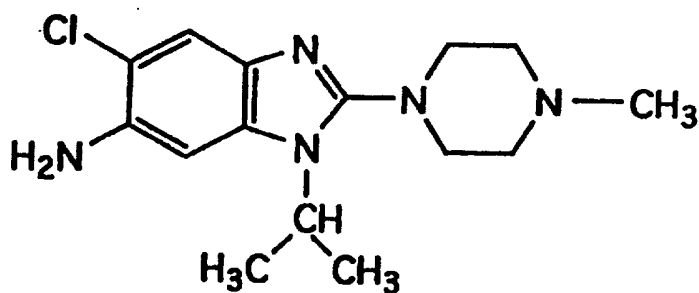




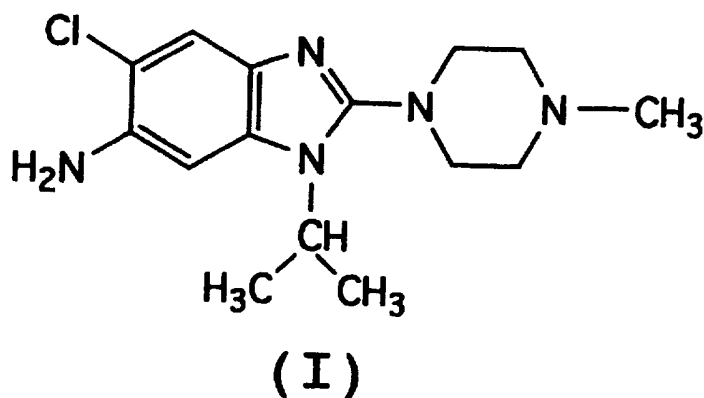
(51) 国際特許分類6 A61K 31/495, 9/02, 47/16	A1	(11) 国際公開番号 WO97/45122 (43) 国際公開日 1997年12月4日(04.12.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01862 (22) 国際出願日 1997年5月29日(29.05.97) (30) 優先権データ 特願平8/161005 1996年5月31日(31.05.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘紡株式会社(KANEBO, LIMITED)[JP/JP] 〒131 東京都墨田区墨田五丁目17番4号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 横町秀司(YOKOMACHI, Hideharu)[JP/JP] 〒664 兵庫県伊丹市寺本5丁目5番地 行基コート106号 Hyogo, (JP)		(81) 指定国 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: SUPPOSITORIES (54) 発明の名称 坐剤 (57) Abstract Suppositories containing as the active ingredient 6-amino-5-chloro-1-isopropyl-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-benzimidazole (I). These suppositories are expected to exert drug effects based on the serotonin ₃ receptor antagonism when administered rectally. More particularly, these suppositories are useful as antiemetic agents for vomiting accompanying chemotherapy for cancer or remedies for irritable bowel syndrome based on the serotonin ₃ receptor antagonism. These suppositories are also excellent in the storage stability of the active ingredient (I).		



(I)

(57) 要約

6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール(I)を有効成分とする坐剤であって、直腸投与により、セロトニン₃受容体拮抗作用に基づく薬効が期待できる。より具体的には、本発明の坐剤は、例えばシスプラチン等による癌化学療法に伴う嘔吐に対する制吐剤あるいはセロトニン₃受容体拮抗作用に基づく過敏性腸症候群治療剤として有用である。また、本発明の坐剤は、有効成分(I)の保存安定性にも優れている。



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加盟国を特定するために使用されるコード

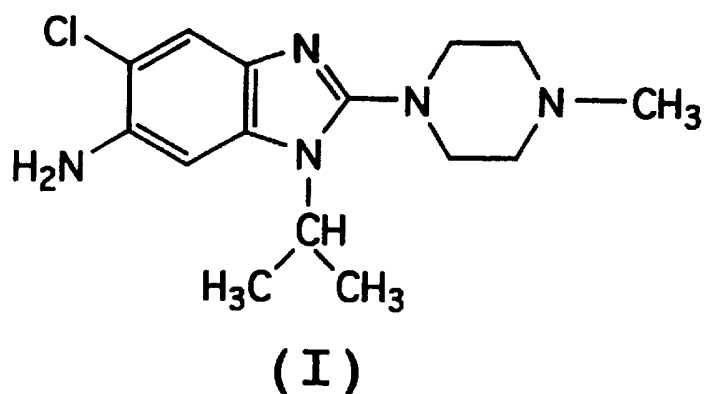
AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブル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

明 細 書

坐 剤

技術分野

本発明は、下式（I）に示される6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-（4-メチル-1-ピペラジニル）ベンズイミダゾールを有効成分とするセロトニン₃受容体拮抗剤として使用される坐剤に関する。

背景技術

坐剤は、経口投与製剤や注射剤に比べると、比較的多量の薬物投与が可能であること、胃腸障害を回避できること、注射剤に比べて安全であること、経口投与よりも薬物の分解または代謝を回避しやすいこと、食事摂取の影響を受けないこと、就寝前または就寝中に良い効果が期待できること、嚥下不可能な患者や注射剤の投与が不可能な患者にも投与ができるなど小児科・老人科領域の患者に適すること、注射剤のように医師や看護婦によって投薬される必要がなく在宅治療に適している等の利点を有する。このことから、近年、全身作用や局所作用の種々の疾患を対象とした多くの坐剤が臨床現場あるいは家庭で使用されている。

本発明の坐剤の有効成分に用いられる6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-（4-メチル-1-ピペラジニル）ベンズイミダゾール

〔以下、ベンズイミダゾール誘導体（I）という〕は優れたセロトニン₃受容体拮抗作用を有し、シスプラチン等による癌化学療法に伴う嘔吐に対する制吐剤として有用な化合物であることが知られている（特開平5-17449号参照）。また上記のベンズイミダゾール誘導体（I）がセロトニン₃受容体拮抗作用に基づいて過敏性腸症候群に有用な化合物であることも知られている（特開平6-145152号参照）。

上記公報には、錠剤や顆粒剤等の経口投与製剤の他、注射剤として用いられることが記載されている。

しかしながら、経口投与製剤では嘔吐等による嚥下不可能な患者には不适当であり、また注射剤は投与時に苦痛が伴うので頻回投与に適さないばかりか在宅治療には不适当である。

上記事項に鑑みて、特開平7-48258号には、上記ベンズイミダゾール誘導体（I）を含有することを特徴とするセロトニン₃受容体拮抗剤として使用される、貼付剤や軟膏剤等の経皮投与用製剤が開示されている。しかしながら、ベンズイミダゾール誘導体（I）を有効成分とする坐剤については何ら知られていない。

発明の開示

本発明の目的は、上記のような有効成分として有用な作用を有するベンズイミダゾール誘導体（I）の直腸吸収性および保存安定性の優れた、ベンズイミダゾール誘導体（I）を含有する坐剤を提供することにある。

本発明者は、ベンズイミダゾール誘導体（I）を含有する坐剤を製造し、該坐剤の直腸投与性を検討することにより、ベンズイミダゾール誘導体（I）の直腸吸収性が優れていること、また該坐剤の保存安定性を検討することにより、坐剤基剤として油脂性基剤、なかでも水酸基価が50以下のハードファットを用いた場合、特に水酸基価が15以下のハードファットを用

いた場合にベンズイミダゾール誘導体（I）の保存安定性が優れていることを見い出した。さらに、上記坐剤中に塩酸システインまたはその水和物を配合させることによりベンズイミダゾール誘導体（I）の直腸吸収性および保存安定性をより向上させ得るを見い出し、本発明を完成させた。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1、実施例4および実施例6に対応するラット投与用の坐剤A、坐剤Bおよび坐剤Cをラットに直腸投与したときのベンズイミダゾール誘導体（I）の血漿中濃度推移（平均値）を示すグラフであり、○印は坐剤A、□印は坐剤B、●印は坐剤Cを示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられるベンズイミダゾール誘導体（I）は、前記特開平5-17449号記載の製造法によって得られる。

本発明の坐剤は、ベンズイミダゾール誘導体（I）を坐剤基剤に溶解もしくは懸濁させ、必要に応じて界面活性剤等を適宜添加し、通常の方法によって製造することができる。例えば、本発明の坐剤は融解法により以下のようにして製造することができる。

すなわち、坐剤基剤を加熱融解し、これにベンズイミダゾール誘導体（I）と要すれば界面活性剤等の添加剤とを均一に混合した後、この一定量ずつを型に注入し、冷却固化させて製造する。

前記坐剤基剤には、油脂性基剤あるいは水溶性基剤が使用できる。

油脂性基剤としては、例えばハードファットが挙げられる。ハードファットとは、各構成脂肪酸が、炭素数8～18の直鎖飽和脂肪酸であるグリセリドの混合物のことであり、これは例えば、マーチンデイル ザ エクストラ ファーマコピア（Martindale The Extra Pharmacopeia、28版、1067頁、The Pharmaceutical Press、1982年発行参照）および

医薬品添加物規格（厚生省薬務局審査課監修、医薬品添加物規格、1993、243頁、平成5年6月28日、薬事日報社発行参照）に記載されている。これは例えばウイテプゾールTMH-5、ウイテプゾールTMH-15、ウイテプゾールTMH-35、ウイテプゾールTMW-25、ウイテプゾールTMW-35、ウイテプゾールTMS-55、ウイテプゾールTMS-58 [以上、ヒュルス社（H u l s A G）製]、ニッサンファーマゾールTMB-115、ニッサンファーマゾールTMN-145（以上、日本油脂社製）等の商品名で市販されている。

これらのハードファットは、必要に応じて2種以上を混合して使用することもできる。

水溶性基剤としては、例えば常温で固体のマクロゴールが挙げられる。マクロゴールとは、エチレンオキシドと水との付加重合体で、平均分子量の差によりマクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000およびマクロゴール6000等があり、これらを単独でまたは2種以上を混合して使用することができる。

上記坐剤基剤の中でも、油脂性基剤、特にハードファットが好ましく、ハードファットの中でも、水酸基価50以下のハードファットがより好ましく、さらに好ましくは水酸基価が15以下のハードファットである。

水酸基価15以下のハードファットとしては、例えば、ウイテプゾールTMH-5、ウイテプゾールTMH-15、ウイテプゾールTMH-35 [以上、ヒュルス社（H u l s A G）製]、ニッサンファーマゾールTMB-115（日本油脂社製）等を挙げることができ、水酸基価50以下のハードファットとしては、上記のハードファットの他に、例えば、ウイテプゾールTMW-25、ウイテプゾールTMW-35 [以上、ヒュルス社（H u l s A G）製]、ニッサンファーマゾールTMN-145（日本油脂社製）等を挙げるこ

とができる。

また、本発明の坐剤は、常温で液状の油脂性基剤または常温で液状の水溶性基剤あるいはそれらと乳化剤とを組み合わせた乳剤性基剤にベンズイミダゾール誘導体（I）を溶解もしくは懸濁させたものを直腸投与用のソフトカプセル等に充填し成型することによっても製造できる。

常温で液状の油脂性基剤としては、例えば流動パラフィンおよび植物油が挙げられる。

常温で液状の水溶性基剤としては、例えばマクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400およびマクロゴール600が挙げられる。

乳化剤としては、例えばモノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびレシチン等が挙げられる。

本発明の坐剤は、ベンズイミダゾール誘導体（I）の直腸吸収性および保存安定性を向上させることを目的として、上記坐剤中にベンズイミダゾール誘導体（I）の他に塩酸システインまたはその水和物を配合させることもできる。

上記坐剤は、前記と同様に、例えば、融解法により製造することができる。

塩酸システインまたはその水和物としては、塩酸システイン一水和物が好ましい。

ベンズイミダゾール誘導体（I）および塩酸システインまたはその水和物は、その平均粒子径が3～150 μ mの微粉末として用いることが好ましい。

塩酸システインまたはその水和物の使用量は、ベンズイミダゾール誘導

体（I）1重量部に対して通常1～300重量部である。

坐剤基剤の使用量は、ベンズイミダゾール誘導体（I）1重量部に対して通常10～20000重量部である。

本発明の坐剤は、患者の年齢、体重、症状等により投与量が異なるが、通常、1日当たり1～3回投与され、1回当たりのベンズイミダゾール誘導体（I）の投与量は、ベンズイミダゾール誘導体（I）として0.1～100mgである。

本発明の坐剤は、ベンズイミダゾール誘導体（I）の直腸吸収性に優れている（後記試験例1参照）。

従って、本発明の坐剤は、直腸投与により、セロトニン₃受容体拮抗作用に基づく薬効が期待できる。より具体的には、本発明の坐剤は、例えばシスプラチン等による癌化学療法に伴う嘔吐に対する制吐剤あるいはセロトニン₃受容体拮抗作用に基づく過敏性腸症候群治療剤として有用である。

本発明の坐剤は、ベンズイミダゾール誘導体（I）の保存安定性にも優れている（後記試験例2参照）。

なかでも坐剤基剤として水酸基価が50以下のハードファットを用いた場合、特に水酸基価が15以下のハードファットを用いた場合にベンズイミダゾール誘導体（I）の保存安定性が優れており、坐剤中に塩酸システインー水和物を添加することにより、ベンズイミダゾール誘導体（I）の保存安定性はさらに向上する。

従って、本発明坐剤は、嘔吐等による嚥下不可能な患者や注射剤の投与が不可能な患者にも投与可能であり、在宅治療に適する。

以下に試験例を挙げて、本発明の坐剤の有用性を詳細に説明する。

なお、いずれの試験もベンズイミダゾール誘導体（I）は100メッシュふるい（ふるい目の開き150μm）を通過させた微粉末を用いた。塩

酸システインー水和物は200メッシュふるい（ふるい目の開き75 μ m）を通過させた微粉末を用いた。

〔試験例〕

試験例1（直腸吸収性試験）

試験例1中のベンズイミダゾール誘導体（I）血漿中濃度は、6-アミノ-5-クロロ-1-プロピル-2-（4-メチル-1-ピペラジニル）ベンズイミダゾール（特開平5-17449号参照）を内標準物質として使用し、下記条件の液体クロマトグラフィー（以下HPLCと略記する）により定量した。

HPLCの条件

- ・カラム：Inertsil ODS-2（4.6mm×150mm、ジェエルサイエンス社製）
- ・移動相：アセトニトリル30容と水70容とトリエチルアミン0.05容の混合溶液
- ・カラム温度：35℃
- ・流速：1.0ml／分
- ・検出方法：UV315nmに於ける吸光度測定

（1）検体

坐剤A、坐剤Bおよび坐剤C

（2）検体の調製

ラット投与用坐剤として、実施例1、実施例4および実施例6に対応する坐剤A～Cを以下のようにして調製した。

・坐剤A

ハードファット〔ウイテプゾールTMH-15、水酸基価9.8、ヒュルス社（Huls AG）製〕9.78gをステンレス製ビーカーに入れ、40

～45℃に加温して融解させ、これにベンズイミダゾール誘導体（I）0.22gを加えて攪拌し、均一に混合した。この混合物を37～45℃に保ちながら、円柱状鋳型に充填してから冷却し、この混合物50mgあたりにベンズイミダゾール誘導体（I）を1.1mg含有する直径3mmの円柱状の坐剤Aを得た。

・坐剤B

水酸基価が63.6のハードファット〔ウイテプゾールTMS-55、ヒュルス社（Huls AG）製〕を用いる以外は上記坐剤Aと同様に調製し、混合物50mgあたりにベンズイミダゾール誘導体（I）を1.1mg含有する直径3mmの円柱状の坐剤Bを得た。

・坐剤C

ハードファット〔ウイテプゾールTMH-15、水酸基価9.8、ヒュルス社（Huls AG）製〕9.38gをステンレス製ビーカーに入れ、40～45℃に加温して融解させ、これにベンズイミダゾール誘導体（I）0.22gおよび塩酸システインー水和物（和光純薬工業社製）0.40gを加えて攪拌し、均一に混合した。この混合物を37～45℃に保ちながら、円柱状鋳型に充填してから冷却し、この混合物50mgあたりにベンズイミダゾール誘導体（I）を1.1mg含有する直径3mmの円柱状の坐剤Cを得た。

（3）試験方法

24時間絶食したWistar系ラット（体重190～220g）の直腸内に、体重1kg当たりベンズイミダゾール誘導体（I）として5.7mg相当量の検体を投与した後、シアノアクリレート系接着剤（アロンアルフTM、東亜合成化学工業社製）で肛門部を接着し薬剤の漏出を防止した。投与後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6および8時間目に頸静脈カニュー

レよりヘパリン処理したシリンジで採血を行い、遠心分離（12000rpm、5分間）し、得られた血漿中のベンズイミダゾール誘導体（I）濃度をHPLCにより定量した。1検体について2回の試験を実施し、その結果の平均値を求めた。

（4）試験結果

結果（1群2例の平均値）を図1に示す。

図1に示されるように、本発明の坐剤を直腸投与すると、ベンズイミダゾール誘導体（I）の直腸からの吸収性は優れていることが判明した。坐剤中に塩酸システインー水和物を添加することにより、ベンズイミダゾール誘導体（I）の直腸吸収性はさらに向上した。

試験例2（保存安定性試験）

試験例2中のベンズイミダゾール誘導体（I）含量は、p-アミノ安息香酸プロピルを内標準物質として使用し、下記条件の液体クロマトグラフィー（以下HPLCと略記する）により定量した。

HPLCの条件

- ・カラム：L-column ODS（4.6mm×250mm、財団法人化学品検査協会製）
- ・移動相：リン酸水素二カリウム8.7gを精製水1000mlに溶解し、リン酸を加えてpH7.4に調整した溶液4容とメタノール6容との混合溶液
- ・カラム温度：30℃
- ・流速：1.0ml/分
- ・検出方法：UV254nmに於ける吸光度測定

（1）検体

実施例1の坐剤および実施例6の坐剤

(2) 試験方法

検体を 60℃の恒温器内に静置保存し、一定期間経過（1 カ月）後に、それらをサンプリングして、検体中のベンズイミダゾール誘導体（I）の含量を H P L C により測定した。1 検体について 3 回の試験を実施した。その平均値を求め、調製直後の含量（3 例平均値）に対する残存率を算出した。

(3) 試験結果

結果を表 1 に示す。

表 1 に示されるように、過酷な保存条件（60℃，1 カ月）にもかかわらず、ベンズイミダゾール誘導体（I）の残存率が 90%以上であった。このことから、本発明の坐剤の保存安定性は優れていることが判明した。

表 1

検体	60℃, 1 カ月保存後の 残存率± S.D.(%)
実施例 1 の坐剤	93.6 ± 0.6
実施例 6 の坐剤	97.9 ± 0.9

以下、実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例 1

ハードファット〔ウイテプゾールTMH-15、水酸基価 9.8、ヒュルス社（H u l s A G）製〕99.89 g をステンレス製ビーカーに入れ、40～45℃に加温して融解させ、これにベンズイミダゾール誘導体（I）0.11 g を加えて攪拌し、均一に混合した。この混合物を 37～45℃に保ちながら、1 g ずつを紡錘鑄型に充填してから冷却し、1 個あたりに

ベンズイミダゾール誘導体 (I) を 1. 1 m g 含有する実施例 1 の坐剤を得た。

実施例 2

水酸基価が 1 4. 1 のハードファット〔ウイテプゾールTMH-15、ヒュルス社 (H u l s A G) 製〕を用いる以外は実施例 1 と同様に調製し、1 個あたりにベンズイミダゾール誘導体 (I) を 1. 1 m g 含有する実施例 2 の坐剤を得た。

実施例 3

水酸基価が 4 5. 5 のハードファット〔ウイテプゾールTMW-35、ヒュルス社 (H u l s A G) 製〕を用いる以外は実施例 1 と同様に調製し、1 個あたりにベンズイミダゾール誘導体 (I) を 1. 1 m g 含有する実施例 3 の坐剤を得た。

実施例 4

水酸基価が 6 3. 6 のハードファット〔ウイテプゾールTMS-55、ヒュルス社 (H u l s A G) 製〕を用いる以外は実施例 1 と同様に調製し、1 個あたりにベンズイミダゾール誘導体 (I) を 1. 1 m g 含有する実施例 4 の坐剤を得た。

実施例 5

マクロゴール 1 5 4 0 (和光純薬工業社製) 5 5. 4 9 g およびマクロゴール 4 0 0 0 (和光純薬工業社製) 4 4. 4 0 g をステンレス製ビーカーに入れ、6 0 ~ 6 5 °C に加温して融解させ、これにベンズイミダゾール誘導体 (I) 0. 1 1 g を加えて攪拌し、均一に混合した。この混合物を 6 0 ~ 6 5 °C に保ちながら、1 g ずつを紡錘鑄型に充填してから冷却し、1 個あたりにベンズイミダゾール誘導体 (I) を 1. 1 m g 含有する実施例 5 の坐剤を得た。

実施例 6

ハードファット〔ウイテプゾールTMH-15、水酸基価9.8、ヒュルス社（Huls AG）製〕9.889gをステンレス製ビーカーに入れ、40～45℃に加温して融解させ、これにベンズイミダゾール誘導体（I）0.011gおよび塩酸システインー水和物（和光純薬工業社製）0.1gを加えて攪拌し、均一に混合した。この混合物を37～45℃に保ちながら、1gずつを紡錘鑄型に充填してから冷却し、1個あたりにベンズイミダゾール誘導体（I）を1.1mg含有する実施例6の坐剤を得た。

実施例 7～9

ハードファットをウイテプゾールTMH-15より表3に示すハードファットに代える以外は、実施例6と同様に調製し、1個あたりにベンズイミダゾール誘導体（I）を1.1mg含有する実施例7～9の坐剤が調製できる。

表 3

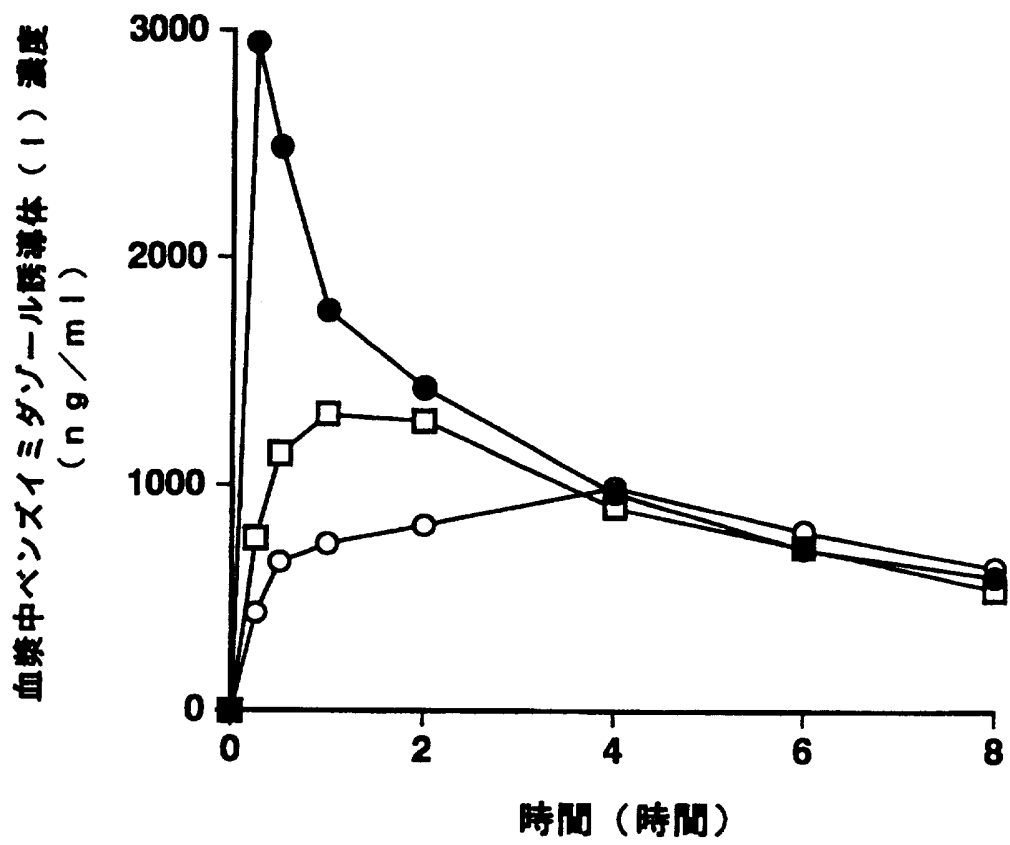
実施例番号	ハードファット
実施例 7	ウイテプゾール TM H-5（水酸基価5以下）
実施例 8	ニッサンファーマゾール TM B-115（水酸基価15以下）
実施例 9	ウイテプゾール TM W-35（水酸基価40～50）

請 求 の 範 囲

1. 6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾールを有効成分とする坐剤。
2. (a) 6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール、および(b) ハードファットからなることを特徴とする坐剤。
3. 請求項1または請求項2に記載の坐剤中に、さらに塩酸システインまたはその水和物を配合させることを特徴とする坐剤。
4. セロトニン₃受容体拮抗剤として使用される請求項1～3のいずれかに記載の坐剤。
5. 制吐剤として使用される請求項1～3のいずれかに記載の坐剤。
6. 過敏性腸症候群治療剤として使用される請求項1～3のいずれかに記載の坐剤。

1/1

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01862

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/495, A61K9/02, A61K47/16

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. Cl⁶ A61K31/495, A61K9/02, A61K47/16

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	JP, 5-17449, A (Kanebo, Ltd.), January 26, 1993 (26. 01. 93) Claim & EP, 641784, A1 & US, 5407936, A	1 - 6
Y	JP, 6-145152, A (Kanebo, Ltd.), May 24, 1994 (24. 05. 94), Claim (Family: none)	1 - 6
Y	JP, 58-213710, A (Showa Yakuhin Kagaku Kogyo K.K.), December 12, 1983 (12. 12. 83), Claim; page 2, upper right column, line 7 to lower left column, line 15 (Family: none)	1 - 6
Y	JP, 57-85321, A (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), May 28, 1982 (28. 05. 82), Claim; page 1, right column, line 15 to page 2, upper right column, line 20; page 4, upper left column, line 9 to upper right column, line 5 & US, 4442090, A	1 - 6

☒ 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 August 8, 1997 (08. 08. 97)	Date of mailing of the international search report August 19, 1997 (19. 08. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01862

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 57-88113, A (Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.), June 1, 1982 (01. 06. 82), Claim; page 2, upper left column, line 3 to upper right column, line 17 (Family: none)	1 - 6
Y	JP, 2-193925, A (Kanebo, Ltd.), July 31, 1990 (31. 07. 90), Claim; page 1, right column, line 13 to page 2, upper right column, line 14 & EP, 380036, A2	1 - 6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A61K31/495, A61K9/02, A61K47/16		
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 A61K31/495, A61K9/02, A61K47/16		
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 P, 5-17449, A (鐘紡株式会社), 26. 1月. 1993 (26. 01. 93), 特許請求の範囲 & E P, 641784, A1 & U S, 540793 6, A	1-6
Y	J P, 6-145152, A (鐘紡株式会社), 24. 5月. 1994 (24. 05. 94, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-6
Y	J P, 58-213710, A (昭和薬品化学工業株式会社), 12. 12月. 1983 (12. 12. 83), 特許請求の範囲および第2頁右上欄第7行-第2頁左下欄第15行 (ファミリーなし)	1-6
☒ 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 08. 08. 97		国際調査報告の発送日 19.08.97
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 岡部 義恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

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
Y	J P, 57-85321, A (京都薬品工業株式会社), 28. 5月. 1982 (28. 05. 82), 特許請求の範囲, 第1頁右欄第15行-第2頁右上欄第20 行および第4頁左上欄第9行-右上欄第5行 & U S, 4442090, A	1-6
Y	J P, 57-88113, A (森下製薬株式会社), 1. 6月. 1982 (01. 06. 82), 特許請求の範囲および第2頁左上欄第3行-右上欄第17行 (ファミリーなし)	1-6
Y	J P, 2-193925, A (鐘紡株式会社), 31. 7月. 1990 (31. 07. 90), 特許請求の範囲および第1頁右欄第13行-第2頁右上欄第14行 & E P, 380036, A2	1-6