

(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2022-502471

(P2022-502471A)

(43) 公表日 令和4年1月11日 (2022.1.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く		

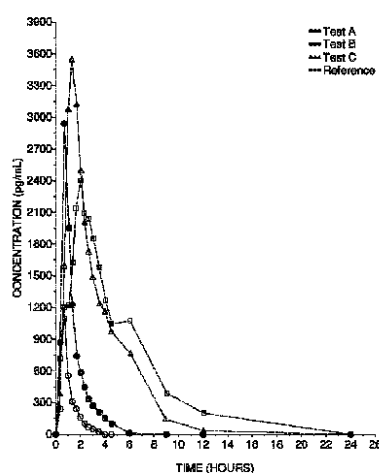
(21) 出願番号	特願2021-520202 (P2021-520202)	(71) 出願人	519224638
(86) (22) 出願日	令和1年10月10日 (2019.10.10)		ティルレイ, インコーポレイティド
(85) 翻訳文提出日	令和3年5月21日 (2021.5.21)		アメリカ合衆国, ワシントン 9 8 1 0 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/055662		, シアトル, イーストレイク アベニュー
(87) 国際公開番号	W02020/077103		イースト 2 7 0 1
(87) 国際公開日	令和2年4月16日 (2020.4.16)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	62/743, 839		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成30年10月10日 (2018.10.10)	(74) 代理人	100123582
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 三橋 真二
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝
		(74) 代理人	100138210
			弁理士 池田 達則
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 化学療法誘発性の悪心および嘔吐を治療するための方法および製剤

(57) 【要約】

本発明は、カンナビジオールおよびデルター 9-テトラヒドロカンナビノールの製剤を提供する。製剤は固形経口剤形である。いくつかの実施形態では、製剤は、経口リポソーム製剤である。本発明はまた、患者が化学療法治療を受ける前および／またはその後にそのような製剤を患者に投与することによって、化学療法誘発性の悪心および嘔吐を治療する方法を提供する。治療される化学療法誘発性の悪心および嘔吐は、急性化学療法誘発性の悪心および嘔吐、遅延性化学療法誘発性の悪心および嘔吐、またはその両方を含み得る。

【選択図】 図 1

FIG. 1
Mean Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) Plasma Concentration-Time Plots

Treatment A: 1 x Formulation B capsule (THC/CBD: 2.5 mg/2.5 mg) [total dose: 2.5 mg/2.5 mg]
 Treatment B: 2 x Formulation B capsules (THC/CBD: 2.5 mg/2.5 mg) [total dose: 5 mg/5 mg]
 Treatment C: 1 x 1 mL placebo oil containing THC/CBD (10 mg/10 mg) [total dose: 10 mg/10 mg]
 Reference: 4 x 100 µL of conventional cannabis extracts containing THC/CBD [total dose: 10.8 mg/10 mg]

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カンナビジオールおよびデルター 9-テトラヒドロカンナビノールの薬学的有効量を含む製剤を、それを必要とする患者に投与することによって、化学療法誘発性の悪心および嘔吐を治療する方法であって、前記製剤中の前記カンナビジオール対前記デルター 9-テトラヒドロカンナビノールの重量比が 2 : 0 : 0.5 から 0.5 から 2.0 であり、前記製剤が固形経口剤形を含み、前記投与することが、前記患者が化学療法治療を受ける前および／またはその後に行われる、方法。

【請求項 2】

前記製剤中の前記カンナビジオール対前記デルター 9-テトラヒドロカンナビノールの重量比が約 1 : 1 である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記カンナビジオールの前記薬学的有効量が約 2.5 mg / 日～約 30 mg / 日であり、前記デルター 9-テトラヒドロカンナビノールの前記薬学的有効量が約 2.5 mg / 日～約 30 mg / 日である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記化学療法誘発性の悪心および嘔吐が、急性化学療法誘発性の悪心および嘔吐、遅延性化学療法誘発性の悪心および嘔吐、または急性および遅延性両方の化学療法誘発性の悪心および嘔吐である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記患者が前記化学療法治療によるいかなる悪心も経験していない、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記患者が前記化学療法治療によるいかなる嘔吐も経験していない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記製剤が経口リボソーム製剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記製剤が、前記患者が前記化学療法治療を受ける前日、当日、または 1 日以上後に前記患者に投与される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記患者が前記化学療法治療を受ける前日に、前記患者が、約 2.5 mg ～約 12.5 mg のカンナビジオールおよび約 2.5 mg ～約 12.5 mg のデルター 9-テトラヒドロカンナビノールを投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記患者が前記化学療法治療を受ける前記当日に、前記患者が、約 2.5 mg ～約 20 mg のカンナビジオールおよび約 2.5 mg ～約 20 mg のデルター 9-テトラヒドロカンナビノールを投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記患者が前記化学療法治療を受ける前記当日に、前記製剤が前記化学療法治療の直後に前記患者に投与される、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記患者が前記化学療法治療を受ける前記当日に、前記製剤が前記化学療法治療の前と後の両方で前記患者に投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

カンナビジオールおよびデルター 9-テトラヒドロカンナビノールを含む製剤であって、前記製剤が患者によって飲み込まれるように構成された固形経口剤形であり、前記製剤中の前記カンナビジオール対前記デルター 9-テトラヒドロカンナビノールの重量比が 2 : 0 : 0.5 から 0.5 から 2.0 である、製剤。

【請求項 14】

50

前記製剤が経口リボソーム製剤である、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 15】

前記製剤が、約 2.5 mg の前記カンナビジオールおよび約 2.5 mg の前記デルター 9-テトラヒドロカンナビノールを含む、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 16】

前記製剤中の前記カンナビジオール対前記デルター 9-テトラヒドロカンナビノールの重量比が約 1:1 である、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 17】

T P G S および P H O S P H O L I P O N 85 G のうちの 1 つ以上をさらに含む、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 18】

オレンジオイルをさらに含む、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 19】

エタノールをさらに含む、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 20】

グリセリンをさらに含む、請求項 13 に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、一般に、カンナビジオール (C B D) およびデルター 9-テトラヒドロカンナビノール (T H C) の組み合わせを含む製剤に関する。本発明はまた、化学療法誘発性の悪心および嘔吐 (C I N V) を治療するためにそのような製剤を投与する方法を提供する。

【発明の概要】

【0002】

関連出願

この出願は、2018 年 10 月 10 日に提出された米国仮特許出願第 62/743,839 号の利益を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0003】

悪心および嘔吐は、化学療法治療の一般的な副作用である。化学療法患者にとって、そのような副作用は彼らの生活の質、および療法を順守する彼らの能力に悪影響を及ぼす。特定の既存の製品が、C I N V を治療するために開発されてきた。しかし、これらの既存の製品は、特定の患者には効果がなく、胃腸吸収の信頼性が低く、生物学的利用能が低く、かつ／または患者の耐容性に基づいて迅速に自己滴定する用量を可能にしない。さらに、T H C を含む既存の製品は、患者が中毒になることを引き起こす可能性のある高い投薬強度で提供される。

【0004】

C B D と T H C の組み合わせを含む製剤が本明細書に記載されている。C B D および T H C は、約 1:1 の重量比で製剤中に存在することができる。T H C および C B D の両方は、C a n n a b i s S a t i v a または他の大麻植物材料から得られることができる。製剤は、固形経口剤形、特に患者によって飲み込まれるように構成された固形経口剤形を含むことができる。いくつかの実施形態では、製剤は、経口リボソーム製剤である。製剤は、約 2.5 mg の T H C および約 2.5 mg の C B D を有する投薬単位で提供することができる。有利なことに、本開示の製剤は、T H C にしばしば関連する中毒効果を最小限に抑えながら、制御された投与および高い生物学的利用能を提供する。

【0005】

本開示はまた、患者が化学療法治療を受ける前および／またはその後にそのような製剤を患者に投与することによって C I N V を治療する方法を提供する。患者は、患者が約 2.5 mg/日～約 30 mg/日の C B D、および約 2.5 mg/日～約 30 mg/日の T H C で投与されるような量で製剤を投与されることができる。この方法は、急性 C I N V

10

20

30

40

50

および／または遅延性C I N Vを治療するために使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】THCの平均血漿濃度－時間プロットを示す。

【図2】11－ヒドロキシテトラヒドロカンナビノール（11－OH－THC）の平均血漿濃度－時間プロットを示す。

【図3】CBDの平均血漿濃度－時間プロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0007】

以下の発明を実施するための形態は本質的に例示的であり、決して本発明の範囲、適用性、または構成を限定することを意図しない。むしろ、以下の記述は、本発明の例示的な実施形態を実行するためのいくつかの実用的な例示を提供する。当業者は、本明細書に提供される実施例が、本発明の範囲内にある多くの有用な代替物を有することを認識するであろう。

【0008】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、任意のヒトまたは非ヒト哺乳動物を指す。

【0009】

本明細書で使用される場合、「予防する」という用語は、化学療法治療の望ましくない副作用を完全に阻害することを指す。そのような副作用には、吐き気および嘔吐が含まれる。例えば、患者のC I N Vを予防することは、患者が化学療法治療を受けた後、患者に悪心および嘔吐の両方が完全に存在しないことを意味する。

【0010】

本明細書で使用される場合、「低減する」という用語は、1つ以上の副作用の長さ、強度、および／または頻度を減らすことなどの、化学療法治療の副作用を最小限に抑えることを指す。そのような副作用には、悪心および嘔吐が含まれ得る。

【0011】

本明細書で使用される場合、「治療する」という用語は、化学療法治療の望ましくない副作用を予防または低減することを指す。

【0012】

本明細書で使用される場合、「薬学的有効量」という用語は、化学療法治療の副作用を治療するために十分な量を指す。そのような副作用には、悪心および嘔吐が含まれ得る。特定の患者の薬学的有効量は、患者の年齢、性別、および体重を含む複数の因子に依存することが理解される。

【0013】

本明細書で使用される場合、「悪心」という用語は、胃の乱れた不快な感覚を指す。

【0014】

本明細書で使用される場合、「嘔吐」および「催吐」という用語は、口からの胃内容物の排出を指す。

【0015】

本明細書で使用される場合、「吐き気」という用語は、胃内容物を生産しない嘔吐の試みを指す。この「吐き気」の定義には、「空吐き」が含まれる。

【0016】

本明細書で使用される場合、「レスキュー療法」という用語は、悪心または嘔吐の症状を緩和するために使用される任意の薬物を指す。この定義は、本開示の製剤を除外している。

【0017】

本明細書で使用される場合、「有意な悪心なし」という用語は、ゼロを含む11点の評価尺度で2未満（10点中）の悪心の患者の主観的測定を指す。より詳細には、スコア0は吐き気がないことを示し、スコア10は考えられる最悪の吐き気を示す。

10

20

30

40

50

【0018】

THCとCBDの組み合わせを含む製剤が本明細書に開示される。本製剤のTHCおよびCBDは、天然または合成のものであり得、THCまたはCBDの任意の類似体、誘導体、前駆体、または代謝産物を指すことができる。製剤中のTHCとCBDの両方を天然から得ることができる。天然のTHCおよびCBDは、Cannabis Sativaまたは任意の他の大麻花などの乾燥大麻花から得られる（例えば、抽出される）。

【0019】

製剤中のCBDとTHCの両方の純度は、少なくとも98%であり得る。場合によっては、CBDとTHCの一方または両方の純度は、少なくとも98.5%、少なくとも99%、少なくとも99.7%、または少なくとも99.9%である。

10

【0020】

THCは、約0.01%～約5.0%の重量比で製剤中に存在することができる。特定の実施形態では、THCは、約0.05%～約2.0%の重量比で製剤中に存在する。他の実施形態では、THCは、約0.1%～約1.0%、例えば、約0.25%～約0.70%の重量比で（例えば、0.30%、0.35%、0.40%、0.42%、0.45%、0.50%、0.55%、0.60%、および0.65%）製剤中に存在する。

【0021】

同様に、CBDは、約0.01%～約5.0%の重量比で製剤中に存在することができる。いくつかの実施形態では、CBDは、約0.05%～約2.0%の重量比で製剤中に存在する。さらに他の実施形態では、CBDは、約0.1%～約1.0%の重量比、例えば、約0.25%～約0.70%の重量比で（例えば、0.30%、0.35%、0.40%、0.42%、0.45%、0.50%、0.55%、0.60%、および0.65%）製剤中に存在する。

20

【0022】

製剤中のTHC対CBDの相対重量比は、2.0:0.5～0.5:2.0であり得る。特定の実施形態では、THC対CBDの重量比は、1.5:1.0～1.0:1.5である。他の実施形態では、THCおよびCBDは、約1:1の重量比で製剤中に存在する。

【0023】

本発明の製剤は、経口剤形で提供される。いくつかの実施形態では、製剤は、固形経口剤形である。特定の場合では、固形経口剤形は、患者の口に入れて飲み込むことを意図している。好適な剤形の非限定的な例には、錠剤（例えば、圧縮錠剤およびコーティング錠剤）、カプレット、およびカプセルが含まれる。いくつかの実施形態では、製剤は、ソフトゼラチンカプセル、ハードゼラチンカプセル、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMC」）カプセルなどのカプセルの形態で提供される。

30

【0024】

本製剤の固体剤形は、個々の投薬単位の形態で提供される。例えば、剤形がカプセルである場合、1つのカプセルは個々の投薬単位と見なされる。各投薬単位は、特定の患者で望ましい治療結果を達成するために十分な量のTHCとCBDを有する。他の患者の場合、同じ（または異なる）望ましい治療結果を達成するために、複数の投薬単位（例えば、複数のカプセル）が必要となる場合がある。有利なことに、本製剤の投薬強度は、患者に投与の際のより良い制御を提供する。例えば、特定の患者は、その患者が以前の投薬量にどれだけ良好に耐受性であったかに応じて、より多くのまたはより少ない投薬単位を服用することができる。

40

【0025】

場合によっては、製剤の投薬単位は、約0.5mg～約5.0mgのTHCを含み、約0.5mg～約5.0mgのCBDを含む。例えば、投薬単位は、約1.0mg～約4.0mgのTHC（例えば、約1.5mg～約3.5mgのTHC、または約2.0mg～約3.0mgのTHC）を含むことができる。投薬単位は、同様に、約1.0mg～約4.0mgのCBD（例えば、約1.5mg～約3.5mgのCBD、または約2.0mg

50

～約 3.0 mg の CBD) を含むことができる。いくつかの実施形態では、製剤の各投薬単位は、約 2.5 mg の THC および約 2.5 mg の CBD を含む。

【0026】

多くの用途において、本発明の製剤は、1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。

「賦形剤」という用語は、本明細書では、その明白かつ通常の意味に従って、活性成分を患者の系に送達することを助ける活性成分のビヒクルまたは媒体として機能する任意の不活性物質を指すために使用される。そのような賦形剤は、可溶化剤、界面活性剤、キャリアオイル、および安定剤を含むことができるが、これらに限定されない。THC と CBD は水に不溶性の油性物質であるため、製剤にはこれら（または他の）タイプの賦形剤を供給することができ、その少なくとも一部は製剤中の THC と CBD の溶解度を高める。

10

【0027】

場合によっては、製剤は経口リボソーム製剤である。リボソーム製剤は、少なくとも 1 つの脂質二重層を有する球状小胞であるリボソームを含む。そのような実施形態では、活性成分（すなわち、THC および CBD）は、リボソームにカプセル化されている。有利なことに、そのような製剤は、他の従来大麻製剤と比較して、吸収、作用の開始、およびピーク血漿レベルに達するまでの時間 (T_{max}) においてより一貫性を提供するように設計されている。次に、リボソームでカプセル化された材料をカプセルに入れることができる。

【0028】

そのような実施形態では、リボソームは、ダイズまたは卵に由来する任意の薬学的に許容される材料であり得る。例えば、本製剤のリボソームは、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイニチソール (phosphatidyl inositol)、ホスファチジルコリン、およびそれらの任意の組み合わせを含むがこれらに限定されない、任意の脂質またはリン脂質ベースのリボソームを含むことができる。場合によっては、リボソームの脂質シェルは、リゾホスファチジルコリンまたは PHOSPHOLIPON 85 G (Phospholipid GmbH, Cologne, Germany) によって製造) などのレシチンであり得るか、またはそれらを含み得る。さらに、または代わりに、脂質成分はコレステロールを含むことができる。好適なリボソームは当該分野において周知であり、任意のそのようなリボソームは本製剤で使用するために選択することができる。

20

30

【0029】

様々な実施形態では、本発明の製剤は、可溶化剤を含む。可溶化剤は、例えば、THC および CBD を含む製剤中の他の成分の溶解度を増加させる。可溶化剤は、アルカンジオールおよびトリオール（例えば、グリセロールまたはプロピレングリコール）、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 300 または PEG 400）、グリコールエーテル（例えば、ジエチレングリコールモノエチルエーテル）、または短鎖アルコール（例えば、ペンジルアルコールまたはエタノール）を含むがこれらに限定されない、任意の薬学的に許容される可溶化剤を含むことができる。他の好適な可溶化剤は当該分野で十分に認識されており、上記に列挙された可溶化剤のいずれかの代わりに、またはそれらと組み合わせて使用することができる。可溶化剤がエタノールである実施形態では、これは、より小さなミセルサイズを可能にするという追加の利点を有する。可溶化剤は、約 0.50 %～約 5.0 %、約 0.75 %～約 3.0 %、または約 1.0 %～約 2.0 % など、約 0.05 %～約 10 % の重量比で、製剤中に存在することができる。

40

【0030】

いくつかの実施形態では、製剤は、1 種以上の界面活性剤を含む。界面活性剤が提供されると、これは、製剤中の THC と CBD の溶解度を高める。1 種以上の界面活性剤はまた、製剤に安定性および適切な分散を提供するために役立つ。本製剤で使用するための界面活性剤の例は、トコフェリルポリエチレングリコールスクシナート 1000 (「TPGS」) である。TPGS はポリエチレングリコールのビタミン E 誘導体であり、ポリソルベートよりも優れた安全性プロファイルを有するようであり、製剤に追加の抗酸化活性を

50

もたらず。製剤に使用できる界面活性剤の別の例は、ダイズレシチンから分画されたホスファチジルコリンである PHOSPHOLIPON 85G などのレシチン（例えば、ホスファチジルコリンで富化されたレシチン画分）である。有利なことに、ホスファチジルコリンは、コリンおよびリン脂質の有益な供給源として機能する。他の好適な界面活性剤は当該分野で周知であり、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 85 など）、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチルヒドロキシルステアレート、ラウロイルポリオキシシル 32 グリセリド、プロピレングリコールカプリレートまたはそのホスファチジン酸誘導体、ポロキサマー、およびエトキシ化植物油を含み、これらから選択することができるがこれらに限定されない。この段落に列挙されている界面活性剤のいずれも、単独で、または任意の他の界面活性剤と組み合わせて製剤に使用することができる。各界面活性剤は、約 4.0 % ~ 約 12.0 %（例えば、約 4.5 % ~ 約 9 %、約 5.0 % ~ 約 8.5 %、または約 6.0 % ~ 約 8.0 %）の個々の重量比で製剤中に存在することができる。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、製剤はキャリアオイルを含む。好適なキャリアオイルには、オリーブオイル、キャノーラオイル、ダイズオイル、ココナッツオイル、パームオイル、ユーカリオイル、ラベンダーオイル、およびオレンジオイルが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、キャリアオイルは、約 90 % のリモネン（大麻に天然に見い出されるテルペン）から構成されるオレンジオイルである。キャリアオイルは、約 0.05 % ~ 約 5 %（例えば、約 0.5 % ~ 約 4 %、約 1.0 % ~ 約 3.0 %、または約 1.2 % ~ 約 2.4 %）の重量比で製剤中に存在することができる。

20

【0032】

特定の実施形態では、製剤は安定剤を含む。安定剤は、製剤の適切な分散を提供するのに役立つ。特定の実施形態では、安定剤はグリセリンである。グリセリンの代わりに、またはそれに加えて使用できる他の好適な安定剤には、グアーガム、キサントガム、エダテートナトリウム、クエン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、デキストラン、セルロース、ヒアルロン酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（PVP）、アルギン酸、コンドリチン硫酸、ポリガンマグルタミン酸、ゼラチン、およびキチンが含まれる。他の好適な安定剤は当該分野で周知であり、それに応じて本製剤で使用するために選択することができる。安定剤は、約 60 % ~ 約 90 %（例えば、約 65 % ~ 約 85 %、約 70 % ~ 約 82 %、または約 72 % ~ 約 78 %）の重量比で製剤中に存在することができる。

30

【0033】

場合によっては、製剤は無水であり得る。これは、製剤が CBD、THC、界面活性剤、共界面活性剤、キャリアオイル、可溶化剤、および安定剤を含むカプセルの形で提供される場合に特に当てはまる。そのような実施形態では、製剤は、無水のカプセル化された自己乳化薬物送達系を定義する。

【0034】

本発明はさらに、患者が化学療法治療を受ける前および／またはその後に製剤を患者に投与することによって、患者の CINV を予防または低減する方法を提供する。CINV は、化学療法治療を受けている癌患者に発生する可能性のある様々な型の悪心および嘔吐を広く説明している。

40

【0035】

上記に論じたように、本製剤は、THC と CBD の組み合わせ投薬量を提供する。THC は、制吐効果を含む多くの治療特性を提供することが知られている。しかし、THC は高い精神活性を提供することも知られており、これは治療の文脈では望ましくない。本製剤を併用剤形として提供することにより、CBD が THC の精神活性効果を緩和または阻害できる一方、THC は悪心および嘔吐を制御できると考えられている。

【0036】

本明細書で使用される場合、CINV を低減することは、化学療法の 1 つの副作用（例

50

えば、悪心または嘔吐のいずれか)のみを軽減することを指すことができるか、または悪心と嘔吐の両方を軽減することを指すことができる。場合によっては、特定の患者でC I N Vが低下したかどうかを判断するために、化学療法治療の1コース後の悪心および／または嘔吐の副作用の程度を、患者が化学療法の前のコースを受けた後に、同じ患者で発生した悪心および／または嘔吐の程度と比較できる。その他の場合、C I N Vは、嘔吐を経験していないか、悪心を経験していないか、または有意な悪心(上記で定義)を経験していない患者では、低下していると見なされる。

【0037】

いくつかの実施形態では、この方法は、患者の急性C I N Vを予防または低減するために使用される。急性C I N Vとは、患者に化学療法治療を施してから24時間以内に悪心および／または嘔吐が始まることを指す。場合によっては、急性C I N Vの症状は、患者に化学療法治療を施した後数分以内に発生する。その他の場合、急性C I N Vの症状は、化学療法治療を施してから数時間後まで発生しない。多くの場合、急性C I N Vの症状は、化学療法治療後約6時間後にピークに達し、約24時間続くことがあり得る。

10

【0038】

特定の他の実施形態では、この方法は、患者の遅延性C I N Vを予防または低減するために使用される。遅延性C I N Vとは、患者に化学療法治療を施してから24時間後以降に悪心および／または嘔吐が始まることを指す。場合によっては、C I N Vの遅延は数日間続くことがあり得る。本明細書で使用される場合、遅延性C I N Vは、化学療法治療を受けてから24～120時間以内の悪心および／または嘔吐の発症を指す。

20

【0039】

場合によっては、この方法は、患者の遅延性C I N Vおよび急性C I N Vを治療するために使用される。そのような場合、製剤は、患者が化学療法治療を受けた後120時間以内の任意の時点で悪心および嘔吐の発症を予防または低減するために、患者が化学療法治療を受ける前および／またはその後に患者に投与される。多くの場合、遅延性C I N Vと急性C I N Vの両方を治療する場合、患者が化学療法治療を受ける前およびその後の両方で製剤が患者に投与される。

【0040】

特定の実施形態では、この方法は、患者が催吐性化学療法治療を受ける前および／またはその後に、製剤を患者に投与することを含む。製剤は、以前にC I N Vを経験した患者に投与することもでき、または催吐性化学療法治療を初めて受ける患者に投与することもできる。

30

【0041】

本明細書で使用される場合、「催吐性」という用語は、化学療法剤が悪心および／または嘔吐を引き起こす傾向を指す。特に、催吐性の高い薬剤とは、90%を超える患者にC I N Vを引き起こす薬物療法または用量を指し、中等度催吐剤とは、患者の30%～90%にC I N Vを誘発する薬剤を指し、低催吐性薬剤とは、10%～30%のC I N V率に関連する薬剤を指し、催吐性が最小限の薬剤とは、患者の10%未満でC I N Vを引き起こす薬剤を指す。

【0042】

中程度および高い催吐リスクに関連する薬物は、2016 M A S C C / E S M O A n t i e m e t i c G u i d e l i n eにおいて特定されている。このガイダンスに基づく、催吐リスクの高い薬剤には、アントラサイクリン／シクロホスファミドの組み合わせ、カルムスチン、シスプラチン、 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えて投与する場合のシクロホスファミド。ダカルバジン、メクロレタミン、およびストレプトゾシンが含まれる。中等度の催吐リスクとして分類される薬物には、アレムツズマブ、アザシチジン、ペンダムスチン、カルボプラチン、クロファラビン、 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ 未満で投与する場合のシクロホスファミド、 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 未満で投与する場合のシタラビン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、オキサリプラチン、ロミデプシン、テモゾロミドIV、チオテパ、およびトラベクテジンが

40

50

含まれる。

【0043】

多くの場合、本発明の方法は、患者が中等度から高度に催吐性の静脈内化学療法を受ける前および／またはその後に使用される。上記に示したように、化学療法剤の型のみに基づいて、中等度から高度の催吐性化学療法治療を受けている患者は、一般に、低度または最小限の催吐性化学療法治療を受けている患者よりもC I N Vを経験する可能性が高い。しかし、本発明の方法はまた、患者が最小限または低度の催吐性化学療法治療を受ける前および／またはその後にも使用できることが理解されるべきである。

【0044】

特に、本発明の方法は、C I N Vを治療するためにT H CおよびC B Dの薬学的有効量を投与することを含む。所定の患者の薬学的有効量は変動することが理解される。場合によっては、T H CとC B Dのそれぞれの薬学的有効量は、5 m g / 日、10 m g / 日、15 m g / 日、20 m g / 日、または30 m g / 日さえもの高さであり得る。したがって、いくつかの実施形態では、C B Dの薬学的有効量は、約2.5 m g / 日～約30 m g / 日を含み、T H Cの薬学的有効量は、約2.5 m g / 日～約30 m g / 日を含む。例えば、C B Dの薬学的有効量は、約2.5 m g / 日～約5 m g / 日、約2.5 m g / 日～約7 m g / 日、約2.5 m g / 日～約10 m g / 日、約2.5 m g / 日～約12.5 m g / 日、約2.5 m g / 日～約15 m g / 日、約2.5 m g / 日～約17.5 m g / 日、約2.5 m g / 日～約20 m g / 日、約2.5 m g / 日～約22.5 m g / 日、約2.5 m g / 日～約25 m g / 日、約2.5 m g / 日～約27.5 m g / 日、または約2.5 m g / 日～約30 m g / 日であり得るが、これらに限定されない。同様に、T H Cの薬学的有効量は、約2.5 m g / 日～約5 m g / 日、約2.5 m g / 日～約7 m g / 日、約2.5 m g / 日～約10 m g / 日、約2.5 m g / 日～約12.5 m g / 日、約2.5 m g / 日～約15 m g / 日、約2.5 m g / 日～約17.5 m g / 日、約2.5 m g / 日～約20 m g / 日、約2.5 m g / 日～約22.5 m g / 日、約2.5 m g / 日～約25 m g / 日、約2.5 m g / 日～約27.5 m g / 日、または約2.5 m g / 日～約30 m g / 日であり得るが、これらに限定されない。

【0045】

T H CおよびC B Dの薬学的有効量は、治療に対する患者の耐容性に応じて、上記の範囲内で増加または減少し得ることが理解される。例えば、30 m g / 日のT H Cを受容した結果として患者が中毒になった場合、その患者は次の投薬で低用量のT H Cを受容して、高用量で経験する中毒効果を回避または低減できる。

【0046】

製剤は、患者が化学療法治療を受ける任意の日に（例えば、毎日）1日1回以上の用量で投与することができる。場合によっては、製剤は1日1回だけ投与される。その他の場合、製剤は、1日2回、1日3回、1日4回、または1日5回など、1日あたり複数回用量で投与される。いくつかの実施形態では、製剤は、製剤が投与される毎日、1日あたり3回患者に投与される。

【0047】

特定の実施形態では、患者は、化学療法治療を受ける1日以上前に製剤を投与される。場合によっては、患者が化学療法治療を受ける1日前に製剤が患者に投与される。この性質の治療において、製剤は、患者が化学療法治療を受ける前の24時間以内、例えば、患者が化学療法治療を受ける前の22時間以内、20時間以内、16時間以内、または12時間以内に患者に投与することができる。他の場合では、化学療法治療の1日前とは、患者が化学療法治療を受ける前の24時間を超える期間を指す場合があり得る。例えば、この定義の範囲内で、患者はある日の早朝に製剤を受け取り、次の日の深夜に化学療法治療を受けることができる。

【0048】

患者が化学療法治療を受ける前日に製剤が患者に投与される場合、患者は、約2.5 m g～約12.5 m gのC B D、および約2.5 m g～約12.5 m gのT H Cを投与され

10

20

30

40

50

ることができる。例えば、患者が化学療法治療を受ける前日に、患者は、約 2.5 mg、約 5 mg、約 7.5 mg、約 10 mg、または約 12.5 mg の CBD を投与されることができる。同様に、患者が化学療法治療を受ける前日に、患者は、約 2.5 mg、約 5 mg、約 7.5 mg、約 10 mg、または約 12.5 mg の THC を投与されることができる。

【0049】

さらに、製剤は、患者が化学療法治療を受ける前日に、単回用量または複数回用量で患者に投与できる。特定の実施形態では、患者が化学療法治療を受ける前日に各用量を投与する間に少なくとも 4 時間（例えば、少なくとも 5 時間、少なくとも 6 時間、少なくとも 7 時間、または少なくとも 8 時間）の時間が存在している。

【0050】

場合によっては、製剤は、患者が化学療法治療を受けるのと同じ日に患者に投与される。そのような投与は、化学療法治療の 1 日以上前に製剤を投与する代わりに、またはそれに加えて行うことができる。例えば、患者は、化学療法治療の 1 日前に製剤を投与されることができ、化学療法治療と同じ日に別の投薬量の製剤を投与されることができる。

【0051】

患者が化学療法治療を受ける当日に、患者は、約 2.5 mg ～ 約 20 mg の CBD、および約 2.5 mg ～ 約 20 mg の THC を投与されることができる。例えば、化学療法治療の当日に、患者は、約 2.5 mg、約 5 mg、約 7.5 mg、約 10 mg、約 12.5 mg、約 15 mg、約 17.5 mg、または約 20 mg の CBD を受け取ることができる。同様に、同じ日に、患者は、約 2.5 mg、約 5 mg、約 7.5 mg、約 10 mg、約 12.5 mg、約 15 mg、約 17.5 mg、または約 20 mg の THC を受け取ることができる。

【0052】

製剤は、患者が化学療法治療を受ける当日に、単回用量または複数回用量で患者に投与できる。複数回用量が提供される場合、化学療法治療の前に少なくとも 1 回の用量を患者に投与でき、化学療法治療の後に少なくとも 1 回の用量を患者に投与できる。

【0053】

化学療法治療と同じ日に患者に用量を投与する場合、患者は、化学療法治療の約 30 分前～約 4 時間前（例えば、化学療法治療の約 30 分前、約 1 時間前、約 2 時間前、約 3 時間前または約 4 時間前）に、製剤が投与されることができる。場合によっては、化学療法治療の約 1 時間前に製剤が患者に投与される。

【0054】

いくつかの実施形態では、製剤は、患者が化学療法治療を受けるのと同じ日に化学療法治療後に患者に投与される。これらの実施形態では、製剤は、化学療法治療の直後、または化学療法治療の数時間後（例えば、2 時間後、3 時間後、4 時間後、または 5 時間後）に投与することができる。いくつかの実施形態では、製剤は、化学療法治療の直後、ならびに化学療法治療の数時間後、例えば、化学療法治療の約 4 時間後に患者に投与される。

【0055】

特定の実施形態では、製剤は、患者が化学療法治療を受けた後、1 日または複数日で患者に投与される。これは、化学療法治療の当日および／または 1 日以上前に製剤が投与される患者の代わりに、またはそれに加えて、可能性がある。いくつかの実施形態では、製剤は、化学療法治療の 1 日以上前、化学療法治療の当日、および化学療法治療後の 1 日以上に患者に投与される。特定の場合において、製剤は、患者が化学療法治療を受ける 1 日前から始まり、患者が化学療法治療を受けた後 3 日まで、毎日患者に投与される。場合によっては、製剤は、患者が化学療法治療を受ける 1 日前から始まり、患者が化学療法治療を受けた後 4 日まで、毎日患者に投与される。

【0056】

特定の実施形態では、患者は、患者が化学療法治療を受けた後、約 2.5 mg ～ 約 30 mg の CBD、および約 2.5 mg ～ 約 30 mg の THC を数日間投与される。例えば、患者は、患者が化学療法治療を受けた後、約 2.5 mg、約 5.0 mg、約 7.5 mg、

10

20

30

40

50

約 10 mg、約 12.5 mg、約 15 mg、約 17.5 mg、約 20 mg、約 22.5 mg、約 25.0 mg、約 27.5 mg、または約 30.0 mg の CBD を数日間投与することができる。同様に、患者は、患者が化学療法治療を受けた後、約 2.5 mg、約 5.0 mg、約 7.5 mg、約 10 mg、約 12.5 mg、約 15 mg、約 17.5 mg、約 20 mg、約 22.5 mg、約 25.0 mg、約 27.5 mg、または約 30.0 mg の THC を数日間投与されることができる。

【0057】

上記の投薬量（例えば、CBD と THC の両方の約 2.5 mg ～ 約 30 mg）は、化学療法治療の翌日、化学療法治療の直後の 1 日目と 2 日目、または化学療法治療直後の 1 日目、2 日目、および 3 日目に投与することができる。患者が化学療法治療を受けてから 4 日目に、患者は、範囲内に含まれる CBD および THC の任意の投薬量を含む、約 2.5 mg ～ 約 20 mg の CBD、および約 2.5 mg ～ 約 20 mg の THC を投与されることができる。

10

【0058】

特定の実施形態では、治療は、患者に完全な応答を提供する。本明細書で使用される場合、「完全な応答」という用語は、化学療法治療に起因する催吐を有さず、レスキュー薬の使用がない患者を指す。

【実施例】

【0059】

実施例 1

20

製剤 A の製造

以下の表 1 の製剤 A に基づいて、THC、CBD、ビタミン E、TPGS、PHOSPHOLIPON 85G、オーガニックオレンジスウィートエッセンシャルオイル、およびエタノールの必要量を計量する。次に、これらの成分を順次容器に移し、THC と CBD を脂質混合物に完全に溶解させる。

【0060】

THC および CBD が溶解すると、エタノールの一部が除去される。次に、容器の重さを量って、製剤がカプセルと適合性があることを確認し、次のステップ（グリセリンに分散したとき）でミセル製剤を確認するために十分な量のエタノールが除去されたかどうかを判断する。十分なエタノールが除去されたと判断された場合、エタノール除去プロセスは停止される。十分なエタノールが除去されていない場合、エタノール除去プロセスは、エタノールの目標レベルに到達するまで続行される。

30

【0061】

まだ高温で流動性のある状態で、材料を容器に移し、製剤 A の要件に基づいて、必要な量のグリセリンを添加する。次に、混合物を攪拌および加熱し、HPMC カプセルに充填する。

【0062】

【表 1】

表 1：製剤 A

成分	機能	単位あたりの量 (mg)	重量パーセント
THC	活性	2.5	0.42
CBD	活性	2.5	0.42
ビタミン E TPGS 食品等級	共界面活性剤	40	6.67
PHOSPHOLIPON 85G	界面活性剤	40	6.67
オーガニックオレンジ、甘いエッセ ンシャルオイル	キャリアオイル	8.5	1.42
エタノール、USP	可溶化剤	6.5	1.08
グリセリン、USP	安定剤	500	83.33
合計		600	100.0
ホワイ ト HPMC	カプセル	1	

10

【 0 0 6 3 】

20

実施例 2

製剤 B の製造

製剤 A の代わりに表 2 の以下に列挙された製剤（製剤 B）が使用されることを除いて、実施例 1 が繰り返される。

【 0 0 6 4 】

【表 2】

表 2：製剤 B

成分	機能	単位あたりの量 (mg)	重量パーセント
THC	活性	2.5	0.5
CBD	活性	2.5	0.5
ビタミン E TPGS 食品等級	共界面活性剤	40	8.0
PHOSPHOLIPON 85G	界面活性剤	40	8.0
オーガニックオレンジ、甘いエッセ ンシャルオイル	キャリアオイル	10	2.0
エタノール、USP	可溶化剤	10	2.0
グリセリン、USP	安定剤	395	79.0
合計		500	100.0
ホワイ ト HMPC	カプセル	1	

30

40

【 0 0 6 5 】

実施例 3

臨床研究

製剤 B のバイオアベイラビリティを従来の大麻抽出物（例えば、頬側スプレー大麻製剤）と比較するために、単回用量投与、ランダム化、非盲検、4 期間、4 シーケンス、4 治療、単一施設、4 方向クロスオーバー、比較バイオアベイラビリティパイロット研究を実施した。

【 0 0 6 6 】

50

製剤 B は、そのような従来大麻抽出物の非常に変動しやすい T_{max} に対処するために特別に設計された。 T_{max} は、患者が試験薬をいつ投与すべきかを決定することが多いため、管理すべき重要なパラメータである。

【0067】

大麻使用者 12 名の、健康で非喫煙者である、18～53 歳の男性および妊娠していない女性のボランティアに、2 用量レベルの製剤 B、グレープシードオイル中の 1 用量レベルの THC および CBD（1：1 の重量比）を、および 1 用量レベルの従来大麻抽出物を投与した。これらの治療は、7 日間隔でランダムな順序で空腹条件下で提供した。

【0068】

含まれる治療群：

治療 A：1 × 製剤 B カプセル（THC / CBD：2.5 mg / 2.5 mg）

[総用量：2.5 mg / 2.5 mg THC / CBD]

治療 B：2 × 製剤 B カプセル（THC / CBD：2.5 mg / 2.5 mg）

[総用量：5 mg / 5 mg THC / CBD]

処理 C：THC / CBD（10 mg / 10 mg）を含む 1 × 1 mL グレープシードオイル

[総用量：10 mg / 10 mg THC / CBD]

参照：THC / CBD を含む 4 × 100 μ L の従来大麻抽出物

[総用量：10.8 mg / 10 mg THC / CBD]

【0069】

被験者は、投与の少なくとも 10 時間前から投与後少なくとも 24 時間まで、各研究期間で合計少なくとも 34 時間、入院患者単位に閉じ込められた。採血は次の時点で行った：投与前（0 時間）、および各研究期間における投与後、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.33、2.67、3、3.5、4、4.5、6、9、12 および 24 時間。

【0070】

THC、その主要代謝物である 11-ヒドロキシテトラヒドロカンナビノール（11-OH-THC）、および CBD の血漿中濃度-時間プロファイルをそれぞれ図 1、2、および 3 に示す。この研究では、以下でより詳細に説明するように、製剤 B は、従来大麻抽出物と比較して、THC、11-OH-THC、および CBD の吸収の程度が低く、吸収率がはるかに高いことを示した。

【0071】

特に、すべての分析物（THC、11-OH-THC、および CBD）の平均最大血漿濃度（ C_{max} ）血漿レベルは、2 つの製剤 B カプセルを投与された被験者で約 2～2.5 倍高かった（治療 B：総用量：5 mg / 5 mg THC / CBD）、約 2 倍の投薬量（10.8 mg / 10 mg THC / CBD）で提供された従来大麻抽出物と比較）。

【0072】

さらに、製剤 B からの THC および CBD の最大血漿濃度（ T_{max} ）までの時間の中央値は、従来大麻抽出物の半分未満であり、従来大麻抽出物の場合は 1 時間 40 分と比較して、THC のピーク血漿レベルは製剤 B の投与後 40 分に現れた。

【0073】

製剤 B（総用量：5 mg / 5 mg THC / CBD）の全体的な吸収の尺度である時間 0 から最後の測定可能な濃度（ $AUC_{0-1last}$ ）までの血漿濃度-時間曲線下面積は、すべての分析物について従来大麻抽出物の 60～80% であった。ここで言及されている製剤 B の投薬量（5 mg / 5 mg THC / CBD）は、従来大麻抽出物で試験された投薬量（10.8 mg / 10 mg THC / CBD）の約半分であることに注目すべきである。

【0074】

試験された最高用量（5 mg / 5 mg THC / CBD）では、製剤 B の分析物の半減期は従来大麻抽出物の分析物の半減期の 30～60% であり、このことは、製剤 B の活

10

20

30

40

50

性成分が、従来大麻抽出物の活性成分としての割合の約2倍で除去されることを示している。

【0075】

すべての用量群のTHCの平均薬物動態パラメータを以下の表3に要約する。

【0076】

【表3】

表3：血漿THCの薬物動態パラメータの要約

	治療A (1×製剤Bカプセル)	治療B (2×製剤Bカプセル)	治療C (オイル中の THC/CBD)	参照 (従来大麻抽出物)
総用量 (THC/CBD)	2.5mg/2.5mg	5mg/5mg	10mg/10mg	10.8mg/10mg
C _{max} (pg/mL)	477.050±214.314 (200.165~831.047)	696.180±288.534 (354.460~1255.020)	468.804±178.527 (280.547~904.487)	291.440±102.819 (192.573~531.805)
T _{max} (時間) 中央値(範囲)	0.67 (0.67~0.67)	0.67 (0.33~1.33)	1.33 (1.00~6.00)	1.67 (0.33~2.67)
AUC _{0-last} (hr*pg/mL)	381.112±179.177 (137.290~641.787)	669.281±145.135 (347.019~863.472)	1072.255±579.742 (368.788~2517.319)	1068.189±418.029 (507.785~1884.047)
AUC _{0-∞} (hr *pg/mL)	461.576±182.854 (216.374~696.684) ^a	718.259±145.524 (384.748~914.514)	926.018±362.205 (381.482~1507.964) ^b	1160.615±428.536 (542.071~2007.239)
λ(1/hr)	0.9419±0.2265 (0.6456~1.4363) ^a	0.5579±0.1149 (0.4131~0.8286)	0.6019±0.1162 (0.4430~0.8599) ^b	0.2550±0.1014 (0.1451~0.4654)
t _{1/2} (hr)	0.77±0.17 (0.48~1.07) ^a	1.29±0.24 (0.84~1.68)	1.19±0.21 (0.81~1.56) ^b	3.06±1.00 (1.49~4.78)
^a N=9 ^b N=10 AUC _{0-last} =時間0から最後の測定可能な濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積、CBD=カンナビジオール、C _{max} =最大血漿濃度、λ=末端除去率定数、THC=デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール、t _{1/2} =末端半減期、T _{max} =C _{max} までの時間 特に明記しない限り、データは算術平均±SD(範囲)およびN=12として表される。				

【0077】

11-OH-THCの平均薬物動態パラメータを、以下の表4にすべての用量群について要約する。

【0078】

10

20

30

【表 4】

表 4：血漿 11-OH-THC の薬物動態パラメータの要約

	治療 A (1×製剤 B カプセル)	治療 B (2×製剤 B カプセル)	治療 C (オイル中の THC / CBD)	参照 (従来大麻抽出物)
総用量 (THC/CBD)	2.5mg/2.5mg	5 mg/5 mg	10mg/10mg	10.8mg/10mg
C _{max} (pg/mL)	928.073±625.823 (199.558~2192.375)	907.279±585.946 (284.731~1992.379)	614.887±264.408 (194.011~1027.958)	413.277±218.479 (143.136~886.370)
T _{max} (h) 中央値(範囲)	0.67 (0.67~1.00)	1.00 (0.67~1.67)	1.67 (1.00~6.00)	2.00 (1.00~3.00)
AUC _{0-last} (hr*pg/mL)	1615.974±1016.392 (482.655~3107.079)	2050.974±1100.986 (746.718~4182.206)	2478.045±1220.232 (787.651~4764.437)	2487.775±1304.529 (720.162~5157.252)
AUC _{0-∞} (hr * pg/mL)	1735.859±1061.532 (685.508~3379.076) ^a	2279.159±1181.007 (851.837~4388.820) ^a	2635.288±1269.424 (836.582~5053.556)	2691.396±1414.600 (850.398~5631.333)
λ(1/hr)	0.2935±0.1143 (0.0973~0.4674) ^a	0.2223±0.1155 (0.0784~0.4299) ^a	0.1454±0.0674 (0.0726~0.2539)	0.1135±0.0366 (0.0844~0.2139)
t _{1/2} (hr)	2.86±1.60 (1.48~7.12) ^a	4.07±2.27 (1.61~8.84) ^a	5.67±2.24 (2.73~9.54)	6.52±1.46 (3.24~8.21)
^a N=11 11-OH-THC=11-ヒドロキシ-テトラヒドロカンナビノール;AUC _{0-last} =時間0から最後の測定可能な濃度 までの血漿濃度-時間曲線下の面積。CBD=カンナビジオール;C _{max} =最大血漿濃度;λ=末端除去率定 数;THC=デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール;t _{1/2} =末端半減期;T _{max} =C _{max} までの時間 特に明記しない限り、データは算術平均±SD(範囲)およびN=12として表される。				

【 0 0 7 9 】

すべての用量群の C B D の平均薬物動態を以下の表 5 に要約する。

【 0 0 8 0 】

【表 5】

表 5：血漿 CBD の薬物動態パラメータの要約

	治療 A (1×製剤 B カプセル)	治療 B (2×製剤 B カプセル)	治療 C (オイル中の THC/CBD)	参照 (従来の大麻抽出 物)
総用量 (THC/CBD)	2.5mg/2.5mg	5 mg/5mg	10mg/10mg	10.8 mg/10mg
C_{max} (pg/mL)	194.514±117.203 (40.376~394.897)	300.731±219.101 (69.873~675.457)	186.538±95.223 (65.816~376.204)	117.510±61.661 (35.815~233.355)
T_{max} (hr) 中央値(範囲)	0.67 (0.33~1.00)	0.67 (0.33~1.33)	1.33 (1.00~6.00)	1.67 (0.33~6.00)
AUC_{0-last} (hr*pg/mL)	159.153±149.539 (6.864~501.700)	294.183±149.362 (73.269~497.187)	501.683±364.808 (193.369~1449.314)	419.101±209.867 (78.092~926.872)
$AUC_{0-∞}$ (hr*pg/mL)	280.550±119.696 (140.402~380.814) ^a	314.899±114.968 (180.322~468.555) ^b	418.610±204.457 (216.830~802.778) ^b	531.279±274.959 (103.860~1096.351) ^c
λ (1/hr)	1.0299±0.4872 (0.6093~1.6396) ^a	0.5425±0.1829 (0.3891~0.8801) ^b	0.6279±0.2485 (0.3246~1.0126) ^b	0.2081±0.1122 (0.0414~0.4367) ^c
$t_{1/2}$ (hr)	0.79±0.35 (0.42~1.14) ^a	1.38±0.38 (0.79~1.78) ^b	1.28±0.54 (0.68~2.14) ^b	4.88±4.36 (1.59~16.72) ^c
^a N=4 ^b N=7 ^c N=10 AUC_{0-last} =時間0から最後の測定可能な濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積。CBD=カンナビジオール; C_{max} =最大血漿濃度; λ =末端除去率定数;THC=デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール; $t_{1/2}$ =末端半減期; $T_{max}=C_{max}$ までの時間 特に明記しない限り、データは算術平均±SD(範囲)およびN=12として表される。				

【 0 0 8 1 】

幾何平均の試験／参照比、対応する 90% 信頼区間、および空腹時の THC、11-OH-THC、CBD の AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-∞}$ 、 C_{max} の被験者内変動を以下の表 6 に示す。

【 0 0 8 2 】

10

20

30

【表 6】

表 6

薬物動態パラメータ	幾何平均の試験/参照比率(90%信頼区間)(%)			被験者内 CV(%)
	治療A 対 参照	治療B 対 参照	治療C 対 参照	
THC				
AUC _{0-last}	33.96(27.32~42.20)	65.55(52.74~81.47)	94.84(76.30~117.88)	30.33
AUC _{0-∞}	38.90(31.93~47.39)	64.57(54.18~76.95)	81.29(67.19~98.35)	24.28
C _{max}	155.99(126.16-192.88)	232.09(187.70-286.96)	158.85(128.47-196.41)	29.57
11-OH-THC				
AUC _{0-last}	60.34(50.19~72.55)	82.18(68.35~98.81)	99.85(83.05~120.05)	25.53
AUC _{0-∞}	63.82(53.54~76.07)	80.97(67.93~96.52)	98.24(82.88~116.45)	23.51
C _{max}	204.96(169.64~247.65)	202.52(167.62~244.69)	152.07(125.86~183.74)	26.24
CBD				
AUC _{0-last}	25.83(17.44~38.24)	69.35(46.85~102.68)	113.92(76.95~168.66)	57.59
AUC _{0-∞}	47.36(32.18~69.71)	85.15(64.54~112.34)	103.37(77.44~137.98)	28.88
C _{max}	154.38(122.20~195.05)	221.59(175.39~279.95)	159.13(125.95~201.05)	32.72
治療 A:1×製剤 B カプセル(THC/CBD:2.5 mg/2.5 mg)[総用量:2.5 mg/2.5 mg]				
治療 B:2×製剤 B カプセル(THC/CBD:2.5 mg/2.5 mg)[総用量:5 mg/5 mg]				
治療 C:THC/CBD(10 mg/10 mg)を含む 1×1 mL グレープシードオイル[総用量:10mg/10mg]				
参照:THC/CBD を含む従来の大麻抽出物 4×100μL[総用量:10.8 mg/10 mg]				

【0083】

表 6 に示すように、THC の被験者内変動は、AUC_{0-last} で 30.33%、AUC_{0-∞} で 24.28%、C_{max} で 29.57% であった。11-OH-THC の被験者内変動は、AUC_{0-last} で 25.53%、AUC_{0-∞} で 23.51%、C_{max} で 26.24% であった。CBD の被験者内変動は、AUC_{0-last} で 57.59%、AUC_{0-∞} で 28.88%、C_{max} で 32.72% であった。空腹条件下での T_{max} のノンパラメトリック分析 (Wilcoxon 二標本検定、両側正規 [Z] 近似) では、製剤 B を用いる処理と従来の大麻抽出物を用いる処理の間に T_{max} に有意差が検出された。

【0084】

THC の治療用量は患者間で大きく変動するため、耐え難い副作用も回避しながら、患者が用量を正確に制御して適切な治療反応を得ることができることが重要である。上記の表 6 に示すように、個々の被験者の血漿濃度データと薬物動態パラメータは、従来の大麻抽出物の投与後の被験者間の高度な変動を示している。

【0085】

実施例 4

中等度から高度の催吐性静脈内化学療法を受けている患者における CIN V の二次予防のための製剤 B の有効性を評価するランダム化マルチサイト二重盲検プラセボ対照試験を 2 段階で実施している。最初は、実現可能性を判断するためのクロスオーバー設計を備えた第 2 相研究であり、続いて、並行グループ設計を備えた第 3 相試験である。

【0086】

特に、これらの研究は、本発明の経口製剤 B を組み込んだ制吐剤レジメンが、CIN V の二次予防のための、ガイドラインに一致した制吐剤レジメンよりも効果的であるかどうかを評価する。ガイドラインに一致した制吐剤レジメンとは、制吐剤の最適な使用を導くための推奨事項を提供する、地域、国内、または国際的な制吐剤ガイドライン (例えば、NCCN、ASCO、MASCC) を指す。

【0087】

第 2 相試験では、患者は最初に 1 : 1 の比率で 2 つの治療群 (プラセボまたは製剤 B)

のいずれかにランダム化される。化学療法の最初のサイクル（サイクル A）に続いて、最初にプラセボグループにランダム化された患者は製剤 B を受け取り、最初に製剤 B グループにランダム化された患者はプラセボを受け取る。第 2 相試験の 2 番目のサイクル（サイクル B）に続いて、3 番目の化学療法サイクル（サイクル C）があり、その間、患者はプラセボまたは製剤 B のいずれかの好ましい選択を受ける。

【0088】

第 2 相および第 3 相試験の試験治療の各サイクル（サイクル A、B、および C）中に、参加者は、化学療法の前日、1 日目の化学療法注入の前および完了時、および完了の 4 時間後に、1 日 3 回、次に、以下の表 7 に示すように、化学療法の 5 日目の夕方まで 1 日 3 回、経口製剤 B カプセルまたは経口プラセボのいずれかを受け取る。多くの向精神薬と同様に、神経学的および精神医学的副作用の耐容性と吐き気の抑制に応じて、特に治療の初期に患者が薬の効果に耐容性を有するようになるため、経口 THC / CBD 用は、滴定する必要がある。

【0089】

【表 7】

表 7

日(24 時間)	時間	用量	用量滴定	24 時間あたりの最大用量
化学療法の前日				
-1	朝	1 カプセル	該当なし	5 カプセル (12.5mg THC/CBD またはプラセボ)
-1	午後(前回の投与から少なくとも 4 時間後)	2 カプセル	酔っている場合の投与の欠落	
-1	夜(前回の投与から少なくとも 4 時間後)	1~2 カプセル	酔っている場合の投与の欠落; 以前の用量が許容されない場合は、用量を 1 カプセル減らす。 以前の用量が許容される場合は用量を維持する	
化学療法の 1 日目				
1	化学療法の 60 分前	1~2 カプセル	中毒になっている場合の投与の欠落;	8 カプセル (20mg THC/CBD またはプラセボ)
1	1 日目の化学療法の完了直後	1~3 カプセル	以前の用量が許容されない場合は、用量を 1 カプセル減らす。	
1	1 日目の化学療法の完了後 4 時間	1~3 カプセル	以前の用量が許容される場合は、悪心を抑えて用量を維持する。 以前の用量が許容されたが、悪心の制御が不十分な場合は、用量を 1 カプセル増やす。	
化学療法の 1 日後				
2	1 日 3 回続ける	1~4 カプセルを 1 日 3 回	中毒になっている場合の投与の欠落;	12 カプセル (30mg THC/CBD またはプラセボ)
3			以前の用量が許容されない場合は、用量を 1 カプセル減らす。	
4			以前の用量が許容される場合は、悪心を抑えて用量を維持する。	
5	朝	1~4 カプセル/ 用量	以前の用量が許容されたが、悪心の制御が不十分な場合は、用量を 1 カプセル増やす。	8 カプセル (20mg THC/CBD またはプラセボ)
	5 日目の午後に最終用量を服用されたい			

【0090】

両方の研究の主な目的は、経口製剤 B またはプラセボにランダム化された患者間（または第 2 相試験の患者内）で、催吐および悪心を制御する能力を比較することである。この目的を評価するための主要評価項目は、0～120 時間の化学療法サイクル A の全体的な相（第 2 相試験のサイクル A および B）での治験薬に対する完全奏効であり、ここで、完全奏効は催吐およびレスキュー薬の使用なしとして定義される。催吐および悪心の制御は、C I N V の予防のための制吐剤の臨床試験の標準であるように、患者のスケジュール帳を用いて測定される。

【0091】

追加のエンドポイントは、化学療法サイクル A、B、および C の急性期（0～24 時間）、遅延期（24～120 時間）、および全体期（0～120 時間）の患者の割合を評価することにより、催吐および悪心の制御に関連し、これは、（i）完全な応答、（i i）催吐（嘔吐または空の吐き気）がない、（i i i）重大な悪心はない、および（i v）レ

スキュー薬を使用しない、を有する。追加のエンドポイントには、0～120時間の化学療法サイクルA、B、およびC中の催吐エピソードの数の評価が含まれる。

【0092】

研究に含まれるためには、患者は、以前の化学療法サイクル中に有意なCINVを経験していなければならなかった。治療1日目から前のサイクルの計画期間の終わりまでの任意の時点での、ベストプラクティスのe v i Qおよび／またはM A S C Cガイドラインに準拠した制吐剤レジメンにもかかわらず、有意なCINVは、悪心による嘔吐または苦痛、および／または5段階の評価尺度で中等度の悪心以上の場合に少なくとも1回のレスキュー薬の投与の必要性として定義される（0＝なし、1＝最小、2＝中等度、3＝重度、4＝非常に重度）。

10

【0093】

パイロット第2相試験の推定標本サイズは80人の患者であり、治験治療のサイクルAおよびB中の治験薬およびプラセボに対する完全奏効の主要エンドポイントを使用している。クロスオーバー設計を使用し、80人の患者の標本サイズ、および研究薬の後のプラセボまたはプラセボの後の研究薬のいずれかに患者をランダム化することは、不一致応答において20%差を検出するために、両側有意水準10%で80%の検出力が得られる（一方の介入に対する応答で、他方の介入に対する応答ではない）。発生には12か月かかると予想される。一次分析は、マクネマー検定を使用して、化学療法サイクルの2つの全体的な相（サイクルAおよびサイクルB）にわたって2つの治療群間で完全奏効を有する患者の割合を比較することである。

20

【0094】

決定的な第3相試験の推定標本サイズは250人の患者（治療群あたり125人）であり、化学療法のサイクルA中の完全奏効の主要エンドポイントを使用している。第3相試験の患者は、3つの化学療法サイクルすべてを通じて同じ治療群（プラセボまたは製剤B）に留まる。250人の患者の標本サイズは、22%から42.5%への完全な応答の改善を検出するために、両側5%の有意水準で80%の検出力を提供する。発生には2.5年かかると予想される。一次分析は、カイ二乗検定を使用して、サイクルAの全体的な相中に2つの治療群で完全奏効を有する患者の割合を比較することである。

【0095】

各試験の分析は、すべての患者について最低30日間のフォローアップ後に行われる。各試験の標本サイズは、20%のドロップアウト／不適格率を考慮に入れている。20%の違いは、治験薬の患者の42%がプラセボの22%と比較して反応し、プラセボ群の反応者が治験薬に等しく反応する／反応しないという仮定に基づいている（それぞれ11%が反応する）。現在の証拠は、このレベルの改善は価値があることと、実行可能であることの両方であることを示唆している。このため、限られた数の患者におけるパイロット第2相試験が実施され、活性（完全奏効の改善）、製品の耐受性（重篤な有害事象の割合）、および試験の発生率が、決定的な第3相試験の完了を正当化するために十分であるかどうか決定される。

30

【0096】

低い、および／または最小の催吐リスクとして分類された化学療法剤は、両方の試験の治療期間を通して同時に使用することができる。許容される組み合わせには、F O L F O X、カルボプラチン1日目、ゲムシタビン1日目および8日目が含まれるが、これらに限定されない。催吐リスクが高いかまたは中程度の化学療法剤の複数日使用は、化学療法の継続が1日目のレジメン全体の一部である5日目まで許可されるが、これに限定されない。許容される複数日レジメンには、毎週のシスプラチン、毎週のカルボプラチン、シスプラチンの1日目と8日目、ゲムシタビンの1日目と8日目が含まれるが、これらに限定されない。患者は、医師の裁量により、試験開始時に追加の許可された定期的および／またはレスキュー制吐薬療法を開始することができる。

40

【0097】

患者はまた、両方の試験を通して、吐き気または嘔吐のために事前に指定されたレスキ

50

ユー薬を服用することが可能にされる。患者は、研究者の選択に従ってレスキュー療法の処方を提供される。許可されているレスキュー療法には、ロラゼパム（例えば、1 mg PO bd prn）、メトクロプラミド（例えば、10 mgを経口摂取、必要に応じて1日3回）、ハロペリドール（例えば、0.5～1 mgを経口摂取、必要に応じて1日3回）、プロクロルペラジン（例えば、5～10 mgを経口摂取、必要に応じて1日3回）、または25 mgの坐剤を必要に応じて8時間ごとに直腸に服用する）、またはオランザピン（例えば、5 mgを1日2回経口摂取、または10 mgを毎朝3日間経口摂取）が含まれる。

【0098】

患者はまた、事前に指定されたレジメンの選択に従って、5HT₃拮抗薬、ステロイド、および（示されている場合）NK1拮抗薬による制吐薬の予防を受ける。治療投与の概要を以下の表8に示す。

【0099】

【表8】

表8

日	-1	1	2	3	4	5
化学療法		バ ツ	R	R	R	R
経口製剤Bまたはプラセボ	X	X	X	X	X	X
5HT ₃ アンタゴニスト		X	R	R		
デキサメタゾン		X	X	X	R	R
NK1拮抗薬		R				
救助薬		0	0	0	0	0

X＝投与された薬物

R＝レジメンに依存

0＝必要に応じて

治療期間：最大9週間（3サイクルの化学療法）

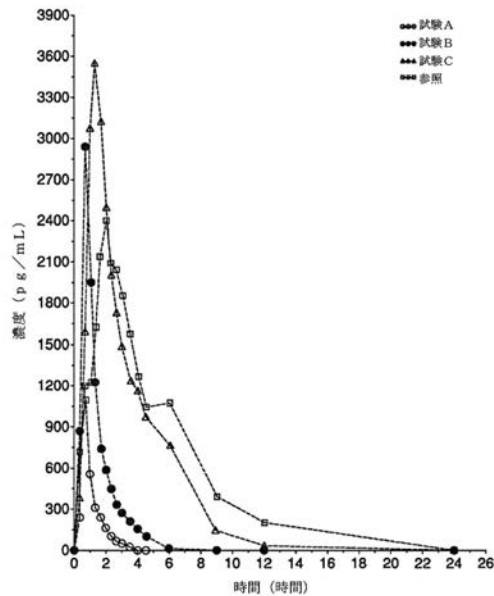
【0100】

本発明のいくつかの好ましい実施形態が説明されてきたが、本発明の精神および添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、様々な変更、適合、および修正を行うことができることが理解されるべきである。特許請求された本発明またはその同等物の範囲内にある限り、そのようなすべての修正および変更が含まれることが意図されている。

【図 1】

図 1

平均デルター 9-テトラヒドロカンナビノール (THC) 血漿濃度-時間プロット

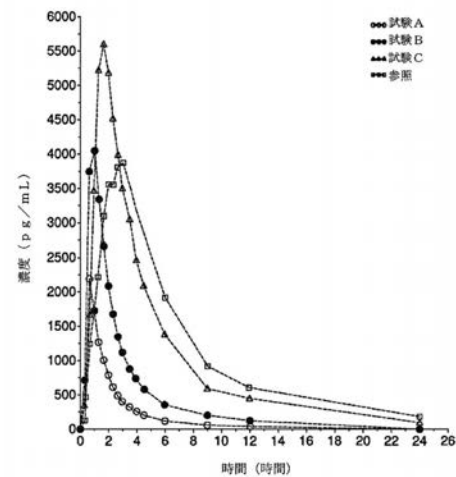


処理A: 1×製剤Bカプセル (THC/CBD: 2.5mg/2.5mg) [総用量: 2.5mg/2.5mg]
 処理B: 2×製剤Bカプセル (THC/CBD: 2.5mg/2.5mg) [総用量: 5mg/5mg]
 処理C: THC/CBD (10mg/10mg) を含む1×1mLのグレープシードオイル [総用量: 10mg/10mg]
 参照: THC/CBDを含む4×100μLの従来の大麻抽出物 [総用量: 10.8mg/10mg]

【図 2】

図 2

平均11-ヒドロキシ-テトラヒドロカンナビノール (11-OH-THC) 血漿濃度-時間プロット

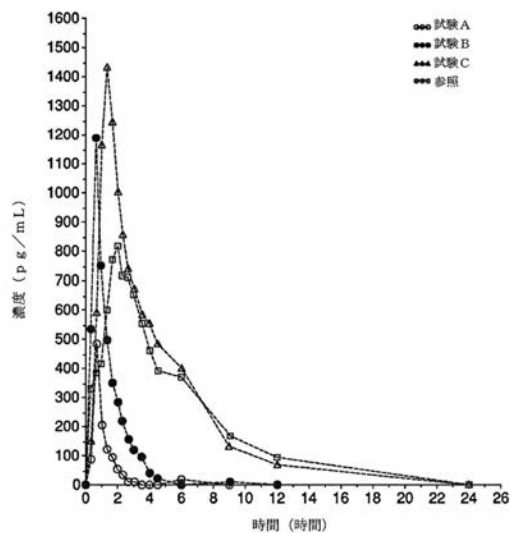


処理A: 1×製剤Bカプセル (THC/CBD: 2.5mg/2.5mg) [総用量: 2.5mg/2.5mg]
 処理B: 2×製剤Bカプセル (THC/CBD: 2.5mg/2.5mg) [総用量: 5mg/5mg]
 処理C: THC/CBD (10mg/10mg) を含む1×1mLのグレープシードオイル [総用量: 10mg/10mg]
 参照: THC/CBDを含む4×100μLの従来の大麻抽出物 [総用量: 10.8mg/10mg]

【図 3】

図 3

平均カンナビジオール (CBD) 血漿濃度-時間プロット



処理A: 1×製剤Bカプセル (THC/CBD: 2.5mg/2.5mg) [総用量: 2.5mg/2.5mg]
 処理B: 2×製剤Bカプセル (THC/CBD: 2.5mg/2.5mg) [総用量: 5mg/5mg]
 処理C: THC/CBDを含む1×1mLのグレープシードオイル (10mg/10mg) [総用量: 10mg/10mg]
 参照: THC/CBDを含む4×100μLの従来の大麻抽出物 [総用量: 10.8mg/10mg]

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/055662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/05 A61K31/352 A61K9/00 A61K9/127 A61K47/10
A61K47/44 A61P1/08

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 A61P

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, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANTONY J MERSEADES ET AL: "Oral cannabinoid-rich THC/CBD cannabis extract for secondary prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a study protocol for a pilot and definitive randomised double-blind placebo-controlled trial (CannabisCINV)", BMJ OPEN, vol. 8, no. 9, 1 September 2018 (2018-09-01), page e020745, XP055651921, ISSN: 2044-6055, DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020745 the whole document ----- -/--	1-20

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2019

Date of mailing of the international search report

13/01/2020

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

Houyvet-Landriscina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/055662

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2018/071581 A1 (COLUMBIA CARE LLC [US]) 19 April 2018 (2018-04-19) the whole document -----	1-3,7, 13-16, 19,20
X	W0 2018/152334 A1 (MOLECULAR INFUSIONS LLC [US]) 23 August 2018 (2018-08-23) the whole document -----	1-3, 13-18,20
X	MARTA DURAN ET AL: "Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting : Standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY., vol. 70, no. 5, 12 July 2010 (2010-07-12), pages 656-663, XP055652210, GB ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x the whole document -----	1-20
Y	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; June 2015 (2015-06), ROCK ERIN M ET AL: "Synergy between cannabidiol, cannabidiolic acid, and [Delta]<9>-tetrahydrocannabinol in the regulation of emesis in the Suncus murinus (house musk shrew).", XP002796443, Database accession no. NLM26030435 abstract & BEHAVIORAL NEUROSCIENCE JUN 2015, vol. 129, no. 3, June 2015 (2015-06), pages 368-370, ISSN: 1939-0084 -----	1-20
Y	US 2004/248970 A1 (WEBSTER G R BARRIE [CA] ET AL) 9 December 2004 (2004-12-09) the whole document -----	1-20
Y	W0 2006/124698 A2 (UNIMED PHARMACEUTICALS INC [US]; ROSE KEVIN [US]) 23 November 2006 (2006-11-23) the whole document -----	1-20
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/055662

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ERIN M. ROCK ET AL: "Cannabinoids As Potential Treatment for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting", FRONTIERS IN PHARMACOLOGY, vol. 7, 26 July 2016 (2016-07-26), XP055651932, DOI: 10.3389/fphar.2016.00221 pages 2, 5	1-20
Y	----- RUSSO ET AL: "A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol", MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 66, no. 2, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 234-246, XP005198767, ISSN: 0306-9877, DOI: 10.1016/J.MEHY.2005.08.026 the whole document	1-20
Y	----- W0 2017/203529 A1 (BOL PHARMA LTD [IL]) 30 November 2017 (2017-11-30) the whole document	1-20
X,P	----- EP 3 485 885 A1 (KARIMAN ALEXANDER [US]) 22 May 2019 (2019-05-22) the whole document paragraphs [0071], [0076], [0085], [0096], [0099] claims 1-7	1-20
X,P	----- W0 2019/165387 A1 (SPIRTOS NICOLA MICHAEL [US]) 29 August 2019 (2019-08-29) the whole document	1-20
X,P	----- W0 2019/100007 A1 (TILRAY INC [US]) 23 May 2019 (2019-05-23) the whole document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/055662

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018071581 A1	19-04-2018	AU 2017341707 A1 BR 112019006463 A2 CA 3038541 A1 EP 3525764 A1 JP 2019530717 A WO 2018071581 A1	11-04-2019 25-06-2019 19-04-2018 21-08-2019 24-10-2019 19-04-2018
WO 2018152334 A1	23-08-2018	AU 2018221739 A1 CA 3053158 A1 CO 2019009986 A2 EP 3582755 A1 WO 2018152334 A1	29-08-2019 23-08-2018 30-09-2019 25-12-2019 23-08-2018
US 2004248970 A1	09-12-2004	US 2004248970 A1 US 2007149611 A1	09-12-2004 28-06-2007
WO 2006124698 A2	23-11-2006	AU 2006247526 A1 BR P10610364 A2 CA 2608399 A1 EP 1881757 A2 JP 2008540570 A KR 20080021024 A US 2007072938 A1 WO 2006124698 A2	23-11-2006 15-06-2010 23-11-2006 30-01-2008 20-11-2008 06-03-2008 29-03-2007 23-11-2006
WO 2017203529 A1	30-11-2017	CA 3025208 A1 EP 3463304 A1 WO 2017203529 A1	30-11-2017 10-04-2019 30-11-2017
EP 3485885 A1	22-05-2019	CA 3020140 A1 EP 3485885 A1 US 2019117617 A1	21-04-2019 22-05-2019 25-04-2019
WO 2019165387 A1	29-08-2019	NONE	
WO 2019100007 A1	23-05-2019	NONE	

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 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	

(81)指定国・地域 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 キャサリン ジェイコブソン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 94941, ミルバレー, トリリアム レーン 1008

Fターム(参考) 4C076 AA19 AA53 AA94 AA95 BB01 CC01 CC16 DD15 DD37 DD38
DD63F EE23 EE23F EE23S EE32H EE53 FF27 FF31 FF43
4C086 AA01 AA02 BA08 MA03 MA05 MA24 MA37 MA52 NA12 NA13
ZA71