

(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2017-517543

(P2017-517543A)

(43) 公表日 平成29年6月29日 (2017.6.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/288 (2006.01)	A 6 1 K 36/288	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2016-572431 (P2016-572431)	(71) 出願人	516002956
(86) (22) 出願日	平成27年6月11日 (2015.6.11)		イクセラ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年12月9日 (2016.12.9)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/035384		1 7 3 0 ベドフォード 1 3 5 サウス
(87) 国際公開番号	W02015/191891		アールディー.
(87) 国際公開日	平成27年12月17日 (2015.12.17)	(74) 代理人	100098729
(31) 優先権主張番号	62/010,860		弁理士 重信 和男
(32) 優先日	平成26年6月11日 (2014.6.11)	(74) 代理人	100163212
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 溝渕 良一
		(74) 代理人	100204467
			弁理士 石川 好文
		(74) 代理人	100148161
			弁理士 秋庭 英樹
		(74) 代理人	100156535
			弁理士 堅田 多恵子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウイルス性皮膚疾患の治療

(57) 【要約】

本発明は、ウイルス性皮膚疾患、特に単純ヘルペスウイルス1型および帯状ヘルペスの治療方法であって、ウイルス性皮膚疾患を患っている被検者の皮膚へのタンポポの水抽出物、水/アルコール抽出物または天然植物油抽出物の治療量の局所投与を含む、治療方法に関する。

【選択図】 図 1

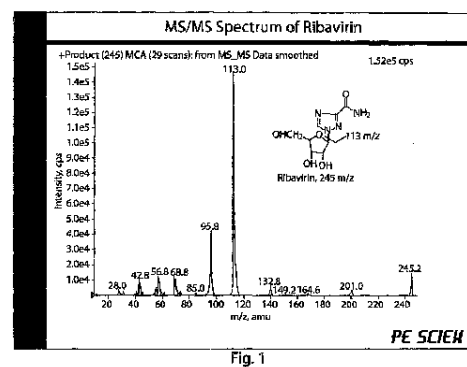


Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ウイルス性皮膚疾患、特に単純ヘルペスウイルス 1 型および帯状ヘルペスの治療方法であって、ウイルス性皮膚疾患を患っている被検者の皮膚へのタンポポの水抽出物、水 / アルコール抽出物または天然植物油抽出物の治療的量の局所投与を含む、治療方法。

【請求項 2】

前記抽出物が、モウコタンポポ（蒲公英：Taraxacum Mongolicum）の水系抽出物を含む、請求項 1 に記載の方法。

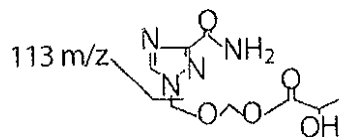
【請求項 3】

前記抽出物が、モウコタンポポ（蒲公英）の水 / アルコール系抽出物を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抽出物が、次の構造：

【化 1】

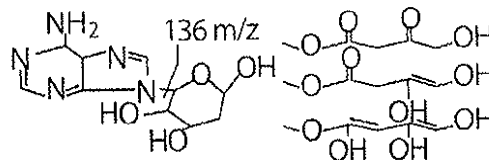


を有する化合物を含む、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

前記抽出物が、次の構造：

【化 2】

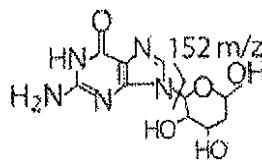


を有する化合物を含む、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記抽出物が、次の構造：

【化 3】



を有する化合物を含む、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

ヘルペスウイルス性皮膚疾患の治療方法であって、ヘルペスウイルス性皮膚疾患を患っている被検者の皮膚への蒲公英の水系抽出物、水 / アルコール系抽出物または天然植物油抽出物の担体中での治療有効量の局所投与を含む、治療方法。

【請求項 8】

前記ヘルペスウイルス性皮膚疾患が、単純ヘルペスウイルス 1 型または帯状ヘルペスによって引き起こされる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記抽出物が、次の構造：

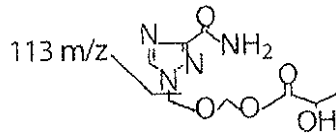
10

20

30

40

【化 4】

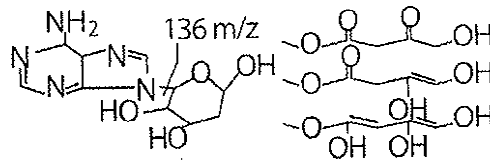


を有する化合物を含む、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記抽出物が、次の構造：

【化 5】



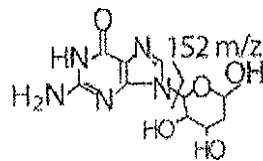
10

を有する化合物を含む、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記抽出物が、次の構造：

【化 6】



20

を有する化合物を含む、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定のウイルス性皮膚疾患の治療、特に単純ヘルペスウイルス 1 型 (H S V - 1)、および帯状疱疹 (shingles) または水痘帯状疱疹ウイルス (V Z V) と

30

【背景技術】

【0002】

ウイルス性皮膚疾患は、特にヘルペスウイルスによって引き起こされる疾患および / または感染症を含み、通称では単にヘルペスとも呼ばれる。ヘルペスウイルスは、脊椎動物、特に哺乳動物、とりわけ、ヒト、ウマ、ブタ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ネコおよびイヌに広範に存在する。

【0003】

ヒト病原性ヘルペスウイルス (H H V) は、アルファヘルペスウイルス、ベータヘルペスウイルスおよびガンマヘルペスウイルス (H H V 1 ~ H H V 8) に分類され、このうち

40

【0004】

ヒト病原性ヘルペスウイルスのうち、ヒトに感染するもの、特にアルファヘルペスウイルスは極めて重大である。アルファヘルペスウイルスとして、単純ヘルペスウイルス 1 型 (H S V - 1)、単純ヘルペスウイルス 2 型 (H S V - 2) および水痘帯状疱疹ウイルス (V Z V) が挙げられる。

【0005】

50

単純ヘルペスウイルスHSV-1およびHSV-2によって引き起こされる皮膚疾患としては、例えば、いずれも主にHSV-1によって引き起こされる口唇ヘルペス（熱性疱疹または唇ヘルペスとも呼ばれる）および鼻ヘルペス、ヘルペス性角結膜炎、ヘルペス性口内炎、顔面ヘルペス、咽頭ヘルペス、陰部ヘルペス、肛門周囲ヘルペス、殿部ヘルペスが挙げられる。水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）は、例えば、水痘および帯状疱疹などを引き起こす。

【0006】

ウイルス学者の推定によると、世界の全人口中80%がHSV-1不顕性感染者であり、30%がHSV-2不顕性感染者である。HSV-1およびHSV-2は、互いに密接に関連しており、高確率で同一のヌクレオチド配列を有している。HSV-1は主に口腔および顔面の領域に感染するが、HSV-2は主に生殖器の領域で発生する。

10

【0007】

アルファヘルペスウイルスは通常、上皮細胞、例えば皮膚細胞、粘液細胞および粘膜細胞などに最初に感染し、次いで宿主細胞内でウイルスの顕著な複製が生じ、感染した宿主細胞は死に至る。

【0008】

例えば、HSV-1は顔および口の皮膚細胞および/または粘膜細胞に広がり、通常は局所的な損傷、すなわち小水疱の形態での損傷を引き起こす。短期間のうちに、抗体は小水疱中のウイルスを中和するが、一方で体液性免疫応答が起こり得る前に、感染した宿主細胞の溶菌によってウイルスが放出される。溶菌によって放出されたウイルスは、口の神経終末上の受容体に付着することによって、特定の神経細胞（ニューロン）にも感染し、顔面神経（三叉神経）の神経節に到達し得る。ウイルスDNAはアクソン内に浸入し、神経細胞の細胞質に入り込み、最終的に細胞核に到達すると、神経細胞のゲノム内にウイルスDNAを組み込み、ウイルス遺伝子の発現をごく少数に留める潜伏状態に移行する（溶原化サイクル）。種々の外部刺激によって、ウイルスの再活性化、すなわち、潜伏状態および/または溶原化サイクルから、最終的に神経細胞の破壊（溶菌化）を招く溶菌サイクルへの移行が生じ得る。このような刺激として、例えば、免疫抑制、ストレス、ホルモン変動、物理的または精神的ストレス、発熱（熱性疱疹と呼ばれる理由でもある）、紫外線、組織の損傷および多くの場合に免疫学上の弱体化が挙げられる。HSV-1のこのような活性化の発生率は、遺伝因子と環境因子の両方に依存すると考えられており、また年齢とホルモン変動の両方が関与している可能性がある。活性化の一環として発生する後代ウイルスは、最初にアクソンによって元の皮膚感染の部位および/または領域へと移送され、そこで皮膚細胞および/または粘膜細胞の感染および複製によって小水疱または疱疹（熱性疱疹）を再び産生する。これらのウイルスが免疫系によって再び中和された場合でも、ゲノム内にウイルスDNAが統合されたまま（潜伏状態）である別の神経細胞は絶えず感染下にあるため、HSV-1を免疫系によって身体から完全に排除することは不可能である。

20

30

【0009】

ヘルペスウイルス性皮膚疾患は、以下により詳細に説明するような、特にウイルス複製に介入する、抗ウイルス活性成分を用いて一般に治療される。

40

【0010】

したがって、抗ウイルス活性成分の開発において、ひいてはウイルス性皮膚疾患の予防および/または治療においても重要となる一般的手法は、ウイルス複製サイクルに介入して、宿主細胞のウイルス感染または宿主細胞内のウイルス核酸の複製を、例えば、ウイルス核酸によってコードされるウイルスタンパク質の発現を阻害することによって阻害することである。

【0011】

ここ数十年にわたり、このような抗ウイルス活性成分、いわゆるウイルス増殖抑制剤（*virustatics*）が開発されてきた。ウイルス増殖抑制剤の多くは、例えば、酵素DNAポリメラーゼ、逆転写酵素またはプロテアーゼなどを阻害して、それによりウイ

50

ルスの複製および／または合成された長鎖のウイルスタンパク質から、より小さいタンパク質セグメントへのプロセッシングを阻止する。本明細書では、これらの治療法の例を、特にHIV感染症の治療に関して記載する。しかしながら、ヘルペスウイルスHSV-1またはHSV-2によって引き起こされるウイルス性皮膚疾患の治療分野では、全身投与または局所投与されるウイルス増殖抑制剤も知られている。例としては、活性成分アシクロビル、バラシクロビル、ホスカルネットおよびペンシクロビルが挙げられる。

【0012】

ウイルス増殖抑制剤を用いたウイルス性皮膚疾患の予防および／または治療として、次の2つの手法が一般に知られている。(1)全身投与：ウイルス増殖抑制剤の全身投与によって、活性成分が細胞核内でのウイルス核酸の複製、または宿主細胞の細胞質内に完全なウイルスを形成するウイルス粒子の組立てを阻害するため、宿主細胞に存在するウイルスの活性化を顕著に低減させることができる。(2)局所投与：ウイルスによる初期感染領域へのウイルス増殖抑制剤の局所投与によって、例えば、HSV-1感染の場合に結果として生じる熱性疱疹などにおいて、別のルートへのウイルス複製を活性化の初期段階で予防でき、その結果、熱性疱疹のより急速な腫脹減退をもたらすことができる。

10

【0013】

ウイルス増殖抑制剤の投与に関して、いずれの方法にもいくつかの重大な欠点がある。全身投与では、有効な治療のために比較的高い投与量を必要とし、それによって処置された生物に対する重篤な副作用、例えば非特異的免疫応答および自己免疫反応などを伴う。アシクロビルの場合、多数のこのような副作用が、文献から既知である。したがって、長期治療も反復治療も望ましくなく、患者の期待するものとはなり得ない。局所投与では、ウイルス感染領域、例えば熱性疱疹に対して、時間単位当たり放出できる生物学的利用能の活性成分(ウイルス抑制薬)の量が極めて低い。こうしたウイルス増殖抑制剤の生物学的利用能の低さは、有効な局所処置にとって重大な障壁である。極めて低い水溶性を有するアシクロビルの場合、生物学的利用能が低い原因は、例えば、活性成分の経皮輸送に劣るためである。ウイルス増殖抑制剤の活性成分の供給を改善するためのプロドラッグ概念である、ウイルス抑制薬の種々の化学修飾は、この現象について何ら改善をもたらしてきていない。

20

【0014】

先行技術に関する前述の説明は、主に特許文献1から得ている。この特許文献には、ヘルペスウイルス性疾患を患っている被検者の皮膚に重水を局所投与することにより、ヘルペスウイルス性皮膚疾患の治療に重水を使用することが提案されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】米国特許第8,609,147号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、ヘルペスウイルス性皮膚疾患の治療のための代替的かつ改善された方法を提供する。より詳細には、本発明者は、タンポポ草、すなわち葉および根の水抽出物および水／アルコール抽出物が、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)および帯状ヘルペス(VZV)の治療のための局所治療として予想外に使用し得ることを見出した。

40

【0017】

より詳細には、本発明者は、タンポポの水抽出物、水／アルコール抽出物および天然植物油抽出物が、局所的に塗布されるとき単純ヘルペスおよび帯状ヘルペスの両方を予想外に緩和することを見出した。

【図面の簡単な説明】

【0018】

本発明の更なる特徴および利点は、次の添付図面を参照して以下の詳細な説明からわか

50

る。

【0019】

【図1】既知のヌクレオシド類似体のMS/MSスペクトルである。

【図2】既知のヌクレオシド類似体のMS/MSスペクトルである。

【図3】既知のヌクレオシド類似体のMS/MSスペクトルである。

【図4】複数種のヌクレオシド標準物質およびモウコタンボボ抽出物に含まれるヌクレオシドのLC/MS/MS分析図である。

【図5】既知のヌクレオシドと、モウコタンボボに含まれる新規ヌクレオシド類似体とを比較しているLC/MS/MS分析図である。この新規ヌクレオシドの推定構造は、赤枠で囲まれている。

10

【図6】既知のヌクレオシドと、モウコタンボボに含まれる別の種類の新規ヌクレオシド類似体とを比較しているLC/MS/MS分析図である。この新規ヌクレオシドの推定構造は、赤枠で囲まれている。

【図7】既知のヌクレオシドと、モウコタンボボに含まれるさらに別の種類の新規ヌクレオシド類似体とを比較しているLC/MS/MS分析図である。この新規ヌクレオシドの推定構造は、赤枠で囲まれている。

【図8】本発明で使用する一般的な同定手順のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本明細書で使用される場合、「アルコール」は、低級アルコール、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルコールを意味する。また、天然植物油は、好ましくは亜麻油であり、または例示として挙げる他の市販の油、例えばアーモンド油、ココナッツ油、ホホバ油、レモン油、オリーブ油、セサミシード油およびヒマワリ油を意味する。

20

【実施例】

【0021】

調製および抽出プロトコル

乾燥タンボボ（原産国モンゴル）を刻み、蒸留水中またはメタノール中のいずれかで煮沸して抽出した（1250mLの水またはメタノールに対して50gのタンボボ）。1：1、1：2、1：5、1：10の範囲内の各種希釈液を、30分間ウイルスと接触させた後、抽出物をピペット採取することにより、脱イオン水およびアルコール抽出物をHSV-1について試験した。次に、MRC-5細胞の入った試験管にウイルスをピペット滴下し、各試験管の細胞変性効果を観察した。濃度1：1および1：2のTM抽出物は、ウイルス増殖を阻止した。

30

【0022】

带状疱疹の場合、脱イオン水を用いた以外は、同様の方法で植物を調製した。带状疱疹と診断された個人が、タオルにTM液体抽出物を含ませ、2時間ごとに、または必要に応じて、1回20分間、身体にタオルで抽出物を当てた。1日または2日間、必要に応じて実施した。2日以内に、带状疱疹は消えた。

【0023】

図8に示す一般的な手順に従って、LC/MSおよびUV装置にて、抽出物の採取および分画を行った。次に、各種希釈液を30分間ウイルスと接触させた後、MRC-5細胞が入っている試験管の中へ溶液をピペット滴下することにより、LC/MS/MSを使用して分析された脱イオン水抽出物を（上記と同じ希釈倍率で）HSV-1について試験した。各試験管の細胞変性効果（CPE）を観察した。

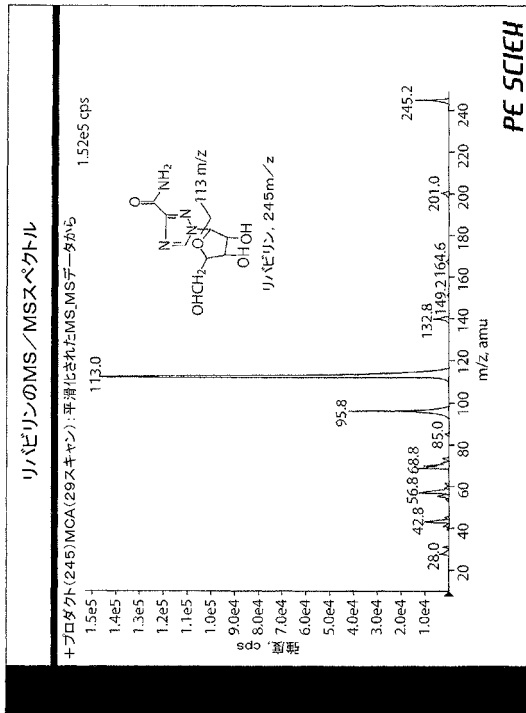
40

【0024】

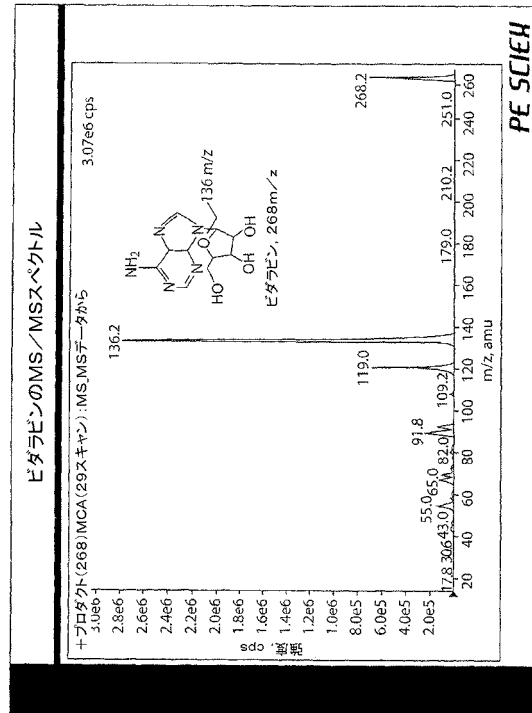
モンゴル産タンボボの異なるバッチおよび油を含む異なる抽出液について同様の結果が見られ、結果の再現性を確認した。理論に束縛されるものではないが、タンボボ抽出物に含有された特定のヌクレオシド類が、観察された効果に対して大きく寄与し得ると考えられる。これらの寄与化合物を単離し、それぞれの推定構造を図5～図7に示した。ただし、抽出物の他の成分も関与している場合も考えられる。

50

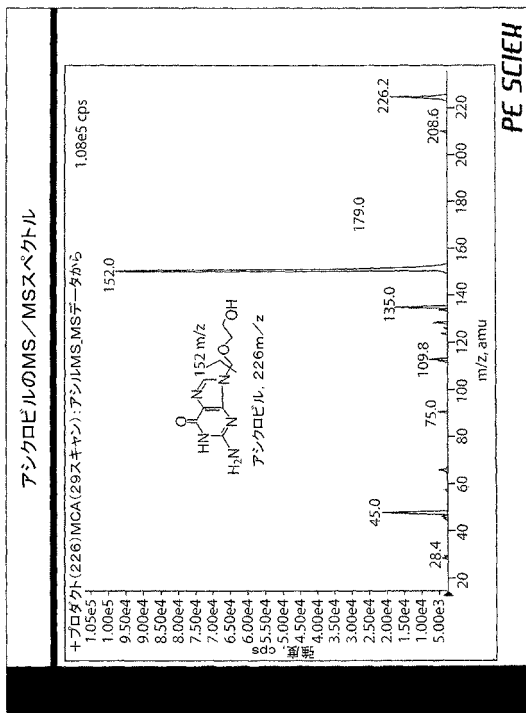
【図 1】



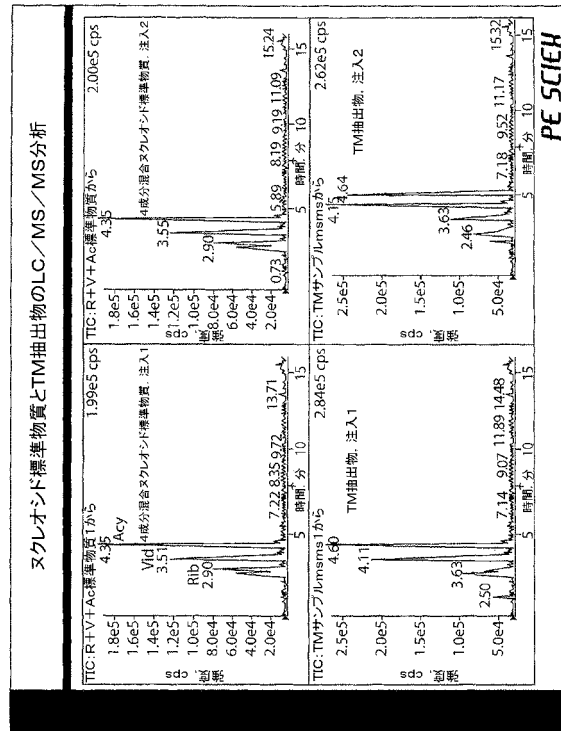
【図 2】



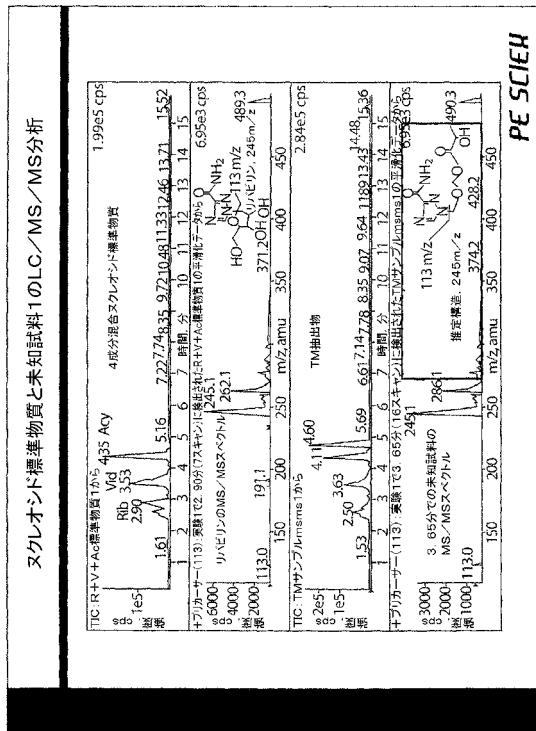
【図 3】



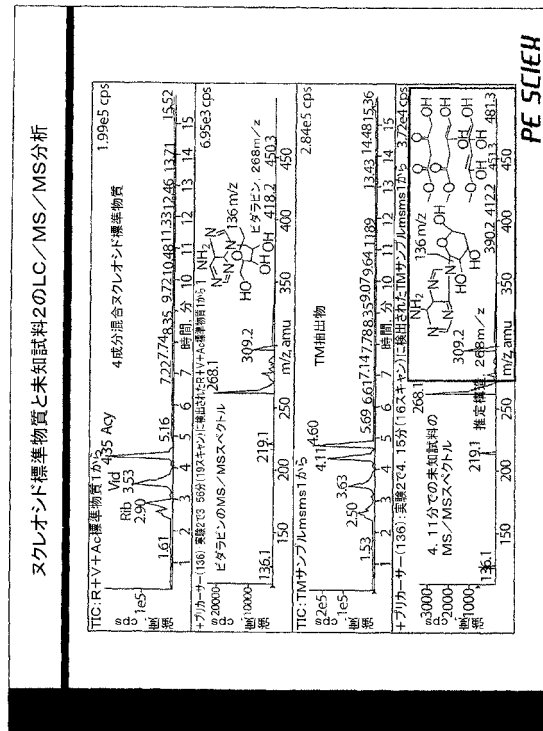
【図 4】



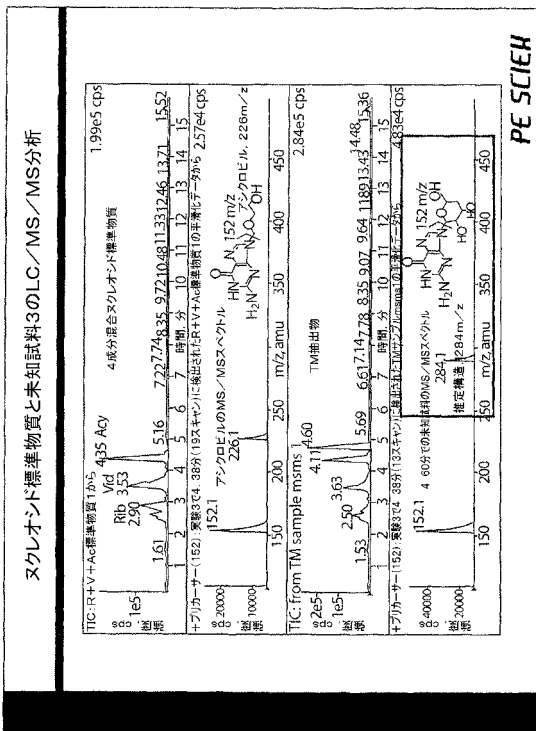
【 図 5 】



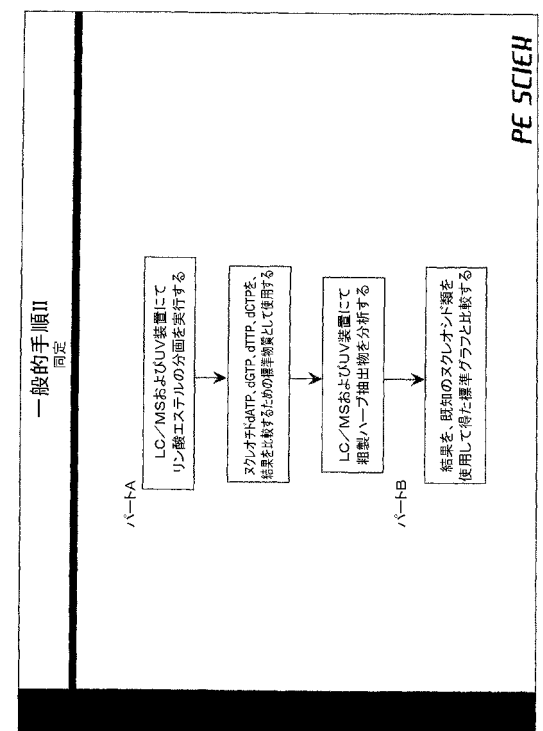
【 図 6 】



【 図 7 】



【圖 8】



【手続補正書】

【提出日】平成28年12月28日(2016.12.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヘルペスウイルス性皮膚疾患を治療するための医薬組成物であって、担体中に蒲公英の水系抽出物、水／アルコール系抽出物または天然植物油系抽出物を含む、医薬組成物。

【請求項2】

前記ヘルペスウイルス性皮膚疾患が、単純ヘルペスウイルス1型または帯状ヘルペスによって引き起こされる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記抽出物が、モウコタンボポ（蒲公英：Taraxacum Mongolicum）の水系抽出物を含む、請求項1または2に記載の組成物。

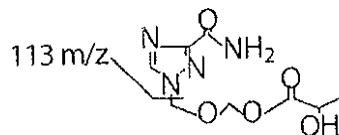
【請求項4】

前記抽出物が、モウコタンボポ（蒲公英）の水／アルコール系抽出物を含む、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項5】

前記抽出物が、次の構造：

【化1】

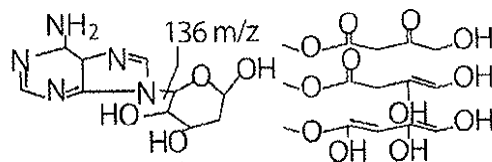


を有する化合物を含む、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項6】

前記抽出物が、次の構造：

【化2】

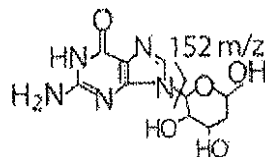


を有する化合物を含む、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項7】

前記抽出物が、次の構造：

【化3】



を有する化合物を含む、請求項1または2に記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/35384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61P 31/22 (2015.01)

CPC - A61K 36/288

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)

IPC(8) - A61P 31/22; C07H 19/056 (2015.01)

CPC - A61K 36/288, 31/52, 31/522; C07H 19/16, 19/167

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)

PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Ebsco; Google; Google Scholar; SureChem; PubMed; PubChem; taraxacum mongolicum; dandelion; herba tarazadi; pu gong ying; herpes simplex virus type 1; Cytosine analogs; acyclovir; purine analogs; ribavirin; adenosine analogs; vidarabine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/0269912 A1 (ROBERTS, SC) 25 October 2012; abstract; paragraphs [0021], [0032], [0085], [0119]-[0125].	1-2, 3/1-2, and 7-8
A	CHAUDHARY, MI et al. 'Ethnobotany of Medicinal Plants from Tian Mu Shan Biosphere Reserve, Zhejiang Province, China'. Asian Journal of Plant Sciences, 2006, vol. 5, issue 4, pages 646-653; abstract; page 648, second column, last paragraph.	9/7-8, 10/7-8, and 11/7-8
A	SCHUTZ, K et al. 'Taraxacum-A review on its phytochemical and pharmacological profile'. Journal of Ethnopharmacology, 2006, vol. 107, pages 313-323; abstract; Figure 1; page 315, bottom half of page.	1-2, 3/1-2, and 7-8



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

17 August 2015 (17.08.2015)

Date of mailing of the international search report

11 SEP 2015

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/35384

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-6
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100195833

弁理士 林 道広

(74)代理人 100116757

弁理士 清水 英雄

(72)発明者 アンゲル, エリカ, エヌ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01730 ベドフォード 135 サウス ロード

Fターム(参考) 4C086 AA01 BC60 EA11 EA15 MA01 NA14 ZB33

4C088 AB26 BA08 NA14 ZB33