

(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  
2020年5月7日(07.05.2020)



(10) 国際公開番号  
**WO 2020/090965 A1**

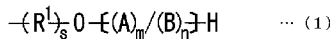
- (51) 国際特許分類:  
*A61K 6/838* (2020.01)    *C08L 67/00* (2006.01)  
*A61K 6/891* (2020.01)    *C08L 89/00* (2006.01)  
*A61P 1/02* (2006.01)    *C08G 63/08* (2006.01)  
*C07K 7/06* (2006.01)
- (21) 国際出願番号:                    PCT/JP2019/042742
- (22) 国際出願日:                    2019年10月31日(31.10.2019)
- (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 2018-205226    2018年10月31日(31.10.2018) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田

市山田丘1番1号 Osaka (JP). 国立大学法人名古屋大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 Aichi (JP). 国立研究開発法人物質・材料研究機構 (NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE) [JP/JP]; 〒3050047 茨城県つくば市千現一丁目2番地1 Ibaraki (JP).

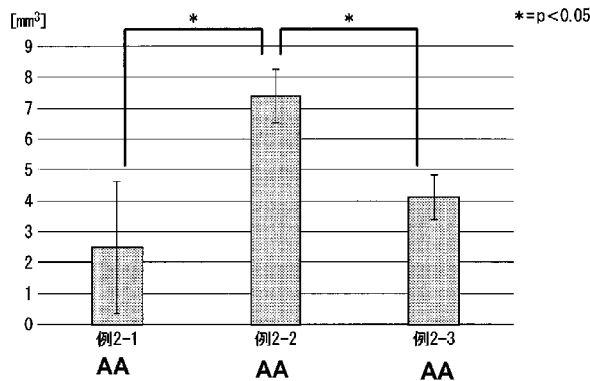
(72) 発明者: 岡本 基岐 (OKAMOTO Motoki); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 高橋 雄介 (TAKAHASHI Yusuke); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 林 美加子 (HAYASHI Mikako);

(54) Title: DENTAL TREATMENT COMPOSITION

(54) 発明の名称: 歯科治療用組成物



[図5]



AA Example

(57) Abstract: Provided is a dental treatment composition which exhibits excellent handleability and can facilitate formation of dentin. This dental treatment composition contains a compound (I) having a structure represented by general formula (1) and a dentin-forming agent (II). (In formula (1), R<sup>1</sup> is a hydrocarbon group, A is a -C(=O)-R<sup>2</sup>-O- group (R<sup>2</sup> is a specific alkylene group), B is a -C(=O)-C(-R<sup>3</sup>)(-R<sup>4</sup>)-O- group (R<sup>3</sup> is a hydrogen atom or a hydrocarbon group, and R<sup>4</sup> is a hydrocarbon group), s is a number that is 0 or greater, m is 0-800, and n is 0-700.



WO 2020/090965 A1

〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 蟹江 慧(KANIE Kei); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 緒方 藍歌(OGATA Aika); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 成田 裕司(NARITA Yuji); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 加藤 竜司(KATO Ryuji); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 荏原 充宏(EBARA Mitsuhiro); 〒3050047 茨城県つくば市千現一丁目 2 番地 1 国立研究開発法人物質・材料研究機構内 Ibaraki (JP). 宇都 甲一郎(UTO Koichiro); 〒3050047 茨城県つくば市千現一丁目 2 番地 1 国立研究開発法人物質・材料研究機構内 Ibaraki (JP).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

(74) 代理人: 棚井 澄雄, 外 (TANAI Sumio et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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).

However, m and n cannot both be 0.)

(57) 要約：取り扱い性に優れ、象牙質の形成を促進できる歯科治療用組成物を提供する。本発明の歯科治療用組成物は、下記一般式 (1) で表される構造を有する化合物 (I) と、象牙質形成剤 (II) とを含む。(式 (1) 中、R<sup>1</sup>は炭化水素基であり、Aは-C(=O)-R<sup>2</sup>-O-基 (R<sup>2</sup>は特定のアルキレン基である。)であり、Bは-C(=O)-C(-R<sup>3</sup>)(-R<sup>4</sup>)-O-基 (R<sup>3</sup>は水素原子又は炭化水素基であり、R<sup>4</sup>は炭化水素基である。)であり、sは0以上の数であり、mは0~800であり、nは0~700である。ただし、mとnとは、同時に0になることはない。)

## 明 細 書

発明の名称： 歯科治療用組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、歯科治療用組成物に関する。

本願は、2018年10月31日に日本に出願された、特願2018-205226号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

### 背景技術

[0002] 歯科臨床において、う蝕を除去した後、又は窩洞を形成した時に、歯髓の露出（露髓）を生じることがある。露髓が生じた場合、歯髓の生活活性を維持し、歯の喪失リスクを軽減するために、直接覆髓が施される場合がある。

直接覆髓に用いられる製剤としては、水酸化カルシウム製剤、Mineral Trioxide Aggregate (MTA) が知られている（非特許文献1）。

水酸化カルシウム製剤は、窩洞等の露髓部を覆うことで、象牙質の形成を促し、露髓部の回復を図る。MTAは、接着性はないものの、露髓部を良好に塞ぎ、歯髓を保護できる。

また、Wntシグナル伝達経路を活性化することで、歯髓細胞から象牙芽細胞への分化を誘導し、象牙質を形成する方法が提案されている（特許文献1）。

[0003] また、特定の式で表される構造を有する化合物が、骨髄止血剤として有用であることが知られている（特許文献2）。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献1：日本国特許第5808053号公報

特許文献2：日本国特開2018-168098

#### 非特許文献

[0005] 非特許文献1：堅田和穂 他、「ケイ酸カルシウムと高親水性モノマーを含有

した光硬化型覆髄剤による直接覆髄の効果について」、日歯保存誌、56（6）、570～579頁、2013年

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、水酸化カルシウム製剤は、象牙質の形成が遅く、かつ形成された象牙質の質が高くないという問題がある。加えて、水酸化カルシウム製剤は、硬化速度が速く、取り扱いが煩雑であるという問題がある。

MTAは、接着性がないために、死腔を生じる場合があるという問題がある。加えて、MTAは、MTA自体の変色、歯質の変色を引き起こすという問題がある。さらに、MTAは、治療部位に塗布するのに技術を要し、かつ、硬化時間が長く、取り扱いが煩雑であるという問題がある。

直接覆髄においては、取り扱い性に優れ、良好な象牙質の形成を促進できる製剤が求められている。

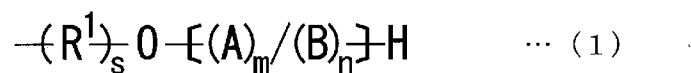
そこで、本発明は、取り扱い性に優れ、象牙質の形成を促進できる歯科治療用組成物を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、以下の態様を含む。

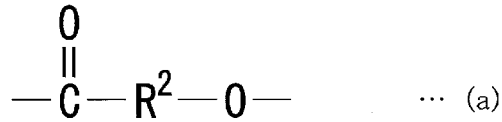
[1] 下記一般式(1)で表される構造を有する化合物(1)と、象牙質形成剤(11)とを含む、歯科治療用組成物。

[化1]



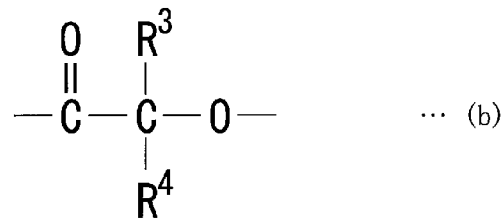
(式(1)中、R<sup>1</sup>は炭化水素基であり、Aは下記一般式(a)で表される基であり、Bは下記一般式(b)で表される基であり、sは0以上の数であり、mは0～800であり、nは0～700である。ただし、mとnとは、同時に0になることはない。)

[化2]



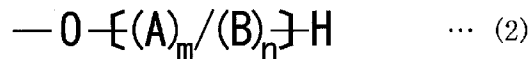
(式 (a) 中、 $\text{R}^2$ は置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン基である。)

[化3]



(式 (b) 中、 $\text{R}^3$ は水素原子又は炭化水素基であり、 $\text{R}^4$ は炭化水素基である。) [2] 前記化合物 (1) が、1つ以上のヒドロキシ基を有するアルコールの前記ヒドロキシ基の少なくとも一部が下記一般式 (2) で表される置換基で置換された化合物である、[1] に記載の歯科治療用組成物。

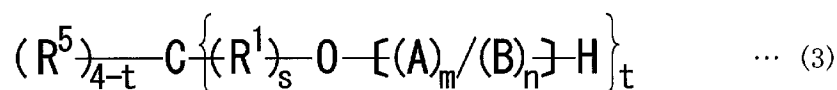
[化4]



(式 (2) 中、Aは前記一般式 (a) で表される基であり、Bは前記一般式 (b) で表される基であり、mは0～800であり、nは0～700である。ただし、mとnとは、同時に0になることはない。)

[3] 前記化合物 (1) が下記一般式 (3) で表される化合物である、[2] に記載の歯科治療用組成物。

[化5]



(式 (3) 中、 $\text{R}^1$ は炭化水素基であり、 $\text{R}^5$ は水素原子又は炭化水素基であり、Aは前記一般式 (a) で表される基であり、Bは前記一般式 (b) で表される基であり、sは0以上の数であり、tは1～4であり、mは0～80

0であり、nは0～700である。ただし、mとnとは、同時に0になることはない。)

[4] 有機粉体及び無機粉体からなる群より選ばれる1種以上をさらに含む、[1]～[3]のいずれかに記載の歯科治療用組成物。

[5] 前記象牙質形成剤(11)がペプチドである、[1]～[4]のいずれかに記載の歯科治療用組成物。

[6] 象牙質形成剤(11)と、リン酸カルシウム及びケイ酸カルシウムからなる群より選ばれる1種以上の無機粉体とを含む、歯科治療用組成物。

[7] 前記象牙質形成剤(11)がペプチドである、[6]に記載の歯科治療用組成物。

[8] 前記無機粉体がハイドロキシアパタイトである、[6]又は[7]に記載の歯科治療用組成物。

[9] 前記無機粉体がリン酸四カルシウム及びリン酸のアルカリ金属塩からなる群より選ばれる1種以上の無機粉体である、[6]又は[7]に記載の歯科治療用組成物。

[0008] また、本発明は、以下の態様を含む。

[10] 骨形成タンパク質、配列番号1～3のいずれかで表されるアミノ酸配列からなるペプチド、及び、配列番号1～3のいずれかで表されるアミノ酸配列に対して1個又は数個のアミノ酸が置換、欠失、付加又は挿入されたアミノ酸配列からなるペプチドから選ばれる1種以上の象牙質形成剤(11)と、硬化性マトリックスとを含む、歯科治療用組成物。

[11] 直接覆髄法用である、[1]～[10]のいずれかに記載の歯科治療用組成物。

## 発明の効果

[0009] 本発明の歯科治療用組成物は、取り扱い性に優れ、象牙質の形成を促進できる。

## 図面の簡単な説明

[0010] [図1]化合物(1-3-1)～(1-3-5)の生体内での分解の状態を示す

写真である。

[図2]例2-1のマイクロCTの画像である。

[図3]例2-2のマイクロCTの画像である。

[図4]例2-3のマイクロCTの画像である。

[図5]例2-1～例2-3における新生象牙質の形成量（体積）を示すグラフである。

### 発明を実施するための形態

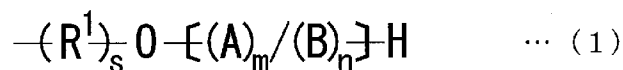
[0011] 本発明の歯科治療用組成物は、例えば、露髄部を補填し、象牙質の形成を促す組成物である。

本発明の一つの態様に係る歯科治療用組成物（以下、「本発明の歯科治療用組成物」ともいう。）は、以下の化合物（I）と象牙質形成剤（II）とを含む。

[0012] （化合物（I））

本発明の歯科治療用組成物に含まれる化合物（I）は、下記一般式（1）で表される構造を有する化合物である。

[0013] [化6]

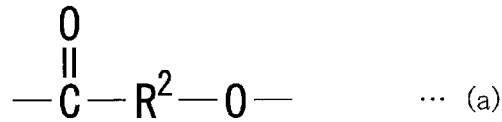


[0014] 式（1）中、R<sup>1</sup>は炭化水素基であり、Aは下記一般式（a）で表される基であり、Bは下記一般式（b）で表される基であり、sは0以上の数であり、mは0～800であり、nは0～700である。ただし、mとnとは、同時に0になることはない。

[0015] 式（1）中、R<sup>1</sup>は炭化水素基である。R<sup>1</sup>の炭素数は1～10が好ましく、1～6がより好ましい。R<sup>1</sup>の炭化水素基としては、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン基が挙げられ、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン基が好ましい。具体的には、メチレン、1,2-エチレン、1,3-プロピレンが挙げられ、メチレンが好ましい。

[0016]

[化7]

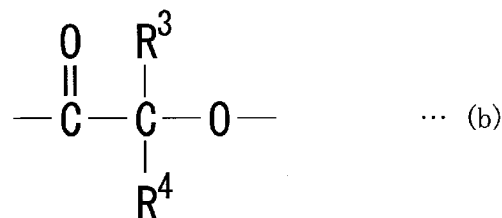


[0017] 式 (a) 中、 $R^2$ は置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン基である。アルキレン基は、置換基を有していてもよいし、有していなくてもよい。

炭素数1～5の直鎖または分岐鎖のアルキレン基としては、具体的には、例えばメチレン、1, 2-エチレン、1, 3-プロピレン、1, 4-ブチレン、1, 5-ペンチレン、メチルメチレン、1, 2-プロピレン、1, 3-ブチレン、1, 4-ペンチレンが挙げられ、メチレン、1, 2-エチレン、1, 3-プロピレン、1, 4-ブチレン、1, 5-ペンチレンが好ましく、1, 3-プロピレン、1, 4-ブチレン、1, 5-ペンチレンがより好ましく、1, 5-ペンチレンがさらに好ましい。

置換基としては、炭素数2～10の直鎖又は分岐鎖のアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキルアミノ基、カルボキシ基、アルキン基、歪環化アルキン基、メルカプト基、アルデヒド基、アジド基、アルコキシアミノ基、マレイミド基、フリル基等が挙げられる。 $R^2$ で示される炭素数1～5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン基は、置換基を有さないことが好ましい。

[0018] [化8]



[0019] 式 (b) 中、 $R^3$ は水素原子又は炭化水素基であり、 $R^4$ は炭化水素基である。

$R^3$ 及び $R^4$ の炭素数は、それぞれ1～10が好ましく、1～6がより好ま

しい。R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の炭化水素基としては、それぞれ直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、又は直鎖もしくは分岐鎖のアルケニル基が挙げられ、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の炭化水素基はそれぞれ同一であっても、異なってもよい。

R<sup>3</sup>としては水素原子が好ましい。

R<sup>4</sup>としては炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6、より好ましくは炭素数1~3の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基が好ましい。具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが好ましく、メチル、エチルがより好ましく、メチルがさらに好ましい。

[0020] sは0以上の数であり、0~20が好ましく、1~10がより好ましく、1~6がさらに好ましく、1~3が特に好ましく、1が最も好ましい。

mは0~800であり、1~500が好ましく、2~300がより好ましく、3~150がさらに好ましく、5~100が特に好ましい。

nは0~700であり、1~500が好ましく、2~300がより好ましく、3~100がさらに好ましく、5~100が特に好ましい。

m+n=5~1000が好ましく、10~500がより好ましく、30~300がさらに好ましく、50~150が特に好ましい。

m:n=0:100~100:0であり、0:100~99:1が好ましく、10:90~90:10がより好ましく、20:80~80:20がさらに好ましく、30:70~70:30が特に好ましく、40:60~60:40が最も好ましい。nが1以上であれば、歯科治療用組成物に生分解性を付与できる。特に、m:n=30:70~70:30の範囲内であれば、生体内での歯科治療用組成物の分解性がより向上する。化合物(1)中のmとnの比率は、NMRにより測定できる。

[0021] AとBが混在する場合、これらは交互に混在してもよいし、ランダム状に混在してもよいし、ブロック状に混在してもよい。また、グラフト状に混在してもよい。即ち、式(1)中の[(A)<sub>m</sub>/(B)<sub>n</sub>]はAとBが

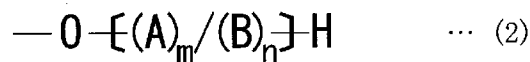
交互、ランダム状、ブロック状及びグラフト状のいずれかに混在することを意味している。

例えば、AとBがランダム状に混在していれば、化合物（1）の融点が低くなる傾向にあり、ワックスのような手触りの歯科治療用組成物が得られる。AとBがブロック状に混在していれば、化合物（1）の融点が高くなる傾向にあり、プラスチックのような手触りの歯科治療用組成物が得られる。取り扱い性を考慮すると、AとBはランダム状に混在していることが好ましい。

AとBの混在状態は重合方法により容易に制御でき、AとBの混在比率は  $m+n$  の範囲を調製することで容易に制御できる。

[0022] 化合物（1）は、1つ以上のヒドロキシ基を有するアルコールの前記ヒドロキシ基の少なくとも一部が下記一般式（2）で表される置換基で置換された化合物（以下、「化合物（1-2）」ともいう。）であることが好ましい。

[0023] [化9]



[0024] 式（2）中、Aは一般式（a）で表される基であり、Bは一般式（b）で表される基であり、 $m$ は0～800であり、 $n$ は0～700である。ただし、 $m$ と $n$ とは、同時に0になることはない。

式（2）中のA、B、 $m$ 及び $n$ は、それぞれ一般式（1）中のA、B、 $m$ 及び $n$ と同様であり、好ましい態様も同じである。

[0025] 1つ以上のヒドロキシ基を有するアルコールとしては、1価アルコール、2価アルコール、3価アルコール、4価アルコール、5価以上の多価アルコールが挙げられる。

1価のアルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール等の炭素数1～20の脂肪族アルコール；

フェノール、クレゾール、ベンジルアルコール、ナフトール、アントロール等の炭素数6～30の芳香族アルコール等が挙げられる。

2価のアルコールとしては、例えばエチレングリコール、ネオペンチルグリコール、1, 2-プロパンジオール、1, 3-プロパンジオール、1, 3-ブタンジオール、1, 4-ブタンジオール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、アゾベンゼンジオール(4, 4'-ジヒドロキシアゾベンゼン、2, 2'-ジヒドロキシアゾベンゼン等)、メソゲンジオール等が挙げられる。

3価アルコールとしては、例えばグリセリン、トリメチロールプロパン、1, 2, 4-ブタントリオール、1, 2, 5-ペントントリオール、2-メチル-1, 2, 3-プロパントリオール、2-メチル-1, 2, 4-ブタントリオール、1, 2, 4-ベンゼントリオール、カルシトリオール(1, 2, 5-ジヒドロキシコレカルシフェロール)、トリエタノールアミン、ブチルトリヒドロキシシラン等が挙げられる。

4価アルコールとしては、例えばペンタエリスリトール、1, 4-ソルビタン等が挙げられる。

5価以上の多価アルコールとしては、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、ジペンタエリスリトール、トリペンタエリスリトール、キトサン、シクロデキストリン、キチン、セルロース、ヒアルロン酸、アミドエタノール表面基を有するデンドリマー(もしくはデンドロン)、ポリビニルアルコール等のヒドロキシル基含有ポリマー等が挙げられる。

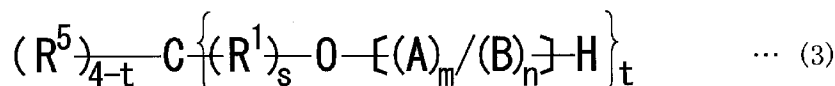
[0026] これらアルコールは1種を単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。これらの中でも、分岐鎖状のアルコールが好ましい。分岐鎖状のアルコールは、同じ分子量の直鎖状のアルコールに比べて化合物(2)の粘性が低くなる傾向にある。よって、歯科治療用組成物を指等で混練して使用する際に、よりベタつきにくくなり、取り扱い性により優れる。

本発明において「分岐鎖状のアルコール」とは、主鎖から分岐した側鎖を1つ以上有するアルコールを意味し、主鎖から分岐した側鎖の1つ以上にも

ヒドロキシ基を有しているアルコールが好ましい。

[0027] 化合物(1-2)の具体例としては、例えば下記一般式(3)で表される化合物(以下、「化合物(1-3)」ともいう。)が挙げられる。

[0028] [化10]



[0029] 式(3)中、R<sup>1</sup>は炭化水素基であり、R<sup>5</sup>は水素原子又は炭化水素基であり、Aは一般式(a)で表される基であり、Bは一般式(b)で表される基であり、sは0以上の数であり、tは1~4であり、mは0~800であり、nは0~700である。ただし、mとnとは、同時に0になることはない。

式(3)中のR<sup>1</sup>、A、B、m及びnは、それぞれ一般式(1)中のR<sup>1</sup>、A、B、m及びnと同様であり、好ましい態様も同じである。

式(3)中のsは0以上の数であり、0~20が好ましく、0~10がより好ましく、0~6がさらに好ましく、0~3が特に好ましく、0~1が最も好ましい。

[0030] 式(3)中、R<sup>5</sup>は水素原子又は炭化水素基であり、R<sup>5</sup>が炭化水素である場合には、R<sup>5</sup>の炭素数は1~10が好ましく、1~6がより好ましい。R<sup>5</sup>の炭化水素基としては、直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、又は直鎖もしくは分岐鎖のアルケニル基が挙げられる。R<sup>5</sup>が炭化水素である場合には、R<sup>5</sup>としては炭素数1~10の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基が好ましく、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基が好ましい。具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが好ましく、メチル、エチルがより好ましく、メチルがさらに好ましい。

式(3)中、tは1~4であり、2~4が好ましく、3~4がより好ましい。tは前述の1つ以上のヒドロキシ基を有するアルコールの価数(ヒドロ

キシ基の数)に相当する。

[0031] 化合物(1)は、例えば以下のようにして製造される。

まず、アルコール開始剤及び触媒の存在下、一般式(1)中のAの由来となる化合物(以下、「化合物(A)」ともいう。)と、一般式(1)中のBの由来となる化合物(以下、「化合物(B)」ともいう。)とを重合する。m、nのいずれかが0の場合、化合物(A)、化合物(B)のいずれかを用いずに重合すればよい。

次いで、得られたポリマー(化合物(1))を含む反応溶液を良溶媒で希釈し、希釈液を貧溶媒に滴下して化合物(1)を再沈殿させて回収する。

[0032] アルコール開始剤としては、先に例示した1つ以上のヒドロキシ基を有するアルコールが挙げられる。

化合物(A)としては、例えば $\epsilon$ -カプロラクトン、 $\alpha$ -アセトラクトン、 $\beta$ -プロピオラクトン、 $\gamma$ -ブチロラクトン、 $\delta$ -バレロラクトン等が挙げられる。

化合物(B)としては、例えばD-ラクチド、L-ラクチド、DL-ラクチド等が挙げられる。

触媒としては、例えばオクチル酸スズ、スズアルコキシド等のスズ系触媒；アルミニウムイソプロポキシド、アルミニウムアルコキシド等のアルミニウム系触媒；マグネシウムアルコキシド等のマグネシウム系触媒；テトラブトキシチタン等のチタン系触媒等が挙げられる。

良溶媒としては、得られる化合物(1)に応じて決定すればよいが、例えばテトラヒドロフラン(THF)、酢酸エチル等が挙げられる。

貧溶媒としては、得られる化合物(1)に応じて決定すればよいが、例えばヘキサン、ジエチルエーテル、メタノール等が挙げられる。

これらアルコール開始剤、化合物(A)、化合物(B)、触媒、良溶媒及び貧溶媒は、それぞれ1種を単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0033] 重合に際して用いる化合物(A)と化合物(B)の割合(A:B)は、化

合物（I）のmとnの比を考慮して選択すればよく、 $A : B = 0 : 100 \sim 100 : 0$ の範囲で選択できる。 $A : B$ は、 $0 : 100 \sim 99 : 1$ が好ましく、 $10 : 90 \sim 90 : 10$ がより好ましく、 $20 : 80 \sim 80 : 20$ がさらに好ましく、 $30 : 70 \sim 70 : 30$ が特に好ましく、 $40 : 60 \sim 60 : 40$ が最も好ましい。

重合温度は、 $50 \sim 200^\circ\text{C}$ が好ましく、 $100 \sim 150^\circ\text{C}$ がより好ましい。

重合時間は、 $1 \sim 48$ 時間が好ましく、 $10 \sim 24$ 時間がより好ましい。

重合の際には、化合物（A）が液体の場合、化合物（B）とアルコール開始剤が化合物（A）に溶解していることが好ましい。化合物（A）が液体でない場合や、化合物（B）及びアルコール開始剤が化合物（A）に溶解しにくい場合は、化合物（A）、化合物（B）及びアルコール開始剤が可溶性有機溶媒を併用してもよい。

[0034] このようにして得られる化合物（I）は、1つ以上のヒドロキシ基を有するアルコールのヒドロキシ基の少なくとも一部が一般式（2）で表される置換基で置換された化合物、即ち、化合物（I-2）に相当する。例えば、1つ以上のヒドロキシ基を有するアルコールとして1～4価のアルコールを用いれば、化合物（I-3）が得られる。

[0035] （象牙質形成剤（I1））

本発明の歯科治療用組成物に含まれる象牙質形成剤（I1）は、象牙質の形成を促し得るものであれば、特に限定されない。象牙質形成剤（I1）としては、ウシの血液抽出物、N-アセチルグルコサミン等の多糖類、TGF- $\beta$ 等の成長因子等が挙げられる。

また、象牙質形成剤（I1）としては、例えば、骨形成タンパク質（BMP）等のタンパク質、ペプチド等の生体分子が挙げられる。このペプチドとしては、8動物種、19種のBMPサブタイプの高相同性・高保存領域由来のアミノ酸配列を有するペプチドが挙げられる。このような生体分子としては、象牙芽細胞に作用して象牙芽細胞を活性化するタンパク質又はペプチド

、歯髄に作用してTGF- $\beta$ 等の分泌を促し、象牙芽細胞の分化を促進するタンパク質又はペプチド等が挙げられる。

象牙質形成剤(11)としては、生体分子が好ましく、タンパク質又はペプチドがより好ましく、ペプチドがさらに好ましい。

[0036] ペプチドとしては、配列番号1~3のいずれかで表されるアミノ酸配列からなるペプチド(i)、及び、配列番号1~3のいずれかで表されるアミノ酸配列に対して1個又は数個のアミノ酸が置換、欠失、付加又は挿入されたアミノ酸配列からなるペプチド(ii)が挙げられる。

ペプチド(ii)は、歯髄に作用した時に象牙質の形成を促進する活性を有する。

上述の置換、欠失、付加又は挿入されるアミノ酸の数において、複数個とは、2~3個であり、2個が好ましい。ペプチド(ii)において、上述の置換、欠失、付加又は挿入されるアミノ酸の数は、1~3が好ましく、1~2がより好ましい。

[0037] ペプチドの長さは、ペプチドの長さとして一般的な長さである限り特に限定されない。

ペプチドの長さは、例えば、2~20アミノ酸残基が好ましく、2~10アミノ酸残基がより好ましく、2~9アミノ酸残基がさらに好ましい。また、ペプチドにおけるアミノ酸残基の数は、さらに少なくともよい。ペプチドの長さは、2~5アミノ酸残基でもよい。

[0038] ペプチドには、歯髄に作用した時に象牙質の形成を促進する活性を有する限りにおいて、上記した配列以外の他の配列を含んでもよい。他の配列は特に限定されないが、オリゴペプチド全体の親水性となるという観点や、細胞内半減期がより長いという観点等から決定することが望ましい。なお、親水性か否かの判定、及び細胞内半減期の算出については、各種ウェブサイト(例えば、エクスパシー(<http://web.expasy.org/protparam/>))上で行うことができる。エクスパシーを利用する場合、親水性については、「Grand average of hydropathicity」がマイナ

スの値を示すように配列を設計することが好ましい。

[0039] ペプチドは、歯髄に作用した時に象牙質の形成を促進する活性を有する限りにおいて、化学修飾されたものであってもよい。

[0040] ペプチドは、C末端がカルボキシル基 ( $-\text{COOH}$ )、カルボキシレート ( $-\text{COO}^-$ )、アミド ( $-\text{CONH}_2$ ) 又はエステル ( $-\text{COOR}$ ) の何れであってよい。

[0041] ここでエステルにおけるRとしては、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{6-12}$ アリール基、フェニル- $\text{C}_{1-2}$ アルキル基、 $\text{C}_{7-14}$ アラルキル基、ピバロイルオキシメチル基等が用いられる。 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル等が挙げられる。 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基としては、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。 $\text{C}_{6-12}$ アリール基としては、例えば、フェニル、 $\alpha$ -ナフチル等が挙げられる。フェニル- $\text{C}_{1-2}$ アルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル等が挙げられる。 $\text{C}_{7-14}$ アラルキル基としては、 $\alpha$ -ナフチルメチル等の $\alpha$ -ナフチル- $\text{C}_{1-2}$ アルキル基等が挙げられる。

[0042] さらに、ペプチドには、N末端のアミノ酸残基のアミノ基が保護基 (例えば、ホルミル基、アセチル基等の $\text{C}_{1-6}$ アルカノイル等の $\text{C}_{1-6}$ アシル基等) で保護されているもの、等も包含される。

[0043] ペプチドには、直鎖状、分枝状、環状等の種々の形態のものが包含されるが、直鎖状であることが好ましい。また、ペプチドは、歯髄に作用した時に象牙質の形成を促進する活性を有する限りにおいて、公知の手段に従って又は準じて架橋されていてもよい。

[0044] ペプチドは、歯髄に作用した時に象牙質の形成を促進する活性を有する限りにおいて、酸又は塩基との薬学的に許容される塩でもよい。塩は、薬学的に許容される塩である限り特に限定されず、酸性塩、塩基性塩、アミノ酸塩等が挙げられる。

酸性塩としては、無機酸塩、有機酸塩のいずれでもよい。無機酸塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が挙げられる。有

機酸塩としては、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。アミノ酸塩としては、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等が挙げられる。

塩基性塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等が挙げられる。アルカリ金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられる。アルカリ土類金属塩としては、カルシウム塩、マグネシウム塩等が挙げられる。

[0045] ペプチドは、歯髄に作用した時に象牙質の形成を促進する活性を有する限りにおいて、溶媒和物の形態でもよい。溶媒は、薬学的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、水、エタノール、グリセロール、酢酸等が挙げられる。

[0046] ペプチドは、そのアミノ酸配列に応じて、公知のペプチド合成方法に従って、製造できる。

[0047] 化合物(1) 100質量部に対する象牙質形成剤(11)の含有量は0.05~1質量部が好ましく、0.1~0.5質量部がより好ましく、0.1~0.2質量部がさらに好ましい。化合物(1) 100質量部に対する象牙質形成剤(11)の含有量が上記範囲内であれば、象牙質の再生効果がより向上しやすい。

[0048] (任意成分)

本発明の歯科治療用組成物は、本発明の効果を妨げない範囲内であれば、必要に応じて上述した化合物(1)及び象牙質形成剤(11)以外の成分(以下、「任意成分」ともいう。)を含んでもよい。

任意成分としては、例えば、粉体等が挙げられる。

[0049] <粉体>

本発明の歯科治療用組成物は、粉体(但し、化合物(1)を除く)を含んでもよい。歯科治療用組成物は、粉体を含むことで、粘性が高くなる傾向にある。よって、歯科治療用組成物を指等で混練して使用する際によりベタつ

きにくくなり、取り扱い性により優れる。加えて、歯科治療用組成物を用いた箇所において、象牙質がより再生しやすくなる。

粉体は、無機粉体でもよいし、有機粉体でもよい。

[0050] 化合物(1)及び象牙質形成剤(11)の混合物との混和性に優れる点で、粉体の体積平均粒子径は10nm~500 $\mu$ mが好ましく、100nm~400 $\mu$ mがより好ましく、1~300 $\mu$ mがさらに好ましく、20~200 $\mu$ mが特に好ましく、40~150 $\mu$ mが最も好ましい。

また、操作性を良好にしつつ、粉体の含有量を増やせるという点で、粉体の体積平均粒子径は10nm~50 $\mu$ mが好ましく、10nm~10 $\mu$ mがより好ましく、20nm~8 $\mu$ mがさらに好ましい。

粉体の体積平均粒子径は、動的光散乱法より測定される。例えば粉体を分散媒に分散させ、粒子径分布測定装置を用いて体積基準の粒子径分布を測定し、得られた粒子径分布より体積平均粒子径を算出する。

[0051] 本発明で用いられる無機粉体としては、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、塩化カルシウム、フッ化カルシウム等のカルシウム化合物；リン酸のアルカリ金属塩；シリカの他、カオリン、クレー、雲母、マイカ等のシリカ又はシリカを基材とする鉱物；シリカを基材とし、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、TiO<sub>2</sub>、ZrO<sub>2</sub>、BaO、La<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SrO、ZnO、CaO、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>、Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>Oなどを含有するセラミックス及びガラス類（ランタンガラス、バリウムガラス、ストロンチウムガラス、ソーダガラス、リチウムボロシリケートガラス、亜鉛ガラス、フルオロアルミノシリケートガラス、ホウ珪酸ガラス、バイオガラス）；チタニア、アルミナ、ジルコニア、酸化セリウム（セリア）、酸化ハフニウム（ハフニア）、酸化イットリウム（イットリア）、酸化ベリリウム（ベリリア）、酸化ニオブウム（ニオブア）、酸化ランタン、酸化ビスマス、酸化スズ、酸化亜鉛、酸化鉄、酸化モリブデン、酸化ニッケル、酸化イッテリビウム、酸化サマリウム、酸化ユーロピウム、酸化プラセオジウム、酸化マグネシウム、酸化ネオジウム等の金属酸化物など

が挙げられる。

これらの中でも、好ましくは、カルシウム化合物、リン酸のアルカリ金属塩、並びに、シリカ及びシリカを基材とする鉱物からなる群から選ばれる1種以上の無機粉体、より好ましくは、カルシウム化合物およびリン酸のアルカリ金属塩からなる群より選ばれる1種以上の無機粉体が用いられ、カルシウム化合物がより好ましく用いられる。

上記カルシウム化合物の中でも、生体親和性の観点からリン酸カルシウム及びケイ酸カルシウムからなる群から選ばれる1種以上の無機粉体が好ましく用いられ、リン酸カルシウムがより好ましく用いられる。

[0052] 上記リン酸カルシウムとしては、ハイドロキシアパタイト  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ 、リン酸四カルシウム  $[Ca_4(PO_4)_2O]$ 、無水リン酸一水素カルシウム  $[CaHPO_4]$ 、無水リン酸二水素カルシウム  $[Ca(H_2PO_4)_2]$ 、リン酸三カルシウム  $[Ca_3(PO_4)_2]$  (非晶質リン酸カルシウム  $[Ca_3(PO_4)_2 \cdot nH_2O]$  を含む)、ピロリン酸カルシウム  $[Ca_2P_2O_7]$ 、酸性ピロリン酸カルシウム  $[CaH_2P_2O_7]$ 、リン酸一水素カルシウム2水和物  $[CaHPO_4 \cdot 2H_2O]$ 、リン酸八カルシウム5水和物  $[Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O]$ 、ピロリン酸カルシウム2水和物  $[Ca_2P_2O_7 \cdot 2H_2O]$ 、リン酸二水素カルシウム1水和物  $[Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O]$  等が挙げられる。中でも、ハイドロキシアパタイト  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ 、リン酸四カルシウム  $[Ca_4(PO_4)_2O]$ 、無水リン酸一水素カルシウム  $[CaHPO_4]$ 、リン酸一水素カルシウム2水和物  $[CaHPO_4 \cdot 2H_2O]$ 、リン酸三カルシウム  $[Ca_3(PO_4)_2]$ 、HAp  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  からなる群から選択される少なくとも1種のリン酸カルシウムが好ましく用いられ、リン酸四カルシウム  $[Ca_4(PO_4)_2O]$ 、無水リン酸一水素カルシウム  $[CaHPO_4]$ 、リン酸一水素カルシウム2水和物  $[CaHPO_4 \cdot 2H_2O]$  からなる群から選択される少なくとも1種のリン酸カルシウムがより好ましく用いられ、リン酸四カルシウムが特に好ましい。別の態様としては、ハイドロキシアパタイトが好ましい。

[0053] 上記ケイ酸カルシウムとしては、メタケイ酸カルシウム  $[CaSiO_3]$ 、オルトケイ酸カルシウム  $[Ca_2SiO_4]$ 、ケイ酸三カルシウム  $[Ca_3SiO_5]$  等が挙げられる。中でも、生体親和性の観点からケイ酸三カルシウム  $[Ca_3SiO_5]$  が好ましく用いられる。

[0054] 本発明で用いられる有機粉体としては、例えばポリ乳酸粒子、グリコール酸粒子、乳酸・グリコール酸共重合体の粒子等が挙げられる。

これら無機粉体及び有機粉体は、それぞれ1種を単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。また、無機粉体と有機粉体を併用してもよい。

[0055] このような粉体の製造方法は特に限定されず、市販品を入手できるのであればそれを使用してもよいが、市販品をさらに粉砕することが好ましい場合がある。その場合、ボールミル、ライカイ機、ジェットミルなどの粉砕装置を使用して粉砕することができる。

[0056] これら粉体の中でも、ワックス状の手触りがより得られやすく、象牙質をより良好に形成できる点で、ハイドロキシアパタイトが好ましい。

[0057] 化合物(1) 100質量部に対する粉体の含有量は10~250質量部が好ましく、30~200質量部がより好ましく、50~150質量部がさらに好ましく、50~80質量部が特に好ましく、60~70質量部が最も好ましい。粉体の含有量が前記下限値以上であれば、歯科治療用組成物の取り扱い性がより向上する。ただし、粉体の含有量が前記上限値を超えると、取り扱い性の向上効果は頭打ちになる。

[0058] (製造方法)

本発明の歯科治療用組成物の製造方法は、化合物(1)と、象牙質形成剤(11)と、必要に応じて任意成分とを混練する方法が挙げられる。これらを混練することで、化合物(1)のマトリックス中に象牙質形成剤(11)及び任意成分が分散した歯科治療用組成物を得られる。

あるいは、化合物(1)を任意の形状に成形して成形物とし、この成形物に象牙質形成剤(11)を塗布してもよい。

[0059] (使用方法)

露髄部の大きさに応じて、適量の本発明の歯科治療用組成物を取り、歯科用器具、アプリケーション等で露髄部に密着させる。この際、本発明の歯科治療用組成物は、手指や器具等に付着しにくいいため、使用者は、歯科治療用組成物を容易に露髄部に密着できる。加えて、本発明の歯科治療用組成物は、適度な柔軟性と保形性とを有するため、露髄部に容易に密着して、隙間を生じにくい。さらに、本発明の歯科治療用組成物は、任意の大きさに成形するのが容易であるため、比較的大きな露髄部（例えば、2 mm以上）に対しても、適量を密着できる。

次いで、歯科治療用組成物をガラスイオノマーセメント（GIC）等の封鎖性の高い接着材料で覆い、封止する。

露髄部に密着した歯科治療用組成物は、歯髄への微生物等の異物の浸入を防止し、外界との交通を遮断する。加えて、歯科治療用組成物中の象牙質形成剤（II）が、歯髄に作用し、歯髄の端面（即ち、歯科治療用組成物の直下）における象牙質の形成を促進する。

さらに、一般式（1）中の $n$ が1以上であることで、化合物（I）は徐々に分解し、歯髄への象牙質形成剤（II）の供給量を増加できる。このため、歯科治療用組成物の生分解の速度を制御することで、象牙質の形成を適切に促進できる。

あるいは、一般式（1）中の $n$ を0として、歯科治療用組成物の生分解を阻害することで、長期にわたって歯科治療用組成物を露髄部に密着できる。この場合、象牙質の形成が認められた後に、歯科治療用組成物を除去してもよい。

[0060] 上述の通り、本発明の歯科治療用組成物は、露髄部に密着し、象牙質の形成を適切に促進できる。このため、本発明の歯科治療用組成物は、直接覆髄剤として好適である。

覆髄剤は、歯髄に適用した際に生体からの組織液や血液に暴露される。特に、MTAは組織液や血液が硬化中に触れることで本来の性能を発揮できない可能性がある。本発明の歯科治療用組成物に生分解性を付与することで、

象牙質形成剤（１１）を徐放して、象牙質の形成を促進できる。

[0061]（他の実施形態）

本発明の別の態様に係る歯科治療用組成物（以下、「態様Aに係る歯科治療用組成物」とも言う。）は、化合物（１）に代えて、例えば、他のマトリックスを用い、このマトリックスに象牙質形成剤（１１）を含ませるか又は付着させたものでもよい。

[0062] 態様Aに係る歯科治療用組成物に含まれる他のマトリックスとしては、熱、光等のエネルギー線で硬化する、硬化性マトリックスが好ましい。硬化性マトリックスとしては、コンポジットレジン等が挙げられる。

すなわち、態様Aに係る歯科治療用組成物は、象牙質形成剤（１１）と、硬化性マトリックスとを含むことが好ましい。

[0063] 態様Aに係る歯科治療用組成物に含まれる象牙質形成剤（１１）としては、上述の象牙質形成剤（１１）を使用することができ、骨形成タンパク質（BMP）等のタンパク質、ペプチド等の生体分子が好ましく、ペプチドがより好ましい。また、態様Aに係る歯科治療用組成物に含まれる象牙質形成剤（１１）は、骨形成タンパク質、配列番号１～３のいずれかで表されるアミノ酸配列からなるペプチド、及び、配列番号１～３のいずれかで表されるアミノ酸配列に対して１個又は数個のアミノ酸が置換、欠失、付加又は挿入されたアミノ酸配列からなるペプチドから選ばれる１種以上の象牙質形成剤（１１）であることが好ましい。

[0064] 態様Aの歯科治療用組成物は、本発明の効果を妨げない範囲内であれば、必要に応じて上述した硬化性マトリックス及び象牙質形成剤（１１）以外の成分（任意成分）を含んでもよい。任意成分の態様は上述のとおりであり、例えば、粉体等が挙げられる。粉体の態様は上述のとおりである。

[0065] 本発明のさらに別の態様に係る歯科治療用組成物（以下、「態様Bに係る歯科治療用組成物」とも言う。）は、象牙質形成剤（１１）と、リン酸カルシウム及びケイ酸カルシウムからなる群より選ばれる１種以上の無機粉体とを含む。態様Bに係る歯科治療用組成物は、さらに上述した化合物（１）及

び／又は態様Aに係る歯科治療用組成物に含まれる他のマトリックスを含んでもよい。

態様Bに係る歯科治療用組成物に含まれるリン酸カルシウム及びケイ酸カルシウムの態様は上述のとおりである。

[0066] 態様Bに係る歯科治療用組成物に含まれる象牙質形成剤(11)としては、上述の象牙質形成剤(11)を使用することができ、骨形成タンパク質(BMP)等のタンパク質、ペプチド等の生体分子が好ましく、ペプチドがより好ましい。また、本発明の別の態様に係る歯科治療用組成物に含まれる象牙質形成剤(11)は、骨形成タンパク質、配列番号1~3のいずれかで表されるアミノ酸配列からなるペプチド、及び、配列番号1~3のいずれかで表されるアミノ酸配列に対して1個又は数個のアミノ酸が置換、欠失、付加又は挿入されたアミノ酸配列からなるペプチドから選ばれる1種以上の象牙質形成剤(11)であることが好ましい。

[0067] 態様Bの歯科治療用組成物は、本発明の効果を妨げない範囲内であれば、必要に応じて上述した象牙質形成剤(11)並びにリン酸カルシウム及びケイ酸カルシウムからなる群より選ばれる1種以上の無機粉体以外の成分(任意成分)を含んでもよい。任意成分の態様は上述のとおりであり、例えば、リン酸カルシウム及びケイ酸カルシウムからなる群より選ばれる1種以上の無機粉体以外の粉体等が挙げられる。粉体の態様は上述のとおりである。

[0068] 態様Aに係る歯科治療用組成物における硬化性マトリックス100質量部に対する象牙質形成剤(11)の含有量、及び、態様Bに係る歯科治療用組成物が化合物(1)及び／又は硬化性マトリックスを含む場合の化合物(1)と硬化性マトリックスの合計量100質量部に対する象牙質形成剤(11)の含有量は、0.05~1質量部が好ましく、0.1~0.5質量部がより好ましく、0.1~0.2質量部がさらに好ましい。硬化性マトリックス100質量部、又は、化合物(1)と硬化性マトリックスの合計量100質量部に対する象牙質形成剤(11)の含有量が上記範囲内であれば、象牙質の再生効果がより向上しやすい。

- [0069] 態様Aの歯科治療用組成物及び態様Bの歯科治療用組成物の製造方法は、化合物(1)、硬化性マトリックス、象牙質形成剤(11)、リン酸カルシウム及びケイ酸カルシウムからなる群より選ばれる1種以上の無機粉体、任意成分を必要に応じて原料として選択し、選択した原料を混練する方法が挙げられる。混練の態様は上述のとおりである。
- [0070] 態様Aの歯科治療用組成物及び態様Bの歯科治療用組成物は、上述の本発明の歯科治療用組成物と同様に使用できる。

### 実施例

- [0071] 以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。
- [0072] (試験1)

#### <例1-1：化合物(1-3-1)の製造>

一般式(3)中、 $R^1$ =メチレン基、 $R^2$ =ペンチレン基、 $R^3$ =水素原子、 $R^4$ =メチル基、 $s=1$ 、 $m=80$ 、 $n=20$ 、 $t=4$ である化合物(1-3-1)を以下のようにして製造した。

$\epsilon$ -カプロラクトンにペンタエリスリトール及びDL-ラクチドを溶解させた後、オクチル酸スズを触媒量添加し、 $140^\circ\text{C}$ で24時間反応させ(開環重合)、ポリマーを得た。得られたポリマーを含む反応溶液をTHFで希釈し、得られた希釈液をヘキサン及びジエチルエーテルの混合溶液(ヘキサン：ジエチルエーテル=50：50(質量比))に滴下してポリマーを再沈殿させて、化合物(1-3-1)を得た。

なお、 $\epsilon$ -カプロラクトンとDL-ラクチドの比率( $m:n$ )が80：20( $m+n=100$ )となるように、 $\epsilon$ -カプロラクトン及びDL-ラクチドの使用量を調整した。

また、ペンタエリスリトール1モルに対して、 $\epsilon$ -カプロラクトン及びDL-ラクチドを合計で400モル使用した。

- [0073] 得られた化合物(1-3-1)を用い、以下のようにして生体内での分解試験を行った。

化合物（1-3-1）を指で混練して直径約1 cm、厚さ約1 mmの円形板状に成形し、丸型サンプルとした。該丸型サンプルをラットの皮下に埋入して、所定期間経過後に取り出し、その形状の比較を行った。

分解試験前の化合物（1-3-1）と、分解試験開始から1、3、6ヶ月経過後の化合物（1-3-1）の状態を図1に示す。

[0074] <例1-2：化合物（1-3-2）の製造>

$\epsilon$ -カプロラクトンとDL-ラクチドの比率（ $m:n$ ）が70:30（ $m+n=100$ ）となるように、 $\epsilon$ -カプロラクトン及びDL-ラクチドの使用量を変更した以外は化合物（3-1）と同様にして、一般式（3）中、 $R^1$ =メチレン基、 $R^2$ =ペンチレン基、 $R^3$ =水素原子、 $R^4$ =メチル基、 $s=1$ 、 $m=70$ 、 $n=30$ 、 $t=4$ である化合物（1-3-2）を製造し、生体内での分解試験を行った。結果を図1に示す。

[0075] <例1-3：化合物（1-3-3）の製造>

$\epsilon$ -カプロラクトンとDL-ラクチドの比率（ $m:n$ ）が60:40（ $m+n=100$ ）となるように、 $\epsilon$ -カプロラクトン及びDL-ラクチドの使用量を変更した以外は化合物（1-3-1）と同様にして、一般式（3）中、 $R^1$ =メチレン基、 $R^2$ =ペンチレン基、 $R^3$ =水素原子、 $R^4$ =メチル基、 $s=1$ 、 $m=60$ 、 $n=40$ 、 $t=4$ である化合物（1-3-3）を製造し、生体内での分解試験を行った。結果を図1に示す。

[0076] <例1-4：化合物（1-3-4）の製造>

$\epsilon$ -カプロラクトンを用いず、140℃で溶融させたDL-ラクチドに、ペンタエリスリトールを添加した以外は化合物（1-3-1）と同様にして、一般式（3）中、 $R^1$ =メチレン基、 $R^3$ =水素原子、 $R^4$ =メチル基、 $s=1$ 、 $m=0$ 、 $n=100$ 、 $t=4$ である化合物（1-3-4）を製造し、生体内での分解試験を行った。結果を図1に示す。

[0077] <例1-5：化合物（1-3-5）の製造>

DL-ラクチドを用いなかった以外は化合物（1-3-1）と同様にして、一般式（1-3）中、 $R^1$ =メチレン基、 $R^2$ =ペンチレン基、 $s=1$ 、 $m$

= 100、n = 0、t = 4である化合物(1-3-5)を製造し、生体内での分解試験を行った。結果を図1に示す。

[0078] 図1中、上から1段目は例1-5であり、2段目は例1-1であり、3段目は例1-2であり、4段目は例1-3であり、5段目は例1-4である。

図1の結果から明らかなように、化合物(1-3-1)～(1-3-4)は、時間の経過とともに生体内で分解した。

対して、一般式(3)中、n = 0である化合物(1-3-5)は、6ヶ月経過しても殆ど分解しなかった。

[0079] (試験2)

<例2-1>

8週齢の雄のWistar Ratの上顎第一臼歯の咬合面に、直径0.5mmの窩洞を形成し、露髄させた。

例1-3で製造した化合物(1-3-3)で露髄部を塞いだ(直接覆髄)。次いで、化合物(1-3-3)の上部を歯科接着用レジンセメントで仮封止した。施術した4週間後に、施術部分をマイクロCT(コンピュータ断層撮影)で観察した。その結果を図2に示す。

[0080] <例2-2>

8週齢の雄のWistar Ratの上顎第一臼歯の咬合面に、直径0.5mmの窩洞を形成し、露髄させた。

例1-3で製造した化合物(1-3-3)100質量部と、配列番号3で表されるアミノ酸配列からなるペプチド0.2質量部とを混合し、歯科治療用組成物とした。この歯科治療用組成物で露髄部を塞いだ(直接覆髄)。次いで、歯科治療用組成物の上部を歯科接着用レジンセメントで仮封止した。施術した4週間後に、施術部分をマイクロCT(コンピュータ断層撮影)で観察した。その結果を図3に示す。

[0081] <例2-3>

8週齢の雄のWistar Ratの上顎第一臼歯の咬合面に、直径0.5mmの窩洞を形成し、露髄させた。

ProRoor MTA（登録商標）で露髄部を塞いだ（直接覆髄）。次いで、MTAの上部を充填用グラスアイオノマーセメントで仮封止した。施術した4週間後に、施術部分をマイクロCT（コンピュータ断層撮影）で観察した。その結果を図4に示す。

[0082] 図2中、破線で囲われた領域が化合物（1-3-3）の存在する領域C1である。図2中、点線で囲われた領域が新生象牙質D1である。図2に示すように、化合物（1-3-3）の存在する領域C1の直下には、新生象牙質D1が形成されていたが、形成量はわずかであった。

[0083] 図3中、破線で囲われた領域が歯科治療用組成物の存在する領域C2である。図3中、点線で囲われた領域が新生象牙質D2である。図3に示すように、歯科治療用組成物の存在する領域C2の直下には、新生象牙質D2が形成されていた。新生象牙質D2の領域は、新生象牙質D1の領域に比べて大きかった。

[0084] 図4中、破線で囲われた領域がMTAの存在する領域C3である。図4中、点線で囲われた領域が新生象牙質D3である。図4に示すように、MTAの存在する領域C3の近傍には、新生象牙質D3が形成されていたが、新生象牙質D3の領域は新生象牙質D2の領域に比べて小さかった。

[0085] 図5に示すように、本発明の歯科治療用組成物を用いた例2-2は、例2-1、例2-3に比べて新生象牙質の形成量が多かった。

これらの結果から、本発明を適用することで、象牙質の形成を促進できることを確認できた。

[0086]（試験3）

<例3-1>

8週齢の雄のWistar Ratの上顎第一臼歯の咬合面に、直径0.5mmの窩洞を形成し、露髄させた。

例1-3で製造した化合物（1-3-3）100質量部と、配列番号3で表されるアミノ酸配列からなるペプチド0.2質量部と、粉体としてハイドロキシアパタイト（太平化学産業社製、体積平均粒子径 4~6 μm）65

質量部とを混合し、歯科治療用組成物とした。この歯科治療用組成物で露髄部を塞いだ（直接覆髄）。次いで、歯科治療用組成物の上部を歯科接着用レジンセメントで仮封止した。施術した4週間後に、施術部分をマイクロCT（コンピュータ断層撮影）で観察した。

その結果、新生象牙質が形成されていることが確認できた。

[0087] また、ハイドロキシアパタイトの使用量を、それぞれ55質量%、60質量%、65質量%、70質量%、80質量%に変更した以外は、例3-1と同様にして歯科治療用組成物を調製し、例3-1と同様の試験を行ったところ、いずれも新生象牙質が形成されていることが確認できた。

[0088] さらに、使用したハイドロキシアパタイトを体積平均粒子径40nmのハイドロキシアパタイト（ソフセラ社製）に変更し、ハイドロキシアパタイトの使用量を、それぞれ50質量%、55質量%、60質量%、65質量%、70質量%に変更した以外は、例3-1と同様にして歯科治療用組成物を調製し、例3-1と同様の試験を行ったところ、いずれも新生象牙質が形成されていることが確認できた。

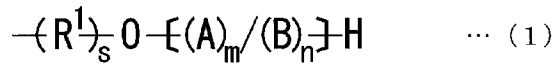
### 産業上の利用可能性

[0089] 本発明の歯科治療用組成物は、取り扱い性に優れ、象牙質の形成を促進できる。

## 請求の範囲

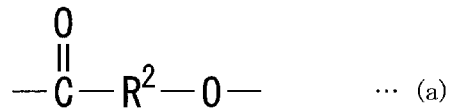
[請求項1] 下記一般式（1）で表される構造を有する化合物（1）と、象牙質形成剤（11）とを含む、歯科治療用組成物。

[化1]



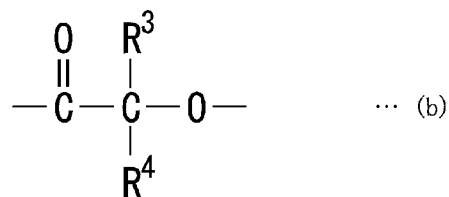
（式（1）中、 $R^1$ は炭化水素基であり、 $A$ は下記一般式（a）で表される基であり、 $B$ は下記一般式（b）で表される基であり、 $s$ は0以上の数であり、 $m$ は0～800であり、 $n$ は0～700である。ただし、 $m$ と $n$ とは、同時に0になることはない。）

[化2]



（式（a）中、 $R^2$ は置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン基である。）

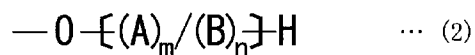
[化3]



（式（b）中、 $R^3$ は水素原子又は炭化水素基であり、 $R^4$ は炭化水素基である。）

[請求項2] 前記化合物（1）が、1つ以上のヒドロキシ基を有するアルコールの前記ヒドロキシ基の少なくとも一部が下記一般式（2）で表される置換基で置換された化合物である、請求項1に記載の歯科治療用組成物。

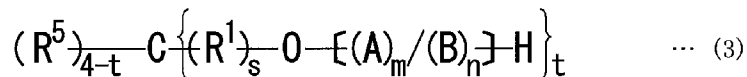
[化4]



(式(2)中、Aは前記一般式(a)で表される基であり、Bは前記一般式(b)で表される基であり、mは0~800であり、nは0~700である。ただし、mとnとは、同時に0になることはない。)

[請求項3] 前記化合物(1)が下記一般式(3)で表される化合物である、請求項2に記載の歯科治療用組成物。

[化5]



(式(3)中、R<sup>1</sup>は炭化水素基であり、R<sup>5</sup>は水素原子又は炭化水素基であり、Aは前記一般式(a)で表される基であり、Bは前記一般式(b)で表される基であり、sは0以上の数であり、tは1~4であり、mは0~800であり、nは0~700である。ただし、mとnとは、同時に0になることはない。)

[請求項4] 有機粉体及び無機粉体からなる群より選ばれる1種以上をさらに含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の歯科治療用組成物。

[請求項5] 前記象牙質形成剤(11)がペプチドである、請求項1~4のいずれか一項に記載の歯科治療用組成物。

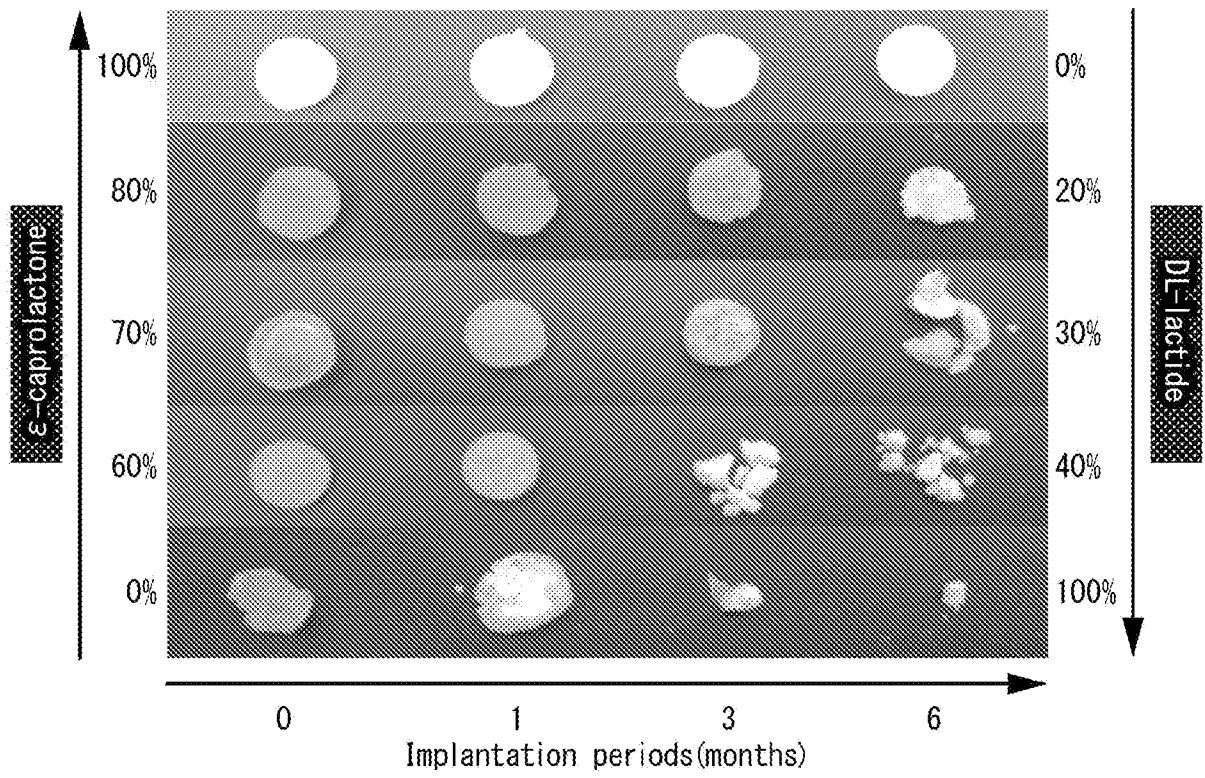
[請求項6] 象牙質形成剤(11)と、リン酸カルシウム及びケイ酸カルシウムからなる群より選ばれる1種以上の無機粉体とを含む、歯科治療用組成物。

[請求項7] 前記象牙質形成剤(11)がペプチドである、請求項6に記載の歯科治療用組成物。

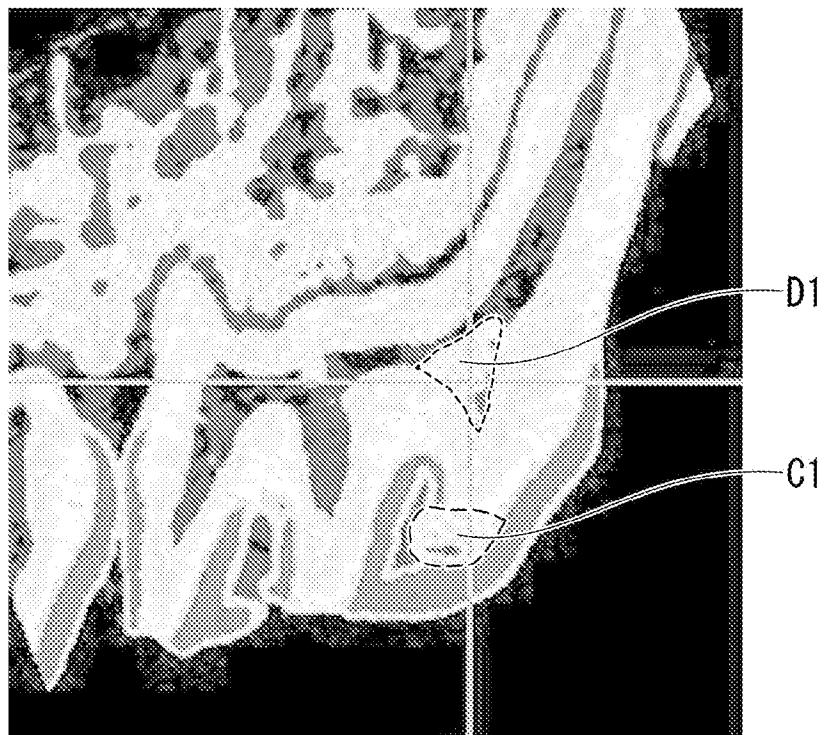
[請求項8] 前記無機粉体がハイドロキシアパタイトである、請求項6又は7に記載の歯科治療用組成物。

[請求項9] 前記無機粉体がリン酸四カルシウム及びリン酸のアルカリ金属塩からなる群より選ばれる1種以上の無機粉体である、請求項6又は7に記載の歯科治療用組成物。

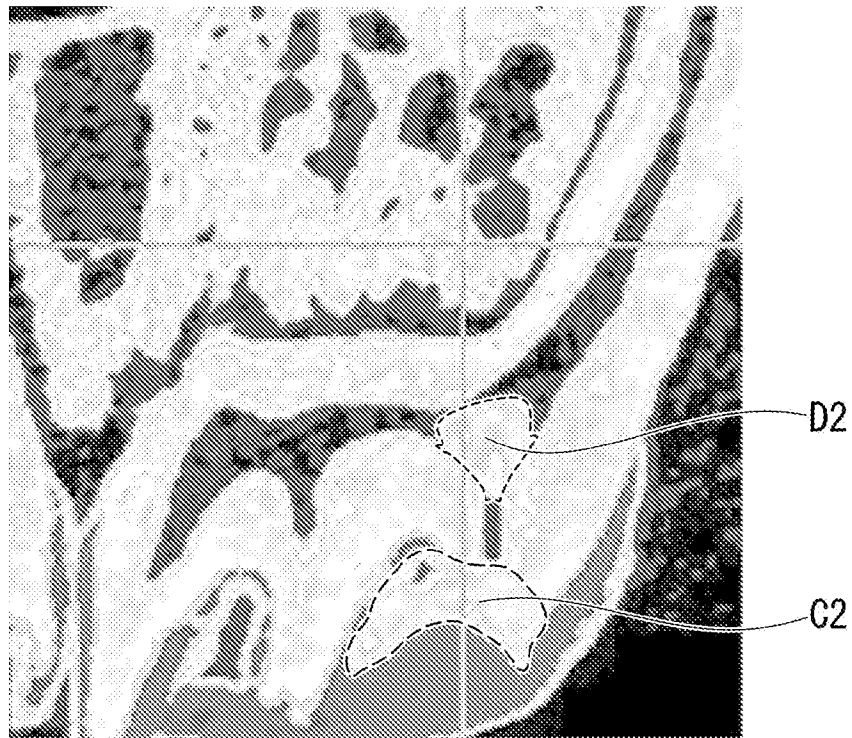
[図1]



[図2]



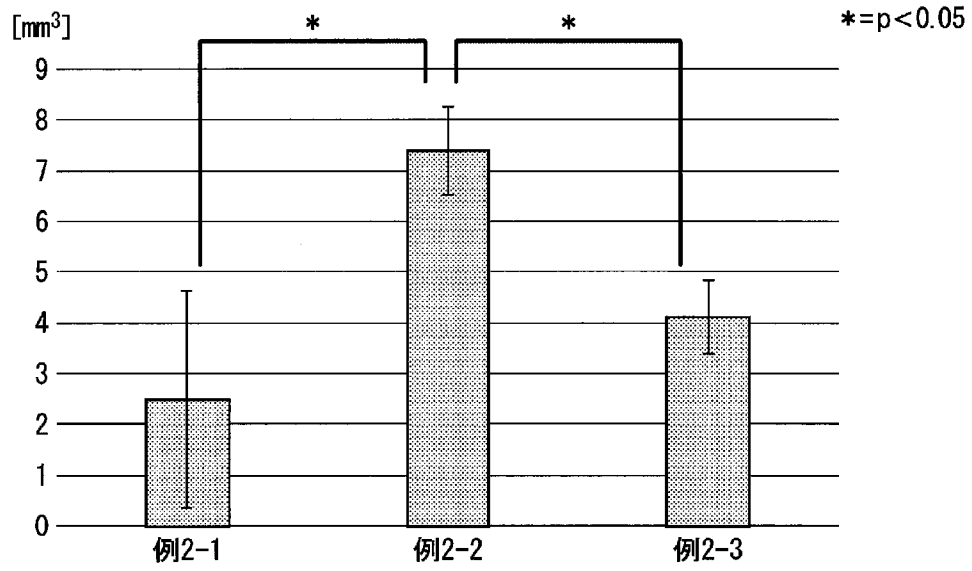
[図3]



[図4]



[図5]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/042742

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 6/838(2020.01)i; A61K 6/891(2020.01)i; A61P 1/02(2006.01)i; C07K 7/06(2006.01)i; C08L 67/00(2006.01)i; C08L 89/00(2006.01)i; C08G 63/08(2006.01)i

FI: A61K6/087 ZNA; A61P1/02; A61K6/033; C08L67/00; C08G63/08; C08L89/00; C07K7/06

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)

A61K6/838; A61K6/891; A61P1/02; C07K7/06; C08L67/00; C08L89/00; C08G63/08

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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUWA, F. et al., "Ability of hydroxyapatite-bone morphogenetic (corrected from morphologenic) protein (BMP) complex to induce dentin formation in dogs.", Okajimas folia anatomica Japonica, 1993, vol. 70, no. 5, pp. 195-201, doi:10.2535/ofaj1936.70.5_195, summary, page 196, left column, lines 5-12, page 196, left column, line 21 to page 196, right column, line 2, page 196, right column, lines 20-38, page 197, left column, lines 6-21, page 197, left column, line 3 from the bottom to page 197, right column, line 14, fig. 4-6	6-9
Y		1-9

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

"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  
17 January 2020 (17.01.2020)

Date of mailing of the international search report  
28 January 2020 (28.01.2020)

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/JP2019/042742

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	小池俊之ほか, ラット上顎臼歯における BMP—石灰藻由来ハイドロキシアパタイト複合体の修復象牙質誘導, 北海道医療大学歯学雑誌, 2010, vol. 29, no. 2, pp. 183-189, <a href="https://id.nii.ac.jp/1145/00006465">https://id.nii.ac.jp/1145/00006465</a> , abstract, page 184, left column, line 14 to page 184, right column, line 14, page 184, right column, lines 20-40, page 185, left column, line 1 from the bottom to page 185, right column, line 13, page 186, left column, line 4 to page 187, left column, line 32, page 187, right column, lines 17-1 from the bottom, table 1, fig. 1a, 2a, 3a, (KOIKE, Toshiyuki et al., "Reparative dentin induction with calcified algae derived hydroxyapatite-BMP composite in rat maxillary molars", The dental journal of Health Sciences University of Hokkaido)	6-8 1-9
Y	NOGUCHI, H. et al., "Bone Conductive and Inductive Effects of Poly(L-Lactid and ε-Caprolactone)/Hydroxyapatite Composites and Bone Morphogenetic Protein-2 in Rats.", 秋田医学, 2008, vol. 35, no. 2, pp. 147-154, <a href="https://hdl.handle.net/10295/1567">https://hdl.handle.net/10295/1567</a> , abstract, page 148, left column, line 6-19, page 148, right column, line 22 to page 149, left column, line 12, page 149, right column, lines 13-23, page 149, right column, line 6 from the bottom to page 151, left column, line 1 from the bottom, page 151, right column, line 2 from the bottom to page 152, left column, line 4, page 152, left column, lines 23-30, fig. 1, 2, table 2, (Akita journal of medicine)	1-9
Y	WO 2014/061341 A1 (GUNZE LIMITED) 24.04.2014 (2014-04-24) paragraphs [0009]-[0011], [0016], [0036], [0041], [0042], [0045], [0047]-[0054]	1-9
Y	KANIE, K. et al., "Screening of Osteogenic-Enhancing Short Peptides from BMPs for Biomimetic Material Applications.", Materials, 2016, vol. 9, no. 9, article no. E730, pp. 1-17, doi:10.3390/ma9090730, abstract, page 3, lines 23-37, page 5, lines 9-1 from the bottom, page 12, lines 2-7, page 13, lines 1-13, fig. 3, 6, 7, table 2  HANAFY, A. K. et al., "Nano Hydroxyapatite & Mineral Trioxide Aggregate Efficiently Promote Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells.", Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 25 September 2018, vol. 6, no. 9, pp. 1727-1731, doi:10.3889/oamjms.2018.368, abstract, page 1127, right column, lines 4-8, page 1730, right column, lines 28-53, page 1731, left column, lines 23-33	1-9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/042742

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 11-501029 A (CREATIVE BIOMOLECULES, INC.) 26.01.1999 (1999-01-26) example 1, fig. 3-6	1-9
Y	WO 2010/113800 A1 (KURARAY MEDICAL INC.) 07.10.2010 (2010-10-07) paragraphs [0027], [0029], [0047], examples	6-9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/JP2019/042742

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2014/061341 A1	24 Apr. 2014	US 2015/0240028 A1 paragraphs [0011]- [0013], [0019], [0037], [0042], [0043], [0046], [0048]-[0053]	
JP 11-501029 A	26 Jan. 1999	WO 1996/026737 A1 example 1, fig. 3- 6	
WO 2010/113800 A1	07 Oct. 2010	EP 812207 A1 US 2012/0027829 A1 paragraphs [0028], [0033], [0051], examples	
		EP 2425843 A1	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 6/838(2020.01)i; A61K 6/891(2020.01)i; A61P 1/02(2006.01)i; C07K 7/06(2006.01)i; C08L 67/00(2006.01)i; C08L 89/00(2006.01)i; C08G 63/08(2006.01)i</p> <p>FI: A61K6/087 ZNA; A61P1/02; A61K6/033; C08L67/00; C08G63/08; C08L89/00; C07K7/06</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K6/838; A61K6/891; A61P1/02; C07K7/06; C08L67/00; C08L89/00; C08G63/08</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table> <p>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）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			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							
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																
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>SUWA F. et al., Ability of hydroxyapatite-bone morphogenetic (corrected from morphogenetic) protein (BMP) complex to induce dentin formation in dogs., Okajimas folia anatomica Japonica, 1993, Vol.70, No.5, pages 195 to 201, doi:10.2535/ofaj1936.70.5_195 Summary、196ページ左欄5～12行目、196ページ左欄21行目～196ページ右欄2行目、196ページ右欄20～38行目、197ページ左欄6～21行目、197ページ左欄下から3行目～197ページ右欄14行目、Fig. 4～6</td> <td>6-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>小池俊之ほか、ラット上顎臼歯におけるBMP-石灰藻由来ハイドロキシアパタイト複合体の修復象牙質誘導、北海道医療大学歯学雑誌、2010, Vol.29, No.2, pages 183 to 189, https://id.nii.ac.jp/1145/00006465 Abstract、184ページ左欄14行目～184ページ右欄14行目、184ページ右欄20～40行目、185ページ左欄下から1行目～185ページ右欄13行目、186ページ左欄4行目～187ページ左欄32行目、187ページ右欄下から17～1行目、表1、図1a、図2a、図3a</td> <td>6-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			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	X	SUWA F. et al., Ability of hydroxyapatite-bone morphogenetic (corrected from morphogenetic) protein (BMP) complex to induce dentin formation in dogs., Okajimas folia anatomica Japonica, 1993, Vol.70, No.5, pages 195 to 201, doi:10.2535/ofaj1936.70.5_195 Summary、196ページ左欄5～12行目、196ページ左欄21行目～196ページ右欄2行目、196ページ右欄20～38行目、197ページ左欄6～21行目、197ページ左欄下から3行目～197ページ右欄14行目、Fig. 4～6	6-9	Y		1-9	X	小池俊之ほか、ラット上顎臼歯におけるBMP-石灰藻由来ハイドロキシアパタイト複合体の修復象牙質誘導、北海道医療大学歯学雑誌、2010, Vol.29, No.2, pages 183 to 189, https://id.nii.ac.jp/1145/00006465 Abstract、184ページ左欄14行目～184ページ右欄14行目、184ページ右欄20～40行目、185ページ左欄下から1行目～185ページ右欄13行目、186ページ左欄4行目～187ページ左欄32行目、187ページ右欄下から17～1行目、表1、図1a、図2a、図3a	6-8	Y		1-9
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															
X	SUWA F. et al., Ability of hydroxyapatite-bone morphogenetic (corrected from morphogenetic) protein (BMP) complex to induce dentin formation in dogs., Okajimas folia anatomica Japonica, 1993, Vol.70, No.5, pages 195 to 201, doi:10.2535/ofaj1936.70.5_195 Summary、196ページ左欄5～12行目、196ページ左欄21行目～196ページ右欄2行目、196ページ右欄20～38行目、197ページ左欄6～21行目、197ページ左欄下から3行目～197ページ右欄14行目、Fig. 4～6	6-9															
Y		1-9															
X	小池俊之ほか、ラット上顎臼歯におけるBMP-石灰藻由来ハイドロキシアパタイト複合体の修復象牙質誘導、北海道医療大学歯学雑誌、2010, Vol.29, No.2, pages 183 to 189, https://id.nii.ac.jp/1145/00006465 Abstract、184ページ左欄14行目～184ページ右欄14行目、184ページ右欄20～40行目、185ページ左欄下から1行目～185ページ右欄13行目、186ページ左欄4行目～187ページ左欄32行目、187ページ右欄下から17～1行目、表1、図1a、図2a、図3a	6-8															
Y		1-9															
<p><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。</p>																	
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			* 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	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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	“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	“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	“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）	“&” 同一パテントファミリー文献	“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				
* 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																
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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																
“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	“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																
“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）	“&” 同一パテントファミリー文献																
“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																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>17.01.2020</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>28.01.2020</p>																
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)</p> <p>〒100-8915</p> <p>日本国</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>小森 潔 4C 3762</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>																

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	NOGUCHI H. et al., Bone Conductive and Inductive Effects of Poly(L-Lactid and ε-Caprolactone) / Hydroxyapatite Composites and Bone Morphogenetic Protein-2 in Rats., 秋田医学, 2008, Vol.35, No.2, pages 147 to 154, <a href="https://hdl.handle.net/10295/1567">https://hdl.handle.net/10295/1567</a> Abstract、148ページ左欄6～19行目、148ページ右欄22行目～149ページ左欄12行目、149ページ右欄13～23行目、149ページ右欄下から6行目～151ページ左欄下から1行目、151ページ右欄下から2行目～152ページ左欄4行目、152ページ左欄23～30行目、Figure 1、Figure 2、Table 2	1-9
Y	WO 2014/061341 A1 (グンゼ株式会社) 24.04.2014 (2014-04-24) [0009]～[0011]、[0016]、[0036]、[0041]、[0042]、[0045]、[0047]～[0054]	1-9
Y	KANIE K. et al., Screening of Osteogenic-Enhancing Short Peptides from BMPs for Biomimetic Material Applications., Materials, 2016, Vol.9, No.9, Article No. E730, pages 1 to 17, doi:10.3390/ma9090730 Abstract、3ページ23～37行目、5ページ下から9～1行目、12ページ2～7行目、13ページ1～13行目、Figure 3、Figure 6、Figure 7、Table 2	1-9
Y	HANAFY A. K. et al., Nano Hydroxyapatite & Mineral Trioxide Aggregate Efficiently Promote Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells., Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2018.09.25, Vol.6, No.9, pages 1727 to 1731, doi:10.3889/oamjms.2018.368 Abstract、1127ページ右欄4～8行目、1730ページ右欄28～53行目、1731ページ左欄23～33行目	1-9
Y	JP 11-501029 A (クリエイティブ バイオモレキュールズ, インコーポレイテッド) 26.01.1999 (1999-01-26) 実施例1、図3～6	1-9
Y	WO 2010/113800 A1 (クラレメディカル株式会社) 07.10.2010 (2010-10-07) [0027]、[0029]、[0047]、実施例	6-9

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/JP2019/042742

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2014/061341	A1	24.04.2014	US	2015/0240028	A1	
				[0011]-[0013], [0019], [0037], [0042], [0043], [0046], [0048]-[0053]			
JP	11-501029	A	26.01.1999	WO	1996/026737	A1	
				Example 1, Figures 3-6			
				EP	812207	A1	
WO	2010/113800	A1	07.10.2010	US	2012/0027829	A1	
				[0028], [0033], [0051], EXAMPLES			
				EP	2425843	A1	