

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年2月12日 (2016.2.12)

【公表番号】特表2015-501849(P2015-501849A)

【公表日】平成27年1月19日 (2015.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2015-004

【出願番号】特願2014-548835(P2014-548835)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 P 1/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/485

A 6 1 P 1/10

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/18

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月18日 (2015.12.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

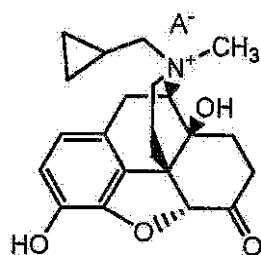
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I):

【化 1】



I

[式中、 A^- は、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである]

の塩を含む、オピオイド誘導性便秘症を有する対象を治療する又は対象をオピオイド誘導性便秘症から予防するための、経口投与される医薬組成物であって、

場合により、 A^- が、ナトリウムドデシル(ラウリル)スルファートである、上記医薬組成物。

【請求項 2】

(a) 医薬組成物が、メチルナルトレキソン及びプロミドを含む第1の塩、並びにメチルナルトレキソン及びナトリウムドデシル(ラウリル)スルファートを含む第2の塩の組み合わせを含む、

(b) 医薬組成物が、約150mg、約300mg又は約450mgのメチルナルトレキソン又はその塩を含む、

(c) 医薬組成物が、炭酸水素ナトリウム、微結晶セルロース、クロスボビドン、ポリソルベート80、エデト酸カルシウム二ナトリウム無水物、ケイ化微結晶セルロース、タルク、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の薬剤を含む、

(d) 医薬組成物が、錠剤である、及び / 又は

(e) 医薬組成物が、約150mgのメチルナルトレキソンを含む1つの錠剤として投与される約150mgのメチルナルトレキソンを含む、及び / 又は

(f) 医薬組成物が、約150mgのメチルナルトレキソンをそれぞれ含む2つの錠剤として投与される約300mgのメチルナルトレキソンを含む、及び / 又は

(g) 医薬組成物が、約150mgのメチルナルトレキソンをそれぞれ含む3つの錠剤として投与される約450mgのメチルナルトレキソンを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

(a) 対象が、慢性非悪性疼痛を有する、場合により、対象が、医薬組成物の投与前の少なくとも2カ月間慢性非悪性疼痛を有していた、

(b) 対象が、医薬組成物の投与前にオピオイド治療を受けている、場合により、対象が、少なくとも1カ月間オピオイド治療を受けている、

(c) 対象が、1日当たりの経口モルヒネ当量を少なくとも50mg含むオピオイド治療を少なくとも14日間受けている、

(d) 対象が、1、2、3若しくは4週間未満にオピオイド治療を開始する、

(e) 対象が、少なくとも30日間オピオイド誘導性便秘症である、

(f) 対象が、1週間当たり3回未満のレスキューなしの排便を連続して少なくとも4週間経験している、

(g) 対象が、排便中しづり腹を経験している、

(h) 対象が、不完全な排泄を経験している、及び / 又は

(i) 対象が、レスキューなしの排便のうち少なくとも25%についてブリストル便形状スケール(Bristol Stool Form Scale)1型又は2型を経験している、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

(a) 医薬組成物の投与の4時間以内にレスキューなしで排便が起こる、

(b) 医薬組成物の投与前の1週間当たりのレスキューなしの排便の回数に比べて、1週間当たりのレスキューなしの排便が少なくとも1回増加する、場合により、1週間当たりのレスキューなしの排便が少なくとも2、3、4又は5回増加する、

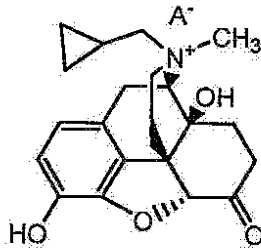
(c) 医薬組成物のそれぞれ最初の4週間の連日投与に対して、1週間当たりのレスキューなしの排便が少なくとも1回増加する、及び / 又は

(d) (i) 対象が、医薬組成物のそれぞれ最初の4週間の連日投与においてレスキューなしの排便を少なくとも3回経験し; (ii) 医薬組成物の投与前の1週間当たりのレスキューなしの排便の回数に比べて、対象が、最初の4週間の連日投与のうち少なくとも3回に対して、1週間当たりのレスキューなしの排便が少なくとも1回増加することを経験する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

オピオイド誘導性便秘症に罹患した対象においてレスキューなしの排便を誘発するための、経口投与される医薬組成物であって、
式(I):

【化 2】



I

[式中、 A^- は、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである]
の塩を含み、

場合により、投与の4時間以内にレスキューなしの排便を誘発する、及び/又は
場合により、対象によって経験されるレスキューなしの排便の回数を増やす、上記医薬
組成物。

【請求項 6】

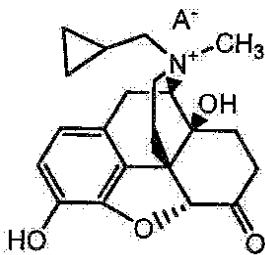
(a)対象が、少なくとも1日1回少なくとも4週間医薬組成物を投与される；場合により、
対象が、4週間を超えて少なくとも3回あるのに対して、レスキューなしの排便が少なくと
も1回増加することを経験し、対象が、それぞれ4週間にに対して少なくとも3回のレスキュー
なしの排便を経験する、及び/又は

(b)投与前に対象によって経験されるレスキューなしの排便の回数に比べて、レスキュー
なしの排便の回数が、それぞれの4週間で増加する、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

オピオイド誘導性便秘症に罹患した対象を治療するための、請求項 1 ~ 6 のいずれかに
記載される医薬組成物の効果を評価する方法であって、
式(I):

【化 3】



I

[式中、 A^- は、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである]
の塩を含む医薬組成物を対象に経口投与するステップを含み、

(i) 医薬組成物の投与の4時間以内のレスキューなしの排便；
(ii) 医薬組成物の連日投与前の1週間当たりのレスキューなしの排便の回数に比べて、
医薬組成物の連日投与後の1週間当たりのレスキューなしの排便の回数の増加；又は
(iii) 最初の4週間の連日投与のうち少なくとも3回において、医薬組成物の投与前の1週
間当たりのレスキューなしの排便の回数と比較した、医薬組成物の連日投与後の1週間当
当たりのレスキューなしの排便の回数の増加；及び最初の4週間の連日投与に対して、1週間
当たり少なくとも3回のレスキューなしの排便、これらのうち少なくとも1つが、医薬組成
物の有効性を示している、上記方法。

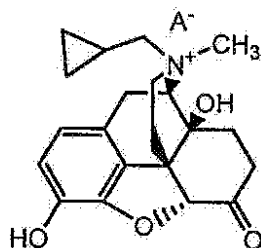
【請求項 8】

オピオイド誘導性便秘症を有する対象を治療するための、経口投与される医薬組成物で
あり、対象が、

- (i) 慢性非悪性疼痛がある；
 - (ii) 少なくとも2カ月間慢性非悪性疼痛がある；
 - (iii) オピオイド治療を受けている；
 - (iv) 少なくとも1カ月間オピオイド治療を受けている；
 - (v) 1日当たりの経口モルヒネ当量少なくとも50mgを含むオピオイド治療を少なくとも14日間受けている；
 - (vi) オピオイド誘導性便秘症がある；
 - (vii) 少なくとも30日間オピオイド誘導性便秘症がある；
 - (viii) 1週間当たり3回未満のレスキューなしの排便が少なくとも4週間連続している；
 - (ix) 排便中しびり腹を経験している；
 - (x) 不完全な排泄を経験している；
 - (xi) レスキューなしの排便のうち少なくとも25%についてプリストル便形状スケール1型又は2型を経験している；
 - (xii) オピオイド治療の開始前に慢性便秘症の既往歴がない；又は
 - (xiii) (i)-(xii)の任意の組み合わせ
- であるかどうか同定されており、

式(I):

【化4】



I

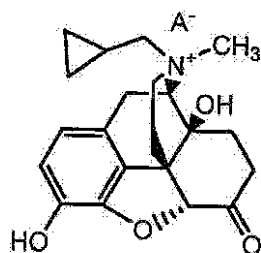
[式中、 A^- は、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである]の塩を含む、上記医薬組成物。

【請求項9】

オピオイド誘導性便秘症の治療に関連する有害事象の発生を減らすための、経口投与される医薬組成物であって、

式(I):

【化5】



I

[式中、 A^- は、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである]の塩を含み、医薬組成物の経口投与は、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンを含まない医薬組成物に比べて有害事象の発生を減少させる、上記医薬組成物。

【請求項10】

(a) A^- が、ナトリウムドデシル(ラウリル)スルファートである、

(b) 医薬組成物が、メチルナルトレキソン及びプロミドを含む第1の塩、並びにメチルナルトレキソン及びナトリウムドデシル(ラウリル)スルファートを含有する第2の塩の組み合わせを含む、

(c) 医薬組成物が、約150mgのメチルナルトレキソン又はその塩を含む、

(d) 医薬組成物が、炭酸水素ナトリウム、微結晶セルロース、クロスボビドン、ポリソルベート80、エデト酸カルシウム二ナトリウム無水物、ケイ酸化微結晶セルロース、タルク、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の薬剤をさらに含む、及び/又は

(e) 医薬組成物が、錠剤である、請求項5、6、8及び9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項11】

約150mg、約300mg又は約450mgのメチルナルトレキソン又はその塩を含み、場合により

(a) 約150mgのメチルナルトレキソンが、約150mgのメチルナルトレキソンを含む1つの錠剤として投与される、及び/又は

(b) 約300mgのメチルナルトレキソンが、約150mgのメチルナルトレキソンをそれぞれ含む2つの錠剤として投与される、及び/又は

(c) 約450mgのメチルナルトレキソンが、約150mgのメチルナルトレキソンをそれぞれ含む3つの錠剤として投与される、請求項5、6、8～10のいずれかに記載の医薬組成物

。

【請求項12】

オピオイド誘導性便秘症を有する対象を治療するための、経口投与される医薬組成物であって、

約150mgのメチルナルトレキソン、又はその塩、及びナトリウムドデシル(ラウリル)スルファートを含み、

上記治療が、

(a) 組成物が、経口投与された対象を治療するか否かを決定するステップ[(i)～(iii)からなる群から選択される少なくとも1つの反応は、

組成物が、

(i) 医薬組成物の投与の4時間以内のレスキューなしの排便；

(ii) 医薬組成物の連日投与前の1週間当たりのレスキューなしの排便の回数に比べて、医薬組成物の連日投与後の1週間当たりのレスキューなしの排便の回数の増加；又は

(iii) 最初の4週間の連日投与のうち少なくとも3回において、医薬組成物の投与前の1週間当たりのレスキューなしの排便の回数と比較した、医薬組成物の連日投与後の1週間当たりのレスキューなしの排便の回数の増加；及び最初の4週間の連日投与に対して、1週間当たり少なくとも3回のレスキューなしの排便

の対象を治療することを示している]と；

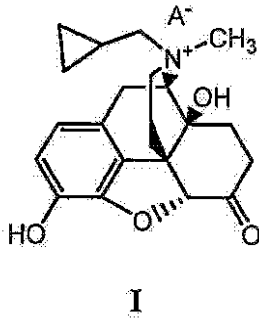
(b) 対象が、経口投与下(a)(i)～(iii)からなる群から選択される反応を示さない場合、300mg又は450mgのメチルナルトレキソン若しくはその塩、及びナトリウムドデシル(ラウリル)スルファートを含有する医薬組成物を経口投与するステップとを含む、上記医薬組成物

。

【請求項13】

オピオイド誘導性便秘症を有する対象を治療するための、メチルナルトレキソン、又はその塩を含む、経口投与される医薬組成物であり、医薬組成物は、式(I)：

【化 6】



[式中、A⁻は、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである]

の塩を含み、組成物は、約300mg～約400mgの範囲の用量のメチルナルトレキソン又はその塩を提供し；(i) 上記組成物によって、医薬組成物の投与の4時間以内にレスキューなしの排便がもたらされ；(ii) この結果が連日経口投与により少なくとも4週間持続可能であり、場合により、上記組成物が、さらに、対象に(a) 医薬組成物の4週間の連日投与のうち少なくとも3回に対して、1週間当たり少なくとも3回のレスキューなしの排便をもたらす；(b) 対象が、医薬組成物の投与前の1週間当たりのレスキューなしの排便の回数に比べて、1週間当たりのレスキューなしの排便の少なくとも1回の増加を経験する、上記医薬組成物。

【請求項 1 4】

対象においてMNTX及びその代謝産物のバイオアベイラビリティをさらに高めるための、請求項 1 に記載の医薬組成物であって、場合により、

(a) MNTXが、1～7日の間に経口投与される、

(b) MNTXが、1～28日の間に経口投与される、

(c) 皮内注射によってより少ない量のMNTXを投与された対象のAUC及びC_{max}に比べて、MNTX及びその代謝産物のうちの1つ以上のAUC及びC_{max}が、対象において増加する、及び / 又は

(d) 経口投与されるMNTXが、皮内注射によってより少ない量のMNTXを投与された対象に比べて、MNTX、M2、M4又はM5のうちの1つ以上の蓄積値が高い、場合により、

経口投与後の蓄積値が、MNTXでは約1.20を含む、

経口投与後の蓄積値が、M2では約1.30を含む、

経口投与後の蓄積値が、M4では、約1.62を含む、

経口投与後の蓄積値が、M5では約1.76を含む、及び / 又は

経口投与後の蓄積値が、MNTXでは約1.20、M2では約1.30、M4では約1.62、M5では約1.76を含む、上記医薬組成物。

【請求項 1 5】

それを必要とする対象に食物なしで投与される、MNTXのバイオアベイラビリティを高めるための、医薬組成物であって、場合により、

(a) MNTX450mgが、1日1回経口投与される、

(b) MNTXが、3×150mg錠として投与される、

(c) MNTXが、対象の最後の食事の少なくとも約10時間後に投与される；場合により、対象が、10時間以内に食事を摂っていないものと同定される；及び / 又は、場合により、MNTXが、対象の次の食事の少なくとも約4時間前に投与される、

(d) 対象が、MNTXの投与の少なくとも約10時間前及び投与の約4時間後に高脂肪及び / 又は高カロリーの食事を避けるよう指示される、

(e) 食物と共に投与すると、MNTX吸収がかなり遅延する、

(f) 食物なしでMNTXを投与すると、食物と共にMNTXを投与するのに比べて、2分の1から4分の3まで全身の吸収が高まる、

(g) 食物なしでMNTXを投与すると、食物と共にMNTXを投与するのに比べてT_{max}が約35%～60%まで減少する、

(h) 食物なしでMNTXを投与すると、食物と共にMNTXを投与するのに比べて C_{max} が1倍～3倍まで増加する、及び / 又は、

(i) 食物なしでMNTXを投与すると、食物と共にMNTXを投与するのに比べてAUCが1倍～3倍まで増加する、上記医薬組成物。

【請求項 16】

それを必要とする対象に食物なしでMNTXが投与される、MNTXの便通効果を高めるための、MNTXを含む医薬組成物であって、
場合により、

(a) MNTX450mgが、1日1回経口投与される、

(b) MNTXが、 $3 \times 150\text{mg}$ 錠として投与される、

(c) MNTXが、対象の最後の食事の少なくとも約10時間後に投与される、

(d) MNTXが、対象の次の食事の少なくとも約4時間前に投与される、及び / 又は、

(e) 対象が、MNTXの投与の少なくとも約10時間前及び投与の約4時間後に高脂肪及び / 又は高カロリーの食事を避けるよう指示される、場合により、対象が、10時間以内に食事を摂っていないものと同定される、上記医薬組成物。