

(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2017-535612

(P2017-535612A)

(43) 公表日 平成29年11月30日 (2017. 11. 30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	4 C 0 7 6
A 6 1 P 23/00 (2006.01)	A 6 1 P 23/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-545857 (P2017-545857)	(71) 出願人	517178900
(86) (22) 出願日	平成27年11月17日 (2015. 11. 17)		バイオヘイブン・ファーマシューティカル
(85) 翻訳文提出日	平成29年7月24日 (2017. 7. 24)		・ホールディング・カンパニー・リミテッ
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/061106		ド
(87) 国際公開番号	W02016/081466		B i o h a v e n P h a r m a c e u t
(87) 国際公開日	平成28年5月26日 (2016. 5. 26)		i c a l H o l d i n g C o m p a n y
(31) 優先権主張番号	62/083, 068		L t d.
(32) 優先日	平成26年11月21日 (2014. 11. 21)		アメリカ合衆国06520コネチカット州
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート
			234番、スウィート301
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100150500
			弁理士 森本 靖
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 リルゾールの舌下投与

(57) 【要約】

リルゾールの舌下投与が開示される。特に、リルゾールの舌下製剤を投与することによって精神神経疾患または精神神経症状を治療する方法が提供される。さらに、リルゾールの舌下製剤を用いて口腔痛を緩和または軽減する方法が開示される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

リルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、エナンチオマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を含む舌下製剤。

【請求項 2】

リルゾールがリルゾールプロドラッグを含む、請求項 1 に記載の舌下製剤。

【請求項 3】

対象に舌下リルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、エナンチオマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を投与することによって該対象に治療効果を提供する方法。

10

【請求項 4】

対象がヒトである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

精神神経疾患または精神神経症状を治療するために治療効果が該対象に提供される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

精神神経疾患が不安症、気分障害、神経変性障害、疼痛性障害、ALS、認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、核上性麻痺、前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、統合失調症、せん妄、アルツハイマー病、軽度認知障害、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害、運動失調症、遺伝性運動失調症、うつ病、躁病、注意欠陥障害、薬物依存症、認知症、激越、感情鈍麻、不安、精神病、心的外傷後ストレス障害、被刺激性、脱抑制、学習障害、記憶喪失、精神遅滞、レット症候群、耳鳴、パーソナリティ障害、双極性障害、強迫性障害、摂食障害、DSM-5における素行障害、および/またはその組み合わせである、請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 7】

精神神経症状が不安症、うつ病、ストレス、疲労、パニックの感情、恐怖、不安、睡眠障害、冷えた、もしくは汗ばんだ手および/もしくは足、気分変動 (mood lability)、躁病、集中力もしくは注意力の低下、認知的問題、強迫観念、強迫衝動、反復行動、攻撃性、社会恐怖症もしくは社会性障害、舞台恐怖症、息切れ、心臓の動悸、静かに落ち着くことができないこと、口内乾燥、手もしくは足のしびれもしくは刺痛、悪心、筋緊張、めまい、感情鈍麻、高揚感、脱抑制、被刺激性、徘徊、過敏性腸、腹痛、腹部の不快感、下痢、排便習慣の変化、腹部膨満、腹部ガス、腹部膨満、便秘、またはその組み合わせである、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 8】

治療量を達成するための舌下製剤用のリルゾールの有効量が経口投与されるリルゾールの有効量よりも少ない量である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

リルゾールの舌下製剤の有効用量が経口投与されるリルゾールの有効用量の約 1 ~ 95 % である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 10】

リルゾールの舌下製剤が数分以内に迅速な治療作用の発現をもたらす、請求項 3 に記載の方法。

40

【請求項 11】

リルゾールの舌下製剤が最小限の口内しびれしかもたらさないか、もしくは口内しびれをもたらさず、または該口内しびれが 30 分未満のうちに消失する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 12】

舌下製剤がより高用量の経口投与されるリルゾールと類似の暴露 (AUC) を送達する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 13】

50

リルゾールの肝機能異常副作用が、経口投与されるリルゾールと関連する肝機能異常副作用と比較して減弱する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 14】

舌下製剤が約 70 mg / 日、約 50 mg / 日、約 35 mg / 日、約 17.5 mg / 日、約 10 mg / 日、約 5 mg / 日、および約 1 mg / 日から選択される量以下の量で投与される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 15】

舌下製剤がリルゾールプロドラッグを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 16】

請求項 3 に記載の舌下製剤の有効量を口腔内に投与することによって、舌の上面、唇、頬側部分、喉の奥、口腔内全体、またはその組み合わせを含む口腔内全体にわたって口腔痛の治療部位における対象の口腔痛を緩和または軽減する方法。

10

【請求項 17】

治療される口腔痛が感染、炎症、熱傷、切り傷、歯痛、歯肉痛、口内炎、歯列矯正装置、簡単な歯科処置、義歯による刺激、口腔手術、神経障害、粘膜の障害、口腔潰瘍、化学療法剤、またはその組み合わせに起因する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

舌下製剤が経口投与されるリルゾールの同一用量よりも大きな C_{max} を有する、請求項 3 に記載の舌下製剤。

【請求項 19】

舌下製剤が経口投与されるリルゾールの同一用量より早いまたはより小さな T_{max} を有する、請求項 3 に記載の舌下製剤。

20

【請求項 20】

舌下製剤が経口投与されるリルゾールの同一用量よりも大きなリルゾール 1 ミリグラム当たりの AUC を有する、請求項 3 に記載の舌下製剤。

【請求項 21】

過敏性腸症候群を治療するためのリルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、エナンチオマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を含む舌下または徐放性製剤。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

関連出願への参照

本出願は 2014 年 11 月 21 日に提出された米国仮出願第 62 / 083, 068 号の一部継続出願であり、その開示はその全体において本明細書に取り込まれる。

【0002】

技術分野

本発明はリルゾールの舌下投与およびリルゾールの舌下製剤を用いる方法に関する。

【背景技術】

【0003】

リルゾール (6 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾチアゾール - 2 - アミン) は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療に用いられている医薬である。近年、リルゾールが他の臨床的利点を有することが示されている。例えば、総用量 100 mg で 1 日 2 回投与される経口投与されるリルゾールは精神神経症状および精神神経疾患、例えば気分、不安症、難治性うつ病、および強迫性不安等を緩和または治療する。

【0004】

しかしながら、現在の経口投与を介したそのような精神神経治療効果は投与後数日または数週間まで、100 mg / 日の用量ではっきりとは分らない。現在の経口投与は、現在、難溶性、吸収のばらつき、肝機能異常の増加を含む望ましくない忍容性、および高用量を要する広範な初回通過代謝によって制限されている。ALS 用に認可され、精神神経

40

50

疾患において広範に研究され、20年以上にわたって市販されているにもかかわらず、リルゾールの臨床的に望ましくない効果は克服されておらず、その使用が制限されている。該薬物自体の内在特性がリルゾールの舌下投与の阻害要因となっている。リルゾールは非常に低い水溶性、低い経口嗜好性、pH依存性の化学的安定性、および口腔内全体にわたる激しくて持続するしびれまたは灼熱感を有する。これらの望ましくない効果を軽減することを目的とする技術、例えばキレート剤の使用は、舌下吸収をもたらすよりむしろ経口嚥下および胃吸収を促進するのみである。リルゾールの新規投与およびその効果は治療用途、特に精神神経治療における治療用途の改善に対処するものではなく、または望ましくない有害作用を減弱するものでもない。舌下リルゾールの使用のさらなる阻害要因としては、現在までに認可されている薬物療法による舌下投与経路はマイクログラム範囲から10mgまでの用量の送達に制限されている。当該技術分野で10mgを有意に超えて投与される舌下薬物療法の例はない。20年以上にわたって入手可能であったにもかかわらずリルゾールの舌下製剤または舌下用途もない。

10

【0005】

それゆえ、広範な治療用途および臨床用途のためにリルゾールを投与する代替的経路が望まれている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は：1)それを必要とする対象、特にヒトへのリルゾールの新規舌下投与方法、2)望ましい精神神経効果を含む疾患適応症にわたって治療効果を有する予想外に低用量のリルゾール、および3)舌下製剤において予想されるリルゾールの用量よりも大きな効果を提供する能力を提供する。

20

【0007】

本発明で提供される舌下製剤は、リルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、エナンチオマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を含む。該製剤は、比較的高用量で舌下製剤に取り込まれ、舌下送達される十分な溶解性のリルゾールを提供する。該製剤は、好ましくは改良されたリルゾールの口腔内崩壊製剤である。

【0008】

別の態様では、舌下製剤を投与することによって対象の疾患を治療する方法が提供される。該方法は、本明細書に記載されている製造方法を用いて製造されるリルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、エナンチオマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を有する舌下製剤を提供し、疾患状態を治療するために対象に該製剤を投与することを含む。該リルゾールは好ましくは1日1回様式で送達されるが、必要に応じて、1日2回以上の用量が用いられてよい。

30

【0009】

対象はヒトであってよい。

【0010】

疾患は精神神経疾患または精神神経症状であってよい。特に、精神神経疾患は不安症、全般性不安症、パニック障害、社会不安、気分障害、認知障害、統合失調症、認知症、激越、感情鈍麻、不安、精神病、心的外傷後ストレス障害、被刺激性、脱抑制、学習障害、記憶喪失、パーソナリティ障害、双極性障害、強迫性障害、自閉症、レット症候群、摂食障害、DSM-5における素行障害、および/またはその組み合わせであってよい。疾患状態は神経変性障害、疼痛性障害、ALS、小脳性運動失調症、他の運動失調症、ハンチントン病、パーキンソン病、核上性麻痺、前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、せん妄、アルツハイマー病、軽度認知障害、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害、薬物依存症、耳鳴、および精神遅滞も含んでよい。

40

【0011】

さらに、精神神経症状は不安、うつ病、ストレス、疲労、パニックの感情、恐怖、不安、睡眠障害、冷えた、もしくは汗ばんだ手および/もしくは足、気分変調(mood)

50

i a b i l i t y)、躁病、集中力もしくは注意力の低下、認知的問題、強迫観念、強迫衝動、反復行動、攻撃性、社会恐怖症もしくは社会性障害、舞台恐怖症、息切れ、心臓の動悸、静かに落ち着くことができないこと、口内乾燥、手もしくは足のしびれもしくは刺痛、悪心、筋緊張、めまい、感情鈍麻、高揚感、脱抑制、被刺激性、徘徊、過敏性腸、腹痛、腹部の不快感、下痢、排便習慣の変化、腹部膨満、腹部ガス、腹部膨満、便秘、またはその組み合わせであってよい。

【 0 0 1 2 】

より低治療量を達成するための本発明の舌下製剤用のリルゾールの有効量は、経口投与されるリルゾールの有効量よりも少ない量であってよい。さらに、リルゾールの舌下製剤の有効用量は、経口投与されるリルゾールの有効用量の約 1 ~ 9 5 % であってよい。

10

【 0 0 1 3 】

リルゾールの舌下製剤は数分以内に迅速に治療作用を発現してよく、または経口嚥下される用量よりも迅速に治療作用を発現してもよい。さらに、リルゾールの舌下製剤は最小限の口内しびれしかもたらさないか、もしくは口内しびれをもたらさない。舌下吸収をもたらしながら、嗜好性も優れている。

【 0 0 1 4 】

本発明によると、舌下製剤を投与することによって対象の疾患を治療する方法は、経口投与されるリルゾールと関連する肝機能異常を減弱することを含むリルゾールの副作用の減少をもたらす。本発明によると、舌下製剤を投与することによって対象の疾患を治療する方法は、治療効果をもたらすために必要な総薬物負荷を減少しう。該製剤のより少ない舌下用量は、より大きな経口用量と比較して類似の効果またはより大きな経口用量と比較してさらに優れた効果を送達しう。

20

【 0 0 1 5 】

精神神経疾患または精神神経症状を治療するための舌下製剤は約 2 0 0 m g / 日以下、約 1 0 0 m g / 日以下、約 7 0 m g / 日以下、約 6 0 m g / 日以下、約 5 0 m g / 日以下、約 4 2 . 5 m g / 日以下、約 3 7 . 5 m g / 日以下、約 3 5 m g / 日以下、約 2 0 m g / 日以下、約 1 7 . 5 m g / 日以下、約 1 5 m g / 日以下、約 1 0 m g / 日以下、約 5 m g / 日以下、または約 1 m g / 日以下で投与されてよい。

【 0 0 1 6 】

本発明の方法によると、治療効果は投与後約 3 0 分以内、投与後約 2 0 分以内、投与後約 1 5 分以内、投与後約 1 0 分以内、投与後約 5 分以内、投与後約 4 分以内、投与後約 3 分以内、投与後約 2 分以内、または投与後約 1 分以内に始まりう。

30

【 0 0 1 7 】

舌下製剤を投与することによって対象の疾患を治療する方法は、リルゾールと関連する知覚異常またはしびれを最小化するために役立ちうるリルゾールプロドラッグを含む舌下製剤を用いることをさらに含んでよい。

【 0 0 1 8 】

リルゾールは鼻腔内送達系に製剤化されてもよい。これは「湿式」噴霧の形態であってよいが、好ましくはリルゾールを溶液に溶解し、該溶液を凍結乾燥し、微粉碎または粉碎し、必要に応じて、粉末様製剤を形成する。この粉末様製剤は多用途吸入器に充填してよく、または単回用量吸入器での使用のために個々の小包に包装してもよい。鼻腔内送達系は、溶液または懸濁液に溶解したリルゾールを利用し、吸入器に充填し、個々または複数用途のために包装してもよい。舌下製剤および鼻内噴霧はいずれも腸をバイパスし、経口錠剤と異なる吸収プロファイルを可能にする。

40

【 0 0 1 9 】

さらに別の態様では、対象の口腔痛を緩和または軽減する方法が提供される。該方法はリルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を口腔内に投与することを含んでよい。あるいは、リルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を含む舌下製剤を投与することによって対象の口腔痛を緩和または軽減する方法が

50

提供される。

【0020】

舌下製剤はしびれまたは知覚異常をもたらすうるが、その効果は通常わずかであり、耐容性良好である。

【0021】

口腔痛の治療部位は、舌の上面、唇、頬側部分、喉の奥、口腔内全体、またはその組み合わせを含む口腔内全体にわたってよい。さらに、治療される口腔痛は感染、炎症、熱傷、切り傷、歯痛、歯肉痛、口内炎、歯列矯正装置、簡単な歯科処置、義歯による刺激、口腔手術、神経障害、粘膜の障害、口腔潰瘍、化学療法剤、またはその組み合わせに起因する。

10

【0022】

治療効果は投与後約30分以内、投与後20分以内、投与後約15分以内、投与後約10分以内、投与後約5分以内、投与後約4分以内、投与後約3分以内、投与後約2分以内、または投与後約1分以内に始まる。

【0023】

口腔痛を治療するための舌下製剤は約200mg/日以下、約100mg/日以下、約70mg/日以下、約50mg/日以下、約42.5mg/日以下、約37.5mg/日以下、約35mg/日以下、約20mg/日以下、約15mg/日以下、約10mg/日以下、または約5mg/日以下で投与されてよい。

【0024】

様々な例示的实施態様によると、舌下製剤は経口投与されるリルゾールより大きな C_{max} またはより大きな用量正規化した C_{max} を有してよく、治療に有益な効果を提供してよい。さらに、本発明の舌下製剤は経口投与されるリルゾールより小さなまたはより早い T_{max} を有し、治療に有益な効果を提供してよい。さらに、舌下製剤は経口投与されるリルゾールよりも大きなリルゾール1ミリグラム当たりのAUCを有してよい。経口投与されるリルゾールよりも大きな1ミリグラム当たりのAUCは、部分的AUC0-0.5h、AUC0-1h、AUC0-2h、AUC0-12h、AUC_{0-t}、またはAUC0-infで測定されてよい。

20

【0025】

本発明は、過敏性腸症候群を治療するための、リルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、エナンチオマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を含んでよい舌下または徐放性製剤も提供する。本発明は、神経膠腫、神経膠芽腫、またはメラノーマなどの癌を治療するための、リルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、エナンチオマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を含んでよい舌下または徐放性製剤も提供する。本発明は、免疫療法と組み合わせて癌を治療するための、リルゾール、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、アノマー、エナンチオマー、水和物、もしくはプロドラッグの有効量を含んでよい舌下または徐放性製剤も提供する（単独、またはワクチン、抗PD1、抗PD-L1、抗CTLA4、もしくは以下を含む他の免疫療法もしくはチェックポイント阻害剤ターゲットとの組み合わせを含む：CTLA4、細胞傷害性Tリンパ球抗原4；Ig、免疫グロブリン；LAG3、リンパ球活性化遺伝子3；mAbs、モノクローナル抗体；PD1、プログラム細胞死タンパク質1；PD-L、PD1リガンド；TIM3、T細胞膜タンパク質3、CD40L、A2aR、アデノシンA2a受容体；B7RP1、B7関連タンパク質1；BTLA、BおよびTリンパ球アテニュエーター；GAL9、ガレクチン9；HVEIM、ヘルペスウイルス侵入メディエーター；ICOS、誘導性T細胞共刺激分子；IL、インターロイキン；KIR、キラー細胞免疫グロブリン様受容体；LAG3、リンパ球活性化遺伝子3；PD1、プログラム細胞死タンパク質1；PD-L、PD1リガンド；TGF β 、トランスフォーミング増殖因子；TIM3、T細胞膜タンパク質3；CD27）。

30

40

【0026】

本発明の他の態様は本明細書に開示されている。

50

【発明を実施するための形態】

【0027】

発明の詳細な記載

以下は、当業者が本発明を実施する際に助けとなるために提供される詳細な記載である。当業者は、本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく、本明細書に記載されている実施態様に修正および変化を加えてよい。特に定義しない限り、本明細書で用いられている全ての技術的および科学的用語は、本開示が属する当業者によって通常理解されている意味と同一意味を有する。本明細書で用いられている専門用語は、特定の実施態様を記載するために提供されているにすぎず、本願発明を限定することは意図していない。本明細書で言及されている全ての出版物、特許出願、特許、図面、および他の参考文献は、それらの全体において参照することによって明示的に取り込まれる。

10

【0028】

以下の用語は本発明を記載するために用いられている。用語が本明細書で具体的に定義されていない場合、その用語は当該技術分野で当業者が認識している意味を有し、その用語が本発明を記載するための文脈での使用のために適用されている。

【0029】

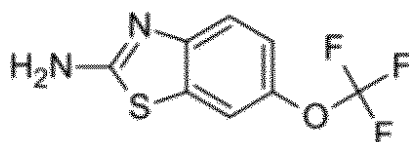
本明細書および添付の特許請求の範囲で用いられている冠詞「a」および「an」は、文脈で明確に特段の記載がない限り、1または2以上（すなわち、少なくとも1）の該冠詞の文法対象を指すよう本明細書で用いられている。例として、「an element」は1つのelementまたは2つ以上のelementを意味する。

20

【0030】

本明細書で用いられている用語「リルゾール」は、以下の化学構造を有する薬物を指す。それは現在RILUTEK（登録出願）として市場で入手できる。用語「リルゾール」は全てのプロドラッグ、エナンチオマー、または誘導体、およびその医薬的に許容される塩も指す。

【化1】



30

6 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾチアゾール - 2 - アミン

【0031】

本明細書で用いられている用語「舌下投与」は、化学薬品または薬物を対象の舌下に置くことによって投与する経路を指す。

【0032】

本明細書で用いられている用語「プロドラッグ」は、変化した形態または活性が低い形態で投与されてよい薬物の前駆体である。プロドラッグは加水分解または他の代謝経路によって生理環境内で活性薬物型に変換されてよい。

【0033】

用語「リルゾールプロドラッグ」は、リルゾールを修正した誘導体である化合物を指す。リルゾールプロドラッグは、体によってリルゾールの活性型に代謝される化合物も指してよい。

40

【0034】

本明細書で用いられている用語「ALS」は、筋萎縮性側索硬化症を意味する。

【0035】

本明細書で用いられている用語「精神神経疾患」は、神経系と関連する精神病性障害または神経障害である。例えば、精神神経疾患は不安症、気分障害、神経変性障害、神経発達障害、自閉症、広汎性発達障害、疼痛性障害、神経障害性疼痛、ALS、認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、核上性麻痺、前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、統

50

合失調症、せん妄、アルツハイマー病、軽度認知障害、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害、うつ病、躁病、注意欠陥障害、薬物依存症、認知症、激越、感情鈍麻、不安、精神病、心的外傷後ストレス障害、被刺激性、脱抑制、学習障害、記憶喪失、精神遅滞、認知症、パーソナリティ障害、双極性障害、双極性うつ病、全般性不安症、パニック障害、強迫性障害、抜毛症、および摂食障害等を含んでよい。より具体的には、精神神経疾患は精神病性障害の診断と統計マニュアル（アメリカ精神医学会、第5版）に記載されているものを含む：神経発達障害、知的障害、知的障害（知的発達障害）、全般性発達遅延、特定不能の知的障害（知的発達障害）、コミュニケーション障害、言語障害、語音障害、小児期発症流暢障害（吃音）、社会的（実用的）コミュニケーション障害、特定不能のコミュニケーション障害、自閉症スペクトラム障害、レット症候群、注意欠陥多動性障害（ADHD）、特定不能の注意欠陥障害／多動性障害、限局性学習障害、運動障害、発達性協調運動障害、常同運動障害、チック障害、トゥレット障害、持続性（慢性）運動または音声チック障害、一時的チック障害、他の特定されるチック障害、特定不能のチック障害、他の神経発達障害、特定不能の神経発達障害、統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症の初発症状と同時に発生する大うつ病または躁病気分障害、物質／薬剤誘発精神病性障害、別の医学的状态に起因する精神病性障害、緊張病、他の特定される統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害、特定不能の統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害、双極性障害および関連障害、不安症、強迫性障害および関連障害、心的外傷およびストレス要因関連障害、反応性アタッチメント障害、脱抑制型対人交流障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、適応障害、他の特定される心的外傷およびストレス要因関連障害、特定不能の心的外傷およびストレス要因関連障害、解離性障害、解離性同一性障害、解離性健忘、離人症性障害／現実感喪失障害、身体症状障害、遺糞、他の排泄障害、DSM-5における秩序破壊的・衝動制御・素行障害、反抗的行動障害、間欠性爆発性障害、素行障害、他の特定される秩序破壊的・素行障害、特定不能の秩序破壊的・素行障害、物質関連および嗜癖障害、物質関連障害、アルコール関連障害、アルコール使用障害、アルコール離脱、大麻関連障害、大麻使用障害、ギャングリング障害、クラスターAパーソナリティ障害、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調症型パーソナリティ障害、クラスターBパーソナリティ障害、反社会性パーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害、演技性パーソナリティ障害、自己愛性パーソナリティ障害、クラスターCパーソナリティ障害、回避性パーソナリティ障害、依存性パーソナリティ障害、強迫性パーソナリティ障害、および性嗜好障害。

【0036】

用語「DSM」は、アメリカ精神医学会（APA）の分類および診断ツールとして提供されている精神病性障害の診断と統計マニュアルを指す。精神病性障害の診断と統計マニュアル第5版（DSM-5またはDSM-V）は2013年に更新され、DSM-Vの例示的障害は添付物件Aに記載されている。さらに、DSM-Vは、障害、状態、および問題を示す広範なカテゴリーおよび下位診断（*subdiagnoses*）を含む構造を有する。

【0037】

「精神神経障害」は以下を含む神経変性または神経障害も含んでよい：アルツハイマー病、認知症、血管性認知症、混合型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、情動調節障害、アルツハイマー病の激越、小脳性運動失調症、遺伝性運動失調症、多発性硬化症、進行性核上性麻痺、疼痛性障害、神経障害性疼痛、神経障害、脳卒中、発作、脆弱X、耳鳴、および類似の状態。

【0038】

精神神経症状は不安、うつ病、ストレス、疲労、パニックの感情、恐怖、不安、睡眠障害、冷えた、もしくは汗ばんだ手および／もしくは足、息切れ、心臓の動悸、社会恐怖症、パブリック・スピーキングの恐怖、静かに落ち着くことができないこと、口内乾燥、手

10

20

30

40

50

もしくは足のしびれもしくは刺痛、悪心、筋緊張、めまい 感情鈍麻、高揚感、脱抑制、被刺激性、および徘徊等を含んでよい。さらに、精神神経症状は以下を含んでよい：妄想、幻覚、支離滅裂な思考または会話、重要なトピック (f o c a l t o p i c) または弛緩した連想 (l o o s e a s s o c i a t i o n s) の脱線、支離滅裂、著しく混乱したまたは異常な運動行動 (緊張病を含む)、陰性症状 - 感情表現の低下、意欲消失、アロギー、快感消失症、反社会性 (a s s o c i a l i t y)、ジスキネジア (遅発性ジスキネジアを含む)、快感消失症および不快、怒りおよび攻撃性、および解離の症状、ならびにこれらのいくつかの組み合わせ。

【 0 0 3 9 】

他の治療される障害は癌を含んでよい (急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、副腎皮質癌、小児癌、A I D S 関連癌、カポジ肉腫、A I D S 関連リンパ腫、原発性 C N S リンパ腫、肛門癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様腫瘍 / ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、皮膚癌 (非黒色腫性)、胆管癌、膀胱癌、骨癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、骨肉腫および悪性線維性組織球腫、脳幹神経膠腫、非定型奇形腫様腫瘍 / ラブドイド腫瘍、胚芽腫、胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、カルチノイド腫瘍、消化器癌、心臓腫瘍 (心腫瘍)、原発性リンパ腫、子宮頸癌、胆管細胞癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病 (C L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、菌状息肉腫およびセザリー症候群、非浸潤性乳管癌 (D C I S)、胚芽腫、子宮体癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼癌、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、卵管癌、骨の線維性組織球腫、悪性、および骨肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (G I S T)、胚細胞腫瘍、卵巣、精巣、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞 (肝) 癌、組織球増殖症、ランゲルハンス細胞、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、島細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、カポジ肉腫、腎臓、腎細胞、ウィルムス腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性 (A L L)、急性骨髄性 (A M L)、慢性リンパ性 (C L L)、慢性骨髄性 (C M L)、有毛細胞、口唇および口腔癌、肝癌 (原発性)、肺癌、非小細胞、小細胞、リンパ腫、ホジキン、非ホジキン、マクログロブリン血症、ワルデンストレーム、男性乳癌、メラノーマ、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮癌、N U T 遺伝子が関連する正中線管癌、口腔癌 (M o u t h C a n c e r)、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫 / 形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍、骨髄性白血病、慢性 (C M L)、骨髄性白血病、急性 (A M L) 骨髄腫、多発性、骨髄増殖性腫瘍、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌 (O r a l C a n c e r)、口腔癌 (O r a l C a v i t y C a n c e r)、口唇および中咽頭癌、骨肉腫および悪性骨の線維性組織球腫、卵巣癌、低悪性度腫瘍、膵臓癌、膵神経内分泌腫瘍 (島細胞腫)、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫瘍 / 多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、妊娠および乳癌、原発性中枢神経系 (C N S) リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、直腸癌、腎細胞 (腎臓) 癌、腎盂および尿管、移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、横紋筋肉腫、子宮、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮癌、転移性、胃癌、T 細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、原発不明、尿管および腎盂、移行上皮癌、尿道癌、子宮癌、子宮内膜、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ならびにウィルムス腫瘍を含む)。

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いられている用語「治療」は、対象、特にヒトの状態または疾患のいずれかの治療を含み、以下を含んでよい：(i) 疾患にかかりやすい素因を持っていてよいが、まだ疾患にかかっていると診断されていない対象に疾患または状態が生じることを予防すること；(i i) 疾患または状態を阻害すること、すなわち、その発生を止めること；

10

20

30

40

50

疾患または状態を緩和すること、すなわち該状態の退行をもたらすこと；または(i i i)
() 疾患に起因する状態、すなわち疾患の症状を改善または緩和すること。本明細書で用い
られている「治療」は、他の標準的な治療と組み合わせて、または単独で用いられてよい
。

【0041】

用語「効果的な」は、その意図した使用の文脈内で用いられた場合に、意図した結果を
達成する化合物、組成物、または成分の量を記載するために用いられている。

【0042】

用語「有効量」は、治療を必要とする対象に投与された場合に、本明細書で定義されて
いる該治療を達成するために十分な量を指す。有効量は治療される対象および疾患状態、
苦痛の重症度、ならびに投与様式に依存して変動し、当業者によってルーチンの決定され
てよい。

10

【0043】

用語「医薬的に許容される塩」は、適用可能な場合、化合物の溶解およびバイオアベイ
ラビリティを促進するために、患者の消化管の胃液または消化管分泌液への化合物の溶解
性を増加させるために提示される、本明細書に記載されている1つ以上の化合物またはプ
ロドラッグの塩形態を記載するために本明細書を通じて用いられている。医薬的に許容さ
れる塩は、適用可能な場合、医薬的に許容される無機または有機の塩基および酸に由来す
る塩を含む。医薬分野で周知の多数の他の酸および塩基の中で、適切な塩はカリウムおよ
びナトリウム等のアルカリ金属、ならびにカルシウムおよびマグネシウム等のアルカリ土
類金属に由来する塩、ならびにアンモニウム塩を含む。本発明では、リン酸塩の中和塩と
して、ナトリウムおよびカリウム塩が特に好ましい。好ましい実施態様では、本明細書は
、親化合物の生物学的有効性および特性を保持し、投与される用量で生物学的であろうと
なかろうと有害ではない、本明細書に記載されている修飾ペプチドの医薬的に許容される
塩を提供する。本発明の化合物は、それぞれアミノ基およびカルボキシ基の存在により、
酸塩および塩基塩の両方を形成することができる。

20

【0044】

本明細書で用いられている用語「 C_{max} 」は、第1用量の投与と第2用量の投与との間
の対象の血液、血清、特定の部分、または試験部位内の薬物の最大濃度を指す。特定して
いる場合、用語 C_{max} は用量正規化した比率も指してよい。

30

【0045】

本明細書で用いられている用語「 T_{max} 」は、対象の血液、血清、特定の部分、また
は試験部位内で最大濃度(C_{max})に達した薬物投与後の時間または期間を指す。

【0046】

本明細書で用いられている用語「AUC」(曲線下面積)は、対象に吸収または暴露さ
れた薬物の総量を指す。一般的に、AUCは濃度が無視できるまでの時間にわたる対象に
おける薬物濃度の図において数学的方法で得られてよい。用語「AUC」(曲線下面積)
は特定の時間間隔での部分的AUCも指してよい(舌下吸収の場合はより早い時間間隔で
AUCが増加する)。

40

【0047】

リルゾールの舌下製剤

本発明はリルゾールの舌下製剤に関する。舌下製剤は有効量にてそれを必要とする対象
に投与されてよい。対象は動物またはヒトであってよい。

【0048】

本発明では、リルゾールまたはそのその医薬的に許容される塩は、舌下投与に適切な医
薬組成物に製剤化されてよい。

【0049】

リルゾールおよびその医薬的に許容される塩は、当該技術分野で周知の医薬的に許容さ
れる担体を用いて舌下または頬側投与に適切な剤形に製剤化されてよい。該担体は舌下投
与用リルゾールが治療される対象によって舌下吸収されるよう、錠剤、粉末、丸剤、カプ

50

セル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、および懸濁剤等の剤形に製剤化されることを可能にする。これらの担体は、限定されるものではないが、糖、デンプン、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成油、ポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝液、乳化剤、等張生理食塩水、パイロジェンフリー水、ならびにその組み合わせから選択されてよい。特に、唾液に容易に溶解する限り、あらゆる形態の物質が舌下投与に許容されてよい。

【0050】

舌下投与される化学薬品または薬物は、舌下の粘膜を通じて毛細血管に拡散し、次いで対象の静脈循環に入ることができる。それゆえ、舌下投与は消化管内での分解および肝臓内での薬物代謝による変化等のリスクがなく静脈循環への直接的またはより迅速な侵入を可能にするため、経口投与に対する利点を有しうる。様々な市販の薬物が舌下投与用に設計されている。リルゾールは一般的に筋萎縮性側索硬化症（ALS）を治療するために用いられる。しかしながら、他の用途が発見され、特に、リルゾール、リルゾールのプロドラッグ、またはその医薬的に許容される塩は精神神経疾患の治療のための舌下投与に付される。舌下投与は他の精神神経疾患、または疼痛を緩和もしくは軽減するために用いられてもよい。いくつかの場合、好ましい効果は口腔痛に対する効果である。

10

【0051】

医薬組成物はそれらの意図した目的を達成するために、認可されている医薬成分、すなわちリルゾールを有効量にて含んでよい。例えば、対象に舌下投与されるリルゾールの用量は、時間をかけて対象に症状の軽減等の有益な反応を提供するのに十分な量でなければならない。

20

【0052】

投与されるリルゾールの量は、その年齢、性別、体重、および一般的健康状態を含む治療される対象に依存してよい。この点について、投与する薬剤の的確な量は、専門家の判断に依存する。精神神経症状および精神神経疾患と関連する状態を治療または軽減するために投与されるリルゾールの有効量を決定する際、医師は症状の重症度または障害の進行を含む臨床学的因子を評価してよい。状態によっては、急速なリルゾールの吸収が所望となりうる。いずれにしても、当業者であれば、本発明の化学薬品の適切な用量を容易に決定することができる。

【0053】

医薬組成物は他の医薬的に許容される担体および/または賦形剤、例えば結合剤、滑沢剤、希釈剤、コーティング剤、崩壊剤、障壁層成分、流動促進剤、着色剤、溶解促進剤、ゲル化剤、充填剤、タンパク質、補助因子、乳化剤、可溶化剤、懸濁剤、およびその混合物等も含む。当業者であれば、どのような他の医薬的に許容される担体および/または賦形剤が本発明の製剤に含まれてよいかを知っているであろう。賦形剤の選択は、組成物の特徴および製剤内の他の薬理活性化合物の性質に依存するであろう。適切な賦形剤は当業者に知られており（Handbook Of Pharmaceutical Excipients、第5版、2005年Roweら編著、McGraw Hill参照）、予想外の特性を有する新規舌下製剤を製造するために利用されている。

30

【0054】

さらに、舌下使用のための医薬組成物は、治療される対象によって舌下吸収されるよう、認可されている医薬成分、すなわちリルゾールとさらに賦形剤を組み合わせ、任意に加工して錠剤、粉末、丸剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、および懸濁剤等の剤形とすることによって得ることができる。適切な賦形剤は、限定されるものではないが、充填剤、例えば糖、例えばラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトール；セルロース製剤、例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン（PVP）であってよい。所望により、崩壊剤も併用してよく、例となる崩壊剤は、限定されるものではないが、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはア

40

50

ルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムであってよい。組成物は薬学のいずれかの方法によって製造されてよいが、全ての方法は上記の1つ以上の化学薬品と1つ以上の必要な成分を構成する担体を会合させる工程を含む。一般的に、本発明の医薬組成物は当該技術分野で知られている通常の方法で製造されてよく、例えば通常の混合、溶解、顆粒化、糖衣形成、粉末化 (levigating)、乳化、カプセル化、封入、および凍結乾燥工程等によって製造されてよい。

【0055】

本発明の舌下製剤は、口腔内溶解または崩壊錠 (ODT) の形態に製造されてよい。本明細書で用いられている ODT は、リルゾールと水溶性希釈剤を混合し、錠剤に圧縮することによって製造されてよい。例えばそのような ODT 製剤プラットフォームとして、PHARMABURST (登録商標) (SPI ファーマ社、ウィルミントン、デラウェア州) が知られている。あるいは、適切な賦形剤と共にリルゾールを含む懸濁剤が製造されてよく、リルゾール懸濁剤をプリスターパックに分注し、凍結乾燥してよい。リルゾール ODT 用に用いられてよい例示的な凍結乾燥製剤プラットフォームは、ZYDIS (登録商標) (キャタレント社、サマセット、ニュージャージー州、米国) 製剤である。具体的には、水を含む賦形剤を混合し、独立してリルゾールを粉碎して大きさを整え、賦形剤と混合する。次いで懸濁剤を瞬間凍結および凍結乾燥によって凍結乾燥する。ODT を製造する他の方法が限定されることなく用いられてよく、その一般的方法の詳細な記載は、例えば米国特許第 5,631,023 号; 第 5,837,287 号; 第 6,149,938 号; 第 6,212,791 号; 第 6,284,270 号; 第 6,316,029 号; 第 6,465,010 号; 第 6,471,992 号; 第 6,471,992 号; 第 6,509,040 号; 第 6,814,978 号; 第 6,908,626 号; 第 6,908,626 号; 第 6,982,251 号; 第 7,282,217 号; 第 7,425,341 号; 第 7,939,105 号; 第 7,993,674 号; 第 8,048,449 号; 第 8,127,516 号; 第 8,158,152 号; 第 8,221,480 号; 第 8,256,233 号; および第 8,313,768 号に開示されており、そのそれぞれはその全体において参照することによって本明細書に取り込まれる。

【0056】

本発明の舌下製剤は、リルゾールまたはリルゾールプロドラッグの有効量を含んでよい。リルゾールプロドラッグは、リルゾールと類似またはそれ以下の活性を有する形態であってよい。リルゾールプロドラッグは、舌下投与された場合に、改善された生理化学的、生理的、薬物動態的、または治療的特徴を有してよい。リルゾールプロドラッグは経口または舌下投与された場合に副作用を減少しうる。特に、リルゾールを経口投与した場合に生じ得、舌下投与した場合にも生じうるしびれまたは知覚異常が、リルゾールの代わりにリルゾールプロドラッグを用いることによって減少または除去されうる。

【0057】

リルゾールは鼻腔内送達系に製剤化されてもよい。これは「湿式」噴霧の形態であってよいが、好ましくはリルゾールを溶液に溶解し、該溶液を凍結乾燥し、微粉碎または粉碎し、必要に応じて、粉末様製剤を形成する。より具体的には、リルゾール API を所望の大きさに粉碎し、担体および賦形剤を湿式混合する。次いでリルゾールを賦形剤混合物に添加し、得られた溶液または懸濁液を瞬間凍結し、次いで凍結乾燥し、凍結乾燥産物を製造する。必要に応じて、得られた凍結乾燥産物を粉碎ないしは微粉碎し、所望の粒子サイズを得る。この粉末様製剤は多用途吸入器に充填してよく、または単回用量吸入器での使用のために個々の小包に包装してもよい。鼻腔内送達系は、溶液または懸濁液に溶解したリルゾールを利用し、吸入器に充填し、個々または複数用途のために包装してもよい。舌下製剤および鼻内噴霧はいずれも腸をバイパスし、経口錠剤と異なる吸収プロフィールを可能にする。

【0058】

舌下用に製剤化されたリルゾールの臨床または治療効果は、標準的な試験パラメーターによって測定される医薬品についての改善された薬物動態プロファイルの有してよい。リ

10

20

30

40

50

ルゾールを舌下投与する場合、薬物の T_{max} 、 C_{max} 、および AUC は経口投与されるリルゾールの同一用量と比較して改善されうる。例えば、リルゾールの舌下製剤は経口投与されるリルゾールよりも大きな C_{max} を有し、治療に有益な効果を提供してよい。リルゾールの舌下製剤は経口投与されるリルゾールより早いまたはより小さな T_{max} を有し、治療に有益な効果を提供してよく、いくつかの場合には、より迅速な治療効果を提供してよい。あるいは、リルゾールの舌下製剤は、経口投与されるリルゾールよりも大きなリルゾール 1 ミリグラム当たりの AUC を有してよい。

【0059】

疾患を治療する方法

本発明は疾患を治療する方法も提供する。該方法は、リルゾールまたはその医薬的に許容される塩の有効量を、それを必要とする対象に舌下投与することを含む。

10

【0060】

該治療を必要とする対象を同定することは、対象または医療関係者の判断の範疇にあってよく、主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、試験もしくは診断方法によって測定可能）であってよい。同定された対象はそれを必要とする動物またはヒトであってよく、特にヒトであってよい。該治療は疾患に苦しむ対象、特にヒトに適切に投与される。

【0061】

対象が苦しむる疾患は、精神神経疾患または精神神経症状であってよい。例示的な精神神経疾患は不安症、気分障害、神経変性障害、疼痛性障害、ALS 認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、核上性麻痺、前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、統合失調症、せん妄、アルツハイマー病、軽度認知障害、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害、うつ病、躁病、注意欠陥障害、薬物依存症、認知症、激越、感情鈍麻、不安、精神病、心的外傷後ストレス障害、被刺激性、脱抑制、学習障害、記憶喪失、精神遅滞、認知症、パーソナリティ障害、双極性障害、強迫性障害、および摂食障害等であってよい。例示的な精神神経症状は、不安、うつ病、ストレス、疲労、パニックの感情、恐怖、不安、睡眠障害、冷えた、もしくは汗ばんだ手および/もしくは足、息切れ、心臓の動悸、静かに落ち着くことができないこと、口内乾燥、手もしくは足のしびれもしくは刺痛、悪心、筋緊張、めまい 感情鈍麻、高揚感、脱抑制、被刺激性、徘徊、またはその組み合わせであってよい。

20

【0062】

リルゾールの有効量は治療効果、例えば抗不安、抗うつ、精神安定、ストレス回復性もしくはストレス緩和、抗疼痛、またはその組み合わせの程度によって決定されてよい。さらに、リルゾールの舌下投与の効果は、限定されるものではないが、以下を含む予想外かつ新規の特性によって示されてもよい：a) 経口投与と比較して減弱または改善された副作用または忍容性プロファイル；b) 治療効果の迅速な発現；c) 肝機能異常の減少；d) 経口投与と比較した特有の薬物動態プロファイル；e) 典型的な経口投与と比較した低治療量；f) 1 日 1 回投与；および g) 経口知覚異常またはしびれの最小化または不存在。

30

【0063】

有効量は治療される対象および疾患状態、苦痛の重症度、ならびに投与様式に依存して変動し、当業者によってルーチンの決定されてよい。

40

【0064】

リルゾールの治療効果が生じたことは、その舌下投与後約数分～約 1 時間以内に明らかになりうる。特に、治療効果は、投与後約 1 分以内、約 2 分以内、約 3 分以内、約 4 分以内、約 5 分以内、約 6 分以内、約 7 分以内、約 8 分以内、約 9 分以内、約 10 分以内、約 11 分以内、約 12 分以内、約 13 分以内、約 14 分以内、約 15 分以内、約 16 分以内、約 17 分以内、約 18 分以内、約 20 分以内、約 60 分以内、または約 90 分以内に始まりうる。

【0065】

リルゾールの効果は、その舌下投与後、約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約

50

5 時間、約 6 時間、約 7 時間、約 8 時間、約 9 時間、約 10 時間、約 12 時間、約 14 時間、約 16 時間、約 18 時間、約 20 時間、約 22 時間、約 24 時間、約 2 日間、または約 3 日間以上維持されてよい。

【0066】

舌下投与用のリルゾールの有効量または用量は、経口投与されるリルゾールの有効量または用量よりも少ない量であってよい。具体的には、リルゾールの舌下投与の有効用量は、経口投与されるリルゾールの用量の約 1 ~ 95 % であってよい。

【0067】

精神神経疾患の治療のための舌下投与におけるリルゾールまたはその医薬的に許容される塩の有効量は、約 200 mg / 日以下、約 100 mg / 日以下、約 90 mg / 日以下、約 80 mg / 日以下、約 70 mg / 日以下、約 60 mg / 日以下、約 50 mg / 日以下、約 40 mg / 日以下、約 37.5 mg / 日以下、約 35 mg / 日以下、約 30 mg / 日以下、約 20 mg / 日以下、約 17.5 mg / 日以下、約 15 mg / 日以下、約 10 mg / 日以下、約 9 mg / 日以下、約 8 mg / 日以下、約 7 mg / 日以下、約 6 mg / 日以下、約 5 mg / 日以下、約 4 mg / 日以下、約 3 mg / 日以下、約 2 mg / 日以下、または約 1 mg / 日以下で投与されてよい。

10

【0068】

任意の投与頻度は、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回、1 日 4 回、1 日おきに 1 回、週 1 回、週 2 回、週 3 回、週 4 回、2 週間に 1 回、および月 1 回または 2 回等を含む。

【0069】

舌下用に製剤化され、精神神経疾患または精神神経症状のために投与されるリルゾールの臨床または治療効果は、標準的な試験パラメーターによって測定される医薬品についての改善された薬物動態プロファイルを有してよい。リルゾールを舌下投与する場合、薬物の T_{max} 、 C_{max} 、または AUC は経口投与されるリルゾールの同一用量と比較して改善されうる。例えば、リルゾールの舌下投与は経口投与されるリルゾールよりも大きな C_{max} を有し、治療に有益な効果を提供してよい。リルゾールの舌下投与は経口投与されるリルゾールよりも小さな T_{max} を有し、治療に有益な効果を提供する。あるいは、リルゾールの舌下投与は、経口投与されるリルゾールよりも大きなリルゾール 1 ミリグラム当たりの AUC を有してよい。

20

【0070】

いくつかの実施態様では、口腔内崩壊製剤は、舌下投与または経口分散し得、次いで嚥下され、増強された薬物動態特性を有するプロドラッグである。

30

【0071】

口腔痛用の舌下製剤

本発明はさらに、他の所望の効果を生じるために、リルゾールを対象に舌下投与する方法を含む。

【0072】

リルゾールの舌下投与によって口腔痛を緩和または軽減する方法を提供する。該方法は、リルゾールの有効量を有する舌下製剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。特定の実施態様では、対象は動物またはヒトであってよい。

40

【0073】

特定の実施態様では、舌下製剤は、その沈着部位からしびれを誘発しうる。しびれは口腔痛を減少または緩和するために効果的となり得、粘膜接触を通じて拡散しうる。しびれのレベルは、対象にとって許容できる範囲内でありうる。

【0074】

口腔痛の治療部位は、限定されるものではないが、口腔内全体にわたっていてよく、例えば舌の上面、唇、頬側部分、喉の奥、および口腔内全体等を含む。治療される口腔痛は、感染、ウイルス、炎症、熱傷、切り傷、歯痛、歯肉痛、口内炎、歯列矯正装置、簡単な歯科処置、義歯による刺激、口腔手術、神経障害、もしくは粘膜の障害に起因し得、または有痛性の口腔潰瘍を誘発することが知られている他の薬物（例えば化学療法剤等）に起

50

困しうる。

【 0 0 7 5 】

口腔痛を軽減する効果は、1分以内または約数分～約1時間で生じうる。特に、しびれは投与後約1分以内、約2分以内、約3分以内、約4分以内、約5分以内、約6分以内、約7分以内、約8分以内、約9分以内、約10分以内、約11分以内、約12分以内、約13分以内、約14分以内、約15分以内、約16分以内、約17分以内、約18分以内、約19分以内、または約20分以内に始まりうる。

【 0 0 7 6 】

口腔痛を緩和または軽減する効果は、その舌下投与後、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約12時間、約14時間、約16時間、約18時間、約20時間、約22時間、約24時間、約2日間、または約3日間維持されてよい。

10

【 0 0 7 7 】

口腔痛を緩和または軽減するためのリルゾールの舌下投与は、約200mg/日以下、約100mg/日以下、約90mg/日以下、約80mg/日以下、約70mg/日以下、約60mg/日以下、約50mg/日以下、約40mg/日以下、約35mg/日以下、約30mg/日以下、約20mg/日以下、約17.5mg/日以下、約10mg/日以下、約9mg/日以下、約8mg/日以下、約7mg/日以下、約6mg/日以下、約5mg/日以下、約4mg/日以下、約3mg/日以下、約2mg/日以下、または約1mg/日以下で投与されてよい。

20

【 0 0 7 8 】

任意の投与頻度は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、週1回、週2回、週3回、週4回、2週間に1回、および月1回または2回等を含む。

【 0 0 7 9 】

口腔痛を緩和または軽減するための製剤は、リルゾールの有効量およびその医薬的に許容される担体を含んでよい。医薬組成物は、治療される部位で十分な吸収速度を提供するために、錠剤、粉末、丸剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、軟膏剤、シロップ剤、スラリー剤、および懸濁剤等として製剤化されてよい。疼痛緩和の効果的かつ増強された効果のために、追加の生物活性剤または他の薬物が医薬組成物に添加されてよい。いくつかの実施態様では、製剤は口腔内または頬側粘膜に局所投与されてよい。

30

【 実施例 】

【 0 0 8 0 】

以下の実施例は本発明を説明するが、本発明の範囲を限定することは意図していない。

【 0 0 8 1 】

実施例 1

51歳の男性にリルゾールを4回投与した。

(1) 通常の経口投与されるリルゾールの形態を比較として用いた。標準的な50mgリルゾール錠剤(本発明の錠剤ではない)を微粉碎し、口腔内に40秒間投与し、経粘膜および/または経口吸収させた。これは舌下または頬側投与ではなかった。精神神経領域に急性または慢性効果はなかった。より具体的には、気分、不安、または行動に対する効果はなかった。顕著な口内しびれが認められた。最初の1分間で、しびれの感覚が舌の上面および唇を含む口腔内全体に広がり、口囲の錯感覚をもたらした。効果は中等度で、4分以内にピークに達した。効果は80分まで持続した。効果は15分後に弱まり始め、40分後に軽度になり、80分後に最小になることが認められた。全ての効果は、上記の局所的な口内関連の感覚に制限されていた。

40

【 0 0 8 2 】

(2) 独立して、本発明の製剤の第1の舌下投与を実施した。約70mgのリルゾールの舌下製剤を対象の舌下に置き、しっかりと適切な位置に維持した。予想外にも、舌下投与の直後に対象は急性の向精神効果を感じた。舌下投与からおよそ40分以内に、対象は気分が増強または改善された感覚を感じた。対象は幸福の感覚を認識し、ベースラインの気

50

分の状態からの変化を表す楽観的な感覚を伝えた。気分の変化は、少なくとも4時間持続すると評価した。

【0083】

舌下投与から1分以内に舌のしびれが発症し、4分後、しびれが唇全体および咽頭の奥にまで広がった。しびれは16分で中等度レベルに達し、20分までに軽度レベルまで和らぎ、その後1時間にわたって完全に消失した。舌下投与と関連するしびれは、前記の微粉碎した薬物を拡散させる経口投与と比較して有意に減弱した。舌下製剤は、限局性の軽度かつ厄介ではないしびれのみをもたらした（より激しく、厄介で、全身性のしびれをもたらす微粉碎リルゾール錠剤と比較して）。

【0084】

(3) 第2の舌下投与を別の日に行った。約70mgのリルゾールの舌下製剤を完全に溶解するまで約95秒間対象の舌下に置いた。再度、対象は類似の気分の改善を感じた。対象は楽観および幸福の感覚を報告した。これらの感情は40分までにピークに達した。25分後、対象はリラックスした（不安が軽減した）感覚、および注意力レベルの増加を報告した。対象はその夜の改善された睡眠状態および鮮明な夢を報告した。

【0085】

約4分後に舌および唇のしびれが認められ、6分後にピークに達して中等度レベルのしびれとなり、その後約24分までに軽度レベルまで減弱した。この時点で、口内しびれは非常に軽度～最小限であった。再度、口内しびれは、微粉碎した標準的なリルゾール錠剤を拡散させて経口投与した場合と比較して減弱した。鎮静作用は認められなかった。

【0086】

(4) 第3の舌下投与はより低用量の舌下製剤で試みた。約30mgのリルゾールの舌下製剤を対象の舌下に置いた。再度、舌下リルゾール投与の急性効果（25分以内）が観察され、対象はリラックスした感覚を有し、幸福、楽観、および注意力が高まった感覚を有した。前記の舌下投与と類似の口内しびれが報告されたが、経口投与と比較して減弱した。

【0087】

実施例 2

43歳の男性にリルゾールを2回投与した。

(1) 経口投与：約50mgの微粉碎していないリルゾール錠剤（本発明の製剤ではない）を対象の舌の上に置いた。精神活性効果は報告されなかったが、適用直後、対象は適用した局所部位におけるしびれ、およびしびれが口腔内全体に急速に広がったことを報告した。しびれは20分を過ぎても持続した。気分または行動の感覚は報告されなかった。しびれは激しく、厄介であった。

【0088】

(2) 舌下投与：約20mgのリルゾールの舌下製剤を対象の舌下に約30秒間置いた。約20分以内に、対象はリラックスし、落ち着いた、かつ不安が軽減した感覚を含む有益な精神活性効果の発現を報告した。対象は注意力が高まった感覚も報告した。これらの精神活性効果または感情は約90分間持続した。対象は彼の胃および腸が「落ち着いた」ことを感じ、前記の胃の不調が和らいだことを認識した。対象はその夜の改善された睡眠状態を報告した。

【0089】

適用から1分以内に、対象は舌および口内のしびれが約7分までにピークに達し、中等度の効果になったことを報告した。しびれは約18分後に有意に減弱し始め、約24分までに非常に軽度になった。この対象では、舌下投与と関連するしびれは、経口投与と比較して減弱していることが認められた。全体的に見て、微粉碎した標準的なリルゾール（激しく、厄介で、全身性で、かつ口内嗜好性が不良である）と比較して、しびれは非常に軽度であり、厄介ではなく、口内嗜好性は良好であった。

【0090】

実施例 3

10

20

30

40

50

50歳の男性にリルゾールの舌下製剤を投与した。

約5mgのリルゾールの舌下製剤を、製剤が完全に溶解するまで約20秒間対象の舌下に置いた。再度、舌下投与を受けた他の対象と同様に、投与後すぐに以前は予想外の向精神効果があった。20～30分以内に、対象は有益な精神活性効果の発現を報告し、リラックスし、落ち着いた感覚を報告した。

【0091】

投与から約7分後、対象は口蓋および舌の上にしびれを報告し、それが約7分でピークに達し、次いで約21分後に完全に消えたことを報告した。

【0092】

実施例 4

57歳の男性にリルゾールの舌下製剤を投与した。

約70mgのリルゾールの舌下製剤を約74秒間対象の舌下に置いた。約24分以内に、対象は約1時間持続するリラックスした感覚および注意力の向上によって特徴付けられる精神活性効果を報告した。対象は非常にリラックスした感覚があったため、のんびりとうたた寝をしたことを報告した。対象は彼の胃がリラックスした感覚があることも報告した。

【0093】

投与から2分後、対象は舌の上にしびれの感覚を報告した。約4分後に口内しびれのピークに達し、約15分後にしびれが軽度レベルまで減弱した。再度、リルゾールの経口投与を受けた対象と比較して、舌下投与は口内しびれおよび知覚異常の減弱をもたらした。

【0094】

実施例 5

この実施例では、3つのリルゾールの舌下製剤について、市販されている50mgのリルゾール錠剤に対する薬物動態特性を試験した。部分的AUC値、AUC_{0-0.5}、AUC₀₋₁、AUC_{0-∞}、およびAUC₀₋₁₂（該用量を与えた0.5時間後、1時間後、2時間後、および12時間後に測定されたAUC値）を測定し、50mg経口用量に対する試験物質についての値の比率を決定した。下記表から分かるように、全ての用量について、特により早い時点で、舌下製剤由来の値は、体重による調節をした経口投与の値よりも高かった。予想される比率（舌下および経口製剤が同一速度で血液循環に達すると仮定して）は、10mgバージョンについて20%、17.5mgバージョンについて35%、および35mgバージョンについて70%である。

10

20

30

【表 1】

パラメーター	治療比較	比率
$AUC_{0-0.5}$	10mg 舌下対 50mg 経口	36.19%
	17.5mg 舌下対 50mg 経口	82.16%
	35mg 舌下対 50mg 経口	180.84%
AUC_{0-1}	10mg 舌下対 50mg 経口	29.93%
	17.5mg 舌下対 50mg 経口	65.26%
	35mg 舌下対 50mg 経口	136.20%
AUC_{0-2}	10mg 舌下対 50mg 経口	26.28%
	17.5mg 舌下対 50mg 経口	53.91%
	35mg 舌下対 50mg 経口	110.28%
AUC_{0-12}	10mg 舌下対 50mg 経口	22.47%
	17.5mg 舌下対 50mg 経口	43.38%
	35mg 舌下対 50mg 経口	89.89%

10

20

【0095】

上記表から明らかなように、舌下剤はより早い時点で予想されるよりもはるかに高い AUC 値を達成し、重量パーセント比率で値が近くなる（依然として高いが）のは 12 時間の時点のみである。これは、舌下剤が単に嚥下されるだけでなく吸着されることを示している。

【0096】

本明細書で引用された全ての特許、公開された特許出願、および他の参考文献の全ての内容は、参照することによってそれらの全てにおいて本明細書に明示的に取り込まれる。

【0097】

当業者であれば、単なる通常の実験を用いて、本明細書に記載されている特定の手順に対する多数の均等物を認識または確認することができるであろう。該均等物は、本発明の範囲内にあり、添付の特許請求の範囲に含まれると見なされる。

30

【0098】

添付物件 A

ICD-9-CM	ICD-10-CM	障害、状態、または問題
V62.3	Z55.9	学問的または教育的問題
V62.4	Z60.3	文化変容困難
308.3	F43.0	急性ストレス障害
		適応障害
309.24	F43.22	不安を伴う
309.0	F43.21	抑うつ気分を伴う
309.3	F43.24	素行の障害を伴う
309.28	F43.23	不安と抑うつ気分の混合を伴う
309.4	F43.25	情動と素行の障害の混合を伴う
309.9	F43.20	特定不能
V71.01	Z72.811	成人の反社会的行動
307.0	F98.5	成人発症流暢障害
		非配偶者または非パートナーによる成人の身体的虐待、確認済
995.81	T74.11XA	初回の受診
995.81	T74.11XD	その後の受診
		非配偶者または非パートナーによる成人の身体的虐待、疑い
995.81	T76.11XA	初回の受診
995.81	T76.11XD	その後の受診
		非配偶者または非パートナーによる成人の心理的虐待、確認済
995.82	T74.31XA	初回の受診
995.82	T74.31XD	その後の受診
		非配偶者または非パートナーによる成人の心理的虐待、疑い
995.82	T76.31XA	初回の受診
995.82	T76.31XD	その後の受診
		非配偶者または非パートナーによる成人の性的虐待、確認済
995.83	T74.21XA	初回の受診
995.83	T74.21XD	その後の受診
		非配偶者または非パートナーによる成人の性的虐待、疑い
995.83	T76.21XA	初回の受診
995.83	T76.21XD	その後の受診
300.22	F40.00	広場恐怖症
291.89		アルコール誘発性不安症
	F10.180	軽度使用障害を伴う
	F10.280	中等度または重度使用障害を伴う
	F10.980	使用障害を伴わない
291.89		アルコール誘発性双極性障害および関連障害
	F10.14	軽度使用障害を伴う
	F10.24	中等度または重度使用障害を伴う
	F10.94	使用障害を伴わない
291.89		アルコール誘発性うつ病性障害
	F10.14	軽度使用障害を伴う

10

20

30

40

50

	F10.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F10.94	使用障害を伴わない	
291.1		アルコール誘発性神経認知障害、健忘症・作話症型	
	F10.26	中等度または重度使用障害を伴う	
	F10.96	使用障害を伴わない	
291.2		アルコール誘発性神経認知障害、非健忘症・作話症型	
	F10.27	中等度または重度使用障害を伴う	
	F10.97	使用障害を伴わない	
291.89		アルコール誘発性軽度神経認知障害	
	F10.288	中等度または重度使用障害を伴う	10
	F10.988	使用障害を伴わない	
291.9		アルコール誘発性精神病性障害	
	F10.159	軽度使用障害を伴う	
	F10.259	中等度または重度使用障害を伴う	
	F10.959	使用障害を伴わない	
291.89		アルコール誘発性性機能障害	
	F10.181	軽度使用障害を伴う	
	F10.281	中等度または重度使用障害を伴う	
	F10.981	使用障害を伴わない	20
291.82		アルコール誘発性睡眠障害	
	F10.182	軽度使用障害を伴う	
	F10.282	中等度または重度使用障害を伴う	
	F10.982	使用障害を伴わない	
303.00		アルコール中毒	
	F10.129	軽度使用障害を伴う	
	F10.229	中等度または重度使用障害を伴う	
	F10.929	使用障害を伴わない	
291.0		アルコール中毒せん妄	
	F10.121	軽度使用障害を伴う	30
	F10.221	中等度または重度使用障害を伴う	
	F10.921	使用障害を伴わない	
		アルコール使用障害	
305.00	F10.10	軽度	
303.90	F10.20	中等度	
303.90	F10.20	重度	
291.81		アルコール離脱	
	F10.232	知覚障害を伴う	
	F10.239	知覚障害を伴わない	40
291.0	F10.231	アルコール離脱せん妄	
292.89		アンフェタミン（または他の刺激剤）誘発性不安症	
	F15.180	軽度使用障害を伴う	
	F15.280	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.980	使用障害を伴わない	
292.84		アンフェタミン（または他の刺激剤）誘発性双極性障害および関連障害	
	F15.14	軽度使用障害を伴う	

	F15.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.94	使用障害を伴わない	
292.84	F15.921	アンフェタミン（または他の刺激剤）誘発性せん妄	
		アンフェタミン（または他の刺激剤）誘発性うつ病性障害	
	F15.14	軽度使用障害を伴う	
	F15.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.94	使用障害を伴わない	
292.89		アンフェタミン（または他の刺激剤）誘発性強迫性障害および関連障害	
	F15.188	軽度使用障害を伴う	10
	F15.288	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.988	使用障害を伴わない	
292.9		アンフェタミン（または他の刺激剤）誘発性精神病性障害	
	F15.159	軽度使用障害を伴う	
	F15.259	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.959	使用障害を伴わない	
292.89		アンフェタミン（または他の刺激剤）誘発性性機能障害	
	F15.181	軽度使用障害を伴う	
	F15.281	中等度または重度使用障害を伴う	20
	F15.981	使用障害を伴わない	
292.85		アンフェタミン（または他の刺激剤）誘発性睡眠障害	
	F15.182	軽度使用障害を伴う	
	F15.282	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.982	使用障害を伴わない	
292.89		アンフェタミンまたは他の刺激剤中毒	
		アンフェタミンまたは他の刺激剤中毒、知覚障害を伴う	
	F15.122	軽度使用障害を伴う	
	F15.222	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.922	使用障害を伴わない	30
		アンフェタミンまたは他の刺激剤中毒、知覚障害を伴わない	
	F15.129	軽度使用障害を伴う	
	F15.229	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.929	使用障害を伴わない	
292.81		アンフェタミン（または他の刺激剤）中毒せん妄	
	F15.121	軽度使用障害を伴う	
	F15.221	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.921	使用障害を伴わない	
292.0	F15.23	アンフェタミンまたは他の刺激剤離脱	40
		アンフェタミン型物質使用障害	
305.70	F15.10	軽度	
304.40	F15.20	中等度	
304.40	F15.20	重度	
307.1		神経性食欲不振	
	F50.02	過食／瀉下型	
	F50.01	制限型	
		抗うつ薬中断症候群	

995.29	T43.205A	初回の受診	
995.29	T43.205S	続発症	
995.29	T43.205D	その後の受診	
301.7	F60.2	反社会性パーソナリティ障害	
293.84	F06.4	別の医学的状態に起因する不安症	
		注意欠陥多動性障害	
314.01	F90.2	混合状態	
314.01	F90.1	多動性／衝動性優勢状態	
314.00	F90.0	不注意優勢状態	
299.00	F84.0	自閉症スペクトラム障害	10
301.82	F60.6	回避性パーソナリティ障害	
307.59	F50.8	回避性／制限性食物摂取障害	
307.51	F50.8	過食性障害	
		双極Ⅰ型障害、現在または直近のエピソードが抑うつ	
296.56	F31.76	完全寛解	
296.55	F31.75	部分寛解	
296.51	F31.31	軽度	
296.52	F31.32	中等度	
296.53	F31.4	重度	20
296.54	F31.5	精神病性の特徴を伴う	
296.50	F31.9	特定不能	
296.40	F31.0	双極Ⅰ型障害、現在または直近のエピソードが軽躁病	
296.46	F31.72	完全寛解	
296.45	F31.71	部分寛解	
296.40	F31.9	特定不能	
		双極Ⅰ型障害、現在または直近のエピソードが躁病	
296.46	F31.74	完全寛解	
296.45	F31.73	部分寛解	
296.41	F31.11	軽度	30
296.42	F31.12	中等度	
296.43	F31.13	重度	
296.44	F31.2	精神病性の特徴を伴う	
296.40	F31.9	特定不能	
296.7	F31.9	双極Ⅰ型障害、現在または直近のエピソードが特定不能	
296.89	F31.81	双極ⅠⅠ型障害	
293.83		別の医学的状態に起因する双極性障害および関連障害	
	F06.33	躁病の特徴を伴う	
	F06.33	躁病または軽躁病様エピソードを伴う	40
	F06.34	混合性の特徴を伴う	
300.7	F45.22	身体醜形障害	
V62.89	R41.83	境界性知的機能	
301.83	F60.3	境界性パーソナリティ障害	
298.8	F23	短期精神病性障害	
307.51	F50.2	神経性過食症	
292.89		カフェイン誘発性不安症	
	F15.180	軽度使用障害を伴う	

	F15.280	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.980	使用障害を伴わない	
292.85		カフェイン誘発性睡眠障害	
	F15.182	軽度使用障害を伴う	
	F15.282	中等度または重度使用障害を伴う	
	F15.982	使用障害を伴わない	
305.90	F15.929	カフェイン中毒	
292.0	F15.93	カフェイン離脱	
292.89		大麻誘発性不安症	
	F12.180	軽度使用障害を伴う	10
	F12.280	中等度または重度使用障害を伴う	
	F12.980	使用障害を伴わない	
292.9		大麻誘発性精神病性障害	
	F12.159	軽度使用障害を伴う	
	F12.259	中等度または重度使用障害を伴う	
	F12.959	使用障害を伴わない	
292.85		大麻誘発性睡眠障害	
	F12.188	軽度使用障害を伴う	
	F12.288	中等度または重度使用障害を伴う	20
	F12.988	使用障害を伴わない	
292.89		大麻中毒	
		大麻中毒、知覚障害を伴う	
	F12.122	軽度使用障害を伴う	
	F12.222	中等度または重度使用障害を伴う	
	F12.922	使用障害を伴わない	
		大麻中毒、知覚障害を伴わない	
	F12.129	軽度使用障害を伴う	
	F12.229	中等度または重度使用障害を伴う	
	F12.929	使用障害を伴わない	30
292.81		大麻中毒せん妄	
	F12.121	軽度使用障害を伴う	
	F12.221	中等度または重度使用障害を伴う	
	F12.921	使用障害を伴わない	
		大麻使用障害	
305.20	F12.10	軽度	
304.30	F12.20	中等度	
304.30	F12.20	重度	
292.0	F12.288	大麻離脱	40
293.89	F06.1	別の精神障害と関連する緊張病（緊張病の特定用語）	
293.89	F06.1	別の医学的状態に起因する緊張病性障害	
		中枢性睡眠時無呼吸	
780.57	G47.37	オピオイド使用に併存する中枢性睡眠時無呼吸	
786.04	R06.3	チェーンストークス呼吸	
327.21	G47.31	特発性中枢性睡眠時無呼吸	
V61.29	Z62.898	親子関係の悩みによって影響される小児	
		育児放棄、確認済	

995.52	T74.02XA	初回の受診	
995.52	T74.02XD	その後の受診	
		育児放棄、疑い	
995.52	T76.02XA	初回の受診	
995.52	T76.02XD	その後の受診	
V71.02	Z72.810	小児または青年の反社会的行動	
		小児身体的虐待、確認済	
995.54	T74.12XA	初回の受診	
995.54	T74.12XD	その後の受診	10
		小児身体的虐待、疑い	
995.54	T76.12XA	初回の受診	
995.54	T76.12XD	その後の受診	
		小児心理的虐待、確認済	
995.51	T74.32XA	初回の受診	
995.51	T74.32XD	その後の受診	
		小児心理的虐待、疑い	
995.51	T76.32XA	初回の受診	
995.51	T76.32XD	その後の受診	20
		小児性的虐待、確認済	
995.53	T74.22XA	初回の受診	
995.53	T74.22XD	その後の受診	
		小児性的虐待、疑い	
995.53	T76.22XA	初回の受診	
995.53	T76.22XD	その後の受診	
315.35	F80.81	小児期発症流暢障害（吃音）	
		概日リズム睡眠－覚醒障害	
307.45	G47.22	睡眠相前進型	
307.45	G47.21	睡眠相後退型	30
307.45	G47.23	不規則睡眠－覚醒型	
307.45	G47.24	非24時間睡眠－覚醒型	
307.45	G47.26	交代勤務型	
307.45	G47.20	特定不能型	
292.89		コカイン誘発性不安症	
	F14.180	軽度使用障害を伴う	
	F14.280	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.980	使用障害を伴わない	
292.84		コカイン誘発性双極性障害および関連障害	
	F14.14	軽度使用障害を伴う	40
	F14.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.94	使用障害を伴わない	
292.84		コカイン誘発性うつ病性障害	
	F14.14	軽度使用障害を伴う	
	F14.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.94	使用障害を伴わない	
292.89		コカイン誘発性強迫性障害および関連障害	
	F14.188	軽度使用障害を伴う	

	F14.288	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.988	使用障害を伴わない	
292.9		コカイン誘発性精神病性障害	
	F14.159	軽度使用障害を伴う	
	F14.259	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.959	使用障害を伴わない	
292.89		コカイン誘発性性機能障害	
	F14.181	軽度使用障害を伴う	
	F14.281	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.981	使用障害を伴わない	10
292.85		コカイン誘発性睡眠障害	
	F14.182	軽度使用障害を伴う	
	F14.282	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.982	使用障害を伴わない	
292.89		コカイン中毒	
		コカイン中毒、知覚障害を伴う	
	F14.122	軽度使用障害を伴う	
	F14.222	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.922	使用障害を伴わない	20
		コカイン中毒、知覚障害を伴わない	
	F14.129	軽度使用障害を伴う	
	F14.229	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.929	使用障害を伴わない	
292.81		コカイン中毒せん妄	
	F14.121	軽度使用障害を伴う	
	F14.221	中等度または重度使用障害を伴う	
	F14.921	使用障害を伴わない	
		コカイン使用障害	
305.60	F14.10	軽度	30
304.20	F14.20	中等度	
304.20	F14.20	重度	
292.0	F14.23	コカイン離脱	
		素行障害	
312.82	F91.2	青年期発症型	
312.81	F91.1	小児期発症型	
312.89	F91.9	特定不能の発症	
300.11		転換性障害（機能性神経症状症）	
	F44.4	異常運動を伴う	40
	F44.6	知覚麻痺または感覚脱失を伴う	
	F44.5	発作またはけいれんを伴う	
	F44.7	混合症状を伴う	
	F44.6	特別な感覚症状を伴う	
	F44.4	発話症状を伴う	
	F44.4	嚥下症状を伴う	
	F44.4	脱力／麻痺を伴う	
V62.5	Z65.0	投獄のない民事または刑事訴訟における有罪判決	

301.13	F34.0	気分循環性障害	
302.74	F52.32	射精遅延	
		せん妄	
293.0	F05	別の医学的状态に起因するせん妄	
293.0	F05	複数の病因に起因する	
292.81		薬剤誘発性せん妄（ICD-10-CMコードについては、 具体的物質参照）	
		物質中毒せん妄（コードについては具体的物質参照）	
		物質離脱せん妄（コードについては具体的物質参照）	
297.1	F22	妄想性障害	10
301.6	F60.7	依存性パーソナリティ障害	
300.6	F48.1	離人症性障害／現実感喪失障害	
293.83		別の医学的状态に起因するうつ病性障害	
	F06.31	うつ病の特徴を伴う	
	F06.32	大うつ病様エピソードを伴う	
	F06.34	混合性の特徴を伴う	
315.4	F82	発達性協調運動障害	
V60.89	Z59.2	隣人、同居人、または家主との不和	
V62.89	Z64.4	保護観察官、ケース・マネージャー、またはソーシャル・ サービス・ワーカーを含むソーシャル・サービス提供者と の不和	20
313.89	F94.2	脱抑制型対人交流障害	
V61.03	Z63.5	別離または離婚による家族の崩壊	
296.99	F34.8	秩序破壊的気分調節異常障害	
300.12	F44.0	解離性健忘	
300.13	F44.1	解離性健忘、解離性遁走を伴う	
300.14	F44.81	解離性同一性障害	
307.7	F98.1	遺糞	
307.6	F98.0	遺尿症	30
302.72	F52.21	勃起障害	
698.4	L98.1	皮膚むしり症	
302.4	F65.2	露出障害	
V62.22	Z65.5	災害、戦争、または他の対立行為への暴露	
V60.2	Z59.5	極度の貧困	
300.19	F68.10	虚偽性障害	
302.73	F52.31	女性オルガズム障害	
302.72	F52.22	女性の性的関心／興奮障害	
302.81	F65.0	フェティシズム障害	
302.89	F65.81	窃触障害	40
312.31	F63.0	ギャンブル障害	
302.85	F64.1	青年および成人の性別違和	
302.6	F64.2	小児の性別違和	
300.02	F41.1	全般性不安症	
302.76	F52.6	性器－骨盤痛／挿入障害	
315.8	F88	全般性発達遅延	
292.89	F16.983	幻覚薬持続性知覚障害	
V61.8	Z63.8	家族内高感情表出レベル	

301.50	F60.4	演技性パーソナリティ障害	
300.3	F42	ためこみ症	
V60.0	Z59.0	無住居	
307.44	F51.11	過眠障害	
300.7	F45.21	病気不安症	
V62.5	Z65.1	投獄または他の収監	
V60.1	Z59.1	不適格な住宅	
292.89		吸入剤誘発性不安症	
	F18.180	軽度使用障害を伴う	10
	F18.280	中等度または重度使用障害を伴う	
	F18.980	使用障害を伴わない	
292.84		吸入剤誘発性うつ病性障害	
	F18.14	軽度使用障害を伴う	
	F18.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F18.94	使用障害を伴わない	
292.82		吸入剤誘発性神経認知障害	
	F18.17	軽度使用障害を伴う	
	F18.27	中等度または重度使用障害を伴う	
	F18.97	使用障害を伴わない	20
292.89		吸入剤誘発性軽度神経認知障害	
	F18.188	軽度使用障害を伴う	
	F18.288	中等度または重度使用障害を伴う	
	F18.988	使用障害を伴わない	
292.9		吸入剤誘発性精神病性障害	
	F18.159	軽度使用障害を伴う	
	F18.259	中等度または重度使用障害を伴う	
	F18.959	使用障害を伴わない	
292.89		吸入剤中毒	
	F18.129	軽度使用障害を伴う	30
	F18.229	中等度または重度使用障害を伴う	
	F18.929	使用障害を伴わない	
292.81		吸入剤中毒せん妄	
	F18.121	軽度使用障害を伴う	
	F18.221	中等度または重度使用障害を伴う	
	F18.921	使用障害を伴わない	
		吸入剤使用障害	
305.90	F18.10	軽度	
304.60	F18.20	中等度	40
304.60	F18.20	重度	
307.42	F51.01	不眠障害	
V60.2	Z59.7	不十分な社会保険または福祉支援	
		知的障害（知的発達障害）	
317	F70	軽度	
318.0	F71	中等度	
318.1	F72	重度	
318.2	F73	最重度	

312.34	F63.81	間欠性爆発性障害	
312.32	F63.2	窃盗症	
V60.2	Z59.4	十分な食物または安全な飲料水の欠乏	
315.32	F80.2	言語障害	
V60.2	Z59.6	低所得	
		大うつ病性障害、再発エピソード	
296.36	F33.42	完全寛解	
296.35	F33.41	部分寛解	
296.31	F33.0	軽度	10
296.32	F33.1	中等度	
296.33	F33.2	重度	
296.34	F33.3	精神病性の特徴を伴う	
296.30	F33.9	特定不能	
		大うつ病性障害、単一エピソード	
296.26	F32.5	完全寛解	
296.25	F32.4	部分寛解	
296.21	F32.0	軽度	
296.22	F32.1	中等度	
296.23	F32.2	重度	20
296.24	F32.3	精神病性の特徴を伴う	
296.20	F32.9	特定不能	
331.9	G31.9	前頭側頭型神経認知障害、疑いのある	
		前頭側頭型神経認知障害、確実な（コード・ファースト 3 3 1. 1 9 [G 3 1. 0 9] 前頭側頭型疾患）	
294.11	F02.81	行動障害を伴う	
294.10	F02.80	行動障害を伴わない	
331.9	G31.9	アルツハイマー病に起因する神経認知障害、疑いのある	
		アルツハイマー病に起因する神経認知障害、確実な（コード・ファースト 3 3 1. 0 [G 3 0. 9] アルツハイマー病）	30
294.11	F02.81	行動障害を伴う	
294.10	F02.80	行動障害を伴わない	
		別の医学的状態に起因する神経認知障害	
294.11	F02.81	行動障害を伴う	
294.10	F02.80	行動障害を伴わない	
		H I V 感染に起因する神経認知障害（コード・ファースト 0 4 2 [B 2 0] H I V 感染）	
294.11	F02.81	行動障害を伴う	40
294.10	F02.80	行動障害を伴わない	
		ハンチントン病に起因する神経認知障害（コード・ファースト 3 3 3. 4 [G 1 0] ハンチントン病）	
294.11	F02.81	行動障害を伴う	
294.10	F02.80	行動障害を伴わない	
331.9	G31.9	レビー小体を伴う神経認知障害、疑いのある	
		レビー小体を伴う神経認知障害、確実な（コード・ファースト 3 3 1. 8 2 [G 3 1. 8 3] レビー小体病）	
294.11	F02.81	行動障害を伴う	50

294.10	F02.80	行動障害を伴わない 複数の病因に起因する神経認知障害
294.11	F02.81	行動障害を伴う
294.10	F02.80	行動障害を伴わない
331.9	G31.9	パーキンソン病に起因する神経認知障害、疑いのある パーキンソン病に起因する神経認知障害、確実な（コード・ファースト332.0 [G20] パーキンソン病）
294.11	F02.81	行動障害を伴う
294.10	F02.80	行動障害を伴わない プリオン病に起因する神経認知障害（コード・ファースト046.79 [A81.9] プリオン病）
294.11	F02.81	行動障害を伴う
294.10	F02.80	行動障害を伴わない 外傷性脳損傷に起因する神経認知障害（コード・ファースト907.0頭蓋骨骨折を伴わない頭蓋内損傷の遅発効果 [S06.2X9S 特定不能の持続期間の意識消失を伴うびまん性外傷性脳損傷、続発症]）
294.11	F02.81	行動障害を伴う
294.10	F02.80	行動障害を伴わない
331.9	G31.9	血管性神経認知障害、疑いのある 血管性神経認知障害、確実な
290.40	F01.51	行動障害を伴う
290.40	F01.50	行動障害を伴わない
302.71	F52.0	男性の性欲低下障害
V65.2	Z76.5	詐病
333.99	G25.71	薬剤誘発性急性静座不能
333.72	G24.02	薬剤誘発性急性ジストニア
292.81		薬剤誘発性せん妄（ICD-10-CMコードについては、 <u>具体的物質参照</u> ）
333.1	G25.1	薬剤誘発性姿勢振戦
331.83	G31.84	前頭側頭型軽度神経認知障害
331.83	G31.84	アルツハイマー病に起因する軽度神経認知障害
331.83	G31.84	別の医学的状態に起因する軽度神経認知障害
331.83	G31.84	HIV感染に起因する軽度神経認知障害
331.83	G31.84	ハンチントン病に起因する軽度神経認知障害
331.83	G31.84	複数の病因に起因する軽度神経認知障害
331.83	G31.84	パーキンソン病に起因する軽度神経認知障害
331.83	G31.84	プリオン病に起因する軽度神経認知障害
331.83	G31.84	外傷性脳損傷に起因する軽度神経認知障害
331.83	G31.84	レビー小体を伴う軽度神経認知障害
331.83	G31.84	血管性軽度神経認知障害
301.81	F60.81	自己愛性パーソナリティ障害
		ナルコレプシー
347.00	G47.419	常染色体優性小脳性運動失調症、難聴、およびナルコレプシー
347.00	G47.419	常染色体優性ナルコレプシー、肥満症、および2型糖尿病
347.10	G47.429	別の医学的状態に続発するナルコレプシー

10

20

30

40

50

347.01	G47.411	脱力発作を伴うがヒポクレチン欠乏を伴わないナルコレプシー
347.00	G47.419	脱力発作を伴わないがヒポクレチン欠乏を伴うナルコレプシー
332.1	G21.11	神経遮断薬誘発性パーキンソニズム
333.92	G21.0	神経遮断薬悪性症候群
307.47	F51.5	悪夢障害
V15.81	Z91.19	治療に対するノンアドヒアランス
		ノンレム睡眠からの覚醒障害
307.46	F51.4	睡眠時驚愕症型
307.46	F51.3	睡眠時遊行症型
300.3	F42	強迫性障害
301.4	F60.5	強迫性パーソナリティ障害
294.8	F06.8	別の医学的状態に起因する強迫性障害および関連障害
327.23	G47.33	閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸
292.89		オピオイド誘発性不安症
	F11.188	軽度使用障害を伴う
	F11.288	中等度または重度使用障害を伴う
	F11.988	使用障害を伴わない
	F11.921	オピオイド誘発性せん妄
292.84		オピオイド誘発性うつ病性障害
	F11.14	軽度使用障害を伴う
	F11.24	中等度または重度使用障害を伴う
	F11.94	使用障害を伴わない
292.89		オピオイド誘発性性機能障害
	F11.181	軽度使用障害を伴う
	F11.281	中等度または重度使用障害を伴う
	F11.981	使用障害を伴わない
292.85		オピオイド誘発性睡眠障害
	F11.182	軽度使用障害を伴う
	F11.282	中等度または重度使用障害を伴う
	F11.982	使用障害を伴わない
292.89		オピオイド中毒
		オピオイド中毒、知覚障害を伴う
	F11.122	軽度使用障害を伴う
	F11.222	中等度または重度使用障害を伴う
	F11.922	使用障害を伴わない
		オピオイド中毒、知覚障害を伴わない
	F11.129	軽度使用障害を伴う
	F11.229	中等度または重度使用障害を伴う
	F11.929	使用障害を伴わない
292.81		オピオイド中毒せん妄
	F11.121	軽度使用障害を伴う
	F11.221	中等度または重度使用障害を伴う
	F11.921	使用障害を伴わない
		オピオイド使用障害
305.50	F11.10	軽度

10

20

30

40

50

304.00	F11.20	中等度	
304.00	F11.20	重度	
292.0	F11.23	オピオイド離脱	
292.0	F11.23	オピオイド離脱せん妄	
313.81	F91.3	反抗的行為障害	
		薬物療法の他の有害作用	
995.20	T50.905A	初回の受診	
995.20	T50.905S	続発症	
995.20	T50.905D	その後の受診	
		非配偶者または非パートナーによる成人虐待と関連する他の状況	10
V62.83	Z69.82	非配偶者成人虐待の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V65.49	Z69.81	非配偶者成人虐待の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
		育児放棄と関連する他の状況	
V62.83	Z69.021	親以外の育児放棄の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.22	Z69.011	親の育児放棄の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	20
V61.21	Z69.010	親による育児放棄の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.21	Z69.020	親以外の育児放棄の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V15.42	Z62.812	小児期の放棄の個人歴（既往歴）	
		小児身体的虐待と関連する他の状況	
V62.83	Z69.021	親以外の小児虐待の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.22	Z69.011	親の小児虐待の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	30
V61.21	Z69.010	親による小児虐待の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.21	Z69.020	親以外の小児虐待の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V15.41	Z62.810	小児期の身体的虐待の個人歴（既往歴）	
		小児心理的虐待と関連する他の状況	
V62.83	Z69.021	親以外の小児心理的虐待の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.22	Z69.011	親の小児心理的虐待の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	40
V61.21	Z69.010	親による小児心理的虐待の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.21	Z69.020	親以外の小児心理的虐待の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V15.42	Z62.811	小児期の心理的虐待の個人歴（既往歴）	

		小児性的虐待と関連する他の状況	
V62.83	Z69.021	親以外の小児性的虐待の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.22	Z69.011	親の小児性的虐待の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.21	Z69.010	親による小児性的虐待の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.21	Z69.020	親以外の小児性的虐待の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V15.41	Z62.810	小児期の性的虐待の個人歴（既往歴）	10
		配偶者またはパートナーからの心理的虐待と関連する他の状況	
V61.12	Z69.12	配偶者またはパートナーからの心理的虐待の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.11	Z69.11	配偶者またはパートナーからの心理的虐待の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V15.42	Z91.411	配偶者またはパートナーからの心理的虐待の個人歴（既往歴）	
		配偶者またはパートナーからの放棄と関連する他の状況	
V61.12	Z69.12	配偶者またはパートナーからの放棄の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	20
V61.11	Z69.11	配偶者またはパートナーからの放棄の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V15.42	Z91.412	配偶者またはパートナーからの放棄の個人歴（既往歴）	
		配偶者またはパートナーからの身体的暴力と関連する他の状況	
V61.12	Z69.12	配偶者またはパートナーからの身体的暴力の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.11	Z69.11	配偶者またはパートナーからの身体的暴力の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	30
V15.41	Z91.410	配偶者またはパートナーからの身体的暴力の個人歴（既往歴）	
		配偶者またはパートナーからの性的暴力と関連する他の状況	
V61.12	Z69.12	配偶者またはパートナーからの性的暴力の加害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V61.11	Z69.81	配偶者またはパートナーからの性的暴力の被害者のためのメンタルヘルスサービスの受診	
V15.41	Z91.410	配偶者またはパートナーからの性的暴力の個人歴（既往歴）	40
V65.40	Z71.9	他のカウンセリングまたは相談	
292.89		他の幻覚剤誘発性不安症	
	F16.180	軽度使用障害を伴う	
	F16.280	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.980	使用障害を伴わない	
292.84		他の幻覚剤誘発性双極性障害および関連障害	
	F16.14	軽度使用障害を伴う	
	F16.24	中等度または重度使用障害を伴う	

	F16.94	使用障害を伴わない	
292.84		他の幻覚剤誘発性うつ病性障害	
	F16.14	軽度使用障害を伴う	
	F16.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.94	使用障害を伴わない	
292.9		他の幻覚剤誘発性精神病性障害	
	F16.159	軽度使用障害を伴う	
	F16.259	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.959	使用障害を伴わない	
292.89		他の幻覚剤中毒	10
	F16.129	軽度使用障害を伴う	
	F16.229	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.929	使用障害を伴わない	
292.81		他の幻覚剤中毒せん妄	
	F16.121	軽度使用障害を伴う	
	F16.221	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.921	使用障害を伴わない	
		他の幻覚剤使用障害	
305.30	F16.10	軽度	20
304.50	F16.20	中等度	
304.50	F16.20	重度	
333.99	G25.79	他の薬物療法誘発性運動障害	
332.1	G21.19	他の薬物療法誘発性パーキンソニズム	
V15.49	Z91.49	心理的トラウマの他の個人歴	
V15.89	Z91.89	他の個人的危険因子	
V62.29	Z56.9	雇用と関連する他の問題	
V62.89	Z65.8	心理社会的状況と関連する他の問題	
300.09	F41.8	他の特定される不安症	
314.01	F90.8	他の特定される注意欠陥障害／多動性障害	30
296.89	F31.89	他の特定される双極性障害および関連障害	
780.09	R41.0	他の特定されるせん妄	
311	F32.8	他の特定されるうつ病性障害	
312.89	F91.8	他の特定される秩序破壊的・衝動制御・素行障害	
300.15	F44.89	他の特定される解離性障害	
		他の特定される排泄障害	
787.60	R15.9	糞便症状を伴う	
788.39	N39.498	泌尿器症状を伴う	
307.59	F50.8	他の特定される食行動障害または摂食障害	40
302.6	F64.8	他の特定される性別違和	
780.54	G47.19	他の特定される過眠障害	
780.52	G47.09	他の特定される不眠障害	
300.9	F99	他の特定される精神障害	
294.8	F06.8	別の医学的状態に起因する他の特定される精神障害	
315.8	F88	他の特定される神経発達障害	
300.3	F42	他の特定される強迫性障害および関連障害	
302.89	F65.89	他の特定されるパラフィリア障害	

301.89	F60.89	他の特定されるパーソナリティ障害	
298.8	F28	他の特定される統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害	
302.79	F52.8	他の特定される性機能障害	
780.59	G47.8	他の特定される睡眠－覚醒障害	
300.89	F45.8	他の特定される身体症状および関連障害	
307.20	F95.8	他の特定されるチック障害	
309.89	F43.8	他の特定される心的外傷およびストレス要因関連障害	
292.89		他の（または不明の）物質誘発性不安症	
	F19.180	軽度使用障害を伴う	10
	F19.280	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.980	使用障害を伴わない	
292.84		他の（または不明の）物質誘発性双極性障害および関連障害	
	F19.14	軽度使用障害を伴う	
	F19.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.94	使用障害を伴わない	
	F19.921	他の（または不明の）物質誘発性せん妄	
292.84		他の（または不明の）物質誘発性うつ病性障害	20
	F19.14	軽度使用障害を伴う	
	F19.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.94	使用障害を伴わない	
292.82		他の（または不明の）物質誘発性神経認知障害	
	F19.17	軽度使用障害を伴う	
	F19.27	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.97	使用障害を伴わない	
292.89		他の（または不明の）物質誘発性軽度神経認知障害	
	F19.188	軽度使用障害を伴う	
	F19.288	中等度または重度使用障害を伴う	30
	F19.988	使用障害を伴わない	
292.89		他の（または不明の）物質誘発性強迫性障害および関連障害	
	F19.188	軽度使用障害を伴う	
	F19.288	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.988	使用障害を伴わない	
292.9		他の（または不明の）物質誘発性精神病性障害	
	F19.159	軽度使用障害を伴う	
	F19.259	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.959	使用障害を伴わない	40
292.89		他の（または不明の）物質誘発性性機能障害	
	F19.181	軽度使用障害を伴う	
	F19.281	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.981	使用障害を伴わない	
292.85		他の（または不明の）物質誘発性睡眠障害	
	F19.182	軽度使用障害を伴う	
	F19.282	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.982	使用障害を伴わない	

292.89		他の（または不明の）物質中毒	
	F19.129	軽度使用障害を伴う	
	F19.229	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.929	使用障害を伴わない	
292.81		他の（または不明の）物質中毒せん妄	
	F19.121	軽度使用障害を伴う	
	F19.221	中等度または重度使用障害を伴う	
	F19.921	使用障害を伴わない	
		他の（または不明の）物質使用障害	10
305.90	F19.10	軽度	
304.90	F19.20	中等度	
304.90	F19.20	重度	
292.0	F19.239	他の（または不明の）物質離脱	
292.0	F19.231	他の（または不明の）物質離脱せん妄	
		他のまたは特定不能の刺激剤使用障害	
305.70	F15.10	軽度	
304.40	F15.20	中等度	
304.40	F15.20	重度	
278.00	E66.9	過体重または肥満症	20
		パニック発作特定用語	
300.01	F41.0	パニック障害	
301.0	F60.0	妄想性パーソナリティ障害	
V61.20	Z62.820	親子関係問題	
302.2	F65.4	小児性愛障害	
307.22	F95.1	持続性（慢性）運動または音声チック障害	
300.4	F34.1	持続性うつ病性障害（気分変調症）	
V62.22	Z91.82	軍隊配備の個人歴	
V15.59	Z91.5	自傷の個人歴	
310.1	F07.0	別の医学的状態に起因するパーソナリティ変化	30
V62.89	Z60.0	人生の段階の問題	
292.89		フェンシクリジン誘発性不安症	
	F16.180	軽度使用障害を伴う	
	F16.280	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.980	使用障害を伴わない	
292.84		フェンシクリジン誘発性双極性障害および関連障害	
	F16.14	軽度使用障害を伴う	
	F16.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.94	使用障害を伴わない	40
292.84		フェンシクリジン誘発性うつ病性障害	
	F16.14	軽度使用障害を伴う	
	F16.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.94	使用障害を伴わない	
292.9		フェンシクリジン誘発性精神病性障害	
	F16.159	軽度使用障害を伴う	
	F16.259	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.959	使用障害を伴わない	

292.89		フェンシクリジン中毒	
	F16.129	軽度使用障害を伴う	
	F16.229	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.929	使用障害を伴わない	
292.81		フェンシクリジン中毒せん妄	
	F16.121	軽度使用障害を伴う	
	F16.221	中等度または重度使用障害を伴う	
	F16.921	使用障害を伴わない	
		フェンシクリジン使用障害	
305.90	F16.10	軽度	10
304.60	F16.20	中等度	
304.60	F16.20	重度	
307.52		異食症	
	F50.8	成人の	
	F98.3	小児の	
309.81	F43.10	心的外傷後ストレス障害	
302.75	F52.4	早漏	
625.4	N94.3	月経前不快気分障害	
V62.21	Z56.82	現在の軍隊配備状況と関連する問題	20
V69.9	Z72.9	ライフスタイルと関連する問題	
V60.3	Z60.2	独り暮らしと関連する問題	
V60.6	Z59.3	居住型施設での生活と関連する問題	
V61.5	Z64.1	複産と関連する問題	
V62.5	Z65.3	他の法的状況と関連する問題	
V62.5	Z65.2	刑務所からの出所と関連する問題	
V61.7	Z64.0	望まない妊娠と関連する問題	
307.21	F95.0	一時的チック障害	
316	F54	他の医学的状態に影響する心理的要因	
		別の医学的状態に起因する精神病性障害	30
293.81	F06.2	妄想を伴う	
293.82	F06.0	幻覚を伴う	
312.33	F63.1	放火症	
327.42	G47.52	レム睡眠行動障害	
313.89	F94.1	反応性アタッチメント障害	
V61.10	Z63.0	配偶者または親密なパートナーとの人間関係の悩み	
V62.89	Z65.8	宗教的または精神的問題	
333.94	G25.81	レストレスレッグス症候群	
307.53	F98.21	反芻性障害	40
		統合失調感情障害	
295.70	F25.0	双極型	
295.70	F25.1	うつ病型	
301.20	F60.1	スキゾイドパーソナリティ障害	
295.90	F20.9	統合失調症	
295.40	F20.81	統合失調症様障害	
301.22	F21	統合失調症型パーソナリティ障害	
292.89		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬誘発性不安症	

	F13.180	軽度使用障害を伴う	
	F13.280	中等度または重度使用障害を伴う	
	F13.980	使用障害を伴わない	
292.84		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬誘発性双極性障害および関連障害	
	F13.14	軽度使用障害を伴う	
	F13.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F13.94	使用障害を伴わない	
	F13.921	鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬誘発性せん妄	
292.84		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬誘発性うつ病性障害	10
	F13.14	軽度使用障害を伴う	
	F13.24	中等度または重度使用障害を伴う	
	F13.94	使用障害を伴わない	
292.82		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬誘発性神経認知障害	
	F13.27	中等度または重度使用障害を伴う	
	F13.97	使用障害を伴わない	
292.89		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬誘発性軽度神経認知障害	
	F13.288	中等度または重度使用障害を伴う	
	F13.988	使用障害を伴わない	20
292.9		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬誘発性精神病性障害	
	F13.159	軽度使用障害を伴う	
	F13.259	中等度または重度使用障害を伴う	
	F13.959	使用障害を伴わない	
292.89		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬誘発性性機能障害	
	F13.181	軽度使用障害を伴う	
	F13.281	中等度または重度使用障害を伴う	
	F13.981	使用障害を伴わない	
292.85		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬誘発性睡眠障害	
	F13.182	軽度使用障害を伴う	30
	F13.282	中等度または重度使用障害を伴う	
	F13.982	使用障害を伴わない	
292.89		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安中毒	
	F13.129	軽度使用障害を伴う	
	F13.229	中等度または重度使用障害を伴う	
	F13.929	使用障害を伴わない	
292.81		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安中毒せん妄	
	F13.121	軽度使用障害を伴う	
	F13.221	中等度または重度使用障害を伴う	40
	F13.921	使用障害を伴わない	
		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安使用障害	
305.40	F13.10	軽度	
304.10	F13.20	中等度	
304.10	F13.20	重度	
292.0		鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬離脱	
	F13.232	知覚障害を伴う	
	F13.239	知覚障害を伴わない	

292.0	F13.231	鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬離脱せん妄	
313.23	F94.0	選択性緘黙	
309.21	F93.0	分離不安症	
V65.49	Z70.9	セックスカウンセリング	
302.83	F65.51	性的マゾヒズム障害	
302.84	F65.52	性的サディズム障害	
V61.8	Z62.891	兄弟関係問題	
		睡眠関連低換気	
327.26	G47.36	併存性睡眠関連低換気	10
327.25	G47.35	先天性中枢性肺胞低換気	
327.24	G47.34	特発性低換気	
300.23	F40.10	社会不安症（社会恐怖症）	
V62.4	Z60.4	社会的排除または拒絶	
315.39	F80.89	社会的（実用的）コミュニケーション障害	
300.82	F45.1	身体症状障害	
		限局性学習障害	
315.1	F81.2	計算障害を伴う	
315.00	F81.0	読字障害を伴う	
315.2	F81.81	文書表現障害を伴う	20
		限局性恐怖症	
300.29	F40.218	動物	
300.29		血液・注射・傷害	
	F40.230	血液恐怖	
	F40.231	注射および輸血恐怖	
	F40.233	傷害恐怖	
	F40.232	他の医療の恐怖	
300.29	F40.228	自然環境	
300.29	F40.298	その他	30
300.29	F40.248	状況	
315.39	F80.0	語音障害	
		配偶者またはパートナーからの心理的虐待、確認済	
995.82	T74.31XA	初回の受診	
995.82	T74.31XD	その後の受診	
		配偶者またはパートナーからの心理的虐待、疑い	
995.82	T76.31XA	初回の受診	
995.82	T76.31XD	その後の受診	
		配偶者またはパートナーからの放棄、確認済	
995.85	T74.01XA	初回の受診	40
995.85	T74.01XD	その後の受診	
		配偶者またはパートナーからの放棄、疑い	
995.85	T76.01XA	初回の受診	
995.85	T76.01XD	その後の受診	
		配偶者またはパートナーからの身体的暴力、確認済	
995.81	T74.11XA	初回の受診	
995.81	T74.11XD	その後の受診	
		配偶者またはパートナーからの身体的暴力、疑い	

995.81	T76.11XA	初回の受診	
995.81	T76.11XD	その後の受診	
		配偶者またはパートナーからの性的暴力、確認済	
995.83	T74.21XA	初回の受診	
995.83	T74.21XD	その後の受診	
		配偶者またはパートナーからの性的暴力、疑い	
995.83	T76.21XA	初回の受診	
995.83	T76.21XD	その後の受診	
307.3	F98.4	常同運動障害	
		刺激薬中毒（具体的コードについてはアンフェタミンまたはコカイン中毒参照）	10
		刺激薬使用障害（具体的コードについてはアンフェタミンまたはコカイン使用障害参照）	
		刺激薬離脱（具体的コードについてはアンフェタミンまたはコカイン離脱参照）	
		物質中毒せん妄（コードについては具体的物質参照）	
		物質離脱せん妄（コードについては具体的物質参照）	
		物質／薬物療法誘発性不安症（コードについては具体的物質参照）	20
		物質／薬物療法誘発性双極性障害および関連障害（コードについては具体的物質参照）	
		物質／薬物療法誘発性うつ病性障害（コードについては具体的物質参照）	
		物質／薬物療法誘発性神経認知障害または軽度神経認知障害（コードについては具体的物質参照）	
		物質／薬物療法誘発性強迫性障害および関連障害（コードについては具体的物質参照）	
		物質／薬物療法誘発性精神病性障害（コードについては具体的物質参照）	30
		物質／薬物療法誘発性性機能障害（コードについては具体的物質参照）	
		物質／薬物療法誘発性睡眠障害（コードについては具体的物質参照）	
333.99	G25.71	遅発性静座不能	
333.85	G24.01	遅発性ジスキネジア	
333.72	G24.09	遅発性ジストニア	
V62.4	Z60.5	（認知される）敵意に満ちた差別または迫害の標的	
292.85		タバコ誘発性睡眠障害	
	F17.208	中等度または重度使用障害を伴う	40
		タバコ使用障害	
305.1	Z72.0	軽度	
305.1	F17.200	中等度	
305.1	F17.200	重度	
292.0	F17.203	タバコ離脱	
307.23	F95.2	トゥレット障害	
302.3	F65.1	異性装障害	
312.39	F63.3	抜毛症	

V63.9	Z75.3	医療施設の利用不可能性または接近不可能性	
V63.8	Z75.4	他の援助機関の利用不可能性または接近不可能性	
V62.82	Z63.4	合併症のない死別	
291.9	F10.99	特定不能のアルコール関連障害	
300.00	F41.9	特定不能の不安症	
314.01	F90.9	特定不能の注意欠陥障害／多動性障害	
296.80	F31.9	特定不能の双極性障害および関連障害	
292.9	F15.99	特定不能のカフェイン関連障害	
292.9	F12.99	特定不能の大麻関連障害	
293.89	F06.1	特定不能の緊張病（コード・ファースト781.99 [R29.818] 神経系および筋骨格系が関係する他の症状）	10
307.9	F80.9	特定不能のコミュニケーション障害	
780.09	R41.0	特定不能のせん妄	
311	F32.9	特定不能のうつ病性障害	
312.9	F91.9	特定不能の秩序破壊的・衝動制御・素行障害	
300.15	F44.9	特定不能の解離性障害	
		特定不能の排泄障害	
787.60	R15.9	糞便症状を伴う	20
788.30	R32	泌尿器症状を伴う	
307.50	F50.9	特定不能の食行動障害または摂食障害	
302.6	F64.9	特定不能の性別違和	
292.9	F16.99	特定不能の幻覚剤関連障害	
V60.9	Z59.9	特定不能の住宅または経済的問題	
780.54	G47.10	特定不能の過眠障害	
292.9	F18.99	特定不能の吸入剤関連障害	
780.52	G47.00	特定不能の不眠障害	
319	F79	特定不能の知的障害（知的発達障害）	
300.9	F99	特定不能の精神障害	30
294.9	F09	別の医学的状態に起因する特定不能の精神障害	
799.59	R41.9	特定不能の神経認知障害	
315.9	F89	特定不能の神経発達障害	
300.3	F42	特定不能の強迫性障害および関連障害	
292.9	F11.99	特定不能のオピオイド関連障害	
292.9	F19.99	特定不能の他の（または不明の）物質関連障害	
302.9	F65.9	特定不能のパラフィリア障害	
301.9	F60.9	特定不能のパーソナリティ障害	
292.9	F16.99	特定不能のフェンシクリジン関連障害	
V62.9	Z60.9	社会環境と関連する特定不能の問題	40
V62.9	Z65.9	特定不能の心理社会的状況と関連する特定不能の問題	
298.9	F29	特定不能の統合失調症スペクトラム障害および他の精神病的障害	
292.9	F13.99	特定不能の鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬関連障害	
302.70	F52.9	特定不能の性機能障害	
780.59	G47.9	特定不能の睡眠一覚醒障害	
300.82	F45.9	特定不能の身体症状および関連障害	
292.9		特定不能の刺激剤関連障害	

	F15.99	特定不能のアンフェタミンまたは他の刺激剤関連障害
	F14.99	特定不能のコカイン関連障害
307.20	F95.9	特定不能のチック障害
292.9	F17.209	特定不能のタバコ関連障害
309.9	F43.9	特定不能の心的外傷およびストレス要因関連障害
V61.8	Z62.29	親から離れたしつけ
V62.89	Z65.4	犯罪の犠牲者
V62.89	Z65.4	テロ行為または拷問の犠牲者
302.82	F65.3	窃視障害
V40.31	Z91.83	精神障害と関連する徘徊

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/061106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/08 A61K9/20 A61K31/428
ADD.

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)

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 370 338 A (MIZOULE JACQUES [FR]) 25 January 1983 (1983-01-25) claims 1-7	1,3-14, 18-21
X	----- WO 2013/010015 A2 (CYTOKINETICS INC [US]; CEDARBAUM JESSE [US]; MAO JOHN [US]; MALIK FADY) 17 January 2013 (2013-01-17) paragraph [0046]; claims 1-26	1-21
X,P	----- US 2014/371277 A1 (COHEN DANIEL [FR] ET AL) 18 December 2014 (2014-12-18) paragraphs [0033], [0062], [0107]; claims 1-17	1-21
X	----- CA 2 864 008 A1 (PHARNEXT [FR]) 6 September 2013 (2013-09-06) claims 1-13	1-21
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 application or patent 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

22 February 2016

Date of mailing of the international search report

04/03/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kardas-Llorens, Eyüp

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/061106

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 228 054 A1 (ITALFARMACO SPA [IT]) 15 September 2010 (2010-09-15) claims 1-18 -----	1,3-14, 18-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/061106

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4370338	A	25-01-1983	AR 227069 A1 15-09-1982
			AU 545437 B2 11-07-1985
			AU 7654581 A 22-04-1982
			CA 1166159 A 24-04-1984
			DE 3163230 D1 24-05-1984
			DK 444281 A 18-04-1982
			EP 0050551 A1 28-04-1982
			FR 2492258 A1 23-04-1982
			GR 75804 B 02-08-1984
			HU 184893 B 29-10-1984
			JP H0148884 B2 20-10-1989
			JP S5795910 A 15-06-1982
			MA 19364 A1 01-07-1982
			NO 813492 A 19-04-1982
			PT 73828 A 01-11-1981
			US 4370338 A 25-01-1983
			ZA 8107187 A 29-09-1982
WO 2013010015	A2	17-01-2013	AU 2012281042 A1 30-01-2014
			CA 2849213 A1 17-01-2013
			CN 104039148 A 10-09-2014
			EA 201490011 A1 29-08-2014
			EP 2731611 A2 21-05-2014
			HK 1197178 A1 09-01-2015
			JP 2014520856 A 25-08-2014
			KR 20140074270 A 17-06-2014
			US 2014243344 A1 28-08-2014
			WO 2013010015 A2 17-01-2013
US 2014371277	A1	18-12-2014	AU 2012222351 A1 29-08-2013
			CA 2828765 A1 07-09-2012
			CN 103596562 A 19-02-2014
			DK 2560631 T3 10-02-2014
			EA 201300974 A1 30-01-2014
			EP 2560631 A2 27-02-2013
			EP 2680835 A2 08-01-2014
			EP 2727588 A1 07-05-2014
			EP 2796132 A1 29-10-2014
			ES 2450074 T3 21-03-2014
			HK 1182615 A1 11-07-2014
			HK 1203158 A1 23-10-2015
			HR P20140131 T1 09-05-2014
			JP 2014510069 A 24-04-2014
			KR 20140038378 A 28-03-2014
			NZ 614184 A 28-08-2015
			PT 2560631 E 24-02-2014
			RS 53227 B 29-08-2014
			SG 192968 A1 30-09-2013
			SI 2560631 T1 30-06-2014
			SM T201400029 B 07-07-2014
			US 2013085122 A1 04-04-2013
			US 2013090307 A1 11-04-2013
			US 2014080873 A1 20-03-2014
			US 2014371277 A1 18-12-2014
			WO 2012117075 A2 07-09-2012
			WO 2012117076 A2 07-09-2012
CA 2864008	A1	06-09-2013	NONE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/061106

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2228054	A1	15-09-2010	CA 2748856 A1 16-09-2010
			CN 102341091 A 01-02-2012
			CO 6410281 A2 30-03-2012
			DK 2405890 T3 04-02-2013
			EP 2228054 A1 15-09-2010
			EP 2405890 A2 18-01-2012
			ES 2400349 T3 09-04-2013
			HK 1161985 A1 14-06-2013
			HR P20130021 T1 28-02-2013
			JP 5607083 B2 15-10-2014
			JP 2012520254 A 06-09-2012
			KR 20120003854 A 11-01-2012
			PE 06492012 A1 07-06-2012
			PT 2405890 E 20-02-2013
			RU 2011141422 A 20-04-2013
			SI 2405890 T1 28-02-2013
			SM T201300022 B 08-03-2013
			US 2012039953 A1 16-02-2012
			WO 2010102923 A2 16-09-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/26 (2006.01)		A 6 1 P 25/26	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)		A 6 1 P 1/12	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NL,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100176474

弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 ウラディミール・コリック

アメリカ合衆国 0 6 4 4 3 コネチカット州マディソン、リッチバラ・ロード 7 番

(72)発明者 ロバート・エム・バーマン

アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネチカット州ニュー・ヘイブン、リビングストン・ストリート 7 7 番

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA49 BB02 CC01 FF67 FF68

4C086 AA01 AA02 BC84 MA01 MA04 MA57 NA06 NA07 NA10 ZA01

ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA21 ZA22 ZA68 ZA69

ZA73