

(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2006-501252

(P2006-501252A)

(43) 公表日 平成18年1月12日(2006.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/353 (2006.01)	A 6 1 K 31/353	4 C O 8 3
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 7/00	D 4 C O 8 6
A 6 1 K 8/00 (2006.01)	A 6 1 K 7/035	
A 6 1 Q 1/12 (2006.01)	A 6 1 K 7/42	
A 6 1 Q 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-533066 (P2004-533066)	(71) 出願人	505081076
(86) (22) 出願日	平成15年9月5日 (2003.9.5)		ノボジェン・リサーチ・プロプライエタリー・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月20日 (2005.4.20)		NOVOGEN RESEARCH PT Y LTD
(86) 国際出願番号	PCT/AU2003/001152		オーストラリア2113ニュー・サウス・ウェールズ州ノース・ライド、ウィックス・ロード140番
(87) 国際公開番号	W02004/022023	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成16年3月18日 (2004.3.18)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	2002951271	(74) 代理人	100106518
(32) 優先日	平成14年9月6日 (2002.9.6)		弁理士 松谷 道子
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 DNA変異原性ダメージの修復

(57) 【要約】

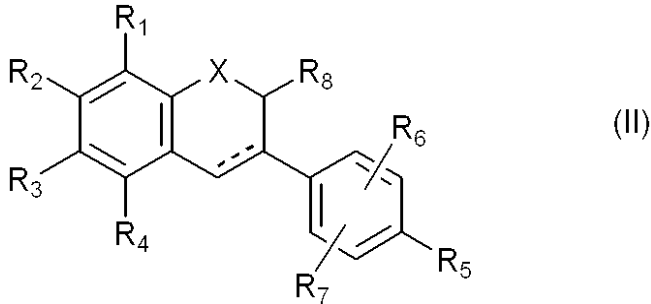
UV誘発性DNA変異原性ダメージから皮膚を保護する方法であって、1またはそれ以上のエクオール、デヒドロエクオール、イソフラブー3-エンおよびイソフラバン化合物を皮膚的に許容される担体と混合して投与することを含む方法が記載されている。皮膚癌の形成を防止する方法も記載されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

UV 誘発性 DNA 変異原性ダメージから皮膚を保護する方法であって、式 (II) :

【化 1】



10

【式中

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は独立して水素、ヒドロキシ、 OR_9 、 $OC(O)R_{10}$ 、 $OS(O)R_{10}$ 、 CHO 、 $C(O)R_{10}$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_{10} 、 $CONR_{11}$ 、 R_{12} 、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリー

ル、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルコキシアリール、チオ、アルキルチオ、ア

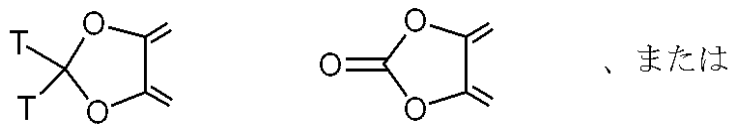
【化 2】



から選択される 5 員環を形成するか、

R_1 および R_4 は上記したとおりであり、 R_2 および R_3 はそれらの結合する炭素原子

【化 3】



から選択される 5 員環を形成するか、または

R_1 および R_2 は上記したとおりであり、 R_3 および R_4 はそれらの結合する炭素原子

【化 4】



から選択される 5 員環を形成し、

R_5 、 R_6 および R_7 は独立して水素、ヒドロキシ、 OR_9 、 $OC(O)R_{10}$ 、 OS
(O) R_{10} 、 CHO 、 $C(O)R_{10}$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_{10} 、 $CONR_{11}$ 、 R_{12} 、アルキル、ハロアルキル、アリアルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリー

ル、ヘテロアリール、チオ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニト

50

ロまたはハロであり、

R_8 は水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アミノ、チオ、 $NR_{11}R_{12}$ 、 CO
 $NR_{11}R_{12}$ 、 $C(O)R_{13}$ (R_{13} は水素、アルキル、アリール、アリールアルキ
 ルまたはアミノ酸である) または CO_2R_{14} (R_{14} は水素、アルキル、ハロアルキル
 、アリールまたはアリールアルキルである) であり、

R_9 はアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、 $C(O)R_{13}$ (R_{13}
 R_{13} は上記したとおりである) または $Si(R_{15})_3$ (R_{15} は、各々独立して、水素、
 アルキルまたはアリールである) であり、

R_{10} は水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アリール、アリールアルキル、アミ
 ノ酸、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、

R_{11} は水素、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アリール、アミノ酸、 $C(O)$
 R_{13} (R_{13} は上記と同じである) または CO_2R_{14} (R_{14} は上記と同じであ
 る) であり、

R_{12} は水素、アルキルまたはアリールであるか、あるいは

R_{11} および R_{12} はそれらの結合する窒素と一緒にあってピロリジニルまたはピペリ
 ジニルを形成し、

線図「—」は単結合または二重結合、好ましくは二重結合を意味し、

T は独立して水素、アルキルまたはアリールであって、

X は O、 NR_{12} または S、好ましくは O である]

で示される 1 またはそれ以上の化合物 (その医薬上許容される塩および誘導体を含む) を
 皮膚科学的に許容される担体と混合して含有する組成物を皮膚に局所的に投与すること
 を含む方法。

【請求項 2】

1 またはそれ以上の式 (I I) で示される化合物がエクオールおよびデヒドロエクオールを
 含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

皮膚癌の形成を防止する方法である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

皮膚癌が基底細胞癌、扁平上皮癌および悪性黒色腫から選択される、請求項 3 記載の方
 法。

【請求項 5】

一またはそれ以上のシクロブタンピリミジンダイマーの修復速度の増加、メタロチオネ
 インの形成の促進および P53 発現の減少によって、皮膚を UV-誘発の変異原性ダメー
 ジから保護する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

UV 暴露の前に、間におよび／または後に、組成物を投与する、請求項 1 ないし 5 のい
 ずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

UV 暴露の前に、組成物を投与する、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

UV 暴露の前および後に組成物を投与する、請求項 6 記載の方法。

【請求項 9】

組成物が 20 マイクロモルないし 500 ミリモルの式 (I I) の化合物を含む、請求項
 1 ないし 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

式 (I I) :

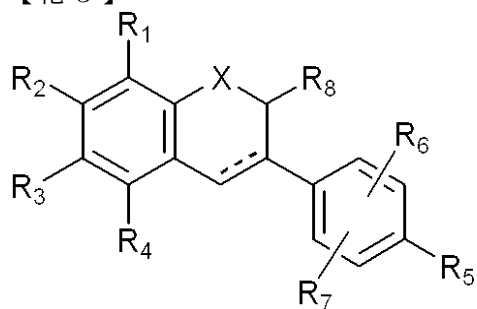
10

20

30

40

【化 5】



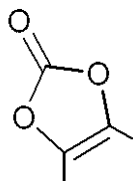
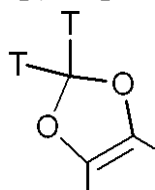
(II)

〔式中

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は独立して水素、ヒドロキシ、 OR_9 、 $OC(O)R_{10}$ 、 $OS(O)R_{10}$ 、 CHO 、 $C(O)R_{10}$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_{10} 、 $CONR_{11}R_{12}$ 、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルコキシアリール、チオ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロまたはハロであるか、あるいは

R_3 および R_4 は上記したとおりであり、 R_1 および R_2 はそれらの結合する炭素原子と一緒にあって

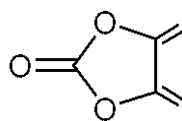
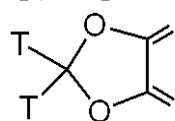
【化 6】



から選択される 5 員環を形成するか、

R_1 および R_4 は上記したとおりであり、 R_2 および R_3 はそれらの結合する炭素原子と一緒にあって

【化 7】

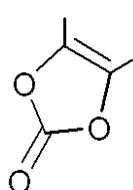
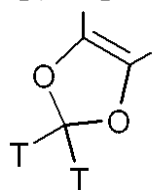


、または

から選択される 5 員環を形成するか、または

R_1 および R_2 は上記したとおりであり、 R_3 および R_4 はそれらの結合する炭素原子と一緒にあって

【化 8】



から選択される 5 員環を形成し、

R_5 、 R_6 および R_7 は独立して水素、ヒドロキシ、 OR_9 、 $OC(O)R_{10}$ 、 $OS(O)R_{10}$ 、 CHO 、 $C(O)R_{10}$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_{10} 、 $CONR_{11}R_{12}$ 、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、チオ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロまたはハロであり、

R_8 は水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アミノ、チオ、 $NR_{11}R_{12}$ 、 $CONR_{11}R_{12}$ 、 $C(O)R_{13}$ (R_{13} は水素、アルキル、アリール、アリールアルキ

10

20

30

40

50

ルまたはアミノ酸である) または CO_2R_{14} (R_{14} は水素、アルキル、ハロアルキル、アリールまたはアリールアルキルである) であり、

R_9 はアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ (R_{13} は上記したとおりである) または $\text{Si}(\text{R}_{15})_3$ (R_{15} は、各々独立して、水素、アルキルまたはアリールである) であり、

R_{10} は水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アリール、アリールアルキル、アミノ酸、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、

R_{11} は水素、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アリール、アミノ酸、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ (R_{13} は上記と同じである) または CO_2R_{14} (R_{14} は上記と同じである) であり、

10

R_{12} は水素、アルキルまたはアリールであるか、あるいは

R_{11} および R_{12} はそれらの結合する窒素と一緒になってピロリジニルまたはピペリジニルを形成し、

線図「— —」は単結合または二重結合、好ましくは二重結合を意味し、

T は独立して水素、アルキルまたはアリールであって、

X は O、 NR_{12} または S、好ましくは O である]

で示される 1 またはそれ以上の化合物 (その医薬上許容される塩および誘導体を含む) の皮膚科学的に許容される担体との混合における、UV 暴露に伴う DNA 変異原性ダメージから皮膚を保護するための局所用組成物を製造するための使用。

20

【請求項 11】

1 またはそれ以上の式 (I I) で示される化合物がエクオールおよびデヒドロエクオールを含む、請求項 10 載の使用。

【請求項 12】

皮膚癌の形成を防止する方法である、請求項 10 記載の使用。

【請求項 13】

皮膚癌が基底細胞癌、扁平上皮癌および悪性黒色腫から選択される、請求項 12 記載の使用。

【請求項 14】

一またはそれ以上のシクロブタンピリミジンダイマーの修復速度の増加、メタロチオネインの形成の促進および p53 発現の減少によって、皮膚を DNA 変異原性ダメージから保護する、請求項 10 記載の使用。

30

【請求項 15】

UV 暴露の前に、間におよび／または後に、組成物を投与する、請求項 10 ないし 14 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 16】

UV 暴露の前に、組成物を投与する、請求項 15 記載の使用。

【請求項 17】

UV 暴露の前および後に組成物を投与する、請求項 15 記載の使用。

【請求項 18】

組成物が 20 マイクロモルないし 500 ミリモルの式 (I I) の化合物を含む、請求項 10 ないし 17 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 19】

式 (I I) の化合物の UV 暴露に伴う DNA 変異原性ダメージから皮膚を保護するための使用。

【請求項 20】

組成物が化粧用または日焼け防止用組成物を含む、請求項 1 ないし 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

組成物が化粧用または日焼け防止用組成物を含む、請求項 10 ないし 19 のいずれか一項に記載の使用。

50

【請求項 2 2】

上記した式 (I I) の 1 またはそれ以上の化合物を皮膚的に許容される担体または賦形剤と一緒に含む、化粧用または日焼け防止用組成物。

【請求項 2 3】

メイクアップまたはファウンデーション組成物を含む、請求項 2 2 記載の化粧用組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

10

本発明はエクオール、デヒドロエクオールならびにイソフラブー 3-エンおよびイソフラバン化合物の DNA 変異原性ダメージの修復の促進における使用に関する。

【0002】

(従来技術)

メタロチオネイン (MT) は、DNA ダメージ物質、例えば UV R に応答して合成または過剰に発現される蛋白である (Hansen ら、1997)。動物および組織培養での実験では大抵、高線量の放射線を用いて MT を誘発させており、これらの結果をヒトでの低レベルまたは UV R に繰返し暴露した場合に当てはめることは困難である (Cai ら、1999)。MT の誘導的合成は低線量の UV R の暴露に対する適応反応と関連付けられる機構の一つとして考えられており、高レベルの MT は、おそらく、皮膚にある ROS を取り除くことを介して、UV R からの保護と関係しているようである (Hanada ら、1992)。その上、MT = I および I I ノックアウトマウスにて明らかにされるように、MT は UV R の細胞介在応答に対する免疫抑制作用に拮抗する保護と関連付けられる (Reeve ら、2000)。UV R は、p53 を光伝導させると同時に、角化細胞および真皮線維芽細胞にて免疫組織化学的に検出可能な MT を誘発し、このことはこれらの蛋白系が機能において保護的かつ優待的であることを示唆する。MT は UV 暴露の 2 時間後から真皮線維芽細胞にて検出可能である (Anstey ら、1996)。

20

【0003】

エクオール、デヒドロエクオール、イソフラブー 3-エンおよびイソフラバン化合物およびそれら化合物の製法が、出典明示により本明細書の一部とされる、同時係属の国際特許出願 PCT/AU03/00427 および WO98/08503 に記載されている。

30

皮膚に暴露された UV は DNA にダメージをもたらす、発癌を引き起こす可能性がある。ヒトにおいて最も一般的な腫瘍が基底細胞癌 (BCC) であり、つづいて扁平上皮癌 (SCC) であって、稀なものとして悪性黒色腫が挙げられる。

【0004】

この度、出願人は、本発明の化合物が、皮膚に塗布された場合に、皮膚、特に放射線照射された皮膚の基底層にてメタロチオネインの産生向上をもたらすことを見出した。

上記したように、メタロチオネインは UV 暴露に付された皮膚の DNA 変異原性ダメージの修復に影響を及ぼしてその修復を容易にする。

本発明によれば、エクオール、デヒドロエクオール、イソフラブー 3-エンおよびイソフラバン構造物の、UV 暴露に伴う DNA 変異原性ダメージから皮膚を保護するための使用が提供される。

40

【0005】

もう一つ別の態様において、エクオール、デヒドロエクオール、イソフラブー 3-エンおよびイソフラバン構造物の、皮膚、特に皮膚の基底層にてメタロチオネインを過剰に発現させるための使用が提供される。

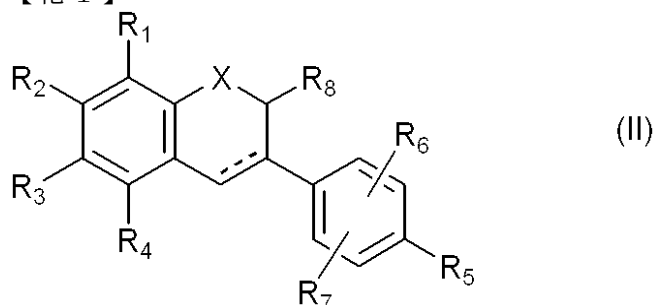
本発明のもう一つ別の態様によれば、UV 誘発の DNA 変異原性ダメージから皮膚を保護する方法であって、1 またはそれ以上のエクオール、デヒドロエクオール、イソフラブー 3-エンまたはイソフラバン化合物を皮膚的に許容される担体と混合して含有する組成物を皮膚に塗布することを含む方法が提供される。

50

【0006】

イソフラブー 3-エンおよびイソフラバン化合物は、その医薬上許容される塩および誘導体を含め、一般式 (II) :

【化 1】



10

【0007】

[式中]

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は独立して水素、ヒドロキシ、 OR_9 、 $OC(O)R_{10}$ 、 $OS(O)R_{10}$ 、 CHO 、 $C(O)R_{10}$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_{10} 、 $CONR_{11}$ 、 R_{12} 、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルコシアリール、チオ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロまたはハロであるか、あるいは

20

【0008】

R_3 および R_4 は上記したとおりであり、 R_1 および R_2 はそれらの結合する炭素原子と一緒にあって

【化 2】



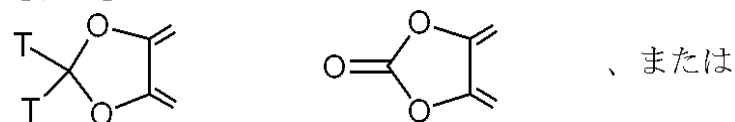
から選択される 5 員環を形成するか、

30

【0009】

R_1 および R_4 は上記したとおりであり、 R_2 および R_3 はそれらの結合する炭素原子と一緒にあって

【化 3】



から選択される 5 員環を形成するか、または

40

【0010】

R_1 および R_2 は上記したとおりであり、 R_3 および R_4 はそれらの結合する炭素原子と一緒にあって

【化 4】



から選択される 5 員環を形成し、

50

【0011】

R_5 、 R_6 および R_7 は独立して水素、ヒドロキシ、 OR_9 、 $OC(O)R_{10}$ 、 $OS(O)R_{10}$ 、 CHO 、 $C(O)R_{10}$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_{10} 、 $CONR_{11}R_{12}$ 、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、チオ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロまたはハロであり、

R_8 は水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アミノ、チオ、 $NR_{11}R_{12}$ 、 $CONR_{11}R_{12}$ 、 $C(O)R_{13}$ (R_{13} は水素、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはアミノ酸である) または CO_2R_{14} (R_{14} は水素、アルキル、ハロアルキル、アリールまたはアリールアルキルである) であり、

R_9 はアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、 $C(O)R_{13}$ (R_{13} は上記したとおりである) または $Si(R_{15})_3$ (R_{15} は、各々独立して、水素、アルキルまたはアリールである) であり、

【0012】

R_{10} は水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アリール、アリールアルキル、アミノ酸、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、

R_{11} は水素、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アリール、アミノ酸、 $C(O)R_{13}$ (R_{13} は上記と同じである) または CO_2R_{14} (R_{14} は上記と同じである) であり、

R_{12} は水素、アルキルまたはアリールであるか、あるいは

R_{11} および R_{12} はそれらの結合する窒素と一緒にあってピロリジニルまたはピペリジニルを形成し、

線図「---」は単結合または二重結合、好ましくは二重結合を意味し、

T は独立して水素、アルキルまたはアリールであって、

X は O、 NR_{12} または S、好ましくは O である]

で示すことができる。

【0013】

エクオールは、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 および R_8 が水素であり、 R_5 がヒドロキシであり、X が O であり、そして「---」が単結合である場合の式 (I I) の化合物に相当する。デヒドロエクオールは、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 および R_8 が水素であり、 R_5 がヒドロキシであり、X が O であって、そして「---」が二重結合である式 (I I) の化合物に相当する。

【0014】

皮膚的に許容される担体およびローションは当該分野にて周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro A.、第 18 版、Mack Publishing Co., Easton, PA、1990、14921517 頁に記載されている。皮膚科学的に許容されるいずれの担体も本発明の組成物に用いることができる。本明細書中で用いる場合の「皮膚科学的に許容される担体」とは、ビヒクル、希釈体、担体をいい、皮膚用の組成物における使用が知られている、アジュバント、添加物または賦形剤を含むこともできる。本発明の組成物として、クリーム、軟膏、溶液、スティック、ワイプ、クレンザーおよび／またはゲルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物は適当な担体と単に混合、混和またはブレンドされ、皮膚への塗布に適する組成物を得ることができる。皮膚的に許容される担体は 1 またはそれ以上の日焼け防止剤を包含しうる。日焼け防止剤は紫外線を遮断するのに通常使用される物質を包含する。代表的な化合物として、シンナメート、PABA、サリチレートが挙げられる。例えば、オクチルメトキシシンナメートおよび 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン (オキシベンゾンとしても知られている) を用いることができる。オクチルメトキシシンナメートおよび 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンは、各々、商品名：パーソル (Parsol) MCX およびベンゾフェノン (Benzophenone) - 3 の下で市販されている。利用される日焼け防止剤の正確な量は希望する太陽の UV 照射からの保護の程度に応じて変化しうる。

10

20

30

40

50

【0015】

好ましい態様において、1またはそれ以上の式(I I)の化合物は化粧用製剤に処方される。化粧用処方の一例として、クリーム、ゲル、粉末、ペースト、ケーキなどが挙げられる。典型的には、かかる化粧品は「メイクアップ」および／またはファウンデーション（典型的には、皮膚を滑らかで平坦なものとし、着色化粧品の基剤として用いられる）ということもできる。

【0016】

式(I I)の化合物は0.001%から100%まで、好ましくは0.1%から20%まで、最も好ましくは0.1%から10% w/wまでの量にて組成物に用いることができる。例えば、該組成物は、20マイクロモルないし400マイクロモルなどの1マイクロモルないし500ミリモルのエクオールまたは式(I I)の他の化合物を含んでいてもよい。組成物の残りは、当該分野にて周知の1またはそれ以上の皮膚科学的に許容される担体および賦形剤を含むであろう。1またはそれ以上の化合物を組成物に利用することができる。エクオールとデヒドロエクオールが特に好ましい。太陽に曝される前に、間におよび／または後に、組成物を皮膚に局所投与してもよい。典型的には、約1と500 mg/日の間の用量、2と100 mg/日の間の用量が好ましい。

【0017】

本発明のもう一つ別の態様によれば、皮膚癌、例えば、基底細胞癌(BCC)、扁平上皮癌(SCC)および悪性黒色腫の形成を処理、改善または防止する方法であって、対象の皮膚に一般式(I I)のエクオール、デヒドロエクオールまたはイソフラブー3-エンまたはイソフラバン化合物を皮膚に塗布することを含む、方法が提供される。

もう一つ別の態様によれば、皮膚、例えば、皮膚の基底層にてメタロチオネイン生成を増加させる方法であって、1またはそれ以上のエクオール、デヒドロエクオールまたはイソフラブー3-エンまたはイソフラバン化合物を、皮膚的に許容できる担体と一緒に皮膚に塗布することを含む、方法が提供される。

【0018】

出願人は本発明に係る化合物がさらにDNA修復を促進することを見出した。DNA修復の促進は、1またはそれ以上の、シクロブタンピリミジンダイマー(CPD)の修復速度の増加、P53の発現を減少させることによるDNA修復の促進、および／またはメタロチオネイン(MT)の形成の促進によるものである。

CPDの形成はUVR暴露の重大な致命的かつ変異原性の結果であると考えられる(Mitchellら、1989; Liardetら、2000)。動物実験により、表皮のCPD修復と皮膚発癌作用の間に逆の相関関係のあることが明らかにされた(Youngら、1996)。P53蛋白(TP53)はUV照射によるDNAダメージの後で発現する。P53は細胞のG1期からS期への進行を遮断し、かくしてダメージを受けたDNAの複製を妨げる、転写因子である(Campbellら、1993)。P53蛋白は腫瘍促進剤として作用しうる(Murphyら、2001)。

【0019】

本発明を以下の実施例を用いて説明するが、これに限定されるものではない。

実施例1

エクオールのCPDの誘発に対する効果を、太陽光をシミュレートする紫外線照射(SSUV)に曝した無毛マウス(ヒト皮膚科学的研究のための標準的モデル)の皮膚にて試験した。SSUV後の種々の時点で、背部の皮膚を切り取り、標準的な固定培地(HistoChoice(登録商標)、Amersco Inc、Solon、Ohio、USA)に6時間固定し、処理してパラフィン包埋に付した。クエン酸抗原性復活およびH3抗-ピリミジンダイマー抗体を用いてピリミジンダイマーを免疫組織化学的に検出した。ダイマーポジティブ細胞の数を30フィールド/マウスにて40の倍率で手作業にて計数した。

エクオールローション(エクオールを20 μMにて含有する)をSSUVを照射する前に7日間毎日塗布し、その後SSUVの1x3MEDで照射した場合、エクオールの効果はダイマーの初期の誘発を減少させ、24時間でのダイマーの数の減少から明らかなように(表

10

20

30

40

50

1)、その修復速度を向上させることであった。

【0020】

【表1】

採取	処理	C P D + v e 細胞 / リニア c m
S S U V 暴露の 1 時間後	正常な皮膚	0
	ビヒクル + S	3 0 0 ± 1 8
	S U V	
	エクオル + S	2 3 8 ± 2 2
S S U V 暴露の 2 4 時間後	S U V	
	ビヒクル + S	3 4 0 ± 5 5
	S U V	
	エクオル + S	1 6 7 ± 1 7

10

【0021】

S S U V 暴露直後（および5日間継続する）のエクオルの塗布は、照射した1日後で（23%の有意な減少）、2日で（42%の有意な減少、データを示さず）ダイマーの有意な減少をもたらした。

20

エクオルローション（20マイクロモル）をS S U V 暴露の前7日間および暴露の後5日間塗布した場合、C P D 数の減少は、対照群（ビヒクル単独）と比べて、直ちに、そして1、24および48時間後で自明であった（ $p < 0.05$ ；各々、C P D の数が54%、50%および26%減少した）。

【0022】

実施例2

U V 照射の直後、4時間および6時間後に、エクオルを5人のボランティアの皮膚に塗布した。エクオル不含の対照となるローションも用いた。U V 照射の24時間後に、皮膚の生検を採り、M T の生成を免疫組織化学的操作を用いて測定した。

【0023】

表2は基底表皮および表層真皮にてM T についてポジティブ染色を示した細胞の数を示す。基底表皮にある細胞のおよそ半分は本質的にベースラインにてM T を発現し、それに対してより表層側の表皮にある細胞はほとんどすべてM T を発現しなかった。2.5 M E D S S U V に暴露して24時間後に、エクオルで処理したセクションと、ベースローション（ビヒクル）中のD M S O で処理したセクションとの間では基底層の表皮におけるM T の発現には明らかな違いがあった。5人の参加者すべてで、M T の発現はエクオルで処理した皮膚にて高く、大きさにて+4%ないし+21%の範囲の違いがあった。

30

【0024】

【表 2】

表 2：5 人のボランティアの表皮にて M T に関してポジティブに染色する細胞の処理群に対する割合

対象	処理	表皮全体			上面表皮			基底表皮		
		neg	pos	%	neg	pos	%	neg	pos	%
N01DWH	ベースライン	303	201	40	99	0	0	204	201	50
	10 分	255	179	41	72	0	0	183	179	49
	DMSO	282	185	40	70	0	0	212	185	47
	エクオール	303	382	56	185	2	1	118	380	76
N03PPA	ベースライン	227	109	32	97	0	0	130	109	46
	10 分	231	237	51	77	4	5	154	233	60
	DMSO	317	236	43	96	4	4	221	232	51
	エクオール	270	271	50	82	0	0	188	271	59
N06MED	ベースライン	420	413	50	169	0	0	251	413	62
	10 分	437	565	56	168	1	1	269	564	68
	DMSO	440	442	50	130	6	4	310	436	58
	エクオール	315	539	63	76	8	10	239	531	69
N13PDO	ベースライン	267	217	45	112	0	0	155	217	58
	10 分	468	703	60	270	10	4	198	693	78
	DMSO	465	405	47	144	0	0	321	405	56
	エクオール	323	527	62	169	5	3	154	522	77
N14GB0	ベースライン	270	127	32	113	0	0	157	127	45
	10 分	381	242	39	247	0	0	134	242	64
	DMSO	276	217	44	111	4	3	165	213	56
	エクオール	225	234	51	68	1	1	157	233	60

10

20

【0025】

30

注意：「ベースライン」とは、2.5MED S S U V に暴露する前に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。

「10分」とは、2.5MED S S U V に暴露して10分後に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。皮膚は200μMのベースローション（ビヒクル）中のDMSOまたはエクオールのいずれでも処理されなかった。

「DMSO」とは、2.5MED S S U V に暴露して24時間後に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。皮膚はベースローション（ビヒクル）中のDMSOで処理したグリッドからのものであった。

「エクオール」とは、2.5MED S S U V に暴露して24時間後に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。皮膚は200μMのエクオールで処理したグリッドからのものであった。

40

最近UV-に暴露した個体の基底および基底層直上の角化細胞におけるMT免疫反応性の増加はエクオールで処理された皮膚にて最も高かった。

【0026】

実施例 3

実施例 2 からの 5 人のボランティアからの皮膚生検を免疫組織化学を用いてシクロブタンピリミジンダイマー形成について試験した。

表 3 は C P D に拮抗する抗体でポジティブに染色する細胞の数およびパーセントを表す。これらのデータは、予想どおり、2.5MED を照射する前には、表皮には基本的に C P D ポジティブ細胞はなかったことを示す。しかし、UV 暴露の 10 分後にすべての関係

50

者から採取した皮膚セクションでは、ポジティブ染色細胞の割合が36%（参加者N01DWHおよびN03PPA）から87%（参加者N14GBO）の範囲にある、高レベルのDNAダメージを示した。

UV暴露の24時間後に採取した皮膚セクションは、すべての対象にて、実質的に低レベルのCPDダメージを示した。5人の参加者のうち4人については、エクオールローションで処理した皮膚セクションは、ベースローション（ビヒクル）中のDMSOで処理した皮膚セクションよりもCPD-ポジティブ細胞が割合として少なかった。

【0027】

【表3】

表3：5人のボランティアの表皮にてCPDに関してポジティブに染色する細胞の処理群に対する割合

対象	処理	表皮全体			上面表皮			基底表皮		
		neg	pos	%	neg	pos	%	neg	pos	%
N01DWH	ベースライン	345	0	0	134	0	0	211	0	0
	10分	162	107	40	64	51	44	98	56	36
	DMSO	231	105	31	81	47	37	150	58	28
	エクオール	164	39	19	70	23	25	94	16	15
N03PPA	ベースライン	309	0	0	104	0	0	205	0	0
	10分	204	191	48	56	106	65	148	85	36
	DMSO	179	25	12	55	20	27	124	5	4
	エクオール	349	18	5	70	17	20	279	1	0
N06MED	ベースライン	309	0	0	90	0	0	219	0	0
	10分	136	364	73	19	198	91	117	166	59
	DMSO	339	65	16	112	59	35	227	6	3
	エクオール	279	92	25	98	71	42	181	21	10
N13PDO	ベースライン	205	0	0	60	0	0	145	0	0
	10分	69	195	74	20	94	82	49	101	67
	DMSO	105	68	39	78	51	40	27	17	39
	エクオール	213	94	31	79	50	39	134	44	25
N14GBO	ベースライン	255	0	0	98	0	0	157	0	0
	10分	34	389	92	0	157	100	34	232	87
	DMSO	240	131	35	93	69	43	147	62	30
	エクオール	188	85	31	63	44	41	125	41	25

【0028】

注意：「ベースライン」とは、2.5MED SSUVに暴露する前に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。「10分」とは、2.5MED SSUVに暴露して10分後に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。皮膚は200μMのベースローション（ビヒクル）中のDMSOまたはエクオールのいずれでも処理されなかった。

「DMSO」とは、2.5MED SSUVに暴露して24時間後に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。皮膚はベースローション（ビヒクル）中のDMSOで処理したグリッドからのものであった。

「エクオール」とは、2.5MED SSUVに暴露して24時間後に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。皮膚は200μMのエクオール含有のローションで処理したグリッドからのものであった。

【0029】

すべての参加者からのデータを集め、エクオールで処理した皮膚セクションは24時間で

C P Dのダメージは中程度に低いレベルであったことがわかる。

【0030】

実施例 4

実施例 2 の 5 人のボランティアから由来の皮膚生検を U V 照射後の P 5 3 染色について試験した。結果を表 4 に示す。

【表 4】

表 4：5 人のボランティアの表皮にて P 5 3 に関してポジティブに染色する細胞の処理群に対する割合

対象	処理	表皮全体			上面表皮			基底表皮		
		neg	pos	%	neg	pos	%	neg	pos	%
N01DWH	ベースライン	261	0	0	115	0	0	146	0	0
	10 分	343	1	0	154	1	1	189	0	0
	DMSO	187	12	6	79	4	5	108	8	7
	エクオール	270	94	26	109	48	31	161	46	22
N03PPA	ベースライン	274	2	1	112	1	1	162	1	1
	10 分	316	2	1	114	2	2	202	0	0
	DMSO	223	55	20	81	31	28	142	24	14
	エクオール	337	87	21	165	72	30	172	15	8
N06MED	ベースライン	412	1	0	134	0	0	278	1	0
	10 分	402	3	1	153	1	1	249	2	1
	DMSO	462	133	22	165	77	32	297	56	16
	エクオール	500	50	9	250	19	7	250	31	11
N13PDO	ベースライン	325	0	0	141	0	0	184	0	0
	10 分	304	0	0	140	0	0	164	0	0
	DMSO	222	45	17	109	8	7	113	37	25
	エクオール	287	13	4	147	4	3	140	9	6
N14GB0	ベースライン	321	0	0	149	0	0	172	0	0
	10 分	292	4	1	185	2	1	107	2	2
	DMSO	217	190	47	106	106	50	111	84	43
	エクオール	227	76	25	109	35	24	118	41	26

10

20

30

【0031】

注意：「ベースライン」とは、2. 5 M E D S S U V に暴露する前に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。

「10 分」とは、2. 5 M E D S S U V に暴露して 10 分後に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。皮膚は 200 μ M のベースローション（ビヒクル）中の DMSO またはエクオールのいずれでも処理されなかった。

40

「DMSO」とは、2. 5 M E D S S U V に暴露して 24 時間後に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。皮膚はベースローション（ビヒクル）中の DMSO で処理したグリッドからのものであった。

「エクオール」とは、2. 5 M E D S S U V に暴露して 24 時間後に採取したパンチ生検から由来の皮膚セクションをいう。皮膚は 200 μ M のエクオールで処理したグリッドからのものであった。

【0032】

予想どおり、いずれの参加者についても 2. 5 M E D で照射する前に表皮には P 5 3 を発現する細胞は本質的に存在しなかった。同様に、U V に暴露した 10 分後の参加者より採取した皮膚セクションは、文献によれば、取るに足らないレベルの P 5 3 を示した。

50

UVに暴露した24時間後に摂取した皮膚セクションは、対象すべてにおいて、実質的に高いレベルのP53を示した。上面および／または基底表皮でのP53発現のパーセントはエクオールで処理した対象の5人のうち4人で減少した。例えば、N13PDOおよびN14GBOの対象において、P53染色のパーセントはビヒクル対照と比較して有意に（一般に50%以上）減少した。

【0033】

結論

これらの実験にて評価される生物指標は、（UV誘発のDNA変異性ダメージと直接関連する）皮膚癌とのその生物学的関連に基づいて選択された。

現在では、UV誘発の酸化ダメージが皮膚癌の潜在的に重要な原因となる要素であると認識されている。MTは、UV暴露に応答して特異的に誘発される抗酸化特性を有する分子である。この実験により、エクオール（式（II）の別の化合物も同様であると考えられる）で処理したヒトの皮膚は、ベースローションで処理した皮膚よりも多くのMTを誘発するという一貫した証拠が見出された。

CPDはUV照射に暴露した後の分子ダメージの初期のインジケータであり、修復されないと、皮膚細胞のDNAにて固定されている変異をもたらす。かくして、暴露後の処理の一の作用機序はこれらの病変の修復率を上昇させることである。ここで行われた実験はCPD修復が局所的エクオール組成物および式（II）の1またはそれ以上の化合物を含む他の組成物により向上されうること示唆する。

【0034】

P53は一般に表皮の皮膚癌にて変異される重要な調節遺伝子であるのは明らかである。さらには、正常な皮膚細胞にて、P53はUV暴露後にアップレギュレートされ、DNAダメージが修復されるまで細胞分裂を防止する。エクオールはこの実験にてP53の発現を調節し、5人の対象のうち4人についてP53を発現する上面表皮または基底表皮における細胞の数を減少させた。

【0035】

この明細書および特許請求の範囲全体を通して、特に記載しない限り、「含む」なる語あるいは「その単数形」または「その動名詞」などの変形は、所定の数または工程あるいは一群の数または工程を含むニュアンスであり、他の数または工程または一群の数または工程を排除するものでないことが理解されよう。

本明細書における従来技術に関連する参考文献は、その従来技術がオーストラリアでの常識の一部を形成すると承認または何らかの形態の示唆をするものではなく、そのように取り上げるべきものではない。

【0036】

関連文献

Anstey, A., R. Marks, C. Long, H. Navabi, A. Pearse, D. Wynford-Thomas and B. e. Jasani (1996). "In vivo photoinduction of metallothionein in human skin by ultraviolet irradiation." *Journal of Pathology* 178(1): 84-8.

Berne, B., J. Ponten and F. Ponten (1998). "Decreased p53 expression in chronically sun-exposed human skin after topical photoprotection." *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 14(5-6): 148-53.

Cai, L., M. Satoh, C. Tohyama and M. G. Cherian (1999). "Metallothionein in radiation exposure: its induction and protective role." *Toxicology* 132(2-3): 85-98.

Campbell, C., A. G. Quinn, B. Angus, P. M. Farr and J. L. Rees (1993). "Wavelength specific patterns of p53 induction in human skin following exposure to UV radiation." *Cancer Research* 53(12): 2697-9.

Hanada, K., T. Baba, I. Hashimoto, R. Fukui and S. Watanabe (1992). "Possible role of cutaneous metallothionein in protection against photo-oxidative stress--epidermal localization and scavenging activity for superoxide and hydroxyl radical

s." *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 9(5): 209-13.

【 O O 3 7 】

Hansen, C., E. Ablett, A. Green, R. A. Stunn, I. S. Dunn, D. P. Fairlie, M. L. West and P. G. Parsons (1997). "Biphasic response of the metallothionein promoter to ultraviolet radiation in human melanoma cells." *Photochemistry & Photobiology* 65(3): 550-5.

Liardet, S., C. Scaletta, R. Panizzon, P. Hohlfield and L. Laurent-Applegate (2001). "Protection against pyrimidine dimers, p53, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine expression in ultraviolet-irradiated human skin by sunscreens: Difference between UVB + UVA and UVA alone sunscreens." *Journal of Investigative Dermatology* 117:1 10 437-1441.

Mitchell, D. L. and R. S. Nairn (1989). "The biology of the (6-4) photoproduct." *Photochemistry & Photobiology* 49(6): 805-19.

Murphy, G., A. R. Young, H. C. Wulf, D. Kulms and T. Schwarz (2001). "The molecular determinants of sunburn cell formation." *Experimental Dermatology* 10(3): 155-60.

Ponten, F., B. Berne, Z. P. Ren, M. Nister and J. Ponten (1995). "Ultraviolet light induces expression of p53 and p21 in human skin: effect of sunscreen and constitutive p21 expression in skin appendages." *Journal of Investigative Dermatology* 105(3): 402-6. 20

【 O O 3 8 】

Reeve, V. E., N. Nishimura, M. Bosnic, A. E. Michalska and K. H. Choo (2000). "Lack of metallothionein-I and -II exacerbates the immunosuppressive effect of ultraviolet B radiation and cis-urocanic acid in mice." *Immunology* 100(3): 399-404.

Rich, T., R. L. Allen and A. H. Wyllie (2000). "Defying death after DNA damage." *Nature* 407(6805): 777-83.

Seite, S., D. Moyal, M. P. Verdier, C. Hourseau and A. Fourtanier (2000). "Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens." *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 16(1): 3-9.

Vainio, H. and F. Bianchini, Eds. (2001). *Sunscreens*. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lyon, International Agency for Research on Cancer. 30

Young, A. R., C. A. Chadwick, G. I. Harrison, J. L. Hawk, O. Nikaido and C. S. Ponten (1996). "The in situ repair kinetics of epidermal thymine dimers and 6-4 photoproducts in human skin types I and II." *Journal of Investigative Dermatology* 106(6): 1307-13.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU03/01152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER												
Int. Cl. ⁷ : A61K 7/48, 31/12, 31/35, 31/40, 31/475												
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)												
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) DWPI, Medline, Chemical Abstracts and keywords: isoflav, equol, UV, Ultra Violet, skin, DNA												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	WO 00/49009 (NOVOGEN RESEARCH PTY LTD) 24 August 2000 Page 30 example 37 and claim 10	22,23										
X	WO 99/36050 (NOVOGEN RESEARCH PTY LTD) 22 July 1999 Page 2 lines 10-12, page 3 lines 25-31, page 12 lines 22-26, page 16 example 2 and page 18 example 3.	1-23										
X	WO 98/08503 (NOVOGEN RESEARCH PTY LTD) 5 March 1998 Page 6 lines 19-20, page 18 example 1 compound 10 and page 28 synthesis 5.	1-23										
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 27 October 2003		Date of mailing of the international search report 5-11-03										
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer ANDREW ACHILLEOS Telephone No : (02) 6283 2280										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU03/01152

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Widyarini S. <i>et al.</i> , 'Isoflavonoid Compounds from Red Clover (<i>Trifolium pratense</i>) Protect from Inflammation and Immune Suppression Induced by UV Radiation', <i>Photochemistry and Photobiology</i> , Vol 74, No 3, 2001, pages 465-470. Abstract	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU03/01152

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report			Patent Family Member		
WO 0049009	AU	26510/00	BR	0008222	CA 2362819
	CZ	20012920	EP	1153020	HU 0105218
	NO	20013945			
WO 9936050	AU	16518/99	CA	2316349	EP 1049451
	NO	20003201	NZ	505377	SE 0002286
	US	6455032	US	2003059384	
WO 9808503	AU	40034/97	BR	9713180	CN 1233173
	EP	0954302	GB	2331015	HK 1019553
	HU	9903971	NO	990965	NZ 334025
	US	2002198248	US	2003018060	
					END OF ANNEX

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 P 17/16 (2006.01)

(81)指定国 AP(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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,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

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 グレアム・エドモンド・ケリー

オーストラリア 2 0 6 3 ニュー・サウス・ウェールズ州ノースブリッジ、クーラウィン・ストリート 4 7 番

(72)発明者 アラン・ハズバンド

オーストラリア 2 0 6 0 ニュー・サウス・ウェールズ州マクマホンズ・ポイント、クレセント・ストリート 2 / 1 8 番

(72)発明者 キャス・ウォーカー

オーストラリア 2 0 4 1 ニュー・サウス・ウェールズ州バルメイン、サットン・ストリート 5 番

F ターム(参考) 4C083 AC841 AC842 BB46 CC11 CC12 CC19 EE17

4C086 AA01 AA02 BA08 MA02 MA05 MA63 ZA89