

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6812360号  
(P6812360)

(45) 発行日 令和3年1月13日(2021.1.13)

(24) 登録日 令和2年12月18日(2020.12.18)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/40	(2006.01)
A 61 P 1/08	(2006.01)
A 61 K 31/4178	(2006.01)
A 61 K 31/573	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 K	31/40
A 61 P	1/08
A 61 K	31/4178
A 61 K	31/573
A 61 K	31/5377

請求項の数 21 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-553076 (P2017-553076)
(86) (22) 出願日	平成28年4月11日 (2016.4.11)
(65) 公表番号	特表2018-510898 (P2018-510898A)
(43) 公表日	平成30年4月19日 (2018.4.19)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2016/050998
(87) 國際公開番号	W02016/162695
(87) 國際公開日	平成28年10月13日 (2016.10.13)
審査請求日	平成31年3月11日 (2019.3.11)
(31) 優先権主張番号	1506116.1
(32) 優先日	平成27年4月10日 (2015.4.10)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英國 (GB)

(73) 特許権者	509294346 アカシア ファーマ リミテッド ACACIA PHARMA LIMITED ED イギリス, シービー22 4キューエイチ ケンブリッジ, ダックスフォード, ロイ ストン ロード, ザ オフィサーズ メス
(74) 代理人	110000774 特許業務法人 もえぎ特許事務所
(72) 発明者	ギルバート, ジュリアン クライブ イギリス, シービー22 7ジージー ケ ンブリッジシャー, ハーストン, ハースト ン ミル, アカシア ファーマ リミテッド内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 嘔気嘔吐を治療するためのアミスルブリドと他の制吐薬との併用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

対象者の遅発期の化学療法誘発性又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療又は予防における使用のための、アミスルブリドの非IV注射製剤であって、

前記対象者は、化学療法又は放射線療法の治療計画を1日目に実施中であるか又は実施済みであり、

投与計画は、5乃至15mgの非IV注射単位用量のアミスルブリドを2日目、3日目、及び4日目の各日に投与することを含み、

前記対象者は、急性期制吐薬を1日目に投与中であるか又は投与済みであり、

前記急性期制吐薬は、化学療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐(CINV)又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐(RINV)の急性期に使用するのに適した制吐薬である、

アミスルブリドの非IV注射製剤。

## 【請求項 2】

前記急性期制吐薬は、IVアミスルブリドである、請求項1に記載のアミスルブリドの非IV注射製剤。

## 【請求項 3】

前記投与計画は、更に、少なくとも1の単位用量の他の遅発期制吐薬を、2日目に、好ましくは2及び3日目に、より好ましくは2、3、及び4日目に投与することを含み、

前記他の遅発期制吐薬は、CINV又はRINVの遅発期において投与される制吐薬である、

請求項1又は2に記載のアミスルブリドの非IV注射製剤。

10

20

**【請求項 4】**

前記他の遅発期制吐薬は、5HT<sub>3</sub>拮抗薬、NK<sub>1</sub>拮抗薬、又はステロイドである、請求項3に記載のアミスルプリドの非IV注射製剤。

**【請求項 5】**

前記5乃至15mgの非IV注射単位用量のアミスルプリドは、  
ラセミ混合物の形態である9乃至11mgのアミスルプリドを含むか、又は、  
(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドの形態である4.5乃至5.5mg  
のアミスルプリドを含む、  
請求項1乃至3の何れかに記載のアミスルプリドの非IV注射製剤。

**【請求項 6】**

対象者の化学療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐(CINV)又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐(RINV)の治療又は予防における同時、個別、又は連続使用のために、少なくとも3の5乃至15mgの非IV注射単位用量のアミスルプリドと、少なくとも1の用量の急性期制吐薬とを備えるキットであって、

前記対象者は、化学療法又は放射線療法の治療計画を実施中又は実施済みであり、  
投与計画は、前記急性期制吐薬、又は各急性期制吐薬を、化学療法又は放射線療法の実施と同日である1日目に投与することと、前記5乃至15mgの非IV注射単位用量のアミスルプリドを、2、3、及び4日目に投与することとを含み、

前記急性期制吐薬は、CINV又はRINVの急性期に使用するのに適した制吐薬である、  
キット。

**【請求項 7】**

前記急性期制吐薬は、アミスルプリド、オンダンセトロン、デキサメタゾン、及びアブレピタントの1つ以上を含む、請求項6に記載のキット。

**【請求項 8】**

前記急性期制吐薬は、アミスルプリドの静脈内製剤を含む、請求項7記載のキット。

**【請求項 9】**

前記急性期制吐薬の単位用量は、5乃至30mgのアミスルプリドを含む、請求項8に記載のキット。

**【請求項 10】**

前記急性期制吐薬の単位用量は、10乃至20mgのアミスルプリドを含む、請求項9に記載のキット。

**【請求項 11】**

前記急性期制吐薬の単位用量は、20mgのアミスルプリドを含む、請求項10に記載のキット。

**【請求項 12】**

前記キットは、更に、少なくとも1の単位用量の他の遅発期制吐薬を備え、

前記投与計画は、更に、前記非IV注射単位用量のうち少なくとも1の用量、好ましくはその各用量のアミスルプリドと同日に、少なくとも1の単位用量の前記他の遅発期制吐薬を投与することを含み、

前記他の遅発期制吐薬は、CINV又はRINVの遅発期において投与される制吐薬である、  
請求項6乃至11の何れかに記載のキット。

**【請求項 13】**

前記他の遅発期制吐薬は、5HT<sub>3</sub>拮抗薬、NK<sub>1</sub>拮抗薬、又はステロイドである、請求項12に記載のキット。

**【請求項 14】**

前記アミスルプリドは、実質的にラセミ化合物の形態である、請求項6乃至13の何れかに記載のキット。

**【請求項 15】**

前記非IV注射単位用量のアミスルプリドは、皮下、舌下、直腸、鼻腔内、局所、頬側、又は肺吸入経路を介して投与される、請求項6乃至14の何れかに記載のキット。

10

20

30

40

50

**【請求項 16】**

前記非IV注射単位用量のアミスルプリドは、非注射製剤において投与される、請求項6乃至14の何れかに記載のキット。

**【請求項 17】**

前記非IV注射単位用量のアミスルプリドは、経口製剤において投与される、請求項6乃至14の何れかに記載のキット。

**【請求項 18】**

前記非IV注射単位用量のアミスルプリドは、  
ラセミ混合物の形態である9乃至11mgのアミスルプリドを含むか、又は、  
(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドの形態である4.5乃至5.5mgのアミスルプリドを含む、  
請求項6乃至17の何れかに記載のキット。

**【請求項 19】**

遅発期の化学療法誘発性又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療又は予防における使用のための、3の5乃至15mgの非IV注射単位用量のアミスルプリドと、単一の静脈内単位用量のアミスルプリドとを含むキット。

**【請求項 20】**

更に、少なくとも1の単位用量の他の制吐薬を備える、請求項19に記載のキット。

**【請求項 21】**

前記他の制吐薬は、5HT<sub>3</sub>拮抗薬、NK<sub>1</sub>拮抗薬、又はステロイドである、請求項20に記載のキット。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、癌化学療法及び/又は放射線療法に関連する嘔気、嘔吐、及び恶心の治療におけるアミスルプリドの使用に関する。

**【背景技術】****【0002】**

制吐薬としてのアミスルプリドの使用は、2010年3月11日提出の英国特許明細書GB1004020.2に基づく優先権を主張する、2011年9月15日公開のWO2011/110855に記載されている。これらの文書は共に、その開示内容全体を本願明細書の一部とする。

**【0003】**

WO2011/110855には、ヒトにおける嘔気及び/又は嘔吐の治療に有効なアミスルプリドの用量範囲が記載されている。記載の前臨床データは、フェレットにおけるシスプラチン誘発性嘔吐を阻害する上で、アミスルプリドが高用量では効果が低いことを示している。また、経口及び静脈内製剤を含む様々な製剤が別途記載されている。

**【0004】**

アミスルプリドにより効果的に治療可能な嘔気及び/又は嘔吐の1カテゴリは、化学療法及び/又は放射線療法に関連するものである。化学療法剤の使用に関連する3種類の嘔吐には、急性嘔吐(催吐性化学療法剤による治療後、最初の24時間に発生)、遅発性嘔吐(催吐性化学療法剤による治療後、24乃至120時間に発生)、及び予測性嘔吐がある。

**【先行技術文献】****【特許文献】****【0005】****【特許文献 1】 WO2011/110855****【発明の概要】****【0006】**

本発明は、化学療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の予防及び治療のための、静脈内投与(IV)及び経口投与したアミスルプリドの併用について調査した第II相臨床試験の結果に少

なくとも部分的に基づいている。本明細書で報告した臨床試験データによれば、驚くべきことに、IV及び経口によるアミスルプリドの併用は、嘔気及び/又は嘔吐の急性期及び遅発期の両方を治療又は予防するのに最適な投与計画をもたらすことが分かった。生理学的理解に基づいて、これらの結果は、放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐に外挿することができると考えられる。

【0007】

CINV又はRINVの急性期において、薬物の正確な性質は重要ではなく、任意の適切な制吐薬を急性期に与えることができると考えられる。本発明の重要な側面は、CINV又はRINVの遅発期において、急性期制吐薬を、アミスルプリドの非IV注射製剤と組み合わせることが有益となる点にある。患者は、アミスルプリドを遅発期に自己投与するものであるため、非IV注射製剤、好ましくは経口製剤の形態にするべきである。 10

【0008】

また、本明細書で報告した臨床試験の結果により、最適な投与計画が明らかとなる。これにより、症状出現期全体に亘りアミスルプリドの総量を低下させ得るため、薬物の複雑化の低減、副作用の減少、患者コンプライアンスの改善など、患者に様々な利益をもたらす。本発明のキット及び方法は、化学療法及び/又は放射線療法に関連する嘔気及び/又は嘔吐の急性期及び遅発期の両方の治療及び予防を可能にする。

【0009】

対象者の化学療法誘発性又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療又は予防における同時、個別、又は連続使用のために、少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドと、少なくとも1の用量の急性期制吐薬とを備えるキットであって、対象者は、化学療法又は放射線療法の治療計画を実施中又は実施済みであり、投与計画は、急性期制吐薬、又は各急性期制吐薬を、化学療法又は放射線療法の実施と同日である1日目に投与することと、非IV注射単位用量又は少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドを、2日目に投与することとを含む。一実施形態において、投薬レジメンは、少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドを、1日目に続く数日、例えば2日目、3日目、及び4日目に投与することを含む。 20

【0010】

第2の態様によれば、本発明は、少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドと、少なくとも1の単位用量のIVアミスルプリドとを備えるキットを提供する。 30

【0011】

第3の態様によれば、本発明は、化学療法誘発性又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療又は予防のための方法であって、

工程a)少なくとも1の単位用量の急性期制吐薬を、化学療法又は放射線療法を実施中又は実施済みである必要な患者に投与することと、

工程b)少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドを患者に投与することと、を含む方法を提供する。

【0012】

一実施形態において、少なくとも1の単位用量の急性期制吐薬は、化学療法又は放射線療法と同日(即ち、1日目)に投与される。一実施形態において、少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドは、1日目に続く数日、例えば2日目、3日目、及び4日目に投与される。一実施形態において、工程a)及びb)は、化学療法又は放射線療法が実施されるたびに繰り返される。 40

【0013】

第5の態様によれば、本発明は、対象者の遅発期化学療法誘発性又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療又は予防における使用のための、アミスルプリドの非IV注射製剤であって、対象者は、化学療法又は放射線療法の治療計画を1日目に実施中であるか又は実施済みであり、投与計画は、少なくとも1の単位用量の非IV注射アミスルプリドを2日目に投与することを含む、アミスルプリドの非IV注射製剤を提供する。

【0014】

10

20

30

40

50

第6の態様によれば、本発明は、遅発期化学療法誘発性又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療又は予防のための方法であって、有効量のアミスルプリドの非IV注射製剤を患者に投与することを含み、非IV注射単位用量のうち少なくとも1の用量のアミスルプリドは、2日目に投与され、患者は、1日目に化学療法又は放射線療法を受けている、方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

アミスルプリドは単一のキラル中心を有し、2つのエナンチオマー、即ち(S-)アミスルプリド及び(R+)アミスルプリドが存在する。ラセミ化合物又は(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドを使用することが好ましい場合がある。殆ど全ての治療活性が(S-)エナンチオマーにおいて見られることが報告されており、そのため、このエナンチオマーの使用は、ラセミ化合物と比較して用量を50%低減できることを意味する。

10

【0016】

アミスルプリドのラセミ混合物又はラセミ化合物は、アミスルプリドが(S-)アミスルプリド及び(R+)エナンチオマーの両方を含むことを意味する。例えば、ラセミ混合物は、40乃至60%の(S-)アミスルプリド及び60乃至40%の(R+)エナンチオマーを含み得る。一部の実施形態において、ラセミ混合物は、約50%の(S-)アミスルプリド及び約50%の(R+)エナンチオマーを含み得る。

【0017】

(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドは、10%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%の(R+)エナンチオマーを含む。例えば、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドは、2%未満又は1%未満の(R+)エナンチオマーを含む。

20

【0018】

化学療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐は、本明細書においてCINVと略記する場合がある、放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐は、本明細書においてRINVと略記する場合がある。

【0019】

本明細書での使用において、急性期CINVは、化学療法実施後、即ち、催吐性化学療法剤による治療後、最初の24時間以内に生じる嘔気及び/又は嘔吐である。

30

【0020】

本明細書での使用において、遅発期CINVは、化学療法実施後、即ち、催吐性化学療法剤による治療後、24乃至120時間に生じる嘔気及び/又は嘔吐である。

【0021】

本明細書での使用において、急性期RINVは、放射線療法実施後、即ち、放射線治療後、最初の24時間以内に生じる嘔気及び/又は嘔吐である。

【0022】

本明細書での使用において、遅発期RINVは、放射線療法実施後、即ち、放射線治療後、24乃至120時間に生じる嘔気及び/又は嘔吐である。

【0023】

本明細書での使用において、「急性期制吐薬」は、CINV又はRINVの急性期に使用するのに適した制吐薬である。急性期制吐薬は、任意の適切な経路、例えば、IV、経口、直腸、又は吸入により投与される。好ましくは、静脈内経路を介して投与される。急性期制吐薬は、一般に、化学療法又は放射線療法を行う医療従事者により投与される。

40

【0024】

急性期制吐薬は、好ましくは、5HT3拮抗薬、コルチコステロイド、及びNK1阻害剤のうち1つ以上を含む。好適なコルチコステロイドは、デキサメタゾンである。好適な5HT<sub>3</sub>拮抗薬には、オンドンセトロン、グラニセトロン、及びパロノセトロンが含まれ、好適なNK<sub>1</sub>拮抗薬は、アプレピタント、ネッピタント、又はロラピタントである。急性期制吐薬は、静脈内経路による投与用に製剤化されたIV製剤の形態であることが好ましい。

50

**【 0 0 2 5 】**

好適な実施形態において、急性期制吐薬は、IVアミスルプリド、又はIVアミスルプリドとオンダンセトロンとの組み合わせ、又はIVアミスルプリドとオンダンセトロン及びデキサメタゾンとの組み合わせである。最も好ましくは、急性期制吐薬は、IVアミスルプリドである。

**【 0 0 2 6 】**

急性期制吐薬が複数の薬物を含む場合、好ましくは、互いに6、4、3、2、又は1時間以内に投与される。最も好ましくは、ほぼ同時に投与される。

**【 0 0 2 7 】**

本明細書での使用において、「約」又は「略」という用語は、数値(例えば5、10%、1/3)と共に使用される場合、その数以上又は以下となる場合がある数値の範囲を示す。例えば、「約5」は、5より10%、5%、2%、又は1%少ない又は多い数値の範囲、例えば、4.5乃至5.5、又は4.75乃至5.25、又は4.9乃至5.1、又は4.95乃至5.05の範囲を示す。一部の例において、「約5」は、5より2%又は1%少ない又は多い数値の範囲、例えば、4.9乃至5.1又は4.95乃至5.05の範囲を示す。

**【 0 0 2 8 】**

非IV注射アミスルプリドは、静脈内経路を介して投与されないアミスルプリド製剤を示す。アミスルプリドの非IV注射投与量は、静脈内経路以外の任意の適切な経路を介した投与用に製剤化された、即ち、IV投与用ではない、アミスルプリドの投与量である。

**【 0 0 2 9 】**

CINV又はRINVの遅発期におけるアミスルプリドの非IV注射用量は、患者が自己投与可能な形式であることから重要となる。多数の非IV注射製剤が当業者に公知であり、本発明での使用に適している。一部の実施形態において、非IV注射製剤は、注射ペン等の皮下、舌下、直腸、鼻腔内、局所(皮膚へ)、頬側、又は肺吸入経路を介して投与するべきである。一部の実施形態において、遅発期アミスルプリドは、非注射製剤である。好ましくは、CINV又はRINVの遅発期に使用する非IV注射製剤は、経口製剤、即ち、経口経路を介して投与されるべき製剤である。

20

**【 0 0 3 0 】**

静脈内アミスルプリド(又はIVアミスルプリド)は、静脈内投与用のアミスルプリド製剤を示す。アミスルプリドの静脈内投与量は、静脈内投与用のアミスルプリド製剤の投与量を示す。急性期制吐薬は、好ましくはIV経路を介して投与される。

30

**【 0 0 3 1 】**

本明細書での使用において、「療法」は、治療又は予防を意味する。好適な実施形態において、療法は、治療及び予防である。

**【 0 0 3 2 】**

本発明は、少なくとも1の単位用量の急性期制吐薬と、少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備えるキットを提供する。

40

**【 0 0 3 3 】**

本発明は、少なくとも1の単位用量の急性期制吐薬と、少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備えるキットを提供する。

**【 0 0 3 4 】**

一実施形態において、本発明は、少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドと、少なくとも1の静脈内単位用量のアミスルプリドとを備えるキットを提供する。

**【 0 0 3 5 】**

一実施形態において、キットは、1、2、3、4、5、又はそれ以上の静脈内単位用量の急性期制吐薬、例えば、アミスルプリドを備える。一実施形態において、キットは、1の静脈内単位用量の急性期制吐薬、例えば、アミスルプリドを備える。

**【 0 0 3 6 】**

一実施形態において、キットは、1、2、3、4、5、又はそれ以上の静脈内単位用量のアミスルプリドを備える。一実施形態において、キットは、1の静脈内単位用量のアミスル

50

プリドを備える。

【0037】

一実施形態において、キットは、1、2、3、4、5、又はそれ以上の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。一実施形態において、キットは、1、2、3、4、又は5の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。一実施形態において、キットは、1、2、3、又は4の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。一実施形態において、キットは、1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。

【0038】

一実施形態において、キットは、1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、1、2、3、4、5、又はそれ以上の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。一実施形態において、キットは、1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、1、2、3、4、又は5の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。一実施形態において、キットは、1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、1、2、3、又は4の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。一実施形態において、キットは、1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。

10

【0039】

一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、5乃至30mg、5乃至25mg、5乃至20mg、5乃至15mg、5乃至12.5mg、又は5乃至10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、7.5乃至30mg、7.5乃至25mg、7.5乃至20mg、7.5乃至15mg、7.5乃至12.5mg、又は7.5乃至10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、10乃至30mg、10乃至25mg、10乃至20mg、10乃至15mg、10乃至12.5mg、又は約10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、約2.5mg、約5mg、約7.5mg、約10mg、約12.5mg、約15mg、約20mg、約25mg、又は約30mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、10乃至20mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、約10mg又は約20mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。

20

【0040】

一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、2.5乃至15mg、2.5乃至12.5mg、2.5乃至10mg、2.5乃至7.5mg、2.5乃至6.25mg、2.5乃至5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(S-)アミスルプリドの形態であり、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない。一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、3.75乃至15mg、3.75乃至12.5mg、3.75乃至10mg、3.75乃至7.5mg、3.75乃至6.25mg、3.75乃至5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(S-)アミスルプリドの形態であり、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない。一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、5乃至15mg、5乃至12.5mg、5乃至10mg、5乃至7.5mg、5乃至6.25mg、又は約5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(S-)アミスルプリドの形態であり、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない。一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、5乃至10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(S-)アミスルプリドの形態であり、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない。一実施形態において、アミスルプリドの静脈内単位用量は、約5mg又は約10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(S-)アミスルプリドの形態であり、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない。

30

【0041】

一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、5乃至40mg、5乃至35mg、5乃至30mg、5乃至25mg、5乃至20mg、5乃至15mg、5乃至12.5mg、又は5乃至10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、7.5乃至40mg、7.5乃至35mg、7.5乃至30mg、7.5乃至

40

50

25mg、7.5乃至20mg、7.5乃至15mg、7.5乃至12.5mg、又は7.5乃至10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、10乃至40mg、10乃至35mg、10乃至30mg、10乃至25mg、10乃至20mg、10乃至15mg、10乃至12.5mg、又は約10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、5乃至20mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、5乃至15mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、7.5乃至12.5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、約10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。  
10

#### 【0042】

一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、2.5乃至20mg、2.5乃至17.5mg、2.5乃至15mg、2.5乃至12.5mg、2.5乃至10mg、2.5乃至7.5mg、2.5乃至6.75mg、又は2.5乃至5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドの形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、3.75乃至20mg、3.75乃至17.5mg、3.75乃至15mg、3.75乃至12.5mg、3.75乃至10mg、3.75乃至7.5mg、3.75乃至6.75mg、又は3.75乃至5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドの形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、5乃至20mg、5乃至17.5mg、5乃至15mg、5乃至12.5mg、5乃至10mg、5乃至7.5mg、5乃至6.75mg、又は約5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドの形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、2.5乃至10mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドの形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、2.5乃至7.5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドの形態である。一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、3.75乃至6.25mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドの形態である。  
20

一実施形態において、アミスルプリドの非IV注射単位用量は、約5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない(S-)アミスルプリドの形態である。  
30

#### 【0043】

本明細書に記載の任意の1以上の静脈内単位用量のアミスルプリドは、本明細書に記載の任意の1以上の非IV注射単位用量のアミスルプリドと組み合わせることができる。一実施形態において、本明細書に記載の任意の1の静脈内単位用量のアミスルプリドは、本明細書に記載の任意の1以上の非IV注射単位用量のアミスルプリドと組み合わせることができる。一実施形態において、本発明のキットは、ラセミ混合物の形態である0乃至20mgのアミスルプリドを含む1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、ラセミ混合物の形態である5乃至20mgのアミスルプリドを含む1、2、3、4、5、又はそれ以上の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。他の実施形態において、キットは、ラセミ混合物の形態である5乃至20mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。他の実施形態において、キットは、ラセミ混合物の形態である5乃至15mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。他の実施形態において、キットは、ラセミ混合物の形態である7.5乃至12.5mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。一実施形態において、本発明のキットは、ラセミ混合物の形態である約10mg又は約20mgのアミスルプリドを含む1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、ラセミ混合物の形態である約10mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。  
40

50

## 【0044】

一実施形態において、本発明のキットは、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない5乃至10mgのアミスルプリドを含む1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、ラセミ混合物の形態である5乃至20mgのアミスルプリドを含む1、2、3、4、5、又はそれ以上の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。他の実施形態において、キットは、ラセミ混合物の形態である5乃至20mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。他の実施形態において、キットは、ラセミ混合物の形態である7.5乃至12.5mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。一実施形態において、本発明のキットは、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない約5mg又は約10mgのアミスルプリドを含む1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、ラセミ混合物の形態である10mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。

## 【0045】

一実施形態において、本発明のキットは、ラセミ混合物の形態である10乃至20mgのアミスルプリドを含む1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない2.5乃至10mgのアミスルプリドを含む1、2、3、4、5、又はそれ以上の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。他の実施形態において、キットは、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない2.5乃至10mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。他の実施形態において、キットは、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない2.5乃至7.5mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドを備える。他の実施形態において、キットは、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない約10mg又は約20mgのアミスルプリドを含む1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない15mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。

## 【0046】

一実施形態において、本発明のキットは、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない5乃至10mgのアミスルプリドを含む1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない2.5乃至10mgのアミスルプリドを含む1、2、3、4、5、又はそれ以上の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。他の実施形態において、キットは、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない2.5乃至10mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。他の実施形態において、キットは、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない2.5乃至7.5mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。他の実施形態において、キットは、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない約5mg又は約10mgのアミスルプリドを含む1の静脈内単位用量のアミスルプリドと、(S-)アミスルプリドの形態であり(R+)エナンチオマーを実質的に含まない15mgのアミスルプリドを含む1、2、又は3の非IV注射単位用量のアミスルプリドとを備える。

## 【0047】

本発明は、化学療法誘発性又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療又は予防のための方法であって、

10

20

30

40

50

工程a)少なくとも1の単位用量の急性期制吐薬を、化学療法又は放射線療法を実施中又は実施済みである必要な患者に投与することと、

工程b)少なくとも1の非IV注射単位用量のアミスルプリドを患者に投与することと、を含む方法を提供する。

【0048】

一実施形態において、少なくとも1の単位用量の急性期制吐薬は、化学療法又は放射線療法の実施と同日に投与される。或いは、各単位用量の急性期制吐薬は、化学療法又は放射線療法が実施された日と同日に投与される。一実施形態において、少なくとも1の単位用量(例えば、IV単位用量)は、化学療法又は放射線療法の実施前(例えば、約6、5、4、3、2、又は1時間前)若しくは実施とほぼ同時に投与されるか、又は化学療法又は放射線療法実施後4時間までに投与される。一実施形態において、急性期制吐薬は、IVアミスルプリドである。一実施形態において、IVアミスルプリドは、本明細書に記載のIV単位用量により投与される。

【0049】

上述したキットの様々な実施形態は、本発明の全ての態様、即ち、キット、用途、及び方法に応用することができる。

【0050】

一実施形態において、複数の非IV注射単位用量のアミスルプリドが投与される。化学療法又は放射線療法と、急性期制吐薬(例えば、IVアミスルプリド)が存在する場合のその投与とが1日目に行われることを前提として、一実施形態において、少なくとも1の非IV注射単位用量は、2日目に投与される。他の実施形態において、少なくとも1の非IV注射単位用量は、2及び3日目の各日に投与される。他の実施形態において、少なくとも1の非IV注射単位用量は、2、3、及び4日目の各日に投与される。更なる非IV注射単位用量は、更に連続した日、例えば5、6、及び7日目に投与してもよい。

【0051】

一実施形態において、単位用量のアミスルプリドは、連続した日に略24時間間隔で投与され、即ち、単位用量のアミスルプリドは、毎日、略同時刻に投与される。或いは、1日用量を分割して複数回投与し得る。

【0052】

本発明は、対象者の遅発期化学療法誘発性又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療又は予防に使用するアミスルプリドの非IV注射製剤を提供し、対象者は、化学療法又は放射線療法の治療計画を1日目に受けており、投与計画は、2日目に少なくとも1の単位用量の非IV注射アミスルプリドを投与することを含む。一部の実施形態において、対象者は、(好ましくは本明細書に定める)急性期制吐薬を1日目に投与されている。

【0053】

本発明は、遅発期化学療法誘発性又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐を治療又は予防する方法を提供し、方法は、アミスルプリドの非IV注射製剤の有効量を患者に投与することを含み、非IV注射単位用量のうち少なくとも1の用量のアミスルプリドを2日目に投与し、患者は、化学療法又は放射線療法を1日目に受けている。

【0054】

一部の実施形態において、患者は、(好ましくは本明細書に定める)急性期制吐薬を1日目に投与されている。

【0055】

本明細書での使用において「化学療法」又は「放射線療法」は、1の用量の化学療法剤又は放射線療法を意味する。1の用量の化学療法剤は、一般に静脈内注入として一定期間に亘り投与される。化学療法又は放射線療法の用量は、例えば2週間毎に複数の用量が投与される全体的なレジメンの一部となり得る。

【0056】

一実施形態において、化学療法又は放射線療法の治療計画は、化学療法剤又は放射線療法剤の2回以上の投与を含んでよく、したがって、工程a)及びb)は、化学療法又は放射線

10

20

30

40

50

療法が実施されるたびに繰り返される。

【0057】

本発明のキット又は方法は、化学療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐、又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療に有用である。本明細書での使用において、「嘔気及び/又は嘔吐」という用語は、好ましくは「嘔気及び嘔吐」であり、即ち、本発明のキット又は方法は、両方の症状を治療又は予防するのに有効である。本発明のキット又は方法は、嘔気の兆候を治療又は予防するのに特に有益となり得る。

【0058】

好適な実施形態において、本発明のキット又は方法は、化学療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療に有用である。

10

【0059】

本発明のキットは、急性期CINV(又はRINV)及び遅発期CINV(又はRINV)の両方の療法(治療及び/又は予防)に使用することができる。特に遅発期CINV(又はRINV)の治療に有用となる。

【0060】

本発明のキットは、好ましくは、少なくとも1の単位用量の無菌の静脈注射用アミスルプリドを含む。好ましくは、どのように活性薬剤を投与するべきかを明記した使用説明書が同梱されている。

【0061】

好ましくは、使用説明書は、化学療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐、又は放射線療法誘発性の嘔気及び/又は嘔吐の治療適応における使用を明記することが好ましい。

20

【0062】

本明細書での使用において、「日」という用語は、暦日、即ち、1ヶ月の特定の日の真夜中から真夜中までを意味する。本発明の投与計画及び方法は、1日目、2日目、3日目、4日目等に投与される薬剤に関して行われる。これらは、特定の投与期間の連続した日であると理解されたい。例えば、化学療法又は放射線療法は、1日目に開始され、したがって2、3、4日目等は、化学療法又は放射線療法の開始に続く連続した日であると理解されたい。

【0063】

好ましくは、単位用量の急性期制吐薬(例えば、アミスルプリド)は、化学療法又は放射線療法の実施と同日に投与される。或いは、各単位用量の急性期制吐薬(例えば、アミスルプリド)は、化学療法又は放射線療法の実施と同日に投与される。少なくとも1の急性期制吐薬用量は、好ましくは、化学療法又は放射線療法の実施前又は4時間後までに投与される。より好ましくは、この文脈における「前」とは、約6、5、4、3、2、又は1時間前を意味する。化学療法又は放射線療法の実施と同時、例えば、化学療法剤の注入の開始と同時に与えてもよい。一実施形態では、単一のIV制吐薬単位用量(例えば、IVアミスルプリド)が上述した好適なスケジュールにより1回投与される。

30

【0064】

好適な実施形態では、本発明の投与計画/方法に、複数の非IV注射単位用量のアミスルプリドが存在する。化学療法又は放射線療法と急性期制吐薬(例えば、IVアミスルプリド)とが1日目に与えられることを前提として、少なくとも1の非IV注射単位用量が2日目に投与されることが好ましい。好ましくは、非IV注射単位用量が2及び3日目に投与される。より好ましくは、非IV注射単位用量が2、3、及び4日目に投与される。更なる非IV注射単位用量を、更に連続した日、例えば5、6、及び7日目に投与してもよい。

40

【0065】

投薬が連続した日に行われる場合には、投薬間に略24時間置くこと、即ち、薬剤は、毎日、略同時刻に投与することが好ましい。しかしながら、1日用量を、複数の用量、例えば朝と夕方の用量に分割してもよい。

【0066】

最も好ましくは、アミスルプリドの第1の非IV注射単位用量は、2日目、即ち、化学療法

50

又は放射線療法実施の翌日に、患者が覚醒後、実際に可能な限り早く投与され、後続の非IV注射単位用量は、その後、略24時間間隔で投与される。

【0067】

非IV注射単位用量のアミスルプリドは、化学療法又は放射線療法の実施と同日に投与し得るようにすることが可能である。

【0068】

好適な実施形態では、本発明のキット/方法には、複数の非IV注射単位用量のアミスルプリドが存在する。好ましくは、2、3、又は4の非IV注射単位用量が存在し、最も好ましくは、2、3、及び4日目に投与されるべき3の単位用量のアミスルプリドの非IV注射製剤が存在する。

10

【0069】

好ましくは、単位用量の急性期制吐薬は、5乃至30mg、より好ましくは10乃至20mg、最も好ましくは約20mg又は約10mgのアミスルプリドを含み、好ましくは、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。

【0070】

好ましくは、単位用量の急性期制吐薬は、2.5乃至15mg、より好ましくは5乃至10mg、最も好ましくは約5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(S-)アミスルプリドの形態であり、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない。

20

【0071】

本発明のアミスルプリドキットは、本発明の方法において、有効性を更に加えることが可能な他のクラスの薬物と組み合わせて用いることが有利となり得る。好ましくは、他のクラスの薬物は、異なる制吐薬(即ち、キット内の制吐薬)となる。これらには、限定ではないが、ステロイド、最も好ましくはデキサメタゾンと、限定ではないがオンダンセトロン、グラニセトロン、及びパロノセトロンを含む5HT<sub>3</sub>拮抗薬と、アプレピタント、ネチピタント、又はロラピタント等のNK<sub>1</sub>拮抗薬とが含まれる。

【0072】

本明細書での使用において、「遅発期制吐薬」は、CINV又はRINVの遅発期において投与される制吐薬である。上に列記した制吐薬から選択し得る。好ましくは、非IV注射製剤となる。

30

【0073】

上に列記した異なる制吐薬の一般的な用量は、当業者に公知であろう。例えば、オンダンセトロンは、一般に、2乃至20mg、又は2乃至15mg、又は約10mgの用量となる。グラニセトロンでは、用量は、一般に1乃至3mgである。デキサメタゾンでは一般的な用量は、4乃至20mgである。

【0074】

遅発期又は急性期制吐薬(上述した「他のクラスの薬物」のリストから選択し得る)は、非IV注射単位用量及び/又はIV単位用量のアミスルプリド、又はその少なくとも一方と同日に投与し得る。少なくとも1の非IV注射単位用量(遅発期制吐薬)と共に投与する場合は、少なくとも1の非IV注射単位用量のそれぞれと共に投与することが好ましい。好ましくは、アミスルプリドの各非IV注射単位用量は、5乃至40mg、より好ましくは5乃至20mg、更に好ましくは5乃至15mg、最も好ましくは約10mgのアミスルプリドを含み、好ましくは、アミスルプリドは、ラセミ混合物の形態である。

40

【0075】

好ましくは、アミスルプリドの各非IV注射単位用量は、2.5乃至20mg、より好ましくは2.5乃至10mg、更に好ましくは2.5乃至7.5mg、最も好ましくは約5mgのアミスルプリドを含み、アミスルプリドは、(S-)アミスルプリドの形態であり、(R+)エナンチオマーを実質的に含まない。

【0076】

好ましくは、非IV注射単位用量のアミスルプリドは、1日1回与えられる。しかしながら、非IV注射単位用量は、複数の用量、例えば、朝の用量及び夕方の用量、又は更に規則的

50

な間隔で与えられる複数用量に分割し得る。

【0077】

本明細書に記載の何れかの投与計画又は方法について、本発明のキットに付属の使用説明書には、この投与計画又は方法が明記されることが好ましい。

【0078】

本発明において用いる静脈内製剤(例えば、アミスルプリドの静脈内製剤)は、塩、水和物、又は溶媒和物の形態にし得る。塩には、医薬的に許容可能な塩、例えば、無機酸又は有機酸から誘導される酸付加塩、例として、塩酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、及び安息香酸塩が含まれる。10

【0079】

塩は、塩基により形成されてもよい。このような塩には、無機及び有機塩基から誘導される塩、例えば、ナトリウム塩及びカリウム塩等のアルカリ金属塩と、マグネシウム塩及びカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩と、モルホリン塩、ピペリジン塩、ジメチルアミン塩、及びジエチルアミン塩等の有機アミン塩とが含まれる。

【0080】

本発明において使用する静脈内製剤(例えば、アミスルプリドの静脈内製剤)は、無菌の注射用水性又は非水性(例えば油性)溶液又は懸濁液の形態にし得る。無菌注射製剤は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈液又は溶媒中の無菌注射溶液又は懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液にしてもよい。許容可能なビヒクル及び溶媒として、水、リン酸緩衝溶液、リンガ溶液、及び等張食塩水を利用し得る。加えて、無菌の固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来から利用されている。この目的のため、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意の無刺激固定油を利用することができる。更に、オレイン酸等の脂肪酸は、本発明の静脈内製剤の調製に使用し得る。懸濁液は、これらの適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて、公知の技術により製剤化し得る。20

【0081】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された活性成分を含有する。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルビロリドン、トラガカントゴム、及びアカシアゴムと、分散剤又は湿潤剤、例として、天然に存在するホスファチド、例えばレクチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はポリオキシエチレンと脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステル等、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルとの縮合物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートである。水性懸濁液は、更に、1種以上の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル、1種以上の着色剤、1種以上の香味剤、及びスクロース又はサッカリン等の1種以上の甘味剤を含み得る。30

【0082】

注射用組成物は、一般に水性で、緩衝剤、例えば、クエン酸緩衝剤を含む。他の成分を必要としない場合もある。このような組成物のpHは、例えば4乃至7、例として約5にしてよい。

【0083】

水を添加することで水性懸濁液を調製するのに適した分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1種以上の保存剤と混合された活性成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、公知である。

【0084】

本発明の医薬組成物は、更に、水中油型エマルションの形態にし得る。油相は、植物油、例えばオリーブ油又はラッカセイ油、又は鉱油、例えば流動パラフィン又はこれらの混50

合物にし得る。適切な乳化剤は、天然のゴム、例えばアカシアゴム又はトラガカントゴム、天然のホスファチド、例えば大豆、レシチン、並びに脂肪酸及びヘキシトール無水物由来のエステル又は部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、及び前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートにし得る。

#### 【0085】

本発明において使用するアミスルプリドの静脈内単位用量は、好ましくは、アミスルプリドを含有する単回注射である。好適な実施形態において、これは、注射器及び注射針が別の活性薬剤(群)のバイアルの形態、又は充填済み注射器/注射針の組み合わせの形態にし得る。

10

#### 【0086】

本発明において使用する(例えば、アミスルプリドの)非IV注射単位用量は、固体又は液体製剤の形態にしてよく、経口投与用に製剤化し得る。固体製剤は、錠剤又はカプセル、溶解錠剤の形態、又は(水への添加が必要な場合がある)分散性粉末又は顆粒の形態にし得る。液体製剤は、水性又は油性懸濁液の形態、又はシロップの形態にしてよく、バイアルに充填し得る。

#### 【0087】

アミスルプリドの非IV注射製剤は、薬物を直腸投与するための坐薬の形態にし得る。こうした組成物は、常温では固体であるが直腸温では液体であるため、直腸内で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤に薬物を混合することにより調製することができる。このような物質は、カカオバター及びポリエチレングリコールである。

20

#### 【0088】

局所送達のために、経皮及び経粘膜パッチ、クリーム、軟膏、ゼリー、溶液、又は懸濁液を利用し得る。舌下送達のために、速溶性の錠剤製剤、及び上に提示した多数のものを使用し得る。好適な経口投与のために、アミスルプリドは、錠剤、カプセル、又は液体として投与し得る。

#### 【0089】

好適な実施形態において、アミスルプリドの経口単位用量は、1個以上の錠剤、又は1個以上のカプセルの形態である。アミスルプリドの非IV注射単位用量は、ブリストラパックに入れて提供し得る。

30

#### 【0090】

非IV注射製剤は、甘味剤及び保存剤等、任意の数の医薬的に許容可能な賦形剤を含有し得る。

#### 【0091】

キットに使用可能なアミスルプリドの適切な静脈内及び非IV注射製剤は、WO2011/110854に記載されている。

#### 【0092】

本発明のキット及び/又は方法が複数の薬物の投与を提供する場合、これらは同時に、連続して、又は別個に投与することができる。これらは、一緒に梱包する必要はない(ただし、これは本発明の一実施形態となる)。これらは、同時に投与する必要もない。本明細書での使用において、「別個(個別)」投与は、薬物が、(多くの日数を含む場合がある)同一の全体的な投与計画の一部として、但し好ましくは同日に、投与されることを意味する。本明細書での使用において、「同時に」は、薬物が一緒に服用されるか、又は単一の組成物として製剤化されることを意味する。本明細書での使用において、「連続して」とは、薬物がほぼ同時に、好ましくは互いに約1時間以内に投与されることを意味する。

40

#### 【0093】

以下の研究により、本発明を説明する。

#### 【0094】

研究1

#### 【0095】

50

この研究は、本発明のキット及び方法のためのIVアミスルプリドの適量範囲を見極めるために設計された。

【0096】

これは、シスプラチニン誘発性の嘔気及び嘔吐の予防における静脈内アミスルプリドの最小有効量を決定するための非盲検用量漸増第II相試験である。評価患者数は、51であった。投与したアミスルプリド(ラセミ混合物)の用量は、2.5、7.5、及び20mgとした。20mgの用量のアミスルプリドは、更に標準用量のIVオンダンセトロンと共に投与した。

【0097】

嘔吐症状(嘔吐/恶心)が認められなかった患者は、2.5mg群で0/5人、7.5mg群で0/5人、20mg群で3/18人、20mg及びオンダンセトロン併用群で19/23人となった。

10

【0098】

有意な嘔気が認められなかった患者は、2.5mg群で1/5人、7.5mg群で1/5人、20mg群で12/18人、20mg及びオンダンセトロン併用群で19/23人となった。

【0099】

静脈内アミスルプリドによる嘔気からの保護は、2.5mg乃至20mgで正の用量相関を示した。標準IV用量のオンダンセトロンと併用した20mgのIV用量のアミスルプリドは、急性のシスプラチニン誘発性の嘔気及び嘔吐からの優れた保護効果をもたらし、完全奏効率(complete response rate)は82.6%となり、オンダンセトロン単独で期待されるものより有意に高かった。

【0100】

20

研究2

【0101】

男性及び女性患者の急性期及び遅発期の嘔気及び嘔吐を予防するための経口アミスルプリドの用量応答を性質決定するために、無作為二重盲検第I相臨床試験を行った。母集団は、化学療法を受けていない成人癌患者からなり、70mg/m<sup>2</sup>以上の用量のシスプラチニン化学療法、又は乳癌用のシクロホスファミド(500乃至1500mg/m<sup>2</sup>)とエピルビシン(60乃至100mg/m<sup>2</sup>)若しくはドキソルビシン(40乃至60mg/m<sup>2</sup>)との併用による初回の点滴を受けた。

【0102】

全ての患者は、アミスルプリド(ラセミ混合物)20mgの静脈内注射及びオンダンセトロン8乃至16mgの静脈内注射を化学療法実施日(即ち、1日目)に受けた。調査したアミスルプリド(ラセミ混合物)の経口用量は、プラセボと共に、化学療法後の2乃至4日目に1日1回、10mg、20mg又は40mgであった。具体的には、アミスルプリド又は対応するプラセボの1カプセルを、2、3、及び4日目の各日の朝に患者が覚醒した後、実際に可能な限り早く服用した。

30

【0103】

有効性データを以下の表1に示す：

【表1】

	IV OND+20mg AMI(1日目)後、2乃至4日目に以下の経口レジメン:							
	プラセボ		10mg AMI		20mg AMI		40mg AMI	
被験者数	65		59		P	67		64
CR, 24-120 h	13	20%	27	46%	<b>0.002</b>	21	31%	20
嘔吐, 24-120 h	41	63%	27	46%	<b>0.040</b>	37	55%	37
救急薬使用, 24-120 h	38	58%	26	41%	0.078	36	54%	36
嘔気, 24-120 h	53	82%	37	63%	<b>0.016</b>	46	69%	46
CR, 0-120 h	11	17%	21	36%	<b>0.015</b>	17	25%	17
嘔吐, 0-120 h	48	74%	35	59%	0.064	47	70%	42
救急薬使用, 0-120 h	44	68%	32	54%	0.088	37	55%	37
嘔気, 0-120 h	55	85%	40	68%	<b>0.023</b>	48	72%	49
急性期 CR を有する患者	25		28			30		36
CR, 24-120 h	11	44%	21	75%	<b>0.022</b>	17	57%	17
嘔吐, 24-120 h	11	44%	6	21%	0.072	13	43%	17
救急薬使用, 24-120 h	9	36%	4	14%	0.065	7	23%	13
嘔気, 24-120 h	18	72%	9	32%	<b>0.004</b>	14	47%	22

AMI: アミスルプリド

OND: オンダンセトロン

CR: 完全奏効 (complete response)

## 【0104】

このデータは、2乃至4日目の経口アミスルプリド10mgが、プラセボよりも有意に高い遅発期完全奏効(complete response)をもたらすことを示している(46%対20%、p=0.002)。嘔吐、嘔気、及び救急薬の使用も有意に少ない。

## 【0105】

完全奏効率は、経口アミスルプリド10mgで優れており、20mg及び40mgの用量でも有効であったが10mgほどではなく、10mgが適量であることを示した。

## 【0106】

急性期奏効者では、10mgは、プラセボより有意に良好であり(p=0.04)、遅発期反応に関しては、利用可能な最善の3剤レジメン(5HT3拮抗薬、コルチコステロイド、及びNK1阻害剤)と同様である。「遅発期奏効」は、化学療法後24乃至120時間の期間における完全奏効を意味する(複合エンドポイントの定義は、嘔吐/恶心無し且つ救急薬の使用無し)。本発明のキットを使用することには、3剤レジメンと比較して、副作用の減少及び患者コンプライアンスの良好化等、他の利点がある。

## 【0107】

結果は、嘔気における利点が急性期反応者で特に顕著であることを示している(p=0.004対プラセボ)。

10

20

30

40

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 61 K 31/56 (2006.01) A 61 K 31/56

(72)発明者 グリストウッド, ロバート ウィリアム  
イギリス, シービー 22 7ジージー ケンブリッジシャー, ハーベストン, ハーベストン ミル, ア  
カシア ファーマ リミテッド内  
(72)発明者 フォックス, ガブリエル  
イギリス, シービー 22 7ジージー ケンブリッジシャー, ハーベストン, ハーベストン ミル, ア  
カシア ファーマ リミテッド内

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献 特表2013-522181 (JP, A)  
特表2014-526509 (JP, A)  
武井大輔ら, 日本緩和医療薬学雑誌, 2009年 9月, Vol.2, No.4, pp.111-117.

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 40  
A 61 K 31 / 4178  
A 61 K 31 / 5377  
A 61 K 31 / 56  
A 61 K 31 / 573  
A 61 P 1 / 08  
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)  
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)