

(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2017-517553

(P2017-517553A)

(43) 公表日 平成29年6月29日(2017.6.29)

(51) Int.Cl.

A61K 31/485 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/485
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/08
A 6 1 P 17/06
A 6 1 K 9/20

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-572657 (P2016-572657)
(86) (22) 出願日 平成27年6月12日 (2015.6.12)
(85) 翻訳文提出日 平成29年1月30日 (2017.1.30)
(86) 國際出願番号 PCT/US2015/035650
(87) 國際公開番号 WO2015/192071
(87) 國際公開日 平成27年12月17日 (2015.12.17)
(31) 優先権主張番号 62/011, 936
(32) 優先日 平成26年6月13日 (2014.6.13)
(33) 優先権主張国 米国(US)

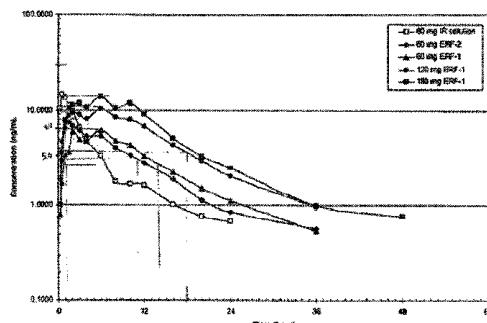
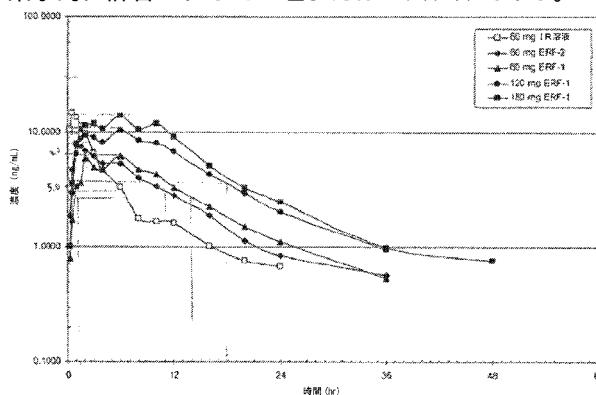
(71) 出願人 515138610
トレビ セラピューティクス インコーポ
レイテッド
アメリカ合衆国 コネチカット州 ニュー
ヘブン チャーチ ストリート 195
14ス フロア
(74) 代理人 100102978
弁理士 清水 初志
(74) 代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】搔痒の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、抗搔痒組成物で搔痒を治療する方法に関する。本発明は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩またはエステルを使用して、種々の搔痒状態を治療する方法などを提供する。1つの実施形態において、本発明は、搔痒の治療を必要とする対象に対して、かかる抗搔痒剤の有効量を投与する段階を含む、搔痒を治療する方法を提供し、その抗搔痒剤は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩またはエステルである。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

搔痒の治療を必要とする対象に対して抗搔痒剤の有効量を投与する段階を含む搔痒の治疗方法であって、該抗搔痒剤がナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩またはエステルである、方法。

【請求項 2】

前記対象が搔痒状態を被っており、この搔痒状態が、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚搔痒症、昆虫刺傷、光過敏性皮膚疾患、蕁麻疹、痒疹、ヘルペス、膿痂疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬および尋常性ざ瘡、または搔痒を合併した内臓疾患を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記搔痒を合併した内臓疾患が、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全または妊娠を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象が、皮膚の炎症に続発する搔痒、病的ではない皮膚の状態から生じる搔痒、慢性続発性搔痒にともなう搔痒、または根底にある医学的状態から生じる皮膚病変を含む、皮膚の変化を被っている、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記根底にある医学的状態が、皮膚科学的起源、全身疾患起源、神経性起源、心因性起源、または混合起源を含む起源を有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象が尿毒症性搔痒または結節性痒疹を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗搔痒剤を、約 15 mg ~ 約 30 mg の開始経口投与量で 1 日に 2 回投与し、次いで有効投与量まで漸増する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記抗搔痒剤を、約 15 mg ~ 約 30 mg の開始投与量で 1 日に 1 回投与し、次いで有効投与量まで漸増する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記抗搔痒剤を、約 15 mg ~ 約 30 mg の開始投与量で 1 日に 2 回または 1 日に 1 回、約 2 ~ 3 日間投与し、次いで約 15 mg ~ 約 30 mg の増加分で有効投与量まで漸増する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗搔痒剤の最大投与量が、該薬剤を対象に 1 日に 2 回投与する場合は約 480 mg 、または該薬剤を対象に 1 日に 1 回投与する場合は約 240 mg である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗搔痒剤を A M 投与量および P M 投与量で投与し、該 P M 投与量が該 A M 投与量よりも多い、またはその逆である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記抗搔痒剤を、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に、約 60 mg もしくは約 120 mg の投与量で 1 日に 2 回投与する、または腎機能障害状態を有しない対象に、約 90 mg もしくは約 180 mg の投与量で 1 日に 2 回投与する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記抗搔痒剤が長期放出経口剤形であり、この投与が対象において、約 1 ng / mL ~ 約 90 ng / mL 、約 5 ng / mL ~ 約 85 ng / mL 、約 5 ng / mL ~ 約 45 ng / mL 、約 25 ng / mL ~ 約 72 ng / mL 、または約 13 ng / mL ~ 約 28 ng / mL の平均 C_{max} を提供する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 1 4】

前記抗搔痒剤が長期放出経口剤形であり、この投与が対象において、約 40 ng · hr / mL ~ 約 3000 ng · hr / mL、40 ng · hr / mL ~ 約 800 ng · hr / mL、または 30 ng · hr / mL ~ 約 360 ng · hr / mL の AUC_(0 -) を提供する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記抗搔痒剤の代謝物のうち1つまたは複数が検出可能な抗搔痒活性を有しない、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記抗搔痒剤を第二の抗搔痒剤との組み合わせで投与しない、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 1 7】

前記抗搔痒剤が長期放出経口剤形の状態である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

投与が対象において、(a) 約 1.5 ng / mL ~ 約 195 ng / mL の平均 C_{max}、および (b) 約 20 ng · hr / mL ~ 約 4100 ng · hr / mL の AUC_(0 -) の特徴を有する pK₁ 放出特性を提供する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 1 9】

投与が対象において、(a) 約 1.5 ng / mL ~ 約 60 ng / mL の平均 C_{max}、および (b) 約 20 ng · hr / mL ~ 約 700 ng · hr / mL の AUC_(0 -) の特徴を有する pK₁ 放出特性を提供する、請求項 17 に記載の方法。 20

【請求項 2 0】

前記抗搔痒剤を、ナルブフィン塩酸塩、マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ローカストビーンガム、キサンタンガム、硫酸カルシウム二水和物およびステアリン酸マグネシウムを含む製剤で投与する、請求項 17 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2014年6月13日出願の米国仮特許出願整理番号 62/011,936、名称「搔痒の治療方法」の優先権の利益を主張する。本出願は、2012年12月14日出願の米国仮特許出願整理番号 61/737,488、2012年12月14日出願の米国特許出願 13/715,625、および 2013年12月13日出願の米国特許出願 14/106,677 に関連し、これらすべてにおいて、その全体の教示は、参照することにより本明細書に組み入れられる。 30

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、抗搔痒組成物を使用して搔痒を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

搔痒、またはかゆみは、引っ搔く欲求または反射作用を刺激する感覚であり、それは全身性または局所性のいずれでもありうる。搔痒の原因は、完全には解明されていない。搔痒の発症の原因として提唱されているものの中には、貧血その他エリスロポエチン欠乏の兆候、皮膚肥満細胞からのヒスタミン放出、皮膚の乾燥、続発性副甲状腺機能亢進症、皮膚におけるリン酸カルシウムの沈着の増加をともなう高リン血症およびオピオイド μ 受容体の過剰発現をともなう内因性のオピオイドシステムの変化がある。

【発明の概要】

【0 0 0 4】

本発明は、特に、ナルブフィンまたは薬学的に許容できるその塩もしくはエステルを使用して、種々の搔痒状態を治療する方法等を送達する。本明細書の1つの実施形態においては、本発明は、搔痒の治療を必要とする対象に対して抗搔痒剤の有効量を投与する段階を含む、搔痒を治療する方法を提供し、その抗搔痒剤は、ナルブフィンまたは薬学的に許容できるその塩もしくはエステルである。

【0005】

本明細書の1つの実施形態においては、対象は搔痒状態を被っており、その搔痒状態には、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚搔痒症、昆虫刺傷、光過敏性皮膚疾患、蕁麻疹、痒疹、ヘルペス、膿瘍疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬および尋常性ざ瘡、または、搔痒、水疱性類天疱瘡、ネザートン症候群および、例えば、ウルシ、ツタウルシ等の毒その他のあらゆる刺激によるかゆみを合併した内臓疾患が含まれる。

10

【0006】

本明細書の別の実施形態においては、対象は、皮膚の炎症に続発する搔痒、病的ではない皮膚の状態から生じる搔痒、慢性続発性搔爬にともなう搔痒、または根底にある医学的状態に起因する皮膚の病変を含む、皮膚の変化を被っている。

【0007】

本明細書のさらに別の実施形態においては、対象は、尿毒症性搔痒または結節性痒疹を有する。

20

【0008】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤を、約15mg～約30mgの開始経口投与量で、1日に1回または2回投与し、その後、有効投与量まで漸増する。

【0009】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤を、約15mg～約30mgの開始投与量で、1日に2回または1日に1回、約2～3日間投与し、その後、約15mg～約30mgの増加分で有効投与量まで漸増する。

【0010】

本明細書のさらに別の実施形態においては、この抗搔痒剤の最大投与量は、この薬剤を1日に2回対象に投与する場合は約480mgで、この薬剤を1日に1回対象に投与する場合は約240mgである。

30

【0011】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤を、AM投与量およびPM投与量で投与し、PM投与量はAM投与量よりも多いか、またはその逆である。

【0012】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤を約60mgもしくは約120mgの投与量で、1日に2回、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に投与し、または約90mgもしくは約180mgの投与量で、1日に2回、腎機能障害状態を有していない対象に投与する。

【0013】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤は長期放出経口剤形であり、その投与は対象において、約1ng/mL～約90ng/mL、約5ng/mL～約85ng/mL、約5ng/mL～約45ng/mL、約25ng/mL～約72ng/mL、または約13ng/mL～約28ng/mLの、平均最大血中濃度(C_{max})を提供する。

40

【0014】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤は長期放出経口剤形であり、その投与は対象において、約40ng·hr/mL～約3000ng·hr/mL、40ng·hr/mL～約800ng·hr/mL、または30ng·hr/mL～約360ng·hr/mLの、時間0からまでの血中薬物濃度時間曲線下面積(AUC_{0-∞})を提供する。

50

【0015】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤は長期放出経口剤形である。

【0016】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤の投与は対象における、(a)約1.5ng/mL～約195ng/mLの平均C_{max}、および(b)約20ng·hr/mL～約4100ng·hr/mLのAUC_(0-∞)の特徴を有するpK薬物動態放出特性を提供する。

【0017】

本明細書のさらに別の実施形態においては、この抗搔痒剤の投与は対象における、(a)約1.5ng/mL～約60ng/mLの平均C_{max}、および(b)約20ng·hr/mL～約700ng·hr/mLのAUC_(0-∞)の特徴を有するpK薬物動態放出特性を提供する。

10

【0018】

本発明の方法、およびその利点を、以下の詳細な非限定的記載および実施例によってさらに例示する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】いくつかのナルブフィン組成物について、時間に対するナルブフィンの平均血漿濃度の対数のグラフ表示である。

20

【図2】1日目に30mgの投与量で1回、13日目に180mgの投与量で1回、それぞれ塩酸ナルブフィン長期放出(ER)錠剤として経口投与した後に行った臨床研究からの血液透析(HD)患者(コホート1)および健康な対象(コホート2)の血漿プロフィールのオーバーレイである。

20

【図3a】薬物動態評価可能な集団(HD患者)の治療およびコホート別の、血漿透析のない日における、時間に対するナルブフィンの平均血漿濃度のグラフ表示である。投与量は、1日目の30mgをQD(つまり、1日に1回)から、30mgをBID(つまり、1日に2回)、60mgをBID、120mgをBID、180mgをBID、そして240mgをBID(HD患者のみ)まで増加させた。対象に対する投与量は、2～3日間、最低4～5回の連続した投与の間、それぞれ同じレベルに留めた。投与量は、30mgの錠剤の倍数で投与した。

30

【図3b】薬物動態評価可能な集団(健康な対象)の治療およびコホート別の、血漿透析のない日における、時間に対するナルブフィンの平均血漿濃度のグラフ表示である。投与量は、1日目の30mgをQD(つまり、1日に1回)から、30mgをBID(つまり、1日に2回)、60mgをBID、120mgをBID、180mgをBIDまで増加させた。対象に対する投与量は、2～3日間、最低4～5回の連続した投与の間、それぞれ同じレベルに留めた。投与量は、30mgの錠剤の倍数で投与した。

30

【発明を実施するための形態】

【0020】

詳細な説明

40

数値の直前に置かれた「約」という語は、本開示の文脈上別の意味を示すか、またはそのような解釈と整合しない場合でない限り、その数値のプラスまたはマイナス10%の範囲を意味する。例えば、「約50」とは、45～55を意味し、「約25、000」とは、22、500～27、500を意味する等である。例えば、「約49、約50、約55、…」のような数値のリストにおいて、「約50」とは、前の値との間隔と次の値との間隔の半分未満における範囲、例えば、49.5よりも大きく、52.5よりも小さい範囲を意味する。さらには、「約(ある値)よりも小さい」または「約(ある値)よりも大きい」という語句は、本明細書において記載される「約」という用語の定義を考慮して理解されるべきである。

【0021】

本開示の全体を通して、種々の特許、特許出願および公報を参照する。これらの特許、

50

特許出願および公報の開示は、本開示の日付の時点における当業者が知る最新技術をより完全に記載するために、これらの全体が参照することによって本開示に組み入れられる。引用する特許、特許出願および公報と本開示との間にいかなる不一致がある場合であっても、本開示が適用になる。

【0022】

便宜上、本明細書、実施例および特許請求の範囲において用いられる一定の用語をここにまとめている。特に別途定義されていないかぎり、本開示において用いられるすべての技術的および科学的用語は、本開示が属する分野の当業者が一般的に理解するところと同じ意味を有する。

【0023】

本明細書において用いられる「塩」という用語は、遊離酸のアルカリ金属塩を形成するため、および遊離塩基の付加塩を形成するために一般に用いられる、薬学的に許容される塩を含む。薬学的に許容される限り、この塩の性質は決定的に重要というわけではない。「塩」という用語は、水和物などの付加塩の溶媒和物、さらには付加塩の多形体も含む。薬学的に許容される適切な酸付加塩は、無機酸から、または有機酸から調製することができる。そのような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸である。適切な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族、およびヘテロシクリル含有カルボン酸およびスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタノスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシリアミノスルホン酸、アルゲン酸、3-ヒドロキシ酪酸、ガラクタル酸およびガラクツロン酸から選択することができる。

【0024】

本明細書において用いられる「投与する」、「投与すること」または「投与」という用語は、化合物もしくはその化合物の薬学的に許容される塩、または組成物のいずれかを対象に直接投与することを意味する。

【0025】

本明細書において用いられる「担体」という用語は、担体、賦形剤、および希釈剤を含み、薬剤を有する器官または体の一部から、別の器官または体の一部へ運搬または輸送することに関与する、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料のような材料、組成物または媒体を意味する。

【0026】

「障害」という用語は、特に別途指示されない限り、本開示においては、病気、状態、または疾病という用語を意味するものとして用いられ、またこれらの用語と区別しないで用いられる。

【0027】

「有効量」および「治療上の有効量」という用語は、本開示においては区別しないで用いられ、対象に投与した場合に、対象の障害の症状を軽減することができる、化合物の量を意味する。「有効量」または「治療上の有効量」を含む実際の量は、障害の重症度、患者の体格および健康、ならびに投与の経路を含むが、それらに限定されるわけではない、いくつかの条件に従って変化する。熟練した医師であれば、医学の技術分野において知られた方法を用いて、適切な量を容易に決定することができる。

【0028】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的なリスク/ベネフィット比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応その他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織に接触して用いるのに適した、化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味する。

10

20

30

40

50

【0029】

本開示において用いられる「対象」という用語は、人または動物を含むが、それらに限定されない。動物の例としては、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、サル、チンパンジー、ヒヒ、またはアカゲザルなどの哺乳動物を含むが、これらに限定されない。

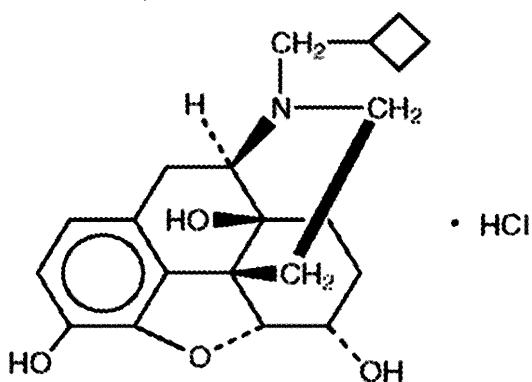
【0030】

対象に関して本明細書において用いられる「治療すること」という用語は、対象の障害の少なくとも1つの症状を改善することを意味する。治療することは、障害を治癒、改善、または少なくとも部分的に回復することでありうる。

【0031】

ナルブフィン

塩酸ナルブフィン(17-(シクロブチルメチル)-4,5-エポキシモルフィニアン-3,6、14-トリオール塩酸塩)は、合成オピオイドである。構造的には、ナルブフィンは、14-ヒドロキシモルヒネの誘導体である。



【0032】

塩酸ナルブフィンは、現在、注射用剤形のジェネリック医薬品としてのみ入手できる。ナルブフィンの注射用剤形は、1978年以来、承認薬物製剤として利用されてきた。Nubain(登録商標)は、現在販売されている生物学的に同等のジェネリックの注射用製剤の基礎になっている、ナルブフィンの革新的銘柄の注射用剤形であった。この注射用製剤は現在、中等度から重度の痛みの軽減、バランス麻酔の補助剤、術前および術後の鎮痛、ならびに陣痛および分娩中の産科的鎮痛のために使用することが承認されている。

【0033】

オピオイド受容体

オピエート効果のメディエーターとして研究されているオピオイド受容体には3つの古典的タイプがある。これらのオピオイド受容体はミュー(「 μ 」)、カッパ(「 κ 」)およびデルタ(「 δ 」)に分類される。ナルブフィンは14-ヒドロキシモルヒネの誘導体で、構造的にオピオイド μ 受容体アゴニストのオキシモルフォンおよびオピオイド μ 受容体アンタゴニストのナロキソンに関係している。Gutsteinら、(23章、Opioid Analgesics、Goodman & Gilman's、The Pharmacologic Basis of Therapeutics、第10版、McGraw Hill、2001年、569-619頁)は、オピオイド μ 受容体に競合拮抗し、同時に、オピオイド受容体におけるアゴニストとして作用することによりナルブフィンがその臨床薬理作用を発揮し、したがってこの二重薬理プロセスを通じて機構的に働く薬物の「オピオイドアゴニスト-アンタゴニスト」クラスのメンバーであると報告している。続くCharagozouら、(Neurosci、2002年、3:19)によるインビトロでの研究は、ナルブフィンは、さらには、オピオイド受容体アンタゴニストであることを示した。Gutsteinら、(上記)は、オピオイドアゴニスト-アンタゴニスト薬剤の開発に対する刺激は、呼吸抑制および依存症の可能性が少なく、鎮痛特性を有する薬物を特定することであったと述べている。

【0034】

10

20

30

40

50

搔痒の治療におけるナルブフィン

本明細書の1つの態様においては、本発明は、抗搔痒剤の有効量を、搔痒の治療を必要とする対象に対して投与する段階を含む、搔痒の治療方法を提供する。この抗搔痒剤は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルである。

【0035】

「ナルブフィン」には、ナルブフィン遊離塩基、その代謝物、その誘導体、その溶媒和物（例えば、水和物、アルコラート等）、および／または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルが含まれる。ナルブフィンの代謝物には、例えば、グルクロン酸抱合体代謝物ならびにナルブフィンのメチル化、酸化／脱水素化、ヒドロキシル化、二重ヒドロキシル化、三重ヒドロキシル化、酸化的メチル化、グルコシド抱合、グルクロン酸抱合、およびヒドロキシル-グルクロン酸抱合から生じる代謝物が含まれる。代謝物の例としては、ノルナルブフィン、6-ケトナルブフィン、ナルブフィン3-グルクロニドが含まれる。本明細書の1つの実施形態においては、代謝物には、三重ヒドロキシル化ナルブフィン、モノヒドロキシル化ナルブフィン、およびモノグルクロン酸抱合ナルブフィンが含まれる。異性体には、ナルブフィンのC-6-エピマー（Mallinckrodt, Nalbuphine hydrochloride Technical Package, 2003年8月）が含まれる。ナルブフィンの誘導体には、インビボで加水分解されてナルブフィンを提供しうる、薬学的に許容される（メトキシおよびエトキシエステルのようなアルコキシエステルを含む）そのエステルプロドラッグ、さらには、例えば、ナルブフィンのヒドロキシル基を適切な保護剤と反応させることにより調製されるエーテルその他の化合物が含まれる。

10

20

30

【0036】

本明細書の1つの実施形態においては、本発明の方法における使用に適したナルブフィンは、この技術分野において知られた任意の薬学的に許容される塩またはエステルの形である。薬学的に許容される塩の例としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、パモ酸、ラウリン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ミリスチン酸、ラウリル硫酸、ナフタレンスルホ酸、リノール酸、リノレン酸などが含まれるが、それらに限定されない。本明細書の1つの実施形態においては、抗搔痒剤はナルブフィンの塩酸塩である。

【0037】

本発明は、この抗搔痒剤の薬学的に許容されるエステルも含む。この「エステル」という用語は、エステル形を対象に投与すると、抗搔痒剤を放出することができる（本明細書に記載されている）エステル官能基を含む抗搔痒剤の誘導体を示す。活性成分の放出はインビボで起こる。薬学的に許容されるエステルは、当業者に知られている技術によって調製することができる。これらの技術は一般的に、所与の化合物中の適切な官能基を修飾する。しかし、これらの修飾された官能基は、インビボで化合物の代謝によって元の官能基を再生する。エステルには、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、または類似の基が修飾されている化合物が含まれる。

【0038】

ヒドロキシル基の薬学的に許容される適切なエステルには、エステルのインビボ加水分解の結果として、親ヒドロキシ基を提供する、リン酸エステルおよび-アシルオキシアルキルエーテルおよびそれらと関連する化合物のような無機エステルが含まれる。ヒドロキシのためのインビボで加水分解可能なエステル形成基には、アルカノイル（例えば、C₁-C₁₀直鎖、分岐または環式アルキル）、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、（アルキルカルボナートエステルを生成する）アルコキカルボニル、ジアルキルカルバモイルおよび（カルバマートを生成する）N-(N、N-ジアルキルアミノエチル)-N-アルキルカルバモイル、N、N-ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが含まれる。

40

【0039】

本発明の方法において用いるナルブフィンは、ナルブフィン、または薬学的に許容され

50

るその塩もしくはエステルを、薬学的に許容される担体と組み合わせることによって、医薬組成物の一部を形成することができる。さらには、この組成物は、補助剤、賦形剤、希釈剤、放出調整剤および安定化剤からなる群より選択される添加物を含みうる。この組成物は、即放性製剤、遅延放出性製剤、持続性放出製剤または長期放出製剤でありうる。

【0040】

搔痒疾患

本発明によれば、搔痒は、あらゆるかゆみまたは搔痒状態、例えば、ひっかく欲求または反射を引き起こす感覚を含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法を、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚搔痒症、昆虫刺傷、光過敏性皮膚疾患、蕁麻疹、痒疹、ヘルペス、膿瘍疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬および尋常性ざ瘡、水疱性類天疱瘡、ネザートン症候および、例えば、ウルシ、ツタウルシ等の毒その他のあらゆる刺激によるかゆみ、ならびに、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、血液透析、腹膜透析、および/または妊娠のような、搔痒を合併した内臓疾患からなる群より選択される搔痒状態を被っている対象の治療のために用いる。

【0041】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法を、皮膚の変化にともなう搔痒状態を被っている対象の治療のために用いる。例えば、このような搔痒状態は、皮膚の炎症に続発する搔痒（例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬、火傷）、病的ではない皮膚の状態から生じる搔痒（例えば、尿毒症性搔痒、胆汁うっ滯性搔痒、癌、ヒドロキシエチルデンプン誘発性搔痒）、および慢性続発性搔痒、または根底にある医学的状態に起因するタイプの、または起因しない他のタイプの皮膚の医学的状態にともなう搔痒（例えば、結節性痒疹）からなる群より選択されうる。そして、この根底にある病気は、組織学的検査、放射線学的検査その他の検査に基づいて、皮膚科学的起源、全身疾患起源、神経性起源、心因性起源、混合起源、または他の起源からなる群より選択される起源のものであると分類される。

【0042】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法を、皮膚の神経原性炎症にともなう搔痒状態、例えば、結節性痒疹、アトピー性皮膚炎、火傷搔痒、火傷、創傷治癒等を患っている対象の治療のために用いる。本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法を、サブスタンスPレベルの上昇が認められる神経原性炎症にともなう搔痒状態を被っている対象の治療のために用いる。本明細書のさらにいくつかの実施形態においては、本発明の方法を、サブスタンスPレベルの上昇をともなう搔痒状態を被っている対象の治療のために用いる。

【0043】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法を、1つまたは複数に関係する、または関係しない状態にともなう搔痒状態を被っている対象の治療のために用いる。例えば、この搔痒状態は、水原性搔痒、アトピー性皮膚炎、特発性搔痒、慢性単純性苔癬、結節性痒疹、乾癬、および疥癬を含む、皮膚科学的状態にともないうる。別の例においては、この搔痒状態は、癌関係の搔痒、化学療法誘発性搔痒、HIVプロテアーゼ阻害剤誘発性搔痒、ホジキンリンパ腫関係の搔痒、真性多血症などを含む、血液学的または腫瘍学的状態にともないうる。別の例においては、この搔痒状態は、胆汁うっ滯性搔痒、尿毒症性搔痒等を含む、代謝状態にともないうる。本明細書のさらにもう1つの例において、この搔痒状態は、腕橈骨搔痒、火傷誘発性搔痒、神経障害性搔痒、モルヒネ誘発性搔痒、多発性硬化症関連の搔痒、ヘルペス後搔痒、精神医学的原因に関係する搔痒などを含む、痛みの状態または神経学的状態にともないうる。

【0044】

本明細書の1つの実施形態においては、本発明の方法を、尿毒症性搔痒の治療のために用いる。本明細書の別の実施形態においては、本発明の方法を、結節性痒疹の治療のために用いる。本明細書のある実施形態においては、塩酸ナルブフィンは、中程度から重症の

10

20

30

40

50

尿毒症性痒疹を患う、血液透析を受けている末期腎疾患の成体の患者のかゆみを治療するために使用、または指示される。本明細書のある実施形態においては、塩酸ナルブフィンは、中程度から重症の結節性痒疹を患う成体の患者のかゆみを治療するために使用、または指示される。

【0045】

本明細書のさらに別の実施形態においては、本発明の方法を、ヒトを治療するために用いる。本明細書のさらに別の実施形態においては、本発明の方法を、ヒト以外の動物を治療するために用いる。

【0046】

製剤

本発明の方法は、対象、例えば、ヒトおよび動物への単位剤形での投与のために、適切な量の抗搔痒剤、例えば、ナルブフィン、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、無菌非経口溶液または懸濁液、および経口溶液または懸濁液、ならびに油-水乳剤などの様々な製剤を用いることができる。

【0047】

経口薬剤形は、固体または液体のいずれでもありうる。この固体剤形は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、および混合散剤でありうる。経口錠剤のタイプには、腸溶コーティング、糖コーティングまたはフィルムコーティングできる、圧縮され、噛むことができるトローチ剤および錠剤が含まれる。カプセル剤は、硬いあるいは柔らかい、ゼラチンカプセルでありうる一方、顆粒剤および散剤は、当業者に知られた他の成分と組み合わせた非発泡性または発泡性の形で提供されうる。本明細書の他の実施形態においては、この経口剤形は浸透圧制御放出経口送達システム（OROS）であってもよい。本明細書の他の実施形態においては、この経口剤形は、マトリックス埋め込み剤形または関係する装置が含まれうる。本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の経口剤形には経口崩壊錠が含まれうる。

【0048】

錠剤において用いられる薬学的に許容される担体には、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、着香剤、および湿潤剤が含まれる。

【0049】

液体経口剤形には、水性溶液、乳剤、懸濁液、非発泡性顆粒剤から再構成した溶液および/または懸濁液、ならびに発泡性顆粒剤から再構成した発泡性製剤が含まれる。

【0050】

水性溶液には、例えば、エリキシル剤およびシロップ剤が含まれる。乳剤は水中油または油中水のいずれかでありうる。エリキシル剤は透明で、加糖の水性アルコール製剤である。エリキシル剤中で用いられる薬学的に許容される担体には、溶媒が含まれる。シロップ剤は、糖、例えば、ショ糖の濃縮水性溶液であり得、保存剤を含みうる。乳剤は、1つの液体が他の液体全体に小さい液滴の形で分散している、二相システムである。乳剤中で用いられる薬学的に許容される担体は、非水性液体、乳化剤および保存剤である。懸濁液は、薬学的に許容される懸濁化剤および保存剤を使用することができる。液体経口剤形に再構成される、非発泡性顆粒剤中で用いられる薬学的に許容される物質には、希釈剤、甘味剤および湿潤剤が含まれる。液体経口剤形に再構成される、発泡性顆粒剤中で用いられる薬学的に許容される物質には、有機酸および二酸化炭素の供給源が含まれうる。着色剤および香味剤を上記の剤形のすべてにおいて用いることができる。

【0051】

本発明の製剤の非経口投与には、即効、持続（例えば、デポー）、長期、および/または調整の放出製剤（例えば、本明細書に記載のように）の静脈内、皮下および筋肉内投与が含まれる。非経口投与用の製剤は、注射に即応する無菌溶液、皮下注射用錠剤を含む、使用直前に溶媒と混合するのに即応する無菌乾燥可溶性製品、注射に即応する無菌懸濁液、使用直前に媒体と混合するのに即応する無菌乾燥不溶性製品、および無菌乳剤が含まれ

る。これらの溶液は水性または非水性のいずれかでありうる。非経口製剤中で用いられる薬学的に許容される担体は、水性媒体、非水性媒体、抗菌剤、等張化剤、緩衝液、抗酸化剤、局所的麻酔剤、懸濁化剤および分散剤、乳化剤、捕捉剤またはキレート化剤その他の薬学的に許容される物質が含まれる。

【0052】

薬学的に活性のある化合物の濃度は、注射が所望の薬理効果を生じるのに有効な量を提供するように調節することができる。正確な投与量は、当技術分野において知られているように、患者または動物の年齢、体重および状態に依存する。非経口製剤の単位投与量を、アンプルまたは針のついた注射器中に包装する。非経口投用の製剤はすべて、当技術分野において知られ、かつ実施されているように、無菌でなければならない。例示的に、抗搔痒剤を含む無菌水性溶液の静脈内または動脈内注入は、有効な投与様式である。

10

【0053】

直腸投用の薬学的剤形は、全身効用のための直腸坐剤、カプセル剤および錠剤である。本明細書において用いられる直腸坐剤とは、体温で融解または軟化して、本発明の組成物中に含まれる薬理的および/または治療的活性成分を放出する、直腸内へ挿入するための固体を意味する。直腸坐剤中で用いられる薬学的に許容される物質は、基剤または媒体および融点を上げるための薬剤である。基剤の例としては、カカオ脂(テオブロマ油)、グリセリン-ゼラチン、カーボワックス、ポリオキシエチレングリコールならびに脂肪酸のモノ、ジおよびトリグリセリドの混合物が含まれる。種々の基剤の組み合わせを用いることができる。坐剤の融点を上げるための薬剤には、鯨ろうおよびワックスが含まれる。直腸坐剤は、圧縮法または成形法のいずれかによって調製することができる。直腸坐剤の典型的重量は約2~3gである。直腸投用の錠剤およびカプセル剤は、経口投用の製剤と同じ薬学的に許容される物質を用い、同じ方法によって製造することができる。

20

【0054】

この組成物は、微粉化もしくは他の適切な形で懸濁することができ、または誘導体化して、より可溶性、活性がある製品を生産することもできる。得られた組成物の形は、意図した投与様式および選択した担体または媒体中の抗搔痒剤の溶解度を含む、いくつかの要因に依存する。有効濃度は、搔痒を治療または軽減するのに十分で、体感的に決定することができる。濃度は一般に、化合物の全身投与のための濃度よりも高い。

30

【0055】

得られた混合物は、溶液、懸濁液、乳液等であり得、クリーム、ゲル、軟膏、乳剤、溶液、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、フォーム、エアロゾル、灌注、噴霧剤、坐剤、包帯、その他局所投与または局所的投与に適したすべての製剤として製剤化することができる。投与様式には、皮膚、頭皮、眼、および/または鼻、口腔もしくは舌下粘膜への局所投与が含まれる。

【0056】

この組成物の投与に適した薬学的および美容的担体または媒体には、特定の投与様式に適していることが当業者に知られたあらゆる担体が含まれる。この抗搔痒剤は、治療した個体に対する重大な毒性効果なしに、治療的に有用な効果を発揮するのに十分な量で、担体中に含まれる。

40

【0057】

これらの組成物を製剤化するために、ある重量分率の抗搔痒剤を、選択した媒体に、搔痒状態が緩和または軽減されるような有効濃度で溶解、懸濁、分散またはその他混合する。一般に、皮膚の水和を助ける皮膚軟化薬または潤滑媒体は、皮膚を乾燥させる、エタノールのような揮発性媒体よりも好ましい。ヒトの皮膚で用いるための組成物を調製するのに適した基剤または媒体の例としては、ワセリン、ワセリンプラス揮発性シリコーン、ラノリン、コールドクリーム(USP)、および親水軟膏(USP)がある。

【0058】

本発明の方法において用いられる組成物は、皮膚に適用すると搔痒を軽減することができる。

50

きる。この組成物を必要に応じて1日に最大で8回まで患部に局所投与して、かゆみの減少および軽減を図ることができる。軽減は一時的または永久的であり得、この組成物の1回の投与後でさえ明白でありうる。この組成物を局所製剤以外の形で投与する場合、FDAが確立した安全性指針の範囲内で、搔痒の軽減を図るのに十分な量で投与すべきである。患者に投与するのに適切な量を決定することは、本発明によって提供する教示と関連して、当業者の技能の範囲内である。

【0059】

局所投与を意図した本発明の組成物の溶液は、抗搔痒量を送達するのに有効な組成物の量、典型的には約0.01重量%～約5重量%の濃度で含む。溶液の残部は水、適切な有機溶媒または他の適切な溶媒もしくは緩衝液である。溶液または懸濁液として製剤化されるこれらの組成物は、皮膚に適用することができ、またはエアロゾルもしくはフォームとして製剤化し、皮膚に噴霧剤として適用することもできる。このエアロゾル組成物は、典型的には25重量%～80重量%、好ましくは30重量%～50重量%の適切な噴射剤を含む。ゲル組成物は、適切な増粘剤をこの溶液または懸濁液に単に混合することにより製剤化することができる。

10

【0060】

溶液および懸濁液は目および粘膜に局所適用することもできる。溶液、特に眼科的使用が意図されるものは、0.01重量%～10重量%の等張液、pH約5～7、および適切な塩、さらに好ましくは本明細書の組成物のうち1つまたは複数を、約0.1重量%、最大で約5重量%またはそれより高い濃度で含むものとして製剤化することができる。適切な眼科用溶液は当技術分野において知られている。

20

【0061】

局所適用が意図される固体の形の組成物は、唇または他の部分に対する適用が意図されるスティック型組成物として製剤化することができる。そのような組成物は、抗搔痒剤、例えば、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの有効量を含む。存在する抗搔痒剤の量は、典型的には約0.01重量%～約5重量%である。固体は約40重量%～98重量%、好ましくは約50重量%～90重量%の皮膚軟化薬も含む。この組成物は、さらに、1重量%～20重量%、好ましくは5重量%～15重量%の適切な増粘剤、および望まれるか、または必要な場合、乳化剤および水または緩衝液を含みうる。

30

【0062】

さらには、この組成物、およびこの組成物を含む製剤は、包帯上にコーティングし、生体接着剤と混合し、またはドレッシング材に含ませ得る。したがって、包帯、生体接着剤、ドレッシング材およびその他のそのような材料と、本明細書に記載される製剤化した組成物との組み合わせが提供される。

【0063】

持続性放出製剤

本発明の方法において用いることができるナルブフィン製剤は、米国特許仮出願第60/772、466号および第60/710、772号；ならびに米国特許出願第11/509、347号および第12/154、496号（それぞれ、米国特許公報第2007/0048376号および第2009/0030026号として公開）に記載の経口持続性放出ナルブフィン製剤を含み、これらはそれぞれその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

40

【0064】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの抗搔痒有効量を含む、ナルブフィンの経口持続性放出製剤を用いることができる。この経口持続性放出製剤は、ボーラス注射または即時性放出経口製剤で観察されるよりも長い期間（例えば、少なくとも、約8～12時間）にわたり薬物の制御放出を提供することができる。投薬の頻度を減少させることは、患者の便宜および本発明の方法の遵守を向上させる可能性を提供する。低い投薬頻度は、患者が

50

経時に曝露される薬剤のピーク濃度が低くなるため、副作用が低減される可能性もある。

【0065】

本発明の方法は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルおよび持続性放出送達システムを含む組成物を用いることができる。この持続性放出送達システムには、(i)少なくとも1つの親水性化合物、少なくとも1つの架橋剤、および少なくとも1つの薬学的希釈剤；(ii)少なくとも1つの親水性化合物、少なくとも1つの架橋剤、少なくとも1つの薬学的希釈剤、および第1の架橋剤とは異なる少なくとも1つのカチオン性架橋剤；または(iii)少なくとも1つの親水性化合物、少なくとも1つのカチオン性架橋化合物、および少なくとも1つの薬学的希釈剤が含まれる。あるいは、本明細書の別の実施形態においては、本発明の方法は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む組成物、および持続性放出システムにおいて疎水性化合物を用いる持続性放出送達システムを用いることができる。

10

【0066】

このナルブフィンは、持続性放出送達システム中において均質に分散させることができる。本明細書のいくつかの実施形態においては、このナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、この組成物中に約1mg～約240mg；約1mg～約150mg；約1mg～約125mg；または約1mg～約100mgの量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、この組成物中に約5mg～約80mg、約10mg～約70mg、約15mg～約60mg、約40mg～約80mg、約50mg～約70mg、または約45mg～約60mgの量で存在する。本明細書の1つの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、この組成物中に約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、または約240mgの量で存在する。本明細書の別の実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩は、この組成物中に約30mg、約45mg、約60mg、約120mg、または約180mgの量で存在する。本明細書のさらに別の実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩は、この組成物中に約15mg、30mg、90mg、120mg、または180mgの量で存在する。

20

30

【0067】

本明細書のさらに別の実施形態においては、このナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩、例えば、塩酸塩は、この組成物中に約15mg、約30mg、約60mg、約90mg、約120mg、または約180mgの量で存在する。

【0068】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、この組成物中に約10mg～約420mg、約25mg～約225mg、約21mg～約198mg、または約80mg～約200mg、約80mg～約220mg、約90mg～約210mg、約100mg～約200mg、約110mg～約190mg、約120mg～約180mg、約130mg～約170mg、約140mg～約160mg、約30mg～約60mg、約60mg～約180mg、約30mg～約180mg、約75mg～約150mg、約80mg～約160mg、約90mg～約150mg、約100mg～約140mg、約110mg～約130mg、約100mg～約300mg、約200mg～約300mg、または約200mg～約250mgの量で存在する。本明細書の1つの実施形態においては、持続性放出送達システムは、この組成物中に約75mg～約150mgの量で存在する。

40

【0069】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、この組成

50

物中に約30mg、約60mg、約75mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約112mg、約115mg、約117mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約225mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約300mg、約320mg、約340mg、約360mg、約380mg、約400mg、または約420mgの量で存在する。本明細書の別の実施形態においては、この持続性放出送達システムは、この組成物中に約112mgの量で存在する。

【0070】

10

この組成物中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、持続性放出送達システムとの比は、一般には約4:1～約1:25である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、持続性放出送達システムとの比は、一般には約2.5:1～約1:4である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、持続性放出送達システムとの比は、一般には約5:1～約1:5、約4:1～約1:4、約3:1～約1:3、約2:1～約1:2、約1:1～約1:5、約1:1～約1:4、約1:1～約1:3、約1:1～約1:2、および約1:2～約1:3である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、持続性放出送達システムとの比は、約1:1、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:4、または約1:5である。

20

【0071】

30

本明細書の1つの実施形態においては、少なくとも1つの親水性化合物が持続性放出送達システム中に約5重量%～約80重量%の量で存在し；この少なくとも1つの架橋剤が持続性放出送達システム中に約0.5重量%～約80重量%の量で存在し；かつ、この少なくとも1つの薬学的希釈剤が持続性放出送達システム中に約20重量%～約80重量%の量で存在する。本明細書の別の実施形態においては、この少なくとも1つの親水性化合物は持続性放出送達システム中に約8重量%～約31重量%の量で存在し；この少なくとも1つの架橋剤は持続性放出送達システム中に約12重量%～約47重量%の量で存在し；かつ、この少なくとも1つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約20重量%～約78重量%の量で存在する。本明細書の別の実施形態においては、この少なくとも1つの親水性化合物が持続性放出送達システム中に約10重量%～約20重量%の量で存在し；この少なくとも1つの架橋剤が持続性放出送達システム中に約15重量%～約25重量%の量で存在し；かつ、この少なくとも1つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約50重量%～約85重量%の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この少なくとも1つの親水性化合物が持続性放出送達システム中に約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、約22重量%、約24重量%、約26重量%、約28重量%、約30重量%、約32重量%、約34重量%、または約36重量%の量で存在し；この少なくとも1つの架橋剤が持続性放出送達システム中に約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、約22重量%、約24重量%、約26重量%、約28重量%、約30重量%、約32重量%、約34重量%、または約36重量%の量で存在し；この少なくとも1つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約40重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約80重量%、または約85重量%の量で存在する。

40

【0072】

50

本明細書のいくつかの実施形態においては、この少なくとも1つの親水性化合物が持続性放出送達システム中に約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約

14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、または約20重量%の量で存在し；この少なくとも1つの架橋剤が持続性放出送達システム中に約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、または約22重量%の量で存在し；かつ、この少なくとも1つの薬学的希釈剤が持続性放出送達システム中に約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約80重量%、または約85重量%の量で存在する。本明細書の1つの実施形態においては、この少なくとも1つの親水性化合物が持続性放出送達システム中に約8重量%、約12重量%、または約20重量%の量で存在し；この少なくとも1つの架橋剤が持続性放出送達システム中に約12重量%、約18重量%、または約30重量%の量で存在し；かつ、この少なくとも1つの薬学的希釈剤が持続性放出送達システム中に約40重量%、約60重量%、または約70重量%の量で存在する。10

【0073】

本明細書の1つの実施形態においては、ナルブフィンは、当技術分野において知られるあらゆる薬学的に許容される塩の形をとる。薬学的に許容される塩の例としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、パモ酸、ラウリン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ミリスチン酸、ラウリル硫酸、ナフタレンスルホン酸、リノール酸、リノレン酸等が含まれるが、これらに限定されない。1つの実施形態はナルブフィンの塩酸塩を含む。

【0074】

この持続性放出送達システムは少なくとも1つの親水性化合物を含む。この親水性化合物は、好ましくは、液体へ曝露されると、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを持続的速度で放出するゲルマトリックスを形成する。ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの、ゲルマトリックスからの放出速度は、ゲルマトリックスの成分と胃腸管内の水相との間の薬剤の分配係数に依存する。ナルブフィンと親水性化合物との重量比は、一般的には、約10：1～約1：10、約9：1～約1：9、約8：1～約1：8、約7：1～約1：7、約6：1～約1：6、約5：1～約1：5、約4：1～約1：4、約3：1～約1：3、および約2：1～約1：2の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンと親水性化合物との重量比は、約10：1～約1：1、約10：1～約2：1、約9：1～約1：1、約8：1～約1：1、約7：1～約1：1、約6：1～約1：1、約5：1～約1：1、約4：1～約1：1、約3：1～約1：1、および約2：1～約1：1の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンと親水性化合物との重量比は、約6：1～約1：1、約5：1～約2：1、約4：1～約3：1、約4：1～約2：1、および約5：1～約2：1の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンと親水性化合物との重量比は、約1：5、約1：4.5、約1：4.4、約1：4、約1：3.5、約1：3.3、約1：3、約1：2.5、約1：2、約1：1、および約1：1.5である。20

【0075】

この持続性放出送達システムは、一般的には、親水性化合物を約5重量%～約80重量%の量で含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、一般的には、親水性化合物を約5重量%～約30重量%、約8重量%～約31重量%、約10重量%～約20重量%、約20重量%～約60重量%、または約40重量%～約60重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、親水性化合物を約8重量%～約31重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、親水性化合物を約10重量%～約20重量%の量で含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、親水性化合物を約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、または約20重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、親水性化合物を約12重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態に30

10

20

30

40

50

おいては、この持続性放出送達システムは、親水性化合物を約8重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、親水性化合物を約20重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、親水性化合物を約28重量%の量で含む。

【0076】

この親水性化合物は、親水性であることが当技術分野において知られているあらゆる化合物である。親水性化合物の例としては、ガム、セルロースエーテル、ポリビニルピロリドン、タンパク質由来化合物、およびこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。ガムの例としては、キサンタン、トラガカント、ペクチン、アカシア、カラヤ、アルギナート、寒天、グアー、ヒドロキシプロピルグアー、カラゲナン、ローカストビーンガム、およびゲランガムのような、ヘテロ多糖ガムおよびホモ多糖ガムを含むが、これらに限定されない。セルロースエーテルの例としては、ヒドロキシアルキセルロースおよびカルボキシアルキセルロースを含むが、これらに限定されない。本明細書のいくつかの実施形態においては、セルロースエーテルは、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、カルボキシメチルセルロース、およびこれらの混合物を含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、この親水性化合物はガムである。本明細書の別の実施形態においては、この親水性化合物はヘテロ多糖ガムである。本明細書のさらなる実施形態においては、この親水性化合物はキサンタンガムまたはその誘導体である。キサンタンガムの誘導体は、例えば、脱アシル化キサンタンガム、キサンタンガムのカルボキシメチルエステル、およびキサンタンガムのプロピレングリコールエステルを含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

【0077】

本明細書の別の態様においては、この持続性放出送達システムは少なくとも1つの架橋剤をさらに含む。本明細書の1つの実施形態においては、この架橋剤は、親水性化合物を架橋して、液体存在下でゲルマトリックスを形成することができる化合物である。本明細書において用いられる「液体」とは、例えば、インビトロ溶解試験において用いられるような、胃腸液および水性溶液を含む。この持続性放出送達システムは、一般的には、架橋剤を約0.5重量%～約80重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、一般的には、架橋剤を約12重量%～約47重量%の量で含む。本明細書の別の実施形態においては、この持続性放出送達システムは、一般的には、架橋剤を約20重量%～約30重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、一般的には、架橋剤を約15重量%～約25重量%の量で含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、この少なくとも1つの架橋剤は、持続性放出送達システム中に約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、または約25重量%の量で存在する。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは架橋剤を約18重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは架橋剤を約12重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは架橋剤を約30重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは架橋剤を約42重量%の量で含む。

【0078】

架橋剤の例としては、ホモ多糖類を含む。ホモ多糖類の例としては、グーガム、ヒドロキシプロピルグーガム、およびローカストビーンガムのようなガラクトマンナンガムを含むが、これらに限定されない。本明細書のいくつかの実施形態においては、この架橋剤はローカストビーンガムまたはグーガムである。本明細書の別の実施形態においては、この架橋剤はアルギン酸誘導体または親水コロイドである。

【0079】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムが少なくとも1つの親水性化合物および少なくとも1つの架橋剤を含む場合、親水性化合物と架橋剤と

50

の重量比は、約 1 : 9 ~ 約 9 : 1、約 1 : 8 ~ 約 8 : 1、約 1 : 7 ~ 約 7 : 1、約 1 : 6 ~ 約 6 : 1、約 1 : 5 ~ 約 5 : 1、約 1 : 4 ~ 約 4 : 1、約 1 : 3 ~ 約 3 : 1、または約 1 : 2 ~ 約 2 : 1 である。本明細書のいくつかの実施形態においては、親水性化合物と架橋剤との重量比は、約 1 : 5、約 1 : 4 . 5、約 1 : 4、約 1 : 3 . 5、約 1 : 3、約 1 : 2 . 5、約 1 : 2、約 1 : 1 . 5、および約 1 : 1 である。

【0080】

この持続性放出送達システムが少なくとも 1 つの親水性化合物および少なくとも 1 つの架橋剤を含む場合、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この少なくとも 1 つの親水性化合物およびこの少なくとも 1 つの架橋剤の合計との重量比は、約 10 : 1 ~ 約 1 : 10、約 9 : 1 ~ 約 1 : 9、約 8 : 1 ~ 約 1 : 8、約 7 : 1 ~ 約 1 : 7、約 6 : 1 ~ 約 1 : 6、約 5 : 1 ~ 約 1 : 5、約 4 : 1 ~ 約 1 : 4、約 3 : 1 ~ 約 1 : 3、または約 2 : 1 ~ 約 1 : 2 である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この少なくとも 1 つの親水性化合物およびこの少なくとも 1 つの架橋剤の合計との重量比は、約 4 : 1 ~ 約 1 : 1、約 4 : 1 ~ 約 1 : 1 . 5、約 3 : 1 ~ 約 1 : 1、または約 2 : 1 ~ 約 1 : 1 である。本明細書の 1 つの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この少なくとも 1 つの親水性化合物およびこの少なくとも 1 つの架橋剤の合計との重量比は、約 5 : 1、約 4 : 1 (すなわち、1 : 0 . 25)、約 3 . 5 : 1、約 3 : 1、約 2 . 5 : 1、約 2 : 1 (すなわち、1 : 0 . 5)、約 1 . 9 : 1、約 1 . 8 : 1、約 1 . 7 : 1、約 1 . 6 : 1、約 1 . 5 : 1、約 1 . 4 : 1、約 1 . 3 : 1、約 1 . 2 : 1、約 1 . 1 : 1、約 1 : 1、約 1 : 1 . 5、約 1 : 2、約 1 : 3、約 1 : 4、および約 1 : 5 である。

【0081】

この持続性放出送達システムは、当技術分野において知られている 1 つまたは複数の薬学的希釈剤をさらに含む。薬学的希釈剤の例としては、単糖類、二糖類、多価アルコールおよびこれら混合物を含むが、これらに限定されない。本明細書のいくつかの実施形態においては、この薬学的希釈剤は、例えば、デンプン、マンニトール、乳糖、デキストロース、ショ糖、微結晶セルロース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、およびこれらの混合物を含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、この薬学的希釈剤は水溶性である。水溶性の薬学的希釈剤の非限定的な例としては、乳糖、デキストロース、ショ糖、またはこれらの混合物を含む。薬学的希釈剤と親水性化合物との重量比は、一般的には、約 1 : 9 ~ 約 9 : 1、約 1 : 8 ~ 約 8 : 1、約 1 : 7 ~ 約 7 : 1、約 1 : 6 ~ 約 6 : 1、約 1 : 5 ~ 約 5 : 1、約 1 : 4 ~ 約 4 : 1、約 1 : 3 ~ 約 3 : 1、または約 1 : 2 ~ 約 2 : 1 である。本明細書のいくつかの実施形態においては、薬学的希釈剤と親水性化合物との重量比は、一般的には、約 9 : 1 ~ 約 1 : 1 . 5 である。本明細書のいくつかの実施形態においては、薬学的希釈剤と親水性化合物との重量比は約 9 : 1、約 8 . 75 : 1、約 8 . 5 : 1、約 8 . 25 : 1、約 8 : 1、約 7 . 5 : 1、約 7 : 1、約 6 . 5 : 1、約 6 : 1、約 5 . 5 : 1、約 5 : 1、約 4 . 5 : 1、約 4 : 1、約 3 . 5 : 1、約 3 : 1、約 2 . 5 : 1、約 2 : 1、約 1 . 5 : 1、または約 1 : 1 である。

【0082】

この持続性放出送達システムは、一般的には、1 つまたは複数の薬学的希釈剤を約 20 % ~ 約 80 %、約 30 % ~ 約 70 %、約 40 % ~ 約 70 %、または約 40 % ~ 約 60 % の量で含む。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、1 つまたは複数の薬学的希釈剤を約 20 重量 % ~ 約 70 重量 % の量で含む。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、1 つまたは複数の薬学的希釈剤を約 50 重量 % ~ 約 85 重量 % の量で含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、1 つまたは複数の薬学的希釈剤を約 55 重量 %、約 60 重量 %、約 65 重量 %、約 70 重量 %、約 80 重量 %、または約 85 重量 % の量で含む。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、1 つまたは複数の薬学的希釈剤を約 20 重量 % の量で含む。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持

10

20

30

40

50

続性放出送達システムは、1つまたは複数の薬学的希釈剤を約30重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、1つまたは複数の薬学的希釈剤を約40重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、1つまたは複数の薬学的希釈剤を約50重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、1つまたは複数の薬学的希釈剤を約60重量%の量で含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、1つまたは複数の薬学的希釈剤を約70重量%の量で含む。

【0083】

本明細書のさらなる態様においては、この持続性放出送達システムは、1つまたは複数のカチオン性架橋化合物を含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、この1つまたは複数のカチオン性架橋化合物を架橋剤の代わりに用いる。本明細書のいくつかの実施形態においては、この1つまたは複数のカチオン性架橋化合物を架橋剤に加えて用いる。本明細書の1つの実施形態においては、この1つまたは複数のカチオン性架橋化合物を、液体存在下で、親水性化合物を架橋してゲルマトリックスを形成するのに十分な量で用いる。本明細書のいくつかの実施形態においては、この1つまたは複数のカチオン性架橋化合物は、持続性放出送達システム中に約0.5重量%～約30重量%、約0.5重量%～約25重量%、約0.5重量%～約20重量%、約0.5重量%～約15重量%、約0.5重量%～約10重量%、または約0.5重量%～約5重量%の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この1つまたは複数のカチオン性架橋化合物は、持続性放出送達システム中に約5重量%～約20重量%、約5重量%～約15重量%、約6重量%～約14重量%、約7重量%～約13重量%、約8重量%～約12重量%、または約9重量%～約11重量%の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この1つまたは複数のカチオン性架橋化合物は、持続性放出送達システム中に約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、または約15重量%の量で存在する。本明細書の1つの実施形態においては、このカチオン性架橋化合物は、持続性放出送達システム中に約10重量%の量で存在する。

10

20

30

40

50

【0084】

カチオン性架橋化合物の例としては、一価金属カチオン、多価金属カチオン、ならびにアルカリ金属および/またはアルカリ土類金属の硫酸塩、塩化物塩、ホウ酸塩、臭化物塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、およびこれらの混合物を含む無機塩を含むが、これらに限定されない。例えば、カチオン性架橋化合物は、硫酸カルシウム、塩化ナトリウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、塩化リチウム、リン酸三カリウム、ホウ酸ナトリウム、臭化カリウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸カルシウム、硫酸マグネシウム、フッ化ナトリウム、またはこれらの混合物のうち1つまたは複数を含むが、これらに限定されない。

【0085】

この持続性放出送達システムが少なくとも1つの親水性化合物および少なくとも1つのカチオン性架橋化合物を含む場合、親水性化合物とカチオン性架橋化合物との重量比は約1：9～約9：1、約1：8～約8：1、約1：7～約7：1、約1：6～約6：1、約1：5～約5：1、約1：4～約4：1、約1：3～約3：1、または約1：2～約2：1の範囲内である。本明細書の1つの実施形態においては、親水性化合物とカチオン性架橋化合物との重量比は約1：3～約3：1の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、親水性化合物とカチオン性架橋化合物との重量比は約3：1、約2.75：1、約2.5：1、約2.25：1、約2：1、約1.8：1、約1.6：1、約1.4：1、約1.2：1、約1：1、約1：1.25、約1：1.5、または約1：2である。本明細書の1つの実施形態においては、親水性化合物とカチオン性架橋化合物との重量比は約1：1.25である。本明細書の1つの実施形態においては、親水性化合物とカチオン性架橋化合物との重量比は約1.2：1である。本明細書の1つの実施形態においては、親水性化合物とカチオン性架橋化合物との重量比は約1.2：1である。

ては、親水性化合物とカチオン性架橋化合物との重量比は約 2 : 1 である。本明細書の 1 つの実施形態においては、親水性化合物とカチオン性架橋化合物との重量比は約 2 . 8 : 1 である。

【 0 0 8 6 】

本明細書の 1 つの実施形態においては、この少なくとも 1 つの親水性化合物は持続性放出送達システム中に約 5 重量 % ~ 約 8 0 重量 % の量で存在し；この少なくとも 1 つのカチオン性架橋剤は持続性放出送達システム中に約 0 . 5 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の量で存在し；かつ、この少なくとも 1 つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約 2 0 重量 % ~ 約 8 0 重量 % の量で存在する。本明細書の別の実施形態においては、この少なくとも 1 つの親水性化合物は持続性放出送達システム中に約 8 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の量で存在し；この少なくとも 1 つのカチオン性架橋剤は持続性放出送達システム中に約 1 0 重量 % の量で存在し；かつ、この少なくとも 1 つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約 2 0 重量 % ~ 約 7 0 重量 % の量で存在する。本明細書の別の実施形態においては、この少なくとも 1 つの親水性化合物は持続性放出送達システム中に約 5 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の量で存在し；この少なくとも 1 つのカチオン性架橋剤は持続性放出送達システム中に約 5 重量 % ~ 約 2 0 重量 % の量で存在し；かつ、この少なくとも 1 つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約 2 0 重量 % ~ 約 8 5 重量 % の量で存在する。本明細書の別の実施形態においては、この少なくとも 1 つの親水性化合物は持続性放出送達システム中に約 1 0 重量 % ~ 約 2 0 重量 % の量で存在し；この少なくとも 1 つのカチオン性架橋剤は持続性放出送達システム中に約 5 重量 % ~ 約 1 5 重量 % の量で存在し；かつ、この少なくとも 1 つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約 5 0 重量 % ~ 約 8 5 重量 % の量で存在する。
10

【 0 0 8 7 】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この少なくとも 1 つの親水性化合物は持続性放出送達システム中に約 8 重量 % 、約 9 重量 % 、約 1 0 重量 % 、約 1 1 重量 % 、約 1 2 重量 % 、約 1 3 重量 % 、約 1 4 重量 % 、約 1 5 重量 % 、約 1 6 重量 % 、約 1 7 重量 % 、約 1 8 重量 % 、約 1 9 重量 % 、約 2 0 重量 % 、約 2 2 重量 % 、約 2 4 重量 % 、約 2 6 重量 % 、約 2 8 重量 % 、または約 3 0 重量 % の量で存在し；この少なくとも 1 つのカチオン性架橋剤は持続性放出送達システム中に約 5 重量 % 、約 6 重量 % 、約 7 重量 % 、約 8 重量 % 、約 9 重量 % 、約 1 0 重量 % 、約 1 1 重量 % 、約 1 2 重量 % 、約 1 3 重量 % 、約 1 4 重量 % 、約 1 5 重量 % 、約 1 6 重量 % 、約 1 7 重量 % 、約 1 8 重量 % 、約 1 9 重量 % 、または約 2 0 重量 % の量で存在し；かつ、この少なくとも 1 つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約 4 0 重量 % 、約 4 5 重量 % 、約 5 0 重量 % 、約 5 5 重量 % 、約 6 0 重量 % 、約 6 5 重量 % 、約 7 0 重量 % 、約 8 0 重量 % 、または約 8 5 重量 % の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この少なくとも 1 つの親水性化合物は持続性放出送達システム中に約 1 0 重量 % 、約 1 1 重量 % 、約 1 2 重量 % 、約 1 3 重量 % 、約 1 4 重量 % 、約 1 5 重量 % 、約 1 6 重量 % 、約 1 7 重量 % 、約 1 8 重量 % 、約 1 9 重量 % 、または約 2 0 重量 % の量で存在し；この少なくとも 1 つのカチオン性架橋剤は持続性放出送達システム中に約 5 重量 % 、約 6 重量 % 、約 7 重量 % 、約 8 重量 % 、約 9 重量 % 、約 1 0 重量 % 、約 1 1 重量 % 、約 1 2 重量 % 、約 1 3 重量 % 、約 1 4 重量 % 、または約 1 5 重量 % の量で存在し；かつ、この少なくとも 1 つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約 5 5 重量 % 、約 6 0 重量 % 、約 6 5 重量 % 、約 7 0 重量 % 、約 8 0 重量 % 、または約 8 5 重量 % の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この少なくとも 1 つの親水性化合物は持続性放出送達システム中に約 8 重量 % 、約 1 2 重量 % 、または約 2 0 重量 % の量で存在し；この少なくとも 1 つのカチオン性架橋剤は持続性放出送達システム中に約 1 0 重量 % 、約 1 2 重量 % 、または約 1 4 重量 % の量で存在し；かつ、この少なくとも 1 つの薬学的希釈剤は持続性放出送達システム中に約 4 0 重量 % 、約 6 0 重量 % 、または約 7 0 重量 % の量で存在する。
20

【 0 0 8 8 】

本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約 0 . 5 % ~ 約

10

20

30

40

50

80%のローカストビーンガム、約5%～約80%のキサンタンガム、約20%～約80%のマンニトールおよび約0.5%～80%の硫酸カルシウム二水和物を含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約12%～約47%のローカストビーンガム、約8%～約31%のキサンタンガム、約20%～約78%のマンニトールおよび約0.5%～25%の硫酸カルシウム二水和物を含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約15%～約25%のローカストビーンガム、約10%～約20%のキサンタンガム、約50%～約85%のマンニトールおよび約5%～15%の硫酸カルシウム二水和物を含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約18%のローカストビーンガム、約12%のキサンタンガム、約60%のマンニトールおよび約10%の硫酸カルシウム二水和物を含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約12%のローカストビーンガム、約8%のキサンタンガム、約70%のマンニトールおよび約10%の硫酸カルシウム二水和物を含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約20%のローカストビーンガム、約30%のキサンタンガム、約40%のマンニトールおよび約10%の硫酸カルシウム二水和物を含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約30%のローカストビーンガム、約20%のキサンタンガム、約40%のマンニトールおよび約10%の硫酸カルシウム二水和物を含む。本明細書の1つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約42%のローカストビーンガム、約28%のキサンタンガム、約20%のマンニトールおよび約10%の硫酸カルシウム二水和物を含む。

10

20

30

40

【0089】

この持続性放出システムの成分（例えば、この少なくとも1つの親水性化合物およびこの少なくとも1つの架橋剤；またはこの少なくとも1つの親水性化合物およびこの少なくとも1つのカチオン性架橋化合物）の2つの特性は、これらの成分が液体に曝露してゲルマトリックスを形成する場合に、化合物／薬剤が急速な水和反応を行うこと、および高いゲル強度を有するゲルマトリックスを形成する能力があることである。これらの2つの特性は、徐放性ゲルマトリックスを達成するのに必要であり、化合物の特定の組み合わせ（例えば、この少なくとも1つの親水性化合物およびこの少なくとも1つの架橋剤；またはこの少なくとも1つの親水性化合物およびこの少なくとも1つのカチオン性架橋化合物）によって最大化される。例えば、親水性化合物（例えば、キサンタンガム）は、急速な水和反応を提供する優れた水分吸い上げ特性を有する。親水性化合物と、この親水性化合物の硬いらせん状に整序された構造を架橋することができる材料（例えば、架橋剤および／またはカチオン性架橋化合物）との組み合わせは、それにより相乗的に作用して、ゲルマトリックスの予想以上に高い粘性（すなわち、高いゲル強度）を提供する。

【0090】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出組成物を1つもしくは複数の湿潤剤（例えば、ポリエトキシル化ひまし油、ポリエトキシル化硬化ひまし油、ひまし油由来ポリエトキシル化脂肪酸、硬化ひまし油由来ポリエトキシル化脂肪酸）、1つもしくは複数の潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム等）、1つもしくは複数の緩衝剤、1つもしくは複数の着色剤、および／または他の通常の成分とさらに混合する。

【0091】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法において用いる組成物は、追加の薬学的賦形剤を含みうる。例えば、本明細書のある実施形態においては、フマル酸を本明細書に記載の製剤に添加することができる。

【0092】

本明細書の別の実施形態においては、非機能性コーティング、例えば、O p a d r y（登録商標）、を本明細書に記載の組成物に添加することもできる。

【0093】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本明細書に記載の組成物は、第2の親水性

50

化合物をさらに含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、この第2の親水性化合物は、セルロースエーテルである。本明細書のいくつかの実施形態においては、この第2の親水性化合物は、ヒドロキシアルキルセルロースまたはカルボキシアルキルセルロースである。本明細書のいくつかの実施形態においては、この第2の親水性化合物は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、カルボキシメチルセルロース、またはこれらの混合物である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この第2の親水性化合物は、エチルセルロースまたはワックス（例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール、白ろう、またはカルナウバろうを含むが、これらに限定されない）である。この第2の親水性化合物は、製剤中に約5重量%～約45重量%、約5重量%～約25重量%、約10重量%～約20重量%、または約12重量%～約18重量%の範囲内の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この第2の親水性化合物は、製剤中に約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約30%、約35%、約40%、または約45%の量で存在する。

10

【0094】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この第2の親水性化合物とナルブフィンまたは薬学的に許容される塩もしくはエステルとの重量比は約5：1～約1：5、約4：1～約1：4、約3：1～約1：3、約2：1～約1：2、約1：1～約1：3、または約1：1～約1：2の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この第2の親水性化合物とナルブフィンまたは薬学的に許容される塩もしくはエステルとの重量比は約5：1、約4：1、約3：1、約2：1、約1：1、約1：2、約1：3、約1：4、または約1：5である。

20

【0095】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この第2の親水性化合物と持続性放出送達システムとの重量比は約10：1～約1：10、約8：1～約1：8、約6：1～約1：6、約4：1～約1：4、約2：1～約1：3、約1：1～約1：10、約1：1～約1：6、または約1：2～約1：6の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この第2の親水性化合物と持続性放出送達システムとの重量比は約10：1、約8：1、約6：1、約4：1、約2：1、約1：1、約1：1.5、約1：2、約1：2.5、約1：3、約1：4、約1：5、約1：6、約1：7、約1：8、約1：9または約1：10である。

30

【0096】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この経口持続性放出固体製剤は約1mg～200mgのナルブフィン塩酸塩および約10mg～約420mgの持続性放出送達システムを含む。本明細書のこれらの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約12%～約42%のローカストビーンガム；約8.0%～約28%のキサンタンガム；約20%～約70%のマンニトール；および約5%～約20%の硫酸カルシウム二水和物を含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約5mg～約80mgのナルブフィン塩酸塩および約80mg～約360mgの持続性放出送達システムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約50mg～約150mgのナルブフィン塩酸塩および約100mg～約300mgの持続性放出送達システムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。

40

【0097】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約15mgのナルブフィン塩酸塩および約25mg～約225mg、例えば、約195mgの持続性放出送達システムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。本明細書のこれらの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約14%のローカストビーンガム；約9%のキサンタンガム；約47%のマンニトール；および約8%の硫酸カルシウム二水和物を含む。

【0098】

50

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約30mgのナルブフィン塩酸塩、および約25mg～約225mg、例えば約180mgの持続性放出送達システムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。本明細書のこれらの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約18%のローカストビーンガム；約12%のキサンタンガム；約60%のマンニトール；および約10%の硫酸カルシウム二水和物を含む。

【0099】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約60mgのナルブフィン塩酸塩、および約25mg～約225mg、例えば約120mgの持続性放出送達システムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。本明細書のこれらの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約10%のローカストビーンガム；約12%のキサンタンガム；約60%のマンニトール；および約10%の硫酸カルシウム二水和物を含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約5mg～約80mgのナルブフィン塩酸塩および約80mg～約360mgの持続性放出送達システムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。

10

【0100】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約120mgのナルブフィン塩酸塩、および約25mg～約250mg、例えば約240mgの持続性放出送達システムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。本明細書のこれらの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約18%のローカストビーンガム；約12%のキサンタンガム；約60%のマンニトール；および約10%の硫酸カルシウム二水和物を含む。

20

【0101】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約30mgのナルブフィン塩酸塩、および約25mg～約350mg、例えば約270mgまたは約360mgの持続性放出送達システムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。本明細書のこれらの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約18%のローカストビーンガム；約12%のキサンタンガム；約60%のマンニトール；および約10%の硫酸カルシウム二水和物を含む。

20

【0102】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約45～約60mgのナルブフィン塩酸塩および約100mg～約200mgの持続性放出送達システムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。本明細書のこれらの実施形態においては、この持続性放出送達システムは約15%～約25%のローカストビーンガム；約10%～約20%のキサンタンガム；約50%～約85%のマンニトール；および約5%～約15%の硫酸カルシウム二水和物を含む。

30

【0103】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約30mgのナルブフィン塩酸塩、約32.4mgのローカストビーンガム；約21.6mgのキサンタンガム；約108mgのマンニトール；約18mgの硫酸カルシウム二水和物、約35mgのヒドロキシプロピルセルロース、および約1.9mgのステアリン酸マグネシウムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。

40

【0104】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約60mgのナルブフィン塩酸塩、約21.6mgのローカストビーンガム；約14.4mgのキサンタンガム；約72mgのマンニトール；約12mgの硫酸カルシウム二水和物、約30mgのヒドロキシプロピルセルロース、および約1.6mgのステアリン酸マグネシウムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。

【0105】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約120mgのナルブフィン塩酸塩、約43.2mgのローカストビーンガム；約28.8mgのキサンタンガム；約144mgのマンニトール；約24mgの硫酸カルシウム二水和物、約60mgのヒ

50

ドロキシプロピルセルロース、および約3.2mgのステアリン酸マグネシウムを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。

【0106】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約180mgのナルブフィン塩酸塩、約64.8mgのローカストビーンガム；約43.2mgのキサンタンガム；約216mgのマンニトール；約36mgの硫酸カルシウム二水和物、約90mgのヒドロキシプロピルセルロース、約5mgのステアリン酸マグネシウム、および約25mgのフマル酸を含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。

【0107】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約180mgのナルブフィン塩酸塩、約48.6mgのローカストビーンガム；約32.4mgのキサンタンガム；約162mgのマンニトール；約27mgの硫酸カルシウム二水和物、約60mgのヒドロキシプロピルセルロース、約4mgのステアリン酸マグネシウム、および約25mgのフマル酸を含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。

10

【0108】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、約30mgのナルブフィン塩酸塩、約32.4mgのローカストビーンガム；約21.6mgのキサンタンガム；約108mgのマンニトール；約18mgの硫酸カルシウム二水和物、約35mgのヒドロキシプロピルセルロース、約1.9mgのステアリン酸マグネシウム、および約7.4mgのOpadry II Whiteを含む、経口持続性放出固体製剤を用いる。

20

【0109】

このナルブフィンの持続放出製剤は、経口投与可能な固体剤形である。経口固体剤形の非限定的な例には、錠剤、それ以上の顆粒を含むカプセル剤、舌下錠、散剤、顆粒剤、シロップ剤、および口腔剤形または装置（例えば、口腔パッチ、口腔錠など）が含まれる。本明細書のいくつかの実施形態においては、錠剤は腸溶コーティングまたは親水性コーティングを有する。

【0110】

この持続性放出送達システムを、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを添加する前に、乾式造粒または湿式造粒により調製するが、許容できる製品を生成するために、この成分を凝集技術によりまとめておくことができる。この湿式造粒技術においては、この成分（例えば、親水性化合物、架橋剤、薬学的希釈剤、カチオン性架橋化合物、疎水性ポリマー等）を一緒に混合し、次いで1つまたは複数の液体（例えば、水、プロピレングリコール、グリセロール、アルコール）で湿らせて、湿った塊を生成し、これを繰り返して乾燥する。次いで、この乾燥した塊を通常の装置で粉碎して、持続性放出送達システムの顆粒とする。その後、この持続性放出送達システムを所望の量でナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、および任意で1つまたは複数の湿潤剤、1つまたは複数の潤滑剤、1つまたは複数の緩衝剤、1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数の第2の親水性化合物、または他の通常の成分と混合して、顆粒状組成物を生成する。この持続性放出送達システムおよびナルブフィンを、例えば、高せん断ミキサーで混合することができる。ナルブフィンをこの持続性放出送達システム中に、好ましくは微細かつ均質に分散させる。錠剤の均一なパッチを作製するのに十分な量の顆粒状組成物を、通常の製造規模の打錠機で、典型的な圧縮圧、すなわち約2,000～16,000psiで打錠する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この混合物は、その後に、液体に曝露する際に水和が困難になる点まで圧縮すべきではない。

30

【0111】

本明細書のいくつかの実施形態においては、このナルブフィン製剤を乾式造粒または湿式造粒により調製する。この持続性放出送達システムの成分を、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと共に添加する。あるいは、成分のすべてを凝集技術によりまとめて、許容される製品を生成することができる。湿式造粒技術においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルおよび成分（例えば、

40

50

親水性化合物、架橋剤、薬学的希釈剤、カチオン性架橋化合物、疎水性ポリマー等)と一緒に混合し、次いで1つまたは複数の液体(例えば、水、プロピレングリコール、グリセロール、アルコール)で湿らせて、湿った塊を生成し、これを続けて乾燥する。次いで、乾燥した塊を通常の装置で粉碎して、顆粒とする。任意で、1つまたは複数の湿潤剤、1つまたは複数の潤滑剤、1つまたは複数の緩衝剤、1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数の第2の親水性化合物、または他の通常の成分も顆粒に加える。錠剤の均一なバッチを作製するのに十分な量の顆粒状組成物を、通常の製造規模の打錠機で、典型的な圧縮圧、すなわち約2,000~16,000psiで打錠する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この混合物は、その後に、液体に曝露する際に水和が困難になる点まで圧縮すべきではない。

10

【0112】

この顆粒状組成物の平均粒径は重量により約50μm~約400μmである。本明細書のいくつかの実施形態においては、重量による平均粒径は約185μm~約265μmである。この顆粒状組成物の平均密度は約0.3g/mL~約0.8g/mLである。本明細書のいくつかの実施形態においては、平均密度は約0.5g/mL~約0.7g/mLである。この顆粒から生成した錠剤は、一般的には約4Kp~約22Kpの硬度である。この顆粒の平均流量は約25~約40g/秒である。

【0113】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、層がナルブフィン塩酸塩を異なる速度で放出するように製剤化された、多層固体剤形を用いることができる。例えば、本明細書の1つの実施形態においては、第2の層は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、およびナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを、治療的に有益な血液レベルが長期間(例えば、約8~約12時間)にわたって維持されるように制御された速度で放出するよう設計された持続性放出送達システムを含む長期放出層である。第1の層は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを、治療的に有益な血液レベルを即時に(例えば、約1~約2時間)達成するために、第2の層の速度よりも速い速度で放出するよう設計された、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの製剤を含む即時性放出層である。本明細書のいくつかの実施形態においては、第1の層は持続性放出送達システムを含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、第1の層は持続性放出送達システムを含まない。

20

【0114】

本明細書のいくつかの実施形態においては、第2の層と第1の層との重量比は約1.0:1~約1:10、約9:1~約1:9、約8:1~約1:8、約7:1~約1:7、約6:1~約1:6、約5:1~約1:5、約4:1~約1:4、約3:1~約1:3、約2:1~約1:2である。本明細書の1つの実施形態においては、第2の層と第1の層との重量比は約5:1~約1:5である。本明細書のさらなる実施形態においては、第2の層と第1の層との重量比は約1:1~約1:2である。本明細書のいくつかの実施形態においては、第2の層と第1の層との重量比は約1:1、約1:1.2、約1:1.4、約1:1.6、約1:1.8、または約1:2である。本明細書の1つの実施形態においては、第2の層と第1の層との重量比は約1:2である。本明細書の1つの実施形態においては、第2の層と第1の層との重量比は約1:1.4である。本明細書のいくつかの実施形態においては、第2の層と第1の層との重量比は約3:1、約2.5:1、約2:1、約1.5:1である。本明細書の1つの実施形態においては、第2の層と第1の層との重量比は約2.5:1である。

30

【0115】

この多層剤形の持続性放出送達システムは、(i)少なくとも1つの親水性化合物、少なくとも1つの架橋剤、および少なくとも1つの薬学的希釈剤；(ii)少なくとも1つの親水性化合物、少なくとも1つの架橋剤、少なくとも1つの薬学的希釈剤、および第1の架橋剤とは異なる少なくとも1つのカチオン性架橋剤；または(iii)少なくとも1

40

50

つの親水性化合物、少なくとも 1 つのカチオン性架橋化合物、および少なくとも 1 つの薬学的希釈剤を含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、第 1 の層が持続性放出送達システムを含む場合、第 1 の層の持続性放出送達システムは第 2 の層の持続性放出送達システムと同じ成分を含む（例えば、第 1 および第 2 の層の両者は、上に挙げた実施形態（i）～（i i i）の 1 つである）。本明細書の別の実施形態においては、第 1 の層の持続性放出送達システムは、第 2 の層の持続性放出送達システムとは異なる成分を含む（例えば、第 1 の層は、上に挙げた実施形態（i）であり、一方、第 2 の層は、上に挙げた実施形態（i i i）である）。いずれの層の持続性放出送達システムも上に挙げた実施形態（i）～（i i i）の 1 つでありうることが認識できる。さらに、本明細書のいくつかの実施形態においては、第 1 の層は持続性放出送達システムを含まないことが認識できる。

10

【0116】

この持続性放出送達システムは、一般的には、第 2 の層（例えば、長期放出層）中に約 10 mg～約 420 mg の範囲の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 2 の層中に約 110 mg～約 200 mg の範囲の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 2 の層中に約 110 mg～約 150 mg の範囲の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 2 の層中に約 90 mg～約 150 mg の範囲の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは第 2 の層中に約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、または約 200 mg の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 2 の層中に約 123 mg の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 2 の層中に約 101 mg の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 2 の層中に約 92 mg の量で存在する。本明細書の別の実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 2 の層中に約 112.5 mg の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 2 の層中に約 135 mg の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 2 の層中に約 150 mg の量で存在する。

20

【0117】

ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、一般的には、第 2 の層中に約 15 mg～約 60 mg の範囲の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、第 2 の層中に約 30 mg～約 60 mg の範囲の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、第 2 の層中に約 45 mg～約 60 mg の範囲の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、第 2 の層中に約 15 mg の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、第 2 の層中に約 30 mg の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、第 2 の層中に約 45 mg の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、第 2 の層中に約 15 mg、約 30 mg、約 60 mg、約 90 mg、約 120 mg、または約 180 mg の量で存在する。

30

【0118】

本明細書のいくつかの実施形態においては、第 2 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この持続性放出送達システムとの重量比は約 1:1～約 1:10、約 9:1～約 1:9、約 8:1～約 1:8、約 7:1～約 1:7、約 6:1～約 1:6、約 5:1～約 1:5、約 4:1～約 1:4、約 3:1～約 1:3、ま

40

50

たは約 2 : 1 ~ 約 1 : 2 である。本明細書の 1 つの実施形態においては、第 2 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この持続性放出送達システムとの重量比は約 1 : 2 ~ 約 1 : 4 である。本明細書の 1 つの実施形態においては、第 2 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この持続性放出送達システムとの重量比は約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 である。本明細書のいくつかの実施形態においては、第 2 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この持続性放出送達システムとの重量比は約 1 : 1 、約 1 : 1 . 2 、約 1 : 1 . 4 、約 1 : 1 . 6 、約 1 : 1 . 8 、約 1 : 2 、約 1 : 2 . 5 、約 1 : 3 、または約 1 : 3 . 5 である。本明細書の 1 つの実施形態においては、第 2 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この持続性放出送達システムとの重量比は約 1 : 2 . 5 である。本明細書の別の実施形態においては、第 2 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この持続性放出送達システムとの重量比は約 1 : 3 . 3 である。本明細書のさらなる実施形態においては、第 2 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この持続性放出送達システムとの重量比は約 1 : 3 である。本明細書のさらなる実施形態においては、第 2 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、この持続性放出送達システムとの比は約 1 : 2 である。

10

【 0 1 1 9 】

この持続性放出送達システムが第 1 の層（例えば、即時性放出層）中に存在する場合、一般的には、約 0 m g ~ 約 5 0 m g の範囲の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは第 1 の層中に約 5 m g ~ 約 2 5 m g 、または約 5 m g ~ 約 1 5 m g の範囲の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 1 の層中に約 3 m g ~ 約 9 m g の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 1 の層中に約 4 m g ~ 約 6 m g の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 1 の層中に約 2 m g 、約 4 m g 、約 6 m g 、約 8 m g 、約 1 0 m g 、約 1 2 m g 、約 1 4 m g 、約 1 5 m g 、約 1 6 m g 、約 1 8 m g 、約 2 0 m g 、約 2 5 m g 、約 3 0 m g 、約 3 5 m g 、約 4 0 m g 、約 4 5 m g または約 5 0 m g の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この持続性放出送達システムは、第 1 の層中に約 6 m g の量で存在する。

20

【 0 1 2 0 】

本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、一般的には、第 1 の層（例えば、即時性放出層）中に約 5 m g ~ 約 1 8 0 m g の範囲の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、第 1 の層中に約 5 m g ~ 約 2 5 m g または約 1 0 m g ~ 約 2 0 m g の範囲の量で存在する。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、第 1 の層中に約 5 m g 、約 1 0 m g 、約 1 1 m g 、約 1 2 m g 、約 1 3 m g 、約 1 4 m g 、約 1 5 m g 、約 1 6 m g 、約 1 7 m g 、約 1 8 m g 、約 1 9 m g 、約 2 0 m g 、約 2 5 m g 、約 3 0 m g 、約 3 5 m g 、約 4 0 m g 、約 4 5 m g または約 5 0 m g の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、第 1 の層中に約 1 5 m g 、約 3 0 m g 、約 6 0 m g 、約 9 0 m g 、約 1 2 0 m g 、または約 1 8 0 m g の量で存在する。

30

【 0 1 2 1 】

本明細書のいくつかの実施形態においては、第 1 の層が持続性放出送達システムを含む場合、第 1 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルとの持続性放出送達システムとの比は、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 、約 9 : 1 ~ 約 1 : 9 、約 8 : 1 ~ 約 1 : 8 、約 7 : 1 ~ 約 1 : 7 、約 6 : 1 ~ 約 1 : 6 、約 5 : 1 ~ 約 1 : 5 、約 4 : 1 ~ 約 1 : 4 、約 3 : 1 ~ 約 1 : 3 、約 2 : 1 ~ 約 1 : 2 である。本明細書の 1 つの実施形態においては、第 1 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしく

40

50

はエステルとこの持続性放出送達システムとの比は約 2 : 1 ~ 約 4 : 1 である。本明細書のいくつかの実施形態においては、第 1 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルとこの持続性放出送達システムとの比は約 5 : 1、約 4 . 5 : 1、約 4 : 1、約 3 . 5 : 1、約 3 : 1、約 2 . 5 : 1、約 2 : 1、約 1 . 5 : 1、または約 1 : 1 である。本明細書の 1 つの実施形態においては、第 1 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルとこの持続性放出送達システムとの比は約 2 . 5 : 1 である。本明細書の別の実施形態においては、第 1 の層中のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルとこの持続性放出送達システムとの比は約 3 : 1 である。

【 0 1 2 2 】

10

本明細書のいくつかの実施形態においては、この多層剤形は薬学的崩壊剤をさらに含む。この崩壊剤は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの即時性放出層からの溶解および吸収を促進する。薬学的崩壊剤の非限定的な例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンブングリコール酸塩、クロスボビドン、および非修飾デンプンを含む。本明細書の 1 つの実施形態においては、この崩壊剤は剤形の第 1 の層（すなわち、即時性放出層）中にある。この崩壊剤は、一般的には、この層中に約 1 . 5 m g ~ 約 4 . 5 m g の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この崩壊剤は約 3 m g の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この崩壊剤はこの層中に約 2 ~ 1 0 重量 % の量で存在する。本明細書の 1 つの実施形態においては、この崩壊剤はこの層中に約 5 重量 % の量で存在する。この層が持続性放出送達システムを含む場合、この持続性放出送達システムと崩壊剤との重量比は約 5 : 1 ~ 約 1 : 5 の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出送達システムと崩壊剤との比は約 1 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内である。本明細書の別の実施形態においては、この持続性放出送達システムと崩壊剤との比は約 2 : 1 の範囲内である。

20

【 0 1 2 3 】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この多層錠を、最初に、即時性放出層と長期放出層混合物を別々に調製することにより調製する。長期放出層は前述のように調製する。次いで、長期放出層の湿った顆粒を乾燥し、粉碎して適切な大きさにする。ステアリン酸マグネシウムを添加し、粉碎した顆粒と混合する。即時性放出層は、最初に、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを 1 つまたは複数の希釈剤（例えば、微結晶セルロース）と混合することにより調製する。次いで、この混合物を任意で 1 つまたは複数の崩壊剤と混合する。混合物をステアリン酸マグネシウムと混合する。最後に、この即時性放出層混合物および長期放出層混合物を圧縮して多層（例えば、二層）錠とする。

30

【 0 1 2 4 】

本発明は、有効量、例えば、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの持続性放出製剤の有効量を、それを必要とする対象、例えば、ヒトまたは動物の患者に投与することによって搔痒を治療する方法を提供する。有効量とは、搔痒症状を除去もしくは著しく低減し、またはそれらの症状を緩和する（例えば、ナルブフィン持続性放出製剤の投与前に存在した症状に比べて、かゆみなどの症状を低減する）のに十分な量である。「持続性放出」または「長期放出」とは、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルが製剤から、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの治療的に有益な血液レベル（しかし毒性レベルよりも低い）が長期間にわたって維持されるように制御された速度で放出されることを意味する。あるいは、「持続性放出」または「長期放出」とは、所望の薬理効果が長期間にわたって維持されることを意味する。本明細書に記載の製剤の臨床試験により、搔痒症状を軽減するのに必要な持続時間は、予想よりも長いことが判明している。実験的に経口投与したナルブフィン製剤（すなわち、即時性放出製剤）の半減期は比較的短く、約 5 ~ 7 時間にすぎないと報告されている。しかも、出版された文献によると、即時性放出ナルブフィンの実験的製剤の効果の持続時間は約 4 時間にすぎないと示唆されている。これらのデータに基づき、持続性

40

50

放出製剤は約6～8時間の抗搔痒効果の持続時間を探し、すなわち、1日に2～3回の投与で済むと予想された。しかし、本明細書に記載の臨床試験においては、ナルブフィン持続性放出製剤は8時間よりも長い抗搔痒効果を有する。いくつかの場合に、抗搔痒効果の持続時間は少なくとも約12時間で、したがってより少ない投与回数の可能性を提供する。

【0125】

特定の理論に縛られたくはないが、抗搔痒効果の予想よりも長い持続時間は、ナルブフィンの腸肝再循環に起因している。ナルブフィンは、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼなどの酵素システムによる酵素反応を通じて、インビボでグルクロン酸または他の型の抱合代謝物を形成する。腸肝再循環は、胆汁中の親薬物が胆嚢から腸内に放出され、再吸収される場合に起こる可能性もある。いったん形成すると、抱合ナルブフィン生成物は、胆汁分泌を介して胃腸管内に輸送され、それにより薬物抱合体は切離されてナルブフィンを遊離し、腸から再吸収されると考えられる。この持続性放出製剤は、ナルブフィンをインビボシステムの中によりゆっくりと放出して、より多くの薬物が抱合され、したがって再循環およびその後の腸からの再吸収に利用されることを可能にすることにより、抗搔痒効果の持続時間を改善することができる。

10

【0126】

本明細書のある実施形態においては、親水性化合物（例えば、キサンタンガム）のような、製剤のある成分の化学的性質は、その成分が胃腸管の長さに沿ってナルブフィンの溶解性およびpH変化に対して実質的に無反応の自己緩衝剤であると考えられるようなものである。さらには、この成分の化学的性質は、ポリカルボフィルのような、ある知られている粘膜付着性物質に類似していると考えられる。粘膜付着特性は口腔送達システムにとって望ましい。したがって、持続性放出製剤は胃腸管のムチンと緩く相互作用し、それによってナルブフィンの一定速度の送達が達成される別の様式を提供することができる。

20

【0127】

前述した2つの現象（浮揚性および粘膜付着特性）は、それによって持続性放出製剤が胃腸管のムチンおよび液体と相互作用し、ナルブフィンの一定速度の送達を提供しうるメカニズムである。

【0128】

「U.S.P.薬物放出試験一般章<711>溶解」（その全体が参考することにより本明細書に組み入れられる）によって測定した場合、本発明の方法において用いる持続性放出製剤は、一般的には、インビトロで1時間後に約15重量%～約50重量%のナルブフィン、4時間後に約45重量%～約80重量%のナルブフィン、または10時間後に少なくとも約80重量%のナルブフィンの溶解を示す。本明細書のいくつかの実施形態においては、持続性放出製剤のインビトロおよびインビボ放出特性を、1つもしくは複数の異なる水不溶性および/もしくは水溶性の化合物の混合物を用いて、異なる可塑剤を用いて、コーティング中に放出調整化合物を提供すること、および/もしくはコーティングを通過する通路を提供することを含む持続性放出フィルムの厚さを変動させることによって調整する。本明細書のいくつかの実施形態においては、溶解速度を器具U.S.P. Type III/250mLを用いて、pH6.8、37および15dpmで判定する。本明細書のいくつかの実施形態においては、溶解速度を器具U.S.P. Type III/250mLを用いて、pH変化（0～1時間のpH1.2、1時間以後のpH4.5、2時間以後のpH6.8）、37および15dpmの下で判定する。

30

40

【0129】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出製剤は約6時間後に約50重量%～約100重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出製剤は約6時間後に約75重量%～約100重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書の別の実施形態においては、この持続性放出製剤は約6時間～約8時間で約75重量%～約100重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のさらなる実施形態においては、この持続性放出製剤

50

は約12時間後に約80重量%～約100重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この持続性放出製剤は約12時間～約24時間で約80重量%～約100重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出製剤は約8時間～約12時間後に約80%～約100%のインビトロ溶解を有する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この持続性放出製剤は約1時間後に約15重量%～約75重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のさらなる実施形態においては、この持続性放出製剤は約1時間後に約50重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出製剤は約1時間後に約50重量%のナルブフィンおよび約6時間～約8時間で約75重量%～約100重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出製剤は約1時間後に約50重量%のナルブフィンおよび約8時間～約12時間で約75重量%～約100重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出製剤は約1時間後に約50重量%のナルブフィンおよび約12時間～約24時間で約75重量%～約100重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出製剤は約1時間後に約50重量%のナルブフィンおよび約12時間後に約80重量%～約100重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。

10

【0130】

錠剤が第1の長期放出層および第2の即時性放出層を有する多層剤形である場合、この持続性放出製剤は約1時間後に約25重量%～約75重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この多層剤形は約1時間後に約25重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この多層剤形は約1時間後に約50重量%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この多層剤形は約6～8時間後に約75%～約100%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この多層剤形は約8～12時間後に約75%～約100%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この多層剤形は約12～4時間後に約75%～約100%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この多層剤形は約12時間後に約75%～約100%のナルブフィンのインビトロ溶解を有する。

20

【0131】

正常または障害のある（例えば、低下した）腎機能のいずれかを有する患者に経口投与する場合、本明細書に記載の持続性放出製剤は以下のインビオ特性を示す：

(a) ナルブフィンのピーク血漿レベルは、投与後、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象では約4時間～約6時間、または、例えば、腎機能障害のない対象では約3時間～約5時間以内に起こり；

(b) 投与の約30分～投与の約6時間以内にナルブフィン抗搔痒効果が開始し；

(c) ナルブフィン抗搔痒効果の持続時間は約2～約24時間であり；そして

(d) 経口投与したナルブフィンの水性溶液と比較して、相対的ナルブフィンバイオアベイラビリティは約0.5、約1、約1.5または約0.5～約1.5の間である。抗搔痒効果の開始の時間は、少なくとも投薬および搔痒症状の重症度に依存しうる。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィン抗搔痒効果の持続時間は少なくとも約8時間である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィン抗搔痒効果の持続時間は少なくとも約9時間である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィン抗搔痒効果の持続時間は少なくとも約10時間である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィン抗搔痒効果の持続時間は少なくとも約11時間である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィン抗搔痒効果の持続時間は少なくとも約12時間である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィン抗搔痒効果の持続時間は約6時間、8時間、10時間、12時間、15時間、または18時間である。

30

40

50

本明細書のいくつかの実施形態においては、経口投与したナルブフィンの水性溶液と比較して、相対的ナルブフィンバイオアベイラビリティは約0.94である。本明細書のいくつかの実施形態においては、経口投与したナルブフィンの水性溶液と比較して、相対的ナルブフィンバイオアベイラビリティは約1.35である。

【0132】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この持続性放出ナルブフィン製剤は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む経口単位剤形を提供する。この経口剤形は、抗搔痒効果を少なくとも約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間または約24時間の期間にわたって提供する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この経口剤形は抗搔痒効果を約6～18時間、約8～16時間、約8～12時間、約8～約24時間、約12～約24時間、約18～約24時間、または約8～10時間の期間にわたって提供する。この経口剤形は、抗搔痒効果を約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間または約24時間の期間にわたって提供する。

【0133】

本明細書の1つの実施形態においては、この経口剤形は抗搔痒効果を提供するが、さらに循環効果を断つと、例えば、かゆみの感覚は一定の治療期間の後は戻らない。

【0134】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この経口剤形は、1つまたは複数のピークと、それに引き続く安定領域によって特徴付けられる、ナルブフィンの血漿レベルを提供する。この安定領域は、比較的一貫したナルブフィンの血漿レベルを有することで特徴付けられる（例えば、ナルブフィンの血漿レベルはある時点からある時点まで一貫して増加または減少しない）。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域は、一貫したナルブフィンの平均血漿レベルを有することで特徴付けられる。この安定領域は、安定領域に続く領域と対照をなし、そこではナルブフィンの血漿レベルは一般的に1つの時点から次の時点まで減少する。本明細書のいくつかの実施形態においては、安定領域は少なくとも約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間または約12時間の持続時間有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域は約1時間～約12時間、約2時間～約10時間、約2時間～約8時間、約2時間～約7時間または約4時間～約10時間、約4時間～約8時間、または約4時間～約6時間の持続時間有する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域における各時点のナルブフィンの血漿レベルは安定領域における平均血漿レベルの約75%～約125%の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域における各時点のナルブフィンの血漿レベルは安定領域における平均血漿レベルの約80%～約120%の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域における各時点のナルブフィンの血漿レベルはプラトー領域における平均血漿レベルの約85%～約115%の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域における各時点のナルブフィンの血漿レベルはプラトー領域における平均血漿レベルの約90%～約110%の範囲内である。

【0135】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域中に観察されるナルブフィンの最低血漿レベルは、安定領域におけるすべての時点の平均血漿レベルよりも約25%を超えて低くはない。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域中に観察されるナルブフィンの最低血漿レベルは、プラトー領域における平均血漿レベルよりも約20%を超えて低くはない。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域中に観察されるナルブフィンの最低血漿レベルは、プラトー領域における平均血漿レベルよりも約15%を超えて低くはない。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域

10

20

30

40

50

域中に観察されるナルブフィンの最低血漿レベルは、プラトー領域における平均血漿レベルの約75%～約100%の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域中に観察されるナルブフィンの最低血漿レベルは、プラトー領域における平均血漿レベルの約80%～約100%の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域中に観察されるナルブフィンの最低血漿レベルは、プラトー領域における平均血漿レベルの約85%～約100%の範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、この安定領域中に観察されるナルブフィンの最低血漿レベルは、プラトー領域における平均血漿レベルの約80%～約95%の範囲内である。

【0136】

併用療法

これらの組成物を、本明細書に記載の方法において、唯一の活性医薬成分または唯一の活性抗搔痒成分として投与することができるが、本明細書の別の実施形態においては、これらの組成物を、搔痒に対して治療的に有効である、および／または抗搔痒成分の効果を補足することが知られている、1つまたは複数の成分との組み合わせで用いることができる。

【0137】

例えば、本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法はナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを1つまたは複数の抗搔痒剤と共に用いることができる。本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤と組み合わせる追加の化合物、例えば、ナルブフィン、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルは、抗ヒスタミン剤、抗炎症コルチコステロイド、局所用抗感染剤および抗真菌剤、抗菌剤および、抗ウイルス剤、細胞毒性剤、ならびに対抗刺激剤または鎮痛剤を含む。他の抗搔痒剤は、抗うつ剤、ビタミンD、カッパアゴニスト、コールタール誘導体およびソラレンのような刺激剤、オンドンセトロンのような5-HT3アンタゴニスト、シメチジンのようなH2受容体アンタゴニスト、セチリジンのようなH1受容体アンタゴニスト、タクロリムスのような免疫調節剤、シクロスボリンAのような免疫抑制剤、μ-アンタゴニスト、カプサイシン、カンナビノイド、アマゾンジャングルで発見された種々のクロトン属からのラテックス抽出物（例えば、zangrado（登録商標））、またはNK1アンタゴニストなどを含む。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを、第2の抗搔痒剤と組み合わせて、例えば、共製剤化して、または別々の投与で、投与しない。

【0138】

本明細書のいくつかの実施形態においては、非依存患者では、ナルブフィンは、ナルブフィンの投与の直前、投与中、またはその直後に投与するオピオイド鎮痛剤に拮抗しない。本明細書のいくつかの別の実施形態においては、オピオイド鎮痛薬、全身麻酔薬、フェノチアジン、または他の精神安定剤、鎮静剤、催眠薬、または他のCNS抑制剤（アルコールを含む）をナルブフィンと併用する患者は、相加効果を示す。本明細書のいくつかの別の実施形態においては、ナルブフィンを、オピオイド鎮痛剤、全身麻酔薬、フェノチアジン、または他の精神安定剤、鎮静剤、催眠薬、または他のCNS抑制剤（アルコールを含む）の1つまたは複数と組み合わせて用いる場合、1つまたは両方の投与量を減らす。

【0139】

投薬

本発明の方法において用いる製剤は、この製剤が搔痒の治療のために治療上有効なナルブフィンの血漿レベルを提供するように、放出制御製剤中にナルブフィンを組み込むことができる。投薬計画は、製剤の投与を1日1回基準、1日2回基準、1日3回基準、または1日4回基準から選択できる。投薬の頻度は、搔痒の症状の有効な軽減を実現するためのナルブフィンの標的血漿濃度を実現するように選択できる。

【0140】

本明細書のいくつかの実施形態においては、1回の投与量として、または2、3もしくは4回の投与量の合計としてのいずれかの、ナルブフィンの1日の総投与量は、1日に約

15 mg ~ 1日に約480 mgの範囲内（例えば、1日に約15 mg、1日に約20 mg、1日に約25 mg、1日に約30 mg、1日に約35 mg、1日に約40 mg、1日に約45 mg、1日に約50 mg、1日に約55 mg、1日に約60 mg、1日に約65 mg、1日に約70 mg、1日に約75 mg、1日に約80 mg、1日に約85 mg、1日に約90 mg、1日に約95 mg、1日に約100 mg、1日に約105 mg、1日に約110 mg、1日に約115 mg、1日に約120 mg、1日に約125 mg、1日に約130 mg、1日に約135 mg、1日に約140 mg、1日に約145 mg、1日に約150 mg、1日に約155 mg、1日に約160 mg、1日に約165 mg、1日に約170 mg、1日に約175 mg、1日に約180 mg、1日に約185 mg、1日に約190 mg、1日に約195 mg、1日に約200 mg、1日に約205 mg、1日に約210 mg、1日に約215 mg、1日に約220 mg、1日に約225 mg、1日に約230 mg、1日に約235 mg、1日に約240 mg、1日に約245 mg、1日に約250 mg、1日に約255 mg、1日に約260 mg、1日に約265 mg、1日に約270 mg、1日に約275 mg、1日に約280 mg、1日に約285 mg、1日に約290 mg、1日に約295 mg、1日に約300 mg、1日に約305 mg、1日に約310 mg、1日に約315 mg、1日に約320 mg、1日に約325 mg、1日に約330 mg、1日に約335 mg、1日に約340 mg、1日に約345 mg、1日に約350 mg、1日に約355 mg、1日に約360 mg、約380 mg、約400 mg、約420 mg、約440 mg、約460 mg、1日に約480 mgまたはこれらの中の任意の値もしくは値の範囲）でありうる。
10

【0141】

本明細書の1つの実施形態においては、1回の投与量として、または2、3もしくは4回の投与量の合計としてのいずれかの、ナルブフィンの1日の総投与量は、15 mg、30 mg、60 mg、120 mg、240 mg、360 mg、または480 mgである。例えば、尿毒症性搔痒の治療のために、1回の投与量として、または2回の投与量の合計としてのいずれかの、ナルブフィンの1日の総投与量は120 mgまたは240 mgである。本明細書の別の例において、いかなる腎機能障害も有しない対象の治療のために、1回の投与量として、または2回の投与量の合計としてのいずれかの、ナルブフィンの1日の総投与量は180 mgまたは360 mgである。本明細書のある実施形態においては、ナルブフィンの投与量は、60 mg錠剤1~3錠を、1日2回、12時間開ける（1~3錠を朝に、そして1~3錠を夜に）範囲内であり、1日の総投与量は、120 mg~360 mgの範囲内である。本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンの1日の総投与量は、1回の投与量60 mgを、1日2回投与することを含む120 mgである。本明細書のいくつかの別の実施形態においては、ナルブフィンの1日の総投与量は、1回の投与量120 mgを、1日2回投与することを含む240 mgである。本明細書のいくつかの別の実施形態においては、ナルブフィンの1日の総投与量は、1回の投与量180 mgを、1日2回投与することを含む360 mgである。
30

【0142】

本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの1日の最大総投与量は、1日1回投与して、約75 mg~約180 mg、例えば、1日1回投与して、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、もしくは約180 mg、またはこれらの間のすべての値または範囲を含む。
40

【0143】

本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの1日の最大総投与量は、1日1回投与して、約90 mg~約360 mg、例えば、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mgまたはこれらの中の任意の値もしくは値の範囲）でありうる。
50

0 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 60 mg、約 270 mg、約 280 mg、約 290 mg、約 300 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg、約 350 mg、もしくは約 360 mg、またはこれらの間のすべての値または範囲を含む。

【0144】

本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの1日の最大総投与量は、腎機能障害を有する、または有しないいずれの対象に対しても、約 480 mg である。

【0145】

本明細書のいくつかの実施形態においては、投薬計画は放出制御製剤の1日2回の投与で、放出制御製剤中のナルブフィンの量は約 15 mg ~ 約 180 mg (例えば、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲) である。1日2回の投薬計画は、1日に約 15 mg から 1日に約 360 mg (例えば、1日に約 15 mg、1日に約 20 mg、1日に約 25 mg、1日に約 30 mg、1日に約 35 mg、1日に約 40 mg、1日に約 45 mg、1日に約 50 mg、1日に約 55 mg、1日に約 60 mg、1日に約 65 mg、1日に約 70 mg、1日に約 75 mg、1日に約 80 mg、1日に約 85 mg、1日に約 90 mg、1日に約 95 mg、1日に約 100 mg、1日に約 105 mg、1日に約 110 mg、1日に約 115 mg、1日に約 120 mg、1日に約 125 mg、1日に約 130 mg、1日に約 135 mg、1日に約 140 mg、1日に約 145 mg、1日に約 150 mg、1日に約 155 mg、1日に約 160 mg、1日に約 165 mg、1日に約 170 mg、1日に約 175 mg、1日に約 180 mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲) の1日2回の投与の総投与量を含みうる。

【0146】

本明細書のいくつかの実施形態においては、1日2回の投薬計画は、約 60 mg ~ 約 120 mg まで、約 240 mg まで、約 360 mg まで、または約 480 mg までの1日2回の投与の総投与量を含みうる。

【0147】

本明細書のいくつかの実施形態においては、1日2回の投薬計画は、いずれかの腎機能障害を有する対象に対して約 120 mg ~ 約 240 mg、またはいかなる腎機能障害も有しない対象に対して約 180 mg ~ 約 360 mg の1日2回の投与の総投与量を含みうる。

【0148】

本明細書のいくつかの実施形態においては、1日2回の投薬計画は、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して約 60 mg から、約 120 mg まで、約 240 mg まで、またはいずれかの腎機能障害を有する対象に対して約 60 mg から約 120 mg までの1日2

10

20

30

40

50

回の投与の総投与量を含みうる。

【0149】

本明細書のいくつかの実施形態においては、1日2回の投薬計画は、約60mg、約120mg、または約180mgの1日2回の投与の総投与量を含みうる。

【0150】

本明細書のいくつかの実施形態においては、投薬計画は、放出制御製剤の1日3回の投与で、放出制御製剤中のナルブフィンの量は約15mg～約180mg（例えば、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）である。1日3回の投薬計画は、1日に約15mg～1日に約360mg（例えば、1日に約15mg、1日に約20mg、1日に約25mg、1日に約30mg、1日に約35mg、1日に約40mg、1日に約45mg、1日に約50mg、1日に約55mg、1日に約60mg、1日に約65mg、1日に約70mg、1日に約75mg、1日に約80mg、1日に約85mg、1日に約90mg、1日に約95mg、1日に約100mg、1日に約105mg、1日に約110mg、1日に約115mg、1日に約120mg、1日に約125mg、1日に約130mg、1日に約135mg、1日に約140mg、1日に約145mg、1日に約150mg、1日に約155mg、1日に約160mg、1日に約165mg、1日に約170mg、1日に約175mg、1日に約180mg、1日に約185mg、1日に約190mg、1日に約195mg、1日に約200mg、1日に約205mg、1日に約210mg、1日に約215mg、1日に約220mg、1日に約225mg、1日に約230mg、1日に約235mg、1日に約240mg、1日に約245mg、1日に約250mg、1日に約255mg、1日に約260mg、1日に約265mg、1日に約270mg、1日に約275mg、1日に約280mg、1日に約285mg、1日に約290mg、1日に約295mg、1日に約300mg、1日に約305mg、1日に約310mg、1日に約315mg、1日に約320mg、1日に約325mg、1日に約330mg、1日に約335mg、1日に約340mg、1日に約345mg、1日に約350mg、1日に約355mg、1日に約360mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）の1日3回の投与の総投与量を含みうる。

【0151】

本明細書のいくつかの実施形態においては、投薬計画は、1日1回の投与で、製剤中のナルブフィンの量は約15mg～約180mg（例えば、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）である。

【0152】

本明細書のいくつかの実施形態においては、投薬計画に関係なく、この放出制御製剤は約15mg、約30mg、約60mg、約90mg、約120mg、または約180mgのナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む。

【0153】

本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンの1日の投与量は、1日1回の投与量、1日2回の投与量、または1日3回の投与量のいずれかで、前述のように選択し、次いで患者が搔痒状態からの満足できる軽減を体感するまで上方に漸増することがで

10

20

30

40

50

きる。投与量を漸増することは、1日1回の投与量、1日2回の投与量、または1日3回の投与量のそれれにおける、1日の基準投与量を投与し、次いでこの1日の基準投与量の値における第1の1日の基準投与量の有効性および/または副作用の重症度を判定するためにある期間観察した後、対象が適切な症状軽減を体感していなければ、第1の1日の投与量を増加させることを含みうる。1日の投与量を増加させる前の、1日の基準投与量での観察期間は、約1日～約21日（例えば、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約16日、約17日、約18日、約19日、約20日、約21日）である。1日の投与量は約5mg～約180mg（例えば、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）の範囲内の増加分で漸増することができる。1日の投与量は1つまたは複数の段階で漸増することができる。1日の投与量は、1日1回のその投与量、または1日2回の投薬計画の各投与量を増加させることによって漸増することができる。それ以上の漸増段階がある場合、段階付けた投与量は、同じでもよいし、または異なってもよい。本明細書のいくつかの実施形態においては、治療上の有効性を保持しながら、1日あたりの合計投与回数を減らすために、例えば、1日2回または1日3回の投薬計画における投与量を下方に漸減する一方で、対応する第2の投与量（例えば、1日2回の投薬計画において）、または対応する第2および第3の投与量（例えば、1日2回の投薬計画において）は独立に一定に維持するか、または増加させることもできる。
10
20

【0154】

本明細書のいくつかの実施形態においては、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、ナルブフィンまたは薬学的に許容される塩もしくはエステルを約15mg～約30mgで1日1回投与し、次いで1投与量あたり約30mgで1日2回を約2～3日間、次いで1投与量あたり約60mgまたは120mgで1日2回に増加させる。本明細書のいくつかの別の実施形態においては、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを、約15～30mgで1日1回投与し、次いで1投与量あたり約30mgで1日2回を約2～3日間、次いで1投与量あたり約90mgまたは180mgで1日2回に増加させる。
30

【0155】

本明細書のいくつかの別の実施形態においては、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを、30mgの錠剤で（12時間の間隔で）1日2回投与し始めうる。本明細書のある実施形態においては、投与量は、3～4日ごとに30mgの増加分で調整しうる。対象は、21日間かけて、かゆみの適切な軽減および副作用の最小化を実現する投与量を達成するために自分自身でそれを漸増できる。本明細書のある別の実施形態においては、対象は、3週間の治療期間で1回180mgまで、1日2回の投与量を達成するために自分自身で投与量を漸増するのに十分な30mgの錠剤を最初に与えられる。というのは、臨床上の恩恵は一般的に、ナルブフィンまたは塩酸ナルブフィンの投与開始後3週間以内に確認できるからである。本明細書のある別の実施形態においては、3週間後のかゆみの改善（減少）を評価するために、3週間経過時にVAS点数の検討を推薦している。本明細書のある実施形態においては、対象は、3週間後に到達した最大の投与量で、しかも対象が有効であったと報告したものを維持できる。医師は、ナルブフィンの有効性と比較して、治療および投与量のレベルを再評価することを検討できる。
40

【0156】

長期治療の間、医師は、ナルブフィンの有効性と比較して、治療および投与量のレベルを再評価することも検討できる。ナルブフィンの投与量は、60mg錠剤を1～3錠、1
50

日2回、12時間開けて(つまり、朝に1~3錠、夜に1~3錠)の範囲内である。患者にとってその治療がもはや有効でない場合は、ナルブフィンの投与を中止することができる。

【0157】

塩酸ナルブフィン溶液を食物と共に投与する場合、AUCは比較的变化がないが、C_{max}値は絶食状態よりも摂食状態では約1.5倍高い。錠剤投与後の曝露(AUC)は、絶食状態下の相対的バイオアベイラビリティが94%の溶液のそれとほぼ同等であった。一方、持続性放出ナルブフィン製剤では、C_{max}は鈍り(約50%)、T_{max}は摂食および絶食状態の両方で、塩酸ナルブフィン溶液と比較して延長された。本明細書の1つの実施形態においては、水性溶液の経口投与後、ナルブフィンは、T_{max}の中央値が0.5、1、2、3、4、5、6、7、または8時間で、平均血漿半減期(T_{1/2})が約4~約20時間の範囲内で容易に吸収される。本明細書の別の実施形態においては、水性溶液の経口投与後、ナルブフィンは、絶食状態での研究を通じて、T_{max}の中央値が0.5~1時間で、平均血漿半減期(T_{1/2})が6.87と6.99時間の間の範囲内で、容易に吸収される。

10

【0158】

本明細書のいくつかの実施形態においては、投薬頻度および1投与あたりの投与量を、1日1回または1日2回の基準で投与した場合に、搔痒の治療のためにナルブフィンの治療上の有効な血漿レベルを実現するように選択する。例えば、本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤は約1.0~約120ng/mLの平均C_{max}、例えば、約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8、約3.0、約3.2、約3.4、約3.6、約3.8、約4.0、約4.2、約4.4、約4.6、約4.8、約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8.0、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5、約8.6、約8.7、約8.8、約8.9、約9.0、約9.1、約9.2、約9.3、約9.4、約9.5、約9.6、約9.7、約9.8、約9.9、約10.0、約10.1、約10.2、約1~3、約10.4、約10.5、約11.6、約11.7、約11.8、約11.9、約120ng/mL、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲の平均C_{max}を提供する。

20

30

30

【0159】

本明細書の1つの実施形態においては、この放出制御製剤は約1.9ng/mL~約102ng/mLの平均C_{max}を提供する。本明細書の別の実施形態においては、この放出制御製剤は約30ng/mL~約60ng/mLの平均C_{max}を提供する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この放出制御製剤は約2ng/mL~約15ng/mLの平均C_{max}を提供する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この放出制御製剤は約10ng/mL~約20ng/mLの平均C_{max}を提供する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この放出制御製剤は約20ng/mL~約30ng/mLの平均C_{max}を提供する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この放出制御製剤は約30ng/mL~約50ng/mLの平均C

40

50

C_{max} を提供する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この放出制御製剤は約 50 ng / mL ~ 約 60 ng / mL の平均 C_{max} を提供する。

【0160】

本明細書の 1 つの実施形態においては、この放出制御製剤は、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に対して、約 5 ng / mL ~ 約 85 ng / mL、または、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、約 5 ng / mL ~ 約 45 ng / mL の平均 C_{max} を提供する。例えば、この放出制御製剤は、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に対して、約 24 ng / mL ~ 約 71 ng / mL、または、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、約 13 ng / mL ~ 約 28 ng / mL の平均 C_{max} を提供する。本明細書の別の実施形態においては、この放出制御製剤は、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に対して、約 24 ng / mL ~ 約 83 ng / mL、または、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、約 13 ng / mL ~ 約 44 ng / mL の平均 C_{max} を提供する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この放出制御製剤は、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に対して、約 18 ng / mL、約 19 ng / mL、約 20 ng / mL、約 21 ng / mL、約 22 ng / mL、約 23 ng / mL、約 24 ng / mL、約 25 ng / mL、約 26 ng / mL、約 27 ng / mL、約 28 ng / mL、または約 30 ng / mL ~ 約 75 ng / mL、約 76 ng / mL、約 77 ng / mL、約 78 ng / mL、約 79 ng / mL、約 80 ng / mL、約 81 ng / mL、約 82 ng / mL、約 83 ng / mL、約 84 ng / mL、約 85 ng / mL、約 86 ng / mL、約 87 ng / mL、約 88 ng / mL、約 89 ng / mL、または約 90 ng / mL、または、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、約 6 ng / mL、約 7 ng / mL、約 8 ng / mL、約 9 ng / mL、約 10 ng / mL、約 11 ng / mL、約 12 ng / mL、約 13 ng / mL、約 14 ng / mL、約 15 ng / mL、約 16 ng / mL、約 17 ng / mL、または約 18 ng / mL ~ 約 36 ng / mL、約 37 ng / mL、約 38 ng / mL、約 39 ng / mL、約 40 ng / mL、約 41 ng / mL、約 42 ng / mL、約 43 ng / mL、約 44 ng / mL、約 45 ng / mL、約 46 ng / mL、約 47 ng / mL、約 48 ng / mL、約 49 ng / mL、または約 50 ng / mL の平均 C_{max} を提供する。

【0161】

本明細書の別の実施形態においては、本発明の製剤は、約 0.088 (ng / mL) / mg ~ 約 0.245 (ng / mL) / mg (例えば、約 0.08 (ng / mL) / mg、約 0.09 (ng / mL) / mg、約 0.1 (ng / mL) / mg、約 0.11 (ng / mL) / mg、約 0.12 (ng / mL) / mg、約 0.13 (ng / mL) / mg、約 0.14 (ng / mL) / mg、約 0.15 (ng / mL) / mg、約 0.16 (ng / mL) / mg、約 0.17 (ng / mL) / mg、約 0.18 (ng / mL) / mg、約 0.19 (ng / mL) / mg、約 0.20 (ng / mL) / mg、約 0.21 (ng / mL) / mg、約 0.22 (ng / mL) / mg、約 0.23 (ng / mL) / mg、約 0.24 (ng / mL) / mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲) の平均 C_{max} を提供する。本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の製剤は本発明の製剤は、約 0.15 (ng / mL) / mg ~ 約 0.35 (ng / mL) / mg の平均 C_{max} を提供する。例えば、本発明によると、この持続性放出製剤は約 0.2 (ng / mL) / mg ~ 約 0.3 (ng / mL) / mg の平均 C_{max} を有しうる。

【0162】

本明細書の 1 つの実施形態においては、本発明の製剤は、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に対して、約 0.2 (ng / mL) / mg ~ 約 0.6 (ng / mL) / mg、または、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、約 0.15 (ng / mL) / mg ~ 約 0.25 (ng / mL) / mg の平均 C_{max} を提供する。例えば、本発明の製剤は、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に対して、約 0.4 (ng / mL) / mg ~ 約 0.6 (ng / mL) / mg、または、例えば、

10

20

30

40

50

いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、約 0.2 (ng/mL) / mg ~ 約 0.3 (ng/mL) / mg の平均 C_{max} を提供する。

【0163】

本明細書のいくつかの実施形態においては、投薬頻度および 1 投与あたりの投与量を、約 1 ng/mL ~ 約 20 ng/mL (例えば、約 1 ng/mL、約 2 ng/mL、約 3 ng/mL、約 4 ng/mL、約 5 ng/mL、約 6 ng/mL、約 7 ng/mL、約 8 ng/mL、約 9 ng/mL、約 10 ng/mL、約 11 ng/mL、約 12 ng/mL、約 13 ng/mL、約 14 ng/mL、約 15 ng/mL、約 16 ng/mL、約 17 ng/mL、約 18 ng/mL、約 19 ng/mL、約 20 ng/mL、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲) の平均 C_{min} を提供するように選択する。本明細書のある実施形態においては、投薬頻度および 1 投与あたりの投与量を、約 2 ng/mL ~ 約 15 ng/mL の平均 C_{min} を提供するように選択する。本明細書の別の実施形態においては、投薬頻度および 1 投与あたりの投与量を、約 5 ng/mL ~ 約 10 ng/mL、10 ng/mL ~ 約 20 ng/mL、20 ng/mL ~ 約 30 ng/mL、30 ng/mL ~ 約 40 ng/mL、40 ng/mL ~ 約 50 ng/mL、または 50 ng/mL ~ 約 60 ng/mL の平均 C_{min} を提供するように選択する。

10

【0164】

本明細書の 1 つの実施形態においては、投薬頻度および 1 投与あたりの投与量を、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象および任意のプレ AM 投与に対して、約 2 ng/mL ~ 約 45 ng/mL、またはいかなる腎機能障害も有しない対象および任意のプレ AM 投与に対して、約 0.5 ng/mL ~ 約 25 ng/mL の平均 C_{min} を提供するように選択する。本明細書の別の実施形態においては、投薬頻度および 1 投与あたりの投与量を、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象および任意のプレ PM 投与に対して、約 5 ng/mL ~ 約 60 ng/mL、またはいかなる腎機能障害も有しない対象および任意でプレ PM 投与に対して、約 2 ng/mL ~ 約 20 ng/mL の平均 C_{min} を提供するように選択する。

20

【0165】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この放出制御製剤は、約 1 ~ 約 10 の T_{max} の中央値、例えば、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲の T_{max} の中央値を提供する。

30

【0166】

本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して約 5 ~ 約 6 の、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して約 3 ~ 約 5 の T_{max} の中央値を提供する。

【0167】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この放出制御製剤は、約 1 時間 ~ 約 50 時間の平均血漿半減期 ($T_{1/2}$)、例えば、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 50、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲の平均血漿半減期 ($T_{1/2}$) を提供する。

40

【0168】

本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して約 10 時間 ~ 約 20 時間の、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して約 6 時間 ~ 約 9 時間の平均血漿半減期 ($T_{1/2}$) を提供する。

【0169】

本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、約 30 ng · hr/mL ~ 約 950 ng · hr/mL、例えば、約 30、約 31、約 32、約 33、約 34、約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、70、75、約 80、85、約 90、約 95、約 100、約 1

50

0.5、約1.10、約1.15、約1.20、約1.25、約1.30、約1.35、約1.40、約1.45、約1.50、約1.55、約1.60、1.65、約1.70、約1.75、約1.80、約1.85、約1.90、約1.95、約2.00、約2.05、約2.10、約2.15、約2.20、約2.25、約2.30、約2.35、約2.40、約2.45、約2.50、約2.55、約2.60、約2.65、約2.70、約2.75、約2.80、約2.85、約2.90、約2.95、約3.00、約3.05、約3.10、約3.15、約3.20、約3.25、約3.30、約3.35、約3.40、約3.45、約3.50、約3.55、約3.60、約3.65、約3.70、約3.75、約3.80、約3.85、約3.90、約3.95、約4.00、約4.05、約4.10、約4.15、約4.20、約4.25、約4.30、約4.35、約4.40、約4.45、約4.50、約4.55、約4.60、約4.65、約4.70、約4.75、約4.80、約4.85、約4.90、約4.95、約5.00、約5.05、約5.10、約5.15、約5.20、約5.25、約5.30、約5.35、約5.40、約5.45、約5.50、約5.55、約5.60、約5.65、約5.70、約5.75、約5.80、約5.85、約5.88、約5.90、約5.95、約6.00、約6.05、約6.10、約6.15、約6.20、約6.25、約6.30、約6.35、約6.40、約6.45、約6.50、約6.55、約6.70、約6.75、約6.80、約6.85、約6.90、約6.95、約7.00、約7.05、約7.10、約7.15、約7.20、約7.25、約7.30、約7.35、約7.40、約7.45、約7.50、約7.55、約7.60、約7.65、約7.70、約7.75、約7.80、約7.85、約7.90、約7.95、約8.00、約8.05、約8.10、約8.15、約8.20、約8.25、約8.30、約8.35、約8.40、約8.45、約8.50、約8.55、約8.60、8.65は除き、約8.70、約8.75、約8.80、約8.85、約8.90、約8.95、約9.00、約9.05、約9.10、約9.15、約9.20、約9.25、約9.30、約9.35、約9.40、約9.45、約9.50 n g · h r / m L、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲のナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。

【0170】

本明細書の1つの実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、約3.7 n g · h r / m L～約9.10 n g · h r / m LのナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。本明細書の別の実施形態においては、この放出制御製剤は、約2.00 n g · h r / m L～約5.00 n g · h r / m LのナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。本明細書の別の実施形態においては、この放出制御製剤は、約7.0 n g · h r / m L～約21.0 n g · h r / m LのナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この放出制御製剤は、約5.0 n g · h r / m L～約8.00 n g · h r / m LのナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この放出制御製剤は、約6.0 n g · h r / m L～約7.20 n g · h r / m LのナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。本明細書のさらに別の実施形態においては、この放出制御製剤は、約6.0 n g · h r / m L～約8.0 n g · h r / m LのナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。

【0171】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に対して約1.42 n g · h r / m L～約2.640 n g · h r / m L、または、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して約4.9 n g · h r / m L～約6.00 n g · h r / m LのナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して約5.00 n g · h r / m L～約6.00 n g · h r / m LのナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して約5.88 n g · h r / m LのナルブフィンAUC_(0 -)を提供する。

【0172】

本明細書の別の実施形態においては、本発明の製剤は約1.392 (n g * h r / m l) / m g～約3.43 (n g * h r / m l) / m g (例えば、約1.4 (n g * h r / m

10

20

30

40

50

1)、約1.5($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約1.6($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約1.7($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約1.8($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約1.9($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.0($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.1($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.2($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.3($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.4($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.5($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.6($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.7($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.8($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約2.9($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約3.0($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約3.1($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約3.2($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約3.3($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、約3.4($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$)、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲)のナルブフィンAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。

【0173】

10

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の製剤は、約20($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$) / mg ~ 約500($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$) / mgのナルブフィンAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。本明細書のいくつかの別の実施形態においては、本発明の製剤は、約30($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$) / mg ~ 約450($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$) / mgのナルブフィンAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。本明細書のさらにいくつかの別の実施形態においては、本発明の製剤は、約30($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$) / mg ~ 約150($\text{ng}^* \text{hr} / \text{mL}$) / mgのナルブフィンAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。

【0174】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、180mg BIDで、約500hr·ng / mL、約520hr·ng / mL、約550hr·ng / mL、約580hr·ng / mL、または約600hr·ng / mLのナルブフィンAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。本明細書のいくつかの別の実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、180mg BIDで、約500hr·ng / mL ~ 約600hr·ng / mLの範囲内のナルブフィンAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。

20

【0175】

本明細書のさらにいくつかの別の実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、30mg BIDで、約13ng / mLの平均 C_{max} および約20hr·ng / mLのAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。本明細書のさらにいくつかの別の実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、60mg BIDで、約25ng / mLの平均 C_{max} および約1000hr·ng / mLのAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。本明細書のさらにいくつかの別の実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、120mg BIDで、約70ng / mLの平均 C_{max} および約2000hr·ng / mLのAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。本明細書のさらにいくつかの別の実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、180mg BIDで、約83ng / mLの平均 C_{max} および約2600hr·ng / mLのAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。本明細書のさらにいくつかの別の実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、240mg BIDで、約61ng / mLの平均 C_{max} および約1600hr·ng / mLのAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。

30

【0176】

40

本明細書のいくつかの実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、30mg BIDで、約6.5ng / mLの平均 C_{max} および約20hr·ng / mLのAUC($0 - \text{inf}$)を提供する。本明細書のいくつかの別の実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、60mg BIDで、

50

約 13 ng / mL の平均 C_{max} および約 300 hr · ng / mL の AUC_(0 - inf) を提供する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、120 mg BID で、約 28 ng / mL の平均 C_{max} および約 400 hr · ng / mL の AUC_(0 - inf) を提供する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、180 mg BID で、約 44 ng / mL の平均 C_{max} および約 590 hr · ng / mL の AUC_(0 - inf) を提供する。

【 0 1 7 7 】

本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、約30ng·hr/mL～約950ng·hr/mL、例えば、約30、約31、約32、約33、約34、約35、約36、約37、約38、約39、約40、約45、約50、約55、約60、約65、70、75、約80、85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、165、約170、約175、約180、約185、約190、約195、約200、約205、約210、約215、約220、約225、約230、約235、約240、約245、約250、約255、約260、約265、約270、約275、約280、約285、約290、約295、約300、約305、約310、約315、約320、約325、約330、約335、約340、約345、約350、約355、約360、約365、約370、約375、約380、約385、約390、約395、約400、約405、約410、約415、約420、約425、約430、約435、約440、約445、約450、約455、約460、約465、約470、約475、約480、約485、約490、約495、約500、約505、約510、約515、約520、約525、約530、約535、約540、約545、約550、約555、約560、約565、約570、約575、約580、約585、約588、約590、約595、約600、約605、約610、約615、約620、約625、約630、約635、約640、約645、約650、約655、約670、約675、約680、約685、約690、約695、約700、約705、約710、約715、約720、約725、約730、約735、約740、約745、約750、約755、約760、約765、約770、約775、約780、約785、約790、約795、約800、約805、約810、約815、約820、約825、約830、約835、約840、約845、約850、約855、約860、865は除き、約870、約875、約880、約885、約890、約895、約900、約905、約910、約915、約920、約925、約930、約935、約940、約945、約950ng·hr/mL、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲のナルブフィンAUC_{t-a.u.}を提供する。

【 0 1 7 8 】

r / mL、約140ng·hr / mL、約160ng·hr / mL、約180ng·hr / mL、約200ng·hr / mL、約220ng·hr / mL、約240ng·hr / mL、約260ng·hr / mL、約280ng·hr / mL、約300ng·hr / mL、約320ng·hr / mL、約350ng·hr / mL、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲)のナルブフィンAUC_{tau}を提供する。

【0179】

本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して約221ng·hr / mL～約621ng·hr / mLのナルブフィンAUC_{tau}を提供する。本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、約51ng·hr / mL～約351ng·hr / mL、または約106ng·hr / mL～約351ng·hr / mLのナルブフィンAUC_{tau}を提供する。

10

【0180】

本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、30mgBIDで、約13ng / mLの平均C_{max}および約118hr·ng / mLのAUC_{tau}を提供する。本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、60mgBIDで、約25ng / mLの平均C_{max}および約221hr·ng / mLのAUC_{tau}を提供する。本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、120mgBIDで、約70ng / mLの平均C_{max}および約621hr·ng / mLのAUC_{tau}を提供する。本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、尿毒症性搔痒または腎機能障害を有する対象に対して、180mgBIDで、約82ng / mLの平均C_{max}および約760hr·ng / mLのAUC_{tau}を提供する。

20

【0181】

本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、30mgBIDで、約6ng / mLの平均C_{max}および約50hr·ng / mLのAUC_{tau}を提供する。本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、60mgBIDで、約13ng / mLの平均C_{max}および約106hr·ng / mLのAUC_{tau}を提供する。本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、120mgBIDで、約28ng / mLの平均C_{max}および約240hr·ng / mLのAUC_{tau}を提供する。本明細書のある実施形態においては、この放出制御製剤の投薬頻度および投与量は、例えば、いかなる腎機能障害も有しない対象に対して、180mgBIDで、約44ng / mLの平均C_{max}および約351hr·ng / mLのAUC_{tau}を提供する。

30

【0182】

本明細書のある実施形態においては、本発明の方法は、搔痒の飛躍的軽減を実現するために、ナルブフィンを含む臨時追加服用薬を投与することをさらに含みうる。この臨時追加服用薬は、ナルブフィンを約1mg～約60mg(例えば、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲)の量で含みうる。本明細書のいくつかの実施形態においては、この臨時追加服用薬は約3mg～約30mgのナルブフィンを含む。本明細書の別の実施形態においては、この臨時追加服用薬は約3mg～約45mgのナルブフィンを含む。この臨時追加服用薬は、非経口、即時性放出製剤での経口、または口腔、舌下、鼻内、もしくは直腸剤形として投与することができる。本明細書のいくつか

40

50

の実施形態においては、この臨時追加服用薬は錠剤、カプセル剤、溶液、ロゼンジ、または坐剤である。本明細書の別の実施形態においては、この臨時追加服用薬は、即時性放出層中のナルブフィンの臨時追加服用薬を含む二層錠剤を介して投与することができ、この錠剤は長期放出層中のナルブフィンをさらに含む。

【0183】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は1日2回の投薬計画を用い、第1の投与量は、第2の投与量よりも少ない。例えば、本明細書のいくつかの実施形態においては、第2の投与量は第1の投与量よりも約5mg～約180mg多い（例えば、約5mg多い、約10mg多い、約15mg多い、約20mg多い、約25mg多い、約30mg多い、約35mg多い、約40mg多い、約45mg多い、約50mg多い、約55mg多い、約60mg多い、約65mg多い、約70mg多い、約75mg多い、約80mg多い、約85mg多い、約90mg多い、約95mg多い、約100mg多い、約105mg多い、約110mg多い、約115mg多い、約120mg多い、約125mg多い、約130mg多い、約135mg多い、約140mg多い、約145mg多い、約150mg多い、約155mg多い、約160mg多い、約165mg多い、約170mg多い、約175mg多い、約180mg多い、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）。

10

【0184】

本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンの第2の投与量を前述のように選択し、次いで患者が搔痒状態からの満足できる軽減を体感するまで上方に漸増することができる。投与量の漸増は、第2の1日の基準投与量を投与し、次いで第2の1日の基準投与量の有効性および/または副作用の重症度を判定するためにその第2の1日の基準投与量の値である期間観察した後、対象が適切な症状軽減を体感していなければ、第2の1日の投与量を増加させることを含みうる。第2の1日の投与量を増加させる前の、第2の1日の基準投与量での観察期間は、約1日～約21日（例えば、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約16日、約17日、約18日、約19日、約20日、約21日）でありうる。第2の1日の投与量は、約5mg～約180mg（例えば、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）の範囲内の増加分で漸増することができる。第2の1日の投与量は、1つまたは複数の段階で漸増することができる。それ以上の漸増段階がある場合、段階付けた投与量は、同じでもよいし、または異なってもよい。

20

30

40

【0185】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は1日2回の投薬計画を用い、第1の1日の投与量は第2の1日の投与量よりも多い。例えば、本明細書のいくつかの実施形態においては、第1の1日の投与量は第2の1日の投与量よりも約5mg～約180mg多い（例えば、約5mg多い、約10mg多い、約15mg多い、約20mg多い、約25mg多い、約30mg多い、約35mg多い、約40mg多い、約45mg多い、約50mg多い、約55mg多い、約60mg多い、約65mg多い、約70mg多い、約75mg多い、約80mg多い、約85mg多い、約90mg多い、約95mg多い、約100mg多い、約105mg多い、約110mg多い、約115mg多い、約120mg多い、約125mg多い、約130mg多い、約135mg多い、約140mg多い、約145mg多い、約150mg多い、約155mg多い、約160mg多い、約165mg多い、約170mg多い、約175mg多い、約180mg多い、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）。

50

【0186】

本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンの第1の1日の投与量を前述のように選択し、次いで患者が搔痒状態の満足できる軽減を体感するまで上方に漸増することができる。投与量の漸増は、第1の1日の基準投与量を投与し、次いで第1の1日の基準投与量の有効性および/または副作用の重症度を判定するために第1の1日の基準投与量の値である期間観察した後、対象が十分な症状軽減を体感していなければ、第1の1日の投与量を増加させることを含みうる。第1の1日の投与量を増加させる前の、第1の1日の基準投与量での観察期間は、約1日～約21日（例えば、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約16日、約17日、約18日、約19日、約20日、約21日）でありうる。第1の1日の投与量は約5mg～約180mg（例えば、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）でありうる。

10

【0187】

投与量の漸増は、約5mg～約180mg（例えば、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）の範囲内の増加分でありうる。第1の1日の投与量は1つまたは複数の段階で漸増することができる。それ以上の漸増段階がある場合、段階付けた投与量は、同じでもよいし、または異なってもよい。

20

【0188】

したがって、基準投与量および1つまたは複数の漸増投与量を含む、漸増投与量がある1日1回の投薬計画における1日の総投与量は、約5mg～約180mg（例えば、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）でありうる。

30

【0189】

本明細書の1つの実施形態においては、開始の投与量は、約15mg～約30mgを1日1回、それを1日もしくは2日間投与し、次いで約30mgを1日2回、それを2日もしくは3日間投与し、次いで、例えば、尿毒症性搔痒もしくは腎機能障害を有する対象に対して約60mgもしくは120mgを1日2回、または、例えば、腎機能障害を有しない対象に対して約90mgもしくは180mgを1日2回まで増加させる。

40

【0190】

本明細書の1つの実施形態においては、本発明の方法は、(a)搔痒を患っているヒトの患者に、約15mg、30mgまたは60mgのナルブフィンを含む放出制御製剤を、1日1回または1日2回の投与を基準とするナルブフィンの開始投薬計画で、経口投与する段階；(b)治療の少なくとも約1、2または3日後に、患者の搔痒の治療におけるナ

50

ルブフィンの投薬計画の有効性を判定する段階；および（c）該患者の搔痒の治療の有効性を改善するために、段階（b）で得た情報に基づき、経口放出制御ナルブフィン製剤の投与量および／または投薬間隔を調節する段階を含む、ヒトの患者における搔痒の治疗方法である。

【0191】

本明細書の別の実施形態においては、開始の投与量は、約15mg、30mg、または60mgを1日1回または1日2回であり、有効な投薬は、例えば、約2日もしくは3日後に約15mg、30mgもしくは60mgを増加するといった、あらかじめ決定したスケジュールに基づき、または患者を治療している医師によって設計されたスケジュールに基づき、漸増を介して得る。

10

【0192】

本明細書のいくつかの別の実施形態においては、1日の最大投与量は、1日1回で約75mg、150mg、180mg、もしくは240mg、または1日2回で240mg、360mg、480mg、600mg、もしくは720mgである。本明細書の1つの実施形態においては、1日の最大投与量は、例えば、腎機能障害を有する、または有しない対象に対して、1日1回で約240mg、または1日2回で480mgである。

【0193】

本明細書のいくつかの実施形態においては、投薬計画の有効性は、搔痒視覚的アナログ尺度（V A S）試験による評価によって判定することができる。本明細書の1つの実施形態においては、投薬計画の有効性は、数値評価尺度（N R S）による評価によって判定することができる。本明細書のさらにいくつかの別の実施形態においては、投薬計画の有効性は、医学的転帰試験（M O S）、かゆみM O S睡眠尺度、病院不安およびうつ尺度（H A D S）、患者評価による疾患重症度尺度、もしくはS k i n d e x - 1 0またはこれらの組み合わせと併せた数値評価尺度（N R S）による評価によって判定することができる。本明細書のさらに別の実施形態においては、投薬計画の有効性は、N R S単独による評価、または、N R SとI t c h A p pによる患者の総合評価（P G A）、v P G A、皮膚の状態に関するアンケート（D L Q I）、患者の利益指標（P B I）、M O S睡眠尺度、もしくはH A D Sまたはこれらの組み合わせと併せた評価により判定することもできる。本明細書のさらにもう1つの実施形態において、投薬計画の有効性は、N R S単独による評価、または、N R Sと痒疹活動性スコア（P A S）、アクティグラフィーを用いての夜間ひっかき行動、神経線維密度およびM O R / K O R密度と併せた評価により判定することができる。

20

【0194】

本明細書の別の実施形態においては、ナルブフィンの投与量の有効性の判定は、搔痒視覚的アナログ尺度（V A S）試験、簡易かゆみ調査票、S k i n d e x - 1 0、睡眠のかゆみM O S、ベックうつ病指数、および搔痒疾患重症度の患者分類からなる群より選択される手段を用いての患者の搔痒症状の評価を含みうる。

30

【0195】

本明細書のいくつかの実施形態においては、対象、例えば、ヒトまたは動物の患者を最初は1日2回の投薬計画で治療し、次いで第1の1日の投与量、第2の1日の投与量、またはそれらの両方を漸増して、患者の搔痒症状を治療するのに有効な1日の総投与量を達成した後、投薬計画を1日1回の投薬に変更することができる。次いで、1日2回の投与の各投与量を本明細書において前述したようにさらに漸増して、ナルブフィンの治療上有効な1日1回の投与を実現することができる。したがって、本明細書のいくつかの実施形態においては、投薬計画は1日2回の投与であり、第1および第2の投与量をそれぞれ漸増して、最大の治療効果および／または最小の副作用重症度を達成することができる。したがって、本明細書のいくつかの実施形態においては、1日2回の投薬計画の第1および第2の投与量は、それぞれ約5mg～約240mg（例えば、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg）

40

50

mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mgまたはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲)でありうる。

【 0 1 9 6 】

本明細書のいくつかの実施形態においては、1日2回の投薬計画の第1および第2の1日の投与量はそれぞれ、約5mg～約240mg（例えば、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mgまたはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）の量で独立に漸増しうる。1日2回の投薬計画の第1および第2の投与量は、1つまたは複数の段階で独立に漸増しうる。それ以上の漸増段階がある場合、段階付けた投与量は、同じでもよいし、または異なってもよい。

【 0 1 9 7 】

したがって、各投与のための基準投与量および各投与のための1つまたは複数の漸増投与量を独立に含む、1日2回の投薬計画における1日の総投与量は、1日に約5mg～1日に約480mg（例えば、1日に約15mg、1日に約20mg、1日に約25mg、1日に約30mg、1日に約35mg、1日に約40mg、1日に約45mg、1日に約50mg、1日に約55mg、1日に約60mg、1日に約65mg、1日に約70mg、1日に約75mg、1日に約80mg、1日に約85mg、1日に約90mg、1日に約95mg、1日に約100mg、1日に約105mg、1日に約110mg、1日に約115mg、1日に約120mg、1日に約125mg、1日に約130mg、1日に約135mg、1日に約140mg、1日に約145mg、1日に約150mg、1日に約155mg、1日に約160mg、1日に約165mg、1日に約170mg、1日に約175mg、1日に約180mg、1日に約185mg、1日に約190mg、1日に約195mg、1日に約200mg、1日に約205mg、1日に約210mg、1日に約215mg、1日に約220mg、1日に約225mg、1日に約230mg、1日に約235mg、1日に約240mg、1日に約245mg、1日に約250mg、1日に約255mg、1日に約260mg、1日に約265mg、1日に約270mg、1日に約275mg、1日に約280mg、1日に約285mg、1日に約290mg、1日に約295mg、1日に約300mg、1日に約305mg、1日に約310mg、1日に約315mg、1日に約320mg、1日に約325mg、1日に約330mg、1日に約335mg、1日に約340mg、1日に約345mg、1日に約350mg、1日に約355mg、1日に約360mg、約390mg、約420mg、約450mg、約480mgまたはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲）でありうる。

[0 1 9 8]

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は1日3回の投薬計画を用い、第1の1日の投与量は第2および第3の1日の投与量よりも少ない。例えば、本明細書のいくつかの実施形態においては、第2および第3の1日の投与量はそれぞれ独立に第1の1日の投与量よりも約5mg～約240mg多い(例えば、約5mg多い、約10mg多い、約15mg多い、約20mg多い、約25mg多い、約30mg多い、約35mg多い、約40mg多い、約45mg多い、約50mg多い、約55mg多い、約60mg多い、約65mg多い、約70mg多い、約75mg多い、約80mg多い、約85mg多い、約90mg多い、約95mg多い、約100mg多い、約105mg多い、約110mg多い)。

0 mg 多い、約 115 mg 多い、約 120 mg 多い、約 125 mg 多い、約 130 mg 多い、約 135 mg 多い、約 140 mg 多い、約 145 mg 多い、約 150 mg 多い、約 155 mg 多い、約 160 mg 多い、約 165 mg 多い、約 170 mg 多い、約 175 mg 多い、約 180 mg 多い、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲) こともある。

【0199】

本明細書のいくつかの実施形態においては、ナルブフィンの1日3回の投薬計画の第1、第2および第3の投与量をそれぞれ前述のように選択でき、次いで患者が搔痒状態の満足できる軽減を体感するまで上方に漸増することができる。投与量の漸増は、基準投与量を投与し、次いで基準投与量の有効性および/または副作用の重症度を判定するために基準投与量の値である期間観察した後、対象が適切な症状軽減を体感していなければ、投与量を増加させることを含みうる。第1、第2および第3の投与量のいずれもの基準投与量での観察期間は、それぞれが独立して、約1日～約21日(例えば、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約16日、約17日、約18日、約19日、約20日、約21日)でありうる。投与量(例えば、1日3回の投薬計画の3つの投与量のどれでも1つ)は、約5 mg～約180 mg(例えば、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲)の範囲内の増加分で漸増することができる。第2の1日の投与量は1つまたは複数の段階で漸増することができる。それ以上の漸増段階がある場合、段階付けた投与量は、同じでもよいし、または異なってもよい。

【0200】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は1日3回の投薬計画を用い、第1の1日の投与量は第2および第3の1日の投与量よりも多い。例えば、本明細書のいくつかの実施形態においては、第1の1日の投与量は第2および第3の1日の投与量よりも約5 mg～約240 mg多い(例えば、約5 mg多い、約10 mg多い、約15 mg多い、約20 mg多い、約25 mg多い、約30 mg多い、約35 mg多い、約40 mg多い、約45 mg多い、約50 mg多い、約55 mg多い、約60 mg多い、約65 mg多い、約70 mg多い、約75 mg多い、約80 mg多い、約85 mg多い、約90 mg多い、約95 mg多い、約100 mg多い、約105 mg多い、約110 mg多い、約115 mg多い、約120 mg多い、約125 mg多い、約130 mg多い、約135 mg多い、約140 mg多い、約145 mg多い、約150 mg多い、約155 mg多い、約160 mg多い、約165 mg多い、約170 mg多い、約175 mg多い、約180 mg多い、約190 mg多い、約200 mg、多い約210 mg多い、約220 mg多い、約230 mg多い、約240 mg多い、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲)。

【0201】

本明細書のいくつかの実施形態においては、1日3回の投薬計画の第1、第2および第3の投与量をそれぞれ前述のように選択し、次いで患者が搔痒状態の満足できる軽減を体感するまで上方に漸増することができる。投与量の漸増は、基準投与量を投与し、次いで基準投与量の有効性および/または副作用の重症度を判定するために基準投与量の値である期間観察した後、対象が適切な症状軽減を体感していなければ、投与量を増加させることを含みうる。基準投与量は約5 mg～約240 mg(例えば、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、多い約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲)のこともある。

10

20

30

40

50

0 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲) でありうる。

【0202】

投与量の漸増は、約 5 mg ~ 約 240 mg (例えば、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲) の範囲内の増加分でありうる。第 1、第 2 および第 3 のそれぞれの投与量は 1 つまたは複数の段階で漸増することができる。それ以上の漸増段階がある場合、段階付けた投与量は、同じでもよいし、または異なってもよい。したがって、基準投与量および 1 つまたは複数の漸増投与量を含む、漸増投与量を伴う 1 日 3 回の投薬計画の 1 日の総投与量は、約 5 mg ~ 約 480 mg (例えば、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 210 mg、約 240 mg、約 270 mg、約 300 mg、約 330 mg、約 360 mg、約 390 mg、約 420 mg、約 450 mg、約 480 mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲) でありうる。

【0203】

したがって、それぞれの投与についての基準投与量、およびそれぞれの投与についての 1 つまたは複数の独立した漸増投与量を含む、1 日 3 回の投薬計画の 1 日の総投与量は、1 日に約 5 mg ~ 1 日に約 480 mg (例えば、1 日に約 15 mg、1 日に約 20 mg、1 日に約 25 mg、1 日に約 30 mg、1 日に約 35 mg、1 日に約 40 mg、1 日に約 45 mg、1 日に約 50 mg、1 日に約 55 mg、1 日に約 60 mg、1 日に約 65 mg、1 日に約 70 mg、1 日に約 75 mg、1 日に約 80 mg、1 日に約 85 mg、1 日に約 90 mg、1 日に約 95 mg、1 日に約 100 mg、1 日に約 105 mg、1 日に約 110 mg、1 日に約 115 mg、1 日に約 120 mg、1 日に約 125 mg、1 日に約 130 mg、1 日に約 135 mg、1 日に約 140 mg、1 日に約 145 mg、1 日に約 150 mg、1 日に約 155 mg、1 日に約 160 mg、1 日に約 165 mg、1 日に約 170 mg、1 日に約 175 mg、1 日に約 180 mg、1 日に約 200 mg、1 日に約 205 mg、1 日に約 210 mg、1 日に約 215 mg、1 日に約 220 mg、1 日に約 225 mg、1 日に約 230 mg、1 日に約 235 mg、1 日に約 240 mg、1 日に約 245 mg、1 日に約 250 mg、1 日に約 255 mg、1 日に約 260 mg、1 日に約 265 mg、1 日に約 270 mg、1 日に約 275 mg、1 日に約 280 mg、1 日に約 285 mg、1 日に約 290 mg、1 日に約 295 mg、1 日に約 300 mg、1 日に約 305 mg、1 日に約 310 mg、1 日に約 315 mg、1 日に約 320 mg、1 日に約 325 mg、1 日に約 330 mg、1 日に約 335 mg、1 日に約 340 mg、1 日に約 345 mg、1 日に約 350 mg、1 日に約 355 mg、1 日に約 360 mg、1 日に約 365 mg、1 日に約 370 mg、1 日に約 375 mg、1 日に約 380 mg、1 日に約 385 mg、1 日に約 390 mg、1 日に約 400 mg、1 日に約 410 mg、1 日に約 420 mg、1 日に約 430 mg、1 日に約 440 mg、1 日に約 450 mg、1 日に約 460 mg、1 日に約 470 mg、1 日に約 480 mg、またはこれらの中の他の任意の値もしくは値の範囲) でありうる。

もしくは値の範囲)でありうる。

【0204】

本明細書のいくつかの実施形態においては、対象、例えば、ヒトまたは動物の患者を最初は1日3回の投薬計画で治療し、次いで第1の1日の投与量、第2の1日の投与量、および/または第3の1日の投与量を漸増して、患者の搔痒症状を治療するのに有効な1日の総投与量にした後、この投薬計画を1日2回の投薬または1日1回の投薬のいずれかに変更することができる。1日3回の投薬のそれぞれの投与量を本明細書において前述したようにさらに漸増して、ナルブフィンの治療上有効な1日1回の投薬にすることができる。

【0205】

本明細書のさらに別の実施形態においては、1日3回の投薬計画の第2の投与量は、第1および第3の投与量よりも多くてもよい。本明細書のさらに別の実施形態においては、この第3の1日の投与量は、第1および第2の投与量のそれぞれよりも多くてもよい。さらに、前述したように、1日3回の投薬計画の第1、第2および第3の投与量のそれぞれを、他の2つの投与量とは独立に、治療上有効な投薬計画に達するまで漸増してもよい。

【0206】

本明細書のいくつかの実施形態においては、1日1回の投与量を夕刻または就寝前に投与することができる。本明細書の別の実施形態においては、1日1回の投与量を朝に投与することができる。本明細書のいくつかの実施形態においては、1日1回の投与量を真昼頃(例えば、約午前11時頃～約午後1時頃までの間)に投与することができる。1日2回の投薬計画においては、2つの投与量を朝と夜に投与してもよい。1日3回の投薬計画においては、3つの投与量は、1つの投与量を朝に与え、1つの投与量を真昼に与え、そして1つの投与量を夜に与えてもよい。

【0207】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、 μ -オピオイド受容体アンタゴニストである医薬化合物および μ -オピオイド受容体アゴニストである医薬化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルからなる医薬の有効量を、対象、例えば、搔痒を患っているヒトまたは動物の患者に投与することを含む、対象、例えば、ヒトまたは動物の患者の搔痒を治療することを含む。本明細書のある実施形態においては、 μ -オピオイド受容体アンタゴニストである医薬化合物および μ -オピオイド受容体アゴニストである医薬化合物は同じである。本明細書のいくつかの実施形態においては、この化合物はナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルである。

【0208】

本明細書のある実施形態においては、この抗搔痒剤はナルブフィンであり、その代謝物にはグルクロニド(フェノールおよびシクロヘキサン環での可能性が高い)、2つのヒドロキシル化ナルブフィン代謝物(シクロブタン環での)および3つのケトン(シクロブタン環のヒドロキシル化と、それに続くカルボニルへの酸化)が含まれる。本明細書のいくつかの実施形態においては、このナルブフィン代謝物にはノルナルブフィン、6-ケトナルブフィンおよびナルブフィン3-グルクロニドが含まれる。本明細書のいくつかの別の実施形態においては、このナルブフィン代謝物には三重ヒドロキシル化ナルブフィン、モノヒドロキシル化ナルブフィン、もしくはモノグルクロン酸抱合ナルブフィンまたはこれらの組み合わせが含まれる。本明細書のある実施形態においては、この抗搔痒剤の1つまたは複数の代謝物は検出可能な抗搔痒活性を有しない。本明細書の別の実施形態においては、この抗搔痒剤の代謝物のうち1つまたは複数は抗搔痒活性を示す。

【0209】

この抗搔痒剤の1つまたは複数の代謝物が抗搔痒活性を示す実施形態において、この抗搔痒剤の投薬計画を、抗搔痒活性を示す1つまたは複数の代謝物のクリアランス速度に依存して、本明細書において前述したように調節および/または漸増を行ってもよい。この抗搔痒剤の投与量のこのような投与量調節および/または投与量漸増を実施して、抗搔痒剤、および/または同じく抗搔痒活性を示しうる1つもしくは複数の代謝物の蓄積を防止

10

20

30

40

50

し、本発明の抗搔痒剤で治療した患者における毒性効果を避けることができる。

【0210】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤は完全に代謝されている（例えば、約100%代謝されている）。本明細書の別の実施形態においては、この抗搔痒剤は完全には代謝されていない（例えば、約100%未満が代謝されている）。例えば、本明細書のいくつかの実施形態においては、この抗搔痒剤は約100%代謝されている、約95%代謝されている、約90%代謝されている、約85%代謝されている、約80%代謝されている、約75%代謝されている、約70%代謝されている、約65%代謝されている、約60%代謝されている、約55%代謝されている、約50%代謝されている、約45%代謝されている、約40%代謝されている、約35%代謝されている、約25%代謝されている、約20%代謝されている、約15%代謝されている、約10%代謝されている、約5%代謝されている、約1%代謝されている、または約0%代謝されている。本明細書のある実施形態においては、透析可能な抗搔痒剤の量を、蓄積のレベル、例えば、抗搔痒剤またはその代謝物のうち1つまたは複数の血漿レベルによって測定またはモニターすることができる。

【0211】

本明細書のいくつかの実施形態においては、本発明の方法は、抗搔痒剤、またはその1つもしくは複数の代謝物のいずれかの血漿濃度をモニターすることをさらに含みうる。このようなモニターは、日常的血液検査による患者の血中の抗搔痒剤、または1つもしくは複数のその代謝物の濃度の測定によって実施しうる。このような検査は、抗搔痒剤、または1つもしくは複数のその代謝物のピーク血漿濃度を判定するのに適した間隔で行いうる。本明細書において前述した投与量の漸増は、本発明の方法において、抗搔痒剤、またはその1つもしくは複数のその代謝物の安全なレベルを維持するために、（搔痒軽減の治療的レベルを判定するために本明細書において前述した定性的方法に加えて）血液検査によっても行うことができる。この抗搔痒剤、または1つもしくは複数のその代謝物のクリアランス速度が一旦確立されれば、適切な投薬計画を選択して、本明細書において前述したように標的C_{max}およびAUC(0 -)の範囲を提供することができる。

【0212】

本発明のいくつかの実施形態によれば、本発明の方法のナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルの投与は、統計学的に有意な治療効果を提供する。本明細書の1つの実施形態においては、この統計学的に有意な治療効果は、1つもしくは複数の米国の規制当局、例えば、F D A、または他の国々の規制当局によって提供される1つまたは複数の標準または基準に基づいて判定される。本明細書の別の実施形態においては、この統計学的に有意な治療効果は、規制当局が承認した臨床試験の計画および／または手順から得た結果に基づいて判定される。

【0213】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この統計学的に有意な治療効果は、少なくとも100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000または2000名の患者の母集団に基づいて判定する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この統計学的に有意な治療効果は、無作為抽出した、二重盲検式の臨床試験計画から得たデータに基づいて判定する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この統計学的に有意な治療効果は、約0.05、0.04、0.03、0.02または0.01以下のp値を有するデータに基づいて判定する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この統計学的に有意な治療効果は、95%、96%、97%、98%または99%以上の信頼区間を有するデータに基づいて判定する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この統計学的に有意な治療効果は、例えば、米国のF D Aによる、本発明により提供する方法の第I I I相臨床試験の承認に基づいて判定する。

【0214】

本明細書のいくつかの実施形態においては、この統計学的に有意な治療効果は、ナルブフィンまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、および任意で標準の治療法と

10

20

30

40

50

組み合わせて治療した、患者の母集団が少なくとも300または350名である、無作為抽出した、二重盲検式の臨床試験によって判定する。本明細書のいくつかの実施形態においては、この統計学的に有意な治療効果は、患者の母集団が少なくとも300または350名である、無作為抽出した臨床試験によって、そして主要有効性パラメーターとしてNRSを、搔痒評価のために一般的に承認されている他の任意の基準と任意に組み合わせて用いて判定する。

【0215】

一般的には、統計解析は、例えば、米国のFDAまたは欧州または他の任意の国の規制当局によって許可されたいずれかの適切な方法を含みうる。本明細書のいくつかの実施形態においては、統計解析は、非層別解析、下位分析、例えば、カプラン-マイヤー、ヤコブソン-トルアックス、グリケン-ロード-ノビック、エドワーズ-ナナリー、ハーゲマン-アリンデルおよび階層線形モデル(HLM)、ならびにコックス回帰分析を含む。

10

【0216】

以下の非限定的な実施例は、本発明の種々の態様を例示する。

【実施例】

【0217】

実施例1～3

高速混合／造粒機中で、キサンタンガム、ローカストビーンガム、硫酸カルシウム二水和物、およびマンニトールを3分間乾式混合することにより、3種の持続性放出送達システムを調製した。チョッパー／インペラーアーを作動させながら、乾式混合した混合物に水を噴霧し、さらに6分間造粒した。次いで、造粒工程を停止し、混合機／造粒ボウルから掻き落とした。チョッパー／インペラーアーを作動させながら、顆粒をさらに1分間混合した。顆粒の一貫性をチェックした後、チョッパー／インペラーアーを作動させながら、追加の水を顆粒に添加し、さらに3.5分間造粒した。次いで、顆粒をLOD(乾燥減量)が約4重量%未満になるまで乾燥させた。次いで、#1521-0033のスクリーンを用いて顆粒を粉碎した。成分の相対量を表1に示す。

20

【0218】

(表1)

持続性放出送達システム 賦形剤	実施例1 %	実施例2 %	実施例3 %
キサンタンガム, NF	8.0	12.0	20.0
ローカストビーンガム, FCC	12.0	18.0	30.0
マンニトール, USP	70.0	60.0	40.0
硫酸カルシウム二水和物, NF	10.0	10.0	10.0
注射用無菌水, USP ¹	—	—	—
合計	100.0	100.0	100.0

30

¹注射用無菌水(USP)は、加工中に除去される。

40

【0219】

実施例4～7

異なる量のガムを含む一連の錠剤を、実施例3の持続性放出送達システムを用いて調製した。1錠あたりの成分の量を表2に示す。

【0220】

(表2)

組成	実施例 4 Mg	実施例 5 Mg	実施例 6 mg	実施例 7 mg
塩酸ナルブフィン, USP	60	60	60	60
持続性放出送達システム	60 ¹	120 ¹	180 ¹	90 ¹
ステアリン酸マグネシウム, NF	0.5	1.8	1.2	0.75
合計重量	120.5	181.8	241.2	150.75
活性成分:ガム	1:0.5	1:1	1:1.5	1:0.75
金型サイズ	0.2812"	0.2812"	0.3125"	0.2812"
硬度 (Kp)	1.2	8.8	8.9	7.2

¹ 実施例 3 の持続性放出システム

【 0 2 2 1 】

混合機中で、ナルブフィンを持続性放出送達システムと混合することによって、錠剤を調製した。ステアリン酸マグネシウムを、# 30 のメッシュスクリーンに通し、次いでナルブフィンおよび持続性放出送達システムを含む乾燥混合物と混合した。潤滑剤を含むこの混合物を、表 2 に記載した金型を用いて圧縮し、表示した合計重量の錠剤を作製した。

【 0 2 2 2 】

実施例 4 ~ 7 の錠剤を、「U S P 薬物放出試験一般章 < 7 1 1 > 溶解 (U S P P r o c e d u r e D r u g R e l e a s e G e n e r a l C h a p t e r < 7 1 1 > D i s s o l u t i o n) 」に従い、器具 U S P T y p e I I I / 2 5 0 m L を用いて、インピトロ放出率 (%) について試験した。試験は 1 0 0 m M のリン酸アンモニウム緩衝液中、p H 6 . 8 、 3 7 / 1 5 d p m (1 分あたりの浸漬数) で実施した。この結果を表 3 に示す。

【 0 2 2 3 】

(表 3)

溶解時間 (時間)	実施例 4 pH 6.8	実施例 5 pH 6.8	実施例 6 pH 6.8	実施例 7 pH 6.8
0	0	0	0	0
1	29.3	23.8	19.5	25.0
2	41.8	35.1	29.4	35.9
4	59.2	51.7	45.0	53.0
6	72.9	65.6	56.4	67.1
8	84.2	77.8	65.3	79.6
12	98.1	92.9	81.0	93.9
残存物	4.3	6.9	16.3	6.0
回収 (%)	102.4	98.8	97.3	99.9

【 0 2 2 4 】

実施例 8 ~ 1 0

異なる量のガムおよび異なる持続性放出送達システムを含む一連の錠剤を、実施例 1 および 2 の持続性放出送達システムを用いて調製した。1 錠あたりの成分の量を表 4 に示す

10

20

30

40

50

。

【0225】

(表4)

組成	実施例8 mg	実施例9 Mg	実施例10 mg
塩酸ナルブフィン, USP	60	60	60
持続性放出送達システム	225 ²	150 ³	100 ³
ステアリン酸マグネシウム	1.43	1.1	0.8
合計重量	286.4	211.1	160.8
活性成分:ガム	1:0.75	1:0.75	1:0.5
金型サイズ	0.3125"	0.3125"	0.2812"
硬度(Kp)	20	17	20

² 実施例1の持続性放出送達システム³ 実施例2の持続性放出送達システム

【0226】

実施例8では混合機中で、実施例9および10では高せん断造粒機中で、ナルブフィンを持続性放出送達システムとまず混合することによって、錠剤を調製した。実施例9および10では、次いで混合物を水と共に、一貫した顆粒が得られるまで造粒し、続いて流動床乾燥器中で、70で30分間乾燥させた。次いで、乾燥した顆粒を、1521-0050のスクリーンを用いて、2500 rpmでFitzmillに通した。ステアリン酸マグネシウムを#30のメッシュスクリーンに通し、次いで実施例9および10では粉碎した顆粒と、実施例8では乾燥混合物と、5分間混合した。潤滑剤を含む混合物を、表4に記載した金型を用いて圧縮し、表示した合計重量の錠剤を作製した。

【0227】

実施例8～10の錠剤を、「U.S.P.薬物放出試験一般章<711>溶解」に従い、器具U.S.P. Type I I I / 250 mLを用いて、インピトロ放出率(%)について試験した。試験は37/15 rpmでpHを変化させて実施した。pH変化は以下の通りであった：最初の1時間のpHは1.2、次の1時間はpH4.5、そして2時間経過後、かつ試験実施中はpH6.8。この結果を表5に示す。

【0228】

(表5)

10

20

30

溶解時間 (時間)	実施例 8 pH 変化	実施例 9 pH 変化	実施例 10 pH 変化
0	0.0	0	0
1	19.4	18.8	22.5
2	36.4	39.7	45.3
4	59.0	66.3	73.2
6	72.5	82.6	89
8	79.4	89.8	95.9
12	82.1	92.3	100.1
残存物	0.1	0.1	0.8
回収 (%)	82.2	92.4	100.9

【 0 2 2 9 】

実施例 11 ~ 16

微結晶セルロース (Emococel 90M) と組み合わせたガムの量の効果を判定するに、6つのバッチの錠剤を、実施例3の持続性放出送達システムを用いて調製した。実施例11~16で用いた活性成分：ガムの比の範囲は1:0.25~1:0.5の間で変動した。錠剤の組成を表6に示す。

【 0 2 3 0 】

(表6)

成分	実施例11 mg/錠	実施例12 mg/錠	実施例13 mg/錠	実施例14 mg/錠	実施例15 mg/錠	実施例16 mg/錠
持続性放出送達システム	30 ⁴	60 ⁴	60 ⁴	30 ⁴	60 ⁴	60 ⁴
塩酸ナルブフィン	60	60	60	60	60	60
微結晶セルロース	30	30	60	60	120	—
ステアリン酸マグネシウム	0.6	0.8	0.9	0.8	1.2	0.6
合計重量(mg)	120.6	150.8	180.9	150.8	241.2	120.6
活性成分:ガム	1:0.25	1:0.5	1:0.5	1:0.25	1:0.5	1:0.5
金型サイズ	0.2500"	0.2812"	0.2812"	0.2812"	0.3125"	0.2500"
硬度 (Kp)	10.2	10	12	13	22	13.2

⁴ 実施例3の持続性放出送達システム

【 0 2 3 1 】

実施例11~15の錠剤を、まず、ステアリン酸マグネシウムを#30のメッシュスクリーンに通すことによって調製した。次いで、混合機中で、ナルブフィンを、持続性放出送達システムおよびステアリン酸マグネシウムと、5分間混合する。潤滑剤を含む混合物を、表6に明記した金型を用いて圧縮し、表示した合計重量の錠剤を作製した。

【 0 2 3 2 】

実施例16の錠剤を、高せん断造粒機中で、ナルブフィンを持続性放出送達システムと

10

20

30

40

50

混合することによって調製した。次いで、混合物を水と共に、一貫した顆粒が得られるまで造粒した。次いで、顆粒を流動床乾燥器中で、70で40分間乾燥させた。次いで、乾燥した顆粒を、1521-0050のスクリーンを用いて、2500 r m pでF i t z m i l lに通した。ステアリン酸マグネシウムを430のメッシュスクリーンに通し、次いで、粉碎した顆粒と5分間混合した。潤滑剤を含む混合物を、表6に明記した金型を用いて圧縮し、表示した合計重量の錠剤を作製した。

【0233】

実施例11～16の錠剤を、U S P薬物放出試験一般章<711>溶解」に従い、器具U S P Type I I I / 250 m Lを用いて、インピトロ放出率(%)について試験した。試験は、実施例8～10について前述したように、37/15 d p mで、pHを変化させて実施した。この結果を表7に示す。

【0234】

(表7)

溶解時間 (時間)	実施例11 pH変化	実施例12 pH変化	実施例13 pH変化	実施例14 pH変化	実施例15 pH変化	実施例16 pH変化
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	93.2	59.4	94.5	93.4	92.1	17.1
2	94.4	73.0	96.0	94.8	93.4	39.7
4	94.5	84.5	96.0	94.8	93.5	64.4
6	94.5	87.4	96.0	94.8	93.5	74.6
8	94.5	88.7	96.0	94.8	93.5	81.5
12	94.5	90.2	96.0	94.8	93.5	93.1
残存物	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	7.0
回収(%)	94.5	91.5	96.0	94.8	93.5	100.1

【0235】

実施例17および18

二層錠剤の2つのバッチを、実施例2の持続性放出送達システムを用いて調製した(実施例17および18)。二層錠剤において、錠剤の第1の層は、比較的遅い持続性放出を提供するよう製剤し、第2の層は、比較的速い(即時の)放出を提供するよう製剤した。二層錠剤のインピトロ溶解特性を、持続性放出を提供するよう製剤した単層錠剤(実施例9)の溶解特性と比較した。錠剤の組成を表8に示す。

【0236】

(表8)

10

20

30

40

成分	実施例 17 mg/錠	実施例 18 mg/錠	実施例 9 mg/錠
長期放出層 (ER)			
持続性放出送達システム	112.5 ⁵	112.9 ⁵	150
塩酸ナルブフィン	45	45	60
ステアリン酸マグネシウム	0.8	0.8	1.1
ER重量	158.3	158.3	211.1
即時性放出層 (IR)			
持続性放出送達システム	6.05		該当なし
塩酸ナルブフィン	15.0		該当なし
微結晶セルロース, NF (Emcocel 90 M)	35.7		該当なし
クロスカルメロース ナトリウム, NF (Primellose (登録商標))	3.0		該当なし
ステアリン酸マグネシウム, NF	0.3		該当なし
IR 重量	60.0		該当なし
合計重量	218.3	218.3	211.1
活性成分: ガム	1:0.6	1:0.6	1:0.75
金型サイズ	0.2812"	0.2812"	0.3125"
硬度	該当なし	該当なし	17

⁵ 実施例 2 の持続性放出送達システム

【0237】

長期放出層のために、高せん断造粒機中で、ナルブフィンを持続性放出送達システムと3分間混合した。混合物を水と共に、一貫した顆粒が得られるまで造粒し、次いで、湿った塊を流動床乾燥器中で、70°で20分間乾燥させた。次いで、乾燥した顆粒を、1521-0050のスクリーンを用いて、2500 rpmでFitzmillに通した。即時性放出層のために、V-ブレンダー中で、ナルブフィンを持続性放出送達システム、微結晶セルロース (Emcocel (登録商標) 90 M)、およびクロスカルメロースナトリウム、NF (Primellose (登録商標))と10分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを#30のメッシュスクリーンに通した。徐放層用の粉碎した顆粒は、ふるったステアリン酸マグネシウムと、V-ブレンダー中で5分間、即時性放出層の乾燥混合物は、ふるったステアリン酸マグネシウムと、V-ブレンダー中で5分間、別々に混合した。次いで、この長期放出層および即時性放出層の、潤滑剤を含む混合物を、表8に明記した金型を用いて二層錠剤に圧縮し、表示した合計重量の錠剤を作製した。

【0238】

実施例17~18の錠剤を、USP薬物放出USP試験一般章<711>溶解」に従い、器具USP Type III / 250 mLを用いて、インピトロ放出率(%)について試験した。試験は、実施例8~10について前述したように、37°/15 rpmで、さらには、実施例8~10について前述したようにpHを変化させて実施した。この結果を表9に示す。二層錠剤の溶解特性を単層錠剤と比較するために、実施例9の溶解データ

10

20

30

40

50

も表 9 に示す。

【 0 2 3 9 】

(表 9)

溶解時間 (時間)	実施例 17 pH 変化	実施例 18 pH 変化	実施例 9 pH 変化
0	0	0.0	0
1	44.5	42.6	18.0
2	62.8	62.7	39.7
4	83.1	84.3	66.3
6	92.3	92.3	82.6
8	94.0	93.7	89.8
12	94.0	93.9 -	92.3
残存物	0.0	0	0.1
回収 (%)	94.1	93.9	92.4

10

20

【 0 2 4 0 】

実施例 19 および 20

臨床試験のために、二層錠剤の 1 バッチおよび単層錠剤の 1 バッチを、実施例 2 の持続性放出送達システムを用いて調製した。錠剤の第 1 の層は比較的遅い持続性放出を提供するよう製剤し、第 2 の層は比較的速い（即時性）放出を提供するよう製剤化した。錠剤の組成を表 10 に示す。

【 0 2 4 1 】

(表 10)

組成	量 mg/錠 (%)	
成分	実施例 19(F-2)	実施例 20(F-1)
<u>長期放出層 (ER)</u>		
持続性放出賦形剤 (30%)	112.5 ⁶	150.0 ⁶
塩酸ナルブフィン	45.0	60.0
ステアリン酸マグネシウム, NF	0.8	1.10
注射用無菌水, USP・	•	•
重量 Mg/錠 (ER部分)	158.3	211.1
<u>即時性放出層 (IR)</u>		
塩酸ナルブフィン	15.0	
微結晶セルロース, NF	41.7	
クロスカルメロース ナトリウム, NF	3.0	
ステアリン酸マグネシウム, NF	0.3	
重量 Mg/錠 (IR部分)	60.0	
合計重量 (mg/錠)	218.3	211.1
錠剤タイプ	二層 (ER/IR)	単層 (ER)
活性成分: ガム比	1:0.75	1:0.75
金型サイズ	0.3125	0.3125
硬度	約11 Kp	約11 Kp

・注射用無菌水 (U S P) は、加工中に除去される。

⁶ 実施例 2 の持続性放出送達システム

【 0 2 4 2 】

実施例 19 および 20 の長期放出層のために、高せん断造粒機 (6 リットルの D i o s n a - P h a r m a M i x e r 1 / 6) 中で、インペラ-の速度を 3 0 0 r p m 、 チョッパーをオフにして、ナルブフィンを持続性放出送達システムと 5 分間混合した。混合機を停止した後、ボウルから搔き落とし、試料を L O D 用に採取した。インペラ-および チョッパーを 3 0 0 r p m で作動させながら、混合物を水と共に 2 分間造粒した。混合機を停止した後、ボウルから搔き落とした。インペラ-の速度を 5 0 0 r p m 、 チョッパー速度を 3 0 0 r p m で作動させながら、さらに 1 分間混合することによって造粒を続けた。混合終了時に、ボウルから搔き落とした。インペラ-および チョッパーを 3 0 0 r p m で作動させながら、追加の水 (約 5 0 . 0 g) を添加し、実施例 19 では 2 分間、実施例 20 では 1 分間、造粒した。一貫した顆粒を達成するために、顆粒を実施例 19 ではさらに 3 分間、実施例 20 では 1 分間、インペラ-および チョッパーをそれぞれ 5 0 0 および 3 0 0 r p m で作動させながら混合した。次いで、湿った塊を U n i - G l a t t 流動床乾燥器中で、 7 0 ° で 3 0 分間乾燥させた。次いで、乾燥した顆粒を、 1 5 2 1 - 0 0 3 3 のスクリーンを用いて、ナイフは順方向で、 2 2 0 0 - 2 7 0 0 r p m の速度で F i t z m i l l に通した。ステアリン酸マグネシウムを # 3 0 のメッシュスクリーンに通した。4 クオートのステンレス製シェルの V - ブレンダー中で 5 分間、実施例 19 および 20 の長期放出層の粉碎した顆粒をふるったステアリン酸マグネシウムと、別々に混合した。

【 0 2 4 3 】

10

20

30

40

50

実施例 20 のために、長期放出層の潤滑剤を含む混合物を、P i c c o l a 錠剤プレスで、表 11 に明記した金型を用いて単層錠剤に圧縮し、表示した合計重量の錠剤を作製した。

【 0 2 4 4 】

実施例 19 の即時性放出層部分において、P - K Blend Master V - B l e n d e r 中で、ナルブフィンを微結晶セルロース (E m c o c e l 9 0 M) と 5 分間混合した。混合物に、クロスカルメロースナトリウム、N F (P r i m e l l o s e (登録商標)) を加え、5 分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを # 3 0 のメッシュスクリーンに通した。実施例 19 の長期放出層部分の粉碎した顆粒をふるったステアリン酸マグネシウムと、4 クオートのステンレス製シェルの V - ブレンダー中で 5 分間、即時性放出層の乾燥混合物をふるったステアリン酸マグネシウムと、4 クオートのステンレス製シェルの V - ブレンダー中で 5 分間、別々に混合した。次いで、この長期放出層部分および即時性放出層部分の、潤滑剤を含む混合物を、P i c c o l a 錠剤プレスで、表 10 に明記した金型を用いて二層錠剤に圧縮し、表示した合計重量の錠剤を作製した。

10

【 0 2 4 5 】

実施例 19 ~ 20 の錠剤を、U S P 薬物放出 U S P 試験一般章 < 7 1 1 > 溶解」に従い、器具 U S P T y p e I I I / 2 5 0 m L を用いて、インビトロ放出率 (%) について試験した。試験は、p H 6 . 8 、 3 7 / 1 5 d p m で実施した。この結果を表 11 に示す。

20

【 0 2 4 6 】

(表 11)

溶解時間 (時間)	実施例 19(F-2)	実施例 20(F-1)
0	0	0
1	47	26
3	69	51
4	77	61
6	88	76
8	95	86
12	99	96
残存物	0	2
回収 (%)	99	98

30

【 0 2 4 7 】

これらのデータは、二層 (E R / I R) 製剤 (実施例 19 (F - 2)) からの溶解速度は、単層 (E R) 製剤 (実施例 20 (F - 1)) からの溶解速度よりも、1 時間および 4 時間の時点できれいに溶解する速さを示すことを明らかにしている。

40

【 0 2 4 8 】

臨床試験

以下の製剤で、絶食状態での第 I 相非盲検 5 治療群单一投与量漸増試験を行い、薬物動態データを得た： (a) 持続性送達システム - ナルブフィンの 6 0 m g 二層錠剤 (I R / E R) (実施例 19 (F - 2)) 、 (b) 持続性送達システム - ナルブフィンの 6 0 m g 単層錠剤 (E R) (実施例 20 (F - 1)) 、 (c) 該 6 0 m g 単層錠剤 2 錠 (E R 、 総投与量 1 2 0 m g) 、 (d) 該 6 0 m g 単層錠剤 3 錠 (E R 、 総投与量 1 8 0 m g) および (e) ナルブフィン即時性放出 6 0 m g 経口溶液 (対照) 。当初 1 1 名の健常志願者が

50

登録され、6名の対象者が5つの治療すべてを完了した。薬物動態データを、算術平均および幾何平均の両方の結果として以下にまとめている。各時点のナルブフィンの平均血中レベル（「血漿」）濃度を表16に示す。各製剤の時間に対する平均ナルブフィン血漿濃度の対数グラフを図1に示す。

【0249】

(表12)

製剤	薬物動態パラメーター 算術平均値			
	Cmax ng/mL	•Tmax (h)	AUC(0-t) (ng • h/mL)	AUC(0-∞) (ng • h/mL)
60 mg (F-2)	8.58	1.5	75.95	83.87
60 mg (F-1)	7.17	3.5	78.73	90.70
120 mg (F-1)	12.87	6.0	154.63	170.75
180 mg (F-1)	15.59	8.0	200.63	213.22
60 mg 経口	13.75	1.0	61.85	68.50
溶液 (IR)				

・ Tmax 中央値を報告

【0250】

(表13)

	相対的バイオアベイラビリティ (投与量正規化算術平均値に基づく)		
	Cmax 比	AUC (0-t) 比	AUC (0-∞) 比
60 mg (F-2)/ER	0.62	1.23	1.22
60 mg (F-1)/ER	0.52	1.27	1.32
120 mg (F-1)/ER	0.47	1.25	1.25
180 mg (F-1)/ER	0.38	1.08	1.04

【0251】

(表14)

10

20

30

薬物動態パラメーター <u>幾何平均値</u>			
製剤	Cmax ng/mL	AUC(0-t) (ng • h/mL)	AUC(0-∞) (ng • h/mL)
60 mg (F-2)	7.58	68.72	77.85
60 mg (F-1)	6.28	69.95	85.65
120 mg (F-1)	12.24	140.61	158.62
180 mg (F-1)	13.67	175.73	189.32
60 mg 経口	12.48	56.29	63.14
溶液 (IR)			

【 0 2 5 2 】

(表 1 5)

10

20

30

相対的バイオアベイラビリティ (投与量正規化算術平均値に基づく)			
	Cmax 比	AUC (0-t) 比	AUC (0-∞) 比
60 mg (F-2)/ER	0.62	1.22	1.23
60 mg (F-1)/ER	0.50	1.24	1.36
120 mg (F-1)/ER	0.49	1.25	1.26
180 mg (F-1)/ER	0.37	1.04	1.00

【 0 2 5 3 】

(表 1 6)

<u>ナルブフィン血漿濃度</u>					
時点 (時間)	濃度 (ng/mL)				
	60 mg IR	60 mg (F-1)	60 mg (F-2)	120 mg (F-1)	180 mg (F1)
0	0	0	0	0	0
0.25	10.57	1.83	0.79	1.01	1.00
0.5	14.81	4.69	1.71	2.94	3.55
1	13.53	7.57	3.33	6.51	7.87
1.5	11.20	7.42	3.63	8.81	10.59
2	9.77	6.89	5.88	9.41	11.40
3	6.58	6.18	4.96	9.04	11.90
4	4.65	5.36	4.77	8.20	10.71
6	3.29	5.31	6.18	10.45	14.01
8	1.76	4.00	4.76	8.55	10.59
12	1.67	2.83	3.32	6.77	9.20
16	1.01	1.87	2.24	4.27	5.14
20	0.76	1.13	1.51	2.96	3.27
24	0.68	0.84	1.11	2.02	2.46
36	NT*	0.57	0.54	0.94	0.98
48	NT	NT	NT	NT	0.75

・試験せず

【0254】

概して、F-1(実施例20)およびF-2(実施例19)製剤は、即時性放出経口溶液に比べて、高いAUC(0-tおよび0-∞)および低いCmax値(算術平均値および幾何平均値の両方について)を有していた。これらの差は、AUC(0-tおよび0-∞)では中等度、およびCmaxでは中等度~顕著であり、F-1およびF-2製剤と即時性放出経口溶液との投与量正規化比較に基づいていた。AUC(0-tおよび0-∞)における最小の差は、60mgの比較投与量でのF-1製剤とF-2製剤との間で見られた。

【0255】

これらのデータは、持続性放出ナルブフィン製剤の経口バイオアベイラビリティが、即時性放出対照製剤のそれよりも大きかったことを明らかにしている。具体的には、血漿濃度時間曲線下の面積の幾何平均値に基づいて、製剤F-2の経口アベイラビリティは、即時性放出経口溶液のそれよりも23%大きかった。同様に、血漿濃度時間曲線下の面積の幾何平均値に基づいて、製剤F-1の経口バイオアベイラビリティは、即時性放出経口溶液のそれよりも36%大きかった。

【0256】

持続性放出製剤のCmax値は、即時性放出経口溶液で観察されたCmaxの約60%であった。これらのデータは、有害事象(すなわち、副作用)の可能性は、持続性放出製剤では即時性放出製剤に比べて低減しうることを示唆している。

10

20

30

40

50

【0257】

報告された T_{max} の中央値は、経口溶液、F-2 および F-1 製剤でそれぞれ、1.0、1.5 および 3.5 時間であった。F-1 製剤のより高い 2 つの投与量では、より長い T_{max} 値が観察された (120 および 180 mg の投与量でそれぞれ 6.0 および 8.0 時間)。

【0258】

投与量の直線性が、F-1 製剤の 3 つの投与量のすべて (60、120 および 180 mg) で観察された。

【0259】

図 1 が示すように、長期放出製剤のナルブフィンの血漿濃度は、投与後まもなく速やかに上昇して 1 つまたは複数のピークを生じ、続いて安定領域となる。安定期間の持続時間は、投与量強度および製剤のタイプに基づいて変動するが、一般的には、約 1.5 時間～約 10 時間の範囲である。対照的に、即時性放出製剤の血漿レベルは速やかに最大となり、続いて時点ごとにナルブフィン濃度はただちに低下する。安定期間の後、ナルブフィン s 血漿濃度は時点ごとに低下する。

10

【0260】

実施例 2 1

ナルブフィン 60 mg 長期放出錠剤

実施例 2 1 の 60 mg 長期放出ナルブフィン錠剤を以下のように調製した。塩酸ナルブフィンおよび TIMERx M30A を高せん断混合機に加え、低速で乾式混合した。次いで、造粒溶液 (注射用水または精製水) を混合機に低速で導入した。その後の混合物を高速で造粒し、流動床処理装置中で乾燥させた。乾燥した顆粒を通常の粉碎機で粉碎し、整粒した。次いで、粉碎した顆粒を拡散 (タンブル) 混合機に移した。ステアリン酸マグネシウムを拡散混合機に加えて混合した。最終混合物を回転式錠剤プレスを用いて圧縮した。次いで、得られた錠剤を、通常のコーティングパンを用いて非機能性コーティングでコーティングした。

20

【0261】

(表 17) 非機能性コーティングを施した 60 mg 長期放出ナルブフィン錠剤

30

成分	mg/錠
塩酸ナルブフィン	60.0
TIMERx M30A ¹	150.0
(マンニトール)	(90.0)
(ローカストビーンガム)	(27.0)
(キサンタンガム)	(18.0)
(硫酸カルシウム二水和物)	(15.0)
ステアリン酸マグネシウム	1.1
Opadry II Purple	6.3
注射用水または精製水	QS
合計：	217.4

40

¹ 実施例 2 の持続性放出賦形剤

【0262】

実施例 2 1 の製剤は、非機能性コーティングの追加以外の点では、実施例 9 および 20 の錠剤製剤と同一である。

【0263】

50

実施例 2 2

ナルブフィン 60 mg 長期放出錠剤

実施例 2 2 の 60 mg 長期放出ナルブフィン錠剤を以下のように調製した。塩酸ナルブフィンおよび TIMERx M30A を高せん断混合機に添加し、低速で乾式混合した。次いで、造粒溶液（注射用水または精製水）を混合機に低速で導入した。その後の混合物を高速で造粒し、流動床処理装置中で乾燥させた。乾燥した顆粒を通常の粉碎機で粉碎し、整粒した。次いで、粉碎した顆粒を拡散（タンブル）混合機に移した。ヒドロキシプロピルセルロースを拡散混合機に添加して混合した。その後、ステアリン酸マグネシウムを拡散混合機に添加して混合した。最終混合物を回転錠剤プレスを用いて圧縮した。次いで、得られた錠剤を、通常のコーティングパンを用いて非機能性コーティングでコーティングした。

10

【0264】

（表 18）ヒドロキシプロピルセルロースを添加し、TIMERx 賦形剤を減少させた 60 mg 長期放出ナルブフィン錠剤

成分	mg/錠
塩酸ナルブフィン	60.0
TIMERx M30A ¹	120.0
（マンニトール）	(72.0)
（ローカストビーンガム）	(21.6)
（キサンタンガム）	(14.4)
（硫酸カルシウム二水和物）	(12.0)
ヒドロキシプロピルセルロース	30.0
ステアリン酸マグネシウム	1.6
注射用水または精製水	QS
合計：	211.6

20

30

¹ 実施例 2 の持続性放出賦形剤

【0265】

実施例 2 3 ~ 2 8

実施例 2 3 ~ 2 8 のナルブフィン錠剤を以下のとおりに調製した。塩酸ナルブフィン、マンニトール、キサンタンガム、ローカストビーンガムおよび硫酸カルシウム二水和物を高せん断混合機に添加し、低速で乾式混合した。造粒溶液（注射用水または精製水）を混合機に低速で導入した。湿った顆粒を高速で造粒し、流動床処理装置中で乾燥した。乾燥した顆粒を通常の粉碎機で粉碎し、整粒した。粉碎した顆粒を拡散（タンブル）混合機に移した。ヒドロキシプロピルセルロースおよび、該当する場合は、フマル酸（180 mg 製剤のみ）を拡散混合機に添加し混合した。その後、ステアリン酸マグネシウムを拡散混合機に添加して混合した。最終混合物を回転錠剤プレスを用いて圧縮した。

40

【0266】

（表 19）（実施例 2 3）30 mg 長期放出ナルブフィン錠剤

成分	mg/錠
塩酸ナルブフィン	30.0
マンニトール	108.0
ヒドロキシプロピルセルロース	35.0
ローカストビーンガム	32.4
キサンタンガム	21.6
硫酸カルシウム二水和物	18.0
ステアリン酸マグネシウム	1.9
注射用水または精製水	QS
合計：	246.9

10

【0267】

(表20) (実施例24) 60mg 長期放出ナルブフィン錠剤

成分	mg/錠
塩酸ナルブフィン	60.0
マンニトール	72.0
ヒドロキシプロピルセルロース	30.0
ローカストビーンガム	21.6
キサンタンガム	14.4
硫酸カルシウム二水和物	12.0
ステアリン酸マグネシウム	1.6
注射用水または精製水	QS
合計：	211.6

20

30

【0268】

(表21) (実施例25) 120mg 長期放出ナルブフィン錠剤

成分	mg/錠
塩酸ナルブフィン	120.0
マンニトール	144.0
ヒドロキシプロピルセルロース	60.0
ローカストビーンガム	43.2
キサンタンガム	28.8
硫酸カルシウム二水和物	24.0
ステアリン酸マグネシウム	3.2
注射用水または精製水	QS
合計：	423.2

40

【0269】

50

(表22)(実施例26)180mg長期放出ナルブフィン錠剤(放出1)

成分	mg/錠
塩酸ナルブフィン	180.0
マンニトール	216.0
ヒドロキシプロピルセルロース	90.0
ローカストビーンガム	64.8
キサンタンガム	43.2
フマル酸	25.0
硫酸カルシウム二水和物	36.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0
注射用水または精製水	QS
合計:	660.0

10

20

30

【0270】

(表23)(実施例27)180mg長期放出ナルブフィン錠(放出2)

成分	mg/錠
塩酸ナルブフィン	180.0
マンニトール	162.0
ヒドロキシプロピルセルロース	60.0
ローカストビーンガム	48.6
キサンタンガム	32.4
フマル酸	25.0
硫酸カルシウム二水和物	27.0
ステアリン酸マグネシウム	4.0
注射用水または精製水	QS
合計:	539.0

【0271】

(表24)(実施例28)15mg長期放出ナルブフィン錠剤

成分	mg/錠
塩酸ナルブフィン	15.0
マンニトール	117.0
ヒドロキシプロピルセルロース	35.0
ローカストビーンガム	35.1
キサンタンガム	23.4
硫酸カルシウム二水和物	19.5
ステアリン酸マグネシウム	1.9
注射用水または精製水	QS
合計：	246.9

10

20

30

40

【0272】

実施例29

実施例19のナルブフィン二層錠剤製剤の安全性および有効性について、第II相無作為二重盲検单一投与量多施設並行群試験をプラシーボを対照として行った。試験対象を、単一のナルブフィンの60mg長期放出投与量または単一のナルブフィンの120mg(2×60mg錠剤)投与量のいずれかを投与する活性薬剤に無作為化した。表25A～Bは観察された薬物動態パラメーターの概要を示す。

【0273】

(表25A)(60mg单一投与量)

統計	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)
N	65	65	65
平均	8.1	4.5	75.2
SD	4.9	2.2	45.2
最小値	3.0	0.5	23.6
中央値	6.6	6	65.3
最大値	22.3	12	256.6
%CV	60.4%	48.5%	60.1%
幾何平均	6.9	3.9	64.8

【0274】

(表25B)(120mg单一投与量)

<u>統計</u>	<u>Cmax (ng/mL)</u>	<u>Tmax (hr)</u>	<u>AUC (ng • hr/mL)</u>
N	66	66	66
平均	16.4	4.3	149.2
SD	10.6	2.7	77.0
最小値	4.6	0.5	33.2
中央値	13.2	3	128.3
最大値	77.4	12	450.2
%CV	64.9%	63.8%	51.6%
幾何平均	14.1	3.4	133.1

10

20

【0275】

実施例30

摂食および絶食状態の下にある健常対象に経口投与した、2種のナルブフィン長期放出錠剤製剤（実施例19の二層製剤および実施例20の長期放出製剤）に対する食物の影響を評価するために、第I相無作為単一投与量4期間交差試験を行った。各試験対象に投与した合計単一用量は120mg（2×60mg錠剤）であった。表25は観察された薬物動態パラメーターの概要を示す。

【0276】

（表26）

治療	統計	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _(0-last) (ng•hr/mL)	AUC _(0-∞) (ng•hr/mL)
実施例20 の製剤 120 mg 絶食	N	9	9	9	9
	平均	14.1	-	170	183
	SD	6.23	-	59.7	62.9
	最小値	4.57	1.50	56.7	61.6
	中央値	15.1	6.00	179	195
	最大値	23.6	12.00	245	256
実施例20 の製剤 120 mg 摂食	N	9	9	9	9
	平均	22.4	-	201	211
	SD	12.7	-	67.2	68.3
	最小値	8.77	3.00	70.2	73.9
	中央値	21.0	6.00	219	227
	最大値	48.6	10.00	295	307
実施例19 の製剤 120 mg 絶食	N	9	9	9	9
	平均	18.5	-	160	170
	SD	7.40	-	55.6	54.7
	最小値	6.33	1.00	81.5	87.7
	中央値	18.6	2.00	178	186
	最大値	28.7	6.00	239	250
実施例19 の製剤 120 mg 摂食	N	9	9	9	9
	平均	28.0	-	204	214
	SD	16.6	-	68.6	71.0
	最小値	11.0	2.00	98.2	111
	中央値	24.0	6.00	227	237
	最大値	63.7	6.00	279	295

【0277】

実施例31

絶食状態で健常対象に経口投与した、2種のナルブフィン長期放出製剤（実施例19の二層製剤[E R F - 2]および実施例20の長期放出製[E R F - 1]）の対象内変動性を評価するために、第I相無作為単一投与量4期間交差試験を行った。各試験対象に投与した合計単一用量は120mg（2×60mg錠剤）であった。表27は観察された薬物動態パラメーターの概要を示す。

【0278】

(表27)

10

20

30

治療	統計	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _(0-last) (ng•hr/mL)	AUC _(0-∞) (ng•hr/mL)
ERF-1 (A1)	N	7	7	7	7
	平均	11.3	-	139	162
	SD	7.17	-	75.0	78.8
	最小値	3.08	2.00	39.0	47.0
	中央値	12.1	6.00	157	173
	最大値	20.5	12.00	257	279
ERF-1 (A2)	N	7	7	7	6
	平均	13.4	-	152	167
	SD	8.81	-	73.5	80.9
	最小値	3.70	1.50	44.7	57.3
	中央値	12.3	6.00	128	156
	最大値	30.2	8.00	252	263
ERF-2 (C1)	N	7	7	7	6
	平均	14.2	-	148	170
	SD	8.87	-	78.3	78.2
	最小値	4.41	1.50	39.7	51.5
	中央値	8.57	6.00	123	176
	最大値	26.6	8.00	259	265
ERF-2 (C2)	N	7	7	7	6
	平均	12.5	-	137	155
	SD	8.02	-	77.5	78.9
	最小値	4.88	1.00	44.6	49.8
	中央値	9.17	2.00	142	161
	最大値	26.3	10.00	270	277

【0279】

実施例32

絶食状態の健常成人対象における、(実施例21の)ナルブフィン長期放出錠剤の、第1相無作為単盲検複数漸増投与量耐性試験をプラシーボを対照として行った。表28および29は観察された薬物動態パラメーターの概要を示す。

【0280】

(表28) 単一投与量投与薬物動態データ

パラメーター	統計	60 mg 期間1	120 mg 期間2	180 mg 期間3	180 mg 期間4
C _{max} (ng/mL)	N	3	5	3	5
	平均	7.920	15.574	27.800	23.420
	SD	1.4722	8.4070	9.9000	10.6302
	最小値	7.360	14.900	27.800	21.600
	中央値	6.81	5.47	17.90	10.30
	最大値	9.59	27.80	37.70	39.80
T _{max} (hr)	N	3	5	3	5
	平均	5.67	3.60	5.67	3.00
	SD	1.155	2.074	0.577	2.000
	最小値	5.00	4.00	6.00	3.00
	中央値	5.0	1.0	5.0	1.0
	最大値	7.0	6.0	6.0	5.0

10

20

30

40

50

【0281】

(表29) 複数投与量薬物動態データ

治療	統計	60 mg 期間1	120 mg 期間2	180 mg 期間3	180 mg 期間4
Cmax, ss (ng/mL)	N	3	5	3	5
	平均	12.10	18.76	32.17	29.58
	SD	1.217	1.806	8.810	11.107
	中央値	11.50	19.00	29.10	27.40
	最小値	11.3	15.9	25.3	18.4
	最大値	13.5	20.6	42.1	46.7
Tmax, ss (hr)	N	3	5	3	5
	平均	5.00	3.40	4.33	5.60
	SD	1.000	2.074	3.215	0.894
	中央値	5.00	3.00	3.00	5.00
	最小値	4.0	1.0	2.0	5.0
	最大値	6.0	6.0	8.0	7.0
Cmin, ss (ng/mL)	N	3	5	3	5
	平均	3.263	5.974	12.067	7.232
	SD	0.7966	0.9232	1.6653	2.1101
	中央値	3.450	6.300	12.600	7.440
	最小値	2.39	4.85	10.20	4.84
	最大値	3.95	7.08	13.40	10.20

【0282】

実施例33

(実施例22の)ナルブフィン長期放出錠製剤の対象内変動性を評価するため、健常対象における第1相無作為単一投与量5期間交差試験。表30は観察された薬物動態パラメーターの概要を示す。

【0283】

(表30)

10

20

30

パラメータ	統計	治療A1	治療A2	120 mg (絶食) 治療A	120 mg (摂食) 治療B	経口溶液 治療C	経口溶液 治療D
Cmax (ng/mL)	N	12	12	12	12	12	12
	平均	12.498	12.903	12.700	18.549	18.503	16.863
	SD	7.1308	5.4062	5.7697	10.6560	7.8579	6.7619
	中央値	12.100	13.300	11.370	15.950	17.100	14.950
	最小値	4.03	3.83	3.93	5.79	8.53	8.62
Tmax (hr)	最大値	32.30	20.30	26.30	41.90	36.30	31.40
	N	12	12	12	12	12	12
	平均	5.250	5.167	5.208	4.625	0.750	2.817
	SD	3.4411	2.6572	2.3400	2.0352	0.3371	0.8055
	中央値	3.500	6.000	5.750	6.000	0.500	1.900
AUC (0-last) (ng•hr/mL)	最小値	2.00	1.00	2.00	1.50	0.50	1.00
	最大値	12.00	8.00	10.00	6.00	1.50	4.00
	N	12	12	12	12	12	12
	平均	159.450	154.391	156.921	169.723	83.793	103.154
	SD	60.2859	59.9296	54.7635	70.0775	24.1551	27.2275
AUC (0-∞) (ng•hr/mL)	中央値	155.720	151.944	158.828	168.859	84.097	101.217
	最小値	56.97	54.32	55.65	56.76	51.24	63.89
	最大値	260.41	274.17	267.29	282.63	143.74	147.43
	N	8	8	8	8	8	8
	平均	160.790	161.532	161.161	170.590	85.926	103.053
AUC (0-∞) (ng•hr/mL)	SD	61.1655	54.6973	51.8638	69.3711	13.6623	29.5312
	中央値	152.985	166.487	167.257	162.708	90.056	96.558
	最小値	64.80	63.01	63.91	66.16	63.66	70.24
	最大値	238.44	258.27	213.18	272.16	104.20	151.97

【0284】

実施例34

(実施例24～28の)30、60、120および180mgのナルブフィン長期放出錠剤製剤の投与量比例性を判定するための、第1相非盲検単一投与量5期間交差試験。表3 1A～Eはそれぞれ、実施例25、26、27および28の60mg、120mgおよび180mg製剤について観察された薬物動態パラメーターの概要を示す。

【0285】

(表31A)

治療の説明	パラメーター	T _{max} (hr) N=22	C _{max} (ng/mL) N=22	AUC _{last} (hr•ng/mL) N=22	AUC _{INF} (hr•ng/mL) N=19
30mg塩酸 ナルブフィン ER錠剤	平均	4.159	4.130	42.988	54.993
	SD	1.996	2.338	20.135	20.681
	最小値	1.50	1.95	21.26	27.35
	中央値	3.00	3.82	39.99	53.13
	最大値	8.00	12.70	110.41	117.08

【0286】

(表31B)

10

20

30

40

治療の説明	パラメーター	T _{max(hr)} N=24	C _{max} (ng/mL) N=24	AUC _{last} (hr·ng/mL) N=24	AUC _{INF} (hr·ng/mL) N=23
60 mg 塩酸 ナルブフィン ER錠剤	平均	7.417	7.750	94.496	108.798
	SD	2.962	6.034	40.001	38.737
	最小値	3.00	2.84	37.56	50.73
	中央値	6.00	6.07	89.31	103.12
	最大値	12.00	29.90	186.60	196.41

【 0 2 8 7 】

(表 3 1 C)

10

治療の説明	パラメーター	T _{max(hr)} N=19	C _{max} (ng/mL) N=19	AUC _{last} (hr·ng/mL) N=19	AUC _{INF} (hr·ng/mL) N=18
120 mg 塩酸 ナルブフィン ER錠剤	平均	6.316	13.265	192.434	208.312
	SD	2.709	6.458	82.867	90.778
	最小値	1.00	6.54	81.41	105.82
	中央値	6.00	12.80	197.01	205.96
	最大値	12.00	34.80	463.17	503.93

20

【 0 2 8 8 】

(表 3 1 D)

治療の説明	パラメーター	T _{max(hr)} N=15	C _{max} (ng/mL) N=15	AUC _{last} (hr·ng/mL) N=15	AUC _{INF} (hr·ng/mL) N=15
180 mg 塩酸 ナルブフィン ER錠剤 (放出1)	平均	7.600	21.559	297.460	327.842
	SD	3.043	23.526	154.701	164.674
	最小値	2.00	5.89	138.35	148.67
	中央値	6.00	16.30	274.64	288.86
	最大値	12.00	102.00	722.79	760.86

30

【 0 2 8 9 】

(表 3 1 E)

治療の説明	パラメーター	T _{max(hr)} N=19	C _{max} (ng/mL) N=19	AUC _{last} (hr·ng/mL) N=19	AUC _{INF} (hr·ng/mL) N=18
180 mg 塩酸 ナルブフィン ER錠剤 (放出2)	平均	8.000	19.182	318.759	339.507
	SD	4.604	11.007	167.371	117.176
	最小値	1.00	8.25	151.52	156.52
	中央値	6.00	17.60	280.56	291.71
	最大値	16.00	56.40	877.38	909.86

40

【 0 2 9 0 】

実施例 3 5

実施例 2 8 の錠剤を、「U S P 薬物放出試験一般章 < 7 1 1 > 溶解」に従い、器具 U S P Type I I I / 2 5 0 m L を用いて、放出 % について試験した。試験は、1 0 0 m M リン酸アンモニウム緩衝液中で、p H 6 . 8 および p H 6 . 8 、 3 7 / 1 5 d p m (1 分あたりの浸漬数) で実施した。この結果を表 3 2 に示す

【 0 2 9 1 】

(表 3 2)

50

溶解時間 (時間)	pH 4.5 (溶解(%))	pH 6.8 (溶解(%))
0	0	0
1	30	41
3	58	64
4	68	71
6	81	84
8	89	92
12	97	101

10

【0292】

実施例36

実施例23の錠剤を非機能性コーティングでコーティングし、血液透析中の腎機能障害患者および腎機能が正常な健常対象における臨床試験で試験し、複数の増加投与量の投与後にpKデータを収集した。

【0293】

20

(表33) 塩酸ナルブフィン ER錠剤、30mg組成物

組成	錠剤(mg/錠)
塩酸ナルブフィン	30.0
マンニトール	108.0
ヒドロキシプロピルセルロース	35.0
ローカストビーンガム	32.4
キサンタンガム	21.6
硫酸カルシウム二水和物	18.0
ステアリン酸マグネシウム ¹	1.9
Opadry II White	7.4
灌注用無菌水 ²	QS
	254.3

30

40

【0294】

(表34) 血液透析(HD)患者および健常対象における塩酸ナルブフィンER錠剤の複数增加経口投与量後の薬物動態パラメーターの概要(TREVI臨床試験TR01)

パラメーター	記述統計	HD 患者						健常対象			
		(1日目)	(4日目)	(6日目)	(9日目)	(13日目)	(15日目)	(1日目)	(4日目)	(6日目)	(9日目)
AUCinf (h*ng/mL)	n 平均 SD CV% 最小値 最大値	4 142.5 33.28 23.4 107.51 177	- - - - -	- - - - -	- - - - -	4 2635.38 2038.01 77.3 299.8 4543.71	2 1524.3 121.38 8 1438.48 1610.13	7 49.53 30.04 60.7 17.01 84.27	- - - - -	- - - - -	8 538.4 214.08 36.4 211.06 886.68
AUCtau (h*ng/mL)	n 平均 SD CV% 最小値 最大値	15 43.2 24.97 57.8 64.8 5.58 2.58 15.08 24.1 274.33 95.79	14 117.97 76.41 145.04 65.4 66.9 130.53 78.75 1233.92 509.9	10 221.68 621.79 415.94 65.4 66.9 1689.9 1233.92 1689.9 1355	10 760.87 538.28 509.88 70.7 66.2 420.03 13.37 57.06	9 31.53 16.93 27.54 53.7 64.1 18.51 34.42 96.94	9 50.88 50.49 47.6 47.6 34.42 192.34 122.53 369.76	9 106.11 93.68 93.68 39 39 122.53 139.51 523.25	9 240.37 118.21 33.7	9 351.15 118.21 33.7	
Cmax (ng/mL)	n 平均 SD CV% 最小値 最大値	15 6.28 3.36 53.5 61.8 0.65 1.65 2.63 29.9 12.5	14 13.44 8.31 17.38 70.1 69.4 9 14.7 155 62.5	10 24.78 17.38 48.81 67.4 67.4 9 14.7 188 155	10 70.33 55.81 55.81 69.4 69.4 9 4.28 140 140	9 82.78 56.9 2.78 92.6 53.5 2.56 9.3 12.9	9 5.2 3.58 6.43 55.5 47.8 4.9 17.1 24.1	9 13.46 11.49 11.49 41 41 46.9	9 28 14.54 41 32.9 25.2 68.6	8 44.21 14.54 32.9 25.2 68.6	
T1/2 (h)	n 平均 SD CV% 最小値 最大値	4 10.49 2.22 21.1 8.1 13.46	- - - - -	- - - - -	4 14.23 3.24 22.7 10.02 17.77	2 20.32 0.41 2 20.03 20.61	7 6.81 2.79 4.1 3.92 11.64	- - - - -	- - - - -	8 8.58 2.05 23.9 4.84 11.88	
Tmax (h)	n 最小値 中央値 最大値	15 1 5 18	14 0 4 9	10 0 5 9	9 3 6 9	4 0 5 7.1	9 2 6 12 5	9 2 3 6	9 3 5 6	8 2 4 6	

【 0 2 9 5 】

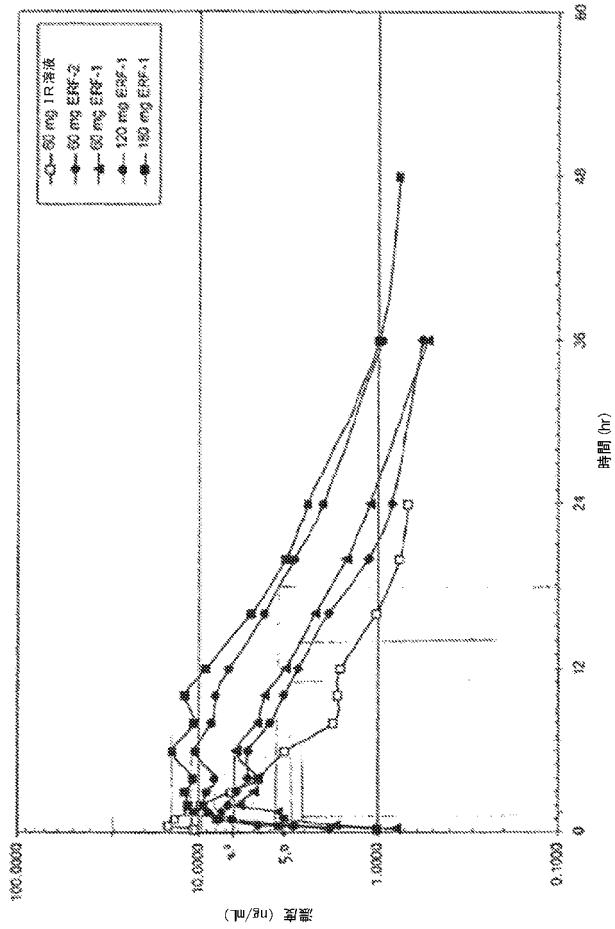
(表35) 血液透析患者および健常対象における投与量および投与日の関数としてのト

ラフ(またはCmin)ナルブフィン濃度(n g / mL)(臨床試験TR01)

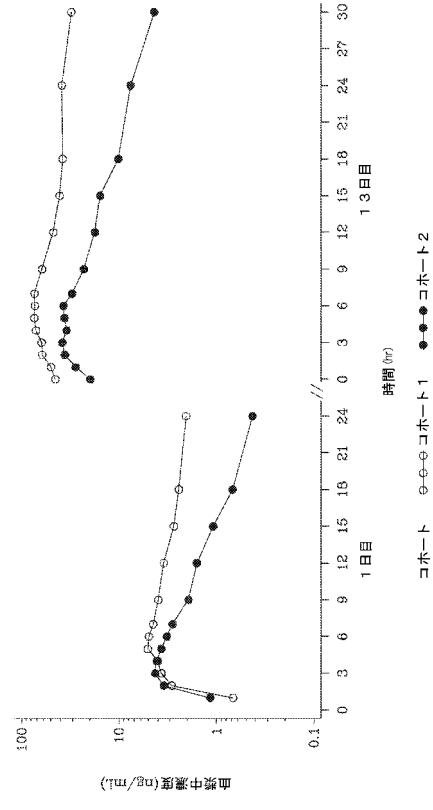
時点	記述統計	HD 対象										健常対象					
		30 mg		30 mg		60 mg		120 mg		180 mg		240 mg		30 mg	60 mg	120 mg	180 mg
		(2日目)	(3日目)	(5日目)	(6日目)	(8日目)	(10日目)	(11日目)	(13日目)	(2日目)	(4日目)	(5日目)	(8日目)	(11日目)	(14日目)		
プレAM 投与	n	15	4	14	4	14	4	13	4	9	9	9	9	9	8		
	平均	2.06	6	12.6	11.46	22.2	35.75	38.94	36.03	0.43	5.29	11.3	20.4				
	SD	1.34	4.3	8.75	7.13	14.47	26.81	28.12	20.1	0.54	2.96	4.71	11.71				
	CV%	65	71.6	69.4	62.3	65.2	75	72.2	55.8	125.4	56	41.7	57.4				
	最小値	0	2.63	2.06	7.34	3.12	16.1	5.87	23.4	0	1.6	3.89	6.51				
	最大値	4.86	12.1	31.2	22.1	43	75.3	94.7	65.9	1.31	9.2	17.2	42.6				
プレPM 投与	n	15	4	14	4	14	4	12	4	9	9	9	9	9	8		
	平均	5.25	5.57	11.86	10.92	26.73	21.63	50.82	41.85	2.14	5.89	11.59	18.18				
	SD	2.78	2.2	8.15	5.88	17.03	6.6	37.16	22.08	1.06	2.56	4.97	6.05				
	CV%	53	39.5	68.7	53.8	63.7	30.5	73.1	52.8	49.6	43.6	42.9	33.3				
	最小値	0.752	3.48	1.03	6.18	2.2	16.1	5.31	28.2	0.868	2.07	4.67	7.37				
	最大値	10.1	8.63	25.4	19.5	61.2	29.4	109	74.5	3.65	9.35	18.7	27.3				

本明細書に記載し、前述の実施例によって例示する実施形態は、本発明の例示であることが理解されるべきであり、限定的と解釈されてはならない。むしろ、本開示は、添付の特許請求の範囲によって具体化されるとおり、その代替物および等価物を含む。本明細書において開示する各参照文献は、その全体が参照することによって本明細書に組み入れられる。

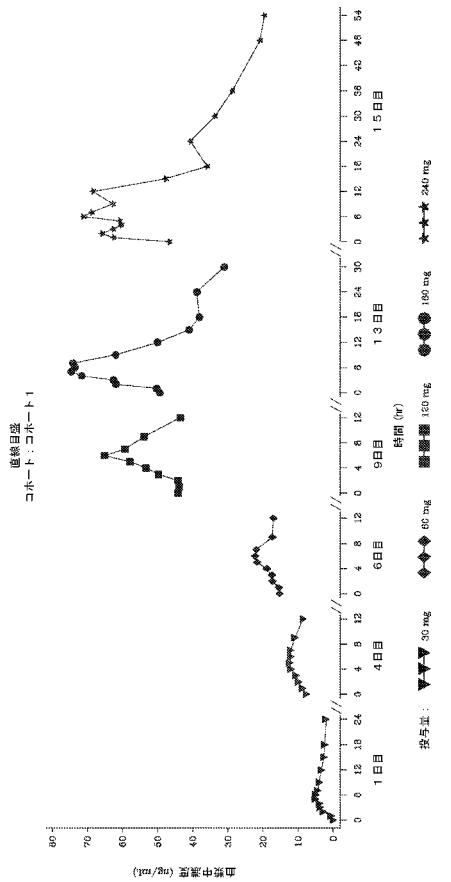
【図1】



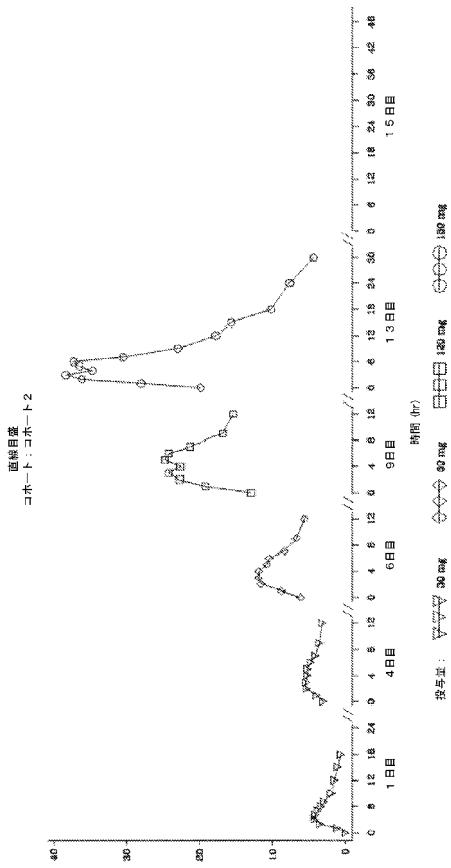
【図2】



【図 3 a】



【図 3 b】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/035650
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/485 (2015.01) CPC - A61K 31/485 (2015.07) 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) - A01N 43/42; A61K 31/485 (2015.01) CPC - A01N 43/42; A61K 31/485 (2015.07) (keyword delimited)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/282 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google Scholar. Search terms used: nalbuphine, pruritus, pruritic, prurigo		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 8,637,538 B1 (TREVI THERAPEUTICS) 28 January 2014 (28.01.2014) entire document	1-12
A	US 8,394,812 B2 (BAICHWAL et al) 12 March 2013 (12.03.2013) entire document	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* 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		
Date of the actual completion of the international search 16 August 2015		Date of mailing of the international search report 04 SEP 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine Copenheaver <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/035650

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. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. 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. Claims Nos.: 13-20 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. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. 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. 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

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- 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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, 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, R O, RS, 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, H N, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 シャーシャ トーマス
アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州 ベルモント オリバー ロード 1 0 8
F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC18 DD24 DD38 DD41 EE30 EE32 FF31 GG12
4C086 AA01 AA02 CB23 MA01 MA03 MA04 MA05 MA35 MA52 NA12
NA14 ZA89