



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 38/19 // C07K 14/52</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 95/07710</p> <p>(43) 国際公開日 1995年3月23日 (23.03.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01512 (22) 国際出願日 1994年9月13日(13. 09. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/227385 1993年9月13日(13. 09. 93) JP</p> <p>(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)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松島綱治 (MATSUSHIMA, Koji) [JP/JP] 〒921 石川県金沢市つつじが丘210-9 Ishikawa, (JP) 成戸昌信 (NARUTO, Masanobu) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市西鎌倉2-7-2 Kanagawa, (JP)</p> <p>(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)</p> <p>(81) 指定国 CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		

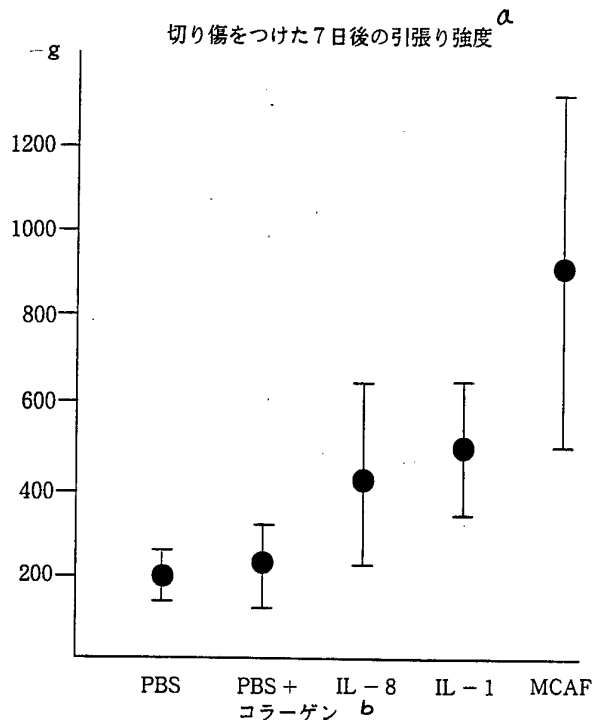
(54) Title : REMEDY FOR WOUND

(54) 発明の名称 創傷治療剤

a ... Tensile strength seven days after incised wound
b ... collagen

(57) Abstract

A remedy for wounds which is different from growth factors and growth factor inducing proteins in property and effect and has a potent therapeutic effect. It contains as the active ingredient a monocyte chemotactic factor or monocyte chemotactic variant or derivative thereof.



(57) 要約

成長因子や成長因子誘発性のタンパク質とは異なる性質と作用を有し、かつ強力な治療効果を有する創傷治療剤が開示されている。本発明の創傷治療剤は、単球走化性因子若しくは単球走化性を有するその変異体又はそれらの誘導体を有効成分とする。

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

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

明細書

創傷治療剤

技術分野

本発明は創傷治療剤に関する。

背景技術

単球に対する走化性を有する因子はいくつか知られている。その中で単球走化活性化因子 (monocyte chemotactic and activating factor (以下、「M C A F」という) は、M C P - 1 (Monocyte chemoattractant protein-1) やG D C F (glioma-derived monocyte chemotactic factor)とも称され、アミノ酸76個からなる蛋白質であり、4個のシステイン基を持つ。これらは単球に対して強力な走化性および活性化作用を有することが知られている。

M C A FとM C P - 1およびG D C Fについてはその同定と遺伝子クローニングが次の論文に、

- 1) K. Matsushima et al., J. Exp. Med., 169, 1485-1490, 1989.
- 2) Y. Furutani et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 159, 249-255, 1989.
- 3) E. A. Robinson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 1850-1854, 1989.
- 4) T. Yoshimura et al., FEBS Letters, 244, 487-493, 1989.

また、総説が次の文献に記載されている。

- 5) N. Mukaida et al., Microbiol. Immunol. 36, 773-789, 1992
- 文献3)、4)に記載されたM C P - 1、G D C Fは、文献1)、2)に記載されたM C A Fと同一である。

M C A Fが単球に対して強力な走化性および活性化の作用を有することは知られており、免疫活性化作用や抗腫瘍作用への用途が前記文献などに示唆されている。また、一般的概念として、創傷部位に集まった単球が創傷の自然治癒に役割を果たすことは知られている。しかしM C A Fが直接に創傷の治療を促進する作用を有することについては知られていない。

幾つかの蛋白性成長因子が創傷の治療を促進する作用を有することが知られて

いる。例えば線維芽細胞成長因子（FGF）、上皮成長因子（EGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- α 、TGF- β ）、血小板由来成長因子（PDGF）、内皮細胞成長因子（ECGF）、ケラチノサイト成長因子などの成長因子は創傷治療効果を持つことが期待されている（文献6）。

6) T.A. Mustoe et al., J. Clin. Invest., 87, 694-703(1991).

最近インターロイキン1（IL-1）が創傷治療効果を持つことが米国特許第5202118号に記載されている。

発明の開示

本発明の目的はこれら成長因子や成長因子誘発性の蛋白質を使用するのではなく、これらの物質とまったく異なる性質と作用をもち、かつ強力な治療効果を有する創傷治療剤を提供することを目的とする。

すなわち、本発明は、MCAF若しくは単球走化性を有するその変異体又はそれらの誘導体を有効成分とする創傷治療剤を提供する。

本発明により、創傷、すなわち、熱傷、外傷、手術等の外傷性潰瘍、内因性要因（消化液性）などの基礎疾患性潰瘍等の治療を促進する有用な創傷治療剤が提供された。

図面の簡単な説明

図1は、切傷をつけた7日後のサンプル皮膚の引張強度を示す図である。

図2は、切傷をつけた14日後のサンプル皮膚の引張強度を示す図である。

図3は、MCAFの創傷治療効果を他の成長因子による創傷治療効果と比較して示す図である。

図4は、MCAFによる創傷治療効果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

MCAFは、76個のアミノ酸から成り、単球走化作用及び活性化作用を有する蛋白質であり、具体的には上記文献1)～5)に示されるものである。MCAFのアミノ酸配列を配列表の配列番号1に示す。

本発明においては、上記MCAFのアミノ酸配列を実質的に有し、かつ、単球走化作用又は活性化作用を有するMCAFの変異体をも有効成分として用いることができる。ここで、MCAFの変異体とは、MCAFのアミノ酸配列を実質的

に有することを意味し、MCAFの単球走化性を失わない範囲でアミノ酸配列が自然又は人工的に欠失、追加又は置換されたものを含む。特にN末端やC末端の配列は、天然型MCAFあるいは組換えMCAFにおいて、産生条件によって変化する可能性（アミノ酸残基の増減の可能性）があるが、これらは本発明のMCAFに含まれる。さらに、本発明においては、上記MCAF又はMCAF変異体を化学的又は生化学的に修飾した誘導体（例えば、ポリエチレングリコール若しくはその類似体を化学的に結合したもの、リン酸化や硫酸化したもの、エンドペプチダーゼ等のペプチダーゼで処理したもの、シアリダーゼ等の糖鎖修飾若しくは糖鎖付加酵素で処理したもの）も有効成分として用いることができる。MCAFにはそのアミノ酸数とシステイン残基の配置が類似した、MCAF類縁体が知られている。ヒトではRANTES、MCP-2、MCP-3、LD78、ACT2、I-309、マウスではJE、MIP-1 α 、MIP-1 β 、TCA-3などがMCAFの構造的類縁体として知られている（上記の文献4、5）。また最近はMCAF類縁体としてMCP-2、MCP-3も知られている（文献6）J. Van Damme ら、J. Exp. Med., 176, 59-65, 1992）。これらの中で単球（モノサイト）やマクロファージに対して走化性又は活性化作用をもつ物質は、本発明でいうMCAF変異体に含まれ、本発明の創傷治療剤の有効成分として用いることができる。特に、RANTES、MCP-2、MCP-3、JEは単球（モノサイト）やマクロファージに対して走化性を示すことが既に示されている（前記文献5、6）ので、これら若しくはこれらの変異体又はこれらの誘導体は本発明の創傷治療剤の有効成分として用いることができる。

本発明で使用するMCAFの製造方法にはとくに制限はなく、既知の方法で得られるMCAFが好適に使用される。例えば前述の文献2）、もしくは4）に記載されたcDNAを適切な発現制御領域遺伝子すなわちSV40やサイトメガロウイルスのプロモーター、バキュロウイルスのプロモーター、アミノ酸合成代謝遺伝子のプロモーター、糖合成代謝遺伝子のプロモーターなどの下流に連結して得られた発現ベクターを動物細胞や、昆虫細胞、真核単細胞、原核細胞などに導入してMCAFを産生させ、親和性担体、イオン交換担体、疎水性担体あるいは抗体担持担体などのカラムクロマトグラフィーを組み合わせた適切な精製手段に

よって精製MCAFが得られる。遺伝子組換え手法による物質の生産は現在多様な方法が知られており、現時点で知られた方法の組み合わせで本発明のMCAFを生産することができる。

またMCAFを本来的に、またはなんらかの刺激により産生する細胞、すなわち単核白血球、線維芽細胞、内皮細胞、ケラチノサイト、平滑筋細胞、アストロサイト、あるいはTHP-1（ミエロモノサイト）、U-105MG（グリオーマ）などの株化細胞を培養し、そのままもしくは必要なら適当な刺激によってMCAFを産生させ、続いて上記精製手段で精製することによっても生産することができる。MCAFの産生細胞とその刺激条件については、前記文献4）および5）に記載されている。

なお、配列表の配列番号1で示されるアミノ酸配列を有するヒトMCAFは市販されており（下記実施例1参照）、本発明において、このような市販のMCAFを好適に用いることができる。

本発明で言う創傷は、皮膚や粘膜を含む組織の損傷を意味し、皮膚潰瘍が含まれる。皮膚潰瘍には、熱傷、外傷、手術等の外傷性潰瘍、褥瘡、下腿潰瘍等の循環障害性潰瘍、皮膚疾患、内因性要因（消化液性）等の基礎疾患性潰瘍等が含まれる。実施例には、ウサギの皮膚創傷モデルで、本発明の有効性が明確に示されている。実施例に示した創傷における顕著な有効性から、容易にMCAFの皮膚潰瘍、特に外傷性潰瘍の治療効果を期待することができる。

本発明の目的である創傷を治療するためには、上記MCAF若しくはその変異体又はそれらの誘導体を有効成分とし、これに医薬的に許容し得る担体に配合して得られる組成物を生体に投与する。投与対照としての創傷は、上述の通り、皮膚や粘膜を含む組織の損傷を意味し、皮膚潰瘍が含まれ、皮膚潰瘍には、熱傷、外傷、手術等の外傷性潰瘍、褥瘡、下腿潰瘍等の循環障害性潰瘍、皮膚疾患、内因性要因（消化液性）等の基礎疾患性潰瘍等が含まれる。

配合する他の成分としては、水や有機溶剤の他に、医薬的に許容しうる一般的な医薬添加物を選ばれる。もちろん添加物が無くとも本発明の目的は達成される。そのような医薬添加物としては、コラーゲン、ヘパリン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチル

セルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸、水溶性デキストラン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、キサントガム、アラビアゴム、カゼイン、ゼラチン、寒天、ポリエチレングリコール、ジグリセリン、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン（HSA）、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、医薬添加物として許容され得る界面活性剤などがあげられる。実際の添加物は本発明治療剤の剤形に応じて上記の中から適宜あるいは組み合わせて選ばれるが、もちろんこれらに限定するものではない。

本発明はまた、MCAFと他の薬剤、生物学的製剤や合成医薬製剤などとの、同時もしくは逐次的併用投与をも包含する。他の薬剤としては、抗炎症作用、末梢循環改善作用、血栓生成抑制作用、組織修復作用を有するもの、消化管潰瘍に対して治療効果の知られたもの、ヘパリン、あるいは本発明の目的である効果を増強もしくは補助するような創傷治療剤の中から選ばれる。

投与方法としては、特に限定するものではないが、本発明の目的から局所投与が望ましい。局所投与形態として外用剤、座剤、注射剤あるいは、消化管の潰瘍に対する処置としての経口投与が好適に実施し得る。外用剤としては、軟膏、ゲル、クリーム、乳液、液剤などの塗布剤、テープ剤、パッチ剤などの貼付剤、あるいはスプレー剤、粉剤などの噴霧剤から選択される。

有効投与量としては、1日につき創傷1部位当たり0.001 μ gから100mgの範囲で選ばれる。好適には創傷1部位当たり0.01 μ gから1mgの範囲で選ばれる。前述の投与量は創傷部位の大きさや症状によっても異なり、これらの値に限定されるものでは勿論ない。外用剤として使用する場合、製剤中の有効成分量としては0.00001重量%から10重量%、好ましくは0.00001重量%から0.1重量%の範囲から選ばれる。投与回数としては創傷時に1回、あるいは1日1ないし数回、もしくは2ないし数日に1回の範囲で選ばれるがこれに限定されるものではない。

実施例

以下に本発明を実施例によって、より詳細に、より具体的に説明するが、もち

ろんこれによって本発明が制限されるものではない。

実施例 1

ウサギ創傷に対するMCAFの効果：

1) 試験方法

ウサギはNZW（ニュージーランドホワイト）を用い、1群4羽とした。

各75mgのペントバルビタールで麻酔後、背部に5か所5cm長の切り傷を与えた。単球走化性活性化因子としては、ペプロテック社(Pepro tech, Inc., Rocky Hill, New Jersey 08553, USA)から購入した遺伝子組換えにより調製されたヒトMCAFを使用した。

局部に次の配合剤（薬剤および対照薬剤）を、1ヶ所の創傷部位につき合計1mlを0.1mlずつ複数に分けて局所注射した。

- (1) PBS (1ml)
- (2) PBS (1ml) +牛コラーゲン (1mg)
- (3) PBS (1ml) +牛コラーゲン (1mg) + IL-8 (5 μ g)
- (4) PBS (1ml) +牛コラーゲン (1mg) + IL-1 (5 μ g)
- (5) PBS (1ml) +牛コラーゲン (1mg) +MCAF (5 μ g)

7日後、および14日後にウサギを屠殺した。次いで、背部皮膚全面を剥がし、切傷部を直角に含んだ幅1.5cmのテープ状にサンプルを調製し、引っ張り強度を測定した。引っ張り強度測定には島津制作所、Autograph Tension Testerを用い、Watanabe, Y. et al., Surg. Res. Comm., 10, 267-277, 1991に記載された方法によった。

2) 試験結果

7日後の結果を表1と図1に、14日後の結果を表2と図2に示す。

表 1 : 7 日後における創傷部皮膚の引っ張り強度

投与薬剤	引っ張り強度実測値 (グラム)				平均値	標準偏差
	ウサギ 1	ウサギ 2	ウサギ 3	ウサギ 4		
PBS	205	250	130	405	248	116
PBS+牛コラーゲン	165	220	105	440	233	146
PBS+牛コラーゲン+IL-8	345	485	165	760	439	251
PBS+牛コラーゲン+IL-1	590	590	250	565	498	166
PBS+牛コラーゲン+MCAF	685	1225	320	1395	906	494

表 2 : 14 日後における創傷部皮膚の引っ張り強度

投与薬剤	引っ張り強度実測値 (グラム)				平均値	標準偏差
	ウサギ 5	ウサギ 6	ウサギ 7	ウサギ 8		
PBS	2250	2300	1060	1480	1772	605
PBS+牛コラーゲン	1170	2900	2560	704	1584	945
PBS+牛コラーゲン+IL-8	3275	1925	1470	1428	2025	864
PBS+牛コラーゲン+IL-1	3310	3225	2350	1960	2711	663
PBS+牛コラーゲン+MCAF	4370	4000	4650	1900	3730	1249

表1は7日後のサンプル皮膚の引っ張り強度実測値を、表2は14日後のサンプル皮膚の引っ張り強度実測値をそれぞれグラムで表示したものである。実測値として示した各4個の値はそれぞれ左からウサギ4匹の個体別に対応するものである。平均値と標準偏差(SD)を右端に示した。

表1、図1、表2、および図2から、MCAFを投与したものにおいて、明らかに引っ張り強度の増加が認められ、MCAFが創傷治療剤として有効であることが結論される。表1について統計処理(スチューデントt検定)を行ったところ、MCAF投与群すなわち上記剤型(5)投与群は、対照群としてのPBSのみ投与群すなわち上記剤型(1)投与群、およびコラーゲン投与群すなわち上記剤型(2)投与群に対して0.05以下の危険率で有意差を示した。群内の例数の関係で、他の値および表2の値の間では、本統計処理で有意差は見られなかったが、表1および表2のウサギ個体別の実測値を詳細に比較すると明らかに、MCAF投与群に引っ張り強度の増加が認められる。

実施例2

MCAFの皮膚創傷治療効果を他の成長因子の効果と比較した。またMCAFの用量依存性の効果を調べた。

1) 試験方法

原則として実施例1の方法に従って以下の実験を行った。

MCAFとしてはヒト線維芽細胞をポリI:ポリC 50 mg/lで刺激した培養上清から、疎水性クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、逆相HPLCによって精製したものをを用いた。このヒト細胞由来MCAFは実施例1で用いたペプロテック社製MCAFと同じ生理作用を示した。

NZWウサギ雌(体重2.5~3.5 kg)を使用した。麻酔は25 mg/kgのペントバルビタールを投与した。背部皮膚の切傷は6 cm長である。傷口は1.5 cmずつ離して外科用ステープルで閉じた。MCAFや他の成長因子類を含んだ投与剤はエマルジョン化したコラーゲン(Zyderm Collagen Corp., Palo Alto, Calif.) 10 mg/mlを含んだリン酸緩衝液にて調製した。傷口をステープルで閉じる時に、1ヶ所の傷口につき0.5 mlの前記エマルジョン溶液を投与した。7日後にウサギを殺しテープ状の中央部に直角に傷口が位置するようにした1.5 cm

幅の皮膚のテープ状サンプルを調製した。成長因子類としてEGF (recombinant human epidermal growth factor) は、Becton Dickinson社のものを各 $2\mu\text{g}$ 、bFGF (recombinant human basic fibroblast growth factor) はGenzyme社のものを各 $2\mu\text{g}$ 、TGF- α (recombinant human transforming growth factor- α) はBecton Dickinson社のものを各 $2\mu\text{g}$ 、TGF- β (human transforming growth factor) は、Becton Dickinson社のものを各 $2\mu\text{g}$ を1ヶ所の傷口に対して使用した。

MCAFの用量依存的効果の試験では、傷口1ヶ所当りのMCAF投与量を0.2、1.0および5.0 μg とした。

いずれの場合もテープ状に調製した皮膚サンプルは実施例1と全く同じように引張り強度を測定し、gm (グラム) で表示した。結果は図3と図4に示した。結果は平均 \pm SD (標準偏差) で表示し、統計処理 (スチューデントt検定) を行った。

引張り強度試験とは別に、各試験から得られた皮膚サンプルにつき、フォルマリン固定を行った後、ヘマトキシリン-エオシン (hematoxylin-eosin) で染色し、顕微鏡で吻合部の肉芽形成を観察した。

2) 結果

他の成長因子類とMCAFの効果の比較を図3に示した。断裂強度はPBSのみ投与においては 267.5 ± 59.6 グラム、bFGF投与においては 385.4 ± 189.9 グラム、MCAFにおいては 645.0 ± 188.8 グラムであった。MCAFの結果は、 $p < 0.05$ でPBSに比べて有意であった。またMCAFは、bFGFよりももっと有効であった。顕微鏡による観察ではどの例においても病理学的な異常は認められなかった。

MCAFの用量依存的効果を図4に示した。断裂強度は、PBSのみ投与においては、 275.1 ± 90.5 グラム、 $0.2\mu\text{g}$ MCAFにおいては 471.0 ± 193.3 グラム、 $1.0\mu\text{g}$ MCAFにおいては 504.6 ± 23.7 グラム、 $5.0\mu\text{g}$ MCAFにおいては 644.0 ± 128.2 グラムであった。MCAFの投与量の違いに基づく病理学的所見の差は認められなかった。

産業上の利用可能性

上記のように、本発明の創傷治療剤は、創傷に対し優れた治療効果を発揮する。従って、本発明の創傷治療剤は、医療分野において、創傷の治療に大いに貢献するものと期待される。

請求の範囲

1. 単球走化性因子若しくは単球走化性を有するその変異体又はそれらの誘導体を有効成分とする創傷治療剤。
2. 単球走化性活性化因子を有効成分とする請求項 1 記載の創傷治療剤。
3. 創傷が皮膚潰瘍である請求項 1 又は 2 に記載の創傷治療剤。
4. 皮膚潰瘍が外傷性潰瘍、循環障害性潰瘍又は基礎疾患性である請求項 3 記載の創傷治療剤。
5. 外傷性潰瘍が外傷又は手術によるものである請求項 4 記載の創傷治療剤。
6. 単球走化性因子若しくは単球走化性を有するその変異体又はそれらの誘導体を医薬的に許容できる担体中に含む創傷治療組成物。
7. 単球走化性活性化因子を有効成分とする請求項 6 記載の組成物。

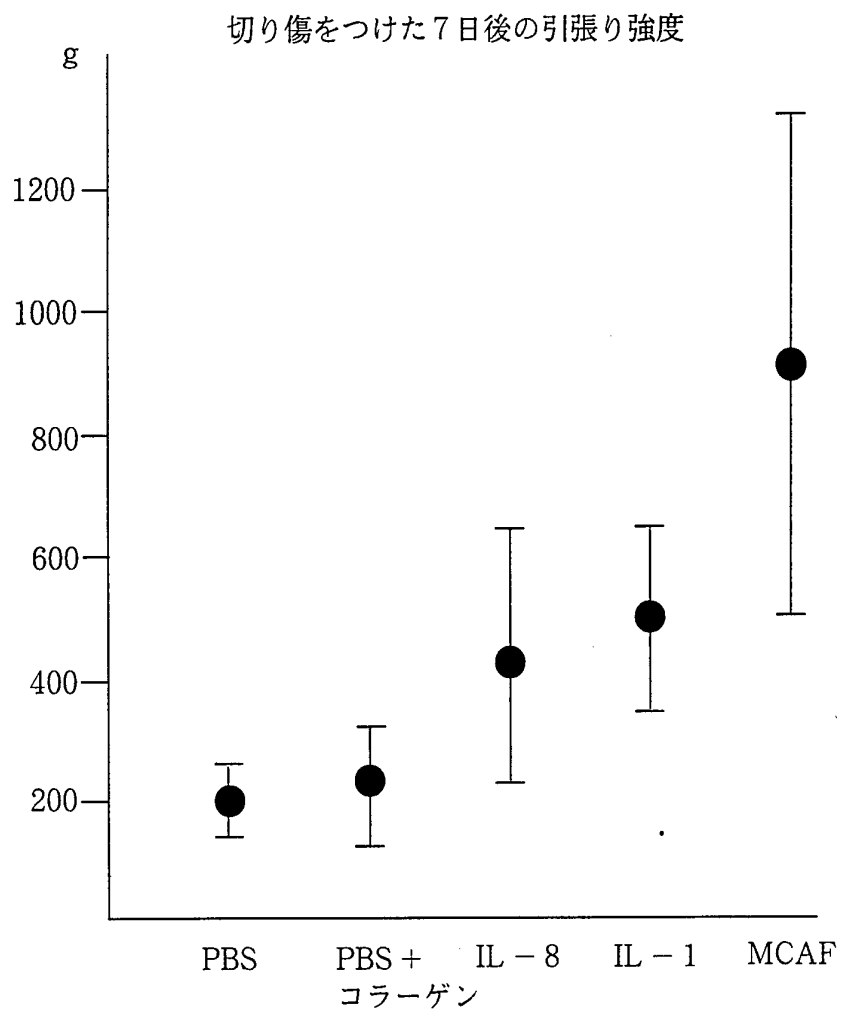


図1

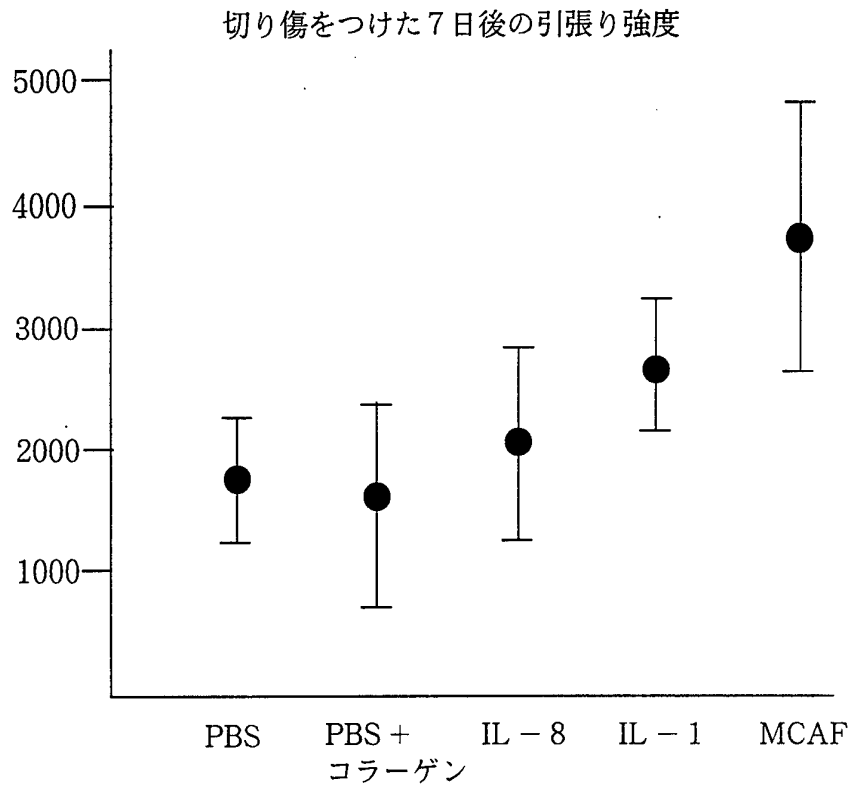


図2

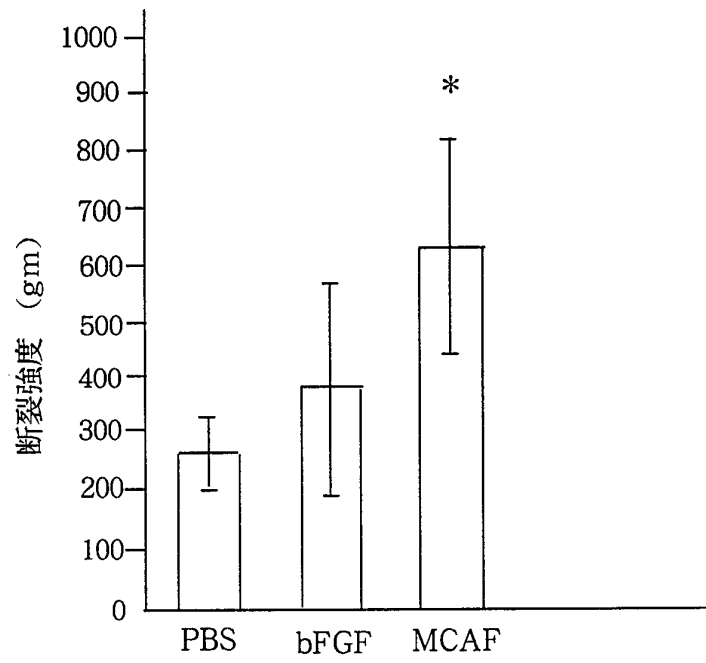


図 3

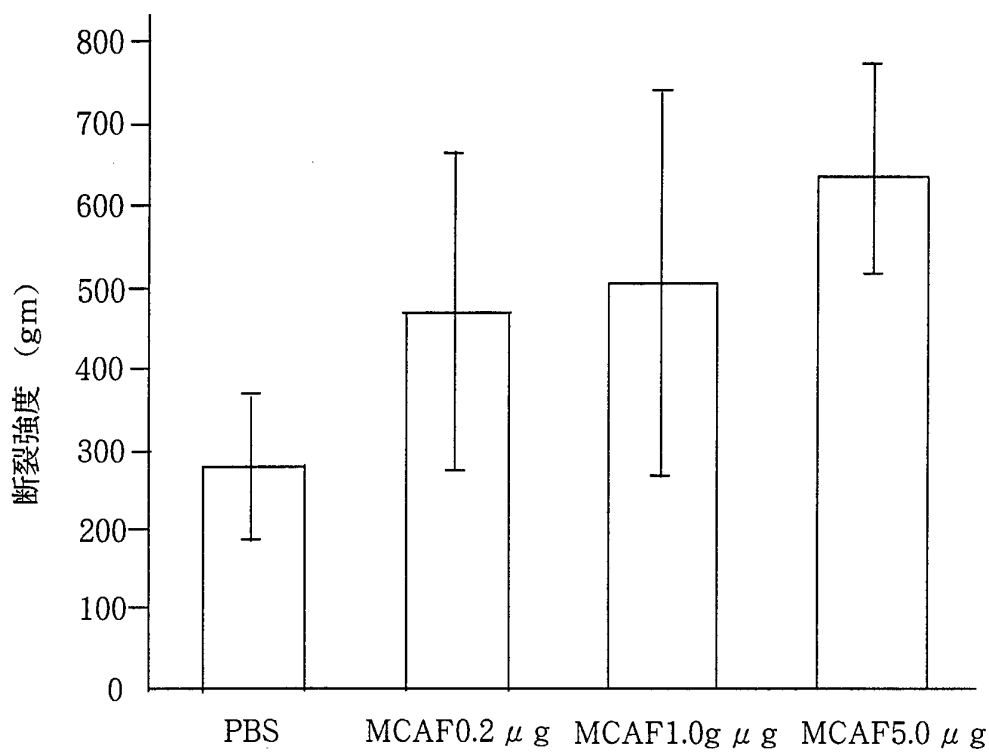


図 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K38/19 // C07K14/52

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. Cl⁵ A61K37/02

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.
A	WO, A, 92/20372 (DANA FARBER CANCER INST. INC.), November 26, 1992 (26. 11. 92) & US, A, 5212073 & EP, A, 585337 & JP, A, 6-508117	1-7
A	WO, A, 90/7863 (US DEPT. OF COMMERCE), July 26, 1990 (26. 07. 90) & JP, A, Z-207788 & JP, A, 3-187380 & JP, A, 4-501961 & EP, A, 452391	1-7
A	Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. Vol. 86, No. 6 (1989), P. 1850-1854	1-7

 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
November 17, 1994 (17. 11. 94)Date of mailing of the international search report
December 6, 1994 (06. 12. 94)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A 61K 38/19 // C 07K 14/52

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. A 61K 37/02

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
A	WO, A, 92/20372 (DANA FARBER CANCER INST. INC.), 26. 11月. 1992 (26. 11. 92) & US, A, 5212073 & EP, A, 585337 & JP, A, 6-508117	1-7
A	WO, A, 90/7863 (US DEPT. OF COMMERCE), 26. 7月. 1990 (26. 07. 90) & JP, A, Z-207788 & JP, A, 3-187380	1-7

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

17. 11. 94

国際調査報告の発送日

06.12.94

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)

松浦新司

4 C 8 3 1 4

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
A	& JP, A, 4-501961 & EP, A, 452391 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. Vol. 86, No.6 (1989), p 1850-1854	1-7