

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02008/152764

発行日 平成22年8月26日 (2010. 8. 26)

(43) 国際公開日 **平成20年12月18日 (2008. 12. 18)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4168 (2006.01)	A 6 1 K 31/4168	4 C 0 7 6
C 0 7 D 233/91 (2006.01)	C 0 7 D 233/91	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁) 最終頁に続く		

出願番号	特願2009-519143 (P2009-519143)	(71) 出願人	507029007 株式会社ポーラファルマ 東京都品川区西五反田8-9-5
(21) 国際出願番号	PCT/JP2008/000994	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(22) 国際出願日	平成20年4月16日 (2008. 4. 16)	(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
(31) 優先権主張番号	特願2007-156980 (P2007-156980)	(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
(32) 優先日	平成19年6月14日 (2007. 6. 14)	(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100117156 弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028 弁理士 山本 博人
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

水性担体に対する溶解性が高く、かつ、安定性の高い2 - ニトロイミダゾール誘導体を含有する医薬組成物を提供。

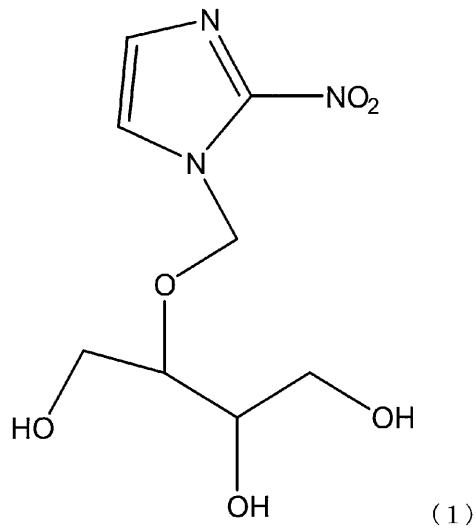
1 - (1 - ヒドロキシメチル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシメチル - 2 - ニトロイミダゾールと、該化合物 1 質量部に対し 0 . 0 0 1 ~ 1 質量部のクレアチニンとを含有することを特徴とする医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式(1)

【化 1】



10

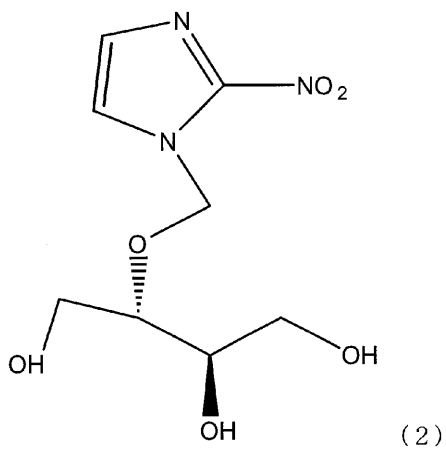
で表される 1 - (1 - ヒドロキシメチル - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシメチル - 2 - ニトロイミダゾールと、該化合物 1 質量部に対し 0 . 0 0 1 ~ 1 質量部のクレアチニンとを含有することを特徴とする医薬組成物。

20

【請求項 2】

式(1)で表される化合物が、次式(2)

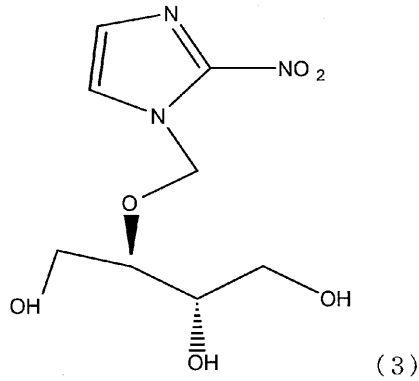
【化 2】



30

で表される立体構造の異性体と次式(3)

【化3】



10

で表される立体構造の異性体とのRS・SRラセミ体であることを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

注射剤であることを特徴とする請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

式(1)で表される化合物の濃度が5～10質量%の溶液形態であることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物に関し、更に詳細には、放射線増感剤用注射剤として好適な医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

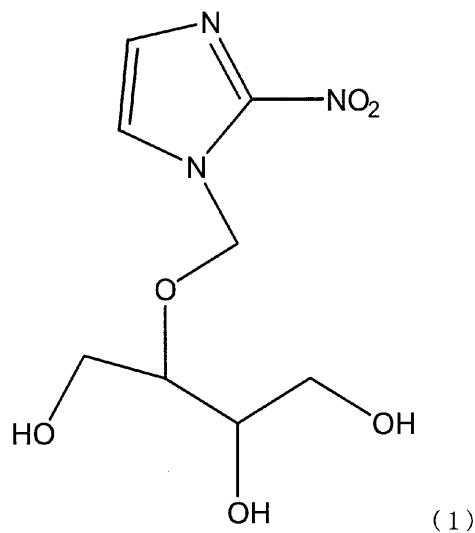
2-ニトロイミダゾール誘導体は放射線抵抗性を有する低酸素性の癌細胞の放射線感受性を高めるため、癌放射線療法において、放射線増感剤として有用な薬剤であることが知られている。

特に、2-ニトロイミダゾール誘導体のうち、次式(1)

30

【0003】

【化1】



40

【0004】

で表される1-(1-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシメチル-2-ニトロイミダゾール(以下、化合物(1)ともいう。)は、親水性が高く、神経細

50

胞への移行性が殆ど存しないため、中枢毒性のない放射線増感剤として知られている（特許文献2～3）。

また、化合物（1）は、低酸素性細胞に対する放射線増感作用以外にも、核酸水酸化物除去作用（特許文献4）、アポトーシス・シグナル保持作用（特許文献5）などを有し、癌治療において有用な薬剤である。

【0005】

化合物（1）は、2つの不斉炭素を有し、RR体、SS体、SR体、RS体の4つの立体異性体が存し、現在臨床応用が考えられているのは、SR体とRS体のラセミ体である。

これらの化合物（1）は何れも結晶性に優れる、水溶性も脂溶性も有する、腫瘍親和性が高いなどの特性を有しており、これは非環状糖ヌクレオシド類似構造に起因するものであると言われている。

【0006】

しかしながら、化合物（1）は、結晶性が良く、両親媒性であるため、水性担体へ溶解するためには、結晶構造を崩して、溶かす必要があることから、比較的長い時間加温、振とうすることが必要であり、放射線照射の準備などを勘案すると、作業性を損なうという問題があった。また、これらの操作は、製剤の安定性にも悪影響を与え得るという問題があった。

更に、化合物（1）の水性担体溶液の安定性が、室温以上では損なわれやすい為、5などの低温保存しなければならず、低温保存条件が更に溶解性を制限するという問題があった。

加えて、凍結乾燥製剤であっても、わずかに含有する水分の安定性への影響は少なくないという問題があった。

【0007】

一方、クレアチニンは医薬組成物の任意成分として知られており、例えば、水に溶けにくい化合物と固溶体を形成せしめ、非晶質化し、水への分散・溶解速度を改良する作用が存することは知られていたが（特許文献6）、化合物の溶解度そのものに影響を与えることは知られていなかった。

【0008】

【特許文献1】特開平3-223258号公報

【特許文献2】W01994/014778

【特許文献3】特開2003-321459号公報

【特許文献4】特開2005-27515号公報

【特許文献5】特開平9-77667号公報

【特許文献6】W01997/06781

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、水性担体に対する溶解性が高く、かつ、安定性の高い化合物（1）を含有する医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、化合物（1）の溶解性と安定性を向上させるべく、鋭意研究努力を重ねた結果、化合物（1）に、該化合物（1）1質量部に対し0.001～1質量部のクレアチニンを配合することにより、水性担体に対する溶解性が高く、かつ、安定性の高い医薬組成物が得られること、さらに、当該医薬組成物は、良好な放射線増感効果を有することを見出し、本発明を完成した。

【0011】

すなわち、本発明は、以下に示す通りである。

【0012】

10

20

30

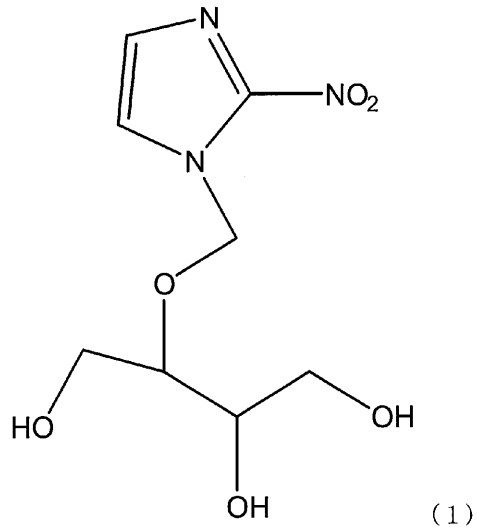
40

50

(1) 次式(1)

【0013】

【化2】



10

【0014】

で表される1-(1-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシメチル-2-ニトイミダゾールと、該化合物1質量部に対し0.001~1質量部のクレアチニンとを含有することを特徴とする医薬組成物。

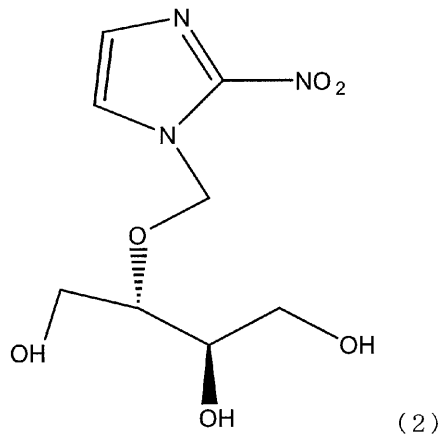
20

【0015】

(2) 式(1)で表される化合物が、次式(2)

【0016】

【化3】



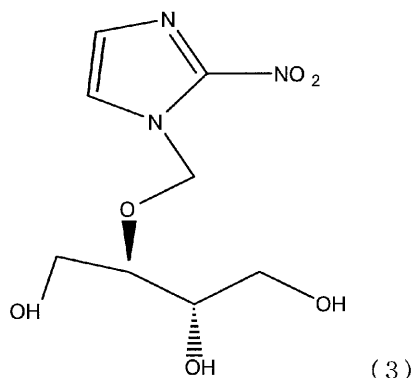
30

で表される立体構造の異性体と次式(3)

【0017】

40

【化 4】



10

【0018】

で表される立体構造の異性体とのRS・SRラセミ体であることを特徴とする(1)に記載の医薬組成物。

【0019】

(3) 注射剤であることを特徴とする(1)又は(2)に記載の医薬組成物。

【0020】

(4) 式(1)で表される化合物の濃度が5～10質量%の溶液形態であることを特徴とする(1)～(3)のいずれか1項記載の医薬組成物。

20

【発明の効果】

【0021】

本発明によれば、化合物(1)の注射剤における溶解性及び安定性を向上させる手段を提供することができる。また、本発明の医薬組成物は、放射線増感剤として特に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】本発明医薬組成物の安定性を示す図である。

【図2】本発明医薬組成物の安定性を示す図である。

【図3】本発明医薬組成物の放射線増感効果を示す図である。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

本発明の医薬組成物は、化合物(1)を必須成分として含有する。該化合物(1)にはRS体、SR体、RR体、SS体の4つの立体異性体が存するが、本発明の医薬組成物では、これらの光学活性体を使用することもでき、光学活性体が混合した、ラセミ体などの混合物を使用することもできる。このうち、放射線増感効果の点で、式(2)で表される立体構造の異性体と次式(3)で表される立体構造の異性体とのRS・SRラセミ体が好ましい。

【0024】

かかる化合物は、特許文献1 或いは特許文献2 に記載された方法に従って製造することが出来、例えば、2-ニトロ-1-トリメチルシリルイミダゾールと2-アセトキシメトキシ-1,3,4-トリアセトキシブタンとをルイス酸の存在下で縮合させ、しかる後に、ナトリウムメトキシドなどを反応させて脱アセチル化することにより、製造することが出来る。この時、2-アセトキシメトキシ-1,3,4-トリアセトキシブタンの立体特性が、最終生成物の化合物(1)にも反映される。

40

【0025】

本発明の医薬組成物において、化合物(1)の含有量は、医薬組成物全量に対して、3～10質量%が好ましく、4～8質量%がより好ましく、5～8質量%がさらに好ましい。

これより少ないと、放射線増感効果の点で好ましくなく、また、多いと放射線増感効果

50

及び溶解性の点で好ましくない。

【0026】

本発明の医薬組成物において、化合物(1)の標準的な投与量は、例えば、1回あたり、成人男子1人で1~10gである。

【0027】

本発明の医薬組成物は、クレアチニンを必須成分として含有することを特徴とする。クレアチニンの含有量は、化合物(1)1質量部に対して、0.001~1質量部であり、0.002~0.1質量部が好ましく、0.004~0.04質量部がより好ましい。かかる成分は、水や生理食塩水などのベヒクルの存在下、化合物(1)のベヒクルに対する溶解性を向上せしめ、短時間で溶解させる作用を有する。この為、可溶化のための加温時間などを短縮することができ、製剤中の化合物(1)を安定に維持することができる。

10

【0028】

製剤全量に対しては、クレアチニンは0.005~5質量%含有することが好ましく、0.01~1質量%であることが特に好ましい。これより少なすぎると安定性向上効果を奏さない場合があり、多すぎると投与に際しての取り扱い性を損なう場合がある。

【0029】

本発明の医薬組成物は、前記必須成分を含有し、癌の治療用、特に、放射線による癌治療における、低酸素性癌細胞の放射線に対する感受性を高める目的で好適に使用される。癌の種類としては、肺ガンや膵癌が好適に例示できる。

製剤としては、経口投与製剤、注射製剤何れもが可能であるが、代謝が早い点で、注射製剤が好ましい。当該注射製剤としては、点滴投与用の製剤が好ましい。これは、有効成分である化合物(1)の投与量が多いため、投与に必要な製剤量が多くなり、一時の投与では危険が生じる場合があるためである。この様な注射用製剤としては、溶液形態でも、凍結乾燥形態でも特に制限はないが、安定した溶解性が得られる点で、溶液形態であることが好ましい。

20

【0030】

溶液形態に於いてベヒクルとしては、水性担体であればよく、純水でも、生理食塩水でも、等張処理されていても良いグルコース溶液などが好適に例示できる。

【0031】

本発明の医薬組成物には、前記必須成分以外に、必要に応じて、医薬の製剤において通常使用される任意の製剤成分を、本発明の効果を損ねない範囲において、含有することが出来る。

30

この様な任意成分としては、例えば、マクロゴールの様な多価アルコール類、塩化ナトリウムのような等張化剤、リン酸塩のような緩衝剤、結晶セルロースや澱粉のような賦形剤、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のような非イオン界面活性剤、ラウリル硫酸ナトリウムのようなアニオン界面活性剤、アラビアゴムの様な増粘多糖類、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、ヒドロキシプロピルセルロースの様な結合剤、「オイドラギット」(登録商標)の様な被覆剤等が例示できる。溶液形態の注射用の医薬組成物において、特に好ましい形態は、必須成分とベヒクル以外の成分を含有しない形態である。

40

【0032】

本発明の医薬組成物は、前記必須成分や任意成分を常法によって処理することにより製造することが出来る。

【実施例】

【0033】

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

【0034】

実施例1

下記に示す処方に従って、本発明の医薬組成物である、点滴投与用の注射液剤を製造し

50

た。即ち、処方成分を30 で攪拌しながら溶解させ、同時に溶解に要した時間を計測した。溶解に要した時間は表2に示す。これより、本発明の医薬組成物は、1-(1-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシメチル-2-ニトロイミダゾール(化合物1)の溶解性を高める作用を有することがわかる。尚、対照例1はクレアチンを添加しないものとした。

【0035】

【表1】

成分	
化合物(1)	6g
クレアチニン	表2に記載の量
水	全量が100mlになるように加える

10

【0036】

【表2】

サンプル	クレアチニンの質量(g)	溶解に要した時間(分)
医薬組成物1	0.05	25
医薬組成物2	0.1	25
医薬組成物3	0.2	20
対照例1	0	30

20

【0037】

これらを20 に放置したところ、5時間までは変化は認められなかったが、22時間後には析出が認められた。析出量は、対照例1 > 医薬組成物1 > 医薬組成物2 > 医薬組成物3の順であった。

【0038】

実施例2

実施例1と同様に、下記に示す処方に従って、本発明の医薬組成物である、点滴投与用の注射剤(医薬組成物4~6)を製造した。

【0039】

【表3】

成分	
化合物(1)	5g
クレアチニン	表4に記載の量
水	全量が100mlになるように加える

30

【0040】

【表4】

サンプル	クレアチニンの質量(g)
医薬組成物4	0.02
医薬組成物5	0.1
医薬組成物6	0.2
対照例2	0

40

【0041】

実施例3

<試験例1>

前記医薬組成物4~6、対照例2を55 の過酷条件で9日間保存し、化合物(1)の含有量をHPLCで測定し、これを5で除して100を乗じ、含有率(%)を算出した。結果を図1に示す。本発明の医薬組成物は安定性に優れることがわかる。尚、HPLC条件は、ODSカラム4.6mm×250mm、カラム温度40、流速1ml/分、移動

50

相 1 % メタノール水溶液、検知紫外部 3 2 0 n m であった。

【 0 0 4 2 】

実施例 4

下記に示す処方に従って、溶液を作成し、これをバイアル瓶に無菌状態で充填し、これを凍結乾燥させて、微細結晶を含むアモルファスの注射用の凍結乾燥製剤である、本発明の医薬組成物 7 を得た。

【 0 0 4 3 】

【 表 5 】

成分

化合物(1)	5g	10
クレアチニン	0.2g	
水	全量が100mlになるように加える	

【 0 0 4 4 】

実施例 5

< 試験例 2 >

医薬組成物 6 と医薬組成物 7 と対照例 2 とを 5 5 に 5 日間保存し、実施例 3 と同様の含有率を算出した。結果を図 2 に示す。凍結乾燥製剤においても同様に安定性向上効果が得られた。

【 0 0 4 5 】

実施例 6

< 試験例 3 >

放射線増感効果をマウス扁平上皮癌細胞 S C C V I I を用いて M i c r o n u c l e u s 法にて検討した。マウス扁平上皮癌細胞 S C C V I I を 2 0 分間 9 5 % N₂ + 5 % C O₂ で通気し低酸素状態にした後、P B S 及び次に示す製剤の存在下で、X 線 (0、1、2、3 G y) を照射した。製剤は実施例 2 の対照例 2、医薬組成物 6、医薬組成物 6 のクレアチニンをサリチル酸ナトリウムに置換した比較例 1、安息香酸ナトリウムに置換した比較例 2 である。照射後、細胞を洗浄し、c y t o c h a l a s i n B 存在下にて約 2 4 時間培養し、二核細胞を形成させた。これを固定・蛍光染色して二核細胞数及び微小核数をカウントし微小核発生頻度を求めた。結果を図 3 に示す。

図 3 中、クレアチニンは医薬組成物 6 を、サリチル酸ナトリウムは比較例 1 を、安息香酸ナトリウムは比較例 2 を表す。P B S 及びいずれの製剤についても、非照射群において、微小核発生頻度に変化は認められず、細胞への直接的な影響は認められなかった。すなわちクレアチニンなど添加剤を加える事による細胞への直接的な毒性は認められなかった。また、照射群においては、いずれの製剤でも低酸素放射線増感効果が認められたが、添加剤を加えない対照例 2 と比べれば、本発明の製剤である医薬組成物 6 のみ増感効果に変化を与えていないことがわかる。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 4 6 】

本発明は、医薬分野、その他医療分野において応用できる。

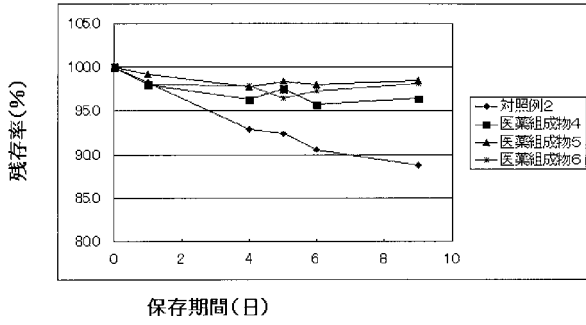
10

20

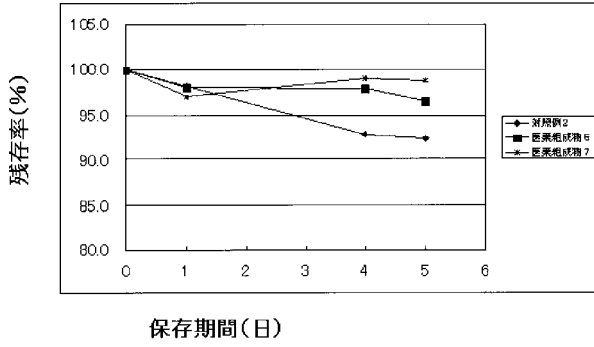
30

40

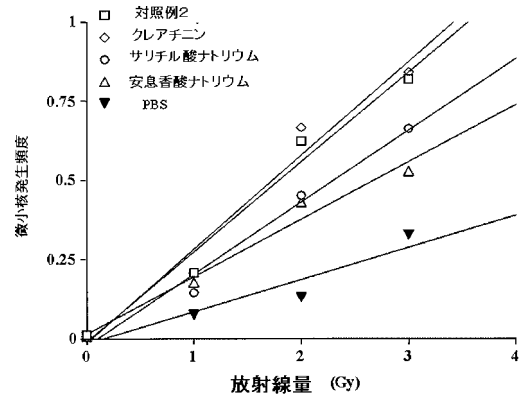
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2008/000994
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/4168(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07D233/91(2006.01)i 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) A61K31/4168, A61K47/22, A61P35/00, C07D233/91 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CA (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-106736 A (Pola Chemical Industries Inc.), 26 April, 2007 (26.04.07), Claims; Par. Nos. [0014] to [0017] (Family: none)	1-4
Y	JP 2007-091674 A (Pola Chemical Industries Inc.), 12 April, 2007 (12.04.07), Claims; Par. Nos. [0014] to [0017] (Family: none)	1-4
Y	Iyakuhin Tenkabutsu Jiten, 1st edition, Yakuji Nippo Ltd., 14 January, 1994 (14.01.94), pages 45 to 46, 'creatinine'	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 02 July, 2008 (02.07.08)		Date of mailing of the international search report 15 July, 2008 (15.07.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/000994

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-359548 A (Toa Eiyo Ltd.), 24 December, 2004 (24.12.04), Claims; Par. No. [0019] (Family: none)	1-4

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2008/000994									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/4168(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07D233/91(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/4168, A61K47/22, A61P35/00, C07D233/91											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2008年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2008年	日本国実用新案登録公報	1996-2008年	日本国登録実用新案公報	1994-2008年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2008年										
日本国実用新案登録公報	1996-2008年										
日本国登録実用新案公報	1994-2008年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS (STN), CA (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
Y	JP 2007-106736 A (ポーラ化成工業株式会社)2007.04.26, 特許請求の範囲, 段落[0014]-[0017] (ファミリーなし)	1-4									
Y	JP 2007-091674 A (ポーラ化成工業株式会社)2007.04.12, 特許請求の範囲, 段落[0014]-[0017] (ファミリーなし)	1-4									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 02.07.2008		国際調査報告の発送日 15.07.2008									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 佐々木 秀次	4C 8930								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452									

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2008/000994
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	医薬品添加物事典, 第1版, 株式会社薬事日報社, 1994.01.14, p. 45-46, 「クレアチニン」参照	1-4
Y	JP 2004-359548 A (トーアエイヨー株式会社)2004.12.24, 特許請求 の範囲, 段落[0019] (ファミリーなし)	1-4

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 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 村上 泰志
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 5 6 0 番地 株式会社ポーラファルマ戸塚研究所内

(72) 発明者 小林 直子
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 5 6 0 番地 株式会社ポーラファルマ戸塚研究所内

(72) 発明者 西尾 東
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 5 6 0 番地 株式会社ポーラファルマ戸塚研究所内

(72) 発明者 久保田 信雄
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 5 6 0 番地 株式会社ポーラファルマ戸塚研究所内

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB13 CC27 DD60E FF15

4C086 AA01 AA02 BC38 MA02 MA05 MA07 MA17 MA66 NA02 NA03

ZB26 ZC75

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項 (実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。