

(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3月25日(25.03.2021)



(10) 国際公開番号

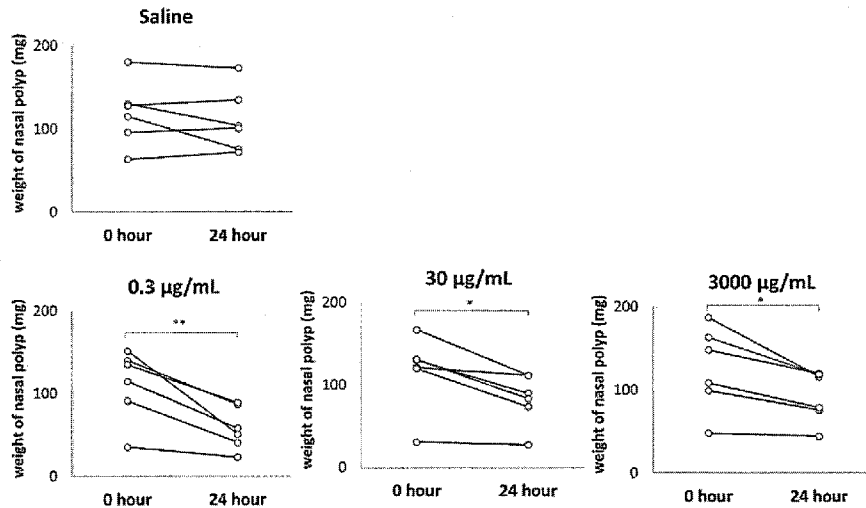
WO 2021/054440 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/726 (2006.01) A61P 11/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2020/035438
- (22) 国際出願日: 2020年9月18日(18.09.2020)
- (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 2019-170955 2019年9月20日(20.09.2019) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人福井大学(UNIVERSITY OF FUKUI) [JP/JP]; 〒9108507 福井県福井市文京3丁目9番1号 Fukui (JP), マルホ株式会社(MARUHO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目5番22号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 藤枝 重治 (FUJIEDA Shigeharu); 〒9101193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 福井大学医学部附属病院内 Fukui (JP). 高林 哲司(TAKABAYASHI Tetsuji); 〒9101193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 福井大学医学部附属病院内 Fukui (JP). 吉田 加奈子(YOSHIDA Kanako); 〒9101193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 福井大学医学部附属病院内 Fukui (JP). 渡部 英基(WATANABE Hideki); 〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目5番22号 マルホ株式会社内 Osaka (JP). 藤川 昂樹(FUJIKAWA Koki);

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

[図1]



(57) Abstract: The present invention pertains to: a nasal polyp shrinking agent having as an active ingredient a polysaccharide selected from polysulfated chondroitin sulfate, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, keratan sulfate, heparan sulfate, dextran sulfate, pentosan polysulfate (PPS), chondroitin, glucomannan, inulin, and xylooligosaccharide, or a salt thereof; a pharmaceutical composition; a nasal polyp shrinking method; or a method for preventing/treating nasal polyps. The present invention can provide a safe, effective nasal polyp shrinking agent.

(57) 要約: 本発明は、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマトタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸 (P P S)、コンドロイチン、グルコマンナン、イヌリン、およびキシロオリゴ糖から選択される多糖又はその塩を有効成分とする鼻茸縮小剤、医薬組成物、鼻茸縮小方法、または鼻茸の予防/治療方法に関する。本発明によれば、有効かつ安全な鼻茸縮小剤を提供することができる。



WO 2021/054440 A1

〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目5番
22号 マルホ株式会社内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 小林 浩, 外 (KOBAYASHI Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (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:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： 医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、鼻茸の縮小剤として用いられる所定の多糖を含む医薬組成物、または所定の多糖を用いた鼻茸を処置する方法等に関する。

背景技術

[0002] 鼻茸は、鼻ポリープとも称され、粘膜固有層に就下性の浮腫（dependent edema）が起きる部位（通常は上顎洞開口部の周囲）にできる鼻粘膜の肉質の増殖である。しばしば慢性副鼻腔炎に合併し、慢性副鼻腔炎の鼻閉症状を悪化させる疾患であり、鼻疾患の主要な疾患の一つである（MSDマニュアルプロフェッショナル版<https://www.msmanuals.com/ja-jp>）。

鼻茸の成因については、血管透過性の亢進による浮腫、粘膜固有層脱出、細胞外マトリックスの蓄積等さまざまな成因が考えられており、さらに、種々のサイトカインや増殖因子との関連も報告されている。増殖因子としては、血管内皮増殖因子や血小板由来増殖因子と鼻茸との関連が報告されている（非特許文献1：川崎医学会誌 35（1）：39-50，2009）。

[0003] 慢性副鼻腔炎は、3カ月以上鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽といった呼吸器症状が持続するものとされ、その成因としては、ウイルス性や細菌性、真菌性、アレルギー性、あるいは病態が不明な好酸球性などがあり、そのほかにも鼻腔形態の違いや、生活環境、遺伝などの要因が影響しあって、鼻茸形成を含む複雑な病態が形成される（非特許文献2：日本耳鼻咽喉科学会会報 2018、121，1118-1120）。

慢性副鼻腔炎のうち、鼻茸を伴う疾患には、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎がある。そのうち好酸球性副鼻腔炎は、指定難病であり、両側の多発性鼻茸と粘調な鼻汁により、高度の鼻閉と嗅覚障害を示す、成人発症の難治性副鼻腔炎である。当該疾患の治療には、抗菌薬は無効であり、ステロイドの内服にのみ反応する。鼻腔内に鼻茸が充満しているため、鼻副鼻腔手術

で鼻茸の摘出を行うが、すぐに再発するという問題があった。

[0004] 鼻茸に対する薬物療法としては、局所性ステロイド剤、全身性ステロイド剤、インターロイキン4等に対するモノクローナル抗体やアンタゴニスト（特許文献1：特許6463351）、インターフェロン（特許文献2：特開平09-104636）、アスピリン粉末（特許文献3：特開平10-203988）、及び／又はヒアルロン酸（非特許文献3：Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery 67(3): 299-307, 2015年9月）などを用いることが報告されている。

一方、抗凝固作用を有するヘパリンは、ラット鼻粘膜炎症モデルにおいて粘液産生や好中球浸潤に対し有意に抑制したことが報告されているが（非特許文献4：耳鼻免疫アレルギー 29(3):221-227, 2011）、好酸球性副鼻腔炎患者から採取した鼻茸に対しては縮小効果を示さなかった（非特許文献5：Allergology International 66(2017) 594-602）。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：特許6463351
特許文献2：特開平09-104636
特許文献3：特開平10-203988

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：川崎医学会誌 35(1)：39-50, 2009
非特許文献2：日本耳鼻咽喉科学会会報 2018、121, 1118-1120
非特許文献3：Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery 67(3): 299-307, 2015年9月
非特許文献4：耳鼻免疫アレルギー 29(3):221-227, 2011
非特許文献5：Allergology International 66(2017) 594-602

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、鼻茸に対し優れた縮小効果を示し、安全な鼻茸縮小剤または鼻茸を処置する方法を提供する。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは鋭意検討した結果、所定の多糖、特に硫酸化多糖の一種であるヘパリン類似物質やペントサンポリ硫酸（PPS）が、鼻茸を顕著に縮小することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は、以下のとおりである。

(1) 多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、イヌリン、およびキシロオリゴ糖から選択される多糖又はその塩を有効成分とする鼻茸縮小剤。

(1 a) 前記多糖またはその塩が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、およびイヌリンから選択される、(1)に記載の鼻茸縮小剤。

(1 b) 硫酸化多糖又はその塩を有効成分とする鼻茸縮小剤。

(1 c) 前記硫酸化多糖又はその塩が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、およびペントサンポリ硫酸から選択される、(1 b)に記載の鼻茸縮小剤。

(2) 前記硫酸化多糖が、D-ガラクトサミン、D-グルクロン酸、L-イズロン酸、D-グルコース、D-ガラクトース、D-キシロース、及びL-アラビノースから選択される単糖から構成され、前記単糖は一部アセチル化されていてもよい、(1 b)に記載の鼻茸縮小剤。

(3) 前記硫酸化多糖が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、多硫酸化デルマタン硫酸、又はペントサンポリ硫酸である、(1 b)又は(2)に記載の鼻茸縮小剤。

(4) 鼻腔内投与される、(1)～(3)のいずれか一項に記載の鼻茸縮

小剤。

(5) 慢性副鼻腔炎患者の鼻茸の縮小に用いられる、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、イヌリン、およびキシロオリゴ糖から選択される多糖又はその塩を含む医薬組成物。

(5 a) 前記多糖が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、およびイヌリンから選択される、(5)に記載の医薬組成物。

(5 b) 慢性副鼻腔炎患者の鼻茸の縮小に用いられる硫酸化多糖又はその塩を含む医薬組成物。

(6) 前記硫酸化多糖が、D-ガラクトサミン、D-グルクロン酸、L-イズロン酸、D-グルコース、D-ガラクトース、D-キシロース、及びL-アラビノースから選択される単糖から構成され、前記単糖は一部アセチル化されていてもよい、(5 b)に記載の医薬組成物。

(7) 前記硫酸化多糖が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、多硫酸化デルマトン硫酸、又はペントサンポリ硫酸である、(5 b)又は(6)に記載の医薬組成物。

(8) 前記慢性副鼻腔炎患者が、好酸球性副鼻腔炎又は非好酸球性副鼻腔炎患者である、(5)～(7)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(9) 前記慢性副鼻腔炎患者が、好酸球性副鼻腔炎患者である、(5)～(8)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(10) (5)～(9)のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む鼻腔内投与製剤。

(11) 鼻茸の治療を必要とする患者に、有効量の多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマン

ナン、イヌリン、およびキシロオリゴ糖から選択される多糖又はその塩を投与することによる、鼻茸を処置する方法。

(12) 前記多糖またはその塩が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、およびイヌリンから選択される、(11)に記載の方法。

(13) 鼻茸の治療を必要とする患者に、有効量の硫酸化多糖又はその塩を投与することを含む、鼻茸の縮小方法。

(14) 前記硫酸化多糖又はその塩が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、およびペントサンポリ硫酸から選択される、(13)に記載の方法。

(15) 前記硫酸化多糖が、D-ガラクトサミン、D-グルクロン酸、L-イズロン酸、D-グルコース、D-ガラクトース、D-キシロース、及びL-アラビノースから選択される単糖から構成され、前記単糖は一部アセチル化されていてもよい、(13)に記載の方法。

(16) 前記硫酸化多糖が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、多硫酸化デルマトン硫酸、又はペントサンポリ硫酸である、(13)に記載の方法。

(17) 前記患者が、副鼻腔炎に罹患している、(11)に記載の方法。

(18) 前記患者が、好酸球性副鼻腔炎又は非好酸球性副鼻腔炎の慢性副鼻腔炎に罹患している、(11)に記載の方法。

(19) 前記患者が、好酸球性副鼻腔炎に罹患している、(11)に記載の方法。

(20) 鼻腔内投与する、(11)に記載の方法。

発明の効果

[0010] 所定の多糖、特にヘパリン類似物質やペントサンポリ硫酸などの硫酸化多糖は、低用量で有効かつ安全な、鼻茸縮小剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]ヘパリン類似物質の各用量(0.3、30及び3000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)における鼻茸重

量の変化を示す。

[図2]ヘパリン類似物質の各用量 (0.003、0.03、0.3及び30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) における鼻茸重量の変化を示す。

[図3]ペントサンポリ硫酸(PPS) 0.003 $\mu\text{g}/\text{mL}$ における鼻茸重量の変化を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明で用いられる多糖は、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、および多硫酸化コンドロイチン硫酸などの多硫酸化ムコ多糖から選択される硫酸化ムコ多糖、硫酸化ムコ多糖に、さらにデキストラン硫酸およびペントサンポリ硫酸を含めた硫酸化多糖、ならびに、グルコマンナン、イヌリン、およびキシロオリゴ糖から選択される多糖である。好ましくは、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、およびイヌリンから選択される多糖である。

本発明における硫酸化多糖は、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン、D-グルクロン酸、L-イズロン酸、D-ガラクトツロン酸、D-グルコース、D-ガラクトース、D-キシロース、及びL-アラビノースから選択される単糖から構成され、これらの単糖は一部アセチル化されていてもよく、該単糖の1種又は2種以上を繰り返し単位とする多糖に硫酸基を有するものである。本発明で用いられる硫酸化多糖は、硫酸基が、単糖1分子当たり平均0.55~4分子、好ましくは、平均0.6~2.9分子、より好ましくは平均0.7~2分子である。

また、本発明で用いられる硫酸化多糖の硫酸基含有量は、日本薬局方外医薬品規格2002の「ヘパリン類似物質」に規定された定量法による有機硫酸基含有量が10~70 w/w%であるものが好ましく、より好ましくは10~65 w/w%の有機硫酸基含有量を有する硫酸化多糖である。

好ましくは、構成する主な単糖が、D-ガラクトサミン、D-グルクロン酸、L-イズロン酸、D-グルコース、D-ガラクトース、D-キシロース及びL-アラビノースから選択され、当該単糖は一部アセチル化されていてもよい、硫酸化多糖である。より好ましくは、D-ガラクトサミン、D-グルクロン酸、D-グルコース、D-ガラクトース、D-キシロース及びL-アラビノースから選択される単糖から構成される硫酸化多糖である。

なお、一部アセチル化されている単糖としては、例えば天然に存在する単糖として、アセチルグルコース、N-アセチルグルコサミン、アセチルガラクトース、N-アセチルガラクトサミン、アセチルキシロース等が挙げられる。

本発明で用いられる硫酸化多糖もしくはその塩の重量平均分子量は、1000~10000000程度であり、好ましくは、4000~1000000程度である。

本明細書で用いられる重量平均分子量とは、 M_i の分子量を持つ高分子が N_i 個存在する場合、以下の計算式

$$\text{重量平均分子量 (Mw)} = \frac{\sum (N_i \cdot M_i^2)}{\sum (N_i \cdot M_i)}$$

で表される値である。

[0013] 重量平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）で測定した値を意味する。重量平均分子量は、例えば、プルラン又はポリエチレングリコールを基準物質としてGPCで測定したプルラン又はポリエチレングリコール換算の重量平均分子量である。重量平均分子量の測定は、例えば、高速液体クロマトグラフィー（ウォーターズ又は島津製作所）で行うことができ、カラムはOhpak SB-804及びSB-803（何れも昭和電工（株））を使用することができる。移動相としては、酢酸アンモニウム水溶液や塩化ナトリウム水溶液などの水系溶媒を用いることができ、流速は1.0 mL/minとすることができる。検出方法では示差屈折率を用いることができる。

[0014] 本発明に用いられる各種硫酸化多糖は、以下の方法により得られる。

硫酸化多糖は、一部アセチル化されていてもよい単糖から構成される多糖

に、硫酸化反応を行い硫酸基を導入することにより得られる。

硫酸化反応は、原料の多糖 1 g に対し、氷冷した溶媒を 10～30 mL 用意し、これに硫酸化剤を原料多糖 1 g に対して 2～6 倍を加え、この溶液に、原料の多糖 1 g を加え、0℃～100℃で、1～10 時間反応させて、硫酸化を行う。使用する溶媒としては、ピリジン、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジアルキルアクリルアミド等が使用でき、硫酸化剤としては、クロロスルホン酸、トリエチルアミン-サルファトリオキサイド錯塩等が使用できる。

本発明に用いられる一部アセチル化されていてもよい単糖から構成される硫酸化多糖は、好ましくは当該硫酸化多糖の構成糖の 0%～60%（モル比）が、N-アセチル化またはO-アセチル化されている。

[0015] 本発明において、硫酸化多糖は生理学的に許容される塩形態として用いられてもよく、生理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、及びマグネシウム塩等が挙げられ、これらの複数塩も含まれる。

[0016] 本発明における硫酸化多糖は、硫酸化ムコ多糖、デキストラン硫酸及びペントサンポリ硫酸等が挙げられる。好ましくは、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸及びペントサンポリ硫酸である。

本願明細書において、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸およびヘパラン硫酸、および多硫酸化コンドロイチン硫酸などの多硫酸化ムコ多糖は、硫酸化ムコ多糖に分類される。

また、グルコマンナン、イヌリン、およびキシロオリゴ糖は、上記に該当しない多糖に分類される。

[0017] 「ムコ多糖」とは、ヘキソサミンとウロン酸又はガラクトースよりなる二糖の繰り返し単位を基本構造として有する長鎖のアミノ糖である。

「硫酸化ムコ多糖」とは、硫酸基を有するムコ多糖を意味する。本発明の硫酸化ムコ多糖には、糖鎖中に硫酸基を持つ天然由来のムコ多糖、ムコ多糖

や天然の硫酸化ムコ多糖をさらに化学的に修飾したものも包含される。

「多硫酸化ムコ多糖」は、硫酸化ムコ多糖のうち、糖鎖中に硫酸基をより多く有するもので、天然由来の多硫酸化ムコ多糖に加え、ムコ多糖や天然の硫酸化ムコ多糖をさらに化学的に硫酸化したものも包含される。

硫酸化ムコ多糖の例について以下に説明するが、その全体構造は、これらの硫酸化ムコ多糖が形成するプロテオグリカンの種類、これらの硫酸化ムコ多糖が存在する動物種、組織、発生段階等により、多様性を有する。すなわち、天然由来のムコ多糖または硫酸化ムコ多糖は、これらの硫酸化ムコ多糖の基本構造として以下に説明する構造にさらに修飾を受けたり、その一部に基本構造以外の構造や糖を有する場合もある。本発明に用いられるこれらの各硫酸化ムコ多糖には、そのようなバリエーションも含まれる。

[0018] 「ヘキソサミン」とは、広く、ヘキソースのヒドロキシル基がアミノ基で置換された化合物を意味するが、具体的には、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン等が挙げられる。

[0019] また、「ウロン酸」とは、アルドースの第一アルコールが酸化されてカルボキシル基となったものを広く意味するが、具体的にはD-グルクロン酸、L-イズロン酸、D-ガラクトツロン酸等の天然由来のウロン酸が挙げられる。

「コンドロイチン硫酸」は、動物の粘質性分泌液や軟骨組織などから分離される物質である。構成糖と硫酸基の結合位置により、コンドロイチン硫酸A、およびコンドロイチン硫酸C、D、Eなどがあるが、本願明細書においては、コンドロイチン硫酸A、およびコンドロイチン硫酸Cは硫酸化ムコ多糖として、コンドロイチン硫酸DおよびEは多硫酸化ムコ多糖としても分類される硫酸化ムコ多糖である。

コンドロイチン硫酸A（コンドロイチン4硫酸）は、4位に硫酸基を持つN-アセチル-D-ガラクトサミン（GalNAc）とD-グルクロン酸（GlcA）の二糖の繰り返し構造を基本構造として有する。

コンドロイチン硫酸C（コンドロイチン6硫酸）は、6位に硫酸基を持つ

G a l N A c と G l c A の二糖の繰り返し構造を基本構造として有する。

好ましくは、コンドロイチン硫酸 A および C である。

また、コンドロイチン硫酸を重量平均分子量が 10 万以下、好ましくは 1 万～5 万の低分子化した低分子コンドロイチン硫酸も用いることができる。低分子コンドロイチン硫酸は、コンドロイチナーゼまたはコンドロイチン硫酸リアーゼなどの酵素を用いて天然のコンドロイチン硫酸を分解することにより得られる。

「デルマタン硫酸」は、イズロン酸 (I d o U A) と G a l N A c の繰り返し二糖からなり、G a l N A c の 4 位に硫酸基を有する構造を基本構造とする。コンドロイチン硫酸 B と称されることもある。

「ケラタン硫酸」は、ガラクトース (G a l) および N - アセチル - D - グルコサミン (G l c N A c) がそれぞれ β (1 → 4) および β (1 → 3) 結合で交互に結合した繰り返し二糖からなり、G l c N A c の 6 位は常に硫酸化された構造を基本構造とする。

「ヘパラン硫酸」は、D - グルコサミン、D - グルクロン酸、L - イズロン酸を構成糖とする多糖の N - アセチル、N - 硫酸、O - 硫酸置換体である。

「コンドロイチン」は、G a l N A c と G l c A の繰り返し二糖を基本構造とし、硫酸基が特に少ない (通常、二糖単位当たり 0.7 分子以下) ムコ多糖である。ウシ角膜など天然由来のほかに、コンドロイチン硫酸を化学的に脱硫酸化しても得られる。

[0020] 本発明で用いられる硫酸化ムコ多糖は、N - アセチル - D - ガラクトサミンまたは N - アセチル - D - グルコサミンと、ウロン酸又はガラクトースよりなる二糖の繰り返し単位を有する硫酸化ムコ多糖が好ましく、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、およびヘパラン硫酸がより好ましい。

また、本発明で用いられる硫酸化ムコ多糖類には、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸などがさらに硫酸化された多硫酸化ムコ多糖

も含まれる。

[0021] 本発明の硫酸化ムコ多糖が有する硫酸基の数は特に限定されないが、単糖当たり、通常平均0.55～4分子、好ましくは平均0.6～2.9分子、より好ましくは平均0.7～2分子の割合で有する。

[0022] 本発明で用いられる硫酸化ムコ多糖又はその塩の分子量は、多糖の種類によっても異なり限定されるものではないが、その平均分子量が、重量平均分子量で10000～1000000程度であり、好ましくは、10000～50000程度が望ましい。

[0023] 本発明の硫酸化ムコ多糖はその由来を特に限定するものではないが、より好適なものとしては、例えば前述の天然由来のムコ多糖に対して人為的に硫酸化処理を施すことによって硫酸化してなるものが挙げられる。

[0024] 「多硫酸化ムコ多糖」は、上記硫酸化ムコ多糖のうち硫酸基がより多く置換したムコ多糖を意味し、具体的には、多硫酸化コンドロイチン硫酸、多硫酸化デルマタン硫酸等が挙げられる。好ましくは多硫酸化コンドロイチン硫酸である。

コンドロイチン硫酸AやCなどの硫酸化ムコ多糖にさらに硫酸基を導入し多硫酸化ムコ多糖を得る方法としては、既知の方法、例えば、硫酸化剤存在下で適当な溶媒中で加温し、反応させる方法が挙げられる。硫酸化剤としては、多硫酸化の目的を達成することができるものであれば特に限定されるものではないが、無水硫酸とピリジン若しくはトリエチルアミン等の錯体を使用するのが好ましい。硫酸化剤の使用割合は、所望の硫酸化ムコ多糖の硫酸化率（又は硫黄含有率）及び反応条件に従って任意に選択することができるが、一般に、多硫酸化する硫酸化ムコ多糖1重量部に対して2～10重量部となるような割合で使用する。溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド等の親プロトン性溶媒を挙げることができる。反応温度、反応時間としては、所望の硫酸化率が達成できる限り特に限定されないが、例えば、40～90℃で30分～20日間程度反応させる。

[0025] 上述のようにして生成した多硫酸化ムコ多糖は、各種修飾多糖で常用され

ている精製操作により精製することができる。例えば、中和、透析による脱塩、有機溶媒添加による沈殿を回収する操作、凍結乾燥による回収操作などが挙げられる。

[0026] 本発明において、多硫酸化ムコ多糖は生理学的に許容される塩形態として用いられてもよく、生理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、及びマグネシウム塩等が挙げられ、これらの複数塩も含まれる。

[0027] 「多硫酸化コンドロイチン硫酸」とは、D-アセチルガラクトサミンとD-グルクロン酸からなる二糖単位あたり、硫酸基が2~4分子程度、好ましくは2~3分子程度含まれるポリマーである。

多硫酸化コンドロイチン硫酸としては、例えば、コンドロイチン硫酸D、コンドロイチン硫酸E、日本薬局方外医薬品規格に記載のヘパリン類似物質が挙げられる。好ましくは、日本薬局方外医薬品規格に記載のヘパリン類似物質である。

[0028] 多硫酸化コンドロイチン硫酸は、コンドロイチン硫酸Dおよびコンドロイチン硫酸Eなど天然から得られるものの他に、例えば、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸(A、C、D、E)等のコンドロイチン成分とクロロ硫酸、濃硫酸、三酸化硫黄-ピリジン錯体等の硫酸化剤を反応させる公知の方法により容易に製造できる。

[0029] 好ましい多硫酸化コンドロイチン硫酸としては、日本薬局方外医薬品成分規格に記載のヘパリン類似物質が例示される。

具体的には、物理化学的性質として次の値を示す多硫酸化コンドロイチン硫酸である。

a) 硫酸基含量：25.8~37.3%

b) 極限粘度：0.09~0.18

[0030] 多硫酸化コンドロイチン硫酸は、硫酸残基に由来する遊離の酸の形態で用いてもよいが、通常は、塩基塩を用いる。

[0031] 該塩基塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カル

シウム塩等のアルカリ土類金属塩、及びマグネシウム塩等が挙げられる。

[0032] コンドロイチン硫酸Dはサメ軟骨等から単離され、コンドロイチン硫酸Cに似た構造を持ち、その基本構造は、G a l N A cの6位に加えてG l c Aの2ないし3位にも硫酸基を有する。

コンドロイチン硫酸E（コンドロイチン4，6硫酸）はスルメイカ軟骨等から単離され、コンドロイチン硫酸Cに似た構造を持ち、その基本構造は、G a l N A cの4および6位に硫酸基を有する。

「多硫酸化デルマタン硫酸」とは、N-アセチルガラクトサミンとレーズロン酸からなる繰り返し糖単位をもつ天然の硫酸化ムコ多糖であるデルマタン硫酸に、化学的に硫酸基を導入することによって合成されたものおよび天然に存在するデルマタンポリ硫酸、またはこれに化学的に硫酸基を導入することによって合成されたものを意味する。

[0033] 導入された硫酸基の数は特に限定されるものではなく、例えば、繰り返し糖単位あたり1個より多く、最大で4個、好ましくは1，3～4個、より好ましくは、2～4個が挙げられる。また本発明の多硫酸化デルマタン硫酸の重量平均分子量は、例えば、1000～数万程度である。

本発明に用いられる上記以外の硫酸化多糖について、以下に説明する。

「デキストラン硫酸」は、グルコースが α （1→6）結合した直鎖と、 α （1→3）結合の分枝から始まる通常1000ないし数千ダルトン（Da）から数十万Daまでの様々な長さの鎖で構成されるグルコース単位からなる多糖であるデキストランのポリアニオン誘導体であり、C2～C4位ならびに末端基のC1位およびC6位の一部が硫酸化されている。

「ペントサンポリ硫酸」はD-キシロース及び／又はL-アラビノースを構成単糖とする多価陰イオン性多糖の混合物を含む、半合成硫酸化多糖である。ペントサンポリ硫酸は、木本、例えばブナから得られる多糖（例えばキシラン）の化学的硫酸化により生成される。一般に、キシラン鎖に側鎖としてO-メチルグルクロン酸が結合したものの多硫酸化体と考えられている。

ペントサンポリ硫酸は、生理学的に許容される塩形態として用いられても

よく、生理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、及びマグネシウム塩が挙げられる。特に好ましい塩は、ペントサンポリ硫酸ナトリウムである。

ペントサンポリ硫酸としては、特に限定されないが、重量平均分子量が、1000～30000のものを用いることが好ましく、より好ましくは2000～10000であり、4000～6500のものを用いることがさらに好ましい。

以下に、硫酸化多糖以外の多糖の具体例について説明する。

「グルコマンナン」は、主にグルコースとマンノースからなり、両者が β (1→4) 結合して主鎖を形成し、一部 β (1→3) 結合や β (1→6) 結合による枝分かれ構造を有する。

「イヌリン」は、末端グルコースを持つフルクトースが β (2→1) 結合し2～140分子結合した物質である。

「キシロオリゴ糖」は、キシランの加水分解物であり、キシロースが2～7個程度 β (1→4) 結合した構造を持つオリゴ糖である。原料であるキシランに由来して、4-O-メチルグルクロン酸側鎖、アラビノフラノシル側鎖等を有するものも含まれる。

上記多糖は、生理学的に許容される塩形態として用いられてもよく、生理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、及びマグネシウム塩等が挙げられ、これらの複数塩も含まれる。

上記多糖は、動物や植物組織、ストレプトコッカス属微生物等の微生物、動物細胞もしくは植物細胞の培養物から抽出、回収することができる。また、市販品を用いることもできる。

[0034] 本発明によれば、上述した所定の多糖、好ましくは所定の硫酸化多糖を有効成分として含む、鼻茸の縮小に有効な医薬の提供が可能となる。

また、本発明の医薬は、鼻茸の縮小効果を有することから、鼻茸を呈する疾患、具体的には好酸球性副鼻腔炎や非好酸球性副鼻腔炎を含む慢性副鼻腔

炎や、アレルギー性鼻炎等の症状改善も期待できる。

また、本発明の別の態様は、鼻茸の治療を必要とする患者に、本発明で用いられる所定の多糖を投与することによる、鼻茸を処置する方法、鼻茸を縮小する方法、または鼻茸の予防または治療方法を提供する。

鼻茸は、鼻ポリープとも称され、粘膜固有層に就下性の浮腫が起きる部位（通常は上顎洞開口部の周囲）にできる鼻粘膜の肉質の増殖である。鼻茸の治療を必要とする患者は、鼻茸を伴う疾患、具体的には、副鼻腔炎患者、好ましくは慢性副鼻腔炎に罹患している患者である。慢性副鼻腔炎には、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎が含まれる。

鼻茸を処置とは、鼻茸による鼻閉等の症状を改善すること、鼻茸を縮小すること、または鼻茸の治療、すなわち、鼻茸の縮小と鼻閉等の症状の改善、が含まれる。

鼻茸による鼻閉等の症状の改善は、鼻茸の数や大きさに減少が見られなくても、鼻閉などの臨床症状が、本発明に用いられる多糖の非投与群に比べて改善することを意味する。

鼻茸の縮小は、鼻茸の数の減少や大きさ（鼻茸1つあたりの面積や重量）の縮小の少なくとも1つがみられることを意味する。

[0035] 本発明に用いられる多糖の濃度は、液剤の場合 $3 \times 10^{-7} \sim 30 \text{ w/v} \%$ 程度が好ましく、 $0.003 \sim 10 \text{ w/v} \%$ 程度がより好ましい。

[0036] 本発明に用いられる多糖は、鼻腔内投与により、鼻茸を呈する鼻腔内に送達される鼻腔内投与製剤として用いられる。

鼻腔内投与製剤は、鼻腔内投与を目的とした薬物の形態であり、具体的には、液剤、懸濁剤、粉末剤、固形剤又は半固形剤である。懸濁剤は、液体媒体中に分散された固体粒子を含有する液体製剤である。

鼻腔内投与製剤の好ましい剤形としては、点鼻剤が挙げられる。

点鼻剤は、鼻腔又は鼻粘膜に投与する製剤であり、点鼻液剤及び点鼻粉末剤に分類される。点鼻剤は、必要に応じて、スプレーポンプなどの適切な噴霧量の均一性を有する噴霧用の器具を用いて噴霧吸入することができる。噴

霧量を調節することができる噴霧用の器具を用いることにより、点鼻剤の投与量を調節することができる。

点鼻液剤は、鼻腔に投与する液状、又は用時溶解若しくは用時懸濁して用いる固形の点鼻剤であり、通例、有効成分をそのまま又は溶剤若しくはそのほかの適切な添加剤を加え、溶解又は懸濁し、必要に応じて、ろ過することにより製造することができる。あるいは、適切な溶解液又は懸濁用液を用い、用時溶解又は用時懸濁して用いることができる。点鼻液剤には、必要に応じて、溶解補助剤、等張化剤、緩衝剤又は、pH調節剤などを加えることができる。また、懸濁剤の場合には、有効成分の均一な状態を得るために、必要に応じて、分散剤又は安定化剤などを加えることができる。

点鼻液剤の投与形態としては、例えば、スプレー式点鼻薬、鼻エアロゾル、または鼻ネブライザーが挙げられる。スプレー式点鼻薬は、通常、非加圧ディスペンサー中の溶液又は混合物中に溶解又は懸濁された多糖を含有する。スプレー式点鼻薬は、送達デバイスが小型であり、簡便かつ、使用方法が簡便であり、25～200 μ Lの送達投薬量を正確に計量できる利点を有する。スプレー式点鼻薬には、多糖を含む液体又は懸濁剤を用いることができる。別の鼻腔内形態は、鼻エアロゾルである。鼻エアロゾルは、薬剤を過剰な圧に起因して分注され、バルブを通過して放出する。スプレー式点鼻薬では、薬剤はマイクロポンプバケットにより強制的に分注されるが、バイアルの圧は大気圧と同様である。鼻エアロゾルは、スプレーと同様な利点を有する。

鼻ネブライザーは、薬剤を超音波によって細かい霧状にして放出する機器を用いた投与形態である。

[0037] 点鼻液剤を多回投与容器に充てんする場合は、必要に応じて、微生物の発育を阻止するに足りる量の適切な保存剤を加える。点鼻液剤に用いる容器は、通例、気密容器である。

点鼻粉末剤は、鼻腔に投与する微粉状の点鼻剤であり、通例、有効成分を適度に微細な粒子とし、必要ならば適切な添加剤と混和し、均質とすること

により製造することができる。点鼻粉末剤に用いる容器は、通例、密閉容器である。必要に応じて、防湿性を付与する。

[0038] 点鼻剤以外にも、本発明の医薬を、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゲル剤など、固形、半固形または鼻粘膜に適用される高度に粘性な液剤もしくは懸濁剤とすることにより、鼻腔内に塗布するなどにより投与してもよい。

これらの点鼻剤、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゲル剤等の剤型は、本発明に用いられる多糖及び薬学的に許容される添加剤と共に各剤型に調製される。

本発明の医薬に用いられる薬学的に許容される添加剤としては、当分野において通常用いられている添加剤、即ち、以下に示されるような薬剤用賦形剤や薬剤用担体等があげられ、これらの添加剤を適宜用いて、通常使用されている方法によってそれぞれの投与形態に適切な医薬組成物を調製することができる。

[0039] 本発明の医薬に用いられる薬学的に許容される添加剤としては、当分野において通常用いられている添加剤であれば特に限定されないが、例えば、基剤、溶解補助剤、賦形剤、分散剤、乳化剤、粘稠剤、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、安定化剤、キレート剤、保存剤、酸化防止剤、吸収促進剤、保湿剤、充填剤、架橋剤、清涼化剤及び皮膜剤が挙げられ、これらの添加剤を適宜用いて、通常使用されている方法によってそれぞれの投与形態に適切な医薬組成物を調製することができる。

[0040] 本発明の医薬に用いられる基剤としては、疎水性基剤、親水性基剤及び水が挙げられる。

疎水性基剤としては、特に限定されないが、高級炭化水素、油脂類、ロウ類、脂肪酸、高級アルコール及び脂肪酸エステル類などを用いることができる。高級炭化水素としては、例えば、スクワラン、合成パラフィン、流動パラフィン、白色ワセリン及びマイクロクリスタリンワックスなどが挙げられる。油脂類としては、例えば、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油及びカカオ脂などが挙げられる。ロウ類としては、例えば、ミツロウ、サラシミツ

ロウ、ラノリン、還元ラノリン及びセレシンロウなどが挙げられる。脂肪酸としては、例えば、ステアリン酸及びオレイン酸などが挙げられる。高級アルコールとしては、例えば、ラノリンアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール及びコレステロールなどが挙げられる。脂肪酸エステル類としては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ステアリル及び中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。

親水性基剤としては、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びマクロゴールなどが挙げられる。

溶解補助剤としては、特に限定されないが、例えば、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、イソプロパノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム及びクエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0041] 本発明の医薬が、点鼻粉末剤である場合、所望により添加剤として賦形剤が用いられる。

賦形剤としては、特に限定されないが、例えば、エリスリトール、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール及びラクチトールなどの糖アルコール、白糖、乳糖、還元麦芽糖水アメ、粉末還元麦芽糖水アメ、ブドウ糖及び麦芽糖などの糖類、コーンスターチ、結晶セルロース、リン酸一水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素並びに二酸化ケイ素などが挙げられる。

本発明の医薬が、懸濁剤である場合、所望により添加剤として分散剤が用いられる。

分散剤としては、特に限定されないが、例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びカルボキシビニルポリマーなどの合成高分子化合物、ポリオキシエチレンア

ルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリプロピレンアルキルエーテル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレン重合体などの非イオン性界面活性剤、アルキルベタイン、アルキルアミドベタイン、アルキルスルホベタイン及びイミダゾリンなどの両性界面活性剤、並びに飽和高級脂肪酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルエーテルスルホン酸塩及びポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩などの陰イオン性界面活性剤などが挙げられる。

[0042] 乳化剤としては、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両イオン性界面活性剤及び非イオン性界面活性剤などが挙げられる。

陽イオン性界面活性剤としては、特に限定されないが、例えば、セチルトリメチルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド及びジオクタデシルジメチルアンモニウムクロリドなどが挙げられる。

[0043] 陰イオン性界面活性剤としては、特に限定されないが、例えば、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ヤシアルコールエトキシ硫酸ナトリウム、 α -オレフィンスルホン酸ナトリウム及び乳化セトステアリルアルコールなどが挙げられる。

[0044] 非イオン性界面活性剤としては、特に限定されないが、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル、グリセリン脂肪酸エステル及びジグリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられる。

[0045] 両性界面活性剤としては、特に限定されないが、例えば、N-アルキル-N, N-ジメチルアンモニウムベタイン及びイミダゾリン型両性界面活性剤

などが挙げられる。

[0046] 上記界面活性剤は、単独又は組み合わせて使用することができる。

[0047] 粘稠剤としては、特に限定されないが、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース及びポリアクリル酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0048] 等張化剤としては、特に限定されないが、例えば、ソルビトール、グルコース及びマンニトールなどの糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールなどの多価アルコール、並びに塩化ナトリウム及び塩化カリウムなどの無機塩などが挙げられる。

[0049] 緩衝剤としては、特に限定されないが、例えば、ホウ酸、ホウ砂、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、及びクエン酸二ナトリウムなどが挙げられる。

pH調節剤としては、特に限定されないが、例えば、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸、酒石酸、d-リーリング酸及び氷酢酸などが挙げられる。

[0050] 安定化剤としては、特に限定されないが、例えば、エデト酸ナトリウム、オレイン酸Na、カゼイン及びカゼインナトリウム塩などが挙げられる。

キレート剤としては、特に限定されないが、例えば、エデト酸、シュウ酸、クエン酸、ピロリン酸、ヘキサメタリン酸、グルコン酸及びこれらの塩などが挙げられる。

[0051] 保存剤としては、特に限定されないが、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾキソニウム、臭化ベンゾドデシニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム及びセトリミドなどの4級アンモニウム塩、安息香酸及びその塩、4-ヒドロキシ安息香酸メチル及び4-ヒドロキシ安息香酸プロピルなどの4-ヒドロキシ安息香酸のC₁-C₇アルキルエステル及びその塩、ジグルコン酸クロルヘキシジン、酢酸クロルヘキシジン及び塩化クロル

ヘキシジンなどのクロルヘキシジン及びその鼻内に許容され得る塩、2-フェニルエタノール、2-フェノキシエタノール、クロロブタノール並びにソルビン酸が挙げられる。

保存剤としては、鼻内に許容され得る保存剤が好ましい。

[0052] 酸化防止剤としては、特に限定されないが、例えば、ポリフェノール、アスコルビン酸、*t*-ブチルヒドロキノン、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、*L*-アスコルビン酸塩、亜硫酸水素ナトリウム並びに α -トコフェロール及びその誘導体が挙げられる。

[0053] 吸収促進剤としては、特に限定されないが、例えば、ジイソプロピルアジペート、レシチン、スクワラン、スクワレン、*l*-メントール、ポリエチレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、ジメチルスルホキシド、ハッカ油、ユーカリ油、*d*-リモネン及び*d*-*l*-リモネンなどが挙げられる。

保湿剤としては、特に限定されないが、例えば、グリセリン、プロピレングリコール及び1,3-ブチレングリコールなどが挙げられる。

[0054] 充填剤としては、特に限定されないが、例えば、カオリン、二酸化チタン及び亜鉛華などが挙げられる。

架橋剤としては、特に限定されないが、例えば、アセトアルデヒド、ジメチルケトン及び硫酸アルミニウムなどが挙げられる。

清涼化剤としては、特に限定されないが、例えば、*l*-メントール、*d*-*l*-カンフル、*d*-ボルネオール、ウイキョウ油、ハッカ油及びハッカ水などが挙げられる。

[0055] 本発明の医薬を含む点鼻液剤は、鼻内に許容され得る皮膜剤を含んでもよい。皮膜剤を添加すると、水の損失を抑えて鼻粘膜の良好な水和レベルをより長く維持することにより本発明の組成物の保湿効果及び無痛化効果が増強され得る。

皮膜剤としては、特に限定されないが、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムな

どの水に溶解性または膨潤性のセルロース材料、ポリビニルピロリドン（ポビドン）並びに架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）が挙げられる。

[0056] 本発明の医薬は、患者の年齢、体重、性別、鼻茸の程度（量、範囲）等により異なり、特に限定されず、適用量は鼻茸の程度により異なる。

鼻腔内へは、1日当たり $5 \times 10^{-11} \sim 1$ gを1回～数回適用する。

[0057] なお、慢性副鼻腔炎、特に好酸球性副鼻腔炎の病態は、喘息と密接に関わっているため、喘息を併発する慢性副鼻腔炎患者に対しては、本発明の医薬を、喘息治療薬と併用して投与することもできる。

喘息治療薬としては、例えば以下の薬剤が挙げられる。

吸入ステロイド薬又は鼻噴霧用ステロイド薬：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド、シクレソニド、モメタゾンフランカルボン酸エステル等；

吸入ステロイド薬と長時間作用型 $\beta 2$ 刺激薬の合剤：サルメテロールキシナホ酸塩との配合剤、ホルモテロールフマル酸塩水和物との配合剤；

テオフィリン徐放製剤：テオドール、テオロング、スロービッド、ユニフィル、ユニコン、ネオフィリン、テオドリップ等；

短時間作用性テオフィリン薬：ネオフィリン、テオコリン、モノフィリン、アストモリジンD/M、アストフィリン、アルピナ坐剤等；

長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬：吸入薬（LABA）／セレベント、貼付薬／ホクナリンテープ、経口薬／メプチン、スピロペント、ホクナリン、ベラチン、アトック、ブロンコリン等；

短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬（SABA）：吸入薬／アイロミール、サルタノール、メプチンエアー、ベロテックエロゾル等、経口薬／ベネトリン、アロテック、イノリン、レアノール、エフェドリン、イソパール・P等；

ロイコトリエン拮抗薬（受容体拮抗薬）：オノン、アコレート、シングルア、キプレス等；

Th2 サイトカイン阻害薬：アイピーディ等；

ヒスタミンH1受容体拮抗薬：ゼスラン、ニポラジン、ザジテン、セルテクト、アレジオン等

メディエーター遊離抑制薬：インタール、リザベン、ソルファ、ロメット、ケタス、アレギサル、ペミラストン、タザノール、タザレスト等；

トロンボキサンA2阻害薬：ベガ、ドメナン等；

トロンボキサンA2拮抗薬：ブロニカ、バイナス等；

経口ステロイド薬：プレドニン、プレドニゾロン、メドロール、リンデロン、レダコート、デカドロン、コルソン、デキサメサゾン、パラメゾン等；

免疫抑制薬：シクロスポリン等；

インターロイキン4R（IL-4R）阻害剤：デュピリマブ等；

ヨウ素製剤：ヨウレチン等。

[0058] また、本発明の医薬を、血管収縮薬と併用して投与することもできる。血管収縮薬としては、例えば、塩酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸エピネフリン、d l-塩酸メチルエフェドリン、硝酸テトラヒドロゾリン、硝酸ナファゾリン、及びエピネフリンが挙げられる。

実施例

[0059] 以下、実施例に基づき、本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に限定されるものではない。

[0060] [実施例1] 好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸に対するヘパリン類似物質の鼻茸縮小作用

減圧乾燥したヘパリン類似物質（有機硫酸基25.8～37.3% w/w、D-グルクロン酸19.0～24.0% w/w、マルホ株式会社）を生理食塩水に溶解し、ヘパリン類似物質溶液（0.3、30及び3000 $\mu\text{g/mL}$ ）を作製した。好酸球性副鼻腔炎患者から摘出した鼻茸検体を約5 mm角に細切し、水分を拭き取り重量を測定した。各検体を12 wellプレートに移し、生理食塩水又は各濃度のヘパリン類似物質溶液を1 mL添加し、37°Cで約24時間インキュベートした。プレートから検体を取り出し、水分を拭き取り重量を測定した。インキュベーション前後

の検体重量の差を、鼻茸縮小作用の指標として評価した。また、図1の生理食塩水群及び各濃度のヘパリン類似物質溶液群の例数は6例とした。

[0061] インキュベーション前後の検体重量の変化を図1に示す。図1中の*及び**はインキュベーション前後の鼻茸重量における対応のあるt検定による有意差を示す(* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$)。生理食塩水とのインキュベーションでは鼻茸重量の有意な変動がみられなかったのに対して、ヘパリン類似物質溶液(0.3、30及び3000 $\mu\text{g/mL}$)とのインキュベーションにより、鼻茸重量が有意に減少したことから、ヘパリン類似物質は鼻茸縮小作用を有することが示唆された。

[0062] [実施例2] 好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸に対するヘパリン類似物質の鼻茸縮小作用

実施例1と同様の方法により、0.003、0.03、0.3及び30 $\mu\text{g/mL}$ ヘパリン類似物質溶液の鼻茸縮小作用を評価した。また、図2の生理食塩水群及び各濃度のヘパリン類似物質溶液群の例数は6例とした。

[0063] インキュベーション前後の検体重量の変化を図2に示す。図2中の**はインキュベーション前後の鼻茸重量における対応のあるt検定による有意差を示す(** $P < 0.01$)。生理食塩水とのインキュベーションでは鼻茸重量の有意な変動がみられなかったのに対して、ヘパリン類似物質溶液(0.003、0.03、0.3及び30 $\mu\text{g/mL}$)とのインキュベーションにより、鼻茸重量が有意に減少したことから、ヘパリン類似物質は鼻茸縮小作用を有することが示唆された。

[0064] [実施例3] 好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸に対するペントサンポリ硫酸(PPS)の鼻茸縮小作用

実施例1と同様の方法により、PPS溶液(0.003 $\mu\text{g/mL}$)を調製し、鼻茸縮小作用を評価した。PPSとして、Molclone Labs社製のペントサンポリ硫酸ナトリウム(重量平均分子量4000~6500、硫黄含量13.0~20.0%w/w、グルクロン酸含量2.5~4.0%w/w)を使用した。また、図3の生理食塩水群及びPPS溶液群の例数は6例と

した。

[0065] インキュベーション前後の検体重量の変化を図3に示す。生理食塩水とのインキュベーションでは鼻茸重量の減少がほとんどみられなかったのに対して、PPS溶液(0.003 μ g/mL)とのインキュベーションにより、鼻茸重量が大きく減少したことから、PPSは好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸縮小作用を有することが示唆された。

[0066] [実施例4] 好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸に対する各多糖の鼻茸縮小作用
実施例1と同様の方法により、下記の11種類の多糖の溶液(グルコマンナン以外はそれぞれ300 μ g/mL、グルコマンナンは30 μ g/mL)を調製し、鼻茸縮小作用を評価した。また、表1~4の生理食塩水群及び各多糖溶液群の例数は1例とした。

- ・コンドロイチン(コンドロイチンナトリウム、重量平均分子量42,351、硫酸基含量2.6%、マルホ株式会社製)
- ・低分子コンドロイチン硫酸(低分子コンドロイチン硫酸ナトリウム、重量平均分子量11,500、硫酸基含量硫酸基含量8.9%、マルホ株式会社製)
- ・コンドロイチン硫酸A(コンドロイチン硫酸Aナトリウム、株式会社PGリサーチ製)
- ・デルマタン硫酸(デルマタン硫酸ナトリウム、東京化成工業株式会社製)
- ・コンドロイチン硫酸C(コンドロイチン硫酸Cナトリウム、株式会社PGリサーチ製)
- ・グルコマンナン(プロポールA、清水化学株式会社製)
- ・デキストラン硫酸(デキストラン硫酸ナトリウム500,000、富士フィルム和光純薬株式会社製)
- ・ケラタン硫酸(ケラタン硫酸ナトリウム、株式会社PGリサーチ製)
- ・イヌリン(東京化成工業株式会社製)
- ・ヘパラン硫酸(Toronto Research Chemicals, Inc. 製)
- ・キシロオリゴ糖(キシロヘキサオース、Megazyme製)

[0067] コンドロイチンは、コンドロイチン硫酸ナトリウム（Bioiberica社製）を特開平07-062001と同様の方法により脱硫酸化することにより合成した。低分子コンドロイチン硫酸は、コンドロイチン硫酸ナトリウム（Bioiberica社製）を酸性条件下、加水分解することにより合成した。その他の多糖は記載の市販品を使用した。

[0068] インキュベーション前後の検体重量の変化を表1～4に示す。生理食塩水とのインキュベーションでは鼻茸重量の減少がほとんどみられなかったのに対して、11種類の多糖溶液（グルコマンナン以外はそれぞれ300 μ g/mL、グルコマンナンは30 μ g/mL）とのインキュベーションにより、鼻茸重量が大きく減少したことから、11種類の多糖は好酸球性副鼻腔炎患者の鼻茸縮小作用を有することが示唆された。

[0069] [表1]

	インキュベーション前 (mg) (A)	インキュベーション後 (mg) (B)	(A) - (B) (mg)
生理食塩水	132.0	126.0	6.0
コンドロイチン	154.8	122.0	32.8
コンドロイチン硫酸A	106.0	68.0	38.0
コンドロイチン硫酸C	124.0	80.0	44.0

[0070] [表2]

	インキュベーション前 (mg) (A)	インキュベーション後 (mg) (B)	(A) - (B) (mg)
生理食塩水	100.0	104.0	-4.0
グルコマンナン	100.0	81.0	19.0
デキストラン硫酸	142.0	120.0	22.0

[0071] [表3]

	インキュベーション前 (mg) (A)	インキュベーション後 (mg) (B)	(A) - (B) (mg)
生理食塩水	152.0	163.0	-11.0
ケラタン硫酸	165.6	147.3	18.3

[0072]

[表4]

	インキュベーション前 (mg) (A)	インキュベーション後 (mg) (B)	(A) - (B) (mg)
生理食塩水	83.0	75.0	8.0
デルマタン硫酸	131.6	118.5	13.1
低分子コンドロイチン硫酸	141.0	116.0	25.0
イヌリン	131.4	85.3	46.1
ヘパラン硫酸	128.5	103.0	25.5
キシロオリゴ糖	128.3	110.4	17.9

[0073] [実施例5] 非好酸球副鼻腔炎患者の鼻茸に対するヘパリン類似物質及びP P Sの鼻茸縮小作用

実施例1と同様の方法により、ヘパリン類似物質溶液及びP P S溶液（それぞれ0.03、0.3、30及び300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を調製し、非好酸球性副鼻腔炎患者から摘出した鼻茸検体に対する鼻茸縮小作用を評価した。なお、ヘパリン類似物質及びP P Sは、実施例1及び実施例3で使用したものと同一ものを使用した。また、表5の生理食塩水群、ヘパリン類似物質溶液及びP P S溶液群の例数は1例とした。

[0074] インキュベーション前後の検体重量の変化を表5に示す。生理食塩水とのインキュベーションでは鼻茸重量の減少がみられなかったのに対して、ヘパリン類似物質溶液及びP P S溶液（それぞれ0.03、0.3、30及び300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）とのインキュベーションにより、鼻茸重量が大きく減少したことから、ヘパリン類似物質及びP P Sは非好酸球副鼻腔炎患者の鼻茸に対しても縮小作用を有することが示唆された。

[0075]

[表5]

	インキュベーション 前 (mg) (A)	インキュベーション 後 (mg) (B)	(A) - (B) (mg)
生理食塩水	300.0	322.0	-22.0
0.03 μ g/mL ヘパリン 類似物質	311.0	276.0	35.0
0.3 μ g/mL ヘパリン類 似物質	209.0	181.0	28.0
30 μ g/mL ヘパリン類 似物質	235.0	169.0	66.0
300 μ g/mL ヘパリン 類似物質	276.0	246.0	30.0
0.03 μ g/mL P P S	233.0	214.0	19.0
0.3 μ g/mL P P S	273.0	225.0	48.0
30 μ g/mL P P S	220.0	207.0	13.0
300 μ g/mL P P S	125.0	115.0	10.0

産業上の利用可能性

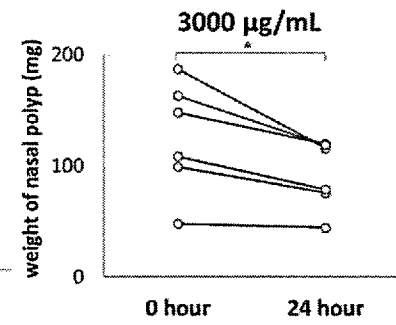
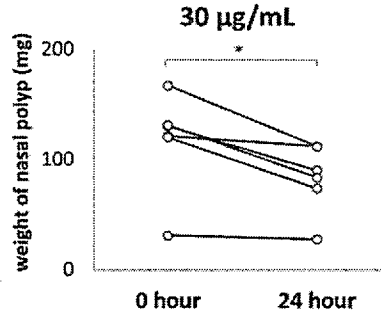
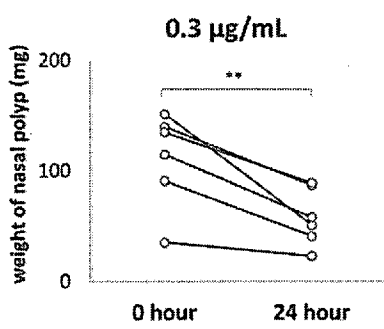
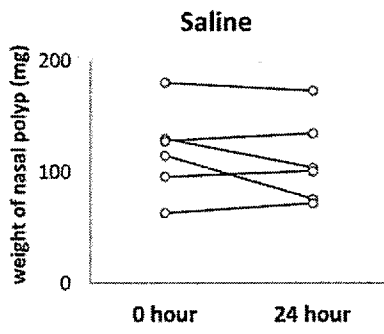
[0076] 硫酸化多糖であるヘパリン類似物質を含むある種の多糖は、鼻茸に対し、低用量で有意な効果を示したことから、硫酸化多糖を含む所定の多糖は、鼻茸縮小剤として、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の治療又は予防に有用である。

。

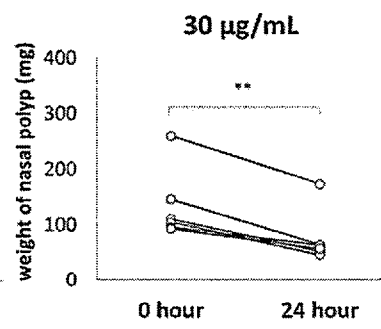
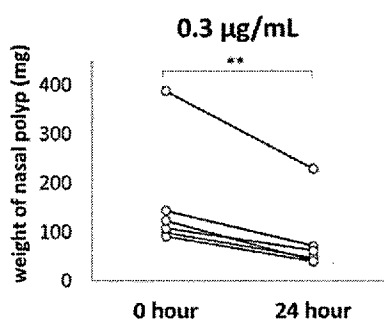
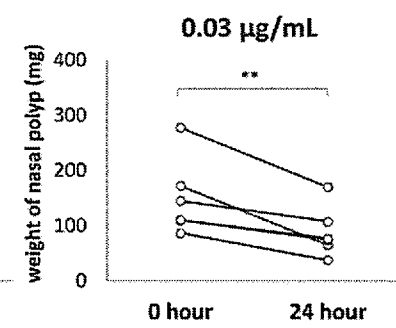
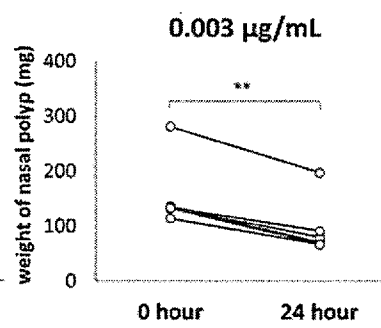
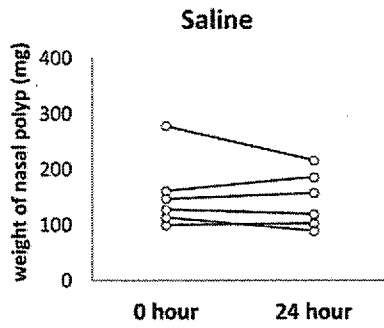
請求の範囲

- [請求項1] 多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、イヌリン、およびキシロオリゴ糖から選択される多糖又はその塩を有効成分とする鼻茸縮小剤。
- [請求項2] 前記多糖が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、およびイヌリンから選択される、請求項1に記載の鼻茸縮小剤。
- [請求項3] 鼻腔内投与される、請求項1または2に記載の鼻茸縮小剤。
- [請求項4] 慢性副鼻腔炎患者の鼻茸の縮小に用いられる、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、イヌリン、およびキシロオリゴ糖から選択される多糖又はその塩を含む医薬組成物。
- [請求項5] 前記多糖が、多硫酸化コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチン、グルコマンナン、およびイヌリンから選択される請求項4に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記慢性副鼻腔炎患者が、好酸球性副鼻腔炎又は非好酸球性副鼻腔炎患者である、請求項4または5に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記慢性副鼻腔炎患者が、好酸球性副鼻腔炎患者である、請求項4～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 請求項4～7のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、鼻腔内投与製剤。

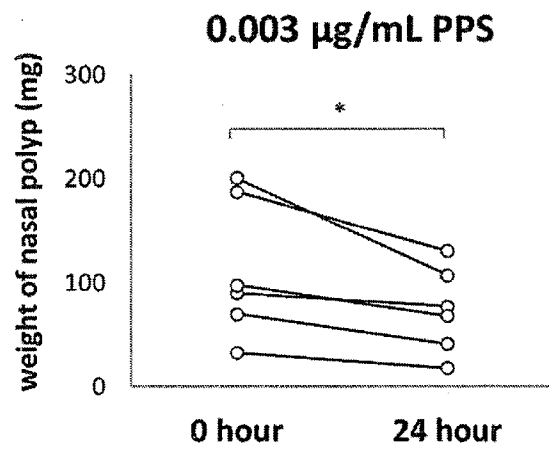
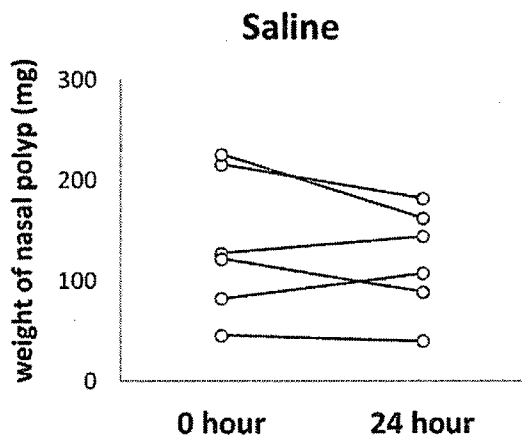
[] 1



[] 2



[3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/035438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/726 (2006.01) i; A61P 11/02 (2006.01) i
 FI: A61K31/726; A61P11/02

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)

A61K31/726; A61P11/02

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	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SAKAI, Shinobu et al., "Chondroitin Sulfate Intake Inhibits the IgE-mediated Allergic Response by Down-regulating Th2 Responses in Mice", J Biol Chem., 2006, vol. 281(29), pp. 19872-19880, abstract	1-8
Y	SANDEN, Caroline et al., "Broad Th2 neutralization and anti-inflammatory action of pentosan polysulfate sodium in experimental allergic rhinitis", Immun Inflamm Dis., 2017, vol. 5(3), pp. 300-309, abstract	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

"I" 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
 05 November 2020 (05.11.2020)

Date of mailing of the international search report
 24 November 2020 (24.11.2020)

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

International application No.

PCT/JP2020/035438

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	大西伸和ほか, NC/Nga マウスの搔破行動及び皮膚局所 Th2 応答に対する微粉碎コンニャクグルコマンナンの抑制効果, アレルギー, vol. 55 no. 8/9, 2006, p. 1124, upper left column, non-official translation (OHNISHI, Nobukazu et al., "Suppressive effect of fine grinding konjac glucomannan on scratching behavior and local cutaneous Th2 response in NC/Nga mice", Japanese Journal of Allergology)	1-8
Y	TAKABAYASHI, Tetsuji et al., "Excessive Fibrin Deposition in Nasal Polyps Caused by Fibrinolytic Impairment through Reduction of Tissue Plasminogen Activator Expression", Am J Respir Crit Care Med., 2013, vol. 187(1), pp. 49-57, abstract, p. 49, right column, lines 7-12, p. 56, left column, lines 34-64, fig. 7	1-8
Y	藤枝重治ほか, 疾患研究から次世代の治療に III. アレルギー性鼻炎 2. 好酸球性副鼻腔炎, 実験医学, vol. 37, no. 10, 15 June 2019, pp. 1697-1704, pp. 1697-1698, non-official translation (FUJIEDA, Shigeharu et al., "From disease research to next-generation treatment, III. Allergic rhinitis, 2. Eosinophilic sinusitis", Experimental Medicine)	6-7
A	JP 2009-503090 A (MORRIA BIOPHARMACEUTICALS) 29 January 2009 (2009-01-29) paragraphs [0074]-[0075]	1-8
A	JP 2014-534214 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD.) 18 December 2014 (2014-12-18) paragraphs [0044]-[0045]	1-8
A	JP 2013-521300 A (NEOCUTIS SA) 10 June 2013 (2013-06-10) paragraph [0020]	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/035438

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2009-503090 A	29 Jan. 2009	US 2007/0185052 A1 paragraphs [0031]- [0032] CN 101282733 A KR 10-2008-0065269 A	
JP 2014-534214 A	18 Dec. 2014	US 2006/0293276 A1 paragraphs [0117]- [0118] CN 103930116 A EP 2845596 A2	
JP 2013-521300 A	10 Jun. 2013	US 2011/0217249 A1 paragraph [0021] CN 102985091 A KR 10-2013-0018739 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/726(2006.01)i; A61P 11/02(2006.01)i FI: A61K31/726; A61P11/02		
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）） A61K31/726; A61P11/02 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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で使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）		
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 請求項の番号
Y	SAKAI Shinobu et al., Chondroitin Sulfate Intake Inhibits the IgE-mediated Allergic Response by Down-regulating Th2 Responses in Mice, J Biol Chem., 2006, vol.281(29), p.19872-19880 Abstract	1-8
Y	SANDEN Caroline et al., Broad Th2 neutralization and anti-inflammatory action of pentosan polysulfate sodium in experimental allergic rhinitis, Immun Inflamm Dis., 2017, vol.5(3), p.300-309 Abstract	1-8
Y	大西伸和ほか, NC/Ngaマウスの搔破行動及び皮膚局所Th2応答に対する微粉砕コンニャクグルコマンナンの抑制効果, アレルギー, vol.55 No.8/9, 2006 p.1124左上欄	1-8
Y	TAKABAYASHI Tetsuji et al., Excessive Fibrin Deposition in Nasal Polyps Caused by Fibrinolytic Impairment through Reduction of Tissue Plasminogen Activator Expression, Am J Respir Crit Care Med., 2013, vol.187(1), p.49-57 Abstract, p.49右欄7-12行目, p.56左欄34-64行目, Figure7	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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	“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	
“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		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
05.11.2020	24.11.2020	
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） 飯濱 翔太郎 4C 1967 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

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 請求項の番号
Y	藤枝重治ほか, 疾患研究から次世代の治療に III. アレルギー性鼻炎 2. 好酸球性副鼻腔炎, 実験医学, vol.37 No.10, 2019.06.15, p.1697-1704 p.1697-1698	6-7
A	JP 2009-503090 A (モリア・バイオフーマシューティカルズ) 29.01.2009 (2009 - 01 - 29) 段落[0074]-[0075]	1-8
A	JP 2014-534214 A (イッサム・リサーチ・ディベロップメント・カンパニー・オブ・ザ・ヘプルー・ユニバーシティ・オブ・エルサレム・リミテッド) 18.12.2014 (2014 - 12 - 18) 段落[0044]-[0045]	1-8
A	JP 2013-521300 A (ネオキュティス エスアー) 10.06.2013 (2013 - 06 - 10) 段落[0020]	1-8

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/JP2020/035438

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2009-503090	A	29.01.2009	US	2007/0185052	A1	
					段落[0031]-[0032]		
				CN	101282733	A	
				KR	10-2008-0065269	A	
JP	2014-534214	A	18.12.2014	US	2006/0293276	A1	
					段落[0117]-[0118]		
				CN	103930116	A	
				EP	2845596	A2	
JP	2013-521300	A	10.06.2013	US	2011/0217249	A1	
					段落[0021]		
				CN	102985091	A	
				KR	10-2013-0018739	A	