

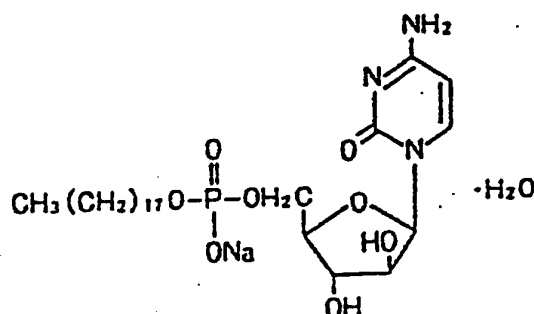


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/70 // C07H 19/10	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/03183 (43) 国際公開日 1994年2月17日 (17.02.1994)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01100 (22) 国際出願日 1993年8月5日 (05. 08. 93) (30) 優先権データ 特願平4/232699 1992年8月10日 (10. 08. 92) JP 特願平5/170850 1993年6月18日 (18. 06. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒102 東京都千代田区富士見一丁目11番2号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 佐藤 朗 (SATO, Akira) [JP/JP] 〒338 埼玉県与野市上落合1039 Saitama, (JP) 浴本久雄 (EKIMOTO, Hisao) [JP/JP] 〒115 東京都北区志茂2-11-1-803 Tokyo, (JP) 岡本一也 (OKAMOTO, Kazuya) [JP/JP] 〒116 東京都荒川区東尾久5-7-10-305 Tokyo, (JP) 小林富美子 (KOBAYASHI, Fumiko) [JP/JP] 〒135 東京都江東区古石場3-13-9-602 Tokyo, (JP) 草野秀一 (KUSANO, Syuichi) [JP/JP] 〒354 埼玉県入間郡三芳町大字藤久保373-68 Saitama, (JP) 佐々木尋絵 (SASAKI, Hiroe) [JP/JP] 〒114 東京都北区上十条3-29-21 シエルム・アイ202 Tokyo, (JP)		(74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), CZ, DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PL, PT (欧州特許), RU, SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : MEDICINAL COMPOSITION FOR INHIBITING CANCER METASTASIS TO LIVER AND MEDICINAL COMPOSITION FOR CURING HEPATOMA

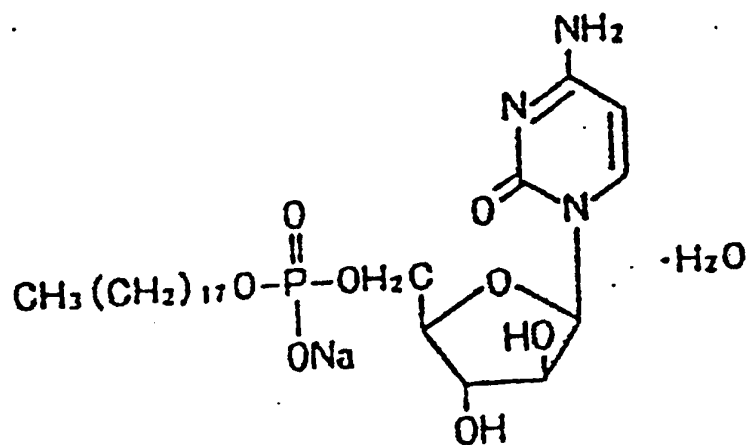
(54) 発明の名称 癌の肝転移抑制用医薬組成物及び肝癌治療用医薬組成物

**(57) Abstract**

Cytarabine o-phosphate represented by formula (I), which is effective in inhibiting the metastasis of cancer cells to the liver and hence is prospective as a cancer remedy.

(57) 要約

下記式



で表わされるシタラビンオクホスファートは癌細胞の肝臓への転移を抑制する効果を有し、また癌の治療薬として期待される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

明 細 書

癌の肝転移抑制用医薬組成物及び肝癌治療用医薬組成物

5 技術分野

本発明は、シタラビンオクホスファートの薬学的用途に関する。更に詳細にはシタラビンオクホスファートの癌の肝転移抑制用及び肝癌の治療用の用途に関するものである。

10 背景技術

これまで、癌患者における癌の進行及び外科手術に伴う肝臓への癌の転移に対する有効な化学療法は全くなく、抗腫瘍剤、例えば5-FU、エピアドリアマイシンの補助療法等に依存しているのが現状でありこれらの抗腫瘍

15 剤の効果は十分ではない。

シタラビンオクホスファート（1- β -D-アラビノフラノシルシトシン-5'-ステアリルりん酸モノナトリウム塩1水和物）はAra-Cの誘導体であり、経口抗腫瘍剤として知られている（特公昭57-48091及びU.S. Patent No. 4,542,021）。またこの化合物が肝臓で代謝された後、Ara-Cまで代謝されることも知られている〔長幡ら、新規なシタラビン誘導体4-Amino-1- β -D-Arabinofuranosyl-2(1H)-Pyrimidinone 5'-(Sodium-Octadecyl Phosphate) Monohydrate (YNK01) の抗腫瘍剤効果, 癌と化学療法, 17,(8)1437-1

445(1990); Nakagawa Y. et al., Studies on the metabolism of YNK01(in Japanese).

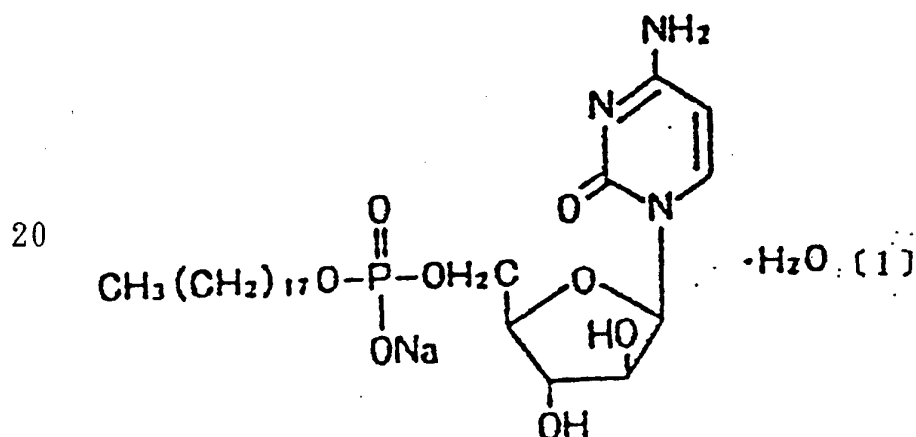
In: Proceedings of 106th annual meeting of the Japan Pharmaceutical Society. p.528(1986)]。

- 5 癌の根治のためには原発部位を治療するだけでなく、特に消化器癌、肺癌の肝転移を防ぐことが重要であり、肝転移抑制に効果を示す薬剤が望まれる。また肺癌は転移したもの及び原発性のものいずれも治療しにくいことから、これらに対し、効果があり、かつ経口投与による
- 10 長期間の持続投与の可能な薬剤が望まれる。

発明の開示

- 本発明者らは、シタラビンオクホスファートが、経口吸収性に優れ、癌の肝転移抑制活性を有するとともに、
- 15 原発もしくは転移いずれの肺癌に対しても治癒効果を示す事を見出した。

従って、本発明の目的は、下記式〔1〕



- で表わされるシタラビンオクホスファートを有効成分とする癌の肝転移抑制用医薬組成物及び肺癌治療用医薬組
- 25

成物を提供することである。

本発明の他の目的は、式〔１〕で表わされるシタラビン
 シクロホスファートの有効量を投与することを含む癌の
 肝転移抑制方法及び肝癌治療方法を提供することである。

5 本発明の更に他の目的は、式〔１〕で表わされるシタ
ラビンオクホスファートを有効成分とする癌の肝転移抑
制用医薬組成物及び肝癌治療用医薬組成物を製造するた
めのシタラビンオクホスファートの使用を提供すること
である。

10 本発明の更に他の目的は、有効成分であるシタラビン
 オクホスファートと賦形剤あるいは担体とを混合するこ
 とを含む癌の肝転移抑制用医薬組成物及び肝癌治療用医
 薬組成物の製造方法を提供することである。

発明を実施するため最良の形態

15 本発明において有効成分として用いられるシタラビン
 オクホスファートは公知の合成法によって製造すること
 ができる（特公昭63-35639号公報、特公昭63
 -30315号公報及びU. S. Patent No. 4, 812, 560）

シタラビン、オクホスファートを癌の肝転移抑制剤及び
20 肝癌の治療剤として用いる場合には、単独または賦形剤
あるいは担体と混合して経口剤、または坐剤等として投
与される。賦形剤としては薬剤学的に許容されるものが
選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によっ
て決まる。例えば液体担体として水、アルコール類、あ
25 るいは大豆油、ピーナツ油、ゴマ油、ミネラル油等の動

植物油、または合成油が用いられる。固体担体としてはマルトース、シュクロースなどの糖類、アミノ酸類、ヒドロキシプロピルセルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウムなどの有機酸塩などが使用される。製剤中におけるシタラビンオクホスファートの含量は製剤により種類異なるが、通常0.01～100重量%、好ましくは0.1～50重量%である。経口投与する場合には、前記固体担体もしくは液状担体とともに錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、ドライシロップ剤等の形態で用いられる。カプセル剤、錠剤、顆粒剤、粉剤は一般に5～100重量%、好ましくは25～98重量%の有効成分を含む。

本発明を実施するためにより好ましい製剤は、(1)シタラビンオクホスファート、(2)崩壊剤として作用する高分子化合物、及び(3)アルカリを含有することを特徴とするシタラビンオクホスファート硬カプセル剤である。

崩壊剤として作用する高分子化合物としては薬学的に許容されるものであればよく、好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとは、セルロースの低置換度ヒドロキシプロピル化したものであり、例えば、第十一改正日本薬局方記載のものでよくヒドロキシル基のプロピル化率が7～16%であるものがあげられる。

これら崩壊剤として作用する高分子化合物の添加量は、

通常シタラビンオクホスファート 1 重量部に対して 0 .

5 ~ 4 重量部程度であり、好ましくは 1 ~ 3 . 5 重量部、更に好ましくは 1 . 3 ~ 3 . 0 重量部である。

アルカリとしては特に限定されるものではなく、医薬
5 用の添加剤として使用可能のものであればよい。かかる
具体例としては、たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウ
ム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ
リウム等があげられ、これらのアルカリは単独で用いて
10 常、好ましくは炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムが用い
られている。アルカリの添加量はシタラビンオクホスフ
アート 1 重量部に対し、0 . 0 0 2 ~ 0 . 3 重量部、好
ましくは 0 . 0 0 5 ~ 0 . 2 重量部より好ましくは 0 .
0 0 7 ~ 0 . 0 7 重量部程度でよい。

15 硬カプセルに充填する各処方成分の割合は、シタラビ
ンオクホスファート 5 ~ 5 0 W / W %、好ましくは 1 0
~ 4 7 W / W %、より好ましくは 2 0 ~ 4 0 W / W %、
崩壊剤として作用する高分子化合物 1 0 ~ 8 0 W / W %、
好ましくは 1 5 ~ 7 5 W / W %、更に好ましくは 3 0 ~
20 7 0 W / W %、アルカリ 0 . 1 ~ 8 . 0 W / W %、好ま
しくは 0 . 2 ~ 4 . 0 W / W % 程度である。残部はその
他の添加剤であり、0 ~ 8 4 W / W %、好ましくは 1 ~
7 4 % 程度である。

硬カプセル剤を得るために、適当なその他の添加剤、
25 例えば賦形剤、結合剤及び滑沢剤を添加することができ

る。賦形剤としては、コーンスターチ、バレイショデンプン、小麦等のデンプン類及び乳糖、マンニトール、ぶどう糖などの糖類があげられ、シタラビンオクホスファート 1 重量部に対し 0.5 ～ 7 重量部、好ましくは 1 ～ 5 重量部程度添加してもよい。

又、結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等の水溶性セルロースエーテル誘導体、あるいはポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、澱粉のり、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー (Endragit)、アラビアゴム等があげられ、シタラビンオクホスファート 1 重量部に対し 0.005 ～ 0.2 重量部、好ましくは 0.01 ～ 0.1 重量部程度添加してもよい。更に、滑沢剤としては、ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸塩、タルク、ロイシン、カルナウバロウ、カカオ脂、ポリエチレングリコール、セタノール、パラフィン等が用いられ、シタラビンオクホスファート 1 重量部に対し 0.005 ～ 0.10 重量部好ましくは 0.009 ～ 0.05 重量部程度添加される。

20 硬カプセル剤を製造するために用いるシタラビンオクホスファートは、特公昭 63-30315 及び U.S.

Patent No. 4,812,560 で開示している吸湿性のない安定な結晶であることが好ましい。硬カプセルへ各処方成分を充填するには、通常、湿式造粒法あるいは乾式造粒法 25 を用い造粒した後、硬カプセルに充填し目的とする硬カ

プセル剤を得る。

投与量は患者の年齢、体重、症状、治療目的等により決定されるが、治療量は一般に、経口投与で25～500mg／日／人、好ましくは50～300mg／日／人である。特に転移抑制を目的の場合は、経口投与で少量（例えば50mg～100mg／日／人）ずつ長期間投与することが望ましい。

次に本発明で有効成分として用いるシタラビンオクホスファートの薬理作用を実験例により示す。

10 〔実験例〕

マウス大腸癌 Colon 26 の肝臓への転移抑制効果

実験方法

マウスの脾臓内に癌細胞を移植すると、選択的に肝臓に転移巣が形成される。このモデルを用いて、肝転移制御を目的とした種々の治療実験が可能であるといわれている〔森川 清志、ヒト癌の肝転移モデルとしてのヌードマウス脾内移植法 *Oncologia* 22(2) 100-102(1989) ; L.Kopper et al., Experimental Model for Liver Metastasis Formation Using Lewis Lung Tumor. *Journal of Cancer Research Clinical Oncology* 103:31-38(1982)] 。

本発明者らは、この方法を用いて、マウス大腸癌 Colon 26 の肝臓への転移モデルを作成し、薬剤投与群の生存日数に対する薬剤非投与群の生存日数の割合（延命率：T／C％）を指標として、シタラビンオクホ

スファート転移抑制活性をヤマサシタラビン（ヤマサ醤油株式会社；a r a - C）と比較して評価した。

投与は癌細胞移植 1 日後より開始し、有効成分シタラビンオクホスファートとして 1 6 0 m g / k g / 日を 5 日間連日経口投与し、a r a - C として 2 0 0 m g / k g / 日を 5 日間連日経口投与した。

表 1 に示すように、シタラビンオクホスファートは a r a - C に比べて顕著な延命効果を示し、転移抑制活性が認められた。なお死亡マウスを解剖したところ、いずれも肝臓が癌に侵されて、出血死亡したものであることが確認され、他臓器への転移はみられなかった。

表 1 マウス大腸癌 C o l o n 2 6 の肝臓への転移抑制効果

群	投与	メイトン生存日数	T/C(%)
対照群		14.0	100
シタラビンオクホスファート	160mg/kg/日	29.0	207
ara-C	200mg/kg/日	18.0	129

毒性試験

実験方法

雌性ヌードマウスに、シタラビンオクホスファートと

して 53.9 mg / kg / 日（総投与量は 1131.9 mg / kg）を 21 日間連続経口投与しても、60 日後まで 5 匹中全匹が生存した。

次に本発明で有効成分として用いるシタラビンオクホスファートの薬理効果を臨床例をあげて説明する。

臨床例

1. 原発性肝癌（肝細胞癌）の患者（男性、71歳、組織 Stage は I、前治療なし）に、有効成分シタラビンオクホスファートとして 200 mg / body/day を 2 週間連続投与、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返した。2 クール終了したのち、効果判定を行ったところ CR（著効）であった。また副作用はほとんどみられなかった。

尚、効果判定は WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, WHO Offset Publication No. 48, World Health Organization Geneva, 1979 に記載の方法によった。以下の例についても同じである。

2. 結腸癌からの転移性肝癌の患者（女性、61歳、前治療は結腸切除、FT（フトラフル）、FT坐薬）に有効成分シタラビンオクホスファートとして上記 1 と同様のクールで 1 クール投与した。総合効果判定は MR（やや有効）であった。

尚、WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, WHO Offset Publication No. 48, World Health Organization Geneva, 1979 による化学療法効果

判定法は次のとおりである。

著効 CR (complete response): 測定可能病変および腫瘍による二次的病変がすべて消失し、新病変の出現のない状態が 4 週間以上持続。

- 5 有効 PR (partial response): 二方向測定可能病変の縮小率が 50 % 以上あるいは一方向測定可能病変の縮小率が 30 % 以上で、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が 4 週間以上持続。

- やや有効 MR (minor response): 二次方向測定可能
10 病変の縮小率が 50 % 以上あるいは一方向測定可能病変の縮小率が 30 % 以上で 4 週間未満持続、二方向測定可能病変の縮小率が 25 % 以上 50 % 未満で 4 週間以上持続。

- 不変 NC (no change): 二方向測定可能病変の縮小率
15 が 50 % 未満、一方向測定可能病変の縮小率が 30 % 未満あるいは 25 % 以内の増大で、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が 4 週間以上持続。

- 進行 PD (progressive disease): 測定可能病変が 2
20 5 % 以上の増大、または新病変の出現。

次に、本発明を実施例をあげて詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

実施例 1 製剤例

- 以下に経口剤の 1 例を示すが、本発明はこれに限定さ
25 れるものではない。シタラビンオクホスファートとして

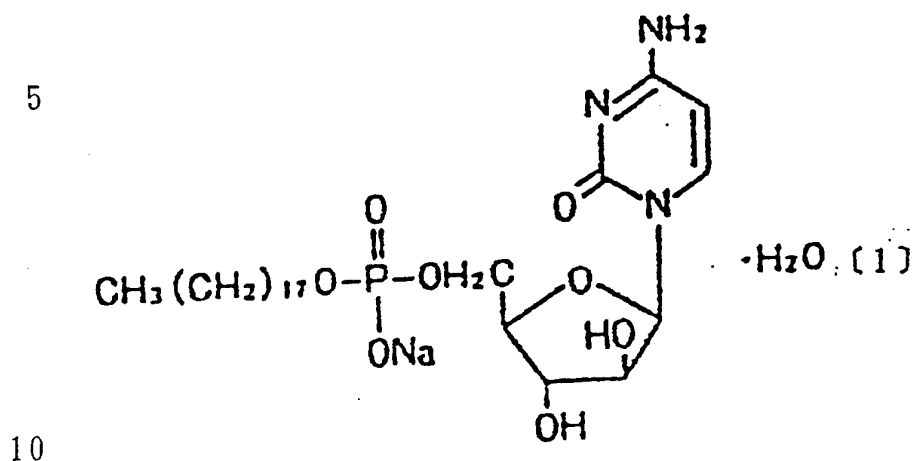
1 0 3 m g、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを 1 5 7 m g、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを 3 m g、安定化剤として無水炭酸ナトリウムを 1 m g、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを 1 m g 混合した後硬カプセルに充填して経口カプセル剤を得た。

産業上の利用分野

以上に詳細に説明したように、本発明で有効成分として用いるシタラビンオクホスファートは癌の肝転移抑制作用を示し、また原発もしくは転移の肝癌に対しても優れた治療効果を示すことが明らかであり、癌の肝転移抑制剤としてまた肝癌の治療薬として期待される。

請 求 の 範 囲

1. 下記式〔1〕



で表わされるシトラビンオクホスファートを有効成分とする癌の肝転移抑制用医薬組成物及び肝癌治療用医薬組成物。

2. 式〔1〕で表わされるシトラビンオクホスファートの有効量を投与することを含む癌の肝転移抑制方法及び肝癌治療方法。

3. 式〔1〕で表わされるシトラビンオクホスファートを有効成分とする癌の肝転移抑制用医薬組成物及び肝癌治療用医薬組成物を製造するためのシトラビンオクホスファートの使用。

4. 有効成分であるシトラビンオクホスファートと賦形剤あるいは担体とを混合することを含む癌の肝転移抑制用医薬組成物及び肝癌治療用医薬組成物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K31/70//C07H19/10

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. Cl⁵ A61K31/70, C07H19/06-10

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)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Cancer and Chemotherapy, Vol. 17, No. 8, pages 1437 to 1445, August 1990 (08. 90), Takemitsu Nagahata and others, "New citarabin derivative, Antitumor effect of 4-Amino-1-β-D-Arabinofranosyl-2(IH)-Pyrimidinone 5'-(Sodium Octadecyl Phosphate) Monohydrate (YNKOI) "	1, 3, 4
A	JP, A, 62-221696 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), September 29, 1987 (29. 09. 87), & EP, A2, 239015 & AU, A, 8770475 & JP, A2, 62-273993 & HU, T, 44270 & US, A, 4812560 & US, A, 5049663	1, 3, 4

☒ 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 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

November 1, 1993 (01. 11. 93)

Date of mailing of the international search report

November 22, 1993 (22. 11. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K31/70 // C07H19/10

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.⁸ A61K31/70, C07H19/06-10

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

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

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
X	癌と化学療法, 第17巻第8号 part-I, 1437-45頁, 8月, 1990(08.90). 長幡武光他, 「新規なシタラビン誘導体, 4-Amino-1- β -D-Arabinofranosyl-2(IH)- Pyrimidinone 5'-(Sodium Octadecyl Phosphate) Monohydrate (YNKOI) の 抗腫瘍効果」	1, 3, 4
A	JP. A. 62-221696 (日本化薬株式会社),	1, 3, 4

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ 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」 先行文献ではあるが、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

01.11.93

国際調査報告の発送日

22.11.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

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)

横 尾 俊 一

4 C 7 8 2 2

電話番号 03-3581-1101 内線

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
	29. 9月. 1987 (29. 09. 87) &EP, A2, 239015&AU, A, 8770475 &JP, A2, 62-273993&HU, T, 44270 &US, A, 4812560&US, A, 5049663	