(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2006-508157
(P2006-508157A)
(43)公表日　平成18年3月9日(2006.3.9)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07C 67/58	(2006.01)	C07C	67/58	4H006
C07C 69/16	(2006.01)	C07C	69/16	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 9 頁）

(21)出願番号	特願2004-556176 (P2004-556176)
(86)(22)出願日	平成15年11月24日 (2003.11.24)
(85)翻訳文提出日	平成17年5月26日 (2005.5.26)
(86)国際出願番号	PCT/EP2003/013194
(87)国際公開番号	WO2004/050601
(87)国際公開日	平成16年6月17日 (2004.6.17)
(31)優先権主張番号	MI2002A002535
(32)優先日	平成14年11月29日 (2002.11.29)
(33)優先権主張国	イタリア(IT)

(71)出願人　501431707
シンテコ　エッセ．ピ．ア．
ＳＹＮＴＥＣＯ　Ｓ．Ｐ．Ａ．
イタリア国　イ－２７０２８　サン　マルティーノ　シッコマリオ　ヴィア　パルコ　デル　ティチーノ　１０
(74)代理人　100123788
弁理士　宮崎　昭夫
(74)代理人　100106138
弁理士　石橋　政幸
(74)代理人　100120628
弁理士　岩田　慎一
(74)代理人　100127454
弁理士　緒方　雅昭

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ジアセレインの精製方法

(57)【要約】
アロエエモジン含量が１００ｐｐｍ未満、好ましくは０～５ｐｐｍのジアセレインを得る方法をここで開示する。この方法は、弱塩基とのジアセレイン塩の水性有機溶液を、トルエン、C_2～C_4アルコールのアセテート、ハロ炭化水素等など、水と混和しないまたは水と混和しにくい溶媒で抽出することを含む。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
弱塩基とのジアセレイン塩の水性有機溶液が、水と混和しないまたは混和しにくい溶媒で抽出されることを特徴とする、アロエエモジンならびにそのモノ－、ジ－およびトリ－アセチル誘導体の含量が１００ｐｐｍ未満のジアセレインを得る方法。
【請求項２】
アロエエモジンならびにそのモノ－、ジ－およびトリ－アセチル誘導体の含量が、０から５ｐｐｍの範囲である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
弱塩基が、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ｔｅｒ－ブチルアミン、その他の弱有機塩基、およびこれらの混合物からなる群から選択される有機塩基であることを特徴とする、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
有機水性溶媒が、水と、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、その他、およびこれらの混合物からなる群から選択される水混和性溶媒との混合物であることを特徴とする、請求項１から３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
水と水混和性有機溶媒との体積比が、８０：２０から２０：８０の範囲であることを特徴とする、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
体積比が６０：４０から４０：６０の範囲であることを特徴とする、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
抽出溶媒が、C_2～C_4アルコールのアセテート、プロピオネートまたはブチレート、芳香族炭化水素、脂肪族または芳香族ハロ炭化水素、およびこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
溶媒が、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、キシレン、塩化メチレン、およびこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
抽出を不連続的に実施することを特徴とする、請求項１から８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
抽出を連続的に実施することを特徴とする、請求項１から７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
請求項１から１０のいずれか一項に記載の方法で得た、０から１００ｐｐｍのアロエエモジンを含むジアセレイン。
【請求項１２】
請求項１から１０のいずれか一項に記載の方法で得た、０から５ｐｐｍのアロエエモジンを含むジアセレイン。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はジアセレインの精製方法に関し、これはアロエエモジン含量が低い（１００ｐｐｍ未満、または望むなら０～５ｐｐｍ）ジアセレインを得ることを可能にし、かつ実施が容易である。
【背景技術】
【０００２】

ジアセレイン（１，８－ジアセトキシ－３－カルボキシアントラキノン）は、抗関節炎活性を有する既知の化合物であり、様々な方法（メルクインデックス、１３版、２９７９；ＥＰ０２４３６９８；ＥＰ０５２０４１４；ＥＰ６３６６０２；ＰＣＴ　ＥＰ００／０３６９１、ＰＣＴ　ＥＰ０１／０６０１９参照）で得られ、一般にはアロイン（１０－グルコピラノシル－１，８－ジヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－９（１０Ｈ）－アントラセノン、メルクインデックス、１３版、３０４）をアセチル化し、次いでアセチル誘導体をクロム酸酸化することによって得られる。この方法は、約１００年前にＲ．ＲｏｂｉｎｓｏｎおよびＪ．Ｌ．Ｓｉｍｏｎｓｅｎ（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ（Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎ）、１９０９、１０８５～１０９５）で開示された。この論文中、アロインはその同義語によりバルバロイン（メルクインデックス、１３版、３０４を参照されたい）と呼ばれており、また実質上同じ方法が前記ＥＰ０６３６６０２に開示されており、これにはアロエエモジン（１，８－ジヒドロキシ－３－ヒドロキシメチルアントラキノン）含量を７０～２０ｐｐｍ未満に減少させるために、得られた粗製ジアセレインを精製する方法も開示している。実際には、アロエエモジンは下剤化合物（メルクインデックス、１３版、３０３）であるが、これには変異原性もあるとされているが、これに関しては確信的な証拠はまだ示されていない。現時点での優良製造規範（ＧＰＭ）によれば、市販の薬剤製品は、不純物は実行可能な最小量で含まれていなければならない（これは、治療効果のない物質は、化学物質であるという事実だけで、有害であるという仮定に基づいている）。ジアセレインの場合、変異原性とされているアロインエモジンを最小限に減少させる多数の試み（例えば粗製ジアセレインを様々な溶媒から結晶化することによる）がされてきた。例えば、ＰＣＴ／ＥＰ００／０３６９１で開示のように、アロエエモジン含量は、無水酢酸と酢酸との混合物からの結晶化により５０～１００ｐｐｍに減少させることができ、他方ＥＰ０６３６６０２（４頁、２５～２８行）によれば、メトキシエタノールまたはジメチルアセトアミドからの粗製ジアセレインの結晶化により、７０ｐｐｍ未満のアロエエモジン含量が得られる。この特許はまた、２０ｐｐｍ未満のアロエエモジン含量（５頁、７～９行）を報告しており、これは以下に要約されたように、４頁、５頁（１～６行）、および実施例に記載の方法で得ることができる。

【０００３】

ＥＰ０６３６６０２の実施例１による手順

ａ）酸化ステップからの粗製ジアセレインを、水の含量が１％未満になるまで乾燥すること、

ｂ）塩化メチレン中でトリエチルアミンで塩化し、溶液をろ過すること、

ｃ）ろ液を酢酸水溶液で酸性化し、３２％塩酸でさらに酸性化すること、

ｄ）遠心分離し、乾燥減量が０．５％未満になるまで７０～８０℃で乾燥すること、

ｅ）３時間加熱還流することにより２－メトキシエタノールから結晶化し、＋５℃に冷却し、沈殿を遠心分離し、乾燥減量が０．５％未満になるまで乾燥すること、

ｆ）１１０℃で３０分間加熱することにより無水ジメチルアセトアミドから結晶化し、０℃に冷却し、遠心分離し、固体を脱イオン水中に再懸濁し、さらに遠心分離し、水で６回洗浄し、最終乾燥すること。

ステップｂ）からｆ）までの全体の歩留まりは７４％である。

【０００４】

ＥＰ０６３６６０２の実施例２による手順

ａ）上記実施例１を参照、

ｂ）１００℃で１５分間加熱することによりジメチルアセトアミドおよび無水酢酸から結晶化し、熱ろ過し、０～２℃に冷却し、遠心分離し、乾燥すること、

ｃ）ｂ）に記載の通り、ジメチルアセトアミドから第２の結晶化をすること、

ｄ）ｂ）に記載の通り、ジメチルアセトアミドから第３の結晶化をすること、

ｅ）還流するエチルアルコール中で１時間加熱することによって最終精製し、０～２℃に冷却し、遠心分離し、脱イオン水で洗浄してアルコールの大部分を除去し、最終乾燥す

ること。
ステップｂ）からｅ）まで全体の歩留まりは６５％である。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
実施例１により、または実施例２によりそれぞれ、７０ｐｐｍ未満（４頁、２８行）、または２０ｐｐｍ（５頁、９行）のエモジンレベルが得られるか、あるいは逆も真であるかは明らかではない。とはいえ、両方の方法が面倒であり、粗製ジアセレインに対する純粋なジアセレインの歩留まりの著しい低下を引き起こすことは明らかである。さらに、これらは、純粋なジアセレインを得るためだけでなく、様々なステップ中で失われたジアセレインおよび大量のメトキシエタノールおよびジメチルアセトアミドを回収するために、溶媒、装置および時間という点からは非常に費用がかかる。
【０００６】
ＥＰ５２０４１４およびＥＰ５５４８８０は、液液分離によりアロエエモジンの含量が非常に低いジアセレインを得られることを教示している。この方法は、ジアセレインおよびレイン－９－アントロン－８－グリコシド（このものはセンナから得られ、続いてジアセレインに変換される）のそれぞれについて実施される。両者の場合、歩留まりは高いが、液液分離手法は、特別の装置（６０個の混合／分離ユニットを有する「ミキサーセトラー装置」）、ならびにアロエエモジンが抽出される混合物の体積当たり３０倍の体積の有機相（アロエエモジンは、かなり希釈されている）の使用が必要である。さらに、この方法全体は（出発材料から純粋なジアセレインまで）少なくとも６ステップを含んでいる。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
粗製ジアセレイン（Ｒｏｂｉｎｓｏｎ　ｅ　Ｓｉｍｏｎｓｅｎにより記載された方法に従って、アロインから調製された）を弱塩基で塩化すること、この塩の有機水性溶液を、水と混和しないまたは混和しにくい溶媒中に不連続抽出または連続抽出にかけること、および酸性化により純粋なジアセレインを沈殿させることにより、アロエエモジンの含量が非常に低いジアセレインを得ることができることを見出した。
【０００８】
（詳細な説明）
本願では「アロエエモジン」という用語は、「アロエエモジン」それ自体、あるいは粗製ジアセレイン中にまた存在し得る、対応するモノ－、ジ－および／またはトリ－アセチル誘導体と混合したアロエエモジンを意味する。
【０００９】
弱塩基は、好ましくは弱有機塩基であり、より好ましくは、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ピロリジン、およびこれらの混合物からなる群から選択される。ジアセレイン／有機塩基のモル比は１：１～１：１．１５の範囲である。ジアセレインと有機塩基は、好ましくは実質上化学量論比にある。
【００１０】
水性有機溶媒は、アセトン、メチルエチルケトン、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、その他の水溶性溶媒、およびこれらの混合物からなる群から選択される溶媒と水との混合物である。水と溶媒（または溶媒混合物）との体積比は有機溶媒に応じて、２０：８０～８０：２０、好ましくは６０：４０～４０：６０の範囲である。
【００１１】
水と混和しないまたは混和しにくい適した溶媒は、低級アルコールのアセテートおよびプロピオネート、芳香族炭化水素、脂肪族または芳香族ハロ炭化水素（Ｈａｌｏｈｙｄｒｏｃａｒｂｏｎｓ）、およびこれらの混合物である。特に好ましいのは低級アルコールのアセテート、特に酢酸エチルおよび酢酸ブチル、トルエンおよびキシレンである。抽出ステップの数（これは溶媒および溶媒／ジアセレイン塩溶液の体積比により決まる）は、当業者により予備試験で、最終生成物中のアロエエモジン含量に応じて容易に決定され得る

。抽出を連続抽出器中で実施する場合にも同様のことが当てはまる。

【００１２】

アロエエモジン含量の測定は、ＨＰＬＣにより外部標準法で実施する。４０ｍｇのジアセレイン、１０ｍｇのアロエエモジン、および２０ｍｇのレインを５０ｍｌのジメチルアセトアミド中に正確に秤量することにより標準液を調製し、１ｍｌの溶液を移動相（以下を参照されたい）で１００ｍｌに希釈する。クロマトグラフィーの条件は以下の通りである。

【００１３】

装置：パーキンエルマークロマトグラフシリーズ２００、ダイオードアレイ付きポンプ、または同様の装置

カラム：Ｌｉｃｈｒｏｓｐｈｅｒｅ　１００　ＲＰ－１８（５（ｍ）、２５０ｍｍ×４ｍｍ内径、またはその等価物

移動相：酢酸（ｐＨ＝２．７）／アセトニトリル（５３／４７）溶液

流速：０．８ｍｌ／分

検出波長：２５４ｎｍ

注入量：２０μｌ

分析時間：３５分

インテグレーションパラメータ（Ｉｎｔｅｇｒａｔｉｏｎ　ｐａｒａｍｅｔｅｒｓ）：バンチングファクター（ｂｕｎｃｈｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒ）３－閾値域５０／ノイズ１００（これらの値は、指示的なものに過ぎず、統合を最適化するために、個別に調整するべきである）

これらの条件において、以下の保持時間が得られた。

【００１４】

ジアセレイン：７．２

アロエエモジン：１１．５

レイン：１２．２

標準溶液（２０μｌ）を注入し溶離する。クロマトグラムにおけるアロエエモジンとレインの間のピーク分解能が１．４未満の場合は、カラムを水（１５分、流速１ｍｌ／分）、５０／５０の水／アセトニトリル混合物（１５分、流速１ｍｌ／分）、アセトニトリル（１５分、流速１ｍｌ／分）で洗浄し、試験を繰り返す。

【００１５】

精製されたジアセレインを、塩溶液から酸性化により（例えば塩酸またはリン酸を用いて）回収する。遠心分離、水洗、乾燥の後、ＰＣＴ／ＥＰ００／０３６９１およびＰＣＴ／ＥＰ０１／０６０１９に開示されたように、ジアセレインを酢酸／無水酢酸から結晶化させる。

【００１６】

以下の実施例により、本発明をより詳細に例示する。

【００１７】

実施例１

８０ｌのアセトンと８０ｌの水の混合物中の約５００ｐｐｍのアロエエモジンを含む１５．６ｋｇの粗製ジアセレインの懸濁液に、４．２７ｋｇのトリエチルアミンを加える。得られた溶液を、酢酸ブチルの４つのアリコート（各１００ｌ）で抽出する。有機相をプールし、酢酸ブチルを回収し、この工程に再循環する。ジアセレイン塩溶液を希ＨＣｌで酸性化し、沈殿したジアセレインを遠心分離し、水で十分に洗浄し、乾燥して、２ｐｐｍ以下のアロエエモジン含量の１４．８ｋｇのジアセレインを得る。続いて上記したことに従って、無水酢酸／酢酸からの結晶化を実施する。

【００１８】

実施例２

抽出回数を３回（最終アロエエモジン含量：～４５ｐｐｍ）、または２回（最終アロエエモジン含量＝８５ｐｐｍ）に限定して、実施例１と同じ手順を実施する。

【００１９】
実施例３
抽出溶媒としてトルエンを使用して、実施例１と同じ手順を実施する。その後の５回の抽出後、ジアセレインが含むアロエエモジンは３ｐｐｍ以下である（４回の抽出後は約３３ｐｐｍ）。
【００２０】
実施例４
抽出溶媒として塩化メチレンを使用して、実施例１と同じ手順を実施する。その後の４回の抽出後、アロエエモジン含量が約３ｐｐｍのジアセレインを得る。
【００２１】
実施例５
塩基としてトリブチルアミン、および抽出溶媒として酢酸ブチルを使用して、前記実施例と同じ手順を実施する。アロエエモジン含量は２ｐｐｍ未満である。
【００２２】
実施例６
液－液抽出に適したソックスレー装置中に、１００グラムの粗製ジアセレイン（約５００ｐｐｍのアロエエモジン含量）の、５００ｍｌのメチルエチルケトン、５００ｍｌの水、２７．５グラムのトリエチルアミンおよび５０ｍｌの塩化メチレン中の溶液を充填する。抽出溶媒用に１リットルの塩化メチレンを円底フラスコ中に充填し、還流温度まで加熱する。約１時間抽出を続け（水性アセトン相より高密度である抽出溶媒が、その中を通過して上昇し、ソックスレーの本体からオーバーフローし、塩化メチレンを入れたフラスコにサイフォン作用によって溢れ、それによって抽出されたアロエエモジンを除去する）、その後は、次いで抽出溶媒を５００ｍｌの新たな塩化メチレンで置き換え、抽出をもう１時間続ける。ジアセレイン塩の水／アセトン溶液を静置させ、次いで塩化メチレン相（エモジンの痕跡を含んだ）から分離し、ジアセレインを沈殿させるために希塩酸でｐＨ１に酸性化する。ろ過、真空下６０℃で乾燥の後、ジアセレイン（９４グラム）は４ｐｐｍ未満のアロエエモジンを含んでいる。意図した用途に対して十分に低いアロエエモジンのレベルに達した場合は、抽出を中断することもでき、新たな塩化メチレンの添加を回避することができる。
【００２３】
酢酸／無水酢酸（７０／９体積／体積）から、非常に純粋なジアセレインを得ることができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C69/00 C07C67/48 C07C67/58

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 7 C07C

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 636 602 A (MEDIDOM LAB) 1 February 1995 (1995-02-01) cited in the application	1-10
X	page 4, line 8 - line 50	11,12
Y	US 5 756 782 A (STEBA BEHEER BV ; COHEN AVRAHAM (IL)) 26 May 1998 (1998-05-26) cited in the application claim 1; examples	1-10
X	column 4, line 19 - line 20; example 1	11,12
Y	US 5 391 775 A (CARCASONA ALFONS ET AL) 21 February 1995 (1995-02-21) column 5, line 4 - line 34 column 7, line 52 - line 68; example 1	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 document 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	Date of mailing of the international search report
26 May 2004	03/06/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bedel, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/13194

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0636602 A	01-02-1995	CA	2141247 A1	28-07-1996
		CZ	9500090 A3	17-07-1996
		HU	73498 A2	28-08-1996
		IT	1264545 B1	02-10-1996
		SK	4495 A3	07-08-1996
		US	5670695 A	23-09-1997
		EP	0636602 A1	01-02-1995
		JP	7053462 A	28-02-1995
		AT	165335 T	15-05-1998
		DE	69409722 D1	28-05-1998
		DE	69409722 T2	13-08-1998
		DK	636602 T3	11-01-1999
		ES	2115814 T3	01-07-1998
US 5756782 A	26-05-1998	CH	689279 A5	29-01-1999
		AT	178882 T	15-04-1999
		CA	2187210 A1	15-08-1996
		DE	69602062 D1	20-05-1999
		DE	69602062 T2	16-12-1999
		EP	0754173 A1	22-01-1997
		ES	2132872 T3	16-08-1999
		GR	3030759 T3	30-11-1999
		WO	9624572 A1	15-08-1996
		IL	117047 A	06-12-1998
		JP	9511766 T	25-11-1997
US 5391775 A	21-02-1995	DE	4120989 A1	07-01-1993
		AT	135341 T	15-03-1996
		AU	645208 B2	06-01-1994
		AU	1848492 A	11-03-1993
		CA	2072283 A1	26-12-1992
		CZ	9201948 A3	13-01-1993
		DE	59205646 D1	18-04-1996
		DK	520414 T3	01-04-1996
		EP	0520414 A1	30-12-1992
		ES	2084877 T3	16-05-1996
		FI	922930 A	26-12-1992
		GR	3019321 T3	30-06-1996
		HU	61263 A2	28-12-1992
		IE	922046 A1	30-12-1992
		JP	5186394 A	27-07-1993
		JP	8025955 B	13-03-1996
		PL	295006 A1	22-02-1993
		SK	194892 A3	08-02-1995
		RU	2104996 C1	20-02-1998
		TW	400333 B	01-08-2000
		US	6624192 B1	23-09-2003
		ZA	9204644 A	31-03-1993

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,HU,IE,IT,LU,MC,NL,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,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マッジ、 ドメニコ
イタリア国 イ－２７０２８ サン マルティノ シッコマリオ ヴィア パルコ デル ティチーノ １０

Ｆターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB22 AD15 AD16 BB11 BB12 BB14 BB16 BB17
BB31 BB46 BB47 BD20 BJ50 BR80 BS30