

(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2006-517944**(P2006-517944A)**

(43) 公表日 平成18年8月3日(2006.8.3)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/439 (2006.01)	A 61 K 31/439	4 C 0 6 4
C 07 D 453/02 (2006.01)	C 07 D 453/02	4 C 0 8 6
A 61 P 1/08 (2006.01)	A 61 P 1/08	
A 61 P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2006-501881 (P2006-501881)	(71) 出願人	505290597 ヘルシン ヘルスケア ソシエテ アノニム
(86) (22) 出願日	平成16年2月18日 (2004.2.18)		スイス国, チアッカ-6915, バムビオーノランコ, ピ.オ.ボックス 357
(85) 翻訳文提出日	平成17年10月18日 (2005.10.18)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(86) 國際出願番号	PCT/EP2004/001558	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(87) 國際公開番号	W02004/073714	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 國際公開日	平成16年9月2日 (2004.9.2)	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(31) 優先権主張番号	60/448,342	(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
(32) 優先日	平成15年2月18日 (2003.2.18)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】手術後の恶心嘔吐を治療するパロノセトロンの使用

(57) 【要約】

手術後嘔吐及び嘔吐を、並びに一般に5-HT₃受容体による嘔吐を治療するための方法が供されている。特に、本発明は、パロノセトロンにより、手術後嘔吐及び嘔吐並びに他の嘔吐事象を減らすための方法を開示する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヒトにおける手術後恶心及び嘔吐(PONV)を治療又は予防するための組成物であって、その投与は実質上手術の時に行われる組成物を調製するための、約0.025～約0.075mgの治療上有効な量のパロノセトロン又は医療上許容できるその塩の使用。

【請求項 2】

前記組成物が0.025～約0.075mgの治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩並びに医薬的に許容できる担体及び／もしくは希釈剤からなる請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

前記投与を、前記手術後の約7日以上に渡るパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩の第二投与の不在の下で行っている、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 4】

前記パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を含んで成る組成物を、体重が約50kg～約80kgの範囲に及ぶ複数の患者に対して同じ量において投与している請求項1～3のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 5】

前記投与を前記手術の約10時間前～約2時間後に行う、請求項1～4のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 6】

前記組成物が静脈内に投与される形態であり且つ約0.025、0.05又は0.075mgのパロノセトロンを含んで成る、請求項1～5のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 7】

前記組成物がパロノセトロンを含んで成り且つ約5のpHを有す静脈内製剤である、請求項1～6のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 8】

前記投与量を、約0.05mg/mlのパロノセトロンを含んで成る静脈内製剤において投与している、請求項1～7のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 9】

前記組成物が、約0.025、0.05又は0.075mgのパロノセトロンを含んで成る単回単位投与バイアルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 10】

前記組成物が経口的に投与される形態であり且つ約0.025、0.05、0.075、0.1、0.2、又は0.25mgのパロノセトロンを含んで成る、請求項1～9のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 11】

前記組成物がパロノセトロンを、約0.05mg/mlのパロノセトロンで含んで成る経口液体にある、請求項1～10のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 12】

前記投与を、婦人科的処置、腹部又は胃腸処置、腸操作、耳、鼻及び喉又は眼科処置、子宮摘出、又は腹腔鏡手順から選択された手術の前、間又は後に行っている、請求項1～11のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 13】

前記麻酔化合物を手術の間に投与している、請求項1～12のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 14】

パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を含んで成り、約10～30秒の時間に渡り投与される静脈内ボーラス注射を調製する、請求項1～13のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 15】

前記組成物が、ある投与量のパロノセトロンもしくはその医薬的に許容できるその塩も

10

20

30

40

50

しくはそのプロドラッグを約0.3~約1μg/kg治療が必要なヒトの体重の範囲で含んで成る、請求項1~14のいずれか1項に記載の使用。

【請求項16】

遅れて始まる手術後悪心及び嘔吐(PONV)を治療もしくは予防をするための組成物を調製するためのパロノセトロンもしくは医薬的に許容できる塩もしくはそのプロドラッグの使用であって、治療上有効な量のパロノセトロンもしくは医薬的に許容できるその塩の投与を手術のときに行うことを含んで成る使用。

【請求項17】

前記投与を、前記手術の後約7日以上に渡るパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩の第二の投与の不在の下で行う、請求項16に記載の使用。

10

【請求項18】

前記パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、体重が約50kg~約80kgの範囲に及ぶ複数の患者に対して投与することを更に含んで成り、ここで当該パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、前記複数の患者の間で同じ量において投与している請求項17に記載の使用。

【請求項19】

手術後悪心及び嘔吐(PONV)の開始から患者を救援するための組成物を調製するための治療上有効な量のパラノセトロン又はその医薬的に許容できる塩の使用であって、治療上有効な量のパロノステロン又は医薬的に許容できるその塩をPONVの開始直後に投与する使用。

20

【請求項20】

前記PONVが遅れて始まるPONVである、請求項1~19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

前記組成物が、規定投与量のパロノセトロン又はその医薬的に許容できる塩を、体重約50~約80kgの範囲に及ぶ複数の患者のために有用な量で並びに医薬的に許容できる担体及び/又は希釈剤を含んで成る、請求項1~20のいずれか1項に記載の使用。

【請求項22】

前記単一の治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩の、吐気誘導事象から実質上7日の間に、吐気を治療もしくは予防するための医薬を調製するための使用。

30

【請求項23】

前記吐気誘導事象が化学療法又は放射線療法である、請求項22に記載の使用。

【請求項24】

前記嘔吐誘導事象が手術である、請求項22に記載の使用。

【請求項25】

前記嘔吐誘導事象が手術であり、そして投与量が0.025、0.05又は0.075mgである請求項22に記載の使用。

【請求項26】

パロノセトロンのプロドラッグを使用している、請求項1~25のいずれか1項に記載の使用。

40

【請求項27】

ヒトにおける手術後悪心及び嘔吐(PONV)を治療又は予防するための組成物であって、その投与は実質上手術の時に行われ、0.025~約0.075mgの治療上有効な量のパロノセトロンもしくは医薬的に許容できる塩もしくはそのプロドラッグ並びに医薬的に許容できる担体及び/又は希釈剤からなる組成物。

【請求項28】

ヒトにおける手術後悪心及び嘔吐(PONV)を治療又は予防するための静脈内製剤であって、0.025~0.075mgのパロノセトロンもしくは医薬的に許容できるそのプロドラッグ並びに医薬的に許容できる担体及び/又は希釈剤を含んで成り且つ約5のpHを有する静脈内製剤。

50

【請求項 2 9】

ヒトにおける手術後恶心及び嘔吐(PONV)を治療又は予防するための静脈内ボーラスであって、ある投与量のパロノセトロンもしくは医薬的に許容できるその塩もしくはそのプロドラッグを約0.3～約1μg/kg治療が必要なヒトの体重の範囲で含んで成る静脈内ボーラス。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****発明の分野**

本発明は、手術後の恶心及び嘔吐、並びに吐気を、5-HT₃レセプターアゴニストにより治療するための方法に関連する。詳細には、本発明は、パロノセトロンにより、手術後の恶心及び嘔吐及び他の吐気事象を治療するための方法を開示する。10

【背景技術】**【0 0 0 2】****発明の背景**

手術後恶心及び嘔吐(PONV)は、多くの麻酔及び手術処置に共通する結果である。PONVは、様々な副作用の例えは、脱水症、電解質不均衡、胃腸ヘルニア形成(gastric herniation)、創解離、食道破裂、及び他の筋疲労を生じうる。内科的合併症とは別に、PONVは、患者に対して、更なる手術を受けることについて心配を生じさせうる。回復及び退院の遅れ、並びに医療介護が高まることで、PONVは、既に問題となっているヘルスケアシステムに対して有意にコストを加えることとなる。20

【0 0 0 3】

典型的に、PONVは、手術後24時間以内に生じる。手術患者の25～40%以上がPONVを有する。PONVは、年齢、肥満、並びに手術の種類と継続時間、全身麻酔の継続時間、内臓操作の量、早期歩行、手術後のオピエート鎮痛剤の使用、及び疼痛の量に相関がある。PONVの発生率は、手術の種類全体で20～30%である(Watcha, M.F. and White, P.F. (1992) "Post-Operative nausea nad vomiting: its etiology, treatment and prevention." Anesthesiology, vol. 77: pp. 162～184)が、5つの一般的な手術処置(耳、鼻、喉；目；婦人科医学；胃腸；及び心臓血管)に関してが、全PONVケース全体の69%を占める。

【0 0 0 4】

PONVを完全に制御することにおいて有効である単一の薬物又は薬物の種類は無い。予防的制吐療法が、従来の症状の治療(この場合、手術は吐気を引き起こす危険性が高い)と比較して一層コスト上有効でありうることが示唆されている(Watcha MF及びSmith I. (1994) "Cost-effectiveness analysis of anti-emetic therapy for ambulatory surgery." J Clin Anesth, vol. 6:pp. 370～7)。30

【0 0 0 5】

西側諸国及び日本で行われる手術の件数は毎年6500万のオーダーである。多くの麻酔師及び麻酔科医は、現在、予防的制吐剤の例えは低用量メトクロラミド(10mg)を手術の前又は後に使用しており、そして多くは、予防的制吐剤を、現在ある製剤は、ジストニー反応及び眠気などの面倒な副作用を伴うが効果に乏しいことを理由に全く使用しない。従って、PONVが存在する場合、より安全且つ効果的な制吐剤に対する要請がある。40

【0 0 0 6】

PONVは、胃腸管におけるセロトニン(5ヒドロキシトリプトアミン, 5HT)レセプター、孤束核、及び最後野の化学受容体誘発帯が介在すると考えられている。誘因としては、小腸におけるクローム親和性細胞からの5HTの放出が挙げられ、その放出は、最後野において順番に5HT放出を生じる迷走神経求心性纖維の刺激並びにオピエート及び麻酔薬による化学受容体誘引帶直接刺激につながる。前庭刺激には5HT3レセプターが介在しないが、それが残留麻酔薬の効果により高められた場合、PONVに寄与する。

【0 0 0 7】

吐気を治療するために臨床上使用されている薬剤には9つの群：抗コリン作用薬(例え50

ば、スコポラミン)、抗ヒスタミン薬(例えば、ヒドロキシジン、プロメタジン)、フェノチアジン、ブチルフェノン(例えば、ドロペリドール)、カンナビノイド、ベンズアミド、グルココルチコイド、及びベンゾジアゼピン(Merck Manual (1992) Merck Research Laboratories)などがある。

【0008】

近年、5-HT₃(5-ヒドロキシトリプトアミン)受容体アンタゴニストとよばれる、5-HT₃受容体に関連する中枢機能を拮抗することによって吐気を治療する更なる種類の薬物が開発されている。 "Drugs Acting on 5-Hydroxytryptamine Receptors" (Sep. 23, 1989) The Lancet and refs.を参照のこと。5-HT₃受容体の競合的アンタゴニストは臨床的に制吐剤として使用されている。これらの剤としては: オンダンセトロン(Zofran, Glaxo Welcome 10)、グラニセトロン(Kytril, SmithKline Beecham)及びトロピセトロン(Navoban, Sandoz)、及びドラセトロン(Anzemet, Avents)が挙げられる。現在、5-HT₃競合的アンタゴニストは、急性の恶心及び/又は嘔吐の最も良い予防及び治療を示すコルチコステロイドデキサメタゾンとの組み合わせにある。

【0009】

Glaxoの米国特許第4,695,578号は、5HT受容体の有力な選択的アンタゴニストである1,2,3,9-テトラヒドロ-3-イミダゾール-1-イルメチル-4H-カルバゾール-4-オン組成物(オンダンセトロン、ゾフラン(Zofran)が、偏頭痛及び精神異常疾患の例えば、統合性失調症の治療において有用であることを示し、他方、Glaxoの米国特許第4,753,789、4,929,632、5,240,954、5,578,628、5,578,632、5,922,749、5,955,488及び6,063,802号は、恶心及び嘔吐の軽減のためにこれらの化合物を主張する。ゾフランは、PONVのためにFDAによって承認されており、しかし負の副作用が手術後の臨床試験において知られている。最も共通するのは、めまい、頭痛、眠気、沈静作用、及び便秘である。他の有害な効果は、下痢、口渴及び皮膚発疹である。更に、オンダンセトロンの血清半減期は、5.5時間のオーダー(Physicians desk reference (2002))であり、従って、PONVの治療には往々にして多回投与が必要となる。加えて、投与量は、関与する医者に依存して広く変わりうる。更に、ゾフランは、3回、投与量8mgで又は遅延静脈注射において投与されるべきである(Dupeyronら、(1993)"The effect of oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery performed under general anaesthesia"Anaesthesia vol.48,pp.214~18 (1993); Sungら、"A double blind, placebo controlled pilot study examining the effectiveness of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis"J. Clin Anesth vol.5,pp.22~29(1993))。McKenzieら "A randomized, double blind pilot study examining the use of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in female inpatients" J. Clin. Anesth. Vol.5, pp.30~36 (1993))。

【0010】

5-HT₃受容体の選択的遮断薬であるキトリル(Kytril)(グラニセトロンヒドロクロリド)は、現在米国においてPONVの予防と治療の両方のために使用されている。1996年5月23日に提出されたSmith Kline Beechamの米国特許第5,952,340、4,886,808、4,932,247、5,034,398、及び6,294,548は、グラニセトロンを手術患者に対して投与することによってPONVを治療する方法を開示している。この特許は、グラニセトロンを静脈内に、手術前、手術近く; 又は手術後のいずれかに投与されて良いことを述べている。キトリルは、PONVの発生を予防するために使用される場合、手術の直前又は手術中に与えられる。治療の場合、キトリルは、手術が完了した後にPONVに陥った患者に対して与えられている。しかし、キトリルは、頭痛、便秘、衰弱、眠気又は下痢を生じうる。キトリルの血しょう半減期も一日に満たない、1.77~17.73時間であることが発見されている。

【0011】

ドラセトロン(Dolasetron)は、ガン化学療法、麻酔、又は手術によって生じる恶心及び嘔吐を予防するために使用されている。この化合物の使用は、米国特許第4,906,755号及び第5,011,846号に詳説されており、これらは、薬物誘導嘔吐、胃運動性の刺激などの

10

20

30

40

50

疾患を治療することにおいて有用であるヘキサヒドロ-8-ヒドロキシ-2,6-メタノ-2H-キノリジン-3(3H)-オンのエステルの集団に向けられている。更に、ドラセトロンの血清半減期は、たったの約7.5時間(Physicians Desk Reference(2002))であり、従って、PONVの治療には、多回投与量の投与が必要となる。これは、患者による排泄を遅延させることができ、それによって患者のコスト及び保険料を高めうるので特に不利である。

【0012】

G. D. Searle & Co.らの米国特許第5,627,190、5,430,040、5,280,029、5,137,893には、セロトニン5-HT₃受容体のアンタゴニストとして働き且つ嘔吐の治療のために有用でありうる、メソアザサイクル側鎖を含むイミダゾピリジンが記載されている。

【0013】

更なる5HT受容体アンタゴニストが発見されている。例えば、Ponchandら(1991) "Synthesis of 5-¹²⁵I-Iodo-Zacopride, A New Probe for 5-HT₃ Receptor Sites," J. Lab. Cpd s. and Radiopharm., Vol. XXIX, No. 10, pp. 1147~1155には5-HT₃セロトニン受容体結合のために有用な置換された3-キヌシリジニルベンズアミドが開示されている。Syntaxの米国特許第4,707,484号、第5,189,041号、5,202,333号、第5,491,148号及び第5,492,914号では、5-HT受容体アンタゴニストとして作用するベンゾ[de]イソキノリン-1-オンの種類が開示されている。333号特許において開示されている物質は、パロノセトロンを含む。この特許によれば、この化合物の種類は、外科麻酔、胃腸障害、不安、うつ状態、及び疼痛に由来する吐気などの吐気を治療するために有用である。加えて、333号特許は、投与のための一般的な投与量、1ng/kg~1mg/kg体重/日、好適には10~100,000ng/kg/日を開示する。しかしながら、PONVのためにこれらの物質を投与可能にする有効な例は供されていない。Syntax特許は、化合物の有効性、化合物の血清半減期、投与量依存性データ、又は効果の継続時間などの適切な治療計画を決定するための特異的なデータを何ら示していない。

【0014】

5-HT₃受容体競合アンタゴニストの実際の臨床への導入は、吐気の治療に革命を起こした。その理由は、これらの剤は、他の集団(Markham, A. & Sorkin, E. M. (1993) Drugs, vol. 45:pp. 931~952)に由来する制吐剤よりも一層効果的であり且つ副作用がより少ないからだ。The American Society of Anesthesiologistsは、5HT₃アンタゴニストが74~84%の患者において使用されており、PONVのために標準的な治療及び予防的治療法であると示唆している。現在入手可能な5HT₃アンタゴニストは、治療上の有用性；潜在性、効果の持続性、治療効果の窓、投与の容易性、副作用、及び所定の投与計画に制限を与える以下の1又は複数の欠点を伴う。Sabra, K (1996) id. これらの副作用は、典型的に穏和~適度及び一過性であるが、それらには、頭痛、浮遊感又はめまい、腹痛又は筋痙攣、便秘、沈静作用及び疲労、肝臓トランスアミナーゼ及び/又はビリルビンにおける上昇、並びに心電図の変化(Gregory, RE and Ettinger, DS (1998) "5HT3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy" Drugs, No. 55 (vol. 2):pp173~189.)が挙げられる。加えて、これらの薬物は、それらの効果が制限されている。詳細には、38~50%の患者が、最もよく出回っている5-HT₃アンタゴニストであるゾフラン(Phillip Scuderiら、(2002)"Single-Dose Oral Ondansetron Prevents Nausea and Vomiting After Inpatient Surgery" Applied Research, 1 (1))による治療のあとに、更なる治療を必要としている。これは、ある部分において、この薬物の短い半減期及び比較的低い効果が理由である。ゾフランの血清半減期は、およそ5~6時間であり、そしてPONVを効果的に解消するために典型的に3~4投与量が与えられなければならない。

【0015】

5-HT₃受容体競合性アンタゴニストは現在非常に高価である。従って、それらは必要である程度に処方されておらず、そしてこれらの剤のコストは、ヘルスケアシステムに対する限界である。

【0016】

10

20

30

40

50

薬物投与における最も大きな挑戦の1つは、十分に許容され且つ一貫して有効である投与量を発見することである。至適投与量を発見することは、血清半減期、投与量/効果の関係などの因子によって複雑化しており、そしてPONVの場合は、様々な操作処置、使用される様々な麻酔、及び必要とされる治療後処理に固有に存在する変量によって複雑化している。これらの挑戦は、特に、ある範囲の体重に渡り有効である制吐剤の単位投与量を投与する場合、特に深刻である。その理由は、单一投与形態は典型的に、病院において看護婦及び医者に增量(titrating)をさせないように設計されているからだ。

【発明の開示】

【0017】

発明の目的

本発明の目的は、向上した効能を有する5-HT₃受容体アンタゴニストを使用することでPONVを阻害する方法を供することである。

【0018】

本発明の目的は、不都合な副作用の発生がより少ない投与量で投与されて良い5-HT₃受容体アンタゴニストを使用することでPONVを阻害することができうる方法を供することである。

【0019】

本発明の更なる目的は、不都合な副作用を減らすためにより少ない回数で投与されて良い5HT₃受容体アンタゴニストを使用することでPONVを阻害する方法を供することである。

【0020】

本発明の更なる目的は、救援治療の必要が少なく、副作用の発生率を有効に減らす、5-HT₃受容体アンタゴニストを使用することでPONVを阻害する方法を供することである。

【0021】

本発明の他の目的は、PONVを制御するために、ほぼ全ての体重の患者に対して投与できうる、規定投与量のパロノセトロンを提供することである。

【0022】

本発明の更なる他の目的は、血清半減期が延び且つ長期in vivo活性を有する5-HT₃アンタゴニストを提供することである。

【0023】

本発明の他の目的は、治療のための窓のサイズを高めることによって手術する前に吐気を阻害する剤を投与する場合により高い柔軟性を提供することである。

【0024】

本発明の更なる他の目的は、経口的に投与できうるPONVを減らす剤を提供することである。

【0025】

本発明の更なる目的は、静脈内に投与されて良いPONV低減剤を提供することである。

【0026】

本発明の更なる目的は、手術の前又は後に投与されて良いPONV低減剤を提供することである。

【0027】

本発明の更なる目的は、PONV治療のコストを下げるのことである。

【0028】

本発明の更なる目的は、原因に関わらず、吐気の一般的な予防又は治療におけるパロノセトロンの使用に関係する。

【0029】

発明の概要

非常に少ない投与量のパロノセトロンがPONVに対して有効であり、そしてかかる少ない投与量が実際に、外科的手段を受ける患者が通常PONVを発症する危険がある時間全体(典型的に、手術の0~36時間後)で有効であるという意外なことが発見された。従って、一つの実施態様において、本発明は、ヒトにおいてPONVを治療又は予防するための方法であつ

10

20

30

40

50

て、約0.025～0.25mgのパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を手術のときに投与することを含んで成る方法を提供する。当該方法は、以下において更に詳細に論じた様々な外科処置及び麻酔化合物によって生じるPONVに対して有効である。

【0030】

他の実施態様は、パロノセトロンの意外な長期持続作用に由来し、そして「遅れて始まる」PONV(即ち、手術の約、4、6、8、12又は18時間より後に生じるPONV)を予防する当該化合物の能力に由来する。従って、他の実施態様において、本発明は、遅れて始まるPONVを治療又は予防する方法であって、治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、実質上手術のときに投与することを含んで成る。

【0031】

他の実施態様は、パロノセトロンの投与後の予想外の迅速な開始、及び予想外にPONVを経験した場合に救援療法としてそれを使用することに由来する。従って、更に他の実施態様において、本発明は、PONVから患者を救出する方法を供し、当該方法は、治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩をPONVの開始の直後に投与することを含んで成る。この方法は、典型的に手術の約1、2、3、4、5、又は6時間より後に、しかし、手術の約36時間以内に行われるだろう。

【0032】

パロノセトロンの意外な効能及び長期血しょう半減期は、いまだ満たされていない多くの臨床的要請の例えは、効率の増加、コスト削減、副作用の減少及び作用時間の増加に見合う。従って、本発明は、他の実施態様において、吐気(原因に関わらず)を治療又は予防するための方法であって、単回で治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、吐気を誘導する事象が実質上始まる7日の間に投与することを含んで成る。吐気は多くの臨床処置、例えは、化学療法、放射線療法、及び外科手術によって誘導されて良い。

【0033】

パロノセトロンはまた、意外にも、有効なプラトーを示すことが発見されており、それは、その安定性プロファイルと組み合わされた場合、ある体重の範囲に渡り、単回投与量が有效地に投与されることを可能にする。従って、他の実施態様において、本発明は、吐気(原因に関わらず)を予防又は治療する方法であって、規定投与量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、体重が約50kg～80kgに渡る複数の患者に対して投与することを含んで成り、ここで当該規定の投与量は、複数の患者の中で同じであること、を含んで成る方法を供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0034】

詳細な説明

定義

「バイアル」とは、最も適切なストッパー及びシールによりシーリングされているガラス容器を意味するが、他の適切な容器、例えは、限定されないが、プレ充填シリンジも使用されて良い。バイアルは、一回のみ使用される医薬のシーリングされた容器をも意味し、そして破壊可能及び破壊不可能ガラスバイアル、破壊可能プラスチックバイアル、小型スクリュートップジャー、並びに一投与量単位のパロノセトロン(典型的に約5ml)のみを維持することができる任意の他の種類の容器をも意味する。

【0035】

本明細書中、用語「含んで成る(comprise)」、又はその変形の例えは、「含んで成る(comprises)」もしくは「含んで成る(comprising)」は、述べられた要素、整数もしくは段階、又は要素、整数もしくは段階の集団を含むことを意味するが、任意の他の要素、整数もしくは段階、又は要素、整数もしくは段階の集団を除外はしない。

【0036】

「PONV」には、手術の後4日の期間における全ての吐気が含まれる。

【0037】

10

20

30

40

50

「手術」とは、その間に手術が行われるかあるいは一般的な麻酔が患者に対して投与される全ての医療手段を意味する。

【0038】

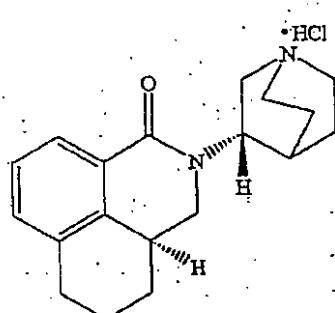
本願の目的のために「吐気」とは、通常の、辞書的な定義より広い意味を有し、そして嘔吐のみならず恶心及び吐気(retching)をも意味を有するだろう。

【0039】

「パロノセトロン」とは(3aS)-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-2-[(S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-オキソ-1Hベンゾ[de]イソキノリンであり、そしてそれは、一つの実施態様において、一塩化水素として存在する。パロノセトロン-塩化水素は以下の化学構造によって示されうる。

【0040】

【化1】



10

20

【0041】

「医薬的に許容できる」とは、医薬組成物を調製することにおいて有用であることを意味し、即ち、一般的に安全、無毒性であり且つ生物学的にも他の用途においても不都合ではなく、そして獣医学的使用並びにヒトの医薬使用のために許容できることを含む。

【0042】

「医薬的に許容できる塩」とは、上に定義したように、医薬的に許容でき、そして所望の薬理活性を有する塩を意味する。かかる塩としては、無機酸の例えは、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などにより形成された；又は有機酸の例えは、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロヘキサンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、マレイイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2,-エタンスルホン、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン、グルコヘプタン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸により形成された、酸付加塩を意味する。

30

40

【0043】

加えて、医薬的に許容できる塩は、存在する酸性プロトンが無機又は有機塩基と反応することができる場に形成されて良い。許容できる無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム及び水酸化カルシウムが挙げられる。許容できる有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが挙げられる。

【0044】

投与の方法

50

本発明の1つの実施態様は、パロノセトロンが、他の5-HT₃アンタゴニストよりも、手術による吐気を治療するその能力において意外にも有力である発見に基づいている。この吐気は、外科的処置又はかかる外科的処置の間の麻酔化合物の投与のいずれかによって生じうる。従って、1つの実施態様において、本発明は、ヒトにおけるPONVを治療又は予防する方法であって、約0.025～約0.25 mgの治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、実質上、手術のときに投与することを含んで成る方法を提供する。一つの実施態様において、薬物は、実質上手術のとき(即ち、手術前の約1、1.5、2もしくは4時間又は手術後の約1、1.5、2もしくは4時間以内の窓、又は手術中)に投与されている。手術中の投与は、例えば、皮膚を閉じた後であるが手術室から離れる前に静脈内に行われる。他の実施態様において、この投与量は、手術後、回復する間、例えば、手術の約48、24、12、8又は6時間以内に投与されている。この方法は、薬物の単一投与により行われて良く、そしてパロノセトロン、パロノセトロン誘導体の投与、又は手術によるPONVが生じる危険性がある期間の他の救援治療を伴うことがない。

10

20

30

40

50

【0045】

他の実施態様は、パロノセトロンの意外な長期持続作用、及び当該化合物が遅れて始まる(即ち、手術後約4、6、8、12又は18時間より後だが、典型的に約36時間以内に生じるPONV)を予防する能力に由来する。従って、本発明の他の実施態様は、手術後の遅れて始まる恶心及び嘔吐(PONV)を治療又は予防する方法であって、治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を実質上手術のときに投与することを含んで成る方法を供する。

【0046】

他の実施態様は、パロノセトロンの意外に迅速な効果、及び予想外にPONVを経験し場合に救援治療としてそれを使用することに由来する。従って、本発明は、他の実施態様において、PONVの開始から患者を救援する方法であって、治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、手術後に前記PONV(即ち、PONVの開始から約1時間、30分、又は15分後以内に)が生じた直後に投与することを含んで成る方法を供する。

【0047】

本発明は、パロノセトロンの意外な効能及び延長された血しょう半減期に基づいて、全ての嘔吐誘導事象、例えば、手術、化学療法、及び放射線療法に対して適用可能である方法を提供する。従って、本発明の他の実施態様において、本発明は、吐気を治療又は予防する方法であって、単一の治療上有効な投与量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、嘔吐誘導事象から数えて実質上7日の間に投与することを含んで成る方法を供する。

【0048】

パロノセトロンの意外な、有効なプラトー及び安全プロファイルに基づいて、単一投与量がある範囲の体重に渡り投与される方法が開発されている。従って、他の実施態様において、本発明は、吐気(その原因に関わらず)を治療又は予防する方法であって、規定投与量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、体重が約50kg～80kgの複数の患者に対して投与することを含んで成り、ここで当該規定の投与量が当該複数の患者の間で同じである方法を供する。複数とは、一を超えることを意味する。しかしながら、医者は5人超又は10人の患者さえも忙しい期間には治療し、そして多くの患者(及び投与されるパロノセトロンの量)は医者ごとに変わることを理解されたい。前記期間は、本発明において重要ではなく、しかし1日に、7日に、ましては30日に医者は、5、10又は20人の患者をパロノセトロンの単一投与で治療しうる。

【0049】

投与量

本発明は、パロノセトロンの単回投与量は、一般に約0.1～約100 μg/kg体重の範囲であることが前記方法中で有効であること、及び特定の投与量は吐気の原因に依存して変化するだろうことを特定した。PONVに関して、約0.2～約30 μg/kg、約0.3～約10 μg/kg、又は約0.3～約1.0 μg/kgが一般に適切であり、何故ならそれらは、約0.3、0.65及び1.0 μg/kg

が特異的な投与量であるからだ。患者の体重に関わらず、PONVに対する特に有効な投与量は、約0.001～約1.0mg、約0.01～約0.1mg、又は約0.025～約0.075mgのパロノセトロンである。本発明がPONVに対して行われて良い特異的な投与量としては、約0.025、0.050、0.075、0.1、0.2、及び0.25mgのパロノセトロンである。

【0050】

化学療法又は放射線療法により誘導された吐気に対して、適切な投与量は、受容者の体重に基づいて、約1～約1000μg/kg、約1～100μg/kg、そして約3～約10μg/kgの範囲であることが発見された。特に有効な投与量は、患者の体重にかかわらず、約0.1mg～約1.0mgのパロノセトロンである。本発明が、化学療法又は放射線療法によって誘導された吐気に対して行われて良い特異的な投与量は、パロノセトロン約0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg及び1.0mgである。10

【0051】

意外にも、約1μg/kgの体重において実質的な嘔吐応答プラトーが発見された。従って、効能は、およそこの量を投与することに使用した場合に幅広い患者の体重において期待されうる。これらの投与量は、静脈内又は経口的に投与されて良く、そして経口的に投与される場合は、液体、固体又は軟性ゲルカプセルとして投与されて良い。

【0052】

パロノセトロンの低投与量に伴う他の特定の利点とは、薬物が単一静脈内ボーラス形態において短い、個々の時間において投与されることである。この時間は、一般に約10～約60秒、又は約10秒～40秒、又は約10～30秒である。20

【0053】

本発明の方法は、ヒト以外の哺乳動物において実施されて良く、当該動物の体重に基づいた場合に、実質上同じ投与量が使用される。

【0054】

関連治療及び処置

本発明は、パロノセトロンが、様々な手術処置によって始まったPONVに対して有効であることを示している。加えて、それらは、パロノセトロンが多くの麻酔化合物によって誘導されるPONVに対して有効であることを示している。

【0055】

PONVを誘導するために行われて良い手術としては任意の手術が挙げられ、例えば、PONVを誘導する可能性の高いものが挙げられる。これらには、限定ではないが、手術処置の例えば、婦人科学的処置の例えば、腹式子宮摘出術又は腔式子宮摘出術；腹式及び胃腸管処置並びに腸の操作が挙げられる。処置は、腹腔鏡手術処置、耳、鼻及び喉の処置、並びに眼科的処置が挙げられる。30

【0056】

手術の継続時間は、PONVを発症する主要な因子である。外科的処置の延長は、処置時間が短い場合よりもPONVにつながりやすい。効果発現が遅い(slow onset)化合物は、それらが手術後の適当な時間内に確実に効果を示すようにするために手術の前に投与されなければならない。他方、迅速に効果を発現する化合物は、作用の継続時間が短く、従って、患者に対して長い処置の前には与えることができない。パロノセトロンは迅速な作用発現を示すので、任意の長さの手術処置の後に投与されて良い。同時に、体内におけるパロノセトロンの半減期の延長及びその副作用の限定により、パロノセトロンは、時間がかかる手術等、手術前に投与されて良い。特に、パロノセトロンの利点の一つは、正確な予測をできない長時間の処置につながりうる予備的な処置の前にそれが投与されて良いことである。一つの実施態様において、パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩は予備的な手術の前に投与されている。ある実施態様において、薬物は手術の約1、1.5又は2時間前に投与されている。他の実施態様において、薬物は、手術の1時間より前に、例えば、10、20、30又は45分前にデリバリーされている。40

【0057】

所定の麻酔剤は他のものよりもPONVの高発生率に関連している。所定の種類の予備的治50

療、オピオイド麻酔薬、亜酸化窒素、いくつかの吸入剤、及び麻酔薬をより多く吸引することがPONVの発生に全て影響しうる。本発明の目的のために、任意の種類の麻酔が使用されて良い。これらとしては、限定されないが、チオペンタール、亜酸化窒素、イソフラン、エンフルラン、フェンタニル、スフェンタニル、モルフィネ、メペリジン、ヒドロモルホン、もしくは麻酔薬アンタゴニスト、ベクロニウム、スクシニルコリン、もしくはツボクアラニンを単独で又は任意のそれらの組み合わせが挙げられる。麻酔としては薬物リスト(schedule)II麻薬の例えは:オピウム、モルフィネ、メタドーン及びコデイン、1-ジフェニル-プロパン-カルボン酸、2-メチル-3-モルフォリノ-1,4-シアノ-2-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニルブタン、アルファプロジンHCl-ニセンテル、アニレリジン(Anileridine)、ベンジトラミド、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エチルモルフィネ、塩化トルфин(Etorphine Hydrochloride)、フェンタニル、顆粒化オピニウム(Granulated Opium)、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ジラウジト、イソメタドン、レボアルファセチルメタドール(LAMM)、レボメトレファン、レボムファノール、レボドロモラン、メルペリジン、デメラール、ペタドール、メタゾシン、メタドン(ドロフィン)、メタドン中間体、メタポン、モラミド中間体、モルフィネ、オピウム流体、オピウム抽出物、オピウムチンキ、オキシコドン、オキシモルホン(ヌモルファン)、パントポン(ヒドロクロリド、オピウムアルカロイド)、ペチジン、ペチジン中間体-A、4-シアノ-1-メチル-4-フェニルビペリジン、ペチジン-中間体B エチル-4-フェニルピペルジン-4-カルボキシレート、ペチジン中間体-C 1-メチル-4-フェニルビペリジン-4-カルボン酸、フェナゾシン、ピミノジン、ポピーストロウ、粉末状オピウム、ラセメトルファン、ラセモルファン、ロウオピウム、レミフェンタニル、ロウオピウム抽出物、テバインである。更に、組み合わせの例えは:オキシコドンとアセトアミノフェン錠剤、オキシコドンHCl、オキシコドンテレフタレートとアスピリン錠剤、オキシコドンとアセトアミノフェン、オキシコドンとアスピリン錠剤、ペルコダン-デミ錠剤、ペルコダン錠剤、チロクスカプセルが挙げられる。幻覚誘発物質の例えは:1-ドロナビノール(ドロナビノールの他の名称は:[6aR-トランス]-6a,7,8、又は(-)デルタ-9-[トランス]-テトラヒドロカンナビノール、2-ナビロン(ナビロンの他の名称):[+]-トランス-3-(1,1-デイメチルヘプチル)-6,6a,7,8,10,10a-ヘキサヒドロ-1-ヘキサヒドロ-6,6-ジメチル-9H-ジベンゾ[b,d]ピラン-9-オン。オピエートの例えは:アルフェンタニル、バルクテキストロプロポキシフェン(非投与形態)、カルフェンタニル、スフェンタニル。刺激物質の例えは:アデラール、コカリープ、コカイン、デキストロアンフェタミン、エクゴニン、メタンフェタミン、メチルフェニデート、フェンメトラジン。抗うつ剤の例えは:アモバルビータ(アミタール)、アモバルビタール+セコバルビタール(ツイナイ)、グルテチミド(ドレジン)、ペントバルビタール(ネムブタール)、セコバルビタール(セコナール)、座薬としてのみ市販するためにUnited States Food and Drug Administrationによって承認された1-Any薬物の例えは、アモバルビタール、ペントバルビタール又はセコバルビタールがスケジュール 11,2-中間体前駆物に含まれるだろう。ある量の次のものを含むある物質、化合物、混合物又は調製物:アンフェタミン及びメタフェタミンに対する前駆体;フェニル-2-プロパノン、P2P、ベンジルメチルケトン、メチルベンジルケトン、フェンシクリジンに対する中間体前駆体、1-フェニルシクロヘキシルアミン、1-ビペリジノシクロヘキサンカルボニトリルpcc(1-peridineocyclohexaneecarbonitrile pcc)。スケジュール III 薬物の例えは:アスピリンとコデイン、コジマルPH、エンピリンとコデイン、フィオリセット(Fioricet)とコデイン、フィオリナル(Fiorinal)とコデイン、ヒコダン(Hycodan)錠剤、ナリン、ヌコフェド(Nucofed)、ヌコフェドエクスペクトラント(Expectorant)シロップとコデイン、フェナフェンとコデイン、タルワイン;ベンタゾシン、その塩形態を含む全形態、チレノールとコデイン No. 1、2、3、及び 4、バネックス-HD液、ベンカップ、コダミン、コジクリアDHシロップ、コジマールPHシロップ、コ-ゲシック錠剤、デツシン(Detussin)、バリオス、デュオセット、エンタスD液、ヒツシンEdタスHC液、ヒコダン、ヒコミン、ヒコミン小児シロップ、ヒコタスエクスペクトラント、ヒドロコドン化合物シロップ、ヒドロパン、ヒドロフェン、Hy-フェン錠剤、ロルセット、ロルタブ、ロラタスとヒドロコドン、S. T. フォルト S. 10
20
30
40
50

T. フォルト液 2、トリアミンエクスペクトラントDH、ツサミニック(Tussaminic)DHフォルテ、ツサニルDHシロップ、ツシオネックス、バネックス-HD、パラゴリック、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロルテニン、フェンジメトラジンの必ずしも限定されないが：アジポスト、アジペックス-P、アノレックス、ボントリル PDM、メルフィアト、メルフィアト-105 ユニセル、メトラ、オブラン、オベジン、パラジン、フェンジエト、フェンジエト105、プレジン、プレル-2、PT105、レクシゲンフルテ、ウェイレス(Wehless)、ウェイレス-105 チメセルに対する更なる投与。加えて：メタンフェタミンHCl、結合エストロゲン、メチルテストステロン、アモバルビタール、セコバルビタール、ペントバルビタール又はそれらの任意の塩及び規制物質ではない1又は複数の活性医薬成分を含む全ての物質、化合物、混合物又は調製物。座薬形態において使用するためのみに承認されているサモバルビタール、セコバルビタール又はペントバルビタールを含む全ての座薬形態。任意の量のクロルヘキサドール、グルテチミド、リセルグ酸、リセルグ酸アミド、メチルプリロン、スルホンジエチルメタン、スルホンチルメタン、スルホンメタンの誘導体を含む全ての物質。チレタミン及びゾラゼパム又は任意のその塩。チレタミンについての他の名称は：2-(エチルアミノ)-2-(2-チエニル)-シクロヘキサンである。ゾラゼパムについての他の名称は：4-(2-フルロフェニル)-6,8-ジヒドロ-1,3,8-トリメチルピラゾロ-(3,4-e)(1,4)ジアゼピン-7(1H)-オン、フルピラゾン、ブタバルビタール-ブチゾール、クロラールハイドレート、メホバルビタール、メトハルビタール、メチトプリロン、フェノバルビタール、スルホメタン、スルホンジエチルメタン、スルホンチルメタン、及びタルブタール。

10

20

30

40

50

【0058】

患者が麻酔に掛けられている継続時間は、患者がPONVを経験する可能性に相関関係があることが発見されている。従って、様々な実施態様において、麻酔は患者に対して、1~12時間、1~8時間、1~6時間、又は1~4時間投与される。

【0059】

他の実施態様において、パロノセトロンはデキサメタゾンなどのステロイドの存在又は不在において投与されている。

【0060】

医薬組製物

先の論議は、パロノセトロンもしくはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグの静脈内及び経口投与に焦点が合わされているが、本発明の方法は、活性物質を、任意の適切な経路の例えば、経口的に、非経口的に、静脈内に、皮膚内に、筋内に、経皮的に、鼻腔内に、皮下的に又は局所的に、固体又は液体形態における座薬によって投与されて良い。

【0061】

必要となるパロノセトロンが低投与量であることの特に意外な利点とは、パロノセトロンの濃度が低下するにつれて溶液中のパロノセトロンの安定性が高まることに由来する事実である。従って、パロノセトロン潜在性より、パロノセトロンを幅広い範囲の濃度で含んで成る安定な組成物において調製することが可能となる。一つの実施態様において、組成物は、パロノセトロンが約0.01~約5mg/ml、約0.02~約1.0mg/ml、又は約0.03~約0.2mg/mlの濃度において存在する液体製剤である。一つの特定の実施態様において、パロノセトロンは約0.05mg/mlの濃度で液体製剤において存在している。

【0062】

パロノセトロンの経口溶液のpHは、典型的に約4~約6に渡り、そして適切に約5であつて良い。

【0063】

一つの特定の実施態様において、パロノセトロンは、単一の単位投与バイアルにおいて供給されており、それは例えば、静脈内投与のために、約0.1~約10.0ml、又は約0.5、1.0又は1.5mlの溶液を含んで成る。一つの実施態様において、バイアルは約0.025、0.05、0.075又は0.1mgのパロノセトロンを約0.05mg/mlの濃度で含む。

【 0 0 6 4 】

パロノセトロンは、安定性の増加により、より長い時間、約1月、3月、6月、1年、18月、又は2年を超えて保存されて良いが、好適には36月を超えないことが好適である。この、安定性の増加は、様々な保存条件、例えば室温において確認される。

【 0 0 6 5 】

前記化合物は、エリキシル、懸濁、シロップ、ウエハー、チューアインガムなどの成分として使用されて良い。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてスクロース及び所定の防腐剤、色素及び着色剤及び香料を含んで良い。

【 0 0 6 6 】

固体経口組成物は、一般に不活性な、希釈剤又は食用の担体を含んで成るだろう。それらは、ゼラチンカプセル中に封入されるかあるいは錠剤へと圧縮されて良い。経口治療投与のために、活性化合物は、賦形剤と共に組み込まれていて良く、そして錠剤、トローチ、又はカプセルの形態で使用されて良い。医薬的に適合する結合剤及び/又はアジュvant物質も組成物の一部として含まれて良い。

【 0 0 6 7 】

非経口、腸内、皮下、又は局所適用のために使用される溶液又は懸濁としては、以下の成分が挙げられる：滅菌希釈剤の例えば、注射のための水、生理食塩水、固定化油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒；抗細菌剤の例えば、ベンジルアルコール又はメチルパラベン；抗酸化物質の例えば、アスコルビン酸又は重硫酸ナトリウム；キレート剤の例えばエチレンジアミン四酢酸；緩衝剤の例えば、酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩及び等張性を調節するための剤の例えば、塩化ナトリウム又はデキストロースが挙げられる。もし静脈内に投与されるなら、好適な担体は、生理学的塩類溶液又はリン酸緩衝塩類溶液(PBS)である。

【 実施例 】**【 0 0 6 8 】****実施例****実施例1****单一静脈内投与量のパロノセトロンを使用するPONVの予防**

手術後嘔吐及び恶心の予防をするために静脈内に投与した5種類の投与量の効能及び安全性を試験するために研究を行った。複式子宮摘出手術又は腔式子宮摘出手術の計画並びにI及びIIのASA生理状態評価(ASA physical status rating)を有する年齢24~80歳の、合計381人の女性をこの研究に参加させた。全ての患者に、N₂O+オピエートを含む、バランス全身麻酔を与えた。研究薬剤のパロノセトロンを、手術処置の終了にて皮膚縫合部の末梢IV管を通じて30秒に渡り投与した。

【 0 0 6 9 】

10

20

30

【表1】

表1：回復24時間後-IV（評価可能な患者）

	プラセボ 0 (n=62)	0.1 $\mu\text{g/kg}$ (n=47)	0.3 $\mu\text{g/kg}$ (n=67)	1.0 $\mu\text{g/kg}$ (n=62)	3.0 $\mu\text{g/kg}$ (n=67)	30 $\mu\text{g/kg}$ (n=67)
% CR ^a	19%	34%	34%	44%	30%	45%
p-値 ^a	-	N/A ^b	0.051	0.004	0.174	0.002
% CC ^{**}	19%	34%	33%	44%	30%	45%
p-値 ^a	-	N/A ^b	0.075	0.004	0.174	0.002
失敗への時間(時間) (中央値) ^{***}	3.3	6.0	9.6	19.5	7.3	15.0
p-値 ^a	--	N/A ^b	0.005	<0.001	0.040	0.002
%EEを伴わない§	47%	55%	60%	73%	61%	76%
p-値 ^a			0.137	0.003	0.101	<0.001

* 完全反応 (CR) : 回復後24時間観察時間を吐気事象を経験せず及び救援制吐治療を受けずに終了した患者の割合

** 完全制御 (CC) : 完全に反応し且つ穏和にのみ悪心がある又は悪心がない患者の割合

*** 治療失敗への中間時間 (時間) (障害への時間) : 吐気又は救援治療剤の投与、最初にどちらかが生じる

§ 吐気事象なし、救済治療なし

^a プラセボに対する治療効果の p 値 ; ^b N/A = 分析していない

【0070】

制吐活性の開始及び継続時間

パロノセトロン 0.3 ~ 30 $\mu\text{g/kg}$ で処置した評価可能患者の 66% 及び 72% は、プラセボ処置した患者の 48% (30/62) に比べて回復後最初の 4 時間以内で完全な反応を有した。 0.3、1、及び 30 $\mu\text{g/kg}$ 投与量群は統計的にプラセボ集団よりも有意に優れており ($p=0.008 \sim 0.035$)、その一方で、3 $\mu\text{g/kg}$ 投与量群は、ほぼ有意に ($p=0.059$) 異なっていた。加えて、0.1 $\mu\text{g/kg}$ 処理した患者の 57% (27/47) は完全な反応を有していた。

【0071】

これと同じ時間に渡り、0.3、1、及び 30 $\mu\text{g/kg}$ 治療群において統計的に有意な患者が、プラセボ群に比べて吐気事象を伴わず (90 ~ 94% 対 73%; $p=<0.001 \sim 0.015$)、一方で、0.1 及び 3 $\mu\text{g/kg}$ 投与量群とプラセボの間で違いは無かった。

【0072】

【表2】

表2：回復4時間後-IV						
	プラセボ (n=62)	0.1 μg/kg (n=47)	0.3 μg/kg (n=67)	1 μg/kg (n=62)	3 μg/kg (n=67)	30 μg/kg (n=67)
% CR	48%	57%	72%	69%	66%	66%
p-値 ^a			0.008	0.023	0.059	0.035
%を伴わないEE	73%	68%	90%	92%	78%	94%
p-値 ^a			0.015	0.005	0.568	<0.001

^a プラセボに対する治療効果の p 値

【0073】

回復後2時間で、それぞれ30 μg/kg、1 μg/kg、及び0.3 μg/kg処理群の4.5%(3/67)、6.5%(4/62)、及び10.4%(7/67)の患者に比べて、プラセボ治療した患者の24.2%(15/62)が嘔吐事象を経験した。12時間で13.4%(9/67)、14.5%(9/62)、29.9%(20/67)、最後に45.2%(28/62)の30 μg/kg、1 μg/kg、0.3 μg/kg、及びプラセボ処理した患者が1又は複数の吐気事象を経験した。

【0074】

救援治療

患者が12~24時間の間に嘔吐事象を経験する「失敗率」は、手術後12時間に比べて減少した。24時間で、23.9% (16/67)、27.4%(17/62)、40.3% (27/67)及び53.2% (33/62)の30 μg/kg、1 μg/kg、0.3 μg/kg、及びプラセボ治療した患者が吐気事象を経験した。評価可能プラセボ治療患者のおよそ40% (25/62、40.3%)が、パロノセトロン治療した患者の約21~31%に比べて最初の2時間以内に救援治療を受けた。8時間で、プラセボ治療した患者の62.9%(39/62)が、パロノセトロン治療した患者の35.5~50.7%に比べて、救援治療を受けた。24時間を経て、それぞれパロノセトロン30 μg/kg及び1 μg/kgで治療した患者の50.7% (34/67)及び51.6%(32/62)、並びにパロノセトロン0.1 μg/kg及び0.3 μg/kgで治療した患者の59.6%(28/47)及び59.7% (40/67)それぞれに比べて、プラセボ治療した患者の3/4超(48/62、77.4%)が救援治療を受けた。

【0075】

10

20

30

【表3】

表3：効果の継続時間（時間）－IV						
	プラセボ (n=62)	0.1 μg/kg (n=47)	0.3 μg/kg (n=67)	1 μg/kg (n=62)	3 μg/kg (n=67)	30 μg/kg (n=67)
吐気事象 (25 th パーセンタイル)	2.3 16.3	2.2 >24	8.4 >24	21.8 >24	4.9 >24	>24 >24
救援 (50 th パーセンタイル)	4.3	8.5	9.9	21.3	8.0	23.2
失敗への時間 (50 th パーセンタイル)	3.3	6.0	9.6	19.5	7.3	15.0

10

20

30

【0076】

恶心の制御

パロノセトロン1 μg/kg、3 μg/kg、及び30 μg/kgを受けた評価可能患者は、プラセボを受けた患者よりも回復後24時間に渡り恶心が統計上有意に減少したことが報じられている。30 μg/kgのパロノセトロンを受けた患者のほぼ半分(32/67、47.8%)で恶心が報告されず、そして重度の恶心は報じられなかった。比較によれば、プラセボ治療した患者の11.7%(7/60)で重度の恶心が報じられ、そしてわずか23.3%(14/60)のみで嘔吐が報じられなかつた(30g/kg対プラセボのp値=0.001)。各1g/kg(2/61, 3.3%)及び3 μg/kg群の(2/66, 3.0%)のたった2人の患者で恶心が報じられ、その一方で36.1%(22/61)及び34.8%(23/66)でそれぞれ恶心が報じられなかつた(1 μg/kgに対するプラセボのp値=0.009; 3g/kg対プラセボのp値=0.049)。

【0077】

【表4】

表4：回復24時間の間の恶心—I

	プラセボ (n=62)	1 μg/kg (n=62)	3 μg/kg (n=67)	30 μg/kg (n=67)
恶心なし	23.3%	36.1%	34.8%	47.8
重度の恶心	11.7%	3.3%	3.0%	0.0%
平均スコア	1.22	0.82	0.92	0.66
p-値 対 プラセボ	--	0.009	0.049	0.001

10

20

30

40

【0078】

実施例2. PONVを治療するためのパロノセトロンの経口投与

手術後嘔吐及び恶心の予防をするために経口的に投与されたパロノセトロンの5種類の投与量の効能、安全性、及び薬物動態を試験するために研究を行った。電気的腹腔鏡手術処置を計画しそしてI及びIIのASA生理状態評価を有する、年齢19~75歳の、女性308人及び男性43人の合計351人をこの研究に参加させた。全ての患者に、N₂O+オピエートを含む、バランス麻酔を与えた。

【0079】

パロノセトロンの投与量は、スクリーニング巡回のときに、体重が最も近いkgなるようにして、患者の体重に基づいて計算した。各々の投与量を、滅菌水を投与キャップに対して加えることによって合計体積25mlに希釈した。投与キャップを25mlの滅菌水で洗浄し、そして患者にもこの25mlを飲ませた。研究医薬を、経鼻胃吸入が必要な手術のための麻酔の計画吸入の2時間前に投与しそして他の全ての腹腔手術処置のための計画麻酔吸入の1時間前に投与した。

【0080】

経口的に投与したパロノセトロンは1μg/kgの投与量で臨床反応に関してプラトートに達した。この投与量において、全体的にプラセボよりも有効であり、そしてパロノセトロンの投与量が高まるにつれて一層有効であった。

【0081】

24時間の結果

パロノセトロンとプラセボの間の統計的に有意な違いがパロノセトロンの3種類の投与量(1、10及び30μg/kg)について確認され、そして3.0μg/kg治療した患者について、ほぼ有意な違い(p=0.059)が主要な效能値、完全な反応を有するある割合の患者、即ち、吐気事象を回復後24時間に完全に確認されなかつた集団及び制吐救援治療を受けなかつた集団について確認された。パロノセトロンの投与量1、10及び30μg/kgで治療した患者の58%、59%及び53%がそれぞれ(p<0.018)、プラセボで処理した33パーセントの患者に比べて完全な反応を示した。完全反応変量の分析値を処理する一層控えめな治療目的(conservative intent-to-treat)分析も、1、3、10及び30μg/kgで処理した患者について統計的に有意な違いを示した。

【0082】

【表5】

表5：回復24時間後（評価可能患者）一経口投与						
	プラセボ (n=62)	0.3 μg/kg (n=30)	1 μg/kg (n=57)	3 μg/kg (n=54)	10 μg/kg (n=49)	30 μg/kg (n=67)
% CR	33%	37%	58%	52%	59%	53%
p-値 ^a			0.013	0.059	0.009	0.018
% CC	33%	37%	58%	52%	57%	51%
p-値 ^a			0.013	0.059	0.016	0.038
% EE なし	40%	50%	67%	63%	71%	65%
p-値 ^a			0.007	0.019	0.001	0.008

完全反応 (CR)、完全制御 (CC)、及び吐気事象 (EE) 6種の投与量群における

^a プラセボに対する治療効果のp-値

10

20

30

【0083】

制吐活性の開始及び継続時間

パロノセトロン1~30 μg/kgで治療した評価可能患者の61~76%が回復の最初の4時間以内で、プラセボで治療した患者の56% (32/57)に比べて完全な反応を有した。10 μg/kgの投与量のみがプラセボ (p=0.04)に比べて統計上有意に優れていた。これと同じ期間に渡り、3及び10 μg/kg治療集団における患者は、プラセボ集団に比べて統計的に一層有意に吐気事象を伴わなかった (81%及び82%対63%; p<0.043)、一方で1.0及び30 μg/kg群とプラセボ治療群の間では違いがなかった (72%及び69%対63%)。

【0084】

【表6】

表6：回復4時間後（評価可能患者）－経口						
	プラセボ (n=62)	0.1 μg/kg (n=47)	0.3 μg/kg (n=67)	1 μg/kg (n=62)	3 μg/kg (n=67)	30 μg/kg (n=67)
% CR	56%	60%	61%	70%	76%	63%
p-値 ^a			0.656	0.149	0.04	0.238
% EEなし	63%	73%	72%	81%	82%	69%
p-値 ^a			0.367	0.043	0.043	0.307

^a プラセボに対する治療効果のp値

【0085】

悪心の制御

パロノセトロンを1、3、10及び30 μg/kg受けた患者は、プラセボを受けた患者に比べて、回復後24時間に渡る悪心が統計的に有意に少なくなっていることが報じられた。パロノセトロンを1~30 μg/kg受けた患者のおよそ半分の患者(44.8%~55.8%)には悪心が無く、そして2.2%~7.7%の患者で重度の悪心が生じた。比較すると、プラセボ治療した患者(6/57)の10.5%で重度の悪心が報じられ、そして31.6%(18/57)で悪心が無いと報じられた(p値対プラセボ<0.015)。パロノセトロン0.3 μg/kg治療群は、プラセボ群と他の治療群の中間にあった。

【0086】

【表7】

表7：回復24時間後の悪心－経口						
	プラセボ (n=62)	0.3 μg/kg (n=29)	1 μg/kg (n=53)	3 μg/kg (n=52)	10 μg/kg (n=45)	30 μg/kg (n=58)
悪心なし	31.6%	44.8%	52.8%	55.8%	51.1%	44.8%
重度の悪心	10.5%	3.4%	3.8%	7.7%	2.2%	5.2%
平均スコア	1.0	0.83	0.64	0.65	0.71	0.79
p-値 対 プラセボ		N/A	0.012	0.015	0.012	0.007

【0087】

救援制吐剤

プロメタジン(Phenergan(登録商標))及びドロペリドール(Dapsine(登録商標))は最も頻繁に使用した救援制吐剤であり、15.1%及び13.1%の患者に対してそれぞれ投与

10

20

30

40

50

した。他に投与した制吐剤はメトクロプラミド(Reglan(登録商標)、8.8%)、プロクロルペラジン(Compazine(登録商標)、4.8%)、スコポラミン(Transderm Scop(登録商標)、2.0%)、及びトリメトベンズアミド(Tigan(登録商標)、0.3%)であった。プロトコールによれば、患者は5HT₃受容体アンタゴニストで救援されるべきではないと記載されていたが、4人の患者(1.1%)にオンドステロンを与えた。

【0088】

実施例3. 静脈内製剤

下の表8は、静脈内投与するために処方したパロノセトロンの代表的製剤を示す。

【0089】

【表8】

10

表8：代表的なIV製剤

成分	重量部 (mg/ml)
パロノセトロンヒドロクロリド	0.05
マンニトール	41.5
EDTA	0.5
クエン酸三ナトリウム	3.7
クエン酸	1.56
WFJ	1.0
水酸化ナトリウム溶液及び／ 又は塩化水素酸溶液	pH 5.0±0.5

20

30

【0090】

実施例4. 経口製剤

下の表9は、経口投与のために処方した代表的な製剤を示す。

【0091】

【表9】

表9：代表的な経口製剤	
成分	重量部 (mg/ml)
パロノセトロンヒドロクロリド	0.05
マンニトール	150
EDTA	0.5
クエン酸三ナトリウム	3.7
クエン酸	1.56
WFJ	1.0
水酸化ナトリウム溶液及び／ 又は塩化水素酸溶液	pH 5.0±0.5
香料	適量

【0092】

本願全体に渡り、様々な刊行物が参照されている。これら開示の刊行物は、本明細書中その全体を、一層完全に本発明の技術状態を記載するために参考によって組み込んでいる。

【0093】

当業者は、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく様々な本発明の修飾及び変更を行うことができる。本発明の他の実施態様は、本明細書中に開示された本発明の説明及び実施内容から明らかであろう。説明及び例は例示の目的としてのみであり、本発明の真の範囲及び精神は以下の特許請求の範囲に記載されている。

【0094】

本発明の好適な実施態様は、以下の方法において有用である。

1.ヒトにおける手術後恶心及び嘔吐(PONV)を治療又は予防するための方法であって、約0.025～約0.075mgの治療上有効な量のパロノセトロン又は治療上許容できるその塩を実質上手術の時に投与する方法。

2.前記PONVは、遅れて始まるPONVである、段落1に記載の方法。

3.前記投与が、パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩の前記手術後約7日以上に渡り第二投与が不在の下で行う、段落1に記載の方法。

4.前記パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、体重が約50kg～約80kgの範囲に及ぶ複数の患者に対して投与することを含んで成り、ここで当該パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、前記複数の患者間で同じ量において投与している段落1に記載の方法。

5.前記投与を前記手術の約10時間前～約2時間後に行う、段落1に記載の方法。

6.約0.025、0.05又は0.075mgのパロノセトロンを静脈内に投与している、段落1に記載の方法。

10

20

30

30

40

40

50

7. 前記パロノセトロンを約5のpHを有する静脈内製剤において投与している、段落1に記載の方法。

8. 前記投与量を、約0.05mg/mlのパロノセトロンを含んで成る静脈内製剤において投与している、段落1に記載の方法。

9. 前記投与量を、約0.025、0.05又は0.075mg/mlのパロノセトロンを含んで成る単一の単位投与バイアルから投与している、段落1に記載の方法。

10. 約0.025、0.05、0.075、0.1、0.2、又は0.25mgのパロノセトロンを経口的に投与している、段落1に記載の方法。

11. 前記パロノセトロンを、約0.05mg/mlのパロノセトロンを含んで成る経口液体製剤において投与している、段落1に記載の方法。 10

12. 前記手術が、婦人科的処置、腹部又は胃腸処置、腸操作、耳、鼻及び喉又は眼科処置、子宮摘出、又は腹腔鏡処置から選択された手術である、段落1に記載の方法。

13. 前記麻酔化合物を手術の間に投与している、段落1に記載の方法。

14. パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、約10~30秒に渡る静脈内ボーラス注射として投与している、段落1に記載の方法。

15. 前記パロノセトロン又はその医薬的に許容できるその塩の投与量が約0.3~約1μg/kgヒト体重である、段落1に記載の方法。

16. 遅れて始まる手術後恶心及び嘔吐(PONV)の治療又は予防をする方法であって、治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を手術の時に投与することを含んで成る方法。 20

17. 前記投与を、パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩の前記手術の後約7日以上に渡り第二投与が不在の下で行う、段落17に記載の方法。

18. 前記パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、体重が約50kg~約80kgの範囲に及ぶ複数の患者に対して投与することを含んで成り、ここで当該パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、前記複数の患者の間で同じ量で投与している段落17に記載の方法。

19. 手術後恶心及び嘔吐(PONV)の開始から患者を救援する方法であって、治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩をPONVの開始直後に投与することを含んで成る方法。

20. 前記PONVが、遅れて始まるPONVである、段落20に記載の方法。 30

21. 前記投与を、パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩の前記手術の後約7日以上に渡る第二投与が不在の下で行っている、段落20に記載の方法。

22. 前記パロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を更に、体重約50~約80kgの範囲に及ぶ複数の患者に対して投与することを含んで成り、ここで当該パロノセトロン又はその医薬的に許容できる塩を前記複数の患者の間で同じ量で投与している、段落20に記載の方法。

23. 吐気を治療又は予防する方法であって、単一の治療上有効な量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、吐気誘導事象から実質上7日の間に投与することを含んで成る方法。

24. 前記吐気誘導事象が化学療法又は放射線療法である、段落24に記載の方法。 40

25. 前記吐気誘導事象が手術である、段落24に記載の方法。

26. 吐気を治療又は予防する方法であって、規定投与量のパロノセトロン又は医薬的に許容できるその塩を、体重約50kg~約80kgの範囲の複数の患者に対して投与することを含んで成り、ここで当該規定投与量は当該複数の患者間で同じである方法。

27. 前記吐気誘導事象が化学療法又は放射線療法である、段落27に記載の方法。

28. 前記吐気誘導事象が化学療法又は放射線療法であり、そして前記投与量が0.25mgである、段落27に記載の方法。

29. 前記吐気誘導事象が手術である、段落27に記載の方法。

30. 前記吐気誘導事象が手術であり、そして投与量が0.025、0.05又は0.075 mgである段落27に記載の方法。 50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4748 A61P1/08

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)

CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH, BIOSIS, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TANG, JUN ET AL: "The efficacy of RS-25259, a long-acting selective 5-HT3 receptor antagonist, for preventing postoperative nausea and vomiting after hysterectomy procedures" ANESTHESIA & ANALGESIA (BALTIMORE) (1998), 87(2), 462-467 , XP009027884	1-26
A	page 462, column 1, paragraph 1 page 462, column 2, paragraph 3 page 464, column 2, paragraph 3 -page 466, column 2, paragraph 2 ---	27-29 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

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	Date of mailing of the international search report
7 May 2004	17/05/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5018 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001558

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>CHELLY J ET AL: "Oral RS-25259 prevents postoperative nausea and vomiting following laparoscopic surgery" ANESTHESIOLOGY (HAGERSTOWN), vol. 85, no. 3A, 1996, page A21 XP008030467</p> <p>Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; New Orleans, Louisiana, USA; October 19-23, 1996 ISSN: 0003-3022 the whole document</p>	1-29
X	<p>TANG J ET AL: "Efficacy of RS-25259, a novel 5-HT-3 antagonist, in the prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynecologic surgery" ANESTHESIOLOGY (HAGERSTOWN), vol. 87, no. 3 SUPPL., 1997, page A329 XP008030479</p> <p>Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; San Diego, California, USA; October 18-22, 1997 ISSN: 0003-3022</p>	16-26
A	<p>the whole document</p> <p>paragraph '0003!'</p>	1-15, 27-29
A	<p>STACHER, GEORG: "Palonosetron Helsinn" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (PHARMAPRESS LTD.) (2002), 3(10) 1502-1507, XP009027887</p> <p>page 1505, column 2, paragraph 2 page 1504, column 1, paragraph 4</p>	1-26
P,X	<p>WO 03/100091 A (BROCKMOELLER HANS JUERGEN ;EPIDAUROS BIOTECHNOLOGIE AG (DE)) 4 December 2003 (2003-12-04)</p> <p>page 6, paragraph 4 -page 7, paragraph 3 page 30, paragraph 3 - paragraph 4 claims 18,19</p>	1-29
P,A	<p>US 2003/095926 A1 (DUGGER HARRY A) 22 May 2003 (2003-05-22)</p>	
A	<p>NAVARI, RUDOLPH M.: "Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting-two new agents" JOURNAL OF SUPPORTIVE ONCOLOGY (2003), 1(2), 89-103, XP001189244</p> <p>the whole document</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/EP2004/001558

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03100091 A	04-12-2003	WO 03100091 A1	04-12-2003
US 2003095926 A1	22-05-2003	WO 9916417 A1	08-04-1999
		WO 2004019910 A2	11-03-2004
		US 2003039680 A1	27-02-2003
		US 2003185761 A1	02-10-2003
		US 2003077227 A1	24-04-2003
		US 2003190286 A1	09-10-2003
		US 2003077228 A1	24-04-2003
		US 2003077229 A1	24-04-2003
		US 2003082107 A1	01-05-2003
		US 2003095925 A1	22-05-2003
		US 2003095927 A1	22-05-2003
		US 2003211047 A1	13-11-2003
		US 2004062716 A1	01-04-2004
		AU 4894697 A	23-04-1999
		CA 2306024 A1	08-04-1999
		EP 1019019 A1	19-07-2000
		JP 2001517689 T	09-10-2001

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,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,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 バロニ, ルイジ

イタリア国, コモ, 22060 ブレニャノ, ビア モンテ ピアンコ 15

(72)発明者 マッチョッチ, アルベルト

スイス国, 6807 タベメ, ビア ピッゾ フェラーロ

(72)発明者 ブラグリア, エンリコ

スイス国, チアッカ - 6912 パッザーロ, ビア ピアン スカイローロ 9

(72)発明者 ブラグリア, リカルド

スイス国, チアッカ - 6912 パッザーロ, ビア ピアン スカイローロ 9

F ターム(参考) 4C064 AA06 CC01 DD01 EE08 FF01 GG12

4C086 AA01 AA02 CB17 GA16 MA01 MA04 MA66 NA14 ZA02 ZA71