

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5485166号
(P5485166)

(45) 発行日 平成26年5月7日 (2014.5.7)

(24) 登録日 平成26年2月28日 (2014.2.28)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/4747 (2006.01)

A 6 1 K 31/4747

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/02

請求項の数 5 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-536875 (P2010-536875)
 (86) (22) 出願日 平成20年12月5日 (2008.12.5)
 (65) 公表番号 特表2011-506316 (P2011-506316A)
 (43) 公表日 平成23年3月3日 (2011.3.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/RU2008/000747
 (87) 国際公開番号 W02009/075607
 (87) 国際公開日 平成21年6月18日 (2009.6.18)
 審査請求日 平成23年10月3日 (2011.10.3)
 (31) 優先権主張番号 2007145037
 (32) 優先日 平成19年12月6日 (2007.12.6)
 (33) 優先権主張国 ロシア (RU)

(73) 特許権者 510156583
 ザクルイトエ アクトシオネルノエ オブ
 シェストヴォ “バイオジェン テクノ
 ロジーズ”
 ロシア国 1 2 7 2 9 9 モスクワ クラ
 リー ツェトキン ストリート 4
 (74) 代理人 100088546
 弁理士 谷川 英次郎
 (72) 発明者 アルザマステフ、エフゲニー ベニアミノ
 ビッチ
 ロシア国 1 1 9 5 2 モスクワ ペルナ
 ドスキー アベニュー 5 6 - 1 - 8 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経系脱髄疾患を治療するための医薬品、神経線維の髄鞘の修復促進剤、および神経系脱髄疾患を治療するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経系脱髄疾患を治療するための医薬品であって、そこに含まれるステファグラブリン硫酸が神経線維の髄鞘の修復に寄与する医薬品。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の医薬品であって、ステファグラブリン硫酸の含有量が 0 . 2 % から 1 . 0 % まで様々である医薬品。

【請求項 3】

神経線維の髄鞘の修復に寄与する治療薬を製造するためのステファグラブリン硫酸の使用。

【請求項 4】

ステファグラブリン硫酸を有効成分として含有する、非経口投与用の神経系脱髄疾患の治療剤であって、前記有効成分を 0 . 2 5 % ステファグラブリン硫酸溶液の形態で含有する、治療剤。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の治療剤であって、前記ステファグラブリン硫酸溶液を 2 ~ 8 m l の用量で 1 日に 2 回患者に投与して用いるための治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は薬理学に関しており、特に、例えばまず脱髄疾患などの神経系疾患、例えば、急性および慢性の多発根神経障害、代謝異常による神経障害および中毒性神経障害の伝導ブロックを伴う多発神経障害、頭蓋脳神経の神経障害および神経病学、トンネル神経障害 (tunnel neuropathies) などを治療する際に使用する医薬品に関する。

【背景技術】

【0002】

神経系の主な機能性成分は神経細胞またはニューロンであり、神経系の全細胞成分のうちの10%から15%を構成している。神経系の残りの大部分はグリア細胞が占めている。

【0003】

10

ニューロンの機能は、受容体または他の神経細胞からシグナルを受け取り、受け取った情報を蓄積および加工し、ならびに神経インパルスを他の細胞 (神経細胞、筋細胞または分泌性細胞) に送ることにある。神経組織の大部分を構成するグリア成分は、補助的な機能を果たし、ニューロン間の間隙のほぼ全部を埋めている。解剖学用語では、これらは脳のグリア細胞 (希突起膠細胞および星状細胞) と末梢神経系のシュワン細胞とに区別されている。希突起膠細胞およびシュワン細胞は軸索 (神経細胞の伸長部分) の周囲に髄鞘を形成する。

【0004】

ミエリンは、中枢神経系および末梢神経系の神経細胞の伸長部分 (その大部分は軸索) を取り囲む特殊な種類の細胞膜である。化学組成では、ミエリンは、タンパク質の単分子層の間にある生体分子脂質層からなるリポタンパク質の膜であり、神経線維の髄鞘節の周囲に渦巻状に巻かれている。ミエリンの主な機能としては、支持機能およびバリア機能に加え、代謝の分離および神経インパルスの伝導の促進が挙げられる。

20

【0005】

疾患の主な徴候の1つが神経線維の破壊およびミエリンの破壊である疾患は、今日において、臨床医学、とりわけ神経病学における難題の1つである。近年、ミエリン損傷を伴う症例数が、目に見えて増加してきた。

【0006】

ミエリン破壊は、その構造の生化学的欠陥に関連している可能性があり、その欠陥は、原則として、予め遺伝的に決まっているか、または正常に合成されたミエリンが様々な影響を受けて損傷を生じることによる。

30

【0007】

ミエリン破壊は、神経組織の一般的な機構であり、神経組織に生じるいかなる損傷にも反応する。ミエリン破壊に関係する神経疾患は主要な2つのグループ、すなわち脊髄症と髄鞘破壊症 (myeloclasties) とに分けることができる。脊髄症の圧倒的多数は遺伝性疾患に関しており、その結果、ミエリン構造の生化学的欠陥が遺伝的に生じることとなる。髄鞘破壊症性疾患の根底にある原因は、外的および内的な、様々な影響を受けて正常に合成されたミエリンが破壊されることにある。脊髄症の早期の徴候は様々な外部要因の影響で説明でき、また髄鞘破壊症は罹患しやすい人において進行することが最も確からしいため、本明細書で扱う該疾患をこれら2つのグループに分けるのは非常に暫定的なものである。

40

【0008】

遺伝性脊髄症の例としては、副腎皮質機能不全に関連し、中枢神経系および末梢神経系の両方の様々な部位における活発な拡散性脱髄で特徴づけられる副腎白質ジストロフィ (ALD) がある。

【0009】

この疾患によって引き起こされる主な代謝性の欠陥は、長鎖の飽和脂肪酸 (特に、C - 260) の含有量の上昇であり、この含有量上昇は、ミエリンの構造および機能に重大な障害を引き起こす。臨床上の徴候としては、下肢の脱力の増大、多神経症型感覚障害 (disorder of polyneurotic type sensitivity) (「靴下型」および「手袋型」) および協

50

調運動障害が挙げられる。今日では、有効な A L D 特異的治療が存在しないため、代わりに、対症療法が用いられている。

【 0 0 1 0 】

該疾患の 1 0 歳代での発症を伴う、メルツバッヒャー - ペリツェーウス型スダン好性白質ジストロフィの後期型が説明されてきた。それらの患者の脳への著しい脱髄性損傷は、コレステロールエステルの含有量の減少を伴う。患者は、進行性の協調運動障害、痙攣性不全麻痺、および知的障害を示す

【 0 0 1 1 】

白質ジストロフィのグループは、脳白質のびまん性線維性変性および脳組織中のグロバイド細胞の形成を伴う脱髄で特徴づけられる。中でも、アレキサンダー病は、常染色体劣性型で優性遺伝する奇病であるため、特に注目に値する。この脱髄は、ガラクト脂質およびセレブロシドが、ミエリンに蓄積した糖脂質に置き換えられるという点に特徴がある。その典型的な徴候は、痙攣性麻痺の増大、視力低下ならびに認知症、てんかん症候群、および水頭症である。

【 0 0 1 2 】

グロバイド細胞白質ジストロフィのグループに列挙されるものとして、クラッペ病およびキャナヴァン病もある。これらの疾患は稀に成人期に発症する。臨床的には、これらは、不全麻痺、協調運動障害、認知症、失明、およびてんかん症候群をもたらす、中枢神経系の種々の場所のミエリンの進行性の損傷で特徴づけられる。

【 0 0 1 3 】

髄鞘破壊症性疾患のうち特に注目すべきはウィルス感染であり、ミエリン破壊がその病因に重要な役割を果たす。これらは、まず第一に、ヒト免疫不全ウィルス (H I V) によって引き起こされる神経エイズ (n e u r o - A I D S) であり、神経系への損傷であり、また、H T L V - I レトロウィルスによって引き起こされる熱帯性脊髄性不全対麻痺症 (T S P) でもある。

【 0 0 1 4 】

上記のウィルス疾患による C N S への主な損傷の病因は、ウィルスによる直接的な神経毒性の効果に関係しており、また、感染した免疫細胞から産生される細胞障害性 T 細胞、抗体、および神経毒性物質による病理学的効果にも関係している。H I V 感染の場合の脳への直接の損傷は、脱髄斑を伴う亜急性脳炎の発症をもたらす。

【 0 0 1 5 】

すべてのウィルス感染の治療は、感染細胞中のウィルスの増殖を阻害する抗ウィルス剤の使用に基づく。

【 0 0 1 6 】

悪液質を経験し、慢性アルコール中毒症、重度の肝臓および腎臓の慢性疾患を患う人々は、糖尿病性ケトアシドーシスの場合に、救急蘇生中に、重度の脱髄疾患、つまり急性または亜急性の橋中央ミエリン融解および / または橋外ミエリン溶解を発症する可能性がある。この疾患では、対称性両側性脱髄中心が脳の皮質下の結節および脳幹に形成される。このプロセスは、電解質平衡障害、まず、N a イオン、から発展すると考えられている。ミエリン溶解のリスクは、低ナトリウム血症 (h y p o - s o d a e m i a) の急速な改善に呼応して最も高くなる。臨床的には、この症候群は、わずかな神経学的症状という形をとるか、または重度の変動症状および昏睡状態の発症という形をとり得る。典型的には、該疾患は数週間以内に死に至るが、大量のコルチコステロイドにより、死を免れる場合もある。

【 0 0 1 7 】

化学療法および放射線療法は、多巣性壊死を伴う中毒性白質脳症および限局性脱髄の発症後であってよい。他の可能性として、急性の、早期に遅延された、後期の脱髄プロセスが発生する可能性がある。先のこれらプロセスは、放射線照射から数ヶ月または数年のうちに始まり、急激な進行と、多形性で限局的な神経学的総体症状とで特徴づけられる。これらの疾患の病因において重要な役割を果たしているのは、ミエリン抗体への自己免疫反応、希突起膠細胞の損傷、およびそれ故の再ミエリン化プロセスの妨害である。ミエリン

10

20

30

40

50

への中毒性の損傷は、ポルフィリン症、甲状腺機能低下症、水銀、鉛、C O、およびシアン化物による中毒症の患者、悪液質、抗痙攣薬の過剰投与、イソニアジドの過剰投与、およびアクチノマイシンの過剰投与のすべての患者、ならびにヘロインおよびモルヒネの薬物中毒の患者においても観察されうる。

【 0 0 1 8 】

特に注目すべきは一連のミエリン破壊性疾患であり、これらは多発性硬化症の特殊型とみなされることもある。

【 0 0 1 9 】

同心円硬化症、すなわちパロー病は、年齢が若い人々の間で着実に進行する脱髄疾患である。この疾患により大きな脱髄巣が主に前頭葉の白質に形成され、時には灰白質にも形成される。この病巣は、希突起膠細胞への著しい早期損傷を伴う完全および部分的な脱髄の変動領域からなる。

【 0 0 2 0 】

C N Sでの脱髄巣は、発生源の異なる血管炎および他の全身性自己免疫疾患を伴う全身性紅斑性狼瘡および原発性シェーグレン症候群を患う患者においてかなり頻繁に検出されるということは注目に値する。C N Sにおける多くの血管性および腫瘍随伴性のプロセスで、ミエリン破壊と、その成分への自己免疫反応の発生が観察されてきた（非特許文献 1）。

【 0 0 2 1 】

脱髄を伴う疾患の進行が進むのを遅らせるかまたは止めることを目的とする治療は、主に、これらの疾患を自己免疫疾患として認識することに基づいている。自己免疫プロセスは、シュワン細胞およびミエリンを破壊するミエリン毒性抗体およびキラー T リンパ球の出現を伴う。免疫系は、免疫系の働きを低下させる免疫抑制剤と、神経系の構成成分の比率を変える免疫調節剤とによって改善される。免疫抑制および免疫調節は、ミエリンに損傷を与えることのできるリンパ球の機能を破壊、除去または改変することを目的とするものである。

【 0 0 2 2 】

疾患の自己免疫機構に働きかける方法のうち、好ましいものは、血漿分離法、ヒト I g G の静脈内注射、およびコルチコステロイドの使用である（非特許文献 2）。

【 0 0 2 3 】

しかしながら、血漿分離法は病院環境でしか行うことができず、助けを借りずに動ける患者にとっては、それを受けることが必ずしも理にかなっていないとは限らない。

【 0 0 2 4 】

I g G の使用は、アナフィラキシー反応、ならびに心不全および腎不全の場合には禁忌となる。治療した患者のおよそ 1 0 % で合併症が観察されている。

【 0 0 2 5 】

コルチコステロイド療法は、一般的な禁忌症（胃および十二指腸の消化性潰瘍、高い動脈圧、糖尿病など）についての患者の病歴を考慮し、最も頻繁に起こる合併症の発症を妨げる製剤（カリウム製剤、アスコルビン酸、ルチンなど）を用いて行われる。

【 0 0 2 6 】

入手可能文献には、非インターフェロン製剤である T e v a 社製コパクソン（Copaxone -Teva）（その国際的な名称は酢酸グラチラマー）への参照が含まれている。T e v a 社製コパクソンは、天然の 4 つのアミノ酸、つまり L - グルタミン酸、L - アラニン、L - チロシン、および L - リシンにより産生される合成ポリペプチドの酢酸塩であり、化学構造において、ミエリンの塩基性タンパク質と類似の成分を有する。T e v a 社製コパクソンは、免疫調整剤の部類に属し、多発性硬化症における神経線維の髄鞘の破壊の基となるミエリン特異的な自己免疫反応をブロックすることができる。該製剤の臨床規模での使用の際には、多数の副作用（注射点における膿瘍および血腫、動脈圧の上昇、脾腫、アレ르기ー反応、アナフィラキシー、関節炎、頭痛、抑うつ、痙攣、気管支痙攣、陰萎、無月経、血尿など）が観察されてきた（非特許文献 3）。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

入手可能刊行物によれば、ニューロンの脱髓の発生を防止するのに、漢方薬、特に、例えばポリビタコール(Polyvitachol)、ポリスポニン(Polysponin)、キトコール(Chitochol)、キトレン(Chitolen)、シパーパー(Siperpar)、チクベオール(Tykveol)、チクベイノール(Tykveinol)、およびロソプチン(Rosoptin)などの、オオバコ、アメリカンアーティチョーク、チコリ、タンポポ、ミチヤナギ、シバムギ、カボチャ、および不凋花といった種々の製剤が使用されていることが知られている（非特許文献4）。

【 0 0 2 8 】

中国南部、日本、ビルマ、ベトナム、およびインドの亜熱帯および熱帯の山岳地域に生息する熱帯性の多年生草本である、ツヅラフジ科のマルバハスノハカズラ（*Stephania glabra* (Rob) Miers）の塊茎および根から抽出されるステファリンアルカロイドの硫酸塩であるステファグラブリン硫酸（stephaglabrin sulfate）（*Stephaglabrini sulfas*）も当該分野で知られている。旧ソビエト社会主義共和国連邦で、この植物を南コーカサスの亜熱帯地方に導入しようとする試みが行われたが、失敗に終わった。現在、原材料のほとんどをインドから輸入している。植物材料からステファグラブリンを製造する方法も当該技術分野で知られている（特許文献1）。

10

【 0 0 2 9 】

当該技術分野では、合成による高収率のステファリンアルカロイドが得られる懸濁培養でのマルバハスノハカズラ（*Stephania glabra*）系統の製造が知られている。薬用植物研究所（Medicinal Plants Institute）（VILAR）ではマルバハスノハカズラ培養物がインビトロで得られ、医薬植物研究所（Pharmaceutical Plants Institute）（IFR）ではインビトロ選定システムを開発するプロジェクトが着手された。

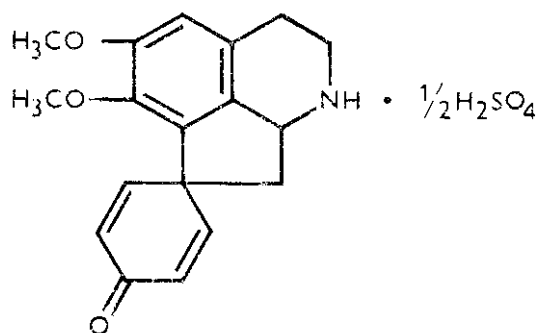
20

【 0 0 3 0 】

ステファグラブリン硫酸（ステファリンアルカロイドの硫酸塩）（ $C_{18}H_{19}O_3N_2$ ） $\cdot H_2SO_4$ に基づく薬剤は、プロアポルフィン（proaporphine）誘導体に関する。

【 0 0 3 1 】

【化1】



30

【 0 0 3 2 】

該硫酸塩は、245～246（真空中）の融点を有する白色結晶性粉末であり、水およびアルコール水溶液によく溶ける。ステファグラブリン硫酸は、真性および偽性コリンエステラーゼの活性を抑制し、平滑筋に対し強直性効果を有し、動脈圧を低下させる。ステファグラブリン硫酸は低い毒性を有する。

40

【 0 0 3 3 】

以前、ステファグラブリン硫酸は、抗コリンエステラーゼ薬としての、医療行為における使用を認可された（特許文献2）。

【 0 0 3 4 】

本発明者らによって継続された研究により、ステファグラブリン硫酸が、結合組織の発生に特異的な阻害活性を有し、神経への損傷の結果として起こる瘢痕の形成を防ぐことが示され、また、末梢神経系への外傷性の損傷および手術後の損傷を治癒する薬剤として使

50

用できるとの旨が示された（特許文献３）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００３５】

【特許文献１】ソビエト社会主義共和国連邦発明者証第３１５，３８７号、１９６３年

【特許文献２】ソビエト社会主義共和国連邦発明者証第３１５，３８８号、１９６３年

【特許文献３】ソビエト社会主義共和国連邦特許第１，７１３，１５１号、１９８５年

【非特許文献】

【００３６】

【非特許文献１】E.I. Gusev and A.N. Boiko, "Demyelinating Diseases of the Central Nervous System," Consilium-Medicum, Volume 2, No. 2, 2000 10

【非特許文献２】"Neuropathy," edited by N.M. Zhulev, St. Petersburg, 2005

【非特許文献３】Khokhlov, A.P., and Savchenko, Y.N., "Myelinopathies and Demyelinating Diseases," Moscow, 1991

【非特許文献４】Korsun, V.F., and Korsun, E.V., "Herbs to Treat Disseminated Sclerosis: A Textbook in Methodology," INFIT, Moscow, 2004

【発明の概要】

【００３７】

本発明者らはステファグラブリン硫酸の予想外の特性を発見し、実験において確認した。その特性とは、ステファグラブリン硫酸の、シュワン細胞の増殖を刺激する能力と、それに続いて、おそらく、該薬剤の影響下で産生され、かつ神経線維の髄鞘の修復に寄与し、それにより神経系への損傷（軸索変性、自己免疫性の節性脱髄、および原発性節性脱髄）のために妨げられていたその機能性の修復に寄与するニューロン成長因子の作用下で、ミエリンを形成する能力であった。 20

【００３８】

ステファグラブリン硫酸の、損傷した神経線維の髄鞘を修復する能力について言及している文献は、本発明者らが知る限り、たったの１つもない。

（発明の詳細な説明）

【００３９】

本発明の目的は、最小の副作用で神経系の脱髄疾患を治療するのに有効な医薬品を開発すること、ステファグラブリン硫酸の新規の用途を見出すこと、および神経系の脱髄疾患を治療する方法を開発することであった。 30

【００４０】

この目的を達成するため、本発明者らは、ステファグラブリン硫酸を神経線維の髄鞘の修復に寄与する薬剤として含み、その薬剤におけるステファグラブリン硫酸の含有量が０．２％から１．０％まで様々である神経系の脱髄疾患を治療する医薬品を開発し、神経系の脱髄疾患を治療するための、ステファグラブリン硫酸の神経線維の髄鞘の修復に寄与する薬剤としての投与を開発し、対症療法および電気生理学的手法を含む神経系の脱髄疾患を治療する方法を開発した。本特許では、さらに、ステファグラブリン硫酸が再ミエリン化剤として示されている。ステファグラブリン硫酸は、０．２５％溶液を２～８ｍｌの用量で、１日に２回、患者に経口的に投与される。治療のクールは２０日間にわたる。 40

【００４１】

主張される目的の組み合わせについての技術的な結果は、少ない用量で使用する場合は該製剤の治療上の効果の有効性が高いこと、有害な副作用の数が減少すること、および、神経系脱髄疾患の治療がより短時間、より効果的であること、にある。

【００４２】

ラットに行った実験から、好ましい適量である０．１～１．０ｍｇ／ｋｇの範囲内でステファグラブリン硫酸を投与することにより、変性した神経の髄鞘形成の早期開始が刺激され、髄鞘形成プロセスがより迅速かつより十分となり、その結果、そのプロセスは、該製剤を投与していない動物と比べると、より短時間で完了する、ということが分かった。 50

【 0 0 4 3 】

ステファグラブリン硫酸治療を受けたラットの末梢神経終末における神経線維の大部分が、60～80日以内に、髄鞘および正常な組織学的構造を有していた。その後の電気生理学的研究により、神経内でのインパルスの通過速度の完全回復が示された。

【 0 0 4 4 】

比較すると、ステファグラブリン硫酸で処理しなかった対照動物においては、神経線維の髄鞘形成はゆっくり進行し、100～120日経っても完了しなかった。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 5 】

以下実施例は、本発明の概念を説明するものであるが、その範囲は限定されない。

10

【 実施例 1 】

【 0 0 4 6 】

外側筋萎縮症の要素を示す脊髄症患者を治療する際に、0.25%溶液を2.0ml用量で1日に2回、2～3週間のステファグラブリン硫酸の筋肉内への投与。観察された効果としては、線維性攣縮の消失、筋萎縮度および自己受容反射ポリキネティクス (polykinetics) の減少、ならびに上肢の筋力の増大があった。

【 0 0 4 7 】

該製剤は、四肢不全麻痺、小脳失調症、および骨盤障害を伴う、脳脊髄型の多発性硬化症を患う患者において有効であった。

【 実施例 2 】

20

【 0 0 4 8 】

該製剤を、脊髄空洞症を患う37人の患者に投与した。28人の患者にプラスの効果が観察され、製剤投与から10～14日以内に痛みの強度が消失点まで減少し、顔面感覚が回復し、角膜反射が現れ、嚥下障害が改善され、(痛みと温度に対する) 感応性が身体と四肢に戻っていることが観察された。

【 0 0 4 9 】

ステファグラブリン硫酸を2ml用量で1日に2回(1クール100～200アンブル)投与した患者において、最も優れた治療上の効果が観察された。該製剤の投与に加え、すべての患者は、マッサージ、理学療法の運動、ヨウ化カリウムによる脊椎イオン化を受け、また、ビタミンB₁およびB₁₂を採るよう指導された。注目すべきは、治療開始から2～3週間のうちに感覚性障害のレベルが下がったことである。延髄空洞症の早期徴候を示す患者の機能不全が改善するという事実特に注目すべきである。患者の何人かでは、該製剤の投与の10日目～12日目から、交感神経性の痛みの強度が低下し始めた(消失点まで下がった)。

30

【 実施例 3 】

【 0 0 5 0 】

ステファグラブリン硫酸の投与後、重度の筋萎縮性側索硬化症を患う14人の患者にプラスの治療上の効果が観察された。治療の結果、12人の患者で、四肢の力が増していることが観察され、延髄の機能(嚥下および呼吸)障害が減少した。

【 0 0 5 1 】

40

例えば、失声症および嚥下障害を伴う筋萎縮性側索硬化症を患う1人の患者は、2ml用量で1日に2回のステファグラブリン硫酸注射を10日間行った後に、嚥下が著しく改善した。

【 0 0 5 2 】

もう1人の患者は、他の製剤では改善できなかった呼吸障害が回復した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/08 (2006.01) A 6 1 P 25/08
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08

(72)発明者 マリノフスカヤ、クラヴディア イグナティエブナ
ロシア国 1 2 1 3 5 9 モスクワ アカデミシャン パブロフ ストリート 1 8 - 1 - 1 2
(72)発明者 ミロノヴァ、マルガリータ イワノフナ
ロシア国 1 1 5 4 0 7 モスクワ ザトナーヤ ストリート 4 9 - 1 - 8

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 ロシア国特許出願公開第0 2 0 8 9 6 1 0 (R U , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
W P I
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)