



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110893181 A

(43)申请公布日 2020.03.20

(21)申请号 201910326985.X

A61K 31/485(2006.01)

(22)申请日 2013.06.05

A61P 3/04(2006.01)

(30)优先权数据

G09B 19/00(2006.01)

61/656,451 2012.06.06 US

(62)分案原申请数据

201380038518.8 2013.06.05

(71)申请人 纳丙药业有限责任公司

地址 美国特华达州

(72)发明人 布里斯顿·克拉森

克里斯丁·泰勒

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

A61K 31/137(2006.01)

权利要求书2页 说明书37页

(54)发明名称

治疗超重和肥胖症的方法

(57)摘要

本公开内容涉及使用纳曲酮+安非他酮来治疗超重和肥胖症的组合物、试剂盒、用途、系统和方法,优选组合基于网络和/或基于电话的综合体重管理计划,并且优选在具有增加的不良心血管结果风险的对象中进行所述治疗。

1. 治疗具有增加的不良心血管事件风险的超重或肥胖对象的方法,所述方法包括:  
选择被鉴定为具有增加的不良心血管事件风险的超重或肥胖对象;以及  
向所述对象给予治疗有效量的每天32mg的缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐,以及每天360mg的缓释安非他酮或其药学上可接受的盐,  
其中如果所述超重或肥胖对象被诊断为患有具有选自以下的至少一种风险因子的心血管疾病,则将所述对象鉴定为具有增加的不良心血管事件风险:  
记录的在所述鉴定前>3个月的心肌梗塞史;  
冠脉血管重建史,包括冠状动脉旁路移植术、支架置入、经皮腔内冠脉血管成形术,或激光粥样斑块切除术;  
颈动脉或外周血管重建史,包括颈动脉内膜切除术、下肢动脉粥样硬化疾病粥样斑块切除术、腹主动脉瘤修复、股或腘旁路术;  
伴基于分级运动测试或阳性心脏成像研究的缺血性改变、ECG改变的心绞痛;  
在所述鉴定前2年内通过简单触诊评定的踝臂指数<0.9;以及  
在所述鉴定前2年内的冠状动脉、颈动脉或下肢动脉的 $\geq 50\%$ 狭窄。
2. 如权利要求1所述的方法,其中所述超重或肥胖对象未被诊断为患有具有选自以下的至少2种风险因子的2型糖尿病:  
使用或未使用药物治疗控制的<145/95mm Hg的高血压;  
需要药物治疗的血脂异常症;  
记录的在所述鉴定前12个月内的低HDL胆固醇,女性<50mg/dL或男性<40mg/dL;以及  
当前的吸烟者。
3. 如权利要求1所述的方法,其中所述对象被治疗至少16周。
4. 如权利要求1所述的方法,其还包括为所述对象提供基于网络的体重管理计划、基于电话的体重管理计划,或以上计划的组合。
5. 如权利要求4所述的方法,其中所述基于电话的体重管理计划包括向所述对象打一个或多个辅导电话。
6. 如权利要求4所述的方法,其中所述基于电话的体重管理计划任选包括一种或多种网络辅导工具。
7. 如权利要求4所述的方法,其中所述基于网络或基于电话的体重管理计划为所述对象提供行为教学、营养教学或健身教学中的一种或多种。
8. 如权利要求4所述的方法,其中所述体重管理计划包括选自以下的一项或多项活动:每周记录所述对象的体重、每日记录所述对象的进食以及每日记录所述对象的活动。
9. 如权利要求4所述的方法,其中所述体重管理计划包括所述对象记录所述对象的进食,其中所述计划可使用具体食物和/或膳食的卡路里计算机数据库来跟踪所述记录的进食的卡路里。
10. 如权利要求1所述的方法,其中以包含8mg缓释纳曲酮和90mg缓释安非他酮的片剂向所述对象给予所述缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐,以及所述缓释安非他酮或其药学上可接受的盐。
11. 如权利要求1所述的方法,其中所述不良心血管事件是心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中风。

12. 如权利要求1所述的方法,其中所述对象实现了至少5%的体重减轻百分比。
13. 如权利要求1所述的方法,其中所述对象不接受剧烈的行为矫正(BMOD)计划来减轻体重。
14. 如权利要求1所述的方法,其中所述使用纳曲酮和安非他酮的治疗不增加所述对象的不良心血管事件风险。
15. 如权利要求1所述的方法,其中所述使用纳曲酮和安非他酮的治疗降低所述对象的不良心血管事件风险。
16. 如权利要求11所述的方法,其中所述不良心血管事件是心血管死亡。
17. 如权利要求1所述的方法,其中所述缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐以两个8mg剂量每天给予两次,所述缓释安非他酮或其药学上可接受的盐以两个90mg剂量每天给予两次。
18. 如权利要求16所述的方法,其中所述缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐以两个8mg剂量每天给予两次,所述缓释安非他酮或其药学上可接受的盐以两个90mg剂量每天给予两次。
19. 如权利要求18所述的方法,其中以包含8mg缓释纳曲酮和90mg缓释安非他酮的片剂向所述对象给予所述缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐,以及所述缓释安非他酮或其药学上可接受的盐。

## 治疗超重和肥胖症的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是于2012年6月6日提交的美国临时专利申请第61/656,451号的非临时申请,并且要求其优先权,在允许的情况下通过引用将其整体并入本文。

[0003] 背景

### 发明领域

[0004] 本公开内容涉及使用纳曲酮+安非他酮来治疗超重和肥胖症的组合物、试剂盒、用途、系统和方法,优选组合基于网络和/或基于电话的综合体重管理计划,并且任选在具有增加的不良心血管结果风险的对象中进行所述治疗。

[0005] 相关领域的描述

[0006] 根据身体质量指数(BMI)定义了肥胖症。BMI计算为体重(kg)/[高度(m)]<sup>2</sup>。根据美国疾病控制和预防中心(CDC)以及世界卫生组织(WHO)的指南,对于超过20岁的成年人,BMI分类如下:低于18.5视为体重过轻,18.5至24.9视为正常,25.0至29.9视为超重,并且30及以上视为肥胖(世界卫生组织。身体状态:人体测量学的使用和解释(Physical status:The use and interpretation of anthropometry).Geneva,Switzerland:World Health Organization 1995.WHO技术报告系列)。

[0007] 在过去三十年中,肥胖症的盛行显著增加,32%的男性和36%的女性被视为肥胖。这些个体具有增加的与肥胖症相关的多种慢性病况风险,所述慢性病况包括2型糖尿病、冠心病、高血压、中风、血脂异常症、胆囊疾病、睡眠呼吸暂停、某些类型的癌症,以及骨关节炎,并且具有增加的由全因素导致的死亡风险(NHLBI临床指南,1998)。超重和肥胖症还与增加的全因死亡率有关。

[0008] 基于饮食和运动的行为矫正是体重管理治疗的支柱。然而,这样的干预常常具有有限的有效性,并且个体难以坚持。因此,已采用药物治疗作为饮食和运动的辅助。目前,奥利司他、绿卡色林和芬特明/托吡酯是美国核准的用于肥胖症长期治疗的仅有的三种药物。5%至10%的体重减轻已被确定为导致显著的医学益处。虽然奥利司他具有良好的安全性,但是其可导致稀便和大便失禁,使患者难以接受。现在为BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ 的、患有至少一种肥胖症相关的伴随疾病的对象指出了肥胖治疗手术(具体而言胃囊带术)。虽然在大多数情况下有效,但是其具有侵入性,可能造成包括以下的并发症:感染、死亡、低血糖症、减肥失败、胃肠综合症、营养不良、抑郁、性问题和人际关系问题,以及行为建议的不顺从。

[0009] 美国专利第7,375,111和7,462,626号公开了纳曲酮与安非他酮(NB)的组合用于体重减轻治疗。Wadden等公开了纳曲酮和安非他酮的组合作为用于体重减轻的剧烈行为矫正(BMOD)计划的辅助。Obesity (2011) 19:110-120。Wadden等亲自将其描述的BMOD计划递送至10至20人的组。组会持续90分钟,并且在头16周里每周都举行,在接下来的12周里隔周举行,然后每月举行(产生总共28次会话)。组会通常以回顾参与者的饮食和活动记录以及其他家庭作业起始。然后,在头16周期间,组会领导者引入体重控制的新的话题,这包括膳食计划、刺激控制、缓慢饮食、问题解决、社会支持以及高风险状况的处理。随后的会话涵盖了

维持体重减轻所需的技能。

[0010] 虽然已知纳曲酮与安非他酮的组合单独使用或与剧烈的BMOD计划组合使用对一些患者群体的体重管理是有效的,但是存在对具有增加的不良心血管结果风险的对象的超重或肥胖症进行有效治疗的需求。此外,存在对与纳曲酮和安非他酮组合使用的体重管理计划的需求,对于患者而言,其相比现有BMOD计划更容易遵从,但是仍然有效,特别是在具有增加的不良心血管结果风险的患者中。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明的一个实施方案包括治疗具有增加的不良心血管结果(包括超重或肥胖症结果)风险的对象的方法:鉴定具有增加的不良心血管结果风险的超重或肥胖对象;以及向对象给予治疗有效量的缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐,以及缓释安非他酮或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如果对象处于以下情况,则将所述超重或肥胖对象鉴定为具有增加的不良心血管结果风险:a.)被诊断为患有心血管疾病,所述心血管疾病具有选自以下的至少一种风险因子:记录的在鉴定之前>3个月的心肌梗塞史;冠脉血管重建史,包括冠状动脉旁路移植术、支架置入、经皮腔内冠脉血管形成术或激光粥样斑块切除术;颈动脉或外周血管重建史,包括颈动脉内膜切除术、下肢动脉粥样硬化疾病粥样斑块切除术、腹主动脉瘤修复、股或腘旁路术;伴基于分级运动测试或阳性心脏成像研究的缺血性改变、ECG改变的心绞痛;在鉴定前2年内通过简单触诊评定的踝臂指数<0.9;以及在鉴定前2年内冠状动脉、颈动脉或下肢动脉的 $\geq 50\%$ 狭窄;和/或b.)被诊断为患有2型糖尿病,所述2型糖尿病具有选自以下的至少2种风险因子:使用或未使用药物治疗控制的<145/95mm Hg的高血压;需要药物治疗的血脂异常症;记录的在鉴定前12个月内的低HDL胆固醇,女性<50mg/dL或男性<40mg/dL;以及当前的吸烟者。

[0013] 在一些实施方案中,所述方法还包括2周的引入期,在这期间,对象根据以下两种顺序中的一种接受治疗:1周的活性研究药物,所述药物包含缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐以及缓释安非他酮或其药学上可接受的盐,每天一次,然后1周的安慰剂,每天一次;或者1周的安慰剂,然后1周的活性研究药物,所述药物包含缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐以及缓释安非他酮或其药学上可接受的盐。

[0014] 在一些实施方案中,所述对象不具有选自以下的一项或多项特征:在鉴定前3个月内的心肌梗塞;按照加拿大心血管学会分级方案的III级或IV级心绞痛;包括中风在内的脑血管疾病临床史;除窦性心动过速以外的心动过速史;血压 $\geq 145/95$ mm Hg,无论是否使用抗高血压剂治疗;在鉴定前3个月内体重不稳定;计划的肥胖治疗手术、心脏手术或冠脉血管成形术;根据估计的GFR<30mL/分钟而确定的严重肾损害;肝衰竭临床史或者记录的ALT或AST高于正常值上限的3倍;已知的HIV或肝炎感染;长期使用阿片类药物或阿片类药物筛选呈阳性;在鉴定前6个月内有近期的药物或酒精滥用或依赖,尼古丁依赖除外;癫痫病史,包括高热惊厥、颅脑外伤或使对象易发生癫痫的其他病况;躁狂史或当前被诊断为活动性精神病、活动性贪食症或神经性厌食症,但不是暴食性病症;有自杀企图风险;急性抑郁疾病,包括新发的抑郁或症状的急性恶化,但不包括长期治疗抑郁的稳定对象;预期寿命预计少于4年的任何病况,包括NYHA3级或4级充血性心力衰竭;在前5年内有恶性疾病史,不包括非黑色素瘤皮肤癌或手术治愈的宫颈癌;当前在使用其他包含安非他酮或纳曲酮的产品;对纳曲酮或安非他酮超敏或不耐受史;在鉴定前14天内使用单胺氧化酶抑制剂;在鉴定前30

天内使用任何试验药物、装置或方案;怀孕或哺乳喂养女性,或当前试图怀孕者,或者有生育可能,包括一年内有过月经期的围绝经女性,并且不愿实施避孕者;以及不能连贯地接入宽带互联网。

[0015] 在一些实施方案中,所述方法还包括为所述对象提供基于网络的体重管理计划、基于电话的体重管理计划,或以上计划的组合。

[0016] 本发明的一个实施方案包括治疗对象的超重或肥胖症的方法,其包括:鉴定超重或肥胖的对象;以及向所述对象给予治疗有效量的缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐,以及缓释安非他酮或其药学上可接受的盐,组合基于网络的体重管理计划、基于电话的体重管理计划或以上计划的组合。

[0017] 在一些实施方案中,所鉴定的对象具有 $\geq 30\text{kg/m}^2$ 且 $\leq 45\text{kg/m}^2$ 的BMI,具有非并发的(uncomplicated)肥胖症。在一些实施方案中,所鉴定的对象具有 $\geq 27\text{kg/m}^2$ 且 $\leq 45\text{kg/m}^2$ 的BMI,具有血脂异常症和/或受控的高血压。在一些实施方案中,治疗所述对象至少26周。在一些实施方案中,所述基于电话的体重管理计划包括向所述对象打一个或多个辅导电话。在一些实施方案中,所述基于电话的体重管理计划任选包括一种或多种网络辅导工具。在一些实施方案中,所述基于网络或基于电话的体重管理计划为所述对象提供行为、营养或健身教学中的一种或多种。

[0018] 在一些实施方案中,由经训练的健康或健身教练和/或注册营养师来传达所述教学。在一些实施方案中,所述经训练的健康或健身教练和/或注册营养师通过电话或通过网站为所述对象提供建议,并提供选自以下的一个或多个专题:小贴士和鼓励信息;通过问和答进行辅导;每周办公时间通过网站实时答复所述患者咨询;每周教学材料;视频课程;体重、运动或饮食跟踪及徽章奖励;目标制定;进展跟踪;以及进行交流以鼓励所述对象参与所述体重管理计划。

[0019] 在一些实施方案中,向所述对象每天给予32mg的缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐,并且每天给予360mg的缓释安非他酮或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,以包含8mg缓释纳曲酮和90mg缓释安非他酮的片剂向所述对象给予所述缓释纳曲酮或其药学上可接受的盐,以及所述缓释安非他酮或其药学上可接受的盐。

[0020] 在一些实施方案中,所述使用纳曲酮和安非他酮的治疗不增加所述对象的不良心血管结果风险。在一些实施方案中,所述使用纳曲酮和安非他酮的治疗降低所述对象的不良心血管结果风险。在一些实施方案中,所述不良心血管结果是心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中风。在一些实施方案中,所述对象实现了至少5%、至少10%或至少15%的体重减轻百分比。在一些实施方案中,所述体重管理计划具有至少52周或至少78周的时期。

[0021] 在一些实施方案中,所述对象不接受现场咨询作为体重管理计划的一部分。在一些实施方案中,所述对象不接受多于5次的现场咨询会话服务作为体重管理计划的一部分。在一些实施方案中,所述对象不接受剧烈的行为矫正(BMOD)计划来减轻体重。

[0022] 发明详述

[0023] 本公开内容涉及使用纳曲酮+安非他酮来治疗超重和肥胖症的组合物、试剂盒、用途、系统和方法,优选组合包括基于网络的体重管理计划、基于电话的体重管理计划及以上计划的组合的综合生活方式干预(CLI)计划。在一些实施方案中,待治疗超重或肥胖症的对

象为具有增加的不良心血管结果风险的对象。在优选的实施方案中,用纳曲酮+安非他酮组合综合的基于网络和/或基于电话的体重管理计划对具有增加的不良心血管结果风险的对象的治疗,造成相比单独使用基于网络和/或基于电话的体重管理计划的治疗,无更多的主要不良心血管结果。在一些实施方案中,出乎意料地,用纳曲酮+安非他酮组合综合的基于网络和/或基于电话的体重管理计划对具有增加的不良心血管结果风险的对象的治疗,造成相比单独使用基于网络和/或基于电话的体重管理计划的治疗更少的主要不良心血管结果。主要不良心血管结果是心血管死亡(包括致命性心肌梗塞和致命性中风)、非致命性心肌梗塞、非致命性中风,或需要住院的非致命性不稳定性心绞痛。

[0024] 在一些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的对象具有增加的不良心血管结果风险。具有增加的不良心血管结果风险的对象包括患有如下疾病的对象:a.) 具有以下的至少一种的心血管疾病(确诊为或非常可能为心血管疾病):在筛选之前>3个月记录的的心肌梗塞史;冠脉血管重建史(即,冠状动脉旁路移植术、支架置入、经皮腔内冠脉血管形成术或激光粥样斑块切除术);颈动脉或外周血管重建史(即,颈动脉内膜切除术、下肢动脉粥样硬化疾病粥样斑块切除术、腹主动脉瘤修复、股或腘旁路术);伴有基于分级运动测试(GXT)或阳性心脏成像研究的局部缺血性改变(静息ECG)、ECG改变的心绞痛;2年内踝臂指数<0.9(通过简单触诊);以及在前2年内的冠状动脉、颈动脉或下肢动脉的 $\geq 50\%$ 狭窄;和/或 b.) 具有以下中的至少2项的2型糖尿病:高血压(使用或未使用药物治疗控制的 $< 145/95\text{mm Hg}$ );需要药物治疗的血脂异常症;记录的在12个月前内的低HDL胆固醇(女性 $< 50\text{mg/dL}$ 或男性 $< 40\text{mg/dL}$ );当前的吸烟者。

[0025] 在一些这样的实施方案中,待治疗的对象具有非并发的肥胖症。在一些其他的实施方案中,待治疗的对象超重,并且患有血脂异常症和/或受控的高血压。在一些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的对象不具有增加的不良心血管结果风险。

[0026] 在一些实施方案中,将所述使用纳曲酮和安非他酮的治疗与体重管理计划组合。在一些实施方案中,所述体重管理计划是基于网络的计划。在一些其他的实施方案中,所述体重管理计划是基于电话的计划。在一些其他的实施方案中,所述体重管理计划是基于网络和基于电话的计划的组合。在一些实施方案中,所述对象不接受多于15、10、5、4、3、2或1次现场咨询会话作为体重管理计划的一部分。在一些实施方案中,所述对象不接受任何现场咨询会话作为体重管理计划的一部分。

[0027] 基于网络的体重管理计划

[0028] 优选地,所述基于网络的计划提供渐进的营养和运动计划,及目标制定工具和跟踪工具。将每个对象分配给健康和健身专业人士,后者在整个计划中在线向他们提供咨询。另外的教学工具包括每周的基于网络的信息资源、教学资源和鼓励资源,这些资源通过以定期呈递的视频课程(表1)来补充。所述计划的内容由以下组成:宣布该周目标、提供激励并鼓励持续参与的每周电子邮件;与每周主题(表1)匹配的每周目标(来自电子邮件),随附详细的解释以及实现这些目标的策略,放置于MyWeightMate.com的对象页面上;发往用户页面的三条另外的每周内容(小贴士和教学信息)以帮助对象达到他们的每周目标;贯穿整周的发送于参与者页面上的鼓励信息;发送至用户的基于行为的触发事件电子邮件(即,不在计划活动之列、成功登录);在MyWeightMate.com网站上提供给参与者浏览并存档用于将来获取的视频课程:头16周每周一次,接下来的12周每两周一次,研究的剩余时间中每月一

次,以及两次补习活动,其包括在所述试验的第三年和第四年期间的每年中每周4次的会话。视频课程集中于相关专题,并且由主题专家开发。

[0029] 表1. 体重管理计划头16周的每周主题和视频专题

周	主题	视频课程专题
1	开始	为成功塑造自我: 摆正思想
2	完美部分	SMART 目标
3	避开陷阱	移动时的正确形式
4	获取更多的维生素 Zzz	食物和运动的健康替代
5	提升你的健康	健身神话
6	瘦身食物秘诀	吃得更少的聪明策略
7	粉碎糖峰 (Smash Sugar Spikes)	你如何为健康抽出时间以及为何其在心理学上非常重要?
8	路上走秀	意外运动
9	减轻一些压力	为你的运动通电
10	代谢增压器	坐着时保持健康
11	杜绝(Clobber)高胆固醇	健康选择
12	动力增强剂	打破减肥平台期
13	提高(Kick It Up)	以健康习惯替换坏习惯
14	高危期(Rut Busters)	饮食高危陷阱(The Diet Hype Trap)
15	巩固你的自信	健康生活引导: 活出你最好的人生
16	回顾和重新开始	促进你的代谢

[0031] 基于网络的体重管理计划提供了由经训练的健康和健身教练传达的行为、营养和健身教学。所述网站提供了“体重助手教练 (WeightMate Coach)”,其通过参与者的个人网页为对象提供咨询,并且提供以下中的一项或多项:小贴士和鼓励信息;通过Q&A进行辅导;每周工作时间通过网站实时答复;每周教学材料;与主题专家一起开发的内容;补充每周主题的视频课程;体重、运动和饮食跟踪及徽章奖励;建议的活动和辅导小贴士;交流以鼓励参与;以及有趣且直观的现代网站。

[0032] 在一个实施方案中,每周一引入新主题和目标,每周2至3个目标,提供相关内容和/或视频课程(表1),并在该周的一天或多天中提供鼓励信息。任选地,在该周的一天或多天中提供额外的小贴士。在一些实施方案中,用视频课程补充每周的教学主题。制作的视频内容确保质量和给对象的信息的一致性,并且Q&A功能使患者能够提出问题并在<24小时内得到答复。

[0033] 在一些实施方案中,由教练提供基于网络的个人咨询;优选地,对象可无限制地联系教练。优选地,教练向对象提供日程表,其包括实时Q&A答复的每周“工作时间”。所述计划着重于每周提供每日食物和活动跟踪。优选地,所述网站可使用针对特定食物和/或膳食的计算机卡路里数据库跟踪每顿膳食的卡路里,并保存喜欢的食物和膳食。提供了基于卡路里需求和食物偏好的四个参考菜单。在一些实施方案中,对达到了特定目标(例如,7天的活动记录;7天的食物记录;3周的体重记录;第一次减轻15磅;12周的计划参与;26周的计划参与;52周的计划参与;78周的计划参与;体重减轻5%;体重减轻10%;体重减轻15%)的对象奖励徽章。在优选的实施方案中,对象定期建立减重目标,这将被记录为计划的一部分。可通过对象的网页为对象提供对象向对象的目标的进展。所述减重目标可为一周、两周、一个月、两个月、六个月、一年或更长时期的目标。所述计划为参与对象提供在计划开始时设定



特定减重目标的选择。所述计划还提供了跟踪和记录重量减轻以及基于每天或每周的朝实现特定目标的进展。任选地,通过对象的网页为对象提供减重进展的图示。可提供定期的鼓励信息(例如,徽章和奖励备注)。优选地,提供来自训练员的基于行为的自动信息用于增加动力和参与。

[0034] 在一些实施方案中,基于网络的体重管理计划的运动部分鼓励5天的活动和2天的休息,优选非连续的2天(例如,周一和周五)。在一些实施方案中,所述运动计划提供了伸展、步行和其他轻度有氧活动的指导。视频剪辑可提供伸展和运动动作的教学示范。所述网站可通过运动和活动记录来跟踪对象的卡路里燃烧。

[0035] 在优选的实施方案中,所述基于网络的体重管理计划不涉及任何现场治疗或组会。

#### [0036] 基于电话的体重管理计划

[0037] 在一些实施方案中,所述基于电话的计划包括通过一个或多个电话进行个性化辅导。在一个实施方案中,由专职教练向接受治疗的对象打电话。在另一个实施方案中,由注册营养师向接受治疗的对象打电话。在一些这样的实施方案中,基于电话的计划包括在治疗的头3至8个月优选6个月中6至15次,优选12次列入计划的电话。所述列入计划的电话的主题可包括认知行为辅导和营养辅导(参见例如表2)。在一些这样的实施方案中,基于电话的计划包括在治疗的接下来3至8个月优选6个月中6至15次,优选12次另外的电话。

[0038] 在一些实施方案中,所述基于电话的计划任选包括在线辅导工具,例如,用于网络辅导的整合的网络支持工具,包括上文描述的基于网络的计划。所述网络辅导可包括用于减重和维持重量减轻、进程跟踪和/或虚拟辅导所必要的实践。所述必要的实践的非限制性实例可包括与诸如健康烹饪、现实目标设定以及控制压力的主题有关的E-课程、视频和播客、文章以及游戏。进程跟踪器可跟踪的项目的非限制性实例包括体重、营养摄取、活动、压力、生物计量学、辅导电话等。虚拟辅导的非限制性实例可包括为参与所述计划的对象生成和更新待做事件清单、发送电子邮件等。

[0039] 在一些实施方案中,所述基于电话的计划还可任选包括用于无线的活动监测的一个或多个电子装置。这样的电子装置的非限制性实例是将与USB接入点结合使用以跟踪步骤、距离、卡路里和活动时间的 **FitLinxx®** ActiPed。所述电子装置可以无线的方式与网络支持物同步。在一个实施方案中,所述基于电话的计划是可购自Alere™的**Weight Talk®** Program。

[0040] 接受纳曲酮和安非他酮治疗的对象可通过包括网络注册和电话注册在内的多种方法来参与所述基于电话的计划。在一些实施方案中,所述基于电话的计划还包括为以下应用提供前线支持:鉴定适合所述临床研究的患者、论述所述基于电话的计划的益处、设定现实的期望、协助注册以及向教练提交特定问题。

[0041] 表2. 示例性的基于电话的体重管理计划电话主题

电话#:	电话主题
电话 1:	起始: 核心价值、目标设定和跟踪
电话 2:	减少卡路里和健康饮食(与注册营养师)
电话 3:	增加体力活动
电话 4:	管理压力
电话 5:	改变无帮助的想法
[0042] 电话 6:	获得对你的环境的控制(与注册营养师)
电话 7:	开发时间管理技巧和改善睡眠
电话 8:	驾驭困难境况: 社会境况和餐厅
电话 9:	体重维持技巧
电话 10:	从失效反弹
电话 11:	保持动力
电话 12:	评价和参与者反馈

[0043] 在优选的实施方案中,与安慰剂或单独的基于网络和/或基于电话的体重管理计划相比,单独使用缓释(SR)纳曲酮/SR安非他酮(NB)组合或与基于网络和/或基于电话的体重管理计划联合使用的治疗不增加,或更优选降低主要不良心血管事件的发生率,所述主要不良心血管事件定义为超重对象和肥胖对象的心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中风。在一些实施方案中,与安慰剂或单独的基于网络和/或基于电话的体重管理计划相比,单独使用NB或与基于网络和/或基于电话的体重管理计划联合使用的治疗不增加,或更优选降低以下事件中的一种或多种的发生:超重对象和肥胖对象的心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中风或需要住院的非致命性不稳定性心绞痛。在一些实施方案中,与安慰剂或单独的基于网络和/或基于电话的体重管理计划相比,单独使用NB或与基于网络和/或基于电话的体重管理计划联合使用的治疗不增加,或更优选降低以下中的一种或多种:全因死亡的发生;需要住院的不稳定性心绞痛的发生;以及冠脉血管重建程序的发生。在一些实施方案中,与安慰剂或单独的基于网络和/或基于电话的体重管理计划相比,单独使用NB或与基于网络和/或基于电话的体重管理计划联合使用的治疗降低体重或改善收缩和/或舒张压。在一些实施方案中,治疗的个体是超重的或肥胖的,并且具有增加的不良心血管结果风险。

[0044] 在一些实施方案中,与通常的护理(无研究药物以及最小生活方式干预计划)相比,单独使用缓释(SR)纳曲酮/SR安非他酮(NB)组合或与基于网络和/或基于电话的体重管理计划联合使用的治疗增加以下的一项或多项:体重与基线的百分比变化;实现基线体重的至少5%、10%和15%的减轻的对象的百分率;以及体重与基线的绝对变化。在一些实施方案中,与通常的护理(无研究药物以及最小生活方式干预计划)相比,单独使用NB或与基于网络和/或基于电话的体重管理计划联合使用的治疗改善以下的一项或多项:心血管风险因子(腰围、空腹甘油三酯、空腹LDL胆固醇和空腹HDL胆固醇中的一项或多项);生命特征(收缩和/或舒张压以及心率中的一项或多项)、葡萄糖代谢的测量(空腹葡萄糖、空腹胰岛素和HOMA-IR中的一项或多项);来源于患者报告的结果的测量(饮食行为(例如BES)、性功能(例如ASEX等级)以及体重相关的生活质量(例如IWQOL-Lite)中的一项或多项)。在一些实施方案中,在治疗的第26周测量以上提到的与基线相比的增加或改善,在一些实施方案中,所述测量是在治疗的第52或78周进行的与基线相比的测量。在一些实施方案中,所治疗的个体是女性或男性,年龄18至60岁(包括端点),对于患有非并发的肥胖症的对象BMI ≥

30kg/m<sup>2</sup>且≤45kg/m<sup>2</sup>,以及对于超重或肥胖并且患有血脂异常症和/或受控高血压的对象BMI≥27kg/m<sup>2</sup>且≤45kg/m<sup>2</sup>。在一些实施方案中,治疗的个体是超重的或肥胖的,并且具有增加的不良心血管结果风险。在一些实施方案中,治疗的个体不是超重的或肥胖的,或者具有增加的不良心血管结果风险。

[0045] 在一些实施方案中,相比与当面实施的用于减重的剧烈行为矫正(BMOD)计划联合的NB,缓释(SR)纳曲酮/SR安非他酮(NB)组合与基于网络和/或基于电话的体重管理计划组合使用的治疗在以下的一项或多项上相同或有增加:体重与基线的百分比变化;实现至少5%、10%和15%的基线体重减轻的对象的百分率;以及体重与基线的绝对变化。在一些实施方案中,相比与当面实施的用于减重的剧烈行为矫正(BMOD)计划组合的NB,单独使用NB或与基于网络和/或基于电话的体重管理计划联合使用的治疗在以下的一项或多项上相同或有改善:心血管风险因子(腰围、空腹甘油三酯、空腹LDL胆固醇和空腹HDL胆固醇中的一项或多项);生命特征(收缩和/或舒张压以及心率中的一项或多项)、葡萄糖代谢的测量(空腹葡萄糖、空腹胰岛素和HOMA-IR中的一项或多项);来源于患者报告的结果的测量(饮食行为(例如BES)、性功能(例如ASEX等级)以及体重相关的生活质量(例如IWQOL-Lite)中的一项或多项)。在一些实施方案中,在治疗的第26周测量以上提到的与基线相比的增加或改善,在一些实施方案中,所述测量是治疗的第52或78周进行的与基线相比的测量。在一些实施方案中,所治疗的个体是女性或男性,年龄18至60岁(包括端点),对于患有非并发的肥胖症的对象BMI≥30kg/m<sup>2</sup>且≤45kg/m<sup>2</sup>,以及对于超重或肥胖并且患有血脂异常症和/或受控的高血压的对象BMI≥27kg/m<sup>2</sup>且≤45kg/m<sup>2</sup>。在一些实施方案中,治疗的个体是超重的或肥胖的,并且具有增加的不良心血管结果风险。在一些实施方案中,治疗的个体不是超重的或肥胖的,或者具有增加的不良心血管结果风险。

[0046] 在一些实施方案中,所述个体具有的体质指数(BMI)为至少25kg/m<sup>2</sup>。在一些实施方案中,所述个体具有的BMI为至少30kg/m<sup>2</sup>。在一些实施方案中,所述个体具有的BMI为至少40kg/m<sup>2</sup>。在一些实施方案中,所述个体具有小于25kg/m<sup>2</sup>的BMI,或者在纳曲酮和安非他酮给药过程期间发展小于25kg/m<sup>2</sup>的BMI。在这些实施方案中,为了健康或美容目的,减慢后续体重增加或促进减重从而甚至进一步降低BMI可能是有利的。在一些实施方案中,所述个体已被医生诊断为超重或肥胖。在一些实施方案中,所述个体被鉴定(包括自我鉴定)为超重或肥胖,或者被鉴定为已被诊断为超重或肥胖。在一些实施方案中,所述个体除了超重或除了肥胖之外还患有血脂异常症和/或受控高血压。

[0047] 在一些实施方案中,通过与基线体重的百分比变化来度量体重减轻的促进。在这些实施方案的一些中,重量减轻的量为、约为、至少为、至少约为初始体重的0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%或更多,或者由上述值中的任意两个限定的范围。在一些实施方案中,体重减轻的促进测量为相对于相关对照经历的体重增加量的体重增加的减少,并且体重增加的减少量为、约为、至少为、至少约为2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、105%、110%、115%、120%或更高,或者是由上述值中的任意两个限定的范围。

[0048] 在一些实施方案中,调节剂量以使患者以每六个月约3%的基线体重的速率减重。但是,可由治疗医生基于患者的特定需要来调节患者的体重减轻速率。

[0049] 在一些实施方案中,通过增加个体的饱腹感来产生所述体重增加的减慢或体重减

轻的促进。在一些实施方案中,通过抑制个体的食欲来产生所述体重增加的减慢或体重减轻的促进。在一些实施方案中,所述治疗包括制定饮食和/或增加活动的方案。

[0050] 在一些实施方案中,以足以产生以下作用的量来进行包括纳曲酮组合安非他酮或氟西汀在内的所述纳曲酮或组合治疗:影响重量减轻、降低心血管风险因子、增加胰岛素灵敏度、减少饮食冲动、治疗内脏脂肪病况、在戒烟期间减缓体重增加或促进体重减轻,或者为患有重性抑郁的患者提供体重减轻治疗。这样的治疗方法的非限制性实例在以下文献中有公开:美国专利第7,375,111和7,462,626号;美国专利出版物第2007/0275970、2007/0270450、2007/0117827、2007/0179168、2008/0214592、2007/0128298和2007/0129283号;美国专利申请第12/751970、61/167486和61/293844号;以及WO 2009/158114,其每一篇都通过引用整体并入本文,用于所有目的,包括但不限于为了描述以下的方法的目的:影响体重减轻、降低心血管风险因子、增加胰岛素灵敏度、降低饮食冲动、治疗内脏脂肪病况、在戒烟期间减缓体重增加或促进体重减轻,以及为患有重性抑郁的患者提供体重减轻治疗。在一些实施方案中,所述心血管风险因子包括以下的一项或多项:总胆固醇水平、LDL胆固醇水平、HDL胆固醇水平、甘油三酯水平、葡萄糖水平和胰岛素水平。在一些实施方案中,所述心血管风险因子包括以下的一项或多项:总胆固醇水平、HDL胆固醇水平和甘油三酯水平。

[0051] 在一些实施方案中,本文描述的增加的体重减轻治疗效率包括在结果度量方面的改善。例如,在一些实施方案中,所述增加的效率增加了体重减轻的量。在一些实施方案中,所述效率方面的增加降低不良事件的频率或严重程度,包括但不限于恶心、便秘、呕吐、头晕、口干、头痛和失眠。在一些实施方案中,所述增加的效率改进另一个次要终点,包括但不限于腰围、高灵敏度C-反应蛋白(hs-CRP)水平、甘油三酯水平、HDL胆固醇水平或LDL/HDL胆固醇水平比率。如本领域技术人员所认可的,在一些情况下,降低腰围、hs-CRP水平、甘油三酯水平和LDL/HDL胆固醇水平比率,以及增加HDL胆固醇水平是可取的。在一些实施方案中,结果量度的改善为、约为、至少为或至少约为与基线或相关对照相比的1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、12%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%,或位于由这些值中的任意两个限定的范围内。

[0052] 在一些实施方案中,每天给予一次纳曲酮或纳曲酮与安非他酮。在一些实施方案中,将纳曲酮和安非他酮各自分为相等剂量,并每天给予多于一次。在一些实施方案中,将纳曲酮和安非他酮各自分为不等剂量,并每天给予多于一次。在一些实施方案中,将纳曲酮和安非他酮分为不同计量数,并且每天给予不同次数。在一个这样的实施方案中,分割纳曲酮或安非他酮中的一种的剂量,但是不分割另一种的剂量。

[0053] 在一些实施方案中,每天给予纳曲酮和安非他酮中的一种或二者一次、两次、三次、四次或更多次。可每天给予所述化合物中的一种或二者少于一次,例如每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天一次,或者每1或2周一次,或者由上述值中的任意两个限定的范围。在一些实施方案中,每天的给药次数是恒定的(例如,每天一次)。在其他实施方案中,给药次数是可变的。可根据以下来改变给药次数:剂型的效力、观察到的副作用、外部因子(例如,另一种药物的变化)或者给予该剂型的时间长度。

[0054] 在一些实施方案中,纳曲酮的日剂量可为约4mg至约50mg,或约4mg至约32mg,或约8mg至约32mg,或约8mg至约16mg。在一些实施方案中,所述日剂量为约4mg、约8mg、约12mg、约16mg、约32mg或约48mg纳曲酮,或者上述值中的任意两个限定的范围。可基于患者的体重

来选择特定的剂量。可基于另一种共同给予的化合物的性质、剂量和/或给药方案来选择特定的剂量。但是,在一些实施方案中,必须使用这些范围之外的剂量。在一些实施方案中,以单一口服剂型给予日剂量。在一些实施方案中,纳曲酮的日剂量是相同的,并且在一些实施方案中日剂量是不同的。

[0055] 在一些实施方案中,安非他酮的日剂量可为约30mg至约500mg,或约30mg至约360mg,或约90mg至约360mg。在一些实施方案中,所述日剂量为约30mg、约90mg、约180mg、约360mg或约450mg安非他酮,或者上述值中的任意两个限定的范围。可基于患者的体重来选择特定的剂量。可基于另一种共同给予的化合物的性质、剂量和/或给药方案来选择特定的剂量。但是,在一些实施方案中,必须使用这些范围之外的剂量。在一些实施方案中,以单一口服剂型给予日剂量。在一些实施方案中,安非他酮的日剂量是相同的,并且在一些实施方案中日剂量是不同的。

[0056] 可将本文描述的组合物分布于或提供给患者,用于患者自我给药,或者向个体给药。在一些实施方案中,组合的纳曲酮/安非他酮治疗包括第三化合物。

[0057] 在一些实施方案中,将纳曲酮和/或安非他酮作为口服剂型提供或给药。在一些实施方案中,所述口服剂型为丸剂、片剂、芯剂(core)、胶囊剂、囊片剂、散粉剂、溶液剂或混悬剂的形式。在优选的实施方案中,所述经口剂型是丸剂、片剂或胶囊剂的形式。在一些实施方案中,以单一口服剂型提供所述组合的纳曲酮/安非他酮治疗。在一些实施方案中,所述口服剂型是美国专利出版物第2008/0113026号中描述三层片剂形式,所述文献通过引用整体并入本文,并用于所有目的,包括但不限于为了以下目的:描述三层片剂、制备和配制三层片剂的方法以及给予所述三层片剂的方法。

[0058] 在一些实施方案中,在治疗期间以不同的频率给予纳曲酮和安非他酮中的至少一种。在这些实施方案的一些中,所述改变的频率包括随时间降低频率。例如,纳曲酮和安非他酮中的一种或二者可在开始时每天给予多于一次,然后在治疗的较晚点每天仅给予一次。在一些实施方案中,纳曲酮和安非他酮中的至少一种的日剂量是恒定的,但是给药频率不同。例如,在一些实施方案中,开始时每天给予两次纳曲酮和安非他酮,每次各两片,但是在治疗的较晚点,每天给予一次纳曲酮和安非他酮,每次各四片。可选地,在一些实施方案中,在治疗的较晚点给予纳曲酮和安非他酮各一片或两片,其中所述一片或两片具有与开始时每天给予两次纳曲酮和安非他酮(每次各两片)相同的总日剂量。

[0059] 在其中以控释或缓释(SR)制剂每天给予少于一次纳曲酮和安非他酮中的一种或两种的一些实施方案中,选择剂量以使患者每天接受与本文描述的日剂量近似相同的日剂量。

[0060] 在一些实施方案中,单独的或组合治疗中的纳曲酮不是封闭(sequestered)形式的纳曲酮。例如,在一些实施方案中,纳曲酮是非封闭的控释制剂。在一些实施方案中,纳曲酮是非封闭的缓释制剂。在优选的实施方案中,在给药24小时内释放至少50%的纳曲酮。

[0061] 在一些实施方案中,在整个治疗期以恒定的日剂量给予纳曲酮或安非他酮中的至少一种。在一些实施方案中,在治疗期间以不同的日剂量给予纳曲酮或安非他酮中的至少一种。在这些实施方案的一些中,所述日剂量包括随时间增加的日剂量。在这些实施方案的一些中,所述日剂量包括随时间减少的日剂量。

[0062] 在一些实施方案中,单独给予纳曲酮和安非他酮。在一些实施方案中,以包含纳曲

酮和安非他酮的单一药物组合物给予纳曲酮和安非他酮。在一些实施方案中,纳曲酮或安非他酮中的至少一种处于缓释制剂或控释制剂中。例如,纳曲酮的缓释形式在美国专利出版物第2007/0281021号中有描述,其通过引用整体并入本文,并用于所有目的,包括但不限于为了以下目的:描述纳曲酮和安非他酮的缓释形式、将所述缓释形式制备和配置成合适剂型的方法以及给予所述剂型的方法。在一些实施方案中,用生理上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂或以上剂型的组合来给予纳曲酮或安非他酮中的至少一种。在美国专利第7,375,111和7,462,626号中公开了纳曲酮/安非他酮组合、其制剂以及给予所述制剂的方法的非限制性实例,通过引用将这两篇文献整体并入本文,并用于所有目的,包括但不限于为了以下目的:描述纳曲酮和安非他酮的组合、将所述组合制备和配置成合适剂型的方法以及给予所述剂型的方法。本文所涉及的纳曲酮和纳曲酮/安非他酮组合的使用或给药应理解为包括本文所公开或引用的所有给药方式,包括但不限于单独给药、以单一剂型给药、以盐形式和/或代谢物形式给药,和/或以缓释形式给药。配制和给予本申请的化合物的技术可在“Remington's Pharmaceutical Sciences,”Mack Publishing Co.,Easton,PA,第18版,1990中找到,通过引用将其整体并入本文。

[0063] 在一些实施方案中,在给予安非他酮之前给予纳曲酮。在一些实施方案中,在给予安非他酮之后给予纳曲酮。在一些实施方案中,共同给予纳曲酮和安非他酮。本文所用的共同给药包括以单一剂型给药或者同时或近乎同时以单独的剂型给药。

[0064] 在一些实施方案中,持续给予纳曲酮和安非他酮1、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、48或52周,或约1、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24、36、48或52周,或者上述值中任意两个限定的范围。在一些实施方案中,持续给予纳曲酮和安非他酮直至疾病、病症或病况的症状减轻稳定了1、2、3、4、5、6周或更多周,或约1、2、3、4、5、6周或更多周,或者上述值中任意两个限定的范围。例如,在一些实施方案中,持续给予组合纳曲酮/安非他酮治疗直至个体体重增加的缓解或体重减轻的促进稳定了1、2、3、4、5、6周或更多周,或约1、2、3、4、5、6周或更多周,或者上述值中任意两个限定的范围。在一些实施方案中,持续给予纳曲酮或纳曲酮和安非他酮直至所述个体不再需要治疗。

[0065] 在一些实施方案中,“给予”药物包括个体自己得到并服用药物。例如,在一些实施方案中,个体从药房得到药物,并根据本文提供的方法自己给予药物。

[0066] 在一些实施方案中,本发明涉及试剂盒。所述试剂盒可包含一个或多个单位剂型,其包含纳曲酮、安非他酮或纳曲酮和安非他酮。所述单位剂型可为口服制剂。例如,所述单位剂型可包括丸剂、片剂或胶囊剂。所述试剂盒可包含多个单位剂型。在一些实施方案中,所述单位剂型处于容器中。在一些实施方案中,所述剂型是包含纳曲酮和安非他酮或其药学上可接受的盐的单一口服剂型。

[0067] 本文公开的方法、组合物和试剂盒可包含信息。所述信息可为由规范药物的制造、使用或销售的政府机构规定的形式,其标注反映所述机构核准所述药物形式用于人或兽用给药。这样的信息例如可为由美国食品和药品管理局核准的用于处方药的标记或核准的产品说明书。所述信息可包括关于剂量和剂型所需的信息、给药方案和给药途径、不良事件、禁忌症、警告和注意事项、药物相互作用以及特定人群的使用(参见例如21C.F.R. §201.57,其通过引用整体并入本文),并且在一些实施方案中,需要使所述信息存在于药物上或与药物连接在一起,用于药物的销售。还可制备配制于相容药物载剂中的包含本发明的缓释纳

曲酮制剂的剂型,其被放置在合适的容器中,并标记了用于治疗所示的病况。在一些实施方案中,试剂盒是需要政府机构(例如美国食品和药品管理局)核准并受其监管的待售处方药。在一些实施方案中,所述试剂盒包含机构如FDA要求的标签或产品说明书,以用于在例如美国将所述试剂盒销售客户。

[0068] 所述信息可包括以约4mg、约8mg、约12mg、约16mg、约32mg或约48mg剂量的纳曲酮或其药学上可接受的盐给予所述单位剂型的指导。所述信息可包含以约30mg、约90mg、约180mg、约360mg或约450mg剂量的安非他酮或其药学上可接受的盐给予所述单位剂型的指导。可以多种方式提供这些指导。所述信息可包括关于何时给予所述单位剂型的指导。例如,所述信息可包括关于相对于另一种药物或食物的给予何时给予所述单位剂型的指导。在优选的实施方案中,所述信息指导个体与食物优选膳食一起摄取纳曲酮或纳曲酮和安非他酮。

[0069] 一些实施方案包括这样的信息,优选为打印的信息:相比不与食物一起摄取相同量的纳曲酮或其药学上可接受的盐,与食物一起摄取纳曲酮或其药学上可接受的盐造成纳曲酮或其药学上可接受的盐的生物利用度增加。一些实施方案包括这样的信息,优选为打印的信息:相比不与食物一起摄取相同量的安非他酮或其药学上可接受的盐,与食物一起摄取安非他酮或其药学上可接受的盐造成安非他酮或其药学上可接受的盐的生物利用度增加。一些实施方案包括这样的信息,优选为打印的信息:相比不与食物一起摄取相同量的纳曲酮和安非他酮或其药学上可接受的盐,与食物一起摄取纳曲酮和安非他酮或其药学上可接受的盐造成纳曲酮和/或安非他酮或其药学上可接受的盐的生物利用度增加。一些实施方案包括这样的信息,优选为打印的信息:相比不与食物一起摄取相同量的纳曲酮和安非他酮或其药学上可接受的盐,与食物一起摄取纳曲酮和/或安非他酮或其药学上可接受的盐造成较少或较小严重程度的药物相关的不良事件。在一些实施方案中,所述不良事件是胃肠事件。在一些实施方案中,向对象提供关于生物利用度、不良事件或给药方案的指导信息,向对象提供包含所述信息中描述的药物的剂型,并且根据所述信息给予所述剂型。在一些实施方案中,所述对象是需要所述药物的患者。在一些实施方案中,给予所述药物作为本文所述的疾病的治疗。

[0070] 在一些实施方案中,本文公开的方法、组合物和试剂盒可包含关于注册和/或获取基于网络和/或基于电话的体重管理计划的信息。在一些实施方案中,得到所述治疗药物需要在基于网络和/或基于电话的体重管理计划中注册。在一些实施方案中,只有在得到所述治疗药物的处方或实际药物后,才允许在基于网络和/或基于电话的体重管理计划中注册。在一些实施方案中,所述治疗方法包括在接受所述治疗药物之前在基于网络和/或基于电话的体重管理计划中注册,和/或以在基于网络和/或基于电话的体重管理计划中注册作为接受所述治疗药物的条件。在一些实施方案中,所述信息包括注册和/或获取基于网络和/或基于电话的体重管理计划的独特的登陆或注册密钥(key)。

[0071] 使用说明和/或信息可以多种形式存在,包括在合适的介质或基质(例如,其上打印了所述信息的一页或多页纸)上打印的信息、计算机可读介质(例如其上记录了所述信息的磁盘、CD等),或可通过互联网访问的网址。例如可在与药物制品连接的标签上、在药物制品的容器上提供打印的信息,与药物制品包装在一起,或与药物制品分开单独给予患者,或以患者可独立得到所述信息的方式(例如网站)来提供。还可向治疗所述患者的医护人员提



供打印信息。在一些实施方案中,向人口头提供所述信息。

[0072] 一些实施方案包括适于市售的治疗包装。一些实施方案包括容器。所述容器可为本领域已知的任何常规形状或形式,其由药学上可接受的材料制成,例如,纸盒或纸板盒、玻璃或塑料的瓶或罐、可再次密封的袋子(例如,装“再次装入”的片剂用于放进不同的容器中),或具有单独剂量的吸塑包装(blister pack),以根据治疗方案压出包装。所使用的容器可取决于所涉及的具体剂型,例如,一般不会用常规纸板盒来装液体混悬剂。可行的是在一个单一的包装中一起使用多于一个容器以销售单一的剂型。例如,可将片剂装在瓶子中,进而将所述瓶子装在盒子内。在美国专利出版物第2008/0110792和2008/0113026号中公开了包装和分配器以及口服剂型的非限制性实例,通过引用将这两篇文献整体并入本文,并用于所有目的,包括而不限于为了如下目的:描述纳曲酮和安非他酮的组合、将所述组合制备和配置成合适剂型的方法、包装和分配所述剂型的方法以及给予所述剂型的方法。

[0073] 可使所述信息与容器连接,例如,通过:书写于粘附至装有本文所描述的剂型的瓶子上的标签(例如,处方标签或单独的标签);装在容器内作为书面包装说明书,例如装在包含单位剂型包的盒子内;直接应用于容器,例如打印于盒子的壁上;或通过系或胶粘结合或,例如作为用细线、绳索或其他线、索或链型装置贴附在瓶颈上的指导卡。所述信息可直接打印在单位剂量包装或吸塑包装或吸塑卡上。

[0074] 在本文中术语“安非他酮”可以一般方式使用,是指安非他酮的游离碱、药学上可接受的安非他酮盐(包括无水形式,例如无水安非他酮)、安非他酮代谢物(例如,羟基安非他酮、苏氨酸氢化安非他酮(threohydrobupropion)和赤藓糖氢化安非他酮(erythrohydrobupropion))、安非他酮异构体或以上的混合物。

[0075] 在本文中术语“纳曲酮”可以一般方式使用,是指纳曲酮的游离碱、药学上可接受的纳曲酮盐(包括水合形式和无水形式,例如纳曲酮盐酸盐二水合物和无水纳曲酮盐酸盐)、纳曲酮代谢物、纳曲酮异构体或以上的混合物。

[0076] 本文所用术语“药学上可接受的盐”是指对其所给予的生物体不产生显著刺激并且该化合物的生物学活性和性质不失效的化合物制剂。可通过常规实验得到药用盐。药学上可接受的盐的非限制性实例包括安非他酮盐酸盐、雷达法新(radafaxine)盐酸盐、纳曲酮盐酸盐和6-β纳曲醇盐酸盐。

[0077] 在整个本公开内容中,当通过名称提及特定化合物时,例如安非他酮或纳曲酮,应理解,本公开内容的范围涵盖该名称化合物的药学上可接受的盐、酯、酰胺或代谢物。例如,在本文的任意实施方案中,可将纳曲酮的活性代谢物(例如6-β纳曲醇)与纳曲酮组合使用或替代纳曲酮。在本文的任意实施方案中,可将安非他酮的包含S,S-羟基安非他酮(即,雷达法新)在内的活性代谢物与安非他酮组合使用或替代安非他酮。

[0078] 本文所用术语“缓释”具有本领域技术人员所理解的其通常含义,并因此包括,通过非限制性实例的方式,药物在延长的时间段内从剂型的受控释放。例如,在一些实施方案中,缓释剂型是具有的释放速率比可比较的即时释放剂型的释放速率更慢的剂型,例如低于即时释放剂型释放速率的80%。

[0079] 适于用作参照标准的即时释放纳曲酮制剂是即时释放纳曲酮形式(其作为纳曲酮盐酸盐的**REVIA®**商标广泛市售)或其等同物。适于用作参照标准的即时释放安非他酮制剂是即时释放的安非他酮制剂(其作为安非他酮的**WELLBUTRIN®**商标广泛市售)或其



等同物。美国政府监管可对处方药进行标记的方式,并因此在本文中提及纳曲酮盐酸盐的 **REVIA®** 商标和安非他酮的 **WELLBUTRIN®** 商标对本领域技术人员而言具有公知的、固定的和明确的含义。

[0080] 本文所用术语“口服剂型”具有本领域技术人员所理解的其通常含义,并因此包括,通过非限制性实例的方式,可给予至人的形式的一种或多种药物的制剂,包括丸剂、片剂、芯剂、胶囊剂、囊片剂、散粉剂、溶液剂和混悬剂。

[0081] 本文所用术语体重增加的“减缓 (mitigate/mitigation)”包括与例如给予药物或生命活动变化相关的阻止或降低体重增加的量。在一些实施方案中,相对于仅给予纳曲酮或安非他酮中的一种或不给予这两种药物时通常经历的体重增加量来测量体重增加的减缓。

[0082] 本文所用术语体重减轻的“促进”包括在至少部分治疗期中引起的相对于基线体重的体重减轻。这包括:个体在初始时增加了一些体重,但在治疗过程中相对于开始治疗前的基线减轻了体重,以及到治疗期结束时个体重新增加了部分或全部失去的体重。在优选的实施方案中,在治疗期结束时,个体相对于基线减轻了体重。在优选的实施方案中,给予纳曲酮和安非他酮的患者的体重增加的减慢或体重减轻的促进大于未给予纳曲酮或安非他酮或仅给予其中一种时的情况,并且更优选地,至少获得给予所述两种化合物的加成效果或好于加成效果或协同效果。

[0083] 在本文所描述的任意实施方案中,治疗方法可替选地转换为用途权利要求,例如瑞士型用途权利要求。例如,以组合物治疗超重或肥胖症的方法可替选地转换为组合物在制备用于治疗超重或肥胖症的药物中的用途,或组合物用于治疗超重或肥胖的用途。

[0084] 本领域技术人员应理解,可进行多种和不同的改变而不脱离本发明的精神。因此,应清楚地理解,本文中公开的本发明的实施方案仅为示例性的,且不试图限制本发明的范围。本文所涉及的任何文献都通过引用,用于本文所描述的材料,并且整体地并入本文。

## 实施例

[0085] 以下实施例是非限制性的,并且仅代表本发明的不同方面。

[0086] 实施例1简述了展示用纳曲酮SR/安非他酮SR治疗不增加具有心血管风险因子的超重或肥胖对象的主要不良心血管事件 (MACE) 的发生率,或者降低所述发生率。

[0087]

实施例 1	
	<b>标题</b> 评估接受纳曲酮 SR/安非他酮 SR 的、具有心血管风险因子的超重或肥胖对象的主要不良心血管事件(MACE)发生率的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究
	<b>主要目的</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 证实，在超重和肥胖对象的定义为心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中风的 MACE 的发生率方面，32 mg 缓释(SR)纳曲酮/360 mg SR 安非他酮(NB32)不比安慰剂更差，或比安慰剂更好。</li></ul>
	<b>次要目的</b>

- 证实，在超重和肥胖对象的心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中风或需要住院的非致命性不稳定心绞痛的发生率方面，NB32 不比安慰剂更差，或比安慰剂更好。
- 证实，在超重和肥胖对象的主要目的的各项组成的发生率方面，NB32 不比安慰剂更差，或比安慰剂更好。

#### 其他目的

- 证实，NB32 在以下方面不比安慰剂更差，或比安慰剂更好：
  - 全因死亡的发生率
  - 需要住院的不稳定心绞痛的发生率
  - 冠脉血管重建术的发生率
  - 体重变化
  - 收缩和舒张压的变化

#### 研究设计

[0088]

- 这是测量接受 NB32 的、具有增加的不良心血管结果风险的超重和肥胖对象的 MACE 发生率的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。
- 约 9,880 名对象注册至双盲引入期中，以鉴别不良耐受用低剂量 NB 治疗的对象或表现出指示缺乏顺应性的其他特征的对象。在引入期的开始阶段，以 1:1 的比例将对象随机分配至两种治疗顺序的一种中：1 周的活性研究药物(每天 1 片)，接着 1 周的安慰剂(每天 1 片)，或者 1 周的安慰剂，接着 1 周的活性研究药物。随后以 1:1 的比例将合格对象随机用 NB32 治疗或用安慰剂治疗。对于大多数对象，随机治疗期(或对于早期中断研究药物的对象，对象随访期)的持续时间估计为 2 年至 4 年。
- 对象注册可在两个阶段进行，随机对象中约 6,850 名对象注册支持足够期中分析的应计(accrual)事件，并且随后约 3,030 名对象注册完成研究。来自这两个注册阶段的随机对象的事件支持最终分析。如果在引入期间的退出率高于预期，则可招募额外的对象。
- 本研究在约 300 个中心进行。

[0089]

• 本研究由以下三个阶段组成:

1) **筛选期**(起始于第 1 次探访, 筛选, 携带知情同意书): 第一次给予研究药物前最多 2 周核实引入期中的合格性。

2) **引入期**(起始于第 2 次探访, 第 2 周): 双盲的 2 周时间, 期间对象根据以下两种顺序之一接受治疗: 1 周的活性研究药物(8 mg 纳曲酮 SR/90 mg 安非他酮 SR [NB]), 每天一次, 接着 1 周的安慰剂, 每天一次; 或者一周的安慰剂, 接着 1 周活性研究药物。使用集中的交互式声音或网络响应系统(IVRS/IWRS)将对象随机分配至 NB 或安慰剂, 用于引入期。还要求对象在该 2 周的引入期期间每日记录膳食摄取信息。对于随机化治疗, 需要定期使用食物日记(例如, 进入记录 14 天中的至少 10 天)以及研究药物顺应性(例如, 服用 14 颗药丸中的 10 颗)。中断研究药物治疗的对象或在引入期间具有疑似 MACE 事件的对象没有资格进行随机化治疗或参与后续研究方案。

3) **治疗期**(起始于第 3 次探访, 第 1 天): 双盲随机化阶段, 期间, 完成了引入期并且满足入选/排除标准的对象接受活性研究药物或安慰剂。在第 3 次探访(第 1 天)随机化后开始该治疗期。经集中的 IVRS/IWRS 进行随机化治疗分配。每个位点由独特的数字鉴别, 并且每名对象分配有独特的识别符。

a) 在第 6 次探访(第 16 周)时, 进行相对于基线观察值的体重减轻和血压变化的评价。目的体重减轻是 $\geq 5\%$ , 并且预期第 16 周的最小体重减轻为 $\geq 2\%$ 。如果出现以下情况, 对象在第 16 周时应当中断研究药物:

他们没有减轻其体重的至少 2%, 或者

他们经历着持续的(例如, 2 次或更多次探访)血压(收缩压或舒张压)升高 $\geq 10$  mm Hg。如果研究者怀疑升高的血压测量值可疑, 对象应当不中断, 直至 4 周内证实该升高的测量值。

b) 所有对象都参与上文详述的基于网络的体重管理计划。对象通过完成研究方案参与所述体重管理计划, 无论它们是否服用研究药物。

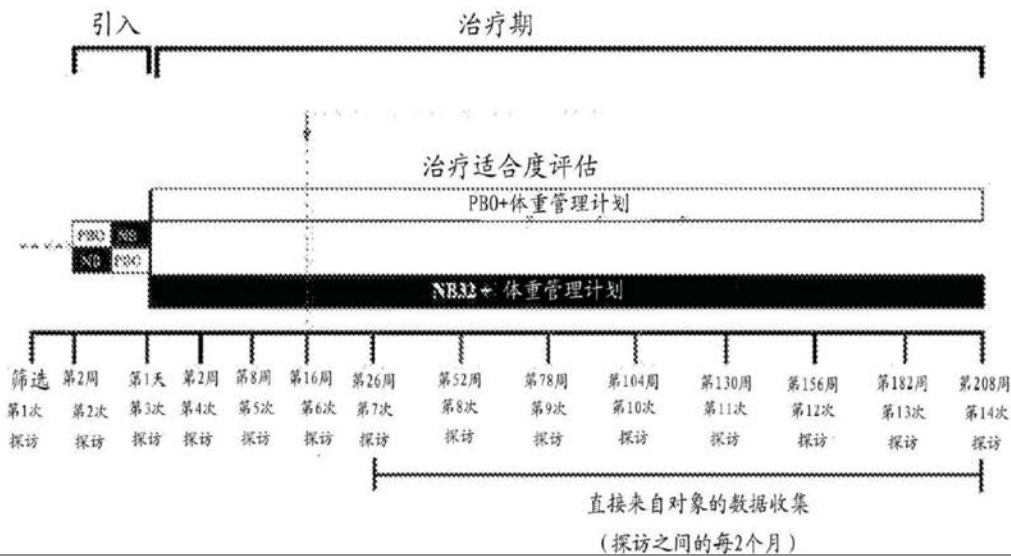
c) 第 7 次探访(第 26 周)后的探访之间的每隔一个月, 对象被要求使用基于互联网或电话的数据收集系统回答与顺应性和住院治疗(潜在的



MACE 或严重不良事件[SAE])有关的特定问题。

d) 所有在早期中断研究药物的随机对象完成治疗最终探访程序,并继续参与到研究中进行用于 MACE 数据收集的剩余试验。在第 7 次探访(第 26 周)后的探访之间的每隔一个月,对象被要求在其计划的探访时来到研究地点,并完成基于互联网或电话的数据收集,即使他们不再服用研究药物亦如此。

[0090]



研究群体

具有增加的不良心血管结果风险的超重和肥胖对象够资格参与本研究。约 9,880 名对象注册进入双盲引入期,并且其中预期将 9,190 名对象随机分配至双盲治疗期(即,预期约 7%的对象在引入期间中断研究)。

入选标准

对象必须满足以下所有入选标准才有资格参与本研究。

- 1. 年龄≥ 50 岁(女性)或≥ 45 岁(男性)
- 2. 体质指数(BMI)≥ 27 kg/m<sup>2</sup> 且≤ 50 kg/m<sup>2</sup>
- 3. 腰围≥ 88 cm(女性)或≥ 102 cm(男性)
- 4. 具有增加的不良心血管结果风险:
  - a. 具有以下中的至少一项的心血管疾病(确诊为心血管疾病或高度可能的心血管疾病):
    - 记录的筛选之前> 3 个月的心肌梗塞史
    - 冠脉血管重建史(即,冠状动脉旁路移植术、支架置入、经皮

腔内冠脉血管成形术, 或激光粥样斑块切除术)

- 颈动脉或外周血管重建史(即, 颈动脉内膜切除术、下肢动脉粥样硬化疾病粥样斑块切除术、腹主动脉瘤修复、股或腘旁路术)
- 伴基于分级运动测试(GXT)或阳性心脏成像研究的局部缺血性变化(静息 ECG)、ECG 变化的心绞痛;
- 前 2 年内的踝臂指数 $< 0.9$  (通过简单触诊)
- 前 2 年内的冠状动脉、颈动脉或下肢动脉的 $\geq 50\%$ 狭窄

和/或

b. 具有以下中的至少 2 项的 2 型糖尿病:

- 高血压(使用或未使用药物治疗控制的 $< 145/95$  mm Hg)
- 需要药物治疗的血脂异常症
- 记录的 12 个月前以内的低 HDL 胆固醇(女性 $< 50$  mg/dL 或男性 $< 40$  mg/dL)
- 当前的吸烟者。

[0091]

对患有心血管疾病的对象的随机化针对随机化至研究药物的所有对象的约 30%。对年龄 $\geq 45$  至 $< 50$  岁的男性的随机化针对随机化至研究药物的所有男性对象的约 25%, 并且对年龄 $\geq 50$  至 $< 55$  的女性的随机化针对随机化至研究药物的所有女性对象的约 25%。在基于观察到的实际事件率以及其产生时研究群体的总分布进行研究期间, 数据监测委员会(DMC)可建议调节这些百分比, 或其他注册标准。

#### 排除标准

1. 筛选前 3 个月内的心肌梗塞
2. 按照加拿大心血管学会分级方案(表 3)的 III 级或 IV 级心绞痛
3. 脑血管疾病(中风)的临床史
4. 除窦性心动过速以外的心动过速史
5. 血压 $\geq 145/95$  mm Hg, 不论是否使用抗高血压剂治疗
6. 筛选前 3 个月内体重不稳定(例如体重增加或减轻 $> 3\%$ )
7. 计划的肥胖治疗手术、心脏外科手术或冠脉血管成形术
8. 通过估计的 GFR $< 30$  mL/分钟而确定的严重肾损害
9. 肝衰竭临床史或者记录的 ALT 或 AST 高于正常值上限(ULN)的 3

[0092]

倍

- 10. 已知的 HIV 或肝炎感染
- 11. 长期使用阿片类物质，或阿片类物质筛选呈阳性
- 12. 筛选前 6 个月内有近期的药物或酒精滥用或依赖(尼古丁依赖除外)
- 13. 癫痫史(包括高热惊厥)、颅脑外伤或使对象易发生癫痫的其他病况
- 14. 躁狂史或当前被诊断为活动性精神病、活动性贪食症或神经性厌食症(暴食性病症不是排除标准)
- 15. 基于研究人员的判断有自杀企图风险
- 16. 急性抑郁疾病，包括新发的抑郁或症状的急性恶化(不排除长期治疗抑郁的稳定对象)
- 17. 预期寿命预计少于 4 年的任何病况(例如，NYHA 3 级或 4 级充血性心力衰竭；表 4)
- 18. 前 5 年内有恶性疾病史，不包括非黑色素瘤皮肤癌或手术治愈的宫颈癌
- 19. 当前在使用其他包含安非他酮或纳曲酮的产品
- 20. 对纳曲酮或安非他酮超敏或不耐受史
- 21. 筛选前 14 天内使用单胺氧化酶抑制剂
- 22. 筛选前 30 天内使用任何试验药物、装置或方案
- 23. 怀孕或母乳喂养女性或当前试图怀孕者，或者有生育可能(包括一年内有过月经期的围绝经女性)并且不愿实施避孕者
- 24. 不能连贯地接入宽带互联网
- 25. 被赞助者或研究机构雇佣，或与注册研究的另一个个体住在一处

研究药物

- 研究药物(NB 和安慰剂)提供为片剂。每种活性片剂包含 8 mg 纳曲酮 SR/90 mg 安非他酮 SR (8/90)。包括安慰剂在内的所有片剂外观相同以维持盲态。如下表所示，在治疗期的头 4 周进行剂量递增。
- 给药途径：经口。可与食物一起或不与食物一起服用剂量。

给药方案	引入期		治疗期			
	第 2 周	第 1 周	第 1 周(第	第 2 周(第	第 3 周(第	第 4 周至

			1 至 7 天)	8 至 14 天)	15 至 21 天)	研究结束
总 每日 给 药*	8/90 NB	8/90 NB	8/90 NB	16/180 NB	24/270 NB	32/360 NB
早上	1 tab NB 或 PBO	1 tab PBO 或 NB	1 tab NB 或 PBO	1 tab NB 或 PBO	2 tab NB 或 PBO	2 tab NB 或 PBO
晚上	--	--	--	1 tab NB 或 PBO	1 tab NB 或 PBO	1 tab NB 或 PBO
*所示剂量是纳曲酮 SR/安非他酮 SR (NB); tab=片剂, PBO=安慰剂。						

### 研究方案

参见研究方案计划表(附录 1)。

### 不良事件收集

收集研究的引入期和随机治疗期间发生的可能心血管事件, 并交由独立的临床终点委员会(CEC)来裁定, 以鉴定那些满足 MACE 终点定义的事件。按照 21 CFR 312.32(c)(5), 本试验中规定为终点事件的死亡和可能的心血管事件不需进行通常预期的管理报告要求。涉及在该地点进行的试验的所有团体都对具有这样的事件的对象的治疗分配保持盲态。与从 NB 3 期计划以及两种单独的 NB 组分的广泛临床经验良好建立的一般安全规定一致, 日常安全数据收集限于导致研究药物和 SAE 中断的不良事件。还收集任何子宫内暴露和妊娠结果方面的信息。由独立的 DMC 基于进展来评估安全数据。

### 统计学分析

#### 主要终点:

- 从治疗期随机化到发生首例确认的界定为心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中风的 MACE 发生的时间。

#### 分析群体和数据考量:

- **注册:** 在引入期间服用至少一种研究药物剂量的对象。来自该群体的数据不用于任何正式的统计学分析。
- **意向治疗(ITT):** 被随机分配至治疗期并向其分配了研究药物的对象。将治疗期中的所有随机化后数据纳入该群体的统计学分析中。ITT 群体是用于主要终点和所有次要终点的主要分析群体。
- **方案:** 在治疗期根据研究方案服用至少一种研究药物剂量的 ITT 对象。将在对象的最后确认的治疗期给药日期后最多 30 天并且包括

[0093]



30 天所观察到的数据值纳入针对符合方案群体的所有分析中(称为治疗中数据),同时排除处于该窗之外的数据值。将符合方案的群体用于灵敏度分析。

#### 针对主要终点和测试方案的假设:

关于主要终点,检验以下 3 种零假设:

- H01: NB32 相对于安慰剂的风险比 $\geq 2.0$
- H02: NB32 相对于安慰剂的风险比 $\geq 1.4$
- H03: NB32 相对于安慰剂的风险比 $\geq 1.0$  (检验优效性)

为了控制单侧  $\alpha=0.025$  水平的 1 类错误率,使用序贯检验法。所述检验法描述如下,并且基于通过裁定确认的 MACE。

- 产生至少 87 个事件。
- 使用所有  $\alpha$  进行分析以排除 2.0 的非劣效性(NI)界值(检验 H01)。
- 如果不满足 2.0 的 NI 界值,则必须停止该试验。注意,当真的潜在风险比等于 1 时,仍然导致该检验的非劣效性的最不利风险比点估值为 1.314。
- 如果满足了 2.0 的 NI 界值,则恢复所有的  $\alpha$ ; 试验继续进行至发生至少 371 个事件,以排除研究结束时的 1.4 的 NI 界值(检验 H02)。
- 使用所有未经调整的  $\alpha$  来进行最终排除 1.4 的 NI 界值的分析,因为这是第一次针对 1.4 的 NI 界值的分析。使用 87 个事件的第一分析不用于排除 1.4 的 NI 界值,并因此在该分析与针对 2.0 的 NI 界值的分析之前不需要多重性对照。注意,当真的潜在风险比等于 1 时,仍然导致该检验的非劣效性的最不利风险比点估值为 1.142。
- 如果成功拒绝了 H02,继续进行分析,使用所有  $\alpha$  进行 H03 检验。这是针对优效性的门控检验(gated test)。

#### NI 界值的选择:

在年背景 MACE 率为 1.0%至 1.5%的研究群体中:

- 预先核准的 2.0 的 NI 界值对应每 1,000 名对象排除 10 至 15 个额外

[0094]

的事件-绝对风险差异为 1.0%至 1.5%的年。

- 核准后的 1.4 的 NI 界值对应每 1,000 名对象排除 4 至 6 个额外的事件-绝对风险差异为 0.4%至 0.6%的年。

#### 次要终点:

- 从治疗期随机化到发生首例确认的心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中风或需要住院的非致命性不稳定性心绞痛的时间。
- 从治疗期随机化到确认的心血管死亡(包括致命性心肌梗塞、致命性中风)发生的时间。
- 从治疗期随机化到首次发生确认的心肌梗塞(非致命性的或致命性的)的时间。
- 从治疗期随机化到首次发生确认的中风(非致命性的或致命性的)的时间。

#### 其他终点:

- 从治疗期随机化到确认的任何原因导致的死亡发生的时间。
- 从治疗期随机化到首次发生确认的需要住院的不稳定性心绞痛(非致命性的或致命性的)的时间。
- 从治疗期随机化到首次发生冠脉血管重建术的时间。
- 体重从基线至第 52 周的百分比变化
- 第 52 周实现从基线 $\geq 10\%$ 体重减少的对象的比率
- 血压从基线至第 52 周的变化

#### 样本大小:

使用以下假设来确定最终的针对用于主要分析群体(ITT)中的主要假设的 1.4 的 NI 界值的分析所需的确认的 MACE 数。

- 活性与对照的潜在风险比: 1
- NI 界值: 1.4
- 单侧  $\alpha = 0.025$
- 在最终的确立风险比的单侧 97.5%置信区间的上界的分析中, 至少

[0095]

90%的势(power)将降至低于预先指定的 NI 界值。

在这些假设下，本试验需要 371 个事件。类似地，87 个事件提供 2.0 的 NI 界值的 90%的势。

为了估计 ITT 群体的样本大小，除了上文所列的假设外还使用以下假设。这些假设对于使样本大小得以计算是必须的。然而，因为这是事件驱动的研究，所以本研究的功效基于 MACE 数而非对象数。以下所用的假设表示在最终分析的一个阶段中随机化的单一对象群体，并且不包括潜在的变化，例如对象注册多于一个阶段。因此，实际的样本大小可与该本方案中根据实际的应计事件而提供的样本大小计算不同。

- 招募时间：1.5 年
- 1:1 随机化
- 最大对象随访：4 年
- 失去随访(LTFU)率：0.012 的年 LTFU
- 主要 MACE 终点年度化事件率：对照组中 1.5%

[0096]

在这些假设下，本试验每治疗组需要  $N=3,955$  名对象。然而，计划的对象数是每治疗组  $N=4,593$ ，以允许在与事件率、招募和保留率以及潜在的风险比假设的最小背离的情况下计入足够数目的事件。

当确认了至少 371 个 MACE 时，停止该事件驱动的研究。计入的 371 个确认的 MACE 提供了主要分析的 90%的势，在 ITT 群体中 NI 界值为 1.4 (H02)。当真的潜在风险比等于 1 时，对 H02 仍可造成非劣效性结果的最不利风险比是 1.142。对于该事件数和预期的研究药物中断率，存在足够的确认的治疗中 MACE 数，从而使得很有可能在假设真的潜在风险比等于 1 的情况下符合方案的群体中的风险比估值小于 1.142。

类似地，在使用 2.0 的 NI 界值的分析中，计入的至少 87 个确认的 MACE 提供了 ITT 群体中 90%的势，同时当真的潜在风险比等于 1 时，对于 H01 仍可造成非劣效性结果的最不利风险比为 1.314。存在足够的确认的治疗中 MACE 数，从而使得很有可能在假设真的潜在风险比等于 1 的情况下复合方案的群体中的风险比估值小于 1.314。

[0097]

附录 1: 研究方案计划表											
期	筛选	引入		治疗							远程接触 <sup>7</sup>
		第 1 次 探访(筛 选)	第 2 次探 访(第 2 周)	第 3 次探访 (第 1 天) (基线)	第 4 次探访 (第 2 周)	第 5 次探访 (第 8 周)	第 6 次探访 (第 16 周)	第 7 至 13 次 探访 (第 26、52、 78、104、 130、156、 182 周)	第 14 次探访 (第 208 周, 研究结束) <sup>5</sup>	治疗结束探 访 <sup>6</sup>	
	知情同意书	X									
	合格标准	X	X	X (lab)							
	图形显示	X									
	用药史	X									
	身高	X									
	体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	腰围	X									
	生命特征(BP 和 HR)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	共用药物	X						X <sup>1</sup>	X	X	
	孕检(尿) <sup>2</sup>		X								
	药物筛选(尿)		X								
	化验、血液学、尿 分析、脂质、 HbA1c、hsCRP		X								
	心电图		X								
	注册和引入随机化		X								
	研究培训		X	X				X <sup>3</sup>			
	研究药物评价和膳 食顺应性			X							
	治疗随机化			X							
	MACE			X	X	X	X	X	X	X	X
	SAE、AE 导致中			X	X	X	X	X	X	X	X



和心血管风险因子的有益效果。

[0100]

实施例 2	
标题	评估纳曲酮 SR/安非他酮 SR 对超重和肥胖对象的体重和心血管风险因子的效果的多中心的、随机的、开放标记的、受控的使用方法研究
主要目的	<ul style="list-style-type: none"><li>• 评估与常规护理(最小生活方式干涉计划)相比,使用 32 mg 缓释 (SR)纳曲酮/360 mg SR 安非他酮(NB)结合综合生活方式干预(CLI)计划的预期临床方法在第 26 周对患有血脂异常症和/或受控高血压的超重或肥胖对象的体重的影响</li></ul>
次要目的	<ul style="list-style-type: none"><li>• 评估与常规护理相比, NB 和 CLI 对以下方面的影响:<ul style="list-style-type: none"><li>o 第 26 周实现减少基线体重的至少 5%、10%和 15%的对象的百分比</li><li>o 第 26 周心血管风险因子(腰围和脂质)的变化</li><li>o 第 26 周生命特征(收缩压和舒张压以及心率)的变化</li><li>o 第 26 周葡萄糖代谢测量值(空腹葡萄糖、胰岛素和稳态模型评估-胰岛素抵抗[HOMA-IR])的变化</li><li>o 第 26 周患者报道的进食行为(暴食级别[BES])、性功能(亚利桑那性体验[ASEX]级别)以及体重相关的生活质量(体重对生活质量的 影响-Lite 问卷调查表[IWQOL-Lite]的测量值变化。</li></ul></li></ul>
其他目的	<ul style="list-style-type: none"><li>• 评估与常规护理相比, NB 和 CLI 对体重从基线到探访至第 20 周的基线后的变化的影响</li><li>• 评估与常规护理相比, NB 和 CLI 对第 16 周患者报道的进食行为、性功能和体重相关的生活质量的变化的影响</li><li>• 评估 NB 和 CLI 对体重、心血管风险因子、生命特征以及葡萄糖代谢的长期影响(超过 26 周)</li></ul>



### 研究设计

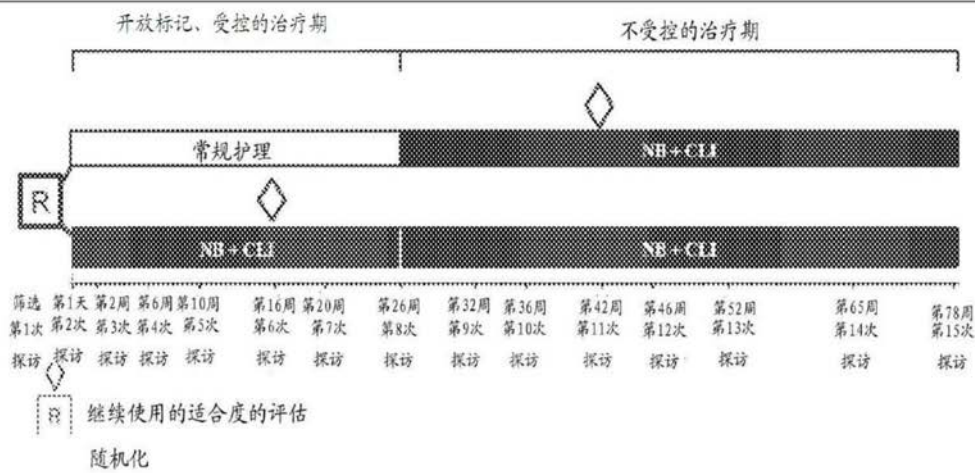
- 这是 3b 期多中心的、随机化的、开放标记的、受控的研究，用于评估与常规护理的影响相比，以与其上市后的预期使用一致的方式使用 NB 对患有血脂异常症和/或受控的高血压的超重或肥胖对象的体重和心血管风险因子的影响。
- 在美国的约 15 个中心将最少 198 名且最多 242 名对象以 1.75:1 的比率随机分配至 NB 或常规护理。被随机化以接受 NB 的对象还将参与基于互联网的 CLI 计划，其包括渐进的营养和运动计划，以及目标制定工具和跟踪工具。被随机化以接受常规护理的对象将参与最小生活方式干涉计划，其由来自研究机构工作人员的定期教导/建议组成。26 周后，所有对象都将接受 NB 和 CLI 直至第 78 周。
- 本研究由以下三个阶段组成：
  - 1) **筛选期**(起始于第一次探访): 最多 2 周，以在随机化前核实合格性。
  - 2) **受控治疗期**((第 2 次探访[第 1 天]至第 8 次探访[第 26 周]: 开放标记期，期间满足入选/排除标准的对象将接受活性研究药物(NB)和 CLI 或常规护理(无研究药物以及最小生活方式干预计划)。使用集中的交互式声音或网络响应系统(IVRS/IWRS)将对象随机分配至他们的治疗组中。
    - a) 从完全参与中断的任一组中的对象将不继续计划的研究方案，但将被指示在第 26、52 和 78 周返回研究地点以测量他们的体重。从完全参与中断的随机化至 NB 的对象还将中断研究药物，但是允许其继续参与 CLI 计划的剩余研究。
    - b) 在第 6 次探访(第 16 周)时，将对随机化至 NB 的对象进行相对于基线观察值的体重减轻和血压变化的评价。如果出现以下情况，NB 治疗的对象应从完全参与中断：
      - 他们没有减轻其基线体重的至少 5%，或者
      - 他们经历着持续的(即，在第 5 次探访[第 10 周]和第 6 次探访[16 周])血压(收缩压或舒张压)增加 $\geq 10$  mm Hg

[0101]

3) 不受控治疗期(第 8 次探访[第 26 周]至第 15 次探访[第 78 周]):  
开放标记治疗期。

- a) 初始随机化至 NB 并且仍然按指示服用 NB 的对象将继续其研究药物, 并且继续参与 CLI 计划。
- b) 初始随机化至常规护理的对象将在第 26 周换成 NB 联合 CLI。换成 NB 和 CLI 的对象将遵循与初始随机化至 NB 和 CLI 的相同的 NB 给药方案、CLI 课程以及体重减轻和血压变化的评价以继续治疗, 只不过他们是在研究的 26 周后进行。
- c) 从完全参与中断的对象将不继续计划的研究方案, 但将被指示在第 52 和 78 周(如果可以的话)返回研究地点以测量他们的体重。从完全参与中断的对象还将中断研究药物, 但是允许其继续参与 CLI 计划的剩余研究。

[0102]



研究群体

将最少 198 名并且最多 242 名有资格参与的超重或肥胖对象随机化至本研究中。

入选标准

对象必须满足所有以下入选标准才有资格参与本研究。

- 1. 女性或男性对象, 年龄 18-60 岁, 包括端点
- 2. 对于患有非并发的肥胖症的对象, 体质指数(BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  且  $\leq 45 \text{ kg/m}^2$ , 并且对于超重或肥胖并且患有血脂异常症和/或受控高血压的对象, BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  且  $\leq 45 \text{ kg/m}^2$

排除标准



[0103]

满足以下任何排除标准的对象将没有资格参与本研究。

1. 1 型或 2 型糖尿病诊断史
2. 筛选(第 1 次探访)前 6 个月内的心肌梗塞
3. 按照加拿大心血管学会分级方案(表 3)的 III 级或 IV 级心绞痛
4. 大血管皮质中风临床史, 包括缺血性中风和出血性中风(即, 暂时性缺血性发作不是排除标准)
5. 在筛选(第 1 次探访)或随机化(第 2 次探访)时血压 $\geq 145/95$  mm Hg
6. 筛选(第 1 次探访)前 4 周内开始或改变降脂试剂的剂量
7. 癫痫史(过去 20 年内)、颅脑外伤、贪食症、神经性厌食症或使对象易发生癫痫的其他病况
8. 筛选(第 1 次探访)前 3 个月内体重不稳定(即, 体重增加或减轻 $>3\%$ )
9. 筛选(第 1 次探访)前一个月内使用旨在减轻体重的处方药或非处方药, 或参与体重减轻计划
10. 计划的针对肥胖症的手术或装置干预(例如, 胃囊带术)
11. 当前的由估计的肾小球过滤速率(GFR) $<30$  mL/分钟/ $1.73\text{ m}^2$  确定的严重肾损害, 或有严重肾损害史
12. 筛选(第 1 次探访)时, 有肝衰竭临床史或者当前记录的天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT) $>$  正常值上限(ULN)的 3 倍
13. 筛选时(第 1 次探访), 空腹葡萄糖 $\geq 126$  mg/dL 或空腹甘油三酯 $\geq 400$  mg/dL
14. 当前已知的 HIV 或肝炎感染(对于曾经有过乙肝或丙肝感染的对象需要有检测不到病毒的证明文件)
15. 筛选时(第一次探访), 长期使用阿片类物质, 或阿片类物质筛选呈阳性
16. 筛选(第 1 次探访)前六个月内药物或酒精滥用或依赖, 或者尿药物筛选呈阳性
17. 在筛选(第 1 次探访)前 6 个月中定期使用烟草制品(平均每天至少一个制品), 包括吸入式烟草(例如香烟、雪茄、烟枪等)、咀嚼式烟草或鼻烟, 或者尼古丁替代制品
18. 躁狂史或当前被诊断为活动性精神病

[0104]

19. 基于研究人员的判断有自杀企图风险
20. 急性抑郁疾病, 包括新发的抑郁或症状的急性恶化(不包括长期治疗抑郁的稳定对象)
21. 当前在使用包含安非他酮或纳曲酮的制品, 或者具有纳曲酮或安非他酮超敏或不耐受史
22. 当前在使用抗痉挛剂、多巴胺激动剂、茶碱或口服皮质激素类, 或者在筛选(第 1 次探访)前 14 天内使用单胺氧化酶抑制剂
23. 筛选(第 1 次探访)前 30 天内使用任何试验药物、装置或方案
24. 怀孕或试图怀孕者、当前在母乳喂养女性, 或者有生育可能(包括一年内有过月经期的围绝经女性)并且不愿使用双屏障法实施避孕者(仅适用于女性的标准)
25. 具有在研究人员看来应当禁止参与本研究的任何临床显著的心电图、实验室、血液学、身体测试、药物史或尿分析发现
26. 不能或不愿进行常规的中等强度运动, 例如快步走
27. 不能接入宽带互联网或不能每天收发电子邮件(不接受模拟接入或拨号接入)
28. 在随机化(第 2 次探访)前不能完成电子邮件使用及 CLI 计划接入测试
29. 不能遵照所有要求的研究方法和方案, 不能说并且阅读英语, 或者不愿或不能签署知情同意书
30. 赞助者的雇员或直系亲属, 或者研究机构研究人员的成员, 或与在研究中随机化的另一个个体住在一处的

研究药物

- 研究药物(NB)将提供为片剂。每个片剂将包含 8 mg 纳曲酮 SR/90 mg 安非他酮 SR。如下表所示,对于初始随机化至 NB 的对象,在受控治疗期的头 4 周期间,以及对于初始随机化至常规护理组的对象,在不受控治疗期的头 4 周期间,将进行剂量递增。
- 给予途径:经口。可与食物一起或不与食物一起服用剂量。必须将片剂整个吞咽,并且不应对其进行切割或碾碎。

NB 给药方案	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周至研究结束
早上	1 NB 片剂	1 NB 片剂	2 NB 片剂	2 NB 片剂
晚上	--	1 NB 片剂	1 NB 片剂	2 NB 片剂
总纳曲酮/安非他酮日剂量 (mg)	8/90	16/180	24/270	32/360

在两个治疗组中的对象都将遵循相同的 NB 给药方案,但是在研究的不同点。随机化至 NB 的对象将在第 1 周开始 NB 治疗;随机化至常规护理的对象将在第 26 周开始 NB 治疗

研究方案

[0105]

参见研究方案计划表(附录 2)。

统计学分析

分析群体定义

- 随机的:** 被随机化至受控治疗期的对象。
- 意向治疗(ITT):** 接受至少一种研究药物剂量的随机化至 NB 和 CLI 的对象,以及接受其基线生活方式干预计划指导的随机化至常规护理的对象。
- 修改的 ITT(mITT):** 完成了第 2 周研究探访、进行了基线体重测量并且进行了至少一次基线后体重测量的来自 ITT 群体的对象。在第 2 周的研究探访时,随机化至 NB 和 CLI 组的对象必须仍然在服用研究药物。
- 第 26 周符合方案(PP):** 遵照方案完成了直至第 26 周的研究的来自 ITT 群体的对象。随机化至 NB 和 CLI 组的对象必须通过了第 16 周的体重减轻和血压变化评价以继续治疗,并且在第 26 周研究探访时仍然在服用研究药物。
- 第 52 周符合方案(PP):** 遵照方案完成了直至第 52 周(在第 52 周仍

然服用研究药物)的来自第 26 周 PP 群体的对象。从常规护理换成 NB 和 CLI 的对象必须通过了第 42 周的体重减轻和血压变化评价以继续治疗。

- **第 78 周符合方案(PP):** 遵照方案完成了直至第 78 周(在第 78 周仍然服用研究药物)的来自第 52 周 PP 群体的对象
- 主要效率和安全性分析群体分别是第 26 周 PP 和 ITT 群体。

#### 主要研究终点

- 从基线(第 1 天)至第 26 周的体重百分比变化。

#### 次要研究终点

- 第 26 周实现减轻基线体重的至少 5%、10%和 15%的对象的百分比
- 体重从基线至第 26 周的绝对变化
- 心血管风险因子从基线至第 26 周的变化, 包括:
  - o 腰围
  - o 空腹甘油三酯
  - o 空腹 LDL 胆固醇
  - o 空腹 HDL 胆固醇
- 生命特征从基线至第 26 周的变化, 包括:
  - o 收缩和舒张压
  - o 心率
- 葡萄糖代谢测量值从基线至第 26 周的变化, 包括:
  - o 空腹葡萄糖
  - o 空腹胰岛素
  - o HOMA-IR
- 来源于患者报道的结果的测量值从基线至第 26 周的变化, 包括:
  - o 进食行为(BES)
  - o 性功能(ASEX 级别)
  - o 体重相关的生活质量(IWQOL-Lite)

[0106]

### 其他的研究终点

- 体重、心血管风险因子、生命特征、葡萄糖代谢和患者报告的结果从基线至基线后探访的变化(第 26 周之前和之后, 如果适用的话)。
- 体重、心血管风险因子、生命特征和葡萄糖代谢从不受控治疗期(第 26 周)的基线至第 26 周探访后的变化(尤其是第 52 周和 78 周探访)。

### 样本大小

通过使用具有以下假设的双样本 t 检验估计具有在第 26 周检测到第 26 周 PP 群体的治疗组之间的显著差异( $\alpha=0.05$ )的 $\geq 90\%$ 的势所需的对象数来计算样本大小:

[0107]

- 效应量为 0.6 至 0.75, 其在 NB 3 期临床计划中所观察到的范围内
- 来自在随机化和第 26 周之间的完全参与的总体中断率: 对于 NB 和 CLI 为 60% (包括由于第 16 周评估导致的中断), 并且对于常规护理为 30%
- 1.75:1 的随机化, 以计算从第 26 周治疗组的完全参与中断的假定差异率
- 双侧  $\alpha = 0.05$

在这些假设下, 需要 198 至 242 个随机对象以检测预期包含第 26 周 PP 群体的约 80 至 120 名对象的组(每治疗组 39 至 60 名)间的显著差异。对效应量以及从完全参与中断率的假设基于来自 NB 3 期临床计划的数据以及与肥胖症的常规护理有关的科学出版物(参见 Wadden 等, “A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice,” N Engl J. Med. 2011, 365(21):1969-1979; Tsai 等, “A primary care intervention for weight loss: results of a randomized controlled pilot study,” Obesity, 2010, 18(8): 1614-1618), 其通过引用整体并入本文。

[0108]

附录2:实施例2的研究方案的计划表

[0109]

	筛选	受控的治疗期						
	第 1 次 探访 (筛选) <sup>1</sup>	第 2 次探 访 (第 1 天) (基线) <sup>1</sup>	第 3 次 探访 (第 2 周)	第 4 次 探访 (第 6 周)	第 5 次探 访 (第 10 周)	第 6 次探 访 (第 16 周) <sup>1</sup>	第 7 次探 访 (第 20 周)	第 8 次探 访 (第 26 周) <sup>1</sup>
知情同意书	X							
合格标准	X	X						
人数统计	X							
医疗史	X	X						
身高	X							
心电图、身体测试	X							
化学、血液学、尿检、药物筛选(尿)	X							
随机化		X						
体重、生命特征(BP、HR)	X	X	X	X	X	X	X	X
腰围		X				X		X
共用药物回顾	X	X	X	X	X	X	X	X
孕检(尿) <sup>2</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
脂质、葡萄糖、胰岛素 <sup>3</sup>	X (仅葡萄糖、TG)	X				X		X
患者报告的结果测量值(BES、ASEX、IWQOL-Lite)		X				X		X
询问 SAE			X	X	X	X	X	X
最小生活方式干预(仅常规护理)		X			X			
评估以继续治疗(仅 NB)						X		
回顾 CLI 参与(仅 NB)		X <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X <sup>5</sup>
研究药物分配/返回(仅 NB)		X <sup>6</sup>		X	X	X	X	X <sup>7</sup>
研究药物顺应性(仅 NB)			X	X	X	X	X	X
第 1 次探访(筛选)与第 2 次探访(第 1 天; 基线)之间的探访窗为多达 2 周。相对于第 2 次探访, 第 3 和 4 次探访的探访窗为±3 天; 第 5、6、7 和 8 次探访为±1 周。 <sup>1</sup> 对象应当在本次探访前过夜禁食(没有进食除水以外的食物或饮料)达至少 8 小时。在这些探访(除第 1 次探访)前 1 至 3 天, 对象应当接受来自研究机构工作人员的成员的电话, 以提醒他们在本次探访前禁食至少 8 小时。 <sup>2</sup> 仅有生育可能的女性(包括一年内有过月经期的围绝经女性)。 <sup>3</sup> 第 1 次探访时的葡萄糖和甘油三酯用于证实对象够格。第 2 次探访时的测量值用于获得基线值。 <sup>4</sup> 对象将注册 CLI 计划并在本次探访时接受指导。 <sup>5</sup> 换成 NB 和 CLI 的随机化至常规护理的对象将注册 CLI 计划并在本次探访时接受指导。								

[0110]

<sup>6</sup> 本次探访时仅分配。<sup>7</sup> 换成 NB 和 CLI 的随机化至常规护理的对象在本次探访时将被分配研究药物。

[0111]

	不受控的治疗期							完整参加探访的结束
	第 9 次探访 (第 32 周)	第 10 次探访 (第 36 周)	第 11 次探访 (第 42 周) <sup>1</sup>	第 12 次探访 (第 46 周)	第 13 次探访 (第 52 周) <sup>1</sup>	第 14 次探访 (第 65 周)	第 15 次探访 (第 78 周) <sup>1</sup>	
体重、生命特征(BP、HR)	X	X	X	X	X	X	X	X
腰围			X		X		X	X
共用药物回顾					X		X	X
孕检(尿) <sup>2</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
脂质、葡萄糖、胰岛素			X		X		X	
患者报告的结果测量值(BES、ASEX、IWQOL-Lite)								X <sup>3</sup>
询问 SAE	X	X	X	X	X	X	X	X
评估以继续治疗(常规护理→仅 NB)			X					
回顾 CLI 参与	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>4</sup>
研究药物分配/返回	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>5</sup>
研究药物顺应性	X	X	X	X	X	X	X	X
相对于第 2 次探访，第 9 次探访时的探访窗为±3 天；第 10、11、12 和 13 次时为±1 周；相对于第 2 次探访，第 14 和 15 次探访相为±2 周。 <sup>1</sup> 对象应当在本次探访前过夜禁食(没有进食除水以外的食物或饮料)达至少 8 小时。在这些探访前 1 至 3 天，对象应当接受来自研究机构工作人员的成员的电话，以提醒他们在本次探访前禁食至少 8 小时。 <sup>2</sup> 仅有生育可能的女性(包括一年内有过月经期的围绝经女性)。 <sup>3</sup> 在完整参与探访的结束发生于受控治疗期时完成。 <sup>4</sup> 本次探访时仅 NB。 <sup>5</sup> 本次探访时仅返回。								

[0112] 表3:加拿大心血管学会针对心绞痛的分级方案

[0113]

级别	描述
I 级	普通体力活动不引起心绞痛，例如步行和爬楼梯。工作或娱乐时紧张或者快速或长时间的活动引起心绞痛。
II 级	轻微限制普通活动。快速步行或爬楼梯、向上爬坡、饭后步行或爬楼梯，或在寒冷中，或在风中，或在情绪压力下，或仅在醒后数小时内。在正常节奏和正常条件下，水平步行多于两个街区和攀爬多于一阶普通楼梯。
III 级	显著限制普通体力活动。在正常条件和正常节奏下水平步行一个或两个街区和攀爬一段楼梯。
IV 级	不能进行任何体力活动而不产生不适，在休息时可存在心绞痛综合症。
Campeau, 1976. 可在加拿大心血管学会网站 <a href="http://www.ccs.ca">www.ccs.ca</a> 上获取	

[0114] 表4:纽约心脏协会:心力衰竭阶段



[0115]

等级	患者症状
I 级(轻度)	没有体力活动限制。普通体力活动不引起过度疲劳、心悸或呼吸困难(呼吸短促)
II 级(轻度)	轻微体力活动限制。休息时舒服，但是普通体力活动导致疲劳、心悸或呼吸困难。
III 级(中度)	显著限制体力活动。休息时舒服，但是少量普通体力活动导致疲劳、心悸或呼吸困难。
IV 级(重度)	不能进行任何体力活动而不产生不适。休息时具有心机能不全综合症。如果进行任何体力活动，则不适感增加。
可在美国心力衰竭学会网站 <a href="http://www.abouthf.org">www.abouthf.org</a> 上获取	