

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5734848号  
(P5734848)

(45) 発行日 平成27年6月17日 (2015. 6. 17)

(24) 登録日 平成27年4月24日 (2015. 4. 24)

(51) Int. Cl.

F 1

AO 1 N	25/00	(2006. 01)	AO 1 N	25/00	1 O 1
AO 1 P	3/00	(2006. 01)	AO 1 P	3/00	
AO 1 N	31/02	(2006. 01)	AO 1 N	31/02	
AO 1 N	43/84	(2006. 01)	AO 1 N	43/84	1 O 2
AO 1 N	37/10	(2006. 01)	AO 1 N	37/10	

請求項の数 17 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2011-510516 (P2011-510516)  
 (86) (22) 出願日 平成21年5月22日 (2009. 5. 22)  
 (65) 公表番号 特表2011-520960 (P2011-520960A)  
 (43) 公表日 平成23年7月21日 (2011. 7. 21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/003175  
 (87) 国際公開番号 W02009/142760  
 (87) 国際公開日 平成21年11月26日 (2009. 11. 26)  
 審査請求日 平成24年5月22日 (2012. 5. 22)  
 (31) 優先権主張番号 12/154, 557  
 (32) 優先日 平成20年5月23日 (2008. 5. 23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510308997  
 ズーレックス ファルマ インコーポレイ  
 ティッド  
 アメリカ合衆国、ウィスコンシン州 53  
 719、マディソン、スイート 268、  
 シャーマニー ドライヴ 510、ユニヴ  
 アーシティ リサーチ パーク  
 (74) 代理人 100080791  
 弁理士 高島 一  
 (74) 代理人 100125070  
 弁理士 土井 京子  
 (74) 代理人 100136629  
 弁理士 鎌田 光宣  
 (74) 代理人 100121212  
 弁理士 田村 弥栄子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性組成物及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 少なくとも 30 重量 % の C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコール ;  
 (b) 1.5 重量 % ~ 15 重量 % のクエン酸 ;  
 (c) 0.01 重量 % ~ 1 重量 % のパラベン ; 及び  
 (d) メチレンブルー、ローズベンガル、ヒペリシン、メチレンバイオレット、プロフ  
 ラビン、リボフラビン、リパノール、アクリフラビン、トルイジンブルー、トリパンブル  
 ー、ニュートラルレッド、アズール a、アズール b、メチレングリーン、ジメチルメチレ  
 ンブルー、アクリジンオレンジ及びこれらの混合物からなる群より選択されるレドックス  
 化合物を含有し、  
3 ~ 7 の pH を有する抗菌性組成物。

【請求項 2】

少なくとも 5.5 重量 % の C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコール を含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

少なくとも 60 重量 % の C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコール を含有する、請求項 1 又は 2 に記載の組  
成物。

【請求項 4】

イソプロピルアルコールを含有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

3 重量 % ~ 8 重量 % のクエン酸 を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 6】

0.1 重量% ~ 0.4 重量%の濃度のメチルパラベン、及び 0.01 重量% ~ 0.2 重量%の濃度のプロピルパラベンを含有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 7】

レドックス化合物が、メチレンブルーである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 8】

0.01 重量% ~ 0.2 重量%のメチレンブルーを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

## 【請求項 9】

0.03 重量% ~ 0.12 重量%のメチレンブルーを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 10】

(a) 少なくとも 30 重量%の濃度の C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコール；  
 (b) 4 重量% ~ 8 重量%の濃度のクエン酸；  
 (c) 0.01 重量% ~ 0.6 重量%の濃度のパラベン；及び  
 (d) 最大 0.2 重量%の濃度のメチレンブルーを含有し、  
3 ~ 7 の pH を有する、請求項 1 記載の抗菌性組成物。

20

## 【請求項 11】

クエン酸塩を中に溶解又は分散させてさらに含有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 12】

0.2 重量% ~ 0.9 重量%のクエン酸ナトリウムを中に溶解又は分散させてさらに含有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 13】

皮膚上の微生物の存在を低減するため、又は開いた軟組織の創傷を消毒するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物を含む溶液槽を提供する工程；及び

30

手術器具を消毒するために溶液槽に浸漬させる工程を含む、手術器具の消毒方法。

## 【請求項 15】

(a) 吸収性材料とそこに吸収された請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物；又は

(b) 吸収性材料とある量の請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の抗菌性組成物を収納するハンドル部、を含むアプリケーション。

## 【請求項 16】

(a) アルコール；  
 (b) 有機酸；  
 (c) パラベン；及び  
 (d) メチレンブルー、ローズベンガル、ヒペリシン、メチレンバイオレット、プロフラビン、リボフラビン、リパノール、アクリフラビン、トリジンブルー、トリパンブルー、ニュートラルレッド、アズール a、アズール b、メチレングリーン、ジメチルメチレンブルー、アクリジンオレンジ及びこれらの混合物からなる群より選択されるレドックス化合物を含有し、

40

3 ~ 7 の pH を有する、皮膚上の微生物の存在を低減するため、又は開いた軟組織の創傷を消毒するための抗菌性組成物。

## 【請求項 17】

50

( a ) アルコール ;

( b ) 1 . 5 重量 % ~ 1 5 重量 % のクエン酸 ;

( c ) 0 . 0 1 重量 % ~ 1 重量 % のパラベン ; 及び

( d ) 0 . 0 1 重量 % ~ 0 . 2 重量 % のメチレンブルーを含有する、請求項 1 6 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本出願は、術前の洗浄及び他の皮膚消毒目的としての使用に、創傷治癒への適用に、並びに手術器具を滅菌するための消毒剤として、利用可能な抗菌性組成物に関する。より詳細には、本出願は、皮膚表面又は他の表面に存在する微生物の即効的な殺菌を達成するのに有効であり、適用した後に長時間持続する抗菌効果を示す抗菌性組成物に関する。

10

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

背景としては、感染及び微生物の蔓延を防止するため、多くの場合は微生物の存在を除去又は低減することが望ましい。一例としては、手術部位又はカテーテル注入部位での術後の患者感染の発生を防ぐために、手術前又は針若しくはカテーテルの挿入前に周囲の皮膚を洗浄して、感染を引き起こし得る微生物の存在を除去又は低減している。また、外科手術に参加する医療関係者は適切に消毒されなければならない。医療関係者の場合、一般的な外科手術では、手術の前に執刀医及び手術スタッフの皮膚表面を消毒することが求められる。効果的な術前の皮膚洗浄が、患者への感染のリスクを低減させるのに重要である。

20

【 0 0 0 3 】

外科手術の間の手術部位感染の発生を低減する別の方法は、手術に使用される手術器具が感染されないことを確保することである。これは、例えば、手術の際に患者の組織に接触させる前に、手術器具を消毒液の溶液槽に浸漬させることによって遂行される。あるいは、手術の間に何度も使用される器具の場合、そのような器具は使用の合間に消毒液の溶液槽に浸漬され得る。

【 0 0 0 4 】

手術の準備に加えて、多くの場合、ヒトの外傷又はびらんの周囲の皮膚を消毒又は衛生的にすることが必要となる。抗菌効果を有することに加えて、創傷又はびらんを洗浄するための消毒製品は、創傷又はびらんの損傷組織に有害とならないような製剤化もしなければならない。

30

【 0 0 0 5 】

皮膚表面、創傷、びらん及び手術器具の消毒に用いられる製剤は、即効性のある抗菌性組成物を含むことが望ましい。即効性組成物の例としては、例えば、エタノール又はイソプロピルアルコール等の低級アルコールが挙げられる。さらに、特に、皮膚表面、創傷及びびらんの消毒に用いられる製剤に関し、そのような製剤は長時間にわたる持続性を示すことが望ましい。低級アルコールはすぐに蒸散して、皮膚表面に対して、高い持続性を示すような十分な抗菌効果を有さない。この理由及びその他により、低級アルコールそれ自体は、術前の洗浄への適用、又は高い持続性が求められるその他の適用に対し、十分に有効ではない。

40

【 0 0 0 6 】

米国食品医薬品局 (FDA) は、術前の洗浄又は手術時手洗いの使用に提案される新規な殺菌用組成物の実施基準を設定した。これらの実施基準は、術前の洗浄又は手術時手洗いとして使用される製剤が、幅広いスペクトル、即効性、及び持続性を有することを要求する。「幅広いスペクトル」という用語は、この場合、様々なグラム陽性及びグラム陰性の細菌並びに酵母に対して抗菌活性を有することとして定義される。1994年に、FDAは、新規殺菌剤が評価される試験方法を示した。患者の術前の皮膚前処理に要求される事項は、FDAの医療用手指消毒薬製品暫定的最終基準 (Tentative Final Monograph for Healthcar

50

e Antiseptic Drug Products) に概説される (Federal Register 59 [116], Jun. 17, 1994: pp. 31402-31452)。1994 FDA暫定的最終基準 (Tentative Final Monograph) にて説明される *in vivo*試験方法を、以下「1994 FDA TFM」試験という。

【0007】

手術時手洗い及び術前の皮膚前処理の抗菌効果は、常在する皮膚細菌叢の十分な消毒を示す任意の妥当な承認試験によって評価することもできる。そのような試験の例としては、ASTM E 1115-02「手術時手洗い製剤の評価のための標準試験方法」(ASTM International) 及びEN 12791:2005「化学消毒剤及び殺菌剤、手術時の手指消毒、試験方法及び要件 (phase 2, step 2)」(CEN-ヨーロッパ標準化委員会 (CEN-Comitee Europeen de Normalisation)、ブリュッセル、ベルギー) が挙げられる。ASTM E 1173-01は、「術前、カテーテル処置前、又は注射前の皮膚前処理の評価のための標準試験方法」を提供する。

【0008】

1994 FDA TFM試験に従って評価する製品を、被験者の腹部及び鼠径部領域における準備された皮膚処置部位に、製剤を皮膚上に塗布することにより適用し、その後、皮膚処置部位を乾燥させる (適用及び乾燥を本明細書では合わせて「処置」という)。常在する皮膚細菌叢の減少を、処置後の所定の間隔で測定する。具体的には、皮膚処置部位の細菌を製品の適用直前に測定して「ベースライン」細菌数を確立し、処置後10分で「初期の」殺菌レベルを測定し、処置後6時間で持続性を測定する。1994 FDA TFM試験では、製剤は、処置後10分間以内に腹部皮膚部位の平均細菌数をベースラインと比較して  $2 \log_{10}$  (本明細書では「2 Log殺菌」ともいう) 減少させ、処置部位の平均細菌細胞数はそれ以降6時間以内にベースラインを超えてはならないことが要求される。また、製剤は、処置後10分間以内に鼠径部皮膚部位の平均細菌数をその部位でのベースラインと比較して  $3 \log_{10}$  (本明細書では「3 Log殺菌」ともいう) 減少させなければならず、処置部位の平均細菌細胞数はそれ以降6時間以内にベースラインを超えてはならない。

【0009】

1994 FDA TFM試験の要件を満たすために様々なアプローチが採用され得るが、直面している一つの難点は、ヒトの皮膚に接触した場合に許容性もよいという十分な抗菌特性を有する製品を開発することである。例えば、適度に良好な初期の殺菌及び持続性の結果は、例えば、高濃度の低級アルコールを酸と共に含む製剤のような強酸性のアルコールベースの製剤 (即ち、pH3未満を有する) を用いて達成され得るが、低pHは患者又は医療関係者の皮膚に有害な影響を及ぼし得る。また、多くの抗菌性化合物はそのような製剤の強酸性によって不活性化されるため、低pHは、製剤の抗菌機能を促進し得る更なる抗菌性成分を含有させることを妨げる。他のアプローチでは、適切な持続性を達成するために塩素又はヨウ素等の強力な酸化ハロゲンが用いられる；しかしながら、そのような酸化ハロゲンは多くの患者及び医療関係者に十分に受け入れられない。例えば、多くの人はヨウ素に対してアレルギーがある。

【0010】

さらに、1994 FDA TFM試験の実施に従って長年にわたって開発された製品は1994 FDA TFM試験を満足すると判断され、合衆国において術前の洗浄又はその他の皮膚消毒製品としての販売を承認されていたが、FDAは2005年に、そのような皮膚処置製品に対してより厳格な要件を課した (以下、「2005 FDA要件」)。2005 FDA要件の下では、皮膚処置した表面における細菌の平均Log減少が、それぞれ処置した後の特定された時間において1994 FDA TFMのパラメーターを満たさなければならないだけでなく、また、2005 FDA要件は、細菌のLog減少の95%信頼区間の下限值が、1994 FDA TFMにおいて設定された有効性基準を上回らなければならないことも義務付ける (即ち、腹部及び鼠径部においてベースライン数と比較したときの処置後10分及び6時間での細菌レベルの基準)。

【0011】

出願人は、米国での商業において現在入手可能な皮膚消毒製品が2005 FDA要件を満足するかどうかを明らかにするデータで公的に入手可能なものはないことを認識しているが、米国での商業において現在入手可能な製品で2005 FDA要件を満足するものはわずかである

か、或いはほとんどないことが、関連分野において推測される。その場合であってもなくとも、この技術分野においてはさらなる貢献が必要である。特に、ヒトの皮膚に接触させた後の許容性がよく、即効性があり、そして長時間にわたる良好な持続性を示す抗菌性組成物が必要とされる。本出願はこの要求に対応するものである。

#### 【発明の概要】

#### 【0012】

##### 要約

本出願は、術前の洗浄及び他の皮膚消毒の目的としての使用のための抗菌性組成物に関する。より詳細には、特に限定されないが、本出願は、皮膚への許容性がよく、即効性があり、そして長時間にわたる持続性を示す抗菌性組成物に関する。本出願はまた、その優れた即効的抗菌効果及びその持続性を損なうことなく、極めて短い時間に適用され得る抗菌性組成物も提供する。本明細書において説明される抗菌性組成物はまた、開いた創傷及びびらの洗浄及び消毒の使用に、並びに手術器具及びその他の表面の消毒の使用にも有用である。

10

#### 【0013】

本出願の一つの形態においては、有機酸；パラベン；及びレドックス化合物を含有する、アルコール含有抗菌性組成物が提供される。一つの実施態様において、抗菌性組成物は、約3から約7のpHを有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は、アルコール、有機酸、パラベン、レドックス化合物及び有機塩を含有する。さらに別の実施態様において、少なくとも約30重量%の濃度のC<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>のアルコール；約4重量%から約8重量%の濃度のクエン酸；最大約0.6重量%の濃度のパラベン；及び最大約0.2重量%の濃度のメチレンブルーを含有する抗菌性組成物が提供される。別の実施態様において、抗菌性組成物は、約3から約7のpHを有する。さらに別の実施態様において、組成物はまた、クエン酸塩もその中に溶解又は分解させて含有する。

20

#### 【0014】

別の形態において、本出願は、(1) 少なくとも約30重量%の濃度のC<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>のアルコール溶液を提供する工程；(2) 皮膚表面への即効的な抗菌効果及び残効性を示す抗菌性組成物を提供するために、その中に、有機酸、パラベン及びレドックス化合物を溶解する工程を含む、抗菌性組成物の製造方法を提供する。別の実施態様において、当該方法は、溶液中に有機塩を溶解させる工程を含む。別の実施態様において、当該方法は、約3から約8のpHを有する溶液を提供するために、溶液中にpH調整剤を溶解する工程を含む。

30

#### 【0015】

本出願の別の局面において、(1) アルコール含有抗菌性組成物であって、組成物の全重量に基づき約1.5重量%から約15重量%の濃度の有機酸；パラベン；及びレドックス化合物を含む組成物であり；約3から約7のpHを有する組成物を、提供する工程；(2) 微生物の局所的な存在が見られる患者を同定する工程；及び(3) 微生物の存在を低減させるために、患者の皮膚表面に該組成物の有効量を適用する工程を含む方法が提供される。一つの実施態様において、組成物は、抗菌性組成物が中に取り込まれた吸収性材料を含むアプリケーションャーを提供する工程；及び皮膚表面を抗菌性組成物で最大約60秒間洗浄する工程によって適用される。別の実施態様において、組成物は、皮膚表面を抗菌性組成物で最大約30秒間洗浄する工程によって適用される。本明細書において「洗浄 (scrubbing)」という用語は、例えば、拭う (wiping)、塗布する (swabbing)、軽く叩く (dabbing)、噴霧してその後拭うことにより適用する等の、抗菌性組成物を患者の皮膚表面に適用する様々な方法を含むことを意味する。

40

#### 【0016】

さらに別の形態において、本出願は、皮膚表面を洗浄するためのキットであって、本明細書において説明される抗菌性組成物、及び当該組成物を適用するための少なくとも一のアプリケーターを含むキットを提供する。

#### 【0017】

さらに別の形態において、本出願は、本明細書において説明される抗菌性組成物を皮膚

50

表面に適用するために構成されたアプリケータを提供する。当該アプリケータは、吸収性材料及びその中に取り込まれた抗菌性組成物を含む。

【0018】

本出願の更なる実施態様、形態、特徴、局面、便益、目的及び利点は、本明細書において提供される詳細な説明から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0019】

図面の簡単な説明

【図1】図1は、抗菌性組成物を適用するためのアプリケータの一つの実施態様の概略図である。

10

【図2】図2は、図1に示されたアプリケータの一つの特定の実施態様の平面図である。

【図3】図3は、抗菌性組成物を適用するためのアプリケータの別の実施態様の垂直断面図である。

【図4】図4は、抗菌性組成物を適用するためのアプリケータのもう一つ別の実施態様の平面図である。

【図5】図5は、抗菌性組成物を適用するためのアプリケータのさらにもう一つ別の実施態様の斜視図である。

【図6】図6は、抗菌性組成物を適用するためのアプリケータのさらにもう一つ別の実施態様の側面図である。

20

【図7】図7は、消毒用キットの一つの実施態様の概略図である。

【図8】図8は、消毒用キットの別の実施態様の概略図である。

【図9】図9は、実施例5に説明される細菌減少試験の鼠径部部位の試験結果を表すグラフである。

【図10】図10は、実施例5に説明される細菌減少試験の腹部部位の試験結果を表すグラフである。

【図11】図11は、実施例6の説明のとおり測定された、鼠径部部位の細菌減少対適用時間を表すグラフである。

【図12】図12は、実施例6の説明のとおり測定された、腹部部位の細菌減少対適用時間を表すグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0020】

代表的な実施態様の詳細な説明

本発明は多くの異なる形態を取り得るが、本発明の原理を理解しやすくするため、ここでは具体的な実施態様に対して言及がなされ、またそれを説明するために具体的な言語が用いられる。それでもなお、それによって本出願の範囲は限定されないことを意図すると解釈される。説明される実施態様の如何なる変化及び更なる改変も、また本明細書において説明される原理の如何なる更なる応用も、本出願が関連する分野の当業者に通常想起されるものと考えられる。

【0021】

40

本出願は、抗菌治療に有用な組成物、方法、装置及びキットを提供する。一つの形態において、ヒトの皮膚領域を消毒又は衛生的にするための使用に有用な抗菌性組成物が提供される。本明細書において「抗菌性組成物」という用語は、一以上の細菌、ウイルス、真菌及び孢子等の微生物の存在を低減又は除去するのに有用な組成物をいう。一つの形態において、本発明に従った抗菌性組成物の使用は、組成物適用後の持続性と合わせて即効的な殺菌特性を与えることによる特有の利点を生み出す。本明細書において「即効的な殺菌特性」という語は、処置（即ち、組成物の適用及び皮膚表面の乾燥）後10分間以内の鼠径部皮膚表面において、組成物の適用直前の表面に存在する細菌コロニー形成単位（CFUs）の数（即ち、「ベースライン」）に対して95%信頼区間の下限値で少なくとも3 Log殺菌を達成し、また処置後10分間以内の腹部皮膚表面において、ベースラインに対して95%信頼

50

区間の下限值で少なくとも2 Log殺菌を達成する、組成物の性能をいうことを意図する。10分間という閾値は、術前洗浄の製品のFDA要件と一致する。「持続性」という用語は、初期の殺菌特性が、処置後6時間で細菌数がベースラインレベルに達する程度まで細菌が皮膚表面で再定着することも抑制することを示す組成物の性能をいう。

#### 【 0 0 2 2 】

1994 FDA TFM試験及び2005 FDA要件の持続性要件は緩やかである。当該技術における当業者であれば理解できるように、皮膚表面における高い割合の微生物を直ちに殺菌する抗菌性製剤が皮膚表面に適用されるときは常に、皮膚上に残存する、又は隣接皮膚の表面に存在するいかなる微生物であっても、ベースライン数のレベルに近づける程度まで皮膚処置領域で再定着するのにはある程度長い時間が求められる。さらに、抗菌性製剤が達成する初期殺菌が強力であるほど、処置前のレベルにまで微生物が皮膚処置領域で再生息するのに必要とされる時間はより長くなる。

10

#### 【 0 0 2 3 】

1994 FDA TFM試験を用いて初期殺菌の即効性及び強度並びに殺菌持続性を評価するため、選ばれた皮膚処置領域の平方センチメートル当たりの微生物コロニー形成単位のベースライン数が測定される(CFU/cm<sup>2</sup>)。試験結果は、試験製剤で皮膚表面を処置した後の選択時間において、処置された皮膚表面のCFU/cm<sup>2</sup>の数を測定することにより得られる。術前洗浄のための1994 FDA TFMの要件を満たすためには、使用される皮膚表面は脚の付け根(鼠径部)の領域及び腹部領域におけるものであり、また1994 FDA TFMでは、術前洗浄は鼠径部領域において皮膚表面の処置後10分間で平均3 Log殺菌することを、及び腹部領域において皮膚表面の処置後10分間で平均2 Log殺菌することを示し、微生物はいずれの試験表面においても処置後6時間でベースラインレベルに逆戻りしないことが要求される。より厳格な2005 FDA 要件の下では、術前洗浄としての使用のためにFDAによって承認される新たな試験製剤にとって、試験製品での平均log減少の95%信頼区間の下限値は、処置後10分の時点で腹部部位において少なくとも2 log、鼠径部部位において少なくとも3 logでなければならない、その後6時間でベースラインを超えてはならない。当該技術における当業者であれば理解できるように、この基準を満たすためには、試験製品は、処置後10分の時点での平均2 Log殺菌又は3 Log殺菌を、それぞれはるかに超えなければならない(即ち、極めて強力な初期殺菌を有さなければならない)。また、処置後10分の時点においてより徹底して殺菌を行う製品は、処置後10分の時点においてあまり徹底して殺菌を行わない製品に比べて、処置後6時間の皮膚表面での再定着に対してより強い抑制能を有する。

20

30

#### 【 0 0 2 4 】

本出願において説明される製剤は、予想外に即効的且つ強力な初期殺菌効果を示し、驚くほどに強力な持続性を示すことが明らかになった。さらに、本明細書において説明される製剤は、ヒトの皮膚に対して既に知られている悪影響を与えない(例えば、既知のアレルギー反応又は刺激がない)成分からなる。後述の実施例において説明される一つの代表的な製剤の実施態様に関して(本明細書において「試験製剤」という)、当該試験製剤は、試験製剤の適用直前のベースラインCFUレベルと比較して、腹部皮膚領域において処置後10分で平均3 Log殺菌よりも大きく、鼠径部皮膚領域において処置後10分で平均4 Log殺菌よりも大きい値を示すことが示された。さらに驚くべきことは、腹部領域においてわずか15秒間、鼠径部領域において60秒間塗布することによって製品を適用するという処置をした後で試験製剤を皮膚表面に適用させた場合、当該試験製剤は、2005 FDA要件により義務付けられた10分間の殺菌要件をその処置直後に超えたことである。さらに、平均殺菌レベルは、処置をしてから6時間後、ベースラインCFUレベルと比較して、腹部及び鼠径部の位置においてそれぞれ3 Log及び4 Logよりも大きな値で維持された。また、試験製剤で腹部及び鼠径部の両方の皮膚領域を処置した後に得られたデータの95%信頼区間を計算することにより、95%信頼区間の下限値が1994 FDA TFMに要求されるレベルを超えることも明らかとなった。

40

#### 【 0 0 2 5 】

従って、実施例により詳細に説明されているように、試験製剤は、2005 FDA 要件によ

50

り義務付けられた下限値制限を満たすように処置後直ちに殺菌を行い（即ち、試験製剤を適用してから皮膚処置領域を乾燥させた直後に測定）、その処置された皮膚表面で、処置後6時間で微生物を元のベースラインレベルまで再定着させないだけでなく、この6時間のうち、微生物集団は、処置後10分の時点でのそれらのレベルからさしたる量の増加もない。これは驚くべき且つ予期しない結果であり、試験製剤が、処置後少なくとも6時間は微生物増殖に対して強力な抗菌効果を与え続けるということの確証を与える。さらに、試験製剤は、洗浄直後に1994 FDA TFMの10分間要件を満たし、且つ上回り、また、皮膚表面を単回パスで処置することによって適用した場合でさえ6時間要件を満たし、且つ上回ることが明らかになり、これにより極めて迅速な処置過程が提供される。これは、この製剤の非常に強力な抗菌作用を示す。従って、試験製剤は、処置後10分間でFDA基準を大きく上回るだけでなく、素早く且つ極めて少ない量を適用した場合でさえも、驚くほどの即効性及び驚くほどに強力な持続性を示す。さらに、この驚くほどに強力な抗菌性の結果は、患者及び医療関係者の皮膚への許容性のよい成分と組み合わせることで達成される。実際、試験製剤を皮膚に2分間塗布しても、目に見える発赤又は刺激は引き起こされない。

10

#### 【0026】

一つの実施態様において、抗菌性組成物は、以下の主要成分：アルコール、有機酸、少なくとも一のパラベン及びレドックス化合物、を含有する。また、当該組成物は、約3～約7のpHを有する。組成物が酸を含有する場合は、当該組成物はまた、必要であれば約3～約7の範囲のpHとするために、pH調整剤として溶液中で作用する成分も含有することができる。一つの実施態様において、pH調整剤は有機塩である。以下に説明されるように、抗菌性組成物は、主要成分に加えて、成分も含有し得る。

20

#### 【0027】

一つの実施態様において、アルコールは即効的な抗菌特性を示し、中に含有される他の成分の溶解又は分散を促進する。別の実施態様において、アルコールはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコールである。本明細書において「C<sub>1</sub>」、「C<sub>2</sub>」、「C<sub>3</sub>」、「C<sub>4</sub>」、「C<sub>5</sub>」及び「C<sub>6</sub>」は、それぞれ1、2、3、4、5又は6個の炭素を有するアルコールをいう。これらのアルコールの炭素配置は、分岐鎖であっても、又は直鎖であってもよい。さらに別の実施態様において、アルコールはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール等の短鎖アルコールである。短鎖アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール及びブタノール、並びにこれらの異性体及び混合物が挙げられる。特定の実施態様において、アルコールは、2-プロパノール又はイソプロパノールとしても知られる、イソプロピルアルコールである。

30

#### 【0028】

一つの形態において、抗菌性組成物におけるアルコールの濃度は、抗菌性組成物全重量に基づいて少なくとも約30重量%である。例えば、一つの形態において、抗菌性組成物は約30重量%～約85重量%のアルコールを含有する。異なる実施態様において、抗菌性組成物におけるアルコールの濃度は少なくとも約35重量%である。例えば、一つの形態において、抗菌性組成物は約35重量%～約85重量%のアルコールを含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物におけるアルコールの濃度は少なくとも約40重量%である。例えば、一つの形態において、抗菌性組成物は約40重量%～約85重量%のアルコールを含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物におけるアルコールの濃度は少なくとも約45重量%である。例えば、一つの形態において、抗菌性組成物は約45重量%～約75重量%のアルコールを含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物におけるアルコールの濃度は少なくとも約50重量%である。例えば、一つの形態において、抗菌性組成物は約50重量%～約75重量%のアルコールを含有する。別の異なる実施態様において、抗菌性組成物におけるアルコールの濃度は少なくとも約55重量%である。例えば、一つの形態において、抗菌性組成物は約55重量%～約75重量%のアルコールを含有する。別の実施態様において、アルコールの濃度は少なくとも約60重量%である。例えば、一つの形態において、抗菌性組成物は約60重量%～約70重量%のアルコールを含有する。更なる実施態様において、アルコールの濃度は少なくとも約65重量%である。さらに別の実施態様において、アルコールの濃

40

50



度は少なくとも約70重量%である。さらに、その他の別の実施態様において、アルコールの濃度は、以下の可能なもの：少なくとも約75重量%；少なくとも約80重量%；及び少なくとも約85重量%、の一つから選択される。

【0029】

抗菌性組成物はまた、その他のアルコール量を含含有してもよい。例えば、また更なる実施態様において、抗菌性組成物は約62重量%～約68重量%のアルコールを含含有する。より特定の形態において、抗菌性組成物は約63重量%～約67重量%のアルコールを含含有する。さらに、上記に説明されたものに加え、又は代えて、抗菌性組成物におけるアルコール量のその他の変形が考えられる。

【0030】

抗菌性組成物に含有される有機酸は、特定の実施態様において変化し得る。本明細書において「有機酸」という用語は、解離して水素を供与し、水のpHを中性より低くする（即ち、pH7未満）ことができる有機化合物をいうために用いられる。一つの実施態様において、有機酸は、少なくとも一つのカルボン酸官能基を含む。本明細書において「カルボン酸官能基」とは、カルボキシル基としても知られる、COOHの構造式を有する官能基をいう。少なくとも一つのカルボン酸官能基を有する有機酸としては、カルボン酸、ギ酸、酢酸、ステアリン酸、乳酸、マンデル酸（madelic acid）、アクリル酸、オレイン酸、安息香酸、クエン酸、サリチル酸、酒石酸、コハク酸、フタル酸（phthalic acid）、マロン酸、メタクリル酸、シュウ酸、イソクエン酸（ispcitric acid）、クロトン酸、グリセリン酸、p-トルイル酸、プロパン酸、ヘプタン酸、ブタン酸、タルトロン酸、ニトロ酢酸、シアノ酢酸（cyanoecetic acid）、メトキシ酢酸、フルオロ酢酸、クロロ酢酸、プロモ酢酸、ジクロロ酢酸、グルタル酸、トリクロロ酢酸、リンゴ酸、ヘキササン酸、トリメリット酸、トリメシン酸、アコニット酸、トリカルバリル酸及び没食子酸が挙げられる。別の実施態様において、有機酸は、3つのカルボン酸官能基を含む。3つのカルボン酸官能基を有する有機酸としては、クエン酸、イソクエン酸、トリメリット酸、トリメシン酸、トリカルバリル酸、アコニット酸及びこれらの混合物が挙げられる。特定の実施態様において、有機酸はクエン酸である。

【0031】

一つの実施態様において、抗菌性組成物は約1.5重量%～約15重量%の有機酸を含含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約1.5重量%～約13重量%の有機酸を含含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は約1.5重量%～約11重量%の有機酸を含含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約1.5重量%～約9重量%の有機酸を含含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は約1.5重量%～約8重量%の有機酸を含含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は約1.5重量%～約7重量%の有機酸を含含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約1.5重量%～約6重量%の有機酸を含含有する。更なる実施態様において、抗菌性組成物は約1.5重量%～約5重量%の有機酸を含含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約1.5重量%～約4重量%の有機酸を含含有する。さらに他の実施態様において、抗菌性組成物は少なくとも約2重量%の有機酸を含含有する。また更なる実施態様において、抗菌性組成物は少なくとも約3重量%の有機酸を含含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は少なくとも約4重量%の有機酸を含含有する。更なる実施態様において、抗菌性組成物は少なくとも約5重量%の有機酸を含含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約5.5重量%～約7.5重量%の有機酸を含含有する。また更なる実施態様において、抗菌性組成物は約6重量%～約7重量%の有機酸を含含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は約4.6重量%のクエン酸を含含有する。さらに、本出願では、上記に説明されたものに加え、又は代えて、異なる量の有機酸も考えられる。

【0032】

上記に示されたように、抗菌性組成物はまた、少なくとも一のパラベンを含含有する。本明細書において「パラベン」という用語は、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステルをいう。パラベンとしては、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン及びこれらの混合物が挙げられる。一つの実施態様において、抗菌性組成物はメ

10

20

30

40

50

チルパラベンを含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物はプロピルパラベンを含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は、メチルパラベン及びプロピルパラベンの両方を含有する。しかしながら、その他のパラベン又はパラベンの混合物の使用もまた考えられる。

#### 【0033】

一つの実施態様において、抗菌性組成物は最大約0.6重量%のパラベンを含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.01重量%～約1重量%のパラベンを含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.01重量%～約0.6重量%のパラベンを含有する。更なる実施態様において、抗菌性組成物は約0.01重量%～約0.5重量%のパラベンを含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.05重量%～約0.4重量%のパラベン

10

#### 【0034】

さらに、より特定の実施態様において、抗菌性組成物は、最大約0.4重量%のメチルパラベン及び最大約0.2重量%のプロピルパラベンを含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は、約0.1重量%～約0.4重量%のメチルパラベン及び約0.01重量%～約0.2重量%のプロピルパラベンを含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は、約0.15重量%～約0.35重量%のメチルパラベン及び約0.01重量%～約0.2重量%のプロピルパラベンを含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は、約0.2重量%～約0.3重量%のメチルパラベン及び約0.01重量%～約0.2重量%のプロピルパラベンを含有する。また更なる実施態様において、抗菌性組成物は、約0.1重量%～約0.4重量%のメチルパラベン及び約0.05重量%～約0.15重量%のプロピルパラベンを含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は、約0.15重量%～約0.35重量%のメチルパラベン及び約0.05重量%～約0.15重量%のプロピルパラベンを含有する。更なる実施態様において、抗菌性組成物は、約0.2重量%～約0.3重量%のメチルパラベン及び約0.05重量%～約0.15重量%のプロピルパラベンを含有する。

20

#### 【0035】

抗菌性組成物はまた、レドックス化合物も含有する。本出願において、「レドックス」という用語は、原子の酸化数が変化する還元/酸化反応への関与に効果のある化合物をいうのに用いられる短縮用語である。「還元」とは、分子、原子若しくはイオンの酸化数が減少すること、又は場合によっては電子が得られることをいい、「酸化」とは、分子、原子若しくはイオンの酸化数が増加すること、又は場合によっては電子が失われることをいう。分子、原子又はイオンの還元は、ある場合に一以上の電子が得られることによって引き起こされ、また分子、原子又はイオンの酸化は、ある場合に一以上の電子が失われることによって引き起こされるが、酸化数の変化は常に電子の移動の結果として生じているわけではない。実施例に説明される試験製剤において、レドックス化合物はメチレンブルーである。本出願は、その結果が得られる如何なる理論又は機序によっても制限されることはないが、メチレンブルーは、抗菌性組成物におけるその役割に寄与すると考えられる付加的な化学的特性を示す。例えば、メチレンブルーはカチオン性化合物であり、負に荷電されている細菌細胞膜にメチレンブルー分子が親和性を示すことが引き起こされると考えられ、それによりメチレンブルーの細菌細胞膜への結合が引き起こされ、細菌細胞の膜透過性及び呼吸機能を変化させることによって、そのレドックス特性は微生物効果を提供する。本出願の他の実施態様において、レドックス化合物はカチオン性レドックス化合物を含む。メチレンブルーの別の特徴は、それが感光性を示すことであり、それゆえ「光増感剤」といわれている。光増感剤は、光にさらされたときに光励起を容易に受ける化学物質であり、それからそのエネルギーを混合物又は溶液中の他の分子に移すことが可能となり、これにより、例えばスーパーオキシド又は一重項酸素の生成に関与する化学反応をより受けやすい混合物又は溶液が作製される。レドックス化合物の光感受性は抗菌性組成物の作用に重要であるとは考えられないが、感光性化合物は抗菌性組成物におけるエネルギーのリザーバーを提供し、適当な波長で光を適用させると、感光性レドックス化合物を含有する抗菌性組成物の抗菌力が促進されることが観察された。如何なる理論によっても制限

30

40

50

されることはないが、感光性レドックス化合物は光誘起電子移動を示すことが考えられる。本出願の一つの実施態様において、レドックス化合物は、例えばフェノチアジン色素、リボフラビン (riboflavin) 等の感光性レドックス化合物を含む。さらに別の実施態様において、レドックス化合物は感光性カチオン性レドックス化合物を含む。抗菌性組成物への含有に適しているレドックス化合物としては、特に限定されないが、例えばメチレンブルー、メチルメチレンブルー、ジメチルメチレンブルー、アズールa、アズールb、アズールc、チオニン、トルイジンブルー、メチレンバイオレット、リボフラビン、プリリアントクリスタルブルー及びプロフラビン、並びに、例えばローズベンガル、ヒペリシン、メチレンバイオレット、リバノール、アクリフラビン、トリパンブルー、ニュートラルレッド、メチレングリーン、アクリジンオレンジ及びこれらの混合物等の他の色素等が挙げられる。一つの実施態様において、レドックス化合物はメチレンブルーを含む。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は、レドックス化合物に加えて感光性化合物を含有する。

10

#### 【0036】

一つの実施態様において、抗菌性組成物は最大約0.2重量%のレドックス化合物を含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.01重量%～約0.2重量%のレドックス化合物を含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.01重量%～約0.15重量%のレドックス化合物を含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.03重量%～約0.12重量%のレドックス化合物を含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.03重量%～約0.1重量%のレドックス化合物を含有する。更なる実施態様において、抗菌性組成物は約0.03重量%～約0.09重量%のレドックス化合物を含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.03重量%～約0.08重量%のレドックス化合物を含有する。異なる実施態様において、抗菌性組成物は約0.04重量%～約0.07重量%のレドックス化合物を含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.04重量%～約0.06重量%のレドックス化合物を含有する。

20

#### 【0037】

一つの実施態様において、レドックス化合物は、抗菌性組成物が適用される皮膚表面に着色又は染色する効果を有する一つの類型である。感光性化合物がレドックス化合物に加えて存在するという別の実施態様においては、感光性化合物及びレドックス化合物の一方又は両方が、抗菌性組成物が適用される皮膚表面に着色又は染色する効果を有する。従って、抗菌性組成物の適用に関わる人は、皮膚表面の特定の位置が抗菌性組成物で処置されているかどうかを容易に確認することができる。さらに、いくつかの実施態様において、皮膚上の着色の濃さは、皮膚表面が抗菌性組成物で処置されてから経過した時間の長さを示すことができる。

30

#### 【0038】

抗菌性組成物はまた、任意にpH調整剤も含有し、必要に応じて又は所望により組成物のpHを上昇させる。一つの実施態様において、pH調整剤は、例えば塩基性有機塩等の塩基性塩を含む。本明細書において「塩基性塩」という用語は、酸の水素が金属又はその等価物に置換され、水のpHを中性よりも大きく（即ち、pH7.0を超えて）上昇させる化合物をいう。一つの実施態様において、抗菌性組成物への含有に選ばれる塩基性塩は、有機酸と同じ有機部分を有する有機塩であり、これにより同一の有機アニオンに基づく酸/塩基系が提供される。別の実施態様において、有機塩は、有機酸とは異なる種類のものである。一つの実施態様において、有機塩はクエン酸塩である。別の実施態様において、有機酸はクエン酸であり、有機塩はクエン酸塩である。クエン酸塩としては、特に限定されないが、クエン酸ナトリウム、クエン酸三ナトリウム二水和物、クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸カリウム、クエン酸リチウム及びこれらの混合物等が挙げられる。一つの具体的な実施態様において、クエン酸塩はクエン酸ナトリウムである。別の実施態様において、クエン酸塩はクエン酸三ナトリウム二水和物である。

40

#### 【0039】

一つの実施態様において、抗菌性組成物は最大約1重量%の塩基性有機塩を含有する。さ

50

らに別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.1重量%～約0.9重量%の塩基性有機塩を含有する。さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.2重量%～約0.9重量%の塩基性有機塩を含有する。更なる実施態様において、抗菌性組成物は約0.2重量%～約0.8重量%の塩基性有機塩を含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.3重量%～約0.7重量%の塩基性有機塩を含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約0.4重量%～約0.6重量%の塩基性有機塩を含有する。抗菌性組成物は、これらの開示されたものとは異なる塩基性有機塩の量を含有し得ることも考えられる。

#### 【0040】

一つの実施態様において、抗菌性組成物は約3～約8のpHを有する。別の実施態様において、抗菌性組成物は約3～約7のpHを有する。更なる形態において、抗菌性組成物は約3～約6のpHを含む。さらに別の形態において、抗菌性組成物は約3～約5のpHを含む。異なる形態において、抗菌性組成物は約3～約4のpHを含む。当該技術における当業者であれば理解できるように、pH調整剤は、抗菌性組成物のpHを調整するために酸性又は塩基性の物質を含み得ることが考えられる。

#### 【0041】

本出願の一つの実施態様において、アルコール含有抗菌性組成物は、当該組成物全重量に基づき約1.5重量%～約10重量%の当該組成物における濃度で有機酸を含有する。抗菌性組成物は約3～約8のpHを有し、また少なくとも一のパラベン及びレドックス化合物も含有する。一つの実施態様において、抗菌性組成物は少なくとも約55重量%のイソプロピルアルコールを含有する。

#### 【0042】

抗菌性組成物はまた、上記に開示されたこれらのものに加えて、他の薬学的に許容される剤も含有し得る。「薬学的に許容される」ことにより、当該剤が、堅実な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わないヒト及び下等動物の組織との接触における使用に適しており、そして妥当な損益比に見合ったものであることが意味される。一つの例として、抗菌性組成物は、当業者によって容易に確認できるように、組成物の粘度を変化させるために粘度調整剤又は増粘剤を含有し得る。この種の剤により、組成物の粘度は、組成物の所望の適用に応じて変化され得る。例えば、一つの形態において、患者の皮膚上に最初に乘せられてから長時間にわたってそこに定着できる抗菌性組成物を提供するために粘度が変化され得る。そのような組成物は、例えば、最初に皮膚に適用され、後で外科手術を開始する際に皮膚から拭き取ることができ、それによってより簡便に組成物を適用することができる。

#### 【0043】

更なる例として、抗菌性組成物は、皮膚に無痛化作用及び/又は治癒作用を与えるために、溶液中のアルコールの乾燥作用を弱めるために、及び/又はその他の理由で組み込まれ得る、一以上の多様な添加物を含有し得る。例えば、組成物は、当該組成物の皮膚コンディショニング特性を改善させるために、一以上のラノリン、メチルセルロース及びプロピレングリコールを含有し得る。「ラノリン」という用語は、様々な形態のラノリン及びその誘導体をいうと理解され、例えば、ラノリン、ラノリンオイル、ラノリンワックス、ラノリンアルコール、ラノリン脂肪酸、ラノリン脂肪酸イソプロピル、エトキシ化ラノリン、エトキシ化ラノリンアルコール、エトキシ化コレステロール、プロボキシル化ラノリンアルコール、アセチル化ラノリンアルコール、リノール酸ラノリンアルコール、リシノール酸ラノリンアルコール、ラノリンアルコールの酢酸塩、リシノール酸塩、エトキシ化アルコールエステルの酢酸塩、ラノリンの水素化分解物、エトキシ化水素添加ラノリン及びエトキシ化ソルビトールラノリン等が挙げられる。別の実施態様において、組成物は、一以上のアロエ、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンD、タルク、カラミン及びカオリンを含有し得る。組成物に任意に含有され得る更なる成分としては、香料、着色剤、保存剤、抗菌剤、抗真菌剤及び皮膚軟化剤が挙げられる。言うまでもなくこの列挙は本出願を制限することを意図するのではなく、組成物に含まれ得る更なる成分の例を単に提供するものである。

## 【 0 0 4 4 】

さらに別の例として、抗菌性組成物は、それが接触される皮膚表面に鎮痛作用及び／又は麻酔作用を与えるために組み込まれ得る、一以上の多様な添加物を含有し得る。例えば、組成物は、アミノアミド及びアミノエステルのいずれかの種類の局所麻酔化合物を含有し得る。アミノエステルとしては、例えば、ベンゾカイン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン／ラロカイン、プロポキシカイン、プロカイン／ノボカイン、プロパラカイン及びテトラカイン／アメトカイン等が挙げられる。アミノアミドとしては、例えば、アルチカイン、ピピバカイン、カルチカイン、シンコカイン／ジブカイン、エチドカイン、レボピピバカイン、リドカイン／リグノカイン、メピバカイン、ピペロカイン、プリロカイン、ロピバカイン及びトリメカイン等が挙げられる。

10

## 【 0 0 4 5 】

本明細書においてこれまで議論されてはいないが、当然のことながら、適用可能な場合には、抗菌性組成物のバランスは水で調製される。さらに、抗菌性組成物は、可能な2、3の例を挙げると、ゲル、液体、泡、ラブ（rub）又はローション等の任意の適当な形態で提供されることが考えられる。抗菌性組成物は、消毒される表面又は領域にあらゆる方法を用いて適用され得る。例えば、一つの実施態様において、抗菌性組成物は、エアロゾル又は他のプロペラントによって吹き付けられる。別の実施態様において、抗菌性組成物は、手押しポンプボトル噴霧器等の適当な噴霧装置を用いて噴霧され得る。

## 【 0 0 4 6 】

別の実施態様において、抗菌性組成物は最初にアプリケーション内に提供され、次いで消毒される領域に適用される。例えば、図1では、アプリケーション10が概略的に示されている。アプリケーション10は、細長いハンドル部12及びその末端に位置付けられたアプリケーション部14を含む。アプリケーション部14は、ある量の抗菌性組成物を中に保持可能な吸収性材料で形成され、消毒される領域に抗菌性組成物を適用しやすくする。一つの形態において、例えば、アプリケーション部14は、可能な2、3の例を挙げると、綿球、布片（rag）、織布（towel）又はスポンジで形成される。図2に示されている一つの特定のアプリケーションの実施態様において、スワブ20は、ハンドル部22とハンドル部22の末端に位置付けられたコットンアプリケーション24とを含む。コットンアプリケーション24は、抗菌性組成物で含浸又は浸透され得、それから消毒される表面又は領域に抗菌性組成物を適用するために使用され得る。

20

30

## 【 0 0 4 7 】

アプリケーション10の別の変形において、ハンドル部12は、そこからアプリケーション部14に放出可能な、ある量の抗菌性組成物を収納する。例えば、一つの形態において、抗菌性組成物は、開口部（図示せず）を通じてアプリケーション部14の少なくとも一部分に流体連通する（fluidly communicate）ハンドル部12のチャンバー内（図示せず）に収納される。例えば、液体は、チャンバーとアプリケーション部14の間に置かれた閉鎖部分の作動によって、当該チャンバーからアプリケーション部14に移動することができる。この例の一つの限定されない形態において、当該閉鎖部分は、チャンバー内の抗菌性組成物に所定の閾値を超えて圧力を加えた場合に、少なくとも一部の抗菌性組成物をアプリケーション部14に放出するために開く安全弁である。この形態において、ハンドル部12は弾性的に変形可能であり、チャンバー内の抗菌性組成物の圧力は、通常、使用者によってハンドル部12に加えられる圧力に相当することが考えられる。

40

## 【 0 0 4 8 】

さらに、その他の類型のアプリケーションが考えられる。例えば、図3において、細長い筐体32及びその末端に位置付けられる多孔質アプリケーション46を含むアプリケーション30の垂直断面図が示されている。細長い筐体32は、通常、中空であって、内部チャンバー36を密閉するように包囲しており、当該チャンバー内には抗菌性組成物で充填された容器38が設けられている。容器38は、局所的に圧力が加えられた選択部分で破壊される、壊れやすい材料により形成される。壊れやすい材料としては、可能な2、3の例を挙げると、ガラス又はある種のプラスチック等が挙げられる。アプリケーション30はまた、細長い筐体32に任

50

意の適当な方法で駆動可能に結合されるレバー40も含む。図3に示されているように、容器38が破壊されるまで、レバー40が筐体32に対して矢印Aで示した方向に動かされるように、レバー40の部分42で、厚みの減少した筐体部分34に隣接する容器38に圧力が加わるようレバー40を操作することができる。容器38が破壊されると、抗菌性組成物は内部チャンバー36の中に放出され、抗菌性組成物が完全に浸透するまで多孔質アプリーケーター46に接触するように流れる。図示した実施態様においては、フィルター部分44が内部チャンバー36内において容器38と多孔質アプリーケーター46との間に設けられ、当該フィルター部分は、容器38から破損したあらゆる粒子を回収し、抗菌性組成物とともに多孔質アプリーケーター46に到達することを防ぐために用いられる。フィルター部分44はまた、内部チャンバー36から多孔質アプリーケーター46への抗菌性組成物の流れを調節するように構造化されていてもよい。図示されてはいないが、言うまでもなくその他の構造も容器38を破壊するのに利用され得る。例えば、一つの形態において、アプリーケーター30はレバー40を含んでおらず、筐体32の壁は、圧縮されてそれに圧力が加わった場合に变形され得る。筐体32の壁が内側に圧縮された場合、容器38に圧力が加えられ、容器38の少なくとも一部分が破壊される。さらに別の形態において、レバー40は、向かい合った位置に設けられた一对の翼部分に置換され、当該翼部分は共に圧縮されて容器38を破壊する。図示されていない別の形態において、筐体32は、空の容器38を抗菌性組成物が充填された別の容器に置き換えるために、チャンバー36へのアクセスを容易にするシール可能な開口部を含み得る。それに加えて、又はその代わりに、アプリーケーター30は単回使用後に処分され得ることが考えられる。アプリーケーター30に類似するアプリーケーターに関する更なる詳細は米国特許公開公報No. 2007/0248399に記載されており、その内容は参照することによりそのまま本明細書に組み込まれる。さらに別の実施態様において、容器38を設けないようにすることができ、抗菌性組成物は、圧縮により筐体32の壁に圧力が加えられ、抗菌性組成物がバルブを通過して多孔質アプリーケーター46に接触するまで、内部チャンバー36に収納することができる。

#### 【0049】

次に図4を参照すると、タオレット52を含むパッケージ化アプリーケーター50が示されている。タオレット52は、抗菌性組成物が浸透又は含浸された吸収性材料で形成される。タオレット52の汚染、及び/又は抗菌性組成物の蒸発を防ぐため、タオレット52は、使用されるまで包装体54に無菌的に密封及び収納される。必要に応じて、例えばタオレット52を利用しやすくするために、使用者は、線56に沿って包装体54を破ってもよい。図4に示されているように、例えば、部分58は包装体54から引き離され、タオレット52の部分52aが、部分52bが包装体54内に保持されている状態で部分的に露出している。図示されてはいないが、言うまでもなく包装体54は線56に沿ってさらに破ることができ、タオレット52は、使用するために包装体54から完全に取り出され得る。また言うまでもなく包装体54は、タオレット52を利用しやすくし、またタオレット52を包装体54から取り出しやすくする任意の適当な方法を用いて、開封されてもよい。さらに、パッド62の形態での別のアプリーケーター60が図5に示されている。パッド62は、抗菌性組成物で浸透又は含浸された吸収性材料で形成される。一つの実施態様において、パッド62は、ガーゼ材料により形成される。別の実施態様において、パッド62はスポンジを含む。タオレット52と同様に、パッド62は、汚染及び/又は蒸発を防ぐため、使用されるまで包装体64に無菌的に密封及び収納され得る。図示した実施態様においては、包装体64は、パッド62を受容するために構造化された内部68を有する袋66である。袋66は、使用のために袋66からパッド62が取り出されるまで密閉状態を維持する、シール可能な部分69a、69bを含む。

#### 【0050】

包装体54及び包装体64は、タオレット52及びパッド62の無菌的な収納及び利用に適した任意の材料で形成され得ることが考えられる。一つの特定の形態において、包装体54、64は、加熱の間に抗菌性組成物が蒸発することも防ぐような、加熱に適した材料で形成される。この形態において、包装体54及び/又は包装体64は、使用のためにタオレット52及び/又はパッド62が取り出される前に所望の温度に加熱され得る。当然の結果として、タオレット52及び/又はパッド62は、そのような特徴が望まれる高い温度で使用され得る。例

えば、タオレット52及び／又はパッド62が加熱された場合、それらは、血管内に適用される前に血管の拡張も行いながら患者の皮膚を消毒するのに使用され得る。更なる態様として、図示されてはいないが、言うまでもなくアプリケーションター10、20、30の一以上は、以下に説明されるアプリケーションター70と合わせて、タオレット52又はパッド62と同様に包装され得る。

#### 【0051】

もう一つ別の実施態様において、アプリケーションター70が図6に示されている。アプリケーションター70は、ハンドル部74及び洗浄部76が結合した基台部72を含む。一つの形態において、洗浄部76は、スポンジ等の吸収性材料で形成され得、抗菌性組成物が浸透又は含浸されている。さらに、別の形態において、洗浄部76は多数のブリストルを含み得る。アプリケーションター70の図示されていない実施態様において、基台部72は、選択的に洗浄部76に放出可能な抗菌性組成物のリザーバーを含む。この実施態様において、使用者は、表面又は領域の消毒の間に必要とされるとおりに抗菌性組成物を適用し得る。これまで議論されてはいないが、言うまでもなくアプリケーションター10、20、30、50、60、70は、抗菌性組成物を伴わずに提供され得る。この形態において、アプリケーションター10、20、30、50、60、70は、皮膚表面への適用の前に、抗菌性組成物が入ったリザーバーに浸漬され得、又は消毒される表面若しくは領域に直接適用された抗菌性組成物と共に使用され得る。

#### 【0052】

アプリケーションター10、20、30、50、60、70に加えて、他の種類のアプリケーションターが考えられ、特に限定されないが、布片、職布、綿球及びスポンジ等が挙げられる。別の実施態様において、アプリケーションターはプラスチック容器を含み、その中に一以上の布片、職布、ガーゼ、ガーゼパッド、綿球、綿スワブ又はスポンジが収納され、又は別に添付される。一つの特定の実施態様において、アプリケーションターを、抗菌性組成物がそれに適用される前及び／又は後に加熱することができる。別の実施態様において、アプリケーションターは、皮膚表面に組成物を適用する前に、光又はその他の電磁放射の形態に抗菌性組成物をさらすために用いることができる。さらに、他の形態では、アプリケーションターと抗菌性組成物が別々に供給されて、それから抗菌性組成物がアプリケーションター及び／又は消毒される表面若しくは領域に適用されることが考えられる。

#### 【0053】

本出願ではまた、図7で概略的に示されているキット80が、患者の皮膚領域等の表面又は領域を消毒するためのものとして考えられる。キット80は、通常、アプリケーションター84と抗菌性組成物が入った容器86とを保存及び輸送するために構成される。キット80は包装体82を含み、当該包装体は、アプリケーションター84及び容器86を保持及び保護するために一般に構成される内部区画（図示せず）を含む。言うまでもなく包装体82は、アプリケーションター84及び容器86を使用するまで無菌的に密封し、収納することができる。別の実施態様において、消毒のためのキット90が図8に概略的に示されている。キット80と同様に、キット90は、通常、アプリケーションター10を保存及び輸送するために構成されており、アプリケーションター部14に吸収された抗菌性組成物を既に含んでいる。キット90はまた包装体92も含み、当該包装体は、アプリケーションター10を保持及び保護するために一般に構成される内部区画（図示せず）を含む。言うまでもなく包装体92は、アプリケーションター部14における抗菌性組成物の汚染を回避するため、アプリケーションター10を使用するまで無菌的に密封し、収納することができる。図示されてはいないが、言うまでもなくアプリケーションター10、20、30、50、60、70の一以上は、キット80、90において提供され得る。さらに、キット80、90の一方又は両方は、一以上の医療又は手術用の補助具、器具及び装置を含むことができると考えられ、例えば、特に限定されないが、開創器、拡張器、組織促進カフ（tissue promoting cuff）、縫合糸、針、シリンジ、メス、ハサミ、鉗子、止血鉗子、スポンジ、包帯、手袋、軟膏、潤滑ゲル、抗菌剤、鎮痛剤及び使用説明書等が挙げられる。

#### 【0054】

別の実施態様において、方法は、アルコール含有抗菌性組成物を提供する工程、微生物の迅速な根絶と長時間にわたる殺菌持続性とが望まれる場所において局所的に微生物が存

10

20

30

40

50



在する患者を同定する工程、及び微生物の存在を迅速に低減し、微生物の存在が低減された状態を長時間にわたって維持するために、患者に対して抗菌性組成物の有効量を局所的に適用する工程を含む。そのような場所としては、例えば、手術部位、創傷部位、皮膚病変又は他のびらん、感染表面（例えば、鼻腔又はその他の粘膜表面）等が挙げられる。組成物は、組成物全重量に基づき約1.5重量%～約10重量%の組成物における濃度の有機酸と、少なくとも一のパラベン及びレドックス化合物を含有する。

#### 【0055】

さらに別の実施態様において、抗菌性組成物は、少なくとも約60重量%の濃度のアルコール；約4重量%～約8重量%の濃度のクエン酸；最大約0.6重量%の濃度のパラベン；及び最大約0.2重量%の濃度のレドックス化合物を含有する。別の実施態様において、抗菌性組成物はまた、pH調整剤もその中に分散又は溶解して含有する。さらに別の実施態様において、pH調整剤は有機塩を含む。さらに別の実施態様において、pH調整剤はクエン酸塩を含む。本明細書において説明される試験製剤の驚くほどに強力な抗菌効果を考慮すると、抗菌効果が失われることなく成分の濃度を大きく変化させることができると考えられ、また、抗菌効果を失わないそのような変形が明確に考えられる。

#### 【0056】

また更なる実施態様において、方法は、消毒される又は衛生的にされる表面又は領域を選択する工程を含む。表面又は領域が選択された後、本明細書において開示される抗菌性組成物がそこに適用される。一つの形態において、領域又は表面は、患者の皮膚及び/又は医療専門家の皮膚である。一つの特定の形態において、領域は、外科手術が行われる患者の皮膚、又は患者の保護皮層を介して血管アクセス器具が移植される部位である。別の特定の形態において、領域は、開いたびらん又は創傷を有する患者の皮膚である。一つの実施態様において、方法は、抗菌性組成物をガーゼパッドで適用する工程を含む。この実施態様の一つの変形において、方法は、抗菌性組成物を中に吸収したガーゼパッドを提供する工程、抗菌性組成物及びガーゼパッドを加熱する工程、並びにそれから抗菌性組成物を適用するために患者の皮膚をガーゼパッドでごしごしと洗う（scrubbing）又は洗浄する（washing）工程を含み、これによって皮膚を消毒し、血管内への適用前に血管を拡張させることができる。抗菌性組成物を中に吸収したガーゼパッドは、加熱を行う前に袋の中に入れて、加熱の間に抗菌性組成物が蒸発することを防ぐことができる。

#### 【0057】

別の実施態様において、方法は、本明細書に開示される抗菌性組成物を手術の間に用いることが対象とされる患者の領域を術前に洗浄する工程を含む。当該方法はまた、手術部位における抗菌性組成物の再適用を、組成物が持続性を示す長時間にわたって回避する工程も含む。一つの実施態様において、当該長時間は少なくとも約2時間である。別の実施態様において、当該長時間は約2時間～約4時間である。さらに別の実施態様において、当該長時間は約4時間～約8時間である。別の実施態様において、当該長時間は約8時間～約12時間である。更なる実施態様において、当該長時間は約6時間よりも長い。さらに別の実施態様において、当該長時間は約10時間よりも長い。別の実施態様において、当該長時間は最大約48時間である。

#### 【0058】

さらに別の実施態様において、患者に外科手術の準備をさせるためのキットは、本明細書に開示される抗菌性組成物を含む。キットはまた、抗菌性組成物を患者の皮膚表面に適用するための少なくとも一つのアプリケーターを含む。アプリケーターとしては、例えば、抗菌性組成物を中に吸収するのに適した吸収性材料等が挙げられる。その例としては、特に限定されないが、布片、織布、ガーゼ、ガーゼパッド、綿球、綿スワブ、及びそれを含有する道具等が挙げられる。本出願では、皮膚表面の洗浄を行うために適用する直前に、抗菌性組成物をアプリケーターに取り込ませることができると考えられる。例えば、抗菌性組成物の容器は、複数の用量分を収納するような大きさとすることができ、そのそれぞれを、皮膚処置部位の洗浄に使用するために当該容器からアプリケーターに単回容量分で分注することができる。あるいは、抗菌性組成物を単回用量分の容器で提供することが



でき、皮膚処置領域を塗布する前にそれをアプリケーターに取り込ませることができる。さらに別の実施態様として、抗菌性組成物をアプリケーターに事前に取り込ませて、次いで事前に取り込まれた形態で包装することができる。抗菌性組成物は少なくとも一の揮発性成分を含有するため、包装材料は当該組成物の成分に対して不透過性を有する。本出願ではまた、アプリケーターは、皮膚処置部位への適用前に抗菌性組成物を加熱するように構成し得ることも考えられる。別の実施態様において、抗菌性組成物がその中に収納された、又はその上に吸収されたアプリケーターは袋の中に入れられて、そして当該アプリケーターは、例えば、殺菌及び血管拡張が望まれるカテーテル挿入部位のような皮膚処置部位に抗菌性組成物を適用する前に、抗菌性組成物と共に加熱される。一つの実施態様において、アプリケーター装置は、抗菌性組成物をヒトの鼻腔表面に適用するために構成される。別の実施態様において、抗菌性組成物は、それが適用される皮膚表面の着色又は染色に有用なレドックス化合物を含有する。

10

**【 0 0 5 9 】**

本出願はまた、外科医の手指、医療用インプラント装置、医療器具、創傷等の表面、又はその他の衛生的にすべき表面を衛生的にすることにより感染を阻害する方法も提供する。本出願に従って、そのような表面は、本明細書で説明される局所抗菌性組成物を用いて、衛生的にすべき表面を洗浄、浸漬、塗布又はその他の方法で接触させることによって衛生的にされる。

**【 実施例 】****【 0 0 6 0 】**

20

以下の実施例は、本出願の更なる説明を提供するために含まれる。これらの実施例は例示のためのものであって、実際はこれらに制約されないことを意味するものであると理解されるであろう。

**【 0 0 6 1 】****実施例1**

本出願に従って、70%イソプロピルアルコールの中に以下の濃度：4.35%クエン酸、0.4%クエン酸ナトリウム、0.2%メチルパラベン、0.1%プロピルパラベン及び50mg%メチレンブルーを含有するように抗菌性組成物を調製する。抗菌性組成物の対象pHは3.3である。

**【 0 0 6 2 】****実施例2**

30

本出願に従って、組成物全重量に基づき、以下の濃度：66%イソプロピルアルコール：4.9%クエン酸、0.45%クエン酸ナトリウム、0.24%メチルパラベン、0.11%プロピルパラベン及び0.007%メチレンブルーを含有するように抗菌性組成物を調製する。抗菌性組成物のバランスは水からなる。

**【 0 0 6 3 】****実施例3**

本出願に従って、組成物全重量に基づき、以下の濃度：70%イソプロピルアルコール：4.6%クエン酸、0.2%メチルパラベン、0.1%プロピルパラベン及び0.05%メチレンブルーを含有するように抗菌性組成物を調製する。抗菌性組成物のバランスは水を含有する。

**【 0 0 6 4 】**

40

**実施例4**

43.497gの無水クエン酸及び4gクエン酸ナトリウム二水和物を、900mlの70%パーセントイソプロピルアルコールに添加及び混合することにより、1リットルの抗菌性組成物を調製した。引き続き、2gのメチルパラベン、1gのプロピルパラベン及び0.584gのメチレンブルー（三水和物）を添加することにより、組成物をさらに調製した。各種成分を添加した後、組成物を十分に混合した。次いで適量の70%イソプロピルアルコールを添加し、抗菌性組成物の全量を1リットルとした。

**【 0 0 6 5 】****実施例5**

実施例4に記載の通り作製された抗菌性組成物（本明細書において「試験製剤」という

50

）を、術前洗浄としてin vivoでのその有効性を調べるために試験した。本試験（以下、「試験1」）の目的は、術前製剤としての使用のための1994年6月17日の米国食品医薬品局暫定的最終基準（Food and Drug Administration Tentative Final Monograph）（FR Notice Vol. 59, No.1 16）（本明細書において「1994 FDA TFM」という）の判定基準に対する試験製剤の機能性を測定することである。

#### 【0066】

1994 FDA TFMでは、有効な抗菌活性は、殺菌剤製品で皮膚を処置した後10分間で、腹部皮膚の平方センチメートル（ $\text{cm}^2$ ）当りのコロニー形成単位（CFU）の平均数において= 2.0  $\log_{10}$ 減少し、又は鼠径部皮膚のCFU/ $\text{cm}^2$ の平均数において= 3.0  $\log_{10}$ 減少することとして定義される。また、皮膚のCFU/ $\text{cm}^2$ の平均数は、処置後6時間はベースライン数より下の状態を維持しなければならない。FDAは最近これらの有効性規定を見直し、新規の術前製剤について要求される殺菌効果の点において「その基準を上げた」。新しい要件（本明細書において「2005 FDA要件」という）の下で有効と考えられる試験製品となるためには、当該試験製品における平均log減少の95%信頼区間の下限値は、10分間の時点で少なくとも腹部部位では2 log、鼠径部部位では3 logでなければならず、それ以降の6時間でベースラインを超えてはならない。

#### 【0067】

##### 試験の範囲

被験者の腹部及び鼠径部の部位に対し、各皮膚処置部位で2分間の洗浄を行うことにより試験製剤を適用してから、乾燥を3分間行った。細菌試料を、各処置に対して異なる時間で3回にわたって採取した。処置をしてからの時間を計るために、「処置」という用語は、試験製剤を皮膚表面に接触させて適用すること（即ち、この場合における2分間の洗浄を通しての時間）を含み、また、試験される皮膚部位を乾燥させるのに必要な時間（即ち、この場合における3分間の乾燥時間を通しての時間）も含む、全体の時間をいうことを意味する。従って、処置をしてから（又は「処置後」に）測定される時間は、試験製剤の適用に続く乾燥の時間の後から始まる。各洗浄に対して細菌試料が採取される異なる時間での3回は、以下に説明される：

（1）試験製剤の適用直前（本明細書において、この試料は「ベースライン」ともいう）、

（2）処置後10分間（+/-15秒間）、及び

（3）処置後6時間（+/-30分間）。

試験は、1994 FDA TFMにおいて特定された方法によって行われた。10分間のサンプリングと6時間のサンプリングの間、評価した腹部及び鼠径部の部位は滅菌ガーゼ及び半密封型包帯で被覆した。

#### 【0068】

##### 被験者

いずれかの性別、任意の人種、及び18歳以上の、明らかに健康な被験者について十分な数が試験に採用され、各種試験部位（腹部及び鼠径部）において、それぞれの処置後の採取時間で少なくとも14の処置後の試料を入手することを確保した。腹部又は鼠径部（脚の付け根）の試験領域又はその周辺に皮膚病、傷口、損傷、又はその他の皮膚疾患を持たない被験者全てを、本試験に参加する資格がある者とした。腹部皮膚におけるサンプリング部位の細菌数が= 2.5  $\log_{10}$  CFU/ $\text{cm}^2$ であり、鼠径部皮膚においては= 4.5  $\log_{10}$  CFU/ $\text{cm}^2$ である被験者を採用した。全ての被験者に対して、試験に参加する前に書面によるインフォームドコンセントを行った。

#### 【0069】

##### 試験デザイン

##### 試験前期間

製品使用の前の1週間（7日間）を「試験前」期間に指定した。この期間は、被験者に対し、薬用石鹸、ローション、シャンプー、防臭剤等の使用、並びに溶剤、酸、及び塩基の皮膚接触を避けるよう指導した。また被験者に対し、タンニングベッドの使用、又は抗菌

処理した（例えば、塩素処理）プール及び／又は温水浴槽での水浴びを避けることも指導した。

#### 【 0 0 7 0 】

被験者は、試験前期間の前の5日間は、処置される解剖学的部位において毛を剃ったり、又はワックスを塗ったりすることはできなかった。被験者に対し、サンプリング時間前の72時間は入浴又はシャワーをしないよう指導した。

#### 【 0 0 7 1 】

ベースラインの試料及び処置後の試料は、コンピューター処理されたランダム化スキームによって分析した。

#### 【 0 0 7 2 】

#### 結果

試験1の結果が、鼠径部及び腹部の処置部位についてそれぞれ図9～10にグラフを用いて示されている。図9及び10に見られるように、試験製剤は、1994 FDA TFMに示された要件を十分に上回るように10分の時点での平均殺菌を達成し、また試験製剤は、処置後6時間、細菌コロニーのリバウンドを防ぐことによって優れた持続性を示した。図9及び10において、1994 FDA TFMにより要求されるレベルは、「FDA閾値」と付された水平バーにより示されている。図9及び10に見られるように、試験製剤は強力な殺菌即効性を示し、また少なくとも6時間に渡る強力な持続性も示している。

#### 【 0 0 7 3 】

#### 実施例6

第二の試験（以下、「試験2」）を、（i）試験製剤が、処置後10分の時点で、1994 FDA TFMにより要求される殺菌レベルを如何に即効的に達成できるかを評価し、（ii）2005 FDA 要件に従って95%信頼区間の下限値を評価し、及び（iii）皮膚処置表面への試験製剤の異なる適用方法を比較するために実施した。具体的には、2つの異なる皮膚部位、即ち、鼠径部皮膚部位の皮膚及び腹部の皮膚に3つの異なる適用形態を使用する処置プロトコルの後に、患者の術前製剤として使用される場合の試験製剤の抗菌効果を分析した。以下に具体的に言及された項目以外の他の試験パラメーター及び条件は、全て上記実施例5に説明されたものと同一とした。

#### 【 0 0 7 4 】

#### 試験の範囲

試験製剤を、腹部及び鼠径部の部位に対し、以下のように各部位において3つの適用形態を用いて適用した：

- 腹部部位：（1）単回パス、  
（2）15秒間洗浄、及び  
（3）30秒間洗浄。

- 鼠径部部位：（1）30秒間洗浄、  
（2）60秒間洗浄、及び  
（3）90秒間洗浄。

#### 【 0 0 7 5 】

細菌試料は、各処置に対して異なる時間での4回にわたって採取した。各処置に対して細菌試料が採取される異なる時間での4回は、以下に説明される：

- （1）試験製剤の適用直前（この試料は、「ベースライン」ともいう）、  
（2）処置後30秒間、  
（3）処置後10分間、及び  
（4）処置後6時間。

試験は、1994 FDA TFMにおいて特定された方法によって行われた。

#### 【 0 0 7 6 】

#### ランダム化

3つの鼠径部及び3つの腹部の試験構成は、2つの試験部位（鼠径部及び腹部）のそれぞれにおいて、1つの試験構成が被験者の一方の側に、別の試験構成が反対側に適用される

10

20

30

40

50

ように、コンピューター処理されたランダム化スケジュールにより被験者に対してランダムに、且つ双方に割り当てた。

【 0 0 7 7 】

#### 結果

試験2の平均Log殺菌の結果が、図11～12にグラフを用いて示されている。図11及び12に見られるように、試験製剤は、鼠径部皮膚部位に30秒間洗浄として（図11）、及び腹部皮膚部位に単回パスとして（図12）わずかに適用された場合でさえ、1994 FDA TFMの10分間殺菌要件を上回る即効的な殺菌（即ち、処置後30秒間以内）を達成した。

【 0 0 7 8 】

以下の表1及び2は、腹部部位への試験製剤の15秒間適用、及び鼠径部への試験製剤の60秒間適用に関する試験構成の95%信頼区間データを示している。

【 0 0 7 9 】

【表 1】

腹部部位－1994 FDA TFM 最小  $\text{Log}_{10}$  減少＝2.0

適用時間＝15 秒間；サンプルサイズ＝8

	95%信頼下限	平均	95%信頼上限
直後	1.97	2.87	3.77
10 分間	2.41	3.00	3.58
6 時間	2.37	2.97	3.57

【 0 0 8 0 】

【表 2】

鼠径部部位－1994 FDA TFM 最小  $\text{Log}_{10}$  減少＝3.0

適用時間＝60 秒間；サンプルサイズ＝15

	95%信頼下限	平均	95%信頼上限
直後	3.06	3.92	4.79
10 分間	3.56	4.37	5.19
6 時間	3.13	3.85	4.57

【 0 0 8 1 】

鼠径部部位での60秒間及び90秒間の適用時間は、処置後直ちに（即ち、乾燥後）及び10分間において、95%信頼区間の下限値で3 Log殺菌という2005 FDA要件を満たし、腹部部位での15秒間及び30秒間の適用時間は、処置後直ちに及び10分間において、95%信頼区間の下限値で2 Log殺菌という2005 FDA要件を満たした。また、表1及び2に示されるように、6時間でのLog殺菌は、ベースラインと比較して、そこに説明される各構成において10分間でのLog殺菌の95%信頼区間内であり、これは皮膚処置部位において細菌の著しいリバウンドはなく、1994 FDA TFM及び2005 FDA要件の要求をはるかに上回っていることを示している。

【 0 0 8 2 】

局所抗菌性組成物による即効的な殺菌率は、特に、手術時間が重要となり得る手術室において極めて重要である。乾燥直後の試験製剤の予想外且つ驚くべき効果は柔軟に手術を行うことを可能にし、また、効果を最大に発揮するのに滞留時間（脚の付け根等の湿潤部位において一般に適用後10分間と考えられる）を要する多くの他の製品よりも、迅速に手術を開始する機会を与える。これは、ほぼ完全な殺菌力と共に、先行技術を考慮しても予想できない驚くべき結果である。

【 0 0 8 3 】

10

20

30

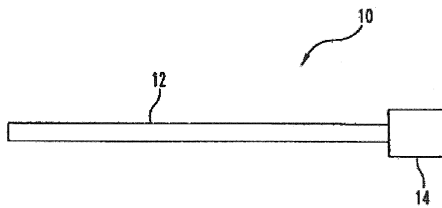
40

50

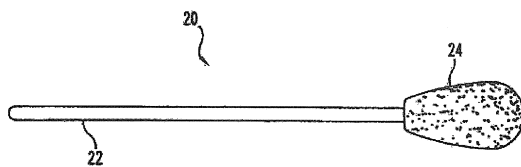
本明細書において述べられる如何なる理論、動作機構、証拠、又は知見も、本出願の理解をさらに促進させることを意味するものであって、決して本出願をそのような理論、動作機構、証拠、又は知見に依存させることを意図するものではない。当然のことながら、上記明細書におけるより好ましい (preferable)、好ましくは (preferably) 又は好ましい (preferred) という語の使用は、そのように説明される特徴がより望ましい状態であり得ることを示すが、それでも必須というわけではなく、それを欠如する実施態様は、本出願の範囲内、後に続く特許請求の範囲によって定義される範囲内のものとして考えられ得る。特許請求の範囲の解釈においては、「一の (a)」、「一の (an)」、「少なくとも一の」、「少なくとも一部の」等の語が用いられる場合、特許請求の範囲においてそれと異なることが具体的に述べられていない限り、特許請求の範囲をただ一つの事項に限定することを意味するものではないと意図される。さらに、「少なくとも一部」及び/又は「一部」という言語が用いられる場合、それと異なることが具体的に述べられていない限り、事項は、一部及び/又は全体の事項を含み得る。本出願は図面及び前述の明細書に詳細に図示及び説明されているが、それは例示であって、特徴において非制限的なものとして考えられ、選ばれた実施態様のみが示され、説明されているのであって、本明細書において、又は後に続く特許請求の範囲によって定義される本出願の精神の範囲内に入る全ての変化、改変及び同等物は保護されるべきものであることが理解される。

10

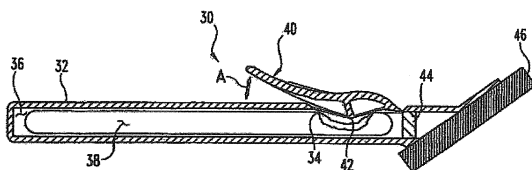
【図 1】



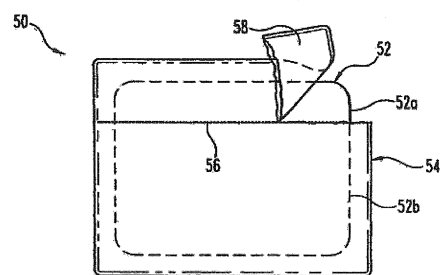
【図 2】



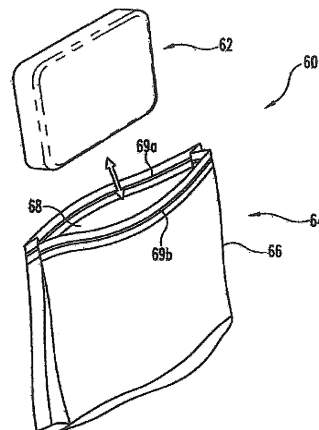
【図 3】



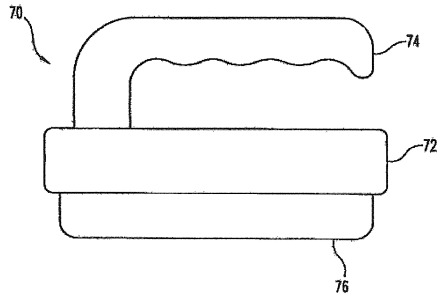
【図 4】



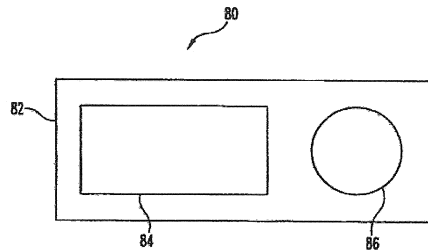
【図 5】



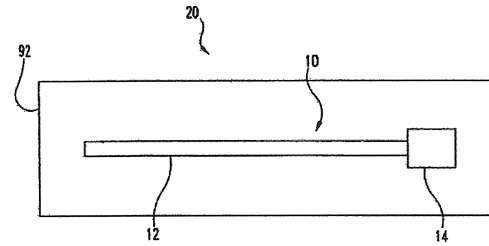
【図 6】



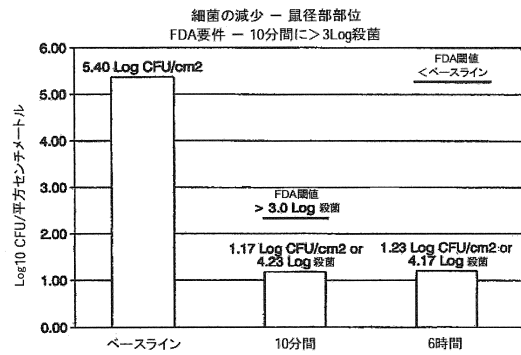
【図 7】



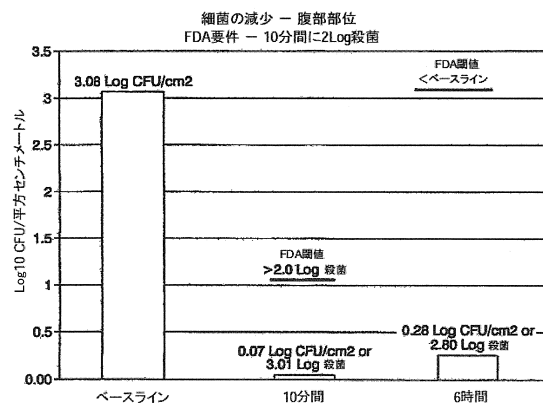
【図 8】



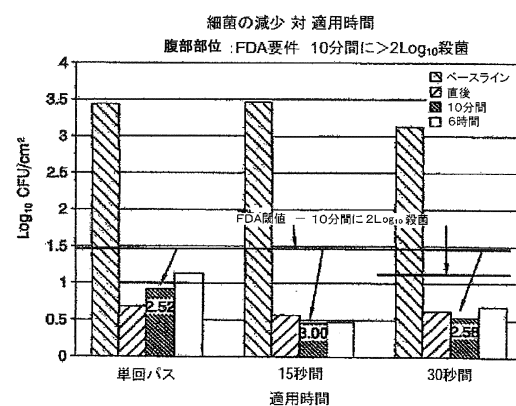
【図 9】



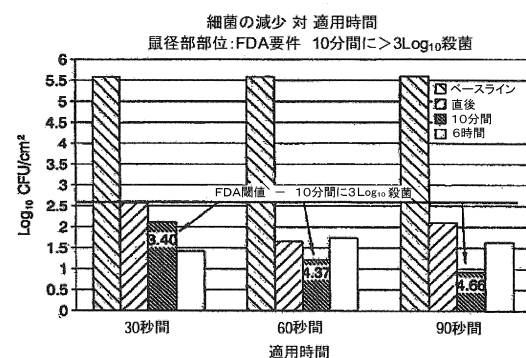
【図 10】



【図 12】



【図 11】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100122688

弁理士 山本 健二

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(72)発明者 ステクズコ、ヤヌス

アメリカ合衆国、インディアナ州 47906、ウェスト ラファイエット、サークル レーン  
コート 28

(72)発明者 アッシュ、ステファン、アール .

アメリカ合衆国、インディアナ州 47905、ラファイエット、マル ルス ドライブ 251  
4

審査官 吉田 直裕

(56)参考文献 米国特許第06447757 (US, B1)

特開2006-232829 (JP, A)

国際公開第2007/044032 (WO, A1)

国際公開第2007/095576 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A01N 1/00 - 65/48

A01P 1/00 - 23/00