

(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2014-530847

(P2014-530847A)

(43) 公表日 平成26年11月20日 (2014. 11. 20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	4 C 0 7 6
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4174 (2006.01)	A 6 1 K 31/4174	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)		

(21) 出願番号	特願2014-536350 (P2014-536350)	(71) 出願人	513076578
(86) (22) 出願日	平成24年10月15日 (2012. 10. 15)		ガルデルマ ソシエテ アノニム
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月17日 (2014. 4. 17)		スイス ツェーハー ー 1 0 0 0 ローザンヌ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2012/002509		ヌ 3 0 グレイ アベニュー グラッター
(87) 国際公開番号	W02013/057580		ーパイユ 1 ワールド トレイド センター
(87) 国際公開日	平成25年4月25日 (2013. 4. 25)	(74) 代理人	100092093
(31) 優先権主張番号	61/548, 838		弁理士 辻居 幸一
(32) 優先日	平成23年10月19日 (2011. 10. 19)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 毛細血管腫の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、ヒトの皮膚上の毛細血管腫の部位に有効量の1種以上の 2アドレナリン受容体作動薬を局所投与することによって、治療が必要なヒトの毛細血管腫を治療する方法に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療が必要なヒトの毛細血管腫を治療する方法であって、キシロメタゾリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルドーパミン、アンフェタミン、メチルフェニデート、ロフェキシジン、モクソニジン、デクスメデトミジン、ミバゼロール、プリモニジン、及びオキシメタゾリンから成る群より選択される1種以上の抗毛細血管腫活性化合物、その医薬的に許容できる塩、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せを有効量含んでなる組成物をヒトの皮膚上の毛細血管腫の部位に局所投与する工程を含む方法。

【請求項 2】

1種以上の活性化合物又はその医薬的に許容できる塩が、キシロメタゾリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、及びメトキサミン、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せから成る群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

1種以上の活性化合物又はその医薬的に許容できる塩が、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルドーパミン、アンフェタミン、メチルフェニデート、ロフェキシジン、モクソニジン、デクスメデトミジン、及びミバゼロール、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せから成る群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

1種以上の活性化合物又はその医薬的に許容できる塩が、プリモニジン、オキシメタゾリン、又はその医薬的に許容できる塩、又はいずれかの該化合物若しくは塩の組合せから成る群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

医薬的に許容できる塩がプリモニジン酒石酸塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

プリモニジン酒石酸塩が、前記組成物の総質量に基づいて約0.01%の最小量及び約5%の最大量で存在する、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

医薬的に許容できる塩がオキシメタゾリン塩酸塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

オキシメタゾリン塩酸塩が、前記組成物の総質量に基づいて約0.01%の最小量及び約5%の最大量で存在する、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

組成物中の唯一の抗毛細血管腫活性化合物が、キシロメタゾリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルドーパミン、アンフェタミン、メチルフェニデート、ロフェキシジン、モクソニジン、デクスメデトミジン、ミバゼロール、プリモニジン、オキシメタゾリン、その医薬的に許容できる塩、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

毛細血管腫を治療するための唯一の医薬的に活性な成分が、プリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩；又はプリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩との組合せである、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

組成物中のいかなる種類にせよ唯一の医薬的に活性な化合物が、プリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩；又はプリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩との組合せである、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

前記組成物が、抗菌薬、駆虫薬、抗酸化薬、ステロイド系抗炎症薬、非ステロイド系抗

10

20

30

40

50

炎症薬、抗血管新生薬、及びレチノイン酸の誘導体から成る群より選択される1種以上の医薬的に活性な成分をさらに含む、請求項1の方法。

【請求項13】

組成物が、アロエ若しくは日焼け止め、又はその組合せをさらに含む、請求項1の方法。

【請求項14】

組成物がさらに保存剤を含む、請求項1の方法。

【請求項15】

副腎皮質ステロイド薬を全身投与する工程をさらに含む、請求項1の方法。

【請求項16】

副腎皮質ステロイド薬の病巣内注射をさらに含む、請求項1の方法。

【請求項17】

毛細血管腫の放射線療法をさらに含む、請求項1の方法。

【請求項18】

インターフェロン療法をさらに含む、請求項1の方法。

【請求項19】

レーザー療法をさらに含む、請求項1の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によってその内容全体をここに援用する米国特許仮出願第61/548,838号（2011年10月19日出願）の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

イチゴ状母斑、小児血管腫、若年血管腫、血管芽細胞腫、良性血管内皮腫、肥大性血管腫としても知られる毛細血管腫は、子供の最も一般的な顔面、眼窩及び眼球の付属器腫瘍である。1歳未満の全ての子供の10%もが、目に見える毛細血管腫を有すると報告されている。これらの病変の発症率は1000グラム未満の早産児では、さらに23%より高い。毛細血管腫は、吻合血管チャネルから成る良性の浸潤性腫瘍である。それらは、孤立した小さい病変として或いは視覚を妨害し、及び/又は弱視を誘発し得る外観を損なう大きい塊として存在し得る。

毛細血管腫の自然経過には一連の生物学的時期が含まれる。初めに、通常は診断後の最初の3～6か月以内に始まる急速に細胞が成長する増殖期がある。数か月の成長後に、病変は安定化し、退行プロセスが始まる。ほとんど自然な退行が5歳までに起こるが、このプロセスが最初の10年間の最後まで続くことがある。

毛細血管腫の治療に対するいくつかのアプローチがある。自然退縮の率が高いため、観察のみで十分なことが多い。しかしながら、大きく、弱視の原因となるか、退縮しないか又は美容的に許容できない病変の場合のように、処置が必要なことも多い。完全な外科的切除以外に、現在の治療は、血管収縮、血管塞栓術又は凝固によって腫瘍内の血管を閉じることによって血流を減らすように作用する方法に集中している。最も一般的な治療方法には、全身又は病巣内副腎皮質ステロイド薬、放射線、インターフェロン及びレーザー療法がある。

【0003】

現在は、副腎皮質ステロイド薬の病巣内注射が毛細血管腫の治療の中心である。病巣内注射によれば、副腎皮質ステロイド薬の高い局在投与量が達成され、全身ステロイド薬の副作用、例えば副腎抑制及び発育遅延等の多くを回避することができる。成果を挙げているが、報告された病巣内副腎皮質ステロイド薬注射の副作用には、偶発的眼球穿孔、球後出血、網膜中心動脈閉塞症、皮下脂肪萎縮症及び黄色又は白色皮下沈着物がある。

10

20

30

40

50

放射線療法が毛細血管腫の治療に有効なことも分かっている。不運なことに、放射線は、放射線網膜症及び放射線誘発腫瘍形成等の相当なリスクを伴う。現在は、放射線治療は他の有効な療法がない場合にのみ用いられる。

インターフェロナルファ2aは、当初は抗ウイルス薬として開発されたが、その後に抗血管新生特性を有することが分かった。正確な抗血管新生メカニズムは不明であるが、血管内皮細胞増殖の阻害とその後の血管閉鎖によると考えられる。インターフェロンを奨励する結果が観察されたが、インターフェロンは白血球減少症及び神経毒性、例えば、痙性両麻痺等の重篤な副作用を伴う。結果として、この療法は、副腎皮質ステロイド薬に耐性を示す、生命又は視力を脅かす腫瘍にのみ用いられる。

毛細血管腫を治療するためにレーザーをも使用している。利用される種々のレーザーには、二酸化炭素、アルゴン、及びネオジウムYAGがある。このメカニズムは、腫瘍の脈管構造に及ぼす直接の血管閉塞性又は凝固性効果を伴う。レーザー治療の副作用としては、血管腫に隣接する組織の熱破壊、血管腫の表面のレーザー誘発炭化を越えて透過できないこと及び永久的な瘢痕が挙げられる。

【発明の概要】

【0004】

毛細血管腫を治療するために用いられる現在の治療計画の副作用のため、血管腫内の血流の減少を安全にもたらし、それによって腫瘍内の血管要素を閉じ、その後に成長低減及び腫瘍退行の誘発をもたらす治療方法が必要とされている。

本発明は、ヒトの皮膚上の毛細血管腫の部位に、有効量の1種以上の抗毛細血管腫活性化化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む組成物を局所投与することによって、治療に必要なヒトの毛細血管腫を治療する方法に関する。

一実施形態では、1種以上の抗毛細血管腫活性化化合物又はその医薬的に許容できる塩は、キシロメタゾリン、エピネフリン、ノルエピネフリン(nerepinephrine)、フェニレフリン、メトキサミン、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルドーパミン、アンフェタミン、メチルフェニデート、ロフェキシジン、モクソニジン、デクスメドミジン、ミバゼロール(mivazerol)、プリモニジン、オキシメタゾリン、又はその任意の組合せである。

別の実施形態では、1種以上の抗毛細血管腫活性化化合物又はその医薬的に許容できる塩は、キシロメタゾリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである。

さらに別の実施形態では、1種以上の抗毛細血管腫活性化化合物又はその医薬的に許容できる塩は、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルドーパミン、アンフェタミン、メチルフェニデート、ロフェキシジン、モクソニジン、デクスメドミジン、ミバゼロール、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである。

なおさらに別の実施形態では、1種以上の抗毛細血管腫活性化化合物又はその医薬的に許容できる塩は、プリモニジン、オキシメタゾリン、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである。

【0005】

好ましくは、医薬的に許容できる化合物はプリモニジン酒石酸塩である。組成物中に存在するプリモニジン酒石酸塩の好ましい量は、組成物の総質量に基づいて、約0.01%の最小値及び約5%の最大値である。

別の実施形態では、医薬的に許容できる塩はオキシメタゾリン塩酸塩である。組成物中に存在するオキシメタゾリン塩酸塩の好ましい量は、組成物の総質量に基づいて、約0.01%の最小値及び約5%の最大値である。

本組成物は、1種以上の追加の医薬的に活性な成分を含んでもよい。追加の医薬的に活性な化合物のいくつかの例は、抗菌薬、駆虫薬、抗酸化薬、ステロイド系抗炎症薬、非ステロイド系抗炎症薬、抗血管新生薬、及びレチノイン酸の誘導体から成る群より選択される。本組成物は、アロエ、日焼け止め、保存剤、又はその組合せを含んでもよい。

別の実施形態では、組成物中の唯一の抗毛細血管腫活性化化合物は、キシロメタゾリン、

10

20

30

40

50

エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルドーパミン、アンフェタミン、メチルフェニデート、ロフェキシジン、モクソニジン、デクスメドミジン、ミバゼロール、プリモニジン、オキシメタゾリン、その医薬的に許容できる塩、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである。さらに別の実施形態では、毛細血管腫を治療するための唯一の医薬的に活性な成分は、プリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩；又はプリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩との組合せである。さらに別の実施形態では、いかなる種類にせよ唯一の医薬的に活性な化合物は、プリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩、又はプリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩との組合せである。

10

【0006】

本組成物を副腎皮質ステロイド薬の全身投与又は病巣内注射と共に投与してもよい。本組成物を毛細血管腫の別の治療法、例えば放射線療法、インターフェロン療法、又はレーザー療法と共に投与してよい。

【発明を実施するための形態】

【0007】

発明の詳細な説明

本発明は、患者の皮膚上の毛細血管腫の部位に、有効量の1種以上の抗毛細血管腫活性化化合物、又はその医薬的に許容できる塩を含んでなる組成物を局所投与することによって、治療が必要なヒト患者の毛細血管腫を治療する方法に関する。抗毛細血管腫活性化化合物は 2アドレナリン受容体作動薬である。

20

イチゴ状母斑、イチゴ状血管腫、小児血管腫、若年血管腫、血管芽細胞腫、良性血管内皮腫、及び肥大性血管腫としても知られる毛細血管腫は、通常は出生時又は出生後4週間までに発生する。それらは、孤立した小さい病変又は外観を損なう大きい塊として体のどこにでも存在し得る吻合血管チャネルから成る良性の浸潤性腫瘍である。病変は、血管で隆起した通常赤色又は赤色がかった紫色の糜爛又は塊状の腫瘍である。毛細血管腫は一般に新生児の頭部又は頸部に現れる。

今や抗毛細血管腫活性化化合物又はその医薬的に許容できる塩を見い出した。本化合物は、ヒトの皮膚上の毛細血管腫の部位に局所適用されると、毛細血管腫の成長及び/又はサイズを軽減することによって毛細血管腫を治療するのに有効である。好ましくは、毛細血管腫はサイズが著しく軽減し、好ましくはもはや見えなくなり、さらに好ましくは排除される。

30

【0008】

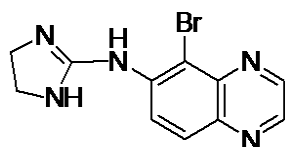
抗毛細血管腫活性化化合物としては、キシロメタゾリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミンが挙げられる。さらなる抗毛細血管腫活性化化合物として、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルドOPA(メチルドーパミン)、アンフェタミン、メチルフェニデート、ロフェキシジン、モクソニジン、デクスメドミジン、及びミバゼロールが挙げられる。好ましい 2アドレナリン受容体作動薬はプリモニジン及びオキシメタゾリンである。各抗毛細血管腫活性化化合物は、その医薬的に許容できる塩の形態、並びに該化合物及び/又は該塩の組合せであってよい。

40

プリモニジンは、5-ブロモ-6-(2-イミダゾリジニリデンアミノ)キノキサリンである。その構造を以下に示す。

【0009】

【化1】



50

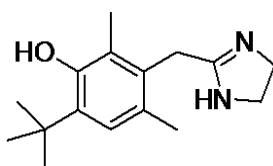
ブリモニジン

【0010】

オキシメタゾリンの構造を以下に示す。

【0011】

【化2】



オキシメタゾリン

【0012】

本明細書で使用する「その医薬的に許容できる塩」には、哺乳動物で局所使用するのに安全かつ有効であり、所望の生物学的活性を有する当該塩が含まれる。医薬的に許容できる塩には、例えば、本発明の化合物中に存在する塩基性基の酸付加塩が含まれる。医薬的に許容できる酸付加塩としては、限定するものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩(gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩(saccharate)、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、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酸(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸))塩が挙げられる。他の医薬的に許容できる塩は、Berge et al., 66 J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)に記載されている。

例えば、ブリモニジン酒石酸塩はブリモニジンの好ましい塩である。オキシメタゾリン塩酸塩はオキシメタゾリンの好ましい塩である。

上記抗毛細血管腫活性化合物の合成は技術上周知である。例えば、ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩及びオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩は米国特許第7,439,241号及びFuhrhop, et al. "Organic Synthesis: Concepts and Methods," 237~238ページ(2003)に記載されている方法によって合成可能である。

【0013】

医薬的に許容できる担体

一実施形態では、医薬的に許容できる局所用担体を含む組成物によって皮膚の患部に本発明の化合物を送達する。本明細書では、医薬的に許容できる組成物は、医薬又は薬物の局所送達のために皮膚表面に適用できるいずれの組成物でもある。本発明の局所用組成物は技術上周知の方法により調製し得る。例えば、抗毛細血管腫活性化合物を、標準的な参照テキスト、例えば、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997)に提供されている方法によって局所用担体と併用してよい。

本発明の化合物の局所送達に有用な局所用担体は、医薬品を局所投与するための技術上周知のいずれの医薬的に許容できる担体であってもよく、例えば、限定するものではないが、医薬的に許容できる溶媒、例えばポリアルコール又は水；エマルション(水中油又は油中水エマルション)、例えばクリーム、軟膏、又はローション；マイクロエマルション；ゲル；リポソーム；粉末；水溶液又は水性懸濁液が挙げられる。

【0014】

局所用担体としてのエマルション及びゲル

好ましい実施形態では、本発明の化合物を送達するために用いられる局所用担体はエマルション、例えば、クリーム、ローション、又は軟膏；又はゲルである。エマルションは本発明で用いるの適した局所用組成物である。エマルションは、少なくとも2つの非混和

10

20

30

40

50

相を含み、一方の相が他方の相に通常は $0.1\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ の範囲の直径の液滴として分散している分散系である。典型的に乳化剤を含めて安定性を改善する。水が分散相であり、油が分散媒体である場合、このエマルジョンを油中水エマルジョンと称する。油が水相全体に液滴として分散している場合、このエマルジョンを水中油エマルジョンと称する。局所用担体として使用できるクリーム、軟膏及びローション等のエマルジョン及びそれらの製法はREMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。

一実施形態では、医薬的に許容できる担体はゲルである。ゲルは、液体が浸透した無機粒子、通常は小さい無機粒子、又は有機分子、通常は大きい有機分子の懸濁液を含む半固体系である。ゲル塊が小さい分離した無機粒子の網状組織を含む場合、それは二相ゲルとして分類される。単相ゲルは、分散した巨大分子と液体との間に明白な境界が存在しないように液体全体に均一に分布した有機巨大分子から成る。本発明で使用するのに適したゲルは技術上周知であり、二相系又は単相系であってよい。適切なゲルのいくつかの例は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。本発明で用いるのに好適な他のゲルは、米国特許第6,387,383号(2002年5月14日発行)；米国特許第6,517,847号(2003年2月11日発行)；及び米国特許第6,468,989号(2002年10月22日発行)に開示されている。

10

【0015】

使用し得るゲル化剤には当業者に既知もの、例えば化粧品及び医薬品業界で頻繁に用いられている親水性及び含水アルコール性ゲル化剤がある。好ましくは、親水性又は含水アルコール性ゲル化剤は、「CARBOPOL(登録商標)」(B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio)、「HYPAN(登録商標)」(Kingston Technologies, Dayton, N.J.)、「NATROSOL(登録商標)」(Aqualon, Wilmington, Del.)、「KLUCCEL(登録商標)」(Aqualon, Wilmington, Del.)、又は「STABILEZE(登録商標)」(ISP Technologies, Wayne, N.J.)を含む。

20

「CARBOPOL(登録商標)」は、一般名カルボマーを与えられている多くの架橋アクリル酸ポリマーの1つである。「カルボマー」は水に分散するが溶けない種々のポリマー酸のUSP名である。酸分散系を塩基で中和すると、清澄な安定ゲルが形成される。生理的に不活性であり、かつ一次刺激物質又は感作物質でないことから好ましいカルボマーはカルボマー934Pである。他のカルボマーとして、910、940、941、及び1342が挙げられる。

カルボマーは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、又は他のアミン塩基等の腐食性物質で中和されると水に溶け、清澄な又はわずかに濁ったゲルを形成する。「KLUCCEL(登録商標)」は、水に分散し、完全に水和されると均一なゲルを形成するセルロースポリマーである。他の適切なゲル化剤には、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースガム、MVE/MAデカジエンクロスポリマー、PVM/MAコポリマー、又はその組合せがある。

30

好ましい実施形態では、組成物中のゲル化剤の最小量は約0.5%、さらに好ましくは、約0.75%、最も好ましくは約1%である。別の好ましい実施形態では、組成物中のゲル化剤の最大量は約2%、さらに好ましくは約1.75%、最も好ましくは約1.5%である。

【0016】

別の実施形態では、本発明の化合物を送達するために用いられる局所用担体は軟膏である。軟膏はほとんど水を含まない油性の半固体である。好ましくは、軟膏は、ろう、ワセリン、又はゲル化鉱油のように炭化水素ベースである。本発明で用いるのに適した軟膏は技術上周知であり、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。

40

医薬担体がクリームであってもよい。クリームはエマルジョン、すなわち、少なくとも2つの非混和相を含んでなる分散系であり、一方の相が他方の相に、通常は直径が $0.1\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ の範囲の液滴として分散している。典型的に乳化剤を含めて安定性を改善する。

医薬担体のpHは、例えば、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の塩基；又はトリメチルアミン等のアミン塩基で調整される。担体を10倍に希釈すると、担体の最小pHは約5、好ましくは5.5、最も好ましくは6.2である。担体を10倍に希釈すると、担体の最大p

50

Hは約8、好ましくは約7.5、さらに好ましくは7、最も好ましくは約6.8である。各最小pH値を各最大pH値と組み合わせて種々のpH範囲を作り出すことができる。例えば、pHは最小6.2及び最大7.5であってよい。

上記pH値は、組成物を水で10倍に希釈する場合に生じるものである。あるpH値を得るために必ずしも組成物を10倍に希釈する必要はない。実際には、pHを測定できるいずれの値で組成物を希釈してもよい。例えば、組成物を約5～約12倍に希釈してよい。

【0017】

本発明の水性局所用組成物

別の実施形態では、本発明の局所用組成物に用いられる局所用担体は水溶液又は水性懸濁液、好ましくは、水溶液である。周知の溶液及び懸濁液は、本発明で用いるのに適した局所用担体である。本発明で使用するのに適した水性局所用組成物はREMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。他の適切な水性局所用担体系は米国特許第5,424,078号(1995年1月13日発行)；第5,736,165号(1998年4月7日発行)；第6,194,415号(2001年2月27日発行)；第6,248,741号(2001年1月19日発行)；第6,465,464号(2002年10月15日発行)に開示されている。

10

浸透圧調整剤を本発明の水性局所用組成物に含めることができる。適切な浸透圧調整剤の例として、限定するものではないが、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ブドウ糖、グリセリン、及びプロピレングリコールが挙げられる。浸透圧調整剤の量は組成物の所望特性に応じて大きく異なり得る。一実施形態では、浸透圧調整剤は水性局所用組成物中に組成物の約0.5～約0.9質量パーセントの量で存在する。

20

本発明の水溶液の粘度はいずれの便利な粘度であってもよく、例えば、限定するものではないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、又はヒドロキシエチルセルロース等の粘度調整剤を添加することによって調整できる。一実施形態では、本発明の水性局所用組成物は約15cps～約25cpsの範囲の粘度を有する。

好ましい実施形態では、本発明の水性局所用組成物は等張食塩水であり、任意に塩化ベンザルコニウム又は二酸化塩素等の保存剤、ポリビニルアルコール等の粘度調整剤、及び/又はクエン酸ナトリウムとクエン酸、若しくは酢酸カリウムと酢酸等の緩衝系を含んでよい。

【0018】

賦形剤

本発明の局所用組成物はさらに、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995; Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997))に記載されているもの等の医薬的に許容できる賦形剤を含むことができ、該賦形剤としては、限定するものではないが、保護剤、吸着剤、粘滑剤、皮膚軟化剤、保存剤、抗酸化剤、保湿剤、緩衝剤、可溶化剤、皮膚浸透剤、及び界面活性剤が挙げられる。賦形剤は組成物中の非活性かつ非必須成分であり、組成物の基本特性に実質的に影響を及ぼさない。

30

適切な保護剤及び吸着剤としては、限定するものではないが、粉剤、ステアリン酸亜鉛、コロジオン、ジメチコン、シリコーン、炭酸亜鉛、アロエベラゲルその他のアロエ製品、ビタミンEオイル、アラントイン(allatoin)、グリセリン、ワセリン、及び酸化亜鉛が挙げられる。

40

適切な粘滑剤としては、限定するものではないが、ベンゾイン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルアルコールが挙げられる。

適切な皮膚軟化剤としては、限定するものではないが、動物及び植物の油脂、ミリスチルアルコール、ミョウバン、及び酢酸アルミニウムが挙げられる。

適切な保存剤としては、限定するものではないが、パラベン、フェノキシエタノール、四級アンモニウム化合物、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化デカリニウム、及び塩化セチルピリジニウム；水銀剤、例えば硝酸フェニル水銀

50

、酢酸フェニル水銀、及びチメロサル；アルコール剤、例えば、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、及びベンジルアルコール；抗菌エステル、例えば、パラヒドロキシ安息香酸のエステル；並びに他の抗菌剤、例えばクロルヘキシジン、クロロクレゾール、安息香酸及びポリミキシンが挙げられる。

【0019】

二酸化塩素(ClO_2)、好ましくは、安定化二酸化塩素は本発明の局所用組成物で使用するのに適した保存剤である。用語「安定化二酸化塩素」は産業界で周知であり、当業者によく知られている。安定化二酸化塩素には、1種以上の二酸化塩素前駆体、例えば1種以上の二酸化塩素含有複合体及び/又は1種以上の塩素含有成分及び/又は水性媒体中で分解できるか又は分解されて二酸化塩素を形成できる1種以上の他の実体がある。米国特許第5,424,078号(1995年1月13日発行)は、水溶液用の保存剤として使用することができ、本発明の局所用組成物に有用な安定化二酸化塩素の形態及びその製造方法を開示している。米国特許第3,278,447号には特定の安定化二酸化塩素製品の製造又は生産が記載されている。本発明の実施に利用できる市販の安定化二酸化塩素は、商標名PurogeneTM又はPuriteTMで販売されているNorman, OKのBioCide International, Inc.の専売安定化二酸化塩素である。他の適切な安定化二酸化塩素製品としては、Rio Linda Chemical Company, Inc.によって商標名DuraKlorで販売されているもの、及びInternational Dioxide, Inc.によって商標名Antheium Dioxideで販売されているものが挙げられる。

適切な抗酸化剤としては、限定するものではないが、アスコルビン酸とそのエステル、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロール、並びにEDTA及びクエン酸等のキレート剤が挙げられる。

適切な保湿剤としては、限定するものではないが、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、及びプロピレングリコールが挙げられる。

本発明での使用に適した緩衝剤としては、限定するものではないが、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、乳酸緩衝液、及びホウ酸緩衝液が挙げられる。

適切な可溶化剤としては、限定するものではないが、四級アンモニウムクロリド、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチン、及びポリソルベートが挙げられる。

適切な皮膚浸透剤としては、限定するものではないが、エチルアルコール、イソプロパノール、オクチルフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール400、プロピレングリコール、N-デシルメチルスルホキシド、脂肪酸エステル(例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチル、グリセロールモノオレアート、及びプロピレングリコールモノオレアート)；及びN-メチルピロリドンが挙げられる。

【0020】

追加の医薬的活性化化合物

一実施形態では、本組成物中の唯一の抗毛細血管腫活性化合物は、キシロメタゾリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルドーパミン、アンフェタミン、メチルフェニデート、ロフェキシジン、モクソニジン、デクスメドミジン、ミバゼロール、プリモニジン、オキシメタゾリン、いずれかの該化合物の医薬的に許容できる塩、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである。さらに別の実施形態では、毛細血管腫を治療するための唯一の医薬的に活性化化合物は、プリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩である。さらに別の実施形態では、本組成物中の2種だけの抗毛細血管腫活性化合物はプリモニジン又はその医薬的に許容できる塩及びオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩である。

さらなる実施形態では、本組成物中のいかなる種類にせよ唯一の活性化合物は、キシロメタゾリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルドーパミン、アンフェタミン、メチルフェニデート、ロフェキシジン、モクソニジン、デクスメドミジン、ミバゼロール、プリモニジン、オキシメタゾリン、その医薬的に許容できる塩、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである。さらに別の実施形態では、いかなる種類にせよ唯一の活性化合物は、プリモニジ

ン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩である。さらに別の実施形態では、本組成物中のいかなる種類にせよ2種だけの抗毛細血管腫活性化化合物はプリモニジン又はその医薬的に許容できる塩及びオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩である。

別の実施形態では、プリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩、オキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せを含有する組成物といった本発明の組成物に1種以上の追加の医薬的に活性な成分を含める。追加の活性成分にはいずれの医薬的に活性な成分も含まれる。例えば、1種以上の追加の医薬的に活性な成分として、限定するものではないが、抗菌薬、駆虫薬、抗酸化薬、ステロイド系抗炎症薬、非ステロイド系抗炎症薬、抗血管新生薬、及びレチノイン酸の誘導体が挙げられる。

10

【0021】

投薬量

有効量の本発明の化合物の投薬量及び投与頻度は、典型的に前臨床試験と臨床試験を通じてずっと、熟練した医療従事者によって決定され得る。投薬量及び投与頻度は、多くの要因、例えば本発明の化合物の活性、個々の局所用組成物の特性、並びに治療する毛細血管腫の独自性及び重症度等によって決まる。

一般的に、上記活性化化合物は、本発明の組成物中に、組成物の総質量に基づいて約0.01%、0.05%、0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%、又は0.5%の最小量で存在する。通常、上記活性化化合物は、本発明の組成物中に、組成物の総質量に基づいて約5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、又は0.6%の最大量で存在する。例えば、プリモニジン酒石酸塩のいくつかの投薬量は0.07%、0.18%、及び0.5%である。

20

【0022】

局所投与

本発明の医薬組成物は、技術上周知のいずれの方法でも皮膚の患部に直接塗布し得る。例えば、溶液を綿棒で塗布するか又は噴霧してよい。懸濁液又はエマルションをQ-tip(登録商標)若しくはアプリケータースティックで塗布するか、又は本発明の組成物を1本以上の指で患部上に単に広げることによって塗布することができる。好ましくは、本発明の医薬組成物を皮膚にのみ塗布し、目には投与しない。

一般に皮膚患部に塗布される本発明の局所用組成物の量は、約0.0001g/cm²(皮膚の表面積)～約0.01g/cm²、好ましくは0.001g/cm²～約0.003g/cm²(皮膚の表面積)に及ぶ。典型的に、治療期間中は1日1～4回の塗布が推奨される。

30

【0023】

種々の定義

当然のことながら、本発明は、各最小限度を各最大限度と組み合わせて全ての実行可能範囲を作り出す実施形態を企図する。例えば、(1)プリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又は(2)オキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩は、本発明の組成物中に組成物の総質量に基づいて約0.01%～約5%、好ましくは、組成物の総質量に基づいて約0.1%～約1%、さらに好ましくは、組成物の総質量に基づいて約0.1%～約0.5%の量で存在し得る。

40

【実施例】

【0024】

実施例

実施例1a ゲル組成物

成分	質量パーセント
ブリモニジン酒石酸塩	0.18%
カルボマー934P	1.25%
メチルパラベン	0.2%
フェノキシエタノール	0.4%
グリセリン	5.5%
10%二酸化チタン	0.625%
プロピレングリコール	5.5%
10% NaOH溶液	6.5%
DI水	QS
合計	100%

10

【 0 0 2 5 】

実施例1b
ゲル組成物

成分	質量パーセント
オキシメタゾリン塩酸塩	0.2%
カルボマー934P	1.25%
メチルパラベン	0.2%
フェノキシエタノール	0.4%
グリセリン	5.5%
10%二酸化チタン	0.625%
プロピレングリコール	5.5%
10% NaOH溶液	6.5%
DI水	QS
合計	100%

20

【 0 0 2 6 】

実施例1c
ゲル組成物

成分	質量パーセント
ブリモニジン酒石酸塩	0.18%
オキシメタゾリン塩酸塩	0.2%
カルボマー934P	1.25%
メチルパラベン	0.2%
フェノキシエタノール	0.4%
グリセリン	5.5%
10%二酸化チタン	0.625%
プロピレングリコール	5.5%
10% NaOH溶液	6.5%
DI水	QS
合計	100%

30

40

【 0 0 2 7 】

実施例2a
クリーム組成物

成分	質量パーセント
ブリモニジン酒石酸塩	0.5%
フェノキシエタノール	0.8%
メチルパラベン	0.2%
プロピルパラベン	0.05%
二ナトリウムEDTA	0.01%
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05%
PEG-300	4.0%
ステアリン酸PEG-6(及び) ステアリン酸グリコール(及び) ステアリン酸PEG-32	7.5%
セトステアリルアルコール	4.0%
トリ(カプリル酸・カプリン酸) グリセリル	7.0%
アジピン酸ジイソプロピル	7.0%
オレイルアルコール	7.0%
ラノリン USP	2.0%
セテアレス-6(及び) ステアリルアルコール	2.0%
セテアレス-25	2.0%
酒石酸	0.001%
DI水	55.389%
合計	100%

10

20

【 0 0 2 8 】

実施例2b
クリーム組成物

成分	質量パーセント
オキシメタゾリン塩酸塩	0.5%
フェノキシエタノール	0.8%
メチルパラベン	0.2%
プロピルパラベン	0.05%
二ナトリウムEDTA	0.01%
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05%
PEG-300	4.0%
ステアリン酸PEG-6(及び) ステアリン酸グリコール(及び) ステアリン酸PEG-32	7.5%
セトステアリルアルコール	4.0%
トリ(カプリル酸・カプリン酸) グリセリル	7.0%
アジピン酸ジイソプロピル	7.0%
オレイルアルコール	7.0%
ラノリン USP	2.0%
セテアレス-6(及び) ステアリルアルコール	2.0%
セテアレス-25	2.0%
酒石酸	0.001%
DI水	55.389%
合計	100%

10

20

【 0 0 2 9 】

実施例2c
クリーム組成物

成分	質量パーセント
ブリモニジン酒石酸塩	0.5%
オキシメタゾリン塩酸塩	0.5%
フェノキシエタノール	0.8%
メチルパラベン	0.2%
プロピルパラベン	0.05%
二ナトリウムEDTA	0.01%
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05%
PEG-300	4.0%
ステアリン酸PEG-6(及び) ステアリン酸グリコール(及び) ステアリン酸PEG-32	7.5%
セトステアリルアルコール	4.0%
トリ(カプリル酸・カプリン酸) グリセリル	7.0%
アジピン酸ジイソプロピル	7.0%
オレイルアルコール	7.0%
ラノリン USP	2.0%
セテアレス-6(及び) ステアリルアルコール	2.0%
セテアレス-25	2.0%
酒石酸	0.001%
DI水	55.389%
合計	100%

10

20

【 0 0 3 0 】

実施例3a
軟膏組成物

30

成分	質量パーセント
ブリモニジン酒石酸塩	5.0%
コレステロール	3.0%
ステアリルアルコール	3.0%
白ろう	8.0%
白ワセリン	76.0%
合計	100%

【 0 0 3 1 】

実施例3b
軟膏組成物

40

成分	質量パーセント
オキシメタゾリン塩酸塩	5.0%
コレステロール	3.0%
ステアリルアルコール	3.0%
白ろう	8.0%
白ワセリン	76.0%
合計	100%

【 0 0 3 2 】

50

実施例3c
軟膏組成物

成分	質量パーセント
ブリモニジン酒石酸塩	5.0%
オキシメタゾリン塩酸塩	5.0%
コレステロール	3.0%
ステアリルアルコール	3.0%
白ろう	8.0%
白ワセリン	76.0%
合計	100%

10

【 0 0 3 3 】

実施例4a

水溶液

本発明の水溶液は、ブリモニジン酒石酸塩(0.07wt%)；保存剤としてPurite(登録商標)(0.005%)(安定化二酸化塩素)；及び不活性成分：ホウ酸；塩化カルシウム；塩化マグネシウム；塩化カリウム；精製水；ホウ酸ナトリウム；ナトリウムカルボキシメチルセルロース；塩化ナトリウム；並びにpHを5.6～6.6に調整するための塩酸及び／又は水酸化ナトリウムを含む。浸透圧は250～350mOsmol/kgの範囲内である。

20

実施例4b

水溶液

本発明の水溶液は、オキシメタゾリン塩酸塩(0.07wt%)；保存剤としてPurite(登録商標)(0.005%)(安定化二酸化塩素)；及び不活性成分：ホウ酸；塩化カルシウム；塩化マグネシウム；塩化カリウム；精製水；ホウ酸ナトリウム；ナトリウムカルボキシメチルセルロース；塩化ナトリウム；pHを5.6～6.6に調整するための塩酸及び／又は水酸化ナトリウムを含む。浸透圧は250～350mOsmol/kgの範囲内である。

実施例4c

水溶液

本発明の水溶液は、ブリモニジン酒石酸塩(0.07wt%)；オキシメタゾリン塩酸塩(0.07wt%)；保存剤としてPurite(登録商標)(0.005%)(安定化二酸化塩素)；及び不活性成分：ホウ酸；塩化カルシウム；塩化マグネシウム；塩化カリウム；精製水；ホウ酸ナトリウム；ナトリウムカルボキシメチルセルロース；塩化ナトリウム；並びにpHを5.6～6.6に調整するための塩酸及び／又は水酸化ナトリウムを含む。浸透圧は250～350mOsmol/kgの範囲内である。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/002509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4174 A61K31/498 A61P9/00
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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NI NINA ET AL: "Current concepts in the management of periocular infantile (capillary) hemangioma.", CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY SEP 2011, vol. 22, no. 5, September 2011 (2011-09), pages 419-425, XP009167417, ISSN: 1531-7021 page 420, right-hand column -----	1-19
Y	WO 2005/110368 A1 (ALLERGAN INC [US]; BURKE JAMES [US]; HUGHES PATRICK M; ZHANG KAI-MING) 24 November 2005 (2005-11-24) claim 40 ----- -/--	1-19

☒ 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

26 February 2013

Date of mailing of the international search report

13/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/002509

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	"ADRENORECEPTOR AGONISTS" In: Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M.: "Pharmacology", 1 January 1999 (1999-01-01), CHURCHILL LIVINGSTONE, Edinburgh, London, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto, XP002692821, ISBN: 0443059942 pages 148-151, page 149, left-hand column -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/002509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005110368 A1	24-11-2005	AT 516033 T	15-07-2011
		AU 2005244149 A1	24-11-2005
		AU 2011202200 A1	02-06-2011
		BR PI0510504 A	30-10-2007
		CA 2565067 A1	24-11-2005
		CN 1950067 A	18-04-2007
		DK 1758552 T3	15-08-2011
		EP 1758552 A1	07-03-2007
		EP 2305261 A1	06-04-2011
		ES 2367804 T3	08-11-2011
		JP 2007535552 A	06-12-2007
		KR 20070064415 A	20-06-2007
		NZ 550009 A	30-09-2010
		US 2005244463 A1	03-11-2005
		US 2005244476 A1	03-11-2005
		US 2008118547 A1	22-05-2008
		US 2008118548 A1	22-05-2008
		US 2008118549 A1	22-05-2008
		WO 2005110368 A1	24-11-2005

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 シェーラー ウォーレン ジェイ

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 5 2 3 8 ピッツバーグ フォックス チャペル ロード
3 9 9

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC11 DD23 DD29Q DD29S DD30Z EE32 FF11 FF39

FF63

4C086 AA01 AA02 BC38 BC52 GA07 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14

ZA36 ZA44 ZC75