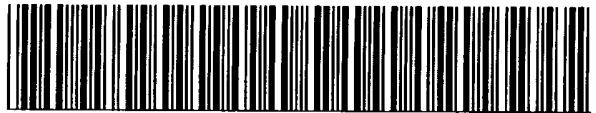


PCT

世界知的所有権
国際事務



特許協力条約に基づいて公

WO 9606525A1

(51) 国際特許分類 6

A01K 67/027

A1

(11) 国際公開番号

WO 96/06525

(43) 国際公開日

1996年3月7日 (07.03.96)

(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01422
(22) 国際出願日 1994年8月29日 (29. 08. 94)

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

鳥居薬品株式会社

(TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]

〒103 東京都中央区日本橋本町三丁目4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)

篠原雅巳 (SHIINOHARA, Masami) [JP/JP]

〒132 東京都江戸川区小松川1-2-3 コーシャタワー小松川1802号
Tokyo, (JP)

牛島太郎 (USHIJIMA, Taro) [JP/JP]

〒267 千葉県千葉市緑区小食土町1180-69 Chiba, (JP)

益山 拓 (MASUYAMA, Taku) [JP/JP]

〒267 千葉県千葉市緑区小食土町1173-8 Chiba, (JP)

(74) 代理人

弁理士 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.)

〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331
Tokyo, (JP)

(81) 指定国

AU, CA, JP, 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 : SPONTANEOUSLY DIABETIC RAT

(54) 発明の名称 自然発症糖尿病ラット

A diabetic rat established from the Sprague-Dawley (SD) strain.

(57) 要約

本発明はSprague-Dawley (SD) 系より確立された糖尿病ラットに関する。

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をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EE	エストニア	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LV	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BG	バルバドス	GB	ガボン	LU	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GE	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ブルガリア	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ベナン	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TD	チャド
BY	ブラジル	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	ベラルーシ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CC	カナダ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	カメルーン	KZ	大韓民国	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	中国	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ			PL	ポーランド	VN	ヴェトナム

明 細 書

自然発症糖尿病ラット

5 産業上の利用分野

本発明は糖尿病治療薬の開発並びに糖尿病治療研究において利用可能な糖尿病ラットに関する。

従来技術

特定の疾患を有する病気およびその治療法に関わる研究
10 を行う為には、その病状を呈する実験用動物が必須となる。これまでそうした研究においては正常動物に対する薬物投与あるいは手術等により病態動物を作成するか、突然変異的に目的の病態を示し、かつ遺伝的にそれが伝播され、繁殖維持が可能な動物を見いだして利用すること
15 に多くの努力が払われてきた。

糖尿病の研究の為の自然発症糖尿病動物としては、現在までにWBN/Kobラット(1)、GKラット(2)、BBラット(3,4)、KKマウス(5)、およびNODマウス(6)等が知られている。また薬物などを投与し人為的に糖尿病を発症させ治療薬の薬効実験においてはストレプトゾトシン、アロキサンの薬物誘導糖尿病ラットが多用されてきている。しかしながら現在までの自然発症糖尿病動物では、繁殖能力、発症率、発症までの所要期間およびヒトの場合におけると同様な合併症の発現等の
20 諸点について、満足されるものがない。また薬物誘導糖
25

尿病ラットでは発症の仕組みが一般の糖尿病とは異なり必ずしも、ヒトの糖尿病を反映しているとはいえないのが現状である。

(1) 森等、糖尿病31巻、1号、15-19、1988

5 (2) Goto et al, Proc Jpn Acad. 51 80-85 1975

(3) Chappel, C. I. et al., Metabolism, 32, (7) Suppl, pp9-10, 1983

(4) 河津等、感染免疫炎症、15巻、1号、28-39、1985

(5) Matsuo, T et al., J. Takeda Res. Lab. 30, 307-,

10 1971

(6) 小池等、感染免疫炎症、17巻、4号、28-38、1987

発明が解決しようとする課題

そこで、上記問題点を解消して、取扱が容易で、繁殖が良く、糖尿病発症率が高く、糖尿病発症までに要する期間が短く、かつヒトにおけると同様な糖尿病特有の合併症を有する病態モデルラットを確立することが本発明の目的である。

課題を解決するための手段

本発明ではSprague-Dawley (SD) 系より確立された非
20 肥満型糖尿病ラットにより上記の課題を解決した。すなわち、SD系ラットにおいて、糖尿病を発症した雄性ラットを種親とし、同腹仔の雌との兄妹交配を繰返すことにより糖尿病ラットを確立した。本発明糖尿病ラットは、本発明者らによりSpontaneously Diabetic strain-
25 Torii (SDT) と命名されており、以下本明細書にお

いてもこの名称を用いる。

1. 由来

1988年に鳥居薬品株式会社研究所の動物飼育室において、長期飼育を行っていたSD系ラット集団の中に、
5 芳香臭のある尿を多量に排泄するラットがいることに気づき、注意深く観察した結果、雄305匹の中より5匹の自然発症糖尿病ラットを発見した。本発明者は、この自然発症糖尿病ラットを起源として、兄妹交配を繰返すことにより、高率に糖尿病を発症する系の育成に着手し
10 た。

2. 繁殖

SDTラットは、兄妹交配で繁殖可能であり、繁殖能力は良好で雌親の哺育行動の異常、性比のアンバランスは認められず、1腹当たり6～8匹の産仔数、80～9
15 0%の離乳率、各個体は2～3産くらいまでの生殖能力を有する。

3. 系統の維持

本系統の維持は、同腹の兄妹の中から、糖尿病を発症した雄と糖尿病を発症しない雌を無作為に抽出し、雄1
20 匹に対し雌1～2匹を同居させる兄妹の交配を繰返すことを交配方法とする。この方法により、SDTラットの系統を維持し、且つ一定の割合で産仔を得ることができる。

4. 病態特性

25 SDTラットにおける病態は、次のような特性によっ

て特徴づけられる。

1) 糖尿病発症は雄だけに限られ、発症に関して明らかな性差が認められる。

2) S D T ラットは、糖尿病発症以前においても正常ラットに比べて身体が小さく、糖尿病発症後に体重減少を呈し、肥満は示さない。

3) S D T ラットの糖尿病は比較的急激に発現し、糖尿病発症時には尿糖強陽性を示し、それ以降は、尿量、摂水量及び摂餌量が増加する。

10 4) 糖尿病の発症は、2. 5ヶ月齢から見られ、平均の発症時期は約4ヶ月齢である。また、糖尿病の発症率は90%以上であり、S D T ラットの糖尿病発症率は非常に安定している。

15 5) 糖尿病の進行に従って、血中の血糖値、糖化ヘモグロビン値が上昇する。また、血中インスリン値は低下する。

6) S D T ラットは、糖尿病発症後、インスリン治療をしなくても1年以上生存する。

7) 白内障

20 糖尿病状態が悪化すると共に、S D T ラットの眼球水晶体の混濁がみられ、糖尿病発症後3～4ヶ月で急速に白濁の度合いを増し、全例白内障となる経過を示す。

8) 病理組織学的所見

25 S D T ラットの病理組織学的特徴としては、膵ランゲルハンス島の萎縮及び消失、膵管の増生、腎臓の尿細管

に拡張が認められる。

5. 繁殖および育成の環境

これらのラットは、ステンレス製ワイヤーメッシュケージ（東洋理工社製）に収容し、温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、午前 8 時点灯午後 8 時消灯の 12 時間照明の SPF 環境下にて飼育し、餌は固形飼料（日本クレア社製 CE-2）を、水は水道水を自由摂取させた。ただし、繁殖期（すなわち分娩、哺育、離乳までの期間）については、ポリカーボネート製ケージ（東洋理工社製：280W×440 D×180H）に床敷材（日本チャールス リバー社製ホワイトフレーク）を適量いれ、飼育した。

6. 糖尿病発症の確認

これらのラットの糖尿病発症の確認は、週 3 回の割合で強制排尿させ、尿試験紙（マイルス三共社製：マルチスティックス）を使用して検査した。また、日常の飼育管理中にトレイ（糞尿受け皿）の汚れ具合や匂いあるいは飲水量の増加等で糖尿病発症が疑われた時は直ちに上記検査を実施した。検査の結果、尿糖陽性を呈した個体を糖尿病発症個体とし、またその日を糖尿病発症日とした。

上記の飼育条件および検査方法を用いて、本発明者らは、Sprague-Dawley (SD) 系ラットよりヒトの非肥満型糖尿病に近く且つ高い発症率を有する本発明の自然発症非肥満型糖尿病の病態モデルラットの作出に成功した。

25 発明の効果

本発明に関わるラットは生後約4カ月より尿糖強陽性、高血糖をはじめとする糖尿病の諸症状を呈し、さらには白内障等の合併症を伴うことから糖尿病およびその治療薬を研究するための実験用動物として有用である。

5 実施例

本発明ラットは兄妹交配を重ね、雄に於ける糖尿病の発症率は90%以上である。本発明を更に詳しく説明するため、本発明ラットと正常ラットの比較を以下に示す。

1. 糖尿病検査

- 10 生後3カ月齢で糖尿病を発症した6カ月齢のSDTラットおよび対照として同月齢のSprague-Dawley (SD) 系ラットを各々雄性5匹づつを用い、以下の検査を実施した。尚、得られた結果について、Student's T-Testにより統計学的有意差検定を行った。

15 ① 血糖値の測定

- 血糖値は、グルコース測定キット（グルコースBテストワコー、和光純薬製）を用い、グルコースオキシダーゼを用いた酵素法により測定した。被検ラットよりヘパリン加採血し、ただちに遠心分離し上清（血漿）を被検
20 試料とした。キット中発色試薬（グルコースオキシダーゼ、ペルオキシダーゼおよび4-アミノアンチピリン含有）を緩衝液（30mMリン酸緩衝液pH7.4）にて溶解し発色液とした。この発色液3.0mlを試料0.02ml
25 （発色液のみ）を対照として505nmの吸光度を測定し

た。検量線はグルコース 50 mg/dl ～ 500 mg/dl について同時に作成し、被検試料のグルコース濃度を算出した。

上記の方法で得られた結果を第 1 表に示す。

5

第 1 表

動 物		血 糖 値 m g / d l
対 照 S D ラ ッ ト	1	1 3 0 . 7
	2	1 2 3 . 3
	3	1 0 8 . 9
	4	1 3 2 . 9
	5	1 3 1 . 0
10	平 均 値 ± 標 準 誤 差	1 2 5 . 4 ± 4 . 4 3
S D T ラ ッ ト	1	6 0 1 . 6
	2	5 3 5 . 8
	3	6 6 3 . 7
	4	7 1 7 . 4
	5	5 7 3 . 3
	平 均 値 ± 標 準 誤 差	6 1 8 . 4 ± 3 2 . 4
15	統 計 学 的 有 意 差	p < 0 . 0 0 1

上記第 1 表に示す通り、S D T ラットは対照 S D ラットと比べ明らかな高血糖を示していた。

②糖化ヘモグロビン測定法

- 20 糖化ヘモグロビン（グリコヘモグロビン）の測定は糖化ヘモグロビン測定キット（グリコヘモグロビンテストワコー、和光純薬製）を用いて行った。被検ラットよりヘパリン加採血しただちに遠心分離し血漿および白血球成分を除いて得られた赤血球画分 1 容に対し 3 容の冷生理食塩液を加えて転倒混和し遠心（1,500rpm、10分）し
- 25

て得られた赤血球 0.1 ml に対し蒸留水 2.0 ml を加えミキサーで 15 ～ 20 秒 攪拌して遠心し沈渣（赤血球膜、残存血球）を除去し得られた上清を溶血液とし測定時まで -80℃ で保存した。糖化ヘモグロビンの測定は、糖

5 化ヘモグロビン中に含まれるグルコースと結合する m-アミノフェニルボロン酸を固定化したアガロースを用いたアフィニティークロマトグラフ法により行った。すなわち上記溶血液 0.05 ml を、あらかじめ緩衝液（0.25 M 酢酸アンモニウム緩衝液 pH 8.0 塩化マグネシウム 5

10 0 mmol/l 含有）2 ml にて洗浄しておいたキット中の分離カラムに加え、同緩衝液 0.5 ml を加えて溶血液をカラム中に移動させ、さらに 5 ml の緩衝液を加えて流出させ、得られた液を非糖化ヘモグロビン画分とした。同カラムに溶出用緩衝液（0.1 M トリス緩衝液 pH 8.0 ソルビ

15 トール 0.2 mmol/l 含有）3.0 ml を加え溶出させ糖化ヘモグロビン画分とした。

上記 2 種の画分を各々分光光度計により蒸留水を対照として 414 nm の吸光度を測定し得られた値を次式に従い計算して糖化ヘモグロビン濃度とした。

20 糖化ヘモグロビン% = $3.0 \times 414 \text{ nm の吸光度 (糖化ヘモグロビン)} / (5.55 \times 414 \text{ nm の吸光度 (非糖化ヘモグロビン)} + 3.0 \times 414 \text{ nm の吸光度 (糖化ヘモグロビン)}) \times 100$

測定用標準品としてピアース社（米）製グリコヘモグロ

25 ビンコントロールを用いた。

上記の方法で得られた結果を第 2 表に示す。

第 2 表

動 物		糖化ヘモグロビン (%)	
5	対照 S D ラット 1	2 .	9
	2	4 .	4
	3	3 .	9
	4	2 .	1
	5	2 .	0
平均値 ± 標準誤差		3 . 1 ± 0 . 4 8	
10	S D T ラット 1	1 8 .	7
	2	1 6 .	6
	3	2 2 .	7
	4	2 2 .	4
	5	1 9 .	5
平均値 ± 標準誤差		2 0 . 0 ± 1 . 1 5	
統計学的有意差		p < 0 . 0 0 1	

上記第 2 表に示す通り、S D T ラットは対照 S D ラット
 15 と比べ明らかな糖化ヘモグロビンの増加が認められ、ヒト
 における糖尿病の臨床所見と一致した結果を得ることが
 できた。このことは S D T ラットはヒトにおける糖尿病
 状態の進行と類似した糖尿病の進行を示していると思わ
 れ、S D T ラットは糖尿病状態の進行に関する研究に有
 20 用であることを示唆するものであると考えられる。

③ 血中インスリンの測定

血中インスリンはラジオイムノアッセイ法 (R I A
 法) を用いて測定した。

被検ラットより、血清分離剤入り試験管に採血し、3 0
 25 0 0 回転で 3 0 分間遠心分離し、上清 (血清) を分析に

供した。被検血清 0.1 ml に、モルモット抗ヒトインシュリン抗血清 0.1 ml 及び 0.2 % ウシ血清アルブミンに 10 mM EDTA を含むリン酸緩衝液 (50 mM, pH 7.4) 0.1 ml を加えた後、ラベル体 (ヒトインスリン、¹²⁵I-labeled at Tyr A14, IM116 をリン酸緩衝液で 10,000 cpm/μl に調整した溶液) 0.1 ml を入れ、4℃、20 分間放置した。この反応液にデキストラン・活性炭混液 (0.8 g の活性炭とデキストランを 50 ml の緩衝液で 4℃、20 分間攪拌した溶液) 0.25 ml を加えて、4℃、3000 回転、20 分間遠心処理した。この上清を分注し、γ線カウンターで 60 秒間測定後、同時に作成した検量線より血清中のインスリン値を算出した。

上記の方法で得られた結果を第 3 表に示す。

15

第 3 表

動物		血清インスリン (μU/ml)		
対照 S D ラット	1	46.	1	
	2	31.	0	
	3	42.	3	
	4	81.	6	
	5	16.	7	
平均値 ± 標準誤差		43.5 ± 10.8		
S D T ラット	1	11.	7	
	2	2.	2	
	3	3.	1	
	4	9.	3	
	5	4.	6	
平均値 ± 標準誤差		6.2 ± 1.84		
統計学的有意差		p < 0.01		

25

上記第 3 表から、S D T ラットの血中インスリン値は対照 S D ラット群に比較して低下しており、低インスリン血症であることが示唆された。

④ 尿 検 査

- 5 尿検査は、動物をステンレス製代謝ケージに飽食下 2 4 時間収容し、尿を採尿瓶で回収することにより、尿量など以下の分析を行った。得られた尿をメスシリンダーにて尿量を測定し、尿試験紙（マイルス三共社製：マルチスティックス）により定性的検査を実施した。また一部
- 10 を 3,000rpm で 1 0 分間遠心分離を行い、上清を尿中蛋白質の分析に供した。尿中蛋白質はキングスベリークラーク法にて分析した。すなわち被検尿 1 ml に 3 % スルホサリチル酸液 3 . 0 ml を加え混和し、波長 6 6 0 nm で吸光度を求め、同時に作成した検量線により濃度を求めた。
- 15 上記の方法で得られた結果を尿量については第 4 表に、尿試験紙で得られた結果については第 5 表に、尿蛋白質排泄量については第 6 表に示した。

第 4 表

動 物		尿 量 (m l)
5	対 照 S D ラ ッ ト 1	1 6
	2	8
	3	1 4
	4	2 0
	5	1 4
平 均 値 ± 標 準 誤 差		1 4 . 4 ± 1 . 9 4
10	S D T ラ ッ ト 1	7 0
	2	7 5
	3	5 0
	4	5 0
	5	3 5
平 均 値 ± 標 準 誤 差		5 6 . 0 ± 7 . 3 1
統 計 学 的 有 意 差		p < 0 . 0 0 1

第 5 表

動 物		蛋 白 質	ケ ト ン 体	ブ ド ウ 糖
15	対 照 S D ラ ッ ト 1	±	±	—
	2	±	±	—
	3	±	—	—
	4	+	±	—
	5	+	±	—
20	S D T ラ ッ ト 1	±	—	4 +
	2	±	—	4 +
	3	+	±	4 +
	4	2 +	—	4 +
	5	2 +	±	4 +

注) ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビンは全例陰性
(—) であった。

第 6 表

動 物		尿蛋白質排泄量 (m g / 日)	
5	対照 S D ラット 1	3 .	9
	2	3 .	6
	3	3 .	3
	4	5 .	5
	5	4 .	8
平均値 ± 標準誤差		4 . 2 ± 0 . 4 1	
10	S D T ラット 1	1 7 .	9
	2	1 0 .	3
	3	1 1 .	4
	4	2 4 .	2
	5	3 0 .	2
平均値 ± 標準誤差		1 8 . 8 ± 3 . 7 9	
統計学的有意差		p < 0 . 0 1	

上記第 4 表及び第 5 表に示す通り、S D T ラットは全例
 につき多尿及び尿糖強陽性で、対照 S D ラットと明らか
 15 に異なる結果を得ており、多尿及び尿糖の排泄が本ラッ
 トの特徴である。また上記第 6 表に示す通り、S D T ラ
 ットの尿蛋白質の 1 日排泄量は、対照 S D ラットと比べ
 有意に増加していた。S D T ラットにおいては、糖尿病
 発症以前或いは発症早期にはこれらの症状は認められな
 20 いことから、上記の検討のように糖尿病発症後 3 カ月程
 度経過しているような S D T ラットではヒトの糖尿病性
 腎障害時の特徴と類似した結果が得られ、持続的高血糖
 や尿糖陽性の症状のみならず、S D T ラットが糖尿病性
 腎障害や病態生理機能の研究に適していることを示唆す
 25 る。

請求の範囲

1. Sprague-Dawley (SD) 系より確立された糖尿病ラット。
- 5 2. 糖尿病発症に性差があり、雄のみが発症する請求項 1 に記載の糖尿病ラット。
3. 糖尿病発症から 3 ～ 4 カ月経過後に、白内障等の糖尿病性合併症を発症する請求項 1 および 2 のいずれか一つに記載の糖尿病ラット。
- 10 4. 糖尿病発症後も長期間生存し、繁殖能が良好で継代可能な請求項 1 および請求項 2 のいずれか一つに記載の糖尿病ラット
5. Sprague-Dawley (SD) 系ラットにおいて、糖尿病を発症した雄性ラットを種親とし、同腹仔の雌との兄妹
15 交配を繰返すことにより確立した請求項 1 ～ 4 のいずれか一つに記載の糖尿病ラット。
6. Sprague-Dawley (SD) 系ラットにおいて、糖尿病を発症した雄性ラットを種親とし、同腹仔の雌との兄妹交配を繰返すことからなる請求項 1 ～ 5 のいずれか一つ
20 に記載の糖尿病ラットの作出方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A01K67/027

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 A01K67/027

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)

BIOSIS PREVIEWS

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, 4-252129 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),	1, 5, 6
Y	September 8, 1992 (08. 09. 92), (Family: none)	2, 3, 4
X	JP, A, 3-266926 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),	1
Y	November 27, 1991 (27. 11. 91), (Family: none)	2-6
A	Mineral and Electrolyte Metabolism Vol. 10, No. 3, (1984) Vaamonde C.A. et al "Effect of Duration of Diabetes on the Protection observed in the Diabetic rat against Gentamicin induced acute renal Failure"	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 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

November 4, 1994 (04. 11. 94)

Date of mailing of the international search report

November 29, 1994 (29. 11. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A01K67/027

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. Cl.⁸ A01K67/027

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)

BIOSIS PREVIEWS

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 Y	JP, A, 4-252129 (大塚製薬株式会社), 8. 9月. 1992 (08. 09. 92) (ファミリーなし)	1. 5. 6 2. 3. 4
X Y	JP, A, 3-266926 (大塚製薬株式会社), 27. 11月. 1991 (27. 11. 91) (ファミリーなし)	1 2-6
A	Mineral and Electrolyte Metabolism 第10巻. 第3号 (1984)	1-6

☒ 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

04. 11. 94

国際調査報告の発送日

29. 11. 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)

嶋 矢 督 敏

2 B 9 1 2 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3236

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
	Vaamonde C. A. et al 「Effect of Duration of Diabetes on the Protection observed in the Diabetic rat against Gentamicin induced acute renal Failure」	