

## (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  
2012年1月12日 (12.01.2012)

PCT

(10) 国際公開番号  
W O 2012/005359 A 1

- (51) 国際特許分類 :  
A61K 9/26 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号 : PCT/JP201 1/065714
- (22) 国際出願日 : 2011年7月8日 (08.07.2011)
- (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 2010-156873 2010年7月9日 (09.07.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人ファーマ株式会社 (TEIJIN PHARMA LIMIT - ED) [JP/JP]; 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者 ;および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 一裕 (NAKAMURA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人ファーマ株式会社 岩国研究センター内 Y.amaguchi (JP). 小川 哲平 (OGAWA, Teppei) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人ファーマ株式会社 岩国研究センター内 Yamaguchi (JP).
- (74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門3 7 森ビル青和特許法律事務所 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, ML, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類 :  
- 国際調査報告 (条約第21条(3))



A1

2 12/ 053

(54) Title: ORALLY DISINTEGRATING TABLET

(54) 発明の名称 : 口腔内崩壊錠剤

(57) Abstract: Disclosed is an orally disintegrating tablet which masks bitterness, dissolves well, and which permanently retains good oral disintegration properties immediately following manufacture. The disclosed orally disintegrating tablet is formed by compression-molding an organic acid together with particles comprising active ingredient-containing nuclear particles covered by a layer containing water-insoluble polymers and / or enteric polymers.

(57) 要約 : 苦味等のマスキング性と良好な溶出性を備え、製造直後から良好な口腔内崩壊性が恒常的に維持される口腔内崩壊錠剤を提供する。有効成分を含有する核粒子が水不溶性高分子および/または腸溶性高分子を含む層で被覆された粒子を、有機酸とともに圧縮成型してなる口腔内崩壊錠剤。

## 明 細 書

発明の名称 : 口腔内崩壊錠剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、有機酸を崩壊促進剤として含む口腔内崩壊錠剤に関する。

### 背景技術

[0002] アスコルビン酸類やクエン酸類等の有機酸を含有する口腔内崩壊錠剤は知られている。その具体例として、アスコルビン酸を有効成分として含有するもの（特許文献1～3）、有効成分の溶解剤として吸収性を確保するために添加するものとして例示があるもの（特許文献4、5）があるが、いずれにも口腔内崩壊錠剤における崩壊性に寄与するとの記載や示唆はない。崩壊性を目的とする技術としては、アスコルビン酸やクエン酸を、炭酸塩との組み合わせを必須とする発泡性崩壊剤として含有するもの（特許文献6）が知られている。

[0003] 一方、口腔内崩壊錠剤においては、口腔内崩壊性、有効成分に由来する苦味等の不快な味や刺激感のマスキング性、さらに腸管での意図する溶出性（普通錠剤と同等の溶出性、徐放性等制御された溶出性等）の同時達成が課題であり、このための検討がなされている。

[0004] その例として、有効成分を含む核粒子を、エチルセルロース等の水不溶性高分子あるいはメタクリル酸コポリマー等の腸溶性高分子に、さらにクロスカルメロースナトリウム等の崩壊剤やヒプロメロース等の透水成分を混合したもので被覆した粒子を、崩壊剤等の成分とともに圧縮成型した口腔内崩壊錠剤が知られている（特許文献7、8）。

[0005] しかし、この方法では苦味等マスキング性と腸管内容出性は良好であるものの、製造直後の崩壊性が不良となり、良好な品質の製剤の安定した供給という観点で課題があることがわかった。

### 先行技術文献

### 特許文献

- [0006] 特許文献1 :特開2009\_161495号公報  
特許文献2 :特許第3884056号公報  
特許文献3 :特開2002\_121133号公報  
特許文献4 :特表2003-512402号公報  
特許文献5 :特開2002\_316923号公報  
特許文献6 :特表平5—500956号公報  
特許文献7 :特表2003-504324号公報  
特許文献8 :特開2008\_214334号公報

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明の目的は、苦味等のマスキング性と良好な溶出性を備え、製造直後から良好な口腔内崩壊性が恒常的に維持される口腔内崩壊錠剤を提供することである。

### 課題を解決するための手段

- [0008] 上記課題を鑑み、本発明者らは鋭意検討した結果、有効成分を含む核粒子が、水不溶性高分子または腸溶性高分子で被覆された粒子を、アスコルビン酸類やクエン酸類等の有機酸とともに圧縮成型した製剤とすることにより、苦味等のマスキング性と良好な溶出性を備え、製造直後から良好な口腔内崩壊性が恒常的に維持されることを見出し、本発明に到達した。

- [0009] すなわち、本発明は有効成分を含有する核粒子が水不溶性高分子および/または腸溶性高分子を含む被覆層で被覆された粒子を、有機酸とともに圧縮成型してなる口腔内崩壊錠剤である。

### 発明の効果

- [0010] 本発明によれば、苦味等のマスキング性と良好な溶出性を備え、製造直後から良好な口腔内崩壊性が恒常的に維持される口腔内崩壊錠剤が提供される。

### 発明を実施するための形態

- [001 1] 本発明は、有効成分を含有する核粒子が水不溶性高分子および/ または腸溶性高分子を含む被覆層で被覆された粒子を、有機酸とともに圧縮成型してなる口腔内崩壊錠剤である。
- [001 2] 本発明における口腔内崩壊錠剤とは、口腔内の唾液のみもしくは少量の水の摂取で60秒以内、好ましくは30秒以内に口腔内で崩壊して服用することが可能な錠剤を意味する。
- [001 3] 本発明の口腔内崩壊錠剤は、実用的な硬度として、好ましくは29N以上、さらに好ましくは49N以上である。本発明錠剤の好ましい溶出性は、pH6.0のMcIlvaine緩衝液を用い、日局パドル法毎分50回転で評価した60分後の溶出率が80%以上である。
- [0014] 本発明における核粒子は、有効成分の他に、軽質無水珪酸、タルク、ステアリン酸またはその金属塩などの流動化剤を含んでいてもよい。
- 本発明における核粒子の大きさは、レーザー回折法で測定した場合のメジアン径として、通常1~50 $\mu$ mであり、好ましくは3~30 $\mu$ mである。
- [001 5] 本発明における核粒子は、水不溶性高分子、腸溶性高分子またはそれらの混合物を含む被覆剤で被覆される。水不溶性高分子としては、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、およびアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、腸溶性高分子としては、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート等が挙げられる。かかる被覆剤は、これらのほかに、マクロゴール、クエン酸トリエチル、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ポリソルベート80、プロピレングリコール等の可塑剤や、タルク、酸化チタン、ステアリン酸もしくはその金属塩、シヨ糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム等の凝集防止剤、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアル

コール、ポリビニルピロリドン等の溶出速度調整物質を含んでいてもよい。

[001 6] 本発明で用いるメタクリル酸コポリマーとしては、特に限定されないが、メタクリル酸コポリマーLD（例えば、商品名：オイドラギットL30D55、エボニック社製）、メタクリル酸コポリマーL（例えば、商品名：オイドラギットL100、エボニック社製）、メタクリル酸コポリマーS（例えば、商品名：オイドラギットS100、エボニック社製）などが挙げられる。

[001 7] これら水不溶性高分子や腸溶性高分子を含む被覆層の含量（コーティング率）は、核粒子に対し、通常2～100重量%、好ましくは5～80重量%、さらに好ましくは10～60重量%である。

[001 8] 本発明で用いられる有機酸としては、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸2ダルコシドなどのアスコルビン酸類、クエン酸およびクエン酸塩（「クエン酸類」と総称する。以下同じ。）、フマル酸およびフマル酸塩（フマル酸類）、リンゴ酸およびリンゴ酸塩（リンゴ酸類）、酒石酸および酒石酸塩（酒石酸類）が挙げられ、なかでもアスコルビン酸類、クエン酸類が好ましい。

これら有機酸の含量は、錠剤重量に対し、通常0.5～20重量%であり、好ましくは1～10重量%、さらに好ましくは2～5重量%である。

[001 9] 本発明の錠剤には、苦味マスキング性、腸溶性、崩壊性等に特に影響しない範囲で、通常錠剤に用いられる添加物が含有されていてもよい。かかる添加物としては、例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、矯味剤が挙げられる。

[0020] 本発明の口腔内崩壊錠剤としては、有効成分を含有する核粒子が水不溶性高分子および/または腸溶性高分子を含む層で被覆された粒子と、崩壊剤を含む粒子を崩壊剤で被覆した顆粒とを、有機酸とともに圧縮成型してなるものが特に好ましい。

[0021] 本発明の錠剤における有効成分は特に制限されないが、例えば2-（3-シアノ-4-イソブチルオキシフェニル）-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸（以下、「化合物I」と表記することがある。）が挙げられる。

[0022] 本発明の口腔内崩壊錠剤は、通常の製造機器または多少の改変を伴う製造機器を用いて困難を伴わずに製造することができる。例えば、有効成分が水不溶性高分子や腸溶性高分子を含む被覆層で被覆された顆粒を調製し、アスコルビン酸類やクエン酸類の粒子および1種類以上の製薬学的に許容される添加剤とともに圧縮成形することにより製造される。

### 実施例

[0023] 実施例1) (顆粒外にアスコルビン酸あり)

精製水522.8gにポリソルベート80(日光ケミカルズ)15.1gを加え、混合した後、タルク(日興製薬)35.3g、クロスカルメロースナトリウム(FMC)12.6gを加え、十分に攪拌した(第1液)。これとは別に、水酸化ナトリウム(和光純薬工業)1.4gを精製水427gに溶解させた溶液を、メタクリル酸コポリマーLD(エポニック社、商品名;オイドラギットL30D55)380.3gに加え、攪拌した(第2液)。第1液に第2液を加えて懸濁させ、篩過してコーティング分散液とした。

化合物I 300gと軽質無水珪酸(フロイント産業、商品名;アドソリダー101)15gを微粒子コーティング・造粒装置(パウレック、MP-01SFP)に投入し、上記コーティング分散液を噴霧し、薬物含有粒子を得た。

D-マンニトール(東和化成工業、商品名;マンニットP)870g、軽質無水珪酸(フロイント産業、商品名;アドソリダー101)40g、クロスポビドン(ISP、商品名;ポリプラスドンXL-10)45gを流動層造粒機(パウレック、MP-01)に仕込み、精製水144gを噴霧し、顆粒を得た。この顆粒にクロスポビドン45gを投入し、粉コーティングし、崩壊剤被覆顆粒を調製した。

崩壊剤被覆顆粒108.5gに薬物含有粒子36.2g、アスコルビン酸(武田薬品工業)3.0g、ステアリン酸カルシウム(日本油脂)2.3gを加えて混合後、ロータリー打錠機(畑鐵工所、HT-AP6SS-U)を用いて圧縮成型した。成型条件は錠剤重量250mg、0.8mm割線平杵で

硬度約 78.5 N となるように打錠した。

[0024] 実施例 2 ) ( 顆粒外にクエン酸あり )

実施例 1 のアスコルビン酸をクエン酸に置き換えた以外は、実施例 1 と同様の方法で錠剤を製した。

[0025] 実施例 3 ) ( 顆粒外にアスコルビン酸ナトリウムあり )

実施例 1 のアスコルビン酸をアスコルビン酸ナトリウムに置き換えた以外は、実施例 1 と同様の方法で錠剤を製した。

[0026] 実施例 4 ) ( 顆粒外にアスコルビン酸 2 ダルコシドあり )

実施例 1 のアスコルビン酸をアスコルビン酸 2 ダルコシドに置き換えた以外は、実施例 1 と同様の方法で錠剤を製した。

[0027] 比較例 ) ( 顆粒外にアスコルビン酸、クエン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸 2 ダルコシドなし )

精製水 522.8 g にポリソルベート 80 ( 日光ケミカルズ ) 15.1 g を加え、混合した後、タルク ( 日興製薬 ) 35.3 g、クロスカルメロースナトリウム ( FMC ) 12.6 g を加え、十分に攪拌した ( 第 1 液 )。これとは別に、水酸化ナトリウム ( 和光純薬工業 ) 1.4 g を精製水 427 g に溶解させた溶液を、メタクリル酸コポリマー LD ( エポニック社、商品名 ; オイドラギット L30D55 ) 380.3 g に加え、攪拌した ( 第 2 液 )。第 1 液に第 2 液を加えて懸濁させ、篩過してコーティング分散液とした。

次に、実施例と同様に化合物 I と軽質無水珪酸に対して上記コーティング分散液を噴霧し、薬物含有粒子を得た。また、実施例と同様の方法で崩壊剤被覆顆粒を調製した。

崩壊剤被覆顆粒 112.4 g に薬物含有粒子 35.3 g とステアリン酸カルシウム ( 日本油脂 ) 2.3 g を加えて混合後、ロータリー打錠機 ( 畑鐵工所、HT—AP6SS—U ) を用いて、実施例と同じ成型条件で圧縮成型した。

[0028] 試験例 )

実施例 1 ~ 4 及び比較例の製造直後の錠剤について、口腔内崩壊時間とマ

スキング性を評価した。マスクング性の評価方法は、健康な成人男性2名で行い、錠剤を舌の上に置き、崩壊させた後の主薬の刺激に対するマスクング性を以下に示す基準で評価した。

- 0 :明らかにマスクング効果があり、刺激を全く感じない
- 1 :マスクング効果はあり、ほとんど刺激を感じない
- 2 :マスクング効果はあるが、刺激を感じる
- 3 :マスクング効果は弱く、刺激を強く感じる (許容可)
- 4 :マスクング効果はなく、刺激を強く感じる (許容不可)

その結果を表1に示す。

[0029] [表1]

	口腔内崩壊時間(秒)	マスクング性
実施例1	18	1
実施例2	27	1
実施例3	35	1
実施例4	26	1
比較例	43	2

[0030] 比較例では、崩壊剤を添加した処方であるにもかかわらず、崩壊性が顕著に遅延し、マスクング性も低下した。しかし、実施例1~4では、有機酸の添加により、崩壊性およびマスクング性が改善されることがわかる。

#### 産業上の利用可能性

[0031] 本発明は、口腔内崩壊錠剤の製造に利用される。



## 請求の範囲

- [請求項1] 有効成分を含有する核粒子が水不溶性高分子および/ または腸溶性高分子を含む層で被覆された粒子を、有機酸とともに圧縮成型してなる口腔内崩壊錠剤。
- [請求項2] 有機酸の含量が1～10重量%である請求項1に記載の錠剤。
- [請求項3] 有機酸がアスコルビン酸類および/ またはクエン酸類である請求項1または2に記載の錠剤。
- [請求項4] 水不溶性高分子および/ または腸溶性高分子がメタクリル酸コポリマーである請求項1から3のいずれかに記載の錠剤。
- [請求項5] 水不溶性高分子および/ または腸溶性高分子がエチルセルロースである請求項1から3のいずれかに記載の錠剤。
- [請求項6] 有効成分を含有する核粒子が水不溶性高分子および/ または腸溶性高分子を含む層で被覆された粒子と、崩壊剤を含む粒子を崩壊剤で被覆した顆粒とを、有機酸とともに圧縮成型してなる口腔内崩壊錠剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/065714

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 06/00 (2006.01) i, A61K 47/12 (2006.01) i

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)

A61K 6/00—A61K 135 00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo	Shinan	Koho	1922-1	996	Jitsuyo	Shinan	Toroku	Koho	1996-2011
Kokai	Jitsuyo	Shinan	Koho	1971-2011	Toroku	Jitsuyo	Shinan	Koho	1994 - 2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J P 2 0 0 9 - 1 6 1 4 9 5 A (Everest Pharm. Ind. Co., Ltd.), 23 July 2009 (23.07.2009), entire text (Family: none)	1-6
A	J P 3 8 8 4 0 5 6 B I (Akiyama Jozei Co., Ltd.), 24 November 2006 (24.11.2006), entire text & J P 2 0 0 7 - 1 9 7 3 7 3 A	1-6
A	J P 2 0 0 1 - 2 5 3 8 1 8 A (Taiso Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 September 2001 (18.09.2001), entire text (Family: none)	1-6



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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July, 2011 (21.07.11)

Date of mailing of the international search report

02 August, 2011 (02.08.11)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-502645 A (Eurand, Inc.), 28 January 2010 (28.01.2010), entire text & US 2008/0069878 A1 & EP 2056792 A & WO 2008/027993 A2 & CA 2661683 A & KR 10-2009-0057410 A & CN 101553211 A & IL 197204 D & ZA 200901366 A	1-6
A	WO 2009/041651 A1 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.), 02 April 2009 (02.04.2009), entire text & US 2010/0233278 A & EP 2196221 A1	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) IntCl. A61K9/26 (2006. 01) i, A61K47/12 (2006. 01) i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) IntCl. A61K6/00 - A61K135/00		
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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2011年 日本国実用新案登録公報 1996-2011年 日本国登録実用新案公報 1994-2011年		
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)		
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
A	JP 2009-161495 A (永勝薬品工業股血分葯有限公司) 2009. 07. 23, 文献全体 (ファミリーなし)	1-6
A	JP 3884056 B1 (秋山錠剂株式会社) 2006. 11. 24, 文献全体 & JP 2007-197373 A	1-6
A	JP 2001-253818 A (大正製薬株式会社) 2001. 09. 18, 文献全体 (ファミリーなし)	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> c欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 200px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span>		
* 引用文献のカテゴリー IA」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの IE」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 I」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) Iθ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 IP」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 け」国際出願日又は優先日後に公表された文献であつて出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの X」特に関連のある文献であつて、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 Y」特に関連のある文献であつて、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つて進歩性がないと考えられるもの &」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 21. 07. 2011	国際調査報告の発送日 02. 08. 2011	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中村 浩 (NAKAMURA, Hiroshi) 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

4C] 9732

C (続き) . 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
A	JP 2010-502645 A (ユーランド, インコーポレイテッド) 2010. 01. 28, 文献全体 & US 2008/0069878 A1 & EP 2056792 A & ffo 2008/027993 A2 & CA 2661683 A & KR 10-2009-0057410 A & CN 1015532 11 A & IL 197204 D & ZA 200901366 A	1-6
A	wo 2009/04165 1 AI (田辺三菱製薬株式会社) 2009. 04. 02, 文献全体 & US 2010/0233278 A & EP 2196221 AI	1-6