

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 3 月 30 日 (30.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/033341 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 33/44 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (74) 代理人: 森田 憲一 (MORITA, Kenichi); 〒1730004 東京都板橋区板橋二丁目 6 7 番 8 号 板橋中央ビル 5 階
Tokyo, 外 (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/017356
- (22) 国際出願日: 2005 年 9 月 21 日 (21.09.2005)
- (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 2004-275733 2004 年 9 月 22 日 (22.09.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社クレハ (KUREHA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目 3 番 2 号 Tokyo (JP).
- (84) 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 樋口 祐介 (HIGUCHI, Yuusuke) [JP/JP]; 〒1698503 東京都新宿区百人町 3-26-2 株式会社クレハ 生物医学研究所内 Tokyo (JP). 小原 かず美 (OBARA, Kazumi) [JP/JP]; 〒1698503 東京都新宿区百人町 3-26-2 株式会社クレハ 生物医学研究所内 Tokyo (JP). 西島 冬彦 (NISHIJIMA, Fuyuhiko) [JP/JP]; 〒1698503 東京都新宿区百人町 3-26-2 株式会社クレハ 生物医学研究所内 Tokyo (JP).
- (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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC OR PREVENTIVE AGENT FOR DIABETIC NEUROPATHY

(54) 発明の名称: 糖尿病性神経障害治療又は予防剤

(57) Abstract: A therapeutic or preventive agent for diabetic neuropathy that is effective in the treatment or prevention of diabetic neuropathy being one of diabetic complications. There is provided a therapeutic or preventive agent for diabetic neuropathy comprising spherical active carbon as an active ingredient.

(57) 要約: 糖尿病性合併症の一つである糖尿病性神経障害の治療又は予防に有効な糖尿病性神経障害治療又は予防剤を提供する。球形活性炭を有効成分とする糖尿病性神経障害治療又は予防剤。



WO 2006/033341 A1

明 細 書

糖尿病性神経障害治療又は予防剤

技術分野

- [0001] 本発明は、糖尿病性神経障害治療又は予防剤に関する。本発明の糖尿病性神経障害治療又は予防剤は、糖尿病性合併症の一つである糖尿病性神経障害の治療又は予防に有効である。

背景技術

- [0002] 糖尿病は、近年、我が国における最も患者数の増加の著しい疾患の一つであり、平成9年糖尿病実態調査(厚生省)によると、推定患者は690万人とのことである。その患者数は、高脂血症や高血圧症にほぼ匹敵し、今後も増え続けるのは確実であり、2010年前後には現在の2～3倍に増えることも予想されている。糖尿病の治療において最も重要なことは、血糖の良好なコントロールと共に、網膜症、神経症、腎症、末梢循環障害、又は皮膚潰瘍等の合併症の発症や進展をいかに抑えるかにある。
- [0003] 糖尿病の治療薬としては、従来から、インスリンやスルホニルウレア系化合物が使用されており、血糖値を効果的に降下させることが知られている。しかしながら、これらの糖尿病治療薬によっても、糖尿病の完全治癒は困難であり、罹病期間が長期化するのに伴って、種々の合併症、例えば、糖尿病性神経症の他にも、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、あるいは糖尿病性末梢循環障害が発症する。
- [0004] 糖尿病性神経症においては、シュワン(Schwann)細胞の節性脱髄がその有力な所見である。糖尿病性神経症患者においては、神経栄養血管の基底膜肥厚や閉塞が認められている。これらの血管障害が神経への血流不足をもたらし、神経障害を引き起こすと考えられている。
- [0005] このような糖尿病性神経障害の治療薬としては、糖尿病治療薬とは別に開発が行われており、例えば、チアナフテン誘導体を有効成分とする糖尿病性合併症治療・予防剤(特許文献1)、カリウムチャンネル活性化剤を有効成分とする糖尿病性合併症治療剤(特許文献2)、あるいは食後血糖降下剤を有効成分とする糖尿病性合併症用の薬剤(特許文献3)などが提案されている。

[0006] しかしながら、このような糖尿病性神経障害の治療法として、国際的なコンセンサスを得られた方法は、厳密な血糖コントロールの他には存在しないと言われており、しかも、糖尿病患者において健常人と同じ血糖動態を得ることは極めて困難であり、可能な限りの厳格な血糖コントロールのみでは、神経障害の発症、進展を完全に阻止することは不可能であるとされている(例えば、非特許文献1)。

[0007] 一方、球形活性炭を有効成分とする抗糖尿病剤が知られており、ストレプトゾトシン投与による血糖値上昇ラット(I型糖尿病モデルラット)に球形活性炭を経口投与したところ、4週間後及び6週間後に血糖値が低下し、しかも正常ラットに球形活性炭を経口投与しても低血糖症を起こさないことが記載されている(特許文献4)。しかしながら、前記球形活性炭が、糖尿病性合併症に対して有効であることは従来全く知られておらず、特に糖尿病性神経障害に対して有効であることも、従来全く知られていない。

[0008] 特許文献1:特開平7-223955号公報

特許文献2:特開平11-106352号公報

特許文献3:WO01/068136号公報

特許文献4:特開平6-298653号公報

非特許文献1:中村二郎「糖尿病性神経障害の治療法」別冊・医学のあゆみ 糖尿病・代謝症候群—state of arts 2004—2006」医歯薬出版株式会社, 2003年11月29日, p. 467—470

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明者は、糖尿病性神経障害の治療薬を開発するに当たり、自然発症型II型糖尿病モデルラットとして知られているGKラット(Goto-Kakizakiラット)に対して、球形活性炭を投与したところ、血糖値が低下しないにもかかわらず、運動神経伝導速度(motor nerve conduction velocity:MNCV)が改善され、球形活性炭が糖尿病性神経障害の治療に有効であるという驚くべき結果を見出した。

このように、前記球形活性炭が、I型糖尿病モデルにおいて血糖値低下の効果を有する(前記特許文献4)のに対し、自然発症型II型糖尿病モデルラットにおいて全く異

なる挙動を示す理由は現在のところ充分には解明されていないが、自然発症型II型糖尿病モデルラットであるGKラットは、ストレプトゾトシン投与によるI型糖尿病モデルラットよりも、糖尿病としての病態ステージが進行しており、高血糖濃度にさらされている経過期間が長いことが原因の一つと考えられる。

また、自然発症型II型糖尿病モデルラットであるGKラットに前記球形活性炭を経口投与しても、血糖値を降下させることができないにもかかわらず、前記球形活性炭の経口投与が神経障害に有効であるという前記の新たな知見は、高血糖以外の未知の神経障害因子の存在を示唆しており、更に、こうした高血糖以外の神経障害因子を除去することにも前記球形活性炭が有効であることは驚くべきことである。

本発明は、こうした知見に基づくものである。

課題を解決するための手段

[0010] 従って、本発明は、球形活性炭を有効成分とする糖尿病性神経障害治療又は予防剤に関する。

本発明の好ましい態様の糖尿病性神経障害治療および予防剤は、経口投与用である。

本発明の好ましい態様においては、球形活性炭の粒径は0.01～2mmである。

更に本発明の別の好ましい態様は、運動神経伝達速度遅延の改善剤である、糖尿病性神経障害治療又は予防剤である。

発明の効果

[0011] 本発明の糖尿病性神経障害治療又は予防剤によれば、糖尿病性合併症の一つである糖尿病性神経障害の治療及び予防に有効である。また、連続的に経口投与しても、毒性がなく、便秘などの有害な副作用がない。

なお、一般的には、糖尿病治療薬は、糖尿病合併症の治療には有効ではないので、それらの治療薬は、それぞれ別途に開発されているが、本発明の糖尿病性神経障害治療又は予防剤の有効成分である球形活性炭は、前記の通り、初期段階の糖尿病においては血糖値の低下に有効であり、長期化した糖尿病においては、血糖値を低下させないものの、神経障害に有効であることから、糖尿病及びその合併症の有効な治療及び予防薬となる。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 本発明の医薬製剤の有効成分である、球形活性炭としては、医療用に使用することが可能な球形活性炭である限り、特に限定されるものではないが、経口投与用球形活性炭、すなわち、医療用に内服使用することが可能な球形活性炭が好ましい。前記球形活性炭の粒径は、0.01～2mmであることが好ましく、0.05～2mmであることがより好ましく、0.05～1mmであることが更に好ましい。

前記球形活性炭としては、例えば、特開平11-292770号公報又は特開2002-308785号公報(特許第3522708号公報)に記載の球形活性炭を用いることができる。以下、特開平11-292770号公報に記載の球形活性炭について説明し、続いて、特開2002-308785号公報(特許第3522708号公報)に記載の球形活性炭について説明する。

[0013] 特開平11-292770号公報に記載の球形活性炭は、好ましくは直径0.05～2mm、より好ましくは0.1～1mmの球形活性炭である。また、好ましくは比表面積が500～2000m²/g、より好ましくは700～1500m²/gの球形活性炭である。また、好ましくは細孔半径100～75000オングストロームの空隙量が0.01～1mL/g、より好ましくは0.05～0.8mL/gの球形活性炭である。なお、上記の比表面積は、自動吸着量測定装置を用いたメタノール吸着法により測定した値である。空隙量は、水銀圧入ポロシメータにより測定した値である。前記の球形活性炭は、粉末活性炭に比べ、服用時に飛散せず、しかも、連続使用しても便秘を惹起しない点で有利である。

球形活性炭の形状は、重要な因子の1つであり、実質的に球状であることが重要である。球形活性炭の中では、後述の石油系ピッチ由来の球形活性炭が真球に近いため特に好ましい。

[0014] 特開平11-292770号公報に記載の球形活性炭の製造には、任意の活性炭原料、例えば、オガ屑、石炭、ヤシ殻、石油系若しくは石炭系の各種ピッチ類又は有機合成高分子を用いることができる。球形活性炭は、例えば、原料を炭化した後に活性化する方法によって製造することができる。活性化の方法としては、水蒸気賦活、薬品賦活、空気賦活又は炭酸ガス賦活などの種々の方法を用いることができるが、医療に許容される純度を維持することが必要である。

- [0015] 特開平11-292770号公報に記載の球形活性炭としては、炭素質粉末からの造粒活性炭、有機高分子焼成の球形活性炭及び石油系炭化水素(石油系ピッチ)由来の球形活性炭などがある。

炭素質粉末からの造粒活性炭は、例えば、タール、ピッチ等のバインダーで炭素質粉末原料を小粒球形に造粒した後、不活性雰囲気中で600～1000℃の温度に加熱焼成して炭化し、次いで、賦活することにより得ることができる。賦活方法としては、水蒸気賦活、薬品賦活、空気賦活又は炭酸ガス賦活などの種々の方法を用いることができる。水蒸気賦活は、例えば、水蒸気雰囲気中、800～1100℃の温度で行われる。

- [0016] 有機高分子焼成の球形活性炭は、例えば、特公昭61-1366号公報に開示されており、次のようにして製造することが可能である。縮合型又は重付加型の熱硬化性プレポリマーに、硬化剤、硬化触媒、乳化剤などを混合し、攪拌下で水中に乳化させ、室温又は加温下に攪拌を続けながら反応させる。反応系は、まず懸濁状態になり、更に攪拌することにより熱硬化性樹脂球状物が出現する。これを回収し、不活性雰囲気中で500℃以上の温度に加熱して炭化し、前記の方法により賦活して有機高分子焼成の球形活性炭を得ることができる。

石油系ピッチ由来の球形活性炭は、直径が好ましくは0.05～2mm、より好ましくは0.1～1mm、比表面積が好ましくは500～2000m²/g、より好ましくは700～1500m²/g、細孔半径100～75000オングストロームの空隙量が好ましくは0.01～1mL/gである。この石油系ピッチ由来の球形活性炭は、例えば、以下の2種の方法で製造することができる。

- [0017] 第1の方法は、例えば、特公昭51-76号公報(米国特許第3917806号明細書)及び特開昭54-89010号公報(米国特許第4761284号明細書)に記載されているように、まず、熔融状態で小粒球形状としたピッチ類を酸素により不融化した後、不活性雰囲気中で600～1000℃の温度に加熱焼成して炭化し、次いで、水蒸気雰囲気中で850～1000℃の温度で賦活する方法である。第2の方法は、例えば、特公昭59-10930号公報(米国特許第4420433号明細書)に記載されているように、まず、熔融状態で紐状としたピッチ類を破碎した後、熱水中に投入して球状化し、次い

で、酸素により不融化した後、上記の第1の方法と同様の条件で炭化、賦活する方法である。

- [0018] 本発明において有効成分の球形活性炭としては、(1)アンモニア処理などを施した球形活性炭、(2)酸化及び／又は還元処理を施した球形活性炭なども使用することができる。これらの処理を施すことのできる球形活性炭は、前記の石油系ピッチ由来の球形活性炭、炭素質粉末の造粒活性炭、有機高分子焼成の球形活性炭の何れであつてもよい。
- [0019] 前記のアンモニア処理とは、例えば、球形活性炭を、1～1000ppmのアンモニアを含有するアンモニア水溶液で、アンモニア水溶液と球形活性炭の容量比を2～10として、10～50℃の温度で、0.5～5時間処理することからなる。前述の石油系ピッチ由来の球形活性炭にアンモニア処理を施した活性炭としては、特開昭56-5313号公報(米国特許第4761284号明細書)に記載の球形活性炭を挙げることができる。例えば、アンモニア処理が施された球形活性炭としては直径が0.05～2mm、好ましくは0.1～1mm、比表面積が500～2000m²/g、好ましくは700～1500m²/g、細孔半径100～75000オングストロームの空隙量が0.01～1mL/g、pHが6～8の球形活性炭を例示することができる。
- [0020] 前記の酸化処理とは、酸素を含む酸化雰囲気で高温熱処理を行なうことを意味し、酸素源としては、純粋な酸素、酸化窒素又は空気などを用いることができる。また、還元処理とは、炭素に対して不活性な雰囲気で高温熱処理を行なうことを意味し、炭素に対して不活性な雰囲気は、窒素、アルゴン若しくはヘリウム又はそれらの混合ガスを用いて形成することができる。
- [0021] 前記の酸化処理は、好ましくは酸素含有量0.5～25容量%、より好ましくは酸素含有量3～10容量%の雰囲気中、好ましくは300～700℃、より好ましくは400～600℃の温度で行われる。前記の還元処理は、好ましくは700～1100℃、より好ましくは800～1000℃の温度で不活性雰囲気中で行われる。
- [0022] 前述の石油系ピッチ由来の球形活性炭に酸化及び／又は還元処理を施した例としては、特公昭62-11611号公報(米国特許第4681764号明細書)に記載の球形活性炭を挙げることができる。

酸化及び／又は還元処理が施された球形活性炭としては、直径が0.05～2mm、好ましくは0.1～1mm、比表面積が500～2000m²/g、好ましくは700～1500m²/g、細孔半径100～75000オングストロームの空隙量が0.01～1mL/gである球形活性炭が好ましい。

[0023] 特開2002-308785号公報に記載の球形活性炭は、直径が0.01～1mmであり、BET法により求められる比表面積が700m²/g以上であり、細孔直径20～15000nmの細孔容積が0.04mL/g以上で0.10mL/g未満であり、全酸性基が0.30～1.20meq/gであり、全塩基性基が0.20～0.70meq/gである球形活性炭である。特開2002-308785号公報に記載の球形活性炭は、特定範囲の細孔容積を有する。すなわち、細孔直径20～15000nmの細孔容積が0.04mL/g以上で0.10mL/g未満である。また、本発明においては、全塩基性基が0.20～1.00meq/gである球形活性炭(特願2002-293906号又は特願2002-293907号参照)も使用することができる。

[0024] 一方、前記特開平11-292770号公報に記載の球形活性炭は、細孔半径100～75000オングストロームの空隙容積(すなわち、細孔直径20～15000nmの細孔容積)が0.1～1mL/gである。特開2002-308785号公報の記載によれば、細孔直径20～15000nmの細孔容積を0.04mL/g以上で0.10mL/g未満に調整すると、毒性物質であるβ-アミノイソ酪酸に対する高い吸着特性を維持しつつ、有益物質であるα-アミラーゼに対する吸着特性が有意に低下する。球形活性炭の細孔直径20～15000nmの細孔容積が大きくなればなるほど消化酵素等の有益物質の吸着が起こりやすくなるため、有益物質の吸着を少なくする観点からは、前記細孔容積は小さいほど好ましい。しかしながら、一方で、細孔容積が小さすぎると毒性物質の吸着量も低下する。従って、経口投与用吸着剤においては、毒性物質の吸着量(T)の有益物質の吸着量(U)に対する比(T/U)、すなわち、選択吸着率が重要である。例えば、球形活性炭の選択吸着率を、DL-β-アミノイソ酪酸(毒性物質)の吸着量(Tb)のα-アミラーゼ(有益物質)の吸着量(Ua)に対する比(Tb/Ua)として評価することができる。すなわち、選択吸着率は、例えば、以下の式:

$$A = Tb/Ua$$

(ここで、Aは選択吸着率であり、TbはDL-β-アミノイソ酪酸の吸着量であり、Uaはα-アミラーゼの吸着量である)

によって評価することができる。

[0025] 特開2002-308785号公報に記載の球形活性炭は、細孔直径20~15000nmの細孔容積が0.04mL/g以上で0.10mL/g未満の範囲内で優れた選択吸着率を示し、前記細孔容積が0.05mL/g以上で0.10mL/g未満の範囲内で一層優れた選択吸着率を示す。

[0026] 特開2002-308785号公報に記載の球形活性炭は、直径が0.01~1mmである。直径は、好ましくは0.02~0.8mmである。なお、本明細書で「直径がDl~Duである」という表現は、JIS K 1474に準じて作成した粒度累積線図(平均粒子径の測定方法に関連して後で説明する)において、ふるいの目開きDl~Duの範囲に対応するふるい通過百分率(%)が90%以上であることを意味する。

特開2002-308785号公報に記載の球形活性炭は、BET法により求められる比表面積(以下「SSA」と省略することがある)が700m²/g以上である。SSAが700m²/gより小さい球形活性炭では、毒性物質の吸着性能が低くなるので好ましくない。SSAは、好ましくは800m²/g以上である。SSAの上限は特に限定されるものではないが、嵩密度及び強度の観点から、SSAは、2500m²/g以下であることが好ましい。

[0027] 更に、特開2002-308785号公報に記載の球形活性炭では、官能基の構成において、全酸性基が0.30~1.20meq/gであり、全塩基性基が0.20~0.70meq/gである。官能基の構成において、全酸性基が0.30~1.20meq/gであり、全塩基性基が0.20~0.70meq/gの条件を満足しない球形活性炭では、上述した有毒物質の吸着能が低くなるので好ましくない。官能基の構成において、全酸性基は0.30~1.00meq/gであることが好ましく、全塩基性基は0.30~0.60meq/gであることが好ましい。その官能基の構成は、全酸性基が0.30~1.20meq/g、全塩基性基が0.20~0.70meq/g、フェノール性水酸基が0.20~0.70meq/g、及びカルボキシル基が0.15meq/g以下の範囲にあり、且つ全酸性基(a)と全塩基性基(b)との比(a/b)が0.40~2.5であり、全塩基性基(b)とフェノール性水酸基(

c)とカルボキシル基(d)との関係 $[(b+c) - d]$ が0.60以上であることが好ましい。

[0028] 特開2002-308785号公報に記載の球形活性炭は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

最初に、石油ピッチ又は石炭ピッチ等のピッチに対し、添加剤として、沸点200℃以上の2環式又は3環式の芳香族化合物又はその混合物を加えて加熱混合した後、成形してピッチ成形体を得る。なお、前記の球形活性炭は経口投与用であるので、その原料も、安全上十分な純度を有し、且つ品質的に安定であることが必要である。

[0029] 次に、70～180℃の熱水中で、前記のピッチ成形体を攪拌下に分散造粒して微小球体化する。更に、ピッチに対して低溶解度を有し、かつ前記添加剤に対して高溶解度を有する溶剤で、ピッチ成形体から添加剤を抽出除去し、得られた多孔性ピッチを、酸化剤を用いて酸化すると、熱に対して不融性の多孔性ピッチが得られる。こうして得られた不融性多孔性ピッチを、更に炭素と反応性を有する気流(例えば、スチーム又は炭酸ガス)中で、800～1000℃の温度で処理すると、多孔性炭素質物質を得ることができる。

[0030] こうして得られた多孔性炭素質物質を、続いて、酸素含有量0.1～50vol% (好ましくは1～30vol%、特に好ましくは3～20vol%)の雰囲気下、300～800℃ (好ましくは320～600℃)の温度で酸化処理し、更に800～1200℃ (好ましくは800～1000℃)の温度下、非酸化性ガス雰囲気下で加熱反応による還元処理をすることにより、特開2002-308785号公報に記載の球形活性炭を得ることができる。

[0031] 前記の製造方法において、特定量の酸素を含有する雰囲気としては、純粋な酸素、酸化窒素又は空気等を酸素源として用いることができる。また、炭素に対して不活性な雰囲気としては、例えば、窒素、アルゴン、又はヘリウム等を単独で用いるか、あるいはそれらの混合物を用いることができる。

[0032] 前記の原料ピッチに対して、芳香族化合物を添加する目的は、原料ピッチの軟化点を降下させることにより流動性を向上させて微小球体化を容易にすること及び成形後のピッチ成形体からその添加剤を抽出除去させることにより成形体を多孔質とし、その後の工程の酸化による炭素質材料の構造制御並びに焼成を容易にすることにある。このような添加剤としては、例えば、ナフタレン、メチルナフタレン、フェニルナフ

タレン、ベンジルナフタレン、メチルアントラセン、フェナンスレン、又はビフェニル等を単独で、又はそれらの2種以上の混合物を用いることができる。ピッチに対する添加量は、ピッチ100重量部に対し芳香族化合物10～50重量部の範囲が好ましい。

- [0033] ピッチと添加剤との混合は、均一な混合を達成するために、加熱して熔融状態で行うのが好ましい。ピッチと添加剤との混合物は、得られる多孔性球状炭素質の粒径(直径)を制御するため、粒径約0.01～1mmの粒子に成形することが好ましい。成形は熔融状態で行ってもよく、また混合物を冷却後に粉碎する等の方法によってもよい。

ピッチと添加剤との混合物から添加剤を抽出除去するための溶剤としては、例えば、ブタン、ペンタン、ヘキサン、又はヘプタン等の脂肪族炭化水素、ナフサ、又はクロシン等の脂肪族炭化水素を主成分とする混合物、あるいはメタノール、エタノール、プロパノール、又はブタノール等の脂肪族アルコール類等が好適である。

- [0034] このような溶剤でピッチと添加剤との混合物成形体から添加剤を抽出することによって、成形体の形状を維持したまま、添加剤を成形体から除去することができる。この際に、成形体中に添加剤の抜け穴が形成され、均一な多孔性を有するピッチ成形体を得られるものと推定される。

なお、添加剤の抜け穴サイズ(すなわち、細孔容積)の制御は、常法、例えば、添加剤の量、ピッチ成形体の微小球体化工程における添加剤の析出温度(冷却温度)を制御することによって実施することができる。また、添加剤の抽出により生成した細孔容積は不融化条件によっても影響を受ける。例えば、不融化処理が強ければ熱処理による熱収縮が小さくなり、添加剤の抽出により得られた細孔が維持されやすい傾向にある。

- [0035] こうして得られた多孔性ピッチ成形体を、次いで不融化処理、すなわち酸化剤を用いて、好ましくは常温から300℃までの温度で酸化処理することにより、熱に対して不融性の多孔性不融性ピッチ成形体を得ることができる。ここで用いる酸化剤としては、例えば、酸素ガス(O_2)、あるいは酸素ガス(O_2)を空気や窒素等で希釈した混合ガスを挙げることができる。

- [0036] 特開2002-308785号公報に記載の球形活性炭が有する各物性値、すなわち、

平均粒子径、比表面積、細孔容積、全酸性基、及び全塩基性基は、以下の方法によって測定する。

(1) 平均粒子径

球形活性炭についてJIS K 1474に準じて粒度累積線図を作成する。平均粒子径は、粒度累積線図において、横軸の50%の点の垂直線と粒度累積線との交点から、横軸に水平線を引いて交点の示すふり目の目開き(mm)を求めて、平均粒子径とする。

[0037] (2) 比表面積

連続流通式のガス吸着法による比表面積測定器(例えば、MICROMERITICS社製「Flow Sorb II 2300」)を用いて、球形活性炭試料のガス吸着量を測定し、BETの式により比表面積を計算することができる。具体的には、試料である球形活性炭を試料管に充填し、その試料管に窒素30vol%を含有するヘリウムガスを流しながら以下の操作を行い、球形活性炭試料への窒素吸着量を求める。すなわち、試料管を -196°C に冷却し、球形活性炭試料に窒素を吸着させる。次に、試料管を室温に戻す。このとき球形活性炭試料から脱離してくる窒素量を熱伝導度型検出器で測定し、吸着ガス量(v)とする。

BETの式から誘導された近似式:

$$v_m = 1 / (v \cdot (1 - x))$$

を用いて液体窒素温度における、窒素吸着による1点法(相対圧力 $x=0.3$)により v_m を求め、次式:

$$\text{比表面積} = 4.35 \times v_m \text{ (m}^2\text{/g)}$$

により試料の比表面積を計算する。前記の各計算式で、 v_m は試料表面に単分子層を形成するのに必要な吸着量($\text{cm}^3\text{/g}$)であり、 v は実測される吸着量($\text{cm}^3\text{/g}$)であり、 x は相対圧力である。

[0038] (3) 水銀圧入法による細孔容積

水銀ポロシメータ(例えば、MICROMERITICS社製「AUTOPORE 9200」)を用いて細孔容積を測定することができる。試料である球形活性炭を試料容器に入れ、 2.67Pa 以下の圧力で30分間脱気する。次いで、水銀を試料容器内に導入し、徐

々に加圧して水銀を球形活性炭試料の細孔へ圧入する(最高圧力=414MPa)。このときの圧力と水銀の圧入量との関係から以下の各計算式を用いて球形活性炭試料の細孔容積分布を測定する。

具体的には、細孔直径 $15\mu\text{m}$ に相当する圧力(0.07MPa)から最高圧力(414MPa:細孔直径3nm相当)までに球形活性炭試料に圧入された水銀の体積を測定する。細孔直径の算出は、直径(D)の円筒形の細孔に水銀を圧力(P)で圧入する場合、水銀の表面張力を「 γ 」とし、水銀と細孔壁との接触角を「 θ 」とすると、表面張力と細孔断面に働く圧力の釣り合いから、次式:

$$-\pi D \gamma \cos \theta = \pi (D/2)^2 \cdot P$$

が成り立つ。従って

$$D = (-4 \gamma \cos \theta) / P$$

となる。

本明細書においては、水銀の表面張力を484dyne/cmとし、水銀と炭素との接触角を130度とし、圧力PをMPaとし、そして細孔直径Dを μm で表示し、下記式:

$$D = 1.27 / P$$

により圧力Pと細孔直径Dの関係を求める。本発明における細孔直径20~15000nmの範囲の細孔容積とは、水銀圧入圧0.07MPaから63.5MPaまでに圧入された水銀の体積に相当する。

[0039] (4) 全酸性基

0.05規定のNaOH溶液50mL中に、200メッシュ以下に粉碎した球形活性炭試料1gを添加し、48時間振とうした後、球形活性炭試料をろ別し、中和滴定により求められるNaOHの消費量である。

[0040] (5) 全塩基性基

0.05規定のHCl溶液50mL中に、200メッシュ以下に粉碎した球形活性炭試料1gを添加し、24時間振とうした後、球形活性炭試料をろ別し、中和滴定により求められるHClの消費量である。

[0041] なお、本発明の医薬製剤の有効成分である、球形活性炭としては、更に、特願2004-110575号明細書に記載の平均粒子径が小さい球形活性炭、すなわち、平均

粒子径が50～200 μm であり、BET法により求められる比表面積が700 m^2/g 以上である球形活性炭、あるいは特願2004-110576号明細書に記載の平均粒子径が小さい表面改質球形活性炭、すなわち、平均粒子径が50～200 μm であり、BET法により求められる比表面積が700 m^2/g 以上であり、全酸性基が0.30 meq/g ～1.20 meq/g であり、そして全塩基性基が0.20 meq/g ～0.9 meq/g である表面改質球形活性炭を用いることもできる。

[0042] 本発明の医薬製剤は、糖尿病性合併症の一つである糖尿病性神経障害の治療及び予防に有効であり、例えば、連続的に経口投与しても、毒性がなく、便秘などの有害な副作用がない。

なお、後述する実施例に示すとおり、自然発症型II型糖尿病モデルラットとして知られているGKラットに対して、球形活性炭を経口投与すると、血糖値が有意に低下しないにもかかわらず、運動神経伝導速度(MNCV)を有意に改善することができる。このことから、球形活性炭が糖尿病性神経障害の治療及び予防に有効であることは明白である。

[0043] 本発明の医薬製剤における有効成分である、球形活性炭(好ましくは粒径0.01～2mmの球形活性炭)は、それ単独で、あるいは、所望により薬剤学的又は獣医学的に許容することのできる通常の担体又は希釈剤と共に、糖尿病性神経障害の治療又は予防が必要な対象[動物、好ましくは哺乳動物(特にはヒト)]に、有効量で投与することができる。本発明の医薬製剤は、好ましくは経口的に投与される。その投与量は、例えば、対象(哺乳動物、特にはヒト)、年齢、個人差、及び/又は病状などに依存する。例えば、ヒトの場合の1日当たりの投与量は、通常、球形活性炭量として0.2～20gであるが、症状により、投与量を適宜増減してもよい。また、投与は1回又は数回に分けて行なってもよい。球形活性炭は、そのまま投与してもよいし、活性炭製剤として投与してもよい。球形活性炭をそのまま投与する場合、球形活性炭を飲料水などに懸濁したスラリーとして投与することもできる。

[0044] 活性炭製剤における剤形としては、例えば、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、スティック剤、分包包装体、又は懸濁剤などの任意の剤形を採用することができる。カプセル剤の場合、通常のゼラチンカプセルの他、必要に応じ、腸溶性のカプセルを

用いることもできる。顆粒、錠剤、又は糖衣錠として用いる場合は、体内で元の微小粒子に解錠されることが必要である。活性炭製剤中の球形活性炭の含有量は、通常1～100%である。本発明において、好ましい活性炭製剤は、カプセル剤、スティック剤、又は分包包装体である。これらの製剤の場合、球形活性炭は、そのまま容器に封入される。

実施例

[0045] 以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

[0046] 《製造例1:多孔性球状炭素質物質の製造》

特許第3522708号(特開2002-308785号公報)の実施例1に記載の方法と同様にして多孔性球状炭素質物質を得た。具体的な操作は、以下の通りである。

石油系ピッチ(軟化点=210℃;キノリン不溶分=1重量%以下;H/C原子比=0.63)68kgと、ナフタレン32kgとを、攪拌翼のついた内容積300Lの耐圧容器に仕込み、180℃で熔融混合を行った後、80～90℃に冷却して押し出し、紐状成形体を得た。次いで、この紐状成形体を直径と長さの比が約1～2になるように破碎した。

0.23重量%のポリビニルアルコール(ケン化度=88%)を溶解して93℃に加熱した水溶液中に、前記の破碎物を投入し、攪拌分散により球状化した後、前記のポリビニルアルコール水溶液を水で置換することにより冷却し、20℃で3時間冷却し、ピッチの固化及びナフタレン結晶の析出を行い、球状ピッチ成形体スラリーを得た。

大部分の水をろ過により除いた後、球状ピッチ成形体の約6倍重量のn-ヘキサンでピッチ成形体中のナフタレンを抽出除去した。このようにして得た多孔性球状ピッチを、流動床を用いて、加熱空気を通じながら、235℃まで昇温した後、235℃にて1時間保持して酸化し、熱に対して不融性の多孔性球状酸化ピッチを得た。

続いて、多孔性球状酸化ピッチを、流動床を用い、50vol%の水蒸気を含む窒素ガス雰囲気中で900℃で170分間賦活処理して多孔性球形活性炭を得、更にこれを流動床にて、酸素濃度18.5vol%の窒素と酸素との混合ガス雰囲気下で470℃で3時間15分間、酸化処理し、次に流動床にて窒素ガス雰囲気下で900℃で17分間還元処理を行い、多孔性球状炭素質物質を得た。こうして得られた多孔性球状炭

素質物質を、以下の薬理試験例において、球形活性炭として使用した。

得られた炭素質材料の主な特性は以下の通りである。

比表面積 = $1300\text{m}^2/\text{g}$ (BET法);

細孔容積 = $0.08\text{mL}/\text{g}$

(水銀圧入法により求めた細孔直径20~15000nmの範囲の細孔容積);

平均粒子径 = $350\mu\text{m}$;

全酸性基 = $0.67\text{meq}/\text{g}$; 及び

全塩基性基 = $0.54\text{meq}/\text{g}$ 。

[0047] 《薬理試験例》

(a) 試験方法

実験動物として、糖尿病(性)神経障害に常用される自然発症型II型糖尿病のGK/Jcl (Goto-Kakizaki/Jcl) ラットを用いた。このGK/Jclラット(雄性; 20週齢) 10匹を日本クレアより購入した。馴化飼育後、体重、血糖値、HbA1c、及び糖尿病(性)神経障害の指標にされる運動神経伝導速度 (motor nerve conduction velocity: MNCV) に基づいて、群間に偏りを生じないように対照群(DC) 5匹と、球形活性炭投与群(DX) 5匹とに分けた。群分け直後から、対照群(DC) にはメチルセルロース水溶液(MC)を経口強制投与(5回/1週間)した。一方、球形活性炭投与群(DX) には、前記製造例1で得られた球形活性炭をMC水溶液に26.7%(W/V)の量で混合し、 $4\text{g}/\text{kg}$ 体重の量で経口強制投与(5回/1週間)した。それぞれ、8週間にわたって観察した。

なお、HbA1cは、ラテックス凝集法(DCA2000システム: 三共株式会社)によって測定し、運動神経伝導速度(MNCV)は、Neuropack μ (日本光電工業株式会社)によって測定した。

[0048] (b) 試験結果

試験開始から4週後及び8週後に、体重、血糖値、HbA1c、及び運動神経伝導速度(MNCV)を測定し、糖尿病(性)神経障害の評価をした。群分け時の測定結果を表1に示し、4週後の測定結果を表2に示し、8週後の測定結果を表3に示す。また、運動神経伝導速度(MNCV)の変化率(ΔMNCV)を表4に示す。なお、表1~表4

において、「NS」はT-testにおいて有意差が認められないことを意味する。

[0049] [表1]

群分け時

群構成	体重 (g)	血糖 (mg/dL)	H b A 1 c (%)	M N C V (m/sec)
糖尿病 +メチルセルロース水溶液群 (対照群)	323±21	245±35	4.3±0.6	59±1
糖尿病 +球形活性炭投与群 (球形活性炭群)	323±13	245±24	4.2±0.3	58±2
T - t e s t	N S	N S	N S	N S

(M e a n ± S D)

[0050] [表2]

投与後4週

群構成	体重 (g)	G l u (mg/dL)	H b A 1 c (%)	M N C V (m/sec)
糖尿病 +メチルセルロース水溶液群 (対照群)	343±20	250±34	4.2±0.4	58±3
糖尿病 +球形活性炭投与群 (球形活性炭群)	347±15	253±53	4.0±0.4	61±1
T - t e s t	N S	N S	N S	p<0.05

(M e a n ± S D)

[0051] [表3]

投与後8週

群構成	体重 (g)	G l u (mg/dL)	H b A 1 c (%)	M N C V (m/sec)
糖尿病 +メチルセルロース水溶液群 (対照群)	354±18	279±31	4.0±0.3	57±2
糖尿病 +球形活性炭投与群 (球形活性炭群)	362±16	244±22	3.9±0.3	62±1
T - t e s t	N S	N S	N S	p<0.01

(M e a n ± S D)

[0052] [表4]

運動神経伝導速度の変化率 ($\Delta MNCV$)

群構成	0週／0週	4週／0週	8週／4週
糖尿病 ＋メチルセルロース水溶液群 (対照群)	1.00±0.00	0.97±0.06	0.99±0.03
糖尿病 ＋球形活性炭投与群 (球形活性炭群)	1.00±0.00	1.05±0.04	1.01±0.03
T e s t	—	p<0.05	N S

(M e a n ± S D)

[0053] 表1～4に示すとおり、対照群に対し球形活性炭投与群は、試験期間中において体重、血糖、及びHbA1cに変化を与えずに、運動神経伝導速度の遅延(低下)を有意に上昇させ、改善した。従って、糖尿病(性)(末梢)神経障害に対する効果が確認された。

[0054] 《製剤調製例1:カプセル剤の調製》

前記製造例1で得た球形活性炭200mgをゼラチンカプセルに封入してカプセル剤を調製した。

[0055] 《製剤調製例2:スティック剤の調製》

前記製造例1で得た球形活性炭2gを積層フィルム製スティックに充填した後、ヒートシールしてスティック剤とした。

産業上の利用可能性

[0056] 本発明の抗糖尿病性神経障害剤は、糖尿病性合併症の一つである糖尿病性神経障害の治療又は予防に有効である。

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

請求の範囲

- [1] 球形活性炭を有効成分とする糖尿病性神経障害治療又は予防剤。
- [2] 経口投与用である、請求項1に記載の糖尿病性神経障害治療又は予防剤。
- [3] 球形活性炭の粒径が0.01～2mmである、請求項1又は2に記載の糖尿病性神経障害治療又は予防剤。
- [4] 運動神経伝達速度改善剤である、請求項1～3のいずれか一項に記載の糖尿病性神経障害治療又は予防剤。
- [5] 球形活性炭と、薬剤学的又は獣医学的に許容することのできる担体又は希釈剤とを含有する、糖尿病性神経障害の治療又は予防用医薬組成物。
- [6] 経口投与用である、請求項5に記載の糖尿病性神経障害の治療又は予防用医薬組成物。
- [7] 球形活性炭の粒径が0.01～2mmである、請求項5又は6に記載の糖尿病性神経障害の治療又は予防用医薬組成物。
- [8] 運動神経伝達速度改善剤である、請求項5～7のいずれか一項に記載の糖尿病性神経障害の治療又は予防用医薬組成物。
- [9] 球形活性炭を、糖尿病性神経障害の治療又は予防が必要な対象に、有効量で投与することを含む、糖尿病性神経障害を治療又は予防する方法。
- [10] 経口投与用である、請求項9に記載の糖尿病性神経障害を治療又は予防する方法。
- [11] 球形活性炭の粒径が0.01～2mmである、請求項9又は10に記載の糖尿病性神経障害を治療又は予防する方法。
- [12] 運動神経伝達速度改善剤である、請求項9～11のいずれか一項に記載の糖尿病性神経障害を治療又は予防する方法。
- [13] 球形活性炭の、糖尿病性神経障害の治療又は予防用医薬組成物を製造するための使用。
- [14] 経口投与用である、請求項13に記載の使用。
- [15] 球形活性炭の粒径が0.01～2mmである、請求項13又は14に記載の使用。
- [16] 運動神経伝達速度改善剤である、請求項13～15のいずれか一項に記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K33/44 (2006.01), **A61P3/10** (2006.01), **A61P25/00** (2006.01)

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)

A61K33/44, A61P3/10, 25/00

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	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN), JMEDPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 06-298653 A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 25 October, 1994 (25.10.94), Full text & EP 620006 A2 & US 5380526 A	1-8, 13-16
X	JP 11-292770 A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 26 October, 1999 (26.10.99), Full text (Family: none)	1-8, 13-16

☒ 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
20 December, 2005 (20.12.05)Date of mailing of the international search report
27 December, 2005 (27.12.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017356

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/039380 A1 (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 13 May, 2004 (13.05.04), Full text & EP 1547605 A1 & JP 3672200 B2 & US 2005/152890 A1	1-8, 13-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017356

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. ☒ Claims Nos.: 9-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9 to 12 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ **A61K33/44** (2006.01), **A61P3/10** (2006.01), **A61P25/00** (2006.01)

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.⁷ A61K33/44, A61P3/10, 25/00

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	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005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)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN) JMEDPLUS(JOIS)

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
X	JP 06-298653 A (呉羽化学工業株式会社) 1994. 10. 25, 全文, & EP 620006 A2 & US 5380526 A	1-8, 13-16
X	JP 11-292770 A (呉羽化学工業株式会社) 1999. 10. 26, 全文, (ファミリーなし)	1-8, 13-16
A	WO 2004/039380 A1 (呉羽化学工業株式会社) 2004. 05. 13, 全文, & EP 1547605 A1 & JP 3672200 B2 & US 2005/152890 A1	1-8, 13-16

☐ 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

20. 12. 2005

国際調査報告の発送日

27. 12. 2005

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)

川口 裕美子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

9829

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（P C T 17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 9 - 1 2 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 9 - 1 2 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則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P C T 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ろ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を伴う異議申立てがなかった。