



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 5 A61K 31/557, C07D 307/93 C07D 307/935, 307/77	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/07876 (43) 国際公開日 1993年4月29日 (29.04.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01382 (22) 国際出願日 1992年10月23日 (23. 10. 92) (30) 優先権データ 特願平3/279840 1991年10月25日 (25. 10. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2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) 上野新也 (UENO, Shinya) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西2-1-20 東レ腰越社宅L-104 Kanagawa, (JP) 西尾伸太郎 (NISHIO, Shintaro) [JP/JP] 〒243-04 神奈川県海老名市上今泉5-22-29 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 谷川英次郎 (TANIGAWA, Hidejiro) 〒102 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル6階 谷川国際特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : REMEDY FOR HEPATIC DISEASE (54) 発明の名称 肝疾患治療剤 (57) Abstract A remedy for hepatic diseases, containing beraprost or a pharmacologically acceptable salt thereof as the active ingredient, which has an excellent activity of treating various hepatic diseases and is safe, chemically stable and orally administrable.		

(57) 要約

種々の肝疾患に対して優れた治療効果を有し、かつ安全な薬剤であり、さらに化学的に安定で経口投与も可能な肝疾患治療剤が開示されている。本発明の肝疾患治療剤は、ベラプロストまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする。

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

明細書

肝疾患治療剤

技術分野

本発明は、種々の肝疾患の治療に有用な肝疾患治療剤に関する。

背景技術

肝臓は生体内代謝を司る重要な臓器であることは良く知られており、わが国において肝疾患による死亡例は年間4万人に及ぶとされている。肝疾患はアルコール、栄養不足、ウィルス感染、化学物質毒素等の種々の因子によって急性または慢性に障害を受けて肝壊死、脂肪肝、胆汁分泌障害及び肝硬変等の障害を生じることとなる。現在これらの疾患の治療及び予防に広く使用される薬剤で経口投与により著名な薬効を示すものは見いだされていない。

発明の開示

本発明の目的は、肝疾患に対して優れた治療効果を有し、安定で、非経口投与だけでなく経口投与も可能であり、かつ安全な肝疾患治療剤を提供することである。

本発明者らは、優れた効力と実用性を有する肝疾患治療剤を開発する目的で広範な研究を行った結果、安定なベラプロストが経口的に投与することにより顕著な肝機能の低下抑制あるいは改善効果をもたらすことを見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、ベラプロストまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする肝疾患治療剤を提供する。

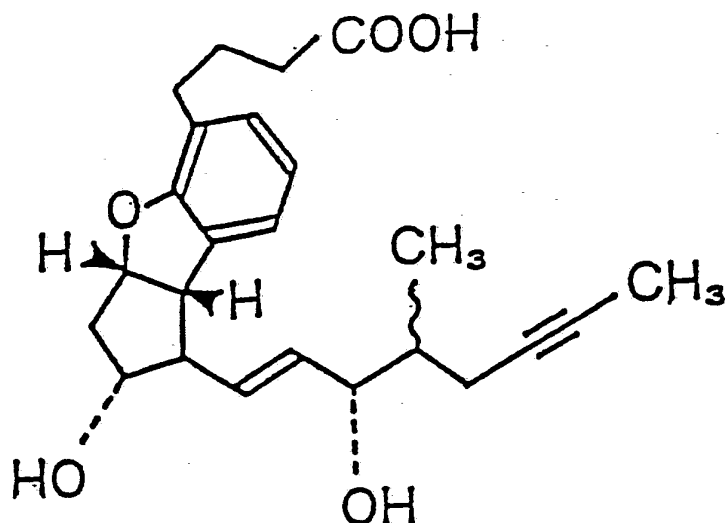
本発明の肝疾患治療剤は、種々の肝疾患に対して優れた治療効果を有し、かつ安全な薬剤であり、さらに化学的に安定で経口投与も可能である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の肝疾患治療剤として用いられる化合物であるベラプロスト (beraprost) の化合物名は、(±) - (1R*, 2R*, 3aS*, 8bS*) - 2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(E) - (3S*) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イニル] - 1H-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-5-プチリックアシッドであり、下記構造式で表

-2-

される化合物である。



ベラプロストはPGI₂の特徴的構造であるエキソエノール部分の構造をインター-m-フェニレン型に変換した骨格を有するPGI₂誘導体として、特開昭58-32277号公報、特開昭57-144276号公報、特開昭58-124778号公報などに記載されている。しかしながらかかるベラプロストが肝疾患治療効果を有することは知られていない。

本発明の肝疾患治療剤の有効成分であるベラプロストはラセミ体はもとより、d体およびl体を包含するものである。このベラプロストは、たとえば前述の特開昭58-124778号公報に記載されている方法により製造することができる。ベラプロストの塩としては、たとえばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、第1級、第2級または第3級アミン塩、さらには塩基性アミノ酸塩などの医薬品として許容しうる塩がすべて含まれる。

ベラプロストは、経口的あるいは非経口的に投与することによって顕著な肝機能の低下抑制あるいは改善効果をもたらす。より具体的には、本発明の肝疾患治療剤は急性もしくは慢性の肝臓疾患、例えば脂肪肝、アルコール性肝炎、中毒性肝障害、うっ血肝、胆汁分泌障害、うっ滞性肝障害、虚血性肝障害、肝不全、劇

-3-

症肝炎および肝硬変などに有効であり、さらに他の肝障害、例えば外科手術後の肝機能障害、ウィルス性肝障害、肝癌などの肝機能改善及び肝移植時の移植臓器保護、移植後の肝機能改善にも有効な薬剤である。

本化合物の投与量は、対象とする疾患の種類、程度などによっても異なるが、急性もしくは慢性の肝臓疾患、例えば脂肪肝、アルコール性肝炎、中毒性肝障害、胆汁分泌障害及び肝硬変等の治療に当たっては、ベラプロストを成人に対して 0.01～100mg/人を1日1～3回投与する。

本発明の肝疾患治療剤は、ベラプロストまたはその塩をそのまま用いても良いが、以下に示す添加剤を含む固形物の形で経口投与することもできる。

添加剤としては例えば賦形剤、例えば澱粉類、ラクトース、スクロース、葡萄糖、マンニトール、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等；結合剤、例えば、澱粉類、デキストリン、アラビアゴム、トラガント、メチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等；崩壊剤例えば澱粉類、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース等、滑沢剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等；着色剤、香料等が挙げられる。

具体的な剤形としては、錠剤、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチ剤、カプセル剤、丸剤、シロップ剤などの従来用いられる剤形が挙げられる。

また、これらは殺菌溶液の形で非経口的に投与しても良く、また他の溶質、例えば液を等張するに十分な塩化ナトリウムまたはグルコース等を含んで良い。

本発明の肝疾患治療剤は、化学構造上の安定性を有しているため、製剤上の難点はなく上記経口用の製剤の他各種注射剤、座剤など幅広い投与法を応用できる。

実施例

以下、本発明を実施例に基づきさらに具体的に説明する。もっとも、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

実施例 1

7週齢のスプラグ・ドーリー (Sprague-Dawley以下SDと略す) 系雄性ラットを1群6匹として用い、四塩化炭素によって誘発される肝障害に対するベラプロストの改善作用を経口または腹腔内の2種類の投与形態で試験した。被検化合

物としてはベラプロストナトリウム塩⁻⁴⁻を用いた。試験は24時間絶食させたラットに予め被験化合物を投与し、ついで1時間後、12.5% 四塩化炭素-オリーブ油を2ml/kg、被験化合物が経口投与の時は腹腔内に、被験化合物が腹腔内投与の時は経口に投与し、24時間絶食後における血清中のグルタミン酸-オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（以下GOTと略す）の濃度を測定することにより行った。ベラプロストナトリウム塩を加えない以外は上記と同様に処理した群を対照群とした。結果を表1に示す。

表 1

投与形態	投与量 (mg/kg)	GOT (単位/1)
経口	対照	15647±1588
	0.3	3820± 642
腹腔内	対照	11943±1216
	0.3	1889± 506

表1に示すように、ベラプロストナトリウム塩を投与した群では有意な低下が観察され、ベラプロスト投与により肝障害改善作用が見られることが確認できた。

実施例 2

7週齢のSD系雄性ラットを用い、D-ガラクトサミンによって誘発される肝障害に対するベラプロストによる改善作用を経口投与により試験した。被験化合物としてはベラプロストナトリウム塩を用いた。被験化合物の投与は0.3 mg/kgをD-ガラクトサミン投与の1時間前及び6時間後に行った。D-ガラクトサミンは1g/kgを皮下に投与し、48時間後に血清中のGOT、グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ（以下GPTと略す）の濃度と肝臓中のトリグリセライドを測定した。

-5-

ベラプロストナトリウム塩を加えない以外は上記と同様に処理した群を対照群とした。また、D-ガラクトサミンを投与しなかった群を無処置群とした。結果を表2に示す。

表 2

群	G O T (単位／1)	G P T (単位／1)	トリグリセライド (m g／g 組織)
無処置群	154± 7	79± 5	14.1±0.6
対照群	5641±858	2552±375	42.4±6.0
試験群	3506±377	1356±187	12.4±0.7

表2に示すように、対照群と比較し、試験群（被験化合物投与群）にG O T，G P T，肝臓中のトリグリセライド量の有意な低下が観察され、ベラプロストに肝障害改善作用があることが確認できた。

実施例 3

7週齢のSD系雄性ラットを1群6匹として用い、四塩化炭素によって誘発される血中過酸化脂質量に対するベラプロストの改善作用を経口投与により試験した。被験化合物としては、ベラプロストナトリウム塩を用いた。試験は24時間絶食させたラットに12.5% 四塩化炭素-オリーブ油を2ml/kg腹腔内に投与し、24時間絶食後における血清中の過酸化脂質、G O T、G P Tの濃度を測定することにより行った。被験化合物は0.3 mg/kg を四塩化炭素投与1時間前（試験群1）または6時間後（試験群2）に投与した。ベラプロストナトリウム塩を加えない以外は上記と同様に処理した群を対照群とした。また、四塩化炭素を投与しなかった群を無処置群とした。結果を表3に示す。

-6-
表 3

群	G O T (単位／l)	G P T (単位／l)	過酸化脂質 (mmol/ml)
無処置群	95 ± 5	21 ± 2	3.40 ± 0.21
対照群	14689 ± 1577	3709 ± 406	7.10 ± 1.73
試験群 1	4428 ± 1649	1285 ± 344	2.44 ± 0.34
試験群 2	7672 ± 1834	1713 ± 258	2.82 ± 0.52

表 3 に示すように、被験化合物を障害物質投与の 1 時間前または 6 時間後に投与することで、G O T、G P T、血中過酸化脂質量の有意な低下が観察され、ベラプロストに肝障害改善作用があることが確認された。特に障害物質投与 6 時後に経口投与しても、有意な肝障害改善作用が観察されたことから、強力な肝障害改善効果を持つことが認められた。

実施例 4

8 ～ 10 週齢の S D 系雄性ラットを用い、肝虚血—再開通障害に対するベラプロストによる改善作用を経口投与により試験した。被験化合物としてはベラプロストナトリウム塩を用いた。被験化合物の投与は肝虚血誘発 30 分前に行った。被験化合物の投与量は表 4 に示す通りであった。肝虚血は麻酔下に開腹し外側左葉を肝動脈及び門脈をクリップで閉じることで作製した。虚血 1 時間後にクリップをはずすことで再開通を行い、再開通 2 時間後における血清中の G P T 濃度を測定することで障害を評価した。

ベラプロストナトリウム塩を投与する代わりに蒸留水を投与した群を対照群とした。結果を表 4 に示す。

-7-
表 4

被験化合物濃度 (m g / k g)	G P T (単位 / l)
0 (対照群)	6 2 4
0 . 0 3	6 1 7
0 . 1	5 4 0
0 . 3	4 2 7

表 4 に示すように、ベラプロストナトリウム塩を投与することで、血清中 G P T の低下が観察され、ベラプロストに虚血による肝障害を改善する作用があることが確認された。

実施例 5

〔急性毒性試験〕

ラットを用いて急性毒性試験を行った。投与経路および性別の L D₅₀ 値を表 5 に示す。

病理所見としては、ラットの雌雄および各投与経路に共通した主要所見として、死亡例では肺の軽度ないし中程度の鬱血、腺胃部の軽度ないし中程度の出血、軽度小腸カタルが認められた。

以上のように、極めて高用量でのみ副作用が認められるにすぎないことが明らかとなった。

表 5

投与経路	観察期間 (日)	性	匹数	LD ₅₀ * (mg/kg)
経 口	14	雄	10	15 (13~19)
"	"	雌	"	12 (9~15)
静 脈 内	"	雄	"	18 (15~22)
"	"	雌	"	13 (10~16)
皮 下	"	雄	"	13 (12~14)
"	"	雌	"	7 (6~ 9)

*リッチフィールド・ウィルコキソン

(Litchfield-Wilcoxon) 法 [ジャーナル・オブ・
ファーマコロジー・アンド・イクスペリメンタル・
セラピューティクス [J. Pharmacol. Exptl. Therap.,
96巻, 99頁 (1949)] 参照]

() 内は95%信頼限界

-9-

実施例 6

下記表 6 に示す処方により本発明の錠剤を作製した。

以下余白

表 6

	成 分	mg /錠
素 錠	ベラプロスト	0. 02
	乳 糖	64. 98
	トウモロコシ澱粉	25. 00
	結晶セルロース	7. 50
	ヒドロキシプロピルセルロース	2. 20
	ステアリン酸マグネシウム	0. 30
	小 計	100. 00
フ イ ル ム	ヒドロキシプロピルメチル セルロース2910 (局方)	4. 70
	マクロゴール6000 (局方)	0. 30
	カルナウバロウ	微 量
	小 計	5. 00
合 計		105. 00

-11-
産業上の利用可能性

本発明の肝疾患治療剤は、種々の肝疾患に対して治療及び予防効果を示し、かつ安全な薬剤であり、さらに化学的に安定な薬剤であるので、全身投与により肝疾患の治療及び予防を行うために効果的に用いることができる。

-12-
請求の範囲

1. ベラプロストまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする肝疾患治療剤。
2. ベラプロストまたはその薬理学的に許容される塩の有効量を、薬理学的に許容される担体中に含む、肝疾患を治療するための組成物。
3. 肝疾患患者に有効量のベラプロストまたはその薬理学的に許容される塩を投与することから成る、肝疾患の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01382

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 A61K31/557, C07D307/93, 307/935, 307/77											
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; padding: 5px;">Classification System</th> <th style="padding: 5px;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px 20px;">IPC</td> <td style="padding: 10px 20px;">A61K31/557, C07D307/77, 307/93, 307/935</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸			Classification System	Classification Symbols	IPC	A61K31/557, C07D307/77, 307/93, 307/935					
Classification System	Classification Symbols										
IPC	A61K31/557, C07D307/77, 307/93, 307/935										
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category [*]</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">A</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 62-286924 (Toray Industries, Inc.), December 12, 1987 (12. 12. 87), Claim, lines 1 to 3, upper right column, page 3 (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">1, 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">A</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 58-124778 (Toray Industries, Inc.), July 25, 1983 (25. 07. 83), Claim, lines 7 to 10, lower left column, page 11, lines 8 to 15, upper left column, page 12 & EP, B1, 84856</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">1, 2</td> </tr> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	JP, A, 62-286924 (Toray Industries, Inc.), December 12, 1987 (12. 12. 87), Claim, lines 1 to 3, upper right column, page 3 (Family: none)	1, 2	A	JP, A, 58-124778 (Toray Industries, Inc.), July 25, 1983 (25. 07. 83), Claim, lines 7 to 10, lower left column, page 11, lines 8 to 15, upper left column, page 12 & EP, B1, 84856	1, 2
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³									
A	JP, A, 62-286924 (Toray Industries, Inc.), December 12, 1987 (12. 12. 87), Claim, lines 1 to 3, upper right column, page 3 (Family: none)	1, 2									
A	JP, A, 58-124778 (Toray Industries, Inc.), July 25, 1983 (25. 07. 83), Claim, lines 7 to 10, lower left column, page 11, lines 8 to 15, upper left column, page 12 & EP, B1, 84856	1, 2									
[*] 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 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search November 5, 1992 (05. 11. 92) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report November 24, 1992 (24. 11. 92) </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority Japanese Patent Office </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search November 5, 1992 (05. 11. 92)	Date of Mailing of this International Search Report November 24, 1992 (24. 11. 92)	International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer					
Date of the Actual Completion of the International Search November 5, 1992 (05. 11. 92)	Date of Mailing of this International Search Report November 24, 1992 (24. 11. 92)										
International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer										

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

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

Claim 3 pertains to a medical treatment, per se, of the human body by curing.

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 LACKING ²

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 92 / 0 1 3 8 2

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl⁶ A 6 1 K 3 1 / 5 5 7, C 0 7 D 3 0 7 / 9 3, 3 0 7 / 9 3 5, 3 0 7 / 7 7		
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	
I P C	A 6 1 K 3 1 / 5 5 7, C 0 7 D 3 0 7 / 7 7, 3 0 7 / 9 3, 3 0 7 / 9 3 5	
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
A	JP, A, 6 2 - 2 8 6 9 2 4 (東レ株式会社), 1 2. 1 2 月. 1 9 8 7 (1 2. 1 2. 8 7), 特許請求の範囲および第 3 頁右上欄第 1 行 - 第 3 行, (ファミリーなし)	1, 2
A	JP, A, 5 8 - 1 2 4 7 7 8 (東レ株式会社), 2 5. 7 月. 1 9 8 3 (2 5. 0 7. 8 3), 特許請求の範囲および第 1 1 頁左下欄第 7 行 - 第 1 0 行, 第 1 2 頁左上欄第 8 行 - 第 1 5 行 & EP, B 1, 8 4 8 5 6	1, 2
※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歩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	国際調査報告の発送日	
0 5. 1 1. 9 2	2 4. 1 1. 9 2	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 7 2 9
日 本 国 特 許 庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	宮 坂 初 男

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 3 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。

人の身体の治療による処置方法そのものである。

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. ☐ 発明の単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分しか納付されなかったので、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ったので、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った。

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った。