

(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2010-520184
(P2010-520184A)

(43) 公表日 平成22年6月10日(2010.6.10)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/485 (2006.01)	A 61 K 31/485	4 C 0 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
A61P 25/04 (2006.01)	A 61 P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2009-551254 (P2009-551254)	(71) 出願人	501427803 レキット ベンキサー ヘルスケア (ユ ーケイ) リミテッド イギリス バークシャー エスエル1 3 ユーエイチ スロー バス ロード 10 3-105
(86) (22) 出願日	平成20年2月15日 (2008.2.15)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月2日 (2009.11.2)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 國際出願番号	PCT/GB2008/000522	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 國際公開番号	W02008/104736	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開日	平成20年9月4日 (2008.9.4)		
(31) 優先権主張番号	0703933.2		
(32) 優先日	平成19年3月1日 (2007.3.1)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ププレノルフィンとナルメフェンを含む改良医薬組成物

(57) 【要約】

非経口単位剤形又は真皮若しくは粘膜を経由した送達に適した単位剤形の鎮痛組成物は、ブプレノルフィンと、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルメフェンの質量比が 22.6 : 1 ~ 40 : 1 の範囲となるような量のナルメフェンとを含む。ブプレノルフィンの鎮痛作用を、低用量のナルメフェンにより増強する。痛みを治療するための方法及び薬物を製造するためのナルメフェン及びブプレノルフィンの使用も提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

非経口単位剤形又は粘膜若しくは真皮を経由した送達に適した単位剤形の鎮痛組成物であって、ブプレノルフィンと、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルメフェンの質量比が 22.6 : 1 ~ 40 : 1 の範囲となるような量のナルメフェンとを含むことを特徴とする組成物。

【請求項 2】

前記単位剤形におけるブプレノルフィンの量が 10 μg ~ 8 mg である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、ブプレノルフィンとナルメフェンとを 23 : 36、好ましくは 24 : 32、好ましくは 25 : 30 の比で含有する、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

患者の痛みを治療するための方法であって、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルメフェンの質量比が、ブプレノルフィン : ナルメフェンで 22.6 : 1 ~ 40 : 1 の範囲となるように、ブプレノルフィンとナルメフェンとを患者に非経口又は経皮又は経粘膜投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 5】

痛みを治療するための薬物の製造におけるブプレノルフィン及びナルメフェンの使用であって、質量比 22.6 : 1 ~ 40 : 1 の範囲で薬物が患者に送達されるような又は患者の血漿に到達するような量でブプレノルフィン及びナルメフェンを使用することを特徴とする使用。

【請求項 6】

ブプレノルフィンの投与が、24時間あたり体重 1 kg につき 0.25 ~ 640 μg の範囲でなされる、請求項 5 又は 6 に記載の使用方法。

【請求項 7】

実質的に本発明に従って前述したような組成物又は方法又は使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

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

【背景技術】**【0002】**

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

【0003】

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

【0004】

ブプレノルフィン (N-シクロプロピルメチル-7[アルファ]-[1-(S)-ヒドロキシ-1,2,2-トリメチルプロピル]6,14-エンドエタノ-6,7,8,14-テトラヒドロノルオリパビンの国際一般名称) は、他のアヘン系鎮痛剤に見られる精神異常発現作用のない、強力なアヘン系部分アゴニスト鎮痛剤である。しかしながら、ブブ

10

20

30

40

50

レノルフィンは、患者によってはアヘン系アゴニストに典型的な恶心、嘔吐、便秘、（その部分アゴニスト特性の直接的な結果としての呼吸抑制作用には上限があるものの）呼吸抑制等の副作用をもたらす。

【0005】

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

【0006】

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

10

【0007】

別のアプローチは、オピオイド系アゴニストと低用量のオピオイド系アンタゴニストとを同時投与することである。このようなオピオイド系アンタゴニストの1つがナルメフェン（(5)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エボキシ-6-メチレン-モルヒナン-3,14-ジオールの国際一般名称）である。

【0008】

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

20

【0009】

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

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】欧洲特許出願公開第1242087A号明細書

30

【発明の概要】

【0011】

本発明の第1の態様により、非経口単位剤形（unit dosage form）又は粘膜若しくは真皮を経由した送達に適した単位剤形の鎮痛組成物が提供され、本組成物は、ブプレノルフィンと、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルメフェンの質量比が22.6:1~40:1の範囲となるような量のナルメフェンとを含む。

【0012】

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

【0013】

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

【0014】

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

【0015】

粘膜（mucosa）又は「粘膜の」（mucosal）という用語は全ての粘膜を網

40

50

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

【0016】

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

【0017】

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

10

【0018】

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

【0019】

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

20

【0020】

好ましい組成物は、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルメフェンの質量比が少なくともX:1(X対1。Xは23、好ましくは24、好ましくは25)となるようにブプレノルフィンとナルメフェンとを含む。

【0021】

好ましい組成物は、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルメフェンの質量比がY:1(Y対1。Yは36、好ましくは32、好ましくは30)以下となるようにブプレノルフィンとナルメフェンとを含む。

30

【0022】

驚くべきことに、本発明で使用されるナルメフェンのレベルがブプレノルフィンに対し低くても、ナルメフェンはブプレノルフィンのアゴニスト作用を増強することができる事が判明している。加えて、ナルメフェンの使用により、ブプレノルフィンの有害作用及び/又は悪用が最小限に抑えられ得る。驚くべき発見は、25:1以上、例えば30:1のブプレノルフィン対ナルメフェンの比が特に効果的であることである。

【0023】

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

40

【0024】

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

【0025】

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

【0026】

50

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

【0027】

適切には、本発明の組成物（ナルメフェンを含有する）の単位用量は、ナルメフェンを含まないある単位用量のブブレノルフィンで同じように痛みを緩和するのに必要とされるより少ない量のブブレノルフィンを含有する。

10

【0028】

適切には、本発明の組成物は、1単位用量あたり少なくとも10μg、好ましくは少なくとも15μg、好ましくは少なくとも20μg、好ましくは少なくとも30μg、最も好ましくは少なくとも40μgのブブレノルフィンを含む。これらの値は、低用量で痛覚脱失を達成するにあたっての本発明の利点を反映している。

【0029】

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

20

【0030】

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

30

【0031】

適切には、本発明においては、患者に、24時間あたり体重1kgにつきブブレノルフィンを最高640μg投与する。好ましくは、投与量は最高320μg、好ましくは最高160μg、好ましくは最高80μg、好ましくは最高40μg、好ましくは最高20μg、好ましく最高16μg、好ましくは最高12μgである。最も好ましくは、投与量は8μg以下である。

【0032】

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

【0033】

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

40

【0034】

適切には、ナルメフェンを含有する組成物は、1単位用量あたりナルメフェンを0.4μg～24μg、好ましくは0.6～12μg、最も好ましくは0.8～6μg含む。

【0035】

適切には、投与されるナルメフェンの量は、24時間あたり体重1kgにつき0.01～0.8μgである。好ましくは、投与量は少なくとも0.02μg、好ましくは少なく

50

とも0.03μgである。好ましくは、投与量は0.4μg以下、好ましくは0.4μg以下、好ましくは0.05μg以下である。好ましくは、投与量は0.04μg以下である。

【0036】

適切には、投与されるナルメフェンの量は、24時間あたり1μg～80μgの範囲、好ましくは2～36μg、好ましくは3～20μg、好ましくは4～10μgである。

【0037】

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

【0038】

投与されるブプレノルフィン及びナルメフェンの絶対量がどうであれ、ブプレノルフィン対ナルメフェンの比について本願に記載の定義は満たされなくてはならない。

【0039】

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

【0040】

本発明の組成物は、緩衝系、例えば、クエン酸及びクエン酸ナトリウム等の有機酸及びその塩を含有し得る。

【0041】

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

【0042】

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

【0043】

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

【0044】

本発明の第2の態様により患者の痛みを治療するための方法が提供され、本方法は、患者の血漿に送達される又は到達するブプレノルフィン対ナルメフェンの質量比が、22.6:1～40:1の範囲となるように、ブプレノルフィンとナルメフェンとを患者に非経口又は経皮又は経粘膜投与することを含む。

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

適切には、本方法は、ブプレノルフィンと、このブプレノルフィンの鎮痛作用を増強すること、特にブプレノルフィンの鎮痛作用とナルメフェンの乱用防止作用とのバランスを最適化することを目的としたある量のナルメフェンとを投与することを含む。このバランスが非常に重要であることがわかる。本発明の薬物は、その意図したところの機能を果

10

20

30

40

50

たせる強力な鎮痛剤でなくてはならない。同時に、今日では、オピオイド系薬物が中毒者に乱用を思いとどまらせることが至極重要である。本発明は、これらの観点において極めて効果的であると考えられる。

【0048】

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

10

【0049】

適切には、本方法は、ヒト又は動物に、体重1kgにつき1日あたり0.25μg～20μgのブプレノルフィンを投与することを含む。

【0050】

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

【0051】

本方法は、第1の態様に関連して記載したようないずれの特徴も含み得る。

20

【0052】

本発明の第3の態様では痛みを治療するための薬物の製造におけるブプレノルフィン及びナルメフェンの使用が提供され、質量比22.6：1～40：1で薬物が患者に送達されるような又は患者の血漿に到達するような量でブプレノルフィンとナルメフェンとを使用する。

30

【0053】

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

【0054】

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

【0055】

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

40

【図面の簡単な説明】

【0056】

次に、本発明を添付の図面を参照しながら実施例により説明する。

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

【図2】比較グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0057】

方法

侵害受容試験

50

コールドプレッサー (cold pressor : CP) 試験を用いて、ブプレノルフィン、ブプレノルフィンとナルメフェンとの組み合わせ、すなわちナルメフェン組み合わせの抗侵害受容を評価した。化合物の形態は、ブプレノルフィン HC 1 及びナルメフェン HC 1 二水和物であった。CP 試験では、2つのプラスチック製の円筒形容器を用い、一方を温水で満たし、もう一方を水と碎いた氷とを組み合わせたもので満たして“雪解け状態 (slushy)” にした。被験者は、利き手ではないほうの前腕と手を温水にちょうど 2 分間浸した。1 分 45 秒の時点で、浸した腕に装着した血圧測定器のカフを、拡張期血圧から 20 mmHg 下の圧力にまで膨らませた。血圧測定器のカフにより、低温に対する反応を調べるにあたって、血流の役割が最小限に抑えられた。ちょうど 2 分の時点で、前腕を温水から冷水に移動させた。全手順を通して被験者の両眼を覆うことにより、被験者が注意散漫となったり時間の見当をつけてしまうことを最小限に抑えた。前腕を冷水に浸した際、被験者には、最初に痛みを感じた時点で知らせるようにと依頼し (痛覚閾値、CPTHR)、次に、痛みにそれ以上耐えられなくなるまで腕を浸したままにするよう依頼した (疼痛耐性、CPTOL)。疼痛閾値及び耐容時間を、冷水に浸してから秒単位で記録した。被験者には非通知の 180 秒のカットオフ時間で冷水浴を打ち切った。180 秒を越えると、しびれ感から疼痛耐性がもはや正確には評価できないからである。疼痛耐性 (CPTOL) は、現在の調査において報告される疼痛応答パラメータである。

10

【0058】

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

20

【0059】

スクリーニング

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

【0060】

試験手順

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

30

【0061】

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

40

【0062】

注入は、シリンジポンプを用いて行われた。薬剤及び生理食塩水を 30 mL の BD P 1 a s t i p a k シリンジに準備した。注入は、30 分間にわたって 1 時間あたり 20 mL の速度で行われた。各シリンジを最低容量延長セット (150 cm のチューブ、雌型ルアーロック、雄型ルアーロック、0.5 mL / 30 cm) に取り付けた。雄型ルアーロックをレバーロック式のカニューレに取り付けた。延長セットに薬剤 / 生理食塩水を通し、インジェクションサイトに挿入した。ブプレノルフィン対アンタゴニスト比の研究におい

50

て、BUP（ブプレノルフィン）及びアンタゴニストは同時に投与した。2種類の薬剤の（1本のカニューレでの）同時注入においては、インジェクションサイトを2つ備えたY型カテーテル延長セットをカテーテルに取り付け、レバーロック式カニューレ（各シリンジに最低容量延長セットを介して接続）を各インジェクションサイトに挿入した。

【0063】

試験セッションは、各試験日に何度も行われた。各試験セッションは、記載した順序どおりの以下の測定から成る。すなわち、恶心及び鎮静状態を記録し、血液サンプルを採取し、生理学的パラメータ（脈拍、酸素飽和度、血圧）を記録し、侵害受容試験（上記にて詳細を記したように）を完了させ、呼吸（CPの温水浴中に丸1分間にわたって数えた1分あたりの呼吸数）を記録した。

10

【0064】

試験セッションを各試験日を通して設定した間隔で行った。設定した間隔とは以下のとおりである。1.注入開始前。2.30分間の生理食塩水注入開始から20分後。3.30分間の薬剤注入開始から20分後、及び（最後）の薬剤注入の終了後、1時間ごと。これはウォッシュアウト（washout）時間と称される。30分間の各注入を開始してから20分後に試験セッションを実行する目的は、次の注入を開始する前に試験を完了させる時間をとるためであった。

【0065】

結果の比較

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

20

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

これにより、CPTOLの%変化についての値が得られる。

【実施例】

【0066】

実施例1

19～27歳（平均 \pm SEM、 21.7 ± 1.8 歳）の4人の健康な白人の参加者（男性2人、女性2人）が研究に参加した。平均体重は 77.5 kg （ ± 9.1 、範囲 $63 \sim 104 \text{ kg}$ ）であり、スクリーニング時の平均CPTOLは 38.7 秒 （ $\pm 5.6 \text{ 秒}$ 、範囲 $25 \sim 52 \text{ 秒}$ ）であった。年齢（ $p = 0.277$ ）又はスクリーニング時のCPTOL（ $p = 0.974$ ）において男女間で大きな違いはなかった。

30

【0067】

被験者に、静脈内注入により、ブプレノルフィンとナルメフェンとを $2.5 : 1$ の比で投与した。ブプレノルフィンは体重 1 kg あたり $0.5 \mu\text{g}$ の用量で投与された。CPTOLの結果を図5に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

40

【0068】

実施例2（比較）

比較例として、実施例1と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンと生理食塩水とを（以下、「BUPのみ」と記載する）を投与した。体重 1 kg あたり $0.5 \mu\text{g}$ の用量でブプレノルフィンを再度投与した。CPTOLの結果を図5に示す。

【0069】

実施例3

実施例1と同じ被験者に、別の日に、静脈内注入によりブプレノルフィンとナルメフェンとを $3.0 : 1$ の比で投与した。ブプレノルフィンは体重 1 kg あたり $0.5 \mu\text{g}$ の用量で投与された。CPTOLの結果を図1に示す。問題となるような有害作用は見られなかった。

50

【0070】

実施例4～6の比較

CPTOLのベースラインからの%変化を、実施例1、2、3について計算し、結果を図2に示す。ブブレノルフィン単独と比較するとブブレノルフィンとナルメフェンとの組み合わせのほうが際立って有益であることが見てとれる。

【0071】

実施例7（ブブレノルフィン／ナルメフェン非経口組成物）

以下の組成：

	m g / m l
HC1塩としてのブブレノルフィン	0.01
HC1塩としてのナルメフェン	0.004
無水ブドウ糖	52.0
塩酸	pH 4.0まで
注射用水	1.0 m lまで

10
を有する非経口調合物を、ブドウ糖、塩酸ブブレノルフィン及びナルメフェン又は塩酸ナルメフェンをこの順番で約95バッチ容量%の注射用水に攪拌しながら溶解させることにより調製した。溶液の酸性度を、0.1Mの塩酸の添加によりpH 4.0に調節し、溶液を注射用水により所定の体積にまで調節した。溶液を薄膜フィルタを通して濾過し、2m
1の溶液を含有する、殺菌済みの容量2m lのガラスアンプルに移した。アンプルを密封し、製品をオートクレーブ処理により殺菌した。

20

20

【図1】

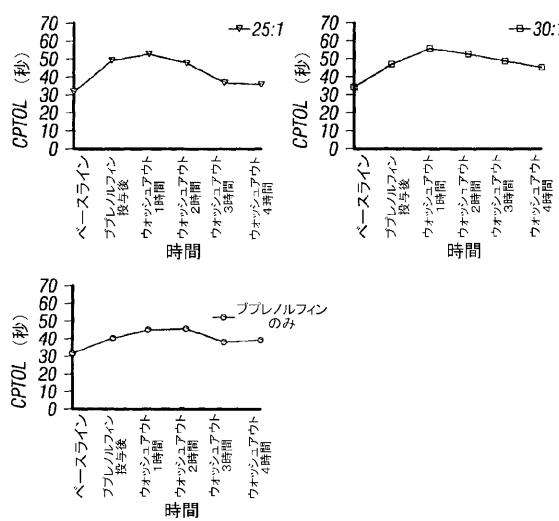


FIG. 1

【図2】

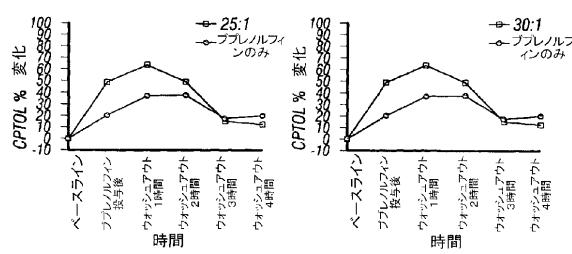


FIG. 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2008/000522									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K45/06 A61P25/04											
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											
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2003/004178 A1 (CHAPLEO CHRISTOPHER BOURNE [GB] ET AL) 2 January 2003 (2003-01-02) *cf. abstract, page 1, sections [0010], [0016] and [0018], page 2, section [0020], claims 1-11*</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-7</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center; padding: 2px;">-----</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2003/004178 A1 (CHAPLEO CHRISTOPHER BOURNE [GB] ET AL) 2 January 2003 (2003-01-02) *cf. abstract, page 1, sections [0010], [0016] and [0018], page 2, section [0020], claims 1-11*	1-7	-----		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	US 2003/004178 A1 (CHAPLEO CHRISTOPHER BOURNE [GB] ET AL) 2 January 2003 (2003-01-02) *cf. abstract, page 1, sections [0010], [0016] and [0018], page 2, section [0020], claims 1-11*	1-7									

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<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 document 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											
Date of the actual completion of the international search 5 June 2008		Date of mailing of the International search report 13/06/2008									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stoltner, Anton									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2008/000522

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2003004178	A1 02-01-2003	US 2006069113	A1	30-03-2006
		US 2006058332	A1	16-03-2006
		US 2006058333	A1	16-03-2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,
BZ,CA,CH,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,IS,JP,KE,K
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100145953

弁理士 真柴 俊一郎

(72)発明者 チャップレオ クリストファー ボーン

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

(72)発明者 ハイド ニール

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

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB23 MA02 MA04 MA55 MA63 NA14 ZA08 ZC75