



PCT

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 31/18, 47/10, 47/36, 47/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/10557</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月2日(02.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04536</p> <p>(22) 国際出願日 1999年8月24日(24.08.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/238058 1998年8月25日(25.08.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒601-8550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 田中利憲(TANAKA, Toshinori)(JP/JP) 〒610-0341 京都府京田辺市薪小欠6-1 Kyoto, (JP) 西村正次(NISHIMURA, Tadaji)(JP/JP) 〒524-0043 滋賀県守山市二町町30-99 Shiga, (JP) 中道孝一(NAKAMICHI, Koichi)(JP/JP) 〒520-3241 滋賀県甲賀郡甲西町北山台一丁目13-16 Shiga, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, 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>
<p>(54)Title: STABILIZED SOLID PREPARATIONS</p> <p>(54)発明の名称 安定化固形製剤</p> <p>(57) Abstract Stabilized solid preparations of (R)-(-)-3'-(2-amino-1-hydroxyethyl)-4'-fluoromethanesulfonanilide hydrochloride which are excellent as drugs. These stabilized solid preparations of the above compound are characterized by, for example, containing sugar alcohols and starches as fillers.</p>		

(57)要約

本発明の目的は、医薬として優れている (R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定な固形製剤を提供することにある。

本発明として、例えば、糖アルコール及び澱粉類を賦形剤として含有することを特徴とする上記化合物の安定な固形製剤を挙げることができる。

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掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

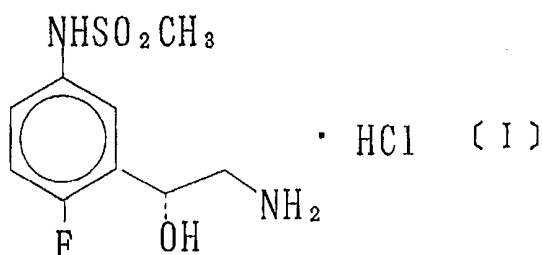
AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セ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

## 明 細 書

## 安 定 化 固 形 製 剤

## 技 術 分 野

本発明は、下記〔I〕の構造を有する(R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4'-フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩(以下「本願化合物」という)の安定化固形製剤に関するものである。



## 背 景 技 術

本願化合物は、尿失禁のような疾病に対して成人1回当たり0.2～3.0mgという超微量の投与量で有効な治療薬であり、本出願人によって現在開発が進められている既知物質である。

本願化合物の投与量は上記のように超微量であることから、本願化合物の固形製剤化に際しては適当な大きさと重量を確保し、また重量偏差を少なくするため、賦形剤等を加え適当に造粒することが必要である。

本願化合物は、それ自身非常に安定であり、また医薬製剤に使用される一般的な賦形剤等は不活性であるので、本願化合物に賦形剤等を加え造粒し常法により固形製剤を調製しても、本願化合物は安

定であると想像される。しかし、本願化合物を常法により固形製剤化しても、本願化合物の安定性に関して問題があることが判明した。

### 発明の開示

本発明の目的は、本願化合物の安定な固形製剤を提供することにある。

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、糖アルコール及び澱粉類を賦形剤とすることにより上記課題を解決しうることを見出し、本発明を完成した。

本発明の一つは、糖アルコール及び澱粉類を賦形剤として含有することを特徴とする本願化合物の安定な固形製剤（以下「本発明固形製剤」という）である。有機酸を更に含有する本発明固形製剤も本発明の一つとして挙げることができ、このものの安定性は有機酸を含有しないものよりも通常高い。本発明固形製剤には、崩壊剤、結合剤、及び滑沢剤からなる群から選択される少なくとも一つを更に含有することができる。本発明固形製剤においては、結合剤及び滑沢剤を含有するものが好ましい。

本発明固形製剤の剤型としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤を挙げることができる。特に錠剤が適当である。

本発明において、賦形剤としての「糖アルコール」としては、例えば、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトールを挙げることができる。この中で、特にマンニトールが適当である。

賦形剤としての「澱粉類」としては、例えば、コーンスターチ、小麦澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉を挙げることができる。この中で、

コーンスターチが適当である。

「有機酸」としては、例えば、酒石酸、フタル酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、コハク酸を挙げることができる。この中で、酒石酸が適当である。

「崩壊剤」としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉類、カルメロースを挙げることができる。なお、澱粉類は、前記賦形剤としての澱粉類と同じものを挙げることができる。

「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、澱粉類、アラビアゴム、ゼラチン、ブドウ糖、白糖、トラガント、アルギン酸ナトリウムを挙げることができる。なお、澱粉類は、前記賦形剤としての澱粉類と同じものを挙げることができる。

「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクを挙げることができる。

本発明において安定化固形製剤としては、本願化合物の残存率が60℃の条件下で3か月後において、又は40℃、相対湿度75%の条件下で6か月後において90%以上のもの、好ましくは95%以上のものを挙げることができる。

本発明固形製剤は、本願化合物を適当に造粒した後、選択した剤型に応じて、各々慣用手法により製造することができる。例えば、錠剤の場合、いわゆる湿式法により製造するのが好ましく、具体的には、処方量の糖アルコールと澱粉類とを流動層造粒機に投入し、一定時間混合し、混合後、処方量の本願化合物を溶解させた結合剤

溶液を前記混合物に均一にスプレーし造粒する。この造粒物を整粒して後、滑沢剤を加えて混合し、この混合物を適当な打錠機により圧縮成形して本発明固形製剤（錠剤）を製造することができる。かかる錠剤としての本発明固形製剤は、フィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

一製剤中の糖アルコール及び澱粉類の総含有濃度としては、70～99.999w/w%の範囲内を挙げることができ、好ましくは90～98w/w%の範囲内である。糖アルコールと澱粉類との含有比率（重量比）は、1:9～9:1の範囲内が適当であり、6:4～4:6の範囲内が好ましい。

一製剤中の本願化合物の含有濃度は、剤型等により異なり、特に制限されないが、0.001～5 w/w%の範囲内が適当であり、0.1～1 w/w%の範囲内が好ましい。

本発明固形製剤は、尿失禁等の治療薬として提供することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例、比較例、試験例を掲げて、本発明をさらに詳述する。

##### 実施例 1

マンニトール（賦形剤）290gとコーンスターチ（賦形剤）193gとを流動層造粒機（MP-01型；（株）パウレック、以下同じ）に投入し、3分間混合し、その後、本願化合物3gを溶解させたポリビニルアルコール7%溶液（結合剤）180gをスプレーし造粒した。この造粒物をフェザーミル（FM-1型；ホソカワミクロン、以下同じ）で整粒後、これにステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）2.3gを加

えてV型混合機で混合し、この混合された顆粒を打錠機（クリーンプレスコレクト 12HUK；菊水製作所、以下同じ）にて 700kg重／杵の圧縮成形圧で圧縮成形し1錠当たり130.3mgの本発明固形製剤（錠剤）を調製した。

#### 実施例 2

賦形剤としてマンニトールと馬鈴薯澱粉とを採用し、実施例 1 と同様にして本発明固形製剤（錠剤）を調製した。

#### 実施例 3

キシリトール（賦形剤）250gとコーンスターチ（賦形剤）233gとを流動層造粒機に投入し、3分間混合し、その後、本願化合物1gを溶解させたポリビニルアルコール7%溶液（結合剤）180gをスプレーし造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）3.5gを加えてV型混合機で混合し、24メッシュの篩にかけ本発明固形製剤（顆粒剤）を調製した。

#### 実施例 4

マンニトール（賦形剤）270gとコーンスターチ（賦形剤）213gとを流動層造粒機に投入し、3分間混合し、その後、本願化合物1.5gを溶解させたポリビニルアルコール7%溶液（結合剤）180gをスプレーし造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）2.7gを加えてV型混合機で混合し、1号カプセルに充填し1カプセル当たり260mgの本発明固形製剤（カプセル剤）を調製した。

#### 実施例 5

マンニトール（賦形剤）290gとコーンスターチ（賦形剤）193g

とを流動層造粒機に投入し、3分間混合し、その後、本願化合物3gと酒石酸（有機酸）0.8gとを溶解させたポリビニルアルコール7%溶液（結合剤）180gをスプレーし造粒した。この造粒物をフェザーミルで整粒後、ステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）2.3gを加えてボーレコンテナーミキサー（PM100, コトブキ技研工業社）で混合し、この混合された顆粒を打錠機にて700kg重/杵の圧縮成形圧で圧縮成形し1錠当たり130.5mgの本発明固形製剤（錠剤）を調製した。

#### 実施例 6

マンニトール（賦形剤）2900gとコーンスターチ（賦形剤）1930gとを流動層造粒機（WSG-5型、Glatt-大川原製作所）に投入し、3分間混合した。その後、本願化合物30gを溶解させたポリビニルアルコール7%溶液（結合剤）1800gをスプレーし造粒した。この造粒物をコーミル（QC-197S, パウレック社）で整粒後、ステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）23gを加えてV型混合機で混合し、この混合された顆粒を打錠機にて700kg重/杵の圧縮成形圧で圧縮成形し1錠当たり130.3mgの本発明固形製剤（錠剤）を調製した。

#### 実施例 7

ソルビトール（賦形剤）267.8gと馬鈴薯澱粉（賦形剤）191.3gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（崩壊剤）23gとを流動層造粒機に投入し、3分間混合し、その後、本願化合物3gを溶解させたヒドロキシプロピルセルロース7%溶液（結合剤）180gをスプレーし造粒した。この造粒物をフェザーミルで整粒後、これにステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）2.3gを加えてV型混合機で混合



し、この混合された顆粒を打錠機にて 700kg重/杵の圧縮成形圧で圧縮成形し 1錠当たり130.5mg の本発明固形製剤（錠剤）を調製した。

#### 実施例 8

エリスリトール（賦形剤）270gとコーンスターチ（賦形剤）218gとを流動層造粒機に投入し、3分間混合し、その後、本願化合物1.5gを溶解させたポリビニルアルコール7%溶液（結合剤）180gをスプレーし造粒した。この造粒物にステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）2.7gを加えてV型混合機で混合し、1号カプセルに充填し1カプセル当たり260mg の本発明固形製剤（カプセル剤）を調製した。

#### 比較例 1

乳糖（賦形剤）290gとコーンスターチ（賦形剤）193gとを流動層造粒機に投入し、3分間混合した。その後、本願化合物3gを溶解させたポリビニルアルコール7%溶液（結合剤）180gをスプレーし造粒した。この造粒物をフェザーミルで整粒後、ステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）1.5gを加えてV型混合機で混合し、この混合された顆粒を打錠機にて 700kg重/杵の圧縮成形圧で圧縮成形し 1錠当たり130.4mg の比較試験用固形製剤（錠剤）を調製した。

#### 比較例 2

乳糖（賦形剤）350gと結晶セルロース（賦形剤）133gとを流動層造粒機に投入し、3分間混合した。その後、本願化合物3gを溶解させたヒドロキシプロピルセルロース7%溶液（結合剤）180gをスプレーし造粒した。この造粒物をフェザーミルで整粒後、ステア

リン酸マグネシウム（滑沢剤）1.5gを加えてV型混合機で混合し、この混合された顆粒を打錠機にて700kg重/杵の圧縮成形圧で圧縮成形し1錠当たり130.4mgの比較用固形製剤（錠剤）を調製した。

#### 試験例1（配合変化試験）

マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトールの糖アルコール、コーンスターチ、小麦澱粉、馬鈴薯澱粉の澱粉類、乳糖、又は結晶セルロースの各賦形剤と本願化合物とを5：1の比率で乳鉢を用いて混合し、苛酷条件下（60℃）で虐待試験を実施し、固体状態における3日後の本願化合物の残存率を測定した。また、参考までに、2mlの水に上記各賦形剤10mgと本願化合物2mgとを溶解し、苛酷条件下（60℃）で溶液状態における15時間後の本願化合物の残存率を測定した。その結果を表1に示す。

これとは別に、本願化合物そのものの固体状態における60℃での安定性（本願化合物の残存率）を1ヶ月にわたって測定した。その結果を表2に示す。

表1

	固体状態 60℃, 3日後	溶液状態 60℃, 15時間後
マンニトール	99%	99%
キシリトール	99%	100%
ソルビトール	99%	100%
エリスリトール	99%	100%
コーンスターチ	99%	99%
小麦澱粉	99%	99%
馬鈴薯澱粉	99%	99%
乳糖	80%	100%
結晶セルロース	90%	98%

表 2

7日後	100%
14日後	98.7%
30日後	98.1%

表1から明らかのように、固体状態において、糖アルコール及び澱粉類は、本願化合物の安定性が高く、それ以外の賦形剤は、本願化合物の安定性に影響を及ぼした。

#### 試験例2（製剤化における安定性試験）

各実施例及び各比較例の各製剤について、苛酷条件下（60℃）で3ヶ月後の本願化合物の残存率を測定した。その結果を表3に示す。

表 3

処方	実 施 例				
	1	2	3	4	5
本願化合物	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
マンニトール	75.4	75.4	195	140.4	75.4
キシリトール			181.7	110.8	50.2
コーンスターチ	50.2	50.2			
馬鈴薯澱粉					
ポリビニルアルコール	3.3	3.3	9.8	6.6	3.3
酒石酸					0.2
ステアリン酸 マグネシウム	0.6	0.6	2.7	1.4	0.6
合計	130.3	130.3	390	260	130.5
残存率 (%)	97.5	98.2	97.8	98.5	99.9

処方量 (mg)

(表 3 の続き)

処方	実施例			比較例	
	6	7	8	1	2
本願化合物	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
マンニトール ソルビトール エリスリトール 乳糖 結晶セルロース コーンスターチ 馬鈴薯澱粉	75.4	70.0	140.4	75.6	91.21 34.7
ポリビニルアルコール ヒドロキシ プロピルセルロース	3.3	3.3	6.6	3.3	3.3
低置換度ヒドロ キシプロピルセルロース		6.0			
ステアリソ 酸 マグネシウム	0.6	0.6	1.4	0.4	0.4
合計	130.3	130.7	260	130.4	130.4
残存率 (%)	98.0	99.0	99.2	60.3	55.8

処方量 (mg)

糖アルコール及び澱粉類を賦形剤として含有した各実施例に係る本発明製剤は、いずれも本願化合物の安定性を十分に保持したが、乳糖と澱粉類や乳糖と結晶セルロースを賦形剤とした各比較例に係る製剤は、いずれも本願化合物の安定性を十分に保持することができなかつた。また、酒石酸のような有機酸を含有した本発明製剤は、それを含有しない本発明製剤よりも本願化合物の安定性をより高く保持した。

## 請求の範囲

(1) 糖アルコール及び澱粉類を賦形剤として含有することを特徴とする (R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。

(2) 糖アルコールが、マンニトール、キシリトール、又はソルビトール、エリスリトールである請求項1記載の (R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。

(3) 澱粉類が、コーンスターチ、小麦澱粉、米澱粉、又は馬鈴薯澱粉である請求項1記載の (R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。

(4) 有機酸を更に含有する請求項1～3のいずれかに記載の (R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。

(5) 有機酸が、酒石酸、フタル酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、又はコハク酸である請求項4記載の (R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。

(6) 崩壊剤、結合剤、及び滑沢剤からなる群から選択される少なくとも一つを更に含有する請求項1～5のいずれかに記載の (R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。

(7) 崩壊剤が、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉類、又はカルメロースである請求項6記載の(R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。

(8) 結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、澱粉類、アラビアゴム、ゼラチン、ブドウ糖、白糖、トラガント、又はアルギン酸ナトリウムである請求項6記載の(R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。

(9) 滑沢剤が、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、又はタルクである請求項6記載の(R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。


(10) 固形製剤が、錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、又はカプセル剤である請求項1~9のいずれかに記載の(R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の安定化固形製剤。

(11) 60℃の条件下で3か月後の、又は40℃、相対湿度75%の条件下で6か月後の(R) - (-) - 3' - (2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) - 4' - フロロメタンスルホンアニリド塩酸塩の残存率が90%以上であることを特徴とする当該薬物の安定化固形製剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP99/04536

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/18, 47/10, 47/36, 47/12</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>											
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/18, 47/10, 47/36, 47/12</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>											
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO, 91/12236, A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 22 August, 1991 (22.08.91) &amp; AU, 9172138, A &amp; CN, 1054249, A &amp; BR, 9105995, A &amp; EP, 538469, A1 &amp; US, 5360822, A</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 61-97256, A (Eli Lilly and Company), 15 May, 1986 (15.05.86) &amp; US, 4569801, A &amp; EP, 178874, A1 &amp; AU, 8548558, A &amp; CN, 8507020, A &amp; KR, 8801008, A</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO, 91/12236, A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 22 August, 1991 (22.08.91) & AU, 9172138, A & CN, 1054249, A & BR, 9105995, A & EP, 538469, A1 & US, 5360822, A	1-11	A	JP, 61-97256, A (Eli Lilly and Company), 15 May, 1986 (15.05.86) & US, 4569801, A & EP, 178874, A1 & AU, 8548558, A & CN, 8507020, A & KR, 8801008, A	1-11
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
A	WO, 91/12236, A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 22 August, 1991 (22.08.91) & AU, 9172138, A & CN, 1054249, A & BR, 9105995, A & EP, 538469, A1 & US, 5360822, A	1-11									
A	JP, 61-97256, A (Eli Lilly and Company), 15 May, 1986 (15.05.86) & US, 4569801, A & EP, 178874, A1 & AU, 8548558, A & CN, 8507020, A & KR, 8801008, A	1-11									
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>											
<p>* 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</p>		<p>"I" 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                      "&amp;" document member of the same patent family</p>									
<p>Date of the actual completion of the international search 01 December, 1999 (01.12.99)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 14 December, 1999 (14.12.99)</p>									
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>									
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>									

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/18, 47/10, 47/36, 47/12		
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 <sup>6</sup> A61K31/18, 47/10, 47/36, 47/12		
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)		
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, 91/12236, A1 (日本新薬株式会社), 22. 8月. 1991 (22. 08. 91) &AU, 9172138, A &CN, 1054249, A &BR, 9105995, A &EP, 538469, A1 &US, 5360822, A	1-11
A	JP, 61-97256, A (イーライ・リリー・アンド・カン パニー), 15. 5月. 1986 (15. 05. 86) &US, 4569801, A &EP, 178874, A1 &AU, 8548558, A &CN, 8507020, A &KR, 8801008, A	1-11
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <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」 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 01. 12. 99	国際調査報告の発送日 14 December 1999 (14.12.99)	
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) 今村 玲 英 子	4C 8517 
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		