

(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2005-533046
(P2005-533046A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

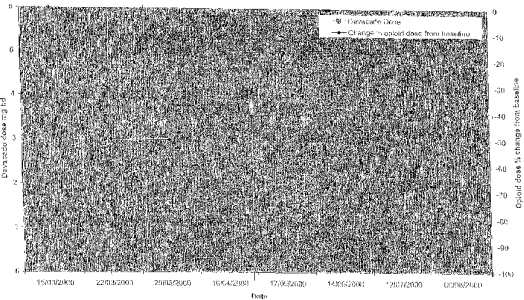
(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5513	A 6 1 K 31/5513	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4468	A 6 1 K 31/4468	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/485	A 6 1 K 31/485	4 C O 8 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
C O 7 D 403/12	C O 7 D 403/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2004-510798 (P2004-510798)	(71) 出願人 502023251
(86) (22) 出願日 平成15年6月10日 (2003. 6. 10)	エムエル・ラボラトリーズ・パブリック・
(85) 翻訳文提出日 平成17年2月9日 (2005. 2. 9)	リミテッド・カンパニー
(86) 国際出願番号 PCT/GB2003/002480	イギリス国、ダブリュー1アール 9エイ
(87) 国際公開番号 W02003/103679	ジェイ ロンドン、ハノーヴァー・スクエ
(87) 国際公開日 平成15年12月18日 (2003.12.18)	ア 1 7
(31) 優先権主張番号 0213198.5	(74) 代理人 100099623
(32) 優先日 平成14年6月10日 (2002. 6. 10)	弁理士 奥山 尚一
(33) 優先権主張国 英国 (GB)	(74) 代理人 100096769
	弁理士 有原 幸一
	(74) 代理人 100107319
	弁理士 松島 鉄男
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鎮痛薬の作用を増強するためにオピオイド鎮痛薬と併用するデバゼピドの使用

(57) 【要約】

治療有効量の鎮痛薬および鎮痛薬を節約する用量のデバゼピドの単独、同時または連続投与を含む鎮痛治療を受ける患者の治療方法を記載する。さらに、オピオイド鎮痛薬の投与に必要な用量を低下させ、該鎮痛薬の作用を超増強する薬剤の製造におけるデバゼピドの使用についても記載する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オピオイド鎮痛薬の投与に必要な用量を低下させ、該鎮痛薬の作用を超増強する薬剤の製造におけるデバゼピドの使用。

【請求項 2】

鎮痛治療のための薬剤の製造におけるデバゼピドの使用であって、該治療が治療有効量のデバゼピドの単独、同時または連続投与により鎮痛薬の用量を最小限に抑えながら治療有効量の鎮痛薬の投与を含む使用。

【請求項 3】

患者が必要とする鎮痛薬の用量が、デバゼピドの不在下に必要な鎮痛薬の重量で 25 % から 95 % 減少させられることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の使用。 10

【請求項 4】

患者が必要とする鎮痛薬の用量が、デバゼピドの不在下に必要な鎮痛薬の重量で 25 % から 75 % 減少させられることを特徴とする、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

オピオイドが、相当に高用量で、または用量を増加させながら投与することを必要とするオピオイドから選択されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 6】

鎮痛薬がオピオイドであることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 7】

鎮痛薬が、モルヒネ、または硫酸塩、塩化物もしくは塩酸塩等のモルヒネの塩、メペリジン、ペンタゾシン、デキストロプロポキシフェン、ペチジン、フェンタニール、アルフェンタニール、アルファプロジン、デキストロモラミド、ジフェノキシレート、ジピパノン、メブタジノール、メタドン、ナルブフィン、フェナドキソン、フェナゾシン、レミフェンタニール、トラマドール等の他の鎮痛薬、またはブトルファノール、モルヒネ - 6 - グルクロニド、コデイン、ジヒドロコデイン、ジアモルヒネ、ブプレノルフィン、ヘロイン（ジアセチルモルヒネ）、ヒドロコドン（ジヒドロコデイノン）、ヒドロモルホン（ジヒドロモルヒノン）、レボルファノール、メトポン（メチルジヒドロモルヒノン）、オキシコドン（ジヒドロヒドロキシコデイノン）、オキシモルホン（ジヒドロヒドロキシモルヒノン）等の 1, 4 - ヒドロキシモルヒナンオピオイド鎮痛薬；または上記のいずれかの塩からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の使用。 30

【請求項 8】

オピオイドがナロキソンであることを特徴とする、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 9】

鎮痛薬がヒドロモルホン、オキシコドン、モルヒネ、およびフェンタニールまたはそれらの塩からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 10】

オピオイドがフェンタニールまたはその塩であることを特徴とする、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

鎮痛薬がモルヒネまたは硫酸モルヒネであることを特徴とする、請求項 9 に記載の使用。 40

【請求項 12】

デバゼピド対オピオイドの比率が 2 : 1 から 1 : 400 (w / w) であることを特徴とする、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 13】

デバゼピド対オピオイドの比率が 2 : 1 から 1 : 200 (w / w) であることを特徴とする、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

デバゼピド対オピオイドの比率が 1 : 2 から 1 : 40 (w / w) であることを特徴とす 50

る、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】

デバゼピドおよび／またはオピオイドが静脈内、動脈内、経口、髄腔内、鼻腔内、直腸内、筋肉内／皮下投与、吸入投与、および経皮パッチから選択された方法を使用して投与されてよい、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 16】

デバゼピドおよび／またはオピオイドが静脈内投与されることを特徴とする、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

静脈内投与が静脈内ボラス投与または持続的静脈内注入によることを特徴とする、請求項 16 に記載の使用。 10

【請求項 18】

デバゼピドおよび／またはオピオイドが皮下投与されることを特徴とする、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 19】

皮下投与が皮下注入として行われることを特徴とする、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

オピオイドおよび／またはデバゼピドが静脈内または経口投与されることを特徴とする、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 21】

オピオイドおよび／またはデバゼピドが経口投与されることを特徴とする、請求項 20 に記載の使用。 20

【請求項 22】

オピオイドおよびデバゼピドが同一投与方法を使用して投与されることを特徴とする、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 23】

オピオイドが経口投与され、そしてデバゼピドが経口投与されることを特徴とする、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

オピオイドが経皮パッチにより投与されることを特徴とする、請求項 15 に記載の使用 30

【請求項 25】

オピオイドがフェンタニール、またはその塩であることを特徴とする、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

デバゼピドの 1 日量が 0.7 mg/kg/day までであることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 27】

デバゼピドの 1 日量が $25 \mu\text{g/kg/day}$ から 0.7 mg/kg/day であることを特徴とする、請求項 26 に記載の使用。 40

【請求項 28】

デバゼピドの 1 日量が $50 \mu\text{g/kg/day}$ から 0.5 mg/kg/day であることを特徴とする、請求項 27 に記載の使用。

【請求項 29】

デバゼピドの用量が経口用量であることを特徴とする、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 30】

デバゼピドが経口投与され、デバゼピドの 1 日量が 0.07 mg/kg/day から 0.29 mg/kg/day であることを特徴とする、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

デバゼピドが $50 \mu\text{g/kg/day}$ から 0.5 mg/kg/day の用量で静脈内投与される 50

ことを特徴とする、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 32】

オピオイドの 1 日量が 5 から 2,000 mg であることを特徴とする、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 33】

オピオイドの 1 日量が 10 から 240 mg であることを特徴とする、請求項 32 に記載の使用。

【請求項 34】

オピオイドの 1 日量が 5 から 100 mg であることを特徴とする、請求項 33 に記載の使用。

10

【請求項 35】

デバゼピドが充填剤または他の賦形剤を組み入れた組成物として提供されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 36】

組成物がカプセルに充填されることを特徴とする、請求項 35 に記載の使用。

【請求項 37】

カプセルがゼラチンカプセルであることを特徴とする、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 38】

カプセルが 150 mg ± 重量で 5 % または 300 mg ± 重量で 5 % の充填量を有することを特徴とする、請求項 36 に記載の使用。

20

【請求項 39】

カプセル製剤が 1.25 mg のデバゼピドまたは 2.5 mg のデバゼピドを含むことを特徴とする、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 40】

1.25 mg または 2.5 mg のデバゼピドが少なくとも 1 日 2 回送達されることを特徴とする、請求項 39 に記載の使用。

【請求項 41】

本発明の方法に使用されるデバゼピドが実質的に S - エナンチオマーであることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 42】

不純物として存在する可能性のある R - エナンチオマーのレベルが 1.5 % (w / w) 以下であることを特徴とする、請求項 41 に記載の使用。

30

【請求項 43】

治療有効量の鎮痛薬および鎮痛薬を節約する用量のデバゼピドの単独、同時または連続投与を含む、鎮痛治療を受ける患者の治療方法。

【請求項 44】

鎮痛を必要とする患者の治療方法であって、治療有効量のデバゼピドの単独、同時または連続投与により鎮痛薬の用量を最小限に抑えながら治療有効量の鎮痛薬の投与を含む方法。

【請求項 45】

該方法が治療有効量の鎮痛薬と超増強量のデバゼピドとの投与を含む、請求項 43 または 44 に記載の方法。

40

【請求項 46】

患者に必要とされる鎮痛薬の用量が、デバゼピドの不在下で必要な鎮痛薬の重量で 25 % から 95 % 減少されることを特徴とする、請求項 43 または 44 に記載の方法。

【請求項 47】

患者に必要とされる鎮痛薬の用量が、デバゼピドの不在下で必要な鎮痛薬の重量で 25 % から 75 % 減少されることを特徴とする、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

オピオイドが相当に高用量で、または用量を増加させながら投与することを必要とする

50

オピオイドから選択されることを特徴とする 4 3 または 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 9】

鎮痛薬がオピオイドであることを特徴とする、請求項 4 3 または 4 4 に記載の方法。

【請求項 5 0】

鎮痛薬がモルヒネ、または硫酸塩、塩化物もしくは塩酸塩等のその塩、メペリジン、ペ
ンタゾシン、デキストロプロボキシフェン、ペチジン、フェンタニール、アルフェンタニ
ル、アルファプロジン、デキストロモラミド、ジフェノキシレート、ジピパノン、メプタ
ジノール、メタドン、ナルブフィン、フェナドキソン、フェナゾシン、レミフェンタニル
、トラマドール等の他の鎮痛薬、またはブトルファノール、モルヒネ - 6 - グルクロニド
、コデイン、ジヒドロコデイン、ジアモルヒネ、ブプレノルフィン、ヘロイン（ジアセチ
ルモルヒネ）、ヒドロコドン（ジヒドロコデイノン）、ヒドロモルホン（ジヒドロモルヒ
ノン）、レボルファノール、メトポン（メチルジヒドロモルヒノン）、オキシコドン（ジ
ヒドロヒドロキシコデイノン）、オキシモルホン（ジヒドロヒドロキシモルヒノン）等の
1, 4 - ヒドロキシモルヒナンオピオイド鎮痛薬；または上記のいずれかの塩からなる群
から選択されることを特徴とする、請求項 4 3 または 4 4 に記載の方法。

10

【請求項 5 1】

オピオイドがナロキソンであることを特徴とする、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】

鎮痛薬がヒドロモルホン、オキシコドン、モルヒネ、およびフェンタニールまたはそれ
らの塩からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 5 0 に記載の方法。

20

【請求項 5 3】

オピオイドがフェンタニール、またはその塩であることを特徴とする、請求項 5 2 に記
載の方法。

【請求項 5 4】

鎮痛薬がモルヒネまたは硫酸モルヒネであることを特徴とする、請求項 5 3 に記載の方
法。

【請求項 5 5】

デバゼピド対オピオイドの比率が 2 : 1 から 1 : 4 0 0 (w / w) であることを特徴と
する、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 6】

デバゼピド対オピオイドの比率が 2 : 1 から 1 : 2 0 0 (w / w) であることを特徴と
する、請求項 5 5 に記載の方法。

30

【請求項 5 7】

デバゼピド対オピオイドの比率が 1 : 2 から 1 : 4 0 (w / w) であることを特徴とす
る、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

デバゼピドおよび / またはオピオイドが静脈内、動脈内、経口、髄腔内、鼻腔内、直腸
内、筋肉内 / 皮下投与、吸入投与、および経皮パッチから選択された方法を使用して投与
されてよい、請求項 4 3 または 4 4 に記載の方法。

【請求項 5 9】

デバゼピドおよび / またはオピオイドが静脈内投与されることを特徴とする、請求項 5
8 に記載の方法。

40

【請求項 6 0】

静脈内投与が静脈内ボラス投与または持続的静脈内注入によることを特徴とする、請
求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

デバゼピドおよび / またはオピオイドが皮下投与されることを特徴とする、請求項 5 8
に記載の方法。

【請求項 6 2】

皮下投与が皮下注入として行われることを特徴とする、請求項 6 1 に記載の方法。

50

【請求項 6 3】

オピオイドおよび / またはデバゼピドが静脈内または経口投与されることを特徴とする、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 4】

オピオイドおよび / またはデバゼピドが経口投与されることを特徴とする、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

オピオイドおよびデバゼピドが同一投与方法を使用して投与されることを特徴とする、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 6】

オピオイドが経口投与され、そしてデバゼピドが経口投与されることを特徴とする、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 7】

オピオイドが経皮パッチにより投与されることを特徴とする、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 8】

オピオイドがフェンタニール、またはその塩であることを特徴とする、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

デバゼピドの 1 日量が 0.7 mg / kg / 日 までであることを特徴とする、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 7 0】

デバゼピドの 1 日量が $25 \mu\text{g / kg / 日}$ から 0.7 mg / kg / 日 であることを特徴とする、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

デバゼピドの 1 日量が $50 \mu\text{g / kg / 日}$ から 0.5 mg / kg / 日 であることを特徴とする、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

デバゼピドの用量が経口用量であることを特徴とする、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 3】

デバゼピドが経口投与され、デバゼピドの 1 日量が 0.07 mg / kg / 日 から 0.29 mg / kg / 日 であることを特徴とする、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

デバゼピドが $50 \mu\text{g / kg / 日}$ から 0.5 mg / kg / 日 までの用量で静脈内投与されることを特徴とする、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 5】

オピオイドの用量が 1 日 5 から 2,000 mg であることを特徴とする、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 7 6】

オピオイドの用量が 1 日 10 から 240 mg であることを特徴とする、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

オピオイドの用量が 1 日 5 から 100 mg であることを特徴とする、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

デバゼピドが充填剤または他の賦形剤を組み入れた組成物として提供されることを特徴とする、請求項 4 3 または 4 4 に記載の方法。

【請求項 7 9】

組成物がカプセルに充填されることを特徴とする、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

10

20

30

40

50

カプセルがゼラチンカプセルであることを特徴とする、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 81】

カプセルが $150\text{ mg} \pm$ 重量で 5% または $300\text{ mg} \pm$ 重量で 5% の充填量を有することを特徴とする、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 82】

カプセル製剤が 1.25 mg のデバゼピドまたは 2.5 mg のデバゼピドを含むことを特徴とする、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 83】

1.25 mg または 2.5 mg のデバゼピドが少なくとも 1 日 2 回送達されることを特徴とする、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 84】

本発明の方法に使用されるデバゼピドが実質的に S - エナンチオマーであることを特徴とする、請求項 43 または 44 に記載の方法。

【請求項 85】

不純物として存在する可能性のある R - エナンチオマーのレベルが 1.5% (w/w) 以下であることを特徴とする、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 86】

実質的に添付の実施例を参照して記載した方法または使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規治療方法および薬剤の新規使用に関する。

【背景技術】

【0002】

Faris は Science 1984; 226: 1215 - 1217 の中で、内因性の遊離コレスistolキニンによりモルヒネ鎮痛薬が減少することを記載している。したがって Faris は、モルヒネと特異的 CCK アンタゴニストとの併用投与により、必要とされるモルヒネの初期用量の減少および投与頻度の減少が可能になると提言している。

【0003】

国際公開 WO99/18967 号には、慢性疼痛および神経因性疼痛を治療するための鎮痛量のオピオイドおよびオピオイド増強量の CCK アンタゴニストを含む医薬組成物が記載されている。国際公開第 '967 号では、CCK - A (CCK - 1) アンタゴニストおよび CCK - B (CCK - 2) アンタゴニストの両方の使用が記載されているが、概して CCK - B (CCK - 2) アンタゴニストが好ましいと記載されている。さらに、国際公開第 '967 号第 2 頁第 6 ~ 8 行には、CCK - A (CCK - 1) アンタゴニストは相当に高用量の場合にのみ適切な可能性がある」と記載されている。

【0004】

言及された 1 つの特異的 CCK - A (CCK - 1) アンタゴニストは、3s - (-) 1, 3ジヒドロ - 3 - (2 - インドールカルボニルアミノ) - 1 - メチル - 5 - フェニル - 2H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オンであるデバゼピドである。

【0005】

国際公開第 99/18967 号には、デバゼピド (Devacade (登録商標)) 等の CCK アンタゴニスト、オピオイドおよびグリセリド誘導体の有機相を含む二相性担体を含む医薬組成物が記載されている。CCK アンタゴニストの使用は、CCK 受容体を遮断し、それにより患者におけるオピオイド耐性の発生を無効化もしくは防止し、そしてオピオイドの鎮痛作用を増強することを目的としている。

【0006】

一般に、オピオイド治療を受ける患者は安定用量のオピオイドを摂取するであろう。患者は、症状に応じて、更なる「突発痛」を緩和する用量のオピオイド治療を使用することもできる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

上記に記載したように、国際公開W O 9 9 / 1 8 9 6 7号は、オピオイドの総用量の鎮痛作用を増強するためにオピオイド鎮痛薬と併用するデバゼピドの投与を開示している。実際に、予想される転帰は、鎮痛が生じる、または患者が経験する「疼痛レベル」は概して同じ状態のままであるが患者に投与されるオピオイドの用量が減少する、または同一用量のオピオイドで鎮痛が向上する、のいずれかであろう。しかし本発明者らは、今ではデバゼピドが事実上、オピオイドと併用すると「超増強」作用を有することを見いだした。そこで本発明では、デバゼピドの使用は鎮痛を向上させる、すなわち鎮痛を増加させる、または患者が経験する「疼痛レベル」を低下させると同時に、オピオイドの総用量を減少させるもしくは最小限に抑えることを可能にするために機能できる。実際に、臨床試験ではオピオイド用量が一部の例では95%、他の例では75%減少させられることが証明されている。そこでオピオイドとデバゼピドとの併用投与は、患者が経験する「疼痛レベル」を維持するだけでなく実際にそれを改良する。すなわちそれは単なるオピオイドの節約やオピオイドの増強ではなく、オピオイドの作用が超増強されるのである。

10

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

そこで本発明によると、本発明者らは、鎮痛治療を受ける患者を治療有効量の鎮痛のために有効な薬剤の投与によって治療する方法であって、鎮痛薬を節約する用量のデバゼピドの単独、同時もしくは連続投与を含む方法を提供する。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

鎮痛薬を節約する用量のデバゼピドは、有益にも患者に投与される鎮痛薬の用量の減少を引き起こすであろう。その減少は様々であるが、例えばデバゼピドの不在下で必要な鎮痛薬の用量の25%から95% (w/w)、より好ましくは25%から75% (w/w) の減少である可能性がある。

【 0 0 1 0 】

本発明のまた別の態様によると、本発明者らは上記に記載したように25%から95% (w/w) 減少した量の鎮痛薬を投与できることを特徴とする患者の治療方法を提供する。本発明の好ましい実施形態では、25%から75% (w/w) 減少した量の鎮痛薬が投与されてよい。

30

【 0 0 1 1 】

本発明の方法では、様々なオピオイドを使用することができる。そこでオピオイドは、有効な鎮痛薬であるオピオイドから、特別には相当に高用量で、または用量を増加させながら投与する必要があるオピオイドから選択することができる。例には、モルヒネ、または硫酸塩、塩化物もしくは塩酸塩等のその塩、メペリジン、ペンタゾシン、デキストロプロボキシフェン、ペチジン、フェンタニール、アルフェンタニル、アルファプロジン、デキストロモラミド、ジフェノキシレート、ジピパノン、メプタジノール、メタドン、ナルブフィン、フェナドキソン、フェナゾシン、レミフェンタニル、トラマドール等の他の鎮痛薬、またはブトルファノール、モルヒネ-6-グルクロニド、コデイン、ジヒドロコデイン、ジアモルヒネ、ブプレノルフィン、ヘロイン (ジアセチルモルヒネ)、ヒドロコドン (ジヒドロコデイノン)、ヒドロモルホン (ジヒドロモルヒノン)、レボルファノール、メトボン (メチルジヒドロモルヒノン)、オキシコドン (ジヒドロヒドロキシコデイノン)、オキシモルホン (ジヒドロヒドロキシモルヒノン) 等の1, 4-ヒドロキシモルヒナンオピオイド鎮痛薬; または上記のいずれかの塩が含まれる。ナロキソンもまたオピオイドの定義の範囲内に含まれる。挙げることのできる特に好ましい鎮痛薬は、ヒドロモルホン、オキシコドン、例えば硫酸モルヒネのようなモルヒネ、およびフェンタニールである。本発明の好ましい実施形態では、鎮痛薬はモルヒネまたは硫酸モルヒネである。また別の好ましい実施形態では、オピオイドはフェンタニール、またはその塩である。

40

【 0 0 1 2 】

50

本発明のまた別の特徴によると、本発明者らは、鎮痛を必要とする患者の治療方法であって、同時に治療有効量のデバゼピドの単独、同時もしくは連続投与によって鎮痛薬の用量を最小限に抑えながら治療有効量の鎮痛薬の投与を含む方法を提供する。

【0013】

本発明の好ましい態様では、鎮痛薬はオピオイド鎮痛薬であろう。

【0014】

本発明のまた別の態様によると、本発明者らは鎮痛薬の用量を減少させ、鎮痛作用を増強する薬剤の製造におけるデバゼピドの使用を提供する。

【0015】

本発明者らは鎮痛治療のための薬剤の製造におけるデバゼピドの使用をさらに提供するが、このとき該治療は同時に治療有効量のデバゼピドの単独、同時もしくは連続投与によって鎮痛薬の用量を最小限に抑えながら治療有効量の鎮痛薬の投与を含む。

【0016】

本発明の方法では、デバゼピドおよび/またはオピオイドは、それ自体従来より知られているいずれかの方法を使用して投与できる。そこで、そのような方法には静脈内、動脈内、経口、クモ膜下、鼻腔内、直腸内、筋内/皮下投与、吸入投与および皮膚パッチによる投与が含まれるが、それらに限定されない。デバゼピドおよび/またはオピオイドが静脈内投与される場合は、例えばそれは静脈内ボラスまたは持続的静脈内注入であってよい。デバゼピドおよび/またはオピオイドが皮下投与される場合は、例えばそれは皮下注入によってでよい。好ましくは、オピオイドおよび/またはデバゼピドは静脈内または経口投与される。経口投与が特に好ましい。優先的には、オピオイドおよびデバゼピドは同一投与方法を使用して投与される。そこで例えばオピオイドが静脈内投与される場合は、デバゼピドもまた静脈内投与される。同様に、オピオイドが経口投与される場合は、デバゼピドもまた経口投与される。しかしオピオイドが経口投与されてデバゼピドが静脈内投与される、またはその逆のいずれも本発明の範囲内に含まれる。また別の好ましい実施形態では、オピオイドは経皮パッチによって投与することができる。経皮パッチが使用される場合、好ましいオピオイドはフェンタニールである。

【0017】

本発明のまた別の態様によると、本発明者らは上記に記載した医薬組成物の製造におけるデバゼピドの使用を提供する。

【0018】

そこで例えば本発明の1つの実施形態では、本組成物は、例えば、150mg±重量で5%または300mg±重量で5%の充填量を備えるカプセル製剤に作製することができる。1つの好ましい実施形態では、カプセル製剤は1.25mgのデバゼピド、および148.75mgの充填剤もしくは例えばコーンスターチ等の他の賦形剤を含んでいてよい。また別の好ましい実施形態では、カプセル製剤は2.5mgのデバゼピド、および297.5mgの充填剤もしくは例えばコーンスターチ等の他の賦形剤を含んでいてよい。

【0019】

そこでそのような充填剤は、乳糖、マンニトール、タルク、ステアリン酸マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸、スプレー乾燥乳糖、加水分解デンプン、直接打錠可能なデンプン、微結晶セルロース、セルロース誘導体、ソルビトール、蔗糖、蔗糖をベースとする物質、イコデキストリン、硫酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウムおよびデキストロースからなる群から選択することができる。好ましい充填剤は、例えばコーンスターチのようなデンプンである。

【0020】

本発明の組成物が充填剤を含む場合は、デバゼピドおよび充填剤の粒径は同一であっても相違していてもよい。しかし好ましい実施形態では、デバゼピドおよび充填剤の粒径は相違するであろう。優先的には、デバゼピドおよび/または充填剤の粒径は例えば製粉によって低下させることができる。

【0021】

10

20

30

40

50

そこで本発明の方法ではデバゼピドの1日量は特に、患者の体重、投与方法等に依存して変動してよい。癌患者等の重篤な障害に苦しんでいる患者においては、患者の体重は極めて減少しており、このためその結果としてデバゼピドの用量は低くてもよい。そこでデバゼピドの1日量は 0.7 mg/kg/day までであってよい。好ましくは、デバゼピドの1日量は $25\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ から 0.7 mg/kg/day 、より好ましくは $50\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ から 0.5 mg/kg/day であってよい。経口投与するためには、デバゼピドの1日量は好ましくは 0.07 mg/kg/day から 0.7 mg/kg/day であってよい。より好ましくは、経口投与するためのデバゼピドの1日量は 0.07 mg/kg/day から 0.29 mg/kg/day であってよい。静脈内投与するためには、デバゼピドの1日量は好ましくは $50\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ から 0.5 mg/kg/day であってよい。

10

【0022】

特別には、デバゼピド対オピオイドの用量比は変動してよい。そこで、デバゼピド対オピオイドの比率は2:1から1:200 (w/w)、好ましくは1:2から1:40 (w/w)であってよい。

【0023】

本発明の方法ではオピオイド鎮痛薬の用量は特に、オピオイド鎮痛薬の性質、患者の体重、投与方法等に依存して変動してよい。そこで例えば、例えばモルヒネ等のオピオイドの1日量は5から2,000 mgであってよい。挙げることのできる特定1日量は10から240 mgである。モルヒネの1日量は5から100 mg、または場合によっては500 mgまでであってよい。

20

【0024】

本発明の方法に使用されるデバゼピドは、S-エナンチオマー、優先的には不純物として表すことのできるR-エナンチオマーのレベルが1.5 (w/w)以下であるS-エナンチオマーである。

【0025】

以下では、本発明を例示する目的でのみ説明する。

【実施例1】

【0026】

クロスオーバー臨床試験

中等度または重度の神経因性疼痛を有する患者における強力なオピオイドに対する補助療法薬としてのデバゼピドについて調査する目的で、多施設共同二重盲験プラセボ対照クロスオーバー試験を設計した。

30

【0027】

1.1 試験デザインの基本原理

本試験は、強力なオピオイドに対する補助剤として投与した2種の用量(1日2回1.25 mgおよび1日2回5 mg)のデバゼピドが患者に及ぼす作用を観察するために実施した。以前の試験において、1日2回5 mgまでのレベルで投与したデバゼピドが良好に忍容されることが証明されている。本試験を設計したのは、プラセボと比較して2週間にわたり1日2回投与した場合のデバゼピドの鎮痛作用ならびに安全性および毒性をさらに詳細に調査するためであった。

40

【0028】

1.2 前治療

患者らは少なくとも2週間にわたる前治療期間を完了した。前治療期間中、患者らは通常量の強力オピオイドおよび必要に応じて突発痛鎮痛薬を摂取し続けた。強力なオピオイドおよび鎮痛薬のすべての使用を記録した。患者らは毎晩就寝前に疼痛質問票を使用して自らの疼痛評価を記入した。有害事象および併用薬剤の何らかの変更についても記録された。

【0029】

1.3 治療

2週間の前治療期間後に、各患者は1日2回デバゼピド1.25 mg、デバゼピド5 m

50

g およびプラセボの盲験治療を2週間にわたって受け、各治療間には以下のスケジュールによってウォッシュアウト期間を置いた。

【0030】

【表1】

表1 治療スケジュール

試験期間	前治療	第1回治療	ウォッシュアウト	第2回治療	ウォッシュアウト	第3回治療
週数または日数	2週間	2週間	4～21日間	2週間	4～21日間	2週間

10

【0031】

治療期間中には毎日、患者は疼痛、一般的活動および睡眠障害について評価し、日記式カードに記録した。各治療期間の終了時に、患者は言語尺度を使用して総合疼痛緩和を判定し、その治療に対する患者および臨床試験責任医師両方の評価が記録された。本試験を通して、すべての併用薬の使用（強力なオピオイドおよび突発痛鎮痛薬の使用を含む）ならびに有害事象を記録した。安全性監視のために、スクリーニング時および各治療の終了時に血液サンプルを採取した。

【0032】

20

1.4 結果

スクリーニング検査を受けた患者62例中41例がプロトコルにしたがって試験を完了した。女性18例（44%）および男性23例（56%）が参加し、彼らの平均年齢（範囲）は48.6（23.2から70.7）歳であった。患者はモルヒネ（34例）、オキシコドン（2例）、フェンタニール（3例）、メタドン（1例）、ヒドロモルホン（1例）およびジアモルヒネ（1例）の投与によって安定化された；患者1例はモルヒネおよびフェンタニールの両方を摂取した。突発痛鎮痛剤の使用には、（上記に加えて）トラマドール、ジクロフェナク、ジヒドロコデイン、パラセタモール、コデイン、アスピリン、イブプロフェン、デキストロプロボキシフェン、ブプレノルフィン、ペチジン、カルバマゼピンおよびヒドロモルホン（ならびに例えばAnadin（商標）（アスピリン）、Anadin（商標）extra（アスピリンおよびパラセタモール）、コ・コダモール、コ・ダイドラモール、コ・プロキサモール、およびリメダインのような上記を含有する併用剤）が含まれた。

30

【0033】

通常のアピオイド使用とは対照的な突発痛鎮痛薬の特定の使用についての分析はできなかったが、これは患者が通常のアピオイド剤に加えて極めて広範囲の鎮痛薬（アピオイドを含む）を摂取していたためであった。通常使用および突発痛鎮痛薬（後者は突発痛を制御するため）の使用のどちらにも同一アピオイドを使用していた患者において突発痛鎮痛薬を定義することもまた困難であった。このため、治療期間中の総用量を決定する際には、それが通常の安定投薬として、あるいは突発痛のために使用されたのかとは無関係に、全鎮痛薬を含めた。

40

【0034】

結果は表IIに示した。

【0035】

【表 2】

表 I I 前治療の使用に対するパーセンテージとして表した鎮痛薬の使用

患者番号	薬剤名	単位	1 日量の合計			前治療
			デバゼピド 1.25mg	デバゼピド 5mg	プラセボ	
ap06/05	モルヒネ	mg	104	100	104	100%
	トラマドール	mg	79	54	79	100%
gg01/01	コ・コダモール	錠剤	106	78	67	100%
	フェンタニール	mcg/h	100	67	83	100%
gg03/03	モルヒネ	mg	55	93	97	100%
ng02/02	ジクロフェナク	mg	17	50	50	100%
	モルヒネ	mg	87	84	87	100%
ng05/05	モルヒネ	mg	104	100	104	100%
	パラセタモール	mg	48	14	43	100%
sj03/03	モルヒネ	mg	93	97	93	100%
	モルヒネ	ml	13	5	42	100%
sj10/73	ジヒドロコデイン	mg	100	50	100	100%
	モルヒネ	mg	100	98	100	100%
	パラセタモール	mg	75	50	100	100%

10

20

【実施例 2】

【0036】

2.1 臨床評価試験

本研究プログラムは、デバゼピド 1.25 mg、デバゼピド 5 mg またはプラセボの単回投与を実施する二重盲験ダブルダミー無作為割付クロスオーバー試験を含んでいた。本試験に参加した患者は神経因性要素を備える疼痛を有しており、通常用量の強力なオピオイドを摂取していた。本試験の完了後、臨床試験責任医師の見解で本試験への参加から利益を得た患者には、6 ヶ月間までの期間にわたりデバゼピド治療を受け続けることを承諾するか否かの機会が与えられた。

30

【0037】

2.2 試験デザイン

本継続試験は、1 日 2 回 1.25 mg、2.5 mg および 5.0 mg の用量でのデバゼピドの多施設共同オープンラベル試験であった。

【0038】

2.3 試験の目的

本試験の主要目的は、神経因性疼痛を有する患者における疼痛および疼痛緩和についての言語尺度および視覚アナログ尺度 (VAS) による評価を比較することであった。

【0039】

2.4 方法

事前の無作為割付試験の終了後に、患者は初期 1 週間には 1 日 2 回デバゼピド 1.25 mg と摂取した。この初期 1 週間の期間後にデバゼピドの用量を再検討し、必要であれば 1 日 2 回 2.5 mg へ、さらにその後必要に応じて 1 日 2 回 5.0 mg へ増量した。デバゼピド治療は 6 ヶ月間までの期間にわたり継続した。

40

【0040】

本試験中、患者には治験責任医師が処方した用量によるオピオイドの通常用量を維持することが求められた。

【0041】

2.5 試験の評価

患者は第 1 週、第 2 週 (用量の増量) の診察時およびその後はルーチンの月 1 回の診察

50

時に評価された。

【0042】

初期8週間中には1週間隔で、そしてその後は1ヵ月間隔で、患者はVASおよび記述式疼痛質問票を使用して疼痛および包括的鎮痛緩和を記録した。これらの質問票は、月1回の診察時に治験責任医師へ返却された。

【0043】

各診察時に、治験責任医師は安全性および患者の疼痛緩和を評価し、用量を再検討し、デバゼピド治療を継続すべきかどうか決定した。

【0044】

2.6 結果

患者17例は、継続試験に参加することによりデバゼピド治療にとどまることを選択し、26週間まで1日2回1.25mg、2.5mgまたは5.0mgの用量でデバゼピドを摂取した。

【0045】

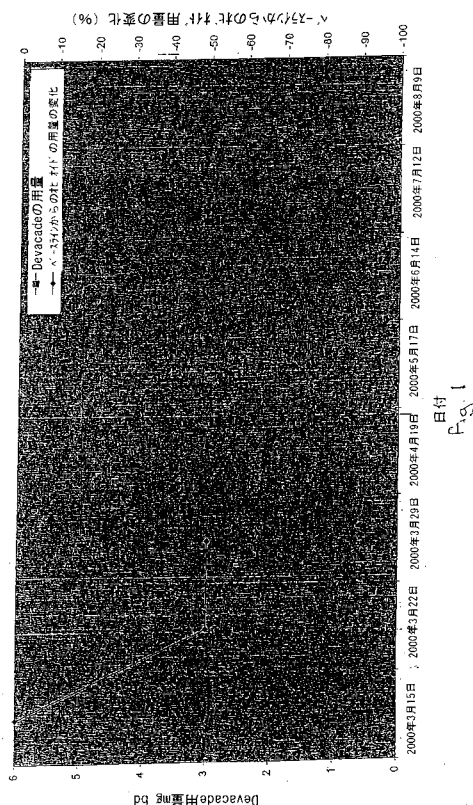
これらの患者中10例は、デバゼピドによる長期間の疼痛緩和(5~26週間)を達成したように思われた。治験責任医師により処方された用量での安定性の通常用量のオピオイドを維持するという規定にもかかわらず、数例の患者は彼らのオピオイド1日量を著明に減らした。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】図1は、弱いオピオイドであるジヒドロコデインを用いた場合の傾向を示している。患者はジヒドロコデイン120mg/日で開始した。

【図1】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internat. Application No PCT/GB 03/02480
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/5513 A61K31/485 A61K31/135 A61K31/4468 A61K31/196 A61K31/167 A61K31/44 A61K31/451 A61K31/4453 A61K31/55 A61K31/5377 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) IPC 7 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, MEDLINE, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 03 061632 A (JACKSON KAREN ;ML LAB PLC (GB)) 31 July 2003 (2003-07-31) See claims page 8, line 14-16 --- -/--	1-85
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 *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 10 October 2003		Date of mailing of the international search report 06/11/2003
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 Allnutt, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/GB 03/02480

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DOURISH C T ET AL: "THE CHOLECYSTOKININ RECEPTOR ANTAGONIST DEVAZEPIDE ENHANCES MORPHINE-INDUCED ANALGESIA BUT NOT MORPHINE-INDUCED RESPIRATORY DEPRESSION IN THE SQUIRREL MONKEY" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 255, no. 3, December 1990 (1990-12), pages 1158-1165, XP009013481 ISSN: 0022-3565</p> <p>See abstract page 1990, column 2, line 27-36 page 1991, column 1, line 36-44, 61-63 page 1991, column 2, line 13, 16, 24-26</p>	<p>1-7, 9, 11-15, 18-21, 26-28, 30, 31, 35, 43-50, 52, 54-58, 61-64, 69-71, 78, 86</p>
X	<p>WO 99 18967 A (IVERSEN LESLIE LARS ; PANOS THERAPEUTICS LIMITED (GB)) 22 April 1999 (1999-04-22) cited in the application</p> <p>page 5, line 13-20 page 6, line 5 page 7, line 25-27 page 8, line 1, 2, 22; claims 1, 12-14, 16, 1720; examples 1-4</p>	<p>1, 2, 5-17, 20-23, 25, 32-35, 41-45, 48-60, 63-66, 74-78, 84-86</p>

International Application No. PCT/JP 03/02480

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 43-86 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 43-86

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/02480

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 43-86
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	pplication No
PCT/GB	03/02480

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03061632	A	31-07-2003	WO 03061632 A1	31-07-2003
WO 9918967	A	22-04-1999	AT 229337 T	15-12-2002
			AU 9547598 A	03-05-1999
			DE 69810146 D1	23-01-2003
			EP 1023072 A1	02-08-2000
			ES 2189252 T3	01-07-2003
			WO 9918967 A1	22-04-1999
			JP 2001519396 T	23-10-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

// C 0 7 M 7:00

C 0 7 M 7:00

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジャクソン, カレン

イギリス国, エス 3 5 2 エヌディー シェフィールド, ディープカー, ロッカリー・デル 1 1

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC37 DD06 EE01

4C084 AA18 MA02 MA05 MA13 MA37 MA52 MA55 MA59 MA60 MA63

MA66 NA05 ZA08 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC21 BC56 CB23 GA07 GA16 MA02 MA04 MA05

MA13 MA37 MA52 MA55 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 ZA08

ZC75