



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 37/02, 9/08	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/11022
		(43) 国際公開日 1992年7月9日 (09. 07. 1992)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01757	(22) 国際出願日 1991年12月25日 (25. 12. 91)	(81) 指定国 AT (欧洲特許), BE (欧洲特許), CH (欧洲特許), DE (欧洲特許), DK (欧洲特許), ES (欧洲特許), FR (欧洲特許), GB (欧洲特許), GR (欧洲特許), IT (欧洲特許), JP, LU (欧洲特許), MC(欧洲特許), NL(欧洲特許), SE(欧洲特許), US
(30) 優先権データ 特願平2/405797 1990年12月25日 (25. 12. 90) J P		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町1丁目6番1号 Tokyo, (JP)	添付公開書類	国際調査報告書
(72) 発明者 ; よび (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 早川栄治 (HAYAKAWA, Eiji) [JP/JP] 〒410-11 静岡県裾野市茶畑495-15 Shizuoka, (JP) 加藤泰己 (KATO, Yasuki) [JP/JP] 〒410-11 静岡県裾野市千福が丘2-8-7 Shizuoka, (JP) 伊藤邦雄 (ITO, Kunio) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町納米里174-13 Shizuoka, (JP) 岡部正実 (OKABE, Masami) [JP/JP] 〒411 静岡県三島市加茂30-5 Shizuoka, (JP) 浅野 誠 (ASANO, Makoto) [JP/JP] 〒410 静岡県沼津市大岡3198-3-302 Shizuoka, (JP)		

(54) Title : PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR PERNASAL ADMINISTRATION

(54) 発明の名称 経鼻投与用製剤

(57) Abstract

A pharmaceutical preparation for the pernasal administration of a granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) to patients conveniently without being accompanied by any pain; and a method for increasing leukocytes and a treatment of infectious diseases by using the same. Although G-CSF has a molecular weight of as high as about 19,000, the preparation can be readily absorbed into the body by pernasal administration and hence is expected to be effective in treating leukopenia, in particular neutropenia.

(57) 要約

苦痛を伴わず、簡便な方法で患者に夥粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を投与するためのG-CSFを有効成分として含有する経鼻投与用製剤をおよびこれを用いる白血球の増加法、感染症の治療法を提供する。G-CSFは分子量が約19000と高分子であるにもかかわらず本発明の製剤は経鼻投与することにより容易に体内に吸収され、白血球とくに好中球数減少症の治療の効果を期待できる。

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ハンドレット第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	ES スペイン	MG マダガスカル
AU オーストラリア	FI フィンランド	ML マリ
BB ハルバードス	FR フランス	MN モンゴル
BE ベルギー	GA ガボン	MR モーリタニア
BF ブルキナ・ファソ	GI ギニア	MW マラウイ
BG ブルガリア	GB イギリス	NL オランダ
BJ バナン	GR ギリシャ	NO ノルウェー
BR ブラジル	HU ハンガリー	PL ポーランド
CA カナダ	IR アイルランド	RO ルーマニア
CF 中央アフリカ共和国	IT イタリー	SD スーダン
CG コンゴー	JP 日本	SE スウェーデン
CH スイス	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SN セネガル
CI コート・ジボアール	KR 大韓民国	RU ロシア連邦
CM カメルーン	LI リヒテンシュタイン	TD チャード
CS チェコスロバキア	LK スリランカ	TG トーゴ
DE ドイツ	LU ルクセンブルグ	US 米国
DK デンマーク	MC モナコ	

明細書

経鼻投与用製剤

技術分野

本発明は、顆粒球コロニー刺激因子（以下、G-CSFと略記する）を有効成分として含有する経鼻投与用製剤およびこれを用いる白血球数の増加法、感染症の治療法に関する。

背景技術

G-CSFは制癌剤等の薬剤に起因する白血球減少症の治療、骨髄移植後の造血機能の回復を目的とした治療、各種感染症の治療等に有用であることが知られている。

従来、G-CSFを用いた臨床治療における投与については、注射による投与以外の方法は知られていないが、注射による投与は医師等に限られる上に、被投与者に苦痛を与える。G-CSFを適用して効果のある患者では連続投与の必要性も多いため、より簡便な投与方法が望まれている。

最近、G-CSFの経口投与に関する研究（野村英昭他、日本薬学会第110年会講演要旨集、第4分冊、第84頁、1990年）もあるが、界面活性剤などの吸収促進剤の併用でのみ薬効が現れるものであり、界面活性剤による副作用も懸念されること等の問題がある。

経鼻投与に関しては、分子量が2000程度までの比較的低分子量の薬物については報告があるが、分子量が10000以上の高分子量の薬物については経鼻吸収率が極めて低い（デリバリーシステム・フォー・ペプチドドラッグス；シリーズA：ライフサイエンス125, 255-263）ため、経鼻投与は困難であると考えられている。G-CSFは分子量が約19000であり、その経鼻投与についての報告はみあたらない。

本発明の目的は、苦痛を伴わず、簡便な方法で患者にG-CSFを投与する方法およびそのための製剤を提供することにある。

発明の開示

G-CSFの注射以外の投与方法について鋭意検討した結果、G-CSFは分子量が約19000と高分子量であるにもかかわらず、経鼻投与することにより容易に体内に吸収され、同時にG-CSFの薬理作用である白血球数増加作用も発現することが見出された。

本発明は、G-CSFを経鼻投与して造血する方法特に好中球数を増加させあるいは好中球機能を亢進させる方法、感染症の治疗方法およびそれらの方法に用いる製剤に関する。

本発明で用いられるG-CSFは、顆粒球コロニー刺激因子の定義に包含されるペプチドであれば天然からの抽出物、組換えDNA技術を利用して得られるもの、天然型のG-CSFのアミノ酸配列の一部が他のアミノ酸に置換されたものあるいは一部が削除もしくは付加されたもの等の誘導体等をいずれも包含する。

これらのG-CSFは糖鎖の有無に制限されることなく用いられる。天然型G-CSFは米国特許第4,883,127号明細書にアミノ酸配列が記載されている。

具体的な誘導体としては天然型G-CSFのアミノ酸配列のN末端アミノ酸のThr¹, Leu³, Gly⁴, Pro⁵およびCys¹⁷がそれぞれAla¹, Thr³, Tyr⁴, Arg⁵およびSer¹⁷に置換された誘導体〔以下(Ala¹, Thr³, Tyr⁴, Arg⁵, Ser¹⁷)G-CSFという、以下他の誘導体についても同様に記載する〕,(Tyr¹, Ile³, Arg⁴, Ser⁵, Ser¹⁷)G-CSF,(Ala¹, Thr³, Tyr⁴, Arg⁵, Ser¹⁷)G-CSF,(Ile¹, Thr³, Arg⁴, Ser⁵, Ser¹⁷)G-CSF,(Arg⁴, Ser¹⁷)G-CSF等(特開昭63-267292),(Ala¹)G-CSF,(Ser³⁻⁶)G-CSF,(Ser⁴⁻²)hpG-CSF,(Ser⁶⁻⁴)hpG-CSF,(Ser⁷⁻⁴)hpG-CSF,[Met⁻¹, Ser¹⁷]hpG-CSF,[Met⁻¹, Ser³⁻⁶]hpG-CSF,[Met⁻¹, Ser⁴⁻²]hpG-CSF,[Met⁻¹, Ser⁶⁻⁴]hpG-CSFおよび[Met⁻¹, Ser⁷⁻⁴]hpG-CSF(米国特許)

第4,810,643)等が公知であって、本発明で用いられる。

G-CSFは造血活性、特に好中球数を増加することが知られている。これらのG-CSFの薬理活性、毒性等についてはいくつかの報告がある。

G-CSFのマウス、ラット、サルにおける急性毒性は3mg/kg以上であって、経鼻投与における投与量は成人1日当たり0.5~5mgである。

(Ala¹, Thr³, Tyr⁴, Arg⁵, Ser¹⁷) G-CSF(以下、ND28という)等の薬理活性の詳細は、バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochem. Biophys. Res. Commun.) 159, 103(1989)、ブラッド(Blood) 75, 1788(1990)、薬理と治療第19巻、No.6等に、また毒性は、応用薬理第41巻第4号等に記載されている。

ND28はグラム陰性菌、陽性菌に対して感染予防効果を有し、真菌(C.alubicans)に対しては感染予防効果のみならず感染治療効果を有しており臨床効果が期待できることが知られている(基礎と臨床25巻、No.13)。

経鼻投与は鼻粘膜を経由して薬物を吸収させる投与方法であり、本発明の製剤も経鼻投与に適した液あるいは粉末の形態で用いられる。

液剤の場合には液剤を鼻粘膜に滴下、噴霧あるいは綿棒等を用いて塗布して用いられ、粉末剤の場合には噴霧する等の方法で用いられる。

本発明の製剤は通常G-CSFと薬理上許容される希釈物、アジュバント、担体等とからなる組成物である。液剤には、pH調整剤、防腐剤、無痛化剤、等張化剤、抗酸化剤、安定化剤等の添加物を含有できる。粉末剤には、糖類、澱粉類、セルロース類等の賦形剤、pH調整剤、防腐剤、無痛化剤、抗酸化剤、等張化剤、安定化剤等を加えることができる。

本発明の製剤は一般に経鼻投与用製剤の製造法を適用して製造でき

る。例えば、液剤はG-CSFを蒸留水または適当な緩衝液、例えば、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、クエン酸緩衝液、乳酸緩衝液等の緩衝液に溶解し、孔径が0.2 μmのメンブランフィルターを用いて無菌濾過して得られる。液剤中のG-CSFの量は、0.001～100mg/ml、好ましくは、0.01～10mg/mlである。粉末剤は例えば、G-CSFと賦形剤とを適当な緩衝液に溶解し、無菌濾過後、投与用容器に小分けして凍結乾燥するか、またはG-CSFと澱粉類、セルロース類、糖類等とをリン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、クエン酸緩衝液、乳酸緩衝液等の緩衝液に溶解し、無菌濾過後凍結乾燥し、これを粉碎して得られる。粉末剤中のG-CSFの量は、0.0001～100重量%、好ましくは、0.001～10重量%である。粉末剤は、必要に応じて用時溶解して液剤として用いることもできる。

本発明の製剤は、投与後速やかに吸収され、血液中の白血球を有効に増加させることができる。また、制癌剤等による副作用である白血球減少症を治療でき、さらに、当該製剤は先天性好中球減少症、再生不良性貧血のような疾病や各種感染症のようにG-CSFを長期間にわたり投与し続ける必要のある場合に、患者に苦痛を与えることなく投与することができる。

図面の簡単な説明

第1図は、実施例1で得られた液剤を実験例1の方法に従いラットに経鼻投与した後の血漿中の(Ala¹, Thr³, Tyr⁴, Arg⁵, Ser¹⁷) G-CSF (ND28) の濃度の経時変化を示す。

第2図は、実施例1で得られた液剤を実験例2の方法に従いマウスに経鼻投与した後の白血球数の経時変化を、対照の経鼻投与用液剤を投与した場合の白血球数を100%とした値で示す。

第3図は、実験例3の方法に従いシクロフォスファミド誘発性の白血球減少症マウスに、ND28を経鼻投与したときの白血球数の経時変化を示す。白丸が実施例2で得られた経鼻投与用製剤を示し、黒丸

が対照の経鼻投与用製剤を示す。

第4図は、実施例8および9で得られた液剤を実験例4に従いラットに経鼻投与した後の血漿中のG-CSFの濃度の経時変化を示す。白丸が実施例9で得られた製剤を示し、黒丸が実施例8で得られた液剤を示す。

発明を実施するための最良の形態

実施例1.

(Ala¹, Thr³, Tyr⁴, Arg⁵, Ser¹⁷) G-CSF (ND28) をpH 7.2に調整した20 mMリン酸緩衝液1mlに対して1mgの割合で溶解した。この溶液を0.2 μmディスポーザブル型メンブランフィルター(ゲルマンサイエンス社製)を用いて無菌濾過し、プラスチック製容器に1mlずつ小分けして液剤を得た。

実施例2.

ND28を蒸留水1mlに対して1mgの割合で溶解し、0.2 μmのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過した。この溶液を2mlずつガラスバイアルに小分けした後凍結乾燥し、凍結乾燥製剤を得た。

実施例3.

ND28とラクトースとをpH約7のリン酸緩衝液2mlに対してそれぞれ0.5mgと100mgの割合で溶解した。この溶液を実施例2と同様に処理して凍結乾燥製剤を得た。

実施例4.

ND28とラクトースとをpH約4.5に調整したリン酸緩衝液2mlに対してそれぞれ0.5mgと100mgの割合で溶解した。この溶液を0.2 μmディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過し、0.2mlずつプラスチック容器に小分けした後凍結乾燥し、凍結乾燥製剤を得た。

実施例5.

ヒト天然型G-CSFとラクトースとをpH約7に調整したリン酸緩衝液2mlに対してそれぞれ0.1mgと100mgの割合で溶解した。この溶液を実施例2と同様に処理して凍結乾燥製剤を得た。

実施例6.

ND28とマンニトールとを蒸留水1mlに対してそれぞれ50 μ gと40mgの割合で溶解した。この溶液を0.2 μ mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過し、1mlずつガラスバイアルに小分けした後凍結乾燥し、凍結乾燥製剤を得た。

実施例7.

ND28と塩化ナトリウムとをpH約7に調整したリン酸緩衝液1mlに対してそれぞれ1mgと0.9mgの割合で溶解した後凍結乾燥し、乳鉢で粉碎して粉末製剤を得た。

実施例8.

ND28をpH7.2に調整した20mMリン酸緩衝液1mlに対して40 μ gの割合で溶解した。この溶液を0.2 μ mディスポーザブル型メンブランフィルター(ゲルマンサイエンス社製)を用いて無菌濾過し、プラスチック製容器に1mlずつ小分けして液剤を得た。

実施例9.

ヒト天然型G-CSFをpH7.2に調整した20mMリン酸緩衝液1mlに対して40 μ gの割合で溶解した。この溶液を0.2 μ mディスポーザブル型メンブランフィルター(ゲルマンサイエンス社製)を用いて無菌濾過し、プラスチック製容器に1mlずつ小分けして液剤を得た。

以下に、本発明の製剤を経鼻投与したときの血中濃度の変化、白血球数の増加を実験例により示す。

経鼻投与により体内に吸収された血液中のG-CSF濃度の測定は、以下に示すNFS60-MTT法または血液中の白血球数を自動血球計測機を用いて測定する方法により行われた。

N F S 6 0 - M T T 法

96穴マイクロプレート上に、マウス由来のN F S 6 0 細胞を 4×10^5 個／mlの濃度で $50 \mu l$ ずつ分注し、次いでG-C S Fの理論濃度が5ng/mlになるまで予め希釈した標準液および被験液をプレート上の各穴で二倍段階希釈する。このマイクロプレートを5%CO₂インキュベーター内で37°C、約40時間培養する。次いでリン酸緩衝生理食塩水にMTT [3-(4,5-Dimethylimidazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] を2mg/mlとなるように溶解し、このMTT溶液を $10 \mu l$ ずつマイクロプレートの各穴に加える。このプレートを5%CO₂インキュベーター内で37°C、約5時間インキュベートした後、各穴にジメチルスルフォキシドを $125 \mu l$ 加え、形成されるホルマザンを溶解する。溶解後、マイクロプレート光度計を用いて、プレート各穴の550nmの吸光度を測定し、標準液の値と比較して被験液のG-C S F濃度を求める。

実験例 1.

雄性ウイスター系ラットをウレタン麻酔下、頸動脈にカニューレを挿入した。マイクロピペットを用い、実施例1の液剤 $50 \mu l$ をラットの鼻腔内に滴下した。経時的に頸動脈より採血後、血液をヘパリン処理し遠心分離を行い血漿を得た。得られた血漿を10%牛胎児血清を含有したRPMI 1640培地で希釈し、希釈液中のG-C S F濃度をN F S 6 0 - M T T法により測定した。

その結果を第1図に示す。ラット1匹当たり $50 \mu g$ のND28を経鼻投与すると、15分後に血漿中に約1ng/mlのND28が測定され、その後経時的にND28の濃度が増加し2時間後には約14ng/mlとなつた。血漿中のND28の濃度は投与後6時間経過するまでほぼ一定値を示した。

以上の結果から、G-C S Fは経鼻投与により容易に吸収され血液中に高濃度で出現し得ることが明らかである。

実験例2.

雄性BALB/cマウスの鼻腔内にマイクロシリンジを用い、実施例1の液剤 $50\mu l$ を滴下した。また対照として、生理食塩水を $0.2\mu m$ のディスポーザブル型メンプランフィルターを用いて無菌濾過して得られた経鼻投与用液剤 $50\mu l$ を滴下した。経時的に眼底静脈より採血し、自動血球計数機（CC-180A、東亜医用電子社製）で白血球数を測定した。

その結果を第1表および第2図に示す。マウス1匹当たり $50\mu g$ のND28を経鼻投与すると投与後9時間目から55時間目まで対照に比べて明らかに白血球数の増加が認められる。

第 1 表

	投与後の時間 (時間)						
	0	9	24	31	48	55	96
実施例1	102.9	100.6	142.2	116.9	127.2	88.9	60.4
対照	110.6	62.0	118.4	80.8	117.0	72.6	68.6

表中単位： $\times 10^2$ 個/ml

実験例3.

雄性BALB/cマウスにシクロフォスファミドを $100\text{mg}/\text{kg}$ 腹腔内に投与した。投与翌日から実施例2の製剤を注射用蒸留水 1ml で溶解し、この液剤を1日1回、 $50\mu l$ ずつ4日間マイクロピペットを用いてマウスの鼻腔内に滴下した。また対照として、注射用蒸留水

を $0.2 \mu\text{m}$ のディスパーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過して得られた経鼻投与用液剤を同様に滴下した。シクロフォスファミド投与後、2、4、5、6、8日目にマウスの眼底静脈より採血し自動血球計数機で白血球数を測定した。

その結果を第3図に示す。マウス1匹当たり $100 \mu\text{g}$ のND28を投与した群はND28を投与しない対照群に比べてシクロフォスファミド投与により誘導された白血球減少症の回復が促進された。以上の結果から、G-CSFの経鼻投与用製剤は、制癌剤の副作用である白血球減少症の治療に効果があることが明らかである。

実験例4.

雄性ウイスター系ラットをウレタン麻酔下、頸動脈にカニューレを挿入した。実施例8および実施例9の液剤を $50 \mu\text{l}$ に蛋白量として $2 \mu\text{g}$ の濃度になるように蒸留水で希釈し、マイクロピペットを用いてそれぞれ $50 \mu\text{l}$ ずつラットの鼻腔内に滴下した。経時的に頸動脈より採血後、血液をヘパリン処理し遠心分離を行い血漿を得た。得られた血漿を 10% 牛胎児血清を含有したRPMI1640培地で希釈し、希釈液中のG-CSF濃度をNFS60-MTT法により測定した。

その結果を第4図に示す。ND28を含有する経鼻投与用製剤の方が、天然型G-CSFを含有する経鼻投与用製剤よりも高い血中濃度を示した。

産業上の利用可能性

本発明により、制癌剤等の薬剤に起因する白血球減少症の治療、骨髄移植後の造血機能の回復を目的にした治療、各種感染症の治療等に有用であり、且つ投与が簡便なG-CSFの経鼻投与用製剤が提供される。

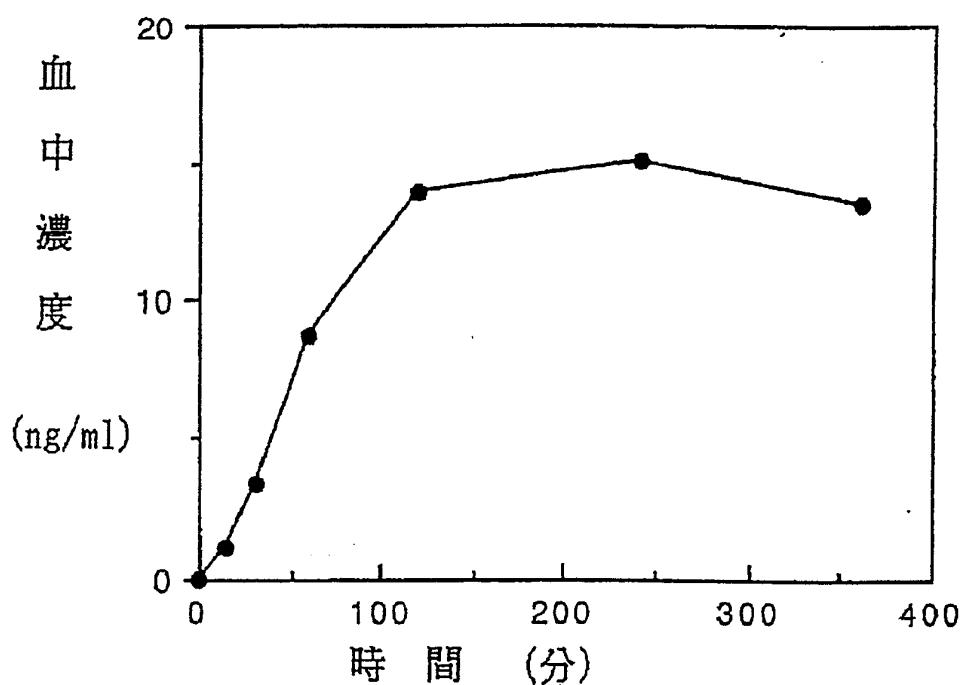
10

請求の範囲

- (1) 顆粒球コロニー刺激因子を有効成分として含有する経鼻投与用製剤。
- (2) 顆粒球コロニー刺激因子が($\text{Ala}^1, \text{Thr}^3, \text{Tyr}^4, \text{Arg}^5, \text{Ser}^{17}$) G - C S F である請求項 1 記載の製剤。
- (3) 水溶液形態である請求項 1 記載の製剤。
- (4) 粉末形態である請求項 1 記載の製剤。
- (5) 有効量の顆粒球コロニー刺激因子と薬理的に許容される希釈剤、アジュバント、担体からなる製剤を鼻腔を経由して投与する白血球減少症の治療方法。
- (6) 顆粒球コロニー刺激因子が($\text{Ala}^1, \text{Thr}^3, \text{Tyr}^4, \text{Arg}^5, \text{Ser}^{17}$) G - C S F である請求項 5 記載の方法。

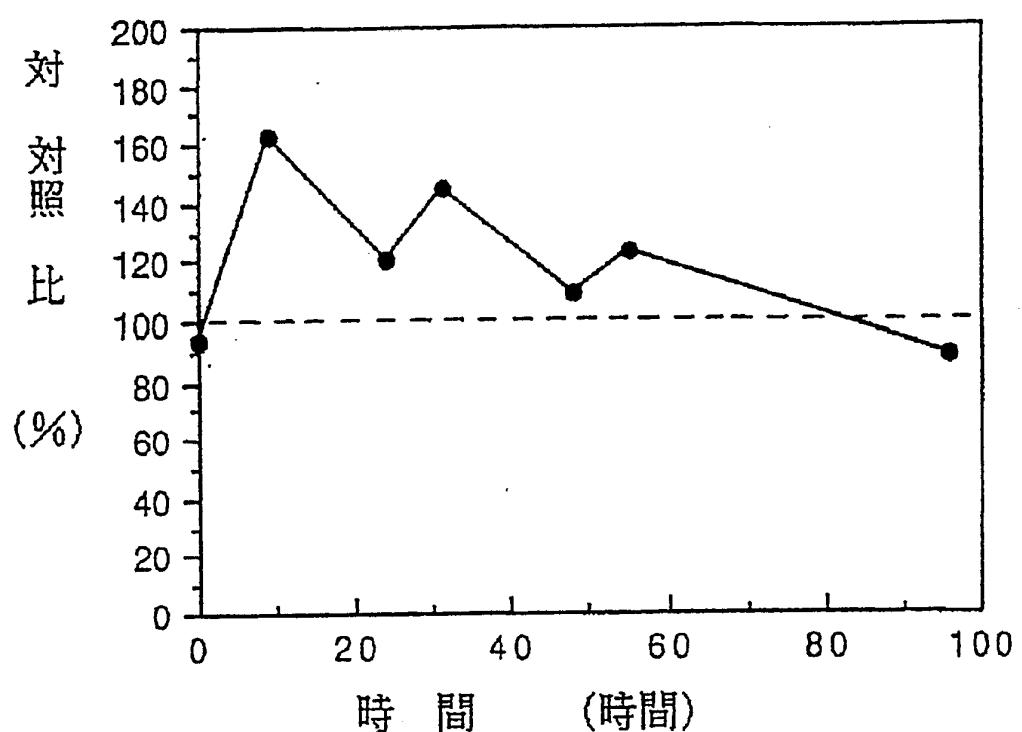
1/4

Fig. 1



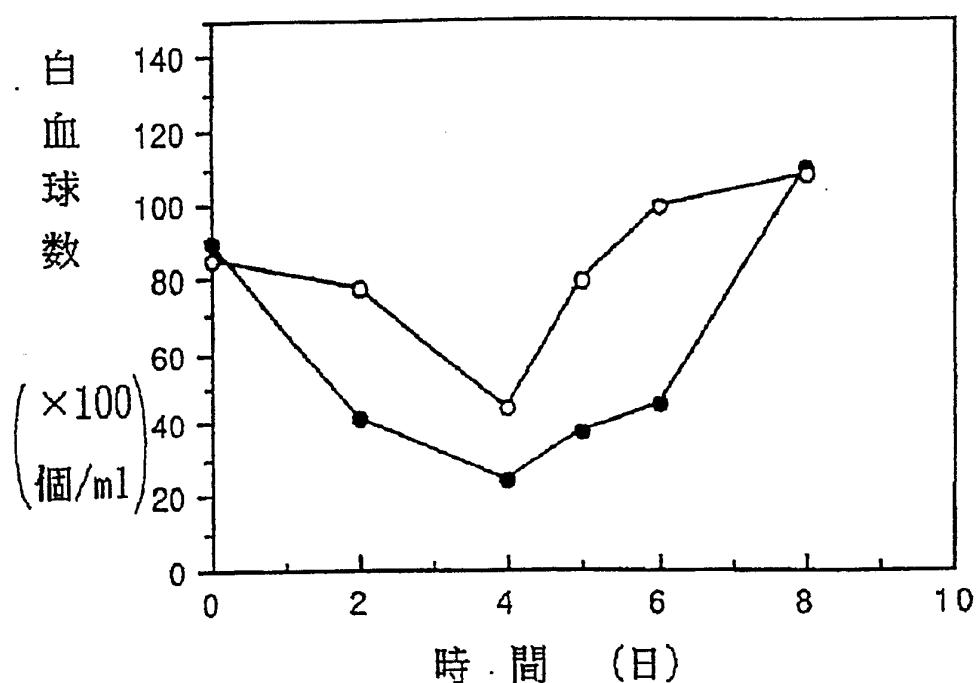
2/4

Fig. 2



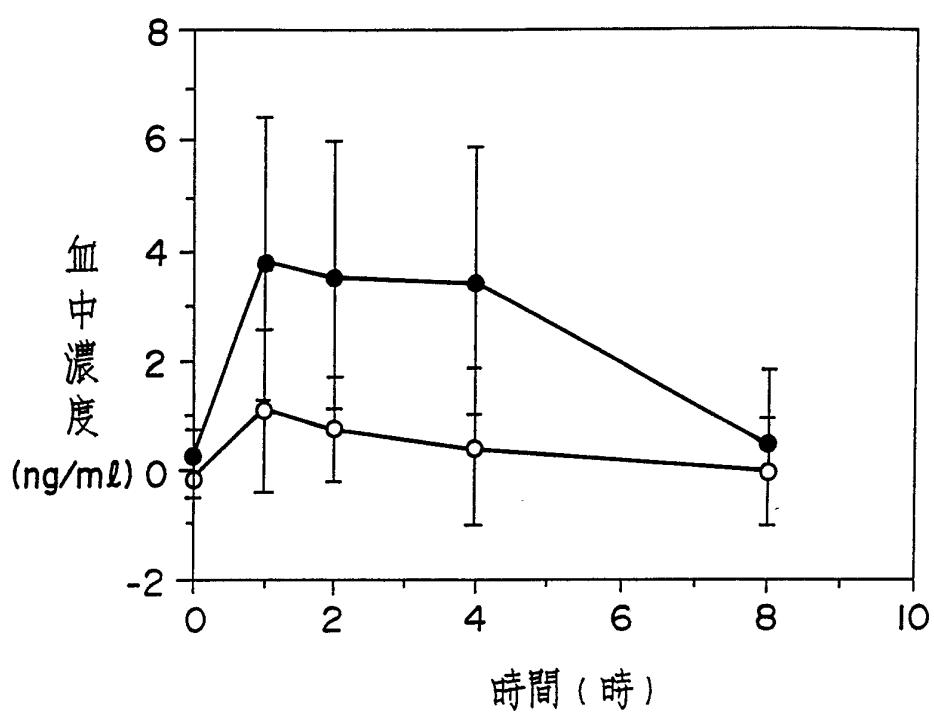
3 / 4

Fig. 3



4 / 4

Fig. 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01757

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all)⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl⁵ A61K37/02, 9/08

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched⁷

Classification System	Classification Symbols
IPC	A61K37/02, 9/08

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched⁸

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹

Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	JP, A, 1-132532 (Syntex (U.S.A.) Inc.), May 22, 1989 (22. 03. 89), Claim, line 12 upper right column, page 7 to line 16, upper left column, page 7 (Family: none)	1-4
X	JP, A, 2-104531 (Toyo Joyo Co., Ltd.), April 17, 1990 (17. 04. 90), Claim, line 10, lower right column, page 2 to line 11, upper left column, page 3 (Family: none)	1-4

* Special categories of cited documents:¹⁰

- "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
- "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

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
March 11, 1992 (11. 03. 92)	April 21, 1992 (21. 04. 92)
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office	

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:
1. Claim numbers 5, 6 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 and 6 pertain to a treatment of the human body.

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

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING²

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 of the international application.

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

3. 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 claim numbers:

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 91/01757

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類 (IPC)

Int. Cl⁵
A 61 K 37/02, 9/08

II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPC	A 61 K 37/02, 9/08
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの	

III. 関連する技術に関する文献

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	請求の範囲の番号
X	JP, A, 1-132532 (シンテックス(ユー・エス・エイ) インコーポレイテッド), 25. 5月. 1989 (25. 05. 89), 特許請求の範囲及び第7頁右上欄第12行-第8頁左上 欄第16行. (ファミリーなし)	1-4
X	JP, A, 2-104531 (東洋醸造株式会社), 17. 4月. 1990 (17. 04. 90), 特許請求の範囲及び第2頁右下欄第10行-第3頁左上 欄第11行. (ファミリーなし)	1-4

※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の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
 步性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリーの文献

IV. 認証

国際調査を完了した日 31. 03. 92	国際調査報告の発送日 21. 04. 92
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 小柳正之 @

第2ページから続く情報

V. 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. 請求の範囲 5, 6 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

請求の範囲 5, 6 は、人の身体の治療方法である。

2. 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度に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。

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. 発明の單一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部しか納付されなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 _____

3. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 _____

4. 追加して納付すべき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、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかつた。

追加手数料異議の申立てに関する注意

追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。

追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかつた。