

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
 【部門区分】第 3 部門第 2 区分
 【発行日】平成 19 年 3 月 22 日 (2007.3.22)

【公表番号】特表 2005-539068 (P2005-539068A)
 【公表日】平成 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)
 【年通号数】公開・登録公報 2005-050
 【出願番号】特願 2004-536572 (P2004-536572)
 【国際特許分類】

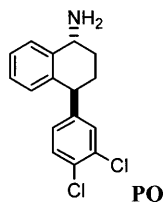
C 0 7 C 211/42 (2006.01)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)
A 6 1 K 31/135 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/20 (2006.01)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/30 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 211/42 C S P
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 K 9/48
 A 6 1 K 31/135
 A 6 1 P 25/00 1 0 1
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/30
 C 0 7 M 7:00

【手続補正書】
 【提出日】平成 19 年 1 月 12 日 (2007.1.12)
 【手続補正 1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【特許請求の範囲】
 【請求項 1】
 式 P Q：

【化 1】

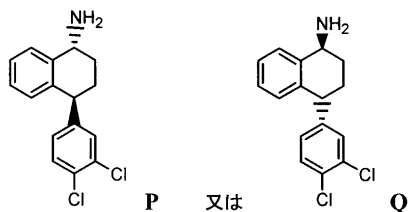


で表される化合物。

【請求項 2】

式 P 又は式 Q：

【化 2】



で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の、(1S, 4R) - トランス 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の、(1R, 4S) - トランス 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン。

【請求項 5】

薬剤学的に許容することのできる担体及び請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

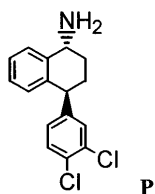
【請求項 6】

請求項 5 に記載の錠剤又はカプセル剤。

【請求項 7】

(a) 式 P：

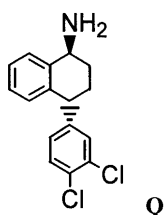
【化 3】



で表される (1R, 4S) - トランス 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン；

(b) 式 Q：

【化 4】



で表される (1S, 4R) - トランス 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン；

(c) 前記式 (P) で表される化合物と前記式 (Q) で表される化合物との混合物 ; 又は
(d) 薬剤学的に許容することのできるそれらの塩
の治療有効量を含む、ヒトの中枢神経系障害の治療用医薬組成物。

【請求項 8】

中枢神経系障害がムード障害である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ムード障害がうつ病である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

中枢神経系障害が不安関連障害である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

不安関連障害が強迫性人格障害である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

中枢神経系障害が破壊的行動障害である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

破壊的行動障害が、注意欠陥障害 (A D D) 又は注意欠陥 / 過活動性障害 (A D H D)
の一つである、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

中枢神経系障害が性的機能不全である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

中枢神経系障害が物質乱用障害である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

中枢神経系障害が摂食障害である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

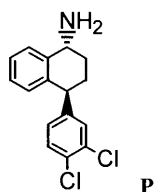
【請求項 17】

中枢神経系障害が月経前症候群障害である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

(a) 式 P :

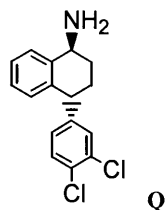
【化 5】



で表される (1 R , 4 S) - トランス 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 ,
4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン ;

(b) 式 Q :

【化 6】



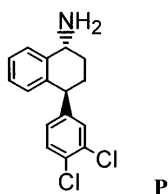
で表される (1 S , 4 R) - トランス 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 ,
4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン ;

(c) 前記式 (P) で表される化合物と前記式 (Q) で表される化合物との混合物 ; 及び
(d) 薬剂的に許容することのできるそれらの塩
から選んだ化合物の治療有効量を含む、ヒトの片頭痛の予防用医薬組成物。

【請求項 19】

(a) 式 P :

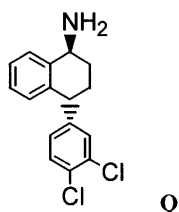
【化 7】



で表される (1R, 4S) - トランス 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン ;

(b) 式 Q :

【化 8】



で表される (1S, 4R) - トランス 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン ;

(c) 前記式 (P) で表される化合物と前記式 (Q) で表される化合物との混合物 ; 又は
(d) 薬剂的に許容することのできるそれらの塩
の治療有効量を

(e) D₂ アンタゴニスト、又は薬剂学的に許容することのできるその塩の治療有効量と共に含む、ヒトの精神病の治療用医薬組成物。

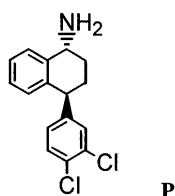
【請求項 20】

D₂ アンタゴニストがオランザピンである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

(a) 式 P :

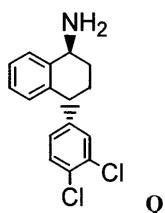
【化 9】



で表される (1R, 4S) - トランス 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン ;

(b) 式 Q :

【化 10】



で表される (1S, 4R) - トランス 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン ;

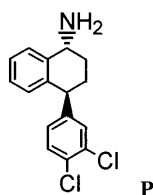
(c) 前記式 (P) で表される化合物と前記式 (Q) で表される化合物との混合物 ; 又は
(d) 薬剂学的に許容することのできるそれらの塩、
の治療有効量を、

(e) 典型的な抗精神薬又は薬剤学的に許容することのできるその塩の治療有効量と共に含む、ヒトの精神病の治療用医薬組成物。

【請求項 2 2】

(a) 式 P :

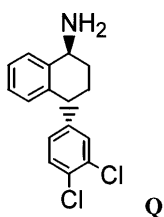
【化 1 1】



で表される (1 R , 4 S) - トランス 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン ;

(b) 式 Q :

【化 1 2】



で表される (1 S , 4 R) - トランス 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン ;

(c) 前記式 (P) で表される化合物と前記式 (Q) で表される化合物との混合物 ; 又は
(d) 薬剤学的に許容することのできるそれらの塩
の治療有効量を、

(e) 異型の抗精神病薬又は薬剤学的に許容することのできるその塩の治療有効量と共に含む、ヒトの精神病の治療用医薬組成物。

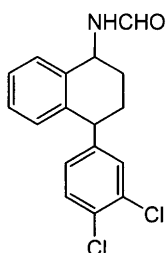
【請求項 2 3】

(a) 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレノンと過剰なギ酸及びホルムアミドとを反応させて、N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドを提供し、そして
(b) N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドを水性酸で加水分解し、4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミンを得る、
ことを含む、4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミンの製造方法。

【請求項 2 4】

式 :

【化 1 3】

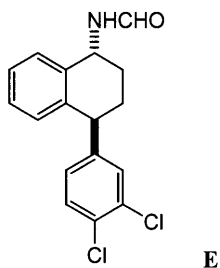


で表される化合物。

【請求項 2 5】

式 E :

【化 1 4】

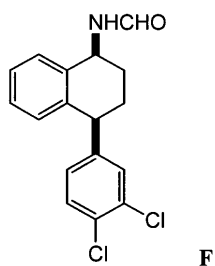


で表される請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

式 F :

【化 1 5】

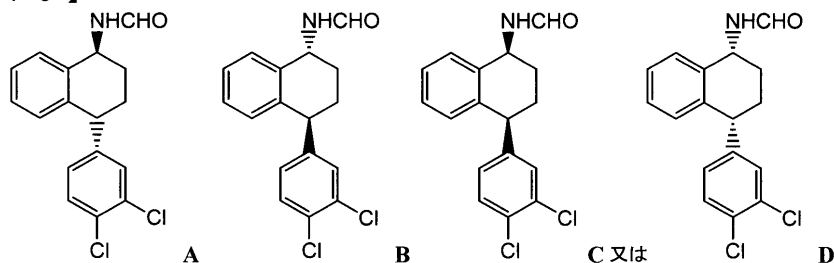


で表される請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

式 A、B、C、又は D :

【化 1 6】



で表される請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

請求項 2 4 に記載の、(1S, 4R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド。

【請求項 2 9】

請求項 2 4 に記載の、(1R, 4S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド。

【請求項 3 0】

請求項 2 4 に記載の、(1S, 4S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド。

【請求項 3 1】

請求項 2 4 に記載の、(1R, 4R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド。

【請求項 3 2】

薬剤学的に許容することのできる担体及び請求項 2 4 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 3 3】

請求項 3 2 に記載の錠剤又はカプセル剤。

【請求項 3 4】

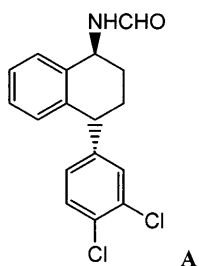
N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン

- 1 - イル]ホルムアミドの治療有効量を含む、ヒトの中枢神経系障害の治療用医薬組成物。

【請求項 35】

(a) 式 A :

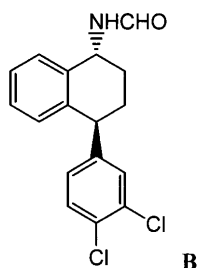
【化 17】



で表される (1S, 4R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(b) 式 B :

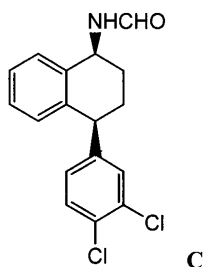
【化 18】



で表される (1R, 4S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(c) 式 C :

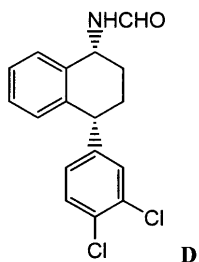
【化 19】



で表される (1S, 4S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(d) 式 D :

【化 20】



で表される (1R, 4R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(e) 前記式 (A) で表される化合物と前記式 (B) で表される化合物との混合物 ;

(f) 前記式 (C) で表される化合物と前記式 (D) で表される化合物との混合物 ; 又は

(g) 薬剤学的に許容することのできるそれらの塩

の治療有効量を含む、ヒトの中枢神経系障害の治療用医薬組成物。

【請求項 36】

中枢神経系障害がムード障害である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

ムード障害がうつ病である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

中枢神経系障害が不安関連障害である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

不安関連障害が強迫性人格障害である、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

中枢神経系障害が破壊的行動障害である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

破壊的行動障害が、注意欠陥障害 (ADD) 又は注意欠陥 / 過活動性障害 (ADHD) の一つである、請求項 40 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

中枢神経系障害が性的機能不全である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

中枢神経系障害が物質乱用障害である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

中枢神経系障害が摂食障害である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

中枢神経系障害が月経前症候群障害である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

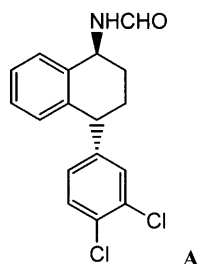
【請求項 46】

N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドの治療有効量を含む、ヒトの片頭痛の予防用医薬組成物。

【請求項 47】

(a) 式 A :

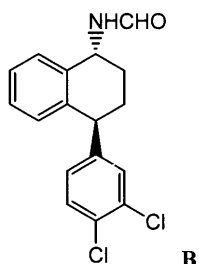
【化 2 1】



で表される (1 S , 4 R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(b) 式 B :

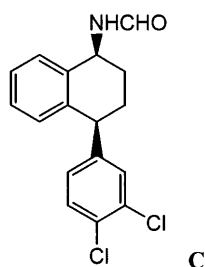
【化 2 2】



で表される (1 R , 4 S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(c) 式 C :

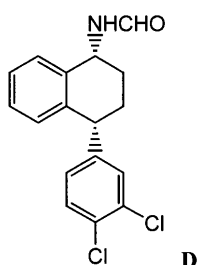
【化 2 3】



で表される (1S, 4S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(d) 式 D :

【化 2 4】



で表される (1R, 4R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(e) 前記式 (A) で表される化合物と前記式 (B) で表される化合物との混合物 ;

(f) 前記式 (C) で表される化合物と前記式 (D) で表される化合物との混合物 ; 又は

(g) 薬剤学的に許容することのできるそれらの塩
の治療有効量を含む、ヒトの片頭痛の予防用医薬組成物。

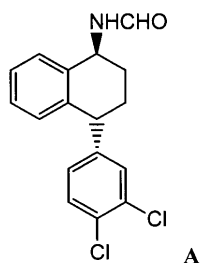
【請求項 4 8】

N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドの治療有効量を含む、ヒトの精神病の治療用医薬組成物。

【請求項 4 9】

(a) 式 A :

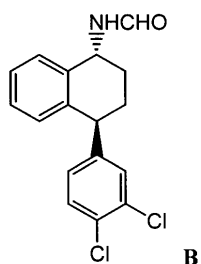
【化 2 5】



で表される (1S, 4R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(b) 式 B :

【化 2 6】

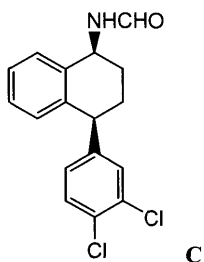


で表される (1R, 4S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4

- テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(c) 式 C :

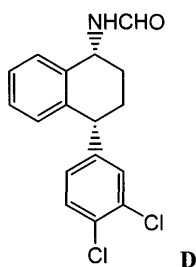
【化 2 7】



で表される (1 S , 4 S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(d) 式 D :

【化 2 8】



で表される (1 R , 4 R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(e) 前記式 (A) で表される化合物と前記式 (B) で表される化合物との混合物 ;

(f) 前記式 (C) で表される化合物と前記式 (D) で表される化合物との混合物 ; 又は

(g) 薬剤学的に許容することのできるそれらの塩、
の治療有効量を、

(h) D₂ アンタゴニスト、又は薬剤学的に許容することのできるその塩の治療有効量と共に含む、ヒトの精神病の治療用医薬組成物。

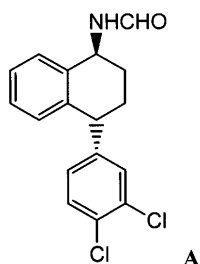
【請求項 5 0】

D₂ アンタゴニストがオランザピンである、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

(a) 式 A :

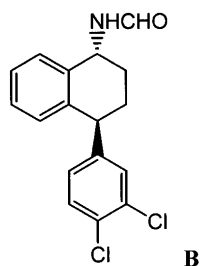
【化 2 9】



で表される (1 S , 4 R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(b) 式 B :

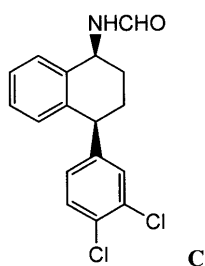
【化 3 0】



で表される (1 R , 4 S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(c) 式 C :

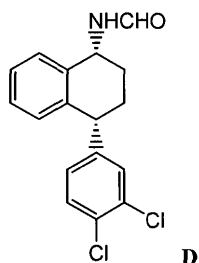
【化 3 1】



で表される (1 S , 4 S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(d) 式 D :

【化 3 2】



で表される (1 R , 4 R) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド ;

(e) 前記式 (A) で表される化合物と前記式 (B) で表される化合物との混合物 ;

(f) 前記式 (C) で表される化合物と前記式 (D) で表される化合物との混合物 ; 又は

(g) 薬剤学的に許容することのできるそれらの塩、

の治療有効量を、

(h) 抗精神薬又は薬剤学的に許容することのできるその塩の治療有効量と共に含む、ヒトの精神病の治療用医薬組成物。

【請求項 5 2】

4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレノンと過剰なギ酸及びホルムアミドとを反応させて、N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドを提供することを含む、N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドの製造方法。

【請求項 5 3】

前記 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレノンが、(S) 配置のものであり、前記 N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドが、(1 R , 4 S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミド及び (1 S , 4 S) - N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]

、4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドの1 : 1の混合物である、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

更に、(1R, 4S) - N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドと(1S, 4S) - N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドとを分離することを含む、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

前記4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレノンが、(R)配置のものであり、前記N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドが、(1R, 4R) - N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミド及び(1S, 4R) - N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドの1 : 1の混合物である、請求項52に記載の方法。

【請求項56】

更に、(1R, 4R) - N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドと(1S, 4R) - N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドとを分離することを含む、請求項55に記載の方法。

【請求項57】

前記4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレノンが、ラセミ化合物であり、前記方法が、更にN - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドを、シス - N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドと、トランス - N - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ホルムアミドとに分離することを含む、請求項52に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

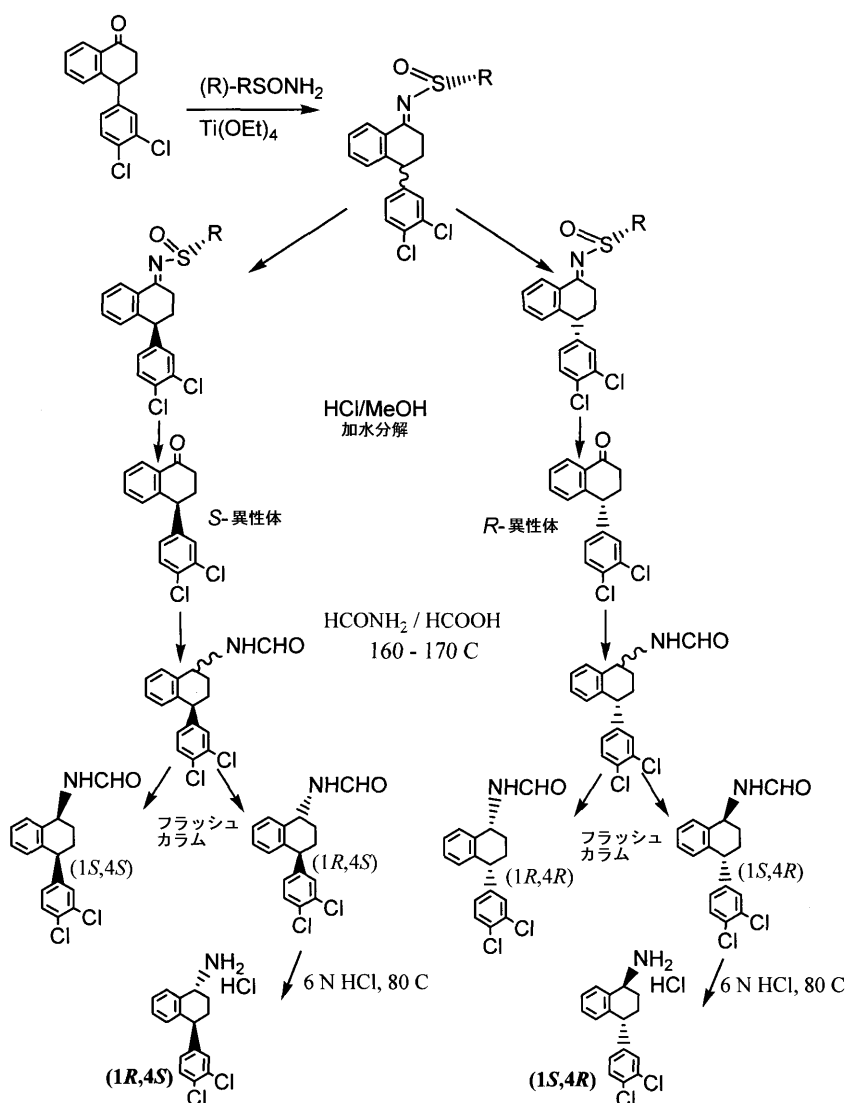
【補正の内容】

【0014】

本発明の化合物の調製を、反応工程式1及びその関連記載によって以下に説明する。

【化 4】

反応工程式 1



【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0059】

表 1 に示されているように、化合物 P 及び Q は、NE、DA 及び 5HT のニューロン摂取において類似の阻害ポテンシーを示す。現在では、ヒトの情動障害の治療アプローチは、これらの分子ターゲット 2 つのシングルモノアミン摂取メカニズムの選択的阻害又は二重阻害である。NE、DA 及び 5HT のニューロン摂取の同等の阻害は、脳において同様に、そして個々の医薬を漸増させる必要なしに同じ投与量範囲で、モノアミンレベルの全てを向上させることにより、情動障害及び摂食障害をより有効に治療する能力を臨床医に提供するものである。ドーパミン、ノルエピネフリン又は混合 DA - NE 摂取阻害薬で現在治療されているこれらの中枢神経系障害（例えば、OCD、ADD、ADHD、性的機能不全及び物質乱用）に対して、NE、DA 及び 5HT のニューロン摂取の同等の阻害は、セロトニン効果を付加することによってより有効な治療を提供する。

【表 2】

〔欠番〕

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

【表4】

マウス(N=10)の行動絶望試験における(R,S/S,R)N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ホルムアミド(E)の腹腔内投与の効果

化合物	媒体	イミプラミン10 mg/kg	E 10 mg/kg	E 50 mg/kg
不動期間 (秒)	188	64	50	0
	183	28	59	15
	167	156	162	0
	199	98	131	98
	174	0	22	34
	158	0	167	59
	124	63	58	25
	157	30	135	63
	179	56	122	0
	222	116	164	15
平均 ± sem	175 8	61 16	107	31 10
Dunnett	P<0.05	*	*	*

媒体 = 1% メチルセルローズ

* 媒体に対する有意な差異、すなわち、 $P < 0.05$ (Dunnett 検定) を示す