の測定値(絶食時グルコース、絶食時インスリン、およびHOMA-IRの中の1つまたは複数);患者が報告するアウトカムに由来する測定値[摂食行動(例えば、BES)、性機能(例えば、ASEXスケール)、および体重に関連する生活の質(例えば、IWQOL-Light)の中の1つまたは複数]の中の1つまたは複数を、体重減少のために対面で実現される集中的行動修正(BMOD)プログラムと一緒にしたNBに比較して、同等以上に改善する。一部の実施形態において、上記の増加または改善は、26週目の治療の時点でベースラインに比較して測定され、一部の実施形態において、測定は、52週目または78週目の治療の時点でベースラインに比較して行われる。一部の実施形態において、治療される個体は、合併症のない肥満を有する対象ではBMIが30以上45kg/m²以下の、過体重または肥満であり、かつ脂質異常症および/またはコントロールされた高血圧症を有するではBMIが27以上45kg/m²以下の18~60歳(両端を含む)の女性または男性である。一部の実施形態において、治療される個体は、過体重または肥満であり、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している。一部の実施形態において、治療される個体は、過体重または肥満ではなく、有害な心血管アウトカムのリスクが増大している。

【0039】

いくつかの実施形態においては、個体は、少なくとも $25\text{kg}/\text{m}^2$ の体格指数(BMI)を有する。いくつかの実施形態においては、個体は、少なくとも $30\text{kg}/\text{m}^2$ の体格指数(BMI)を有する。いくつかの実施形態においては、個体は、少なくとも $40\text{kg}/\text{m}^2$ の体格指数(BMI)を有する。いくつかの実施形態においては、個体は、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の体格指数(BMI)を有するか、またはナルトレキソンおよびブプロピオノンの投与過程の間に $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIを生じる。これらの実施形態においては、健康または美容目的のために、その後の体重増加を軽減するか、または体重減少を促進することによって、BMIをさらに低下させることが有益であり得る。いくつかの実施形態においては、個体は過体重または肥満であると医師によって診断されている。いくつかの実施形態においては、個体は、過体重もしくは肥満であると同定、例えば、自己同定されるか、または過体重もしくは肥満であると診断されたと同定される。一部の実施形態において、個体は、過体重であることに加え、または肥満であることに加え、脂質異常症および/またはコントロールされた高血圧症を患う。

10

【0040】

いくつかの実施形態においては、体重減少の促進は、基準体重からの変化率によって測定される。これらの実施形態のいくつかにおいては、体重減少の量は、初期体重の0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%以上である、約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%以上である、少なくとも0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%以上である、少なくとも約0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%以上であるか、または前記値の任意の2つによって定義される範囲である。いくつかの実施形態においては、体重減少の促進は、関連する対照によって経験される体重増加の量と比較した体重増加の減少として測定され、体重増加の減少の量は、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、105%、110%、115%、120%以上である、約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、105%、110%、115%、120%以上である、少なくとも2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、105%、110%、115%、120%以上であるか、または前記値の任意の2つにより定義される範囲である。

20

【0041】

30

いくつかの実施形態においては、用量は、患者の体重が6ヶ月毎に基準体重の約3%の速度で減少するように調整される。しかしながら、患者の体重減少の速度は、患者の特定の必要性に基づいて治療する医師によって調整することができる。

【0042】

30

いくつかの実施形態においては、体重増加の軽減または体重減少の促進は、個体における満腹感を増加させることにより生じる。いくつかの実施形態においては、体重増加の軽減または体重減少の促進は、個体の食欲を抑制することにより生じる。いくつかの実施形態においては、治療は食事のレジメンおよび/または活動の増加を策定することを含む。

【0043】

40

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンまたはブプロピオノンもしくはフルオキセチンと組み合わせたナルトレキソンなどの組合せ療法は、体重減少に作用する、心血管危険因子を減少させる、インスリン感受性を増加させる、食品への欲求を低下させる、内臓脂肪症状を治療する、禁煙中の体重増加を軽減するか、もしくは体重減少を促進するか、または大鬱病を有する患者における体重減少療法を提供するのに十分な量にある。そのような治療方法の非限定例は、米国特許第7,375,111号および第7,462,626号；米国特許出願公開第2007/0275970号、第2007/0270450号、第2007/0117827号、第2007/0179168号、第2008/0214592号、第2007/0128298号、第2007/0129283号；米国特許出願第12/751970号、第61/167486号および第61/293844号；ならびにWO 2009/158114に開示されており、それぞれ、その全体が参照により、また、限定されるものではないが、体重減少に作用する、心血管危険因子を減少させる、インスリン感受性を増加させる、食品への欲求を低下させる、

50

内臓脂肪症状を治療する、禁煙中の体重増加を軽減するか、もしくは体重減少を促進するか、および大鬱病を有する患者における体重減少療法を提供する方法を説明する目的などのあらゆる目的で本明細書に組込まれる。いくつかの実施形態においては、心血管危険因子は、以下のもののうちの1または複数を含む：総コレステロールレベル、LDLコレステロールレベル、HDLコレステロールレベル、トリグリセリドレベル、グルコースレベル、およびインスリンレベル。いくつかの実施形態においては、心血管危険因子は以下のもののうちの1または複数を含む：総コレステロールレベル、HDLコレステロールレベル、およびトリグリセリドレベル。

【0044】

いくつかの実施形態においては、本明細書に記載の体重減少治療の有効性の増加は、転帰尺度(outcome measure)の改善を含む。例えば、いくつかの実施形態においては、有効性の増加は、体重減少の量を増加させる。いくつかの実施形態においては、有効性の増加は、限定されるものではないが、吐き気、便秘、嘔吐、眩暈、口渴、頭痛、および不眠症などの有害事象の頻度または重篤度を低下させる。いくつかの実施形態においては、有効性の増加は、限定されるものではないが、胴囲、高感度C反応性タンパク質(hs-CRP)レベル、トリグリセリドレベル、HDLコレステロールレベルまたはLDL/HDLコレステロールレベルの比などの別の二次評価項目を改善する。当業者であれば認識できる通り、いくつかの環境においては、胴囲、hs-CRPレベル、トリグリセリドレベルおよびLDL/HDLコレステロールレベルの比を低下させ、HDLコレステロールレベルを増加させるのが望ましい。一部の実施形態において、アウトカム測定値の改善は、ベースラインまたは関連する対照に比較して、約、少なくとも、または少なくとも約1、2、3、4、5、7、10、12、15、20、30、40、50、60、70、80、90または100%、あるいはこれらの値の任意の2つによって規定される範囲内にある。

【0045】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンまたはナルトレキソンおよびブロピオノンをそれぞれ1日1回投与する。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブロピオノンをそれぞれ等用量に分割し、1日2回以上投与する。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブロピオノンをそれぞれ同じでない用量に分割し、1日2回以上投与する。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブロピオノンを異なる数の用量に分割し、1日あたり異なる回数投与する。1つのそのような実施形態においては、ナルトレキソンまたはブロピオノンの一方の用量を分割するが、他方の用量は分割しない。

【0046】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブロピオノンの一方または両方を、1日1回、2回、3回、4回以上投与する。いずれかまたは両方の化合物を、1日1回未満、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13もしくは14日毎、または1週間もしくは2週間毎に1回、または前記値の任意の2つにより定義される範囲で投与することができる。いくつかの実施形態においては、1日あたりの投与回数は一定である(例えば、1日1回)。他の実施形態においては、投与の回数は可変的である。投与回数は、剤形の有効性、観察される副作用、外部因子(例えば、別の投薬の変化)、または剤形が投与された時間の長さに応じて変化してもよい。

【0047】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンの日用量は、約4mg～約50mg、または約4mg～約32mg、または約8mg～約32mg、または約8mg～約16mgの範囲であってよい。いくつかの実施形態においては、日用量は、約4mg、約8mg、約12mg、約16mg、約32mg、もしくは約48mgのナルトレキソン、または前記値の任意の2つによって定義される範囲である。特定の用量の選択は、患者の体重に基づいてもよい。特定の用量の選択は、別の同時投与される化合物の同一性、用量、および/または投薬スケジュールに基づいてもよい。しかしながら、いくつかの実施形態においては、これらの範囲の外側の用量を用いる必要があるてもよい。いくつかの実施形態においては、日用量は単回経口剤形で投与される。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態においては、ナルトレキソンの日用量は同じであり、いくつかの実施形態においては、日用量は異なる。

【0048】

いくつかの実施形態においては、ブプロピオンの日用量は約30mg～約500mg、または約30mg～約360mg、または約90mg～約360mgの範囲であってよい。いくつかの実施形態においては、日用量は、約30mg、約90mg、約180mg、約360mg、もしくは約450mgのブプロピオン、または前記値の任意の2つにより定義される範囲である。特定の用量の選択は、患者の体重に基づいてもよい。特定の用量の選択は、別の同時投与される化合物の同一性、用量および/または投薬スケジュールに基づいてもよい。しかしながら、いくつかの実施形態においては、これらの範囲の外側の用量を用いる必要があってもよい。いくつかの実施形態においては、日用量は単回経口剤形で投与される。いくつかの実施形態においては、ブプロピオンの日用量は同じであり、いくつかの実施形態においては、日用量は異なる。

10

【0049】

本明細書に記載の組成物を自己投与のために患者に配布、提供するか、または個体に投与することができる。いくつかの実施形態においては、組合せナルトレキソン/ブプロピオン療法は、第3の化合物を含む。

【0050】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよび/またはブプロピオンは経口剤形として提供または投与される。いくつかの実施形態においては、経口剤形は、丸剤、錠剤、素錠、カプセル剤、カプレット剤、ルースパウダー、液剤、または懸濁剤の形態にある。好ましい実施形態においては、経口剤形は、丸剤、錠剤、またはカプセル剤の形態にある。いくつかの実施形態においては、組合せナルトレキソン/ブプロピオン療法は、単回経口剤形中で提供される。いくつかの実施形態においては、経口剤形は、米国特許出願公開第2008/0113026号に記載の三層錠剤の形態にあり、その全体が参照により、また、限定されるものではないが、三層錠剤、三層錠剤を作製および製剤化する方法、ならびにそれらを投与する方法を説明する目的などのあらゆる目的のために本明細書に組込まれる。

20

【0051】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブプロピオンの少なくとも一方は、治療の間に変化する頻度で投与される。これらの実施形態のいくつかにおいては、変化する頻度は、時間と共に減少する頻度を含む。例えば、ナルトレキソンおよびブプロピオンの一方または両方を、最初は1日2回以上投与した後、治療におけるその後の時点では1日1回だけ投与してもよい。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブプロピオンの少なくとも一方の日用量は、変化する投与頻度にもかかわらず一貫している。例えば、いくつかの実施形態においては、2錠のナルトレキソンおよびブプロピオンの各々を最初に1日2回投与するが、治療におけるその後の時点では4錠のナルトレキソンおよびブプロピオンの各々を1日1回投与する。あるいは、いくつかの実施形態においては、1または2錠のナルトレキソンおよびブプロピオンの各々を治療におけるその後の時点で投与し、その1または2錠は、最初に1日2回投与された2錠のナルトレキソンおよびブプロピオンの各々と等しい総日用量を有する。

30

【0052】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブプロピオンの一方または両方は、制御放出または持続放出(SR)製剤中で1日1回未満投与され、その用量は患者が本明細書に記載の日用量とほぼ同じである日用量を受けるように選択される。

40

【0053】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンは、単独で、または組合せ治療において、封鎖形態のナルトレキソンではない。例えば、いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンは、非封鎖制御放出製剤にある。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンは非封鎖持続放出製剤である。好ましい実施形態においては、少なくとも50%のナルトレキソンが投与の24時間以内に放出される。

【0054】

50

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンまたはブプロピオンの少なくとも一方は、治療期間を通じて一貫した日用量で投与される。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンまたはブプロピオンの少なくとも一方は治療期間中に変化する日用量で投与される。これらの実施形態のいくつかにおいては、日用量は時間と共に増加する日用量を含む。これらの実施形態のいくつかにおいては、日用量は時間と共に減少する日用量を含む。

【0055】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブプロピオンは個別に投与される。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブプロピオンは、ナルトレキソンおよびブプロピオンを含む単一の医薬組成物中で投与される。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンまたはブプロピオンの少なくとも一方は、持続放出または制御放出製剤中にある。例えば、持続放出形態のナルトレキソンは、米国特許出願公開第2007/0281021号に記載されており、これはその全体が参照により、また、限定されるものではないが、持続放出形態のナルトレキソンおよびブプロピオン、それらを作製し、好適な剤形に製剤化する方法、ならびにそれらを投与する方法を説明する目的のためなどのあらゆる目的のために参照により本明細書に組込まれる。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンまたはブプロピオンの少なくとも一方は、生理学的に許容し得る担体、希釈剤、もしくは賦形剤、またはその組合せと共に投与される。ナルトレキソン/ブプロピオン組合せ物、その製剤、およびそれらを投与する方法の非限定例は、米国特許第7,375,111号および第7,462,626号に開示されており、両方ともその全体が参照により、また、限定されるものではないが、ナルトレキソンおよびブプロピオンの組合せ、それらを作製し、好適な剤形に製剤化する方法、ならびにそれらを投与する方法を説明する目的のためなどのあらゆる目的のために本明細書に組込まれる。ナルトレキソンおよびナルトレキソン/ブプロピオン組合せ物の使用または投与に関する本明細書に記載の参照は、限定されるものではないが、個別の投与、単回剤形中の投与、塩および/もしくは代謝物の形態での投与、ならびに/または持続放出形態での投与などの、本明細書で開示または言及される全ての投与様式を含むことが理解される。本出願の化合物の製剤化および投与のための技術は、その全体が参照により本明細書に組込まれる「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Co.、Easton, PA、第18版、1990に見出すことができる。

【0056】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンはブプロピオンの前に投与される。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンはブプロピオンの後に投与される。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンとブプロピオンは同時投与される。本明細書で用いられる「同時投与」は、単回剤形、または同時に、もしくはほぼ同時に投与される別々の剤形での投与を含む。

【0057】

いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブプロピオンの投与は、1、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、48、もしくは52週間、または約1、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、48、もしくは52週間、または前記値の任意の2つにより定義される範囲にわたって継続される。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソンおよびブプロピオンの投与は、疾患の症候、障害、または症状の減少が、1、2、3、4、5、6週間以上、または約1、2、3、4、5、6週間以上、または前記値の任意の2つにより定義される範囲にわたって安定化するまで継続される。例えば、いくつかの実施形態においては、組合せナルトレキソン/ブプロピオン療法の投与は、個体における体重増加の軽減または体重減少の促進が1、2、3、4、5、6週間以上、または約1、2、3、4、5、6週間以上、または前記値の任意の2つにより定義される範囲にわたって安定化するまで継続される。いくつかの実施形態においては、ナルトレキソン、またはナルトレキソンおよびブプロピオンの投与は、個体が最早治療を必要としなくなるまで継続される。

【0058】

いくつかの実施形態においては、薬物を「投与すること」は、個体が薬物を自身で取得

10

20

30

40

50

および摂取することを含む。例えば、いくつかの実施形態においては、個体は薬局から薬物を取得し、本明細書で提供される方法に従って薬物を自己投与する。

【0059】

いくつかの実施形態においては、本発明は、キットに関する。キットは、ナルトレキソン、ブプロピオン、またはナルトレキソンおよびブプロピオンを含む1または複数の単位剤形を含んでもよい。単位剤形は、経口製剤のものであってもよい。例えば、単位剤形は、丸剤、錠剤、またはカプセル剤を含んでもよい。キットは、複数の単位剤形を含んでもよい。いくつかの実施形態においては、単位剤形は容器中にある。いくつかの実施形態においては、剤形は、ナルトレキソンおよびブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩を含む単回経口剤形である。

10

【0060】

本明細書に開示される方法、組成物およびキットは、情報を含んでもよい。この情報は、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関により規定された形態にあってもよく、その通知はヒトまたは動物への投与のための薬剤の形態の政府機関による認可を反映する。そのような情報は、例えば、処方薬に関して米国食品医薬品局により認可されたラベル、または認可された製品挿入物であってもよい。情報は、用量および剤形、投与スケジュールおよび投与経路、有害事象、禁忌、警告および事前注意、薬物相互作用、ならびに特定の集団における使用(例えば、全体が参照により本明細書に組込まれる21 C.F.R. § 201.57を参照されたい)に関する必要な情報を含んでもよく、いくつかの実施形態においては、薬物の販売のために薬物上に存在させるか、またはそれと関連させることが必要である。また、適合可能な医薬担体中で製剤化された本発明の持続放出ナルトレキソン製剤を含む剤形を調製し、好適な容器中に入れ、示される症状の治療のために標識することができる。いくつかの実施形態においては、キットは、米国食品医薬品局などの政府機関の認可を要し、その規制を受ける処方薬の販売のためのものである。いくつかの実施形態においては、キットは、例えば、米国における消費者へのキットの販売のための、FDAなどの当局により要求されるラベルまたは製品挿入物を含む。

20

【0061】

情報は、約4mg、約8mg、約12mg、約16mg、約32mg、もしくは約48mgのナルトレキソンまたはその製薬上許容し得る塩の用量で単位剤形を投与するための指示書を含んでもよい。情報は、約30mg、約90mg、約180mg、約360mg、または約450mgのブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩の用量で単位剤形を投与するための指示書を含んでもよい。これらの指示書は、様々な方法で提供することができる。情報は、いつ単位剤形を投与するかに関する指示を含んでもよい。例えば、情報は、別の薬剤または食品の投与と比較していつ単位剤形を投与するかに関する指示を含んでもよい。好ましい実施形態においては、情報は、ナルトレキソン、またはナルトレキソンおよびブプロピオンを、食品、好ましくは食事と共に摂取するように個体に指示する。

30

【0062】

いくつかの実施形態は、ナルトレキソンまたはその製薬上許容し得る塩を食品と共に摂取すれば、同じ量のナルトレキソンまたはその製薬上許容し得る塩を食品なしで摂取した場合と比較してナルトレキソンまたはその製薬上許容し得る塩のバイオアベイラビリティの増加が得られるという情報、好ましくは印刷情報を含む。いくつかの実施形態は、ブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩を食品と共に摂取すれば、同じ量のブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩のバイオアベイラビリティの増加が得られるという情報、好ましくは印刷情報を含む。いくつかの実施形態は、ナルトレキソンおよびブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩を食品なしで摂取した場合と比較してブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩のバイオアベイラビリティの増加が得られるという情報、好ましくは印刷情報を含む。いくつかの実施形態は、ナルトレキソンおよびブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩を食品と共に摂取すれば、同じ量のナルトレキソンおよびブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩を食品なしで摂取した場合と比較してナルトレキソンおよび/もしくはブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩のバイオアベイラビリティの増加が得られるという情報、好ましくは印刷情報を含む。いくつかの実施形態は、ナルトレキソンおよび/もしくはブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩を食品と共に

40

50

摂取すれば、同じ量のナルトレキソンおよびブプロピオンまたはその製薬上許容し得る塩を食品なしで摂取した場合よりも少ないか、またはあまり重篤ではない薬物関連有害事象が得られるという情報、好ましくは印刷情報を含む。いくつかの実施形態においては、有害事象は胃腸事象である。いくつかの実施形態においては、バイオアベイラビリティ、有害事象、または投与体制に関する指示に関する情報が被験者に提供され、その情報に記載された薬剤を含む剤形が被験者に提供され、その剤形はその情報に従って投与される。いくつかの実施形態においては、被験者は前記薬剤を必要とする患者である。いくつかの実施形態においては、薬剤は本明細書に記載の疾患のための療法として投与される。

【0063】

一部の実施形態において、本明細書に開示の方法、組成物およびキットは、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムへの登録および/またはアクセスに関する情報を含むことができる。一部の実施形態において、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムへの登録は、治療薬剤入手することの必要条件である。一部の実施形態において、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムへの登録は、治療薬剤または実際の薬剤に関する処方箋入手した後のみに許される。一部の実施形態において、治療方法は、治療薬剤の受け入れに先立つおよび/または治療薬剤を受け入れる条件としてのウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムへの登録を含む。一部の実施形態において、情報は、ウェブをベースおよび/または電話をベースにした体重管理プログラムへの登録および/またはアクセスのための唯一のログインまたは登録用鍵を含む。

10

20

【0064】

指示および/または情報は、好適な媒体もしくは基質上の印刷情報(例えば、情報が印刷された紙片)、コンピュータにより読み取り可能な媒体(例えば、情報が記録されたディスク、CDなど)、またはインターネットを介してアクセスすることができるウェブサイトアドレスなどの様々な形態で存在してもよい。印刷情報は、例えば、薬物製品に付随するラベル上で、薬物製品のための容器上で、薬物製品とともに包装されて、もしくは薬物製品とは別に患者に別途与えられる形で提供するか、または患者が無関係に情報を取得することができるような様式で(例えば、ウェブサイト)提供することができる。印刷情報はまた、患者の治療に関与する医療介護人に提供することもできる。いくつかの実施形態においては、情報は人に口頭で提供される。

30

【0065】

いくつかの実施形態は、商業的販売にとって好適な治療用包装を含む。いくつかの実施形態は、容器を含む。容器は、任意の従来の形状または製薬上許容し得る材料から作られた当業界で公知の形態、例えば、紙もしくは段ボール箱、ガラス製もしくはプラスチック製の瓶もしくはジャー、再密閉可能な袋(例えば、異なる容器に入れるための錠剤の「リフィル」を保持するため)、または治療スケジュールに従ってパックから押し出すための個々の用量を含むプリスター・パック中にあってもよい。用いられる容器は、含まれる正確な剤形に依存してもよく、例えば、従来の段ボール箱は一般には、液体懸濁液を保持するためには用いられない。単回剤形を市販するために単一の包装中に同時に2つ以上の容器を用いることができることが実現可能である。例えば、錠剤を瓶に含有させ、次いで箱の中に含有させることができる。包装およびディスペンサーならびに経口剤形の非限定的例は、米国特許出願公開第2008/0110792号および2008/0113026号中に開示されており、これらの出願公開の双方とも、参照によりその全体で、限定はしないが、ナルトレキソンとブプロピオンとの組合せ、それらの組合せを調製し適切な剤形に製剤化する方法、それらの剤形を包装および分配する方法、ならびにそれらの剤形を投与する方法を説明する目的を含むすべての目的のために本明細書に組み込まれる。

40

【0066】

情報は、例えば、本明細書に記載の剤形を含有する瓶に接着固定されたラベル(例えば、処方ラベルもしくは個別のラベル)上に書く; 単位用量パケットを含有する箱の内部などの文書による包装挿入物として容器の内部に含有させる; 箱の壁面に印刷するなど容器

50

に直接適用する;または例えば、ヒモ、コードもしくは他の線、飾りひももしくはテザーモードを介してビンの首部に固定された指示カードとして結ぶか、またはテープで固定することにより付着させることにより、容器と関連させることができる。情報は単位用量パックまたはプリスター・パックまたはプリスター・カード上に直接印刷することができる。

【0067】

用語「ブプロピオン」は一般に、ブプロピオンの遊離塩基、製薬上許容し得るブプロピオン塩(無水物形態、例えば、無水ブプロピオン)、ブプロピオン代謝物(例えば、ヒドロキシブプロピオン、トレオヒドロブプロピオン、およびエリスロヒドロブプロピオン)、ブプロピオン異性体、またはそれらの混合物を指すように本明細書で用いることができる。

10

【0068】

本明細書において用語「ナルトレキソン」は、ナルトレキソンの遊離塩基、ナルトレキソンの薬学上許容される塩(水和物および無水形態、例えば、ナルトレキソン塩酸塩二水和物および無水のナルトレキソン塩酸塩を含む)、ナルトレキソンの代謝産物、ナルトレキソンの異性体、またはこれらの混合物を指すのに、一般的な方式で使用することができる。

【0069】

本明細書で用いられる用語「製薬上許容し得る塩」とは、それが投与される生物に対して有意な刺激を引き起こさず、化合物の生物活性および特性を無効化しない化合物の製剤を指す。製薬上の塩は日常的な実験によって取得することができる。製薬上許容し得る塩の非限定例としては、塩酸ブプロピオン、塩酸ラダファキシン、塩酸ナルトレキソン、および6-ナルトレキソールヒドロクロリドが挙げられる。

20

【0070】

本開示を通じて、特定の化合物が名称によって記載される場合(例えば、ブプロピオンまたはナルトレキソン)、本開示の範囲はその名称を付けた化合物の製薬上許容し得る塩、エステル、アミド、または代謝物を包含すると理解される。例えば、本明細書の実施形態のいずれかにおいて、ナルトレキソンの活性代謝物(例えば、6-ナルトレキソール)は、ナルトレキソンと共に、またはその代わりに用いることができる。本明細書の実施形態のいずれかにおいて、S,S-ヒドロキシブプロピオン(すなわち、ラダファキシン)などのブプロピオンの活性代謝物は、ブプロピオンと共に組み合わせて、またはその代わりに用いることができる。

30

【0071】

本明細書で用いられる用語「持続放出」は、当業者によって理解される通り、その通常の意味を有し、かくして、非限定例として、長時間にわたる剤形からの薬物の制御された放出を含む。例えば、いくつかの実施形態においては、持続放出剤形は、同等の即時放出形態のものよりも遅い放出速度を有するもの、例えば、即時放出剤形の放出速度の80%未満のものである。

【0072】

参照標準として使用するのに適した即放性ナルトレキソン製剤は、REVIA(登録商標)の商標のナルトレキソン塩酸塩またはその等価物として広範に市販されている即放性ナルトレキソン製剤である。参照標準として使用するのに適した即放性ブプロピオン製剤は、WELLBUTRIN(登録商標)の商標またはその等価物として広範に市販されている即放性ブプロピオン製剤である。米国政府は、処方薬を標識することができる様式を規制し、かくして、REVIA(登録商標)ブランドの塩酸ナルトレキソンおよびWELLBUTRIN(登録商標)ブランドのブプロピオンに対する本明細書における参照は、当業者にとって周知の、固定された、および明確な意味を有する。

40

【0073】

用語「経口剤形」は、本明細書中で使用する場合、当業者が理解するようなその通常的意味を有し、非限定的例を挙げれば、薬物または薬物群のヒトに投与できる形態の製剤、

50

例えば、丸剤、錠剤、裸錠(core)、カプセル剤、キャプレッツ、散剤(loose powder)、溶液剤、および坐剤がある。

【0074】

用語、体重増加を「軽減する」または体重増加の「軽減」は、本明細書中で使用する場合、例えば、薬物の投与または生活活動の変化に付随する体重増加量の抑制または減少を包含する。一部の実施形態において、体重増加の軽減は、ナルトレキソンまたはブプロピオンの一方のみを投与するか、あるいはどちらも投与しない場合に典型的に経験する体重増加量に対比して測定される。

【0075】

本明細書で用いられる、体重減少の用語「促進」は、治療期間の少なくとも一部について、基準体重と比較して体重減少を引き起こすことを含む。これは、最初はいくらか体重が増加するが、治療過程の間に、治療を開始する前の基準と比較して体重が減少する個体、ならびに治療期間の終わりまでに失われた体重の一部または全部を再獲得する個体を含む。好ましい実施形態においては、治療期間の終わりに、個体は基準と比較して体重が減少している。好ましい実施形態においては、ナルトレキソンおよびブプロピオンを投与された患者における体重増加の軽減または体重減少の促進は、ナルトレキソンまたはブプロピオンのいずれも投与しない場合またはその一方のみを投与する場合よりも多く、より好ましくは、2つの化合物を投与する際の少なくとも付加効果であるか、または付加効果もしくは相乗効果よりも良好である。

10

【0076】

本明細書に記載のいずれの実施形態においても、治療方法は、スイス型の使用クレームなどの使用クレームを選択肢として内含することができる。例えば、組成物を用いて過体重または肥満を治療する方法は、過体重もしくは肥満の治療のための薬剤の製造における組成物の使用、または過体重もしくは肥満の治療のための組成物の使用を選択的に伴ってもよい。

20

【0077】

当業者であれば、本発明の精神から逸脱することなく、多くの様々な改変を加えることができることを理解できる。従って、本明細書に開示された本発明の実施形態は例示に過ぎず、本発明の範囲を限定することを意図するものではないことが明確に理解されるべきである。本明細書に記載の参考文献は全て、本明細書で考察される材料に関して、およびその全体が参照により組込まれる。

30

【0078】

(実施例)

以下の実施例は、非限定的なものであり、本発明の様々な態様を単に代表するものである。

【0079】

実施例1に、徐放性(SR)のナルトレキソン/徐放性ブプロピオンでの治療は、心血管のリスク因子を有する過体重および肥満の対象において、重要な有害心血管事象(MACE)の発生を増加させないか、減少させることを立証する臨床試験のためのプロトコールを要約する。

40

【0080】

【表3A】

実施例1
標題 徐放性(SR)ナルトレキソン/徐放性ブロピオノンを受け入れ、心血管リスク因子を有する過体重および肥満の対象における重大で有害な心血管事象(MACE)の発生を評価する多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験
主目標 <ul style="list-style-type: none"> • 32mg の徐放性(SR)ナルトレキソン/360mg の徐放性ブロピオノン(NB32)は、過体重および肥満の対象における心血管疾患死、非致死性心筋梗塞または非致死性脳卒中として定義される MACE の発生を、プラセボと比較して、より増大させることがないことを、またはより低減することを立証する。
副次目標 <ul style="list-style-type: none"> • NB32 が、過体重および肥満の対象における心血管疾患死、入院を必要とする非致死性心筋梗塞または非致死性脳卒中、または非致死性不安定狭心症の発生を、プラセボと比較して、より増大させることがないことを、またはより低減することを立証する。 • NB32 が、過体重および肥満の対象における主目標の構成要素のそれぞれの発生を、プラセボに比較して、より増大させることがないことを、またはより低減することを立証する。
その他の目標 <ul style="list-style-type: none"> • NB32 が、 <ul style="list-style-type: none"> ◦すべての原因での死亡の発生 ◦入院を必要とする不安定狭心症の発生 ◦冠動脈血管再生処置の発生 ◦体重の変化 ◦収縮期および拡張期血圧の変化を、プラセボに比較して、より増大させることがないことを、またはより低減することを立証する。
試験デザイン <ul style="list-style-type: none"> • この試験は、有害な心血管アウトカムのリスクが増大しており NB32 を受け入れている過体重または肥満の対象における MACE の発生を測定する、多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。 • ほぼ 9,880 名の対象が、低用量の NB での治療に十分には耐えられない対象を、またはコンプライアンスを欠くその他の特徴的前兆を示す対象を同定するための二重盲検での導入期間に登録される。導入期間の開始時点で、対象は、1:1 の比率で、2 種の治療配列:試験用有効薬剤(1 日 1 錠)を 1 週間、それに続いてプラセボ(1 日 1 錠)を 1 週間、あるいはプラセボを 1 週間、それに続いて試験用有効薬剤を 1 週間のうちの一方に無作為に割り当てられる。適格対象は、統計で、NB32 またはプラセボのいずれかでの治療に 1:1 の比率で無作為化される。無作為化された治療の継続期間(または早期に試験薬剤を中止する者では対象追跡調査期間)は、ほとんどの対象にとって 2~4 年であると推定される。 • 対象の登録は、2 段階で行うことができ、ほぼ 6,850 名の対象が、中間的解析のために無作為化された対象における十分な事象の蓄積を支援するため登録され、統計でほぼ 3,030 名の対象が試験を完了するために登録される。双方の登録段階からの無作為化された対象における事象は、最終解析を支援する。導入期間中の離脱率が予想より大きいなら、さらなる対象を補充することができる。 • 試験はほぼ 300 施設で実施される。

10

20

30

40

【表3B】

- 試験は、3つの期間からなる:

1)スクリーニング期間(来診1の時点で開始、インフォームドコンセントで選抜):導入期間における試験薬剤の初回投与に先立って適格性を検証するために最長で2週間

2)導入期間(2週目の来診2の時点で開始):対象が、2種の配列:試験用有効薬剤(8mgの徐放性(SR)ナルトレキソン/90mgの徐放性ブロピオン[NB]を1日1回1週間、それに続いてプラセボを1日1回1週間、あるいはプラセボを1週間、それに続いて試験用有効薬剤を1週間のうちの一方による治療を受ける、二重盲検での2週間。対象は、導入期間のために、中央に集められる対話(Interactive Voice)システムまたはウェブ応答(Web Response)システム(IVRS/IWRS)を使用してNBまたはプラセボに無作為に割り振られる。対象は、また、この2週間の導入期間中、食事摂取情報を毎日記録するように要求される。治療を無作為化するため、食物日誌の規則的使用(例えば、14日中で最低でも10日の参加が記録される)および試験薬剤へのコンプライアンス(例えば、14日中で10日の丸剤服用)が要求される。試験薬剤での治療を中止する対象、または導入期間中にMACE事象の疑いを有した対象は、治療を無作為化するのに、または後に続く試験手続きに参加するのに適格でない。

3)治療期間(来診3の1日目の時点で開始):導入期間を完了し、組み入れ/除外基準を満足した対象が、試験用有効薬剤またはプラセボを受け入れる、二重盲検、無作為化期間。治療期間は、来診3(1日目)の時点での無作為化で始まる。無作為化された治療への割り振りは、中央に集められるIVRS/IWRSによる。各施設は、唯一の番号によって同定され、各対象は、割り当てられた唯一の識別名を有する。

a)来診6(16週目)の時点で、ベースラインでの観察に比較した体重減少および血圧変化の評価が行われる。16週間の時点での、目標体重減少は5%以上、期待される体重減少は少なくとも2%以上である。もし、対象が、体重の少なくとも2%を減らしていないか、10mmHg以上の(例えば、2回またはそれ以上の来診時に)持続的な(収縮期または拡張期)血圧の増加を経験しているなら、対象は、16週目に時点で試験薬剤から離脱すべきである。治験責任医師が、血圧測定値の上昇が仮性であると疑ったら、測定値の上昇が4週間以内に確認されるまで、対象を離脱させるべきでない。

b)すべての対象は、前に詳述したようなウェブをベースにした包括的体重管理プログラムに参加する。対象は、彼らが試験薬剤を服用しているどうかにかかわりなく試験手続きの完了まで体重管理プログラムに参加する。

c)来診7(26週目)以降の来診間に、対象は、隔月毎に、インターネットまたは電話をベースにしたデータ収集システムを使用して、コンプライアンスおよび入院(潜在的MACEまたは重度の有害事象[SAE])に関係する特定の質問に答えることを求められる。

d)早期に試験薬剤を中止するすべての無作為化された対象は、治療終了来診の手続きを完了し、MACEデータを収集するため、残りの試験の間も試験に参加することを継続する。対象は、予定された時点で試験施設に来診すること、および彼らがもはや試験薬剤を服用しなくても、来診7(26週目)以降の来診間に隔月毎にインターネットまたは電話をベースにしたデータ収集を完了することを求められる。

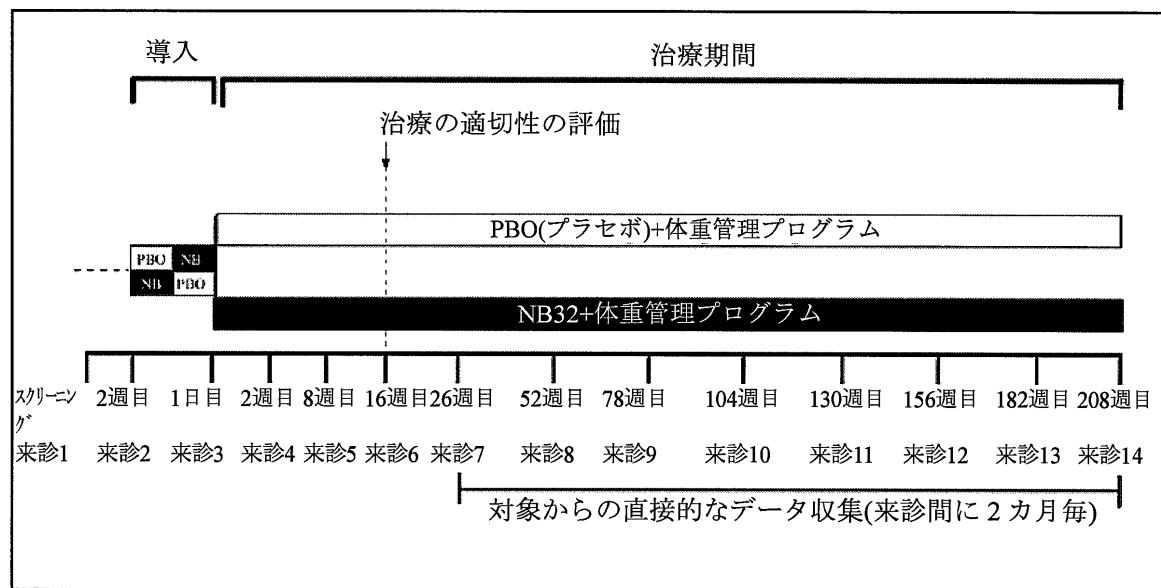
10

20

30

40

【表3C】

**試験集団**

有害な心血管アウトカムのリスクが増大している過体重および肥満の対象は、この試験に参加するのに適格である。ほぼ 9,880 名の対象が、二重盲検での導入期間に登録され、その中から、9,190 名が二重盲検での治療期間に無作為化されると予想される(すなわち、対象のほぼ 7%が、導入期間中に試験を中止すると思われる)。

組み入れ基準

対象は、この試験に参加するのに適格であるために、次の組み入れ基準のすべてを満たさなければならない。

1. 年齢 50 歳以上(女性)または 45 歳以上(男性)
2. ボディマスインデックス(BMI)が $27\text{kg}/\text{m}^2$ 以上 $50\text{kg}/\text{m}^2$ 以下
3. 腹囲が 88cm 以上(女性)または 102cm 以上(男性)
4. 有害な心血管アウトカムのリスクが増大している:すなわち
 - a.次の中の少なくとも 1 つを伴う心血管疾患(心血管疾患の診断または高い確度が確認された):
 - ・スクリーニングの 3 カ月前より以前に記録された心筋梗塞の病歴
 - ・冠動脈血管再生(すなわち、冠動脈バイパス移植手術、ステント留置、経皮経管冠動脈血管形成、またはレーザー/アテローム切除)の病歴
 - ・頸動脈または末梢血管再生(すなわち、頸動脈内膜切除、下肢アテローム硬化性疾患のアテローム切除、腹部大動脈瘤の修復、大腿または膝窩バイパス)の病歴
 - ・段階的運動負荷試験(GXT)または陽性心臓画像研究に基づく虚血性変化(安静時 ECG)、ECG 変化を伴う狭心症
 - ・2 年前以内の 0.9 未満の足関節上腕血圧指数(単純な触診で評価して)
 - ・2 年前以内の冠動脈、頸動脈または下肢動脈の 50%以上の狭窄;ならびに/または b.次の中の少なくとも 2 つを伴う 2 型糖尿病:
 - ・高血圧(薬物療法で、または薬物療法なしで $145/95\text{mmHg}$ 未満にコントロールされた)
 - ・薬物療法を必要とする脂質異常症
 - ・12 カ月前以内に記録された低 HDL コolestrol(女性で 50mg/dL 未満、男性で 40mg/dL 未満)
 - ・現タバコ喫煙者。

10

20

30

40

50

【表3D】

心血管疾患有する対象の無作為化は、試験薬剤に無作為化されたすべての対象のほぼ 30%であることを目標にする。45 歳以上 50 歳未満の男性の無作為化は、試験薬剤に無作為化された全男性の対象のほぼ 25%であることを目標にし、50 歳以上 55 歳未満の女性の無作為化は、試験薬剤に無作為化された全女性の対象のほぼ 25%であることを目標にする。データモニタリング委員会(DMC)は、試験実施中に、事象が蓄積されるにつれて、実際に観察される事象の比率および試験集団の全般的分布に基づいて、これらの割合またはその他の登録基準を調整することを促すことができる。

除外基準

1. スクリーニング前の 3 カ月以内の心筋梗塞
2. カナダ心臓血管学会の重症度分類による III 度または IV 度の狭心症(表 3)
3. 脳血管性疾患(脳卒中)の臨床病歴
4. 洞性頻脈以外の頻脈性不整脈の病歴
5. 抗高血圧薬での治療にもかかわらず 145/95mmHg 以上である血圧
6. スクリーニング前の 3 カ月以内の不安定体重(例えば、3%を超える体重増減)
7. 計画された肥満外科手術、心臓手術または冠動脈血管形成
8. 30mL/分未満の予測 GFR で定義される重症腎障害
9. 肝不全の臨床病歴または正常上限(ULN)の 3 倍を超えると記録された ALT または AST
10. HIV または肝炎への既知の感染
11. オピオイドの長期使用またはオピオイドスクリーニング陽性
12. スクリーニング前の 6 カ月以内の最近の薬物またはアルコール乱用または依存(ニコチン依存を除く)
13. 痙攣(熱性痙攣を含む)、頭蓋外傷、または対象を痙攣にかかりやすくするその他の状態の病歴
14. 躁病の病歴、または能動性精神病、活動性過食または神経性食欲不振(むちや食い障害を除外しない)であるとの最近の診断
15. 治験責任医師の判断に基づく自殺企画のリスクがある
16. 抑うつ症の新たな開始または症状の急性憎悪を含む急性抑うつ性疾病(抑うつ症に対する長期治療により安定である対象は除外されない)
17. 平均余命が 4 年未満と予想される任意の状態(例えば、鬱血性心不全 NYHA クラス 3 または 4;表 4)
18. 非黒色腫皮膚がんまたは手術的に治療された頸部がんを除いた 5 年前以内の悪性腫瘍の病歴
19. その他のブロピオノンまたはナルトレキソン含有製品の最近の使用
20. ナルトレキソンまたはブロピオノンに対する過敏性または非耐性の病歴
21. スクリーニング前の 14 日以内のモノアミンオキシダーゼ阻害薬の使用
22. スクリーニング前の 30 日以内の任意の治験薬、デバイス、または処理の使用
23. 妊娠または授乳中の女性、最近、妊娠する努力をしている女性、または出産の潜在能力があり、かつ受胎調節の実践に同意しない女性(1 年以内に月経周期を有した閉経期前後の女性を含む)
24. ブロードバンドインターネットに常にアクセスできる能力がないこと
25. 治験依頼者または試験施設による雇用、あるいは試験に登録されたもう一人との同居

10

20

30

40

【0084】

【表3E】

試験薬剤

- 試験薬剤(NB およびプラセボ)は錠剤として提供される。各有効錠剤は、8mg の徐放性(SR)ナルトレキソン/90mg の徐放性ブプロピオノンを含む(8/90)。すべての錠剤は、プラセボを含め、区別不能性を維持するために同じ外観である。用量の段階的増量が、治療期間の最初の4週間に下表に示すよう行われる。
- 投与経路:経口。用量を、食物と共に、または食物なしで服用することができる。

投与スケジュール	導入期間		治療期間			
	2週目	1週目	1週目 (1~7日目)	2週目 (8~14日目)	3週目 (15~21日目)	4週目(試験終了まで)
1日当たり全用量*	8/90 NB	8/90 NB	8/90 NB	16/180 NB	24/270 NB	32/360 NB
朝	1tab の NB または PBO	1tab の PBO または NB	1tab の NB または PBO	1tab の NB または PBO	2tab の NB または PBO	2tab の NB または PBO
夕	--	--	--	1tab の NB または PBO	1tab の NB または PBO	2tab の NB または PBO

*示した投与量は、徐放性(SR)ナルトレキソン/徐放性ブプロピオノン(NB)の用量であり:tab=錠剤、PBO=プラセボである。

試験手順

試験手順のスケジュール(付表1)を参照されたい。

有害事象の収集

試験の導入期間および無作為化された治療期間中に発生する潜在的心血管事象は、収集され、MACE の評価項目の定義を満たす事象を同定するために独立の臨床評価項目判定委員会(CEC)による判定にかけられる。この試験で評価項目事象として指定される死亡および潜在的心血管事象は、CFR(米国連邦規則)第 21 条 312.32(c)(5)に従って通常的に発行される規制的報告要件から免除される。施設での試験行為に関連するすべての当事者は、このような事象を有する対象に対する治療割り当てに関して区別不能のままである。第 3 相 NB プログラム、および NB の双方の個々の成分に関する広範な臨床経験の両方からの十分に確立された一般的安全性プロフィールと調和して、定型的な安全性データの収集は、試験薬剤の中止および SAE につながる有害事象に限定される。子宮内暴露および妊娠アウトカムのいずれかに関する情報も収集される。安全性データは、独立の DMC によって、現行の基準で検討される。

統計解析

主要評価項目:

- 治療期間での無作為化から、心血管疾患死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中として定義される MACE の最初に確認された発生までの時間。

解析集団およびデータの考察

- 登録集団: 導入期間中に試験薬剤の少なくとも 1 用量を服用する対象。この集団から得たデータは、どの統計解析でも使用されない。
- Intent-to treat(ITT)集団: 治療期間に無作為化され、試験薬剤を配布される対象。治療期間における無作為化後のすべてのデータは、この集団に関する統計解析に含められる。ITT 集団は、主要評価項目およびすべての副次評価項目のための主要解析集団である。

10

20

30

40

【表3F】

- プロトコール集団: 治療期間中に試験プロトコールに従って少なくとも1用量の試験薬剤を服用するITT対象。対象の治療期間中の最後に確認された投与日までに、およびその後の30日間を含めて観察されたデータ値[実施の治療に基づく(on-treatment)データと呼ばれる]は、Per Protocol集団のためのすべての解析に含められ、一方、このウィンドー外のデータ値は除外される。Per Protocol集団は、感度解析に使用される。

主要評価項目に関する仮説および検定手順

主要評価項目に関して、次の3つの帰無仮説を検定する

- H01: プラセボに比較した NB32 のハザード比は 2.0 以上である
- H02: プラセボに比較した NB32 のハザード比は 1.4 以上である
- H03: プラセボに比較した NB32 のハザード比は 1.0 以上である(優越性に関する検定)

10

第1種過誤率を片側で $\alpha=0.025$ のレベルにコントロールするため、逐次検定法を使用する。

該検定法は、下記で説明され、判定により確認された MACE に基づく。

- 少なくとも 87 の事象を蓄積する。
- すべての α を使用して 2.0 の非劣性(NI)マージンを棄却するための解析を実施する(H01を検定)。
- 2.0 の NI マージンが満たされないなら、試験を中止すべきである。根底にある真のハザード比が 1 に等しいなら、この検定に関してやはり非劣性をもたらす好ましさが最も小さいハザード比の点推定値は、1.314 であることに留意されたい。
- 2.0 の NI マージンが満たされるなら、すべての α が戻され; 試験は、試験終了の時点で 1.4 の NI マージンを棄却するために、少なくとも 371 の事象まで続行する。(H02 を検定)。
- 1.4 の NI マージンを棄却する最終解析は、それが 1.4 の NI マージンに対する最初の解析であるので、すべての α を使用し、調整なしで実施される。87 の事象での最初の解析は、1.4 の NI マージンを棄却するのに使用されず、それゆえ、この解析と 2.0 の NI マージンに対する解析との間で、多重性コントロールを必要としない。根底にある真のハザード比が 1 に等しいなら、この検定に関してやはり非劣性をもたらす好ましさが最も小さいハザード比の点推定値は、1.142 であることに留意されたい。
- H02 が成功裡に棄却されるなら、解析は、すべての α を使用して H03 を検定するために続行する。これは、優越性に関するゲート試験である。

20

30

NI マージンの選択:

1.0~1.5% のバックグラウンド MACE 年率を有する試験集団において:

- 2.0 の前以て認められた NI マージンは 1.0~1.5% の絶対リスク差を有する 1,000 名の対象-年につき 10~15 を超えるさらなる事象を棄却することに相当する。
- 1.4 の承認後 NI マージンは、0.4~0.6% の絶対リスク差を有する 1,000 名の対象-年につき 4~6 を超えるさらなる事象を棄却することに相当する。

40

副次評価項目:

- 治療期間での無作為化から、心血管疾患死、入院を必要とする非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、または非致死性不安定狭心症の最初に確認された発生までの時間
- 治療期間での無作為化から、心血管疾患死(致死性心筋梗塞、致死性脳卒中を含む)の確認された発生までの時間
- 治療期間での無作為化から、心筋梗塞(非致死性または致死性)の最初に確認された発生までの時間

【表3G】

<ul style="list-style-type: none"> 治療期間での無作為化から、脳卒中(非致死性または致死性)の最初に確認された発生までの時間 <p>その他の評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療期間での無作為化から、確認された任意原因での死亡の発生までの時間 治療期間での無作為化から、最初に確認された入院を必要とする不安定狭心症(非致死性または致死性)の発生までの時間 治療期間での無作為化から、冠動脈血管再生処置の最初の発生までの時間 ベースラインから 52 週目までの体重のパーセント変化 52 週目の時点でのベースラインから 10%以上の体重低下を達成した対象の比率 ベースライから 52 週目までの血圧変化 	10
<p>サンプルサイズ:</p> <p>次の仮定が、主要解析集団(ITT)における主要仮説に関して 1.4 の NI マージンに対する最終解析に必要とされる確認された MACE 数を決めるために使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効薬剤の対照に対する根底にあるハザード比:1 NI マージン:1.4 片側 $\alpha=0.025$ ハザード比に関する片側 97.5%の信頼区間の上限が、前以て指定した NI マージン未満に入ることを確立するために、最終解析で少なくとも 90%の検定力。 	20
<p>これらの仮定下で、試験は 371 の事象を必要とする。同様に、87 の事象は、2.0 の NI マージンに関して 90%の検定力を提供する。</p> <p>ITT 集団のためのサンプルサイズを推定するために、上に挙げたものに加えて次の仮定を使用する。これらの仮定は、サンプルサイズを計算することを可能にするのに必要である。しかし、これは事象で推進される試験であるので、試験のための検定力は、対象数よりもむしろ MACE 数に基づく。以下で使用される仮定は、最終解析の 1 つの段階で無作為化される対象の單一コホートを代表し、対象の 1 つを超えるの段階への登録などの潜在的変更を組み込まない。したがって、実際のサンプルサイズは、事象の実際の蓄積に応じてこのプロトコール中で提供されるサンプルサイズの計算と異なることもある。</p> <ul style="list-style-type: none"> 補充期間:1.5 年 1:1 の無作為化 対象の最長追跡調査期間:4 年 追跡調査脱落(LTFU)率:0.012 の年率 LTFU 主要 MACE 評価項目の年率事象率:対象群で 1.5% 	30
<p>これらの仮定下で、試験は、治療群当たり N=3,955 の対象を必要とする。しかし、計画された対象数は、事象率、新人補充、および滞留率、および根底にあるハザード比の仮定からの小さく逸脱した場合における、十分な事象数の蓄積を可能にするために、治療群につき N=4,593 である。</p>	40

【0087】

【表3H】

事象で推進されるこの試験は、少なくとも 371 の MACE が確認された場合に中断される。確認された MACE の 371 の蓄積は、ITT 集団において 1.4 の NI マージンでの主要解析のために 90%の検定力を提供する(H02)。根底にある真のハザード比が 1 に等しい場合、H02 に関するなお非劣性の結果をもたらす好ましさの最も小さいハザード比は 1.142 である。この事象数および試験薬剤から予想される離脱率で、Per Protocol 集団におけるハザード比の推定値が、根底にある真のハザード比が 1 に等しいと仮定して、1.142 未満である高い確率を提供するのに十分な数の、実際の治療に基づいて確認された MACE が存在する。

同様に、2.0 の NI マージンを使用する解析において、少なくとも 87 の確認された MACE の蓄積は、根底にある真のハザード比が 1 に等しい場合に、1.314 である H01 に関するなお非劣性結果をもたらすことのできる好ましさが最も小さいハザード比を有する ITT 集団で 90%の検定力を提供する。Per Protocol 集団におけるハザード比の推定値が、根底にある真のハザード比が 1 に等しいと仮定して、1.314 未満である高い確率を提供するのに十分な数の、実際の治療に基づいて確認された MACE が存在する。

【0088】

【表4A】

付表1：試験手続きのスケジュール		治療							
期間	スクリーニング	導入	来診3 (1日目) (ベースライン)	来診4 (2週目) (ベースラン)	来診5 (8週目)	来診6 (16週目)	来診7～13 (26、52、78、 104、130、156、 182週目)	来診14 (208週 目、試験 終了) ⁵	治療終了時 遠隔連絡 ⁷ 来診 ⁶
インフォームドコンセント	X								
適合性基準	X	X	X(実験室)						
人口統計	X								
医療履歴	X								
身長	X								
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X
腹囲	X								
バイタルサイン(血 圧および心拍数)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬剤	X						X ¹	X	X
妊娠検査(尿) ²	X								
薬物スクリーニング (尿)		X							
化学物質、血液、尿 検査、脂質、 HbA1C、hsCRP		X							
心電図		X							
登録および導入時無 作為化		X							

【0089】

【表4B】

試験訓練	X	X	X				X ³		
試験薬剤の評価および食物日誌へのコンプライアンス		X							
治療時無作為化		X							
MACE		X	X	X	X	X	X	X	X
中止につながる SAE、AE、妊娠		X	X	X	X	X	X	X	X
体重管理プログラム									
治療継続のための評価					X				
試験薬剤の配布/返却 ⁴	X	X		X	X	X	X	X	X
試験薬剤へのコンプライアンス		X	X	X	X	X	X	X	X

来診3(1日目)での来診ウインドー=3日、ベースライン後の来診ウインドー=3日、来診4=1週間、来診5および6=2週間

¹ 来診8、10および12についてのみ

² 出産可能性のある女性(1年以内に月経期間を有した閉経期前後の女性を含む)のみ

³ 来診7の訓練は、遠隔インターネットまたは電話連絡手続きに焦点を当てる

⁴ 来診2は配布のみ、来診14は試験終了の来診、治療終了来診は返却のみ

⁵ 治療終了来診で対象は試験薬剤を返却しないか、コンプライアンスを有するか、来診14の試験終了来診で記録された併用薬剤を有する

⁶ 208週目前に試験薬剤を中心としたアセメントのために施設に戻ることを求める

で彼らの残りの来診に戻ることを求める

⁷ 来診7の後、および残りの試験の間、コンプライアンスを可能にする特定の質問および入院の発生を、インターネットまたは電話をベースにしたデータ収集システムを介して来診間の2カ月毎に回答する。入院情報は潜在的なMACEまたはSAEを同定するのに使用される

【0090】

実施例2に、過体重および肥満の対象における、ライフスタイルへの包括的介入(CLI)プログラムと一緒にした徐放性ナルトレキソン/徐放性ブプロピオンの体重および心血管の危険因子に対する有益な効果を、ライフスタイルへの最低限の介入プログラムと比較して立証する臨床研究のためのプロトコールを要約する。

【0091】

【表5A】

実施例2	
標題	過体重および肥満の対象における、徐放性(SR)のナルトレキソン/徐放性ブプロピオンの体重および心血管リスク因子に対する効果を評価する、多施設、無作為化、オープンラベル、プラセボ対照での、使用法に関する試験
主目標	<ul style="list-style-type: none"> 脂質異常症および/またはコントロールされた高血圧を伴う過体重、あるいは肥満である対象における、32mg の徐放性(SR)ナルトレキソン/360mg の徐放性ブプロピオン(NB32)の包括的ライフスタイル介入(CLI)プログラムと一緒にした臨床での意図的使用法の 26 週目の時点での体重に対する効果を、通常のケア(最低限のライフスタイル介入プログラム)と比較して評価すること
副次目標	<ul style="list-style-type: none"> NB+CLI の <ul style="list-style-type: none"> 26 週目の時点でベースライン体重の少なくとも 5%、10% および 15% の体重減少を達成している対象の割合 26 週目の時点での心血管リスク因子(腹囲および脂質)の変化 26 週目の時点でのバイタルサイン(収縮期および拡張期血圧および心拍数)の変化 26 週目の時点でのグルコース代謝(絶食時グルコース、インスリン、および恒常性モデル評価-インスリン抵抗性[HOMA-IR])の測定値の変化 26 週目の時点で摂食行動(むちや食い尺度[BES])、性機能(アリゾナ性経験[ASEX]尺度)、および体重が関連する生活の質(生活の質に対する体重の影響-軽い質問[IWQOL-Lite])について患者が報告する計測値の変化、に対する効果を通常のケアと比較して評価すること
付加的目標	<ul style="list-style-type: none"> NB+CLI のベースラインからベースライン後 20 週目の来診までの体重変化に対する効果を通常のケアと比較して評価すること 16 週目の時点で NB+CLI の摂食行動、性機能、および体重が関連する生活の質の患者が報告する計測値の変化に対する効果を、通常のケアと比較して評価すること NB+CLI の体重、心血管リスク因子、バイタルサイン、およびグルコース代謝に対するより長い期間(26 週を超える)の効果を評価すること
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> この試験は、販売承認後の意図した使用に一致した方式で使用される NB の体重および心血管リスク因子に対する効果を、通常のケアの効果と比較して評価するための、脂質異常症および/またはコントロールされた高血圧症を伴う過体重である、または肥満である対象における、第 3b 相の多施設無作為化オープンラベル対照試験である。 少なくとも 198 から 242 名までの対象を、NB または通常のケアに 1.75:1 の比率で、米国内のほぼ 15 施設にわたって無作為に割り振った。NB を受け入れるように無作為化された対象は、目標設定および追跡ツールを備えた漸進的な栄養および運動プログラムを含むインターネットをベースにした CLI プログラムにも参加する。通常のケアを受け入れるように無作為化された対象は、試験施設の職員からの定期的な教育/助言からなる最小限のライフスタイル介入プログラムに参加する。26 週後に、すべての対象が、NB および CLI を 78 週目まで受け入れる。 試験は 3 つの期間からなる: <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング期間(来診 1 の時点で始まる):無作為化の前に適格性を検証するために最長で 2 週間

【0092】

【表5B】

2)コントロールされた治療期間(来診 2[1 日目]～来診 8[26 週目]):組み入れ/除外基準を満足する対象が、試験用有効薬剤(NB)および CLI または通常のケア(試験薬剤なし、最低限のライフスタイル介入プログラム)を受け入れるオープンラベル期間。対象は、中央にを集められる対話システムまたはウェブ応答システム(IVRS/IWRS)を使用して彼らの治療群に無作為に割り振られる。

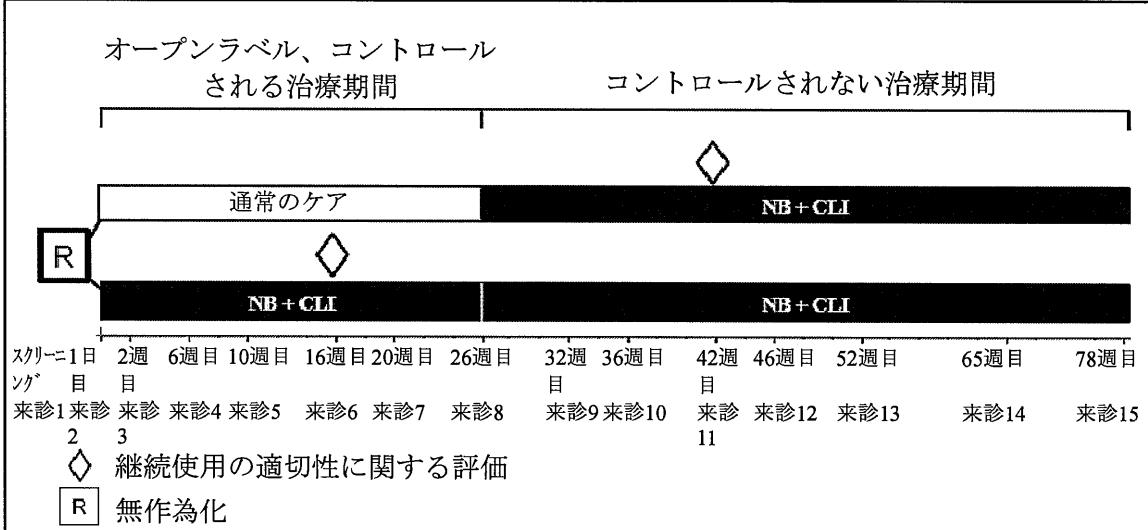
- a) 完全参加から離脱するいずれの治療群の対象も、予定された試験手続きを継続しないが、彼らの体重を測定するために 26、52 および 78 週目に試験施設に戻るように指示される NB に無作為化され完全参加から離脱する対象は、また、試験薬剤を中止するが、試験の残り期間中 CLI プログラムへの参加を継続することを許される。

b) 来診 6(16 週目)の時点で、NB に無作為化された対象に関してベースラインでの観察に比較した体重減少および血圧変化の評価がなされる。NB で治療された対象は、もし、

 - 彼らが、彼らのベースライン体重の少なくとも 5% の体重減少がない
 - 彼らが、10mmHg 以上の維持された(すなわち、来診 5[10 週目]および来診 6[16 週目])血圧(収縮期または拡張期)の増加を経験しているなら、16 週目の時点で完全参加から離脱すべきである。

3)コントロールされない治療期間(来診 8[26 週目]～来診 15[78 週目]):オープンラベルの治療期間。

- a)初めに NB に無作為化され、なお指示通りに NB を服用している対象は、彼らの試験薬剤を継続し、かつ CLI プログラムへ参加し続ける。
 - b)初めに通常のケアに無作為化された対象は、26 週目の時点で CLI と一緒にした NB に切り替わる。NB および CLI に切り替わる対象は、試験の 26 週間目以降のみ、初めに NB および CLI に無作為化された対象と同じ療法での継続に関して、同一の NB 投与スケジュール、CLI カリキュラム、および体重減少および血圧変化の評価に従う。
 - c)完全参加から離脱する対象は、計画された試験手順を継続しないが、彼らの体重を測定するために 52 週目(該当するなら)および 78 週目に試験施設に戻るよう指示される。完全参加から離脱する対象は、試験薬剤も中止するが、試験の残り期間中、CLI プログラムへの参加を継続することを許される。



【表 5 C】

試験集団

最小で 198 から 242 名までの参加適格性のある過体重または肥満の対象は、試験で無作為化される。

組み入れ基準

対象は、この試験に参加するのに適格であるためには、次の組み入れ基準のすべてを満たさなければならない。

1. 両端を含めて 18~60 歳の女性または男性の対象
2. 合併症のない肥満を伴う対象では 30 以上 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 以下のボディマスインデックス (BMI)、ならびに過体重または肥満であり、かつ脂質異常症および/またはコントロールされた高血圧症を有する対象では 27 以上 $45\text{kg}/\text{m}^2$ 以下の BMI

除外基準

次の除外基準のいずれかを満たす対象は、この試験に参加する適格性がない。

1. 1 型または 2 型糖尿病診断の病歴
2. スクリーニング(来診 1)前の 6 カ月以内の心筋梗塞
3. カナダ心臓血管学会の重症度分類による III 度または IV 度の狭心症(表 3)
4. 虚血性および出血性脳卒中を含む大型血管皮質脳卒中(すなわち、一過性虚血発作を除外しない)の臨床病歴
5. スクリーニング(来診 1)または無作為化(来診 2)の時点で $145/95\text{mmHg}$ 以上の血圧
6. スクリーニング(来診 1)前の 4 週間以内での脂質低下薬の投与の開始または変更
7. 痙攣、頭蓋外傷、過食、食欲不振、または対象を痙攣にかかりやすくするその他の状態の病歴(最近の 20 年以内)
8. スクリーニング(来診 1)前の 3 カ月以内の体重不安定(すなわち、3%を超える体重の増減)
9. スクリーニング(来診 1)前の 1 カ月以内の体重減少を意図した処方薬または OTC 薬の使用、あるいは体重減少プログラムへの参加
10. 肥満に対して計画された手術またはデバイスでの介入(例えば、胃緊縛)
11. $30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満の予測糸球体濾過速度(GFR)で定義される重症腎障害の最近の病歴
12. 肝不全臨床病歴、あるいはスクリーニング(来診 1)の時点で正常上限(ULN)の 3 倍を超えて最近記録されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)またはアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)
13. スクリーニング(来診 1)の時点で $126\text{mg}/\text{dL}$ 以上の絶食時グルコースまたは $400\text{mg}/\text{dL}$ 以上の絶食時トリグリセリド
14. HIV または肝炎への既知の感染(過去に肝炎 B または C へ感染した対象では、検出可能なウイルスの不在に関する文書が要求される)
15. オピオイドの長期使用またはスクリーニング(来診 1)時点でのオピオイドスクリーニング陽性
16. スクリーニング(来診 1)前の 6 カ月以内の薬物またはアルコール乱用または依存、あるいは尿中薬物スクリーニング陽性
17. スクリーニング(来診 1)前の 6 カ月以内の吸入タバコ製品(紙巻、葉巻、パイプタバコなど)、嗜みタバコまたは嗅ぎタバコの規則的使用(1 日に平均で少なくとも 1 箱)、あるいはニコチン置換製品の使用
18. 躁病の病歴、または能動性精神病の最近の診断
19. 治験責任医師の判断に基づく自殺企画のリスク
20. 抑うつ症の新たな開始または症状の急性憎悪を含む急性抑うつ性疾病(抑うつ症に対する長期治療で安定な対象を除かない)

10

20

30

40

50

【表 5 D】

21. その他のプロピオニンもしくはナルトレキソン含有製品の最近の使用、またはナルトレキソンもしくはプロピオニンに対する過敏性または非耐性の病歴
22. スクリーニング(来診 1)前の 14 日以内の抗痙攣薬、ドーパミン作動薬、テオフィリン、もしくは経口コルチコステロイドの最近の使用、またはモノアミンオキシダーゼ阻害薬の使用
23. スクリーニング(来診 1)前の 30 日以内の任意の治験薬、デバイス、または処置の使用
24. 妊娠中または妊娠する努力をしている、現在授乳している、または出産の潜在能力があり(1 年以内に月経周期を有した閉経期前後の女性を含む)、かつ二重障壁法を使用する受胎調節の実践に同意しない女性(女性のみに適用する基準)
25. 治験責任医師の意見中で、試験への参加を禁じるべきである、心電図、理化学試験、血液検査、身体検査、医療履歴、または尿検査に関する臨床上有意な任意の知見
26. 規則的な中強度の運動、例えば、きびきびしたウォーキングを実施する能力がないか、同意しない
27. ブロードバンドインターネットまたは e メール(アナログまたはダイアルアップ方式のアクセスは受理できない)へ毎日アクセスする能力がない
28. 無作為化(来診 2)前の e メールの使用および CLI プログラムへのアクセスに関する試験を完了する能力がない
29. 要求されるすべての試験手順およびスケジュールに応じる能力がない、英語を話し、読む能力がない、あるいは書面でのインフォームドコンセントを提出するのに不同意であるか提出する能力がない
30. 治験依頼者の被雇用者または直近家族、あるいは試験施設の研究スタッフのメンバー、あるいは試験で無作為化された別の個人との同居

試験薬剤

- 試験薬剤(NB)は錠剤として提供される。各錠剤は、8mg の徐放性(SR)ナルトレキソン /90mg の徐放性プロピオニンを含む。用量の段階的增量は、初めに NB に無作為化された対象ではコントロールされる治療期間の最初の 4 週間に、最初に通常のケア群に無作為化された対象ではコントロールされない治療期間の最初の 4 週間に、下表に示すように行われる。
- 投与経路:経口。用量は、食物と共に、または食物なしで服用することができる。錠剤は、全体として嚥下されなければならず、割断または破碎してはならない。

NB 投与スケジュール	第 1 週目	第 2 週目	第 3 週目	4 週目から試験終了まで
朝	1錠の NB	1錠の NB	2錠の NB	2錠の NB
夕	--	1錠の NB	1錠の NB	2錠の NB
ナルトレキソン/プロピオニンの 1 日当たり全用量 (mg)	8/90	16/180	24/270	32/360

双方の治療群の対象は、試験の異なる時点ではあるが、同一の NB 投与スケジュールに従う。NB に無作為化された対象は、1 週目に NB 治療を開始し、通常のケアに無作為化された対象は、26 週目に NB 治療を開始する。

試験手順

試験手順のスケジュール(付表 2)を参照されたい。

【表5E】

統計解析

解析集団の定義:

- ランダム化集団: コントロールされる治療期間への無作為化を受ける対象。
- Intent-to-Treat(ITT)集団: NB および CLI に無作為化され、少なくとも 1 用量の試験薬剤を受け入れる集団、および通常のケアに無作為化され、彼らのベースラインライフスタイル介入プログラムの指示を受け入れる対象。
- 修正 ITT(mITT)集団: 2 週目の試験来診を完了し、ベースライン体重を測定し、かつ少なくとも 1 回のベースライン後体重を測定した ITT 集団に由来する対象。NB および CLI 群に無作為化された対象は、2 週間目の試験来診に試験薬剤を服用しなければならない。
- 26 週目の Per Protocol(PP)集団: プロトコールに従って 26 週目までの試験を完了した ITT 集団に由来する対象。NB および CLI 群に無作為化された対象は、16 週目の時点での療法を継続するために、さらに 26 週目の試験来診時に試験薬剤を取得するためには、体重減少および血圧変化の評価に合格しなければならない。
- 52 週目の Per Protocol(PP)集団: プロトコールに従って 52 週目までの試験(52 週目の時点での試験薬剤で)を完了した 26 週目の PP 集団に由来する対象。通常のケアから NB および CLI に切り替える対象は、42 週目の時点で療法を継続するために、体重減少および血圧変化の評価に合格しなければならない。
- 78 週目の Per Protocol(PP)集団: プロトコールに従って 78 週目までの試験(78 週目の時点での試験薬剤で)を完了した 52 週目の PP 集団に由来する対象。

主効力および安全性解析の集団は、26 週目の PP および ITT 集団である。

10

20

30

40

主要試験評価項目:

- ベースライン(1 日目)から 26 週目までの体重のパーセント変化。

副次試験評価項目

- 26 週目の時点でベースライン体重の少なくとも 5%、10% および 15% の体重減少を達成している対象の割合
- ベースラインから 26 週目までの体重の絶対変化量
- ベースラインから 26 週目までの
 - 腹囲
 - 絶食時トリグリセリド
 - 絶食時 LDL コレステロール
 - 絶食時 HDL コレステロールを含む、心血管リスク因子の変化
- ベースラインから 26 週目までの
 - 収縮期および拡張期血圧
 - 心拍数を含む、バイタルサインの変化
- ベースラインから 26 週目までの
 - 絶食時グルコース
 - 絶食時インスリン
 - HOMA-IR を含む、グルコース代謝測定値の変化
- ベースラインから 26 週目までの
 - 摂食行動(BES)
 - 性機能(ASEX 尺度)
 - 体重に関連する生活の質(IWQOL-Lite)を含む、患者が報告するアウトカムに由来する測定値の変化

50

【表 5 F】

付加的試験評価項目

- ベースライン来診からベースライン後來診(適合するなら 26 週目の前および後)までの、体重、心血管リスク因子、バイタルサイン、グルコース代謝、および患者が報告するアウトカムの変化
- コントロールされない治療期間(26 週目)のベースラインから 26 週目後の来診(とりわけ 52 週目および 78 週目の来診)までの、体重、心血管リスク因子、バイタルサイン、グルコース代謝の変化

サンプルサイズ

サンプルサイズは、26 週目の時点での 26 週目 PP 集団に関する治療群の間の有意差($\alpha=0.05$)を、次の仮定での 2 サンプルの t 検定を使用して検出するための 90%以上の検定力を有するのに必要な対象数を予想することによって計算された:

- 第 3 相 NB 臨床プログラム中で観察される範囲内にある 0.6~0.75 の有効サイズ
- 無作為化と 26 週目との間の完全参加からの全離脱率:NB および CLI では 60%(16 週目の評価による離脱を含む)、および通常のケアでは 30%
- 26 週目の時点での治療群に関する完全参加からの離脱の仮定された差率を説明するための 1.75:1 の無作為化
- 両側 $\alpha=0.05$

これらの仮定の下で、26 週目の PP 集団を含むと予想されるほぼ 80~120 名(治療群につき 39~60 名)の対象について群間の有意差を検出するには、198~242 名の間の無作為化された対象が必要とされる。有効サイズおよび完全参加からの離脱率に関する仮定は、第 3 相 NB 臨床プログラム、および肥満のための通常のケアに適している参照によりその全体で本明細書に組み込まれる科学的刊行物からのデータに基づく(Wadden ら「A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice」 N Eng J Med.2011;365(21):1969~1979;Tsai ら「A primary care intervention for weight loss:results of a randomized controlled pilot study」 Obesity,2010;18(8):1614~1618 参照)。

10

20

30

【0097】

【表 6 A】

付表 2: 実施例 2 に関する試験手順のスケジュール

	スクリーニング	コントロールされる治療期間						
		来診 1 (選抜) ¹	来診 2 (1 日目) (ベース ライン) ¹	来診 3 (2 週目)	来診 4 (6 週目)	来診 5 (10 週目)	来診 6 (16 週 目) ¹	来診 7 (20 週目)
インフォームドコンセント	X							
適格性基準	X	X						
人口統計	X							
医療履歴	X	X						
身長	X							
心電図、身体検査	X							
化学物質、血液、尿検査、薬物スクリーニング(尿)	X							
無作為化		X						
体重、バイタルサイン(血圧、心拍数)	X	X	X	X	X	X	X	X
腹囲		X				X		X
併用薬剤調査	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査(尿) ²	X	X	X	X	X	X	X	X
脂質、グルコース、インスリン ³	X(グルコース、TGのみ)	X				X		X
患者が報告するアウトカム測定値(BES、ASEX、IWQOL-Lite)		X				X		X
SAE に関する質問			X	X	X	X	X	X
最低限のライフスタイル介入(通常のケアのみ)		X			X			
治療継続のための評価(NBのみ)						X		
CLI 参加の調査(NBのみ)		X ⁴	X	X	X	X	X	X ⁵
試験薬剤の配布/返却(NBのみ)		X ⁶		X	X	X	X	X ⁷
試験薬剤へのコンプライアンス(NBのみ)			X	X	X	X	X	X
来診 1(スクリーニング)と来診 2(1 日目:ベースライン)との間の来診ウインドーは最長で 2 週間である。 来診ウインドーは、来診 3 および 4 で 3 日間、来診 5、6、7 および 8 で 1 週間、来診 2 に関して ¹ 対象は、この来診前夜に少なくとも 8 時間絶食して(食物、または水以外の飲料なし)到着しなければならない。対象は、これらの来診(来診 1 を除く)の 1~3 日前の試験施設職員のメンバーからの、来診前に少なくとも 8 時間絶食することを対象に喚起させる電話を受け入れなければならない。 ² 出産可能性のある女性(1 年以内に月経期間を有した閉経期前後の女性を含む)のみ ³ 来診 1 でのグルコースおよびトリグリセリドは、対象の適格性を確認するためである。来診 2 での計測は、ベースライン値を得るためである。 ⁴ 対象は、CLI プログラムに登録予定であり、この来診で指示を受ける。 ⁵ 通常のケアに無作為化され、NB および CLI に切り替えられる対象は、CLI プログラムに登録予定であり、この来診で指示を受ける。 ⁶ この来診では配布のみ ⁷ 通常のケアに無作為化され、NB および CLI に切り替えられる対象は、この来診で試験薬剤を配布される予定である。								

10

20

30

40

【表6B】

	コントロールされない治療期間							完全 参加 来診 の終 了
	来診 9 (32 週目)	来診 10 (36 週目)	来診 11 (42 週 目) ¹	来診 12 (46 週目)	来診 13 (52 週 目) ¹	来診 14 (65 週目)	来診 15 (78 週 目) ¹	
体重、バイタルサイン(血圧、心拍数)	X	X	X	X	X	X	X	X
腹囲			X		X		X	X
併用薬剤の調査					X		X	X
妊娠検査(尿) ²	X	X	X	X	X	X	X	X
脂質、グルコース、インスリン			X		X		X	
患者が報告するアウトカム測定値(BES、ASEX、IWQOL-Lite)								X ³
SAEに関する質問	X	X	X	X	X	X	X	X
治療継続のための評価(通常ケア→NBのみ)			X					
CLI 参加の調査	X	X	X	X	X	X	X	X ⁴
試験薬剤の配布/返却	X	X	X	X	X	X	X ⁵	X ⁵
治療薬剤へのコンプライアンス	X	X	X	X	X	X	X	X

ウィンドーは、来診 9 で 3 日間、来診 10、11、12 および 13 で 1 週間、来診 14 および 15 で 2 週間最長で 2 週間

¹ 対象は、この来診前夜に少なくとも 8 時間絶食して(食物、または水以外の飲料なし)到着しなければならない。対象は、これらの来診の 1~3 日前の試験施設職員のメンバーからの、来診前に少なくとも 8 時間絶食することを対象に喚起させる電話を受け入れなければならない。

² 出産可能性のある女性(1 年以内に月経期間を有した閉経期前後の女性を含む)のみ

³ 完全参加来診の終了がコントロールされる治療中に起こるなら完了するために

⁴ この来診時の NB のみ

⁵ この来診時の帰還のみ

【表7】

Table 3: 狹心症に関するカナダ心臓血管学会の重症度

重症度	説明
重症度 I	ウォーキングおよび階段登りなどの通常の身体活動は狭心症を引き起こさない。作業またはレクリエーション時の激しい、急速な、または長い骨の折れる運動に付随する狭心症。
重症度 II	通常の身体活動のわずかな制約。速足のウォーキングまたは階段登り、上り坂のウォーキング、食事後、寒気中、強風中、感情ストレス下、または目覚め後数時間のみのウォーキングまたは階段登り。平地の2街区を超えるウォーキング、および通常歩速および通常状態での1段を超える階段登り
重症度 III	通常の身体活動の著しい制約。平地の1または2街区のウォーキング、および通常状態および通常の速さでの1段の階段登り
重症度 IV	困難なしではどんな身体活動も続けられない。狭心症症候群が休息時に存在することがある
Campeau 1976。カナダ心臓血管学会のウェブサイト www.ccs.ca で入手可能	

10

【0100】

【表8】

Table 4: ニューヨーク心臓学会:心不全の段階

20

クラス	患者の症状
クラス I(軽度)	身体活動の制約はない。通常の身体活動は、過度の疲労、動悸、または呼吸困難(短い呼吸)を引き起こさない。
クラス II(軽度)	身体活動のわずかな制約、休息時は楽であるが、通常の身体活動が、疲労、動悸、または呼吸困難をもたらす。
クラス III(中度)	身体活動の著しい制約。休息時は楽であるが、通常に至らない活動が、疲労、動悸、または呼吸困難を引き起こす。
クラス IV(重度)	困難なしではどんな身体活動を実行することもできない。休息時に心不全の症状。何らかの身体活動に取り掛かると、困難が増加する。
米国心不全学会のウェブサイト www.abouthf.org で入手可能	

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/44368
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/24, 31/335, 31/22 (2013.01) USPC - 514/475, 538, 546, 282 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/24, 31/335, 31/22, 31/485; A61P 3/04, 3/06, 9/02, 9/04, 9/10, 9/12; A01N 43/20, 37/12, 43/24, 37/02, 37/44 (2013.01) USPC: 514/475, 538, 546, 282		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US Granted, US Applications, EP-A, EP-B, WO, JP, DE-G, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google; Google Scholar; DialogPro; Overweight, obesity, naltrexone, bupropion, cardiovascular, myocardial infarction, diabetes mellitus, hypertension, weight management, technology-based		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ADIS DATA INFORMATION. Adis R&D Profile: Naltrexone/Bupropion. Drugs R D 2010, Vol. 40, No. 1, p 25-32, ISSN 1179-6901/10/0001	1 — 2, 3/1-2
Y	OREXIGEN THERAPEUTICS, INC. Cardiovascular Outcomes Study of Naltrexone SR/Bupropion SR In Overweight and Obese Subjects With Cardiovascular Risk Factors (The Light Study) In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); June 3, 2012; [Retrieved on 2013-10-22] Retrieved from: URL: < https://web.archive.org/web/20120603053729/http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01601704 >; title; page 1, study design; pages 2-3, Inclusion Criteria	2, 3/1-2
Y	GREENWAY, FL et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, October 22, 2010, Vol. 376, p 595-605; page 595, Findings; page 596, Methods; page 597, 'Randomization and masking'	5-7, 8/5-7
Y	KHAYLIS, A et al. A review of efficacious technology-based weight-loss interventions : five key components. Telemedicine and e-Health November 2010, Vol. 16, No. 9, 931-938; page 931, Technology-Based Weight-Loss Interventions	5-7, 8/5-7
X	PADWAL, R. Contrave, a bupropion and naltrexone combination therapy for the potential treatment of obesity. Cur Opin Investig Drugs October 2009, Vol. 10, 1117-1125; [Retrieved on 2013-10-09] [Retrieved from: PubMed]; abstract	1
A	US 2011/0172280 A1 (DUNAYEVICH, E et al.) 14 July 2011; entire document	1-2, 3/1-2, 5-7, 8/5-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 October 2013 (22.10.2013)	Date of mailing of the international search report 29 OCT 2013	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/44368
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 4, 9-35 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. 		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/44368

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WADDEN, TA et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. <i>Obesity</i> , January 2011, Vol. 19, No. 1, 110-120; entire document	1-2, 3/1-2, 5-7, 8/5-7
A	US 2011/0144145 A1 (TOLLEFSON, G) 16 July 2011; entire document	1-2, 3/1-2, 5-7, 8/5-7 5-8
A	LUPPINI, FS et al. Overweight, Obesity, and Depression. <i>Arch Gen Psychiatry</i> , March 2010, Vol. 67, No. 3, 220-229; entire document	1-2, 3/1-2, 5-7, 8/5-7,5-8

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2009)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 プレストン・クラッセン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・92037・ラホヤ・ルックアウト・ドライブ・7762

(72)発明者 クリストイン・テイラー

アメリカ合衆国・カリフォルニア・92127・サンディエゴ・パロミノ・メサ・ロード・150
23

F ターム(参考) 4C076 AA38 BB01 CC21 FF31

4C086 AA01 AA02 CB23 MA01 MA04 MA35 MA52 NA12 NA14 ZA70
ZC33

4C206 AA01 AA02 FA08 MA01 MA04 MA55 MA72 NA12 NA14 ZA70
ZC33