

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6479766号  
(P6479766)

(45) 発行日 平成31年3月6日(2019.3.6)

(24) 登録日 平成31年2月15日(2019.2.15)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/485</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/485
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/32</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/32
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/22</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/22

請求項の数 14 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2016-508140 (P2016-508140)	(73) 特許権者	591143065
(86) (22) 出願日	平成26年4月16日 (2014. 4. 16)		ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ ット
(65) 公表番号	特表2016-516794 (P2016-516794A)		デンマーク国, 2500 バルビー, オッ テイリアベエイ, 9
(43) 公表日	平成28年6月9日 (2016. 6. 9)	(74) 代理人	100092783
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/057679		弁理士 小林 浩
(87) 国際公開番号	W02014/170352	(74) 代理人	100120134
(87) 国際公開日	平成26年10月23日 (2014. 10. 23)		弁理士 大森 規雄
審査請求日	平成29年1月26日 (2017. 1. 26)	(74) 代理人	100156476
(31) 優先権主張番号	PA201300229		弁理士 潮 太朗
(32) 優先日	平成25年4月17日 (2013. 4. 17)	(74) 代理人	100104282
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		弁理士 鈴木 康仁
前置審査			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不安障害患者の治療のためのナルメフェン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルコール依存患者におけるアルコール依存を治療するためのナルメフェンを含む医薬組成物であって、

前記組成物が、前記患者におけるアルコール消費を低減し、

前記アルコール依存患者が、併存性の不安障害を有する患者であり、

前記組成物が、前記併存性の不安障害をも治療するためのものであり、ナルメフェンが経口剤形に含有される医薬組成物。

【請求項 2】

前記併存性の不安障害がアルコール誘発性の不安障害である、請求項 1 に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

【請求項 3】

前記アルコール依存が前記併存性の不安障害によって引き起こされる、請求項 1 に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

【請求項 4】

前記併存性の不安障害を有する前記アルコール依存患者を治療するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

【請求項 5】

前記アルコール依存および前記併存性の不安障害が因果的に互いに関連していない、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

10

20

## 【請求項 6】

前記併存性の不安障害が、急性ストレス障害、広場恐怖症、不安症、不安障害、精神的苦痛、全般性不安障害、神経質、疾病恐怖症、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、広場恐怖を伴うパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、ストレス、および緊張から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

## 【請求項 7】

前記ナルメフェンが、前記併存性の不安障害の治療および/または前記アルコール消費の低減で使用される唯一の活性成分である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

10

## 【請求項 8】

前記患者がさらに、抗不安薬である第 2 の化合物によって治療される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記患者が、高い飲酒リスクレベルを有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記ナルメフェンが、10 ~ 20 mg、例えば、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg または 20 mg などの用量で使用される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

20

## 【請求項 11】

前記ナルメフェンが塩酸塩の形態で使用される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記経口剤形が、錠剤またはカプセルを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

## 【請求項 13】

前記患者が、男性については > 60 g / 日の純粋なアルコールの総消費、および女性については > 40 g / 日の純粋なアルコールの総消費に相当する飲酒リスクレベルを有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

30

## 【請求項 14】

前記アルコール消費の低減が、1日の平均総アルコール消費(TAC)および/または1か月の大量飲酒日(HDD)数の低減を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のナルメフェンを含む医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、不安障害の治療で使用するためのナルメフェンに関する。本発明はさらに、併存性の不安障害を有するアルコール依存患者の治療で使用するためのナルメフェンに関する。本発明はさらに、前記患者において不安障害の治療で使用するためのナルメフェンに関する。

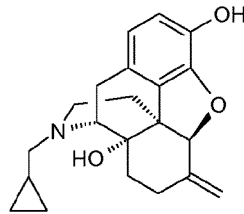
40

## 【背景技術】

## 【0002】

ナルメフェン [ 17 - (シクロプロピルメチル) - 4 , 5 - アルファ - エポキシ - 6 - メチレンモルヒナン - 3 , 14 - ジオール ] は以下の一般式：

## 【化1】



を有し、当該技術分野において周知の方法、例えば、国際公開第2012/059103号パンフレットに記載されるようにノロキシモルホンからナルトレキソンを製造することから始まり、続いて、例えば国際公開第2010/136039号パンフレットに記載されるようなウィティッヒ反応によりナルトレキソンからナルメフェンを製造する方法などを用いて調製することができる。

10

## 【0003】

ナルメフェンは、別個の $\mu$ 、 $\kappa$ 、および $\delta$ 受容体プロファイルを有するオピオイド系調節因子である。インビトロ研究により、ナルメフェンは、 $\mu$ および $\delta$ 受容体においてアンタゴニスト活性を有し、 $\kappa$ 受容体において部分アゴニスト活性を有する選択的オピオイド受容体リガンドであることが実証された。急性アルコール摂取は中脳辺縁系のドーパミン放出( $\mu$ -エンドルフィンの放出により促進される)をもたらし、正の強化を提供し得ることが示された。ナルメフェンは、おそらくこれらの皮質-中脳辺縁系の機能を調節することによって、強化作用に対抗して、アルコール消費を低減すると考えられる。

20

## 【0004】

アルコール依存の治療におけるナルメフェンの効力および耐容性は、Lundbeckにより実行された3つのIII相研究(2つの確証的な6か月の効力研究および1つの1年の安全性研究)において(Mann et al. Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene. *Biol. Psychiatry* (2013); 73: 703-713、Gual et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology*, (2013); 23(11): 1432-1442、van den Brink et al., Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J. Psychopharmacol.*, 印刷前のオンライン出願 March 26, 2014, doi: 10.1177/0269881114527362)、そしてBiotie社によって実行されたアルコール使用障害における5つの研究(Karhuvaara et al. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* (2007); 31: 1179-1187)において評価されている。

30

40

## 【0005】

近年(2013年2月)、欧州連合(EU)において、成人アルコール依存患者におけるアルコール消費の低減のために商品名Selincro(登録商標)で経口ナルメフェンの製造承認が与えられた。

## 【0006】

アルコール依存および不安障害の同時発生は一般的であり、主に、一方のアルコール依存と他方の不安障害との間の併存性の複雑さを説明する疫学的研究からの知見に基づく(Grant and Hartford, *Drug and Alcohol Depe*

50

ndence, (1995), Vol. 39: 197-206、Swendsen et al., Comprehensive Psychiatry, (1998), Vol. 38(4): 176-184、Kessler et al., Arch. Gen. Psychiatry, (1997), Vol. 54: 313-321)。

【0007】

多くの場合非常に多数のサンプルによるこれらの研究は、抑うつ障害とおよび不安障害との間に、非常に高レベルの生涯併存性があることを示している。不安障害患者は、不安障害でない患者と比較して、アルコール依存を患うリスクが増大している。同様に、アルコール依存患者は、アルコール依存でない患者と比較して併存性の不安障害のリスクが増大している。不安障害患者は、アルコール依存も有する確率がおよそ2倍である (Regier, et al. JAMA (1990), 264: 2511-2518、Kessler, et al. Archives of General Psychiatry (1994), 51: 8-19、Merikangas et al. Addictive Behaviors (1998), 23: 893-907)。

10

【0008】

表1は、全米併存症研究 (National Comorbidity Study) (Kessler et al., Arch. Gen. Psychiatry, (1997), Vol. 54: 313-321) からのデータに基づいて、不安障害におけるアルコール依存の生涯同時発生率 (生涯診断) を表す。アルコール依存患者において、任意の不安障害の生涯有病率は高く (男性35.8%および女性最大60.7%)、特定の状態によってばらつきが観察される。さらに、2つ以上の併存状態を患う可能性もある。

20

【0009】

【表1】

表1.他の生涯の全米併存症調査(National Comorbidity Survey)/DSM-III-R障害によるアルコール依存の生涯同時発生率(性別による)

生涯の障害	男性 (N = 806)			女性 (N = 336)		
	% <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup>	95% CI	% <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup>	95% CI
<b>不安</b>						
GAD	8.6	3.86	[2.27; 6.58]	15.7	3.01	[1.70; 5.32]
パニック	3.6	2.27	[1.11; 4.64]	12.0	2.98	[1.74; 5.09]
広場恐怖症	6.5	1.82	[1.04; 3.20]	18.5	2.53	[1.69; 3.80]
社会恐怖症	19.3	2.41	[1.76; 3.31]	30.3	2.62	[2.00; 2.43]
単一恐怖	13.9	3.11	[2.29; 4.22]	30.7	2.63	[1.84; 3.77]
PTSD	10.3	3.20	[1.86; 5.48]	26.2	3.60	[2.56; 5.05]
いずれか	35.8	2.22	[1.67; 2.95]	60.7	3.08	[2.20; 4.30]

30

<sup>a</sup>アルコール依存の生涯診断を有する回答者の中で、列に表される障害の有病

<sup>b</sup> 全てのORは、0.05レベル、両側検定において有意である

40

【0010】

またアルコール依存と不安障害の間の併存性は、これらの発症の順序 (例えば、一次、二次または同時発症など) で説明されるこれらの状態の同時発生の種々の時間的パターンによって明示される。表2 (Swendsen et al., Comprehensive Psychiatry, (1998), Vol. 38(4): 176-184) は、アルコール依存に関連する不安障害の発症が異なり得ることを示す。パニック障害の場合、アルコール依存前の発症は、依存後の発症と同じ頻度である。主要な例外は恐怖であ

50

り、これはほとんどの場合、小児期、青年期または成人早期に発症し、従って概してアルコール依存の発症の前である。

【0011】

【表2】

表2. 不安障害を伴うアルコール乱用／依存の発症の順序についての遡及的評価

発症 年齢	恐怖症 <sup>#</sup>			パニック		
	ECA	NCS	プエルトリコ	ECA	NCS	プエルトリコ
A<B	13.1%	19.0%	27.3%	45.2%	62.3%	33.3%
A=B	3.2%	4.2%	9.1%	10.2%	5.1%	16.7%
A>B	83.0%	76.7%	63.6%	44.5%	32.7%	50.0%
総数	315	585	33	23	96	6

略語:A:アルコール依存症、B:インデックスの障害

<sup>#</sup>広場恐怖症、単一恐怖、または社会恐怖症のいずれか

【0012】

不安障害およびアルコール依存は、他方の障害の発生に対する有意なリスクを有する。そしてまた、一方の障害の重症度は他方の障害の重症度に関連する。不安障害の存在は、アルコール依存の重症度に影響を及ぼすことが報告されている。他方で、アルコール依存の存在は、より多数の症状によって示されるうつ病または不安症の重症度のより大幅な上昇に関連する (Swendsen and Merikangas, Clin. Psychol. Rev., (2000); Vol. 20(2): 173-189)。

【0013】

上記のように、同時発生は極めて一般的であり、それぞれが他方を存続させる可能性が高いので、これはアルコール使用障害および不安障害の同時治療を提唱する。現在の専門家の一致した意見では、併存性の不安症および物質使用障害の心理社会的および精神薬学的な同時治療が支持される (Watkins et al. Psychiatr Serv. (2005), 56: 913-926)。

【0014】

しかしながら、アルコール依存患者における抗不安薬の使用にはいくらかの制限がある。アルコール依存集団におけるベンゾジアゼピンの使用は議論的となっており (アルコール離脱のための使用を除く)、専門家の助言および監視なしに行われてはならない。アルコール依存患者は、その報酬効果がより大きいためにベンゾジアゼピンの誤用および依存のリスクがより高い可能性がある (Ciraulo & Nace. American Journal of Addiction. (2000), 9: 276-284)。

【0015】

併存性のアルコールおよび不安症の治療におけるSSRIの影響は不明である。SSRIの使用を考慮する場合、併存性抑うつ障害の有無にかかわらずアルコール依存症を治療すると、SSRIは改善をもたらさないだけでなく、認知行動療法 (CBT) などの心理学的治療の影響を低減し (Kranzler et al, Alcohol. Clin. Exp. Res. (1996), 20(9): 1534-1541、Lingford-Hughes et al., J. Psychopharmacol. (2012), Vol. 26(7): 899-952)、同様にさらに、このような集団において報告されることが多い睡眠障害に対する影響も低減し得ることを認識することが重要である。従って、併存性のアルコール使用障害および不安障害の患者において、SSRIは必ずしも最適な薬物ではないことを念頭に置くべきである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 6 】

従って、併存性の不安障害を有するアルコール依存患者で使用するための新規の治療が必要とされている。特に、例えば、現存の治療と比較して改善された効力および/または異なる副作用プロファイルなどの利点を生じさせ得る新規の治療が必要とされている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 1 7 】

本発明は、不安障害の治療で使用するためのナルメフェンに関する。

## 【 0 0 1 8 】

一実施形態では、本発明は、併存性の不安障害を有するアルコール依存患者の治療で使用するためのナルメフェンに関する。

10

## 【 0 0 1 9 】

一実施形態では、本発明は、ナルメフェンと、抗不安薬である第2の化合物と、任意選択で、許容可能なキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物に関する。

## 【 0 0 2 0 】

一実施形態では、本発明は、抗不安薬である第2の化合物と一緒に、ナルメフェンを含むキットに関する。

## 【 0 0 2 1 】

一実施形態では、本発明は不安障害の治療のための方法に関し、本方法は、薬学的に許容可能な量のナルメフェンを、それを必要としている患者に投与することを含む。

## 【 0 0 2 2 】

一実施形態では、本発明は、アルコール消費の低減のためおよび不安障害の治療のための方法に関し、本方法は、薬学的に許容可能な量のナルメフェンを、それを必要としている患者に投与することを含む。

20

## 【 0 0 2 3 】

全ての図面について、 - - = プラセボ ( P B O )、 - - = ナルメフェン ( N M F ) であり、「 B 」はベースラインを示す。プラセボ ( P B O ) およびナルメフェン ( N M F ) の患者数「 N 」はそれぞれ研究全体を通して X 軸に示される。ベースラインにおいて不安障害のある患者および不安障害のない患者を、医薬規制用語集 ( M e d i c a l D i c t i o n a r y f o r R e g u l a t o r y A c t i v i t i e s ) ( M e d D R A ) によってコードされるその進行中の病歴に従って分類した。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 2 4 】

【図1 - 2】ベースラインで不安障害のある患者対ベースラインで不安障害のない患者において、1か月の大量飲酒日 ( H D D ) および総アルコール消費 ( T A C ) ( g / 日 ) のベースラインからの変化を示す。

【図1 a - 1 b】1か月のHDDのベースラインからの変化を示す。X軸：時間(月)、Y軸：平均HDDのベースラインからの変化。

【図1 a】ベースラインで不安障害のない患者の1か月のHDDの変化を示す。

【図1 b】ベースラインで不安障害のある患者の1か月のHDDの変化を示す。

【図2 a - 2 b】1か月のTAC ( g / 日 ) のベースラインからの変化を示す。X軸：時間(月)、Y軸：平均TACのベースラインからの変化。

40

【図2 a】ベースラインで不安障害のない患者の1か月のTACの変化を示す。

【図2 b】ベースラインで不安障害のある患者の1か月のTACの変化を示す。

【図3 - 9】ベースラインで不安障害のある患者対ベースラインで不安障害のない患者において、POMSスコアのベースラインからの変化を示す。X軸：時間(週)、Y軸：平均POMSのベースラインからの変化。

【図3 a】ベースラインで不安障害のない患者のPOMS総合的な気分の乱れ ( t o t a l m o o d d i s t u r b a n c e : T M D ) の変化を示す。

【図3 b】ベースラインで不安障害のある患者のPOMS総合的な気分の乱れ ( T M D ) の変化を示す。

50

- 【図4 a】ベースラインで不安障害のない患者のPOMS緊張 - 不安の変化を示す。  
 【図4 b】ベースラインで不安障害のある患者のPOMS緊張 - 不安の変化を示す。  
 【図5 a】ベースラインで不安障害のない患者のPOMS抑うつ - 拒絶の変化を示す。  
 【図5 b】ベースラインで不安障害のある患者のPOMS抑うつ - 拒絶の変化を示す。  
 【図6 a】ベースラインで不安障害のない患者のPOMS怒り - 敵意の変化を示す。  
 【図6 b】ベースラインで不安障害のある患者のPOMS怒り - 敵意の変化を示す。  
 【図7 a】ベースラインで不安障害のない患者のPOMS活気の変化を示す。  
 【図7 b】ベースラインで不安障害のある患者のPOMS活気の変化を示す。  
 【図8 a】ベースラインで不安障害のない患者のPOMS疲労の変化を示す。  
 【図8 b】ベースラインで不安障害のある患者のPOMS疲労の変化を示す。  
 【図9 a】ベースラインで不安障害のない患者のPOMS混乱の変化を示す。  
 【図9 b】ベースラインで不安障害のある患者のPOMS混乱の変化を示す。  
 【発明を実施するための形態】

【0025】

定義

本記載全体を通して、「ナルメフェン」という用語は、遊離塩基および薬学的に許容可能な塩などのあらゆる形態の化合物を含むことが意図される。遊離塩基および薬学的に許容可能な塩には、無水形態、および水和物などの溶媒和形態が含まれる。無水形態および溶媒和物には、非晶質および結晶形態が含まれる。特定の実施形態では、ナルメフェンは塩酸塩の形態である。さらに特定の実施形態では、ナルメフェンは塩酸塩二水和物の形態である。本出願全体を通して、ナルメフェン用量が規定される場合、前記用量は、遊離塩基として算出される。すなわち、ナルメフェン用量が18mgである場合、これは18mgのナルメフェン遊離塩基に相当する。

【0026】

本発明の文脈では、TACと略される「総アルコール消費」という用語は、g/日で測定される平均総アルコール消費を示す。

【0027】

本発明の文脈では、HDDと略される「大量飲酒日」という用語は、総アルコール消費が男性では60g以上および女性では40g以上である日を示す。

【0028】

本発明の文脈では、「必要に応じて投与」は、患者がアルコール飲酒リスクを認識する各日に、好ましくは飲酒が予想される時間よりも1~2時間前に、1回の用量のナルメフェンを摂取すべきであることを示す。患者がナルメフェンを摂取せずにアルコールを飲み始めた場合、患者はその後できるだけ早く1つの錠剤を服用すべきである。

【0029】

本明細書で使用される場合、DRLと略される「飲酒リスクレベル」という用語は、以下の表3に概説されるように、世界保健機関(World Health Organization)により「International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm」(2000), WHOで定義される基準に従って定義される。

【0030】

10

20

30

40

## 【表 3】

表3:アルコール消費のWHO飲酒リスクレベル(DRL)

DRL	総アルコール消費(g/日)	
	男性	女性
非常に高リスク	>100	>60
高リスク	>60~100	>40~60
中リスク	>40~60	>20~40
低リスク	1~40	1~20

10

## 【0031】

表3に従う飲酒リスクレベルは、例を挙げると、例えば1週間以上、例えば2週間以上、例えば3週間以上、例えば4週間以上、例えば1か月以上、例えば2か月以上、例えば3か月以上、例えば4か月以上、例えば5か月以上、例えば6か月以上、例えば約1年の期間にわたって、1日の平均アルコール消費(単位g/日)を計算することによって評価することができる。DRLの評価は、患者の自身のアルコール消費についての推定値に基づいて、専門家および/または医師(例えば、総合診療医など)および/または他の医療提供者により実施することができる。

20

## 【0032】

本出願全体を通して、「高リスク」または「少なくとも高リスク」という用語は、表3に記載されるWHO飲酒リスクレベルに従って「高リスク」および「非常に高リスク」であると定義される2つの群、すなわち、男性では>60g/日および女性では>40g/日の純粋なアルコールの総アルコール消費に相当する飲酒リスクレベルを有する患者を含むことが意図される。本発明は、高い飲酒リスクレベルの患者と非常に高い飲酒リスクレベルの患者を区別せず、特許請求の範囲または本発明の実施形態において「高い飲酒リスクレベル」または「高DRL」という用語が使用される場合、表3に記載されるWHO飲酒リスクレベルに従って「高リスク」と定義される群および「非常に高リスク」と定義される群の両方を含むことが意図される。

30

## 【0033】

本明細書で使用される場合、「動機づけ支援」および「治療の順守の向上およびアルコール消費の低減に焦点を置いたカウンセリング」という用語は、意欲増進の心理学的介入を示し、「心理社会的支援」または「治療の順守およびアルコール消費の低減に焦点を置いた心理社会的介入」という用語と互換的に使用することができる。前記動機づけ支援は、専門家および/または医師(例えば、総合診療医など)および/または他の医療提供者によって行うことができる。このような介入の一例はBRENDAモデルであり、これは、行動の変化および薬物療法順守の増大に焦点を置いた薬物療法の使用を補足する期限付きの患者中心の臨床的動機づけ介入である。BRENDAモデルは、Starosta et al., J. Psychiatr. Pract. (2006), Vol. 12(2): 80-89により記載されており、その内容全体は参照によって本明細書中に援用される。「初期の動機づけ支援」は、ナルメフェンによる治療の前に患者に提供される、このような意欲増進介入を示す。「進行中の動機づけ支援」という用語は、ナルメフェンによる治療と同時に、例えば反復して患者に提供される、このような意欲増進介入を示す。

40

## 【0034】

本発明の文脈では、「医薬組成物」は、経口剤形、例えば固体経口剤形、通常は錠剤またはカプセルなどの剤形を指す。「本発明の医薬組成物」は、特許請求の範囲および本記載によって包含される全ての医薬組成物を指す。

## 【0035】

50

本発明の文脈では、「単位剤形」は、医薬組成物の製剤単位、例えば1つの錠剤またはカプセルを指す。

【0036】

本発明の文脈では、化合物の「治療的に有効な量」は、患者に投与したときに有効な応答（すなわち、研究者、獣医、医師または他の臨床医が求める組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答）を生じさせるために十分である化合物または医薬組成物の量/用量を意味する。「治療的に有効な量」は、特に、疾患およびその重症度、ならびに治療される患者の年齢、体重、身体状態および応答性に応じて異なり得る。さらに、ナルメフェンが1つまたは複数の他の化合物と併用される場合には、「治療的に有効な量」は異なり得る。このような場合、所与の化合物の量は少なくなる可能性があり、例えば有効量より少なくなり得る。

10

【0037】

本発明の文脈では、「治療 (treatment)」および「治療すること (treating)」は、疾患または障害などの状態と闘うための患者の管理およびケアを指す。この用語は、患者が患っている所与の状態のためのあらゆる処置、例えば、症状または合併症を軽減するため、疾患、障害または状態の進行を遅延するため、症状および合併症を軽減または緩和する、および/または疾患、障害または状態を治癒または除去するため、ならびに状態を予防するための活性化化合物の投与などを含むことが意図され、ここで予防は、疾患、状態、または障害と闘うための患者の管理およびケアであると理解されるべきであり、症状または合併症の発症を予防するための活性化化合物の投与を含む。本発明の1つの態様では、「治療」および「治療すること」は、予防（防止）的な処置を指す。別の態様では、「治療」および「治療すること」は、治療的な処置を指す。治療される患者は、好ましくは哺乳類、特にヒトである。

20

【0038】

「アルコール依存」という用語は当業者に周知の用語であり、例えば、精神障害の診断と統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 改訂第4版 (DSM-IV-TR) に記載されている (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision, American Psychiatric Publishing, 2000)。本明細書で使用される場合、「アルコール依存」という用語は、同じ12か月間にアルコールに関連する生活の障害の7つの領域のうち3つ以上の存在として定義される。これらの障害には、1) 耐性、2) 離脱症状、3) 意図したよりも大量にまたは長期間にわたってアルコールを摂取することが多いこと、4) 持続的欲求、またはアルコール摂取を低減または制御する努力の失敗、5) アルコールの入手、アルコールの摂取、またはその効果からの回復に必要な活動にかなりの時間が費やされること、6) 重要な社会的、職業的、または娯楽的活動がアルコール消費のために断念または低減されること、7) アルコール消費によって発生または悪化された可能性がある持続性または反復性の身体的または心理学的な問題を有することを認識しているにもかかわらずアルコール使用が継続されることが含まれる。

30

40

【0039】

「不安障害」という用語はDSM-IV-TRに記載されており、主要な特色として気分を乱れを特徴とする様々な状態を指す。本発明の文脈では、不安障害は、急性ストレス障害、広場恐怖症、不安症、不安障害、精神的苦痛、全般性不安障害、神経質、疾病恐怖症、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、広場恐怖を伴うパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、ストレスおよび緊張を含む。

【0040】

本発明の文脈では、「併存性の不安障害を有する患者」は、アルコール依存であり、そして同時に不安障害を有する患者を指す。一実施形態では、前記不安障害は、前記アルコール依存によって引き起こされる。例えば、前記不安障害は、アルコール誘発性の不安障

50

害である。一実施形態では、前記アルコール依存は、前記不安障害によって引き起こされる。一実施形態では、前記アルコール依存および前記不安障害は、因果的に互いに関連していない。

【0041】

「アルコール誘発性の不安障害」という用語はDSM-IV-TRに記載されており、アルコール乱用の直接の生理学的結果であると判断される顕著な不安症状を特徴とする障害を指す。

【0042】

「選択的セロトニン再取り込み阻害薬」(SSRI)という用語は、ドーパミンおよびノルアドレナリントランスポーターよりもセロトニントランスポーターにおいて強力な親和性効果を有するモノアミントランスポーターの阻害薬を意味する。

10

【0043】

「セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬」(SNRI)という用語は、セロトニントランスポーターおよびノルアドレナリントランスポーターの両方において効果を有するモノアミントランスポーターの阻害薬を意味する。

【0044】

「POMS」という用語は、「気分状態のプロファイル(profile of mood states)」の略語であり、例えば、気分状態および気分変化に対する新規の薬物療法の効果を評価するために開発された自己報告尺度の一覧を指す。尺度は、6つのドメイン：緊張 - 不安、抑うつ - 拒絶、怒り - 敵意、活気 - 活動、疲労 - 無気力、および混乱 - 当惑を測る。総合的な気分の乱れ(TMD)スコアは計算することができる。一般に、活気 - 活動を除いて(より高いPOMSスコアはより優れた気分状態を示す)、より低いPOMSスコアは、より高いスコアよりも優れた気分状態を示す。尺度は、例えば、McNair et al., Profile of mood states. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service、およびNyenhiios and Yamamoto, J. Clin. Psychology, (1999), Vol. 55(1): 79 - 86によって記載されている。

20

【0045】

「MedDRA」は、医薬規制用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities)の略語であり、市場流通前から市場流通後までの活動の規制プロセスの間、製薬産業で規制当局によって、そしてデータエントリー、検索、評価、および提示のために使用される臨床的に確証された国際的な医学用語辞典(およびシソーラス)である。さらに、日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)(ICH)によって推奨される有害事象分類辞典である。

30

【0046】

本発明の詳細な説明

40

アルコール依存(DSM-IV)患者のアルコール消費の低減におけるナルメフェンの効力は、研究12014A、12023Aおよび12013Aで評価されている。ナルメフェンの効力は、2つのコプライマリーエンドポイント：1か月の大量飲酒日(HDD)数のベースラインからの変化および1日の平均総アルコール消費(TAC)のベースラインからの変化を用いて測定した。全患者群で、HDD数の低減およびTACの低減においてナルメフェンはプラセボよりも優れていた。

【0047】

本発明者らは、ナルメフェンが、ベースラインで不安障害のある患者のアルコール消費を有意に低減することを見出した。HDDおよびTACの両方に対するナルメフェンの効果およびプラセボの効果は、ベースラインで不安障害のない患者の場合と多かれ少なかれ

50

同じレベルであった(図1~2)。

【0048】

研究12014A、12023Aおよび12013AにおけるPOMSスコアの評価を用いて、研究全体を通して、気分状態および気分変化に対するナルメフェンの効果を評価した。本発明の発明者らは、驚くことに、ナルメフェンが不安障害のある患者のPOMSスコアに対する効果を有することを見出した。表5および7は、ベースラインで不安障害のある患者が、不安障害のない患者と比較して、ベースラインでより高いPOMSスコアを有したことを示す。POMSスコアのベースラインからの変化は、図3~9で説明される。図3a~9aは、ベースラインで不安障害のない患者において、POMSスコアのパターンが研究全体を通して安定しており、ナルメフェンとプラセボとの間に顕著な差異がなかったことを示す。図3b~9bは、ナルメフェンを受けたベースラインで不安障害のある患者が、プラセボを受けたベースラインで不安障害のある患者よりも、研究の最後に優れたPOMSスコアを有したことを示す。特に、総合的な気分の乱れ、緊張-不安、抑うつ-拒絶、怒り-敵意および混乱をそれぞれ表す図3b、4b、5b、6bおよび9bは、4~24週目に、プラセボを受けた患者と比較して、ナルメフェンを受けた患者においてより優れたPOMSスコアを示す。8~20週にわたって顕著な改善が見られた。全体として、POMSデータは、ナルメフェンで治療されたときに不安障害のある患者の全体的な気分状態が改善することを示す。

10

【0049】

従って、一実施形態では、本発明はそのために不安障害の治療のためのナルメフェンに関する。一実施形態では、本発明は、併存性の不安障害を有するアルコール依存患者の治療で使用するためのナルメフェンに関する。一実施形態では、本発明は、併存性の不安障害を有するアルコール依存患者のアルコール消費の低減のためのナルメフェンに関する。一実施形態では、本発明は、併存性の不安障害を有するアルコール依存患者における不安障害の治療のためのナルメフェンに関する。さらなる実施形態では、本発明は、併存性の不安障害を有するアルコール依存患者において、アルコール消費の低減で使用するため、および不安障害の治療のためのナルメフェンに関する。

20

【0050】

一実施形態では、ナルメフェンは、不安障害の治療のための唯一の活性成分として使用される。一実施形態では、ナルメフェンは、併存性の不安障害を有するアルコール依存患者の治療における唯一の活性成分として使用される。

30

【0051】

一実施形態では、ナルメフェンは、不安障害の治療のために、セロトニン再取り込み阻害薬、または細胞外セロトニンのレベルの上昇を引き起こす任意の他の化合物などの抗不安薬である第2の化合物と組み合わせて使用される。別の実施形態では、ナルメフェンは、併存性の不安障害を有するアルコール依存患者の治療において、セロトニン再取り込み阻害薬、または細胞外セロトニンのレベルの上昇を引き起こす任意の他の化合物などの抗不安薬である第2の化合物と組み合わせて使用される。

【0052】

また本発明は、ナルメフェンと、セロトニン再取り込み阻害薬、または細胞外セロトニンのレベルの上昇を引き起こす任意の他の化合物などの抗不安薬である第2の化合物と、任意選択で、許容可能なキャリアまたは希釈剤を含む医薬組成物にも関する。

40

【0053】

不安障害の治療におけるナルメフェンの効果のさらなる評価は、非臨床モデル、例えば、実施例4に概説されるビー玉隠し試験などにおいてナルメフェンを試験することによって実施することができる。このようなモデルでは、ナルメフェンは唯一の活性物質として、そして他の化合物と組み合わせて試験され得る。

【0054】

本発明によると、ナルメフェンまたはその薬学的に許容可能な塩は、任意の適切な方法、例えば、経口的、経粘膜的または非経口的に投与することができ、このような投与に適

50

した任意の形態、例えば、錠剤、カプセル、粉末、シロップまたは注射用の溶液もしくは分散系の形態で提供することができる。別の実施形態では、本発明の目的に従って、ナルメフェンは、適切には錠剤またはカプセルとして固体の医薬品実体の形態で、あるいは注射用の懸濁液、溶液または分散系の形態で投与される。さらに、ナルメフェンは、補助剤および/または希釈剤などの薬学的に許容可能なキャリアと共に投与され得る。

【0055】

固体または液体の医薬品の調製方法は当該技術分野で周知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)を参照されたい。従って、錠剤は、活性成分を補助剤および/または希釈剤などの通常のキャリアと混合し、続いて混合物を打錠機で圧縮することによって調製することができる。補助剤および/または希釈剤の非限定的な例としては、コーンスターチ、ラクトース、タルカム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラクトース、ガムなどが挙げられる。活性成分と適合性であることを条件として、着色剤、芳香剤、および防腐剤などの任意の他の補助剤または添加剤も使用され得る。従って、本発明の医薬組成物は通常、有効量のナルメフェンおよび1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリアを含む。ナルメフェンの適切な経口製剤は、国際公開第2012/059103号パンフレットに記載されている。

10

【0056】

本発明を全く限定することなく、本特許出願の態様または実施形態のいずれか1つは、本明細書に記載される薬剤または医薬組成物に適していることが意図される。

20

【0057】

ナルメフェンは、固体経口剤形（通常、錠剤またはカプセル）または液体経口剤形などの経口剤形として投与され得る。ナルメフェンは、即時放出剤形または制御もしくは持続放出剤形で投与され得る。ナルメフェンは、約1～約100mg、例えば5～50mgの量の活性成分を含有する単位剤形（例えば、錠剤またはカプセルなど）で経口的に便利に投与され得る。通常、医薬組成物は、10mg～20mg、例えば、約10mg、約11mg、約12mg、約13mg、約14mg、約15mg、約16mg、約17mg、約18mg、約19mgまたは約20mgのナルメフェンを含む。好ましい実施形態では、医薬組成物は、約18mgのナルメフェンを含む。一実施形態では、単位剤形は、治療的に有効な量のナルメフェンを含む。

30

【0058】

一実施形態では、ナルメフェンは必要に応じて摂取される。すなわち、患者がアルコール飲酒リスクを認識する各日に、好ましくは飲酒が予想される時間よりも1～2時間前に、1回の用量のナルメフェンを摂取すべきである。一実施形態では、患者がナルメフェンを摂取せずにアルコールを飲み始めた場合、患者はその後できるだけ早く1回の用量のナルメフェンを摂取すべきである。

【0059】

本発明に従うナルメフェンは、成人または青年期であるヒトにおいて投与するための使用が意図される。

40

【0060】

一実施形態では、ナルメフェンは、塩酸塩二水和物の形態である。

【0061】

本発明によると、ナルメフェンは、セロトニン再取り込み阻害薬、または細胞外セロトニンのレベルの上昇を引き起こす任意の他の化合物などの抗不安薬である第2の化合物と組み合わせて使用することができる。前記抗不安薬は、例えば、以下の化合物：シタロプラム、エシタロプラム、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、デュロキセチン、ダポキセチン、ネファゾドン、イミプラミン、フェモキセチン、クロミプラミン、アゴメラチンおよびブスピロンから選択され得る。上記の化合物は、その塩基または薬学的に許容可能な塩（例えば、酸付加塩など）の形態で使

50

用され得る。抗不安薬の上記リストは、限定的であると解釈されてはならない。

【0062】

SSRI、SNRIおよび上記で特に言及される他の薬剤を含む抗不安薬は、分子量および活性の両方の点で異なる。結果として、併用療法で使用される前記第2の化合物の量は、前記第2の化合物の性質に依存する。本発明の一実施形態では、前記第2の化合物は、化合物が単独で使用される場合に必要であるよりも少ない用量で投与される。別の実施形態では、前記第2の化合物は、標準の治療用量で投与される。

【0063】

本発明の医薬組成物を調製するために、塩形態または塩基形態の適切な量の活性成分は、薬学的に許容可能なキャリアとの緊密な混合物中に混ぜ合わせられ、投与のために所望される調製物の形態に応じて様々な種類の形態をとることができる。これらの医薬組成物は、望ましくは、経口的、経直腸的、経皮的または非経口注射による投与に適した単位剤形である。例えば、経口剤形における組成物の調製においては、懸濁液、シロップ、エリキシル剤および溶液などの経口液体調製物の場合には、例えば、水、グリコール、油、アルコールなどの通常の医薬品媒体のいずれかが使用され得る。あるいは粉末、丸剤、カプセルおよび錠剤の場合には、でんぷん、糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの固体キャリアが使用され得る。その投与の容易さのために、錠剤およびカプセルは最も有利な経口単位剤形を表し、この場合、明らかに固体医薬品キャリアが使用される。

【0064】

投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、上述の医薬組成物を単位剤形で処方することは特に有利である。本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、単位剤形は単位投薬量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる医薬品キャリアに関連して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性成分を含有する。このような単位剤形の例としては、錠剤（分割錠剤または被覆錠剤を含む）、カプセル、丸薬、粉末パッケージ、ウェハ、注射可能な溶液または懸濁液、小さじ1杯分（teaspoonful）、大さじ1杯分（tablespoonful）など、およびこれらを複数に分離したものが挙げられる。

【0065】

ナルメフェンは、前記第2の化合物の投与前、投与中、または投与後に投与され得るが、ただし、ナルメフェンの投与と前記第2の化合物の投与との間の時間は、成分がCNSに相乗的に作用できるようなものであることを条件とする。ナルメフェンおよび前記第2の化合物の同時投与が想定される場合、前記第2の化合物およびナルメフェンの両方を含有する組成物は特に便利であり得る。あるいは、ナルメフェンおよび前記第2の化合物は、適切な組成物の形態で別々に投与されてもよい。組成物は、上記のように調製され得る。

【0066】

また本発明は、精神医学的な薬物療法における同時使用、別々の使用、または連続的な使用のための配合調製物として、ナルメフェンと、抗不安薬である第2の化合物とを含有する製品も含む。このような製品には、例えば、ナルメフェンを含有する個別の単位剤形と、抗不安薬を含有する個別の単位剤形とを含み、全てが同じ容器またはパック、例えばブリスターパック内に含有されたキットが含まれ得る。

【0067】

同時または連続投与のための上記調製物に含有される第2の化合物は、例えば、SSRIなどのセロトニン再取り込み阻害薬または細胞外セロトニンのレベルの上昇を引き起こす別の化合物から選択され得る抗不安薬である。

【0068】

本明細書中に引用される刊行物、特許出願、および特許を含む全ての参考文献は、本明細書中の他の場所で行われる任意の別個に提供される特定の文書の援用に関係なく、各参考文献が参照によって援用されると個々にかつ具体的に示され、そしてその全体が本明細書で説明された場合と同じ程度まで（法律で許容される最大範囲まで）、参照によってそ

10

20

30

40

50

の全体が本明細書に援用される。

【0069】

「a」および「an」および「the」という用語ならびに同様の指示対象の使用は、本発明の説明の文脈では、本明細書において他に記載されない限り、または文脈により明らかに否定されない限り、単数および複数の両方を包含すると解釈されるべきである。例えば、「化合物」という語句は、他に記載されない限り、本発明または特定の記載された態様の種々の「化合物」を示すと理解されるべきである。

【0070】

要素に関して「含む (comprising)」、「有する (having)」、「包含する (including)」または「含有する (containing)」などの用語を用いて任意の態様または本発明の態様を本明細書中で記載することは、他に規定されない限り、または文脈により明らかに否定されない限り、その特定の要素「からなる (consists of)」、「から本質的になる (consists essentially of)」、または「を実質的に含む (substantially comprises)」同様の態様または本発明の態様に対する支持を提供することが意図される (例えば、特定の要素を含むと本明細書に記載される組成物は、他に規定されない限り、または文脈により明らかに否定されない限り、その要素からなる組成物も記載すると理解されるべきである)。

【0071】

本明細書で言及される本発明の種々の態様、実施形態、実装および特徴が、別個にあるいは任意の組み合わせで特許請求され得ることは理解されるべきである。

【0072】

本発明に従う実施形態

以下において、本発明の実施形態が開示される。第1の実施形態はE1で示され、第2の実施形態はE2で示され、以下同様である。

【0073】

E1．不安障害の治療で使用するためのナルメフェン。

【0074】

E2．併存性の不安障害を有するアルコール依存患者の治療で使用するためのナルメフェン。

【0075】

E3．併存性の不安障害を有するアルコール依存患者において不安障害の治療で使用するための実施形態1または2に従うナルメフェン。

【0076】

E4．併存性の不安障害を有するアルコール依存患者において、アルコール消費の低減で使用するため、および実施形態3に従う不安障害の治療で使用するためのナルメフェン。

【0077】

E5．前記不安障害または併存性の不安障害がアルコール誘発性の不安障害である、実施形態1～4のいずれかに従うナルメフェン。

【0078】

E6．前記アルコール依存が前記不安障害によって引き起こされる、実施形態2～4のいずれかに従うナルメフェン。

【0079】

E7．前記アルコール依存および前記不安障害が因果的に互いに関連していない、実施形態2～4のいずれかに従うナルメフェン。

【0080】

E8．前記不安障害または併存性の不安障害が、急性ストレス障害、広場恐怖症、不安症、不安障害、精神的苦痛、全般性不安障害、神経質、疾病恐怖症、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、広場恐怖を伴うパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症

10

20

30

40

50

、ストレス、および緊張から選択される、実施形態 1 ~ 7 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 8 1 】

E 9 . 前記ナルメフェンが、前記不安障害の治療および/または前記アルコール消費の低減で使用される唯一の活性成分である、実施形態 1 ~ 8 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 8 2 】

E 1 0 . 前記患者がさらに、抗不安薬である第 2 の化合物によって治療される、実施形態 1 ~ 9 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 8 3 】

E 1 1 . 前記第 2 の化合物が、セロトニン再取り込み阻害薬、または細胞外セロトニンのレベルの上昇を引き起こす任意の他の化合物から選択される、実施形態 1 0 に従うナルメフェン。

【 0 0 8 4 】

E 1 2 . 前記セロトニン再取り込み阻害薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬である、実施形態 1 1 に従うナルメフェン。

【 0 0 8 5 】

E 1 3 . 前記第 2 の化合物が、シタロプラム、エシタロプラム、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、デュロキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、イミプラミン、フェモキセチン、クロミプラミン、アゴメラチン、およびブスピロンまたはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、実施形態 1 1 に従うナルメフェン。

【 0 0 8 6 】

E 1 4 . 前記ナルメフェンおよび前記第 2 の化合物が同一の単位剤形内に含有される、実施形態 1 0 ~ 1 3 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 8 7 】

E 1 5 . 前記ナルメフェンおよび前記第 2 の化合物が別々の単位剤形内に含有される、実施形態 1 0 ~ 1 3 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 8 8 】

E 1 6 . 前記患者が少なくとも中程度の飲酒リスクレベルを有する、実施形態 2 ~ 1 5 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 8 9 】

E 1 7 . 前記患者が高い飲酒リスクレベルを有する、実施形態 1 6 に従うナルメフェン。

【 0 0 9 0 】

E 1 8 . 前記患者が、男性については > 6 0 g / 日の純粋なアルコールの消費、および女性については > 4 0 g / 日の純粋なアルコールの消費に相当する飲酒リスクレベルを有する、実施形態 1 7 に従うナルメフェン。

【 0 0 9 1 】

E 1 9 . 前記ナルメフェンが必要に応じて使用されるべきである、実施形態 1 ~ 1 8 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 9 2 】

E 2 0 . 前記ナルメフェンが、1 0 ~ 2 0 m g、例えば、1 0 m g、1 1 m g、1 2 m g、1 3 m g、1 4 m g、1 5 m g、1 6 m g、1 7 m g、1 8 m g、1 9 m g または 2 0 m g などの用量で使用される、実施形態 1 ~ 1 9 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 9 3 】

E 2 1 . 前記ナルメフェンが 1 8 m g の用量で使用される、実施形態 2 0 に従うナルメフェン。

【 0 0 9 4 】

E 2 2 . 前記ナルメフェンが薬学的に許容可能な酸付加塩の形態で使用される、実施形

10

20

30

40

50

態 1 ~ 2 1 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 9 5 】

E 2 3 . 前記ナルメフェンが塩酸塩の形態で使用される、実施形態 2 2 に従うナルメフェン。

【 0 0 9 6 】

E 2 4 . 前記ナルメフェンが塩酸塩二水和物の形態で使用される、実施形態 2 3 に従うナルメフェン。

【 0 0 9 7 】

E 2 5 . 前記ナルメフェンが結晶形態で使用される、実施形態 2 4 に従うナルメフェン。

【 0 0 9 8 】

E 2 6 . 前記ナルメフェンが、錠剤またはカプセルなどの経口剤形に含有される、実施形態 1 ~ 2 5 のいずれかに従うナルメフェン。

【 0 0 9 9 】

E 2 7 . ナルメフェンと、抗不安薬である第 2 の化合物と、任意選択で、許容可能なキャリアまたは希釈剤とを含む、医薬組成物。

【 0 1 0 0 】

E 2 8 . 前記第 2 の化合物が、セロトニン再取り込み阻害薬、または細胞外セロトニンのレベルの上昇を引き起こす任意の他の化合物である、実施形態 2 7 に従う医薬組成物。

【 0 1 0 1 】

E 2 9 . 抗不安薬である第 2 の化合物と一緒に、ナルメフェンを含むキット。

【 0 1 0 2 】

E 3 0 . 前記第 2 の化合物が、セロトニン再取り込み阻害薬、または細胞外セロトニンのレベルの上昇を引き起こす任意の他の化合物である、実施形態 2 9 に従うキット。

【 0 1 0 3 】

E 3 1 . 前記セロトニン再取り込み阻害薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬である、実施形態 2 8 に従う医薬組成物または実施形態 3 0 に従うキット。

【 0 1 0 4 】

E 3 2 . 前記第 2 の化合物が、シタロプラム、エシタロプラム、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、デュロキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、イミプラミン、フェモキセチン、クロミプラミン、アゴメラチン、ブスピロンまたはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、実施形態 2 7 に従う医薬組成物または実施形態 2 9 に従うキット。

【 0 1 0 5 】

E 3 3 . 前記ナルメフェンおよび前記第 2 の化合物の連続投与に適している、実施形態 2 9 ~ 3 2 のいずれかに従うキット。

【 0 1 0 6 】

E 3 4 . 前記ナルメフェンおよび前記第 2 の化合物の同時投与に適している、実施形態 2 7 ~ 3 2 のいずれかに従う医薬組成物またはキット。

【 0 1 0 7 】

E 3 5 . 前記ナルメフェンおよび前記第 2 の化合物が同一の単位剤形内に含有される、実施形態 3 4 に従う医薬組成物またはキット。

【 0 1 0 8 】

E 3 6 . 前記ナルメフェンが、1 0 ~ 2 0 m g、例えば、1 0 m g、1 1 m g、1 2 m g、1 3 m g、1 4 m g、1 5 m g、1 6 m g、1 7 m g、1 8 m g、1 9 m g または 2 0 m g などの用量で存在する、実施形態 2 7 ~ 3 5 のいずれかに従う医薬組成物またはキット。

【 0 1 0 9 】

E 3 7 . 前記ナルメフェンが 1 8 m g の用量で存在する、実施形態 3 6 に従う医薬組成物またはキット。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 1 0 】

E 3 8 . 前記ナルメフェンが薬学的に許容可能な酸付加塩の形態で存在する、実施形態 2 7 ~ 3 7 のいずれかに従う医薬組成物またはキット。

## 【 0 1 1 1 】

E 3 9 . 前記ナルメフェンが塩酸塩の形態で存在する、実施形態 3 8 に従う医薬組成物またはキット。

## 【 0 1 1 2 】

E 4 0 . 前記ナルメフェンが塩酸塩二水和物の形態で存在する、実施形態 3 9 に従う医薬組成物またはキット。

## 【 0 1 1 3 】

E 4 1 . 前記ナルメフェンが結晶形態で存在する、実施形態 4 0 に従う医薬組成物またはキット。

## 【 0 1 1 4 】

E 4 2 . 不安障害の治療のための方法であって、本方法は、薬学的に許容可能な量のナルメフェンを、それを必要としている患者に投与することを含む。

## 【 0 1 1 5 】

E 4 3 . アルコール消費の低減のためおよび不安障害の治療のための方法であって、本方法は、薬学的に許容可能な量のナルメフェンを、それを必要としている患者に投与することを含む。

## 【 0 1 1 6 】

E 4 4 . 前記患者がアルコール依存であり、併存性の不安障害を有する、実施形態 4 2 ~ 4 3 のいずれかに従う方法。

## 【 0 1 1 7 】

E 4 5 . 前記不安障害または併存性の不安障害がアルコール誘発性の不安障害である、実施形態 4 4 に従う方法。

## 【 0 1 1 8 】

E 4 6 . 前記アルコール依存が前記不安障害によって引き起こされる、実施形態 4 4 に従う方法。

## 【 0 1 1 9 】

E 4 7 . 前記アルコール依存および前記不安障害が因果的に互いに関連していない、実施形態 4 4 に従う方法。

## 【 0 1 2 0 】

E 4 8 . 前記不安障害または併存性の不安障害が、急性ストレス障害、広場恐怖症、不安症、不安障害、精神的苦痛、全般性不安障害、神経質、疾病恐怖症、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、広場恐怖を伴うパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、ストレス、および緊張から選択される、実施形態 4 2 ~ 4 7 のいずれかに従う方法。

## 【 0 1 2 1 】

E 4 9 . 前記ナルメフェンが、前記不安障害の治療および/または前記アルコール消費の低減において使用される唯一の活性成分である、実施形態 4 2 ~ 4 8 のいずれかに従う方法。

## 【 0 1 2 2 】

E 5 0 . 薬学的に許容可能な量の抗不安薬である第 2 の化合物を投与することをさらに含む、実施形態 4 2 ~ 4 9 のいずれかに従う方法。

## 【 0 1 2 3 】

E 5 1 . 前記第 2 の化合物が、セロトニン再取り込み阻害薬、または細胞外セロトニンのレベルの上昇を引き起こす任意の他の化合物である、実施形態 5 0 に従う方法。

## 【 0 1 2 4 】

E 5 2 . 前記セロトニン再取り込み阻害薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬である、実施形態 5 1 に従う方法。

## 【 0 1 2 5 】

10

20

30

40

50

E 5 3 . 前記第 2 の化合物が、シタロプラム、エシタロプラム、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ベンラファキシン、デュロキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、イミプラミン、フェモキセチン、クロミプラミン、アゴメラチン、ブスピロンまたはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される、実施形態 5 0 に従う方法。

【 0 1 2 6 】

E 5 4 . 前記ナルメフェンおよび前記第 2 の化合物が同一の単位剤形内に含有される、実施形態 5 0 ~ 5 3 のいずれかに従う方法。

【 0 1 2 7 】

E 5 5 . 前記ナルメフェンおよび前記第 2 の化合物が別々の単位剤形内に含有される、実施形態 5 0 ~ 5 3 のいずれかに従う方法。

10

【 0 1 2 8 】

E 5 6 . 前記患者が少なくとも中程度の飲酒リスクレベルを有する、実施形態 4 2 ~ 5 5 のいずれかに従う方法。

【 0 1 2 9 】

E 5 7 . 前記患者が高い飲酒リスクレベルを有する、実施形態 5 6 に従う方法。

【 0 1 3 0 】

E 5 8 . 前記患者が、男性については > 6 0 g / 日の純粋なアルコールの消費、および女性については > 4 0 g / 日の純粋なアルコールの消費に相当する飲酒リスクレベルを有する、実施形態 5 7 に従う方法。

20

【 0 1 3 1 】

E 5 9 . 前記ナルメフェンが必要に応じて投与される、実施形態 4 2 ~ 5 8 のいずれかに従う方法。

【 0 1 3 2 】

E 6 0 . 前記ナルメフェンが、1 0 ~ 2 0 m g、例えば、1 0 m g、1 1 m g、1 2 m g、1 3 m g、1 4 m g、1 5 m g、1 6 m g、1 7 m g、1 8 m g、1 9 m g または 2 0 m g などの用量で投与される、実施形態 4 2 ~ 5 9 のいずれかに従う方法。

【 0 1 3 3 】

E 6 1 . 前記ナルメフェンが 1 8 m g の用量で投与される、実施形態 6 0 に従う方法。

【 0 1 3 4 】

E 6 2 . 前記ナルメフェンが薬学的に許容可能な酸付加塩の形態で投与される、実施形態 4 2 ~ 6 1 のいずれかに従う方法。

30

【 0 1 3 5 】

E 6 3 . 前記ナルメフェンが塩酸塩の形態で投与される、実施形態 6 2 に従う方法。

【 0 1 3 6 】

E 6 4 . 前記ナルメフェンが塩酸塩二水和物の形態で投与される、実施形態 6 3 に従う方法。

【 0 1 3 7 】

E 6 5 . 前記ナルメフェンが結晶形態で投与される、実施形態 6 4 に従う方法。

【 0 1 3 8 】

E 6 6 . 前記ナルメフェンが、錠剤またはカプセルなどの経口剤形に含有される、実施形態 4 2 ~ 6 5 のいずれかに従う方法。

40

【 実施例 】

【 0 1 3 9 】

本発明は、以下の非限定的な実施例によって説明されるであろう。

【 0 1 4 0 】

臨床的評価

アルコール依存の診断は、DSM - IV - TR 基準に基づいて行った。このために、調査員は、精神疾患簡易構造化面接 (Mini International Neuropsychiatric Interview) (MINI) の標準化面接を用いること

50

により構造化された方法で患者に問診した (Lecrubier Y. et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. European Psychiat. (1997), 12: 224-31)。M.I.N.I.は、DSM-IVにおける主要な第I軸精神障害のための簡易構造化面接として設計される。その使用は診断基準の標準化された評価を可能にする。M.I.N.I.面接は、スクリーニング訪問 (screening visit) として使用した。臨床医は、講習会后にそれを使用した。ベースラインで不安障害のある患者を選択するためにM.I.N.I.アプローチを使用することもできる。

10

## 【0141】

不安障害のある患者を確認するための別のアプローチは、ベースラインにおける不安障害を、「急性ストレス障害」、「広場恐怖症」、「不安症」、「不安障害」、「精神的苦痛」、「全般性不安障害」、「神経質」、「疾病恐怖症」、「強迫性障害」、「パニック発作」、「パニック障害」、「広場恐怖を伴うパニック障害」、「外傷後ストレス障害」、「社会恐怖症」および/または「ストレスおよび緊張」のような医薬規制用語集 (MeDRA) 優先用語でコードされる任意の進行中の病歴として定義することによる。以下の実施例1および2において、ベースラインで不安障害があると分類される患者を前記MeDRA用語に基づいて選択した。

20

## 【0142】

実施例1：アルコール消費の低減に対する臨床効果

アルコール依存 (DSM-IV) 患者のアルコール消費の低減に対するナルメフェンの効力は、2つの効力研究 (研究12014Aおよび研究12023A) および安全性研究 (研究12013A) において評価した。全ての研究は、多国籍、多施設 (multi-site)、無作為化、二重盲検、並行2群間、プラセボ対照研究であった。効力は、24週間の治療を通して評価した。研究には、アルコール依存の一次診断を有する年齢18才以上の外来患者が含まれた。患者は、スクリーニング訪問前の4週間に、6以上のHDD、14以下の連続禁酒日を有し、基準範囲の上限の3倍を超える血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT) および/または血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT) 値を有さない (調査員の意見では臨床的に重要である) 場合に、研究に参加する資格があった。精神医学的な併存疾患を伴う患者 (すなわち、安定した用量の抗精神病薬および/または特定の抗うつ薬を使用する患者) も、精神医学的併存症の治療が飲酒問題の治療より優先される必要がない限り、あるいは研究治療を妨害する可能性または治療のコンプライアンスを損なう可能性がない限りは含まれた。

30

## 【0143】

研究には全部で1997人の患者が含まれ、そのうち1173人は、必要に応じた投薬計画においてナルメフェン18mgで治療した。患者がその行動を変える支援をするため、そして治療の順守を高めるために、動機づけおよび順守向上の介入を全ての患者に行った。

40

## 【0144】

アルコール消費の低減に対するナルメフェンの効力は、2つのコプライマリーエンドポイント: 1か月の大量飲酒日 (HDD) 数の変化、および1日の平均総アルコール消費 (TAC) の変化を用いて測定した。HDDは、男性については60g以上のアルコール、女性については40g以上のアルコールを消費した日であると定義した。ナルメフェンまたはプラセボで治療した患者におけるHDDおよびTACの経時的な変化は図1~2に表示されており、24週目にHDDおよびTACで測定されたナルメフェンとプラセボとの間の差異は、ベースラインで不安障害のある患者群において、ベースラインで不安障害のない患者の場合と同レベルに過ぎなかったことが示される。

## 【0145】

50

**実施例 2 : P O M S スコアによって測定される臨床効果**

研究 1 2 0 1 4 A、1 2 0 2 3 A および 1 2 0 1 3 A における P O M S スコアの評価を用いて、研究全体を通して、気分状態および気分変化に対するナルメフェンの効果を評価した。表 5 および 7 は、ベースラインで不安障害のある患者が、不安障害のない患者と比較して、ベースラインでより高い P O M S スコアを有したことを示す。P O M S スコアのベースラインからの変化は、図 3 ~ 9 で説明される。図 3 a ~ 9 a は、ベースラインで不安障害のない患者において、P O M S スコアのパターンが研究全体を通して安定しており、ナルメフェンとプラセボとの間に顕著な差異がなかったことを示す。図 3 b ~ 9 b は、ナルメフェンを受けたベースラインで不安障害のある患者が、プラセボを受けたベースラインで不安障害のある患者よりも、研究の最後に優れた P O M S スコアを有したことを示す。

10

**【 0 1 4 6 】**

特に、総合的な気分の乱れ、緊張 - 不安、抑うつ - 拒絶、怒り - 敵意および混乱をそれぞれ表す図 3 b、4 b、5 b、6 b および 9 b は、4 ~ 2 4 週目に、プラセボを受けた患者と比較して、ナルメフェンを受けた患者においてより優れた P O M S スコアを示す。

**【 0 1 4 7 】**

一般に、図 7 a および 7 b に示される活気を除いて（より高い P O M S スコアはより優れた気分状態を示す）、より低い P O M S スコアは、より高いスコアよりも優れた気分状態を示す。

**【 0 1 4 8 】**

20

研究 1 2 0 1 4 A、1 2 0 2 3 A および 1 2 0 1 3 A の人口統計データおよびベースライン特性は以下の表 4 ~ 7 に示されており、患者の選択のために M e d D R A に従う病歴を使用した。

**【 0 1 4 9 】**

【表4】

表4: 患者人口統計 (APRS) – ベースラインで不安障害のない患者  
統合した研究12014A、12023Aおよび12013A

		プラセボ	ナルメフェン	合計	
患者数		802	1123	1925	
年齢	N	802	1123	1925	10
	平均	47.06	46.20	46.56	
	SD	11.11	11.18	11.16	
	最小値	18.00	19.00	18.00	
	最大値	75.00	77.00	77.00	
	中央値				
年齢群 n	<25	16	24	40	
	25-34	105	158	263	20
	35-44	195	317	512	
	45-54	273	360	633	
	55-64	172	196	368	
	>=65	41	68	109	
性別 n	F	231	287	518	
	M	571	836	1407	30
人種 n	アジア人	0	3	3	
	黒人	3	4	7	
	コーカサス人	797	1115	1912	
人種 n	その他	2	1	3	

【 0 1 5 0 】

## 【表 5】

表5:ベースライン特性 (APRS) –ベースラインで不安障害のない患者  
統合された研究12014A、12023Aおよび12013A

		プラセボ	ナルメフェン	合計
1か月のHDD数	N	802	1121	1923
	平均	17.77	17.18	17.42
	SD	7.13	7.30	7.23
	最小値	0.00	0.00	0.00
	最大値	28.00	28.00	28.00
	中央値	17.00	16.00	16.00

10

【 0 1 5 1 】

【表 6】

総アルコール消費	N	802	1121	1923	
	平均	82.33	79.96	80.95	
	SD	44.37	43.74	44.01	
	最小値	17.00	7.00	7.00	
	最大値	380.00	447.00	447.0	
	中央値	72.00	69.00	70.00	
POMS - TMD	N	800	1122	1922	10
	平均	36.23	36.10	36.16	
	SD	36.77	36.00	36.31	
	最小値	-28.00	-25.00	-28.00	
	最大値	206.00	169.00	206.0	
	中央値	28.00	27.00	27.79	
POMS - 緊張-不安	N	799	1122	1921	
	平均	11.34	11.36	11.36	
	SD	6.83	6.79	6.80	
	最小値	0.00	0.00	0.00	
	最大値	35.00	35.00	35.00	20
	中央値	10.00	10.00	10.00	
POMS - 抑うつ 拒絶	N	800	1121	1921	
	平均	14.07	14.04	14.05	
	SD	12.23	12.06	12.13	
	最小値	0.00	0.00	0.00	
	最大値	60.00	58.00	60.00	
	中央値	11.00	11.00	11.00	
POMS - 怒り-敵意	N	800	1122	1922	30
	平均	9.77	9.94	9.87	
	SD	7.90	7.96	7.94	
	最小値	0.00	0.00	0.00	
	最大値	41.00	47.00	47.00	
	中央値	8.00	8.00	8.00	
POMS - 活気	N	799	1122	1921	
	平均	14.29	14.61	14.48	
	SD	5.91	5.77	5.83	
	最小値	0.00	0.00	0.00	40
	最大値	30.00	30.00	30.00	
	中央値	15.00	15.00	15.00	
POMS - 疲労	N	799	1122	1921	
	平均	7.87	7.85	7.86	
	SD	6.06	5.89	5.96	
	最小値	0.00	0.00	0.00	

【表 7】

	最大値	28.00	27.00	28.00
	中央値	7.00	7.00	7.00
POMS - 混乱	N	800	1122	1922
	平均	7.35	7.52	7.45
	SD	4.70	4.52	4.59
	最小値	0.00	0.00	0.00
	最大値	26.00	26.00	26.00
	中央値	7.00	7.00	7.00

10

【 0 1 5 3 】

【表 8】

表6:患者人口統計(APRS)ーベースラインで不安障害のある患者  
統合された研究12014A, 12023Aおよび12013A

		プラセボ	ナルメフェン	合計
患者数		22	50	72
年齢	N	22	50	72
	平均	51.00	48.16	49.03
	SD	7.80	10.23	9.59
	最小値	37.00	25.00	25.00
	最大値	66.00	72.00	72.00
	中央値	51.50	47.00	49.00
年齢群 n	25-34	0	4	4
	35-44	5	14	19
	45-54	9	17	26
	55-64	7	12	19
	>=65	1	3	4
性別 n	F	8	23	31
	M	14	27	41
人種 n	コーカサス人	22	50	72

20

30

【 0 1 5 4 】

【表 9】

表7:ベースライン特性(APRS)ーベースラインで不安障害のある患者  
統合された研究12014A, 12023Aおよび12013A

		プラセボ	ナルメフェン	合計
1か月のHDD数	N	22	50	72
	平均	20.55	18.06	18.82
	SD	7.10	6.71	6.88

40

【 0 1 5 5 】

【表 10】

	最小値	6.00	8.00	6.00	
	最大値	28.00	28.00	28.00	
	中央値	23.00	18.00	18.00	
総アルコール消費	N	22	50	72	
	平均	103.36	82.32	88.75	
	SD	61.33	48.66	53.31	
	最小値	39.00	22.00	22.00	
	最大値	300.00	209.00	300.00	10
	中央値	84.00	67.00	76.00	
POMS - TMD	N	22	50	72	
	平均	53.49	52.32	52.67	
	SD	43.37	40.66	41.31	
	最小値	-9.00	-2.00	-9.00	
	最大値	158.88	120.00	158.00	
	中央値	42.00	44.00	44.00	
POMS - 緊張-不安	N	22	50	72	20
	平均	15.71	13.95	14.48	
	SD	8.85	6.66	7.38	
	最小値	3.00	3.00	3.00	
	最大値	34.88	27.00	34.88	
	中央値	14.00	13.00	13.50	
POMS - 抑うつ 拒絶	N	22	50	72	
	平均	18.54	19.40	19.14	
	SD	15.24	12.80	13.49	
	最小値	1.00	2.00	1.00	30
	最大値	56.00	47.14	56.00	
	中央値	16.50	14.40	15.50	
POMS - 怒り-敵意	N	22	50	72	
	平均	10.73	13.23	12.46	
	SD	9.22	10.02	9.79	
	最小値	0.00	0.00	0.00	
	最大値	35.00	40.00	40.00	
	中央値	8.50	11.00	10.50	
POMS - 活気	N	22	50	72	40
	平均	10.68	12.70	12.08	
	SD	6.31	6.52	6.48	
	最小値	1.00	2.00	1.00	
	最大値	25.00	24.00	25.00	
	中央値	9.50	11.50	10.50	
POMS - 疲労	N	22	50	72	

【表 1 1】

	平均	9.82	9.40	9.53
	SD	6.28	7.03	6.77
	最小値	1.00	0.00	0.00
	最大値	25.00	25.00	25.00
	中央値	9.00	8.00	9.00
POMS - 混乱	N	22	50	72
	平均	9.38	9.04	9.14
	SD	4.74	5.33	5.12
	最小値	1.00	1.00	1.00
	最大値	18.00	18.00	18.00
	中央値	8.00	8.50	8.00

10

## 【0157】

実施例3：SF-36 精神的健康度サマリー (Mental Component Summary) (FAS、OC) によって測定される臨床効果

患者の健康状態を測定するための別の方法はSF-36によるものであり、これは、認知される健康状態の一般的な尺度として開発された患者報告結果である。精神的健康度サマリースコアは、生活の質に関連する健康の精神的側面に焦点を合わせる。より高いスコアはより良い健康状態または幸福に相当する。

20

## 【0158】

精神的健康度サマリースコアにおけるデータは、以下の表8に示される。12週目および24週目までのベースラインからの変化におけるナルメフェンとプラセボとの間の差異は、ベースラインで不安障害のない患者よりもベースラインで不安障害のある患者においてより顕著であった。

## 【0159】

## 【表 1 2】

表8: ベースラインでの不安障害によるSF-36 精神的健康度サマリー (FAS、OC) における12週目および24週目までのベースラインからの変化  
統合された研究12014A、12023Aおよび12013A

30

ベースラインにおける不安障害 治療群	ベースライン		12 週目までの変化		24 週目までの変化	
	N	平均±SE	N	平均±SE	N	平均±SE
無						
プラセボ	715	40.6 ± 0.46	615	3.58 ± 0.44	522	4.59 ± 0.47
ナルメフェン	977	40.6 ± 0.38	828	4.77 ± 0.37	628	5.65 ± 0.43
有						
プラセボ	21	35.9 ± 2.42	18	0.14 ± 2.81	25	0.75 ± 3.87
ナルメフェン	45	34.1 ± 1.82	41	6.23 ± 1.47	39	7.56 ± 2.24

40

## 【0160】

非臨床的評価

不安障害の治療のためのナルメフェンのさらなる特性は、非臨床モデル、例えば、実施例4～6に概説される急性効果の評価のためのモデルにおいて評価される。ナルメフェンは、各モデルにおいて、唯一の活性物質として、そして第2の化合物と組み合わせて評価することができる。

## 【0161】

50

ナルメフェンは、例えばナルメフェン塩酸塩の形態で投与することができ、これは適切な量の生理食塩水に溶解されて、例えば皮下投与により動物に投薬される。ナルメフェンと組み合わせられる第2の化合物は、適切な量の適切な媒体に溶解されて、例えば皮下投与により動物に投薬され得る。

#### 【0162】

##### 実施例4：ラットのVogel試験

水飲みとフードショック処罰の組み合わせは、水の欠乏したラットの衝突を誘発し、水を求める行動の頻度が低下する。抗不安薬によるラットの前処置は衝突に対抗し、水を求める頻度を増大させる。試験は、Vogel et al., Psychopharmacology, (1971), 21: pp. 1-7によって詳細に記載されるように行うことができる。簡単に言うと、ラットは、ステンレス鋼棒で構成された格子状の床および水道水を含む水飲みボトルを備えた試験チャンバ(Plexiglasボックス)に適應させられる。適應期間の後、動物は水が欠乏され、次に短時間、水飲みボトルに自由に近づけるように試験チャンバに入れられる。その後、そのホームケージにおいて短時間の水飲みセッションが許される。別の水欠乏期間の後、ラットは再度試験チャンバに入れられ、短時間(30秒間)水飲みが許され、その後直ちに、その水飲みの試みが電気ショックにより処罰される。衝撃は、格子状の床と水飲みボトルの口との間に2秒(前のショックが与えられた瞬間から測定)ごとに与えられる。各ショックは1秒間継続し、衝撃が解放されたときにラットが水を飲んだら、ショックを与えた。5分間の実験セッションを通して受けたショックの数を記録した。

#### 【0163】

ラットのVogelモデルにおいてナルメフェンを唯一の活性化化合物として試験した。ラットに約48時間水を欠乏させ、次に、1cm隔てられたステンレス鋼棒(0.4cm)からなる床を有する透明なPlexiglasエンクロージャ(15×32×34cm)に個々に入れた。吐水口を見つけるまでラットを探索させた。次に、ラットが飲水する度に、飲み始めた2秒後にわずかな電気ショック(1.7mA、1秒間)を与えた。3分間の試験中に罰を受けた飲水の数を数えた。ナルメフェンを3つの用量(0.01、0.1および1mg/kg)で評価し、試験の30分前に皮下投与し、媒体対照群と比較した。所与の試験条件下で有意な効果は示されなかった。

#### 【0164】

##### 実施例5：ラットの高架式十字迷路試験

ラットは、オープンスペースに嫌悪を有し、包囲された空間または境界のある空間の縁部に動きを制限することによってそれを回避する。抗不安活性は、Pellow et al., J. Neurosci. Methods. (1985) Aug; 14(3): 149-67に従って、床から40~70cmの高さの2つの開放アームと2つの閉鎖アーム(それぞれオープンルーフがある)を有する十字形状の装置からなる試験装置において試験することができる。抗不安活性化化合物によるラットの前処置は開放アームにおいて費やされる時間の割合(開放アーム内の時間/開放アームまたは閉鎖アーム内の合計時間)を増大させ、開放アームへの侵入の割合(開放アームへの侵入/開放アームまたは閉鎖アームへの侵入の合計)を増大させる。アーム侵入の総数および閉鎖アーム侵入の数は、一般活動性の尺度として使用することができる。

#### 【0165】

ラットの高架式十字迷路試験において、ナルメフェンを唯一の活性化化合物として試験した。ラットを十字迷路の中央に置き、5分間探索させた。開放アームおよび閉鎖アームへの侵入の数、ならびに開放アームで費やされた時間を記録した。開放アーム侵入%(開放アーム侵入/総アーム侵入×100)を計算した。ナルメフェンを3つの用量(0.01、0.1および1mg/kg)で評価し、試験の30分前に皮下投与し、媒体対照群と比較した。所与の試験条件下で有意な効果は示されなかった。

#### 【0166】

##### 実施例6：ビー玉隠し試験

抗不安/鎮静活性を検出する方法は、Broekkampら (Eur. J. Pharmacol., 126, 223-229, 1986) によって記載される方法に従う。新規の対象(ビー玉)にさらされたマウスは、ビー玉をおがくずの敷物の中に隠す。抗不安薬は、鎮静薬の投与がなくても隠されたビー玉の数を減少させる。

【0167】

ナルメフェンを唯一の活性化合物としてビー玉隠しモデルで試験した。マウス(NMRI)を、床上に5cmのおがくずを敷いた透明なプラスチックケージ(33×21×18cm)に個々に入れ、25個のビー玉をケージの中央に集めた。逆向きにしたプラスチックケージでケージを覆った。10匹のマウスをケージに15分間入れておくことにより、各試験ケージに(ビー玉と一緒に)事前にマウス臭を浸み込ませた。これらのマウスはその後、実験においてさらなる役割を果たさなかった。

10

【0168】

30分間の試験の最後に、おがくずで覆われた(2/3以上)ビー玉の数を数えた。1群につき12匹のマウスを研究した。試験を盲検法で実施した。ナルメフェンを3つの用量(0.01、0.1および1mg/kg)で評価し、試験の30分前に皮下投与し、媒体対照群と比較した。同じ実験条件下で投与されるクロバザム(8mg/kg s.c.)を基準物質として使用した。従って、実験には8つの群が含まれた。

【0169】

Kruskal-Wallis検定を用いた後、Mann-WhitneyのU検定を用いて、治療群と媒体対照とを比較することにより試験物質のデータを分析した。基準物質のデータは、Mann-WhitneyのU検定を用いて分析した。群の数のために、2つの別々の副実験(各副実験は1群につき6匹のマウスを含む)にわたって研究を行った。

20

【0170】

データは、試験の30分前に皮下投与されたナルメフェン(0.1mg/kg)が、媒体対照と比較して、おがくずで覆われたビー玉の数を有意に減少させる(-13%、 $p < 0.01$ )ことを示した。0.01または1mg/kgでは有意な効果はなかった。データはさらに、以下の表9に示される。

【0171】


【表13】

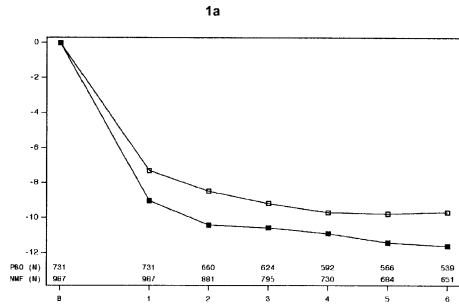
30


表9:マウスのビー玉隠し試験

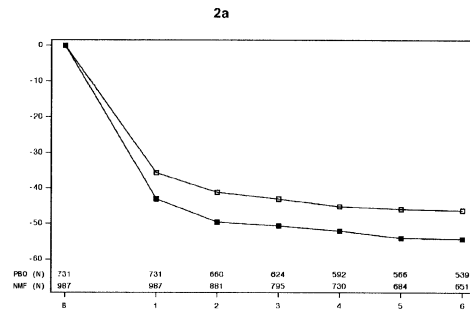
治療	おがくずで覆われたビー玉の数	
	平均 ± SEM	媒体との比較 %
媒体	24.8 ± 0.1	-
ナルメフェン 0.01 mg/kg	23.5 ± 1.2	-5 %
ナルメフェン 0.1 mg/kg	21.5 ± 1.2	-13 %
ナルメフェン 1 mg/kg	22.4 ± 1.4	-10 %


40

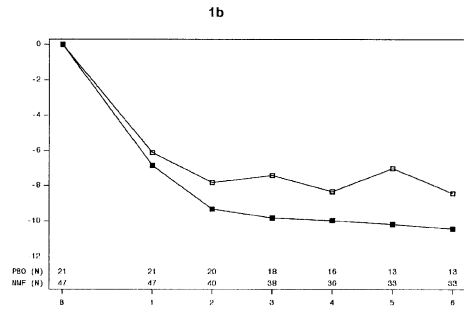
【 1 a】




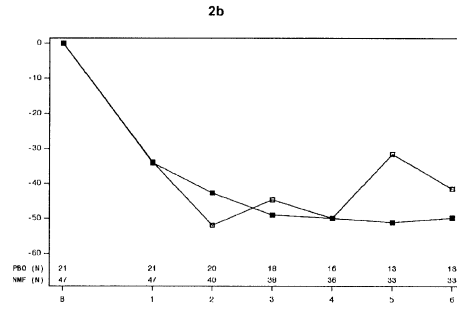
【 2 a】




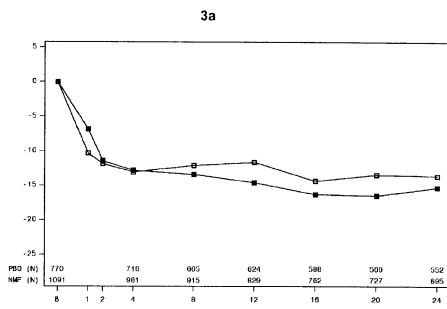
【 1 b】




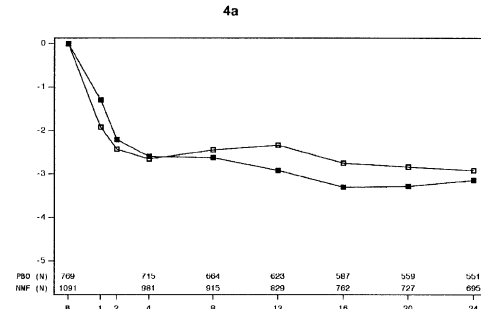
【 2 b】




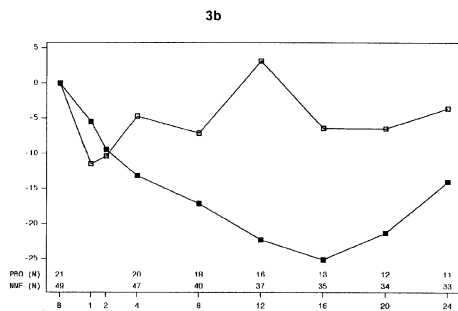
【 3 a】




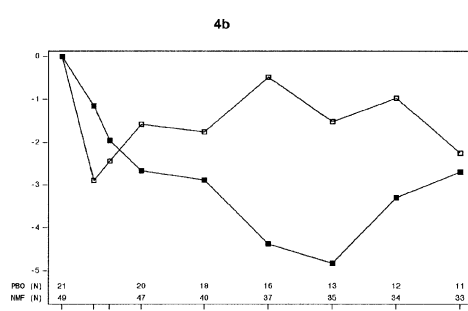
【 4 a】



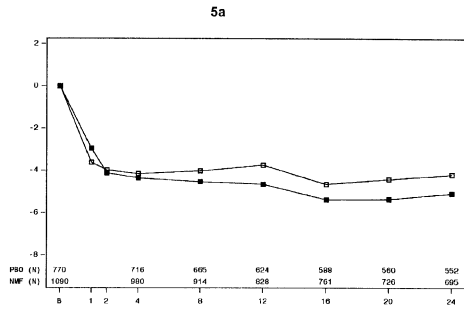
【 3 b】



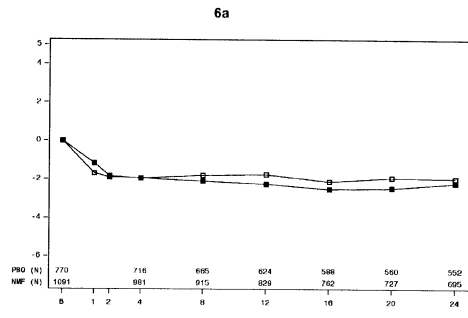
【 4 b】



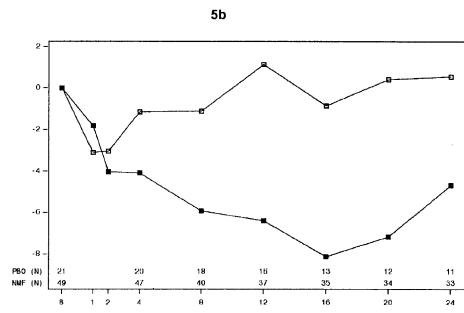
【 5 a 】



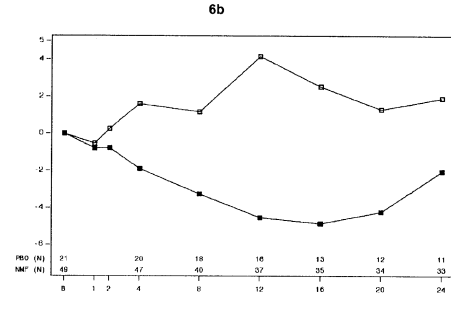
【 6 a 】



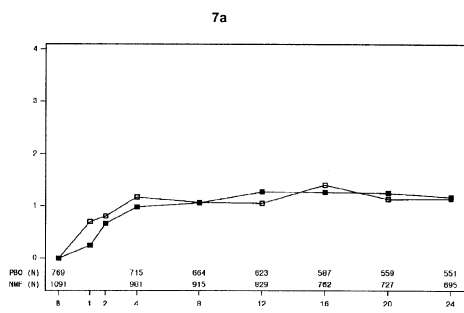
【 5 b 】



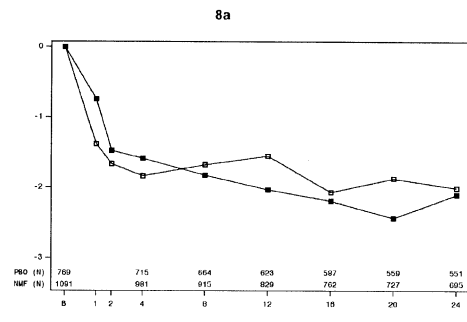
【 6 b 】



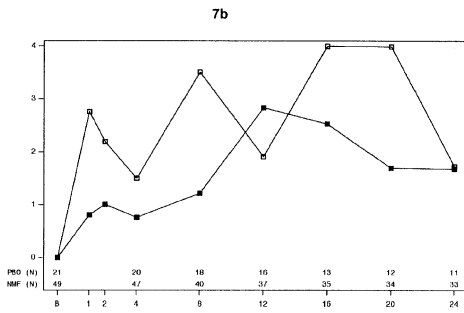
【 7 a 】



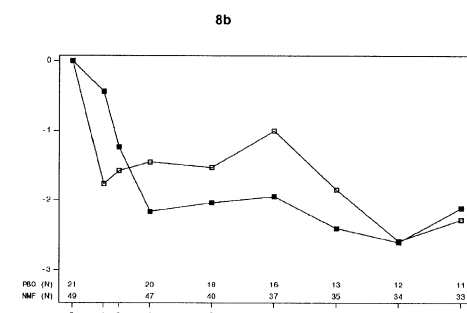
【 8 a 】



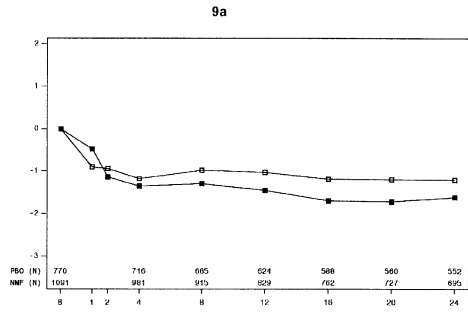
【 7 b 】



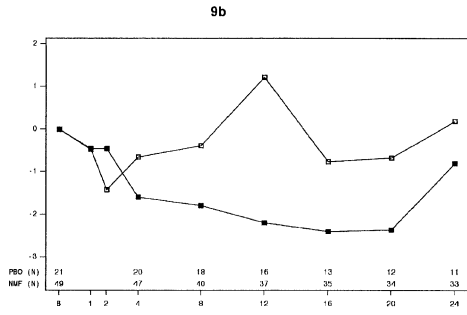
【 8 b 】



【 9 a 】



【 9 b 】



## フロントページの続き

- (72)発明者 ミューリエン, ディディエ  
フランス国 エフ - 9 2 1 0 0 ブローニュ ビヤンクール, リュ ハイリッヒ 1 6
- (72)発明者 グルン, デイビッド  
デンマーク国 デイケイ - 2 5 0 0 バルビー, 3, トレクロナーゲード 7 エー
- (72)発明者 トラップ, ラーズ  
デンマーク国 デイケイ - 3 5 0 0 バーロス, イナベイ 4 1
- (72)発明者 スタイニンガー - ブラッハ, ピョーン  
デンマーク国 デイケイ - 2 7 0 0 ブロンショイ, ホイランスバンゲン 4 4

審査官 今村 明子

- (56)参考文献 特開平05 - 1 0 5 6 2 9 ( J P , A )  
国際公開第2 0 0 3 / 0 1 3 5 2 4 ( W O , A 1 )  
特表2 0 1 2 - 5 1 0 9 5 4 ( J P , A )  
特表2 0 0 5 - 5 0 8 8 8 8 ( J P , A )  
国際公開第2 0 0 8 / 0 6 6 9 1 6 ( W O , A 1 )  
Alcoholism: Clinical and Experimental Reaserch, 2007, Vol. 31, No. 7, p. 1179-1187  
日本アルコール・薬物医学会雑誌, 2011, Vol.46, No.3, pp.337-346  
Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression : results of a national survey, Drug and Alcohol Dependence, 1 9 9 5 年, Vol.39, No.3, pp197-206

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )