



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 5 A61K 49/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/18795</p> <p>(43) 国際公開日 1993年9月30日 (30.09.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00322 (22) 国際出願日 1993年3月18日 (18. 03. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平4/93561 1992年3月19日 (19. 03. 92) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) ダイキン工業株式会社 (DAIKIN INDUSTRIES LTD.) [JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル Osaka, (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) 吉川宏起 (YOSHIKAWA, Kohki) [JP/JP] 〒165 東京都中野区上鷲宮5-14-23 Tokyo, (JP) 塩野孝博 (SHIONO, Takahiro) [JP/JP] 〒211 神奈川県川崎市中原区木月住吉町2035番地 関東労災病院内 Kanagawa, (JP) 岩井宏之 (IWAI, Hiroyuki) [JP/JP] 山下恒雄 (YAMASHITA, Tsuneo) [JP/JP] 下川和弘 (SHIMOKAWA, Kazuhiro) [JP/JP] 〒566 大阪府摂津市西一津屋1番1号 ダイキン工業株式会社 淀川製作所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 逢坂 宏 (OSAKA, Hiromu) 〒190 東京都立川市柴崎町2丁目4番11号 ファインビル Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), 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), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : MRI CONTRAST MEDIUM AND DIAGNOSTIC METHOD</p>		
<p>(54) 発明の名称 MRI造影剤及び診断方法</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>An MRI contrast medium (suspension) comprising an oily fatty acid, fatty acid ester or perfluorinated compound and a particulate paramagnetic compound contained therein. It can be used stably for long and can be administered to a target region, whereby its dose can be reduced. In conducting diagnosis, it can be held in a target region stably for long, so that it makes monitoring by MRI possible and can dispense with X-ray CT, thus being free from the problem of radiation exposure.</p>		

(57) 要約

油状の脂肪酸、脂肪酸エステル又はパーフルオロ化合物に微粒子状常磁性化合物を含有させたMRI造影剤（懸濁液）。

長期間安定に使用可能であり、また目的部位へ投与できるためにその投与量も減らすことができる。診断に際しては、目的部位にて長期間安定に保持されるために、MRIによる監視を行うことができ、X線CTは不要となり、被爆の問題がなくなる。

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

明細書

MR I 造影剤及び診断方法

産業上の利用分野

- 5 本発明は、目標とする部位に選択的に投与し、長期間滞留させ、従来X線で行っていた診断をMR Iで行うことにより、診断精度を向上させ、X線被曝の回数を激減させて患者の負担を軽くすることを目的としたMR I造影剤、及びこれを用いた診断方法に関するものである。

従来の技術

- 10 MR I（核磁気共鳴撮像）は、生体内のプロトン（特に水、脂肪）から得られる核磁気共鳴信号を観測するものであり、組織毎のプロトン密度や、スピン-格子緩和時間（ T_1 ）およびスピン-スピン緩和時間（ T_2 ）の差を利用して、画像のコントラストを形成する。

- 15 常磁性化合物は、プロトンの緩和時間を短縮して画像のコントラストを向上させるMR I造影剤となる。これらの化合物のひとつとして、 $Gd-DTPA$ 2メグルミン塩（登録商標マグネビスト：シェーリング社）は、世界初のMR I造影剤として市販されている。

- 20 一般にMR I造影剤は、水溶液として静脈内投与され、細胞外に分布し、数十分で造影効果がなくなり、その後、経腎的に排泄される。その薬物動態から、脳、脊髄領域において、梗塞、腫瘍の診断に供されている。また、近年、経口投与可能でかつ、高濃度の消化管造影剤も開発され、臨床試験が進行している。

しかし、重金属を含むMR I造影剤は毒性の面から体外排泄性を高めるため、水溶性金属錯体とした水溶液製剤であった。

そのため、造影剤の排泄されやすい部位、例えばリンパ管等の領域のM

R I の造影は困難であり、専ら短時間で造影可能な油性X線造影剤（リピオドール）を用いるX線造影法に依っていた。

5 近年、油性X線造影剤（リピオドール）のみ、もしくは抗腫瘍剤を懸濁させて動脈に注入し、ゼラチンスポンジで塞栓して腫瘍の治療を行う化学塞栓療法が紹介されている（竜崇正、Innervision、4(1)、50(1989)）。この方法は、動脈塞栓による阻血と抗腫瘍剤の滞留効果が相まって、良好な治療成績をあげると同時に、診断においてもX線診断によりX線造影剤の存在が経過観察ならびに新たな腫瘍の発見に有用となっている。

10 しかし、画像診断のためのX線造影法、特にX線CTの利用が拡大するにつれ、被曝の問題を無視出来ず、X線造影法は長期かつ高頻度の使用が制限される欠点を有する。

最近のMR I造影剤の試みとして、リピオドールと水溶液である登録商標マグネビストとのエマルジョンを動脈内に注入することが行われている（石王道人、日医大誌、58(3)、285(1191)）。しかし、約5分後に分離したと記載され、長期監視するためのMR I造影剤として使用するに耐え得るほど安定な製剤を得るにはいたっていない。

発明の目的

これらの理由により、低毒性を維持しつつ、現在、動脈、リンパ管、子宮卵管等の部位の造影可能なMR I造影剤への要望が高まっている。

20 本発明のMR I造影剤は、MR Iで十分なコントラストを得られる量の常磁性化合物の微粒子を油状液体に分散させ、懸濁化することにより得られ、長期間安定な製剤を与える。

また、上記造影剤は、油状液体がX線遮蔽効果を有する場合、X線透視下に目標とする部位（例えば動脈、リンパ管、子宮卵管）へ選択的に注入することが可能となる。また、局部的に投与されるので常磁性重金属化合

物の投与量を減じることができる。

さらに、投与後、組織に滞留することで1回の投与により長期間何回でも経過観察が可能となり、その際、診断にMRIを施行することになるため、従来X線CTで問題になっていたX線被曝が回避できる。

- 5 また、閉塞部位に投与することにより、化学塞栓療法の治療監視をすることができる。

発明の構成

本発明は、微粒子状常磁性化合物を含む油状物（特に脂肪酸、脂肪酸エステル又はパーフルオロ化合物）からなるMRI造影剤に係るものである。

- 10 上記常磁性化合物は、原子番号21～29、42、44の金属、及び原子番号58～70のランタン系金属から選ばれた少なくとも1種の金属の錯体又は錯塩化合物であるのがよい。この場合、配位子がエチレンジアミン-N, N, N', N' -テトラ酢酸（以下、EDTAと略す。）、ジエチレントリアミン-N, N, N', N'', N'' -ペンタ酢酸（以下、DTPAと略す。）、
- 15 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N''' -テトラ酢酸（以下、DOTAと略す。）、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-N, N', N'' -トリ酢酸（以下、DO3Aと略す。）であってよい。

- 20 上記の微粒子状常磁性化合物はクエン酸鉄（III）アンモニウム、硫酸鉄又は酸化鉄とすることができる。

本発明の微粒子状常磁性化合物は粒径 150 μ m以下、1 μ m以上、好ましくは75 μ m以下、10 μ m以上に湿式微細化粉碎するか、或いは乾式微細化粉碎で得られる。

上記の脂肪酸、脂肪酸の低級アルキルエステル、パーフルオロ化合物において、脂肪酸又は脂肪酸の低級アルキルエステルの脂肪酸の炭素数は

4～30、低級アルキルの炭素数は1～4、パーフルオロ化合物の炭素数は1～12が好ましい。

5 X線遮蔽効果のある油状液体とする場合、1個以上のI、Brにより置換された炭素数4～30の脂肪酸もしくは脂肪酸の低級アルキルエステル、あるいは1～10個のI、Brにより置換された炭素数1～12の直鎖アルキルパーフルオロ化合物が好ましい。

10 X線遮蔽効果のある油状液体は入手容易である。例えばヨード化ケシ油（登録商標リピオドール等）やヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（登録商標リピオドール ウルトラ フルイド等）のように、1922年に開発されて以来、リンパ管造影、子宮卵管造影剤として一般的に使用され、安全性が確認されているもの、また、臭素やヨウ素で置換された直鎖飽和パーフルオロ化合物の中で、生体に対して安全が確認された化合物、例えばパーフルオロオクチルブロマイド（PFOB）が挙げられる。

15 本発明の懸濁液は、公知である（例えば特開昭58-29718号公報明細書に記載）原子番号21～29、42、44又は58～70のランタン系金属から選ばれた少なくとも1種の金属と配位子EDTA、DTPA、DOTA、DO3Aとからなる金属錯体もしくはその塩であるか、同様に公知である（例えば特開平2-191229号公報明細書に記載）クエン酸鉄（III）アンモニウム、硫酸鉄、含糖酸化鉄を公知の方法で調製することによって得られる常磁性化合物のうちの1種を含む。

20 本発明の懸濁液には油状液体1mlあたり10 μ mol～10mmol、好ましくは50 μ mol～500 μ molの常磁性化合物が配合される。

この懸濁液には、通常知られている各種添加剤、例えば懸濁化剤、分散剤、粘稠剤等を必要に応じて適宜添加配合することもできる。

例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポ

リマー、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、マクロゴール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノ脂肪酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、流動パラフィン等は懸濁剤、分散剤、粘稠剤のいずれかの用途として、またオリーブ油、セ

5 タノール、トラガント等は懸濁剤、粘稠剤として、更にケイ酸アルミニウム・マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、脂肪酸ポリオキシル等は懸濁剤、分散剤として例示でき、製剤の性状、製造法等を考慮して適当量を用い得る。

10 本発明の懸濁液の製造法は、基本的には、通常懸濁剤等の製剤の製造法と同様のものとすることができる。即ち、原料となる固体を粉砕機を用いて乾式微細化粉砕したのちに分級するか、基剤となる油状化合物とともに湿式微細化粉砕し、各成分とともに秤量、混合してアンプル・バイアル等に充填して製造できる。

15 かくして得られる本発明のMR I造影剤はX線造影剤の性質をも保持させることが出来るため、油性X線造影剤の適応部位、例えば動脈内、リンパ管、子宮卵管等に同様に投与が可能となり、投与法は例えば注射による。その投与量は造影される部位ないし組織に応じて適宜選択されるために、使用量を少なくでき、重金属による問題を低減できる。例えば、子宮卵管

20 造影の場合、本発明の造影剤は5～8ml注入すればよい。

本発明の造影剤は安定であることから、保存性に優れ、排泄され易い箇所にも使用可能である。また、滞留して使用される本発明の造影剤は徐々に分離、放出され、次いで排泄されるので、生体に対する安全性も高い。

そして、本発明の造影剤は投与時にはX線遮蔽効果をもつ油状液体の効果により、X線透視下で目的とする部位、その他の臓器に選択的注入が可

能となる。投与後は、MRI機器で長期間監視する診断方法を実施できること、換言すれば、X線を使用しないで済むことは極めて有利な点である。

産業上の利用可能性

- 5 本発明によるMRI造影剤は、油状の脂肪酸、脂肪酸エステル又はパーフルオロ化合物に微粒子状常磁性化合物を懸濁させたものであるから、長期間安定に使用可能であり、また目的部位へ投与できるためにその投与量も減らすことができる。診断に際しては、目的部位にて長期間安定に保持されるために、MRIで監視を行うことができ、X線CTは不要となり、被爆の問題がなくなる。

10 図面の簡単な説明

- 図1は本発明の造影剤投与前のMRI写真である。
 図2は同造影剤投与直後のMRI写真である。
 図3は同造影剤投与直後のX線CT写真及びそのスケッチである。
 図4は同造影剤投与後2日目のMRI写真である。
 15 図5は同造影剤投与後7日目のMRI写真である。
 図6はGd-DTPA溶出速度の測定結果を示すグラフである。

実施例

以下、本発明を実施例について更に詳しく説明する。

実施例1

- 20 ジエチレントリアミン-N, N, N', N'', N'''-ペンタ酢酸のガドリニウム（以下、Gd-DTPAと称す。）2メグルミン塩を使用するMRI造影剤：

Gd-DTPA-登録商標リピオドール ウルトラ フルイド懸濁液（MRI造影剤）の調製：公知の方法で調製したGd-DTPA 2メグルミン塩10gを乳鉢で粉碎したのち、ステンレス製フルイで200メッシュ

(75 μ m)以下の粒径に揃えた。

このGd-DTPA 2メグルミン塩1195mg (1水和物として1.25mmol)にヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル(登録商標リピオドール ウルト
ラ フルイド) 10.0mlを加え、乳鉢でよく混合して懸濁液とした。懸濁液
5 は不透明淡黄色油状物質であった。

実施例 2

Gd-DTPA-PFOB懸濁液の調製:

油状化合物としてPFOBを用いた以外は、実施例1に応じて懸濁液を
調製した。得られた懸濁液は不透明白色液体であった。

10 実施例 3

造影試験:

この試験に用いた機器は、X線CT-横河メディカル社製IMAGEMAX 2
(スライス厚は10mm)、MRI-シーメンス旭社製MAGNETON H15(1.5T)
を使用した。MRIの撮像条件は、繰り返し時間(TR) 500msec、エコー
15 ー時間(TE) 15msecのスピンエコー法(SE 500/15)のT₁強調画像、
スライス厚5mm、画素数 192×256であった。

日本白色種兔(2.5~2.6kg)の大腿部にVXII腫瘍細胞を移植し、10日間
増殖させた。10日目に体動を抑えるため、耳介静脈に30%ウレタンを投与
することによる全身麻酔を行い、麻酔下で動注前にMRIを施行した。

20 麻酔下で大腿部を切開し、大腿動脈の末梢側に向けて留置針を確保した。
留置針より、調製したサスペンション(上記した懸濁液) 1.0mlを動注し
た後、生理食塩水 5.0mlを使ってフラッシュし、動脈を結紮した。大腿部
を縫合した直後、2日目、1週間目に上記の条件でMRI及びX線CT
(但し、これは投与直後のみ)を行った。これらの各写真又はスケッチを
図1~図5に示した。

これによれば、造影作用が安定に保持されることが分る。また、X線CTは投与直後に行えばよく、その後はMRIのみを行うことができる。図1～図5を詳述すると、まず図1は上記の懸濁液投与前の上記大腿部のMRI写真を示すが、これに比較して同懸濁液投与直後の図2のMRI写真に示すように、腫瘍の部分（図3参照）に白っぽく造影剤（MRI造影剤）が見える。このMRI造影剤は、図3に示すX線CT（スケッチ）で観察されたX線造影剤とほぼ同じ位置に存在することから、X線造影剤からは分離せずに目的部位に保持されていることが分る。

次に、上記懸濁液投与後2日目では図4のMRI写真（これは図1及び図2とは少し切断の角度が異なっている。）のように、MRI造影剤の浸潤によって同造影剤のある白っぽい部分が拡大されていることが確認できる。更に、7日目では図5のMRI写真（図4と同等の切断角度でのもの）のように、MRI造影剤は依然として保持されていると共に、腫瘍の内部に壊死部分が黒っぽく見えるが、こうした壊死部分の観察にも上記懸濁液が使用可能である。

実施例 4

急性毒性試験：

マウスMCH・ICR（35g～40g）の腹腔内に、上記に調製した懸濁液の $12\mu\text{l}$ ～ $600\mu\text{l}$ を投与し、7日間観察して、50%致死濃度（LD₅₀）を求めたところ、下記のデータが得られた。これによれば、本発明に基づく懸濁液は非常に安全であることが分かる。

	懸濁剤	LD ₅₀
5	Gd-DTPA-登録商標リピオドール ウルトラフルイド	2.5mmol /kg以上

実施例 5

懸濁液の安定性：

実施例 1 で調製した懸濁液は安定性を確認するため、室温下で放置し、
 10 完全に 2 層分離するまでの所要時間を測定した。比較として、0.5mmol/ml
 の Gd-DTPA 水溶液 1 ml と登録商標リピオドールウルトラフルイド 1 ml
 とを均一に混合したものをを用いた。結果は下記に示した。これによれば、
 本発明に基く懸濁液は非常に安定であることが分かる。

15			分離までの所要時間
	実施例 1 のもの	Gd-DTPA (固体) + リピオドール ウルトラフルイド	2 日以上
20	比較例 のもの	Gd-DTPA (水溶液) + リピオドール ウルトラフルイド	10 分

実施例 6

Gd-DTPA 溶出速度の測定：

実施例 1 で調製した懸濁液について水中での Gd-DTPA 2 メグレルミ

ン塩の溶出挙動を観察するため、日本薬局方第十二改正、溶出試験法に準じて溶出試験を行った。

懸濁液20mlを37°Cの純水 500ml中にゆっくり加え、その温度を保ったまま100r. p. mの速度でパドルにより攪拌した。30分、1時間～7時間まで1
5 時間毎に試験液を採取し、274nmの吸光度を測定した。5 mM G d - D T P A水溶液の吸光度を1として、試験液の実測値を百分率により示した。比較として、実施例5で述べた比較例の混合液を用いた。結果を図6に示す。

これによれば、本発明に基づく懸濁液は、非常にゆっくりとG d - D
10 T P A 2メグルミン塩を放出する性能（徐放性）をもっていることがわかる。

15

20

請求の範囲

1. 微粒子状常磁性化合物を含む油状物からなるMR I造影剤。
2. 微粒子状常磁性化合物が、原子番号21~29、42、44の金属、及び原子番号58~70のランタン系金属から選ばれた少なくとも1種の金属の錯体又は錯塩化合物である、請求の範囲の第1項に記載したMR I造影剤。
5
3. 金属錯体又は錯塩化合物の配位子がエチレンジアミン-N, N, N', N'-テトラ酢酸、ジエチレントリアミン-N, N, N', N'', N''-ペンタ酢酸、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-テトラ酢酸、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-N, N', N''-トリ酢酸である、請求の範囲の第2項に記載したMR I造影剤。
10
4. 微粒子状常磁性化合物がクエン酸鉄(III)アンモニウム、硫酸鉄又は酸化鉄である、請求の範囲の第1項~第3項のいずれかに記載したMR I造影剤。
15
5. 油状物が脂肪酸、脂肪酸の低級アルキルエステル又はパーフルオロ化合物である、請求の範囲の第1項~第4項のいずれかに記載したMR I造影剤。
6. 脂肪酸、脂肪酸の低級アルキルエステルの脂肪酸の炭素数が4~30であり、パーフルオロ化合物の炭素数が1~12である、請求の範囲の第5項に記載したMR I造影剤。
20
7. 脂肪酸、脂肪酸の低級アルキルエステル又はパーフルオロ化合物がヨウ素又は臭素で置換されたものであって、脂肪酸又は脂肪酸の低級アルキルエステルの脂肪酸の炭素数が4~30であり、該低級アルキルの炭素数が1~4であり、パーフルオロ化合物の炭素数が1~12である、請求

の範囲の第5項に記載したMR I造影剤。

8. 請求の範囲の第1項～第7項のいずれかに記載したMR I造影剤を使用し、MR I機器で投与部位を監視する診断方法。

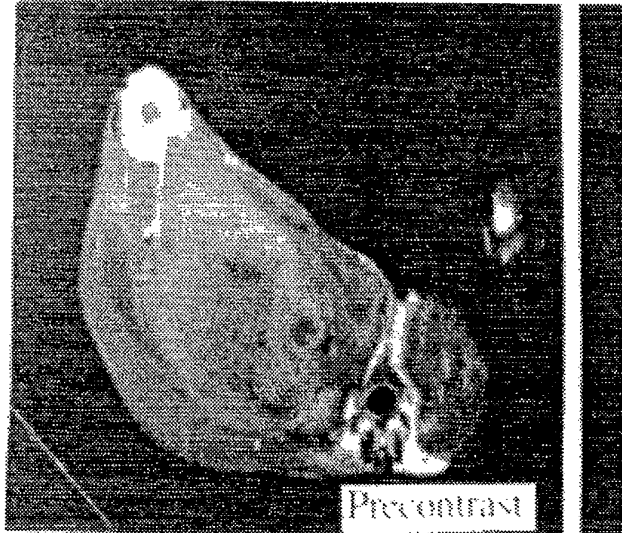
5

10

15

20

☒ 1



☒ 2

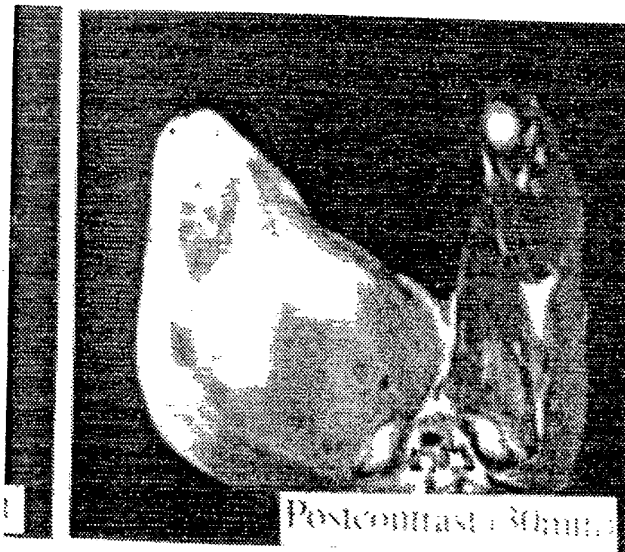
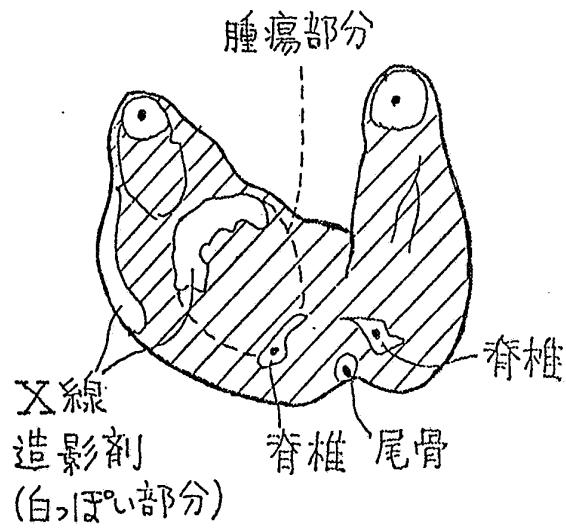
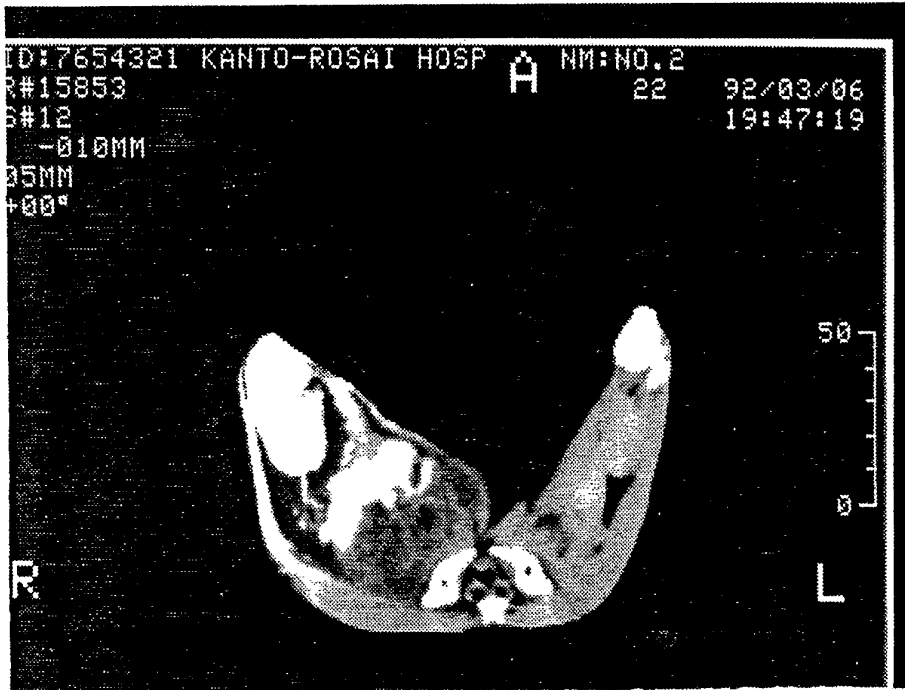
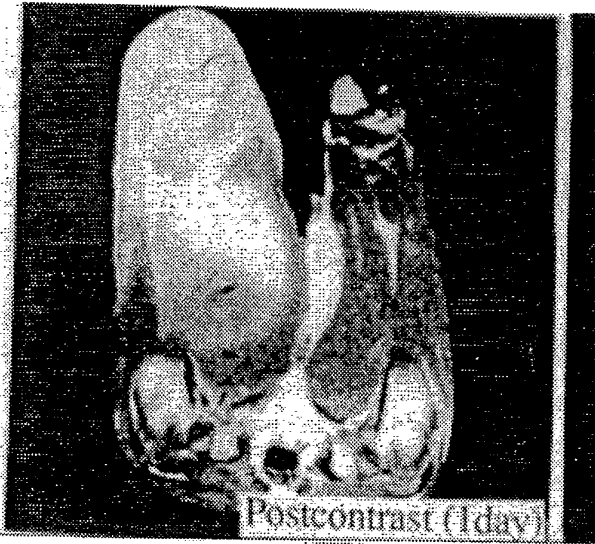


図3



☒ 4



☒ 5

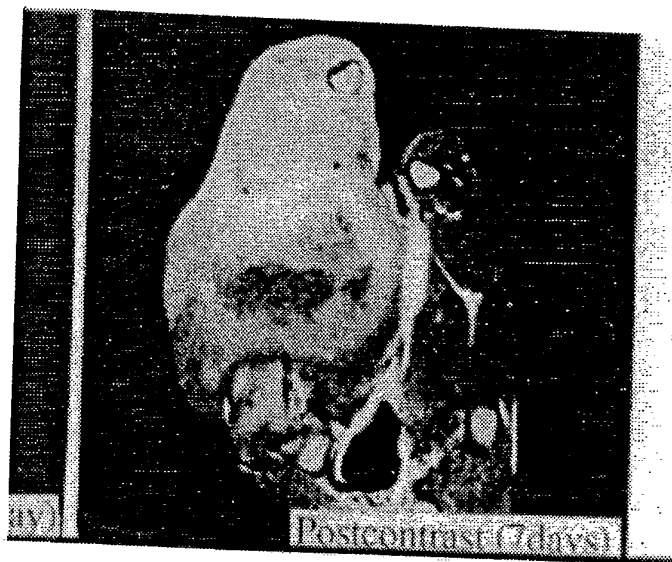
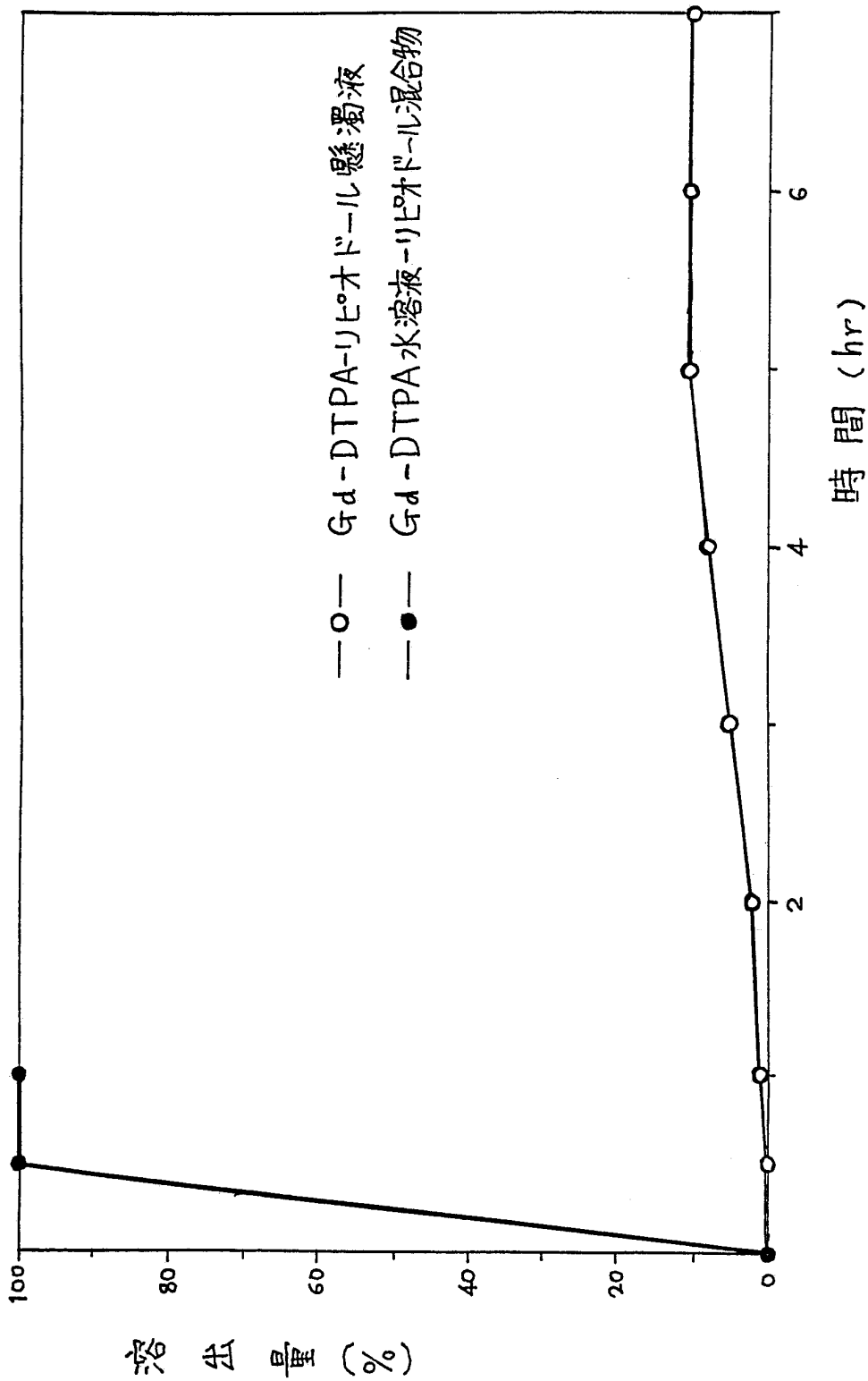


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00322

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ A61K49/00

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.⁵ A61K49/00, A61K9/10

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 1-139555 (Schering AG), June 1, 1989 (01. 06. 89), & EP, A, 305320 & DE, A, 3728525	1-8
A	JP, A, 61-171434 (Schering AG), August 2, 1986 (02. 08. 86), & EP, A, 186616 & DE, A, 3508000	1-8
A	JP, A, 60-16936 (Schering AG), January 28, 1985 (28. 01. 85), & DE, A, 3316703 & EP, 124766	1-8
A	JP, A, 3-188028 (Li K C P) August 16, 1991 (16. 08. 91), & EP, A, 424311 & US, A, 5064636	1-8
A	JP, A, 61-189215 (Teijin Ltd.), August 22, 1986 (22. 08. 86), & WO, A, 86-4816 & EP, A, 214299	1-8
A	JP, A, 1-275583 (Schering AG),	1-8

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
May 19, 1993 (19. 05. 93)Date of mailing of the international search report
June 8, 1993 (08. 06. 93)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00322

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	November 6, 1989 (06. 11. 89), & DE, A, 3809671 & EP, A, 336879	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ A61K49/00		
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. ⁸ A61K49/00, A61K9/10		
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		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
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	JP.A.1-139555 (Schering AG) 1. 6月. 1989 (01. 06. 89) &EP.A.305320 &DE.A.3728525	1-8
A	JP.A.61-171434 (Schering AG) 2. 8月. 1986 (02. 08. 86) &EP.A.186616 &DE.A.3508000	1-8
A	JP.A.60-16936 (Schering AG)	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> 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	
19.05.93	08.06.93	
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) 宮坂初男 ㊞	4 C 9 1 6 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
	28. 1月. 1985 (28. 01. 85) &DE. A. 3316703 & EP. 124766	
A	JP. A. 3-188028 (Li K C P) 16. 8月. 1991 (16. 08. 91) &EP. A. 424311 & US. A. 5064636	1-8
A	JP. A. 61-189215 (帝人株式会社) 22. 8月. 1986 (22. 08. 86) &WO. A. 86-4816 & EP. A. 214299	1-8
A	JP. A. 1-275583 (Schering AG) 6. 11月. 1989 (06. 11. 89) &DE. A. 3809671 & EP. A. 336879	1-8