世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

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6 **A61K 35/78**	**A1**	(11) 国際公開番号	**WO97/04791**
		(43) 国際公開日	1997年2月13日(13.02.97)

(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02155

(22) 国際出願日 1996年7月31日(31.07.96)

(30) 優先権データ
特願平7/214232 1995年7月31日(31.07.95) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
三井農林株式会社(MITSUI NORIN CO., LTD.)[JP/JP]
〒103 東京都中央区日本橋室町3-1-20 Tokyo, (JP)
(71) 出願人；および
(72) 発明者
中野昌俊(NAKANO, Masatoshi)[JP/JP]
〒472 愛知県知立市新林町茶野36-16 Aichi, (JP)
(74) 代理人
弁理士 石井良和(ISHII, Yoshikazu)
〒103 東京都中央区日本橋蛎殻町1-6-3 Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類
国際調査報告書
補正書・説明書

(54)Title: **ANTIVIRAL AGENT AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME**

(54)発明の名称 抗ウイルス剤及びその製造法

(57) Abstract

A process for preparing an antiviral agent that can inhibit the growth of viruses, is efficacious against retroviruses, does not adversely affect humans, domestic animals and so forth, and has preventive effects, which comprises extracting pecan nuts, pine seeds, Chinese gutta percha (*Eucommia ulmoides* Oliv., barks), tea prepared therefrom (leaves and twigs), mangrove, balsam pear, or *Aspalathus linearis* (family Fabaceae) with an alkali, adding ethanol to the obtained extract in a final ethanol concentration of 25 to 75 %, and centrifuging the resultant solution.

（５７）要約

本発明は、ペカンナッツ、松の実、杜仲（樹皮）、杜仲茶（葉、小枝）、マングローブ、にがうり、または、豆科に属するアスパラサス・リネアリスをアルカリ抽出し、得られた抽出物に、エタノール濃度が２５％～７５％になるようにエタノールを添加して、遠心分離することによって、ウイルスの増殖を抑え、レトロウイルスに効果があり、また、人体、家畜などに対して副作用がなく、予防効果を有する抗ウイルス剤を得る。

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

明細書

抗ウイルス剤及びその製造法

技術分野

本発明は、ペカンナッツ、松の実、杜仲（樹皮）、杜仲茶（葉、小枝）、マングローブ、にがうり、または豆科に属するアスパラサス・リネアリスなどから得た抗酸化作用及び活性酸素（フリーラジカル）消去作用を有する植物由来酸性多糖類を有効成分とし、エイズ等のレトロウイルスに効果があり、人体、家畜などに対して副作用がなく、日常飲食が可能で予防効果を有する抗ウイルス剤及びその製造法に関する。

背景技術

従来より、抗ウイルス剤はいくつか知られている。

しかし、これらのものの多くは、高価であったり、効力も弱く、さらに副作用があり、人体に危険なものが多い。

また、ウイルス性疾患にはインフルエンザ、肝炎、麻疹、日本脳炎、成人Ｔ細胞白血病、あるいはエイズなど多くの疾患があるが、このようなウイルスに対して有効な薬剤はなく、また、その効果も不明確で、特に成人Ｔ細胞白血病あるいはエイズウイルスのようなレトロウイルスに効果のあるものは余り知られていない。

さらに、人体に害がなく日常飲食も可能で予防効果を有するような抗ウイルス剤は開発されていない。

また、近年、アスパラサス・リネアリスを熱湯抽出した抽出液が抗ウイルス性を有するものとして注目されているが、その原理は不明で、よ

り強い効力を有するものが望まれていた。

本発明は、抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有する物質について研究を重ね、特に、エイズ等のレトロウイルスに効果があり、また、人体、家畜などに対して副作用がなく、予防効果を有する抗ウイルス剤及びその製造法を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者は、前記目的を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ペカンナッツ、松の実、杜仲（樹皮）、杜仲茶（葉、小枝）、または、豆科に属するアスパラサス・リネアリスの抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有する酸性多糖類が、抗ウイルス作用が強く、かつ人体、家畜などに対して副作用がなく安全な抗ウイルス剤であるとの知見を得て本発明を完成した。

また、これらの酸性多糖類は、前記植物をアルカリ抽出することによって、ウロン酸、中性糖、還元糖をそれぞれ含有する優れた酸性多糖類となり、さらに、得られた植物由来酸性多糖類を酸で加水分解することによって、活性化された２糖類と３糖類を含む抗ウイルス剤を得ることができる。

発明を実施するための最良の形態

抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有する植物由来酸性多糖類を得る植物としては、ペカンナッツ、松の実、杜仲（樹皮）、杜仲茶（葉、小枝）、マングローブ、にがうり、または、豆科に属するアスパラサス・リネアリスが特に好ましい。

また、植物由来酸性多糖類について研究を重ねたところ、その構成が

ウロン酸、中性糖、還元糖をそれぞれ含有するものが特に優れた抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有し抗ウイルス効果を有することが知見され、これらの構成は、前記植物をアルカリ抽出することによって得られる。

本発明の有効成分の抽出は、ペカンナッツ、松の実、杜仲（樹皮）、杜仲茶（葉、小枝）、マングローブ、にがうり、または、豆科に属するアスパラサス・リネアリス等の当該植物材料を熱湯水で抽出し、抽出後の植物材料残渣物にアルカリ水溶液を加え、アルカリ抽出することによって得ることができる。また、当該植物材料を熱湯水で抽出せず、直接アルカリ水溶液を加え、アルカリ抽出して有効成分を得ることもできる。熱湯水で抽出する場合には、例えば、アスパラサス・リネアリスの葉、茎、根のいずれか、またはこれらの混合物に１０～１００倍の水を加え、７０～１００℃で、３０分～４時間程度抽出するのが好ましい。また、残渣物を乾燥して用いてもよく、乾燥するときは、天日または屋内で１～３日間乾燥するのが好ましい。

次いで、残渣物の５～５０倍のアルカリ溶液を加え、２０～８０度で３０分～５時間程度攪拌または振とうさせ粗抽出液を得る。

アルカリ溶液の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、アンモニアトリスヒドロキシエチルエミノメタン（通称トリス）、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、抽出にあたっては温時抽出等慣用手段を用いることができる。また、抽出液の分離も、通常のろ過、綿を用いたろ過、デカンテーションや遠心分離等の慣用手段を用いることができる。

アルカリ抽出時に用いる抽出溶媒は、水以外にエタノール、アセトンなどを用いることができ、抽出溶媒の留去も凍結乾燥、スプレードライ

等の慣用手段を用いることができる。

粗抽出液に、エタノール濃度が２５％～７５％（ｖ／ｖ）になるようにエタノールを添加して３０分～１夜４℃に静置した後、遠心分離して得られた沈殿物を集め乾燥して抗酸化作用を有する酸性多糖類を得る。

粗抽出液を乾燥粉末化して得た乾燥粉末は、抗酸化作用を有し、１ｇ乾燥粉末当たり平均値でアスパラサス・リネアリスでは２１％のウロン酸、４９％の中性糖、還元糖を２６％含有し、杜仲茶では１３％のウロン酸、１７％の中性糖、６％の還元糖を含有し、また、松の実（種子）では、２５％のウロン酸、３８％の中性糖、３１％の還元糖を含有している。

さらに、得られた酸性多糖類を酸で７５℃～１５０℃で３時間から２４時間加水分解すれば、２糖類および３糖類のオリゴ糖混合物を得ることができる。オリゴ糖混合物を得るには酸加水分解のほか、酵素を用いて多糖類を分解してもよい。酸の濃度は通常１Ｎ～３Ｎを用いるのが好ましい。酸加水分解に用いる酸の具体例としては、塩酸、硫酸、硝酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられ、加水分解に当たっては慣用手段を用いることができる。

本組成物は、有効成分を生理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤と混合し、たとえば顆粒剤、粉剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、塗布剤、シロップ、坐剤、注射剤として経口または非経口的に、または、混合してそのまま溶液、粉末顆粒、錠剤、乳剤、ゼリー状など任意の形態で単独投与、濃縮液を利用、または他の飲食物に混合して飲食することもできる。

投与量は、対象となる疾患の種類、程度により異なるが、飲料として常用する場合には、１～１０００ｍｇ／ｌ溶液を２ｍｌ～５００ｍｌ／

日飲食するのが好ましい。抽出液粉末を用いる場合には、０．２ｍｇ～５ｇ／日飲食するのが好ましい。

抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有する酸性多糖類は、ラットに対する急性毒性試験で死亡例は皆無であり、生化学血液検査及び病理組織学的検査においても異常が認められなかった。

実施例１

採取したアスパラサス・リネアリスの葉（茎つき）を、５ｍｍ長に切断後、ローリング、酵素、酵、天日乾燥の工程を経て乾燥葉とする。乾燥葉３ｇを８５度の熱湯水１００ミリリットルで３時間抽出した後、葉（茎つき）を室内で乾燥した。乾燥葉を１％水酸化ナトリウム５０ミリリットルで４５度で３時間激しく振とうさせ、綿をロートに敷いてろ過して抽出液を得た。該抽出液を凍結乾燥してアスパラサス・リネアリスのアルカリ抽出液乾燥粉末を得た（粗抽出液）。該粗抽出液を水に溶かしてから、エタノール濃度が２５％～７５％になるようにエタノールを添加して３０分以上４℃に静置した後遠心分離して得られた沈殿物を集め乾燥して酸性多糖類を得た。酸性多糖類の乾燥粉末は、１ｇ乾燥粉末当たり２２．５％のウロン酸、５０．５％の中性糖、還元糖を２６．５％含有していた。

当該酸性多糖類につき、０．１ｍｇ／ｍｌの抗酸化活性を室温で３週間経過後のリノール酸の自動酸化度合（％）で検査したところ、水では、１００％であるのに対し、当該酸性多糖類は５％で、さらに、自動酸化率が５０％になる時期を見ても、水が２週間で達成したのに対し、当該酸性多糖類では、６０日以上経過しても５０％に達成せず、高い抗酸化作用を有することがわかった。

また、活性酸素（フリーラジカル）消去活性を電子スピン共鳴法（ＥＳＲ法）で測定すると、本抽出液では、４．７×１０^{3}単位／ｇとなり、優れた活性酸素（フリーラジカル）消去活性を有することが判明した。

実施例２

実施例１で得た酸性多糖類を用いて、培養細胞、ＭＤＣＫに対するインフルエンザウイルスおよびＭＡ１０４細胞など各種細胞に対するヘルペスウイルスのプラーク形成に及ぼす影響を調べた。インフルエンザウイルスに対しては０．１ｍｇ／ｍｌの濃度で１００％近く抑え、ヘルペスウイルスに対しては１μｇ／ｍｌの濃度で９０％以上抑えた。

実施例３

実施例１で得た酸性多糖類を用いて、滅菌後エイズウイルスを感染させたＭＴ－４細胞（２．５×１０^{4}／ｗｅｌｌ）を感染直後に加えた。３７度で５日間培養した後、生存細胞の数を測定した。抗ウイルス活性は細胞障害を５０％保護する濃度で表わしたところ抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有する酸性多糖類（２５～７５％エタノール沈殿物）の抗ＨＩＶ作用としての細胞障害５０％保護濃度（ＥＣ$_{50}$）は１５μｇ／ｍｌであった。

実施例４

実施例１のアスパラサス・リネアリスに代えて、松の実の種子（殻を含む）を用い、実施例１に準じて酸性多糖類を抽出した。得られた酸性多糖類は、１ｇ当たり１７％のウロン酸、４７％の中性糖、還元糖を１２％含有していた。ついで、得られた酸性多糖類に滅菌後エイズウイル

スを感染させたＭＴ－４細胞（２．５×１０^{4}／ｗｅｌｌ）を感染直後に加えた。３７度で５日間培養した後、生存細胞の数を測定した。抗ウイルス活性は細胞障害を５０％保護する濃度で表わしたところ、抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有する酸性多糖類の抗ＨＩＶ作用としての細胞障害５０％保護濃度（ＥＣ$_{50}$）は１５０μｇ／ｍｌであった。なお、活性酸素（フリーラジカル）消去活性を実施例１に準じて電子スピン共鳴法（ＥＳＲ法）で測定したところ、３．４×１０^{3}単位／ｇであり優れた活性酸素消去活性を有することが判明した。

実施例５

実施例１のアスパラサス・リネアリスに代えて、杜仲（樹皮）および杜仲茶（葉、小枝）を用い製造例に準じて酸性多糖類を得た。１ｇ当たり１３％のウロン酸、２５％の中性糖、還元糖を５．６％含有していた。滅菌後エイズウイルスを感染させたＭＴ－４細胞（２．５×１０^{4}／ｗｅｌｌ）を感染直後に加え、３７度で５日間培養した後、生存細胞の数を測定した。抗ウイルス活性は細胞障害を５０％保護する濃度で表わしたところ、杜仲（樹皮）および杜仲茶（葉、小枝）の酸性多糖類の抗ＨＩＶ作用としての細胞障害５０％保護濃度（ＥＣ$_{50}$）はそれぞれ１２４μｇ／ｍｌ、１３９μｇ／ｍｌであった。なお、当該酸性多糖類につき、実施例１に準じて自動酸化率が５０％になる時期を実験したところ、６０日で５０％に達成し、高い抗酸化作用があることが判明した。

実施例６

実施例１で得た酸性多糖類を１Ｎ塩酸で７５℃で４時間処理した上清と沈殿区分、および３Ｎ塩酸で１００℃１３時間処理した上清と沈殿画

分を用いて、減菌後エイズウイルスを感染させたＭＴ－４細胞（２．５×１０^{4}／ｗｅｌｌ）を感染直後に加え、３７度で５日間培養した後、生存細胞の数を測定した。抗ウイルス活性は細胞障害を５０％保護する濃度（ＥＣ $_{50}$）で表わしたところ、抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有する酸性多糖類の１Ｎ塩酸で７５℃で４時間、および３Ｎ塩酸で１００℃で１３時間処理した上清と沈殿画分の抗ＨＩＶ作用としての細胞障害５０％保護濃度（ＥＣ $_{50}$）は表１の通りであった。このとき、酸で加水分解した上清の大部分が２糖類と３等類の混合物であった。

表１　酸で処理した酸性多糖類の抗ＨＩＶ作用

	抗ＨＩＶ作用（５０％保護濃度）	
	上清　(ug/ml)	沈殿　(ug/ml)
１Ｎ　塩酸、　７５℃	３３４．０	２５．６
３Ｎ　塩酸、１００℃	３５．４	２４．５

実施例７

実施例１で得たアルコール沈殿物によって得た酸性多糖類を２－アミノピリジル化後高速液体クロマトグラフィーで単糖類組成を分析した。アミノ酸はごくわずかで、中性糖が大部分であり、その中でもグルコースが殆どで、マンノースが２割程度含まれていた。この検出方法ではウロン酸は検出されなかったが、１ｇ乾燥粉末当たり１２．４％のウロン酸、２４．４％の中性糖、還元糖を１３．１％含有していた。分析結果は、単糖類組成として、クリコース０．７７５、マンノース０．２００、ガラクトース０．１２５、キシロース０．１３３、フコースｎｄ、グルコサミン０．０５８、ガラクトサミン０．０５０（単位はいずれもｕｍ

ｏｌ／ｍｇ）を有していた。

実施例８

実施例１で得たアルカリ抽出液（粗抽出液）を水に溶かして２５％になるように１００％エタノールを加えて３０分４℃で静置後３０００ｒｐｍで２０分遠心して得た沈殿物を得る（２５Ｐ）。上清画分に再度１００％エタノールを５０％になるように加え遠心して沈殿物を得た（５０Ｐ）。得られた上清にさらに１００％エタノールを７５％になるように３０分以上４℃に静置した後遠心して得られた沈殿物（７５Ｐ）を集め乾燥して抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有する酸性多糖類の精製品を得た。アルコールで分画沈殿した画分の抗ＨＩＶ作用を表２に示す。

表２　アルコール沈殿画分の抗ＨＩＶ活性作用

画　分	抗ＨＩＶ活性（ＥＣ５０）(ug/ml)
２５Ｐ	１１９．０
５０Ｐ	１５．０
７５Ｐ	３．７

実施例９

約１か月齢の子猫１０匹のうち５匹に実施例１で得たアルカリ抽出物を１日２ｍｇ通常の餌に混ぜて１か月間飼育した後、１０匹に猫エイズ（猫免疫不全ウイルス感染症）陽性血液（０．５ｍｌ）を数回静脈注射した。その後、さらに２か月間飼育してエイズウイルスの抗体価を測定した。その結果、アルカリ抽出物を添加した猫では、２０％の感染率であるのに対して、アルカリ抽出物を添加しない群では、１００％の感染率であった。

実施例１０

約５～８歳齢の猫エイズ（猫免疫不全ウイルス感染症）および猫伝染性白血病の猫に実施例４で得たアルカリ抽出物を通常の餌に混ぜて１日５０ｍｇを３～６か月間飼育した後、病状の改善を調べた。また、餌に混ぜる代わりに実施例１で得たアルカリ抽出物２ｍｇ／ｋｇ体重を０．５ｍｌ　１日おきに筋肉注射して病状の改善を調べた。なお、調査は、各５匹つづ行った。

その結果、アルカリ抽出物を通常の餌に混ぜたものでは、６０％の改善率があったのに対し、無添加のものは、改善率が０％であった。

また、筋肉注射をおこなったものに対しては、８０％の改善率であった。

産業上の利用可能性

本発明は、ウイルスの増殖を抑え、レトロウイルスに効果があり、また、人体、家畜などに対して副作用がなく、予防効果を有する抗ウイルス剤を得ることができる。

請求の範囲

1． 抗酸化作用及び活性酸素（フリーラジカル）消去作用を有する植物由来酸性多糖類を有効成分とする抗ウイルス剤。

2． 植物由来酸性多糖類が、ウロン酸、中性糖、還元糖をそれぞれ含有することを特徴とする請求項１記載の抗ウイルス剤。

3． 植物由来酸性多糖類が、ペカンナッツ、松の実、杜仲（樹皮）、杜仲茶（葉、小枝）、マングローブ、にがうり、または、豆科に属するアスパラサス・リネアリスをアルカリ抽出によって得られることを特徴とする請求項１又は２記載の抗ウイルス剤。

4． 植物由来酸性多糖類が、アルカリ抽出して得られた抽出物を、さらに、酸で加水分解して得られた２糖類と３糖類を含有することを特徴とする請求項３記載の抗ウイルス剤。

5． ペカンナッツ、松の実、杜仲（樹皮）、杜仲茶（葉、小枝）、マングローブ、にがうり、または、豆科に属するアスパラサス・リネアリスをアルカリ抽出し、得られた粗抽出物に、エタノール濃度が２５％～７５％になるようにエタノールを添加して静置し、遠心分離することを特徴とする抗ウイルス剤の製造方法。

6． 請求項５において、粗抽出物、または粗抽出物にエタノールを添加して静置し遠心分離して得た沈殿物を、さらに酸で加水分解することを特徴とする抗ウイルス剤の製造方法。

［１９９６年１２月２７日（２７．１２．９６）国際事務局受理：出願当初の請求の範囲 １及び２は取り下げられた；出願当初の請求の範囲３，４，５，６は補正された；新しい請求の範囲７が加えられた。（１頁）］

１．　（削除）

２．　（削除）

３．　（補正後）マングローブ、にがうり、または、豆科に属するアスパラサス・リネアリスをアルカリ抽出によって得たウロン酸、中性糖、還元糖を含有する植物由来酸性多糖類を有効成分とする抗ウイルス剤。

４．　（補正後）植物由来酸性多糖類が、アルカリ抽出して得られた抽出物を、さらに、酸で加水分解して得られた２糖類と３糖類を含有することを特徴とする請求項３記載の抗ウイルス剤。

５．　（補正後）マングローブ、にがうり、または、豆科に属するアスパラサス・リネアリスをアルカリ抽出し、得られた粗抽出物に、エタノール濃度が２５％～７５％になるようにエタノールを添加して静置し、遠心分離することを特徴とする植物由来酸性多糖類を有する抗ウイルス剤の製造方法。

６．　（補正後）請求項５において、粗抽出物、または粗抽出物にエタノールを添加して静置し遠心分離して得た沈殿物を、さらに酸で加水分解することを特徴とする植物由来酸性多糖類を有する抗ウイルス剤の製造方法。

７．　（追加）植物由来酸性多糖類が抗酸化作用及び活性酸素消去作用を有することを特徴とする請求項３記載の抗ウイルス剤。

条約１９条に基づく説明書

請求の範囲第１、２項は、削除した。

請求の範囲第３項は、引用例との差異を明確にした。

引用例には、ペカン類、松の実、杜仲の抽出物による抗ウイルス剤が開示されている。

本発明は、マングローブ、にがうり、または、豆科に属するアスパラサス・リネアリスをアルカリ抽出によって得たウロン酸、中性糖、還元糖を含有する植物由来酸性多糖類を有効成分とする抗ウイルス剤で、本願発明の構成は、引用例には開示されていない。

請求の範囲第４項は、引用例との差異を明確にした。

請求の範囲第５項は、引用例との差異を明確にした。

請求の範囲第６項は、引用例との差異を明確にした。

請求の範囲第７項は、新たに追加したもので、当初の明細書に記載された事項の範囲内であり、新規な事項は加えられていない。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP96/02155

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl^6 A61K35/78

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. Cl^6 A61K35/78

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)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 64-6218, A (Kunio Konno and another), January 10, 1989 (10. 01. 89), Full descriptions & JP, 1-238533, A & EP, 296626, A & US, 4985249, A	1 - 5 6
X Y	JP, 2-172922, A (Masazumi Yoshihara), July 4, 1990 (04. 07. 90), Full descriptions & DE, 3942638, A & AU, 8947289, A & CA, 2006119, A	1, 3, 4 2, 5, 6
Y	JP, 1-238532, A (Masato Yoshihara), September 22, 1989 (22. 09. 89), Full descriptions (Family: none)	1 - 6
Y	JP, 5-271088, A (Ruibosty Japan K.K.), October 19, 1993 (19. 10. 93), Full descriptions (Family: none)	1 - 6
P,X P,Y	JP, 7-194640, A (Fuji Latex Co., Ltd.), August 1, 1995 (01. 08. 95), Full descriptions & EP, 661028, A	1 2 - 6

[X] 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	Date of mailing of the international search report
October 16, 1996 (16. 10. 96)	October 29, 1996 (29. 10. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP96/02155

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 4-128237, A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), April 28, 1992 (28. 04. 92), Full descriptions (Family: none)	1 - 6

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP96／02155

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int.Cl'　A61K35／78

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'　A61K35／78

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）
CAS　ONLINE

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，64－6218，A（紺野邦夫ら），10．1月．1989 （10．01．89），全文&JP，1－238533，A& EP，296626，A&US，4985249，A	1－5 6
X Y	JP，2－172922，A（吉原将純），4．7月．1990 （04．07．90），全文&DE，3942638，A& AU，8947289，A&CA，2006119，A	1，3，4 2，5，6
Y	JP，1－238532，A（吉原正登），22．9月．1989 （22．09．89），全文（ファミリーなし）	1－6
Y	JP，5－271088，A（株式会社ルイボスティージャパン）， 19．10月．1993（19．10．93），全文（ファミリーなし）	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 16．10．96	国際調査報告の発送日　29.10.96
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 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）　4C　9159 冨永　保 電話番号　03－3581－1101　内線　3454

様式PCT／ISA／210（第2ページ）（1992年7月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９６／０２１５５

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
Ｐ，Ｘ	ＪＰ，７－１９４６４０，Ａ（不二ラテックス株式会社），１．８月．１９９５（０１．０８．９５），全文＆ＥＰ，６６１０２８，Ａ	１
Ｐ，Ｙ		２－６
Ｙ	ＪＰ，４－１２８２３７，Ａ（日清製粉株式会社），２８．４月．１９９２（２８．０４．９２），全文（ファミリーなし）	１－６