

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-225600

(P2011-225600A)

(43) 公開日 平成23年11月10日(2011.11.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2011-156813 (P2011-156813)	(71) 出願人	506350023
(22) 出願日	平成23年7月15日 (2011. 7. 15)		アルカーメス、インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2007-509472 (P2007-509472) の分割		アメリカ合衆国02451マサチューセツ ツ州ウォルサム、ウィンター・ストリート 852番
原出願日	平成17年3月18日 (2005. 3. 18)	(74) 代理人	100095832
(31) 優先権主張番号	60/564, 542		弁理士 細田 芳徳
(32) 優先日	平成16年4月22日 (2004. 4. 22)	(72) 発明者	エーリック、エリオット
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 マサチューセツ O 1 773 リンカーン、オーク メドー ード 2
(31) 優先権主張番号	11/083, 167	Fターム(参考)	4C076 AA16 BB11 CC01 EE24A FF32
(32) 優先日	平成17年3月17日 (2005. 3. 17)		4C086 AA01 AA02 CB23 MA01 MA02
(33) 優先権主張国	米国 (US)		MA04 MA05 MA66 NA12 NA14 ZC39

(54) 【発明の名称】 ナルトレキソン長時間作用性製剤および使用方法

(57) 【要約】

【課題】改良されたナルトレキソン療法を提供すること。

【解決手段】ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を個体に非経口投与する工程を含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法であって、ここでナルトレキシソンの血清AUCが、50 mg/日の経口投与で達成されるよりも少なくとも約2倍、好ましくは少なくとも約3倍、より好ましくは約3.3倍大きい、方法。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を個体に非経口投与する工程を含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法であって、ここでナルトレキシソンの血清AUCが、50 mg/日の経口投与で達成されるよりも少なくとも約2倍、好ましくは少なくとも約3倍、より好ましくは約3.3倍大きい、方法。

【請求項 2】

長時間作用性製剤を、約160～240 mgの間のナルトレキソンまたは約310～約480 mgのナルトレキソンを含有する用量で投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法。

10

【請求項 3】

ナルトレキソン投与前の3日以内、例えば5日以内にアルコール禁酒を経験していない個体に、アルコールの同時投与なしに、ナルトレキソンを投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法。

【請求項 4】

ナルトレキソンが、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤中で投与される、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

ナルトレキソン投与前の3日以内、例えば5日以内にアルコールを禁酒していない個体に、アルコールの同時投与なしに、ナルトレキソンを含有する長期作用性製剤を投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体におけるアルコール消費が起こるまでの日数を増加させる方法。

20

【請求項 6】

4週間毎に約24週間以上の間、約160 mg～約480 mgの間のナルトレキシソンの投与量で、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法であって、ここで個体が、前記投与の前の5日以内、例えば10日以内に経口ナルトレキソンを使用していない、方法。

【請求項 7】

長時間作用性製剤が、少なくとも2週間の間、ナルトレキソンを放出する、請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 8】

長時間作用性製剤が、約4週間の間、ナルトレキソンを放出する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

長時間作用性製剤が、少なくとも約160 mgのナルトレキシソンの用量で投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

長時間作用性製剤が、約160～240 mgの間のナルトレキシソンの用量で投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

長時間作用性製剤が、約190 mgのナルトレキシソンの用量で投与される、請求項 10 記載の方法。

40

【請求項 12】

長時間作用性製剤が、約310～480 mgの間のナルトレキシソンの用量で投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

長時間作用性製剤が、約380 mgのナルトレキシソンの用量で投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

長時間作用性製剤が、約24週間以上にわたって投与される、請求項 1 記載の方法。

50

【請求項 15】

最初の投与の少なくとも約7日後、好ましくは少なくとも約14日後、より好ましくは少なくとも約21日後、例えば約28日後に、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤の二回目の投与をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 16】

二回目の長時間作用性製剤が、実質的に最初の長時間作用性製剤と同様である、請求項15記載の方法。

【請求項 17】

二回目の長時間作用性製剤が最初の長時間作用性製剤と同じである、請求項15記載の方法。

10

【請求項 18】

個体が、大量飲酒者等の、アルコール依存症を罹患している個体である、請求項1記載の方法。

【請求項 19】

個体がナルトレキシソンの最初の経口用量を受けない、請求項1記載の方法。

【請求項 20】

ナルトレキソンが筋肉内または皮下等の注射によって投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 21】

長時間作用性製剤が、ポリラクチドポリマーまたはポリ乳酸ポリマーを含む、請求項1記載の方法。

20

【請求項 22】

長時間作用性製剤が、少なくとも100,000ダルトンの分子量を有するポリマー等のポリラクチド-コ-グリコリドポリマーを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 23】

ナルトレキソンが、約35重量%の濃度で長時間作用性製剤中に存在する、請求項1記載の方法。

【請求項 24】

前述請求項のいずれか記載の方法において、使用のための長時間作用性製剤の製造におけるナルトレキシソンの使用。

30

【請求項 25】

同時性の個体の心理社会的治療の非存在下で、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を個体に投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ナルトレキソン長時間作用性製剤および使用方法に関する。

【0002】

(関連出願)

40

本願は、2004年4月22日に出願された米国仮出願第60/564,542号の恩恵を主張する。上記出願の全教示は、参照によって本明細書中に援用される。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

アルコール依存症は、種々の遺伝的、精神学的および環境的要因から生じる慢性障害である。伝統的な治療は、2つの段階：中毒の治療およびリハビリテーションからなっている。中毒の治療は、禁断症状の症状および兆候を改善し；リハビリテーションは、患者が将来のアルコールでの問題を回避するのを助ける。以前は、最もリハビリ効果のある治療は、心理社会的であった。神経生物学の進歩に伴って、アルコール依存症に対する薬物療

50

法への関心が高まっている。この分野の発展の議論については、非特許文献1参照。依然として、アルコール中毒の好結果の治療は、多くの深刻な課題および複雑性を有する。患者のコンプライアンスが深刻な問題である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Swift, R., Drug Therapy for Alcohol Dependence, NEJM, 1999年5月13日, 1482-1490

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、ナルトレキソン(naltrexone)療法を改良する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

即ち、本発明の要旨は、

〔1〕ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を個体に非経口投与する工程を含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法であって、ここでナルトレキシソンの血清AUCが、50 mg/日の経口投与で達成されるよりも少なくとも約2倍、好ましくは少なくとも約3倍、より好ましくは約3.3倍大きい、方法、

〔2〕長時間作用性製剤を、約160~240 mgの間のナルトレキソンまたは約310~約480 mgのナルトレキソンを含有する用量で投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法、

〔3〕ナルトレキソン投与前の3日以内、例えば5日以内にアルコール禁酒を経験していない個体に、アルコールの同時投与なしに、ナルトレキソンを投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法、

〔4〕ナルトレキソンが、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤中で投与される、〔3〕記載の方法、

〔5〕ナルトレキソン投与前の3日以内、例えば5日以内にアルコールを禁酒していない個体に、アルコールの同時投与なしに、ナルトレキソンを含有する長期作用性製剤を投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体におけるアルコール消費が起こるまでの日数を増加させる方法、

〔6〕4週間毎に約24週間以上の間、約160 mg~約480 mgの間のナルトレキシソンの投与量で、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法であって、ここで個体が、前記投与の前の5日以内、例えば10日以内に経口ナルトレキソンを使用していない、方法、

〔7〕長時間作用性製剤が、少なくとも2週間の間、ナルトレキソンを放出する、〔1〕記載の方法、

〔8〕長時間作用性製剤が、約4週間の間、ナルトレキソンを放出する、〔1〕記載の方法、

〔9〕長時間作用性製剤が、少なくとも約160 mgのナルトレキシソンの用量で投与される、〔1〕記載の方法、

〔10〕長時間作用性製剤が、約160~240 mgの間のナルトレキシソンの用量で投与される、〔1〕記載の方法、

〔11〕長時間作用性製剤が、約190 mgのナルトレキシソンの用量で投与される、〔10〕記載の方法、

〔12〕長時間作用性製剤が、約310~480 mgの間のナルトレキシソンの用量で投与される、〔1〕記載の方法、

〔13〕長時間作用性製剤が、約380 mgのナルトレキシソンの用量で投与される、〔1〕記載の方法、

〔14〕長時間作用性製剤が、約24週間以上にわたって投与される、〔1〕記載の方法、

10

20

30

40

50

〔 1 5 〕最初の投与の少なくとも約7日後、好ましくは少なくとも約14日後、より好ましくは少なくとも約21日後、例えば約28日後に、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤の二回目の投与をさらに含む、〔 1 〕記載の方法、

〔 1 6 〕二回目の長時間作用性製剤が、実質的に最初の長時間作用性製剤と同様である、〔 1 5 〕記載の方法、

〔 1 7 〕二回目の長時間作用性製剤が最初の長時間作用性製剤と同じである、〔 1 5 〕記載の方法、

〔 1 8 〕個体が、大量飲酒者等の、アルコール依存症を罹患している個体である、〔 1 〕記載の方法、

〔 1 9 〕個体がナルトレキシソンの最初の経口用量を受けない、〔 1 〕記載の方法、

〔 2 0 〕ナルトレキソンが筋肉内または皮下等の注射によって投与される、〔 1 〕記載の方法、

〔 2 1 〕長時間作用性製剤が、ポリラクチドポリマーまたはポリ乳酸ポリマーを含む、〔 1 〕記載の方法、

〔 2 2 〕長時間作用性製剤が、少なくとも100,000ダルトンの分子量を有するポリマー等のポリラクチド-コ-グリコリドポリマーを含む、〔 1 〕記載の方法、

〔 2 3 〕ナルトレキソンが、約35重量%の濃度で長時間作用性製剤中に存在する、〔 1 〕記載の方法、

〔 2 4 〕〔 1 〕～〔 2 3 〕のいずれか記載の方法において、使用のための長時間作用性製剤の製造におけるナルトレキシソンの使用、

〔 2 5 〕同時性の個体の心理社会的治療の非存在下で、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を個体に投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法

に関する。

【発明の効果】

【 0 0 0 7 〕

本発明により、改良されたナルトレキソン療法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 8 〕

【図 1 A】図 1 A は、治療群および性による、試験の間の大量飲酒の累積平均発生率を示す。例として、100日目に、調査集団全体の累積大量飲酒日数の平均数は、長時間作用性ナルトレキソン380 mgの患者については22.3、長時間作用性ナルトレキソン190 mgの患者については27.3、およびプラシーボの患者については30.0であった。

【図 1 B】図 1 B は、治療群および性による、試験の間の大量飲酒の累積平均発生率を示す。例として、100日目に、調査集団全体の累積大量飲酒日数の平均数は、長時間作用性ナルトレキソン380 mgの患者については22.3、長時間作用性ナルトレキソン190 mgの患者については27.3、およびプラシーボの患者については30.0であった。

【図 1 C】図 1 C は、治療群および性による、試験の間の大量飲酒の累積平均発生率を示す。例として、100日目に、調査集団全体の累積大量飲酒日数の平均数は、長時間作用性ナルトレキソン380 mgの患者については22.3、長時間作用性ナルトレキソン190 mgの患者については27.3、およびプラシーボの患者については30.0であった。

【図 2】図 2 は、各治療群、全体についての、および性による、一月あたりの平均大量飲酒日数を示す。アステリクスは、四分位数間領域（25%、75%）を表す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 9 〕

（発明の概要）

本明細書中に記載される発明は、ナルトレキシソンの長時間作用性製剤を用いた臨床試験の間になされた、予期されなかった発見から生まれた。そのため、本発明は、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を個体に非経口投与する工程を含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法を含み、ここでナルトレキシソンの血清AUCは、50 mg/日の

10

20

30

40

50

経口投与で達成されるよりも、一ヶ月間にわたって少なくとも約2倍、好ましくは少なくとも約3倍、より好ましくは約3.3倍大きい。

【0010】

本発明はまた、少なくとも約160 mgのナルトレキソン、好ましくは約160 mg～約480 mgの間のナルトレキソン、より好ましくは約160～240 mgの間のナルトレキソンまたは約310～約480 mgのナルトレキソンを含む用量で長時間作用性製剤を投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法を含む。

【0011】

本発明はまた、ナルトレキソン投与前の3日以内、例えば5日以内にアルコールを禁酒（abstain）していない個体に、アルコールの同時投与なしで、長時間作用性製剤等においてナルトレキソンを投与する工程を含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法を含む。

10

【0012】

本発明はまた、同時性の心理社会的治療/介入なしに長時間作用性製剤としてナルトレキソンを投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法を含む。

【0013】

本発明は、ナルトレキソン投与前の3日以内、例えば5日以内にアルコールを禁酒していない個体に、アルコールを同時投与することなく、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体においてアルコール消費が起こるまでの日数を増加させる方法を含む。

20

【0014】

本発明は、4週間毎に約24週間以上の間、約160 mg～約480 mgの間のナルトレキシソンの投与量でナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法を含み、ここで、該個体は上記投与前の5日以内、例えば10日以内に経口ナルトレキソンを使用していない。

【0015】

（発明の詳細な説明）

本発明は、ナルトレキソン含有製剤、好ましくは長時間作用性ナルトレキソン製剤の、それを必要とする患者に対する投与、およびかかる方法に使用するための医薬の製造におけるナルトレキシソンの使用に関する。

30

【0016】

ある態様において、本発明は、ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を個体に非経口投与する工程を含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法を含み、ここでナルトレキシソンの血清AUCは、50 mg/日の経口投与で達成されるよりも少なくとも約2倍、好ましくは少なくとも約3倍、より好ましくは約3.3倍大きい。本発明は、実質的に改良されたナルトレキシソンの血清濃度が、Medisorb（登録商標）送達系を使用して製造された、Alkermes, Inc.の製剤であるViVitrex（登録商標）注射可能懸濁液等のナルトレキシソンの長時間作用性製剤の投与によって達成され得るといふ、予期されなかった発見から生まれた。実際、Vivitrex（登録商標）の単回のIM投与によって、50 mg/日の経口用量で達成されるものの約3.3倍の血清濃度が達成され得るといふことは、予想されていなかった。

40

【0017】

本発明はまた、ナルトレキソン投与前の3日以内、例えば5日以内にアルコールを禁酒していない個体に、アルコールの同時投与なしに、ナルトレキソンを長時間作用性製剤等において投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法を含む。この態様において、Sinclair、米国特許第4,882,335号に教示されるように、治療の間にアルコール禁酒の要求またはアルコール消費の要求なしに、良好～非常に優れた結果が得られ得ることが、思いがけなく発見された。さらに、Drug Abuse Sciencesに教示される臨床プロトコールに反して、長時間作用性製剤の投与に先立って経口のナルトレキソンを受けていない患者において、良好～非常に優れた結果が得られた。したがって、本発明はまた、療法開始の例えば3日以内、例えば約5日または約10日以内に前もって経口用量のナル

50

トレキソンを受けていない個体に長時間作用性製剤を投与することを含む。

【0018】

このように、本発明はまた、長時間作用性製剤を、約160～240 mgの間のナルトレキソンまたは約310 mg～約480 mgのナルトレキソンを含有する用量で投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法、および本明細書中に記載される方法で使用するための製剤を含む。好ましい製剤は、約190 mgまたは約380 mgのナルトレキソンを含有する用量で投与される。

【0019】

ナルトレキソンは、無水物、水和物、溶媒化物もしくは塩の形態またはそれらの組み合わせを含む任意の形態であり得る。これは、結晶性もしくは非結晶性またはそれらの組み合わせである得る。好ましいナルトレキソン形態は、本明細書中に参照によって援用される、2003年6月4日出願の米国特許出願第60/475,863号に記載されるもの等のナルトレキソンエタノレート、および/または無水ナルトレキソンを含む。特に好ましいナルトレキソン形態は、本明細書中に参照によって援用される、Wrightらの米国特許第6,264,987号に記載されるカプセル化方法によって製造されるものである。

10

【0020】

ナルトレキソンは、ポリラクチド、ポリ(乳酸)およびポリ-ラクチド-コ-グリコリドおよびコラーゲン製剤等の、任意の周知の生分解性および生体内分解性担体と組み合わせられ得る。特に好ましいポリマーは、以下に例示によって記載されるもの等の、少なくとも100,000ダルトンの分子量を有するポリラクチド-コ-グリコリドポリマーである。かかる物質は、固体移植片、スポンジ等の形態であり得る。

20

【0021】

上述のように、ナルトレキソンは、好ましくは長時間作用性製剤中にある。長時間作用性(長期、持続性、または一定期間で放出される、とも呼ばれる)製剤は、本明細書中に記載されるナルトレキソンを閉じ込めるか、またはカプセル化するためのポリマー(好ましくはポリ-ラクチドまたはポリ-ラクチド-コ-グリコリド-ポリマー)の使用によって得られ得る。長期放出製剤は、ポリマー薬物混合物の噴霧乾燥、乳濁液に基づいた技術、コアセルベーションに基づいた技術、フィルムキャストリング、押し出しに基づいた技術および長期放出プロフィールを有するポリマー薬物微粒子を製造する他の方法によって製造され得る。本明細書中に記載される新規のナルトレキソン形態を組み込むのに用いられ得る適切な長期放出技術の例としては、限定されないが、例えばWrightに対する米国特許第6,264,987号、例えば、第5,654,008号および/または第5,792,477号に記載されるような、MEDISORB(登録商標)技術;例えばHerbertに対する米国特許第6,358,443号に記載されるようなPROLEASE(登録商標)技術;例えば米国特許第6,306,425号および第5,407,609号に記載されるようなSouthern Research Instituteに記載される技術;ならびに2003年1月23日出願の「Method of Preparing Sustained Release Microparticles」、米国出願第60/441,946号、ならびにALZAMER(登録商標) Depot注射技術を含むAlza Corp.に記載された技術が挙げられる。これらの特許の内容は、その全体が本明細書中に参照によって援用される。

30

【0022】

別の態様において、本明細書に記載の新規ナルトレキソン形態は、心理療法及び/又は他の投薬を含むがこれらに限定されない、他の治療と組み合わせで使用され得る。本発明の長時間作用性ナルトレキソンと組み合わせられ得る他の投薬は、抗痙攣薬(参照によって本明細書に援用される、米国特許出願番号第60/554,658号及び2005年3月17日に提出された審議中の出願代理人明細書番号第4000.3007US1号参照)、ドーパミンD2部分アゴニスト(参照によって本明細書に援用される、米国特許出願番号第60/554,785号及び2005年3月17日に提出された審議中の出願代理人明細書番号第4000.3008US2号参照)、及びカンナビノイドレセプターアンタゴニストを含むが、これらに限定されない。本発明に関連して有用な抗痙攣薬の例としては、カルバメゼピン、バルプロ酸、ラモトリジン、ガバペンチン(gabapentin)、トピラメート(topiramate)、フェノバルビタール、ジフェニルヒダン

40

50

トイン、フェニトイン、メフェニトイン、エトトイン、メフォバルピタール、プリミドン、エトスクシミド、メトスクシミド、フェンスクシミド、トリメタジオン、フェナセミド、アセタゾーラミド、プロガビド、クロナゼパム、ジバルブロックスナトリウム、硫酸マグネシウム注射、メタルピタール、パラメタジオン、フェニトインナトリウム、クロバザム、スルチアム、ダイランチン (dilantin)、ゾルピデム酒石酸、ザルプロン (zaleplon)、インジプロン (indiplon)、及びゾピクロン (zopiclone) が挙げられるが、これらに限定されない。本発明で有用なドーパミンD2部分アゴニストの例としては、アリピプラゾール、7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-ブトキシ}-3-,4-ジヒドロカルボスチリル又は7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]-ブトキシ}-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、及び部分ドーパミンアゴニスト(-)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-N-n-プロピルピペリジン[(-)-3PPP, 米国特許番号第4,719,219号参照]が挙げられるが、限定されない。

10

【0023】

好ましい態様において、長時間作用性製剤は、治療上有益な量のナルトレキソンを患者に少なくとも1週間、好ましくは少なくとも約2週間、より好ましくは少なくとも約3週間又は約4週間以上送達する。4週間の送達はしばしば、月1回の送達として称される。

【0024】

1つの好ましい態様において、ナルトレキソンは、長期放出装置又は製剤中に、少なくとも約5重量%、好ましくは少なくとも約10重量%、より好ましくは少なくとも約30重量%、装置又は製剤の全重量のうち約35重量%のナルトレキシンのような量で存在する。

20

【0025】

また、ポリマー粒子へのナルトレキシンの取込みの代わりに、これらの材料を、例えば、コロイダル薬剤送達系(例えば、リボソーム、アルブミン、微粒子、マイクロエマルション、ナノ粒子及びナノカプセル)、又はマクロエマルションにおける、コアセルベーション技術又は界面重合化(例えば、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル及びポリ-(メチルメタクリレート)マイクロカプセルのそれぞれ)によって調製された微粒子に閉じ込めることができる。

【0026】

該組成物が、針のない注入を含むが限定されない、注射可能な材料として使用される予定である場合、従来の注射可能な担体に調剤され得る。適切な担体としては、生物適合性及び薬理学的に許容され得る溶液が挙げられる。注射は、筋肉内又は皮下であり得る。

30

【0027】

当該分野で周知の場合、製剤はさらなる賦形剤を含み得るが、本発明は本明細書に記載の単純な製剤を用いることで優れた放出プロファイルを達成し得る。かかるさらなる賦形剤は薬剤の放出速度を増大又は減少し得る。放出速度を実質的に増大し得る成分としては、ポリマー分解を容易にする多孔形成薬剤及び賦形剤が挙げられる。例えば、ポリマー加水分解速度は非中性のpHで増大する。従って、無機酸又は無機塩基等の酸性又は塩基性賦形剤は、ポリマー溶液に添加され、微粒子を形成するのに使用され、ポリマー侵食率を変更し得る。

40

【0028】

記載された持続性放出製剤の好ましい態様は本質的に生物適合性ポリマー及びナルトレキソンからなる。「本質的に、~からなる」とは、製剤からの活性剤の放出速度を実質的に増大させる成分の非存在を意味する。薬剤の放出速度を実質的に増大又は減少させるものと期待されないさらなる賦形剤の例としては、さらなる活性剤及び不活性成分が挙げられる。

【0029】

さらに別の態様において、製剤は生物適合性ポリマー及びナルトレキソンからなる。「~からなる」とは、列挙したものの以外の構成要素又は成分、及び方法からの出発物質、溶媒等の残渣濃度の非存在を意味する。

50

【0030】

上記のように、製剤は好ましくは、少なくとも約1、2、3又は4週間に渡ってナルトレキソンを放出する。かかる場合、製剤は、所望の時間、所望の治療水準を達成する用量計画を用いて投与され得る。例えば、薬剤の濃度が基準に復帰するまで送達されて始めて、製剤を、投与し、任意に患者をモニターし得る。基準への実際の復帰又は計画された復帰に続いて、製剤は再度、投与され得る。また、製剤のその後の投与が、患者における基準水準を達成する前に生じ得る。かかる場合、製剤は、週毎の1週放出製剤、2週毎の2週放出製剤、または月毎の4週放出製剤を用いて有利に投与され得る。ビビトレックス (Vivitrex) が、月ごと (例えば、4週毎) の投与で用いる4週放出製剤である。治療は、単一の用量の後に終了され得るか、又は長期の間、維持され得る。1つの態様において、治療は、少なくとも約4、8、12、16、20及び24週以上の間、維持され得る。1回より多くの投与が与えられた場合、二回目の投与は最初の投与の後、少なくとも約7日、好ましくは少なくとも約14日、より好ましくは少なくとも約21日、約28日のように、及びその組み合わせで与えられ得る。この意味において、「約」は好ましくは、目的の日数の3日以内を意味する。

10

【0031】

特に良い結果が、各投与について、同じ製剤及び同じ用量を投与した際に達成された。このように、380mg用量を最初の投与で与えた場合、良から優の結果が二回目及びその後の用量が約380mgである場合に達成された。驚くべきことに、各投与用量が、特に治療前の3日前又は5日前にアルコールを禁止した男性及び女性において、190mgのナルトレキソンを含む場合に、良から優の結果もまた得られた。かかる場合、本発明の1つの態様において、それぞれのその後の投与において投与される用量及び/又は製剤は、類似又は同じであった。上記のように、製剤は、好ましくはマイクロスフィア製剤であり、IM注射で投与される。注射可能な希釈剤中の約4mLまでの体積での臀部への投与が、これらの発明に結びつく試験において行なわれた。

20

【0032】

本発明の方法は、女性及び特に男性において、良から優の結果を達成した。良から優の結果が、若い人 (50歳未満と定義する)、特に男性において達成された。大量飲酒者等のアルコール依存症に苦しむ個体が、良から優の結果を達成した。大量飲酒者としては、1日に4本以上のアルコール飲料を消費する女性及び1日に5本以上のアルコール飲料を消費する男性を含むことが当該分野で理解されている。

30

【0033】

さらに別の態様において、本発明は、本明細書中に記載のプロトコール及び/又はレジメに従ってナルトレキソンを含む長時間作用性製剤を投与することを含む、ナルトレキソンを必要とする個体において、アルコールの消費前の日数を増やす方法を含む。1つの態様において、アルコール消費が生じる前の日数の増加としては、単一のアルコール飲料の消費が挙げられ得又は上記の「大量飲酒」の症状の発現を特徴とする飲料の数のような、4又は5本のアルコール飲料の消費が挙げられ得る。一般に、アルコール消費の前に生じる日数の数がより大きくなることが、より成功した治療を示す。

40

【実施例】

【0034】

具体例

実施例 1

Vivitrex (登録商標) 長時間作用性製剤の製造方法

本発明は、長期放出装置を製造する好ましい方法を含み、得られた装置は、記載された多形形態の混合物を含む。

【0035】

ポリマー溶液は、エチル酢酸等のポリマー溶媒中の75:25 DL PLGA (ポリ (ラクチド) - コ - グリコリド) 等の、ポリ (ラクチド) - コ - グリコリドポリマーを溶解することで形成され、溶液を形成し得る。好ましいPLGAポリマーは、少なくとも約100,000ダルトン

50

の分子量を有するポリマー等の、高分子量ポリマーである。ナルトレキソン溶液を、ベンジルアルコール (BA) 等の適切な溶媒中でナルトレキソン塩基を溶解することで形成し、溶液を形成し得る。ポリマー溶液及びナルトレキソン溶液を好ましくは、エマルションの「有機」または「油」相である薬物 / ポリマー溶液を形成するために共に混合する。

【 0 0 3 6 】

エマルション (乳化溶液) の「水」または「連続」相を調製する。水相は、好ましくはポリ (ビニルアルコール) (PVA) 及びEtAc等のポリマー溶媒を含む。有機相及び水相を、第一の固定式ミキサーで都合よく混合し、水中油型エマルションを形成し得る。

【 0 0 3 7 】

任意の部分抽出工程において、エマルションは、第一の固定式ミキサーから第二の固定式ミキサーに流出し、そこでエマルションを、第二の固定式ミキサーに入る一次抽出溶液と混合し得る。一次抽出溶液 (EtAc水性溶液で形成され得るような) が、第二の固定式ミキサーにおける部分一次抽出工程の間、エマルションの微小滴からの溶媒抽出を開始し得る。

10

【 0 0 3 8 】

第一または第二の固定式ミキサーの流出物は、一次抽出溶液を含む抽出容器に流入し得る。溶媒 (BA及びEtAc) は、この一次溶媒抽出工程におけるエマルションの有機相から実質的に抽出され、これは、主にポリマー及び薬物からなる出来かけの微粒子となる。一次溶媒抽出工程はおよそ6時間続ける。

【 0 0 3 9 】

微粒子を回収し、任意にカスタマイズした振動ふるいを用いて窒素排出により真空乾燥し得る。回収後で乾燥前に、微粒子を、乳化剤 (PVA) を除去する25%エタノール溶液で洗浄し、冷却ドライヤーに微粒子を移動させることで収量を増やす。この工程を、所望のレベルの乾燥を達成するまで、好ましくは冷却温度で行なう。下記の実施例で参照される場合、乾燥の程度 (例えば、湿度調査で測定される) が、最終産物での結晶化度に影響を与える。例えば、少なくとも約8、16、24又は40時間の乾燥時間を選択することが利点であり得る。例えば、乾燥がそれぞれ40%、70%、95%または完全な100%である少なくとも約8、16、24または40時間の乾燥時間を選択することが利点であり得る。乾燥が完全であると考えるのは、流出ガスの絶対湿度がおよそ0g/m³に到達する場合である。

20

【 0 0 4 0 】

微粒子を次に二次抽出溶液に再懸濁し得る。第二の溶液は所望の溶媒を含み、エタノール等の多形形態を形成し得る。たとえば、少なくとも約10体積%、好ましくは少なくとも約20%エタノールを含む溶液を用い得る。これを便宜的に再スラリー及び二次溶媒抽出工程と呼び得る。エタノール等の溶媒が、BA及びEtAcのさらなる抽出を容易にし得る。さらに、薬物の結晶化が工程の間、促進される。二次溶媒抽出工程を、およそ2、3、4時間以上、抽出容器において行なう。この工程を、室温で便宜的に完全に行ない得る。しかし、他の温度も、選択し得る。回収 / 最終乾燥工程において、微粒子を回収し、カスタマイズされた振動ふるいを用いての窒素排出により真空乾燥する。

30

【 0 0 4 1 】

最終採取工程において、微粒子を無菌容器に移し、例えば、バイアルに移すまで、- 20のフリーザーで保存し得る。好ましくは、保存される微粒子を150ミクロンのふるいにかかけ、バイアルに移す前に、任意の特大物質を除去する。

40

【 0 0 4 2 】

ナルトレキソン塩基微粒子の調製

ナルトレキソン塩基微粒子を、共溶媒抽出方法を用いて製造した。理論的な一群の量は15~20gであった。ポリマー (MEDISORB (登録商標) 7525 DL ポリマー、MEDISORB (登録商標) 8515 DL ポリマー及びMEDISORB (登録商標) 6536 DL ポリマー、すべてAlkermes, Inc., Blue Ash, Ohio. から入手可能) を酢酸エチルに溶解し、16.7%w/wポリマー溶液を製造した。ナルトレキソン塩基無水物をベンジルアルコールに溶解し、30.0%w/w溶液を製造した。様々な一群において、使用される薬物及びポリマーの量は様々であって、異

50

なる、30%から75%の範囲の理論的な薬物装填を用いて微粒子を製造した。周囲のポリマー及び薬物溶液を、単一の均一溶液（有機相）を産生するまで、共に混合した。水相は、周囲の状態であって、1%w/wポリビニルアルコールと飽和量の酢酸エチルを含んでいた。これらの2つの溶液を、1/4"直列ミキサー中に3:1（水:有機）の比率でポジティブ排水ポンプを介してポンプ注入し、エマルジョンを形成した。エマルジョンを、理論的な微粒子1gあたり0.5L体積の抽出溶液で、5~10の蒸留水に溶解した2.5%w/wの酢酸エチルからなる攪拌中の溶媒抽出溶液に移した。ポリマー及び薬物溶媒の両方を、エマルジョン滴からの抽出溶液に抽出し、微粒子を製造した。最初の抽出過程を2~4時間の範囲でおこなった。微粒子を25µmふるい上で回収し、冷却（5未満）25%w/wエタノール溶液で洗浄した。微粒子を窒素を用いて冷却下で一晩中（およそ17時間）、乾燥させた。微粒子を次に、5~10の激しく攪拌中の25%w/wエタノール溶液からなる、再スラリー溶液に移した。短い混合時間（5~15分）の後、再スラリー溶液及び微粒子を攪拌中の25%w/wエタノールの二次抽出溶液（およそ25、理論的な微粒子1gあたり0.2L体積の二次抽出溶液で）に移した。微粒子を6時間攪拌し、微粒子からのさらなる溶媒除去が生じることを可能にした。微粒子を次に25µmふるい上で回収し、周囲温度で25%w/wエタノール溶液で洗浄した。一晩中（およそ17時間）の周囲状態下のフード内で乾燥したこれらの微粒子を、ふるいかけ、塊状の微粒子を除去し、次に保存のためのフリーザーに置いた。

10

【0043】

ナルトレキソン微小球の調製

1kgの一群のナルトレキソン微小球を以下のように調製した。ポリマー溶液を酢酸エチル（EtAc）中の75:25 DL PLGA（ポリ（ラクチド）-コ-グリコリド）を溶解することで形成し、16.7%のポリマー及び83.3%のEtAcの溶液を形成した。ベンジルアルコール（BA）中のナルトレキソン塩基を溶解することでナルトレキソン溶液を形成し、30%のナルトレキソン塩基無水物及び70%BAの溶液を形成した。ポリマー溶液及びナルトレキソン溶液を共に混合し、エマルジョンの「有機」または「油」相である薬物/ポリマー溶液を形成した。

20

【0044】

エマルジョン（乳化溶液）の「水」または「連続」相を注射用水（WFI）中でポリ（ビニルアルコール）（PVA）及びEtAcを溶解することで調製した。有機相及び水相を第一の固定式ミキサーで混合し、水中油型エマルジョンを形成した。エマルジョンの滴の大きさを、第一の固定式ミキサーによる2つの相の流速を制御することで決めた。

30

【0045】

部分一次抽出工程において、エマルジョンは第一の固定式ミキサーから第二の固定式ミキサーに流出し、そこでエマルジョンを第二の固定式ミキサーに入る一次抽出溶液と混合した。一次抽出溶液（およそ6で2.5%EtAc及び97.5%WFI）によって、第二の固定式ミキサーにおける部分一次抽出工程の間のエマルジョンの微小滴からの溶媒抽出を開始した。

【0046】

第二の固定式ミキサーの流出物（エマルジョン及び一次抽出溶液の混合された流れ）が、一次抽出溶液を含む抽出容器に流出した。溶媒（BA及びEtAc）をさらにこの一次溶媒抽出工程におけるエマルジョンの有機相から抽出し、これを主にポリマー及び薬物からなる出来かけの微粒子とした。一次溶媒抽出工程はおよそ6時間続けた。

40

【0047】

微粒子を回収し、カスタマイズした振動ふるいを用いての窒素排出により真空乾燥した。回収後で乾燥前に、微粒子を、乳化剤（PVA）を除去し、かつ乾燥機に微粒子を移動させることで収率を増やす25%エタノール溶液で洗浄した。

【0048】

溶媒濃度をさらに低下させるために、微粒子を、再スラリー中の25%エタノール溶液及び75%WFI溶液の二次抽出溶液において、並びに二次溶媒抽出工程において再懸濁した。エタノールはBA及びEtAcのさらなる抽出を容易にした。第二の溶媒抽出工程をおよそ4時

50

間、抽出容器で行なった。回収ノ最終乾燥工程において、微粒子を回収し、第二のカスタマイズした振動ふるいを用いての窒素排出によって真空乾燥した。

【0049】

最終採取工程において、微粒子を無菌容器に移し、バイアルに移すまで -20 のフリーザーで保存した。好ましくは、保存した微粒子を150ミクロンのふるいを介してふるいにかけて、バイアルに移す前に任意の特大的物質を除去した。

【0050】

実施例2

フェーズIII臨床試験（本明細書中で「ALK21-003」とも称する）スクリーニング及び適格性基準

参加者は、アルコール依存性の診断を有する18歳以上の、男性または妊娠していない、授乳中でない女性外来患者であった。患者はスクリーニング前の30日間、最小で2つの、週あたり重度の飲酒（男性に対して一日あたり5本以上のアルコール飲料、女性に対して一日あたり4本以上のアルコール飲料）の症状の発現を有した。

【0051】

除外基準としては、肝不全の徴候；正常の上限の3倍よりも大きいアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）濃度；膵臓炎の病歴；自殺観念、精神病、または双極性障害（鬱病を治療し、少なくとも8週間安定した薬理治療を有する患者は除外されなかった）を有する鬱病；過去数年以内に、ベンゾジアゼピン、鎮静剤、またはコカインの依存；スクリーニング前の1ヶ月の間、薬物乱用のための7日より多い、入院患者の治療；またはスクリーニング前の2週の間鎮静剤、経口ナルトレキソン、若しくはジスルフィラムの使用が挙げられた。

【0052】

無作為化前の中毒の治療を、調査員の判定で指示され、試験治療の開始前の7日間徹底されなければならない場合にのみ行なった。ベンゾジアゼピンの使用を試験薬の第一の投与前の1週間、禁止した。

【0053】

無作為化手順

患者を、3つの治療集団の1つに無作為化した：長時間作用性注射可能ナルトレキソン380mg、長時間作用性注射可能ナルトレキソン190mg、または対応する量のプラシーボ（プラシーボ患者の半分が380mgに相当する注射体積を受け、残りの半分が190mgに相当する注射体積を受けた）。試験は機能的無作為化手順を使用し、性別、患者の特定目標の全面禁酒、第一の注射前の7日間の自己報告した禁酒、および試験場所についての割り当ての平衡を保った。

【0054】

試験手順及び結果定義

患者は24週の間、4週ごとに試験薬の注射を受け、左右の大殿筋との間で交互に行なった。注射を安全または効率の評価のいずれかにも関わらない個体ごとに調製し、投与し、治療の割り当てを全ての試験人員に秘密にした。

【0055】

全ての患者は、ブレンダ（BRENDA）モデル（Volpicelli JR, Pettinati HM, McLellan AT, O'Brien CP. Combining medication and psychosocial treatments for addictions: the BRENDA approach. New York: The Guilford Press; 2001）、中毒関連結果に関して直接のフィードバックを容易にするように意図された6つの段階の低強度介入を用いて標準化支持療法（12セッション）を受けた。この試験の間、BRENDAセッションを心理学者、看護婦、セラピスト、カウンセラー、及び医者を含む試験現場の人員によって投与した。

【0056】

1日あたりに消費される標準飲酒の数を、スケジュール追従支持（TLFB）方法（Sobell LC, Sobell MB. Timeline Followback: a technique for assessing self-reported ethanol consumption, In: Allen J, Litten RZ, 編. アルコール消費の測定：心理社会及び生

10

20

30

40

50

物学的方法 . Totowa, NJ: Humana Press, 1992:41-72) を用いて記録した。0.02gm/dL以下の呼気アルコール濃度を自己報告データを回収する前に必要とした。早くも試験薬物治療を不連続に行なった患者は、試験を続けさせ、確立した訪問手続き計画に従い続けさせ、BRENDA治療を受けさせた。

【 0 0 5 7 】

試験製剤：ナルトレキソン長時間作用性注射 (Vivitrex (登録商標)) は、ナルトレキソン及びポリラクチド - コ - グリコリド重合マトリックス (Medisorb (登録商標))、吸収可能な縫合糸及び長期放出製剤における人間の使用に広範な歴史を有する一般の生物分解性医療ポリマーから構成される微粒子 (およそ100 μ M) からなる。注射後、微小球の表面上のナルトレキソンを放出し、3日以内にピーク濃度をもたらす。その後、拡散及び侵食の組み合わせによって、ナルトレキソンをさらに、30日より多く放出する。

10

【 0 0 5 8 】

結果の定義 . 一次効果の評定項目は、24週の治療の間の大量飲酒の事象割合であった。大量飲酒 (男性に対して1日当たり5本以上の飲酒及び女性に対して1日あたり4本以上の飲酒) の定義は、経口ナルトレキシソンの以前の試験において使用したものと一致している。第二の評定項目としては、国立アルコール乱用・依存症研究所 (NIAAA) (米国農産省 / 米国保健人間サービス省 . Home and Garden Bulletin 第232号 . Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans. 第3版 . Washington, DC: Supt. of Docs., U.S. Government. Printing Office, 1990) によって指定された、「危険」飲酒 (男性に対して1日当たり2本以上の飲酒及び女性に対して1日あたり1本以上の飲酒) の事象割合及び任意の飲酒日数の事象割合が挙げられた。第二の評定項目としては、大量飲酒、NIAAA由来「安全飲酒」のいずれかの飲酒、及び1日当たりのアルコール飲酒の数への中度の再発が挙げられる。予備評定項目としては、ある時間、及び患者の不連続時間の血清ガンマ - グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 変化が挙げられた。不利の事象をMedDRA辞書の好ましい用語を用いて符号化した。

20

【 0 0 5 9 】

一次及び二次評定項目の一次分析を注意治療集団 (即ち、少なくとも試験投薬の投与を受けた全ての無作為化した患者) について行った。一次対象を、長時間作用性ナルトレキソン (190mgまたは380mgのいずれかで) での治療がプラシーボ注射での治療に対して大量飲酒の事象割合を減少させるかどうかで決定した。アルコール中毒治療臨床試験における多飲酒症状の発現を分析する統計方法が、Wangら、Short of complete abstinence: アルコール中毒治療試験における多飲酒症状の発現の分析検査 . Alcohol Clin Exp Res. 2002 ; 26:1803-9に記載されている。一次評定項目のための一次分析を、エラー強さの分散推定を有する分類再発事象Andersen Gill様モデル (Lin DY, Wei LJ, Yang I, 及びYing Z. Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. J Royal Stat Soc(B)2000; 62: 711-30; SAS/STAT 使用者ガイド . 8版 . Cary, NC: SAS Institute, 1999:2596) を用いて行なった。モデルで推定されたパラメータは、プラシーボに対する190mg及びプラシーボに対する380mgの治療効果を表すものであった。分析を、第一の治療と試験薬の最終投与の後の30日との間の日数を反映する治療期間に追跡された、全ての大量飲酒事象について行なった。一次評定項目の分析を性別及び他のあらかじめ規定した分類変数のそれぞれについて行なった。停留速度を試験不連続性の時間についてのKaplan-Meier曲線を生成することで評価した。ログ階数試験を、治療群差異を調べるために用いた。

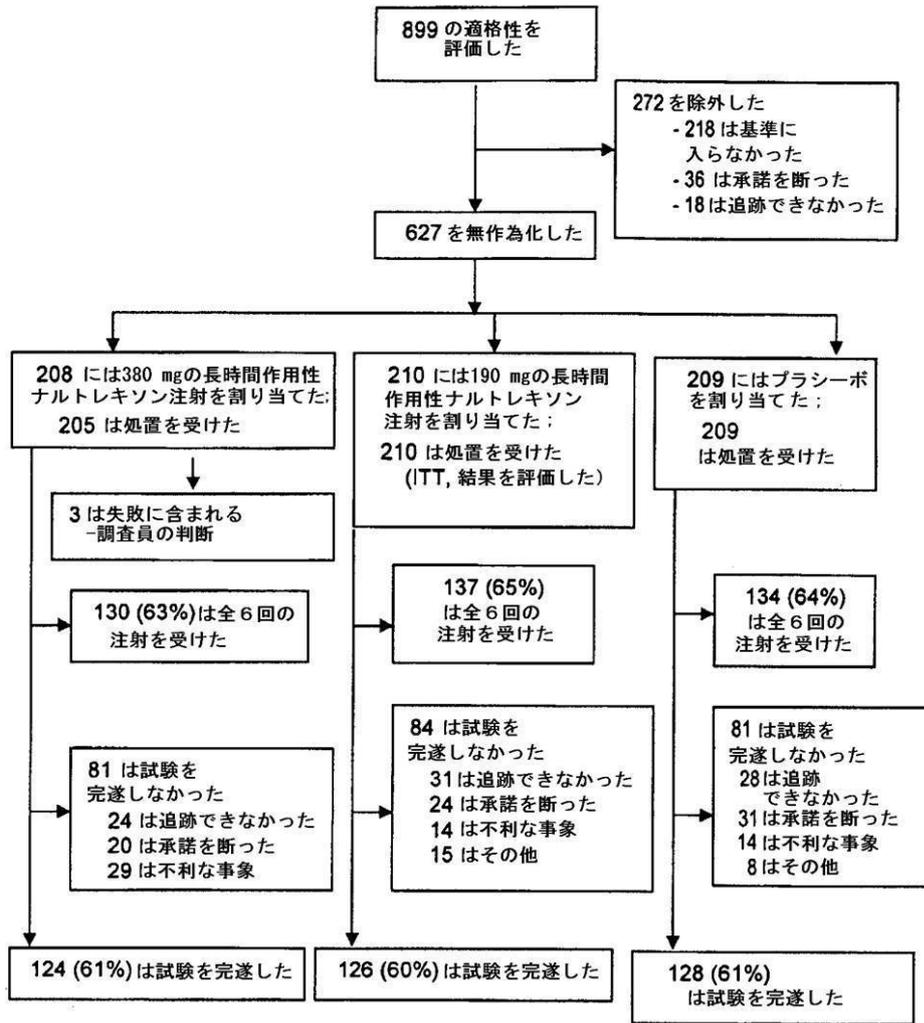
30

40

【 0 0 6 0 】

結果

624人の患者を無作為に割り当て、治療を受けさせ、以下のフローチャートに従って、分析のための注意治療集団を構成した。



10

20

【 0 0 6 1 】

患者は主に男性（68%）、白人（84%）であり、平均年齢45歳（19～74の範囲）であった。基準の飲酒は、試験に参加する前の30日間を通して、平均して大量飲酒の日数20日（SD=8）とした。全体的に、患者の8.8%が最初の（lead-in）期間の7日間禁酒し、患者の43%が完全な禁酒の目標を有した。三つの治療群の患者の前処理特徴（pretreatment characteristics）は同様であった（表1）。

30

【 0 0 6 2 】

【表 1】

Table 1. 患者の基質的特徴 (ITT 集団)

	長時間作用性ナルトレキソン 380 mg (N=205)		長時間作用性ナルトレキソン 190 mg (N=210)		プラシノーボ (N=209)	
	全体	女性	全体	女性	全体	女性
人口統計学のおよび他の変数						
年齢 (才)	45.0±10.1	45.4±10.9	44.2±8.3	44.6±9.3	44.7±10.8	44.7±11.2
性別			67	68	143	66
患者数 (%)		138 (67.3)	(32.7)	(32.4)	(68.4)	(31.6)
人種または民族 (ethnic) 集団 (%)						
白人*	83.9	81.9	88.1	83.8	86.1	92.4
体重 (kg)*	84.2±20.7	90.5±19.2	71.1±17.5	70.5±15.3	81.6±17.0	71.9±16.2
雇用形態 (%就業≥20時間/週)	70.2	71.0	68.7	64.7	72.2	72.7
現在の (%喫煙者)	48.5	53.3	38.8	44.1	42.3	34.8
現在の抗うつ剤の使用 (%)†	30.2	21.7	47.8	36.8	29.2	39.4
肝臓酵素						
AST†	30.0±13.1	32.5±14.3	24.7±8.0	26.4±12.5	31.9±18.1	27.7±16.5
ALT†	31.9±19.2	37.3±20.5	20.8±8.6	21.8±10.9	34.0±21.8	25.0±17.6
GGT*	58.6±60.8	67.7±63.8	39.8±49.7	46.1±70.3	75.6±113.9	50.5±72.0
禁酒の目標 (%)	43.9	47.1	37.3	45.6	43.1	37.9
最初の投薬の前 30 日間の大量飲酒 (%)	64.0±25.9	63.5±26.5	65.0±24.8	64.6±25.4	65.2±24.8	65.2±25.5
最初の投薬の前 7 日間の禁酒 (%)	8.3	9.4	6.0	10.3	9.1	6.1
自立集団の参加 (%)*	11.7	13.0	9.0	7.4	11.0	6.1

プラスマイナス値は±標準偏差を表す。
 AST=アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ; ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ
 *P > 0.05 (試験集団全体における男性および女性との間の有意差 [N = 624])。
 †ASTおよびALTに対する標準値は性別および年齢特異的である:
 ALT: 女性 18-69 才: 6-34 U/L, >69 才: 6-32 U/L; 男性 18-69 才: 6-43 U/L, >69 才: 6-35 U/L
 AST: 女性 ≥18: 9-34 U/L; 男性 ≥18: 11-36 U/L

【0063】

全体的に、401人の患者（64%）が全6回の注射を受け、378人の患者（61%）が試験を完遂した。中断時間は群の間で同様であった。完遂された治療セッション（therapy session）の平均数は最大12のうち11で、患者の42.8%がいずれの治療セッションにも参加した。治療セッションの数および全セッションに参加した患者の割合は治療群の間で同様であった。

【0064】

長時間作用性注射可能ナルトレキソンで治療中の患者の10%以上に生じた不利な（adverse）事象を表2に挙げる。

【0065】

【表 2】

Table 2. 患者の10%以上に生じる治療中の不利な事象

不利な事象 数 (%)	長時間作用性 ナルトレキソン	長時間作用性 ナルトレキソン	プラシーボ (N=209)
	380 mg (N=205)	190 mg (N=210)	
吐き気	70 (34%)*†	53 (25%)*	23 (11%)
頭痛	46 (22%)	33 (16%)	34 (16%)
疲労	42 (21%)*	35 (17%)	23 (11%)
不眠症	28 (14%)	27 (13%)	25 (12%)
嘔吐	28 (14%)*	22 (11%)	12 (6%)
落ち込み (Decreased)	26 (13%)*†	12 (6%)*	3 (1%)
欲求			
下痢	26 (13%)	23 (11%)	18 (9%)
めまい	26 (13%)*	23 (11%)*	8 (4%)
鼻咽頭炎	25 (12%)	32 (15%)	24 (12%)
注射部位 (Injection site)	23 (11%)*	18 (9%)	12 (6%)
苦痛			
上部気道感	21 (10%)	15 (7%)	18 (9%)

*P < 対プラシーボ。 †P < 0.05 対 Vivitrex 190 mg.

注釈：パーセンテージはITT集団（少なくとも一度の投薬）の患者数に基づく。
処置と不利な事象の関係のためにフィッシャーの直接確率検定
を用いた；2×2の表によるペアワイズ比較。

【0066】

被験体の10%未満に生じたが、長時間作用性ナルトレキシソンの被験体 (P<0.05) においてより頻繁に生じるほかの不利な事象には、以下の：腹痛、注射部位の硬結、注射部位の搔痒、欲求の減少、および関節痛が含まれた。

【0067】

最も一般的な不利な事象は、吐き気、頭痛、および疲労であった。およそ95%のケースで吐き気は軽いかまたは緩やかであって、その大部分が治療の最初の月に半日間起こった。吐き気および欲求の減少は、長時間作用性ナルトレキソン380 mgで治療した患者でより頻繁に起こった。

【0068】

不利な事象のために、第二の試験の中断が患者 (P=0.013、380 mg対190 mgおよびプラシーボ) の14.1% (ナルトレキソン380 mg)、6.7% (ナルトレキソン190 mg) および6.7% (プラシーボ) で生じた。治療期間中に、重度の不利な事象 (SAE) を経験した患者の割合は治療群の間：ナルトレキソン380 mgに対して6.3% (n=13)、ナルトレキソン190 mgに対して5.2% (n=11)、およびプラシーボに対して7.2% (n=15) で同様に、最も一般的なSAEはアルコールの中毒の治療のための入院であった。二つのSAE (好酸球性肺炎および間質性肺炎) は、場合によっては試験投薬に関係があると判断された。二つの事象は、ナルトレキソン380 mgで治療した患者で起こり、治療により解消した。最も一般的な注射部位の反応は圧痛であり、380 mg用量注射後の15.9%および190 mg用量注射後の13.6%、ならびに大用量プラシーボ注射後の17.6%および少用量プラシーボ注射後の9.2%で生じた。注射部位反応のために7人の患者が注射を中断した：4人のナルトレキソン380 mg注射患者、2人のナルトレキソン190 mg注射患者、および1人の大用量プラシーボ注射患者。

【0069】

一連の治療または投薬を通して、平均ASTおよびALTレベルは有意に変化しなかった。さらに、長時間作用性ナルトレキソンは、標準の上限の3倍を超えたASTまたはALTの増加速度の上昇に関連がなかった。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

6ヶ月の処理期間に測定した一次および二次効果変数の解析を表3に挙げる。

【 0 0 7 1 】

【表3】

Table 3. 第一および第二の効果の解析結果

階層化変数	集団	ナルトレキソン190 mg 対プラシーボ		ナルトレキソン380 mg 対プラシーボ	
		危険率 (95% CI)	P値	危険率 (95% CI)	P値
第一の結果 大量飲酒	全体	0.83 (0.68, 1.02)	0.076	0.75 (0.60, 0.94)	0.025
	男性	0.75 (0.58, 0.95)	0.020	0.52 (0.38, 0.69)	<0.0001
	女性	1.05 (0.73, 1.51)	0.79	1.29 (0.91, 1.83)	0.31
	完全な禁酒の目標	0.88 (0.61, 1.28)	0.50	0.72 (0.48, 1.08)	0.11
第二の結果 「危険な」飲酒	全体	0.93 (0.80, 1.08)	0.32	0.92 (0.80, 1.07)	0.30
	男性	0.86 (0.70, 1.04)	0.11	0.72 (0.58, 0.89)	0.002
	女性	1.04 (0.83, 1.31)	0.73	1.20 (0.97, 1.49)	0.094
	飲酒始め	0.93 (0.75, 1.15)	0.48	0.79 (0.62, 1.00)	0.05
非禁酒日数	全体	0.93 (0.82, 1.06)	0.30	1.00 (0.88, 1.14)	0.98
	男性	0.93 (0.78, 1.09)	0.37	0.87 (0.73, 1.04)	0.12
	女性	0.95 (0.77, 1.16)	0.61	1.19 (0.98, 1.44)	0.081
	性別				

*国立アルコール乱用・依存症研究所が指定した「危険な飲酒」は、1日当り男性に対し2本以上の飲酒、および女性に対し1本の飲酒である。
 注釈：第一の評定項目（大量飲酒）に対して、Hochberg法により複数の比較を調整した。先験的に指定したように、第二の結果（NIAM指定の「危険な」飲酒のレベルを超えた飲酒および非禁酒日数）は情報を提供する目的で含まれ、調整はなされていない。

10

20

30

【 0 0 7 2 】

全体的に、長時間作用性ナルトレキソン380 mgで治療した患者は、大量飲酒の割合においてプラシーボ治療者よりもおよそ25%大きい減少を示した (P<0.025) (図1)。大量飲酒の減少はナルトレキソン380 mgで治療した男性 (n=138) で最大となり、プラシーボ治療患者より48%大きい大量飲酒の割合の減少を示した (n=143) (P<0.001)。対照的に、ナルトレキソン380 mgで治療した女性 (n=67) とプラシーボ治療を受けた女性 (n=66) との間で有意差は観察されなかった。

40

【 0 0 7 3 】

全体的に、ナルトレキソン190 mgで治療した患者では、プラシーボ治療した患者より17%大きい大量飲酒の割合の減少が報告された (P=0.076)。ナルトレキソン190 mgの効果は、男性 (n=142) に対してより示され、大量飲酒の割合において、プラシーボ治療 (n=143) よりおよそ25%大きい減少を示した (P=0.020)。ナルトレキソン380 mg、190 mg治療した女性 (n=68) ではプラシーボ治療 (n=66) に対して有意差を示さなかった。

50

【0074】

先に規定された他の階層化変数 完全な禁酒 (total abstinence) の目標および飲酒の開始 (lead-in drinking) もまた、全試料の大量飲酒に影響を与えた。完全な禁酒の目標を有した患者 (n=270) は、そうでない患者 (n=354) に比べて39%大きい大量飲酒の減少を示し、治療前の週に禁酒をした患者 (n=53) は、その週に飲酒をした患者 (n=571) に比べて76%大きい大量飲酒の減少を示した。表3に示すように参加者が完全な禁酒の目標を持っていようといまいと、医薬の効果に関して、プラシーボと比較して380 mgおよび190 mgの量に関する大量飲酒の相対的な減少は同様であった。対照的に、プラシーボ用量に対して380 mg用量および190 mg用量での治療の効果は、禁酒していなかったサブグループと比較した、ランダムに禁酒していたサブグループで最も示された (表3)。しかしながら、この後者の結果は、飲酒の開始を伴わない集団 (n=53) の小さい試料サイズであるので注意深く解釈しなければならない。

10

【0075】

観察された大量飲酒の減少と一致して、試料全体に対する前治療と比較して試験中にGGTの15%の減少があった。長時間作用性ナルトレキソンで治療した男性は、プラシーボに対して12%であるのと比較して380 mgおよび190 mgの集団それぞれに対して20%および24%のGGTの減少を有した。女性ではプラシーボとの有意差は見られなかった。

【0076】

NIAAAの「危険な」飲酒の割合は、試料全体の長時間作用性ナルトレキソンで有意に低くはなかったが、ナルトレキソン380 mgの注射を受けた男性では有意に減少 (28%まで) した (表3参照)。集団全体に対して、または男性または女性の別々に対して、飲酒日数の割合の効果は示されなかった (表3)。

20

【0077】

治療期間中に、全3群の患者は大量飲酒の日数の基準レベルよりかなりの減少を示した。図2は、治療群および性別で月当りの大量飲酒日数の平均からの基準レベルの変化を示す。

【0078】

本試験は、治療前の7日間に禁酒した患者の8.3%のみである主に積極的に飲酒をする患者の集団を包含した。試験中に完全に禁酒を続けた患者の数は、ナルトレキソン380 mg群で7%、ナルトレキソン190 mg群で6%、およびプラシーボ群で5%であった。少なくとも1日大量飲酒を経験した患者の割合は、ナルトレキソン380 mgに対して83%、ナルトレキソン190 mgに対して86%、およびプラシーボに対して89%であった。これらの測定のおいづれにおいても群の有意差はなかった。

30

【0079】

全体として最初の大量飲酒までの日数の平均は、プラシーボ群に対して3、190 mg群に対して4および380 mg群に対して6であった (表4)。380 mg群とプラシーボ群の差は実質的に有意であった (対数順位検定、 $P=0.0111$)。より強く示された治療効果の徴候 (evidence) は、最初の試験投薬の前4日間禁酒した被験体および群全体と比較して飲酒の開始を有さなかった被験体の副集団におけるVivitrex懸濁液190 mgおよび380 mg治療で見られた。

40

【0080】

より包括的にVivitrex懸濁液の効果の評価するために、先に規定された飲酒の開始を有さなかった被験体 (無作為化の直前7日間の禁酒) の副集団および無作為化の直前4日間に禁酒したより大きな副集団を用いて、第二の評価項目の解析も行なわれた。これらの被験体は、一般的に無作為化の前に最低3~5日間の禁酒が必要な経口ナルトレキソンでこれまでに試験された被験体と最も類似している。

【0081】

【表 4】

Table 4. 第一の大量飲酒が再発する平均日数

サブグループ	プラシーボ	190 MG	380 MG
ITT 集団	3	4	6*
無作為化の前4日間の禁酒	20	47	181†
飲酒の開始がない (無作為化の前7日間の禁酒)	29	>170	181

* P=0.011, 380 mg プラシーボとの比較

† P=0.042, 380 mg プラシーボとの比較

10

【0082】

論議

本試験の主な発見は、治療を探求するアルコール依存症患者の地理的 (geographically) に変化する大規模な試料において、長時間作用性であるナルトレキソンの注射可能製剤は、心理社会的治療と組み合わせて大量飲酒を有意に減少させたことであった。これらの発見は男性で最も顕著であり、平均の男性被験体がプラシーボでは23%の大量飲酒日数であるのに対し、380 mg用量で7%の大量飲酒日数を報告した。また、最初の注射の前の週に飲酒をしたか、治療を受け始める際の患者の目標が完全な禁酒であったかどうかにかかわらず、380 mg用量の効果は最初の注射の一月以内で顕著であり、治療期間180日にわたり安定であった。重要なことに、ナルトレキソン注射は広く容認されており、重大な不利な事象がほとんど報告されておらず、肝臓毒性の徴候はなかった。

20

【0083】

本試験の第一の測定結果 大量飲酒 はアルコール依存症の必須条件であり、臨床的に重要なものおよび公衆衛生の重要性の両方である。飲酒の種々の測定のうち、大量飲酒が運転の障害、人間関係の問題、および傷害等の負の生活に最も強い関係性を示す。ナルトレキソン380 mgで治療した男性に見られるような、大量飲酒の実質的な減少は種々の健康面および生活の質の向上を導くことが予想され得る。

【0084】

過去数十年間にわたり、経口ナルトレキソンの試験により、慎ましい効果の実証を生じ、それはなぜナルトレキソンがアルコール中毒の臨床的な管理に一般的に用いられてこなかったかを部分的に説明し得る。経口ナルトレキソンの効果は、患者がその投薬を止める、および省くことで徐々に弱体化され得る。従って、長時間作用性380 mgナルトレキソン製剤を用いた本試験により助長される結果により、薬理的な選択がありアルコール依存症を治療する臨床医の間での信用が増加するであろう。さらに、本試験は禁酒の必要性を有さない被験体を包含する。このことは短期間の禁酒を達成した被験体に限られていた以前までの試験の大多数とは対照的である。

30

【0085】

本試験はナルトレキソンに反応する性別の予期される効果を検査する最初のものである。複数の事象の割合の解析結果により、女性ではなく男性においてのプラシーボを超えたナルトレキソンに対する明らかな利点が示された。にもかかわらず、本試験における女性の実質的にその大量飲酒を減少させ、活性化医薬を受けたかどうかに関係ない。性差についての一つの可能性のある説明は、女性は心理社会的な介入によるより大きな治療的利益を受け得たということである。女性における異なる反応を説明し得るさらなる評価要因が、統計的検出力を生じるほど十分に大きい試料を利用することを必要とする。

40

【0086】

また、長時間作用性注射可能ナルトレキソンの薬理動態学的プロフィール (pharmacokinetic profile) は、その経口製剤とは実質的に異なる。ピークのナルトレキソンレベルおよび代謝の第一経路を経由する6-β-ナルトレキソールの生成は経口ナルトレキソンの耐容性の減少に寄与し得る。長時間作用性注射可能ナルトレキソン製剤は、毎日のナルトレキソンピークを排除することおよび経口処置と比べて親化合物に対する6-β-ナルトレ

50

キソールの割合を減少させることの両方によりこれらの効果を緩和し得る (Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Nuwayser ES. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:1074-9; Verebey K, Volavka J, Mule SJ, Resnick RB: Naltrexone: disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20:315-28)。

【 0 0 8 7 】

要約すると、本試験の結果はアルコール依存症の治療のための医薬をこれまでに評価してきた最も大きな試験の一つであり、長時間作用性の注射可能ナルトレキソンが特に男性においてこの指標のための安全で効果的な医薬であることの証拠を提供する。本製剤は、現在、アルコール中毒のリハビリテーションに利用可能である治療に加えて、価値のあるものであるべきである。

10

【 0 0 8 8 】

実施例 3

長時間作用性ナルトレキシソンの注射可能对経口ナルトレキシソンの効果の比較

本発明の長時間作用性ナルトレキソン製剤と経口ナルトレキソンとの間の効果の比較を行なった。直接対決の効果の比較を試験していなかったため、Vivitrexと経口ナルトレキソンとの間の最終的な効果の比較を行ない得ない。にもかかわらず、経口ナルトレキソンでの効果の三つの最近のメタ解析 (Srisurapanont M, Jausuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD001867.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001867.pub2. このバージョンはまずオンラインで公開された: Issue 1, 2005の2005年1月24日。最も新しい実質的な補正日は: 2004年11月5日: Bouza C, Magro A, Munoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *中毒*. 2004年7月; 99(7):811-828; Hopkins, John Sloan, Master Paper Presentation entitled: Male analysis of clinical Trials of Naltrexone and Acamprosate for the Treatment of alcoholism-What does the evidence tell us? UNC-CH Department of Epidemiology, presented at the Research Society for Alcoholism Annual Scientific Meeting, 2002年3月25日)により、半定量的比較のための有用で歴史的な (historical) 標準が提供される。

20

【 0 0 8 9 】

最も一般的に用いられる経口ナルトレキソンについての評価項目は、大量飲酒を再発する (イエス/ノー) という二分された結果であった。経口ナルトレキシソンの試験は、一般的に12週の治療期間中に3~5日間禁酒した被験体を評価した。対応する評価項目および集団; 無作為化の直前の4日間禁酒をしたALK21-003段階III臨床的試験における被験体の副集団中で12週での大量飲酒の再発の割合は、それゆえに経口試験の結果と比較するように選択された。

30

【 0 0 9 0 】

Hopkins (上述) において、定量的メタ解析に着手して、そこでは二分される結果についての経口ナルトレキソン対プラシーボの危険性の差 (大量飲酒を再発する (イエスまたはノー)) が適用可能な試験から得られた。9個の試験が含まれた。固定された効果モデル (fixed effect model) において、組み合わせた危険性の差の推定値は、95%の信頼区間 (0.08, 0.17) で0.13 (13%) であった。この結果より、治療効果が経口ナルトレキシソンを支持するということが示された。

40

【 0 0 9 1 】

ALK21-003において、試験薬を投与される前の4日間禁酒した56の被験体 (28プラシーボ、28 Vivitrex 380 mg) が投薬された。12週で、プラシーボ群の20/28 (0.71) と比較してVivitrex 380 mg治療群の再発率は11/28 (0.39) であった。被験体のこの副集団における危険性の差 (95% CI) は95%の信頼区間 (0.08, 0.58) で0.32 (32%) である。このようにVivitrex懸濁液での結果を、好ましくは同様の被験体集団中でのHopkinsにより測定された危険性の差全体と比較する。

50

【 0 0 9 2 】

Cochrane解析（上述）において、大量飲酒を再発するという結果もメタ解析の評定項目として用いられた。危険性の差の代わりに、結果を相対的危険性（relative risk）（RR）の観点で記載する。12週で、プラシーボに関して経口ナルトレキソンにより再発率は36%まで有意に減少した（RR [95% CI]=0.64 [0.51, 0.82]）。ALK21-003試験での無作為化の前の4日間に禁酒した被験体に対して上述の再発率を用いたところ、プラシーボに関してVivitrex懸濁液380 mgにより再発率は45%まで有意に減少した（RR [95% CI]=0.55 [0.33, 0.92]）。

【 0 0 9 3 】

Bouzaら、上述、により可能性比（odds ratio）の観点において短期間試験（12週）のメタ解析における再発率の減少[OR, (95% CI): 0.62, (0.52, 0.75)]が報告されている。この解析により、経口ナルトレキソンで治療した被験体で大量飲酒の再発する可能性はプラシーボに関して38%減少したことが示された。ALK21-003試験での適用可能な被験体に対して以前に上述された再発率を用いて、再発率可能性比の減少は[OR, (95% CI): 0.26, (0.08, 0.79)]である。Vivitrex懸濁液380 mgで治療した被験体の大量飲酒を再発する可能性は、プラシーボに関して74%減少した。

【 0 0 9 4 】

【表 5】

Table 5. ALK21-003の結果と経口ナルトレキシソンの
三つの公開メタ解析の結果比較

	ALK21-003* 380 mg対プラシーボ	Hopkinsら 経口対プラシーボ	Cochrane Review 経口対プラシーボ	Bouzaら 経口対プラシーボ
危険性の差 (95% CI)	0.32 (0.08, 0.58) (32% 減少)	0.13 (0.08, 0.17) (13% 減少)	--	--
相対的危険性 (95% CI)	0.55 (0.33, 0.92) (45% 減少)	--	0.64 (0.51, 0.82) (36% 減少)	--
可能性比 (95% CI)	0.26 (0.08, 0.79) (74% 減少)	--	--	0.62 (0.52, 0.75) (38% 減少)

* ALK21-003最終CSRIに記載されるように
ALK21-003試験の結果に基づく。

これら三つのメタ解析についての半定量的比較に基づいて、Vivitrex懸濁液の効果を、好ましくは経口ナルトレキソンと比較する。

【 0 0 9 5 】

実施例 4

生活の質における長時間作用性注射可能ナルトレキシソンの効果

目的：アルコール依存症の患者における健康に関する生活の質（QoL）についての長時間作用性注射可能ナルトレキソン（LA-NTX）の効果を評価する。

方法：24週間、複数の施設で、二重盲検法を用いて、プラシーボ対照試験により、所定の月毎にLA-NTXの安全性および効果、ならびにナルトレキシソンの筋内ポリラクチドマイクロスフィア製剤を評価した。DSM-IVアルコール依存症患者（N=624）を無作為化し、月ごとに6回、心理社会的な支持（BRENDA, Volpicelli後述、参照）と組み合わせてLA-NTX 380 mg、LA-NTX 190 mg、またはプラシーボの注射をした。SF-36v2.0を用いてQoLを評価した（Ware後述、参照）。

結果：SF-36精神構成要素スコア（Mental Component Score）（MCS）基準は380 mg、190 mg、およびプラシーボ群それぞれに対して、38.7、40.3、および40.6であった（米国人人口標準より有意に低い）。治療に続いて、380 mg、190 mg、およびプラシーボ群に関してMCSは7.9、6.2、6.0まで増加した。基準からの変化は全治療群に関して有意であり（P<0.001）、380 mg対プラシーボでより大きかった（P<0.05）。改善はアルコール消費の減少と明確に関連していた。身体構成要素スコア（Physical Component Score）（全群の基準で標準）は治療で変化しなかった。

10

20

30

40

50

結論：アルコール依存症患者の大きな試料により精神健康関連QoLにおける不足が明らかとなり、アルコール依存症に対する治療で有意に改善した。LA-NTXに加え心理社会的な治療により、心理社会的治療単独での治療より大きかったQoLにおける改善が示された。

【0096】

実施例 5

長時間作用性注射可能ナルトレキソンの効果の持続性

目的：アルコール依存症の患者において1年間の長期試験で長時間作用性注射可能ナルトレキソン（LA-NTX）の効果および耐容性の持続性を評価するため。方法：24週間、複数の施設で、二重盲検法を用いて、プラシーボ対照試験により、LA-NTXの安全性および効果、ならびにナルトレキソンの筋内ポリラクチドマイクロスフィア製剤を評価した。DSM-IVアルコール依存症患者（N=624）を無作為化し月ごとに6回、心理社会的な支持（BRENDA, Vo Ipicelliら、Combining medication and psychosocial (pshycosocial) treatment for a ddition: The BRENDA approach. New York: The Guilford Press; 2001）と組み合わせてLA-NTX 380 mg、LAN-TX（LA-NTX）190 mg、またはプラシーボの注射をした。1年間長期非盲検に参加した85%（N=332）のうち患者の61%が試験を完遂した。基準および長期試験でTimeline Followback法によりアルコール摂取を記録した（Wareら、How to score ve rsion 2 of the SF-36（登録商標）、Lincoln RI: QualityMetric Incorporated; 2000）

10

結果：基準試験で380 mgに対して無作為化された患者は長期試験において380 mgの投薬を受け続けた（N=115）。大量飲酒日数の平均パーセントは基準試験（22.7%）および長期（19.6%）試験と同様であった（P=NS）。長期で380 mgに切り替えた、BRENDAおよびプラシーボ注射で治療した患者（N=60）は、大量飲酒日数のパーセントの有意な減少を示した（ $P<0.1$ ）。月に一度のLA-NTXの注射は良く容認された。

20

結論：24週間の二重盲検試験中にLA-NTXおよびBRENDAにより観察されたアルコール摂取の減少は、1年間の非盲検長期試験中に耐久性があり持続された。

【0097】

本明細書中に言及された特許および科学文献は当業者に利用可能な知識を構築する。本明細書に引用される全ての米国特許および公開または非公開米国出願は参照により援用される。本明細書に引用される全ての公開外国特許および特許出願はここで参照により援用される。本明細書に引用される他の全ての公開参考文献、文書、写本および科学文献はこ

30

【0098】

本発明は、その好ましい態様を参照して具体的に示され、記載されているが、付随の請求の範囲に包含される本発明の範囲を逸脱することなく、形態および詳細においてここで種々の変更がなされ得ることが当業者には理解されよう。

【 図 1 A 】

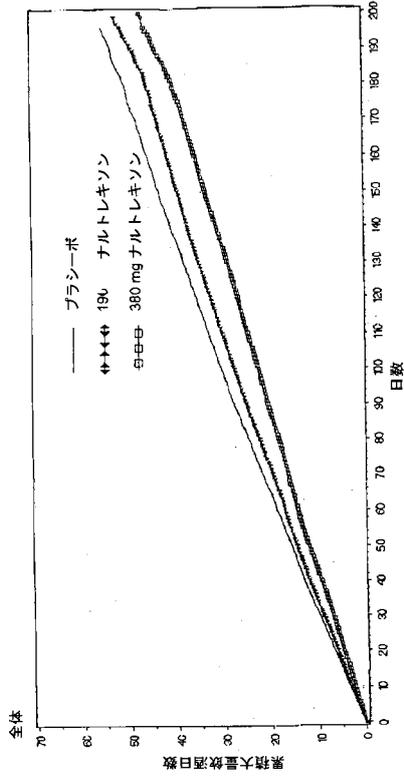


FIG. 1A

【 図 1 B 】

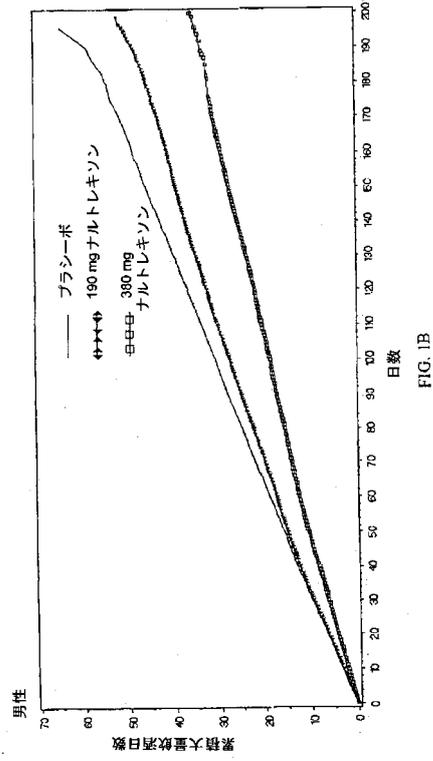


FIG. 1B

【 図 1 C 】

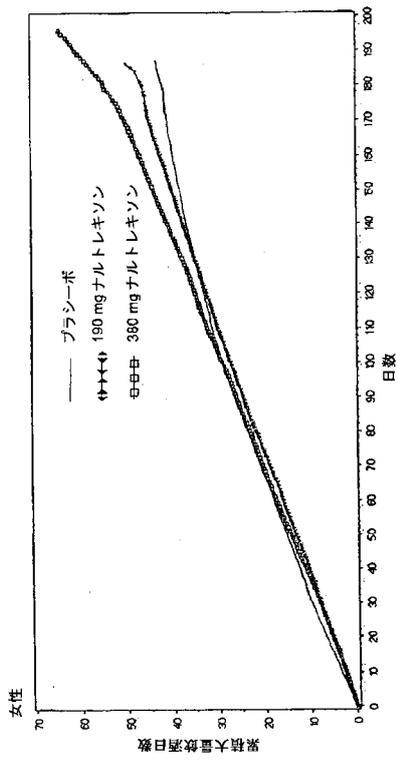


FIG. 1C

【 図 2 】

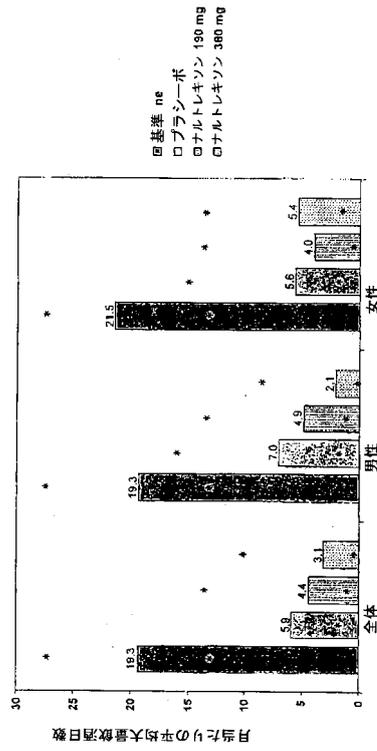


FIG. 2

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月4日(2011.8.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ナルトレキソンを含有する長時間作用性製剤を個体に非経口投与する工程を含む、ナルトレキソンを必要とする個体を治療する方法であって、ここでナルトレキシソンの血清AUCが、50 mg/日の経口投与で達成されるよりも少なくとも約2倍、好ましくは少なくとも約3倍、より好ましくは約3.3倍大きい、方法。