(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年9 月18 日 (18.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/111573 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 38/00 (2006.01) *A61P 5/06* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/054338

(22) 国際出願日: 2008 年3 月11 日 (11.03.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2007-062372 2007 年3 月12 日 (12.03.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 雪印乳業株式会社 (SNOW BRAND MILK PRODUCTS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒0650043 北海道札幌市東区苗穂町六丁目１番１号 Hokkaido (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小野 愛子 (ONO, Aiko) [JP/JP]; 〒3501165 埼玉県川越市南台１－１－２ 雪印乳業株式会社内 Saitama (JP). 松山 博昭 (MATSUYAMA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒3501165 埼玉県川越市南台１－１－２ 雪印乳業株式会社内 Saitama (JP). 森田 如一 (MORITA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒3501165 埼玉県川越市南台１－１－２ 雪印乳業株式会社内 Saitama (JP). 芹澤 篤 (SERIZAWA, Atsushi) [JP/JP]; 〒3501165 埼玉県川越市南台１－１－２ 雪印乳業株式会社内 Saitama (JP). 日暮 聡志 (HIGURASHI, Satoshi) [JP/JP]; 〒3501165 埼玉県川越市南台１－１－２ 雪印乳業株式会社内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 もえぎ特許事務所 (MOEGI PATENT OFFICE); 〒1050001 東京都港区虎ノ門二丁目７番７号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) **Title:** GROWTH HORMONE SECRETION STIMULATOR

(54) 発明の名称: 成長ホルモン分泌促進剤

(57) **Abstract:** Disclosed are: a growth hormone secretion stimulator which comprises a milk-derived basic protein fraction as an active ingredient and can stimulate the secretion of a growth hormone through the stimulation of the secretion of ghrelin that has an activity of stimulating the secretion of the growth hormone; and a method for stimulating the secretion of ghrelin by using a milk-derived basic protein fraction. The growth hormone secretion stimulator can be ingested on a daily basis and is highly safe to be ingested for a long period.

(57) 要約: 乳由来の塩基性タンパク質画分を有効成分とする、成長ホルモン分泌促進作用を有するグレリンの分泌促進を介したものである、成長ホルモン分泌促進剤、及び乳由来の塩基性タンパク質画分を用いてグレリンの分泌を促進する方法。本成長ホルモン分泌促進剤は日常的に摂取でき、長期にわたって摂取しても安全性が高い。

WO 2008/111573 A1

明 細 書

成長ホルモン分泌促進剤

技術分野

[0001] 本発明は、乳由来の塩基性タンパク質画分を有効成分とする成長ホルモン分泌促進剤に関する。また、本発明は、成長ホルモン分泌促進がグレリンの分泌促進を介したものである、乳由来の塩基性タンパク質画分を有効成分とする成長ホルモンの分泌促進剤に関する。さらに、本発明は、乳由来の塩基性タンパク質画分を用いてグレリンの分泌を促進する方法に関する。

背景技術

[0002] 成長ホルモンには、成長に関する作用と代謝をコントロールする作用がある。成長に関する作用では、標的器官の細胞分裂を盛んにさせ、骨を伸長させるとともに、骨端の軟骨組織を骨組織に置き換える骨の伸長や、特定のアミノ酸の取り込みを促し、タンパク質合成を促進する筋肉の成長に係ると言われている。代謝をコントロールする作用として、炭水化物、タンパク質、脂質の代謝を促進する代謝促進作用、肝臓でのグリコーゲン分解を促し、また抗インスリン作用(インスリンを抑制し、血糖値を上昇させる)を持つため、血糖値を一定に保つ血糖値上昇作用、カルシウム濃度などを一定に保ち、体内の恒常性を維持する恒常性維持作用、エネルギー不足の状態の時、脂肪組織から遊離脂肪酸の形で放出させる体脂肪動員の促進作用に係ると言われている。

[0003] グレリン(ghrelin)は、1999年にラットの胃から単離された新しい成長ホルモン分泌促進ペプチドで、主に消化管から分泌され、血中または迷走神経求心路を介して脳下垂体からの成長ホルモン分泌を促進する生理的ホルモンである。グレリンは、アミノ酸28個からなり、3番目のセリン残基が脂肪酸(n-オクタン酸)でアシル化修飾された特徴的な構造のペプチドである(非特許文献1参照)。この新規ペプチドは、強力な成長ホルモン分泌促進活性を有する他に、摂食促進(非特許文献2参照)、消化管の運動調節や胃酸分泌などの機能調節、脂肪蓄積などのエネルギー代謝系、血管拡張や心機能亢進などの循環器系への作用も明らかにされてきている。グレリンは絶

食、低アミノ酸食、成長ホルモン分泌低下、交感・副交感神経またはその受容体への刺激、コレシストキニンやガストリンにより分泌が促進されることが知られている。最近になって、グレリンまたはその誘導体を投与することによる、糖尿病治療剤(特許文献1参照)、うっ血性心不全の治療(特許文献2、3参照)、成長ホルモン分泌促進剤(特許文献4参照)が報告されている。これらの報告は、グレリンまたはその誘導体自体を投与するものであり、グレリンの分泌を促進するものではない。また、成長ホルモンやグレリンはタンパク質であるために、消化管酵素によって分解され、そのまま経口摂取しても効果は発揮しないと考えられる。

[0004] 前述したような成長ホルモン分泌を促進するには、成長ホルモンやグレリンを含有する薬物を摂取するよりも、成長ホルモンの分泌促進作用を有するグレリンの分泌を促進する分泌促進剤の開発が望まれる。しかも、日常的に摂取でき、長期にわたって摂取しても安全性の高い成長ホルモン分泌促進剤の開発が望まれる。

特許文献1:WO2004/004772号公報

特許文献2:特許公表2005-507949号公報

特許文献3:特許公表2005-535707号公報

特許文献4:特開2005-82489号公報

非特許文献1:Nature 1999, 402: 656-660

非特許文献2:Nature 2001, 409: 194-198

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 日常的に摂取でき、長期にわたって摂取しても安全性の高い成長ホルモン分泌促進作用を有する物質を得ることを課題とする。また、成長ホルモン分泌促進がグレリンの分泌促進を介したものである成長ホルモン分泌促進剤を得ることを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、成長ホルモン分泌促進作用を有する物質を得るために、乳中に存在する成長ホルモン分泌促進因子を探索し続けてきた。その結果、乳中に微量にしか存在しない塩基性タンパク質に、成長ホルモン分泌促進作用を有するグレリンの

分泌を促進する効果があることを見出した。そして、この乳由来塩基性タンパク質画分を成長ホルモン分泌促進剤の有効成分として利用できることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、乳由来の塩基性タンパク質画分を有効成分とする成長ホルモン分泌促進剤であり、また、成長ホルモン分泌促進がグレリンの分泌促進を介したものである成長ホルモン分泌促進剤である。さらに、乳由来の塩基性タンパク質画分を用いてグレリンの分泌を促進する方法に関する。

発明の効果

[0007] 本発明の乳由来塩基性タンパク質画分を有効成分とする成長ホルモン分泌促進剤を投与することによりグレリンの分泌を促進することができるので、摂食促進、消化管の運動調節や胃酸分泌などの機能調節、脂肪蓄積などのエネルギー代謝系、血管拡張や心機能亢進などの循環器系の疾患の治療及び予防に有用である。

また、乳由来塩基性タンパク質画分を有効成分とする成長ホルモン分泌促進剤を投与することにより、グレリンの分泌を介して成長ホルモンの分泌を促進することができるので、骨の伸長や、筋肉の成長、血糖値上昇に有用である。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]塩基性タンパク質画分投与群と対照群についての各ラット血清中のグレリン濃度を示す図である。

[図2]塩基性タンパク質画分投与群と対照群についての各試験群ラット血清中のグレリン濃度を示す図である。

[図3]塩基性タンパク質画分投与群と対照群についての各ラット血漿中成長ホルモン濃度を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0009] 本発明の成長ホルモン分泌促進剤の特徴は、乳由来の塩基性タンパク質画分を有効成分とすることにある。この乳由来の塩基性タンパク質画分は、牛乳、人乳、山羊乳、羊乳など哺乳類の乳から得ることができる。

このような乳由来の塩基性タンパク質画分を得る方法としては、乳または乳由来の原料を陽イオン交換体に接触させて塩基性タンパク質を吸着させた後、この陽イオ

ン交換体に吸着した塩基性タンパク質画分を、pH5を越え、イオン強度 0.5を越える溶出液で溶出して得る方法(特開平5-202098号公報)、アルギン酸ゲルを用いて得る方法(特開昭 61-246198号公報)、無機の多孔性粒子を用いて乳清から得る方法(特開平 1-86839号公報)、硫酸化エステル化合物を用いて乳から得る方法(特開昭63-255300号公報)などが知られており、本発明では、このような方法で得られた乳由来の塩基性タンパク質画分を用いることができる。

[0010] 本発明の乳由来の塩基性タンパク質画分は、次の性質を有している。

1) ソジウムドデシルサルフェートーポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)によると分子量 3,000～80,000の範囲の数種のタンパク質よりなる。2) 95重量%以上がタンパク質であって、その他少量の脂肪、灰分を含む。

3) タンパク質は主としてラクトフェリン及びラクトパーオキシダーゼよりなる。

4) タンパク質のアミノ酸組成は、リジン、ヒスチジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸を15重量%以上含有する。

[0011] 本発明の成長ホルモン分泌促進剤を投与するに際しては、有効成分の乳由来の塩基性タンパク質画分をそのままの状態で用いることもできるが、常法に従い、粉末剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ドリンク剤などに製剤化して用いることもできる。さらには、これらの塩基性タンパク質画分をそのまま、あるいは製剤化した後、これを栄養剤や飲食品などに添加して、成長ホルモン分泌促進を図ることも可能である。なお、乳由来の塩基性タンパク質画分は、比較的熱に対して安定なので、乳由来の塩基性タンパク質画分を含む原料を通常行われるような条件で加熱殺菌することも可能である。

実施例 1

[0012] 陽イオン交換樹脂のスルホン化キトパール(富士紡績社製)400gを充填したカラム(直径5cm×高さ30cm)を脱イオン水で十分洗浄した後、このカラムに脱脂乳40 l (pH 6.7)を流速25ml/分で通液した。通液後、このカラムを脱イオン水で十分洗浄し、0.98M塩化ナトリウムを含む 0.02M炭酸緩衝液(pH 7.0)で樹脂に吸着した塩基性タンパク質画分を溶出した。そして、この溶出液を逆浸透(RO)膜により脱塩して、濃縮した後、凍結乾燥して、本発明の成長ホルモン分泌促進剤の有効成分である乳由来の

塩基性タンパク質画分粉末 21gを得た。

[0013] [試験例1]

実施例1で得られた塩基性タンパク質画分について、ソジウムドデシルサルフェートーポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)により測定したところ、分子量は 3,000～80,000の範囲に分布していた。

[0014] [試験例2]

実施例1で得られた乳由来の塩基性タンパク質画分について、成分組成を分析した。

その結果を表1に示す。この表に示すとおり、この画分のほとんどはタンパク質である。

[0015] [表1]

水分	1.06	(重量%)
タンパク質	96.5	
脂肪	0.56	
灰分	0.27	
その他	1.61	

[0016] [試験例3]

実施例1で得られた乳由来の塩基性タンパク質画分について、6N塩酸で 110℃、24時間加水分解した後、アミノ酸分析装置(L-8500型、日立製作所製)でそのアミノ酸組成を分析した。その結果を表2に示す。この乳由来の塩基性タンパク質画分には、アミノ酸組成中15重量%以上の塩基性アミノ酸が含まれている。

[0017] [表2]

アスパラギン酸	10.1	(重量%)
セリン	5.3	
グルタミン酸	12.3	
プロリン	4.7	
アラニン	5.7	
ロイシン	10.2	
リジン	8.4	
ヒスチジン	2.6	
アルギニン	7.2	
その他	33.5	

実施例 2

[0018] 陽イオン交換樹脂のSPトヨパール(東ソー社製)30kgを充填したカラム(直径 100 cm×高さ10cm)を脱イオン水で十分洗浄した後、このカラムに121℃で30秒間加熱殺菌したチーズホエー3t(pH 6.2)を流速10 l/分で通液した。通液後、このカラムを脱イオン水で十分洗浄し、0.9M塩化ナトリウムを含む0.1Mクエン酸緩衝液(pH 5.7)で樹脂に吸着した塩基性タンパク質画分を溶出した。そして、この溶出液を電気透析(ED)法により脱塩し、濃縮した後、凍結乾燥して本発明のホルモン分泌促進剤の有効成分である乳由来の塩基性タンパク質画分粉末183gを得た。

[0019] [試験例4]

実施例1で得られた乳由来の塩基性タンパク質画分粉末について、動物実験によりグレリン分泌促進作用を調べた。動物実験には3週齢のFisher系メスラットを用いた。このラットを1群10匹ずつ、対照群(A群)と、塩基性タンパク質画分1重量%投与群(B群)の2試験群に分け、それぞれ表3に示す試験飼料で2週間飼育した。

[0020] [表3]

	対象群（A群）	投与群（B群）
卵白アルブミン	15.0	14.0（重量%）
コーンスターチ	57.21	57.21
セルロース	5.0	5.0
コーン油	7.0	7.0
ビタミン混合	1.0	1.0
ミネラル混合（Caフリー）	3.5	3.5
$CaHPO_4 \cdot H2O$	1.29	1.29
スクロース	10.0	10.0
塩基性タンパク質画分粉末	—	1.0

[0021] 飼育2週間後、各試験群のラットの腹部大静脈から採血し、ただちに血清を分離し-80℃で冷凍保存した。その後、グレリンELISAキット(SCETI#97752)を用いて血清中のグレリン濃度を測定した。各試験群ラット血清中のグレリン濃度を図1及び図2に示す。図に見られるように、対照群(A群)に比べ、本発明の乳由来塩基性タンパク質画分投与群(B群)で血清中グレリン濃度は有意に高値を示した。

このことから、乳由来塩基性タンパク質画分には血清中のグレリン濃度を増加させる作用があり、成長ホルモン分泌促進作用を有するグレリンの分泌を促進することが明らかとなった。また、このグレリン分泌促進作用は塩基性タンパク質画分をラット体重1kg換算で最大量として900mg投与した場合に認められることが明らかとなった。

実施例 3

[0022] 陽イオン交換樹脂のMacro-Prep high S(BioRad社製)400gを充填したカラム(直径10cm×高さ7.5cm)を脱イオン水で十分に洗浄した後、このカラムに80℃、15秒で殺菌した脱脂乳40l(pH6.7)を流速250ml/分で通液した。通液後、このカラムを脱イオン水で十分洗浄し、1.48M塩化ナトリウムを含む0.02M炭酸緩衝液(pH7.0)で樹脂に吸着した塩基性タンパク質画分を溶出した。そして、この溶出液を逆浸透(RO)膜により脱塩して、濃縮した後、凍結乾燥して、本発明の成長ホルモン分泌促進剤の有効成分である乳由来の塩基性タンパク質画分粉末25gを得た。

[0023] [試験例5]

実施例3で得られた乳由来の塩基性タンパク質画分粉末について、成長ホルモ

ン分泌促進能を調べた。10週齢雄のSD系ラット16匹を、表4に示した低タンパク飼料で7日間飼育後、エーテル麻酔下にて頚静脈からカテーテルを挿入し、心房付近に到達するまで押し込んだところでカテーテルを留置した。術後、ラットをA群(コントロール群)とB、C、D群(塩基性タンパク質投与群)の4群に分け、それぞれ対照飼料、実施例3で得られた塩基性タンパク質画分粉末を0.1、1、5%配合した飼料を与えた(表4)。

[0024] [表4]

	低タンパク質飼料	対照群(A群)	投与群(B群)	投与群(C群)	投与群(D群)
カゼイン	4.0	10.0	9.9	9.0	5.0
α-コーンスターチ	31.0	25.0	25.0	25.0	25.0
セルロース	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
コーン油	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ショ糖	50.2	50.2	50.2	50.2	50.2
DL-メチオニン	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ビタミン混合物	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ミネラル混合物	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
乳塩基性タンパク質粉末	—	—	0.1	1.0	5.0

[0025] 飼料切り替え4日目後に、15分ごとにカテーテルより採血を行ない、血清を分離した。得られた血清サンプル中の成長ホルモン濃度を、成長ホルモンELISAキット(Rat/Mouse Growth Hormone ELISA Kit, Linco Research,Inc.)を用いて測定した。

[0026] 各実験群の血漿中成長ホルモン濃度の変化を図3に示す。A群に比べ、塩基性タンパク質を配合したB群、C群、D群の方が成長ホルモン濃度は高値を示しており、塩基性タンパク質画分に成長ホルモン分泌促進作用があることが明らかとなった。

実施例 4

[0027] 実施例1で得られた乳由来塩基性タンパク質画分粉末について、常法により表5に示す組成の成長ホルモン分泌促進用錠剤を製造した。

[0028] [表5]

含水結晶ブドウ糖	73.5	(重量%)
大豆タンパク質	10	
ミネラル混合	5	
シュガーエステル	1	
香料	0.5	
塩基性タンパク質画分粉末 (実施例1)	10	

実施例 5

[0029] 実施例1で得られた乳由来塩基性タンパク質画分粉末について、常法により表6に示す組成のホルモン分泌促進作用を有する飲料を製造した。

[0030] [表6]

混合異性化糖	15	(重量%)
果汁	10	
ミネラル混合	0.1	
クエン酸	0.5	
香料	0.1	
水	74.2	
塩基性タンパク質画分粉末 (実施例1)	0.1	

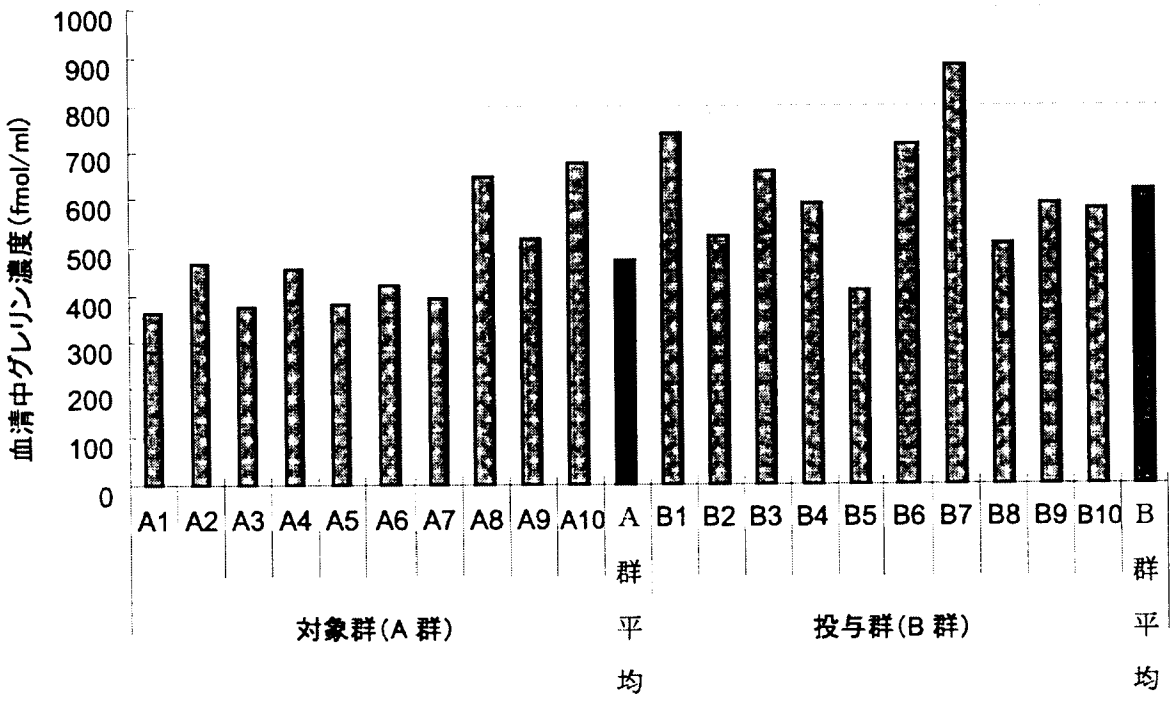
請求の範囲

[1] 乳由来の塩基性タンパク質画分を有効成分とする成長ホルモン分泌促進剤。

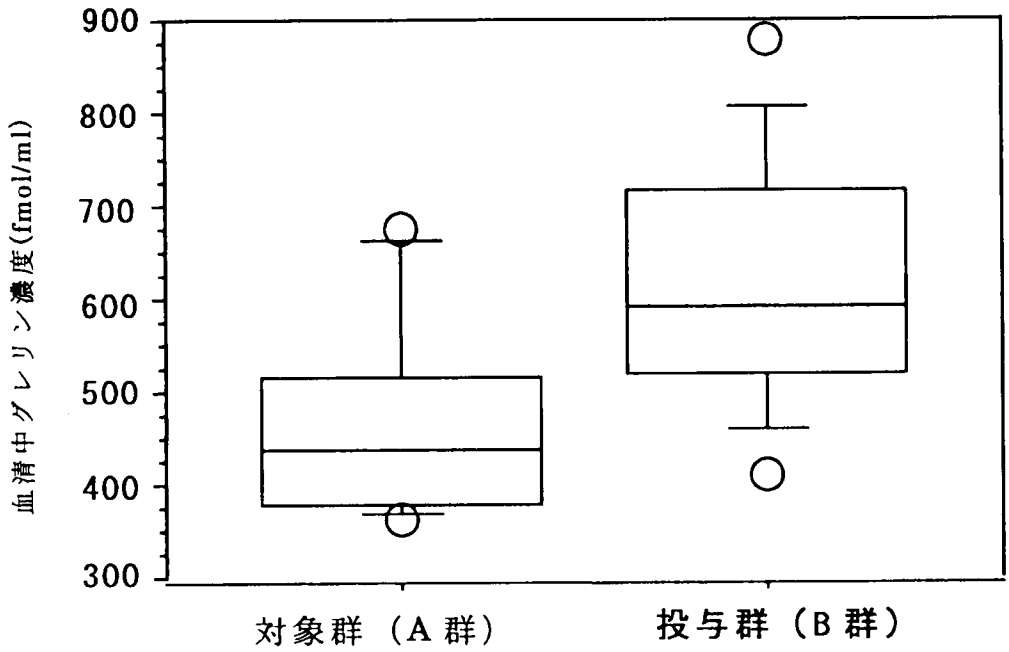
[2] 成長ホルモン分泌促進がグレリンの分泌促進を介したものである請求項1記載の成長ホルモン分泌促進剤。

[3] 乳由来の塩基性タンパク質画分を用いてグレリンの分泌を促進する方法。

[図1]

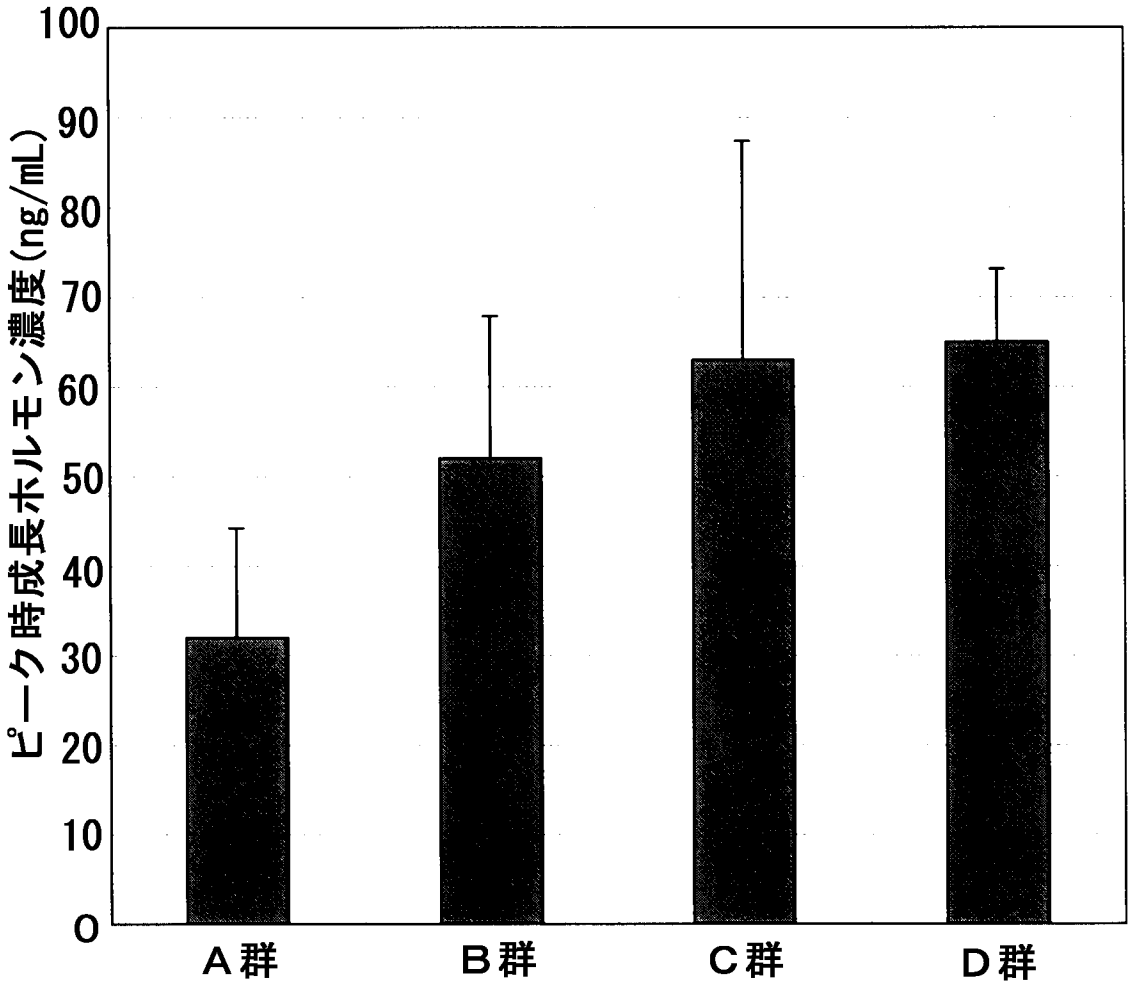


[図2]



P=0.0139(対応なしｔ検定)

[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/054338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K38/00(2006.01)i, *A61P5/06*(2006.01)i

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)
A61K38/00, A61P5/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN),
JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII),

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92/00994 A1 (GROPEP PTY, LTD.), 23 January, 1992 (23.01.92), Page 3, lines 26 to 29; page 4, line 37 to page 5, line 6 & AU 9182072 A & EP 545946 A1 & JP 05-508542 A & AU 645589 B & NZ 238890 A & EP 545946 A4 & US 5866418 A & NZ 248054 A & JP 2003-204785 A & CA 2086681 C & DE 69133442 E & ES 2236681 T3 & JP 2007-131630 A	1,2
A	JP 2004-115509 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 15 April, 2004 (15.04.04), Claim 1 (Family: none)	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 application or patent 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
10 April, 2008 (10.04.08)	22 April, 2008 (22.04.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/054338

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-212096 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 31 July, 2002 (31.07.02), Claim 1 & EP 1228708 A2 & JP 2002-212097 A & US 2003/040475 A1 & DE 60200256 E & US 2004/167078 A1 & ES 2215940 T3	1,2
A	JP 2002-212097 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 31 July, 2002 (31.07.02), Claim 1 & EP 1228708 A2 & JP 2002-212096 A & US 2003/040475 A1 & DE 60200256 E & US 2004/167078 A1 & ES 2215940 T3	1,2
A	JP 11-315014 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 16 November, 1999 (16.11.99), Claim 1 & WO 99/56762 A1 & AU 9935369 A & EP 1010430 A1 & NZ 502085 A & US 6544498 B1 & AU 760503 B & DE 69936251 E & ES 2288019 T3	1,2
A	JP 2006-347946 A (Fuji Oil Co., Ltd.), 28 December, 2006 (28.12.06), Claim 1; Par. Nos. [0003], [0023]; table 1 (Family: none)	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/054338

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Igaku·Yakugaku Yokoshu Zenbun Database

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/054338

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:
The invention in claim 3 pertains to methods for treatment of the human 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 (continued to extra sheet)

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０５４３３８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K38/00(2006.01)i, A61P5/06(2006.01)i

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.　A61K38/00, A61P5/06

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００８年

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）

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII), 医学・薬学予稿集全文データベース

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 92/00994 A1 (GROPEP PTY, LTD) 1992.01.23, 第３頁第２６行～第２９行、第４頁第３７行～第５頁第６行 & AU 9182072 A & EP 545946 A1 & JP 05-508542 A & AU 645589 B & NZ 238890 A & EP 545946 A4 & US 5866418 A & NZ 248054 A & JP 2003-204785 A & CA 2086681 C & DE 69133442 E & ES 2236681 T3 & JP 2007-131630 A	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」国際出願日前の出願または特許であるが、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
１０．０４．２００８	２２．０４．２００８

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｃ　３９５５
中尾　忍
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 2004-115509 A (雪印乳業株式会社) 2004.04.15, 【請求項１】 (ファミリーなし)	1,2
A	JP 2002-212096 A (雪印乳業株式会社) 2002.07.31, 【請求項１】 & EP 1228708 A2 & JP 2002-212097 A & US 2003/040475 A1 & DE 60200256 E & US 2004/167078 A1 & ES 2215940 T3	1,2
A	JP 2002-212097 A (雪印乳業株式会社) 2002.07.31, 【請求項１】 & EP 1228708 A2 & JP 2002-212096 A & US 2003/040475 A1 & DE 60200256 E & US 2004/167078 A1 & ES 2215940 T3	1,2
A	JP 11-315014 A (雪印乳業株式会社) 1999.11.16, 【請求項１】 & WO 99/56762 A1 & AU 9935369 A & EP 1010430 A1 & NZ 502085 A & US 6544498 B1 & AU 760503 B & DE 69936251 E & ES 2288019 T3	1,2
A	JP 2006-347946 A (不二製油株式会社) 2006.12.28, 【請求項１】、段落【０００３】、【００２３】、表１ (ファミリーなし)	1,2

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０５４３３８

第Ⅱ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２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．☑ 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に係る発明は、治療による人体の処置に関するものであって、PCT 第 17 条(2)(a)(i)及び PCT 規則第 39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行う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Ⅲ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３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

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立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あったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。