

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4272885号
(P4272885)

(45) 発行日 平成21年6月3日(2009.6.3)

(24) 登録日 平成21年3月6日(2009.3.6)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 5 4

請求項の数 18 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2002-564005 (P2002-564005)	(73) 特許権者	503295666
(86) (22) 出願日	平成14年2月8日(2002.2.8)		ハイチアム、インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2004-521904 (P2004-521904A)		アメリカ合衆国、カリフォルニア 900
(43) 公表日	平成16年7月22日(2004.7.22)		25, ロサンゼルス, スウィート 650
(86) 国際出願番号	PCT/ES2002/000061		, サンタ モニカ ブールヴァード 11
(87) 国際公開番号	W02002/064213		111
(87) 国際公開日	平成14年8月22日(2002.8.22)	(74) 代理人	100077838
審査請求日	平成17年2月7日(2005.2.7)		弁理士 池田 憲保
(31) 優先権主張番号	P 200100342	(72) 発明者	レガルダ イバニェス, フアン ホセ
(32) 優先日	平成13年2月15日(2001.2.15)		スペイン, イー-28007 マドリッド
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)		, 2, ロンセスヴァリエス
早期審査対象出願		審査官	當麻 博文
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 コカイン依存症治療用薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

コカイン依存症を治療するための薬剤であって、前記薬剤は、そのような治療の必要からフルマゼニルの有効量を治療用に人間の患者に投与できるとともに前記有効量は、コカイン依存症への治療に有効であるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項 2】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、前記フルマゼニルが、1から15分の時間間隔で夫々逐次投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項 3】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、0.1～0.3mgのフルマゼニルを一回の投与量となるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項 4】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、0.1～0.3mgのフルマゼニルを一回の投与量として、1から15分の時間間隔で夫々逐次投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項 5】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、一日のフルマゼニ

ルの有効量が1.5から2.5mgとなるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項6】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、フルマゼニルの一回の投与量が0.2mgとして3分間隔で逐次投与できるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項7】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、経口的もしくは非経口的に投与可能なように調剤されていることを特徴とするコカイン依 請求項1に記載
のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、前記フルマゼニルができるように調
剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。 10

【請求項8】

請求項7に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記フルマゼニルの非経口的投与は、静脈注射による投与であることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項9】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、治療前、治療中、または治療後に追加の薬剤とともに投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項10】

請求項9に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記追加の薬剤は、クロメチア
ゾールであることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。 20

【請求項11】

請求項9に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記追加の薬剤は、ビタミンB複合体、ピラセタム、ビタミン、ミネラル、たんぱく質、アミノ酸、ジスルフィラム、フルオキセチン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項12】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記フルマゼニルは、鎮静剤治療の下で投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項13】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤中の前記フルマゼニルは、投与されることでコカイン使用の欲求を減少させることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。 30

【請求項14】

コカイン依存症を治療するための薬剤であって、前記薬剤は、フルマゼニルの治療有効量が、そのような治療の必要によって人間の患者に投与できるとともに前記有効量は、コカイン依存症への治療に有効であるように、0.1～0.3mgのフルマゼニルを一回の投与量として、1から15分の時間間隔で、夫々逐次投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項15】

請求項14に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、一日のフルマゼニルの有効量が1.5から2.5mgとなるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。 40

【請求項16】

請求項14に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤中の前記フルマゼニルは、投与されることでコカイン使用の欲求を減少させることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【請求項17】

請求項1に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、一日のフルマゼニルの治療用有効量が2mgとなるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症 50

治療用薬剤。

【請求項18】

請求項14に記載のコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、一日のフルマゼニルの治療用有効量が2mgとなるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フルマゼニルを含有する製薬組成物をコカイン依存症の治療に使用することに関するものである。

【背景技術】

【0002】

コカインとは、覚醒を促し（疲労感を抑え）、集中力を高め、食欲を減退させ、肉体の抵抗力を高め、場合によっては幸福感または陶酔感を生み出すこともある強い刺激作用のある薬物のひとつである。

【0003】

コカインは、経口摂取や粉末状での鼻腔吸引、あるいは注射（通常は静脈に直接入れる）により体内に取り込まれる。コカインに重炭酸ナトリウムを加えて加熱するとクラックと呼ばれる塩基に変化するが、これが吸煙されることもある。

【0004】

コカインは血圧や心拍を上昇させ、場合によっては致命的な心臓発作を引き起こすこともある。他の作用としては、胃腸病、腸管損傷、極度の神経症、何かが皮膚内を動き回っているような感覚、てんかん発作、幻覚、睡眠障害、パラノイアの譫妄、暴力行為があげられる。

【0005】

コカインによる作用の持続時間は30分程度と短いことから、コカイン使用者はこの薬物を繰り返し使うようになるのが普通である。コカインによって引き起こされる極端な神経症をいくらか抑えるために、多くの常用者がヘロインやアルコールなどの神経抑制剤を使用している。

【0006】

コカインの使用をやめているコカイン常用者に見られる症候群のひとつがコカイン離脱症候群である。この症候群に特有の反応には、薬物の作用とは逆の反応である極端な疲労や鬱状態があり、薬物の使用を中止する際に自殺の傾向が認められることも多い。

【0007】

通常、コカイン依存症を治療するにはまず心理社会的な治療が行われる。しかしながら、前記心理社会的な治療では効果のない重篤なコカイン依存症のある患者または個人では薬を使って治療を行う場合もある。現時点ではコカイン離脱症候群に対して本当の意味で効果のある治療法は確立されていない。

【0008】

コカイン依存症の症状を抑え、コカイン離脱症候群と闘うためのさまざまな薬学的治療法が、非特許文献1に概説されている。

【0009】

この刊行物には、コカイン依存症に効果のある薬学的治療法を見つける目的で約20種類ほどの医薬品を研究したが、依然として本当の意味で効果のある治療法は得られていないと述べられている。デシプラミンおよびアマンタジンを用いると最も有望な結果が得られているように見えるが、コカイン常用者の個体群と薬物投与経路の違いによるものではないかと思われる理由から、得られる正の期待値を確認できなかった研究もいくつかある。試験対象となった他の製薬は、カルバマゼピン、ペルゴリド、カルビドパ／L-ドパ、フルオキセチン、フルペンキシトール（flupenxitol）〔フルペンチキソール（flupenthixol）〕、ブプロピオン、マプロリチン、フェネルジン、ブプレノルフィン、メタドンで

10

20

30

40

50

あった。

【0010】

同様に、上記にて参照した刊行物にはアマンタジンなどのドーパミン作用薬を用いて治療するとコカイン離脱症候群の症状が軽減されると述べられているが、後に行われた2つの研究ではこれらの結果を確認することができなかった。プロモクリプチンを使った初めての研究でコカイン離脱症候群の治療時に若干の成果が得られたが、これも後で確認できていない。実際、非特許文献2では、外来患者においてプロモクリプチンと偽薬との間で有意な減少は認められなかった。

【0011】

どの概説をみてもコカイン依存症を治療するにあたってフルマゼニルの使用を検討することは言及されていない。

10

【0012】

ベンゾジアゼピン受容体による中枢神経系への作用を選択的に遮断するベンゾジアゼピン拮抗薬のひとつに、フルマゼニル〔エチル8-フルオロ-5, 6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキソ-4H-イミダゾール〔1, 5-a〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン-3-カルボキシレート〕がある。この有効成分はベンゾジアゼピンのもつ中枢鎮静作用を中和することが明らかになっている。したがって、入院患者にベンゾジアゼピンで導入して維持した全身麻酔を覚ましたり、入院または外来診療で短時間の診断または治療を受ける患者にベンゾジアゼピンで引き起こした鎮静作用を止めたりする目的で、麻酔時にごく普通に用いられている。

20

【0013】

【非特許文献1】米国精神医学会の物質摂取障害に関するワークグループ（Work Group on Substance Use Disorders of the American Psychiatric Association）：「物質摂取障害のある患者の治療用の実務ガイドライン：アルコール、コカインおよびオピオイド（Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders: Alcohol, Cocaine and Opioids）」、Am.J.Psychiatry 152:11、第36～39ページ、1995年11月、増補にて刊行

【非特許文献2】モスコビツ（Moscoviz）ら：J.Gen.Intern.Med.1993、8:1～4。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0014】

よって、本発明の一目的は、フルマゼニルを使用してコカイン依存症の症状を抑えるまたは完全になくすことにある。

【0015】

本発明の別の目的は、フルマゼニルを使用したコカイン依存症治療用の薬剤を提供することにある。

【0016】

本発明のさらに別の目的は、コカイン依存症を治療するための薬剤であって、治療有効量のフルマゼニルを前記治療が必要な患者に投与することを含むように調剤されたコカイン依存症の治療用薬剤を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、コカイン依存症の治療方法を開発する問題に対処するものである。

【0018】

本発明によって得られる解決策は、コカイン依存症の治療時にフルマゼニルを使用することに立脚している。

【0019】

本発明によれば、コカイン依存症を治療するための薬剤であって、前記薬剤は、そのような治療の必要からフルマゼニルの有効量を治療用に人間の患者に投与できるとともに前記有効量は、コカイン依存症への治療に有効であるように調剤されていることを特徴とす

50

るコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0020】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、前記フルマゼニルが、1から15分の時間間隔で夫々逐次投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0021】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、0.1～0.3mgのフルマゼニルを一回の投与量となるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0022】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、0.1～0.3mgのフルマゼニルを一回の投与量として、1から15分の時間間隔で夫々逐次投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0023】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、一日のフルマゼニルの有効量が1.5から2.5mgとなるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0024】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、フルマゼニルの一回の投与量が0.2mgとして3分間隔で逐次投与できるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0025】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、経口的もしくは非経口的に投与可能なように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0026】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記フルマゼニルの非経口的投与は、静脈注射による投与であることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0027】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、治療前、治療中、または治療後に追加の薬剤とともに投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0028】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記追加の薬剤は、クロメチアゾールであることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0029】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記追加の薬剤は、ビタミンB複合体、ピラセタム、ビタミン、ミネラル、たんぱく質、アミノ酸、ジスルフィラム、フルオキセチン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0030】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記フルマゼニルは、鎮静剤治療の下で投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0031】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤中の前記フルマゼニルは、投与されることでコカイン使用の欲求を減少させることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0032】

10

20

30

40

50

本発明によれば、コカイン依存症を治療するための薬剤であって、前記薬剤は、フルマゼニルの治療有効量が、そのような治療の必要によって人間の患者に投与できるとともに前記有効量は、コカイン依存症への治療に有効であるように、0.1～0.3 mgのフルマゼニルを一回の投与量として、1から15分の時間間隔で、夫々逐次投与されるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0033】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、一日のフルマゼニルの有効量が1.5から2.5 mgとなるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0034】

本発明によれば、前記コカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤中の前記フルマゼニルは、投与されることでコカイン使用の欲求を減少させることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【0035】

本発明によれば、前記いずれかのコカイン依存症治療用薬剤において、前記薬剤は、一日のフルマゼニルの治療有効量が2 mgとなるように調剤されていることを特徴とするコカイン依存症治療用薬剤が得られる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0036】

本発明は、コカイン依存症治療用薬剤としてフルマゼニルを使用することに関するものである。本願明細書にて使用する意味において、「コカイン依存症」という用語は、コカインの乱用、コカイン離脱症候群、逆戻りを含む。

【0037】

一実施の形態では、コカイン依存症を治療できるだけの治療有効量が投与されるまで、フルマゼニルを短い時間間隔で少量ずつ逐次投与する。

【0038】

具体的には、本発明は、コカイン依存症を治療する治療有効量（通常は1.5から2.5 mg/日）のフルマゼニルが投与されるまで、1から15分間の時間間隔で0.1から0.3 mg量のフルマゼニルを逐次投与するための薬剤の製造目的でフルマゼニルを使用することに関するものである。

【0039】

治療的に有効な1日用量のフルマゼニルを単回投与することもできるが、驚くべきことに、コカイン依存症を治療するフルマゼニルの治療有効量に達するまで少量ずつ逐次的に適用して比較的短い時間の間隔をあけてコカイン依存症の患者にフルマゼニルを安全に投与できることが明らかになった。この驚くべき発見は、フルマゼニルを少ない用量で連続投与して極めて短い期間でコカイン依存症を治療できるため、患者に副次的作用が発生する危険性を減らすと同時にコカイン依存症の症状の治療にフルマゼニルを一層有効活用できることを意味する。

【0040】

実施例1は、2 mg/日のフルマゼニルを投与量0.2 mgずつに分けて3分ごとに患者に投与すると、治療対象となった患者のうち高い比率でコカイン依存症の症状がなくなること示すものである。

【0041】

したがって、具体的な実施の形態において、本発明は、コカイン依存症を治療するために、コカイン依存症を治療する2 mg/日の治療有効量のフルマゼニルが投与されるまで、フルマゼニル0.2 mgを3分間隔で逐次的に投与するための薬剤の製造目的でフルマゼニルを使用することに関するものである。

【0042】

フルマゼニルについては、たとえば経口投与または非経口投与などの適当な投与経路で投与することができる。この場合、フルマゼニルは使用する投与形態に合った適切な賦形

10

20

30

40

50

剤を用いて処方されることになる。一実施の形態では、フルマゼニルを I V 投与する。

【0043】

また、本発明は、コカイン依存症の治療方法であって、治療有効量のフルマゼニル（通常はフルマゼニル 1.5 から 2.5 mg / 日）を前記治療が必要な患者に投与することを含む、コカイン依存症の治療方法にも関するものである。

【0044】

一実施形態では、本発明によって得られるコカイン依存症の治療方法は、0.1 から 0.3 mg 量のフルマゼニルに分割して逐次投与向けとした治療有効量のフルマゼニル（通常はフルマゼニル 1.5 から 2.5 mg / 日）を、コカイン依存症を治療するフルマゼニルの前記治療有効量に達するまで 1 から 15 分間の時間間隔で前記治療が必要な患者に投与することを含む。

10

【0045】

具体的な実施形態では、本発明は、コカイン依存症を治療するための方法であって、0.2 mg 量のフルマゼニルに分割して逐次投与向けとした 2 mg / 日のフルマゼニルをフルマゼニルの前記 2 mg / 日の量に達するまで 3 分間ごとに前記治療が必要な患者に投与することを含む、コカイン依存症を治療するための方法を提供するものである。

【0046】

本発明によって得られるコカイン依存症の治療方法は、治療開始時に、急性または非代償性の疾患がない患者あるいはフルマゼニルの使用が禁忌となる薬物を服用していない患者であれば誰にでも適用可能である。総じて、本発明によって得られるコカイン依存症の治療方法は徹底した健康診断と精神鑑定から始まるものである。通常、フルマゼニル投与の前後に、コカイン離脱症状、心拍数、血圧を評価する。患者に不安感の発症が認められる場合、フルマゼニルの投与前に適切な治療薬（クロメチアゾールなど）を投与することが可能である。同様に、患者が著しい不快反応を呈する場合は、フルマゼニルの 1 回目の投与を、集中治療条件下でプロポフォールなどを併用して鎮静状態で行なう。患者の反応を観察した上で適切な量をボラス投与するなどの方法で、経口的にまたは静脈注射によってフルマゼニルを投与してもよい。入院治療終了後も、治療プログラムの一環として患者は薬物による治療を続けなければならない、任意に担当セラピストによる診療を続けて経過観察をする必要がある。

20

【0047】

以下の実施例は本発明を実証するものであり、その範囲を限定するとみなされるべきものではない。

30

【0048】

（実施例 1）

フルマゼニルを低用量で逐次投与しての患者の治療

1.1 実験プロトコール

コカイン中毒患者 3 名（男性 2 名および女性 1 名）がコカインの使用をやめるための治療プログラムに自発的に参加した。前記患者には適切な情報が与えられ、これに伴ってインフォームドコンセントの形で患者の了解をとった。離脱症状を一層よく評価できるように、患者には治療実施予定日の午前中にコカインを使わないよう気を付けさせた。

40

【0049】

コカインの使用に関して治療対象となった患者の特徴を表 1 にまとめておく。

【0050】

【表 1】

コカインの使用に関連した患者の特徴

	患者コード	
年齢（歳）	P 0 1	2 7
	P 0 2	3 1
	P 0 3	3 5
毎日のコカイン使用を 始めた年齢（歳）	P 0 1	2 5
	P 0 2	3 0
	P 0 3	3 3
治療の 3 0 日前までのあい だに使用した量（m g）	P 0 1	6, 0 0 0
	P 0 2	5, 0 0 0
	P 0 3	5 0 0
過去の解毒回数	P 0 1	0
	P 0 2	0
	P 0 3	0

【0 0 5 1】

治療を開始する前に患者は徹底した健康診断と精神鑑定を受けた。午前中を通して行った患者のモニタリングでは、全成分（赤血球、白血球、血小板）の完全な計数を行う徹底的な血液分析、生化学プロファイル〔クレアチニン、ブドウ糖、尿素、コレステロール（HDLおよびLDL）、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ、LDH（乳酸デヒドロナーゼ）、総蛋白〕、肝機能検査〔GOT、GPT、GGT、ビリルビン〕、心電図をとり、必要に応じて妊娠検査とレントゲン検査を行った。急性または非代償性の疾患がある場合を試験除外基準として適用した。入院前問診を行った患者全員を除外せずに試験を実施した。

【0 0 5 2】

フルマゼニルの投与前後に、臨床基準と心拍数および血圧とを用いて離脱症候を評価した。

【0 0 5 3】

入院中に従った治療プロトコールを表 2 に示す。

【0 0 5 4】

【表 2】

入院中に従ったプロトコール

時刻	入院当日	2日目	退院日
午前9:00		クロメチアゾール192mg ビタミンB複合体 ピラセタム3g (経口) ビタミン、ミネラル、 タンパク質、アミノ酸と一緒に 飲む	クロメチアゾール192mg ビタミンB複合体 ピラセタム3g (経口) ビタミン、ミネラル、タンパク 質、アミノ酸と一緒に飲む
午前11:00		フルマゼニル2mg	
午後1:00	クロメチアゾール192mg ビタミンB複合体 ピラセタム3g (経口)		
午後4:30	フルマゼニル2mg		
午後7:30	ビタミンB複合体	ビタミンB複合体 ジスルフィラム250mg	
午後9:30	クロメチアゾール384mg	クロメチアゾール384mg	

10

20

【0055】

フルマゼニルを投与して1～2分後にはその有効を検出することができるため、0.2mgの用量で3分ごとに（合計2mg／日まで）フルマゼニルを投与した。離脱や他の製薬との相互作用あるいは精神機能障害に関連する悪い副作用を最小限にするために、1回用量につき上記の量で固定とした。1時間未満の時間で2mgのフルマゼニルを投与したところ、占有率がGABA-B受容体の55%を上回った。

【0056】

著しい不安感を示した患者にはフルマゼニル投与の30分前にクロメチアゾール192mgを別に投与した。フルマゼニルの初回投与を開始する前にフルマゼニル0.1mgをボラス投与することからなる試験を実施し、被験者の反応を評価した。著しい不快反応を持つ患者では、フルマゼニルの1回目の投与を、集中治療条件下でプロポフォールを併用して鎮静状態で行なった。

30

【0057】

病院からの退院の前に、以下の薬を処方した。

ビタミンB複合体：1-1-0（朝食-昼食-夕食）で1ヶ月。

ピラセタム3g：1-0-0で1週間。ピラセタム800mg：1-1-0で1ヶ月。

フルオキシチン20mg：1-0-0で2ヶ月。

クロメチアゾール192mg：1-0-1で1週間、2週目は0-0-0に減量。

【0058】

40

1. 2 結果

治療した3名の患者のうち2例では初回試験が陽性（positive）であり、1回目のフルマゼニル投与を集中治療室にてプロポフォールを併用して鎮静状態で行なった。

【0059】

1回目のフルマゼニル投与後の結果

3名の患者のいずれにおいても肉体的症状または心理学的症状をひとつも見つけることができない点が患者の離脱症候から明らかになった。

【0060】

最初に正常であった患者の心拍数値〔1分あたりの脈拍（b. p. m.）67±5回〕は、鎮静状態を使う必要のあった2名の患者でフルマゼニルを1回目と2回目にボラス

50

投与した後に 15 ± 5 b. p. m. 上昇したこと以外はフルマゼニルの投与時をとおして安定したままであった。

【0061】

患者の収縮期血圧値には患者の側に被害をもたらす有意な変化は全く起こらなかった。初期値 110 ± 10 mmHg で、フルマゼニルを投与する最初から最後まで上記の3例でこれらの値が 10 ± 5 mmHg 減少した。

【0062】

開始時に 75 ± 5 mmHg であった患者の拡張期血圧値は、若干顕著に下降 (15 ± 5 mmHg) しながら上記の値と同じ動きを見せた。

【0063】

10

2回目のフルマゼニル投与後の結果

1回目の投与のときと同様に、上記の患者のいずれにおいても肉体的症状をひとつも見つけることができない点が患者の離脱症候から明らかになったが、3名が薬物に関連した「考え」と「記憶」の強さが目立って低くなったと述べていた。

【0064】

患者の心拍数値 (65 ± 5 b. p. m.) にはどの時点でもピークの上昇が認められず、フルマゼニルの投与時をとおして安定したままであった。

【0065】

患者の収縮期血圧値には有意な変化は全く起こらず値は初回投与時と事実上同一であった。すなわち、フルマゼニル投与時を通して初期値 115 ± 5 mmHg であり、3例でこれらの値が 10 ± 5 mmHg 減少した。

20

【0066】

開始時に 75 ± 5 mmHg であった患者の拡張期血圧値は、ここでも若干顕著に下降 (15 ± 5 mmHg) しながら上記の値と同じ動きを見せた。

【0067】

入院中に食欲や睡眠などの精神生理学的機能が極めて短期間で回復し、初日の夜から次第に回復しはじめて退院時には事実上正常であった。

【0068】

入院2日目、午後にクリニックの外で数時間を過ごすことを患者に許可した。

【0069】

30

おそらく、最も顕著な結果は、不安感およびコカインを使いたいという欲求の欠如に関する大部分の患者からの自発的な報告である。

フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第00/010551 (WO, A1)
国際公開第00/007994 (WO, A1)
特開平04-221309 (JP, A)
米国特許第05028611 (US, A)
浮 文宏他, アルコール研究と薬物依存, 1994年 4月28日, Vol.29/No.2, p.92-102
DERLET, R.W. et al., Neuropharmacology, 1990年, Vol.29/No.3, p.255-259
GASIOR, M.J. et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000年, Vol.295/No.1, p.153-161
SUGARMAN, J.M. et al., Pediatric Emergency Care, 1994年, Vol.10/No.1, p.37-43
WOOLF, A. et al., Clinical Toxicology Review, 1995年 5月, Vol.18/No.8, p.1-6

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/33~33/44
A61P 25/36
C07D 487/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)
JSTPlus(JDreamII)
JMEDPlus(JDreamII)
JST7580(JDreamII)