(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3778923号
(P3778923)
(45)発行日　平成18年5月24日(2006.5.24)　(24)登録日　平成18年3月10日(2006.3.10)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/553 (2006.01)　A61K 31/553
A61K 31/5513 (2006.01)　A61K 31/5513
A61P 25/00 (2006.01)　A61P 25/00

請求項の数 9　(全 18 頁)

(21)出願番号　特願平4-510111
(86)(22)出願日　平成4年5月14日(1992.5.14)
(65)公表番号　特表平6-507621
(43)公表日　平成6年9月1日(1994.9.1)
(86)国際出願番号　PCT/DK1992/000161
(87)国際公開番号　WO1992/020328
(87)国際公開日　平成4年11月26日(1992.11.26)
審査請求日　平成11年5月7日(1999.5.7)
審判番号　不服2004-10227(P2004-10227/J1)
審判請求日　平成16年5月14日(2004.5.14)
(31)優先権主張番号　3706
(32)優先日　平成3年7月31日(1991.7.31)
(33)優先権主張国　アイスランド(IS)
(31)優先権主張番号　0182/92
(32)優先日　平成4年2月13日(1992.2.13)
(33)優先権主張国　デンマーク(DK)

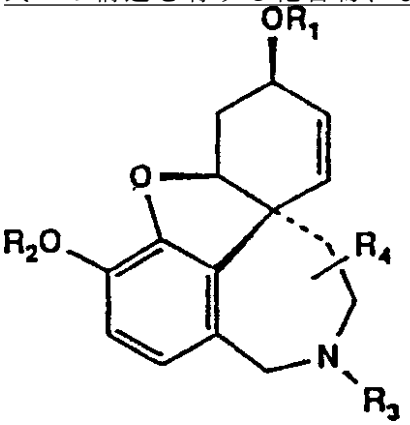
(73)特許権者　501490793
スノラソン　エルニア
アイスランド国　レイキャビク　アイエス－１０５　スチガリド　８０
(74)代理人　100086911
弁理士　重野　剛
(72)発明者　スノラソン　エルニア
アイスランド国　レイキャビク　アイエス－１０５　スチガリド　８０

合議体
審判長　塚中　哲雄
審判官　横尾　俊一
審判官　中野　孝一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ベンゾジアゼピンによる治療における改善

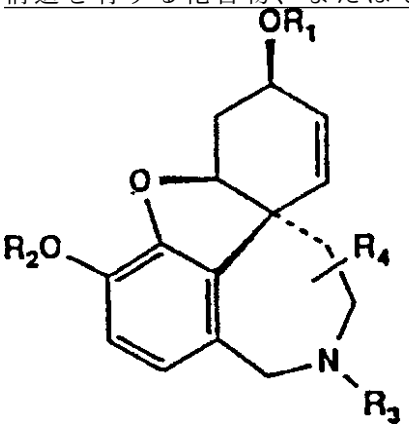
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの構造を有する化合物、またはその薬物として許容される塩



Ｉ

（上式においてＲ[1]およびＲ[2]は同一のもの若しくは異なるものであり、それぞれ水素原子、低級アルカノイル基、又は直鎖あるいは枝分れした低級アルキル基であり、
Ｒ[3]は直鎖または枝分れしたアルキル基、アルケニル基あるいはアルキルアリール基であり、これらの基は任意にハロゲン原子、あるいはシクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミノアルキル基、アシルアミノ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール－アルキル基、アロイル基、アロイルアルキル基、あるいはシアノ基により置

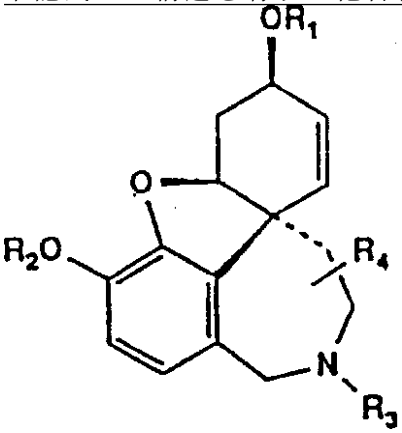
換されていてもよいものであり、
R^4は四つの環状骨格を形成している炭素の少なくとも一つに結合している水素原子あるいはハロゲン原子を意味しているが、ただしR^4が窒素原子に隣接した位置に存在している場合は、R^4は水素である。）
を有効成分とする、
ベンゾジアゼピン類による治療において、ベンゾジアゼピン類による副作用である、鎮静、催眠、あるいは呼吸抑制を防止するための医薬組成物。
【請求項２】
臭化水素ガランタミンが使用されるところの、請求項１に記載の薬剤組成物。
【請求項３】
ベンゾジアゼピンがジアゼパム、ジカリウムクロラゼペート、クロラゼペート、クロルジアゼピド、メダゼパム、フルラゼパム、クロバザム、クロナゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、エスタゾラム、ブロマゼパム、アルプラゾラム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、ブロチゾラム、トリアゾラム、クロルジアゼパム、ハラゼパム、あるいはプラゼパムを内容とするグループから選択されるところの、請求項１又は２に記載の薬剤組成物。
【請求項４】
鎮静あるいは催眠の作用が望ましくないような疾患の治療にベンゾジアゼピン類が使用されるところの、請求項１～３のいずれかに記載の薬剤組成物。
【請求項５】
疾患が不安、不安神経症、不安反応、パニック反応、精神分裂病、情動型あるいは分裂－情動型の精神分裂病、境界線精神病、激越性内因性うつ病、子供における活動過剰ならびに筋痙攣を内容とするグループから選ばれるところの、請求項４に記載の薬剤組成物。
【請求項６】
薬物組成物がベンゾジアゼピンと一緒に使用されるところの、請求項１～５のいずれかに記載の薬剤組成物。
【請求項７】
ベンゾジアゼピンと、ベンゾジアゼピンによる治療において、ベンゾジアゼピンによる副作用である、鎮静、催眠、あるいは呼吸抑制を防止するための有効成分として下記式Ｉの構造を有する化合物、またはその薬物として許容される塩



I

（上式においてR^1およびR^2は同一のもの若しくは異なるものであり、それぞれ水素原子、低級アルカノイル基、又は直鎖あるいは枝分れした低級アルキル基であり、
R^3は直鎖または枝分れしたアルキル基、アルケニル基あるいはアルキルアリール基であり、これらの基は任意にハロゲン原子、あるいはシクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミノアルキル基、アシルアミノ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール－アルキル基、アロイル基、アロイルアルキル基、あるいはシアノ基により置換されていてもよいものであり、
R^4は四つの環状骨格を形成している炭素の少なくとも一つに結合している水素原子あるいはハロゲン原子を意味しているが、ただしR^4が窒素原子に隣接した位置に存在してい

る場合は、R^4は水素である。）
を含有する、医薬組成物。
【請求項８】
薬物組成物が錠剤、カプセル、有効成分を含むマイクロカプセルを内包している徐放性カプセル、溶液または懸濁液、経皮的に処理するための硬膏あるいは坐剤であるところの、請求項１～７のいずれかに記載の薬剤組成物。
【請求項９】
ベンゾジアゼピンによる治療において、ベンゾジアゼピンと同時に、別個に、あるいは連続して使用するために、
下記式Ｉの構造を有する化合物、またはその薬物として許容される塩



Ｉ

（上式においてR^1およびR^2は同一のもの若しくは異なるものであり、それぞれ水素原子、低級アルカノイル基、又は直鎖あるいは枝分れした低級アルキル基であり、
R^3は直鎖または枝分れしたアルキル基、アルケニル基あるいはアルキルアリール基であり、これらの基は任意にハロゲン原子、あるいはシクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミノアルキル基、アシルアミノ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール－アルキル基、アロイル基、アロイルアルキル基、あるいはシアノ基により置換されていてもよいものであり、
R^4は四つの環状骨格を形成している炭素の少なくとも一つに結合している水素原子あるいはハロゲン原子を意味しているが、ただしR^4が窒素原子に隣接した位置に存在している場合は、R^4は水素である。）
を有効成分とする、ベンゾジアゼピンによる副作用である、鎮静、催眠、あるいは呼吸抑制を防止するための医薬組成物と、ベンゾジアゼピンとを組み合わせてなる医薬。
【発明の詳細な説明】
発明の要約
本発明は，実質的にベンゾジアゼピン類の有している不安除去，抗精神病，抗痙攣，筋弛緩の作用に干渉することなく，ベンゾジアゼピン類の有する鎮静，催眠あるいは呼吸抑制の作用を封じるための薬物組成を調製するために，ガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤(抑制剤）類を使用することに関するものである。
換言すれば，本発明は，実質的に上述のベンゾジアゼピン類の有している不安除去作用ならびにその他の望ましい性質に干渉することなく，ベンゾジアゼピン類の有する鎮静，催眠あるいは呼吸抑制の作用を封じる方法に関するものであり，ベンゾジアゼピンによる治療を施されている患者に対して，すなわちベンゾジアゼピンの投与を受けている患者に対して，薬物として許容されるコリンエステラーゼ阻害剤を有効量で投与することを含むものである。
本発明の一つの態様は精神分裂病，特に情動型あるいは分裂情動型の精神分裂病の治療に関するものであり，かような状態を呈している患者に対してガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤を有効量投与することにより治療を行うことに関するものである。
全体的背景
ベンゾジアゼピン類は数十年にわたり使用されているが，類似の作用を有している他の薬

剤と比較して効果があり毒性が低いことからますます好評を得ている。
すでに知られているベンゾジアゼピン類の主な作用は以下の通りである。
抗痙攣作用
筋弛緩作用
鎮静作用
催眠作用
不安除去作用
抗精神病作用
このため，ベンゾジアゼピン類は広い範囲の疾患に関連した薬剤として意味を有しているものである。
ベンゾジアゼピン系薬剤の作用機構は不明であるが，中枢神経系のガバ(ＧＡＢＡ）組織に対して作用を及ぼすものと考えられている。しかしながら，ベンゾジアゼピン類の作用は冒された部位において伝達物質とは無関係に中枢神経系を全体的に非特異的に抑制すると言った類の作用であるものと思われる。
ベンゾジアゼピン類を使用する場合，ベンゾジアゼピン類の有する作用のあるものは望ましいものであるが，他の作用は特別な疾患を治療するに際しては副作用として考えることができよう。
抗痙攣，筋弛緩，不安除去あるいは抗精神病の作用のいずれかが望まれる場合，ベンゾジアゼピン類が鎮静作用ならびに催眠作用を有しているが故に高用量でベンゾジアゼピン類を使用することができないということが問題となる可能性がある。あるいは，それにもかかわらず治療において適切な効果を得るためにこのような高用量が必要とされる場合には患者を入院させることが必要とされる。たとえば不安感を抑えるために使用される用量であっても，ベンゾジアゼピン類の有する鎮静作用は不都合なものとなることがある。
本発明の詳細な説明
本発明によれば，驚くべきことにコリンエステラーゼ阻害剤がベンゾジアゼピン類の有している典型的な鎮静作用ならびに催眠作用を封じるということが見いだされている。
従って，本発明の原理にしたがい，ベンゾジアゼピン類による治療を施されている患者に対してコリンエステラーゼ阻害剤類を投与することにより，効果を得るためにベンゾジアゼピン類を高用量で使用することが必要とされる場合であっても，患者から正常な日常生活をおくる能力を奪うことなしに，ベンゾジアゼピン類を有効量で使用することが可能となるであろう。これはコリンエステラーゼ阻害剤類が鎮静作用ならびに催眠作用を封じるからである。
患者の状態に対して望ましい作用をもたらすという点に関して十分な量のベンゾジアゼピンを患者に投与することができようが，このような量はたとえばベンゾジアゼピンによる治療における通常の原則にしたがい決定される。すなわち，治療の対象とされる疾患の症状を監視し，それによって各個人に効果的な用量が決定される。しかしながら，本発明によれば，鎮静作用あるいは催眠作用を封じるためにコリンエステラーゼ阻害剤を使用することにより，これらの作用が原因で事前に課せられる用量に関する制限はもはや必要とはされず，このためベンゾジアゼピン類を用いたより効果的な治療を行うことができる。
それぞれの特別な事例においてベンゾジアゼピンの有している望ましくない鎮静作用あるいは催眠作用を避けるために有効と考えられるガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤の用量は個々に各患者をモニタリングすることにより適切に見いだすことが可能であり，あるいは得られた経験に基づき評価することができるであろう。適切な用量範囲に関するより詳細な考察は以下に示されている。
この文書においては，「ベンゾジアゼピン」あるいは「ベンゾジアゼピン類(benzodiazepines)」という用語はベンゾジアゼピンならびに一般的にはたとえばErnst Mutschler,Arzneimittelwirkungen,Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie(薬物の作用，薬理学・毒性学教科書)(1986.8.5,Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,Stuttgart)などの薬剤に関する教科書においてベンゾジアゼピン類として分類されいるベンゾジアゼピンの誘導体類を意味している。これらの化合物にはジアゼパム，ジカリウムクロラゼペー

ト，クロラゼペート，クロルジアゼピド，メダゼパム，フルラゼパム，クロバザム，クロナゼパム，ニトラゼパム，フルニトラゼパム，エスタゾラム，ブロマゼパム，アルプラゾラム，ロラゼパム，ロルメタゼパム，オキサゼパム，テマゼパム，ブロチゾラム，トリアゾラム，クロルジアゼパム，ハラゼパムあるいはプラゼパムが含まれる。

ある種のベンゾジアゼピン類はそれらが有している鎮静作用ならびに催眠作用を目的に広く使用されている。これらのベンゾジアゼピン類の半減期は一般的には短いものである。他のベンゾジアゼピン類は別の作用を目的に使用されており，その場合にはベンゾジアゼピンの有する鎮静作用あるいは催眠作用は望ましくないものと考えられており，あるいは副作用であるとさえ考えられている。これらのベンゾジアゼピン類は，たとえばジアゼパム，ジカリウムクロラゼペート，クロラゼペート，クロルジアゼピド，メダゼパム，クロバザム，クロナゼパム，エスタゾラム，ブロマゼパム，アルプラゾラム，ロラゼパム，ロルメタゼパム，オキサゼパム，ブロチゾラム，クロルジアゼパム，ハラゼパムあるいはプラゼパムである。

ベンゾジアゼピン類は数多くの使用を有しているため，ベンゾジアゼピン類を用いて治療される疾患は広範囲の疾患を内容とするものである。ベンゾジアゼピン類による鎮静作用あるいは催眠作用が望ましくはない疾患は本発明の原理が特に重要であることと関連を有している疾患である。特に，以下に示す疾患の治療である。不安感，不安神経症，不安反応，パニック反応，精神分裂病，情動型精神分裂病，境界線精神病，激越性内因性うつ病，子供における活動過剰，ならびに筋痙攣の場合には本発明の原理に従いベンゾジアゼピンとコリンエステラーゼ阻害剤の両者を使用することにより利点を得ることができるもとの考えられる。というのはこれらの疾患の場合はベンゾジアゼピンを用いた治療により効果を得るためには高用量のベンゾジアゼピンが必要であることが知られているからである。一方，高用量での使用は，ベンゾジアゼピンによる治療に関連してコリンエステラーゼ阻害剤の投与が行われていない場合は，上述のような鎮静作用および催眠作用に起因した非常に望ましくない作用を被ることになる。

コリンエステラーゼ阻害剤はベンゾジアゼピンと同時に投与することができ，その場合にはそれぞれ別個の薬剤として，あるいはベンゾジアゼピンとコリンエステラーゼ阻害剤の両者を含有している併用薬剤として投与することができる。併用薬剤の場合にはキットになった製品中にコリンエステラーゼ阻害剤とベンゾジアゼピンが別個の用量の形で含有されていてもよく，あるいは組み合わされた用量の形でコリンエステラーゼ阻害剤とベンゾジアゼピンの両者が含有されているものであってもよい。

コリンエステラーゼ阻害剤は必ずしもベンゾジアゼピンと同時に投与する必要はないものと考えられる。このため，たとえば唯一の薬剤または主要な薬剤としてベンゾジアゼピンがある時点で投与された後に，ベンゾジアゼピンによる鎮静作用あるいは催眠作用が臨床的に問題となった場合には，この鎮静作用あるいは催眠作用を封じるためにベンゾジアゼピンに加えてコリンエステラーゼ(阻害剤）を投与してもよく，あるいはベンゾジアゼピンによる治療が一時的にすでに中止されている場合にはコリンエステラーゼ(阻害剤）を単独で投与してもよい。このことから，コリンエステラーゼ(阻害剤）はまたベンゾジアゼピンの過量により生じる鎮静作用あるいは催眠作用を治療するに際しても使用できることが理解されよう。

精神分裂病ならびに情動型精神分裂病，分裂－情動型精神分裂病は，クロナゼパムの投与などのベンゾジアゼピンによる治療が重要である状態であり，先に記した考察の対象となる状態である。しかしながら，本発明によれば，これらの状態はまたコリンエステラーゼ阻害剤のみによっても治療することができ，あるいは問題とされる精神分裂病の治療に関連を有する主要な機能的薬剤としてコリンエステラーゼ阻害剤を用いることによっても治療することができる。

上述のタイプの精神分裂病の治療に際しては，本発明によれば，コリンエステラーゼ阻害剤は単に精神分裂病における無関心－無為(apatho-abulic)の症状だけではなく他の症状の治療においても，特に情動型精神分裂病の治療においても，唯一の若しくは主要な薬剤として用いることができる。このことはVovinらが精神分裂病における無関心－無為の症

状を治療するためにベナクチジンと一緒にガランタミンあるいはデオキシペガニン(desoxypeganin)を使用することを報告しているという事実(精神分裂病における無感動－無為の症状の向コリン性(colinotropic)薬剤による矯正, Zhurnal Nevropatol Psikhiatr,1991, 111-115)を考えた場合に特筆すべきことである。この報文においてはガランタミンあるいは他のコリンエステラーゼ(阻害剤）を単独または主要な薬剤として使用することは示されていない。

コリンエステラーゼ阻害剤類として機能する化合物類はいくつかのグループに分けることができる。すなわち, 戦争で使用される毒ガス類, マラチオンなどの殺虫剤類, ならびに医薬類である。この文書においては, 「薬物として許容される」という用語は当のコリンエステラーゼ阻害剤類が毒作用を及ぼすようなものではないこと, 言い換えれば医薬品のグループに属するが毒物に属するものではないことを意味している。

薬物として許容されるコリンエステラーゼ阻害剤類とはたとえばガランタミン, エピガランタミン, ノルガランタミンである。コリンエステラーゼ阻害剤類のあるものは半減期が短いなどのある種の好ましくない性質を示す。場合によっては, プロドラッグ(prodrug)の形にするための周知の原理に従い, 活性の強い化合物とすることを目的に当の化合物をプロドラッグへと変性することによりこうした欠点は埋め合わせることができる。これはたとえば化合物の水溶性を高めるために親水基を導入することにより行われ, このことにより化合物を注射液として製剤することが可能となる。また化合物が血液脳関門を通過する能力を高めるためにエステル基などの親油基が導入される。

本発明に従い用いられている, ここで望ましいとされているコリンエステラーゼ阻害剤はガランタミンである。ガランタミンは実質的にはニコチン性受容体の活性部位においてのみ作用を及ぼすアセチルコリンエステラーゼ(阻害剤）として知られているものである。すなわちブチリルコリンエステラーゼに対してよりもアセチルコリンエステラーゼに対して高い選択性を有している。ガランタミンならびにガランタミンの誘導体類に関するより詳細な考察は以下に記されている通りである。

ガランタミンはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として周知であり, 実質的にはニコチン性受容体の活性部位において選択的に作用を及ぼし, またムスカリン性受容体の活性部位に対しては実質的には何ら作用を及ぼすことはなく, ヒトの血液脳関門を通過する能力を有しており, 治療に際して必要とされる用量においては重篤の副作用を生じさせることはない。

長年にわたり, ガランタミンおよび酸を添加したガランタミンの塩類は抗コリンエステラーゼ作用を有していることが知られている。

ガランタミンは第三級アルカロイドであり, コーカサス　スノードロップ(マツユキソウ）ガランタナス　ウォロノイ(Caucasian snowdrops Galantanus woronowi)の球根から分離されている(Proskurnina,N.F.,Yakoleva,A.P.1952,Galanthus woronowiのアルカロイド類. II. 新しいアルカロイドの分離(ロシア語)Zh.Obschei Khim.(J.Gen.Chem.)22,1899-1902.Chem.abs.47,6959,1953)。また, 一般のスノードロップ　ガランタナス　ニバリス(Galanthus Nivalis)からも分離されている(Boit,1954)。

ガランタミンはこれまで東側諸国においては麻酔を施す際にクラーレ拮抗薬(reversal agent)として広範に使用されており(Paskowによる総説を参照, 1986）, また西側諸国においても実験的に使用されている(BretagneとValetta,1965:Wislicki,1967;Conzanitis,1971を参照）。

最近, Thomsen.TとH.Kewitzにより薬物動態学に関する研究が行われている。(「ビトロ(in vitro）およびバイボ(in vivo)でのガランタミンによるヒト・アセチルコリンエステラーゼの選択的阻害。」(Life Sciences,Vol 46,pp.1553-1558,1990)。また同じ研究者による「アルツハイマー病の長期治療における臭化水素酸ガランタミン」(Dementia 1990,1;46-51）)。

ガランタミンが有している優れた驚くべき作用はその諸特性の特異なプロフィールに起因したものであるものと考えられ, 既知の特性の中で最も重要なものは以下のように要約することができる。

・人間の血液脳関門を通過することができる。
・ブチリルコリンエステラーゼに対してよりもアセチルコリンエステラーゼに対して高い選択性を有している（Thomsenらの方法によりビトロにおいて(in vitro)測定した場合，およそ５０倍の選択性が認められる。後述の部分を参照）。
・消失に際しての半減期は満足すべきものであり，効果的な濃度を有している期間は少なくとも４時間でり，おそらくは６時間におよぶものと考えられる。
・治療に用いられる濃度においては毒性は比較的低いものである。
・末梢部における副作用を小さなものに留めておくに足る低い用量において効果を発揮することができる。

ガランタミンは本発明による治療にとって非常に望ましい薬物であるものと考えられるべきである。すなわち，臭化水素酸ガランタミンの消失に際しての半減期は４時間を上回るものである。この薬剤は実際には腎臓を通じて完全に排泄されることが認められる。ガランタミンならびにその代謝物は７２時間のうちに完全に排泄される。ガランタミンはこれまで１９５８年頃から東側諸国において麻酔を施すに際して抗クラーレ薬として使用されており，非常な数の患者がガランタミンの投与を受けているが肝毒性あるいは重大な副作用の事例はまったく報告されていない。臭化水素酸ガランタミンは第三級アミンであり脂溶性である。消化管から短時間のうち吸収され，血液脳関門を容易に通過する。一般的な副作用は，コリン作動性の発作に関連を有する副作用ではなく，吐き気または嘔吐，ならびに軽度の頭痛である。しかしながら，これらの副作用は稀にしか認められず，特に上述のような低い用量において投薬が開始されるように注意が払われた場合には稀にしか生じない。

都合の良いことに，ガランタミンは酸が添加された塩の形で，すなわち臭化水素酸塩の形で経口投与することができる。しかし後に説明されているような他の投与形態が可能であり実際的である。

ブチリルコリンエステラーゼに対してよりもアセチルコリンエステラーゼに対して高い選択性を有していることから明らかなように，ガランタミンは実質的にはムスカリン性受容体の活性部位に対する作用は有していないため，ブチリルコリンエステラーゼと比較した場合にアセチルコリンエステラーゼに対して低い選択性しか有していないコリンエステラーゼ阻害剤類に関連を有する心臓に対して時として重大な副作用を生じさせることはないものと考えられる。ガランタミンはビトロにおいて(in vitro)ブチリルコリンエステラーゼよりもコリンエステラーゼに対して選択性を有しており，Thomsen(Life Sciences,Vol 46,pp 1553-1558,1990)により報告されているように，その選択性の比は５０：１である。

先に記したように，ガランタミンの量は初期の非常に低い用量での作用に関する観察結果に基づいて各個人ごとに調節することが好ましい。各個人がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤類に対してどの程度の感受性を有しているかという点に関しては非常な差異が存在している。このため，ガランタミンの量は低用量で治療を開始することにより適切なものに調節される。たとえば，１日あたり１mg，好ましくは５mgで，適切と考えられる場合には１日あたり０．１mgといった低い用量で開始し，最初の２時間以内に患者がこの用量に対して良好な耐性を示した場合には用量を増やし，たとえば１回あたり１０mgの用量で１日あたり３～４回投与を行い，またはある種の重篤な事例の場合には１日あたり６０mgまたはこれ以上の用量で３回または４回に分けて投与する。

コリン作動性の発作，すなわちあらゆる種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤類による生命を危険に陥れるような用量依存性の副作用は是非とも避けなければならないことから，上述のように低い用量から開始することが適切であるものとされ，さらには，患者がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に対して非常に低い感受性しか有していない場合を除き，１日あたりの用量が１５０mgを越えないこと，好ましくは１日あたりの用量が６０mgを越えないようにすることが適切とされる。この阻害剤に対する感受性が極めて低い場合には１日あたり２００mgといった高用量で使用することが可能であるものと考えられる。

本発明に基づく治療は好ましくはベンゾジアゼピンによる治療が中止されるまで継続されるべきである。
例として示されている臨床例から明らかなるように，ガランタミンは，実際に顕著な結果をもたらしているが，ニコチン性受容体の活性部位に対する高い選択性を有していることとバイボにおいて(in vivo)人間の血液脳関門を通過することとが組み合わさっているという点においてガラタミンと機能的に等価である他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤類もまたベンゾジアゼピン類の鎮静作用および催眠作用に対して有効であることと臨床的に許容されるものであることとの有益な組み合わせを意味するものであろうと仮定することは妥当なことである。しかしながらガランタミン，ガランタミンの塩類，ならびにガランタミンの誘導体類はガランタミンの環状構造の独特の配位に由来する特異的な性質を有しており，これらの性質は顕著な効果にとって決定的なものである。
上述の内容にしたがえば，ガランタミンと機能的に等価の化合物類とはここにおいては以下のような化合物類であるものと定義される。
a)ビトロにおいて(in vitro)Thomsenらの方法(後述の部分を参照）により測定した場合にブチリルコリンエステラーゼよりもアセチルコリンエステラーゼに対して，少なくとも１０倍の選択性，好ましくは少なくとも２０倍の選択性，より好ましくは少なくとも４０倍の選択性，最も好ましくは５０倍の選択性を有している化合物。
b)バイボにおいて(in vivo)人間の血液脳関門を通過することができる化合物。
上記の定義から理解されるように，ある化合物が上記の基準(a)を満たしているか否かを決定するために，その化合物を適切に内容が定められた比較的短期間の試験(後述の部分を参照）に供することができる。次いで，あるモデルを用いて当の化合物がバイボにおいて(in vivo)人間の血液脳関門を通過する可能性(基準(b)）の有無に関する評価を行うことができる。このようなモデルの一つはラットの全脳であり，このモデルにおいては，バイボで(in vivo)ラットに対してアセチルコリンエステラーゼ(阻害剤）を投与し，次いでこのラットを屠殺してからラットの脳のホモジネートを試料としてアセチルコリンエステラーゼの活性に関する検査を行う。この後，得られた結果をアセチルコリンエステラーゼ阻害剤類を投与されていないラットの脳におけるアセチルコリンエステラーゼの活性と比較する。ラットを用いた別のモデルとしては同一のラットを対象としてバイボで(in vivo)投与前および投与後における脳脊髄液中のアセチルコリンエステラーゼ活性を測定し比較するという方法が考えられる。当該の化合物が基準(a)を満たしており，且つ上述のラットを用いたいずれかのモデルにおいて血液脳関門を通過する可能性を有していることが明確にされた場合には，その化合物は有望な薬物であるものと考えられるであろう。万一に備えて，人間における何らかの作用に関して評価を下す以前に，最初に毒性に関して明らかにすることが必要とされる。このような最初の段階における毒性の決定はそれ自体周知である方法が用いられる薬理試験により行うことができる。この薬理試験の後に，有望な薬物がバイボにおいて(in vivo)ヒトの血液脳関門を通過する能力を後に説明されている方法により決定することができる。有望な薬物がこの能力を有していることが認められたならば，その薬物を本来の試験に供することができる。任意に，有望な薬物をThomsenらにより説明されているバイボにおける(in vivo)選択性に関する試験などの補完的な短期間の試験に供することができ，また人間においてコルチゾールのレベルを増大させるか否かを決定するための試験に供することができる。これらの二種類は試験をいずれも，必要不可欠な性質であるものと仮定すべき事柄に関して，当の有望な薬剤がガランタミンと同等の範囲の特性を有しているか否かについてさらに知見をもたらすものである。末梢部における副作用に関しては当の薬物の作用についての臨床試験を行うに際して評価を行うことが可能であろう。上述の薬理試験により最初に毒性に関する評価がすでに行われている場合は，この臨床試験を行うことは経験的な観点ならびに倫理的観点から許容され得るものである。ベンゾジアゼピン類の鎮静作用および催眠作用に対する有望な薬物の効果の最終的評価に関しては，合理的で有効な評価の計画は一名あるいは数名の患者を対象とした最初の試験，ならびに最初の試験が肯定的なものである場合には，後述の最終的な二重盲検法による試験を内容とするものである。これらの試験はすべて適切に内容が定められ

た簡潔な性質のものであるため，特に初期のスクリーニングは適切に内容が定められたビトロにおいて(in vitro)のものであることを特徴とするものであるため，ガランタミンと同等の有益な機能を有していることを確認するための一連の試験は合理的なものであり，わずらわしくはない機械的な手順であり，この手順は技法に熟達した人間が容易に行えるものである。

本発明の方法において有益である，ガランタミンの誘導体はここにおいてガランタミンに関して述べられているのと同じ方法において採用されるものと考えられる。この文書において誘導体の量に関して言及される場合には常にその量はアセチルコリンエステラーゼの阻害に関して臭化水素酸ガランタミンと同等の効力を有する量として示される。すなわち，上述のThomsenらの方法によるビトロにおいて(in vitro)の試験において機能を有している誘導体あるいは誘導体がもたらすものと同等のアセチルコリンエステラーゼ阻害を生じさせる臭化水素酸ガランタミンの量として示される。

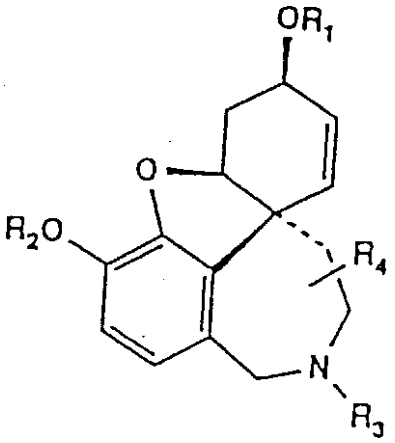
ブチリルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の選択性は上述の報文(ビトロおよびバイボで(in vitro and in vivo)のガランタミンによるヒト・アセチルコリンエステラーゼの選択的阻害，Life Sciences,Vol 46,pp.1553-1558,1990)においてThomsenとKewitzにより説明されているように，またT.Thomsen,H.Kewitz,O.Pleulにより説明されているように(J.Clin.Chem.Clin.Biochem.26 469-475,1988) ビトロ(in vitro)ならびにバイボ(in vivo)において決定することができる。Life Sciences(Vol 46,pp.1553-1558,1990)においてThomsenとKewitzにより説明されているビトロで(in vitro)の試験は基準(a)に関連して先に言及されている試験であり，またブチリルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対する選択性の数値に関する(１０倍，２０倍，４０倍）言及が請求事項においてなされている場合には常に基準(a)に関連して先に言及されている試験を意味している。ThomsenとKewitzによれば，説明されている条件において試験を行った場合は，臭化水素酸ガランタミンは５０倍の選択性を示すものとされている。そしてこの選択性に関する値はビトロにおける(in vitro)選択性がここにおいて考察される場合にはいつでも「所定値(fixpoint)」として扱われものであり，また，他のコリンエステラーゼ阻害剤類の選択性を決定するための基準値(calibration value)として使用することのできるものであると考えられる。この基準値はThomsenとKewitzにより説明されている試験を何回も繰り返し行った場合につねに臭化水素酸ガランタミンを用いて確証すべき値である。したがって，この決定法においては，好ましいとされるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は説明されているビトロで(in vitro)の方法においてブチリルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対する選択性が少なくとも１０倍である阻害剤であり，たとえばブチリルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対する選択性が少なくとも２０倍である阻害剤であり，また，たとえばブチリルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対する選択性が少なくとも４０倍である阻害剤である。

有望な薬物のスクリニーングにおいて実際的な手段として使用することのできる，市販されている材料を用いて比較的容易に利用するこのできる選択性に関する試験法はここで例１において説明されているものである。

人間においてバイボで(in vivo)血液脳関門を通過する能力は「聴性脳幹反応」と称することができるものと考えられる試験あるいはＣＲＨ，ＡＣＴＨ，コルチゾールの測定に基づいた試験のいずれかにより評価することができる。これらの試験の背景となる論理的根拠ならびにこれらの試験の実施法は以下に説明されている。

聴性脳幹反応試験はそううつ病患者がコリン作動性の作用に対して過敏であり，そううつ病の一つの症状は聴覚信号に対する過敏性であり，この過敏性は脳幹における聴覚系の核において，すなわち血液脳関門の「脳側」において，聴覚により生じた電位の振幅が増加することにより評価されるものであることが認められていることに基づいたものである。そううつ病患者がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のようなコリン作動性薬を投与されていない場合は，この過敏性そのものは正常な人間におけるよりも小さな振幅として現れ

る。そして，当然のことであるが，コリン作動性薬が血液脳関門を通過する能力を有しており，そのため脳幹における聴覚系の核に入り込む場合には，そううつ病患者に対してコリン作動性薬を投与した場合には振幅は顕著に増大する。例３も参照のこと。
ＣＲＨ(脳の視床下部から放出される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン，ならびにこれは脳下垂体からＡＣＴＨを放出させ，副腎髄質からコルチゾールを放出させる）およびＡＣＴＨ(向副腎皮質ホルモン，これは副腎髄質からコルチゾールを放出させる）の測定の基づいた別の試験はアセチルコリンエステラーゼ(阻害剤）を投与する前および投与した後の健常な人間におけるＣＲＨ，ＡＣＴＨ，コルチゾールの血中濃度を測定することにより行われる。これらの三種類のホルモンのいずれもの濃度が投与後に増大している場合，あるいは少なくともＣＲＨとコルチゾールが増加している場合，その現象は当のアセチルコリンエステラーゼ(阻害剤）が中枢神経系において効果を有していることを証明するものである。またこれはバイボで(in vivo)の試験であることから，この現象はさらに当のアセチルコリンエステラーゼ(阻害剤）が血液脳関門を通過していることを証明するものである。
前述のように，アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の選択性は，補完的に特性を明らかにするものとして，ガランタミンを対象としてThomsenとKewitzにより行われ上述の報文「ビトロおよびバイボで(in vitro and in vivo)のガランタミンによるヒト・アセチルコリンエステラーゼの選択的」(Life Sciences,Vol 46,pp.1553-1558,1990)において説明されているバイボで(in vivo)の決定法と関連づけて随意に表示することができる。この決定法においては，好ましいとされるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は，健常な成人に対して１０mgの量を投与した場合に，およそ２～５分以内に成人からの赤血球においてアセチルコリンエステラーゼの活性を少なくとも４０％阻害する結果をもたらし，且つこの赤血球中のブチリルコリンエステラーゼを実質的に阻害することのない阻害剤である。たとえば健常な成人に対して１０mgの量を投与した場合におよそ２～５分以内に成人からの赤血球においてアセチルコリンエステラーゼの活性を少なくとも５０％阻害する結果をもたらすようなアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である。ガランタミンの場合，健康な志願した被験者に対して静注により１０mgのガランタミンを投与した場合，投与してから２分以内に赤血球においてアセチルコリンエステラーゼが６５％阻害されていたが，血漿中のブチリルコリンエステラーゼは何ら阻害されていなかったことをThomsenとKewitzは見い出している。これらの決定はまたこの特許の請求範囲においても言及されており，またこれらの決定は，臭化水素酸ガランタミンとは異なる有望な薬物の対応する選択性の評価との関連において「基準となる所定値」として考えられるべきものであり，この基準となる所定値はこの試験を繰り返して行った場合に常に臭化水素酸ガランタミンを用いて確証されるものである。
前述のように，ガランタミンの環状構造が特別な配位を有していることから，ガランタミン，ガランタミンの塩類，ならびにガランタミンの誘導体類は特異な性質を備えることが可能となっており，それらの性質は本発明により明確にされている顕著な効果にとって決定的なものである。したがって，本発明の一つの態様によれば，本発明による治療において価値があり有益であるものと考えられる化合物とは式Ｉの構造を有している化合物類である(式Ｉはまたガランタミンそのものを意味するものでもある）。



I

上式においてR^1およびR^2は同一のもの若しくは異なるものであり，それぞれ水素原子あるいは低級アルカノイル基のようなアシル基を意味しており，たとえばアセチル基であり，あるいはたとえばメチル，エチル，プロピルまたはイソプロピルなどの直鎖あるいは枝分かれしたアルキル基である。R^3は直鎖または枝別れしたアルキル基，アルケニル基あるいはアルカリル(alkaryl)基であり，これらの基は任意にハロゲン原子，あるいはシクロアルキル基，水酸基，アルコキシ基，ニトロ基，アミノ基，アミノアルキル基，アシルアミノ基，ヘテロアリール基，ヘテロアリール－アルキル基，アロイル基，アロイルアルキル基，あるいはシアノ基により置き換えられる。R^4は四つの環状骨格を形成している炭素の少なくとも一つに結合している水素原子あるいはハロゲン原子を意味している。ただしR^4が窒素原子に隣接した位置に存在している場合は，R^4はハロゲン原子とは異なるものであり、もしくは、上記化合物は、その塩、例えば、臭化水素酸塩、塩酸塩、メチル硫酸塩又はメチオダイドである。

式Ｉの化合物類においては，アルキル部分は好ましくは１～８個の炭素原子を有するものであり，ハロゲン原子は好ましくはフッ素，塩素，または臭素であるが，特にフッ素または塩素である。アリール部分は好ましくはフェニル基であり，シクロアルキル基は好ましくは３～７員環であり，特にシクロプロピルあるいはシクロブチルであり，またヘテロアリール部分は好ましくは５～８員環であり，たとえばチエニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピリザニルである。

式Ｉの化合物類としてはEP-A-236684において説明されている化合物類が挙げられる。式Ｉの化合物類はEP-A-236684において説明されている手法をも含む通常の手法に従い調製することができる。

ガランタミン，ガランタミンの塩類，ガランタミンの誘導体類をたとえば１０～６０mgと言った１日あたり５～１５０mgの用量で，またたとえば１０～４０mgといった１日あたり１０～５０mgの用量で，用量を患者ならびに患者の反応に適合したものにして，経口投与することができる。先に述べたように，治療はしばしば低用量で開始しなければならず，次いで適切である用量が明確になるまで用量を増加させる。ガランタミン誘導体類の用量は臭化水素酸ガランタミンの効力と等しい量で以て表示され，この比較の基礎とされるものは前述のThomsenらによるビトロで(in vitro)のアセチルコリンエステラーゼ阻害の能力である。

非経口による投与範囲の例はたとえば５～１０００mgと言った１日あたり０．１～１０００mgの範囲であり，またたとえば５０～３００mgと言った１日あたり１０～５００mgの範囲である。用量はより低いものである方がしばしば好ましく，その場合はたとえば１０～３０mgと言った１日あたり１０～５０mgの範囲である。

経口投与の場合は，ガランタミンあるいはガランタミンの塩あるいはガランタミンの誘導体は，たとえば水性の懸濁液またはエタノール水溶液，あるいは錠剤またはカプセルなどの固形の組成物へ製剤することができる。経口投与用の懸濁液または溶液の濃度は一般的には１～５０mg/mlであり，より一般的には５～４０mg/mlであり，たとえば１０～４０mg/mlであり，典型的にはガランタミンが２０～３０mg/mlである。１日あたり体重１kg

あたり０．５～５mgの範囲への分割量が有益であり，場合によっては１日あたり体重１kgあたり０．１～３mgの範囲の分割量もまた有益であることが証明されている。用量の例は最高１日あたり２０００mgであり，たとえば１日あたり０．１～２０００mgまたは５～２０００mgである。言及しておかねばならない他の範囲は１日あたり１００～６００mgあるいは１日あたり１０～５００mgであり，たとえば１日あたり１０～５０mgまたは１０～３０mgである。一般的には，体重が４０～１００kgの患者に対しては１日あたり２０～１００mgの用量で投与することができる。しかしながら，適切とされる場合はこのような用量はこの体重範囲に属さない患者にとっても有益であることを証明することができるであろう。けれども，体重が４０～１００kgの患者に対して１日あたり５０～３００mgという他の用量の例もまた非常に有益であるものと考えられる。また別の場合，１０mgといった低い用量ならびに２００mgといった高い用量がこの体重範囲に属する患者にとって適切であることがある。

ガランタミンならびに酸を添加したガランタミンの塩類は結晶を結成する。これらは一般的には室温においてわずかにしか水に溶解しない。したがって，注射用の組成物は通常は水性の懸濁液の形態をしている。必要とされる場合は，薬物として許容される懸濁液とするための助剤を使用することができる。一般的には，このような懸濁液はたとえば１～５０mg/mlといった０．１～５０mg/mlの範囲の濃度が採用されるものと考えられる。より一般的にはたとえば５～３０mg/mlあるいは１０～４０mg/mlといった５～４０mg/mlの範囲の濃度であり，またたとえば１０～３０mg/mlであり，特に２０～３０mg/mlというガラタンミン濃度が採用されるであろう。これまで記したように，注射によりガランタミンを投与する場合の典型的な用量は患者によって異なるが１日あたり０．０１～２０mgの範囲である。たとえば，１日あたり体重１kgにつき０．５～５mg/kgという分割量が有益であることが証明できよう。一般的には，体重が４０～１００kgの患者に対しては１日あたり５～５０mgの用量で投与することができる。しかしながら適切とされる場合はこのような用量はこの体重範囲に属さない患者にとっても有益であることを証明することができるであろう。別の場合，５mgといった低い用量ならびに２００mgといった高い用量がこの体重範囲に属する患者にとって適切であることがある。

ガランタミンならびに薬物として許容される酸を添加したガランタミンの塩類，ガランタミンの誘導体類を皮下，静脈内，あるいは筋肉内へ注射することができる。

ガランタミンを非経口投与する場合の用量はまた患者の体重を基準として表示することもできる。その場合，通常の用量はしばしば体重１kgあたり０．１～４mgであろうと考えられる。デポー製剤(Depot compositions)の場合にはしばしば１日あたり０．０１～５mg/kgの用量が放出されるであろう。

錠剤あるいはカプセルの調製においては，標準的な錠剤またはカプセルの製造技術を採用することができる。希望する場合は，デンプンあるいは乳糖などの薬物として許容される担体をガランタミンの錠剤を調製するに際して使用することができる。カプセルはカプセル化するための物質としてソフトゼラチンを使用することにより調製することができる。希望するならば，このようなカプセルは徐放性カプセルの形とすることができ，その場合には主カプセルの中にガランタミンのマイクロカプセルが含まれており，これらのマイクロカプセルが数時間にわたる一定期間を通じて内容物を放出し，このため患者の血中においてガランタミンの濃度が一定に保持される。

本発明によれば，以下に記されたような特別の製剤とすることができる。

１日４回服用するための，臭化水素酸ガランタミンあるいはこれと機能的に等価の化合物を０．１，１，２，５，１０，２５mg含有している錠剤またはカプセル，あるいは日用量に等しい量を放出する徐放性の調製物。

５mg/mlならびに２５mg/mlの濃度で使用できる経口投与用の液体製剤。

ガランタミンの他の興味ある投与形態は坐剤，緩慢に放出する硬膏剤，ならびに他のデポー製剤である。

上述の投与形態はいずれもそれ自体周知である方法により調製される。

ガランタミンは高度の安全性を有しているもの考えられるべきであるけれども，投与を受

けた少数の患者においてある種の副作用がこれまでに認められている。これらの副作用は軽度の吐き気(しかしながらこの吐き気は投与が開始されてからおよそ１週間後には消失する）であり，およそ３０％の事例において認められている。また５～１０％の患者において嘔吐ならびに眩暈感が認められている(この場合にも大半の事例においては投与が開始されてからおよそ１週間後には消失する）。より重篤な副作用が４～６％の患者において認められる。これらのより重篤な副作用はこの薬剤の効果に照らして考えた場合に許容され得るものと考えられなければならない。しかしながら，不整脈の発現が疑われる患者の場合には，本発明による治療と組み合わせて，たとえばアトロピンを投与することを考えに入れなければならない。

前述のように，ガランタミン，ガランタミンの塩類，ガランタミンの誘導体類を含むコリンエステラーゼ阻害剤類は同時にベンゾジアゼピンと一緒に用いることができ，あるいは同時にではなくてもベンゾジアゼピンと一緒に用いることができる。またこれらの薬剤は投与されたベンゾジアゼピン類による鎮静作用あるいは催眠作用が問題を生じさせ，ベンゾジアゼピンによる治療が開始された後にコリンエステラーゼ阻害剤類による治療が開始されるような場合であっても使用することができる。副作用のためにベンゾジアゼピンの投与を一時的に中止しなければならないような状況においても，副作用が著しく認められる期間を短縮するためにコリンエステラーゼ阻害剤類を投与することができる。

ベンゾジアゼピンと同時にコリンエステラーゼ阻害剤を投与することができるような状態においては，コリンエステラーゼ阻害剤とベンゾジアゼピンの両者を含有している薬剤組成物を投与することができる。

コリンエステラーゼ阻害剤類，ガランタミン，ガランタミンの塩類，ならびにガランタミンの誘導体類の投与形態は経口または非経口とすることができる。投与形態は患者の年齢および体重，ならびに患者の日常生活，さらには疾患の重症度に左右される。

非経口投与には適切な注射法，たとえば静脈注射，筋肉内注射，皮下注射を含めることができ，また経皮投与，直腸内投与，あるいはたとえば髄腔内注入用のデバイスなどの適切なデリバリー・デバイスの埋込みを含めることができる。

非経口投与のための製剤は溶液または懸濁液，経皮投与のための硬膏，あるいは坐剤とすることができる。

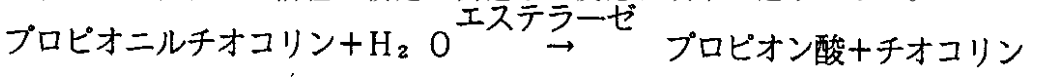
例１

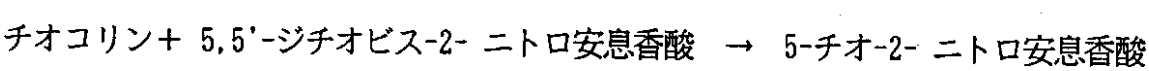
血液試料中におけるコリンエステラーゼ活性に関する試験

方法

シグマダイアグノスティックス(Sigma Diagnostics)から入手したシグマダイアグノスティックス(SIGMA DIAGNOSTICS登録商標)のコリンエステラーゼ(ＰＴＣ）キットをコリンエステラーゼ阻害剤の活性ならびに選択性を決定するために使用することができる。以下に，ニバリン(Nivalin：臭化水素酸ガランタミン)の活性および選択性を決定するためにこのキットをどのように使用するかが説明されている。

コリンエステラーゼ活性の検定に関連した反応は以下の通りである。





5-チオ-2-ニトロ安息香酸は４０５nmの吸収を測定することにより評価される。４０５nmの吸収における変化の率はコリンエステラーゼの活性に直接的に比例している。

赤血球中のコリンエステラーゼの活性は血清中ブチリルコリンエステラーゼ(擬コリンエステラーゼ）ならびに溶血した全血(溶血血液(homoly sate))中のコリンエステラーゼの測定結果に基づいて計算することができる。両者は上述の方法により同時に測定され，以下に式によりヘマトクリット値に基づき評価される。

$$HChE = (EChE \times Hct^{*}) + (PChE \times (1-Hct^{*}))$$

$$\text{したがって，} EChE = \frac{HChE - (PChE \times (1-Hct^{*}))}{Hct^{*}}$$

* ヘマトクリット値は%の単位で表示される（すなわち４４%＝０．４４）

上式において，EChEは赤血球のコリンエステラーゼ活性であり，PChEは血漿のコリンエステラーゼ活性であり，HChEは溶血血液のコリンエステラーゼ活性であり，またHctは試料のヘマトクリット値である。

コリンエステラーゼ活性を評価するための別の方法は血漿のコリンエステラーゼおよび精製された溶血した赤血球中のコリンエステラーゼを測定することである。この測定を行うことにより，値を直接的に得ることができる。

３名の患者からの血液試料に関してシグマテスト(Sigma test)を用いて試験を行った。この試験はニバリンが添加されていない試料，ビトロにおいて(in vitro)１．２５μｇ/ｍｌならびに２．５μg/ｍｌのニバリンが添加された試料を対象として行われた。結果は以下の表１．１に示されている。

表1．1

ニバリンの添加量 μg /mℓ	溶血血液の ChE 活性	血清の ChE 活性
0	1．00	1．00
1．25	0．96	0．98
2．50	0．86	0．97

この結果から臭化水素酸ガランタミンの濃度が増加するに連れ溶血血液のコリンエステラーゼ活性が明らかに低下していることが認められ，一方血清における活性に関するデータには臭化水素酸ガランタミンが添加されてことへの反応としての統計的に有意な変化は認められない。このことは臭化水素酸ガランタミンはブチリルコリンエステラーゼよりもアセチルコリンエステラーゼに対して高い選択性を有していることを意味している。

ブチリルコリンエステラーゼよりも赤血球中のアセチルコリンエステラーゼに対して選択性を有していることはムスカリン性受容体の活性部位におけるアセチルコリンエステラーゼよりもニコチン性受容体の活性部位におけるアセチルコリンエステラーゼに対して選択性を有していることを反映しているものであるものと考えられる。

この試験法は選択性という観点からコリンエステラーゼ阻害剤類として有望な薬物のスクリーニングに用いることができる。

例２

ガランタミンを含有している錠剤の製剤

ガランタミン１mgを含有している錠剤１錠における組成

臭化水素酸ガランタミン	０．００１ ｇ
リン酸カルシウム	０．０３２ ｇ
乳糖	０．００５ ｇ

小麦デンプン	０．００５６ｇ
微晶質セルロース	０．０１５　ｇ
タルク	０．０００７ｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．０００７ｇ

ガランタミン５mgを含有している錠剤１錠における組成

臭化水素酸ガランタミン	０．００５　ｇ
リン酸カルシウム	０．０２４　ｇ
乳糖	０．００４　ｇ
小麦デンプン	０．００４　ｇ
微晶質セルロース	０．０４　　ｇ
タルク	０．００２　ｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．００１　ｇ

ガランタミン１０mgを含有している錠剤１錠における組成

臭化水素酸ガランタミン	０．０１０　ｇ
乳糖	０．０４０　ｇ
小麦デンプン	０．０２３４ｇ
微晶質セルロース	０．０３７４ｇ
タルク	０．００３６ｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．００１２ｇ
ゼラチン	０．００４４ｇ

調製法

これらの錠剤はいずれも通常の錠剤製造の手順に従い調製される。

例３

ベンゾジアゼピン類による鎮静作用あるいは催眠作用を封じるガランタミンの作用に関する臨床試験

方法および材料

薬剤

バルドハイムLtd.(Waldheim Ltd.：オーストリア，ウィーン)製のガランタミン５mg含有のニバリン錠剤。

クロナゼパム０．５mg含有のリボトリール(Rivotril)錠剤。

以下に示された事例はベンゾジアゼピン類による鎮静作用あるいは催眠作用に対するニバリンの作用を証明するものである。

症例１：

歯科医である４０才の男性がパニック反応に急激に見舞われる状態を呈していたため入院するに至った。

この患者に対して１日に３回０．５mgのクロナゼパム錠剤が投与され，同時に１日に３回５mgの臭化水素酸ガランタミン錠剤が投与された。これらの薬剤が組み合わされた治療が行われたために，この患者は入院した日に帰宅することができ，そのうえ３ヵ月間の治療期間中に歯科医として自分の仕事を続けることができた。クロナゼパムのみによる治療であったならばこのような結果は生じなかったであろう。

症例２：

ある女性教師は広場恐怖症(広場に対する恐怖)ならびにパニック反応が激化しており，ベンゾジアゼピン類を濫用していた。

この患者に対して１日３回５mgのクロナゼパム錠剤が投与され，同時に１日に３回，０．５mg臭化水素酸ガランタミン錠剤が投与された。臭化水素酸ガランタミンが投与されたためにこの患者はクロナゼパムによる治療を受けているにもかかわらず依然として自分の職務を遂行することができた。

これらの事例はベンゾジアゼピン類と臭化水素酸ガランタミンを組み合わせることにより患者が１日あたり１５mgのクロナゼパムの投与を受けていても正常な日常正確を送ることができるようにすることが可能なことを意味している。臭化水素酸ガランタミンの投与が

行われていなかったならば，この１５mgのクロナゼパムという用量においてはこれらの患者を長期間入院させなければならなかったであろう。

例４

聴性脳幹反応

方法

耳においてクリック刺激に由来する電位を被験者の頭部の外側に取り付けた電極を用いて測定する。一連の電位の配列は脳幹および脳からの成分を意味している。

被験者

うつ状態にある双極性そううつ病を呈している患者，ならびに健康な人間。

薬剤

ガランタミンを１０mg含有している錠剤

結果

図１Ａ，１Ｂ，２Ａ，２Ｂは薬剤の投与を受けた，あるいは受けていない，うつ状態の患者ならびに健康な人間からの電位を示したものである。

図１Ａならびに図２Ａから，うつ状態の患者においては，投与を受けていない場合の聴性脳幹反応はより小さなものであり，その振幅は投与を受けていない健康な人間の振幅と比較した場合にほぼ半分であることが認められる。

そのうえ，図１Ａならびに図１Ｂから投与を受けていない患者と比較した場合にうつ状態にある投与を受けていた患者における振幅は劇的に増大することが認められる。

また，図２Ａならびに図２Ｂから，電位は投与を受けていない人間から投与を受けていた人間へとは変化していないことが認められる。

結論

うつ状態にある人間における結果から，上述のようなガランタミンの投与が行われた後に電位が変化することが認められる。この事実はガランタミンは血液脳関門を通過する能力を有しているに違いないことを意味するものである。というのは，血液脳関門の「脳側」に位置している脳幹においてシナプスを阻害することが可能であるからである。

図の説明

図１Ａはガランタミンの投与を受けていないうつ状態にある患者の聴覚性誘発反応を示したものである(うつ状態にあるそううつ病の患者)。

図１Ｂはガランタミン１０mgを投与してから２時間後のうつ状態にある患者の聴覚性誘発反応を示したものである(図１Ａと同じ患者)

図２Ａはガランタミンの投与を受けていない健康な人間の聴覚性誘発反応を示したものである

図２Ｂはガランタミン１０mgを投与してから２時間後の健康な人間の聴覚性誘発反応を示したものである。

【図１Ａ】

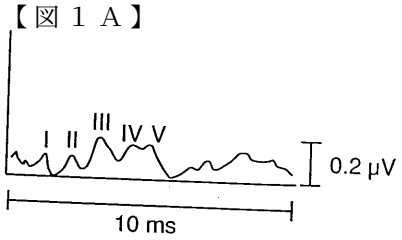


Fig. 1A

【図１Ｂ】

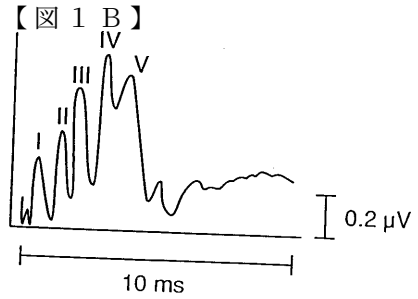


Fig. 1B

【図２Ａ】

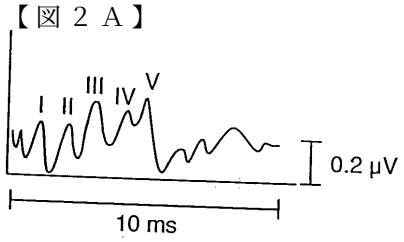


Fig. 2A

【図２Ｂ】

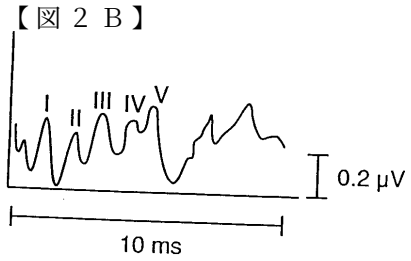


Fig. 2B

フロントページの続き

(56)参考文献 特開昭６１－２２５１５８（ＪＰ，Ａ）
Ａｎｅｓｔｈｅｓｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６４，Ｎｏ．２，（１９８６）ｐ．２４８－２５２
Ａｎｅｓｔｈｅｓｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６１，Ｎｏ．５，（１９８４）ｐ．５２３－５２８
Ａｎｅｓｔｈｅｓｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６１，Ｎｏ．５，（１９８４）ｐ．５５１－５５４
Ｓ．Ｔ．Ｐ．Ｐｈａｒｍａ，Ｖｏｌ．２０－２１，（１９８６）ｐ．９２３－９２６
Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎ．Ｔｈｅｒ．，Ｖｏｌ．２６９，Ｎｏ．１，（１９８４）ｐ．３４－４１

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K31/5513,A61K31/553
ＣＡ，ＲＥＧＩＳＴＲＹ，ＭＥＤＬＩＮＥ（ＳＴＮ）