

(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2006-506361
(P2006-506361A)

(43) 公表日 平成18年2月23日(2006.2.23)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/221 (2006.01)	A 61 K 31/221	4 B 018
A23L 1/30 (2006.01)	A 23 L 1/30	Z 4 C 076
A61K 9/08 (2006.01)	A 61 K 9/08	4 C 206
A61K 9/10 (2006.01)	A 61 K 9/10	
A61K 9/16 (2006.01)	A 61 K 9/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号	特願2004-543656 (P2004-543656)	(71) 出願人 503082066
(86) (22) 出願日	平成15年10月10日 (2003.10.10)	クレアグリ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月2日 (2005.6.2)	アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/032149	45, ヘイワード, ホワイトセルス
(87) 國際公開番号	W02004/032873	トリート 25551
(87) 國際公開日	平成16年4月22日 (2004.4.22)	(74) 代理人 100073184
(31) 優先権主張番号	60/417,838	弁理士 柳田 征史
(32) 優先日	平成14年10月11日 (2002.10.11)	(74) 代理人 100090468
(33) 優先権主張国	米国(US)	弁理士 佐久間 剛
		(72) 発明者 クレア, ロベルト
		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94402 サンマテオ オクシデンタル
		アベニュー 700
		F ターム (参考) 4B018 MD08 ME03
最終頁に続く		

(54) 【発明の名称】カルニチンおよび酸化防止ポリフェノールの治療用組合せ

(57) 【要約】

本発明の組成物は、アセチル-L-カルニチンまたはその薬理的に許容される塩および効果的な重量比でハイドロキシタロソルを含有するポリフェノールの混合物を含む。カルニチンは、L-カルニチン、プロピオニル-L-カルニチン、バレリル-L-カルニチン、イソバレリル-L-カルニチンまたはその混合物であって差し支えない。本発明の組成物は、100:1から1:10までのカルニチン:ハイドロキシタロソルの重量比を有する。この組成物を投与する工程を含む、環境汚染によるフリーラジカルの存在により生じる組織の損傷を防ぐ方法、脳または心筋の虚血および再灌流後にフリーラジカルにより誘発される脳または心筋の障害を防ぐ方法、並びに糖尿病性または中毒性神経障害およびグルコース利用の代謝異常を防ぐ方法も開示されている。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

(a) アセチル - L - カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩、および
(b) 効果的な重量比でハイドロキシタゴソルを含有するポリフェノールの混合物
、
を有してなる組成物。

【請求項 2】

成分 (a) が、 L - カルニチン、プロピオニル - L - カルニチン、バレリル - L - カルニチン、イソバレリル - L - カルニチン、およびそれらの薬理的に許容される塩、または
それらの混合物からなる群より選択されるカルニチンをさらに含むことを特徴とする請求項 1 記載の組成物。 10

【請求項 3】

(a) : (b) の重量比が 100 : 1 から 1 : 10 までであることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】

前記アセチル - L - カルニチンの薬理的に許容される塩が、 塩化物、臭化物、ヨウ化物、アスパラギン酸塩、酸性アスパラギン酸塩、クエン酸、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、フマル酸塩、酸性フマル酸塩、グリセロリン酸塩、ブドウ糖リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酸性マレイン酸塩、オロチン酸塩、酸性シウ酸塩、硫酸塩、酸性硫酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびメタンスルホン酸塩からなる群より選択されることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。 20

【請求項 5】

選択された前記カルニチンが、 塩化物、臭化物、ヨウ化物、アスパラギン酸塩、酸性アスパラギン酸塩、クエン酸、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、フマル酸塩、酸性フマル酸塩、グリセロリン酸塩、ブドウ糖リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酸性マレイン酸塩、オロチン酸塩、酸性シウ酸塩、硫酸塩、酸性硫酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびメタンスルホン酸塩からなる群より選択される、 L - カルニチンまたはアルカノイル - L - カルニチンの薬理的に許容される塩であることを特徴とする請求項 2 記載の組成物。

【請求項 6】

ビタミン類、補酵素、ミネラル物質または他の抗酸化剤をさらに含むことを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

栄養補助食品として経口投与可能な形態にあることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。
。

【請求項 8】

薬剤として、経口、非経口、直腸的または経皮的に投与可能な形態にあることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

固体、半固体または液体の形態にあることを特徴とする請求項 7 記載の組成物。 40

【請求項 10】

錠剤、トローチ剤、丸薬、カプセル、顆粒またはシロップの形態にあることを特徴とする請求項 9 記載の組成物。

【請求項 11】

錠剤、トローチ剤、丸薬、カプセル、顆粒、シロップ、注射または滴下の形態にあることを特徴とする請求項 10 記載の組成物。

【請求項 12】

環境汚染により生成されたフリーラジカルによる組織の損傷、脳または心臓の虚血およびそれに付随する再灌流後にフリーラジカルにより誘発された脳または心臓の障害、もしくは糖尿病性または中毒性神経障害、またはグルコース利用における代謝障害を防ぐ方法 50

であって、

(a) アセチル - L - カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩、および L - カルニチン、プロピオニル - L - カルニチン、バレリル - L - カルニチン、イソバレリル - L - カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩またはそれらの混合物からなる群より選択されるカルニチン、および

(b) ハイドロキシタゴソルを含むポリフェノールの混合物、
を含む組成物を被験者に投与する工程を有してなる方法。

【請求項 13】

環境汚染によるフリーラジカルにより生じた疾病、脳または心臓の虚血およびそれに付随する再灌流後にフリーラジカルにより誘発された脳または心臓の障害、アテローム性障害および組織の増殖プロセス、糖尿病性または中毒性神経障害、およびグルコース利用の代謝障害を治療する方法であって、

(a) アセチル - L - カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩、および必要に応じての、L - カルニチン、プロピオニル - L - カルニチン、バレリル - L - カルニチン、イソバレリル - L - カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩またはそれらの混合物からなる群より選択されるカルニチン、および

(b) ハイドロキシタゴソルを含むポリフェノールの混合物、
を含む組成物を被験者に投与する工程を有してなる方法。

【請求項 14】

(a) : (b) の重量比が 100 : 1 から 1 : 10 までであることを特徴とする請求項 20
12 記載の方法。

【請求項 15】

(a) : (b) の重量比が 100 : 1 から 1 : 10 までであることを特徴とする請求項 13 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【優先権の主張】

【0001】

本出願は、2002年10月11日に出願された米国仮特許出願第 60/417838 号の恩恵を主張する。

【技術分野】

【0002】

本発明は、フリーラジカルの存在による疾病の予防および/または治療のための組成物に関し、より詳しくは、カルニチンと、ハイドロキシタゴソルを含むポリフェノールとの組合せに関する。

【背景技術】

【0003】

アルカノイル - L - カルニチン（至る所にある天然に生じる化合物。その濃度は、骨格筋および心筋で最高である）の全身欠乏症により、筋肉欠損や機能欠損が生じることがあり、これらの欠損は、これらの化合物を投与することにより正常に回復できる。

【0004】

アセチル - L - カルニチンは、脳内および末梢神経組織内に観察され、ここで、その存在は、正常な神経伝導にとって必要である。カルニチンによるエネルギーの生成は、ミトコンドリア内の脂肪酸の - 酸化、枝分れ鎖アミノ酸の酸化、およびインスリン活性の調節を介して行われる。カルニチンの重要な研究により、細胞リン脂質膜および赤血球の完全さと変形性への安定化効果が示された。

【0005】

アセチル - L - カルニチンは、酸化現象から脳組織を保護する。カルニチンは正常な成長に必要である。カルニチンレベルの減少が老化中に観察されてきた。老化に関連する代謝プロセス中に、フリーラジカルの関連する増加と共に、増加した酸化プロセスが検出される。フリーラジカルの存在は、糖尿病障害の始まりを左右する。

10

20

30

40

50

【0006】

ミトコンドリアの活性が低下すると、細胞の防御がもはや効果的に戦えないほど酸化が増加する。好気的代謝により生成される過酸化物、水酸化物および一重項酸素が増加すると、巨大分子(DNA、タンパク質および脂質)が損傷を受け、これは転じて、糖尿病を含む変性疾患の始まりに寄与する。老化に伴うミトコンドリア活性の低下は、ミトコンドリア膜の構造の一部であり、特に脂肪酸の-酸化プロセスのレベルで、ミトコンドリアの活性を維持するのに重要な役割を果たすジホスファチジル-グリセロール誘導体であるカルジオリピンの減少も伴う。脂肪酸の-酸化プロセスを含むミトコンドリア活性は、アセチル-L-カルニチンの投与により増加させることができ、これは、ミトコンドリア内の正常なカルジオリピン濃度を回復できる。

10

【0007】

ATP生成のための解糖経路の改善された利用率に反映されているように、アセチル-L-カルニチンのミトコンドリア活性へのプラスの効果も立証されている。

【0008】

最近、抗酸化剤が、グルコースの利用率およびインスリンの活性を調節することが示された。糖尿病性神経炎において増加する脂質過酸化物は、抗酸化剤の投与により、脳のレベルおよび坐骨神経と目の水晶体の両方で、調節し、低減できる。さらに、抗酸化剤は、高血糖症により活性化されたアルドース・レダクターゼを阻害する。したがって、抗酸化剤は、糖尿病の治療において重要であろう。抗酸化剤の作用は、虚血症により誘発される脳の損傷に効くことが示されており、パーキンソン病とエイズ(AIDS)において前提とされる治療の役割を有する。

20

【0009】

抗酸化剤は、グルタチオンおよびアスコルビン酸濃縮物の回復により、直接的かまたは間接的に働くであろう。例えば、-リポ酸は、ピルビン酸塩および他の-ケト酸の酸化的脱炭酸反応において補酵素として作用することにより、炭水化物の代謝に直接的に影響を与える。-リポ酸は、アセテートを介して間接的にトリカルボン酸回路に作用し、ATPの形成に至る。

【0010】

神経障害および白内障などの糖尿病に関連する合併症の多くは、反応性酸素種(ROS)により媒介されるので、核転写因子は、抗酸化剤がそれによって糖尿病に関連する疾病を防ぐかもしれない別の可能性のある機構である。さらに、糖尿病の被験者において、-リポ酸の濃度は正常値よりも低く、-リポ酸の投与は、これらのレベルを正常なレベルまで回復するであろう。これには、細胞膜へのグルコース輸送におけるインスリンの効果に付加的な効果がある。

30

【0011】

高濃度のグルコースへの慢性的な曝露は、グルコースとタンパク質との間の反応およびグリコシル化の最終産物群(進行性グリコシル化最終産物群(Advanced Glycosylation End products)あるいはAGEs)として知られている高反応性のタンパク質の自発的形成に至るであろう。これらの中でも重要なのは、グルコースとアルブミン、グルコースとコラーゲン、およびグルコースとヘモグロビンの糖化産物である。AGEsは、神経、筋肉および内皮のレベルで、大部分の糖尿病において組織と細胞に影響を与える。実際に、AGEsは、細胞外基質の成分の合成を向上させ、内皮透過性および免疫複合体とサイトカインの形成を増加させ、神経虚血と網膜虚血、ミエリンの蓄積とミエリンの分解を生じる。これらの化合物の多くは、糖尿病と老化の両方で形成される。

40

【0012】

AGEsとNF- κ Bの活性化との間の相関関係が、この反応を阻害する-リポ酸の能力と同様に、最近示された。したがって、高濃度でのタンパク質糖化とグルコース酸化はフリーラジカルと共に、糖尿病に関連する組織異常、特に、神経組織異常を起こすであろう。-リポ酸は、グリコシル化またはグルコース酸化反応を阻害したり制限したりもする。

50

【0013】

- リポ酸の別の保護効果が、炎症因子に接触して配置された臍臍細胞にも観察された。ビタミンEを使わず、グルタチオンの濃度を増加させることに加え、神経障害の始まりに対する抗酸化剤の保護作用も確認された。神経障害の減少が、酸化反応産物の減少、特に、マロニルアルデヒドの濃度の減少に伴う。他の研究も、糖尿病神経障害の治療における抗酸化物の活性を確認した。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の目的は、フリーラジカルの存在による疾病の予防および/または治療のための組成物、より詳しくは、カルニチンと、ハイドロキシタイロソルを含むポリフェノールとの組合せを提供することにある。 10

【課題を解決するための手段】

【0015】

ある実施の形態において、本発明の組成物は、アセチル-L-カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩、および効果的な重量比でハイドロキシタイロソルを含有するポリフェノールの混合物を有してなる。前記カルニチンは、L-カルニチン、プロピオニル-L-カルニチン、バレリル-L-カルニチン、イソバレリル-L-カルニチンおよびそれらの薬理的に許容される塩またはそれらの混合物からなる群より選択される。本発明の組成物は、100:1から1:10までのカルニチン:ハイドロキシタイロソルの重量比を有する。アセチル-L-カルニチンまたはアルカノイル-L-カルニチンの薬理的に許容される塩は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、アスパラギン酸塩、酸性アスパラギン酸塩、クエン酸、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、フマル酸塩、酸性フマル酸塩、グリセロリン酸塩、ブドウ糖リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酸性マレイン酸塩、オロチニ酸塩、酸性シユウ酸塩、硫酸塩、酸性硫酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびメタンスルホン酸塩からなる群より選択される。前記組成物はさらに、ビタミン類、補酵素、ミネラル物質または他の抗酸化剤を含んでいる。前記組成物は、栄養補給食品などとして、経口投与形態にすることもできる。前記組成物は、薬品として、経口、非経口、直腸または経皮により投与することもできる。前記組成物は、固体、半固体または液体の形態であっても差し支えない。前記組成物は、錠剤、トローチ剤、丸薬、カプセル、顆粒、シロップ、注射またはドロップの形態にあっても差し支えない。 20

【0016】

本発明の別の実施の形態は、環境汚染によるフリーラジカルの存在によりもたらされる組織の損傷を防ぐ方法、脳または心筋の虚血および付随する再灌流後にフリーラジカルにより誘発される脳または心筋の障害を防ぐ方法、糖尿病性または中毒性神経障害を防ぐ方法、またはグルコース利用の代謝異常を防ぐ方法である。この方法は、アセチル-L-カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩と、L-カルニチン、プロピオニル-L-カルニチン、バレリル-L-カルニチン、イソバレリル-L-カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩もしくはそれらの混合物からなる群より選択されるカルニチンと、ハイドロキシタイロソルを含有するポリフェノールの混合物とを有する組成物を、この組成物を必要としている被験者に投与する工程を有してなる。 40

【0017】

別の実施の形態は、環境汚染によるフリーラジカルの存在によりもたらされる疾病、脳または心筋の虚血および付随する再灌流後にフリーラジカルにより誘発される脳または心筋の障害、アテローム性動脈硬化性障害と組織の増殖プロセス、糖尿病性または中毒性神経障害、およびグルコース利用における代謝異常を治療する方法にある。この方法は、アセチル-L-カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩と、必要に応じての、L-カルニチン、プロピオニル-L-カルニチン、バレリル-L-カルニチン、イソバレリル-L-カルニチンまたは薬理的に許容されるその塩もしくはそれらの混合物からなる群より選択されるカルニチンと、ハイドロキシタイロソルを含有するポリフェノールの混合物とを 50

有する組成物を、この組成物を必要としている被験者に投与する工程を有してなる。カルニチンとハイドロキシタゴソルは、100:1から1:10までの重量比で投与される。

【0018】

オリーブ中に高濃度に存在する天然の抗酸化剤に、医学の関心が寄せられている。病理プロセスにおける酸素誘発フリーラジカルに対するポリフェノールの化合物の一群の独特な抗酸化活性を立証した証拠が次第に増えつつある。健康な胸組織、大腸の機能、心血管の機能および酸化的ストレスに関連する他の健康状態を促進する上でエキストラ・バージン・オリーブオイルの健康的利点は、ポリフェノールの強力な抗酸化活性によるものであり得る。これらの抗酸化剤は、それらの抗菌性および抗ウイルス性により、全般的な健康と良好な心身を維持するのにも役立つであろう。

【0019】

具体的に、オレウロペインおよびハイドロキシタゴソルは、天然の抗酸化化合物についてかつて報告された中で最高レベルのフリーラジカルからの保護を提供するオリーブからの天然ポリフェノールである。ハイドロキシタゴソルは、3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンとしても知られている。ディアンジェロ(D'Angelo)等(DMD 29:1492-1498, 2001)は、ハイドロキシタゴソルはオリーブオイル分画の主成分であると判断した。ハイドロキシタゴソルを含むフェノール化合物は、強力な抗酸化性を有することが知られている。

【0020】

ハイドロキシタゴソルの抗酸化作用は、ビジオリ(Visioli)等(Circulation 102:2169-71, 2000)の観察により支持されている。ビジオリは、F2-イソプロスタン(脂質過酸化物などの酸化状態のバイオマーカー)が、受動喫煙の酸化促進効果にさらされた動物において抑制されることを発見した。正常なヒトにおいて、ビジオリは、尿のF2-イソプロスタン(8-epi-PGF₂s、または8-epi)における用量依存性減少、およびハイドロキシタゴソルの主要代謝産物であるホモバニリルアルコール(HVAlc)と8-epiとの間の逆相関関係を発見した(Visioli et al., Biochem Biophys Res Commun 278:797-799, 2000)。カテコールアミン異化作用に含まれるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)酵素がハイドロキシタゴソルに作用し、HVAlcの排泄が増大する(Caruso, et al., Metabolism 50:1426-28, 2001)。さらなる研究により、ハイドロキシタゴソルは、反応性窒素種(RNS)および反応性酸素種(ROS)の両方であるパーオキシナイトライトを掃除する能力を持つことが実証された(de la Puerta, et al., Life Sci 69:1213-22, 2001)。

【0021】

ヒトは、摂取後に、ハイドロキシタゴソルを用量に依存して吸収する。排泄の好ましい経路は、尿中のグルクロニド複合体としてである(D'Angelo et al., DMD 29:1492-98, 2001)。ボナノメ(Bonanome)等(Nutr Metab Cardiovasc Dis 10:111-120, 2000)は、オリーブオイル中のハイドロキシタゴソルの食後のピーク濃度が、ピーク抗酸化性(TAC)に対応する、食事の1~2時間後に生じることを示している。そのようなフェノールは、血漿から急速になくなり、絶食状態では観察されない。オリーブオイル溶液中で血管と経口から投与されたとき、および水溶液として服用されたとき、経口生体利用効率は、それぞれ、99%および71%であった(Tuck et al., J Nutr 131:1993-96, 2001)。

【0022】

ハイドロキシタゴソルは、単純な脂肪親和性化合物と考えられる。しかしながら、その抗酸化性は、ビタミンEよりも効き目があり、-リポ酸に似た強力な金属キレート化およびフリーラジカル掃除作用を示す。ハイドロキシタゴソルは、スーパー・オキシド・アニオンを掃除することが特に重要であり、これは、掃除しない-リポ酸と異なる。ビジオリおよびガリ(Galli)(Curr Atherosel Rep 3:64-67, 2001)は、オリーブオイル・フェノールの生物活性のいくつかを、a)低密度リポタンパク質酸化の阻害、b)血小板凝集の阻害、c)スーパー・オキシドと他のROSの掃除、d)パー・オキシナイトライト誘発

10

20

30

40

50

D N A 損傷およびチロシン硝化の阻害、e) リパーゼにより攻撃誘発された(lipase-challenged)マクロファージによる増大した一酸化窒素産生、f) 血圧降下作用およびg) 増大したT A Cとして列記した。

【0023】

オリーブ水を利用して抗酸化ポリフェノールを豊富に収穫する特許の二段階プロセスがある。最初に、オリーブから種を取る。次に、種を取ったオリーブを圧搾し、オリーブから水とオイルを除去する。次いで、ポリフェノールを多く含む水をオイルから分離し、空気による酸化を避け、最大の量の抗酸化性を放出するように処理する。それゆえ、オリーブオイルの加工プロセスからのオリーブ水、または植物水は、経済的であり、まだ以前には使用されていない天然抗酸化ポリフェノール(ハイドロキシタロソルを含む)の供給源となる。ロベルト・クレア(Roberto Crea)の二つの特許である米国特許第6165475号および同第6197308号の各明細書は、このプロセスを詳細に説明しており、ここに引用される。オレウロペインも、オリーブの葉から工業的に入手でき、オリーブの水性抽出物に加えることができる。

【0024】

植物水は、2.0から4.0のpHに酸性化して、オレウロペインをハイドロキシタロソルに転化できる(米国特許第6165475号明細書)。ここに引用する米国特許出願第09/944744号明細書には、水性アルコール性抽出を含む、ハイドロキシタロソルを精製する別の方法が開示されている。ハイドロキシタロソル対オレウロペインの重量比は、好ましくは1:1と400:1の間、より好ましくは約3:1と約200:1の間、最も好ましくは約5:1と100:1の間である。抽出物は、約10:1と約50:1の間、好ましくは約15:1と約30:1の間の様々な重量比でハイドロキシタロソルおよびタロソルを含有するように配合してもよい。

【0025】

ポリフェノールは、約1~200mg/kgのポリフェノール中、約0.05~20mg/kgのハイドロキシタロソルとして提供される。10~100mg/kgのポリフェノール中に、約0.15~10mg/kgのハイドロキシタロソルがあることが好ましい。15~50mg/kgのポリフェノール中に、約0.2~5mg/kgのハイドロキシタロソルがあることがより好ましい。15~25mg/kgのポリフェノール中に、約0.3~0.4mg/kgのハイドロキシタロソルがあることがより一層好ましい。

【0026】

ポリフェノールおよびカルニチンは、経口または非経口で投与しても差し支えない。経口投与形態は、固体でも液体の形態であっても差し支えない。そのような投与は、精製ポリフェノールから配合しても、水性または水性アルコール性抽出物から配合しても差し支えない。後者に関して、水性または水性アルコール性(例えば、水-メタノールまたは水-エタノール)抽出物を噴霧乾燥して、他の薬剤的に許容されるキャリヤと共に経口投与形態に配合できる乾燥粉末を提供することができる。

【0027】

固体の経口投与形態の組成物は、薬剤の従来技術によく知られた様式で調製され、少なくとも一種類の薬剤的に許容されるキャリヤと一緒に、ポリフェノールおよびカルニチンを有してなる。そのような組成物の製造において、通常ポリフェノール(実質的に純粋な形態で、または粗蒸留物または抽出物の成分としてのいずれか)を混合し、キャリヤで希釈するかまたはキャリヤと共に入れる。キャリヤは、活性成分のためのビヒクル、キャリヤまたは媒質として作用する固体形態、半固体または液体材料であって差し支えない。あるいは、キャリヤは、経口投与を容易にするために、カプセルまたは他の容器の形態にあっても差し支えない。それゆえ、本発明による投与のための固体の経口投与形態は、錠剤、丸薬、粉末もしくは軟質または硬質のゼラチンカプセルの形態にあって差し支えない。

【0028】

ポリフェノールおよびカルニチンは、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソル

10

20

30

40

50

ビトール、マンニトール、デンプン、ゴム、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、水、アルコールなどを含む、他の一般的な薬剤に許容される賦形剤と共に配合することができる。この配合物は、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油などの滑剤、湿潤剤、乳化剤と懸濁化剤、ヒドロキシ安息香酸メチルとプロピルなどの保存剤、甘味剤および香料添加剤を追加に含んでも差し支えない。さらに、ポリフェノールおよび／またはカルニチンは、被験者に投与した後、活性成分を迅速に、持続的にまたは遅延して放出するように配合することができる。

【0029】

あるいは、ポリフェノールおよび／またはカルニチンは、その中の薬学的に許容されるキャリヤが水または水性アルコール性（例えば、エタノール）媒質である液体形態であって差し支えない。ポリフェノールおよびカルニチンの非経口配合物は、当該技術分野において標準的な技法を用いて調製される。それらの配合物は、被験者に投与する前に、生理食塩水などの非経口的に許容されるキャリヤを用いて、無菌注射溶液として一般に調製される。

【0030】

L-カルニチンまたはアルカノイル-L-カルニチンの薬理的に許容される塩により意味されるものは、望ましくない中毒作用または副作用を生じない、これらの活性成分の酸との任意の塩である。適切な塩の非限定的例には以下のものがある：塩化物、臭化物、ヨウ化物、アスパラギン酸塩、酸性アスパラギン酸塩、クエン酸、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、フマル酸塩、酸性フマル酸塩、グリセロリン酸塩、ブドウ糖リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酸性マレイン酸塩、オロチ酸塩、シウ酸塩、酸性シウ酸塩、硫酸塩、酸性硫酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびメタノスルホン酸塩。FDAに認可された薬理的に許容される塩のリストがInt J of Pham, 33:(1986), 201-217に示されている。この出版物をここに引用する。

【0031】

本発明による組成物は、ビタミン類、補酵素、ミネラル物質および抗酸化剤を含んでもよい。

【0032】

特定の投与経路を考慮して前記組成物を調製するのに用いるべき適切な賦形剤は、製薬と食品業界の当業者には明らかであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

具体例1. 毒性試験

カルニチンとハイドロキシタゴソルの両方は、低い毒性および良好な許容度でよく知られている。カルニチンおよびハイドロキシタゴソルのこれらの好ましい毒性特性は確認されている。実際に、ラットとネズミにおいて、アセチル-L-カルニチンを205mg/kgまでの量で、またはハイドロキシタゴソルを含むポリフェノールを1g/kgの量で非経口投与することが可能であることが実証された。

【0034】

0.5、1および2g/kgのハイドロキシタゴソルおよび他のフェノール化合物での安全性および毒性の研究により、マウスにおける臨床的または病理的な毒性は示されなかつた(Primeca Redfield Study)。HIV関連痴呆または軽微な認知-運動症候群(Minor Cognitive-Motor Syndrome)の個体群の中でポリフェノール混合物を研究しているマグワイア(McGuire)（個人的なコミュニケーション）は、1200mgのポリフェノール中20mgのハイドロキシタゴソルを毎日投与し、6週間の研究中に不都合な出来事はなかつたと報告した。

【0035】

ラットとネズミの両方において、100mg/kgのハイドロキシタゴソルと一緒に200mg/kgのカルニチン混合物または200mg/kgのアセチル-L-カルニチンを連続して30日間に亘り規定食による長期間投与も試験し、その結果、この投与は十

10

20

30

40

50

分に許容され、毒性の兆候は全く検出されなかった。これらの動物に行った様々な血液化学試験および体重の増加の両方が測定され、これは、治療の終わりに動物を犠牲にした後の主要な臓器に行った組織病理学試験の結論も決定された。

【0036】

具体例2. 実験的脳虚血における神経防護性

脳虚血による障害は、フリーラジカルと一酸化窒素の産生に関連し、カルニチンと抗酸化剤の両方が、フリーラジカルの毒性に対する保護を与える。これらの試験において、脳虚血は、中大脳動脈（MCA）のレベルで梨状皮質内に定位に固定されて配置されたマイクロカニューレで、麻酔したラット中に3分間に亘りエンドセリン-1（3n1中に120ピコモル）を注射することによって、シャーキー（Scharkey）（Scharkey, Y., Nature 371 10-336, 1994）により記載された方法にしたがってMCAを閉塞することにより誘発される。MCAの閉塞が誘発され、それにより生じた虚血は、パラホルムアルデヒドの溶液（PBS中4%）の心臓灌流(transcardiac perfusion)によりラットを犠牲にしてからこの方法の3日後に検査すべきである。

【0037】

脳は、除去後に、10%のスクロースを含有する固定液内に配置し、クレシルバイオレットで染色された凍結セクション（20nm）を光学顕微鏡により調査する。エンドリンの注射から5分後に、アセチル-L-カルニチン（50mg/kg）、またはカルニチン混合物（50mg/kgの、互いに1:1の重量比でのアセチル-L-カルニチン、プロピオニル-L-カルニチン、およびイソバレリル-L-カルニチンの混合物）、またはハイドロキシタノソル（20mg/kg）（表1）を静脈内投与する。

【表1】

表1

治療群

アセチル-L-カルニチン

ハイドロキシタノソル

カルニチン混合物

アセチル-L-カルニチン+ハイドロキシタノソル

カルニチン混合物+ハイドロキシタノソル

30

【0038】

梗塞区域の体積をパク（Park）により記載された方法にしたがって計算する（Park, C., Ann Neurol, 24:543-51, 1988）。これらの試験の結果は、アセチル-L-カルニチン、カルニチン混合物、およびハイドロキシタノソルが、虚血区域を減少させることができるか否かを決定することを意図している。しかし、最大の最も重要な結果は、これらの生成物の組合せにより、特に、アセチル-L-カルニチンとハイドロキシタノソルとの組合せにより生じるであろうと予測される。

【0039】

具体例3. 実験的糖尿病性高血糖症試験

血清グルコースの調節は、糖尿病に関連する疾病を防ぐ最も重要な手段の一つである。これらの試験において、実験的糖尿病をラットに誘発させ、次いで、誘発した高血糖症が、アセチル-L-カルニチン、またはカルニチン混合物、またはハイドロキシタノソル、もしくはこれらの生成物の組合せ（表2）の投与により減少できるか否かを立証するために試験を行う。高血糖症は、ラットにアロキサン（100mg/kg）を皮下注射することにより誘発され、アロキサン注射から7日後に450mg/dlより高い血清グルコースレベルを示したそれらのラットは、高血糖症であると考えられる。

40

50

【0040】

前記試験物質による治療は、3週間の期間に亘り経口で与えられる。この期間の終了後、高血糖症である、治療された様々な群のラットにおいて、血清グルコースを測定する。

【0041】

得られた結果は、カルニチンおよびハイドロキシタノールの両方が単独かまたは組合せで、高い初期の血清グルコース値を低下させることができるか否かを示すことを意図したものである。

【表2】

表2

治療群

対照

アセチル-L-カルニチン

カルニチン混合物

ハイドロキシタノール=4mg/kg

アセチル-L-カルニチン+ハイドロキシタノール

カルニチン混合物+ハイドロキシタノール

アセチル-L-カルニチン=200mg/kg

カルニチン混合物=互いに1:1の比でのアセチル-L-カルニチン+

フロピオニル-L-カルニチン+イソバレリル-L-カルニチン

ハイドロキシタノール=4mg/kg

10

20

30

40

【0042】

具体例4. 糖尿病ラットの目の水晶体および坐骨神経におけるソルビトール含有量の試験

糖尿病性高血糖症により誘発される障害の最もよくある原因の内の一つは、ソルビトールが細胞内に蓄積することであり、その結果、浸透能力と細胞の完全さが低下する。

【0043】

これは、目の神経と末梢神経の状態の原因であると考えられる。試験は、例えば、50mg/kgのストレプトゾトシンの静脈注射により糖尿病が誘発されたラットの群に行われる。注射から1週間後、血清グルコースを試験し、450mg/dlより高い血清グルコース値を持つラットが糖尿病であると考えられる。次いで、糖尿病のラットは、連続8日間に亘り以下の腹腔内注射を受ける：アセチル-L-カルニチン(100mg/kg)、またはカルニチン混合物(互いに1:1の重量比でのアセチル-L-カルニチン+フロピオニル-L-カルニチン+イソバレリル-L-カルニチン)(100mg/kg)、またはハイドロキシタノール(5mg/kg)の単独または様々な組合せで(表3)。

【0044】

8日間の治療の前後で、適切な隔離の後に、糖尿病のラットの坐骨神経および目の水晶体におけるソルビトール濃度を測定する。ソルビトール濃度の減少は、神経と水晶体の糖尿病による障害が減少したものと捉えられる。

【表3】

表3

治療群

糖尿病+

アセチル-L-カルニチン

カルニチン混合物

ハイドロキシタウロール

アセチル-L-カルニチン+ハイドロキシタウロール

カルニチン混合物+ハイドロキシタウロール

10

【0045】

具体例5. 糖尿病ラットにおける坐骨神経再生試験

坐骨神経が切断された、糖尿病を誘発したラットは、正常なラットのものに対して劣った再生性を示すことが知られている。これらの試験は、糖尿病のラットにおける坐骨神経の再生が、アセチル-L-カルニチン、カルニチン混合物、またはハイドロキシタウロール、もしくはこれらの生成物の組合せによる治療によって促進されるか否かを調査するために行われる。これらの試験に用いた技法は、フェルナンデス(Fernandez)により記載された技法である(Fernandez, E., Int J Clinl Pharmacol Res, 10:85, 1990)。

20

【0046】

糖尿病(450mg/dlより高い血清グルコース)は、100mg/kgのアロキサンの皮下注射により一群のラットに誘発される。毎日の摂取量が200mg/kgのアセチル-L-カルニチン、200mg/kgのカルニチン混合物(互いに1:1の重量比でアセチル-L-カルニチン+プロピオニル-L-カルニチン+イソバレリル-L-カルニチン)および5mg/kgのハイドロキシタウロール(表4)となったような様式でアセチル-L-カルニチン、カルニチン混合物およびハイドロキシタウロールを規定食に投与する。坐骨神経を切断する1週間前と切断から30日後にこれらの化合物を投与する。

30

【0047】

坐骨神経は、麻酔状態で、坐骨孔のレベルで1cmの座骨神経を露出した後に切断する。外傷の境界は、神経縫合により印を付ける。神経を切断して30日後、動物を犠牲にした後、坐骨神経の主要部分の一つである脛骨神経の組織を調査する。それゆえ、長さが約4mmの脛骨神経の4つの断面に、半自動式画像解析装置(Zeiss Videoplan Image Analyserなどの)により形態および形態計測調査を行う。

【0048】

軸索を再生する数および100nm²当たりの密度、並びに悪化した要素を計数する。これは、アセチル-L-カルニチン、カルニチン混合物、およびハイドロキシタウロールによる治療によって補正されるかもしれない、脛骨神経要素の糖尿病誘発悪化を評価するためにも用いられる。

40

【表4】

表4

治療群

対照

アセチル-L-カルニチン

カルニチン混合物

ハイドロキシタロール

アセチル-L-カルニチン+ハイドロキシタロール

カルニチン混合物+ハイドロキシタロール

10

【0049】

具体例6. 神経筋伝達試験

末梢神経障害、特に糖尿病神経障害における最も明確な異常の内の一つは、自発運動量に反映される、神経筋伝達の鈍化である。これらの試験において、対照動物と実験動物（平均体重が300gのラット）に50mg/kgのストレプトゾトシンを静脈注射することによりラットに実験的な糖尿病を誘発させる。実験動物は表5に示したように治療する。糖尿病を誘発させた動物（450mg/dlより高い血清グルコース）において、神経筋伝達速度（N M C V）を測定する。この目的のために、坐骨神経を単離する（2cm）。腓腹筋からヒラメ筋を分離し、その遠位腱を切断し、筋肉の収縮力（M C F）を記録するアイソメトリック・トランスデューサに接続する。神経から10mmの距離に挿入され、刺激装置に接続された二つの電極によって、坐骨神経を介して、筋肉を刺激する。複極式電極を腓腹筋の遠位に配置する。筋電図がオシロスコープに示される。N M C Vは、m/sで測定され、刺激電極間の距離を、二つの部位で生じたE C G電位の始まりの間の待ち時間の平均差で割ることにより導く。M C Fはmmで表される。

20

【表5】

表5

30

治療群

対照

糖尿病

糖尿病+アセチル-L-カルニチン

糖尿病+カルニチン混合物

糖尿病+ハイドロキシタロール

糖尿病+アセチル-L-カルニチン+ハイドロキシタロール

糖尿病+カルニチン混合物+ハイドロキシタロール

40

【0050】

具体例7. 運動連携異常試験

これらの試験は、不安定な千鳥足、手足の位置の異常、および減少した運動速度を示す「よろよろしたネズミ」に行う。これらの異常は、運動ニューロンおよび筋肉と皮膚の神経纖維、特に、前脚に影響を与える纖維の進行性萎縮によるものである。試験は、ミツモト（Mitsumoto, H., Ann Neurol 36:142-8, 1994）により提案された方法にしたがって行う。診断後、よろよろしたネズミを、20日間連続して、アセチル-L-カルニチン（20

50

0 m g / k g)、またはカルニチン混合物(200 m g / k g)、またはハイドロキシタ イロソル(5 m g / k g)、もしくは様々な組合せでのこれらの生成物(表6)により経 口で治療する。調査は、治療した動物対対照動物において、各動物が傾斜した台の縁に 踏ん張っている時間(滞留時間)および10 cmの距離を走るのにかかる時間(走行時間) を評価することにより行う。

【表6】

表6

治療群

対照

10

アセチル-L-カルニチン

カルニチン混合物

ハイドロキシタ イロソル

アセチル-L-カルニチン+ハイドロキシタ イロソル

カルニチン混合物+ハイドロキシタ イロソル

【0051】

20

これらの成因の相乗相互作用に基づいて、ここに記載した本発明の組成物は、急性または慢性の神経障害を生じる中毒性障害および代謝障害を防ぐのに適している。特に、この組成物は、中毒性神経障害、特に、糖尿病性末梢神経障害の治療に使用できる。

【0052】

この組成物は、抗酸化能力に鑑みて、中毒性または無酸素性の異常の予防または治療にも必要とされ、脳、肝臓、心臓または他の臓器や組織内のフリーラジカルの放出に関連する。

【0053】

さらに、IGF-Iの作用を促進する本発明の組成物の能力に鑑みて、神経再生障害などの老化に関連する病的異常は、この組成物を使用することにより満足な利益が得られる。

30

【0054】

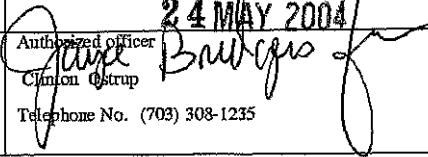
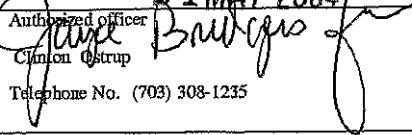
本発明による配合物の例示としての非限定的実例が以下に報告されている。

【0055】

1)	アセチル-L-カルニチン	m g	500	
	ハイドロキシタ イロソル	m g	5	
2)	カルニチン混合物	m g	500	
	(様々な重量でのアセチル-L-カルニチン、プロピオニル-L-カルニチン、イソバレリル-L-カルニチン)			40
	ハイドロキシタ イロソル	m g	5	
3)	アセチル-L-カルニチン	m g	250	
	ハイドロキシタ イロソル	m g	4	
4)	カルニチン混合物	m g	250	
	(様々な重量でのアセチル-L-カルニチン、プロピオニル-L-カルニチン、イソバレリル-L-カルニチン)			50
	ハイドロキシタ イロソル	m g	4	

5)	アセチル - L - カルニチン ハイドロキシタイロソル	m g	1 1 0 0
6)	アセチル - L - カルニチン ハイドロキシタイロソル セレニウムメチオニン グリシン酸亜鉛 ステアリン酸マグネシウム タウリン ビタミン E 補酵素 Q 1 0 - カロテン ビタミン C	m g m g μ g m g m g m g m g m g m g m g	2 5 0 5 5 0 1 0 2 0 5 0 1 0 1 0 1 0 3 0

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/32149																								
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C12P 13/22; A61K 31/045, 31/047, 31/05, 31/205, 31/197 US CL : 514/731, 730, 734, 738, 739, 724, 730; 424/769, 777 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) U.S. : 514/731, 730, 734, 738, 739, 724, 730; 424/769, 777																										
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) Please See Continuation Sheet																										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 00/00183 A2 (SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE S.P.A.) 06 January 2000 (06.01.2000), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 6,437,004 B1 (PERRICONE) 20 August 2002 (20.08.2002), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 6,416,808 B1 (CREA) 09 July 2002 (09.07.2002), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 5,667,791 A (HERSH et al) 16 September 1997 (16.09.1997), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 6,337,320 B1 (HERSH et al) 08 January 2002 (08.01.2002), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 00/36936 A1 (HINDUSTAN LEVER LTD) 29 June 2000 (29.06.2000), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 01/91589 A1 (SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE S.P.A.) 06 December 2001 (06.12.2001), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 00/00183 A2 (SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE S.P.A.) 06 January 2000 (06.01.2000), see entire document.	1-15	Y	US 6,437,004 B1 (PERRICONE) 20 August 2002 (20.08.2002), see entire document.	1-15	Y	US 6,416,808 B1 (CREA) 09 July 2002 (09.07.2002), see entire document.	1-15	Y	US 5,667,791 A (HERSH et al) 16 September 1997 (16.09.1997), see entire document.	1-15	Y	US 6,337,320 B1 (HERSH et al) 08 January 2002 (08.01.2002), see entire document.	1-15	Y	WO 00/36936 A1 (HINDUSTAN LEVER LTD) 29 June 2000 (29.06.2000), see entire document.	1-15	Y	WO 01/91589 A1 (SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE S.P.A.) 06 December 2001 (06.12.2001), see entire document.	1-15
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
Y	WO 00/00183 A2 (SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE S.P.A.) 06 January 2000 (06.01.2000), see entire document.	1-15																								
Y	US 6,437,004 B1 (PERRICONE) 20 August 2002 (20.08.2002), see entire document.	1-15																								
Y	US 6,416,808 B1 (CREA) 09 July 2002 (09.07.2002), see entire document.	1-15																								
Y	US 5,667,791 A (HERSH et al) 16 September 1997 (16.09.1997), see entire document.	1-15																								
Y	US 6,337,320 B1 (HERSH et al) 08 January 2002 (08.01.2002), see entire document.	1-15																								
Y	WO 00/36936 A1 (HINDUSTAN LEVER LTD) 29 June 2000 (29.06.2000), see entire document.	1-15																								
Y	WO 01/91589 A1 (SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE S.P.A.) 06 December 2001 (06.12.2001), see entire document.	1-15																								
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "B" earlier application or patent 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																										
Date of the actual completion of the international search 18 March 2004 (18.03.2004)		Date of mailing of the international search report  24 MAY 2004																								
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer  Clinton Ostrup Telephone No. (703) 308-1235																								

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/32149

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

Electronic Databases Searched:

Search Terms: 1-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydroxybenzene, 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethanol, 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethyl alcohol, 3,4-DHPEA, 3,4-Dihydroxy-.beta.-phenethyl alcohol, 3,4-Dihydroxyphenethyl alcohol, 3,4-Dihydroxyphenylethanol, 3,4-Dihydroxyphenylethyl alcohol, 3-Hydroxytyrosol, 4-(2-Hydroxymethyl)-1,2-benzenediol, Ba 2774, Homoprotocatechyl alcohol, Hydroxytyrosol, Acetyl carnitine, acetyl carnitine, skin, topical, cosmetic, and olive

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 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	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/205 (2006.01)	A 6 1 K 31/205	
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(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,M W,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

F ターミ(参考) 4C076 AA11 AA22 AA31 AA36 AA53 BB01 BB11 BB17 CC01 CC11
 CC22 CC23 CC24 DD41 DD51 DD57 FF01 FF11
 4C206 AA01 AA02 CA19 FA59 MA02 MA03 MA04 MA36 MA43 MA55
 MA57 MA61 MA72 MA86 NA05 NA14 ZA02 ZA20 ZA36 ZA45
 ZC21 ZC22 ZC35