

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-518060

(P2024-518060A)

(43)公表日 令和6年4月24日(2024.4.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	31/216 (2006.01)	A 6 1 K	31/216		4 C 0 7 6
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06		4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06		4 C 2 0 6
A 6 1 K	31/4415(2006.01)	A 6 1 K	31/4415		
		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2023-568628(P2023-568628)	(71)出願人	516331498
(86)(22)出願日	令和4年5月9日(2022.5.9)		スーチョアン チウチャン バイオリジカルサイエンス アンド テクノロジー カンパニー リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年11月7日(2023.11.7)		中華人民共和国 スーチョアン, チョントゥー ハイテク ディストリクト, セカンド コーユアン サウス ロード, ナンパー 1 0
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/091766	(74)代理人	110001427
(87)国際公開番号	WO2022/237731		弁理士法人前田特許事務所
(87)国際公開日	令和4年11月17日(2022.11.17)	(72)発明者	ジャン ジエ
(31)優先権主張番号	202110509462.6		中華人民共和国 スーチョアン, チョントゥー ハイテク ディストリクト, セカンド コーユアン サウス ロード, ナンパー 1 0
(32)優先日	令和3年5月11日(2021.5.11)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(81)指定国・地域	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,		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 高脂血症を治療するための薬物組成物及びその調製方法

(57)【要約】

高脂血症を治療するための薬物組成物及びその調製方法であって、前記薬物組成物はクロロゲン酸、ビタミン、薬学的に許容可能な補助材料及び任意の微量元素を含み、該高脂血症を治療するための薬物組成物は、血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを低下させ、高比重リポタンパク含有量を向上させる優れた効果を有するとともに、薬物組成物の成分が明確であり、構成がシンプルであり、安全で副作用がないため、高脂血症の臨床治療に広く応用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

クロロゲン酸、ビタミン、薬学的に許容可能な補助材料及び任意の微量元素を含むことを特徴とする、高脂血症を治療するための薬物組成物。

【請求項 2】

前記高脂血症を治療するための薬物組成物は、クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素のみを活性成分とすることを特徴とする、請求項 1 に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物。

【請求項 3】

前記ビタミンがビタミン C、ビタミン E、ビタミン B 6、ビタミン B 1 2 又はそれらの組み合わせから選択され、好ましくは、前記ビタミンがビタミン C から選択されることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物。

10

【請求項 4】

前記微量元素が亜鉛、マンガン、セレン、クロム、銅又はそれらの組み合わせから選択され、好ましくは、前記微量元素がグルコン酸亜鉛、グルコン酸マンガン、塩化クロム、グルコン酸銅又はそれらの組み合わせから選択され、より好ましくは、前記微量元素がグルコン酸マンガンから選択されることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物。

【請求項 5】

前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が 100 : 1 ~ 5 : 0.01 ~ 0.05 であり、好ましくは、前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が 100 : 2 ~ 4 : 0.02 ~ 0.04 であり、より好ましくは、前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が 100 : 3 : 0.03 であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物。

20

【請求項 6】

前記高脂血症を治療するための薬物組成物は、消化管又は消化管以外の経路を介して投与され、好ましくは、消化管を介して投与される薬物剤形が錠剤、カプセル、顆粒剤、内服液を含み、消化管以外の経路を介して投与される薬物剤形が注射液、輸液、凍結乾燥粉末注射剤を含むことを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物。

30

【請求項 7】

各原料を秤量するステップ (1) と、
当分野の通常の方法に従って、消化管又は消化管以外の経路を介して投与するための薬物剤形に調製するステップ (2) と、
を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の高脂血症を治療するための薬物組成物の調製方法。

【請求項 8】

クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の組み合わせの、高脂血症を治療するための薬物組成物の調製における使用。

【請求項 9】

前記ビタミンが、ビタミン C、ビタミン E、ビタミン B 6、ビタミン B 1 2 又はそれらの組み合わせから選択され、前記微量元素が、亜鉛、マンガン、セレン、クロム、銅又はそれらの組み合わせから選択されることを特徴とする、請求項 8 に記載の使用。

40

【請求項 10】

前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が、100 : 1 ~ 5 : 0.01 ~ 0.05 であることを特徴とする、請求項 9 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は薬物の分野に属し、具体的には高脂血症を治療するための薬物組成物及びその

50

調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

高脂血症 (Hyperlipoproteinemia) とは、血漿中のコレステロール及びトリグリセリドのレベルの上昇、高比重リポタンパク含有量の低下であり、アテローム性動脈硬化、冠状動脈性心疾患、高血圧、糖尿病、脳卒中等の病気を引き起こす重要な要因の一つである。現在、国内外において、高脂血症に対する統一された診断基準はまだまだなく、一般的には血漿中の総コレステロール濃度 $> 5.17 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dl) の場合に高コレステロール血症と診断でき、血漿中のトリグリセリド濃度 $> 2.3 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dl) の場合に高トリグリセリド血症と診断できる。

10

【0003】

高脂血症は、原発性高脂血症と続発性高脂血症の2つに分類することができる。原発性高脂血症は、脂質及びリポタンパクの代謝の先天性欠陥によって引き起こされ、続発性高脂血症は、例えば糖尿病、高血圧、肝疾患、腎疾患、甲状腺疾患、ならびに飲酒、喫煙、高脂肪食等の代謝障害に続いて発症することが多い。

【0004】

現在の高脂血症の治療方法には、一般に体重コントロール、運動、禁煙、食事療法等の方法によって高脂血症を治療する非薬物療法と、血清総コレステロール及び低比重リポタンパクのレベルを低下させるスタチン系薬物又は血清中のトリグリセリドのレベルを低下させるフィブラート及びナイアシン等の薬物の投与を含む薬物療法とが含まれる。

20

【0005】

クロロゲン酸は、植物が好気呼吸を行う過程において、ペントースリン酸経路の中間生成物によって合成されるフェニルプロパノイド系物質であり、その抽出技術は成熟しており、少量を合成することも可能である。クロロゲン酸は既に食品、健康食品、化粧品及び医薬品等の複数の分野において開発・応用されている。現在の研究結果は、クロロゲン酸が心血管の保護、抗酸化、抗紫外線、抗放射線、抗癌、抗菌、抗ウイルス、免疫調節及び代謝異常の治療等の様々な薬理作用を有することを示している。

【0006】

従来の研究は、ビタミンE、ビタミンCのようなビタミンや、亜鉛、銅、マンガン、鉄、クロム、セレン、カルシウム、マグネシウム等のような微量元素がいずれも脂質代謝に関係することを示しており、また、これを基に、微量元素の補給によって脂質代謝レベルを調節するという提案をしている学者もいる。しかし、ビタミン及び微量元素の血中脂質に対する調節効果はいまだ明確ではなく、しかもビタミンや微量元素の過剰な補給は様々な健康問題を引き起こすことから、ビタミン及び微量元素の補給により高脂血症を治療するという臨床報告はまだない。

30

【0007】

本発明は、高脂血症に対し優れた治療効果を有する薬物組成物の提供を目的とする。

【発明の概要】

【0008】

本発明の目的は、高脂血症を治療するための薬物組成物及びその調製方法と使用を提供することである。

40

【0009】

一態様では、本発明はクロロゲン酸、ビタミン、薬学的に許容可能な補助材料及び任意の微量元素を含む高脂血症を治療するための薬物組成物を提供する。

【0010】

好ましくは、前記ビタミンがビタミンC、ビタミンE、ビタミンB6、ビタミンB12又はそれらの組み合わせから選択され、より好ましくは、前記ビタミンがビタミンCから選択される。

【0011】

好ましくは、前記微量元素が亜鉛、マンガン、セレン、クロム、銅又はそれらの組み合

50

わせから選択され、より好ましくは、前記微量元素がグルコン酸亜鉛、グルコン酸マンガン、塩化クロム、グルコン酸銅又はそれらの組み合わせから選択され、最も好ましくは、前記微量元素がグルコン酸マンガンから選択される。

【0012】

好ましくは、前記薬学的に許容可能な補助材料が充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、溶媒、酸化防止剤、足場剤等から選択され、より好ましくは、前記酸化防止剤が亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、L-システイン塩酸塩のうちの1種又は2種以上の混合から選択され、前記足場剤がスクロース、マンニトール、グルコース、ラクトース、トレハロース、ヒドロキシエチルデンプン、デキストラン20、ソルビトール、PEG1000、グリセロール、グリシン、1,2-プロパンジオールのうちの1種又は2種以上の混合から選択される。

10

【0013】

好ましくは、前記高脂血症を治療するための薬物組成物は、クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素のみを活性成分とする。

【0014】

好ましくは、前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が100:1~5:0.01~0.05であり、より好ましくは、前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が100:2~4:0.02~0.04であり、最も好ましくは、前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が100:3:0.03である。

【0015】

本発明に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物は、消化管又は消化管以外の経路を介して投与することができ、より好ましくは、本発明に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物が、消化管以外の経路を介して投与される。

20

【0016】

好ましくは、本発明に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物は、消化管を介して投与可能な薬物剤形が錠剤、カプセル、顆粒剤、内服液等を含み、消化管以外の経路を介して投与可能な薬物剤形が注射液、輸液、凍結乾燥粉末注射剤等を含む。

【0017】

さらに別の態様では、本発明は、高脂血症を治療するための薬物組成物の調製方法を提供し、該調製方法は、

30

各原料を秤量するステップ(1)と、

当分野の通常の方法に従って、消化管又は消化管以外の経路を介して投与するための薬物剤形に調製するステップ(2)と、を含む。

【0018】

具体的には、本発明は、高脂血症を治療するための注射液の調製方法を提供し、該調製方法は、

各原料を秤量するステップ(1)と、

注射用水を準備し、クロロゲン酸、酸化防止剤、ビタミン及び任意の微量元素を順に加え、攪拌して十分に溶解させ、定容し、pHを2~5に制御し、活性炭を加え、20~40分間攪拌した後に活性炭を濾過により除去し、さらに0.22µmの親水性微孔濾過膜で濾液が清澄になるまで精密濾過し、無菌充填して、高脂血症を治療するための注射液を得るステップ(2)と、を含む。

40

【0019】

本発明は、高脂血症を治療するための凍結乾燥粉末注射剤の調製方法を提供し、該調製方法は、

各原料を秤量するステップ(1)と、

注射用水を準備し、クロロゲン酸、酸化防止剤、足場剤、ビタミン及び任意の微量元素を順に加え、攪拌して十分に溶解させ、定容し、pHを2~5に制御し、活性炭を加え、20~40分間攪拌した後に活性炭を濾過により除去し、さらに0.22µmの親水性微孔濾過膜で濾液が清澄になるまで精密濾過し、無菌充填し、凍結乾燥させて、高脂血症を

50

治療するための凍結乾燥粉末注射剤を得るステップ(2)と、を含む。

【0020】

本発明は、高脂血症を治療するための錠剤の調製方法を提供し、該調製方法は、各原料を秤量するステップ(1)と、

クロロゲン酸、ビタミン、任意の微量元素及び充填剤、崩壊剤を60~100メッシュの篩にかけた後、均一に混合し、適量の結合剤を用いて軟質材料を調製し、14メッシュの篩にかけて造粒した後に乾燥させ、12メッシュの篩にかけて整粒し、潤滑剤を加えた後に均一に混合し打錠して、高脂血症を治療するための錠剤を得るステップ(2)と、を含む。

【0021】

また別の態様では、本発明は、クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の組み合わせの、高脂血症を治療するための薬物組成物の調製における使用を提供する。

【0022】

好ましくは、前記ビタミンがビタミンC、ビタミンE、ビタミンB6、ビタミンB12又はそれらの組み合わせから選択され、より好ましくは、前記ビタミンがビタミンCから選択される。

【0023】

好ましくは、前記微量元素が亜鉛、マンガン、セレン、クロム、銅等から選択され、より好ましくは、前記微量元素がグルコン酸亜鉛、グルコン酸マンガン、塩化クロム、グルコン酸銅又はそれらの組み合わせから選択され、最も好ましくは、前記微量元素がグルコン酸マンガンから選択される。

【0024】

好ましくは、前記薬学的に許容可能な補助材料が充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、溶媒、酸化防止剤、足場剤等から選択され、より好ましくは、前記酸化防止剤が亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、L-システイン塩酸塩のうちの1種又は2種以上の混合から選択され、前記足場剤がスクロース、マンニトール、グルコース、ラクトース、トレハロース、ヒドロキシエチルデンプン、デキストラン20、ソルビトール、PEG1000、グリセロール、グリシン、1,2-プロパンジオールのうちの1種又は2種以上の混合から選択される。

【0025】

好ましくは、前記高脂血症を治療するための薬物組成物は、クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素のみを活性成分とする。

【0026】

好ましくは、前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が100:1~5:0.01~0.05であり、より好ましくは、前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が100:2~4:0.02~0.04であり、最も好ましくは、前記クロロゲン酸、ビタミン及び任意の微量元素の重量比が100:3:0.03である。

【0027】

本発明に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物は、消化管又は消化管以外の経路を介して投与することができ、より好ましくは、本発明に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物が、消化管以外の経路を介して投与される。

【0028】

好ましくは、本発明に記載の高脂血症を治療するための薬物組成物は、消化管を介して投与可能な薬物剤形が錠剤、カプセル、顆粒剤、内服液等を含み、消化管以外の経路を介して投与可能な薬物剤形が注射液、輸液、凍結乾燥粉末注射剤等を含む。

【発明の効果】

【0029】

本発明は、クロロゲン酸とビタミン及び任意の微量元素を組み合わせることによって、高脂血症を治療するための優れた薬物組成物を得るものであり、特にクロロゲン酸、ビタミンC及びグルコン酸マンガンの組み合わせの効果が最も優れ、血清総コレステロール及

10

20

30

40

50

び血清トリグリセリドのレベルを著しく低下させ、高比重リポタンパク質の含有量を向上させることができる。本発明の高脂血症を治療するための薬物組成物は成分が明確であり、構成がシンプルであり、血中脂質を下げる効果が適確であり、かつ安全で副作用がなく、高脂血症の臨床治療に広く応用できる。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本発明の理解の助けとなるよう、以下において本発明を更に詳細に説明する。

【0031】

実施例1：高脂血症を治療するための注射液

クロロゲン酸100g、ビタミンC 3g、亜硫酸水素ナトリウム1g、グルコン酸マンガン0.03g、適量の注射用水を、以下の方法で調製した。 10

【0032】

(1)各原料を秤量した。

(2)注射用水を準備し、クロロゲン酸、亜硫酸水素ナトリウム、ビタミンC及びグルコン酸マンガンを順に加え、攪拌して十分に溶解させ、pHを3.5に制御し、2000mLに定容し、活性炭を加え、20~40分間攪拌した後に活性炭を濾過により除去し、さらに0.22µmの親水性微孔濾過膜で濾液が清澄になるまで精密濾過し、1000本を無菌充填して、高脂血症を治療するための注射液を得た。

【0033】

実施例2：高脂血症を治療するための凍結乾燥粉末注射剤 20

クロロゲン酸100g、ビタミンC 4g、亜硫酸水素ナトリウム2g、グルコン酸マンガン0.05g、マンニトール80g、適量の注射用水を、以下の方法で調製した。

【0034】

(1)各原料を秤量した。

(2)注射用水を準備し、クロロゲン酸、亜硫酸水素ナトリウム、マンニトール、ビタミンC及びグルコン酸マンガンを順に加え、攪拌して十分に溶解させ、pHを4に制御し、2000mLに定容し、活性炭を加え、20~40分間攪拌した後に活性炭を濾過により除去し、さらに0.22µmの親水性微孔濾過膜で濾液が清澄になるまで精密濾過し、1000本を無菌充填し、凍結乾燥して、高脂血症を治療するための凍結乾燥粉末注射剤を得た。 30

【0035】

実施例3：高脂血症を治療するための錠剤

クロロゲン酸100g、ビタミンC 3g、グルコン酸マンガン0.03g、微結晶セルロース364g、クロスカルメロースナトリウム30g、ステアリン酸マグネシウム3g、適量のエタノールを、以下の方法で調製した。

【0036】

(1)各原料を秤量した。

(2)クロロゲン酸、グルコン酸マンガン、ビタミンC、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムを80メッシュの篩にかけた後、均一に混合し、適量のエタノールを用いて軟質材料を調製し、14メッシュの篩にかけて造粒した後に乾燥させ、12メッシュの篩にかけて整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加えた後に均一に混合し打錠して、高脂血症を治療するための錠剤1000錠を調製した。 40

【0037】

効果例1：本発明の高脂血症を治療するための薬物組成物の脂質低減効果

1.1 実験薬物

群	実験薬物
1	クロゲン酸
2	クロゲン酸:ビタミンC=20:1.2
3	クロゲン酸:ビタミンE=20:1.2
4	クロゲン酸:ビタミンC:ビタミンE=20:0.6:0.6
5	クロゲン酸:ゲルコン酸亜鉛=20:1.2
6	クロゲン酸:ゲルコン酸マンガン=20:1.2
7	クロゲン酸:塩化クロム=20:1.2
8	クロゲン酸:ゲルコン酸亜鉛:ゲルコン酸マンガン=20:0.6:0.6
9	クロゲン酸:ゲルコン酸亜鉛:塩化クロム=20:0.6:0.6
10	クロゲン酸:ゲルコン酸マンガン:塩化クロム=20:0.6:0.6
11	クロゲン酸:ゲルコン酸亜鉛:ゲルコン酸マンガン:塩化クロム=20:0.4:0.4:0.4
12	クロゲン酸:ビタミンC:ゲルコン酸亜鉛=20:0.6:0.6
13	クロゲン酸:ビタミンC:ゲルコン酸マンガン=20:0.6:0.6
14	クロゲン酸:ビタミンC:塩化クロム=20:0.6:0.6
15	クロゲン酸:ビタミンC:ゲルコン酸亜鉛:ゲルコン酸マンガン=20:0.4:0.4:0.4
16	クロゲン酸:ビタミンC:ゲルコン酸亜鉛:塩化クロム=20:0.4:0.4:0.4
17	クロゲン酸:ビタミンC:ゲルコン酸マンガン:塩化クロム=20:0.4:0.4:0.4
18	クロゲン酸:ビタミンC:ゲルコン酸亜鉛:ゲルコン酸マンガン:塩化クロム=20:0.3:0.3:0.3:0.3

10

20

30

40

50

以上の薬物は、いずれも実施例1の方法に従って調製し注射液又は乳濁液にしたものであり、活性薬物の総濃度はいずれも0.53%に調整し、乳濁液は使用前に均一に混合した。

【0038】

1.2 実験動物

体重18~20gの雄の昆明種マウス210匹を、1d適応飼育した後、無作為に各群10匹の21群に分け、それぞれを正常群、モデル群、ブランク群及び薬物1~18群とするとともに、実験1日目として記録した。ここで、正常群には一般的な飼料を与え、モデル群、ブランク群及び薬物1~18群のマウスには、いずれも高脂肪飼料を与えた。前記一般的な飼料の配合は、トウモロコシ粉60%、ふすま35%、小麦粉2%、魚粉1.5%、食塩1%、魚の肝油0.5%であり、前記高脂肪飼料の配合は、コレステロール2%、コル酸ナトリウム0.5%、ラード7.5%、一般的な飼料90%であり、全てのマウスに水を自由に摂取させた。各群のマウスに、対応する実験薬物を1日2回、毎回200μLを尾静脈注射し、正常群とブランク群には等量の注射用水を尾静脈注射した。給餌を4週間継続し、6日目、13日目、20日目及び27日目に、水の摂取を禁止して8h後に重量を測定した。実験の28日目に、最終投与の2h後にマウスの眼窩から採血し

、ELISA法を用いて血清総コレステロール、トリグリセリド及び高比重リポタンパクの含有量を測定し、マウスの頸部を切断して殺した後に肝臓全体を取り出し、0～4の生理食塩水で肝臓を洗浄し、濾紙で吸水し乾燥させた後に重量を測定し、肝臓指数を計算した。具体的な実験結果を表1～2に示す。ここで、

肝臓指数 = 肝臓湿重量 / 体重 * 100。

【0039】

1.3 実験結果

統計ソフトウェアSPSSの多因子分散分析モジュールを応用してデータ分析を行った。P < 0.05は差異が統計学的に有意であることを示し、P < 0.01は差異が有意差であることを示す。

10

【0040】

表1 本発明の薬物組成物が高脂肪食マウスの体重に与える影響

20

30

40

50

群	体重 (g)				
	初期体重	6 日目	13 日目	20 日目	27 日目
ブランク群	19.53±0.13	21.35±0.22	23.37±0.29	24.67±0.18	27.16±0.24
モデル群	19.15±0.14	22.62±0.31	25.48±0.33 Δ	27.05±0.36 Δ	29.13±0.31 Δ
1	19.36±0.16	22.51±0.28	25.11±0.26	26.76±0.34	28.07±0.21
2	19.72±0.21	22.75±0.32	24.97±0.30	26.14±0.25	27.86±0.34
3	19.52±0.16	23.32±0.27	25.34±0.34	26.85±0.31	28.18±0.41
4	19.13±0.19	22.97±0.24	25.15±0.29	26.52±0.35	27.67±0.37
5	19.73±0.22	23.34±0.31	25.69±0.33	27.28±0.37	28.24±0.41
6	19.64±0.27	23.27±0.26	25.37±0.31	26.51±0.29	27.66±0.35
7	19.65±0.31	23.09±0.33	24.91±0.35	25.87±0.36	26.91±0.40
8	19.11±0.18	22.84±0.27	24.34±0.36	25.69±0.31	26.88±0.37
9	19.50±0.23	23.15±0.30	24.62±0.37	25.85±0.37	26.63±0.38
10	19.69±0.21	23.52±0.23	24.89±0.41	26.11±0.45	27.71±0.47
11	19.49±0.18	22.73±0.23	24.22±0.28	25.78±0.31	27.42±0.36
12	19.36±0.27	22.52±0.31	24.31±0.33	25.66±0.38	27.69±0.45
13	19.47±0.32	22.07±0.27	24.07±0.31	25.15±0.36	26.74±0.41
14	19.81±0.26	21.82±0.33	23.74±0.29	24.93±0.27	26.93±0.39
15	19.66±0.19	21.94±0.28	24.15±0.35	25.07±0.38	27.68±0.44
16	19.32±0.25	22.03±0.24	24.38±0.31	25.59±0.29	27.81±0.36
17	19.41±0.17	22.29±0.35	24.72±0.29	26.01±0.36	27.64±0.42
18	19.65±0.21	22.71±0.28	25.65±0.33	26.89±0.45	28.38±0.51

10

20

30

40

ブランク群との比較： ， $P < 0.05$ 。

【 0 0 4 1 】

表 2 本発明の薬物組成物が高脂肪食マウスの肝臓指数及び血中脂質に与える影響

50

群	総コレステロール (mmol/L)	トリグリセリド [△] (mmol/L)	高比重リポタンパク [△] (mmol/L)	肝臓湿重量(g)	肝臓指数
ブランク群	3.47±0.08	0.82±0.04	2.26±0.11	1.131±0.073	4.16
モデル群	5.39±0.15△△	1.44±0.06△	0.97±0.08△△	1.824±0.134△	6.26△△
1	5.22±0.07	1.27±0.08	1.73±0.09*	1.619±0.083	5.77
2	5.14±0.13	1.13±0.06	1.77±0.14*	1.434±0.095*	5.15*
3	5.08±0.15	1.29±0.04	1.74±0.17*	1.481±0.117*	5.26*
4	5.03±0.08	1.11±0.06	1.70±0.15*	1.495±0.104	5.40
5	4.95±0.10	1.35±0.07	1.76±0.13*	1.467±0.125*	5.19*
6	5.01±0.09	1.22±0.06	1.79±0.12*	1.466±0.083*	5.30*
7	4.68±0.12*	1.26±0.08	1.68±0.16*	1.483±0.091*	5.51
8	4.83±0.10	1.12±0.07	1.75±0.10*	1.473±0.091*	5.48
9	4.74±0.08*	1.25±0.09	1.82±0.13*	1.480±0.105*	5.56
10	4.92±0.13	1.31±0.07	1.79±0.10*	1.492±0.105	5.38
11	5.16±0.17	1.25±0.06	1.77±0.13*	1.503±0.134	5.48
12	4.93±0.09	1.16±0.06	1.95±0.07*	1.489±0.121*	5.38*
13	4.14±0.08**	0.94±0.05*	2.14±0.08**	1.226±0.135**	4.58**
14	4.86±0.05*	1.15±0.07	1.88±0.06*	1.402±0.114*	5.21*
15	5.07±0.11	1.20±0.04	1.84±0.13*	1.469±0.128*	5.31*
16	5.03±0.12	1.13±0.06	1.79±0.09*	1.471±0.104*	5.29*
17	4.95±0.09	1.22±0.07	1.86±0.14*	1.483±0.121*	5.37*
18	5.20±0.07	1.31±0.07	1.64±0.07*	1.577±0.149	5.56

10

20

30

ブランク群との比較： ， P < 0 . 0 5 ， ， P < 0 . 0 1 。 モデル群との比較： * ， P < 0 . 0 5 ， ** ， P < 0 . 0 1 。

【 0 0 4 2 】

表 1 ~ 2 の実験結果により、モデル群のマウスは高脂肪食により、一般的な飼料を与えたブランク群のマウスに比べて体重、肝臓湿重量、肝臓指数、血清総コレステロール、トリグリセリドのレベルがいずれも顕著に高くなり、高比重リポタンパクの含有量が顕著に低下しており、高脂血症モデルのモデル化が成功したことが示された。

【 0 0 4 3 】

クロロゲン酸、及びクロロゲン酸とビタミン及び / 又は微量元素との薬物の組み合わせは、いずれも高脂肪食によるマウスの体重や肝臓重量の増加を抑制し、血清総コレステロールやトリグリセリドのレベルを低下させる一定の効果を示し、且つ高比重リポタンパク

40

50

の含有量を顕著に向上させる効果を示し、クロロゲン酸、及びクロロゲン酸とビタミン及び/又は微量元素との組み合わせは、いずれも一定の血中脂質低減効果を有し、しかもクロロゲン酸とビタミン及び/又は微量元素との組み合わせに対応する効果は、一般的に単独のクロロゲン酸よりも優れており、これはクロロゲン酸とビタミン及び/又は微量元素との組み合わせが、明らかにより優れた血中脂質低減効果を有することを示している。しかし、実験結果は同時に、薬物活性成分の種類が多ければ多いほど、対応する薬物組み合わせの血中脂質低減効果が高くなるわけではないことを示しており、その原因には、活性物質の水溶性の影響、活性物質間の相互作用による様々な影響、及び活性物質の種類増加に伴う単一活性物質の薬物濃度の低下等が含まれる。大量のスクリーニング実験により、投与薬物の濃度が同じ場合、クロロゲン酸とビタミンCやグルコン酸マンガンの組み合わせは、他の薬物の組み合わせに対して、顕著に優れた血中脂質低減効果を有することが示された（注：上記のクロロゲン酸、及びクロロゲン酸とビタミン及び/又は微量元素の薬物組み合わせの血中脂質低減効果は例示的に示したものに過ぎず、本発明のクロロゲン酸、及びクロロゲン酸とビタミン及び/又は微量元素の薬物組み合わせをスクリーニングするための完全な実験プロセスではない）。

10

【0044】

効果例2：クロロゲン酸とビタミンC、グルコン酸マンガンの割合が薬物組成物の脂質低減効果に与える影響

2.1 実験薬物

群	実験薬物
1	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:9:0.09
2	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:8:0.08
3	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:7:0.07
4	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:6:0.06
5	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:5:0.05
6	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:4:0.04
7	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:3:0.03
8	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:2:0.02
9	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:1:0.01
10	クロロゲン酸:ビタミンC:グルコン酸マンガンの割合=100:0.5:0.005

20

30

40

【0045】

2.2 実験方法

実施例1の方法に従って、クロロゲン酸とビタミンC、グルコン酸マンガンの様々な割合の組み合わせが、マウスの体重、肝臓湿重量、肝臓指数、血清総コレステロール、トリグリセリド及び高比重リポタンパクの含有量に与える影響を測定した。具体的な実験結果を表3~4に示す。

【0046】

表3 クロロゲン酸とビタミンC、グルコン酸マンガンの組み合わせが高脂肪食マウスの体重に与える影響

50

群	体重 (g)				
	初期体重	6日目	13日目	20日目	27日目
ブランク群	19.26±0.12	20.72±0.16	22.16±0.23	23.63±0.28	25.55±0.34
モデル群	19.37±0.20	22.04±0.28△	24.82±0.38△	26.85±0.33△	29.35±0.42△△
1	19.53±0.18	21.59±0.23	23.31±0.22	25.01±0.21	27.13±0.46*
2	19.49±0.16	22.31±0.35	24.28±0.34	26.14±0.28	27.67±0.41
3	19.39±0.24	21.94±0.33	23.73±0.34	25.54±0.36	28.18±0.41
4	19.62±0.21	22.27±0.26	24.15±0.26	25.89±0.42	27.67±0.37
5	19.51±0.18	21.81±0.35	23.69±0.37	25.93±0.38	28.24±0.41
6	19.60±0.15	22.02±0.37	23.94±0.21	25.85±0.20	27.66±0.35
7	19.41±0.23	21.35±0.28	23.02±0.29	24.55±0.39*	26.91±0.40**
8	19.58±0.22	21.90±0.31	23.61±0.35	25.42±0.37	27.28±0.37
9	19.48±0.19	21.87±0.26	23.85±0.28	25.69±0.32	27.13±0.38*
10	19.39±0.24	21.42±0.27	23.26±0.39	25.03±0.39	27.71±0.47

10

20

ブランク群との比較： , $P < 0.05$, , $P < 0.01$ 。モデル群との比較：* , $P < 0.05$ 。

【0047】

表4 クロロゲン酸とビタミンC、グルコン酸マンガンの組み合わせが高脂肪食マウスの肝臓指数及び血中脂質に与える影響

30

40

50

群	総コレステロール (mmol/L)	トリグリセリド (mmol/L)	高比重脂たんぱく (mmol/L)	肝臓湿重量(g)	肝臓指数
ブランク群	3.13±0.06	0.80±0.06	2.33±0.15	1.120±0.073	4.38
モデル群	5.41±0.27△△	1.46±0.08△△	0.91±0.12△△	1.917±0.155△△	6.53△△
1	5.06±0.19	1.20±0.13	1.96±0.17**	1.737±0.093	6.40
2	4.96±0.15*	1.15±0.07	1.83±0.11**	1.631±0.117*	5.89
3	5.01±0.21	1.18±0.09	1.95±0.21**	1.662±0.154*	5.90
4	4.83±0.13*	1.01±0.14*	2.02±0.13**	1.573±0.161*	5.68
5	4.72±0.18*	1.08±0.06*	1.94±0.18**	1.491±0.108**	5.28*
6	4.53±0.20**	0.96±0.10**	2.07±0.23**	1.407±0.118**	5.09*
7	4.25±0.16**	0.89±0.07**	2.26±0.15**	1.256±0.142**	4.67**
8	4.67±0.23*	0.94±0.12**	2.09±0.18**	1.419±0.101**	5.20*
9	4.82±0.11*	1.15±0.13	1.99±0.16**	1.527±0.134*	5.63
10	5.14±0.26	1.26±0.13	1.72±0.07**	1.791±0.125	6.46

10

20

ブランク群との比較： ， $P < 0.05$ ， ， $P < 0.01$ 。モデル群との比較： * ， $P < 0.05$ ， ** ， $P < 0.01$ 。

【0048】

表3～4の実験結果により、クロロゲン酸とビタミンC、グルコン酸マンガンの配合率は、その血中脂質低減効果に対して明らかな影響を及ぼし、ビタミンCとグルコン酸マンガンの比率の低下に伴って、薬物組み合わせの血中脂質低減効果が徐々に強化されることが示されたが、ここで、クロロゲン酸：ビタミンC：グルコン酸マンガン = 100：3：0.03に対応する組み合わせが最適な血中脂質低減効果を示し、ビタミンCとグルコン酸マンガンの比率がさらに低下するに従い、対応する組み合わせの血中脂質低減効果が徐々に低下した（注：上記のクロロゲン酸とビタミンC、グルコン酸マンガンの割合は例示的に示したものに過ぎず、本発明のクロロゲン酸とビタミンC、グルコン酸マンガンの割合をスクリーニングするための完全な実験プロセスではない）。

30

【0049】

以上、本発明の好ましい実施形態について説明したが、本発明はこれに限定されるものではない。当業者は、本発明の範囲及び精神から逸脱しない範囲で、ここに開示された実施形態に対して改良及び変形を加えることができる。

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/091766

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 33/30(2006.01)i; A61K 33/32(2006.01)i; A61K 33/04(2006.01)i; A61K 33/24(2019.01)i; A61K 33/34(2006.01)i; A61K 31/216(2006.01)i; A61K 31/375(2006.01)i; A61K 31/355(2006.01)i; A61K 31/4415(2006.01)i; A61K 31/714(2006.01)i; A61K 31/315(2006.01)i; A61P 3/06(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)		
A61K; A61P		
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)		
WPABSC; CNTXT; ENTXTC; ISI web of science; CNKI: 锰, 微量元素, 硒, 高脂血症, 锌, 镉, 铜, 维生素, 绿原酸, chlorogenic acid, microelement, Mn, Zn, Cu, vitamine, hyperlipidemia		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012034323 A1 (DOHERTY, J. et al.) 09 February 2012 (2012-02-09) description, paragraphs [0002] and [0023]-[0034], and embodiment 6	1-10
PX	CN 113143962 A (SICHUAN JIUZHANG BIOLOGICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) 23 July 2021 (2021-07-23) description, abstract, and claims 1-10	1-10
A	JP 2006104182 A (TOYO SHINYAKU KK) 20 April 2006 (2006-04-20) description, paragraphs [0034]-[0036]	1-10
A	US 2020197468 A1 (HOUSEY PHARMACEUTICAL RES LABORATORIES, L.L.C.) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-4, and description, paragraph [0128]	1-10
A	CN 101766274 A (HANGZHOU U-MATE TECHNOLOGY CO., LTD.) 07 July 2010 (2010-07-07) description, abstract, and claims 1-4	1-10
A	US 2018235917 A1 (NUSIRT SCIENCES, INC.) 23 August 2018 (2018-08-23) claims 1-10, and description, paragraphs [0214]-[0215]	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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		Date of mailing of the international search report
25 June 2022		28 July 2022
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Form PCT/ISA (210) (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/091766

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2012034323	A1	09 February 2012	US	2013136810	A1	30 May 2013
				CA	2747904	A1	03 February 2012
				US	8372447	B2	12 February 2013
				CA	2747904	C	23 February 2021
CN	113143962	A	23 July 2021	None			
JP	2006104182	A	20 April 2006	None			
US	2020197468	A1	25 June 2020	WO	2018209202	A1	15 November 2018
				AU	2018265439	A1	05 December 2019
				CN	111032065	A	17 April 2020
				MA	49466	A	29 April 2020
				JP	2020519688	A	02 July 2020
				KR	20200016252	A	14 February 2020
				ZA	201908121	B	28 April 2021
				EP	3634453	A1	15 April 2020
				BR	112019023818	A2	02 June 2020
				CA	3063110	A1	15 November 2018
CN	101766274	A	07 July 2010	CN	101766274	B	31 October 2012
US	2018235917	A1	23 August 2018	EP	3197437	A1	02 August 2017
				WO	2016049236	A1	31 March 2016
				EP	3197437	A4	23 May 2018

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/091766

A. 主题的分类		10
A61K 33/30(2006.01)i; A61K 33/32(2006.01)i; A61K 33/04(2006.01)i; A61K 33/24(2019.01)i; A61K 33/34(2006.01)i; A61K 31/216(2006.01)i; A61K 31/375(2006.01)i; A61K 31/355(2006.01)i; A61K 31/4415(2006.01)i; A61K 31/714(2006.01)i; A61K 31/315(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		20
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
A61K; A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		30
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPABSC;CNTXT;ENTXTC;ISI web of science;CNKI:锰, 微量元素, 硒, 高脂血症, 锌, 铬, 铜, 维生素, 绿原酸, chlorogenic acid, microelement, Mn, Zn, Cu, vitamine, hyperlipoidemia		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2012034323 A1 (DOHERTY JOHN等) 2012年2月9日 (2012 - 02 - 09) 说明书第[0002]段, 第[0023]-[0034]段, 实施例6	1-10
PX	CN 113143962 A (四川九章生物科技有限公司) 2021年7月23日 (2021 - 07 - 23) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-10
A	JP 2006104182 A (TOYO SHINYAKU KK) 2006年4月20日 (2006 - 04 - 20) 说明书第[0034]-[0036]段	1-10
A	US 2020197468 A1 (HOUSEY PHARMACEUTICAL RES LABORATORIES, L. L. C.) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-4, 说明书第[0128]段	1-10
A	CN 101766274 A (杭州尤美特科技有限公司) 2010年7月7日 (2010 - 07 - 07) 说明书摘要, 权利要求1-4	1-10
A	US 2018235917 A1 (NUSIRT SCIENCES, INC.) 2018年8月23日 (2018 - 08 - 23) 权利要求1-10, 说明书第[0214]-[0215]段	1-10
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2022年6月25日		2022年7月28日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		陈卫星 电话号码 53961864

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/091766

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利			公布日 (年/月/日)		
US	2012034323	A1	2012年2月9日	US	2013136810	A1	2013年5月30日	CA	2747904	A1	2012年2月3日
								US	8372447	B2	2013年2月12日
								CA	2747904	C	2021年2月23日
CN	113143962	A	2021年7月23日	无							
JP	2006104182	A	2006年4月20日	无							
US	2020197468	A1	2020年6月25日	WO	2018209202	A1	2018年11月15日	AU	2018265439	A1	2019年12月5日
								CN	111032065	A	2020年4月17日
								MA	49466	A	2020年4月29日
								JP	2020519688	A	2020年7月2日
								KR	20200016252	A	2020年2月14日
								ZA	201908121	B	2021年4月28日
								EP	3634453	A1	2020年4月15日
								BR	112019023818	A2	2020年6月2日
								CA	3063110	A1	2018年11月15日
CN	101766274	A	2010年7月7日	CN	101766274	B	2012年10月31日				
US	2018235917	A1	2018年8月23日	EP	3197437	A1	2017年8月2日	WO	2016049236	A1	2016年3月31日
								EP	3197437	A4	2018年5月23日

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/714 (2006.01)	A 6 1 K 31/714	
A 6 1 K 31/375 (2006.01)	A 6 1 K 31/375	
A 6 1 K 31/355 (2006.01)	A 6 1 K 31/355	
A 6 1 K 31/191 (2006.01)	A 6 1 K 31/191	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	

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,N
E,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,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,M
Z,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

- (72)発明者 リー ウェンピン
中華人民共和国 スーチャオン, チョントウー ハイテク ディストリクト, セカンド コーユアン
サウス ロード, ナンバー 1 0
- (72)発明者 ホアン ワン
中華人民共和国 スーチャオン, チョントウー ハイテク ディストリクト, セカンド コーユアン
サウス ロード, ナンバー 1 0
- (72)発明者 ジャン フェイ
中華人民共和国 スーチャオン, チョントウー ハイテク ディストリクト, セカンド コーユアン
サウス ロード, ナンバー 1 0
- (72)発明者 ジャン ヤー
中華人民共和国 スーチャオン, チョントウー ハイテク ディストリクト, セカンド コーユアン
サウス ロード, ナンバー 1 0
- (72)発明者 シュー ミン
中華人民共和国 スーチャオン, チョントウー ハイテク ディストリクト, セカンド コーユアン
サウス ロード, ナンバー 1 0

F ターム (参考) 4C076 AA11 AA31 AA36 AA53 BB01 BB11 BB17 CC21 DD24 DD38
DD41 EE31
4C084 AA23 NA05 NA14 ZC222 ZC331 ZC332 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BA09 BA18 BC18 DA39 MA03 MA04 MA17 MA35
MA37 MA41 MA52 MA66 NA05 NA14 ZC33 ZC75
4C206 AA01 AA02 DA02 DB20 DB56 MA03 MA04 MA37 MA55 MA57
MA61 MA72 MA86 NA14 ZC33 ZC75