

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年9月23日(23.09.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/187592 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/573 (2006.01) *A61K 31/704* (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/011175

(22) 国際出願日: 2021年3月18日(18.03.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2020-047638 2020年3月18日(18.03.2020) JP

(71) 出願人: シオノギヘルスケア株式会社 (SHIONOGI HEALTHCARE CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410041 大阪府大阪市中央区北浜2丁目6番18号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 村 里 博 志 (MURAZATO, Hiroshi); 〒5410041 大阪府大阪市中央区北浜2丁目6番18号 シオノギヘルスケア株式会社内 Osaka (JP). 友田 宜孝 (TOMODA, Yoshitaka); 〒5410041 大阪府大阪市中央区北浜2丁目6番18号 シオノギヘルスケア株式会社内 Osaka (JP). 純浦 文枝 (SUMIURA, Fumie); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 シオノギファーマ株式会社内 Hyogo (JP). 岩田 洋一 (IWATA, Youichi); 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 シオノギファーマ株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜コニシビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING BETAMETHASONE VALERATE

(54) 発明の名称: ベタメタゾン吉草酸エステル含有医薬組成物

(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical composition containing betamethasone valerate, which has satisfactory formulation stability. The pharmaceutical composition comprises at least (A) betamethasone valerate and (B) at least one component selected from the group consisting of allantoin, glycyrrhetic acid and a salt thereof, and isopropyl methylphenol.

(57) 要約: 本発明は、良好な製剤安定性を有するベタメタゾン吉草酸エステル含有医薬組成物を提供する。当該医薬組成物は、少なくとも (A) ベタメタゾン吉草酸エステルと、(B) アラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びにイソプロピルメチルフェノールからなる群より選択される少なくとも一種を含有するものである。



WO 2021/187592 A1

明 細 書

発明の名称：ベタメタゾン吉草酸エステル含有医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ベタメタゾン吉草酸エステル含有医薬組成物に関する。より詳細には、抗炎症剤としてベタメタゾン吉草酸エステルを含有する医薬製剤に関する。また、本発明は、抗炎症剤であるベタメタゾン吉草酸エステルの新たな用途に関する。

背景技術

[0002] ステロイド骨格を有する化合物は、微量で高い生理活性を示すことが知られている。なかでも副腎皮質ホルモンは、炎症を伴う皮膚の痒み、赤み、及び腫れなどの症状の改善に有効であり、湿疹（アトピー性皮膚炎による湿疹を含む。以下、同じ。）、痒疹（汗疹、蕁麻疹、かぶれ、及び虫さされ等による痒疹を含む。以下、同じ。）、皮膚炎、および乾癬等の治療に広く用いられている。通常、副腎皮質ホルモンを含む外用製剤には、その他の有効成分として、非ステロイド系抗炎症剤、局所麻酔剤、血行促進剤、殺菌剤、皮膚保護剤、抗生物質、及び清涼剤などが、適宜に組み合わせて配合されるが、配合成分の組み合わせによっては、製剤的安定性を確保することが難しくなったり、皮膚刺激が惹起されたり、また使用感が悪いものになる等の製剤上の問題が発生する。

[0003] このため、製剤の設計には、薬理作用（効能・効果）に加えて、製剤の物理的安定性、皮膚等の生体への安全性、及び使用感等を総合的に考慮する必要がある。

[0004] 前述する副腎皮質ホルモンのうち、17位または21位にヒドロキシル基を有するステロイドがアセチル化またはバレリル化してなるエステル化ステロイドは、併用する化合物によって、製剤中で分解されやすくなることが指摘されている（特許文献1及び2等参照）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2005-343890号公報

特許文献2：特開2005-343891号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、良好な製剤安定性を有するベタメタゾン吉草酸エステル含有医薬組成物を提供することを課題とする。また、本発明は、製剤安定性の向上に関して、ベタメタゾン吉草酸エステルの新たな用途を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、外用製剤の設計にあたり、鋭意検討を重ねていたところ、一般に有効成分として使用されるアラントイン、グリチルレチン酸、イソプロピルメチルフェノール、及びリドカインが、長期保存することで色調が大きく変化し、着色が生じることを知見した。一方で、分解されやすいと指摘されている副腎皮質ホルモン（エステル化ステロイド）のうち、ベタメタゾン吉草酸エステルは、固形状態で長期保存しても色調変化が低いことを確認し、前記のアラントイン、グリチルレチン酸、及びイソプロピルメチルフェノールの少なくとも一つを、ベタメタゾン吉草酸エステルと組み合わせることで、アラントイン等の色調変化が有意に抑制されることを見出した。またリドカインは、ベタメタゾン吉草酸エステルとの併用では、色調変化は抑制されないものの、ベタメタゾン吉草酸エステルに加えて、前記のアラントイン等と併用することで、色調変化が有意に抑制されることを見出した。

[0008] 本発明は、これらの知見に基づいて、さらなる改良を重ねて完成したものであり、下記の実施形態を包含するものである。

[0009] (1) 医薬組成物

(1-1) (A) ベタメタゾン吉草酸エステルと、

(B) アラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びにイソプロピルメ

チルフェノールからなる群より選択される少なくとも一種と含有する、医薬組成物。

(1-2) さらに (C) リドカインまたはその塩を含有する、(1-1) に記載する医薬組成物。

(1-3) さらに (D) 外用基剤を含有する、(1-1) または (1-2) に記載する医薬組成物。

(1-4) 皮膚外用剤である、(1-1) ~ (1-3) のいずれか一項に記載する医薬組成物。

[0010] (11) 医薬組成物の安定性改善のための製造方法

(11-1) (B) アラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びにイソプロピルメチルフェノールからなる群より選択される少なくとも一種を含有する医薬組成物、または (C) リドカインまたはその塩を含有する医薬組成物の安定性を改善するための製造方法であって、

前記 (B) 成分を含有する医薬組成物中に、(A) ベタメタゾン吉草酸エステルを共存させる工程を有するか、または
前記 (C) 成分を含有する医薬組成物中に、(A) ベタメタゾン吉草酸エステルと前記 (B) 成分とを共存させる工程を有することを特徴とする、前記製造方法。

(11-2) 前記安定性の改善が前記医薬組成物の色調変化を抑制することである、(11-1) に記載する製造方法。

[0011] (111) 医薬組成物の安定性改善方法

(111-1) (B) アラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びにイソプロピルメチルフェノールからなる群より選択される少なくとも一種を含有する医薬組成物、または (C) リドカインまたはその塩を含有する医薬組成物の安定性を改善する方法であって、前記 (B) 成分を含有する医薬組成物中に、(A) ベタメタゾン吉草酸エステルを共存させるか、または
前記 (C) 成分を含有する医薬組成物中に、(A) ベタメタゾン吉草酸エステルと前記 (B) 成分とを共存させることを特徴とする、

前記安定性改善方法。

(111-2) 前記安定性改善方法が前記医薬組成物の色調変化を抑制する方法である、(111-1)に記載する安定性改善方法。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、良好な製剤安定性を有するベタメタゾン吉草酸エステル含有医薬組成物を提供することができる。より詳細には、本発明によれば、経時的に生じる色調変化が有意に抑制されることを特徴とする耐変色性のベタメタゾン吉草酸エステル含有医薬組成物を提供することができる。

[0013] また本発明によれば、医薬組成物におけるベタメタゾン吉草酸エステルの新たな用途を提供することができる。より詳細には、本発明によれば、経時的に生じるアラントイン、グリチルレチン酸若しくはその塩、イソプロピルメチルフェノール、又はリドカインの色調変化を、ベタメタゾン吉草酸エステルを併用することで、有意に抑制することが可能になる。

発明を実施するための形態

[0014] (1) 医薬組成物、及びその製造方法

本発明の医薬組成物（以下、単に「本医薬組成物」とも称する）は、下記の（A）及び（B）成分を含有する。

（A）ベタメタゾン吉草酸エステル

（B）アラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びにイソプロピルメチルフェノールからなる群より選択される少なくとも一種。

[0015] 本医薬組成物は、前記（A）及び（B）成分に加えて、下記の（C）成分を含有していてもよい。

（C）リドカインまたはその塩。

[0016] また本医薬組成物は、前記（A）及び（B）成分、または前記（A）～（C）成分に加えて、下記の（D）成分を含有していてもよい。

（D）外用基剤。

[0017] 以下、これらの成分について説明する。

（A）成分

ベタメタゾン吉草酸エステルは、17位のヒドロキシル基がバレリル化され、21位のヒドロキシル基がアセチル化されてなるエステル化ステロイドである。当該化合物は、抗炎症作用を有するストロングなステロイドであり、下記の効能・効果が知られている：

湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症、女子顔面黒皮症、ビダール苔癬、放射線皮膚炎、日光皮膚炎を含む）、皮膚そう痒症、痒疹群（じん麻疹様苔癬、ストロフルス、固定じん麻疹を含む）、虫さされ、乾癬、掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色皰糠疹、ジベルバラ色皰糠疹、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、紅皮症（悪性リンパ腫による紅皮症を含む）、慢性円板状エリテマトーデス、薬疹・中毒疹、円形脱毛症（悪性を含む）、熱傷（瘢痕、ケロイドを含む）、凍瘡、天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、痔核、鼓室形成手術・内耳開窓術・中耳根治手術の術創。

[0018] 本医薬組成物中に含まれる（A）成分の量は、本発明の効果を妨げることなく、所望の薬効を発揮する量であればよく、その範囲で適宜設定調整することができる。例えば、本医薬組成物を、炎症を伴う皮膚の痒み、赤みまたは腫れなどの症状を有する皮膚疾患（例えば、湿疹、痒疹、皮膚炎または乾癬等）を改善する外用製剤（医薬製剤）として調製する場合、本医薬組成物中の（A）成分の含有量としては、0.0002～10質量%の範囲を例示することができる。好ましくは0.002～2質量%であり、より好ましくは0.01～0.3質量%である。

[0019] （B）成分

本医薬組成物において、（B）成分は、アラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びにイソプロピルメチルフェノールからなる群より選択される少なくとも一種である。これらの（B）成分は、後述するように、いずれも外用製剤の薬効成分として汎用されている成分である。これらは一種単独で、前記（A）成分と併用されてもよいし、また二種以上を任意に組み合わせ、前記（A）成分と併用されてもよい。好ましい組み合わせは、（B）

成分の三種（アラントイン、グリチルレチン酸又はその塩、イソプロピルメチルフェノール）をすべて組み合わせて、前記（A）成分と併用する態様である。

[0020] 本発明が対象とするアラントインには、グリオキシル酸のジウレイド（別名：5-ウレイドヒダントイン、グリオキシジウレイド）のほか、その誘導体であるアラントインアセチル-DL-メチオニン、アラントインジヒドロキシアルミニウム、またはアラントインポリガラクトロン酸が含まれる。好ましくはグリオキシル酸ジウレイドである。アラントインの作用として、角質細胞増殖促進作用、抗刺激剤作用、消炎鎮静作用、および抗アレルギー作用等が知られている。またアラントインは、角質細胞増殖促進作用に基づいて創傷治癒作用や組織修復賦活作用を発揮する。このため、肌荒れ、あかぎれ、ひび割れ、乾燥、皮膚炎、紫外線による炎症などを有する皮膚に対しては、角質細胞の増殖を促進し、上皮細胞を正常化するよう働き、また、健常な皮膚に対しては、皮膚に柔軟性および滑らかさを付与し、健常性を維持することが報告されている。

[0021] 本医薬組成物中に含まれるアラントインの量は、本発明の効果を妨げることなく、所望の薬効を発揮する量であればよく、その範囲で適宜設定調整することができる。例えば、本医薬組成物を、炎症を伴う皮膚の痒み、赤みまたは腫れなどの症状を有する皮膚疾患（例えば、湿疹、痒疹、皮膚炎または乾癬等）を改善する外用製剤（医薬製剤）として調製する場合、本医薬組成物中のアラントインの含有量としては、0.01～20質量%の範囲を例示することができる。好ましくは0.1～10質量%であり、より好ましくは0.15～5質量%である。

[0022] グリチルレチン酸は、抗炎症作用、鎮痒作用、肥満細胞脱顆粒抑制作用、及びホスホリパーゼA2阻害作用を有することが知られており、湿疹、皮膚そう痒症、神経皮膚炎の治療に使用されている。グリチルレチン酸として、好ましくは β -グリチルレチン酸を挙げることができる。グリチルレチン酸の塩としては、薬学的に許容される塩であり、例えば、カリウムやナトリウ

ムなどのアルカリ金属塩、アンモニウム塩を例示することができる。

[0023] 本医薬組成物中に含まれるグリチルレチン酸またはその塩の量は、本発明の効果を妨げることなく、所望の薬効を発揮する量であればよく、その範囲で適宜設定調整することができる。例えば、本医薬組成物を、炎症を伴う皮膚の痒み、赤みまたは腫れなどの症状を有する皮膚疾患（例えば、湿疹、痒疹、皮膚炎または乾癬等）を改善する外用製剤（医薬製剤）として調製する場合、本医薬組成物中のグリチルレチン酸またはその塩の含有量としては、0.01～20質量%の範囲を例示することができる。好ましくは0.02～10質量%であり、より好ましくは0.05～5質量%である。

[0024] イソプロピルメチルフェノール（以下、単に「IPMP」と称する）は、チモールの異性体であり、化学名を3-メチル-4-イソプロピルフェノールという針状結晶形態を有する化合物である。広範囲の抗菌・抗真菌スペクトル（O-157、MRSA、セラチア、白癬菌など）を有し、各種の細菌、酵母、カビ類に対して殺菌効果を発揮するとともに、低臭、低味性、低刺激、及び非感作性という特性を有するため、医薬品及び医薬部外品をはじめ、化粧品や日用品にも、殺菌剤、抗菌剤または防腐剤として広く使用されている。

[0025] 本医薬組成物中に含まれるIPMPの量は、本発明の効果を妨げることなく、所望の薬効を発揮する量であればよく、その範囲で適宜設定調整することができる。例えば、本医薬組成物を、炎症を伴う皮膚の痒み、赤みまたは腫れなどの症状を有する皮膚疾患（例えば、湿疹、痒疹、皮膚炎または乾癬等）を改善する外用製剤（医薬製剤）として調製する場合、本医薬組成物中のIPMPの含有量としては、0.01～20質量%の範囲を例示することができる。好ましくは0.02～10質量%であり、より好ましくは0.05～5質量%である。

[0026] これらの（B）成分は、後述する実施例に示すように、経時的に色調が変化し、保存安定性が低いという特性を有する。この特性（色調変化、着色性）は、前述する（A）成分と混合し、（A）成分と（B）成分を共存状態に

おくことで改善することができる。本医薬組成物における（Ａ）成分と（Ｂ）成分との配合比（質量比）は、本発明の効果（耐色調変化性、耐着色性）が得られることを限度として、制限されない。

例えば、

（Ｂ）成分がアラントインである場合、（Ａ）成分１００質量部に対する（Ｂ）成分の割合として１０～１００００質量部、好ましくは３０～５０００質量部、より好ましくは５０～３０００質量部；

（Ｂ）成分がグリチルレチン酸またはその塩である場合、（Ａ）成分１００質量部に対する（Ｂ）成分の割合として１０～１００００質量部、好ましくは３０～５０００質量部、より好ましくは５０～３０００質量部；

（Ｂ）成分がＩＰＭＰである場合、（Ａ）成分１００質量部に対する（Ｂ）成分の割合として、（Ｂ）成分１～１００００質量部、好ましくは１０～５０００質量部、より好ましくは２０～２０００質量部；

などを例示することができる。

[0027] （Ｃ）成分

リドカイン（２－ジメチルアミノ－Ｎ－（２，６－ジメチルフェニル）アセトアミド）は、安全性が高い局所麻酔剤として広く使用されている化合物である。リドカインの塩としては、薬学的に許容される塩であり、例えば、塩酸塩、炭酸塩、及び硫酸塩等を挙げることができる。リドカインの塩として、好ましくは塩酸リドカインを挙げることができる。

[0028] 本医薬組成物中に含まれる（Ｃ）成分の量は、本発明の効果を妨げることなく、所望の薬効を発揮する量であればよく、その範囲で適宜設定調整することができる。例えば、本医薬組成物を、炎症を伴う皮膚の痒み、赤みまたは腫れなどの症状を有する皮膚疾患（例えば、湿疹、痒疹、皮膚炎または乾癬等）を改善する外用製剤（医薬製剤）として調製する場合、本医薬組成物中の（Ｃ）成分の含有量としては、０．００５～３０質量％の範囲を例示することができる。好ましくは０．０５～１０質量％であり、より好ましくは０．１～５質量％である。

[0029] (C) 成分は、後述する実施例に示すように、経時的に色調が変化し、保存安定性が低いという特性を有する。この特性（色調変化、着色性）は、前述する（A）成分及び（B）成分と混合し、（C）成分を（A）成分と（B）成分との共存状態におくことで改善することができる。使用する（B）成分は、制限されず、前述する３種類をいずれも用いることができる。（B）成分は、一種単独、二種以上、または三種をすべて組み合わせて用いることができる。好ましくはアラントインであり、二種以上組み合わせる場合も、少なくとも一種にはアラントインを含めておくことが好ましい。

[0030] 本医薬組成物における（A）成分と（B）成分と（C）成分との配合比（質量比）は、本発明の効果（耐色調変化性、耐着色性）が得られることを限度として、制限されない。例えば、（A）成分１００質量部に対する（C）成分の割合として、１０～１００００質量部、好ましくは３０～８０００質量部、より好ましくは５０～５０００質量部を挙げることができる。（C）成分を組み合わせる場合における（A）成分と（B）成分の配合比（質量比）としては、前述の割合を採用することができる。

[0031] （D）成分

本医薬組成物は、前述する（A）及び（B）成分、または（A）～（C）成分を、（D）外用基剤とともに混合して外用剤として調製することができる。より好ましくは皮膚外用剤である。外用剤の剤形としては、制限されず、液体状、及び固形状の形状のいずれであってもよい。なお、本発明が対象とする固形状とは、液状でないことを意味し、半固形状態のものも含まれる。外用剤としては、制限されないものの、例えば液剤（ローション状、乳液状、エアゾール状を含む）、スティック剤、クリーム剤、軟膏剤、硬膏剤、ゲル剤、パップ剤、パウダー剤などを挙げることができる。好ましくはクリーム剤、軟膏剤、またはゲル剤などの固形状の医薬組成物である。

[0032] （D）成分としては、本医薬組成物の形状（剤形）に応じて、慣用の外用基剤を用いることができる。医薬品または医薬部外品の製造に通常使用されるものであれば、制限されない。例えば、固形状の医薬組成物の調製に使用

される外用基剤としては、白色ワセリン、セタノール、ミツロウ、ラノリン、パラフィン、流動パラフィン等の油類；天然ゴム、イソプレンゴム、ポリイソブチレン、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン・ブチレン-スチレンブロック共重合体、(メタ)アクリル酸アルキルエステル(共)重合体、ポリ(メタ)アクリル酸エステル、(メタ)アクリル酸エステル、ポリイソブチレン、ポリブテン、液状ポリイソプレン等のゴム類；カルボキシビニルポリマー、アクリル酸デンプン、ポリアクリル酸ナトリウム、カルメロースナトリウム等の水溶性高分子；グリセリン；マクロゴール；無水ケイ酸等を例示することができる。また外用基剤の成分として、賦形剤(例えば、白糖などの糖類；デキストリンなどのデンプン誘導体；カルメロースナトリウムなどのセルロース誘導体；キサンタンガムなどの水溶性高分子等)を用いることもできる。これらは1種または2種以上を任意に組み合わせて用いることができる。

本医薬組成物中の(D)成分の含有量としては、0～99.999質量%の範囲を例示することができる。好ましくは5～99.98質量%であり、より好ましくは10～99.9質量%である。

[0033] (E) 任意の薬理活性成分

本医薬組成物には、本発明の効果を妨げないことを限度として、前述する(A)及び(B)成分、または(A)～(C)成分に加えて、さらに他の薬理活性成分が含まれていてもよい。制限されないものの、非ステロイド系抗炎症剤、局所麻酔剤、鎮痒剤、血行促進剤、殺菌剤、皮膚保護剤、抗生物質、保湿剤、及び／又は清涼剤を例示することができる。これらは、外用剤、特に皮膚外用剤に配合できる成分であればよいが、本発明の本医薬組成物を、炎症を伴う皮膚の痒み、赤みまたは腫れなどの症状を有する皮膚疾患(例えば、湿疹、痒疹、皮膚炎または乾癬等)を改善する外用製剤(医薬製剤)として調製する場合は、当該外用製剤に配合することができる成分であることが好ましい。

[0034] (F) 任意の担体・添加剤

本医薬組成物は、前述する成分以外に、本発明の効果を妨げないことを限度として、適宜、従来公知の担体や添加剤を任意に配合することができる。

これらの担体や添加剤としては、例えば賦形剤、増粘剤、界面活性剤、抗酸化剤、緩衝剤、乳化剤、pH調整剤、分散剤、溶解補助剤、流動化剤、着色剤、及び／又は香料等を、制限なく、例示することができる。

[0035] 本医薬組成物は、前述する成分のうち、少なくとも（A）成分と（B）成分を、必要に応じて（D）成分と混合して、慣用の製造方法に従って、外用剤、好ましくはクリーム剤または軟膏剤等の固形外用剤の形態に製造することができる。本医薬組成物がさらに（C）成分を含有する組成物である場合は、（A）～（C）成分を、必要に応じて（D）成分と混合して、慣用の製造方法に従って、外用剤、好ましくはクリーム剤または軟膏剤等の固形外用剤の形態に製造する。

[0036] 斯くして外用製剤の形態に調製される本医薬組成物は、炎症を伴う皮膚の痒み、赤みまたは腫れなどの症状を有する皮膚疾患（例えば、湿疹、痒疹、皮膚炎または乾癬等）を改善する外用製剤（医薬製剤）として好適に用いることができる。適用部は、制限されず、手、足、指、顔、頭、及び体など、皮膚全般に対して広く用いることができる。また肛門部や陰部周辺などの皮膚の角質が薄い部位にも適用することができる。これらの皮膚への適用量や用法も特に制限されず、患部の症状や有効成分の含有量に応じて、一日1回～数回、適量を皮膚などの外皮に塗布することなどにより用いることができる。

[0037] (I I) 医薬組成物の安定性改善方法

本発明は、前述する（B）成分を含有する医薬組成物、または前述する（C）成分を含有する医薬組成物について、その安定性を改善する方法を提供する。

後述する実験例に示すように、前述する（B）成分及び（C）成分はいずれも色調安定性が低く、これらを一種以上含む医薬組成物は、経時的に変色

（色調変化）する傾向が認められる。（Ｂ）成分を含有する医薬組成物の色調変化は、当該医薬組成物中に、前述する（Ａ）成分を共存させることで改善することができる。当該医薬組成物中には、（Ｃ）成分が含まれていてもよい。また、（Ｃ）成分を含有する医薬組成物の色調変化は、当該医薬組成物中に、前述する（Ａ）成分と（Ｂ）成分を組み合わせることで共存させることで改善することができる。

[0038] 本発明が対象とする「医薬組成物の安定性改善」には、好ましくは医薬組成物の（Ｂ）成分又は／及び（Ｃ）成分に起因して生じる色調変化が抑制されることが含まれる。（Ｂ）成分と（Ａ）成分を含む医薬組成物が、（Ａ）成分を含まない（Ｂ）成分含有医薬組成物と比較して、経時的色調変化が少ない場合、前者医薬組成物は、（Ａ）成分の配合により（Ｂ）成分に起因する色調変化が抑制されており、安定性が改善されていると判断することができる。また、同様に、（Ｃ）成分と（Ａ）成分と（Ｂ）成分とを含む医薬組成物が、（Ａ）成分と（Ｂ）成分を含まない（Ｃ）成分含有医薬組成物と比較して、経時的色調変化が少ない場合、前者医薬組成物は、（Ａ）成分と（Ｂ）成分の配合により、（Ｃ）成分に起因する色調変化が抑制されており、安定性が改善されていると判断することができる。経時的色調変化は、測定対象の医薬組成物を 40℃、75%の恒温恒湿条件の暗所条件下に 4 週間保存し、保存前後の色差を色度計で測定し、その色差の程度を比較することで評価することができる。詳細は、後述する実験例の記載を参照することができる。

[0039] ここで（Ｂ）成分を含有する医薬組成物において、（Ｂ）成分としては、前述するアラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びに IPMP からなる群より選択される少なくとも一種を挙げることができる。これらは一種単独で医薬組成物に配合されていてもよいし、また二種以上を任意に組み合わせて医薬組成物に配合されていてもよい。好ましくは 3 種のすべてが配合された医薬組成物である。これに（Ａ）成分を共存させる方法としては、本発明の効果が得られる方法であればよく、制限されない。例えば、（Ｂ）成

分と（Ａ）成分とを混合する方法であってもよいし、また、少なくとも前述する（Ｄ）成分とともに、（Ｂ）成分と（Ａ）成分とを混合し、（Ｂ）成分と（Ａ）成分との共存状態を形成する方法であってもよい。また、他の成分として（Ｃ）成分を配合することもできる。これらの各成分を混合し、少なくとも（Ｂ）成分と（Ａ）成分との共存状態を形成した後、必要に応じて、慣用の方法により、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、及び硬膏剤等の慣用の固形製剤の形態に調製することもできる。

医薬組成物中の（Ｂ）成分と（Ａ）成分の割合、及び配合比などは、前記（１）に記載した通りであり、当該記載はここに援用することができる。

[0040] 前記（Ｃ）成分を含有する医薬組成物において、（Ｃ）成分は、前述するリドカインまたはその塩である。これに（Ａ）成分と前記（Ｂ）成分を共存させる方法としては、本発明の効果が得られる方法であればよく、制限されない。（Ｂ）成分として、前述するいずれか一種を用いてもよいし、また二種以上を任意に組み合わせて用いてもよい。（Ｂ）成分として、好ましくはアラントインであり、二種以上を任意に組み合わせる場合も、少なくとも一種はアラントインを用いることが好ましい。（Ｃ）成分に、（Ａ）成分と（Ｂ）成分を共存させる方法は、制限されないものの、（Ａ）～（Ｃ）成分を混合する方法や、また、少なくとも前述する（Ｄ）成分とともに、（Ａ）～（Ｃ）成分を混合し、（Ｃ）成分と（Ａ）成分及び（Ｂ）成分との共存状態を形成する方法であってもよい。各成分を混合し、（Ａ）～（Ｃ）成分の共存状態を形成した後、慣用の方法により、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、及び硬膏剤等の慣用の固形製剤を調製することもできる。

医薬組成物中の（Ｃ）成分と（Ａ）成分と（Ｂ）成分の割合、及びこれらの配合比などは、前記（１）に記載した通りであり、当該記載はここに援用することができる。

[0041] 以上、本明細書において、「含む」及び「含有する」の用語には、「からなる」及び「から実質的になる」という意味が含まれる。

実施例

[0042] 以下、本発明の構成及び効果について、その理解を助けるために、実験例を用いて本発明を説明する。但し、本発明はこれらの実験例によって何ら制限を受けるものではない。以下の実験は、特に言及しない限り、室温（25 ± 5℃）、及び大気圧条件下で実施した。なお、特に言及しない限り、以下に記載する「%」は「質量%」、「部」は「質量部」を意味する。

[0043] 以下の実験例で使用した化合物は下記の通りである。

ベタメタゾン吉草酸エステル：S i c o r 社

グリチルレチン酸：アルプス薬品工業（株）

アラントイン：北大貿易（株）

イソプロピルメチルフェノール：大阪化成（株）

リドカイン：日本バルク薬品（株）

白色ワセリン：C A L M E T 社

流動パラフィン：S O N N E B O R N 社

[0044] [医薬組成物の経時的安定性の評価方法]

(1) 医薬組成物の色調の測定方法

測定対象とする医薬組成物（被験組成物）3 g を、直径10 cm のシャーレ皿の全体に亘って薄くのばしてセットし、蓋をしない状態で、40℃、75%RHの条件下で所定期間（4週間）、保存する。

保存前と保存後の被験組成物を、分光色差計の測定用セル（φ30 mmセル）に入れて、下記条件で明度（L）及び色差（a，b）を測定し、下式により、保存前後の色調変化を色差として求めた。

[0045] [測定装置と測定条件]

測定装置：分光色差計S E - 6 0 0 0（日本電色工業株式会社製）

反射測定径：30 mm φ

出力波長：380～780 nm

[計算式]

保存前後の被験組成物の色差（NBS単位）

$$DE = \text{SQRT} [(保存前L - 保存後L)^2 + (保存前a - 保存後a)^2 + (保存前b - 保存$$

後b)^{2]}

[0046] (2) 医薬組成物の色調の評価方法

斯くして得られた保存前後の被験組成物の色差から、下記の基準（NBS基準）に従って、被験組成物の安定性（色調変化抑制性、耐変色性）を評価した。なお、NBS単位及び基準とは、米国の国家標準規格局（National Bureau of Standards）の規定した色差の単位及び基準を意味する。

[0047] [表1]

[安定性]

判断	DE=色差 (NBS 基準)	感覚的基準
○○○	0～0.5 未満	色差がないか、あっても微か
○○	0.5～1.5 未満	わずかな色差
○	1.5～3.0 未満	感知できる程度の色差
△	3.0～6.0 未満	明らかにわかる色差
×	6.0～12 未満	大いなる色差
××	12 以上	多大な色差

[0048] 実験例 1 医薬組成物の調製とその安定性評価（その 1）

(1) 実験方法

表 2 に記載する組成に従って、固形状の医薬組成物（サンプル 1-1～1-7）を調製した。具体的には、サンプル 1-3、1-5 及び 1-7 は、（A）成分と（B）成分の 2 成分を予め乳鉢で混合しておき、これに（D）成分を配合混合して固形状（クリーム状）に調製した。サンプル 1-1、1-2、1-4 及び 1-6 は、（A）成分又は（B）成分に（D）成分を配合混合して固形状（クリーム状）の医薬組成物を調製した。

（B）成分に起因する色調の変化に対する（A）成分の影響をより明確に確認するため、色調の測定は、上記の各医薬組成物（サンプル 1-1～1-7）について、各々（D）成分を配合するまえの医薬組成物（（A）及び／又は（B）からなる医薬組成物）について実施した。具体的には、調製した各医薬組成物（サンプル 1-i～1-vii）の色調を前述する方法で測定した後、これを前述する保存条件下にて、4 週間保存した。保存後、再度色調を

測定して、保存前の色調との差異（色差）を求め、前記の基準に沿って、医薬組成物の安定性（耐着色性）を評価した。

[0049] （２）実験結果

結果を表２に合わせて示す。

[表2]

		被験医薬組成物（サンプル）						
	組 成	1 - 1	1 - 2	1 - 3	1 - 4	1 - 5	1 - 6	1 - 7
A	ベタメタゾン吉草酸エステル	0.12	—	0.12	—	0.12	—	0.12
B	アラントイン	—	0.2	0.2	—	—	—	—
	グリチルレチン酸	—	—	—	0.5	0.5	—	—
	イソプロピルメチルフェノール	—	—	—	—	—	0.1	0.1
D	流動パラフィン	10	10	10	10	10	10	10
	白色ワセリン	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
	合計（質量％）	100	100	100	100	100	100	100

（色調測定）		1 - i	1 - ii	1 - iii	1 - iv	1 - v	1 - vi	1 - vii
評 価	保存前後の色差（DE）	0.81	14.56	0.19	15.06	2.25	12.28	0.64
	安定性（耐着色性）評価	〇〇	× ×	〇〇〇	× ×	〇	× ×	〇〇

[0050] 表２に示すように、（Ｂ）成分はいずれも安定性（耐着色性）が低く、経時的に色調が変化することが確認された（サンプル１－ii、１－iv及び１－vi）。これに対して、（Ｂ）成分に（Ａ）成分を組み合わせて配合することで、（Ｂ）成分の安定性（耐着色性）の低さが改善され、良好な安定性（耐着色性）を有する医薬組成物が得られることが確認された（サンプル１－iii、１－v及び１－vii）。

[0051] 実験例２ 医薬組成物の調製とその安定性評価（その２）

（１）実験方法

表３に記載する組成に従って、医薬組成物（サンプル２－１～２－５）を調製した。具体的には、サンプル２－４及び２－５は、（Ａ）～（Ｃ）成分の２成分または３成分を予め乳鉢で混合しておき、これに（Ｄ）成分を配合混合して固形状（クリーム状）に調製した。サンプル２－１～２－３は、（Ａ）成分、（Ｂ）成分又は（Ｃ）成分に（Ｄ）成分を配合混合して固形状（クリーム状）の医薬組成物を調製した。

(B) 成分又は／及び (C) 成分に起因する色調の変化をより明確に確認するため、色調の測定は、上記の各医薬組成物（サンプル 2-1～2-5）について、各々 (D) 成分を配合するまえの医薬組成物について実施した。具体的には、調製した各医薬組成物（サンプル 2-i～2-v）の色調を測定した後、これを前述する保存条件下にて、4 週間保存した。保存後、再度色調を測定して、保存前の色調との差異（色差）を求め、前記の基準に沿って、医薬組成物の安定性（耐着色性）を評価した。

[0052] (2) 実験結果

結果を表 3 に合わせて示す。

[表3]

		被験医薬組成物（サンプル）				
	組 成	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5
A	ベタメタゾン吉草酸エステル	0.12	—	—	0.12	0.12
B	アラントイン	—	—	0.2	—	0.2
C	リドカイン	—	1.0	—	1.0	1.0
D	流動パラフィン	10	10	10	10	10
	白色ワセリン	残部	残部	残部	残部	残部
	合計（質量%）	100	100	100	100	100

(色調測定)		2-i	2-ii	2-iii	2-iv	2-v
評 価	保存前後の色差 (DE)	0.81	13.01	14.56	15.49	5.61
	安定性（耐着色性）評価	〇〇	××	××	××	△

[0053] 表 3 に示すように、(C) 成分は安定性（耐着色性）が低く、経時的に色調が変化することが確認された（サンプル 2-ii）。また、当該 (C) 成分に (A) 成分を組み合わせて配合しても、その安定性は改善しなかった（サンプル 2-iv）。しかしながら、(C) 成分に、(A) 成分に加えて、さらに、(B) 成分を配合することで、(C) 成分の安定性（耐着色性）が改善された（サンプル 2-v）。また、(C) 成分に、(A) 成分に加えて、さらに、(B) 成分を配合することで、同時に (B) 成分の安定性（耐着色性）の低さ（サンプル 2-iii 参照）までが改善され、良好な安定性（耐着色性）

）を有する医薬組成物が得られることが確認された。

[0054] 実験例 3

（B）成分の色調変化が抑制された安定性良好なクリーム状の医薬組成物の処方の一例を表 4 に示す。

[表4]

	組 成	3 - 1	3 - 2	3 - 3	3 - 4
A	ベタメタゾン吉草酸エステル	0.12	0.12	0.12	0.12
B	アラントイン	1.0	—	—	1.0
	グリチルレチン酸	—	1.0	—	—
	イソプロピルメチルフェノール	—	—	1.0	—
C	リドカイン	—	—	—	1.0
D	流動パラフィン	10	10	10	10
	白色ワセリン	残部	残部	残部	残部
	合計（質量%）	100	100	100	100

請求の範囲

- [請求項1] (A) ベタメタゾン吉草酸エステルと、
 (B) アラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びにイソプロピルメチルフェノールからなる群より選択される少なくとも一種とを含有する、医薬組成物。
- [請求項2] さらに (C) リドカインまたはその塩を含有する、請求項 1 に記載する医薬組成物。
- [請求項3] さらに (D) 外用基剤を含有する、請求項 1 または 2 に記載する医薬組成物。
- [請求項4] 皮膚外用剤である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載する医薬組成物。
- [請求項5] (B) アラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びにイソプロピルメチルフェノールからなる群より選択される少なくとも一種を含有する医薬組成物、または
 (C) リドカインまたはその塩を含有する医薬組成物の安定性改善のための製造方法であって、
前記 (B) 成分を含有する医薬組成物中に、(A) ベタメタゾン吉草酸エステルを共存させる工程を有するか、または
前記 (C) 成分を含有する医薬組成物中に、(A) ベタメタゾン吉草酸エステルと前記 (B) 成分とを共存させる工程を有することを特徴とする、
前記製造方法。
- [請求項6] 前記安定性改善が前記医薬組成物の色調変化の抑制である、請求項 5 に記載する製造方法。
- [請求項7] (B) アラントイン、グリチルレチン酸及びその塩、並びにイソプロピルメチルフェノールからなる群より選択される少なくとも一種を含有する医薬組成物、または
 (C) リドカインまたはその塩を含有する医薬組成物

の安定性を改善する方法であって、
前記（Ｂ）成分を含有する医薬組成物中に、（Ａ）ベタメタゾン吉草酸エステルを共存させるか、または
前記（Ｃ）成分を含有する医薬組成物中に、（Ａ）ベタメタゾン吉草酸エステルと前記（Ｂ）成分とを共存させることを特徴とする、
前記安定性改善方法。

[請求項8] 前記安定性改善方法が前記医薬組成物の色調変化を抑制する方法である、請求項 7 に記載する安定性改善方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/011175

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61K31/573(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/4166(2006.01)i, A61K31/704(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i
FI: A61K31/573, A61K31/4166, A61K31/704, A61K31/05, A61K31/167, A61P29/00, A61P43/00 121

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)

Int. Cl. A61K31/-33/44, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/69, A61P29/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021
Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-343890 A (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 December 2005, claims 1-3, paragraph [0006], example 2	1-8
A	JP 2005-343891 A (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 December 2005, claims 1-3, paragraph [0007], example 2	1-8
A	JP 2006-036675 A (ZERIA PHARM CO., LTD.) 09 February 2006, paragraphs [0016], [0035]-[0038]	1-8
A	JP 8-099822 A (SHISEIDO CO., LTD.) 16 April 1996, paragraph [0018]	1-8

☐ 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
09.04.2021

Date of mailing of the international search report
27.04.2021

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/011175

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2005-343890 A	15.12.2005	(Family: none)	
JP 2005-343891 A	15.12.2005	(Family: none)	
JP 2006-036675 A	09.02.2006	(Family: none)	
JP 8-099822 A	16.04.1996	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/573(2006.01)i; A61K 31/05(2006.01)i; A61K 31/167(2006.01)i; A61K 31/4166(2006.01)i; A61K 31/704(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K31/573; A61K31/4166; A61K31/704; A61K31/05; A61K31/167; A61P29/00; A61P43/00 121																	
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）） A61K31/-33/44; A61K9/00-9/72; A61K47/00-47/69; A61P29/00; A61P43/00 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>1971-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2021年</td> </tr> </table> 国際調査で利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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2021年	日本国実用新案登録公報	1996-2021年	日本国登録実用新案公報	1994-2021年							
日本国実用新案公報	1922-1996年																
日本国公開実用新案公報	1971-2021年																
日本国実用新案登録公報	1996-2021年																
日本国登録実用新案公報	1994-2021年																
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 2005-343890 A（ロート製薬株式会社）15.12.2005（2005-12-15） Claims 1-3, Paragraph [0006], Example 2</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2005-343891 A（ロート製薬株式会社）15.12.2005（2005-12-15） Claims 1-3, Paragraph [0007], Example 2</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2006-036675 A（ゼリア新薬工業株式会社）09.02.2006（2006-02-09） Paragraphs[0016], [0035]-[0038]</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 8-099822 A（株式会社資生堂）16.04.1996（1996-04-16） Paragraph[0018]</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求項の番号	A	JP 2005-343890 A（ロート製薬株式会社）15.12.2005（2005-12-15） Claims 1-3, Paragraph [0006], Example 2	1-8	A	JP 2005-343891 A（ロート製薬株式会社）15.12.2005（2005-12-15） Claims 1-3, Paragraph [0007], Example 2	1-8	A	JP 2006-036675 A（ゼリア新薬工業株式会社）09.02.2006（2006-02-09） Paragraphs[0016], [0035]-[0038]	1-8	A	JP 8-099822 A（株式会社資生堂）16.04.1996（1996-04-16） Paragraph[0018]	1-8
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 請求項の番号															
A	JP 2005-343890 A（ロート製薬株式会社）15.12.2005（2005-12-15） Claims 1-3, Paragraph [0006], Example 2	1-8															
A	JP 2005-343891 A（ロート製薬株式会社）15.12.2005（2005-12-15） Claims 1-3, Paragraph [0007], Example 2	1-8															
A	JP 2006-036675 A（ゼリア新薬工業株式会社）09.02.2006（2006-02-09） Paragraphs[0016], [0035]-[0038]	1-8															
A	JP 8-099822 A（株式会社資生堂）16.04.1996（1996-04-16） Paragraph[0018]	1-8															
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ 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抵触するものではなく、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 09.04.2021		国際調査報告の発送日 27.04.2021															
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 新熊 忠信 4C 6113 電話番号 03-3581-1101 内線 3452															

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/011175

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2005-343890	A	15.12.2005	(ファミリーなし)	
JP	2005-343891	A	15.12.2005	(ファミリーなし)	
JP	2006-036675	A	09.02.2006	(ファミリーなし)	
JP	8-099822	A	16.04.1996	(ファミリーなし)	