



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 37/47	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/12208 (43) 国際公開日 1994年6月9日 (09.06.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01744 (22) 国際出願日 1993年11月30日 (30. 11. 93) (30) 優先権データ 特願平4/343637 1992年12月1日 (01. 12. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ミドリ十字 (THE GREEN CROSS CORPORATION) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区今橋一丁目3番3号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 望月 忍 (MOTIZUKI, Shinobu) [JP/JP] 小林 隆 (KOBAYASHI, Takashi) [JP/JP] 田中憲次 (TANAKA, Kenji) [JP/JP] 〒573 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 株式会社ミドリ十字 中央研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外 (HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : PROCESS FOR PRODUCING PLASMINOGEN-CONTAINING COMPOSITION (54) 発明の名称 ブラスミノゲン含有組成物の製造方法 (57) Abstract A process for producing a pharmaceutically safer plasminogen-containing composition by efficiently deactivating contaminant viruses while minimizing the loss of plasminogenic activity. The process comprises treating a plasminogen-containing composition which is likely to be contaminated by viruses with a trialkyl phosphate in solution and eliminating the phosphate. Preferably the phosphate treatment is conducted under a weakly acidic condition. The elimination of the phosphate is followed by freeze drying and heat treatment in a dried state.		

(57) 要約

プラスミノーゲンとしての活性の損失を最小限に止め、効率よく夾雑ウイルスを不活化し、医薬品としてより安全なプラスミノーゲン含有組成物を製造する方法を提供するものである。

ウイルス夾雑の可能性のあるプラスミノーゲン含有組成物を①溶液状態において、トリアルキルホスフェートと接触・処理し、そして②トリアルキルホスフェートを除去する処理を行うことからなるウイルスの不活性化されたプラスミノーゲン含有組成物の製造方法であり、好ましくは、トリアルキルホスフェートとの接触・処理を弱酸性条件下で行うか、更に、③凍結乾燥し、そして、④乾燥状態でプラスミノーゲン含有組成物を加熱処理する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コートジボワール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

プラスミノーゲン含有組成物の製造方法

技術分野

- 5 本発明は、ウイルス夾雑の可能性のあるプラスミノーゲン含有組成物から実質的にウイルスが不活化された高活性のプラスミノーゲン含有組成物の製造方法に関するものである。

背景技術

- 10 プラスミノーゲンはウロキナーゼ等のプラスミノーゲン活性化因子によって活性化されてプラスミンとなり、これがフィブリンを溶解して線溶現象をもたらす。このため、プラスミノーゲンは線溶系の治療剤（血栓溶解剤）として臨床応用の可能性が認められている。特にそのN末がリジル残基であるリジル型プラスミノーゲンの有用性が期待されている。
- 15 このリジル型プラスミノーゲンは、グルタミル型プラスミノーゲン、即ち、N端がグリタミル残基であるプラスミノーゲンのN端から76と77のリジル残基間が切断されて生成される。

- プラスミノーゲンはヒト血漿に由来するため、ウイルス、例えば、肝炎ウイルスやAIDSウイルス等がその含有組成物中に侵入する恐れがある。そこで、これらのウイルス伝播を防ぐため、血漿蛋白質含有組成物を溶液状態で加熱する方法（特開昭55-145615、同56-139422、同56-106594等）、乾燥状態で加熱する方法（特表昭55-500548等）、トリアルキルホスフェートを接触・処理する方法（特開昭60-51116等）が知られている。しかし、加熱処理では熱に強いウイルスが残存する可能性があり、トリアルキルホスフェート処理では非エンベロープウイルスが残存する可能性がある。また、トリアルキルホスフェート処理中に蛋白質の活性が低下する問題があった。
- 25 これらの問題を解決すべく、トリアルキルホスフェートによる接触・処理後に乾燥状態で加熱状態で加熱処理する方法（EP公開378208）、溶液状態でトリアルキルホスフェートによる接触・処理および加熱処理を同時に行う方法

(特開平 2 - 1 8 0 8 3 3) 等が提案されている。

- 本発明者らは、上記事情を考慮して、プラスミノージン含有組成物の製造に適用すべく検討を行った。本発明はプラスミノージンとしての活性の損失を最小限に止め、効率よく夾雑ウイルスを不活化し、医薬品としてより安全なプラスミノ
- 5 ージン含有組成物を製造する方法を提供するものである。

発明の開示

- 本発明は、ウイルス夾雑の可能性のあるプラスミノージン含有組成物を①溶液状態において、トリアルキルホスフェートと接触・処理し、そして
- 10 ②トリアルキルホスフェートを除去する処理を行う
- ことからなるウイルスの不活性化されたプラスミノージン含有組成物の製造方法である。

本発明の方法が適用されるプラスミノージンは特に限定されるものではなく、血漿由来、組織由来、遺伝子組換えあるいは組織培養により得られうる。

- 15 本発明の方法が適用される出発原料としてのプラスミノージン含有組成物（溶液状態）には特に制限はなく、例えば、血清、血漿、腹水、胎盤抽出液、胎盤組織抽出液、血漿から得たコーンの低温アルコール分画法の第II+III 画分あるいは第III 画分、その他の、血漿または組織抽出液を各種分画法により処理して得た画分からなる溶液、遺伝子組換え宿主または組織培養により得られる培養液、
- 20 市販のプラスミノージン製剤（溶液状態）が例示される。

また、本発明のトリアルキルホスフェートとの接触時のプラスミノージン含有組成物の精製度は、特に限定されるものではなく、任意の精製度のものに適用可能であり、従ってトリアルキルホスフェートとの接触はプラスミノージンの分離、精製のいずれの段階に適用してもよい。

- 25 本発明に使用されるトリアルキルホスフェートは特に限定されないが、好適にはトリー（*n*-ブチル）ホスフェート、トリー（*tert*-ブチル）ホスフェート、トリー（*n*-ヘキシル）ホスフェート、トリー（2-エチルヘキシル）ホスフェート、トリー（*n*-デシル）ホスフェートなどが挙げれる。特に好ましいトリアルキルホスフェートは、トリー（*n*-ブチル）ホスフェート（以下TNBP

と言う)である。なお、2種類以上の異なるトリアルキルホスフェートの混合物も使用することができる。

本発明に使用されるトリアルキルホスフェートは、0.01～10 (w/v) %の範囲の量、好ましくは約0.1～3 (w/v) %の範囲の量において使用される。

トリアルキルホスフェートは界面活性剤を伴ってまたは伴わないで使用することができる。好ましくは、トリアルキルホスフェートを界面活性剤と組み合わせ使用する。この界面活性剤は、トリアルキルホスフェートがプラスミノージェン含有組成物と接触する前、同時、または後の任意の段階に添加することができる。

界面活性剤の作用は、プラスミノージェン含有組成物中のウイルスとトリアルキルホスフェートとの接触を強化することである。

界面活性剤としては、脂肪酸のポリオキシエチレン誘導体、ソルビトール無水物の部分エステル、たとえばトウイーン80、トウイーン20およびポリソルベート80、および非イオン性油溶水洗剤、たとえばトリトンX100 (オキシエチル化アルキルフェノール) が挙げられる。さらに、デオキシコール酸ナトリウム、およびスルホベタインとして周知の合成ツブイッテルイオン洗剤であるツブイッタージェント (Zwittergents)、たとえばN-ドデシル-N, N-ジメチル-2-アンモニオ-1-エタンスルホネート、およびその同族体、または非イオン性洗浄剤、たとえばオクチル- β , D-グルコピラノシドなどが挙げられる。

界面活性剤を使用する場合、その量は臨界的ではなく、たとえば約0.001%～約10%、好ましくは約0.01%～3%の範囲で使用することができる。

トリアルキルホスフェート処理は、エンベロープコートウイルス、たとえばB型肝炎ウイルス、nonA nonB型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、ベシキュラーストマティティスウイルス (Vesicular Stomatitis Virus)、シンドビスウイルス (Sindbis Virus) 等の不活化に特に有用である。また、さらに乾燥状態で十分な時間加熱処理することにより、熱に弱いウイルスも不活化し得る。

本発明のトリアルキルホスフェートによるプラスミノージェン含有組成物の処理

は、0℃～60℃、好ましくは20℃～40℃の温度で、好適には30分以上、より好適には1～30時間、さらに好適には3～10時間行う。また、本処理は弱酸性条件下で行うことが好ましく、具体的には、pH4～6、好ましくは、4.5～5.5が例示される。

- 5 血漿、血清中にはN末がグルタミン酸残基であるグルタミル型プラスミノーゲンが、コーンの低温アルコール分画法の第II+III画分、あるいは第III画分にはグルタミル型およびリジル型の両プラスミノーゲンが存在する。リジル型プラスミノーゲンを得るためには、グルタミル型プラスミノーゲンをリジル型に変換することが必要であるが、トリアルキルホスフェート処理を上述の弱酸性pH条件下で行うことにより、グルタミル型を効果的にリジル型に変換できる。この場合、プロテアーゼ阻害剤の非存在下または所定の濃度のプロテアーゼ阻害剤の存在下で本処理を行うことにより、プラスミノーゲンの活性を損なうことなくリジル型プラスミノーゲンを得ることができる。

- 15 一方、中性および弱アルカリpH条件下で、本処理を行うことによりリジル型への変換を阻止したままグルタミル型プラスミノーゲンを得ることができる。その場合はプロテアーゼ阻害剤の存在下で行うのが好ましい。

- プロテアーゼ阻害剤としては、実質的にプロテアーゼ活性を阻害する物質であれば特に限定されない。たとえば、ε-アミノカプロン酸(EACA)、リジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸、DFP、PMSFなどの化学物質、アプロチニンなどの蛋白質などが例示される。

- 20 普通、トリアルキルホスフェート処理後、トリアルキルホスフェートは除去される。界面活性剤や安定化剤を用いたときはそれらも除去される。除去はいずれの方法によってもよいが、たとえばアフィニティークロマトグラフィーあるいはイオン交換クロマトグラフィーでプラスミノーゲンを吸着する方法、プラスミノーゲンを沈殿により回収する方法、ゲル濾過によりプラスミノーゲンとこれらのものを分離する方法などが挙げられる。これらの方法は、2種以上組み合わせても、1種の方法を複数回繰り返してもよい。また、加熱処理をトリアルキルホスフェートの除去処理時に行うこともできる。

トリアルキルホスフェートの除去処理は、好ましくは、最終的には、該プラス

- ミノーゲン含有組成物をアフィニティークロマトグラフィーまたはゲル濾過又はイオン交換クロマトグラフィーで処理する。アフィニティークロマトグラフィーまたはゲル濾過又はイオン交換クロマトグラフィーで処理することにより、トリアルキルホスフェート、界面活性剤、安定化剤を除去することができる。さらに、非エンベロープコートウイルスのような特別熱に強いウイルスが残存していたとしても、本アフィニティークロマトグラフィーまたはゲル濾過又はイオン交換クロマトグラフィー処理で全部もしくは大部分は除去可能である。アフィニティークロマトグラフィーは、プラスミノーゲンの場合、固定化リジンによるクロマトグラフィーで処理することができる。
- 10 乾燥したプラスミノーゲン含有組成物の加熱処理を行う場合、乾燥組成物はトリアルキルホスフェートなどを除去した後、プラスミノーゲンを回収、所定の純度にまで精製を行った後、公知の方法で凍結乾燥して得られる。
- 加熱処理は、通常30℃～100℃、好ましくは55℃～85℃において、通常3～200時間、好ましくは10～100時間実施される。また、蛋白質を熱から保護するため、安定化剤の存在下で行ってもよい。安定化剤としては、たとえば、ヒト血清アルブミン、糖、糖アルコール、アミノ酸などが挙げられる。
- 15

発明を実施するための最良の形態

実施例1

- 20 コーンの冷エタノール分画法で得られた画分II+III ペースト抽出残渣(100g)を、10単位/mlのアプロチニンと0.1M塩化ナトリウムを含むトリス塩酸緩衝液(pH8.3)に懸濁し、少時攪拌した後、5%硫酸アンモニウムを添加・攪拌し遠心分離により上清を分離した。更に、この上清に30%硫酸アンモニウムを添加・攪拌し遠心分離により沈殿1gを分離した。この沈殿を0.9%塩化ナトリウムを含む0.9%グリシン溶液(pH7.2)に懸濁した。
- 25 このプラスミノーゲン含有溶液にTNBP濃度が0.3%となるように、かつトウイーン(Tween)80濃度が1%となるようにTNBP(トリー(n-ブチル)ホスフェート)およびトウイーン80を加えた溶液を調製し、その溶液1mlを用いpH5で30℃、6時間処理した。

プラスミノーゲン溶液をドイツ (Deutsch), D. G. ら [サイエンス (Science), 170, 1095, (1970)] の方法に準じて 0.9%塩化ナトリウムを含む 0.9%グリシン溶液 (pH 7.2) で平衡化したリジン-セファロースカラム (100 ml) に注入し、プラスミノーゲンを吸着させ、次いで 0.9%塩化ナトリウムを含む 0.9%グリシン溶液 (pH 7.2) で洗浄、更に 1M塩化ナトリウムを含む 0.9%グリシン溶液 (pH 7.2) 500 ml で洗浄後、0.25Mリジンを含む 0.9%グリシン溶液 (pH 7.2) を用いて吸着したプラスミノーゲンを溶出せしめた。

この処理により TNBP、Tween 80 は除去された。こうして得られたプラスミノーゲンは、所望の純度にまで精製を行った後、所定の濃度になるように溶解しバイアルに小分され、凍結乾燥された。凍結乾燥されたプラスミノーゲン製剤は 60~80°C、72 時間以上の乾燥加熱処理を行い、ウイルスが除去もしくは不活化されたリジル型プラスミノーゲン含有組成物を製造した。

実施例 2

実施例 1 と同様な TNBP/Tween 80 処理後に、セファクリル S-300 および展開液として 0.9%w/v 塩化ナトリウムを含む 0.9%グリシン溶液 (pH 7.2) を用いてゲル濾過を行い、実施例 1 と同様に固定化リジンによるアフィニティクロマトグラフィー処理を行った。実施例 1 と同様、高活性でかつウイルスの不活化されたリジル型プラスミノーゲン含有組成物を調製することができた。

実施例 3

実施例 1 と同様な TNBP/Tween 80 処理時の pH 条件とグルタミル型プラスミノーゲンからリジル型プラスミノーゲンへの変換の度合いを実施例 1 と同様に実施し確認した。その結果を表 1 に示す。

表 1

pH	TNBP/Tween80処理前		TNBP/Tween80処理後	
	グルタミル型	リジル型	グルタミル型	リジル型
4.5	65%	35%	0%	100%
5.0	65%	35%	0%	100%
5.5	65%	35%	0%	100%
6.0	65%	35%	58%	42%
7.2	65%	35%	65%	35%

10 実施例 4

コーンの冷エタノール分画法で得られた画分II+III ペースト抽出残渣 (1.1 kg) を、10 単位/ml のアプロチニンと 0.1 M 塩化ナトリウムを含むトリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) に懸濁し、少時攪拌した後、遠心分離、濾過により上清を分離した。

15 この上清をリジナーセファロース (3 リットル) に注入し、プラスミノージェンを吸着させ、次いで 0.9% 塩化ナトリウムを含む 0.9% グリシン溶液 (pH 7.2) で洗浄、更に 1 M 塩化ナトリウムを含む 0.9% グリシン溶液 (pH 7.2) で洗浄後、0.25 M リジンを含む 0.9% グリシン溶液 (pH 7.2) を用いて吸着したプラスミノージェンを溶出せしめた。

20 この溶出液につき濃縮を行い、250 ml の濃縮液を得た。

このプラスミノージェン含有濃縮液 1 ml 当たり、0.3% TNBP および 1% Tween 80 を加えた溶液を調製し、pH 5.0 で 30°C、6 時間処理した。

25 処理後のプラスミノージェン溶液を 0.9% 塩化ナトリウムを含む 0.9% グリシン溶液 (pH 7.2) で平衡化したセファクリル S 300 カラム (10 リットル) にアプライし、ゲル濾過を行った。実施例 1 と同様、高活性でかつウイルスの不活化されたリジル型プラスミノージェン含有組成物を調製することができた。

実施例 5

コーンの冷エタノール分画法で得られた画分II+III ペースト抽出残渣 (1.5 kg) を、100 単位/ml のアプロチニンと 0.1 M 塩化ナトリウムを含む

トリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) に懸濁し、少時攪拌した後、遠心分離、濾過により上清を分離した。

この上清をリジノーセファロース (3 リットル) に注入し、プラスミノージンを吸着させ、次いで 0.9% 塩化ナトリウムを含む 0.9% グリシン溶液 (pH 7.2) で洗浄、更に 1M 塩化ナトリウムを含む 0.9% グリシン溶液 (pH 7.2) で洗浄後、0.25M リジンを含む 0.9% グリシン溶液 (pH 7.2) を用いて吸着したプラスミノージンを溶出せしめた。

この溶出液に 100 単位/ml (終濃度) のアプロチニンを加え、濃縮を行い、220 ml の濃縮液を得た。

このプラスミノージン含有濃縮液 1 ml 当たり、0.3% TNBP、1% Tween 80 および 100 単位/ml (終濃度) のアプロチニンを加えた溶液を調製し、pH 7.2 で 30°C、6 時間処理した。

処理後のプラスミノージン溶液を 0.9% 塩化ナトリウムを含む 0.9% グリシン溶液 (pH 7.2) で平衡化したセファクリル S 300 カラム (10 リットル) にアプライし、ゲル濾過を行った。高活性でかつウイルスの不活化された、かつ 65% がグルタミル型のプラスミノージン含有組成物を調製することができた。

産業上の利用可能性

本発明の製造方法によれば、プラスミノージンの活性を損失することなく、効率的にウイルスが不活化されたプラスミノージン含有組成物が製造される。

なお、トリアルキルホスフェート処理はエンベロープを持たないウイルスには不活化効果が弱い。ところが、本発明によれば乾燥状のプラスミノージン含有組成物を加熱処理に付す工程があるので、かかるウイルスも当該工程を経ることによって有意に不活化することができる。

また、血栓溶解剤としての有用性が期待されているリジル型プラスミノージンを得るためには、トリアルキルホスフェート処理工程を弱酸性条件下で行い、グルタミル型プラスミノージンを効率的にリジル型に変換することによって達成できる。

一方、本工程をプロテアーゼ阻害剤存在下、中性またはアルカリ性pH条件で実施することにより、グルタミル型プラスミノーゲンを得ることができる。

よって、本発明の製造方法は医薬品としてより安全なプラスミノーゲン含有組成物の工業的製法としてきわめて好ましい方法を提供するものであり、ウイルス
5 の不活化されたプラスミノーゲン製剤を製造するのに特に有用である。

10

15

20

25

請 求 の 範 囲

1. ウイルス夾雑の可能性のあるプラスミノーゲン含有組成物を
 - ①溶液状態において、トリアルキルホスフェートと接触・処理し、そして
 - ②トリアルキルホスフェートを除去する処理を行う
- 5 ことからなるウイルスの不活性化されたプラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
 2. トリアルキルホスフェートとの接触・処理を弱酸性条件下で行う請求の範囲第1項記載のプラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
 3. 更に、③凍結乾燥し、そして、
 - ④乾燥状態でプラスミノーゲン含有組成物を加熱処理する
- 10 ことからなる請求の範囲第1項記載のプラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
 4. 加熱処理は非エンベロープ・ウイルスが不活化できる程度まで行う請求の範囲第3項記載のプラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
 5. 加熱処理は30～100℃で3～200時間行う請求の範囲第4項記載のプラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
- 15 6. 弱酸性がpH4～6である請求の範囲第2項記載のプラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
 7. トリアルキルホスフェートによる処理を界面活性剤の共存下に行う請求の範囲第1項記載のプラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
 8. 界面活性剤が脂肪酸のポリオキシエチレン誘導体、ソルビトール無水物の部
- 20 分エステル、非イオン性油溶水洗剤、デオキシコール酸ナトリウム、合成ツブイッテルイオン洗剤およびその同族体、または非イオン性洗剤である請求項7記載のプラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
 9. トリアルキルホスフェートがトリー（n-ブチル）ホスフェート、トリー（tert-ブチル）ホスフェート、トリー（n-ヘキシル）ホスフェート、トリー（2-エチルヘキシル）ホスフェートまたはトリー（n-デシル）ホスフェートである請求の範囲第1項記載のプラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
- 25 10. トリアルキルホスフェートによる処理は、0～60℃で30分以上行う請求の範囲第1項記載プラスミノーゲン含有組成物の製造方法。
 11. プラスミノーゲンがグルタミル型、リジル型またはその混合物である請求

の範囲第1項記載のプラスミノゲン含有組成物の製造方法。

12. ウイルス夾雑の可能性のあるグルタミル型プラスミノゲン含有組成物を

①溶液状態において、トリアルキルホスフェートと弱酸性条件下で接触・処理し、
そして

5 ②トリアルキルホスフェートを除去する処理を行う

ことからなるウイルスの不活性化されたリジル型プラスミノゲン含有組成物を
製造する請求の範囲第1項記載のプラスミノゲン含有組成物の製造方法。

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K37/47

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)

Int. Cl⁵ A61K37/47

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 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.
X	JP, A, 3-218322 (The Green Cross Corp.), September 25, 1991 (25. 09. 91), & EP, A, 378208 & US, A, 5151499	1, 3-5, 7-11
X	JP, A, 2-180833 (The Green Cross Corp.), July 13, 1990 (13. 07. 90), (Family: none)	1, 7-11
X	JP, A, 60-51116 (New York Blood Center, Inc.), March 22, 1985 (22. 03. 85) & EP, A, 131740 & US, A, 4540573	1, 7-11
Y	JP, A, 2-78633 (The Green Cross Corp.), March 19, 1990 (19. 03. 90), (Family: none)	2, 6, 12
A	JP, A, 61-155332 (Juridical Foundation The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute), July 15, 1986 (15. 07. 86), (Family: none)	1-12
A	JP, A, 61-87628 (Immuno Aktiengesellschaft Fur Chemisch-Medizinische Produkte), May 6, 1986 (06. 05. 86)	1-12



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 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

February 16, 1994 (16. 02. 94)

Date of mailing of the international search report

March 8, 1994 (08. 03. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01744

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& EP, A, 183674 & US, A, 4816251	
A	JP, A, 58-213721 (Cedars Sinai Medical Center), December 12, 1983 (12. 12. 83) & EP, A, 94611 & US, A, 4456590	1-12
A	JP, A, 58-500548 (Baxter Travenol Laboratories, Inc.), April 14, 1983 (14. 04. 83) & WO, A, 82/3871 & US, A, 4495278 & EP, A, 286198	1-12
A	JP, A, 62-283931 (The Green Cross Corp.), December 9, 1987 (09. 12. 87), (Family: none)	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ A 61 K 37 / 47

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))

Int. Cl⁵ A 61 K 37 / 47

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

国際調査で使用了電子データベース (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 請求の範囲の番号
X	JP, A, 3-218322 (株式会社 ミドリ十字), 25. 9月. 1991 (25. 09. 91), & EP, A, 378208 & US, A, 5151499	1, 3-5, 7-11
X	JP, A, 2-180833 (株式会社 ミドリ十字), 13. 7月. 1990 (13. 07. 90) (ファミリーなし)	1, 7-11
X	JP, A, 60-51116 (ニューヨーク・ブラッド・センター・ インコーポレイテッド),	1, 7-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 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
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「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)
「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

「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
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
「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
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 02. 94

国際調査報告の発送日

08. 03. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

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)

松浦新司

4 C 8 3 1 4

電話番号 03-3581-1101 内線

3452

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 請求の範囲の番号
	22. 3月. 1985 (22. 03. 85) &EP, A, 131740&US, A, 4540573	
Y	JP, A, 2-78633 (株式会社 ミドリ十字), 19. 3月. 1990 (19. 03. 90) (ファミリーなし)	2, 6, 12
A	JP, A, 61-155332 (財団法人 化学及血清療法研究 所), 15. 7月. 1986 (15. 07. 86) (ファミリーなし)	1-12
A	JP, A, 61-87628 (イムノ・アクチエンゲゼルシャフト・ フュール・ヘミシュ・メデイツイニツシュ・プロデュクテ), 6. 5月. 1986 (06. 05. 86) &EP, A, 183674&US, A, 4816251	1-12
A	JP, A, 58-213721 (シーダーズ・サイナイ・メディカル・ センター), 12. 12月. 1983 (12. 12. 83) &EP, A, 94611&US, A, 4456590	1-12
A	JP, A, 58-500548 (バクスター・トラペノール・ラボラト リーズ・インコーポレイテッド), 14. 4月. 1983 (14. 04. 83) &WO, A, 82/3871&US, A, 4495278 &EP, A, 286198	1-12
A	JP, A, 62-283931 (株式会社 ミドリ十字), 9. 12月. 1987 (09. 12. 87) (ファミリーなし)	1-12