

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3824863号
(P3824863)

(45) 発行日 平成18年9月20日(2006.9.20)

(24) 登録日 平成18年7月7日(2006.7.7)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/404
A 6 1 P 25/06

請求項の数 21 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2000-562016 (P2000-562016)	(73) 特許権者	593141953
(86) (22) 出願日	平成11年6月14日 (1999.6.14)		ファイザー・インク
(65) 公表番号	特表2002-521446 (P2002-521446A)		アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
(43) 公表日	平成14年7月16日 (2002.7.16)		ヨーク・イースト・42nd・ストリート
(86) 国際出願番号	PCT/IB1999/001105		・235
(87) 国際公開番号	W02000/006161	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成12年2月10日 (2000.2.10)		弁理士 社本 一夫
審査請求日	平成13年1月26日 (2001.1.26)	(74) 代理人	100071124
(31) 優先権主張番号	9816556.6		弁理士 今井 庄亮
(32) 優先日	平成10年7月30日 (1998.7.30)	(74) 代理人	100076691
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 増井 忠次
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 片頭痛再発の予防

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エレクトリプタン、またはその医薬的に許容可能な塩を含む、片頭痛再発予防のための医薬組成物。

【請求項 2】

塩が臭化水素酸塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

塩がヘミ硫酸塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

さらにカフェインを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

さらにシクロデクストリンを含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

さらに、医薬的に許容可能な賦形剤、希釈剤又は担体を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

エレクトリプタンまたはその医薬的に許容可能な塩の、二重放出、持続放出、制御放出、遅延放出、もしくはパルス放出処方である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

20

二重放出処方である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

持続放出処方である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

制御放出処方である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

遅延放出処方である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

パルス放出処方である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

即時放出の後に S 状カーブに沿った放出が続く、エレクトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩の放出プロファイルを有する、請求項 8 記載の組成物。

【請求項 14】

即時放出の後に制御放出が続く、エレクトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩の放出プロファイルを有する、請求項 8 記載の組成物。

【請求項 15】

即時放出形式のエレクトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩と、持続放出形式の付加的なエレクトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩とを含む、請求項 8 記載の組成物。

【請求項 16】

即時放出形式のエレクトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩と、パルス放出形式の付加的なエレクトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩とを含む、請求項 8 記載の組成物。

【請求項 17】

放出が持続放出形式である、請求項 12 記載の組成物。

【請求項 18】

S 状カーブに沿って放出するペレット剤の形式である、請求項 12 記載の組成物。

【請求項 19】

エレクトリプタンまたはその薬学的に許容可能な塩が速度制御膜でコートされている多粒子コアの中もしくは上に存在している、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 20】

放出が持続放出の形式である、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 21】

経口投与のための、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、片頭痛再発 (migraine recurrence) 予防のための、薬剤製造のための、エレクトリプタンの使用に関する。

【0002】

“トリプタン”として知られる化合物のような、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、片頭痛の治療に非常に有効であることが示されてきた。このようなトリプタン誘導体の例は、エレクトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、ゾルミトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンを含む。

【0003】

エレクトリプタン、3-((1-メチルピロリジン-2(R)-イル)メチル)-5-(2-フェニルスルフォニルエチル)-1H-インドールは、WO-A-92/06973 に開示されている。エレクトリプタンの、好ましい臭化水素酸塩型は、WO-A-96/06842 に開示されている。WO-A-99/01135 は、エレクトリプタン ヘミ硫酸塩とカフェインを含む、医薬的処方を開示する。

【0004】

10

20

30

40

50

片頭痛は一般的に“前兆を伴う片頭痛”と“前兆を伴わない片頭痛”の2型に分類される。前兆は、発作を開始する、または発作に随伴する、局所神経症状の症候群である。

【0005】

前兆を伴う片頭痛は、特発的な再発性の疾患であって、大脳皮質または脳幹に明白に局所的な神経症状の発作で発症し、たいてい5－20分徐々に進行し60分未満持続する疾患、と一般に定義される。頭痛、悪心、かつ／あるいは羞明が、通常、直ちにまたは1時間未満の症状間欠期の後で、神経学的前兆症状に続いて起こる。片頭痛の頭痛は通常4時間から72時間持続するが、完全に消失し得る。

【0006】

前兆を伴わない片頭痛は、特発的な再発性の頭痛疾患で、4時間から72時間持続する発作で発症する、と一般に定義される。片頭痛の典型的な特徴は、片側性、拍動性、中等度もしくは高度の強さ、日常肉体活動による悪化、及び、悪心、光恐怖症もしくは音声恐怖症との関連である。

10

【0007】

たいていの患者はもっぱら前兆を伴わない片頭痛発作のみを有するであろう。また、前兆を伴う頻回の発作を有する患者は前兆を伴わない発作もまた有するようである。“前駆症状”は、(前兆を伴うまたは伴わない)片頭痛発作前数時間または1日もしくは2日前に起こり得る。これらの症状はしばしば過活動性、低活動性、うつ、特定の食物への嗜好、繰り返すあくび、及び同様の非典型的症状のような、一般的特徴から成る。

【0008】

片頭痛再発は、片頭痛自身とは別の状態として分類され、最初の薬剤投与の2時間以内の全く片頭痛がないまたは軽度の片頭痛を有する状態から、最初の薬剤投与の24時間以内に中等度または高度の片頭痛が再発することであると定義され得る。

20

【0009】

トリプタン誘導体は片頭痛の寛解に有効であるけれども、このような誘導体を使用すると、実際に片頭痛再発の状態が、ある一定の割合で進行するという証拠があり、このことが使用される特定のトリプタン誘導体の特徴となっている。実際に、片頭痛発作に対する典型的片頭痛再発の発症率は、トリプタン誘導体を使用した場合には30%のオーダーである。

【0010】

片頭痛の治療は確立された片頭痛を治療することであり、あるいは、片頭痛再発の治療は確立された片頭痛再発を治療することであり、片頭痛再発を予防するために片頭痛再発を予期して患者を治療する片頭痛再発予防とは、明確に区別しなければならない。必ずしもすべての患者が上記定義のような片頭痛再発を患っているわけではないことに注意すべきである。

30

【0011】

現在まで、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストが片頭痛再発を予防することは示されていないので、たとえ以前片頭痛の治療に示されたとしても、いかなる特定の化合物も簡単に予測はできない。実際に、いかなる“トリプタン”も、片頭痛再発を予防することは現在示されていない。片頭痛再発予防が予測不可能である理由は、片頭痛再発の病因が理解されていないからである。さらに、片頭痛再発を経験する傾向を有する患者の特徴、あるいは、再発しやすい片頭痛の特徴は、ほとんど知られていない。

40

【0012】

Cephalagia, 14, 330-338 (1994)は、100mg経口投与のスマトリプタンは約60%の片頭痛発作を2時間以内に消失させるが、頭痛が24時間以内に再発し得ることを開示する。もし、2錠目のスマトリプタンが2時間後に投与されてもこれは最初の効能を増すことはなく、片頭痛再発を予防しないし遅延させることもない。しかしながら、スマトリプタンのさらなる錠剤の投与は、確立した片頭痛再発の治療に非常に有効である。さらに、Neurology, 45, 1505-1509 (1995)は、片頭痛再発はスマトリプタンの6mg皮下投与で治療成功した片頭痛発作の約40%

50

で24時間以内に起こり得ることを開示する。しかしながら、最初の6mg皮下投与の4時間後の100mg経口投与スマトリプタンは片頭痛再発を予防しないが、片頭痛再発への時間を有意に遅延させる。

【0013】

本発明者らは今や、驚くべきことに、エレクトリプタンを片頭痛再発の予防に使用できることを見出した。

従って、本発明は、片頭痛再発予防のための薬剤製造のための、エレクトリプタンの、またはその医薬的に許容可能な塩もしくは組成物の使用に関する。

【0014】

さらに、本発明は、エレクトリプタンまたはその医薬的に許容可能な塩もしくは組成物の有効量を、患者へ投与することを含む、片頭痛再発予防の方法に関する。 10

【0015】

エレクトリプタンの医薬的に許容可能な塩は、その酸付加塩及び塩基塩を含む。適切な酸付加塩は無毒性塩を形成する酸から形成され、例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、サッカレート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモエートがある。

【0016】

適切な塩基塩は、無毒性塩を形成する塩基から形成され、例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及び亜鉛塩がある。 20

適切な塩の概説には、Bergらの、J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19参照。

【0017】

本発明に使用するのに好ましいエレクトリプタン塩は、臭化水素酸塩と、ヘミ硫酸塩を含む硫酸塩とである。

エレクトリプタンまたはその医薬的に許容可能な塩の多形体、溶媒化合物及び放射性標識誘導体もまた本発明の範囲内に含まれる。

【0018】

エレクトリプタンの医薬的に許容可能な溶媒化合物及びその医薬的に許容可能な塩は、その水化物を含む。 30

エレクトリプタンの医薬的に許容可能な塩は、エレクトリプタンの溶液と、望ましい酸または塩基を適切に混ぜ合わせることによって、容易に作製できる。塩は、溶液から沈殿して濾過によって回収できるか、または、溶媒の蒸発によって回収できる。

【0019】

エレクトリプタンまたはその塩は、単独に投与することもできるが、一般には、意図された投与経路及び標準的医薬的実務に鑑みて選択された、適切な医薬的賦形剤、希釈剤もしくは担体と混合して投与されるであろう。

【0020】

例えば、エレクトリプタンまたはその塩は、即時放出もしくは制御放出に適用されるように、香料もしくは着色料を含んでもよい、錠剤、カプセル剤、卵形剤、エリキシル剤、溶液または懸濁剤の形態で、経口または舌下投与され得る。 40

【0021】

このような錠剤は、ミクロクリスタリンセルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸ジカルシウム及びグリシンのような賦形剤、スターチ、クロスカルメロース ナトリウム及びある程度複雑なケイ酸塩のような崩壊剤、並びに、ポリビニルピロリジン、ショ糖、ゼラチン及びアラビアゴムのような顆粒結合物を含むことができる。さらに、ステアリン酸マグネシウム塩、グリセリルベンヘネート (glyceryl benhenate) 及びタルクのような潤滑剤が含まれ得る。

【0022】

同様の性質の固体組成物もまた、ゼラチンカプセルに充填剤として使用できる。この点で好ましい賦形剤は、高分子量ポリエチレングリコール、並びに、ラクトースもしくは乳糖も含む。水様懸濁剤及び／またはエリキシル剤としては、エレトリプタンまたはその塩は、様々な甘味料もしくは香料、着色料もしくは染料と配合し、乳化剤及び／懸濁剤と配合し、さらに水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリンのような希釈剤及びその混合液と配合できる。

【0023】

エレトリプタンまたはその塩は、非経口的にも、例えば、静脈内、腹腔内、鞘内、心室内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、もしくは皮下に、注射できるし、あるいは、輸液技術によって投与することもできる。血液と等張液にするために、例えば、十分な塩もしくはグルコースのような他の物質を含む、無菌水溶液の形で使用するのが最もよい。水溶液は、必要であれば、適切に（好ましくは、pH 3 から 9 に）緩衝されるべきである。無菌条件下における適切な非経口処方作製の製法は、当業者によく知られている標準的な医薬的技術によって容易に遂行される。

10

【0024】

ヒト患者への経口的及び非経口的投与では、エレトリプタンまたはその塩の日常投与量レベルは、通常 0.1 から 4 mg / kg であろう（一回投与または分割投与量）。

【0025】

従って、エレトリプタンもしくはその塩の錠剤またはカプセルは、一度に 1 個または 2 個もしくはそれ以上、適切に投与するために活性化化合物を 5 から 240 mg、好ましくは 5 から 100 mg、含むことができる。いかなる場合にも、内科医が個々の患者に最も適切な実際の投与量を決定するであろうし、個々の患者の年齢、体重及び反応性によって様々であろう。上記投与量は、平均的な場合の模範例である。もちろん、より高いまたはより低い投与量範囲が値する個々の例もあり得るし、さらにこのような例も本発明の範囲内にある。

20

【0026】

エレトリプタンまたはその塩は、経鼻的または吸入剤によっても投与でき、そして、乾燥粉末吸入器の形でまたは圧縮コンテナもしくはネブライザーからエアロゾルスプレーの形で例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134A（商標））もしくは 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227EA（商標））のようなヒドロフルオロアルカン、カーボンジオキシドまたは他の適切な気体、のような適切な推進剤（propellant）の使用を伴って、都合よく体内に運ばれる。圧縮エアロゾルの場合には、投与量単位は、一定量を運ぶのに 1 バルブを供給することによって決定できる。圧縮コンテナもしくはネブライザーは、例えば溶媒としてエタノール及び推進剤の混合物を使用した、活性化化合物の溶液もしくは懸濁液を含むことができ、さらに、ソルビタントリオレイン酸のような潤滑剤も含むことができる。吸入器もしくは注入器で使用するためのカプセル及びカートリッジ（例えば、ゼラチンからできている）は、エレトリプタンもしくはその塩の、粉末ミックス、及び、ラクトースもしくはスターチのような適切な粉末塩を含むように処方され得る。あるいは、エレトリプタンもしくはその塩は、非圧縮ユニットもしくは多投与、ポンプ式装置から運ばれて、経鼻的に投与することができる。経鼻的投与の好ましい処方法は、エレトリプタンもしくはその塩、及びカフェインまたはシクロデキストリンよりなる処方を含む。

30

40

【0027】

あるいは、エレトリプタンもしくはその塩は、坐剤もしくは腔坐剤の形式で投与することもできるし、または、ローション、溶液、クリーム、軟膏もしくは粉末パウダーの形式で局所的に塗布することもできる。エレトリプタンもしくはその塩は、皮膚パッチを使用して経皮的に投与することもできる。

【0028】

皮膚に局所的に塗布するために、エレトリプタンもしくはその塩は、例えば、以下のミ

50

ネラルオイル、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水のうち、1つもしくはそれ以上との混合物に懸濁したまたは溶かした活性化合物を含む適切な軟膏として処方できる。あるいは、例えば以下のミネラルオイル、ソルビタンモノステアレート、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアシルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水のうち1つもしくはそれ以上の混合物に懸濁したまたは溶かした、適切なローションまたはクリームとして処方できる。

【0029】

エレクトリプタンもしくはその塩の好ましい処方は、WO-A-92/06973, WO-A-96/06842及びWO-A-99/01135に開示される。片頭痛再発予防に使用するための、エレクトリプタンもしくはその塩の特に好ましい処方は、2重放出、持続放出、制御放出、遅延放出またはパルス放出の処方を含む。

【0030】

持続放出形式は、患者への投薬形式の処方に従って、持続時間中、患者の消化管へエレクトリプタンを放出するように計画する。適切な投与形式は、

(a) エレクトリプタンもしくはその医薬的に許容可能な塩が、マトリックスに埋め込まれていて、拡散もしくは滲出によってそれから放出される、投与形式、

(b) エレクトリプタンもしくはその医薬的に許容可能な塩が、速度制御膜でコートされている多粒子コアの中もしくは上に存在している、投与形式、

(c) エレクトリプタンもしくはその医薬的に許容可能な塩が、穴を開けた孔を通して放出される、薬剤不透過性コーティングを含む投与形式で存在している、投与形式、

(d) エレクトリプタンもしくはその医薬的に許容可能な塩が、半透過性膜を通して放出され、膜を通して拡散するか、または膜の液体充填孔を通して拡散する、投与形式、

及び、

(e) エレクトリプタンがイオン交換複合体として存在し、活性化合物の制御放出“塩”形式として有効に機能する、投与形式（例えば、ポリスチレンナトリウムスルホン酸のような適切な陰イオン交換レジンを使用することによって）、

を含む。

【0031】

当業者は、持続放出に到達する上記方法のいくつかは組み合わせることができることを認識するであろう。例えば、活性化合物を含むマトリックスは、多粒子に形作られ得るし、及び／または、孔を有する不透過性コーティングでコートされ得る。

【0032】

パルス放出处方は、患者の投与形式の処方に従って、持続時間中にパルス状に活性化合物を放出するように計画される。その時、投与薬剤の放出は、即時的もしくは持続的放出形式であり得る。放出における遅延は、消化管の個々の場所で薬剤を放出することによって、または、予め決定された時間後に薬剤を放出することによって、達成できる。パルス放出处方は、錠剤もしくは多粒子または双方の組み合わせの形式で可能である。適切な投与形式は、

(a) 浸透圧誘因放出形式（例えば、US Patent no. 3, 952, 741参照）、

(b) 圧縮コート2層性錠剤（例えば、US Patent no. 5, 464, 633参照）、

(c) 滲出可能な(erodible)プラグを含むカプセル剤（例えば、US Patent no. 5, 474, 784参照）、

(d) S状カーブに沿って放出するペレット剤（例えば、US Patent no. 5, 112, 621に参照されるような）、

及び、

(e) シェラック、フタル酸誘導体、ポリアクリル酸誘導体及びクロトン酸コポリマーを

10

20

30

40

50

含む、pH依存性ポリマーでコートされた処方、またはこれらのpH依存性ポリマーを含む処方、を含む。

【0033】

2重放出处方は、即時放出形式の活性化合物を持続放出形式の付加的な活性化合物と組み合わせることができる。例えば、1層が即時放出形式のエレトリプタンを含有し、他層がマトリックスに埋め込まれて拡散もしくは滲出で放出されるエレトリプタンを含有するように、2層性錠剤を形作ることができる。2重放出处方はまた、即時放出形式の活性化合物をパルス放出形式の付加的活性化合物と組み合わせることもできる。例えば、滲出可能なプラグを含むカプセルは、最初に活性化合物を放出し、予め決定した時間後にさらに活性化合物を即時的または持続的形式で放出することができる。

10

【0034】

好ましい薬剤2重放出の概要は、

- (a) 制御された放出が後に続く、即時的放出、
- (b) ゼロオーダー放出が後に続く、即時的放出、
- (c) S状カーブに沿った放出が後に続く、即時的放出、及び、
- (d) ダブルパルス放出

を含む。

【0035】

遅延放出处方は、投与後予め決定された時間後に活性化合物を放出するように計画される。遅延放出处方からの放出は、即時的放出もしくは持続的放出形式で放出してもよい。

20

【0036】

制御放出处方は、活性化合物の放出の速度、もしくは、放出の時間、またはその双方の点で制御を加え、持続放出、パルス放出、2重放出及び遅延放出处方を含む。

【0037】

本発明において、驚くべきことに、5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩の、2重放出、持続放出、遅延放出、制御放出もしくはパルス放出处方形式での投与が、片頭痛再発を予防することが見出された。

【0038】

さらに使用される5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストの例は、スマトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、ゾルミトリプタン、アルモトリプタン及びフロバトリプタンを含む。

30

【0039】

使用される2重放出、持続放出、遅延放出、制御放出及びパルス放出处方は、エレトリプタンに対して上に記載された通りである。

よって、本発明がさらに

a) 5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩、並びに医薬的に許容可能な賦形剤、希釈剤又は担体を含む、片頭痛再発予防のための、2重放出、持続放出、遅延放出、制御放出もしくはパルス放出の医薬組成物、

b) 片頭痛再発予防のための、2重放出、持続放出、遅延放出、制御放出もしくはパルス放出の医薬組成物の製造のための、5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩又は組成物の使用、並びに

40

c) 5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を含む、2重放出、持続放出、遅延放出、制御放出もしくはパルス放出の医薬組成物の有効量を患者へ投与することを含む、片頭痛再発予防法。

を提供する。

薬理学的データ

急性片頭痛発作を経験した患者に、経口的に錠剤処方、40もしくは80mgのエレトリプタンを（臭化水素酸塩の型で）投与した。初回の投与後2時間以内に片頭痛寛解を経験した患者すべてが、2回目の（初回に投与されたのと同じ強さの）エレトリプタンの（

50

臭化水素酸塩の型での) 投与またはプラセボの投与を受けた。片頭痛再発が初回の投与後 8 時間以内に起こっても、片頭痛再発が全く起こらなくても、できるだけ初回の投与後 8 時間に近い時間で投与した。

【0040】

上記プロトコールは、患者が、初回発作後、少なくとも 48 時間で 2 度目の急性片頭痛発作を経験したならば、繰り返された。

初回及び 2 回目の片頭痛発作に従って片頭痛再発率 (RR) として得た結果は下記表の通りである。

【0041】

【表 1】

投与順序	40mg－ プラセボ	40mg－ 40mg	80mg－ プラセボ	80mg－ 80mg
初回発作 RR%	16.6	7.0	12.5	6.2
2回目発作 RR%	10.2	3.3	11.2	6.1

これらの、表にまとめたデータは、初回の片頭痛の治療の成功に引き続いて 2 回目にエレクトリプタンが投与された場合に、片頭痛再発を経験する患者の数がプラセボと比較して少なくとも半数となったので、エレクトリプタンが片頭痛再発を予防するということを示している。

10

20

フロントページの続き

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 ジャクソン, ネヴィル・コリン

イギリス国ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ

(72)発明者 ウーデン, スティーヴン

イギリス国ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ

審査官 川口 裕美子

(56)参考文献 特表平09-512283 (JP, A)

国際公開第98/002186 (WO, A1)

国際公開第98/015275 (WO, A1)

特開平05-194188 (JP, A)

Rapoport AM et al., Neurology, 1995年 8月, 45(8), 1505-9

TFELT-HANSEN, P., "Preliminary analysis of randomized placebo-controlled clinical trials with newer 5-HT1D . . .", FRONT. HEADACHE RES., 1997年