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 31/185, 31/215**	**A1**	(11) 国際公開番号 **WO97/45112** (43) 国際公開日 1997年12月4日(04.12.97)

(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01443

(22) 国際出願日 1996年5月29日(29.05.96)

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
大正製薬株式会社
(TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]
〒171 東京都豊島区高田3丁目24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）
北島秀明(KITAJIMA, Hideaki)[JP/JP]
角田健司(TSUNODA, Kenji)[JP/JP]
村上 茂(MURAKAMI, Shigeru)[JP/JP]
〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号
大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)
柳田晃良(YANAGITA, Teruyoshi)[JP/JP]
〒840 佐賀県佐賀市本庄町1番地
佐賀大学 農学部 食品栄養化学教室内 Saga, (JP)
(74) 代理人
弁理士 北川富造(KITAGAWA, Tomizo)
〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号
大正製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AU, CA, CN, 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

(54)Title: **REMEDY OR PREVENTIVE FOR HYPERLIPEMIA**

(54)発明の名称 高脂血症の治療薬又は予防薬

(57) Abstract

The object of the invention is to obtain a remedy or preventive for hyperlipemia which lowers the blood cholesterol and neutral fat levels and further ameliorates lipoprotein metabolism. Said remedy or preventive for hyperlipemia comprises taurine and γ-orizanol as the active ingredients.

（５７）要約

目的：血中のコレステロール、中性脂肪を低下させ、さらに、リポタンパク代謝を改善する作用を通じ高脂血症の治療又は予防薬を得る。
構成：タウリン及びγ－オリザノールを有効成分として含有することを特徴とする高脂血症の治療薬又は予防薬。

参考情報

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

明細書

高脂血症の治療薬又は予防薬

技術分野

本発明は、高脂血症の治療薬又は予防薬に関する。

背景技術

血中のコレステロール、中性脂肪、リン脂質及び遊離脂肪酸などの脂質成分は、血中で水溶性のリポタンパクの形をとっており、リポタンパクは、その比重の違いにより超低比重リポタンパク（ＶＬＤＬ）、低比重リポタンパク（ＬＤＬ）、高比重リポタンパク（ＨＤＬ）などに分類されている。生体内のリポタンパク代謝に異常が生じ、これら脂質成分の血中濃度が正常値以上に高濃度になった状態を高脂血症という。この高脂血症の状態が長期間続くと動脈壁にコレステロールなどが沈着しやすくなる。そして、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞などの動脈硬化性疾患を発症し、進展させるということが、数多くの研究や疫学調査によって明らかにされてきた。したがって、これら脂質成分の血中濃度を正常な濃度まで低下させることが高脂血症の治療のために重要であり、また、正常な濃度を保持することが高脂血症の予防のために重要である。

タウリン（アミノエチルスルホン酸）は、分子量125.14の極めて単純な化学構造をもつ含硫アミノ酸であり、その薬理作用については脳神経系、循環系、肝胆系をはじめとして広きに渡ることが知られている。タウリンのコレステロール代謝に関する作用については、利胆作用を介した血清コレステロールの低下作用やコレステロール性の胆石形成を抑制する作用などが知られている。

γ－オリザノールは、コレステロールの吸収阻害、リポタンパク代謝を改善する作用があることが知られている。

現在、高脂血症の治療には、まず最初に食事療法が行われるが、十分な効果が得られないときには薬剤による治療が必要とされている。

高脂血症の治療薬は、今日では作用機序の異なる（吸収阻害、排泄促進及び合成阻害など）いくつかの薬剤があるが、副作用の問題がある。その主な副作用としては、白血球減少、肝腫大、胃腸障害、性欲減退などの諸症状がある。したがって、副作用のない高脂血症の治療薬が望まれている。

また、予防医学の観点から高脂血症の発症予防するため、コレステロール、中性脂肪、リン脂質及び遊離脂肪酸などの脂質成分の血中の濃度を低く保ち、しかも副作用のなく長期間、安全に服用できる高脂血症の予防薬が望まれている。

本発明の目的は、長期間服用しても安全な高脂血症の治療薬及び予防薬を提供

することである。

発明の開示

本発明者らは、体内における過剰なコレステロールなど脂質成分の代謝改善のためには、タウリン又はγ－オリザノールをそれぞれ単独に投与するよりも、タウリンとγ－オリザノールを同時に投与することにより代謝改善作用がより増強されることを見いだし、その知見に基づき本発明を完成した。

即ち、本発明は、タウリン及びγ－オリザノールを有効成分として含有することを特徴とする高脂血症の治療薬又は予防薬である。

本発明の高脂血症の治療薬又は予防薬は、体内における過剰なコレステロール、中性脂肪、リン脂質及び遊離脂肪酸などの脂質成分の血中濃度を低下させ、さらに、リポタンパク代謝を改善する作用を示し、高脂血症の治療薬又は予防薬として有用である。特に、副作用がなく、長期間でも安全に服用できるので高脂血症の予防薬として極めて有用である。

本発明において、タウリンの有効投与量は、健康成人で一日100mg～6000mgであり、好ましくは1000mg～3000mgである。γ－オリザノールの有効投与量は、健康成人で一日１mg～6000mgであり、好ましくは5mg～500mgである。タウリンとγ－オリザノールの配合比率はタウリン：γ－オリザノール＝300:１～30である。

本発明の高脂血症の治療薬又は予防薬には、必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、可塑剤などを混合して常法により、顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤、液剤などの製剤とすることができる。

本発明に係るタウリン及びγ－オリザノールを有効成分として含有する製剤は、パンテチンやニコチン酸を配合することにより、高脂血症の治療及び予防により有効な製剤とすることができる。

さらに、必要に応じ、１種類もしくは２種類以上のビタミン類、他の生理活性成分、ホルモン、栄養成分、香料等を加えることができる。

産業上の利用可能性

本発明に係るタウリン及びγ－オリザノールを有効成分として含有する製剤は、コレステロール、中性脂肪の血中濃度を低下させ、さらに、リポタンパク代謝を改善する作用を示し、高脂血症の治療薬又は予防薬として有用である。特に、副作用がなく、長期間でも安全に服用できるので高脂血症の予防薬として極めて有用である。

本発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例をあげ、本発明を具体的に説明する。

例1

タウリン	３０００ｍｇ
γ－オリザノール	１０ｍｇ
粉糖	６００ｍｇ
エロジール	３６ｍｇ
アスパルテーム	９ｍｇ
低置換ヒドロキシプロピルセルロース	５４ｍｇ

常法により、上記組成からなる顆粒剤を作成した。

例2

タウリン	３０００ｍｇ
γ－オリザノール	１０ｍｇ
ビタミンE	１００ｍｇ
粉糖	６００ｍｇ
エロジール	６００ｍｇ
アスパルテーム	９ｍｇ
低置換ヒドロキシプロピルセルロース	５４ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	２４ｍｇ
色素	微量
香料	微量

常法により、上記組成からなる顆粒剤を作成した。

例3

タウリン	３０００ｍｇ
パンテチン	５０ｍｇ
γ－オリザノール	１０ｍｇ
粉糖	６００ｍｇ
エロジール	３６ｍｇ
アスパルテーム	９ｍｇ
低置換ヒドロキシプロピルセルロース	５４ｍｇ

常法により、上記組成からなる顆粒剤を作成した。

例４

タウリン	３０００ｍｇ
γ－オリザノール	１０ｍｇ
ビタミンＥ	１００ｍｇ
ビタミンB_1	１０ｍｇ
ビタミンB_2	２０ｍｇ
ビタミンB_6	１０ｍｇ
ビタミンＣ	６００ｍｇ
ニコチン酸	１０ｍｇ
パンテチン	５０ｍｇ
デンプン	６００ｍｇ
低置換ヒドロキシプロピルセルロース	１２ｍｇ
アスパルテーム	１２ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	２４ｍｇ

常法により、上記組成からなる顆粒剤を作成した。

試験例１：ＳＨＲＳＰ（脳卒中易発症ラット）の高脂肪負荷食による影響

［試験動物］

３カ月齢ＳＨＲＳＰの雄：各群６匹

［試験群］

１日当たり、例１の顆粒剤を投与する例１投与群、タウリンを3000mg投与するタウリン投与群、γ－オリザノールを300mg投与するγ－オリザノール投与群、薬剤を投与しない高脂肪負荷食群。

［食餌］

それぞれの群に高脂肪負荷食を与えた。高脂肪負荷食とは、正常食に５％コレステロール、２％コール酸及び20％牛脂を負荷したものである。ここでいう正常食は、下記に示す組成である。ビタミン混合物及びミネラル混合物はHarper(J. Nutr., 67, 109(1959))にしたがった。

正常食の組成

カゼイン	18.0%
脂肪	5.0%
ビタミン混合物	1.0%
ミネラル混合物	4.0%
塩化コリン	0.2%
セルロース	9.6%
スクロース	62.2%
計	100.0%

［試験方法］

それぞれ群に食餌を与えて45日間飼育した。食餌後、尾静脈から採血し、血清コレステロールの濃度を計測した。飼育終了後、肝臓を摘出し、コレステロール濃度を測定した。

また、腸間膜動脈は摘出し、まわりの脂肪を取り除きSudan IIIで染色し、顕微鏡下に脂肪沈着数を測定し、腸間膜動脈における脂肪沈着抑制率を求めた。

［結果］

血清コレステロール濃度を表１に示した。例１投与群は各群に比較すると、血清コレステロール濃度を低く保った。肝臓のコレステロール濃度値から肝臓のコレステロールの抑制率を下記の式により求めた。

$$\text{コレステロールの抑制率} = \frac{(\text{対照群スコアー}) - (\text{各群スコアー})}{(\text{対照群スコアー})} \times 100$$

肝臓のコレステロール濃度及び肝臓のコレステロールの抑制率を表２に示した。例１投与群は各群に比較すると、肝臓のコレステロール濃度を低く保ち、高い脂肪沈着抑制率を示した。

また、脂肪沈着判定は、沈着数が０～20までをスコアー１、20～100までをスコアー２、100～200までをスコアー３、200以上をスコアー４の４段階に分けてスコアーを決定して各群のスコアー平均を求め、各群の腸間膜動脈の脂肪沈着抑制率を下記の式により求めた。

$$\text{脂肪沈着抑制率} = \frac{(\text{対照群スコアー}) - (\text{各群スコアー})}{(\text{対照群スコアー})} \times 100$$

各群の脂肪沈着判定のスコアー平均及び腸間膜動脈における脂肪沈着抑制率を表３に示す。例１投与群は各群に比較すると、高い脂肪沈着抑制率を示した。

表１

試験群	直後	25日後	45日後
例１投与群	54.6	115.8	188.1
タウリン投与群	55.2	225.5	365.6
γ-オリザノール投与群	53.7	399.4	553.2
高脂肪負荷食群	57.8	427.7	767.5

表２

試験群	ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ濃度 (mg/g•tissue)	抑制率（％）
例１投与群	26.67	55.9
タウリン投与群	53.33	11.9
γ-ｵﾘｻﾞﾉｰﾙ投与群	44.92	25.8
高脂肪負荷食群	60.51	―――

表３

試験群	スコアー	抑制率（％）
例１投与群	0.78	70.8
タウリン投与群	1.20	55.1
γ-ｵﾘｻﾞﾉｰﾙ投与群	2.21	17.2
高脂肪負荷食群	2.67	―――

試験例２：ＨｅｐＧ２細胞の脂質分泌の影響

［試験群］

タウリン2.0mM及びγ－オリザノール0.05mMを添加するＴ＋γ群、タウリン2.0mMのみを添加するＴ群、コントロールとして薬剤を添加しないＣ群。

［試験方法］

試験例２の試験方法は、CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, Vol.58, No.8 787-795 (1995)で示されている試験方法を用いた。

１．試験培地の調製及び薬剤の添加方法

10%lipoprotein depleted serum（ＬＰＤＳ）を含むDulbecco's Modified Eagle's medium（ＤＭＥＭ（グルコース濃度，4500mg/ml））培地を基本培地として用いた。タウリンはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）に溶解してろ過滅菌し、濃度2.0mMになるように基本培地に添加して試験培地とした。γ－オリザノールはジメチルスルフォキシド（ＤＭＳＯ）に濃度0.05mMになるように溶解し、基本培地に添加した。コントロールとして、ＰＢＳ（濃度１％）を含む培地で培養した細胞を用いた。

２．細胞の培養方法と細胞及び培地の回収方法

ＨｅｐＧ２細胞（ウィスター研究所製）を10%ＦＣＳ、ペニシリン（10万単位/l）及びストレプトマイシン（100mg/l）を含有するＤＭＥＭ（low glucose, 1500mg/L）で前培養した。ＨｅｐＧ２細胞の培養は37℃、95%空気、５%二酸化

炭素で行い、培地は２～３日ごとに交換した。ＨｅｐＧ２細胞がコンフルエントな状態に達した後、次の方法で継代培養した。ディッシュの培地を除き、ＨｅｐＧ２細胞を0.25％トリプシン液（0.1％ＥＤＴＡを含む）で素早く洗浄後、適当量のトリプシン液を加えて、約５分間、37℃でインキュベートした。その後10％のＦＣＳを含む培地を適当量添加してトリプシンの反応を停止させ、ＨｅｐＧ２細胞をよく懸濁させて遠心分離し（1000rpm, ５min）ＨｅｐＧ２細胞を回収した。細胞は、1/2～1/3に分けた後、ＤＭＥＭ（10％ＦＣＳ含有）培地を用いて培養した。細胞数をサイトメーターを用いて計測し、ＨｅｐＧ２細胞（85×10^4個／ディッシュ）を3.5cmディッシュにまき、１ディッシュ当たりに１mlの高グルコース（4500mg/ml）含有ＤＭＥＭを用いて培養した。ＨｅｐＧ２細胞がコンフルエントな状態（約100×10^4個／ディッシュ）になったとき、培地を試験培地に交換してＨｅｐＧ２細胞を24時間培養した。ＨｅｐＧ２細胞はＰＢＳで１回洗浄後、１mlのＰＢＳを加えポリスマンで回収した。なお、放射性脂質前駆体として各ディッシュあたり0.5μＣｉ［^{3}Ｈ］グリセロール又は［^{14}Ｃ］酢酸を試験開始時に添加した。

３．ＨｅｐＧ２細胞内及び培地中の脂質の抽出方法

細胞内及び培地中の脂質はBligh & Dyer法に従い抽出した。回収したＨｅｐＧ２細胞は融解後、超音波発生機（Sonifier 250, Bronson社製）を用いて破砕し、細胞ホモジネートを調製した。細胞ホモジネートの一部をスクリューキャップ付きスピッツにとり、メタノール３mlクロロホルム1.5mlを加えてよく撹拌し、37℃、40分間加熱し、続いて、クロロホルム1.5mlと水1.6mlを加えて、クロロホルム：メタノール：水＝１：１：0.8の混合液とし、遠心分離（3000rpm, 15min. ）した。下層のクロロホルムを回収し、窒素ガス下で濃縮した後、一定量の石油エーテルに溶解し、細胞内の脂質を抽出した。また、培地中の脂質も同様な操作で抽出した。

４．脂質の分析方法

抽出した脂質を厚さ0.25mmのシリカゲルＧ-薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で遊離型コレステロール、エステル型コレステロール、ジグリセリド及びトリグリセリド等の分画を行った。展開溶液として、石油エーテル：ジエスチルエーテル：酢酸＝82：18：１を用いた。展開終了後、ヨード蒸気で発色させて各脂質画分を検出した。各分画の放射能活性は、ＴＬＣで分画後、プレート上の各フラクションのシリカゲルを計測バイアル中にとり、シンチゾールＥＸ－Ｈ（同仁化学社製）に溶解し液体シンチレーションカウンター（WALLAC 1410, Pharamacia社製）で測定した。バックグランド値及びシリカゲルによるクエンチングは補正した。

5．細胞タンパク質の定量

細胞ホモジネートの一部をタンパク質の定量に用いた。タンパク質の定量は、Lowry法に準じて行った。

6．統計分析

試験によって得られたデータはDuncan's multiple testを用いて統計処理した。

［結果］

［^{14}C］酢酸のＨｅｐＧ２細胞脂質培地へのラベル脂質（エステル型コレステロール、遊離型コレステロール、トリグリセリド）の24時間後における分泌に及ぼす影響を表４に示した。Ｔ＋γ群は他の群に比較してラベル脂質の分泌を抑制した。

また、［^{3}Ｈ］グリセロールのＨｅｐＧ２細胞脂質培地へのラベル脂質（総脂質、トリグリセリド、シグリセリド）の24時間後における分泌に及ぼす影響を表５に示した。Ｔ＋γ群は他の群に比較してラベル脂質の分泌を抑制した。

表４

ラベル脂質	[^{14}C]dpm 10^{3}/mg protein
エステル型コレステロール	
Ｃ　群	２．３３
Ｔ　群	１．３６
Ｔ＋γ群	０．９３
遊離型コレステロール	
Ｃ　群	９．６５
Ｔ　群	６．４３
Ｔ＋γ群	４．６０
トリグリセリド	
Ｃ　群	５．８６
Ｔ　群	４．２６
Ｔ＋γ群	３．７８

表5

ラベル脂質	[^{3}H]dpm 10^3/mg protein
総脂質	
C 群	7.90
T 群	6.34
T＋γ群	4.30
トリグリセリド	
C 群	2.34
T 群	1.84
T＋γ群	1.22
ジグリセリド	
C 群	0.17
T 群	0.05
T＋γ群	0.05

請求の範囲

1．タウリン及びγ－オリザノールを有効成分として含有することを特徴とする高脂血症の治療薬又は予防薬。

2．高脂血症の治療薬又は予防薬を製造するためのタウリン及びγ－オリザノールの使用。

3．タウリン及びγ－オリザノールを有効成分として含有する製剤を用いることを特徴とする高脂血症の治療方法又は予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP96/01443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl^6 A61K31/185, A61K31/215

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 A61K31/185, A61K31/215

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.
Y	J. Pharmacobio-Dyn., Vol. 9, issued 1986, M. Masuda and K. Horisaka, "Effect of Taurine and homotaurine on Bile Acid Metabolism in Dietary Hyperlipidemic Rats", pages 934 to 940, especially pages 936 to 938	1 - 2
Y	Japan. J. Pharmacol., Vol. 40, issued 1986, M. Masuda, K. Horisaka and T. Koeda, "Effects of Taurine on Neutrophil Function in Hyperlipidemic Rats", pages 478 to 480	1 - 2
Y	Japan. J. Pharmacol., Vol. 45, issued 1987, K. Sakamoto, et al., "Effects of γ-Oryzanol and Cycloartenol Ferulic Acid Ester on Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemia in Rats", pages 559 to 565	1 - 2

☐ 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
August 26, 1996 (26. 08. 96)	September 3, 1996 (03. 09. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP96/01443

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. [X] Claims Nos.: 3
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 3 pertains to methods for treatment of the human or animal body by therapy and thus relates 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 39.1(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.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９６／０１４４３

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl[6]　Ａ６１Ｋ３１／１８５，Ａ６１Ｋ３１／２１５

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]　Ａ６１Ｋ３１／１８５，Ａ６１Ｋ３１／２１５

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
Y	J. Pharmacobio-Dyn., Vol.9, issued 1986, M.Masuda and K.Horisaka, "Effect of Taurine and homotaurine on Bile Acid Metabolism in Dietary Hyperlipidemic Rats," pages 934 to 940, especially pages 936 to 938.	1－2
Y	Japan. J. Pharmacol., Vol.40, issued 1986, M.Masuda, K.Horisaka and T.Koeda, "Effects of Taurine on Neutrophil Function in Hyperlipidemic Rats," pages 478 to 480.	1－2
Y	Japan. J. Pharmacol., Vol.45, issued 1987, K.Sakamoto, et al., "Effects of γ-Oryzanol and Cycloartenol Ferulic Acid Ester on Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemia in Rats," pages 559 to 565.	1－2

☐ 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	国際調査報告の発送日
２６．０８．９６	03.09.96

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	
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	瀬下　浩一　印	４Ｃ　９４５５
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５３	

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／ＪＰ９６／０１４４３

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（ＰＣＴ１７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．[X] 請求の範囲　3　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３は、治療による人体又は動物の体の処置方法に該当し、ＰＣＴ１７条(2)(a)(i)及びＰＣＴ規則３９(iv)の規定により、この国際調査期間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ので、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ので、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。