



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

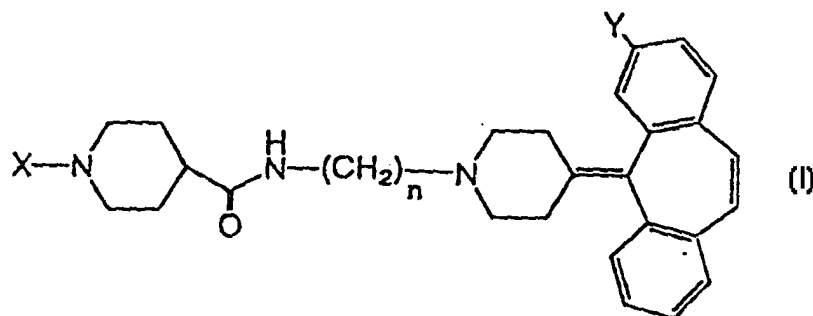
<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/445 // C07D 211/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/37888</p> <p>(43) 国際公開日 1998年9月3日(03.09.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00737</p> <p>(22) 国際出願日 1998年2月24日(24.02.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/43706 1997年2月27日(27.02.97) JP 特願平9/43707 1997年2月27日(27.02.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/JP) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 川合陽子(KAWAI, Yohko)(JP/JP) 〒107-0062 東京都港区南青山4-2-4-706 Tokyo, (JP) 渡邊清明(WATANABE, Kiyooki)(JP/JP) 〒153-0064 東京都目黒区下目黒6-3-17 Tokyo, (JP) 木原秀晃(KIHARA, Hideaki)(JP/JP) 山本浩史(YAMAMOTO, Hiroshi)(JP/JP) 吉元良太(YOSHIMOTO, Ryota)(JP/JP) 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: THROMBOLYTIC AGENT

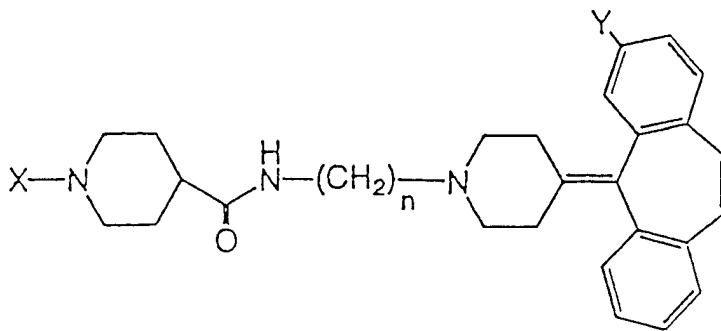
(54)発明の名称 血栓溶解薬

(57) Abstract

A thrombolytic agent comprising as the active ingredient cyproheptadine, a compound represented by general formula (I), or a salt thereof. The drug can increase the release of tissue plasminogen activator (t-PA) and has no influence on or reduces the release of type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) which deactivates t-PA. In said formula, n is an integer of 2 or 3; Y represents a hydrogen atom or a halogen atom; and X represents a formyl group, an acetyl group, or a hydrogen atom.



シプロヘプタジン、又は下記の式の化合物、又はこれらの塩を有効成分とする血栓溶解薬を提供する。この血栓溶解薬は、組織プラスミノゲンアクチベーター（t-P A）の放出を増大させ、t-P Aを失活させる1型プラスミノゲンアクチベーターインヒビター（P A I - 1）の放出には影響を与えないか若しくは放出を減少させる作用を有する。



(式中、nは2または3の整数を示し、Yは水素原子またはハロゲン原子を示し、Xはホルミル基、アセチル基または水素原子を示す。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア			TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MW	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ベトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VU	バヌアツ
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CG	コンゴ共和国	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CH	スイス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボワール	KR	韓国	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CN	中国	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CU	キューバ	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CY	キプロス	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
CZ	チェコスロバキア	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SI	スロベニア		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SK	スロバキア		
EE	エストニア	LR	リベリア	SL	シエラレオネ		
ES	スペイン	LS	レソト				

明細書

血栓溶解薬

発明の背景

本発明は、経口投与可能な血栓溶解薬に関し、さらに詳しくは血管内皮細胞において組織プラスミノゲンアクチベーター（t-P A）の放出を増大させる作用を有し、t-P Aを失活させる1型プラスミノゲンアクチベーターインヒビター（P A I - 1）の放出にはほとんど影響を与えない若しくは放出を減少させる血栓溶解薬に関する。

体内の血液の凝固により起こる血栓症は、高血圧、脳血栓、心筋梗塞等の重篤な疾患を引き起こす。通常、これらの疾患に対しては、抗血小板薬、抗血液凝固薬、血栓溶解薬といった血液作用薬が用いられている。抗血小板薬や抗凝固薬は血栓形成の予防には有効であるが、血栓形成が明らかな患者に対しては効果が低く、血栓溶解薬による早期の線溶療法が必要とされる。線溶療法は線溶反応を進展させる因子を投与し、血栓を溶解除去しようとするものであり、組織プラスミノゲンアクチベーター、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、プロウロキナーゼといった線溶系物質そのものの遺伝子組み換え体が血栓溶解薬として用いられてきた。しかし、これらの血栓溶解薬は直接血栓形成部位や血管内に投与しなければならず、経口投与のできる血栓溶解薬の開発が望まれていた。

発明の開示

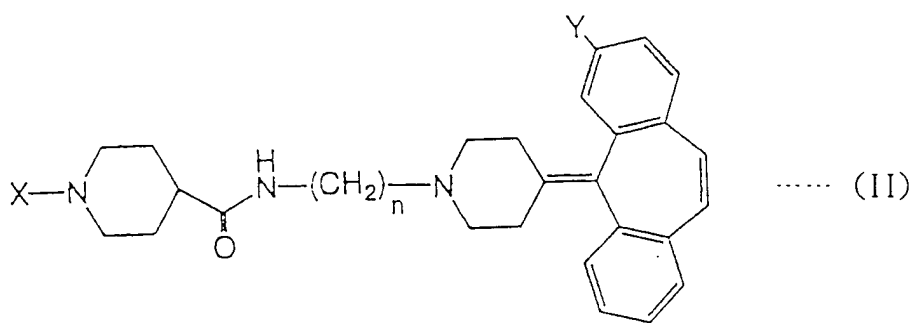
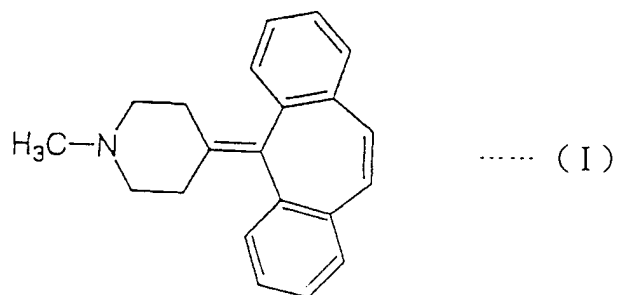
本発明の目的は、血管内皮細胞において組織プラスミノゲンアクチベーター（t-P A）の放出を増大させる作用を有し、t-P Aを失活させる1型プラスミノゲンアクチベーターインヒビター（P A I - 1）の放出にはほとんど影響を

与えない若しくは放出を減少させる、経口投与可能な血栓溶解薬を提供することにある。

この及び他の目的は、以下の記載及び実施例から明らかとなるであろう。

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、抗ヒスタミン薬および抗セロトニン薬等として知られているシプロヘプタジン及びセロトニン拮抗薬または抗血小板薬として知られる特定のピペリジン誘導体（特開平 8 - 3 1 3 5）が、t-P Aの血管内皮細胞からの放出を増大させ、しかも t-P Aを失活させ線溶反応を抑制する 1 型プラスミノゲンアクチベーターインヒビターの放出を減少させる作用を有することを発見し本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、下記の式（I）又は（II）で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する血栓溶解薬である。

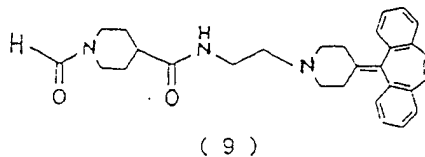
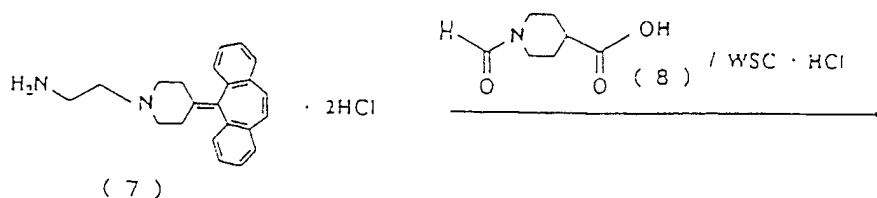
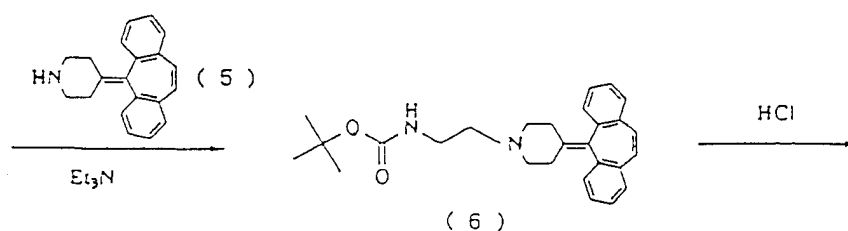
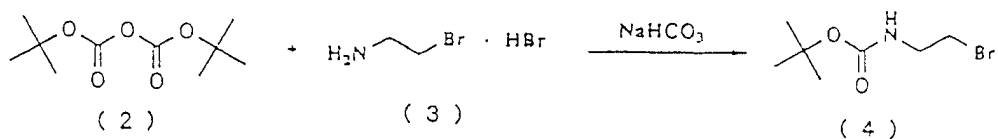


（式（II）中、nは2または3の整数を示し、Yは水素原子またはハロゲン原子を示し、Xはホルミル基、アセチル基または水素原子を示す。）

発明を実施するための最良の形態

前記式 (I) で表されるシプロヘプタジンは、抗セロトニン作用、抗ヒスタミン作用、アトロピン様作用等を有する公知の化合物であり、日本薬局方 C-587 にも記載されている。市販されているものとしては、例えば抗ヒスタミン薬として萬有製薬 (株) のペリアクチン (登録商標)、化合物として Sigma 社の Cyproheptadine Hydrochloride 等があり、容易に入手が可能である。

前記式 (II) で表されるピペリジン誘導体は公知の化合物であり、例えば特開平 8-3135 号公報記載の方法等、公知の方法によって容易に製造することができる。例を反応スキーム I に示す。まず γ -ブチルジカーボネート (2) と 2-アミノエチルブロマイド臭化水素酸塩 (3) とを炭酸水素ナトリウムの存在下に反応させ N - γ -ブトキシカルボニル-2-ブロモエチルアミン (4) を得る。次に化合物 (4) と 4-(5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン-5-イリデン) ピペリジン (5) をトリエチルアミン等の塩基の存在下に縮合し 4-(5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン-5-イリデン)-1-(2- γ -ブトキシカルボニルアミノ) エチル) ピペリジン (6) を得る。化合物 (6) を 4M 塩酸/ジオキサンなどによる γ -ブトキシカルボニル基を除去した化合物 (7) と 1-ホルミルイソニペコチン酸 (8) を 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合することにより一般式 (1) に包含される 1-ホルミル- N -(2-(4-(5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン-5-イリデン)-1-ピペリジニル)) エチルイソニペコチン酸アミド (9) を得ることができる。



式 (II) 中、n が 2 であり、Y が水素原子であり、X がホルミル基である化合物が好ましい。

このような製造方法により得られた反応生成物は、フリー体として、または常法による造塩処理を施し、その塩として単離生成される。単離生成は、抽出、濃縮、留去、結晶化、各種クロマトグラフィー等の通常の手続きによって行なうことができる。

上記式 (I) 及び (II) で表される化合物の塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、乳酸、サリチル酸、マンデル酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、タンニン酸、

リンゴ酸、トシル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

式 (I) で表される化合物またはその塩は t-P A の放出を増大させる作用を有し、t-P A を失活させる P A I - 1 の放出にはほとんど影響を与えない若しくは放出を減少させる作用を示し、線溶療法における血栓溶解薬として有用である。

又、式 (II) で表される化合物またはその塩は、t-P A を失活させる P A I - 1 の放出にはほとんど影響を与えず、t-P A の放出を特異的に増大させる作用を有するため線溶療法における血栓溶解薬として有用である。

式 (I) 又は (II) で表される化合物またはその塩を有効成分とする血栓溶解薬の剤形としては、錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、糖衣剤、乳化剤、カプセル剤、溶液剤、注射剤、坐剤等の通常の製剤形を用いることが可能であり、通常の製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の製剤助剤を用いて常法にしたがって製造することができる。

式 (I) 又は (II) で表される化合物またはその塩を血栓溶解薬として使用する場合、投与経路は、経口、非経口のいずれであってもよく、投与量は患者の年齢、体重、状態および投与方法によっても異なるが、成人 1 人への 1 日当りの投与量としては、通常、経口投与の場合で 0. 1 ~ 5 0 0 m g、好ましくは 1 ~ 5 0 m g 程度であり、非経口投与の場合で 0. 0 1 ~ 1 0 0 m g、好ましくは 0. 1 ~ 1 0 m g である。

式 (I) 又は (II) で表される化合物またはその塩は血管内皮細胞に直接作用し、血栓溶解作用を有する組織プラスミノゲンアクチベーターの放出を特異的に増大させることから、血栓形成時の血栓溶解療法に有用である。

次に、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

ヒト内皮細胞からの t - P A 放出評価試験

ヒト血管内皮細胞の培養は、Jaffe らの変法に準じて行った。まず、さい帯静脈をコラゲナーゼ（新田ゼラチン製）で処理してヒト血管内皮細胞を剥離した。次に、ゼラチンを塗布した培養フラスコ内において、10%非動化ウシ胎児血清（Seromex Vilshofen 製）、 $30 \mu\text{g}/\text{ml}$ のEndothelial Cell Growth Supplement(Collaborative Res. Inc., 製)及び $6 \text{U}/\text{ml}$ のヘパリンを含んだM199培地(Gibco Laboratories製)を用い、上記のヒト血管内皮細胞をCO₂ インキュベーター内で37℃にて培養した。トリプシン/EDTA (Gibco Laboratories 製)を用いて、培養フラスコよりヒト血管内皮細胞を剥離させ、 $300 \mu\text{g}/\text{ml}$ のコラーゲンtypeIV (岩城硝子製)を塗布した35mmペトリディッシュにて更に培養し、第二継代のconfluent になった細胞を評価試験に用いた。このペトリディッシュ上の細胞に試験化合物を添加し、24時間インキュベートの後、培養上清中に放出された t - P A の抗原量をImulyseTMtPAキット(Biopool AB製)を用いて二抗体法のEnzyme immunoassayにて測定した。放出量は、試験化合物非存在下の放出量を100%として算出した。結果を表-1に示す。

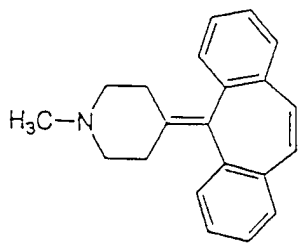
実施例 2

ヒト内皮細胞からの P A I - 1 放出評価試験

ヒト血管内皮細胞の培養は、Jaffe らの変法に準じて行った。まず、さい帯静脈をコラゲナーゼ（新田ゼラチン製）で処理してヒト血管内皮細胞を剥離した。次に、ゼラチンを塗布した培養フラスコ内において、10%非動化ウシ胎児血清（Seromex Vilshofen 製）、 $30 \mu\text{g}/\text{ml}$ のEndothelial Cell Growth Supplement(Collaborative Res. Inc., 製)及び $6 \text{U}/\text{ml}$ のヘパリンを含んだM199培地(Gibco Laboratories製)を用い、上記のヒト血管内皮細胞をCO₂ インキュベーター内で37℃にて培養した。トリプシン/EDTA (Gibco Laboratories

製)を用いて、培養フラスコよりヒト血管内皮細胞を剥離させ、 $300\mu\text{g}/\text{ml}$ のコラーゲンtypeIV(岩城硝子製)を塗布した 35mm ペトリディッシュにて更に培養し、第二継代のconfluentになった細胞を評価試験に用いた。このペトリディッシュ上の細胞に試験化合物を添加し、24時間インキュベートの後、培養上清中に放出されたPAI-1の抗原量をTint Elize PAI-1キット(Biopool AB製)を用いて二抗体法のEnzyme immunoassayにて測定した。放出量は、試験化合物非存在下の放出量を100%として算出した。結果を表-1に示す。

表-1

化合物	化合物濃度 [μM]	t-PA放出量 [%]	PAI-1放出量 [%]
	100	171	92

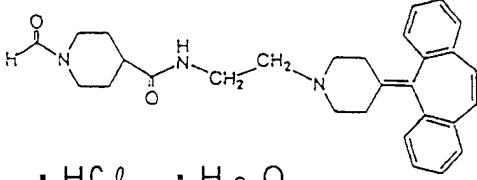
表中、t-PA及びPAI-1の放出量の数値は3回の実験の平均値である。

表-1に示すごとく、シプロヘプタジンはt-PAの放出を増大させ、t-PAを失活させるPAI-1の放出を減少させる。

実施例3

試験化合物として、表-2に記載の化合物を用い、かつ該試験化合物とともにペトリディッシュ上の細胞に腫瘍壊死因子($\text{TNF}\alpha$) $1000\text{U}/\text{ml}$ を添加してインキュベートした以外は、実施例1に記載のヒト内皮細胞からのt-PA放出評価試験及び実施例2に記載のヒト内皮細胞からのPAI-1放出評価試験を行った。結果を表-2に示す。

表-2

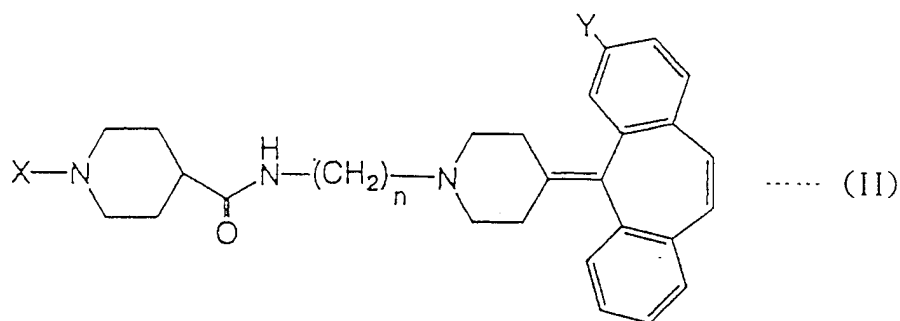
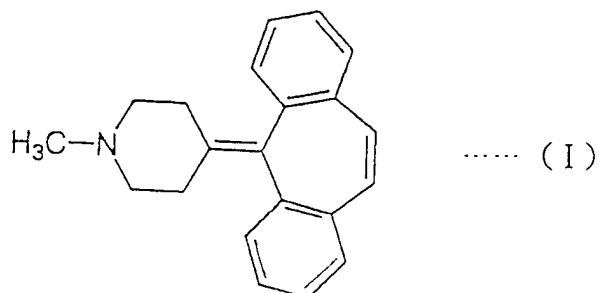
化合物	化合物濃度 [μM]	t-PA放出量 [ng/ml]	PAI-1放出量 [ng/ml]
 $\cdot \text{HCl} \quad \cdot \text{H}_2\text{O}$	0	9 (100%)	1950 (100%)
	20	11 (122%)	2010 (103%)
	100	12 (133%)	1940 (99%)
	500	25 (277%)	1980 (102%)

表中、t-PA及びPAI-1の放出量の数値は3回の実験の平均値である。表中の値は実測値であり、カッコ内に試験化合物無添加時の放出量を100%としたときの値を示した。

表-2に示すごとく、式(II)の化合物はt-PAの放出を増大させる作用を有し、t-PAを失活させるPAI-1の放出にはほとんど影響を与えない。

請求の範囲

1. 下記の式 (I) 又は (II) で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する血栓溶解薬。



(式 (II) 中、n は 2 または 3 の整数を示し、Y は水素原子またはハロゲン原子を示し、X はホルミル基、アセチル基または水素原子を示す。)

2. 有効成分が式 (I) で表される化合物又はその塩である請求項 1 記載の血栓溶解薬。
3. 有効成分が式 (II) で表される化合物又はその塩である請求項 1 記載の血栓溶解薬。
4. 式中、n が 2 であり、Y が水素原子であり、X がホルミル基である請求項 3 記載の血栓溶解薬。
5. 担体及び／又は賦形剤を含有する請求項 1 記載の血栓溶解薬。
6. 経口投与するための請求項 1 記載の血栓溶解薬。
7. 血栓溶解薬を調製するための請求項 1 記載の式 (I) 又は (II) で表される

- 化合物又はその塩の使用。
8. 式 (I) で表される化合物又はその塩を用いる請求項 7 記載の使用。
 9. 式 (II) で表される化合物又はその塩を用いる請求項 7 記載の使用。
 10. 式中、 n が 2 であり、 Y が水素原子であり、 X がホルミル基である請求項 9 記載の使用。
 11. 血栓溶解薬が経口投与用である請求項 7 記載の使用。
 12. 血栓を有する患者に、請求項 1 記載の式 (I) 又は (II) で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する血栓溶解薬を投与することを含む血栓の溶解方法。
 13. 有効成分が式 (I) で表される化合物又はその塩である請求項 1 2 記載の血栓の溶解方法。
 14. 有効成分が式 (II) で表される化合物又はその塩である請求項 1 2 記載の血栓の溶解方法。
 15. 式中、 n が 2 であり、 Y が水素原子であり、 X がホルミル基である請求項 1 4 記載の血栓の溶解方法。
 16. 血栓溶解薬が担体及び／又は賦形剤を含有する請求項 1 2 記載の血栓の溶解方法。
 17. 血栓溶解薬を経口投与する請求項 1 2 記載の血栓の溶解方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/00737

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K31/445 // C07D211/70

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.Cl⁶ A61K31/445, C07D211/70

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)
CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-3135, A (Ajinomoto Co., Inc.), January 9, 1996 (09. 01. 96), Claims ; column 6, line 12 & EP, 682015, A1 & CA, 2147429, A & CN, 1112560, A	1-11
Y	JP, 52-87177, A (Merck & Co., Inc.), September 20, 1977 (20. 09. 77), Page 2, lower right column, lines 2 to 6 & US, 4031223, A & NL, 7613714, A & DE, 2657950, A & SE, 7613797, A & DK, 7605510, A & FR, 2336134, A & GB, 1522238, A & CH, 625789, A	1-11
Y	BUSH, Larry R. "Effects of the Serotonin Antagoists, Cyproheptadine, Ketanserin and Mianserin, on Cyclic Flow Reductions in Stenosed Canine Cofonary Arteries" J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, Vol. 240, No. 2, pages 647-682	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search May 12, 1998 (12. 05. 98)	Date of mailing of the international search report May 26, 1998 (26. 05. 98)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00737

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 12-17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 12 to 17 relate to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl 6 A 61 K 31 / 445 // C 07 D 211 / 70		
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 6 A 61 K 31 / 445, C 07 D 211 / 70		
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		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)		
CA (STN) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
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
Y	J P, 8-3135, A (味の素株式会社) 9. 1月. 1996 (09. 01. 96), 特許請求の範囲, 及び, 第6欄, 第12行 &EP, 682015, A1&CA, 2147429, A &CN, 1112560, A	1-11
Y	J P, 52-87177, A (メルク・エンド・カンパニー・イン コーポレーテッド) 20. 9月. 1977 (20. 09. 77), 第2頁, 右下欄, 第2-6行 &US, 4031223, A&NL, 7613714, A &DE, 2657950, A&SE, 7613797, A &DK, 7605510, A&FR, 2336134, A &GB, 1522238, A&CH, 625789, A	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> 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		の日の後に公表された文献
「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		「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
「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		「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
「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)		「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
国際調査を完了した日	12. 05. 98	国際調査報告の発送日 26.05.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 小川 慶子 印	4C 8014
		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
Y	BUSH, Larry R. "Effects of the Serotonin Antagoists, Cyproheptadine, Ketanserin and Mianserin, on Cyclic Flow Reductions in Stenosed Canine Cofonary Arteries" J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, Vol. 240, No. 2, pages647-682	1 - 1 1

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 12-17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 12-17 は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17 条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39(iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。