

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-508800

(P2017-508800A)

(43) 公表日 平成29年3月30日(2017.3.30)

(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 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K 47/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-574513 (P2016-574513)	(71) 出願人 516272881 オーピアント ファーマシューティカルズ 、 インコーポレイテッド アメリカ合衆国 90401 カリフォル ニア州 サンタ モニカ、 ウィルシェア ブルバード、 401 第12 フロ アー
(86) (22) 出願日 平成27年3月16日 (2015.3.16)	(74) 代理人 100113376 弁理士 南条 雅裕
(85) 翻訳文提出日 平成28年11月2日 (2016.11.2)	(74) 代理人 100179394 弁理士 瀬田 あや子
(86) 国際出願番号 PCT/IB2015/000941	(74) 代理人 100185384 弁理士 伊波 興一朗
(87) 国際公開番号 W02015/136373	(74) 代理人 100137811 弁理士 原 秀貢人
(87) 国際公開日 平成27年9月17日 (2015.9.17)	
(31) 優先権主張番号 61/953,379	
(32) 優先日 平成26年3月14日 (2014.3.14)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経鼻薬物製品およびその使用方法

(57) 【要約】

オピオイド受容体アンタゴニストを含む医薬組成物が充填されたプレプライムドデバイスを含む、経鼻送達に適した薬物製品が提供される。本発明の薬物製品によるオピオイド過剰摂取またはその症状の処置方法も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを含む、医薬組成物の患者への経鼻送達に適したデバイスであって、予めプライミングされており、前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩約 2 mg ~ 約 12 mg に相当する、デバイス。

【請求項 2】

前記オピオイドアンタゴニストがナロキソン塩酸塩である、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 3】

前記患者がオピオイド過剰摂取患者またはオピオイド過剰摂取の疑いのある患者である、請求項 1 に記載のデバイス。

10

【請求項 4】

前記患者が横臥、仰臥、または回復体位である、請求項 3 に記載のデバイス。

【請求項 5】

前記患者が横臥体位である、請求項 4 に記載のデバイス。

【請求項 6】

前記患者が仰臥体位である、請求項 4 に記載のデバイス。

【請求項 7】

前記患者が回復体位である、請求項 4 に記載のデバイス。

20

【請求項 8】

前記治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストが未訓練の個人によって送達される、請求項 4 に記載のデバイス。

【請求項 9】

前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩約 4 mg ~ 約 10 mg に相当する、請求項 2 に記載のデバイス。

【請求項 10】

前記治療的に有効な量が、ナロキソン塩酸塩約 2 mg、ナロキソン塩酸塩約 4 mg、およびナロキソン塩酸塩約 8 mg から選択される量に相当する、請求項 9 に記載のデバイス。

30

【請求項 11】

前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩約 2 mg に相当する、請求項 10 に記載のデバイス。

【請求項 12】

前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩約 4 mg に相当する、請求項 10 に記載のデバイス。

【請求項 13】

前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩約 8 mg に相当する、請求項 10 に記載のデバイス。

【請求項 14】

前記オピオイドアンタゴニストが前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である、請求項 10 に記載のデバイス。

40

【請求項 15】

前記医薬組成物がナロキソン塩酸塩の溶液を含む、請求項 14 に記載のデバイス。

【請求項 16】

リザーバー内の前記医薬組成物の容積が約 140 μ L 以下である、請求項 15 に記載のデバイス。

【請求項 17】

1 回の作動で前記リザーバー内の約 100 μ L の前記医薬組成物が前記患者に送達される、請求項 16 に記載のデバイス。

50

【請求項 18】

前記医薬組成物が、水および NaCl から選択される 1 つまたは複数の賦形剤をさらに含む、請求項 17 に記載のデバイス。

【請求項 19】

前記医薬組成物が抗菌性保存剤を実質的に含まない、請求項 18 に記載のデバイス。

【請求項 20】

前記医薬組成物が、水、NaCl、塩化ベンザルコニウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、および塩酸から選択される 1 つまたは複数の賦形剤をさらに含む、請求項 18 に記載のデバイス。

【請求項 21】

前記医薬組成物が、水、NaCl、塩化ベンザルコニウム、エデト酸二ナトリウム、および塩酸をさらに含む、請求項 20 に記載のデバイス。

10

【請求項 22】

前記医薬組成物が、
 等張剤と、
 保存剤と、
 安定剤と、
 3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の酸と、
 約 100 μ L の最終容積を達成するのに十分な量の水と
 をさらに含む、請求項 17 に記載のデバイス。

20

【請求項 23】

前記医薬組成物が、
 約 0.2 mg ~ 約 1.2 mg の等張剤と、
 約 0.005 mg ~ 約 0.015 mg の保存剤と、
 約 0.01 mg ~ 約 0.05 mg の安定剤と、
 3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の酸と、
 約 100 μ L の最終容積を達成するのに十分な量の水と
 を含む、請求項 17 に記載のデバイス。

【請求項 24】

前記等張剤が NaCl であり、
 前記保存剤が塩化ベンザルコニウムであり、
 前記安定剤がエデト酸二ナトリウムであり、かつ
 前記酸が塩酸である、
 請求項 23 に記載のデバイス。

30

【請求項 25】

前記医薬組成物が、
 約 0.74 mg の NaCl と、
 約 0.01 mg の塩化ベンザルコニウムと、
 約 0.2 mg のエデト酸二ナトリウムと、
 3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の塩酸と、
 約 100 μ L の最終容積を達成するのに十分な量の水と
 を含む、請求項 17 に記載のデバイス。

40

【請求項 26】

前記医薬組成物が無菌充填を用いて充填される、請求項 25 に記載のデバイス。

【請求項 27】

前記医薬組成物が、約 25 および約 60 % 相対湿度において約 12 か月間にわたり貯蔵安定性である、請求項 25 に記載のデバイス。

【請求項 28】

単回用量デバイスであり、前記医薬組成物が 1 つのリザーバー内に存在し、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストが本質的に前記デバイスの 1 回の作動によっ

50

て前記患者の一方の鼻孔に送達される、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 29】

前記医薬組成物の約 100 μ L が前記作動によって送達される、請求項 28 に記載のデバイス。

【請求項 30】

片手で作動可能である、請求項 29 に記載のデバイス。

【請求項 31】

送達時間が約 25 秒未満である、請求項 29 に記載のデバイス。

【請求項 32】

前記送達時間が約 20 秒未満である、請求項 31 に記載のデバイス。

【請求項 33】

1 回の作動で送達される用量の 90% 信頼区間が \pm 約 2% である、請求項 31 に記載のデバイス。

【請求項 34】

1 回の作動で送達される用量の 95% 信頼区間が \pm 約 2.5% である、請求項 33 に記載のデバイス。

【請求項 35】

1 回の作動で送達される用量の信頼区間が \pm 約 3% である、請求項 34 に記載のデバイス。

【請求項 36】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 20% 未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項 32 に記載のデバイス。

【請求項 37】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 10% 未満が前記鼻腔からドレナージにより前記鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項 36 に記載のデバイス。

【請求項 38】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 5% 未満が前記鼻腔からドレナージにより前記鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項 37 に記載のデバイス。

【請求項 39】

前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線が 30 分未満の T_{max} を有する、請求項 28 に記載のデバイス。

【請求項 40】

前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの前記血漿濃度対時間曲線が 25 分未満の T_{max} を有する、請求項 39 に記載のデバイス。

【請求項 41】

前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの前記血漿濃度対時間曲線が約 20 分の T_{max} を有する、請求項 40 に記載のデバイス。

【請求項 42】

前記治療的に有効な量の前記患者への送達が、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約 90% よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する、請求項 28 に記載のデバイス。

【請求項 43】

前記治療的に有効な量の前記患者への送達が、前記患者の前記呼吸調節中枢内の前記オピオイド受容体において、約 95% よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する、請求項 42 に記載のデバイス。

【請求項 44】

前記治療的に有効な量の前記患者への送達が、前記患者の前記呼吸調節中枢内の前記オ

10

20

30

40

50

ピオイド受容体において、約 99% よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの $T_{m a x}$ での占有率を提供する、請求項 43 に記載のデバイス。

【請求項 45】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 1 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 28 に記載のデバイス。

【請求項 46】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 2 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 45 に記載のデバイス。

【請求項 47】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 4 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 46 に記載のデバイス。

10

【請求項 48】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 6 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 47 に記載のデバイス。

【請求項 49】

呼吸抑制、術後オピオイド呼吸抑制、意識水準変化、縮瞳、心血管抑制、低酸素血症、急性肺傷害、誤嚥性肺炎、鎮静、および低血圧から選択されるオピオイド過剰摂取の症状の処置において使用するための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 50】

オピオイドにより誘発される呼吸抑制の反転において使用するための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のデバイス。

20

【請求項 51】

前記呼吸抑制が、オピオイドの違法使用によって、または医学的なオピオイド治療中のオピオイドの偶発的な誤用によって引き起こされる、請求項 50 に記載のデバイス。

【請求項 52】

天然および合成麻薬、プロポキシフェン、メサドン、ナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールから選択されるオピオイドにより誘発される呼吸抑制を含む麻薬性の抑制の完全または部分的な反転において使用するための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 53】

30

2 回用量デバイスであり、第 1 の容積の前記医薬組成物が第 1 のリザーバー内に存在し、かつ第 2 の容積の前記医薬組成物が第 2 のリザーバー内に存在し、前記治療的に有効な量が、本質的に、前記デバイスの 1 回目の作動によって前記患者の第 1 の鼻孔内に送達され、かつ前記デバイスの 2 回目の作動によって前記患者の第 2 の鼻孔内に送達される、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 54】

前記第 1 の容積と前記第 2 の容積とを合わせると約 380 μ L 以下に等しい、請求項 53 に記載のデバイス。

【請求項 55】

前記第 1 の容積の前記医薬組成物の約 100 μ L が前記 1 回目の作動により送達される、請求項 54 に記載のデバイス。

40

【請求項 56】

前記第 2 の容積の前記医薬組成物の約 100 μ L が前記 2 回目の作動により送達される、請求項 55 に記載のデバイス。

【請求項 57】

患者の一方の鼻孔内へのデバイスの 1 回の作動による、前記患者への医薬組成物の経鼻送達に適した単回使用のプレプライムドデバイスであって、

- 約 4 mg のナロキソン塩酸塩またはその水和物と、
- 約 0.2 mg ~ 約 1.2 mg の等張剤と、
- 約 0.005 mg ~ 約 0.015 mg の保存剤と、

50

約 0.01 mg ~ 約 0.05 mg の安定剤と、
3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の酸と
を含む約 100 μ L の水溶液である医薬組成物を含む単一のリザーバーを有する、デバイス。

【請求項 58】

前記等張剤が NaCl であり、
前記保存剤が塩化ベンザルコニウムであり、
前記安定剤がエドト酸二ナトリウムであり、かつ
前記酸が塩酸である、
請求項 57 に記載のデバイス。

10

【請求項 59】

前記水溶液が、
約 4.4 mg のナロキソン塩酸塩二水和物と、
約 0.74 mg の NaCl と、
約 0.01 mg の塩化ベンザルコニウムと、
約 0.2 mg のエドト酸二ナトリウムと、
3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の塩酸と
を含む、請求項 58 に記載のデバイス。

【請求項 60】

片手で作動可能である、請求項 58 に記載のデバイス。

20

【請求項 61】

前記リザーバーの容積が約 140 μ L 以下である、請求項 60 に記載のデバイス。

【請求項 62】

1 回の作動で前記リザーバー内の約 100 μ L の前記水溶液が前記患者に送達される、
請求項 61 に記載のデバイス。

【請求項 63】

水溶液である前記医薬組成物が約 4.4 mg のナロキソン塩酸塩二水和物を含む、請求項 62 に記載のデバイス。

【請求項 64】

1 回の作動で送達される用量の 90% 信頼区間が \pm 約 2% である、請求項 63 に記載の
デバイス。

30

【請求項 65】

1 回の作動で送達される用量の 95% 信頼区間が \pm 約 2.5% である、請求項 63 に記
載のデバイス。

【請求項 66】

送達時間が約 25 秒未満である、請求項 63 に記載のデバイス。

【請求項 67】

送達時間が約 20 秒未満である、請求項 63 に記載のデバイス。

【請求項 68】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 20% 未満が鼻腔
からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項 67 に記載のデバイス。

40

【請求項 69】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 10% 未満が前記
鼻腔からドレナージにより前記鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項 68 に記載のデバ
イス。

【請求項 70】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 5% 未満が前記鼻
腔からドレナージにより前記鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項 69 に記載のデバ
イス。

【請求項 71】

50

前記患者における前記ナロキソン塩酸塩の血漿濃度対時間曲線が約 20 ~ 約 30 分の T_{max} を有する、請求項 67 に記載のデバイス。

【請求項 72】

前記患者がオピオイド過剰摂取患者またはオピオイド過剰摂取の疑いのある患者である、請求項 57 ~ 71 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 73】

前記患者が、呼吸抑制、中枢神経系抑制、心血管抑制、意識水準変化、縮瞳、低酸素血症、急性肺傷害、誤嚥性肺炎、鎮静、低血圧、刺激への無反応、意識不明、呼吸停止、不整脈または脈拍停止、息が詰まるまたはのどを鳴らす音、青または紫色の爪または唇、緩いまたは弱い筋緊張、瞳孔収縮、および嘔吐から選択される 1 つまたは複数の症状を示す、請求項 72 に記載のデバイス。

10

【請求項 74】

前記患者が呼吸抑制を示す、請求項 73 に記載のデバイス。

【請求項 75】

前記呼吸抑制が、オピオイドの違法使用によって、または医学的なオピオイド治療中のオピオイドの偶発的な誤用によって引き起こされる、請求項 74 に記載のデバイス。

【請求項 76】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 1 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 75 に記載のデバイス。

【請求項 77】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 2 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 76 に記載のデバイス。

20

【請求項 78】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 4 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 77 に記載のデバイス。

【請求項 79】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 6 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 78 に記載のデバイス。

【請求項 80】

前記患者が横臥、仰臥、または回復体位である、請求項 72 に記載のデバイス。

30

【請求項 81】

請求項 1 ~ 80 のいずれか一項に記載のデバイスと、オピオイドアゴニストを含むキット。

【請求項 82】

前記デバイスを患者に使用するための説明書をさらに含む、請求項 81 に記載のキット。

【請求項 83】

約 4 mg のナロキソン塩酸塩またはその水和物と、
約 0.2 mg ~ 約 1.2 mg の等張剤と、
約 0.005 mg ~ 約 0.015 mg の保存剤と、
約 0.01 mg ~ 約 0.05 mg の安定剤と、
3.5 ~ 5.5 の pH を達成するために十分な量の酸と
を約 140 μ L 以下の水性担体溶液中に含む、鼻腔内投与のための医薬製剤。

40

【請求項 84】

前記等張剤が NaCl であり、
前記保存剤が塩化ベンザルコニウムであり、
前記安定剤がエドト酸二ナトリウムであり、かつ
前記酸が塩酸である、
請求項 83 に記載の医薬製剤。

【請求項 85】

50

前記水溶液が、
約 4.4 mg のナロキソン塩酸塩二水和物と、
約 0.74 mg の NaCl と、
約 0.01 mg の塩化ベンザルコニウムと、
約 0.2 mg のエデト酸二ナトリウムと、
3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の塩酸と
を含む、請求項 84 に記載の医薬製剤。

【請求項 86】

オピオイド過剰摂取もしくはその症状を治療するための、またはオピオイド過剰摂取もしくはその症状を治療するための薬剤の製造における、約 140 µL 以下の水性担体溶液を含む経鼻投与に適した医薬製剤中の、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストの使用であって、前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩またはその水和物約 2 mg ~ 約 12 mg に相当する、使用。

10

【請求項 87】

前記症状が、呼吸抑制および中枢神経系抑制から選択される、請求項 86 に記載の使用。

【請求項 88】

刺激への無反応、意識不明、呼吸停止、不整脈または脈拍停止、息が詰まるまたはのどを鳴らす音、青または紫色の爪または唇、緩いまたは弱い筋緊張、瞳孔収縮、および嘔吐のいずれかを示す患者における、請求項 87 に記載の使用。

20

【請求項 89】

前記患者が呼吸をしていない、請求項 88 に記載の使用。

【請求項 90】

前記患者が横臥、仰臥、または回復体位である、請求項 88 に記載の使用。

【請求項 91】

前記患者が横臥体位である、請求項 90 に記載の使用。

【請求項 92】

前記患者が仰臥体位である、請求項 90 に記載の使用。

【請求項 93】

前記患者が回復体位である、請求項 90 に記載の使用。

30

【請求項 94】

前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩約 2 mg ~ 約 10 mg に相当する、請求項 87 に記載の使用。

【請求項 95】

前記治療的に有効な量が、ナロキソン塩酸塩約 2 mg、ナロキソン塩酸塩約 4 mg、およびナロキソン塩酸塩約 8 mg から選択される量に相当する、請求項 86 に記載の使用。

【請求項 96】

前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩約 2 mg に相当する、請求項 95 に記載の使用。

【請求項 97】

前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩約 4 mg に相当する、請求項 95 に記載の使用。

40

【請求項 98】

前記治療的に有効な量がナロキソン塩酸塩約 8 mg に相当する、請求項 95 に記載の使用。

【請求項 99】

前記オピオイドアンタゴニストが前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である、請求項 95 に記載の使用。

【請求項 100】

前記オピオイドアンタゴニストがナロキソン塩酸塩である、請求項 95 に記載の使用。

50

【請求項 101】

前記経鼻投与が、医薬組成物の経鼻送達に適したプレプライムドデバイスを用いて達成される、請求項 86 ~ 100 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 102】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 20% 未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項 86 ~ 100 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 103】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 10% 未満が前記鼻腔からドレナージにより前記鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項 102 に記載の使用。

10

【請求項 104】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 5% 未満が前記鼻腔からドレナージにより前記鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項 103 に記載の使用。

【請求項 105】

前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線が 30 分未満の T_{max} を有する、請求項 86 ~ 100 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 106】

前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの前記血漿濃度対時間曲線が 25 分未満の T_{max} を有する、請求項 105 に記載の使用。

20

【請求項 107】

前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの前記血漿濃度対時間曲線が約 20 分未満の T_{max} を有する、請求項 106 に記載の使用。

【請求項 108】

前記オピオイド過剰摂取の症状が、呼吸抑制、中枢神経系抑制、および心血管抑制から選択される、請求項 86 ~ 100 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 109】

前記オピオイド過剰摂取の症状がオピオイドにより誘発される呼吸抑制である、請求項 108 に記載の使用。

30

【請求項 110】

前記呼吸抑制が、オピオイドの違法使用によって、または医学的なオピオイド治療中のオピオイドの偶発的な誤用によって引き起こされる、請求項 109 に記載の使用。

【請求項 111】

前記呼吸抑制が、天然および合成麻薬、プロポキシフェン、メサドン、ナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールから選択されるオピオイドによって誘発される、請求項 109 に記載の使用。

【請求項 112】

前記呼吸抑制が、コデイン、モルヒネ、メサドン、フェンタニル、オキシコドン HCl、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、メペリジン、プロポキシフェン、アヘン、ヘロイン、トラマドール、タペンタドールから選択されるオピオイドによって誘発される、請求項 109 に記載の使用。

40

【請求項 113】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 1 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 86 ~ 100 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 114】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約 2 時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項 113 に記載の使用。

【請求項 115】

50

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約4時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項114に記載の使用。

【請求項116】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約6時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項116に記載の使用。

【請求項117】

患者の一方の鼻孔内へのデバイスの1回の作動による、前記患者への医薬組成物の経鼻送達に適した単回使用のプレプライムドデバイスであって、

約4mgのナロキソン塩酸塩またはその水和物と、

約0.2mg～約1.2mgの等張剤と、

約0.005mg～約0.015mgの保存剤と、

約0.01mg～約0.05mgの安定剤と、

3.5～5.5のpHを達成するのに十分な量の酸と

を含む約100μLの水溶液である医薬組成物を含む単一のリザーバーを有する、デバイス。

10

【請求項118】

前記等張剤がNaClであり、

前記保存剤が塩化ベンザルコニウムであり、

前記安定剤がエドト酸二ナトリウムであり、かつ

前記酸が塩酸である、

請求項117に記載のデバイス。

20

【請求項119】

前記水溶液が、

約4.4mgのナロキソン塩酸塩二水和物と、

約0.74mgのNaClと、

約0.01mgの塩化ベンザルコニウムと、

約0.2mgのエドト酸二ナトリウムと、

3.5～5.5のpHを達成するのに十分な量の塩酸と

を含む、請求項118に記載のデバイス。

30

【請求項120】

片手で作動可能である、請求項118に記載のデバイス。

【請求項121】

前記リザーバーの容積が約140μL以下である、請求項120に記載のデバイス。

【請求項122】

1回の作動で前記リザーバー内の約100μLの前記水溶液が前記患者に送達される、請求項121に記載のデバイス。

【請求項123】

水溶液である前記医薬組成物が約4.4mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む、請求項122に記載のデバイス。

【請求項124】

1回の作動で送達される用量の90%信頼区間が±約2%である、請求項123に記載のデバイス。

40

【請求項125】

1回の作動で送達される用量の95%信頼区間が±約2.5%である、請求項7に記載のデバイス。

【請求項126】

送達時間が約25秒未満である、請求項123に記載のデバイス。

【請求項127】

送達時間が約20秒未満である、請求項123に記載のデバイス。

【請求項128】

50

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約20%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項127に記載のデバイス。

【請求項129】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約10%未満が前記鼻腔からドレナージにより前記鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項128に記載のデバイス。

【請求項130】

前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約5%未満が前記鼻腔からドレナージにより前記鼻咽頭内または外部に出ていく、請求項129に記載のデバイス。

【請求項131】

前記患者における前記ナロキソン塩酸塩の血漿濃度対時間曲線が約20～約30分の T_{max} を有する、請求項127に記載のデバイス。

【請求項132】

前記患者がオピオイド過剰摂取患者またはオピオイド過剰摂取の疑いのある患者である、請求項117に記載のデバイス。

【請求項133】

前記患者が、呼吸抑制、中枢神経系抑制、心血管抑制、意識水準変化、縮瞳、低酸素血症、急性肺傷害、誤嚥性肺炎、鎮静、低血圧、刺激への無反応、意識不明、呼吸停止、不整脈または脈拍停止、息が詰まるまたはのどを鳴らす音、青または紫色の爪または唇、緩いまたは弱い筋緊張、瞳孔収縮、および嘔吐から選択される1つまたは複数の症状を示す、請求項132に記載のデバイス。

【請求項134】

前記患者が呼吸抑制を示す、請求項133に記載のデバイス。

【請求項135】

前記呼吸抑制が、オピオイドの違法使用によって、または医学的なオピオイド治療中のオピオイドの偶発的な誤用によって引き起こされる、請求項34に記載のデバイス。

【請求項136】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約1時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項135に記載のデバイス。

【請求項137】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約2時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項136に記載のデバイス。

【請求項138】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約4時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項137に記載のデバイス。

【請求項139】

前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストによる処置の後、少なくとも約6時間にわたり前記患者が呼吸抑制を受けない、請求項138に記載のデバイス。

【請求項140】

前記患者が横臥、仰臥、または回復体位である、請求項132に記載のデバイス。

【請求項141】

オピオイド過剰摂取またはその症状の処置方法であって、請求項117に記載のデバイスを用いてナロキソン塩酸塩の用量を、それを必要としている患者に経鼻投与することを含む、方法。

【請求項142】

患者においてオピオイドにより誘発される麻薬性の抑制または呼吸抑制を完全または部分的に反転させる方法であって、請求項1に記載のデバイスを用いてナロキソン塩酸塩の用量を、それを必要としている患者に経鼻投与することを含む、方法。

【請求項143】

10

20

30

40

50

約 4 m g のナロキソン塩酸塩またはその水和物と、
 約 0 . 2 m g ~ 約 1 . 2 m g の等張剤と、
 約 0 . 0 0 5 m g ~ 約 0 . 0 1 5 m g の保存剤と、
 約 0 . 0 1 m g ~ 約 0 . 0 5 m g の安定剤と、
 3 . 5 ~ 5 . 5 の pH を達成するのに十分な量の酸と
 を約 1 4 0 μ L 以下の水溶液中に含む、鼻腔内投与のための医薬製剤。

【請求項 1 4 4】

前記等張剤が N a C l であり、
 前記保存剤が塩化ベンザルコニウムであり、
 前記安定剤がエドト酸二ナトリウムであり、かつ
 前記酸が塩酸である、
 請求項 1 4 3 に記載の医薬製剤。

10

【請求項 1 4 5】

前記水溶液が、
 約 4 . 4 m g のナロキソン塩酸塩二水和物と、
 約 0 . 7 4 m g の N a C l と、
 約 0 . 0 1 m g の塩化ベンザルコニウムと、
 約 0 . 2 m g のエドト酸二ナトリウムと、
 3 . 5 ~ 5 . 5 の pH を達成するのに十分な量の塩酸と
 を含む、請求項 1 4 4 に記載の医薬製剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 1 4 年 3 月 1 4 日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 9 5 3 , 3 7 9 号明細書の利益を主張し、その開示は参照によってその全体が本明細書中に記載されたかのように本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

プレプライムド (p r e - p r i m e d) デバイスと、オピオイド受容体アンタゴニストを含む医薬組成物 (医薬組成物はオピオイド受容体アンタゴニストを含む) とを含む経鼻送達に適した薬物製品、およびその使用方法が提供される。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

オピオイド受容体は、内在性オピオイドペプチドによっても、臨床的に重要なモルヒネなどのアルカロイド鎮痛薬によっても活性化される G タンパク質共役受容体 (G P C R) である。3 つの主要なタイプのオピオイド受容体： - オピオイド受容体、 - オピオイド受容体、および μ - オピオイド受容体が存在する。オピオイドは呼吸を抑制し、これは主に、化学受容体および他の源からの末梢入力で、延髄呼吸中枢によって調節される。オピオイドは、μ - オピオイド受容体を介して、かつ髄質では μ - および - オピオイド受容体を介して、化学受容体における阻害を生じる。呼吸の調節を媒介する神経伝達物質はいくつか存在するが、グルタメートおよび - アミノ酪酸 (G A B A) はそれぞれ、主要な興奮性神経伝達物質および抑制性神経伝達物質である。これはオピオイドとベンゾジアゼピンおよびアルコールとの相互作用の可能性を説明しており、ベンゾジアゼピンおよびアルコールはいずれも G A B A A 受容体における G A B A の抑制効果を促進するが、アルコールはまた N M D A 受容体におけるグルタメートの興奮効果を低下させる。オキシコドンおよび他のオピオイド鎮痛剤、ならびにヘロインおよびメサドンは全て、致死的な過剰摂取に関係している。ヘロインは、オピオイド活性を有する 3 つの代謝産物を有する。遺伝要因および他の薬物の使用によるこれらの代謝産物の形成の変動は、過剰摂取に対する感受性差を説明し得る。メサドンの代謝産物は、その作用にほとんど影響しない。しかしながら、遺伝要因および他の使用薬物による代謝率の変動はメサドン濃度を変更することができ、従って過剰摂取のリスクを変更し得る。耐性の度合いもリスクを決定する。呼吸

40

50

抑制への耐性は完全とは言えず、陶酔および他の効果への耐性よりも遅い可能性がある。この結果の1つは、経験のあるオピオイド使用者の間で、過剰摂取のリスクが比較的高いことであり得る。アゴニストの投与は受容体の機能を変更するが、例えば、ナルトレキソンなどのアンタゴニストの投与期間後のオピオイドへの過感受性など、変化（通常、反対方向）はアンタゴニストの使用にも起因する。

【0004】

米国では、死亡率はオピオイドの販売数と密接に関連している。2008年には、約36,450人が薬物の過剰摂取で死亡した。これらの死亡のうちの少なくとも14,800人は、処方オピオイド鎮痛薬に関係した。さらに、薬物乱用・精神衛生管理庁（Substance Abuse and Mental Health Services Administration）によると、現在鎮痛剤を乱用している12歳以上の米国人の数/割合は、2002年～2009年で20パーセント上昇した。ニューヨーク市では1990年～2006年で処方オピオイドによる致死率は7倍上昇し、100,000人当たり0.39から2.7になった。本研究において処方オピオイドとして分類される薬物には、OxyContin（登録商標）（徐放性オキシコドンHCl）およびメサドン（ヘロインなどの他のオピオイドへの依存症の処置において使用され、かつ痛みのためにも処方される）などの両方の典型的な鎮痛薬が含まれるが、16年間にわたる研究の薬物の過剰摂取の割合の増大は、典型的な鎮痛薬の過剰摂取によって完全に推進された。同じ期間に、メサドンの過剰摂取は安定したままであり、ヘロインからの過剰摂取は減少した。白人は、黒人およびラテンアメリカ人よりもこれらの鎮痛薬を過剰摂取する傾向が強く、死亡は主に貧困率のより低い地域で起こり、鎮痛剤の処方箋を書くことができる医師を利用する機会の差が人種的な格差の背景にある推進力であり得ることが示唆された（Cerdeira et al. "Prescription opioid mortality trends in New York City, 1990-2006: Examining the emergence of an epidemic," Drug and Alcohol Dependence Volume 132, Issues 1-2, 1 September 2013, 53-62）。

【0005】

ナロキソンは、オピオイド過剰摂取の反転のため、および敗血性ショックの処置における補助的な使用のために注射による使用が承認されたオピオイド受容体アンタゴニストである。これは現在、主として救急部門および救急車において訓練された医療従事者により使用されている。持ち帰り用オピオイド処方箋を有する一部の患者および違法薬物を注射する人々にその薬物を提供し、薬物のより容易な投与を潜在的に促進することによってその使用を拡大しようとする努力がなされている。UN麻薬委員会（UN Commission on Narcotics Drugs）は、「必要に応じて薬物の過剰摂取、特にオピオイド過剰摂取の予防および処置のための有効な要素を国家薬物政策に含めるように、かつナロキソンなどのオピオイド受容体アンタゴニストの使用を含む、薬物の過剰摂取、特にオピオイド過剰摂取の予防および処置に関する最良の実践および情報を共有するように、全ての加盟国に推奨する」。

【0006】

米国特許第4,464,378号明細書には、温血動物において鎮痛または麻薬拮抗応答を引き出すための方法が記載されており、この方法は、麻薬拮抗応答を引き出すために麻薬拮抗的に有効な量のナロキソンを前記動物に鼻腔内（IN）投与することを含む。国際公開第82/03768号パンフレットには、静脈内（IV）、筋肉内（IM）または皮下（SQ）投与に使用される投薬量とほぼ同じ投薬量で、麻薬に誘発される呼吸抑制（過剰摂取）の処置で使用される経鼻投与に適した溶液0.1ml当たり1mgのナロキソン塩酸塩を含有する組成物が開示される。国際公開第00/62757号パンフレットは、オピオイドの過剰投与に苦しむ患者の処置のために、オピオイド抑制の反転における噴霧による適用のためのナロキソンなどのオピオイドアンタゴニストを含む、INまたは経口（PO）投与のための医薬組成物を教示しており、噴霧アプリケーションは単回または複数

回の用量を送達することができ、適切な投薬単位は0.2～5mgの範囲である。

【0007】

経鼻ナロキシンの使用は論議がないわけではない。例えば、Loimer et al. (International Journal of Addictions, 29(6), 819-827, 1994)は、ナロキシンの経鼻投与がオピエート常用者において静脈内経路と同程度の効果があることを報告したが、Dowling et al. (The Drug Monitor, Vol 30, No 4, August 2008)は、鼻腔内に投与されたナロキソンがわずか4%の相対的バイオアベイラビリティを示すことを報告し、IN吸収は急速であるが、測定可能な濃度を1時間を超えて維持しないと結論した。

10

【0008】

都会の病院外環境で実行された、オピオイド過剰摂取の疑いのある196人の継続患者の1つの初期研究では、救急医療サービス(EMS)の到着から呼吸数が1分間に10回以上になるまでの平均間隔は、ナロキソン0.8mgのSQ投与では9.6±4.58分であるのに対してナロキソン0.4mgのIV投与では9.3±4.2分であることが示された。著者らは、SQ経路を介した速度のより遅い吸収はIVラインの確立における遅延によるオフセットであると結論した(Wanger et al., Intravenous vs subcutaneous naloxone for out-of-hospital management of presumed opioid overdose. Acad Emerg Med. 1998 Apr; 5(4): 293-9)。

20

【0009】

デンバーヘルスパラメディックシステム(Denver Health Paramedic system)は、その後、オピエート過剰摂取の疑いの処置のために微粒化された鼻腔内ナロキシンの効力および安全性を調査した(Barton, et al., Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting. J Emerg Med, 2005. 29(3): p. 265-71)。入院前環境で遭遇された、オピエート過剰摂取の疑いがあるか、倒れていた(found down)か、または精神状態の変化を有する、ナロキソン投与の基準を満たす全ての成人患者を研究に含めた。患者と接触したら直ちに、IVナロキソン(2mg)のIV挿入および投与の前に、INナロキソン(2mg)を投与した。次に患者をEMSプロトコルにより処置した。主要評価基準は、INナロキソン投与の時間、IVナロキソン投与の時間、パラメディックにより報告されるような適切な患者応答の時間であった。95人の患者がINナロキソンを受け、研究に含められた。全部で52人の患者がINまたはIVのいずれかによってナロキソンに応答し、43人(83%)がINナロキソン単独に応答した。このグループの7人の患者(16%)は、さらなる用量のIVナロキソンを必要とした。患者のそばに到着してから覚醒までの時間、およびINナロキシンの投与から患者の覚醒までの時間の中央値はそれぞれ、8.0分および3.0分であった。

30

40

【0010】

薬物過剰摂取予防および教育(Drug Overdose Prevention and Education)(DOPE)プロジェクトは、郡の衛生局(サンフランシスコ公衆衛生局(San Francisco Department of Public Health))と協力して確立された最初のナロキソン処方プログラム(NPP)であり、USAにおいて最も長年にわたるNPPの1つである。2003年9月から2009年12月までにDOPEプロジェクトを通して1,942人の個人を訓練し、ナロキソンを処方した。そのうちの24%はナロキシンの補給を受けるために戻り、11%は過剰摂取イベント中のナロキシンの使用を報告した。ナロキソンが使用された399の過剰摂取イベントのうち、89%が反転したと参加者により報告された。さらに、過剰摂取

50

の反転を報告した参加者の83%は、反転がそのナロキソンの投与に起因すると考え、重篤な副作用の報告は1%未満であった。DOPEプロジェクトからの知見により、過剰摂取イベントを目撃するリスクの高い静注薬物使用者(IDU)が過剰摂取の応答戦略の訓練を積極的に受け、死を防止するために過剰摂取イベント中に持ち帰り用のナロキソンを使用することを示唆する研究の増大がさらに高まっている(Enteen, et al., Overdose prevention and naloxone prescription for opioid users in San Francisco. J Urban Health. 2010 Dec; 87(6): 931-41)。

【0011】

報告された別の研究は、麻薬過剰摂取の疑いのある患者におけるIN対静脈内IVナロキソンについて、患者との接触および薬物投与から臨床反応までの入院前の時間間隔を比較するために、中部カリフォルニアEMS機関による鼻腔内ナロキソンの投与プロトコルの実行の前後のEMSおよび病院の記録を再調査した。鼻腔内ナロキソンによるオピオイド過剰摂取の処置プロトコルは次の通りであった：「鼻腔内(IN) - 麻薬中毒および呼吸抑制(呼吸数8以下)が疑われる場合に、粘膜アトマイザーデバイス(MADTM)を用いて2mgを鼻腔内投与する(鼻孔当たり1mg)。呼吸抑制が持続する場合には、この用量が5分以内に繰り返され得る。呼吸は、呼吸数が8を超えるまでバッグバルブマスクにより補助されなければならない。筋肉内(IM) - 鼻腔内投与ができない場合に1mgを投与する(特別の配慮を参照)。5分以内に1回繰り返され得る。静脈内(IV) - 10分後に鼻腔内またはIM投与に回答しない場合にはIV push法で1mgを

ゆっくり投与する。小児用量 - 10kg未満および1歳未満の場合、鼻腔内に0.1mg/kg投与する」。2003年3月~2004年7月の17か月にわたって入院前環境で処置された麻薬過剰摂取の疑いのある患者を含めた。パラメディックは、電子記録を用いて用量、投与経路、および正の応答時間を記録した。臨床反応は、呼吸数の増大(回数/分)または少なくとも6のグラスゴーコーマスケールスコアとして定義した。主要な結果変数には、投薬から臨床反応までの時間および患者接触から臨床反応までの時間が含まれた。第2の変数には、投与した用量の数および別の経路で与えられた救出用量が含まれた。グループ間の比較は、必要に応じてt検定およびカイ二乗検定を用いて達成した。IVナロキソンで処置された104人およびINナロキソンで処置された50人を含む154人の患者が包含基準を満たした。臨床反応は、INおよびIVグループについてそれぞれ33人(66%)および58人(56%)で認められた($p = 0.3$)。ナロキソン投与と臨床反応との間の平均時間は、INグループの場合に、より長かった(12.9対8.1分、 $p = 0.02$)。しかしながら、患者接触から臨床反応までの平均時間は、INおよびIVグループ間で有意な違いはなかった(20.3対20.7分、 $p = 0.9$)。INグループではより多くの患者が2回のナロキソンの投薬を受け(34%対18%、 $p = 0.05$)、INグループの3人の患者は、引き続いてIVまたはIMナロキソンの投薬を受けた(Robertson et al., Intranasal naloxone is a viable alternative to intravenous naloxone for prehospital narcotic overdose. Prehosp Emerg Care. 2009 Oct-Dec; 13

【0012】

2006年8月、ボストン公衆衛生委員会(Boston Public Health Commission)は、潜在的な傍観者に対する鼻腔内ナロキソンの教育および噴霧器の分配を含むオピオイド過剰摂取予防プログラムを許可する公衆衛生規制を可決した。参加者は、訓練を受けたスタッフにより過剰摂取犠牲者の各鼻孔に1mL(1mg)を送達するように指示された。15か月後、プログラムは訓練および鼻腔内ナロキソンを385人の参加者に提供し、74人の過剰摂取の反転の成功が報告された(Doe-Simkins et al., Overdose prevention education with distribution of intranasal naloxo

10

20

30

40

50

ne is a feasible public health intervention to address opioid overdose. *Am J Public Health*. 2009; 99: 788 - 791)。

【0013】

過剰摂取の教育および経鼻ナロキソンの分配 (OEND) プログラムは、過剰摂取の危険のある人々および潜在的な傍観者に、過剰摂取に対して予防、認識および対応するための方法について教育するコミュニティベースの介入である。また、これらの個人にナロキソン救出キットを身につけさせた。マサチューセッツにおける過剰摂取によるオピオイド関連死および救急治療の利用の割合に対するOENDプログラムの影響を評価するために、2002年～2009年のオピオイド関連の過剰摂取死および救急治療の利用の割合の分割時系列分析を実施して、OEND実行の割合が高いおよび低いコミュニティイヤー層 (community-year strata) を、全く実行しない場合と比較した。環境は、2004年～2006年に毎年少なくとも5件の致命的なオピオイド過剰摂取のあった19のマサチューセッツコミュニティ (地理的に異なる市および町) であった。過剰摂取のリスクのあるオピオイド使用者、社会福祉機関のスタッフ、家族、およびオピオイド使用者の友人の間でOENDを実行した。OENDプログラムは、過剰摂取の危険のある人および傍観者に経鼻ナロキソン救出キットを身につけさせ、人工呼吸、およびナロキソンの送達を提供する救急医療サービスに従事することにより、過剰摂取に対して予防、認識、および対応するための方法を訓練した。これらのコミュニティの中で、OENDプログラムは、327件の救出を報告した2,912人の潜在的傍観者を訓練した。人口100,000人当たり1～100人の登録者を有するコミュニティイヤー層 (調整した割合比0.73、95%信頼区間0.57～0.91) および人口100,000人当たり100人を超える登録者を有するコミュニティイヤー層 (0.54、0.39～0.76) はいずれも、実行しなかったコミュニティと比べて、調整した割合比を有意に低減した。救急病院の利用の割合の違いはわずかであった。オピオイド過剰摂取死の割合は、OENDが実行されたコミュニティでは低下した。この研究は、オピオイド過剰摂取に対して予防、認識、および対応するように潜在的な傍観者を訓練することによって、OENDが効果的な介入であるという観察証拠を提供する (Walley et al., *Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis*. *BMJ* 2013; 346: f174)。

10

20

30

40

【0014】

またナロキソンの処方プログラムは、ロサンゼルスおよびフィラデルフィアにおいてもコミュニティベースの組織によって提供される。両市のプログラムはIDUを標的とする。徹底した定性的な問診に対して両サイトにわたって150人のIDUを採用した研究は、ナロキソンの処方を受けたことのあるグループおよびナロキソンの処方をこれまで受けたことがないグループの2つのIDUグループを比較した。ロサンゼルスおよびフィラデルフィアの両市において、IDUは、最近目撃された過剰摂取を反転させるためのナロキソンの投与の成功を報告した。反転は、収容されたIDUおよびホームレスのIDUの両方により、公共の場所で起こることが多かった。これらの成功にもかかわらず、IDUは、多くの場合、過剰摂取を目撃したときにナロキソンを携帯していなかった。報告された2つの典型的な理由は、ナロキソンが警察により押収されることと、警察に止められたときにIDUがナロキソンの携帯を心地よく感じないことであった。同様に、一部の未熟なIDUは、自らが処方を得ない理由としてナロキソンを携帯する考えへの不快感を報告した。

【0015】

粘膜アトマイザーにより鼻腔内に送達された2mgのナロキソンを2mgの筋肉内ナロキソンと比較するランダム化試験は、2005年にKelly et al. (*Med*

50

J Aust. 2005 Jan 3; 182 (1) : 24 - 7) により報告された。研究は、オーストラリア、ビクトリア州の Metropolitan Ambulance Service (MAS) および Rural Ambulance Victoria のパラメディックに付き添われたオピエート過剰摂取の疑いの処置を必要とする 155 人の患者 (71 IM および 84 IN) を伴った。IM グループは IN グループよりも急速な応答を示した。8 分以内に 1 分間に 10 回を超える自発呼吸を有する可能性が高かった (82% v. 63%; $P = 0.0173$)。IM グループと IN グループとの間で救出ナロキソンを必要とする統計的に有意な差はなかった (13% [IM グループ] v. 26% [IN グループ]; $P = 0.0558$)。著者らは、IN ナロキソンはオピエート誘発性の呼吸抑制の処置において効果的であるが、IM ナロキソンほど効果がないと結論した。

10

【0016】

Kerr et al. (Addiction. 2009 Dec; 104 (12) : 2067 - 74) は、1 mL 中に 2 mg の調製物としてバイアル内で構成されたナロキシンの鼻腔内投与によるヘロイン過剰摂取の処置を開示した。参加者は、各鼻孔に 1 mg (0.5 mL) を受けた。10 分以内の応答率は、2 mg の IM ナロキソンでは 69 / 89 (77.5%) であるのに対して、2 mg の IN ナロキソンでは 60 / 83 (72.3%) であった。平均応答時間は、IN および IV ナロキシンの場合にそれぞれ 8.0 分および 7.9 分であった。IN を受けた患者 (18.1%) よりも少ない IM ナロキソン (4.5%) を受けた患者に追加ナロキソンを投与した。

【0017】

国際公開第 2012156317 号パンフレットには、ナロキソン 8 mg および 16 mg を 400 μ L の IN (200 μ L / 鼻孔) として投与した研究が記載されている。投与は次のように実施された：キャップを除去し、押し下げることによって鼻内噴霧器のポンプをプライミングした。これを少なくとも 6 回または微細な噴霧が出てくるまで繰り返す；プライミングは投薬の直前に行われる。被験者は起立または直立位置にあり、鼻孔をきれいにするために優しく鼻をかまなければならない。被験者は頭を少し前方に傾け、鼻孔が閉鎖するように鼻の外側を指で押さえることによって一方の鼻孔を優しく閉じなければならない。デバイスは開いた鼻孔に挿入され、鼻孔内に 2 回噴霧される。被験者は、鼻孔から息を優しく吸い込まなければならない。デバイスが除去され、他方の鼻孔に対してステップが繰り返される。平均 T_{max} 値は、8 および 16 mg 用量の場合にそれぞれ 0.34 時間 (20.4 分) および 0.39 時間 (23.4 分) であると報告された。

20

30

【0018】

Wermeling (Drug Deliv Transl Res. 2013 February 1; 3 (1) : 63 - 74) は、既知のまたは疑いのある麻薬過剰摂取におけるナロキシンの初回成人用量が 0.4 ~ 2 mg であり、これは全用量が 10 mg になるまで繰り返されてもよいこと、かつ現在のナロキソン製剤が静脈内 (IV)、筋肉内 (IM) および皮下 (SC) 投与に対して承認されており、IV が推奨経路であることを教示する。また Wermeling は、2 mg の経鼻溶液用量のナロキソンが 3 ~ 5 ng / mL の C_{max} および約 20 分の t_{max} を有する可能性があることも予測する。

【0019】

オピオイド過剰摂取の場合に使用されるナロキシンの作用の発現は可能な限り速くなければならないため、従ってナロキソンは主として、救急医療従事者によって静脈内または筋肉内に投与される。初回通過代謝が高いために、ナロキソンを含む経口剤形は低いバイオアベイラビリティを示し、従って、このような目的に適していないと思われる。血流内または筋肉内への注射によるナロキシンの投与は、まず第 1 に訓練された医療従事者 (静脈内注射の場合) または訓練された介護者 (筋肉内注射の場合) を必要とする。第 2 に、常用者の体質および静注薬物乱用の期間に応じて、ナロキソンを静脈内に投与するために常用者の身体の静脈へのアクセスを見出すことは特に困難であり得る。大規模な薬物常用者集団が、HIV、B および C 型肝炎などの血液由来の病原体による疾患を患っており、偶発的な針刺しは安全性に対する重大な懸念であるため、明らかに、医療従事者または訓

40

50

練された介護者にとって血液由来の病原体にさらされるリスクが存在する。西暦2000年に米国だけで385,000件の針刺しによる傷害が発生したと推定されている(Wilburn, Needlestick and sharps injury prevention, Online J Issues Nurs 2004, Sep 30; 9(3):5)。

【0020】

ナロキソンは、長時間作用するいくつかのオピオイド製剤と比べて比較的短い半減期を有し、従って、典型的な治療用量のナロキソンがオピオイド過剰摂取患者に投与された後、多くの場合ナロキソンを再投与する必要がある、場合によっては数回必要なこともあり、直ちに医師の診察を受けることが重要である。

10

【0021】

さらに、米国において増加するオピオイド過剰摂取の急性発症を考慮して、ナロキソンを店頭で(OTC)入手できるようにすべきであることが示唆されており、これは、訓練を受けていない消費者が安全に使用できる鼻内噴霧デバイスなどのデバイスを必要とし得る。またナロキソン製剤が予め充填された鼻内噴霧デバイスは、FDA承認のナロキソン注射製品と、Mucosal Atomization Deviceと呼ばれる市販の医療デバイスとを組み合わせるといふいくつかのEMSプログラムにより開発されたシステムよりも警察に押収される可能性が低いであろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0022】

従って、未訓練の個人が治療的に有効な用量の即効性オピオイドアンタゴニストをオピオイド過剰摂取患者に迅速に送達できるようにすることが可能である、貯蔵安定性の製剤を含んだ使いやすい耐久性の無針デバイスが依然として必要とされている。治療的に有効な用量は、未訓練の個人が患者に第2の用量のオピオイドアンタゴニストを投与するか、または代替の医学的介入を施す必要性を除去するため、かつ専門的な診療が得られるようになるまで患者を安定させるために十分でなければならない。本明細書に記載されるデバイスは、この必要性およびその他の必要性を満足させる。

【課題を解決するための手段】

【0023】

30

ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを含む、医薬組成物の患者への経鼻送達に適したデバイスが提供される。本デバイスは予めプライミングされており、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約2mg~約12mgに相当する。

【0024】

また、オピオイド過剰摂取またはその症状の処置方法も提供され、本方法は、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻投与することを含み、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約2mg~約12mgに相当する。

【図面の簡単な説明】

40

【0025】

【図1】14人のヒト被験者における0.4mgの筋肉内(IM)投与、2mgの鼻腔内(IN)投与、および4mgのIN投与後の平均(±SD)ナロキソン血漿濃度を示す。

【図2】14人のヒト被験者における0.4mgの筋肉内(IM)投与、2mgの鼻腔内(IN)投与、および4mgのIN投与後の、対数変換した平均(±SD)ナロキソン血漿濃度を示す。

【図3】健常被験者(N=28)に対するナロキシンの単回鼻腔内投与(図3A)および筋肉内注射(図3B)後の平均ナロキソン血漿濃度を12時間にわたって示す。

【図4】健常被験者(N=28)に対するナロキシンの単回鼻腔内投与(図4A)および筋肉内注射(図4B)後の平均ナロキソン血漿濃度を4時間にわたって示す。

50

【図5】健常男性（N = 16）および健常女性（N = 12）被験者に対する0.4 mgのナロキシソンの筋肉内注射（図5 A、上）および20 mg/mLのナロキシソンの1回の噴霧（図5 B、下）後の平均ナロキシソン血漿濃度を12時間にわたって示す。

【図6】健常男性（N = 16）および健常女性（N = 12）被験者に対する20 mg/mLの2回の噴霧（図6 A、上）および40 mg/mLの1回の噴霧（図6 B、下）後の平均ナロキシソン血漿濃度を12時間にわたって示す。

【図7】健常男性（N = 16）および健常女性（N = 12）被験者に対する40 mg/mLの2回の噴霧後の平均ナロキシソン血漿濃度を12時間にわたって示す。

【発明を実施するための形態】

【0026】

明確性および一貫性のために、本明細書全体を通して以下の定義が使用されるであろう。

【0027】

「活性成分」または「薬学的に活性な化合物」という用語は「医薬組成物」との関連で定義され、通常薬学的な利益を提供しないと認識され得る「不活性成分」とは対照的に、主要な薬理学的効果を提供する医薬組成物の成分を意味することが意図される。

【0028】

「作動」という用語は、本明細書で使用される場合、医薬組成物がデバイスから送達されるようなデバイスの操作を指す。

【0029】

本明細書で使用される場合の「アゴニスト」という用語は、本明細書で使用される場合、受容体と相互作用してそれを活性化し、それによりその受容体に特有の生理学的または薬理学的応答を開始させる部分を指す。「アンタゴニスト」という用語は、本明細書で使用される場合、アゴニスト（例えば、内在性リガンド）と同じ部位で受容体に競合的に結合するが、受容体の活性形態によって開始される細胞内応答を活性化せず、それにより、アゴニストまたは部分アゴニストによる細胞内応答を阻害する部分を指す。アンタゴニストはアゴニストまたは部分アゴニストの非存在下でベースライン細胞内応答を低下させない。「インバースアゴニスト」という用語は、受容体の内在形態または受容体の構成的活性形態に結合し、受容体の活性形態によって開始されるベースライン細胞内応答を、アゴニストまたは部分アゴニストの非存在下で観察される活性の通常のベースレベルよりも低く阻害する部分を指す。

【0030】

「抗菌性保存剤」という用語は、本明細書で使用される場合、微生物学的安定性を保持するために医薬組成物に添加される、抗菌特性を有する薬学的に許容可能な賦形剤を指す。

【0031】

「AUC」という用語は、本明細書で使用される場合、薬物血漿濃度 - 時間曲線下面積を指す。「 AUC_{0-t} 」という用語は、本明細書で使用される場合、 $t = 0$ から最後の測定可能な濃度までの薬物血漿濃度 - 時間曲線下面積を指す。「 $AUC_{0-\infty}$ 」という用語は、本明細書で使用される場合、 t まで外挿された薬物血漿濃度 - 時間曲線下面積を指す。「 AUC_{0-t}/D 」という用語は、本明細書で使用される場合、0.4 mg IM ナロキシソンに対して基準化された AUC_{0-t} を指す。「 $AUC_{0-\infty}/D$ 」という用語は、本明細書で使用される場合、0.4 mg IM ナロキシソンに対して基準化された $AUC_{0-\infty}$ を指す。

【0032】

「バイオアベイラビリティ（F）」という用語は、本明細書で使用される場合、その投与部位から吸収され、変化しない形態で体循環に到達する薬物の用量の割合を指す。「絶対的バイオアベイラビリティ」という用語は、吸収された薬物の割合がそのIVバイオアベイラビリティに関連する場合に使用される。これは、以下の式を用いて計算することができる。

10

20

30

40

50

【数 1】

$$F = \frac{AUC_{\text{血管外}}}{AUC_{\text{静脈内}}} \times \frac{Dose_{\text{静脈内}}}{Dose_{\text{血管外}}}$$

相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel}) という用語は、2つの異なる血管外の薬物投与経路を比較するために使用され、以下の式を用いて計算することができる。

【数 2】

$$F_{rel} = \frac{AUC_{\text{血管外1}}}{AUC_{\text{血管外2}}} \times \frac{Dose_{\text{血管外2}}}{Dose_{\text{血管外1}}}$$

10

【0033】

「クリアランス (CL)」という用語は、本明細書で使用される場合、薬物が排出される速度をその血漿濃度で割った値を指し、単位時間あたりに薬物が完全に除去される血漿の容積が与えられる。CLは、排出速度定数 () に分布容積 (V_d) をかけた値に等しく、ここで、「 V_d 」は、血漿中と同じ濃度で体内に存在する薬物の量を含むために必要とされ得る流体容積である。「見かけのクリアランス (CL/F)」という用語は、本明細書で使用される場合、薬物のバイオアベイラビリティを考慮に入れないクリアランスを指す。これは、AUCに対する用量の比である。

【0034】

「 C_{max} 」という用語は、本明細書で使用される場合、観察される最大血漿濃度を指す。「 C_{max}/D 」という用語は、本明細書で使用される場合、0.4 mg IM ナロキソンに基準化された C_{max} を指す。

20

【0035】

「変動係数 (CV)」という用語は、本明細書で使用される場合、サンプル平均に対するサンプル標準偏差の比を指す。これは、パーセンテージで表されることが多い。

【0036】

「信頼区間」という用語は、本明細書で使用される場合、規定の時間の割合であるパラメータの真の平均値を含み得る値の範囲を指す。

【0037】

「デバイス」という用語は、本明細書で使用される場合、それを必要としている患者に薬物を送達することができる装置を指す。

30

【0038】

「送達時間」という用語は、本明細書で使用される場合、医療の専門家、または未訓練の個人によって行われる、個人がオピオイドアンタゴニストの経鼻送達を必要としていることの決定と、送達の完了との間で経過する時間を指す。

【0039】

「排出速度定数 ()」という用語は、本明細書で使用される場合、体内からの薬物除去速度比 (fractional rate of drug removal) を指す。この速度は一次速度論において一定であり、体内の薬物濃度に依存する。は、血漿濃度 - 時間の直線の傾きである (対数 y スケールにおける)。「 $t_{1/2}$ 」という用語は、本明細書で使用される場合、終末相の排出速度定数を指し、ここで、薬物血漿濃度 - 時間曲線の「終末相」は、半対数グラフにプロットすると直線である。終末相中に薬物濃度を低下させる主要なメカニズムは体内からの薬物排出であるため、終末相は「排出相」と呼ばれることが多い。終末排出相の際立った特徴は、血漿および末梢分布容積中の薬物の相対的比率が一定のままであることである。この「終末相」中に薬物は急速および緩徐な分布容積から血漿に戻り、代謝または腎排泄により血漿から永久に除去される。

40

【0040】

「当量」という用語は、本明細書で使用される場合、規定重量のナロキソン塩酸塩と当量である、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択されるオピオイドアンタゴニストの重量を指す。例えば、8 mg の無水ナロキソン塩酸塩 (分子量、363.8

50

4) は、約 7.2 mg のナロキソン遊離塩基 (分子量、327.37)、および約 8.8 mg のナロキソン塩酸塩二水和物 (分子量 399.87) に相当する。

【0041】

「充填」という用語は、本明細書で使用される場合、デバイスと医薬組成物との間の関連を指し、例えば、治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを含む本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に記載されるデバイスの一部を形成するリザーバー内に存在する場合である。

【0042】

「水和物」という用語は、本明細書で使用される場合、非共有分子間力によって結合した化学量論量または非化学量論量の水をさらに含む、本明細書に記載されるオピオイドアンタゴニストまたはその塩を指す。

10

【0043】

「処置を必要としている」および「それを必要としている」という用語は、処置を指す場合、互換的に使用されて、患者が処置の恩恵を受け得るとする介護者 (例えば、医師、看護師、上級看護師) による判断を指す。

【0044】

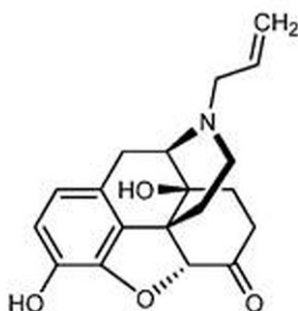
本明細書で使用される場合、2つの実施形態は、一方が他方とは異なるものであると定義されるときには「相互に排他的である」。例えば、ナロキソン塩酸塩の量が 4 mg であると規定される実施形態は、ナロキソン塩酸塩の量が 2 mg であると規定される実施形態と相互に排他的である。しかしながら、ナロキソン塩酸塩の量が 4 mg であると規定される実施形態は、前記医薬組成物の約 10% 未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく実施形態とは相互に排他的ではない。

20

【0045】

「ナロキソン」という用語は、本明細書で使用される場合、以下の構造：

【化1】



30

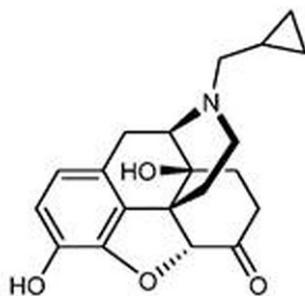
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を指す。ナロキシンのCAS登録番号は465-65-6である。ナロキシンの他の名称には、17-アリル-4,5a-エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルフィナン-6-オン; (-)-17-アリル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルフィナン-6-オン; 4,5a-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-(2-プロペニル)モルフィナン-6-オン; および(-)-12-アリル-7,7a,8,9-テトラヒドロ-3,7a-ジヒドロキシ-4aH-8,9c-イミノエタノフェナントロ[4,5-bcd]フラン-5(6H)-オンが含まれる。ナロキソン塩酸塩は無水であってもよく(CAS登録番号357-08-4)、また二水和物も形成する(CAS番号51481-60-8)。ナロキソンは、Narcain (登録商標)、Nalone (登録商標)、Nalossone (登録商標)、Naloxona (登録商標)、Naloxonium (登録商標)、Narcanti (登録商標)、およびNarcon (登録商標)を含む種々の商標名で販売されている。

40

【0046】

「ナルトレキソン」という用語は、本明細書で使用される場合、以下の構造：

【化2】



10

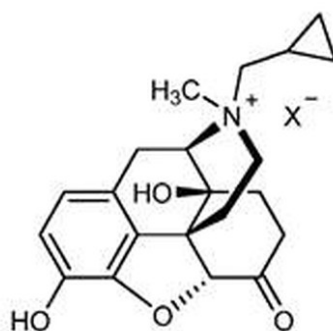
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を指す。ナルトレキソンのCAS登録番号は16590-41-3である。ナルトレキソンの他の名称には、17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルフィナン-6-オン; (5)-17-(シクロプロピルメチル)-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシモルフィナン-6-オン; および(1S,5R,13R,17S)-4-(シクロプロピルメチル)-10,17-ジヒドロキシ-12-オキサ-4-アザペンタシクロ[9.6.1.01,13.05,17.07,18]オクタデカ-7(18),8,10-トリエン-14-オンが含まれる。ナルトレキソン塩酸塩(CAS登録番号16676-29-2)は、商品名Antaxone(登録商標)、Depade(登録商標)、Nalorex(登録商標)、Revial(登録商標)、Trexan(登録商標)、Vivitrex(登録商標)、およびVivitol(登録商標)で販売されている。

20

【0047】

「メチルナルトレキソン」という用語は、本明細書で使用される場合、以下の構造：

【化3】



30

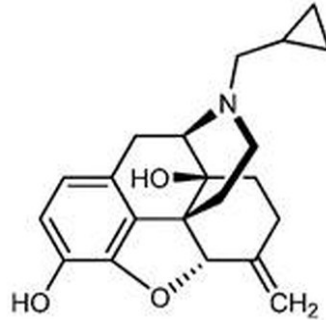
の化合物であるカチオン(5)-17-(シクロプロピルメチル)-3,14-ジヒドロキシ-17-メチル-4,5-エポキシモルフィナニウム-17-イウム-6-オンを含む薬学的に許容可能な塩を指し、式中、X⁻は、薬学的に許容可能なアニオンである。臭化メチルナルトレキソン(CAS登録番号75232-52-7)は、商品名Relistor(登録商標)で販売されている。

40

【0048】

「ナルメフェン」という用語は、本明細書で使用される場合、以下の構造：

【化4】



10

の化合物である17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-6-メチレンモルフィナン-3,14-ジオールを指す。ナルメフェン塩酸塩(CAS登録番号58895-64-0)は、商品名Nalmefene(登録商標)、Cervene(登録商標)、Revex(登録商標)、Arthrene(登録商標)、およびIncystene(登録商標)で販売されている。

【0049】

「鼻孔(nostril)」という用語は、本明細書で使用される場合、「鼻孔(naris)」と同義である。

【0050】

「オピオイドアンタゴニスト」という用語は、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩に加えて、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、およびナルメフェン、ならびにその薬学的に許容可能な塩を含む。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩二水和物である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナルトレキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは臭化メチルナルトレキソンである。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナルメフェン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、経鼻投与は、本明細書に記載されるデバイスを用いて達成される。

20

【0051】

「オピオイド過剰摂取」という用語は、本明細書で使用される場合、1つまたは複数のオピオイドの過剰使用により誘発される急性の病状を指す。オピオイド過剰摂取の症状には、呼吸抑制(術後オピオイド呼吸抑制、急性肺傷害、および誤嚥性肺炎を含む)、中枢神経系抑制(鎮静、意識水準変化、縮瞳(瞳孔収縮)を含み得る)、および心血管抑制(低酸素血症および低血圧を含み得る)が含まれる。オピオイド過剰摂取またはオピオイド過剰摂取の疑いの明らかな兆候には、無応答性および/または意識喪失(叫び、震盪、または胸骨上を指関節で擦るなどの刺激に応答し得ない);呼吸の緩徐、不安定、または停止;脈拍の緩徐、不安定、または停止;深いいびきまたは息が詰まる/のどを鳴らす音;青または紫色の爪または唇;蒼白および/または冷湿な顔;緩いまたは弱い筋緊張;瞳孔収縮;ならびに嘔吐が含まれる。オピオイド過剰摂取は、特に一般人による診断および/または定量化が難しいことがあるため、本明細書で使用される場合、オピオイド過剰摂取の処置は、オピオイド中毒患者におけるオピオイド過剰摂取の疑いの処置を含むことを意味する。過剰摂取を誘発し得るオピオイドには、コデイン、モルヒネ、メサドン、フェンタニル、オキシコドンHCl、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、メペリジン、プロポキシフェン、アヘン、ヘロイン、トラマドール、タペントール、ならびにナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールなどの特定の麻薬拮抗性鎮痛薬が含まれる。いくつかの実施形態では、オピオイドアゴニストは不正使用防止(tamper-proof)製剤である。いくつかの実施形態では、オピオイドアゴニストは不正使用耐性(tamper-resistant)製剤である。いくつかの実施形態では、オピオイドアゴニストは、Acurox(登録商標)Oxycodone D

30

40

50

ETERx (登録商標)、Egaleetヒドロコドン、Egaleetモルヒネ、Egaleetオキシコドン、Exalgo (登録商標)、Opana (登録商標)、およびRemoxy (登録商標)から選択される。

【0052】

「患者」という用語は、本明細書で使用される場合、治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストの処置から恩恵を受ける可能性のある状態を患っている任意の被験者(好ましくはヒト)を指す。

【0053】

「医薬組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に記載されるオピオイドアンタゴニストの塩、溶媒和物および水和物を含むがこれらに限定されない少なくとも1つの活性成分を含む組成物を指し、ここで組成物は、哺乳類(限定はされないが、例えばヒト)における特定の有効な結果のための使用に適している。

10

【0054】

「プレプライムド(pre-primed)」という用語は、本明細書で使用される場合、噴霧ポンプの1回目の作動で、すなわち投薬の前にポンプをプライミングする(例えば、噴霧が出てくるまでポンプを1回または複数回作動させることなどによる)ことを必要とせずに、医薬組成物を、それを必要としている患者に送達することができる鼻内噴霧器などのデバイスを指す。

【0055】

「腹臥(prone)」という用語は、本明細書で使用される場合、うつ伏せに寝ている患者を指す。

20

【0056】

「受容体結合または占有」という用語は、全身での放射性薬物と受容体または他の結合部位との間の動態学的特徴、およびこれらの受容体に対する放射性薬物の結合親和性の特徴を指す。

【0057】

「回復体位」という用語は、本明細書で使用される場合、患者が横向きに寝て、脚または膝を前に出し(例えば、うつ伏せになるのを防止するため)、少なくとも一方の手で頭を支えている(例えば、顔を持ち上げて呼吸を楽にし、嘔吐物の吸入を防止するため)人体の姿勢を意味する。

30

【0058】

「溶媒和物」という用語は、本明細書で使用される場合、非共有分子間力によって結合した化学量論量または非化学量論量の溶媒をさらに含む、本明細書に記載されるオピオイドアンタゴニストまたはその塩を指す。好ましい溶媒は揮発性、非毒性であり、および/または微量でのヒトへの投与に容認できる。

【0059】

「無菌充填」という用語は、本明細書で使用される場合、保存剤の使用が必要とされないような、本明細書に記載されるデバイスおよび医薬組成物の製造方法を指す。無菌薬物製品は、無菌処理または最終滅菌を用いて製造され得る。最終滅菌は通常、高品質環境条件下で製品容器を充填および密封することを含む。無菌プロセスでは、まず薬物製品、容器、および閉鎖具は必要に応じて別々に滅菌方法にさらされ、次に一緒にされる。

40

【0060】

「貯蔵安定性」という用語は、本明細書で使用される場合、規定の温度および湿度において規定の時間、例えば25 および60%相対湿度で12か月、医薬組成物を貯蔵した後、活性成分の少なくとも約95%~99.5%が分解しない状態を維持する医薬組成物を指す。

【0061】

「仰臥位」という用語は、本明細書で使用される場合、仰向けに寝ている患者を指す。

【0062】

「 $t_{1/2}$ 」または「半減期」という用語は、本明細書で使用される場合、薬物の半分

50

が体内から排除されるのに必要とされる時間、または薬物濃度が半分だけ低下するのに必要とされる時間を指す。

【0063】

「等張化剤」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば、製剤を等張性にするために、製剤の重量オスモル濃度を変更する化合物を指す。等張化剤には、デキストロース、ラクトース、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、ソルビトール、スクロース、マンニトール、トレハロース、ラフィノース、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン、グリシンなどが含まれる。

【0064】

「断層撮影法」という用語は、本明細書で使用される場合、断面により画像形成するプロセスを指す。画像は、個々に、一連の二次元切片としてまたは総合して、コンピュータ処理した三次元表示として見ることができる。

10

【0065】

「薬学的に許容可能な」という用語は、本明細書で使用される場合、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントにとってあまり有害でない医薬組成物の成分を指す。

【0066】

「実質的に抗菌性保存剤を含まない」という用語は、当業者により、1% w/w未満の抗菌性保存剤を含み得る医薬組成物を記述すると理解される。

【0067】

「治療的に有効な量」という用語は、本明細書で使用される場合、研究者、医療提供者または個人により探索されている生物学的または医薬応答を組織、系、または個人において引き出す活性化合物または医薬品の量を指す。

20

【0068】

「 T_{max} 」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に記載される医薬組成物の投与から最大薬物血漿濃度になるまでの時間を指す。

【0069】

「未訓練の個人」という用語は、本明細書に記載されるデバイスを用いて患者にオピオイドアンタゴニストを投与する個人を指し、ここで、個人は医療の専門家ではなく、過剰摂取の教育および経鼻ナロキソンの分配(OEND)プログラムなどによるデバイス使用の訓練を受けていない。

30

【0070】

オピオイドアンタゴニスト

オピオイド受容体アンタゴニストの経鼻送達に適した薬物製品が提供される。オピオイド受容体アンタゴニストは、十分に認識された種類の化学薬剤である。これらは、科学および特許文献に詳細に記載されている。ナロキソンなどの純粋なオピオイドアンタゴニストは、特にオピオイドアゴニストの効果を反転するが、オピオイドアゴニスト活性を有さない薬剤である。

【0071】

ナロキソンは塩酸塩として市販されている。麻薬拮抗薬のナロキソン塩酸塩(17-アリル-4,5a-エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルフィナン-6-オン塩酸塩)は、オキシモルフォンの合成同類物である。構造において、窒素原子上のメチル基がアリル基で置換されているという点でオキシモルフォンとは異なる。ナロキソン塩酸塩は本質的に純粋な麻薬拮抗薬であり、すなわち他の麻薬拮抗薬に特有の「アゴニスト」またはモルヒネ様特性を有さず；ナロキソンは呼吸抑制、精神異常発現性効果または縮腫を生じない。他の麻薬拮抗薬の麻薬またはアゴニスト効果の非存在下で、本質的に薬理活性を示さない。ナロキソンは、耐性を生じるか、または身体的もしくは心理学的な依存性を引き起こすことは示されていない。麻薬に対する身体的な依存性の存在下では、ナロキソンは禁断症状を起こすであろう。

40

【0072】

ナロキシンの作用メカニズムは完全には理解されていないが、優位な証拠は、ナロキシ

50

ンが同じ受容体部位を競合することによってオピオイド効果に拮抗することを示唆する。ナロキソン塩酸塩が静脈内に投与される場合、作用の発現は一般的に2分以内に現れ；皮下または筋肉内に投与される場合、作用の発現はわずかに遅いだけである。作用の持続期間は、ナロキソン塩酸塩の用量および投与経路に依存する。筋肉内投与は、静脈内投与よりも長期間効果を生じる。しかしながら、ナロキシンの反復投与の必要性は、拮抗される麻薬の量、タイプおよび投与経路にも依存し得る。非経口投与の後、ナロキソン塩酸塩は急速に体内に分布する。これは、主にグルクロン酸抱合によって肝臓で代謝され、尿中に排泄される。1つの研究では、成人の血清半減期は30～81分の範囲（平均64±12分）であった。新生児の研究では、平均血漿半減期は3.1±0.5時間であると観察された。

10

【0073】

ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを含む、医薬組成物の患者への経鼻送達に適したデバイスが提供されており、本デバイスは予めプライミングされており、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約2mg～約12mgに相当する。また、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを含む、医薬組成物の患者への経鼻送達に適したデバイスが提供され、本デバイスは予めプライミングされており、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約2mg～約12mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約2mg～約24mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約2mg～約12mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約3mg～約18mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約4mg～約10mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約5mg～約11mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約6mg～約10mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約4mg～約8mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約7mg～約9mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約3.4mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約4mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約5mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約6mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約7mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約8mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約9mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約10mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約11mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約12mgに相当する。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは無水ナロキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩二水和物である。

20

30

40

【0074】

本明細書に記載される医薬組成物の実施形態の多くはナロキソンと共に記載および例証されるが、本明細書の教示に基づいて、他のオピオイドアンタゴニストを経鼻送達に適合させることもできる。実際、本明細書に記載されるデバイスおよび医薬組成物が他のオピオイドアンタゴニストのために適切であり得ることは、本明細書中の教示から、当業者には容易に明らかにはずである。本明細書に記載されるオピオイド受容体アンタゴニストには、 μ -オピオイドアンタゴニストおよび δ -オピオイド受容体アンタゴニストが含まれる。有用なオピオイド受容体アンタゴニストの例としては、ナロキソン、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、およびナルメフェンが挙げられる。その他の有用なオピオイド

50

受容体アンタゴニストは既知である（例えば、K r e e k e t a l . の米国特許第 4 , 9 8 7 , 1 3 6 号明細書を参照）。

【 0 0 7 5 】

また、治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを含む、医薬組成物の患者への経鼻送達に適したデバイスが提供され、本デバイスは予めプライミングされており、治療的に有効な量は約 4 m g ~ 約 1 2 m g である。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 3 . 4 m g に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 m g に相当する。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、およびナルメフェン、ならびにその薬学的に許容可能な塩から選択される。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナルトレキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは臭化メチルナルトレキソンある。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナルメフェン塩酸塩ある。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。

10

【 0 0 7 6 】

経鼻薬物送達デバイスおよびキット

また、本明細書に記載される医薬組成物を含む経鼻薬物送達デバイスも提供される。経鼻送達は、特に急速な吸収および効果が所望される場合に、ニードルフリーの全身性薬物送達のための魅力的な経路であると考えられる。さらに、経鼻送達は、胃腸管における不十分なバイオアベイラビリティ、遅い吸収、薬物分解、および有害事象（A E）に関連する問題に対処するのに役立つ可能性があり、肝臓内の初回通過代謝を回避する。

20

【 0 0 7 7 】

液体経鼻製剤は主に水溶液であるが、懸濁液およびエマルションを送達することもできる。従来の噴霧ポンプシステムでは、液体製剤中の微生物学的安定性を保持するために抗菌性保存剤が通常必要とされる。

【 0 0 7 8 】

いくつかの E M S プログラムは、F D A 承認方式ではないが、現存する承認薬の技術と、ナロキソンを鼻腔内に投与するための現存する医療デバイスとを用いてシステムを開発した。これは、注射用製剤（1 m g / m L）を用いて、市販の鼻用アトマイザー/ネブライザーデバイスにより1つの鼻孔に1 m Lを投与することによって達成された。システムは、F D A 承認のナロキソン注射製品（ルアーフィット（L u e r f i t t e d）チップを有する、ニードルなし）と、M u c o s a l A t o m i z a t i o n D e v i c e（M A D ^{T M} N a s a l , W o l f e T o r y M e d i c a l , I n c .）と呼ばれる市販の医療デバイスとを結合する。この構想は、米国針刺し安全予防法（U . S . N e e d l e s t i c k S a f e t y a n d P r e v e n t i o n A c t）（公法 1 0 6 - 4 3 0）と一致する。E M S プログラムはこのシステムの限界を認識しており、1つの限界は、構築されて直ちに使える状態ではないことである。この投与モードはナルコーシスの反転において効果的であると思われるが、製剤は鼻腔内での滞留のために濃縮されていない。鼻孔1つ当たり1 m Lの送達容積は、鼻腔内の薬物投与のために通常利用される容積よりも大きい。従って、鼻腔から鼻咽頭内または外部へのドレナージのいずれかによる鼻腔からの薬物の損失がある。本明細書に記載されるデバイスは、特に経鼻送達のために最適化、濃縮、および処方された、改善された直ちに使用できる製品である。

30

40

【 0 0 7 9 】

定量噴霧ポンプは、導入されてから、経鼻薬物送達市場を支配している。ポンプは通常1回の噴霧で1 0 0 μ L（2 5 ~ 2 0 0 μ L）を送達し、インビトロ試験において、放出される用量およびプルーム（p l u m e）形状の高い再現性を提供する。粒径およびプルーム形状は、特定の限度内で異なることができ、ポンプ、製剤、アクチュエータのオリフィス、および加えられる力の特性に依存する。従来の噴霧ポンプは放出された液体を空気中で置き換え、従って汚染を防止するために保存剤が必要とされる。しかしながら、保存剤の悪影響の可能性を示唆する研究に駆り立てられて、ポンプ製造業者は、保存剤の必要性

50

を回避する異なる噴霧システムを開発している。これらのシステムは、放出された液体の容積を補償するために、折り畳み式バッグ、可動ピストン、または圧縮ガスを使用する（www.aptar.comおよびwww.rexam.com）。放出された液体の容積を補償する折り畳み式バッグおよび可動ピストンによる解決策は、逆さまでは放出できないため、浸漬管内に空気を吸い込み、次の噴霧を損なうリスクがないという付加的な利点を提供する。これは、患者が寝たきりの場合、および頭を下げて適用することが推奨される場合の一部の製品のために有用であり得る。保存剤を回避するために使用される別の方法は、放出された液体を置き換える空気が無菌エアフィルタを通して過されることである。さらに、いくつかのシステムは、アプリケーション先端の内側の液体の汚染を防止するために、先端にボールバルブを有する（www.aptar.com）。最近になって、サイドアクチュエーションによるポンプが設計され、季節性および通年性のアレルギー性鼻炎の徴候のためにフロ酸フルチカゾンの送達に導入された。ポンプは、感受性の粘膜表面との接触を回避するために先端を短くするように設計された。プライミングおよびプレプライミングの必要性を低減するための新しい設計、および用量の再現性を改善するために圧力点の特徴を組み込んだポンプ、ならびに用量制御および安全性を高めるための用量カウンターおよびロックアウト機構が利用可能である（www.rexam.comおよびwww.aptar.com）。

10

【0080】

定量噴霧ポンプは、標識された用量数に対する用量の一致を保持するために、プライミングおよびある程度の過充填を必要とする。これらは、薬物が長期間にわたって毎日投与されるのに十分に適しているが、プライミング手順および用量の制御の制限のために、狭い治療域を有する薬物にはあまり適していない。単回投与または散発的使用が意図され、かつ用量および製剤の厳格な制御が特に重要である高価な薬物およびワクチンのために、単回用量または2回用量の噴霧デバイスが好ましい（www.aptar.com）。単回用量噴霧デバイス（MADTM）の簡単な変異形は、LMAによって提供される（LMA、Salt Lake City, UT, USA; www.lmana.com）。噴霧チップの付いたノーズピースは、標準シリンジに取り付けられる。送達される液体薬物は、まずシリンジ内に吸い込まれ、次に噴霧チップがシリンジに取り付けられる。このデバイスは、例えば慢性鼻副鼻腔炎を有する患者に局所ステロイドを送達するための学問的な研究において、かつワクチン研究において使用されている。同じ原理に基づいて1回または2回用量が予め充填されたデバイス（AccusprayTM、Becton Dickinson Technologies, Research Triangle Park, NC, USA; www.bdpharma.com）は、米国市場で成人および小児の両方について承認されたインフルエンザワクチンFluMist（www.flumist.com）を送達するために使用される。2回用量のための同様のデバイスは、別のインフルエンザワクチンの送達のために、10年前にスイスの企業によって市販された。上記の単回および2回用量デバイスは、リザーバー、ピストン、およびスワールチャンパーからなる（例えば、Aptar（旧Pfeiffer）からのUDS Unit DoseおよびBDS BiDoseデバイスを参照）。噴霧は、液体がスワールチャンパーから押し出されるときに形成される。これらのデバイスは、アクチュエータ上で親指と共に中指および薬指の間に保持される。一部のデバイスに組み込まれた圧力点メカニズムは作動力および放出プルーム特徴の再現性を確実にする。現在、Imitrex（www.gsk.com）およびZomig（www.az.com; Pfeiffer/Aptar単回用量デバイス）のような市販の経鼻片頭痛薬、ならびに市販のインフルエンザワクチンFlu-Mist（www.flumist.com; Becton Dickinson単回用量噴霧デバイス）はこのタイプのデバイスにより送達される。

20

30

40

【0081】

無菌充填を用いると、保存剤の使用は必要とされないが、過充填が必要とされ、複数回用量の定量噴霧器と同様に廃棄部分が生じる。100 μ Lを放出するために、鼻腔内片頭痛薬Imitrex（スマトリブタン）およびZomig（ゾルミトリブタン）のために

50

使用されるデバイス (P f e i f f e r / A p t a r 単回用量デバイス) に 1 2 5 μ L の容積が充填され、その約半分は 2 用量設計のためである。無菌薬物製品は、無菌処理または最終滅菌を用いて製造され得る。最終滅菌は通常、高品質環境条件下で製品容器を充填および密封することを含む。製造過程の製品の微生物および微粒子含量を最小限にするため、かつ次の滅菌プロセスが成功であることを確実にするのを補助するために、製品はこのタイプの環境で充填および密封される。ほとんどの場合、製品、容器、および閉鎖具は生物汚染度が低い、無菌ではない。その最終容器内の製品は、次に、加熱または照射などの滅菌プロセスを受ける。無菌プロセスでは、まず薬物製品、容器、および閉鎖具は必要に応じて別々に滅菌方法にさらされ、次に一緒にされる。その最終容器内の製品を滅菌するプロセスは存在しないため、容器は、極度に高品質の環境で充填および密封されることが重要である。無菌処理は、最終滅菌よりも多い変数を含む。最終製品への無菌構築の前に、最終製品の個々の部分は一般に、種々の滅菌プロセスを受ける。例えば、ガラス容器は乾式加熱を受け；ゴム閉鎖具は湿式加熱を受け；かつ液体剤形はろ過を受ける。これらの製造プロセスのそれぞれは検証および制御を必要とする。

10

【 0 0 8 2 】

従って、本明細書には、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを含む、医薬組成物の患者への経鼻送達に適したデバイスが提供されており、前記デバイスは予めプライミングされており、前記治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 2 m g ~ 約 1 2 m g に相当する。

20

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩二水和物である。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、前記患者はオピオイド過剰摂取患者またはオピオイド過剰摂取の疑いのある患者である。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、前記患者は横臥、仰臥、または回復体位である。いくつかの実施形態では、前記患者は横臥体位である。いくつかの実施形態では、前記患者は仰臥体位である。いくつかの実施形態では、前記患者は回復体位である。

30

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストは未訓練の個人によって送達される。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 m g ~ 約 1 0 m g に相当する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 2 m g、ナロキソン塩酸塩約 4 m g、およびナロキソン塩酸塩約 8 m g から選択される量に相当する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 2 m g に相当する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 m g に相当する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 8 m g に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 3 . 4 m g に相当する。

40

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 2 . 2 m g ~ 約 1 3 . 2 m g である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 4 . 4 m g ~ 約 1 1 m g である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 2 . 2 m g、ナロキソン塩酸塩二水和物約 4 . 4 m g、およびナロキソン塩酸塩二水和物約 8 . 8 m g から選択される量である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 2 . 2 m g である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩

50

二水和物約 4.4 mg である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 8.8 mg である。

【0089】

いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストは、前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。

【0090】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、ナロキソン塩酸塩またはその水和物の溶液を含む。

【0091】

いくつかの実施形態では、前記リザーバー内の前記医薬組成物の容積は約 140 μ L 以下である。

【0092】

いくつかの実施形態では、1回の作動で前記リザーバー内の約 100 μ L の前記医薬組成物が前記患者に送達される。

【0093】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、水および NaCl から選択される 1 つまたは複数の賦形剤をさらに含む。

【0094】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は抗菌性保存剤を実質的に含まない。

【0095】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、水、NaCl、塩化ベンザルコニウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、および塩酸から選択される 1 つまたは複数の賦形剤をさらに含む。

【0096】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、水、NaCl、塩化ベンザルコニウム、エデト酸二ナトリウム、および塩酸をさらに含む。

【0097】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、

等張剤と、

保存剤と、

安定剤と、

3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の酸と、

約 100 μ L の最終容積を達成するのに十分な量の水と

をさらに含む。

【0098】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、

約 0.2 mg ~ 約 1.2 mg の等張剤と、

約 0.005 mg ~ 約 0.015 mg の保存剤と、

約 0.01 mg ~ 約 0.05 mg の安定剤と、

3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の酸と、

約 100 μ L の最終容積を達成するのに十分な量の水と

を含む。

【0099】

いくつかの実施形態では、

等張剤は NaCl であり、

保存剤は塩化ベンザルコニウムであり、

安定剤はエデト酸二ナトリウムであり、かつ

酸は塩酸である。

【0100】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、

10

20

30

40

50

約 0.74 mg の NaCl と、
 約 0.01 mg の塩化ベンザルコニウムと、
 約 0.2 mg のエドト酸二ナトリウムと、
 3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の塩酸と、
 約 100 μ L の最終容積を達成するのに十分な量の水と
 を含む。

【0101】

いくつかの実施形態では、前記デバイスは、無菌充填を用いて前記医薬組成物が充填される。

【0102】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約 25 および約 60 % 相対湿度において約 12 か月間にわたり貯蔵安定性である。

【0103】

いくつかの実施形態では、前記デバイスは単回用量デバイスであり、前記医薬組成物は 1 つのリザーバー内に存在し、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストは本質的に前記デバイスの 1 回の作動によって前記患者の一方の鼻孔に送達される。

【0104】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の約 100 μ L が前記作動によって送達される。

【0105】

いくつかの実施形態では、前記デバイスは片手で作動可能である。

【0106】

いくつかの実施形態では、送達時間は約 25 秒未満である。いくつかの実施形態では、送達時間は約 20 秒未満である。

【0107】

いくつかの実施形態では、1 回の作動で送達される用量の 90 % 信頼区間は \pm 約 2 % である。いくつかの実施形態では、1 回の作動で送達される用量の 95 % 信頼区間は \pm 約 2.5 % である。

【0108】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 20 % 未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 10 % 未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約 5 % 未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。

【0109】

いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、30 分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、25 分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、患者におけるオピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、20 分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約 20 分の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、患者におけるオピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、19 分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、患者におけるオピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約 18.5 分の T_{max} を有する。

【0110】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約 90 % よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約

10

20

30

40

50

95%よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約99%よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。

【0111】

いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約1時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約2時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約4時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約6時間にわたり呼吸抑制を受けない。

10

【0112】

いくつかの実施形態では、前記デバイスは2回用量デバイスであり、第1の容積の前記医薬組成物は第1のリザーバー内に存在し、かつ第2の容積の前記医薬組成物は第2のリザーバー内に存在し、前記治療的に有効な量は、本質的に、前記デバイスの1回目の作動によって前記患者の第1の鼻孔内に送達され、かつ前記デバイスの2回目の作動によって前記患者の第2の鼻孔内に送達される。

【0113】

いくつかの実施形態では、前記第1の容積と前記第2の容積とを合わせると約380 μ L以下に等しい。

20

【0114】

いくつかの実施形態では、前記第1の容積の前記医薬組成物の約100 μ Lが前記1回目の作動により送達される。

【0115】

いくつかの実施形態では、前記第2の容積の前記医薬組成物の約100 μ Lが前記2回目の作動により送達される。

【0116】

いくつかの実施形態では、前記デバイスは片手で作動可能である。

30

【0117】

いくつかの実施形態では、送達時間は約25秒未満である。いくつかの実施形態では、送達時間は約20秒未満である。

【0118】

いくつかの実施形態では、1回の作動で送達される用量の90%信頼区間は \pm 約2%である。いくつかの実施形態では、1回の作動で送達される用量の95%信頼区間は \pm 約2.5%である。

【0119】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約20%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約10%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約5%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。

40

【0120】

いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、30分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、25分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約20分の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、患者にお

50

るオピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約 19 分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、患者におけるオピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約 18.5 分の T_{max} を有する。

【0121】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約 90% よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約 95% よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約 99% よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。

10

【0122】

いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約 1 時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約 2 時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約 4 時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約 6 時間にわたり呼吸抑制を受けない。

20

【0123】

また、本明細書において、前記患者の一方の鼻孔内への前記デバイスの 1 回の作動による、患者への医薬組成物の経鼻送達に適した単回使用のプレプライムドデバイスも提供され、本デバイスは、

約 2 mg または約 4 mg のナロキソン塩酸塩またはその水和物と、

約 0.2 mg ~ 約 1.2 mg の等張剤と、

約 0.005 mg ~ 約 0.015 mg の保存剤と、

約 0.01 mg ~ 約 0.05 mg の安定剤と、

3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の酸と

30

を含む水溶液である約 100 μ L の医薬組成物を含む単一のリザーバーを有する。

【0124】

いくつかの実施形態では、デバイスは、約 4 mg のナロキソン塩酸塩またはその水和物を含む。いくつかの実施形態では、デバイスは、約 2 mg のナロキソン塩酸塩またはその水和物を含む。いくつかの実施形態では、デバイスは、約 4.4 mg のナロキソン塩酸塩二水和物を含む。いくつかの実施形態では、デバイスは、約 2.2 mg のナロキソン塩酸塩二水和物を含む。

【0125】

いくつかの実施形態では、

等張剤は NaCl であり、

保存剤は塩化ベンザルコニウムであり、

安定剤はエドト酸二ナトリウムであり、かつ

酸は塩酸である。

40

【0126】

いくつかの実施形態では、デバイスは、

約 2.2 mg または約 4.4 mg のナロキソン塩酸塩二水和物と、

約 0.74 mg の NaCl と、

約 0.01 mg の塩化ベンザルコニウムと、

約 0.2 mg のエドト酸二ナトリウムと、

3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の塩酸と

50

を含む。

【0127】

いくつかの実施形態では、デバイスは、約4.4mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む。いくつかの実施形態では、デバイスは、約2.2mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む。

【0128】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約10%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。

【0129】

いくつかの実施形態では、前記患者における前記ナロキソン塩酸塩の血漿濃度対時間曲線は、約20～約30分の T_{max} を有する。

【0130】

いくつかの実施形態では、前記デバイスは片手で作動可能である。

【0131】

いくつかの実施形態では、送達時間は約25秒未満である。いくつかの実施形態では、送達時間は約20秒未満である。

【0132】

いくつかの実施形態では、1回の作動で送達される用量の90%信頼区間は±約2%である。いくつかの実施形態では、1回の作動で送達される用量の95%信頼区間は±約2.5%である。

【0133】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約20%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約10%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約5%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。

【0134】

いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、30分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、25分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約20分の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、患者におけるオピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、19分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、患者におけるオピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約18.5分の T_{max} を有する。

【0135】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約90%よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約95%よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約99%よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。

【0136】

いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約1時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約2時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約4時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約6時間にわたり呼吸抑制を受けない。

【0137】

いくつかの実施形態では、前記デバイスは、無菌充填を用いて前記医薬組成物が充填される。

【0138】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、約25 および約60%相対湿度において約12か月間にわたり貯蔵安定性である。

10

【0139】

いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストは、前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。

【0140】

また、呼吸抑制、術後オピオイド呼吸抑制、意識水準変化、縮腫、心血管抑制、低酸素血症、急性肺傷害、誤嚥性肺炎、鎮静、および低血圧から選択されるオピオイド過剰摂取の症状の処置において使用するための、先行する実施形態のいずれかにおいて記載されるデバイスも提供される。

【0141】

また、オピオイドにより誘発される呼吸抑制の反転において使用するための、先行する実施形態のいずれかにおいて記載されるデバイスも提供される。

20

【0142】

いくつかの実施形態では、前記呼吸抑制は、オピオイドの違法使用によって、または医学的なオピオイド治療中のオピオイドの偶発的な誤用によって引き起こされる。

【0143】

また、天然および合成麻薬、プロポキシフェン、メサドン、ナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールから選択されるオピオイドにより誘発される呼吸抑制を含む麻薬性の抑制の完全または部分的な反転において使用するための、先行する実施形態のいずれかにおいて記載されるデバイスも提供される。

【0144】

いくつかの実施形態では、前記患者は、オピオイド過剰摂取患者またはオピオイド過剰摂取の疑いのある患者である。

30

【0145】

いくつかの実施形態では、前記患者は横臥、仰臥、または回復体位である。いくつかの実施形態では、前記患者は横臥体位である。いくつかの実施形態では、前記患者は仰臥体位である。いくつかの実施形態では、前記患者は回復体位である。

【0146】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストは未訓練の個人によって送達される。

【0147】

また、本明細書に記載されるデバイスと、デバイスを使用するための説明書とを含むキットも提供される。また、本明細書に記載されるデバイスと、オピオイドアゴニストとを含むキットも提供される。いくつかの実施形態では、キットはさらに、説明書を含む。いくつかの実施形態では、オピオイドアゴニストは、コデイン、モルヒネ、メサドン、フェンタニル、オキシコドンHCl、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、メペリジン、プロポキシフェン、アヘン、ヘロイン、ならびにナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールなどの特定の麻薬拮抗性鎮痛薬から選択される。いくつかの実施形態では、オピオイドアゴニストは、タペントロールおよびトラマドールから選択される。

40

【0148】

50

また、上記の段落 [0 8 7] ~ [0 1 5 3] における上記の任意の実施形態がこれらの実施形態の任意の1つまたは複数と結合され得る実施形態も提供されるが、ただし結合が相互に排他的でないことを条件とする。

【 0 1 4 9 】

不正使用防止および不正使用耐性製剤技術は、オピオイドアンタゴニストのより安全な送達のために開発されているが、このような製剤はそれでも乱用され、オピオイドの過剰摂取を生じる。1つのこのような技術 (Abuse Deterrent Prolonged Release Erosion Matrix (ADPREM); Egalent) は、表面から一定速度で侵食される水分解可能なポリマーマトリックス技術を利用する。マトリックスは、粉碎または融解することができない1つまたは複数の可塑化ポリマーからなる。もう1つのこのような技術 (Abuse Resistant Technology (ART); Elite Laboratories) は、オピオイドを含有するペレットと区別ができない脆弱なマイクロペレット内にオピオイドアンタゴニスト (ナルトレキソン) を隔離することができる種々のポリマーからなる独自のコーティング技術を利用する。製剤は、抽出のために剤形が粉碎または他の方法で破損されたときに、隔離されたアンタゴニストのみが放出されるように設計される。経口剤形は、粉末、結晶、顆粒、またはペレットを種々のポリマーでコーティングして、異なる特徴を付与することによって調製される。製剤は、即効型および持続放出型の両方で活性薬物を放出することができる。この技術を用いるクロノデリバリー (Chronodelivery) 製剤は、薬物吸収を最大5時間だけ効果的に遅くすることができる。Aversion (Accura Pharmaceuticals) は、処方薬物の誤用および乱用の最も一般的な方法を防止することが意図された、機能性賦形剤 (例えば、ゲル化剤) および活性成分の特定の専売薬の組み合わせを利用する。成分には、鼻刺激剤 (例えば、カプサイシン) および忌避剤 (例えば、ナイアシン) が含まれ得る。いくつかの実施形態では、オピオイドアゴニストは不正使用防止製剤である。いくつかの実施形態では、オピオイドアゴニストは不正使用耐性製剤である。いくつかの実施形態では、オピオイドアゴニストは、Accurox (登録商標) Oxycodone DETERx (登録商標)、Egalentヒドロコドン、Egalentモルヒネ、Egalentオキシコドン、Exalgo (登録商標)、Opana (登録商標)、およびRemoxy (登録商標) から選択される。

10

20

30

【 0 1 5 0 】

医薬組成物

また、1つまたは複数のオピオイドアンタゴニストを含む医薬組成物も提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、オピオイドアンタゴニストと、薬学的に許容可能な担体とを含む。担体は、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントにとってあまり有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。本発明のいくつかの実施形態は、少なくとも1つのオピオイドアンタゴニストと、薬学的に許容可能な担体とを混合することを含む、医薬組成物の製造方法を含む。医薬組成物は、本明細書に記載されるデバイスを用いて鼻腔に直接適用される。噴霧の場合、これは、例えば計量微粒化噴霧ポンプによって達成され得る。

40

【 0 1 5 1 】

液体調製物には、溶液、懸濁液およびエマルション、例えば、水または水 - プロピレングリコール溶液が含まれる。液体調製物中の付加的な成分には、抗菌性保存剤、例えば、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、安息香酸ナトリウム、安息香酸、フェニルエチルアルコールなど、およびこれらの混合物；界面活性剤、例えば、ポリソルベート80NF、モノラウリン酸ポリオキシエチレン20ソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレン(4)ソルビタン、モノパルミチン酸ポリオキシエチレン20ソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレン20ソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレン(4)ソルビタン、トリステアリン酸ポリオキシエチレン20ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(5)ソルビタン、トリオレイン酸ポリオキシエチレン20ソルビタン、モノイソステアリン酸ポリオキシエチレン20ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン

50

、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリラウリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタンなど、およびこれらの混合物；等張化剤、例えば、デキストロース、ラクトース、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、ソルビトール、スクロース、マンニトール、トレハロース、ラフィノース、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン、グリシンなど、およびこれらの混合物；ならびに懸濁剤、例えば、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムNF、ポリアクリル酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、キサントガムなど、およびこれらの混合物が含まれ得る。

【0152】

本明細書に記載されるオピオイドアンタゴニストは、当業者に周知の技術を用いて、医薬組成物に処方することができる。本明細書中で言及されるもの以外に、適切な薬学的に許容可能な担体は当該技術分野において知られており、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005) が参照される。

10

【0153】

本明細書に記載されるオピオイドアンタゴニストは、任意選択で、薬学的に許容可能な非毒性酸（無機酸および有機酸を含む）から調製される薬学的に許容可能な酸付加塩を含む薬学的に許容可能な塩として存在してもよい。代表的な酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸など（例えば、Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977) により記載される薬学的に許容可能な塩）が含まれるが、これらに限定されない。酸付加塩は、化合物合成の直接生成物として得られてもよい。代替例では、適切な酸を含有する適切な溶媒中に遊離塩基が溶解され、溶媒の蒸発により塩が単離されるか、または他の方法で塩および溶媒が分離され得る。本明細書に記載されるオピオイドアンタゴニストは、当業者に既知の方法を用いて、標準的な低分子量の溶媒と溶媒和物を形成することができる。

20

30

【0154】

従って、本明細書には、
 約2mg～約12mgのオピオイドアンタゴニストと、
 約0.2mg～約1.2mgの等張剤と、
 約0.005mg～約0.015mgの保存剤と、
 約0.01mg～約0.05mgの安定剤と、
 3.5～5.5のpHを達成するのに十分な量の酸と
 を約140μL以下の水溶液中に含む鼻腔内投与のための医薬製剤が提供される。

【0155】

いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストは、前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。

40

【0156】

いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストは、ナロキソン塩酸塩またはその水和物である。

【0157】

いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩二水和物である。

【0158】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ナロキソン塩酸塩の約4mg～約10mgに相当する量を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ナロキソン塩酸塩約2mg、ナ

50

ロキソン塩酸塩約4 mg、およびナロキソン塩酸塩約8 mgから選択される量に相当する量を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ナロキソン塩酸塩約2 mgに相当する量を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ナロキソン塩酸塩約4 mgに相当する量を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ナロキソン塩酸塩約8 mgに相当する量を含む。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約3.4 mgに相当する。

【0159】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約2.2 mg～約13.2 mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.4 mg～約11 mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ナロキソン塩酸塩二水和物約2.2 mg、ナロキソン塩酸塩二水和物約4.4 mg、およびナロキソン塩酸塩二水和物約8.8 mgから選択される量を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約2.2 mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約4.4 mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約8.8 mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む。

10

【0160】

いくつかの実施形態では、デバイスは、約4.4 mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む。いくつかの実施形態では、デバイスは、約2.2 mgのナロキソン塩酸塩二水和物を含む。

【0161】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約100 μLの水溶液である。

20

【0162】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約10%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。

【0163】

いくつかの実施形態では、前記患者における前記ナロキソン塩酸塩の血漿濃度対時間曲線は、約20～約30分の T_{max} を有する。

【0164】

いくつかの実施形態では、前記デバイスは片手で作動可能である。

【0165】

いくつかの実施形態では、送達時間は約25秒未満である。いくつかの実施形態では、送達時間は約20秒未満である。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、1回の作動で送達される用量の90%信頼区間は±約2%である。いくつかの実施形態では、1回の作動で送達される用量の95%信頼区間は±約2.5%である。

【0167】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約20%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約10%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約5%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。

40

【0168】

いくつかの実施形態では、患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、30分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、25分未満の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約20分の T_{max} を有する。いくつかの実施形態では、患者におけるオピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、19分未満の T_{max} を有する。いく

50

つかの実施形態では、患者におけるオピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約 18.5 分の T_{max} を有する。

【0169】

いくつかの実施形態では、前記医薬製剤の患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約 90% よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、前記医薬製剤の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約 95% よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、前記医薬製剤の前記患者への送達は、前記患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約 99% よりも大きい前記オピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。

10

【0170】

いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約 1 時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約 2 時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約 4 時間にわたり呼吸抑制を受けない。いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約 6 時間にわたり呼吸抑制を受けない。

20

【0171】

また、本明細書には、
 約 2 mg または約 4 mg のナロキソン塩酸塩またはその水和物と、
 約 0.2 mg ~ 約 1.2 mg の等張剤と、
 約 0.005 mg ~ 約 0.015 mg の保存剤と、
 約 0.01 mg ~ 約 0.05 mg の安定剤と、
 3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の酸と
 を約 140 μ L 以下の水溶液中に含む鼻腔内投与のための医薬製剤も提供される。

【0172】

いくつかの実施形態では、
 等張剤は NaCl であり、
 保存剤は塩化ベンザルコニウムであり、
 安定剤はエデト酸二ナトリウムであり、かつ
 酸は塩酸である。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、
 約 2.2 mg または約 4.4 mg のナロキソン塩酸塩二水和物と、
 約 0.74 mg の NaCl と、
 約 0.01 mg の塩化ベンザルコニウムと、
 約 0.2 mg のエデト酸二ナトリウムと、
 3.5 ~ 5.5 の pH を達成するのに十分な量の塩酸と
 を含む。

40

【0174】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 4 mg のナロキソン塩酸塩またはその水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 2 mg のナロキソン塩酸塩またはその水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 4.4 mg のナロキソン塩酸塩二水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 2.2 mg のナロキソン塩酸塩二水和物を含む。

【0175】

また、本明細書には、

50

約 4 m g のナロキソン塩酸塩またはその水和物と、
 約 0 . 2 m g ~ 約 1 . 2 m g の等張剤と、
 約 0 . 0 0 5 m g ~ 約 0 . 0 1 5 m g の保存剤と、
 約 0 . 0 1 m g ~ 約 0 . 0 5 m g の安定剤と、
 3 . 5 ~ 5 . 5 の p H を達成するのに十分な量の酸と
 を約 1 0 0 μ L の水溶液中に含む鼻腔内投与のための医薬製剤が提供される。

【 0 1 7 6 】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、
 約 4 . 4 m g のナロキソン塩酸塩二水和物と、
 約 0 . 7 4 m g の N a C l と、
 約 0 . 0 1 m g の塩化ベンザルコニウムと、
 約 0 . 2 m g のエデト酸二ナトリウムと、
 3 . 5 ~ 5 . 5 の p H を達成するのに十分な量の塩酸と
 を含む。

10

【 0 1 7 7 】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 4 . 4 m g のナロキソン塩酸塩二水和物を含む。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、約 2 . 2 m g のナロキソン塩酸塩二水和物を含む。

【 0 1 7 8 】

ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを含む、医薬組成物の患者への経鼻送達に適したデバイスが提供され、本デバイスは予めプライミングされており、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 2 m g ~ 約 1 2 m g に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 . 4 m g に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 . 4 m g に相当する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ナロキソン塩酸塩二水和物の溶液を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、水および N a C l から選択される 1 つまたは複数の賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成は抗菌性保存剤を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、デバイスは、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、安息香酸ナトリウム、安息香酸、フェニルエチルアルコールを実質的に含まない。いくつかの実施形態では、デバイスは無菌環境で医薬組成物が充填される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 2 5 で約 1 2 か月間にわたり貯蔵安定性である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、0 . 1 % w / w 未満の抗菌性保存剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、0 . 0 1 % w / w 以下の抗菌性保存剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、0 . 0 1 % w / w ~ 0 . 0 0 1 % w / w の抗菌性保存剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、0 . 0 0 1 % w / w 未満の抗菌性保存剤を含む。

20

30

【 0 1 7 9 】

また、本明細書に記載される少なくとも 1 つのオピオイドアンタゴニストを、少なくとも 1 つの既知の医薬品および薬学的に許容可能な担体と一緒に含む医薬組成物を含む「併用療法」のためのデバイスも提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、短時間作用型オピオイドアンタゴニストおよび長時間作用型オピオイドアンタゴニストを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ナロキソンおよびナルトレキソンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ナロキソンおよびメチルナルトレキソンを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ナロキソンおよびナルメフェンを含む。

40

【 0 1 8 0 】

また、上記の段落 [0 1 5 9] ~ [0 1 8 5] における上記の任意の実施形態がこれらの実施形態の任意の 1 つまたは複数と結合され得る実施形態も提供されるが、ただし結合が相互に排他的でないことを条件とする。

【 0 1 8 1 】

徴候

50

また、オピオイド過剰摂取およびその症状の処置において使用するためのデバイスと、デバイスの使用方法も提供される。ナロキソンは、呼吸抑制、鎮静および低血圧を含むオピオイドの効果を予防または反転する。また、ペンタゾシンなどのアゴニスト-アンタゴニストの精神異常発現性および不快性効果を反転することができる。ナロキソンは麻薬性の抑制の急激な反転を引き起こし、これは悪心、嘔吐、発汗、頻脈、血圧上昇、震戦、発作および心停止を生じ得るが、ヒトにおけるナロキソン塩酸塩の過剰投与による臨床経験は存在しない。マウスおよびラットでは、静脈内LD50はそれぞれ150 ± 5 mg/kgおよび109 ± 4 mg/kgである。新生ラットの急性皮下毒性研究において、LD50(95%CL)は260(228~296) mg/kgである。100 mg/kg/日で3週間のラットの皮下注射により、一過性の唾液分泌および注射後の部分的な下垂のみが起こり：10 mg/kg/日で3週間の場合には毒性効果は見られなかった。

10

【0182】

ナロキソン塩酸塩の注射は、天然および合成麻薬、プロボキシフェン、メサドン、ならびに特定の麻薬拮抗性鎮痛薬：ナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールから選択されるオピオイドにより誘発される呼吸抑制を含む麻薬性の抑制の完全または部分的な反転のために示される。ナロキソン塩酸塩は、急性オピオイド過剰投与の疑いの診断のためにも示される。既知のまたは疑いのある成人の麻薬過剰摂取を処置するために、静脈内の初期用量0.4 mg ~ 2 mgのナロキソン塩酸塩が示される。呼吸機能において所望の程度の反作用および改善が得られない場合、投与は2~3分間隔で繰り返され得る。100 mgのナロキソン塩酸塩が投与された後に応答が観察されなければ、麻薬誘発性または部分的な麻薬誘発性の毒性の診断を疑わなければならない。小児の通常の初期用量は、IVの場合に0.01 mg/kg体重である。この用量が所望の程度の臨床改善をもたらさない場合には、続いて0.1 mg/kg体重の用量が投与され得る。新生児においてナロキソン塩酸塩の注射を用いる場合、0.02 mg/mLを含有する製品を使用すべきである。

20

【0183】

また、ナロキソン塩酸塩は、麻薬過剰摂取および場合により一部の非麻薬性過剰摂取に関連する心血管および呼吸抑制の反転のために効果的な薬剤であることが報告されている。著者らは、ナロキシンの薬物動態学的プロファイルのために、長期の麻薬拮抗効果が必要とされる場合には、持続注入プロトコルが推奨されると記述した(Handal et al., Ann Emerg Med. 1983 Jul; 12(7): 438-45)。

30

【0184】

従って、本明細書には、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することを含む、オピオイド過剰摂取またはその症状の処置方法も提供されており、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩またはその水和物約2 mg ~ 約12 mgに相当する。いくつかの実施形態では、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストは、約140 μL以下の水性担体溶液中で送達される。

40

【0185】

特定の実施形態では、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することを含む、オピオイド過剰摂取またはその症状の処置方法も提供されており、前記治療的に有効な量は、約140 μL以下の水性担体溶液中のナロキソン塩酸塩またはその水和物約2 mg ~ 約12 mgに相当する。

【0186】

特定の実施形態では、単回用量のナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することを含む、オピオイド過剰摂取またはその症状の処置方法も提供されて

50

おり、前記治療的に有効な量は、約 140 μ L 以下の水性担体溶液中のナロキソン塩酸塩またはその水和物約 2 mg ~ 約 12 mg に相当する。

【0187】

いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストは、前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。

【0188】

いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩二水和物である。

【0189】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、ナロキソン塩酸塩またはその水和物の溶液を含む。

【0190】

いくつかの実施形態では、前記患者は、オピオイド過剰摂取患者またはオピオイド過剰摂取の疑いのある患者である。

【0191】

いくつかの実施形態では、前記患者は、横臥、仰臥、または回復体位である。いくつかの実施形態では、前記患者は横臥体位である。いくつかの実施形態では、前記患者は仰臥体位である。いくつかの実施形態では、前記患者は回復体位である。

【0192】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストは未訓練の個人によって送達される。

【0193】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 4 mg ~ 約 10 mg に相当する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 2 mg、ナロキソン塩酸塩約 4 mg、およびナロキソン塩酸塩約 8 mg から選択される量に相当する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 2 mg に相当する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 8 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 3.4 mg に相当する。

【0194】

いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 2.2 mg ~ 約 13.2 mg である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 4.4 mg ~ 約 11 mg である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 2.2 mg、ナロキソン塩酸塩二水和物約 4.4 mg、およびナロキソン塩酸塩二水和物約 8.8 mg から選択される量である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 2.2 mg である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 4.4 mg である。いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩二水和物約 8.8 mg である。

【0195】

いくつかの実施形態では、前記症状は、呼吸抑制および中枢神経系抑制から選択される。

【0196】

いくつかの実施形態では、前記患者は、刺激への無反応、意識不明、呼吸停止、不整脈または脈拍停止、息が詰まるまたはのどを鳴らす音、青または紫色の爪または唇、緩いまたは弱い筋緊張、瞳孔収縮、および嘔吐のいずれかを示す。

【0197】

いくつかの実施形態では、前記患者は呼吸をしていない。

10

20

30

40

50

- 【0198】
いくつかの実施形態では、前記患者は横臥、仰臥、または回復体位である。
- 【0199】
いくつかの実施形態では、前記患者は横臥体位である。
- 【0200】
いくつかの実施形態では、前記患者は仰臥体位である。
- 【0201】
いくつかの実施形態では、前記患者は回復体位である。
- 【0202】
いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約2mg～約10mgに相当する。 10
- 【0203】
いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約2mg、ナロキソン塩酸塩約4mg、およびナロキソン塩酸塩約8mgから選択される量に相当する。
- 【0204】
いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約2mgに相当する。
- 【0205】
いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約4mgに相当する。 20
- 【0206】
いくつかの実施形態では、前記治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約8mgに相当する。
- 【0207】
いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストは、前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。
- 【0208】
いくつかの実施形態では、前記オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩である。
- 【0209】
いくつかの実施形態では、前記経鼻投与は、医薬組成物の経鼻送達に適したプレプライムデバイスを用いて達成される。 30
- 【0210】
いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約20%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。
- 【0211】
いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約10%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。
- 【0212】
いくつかの実施形態では、前記医薬組成物の前記患者への経鼻送達の際に、前記医薬組成物の約5%未満が鼻腔からドレナージにより鼻咽頭内または外部に出ていく。 40
- 【0213】
いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、30分未満の T_{max} を有する。
- 【0214】
いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、25分未満の T_{max} を有する。
- 【0215】
いくつかの実施形態では、前記患者における前記オピオイドアンタゴニストの血漿濃度対時間曲線は、約20分の T_{max} を有する。
- 【0216】 50

いくつかの実施形態では、前記オピオイド過剰摂取の症状は、呼吸抑制、中枢神経系抑制、および心血管抑制から選択される。

【0217】

いくつかの実施形態では、前記オピオイド過剰摂取の症状は、オピオイドにより誘発される呼吸抑制である。

【0218】

いくつかの実施形態では、前記呼吸抑制は、オピオイドの違法使用によって、または医学的なオピオイド治療中のオピオイドの偶発的な誤用によって引き起こされる。

【0219】

いくつかの実施形態では、前記呼吸抑制は、天然および合成麻薬、プロポキシフェン、メサドン、ナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールから選択されるオピオイドにより誘発される。

10

【0220】

いくつかの実施形態では、前記呼吸抑制は、コデイン、モルヒネ、メサドン、フェンタニル、オキシコドンHCl、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、メペリジン、プロポキシフェン、アヘン、ヘロイン、トラマドール、タペンタドールから選択されるオピオイドによって誘発される。

【0221】

いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約1時間にわたり呼吸抑制を受けない。

20

【0222】

いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約2時間にわたり呼吸抑制を受けない。

【0223】

いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約4時間にわたり呼吸抑制を受けない。

【0224】

いくつかの実施形態では、前記患者は、前記治療的に有効な量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を含む処置の後、少なくとも約6時間にわたり呼吸抑制を受けない。

【0225】

また、上記の段落[0188]～[0228]における上記の任意の実施形態がこれらの実施形態の任意の1つまたは複数と結合され得る実施形態も提供されるが、ただし結合が相互に排他的でないことを条件とする。

30

【0226】

また、呼吸抑制、術後オピオイド呼吸抑制、意識水準変化、縮瞳、心血管抑制、低酸素血症、急性肺傷害、誤嚥性肺炎、鎮静、および低血圧から選択されるオピオイド過剰摂取の症状の処置において使用するための、本明細書に記載されるデバイス、医薬組成物、キット、および処置方法も提供される。また、オピオイドにより誘発される呼吸抑制の反転において使用するための、本明細書に記載されるデバイス、医薬組成物、キット、および処置方法も提供される。いくつかの実施形態では、呼吸抑制は、オピオイドの違法使用によって、または医学的なオピオイド治療中のオピオイドの偶発的な誤用によって引き起こされる。また、天然および合成麻薬、プロポキシフェン、メサドン、ナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールから選択されるオピオイドにより誘発される呼吸抑制を含む麻薬性の抑制の完全または部分的な反転において使用するための、本明細書に記載されるデバイス、医薬組成物、キット、および処置方法も提供される。いくつかの実施形態では、呼吸抑制を含む麻薬性の抑制は、コデイン、モルヒネ、メサドン、フェンタニル、オキシコドンHCl、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、メペリジン、プロポキシフェン、アヘン、ヘロイン、トラマドール、およびタペンタドールから選択されるオピオイドアンタゴニストによって誘発される。

40

【0227】

50

また、オピオイド過剰摂取またはその症状を処置するためのデバイス、医薬製剤、およびキット、ならびにその方法も提供されており、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することが含まれ、ここで、治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約2mg～約12mgに相当する。いくつかの実施形態では、患者は呼吸をしていない。またナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを含む、医薬組成物の患者への経鼻送達に適したデバイスが提供され、デバイスは予めプライミングされており、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約4mg～約12mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約2mg～約24mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約3mg～約18mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約4mg～約10mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約5mg～約11mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約6mg～約10mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約4mg～約8mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約7mg～約9mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約3.4mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約4mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約5mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約6mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約7mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約8mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約9mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約10mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約11mgに相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約12mgに相当する。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは無水ナロキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナロキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ナロキソン塩酸塩の溶液を含む。いくつかの実施形態では、経鼻投与は、本明細書に記載されるデバイスを用いて達成される。いくつかの実施形態では、オピオイド過剰摂取の症状は、呼吸抑制、術後オピオイド呼吸抑制、意識水準変化、縮瞳、心血管抑制、低酸素血症、急性肺傷害、誤嚥性肺炎、鎮静、および低血圧から選択される。いくつかの実施形態では、オピオイド過剰摂取の症状は、オピオイドにより誘発される呼吸抑制である。いくつかの実施形態では、呼吸抑制は、オピオイドの違法使用によって、または医学的なオピオイド治療中のオピオイドの偶発的な誤用によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、呼吸抑制は、天然および合成麻薬、プロポキシフェン、メサドン、ナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールから選択されるオピオイドにより誘発される。いくつかの実施形態では、呼吸抑制は、コデイン、モルヒネ、メサドン、フェンタニル、オキシコドンHCl、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、メペリジン、プロポキシフェン、アヘン、ヘロイン、トラマドール、およびタペンタドールから選択されるオピオイドアゴニストによって誘発される。

【0228】

また、オピオイド過剰摂取またはその症状を処置するためのデバイス、キット、および医薬製剤、ならびにその方法も提供されており、治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを少なくとも1つの既知の医薬品と一緒に、それを必要としている患者に経鼻的に投与することが含まれる。いくつかの実施形態では、本方法は、治療的に有効な量の短時

10

20

30

40

50

間作用型オピオイドアンタゴニストおよび長時間作用型オピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、治療的に有効な量のナロキソンおよびナルトレキソンを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、治療的に有効な量のナロキソンおよびメチルナルトレキソンを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、治療的に有効な量のナロキソンおよびナルメフェンを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することを含む。

【0229】

また、ペンタゾシンなどのアゴニスト - アンタゴニストの精神異常発現性および不快性効果を反転するためのデバイス、キット、および医薬製剤、ならびにその方法も提供されており、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することが含まれ、ここで、治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 2 mg ~ 約 12 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 . 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩二水和物約 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、経鼻投与は、本明細書に記載されるデバイスを用いて達成される。

10

【0230】

また、急性オピオイド過剰投与の疑いを診断するためのデバイス、キット、および医薬製剤、ならびにその方法も提供されており、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することが含まれ、ここで、治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 2 mg ~ 約 12 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩二水和物約 4 . 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、経鼻投与は、本明細書に記載されるデバイスを用いて達成される。

20

【0231】

また、オピオイド嗜癮を処置するためのデバイス、キット、および医薬製剤、ならびにその方法も提供されており、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することが含まれ、ここで、治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 2 mg ~ 約 12 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩二水和物約 4 . 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、経鼻投与は、本明細書に記載されるデバイスを用いて達成される。

30

【0232】

また、敗血性ショックを処置するためのデバイス、キット、および医薬製剤、ならびにその方法も提供されており、ナロキソンおよびその薬学的に許容可能な塩から選択される治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することが含まれ、ここで、治療的に有効な量は、ナロキソン塩酸塩約 2 mg ~ 約 12 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩二水和物約 4 . 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、経鼻投与は、本明細書に記載されるデバイスを用いて達成される。

40

【0233】

また、オピオイド過剰摂取またはその症状を処置するため、ペンタゾシンなどのアゴニスト - アンタゴニストの精神異常発現性および不快性効果を反転するため、急性オピオイド過剰投与の疑いを診断するため、オピオイド嗜癮を処置するため、または敗血性ショックを処置するためのデバイス、キット、および医薬製剤、ならびにその方法も提供されており、治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経

50

鼻的に投与することが含まれ、ここで、治療的に有効な量は約 2 mg ~ 約 12 mg である。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩二水和物約 4 . 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、患者はオピオイド過剰摂取患者である。いくつかの実施形態では、患者は呼吸をしていない。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、およびナルメフェン、ならびにその薬学的に許容可能な塩から選択される。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナルトレキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは臭化メチルナルトレキソンである。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナルメフェン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、経鼻投与は、本明細書に記載されるデバイスを用いて達成される。いくつかの実施形態では、オピオイド過剰摂取の症状は、呼吸抑制、術後オピオイド呼吸抑制、意識水準変化、縮腫、心血管抑制、低酸素血症、急性肺傷害、誤嚥性肺炎、鎮静、および低血圧から選択される。いくつかの実施形態では、オピオイド過剰摂取の症状は、オピオイドにより誘発される呼吸抑制である。いくつかの実施形態では、呼吸抑制は、オピオイドの違法使用によって、または医学的なオピオイド治療中のオピオイドの偶発的な誤用によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、呼吸抑制は、天然および合成麻薬、プロボキシフェン、メサドン、ナルブフィン、ペンタゾシンおよびブトルファノールから選択されるオピオイドにより誘発される。いくつかの実施形態では、呼吸抑制は、コデイン、モルヒネ、メサドン、フェentanil、オキシコドン HCl、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、メペリジン、プロボキシフェン、アヘン、ヘロイン、トラマドール、およびタペンタドールから選択されるオピオイドアンタゴニストによって誘発される。

10

20

30

40

50

【0234】

大食、過食症、および刺激誘発性の過食を含む種々の摂食障害は、その行為が大抵オピオイド性システムによって非常に十分に強化されるため、人はその行為をもはや制御することができないために生じる。従って、摂食障害は、オピエート嗜癖およびアルコール依存症に類似している。従って、大食、過食症、および刺激誘発性の過食から選択される摂食障害を処置するためのデバイス、キット、および医薬製剤、ならびにその方法も提供されており、治療的に有効な量のオピオイドアンタゴニストを、それを必要としている患者に経鼻的に投与することが含まれ、ここで、治療的に有効な量は約 2 mg ~ 約 12 mg である。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量はナロキソン塩酸塩約 4 . 4 mg に相当する。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、前記医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な化合物である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、およびナルメフェン、ならびにその薬学的に許容可能な塩から選択される。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナルトレキソン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは臭化メチルナルトレキソンである。いくつかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストはナルメフェン塩酸塩である。いくつかの実施形態では、経鼻投与は、本明細書に記載されるデバイスを用いて達成される。

【0235】

また、上記の段落 [188] ~ [0240] における上記の任意の実施形態がこれらの実施形態の任意の 1 つまたは複数と結合され得る実施形態も提供されるが、ただし結合が相互に排他的でないことを条件とする。また、本明細書には、段落 [0188] ~ [0240] および [0248] に開示される任意の実施形態、または互いに排他的でないこれらの任意の組み合わせに相当する範囲の、本明細書に開示されるような兆候またはその 1 つもしくは複数の症状の処置における使用と、本明細書に開示されるような兆候またはその 1 つもしくは複数の症状を処置するための薬剤の製造における使用とが提供される。本方法および使用は、本明細書中、例えば段落 [087] ~ [0153] において開示され

るデバイスのいずれかまたは互いに排他的でないこれらの任意の組み合わせ、または本明細書中、例えば段落 [0 1 5 9] ~ [0 1 8 5] において開示される医薬製剤のいずれかまたは互いに排他的でないこれらの任意の組み合わせを使用し得る。

【 0 2 3 6 】

受容体占有率

また、例えば、陽電子放出断層撮影 (P E T) によって決定され得るように、高レベルの脳オピオイド受容体占有率を提供する、オピオイド過剰摂取およびその症状において使用するためのデバイス、ならびにデバイスの使用方法も提供される。 P E T および単光子放出コンピュータ断層撮影 (S P E C T) は、適切な放射性リガンドが利用可能であれば、標的占有率と薬物効力との間の関係についての洞察を与えることができる非侵襲的画像形成技術である。 S P E C T は特定の利点 (例えば、放射性核種の長い半減期) を有するが、この技術の空間的および時間的分解能ならびに標識化の可能性は限られている。

10

【 0 2 3 7 】

P E T は、陽電子放出核種トレーサーを被験者に投与した後、体内の陽電子放出 (消滅) イベントを検出することを含む。放射性核種トレーサーは、通常、1つまたは複数のタイプの陽電子放出核種がその中に取り込まれた標的分子から構成される。陽電子放出核種には、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{52}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{74}As 、 ^{82}Rb 、 ^{89}Zr 、 ^{122}I 、および ^{124}I が含まれる。非金属の放射性核種は、最先端技術から周知の反応によって標的分子に共有結合され得る。放射性核種が金属陽電子放出体である場合、標識化はキレート剤の使用を必要とし得ると理解される。このようなキレート剤は最先端技術から周知である。

20

【 0 2 3 8 】

陽電子放出標識化合物は、直接的 (例えば、 I V) または間接的 (例えば、 I N) に被験者の脈管系に投与され、そこから血液脳関門を通過する。トレーサーが対象の標的と関連するのに十分な時間が経ったら、シンチレーション検出器のリングを含む走査デバイス内に個人を入れる。放出された陽電子は、電子と相互作用するまで、個人の組織内を通過して短い (アイソトープ依存) 距離を移動する。相互作用は電子および陽電子の両方を消滅させて、ほぼ反対方向に移動する一対の光子を生じる。これらは、走査デバイス内のシンチレーターに到着すると検出される。対になって到着しない光子は無視される。次に、個人の脳の化合物が分布した部分の画像が作成される。

30

【 0 2 3 9 】

P E T 研究は、本明細書に記載されるデバイスおよび用量を用いるナロキシンの経鼻送達を、典型的な経鼻用量のナロキソン (例えば、1 ~ 2 mg) と、他の経鼻デバイス (例えば、 M A D ^T M) を用いる、かつ他の投与経路 (例えば、 I M または I V ナロキソンまたは経口ナルトレキソンまたはナルメフェン) によるナロキシンの送達とを比較するために有用である。さらなる比較は、直立状態での経鼻投与と、横たわった状態または仰臥体位での経鼻投与との間で行うことができる。このような研究で決定され得る有用な測定は、作用の発現までの時間、脳の半減期、および延髄内の呼吸中枢における患者のオピオイド受容体、例えば μ - オピオイド受容体のパーセント受容体結合または占有率である。

40

【 0 2 4 0 】

[^{11}C] カルフェンタニル (C F N) は、 μ - オピオイド受容体のインビボ P E T 研究のために使用される μ - オピオイドアゴニストである。1つのこのような研究は、ナルトレキソンまたは新規の μ - オピオイド受容体インバースアゴニスト (G S K 1 5 2 1 4 9 8) のいずれかが登録時に割り当てられた健康な男性志願者を含む (R a b i n e r e t a l . , P h a r m a c o l o g i c a l d i f f e r e n t i a t i o n o f o p i o i d r e c e p t o r a n t a g o n i s t s b y m o l e c u l a r a n d f u n c t i o n a l i m a g i n g o f t a r g e t o c c u p a n c y a n d f o o d r e w a r d - r e l a t e d b r a i n a c t i v a t i o n i n h u m a n s . M o l e c u l a r P s y c h i a t r y (2 0 1 1) 1 6 , 8 2 6 - 8 3 5) 。各参加者は、最大3回の [^{11}C] - カルフェンタニル

50

PET走査および2回のfMRI検査：ベースラインにおける（投薬前）1回の $[^{11}\text{C}]$ -カルフェentanil PET走査および1回のfMRI走査、ならびに単一用量のGSK1521498またはナルトレキソンの経口投与の後、2回までのPET走査および1回のfMRI走査を受けた。GSK1521498またはナルトレキソンの投与用量は、研究において先立つ検査から取得したデータに基づいて各薬物について用量-占有率の関係の推定を最適化するように適応的に選択した。投与用量の範囲は、GSK1521498については0.4~100mgであり、ナルトレキソンについては2~50mgであった。投与した最大用量は、ファーストインヒューマン研究において決定されるGSK1521498の最大許容用量、およびアルコール依存のために使用されるナルトレキソンの標準臨床用量に相当した。2回の投薬後 $[^{11}\text{C}]$ -カルフェentanil PET走査の時間および用量は、各被験者について、血漿濃度と受容体占有率との間の関係の推定を最適化するように適応的に選択した。投薬後 $[^{11}\text{C}]$ -カルフェentanil PETは、GSK1521498の投与の3~36時間後およびナルトレキソンの投与の3~88時間後に取得した。投薬後fMRI走査は、最初の投薬後PET走査の60分以内に取得した。走査セッション全体を通して一定の間隔で静脈血サンプルを採取した。高速液体クロマトグラフィ/質量分析/質量分析を用いて、GSK1521498、ナルトレキソン、およびナルトレキソンの主要代謝産物、6- β -ナルトレキソール(naltrexol)の血漿濃度を推定した。各PET走査の開始時の薬物血漿濃度を使用して、薬物濃度と、 μ -オピオイド受容体占有率との間の関係をモデル化した。強力な選択的 μ -オピオイド受容体アゴニストのカルフェentanil(メチル1-(2-フェニルエチル)-4-(フェニル(プロパノイル)アミノ)-4-ピペリジンカルボキシレート3S, 5S; Advanced Biochemical Compounds, Radeberg, Germany)は、半自動化Modular Lab Multifunctional Synthetic Module(Eckert & Ziegler, Berlin, Germany)を用いて実行される以前に記載された方法の修正版を用いて、炭素-11で標識化した。約10%のエタノール(v/v)を含有する滅菌の0.9%生理食塩水中に最終生成物を処方し、約30秒にわたって緩徐なボラスとして静脈内に注射する前に、比活性および純度について品質管理基準を満たした。PET走査は、ナルトレキソン群についてはSiemens Biograph 6 Hi-Rez PET-CT、かつGSK1521498群についてはSiemens Biograph 6 TruePoint PET-CTを用いて三次元モードで行った(Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)。低用量CT走査は、放射性トレーサーの投与の前に減衰補正のために取得した。 $[^{11}\text{C}]$ -カルフェentanil注射の後、動的PETデータを90分間にわたって取得し、26フレーム(持続期間: 8x15秒、3x60秒、5x2分、5x5分および5x10分)にビンニングし、フーリエリビンニング(Fourier re-binning)および二次元フィルタ補正逆投影(two-dimensional-filtered back projection)アルゴリズムを用いて再構成し、次に、二次元ガウシアンフィルタ(Gaussian filter)(半値全幅5mm)を用いて平滑化した。動的PET画像を各参加者のT1強調解剖学的MRIボリューム(T1-weighted anatomical MRI volume)に記載し、SPM5ソフトウェア(Wellcome Trust Centre for Neuroimaging)を用いて、頭の動きを補正した。インハウスアトラス(in-house atlas)を用いて、T1強調解剖学的ボリュームにおいて、予め選択した対象の領域を両側的に定義し、動的PETデータに適用して、局所の時間-活性曲線を作成した。 $[^{11}\text{C}]$ -カルフェentanil特異的結合は、非置換可能な(non-displaceable)コンパートメントに対する結合能(BP_{ND})として定量した。

【数3】

$$BP_{ND} = \frac{f_{ND} B_{avail}}{K_D}$$

式中、 f_{ND} は脳内の放射性リガンドの遊離画分であり、 K_D は [^{11}C] - カルフェンタニルの親和性であり、 B_{avail} は利用可能な μ - オピオイド受容体の密度である。局所 [^{11}C] - カルフェンタニル BP_{ND} は、後頭皮質を基準領域とする基準組織モデルを用いて推定した。 μ - オピオイド受容体の薬物関連占有率は、 [^{11}C] - カルフェンタニの減少として定量した。

【数4】

$$\text{占有率}_{\text{薬物}} = \frac{BP_{ND}^{\text{薬物}} - BP_{ND}^{\text{ベースライン}}}{BP_{ND}^{\text{ベースライン}}}$$

10

μ - オピオイド受容体（有効濃度 50 (EC_{50})）における各薬物の親和性定数は、PET 走査の最初に測定した血漿濃度 C_{Drug}^p を推定占有率に当てはめることによって推定した。

【数5】

$$\text{占有率}_{\text{薬物}} = \frac{C_{\text{薬物}}^p}{C_{\text{薬物}}^p + EC_{50}}$$

20

【0241】

感受性の非断層撮影陽電子検出システムを用いて、ヒト脳内のナロキソンの用量反応曲線を測定することも報告されている。 [^{11}C] ジブレノルフィン を正常な志願者にトレーサー量で投与し、30分後に、種々のボラス用量のナロキソンを静脈内に与え（1.5 ~ 160 $\mu g / kg$ ）、次の30分間にわたって [^{11}C] ジブレノルフィン 結合の変化をモニターした。推定50%受容体占有率を生じるために約13 $\mu g / kg$ のナロキソン（80 kg の男性に約1 mg）が必要とされ、オピエート過剰摂取を反転するために使用されるナロキソンの臨床用量（0.4 mg ~ 1.2 mg）と一致した。Melichar et al., Naloxone displacement at opioid receptor sites measured in vivo in the human brain. Eur J Pharmacol. 2003 Jan 17; 459 (2-3): 217-9).

30

【0242】

上記で開示されるデバイス、キット、医薬製剤、および方法のいくつかの実施形態において、治療的に有効な量の患者への送達は、患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約90%よりも大きいオピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量の患者への送達は、患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約95%よりも大きいオピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量の患者への送達は、患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約99%よりも大きいオピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。いくつかの実施形態では、治療的に有効な量の患者への送達は、患者の呼吸調節中枢内のオピオイド受容体において、約100%のオピオイドアンタゴニストの T_{max} での占有率を提供する。

40

【0243】

また、上記の任意の実施形態、特に上記の段落 [0248] および [087] ~ [0153]、[0159] ~ [0185]、および [0188] ~ [0228] の実施形態がこれらの実施形態の任意の1つまたは複数と結合され得る実施形態も提供されるが、ただし結合が相互に排他的でないことを条件とする。

50

【実施例】

【0244】

実施例1：ヒトにおける鼻腔内ナロキシソンの薬物動態および安全性（研究1）

臨床試験を実施し、その主要な目的は、筋肉内（IM）投与した0.4mg用量のナロキシソンと比較して、2つの鼻腔内（IN）用量（2mgおよび4mg）のナロキシソンの薬物動態（PK）を決定することと、承認された非経口用量に相当する全身暴露を達成し得る適切なIN用量を特定することとであった。第2の目的は、特に鼻の炎症（紅斑、浮腫、およびびらん）に関して、INナロキシソンの安全性を決定することとであった。

【0245】

方法論：これは3時期、3処置、6シーケンスの入院非盲検ランダム化交差研究であり、14人の健康な志願者を含んだ。被験者に6シーケンスのうちの1つを割り当て、各シーケンスに2人の被験者とした（2シーケンスは3人の被験者を有した）。各被験者は、3回の投与期間に、単一の2mgのIN用量（各鼻孔において0.1mLの10mg/mL溶液の1回の噴霧）、単一の4mgのIN用量（各鼻孔において1回当たり0.1mLの10mg/mL溶液の2回の噴霧）および単一の0.4mgのIM用量の3つのナロキシソン用量を受けた（表1）。被験者は研究全体を完了するために11日間入院施設に滞在し、最後の投与の翌日に退院した。被験者は退院の3～5日後に、最後の追跡調査のために来診した。インフォームドコンセントを得た後、被験者は、病歴、身体診察、臨床化学、凝固マーカー、血液学、感染症血清学、尿検査、尿中薬物およびアルコール毒物学検査、バイタルサインおよび心電図（ECG）を含む研究に参加するための適格性についてスクリーニングされた。入院の翌日、ランダムな順序で被験者に治験薬を投与し、3つの用量が全て投与されるまで各投薬の間に4日間の休薬期間を置いた。投薬の前、ならびに治験薬の投与開始の約2.5、5、10、15、20、30、45、60、120、180、240、300、360、480および720分後に、ナロキシソンPKのために血液を採取した。治験薬の投与の日に、投薬の約60分前、ならびに投薬の約60および480分後に12誘導ECGを実施した。バイタルサインは、投薬前ならびに投薬の約30、60、120、および480分後に測定した。投薬の日、評価の順序は、同じ公称時間で予定される場合に、ECG、バイタルサイン、およびPK血液採取であった。血液採取の公称時間よりも前の10分間の間にECGおよびバイタルサインを収集した。スクリーニング、入院、退院、および追跡調査の際、1日に1回、ECGおよびバイタルサインを検査した。バイタルサインは、ナロキシソン投与の翌日にも1回検査した。退院前の最後のPK採血後に、臨床検査測定を繰り返した。被験者による自発報告、鼻粘膜の診察、身体診察、バイタルサイン、ECG、および臨床検査パラメータによってAEを評価した。

【0246】

包含/除外の主な基準：肥満度指数（BMI）が18～30kg/m²である健康な成人志願者。

【0247】

治験製品、用量および投与モード：INで与えられるナロキシソンは、2mg（1回の噴出は、0.1mLの10mg/mLナロキシソンを送達した）および4mg（2つのデバイスを用いて、各鼻孔における2回の噴出は0.2mL/鼻孔の10mg/mLナロキシソンを送達した）の用量であった。INナロキシソンは、被験者を完全に仰臥体位にして、Pfizer（Aptar）BiDose液体デバイスを用いて投与した。

【0248】

処置の期間：それぞれのINおよびIM用量をランダムなシーケンスで各被験者に1回投与した。

【0249】

基準治療、用量および投与モード：大殿筋における単回注射として23gニードルにより、1.0mL中0.4mgの用量でナロキシソンをIMで与えた。

【0250】

PK評価：投薬の前、ならびに治験薬の投与開始の2.5、5、10、15、20、3

10

20

30

40

50

0、45、60、120、180、240、300、360、480、および720分後に、ナロキソンPKのためにヘパリンナトリウム含有管に血液を採取した。 C_{max} 、 T_{max} 、無限大までのAUC ($AUC_{0-\infty}$)、最後の測定可能な濃度までのAUC (AUC_{0-t})、 $t_{1/2}$ 、 t_z 、および見かけのクリアランス (CL/F)を含むノンコンパートメントPKパラメータを決定した。2時間～6または8時間の血漿濃度の対数線形減少から $t_{1/2}$ の値を決定した。

【0251】

安全性評価：ナロキシソンの投薬前、ならびに投薬の約30、60、120、および480分後に、心拍数、血圧、および呼吸数を記録した。これらのバイタルサインおよび温度は、スクリーニング、初診 (clinical intake) の際、各投薬セッションの翌日、および追跡調査時にも測定した。各ナロキソン投薬の前ならびに約60および480分後に、かつスクリーニング、初診、および追跡調査中に12誘導ECGを得た。血液採取の公称時間よりも前の10分間の間にECGおよびバイタルサインをとった。治験薬の投与開始から退院までAEを記録した。各投薬セッションに対してAEを記録して、AEと、投与したナロキソン用量のタイプとの間の関係を確立することを試みた。適格性を確立するために1日目に、かつ鼻粘膜への刺激の証拠を評価するために投薬前、ナロキソン投与の5分、30分、60分、4時間、および24時間後に、鼻道の診察を行った。最初の薬物投与の前および退院の日に臨床検査測定を行った。

10

【0252】

PKパラメータの統計分析：2および4mgのINナロキシソンの場合の C_{max} 、 T_{max} およびAUCを、0.4mg IMナロキシソンの場合と比較した。ANOVAフレームワーク内で、INナロキソン処置対IMナロキソン処置について、自然対数 (LN) 変換PKパラメータ (C_{max} およびAUC) の比較を行った。AUCおよび C_{max} パラメータの最小二乗平均の比 (IN/IM) の90%信頼区間 (CI) を構築した。これらの90%CIは、LNスケールに基づいて最小二乗平均間の差に対する90%信頼区間のべき乗法によって得た。さらに、0.4mg用量に基づいたAUCおよび C_{max} の用量調整値を計算した (表4～7)。鼻腔内の相対的な吸収の程度 (相対的バイオアベイラビリティ、 F_{rel}) (IN対IM) は、用量補正AUCから推定した。

20

【0253】

有害事象の統計分析：国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (MedDRA) 最新版の基本語を用いてAEをコード化し、器官別大分類 (system, organ, class) (SOC) の指定によりグループ化した。AEは、開始日、終了日、重症度、関連性、結果、および持続期間を含む一覧表で示される。

30

【0254】

薬物動態の結果：2mgのINナロキソン用量の場合に送達される平均用量は1.71mg (1.50mg～1.80mgの範囲) であり、4mgのINナロキソン用量では3.40mg (2.93mg～3.65mgの範囲) であった。これは目標用量の84～85%であった。42のデバイス全てから送達される用量に対する全体の変動係数% (%CV) は6.9%であった (表9)。IN用量の調製時間は、IM注射の調製時間の3分の1未満であった (IM注射では70秒であり、IN投与では20秒である) (表8)。IM注射の調製時間には、シリンジに充填する時間を含めなかった。この研究の1つの目的は、IN 2mgおよびIN 4mg投与後の最大ナロキソン血漿濃度 (C_{max}) およびAUCがIM 0.4mg投与の場合に等しいまたはそれを上回るかどうかを決定することであるため、処置間の用量の違いを考慮せずに、AUCおよび C_{max} 値を比較した。2mg INおよび4mg INの両方の用量について、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、およびAUC $_{0-\infty}$ は、0.4mg IM用量の場合よりも統計的に有意に大きい ($p < 0.001$)。 C_{max} の幾何最小二乗平均は、IN 2mg、IN 4mgおよびIM 0.4mgに対してそれぞれ2.18ng/mL、3.96ng/mL、および0.754ng/mLであった。AUC $_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均は、IN 2mg、IN 4mgおよびIM 0.4mg

40

50

に対してそれぞれ $3.32 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 、 $5.47 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ および $1.39 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ であった。IN $2 \text{ mg} / \text{IM} 0.4 \text{ mg}$ の幾何最小二乗平均比は、 C_{max} については 290% であり、 AUC_{0-} については 239% であった。IN $4 \text{ mg} / \text{IM} 0.4 \text{ mg}$ の比は、 C_{max} については 525% であり、 AUC_{0-} については 394% であった。 T_{max} に関して経路および用量間で統計的に有意な差はなく、全ての処置について同様の時間でピーク効果が生じ得ることが示唆された。しかしながら、平均 T_{max} 値は、IM に対して IN 経路では低く、かつ 2 mg IN に対して 4 mg IN では低くなる傾向があった（表 2 を参照）。IN 投薬対 IM 投薬の全身吸収の程度の比較において、 F_{rel} 推定値は、IN 2 mg および 4 mg についてそれぞれ 55.7% および 46.3% であった。表 3 を参照されたい。

10

【0255】

安全性の結果：両鼻孔への 2 および 4 mg ナロキシンの任意の IN 投与の前または後に、鼻腔内に紅斑、浮腫、びらん、または他の徴候は観察されなかった。1 人の被験者は、 2 mg IN 用量の適用と一致して軽度の一時的な（3 分間にわたる）咽頭痛を経験した。この痛みは自然に消散した。バイタルサイン、ECG、および臨床検査パラメータでは、ナロキソン投与後の任意の臨床的に顕著な変化は明らかにされなかった。QTcF の延長の証拠はなかった。

【0256】

【表 1】

20

表 1
各被験者のナロキソン用量および投与経路の順序

#	被験者 ID	シーケンス #	投薬セッション #1	投薬セッション #2	投薬セッション #3
			1日目	5日目	9日目
1	102	5	4 mg IN	2 mg IN	0.4 mg IM
2	107	6	0.4 mg IM	4 mg IN	2 mg IN
3	112	1	2 mg IN	4 mg IN	0.4 mg IM
4	117	3	0.4 mg IM	2 mg IN	4 mg IN
5	120	1	2 mg IN	4 mg IN	0.4 mg IM
6	123	2	4 mg IN	0.4 mg IM	2 mg IN
7	127	3	0.4 mg IM	2 mg IN	4 mg IN
8	128	5	4 mg IN	2 mg IN	0.4 mg IM
9	133	2	4 mg IN	0.4 mg IM	2 mg IN
10	113	4	2 mg IN	0.4 mg IM	4 mg IN
11	114	1	2 mg IN	4 mg IN	0.4 mg IM
12	119	6	0.4 mg IM	4 mg IN	2 mg IN
13	125	4	2 mg IN	0.4 mg IM	4 mg IN
14	135	5	4 mg IN	2 mg IN	0.4 mg IM

30

40

【0257】

【表 2】

表 2:
0.4mg 筋肉内(IM)、2mg 鼻腔内(IN)、および 4mg IN としての
ナロキソンの投与後のナロキソン薬物動態学的パラメータの要約

パラメータ	0.4 mg IM		2 mg IN		4 mg IN	
	平均	CV%	平均	CV%	平均	CV%
用量 (mg)	0.400	-	1.714	5.7	3.403	5.7
C _{max} (ng/mL)	0.765	27.6	2.32	41.2	4.55	63.7
T _{max} (分)	20.34	36.1	19.98	31.0	18.42	33.6
AUC _{0-t} ng·h/mL	1.38	19.9	3.41	29.5	5.63	27.6
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1.42	19.2	3.44	29.3	5.68	27.6
λ _z (1/h)	0.593	16.6	0.588	0.572	8.0	10.2
t _{1/2} (h)	1.21	20.1	1.19	8.3	1.22	10.2

10

【 0 2 5 8 】

20

【表 3】

表 3
0.4mg 筋肉内(IM)、2mg 鼻腔内(IN)、および 4mg IN としてのナロキソン投与後の、
用量を 0.4mg に基準化したナロキソン薬物動態学的パラメータの要約

パラメータ	0.4 mg IM		2 mg IN		4 mg IN	
	平均	CV%	平均	%CV	平均	CV%
AUC _{0-t/D} ng·h/mL	1.38	19.9	0.796	28.7	0.667	29.4
AUC _{0-∞/D} ng·h/mL	1.42	19.2	28.5	0.674	0.804	29.3
F _{rel}			0.571	24.5	0.475	25.3

30

【 0 2 5 9 】

【表 4】

表 4
2mg の用量の IN ナロキソン対 0.4mg の用量の IM ナロキソンについての、
用量調整を伴わない薬物動態学的パラメータの幾何最小二乗平均
(GLSM)の統計的比較

パラメータ	GLSM 2 mg IN	GLSM 0.4 mg IM	GLSM比 IM/IN%	比の90% CI	p-値
C _{max} (ng/mL)	2.18	0.754	290	237 - 353	< 0.001
T _{max} (h) 1.000	0.333	0.308	-	-	-
AUC ₀₋₁ (ng·h/mL)	3.28	1.35	243	219 - 270	< 0.001
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	3.32	1.39	239	215 - 264	< 0.001
t _{1/2} (h)	1.18	1.19	102	94.0 - 111	0.6507

10

【 0 2 6 0 】

【表 5】

表 5
4mg の用量の IN ナロキソン対 0.4mg の用量の IM ナロキソンについての、
用量調整を伴わない薬物動態学的パラメータの幾何最小二乗平均
(GLSM)の統計的比較

パラメータ	GLSM 4 mg IN	GLSM 0.4 mg IM	GLSM比 IM/IN%	比の90% CI	p-値
C _{max} (ng/mL)	3.96	0.754	525	431 - 640	< 0.001
T _{max} (h) 1.000	0.292	0.308	0.418		
AUC ₀₋₁ (ng·h/mL)	5.41	1.35	401	361 - 445	< 0.001
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	5.47	1.39	394	355 - 436	< 0.001
t _{1/2} (h)	1.22	1.19	102	94.0 - 111	0.651

30

【 0 2 6 1 】

【表 6】

表 6

2mg の用量の IN ナロキソン対 0.4mg の用量の IM ナロキソンについての、
0.4mg への用量調整を伴う薬物動態学的パラメータの幾何最小二乗平均
(GLSM)の統計的比較

パラメータ	GLSM 2 mg IN	GLSM 0.4 mg IM	GLSM 比 IM/IN%	比の90% CI	p-値
C_{\max}/D (ng/mL)	0.510	0.755	67.6	55.3 - 82.7	0.0028
T_{\max} (h)	0.333	0.308	-	-	1.000
AUC_{0-t}/D (ng·h/mL)	0.767	1.35	56.8	50.8 - 63.4	< 0.001
$AUC_{0-\infty}/D$ (ng·h/mL)	0.775	1.39	55.7	50.0 - 62.1	< 0.001
$t_{1/2}$ (h)	1.18	1.19	99.3	91.3 - 108	0.8963

10

【 0 2 6 2 】

【表 7】

表 7

4mg の用量の IN ナロキソン対 0.4mg の用量の IM ナロキソンについての、
0.4mg への用量調整を伴う薬物動態学的パラメータの幾何最小二乗平均
(GLSM)の比較の統計的比較

パラメータ	GLSM 4 mg IN	GLSM 0.4 mg IM	GLSM比 IM/IN%	比の90% CI	p-値
C_{\max}/D (ng/mL)	0.466	0.755	61.7	50.5 - 75.5	< 0.001
T_{\max} (h)	0.292	0.308	-	-	0.418
AUC_{0-t}/D (ng·h/mL)	0.637	1.35	47.2	42.2 - 52.7	< 0.001
$AUC_{0-\infty}/D$ (ng·h/mL)	0.644	1.39	46.3	41.5 - 51.6	< 0.001
$t_{1/2}$ (h)	1.22	1.19	102	94.0 - 111	0.651

20

30

【 0 2 6 3 】

【表 8】

表 8
投与のためのIMおよびIN用量の調製時間

	時間 (秒)		
	IM 用量	2 mg IN用量	4 mg IN用量
N	14	14	14
平均	70	19	23
SD	10	4	3
中央値	73	19	23
最小値	50	15	18
最大値	82	30	28

10

【0264】

【表 9】

表 9
送達された推定 IN 用量(mg)

	2 mg 用量	4 mg 用量			全ての デバイス
	合計	第1のデバイス	第2のデバイス	合計	合計
N	14	14	14	14	42
平均	1.697	1.682	1.687	3.369	1.689
SD	0.097	0.156	0.092	0.193	0.116
CV%	5.7	9.3	5.4	5.7	6.9
中央値	1.708	1.711	1.704	3.410	1.710
最小値	1.481	1.315	1.506	2.898	1.315
最大値	1.838	1.824	1.803	3.616	1.838

20

30

【0265】

実施例 2：ヒトにおける鼻腔内ナロキシソンの薬物動態および安全性（研究 2）

40

第 2 の研究は、筋肉内に注射したナロキシソンと比較して、鼻腔内に送達したナロキシソンの薬物動態（PK）およびバイオアベイラビリティを決定するために行われた。

【0266】

目的。特に、この研究はいくつかの目的を有した。第 1 の目的は、IM 投与した 0.4 mg 用量のナロキシソンと比較して、4 つの鼻腔内用量 - 2 mg、4 mg（2 鼻孔）、4 mg（1 鼻孔）、および 8 mg（2 鼻孔） - のナロキシソンの薬物動態（すなわち、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-i} および AUC_{0-t} ）を決定することと、承認された非経口用量に相当する全身暴露を達成し得る適切な IN 用量を特定することとであった。第 2 の目的は、2 つの異なる濃度（20 mg/mL および 40 mg/mL）の IN ナロキシソンの薬物動態を決定することとであった。第 3 の目的は、特に花の炎症（紅斑、浮腫、

50

およびびらん) に関して、有害事象、バイタルサイン、および臨床検査の変化を含む IN ナロキシソンの安全性を決定することであった。

【0267】

設計。この研究は5時期、5処置、5シーケンスの入院非盲検ランダム化交差研究であり、全ての治験薬の投与およびPK評価のための血液採取を完了した少なくとも24人の被験者を有するようにランダム化された約30人の健康な志願者を含んだ。被験者に5シーケンスのうちの一つを割り当て、各シーケンスに6人の被験者とした。各被験者は、5回の投与期間に、5つのナロキシソン処置を受けた：単一の2mgのIN用量（1つの鼻孔において20mg/mL溶液の1回の0.1mL噴霧）、4mgのIN用量（各鼻孔において20mg/mL溶液の1回の0.1mL噴霧）、単一の4mgのIN用量（1つの鼻孔において40mg/mL溶液の1回の0.1mL噴霧）、単一の8mgのIN用量（各鼻孔において40mg/mL溶液の1回の0.1mL噴霧）、および単一の0.4mgのIM用量。被験者は研究全体を完了するために18日間入院施設に滞在し、最後の投与の翌日に退院した。被験者は退院の3～5日後に、最後の追跡のために来診した。

10

【0268】

インフォームドコンセントを得た後、被験者は、病歴、身体診察、臨床化学、凝固マーカー、血液学、感染症血清学、尿検査、尿中薬物およびアルコール毒物学検査、バイタルサインおよびECGを含む研究に参加するための適格性についてスクリーニングされた。

【0269】

包含の基準：18～55歳（包括的）の男性または女性；書面によるインフォームドコンセント；18～30kg/m²（包括的）の範囲のBMI；適切な静脈アクセス；臨床的に有意な病状の併発がないこと；スクリーニングの開始から研究完了の1週間後まで、信頼できる受胎調節の二重障壁法の使用に同意すること（経口避妊薬は禁止される）；かつ投与の72時間前から研究の最後の採血まで、アルコール、500mg/日を超えるキサンチンを含む飲料、またはグレープフルーツ/グレープフルーツジュースを摂取しないか、または激しい運動に参加しないことへの同意。

20

【0270】

除外の基準は次の通りであった：異常な鼻の解剖学的形態、鼻の症状（すなわち、鼻詰まりおよび/または鼻水、鼻ポリープなど）を含むか、または薬物投与の前に鼻腔内に噴霧された製品を有する任意のIN条件；処方または店頭販売の薬、ダイエットサプリメント、ハーブ製品、ビタミンの服用、または痛みの軽減のためにオピオイド鎮痛薬を最近使用（これらの製品のいずれかの最後の使用の14日以内）；スクリーニングまたは入院時のアルコール、オピオイド、コカイン、アンフェタミン、メタンフェタミン、ベンゾジアゼピン、テトラヒドロカンナビノール（THC）、バルビツレート、またはメサドンについての尿中薬物試験が陽性；病歴に基づいた、以前または現在のオピオイド、アルコール、または他の薬物依存症（ニコチンおよびカフェインを除く）；被験者がスクリーニング前の1ヶ月に平均して1日20本を超えるたばこを消費すること、または少なくともナロキシソン投薬前の1時間および投薬後の2時間にわたり、喫煙（または任意のニコチン含有物質の使用）を控えることができないと思われること；標準12誘導ECGにおいて、QTcF間隔は男性の場合>440ミリ秒、女性の場合>450ミリ秒；研究者の判断で重要な急性または慢性の内科的疾患；研究中に処置薬の併用が必要である可能性；研究開始前日までの60日以内に献血した、または輸血を受けた、または血漿または血小板アフェレーシスを受けたこと；妊娠中、授乳中、または研究期間中またはナロキシソン投与後1週間以内に妊娠の計画がある女性；スクリーニング時のB型肝炎表面抗原（HBsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCVAb）またはヒト免疫不全ウイルス抗体（HIVAb）の陽性試験；ならびに現在または最近（スクリーニング前の7日以内）の上気道感染。

30

40

【0271】

Hospiraにより製造されたIM注射用ナロキシソンを認可された販売業者から0.4mg/mLの濃度で入手し、大殿筋における単回注射として23gニードルにより1.0mL中0.4mgの用量でIMに与えた。IN投与用のナロキシソンは、20mg/mL

50

および40 mg/mLの2つの濃度でLightlake Therapeutics, Inc. (英国ロンドン)から入手し、2 mg (1つの鼻孔において20 mg/mL製剤の1回の0.1 mL噴霧)、4 mg (2つの鼻孔において20 mg/mL製剤の2回の0.1 mL噴霧)、4 mg (1つの鼻孔において40 mg/mL製剤の1回の0.1 mL噴霧)および8 mg (2つの鼻孔において40 mg/mL製剤の2回の0.1 mL噴霧)の用量で与えた。INナロキソンは、被験者を完全に仰臥体位にして、Aptar単回用量デバイスを用いて投与した。IN用量のナロキソンが投与される際には鼻で呼吸しないように被験者に指示した。

【0272】

入院の翌日、ランダムな順序で被験者に治験薬を投与し、5つの処置が全て投与されるまで各投薬の間に4日間の休薬期間を置いた。投薬の前、ならびに治験薬の投与開始の約2.5、5、10、15、20、30、45、60、120、180、240、300、360、480および720分後に、ナロキソンPKのためにヘパリンナトリウム含有管に血液を採取した。治験薬の投与の日に、投薬の約60分前、ならびに投薬の約60および480分後に12誘導ECGを実施した。バイタルサインは、投薬前ならびに投薬の約30、60、120、および480分後に測定した。投薬の日、評価の順序は、同じ公称時間で予定される場合に、ECG、バイタルサイン、およびPK血液採取であった。PK血液採取の目標時間は最も重要であると考えられ、採取の最初の60分については採取が予定時間から±1分よりも大きく異なるか、またはその後の予定時点については±5分よりも大きく異なると、これはプロトコル逸脱であると考えられた。血液採取の公称時間よりも前の10分間の間にECGおよびバイタルサインを収集した。スクリーニング、入院、退院、および追跡調査の際、1日に1回、ECGおよびバイタルサインを検査した。バイタルサインは、ナロキソン投与の翌日にも1回検査した。退院前の最後のPK採血後に、臨床検査測定を繰り返した。有害事象は、被験者による自発報告によって、鼻粘膜の診察によって、バイタルサイン、ECG、および臨床検査パラメータの測定によって評価した。

10

20

【0273】

結果は以下に、単回鼻腔内投与および筋肉内注射後のナロキシソンの血漿濃度の28人の健常被験者からの平均(および括弧内のSD)が記載される表9において、ならびに図3および4において示される。

30

【0274】

【表 10】

表 9.

時間 (分)	1 回噴霧- 2 mg 20 mg/mL IN		2 回噴霧- 4 mg 20 mg/mL IN		1 回噴霧- 4 mg 40 mg/mL IN		2 回噴霧- 8 mg 40 mg/mL IN		0.4 mg IM	
0	0.000	(0.000)	0.000	(0.000)	0.000	(0.000)	0.000	(0.000)	0.000	(0.000)
2.5	0.175	(0.219)	0.725	(0.856)	0.280	(0.423)	0.880	(1.21)	0.081	(0.135)
5	0.882	(0.758)	2.68	(2.65)	1.50	(1.76)	3.73	(4.02)	0.305	(0.336)
10	2.11	(1.33)	4.60	(2.59)	3.24	(2.21)	7.61	(5.28)	0.566	(0.318)
15	2.74	(1.07)	5.56	(2.20)	4.00	(2.24)	8.02	(3.60)	0.678	(0.312)
20	2.89	(1.14)	5.82	(1.74)	4.57	(2.30)	8.06	(2.56)	0.747	(0.271)
30	2.52	(0.810)	5.15	(1.70)	4.50	(1.93)	7.89	(1.95)	0.750	(0.190)
45	2.17	(0.636)	4.33	(1.16)	4.03	(1.57)	6.84	(1.69)	0.689	(0.171)
60	1.88	(0.574)	3.69	(0.887)	3.35	(1.17)	5.86	(1.40)	0.610	(0.143)
120	0.823	(0.335)	1.63	(0.626)	1.57	(0.773)	2.86	(0.927)	0.354	(0.107)
180	0.390	(0.146)	0.800	(0.253)	0.771	(0.412)	1.42	(0.487)	0.227	(0.082)
240	0.215	(0.100)	0.452	(0.225)	0.412	(0.215)	0.791	(0.275)	0.135	(0.058)
300	0.117	(0.051)	0.243	(0.123)	0.246	(0.143)	0.431	(0.166)	0.074	(0.047)
360	0.068	(0.030)	0.139	(0.067)	0.146	(0.081)	0.257	(0.104)	0.040	(0.022)
480	0.031	(0.014)	0.068	(0.033)	0.065	(0.038)	0.122	(0.052)	0.013	(0.015)
720	0.009	(0.009)	0.027	(0.013)	0.026	(0.019)	0.053	(0.025)	0.001	(0.003)

10

20

30

40

50

【0275】

薬物動態学的分析のために、全血から血漿を分離し、アッセイするまで - 20 以下で冷凍保存した。ナロキソン血漿濃度は、タンデム質量分析と共に液体クロマトグラフィによって決定した。結合型ナロキソン血漿濃度も決定され得る。C_{max}、T_{max}、AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}、t_{1/2}、 λ_z 、および見かけのクリアランス (CL/F) を含むノンコンパートメント PK パラメータを決定した。IN ナロキシソンの薬物動態学的なパラメータ (C_{max}、T_{max}、および AUC) を、IM ナロキシソンのパラメータと比較した。T_{max} は、投与時 (鼻腔への噴霧または IM 注射) からの時間であった。次に、AUC および C_{max} の用量調整値を計算し、相対的な鼻腔内の吸収の程度 (IN 対 IM) を用量補正 AUC から推定した。ANOVA フレームワーク内で、鼻腔内ナロキソン処置対 IM ナロキソン処置について ln 変換 PK パラメータ (C_{max} および AUC) の比較を行った。IM ナロキソンによる各処置の比較のために AUC および C_{max} パラメータの幾何最小二乗平均の比 (IN / IM) の 90% 信頼区間を構築した。これらの 90% CI は、ln スケールに基づいて最小二乗平均間の差に対する 90% 信頼区間のべき乗法によって得た。

【0276】

結果は以下に、単回鼻腔内投与および筋肉内注射後のナロキシソンの 28 人の健常被験者からの平均血漿 PK パラメータ (および括弧内の %CV) が記載される表 10 において、ならびに 12 人の女性健常被験者と 16 人の男性健常被験者とに分けた同一の PK パラメータが記載される表 11 において示される。

【0277】

【表 1 1】

表 10.

パラメータ (単位)	1 回噴霧 - 2 mg 20 mg/mL IN	2 回噴霧 - 4 mg 20 mg/mL IN	1 回噴霧 - 4 mg 40 mg/mL IN	2 回噴霧 - 8 mg 40 mg/mL IN	0.4 mg IM
C_{max} (ng/ml)	3.11 (36.3)	6.63 (34.2)	5.34 (44.1)	10.3 (38.8)	0.906 (31.5)
mg 当たりの C_{max} (ng/mL)	1.56 (36.3)	1.66 (34.2)	1.34 (44.1)	1.29 (38.8)	2.26 (31.5)
T_{max} (h) ^a (中央値, 範囲)	0.33 (0.25, 1.00)	0.33 (0.08, 0.50)	0.50 (0.17, 1.00)	0.33 (0.17, 1.00)	0.42 (0.08, 2.00)
AUC_t (ng·mL/h)	4.81 (30.3)	9.82 (27.3)	8.78 (37.4)	15.9 (23.6)	1.79 (23.5)
AUC_{inf} (ng·mL/h)	4.86 (30.1)	9.91 (27.1)	8.87 (37.2)	16.1 (23.3)	1.83 (23.0)
mg 当たりの AUC_{inf} (ng·mL/h)	2.43 (30.1)	2.48 (27.1)	2.22 (37.2)	2.01 (23.3)	4.57 (23.0)
ラムダ _z (hr ⁻¹) ^b	0.3685	0.2973	0.3182	0.3217	0.5534
半減期(h) ^b	1.70	2.09	2.00	1.91	1.19
AUC % 外挿	1.09 (41.9)	1.01 (53.9)	1.06 (52.5)	1.04 (78.1)	2.32 (54.1)
CL/F (L/h)	441 (24.5)	426 (22.3)	502 (31.2)	521 (21.7)	230 (22.4)
IM に対する 相対 BA (%)	53.8 (22.2)	55.3 (22.2)	49.2 (30.6)	45.3 (25.1)	100

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

【表 1 2】

表 11.

パラメータ (単位)	1 回 20 mg/mL IN		2 回 20 mg/mL IN		1 回 40 mg/mL IN		2 回 40 mg/mL IN		0.4 mg IM	
	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性
C_{max} (ng/ml)	2.79	3.35	6.62	6.64	5.12	5.51	9.52	10.9	1.06	0.792
mg 当たりの C_{max} (ng/mL)	1.39	1.68	1.66	1.66	1.28	1.38	1.19	1.36	2.64	1.98
T_{max} (h) ^a	0.33	0.33	0.33	0.25	0.50	0.50	0.29	0.42	0.33	0.50
AUC_t (ng·mL/h)	4.73	4.87	9.81	9.82	7.98	9.38	14.8	16.8	1.83	1.75
AUC_{inf} (ng·mL/h)	4.78	4.93	9.91	9.92	8.06	9.48	15.0	16.9	1.88	1.79
mg 当たりの AUC_{inf} (ng·mL/h)	2.39	2.46	2.48	2.48	2.01	2.37	1.87	2.12	4.69	4.47
ラムダ z (hr ⁻¹) ^b	0.3978	0.3492	0.2796	0.3122	0.2946	0.3386	0.2994	0.3407	0.6140	0.5152
半減期(h) ^b	1.58	1.80	2.18	2.03	2.12	1.93	1.90	1.91	1.08	1.28
AUC % 外挿	0.971	1.19	0.986	1.02	0.970	1.12	1.12	0.992	2.31	2.32
CL/F (L/h)	449	434	419	431	555	462	558	494	222	236

10

20

30

【0 2 7 9】

上記の表において、記号 a は中央値（範囲）が開示されることを示し、記号 b は調和平均が開示されることを示す。

【0 2 8 0】

付加的な探索的分析は以下を含み得る：

1) 用量直線性の目的で、単回投与および 2 用量投与（各鼻孔に 1 回）の両方について、20 mg/mL 製剤処置と 40 mg/mL 製剤との間の用量補正 AUC および C_{max} の 90% CI；

2) 20 mg/mL 製剤からの単回 0.1 mL 噴霧（1つの鼻孔）対 2 回 0.1 mL 噴霧（各鼻孔に 1 回噴霧）の幾何学的比率の用量を調整した 90% CI；および

3) 40 mg/mL 製剤からの単回 0.1 mL 噴霧（1つの鼻孔）対 2 回 0.1 mL 噴霧（各鼻孔に 1 回噴霧）の幾何学的比率の用量を調整した 90% CI。

40

【0 2 8 1】

国際医薬用語集（MedDRA）最新版の基本語を用いて AE をコード化し、器官別大分類（SOC）の指定によりグループ化した。各用量の試験薬の投与の後、試験薬の次の投与または退院の時点まで、5つの研究期間について別々の要約が提供されるであろう。開始日、終了日、重症度、関連性、結果、および持続期間を含む個々の AE の一覧表を提供した。結果は以下に表 1 2 および 1 3 で示される。表 1 2 は、経鼻的に処置したグループで観察された鼻の炎症（紅斑、浮腫、その他、および全体）に関連するイベントを示す。鼻の炎症は、与えたナロキシソンの用量に明確に関連しないようであった。

50

【 0 2 8 2 】

【 表 1 3 】

表12.

処置	紅斑	浮腫	その他	合計
2 mg (20 mg/mL, 1 回噴霧)	4	2	1	7
4 mg (20 mg/mL, 2 回噴霧)	1	0	0	1
4 mg (40 mg/mL, 1 回噴霧)	1	2	0	3
8 mg (40 mg/mL, 2 回噴霧)	0	1	0	1

10

【 0 2 8 3 】

表 1 e は、経鼻的または筋肉内のいずれかの投与に関連する付加的なイベントを示す。全体として、有害事象はほとんど報告されなかった。

【 0 2 8 4 】

【 表 1 4 】

表13.

0.4 mg 筋肉内用量	
眩暈	1
頭痛	1
悪心	1
2 mg (20 mg/mL, 1 回噴霧)	
鼻の痛み	1
8 mg (40 mg/mL, 2 回噴霧)	
頭痛	1

20

【 0 2 8 5 】

さらに、バイタルサイン、E C G、および臨床検査パラメータでは、ナロキソン投与後の任意の臨床的に顕著な変化は明らかにされなかった。Q T c F の延長の証拠はなかった。

30

【 0 2 8 6 】

実施例 3 : ナロキソン鼻内噴霧剤の処方および安定性

ナロキソンは、活性剤としての 1 m g / m l のナロキソン塩酸塩、等張剤としての 8 . 3 5 m g / m l の N a C l、標的 p H までの適量の H C l、および 2 . 0 m l になるように適量の精製水を含む、使い捨ての予め充填されたルアー-ジェットルアーロックシリンジおよび鼻用アトマイザーのキット製品として処方された。塩化ベンザルコニウムが保存剤として添加されてもよく、これは複数用量製品の安定性を支持する。このようなシリンジは機能的であるが、未熟者が使用するには扱いにくい可能性があり、大量の溶液を送達し得る。

40

【 0 2 8 7 】

1 0 m g / m l 製剤の例は、以下の表 1 4 に示される。

【 0 2 8 8 】

【表 15】

表 14

成分	単位当たりの量	機能
ナロキソン塩酸塩	10 mg/ml	活性成分
塩化ナトリウム	7.4 mg/ml	等張剤
塩酸	標的 pH まで適量	酸性化剤
塩化ベンザルコニウム	0.1 mg/ml	保存剤
精製水	適量	溶媒

10

【0289】

文献データでは、ナロキソンは空気、光および特定のバイアルの色などの環境因子に敏感であり、これらは分解のリスクを誘発し得ることが示されている。従って、上記製剤にエデト酸二ナトリウムを添加した。

【0290】

ナロキソン塩酸塩 (10 mg/mL) を含む医薬組成物は、25 および 60% 相対湿度において、黒色プランジャーで栓をした直立の透明ガラスバイアル (200 μL) 内で貯蔵した。バイアルは、覆いをしない (バッチ 1) か、または Pfeiffer Bidose デバイス内に取り付けた (バッチ 2)。ナロキソン塩酸塩に加えて、医薬組成物はさらに、水、塩化ベンザルコニウム、およびエデト酸二ナトリウムを含んだ。0、3、6、9、および 12 か月の時点でナロキソン含量についてバイアルをアッセイした。以下の表 15 においてラベルクレームのパーセンテージで報告される研究の結果から、これらの医薬組成物が、25 および 60% 相対湿度で少なくとも 9 ~ 12 カ月間にわたり貯蔵安定性であることは明らかである。

20

【0291】

【表 16】

表 15

バッチ	時間 (月)				
	0	3	6	9	12
1	99.3	100.1	100.8	101.2	97.9
2	99.5	102.8	99.4	98.6	ND

30

【0292】

20 mg/mL および 40 mg/mL 製剤の例は、製剤全体の一部として許容されるバリエーションの例と共に以下の表 16 に示される。

40

【0293】

【表 17】

表 16

濃度	20 mg/ml		40 mg/ml		製品 バリエー ション
	ml 当たり の量	単位用量 当たりの量 (100 μ l)	ml 当たり の量	単位用量 当たりの量 (100 μ l)	
ナロキソン HCl 二水和物 (ナロキソン HCl に相当)	22.0 mg (20.0 mg)	2.2 mg (2.0 mg)	44.0 mg (40.0 mg)	4.4 mg (4.0 mg)	90.0 - 110.0
塩化ベンザル コニウム	0.1 mg	0.01 mg	0.1 mg	0.01 mg	90.0 - 110.0
エデト酸二ナトリウム	2.0 mg	0.2 mg	2.0 mg	0.2 mg	80.0 - 120.0
塩化ナトリウム	7.4 mg	0.74 mg	7.4 mg	0.74 mg	
希塩酸	pH 4.5 に 調整	pH 4.5 に 調整	pH 4.5 に調整	pH 4.5 に 調整	pH 3.5 - 5.5
精製水	1.0 ml に なるように 適量	100 μ l に なるように 適量	1.0 ml に なるよう に適量	100 μ l に なるように 適量	

10

20

【0294】

上記のナロキソン塩酸塩鼻内噴霧剤は、クロロブチルゴムプランジャーで閉鎖された I 型ガラスバイアル中で提供され得る水溶液であり、これは次に、単位用量鼻内噴霧デバイス（例えば、Aptar UDS 液体 Unit Dose デバイスなど）に取り付けられる。溶液は、透明かつ無色または淡黄色の液体でなければならない。特定の実施形態では、デバイスは、定量の活性成分を含有する噴霧剤を送達する非加圧ディスペンサである。特定の実施形態では、送達される各用量は 100 μ l を含有する。

30

【0295】

ナロキソン塩酸塩（20 または 40 mg/mL）を含む医薬組成物を、室温 / 明条件、室温 / 暗条件において、かつ 25 / 60 % RH（光から保護）において安定性について試験した。初期時点、2 カ月および 10 か月時点で、pH、純度、および不純物を試験した。結果は表 17 に示される。

【0296】

【表 18】

表 17

貯蔵条件	試験 間隔 (月)	外観	pH	アッセイ (ラベルクレ ームの%)	不純物 (面積%)
	初期	透明な 無色の 溶液	4.5	101	検出なし
25°C/60% RH	2	分析なし	4.5	分析なし	分析なし
	10	透明な 無色の 溶液	4.5	95	0.2
室温/明	10	透明な 黄色の 溶液	4.4	92	1.3
室温/暗	10	透明な 無色の 溶液	4.5	97	0.3

10

20

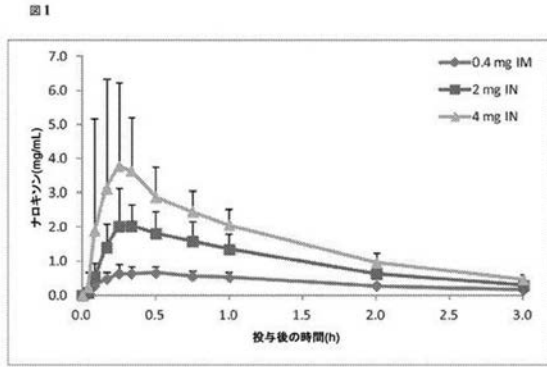
【0297】

他の実施形態

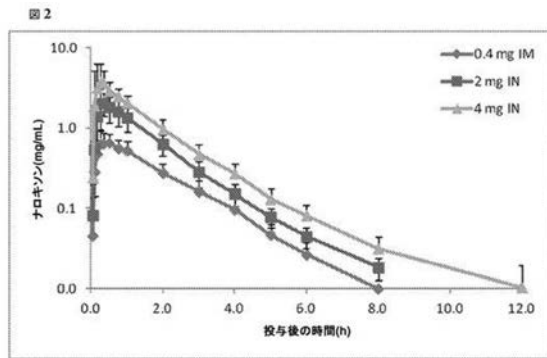
上記の詳細な説明は、本開示の実施において当業者の補助となるように提供される。しかしながら、これらの実施形態は本開示のいくつかの態様の例証を目的とするため、本明細書中に記載および特許請求される本開示は、本明細書で開示される特定の実施形態によって範囲が限定されてはならない。任意の均等な実施形態は、本開示の範囲内に含まれることが意図される。実際に、本明細書中に図示および記載されたものに加えて、本発明の発見の趣旨または範囲から逸脱しない本開示の種々の変更形態は上記の説明から当業者には明らかになるであろう。このような変更形態も特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

30

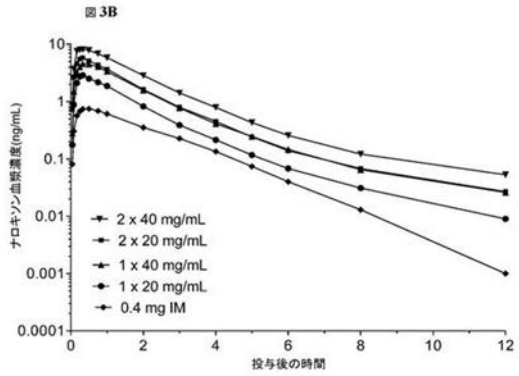
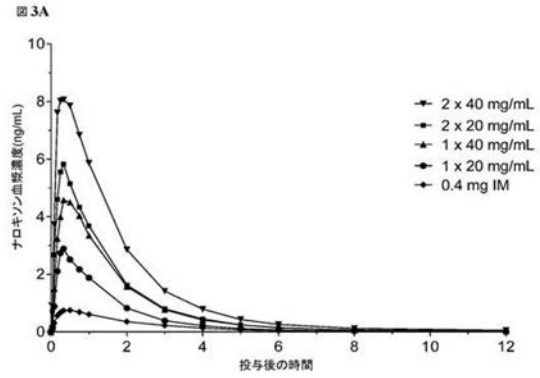
【 図 1 】



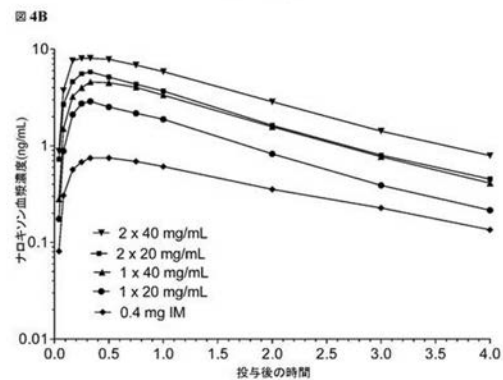
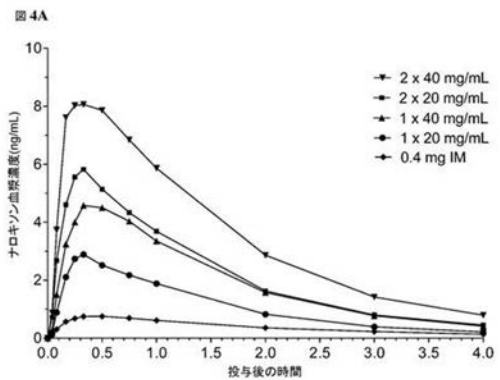
【 図 2 】



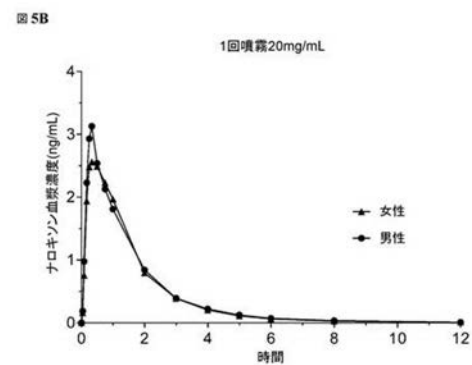
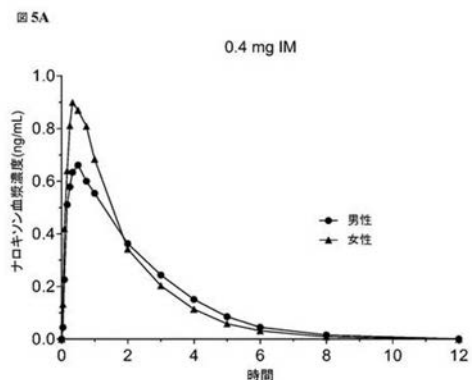
【 図 3 A - B 】



【 図 4 A - B 】



【 図 5 A - B 】



【 図 6 A - B 】

図 6A

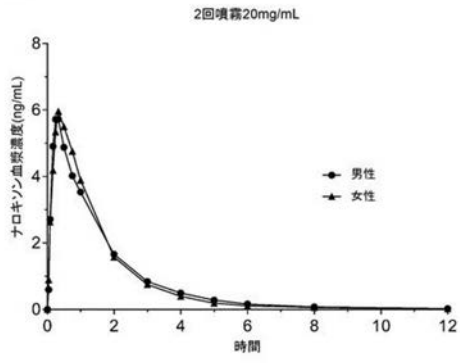
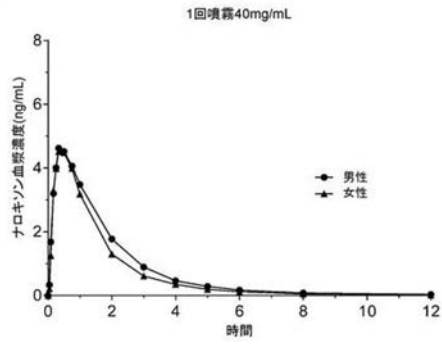
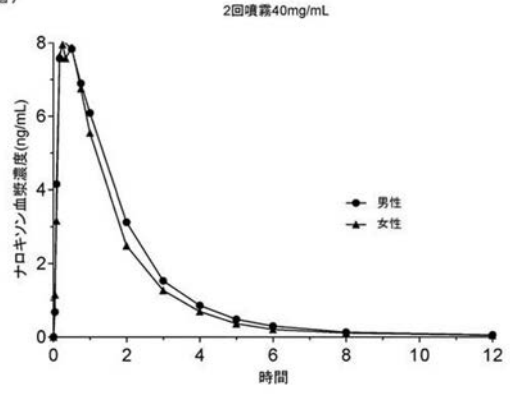


図 6B



【 図 7 】

図 7



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/000941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/08	A61M11/02
	A61K47/18	A61M15/08
		A61K31/485
		A61K47/02
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EP0-Internal, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/156317 A2 (EURO CELTIQUE SA [LU]; STRANG JOHN [GB]; OKSCHE ALEXANDER [DE]; HARRIS) 22 November 2012 (2012-11-22) cited in the application	1,49,50, 52,86, 142
Y	page 9, paragraph 2 page 10, last paragraph page 19, paragraph 1 page 20, paragraph 3 page 40, lines 11-25	1-145
X	WO 00/62757 A1 (BRITANNIA PHARMACEUTICALS LTD [GB]; DAVIES DAVID KEITH [GB]; HASLAM DA) 26 October 2000 (2000-10-26) cited in the application	1,49,50, 52,86, 142
Y	page 1, paragraph 1 page 2, last paragraph - page 3, paragraph 1; example 1	1-145
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box O. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 August 2015		02/09/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giménez Miralles, J

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2015/000941

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/083073 A1 (OPTINOSE AS [NO]; DJUPESLAND PER GISLE [NO]; HAFNER RÖDERICK PETER [GB] 26 July 2007 (2007-07-26) the whole document	1-145
E	----- WO 2015/095644 A1 (ANTIOP INC [US]) 25 June 2015 (2015-06-25) examples 1,2 -----	1-145

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/000941

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012156317 A2	22-11-2012	AR 086391 A1	11-12-2013
		AU 2012257785 A1	28-11-2013
		CA 2835940 A1	22-11-2012
		CN 103764119 A	30-04-2014
		CO 6821959 A2	31-12-2013
		EP 2706982 A2	19-03-2014
		JP 2014513683 A	05-06-2014
		KR 20140007482 A	17-01-2014
		NZ 617442 A	27-03-2015
		RU 2013155479 A	20-06-2015
		SG 194927 A1	30-12-2013
		US 2015018379 A1	15-01-2015
		US 2015126540 A1	07-05-2015
		WO 2012156317 A2	22-11-2012

WO 0062757 A1	26-10-2000	AU 4419300 A	02-11-2000
		EP 1171099 A1	16-01-2002
		GB 2349818 A	15-11-2000
		JP 2002541921 A	10-12-2002
		WO 0062757 A1	26-10-2000

WO 2007083073 A1	26-07-2007	AU 2006335994 A1	26-07-2007
		CA 2642608 A1	26-07-2007
		EP 1984049 A1	29-10-2008
		US 2014144442 A1	29-05-2014
		US 2014144443 A1	29-05-2014
		WO 2007083073 A1	26-07-2007

WO 2015095644 A1	25-06-2015	CA 2875384 A1	20-06-2015
		US 2015174061 A1	25-06-2015
		WO 2015095644 A1	25-06-2015

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 クリスタル ロジャー
イギリス国 ダブリュ1ユー 6エイチピー ロンドン グロスター プレイス, 86 グラウ
ンド フロアー スイート

(72) 発明者 ウェイス マイケル プレナー
アメリカ合衆国 10128 ニューヨーク州 ニューヨーク, イースト 第96 ストリート
9 アpartment 8エー

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB25 CC01 CC15 DD22Z DD23D DD48Q DD49R FF11 FF63
4C086 AA01 AA02 CB23 GA13 MA03 MA05 MA17 MA59 NA10 NA14
ZA02 ZA60