

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5078209号
(P5078209)

(45) 発行日 平成24年11月21日(2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/5415 (2006.01) A 6 1 K 31/5415
A 6 1 P 25/30 (2006.01) A 6 1 P 25/30

請求項の数 2 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2001-516607 (P2001-516607)	(73) 特許権者	591156825
(86) (22) 出願日	平成12年7月28日 (2000.7.28)		アベンテイス・ファルマ・ソシエテ・アノ ニム
(65) 公表番号	特表2003-507352 (P2003-507352A)		Aventis Pharma S. A.
(43) 公表日	平成15年2月25日 (2003.2.25)		フランス・エフ92160アントニイ・ア ベニューレイモンドアロン20
(86) 国際出願番号	PCT/FR2000/002186	(74) 代理人	110000741
(87) 国際公開番号	W02001/012265		特許業務法人小田島特許事務所
(87) 国際公開日	平成13年2月22日 (2001.2.22)	(72) 発明者	ダルシエービレー, フランソワーズ
審査請求日	平成19年6月26日 (2007.6.26)		フランス・エフ75013パリ・リュド ラサンテ79
(31) 優先権主張番号	99/10472		
(32) 優先日	平成11年8月13日 (1999.8.13)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		
		審査官	春日 淳一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急なベンゾジアゼピン離脱処置のためのシアメマジンの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベンゾジアゼピンをシアメマジンに代えることによる、急なベンゾジアゼピンの離脱症状を治療するための薬剤を調製するためのシアメマジンまたはそれらの医薬的に許容され得る塩の使用。

【請求項 2】

10～20mgのシアメマジンを含んで成る薬剤を調製するための請求項 1 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(従来技術)

本発明は、ベンゾジアゼピンをシアメマジンに代えることによる、急なベンゾジアゼピンの離脱症状の処置においてシアメマジンまたはそれらの医薬的に許容され得る塩の使用に関する。

【0002】

プロマゼパム、オキサゼパム、ロラゼパム、アルプロゾラム、ジアゼパム、プラゼパム、ノルダゼパム、クロバザム、クロチアゼパム (clotiazepam) またはアプラゾラム (aprazolam) のようなベンゾジアゼピンは、不安障害の参照医療処置 (reference medical treatment) である。しかし精神的および/または身体的依存の発症が、6週間以上の処方記載された (KG.POWER et al., Br.Med.J., 290, 1246 (1985))。ベンゾジアゼピンを中止した後の離脱症候群の発症の頻度は選択する基準にも依存するが、一般には40%のオーダーで

ある (R.NOYES et al., J.Clin.Psychiatry, 49, 382(1988))。

【 0 0 0 3 】

それゆえに最初にベンゾジアゼピンの処方を 3 カ月に限定し (重度な不安の場合は延長できる)、そして第 2 に処置を徐々に止めることが提案されている。しかしたとえ処置を徐々に止めても離脱症状の発症が記録され、これはベンゾジアゼピン処置を薦めることに原因がある (E.SCHWEIZER et al., Arch.Gen.Psychiaty, 47, 908(1990))。

【 0 0 0 4 】

シアメマジン (TERCIAN(商標)) は、低用量で十分に耐容される沈静性の神経弛緩薬である。これは通常の治療では効果が無い時、または神経的もしくは精神的な不安の場合に示される不安の処置である。またラットではアルコール摂取の減少に作用があることが知られている (N.NAASILA et al., Psychopharmacology, 140, 421(1998))。

【 0 0 0 5 】

ブスピロンのような非 - ベンゾジアゼピン抗不安剤がベンゾジアゼピンの離脱で試験されたが、離脱症候群に有意な効果を示さなかった (LADER et al., Journal of Clinical Psychopharmacology, 7, 1(1987)) ; SCHWEIZER et al., Acta Psychiatr Scandinavia, 98, sup 393 (1998))。

【 0 0 0 6 】

今、シアメマジンは、ベンゾジアゼピン処置を中止した時に起こる症状、そして特に不安のぶり返しおよび離脱症候群、を処置することを可能とし、すなわちベンゾジアゼピンの服用を再開することを回避し、処置を長続きさせることができることが分かった。この効果は常に処置後 6 カ月で記録されている。

【 0 0 0 7 】

臨床試験中、ベンゾジアゼピンを中止するための 2 つの方法を比較した：ベンゾジアゼピンの漸次的離脱 (プロマゼパム) または急な離脱そしてシアメマジンとの交換。

【 0 0 0 8 】

シアメマジンは、ベンゾジアゼピン (プロマゼパム、オキサゼパム、ロラゼパムまたはアルプラゾラム) で 3 ヶ月処置され、5 mg 以上のジアゼパムと同等で且つ 20mg 未満のジアゼパムと同等の用量で少なくとも 15 日間処置された、年齢が 18 ~ 65 歳の 168 名の患者で試験され、そして HAMILTON の不安尺度 (Br. J. Med. Psychol., 32, 50(1959)) で 18 未満の点数を表し、そしてベンゾジアゼピンの離脱を必要とした。

ジアゼパム等価表：

生成物	用量 (mg)
ジアゼパム	10
アルプラゾラム	1
プロマゼパム	6
ロラゼパム	2.5
オキサゼパム	60

これは、3 期間にわたる無作為化された二重盲検処置である。

1 - 置き換え期間

ベンゾジアゼピンをシアメマジンまたはプロマゼパムのいずれかと置き換える。

【 0 0 0 9 】

用量は従来のベンゾジアゼピン処置に従う組である：

- 従来のベンゾジアゼピンの用量が 10mg 以上のジアゼパムと同等であり、かつ 20mg 未満のジアゼパムと同等である時、1 日に 2 または 3 回の用量として摂取する 1 回の用量が 12.5 mg のシアメマジンまたは 1.5mg のプロマゼパムを含有する 4 ゼラチンカプセル。

- 従来のベンゾジアゼピンの用量が 5 mg 以上のジアゼパムと同等であり、かつ 10mg 未満のジアゼパムと同等である時、1 日に 2 回の用量として摂取する 1 回の用量が 12.5mg のシアメマジンまたは 1.5mg のプロマゼパムを含有する 2 ゼラチンカプセル。

2 - 用量減少期間

投薬は、1 日に 12.5mg のシアメマジンまたは 1.5mg のプロマゼパムの 1 または 2 個のゼラ

チンカプセルを14日間、あるいは1日に12.5mgのシアメマジンまたは1.5mgのプロマゼパムの1または2個のゼラチンカプセルを11日間、そしてプラセボを3日間のいずれかである。

3 - 中止期間

1日あたり1または2個のプラセボのゼラチンカプセルを14日間。

【0010】

結果は以下の基準に従い、各患者について測定する：

- HAMILTONの不安尺度 (HARS)
- ZUNGの不安の自己評価 (Official Journal of the Academy of Psychosomatic Medicine, Vol. XII, No. 6 (1971))
- RICKELSの離脱尺度 (Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 47 (1990))

これらの各試験で得られた結果から、シアメマジン処置群とプロマゼパム処置群との間には、不安のぶり返しの最大規模 (HARS尺度およびZUNG不安尺度)、および不安のぶり返しを現す患者の割合に関して、有意な差異は無いと推定することが可能である。RICKELSの離脱尺度も、離脱症候群発症の頻度に関して2つの処置群間で有意な差異を示さない。しかし6週間の試験後、処置はプロマゼパム群の患者 (85%) よりもシアメマジン群の患者 (95%) でより多く成功している。さらにかんりの期間の後 (6カ月) でも、離脱は75%のプロマゼパムに対して95%のシアメマジンの患者で成功している。

【0011】

これらの結果は慢性的なベンゾジアゼピン処置を中止することが必要である時、シアメマジンは不安のぶり返し、または離脱症候群の発症と関連した結果をもたらさずにベンゾジアゼピンから急に代えることを通して使用することができる。さらに6週間のシアメマジンの置き換えは、かんりの期間 (6カ月) の後によりよい離脱成功率となる。

【0012】

シアメマジンは米国特許第2877224号明細書に従い製造することができる。

【0013】

シアメマジンの医薬的に許容される得る塩として、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩のような無機酸との付加塩、あるいは酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、蔞酸塩、安息香酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、イソチオン酸塩、テオフィリン酢酸塩、サリチル酸塩、フェノールフタリネートまたはメチレンビス-β-オキシナフトエートのような有機酸との付加塩、あるいはこれらの誘導体の置換誘導体を特に挙げることができる。

【0014】

医薬製剤は、純粋な状態または不活性もしくは生理学的に活性であり得る他の薬学的に適合性のある生成物と合わせた組成物の状態で、遊離状態または医薬的に許容され得る酸との付加塩の状態の少なくとも1つのシアメマジンから成る。本発明の医薬製剤は経口的、非経口的、直腸内または局所的に使用することができる。

【0015】

経口投与用の固体組成物として、錠剤、ピル、粉剤 (ゼラチンカプセル、カシェ剤) または粒剤を挙げることができる。このような組成物では、本発明の有効成分を、澱粉、セルロース、シュクロース、ラクトースまたはシリカのような1以上の不活性な希釈剤と、アルゴン流下で混合する。これらの組成物は、希釈剤以外の物質、例えばステアリン酸マグネシウムまたはタルクのような1以上の潤滑剤、染料、コーティング (糖衣) またはワニスを含んで成ることもできる。

【0016】

経口投与用の液体組成物として、水、エタノール、グリセロール、落花生油または液体パラフィンのような不活性な希釈剤を含有する医薬的に許容され得る溶剤、懸濁剤、乳液、シロップおよびエリキシルを使用することができる。これらの組成物は、希釈剤以外の物質、例えば湿潤生成物、甘味剤、増粘剤、香料生成物または安定化剤を含んで成ることができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

非経口用の滅菌組成物は好ましくは水性または非水性溶液、懸濁液または乳液であり得る。使用することができる溶媒または賦形剤には、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、注入可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチル、または他の適当な有機溶媒を含む。これらの組成物は補助剤、特に湿潤剤、等張剤、乳化剤、分散剤および安定化剤も含んでよい。滅菌は幾つかの方法、例えば濾過滅菌により、滅菌剤を組成物に包含することにより、照射により、または加熱により行うことができる。組成物は使用時に、滅菌水または任意の他の注入可能な滅菌媒質中に溶解することができる滅菌された固体組成物状にも調製することができる。

【 0 0 1 8 】

10

直腸投与用の組成物は、活性生成物の外にカカオ脂、半 - 合成グリセリドまたポリエチレングリコールのような補形剤を含む坐剤または直腸カプセルである。

【 0 0 1 9 】

局所投与用の組成物は、例えばクリーム、ローション、点眼薬、マウスウォッシュ、点鼻薬またはエアゾールであることができる。

【 0 0 2 0 】

用量は所望する効果、処置期間および使用する投与経路に依存する：用量は一般に 1 日あたり、成人について10から100mgの間、特に25から100mgであり、10 ~ 20mgの活性物質の範囲の単回用量である。

【 0 0 2 1 】

20

一般に、医師は処置する個体に具体的な年齢、体重および他のすべての因子の関数として適切な用量を定める。

【 0 0 2 2 】

【実施例】

以下の実施例では本発明の医薬製剤を具体的に説明する：

実施例 A

20mgの用量の活性生成物を含有し、そして以下の組成を有する錠剤を、通例の技法に従い調製する：

- シアメマジン	20mg
- マンニトール	64mg
- 微結晶セルロース	50mg
- ポリビドン補形剤	12mg
- カルボキシメチル澱粉ナトリウム	16mg
- タルク	4mg
- ステアリン酸マグネシウム	2mg
- 無水コロイドシリカ	2mg

30

- メチルヒドロキシプロピルセルロース、
ポリエチレングリコール 6000および二酸化チタン(72/3.5/24.5)の混合物を加えて、1枚245mgの重量のフィルムコート錠剤とする

実施例 B

40

20mgの用量の活性生成物を含有し、そして以下の組成を有するゼラチンカプセルを、通例の技法に従い調製する：

- シアメマジン	20mg
- セルロース	18mg
- ラクトース	55mg
- コロイドシリカ	1mg
- カルボキシメチル澱粉ナトリウム	10mg
- タルク	10mg
- ステアリン酸マグネシウム	1mg

実施例 C

50

10mgの活性生成物を含有し、そして以下の組成を有する注入可能な溶剤を調製する：

- シアメマジン	10mg
- 安息香酸	80mg
- ベンジルアルコール	0.06cm ³
- 安息香酸ナトリウム	80mg
- 95%エタノール	0.4cm ³
- 水酸化ナトリウム	24mg
- プロピレングリコール	1.6cm ³
- 水	加えて 4cm ³

本発明は、ベンゾジアゼピンをシアメマジンに代えることにより、急なベンゾジアゼピンの離脱症状に使用することができる医薬製剤を調製するために、シアメマジンまたはそれらの医薬的に許容され得る塩の使用に関する。

10

【0023】

また本発明は、ベンゾジアゼピンをシアメマジンに代えることにより、急なベンゾジアゼピンの離脱症状に使用することができる医薬製剤の調製法に関し、この方法はシアメマジンまたはこの化合物の医薬的に許容され得る塩を、1以上の適合性があり、そして医薬的に許容され得る希釈剤および/または補助剤とを混合することから成る。

【0024】

本発明は患者の急なベンゾジアゼピン離脱症状を処置するための方法にも関し、この方法はベンゾジアゼピンをシアメマジンまたはそれらの医薬的に許容され得る塩に交換することから成る。

20

【0025】

より詳細には、処置法は1日あたり10～100mgのシアメマジンを、1～3回の用量として摂取し、そしてより具体的にはベンゾジアゼピンを中止した直後から1日あたり25～100mgを摂取することから成る。

フロントページの続き

(56)参考文献 米国特許第02877224 (US, A)

治療, 1993年, Vol.75, No.7, p.185-198

PSYCHOPHARMACOLOGY, 1998年12月 1日, V140 N4, P421-428

Martindale, 1996年, 31th. Ed., p.699

PSYCHOLOGIE MEDICINE, 1989年, V21 N13, P2012-2016

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K, A61P