

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3607062号
(P3607062)

(45) 発行日 平成17年1月5日(2005.1.5)

(24) 登録日 平成16年10月15日(2004.10.15)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 7/48
A 6 1 K 7/00
A 6 1 K 7/50
A 6 1 K 31/20
A 6 1 K 31/23

A 6 1 K 7/48
A 6 1 K 7/00
A 6 1 K 7/00
A 6 1 K 7/00
A 6 1 K 7/50

C
U
W

請求項の数 3 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-309618
(22) 出願日 平成9年10月24日(1997.10.24)
(65) 公開番号 特開平11-130656
(43) 公開日 平成11年5月18日(1999.5.18)
審査請求日 平成14年9月20日(2002.9.20)

(73) 特許権者 000145862
株式会社コーセー
東京都中央区日本橋3丁目6番2号
(74) 代理人 110000109
特許業務法人特許事務所サイクス
(72) 発明者 上原 静香
東京都北区栄町48番18号 株式会社コ
ーセー研究所内
(72) 発明者 小出 千春
東京都北区栄町48番18号 株式会社コ
ーセー研究所内

審査官 福井 美穂

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪蓄積抑制剤及びそれを含有する皮膚外用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

- 3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体を脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化を抑制するための有効成分として含有し、且つ皮膚に適用される脂肪蓄積抑制剤。

【請求項2】

さらにホスホジエステラーゼ活性阻害剤、サイクリックAMP及び/又はその誘導体並び塩、サイクリックAMPを含有する植物抽出物、
- アドレナリン作用興奮薬及び/又は
2 - アドレナリン作用抑制薬、収斂剤、血行促進剤、リパーゼ活性促進剤から選ばれる一種又は二種以上を含有する請求項1に記載の脂肪蓄積抑制剤。

【請求項3】

- 3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体を有効成分として皮膚に適用することを含む脂肪蓄積抑制方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、脂肪蓄積抑制剤に関し、更に詳細には、肥満の抑制または防止、局所あるいは全身の脂肪組織の減量に有用な脂肪蓄積抑制剤及びこれを含有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来技術】

肥満は、消費エネルギーに対して過剰な摂取エネルギーが、白色脂肪細胞中に中性脂肪と

して蓄積して生じるものであり、医療や美容の観点から男女を問わず大きな問題になっている。そのような肥満の成り立ちには、二つの種類が存在する。

一つは、脂肪細胞の数は変わらず、すでに存在する脂肪細胞の容量が拡大することによって脂肪を収容する型（脂肪細胞容量拡大型肥満）であり、もう一方は、脂肪細胞の数が増えることによって増加する脂肪を収容する型（脂肪細胞増加型肥満）である。後者の脂肪細胞増加型肥満は脂肪細胞容量の拡大は著しくはないが、前者の脂肪細胞容量拡大型肥満に比べて肥満治療に抵抗するという難点がある。脂肪細胞容量の縮小は比較的簡単に起こるが、脂肪細胞数の減少は特殊な場合を除いて起こらないからである。

【0003】

従来より、肥満の抑制、防止及び改善には、食餌制限、薬物等の服用や適度な運動に加え、体内の新陳代謝を促進するようなマッサージ用ジェル、クリーム等の化粧料を用いることが知られている。

一例として、痩身効果を目的とした化粧料には、カフェイン、西洋キツタ抽出物、ハマメリス抽出物、緑茶抽出物、紅茶抽出物、ウーロン茶抽出物、海藻抽出物等の薬効成分の配合が試みられていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、前述の薬効成分を配合した皮膚外用剤では、薬効成分の効果が充分でなかったり、あるいは、薬効を得るのに十分な量を配合すると、使用感が損なわれる等の問題が有り、その改善が望まれていた。

さらに、前述した薬効成分は、脂質代謝の1ステップであるホスホジエステラーゼ活性阻害作用や収斂作用によって、脂肪細胞容量拡大型肥満に働きかけ、脂肪を分解して体を引き締めるものであり、脂肪細胞数の抑制に主眼をおいた脂肪細胞増加型肥満に作用する成分はあまり知られていないのが現状であった。

したがって、脂肪細胞数の増加を抑制して過剰な脂肪の蓄積を防ぎ、なおかつ十分な効果を有する薬効成分の開発が強く望まれていた。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは鋭意研究を行った結果、 ω -3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体が優れた脂肪蓄積抑制効果を有すること、また、特定の薬効成分を組み合わせることによって相乗的に脂肪蓄積が抑制されること、さらには、これらの脂肪蓄積抑制効果を有する薬効剤を配合することによって、痩身効果に優れた皮膚外用剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、 ω -3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体を含有する脂肪蓄積抑制剤、並びに ω -3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体と、ホスホジエステラーゼ活性阻害剤、サイクリックAMP及び/又はその誘導体並びに塩、サイクリックAMPを含有する植物抽出物、 α -アドレナリン作用興奮薬及び/又は β -アドレナリン作用抑制薬、収斂剤、血行促進剤、リパーゼ活性促進剤から選ばれる一種又は二種以上とを含有する脂肪蓄積抑制剤、及びこれらの脂肪蓄積抑制剤を含有する皮膚外用剤である。

以下、詳細に説明する。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明に用いられる ω -3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体とは、炭素数が18~22で、かつ不飽和結合数が3以上の遊離脂肪酸及び/又はその誘導体である。これらの遊離脂肪酸としては、例えば、 ω -リノレン酸、ステアリドン酸、エイコサテトラエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸等が挙げられる。また、これらの誘導体としては塩やエステルであり、塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム等の金属塩、トリエタノールアミンやモノエタノールアミン等のアミン塩等が挙げられ、エステルとしては、例えば、グリセリンとのモノ、ジ及びトリグリセライド等が挙げられる。

これらは単離して単独で配合することも、また、混合物として使用することもでき、さら

10

20

30

40

50

にこれらを多く含有する油脂、例えば、マグロ油、イワシ油、サンマ油等の魚油やエゴマ油等をそのまま使用することができる。

【0007】

本発明においては、上述した ω -3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体の一種又は二種以上を、目的に応じて適宜選択して用いることができる。これらの中でも、エイコサペンタエン酸(以下、「EPA」と略称する)、ドコサヘキサエン酸(以下、「DHA」と略称する)、 ω -リノレン酸が好ましい。

【0008】

本発明の組成物における ω -3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体の含有量は特に限定されないが、好ましくは0.0001~10重量%(以下、単に「%」で示す)であり、より好ましくは、0.01~5%である。 ω -3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体の純度の低い油脂を利用する場合は、実質含有量が上記範囲内であれば良い。

10

ω -3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体の含有量が0.0001%未満であると、十分な効果が得られないことがあり、また、10%を超えて配合すると、場合によっては着色、臭いの発生や、剤型によっては沈殿が生じる等、製剤面での問題が生じることがある。

【0009】

さらに、上述した ω -3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体と特定の薬効成分を組み合わせることにより、脂肪蓄積抑制効果がより顕著なものとなる。特定薬効成分としては、ホスホジエステラーゼ活性阻害剤、サイクリックAMP及び/又はその誘導体並びに塩、サイクリックAMPを含有する植物抽出物、 α -アドレナリン作用興奮薬及び/又は β -アドレナリン作用抑制薬収斂剤、血行促進剤並びにリパーゼ活性促進剤から選ばれる1種又は2種以上を組合わせたものであり、具体的には、それぞれ以下に示すものが挙げられる。

20

【0010】

(ホスホジエステラーゼ活性阻害剤)

ホスホジエステラーゼ活性阻害剤としては、例えば、カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、アミノフィリン等に代表されるキサンチン誘導体並びにそれらの塩、クエン酸、紅茶抽出物、緑茶抽出物、ウーロン茶抽出物等が挙げられ、これら的一种又は二種以上を適宜選択して配合することができる。

30

【0011】

これらホスホジエステラーゼ活性阻害剤のうち、特に好ましいものとしては、カフェイン及びその誘導体並びにそれらの塩、テオフィリン及びその誘導体並びにそれらの塩、紅茶抽出物、緑茶抽出物、ウーロン茶抽出物が挙げられる。

【0012】

(サイクリックAMP及び/又はその誘導体並びに塩、及びサイクリックAMPを含む植物抽出物)

サイクリックAMP及び/又はその誘導体並びに塩としては、サイクリックAMP、ジブチリルサイクリックAMP等の誘導体、サイクリックAMPナトリウム等の塩等が挙げられ、サイクリックAMPを含む植物抽出物としては、タイソウ抽出物等が挙げられ、これら的一种又は二種以上を適宜選択して配合することができる。これらの中でも特に好ましくは、サイクリックAMP、タイソウ抽出物である。

40

【0013】

(α -アドレナリン作用興奮薬及び/又は β -アドレナリン作用抑制薬収斂剤)

α -アドレナリン作用興奮薬及び/又は β -アドレナリン作用抑制薬収斂剤としては、イソプロテレノール、ドブタミン、サルブタモール、ヨヒンビン、フェントラミン、エルゴタミン等が挙げられ、これら的一种又は二種以上を適宜選択して配合することができる。

【0014】

(収斂剤)

50

収斂剤としては、酸化亜鉛、パラフェノールスルホン酸亜鉛、ペパーミント抽出物、オウバク抽出物、マロニエ抽出物、アロエ抽出物、ハマメリス抽出物、ローズマリー抽出物、スギナ抽出物、西洋キズタ抽出物、クレマチス抽出物、シモツケソウ抽出物、ラベンダー抽出物、ユーカリ抽出物、ホップ抽出物、シラカバ抽出物、イブキトラノオ抽出物、ブッチャーブルーム抽出物等が挙げられ、これらの一種又は二種以上を適宜選択して配合することができる。

【0015】

これらの収斂剤のうち、特に好ましいものは、アロエ抽出物、ハマメリス抽出物、ローズマリー抽出物、スギナ抽出物、西洋キズタ抽出物、クレマチス抽出物、シモツケソウ抽出物、ラベンダー抽出物、ユーカリ抽出物、ホップ抽出物、シラカバ抽出物及びイブキトラノオ抽出物、マロニエ抽出物、ブッチャーブルーム抽出物が挙げられる。

10

【0016】

(血行促進剤)

血行促進剤としては、トコフェロール及びその誘導体、ニコチン酸及びその誘導体並びにそれらの塩、 α -オリザノール、カンフル、センブリ抽出物、オタネニンジン抽出物、ヒノキチオール、唐辛子抽出物、イチョウ抽出物、アルニカ抽出物及び紅花抽出物等が挙げられ、これらの一種又は二種以上を適宜選択して配合することができる。

【0017】

これら血行促進剤のうち、特に好ましいものは、トコフェロール及びその誘導体、ニコチン酸及びその誘導体並びにそれらの塩、センブリ抽出物、オタネニンジン抽出物、ヒノキチオール、唐辛子抽出物、イチョウ抽出物、センブリ抽出物、アルニカ抽出物及び紅花抽出物である。

20

【0018】

(リパーゼ活性促進剤)

リパーゼ活性促進剤としては、ヒバマタ抽出物、ワカメ抽出物、コンブ抽出物、アオノリ抽出物、クロレラ抽出物等が挙げられ、これらの一種又は二種以上を適宜選択して配合することができる。

これらリパーゼ活性促進剤のうち、特に好ましいものは、ヒバマタ抽出物、クロレラ抽出物、ワカメ抽出物である。

【0019】

- 3系高度不飽和脂肪酸及び/又はその誘導体と組み合わせる上述した薬効成分の配合量は、特に限定されないが、好ましくは、0.0001~10%、より好ましくは、0.01~5%である。この範囲であれば、本発明の効果がより顕著に発現する。

30

【0020】

以上述べた脂肪蓄積抑制剤を含有する皮膚外用剤としては、例えば、乳液、クリーム、化粧水、パック、洗浄料、マッサージ料等の化粧品並びにボディ用化粧品、医薬部外品もしくは外用医薬品等とすることができる。

【0021】

本発明の皮膚外用剤には、上記した必須成分の他に、通常の皮膚外用剤に配合される成分、例えば、油剤、粉体、界面活性剤、精製水、多価アルコール、低級アルコール、高分子化合物、ゲル化剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、酸化防止剤、色素、防腐剤、香料、美容成分等を本発明の効果を損なわない範囲で適宜選択して用いることができる。

40

【0022】

【実施例】

次に試験例及び実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらによりなんら限定されるものではない。

【0023】

試験例 1

最初に、 α -3系高度不飽和脂肪酸が脂肪細胞の分化に与える影響について試験を行った。脂肪細胞は脂肪前駆細胞と呼ばれる線維芽細胞から分化することが知られている。そこ

50

で、線維芽細胞に分化促進剤を添加し、脂肪細胞へと分化させた際に特異的に活性化される酵素を分化発現マーカーとして、 ω -3系高度不飽和脂肪酸が脂肪細胞の分化に与える影響について評価した。

【0024】

(評価方法)

3T3-L1脂肪前駆細胞(線維芽細胞) 0.5×10^5 個/mlを10%FBS-DMEM培地中にて2日間培養後、0.5mM1-メチル-3-イソブチルキサンチンと0.25 μ Mデキサメタゾンにより細胞を分化させる。この時、同時に ω -3系高度不飽和脂肪酸類を培地中に添加する。さらに48時間培養後、10%FBS-DMEMに戻し、播種9日後に脂肪細胞への分化発現マーカーとしてグリセロール-3リン酸デヒドロゲナーゼ(GPDH)活性を測定し、同時にLowly法によりタンパク定量を行い比活性(ユニット/mg)を算出した。コントロールの比活性を100%としたときの相対値を表1に示す。

10

【0025】

【表1】

(試料)		GPDH活性(対コントロール%)
DHA(注1)	0.01mM(0.0003%)	79.0
	0.1mM(0.003%)	47.0
EPA(注2)	0.01mM(0.0003%)	81.0
	0.1mM(0.003%)	72.0
α -リノレン酸(注3)	0.01mM(0.0003%)	68.0
	0.1mM(0.003%)	63.0

20

(注1)~(注3)：すべてシグマ社製

30

【0026】

表1の結果からわかるように、DHA、EPA、 ω -リノレン酸の ω -3系高度不飽和脂肪酸添加群では、いずれも脂肪細胞への分化発現マーカーであるGPDH活性が低下したことから、脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化を抑制することが明らかとなった。

【0027】

実施例1~4及び比較例1~3 クリーム

表2に示す組成のクリームを調製し、その痩身効果を評価した。

【0028】

【表2】

(%)

(成分)	実施例				比較例		
	1	2	3	4	1	2	3
1. ミツロ	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
2. セタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
3. 還元ラバン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
4. スクワラン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
5. グリセリンモノステアレート	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
6. 親油型モノステアリン酸グリセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
7. ポリオキシエチレンカルビタン モノカレート(20E. O.)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
8. DHA含有油脂(注1)	5.0	5.0	5.0	5.0	—	—	—
9. 紅茶抽出物(注2)	—	0.2	—	0.2	—	0.2	—
10. セブリー抽出物(注3)	—	—	0.2	0.2	—	—	0.2
11. 防腐剤	適量						
12. 香料	適量						
13. 精製水	残量						
(瘦身効果) 体脂肪減少率 (%)	-6.2	-7.8	-8.2	-9.3	+1.5	-2.7	-3.4

(注1) DHA含有量が35%の魚油精製品

(注2) アサティの葉を50v/v%エタノールで抽出したもの

(注3) セブリーの全草を無水エタノールで抽出したもの

【0029】

(製法)

A : 成分 1 ~ 8 及び 11 を混合し、加熱して 70 に保つ。

B : 成分 13 を加熱して 70 に保つ。

C : A に B を加え、乳化混合した後、冷却する。

D : C に成分 9 ~ 10 及び 12 を加えてクリームを得た。

【0030】

(評価方法)

被験クリーム 1 品につき、18 ~ 28 才の女性 15 名をパネルとし、毎晩入浴後に 1 回、12 週間にわたって被験クリームの適量を全身に塗布して、十分にマッサージした。体脂肪率測定器 (体脂肪計 BFT-2000 ; ケット科学社製) を用いて試験期間前後の体脂肪率の変化を測定して体脂肪率減少率を求め、さらにそれを平均して瘦身効果を評価した。

得られた結果を表 2 に併せて示す。

【0031】

表 2 の結果から明らかなように、本発明に係わる DHA 含有油脂を配合したクリームは、皮膚に適用することにより体脂肪率を減少させ、優れた瘦身効果を有するものであった。さらに、DHA 含有油脂とホスホジエステラーゼ活性阻害剤、並びに DHA 含有油脂と血行促進剤とを配合したクリームは、それぞれ、よりその効果が顕著なものであった。それに対し、ホスホジエステラーゼ活性阻害剤や血行促進剤を単独で配合した従来技術である比較例では、その効果が十分なものではなかった。

【0032】

10

20

30

40

50

実施例5 化粧水

(成分)	(%)	
1. グリセリン	3.0	
2. 1, 3-ブチレンジグリコール	2.0	
3. ポリオキシエチレン(20E. O.)ソルビタン モノラウレート	1.0	
4. エチルアルコール	5.0	10
5. EPA(注1)	0.5	
6. オタネニンジン抽出物(注2)	3.0	
7. 防腐剤	適量	
8. 香料	適量	
9. 精製水	残量	

(注1) シグマ社製

(注2) オタネニンジンの根を90v/v%エタノールで抽出したもの。 20

【0033】

(製法)

A: 成分3、4、5、7及び8を混合溶解する。

B: 成分1、2、6及び9を混合溶解する。

C: AとBを混合して均一にし、化粧水を得た。

実施例5の化粧水は、優れた痩身効果を示した。

【0034】

実施例6 乳液

(成分)	(%)	
1. ポリオキシエチレン (10 E. O.) ソルビタン モノステアレート	1.0	
2. ポリオキシエチレン (60 E. O.) ソルビタン テトラオレエート	0.5	
3. グリセリルモノステアレート	1.0	10
4. ステアリン酸	0.5	
5. ペヘニルアルコール	0.5	
6. スクワラン	8.0	
7. α -リノレン酸 (注1)	2.0	
8. カフェイン (注2)	0.1	
9. タイソウ抽出物 (注3)	0.1	
10. ヒバマタ抽出物 (注4)	0.1	20
11. 防腐剤	適量	
12. カルボキシビニルポリマー	0.1	
13. 水酸化ナトリウム	0.05	
14. エチルアルコール	5.0	
15. 精製水	残量	
16. 香料	適量	

(注1) シグマ社製

30

(注2) 関東化学社製

(注3) タイソウの果実を精製水で抽出したもの。

(注4) ヒバマタ属の植物の茎を90 v/v%エタノールで抽出したもの。

【0035】

(製法)

A: 成分8~15を加熱混合し、70 に保つ。

B: 成分1~7を加熱混合し、70 に保つ。

C: BにAを加えて乳化混合する。

D: Cを冷却後成分16を加え、均一に混合して乳液を得た。

実施例6の乳液は、優れた瘦身効果を示した。

【0036】

40

実施例7 マッサージ用ジェル

(成分)	(%)	
1. エタノール	10.0	
2. ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	0.5	
3. カルボキシビニルポリマー	0.5	
4. トリエタノールアミン	0.5	
5. グリセリン	10.0	10
6. ジプロピレングリコール	5.0	
7. DHA含有油脂(注1)	5.0	
8. イソプロテレロール(注2)	0.02	
9. 防腐剤	適量	
10. 香料	適量	
11. 精製水	適量	
(注1) DHA含有量が35%の魚油精製品		20
(注2) シグマ社製		

【0037】

(製法)

A: 成分1、2、9及び10を加熱混合し、75℃に保つ。

B: 成分3~8及び成分11を加熱混合し、75℃に保つ。

C: AをBに加える。

D: Cを冷却してマッサージ用ジェルを得た。

実施例7のマッサージ用ジェルは、優れた痩身効果を示した。

【0038】

30

実施例8 パック

(成分)	(%)	
1. ポリビニルアルコール	20.0	
2. エチルアルコール	20.0	
3. グリセリン	5.0	
4. カオリン	6.0	
5. EPA含有油脂 (注1)	1.0	10
6. マロニエ抽出物 (注2)	3.0	
7. 防腐剤	適量	
8. 香料	適量	
9. 精製水	残量	

(注1) EPA含有量が25%の魚油精製品

(注2) マロニエの乾燥果実を1、3-ブチレングリコールで抽出したもの

。

20

【0039】

(製法)

A：成分1、3、4、6及び9を混合し、70 に加熱し、攪拌する。

B：成分2、5、7及び8を混合する。

C：BをAに加えて混合した後、冷却してパックを得た。

実施例8のパックは、優れた瘦身効果を示した。

【0040】

実施例9 洗淨料

(成分)	(%)	
1. ステアリン酸	10.0	
2. パルミチン酸	8.0	
3. ミリスチン酸	12.0	
4. ラウリン酸	4.0	
5. オレイルアルコール	1.5	10
6. 精製ラノリン	1.0	
7. 香料	適量	
8. 防腐剤	適量	
9. グリセリン	18.0	
10. 水酸化カリウム	6.0	
11. DHA含有油脂(注1)	5.0	
12. 酢酸-d l - α -トコフェロール(注2)	0.05	20
13. 精製水	残量	

(注1) DHA含有量が25%の魚油精製品

(注2) 東京化成社製

【0041】

(製法)

A: 成分9、10及び13を混合し、70 に加熱する。

B: 成分1~6、8、11及び12を混合し、70 に加熱する。

C: BをAに加え、しばらく70 に保ち、けん化反応が終了後、50 まで冷却して、成分7を加え、冷却して洗淨料を得た。 30

実施例9の洗淨料は、優れた痩身効果を示した。

【0042】

【発明の効果】

本発明の脂肪蓄積抑制剤は、脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化を抑制する効果に優れ、脂肪細胞数の増加を抑制して過剰な脂肪の蓄積を防ぐものである。

さらに、この脂肪蓄積抑制剤を含有する皮膚外用剤は、優れた痩身効果を有するものであり、美容や医療において極めて有用なものである。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 45/00

F I

A 6 1 K 31/20

A 6 1 K 31/23

A 6 1 K 45/00

(56) 参考文献 特開平 08 - 3 0 1 7 8 0 (J P , A)

特開平 08 - 0 1 2 5 1 9 (J P , A)

特開平 08 - 2 1 7 6 8 4 (J P , A)

特開平 08 - 0 8 1 3 2 5 (J P , A)

特開平 01 - 1 8 6 8 0 9 (J P , A)

特開平 02 - 0 3 1 8 3 4 (J P , A)

特開平 05 - 2 6 2 6 3 6 (J P , A)

特開平 08 - 1 0 4 6 1 8 (J P , A)

特開平 05 - 2 2 1 8 4 2 (J P , A)

特開平 08 - 2 5 3 4 0 5 (J P , A)

特開平 10 - 2 3 1 4 9 5 (J P , A)

特開平 10 - 2 8 7 5 4 6 (J P , A)

(58) 調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

A61K 7/00-7/50