

(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2020-523307

(P2020-523307A)

(43) 公表日 令和2年8月6日(2020.8.6)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 0 8 4
A 61 P 27/06 (2006.01)	A 61 P 27/06	4 H 0 4 5
A 61 K 38/16 (2006.01)	A 61 K 38/16	
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
C 07 K 19/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-567306 (P2019-567306)	(71) 出願人	507021757 バイエル・ヘルスケア・エルエルシー B a y e r H e a l t h C a r e L L C
(86) (22) 出願日	平成30年6月12日 (2018.6.12)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月5日 (2019.12.5)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86) 國際出願番号	PCT/EP2018/065464	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87) 國際公開番号	W02018/229034		
(87) 國際公開日	平成30年12月20日 (2018.12.20)		
(31) 優先権主張番号	17176072.1		
(32) 優先日	平成29年6月14日 (2017.6.14)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管新生縁内障を治療するための非抗体 VEGF アンタゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、非抗体VEGFアンタゴニストで眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状を治療する方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

【請求項 2】

前記治療がグレード3もしくは4の虹彩の血管新生(NVI)および/またはグレード3もしくは4の前房隅角の血管新生(NVA)を有することが立証されている対象に投与される、
請求項1に記載の

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

10

【請求項 3】

前記治療が周辺虹彩前癒着および/または前房隅角の閉塞を有することが立証されている対象に投与される、

請求項1に記載の

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

【請求項 4】

前記方法が、

i) 非抗体VEGFアンタゴニストの単回初回投与、

ii) 直前投与の5、6、7、8または9週間後に21mmHgを超えるIOPおよび前眼部血管新生の持続的または不完全な退縮を有することが立証されている対象に、直前投与の5、6、7、8、または9週間後に投与される1回または複数回の二次投与

20

を前記対象に順次投与するステップを含む、

請求項1、2または3に記載の

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

【請求項 5】

前記単回初回投与の5、8または9週間後に21mmHgを超えるIOPおよび前眼部血管新生の持続的または不完全な退縮を有することが立証されている前記対象に、前記単回初回投与の5、8または9週間後に1回の二次投与が投与される、

30

請求項4に記載の

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

【請求項 6】

前記治療がIOP低下療法と組み合わせられる、

請求項1、2、3、4または5に記載の

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

【請求項 7】

前記IOP低下療法が、

40

・炭酸脱水酵素阻害剤

・静脈内高浸透圧剤

・プロスタグラミン(PG)類似体

・交感神経遮断薬

・炭酸脱水酵素阻害剤(CAI)

・交感神経刺激薬

・Rhoキナーゼ阻害剤

・レーザー汎網膜光凝固

・レーザー虹彩切開術

・レーザー線維柱帯形成術

50

・線維柱帯切除術または弁もしくはシャントなどの装置の埋め込みなどの、眼内圧上昇を制御することを目的とした外科的処置

の群から選択される、

請求項6に記載の

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVDの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

【請求項8】

前記非抗体VEGFアンタゴニストが、VEGF融合タンパク質または好ましくはアフリベルセプトを含む、

請求項1、2、3、4、5、6または7に記載の

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVDの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

【請求項9】

前記非抗体VEGFアンタゴニストが、配列番号1の核酸配列によってコードされるVEGF融合タンパク質を含む、

請求項1、2、3、4、5、6または7に記載の

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVDの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

【請求項10】

前記非抗体VEGFアンタゴニストが、(1)配列番号2のアミノ酸27～129を含むVEGFR1成分；(2)配列番号2のアミノ酸130～231を含むVEGFR2成分；および(3)配列番号2のアミノ酸232～457を含む多量体化成分を含むVEGF融合タンパク質を含む、

請求項1、2、3、4、5、6または7に記載の

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVDの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニスト。

【請求項11】

眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVDの症状を治療するための非抗体VEGFアンタゴニストの使用。

【請求項12】

前記治療がグレード3もしくは4のNVIまたは/およびグレード3もしくは4のNVAを有することが立証されている対象に投与される、

請求項11に記載の使用。

【請求項13】

前記治療が周辺虹彩前癒着および/または前房隅角の閉塞を有することが立証されている対象に投与される、

請求項11に記載の使用。

【請求項14】

前記治療が、

i) 非抗体VEGFアンタゴニストの単回初回投与、

ii) 直前投与の5、6、7、8または9週間後に21mmHgを超えるIOPおよび前眼部血管新生の持続的または不完全な退縮を有することが立証されている対象に、直前投与の5、6、7、8、または9週間後に投与される1回または複数回の二次投与

を前記対象に順次投与することを含む、

請求項11、12または13に記載の使用。

【請求項15】

前記単回初回投与の5、8または9週間後に21mmHgを超えるIOPおよび前眼部血管新生の持続的または不完全な退縮を有することが立証されている前記対象に、前記単回初回投与の5、8または9週間後に1回の二次投与が投与される、

請求項14に記載の使用。

【請求項16】

10

20

30

40

50

前記治療がIOP低下療法と組み合わせられる、
請求項11、12、13、14または15に記載の使用。

【請求項17】

前記IOP低下療法が、
 ・炭酸脱水酵素阻害剤
 ・静脈内高浸透圧剤
 ・プロスタグランジン(PG)類似体
 ・交感神経遮断薬
 ・炭酸脱水酵素阻害剤(CAI)
 ・交感神経刺激薬
 ・Rhoキナーゼ阻害剤
 ・レーザー汎網膜光凝固
 ・レーザー虹彩切開術
 ・レーザー線維柱帯形成術
 ・線維柱帯切除術または弁もしくはシャントなどの装置の埋め込みなどの、眼内圧上昇を制御することを目的とした外科的処置
 の群から選択される、
 請求項16に記載の使用。

10

【請求項18】

前記非抗体VEGFアンタゴニストが、VEGF融合タンパク質または好ましくはアフリベルセプトを含む、

20

請求項11、12、13、14、15、16または17に記載の使用。

【請求項19】

前記非抗体VEGFアンタゴニストが、配列番号1の核酸配列によってコードされるVEGF融合タンパク質を含む、

請求項11、12、13、14、15、16または17に記載の使用。

【請求項20】

前記非抗体VEGFアンタゴニストが、(1)配列番号2のアミノ酸27~129を含むVEGFR1成分；(2)配列番号2のアミノ酸130~231を含むVEGFR2成分；および(3)配列番号2のアミノ酸232~457を含む多量体化成分を含むVEGF融合タンパク質を含む、

30

請求項11、12、13、14、15、16または17に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非抗体VEGFアンタゴニストで眼内圧上昇および前眼部血管新生を含む血管新生緑内障(NVG)の症状を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

血管新生緑内障(NVG)は、眼虚血に続発する房水流を妨げる新たな血管に起因する重症型の緑内障である。増殖糖尿病網膜症、虚血性網膜中心静脈閉塞症および眼虚血症候群などの虚血に関連する臨床状態が、NVGの発症に関連する最も一般的な実体である。

40

【0003】

眼虚血は網膜で血管新生促進因子の産生を引き起こし、これが最終的には前房に拡散し、前房隅角(NVA)および虹彩(NVI)で血管新生(NV)の発生をもたらす。結果として、虹彩、前房隅角、またはその両方に線維性血管膜(fibrovascular membrane)が形成する。この膜の発達は、房水流を妨げ、従来のIOP低下療法で制御することが困難な著しい眼内圧(IOP)上昇を引き起こす。汎網膜光凝固(PR)が、依然としてNVGが虚血性網膜から生じる症例のゴールドスタンダード療法である。PRPは、血管増殖性刺激を担う虚血組織を破壊し、網膜の全体的な酸素要求量を減らすと同時に、血管増殖性因子の合成を排除する。しかしながら、PRPは、低酸素誘発性血管新生の過程に関与していない健康な組

50

織を損傷する。したがって、血管新生因子およびその後の血管新生を減らしながら、同時に健康な網膜細胞を保護する特異的標的療法を開発する必要がある。初期の証拠では、VEGFの阻害がその点で有望であることが示されている（概説については、Guerreroら2017参照）。VEGFを阻害し、いくつかの眼病態の管理を最適化することを目的として、いくつかの療法が開発されている。これらの治療的適用には、例えば以下のVEGF阻害剤が含まれる：

アフリベルセプト (Eylea (登録商標))	国際公開第2000 / 75319号パンフレット
ベバシズマブ (Avastin (登録商標))	国際公開第9845331号パンフレット
ラニビズマブ (Lucentis (登録商標))	国際公開第9845331号パンフレット
ペガブタニブ (Macugen (登録商標))	国際公開第9818480号パンフレット
KH - 902 / コンベルセプト (conbercept) (Langmu (登録商標))	国際公開第2005121176号パンフレット

10

【0004】

NVGの治療におけるベバシズマブ、ラニビズマブおよびアフリベルセプトの有効性が、臨床研究で調査された。NVG患者26人は、2.5mg (0.1mL) のベバシズマブの硝子体内注射を毎月3回受けた。介入後1、3および6か月で、虹彩のNVが減少し、IOPが低下した (Yazdaniら2009)。

【0005】

別の研究では、NVG患者 (n = 10) にベースラインで0.5mgのラニビズマブを硝子体内注射し、次いで、必要に応じて、毎月注射した。8人の患者において、最初の追跡来院でIOPの有意な改善が自明であった。7か月後、調査した全ての患者のIOPが正常範囲にあり、最大12か月間維持された。最初の注射から14日後、NVG群の7人の患者が、ルベオーシスの完全な退縮を示した。12か月後、4人の患者でルベオーシスの部分的減少が観察され、最後の追跡で残りの症例 (n = 6) で完全な減少が観察された (Luekeら2013)。

20

【0006】

SooHooら (2015) は、新たにステージ1 NVG (虹彩ルベオーシス) またはステージ2 NVG (開放隅角緑内障) と診断された4人の患者について報告した。ステージ3のNVG隅角緑内障の患者は研究に含まれなかった。患者は、診断時、4週間目、8週間目、およびその後52週間まで8週間毎に硝子体内アフリベルセプトで治療された。虹彩および隅角のNVの退縮が注射1週間後までに観察され、最大52週目までNVの再発を検出できなかった。IOPは注射1週間後までに低下または安定し、最大52週目まで維持された。

30

【0007】

国際公開第2014 033184号パンフレット (Novartis) は、眼疾患の治療における非抗体抗VEGF剤の使用に関する。とりわけ、NVGの治療における非抗体抗VEGF剤の使用が記載されている。

30

【0008】

しかしながら、治療に関連する患者の負担を軽減し、硝子体内注射に関連する有害事象および合併症を減少させるために、回数を減らした硝子体内注射でNVGを有する患者、特に周辺虹彩前癒着および / または前房隅角の閉塞を有する患者を治療することが依然として必要とされている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2000 / 75319号パンフレット

【特許文献2】国際公開第9845331号パンフレット

【特許文献3】国際公開第9818480号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2005121176号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2014033184号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 1 0 】

ここで、アフリベルセプトなどの非抗体VEGFアンタゴニストの単回硝子体内注射が、驚くべきことに、13週間にわたって、NVGの全病期の患者でIOPを低下させ、虹彩（NVI）および前房隅角（NVA）の血管新生などの前眼部血管新生を減少させることが分かった。

【課題を解決するための手段】**【 0 0 1 1 】**

本発明は、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明はさらに、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状を治療する方法に 10
おける非抗体VEGFアンタゴニストの使用を提供する。

【 0 0 1 3 】

本発明は、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状を治療するための医薬組成物、好ましくは医薬品を調製するための非抗体VEGFアンタゴニストの使用を提供する。

【発明を実施するための形態】**【 0 0 1 4 】****用語の定義**

本明細書で使用される「血管新生緑内障」（NVG）という表現は、眼の房水の流れの調節に関与する構造に影響を及ぼす新たな血管の成長によって引き起こされる、眼内圧上昇および／または眼内圧上昇に起因する視神経損傷を意味する。NVGの同義語は、出血性緑内障、うっ血性緑内障、血栓性緑内障およびルベオーシス性（rubeotic）緑内障である。続発性緑内障のいくつかの特定の形態、特に増殖糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞および眼虚血症候群による続発性緑内障も、血管新生緑内障と同義語である。 20

【 0 0 1 5 】

NVGの病期分類のためにいくつかの分類が提案されている。

【 0 0 1 6 】

WeissおよびGold（1978）は、いくつかの研究で使用されている前眼部線維性血管新生（neofibrovascularization）の分類を提案した。

【 0 0 1 7 】

【表1】

表1：虹彩（NVI）および前房隅角（NVA）の血管新生の格付けシステム

グレード	虹彩の血管新生	隅角の血管新生
0	虹彩の血管新生なし	隅角の血管新生なし
1	2象限未満を含む、虹彩の瞳孔領域の微細表面血管新生	2象限未満を含む、強膜岬を横断し、線維柱帯網を分枝する微細新生血管支脈
2	2象限超を含む、虹彩の瞳孔領域の表面血管新生	2象限超を含む、強膜岬を横断し、線維柱帯網を分枝する新生血管支脈
3	1～3象限を含む、瞳孔領域の血管新生に加えた、虹彩の毛様体領域の血管新生および／またはブドウ膜外反	1～3象限を含む、線維柱帯網の血管新生に加えた、周辺虹彩前癒着（PAS）
4	3象限超を含む、瞳孔領域の血管新生に加えた、虹彩の毛様体領域の血管新生および／またはブドウ膜外反	3象限超を含む、線維柱帯網の血管新生に加えた、PAS

10

20

30

40

【0018】

別の分類方法は、NVGの病期分類である。

ステージ1：虹彩ルベオーシス - IOP上昇を伴わない虹彩の孤立した血管新生

ステージ2：開放隅角縁内障 - 前眼部血管新生およびIOPの上昇

ステージ3：閉塞隅角縁内障 - IOPの上昇を伴う周辺虹彩前癒着および／または前房隅角の閉塞

【0019】

本明細書で使用される「前眼部血管新生」または「前眼部線維性血管新生」という表現は、前側角膜から後側水晶体まで広がる空間を構成し、前房隅角、虹彩、瞳孔、毛様体および毛様体突起および房车などを含む眼の前眼部における新たな血管の成長を意味する。これには、それだけに限らないが、前房隅角の血管新生（NVA）および虹彩の血管新生（NVI）が含まれる。

【0020】

本明細書で使用される「眼内圧」（IOP）という表現は、眼の内側の房车の圧力の上昇を意味する。眼内圧の直接測定には眼の穿孔が必要であるため、臨床診療では、圧平、圧入および反跳などの種々の戦略を使用して、角膜を通して間接的に眼内圧が測定される。

【0021】

本文で使用される「治療すること」または「治療」という用語は、慣習的に使用され、例えば、NVGの状態と戦う、これを緩和する、低減する、軽減する、改善する目的での対象の管理または介護である。本明細書で使用される「治療的」という用語は、非抗体VEGFアンタゴニストがVEGFリガンドまたはVEGF受容体に結合し、IOP、NVAおよびNVIを含むNVGに関連する症状または状態に変化をもたらすことを意味する。治療的投与は、疾患に関連する症状または状態の漸進的な変化をもたらすことで十分であり、症状の治癒または完全寛解は必要とされない。

【0022】

本明細書で使用される「直前投与」という句は、一連の複数回投与における、介入投与

50

なしの、順序においてまさに次の用量の投与前の患者への非抗体VEGFアンタゴニストの投与を意味する。

【0023】

本明細書で使用される「VEGF」という用語は、VEGF - A、胎盤増殖因子（PGF）、VEGF - B、VEGF - CおよびVEGF - Dの5つのメンバーを含む血管内皮増殖因子ファミリーを指す。

【0024】

本明細書で使用される場合、「VEGFアンタゴニスト」という表現は、1つまたは複数のVEGF受容体（VEGFR1およびVEGFR2）への結合を含むVEGFの正常な生物活性を遮断、低減、中和、阻害、抑止または妨害する分子を意味する。VEGFアンタゴニストには、例えば、VEGFと天然のVEGF受容体との間の相互作用を妨害する分子、例えばVEGFまたはVEGF受容体に結合し、VEGFとVEGF受容体との間の相互作用を防止または妨害する分子が含まれる。VEGFアンタゴニストには

10

(i) 抗体VEGFアンタゴニスト、例えばそれだけに限らないが、

- ベバシズマブ（Avastin（登録商標）；国際公開第9845331号パンフレット）などの抗VEGF抗体およびラニビズマブ（Lucentis（登録商標）国際公開第9845331号パンフレット）などのその抗原結合フラグメント、

- 抗VEGFR1もしくは抗VEGFR2抗体、またはおよびその抗原結合フラグメント

(ii) 非抗体VEGFアンタゴニスト、例えばそれだけに限らないが、

- VEGFRチロシンキナーゼの小分子阻害剤（例えば、スニチニブ）、

- VEGFに特異的なRNAアプタマー、

20

- VEGFまたはVEGF受容体に対する抗体ミメティカ（Mimetika）（例えば、Affibody（登録商標）分子（例えば、DARPin（登録商標）MP0112（国際公開第2010 / 060748号パンフレット））、Affiline、Affitine、Anticaline、Avimere）、および

- VEGF融合タンパク質またはVEGFトラップとしても知られるVEGF受容体ベースのキメラ分子、例えばアフリベルセプト（Eylea（登録商標）；国際公開第2000 / 75319号パンフレット）またはコンベルセプト（Langmu（登録商標）；国際公開第2005121176号パンフレット）

が含まれる。

【0025】

NVGと診断された患者の治療

30

アフリベルセプトなどの非抗体VEGFアンタゴニストは、驚くべきことに、単回硝子体内注射後13週間にわたって、NVGの全病期の患者でIOPを低下させ、NVAおよびNVIなどの前眼部血管新生を減少させることができた。

【0026】

第1の態様によると、本発明は、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。

【0027】

さらなる態様によると、本発明は、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状を治療するための非抗体VEGFアンタゴニストの使用を網羅する。

40

【0028】

さらなる態様によると、本発明は、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状を治療する方法における非抗体VEGFアンタゴニストの使用を網羅する。

【0029】

さらなる態様によると、本発明は、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状を治療するための医薬組成物、好ましくは医薬品を調製するための非抗体VEGFアンタゴニストの使用を網羅する。

【0030】

さらなる態様によると、本発明は、有効量の非抗体VEGFアンタゴニストを使用して、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状を治療する方法を網羅する。

【0031】

50

患者

本発明によると、患者はNVGと診断されている。これには、眼圧測定の使用による眼内側の液圧であるIOPの測定ならびに、虹彩および／または前房隅角の血管新生の存在を検出するための眼の評価が含まれる。眼の評価は、前房隅角の観察のための隅角鏡検査を含む医療従事者による検査、または蛍光眼底造影などの専門検査によって行われ得る。

【0032】

本発明によると、NVGの全病期の患者を治療することができる。

【0033】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、前眼部血管新生がグレード3もしくは4のNVIおよび／またはグレード3もしくは4のNVAである、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。
10

【0034】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、治療がグレード3もしくは4のNVIおよび／またはグレード3もしくは4のNVAを有することが立証されている対象に投与される、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。

【0035】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、治療が周辺虹彩前癒着および／または前房隅角の閉塞を有することが立証されている対象に投与される、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。
20

【0036】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、治療がステージ3のNVGを有することが立証されている対象に投与される、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。

【0037】

本発明によると、患者は治療未経験であり得る、または例えばレーザー光凝固、全身もしくは局所IOP低下薬、緑内障レーザーもしくはレーザー線維柱帯形成術で前処置され得る。

【0038】

治療レジメン

場合によっては、非抗体VEGFアンタゴニストの単回注射だけで、IOPを21mmHg未満の値に安定化し、前眼部血管新生の欠如を達成するのに十分となり得る。

【0039】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、方法が、

i) 非抗体VEGFアンタゴニストの単回初回投与、および

ii) 直前投与の5、6、7、8または9週間後に21mmHgを超えるIOPおよび前眼部血管新生の持続的または不完全な退縮を有することが立証されている対象に、直前投与の5、6、7、8、または9週間後に投与される1回または複数回の二次投与

を含む、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。
40

【0040】

他の場合には、それぞれ5、6、7、8または9週間に1回の、好ましくは5、8または9週間離れた単回より多い注射が患者に投与される。一定の場合、5、6、7、8または9週間、好ましくは5、8または9週間の間隔をあけた2回の注射が、疾患進行を改善または停止するために必要になり得る。治療は、21mmHg未満の正常なIOPおよび前眼部血管新生の欠如が達成されるまで続けられ得る。

【0041】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、単回初回投与の5、8または9週間後に21mmHgを超えるIOPおよび前眼部血管新生の持続的または不完全な退縮を有することが立証
50

されている対象に、単回初回投与の5、8または9週間後に1回の二次投与が投与される、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。

【0042】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、治療がIOP低下療法と組み合わせられる、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。

【0043】

非抗体VEGFアンタゴニスト療法とNVGの治療に一般的に使用される療法を組み合わせることにより、総治療時間を短縮すると同時に、患者の利益を高めることができる。本発明によると、療法は1つまたは複数の全身または局所療法を含み、それぞれの医薬品のラベルの指示に従って投与される。

10

【0044】

全身IOP低下療法の例は以下である：

- ・炭酸脱水酵素阻害剤
- ・静脈内高浸透圧剤。

【0045】

局所IOP低下薬の例は、以下のクラスのものである：

- ・プロスタグランジン(PG)類似体
- ・交感神経遮断薬
- ・炭酸脱水酵素阻害剤(CAI)
- ・交感神経刺激薬
- ・Rhoキナーゼ阻害剤。

20

【0046】

他の介入の例は以下である：

- ・レーザー汎網膜光凝固
- ・レーザー虹彩切開術
- ・レーザー線維柱帯形成術
- ・線維柱帯切除術または弁もしくはシャントなどの装置の埋め込みなどの、眼内圧上昇を制御することを目的とした外科的処置。

30

【0047】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、IOP低下療法が、

- ・炭酸脱水酵素阻害剤
- ・静脈内高浸透圧剤
- ・プロスタグランジン(PG)類似体
- ・交感神経遮断薬
- ・炭酸脱水酵素阻害剤(CAI)
- ・交感神経刺激薬
- ・Rhoキナーゼ阻害剤
- ・レーザー汎網膜光凝固
- ・レーザー虹彩切開術
- ・レーザー線維柱帯形成術

40

・線維柱帯切除術または弁もしくはシャントなどの装置の埋め込みなどの、眼内圧上昇を制御することを目的とした外科的処置

の群から選択される、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。

【0048】

非抗体VEGFアンタゴニスト

本発明は、NVGを治療するために非抗体VEGFアンタゴニストを患者に投与することを含む。非抗体VEGFアンタゴニストには、それだけに限らないが、

50

- VEGFRチロシンキナーゼの小分子阻害剤（例えば、スニチニブ）、
 - VEGFに特異的なRNAアプタマー、
 - VEGFまたはVEGF受容体に対する抗体ミメティカ（例えば、Affibody（登録商標）分子（例えば、DARPin（登録商標）MP0112（国際公開第2010 / 060748号パンフレット））、Affiline、Affitine、Anticaline、Avimere）、および
 - VEGF融合タンパク質またはVEGFトラップとしても知られるVEGF受容体ベースのキメラ分子、例えばアフリベルセプト（Eylea（登録商標）；国際公開第2000 / 75319号パンフレット）またはコンベルセプト（Langmu（登録商標）；国際公開第2005121176号パンフレット）
- が含まれる。

10

【0049】

VEGF受容体ベースのキメラ分子には、VEGFR1（Flt1とも呼ばれる）および／またはVEGR2（Flk1もしくはKDRとも呼ばれる）などのVEGF受容体の2つ以上の免疫グロブリン（Ig）様ドメインを含むキメラポリペプチドが含まれ、多量体化ドメイン、例えば多量体化、例えば2つ以上のキメラポリペプチドの二量体化を促進するFcドメインも含み得る。代表的なVEGF受容体ベースのキメラ分子は、アフリベルセプトまたはコンベルセプトである。

【0050】

アフリベルセプト（国際公開第2000 / 75319号パンフレット；Regeneron）は、ヒトVEGFR1の第2のIgドメインとヒトVEGFR2の第3のIgドメインを融合し、今度はこれをヒトIgG1の定常領域に融合することによって作製された組換えタンパク質である。これは、配列番号1の核酸配列によってコードされ、3つの成分：(1)配列番号2のアミノ酸27～129を含むVEGFR1成分；(2)配列番号2のアミノ酸130～231を含むVEGFR2成分；および(3)配列番号2のアミノ酸232～457を含む多量体化成分（配列番号2のC末端アミノ酸〔すなわち、K458〕は、本発明の方法に使用されるVEGFアンタゴニストに含まれても含まれなくてもよい；例えば、米国特許第7396664号明細書参照）を含む。配列番号2のアミノ酸1～26はシグナル配列である。本発明の文脈で使用することができる追加のVEGF受容体ベースのキメラ分子は、米国特許第7396664号明細書、米国特許第7303746号明細書および国際公開第00 / 75319号パンフレットに開示されている。

20

【0051】

配列番号1核酸配列
30

```
ATGGTCAGCTACTGGACACCGGGTCCCTGCTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTTCTCACAGGATCTAGTTCCGGAAGTGATACCGTAGACCTTCGTAGAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGGAAGGGAGCTCGTCACTCCCTGATGGAAA CGCATAATCTGGGACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAGAAATAGGGCTTCTGACCTGTGAAGC AACAGTCATGGGCATTTGTATAAGACAAACTATCTCACACATCGACAAACCAATACAATCATAGATGTGGTTCTGAGTC CGTCTCATGGAATTGAACTATCTGTTGGAGAAAAGCTTGTCTTAAATTGTACAGCAAGAACTGAAACTAAATGTGGGGATT GACTTCAACTGGGAATACCCTTCTCGAACGATCAGCATAAGAAACTTGTAAACCGAGACCTAAAACCCAGTCTGGAG TGAGATGAAGAAATTTTGAGCACCTTAACTAGATGGTGTAAACCCGGAGTGCACCAAGGATTGTACACCTGTGCAGCAT CCAGTGGCTGATGACCAAGAAGAACAGCACATTGTCAGGGTCCATGAAAAGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGC CCAGCACCTGAACCTGGGGGACCGTCAGTCTCCCTCTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGAC 40
```

40

【0052】

配列番号2アミノ酸配列：
50

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGK
RIIWDSRKGFISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIDVVLSHSQGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGI
DFNWEYPSSKHQHKKLVRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKNSTFVRVHEKDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETVCVVVDVSHPEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVL
HQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISAKAQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPEN
NYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPGK

【0053】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、非抗体VEGFアンタゴニストが、VEGF融合タンパク質または好ましくはアフリベルセプトを含む、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。 10

【0054】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、非抗体VEGFアンタゴニストが、配列番号1の核酸配列によってコードされるVEGF融合タンパク質を含む、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。

【0055】

全ての態様の別の実施形態によると、本発明は、非抗体VEGFアンタゴニストが、(1)配列番号2のアミノ酸27~129を含むVEGFR1成分；(2)配列番号2のアミノ酸130~231を含むVEGFR2成分；および(3)配列番号2のアミノ酸232~457を含む多量体化成分を含むVEGF融合タンパク質を含む、眼内圧上昇および前眼部血管新生を含むNVGの症状の治療に使用するための非抗体VEGFアンタゴニストを網羅する。 20

【0056】

非抗体VEGFアンタゴニストの医薬製剤

本発明は、患者に投与される非抗体VEGFアンタゴニストが医薬製剤に含有される方法を含む。本発明の非抗体VEGFアンタゴニストは、一般に液体溶液として患者に投与されるが、徐放性デポーまたは点眼薬などの他の製剤を使用してもよい。

【0057】

医薬製剤は、少なくとも1種の不活性な薬学的に適切な賦形剤と共に非抗体VEGFアンタゴニストを含んでもよい。薬学的に適切な賦形剤には、とりわけ、以下が含まれる

- ・溶媒(例えば、水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖長トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン)、
- ・界面活性剤、乳化剤、分散剤または湿潤剤(例えば、ドデシル硫酸ナトリウム)、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール(例えばLanette(登録商標)など)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、Span(登録商標)など)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例えば、Tween(登録商標)など)、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド(例えば、Cremophor(登録商標)など)、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、ポロキサマー(例えば、Pluronic(登録商標)など)、

- ・緩衝剤、酸および塩基(例えば、リン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン)、

- ・等張剤(例えば、グルコース、塩化ナトリウム)。

【0058】

非抗体VEGFアンタゴニストが製剤によって不活性化されず、製剤が投与経路と生理学的に適合性であり、許容できる限り、混合物のいずれも本発明の方法の文脈において適切となり得る。

【0059】

本発明の文脈において注射による投与に有用な医薬製剤は、非抗体VEGFアンタゴニストを、滅菌水性媒体、例えば生理食塩水、グルコースまたはスクロースおよび適切な可溶化剤と組み合わせて使用され得る他の補助剤等、例えばアルコール(例えば、エタノール)、ポリアルコール(例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、

10

20

30

40

50

非イオン性界面活性剤 [例えば、ポリソルベート80、HCO - 50 (硬化ヒマシ油のポリオキシエチレン (50mol) 付加物) 等を含有する等張液に溶解、懸濁または乳化することによって調製され得る。このようにして調製された注射液を、所望であれな、適切なアンプルまたはシリンジに充填することができる。]

【 0 0 6 0 】

【 0 0 6 0 】 例えは、アフリベルセプトは一般に、10mMリン酸ナトリウム、40mM塩化ナトリウム、0.03%ポリソルベート20および5%スクロース、pH6.2中40mg / mLを含む0.05mL緩衝液に懸濁した2mgの用量で硝子体内注射によって投与される。

【 0 0 6 1 】

投与様式

【 0 0 6 1 】 10
非抗体VEGFアンタゴニストまたは非抗体VEGFアンタゴニストを含む医薬製剤は、任意の既知の送達システムおよび / または投与方法によって患者に投与され得る。一定の実施形態では、非抗体VEGFアンタゴニストが、眼または眼内投与によって患者に投与される。眼内投与には、例えは、硝子体内、網膜下、強膜下、脈絡膜内、結膜下、眼球後およびテノン囊下が含まれる。適切な眼内投与形態は、活性化合物を迅速におよび / または修正もしくは制御された様式で放出することによって機能し、結晶性および / または非晶質および / または溶解形態の活性化合物を含有する先行技術によるもの、例えは、注射および注射用濃縮液 (例えは、溶液、懸濁液、小胞 / コロイド系、エマルジョンを含む) 、注射用粉末 (例えは、粉碎化合物、ブレンド、凍結乾燥物、沈殿物を含む) 、注射用ゲル (例えは、ヒドロゲル、インサイチュ形成ヒドロゲルを含む半固体製剤) およびインプラント (例えは、生分解性および非分解性インプラント、埋込型ポンプを含む固体製剤) である。 20

【 0 0 6 2 】

他の実施形態では、非抗体VEGFアンタゴニストを、局所投与によって、例えは、点眼薬または他の液体、ゲル、徐放性デポー、軟膏もしくは非抗体VEGFアンタゴニストを含有し、眼に直接施用することができる流体を介して患者に投与することができる。

【 0 0 6 3 】

参考文献 :

GuerreroらCurrent Perspectives on the Use of Anti - VEGF Drugs as Adjuvant Therapy in Glaucoma . Adv Ther (2017) 34 : 378 ~ 395

SooHoo JR、Seibold LK、Pantcheva MB、Kahook MY . Afibercept for the treatment of neovascular glaucoma . Clin Experiment Ophthalmol . 2015 ; 43 (9) : 803 ~ 7 30

Lueke J、Nassar K、Lueke M、Grisanti S . Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma - results from a prospective interventional case series . Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol . 2013 ; 251 (10) : 2403 ~ 13 .

Yazdani S、Hendi K、Pakravan M、Mahdavi M、Yaseri M . Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma : a randomized controlled trial . J Glaucoma . 2009 ; 18 (8) : 632 ~ 7 .

Weiss DI および Gold D . Neofibrovascularization of Iris and Anterior Chamber Angle : A Clinical Classification Annals of Ophthalmology 1978 ; 10 (1) : 488 ~ 491 . 40

【 0 0 6 4 】

実施例1 :

試験設計

偽治療と比較したアフリベルセプトの有効性を、前眼部 (虹彩と前房隅角の両方) 血管新生により、眼の試験で虹彩と前房隅角の両方の前眼部に血管新生があり、25mmHgを超えるIOPを有するNVGと診断された54人の対象を用いた無作為化、二重盲検および対照試験で試験した。54人の対象のうち8人が、3象限超を含む、PASを有するグレード4のNVAを有するステージ3のNVGと診断された。

【 0 0 6 5 】

アフリベルセプト群 : 1日目に、対象に2mg (0.05mL) のアフリベルセプトを投与した

50

。対象は1週目に偽注射を受け、引き続いて再治療基準に従って5週目および9週目にアフリベルセプトのPRN投与を受ける（全ての再治療基準を満たした場合、5週目および／または9週目に2mg（0.05mL）のアフリベルセプト注射）。

【0066】

偽群：1日目に、対象に偽注射を投与した。その後、対象は1週目に2mgのEyleaの単回注射を受け、引き続いて再治療基準に従って5週目および9週目にPRN投与を受けた（全ての再治療基準を満たした場合、1週目、5週目および／または9週目に2mg（0.05mL）のアフリベルセプト注射）。

【0067】

再治療基準：

- 21mmHgを超えるIOP、
- 虹彩血管新生の不完全な退縮
- 研究者が必要とみなしたアフリベルセプト治療

10

【0068】

バックグラウンド治療：全ての対象を、試験薬と同時に与えられるIOP低下薬および汎網膜光凝固を含む標準療法でさらに治療した。

【0069】

結果：

IOPの変化：ベースラインから1週目までのIOPの最小二乗平均変化の治療群間の差は -4.9mmHgであり、95%CIは -10.2 ~ 0.3mmHgであり、CIの上限は0より上であった（ $p = 0.0644$ 、固定効果としての無作為化および共変数としてのベースラインIOPの治療群およびNVGのステージを含む共分散モデルの分析）。よって、偽群に対するアフリベルセプト群の優位性は統計学的に実証されなかった。しかしながら、アフリベルセプト群のIOPの変化は -9.9mmHg（LS平均変化）であり、これは試験を設計するために使用される予想される臨床的に意味のある減少に匹敵していた（標本サイズの決定の仮定：アフリベルセプト群については平均 \pm SDが $-10 \pm 12\text{mmHg}$ ）。

20

【0070】

計画された感度分析の中で、PPS分析により、95%CIの上限が0未満になり（IOPの変化的LS平均差は -5.5mmHgで、95%CIは -10.8 ~ -0.2であった、 $p = 0.0423$ ）、臨床的意義を示した。

30

【0071】

これは、IOPを制御することができた対象の割合が、1週目で偽群よりもアフリベルセプト群ではるかに高かったことを示している。

【0072】

アフリベルセプト群でIOPが制御された（21mmHg以下）対象の割合は、1週目で44.4%であったが、9週目で最大76.9%に増加した。その後、割合は13週目まで維持された（73.1%）。偽群では、IOPが制御された対象の割合は1週目でわずか7.4%であった。しかしながら、1週目でのアフリベルセプトの最初の投与後、この割合が2週目で63.0%に増加した。また、偽群では、9週目で割合が最大85.2%に増加し、その後、13週目まで維持された（84.6%）。

40

【0073】

NVIの変化：1週目でNVIグレードが改善した対象の割合は、アフリベルセプト群で70.4%、偽群で11.5%であった。MH調整後の差の点推定は59.1%で、95%CIは37.0% ~ 81.2%であった。NVIグレードは、アフリベルセプト群では対象の29.6%で安定であり、悪化した対象はいなかつ一方で、偽群では80.8%で安定であり、7.7%で悪化した。

【0074】

これは、ベースラインから1週目までにNVIグレードが改善した対象の割合が、偽群よりもアフリベルセプト群で著しく高かったことを示している。

【0075】

1週目後、NVIグレードは、アフリベルセプト群で13週目までさらに改善された。偽群で

50

は、1週目でのアフリベルセプトの最初の投与後、NVIグレードが2週目で対象のほとんど（69.2%）で改善された。NVIグレードは、偽群でも13週目まで改善された。

【0076】

NVAの変化：1週目でNVAグレードが改善した対象の割合は、アフリベルセプト群で59.3%、偽群で11.5%であった。MH調整後の差の点推定（両側95%CI）は48.3%で、95%CIは26.4%～70.1%であった。NVAグレードは、アフリベルセプト群では対象の40.7%で安定であり、悪化した対象はいなかった一方で、偽群では76.9%で安定であり、11.5%で悪化した。

【0077】

これは、ベースラインから1週目までにNVAグレードが改善した対象の割合が、偽群よりもアフリベルセプト群で著しく高かったことを示している。 10

【0078】

1週目後、アフリベルセプト群では、NVAグレードが改善した対象の割合が9週目で最大80.8%にさらに増加し、その後、13週目まで維持された。偽群では、1週目でのアフリベルセプトの最初の投与後、NVAグレードが2週目で対象のほとんど（53.8%）で改善された。また、偽群では、NVAグレードが改善した対象の割合が9週目で最大81.5%にさらに増加し、その後、13週目まで維持された。

【配列表】

2020523307000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/065464

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/18 A61P27/06
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, BIOSIS, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JEFFREY R SOOHOO ET AL: "Afibbercept for the treatment of neovascular glaucoma : Afibbercept and neovascular glaucoma", CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY, vol. 43, no. 9, 1 December 2015 (2015-12-01), pages 803-807, XP055493531, AU ISSN: 1442-6404, DOI: 10.1111/ceo.12559 abstract page 804, right column, paragraph 2-page 805, right column, paragraph 3 page 804, left column, paragraph 3 ----- -/-</p>	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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

19 July 2018

27/07/2018

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

Habedanck, Robert

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2018/065464

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MOATAZ E. GHEITH ET AL: "Role of Intravitreal Bevacizumab in Neovascular Glaucoma", JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS., vol. 23, no. 5, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 487-491, XP055493580, US ISSN: 1080-7683, DOI: 10.1089/jop.2007.0036 abstract</p> <p>-----</p> <p>ANDRÉS-GUERRERO VANESSA ET AL: "Current Perspectives on the Use of Anti-VEGF Drugs as Adjuvant Therapy in Glaucoma", ADVANCES IN THERAPY, HEALTH COMMUNICATIONS, METUCHEN, NJ, US, vol. 34, no. 2, 20 December 2016 (2016-12-20), pages 378-395, XP036181762, ISSN: 0741-238X, DOI: 10.1007/S12325-016-0461-Z [retrieved on 2016-12-20] abstract</p> <p>-----</p>	1-20
1		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2018/065464

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 07K 14/475 (2006.01)	C 07K 19/00 Z N A	
	C 07K 14/475	

(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,R0,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

(72)発明者 セルジオ・カジミーロ・シルバ・レアル
スイス・4153・ライナハ・イン・デン・シュタインレーベン・6 アー

(72)発明者 オリヴァー・ツァイツ
ドイツ・10249・ベルリン・レーヴェシュトラーセ・20

(72)発明者 岩本 裕司
大阪府豊中市服部本町2-9-17

(72)発明者 小林 正人
東京都千代田区三番町3-3-701

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA19 BA22 BA44 CA53 DA58 NA05 NA14 ZA33

ZC42 ZC54
4H045 AA10 AA30 BA41 DA01 EA20 FA74