

(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2015-529196
(P2015-529196A)

(43) 公表日 平成27年10月5日(2015.10.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 2 0 6
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-527667 (P2015-527667)
 (86) (22) 出願日 平成25年8月16日 (2013. 8. 16)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年3月25日 (2015. 3. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/055404
 (87) 国際公開番号 WO2014/028868
 (87) 国際公開日 平成26年2月20日 (2014. 2. 20)
 (31) 優先権主張番号 61/684, 530
 (32) 優先日 平成24年8月17日 (2012. 8. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/775, 318
 (32) 優先日 平成25年3月8日 (2013. 3. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

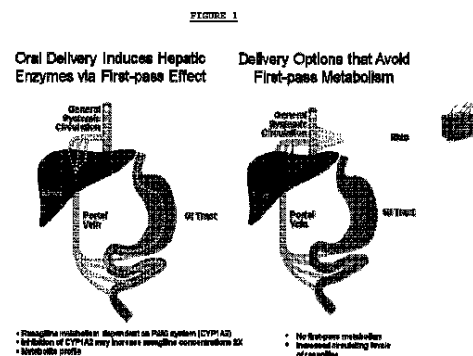
(71) 出願人 501079705
 テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミティド
 イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティクバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0, バーゼル ストリート 5
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100103034
 弁理士 野河 信久
 (74) 代理人 100075672
 弁理士 峰 隆司
 (74) 代理人 100153051
 弁理士 河野 直樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラサギリンの非経口製剤

(57) 【要約】

本出願は、対象の脳中のモノアミンオキシダーゼA (MAOA) を、対象の腸中のもものと比較して優先的に阻害する方法であって、治療有効量のラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を含む徐放性製剤を、対象に非経口的に投与することを含む方法を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の脳中のモノアミンオキシダーゼ A (M A O A) を、前記対象の腸中のものと比較して優先的に阻害する方法であって、治療有効量のラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を含む製剤を前記対象に非経口的に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記治療有効量のラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を、前記対象の血流内に実質的に完全に送達して、腸における M A O A の阻害を低下させるまたは避ける一方で、前記対象の前記脳における M A O A の阻害を向上させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記対象がラサギリン治療を必要とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記製剤が徐放性製剤である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

ラサギリンがラサギリン塩基である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記医薬として許容される塩が、クエン酸塩、タンニン酸塩、リンゴ酸塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、エシル酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩または硫酸塩である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

ラサギリン治療を必要とする対象を処置する方法であって、治療有効量のラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を含む製剤を前記対象に非経口的に投与して、それにより前記対象を処置することを含む、方法。

【請求項 8】

前記製剤が徐放性製剤である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ラサギリンがラサギリン塩基である、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記医薬として許容される塩が、クエン酸塩、タンニン酸塩、リンゴ酸塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、エシル酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩または硫酸塩である、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

ラサギリン治療を必要とする前記対象が、パーキンソン病を患う対象である、請求 7 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

ラサギリン治療を必要とする前記対象が、運動前野パーキンソン病を患う対象である、請求項 7 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

ラサギリン治療を必要とする前記対象が、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、双極性障害、鬱病、外傷後ストレス障害 (P T S D)、多系統萎縮症 (M S A) または進行性核上性麻痺 (P S P) を患う対象である、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

ラサギリン治療を必要とする前記対象が、下肢静止不能症候群、難聴、緑内障または嗅覚機能障害を患う対象である、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

ラサギリン治療を必要とする前記対象が、パーキンソン病、多発性硬化症 (M S)、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) またはハンチントン病 (H D) を患う対象である、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

ラサギリン治療を必要とする前記対象が、鬱病を患う対象である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記脳における MAOA 阻害率が、対応する経口用量より少なくとも 5% 高い、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記脳における MAOA 阻害率が、前記腸における MAOA 阻害率より少なくとも 10% 高い、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記徐放性製剤が皮下浸透圧ポンプである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 20】

前記徐放性製剤が、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を $0.25 \mu\text{l} / \text{時} \sim 10.0 \mu\text{l} / \text{時}$ の速度で放出する、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記徐放性製剤が、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を約 $0.5 \mu\text{l} / \text{時}$ の速度で放出する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記徐放性製剤が、ラサギリンを $0.003 \text{mg} / \text{kg} \sim 0.13 \text{mg} / \text{kg}$ の一日量で含む、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記徐放性製剤が、ラサギリンを約 $0.016 \text{mg} / \text{kg}$ の一日量で放出する、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記徐放性製剤が、1週間から6カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む、請求項 1 から 23 のいずれかに記載の方法。

【請求項 25】

前記対象がヒトである、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を含む、非経口徐放性製剤。

30

【請求項 27】

浸透圧ポンプである、請求項 26 に記載の非経口徐放性製剤。

【請求項 28】

皮下浸透圧ポンプ、腔リングまたは腔クリームである、請求項 27 に記載の非経口徐放性製剤。

【請求項 29】

対象の脳中の MAOA を、前記対象の腸中のものと比較して優先的に阻害するまたはラサギリン治療を必要とする対象を処置する薬物を調製するための、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩の徐放性製剤の使用。

40

【請求項 30】

対象の脳中の MAOA を、前記対象の腸中のものと比較して優先的に阻害するのに使用するための、またはラサギリン治療を必要とする対象を処置するための、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩の徐放性製剤。

【発明の詳細な説明】

【関連出願との関係】

【0001】

本出願は、2013年3月8日に出願された米国仮特許出願第 61/775,318 号、および 2012年8月17日に出願された米国仮特許出願第 61/684,530 号の優先権を主張し、それぞれの全体の内容は、参照によりここに組み込まれる。

50

【0002】

本出願の全体にわたって、様々な刊行物が参照される。本発明が関係する当技術分野の状態についてより詳しく記載するために、これらの刊行物の開示は、本出願を参照により、その全体としてここに組み込まれる。

【発明の背景】

【0003】

米国特許第5,532,415号、第5,387,612号、第5,453,446号、第5,457,133号、第5,599,991号、第5,744,500号、第5,891,923号、第5,668,181号、第5,576,353号、第5,519,061号、第5,786,390号、第6,316,504号、第6,630,514号、第7,750,051号、および第7,855,233号は、ラサギリンとしても知られているR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン(「R-PAI」)、および医薬として許容されるその塩について開示する。これらの米国特許は、ラサギリンが、モノアミンオキシダーゼという酵素のB型(「MAO-B」)の選択的阻害剤であり、脳においてMAO-Bを阻害することにより、パーキンソン病および様々な他の症状の処置に有用であることも開示する。

10

【0004】

米国特許第6,126,968号、第7,572,834号および第7,598,420号、米国特許出願第12/283,022号および第12/283,107号、ならびにPCT公報WO95/11016およびWO2006/014973は、参照によりここに組み込まれ、ラサギリンを含む医薬組成物およびその調製方法を開示する。

20

【0005】

AZILECT(登録商標)は、初期の単剤治療として、およびレボドパに対する補助治療として特発性パーキンソン病の症状および症候を処置するために指示される市販のメシル酸ラサギリンの即放性製剤である。現在販売されているラサギリン製剤(Azilect(登録商標))は、急速に吸収され、約1時間でピーク血漿中濃度(t_{max})に達する。ラサギリンの絶対バイオアベイラビリティは約36%である(AZILECT(登録商標)の製品ラベル、2006年5月)。

【0006】

モノアミンオキシダーゼ(「MAO」)阻害剤の使用に関する懸案事項は、高血圧クライシスに関する危険性であり、「チーズ効果」と言われることが多い(Simpson, G.M.およびWhite K.「Tyramine studies and the safety of MAOI drugs.」J Clin Psychiatry. 1984 Jul; 45(7 pt 2): 59-91)。この効果は、末梢MAOを阻害することによって引き起こされる。高濃度の末梢MAOは、胃で見出される。

30

【0007】

ラサギリンは、MAOAの非特異的阻害剤であり、ラットの脳および肝臓においてMAOA活性を阻害することが示されている。Youdim M、Gross A、Finberg J、「Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B」、Br. J. Pharm. 132: 500-506 (2001)。

40

【発明の概要】

【0008】

本発明は、対象の脳中のモノアミンオキシダーゼA(MAOA)を、対象の腸中のものと比較して優先的に阻害する方法であって、治療有効量のラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を含む製剤を、対象に非経口的に投与することを含む方法を提供する。

【0009】

本発明は、ラサギリン治療を必要とする対象を処置する方法であって、治療有効量のラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を含む製剤を、対象に非経口的に投与して、

50

それにより対象を処置することを含む方法も提供する。

【0010】

本発明は、対象の脳中のMAOAを、対象の腸中のものと比較して優先的に阻害するまたはラサギリン治療を必要とする対象を処置する薬物を調製するための、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩の徐放性製剤の使用も提供する。

【0011】

本発明は、対象の脳中のMAOAを、対象の腸中のものと比較して優先的に阻害する野に使用するための、またはラサギリン治療を必要とする対象を処置するための、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩の徐放性製剤も提供する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】初回通過代謝を避ける、初回通過効果および送達の選択肢を例示する図。

【図2】ALZET（登録商標）ポンプ群を試験の初日および最終日に秤量した。経口投与群を試験の初日、ならびに6日目および13日目にも秤量した。図2では、すべての群で約6～9%増加したが、ALZET（登録商標）ポンプによって送達された0.8mg/kg/日群は除外され、この群では体重増加は少なかった（1.3%）ことが示される。

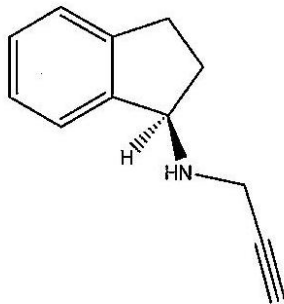
【図3】経口投与されたラサギリンおよび皮下ALZET（登録商標）ポンプによるMAOAおよびMAOB活性の用量依存的阻害は、様々な組織で示される。

【発明の詳細な説明】

【0013】

R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン（「R-PAI」）は、ラサギリンとしても知られており、以下の化学構造を有する小分子である：

【化1】



ラサギリン

【0014】

ラサギリンは、モノアミンオキシダーゼという酵素のB型（「MAO-B」）の選択的阻害剤と報告されており、脳中のMAO-Bを阻害することによって、パーキンソン病および様々な他の症状を処置するために有用である。

【0015】

ラサギリンの医薬として許容される塩、クエン酸ラサギリンおよびその調製方法は、米国特許第7,855,233号に記載されており、その全体の内容は、参照によりここに組み込まれる。

【0016】

結晶性ラサギリンおよびその調製方法は米国特許第7,750,051号、第7,968,749号に記載されており、その全体の内容は、参照によりここに組み込まれる。

【0017】

遅延性放出ラサギリン製剤は、米国特許出願公開第2009/0181086号、第2010/0189790号、第2010/0189788号、第2010/018978

10

20

30

40

50

7号および第2010/0189791号に記載されており、そのそれぞれの全体の内容は、参照によりここに組み込まれる。

【0018】

本発明は、対象の脳中のモノアミンオキシダーゼA(MAOA)を、対象の腸中のものと比較して優先的に阻害する方法であって、治療有効量のラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を含む製剤を、対象に非経口的に投与することを含む方法を提供する。

【0019】

一態様において、治療有効量のラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を、実質的に完全に対象の血流に送達させて、腸におけるMAOAの阻害を低下させる、または避ける一方で、対象の脳におけるMAOAの阻害を向上させる。

【0020】

一態様において、対象はラサギリン治療を必要とする。

【0021】

一態様において、製剤は徐放性製剤である。

【0022】

一態様において、ラサギリンはラサギリン塩基である。

【0023】

一態様において、医薬として許容される塩は、クエン酸塩、タンニン酸塩、リンゴ酸塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、エシル酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩または硫酸塩である。

【0024】

本発明は、ラサギリン治療を必要とする対象を処置する方法であって、治療有効量のラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を含む製剤を、対象に非経口的に投与して、それにより対象を処置することを含む方法も提供する。

【0025】

一態様において、製剤は徐放性製剤である。

【0026】

一態様において、ラサギリンはラサギリン塩基である。

【0027】

一態様において、医薬として許容される塩は、クエン酸塩、タンニン酸塩、リンゴ酸塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、エシル酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩または硫酸塩である。

【0028】

一態様において、ラサギリン治療を必要とする対象は、パーキンソン病を患う対象である。別の態様において、ラサギリン治療を必要とする対象は、運動前野パーキンソン病(premotor Parkinson's Disease)を患う対象である。別の態様において、ラサギリン治療を必要とする対象は、注意欠陥多動性障害(ADHD)、双極性障害、鬱病、外傷後ストレス障害(PTSD)、多系統萎縮症(MSA)、進行性核上性麻痺(PSPP)または筋萎縮性側索硬化症(ALS)を患う対象である。別の態様において、ラサギリン治療を必要とする対象は、下肢静止不能症候群、難聴、緑内障、または嗅覚機能障害を患う対象である。別の態様において、ラサギリン治療を必要とする対象は、パーキンソン病、多発性硬化症(MS)、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)またはハンチントン病(HD)を患う対象である。別の態様において、ラサギリン治療を必要とする対象は、鬱病を患う対象である。

【0029】

一態様において、脳におけるMAOA阻害率は、対応する経口用量のものより少なくとも5%高い。別の態様において、脳におけるMAOA阻害率は、対応する経口用量のものより少なくとも6%高い。別の態様において、脳におけるMAOA阻害率は、対応する経口用量のものより少なくとも7%高い。

【0030】

10

20

30

40

50

一態様において、脳におけるM A O A阻害率は、腸におけるM A O A阻害率より少なくとも10%高い。別の態様において、脳におけるM A O A阻害率は、腸におけるM A O A阻害率より少なくとも20%高い。別の態様において、脳におけるM A O A阻害率は、腸におけるM A O A阻害率より少なくとも30%高い。別の態様において、脳におけるM A O A阻害率は、腸におけるM A O A阻害率より少なくとも40%高い。

【0031】

一態様において、徐放性製剤は皮下浸透圧ポンプである。

【0032】

一態様において、徐放性製剤は、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を、0.25 μ l / 時 ~ 10.0 μ l / 時の速度で放出する。別の態様において、徐放性製剤は、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を、約0.5 μ l / 時の速度で放出する。

10

【0033】

一態様において、徐放性製剤は、0.003 mg / kg ~ 0.13 mg / kg の一日量でラサギリンを含む。別の態様において、徐放性製剤は、約0.016 mg / kg の一日量でラサギリンを放出する。

【0034】

一態様において、徐放性製剤は、1週間から6カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。別の態様において、徐放性製剤は、1週間続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。一態様において、徐放性製剤は、1週間から6カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。別の態様において、徐放性製剤は、2週間続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。一態様において、徐放性製剤は、1週間から6カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。別の態様において、徐放性製剤は、4週間続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。一態様において、徐放性製剤は、1週間から6カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。別の態様において、徐放性製剤は、2カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。一態様において、徐放性製剤は、1週間から6カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。別の態様において、徐放性製剤は、4カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。一態様において、徐放性製剤は、1週間から6カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。別の態様において、徐放性製剤は、6カ月続く治療過程のための、ラサギリン全量を含む。

20

30

【0035】

一態様において、対象はヒトである。

【0036】

本発明は、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩を含む、非経口の徐放性製剤も提供する。

【0037】

一態様において、非経口徐放性製剤は、浸透圧ポンプである。

【0038】

一態様において、非経口徐放性製剤は、皮下浸透圧ポンプ、腔リングまたは腔クリームである。

40

【0039】

本発明は、対象の脳中のM A O Aを、対象の腸中のものと比較して優先的に阻害する薬物を調製するための、またはラサギリン治療を必要とする対象を処置するための、ラサギリンまたは医薬として許容されるその塩の徐放性製剤の使用も提供する。

【0040】

本発明は、対象の脳中のM A O Aを、対象の腸中のものと比較して優先的に阻害すること、またはラサギリン治療を必要とする対象を処置するために使用するためのラサギリンまたは医薬として許容されるその塩の徐放性製剤も提供する。

【0041】

50

先述の態様に関して、ここで開示した各態様は、他の開示した態様のそれぞれに適用可能であると考えられる。

【0042】

用語

特に指定のない限り、ここで使用される以下の各用語は、下記の定義を有するものとする。

【0043】

ここで使用される「非経口投与」および「非経口的に投与される」という語句は、腸内および局所投与以外、通常は注入による投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経皮気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、髄腔内およびイントラステマル (intrastemal) 注射および注入を含むが限定されない。

10

【0044】

ここで使用される作用剤の「徐放性」は、所定の速度での、長期間にわたる作用剤の放出を指す。

【0045】

ここで使用される浸透圧ポンプは、制御され、通例定められている浸透圧の使用速度で作用剤を放出する薬剤形態または製剤を指す。

【0046】

ここで使用される「ラサギリン治療を必要とする対象」は、ラサギリンが治療効果を有するあらゆる症状に罹患した対象を意味する。そのような症状は、パーキンソン病、運動前野パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、下肢静止不能症候群 (RLS)、多系統萎縮症 (MSA)、難聴、緑内障、嗅覚機能障害、進行性核上性麻痺 (PSP)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、双極性障害、鬱病または外傷後ストレス障害 (PTSD) を含むが、それらに限定されない。米国特許第 6, 126, 968 号；米国特許第 7, 396, 860 号；米国特許出願第 11/731, 493 号；米国特許出願第 12/223, 794 号；米国特許第 8, 188, 149 号；米国特許出願第 12/231, 601 号；米国特許出願第 13/192, 019 号；米国特許出願第 12/456, 166 号。

20

【0047】

ここで使用される「ラサギリン」は、ラサギリン塩基または医薬として許容されるその塩を意味する。

30

【0048】

「塩」は、化合物の酸または塩基塩を作ることにより改変された本化合物の塩である。この点から、「医薬として許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的毒性を示さない、無機および有機酸または塩基付加塩を指す。

【0049】

ここで使用されるラサギリンの「医薬として許容される塩」は、クエン酸塩、タンニン酸塩、リンゴ酸塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、エシル酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩および硫酸塩を含む。本発明の化合物の医薬として許容される酸付加塩を調製するために、遊離塩基を、従来の方法により、適切な溶媒の存在下で望ましい酸と反応させることができる。

40

【0050】

ラサギリンは、遊離塩基形態でも使用できる。ラサギリンの遊離塩基の製造方法は、米国特許第 7, 750, 051 号および第 7, 968, 749 号に記載されており、その内容は、参照によりここに組み込まれる。

【0051】

ここで使用される「対象に投与する」は、薬、薬剤または治療薬を対象に与え、調剤し、または適用して、病理学的な症状を軽減または治癒することを意味する。経口投与は、本化合物を対象に投与する方法の 1 つである。

【0052】

50

有効量が目的を達成する場合、ここで使用される「有効」は、本開示の手段で使用される場合、妥当なベネフィット/リスク比に応じた、過度の有害副作用（たとえば毒性、刺激、またはアレルギー反応）を伴わずに指示された治療反応を得るために、十分な成分の量を意味する。たとえば、過度の有害副作用を引き起こすことなく、障害または疾患の症候を処置する際に有効な量。具体的な有効量は、処置される具体的な症状、患者の身体的条件、処置される哺乳類の種類、処置の持続時間、（ある場合は）同時治療の性質、ならびに用いられる具体的な製剤および化合物の構造またはその誘導体のような要因によって異なるであろう。

【0053】

ここで使用される「原体」は、疾患を診断、治療、緩和、処置もしくは予防する際に薬理的活性または他の直接効果を示す、あるいはヒトまたは動物の体の構造または何らかの機能に影響を与える薬剤製品中の活性成分を指す。

10

【0054】

ここで使用される「薬剤製品」は、原体ならびに少なくとも1つの医薬として許容される担体を含む完成した剤形を指す。

【0055】

投与単位 (dosage unit) は、単一の化合物またはその化合物の混合物を含んでいてもよい。投与単位は、経口剤形、たとえば錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、および粒剤向けに調製できる。

【0056】

ここで使用される「医薬として許容される」担体または賦形剤は、妥当なベネフィット/リスク比に応じた、過度の有害副作用（たとえば毒性、刺激、およびアレルギー反応）を伴わないヒトおよび/または動物に対する使用に適しているものである。

20

【0057】

ここで使用される「処置する (treat)」または「処置すること (treating)」は、たとえば、障害および/または疾患の阻害、軽減または静止を誘導することを包含する。ここで使用される、対象における疾患の進展または疾患の合併症の「阻害」は、対象における疾患の進展および/または疾患の合併症を予防または低下させることを意味する。

【0058】

ここで使用される数値または範囲の文脈における「約」は、列挙または主張されている数値または範囲の $\pm 10\%$ を意味する。

30

【0059】

パラメータ範囲が示される場合、この範囲内のすべての整数、およびその100分の1の値は、本発明によっても示されることは理解されている。たとえば、「0.25~2.0mg/日」は、0.25mg/日、0.26mg/日、0.27mg/日を含み、2.0mg/日まで含む。

【0060】

本発明は、以下の実験の詳細を参照することで、より理解されるが、具体的な実験の詳細は、その後続く請求項においてより詳しく記載されているように、本発明の例示で示さないことを、当業者は容易に認識するであろう。

40

【0061】

実験の詳細
序論

MAOAは、間接的交感神経様作用アミン、たとえばチラミンに対する天然のバリアであり、神経終末からノルエピネフリン (NE) を放出されることにより作用し、血圧の有害な上昇を引き起こすことがある（「チーズ効果」）。MAOAは、ある食品に取り込まれているチラミンの異化に重要である。

【0062】

経口的に送達される薬剤の初回通過代謝により、薬剤の非経口投与の利益が生じる（た

50

たとえばパッチ形態での皮下送達)。初回通過効果は、図1に例示されている。腸、胃、膵臓および他の近傍臓器からの血液は、門脈を介して肝臓へと排出される。MAOAとMAOBの両方の酵素を含有する肝臓において、チラミンは、酸化的脱アミノ反応により、不活性代謝産物へと異化される。血圧に影響を与えない少量のチラミンのみ、肝臓の静脈および全身循環に達する。ラサギリンによるMAO阻害の場合、より多くの用量のチラミン(腸および肝臓において異化されない)が、全身循環に達し、「チーズ効果」を引き起こすであろう。初回通過代謝は、高度に代謝される薬剤の経口バイオアベイラビリティを抑える。ラサギリン自体は、シトクロムP450ファミリーの酵素により、アミノインダン(MAOを阻害しない)に代謝される。初回通過代謝を省略することにより、多量のラサギリンが脳に入って、脳においてより顕著なMAOの阻害を引き起こすことがある。

10

【0063】

Randらは、チラミンにより腸と肝臓の両方でチーズ効果が生じる際における、MAOAという酵素の重大性を実証した。1mgのチラミンを全身に注入すると、59mmHgの血圧上昇を引き起こす。同一量のチラミンを門脈に注入すると、チラミンは肝臓に入り、18mmHgだけ血圧上昇を引き起こした。M. J. Rand, J. Wilson, Mechanisms of the pressor and depressor actions of St155 (2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, catapres (登録商標)), European Journal of Pharmacology, Volume 3, Issue 1, April 1968, Pages 27-33, ISSN 0014-2999, 10.1016/0014-2999(68)90044-7。これは、肝臓のMAOである酵素によりチラミンの大半が異化されることによるものである。全体の胃腸管を除去されている摘出ラットは、チラミンによる血圧上昇を防ぐことができなかった。最終的にニアラミド(非特異的MAO阻害剤)により、すべての処置群で重度の血圧上昇が引き起こされ、チラミンを異化するためのMAOAが含まれないことの重大性が証明された。

20

【0064】

材料および方法

ALZET(登録商標)浸透圧ミニポンプ2002年モデル(DIRECT Corporation, Cupertino, CA 95014)を使用して、6匹1グループの雄Sprague Dawleyラットにラサギリンを投与した。ALZET(登録商標)浸透圧ミニポンプは、Handbook of Pre-Clinical Continuous Intravenous Infusion, (Smith & Healing, eds., Taylor and Francis, 2000)のPerkins L, Peer C, and Murphy-Hackley P. 「Chapter 21: The use of mini-osmotic pumps in continuous infusion studies」に記載されており、その内容は、参照によりここに組み込まれる。

30

【0065】

使用されたALZET(登録商標)浸透圧ミニポンプは、2週間にわたって、0.5μl/時の速度でラサギリンを放出する。0、0.02、0.05、0.1、0.2、0.4および0.8mg/kgのラサギリン塩(0、0.013、0.032、0.064、0.13、0.26および0.52塩基)の一日用量を送達するために、ポンプ中のラサギリン濃度を計算した。比較するために、ラサギリンの同様の一日用量を、経口投与により与えた(2ml/kg)。各投与経路は、独自の対照(生理食塩水)群を有していた。

40

【0066】

ミニポンプの埋め込み

4%イソフルランを用いて、チャンパー内でラットに麻酔をかけた。外科手術に、1.5%イソフルランを有する自家製ノーズコーンにより麻酔を維持した。

【0067】

50

単回の外科手術により、浸透圧ミニポンプを皮下に挿入した：背面部分の毛を刈り、皮膚用殺菌調製物を用いて皮膚を消毒した後で、動物の背に、両肩甲骨（scapula）の間の中ほどまで約1cm長の切り込みを入れた。体の軸に沿って、背骨の片面に向かってポンプを配置した。ミニポンプが定位置にある場合、その後端付近に対して約1～2cm後方に切り込みを位置させた。

【0068】

切り込みに1本の鉗子を通して皮下にて頭蓋方向に挿入し、鉗子の顎を開いて皮下にミニポンプ用ポケットを作った。ポンプを皮下のポケットに挿入し、皮膚を縫合した。

【0069】

MAO活性に対する臓器の標本（preparation）

処置の2週間後、動物を屠殺した。各ラットから、脳（半分）および肝臓の一部を切断し冷凍した。胃の下約1/2cmにて、腸を約1～2cmの長さで切除し、スクロース0.32モルを用いて洗浄し、-70℃で冷凍した。

【0070】

MAO活性の測定方法

クロルギリンまたはデプレニルの存在下で、組織ホモジネートをプレインキュベートして（37℃）、MAO-AまたはMAO-Bの活性をそれぞれ阻害した。MAO-Bの測定では、基質としてC¹⁴PEA 10μMと試料を20分間インキュベートし、MAO-Aの測定では、基質としてC¹⁴5HT 100μMと試料を30分間インキュベートした。酸性化により反応を停止させた。標識した代謝産物をトルエン：酢酸エチルに抽出し、カウンターで計数した。対照群の平均dpmを100%活性として使用して、式：
阻害% = 100 - (100 * dpm投与 / dpm対照)
により、阻害率を計算した。

【0071】

[実施例]

例1

体重変化

試験の初日および最終日に、ALZET（登録商標）ポンプ群を秤量した。試験の初日、ならびに6日目および13日目も、経口投与群を秤量した。体重変化率は図2に提示され、すべての群で約6～9%体重が増加したが、ALZET（登録商標）ポンプによって送達された0.8mg/kg/日群は除外され、この群では体重増加は少なかった（1.3%）ことが示される。

【0072】

例2

MAO阻害

MAO活性（dpm + / - s.d.）の結果は表1に提示され、MAO阻害率は表2に提示されている。各組織のMAOに対する阻害曲線（阻害% + / - s.d.）は、各組織について提示されている。使用された用量により、いずれの投与経路によっても脳および肝臓において完全なMAO-B阻害（97～100%）が引き起こされた。

【0073】

腸では、最大のMAO-B阻害はいずれの経路によっても約85%であった。経口的に与えられる0.02mg/kg/日（塩）の低濃度では、腸のMAO-B活性は、74%の値で早くも阻害されたが、ポンプを用いたこの用量では、わずか37%の阻害しか引き起こされなかった。

【0074】

MAO-A阻害はすべての組織において用量依存であった

腸において、3件の最少用量である0.02～0.1mg/kg/日（塩）は、ポンプによって与えられる場合、MAO-Aを阻害しなかった。これらの用量で、経口的に与えられる場合、26～37%の阻害が引き起こされた。

【0075】

10

20

30

40

50

経口的に投与される場合、 0.2 mg/kg/day (塩、 0.13 mg/kg/day の塩基当量) の用量で、 48% の阻害値が観察され、ポンプを用いて投与される場合、 12% の阻害であった。

【0076】

0.8 mg/kg/day (0.52 mg/kg/day の塩基) の最大用量では、ALZET (登録商標) ポンプを用いて 42% 、経口投与により 79% の阻害値に達した。

【0077】

ALZET (登録商標) ポンプにより与えられる場合、脳におけるMAO-A阻害は、経口投与によって引き起こされる阻害より高かった。経口的に与えられる 0.2 mg/kg/day の用量では、経口的に与えられた場合は、脳において 37% のMAO-A阻害が引き起こされ、ポンプにより与えられた場合は、 57% の阻害が引き起こされた。

10

【0078】

0.8 mg/kg/day の用量で、経口投与により 78% 、およびポンプにより 88% が引き起こされた。

【0079】

ポンプによりラサギリンを加える場合、肝臓のMAO-A阻害は、経口的に与えられるものより高かった。ポンプにより与えられる 0.2 mg/kg/day の用量に対して、 71% の阻害値を観察したが、この用量が経口的に与えられた場合、 31% の阻害値を観察した。

【0080】

0.4 および 0.8 mg/kg/day の用量が、ポンプにより投与される場合、完全な阻害を引き起こすが、経口 (p.o.) 投与される場合は、阻害はそれぞれ 54 および 70% しか引き起こされなかった。

20

表 1:異なる組織中のMAO-BおよびMAO-A活性、継続的な皮下ALZET(登録商標)ポンプ
または経口投与(dpm+/-sd)によるラサギン投与から2週間後

ラサギン 用量(塩) mg/kg/日	脳dpm+sd				脳dpm+sd				肝臓dpm+sd							
	MAO-B 経口	MAO-B ALZET (登録商標)	MAO-A 経口	MAO-A ALZET (登録商標)	MAO-B 経口	MAO-B ALZET (登録商標)	MAO-A 経口	MAO-A ALZET (登録商標)	MAO-B 経口	MAO-B ALZET (登録商標)	MAO-A 経口	MAO-A ALZET (登録商標)	MAO-B 経口	MAO-B ALZET (登録商標)	MAO-A 経口	MAO-A ALZET (登録商標)
食塩水	14233±1615	13206±947	3668±338	2955±673	9103±815	10305±771	3665±64	3764±89	6782±1494	5985±797	2308±216	2208±82				
0.02	3633±275	8265±2437	2712±830	3199±183	1586±528	1229±326	3441±160	3479±127	1127±434	1974±205	2127±239	2192±100				
0.05	3115±128	4346±509	2607±257	2831±586	494±60	346±54	3031±125	2974±131	511±160	912±122	2199±167	2185±87				
0.1	2493±272	3225±641	2308±414	3029±333	181±38	198±55	2822±232	2595±264	224±28	486±60	1963±166	1930±160				
0.2	2424±227	2391±174	1891±202	2604±490	69±16	75±16	2319±264	1613±107	136±85	312±142	1582±117	646±898				
0.4	2108±257	1852±225	1194±216	1937±404	34±9	38±10	1417±147	917±128	38±6	181±49	1068±224	27±23				
0.8	2105±290	1879±330	785±41	1708±212	9±6	12±12	803±120	466±42	-5±38	166±46	681±131	4±15				

【表 2】

表2:異なる組織におけるMAO-BおよびMAO-Aの阻害率、皮下ALZET(登録商標)ポンプ
または経口投与によるラサギリンの継続的投与から2週間後

ラサギリン 用量 (塩) mg/kg/日	腸			脳			肝臓				
	MAO-B 経口	MAO-B 経口	MAO-A ALZET (登録 商標)	MAO-B 経口	MAO-B 経口	MAO-A ALZET (登録 商標)	MAO-B 経口	MAO-B 経口	MAO-A ALZET (登録 商標)		
0.02	74	37	26	83	88	6	8	83	67	8	1
0.05	78	67	29	95	97	15	21	92	85	5	1
0.1	82	76	37	98	98	23	31	97	92	18	13
0.2	83	82	48	99	99	37	57	98	95	31	71
0.4	85	86	67	100	100	61	76	99	97	54	99
0.8	85	86	79	100	100	78	88	100	97	70	100

10

20

30

40

50

腸におけるMAO-Aの阻害値は、ラサギリンが皮下ポンプを用いて継続的に投与される場合、経口投与と比較してより低かった。全身用の皮下ALZET（登録商標）浸透圧ポンプにより14日間にわたってラサギリンを投与することで、消化管に達するラサギリンの量は減少し、この事実は、経口投与によって得られたMAOAの阻害値と比較して、この臓器におけるMAOA阻害値が低下したことに表されている。これらの差は、統計的に有意であった。ALZET（登録商標）ポンプ群において、腸のMAOA阻害がより低いことから、チラミンに誘導される高血圧の危険性は低下することが示される。

【0082】

意外にも、肝臓のMAO-A阻害は、皮下ALZET（登録商標）浸透圧ポンプによりラサギリンが与えられる場合の方が、経口的に与えられる場合よりも高かった。

10

【0083】

脳において、皮下ALZET（登録商標）浸透圧ポンプにより投与されるラサギリンのMAO阻害は、経口投与により生じるものより高かった。脳において50%を超える値におよぶMAOAの阻害は、鬱病のパーキンソン患者で、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）を用いて同時に処置される患者に、鬱病および他のCNS機能におけるいくつかの効果に加えて、セロトニン症候群を引き起こすことがある。セロトニン症候群の処置の1つは、セロトニン拮抗薬の投与である。

【0084】

2つの実験群の間で、脳におけるMAOB阻害の変化は観察されなかった。しかし、腸および肝臓において、皮下ALZET（登録商標）浸透圧ポンプにより投与されたラサギリンでのMAOB阻害は、ラサギリンが0.1mg/kgまでの用量で毎日投与された場合の経口投与により生じたものより低かった。

20

【0085】

これらの結果から、ラサギリンを送達するために皮下ALZET（登録商標）浸透圧ポンプを使用することが提案される。

【0086】

具体的には、ここで記載されている実験で得られた結果に基づいて、ラサギリンの非経口徐放性製剤は、疾患、たとえば運動前野パーキンソン病の処置に有効である。パーキンソン病を有する患者は、症候、たとえば自律神経機能障害をきたし、運動症状の発症以前に嗅覚を損なうことが多い。この段階のパーキンソン病は、運動前野パーキンソン病としても知られている。Siderowf, A. および Stern, M. B. (2008)、Premotor Parkinson's disease: Clinical features, detection, and prospects for treatment. Ann Neurol., 64: S139-S147. doi: 10.1002/ana.21462。

30

【0087】

1mgのヒト臨床用量に相当する0.1mg/kgのラサギリンで、最良の結果が観察された。しかし、用量を0.2から0.8mg/kgから増加させることにより、腸におけるMAOA阻害値は低いままであった（50%の阻害値未満）が、脳において、ラサギリンによるMAOAの阻害効果に関して緩やかな増加が発生し、ラサギリン0.2mg/kgで57%、0.4mg/kgで76%および0.8mg/kgで88%に達した。したがって、皮下ALZET（登録商標）浸透圧ポンプによる全身投与の利益は、ラサギリンのある狭い用量範囲にのみ存在し、およそ0.1mg/kgが最高点であるとみられる。0.1mg/kgを超え、0.2mg/kgから始めると、脳におけるMAOA阻害は、57%に達し、0.4および0.8mg/kgのより高い用量のラサギリンで、それぞれさらに76%および88%に上昇する。既に言及したように、これは、SSRIを投与されている患者にセロトニン症候群を引き起こすことがある。

40

【0088】

非経口的に投与されるラサギリンの用量がより高いと、肝臓においてラサギリン過剰を潜在的に引き起こすこともあり得る。肝臓におけるMAOA阻害は、0.2、0.4およ

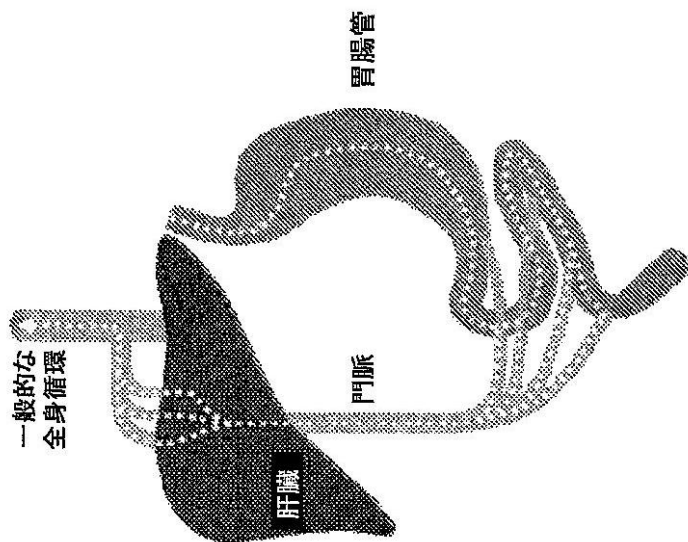
50

び 0.8 mg / kg のラサギリン投与量で、それぞれ 71% 、 99% および 100% に達する。

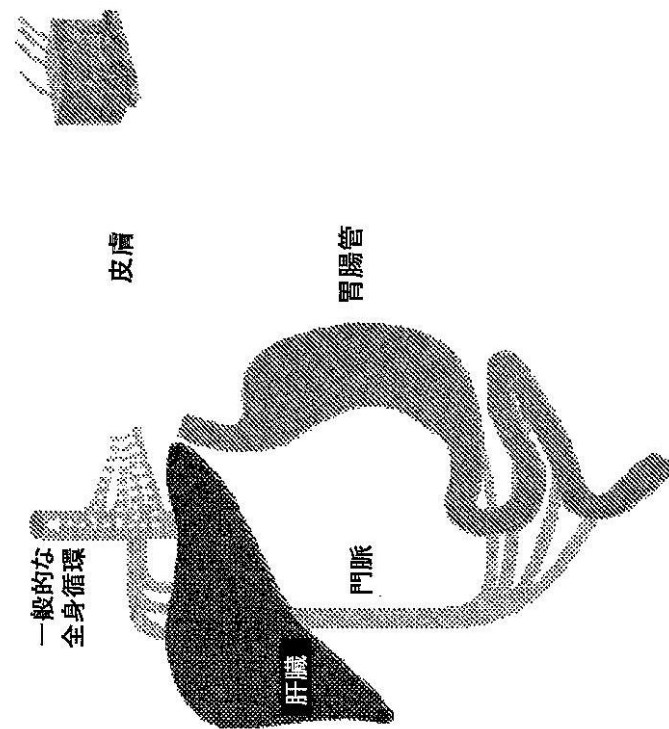
FIGURE 1

経口送達により、肝臓の酵素が初回通過効果を介して誘導される

初回通過代謝を避ける送達の選択肢



- ・P450系(CYP1A2)依存性のラサギリン代謝
- ・CYP1A2の阻害はラサギリン濃度を2倍に上昇させることがある
- ・代謝プロファイル

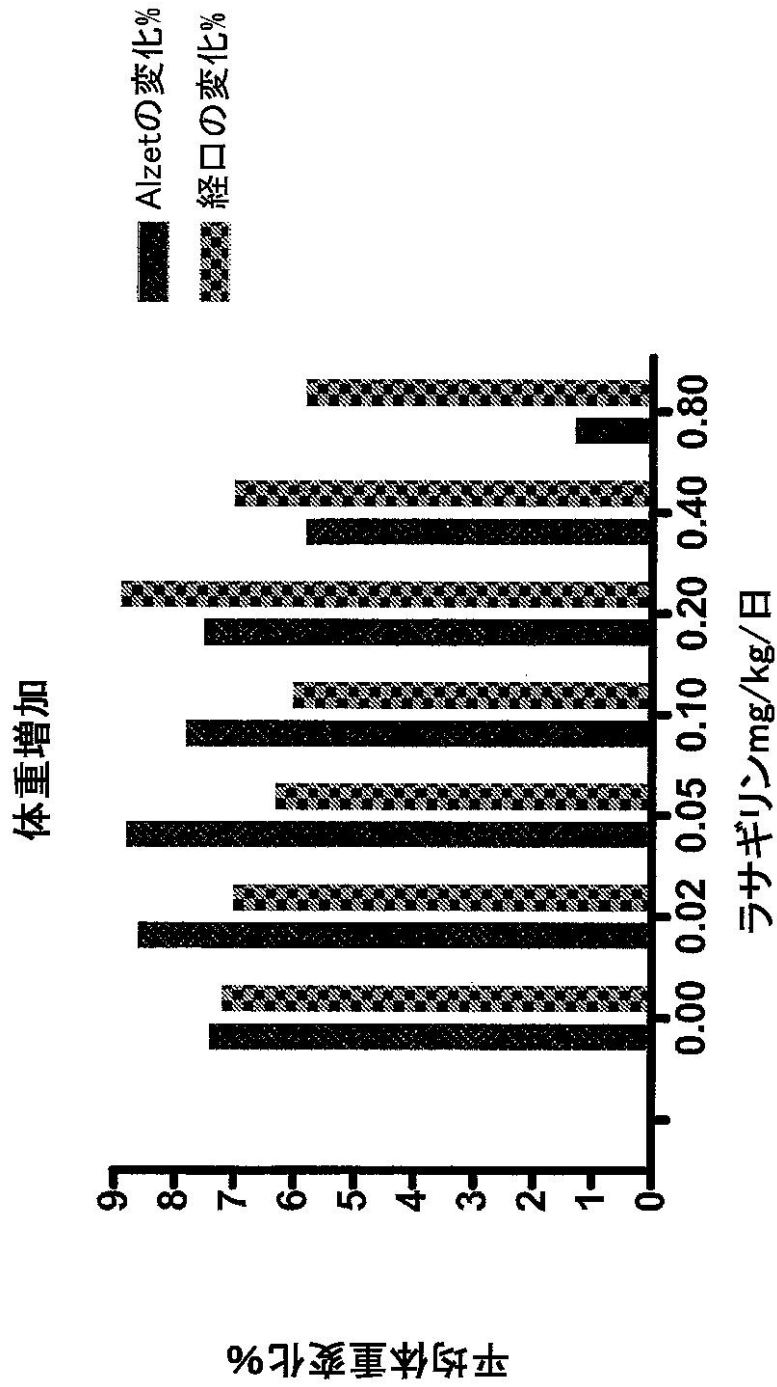


- ・初回通過代謝なし
- ・ラサギリンの循環量の上昇

【 図 2 】

図2

Figure 2



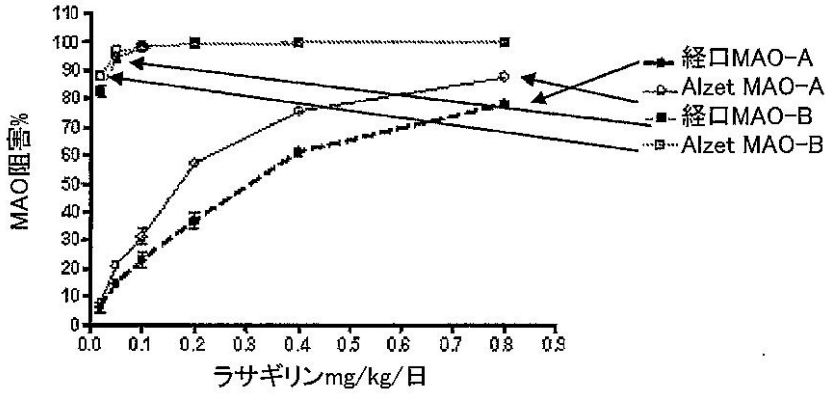
【 図 3 】

図3

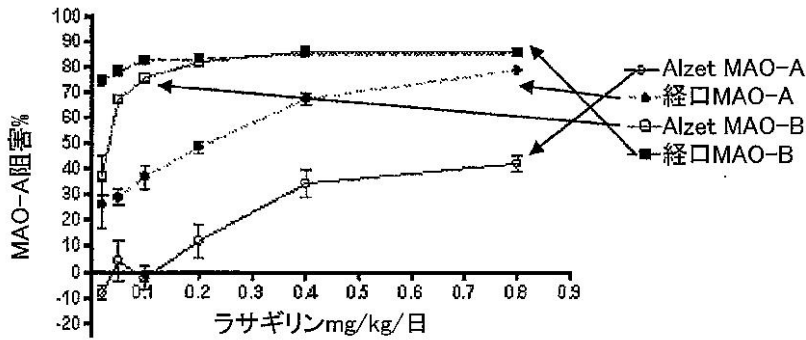
Figure 3

様々な組織での、ラサギリンによるMAO阻害

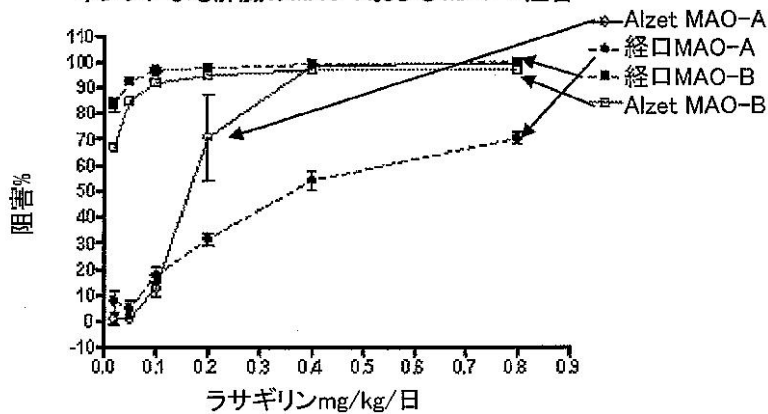
ラサギリン経口投与、または皮下alzet
ポンプによる脳のMAO-AおよびMAO-B阻害



ラサギリン経口投与、または皮下alzet
ポンプによる腸のMAO-AおよびMAO-B阻害



ラサギリン経口投与、または皮下alzet
ポンプによる肝臓のMAO-AおよびMAO-B阻害



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/55404
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/135, 31/136; A61P 25/00 (2013.01) USPC - 514/647, 655; 427/2.21 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(8): A61K 31/135, 31/136, 9/22, 9/52; A61P 25/00, 25/16 (2013.01) USPC: 424/452, 459, 465, 468, 490; 514/647, 655, 657, 427/2.21 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) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google Scholar; Google; ProQuest; rasagiline, azilect, agilect, parenteral, controlled release, osmotic pump, ALZET, MAO inhibitor, Parkinson's disease		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	WO 2011/095973 A1 (SELA, Y et al.) August 11, 2011; page 1, lines 8-9; page 2, lines 1-3; page 4, lines 20-23; page 5, lines 8-11; page 6, lines 14-15; page 11, lines 28-29; page 12, lines 16-22; page 15, lines 28-29; page 17, lines 6-8; page 17, line 10; page 27, line 19; page 27, lines 23-24; page 30, line 8; page 42, line 32	1, 3/1, 7-8, 9/7-8, 26-30 ----- 2, 3/2
Y	CADARIO, B. 'Drug information perspectives: RASAGILINE'. British Columbia Drug and Poison Information Center, Vancouver, 2008. Vol. 8, No. 3; pages 1-8.	2, 3/2
A	YOU DIM, MBH et al. 'Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B.' British Journal of Pharmacology. 2001. Vol. 132; pages 500-506; entire document	1-2, 3/1-2, 7-8, 9/7-8, 26-30
A	US 8080584 B2 (SAFADI, M et al.) December 20, 2011; entire document	1-2, 3/1-2, 7-8, 9/7-8, 26-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 30 December 2013 (30.12.2013)		Date of mailing of the international search report 16 JAN 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/55404

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 4-6, 10-25
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

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 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, 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, UZ

(74) 代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(74) 代理人 100124394

弁理士 佐藤 立志

(74) 代理人 100112807

弁理士 岡田 貴志

(74) 代理人 100111073

弁理士 堀内 美保子

(72) 発明者 フィッザー - アッタス、シェリル

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 8 8 1 0、デイトン、ジェフリー・サークル 4 0

(72) 発明者 エリアズ、ロム・イー .

イスラエル国、6 0 9 2 0 0 0 カディマ、ピー . オー . ボックス 1 4 6 6 6、ヘルトログ・ストリート 1

(72) 発明者 ブラウグランド、エラン

イスラエル国、レホボト、レメズ・ストリート 9 4

(72) 発明者 グロス、アピバ

イスラエル国、キルヤット・ティボン、アムノン・ベタマー・ストリート 2 2

(72) 発明者 マイク、アディ

イスラエル国、4 3 2 5 4 ラーナナ、マッカビ・ストリート 3 4

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA94 AA96 AA97 BB30 BB32 CC01 CC10 CC29

4C206 AA01 AA02 FA29 KA01 KA15 KA17 MA01 MA04 MA75 MA76

MA87 NA12 NA14 ZA02 ZA12 ZA16 ZA33 ZA34 ZA94 ZC20