(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2006-524058
(P2006-524058A)
(43)公表日　平成18年10月26日(2006.10.26)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61L 27/00	(2006.01)	A61L	27/00	J	4C081
		A61L	27/00	K	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 17 頁）

(21)出願番号	特願2004-557582 (P2004-557582)
(86)(22)出願日	平成15年12月3日 (2003.12.3)
(85)翻訳文提出日	平成17年6月2日 (2005.6.2)
(86)国際出願番号	PCT/US2003/038580
(87)国際公開番号	WO2004/050131
(87)国際公開日	平成16年6月17日 (2004.6.17)
(31)優先権主張番号	20218668.7
(32)優先日	平成14年12月3日 (2002.12.3)
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)

(71)出願人　502140020
カイフォン　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８９，　サニーベイル，　クロスマン　アベニュー　１２２１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　ウェンズ，　ロバート
ドイツ国　６１２０６　ウォールスタッド，　フランクファーター　シュトラーセ　１１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】骨代用物としてのセメント調製物のための処方物

(57)【要約】
本発明は、骨代用物としてのセメント調製物のための処方物に関する。このセメントは、リン酸カルシウムを含有する粉末状成分と水性液体成分とを含む。これらの粉末成分およびこれらの液体成分の少なくとも一つに、放射線不透過性材料が添加され、そしてこれらの成分は、骨への適用のため、ペースト状物質に配合される。本発明はまた、これらの処方物から、リン酸セメント、特にアパタイトおよびスツルバイト（ｓｔｒｕｖｉｔｅ）セメントを調製するためのプロセスに関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
骨代用物として有用なセメント調製物であって、水性の液体に配合され得るリン酸カルシウム粉末を含有し、ここで該粉末もしくは該水性の液体の少なくとも一つは、該セメントへの配合の前に放射線不透過性材料と混合される、調製物。
【請求項２】
前記液体に配合された後の前記セメント調製物の流動性を改善するために、流動性増強性添加剤をさらに含む、請求項１に記載の調製物。
【請求項３】
前記混合された添加剤が、前記リン酸カルシウムを含有する粉末組成物に配合され、これによって前記セメント調製物の硬化特性および／または硬化した生成物の機械的特性が、本質的に劣化しない、請求項１に記載の調製物。
【請求項４】
前記放射線不透過性材料が、バリウム塩を含む、請求項１に記載の調製物。
【請求項５】
前記バリウム塩が、硫酸バリウム、リン酸三バリウム、ヨウ化バリウム、ジルコン酸バリウム、およびウォルフラム酸バリウムからなる群から選択される、請求項４に記載の調製物。
【請求項６】
金属、無機金属化合物、および金属有機化合物の少なくとも一つが、前記添加剤として混合され、ここで、該金属もしくは該金属化合物が、鉄、チタン、タンタル、金、銀、希土類元素、イットリウム、イッテルビウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、およびタングステンからなる群から選択される任意の金属元素に基づく、請求項１に記載の調製物。
【請求項７】
前記金属化合物が、リン酸鉄、酸化鉄、水酸化鉄、および有機酸を含む鉄化合物からなる群から選択される、請求項６に記載の調製物。
【請求項８】
前記添加剤が、希土類元素群から選択される元素の化合物を含む、請求項１に記載の調製物。
【請求項９】
ヨード化合物が、前記添加剤として混合される、請求項１に記載の調製物。
【請求項１０】
前記ヨード化合物が、イオン型もしくは非イオン型の有機ヨード化合物であり、好ましくは、ジアトリゾアート（ｄｉａｔｒｉｚｏａｔｅ）、イオキシダラメート（ｉｏｘｉｄａｌａｍａｔｅ）、イオタミドール（ｉｏｔａｍｉｄｏｌ）、イオヘキソール、イオキサグレートもしくはそれらの混合物である、請求項９に記載の調製物。
【請求項１１】
前記混合された添加剤が、前記水性の液体成分に混合された水溶性化合物である、請求項１に記載の調製物。
【請求項１２】
前記金属もしくは前記金属酸化物が、前記添加剤として微粒子形態で混合される、請求項１１に記載の調製物。
【請求項１３】
焼結された金属、好ましくは、焼結されたヒドロキシアパタイトおよび／もしくは焼結されたリン酸三カルシウムが、前記添加剤として混合される、請求項１に記載の調製物。
【請求項１４】
Ｘ線コントラストを増強するための前記添加剤が、前記セメント調製物の総量に対して約２．５重量％～約５０重量％の量で混合される、請求項１に記載の調製物。
【請求項１５】

前記セメント調製物が、カルシウム、マグネシウム、ならびにオルトホスフェートおよび必要に応じてオルトホスフェートの他の塩を、その組成の成分として含む、請求項１に記載の調製物。

【請求項１６】

前記セメント調製物が、アンモニウム塩を、好ましくは、前記水性の液体成分中にリン酸アンモニウムおよび／もしくリン酸水素アンモニウムの形態でさらに含む、請求項１５に記載の調製物。

【請求項１７】

前記水性の液体を含む前記セメント調製物が、硬化セメント提供し得、該硬化セメントが、アパタイト構造、ヒドロキシアパタイト構造、スツルバイト構造、およびリン酸三バリウム構造からなる群から選択される構造成分の少なくとも一つを含む、請求項１に記載の調製物。

【請求項１８】

セメント調製物であって、粉末状成分を含み、該粉末状成分は、水性の液体成分に混合されるべきカルシウム、マグネシウム、ならびにオルトホスフェートの塩の混合物を含み、ここで該セメント調製物は、以下：

バリウム塩；

金属ならびに無機化合物および有機金属化合物、好ましくは金属酸化物であって、該金属が、鉄、チタン、タンタル、金、銀、希土類元素、イットリウム、イッテルビウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、およびタングステンからなる群から選択される、金属ならびに無機化合物および有機金属化合物；

希土類元素の化合物、好ましくは、ガドリニウムもしくはセレンの化合物；

無機ヨード化合物もしくは有機ヨード化合物；ならびに、

焼結されたヒドロキシアパタイトおよび焼結されたリン酸三カルシウム、

からなる群から選択される、Ｘ線コントラストを増強するための添加剤の少なくとも一つをさらに含む、セメント調製物。

【請求項１９】

前記添加剤が、微粒子形態として、前記セメント調製物の前記粉末状成分に混合される、請求項１８に記載のセメント調製物。

【請求項２０】

前記添加剤が、水溶性化合物であり、水もしくは前記セメント調製物の前記水性の液体成分に混合される、請求項１８に記載のセメント調製物。

【請求項２１】

前記粉末状成分中に、ストロンチウム塩をさらに含む、請求項１８に記載のセメント調製物。

【請求項２２】

前記添加剤が、硫酸バリウム、リン酸三バリウム、ヨウ化バリウム、ジルコン酸バリウム、およびウォルフラム酸バリウムからなる群から選択されるバリウム塩であり、ならびに／または前記金属化合物が、リン酸鉄、酸化鉄、水酸化鉄、および有機酸を含む鉄化合物からなる群から選択される、請求項１８に記載のセメント調製物。

【請求項２３】

薬学的におよび／もしくは生物学的に活性な物質が、前記セメント調製物にさらに混合される、請求項１に記載の調製物または請求項１８に記載のセメント調製物。

【請求項２４】

請求項１に記載の調製物または請求項１８に記載のセメント調製物から得られるような、硬化した骨代用材料。

【請求項２５】

前記硬化セメントが、アパタイト構造、ヒドロキシアパタイト構造、スツルバイト構造、およびリン酸三バリウム構造からなる群から選択される構造成分の少なくとも一つを含む、請求項２４に記載の硬化した骨代用材料。

【請求項２６】
骨移植片、骨充填剤、骨セメントもしくは骨接着剤としてか、または骨欠損もしくは骨粗鬆症の処置のための治療剤としての、請求項２４に記載の硬化した骨代用材料の使用。
【請求項２７】
骨欠損の処置のためかまたは骨系の病的状態の処置のための方法であって、該方法は、請求項１に記載の処方物または請求項１８に記載のセメント調製物を、このような処置を必要とする患者の骨の欠損部位または骨格の一部に適用する工程を包含する、方法。
【請求項２８】
前記骨欠損が、前記患者の椎体に適用される、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
リン酸カルシウムを含有するセメントの処方のためのプロセスであって、該プロセスは、以下：
請求項１に記載の処方物または請求項１８に記載のセメント調製物の前記粉末状成分および前記液体成分を混合する工程；ならびに
該得られた混合物を、硬化させる工程、
を包含する、プロセス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の背景）
（発明の分野）
本発明は、骨代用物としてのセメント調製物のための処方物に関する。このセメント調製物は、主成分としてリン酸カルシウムを含有し、そして水もしくは水性の液体に混合されて、ペースト状もしくはペースト様の塊を得る。本発明はまた、これらの処方物から、リン酸セメント、特にアパタイトおよびスツルバイト（ｓｔｒｕｖｉｔｅ）セメントを調製するためのプロセスに関する。
【０００２】
リン酸カルシウムセラミックスは、１９７０年代から、骨移植片として販売されている。しかし、このようなセラミックスは、一定の寸法を有し、通常不規則な形状である骨欠損に適合し難い。さらなる不利な点は、リン酸カルシウムセラミックスが組織に十分に再吸収されないことである。このような低い再吸収は、非常に高密度な構造を生成する焼結調製プロセスに起因する。
【０００３】
１９８０年代におけるリン酸カルシウムセメントの導入は、それ以前の骨セラミックスを超える大きな進歩であった。なぜなら、それらは、不規則な形状の骨欠損の完全な充填を可能にし、そして骨と移植片との間の荷重伝達を改善したからである。このようなリン酸カルシウムセメントは、液体と混合されて、骨欠損に容易に導入され得るペースト状の物質を形成する粉である。
【０００４】
このようなリン酸カルシウムセメントの固形化の間、リン酸カルシウムが沈殿する。なぜなら、これらは熱力学的に安定だからである。このような沈殿したリン酸カルシウムは、体の細胞によって、焼結された材料よりもよく分解される。なぜなら、固形化されたセメントは、焼結された材料よりも低い密度構造を有するからである。このようなセメントは、米国特許第４，６１２，０５３号；同第５，１４９，３６８号；同第４，５１８，４３０号；ＷＯ９６／１４２６５；ＥＰ１　２９６　９０９　Ａ１、およびＥＰ　０　８３５　６６８　Ａ１（これらは、本明細書中において参考として援用される）に記載される。このようなセメントは、ＢｏｎｅＳｏｕｒｃｅ、Ｎｏｒｉａｎ　ＳＲＳ、Ｂｉｏｂｏｎ、Ｃａｌｃｉｂｏｎ、およびＣｅｍｅｎｔｅｋのような商品名で市販されている。
【０００５】
本発明の目的は、硬化可能でかつ再吸収可能な骨セメント調製物もしくは他のセメント

調製物を提供することである。この調製物は、安全性を向上させ、かつ移植のためにより時間を必要としない。したがって、セメント調製物を移植するかもしくは適用する場合での操作者の選択の自由を高める。セメント調製物が、加工特性を改善させ、そして硬化セメントの強度の増加をもたらすことは、さらなる目的である。セメント調製物がＸ線コントラストを改善させることは、さらなる目的である。

【背景技術】

【０００６】

（背景技術の記載）

米国特許第４，６１２，０５３号；同第５，１４９，３６８号；同第４，５１８，４３０号；ＰＣＴ公開番号ＷＯ９６／１４２６５；およびＥＰ公開番号ＥＰ１　２９６　９０９　Ａ１およびＥＰ０　８３５　６６８　Ａ１は、先に記載された。放射線不透過材料を組み込む種々のリン酸カルシウムおよび他の骨セメントならびに充填剤は、米国特許第６，６４１，５８７号；同第６，５９９，５２０号；同第６，０７５，０６７号；同第６，３７５，６５９号；ＷＯ０２／３２４７４（米国特許第６，５９９，５２０号に対応）；およびＷＯ０２／１７８０１（米国特許第６，６４１，５８７号に対応）に記載される。これらの特許および公開出願の各々の完全な開示は、本明細書において、参考として援用される。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

（発明の簡単な要旨）

第一の局面として、本発明は、骨代用物もしくは充填剤として有用であり、かつ主成分としてリン酸カルシウムを含有するセメント調製物を提供する。このリン酸カルシウム成分は、代表的に粉末であり、そして他の材料を含む。この粉末は、骨欠損もしくは他の骨の標的位置に導入するために、水もしくは水性の液体に混合して、ペースト状の（粘性のある）物質を生成するように適合される。Ｘ線コントラストを増強させる（放射線不透過性）添加剤は、このセメント調製物と、好ましくは、乾燥した粉末状のリン酸カルシウム成分と、混合される。しかしいくつかの場合では、この組成物に配合される前に水性成分に混合される。

【０００８】

さらなる局面において、本発明は、セメントの調製のためのプロセスを提供する。この方法は、以下：

リン酸カルシウム粉末、好ましくはアパタイト材料を、Ｘ線コントラストを増強させる添加剤および水もしくは水性成分に混合する工程；ならびに、

この混合物を、硬化させる工程、

を包含する。この硬化は、反応産物として、セメント、好ましくはアパタイトセメントの形成を可能にする。

【０００９】

特に好ましい実施形態において、本発明のこのセメント調製物は、水および／もしくは水性の液体に混合されるべきカルシウム塩、マグネシウム塩、および／もしくはオルトホスフェートの、塩の混合物を含む。ここで、Ｘ線コントラストを増強させる添加剤は、以下：

バリウム塩；

金属ならびに無機および有機金属化合物、好ましくは金属酸化物であって、この金属が、鉄、チタン、タンタル、金、銀、希土類元素、イットリウム、イッテルビウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、およびタングステンからなる群から選択される、金属ならびに無機および有機金属化合物；

希土類元素の化合物、好ましくは、ガドリニウムもしくはセレンの化合物；

無機もしくは有機ヨード化合物；ならびに、

焼結されたヒドロキシアパタイトおよび焼結されたリン酸三カルシウム、

からなる群から選択される物質の少なくとも一つを含む。

【００１０】

上記で定義されたようなセメント調製物は、骨代用物として特に有用である。用語「骨代用物」としては、骨置換材料、骨移植片、骨充填剤、骨セメント、骨接着剤などが挙げられる。このような骨代用物は、骨欠損および骨折、ならびに骨系の病的状態（例えば、骨粗鬆症もしくは癌）の処置のために有用である。

【００１１】

本発明の組成物および方法は、従来のリン酸カルシウムを含有するセメントの問題を解決する。従来のリン酸カルシウムを含有するセメントは、天然骨と適用されるリン酸カルシウムを含有するセメントとの類似した化学構造が原因で、十分なＸ線コントラストを提供しない。本発明により、Ｘ線コントラスト（放射線不透過性）を増強（ｅｎｈａｎｃｅ）もしくは増強（ｉｎｔｅｎｓｉｆｙ）する性質を有する添加剤（この添加剤を欠く処方物もしくは組成物に対して増強もしくは増感する）は、しばしば、直接には観察され得ない骨の処置された位置を可視化する性能を有意に改善する。このことは、操作者が、Ｘ線画像で処置の進行および／もしくは結果を評価することを可能にする。高いＸ線コントラストを有する画像の利用可能性は、処置の安全性を改善する。加えて、本発明の硬化セメントはまた、良好な再吸収特性を有する。

【００１２】

Ｘ線コントラストを改善するために選択される添加剤（必要に応じて、補助添加剤を補充される）を用いて、本発明に従って水性液体成分と組み合わされたリン酸カルシウム粉末は、良好な流動特性を有するペースト様（ペースト状）粘度を有する材料を提供する。さらに、この材料は、最小の生成物強度の損失または生成物強度の損失無しで、硬化したセメントを形成する。本発明のリン酸カルシウム組成物は、好ましくは、ポリ（メチルメタクリレート）（ＰＭＭＡ）のようなプラスチック材料を含まず、これによって、リン酸カルシウムセメントが、重合体連鎖反応を介して硬化されないので、幅広い範囲の濃度で種々のＸ線コントラスト増強添加剤の使用が可能になる。多くのＸ線添加剤が、特に、高濃度において、このようなＰＭＭＡセメントの重合反応を妨害し、硬化したＰＭＭＡセメントの強度を低下させる。さらに、標的部位で硬化される本発明の放射線不透過性増強骨セメント調製物は、しばしば、改善された再吸収特性を有する。従って、本発明の組成物は、所望の適用に依存して最適化され得る。選択されるタイプのＸ線コントラスト増強剤に依存して、組成物は、長期の観察の間、放射線不透過性特性を有して、高い安定性で処方され得る。あるいは、本車線不透過性は、添加剤に起因する身体の刺激の可能性を減少させるために、操作プロセスの後に減少させられ得る。全体として、本発明は、処理可能性、硬化特性および操作プロセスの増加した視覚性の良好な組み合わせを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１３】

（発明の詳細な説明）

本発明のセメント調製物は、セメント反応生成物の硬化および形成のための水または通常、水溶液を含む水性液体成分と混合される、主にリン酸カルシウム（好ましくは、少なくとも約５０重量％、より好ましくは、少なくとも約６５重量％、最も好ましくは、少なくとも約７５重量％のリン酸カルシウム）を含む粉末成分の混合物に基づき、代表的に、骨代用物として使用される。基本的な粉末成分は、好ましくは、さらに、リン酸カルシウムに加えて、マグネシウムおよび任意の他の金属のオルトホスフェートまたは他の塩を含む。α型および／またはβ型の三（トリ）リン酸カルシウム（ＴＣＰ）が特に好ましい。液体成分は、水を含み、必要に応じて、好ましくは、塩から、さらに好ましくは、緩衝効果を有する塩（特に、一級および／もしくは二級塩基形態のリン酸のナトリウム塩、カリウム塩および／もしくはアンモニウム塩、または炭酸の対応する塩）から構成される。液体成分のｐＨは、例えば、約５～約１２、好ましくは、約７～約１２の範囲内に適切に調製される。

【００１４】

増強された放射線不透過性、改善された流動特性、および改善された機械的特性（特に、硬化における改善された強度）を有するセメント調製物を提供するために、セメント調製物は、好ましくは、カルシウム（Ｃａ）、マグネシウム（Ｍｇ）、およびオルトホスフェート（Ｐ）を含む粉末状成分を含む。Ｘ線コントラストを増強する添加剤（放射線不透過性増強剤または放射線不透過性材料としてもまた、本明細書中で呼ばれる）は、好ましくは、粉末状成分に組み合わされ、そして硬化特性および／または機械的特性が本質的に悪化しない点で有利である。さらに、硬化されたセメントは、特に良好な再吸収特性を有する。さらに好ましい実施形態において、基本的なセメント調製物は、さらに、粉末状成分で、または好ましくは、水性液体成分、アンモニウム塩、特に、リン酸アンモニウム塩（例えば、$(NH_4)_2HPO_4$および／または$(NH_4)H_2PO_4$）のいずれかを含む。Ｃａ、ＭｇおよびＰのモル比は、好ましくは、１．００＜Ｃａ／Ｐ＜１．５０および０＜Ｍｇ／Ｐ＜０．５０の範囲にある。セメント調製物のための特に好ましい処方物は、ＥＰ－Ａ－１　２９６９０９に開示されるリン酸アンモニウムマグネシウムセメントである。

【００１５】

Ｘ線コントラスト（放射線不透過性）を増強するために、主として、周期律表の原子番号が２０より大きく、それによって、カルシウムよりも高い全ての元素が使用され得る。使用される元素または元素化合物に依存して、セメント調製物が、適切な型の放射線不透過性元素または化合物を選択すること、ならびに適切な量、濃度、および／または密度の放射線不透過性添加剤を使用することによって、十分に増強された放射線不透過性を提供することが考慮されるべきである。

【００１６】

Ｘ線コントラスト（放射線不透過性）を増強するための添加剤は、セメント調製物の粉末状成分または液体成分のいずれか、あるいは両方と混合され得る。本発明の処方物または組成物から得られる硬化反応生成物は、結晶性化合物、特に、単結晶性リン酸塩化合物、アパタイト構造、ヒドロキシアパタイト構造、スツルバイトセメント、またはリン酸三バリウムを有利に含み得る。

【００１７】

放射線不透過性増強添加剤の量は、添加剤の型および硬化カルシウム含有リン酸塩セメントに対する放射線不透過性増強効果に依存して、少なくとも約０．５重量％～約２５重量％の間の範囲、好ましくは、少なくとも約３重量％～約２０重量％、より好ましくは、少なくとも約５重量％～約１５重量％の範囲、最も好ましくは、少なくとも約１０重量％を適切に構成する。上限は、放射線不透過性増強添加剤の型および意図する適用に依存して適切に選択され得る；量の上限は、例えば、約５０重量％、より好ましくは、２５重量％であり得る。放射線不透過性増強添加剤の量の上記好ましい下限および上限は、セメント調製物を意図する標的に適用する場合に操作の間、セメント調製物の流動特性を保存するかまたは改善さえしながら、有意に増強した放射線不透過性の有用な組み合わせの観点から特に選択される。上記重量％は、粉末状成分の重量に関連して記述される。水性液体成分は、約０．１～１．５ｍｌ／１ｍｇ粉末、好ましくは、約０．２～約０．６５ｍｌ液体／１ｍｇ粉末の範囲の量で、粉末成分と混合される。

【００１８】

本発明の好ましい実施形態において、ペースト状の塊に混合されるセメント調製物の流動性を同時に維持し、そして好ましくは改善する添加剤が使用される。このような添加剤の例は、単独でまたは組み合わせて使用されるストロンチウム塩および特にバリウム塩（例えば、炭酸ストロンチウム、リン酸ストロンチウムおよび硫酸バリウムからなる群より選択される化合物）である。このような化合物を混合することによって、リン酸カルシウム含有セメント調製物の処理可能性は、特に注入可能性において、さらに改善される。なぜなら、これらの化合物の混合が、液体成分と混合されるセメント調製物の流動性を有意に改善するからである。さらに、セメント調製物を注入するために必要とされる圧力は、これによって実質的に減少する。減少した注入圧力は、作業する人に快適で便利であるだ

けではない。むしろ、これによって、「フィルター圧力」の影響が同様に最小化される。この影響は、圧力が適用される場合に、ペースト（セメントペースト）にされるセメント混合物からの液体の圧力での押し出しを意味すると理解される。この影響は、非常に望ましくない。なぜなら、液体の減少により初期のペースト状混合物が受け入れられない凝固を生じるからである。特に改善された実施形態において、ストロンチウム塩（例えば、炭酸ストロンチウムまたはリン酸ストロンチウム）は、使用されないかまたは単独で使用されず、全体としてかまたは部分的にバリウム塩（例えば、硫酸バリウム）によって置換される。なぜなら、バリウム塩は、生成される硬化されたリン酸カルシウム含有セメントの強度にさらに有利に影響するからである。

【００１９】

本発明に従うバリウム塩の混合物によって、同時に適切に硬化特性を確保しながら、より良い粘着を達成する。さらに、機械的特性（特に、硬化セメントの強度）は、セメント調製物中でリン酸カルシウムと、そして好ましくはさらにリン酸マグネシウムと組み合わされる場合、バリウム塩によってさらに増強される。従って、バリウム塩、特に硫酸バリウム、リン酸三バリウム、ヨウ化バリウム、ジルコン酸バリウムおよびウォルフラム酸バリウムを添加することによって、有意に改善された放射線不透過性の増強、改善された処理可能性および特に流動特性、適切な硬化特性ならびに機械的な生成物の特性が、達成される。

【００２０】

本発明に従って使用され得る放射線不透過性を向上するためのさらに特に適切な添加剤としては、金属、無機金属化合物（例えば、金属酸化物、金属ニトリド、金属カーバイド、金属フマレート、および金属スルフェート）、ならびに金属－有機化合物（金属元素として、鉄、チタン、タンタル、金、銀、希土類元素、イットリウム、イッテルビウム、モリブデン、ジルコニウム、ニオブ、ルテニウム、ロジウム、パラジウムおよびタングステンに基づく）の群から選択される物質が挙げられる。好ましい金属元素は、鉄および希土類元素（ランタニド）であり、セリウムおよび特にガドリニウムが選択される希土類元素である。このタイプの特に好ましい物質は、鉄化合物、特に、リン酸鉄、酸化鉄、水酸化鉄またはクエン酸鉄のような有機酸を有する鉄化合物である。なぜなら、これらは、安定な様式で硬化セメント生成物に組み込まれ得、硬化される生成物の機械的特性を悪化させることなく特に有効であるからである。サリチル酸タングステンおよび水溶性ランタンまたは希土類化合物（例えば、酢酸ランタン、硝酸ランタン、硫酸ランタン、硝酸ランタンアンモニウム、クエン酸セリウム、硝酸セリウム、塩化セリウム、硫酸セリウムアンモニウム、および特に有利であることが見いだされているガドリニウム化合物（例えば、フッ化ガドリニウム、塩化ガドリニウム、ガドリニウムキレート（例えば、ガドリニウムジエチレントリアミノペンタアセテート）、Ｇａｄｏｔｅｒｉｄｏｌ（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂから入手可能））もまた特に好ましい物質である。

【００２１】

適切な金属および無機金属化合物（例えば、酸化物、窒化物、炭化物、ケイ化物およびハロゲン化物）は、好ましくは、微細な粒子状形態で添加され得る。プロセス可能性および特に流動特性の観点で、粒子状金属または無機金属化合物の平均粒子サイズ（d_{50}）は、約０．１ｎｍ～約１０μｍの範囲に適切にある。平均粒子サイズ（d_{50}）の下限は、約５ｎｍであり、平均粒子サイズ（d_{50}）の上限は、好ましくは、約１μｍ、より好ましくは、約５００ｎｍ、さらに好ましくは、約１００ｎｍである。微細な粒子状物質は、好ましくは、セメント組成物の粉末成分に添加される。

【００２２】

ブロモ化合物および特にヨード化合物（好ましくは、有機ブロモおよび／またはヨード化合物）がまた適切である。特に好ましい例として、イオン型または非イオン型の水溶性化合物が、本発明に従って使用され、例えば、ジアトリコアート（ｄｉａｔｒｉｃｏａｔｅ）、ジオキシタラメート（ｄｉｏｘｉｔａｌａｍａｔｅ）、イオパミドール（ｉｏｐａｍｉｄｏｌ）、イオヘキソール（ｉｏｈｅｘｏｌ）およびイオキサグレート（ｉｏｘａｇ

ｌａｔｅ）などである。これらのヨード化合物のうちの適切な例は、「Ｒｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ」（Ｒｅｄ Ｌｉｓｔ）、ＥＣＶ－Ｅｄｉｔｉｏ Ｃａｎｔｏｒ Ｖｅｒｌａｇ，Ａｕｌｅｎｄｏｒｆ（２００３）のセクション３５．２．２に見いだされ得る。

【００２３】

さらに、焼結材料が、放射線不透過性添加剤として使用され得、好ましくは、高度に焼結された材料が使用され得る。このタイプの好ましい添加剤として、焼結されたヒドロキシアパタイトおよび焼結されたリン酸三カルシウムが好ましい。この焼結された材料は、適切に、微細な粒子状形態であり、好ましくは、金属および無機金属化合物とともに、上記のように、セメント組成物の粉末成分に添加され得る。

【００２４】

放射線不透過性を増強するための上記添加剤は、セメント調製の粉末成分または液体成分に添加され得る。乾燥または微細な粒子状物質は、好ましくは、セメント粉末成分に添加され、そして水溶性化合物は、適切に、セメント調製物の液体成分に添加される。添加剤の混合物が同様に使用され得る。

【００２５】

さらに、目的および意図される用途に依存して、放射線不透過性を増強するための添加剤（例えば、酸化物、スルフェートまたはホスフェートのような鉄化合物または他の放射線不透過性増強金属元素）は、セメント調製物の反応生成物に安定に組み込まれ得る。あるいは、放射線不透過性を増強するための添加剤は、ゆるく（ｌｏｏｓｅｌｙ）組み込まれ得るが、所望の標的部位に適用された後、硬化したセメント生成物から除去されるかまたは漏出され得る；例えば、放射線不透過性を増強するための水溶性添加剤（例えば、水溶性ヨード合物）が選択され得る。

【００２６】

本発明に従うセメント調製物の処方物は、他の適切な添加物を含んでもよい。例えば、本発明のセメント調製物は、生物学的および／または薬学的に活性な薬剤のためのキャリア物質として特に適切である。この目的のために、このセメント調製物は、さらに、粉末および／または液体の成分で、薬学的および／または生物学的に活性な物質（例えば、抗生物質、細胞増殖抑制剤、鎮痛剤、滅菌剤、保存剤、成長因子、増殖因子、タンパク質またはペプチド、生体分子など）または言及したそれらの活性物質の組合せを含み得る。特に好ましい活性剤は、ゲンタマイシン、トロンバマイシン（ｔｒｏｍｂａｍｙｃｉｎｅ）、クリンダマイシン、バンコマイシン、β－ＴＧＦ、またはそれらのアナログ、骨形成タンパク質（ＢＭＰ）シリーズ化合物など、あるいはそれらの組合せからなる群より選択される。

【００２７】

さらなる添加物としては、本発明のセメント調製物の粉末成分に添加される顆粒状粒子の形態である物質が挙げられ、ここで、その物質の顆粒粒子は、そのセメント調製物の液体成分中で水に溶ける特性を保持する。このような添加物の例としては、塩、炭水化物または糖、および加水分解的に分解され得るポリマーが挙げられる。これらの顆粒状粒子は、適切な顆粒サイズ（例えば、１０～３００μｍ）の粉末成分中に存在するので、その混合プロセスおよび硬化プロセスの間に、多孔性系を生成し、その多孔性系は、表面積を増大して、そして、その反応生成物の再吸収能（ｒｅｓｏｒｂｔｉｏｎ ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ）を増進する。

【００２８】

本発明に従うセメント調製物を含むリン酸カルシウムの主な用途は、骨欠損の増強（充填）にある。この点において、椎体形成術の場合または骨粗鬆症の椎体の圧縮特徴の場合における安定化のための椎体と同様に、非常に難しい圧縮性破壊を補完することが、特に重要である。

【００２９】

視覚化制御が不十分である場合、特にリン酸カルシウム含有セメントによる椎体の充填の場合に、高い危険性を被る。そのセメントペーストを導入または適用すると、物質は、

椎体から溢出し、例えば、椎体チャネルに入り込み得、そして、脊髄を圧迫する可能性があり得る。それらの結果は、患者にとって厳しいものである。なぜならば、麻痺状態が起こり得るからである。

【００３０】

これを回避するために、椎体領域における手術が、画像転送制御（Ｘ線制御）のもとで実施される。骨皮質とリン酸カルシウム含有セメントとが本質的に等しいＸ線密度のために、その造影剤は、従来のセメント混合物が使用される場合には大変不十分なものである。しばしば、他の骨構造による干渉も存在する。これは、特に、前方／後方ビーム経路においては、当てはまる。

【００３１】

増強型Ｘ線造影剤を有する本発明の処方物は、本発明のリン酸カルシウム含有セメントを移植する場合、特に、椎体の領域における手術の場合に、実質的な改善を生じる。その手術は、ずっと迅速に実施され、そして、患者にとっての手術における危険性は、劇的に減少する。さらに加工性および生成物の強度に関するすばらしい特性が、可能である。しかし、本明細書中で言及された利点は、同様に、骨または骸骨の他の位置での手術または処置に対しても同様に適用される。

【００３２】

リン酸カルシウム含有セメント調製物はまた、圧迫骨折セメント固定（ｋｙｐｈｏｐｌａｓｔｙ）によってつくられたキャビティまたは空隙を埋めるために使用され得る。この圧迫骨折セメント固定は、伸張可能構造体（例えば、バルーンカテーテル）を使用して、椎体圧迫特性に関連する後湾変形部を矯正することを包含する経皮的な技術である。このような処置にとって適切な方法および器具は、以下（これらの、各々は、本明細書中において参考として全体が援用される）により十分に記載されている：米国特許第４，９６９，８８８、同第５，１０８，４０４号、同第５，８２７，２８９号、同第５，９７２，０１５号、同第６，０４８，３４６号、同第６，０６６，１５４号、同第６，２３５，０４３号、同第６，２４１，７３４号、同第６，２４８，１１０号、同第６，２８０，４５６号、同第６，４２３，０８３号、同第６，４４０，１３８号、同第６，４６８，２７９号、同第６，５７５，９１９号、同第６，６０７，５４４号、同第６，６１３，０５４号、同第６，６２３，５０５号、同第６，６４１，５８７号および同第６，６４５，２１３号。本発明のリン酸カルシウム含有セメントの最適な使用は、圧迫骨折セメント固定であって、ここで。既知のサイズの空隙またはキャビティが、骨の中につくられ。そして、対応する量のリン酸カルシウム含有セメント調製物が、その空隙に導入される。

【実施例】

【００３３】

（実施例１）

以下の処方成分に従うセメント粉末組成物を、提供して、次いで、３．５Ｍの（NH_4）$_2$ＨＰO_4水溶液（液体成分）と全体を混合してペースト状の塊として、その後、硬化させた：

６５ｇ　ＴＣＰ（リン酸三カルシウム）
１２ｇ　Mg_3（PO_4）$_2$
４ｇ　ＭｇＨＰO_4
３ｇ　ＳｒCO_3
２ｇ　ＢａSO_4

。

【００３４】

得られた硬化リン酸カルシウムセメントを、Ｘ線フィルム上に可視化させたその放射線不透過性について計算した。

【００３５】

十分に認識可能なＸ線コントラストが得られる。

【００３６】

（実施例２）
以下のようにＢａＳＯ$_4$の量を８ｇまで増大したことを除いて、実施例１が繰り返される：
６５ｇ　ＴＣＰ（リン酸三カルシウム）
１２ｇ　Ｍｇ$_3$（ＰＯ$_4$）$_2$
４ｇ　ＭｇＨＰＯ$_4$
３ｇ　ＳｒＣＯ$_3$
８ｇ　ＢａＳＯ$_4$
。
【００３７】
ＢａＳＯ$_4$の量が多くなったことに起因する放射線不透過性が得られた。この強度は、３７℃で０．９重量％のＮａＣｌ水溶液中で硬化したセメントを２時間にわたってインキュベートした後に測定された。２４．１１ＭＰａとの強度を得た。
【００３８】
（実施例３）
放射線不透過性増強剤をＩｏｘａｇｌｉｃ（イオン性有機ヨード化合物であって、Ｇｕｅｒｂｅｔ　ＧｍｂＨ（Ｓｕｌｚｂａｃｈ－Ｔａｕｎｕｓ，Ｇｅｒｍａｎｙ）より市販される）で置き換えること以外は、実施例１を繰り返した。
【００３９】
６５ｇ　ＴＣＰ（リン酸三カルシウム）
１２ｇ　Ｍｇ$_3$（ＰＯ$_4$）$_2$
４ｇ　ＭｇＨＰＯ$_4$
３ｇ　ＳｒＣＯ$_3$
２ｇ　Ｉｏｘａｇｌｉｃ
。
【００４０】
（実施例４）
放射線不透過性増強剤をＩｏｂｉｔｒｉｄｏｌ（非イオン性有機ヨード化合物であって、Ｇｕｅｒｂｅｔ　ＧｍｂＨ（Ｓｕｌｚｂａｃｈ－Ｔａｕｎｕｓ，Ｇｅｒｍａｎｙ）より市販される）で置き換えること以外は、実施例３を繰り返した。
【００４１】
６５ｇ　ＴＣＰ（リン酸三カルシウム）
１２ｇ　Ｍｇ$_3$（ＰＯ$_4$）$_2$
４ｇ　ＭｇＨＰＯ$_4$
３ｇ　ＳｒＣＯ$_3$
２ｇ　Ｉｏｂｉｔｒｉｄｏｌ
。
【００４２】
結果：実施例３におけるものと類似の放射線不透過性を得た。比較として、Ｉｏｂｉｔｒｉｄｏｌは、処理性を改善したセメント組成物を提供する。なぜならば、その化合物を、有益でかつより一様な様式で、上記の他の成分で混合するからである。Ｘ線コントラストが、実施例２に記載のものと同じ量のＢａＳＯ$_4$の添加と比較すると、改善されている
。
【００４３】
（実施例５）
以下のように、Ｉｏｂｉｔｒｉｄｏｌの量を８ｇまで増大させることを除いて、実施例４を繰り返した。
【００４４】
６５ｇ　ＴＣＰ（リン酸三カルシウム）
１２ｇ　Ｍｇ$_3$（ＰＯ$_4$）$_2$

４ｇ　$MgHPO_4$
３ｇ　$SrCO_3$
８ｇ　Ｉｏｂｉｔｒｉｄｏｌ
。

【００４５】
結果：Ｘ線コントラストは、８ｇの$BaSO_4$を添加する場合よりも非常に高かった（より暗いレベルの現像したＸ線画像）。その強度は、３７℃で０．９％ＮａＣｌの重量％水溶液中で硬化したセメントを２時間に亘ってインキュベートした後に測定した。

【００４６】
（実施例６および実施例７）
以下のように、ＩｏｘａｇｌｉｃまたはＩｏｂｉｔｒｉｄｏｌの量を６ｇとして使用することを除いて、実施例３および４を繰り返した。

【００４７】

６５ｇ　ＴＣＰ	６５ｇ　ＴＣＰ
１２ｇ　$Mg_3(PO_4)_2$	１２ｇ　$Mg_3(PO_4)_2$
４ｇ　ＭｇＨＰＯ４	４ｇ　ＭｇＨＰ０４
３ｇ　ＳｒＣＯ３	３ｇ　ＳｒＣＯ３
６ｇ　Ｉｏｘａｇｌｉｃ	６ｇ　Ｉｏｂｉｔｒｉｄｏｌ

結果：その混合した液体成分（３．５Ｍ（NH_4）２HPO_4溶液）に対する上記のセメント組成物の粉末成分の湿潤性は、Ｉｏｘａｇｌｉｃを添加した場合よりも良好であった。

【００４８】
（実施例８）
以下のように、$BaSO_4$を別の放射線不透過性増強剤であるアンモニウムＣｅｒ（ＩＶ）スルファットジハイドレート（ａｍｍｏｎｉｕｍ　ｃｅｒ（ＩＶ）ｓｕｌｆａｔ－ｄｉｈｙｄｒａｔｅ）、で置き換える胎こと以外は、実施例１を繰り返した。

【００４９】
６５ｇ　ＴＣＰ（リン酸三カルシウム）
１２ｇ　$Mg_3(PO_4)_2$
４ｇ　$MgHPO_4$
３ｇ　$SrCO_3$
５ｇ　アンモニウムＣｅｒ（ＩＶ）スルファットジハイドレート
。

【００５０】
結果：その造影は、９ｇの$BaSO_4$の造影に対応する。

【００５１】
（実施例９）
セメント粉末に種々の量の$BaSO_4$または$SrCO_3$を添加することによって種々の実験を実施した。一様かつより効率的である、混合効率およびその硬化した生成物の強度が、約１０重量％～約１５重量％の$BaSO_4$を添加することによって達成した。

【００５２】
$BaSO_4$を含む調製物の結果は、その強度特性に関して有益なことに再現性がある。なぜならば、その物質は、粉砕プロセス間に凝固する傾向が低いからである。

【００５３】
（実施例１０）
また、上述した実施例の全てを、それらの処方物が$SrSO_3$を含まないという差異を伴って実施した。すなわち、実施例１～９に従った放射線不透過性増強剤が添加された、液体成分と伴った以下のセメント粉末調製物を使用した：
６５ｇ　ＴＣＰ（リン酸三カルシウム）、１２ｇ　$Mg_3(PO_4)_2$、４ｇ　$MgHPO_4$。放射線不透過性に対してなんら識別可能な効果は存在しなかった。

【００５４】
（実施例１１）
以下のように、放射線不透過性増強剤を金粉で置き換えて、金属微粒子の形態で添加すること以外は、実施例１を繰り返した。
【００５５】
６５ｇ　ＴＣＰ（リン酸三カルシウム）
１２ｇ　$Mg_3(PO_4)_2$
４ｇ　$MgHPO_4$
３ｇ　$SrCO_3$
２ｇ　金粉
結果：良好でかつ一様な混合効率が可能である。そのＸ線コントラストは、その同じセメントにし対して２ｇの金粉の代わりに１５ｇの$BaSO_4$を添加した場合のもと同じである。
【００５６】
（実施例１２および実施例１３）
以下のように、放射線不透過性増強剤を酸化鉄（ＩＩ）または酸化鉄（ＩＩＩ）で置き換えて、金属酸化物として添加すること以外は、実施例１を繰り返した。
【００５７】

６５ｇ　ＴＣＰ	６５ｇ　ＴＣＰ
１２ｇ　$Mg_3(PO_4)_2$	１２ｇ　$Mg_3(PO_4)_2$
４ｇ　$MgHPO_4$	４ｇ　$MgHPO_4$
３ｇ　$SrCO_3$	３ｇ　$SrCO_3$
５ｇ　ＦｅＯ	５ｇ　Fe_2O_3

結果：５ｇ　Fe_2O_3を添加することによって、特に、高度なＸ線コントラスト得た。その硬化したセメントの最終的な強度は、悪化されなかった。
【００５８】
上述の好ましい実施形態および実施例を、本発明を例示するため記載してきたが、本発明の特徴、実施例および実施形態は、それらの実施形態および実施例に限定されるもではなく、それらの均等物、改変物および組合せを包含するものである。特に、本発明は、添付の特許請求の範囲の範囲および精神によって表現されるものより狭く解釈されるべきではないことを留意されたい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/38580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L24/00 A61L24/02

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)
IPC 7 A61L

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 202 18 668 U (SANATIS GMBH) 6 March 2003 (2003-03-06) *entire document*	1-29
Y	US 2002/166480 A1 (ZIMMERMAN MICHAEL) 14 November 2002 (2002-11-14) cited in the application *entire document*	1-29
X	WO 01/49327 A (VERSITECH LTD) 12 July 2001 (2001-07-12) claims 1-41	1-29
X	WO 02/32827 A (GENGE BRIAN R ;SAUER GLENN R (US); WUTHIER ROY E (US); GENGE RONAL) 25 April 2002 (2002-04-25) page 7, line 6 - line 21 page 24, line 2 - line 3	1-29

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 May 2004	19/05/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schnack, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/38580

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 309 420 B1 (PREISSMAN HOWARD) 30 October 2001 (2001-10-30) column 2, line 36 - line 57 column 3, line 18 - line 22 column 6, line 1 - line 18 claims 6,7,14,15	1-29
Y	US 6 075 067 A (LIDGREN LARS AKE ALVAR) 13 June 2000 (2000-06-13) cited in the application claims 1-20	1-29
X	EP 0 511 868 A (ONODA CEMENT CO LTD ;SANKIN IND CO (JP)) 4 November 1992 (1992-11-04) *abstract* page 3, line 6 - line 7 page 2, line 52 - line 53 page 3, line 20 - line 54 claims 1-7	1-29
X	EP 0 520 690 A (NITTA GELATIN KK) 30 December 1992 (1992-12-30) page 4, line 13 - line 18 page 4, line 53 - line 54 example 11 claims 1,2,7	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/38580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 20218668 U	06-03-2003	DE 20218668 U1	06-03-2003
US 2002166480 A1	14-11-2002	DE 10032220 A1	24-01-2002
		AU 7971001 A	14-01-2002
		CA 2383580 A1	10-01-2002
		CN 1383420 T	04-12-2002
		WO 0202478 A1	10-01-2002
		EP 1296909 A1	02-04-2003
		JP 2004502626 T	29-01-2004
WO 0149327 A	12-07-2001	US 6593394 B1	15-07-2003
		CA 2395910 A1	12-07-2001
		CN 1414868 T	30-04-2003
		EP 1246651 A2	09-10-2002
		WO 0149327 A2	12-07-2001
		JP 2003518989 T	17-06-2003
WO 0232827 A	25-04-2002	AU 1331302 A	29-04-2002
		CA 2425612 A1	25-04-2002
		CN 1481343 T	10-03-2004
		EP 1335887 A1	20-08-2003
		WO 0232827 A1	25-04-2002
		US 2002100798 A1	01-08-2002
		US 2002073894 A1	20-06-2002
US 6309420 B1	30-10-2001	AU 1081999 A	03-05-1999
		WO 9918894 A1	22-04-1999
		US 6231615 B1	15-05-2001
		US 2001012968 A1	09-08-2001
US 6075067 A	13-06-2000	NONE	
EP 0511868 A	04-11-1992	JP 4329961 A	18-11-1992
		JP 5023389 A	02-02-1993
		DE 69214005 D1	31-10-1996
		DE 69214005 T2	15-05-1997
		EP 0511868 A2	04-11-1992
		US 5304577 A	19-04-1994
EP 0520690 A	30-12-1992	DE 69205736 D1	07-12-1995
		DE 69205736 T2	13-06-1996
		EP 0520690 A2	30-12-1992
		JP 5168692 A	02-07-1993
		JP 7034816 B	19-04-1995
		US 5342441 A	30-08-1994

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,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,EG,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

Ｆターム(参考) 4C081 AB04 BA12 BA13 BB03 BB06 BB08 BC02 CE11 CF011 CF022
CF032 CF122 CF22 CF24 CG02 CG06 CG07 CG08 DA11 DA13
DA15 DC12 DC13