

(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2017-500347

(P2017-500347A)

(43) 公表日 平成29年1月5日(2017.1.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-541637 (P2016-541637)	(71) 出願人	511107980
(86) (22) 出願日	平成26年12月19日 (2014.12.19)		ティダブリューアイ・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月26日 (2016.7.26)		TW I B i o t e c h n o l o g y ,
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/071364		I n c .
(87) 国際公開番号	W02015/095640		台湾114タイペイ、ネイ・フ・ディストリクト、カン・チエン・ロード、レイン221、ナンバー41、4フロア
(87) 国際公開日	平成27年6月25日 (2015.6.25)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	61/918,033		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成25年12月19日 (2013.12.19)	(74) 代理人	100150500
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森本 靖
		(74) 代理人	100176474
			弁理士 秋山 信彦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ベルベリン製剤およびその使用

(57) 【要約】

皮膚障害の治療のためのベルベリンを含む医薬組成物ならびにその使用方法。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ベルベリンを含む医薬組成物であって、ここで該組成物は、水相および油相を含むクリーム製剤であり、該ベルベリンは、0.01%～10% w/w 濃度で存在しており、該組成物は、浸透エンハンサーを含んでいる、医薬組成物。

【請求項 2】

ベルベリンの濃度が、0.01%～0.3% w/wである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

浸透エンハンサーが、アニオン性浸透エンハンサーである、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

アニオン性浸透エンハンサーが、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を含んでいる、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

浸透エンハンサーが、Tween(登録商標)60およびグリセリンを含んでいる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ベルベリンが、唯一の医薬的に有効な成分である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

唯一の医薬的に有効な成分としてベルベリンを含む医薬組成物であって、ここで該ベルベリンは約0.12% w/wの濃度であり、該組成物は、水相および油相を含むクリーム製剤であり、浸透エンハンサー、保存剤および安定剤を含んでおり、pHが約5.5である、医薬組成物。

20

【請求項 8】

ベルベリンを含む医薬組成物であって、ここで該組成物はゲルベースの製剤であり、かつアニオン性浸透エンハンサーを含んでいる、医薬組成物。

【請求項 9】

アニオン性浸透エンハンサーが、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を含んでいる、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ベルベリンの約90%の平均粒子サイズが、10 μm未満である、請求項8に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

ベルベリンの濃度が、0.01%～0.3% w/wである、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

ベルベリンが、唯一の医薬的に有効な成分である、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項1に記載の医薬的に有効な量の医薬組成物を、それが必要な患者に投与することを特徴とする、赤ら顔に関連がある皮膚疾患の治療方法。

【請求項 14】

医薬的に有効な量の請求項8に記載の医薬組成物を、それが必要な患者に投与することを特徴とする、赤ら顔に関連がある皮膚疾患の治療方法。

40

【請求項 15】

医薬的に有効な量の請求項1に記載の医薬組成物を、それが必要な患者に投与することを特徴とする、標的化療法誘導性の皮膚科学上の毒性を治療および/または予防するための方法。

【請求項 16】

医薬的に有効な量の請求項8に記載の医薬組成物を、それが必要な患者に投与することを特徴とする、療法誘導性の皮膚科学上の毒性を治療および/または予防するための方法。

50

【請求項 17】

赤ら顔に関連がある皮膚疾患が、酒さ、尋常性座瘡、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎、接触性皮膚炎およびステロイド誘導性の酒さ様皮膚炎からなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項 18】

赤ら顔に関連がある皮膚疾患が、酒さ、尋常性座瘡、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎、接触性皮膚炎およびステロイド誘導性の酒さ様皮膚炎からなる群から選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項 19】

標的化療法が、EGFR、マルチチロシンキナーゼ(MTK)、MEK、ホスホイノシチド 3-キナーゼ(PI3K)、プロテインキナーゼB(AKT)およびBRAF阻害剤からなる群から選択され、該標的化療法誘導性の皮膚科学上の毒性が、丘疹膿疱性皮疹、斑点状丘疹、紅斑、毛細管拡張性の紅潮、爪の周囲炎および亀裂、毛髪変化、皮膚乾燥症、粘膜炎、掻痒症および手-足の皮膚反応からなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

10

【請求項 20】

標的化療法が、EGFR、マルチチロシンキナーゼ(MTK)、MEK、ホスホイノシチド 3-キナーゼ(PI3K)、プロテインキナーゼB(AKT)およびBRAF阻害剤からなる群から選択され、該標的化療法誘導性の皮膚科学上の毒性が、丘疹膿疱性皮疹、斑点状丘疹、紅斑、毛細管拡張性の紅潮、爪の周囲炎および亀裂、毛髪変化、皮膚乾燥症、粘膜炎、掻痒症および手-足の皮膚反応からなる群から選択される、請求項16に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の背景

症状の類似点および推定病因が共通する赤ら顔に関連がある皮膚疾患には、酒さ、尋常性座瘡、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎および接触性皮膚炎が挙げられる。これらの赤ら顔に関連がある症状は、熱感および過敏症から、強い感受性による顔面紅潮または赤面に及び得る。赤ら顔に関連がある皮膚疾患に罹患している患者は、環境および局所的因子に対して過剰な感受性を示すことが多い。ステロイド誘導性の酒さ様皮膚炎(または、ステロイド酒さ)は、毛細血管拡張症の有無に拘わらず紅斑性および浮腫性の基部を伴う丘疹または膿疱性病変であり、これは局所用ステロイド類を顔へ長期的に適用することにより引き起こされるか、または局所用ステロイド類を中止した後の反跳症状として引き起こされる。

30

【0002】

皮膚科学上の毒性は、標的化療法または免疫治療に関連する皮膚の有害事象として知られ、赤ら顔に関連がある皮膚疾患に関する類似した兆候および推定病因は共通している。標的化療法、例えば上皮成長因子受容体(EGFR)、マルチチロシンキナーゼ(MTK)、MEK、ホスホイノシチド-3-キナーゼ(PI3K)、プロテインキナーゼB(AKT)およびBRAF阻害剤により、毒性、例えば丘疹膿疱性皮疹、斑点状丘疹、紅斑、毛細管拡張性の紅潮、爪の周囲炎および亀裂、毛髪変化、皮膚乾燥症、粘膜炎、掻痒症および手-足の皮膚反応が誘導される可能性があり、これは90%以上の患者で発症し得るものであって、細菌、例えば黄色ブドウ球菌による重複感染も起こり得る(Wollenberg A, Kroth J et al, 2010; Lacouture M E, Maitland M L et al, 2010; Curry J.L., Torres-Cabala C.A., et al., 2014)。そのような皮膚毒性の組織病理学的知見から、炎症は、頻発しており、かつ座瘡様皮膚発疹の原因となることが示された。丘疹膿疱性皮疹は、EGFR阻害剤治療[例えば、セツキシマブ(患者の83%)およびアフアチニブ(患者の90%)]ならびにMEK阻害剤治療[例えば、セルメチニブ(患者の93%)およびトラメチニブ(患者の80%)]に対してより高い頻度で報告された。斑点状丘疹は、例えばBKM-120(患者の37%)およびMK2206(患者の52%)のようなPI3K阻害剤療法においてより一般的であると記述された。

40

【0003】

50

ベルベリン(天然の黄色18, 6-ジヒドロ-9,10-ジメトキシベンゾ(g)-1,3-ベンゾジオキソロ(5,6-a)キノリジニウム)は、薬草植物、例えば、コプティス属(オウレン: *Coptidis rhizome*)、キハダ属、コガネバナ(*Scutellaria baicalensis*)、ヒイラギナンテン(*Mahonia aquifolium*)およびメギ属などに存在するイソキノリンアルカロイドである。ベルベリンおよびその誘導体は、殺菌性および抗マラリア活性を有することが判っている。それらは、種々の病原体、例えば、菌類、酵母菌、寄生生物、細菌およびウイルスに作用することが出来る。

【0004】

ベルベリンは、抗炎症性機能も有するが、未だ正確なメカニズムは知られていない。

【0005】

米国特許第6,440,465号は、乾癬治療のための、ベルベリンを含む保湿性基材におけるグルコサミンの局所用皮膚製剤に関する。米国特許出願第20,050,158,404号は、栄養補助製品、食品補助物質または医薬組成物に関するものであって、これらは、経口投与にてニキビを治療するために、ビタミンA、ビタミンE、セレンウム、ビタミンB6、亜鉛、クロミウムおよびベルベリンの薬草源を含むものである。米国特許第6,974,799号は、加齢に関する外観的兆候、例えば、皺、皮膚線条、クマを治療するための、トリペプチド(N-パルミトイル-Gly-His-Lys)およびテトラペプチド(N-パルミトイル-Gly-Gln-Pro-Arg)を含む局所用組成物に関する。製剤は、ベルベリンを含めた追加の成分を含み得る。これらの発明において、ベルベリンは、多くの成分のうちの1つとして包含されており、その濃度は特定されていない。

【0006】

米国特許出願公開番号2004/0146539は、皮膚の加齢、皮膚の皺、皮膚の剥離性、ニキビ、酒さおよびその他の皮膚問題を治療するために使用され得る、痩身および色調安定化、老化防止効果を有する局所用の栄養補助的組成物に関する。本発明の組成物は、ベルベリンを含む幾つかの薬剤から選択される殺菌剤を含んでいる。これらの栄養補助的組成物において、ベルベリンは、多くの成分のうちの1つとして含まれており、またその濃度は特定されていない。10% ヒイラギナンテンのクリーム(Relieva(登録商標), Apollo Pharmaceutical Canada Inc)(乾癬を治療するために0.1% ベルベリンを含有している)は存在している。

【0007】

米国特許出願公開番号第2012/0165357号は、ベルベリンを使用して、様々な赤ら顔に関連がある皮膚疾患を治療することを開示しているが、特定の症状を治療するために有効となるベルベリンの具体的な製剤を何ら開示していない。さらに、ベルベリンは、皮膚に効率的に浸透することが困難であることが知られており、そのためベルベリンは、組織中に即時放出されて、一時的効果に至る可能性が高い。

【0008】

それ故に、様々な赤ら顔に関連がある皮膚疾患の治療のために、新規で有効なベルベリン製剤を開発する必要性が依然として存在する。

【0009】

本発明の要約

本発明は、赤ら顔に関連がある皮膚疾患の治療および/または予防のための医薬組成物を提供する。この提供される製剤は、クリームベースの製剤(即ち、クリーム)またはゲルベースの製剤のいずれかである。

【0010】

特に、本発明は、ベルベリンを含む医薬組成物を提供し、前記組成物は、水相および油相を含むクリーム製剤である。

【0011】

一実施態様において、提供されるクリーム製剤中のベルベリンの濃度は、0.01%~10%、好ましくは0.01%~1% w/w、好ましくは0.01%~0.3%w/w、より好ましくは0.1%~0.2%w/w、さらにより好ましくは0.1%~0.15%w/wであり、また最も好ましくは約0.12%w/

10

20

30

40

50

wである。

【0012】

本発明における全てのw/w量は、製剤の総重量あたりの重量を言う。

【0013】

本発明の医薬組成物は、浸透エンハンサーをさらに含み得る。

【0014】

一実施態様において、浸透エンハンサーは、アニオン性浸透エンハンサーである。

【0015】

別の実施態様において、浸透エンハンサーは、Tween(登録商標)60およびグリセリンを含む。

10

【0016】

一実施態様において、ベルベリンは、提供される製剤中における唯一の医薬的に有効な成分である。

【0017】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、pHが約4～約7であり、より好ましくは約5.5である。

【0018】

好ましい実施態様において、本発明は、ベルベリンを唯一の医薬的に有効な成分として含んでいる医薬組成物を提供するものであって、ここで前記ベルベリンは、0.1%～0.2% w/wの濃度であり、前記組成物は、水相および油相を含むクリーム製剤であって、浸透エンハンサー、保存剤および安定剤を含んでおり、かつpHが約4～約7である。

20

【0019】

さらにより好ましい実施態様において、本発明は、ベルベリンを唯一の医薬的に有効な成分として含んでいる医薬組成物を提供するものであって、ここで前記ベルベリンは約0.12% w/wの濃度であり、前記組成物は、水相および油相を含むクリーム製剤であって、浸透エンハンサー、保存剤および安定剤を含んでおり、かつpHが約5.5である。

【0020】

別の実施態様において、本発明は、ベルベリンを含む医薬組成物を提供するものであって、ここで前記組成物は、ゲルベースの製剤であって、かつアニオン性浸透エンハンサーを含んでいる。

30

【0021】

好ましい実施態様において、アニオン性浸透エンハンサーは、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を含んでいる。

【0022】

一実施態様において、本発明により提供されるゲルベースの医薬組成物において、ベルベリンの約90%の平均粒子サイズは、10 μm未満である。

【0023】

別の実施態様において、本発明により提供されるゲルベースの医薬組成物において、ベルベリンの約50%の平均粒子サイズは、4 μm未満である。

40

【0024】

一実施態様において、提供されるゲルベースの製剤中のベルベリン濃度は、0.01%～0.3% w/w、より好ましくは0.1%～0.2% w/w、さらにより好ましくは0.1%～0.15% w/wであり、また最も好ましくは約0.12% w/wである。

【0025】

本発明は、医薬的に有効な量の本発明の医薬組成物を、それが必要な患者に投与することを特徴とする、赤ら顔に関連がある皮膚疾患の治療方法も提供する。

【0026】

一実施態様において、赤ら顔に関連がある皮膚疾患は、酒さ、尋常性座瘡、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎、接触性皮膚炎、ステロイド誘導性の酒さ様皮膚炎、および上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤誘導性の皮膚障害からなる群から選択される。

50

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】図1は、6つの試験したベルベリン製剤について、浸透した累積ベルベリン量(ng/cm^2)対時間をプロットしたものである。

【図2】図2は、3つのベルベリンのゲル懸濁製剤(G22、G23およびG24)について、浸透した累積ベルベリン量(ng/cm^2)対時間をプロットしたものである。

【図3】図3は、アフアチニブが投薬されており、かつ患者の顔の片側にゲル製剤(G23)を局所投与された患者の両側の法令線から得た皮膚生検のヘマトキシリンおよびエオシン(H&E)染色を示す画像写真である。

【図4】図4は、アフアチニブが投薬されており、かつ患者の顔の片側にビヒクルゲル(ベルベリン不含のG23)を局所投与された患者の両側の法令線から得た皮膚生検のH&E染色を示す画像写真である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

(発明の詳細な説明)

治療される特定疾患に抛り、ベルベリンが皮膚へ効率的に浸透することができるということは重要である。ベルベリンは、親水性化合物(1.07の拡散係数)であるので、この事によりベルベリンが角質層(SC)を通して浸透して、標的部位、例えば真皮または表皮へと到達することは困難となり、その場所で赤ら顔に関連がある皮膚疾患の治療または標的化療

法誘導性の皮膚科学上の毒性が発生し得る。さらに、ベルベリンはどちらかという可溶性(1.57 mg/mlの溶解度)であり、そのために標的細胞に即時放出されて、一時的な効果に帰結するであろう。

【0029】

即ち、本発明は、赤ら顔に関連がある皮膚疾患の治療および/または予防のための、ベルベリンの浸透率が改善された医薬組成物を提供する。この提供される製剤は、クリームベースの製剤(即ち、クリーム)またはゲルベースの製剤のいずれかである。

【0030】

特に、本発明は、ベルベリンを含む医薬組成物を提供するものであって、前記組成物は、水相および油相を含むクリーム製剤である。

【0031】

本発明のクリーム製剤は、ベルベリンの皮膚への浸透を促進することが出来るため、比較的少量のベルベリンでも、目的の治療効果を達成するためには十分である。一実施態様において、提供されるクリーム製剤中のベルベリンの濃度は、前記製剤の総重量を基準として、0.01%~10% w/w、好ましくは0.01%~1% w/w、好ましくは0.01%~0.3% w/w、より好ましくは0.1%~0.2% w/w、さらにより好ましくは0.1%~0.15% w/w、最も好ましくは約0.12% w/wである。

【0032】

本発明の医薬組成物は、浸透エンハンサーをさらに含んでもよい。

【0033】

一実施態様において、浸透エンハンサーは、アニオン性浸透エンハンサーである。例えば、アニオン性浸透エンハンサーには、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)が含まれ得る。

【0034】

別の実施態様において、浸透エンハンサーには、Tween(登録商標)60およびグリセリンが含まれる。本発明のクリーム製剤は、好ましくは、浸透エンハンサーとしてTween(登録商標)60およびグリセリンを含む。同じ浸透エンハンサーが非クリーム製剤に使用される場合には、浸透エンハンサーは改善された浸透率をもたらさないため、クリームベース製剤について何らかの特異性があることを示唆している。

【0035】

一実施態様において、ベルベリンは、提供される製剤中の唯一の医薬的に有効な成分である。

10

20

30

40

50

【0036】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、pHが約4～約7であり、より好ましくは約5.5である。

【0037】

好ましい実施態様において、本発明は、ベルベリンを唯一の医薬的に有効な成分として含んでいる医薬組成物を提供するものであって、ここで前記ベルベリンは、0.1%～0.2% w/wの濃度であり、前記組成物は、水相および油相を含むクリーム製剤であって、浸透エンハンサー、保存剤および安定剤を含んでおり、かつpHが約4～約7である。

【0038】

さらにまた好ましい実施態様において、本発明は、ベルベリンを唯一の医薬的に有効な成分として含んでいる医薬組成物を提供するものであって、ここで前記ベルベリンは約0.12% w/wの濃度であり、前記組成物は、水相および油相を含むクリーム製剤であって、浸透エンハンサー、保存剤および安定剤を含んでおり、かつpHが約5.5である。

10

【0039】

予期せず非常に驚くべきことに、本発明のクリーム製剤は、非クリームベルベリン製剤と比較して、優れた浸透率を有することが判った。

【0040】

別の実施態様において、本発明は、ベルベリンを含む医薬組成物を提供するものであって、前記組成物は、ゲルベースの製剤であり、かつアニオン性浸透エンハンサーを含んでいる。

20

【0041】

好ましい実施態様において、アニオン性浸透エンハンサーには、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)が挙げられる。SDSをアニオン性浸透エンハンサーとして含むことにより、疎水性(拡散係数は50.1)で、かつ約0.011 mg/mlという劇的に溶解度が低いゲルベースの製剤となり、これにより標的細胞へのベルベリンの持続放出が可能となり、長期的な放出プロファイルがもたらされる。

【0042】

本発明において、pH4～7では、SDS存在下におけるベルベリン溶解度は、0.01～0.06 mg/mLであった、即ち水のベルベリン溶解度(1.57 mg/mL)よりも25～150倍低く、pH5.5で相対的に低いことが判った。

30

【0043】

驚くべきことに、全ての試験した浸透エンハンサー[(SDS、グリセロール、プロピレングリコール、PEG 400、エタノールおよびTween(登録商標))の中で、ゲルベースの製剤にSDSを添加することにより、浸透率が最も増強され、かつ上皮および真皮中のベルベリン局所濃度が上昇したことが判った。

【0044】

一実施態様において、本発明により提供されるゲルベースの医薬組成物において、ベルベリンの約90%の平均粒子サイズは、10 μm未満である。

【0045】

別の実施態様において、本発明により提供されるゲルベースの医薬組成物において、ベルベリンの約50%の平均粒子サイズは、4 μm未満である。

40

【0046】

驚くべきことに、ゲルベースの製剤中のSDSの量と浸透率との間には正の相関関係があり、ベルベリンのサイズと浸透率との間には負の相関関係が存在することも判った。

【0047】

本発明のゲルベースの製剤は、皮膚へのベルベリンの浸透を促進させることから、比較的少量のベルベリンは、所望の治療効果を達するためには十分である。一実施態様において、提供されるゲルベースの製剤中のベルベリン濃度は、製剤の総重量を基準として、0.01%～0.3% w/w、より好ましくは0.1%～0.2% w/w、さらにより好ましくは0.1%～0.15% w/w、最も好ましくは約0.12% w/wである。

50

【0048】

本発明は、医薬的に有効な量の本発明の医薬組成物を、それが必要な患者に投与することを特徴とする、赤ら顔に関連がある皮膚疾患を治療する方法も提供する。

【0049】

一実施態様において、赤ら顔に関連がある皮膚疾患は、酒さ、尋常性座瘡、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎、接触性皮膚炎、ステロイド誘導性の酒さ様皮膚炎、および上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤誘導性の皮膚障害からなる群から選択される。

【0050】

本発明は、医薬的に有効な量の本発明の医薬組成物を、それが必要な患者に投与することを特徴とする、標的化療法誘導性の皮膚科学上の毒性を治療および/または予防するための方法を提供する。

10

【0051】

一実施態様において、前記標的化療法は、EGFR、マルチチロシンキナーゼ(MTK)、MEK、ホスホイノシチド-3-キナーゼ(PI3K)、プロテインキナーゼB(AKT)およびBRAF阻害剤からなる群から選択される；そして、前記標的化療法誘導性の皮膚科学上の毒性は、丘疹膿疱性皮疹、斑点状丘疹、紅斑、毛細管拡張性の紅潮(telangiectasias flushing)、爪の周囲炎および亀裂、毛髪変化、皮膚乾燥症、粘膜炎、掻痒症および手-足の皮膚反応からなる群から選択される。

【0052】

表皮、真皮およびレシーバー(皮膚に接しているPBSで充たされた容器を指す)中のベルベリン濃度は、以下の手法により測定される。フランチ型拡散セルの構成は、基本的には、2つの鉗子の間に挟まれている1片の皮膚である。薬剤は、皮膚の片側(上部)に適用され、薬剤濃度は、構成部分のレシーバー部分(底部)において測定される。

20

【0053】

本明細書に使用されたように、用語「浸透率」は、上皮または真皮組織のgあたりに存在するベルベリンの量、または皮膚へ製剤を適用してから一定時間後のレシーバー内に存在する皮膚の cm^2 あたりのベルベリンの量を指す。

【0054】

レシーバー内で測定された薬剤の量は、皮膚のSC、上皮および真皮領域を通して浸透した総量を示す。本発明の医薬組成物は、浸透率を改善するものであり、またこの浸透率の好ましい範囲は下記の通りである：

30

表皮：組織のグラム(g)あたりに、ベルベリンが0.4~4000 μg

真皮：組織グラム(g)あたりに、ベルベリンが0.003~30 μg

レシーバー：皮膚の $1 \times 1 \text{ cm}^2$ あたりに、ベルベリンが0.0001~1 μg

【0055】

以下の表1には、本発明の組成物中に使用され得る様々な成分を列挙している。しかし、このリストは単に説明を目的として提供されるもので、本発明を限定するものではない。また、様々な成分/賦形剤は、1以上の観点にて機能することができる、例えば、浸透エンハンサー、乳化剤、湿潤剤などとして機能できる。

【0056】

40

【表 1】

表1

賦形剤	機能	濃度範囲 (%)	代替物/類似品
ラウリル硫酸 ナトリウム	アニオン性浸透エ ンハンサー	0.5～2.5	スルフェート, スルホネート, ホスフ ェート, オレエート, モノステアレー トおよびカルボキシレート
カルボポール (Carbopol) 934P	ゲル化剤	0.3～3	カルボポール 940, カルボポール 941, カルボポール 971, カルボポール 97
ヒドロキシエチルセ ルロース	ゲル化剤	0.5～8	4, カルボポール 980, カルボポール 9 81, カルボポール 5984EP, カルボポ ール ETD 2020, カルボポール 5984E P, ヒドロキシエチルセルロース, ヒド ロキシエチルメチルセルロース, ヒド ロキシプロピルセルロース, ヒドロキ シプロピルセルロース(低置換度), メ チルセルロース, メチルヒドロキシプロ ピルセルロース
メチルパラベン	保存剤	0.02～0.3	第四級アンモニウム化合物, アミノア リール酸エステル, アルキル/アリー ルアルコール, アルキル/アリール酸, アルキル/アリールアミド, 有機水銀 化合物, ホルムアルデヒド供与体, ビ グアニド, フェノール

10

20

プロピル パラベン		0.01～0.8		
EDTA	抗酸化剤	0.005～0.1	エデト酸二カリウム, エデト酸二ナトリウム, エデト酸カルシウム二ナトリウム, エデト酸ナトリウム, エデト酸三ナトリウム	
グリセリン	保湿剤	0.01～30	ポリエチレングリコール, ポリエチレングリコール	
Tween(登録商標) 80	湿潤剤	0.1～3	ポリエチレングリコール, ソルビタンエステル	10
クエン酸 一水和物	緩衝剤	0.1～2	無水クエン酸, フマル酸, リンゴ酸, クエン酸ナトリウム脱水型, 酒石酸	
クエン酸ナトリウム 二水和物		0.3～2	無水クエン酸ナトリウム; クエン酸一水和物	
水	水	—	—	
ステアリン酸	油ベース	1～20	ステアリン酸カルシウム, ステアリン酸マグネシウム, ステアリン酸ポリオキシエチレン, 精製済ステアリン酸, ステアリン酸亜鉛, ラウリン酸, ミリスチン酸, パルミチン酸, オレイン酸	20
ひまし油	油ベース	5～12.5	鉱油, ひまし油, アーモンド油, カカオ油(Cacao oil), コーン油, ココナッツ油, 綿実油, 亜麻仁油, オリーブ油, 大豆油	
白色ワセリン	油ベース	4～56	黄色ワセリン, 液体ワセリン, パラフィン, セレシン, 微晶質ワックス, プラスチベース	30
SPAN 60	乳化剤	1～15	ポリオキシエチレンソルビタン 脂肪酸エステル	
Tween(登録商標)60	乳化剤	1～15	ポリエチレングリコール, ソルビタンエステル	

【 0 0 5 7 】

本明細書において使用されるとおり、用語「ベルベリン」とは、5,6 - ジヒドロ - 9,10 - ジメトキシベンゾ(g) - 1,3 - ベンゾジオキソロ(5,6 - a)キノリジニウムを指す。本発明は、ベルベリンのアナログ類の使用も包含され、これにはジャトロリジン、パルマチン、コブチシン、9 - デメチルベルベリン、9-デメチルパルマチン、13-ヒドロイベルベリン、ベルベルピン、パルマトルピン、9-0-エチルベルベルピン、9-0-エチル-13-エチルベルベルピン、13-メチルジヒドロベルベリンN - メチル塩、テトラヒドロプロトベルベリンおよびそのN - メチル塩、9-ラウロイルベルベルピン塩化物、ならびにこれら全ての化合物の医薬的に許容される塩も包含されるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 8 】

本明細書において使用されるとおり、用語「医薬的に許容される塩」は、酸性塩または塩基性塩を包含する。医薬的に許容される塩の例には、無機酸類、例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素酸、リン酸、リン酸一水素酸、リン酸二水素酸、硫酸、硫酸一水素酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などから得られる塩、ならびに比較的

10

20

30

40

50

無毒性の有機酸、例えば、酢酸；プロピオン酸；イソ酪酸；マレイン酸；マロン酸；安息香酸；コハク酸；スベリン酸；フマル酸；マンデル酸；フタル酸；ベンゼンスルホン酸；トルエンスルホン酸、例えばp - トルエンスルホン酸、m - トルエンスルホン酸およびo - トルエンスルホン酸；クエン酸；酒石酸；メタンスルホン酸などから得られる塩が含まれる。さらに含まれるものには、アミノ酸の塩（例えば、アルギン酸塩など）および有機酸の塩（例えば、グルクロン酸またはガラクトン酸など）である。

【0059】

本明細書において使用されるとおり、用語「治療」および「治療する」には、疾患または症状の防止、症状の重症度および/または頻度の軽減、病状および/または根本的病因の排除、症状の発症および/またはその根本的病因の防止、患者の症状の緩和および/または改善が含まれる。従って、本発明の組成物を用いて患者を「治療する」こととは、感受性のある個人における特定疾患の予防、さらに障害または疾患の再発を阻害または引き起こす臨床的症状がある個人の管理、ならびに現状の維持および/または障害または疾患の進行の防止が含まれる。治療とは、予防、治療または治癒を包含し得る。

10

【0060】

本明細書において使用されるとおり、本発明の化合物および/または医薬組成物の「医薬的に有効な量」なる用語は、任意の医薬治療に対して妥当な利益/リスク比に見合っており、尿酸血症または尿酸血症に関連がある代謝性疾患を、治療、阻害、緩和または予防するために十分な量の化合物および/または組成物をいう。しかし、本発明の化合物および/または組成物の一日の総使用量は、正確な医学的判断の範疇においてかかりつけ医により決定される。任意の特定患者の固別に有効な用量レベルは、様々な因子、例えば、治療される障害および疾患の重症度；用いられる特定化合物の活性；用いられる特定組成物；患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および食事；投与時間、投与経路および用いられる特定化合物の排泄速度；治療期間；用いられる特定化合物と同時または組み合わせで用いられる薬剤；などの医薬分野における周知ファクターに拠って変化する。例えば、希望の治療効果を達成するために要求されるよりも低いレベルにて組成物の投薬を開始して、希望の効果が達成されるまで漸増させることは、当分野においてよく知られている。

20

【0061】

医薬組成物は、医薬的に許容し得る担体をさらに包含することができ、固体または液体の形態、例えば、錠剤、粉末、カプセル剤、ペレット、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エマルジョン、ゲル、クリーム、パッチまたは坐剤、例えば直腸および尿道坐剤で存在し得るが、これらに限定されるものではない。

30

【0062】

本明細書において使用されるとおり、用語「医薬的に許容し得る担体」は、医薬的に許容し得る物質、組成物またはビヒクルをいい、例えば、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化用剤をいう。医薬的に許容し得る担体は、組成物の別の成分や投与様式と相溶性であって、患者にとって害のないものである。医薬的に許容し得る担体は、水性または非水性のいずれであってもよい。医薬的に許容し得る担体には、ガム類、デンプン類、糖類、セルロース様物質およびその混合物が含まれる。医薬的に許容し得る担体として機能し得る物質の幾つかの例には、次のものが包含されるが、後記に限定するものではない：(a)糖類、例えば、乳糖、グルコースおよびスクロース；(b)デンプン類、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；(c)セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート；(d)粉状トラガント；(e)麦芽；(f)ゼラチン；(g)タルク；(h)賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐剤ワックス；(i)油類、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油；(j)グリコール類、例えば、プロピレングリコール；(k)ポリオール類、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；(l)エステル類、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；(m)アガー；(n)緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、ホウ酸およびホウ酸ナトリウムならびにリン酸緩衝液；(o)アル

40

50

ギン酸；(p)パイロジェン不含水；(q)等張生理食塩水；(r)リンガー溶液；(s)エチルアルコール；(t)リン酸緩衝溶液；および(u)医薬組成物において使用するために好適なその他の非毒性相溶物質。

【0063】

本発明の組成物は、当分野において既知のあらゆる手段を用いて投与され得る、これには、経口、経鼻、非経口、局所、経皮または直腸の投与経路を包含するが、これらに限定するものではない。好ましくは、本願組成物は、経口または局所投与として適用される。例えば、組成物の有効成分は、錠剤、カプセル剤、ペレット、トローチ剤、舐剤、液剤、散剤または顆粒剤、懸濁剤、ハードまたはソフトカプセル剤、パッチ剤およびその他の適切な任意形態を製造するために、適切な賦形剤と共に製剤されてもよい。

10

【0064】

以下の実施例は、本発明の幾つかの態様を示す。実施例は、いずれの方法によっても本発明を限定することを意味するものではない。

【実施例】

【0065】

実施例 1

ベルベリン製剤のマウスの皮膚浸透試験

以下の6つのベルベリン製剤を比較した：C8、0.125%、0.3%、G22、G23およびG24。

製剤

20

前記製剤は、下記のとおり：

C8(クリームベースの製剤):

水相

ベルベリン(0.12%)、Tween(登録商標)60(1%)、グリセリン(3%)、メチルパラベン(0.1%)、プロピルパラベン(0.02%)、NaOH(pHを5.5に調整する)およびEDTA(0.02%)

油相

ステアリン酸(7.5%)、ヒマシ油(8%)、白色ワセリン(6%)およびSPAN60(2%)

30

0.125%(ゲルベースの製剤):

ベルベリン(0.125%)、エタノール(2.5%)、グリセロール(10%)、フェノキシエタノール(0.3%)、カルボマー

0.3%(ゲルベースの製剤):

ベルベリン(0.3%)、プロピレングリコール(9.25%)、PEG 400(5.03%)、メチルパラベン(0.1%)、プロピルパラベン(0.02%)、NaOH(0.4%)、EDTA(0.02%)、カルボマー934P(1%)

40

G22(ゲルベースの製剤):

ベルベリン(0.1%)、SDS(0.086%)、グリセロール(10%)、Tween(登録商標)80(0.5%)、メチルパラベン(0.1%)、プロピルパラベン(0.02%)、クエン酸(0.033%)、クエン酸ナトリウム二水和物(0.115%)、NaOH、EDTA(0.02%)、カルボマー934P(0.3%)、HEC 250 HX(1.2%)

粒子サイズの分布：3.83/11.34/27.24(形式D10/D50/D90において、この場合各値は、記述したサイズ以下の各粒子%を示している：即ち粒子の10%は3.83未満である)

10

G23(ゲルベースの製剤):

ベルベリン(0.1%)、SDS(0.086%)、グリセロール(10%)、Tween(登録商標)80 (0.5%)、メチルパラベン(0.1%)、プロピルパラベン(0.02%)、クエン酸(0.033%)、クエン酸ナトリウム二水和物(0.115%)、NaOH、EDTA(0.02%)、カルボマー934P(0.3%)、HEC 250 HHX(1.2%)

粒子サイズの分布：1.45/2.85/9.30

G24(ゲルベースの製剤):

ベルベリン(0.1%)、SDS(0.043%)、グリセロール(10%)、Tween(登録商標)80 (0.5%)、メチルパラベン(0.1%)、プロピルパラベン(0.02%)、クエン酸(0.033%)、クエン酸ナトリウム二水和物(0.115%)、NaOH、EDTA(0.02%)、カルボマー934P(0.3%)、HEC 250 HHX(1.2%)

粒子サイズの分布：1.55/2.86/5.44

20

【 0 0 6 6 】

G22、G23およびG24製剤の粒子サイズを下記のように決定した。

【 0 0 6 7 】

精製水を準備して、そこにベルベリン塩化物、Tween(登録商標)80およびラウリル硫酸ナトリウム(SDS)を加えた。十分に分散させた後に、混合物を微粉化した。その後、粒子

30

【 0 0 6 8 】実験条件

マウスを頸椎脱臼により屠殺した。全層側面皮膚(full-thickness flank skin)を取り出して、レセプター相[0.01M PBS(37 でpH7.4)]と接触する拡散セル上においた。緩衝液を、3~4 mL/hの流速でレシーバー区分を通して送出した。製剤(300 μ l)を、ドナー区分中の皮膚表面上に加えた。レシーバー溶液を、HPLC分析のために、0、1、2、3、4、6、8、10および12時間時に収集した。皮膚流入量を、浸透したベルベリン塩化物の累積量対時間の曲線の直線部分の傾斜から算出した。

【 0 0 6 9 】結果

図1は、全ての6つの試験した製剤について、浸透した累積ベルベリン(ng/cm^2)対時間のプロットを示す。図から判る通り、C8(クリーム製剤)およびG23(ゲルベースの製剤)は、その他の製剤と比較して、最も良好な浸透を示した。水相中のベルベリンの物理特性から、6つ全ての製剤は、理論的には類似の割合で浸透するはずであるため、この結果は予想外であった。

【 0 0 7 0 】

図2は、3つのゲル懸濁製剤(G22、G23およびG24)について、浸透した累積ベルベリン(ng/cm^2)対時間のプロットを示す。図から判る通り、浸透率は、浸透エンハンサー(SDS)とは正に相関するが、ベルベリンサイズとは負に相関している。D90のベルベリンサイズが1

40

50

0 μm未満のG23およびG24は、D90のベルベリンサイズが10 μm以上のG22よりも、より高い浸透率を示す。

【0071】

実施例 2

ベルベリン製剤のミニブタ浸透試験

以下のベルベリン製剤を比較した：1)C8、G22およびG23；ならびに、2)0.125%、0.30%およびG23。

【0072】

皮膚：ミニブタ(Lanyu pig または Lee sung pig)の皮膚を、電気抵抗 > 10kΩ (Millicell II-ERS, Millipore)を示す700 μmに採皮した。

【0073】

浸透実験：

ブタの皮膚を、真皮側がPBS(37℃でpH7.4)で充たされたレセプター相と接する状態で拡散セル上においた。製剤(20 μl)を、ドナー区分内の皮膚表面上に加えた。8時間後に、皮膚表面上の残留製剤を、3枚の乾燥したコットンスワブを用いて取り除いた。製剤による治療の12時間および24時間の終了時に、皮膚を拡散セルから取り出して、再度皮膚表面を、3枚の水に浸したコットンスワブで注意深く清浄にした。10回のタップストリッピングを利用して、角質層を除いた。次いで、皮膚をガラスディスク上に置いて、60℃の水浴で90秒間、上皮と真皮とに熱分離した。分離した上皮および真皮の双方を秤量して、ミンチ状にして、希釈剤(1% H_3PO_4 : CH_3OH (1:1))(0.5ml)を用いて抽出した。皮膚抽出物を、14,500 rpm, 20分間で遠心分離を行なった。レシーバー溶液中と皮膚抽出物由来の上清中とのベルベリン塩化物濃度を、HPLCにより決定した。既知量の薬剤を皮膚組織へ混入して、皮膚からのベルベリン塩化物の回収量を上記のとおり処理して算出した。

【0074】

結果

表2は、この実験の結果を要約するものである。

【表 2】

表2

実施1(C8、G22、G23を比較)

12hr	上皮(μg/g)	真皮(μg/g)	レシーバー(μg/cm ²)	
C8	6.15	0.22	0.069	30
G22	7.55	0.14	0.0625	
G23	11.99	0.09	0.0025	

24hr	上皮(μg/g)	真皮(μg/g)	レシーバー(μg/cm ²)	
C8	14.675	0.2	0.029	
G22	30.95	0.43	0.1905	40
G23	100.315	0.64	0.0285	

実施2(0.125%、0.30%、G23を比較)

12hr	上皮(μg/g)	真皮(μg/g)	レシーバー(μg/cm ²)	
0.125%	11.67	0.14	0	
0.30%	22.09	0.41	0	
G23	16.68	0.1	0	

24hr	上皮($\mu\text{g/g}$)	真皮($\mu\text{g/g}$)	レシーバー($\mu\text{g/cm}^2$)
0.125%	18.74	0.19	0.01
0.30%	39.83	0.15	0
G23	35.75	0.27	0.009

【 0 0 7 5 】

ミニブタの皮膚浸透の結果を以下に記載する：a)驚くべきことに、C8(クリーム製剤)は十分に浸透する；b)ベルベリン粒子を含有する製剤は、24時間にわたり連続放出した(G22、G23対C8、0.125%および0.3%)；c)G22 & G23(ベルベリン粒子を含む製剤)は、C8(クリーム製剤)に比べて、24時間後の上皮および真皮中により多くのベルベリンを保持していた；d)ベルベリン粒子を含む製剤は、溶液中にベルベリンを含む製剤よりも良好に浸透した(G23と0.3%との比較)；e)G23は、わずか0.1%のベルベリンしか含有していないにも拘わらず、0.3%製剤と比べると、G23は、24時間後の上皮中にほぼ同量のベルベリンを保持しており、真皮中にはより多くのベルベリンを保持していた；f)その他の浸透エンハンサー(0.125%製剤中のエタノールおよびグリセロール、ならびに0.3%製剤中のプロピレングリコールおよびPEG 400)と比較して、G23中にSDSを添加することにより、浸透率が増強し、上皮および真皮中のベルベリンの局所濃度が増加した。

10

【 0 0 7 6 】

20

実施例3ベルベリンを含有する局所製剤により治療された患者由来の皮膚生検の結果

試験される対象は、非小細胞性肺癌(NSCLC)を治療するためにアファチニブ、EGFR阻害剤を投薬された56歳の男性であった。アファチニブ投与の際に、患者は、G23製剤の局所用ゲルを1日1回顔の片側上に塗布し、もう片側上にビヒクルゲル(ベルベリンを含まないG23製剤)を塗布して開始した。

【 0 0 7 7 】

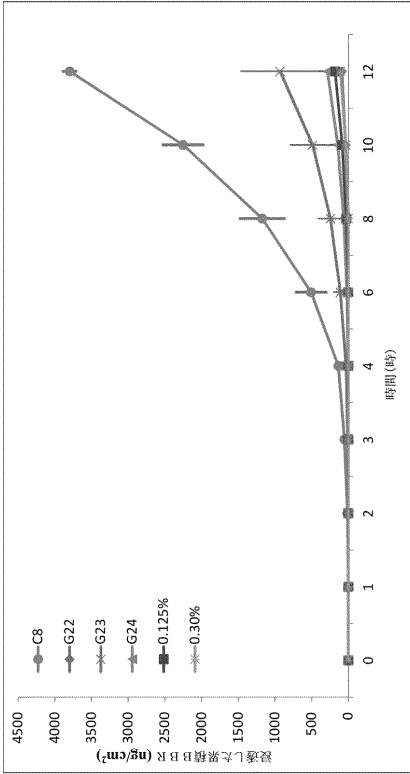
法令線(鼻の両側)の両側皮膚生検を、2週間の局所治療が完了する患者から採取した。切開生検により、寸法が1.0cm x 0.5cmの皮膚試験片を得て、次いでヘマトキシリンおよびエオシン(H&E)染色を用いて組織学的に処理した。その評価を、経験を積んだ皮膚病理学者により行った。

30

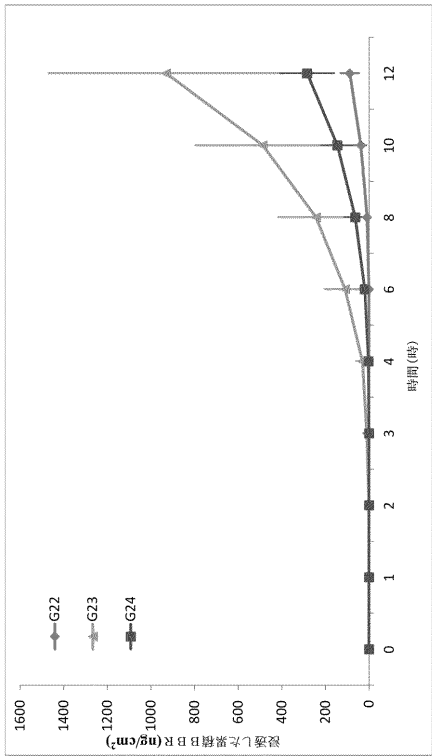
【 0 0 7 8 】

H&E 染色結果(図3および4)により、次のことが示された：G23により治療された皮膚領域には、濾胞状構造は無傷のままであり、炎症性の細胞浸潤は見られなかった(図3)。しかし、ビヒクルゲルで治療された皮膚には、濾胞状構造の破壊、毛胞周囲域での大量の炎症性の細胞浸潤、濾胞上皮の真皮-上皮の接合部の液胞の変化が見られた(図4)。このことは、G23が、EGFR阻害剤に関連する皮膚毒性を治療するために高い抗炎症効果を示している。

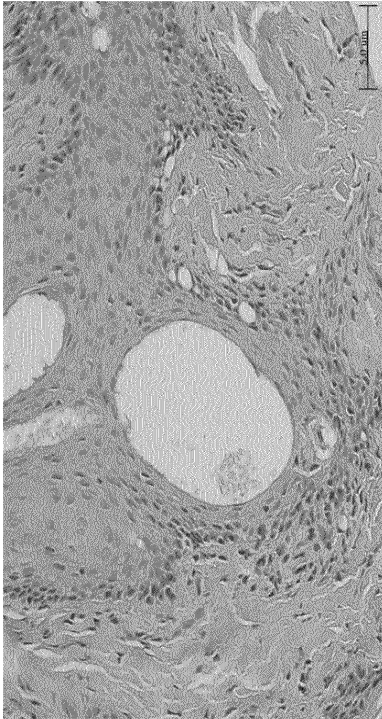
【 図 1 】



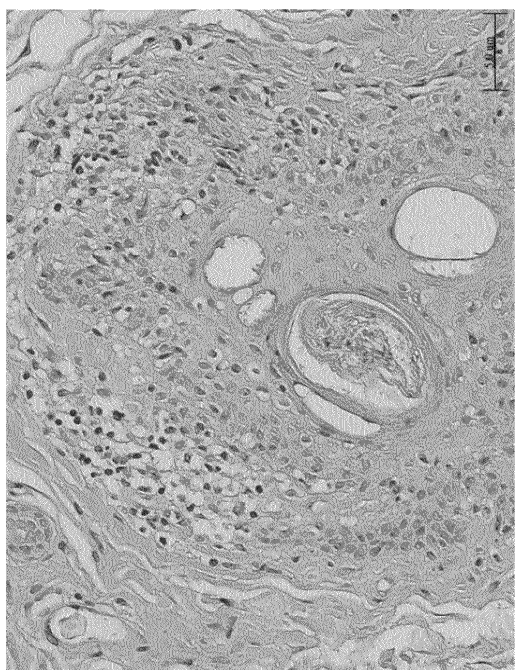
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 14/71364																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/42 (2015.01) CPC - A61K31/475; C07D491/04 and C07D221/18 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) - A01N 43/42 (2015.01) CPC - A61K31/475; C07D491/04 and C07D221/18 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K9/122, A61K9/0034, A61K9/0014, A61K31/4745 and C07D491/04 (Search terms -See below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase and Google. Search terms: berberine, protoberberine, berberis, Oregon grape, barberry, cream, cr7me, skin, dermal, penetrate, enhance, promote, increase, promote, absorption, adsorption, ph, "5", "6", "7", sodium, dodecyl, sulfate, sulphate, tween and 60																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 6,008,356 A (Kim et al.) 28 December 1999 (28.12.1999) Entire document, especially col 2, in 49-51; col 35, in 2-15 and col 63, in 56-67 3-5, 7-12, 14 and 16-20</td> <td>1, 2, 6, 13 and 15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>3-5, 7-12, 14 and 16-20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>EP 1080719 A2 (Bishop et al.) 07 March 2001 (07.03.2001) Entire document, especially Abs</td> <td>3, 4, 8-12, 14, 16, 18 and 20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2006/0269485 A1 (Friedman et al.) 30 November 2006 (30.11.2006) Entire document, especially para [0024], [0083], [0093], [0116], [0134], [0150], [0151], [0172] and [0173]</td> <td>5, 7-12, 14, 16-18 and 20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2012/0165357 A1 (Hung et al.) 28 June 2006 (28.06.2006) entire document, especially para [0004] and [0043]</td> <td>19 and 20</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,008,356 A (Kim et al.) 28 December 1999 (28.12.1999) Entire document, especially col 2, in 49-51; col 35, in 2-15 and col 63, in 56-67 3-5, 7-12, 14 and 16-20	1, 2, 6, 13 and 15	Y		3-5, 7-12, 14 and 16-20	Y	EP 1080719 A2 (Bishop et al.) 07 March 2001 (07.03.2001) Entire document, especially Abs	3, 4, 8-12, 14, 16, 18 and 20	Y	US 2006/0269485 A1 (Friedman et al.) 30 November 2006 (30.11.2006) Entire document, especially para [0024], [0083], [0093], [0116], [0134], [0150], [0151], [0172] and [0173]	5, 7-12, 14, 16-18 and 20	Y	US 2012/0165357 A1 (Hung et al.) 28 June 2006 (28.06.2006) entire document, especially para [0004] and [0043]	19 and 20
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	US 6,008,356 A (Kim et al.) 28 December 1999 (28.12.1999) Entire document, especially col 2, in 49-51; col 35, in 2-15 and col 63, in 56-67 3-5, 7-12, 14 and 16-20	1, 2, 6, 13 and 15																		
Y		3-5, 7-12, 14 and 16-20																		
Y	EP 1080719 A2 (Bishop et al.) 07 March 2001 (07.03.2001) Entire document, especially Abs	3, 4, 8-12, 14, 16, 18 and 20																		
Y	US 2006/0269485 A1 (Friedman et al.) 30 November 2006 (30.11.2006) Entire document, especially para [0024], [0083], [0093], [0116], [0134], [0150], [0151], [0172] and [0173]	5, 7-12, 14, 16-18 and 20																		
Y	US 2012/0165357 A1 (Hung et al.) 28 June 2006 (28.06.2006) entire document, especially para [0004] and [0043]	19 and 20																		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐																				
* 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 22 February 2015 (22.02.2015)		Date of mailing of the international search report 18 MAR 2015																		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 17/10 (2006.01)		A 6 1 P 17/10		
A 6 1 P 17/08 (2006.01)		A 6 1 P 17/08		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	

(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

(72) 発明者 ウェイ - ユー・リン

アメリカ合衆国 7 6 0 1 6 テキサス州アーリントン、リーグローブ・コート 6 1 0 9 番

(72) 発明者 ワン・パオ - リ

台湾 1 1 4 タイペイ、ネイ・フ・ディストリクト、カン・チエン・ロード、レイン 2 2 1、ナンバー 4 1、4 フロアー、ティダブリューアイ・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド内

(72) 発明者 リン・チェン - マオ

台湾 1 1 4 タイペイ、ネイ・フ・ディストリクト、カン・チエン・ロード、レイン 2 2 1、ナンバー 4 1、4 フロアー、ティダブリューアイ・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ツェン・ポ - ユエン

台湾 1 1 4 タイペイ、ネイ・フ・ディストリクト、カン・チエン・ロード、レイン 2 2 1、ナンバー 4 1、4 フロアー、ティダブリューアイ・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA17 BB31 CC18 CC50 DD09N DD34 DD37 DD38N DD39
DD41 DD44 DD51 DD55N EE09 EE23N EE53 FF34 FF35
4C086 AA01 AA02 AA10 CB22 MA03 MA05 MA22 MA28 MA63 NA05
NA06 NA11 ZA89 ZC75