

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5577101号  
(P5577101)

(45) 発行日 平成26年8月20日 (2014. 8. 20)

(24) 登録日 平成26年7月11日 (2014. 7. 11)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K 31/485	(2006. 01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 K 9/08	(2006. 01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 P 25/04	(2006. 01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 43/00	(2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

請求項の数 7 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2009-551253 (P2009-551253)	(73) 特許権者	512247614
(86) (22) 出願日	平成20年2月15日 (2008. 2. 15)		アールビー ファーマシューティカルズ
(65) 公表番号	特表2010-520183 (P2010-520183A)		リミテッド
(43) 公表日	平成22年6月10日 (2010. 6. 10)		イギリス エスエル1 3ユーエイチ ス
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/000521		ラウ バス ロード 103-105
(87) 国際公開番号	W02008/104735	(74) 代理人	100092093
(87) 国際公開日	平成20年9月4日 (2008. 9. 4)		弁理士 辻居 幸一
審査請求日	平成23年2月14日 (2011. 2. 14)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	0703966.2		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成19年3月1日 (2007. 3. 1)	(74) 代理人	100084663
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		(74) 代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プブレノルフィンとナルトレキソンを含む改良医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非経口単位剤形又は粘膜若しくは真皮を経由した送達に適した単位剤形の鎮痛組成物であって、プブレノルフィンとナルトレキソンとを100:1~5000:1の質量比で含み、かつ前記単位剤形におけるプブレノルフィンの量が、 $10\mu\text{g} \sim 1\text{mg}$ であることを特徴とする組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、プブレノルフィンとナルトレキソンとを140:1~500:1の質量比で含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、プブレノルフィンとナルトレキソンとを150:1~180:1の質量比で含有する、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

痛みを治療するための薬物の製造におけるプブレノルフィン及びナルトレキシソンの使用であって、プブレノルフィンとナルトレキソンとを100:1~5000:1の質量比で使用し、かつ前記薬物に1単位用量あたり $10\mu\text{g} \sim 1\text{mg}$ のプブレノルフィンを含ませることを特徴とする前記使用。

【請求項 5】

プブレノルフィンとナルトレキソンとを140:1~500:1の質量比で使用する、請求項 4 に記載の使用。

## 【請求項 6】

ブプレノルフィンとナルトレキソンとを 150 : 1 ~ 180 : 1 の質量比で使用する、請求項 4 又は 5 に記載の使用。

## 【請求項 7】

ブプレノルフィンが、24 時間あたり体重 1 kg につき 0.25 ~ 640 μg の範囲で投与されるように用いられる、請求項 4 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ナルトレキソン (naltraxone) と組み合わせてブプレノルフィン (buprenorphine) を含有する医薬組成物並びにこのような組成物の製造及び、鎮痛剤としての、診療におけるブプレノルフィン及びナルトレキシソンの使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

オピオイドは中等度から激しい痛みの処置に特に効果的だが、不快で危険性のある有害作用により、その使用は限られている。このような有害作用には、鎮静、呼吸抑制、悪心及び胃腸障害が含まれる。このため、有害作用を最小限に抑えるための努力がなされている。

## 【0003】

多くのオピオイドがあり、一部のオピオイドは他のものより大きな有害作用をもたらす。従って、鎮痛組成物に用いるオピオイドを慎重に選択するだけで、有害作用の発生と重症度が軽減される場合がある。特に適したオピオイドの 1 つがブプレノルフィンであり、大きな身体的依存をもたらすことなく、アゴニスト (モルヒネ様) 及びアンタゴニスト特性の両方を有することが判明している。

## 【0004】

ブプレノルフィン (N - シクロプロピルメチル - 7 [アルファ] - [1 - (S) - ヒドロキシ - 1, 2, 2 - トリメチルプロピル] 6, 14 - エンドエタノ - 6, 7, 8, 14 - テトラヒドロノルオリパピンの国際一般名称) は、他のアヘン系鎮痛剤に見られる精神異常発現作用のない、強力なアヘン系部分アゴニスト鎮痛剤である。しかしながら、ブプレノルフィンは、患者によっては、アヘン系アゴニストに典型的な悪心、嘔吐、便秘、(その部分アゴニスト特性の直接的な結果としての呼吸抑制作用には上限があるものの) 呼吸抑制等の副作用をもたらす。

## 【0005】

オピオイドによる治療とその他の薬剤とを組み合わせることにより、有害作用の発生と重症度を最小限に抑えながらオピオイドの鎮痛効果を強化する試みもなされている。

## 【0006】

1 つのアプローチが、オピオイドによる治療に非オピオイド系鎮痛剤を加えることである。抗侵害受容を達成するのに低レベルのオピオイドしか必要としないため、有害作用が軽減されるというのがその論拠である。

## 【0007】

別のアプローチは、オピオイド系アゴニストと低用量のオピオイド系アンタゴニストとを同時投与することである。このようなアンタゴニストの 1 つがナルトレキソン (1 - N - シクロプロピルメチル - 14 - ヒドロキシノルジヒドロモルヒノンの国際一般名称) であり、純粋なアヘン系アンタゴニストである。自己投与されたアヘンの作用を阻害して薬剤への渴望を断ち切らせるために、ナルトレキソンをアヘン中毒者用の中毒治療用薬として経口投与 (50 mg / 日) することも知られている。

## 【0008】

英国特許出願公開第 2167663A 号明細書 (GB2167663A) においては、有効用量のブプレノルフィンと、非経口投与により麻薬中毒者への嫌悪刺激となるには十

分だがブプレノルフィンの鎮痛作用を損なうには不十分な量のナルトレキソンとを含む非経口又は舌下形態の鎮痛組成物が開示されている。非経口剤形では、ブプレノルフィンとナルトレキソンとを質量比12:1~3:1内で含有し得、舌下剤形では、ブプレノルフィンとナルトレキソンとを比4:1~1:1内で含有し得る。英国特許出願公開第2167663A号明細書(GB-A-2167663A)において、試験はラットで行われた。

【0009】

欧州特許出願公開第1242087A号明細書(EP1242087A)においては、非経口及び舌下剤形のブプレノルフィンを低用量のナルトレキソンで増強及び強化することが開示されている。ラットでの試験に基づき、ブプレノルフィン対ナルトレキシンの適切な質量比12.5:1~22.5:1、好ましくは15:1~20:1が記載されている。

10

【0010】

現在、ヒトでの研究が行われており、オピオイド系アゴニストとしてのブプレノルフィンとオピオイド系アンタゴニストとしてのナルトレキソンとを組み合わせ使用について新しい発見がなされている。これらの新しい発見により、ヒトにおいて効果的な痛覚脱失をもたらす治療用量についての我々の理解が深まる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】英国特許出願公開第2167663A号明細書

【特許文献2】欧州特許出願公開第1242087A号明細書

【発明の概要】

【0012】

本発明の第1の態様により、非経口単位剤形(unit dosage form)又は粘膜若しくは真皮を経由した送達に適した単位剤形の鎮痛組成物が提供され、本組成物は、ブプレノルフィンと、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルトレキシンの質量比が100:1~5000:1の範囲となるような量のナルトレキソンとを含む。

20

【0013】

ブプレノルフィンの鎮痛作用は、比較的低レベルのナルトレキソンによって増強されると考えられている。

30

【0014】

本願で使用のブプレノルフィン、ナルトレキソンという用語は、エステル、塩基、塩(例えば酸付加塩)等の単純な関連医薬化合物にも及ぶことを意図したものであると理解されたい。特に好ましい塩は、塩酸塩である。しかしながら、本願に記載の比及び質量はブプレノルフィン及びナルトレキソンそれ自体についてのものであり、塩、塩基又はエステルではない。

【0015】

非経口(parenteral)という用語は、消化管経路以外の全ての経路による組成物の投与を網羅することを意図したものである。

40

【0016】

粘膜(mucosa)又は「粘膜の」(mucosal)という用語は全ての粘膜を網羅することを意図したものであり、口腔粘膜、直腸粘膜、膣粘膜、鼻粘膜を含む。「真皮の」(dermal)という用語は、粘膜ではない皮膚を意味する。

【0017】

投与には数分かかる場合がある。好ましくは、少なくとも1分、好ましくは少なくとも2分、好ましくは少なくとも3分かかる。好ましくは、最高10分、好ましくは最高7分、好ましくは最高5分かかる。

【0018】

50

経皮又は経粘膜投与のための単位剤形は、例えば、錠剤、フィルム、噴霧剤、パッチ、擦り込み組成物 (rub-in composition) 又は薬用ドロップ (lozenge) である。第2の態様で詳しく説明するが、投与は、ブプレノルフィンとナルトレキソンとを含む薬物を好ましくはこのような形態で送達することを含み得る。

【0019】

経皮投与は、真皮を介した全ての投与様式を網羅し得る。経粘膜投与は、粘膜を介した全ての投与様式を網羅し得、投与部位には、例えば、腔粘膜及び直腸粘膜、好ましくは口腔・鼻腔粘膜、例えば、鼻、咽喉、頬、舌下部位が含まれる。経鼻及び舌下投与が特に好ましい。

【0020】

好ましくは、規定のブプレノルフィン対ナルトレキソン比は、投与から60分以内に達成される。ここで投与から60分以内とは、投与が完了してから60分以内、つまり、好ましくは、投与が完了してから60分以内のある時点で、血漿中で規定の薬剤比が達成されることを意味している。

【0021】

好ましい組成物は、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルトレキソンの質量比が少なくともX:1 (X対1。Xは120、好ましくは140、好ましくは160) となるようにブプレノルフィンとナルトレキソンとを含む。

【0022】

好ましい組成物は、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルトレキソンの質量比がY:1 (Y対1。Yは1000、好ましくは500、好ましくは180) 以下となるようにブプレノルフィンとナルトレキソンとを含む。

【0023】

組成物は非経口単位剤形を構成し得、非経口組成物中のブプレノルフィン対ナルトレキソン比は、適用時に患者の血漿中にもたらされる比と実質的に同じであってよい。このため、非経口剤形は、血漿中の質量比に関して上記した質量比のいずれでもってブプレノルフィンとナルトレキソンとを含んでいてもよい。

【0024】

ヒトにおいては、欧州特許第1242087B号明細書 (EP1242087B) に記載されるように、増強することなく十分な痛みの緩和を得るには、適切には、体重1kgあたり約40µgの用量のブプレノルフィンが必要とされる。このため、50~80kgの一般的な体重の場合、ブプレノルフィンの用量は、1日あたりブプレノルフィン2mg~3.2mgとなる。この用量を、便利よく4単位用量として投与する。

【0025】

本発明の組成物において有効とするのに必要とされるブプレノルフィンの量は、ナルトレキシソンの増強効果なくして有効とするのに必要とされる量よりも少ない。

【0026】

重要なことには、同用量のブプレノルフィンをナルトレキシソンの増強効果がある場合とない場合とで比較した場合、前者の組成物 (すなわち、ナルトレキシソンも含有する) によって得られる痛覚脱失の強度及び時間は著しく上昇する。従って、ナルトレキシソンと組み合わせた場合、より少ないブプレノルフィン用量で同じ鎮痛作用を達成することができる。治療域内又は治療域全体で、より高い鎮痛効果を達成することができる及び/又はより低濃度のブプレノルフィンを用いることができると言える。

【0027】

適切には、本発明の組成物 (ナルトレキシソンを含有する) の単位用量は、ナルトレキシソンなくしてある単位用量のブプレノルフィンで同じように痛みを緩和するのに必要とされるより少ない量のブプレノルフィンを含有する。

【0028】

適切には、本発明の組成物は、1単位用量あたり少なくとも10µg、好ましくは少なくとも15µg、好ましくは少なくとも20µg、好ましくは少なくとも30µg、最も

10

20

30

40

50

好ましくは少なくとも40  $\mu\text{g}$ のブプレノルフィンを含む。これらの値は、低用量で痛覚脱失を達成するにあたっての本発明の利点を反映している。

【0029】

適切には、本発明の組成物が含有するブプレノルフィンの量はいずれであってもよく、最高で通常の診療の上限量である。適切には、本発明の組成物は、1単位用量あたりブプレノルフィンを最高32 mg、好ましくは最高16 mg、好ましくは8 mg、好ましくは最高4 mg、好ましくは最高2 mg、好ましくは最高1 mg、好ましくは最高600  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高400  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高200  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高160  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高100  $\mu\text{g}$ 含有し得る。

【0030】

適切には、本発明においては、患者に、24時間あたり(体重)1 kgにつきブプレノルフィンを少なくとも0.25  $\mu\text{g}$ 投与する。好ましくは、投与量は少なくとも0.5  $\mu\text{g}$ 、好ましくは少なくとも1  $\mu\text{g}$ 、好ましくは少なくとも1.5  $\mu\text{g}$ 、最も好ましくは少なくとも2  $\mu\text{g}$ である。

【0031】

適切には、本発明においては、患者に、24時間あたり1 kgにつきブプレノルフィンを最高640  $\mu\text{g}$ 投与する。好ましくは、投与量は最高320  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高160  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高80  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高40  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高20  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高16  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高12  $\mu\text{g}$ である。最も好ましくは、投与量は8  $\mu\text{g}$ 以下である。

【0032】

適切には、本発明の組成物の使用により、痛みの緩和を目的として患者に投与されるブプレノルフィンの量は、24時間あたり少なくとも40  $\mu\text{g}$ 、好ましくは少なくとも60  $\mu\text{g}$ 、好ましくは少なくとも80  $\mu\text{g}$ 、好ましくは少なくとも120  $\mu\text{g}$ 、最も好ましくは少なくとも160  $\mu\text{g}$ である。

【0033】

適切には、本発明の組成物の使用により、痛みの緩和を目的として患者に投与されるブプレノルフィンの量は、最高32 mg、好ましくは最高16 mg、好ましくは最高8 mg、好ましくは最高4 mg、好ましくは最高2 mg、好ましくは最高1 mg、好ましくは最高800  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高600  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高400  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高200  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高160  $\mu\text{g}$ 、好ましくは最高100  $\mu\text{g}$ である。

【0034】

適切には、ナルトレキソンを含有する組成物は、1単位用量あたりナルトレキソンを0.01~4  $\mu\text{g}$ 、好ましくは0.05~1.2  $\mu\text{g}$ 、最も好ましくは0.1~0.6  $\mu\text{g}$ 含む。

【0035】

適切には、患者に投与されるナルトレキシソンの量は、24時間あたり体重1 kgにつき0.001~0.2  $\mu\text{g}$ である。好ましくは、投与量は、24時間あたり体重1 kgにつき少なくとも0.002  $\mu\text{g}$ 、好ましくは少なくとも0.004  $\mu\text{g}$ である。好ましくは、投与量は、24時間あたり体重1 gにつき0.1  $\mu\text{g}$ 以下、好ましくは0.05  $\mu\text{g}$ 以下、好ましくは0.03  $\mu\text{g}$ 以下、好ましくは0.015  $\mu\text{g}$ 以下、最も好ましくは0.007  $\mu\text{g}$ 以下である。

【0036】

適切には、患者に投与されるナルトレキシソンの量は、24時間あたり0.1  $\mu\text{g}$ ~12  $\mu\text{g}$ 、好ましくは0.2~5  $\mu\text{g}$ 、好ましくは0.35~2.4  $\mu\text{g}$ 、最も好ましくは0.5~1.5  $\mu\text{g}$ の範囲である。

【0037】

患者に投与し得る化合物の量についての上記記載は、成人患者についてのものである。

【0038】

投与されるブプレノルフィン及びナルトレキシソンの絶対量がどうであれ、ブプレノルフ

10

20

30

40

50

イン対ナルトキシソンの比について本願に記載の定義は満たされなくてはならない。

【0039】

組成物を単位剤形として、すなわち適当な量のブプレノルフィンとナルトレキソンとを薬学的に許容可能な希釈剤及び/又は担体と共に含有する物理的に別個の単位として処方することが好ましい。非経口投与の場合のこのような単位剤形は、適切には、アンプルである。粘膜を経由する送達の場合は、例えば、舌下錠、フィルム又は薬用ドロップの形態である。

【0040】

本発明の組成物は、緩衝系、例えば、クエン酸及びクエン酸ナトリウム等の有機酸及びその塩を含んでいてよい。

10

【0041】

舌下剤形の形態の組成物は、適切には、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ショ糖又はこれらの混合物等の材料から選択される可溶性賦形剤を含有する。組成物は、適切には、でんぷん、ポビドン (povidone) 又はヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑剤等の材料から選択される造粒剤及び崩壊剤も含有する。

【0042】

非経口投与を意図した組成物は、滅菌水中のブプレノルフィンとナルトキシソンの等張液を含み得る。ブドウ糖の使用により溶液を等張性とし、オートクレーブ処理又は薄膜フィルタを介した濾過により滅菌するのが簡便である。組成物は、筋肉内投与、皮内投与、腹腔内投与、静脈内投与、動脈内投与、皮下投与又は硬膜外投与し得る。

20

【0043】

上記で詳細に説明したように、非経口で投与する又は粘膜経由で送達 (舌下投与等) するための組成物は、当業者に周知の製造技法により調製し得る。

【0044】

本発明の第2の態様により患者の痛みを治療するための方法が提供され、本方法は、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルトレキソンの質量比が、100 : 1 ~ 5000 : 1の範囲となるように、ブプレノルフィンとナルトレキソンとを患者に非経口又は経皮又は経粘膜投与することを含む。

【0045】

患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルトレキソンの好ましい比は、第1の態様に関して上記で規定したとおりである。

30

【0046】

適切には、本方法は、粘膜を経由した送達を含む。本方法は、舌下単位剤形で送達することを含み得る。

【0047】

適切には、本方法は、ブプレノルフィンと、このブプレノルフィンの鎮痛作用を増強すること、特にブプレノルフィンの鎮痛作用とナルトレキソンの乱用防止作用とのバランスを最適化することを目的としたある量のナルトレキソンとを投与することを含む。このバランスが非常に重要である理由は以下の通りである。本発明の薬物は、その意図したところの機能を果たせる強力な鎮痛剤でなくてはならない。同時に、今日では、中毒者にオピオイド系薬物の乱用を思いとどまらせることが至極重要である。本発明は、これらの観点において極めて効果的であると考えられる。

40

【0048】

本方法においては、ブプレノルフィンとナルトレキソンとを別々に投与することを除外しない。しかしながら、適切には、本方法は、ブプレノルフィンとナルトレキソンとを含む組成物をヒトに投与することを含む。適切には、本方法は、第1の態様による組成物を用いる。第1の態様に関連した上記の定義は第2の態様にもあてはまるが、第2の態様においては、ブプレノルフィンとナルトレキソンとを原則的に別々に投与し得ることに留意されたい。

50

## 【 0 0 4 9 】

適切には、本方法は、ヒト又は動物に、体重 1 k g につき 1 日あたり 0 . 2 5 μ g ~ 2 0 μ g のブプレノルフィンを投与することを含む。

## 【 0 0 5 0 】

本方法は、単独での投与では抗侵害受容を最小限にしかもたらさない又は全くもたらさない用量のブプレノルフィンを投与することを含み得る。本方法は、本発明の第 1 の態様に関連して上記したような量のブプレノルフィンとナルトレキソンとをヒトに投与することを含み得る。

## 【 0 0 5 1 】

本方法は、第 1 の態様に関連して記載したようないずれの特徴も含み得る。

10

## 【 0 0 5 2 】

本発明の第 3 の態様では痛みを治療するための薬物の製造におけるブプレノルフィン及びナルトレキシソンの使用が提供され、ブプレノルフィン対ナルトレキシソンの質量比 1 0 0 : 1 ~ 5 0 0 0 : 1 の範囲で薬物が患者に送達されるような又は患者の血漿に到達するような量でブプレノルフィンとナルトレキソンとを使用する。

## 【 0 0 5 3 】

適切には、この態様は、痛みを治療するための薬物の製造におけるブプレノルフィン及びナルトレキシソンの使用を含み、ブプレノルフィンはその鎮痛効果を目的として使用されるが、その量は、ナルトレキソン不在下における、ある患者のある痛みに対しての所定の鎮痛効果に必要とされるものより低レベルである。このため、ナルトレキソンがブプレノルフィンの鎮痛効果を増強する。更に、これによってこの薬物は、薬物中毒者にとってあまり魅力的ではなくなる。

20

## 【 0 0 5 4 】

第 3 の態様による薬物の製造におけるブプレノルフィン及びナルトレキシソンの使用は、第 1 又は第 2 の態様に関連して記載したようないずれの特徴も含み得る。

## 【 0 0 5 5 】

適切には、薬物の製造におけるブプレノルフィン及びナルトレキシソンの使用は、第 1 の態様による組成物を含む薬物の製造を含む。しかしながら、ブプレノルフィンとナルトレキソンとをそれぞれ含有する、2 種類の投与単位を有する薬物の製造におけるブプレノルフィン及びナルトレキシソンの使用は除外されない。

30

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 5 6 】

次に、本発明を添付の図面を参照しながら実施例により説明する。

【 図 1 】ブプレノルフィン及びナルトレキソンと組み合わせたブプレノルフィンの疼痛耐性を示すグラフである。

【 図 2 】ブプレノルフィン及びナルトレキソンと組み合わせたブプレノルフィンの疼痛耐性を示すグラフである。

【 図 3 】比較グラフである。

【 図 4 】比較グラフである。

## 【 発明を実施するための形態 】

40

## 【 0 0 5 7 】

方法

侵害受容試験

コールドプレッサー ( c o l d p r e s s o r ) 試験を用いて、ブプレノルフィン、ブプレノルフィンとナルトレキソンとの組み合わせの抗侵害受容を評価した。化合物の形態は、H C l 塩としてのブプレノルフィン及び H C l 塩としてのナルトレキソンであった。C P 試験では、2 つのプラスチック製の円筒容器を用い、一方を温水で満たし、もう一方を水と砕いた氷とを組み合わせたもので満たして“雪解け状態 ( s l u s h y ) ”の堅さにした。被験者は、利き手ではないほうの前腕と手を温水にちょうど 2 分間浸した。1 分 4 5 秒の時点で、浸した腕に装着した血圧測定器のカフを、拡張期血圧から 2 0 m m

50

Hg下の圧力にまで膨らませた。血圧測定器のカフにより、低温に対する反応を調べるにあたって、血流の役割が最小限に抑えられた。ちょうど2分の時点で、前腕を温水から冷水浴に移動させた。全手順を通して被験者の両眼を覆うことにより、被験者が注意散漫となったり時間の見当をつけてしまうことを最小限に抑えた。前腕を冷水に浸した際、被験者には、最初に痛みを感じた時点で知らせるようにと依頼し（痛覚閾値、CPTHR）、次に、痛みにそれ以上耐えられなくなるまで腕を浸したままにするよう依頼した（疼痛耐性、CPTOL）。疼痛閾値及び耐容時間を、冷水に浸してから秒単位で記録した。被験者には非通知の180秒のカットオフ時間で冷水浴を打ち切った。180秒を越えると、しびれ感から疼痛耐性がもはや正確には評価できないからである。疼痛耐性（CPTOL）は、現在の調査において報告される疼痛応答パラメータである。

10

**【0058】**

本発明における試験に関し、侵害受容試験は、最小限の背景雑音及び可聴音声並びに針の音がする時計のない同じ環境で行われた。周囲室温及び照明は一貫して同じであった。実験者が、被験者の試験においての反応について議論すること又は平均的な疼痛耐容時間若しくは以前の結果に関する質問に答えることは決してなかった。

**【0059】**

## スクリーニング

試験前、被験者は、既往症及び薬物乱用等の要因に基づいた選択基準及び除外基準に従ってスクリーニングされた。

**【0060】**

## 試験手順

スクリーニングされた適切な被験者を、以下の手順に従って試験した。試験当日、到着時に被験者は尿サンプルを提出し、尿サンプルを乱用薬物（オピオイド、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、交感神経刺激アミン）について試験し、女性被験者については妊娠について試験した。22ゲージの留置静脈カテーテルを各腕で最も利用しやすい前腕静脈に挿入した（利き手ではない腕のCP試験における浸漬水位より上）。雄型のルアーロックアダプタインジェクションサイトを、各カテーテルに取り付けた。1つのカテーテルは試験日を通じて血液の採取に使用し、もう一方は注入に用いた。次に参加者をモニタに接続し、モニタを、試験セッションの間、生理学的パラメータを連続的に監視するように設定した。

30

**【0061】**

各試験日に、被験者に生理食塩水を30分間、非盲検で静脈に注入し、次に30分間の薬剤（又はプラセボ）の注入を1回以上行った。最初の生理食塩水の注入には2つの目的があった。注入工程それ自体への反応として痛み又は生理学的パラメータに変化が起こるかどうかを確認すること及びカテーテルによる静脈へのアクセスに障害がなく、注入ポンプが正しく作動することを確認することである。

**【0062】**

注入は、シリンジポンプを用いて行われた。薬剤及び生理食塩水を30mlのBD Plastipakシリンジに準備した。注入は、30分間にわたって1時間あたり20mlの速度で行われた。各シリンジを最低容量延長セット（150cmのチューブ、雌型ルアーロック、雄型ルアーロック、0.5ml/30cm）に取り付けた。雄型ルアーロックをレバーロック式のカニューレに取り付けた。延長セットに薬剤/生理食塩水を通し、インジェクションサイトに挿入した。ブプレノルフィン対アンタゴニスト比の研究において、BUP（ブプレノルフィン）及びアンタゴニストは同時に投与した。2種類の薬剤の（1本のカニューレでの）同時注入においては、インジェクションサイトを2つ備えたY型カテーテル延長セットをカテーテルに取り付け、レバーロック式カニューレ（各シリンジに最低容量延長セットを介して接続）を各インジェクションサイトに挿入した。試験セッションは、各試験日に何度も行われた。各試験セッションは、記載した順序どおりの以下の測定から成る。すなわち、悪心及び鎮静状態を記録し、血液サンプルを採取し、生理学的パラメータ（脈拍、酸素飽和度、血圧）を記録し、侵害受容試験（上記にて詳細を記

40

50

したように)を完了させ、呼吸(CPの温水浴中に丸1分間にわたって数えた1分あたりの呼吸数)を記録した。

【0063】

試験セッションを各試験日を通して設定した間隔で行った。設定した間隔とは以下のとおりである。1. 注入開始前。2. 30分間の生理食塩水注入開始から20分後。3. 30分間の薬剤注入開始から20分後、及び(最後)の薬剤注入の終了後、1時間ごと。これはウォッシュアウト(washout)時間と称される。30分間の各注入を開始してから20分後に試験セッションを実行する目的は、次の注入を開始する前に試験を完了させる時間をとるためであった。

【0064】

結果の比較

ベースライン値が条件によって異なっていたことから、CPTOLデータをベースラインからの%変化として表すことによって、異なる薬剤組み合わせの効果を比較した。各条件における各時点での各参加者の応答を、以下に挙げる方程式に従って、ベースラインとなる応答からの%変化として表した。データを、各条件についての各薬剤投与後試験セッションにおける値の平均(±SEM)として表す。

(薬剤投与後潜時(post-drug latency) - ベースライン潜時(baseline latency) / ベースライン潜時) × 100

これにより、CPTOLの%変化についての値が得られる。

【実施例】

【0065】

実施例1

21~33歳(平均±SEM、26.0±5.3歳)の4人の健康な白人の参加者(男性2人、女性2人)が研究に参加した。平均体重は74kg(±13.3、範囲57~89kg)であり、スクリーニング時の平均CPTOLは30.7秒(±6.9秒、範囲25~39秒)であった。年齢(p=0.782)又はスクリーニング時のCPTOL(p=0.792)において男女間で大きな違いはなかった。

【0066】

被験者に、静脈内注入により、ブプレノルフィンとナルトレキソンとを100:1の比で投与した。ブプレノルフィンは体重1kgあたり0.5µgの用量で投与された。4時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。CPTOLの結果を図1に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

【0067】

実施例2(比較)

比較例として、実施例1と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンと生理食塩水とを(以下、「BUPのみ」と記載する)を投与した。体重1kgあたり0.5µgの用量でブプレノルフィンを再度投与し、4時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。CPTOLの結果を図1に示す。

【0068】

実施例3

実施例1と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンとナルトキソンとを133:1の比で投与した。ブプレノルフィンは体重1kgあたり0.5µgの用量で投与された。4時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。CPTOLの結果を図1に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

【0069】

実施例4

実施例1と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンとナルトキソンとを166:1の比で投与した。ブプレノルフィンは体重1kgあたり0.5µgの用量で投与された。4時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。CPTOLの結果を図1に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 0 】

## 実施例 5

実施例 1 と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンとナルトキソンとを 2 0 0 : 1 の比で投与した。ブプレノルフィンは体重 1 k g あたり 0 . 5  $\mu$  g の用量で投与された。4 時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。C P T O L の結果を図 1 に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

## 【 0 0 7 1 】

## 実施例 6

4 人の健康な白人の志願者（男性 2 人、女性 2 人）が研究に参加した。参加者の平均年齢は 2 3 . 3 歳（1 . 8 9、範囲 1 8 ~ 2 7）であり、スクリーニング時の C P T O L は 2 7 ~ 3 7 秒（3 2 . 3  $\pm$  2 . 5 秒）であった。平均体重は 7 6 . 0 k g（ $\pm$  1 0 . 7、範囲 5 9 ~ 1 0 7 k g）であった。年齢（ $p = 0 . 3 1 2$ ）において男女の被験者間で大きな違いはなかったが、スクリーニング時の C P T O L は、男性（2 7 秒及び 2 9 秒）（ $p = 0 . 0 3 7$ ）と比較すると女性（3 6 秒及び 3 7 秒）のほうが高かった。

## 【 0 0 7 2 】

被験者に、静脈内注入によりブプレノルフィンとナルトキソンとを 2 0 0 : 1 の比で投与した。ブプレノルフィンは体重 1 k g あたり 0 . 5  $\mu$  g の用量で投与された。4 時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。C P T O L の結果を図 2 に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

## 【 0 0 7 3 】

## 実施例 7（比較）

比較例として、実施例 6 と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンと生理食塩水とを（以下、「B U P のみ」と記載する）を投与した。体重 1 k g あたり 0 . 5  $\mu$  g の用量でブプレノルフィンを再度投与し、4 時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。C P T O L の結果を図 2 に示す。

## 【 0 0 7 4 】

## 実施例 8

実施例 6 と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンとナルトキソンとを 5 0 0 : 1 の比で投与した。ブプレノルフィンは体重 1 k g あたり 0 . 5  $\mu$  g の用量で投与された。4 時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。C P T O L の結果を図 2 に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

## 【 0 0 7 5 】

## 実施例 9

実施例 6 と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンとナルトキソンとを 1 0 0 0 : 1 の比で投与した。ブプレノルフィンは体重 1 k g あたり 0 . 5  $\mu$  g の用量で投与された。4 時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。C P T O L の結果を図 2 に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

## 【 0 0 7 6 】

## 実施例 1 0

実施例 6 と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンとナルトキソンとを 5 0 0 0 : 1 の比で投与した。ブプレノルフィンは体重 1 k g あたり 0 . 5  $\mu$  g の用量で投与された。4 時間にわたってウォッシュアウトの監視を行った。C P T O L の結果を図 2 に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

## 【 0 0 7 7 】

## 実施例 1 ~ 1 0 の比較

C P T O L のベースラインからの % 変化を、実施例 2、4、5 について計算し、結果を図 3 に示す。ブプレノルフィン単独と比較するとブプレノルフィンとナルトキソンとの組み合わせのほうが有益であることが見てとれる。

## 【 0 0 7 8 】

C P T O L のベースラインからの % 変化を、実施例 7、9 について計算し、結果を図 4

10

20

30

40

50

に示す。ブプレノルフィン単独と比較するとブプレノルフィンとナルトレキソンとの組み合わせのほうが、特に早い段階で際立って有益であることが見てとれる。

【0079】

実施例11（ブプレノルフィン/ナルトレキソン非経口組成物）  
以下の組成：

	mg / ml
HC1塩としてのブプレノルフィン	0.1
HC1塩としてのナルトレキソン	0.0006
無水ブドウ糖	50.0
塩酸	pH4.0まで
注射用水	1.0mlまで

を有する非経口調合物を、ブドウ糖、塩酸ブプレノルフィン、塩酸ナルトレキソンをこの順番で約95バッチ容量%の注射用水に攪拌しながら溶解させることにより調製した。溶液の酸性度を、0.1Mの塩酸の添加によりpH4.0に調節し、溶液を注射用水により所定の体積にまで調節した。溶液を薄膜フィルタを通して濾過し、2mlの溶液を含有する、殺菌した2mlのガラスアンプルに移した。アンプルを密封し、製品をオートクレーブ処理により殺菌した。

【図1】

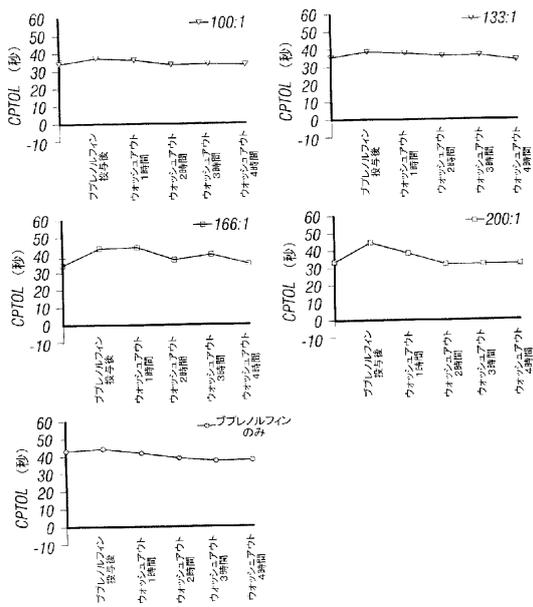


FIG. 1

【図2】

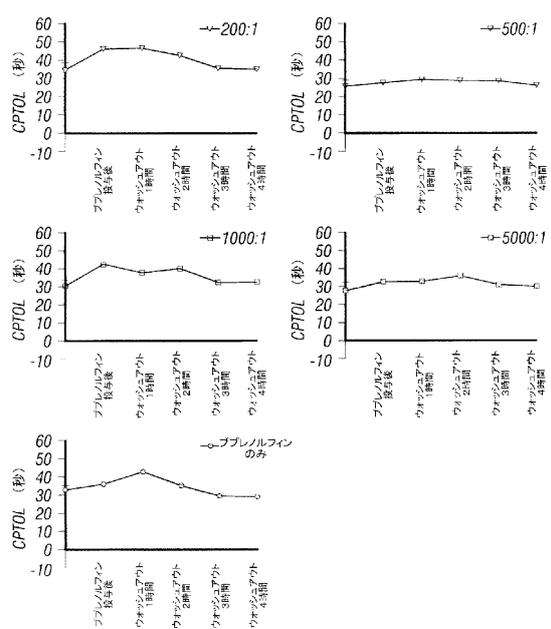
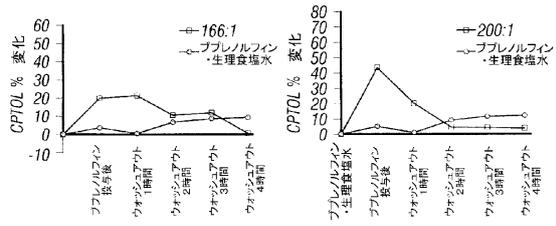


FIG. 2

【 図 3 】

FIG. 3



【 図 4 】

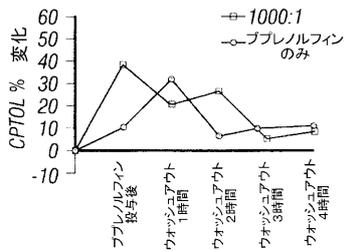


FIG. 4

## フロントページの続き

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 チャブレオ クリストファー ボーン

イギリス エイチユー-8 7ディーエス ハル ダンソム レーン レキット ベンキサー ヘル  
スケア (ユーケイ) リミテッド内

(72)発明者 ハイド ニール

イギリス エイチユー-8 7ディーエス ハル ダンソム レーン レキット ベンキサー ヘル  
スケア (ユーケイ) リミテッド内

審査官 原田 隆興

(56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0191340(US, A1)

特表2003-514013(JP, A)

特表2001-526229(JP, A)

米国特許第05272149(US, A)

欧州特許出願公開第00319243(EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/485

A61K 9/08

A61P 25/04

A61P 43/00