

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年11月27日 (27.11.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/143137 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/05 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/058960
- (22) 国際出願日: 2008年5月15日 (15.05.2008)
- (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2007-137359 2007年5月24日 (24.05.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人帯広畜産大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION, OBIHIRO UNIVERSITY OF AGRICULTURE AND VETERINARY MEDICINE) [JP/JP]; 〒0808555 北海道帯広市稲田町西2-1-1 Hokkaido (JP). エーザイフード・ケミカル株式会社 (Eisai Food & Chemical Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1030027 東京都中央区日本橋2丁目13番10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): 今井 邦俊 (IMAI, Kunitoshi) [JP/JP]; 〒0808555 北海道帯広市稲田町西2-1-1 国立大学法人帯広畜産大学内 Hokkaido (JP). 小川 晴子 (OGAWA, Haruko) [JP/JP]; 〒0808555 北海道帯広市稲田町西2-1-1 国立大学法人帯広畜産大学内 Hokkaido (JP). 吉村 寛幸 (YOSHIMURA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1030027 東京都中央区日本橋2丁目13番10号 エーザイフード・ケミカル株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TMI 総合法律事務所 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: ANTIVIRAL AGENT

(54) 発明の名称: 抗ウイルス剤

(57) Abstract: It is intended to provide a novel antiviral agent having a high safety. Namely, an anti-influenza virus agent which contains hydroxytyrosol as the active ingredient is provided. The above-described anti-influenza virus agent is a highly useful one which also exhibits an effect on bird flu, is highly safe to humans and animals and can be taken as a food too.

(57) 要約: 本発明は、安全性の高い新規な抗インフルエンザウイルス剤を提供することを目的とする。本発明は、ヒドロキシチロソールを有効成分として含有する抗インフルエンザウイルス剤を提供する。本発明の抗インフルエンザウイルス剤は、トリインフルエンザに対しても効果を示し、ヒトや動物に対する安全性が高く、食品としても摂取できる有用なものである。

WO 2008/143137 A1

明 細 書

抗ウイルス剤

技術分野

[0001] 本発明は新規抗ウイルス剤に関する。さらに詳しくはヒドロキシチロソールを有効成分とする新規抗インフルエンザウイルス剤に関する。

背景技術

[0002] インフルエンザは、インフルエンザウイルスによる感染症であり、日本では毎年冬期に流行する。インフルエンザウイルスは、エンベロープを有する一本鎖RNAウイルスで、ウイルス粒子内部では一本鎖RNAが分節構造を取り、8本の分節RNAが核タンパク質(NP)やポリメラーゼと複合体を形成している。この複合体は、ウイルス膜の内側を裏打ちしているマトリックスタンパク質1(M1)と結合することで安定化される。

インフルエンザウイルスは、NPとM1の抗原性の違いによりA、B、Cの三つの型に分類される。さらにA型ウイルスは、ウイルス膜上のタンパク質である赤血球凝集素(HA)とノイラミニダーゼ(NA)の抗原性の違いにより、HA16種類(H1～H16)、NA9種類(N1～N9)の亜型に分類される。また、A型ウイルスには、ヒト、水禽、ブタ、ウマの各動物に特有のウイルスが存在するが、各動物種のウイルスは他の動物種には感染しないと考えられており、ヒトに感染するものとしては、H1N1、H2N2、H3N2の亜型が知られていた。しかしながら、1997年には香港で高病原性トリインフルエンザウイルスH5N1亜型のヒトへの感染が確認され、当該ウイルス感染への対策についても必要性が高まっている。

[0003] インフルエンザ予防の基本はワクチン接種であるが、インフルエンザワクチンの発病防止効果は通常でも70～90%であり、高齢者ではさらに低下する。また、抗原変異のためにワクチンの効果が減弱することもある。

一方、近年、種々の抗ウイルス剤も開発が進められ、アマンタジン、ノイラミニダーゼ阻害剤のザナミビル、オセルタミビル等が知られている。抗ウイルス剤は、インフルエンザウイルスの変異に影響を受けないという利点があるが、インフルエンザの型によって効果の程度が異なり、また、ある種の副作用が認められる等の問題もあるため

、より安全かつ有効な抗ウイルス剤が求められている。

[0004] ところで、特開2002-20305号公報(特許文献1)には、オリーブ属植物の葉成分の抽出物とミカン属植物の種子成分を含む組成物が、インフルエンザ感染の死亡率を減少させることが記載されている。

オリーブ葉、またはその抽出物の作用については、特開2004-161676号公報(特許文献2)に、レジオネラ菌等への抗菌作用が記載されている。また、オリーブに含まれるオレウロペインおよびその誘導体に、*Haemophilus influenzae*その他の細菌に対して、抗菌作用を示すことが記載され(非特許文献1)、特開平8-119825号公報(特許文献3)には、オレウロペインの誘導体であるヒドロキシチロソールのメラニン生成抑制効果や過酸化脂質生成抑制効果が記載され、ヒドロキシチロソールを含む皮膚外用剤や浴用剤が提案されている。

[0005] 特表2005-517033号公報(特許文献4)には、オレウロペインとヒドロキシチロソールの混合物を投与することを含むエイズ関連神経疾患、炎症、炎症関連疾患の処置方法が記載されている(例えば段落0036)。一方、特表2004-523468号公報(特許文献5)及び特表2005-532398号公報(特許文献6)に記載された発明は、オリーブ植物水からヒドロキシチロソール富化組成物を製造する方法に関するものであり、これらの文献には、オリーブから得られるヒドロキシチロソールが抗ウイルス薬として使用され得ることが一行記載されているものの(それぞれ段落0038、段落0040)、どのようなウイルスに効果があるのか等具体的なことは記載されていない。

[0006] 特許文献1:特開2002-20305号公報

特許文献2:特開2004-161676号公報

特許文献3:特開平8-119825号公報

特許文献4:特表2005-517033号公報

特許文献5:特表2004-523468号公報

特許文献6:特表2005-532398号公報

非特許文献1:Journal of Pharmacy and Pharmacology, Volume 51, Number 8, 1 August 1999, pp. 971-974(4)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、安全性の高い新規な抗インフルエンザウイルス剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意検討を重ねた結果、オリーブ抽出物に含まれる成分の中でも、ヒドロキシチロソールが、インフルエンザウイルスに対する高い不活化効果を有し、また細胞毒性も低いことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] 即ち、本発明は、

[1]ヒドロキシチロソールを有効成分として含有する抗インフルエンザウイルス剤；

[2]前記インフルエンザウイルスが、ヒトまたはトリインフルエンザウイルスである上記[1]に記載の抗インフルエンザウイルス剤；

[3]前記トリインフルエンザウイルスが、H5N1亜型トリインフルエンザAウイルスである上記[2]に記載の抗インフルエンザウイルス剤；

[4]前記ヒトインフルエンザウイルスが、H1N1亜型またはH3N2亜型ヒトインフルエンザAウイルスである請求項2に記載の抗インフルエンザウイルス剤；および、

[5]前記[1]～[4]のいずれか1項に記載の抗インフルエンザウイルス剤を含有する食品、に関する。

発明の効果

[0010] 本発明は、ヒドロキシチロソールについて、抗インフルエンザウイルス剤の有効成分とするという新規な有用性および用途を提供する。ヒドロキシチロソールはオリーブの葉、実、茎、根等にも含まれる成分であることから、ヒトや動物に対する安全性が高く、本発明の抗インフルエンザウイルス剤は食品として摂取されることも可能である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 本発明に係る抗インフルエンザウイルス剤は、ヒドロキシチロソールを有効成分として含む。

本発明に係る抗インフルエンザウイルス剤に用いるヒドロキシチロソールは、オリ-

ブ葉抽出物等の天然物からの抽出物、当該抽出物を精製したもの、または化学的に合成されたもののいずれであってもよい。

- [0012] 本発明に係る抗インフルエンザウイルス剤は、医薬品、健康食品、動物用飼料等として使用することができる。標準的な摂取量は1日当たり、0.01～500mg/kg体重であり、好ましくは0.1～300mg/kg体重、さらに好ましくは1～200mg/kg体重である。
- [0013] 本発明に係る抗インフルエンザウイルス剤は、インフルエンザウイルスに感染した対象に治療を目的として投与してもよく、また予防剤として、健康な人が摂取してもよい。
- [0014] 本発明に係る抗インフルエンザウイルス剤は、そのまま摂取してもよく、食品、飼料、飲料中に混合してもよい。また、適宜添加剤を使用して公知の方法により製剤化することもできる。製剤化の例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ、チュアブル、トローチ等の経口剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、貼付剤等の外用剤、注射剤、舌下剤、吸入剤、点眼剤、坐剤等を挙げることができる。
- [0015] 上記添加剤としては、一般的に使用される賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等を挙げることができる。
- [0016] 上記賦形剤としては、例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 化デンプン、デキストリン、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、エリスリトール、マルチトール、ソルビトール、トレハロース、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等を挙げることができる。
- [0017] 上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、アラビアガム、トラガント、ゼラチン、セラック等を挙げることができる。
- [0018] 上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク等を挙げることができる。

- [0019] 上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム等を挙げることができる。
- [0020] 上記着色剤としては、例えば三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、β-カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキ等を挙げることができる。
- [0021] 上記矯味矯臭剤としては、例えばココア末、ハッカ油、メントール、レモン油、竜脳、桂皮末、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム等を挙げることができる。
- [0022] 上記乳化剤または海面活性剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、シヨ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができる。
- [0023] 上記溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド等を挙げることができる。
- [0024] 上記懸濁化剤としては、前記界面活性剤の他、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等を挙げることができる。
- [0025] 上記等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール等を挙げることができる。
- [0026] 上記緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液を挙げることができる。
- [0027] 上記防腐剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等を挙げることができる。
- [0028] 上記抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、トコフェロール等を挙げ

ることができる。

[0029] 上記安定化剤としては、例えばアスコルビン酸、エデト酸ナトリウム、エリソスビン酸、トコフェロール等を挙げることができる。

[0030] 上記吸収促進剤としては、ミスチン酸イソプロピル、トコフェロール、カルシフェロール等を挙げることができる。

[0031] 本発明に係る抗インフルエンザ剤が対象とするインフルエンザウイルスは特に限定されないが、ヒトまたはトリインフルエンザ、特にH5N1亜型トリインフルエンザAウイルス、H1N1亜型またはH3N2亜型ヒトインフルエンザAウイルスに対して高い効果を示す。

実施例

[0032] 以下、本発明を実施例によって更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら制限されるものではない。

<1. ヒドロキシチロソールのトリインフルエンザウイルスに対する効果>

以下のヒドロキシチロソール(1)および(2)のトリインフルエンザウイルス(H5N1亜型、A/chicken/Yamaguchi/7/04)感染に対する抗ウイルス効果を調べた。

(1)HT20群:ヒドロキシチロソール含有量22.3%

(2)HT100群:ヒドロキシチロソール含有量98.3%

[0033] 上記のヒドロキシチロソールをそれぞれ2mg/mlの濃度となるように滅菌リン酸緩衝生理食塩液(PBS)で調製し、ポアサイズ0.22 μ mのメンブレンフィルターで濾過した。

トリインフルエンザウイルスを10日齢の発育鶏卵の尿膜腔内に接種し、37.5°Cの条件下で3日間培養した。その後、尿膜腔液を5000RPM、20分間の条件で遠心分離し、上清をウイルス液とした。

各群のヒドロキシチロソール液およびウイルス液を等量ずつ混和(ヒドロキシチロソールの最終濃度1mg/ml)し、室温で24時間放置した。

[0034] トリインフルエンザウイルスおよび各群のヒドロキシチロソールの混合液を10倍段階希釈し、96ウェル・マイクロプレートで培養したMDCK細胞に接種した。各希釈列は、それぞれ4ウェルの細胞に接種した。

ウイルス-ヒドロキシチロソール混合液を細胞に接種し、5日間培養後、顕微鏡で細胞の変性を観察し、ウイルス感染価(50%組織培養感染量、TCID₅₀)を算出した。

トリインフルエンザウイルスの実験結果を表1に示す。表中の分数は、ウイルスが増殖したウェル数/接種ウェル数を示し、例えば「4/4」は、接種した4つのウェルのうち、すべてにおいてウイルスの増殖が見られたことを表す。

[0035] [表1]

抽出物	ウイルス希釈列(log ₁₀)							感染価
	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	TCID ₅₀ (log ₁₀ /0.1ml)
HT20	4/4	3/4	4/4	4/4	1/4	0/4	0/4	4.75
HT100	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	<0.5
なし	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	2/4	0/4	6.0

[0036] HT100群において、著しいウイルス感染価の低下が認められた。また、HT20群においても感染価は低下した。

[0037] <2. ヒドロキシチロソールのトリインフルエンザウイルスに対する効果>

ヒドロキシチロソール(含有量98.3%)を2、1、0.5、0.25および0.125mg/mlの濃度となるように滅菌リン酸緩衝食塩水で調製した。

上記と同様に、H5N1亜型高病原性トリインフルエンザウイルスを使用してウイルス液を調製した。

ヒドロキシチロソール液とウイルス液を等量ずつ混和し、室温で24時間放置した。

その後、ウイルス-ヒドロキシチロソール混合液を10倍段階希釈し、MDCK細胞に接種した。それぞれの希釈列を細胞に接種し、5日間培養後、顕微鏡で細胞変性を観察し、0.1mlあたりのウイルス感染価(50%細胞培養感染量、TCID₅₀)を算出した。その実験結果を表2に示す。

[0038] [表2]

ヒドロキシチロソール(mg/ml)	TCID ₅₀ (log ₁₀ /0.1ml)	不活化率(%)
1.0	<1.5	>99.9
0.5	1.5	99.8
0.25	1.5	99.8
0.125	3.5	80.0
0.0625	3.8	60.1
なし	4.2	-

[0039] <3. ヒドロキシチロソールのヒトインフルエンザウイルスに対する効果>

ヒドロキシチロソール(含有量98.3%)を2mg/mlの濃度となるように滅菌リン酸緩衝食塩水で調製した。

上記と同様に、H1N1亜型(ソ連型)およびH3N2亜型(香港型)インフルエンザウイルスを使用してウイルス液を調製した。

ヒドロキシチロソール液とウイルス液を等量ずつ混和し、室温で24時間放置した。

その後、ウイルス-ヒドロキシチロソール混合液を10倍段階希釈し、MDCK細胞に接種した。それぞれの希釈列を細胞に接種し、5日間培養後、顕微鏡で細胞変性を観察し、0.1mlあたりのウイルス感染価(50%細胞培養感染量、TCID₅₀)を算出した。その実験結果を表3に示す。

[0040] [表3]

	ヒドロキシチロソール(mg/ml)	TCID ₅₀ (log ₁₀ /0.1ml)	不活化率(%)
H1N1亜型	1	1.75	99.9
	なし	5.75	—
H3N2亜型	1	1.5	99.9
	なし	4.75	—

[0041] 以上より、ヒドロキシチロソールは、トリインフルエンザウイルスに対して、濃度依存的に、高い不活化効果を示すことが明らかとなった。また、ヒトインフルエンザウイルスに対しても、高い不活化効果を示すことが明らかとなった。

請求の範囲

- [1] ヒドロキシチロソールを有効成分として含有する抗インフルエンザウイルス剤。
- [2] 前記インフルエンザウイルスが、ヒトまたはトリインフルエンザウイルスである請求項1に記載の抗インフルエンザウイルス剤。
- [3] 前記トリインフルエンザウイルスが、H5N1亜型トリインフルエンザAウイルスである請求項2に記載の抗インフルエンザウイルス剤。
- [4] 前記ヒトインフルエンザウイルスが、H1N1亜型またはH3N2亜型ヒトインフルエンザAウイルスである請求項2に記載の抗インフルエンザウイルス剤。
- [5] 請求項1～4のいずれか1項に記載の抗インフルエンザウイルス剤を含有する食品。
。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/058960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/05(2006.01) i, A23L1/30(2006.01) i, A61P31/16(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) A61K31/05, A23L1/30, A61P31/16		
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), CA (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.
X A	JP 2004-523468 A (Creagri, Inc.), 05 August, 2004 (05.08.04), Claims & US 2002/0198415 A1 & WO 2002/018310 A1 & KR 10-2005-0025588 A & CN 1665764 A	5 1-4
X A	WO 2006/016357 A1 (Enzymotec Ltd.), 16 February, 2006 (16.02.06), Claims; examples & JP 2008-509213 A & KR 10-2007-0041619 A	5 1-4
X A	JP 2005-060534 A (San-Ei Gen F.F.I., Inc.), 10 March, 2005 (10.03.05), Claims (Family: none)	5 1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 11 June, 2008 (11.06.08)		Date of mailing of the international search report 24 June, 2008 (24.06.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/058960

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TRIPOLI, E. et al, The Phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health, Nutrition Research Reviews, 2005, Vol.18, No.1, pp.98-112	1-5
A	Sylvia Lee-Huang et al, Discovery of small-molecule HIV-1 fusion and integrase inhibitors oleuropein and hydroxytyrosol: Part I. Integrase inhibition, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007.03.23, Volume 354, Issue 4, Pages 872-878	1-5
A	BISIGNANO, G. et al, On the In-vitro Antimicrobial Activity of Oleuropein and Hydroxytyrosol, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1999, Vol.51, No.8, pp.971-974	1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61K31/05(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61P31/16(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. A61K31/05, A23L1/30, A61P31/16		
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 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), CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)		
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 A	JP 2004-523468 A (クレアグリ, インコーポレイテッド) 2004.08.05, 特許請求の範囲 & US 2002/0198415 A1 & WO 2002/018310 A1 & KR 10-2005-0025588 A & CN 1665764 A	5 1-4
X A	WO 2006/016357 A1 (エンジモテック リミテッド) 2006.02.16, 特許請求の範囲, 実施例 & JP 2008-509213 A & KR 10-2007-0041619 A	5 1-4
<input checked="" 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 11.06.2008	国際調査報告の発送日 24.06.2008	
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100-8915 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） 清野 千秋 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3127

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
X A	JP 2005-060534 A (三栄源エフ・エフ・アイ株式会社) 2005.03.10, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	5 1-4
A	TRIPOLI, E. et al, The Phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health, Nutrition Research Reviews, 2005, Vol.18, No.1, pp.98-112	1-5
A	Sylvia Lee-Huang et al, Discovery of small-molecule HIV-1 fusion and integrase inhibitors oleuropein and hydroxytyrosol: Part I. Integrase inhibition, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007.03.23, Volume 354, Issue 4, Pages 872-878	1-5
A	BISIGNANO, G. et al, On the In-vitro Antimicrobial Activity of Oleuropein and Hydroxytyrosol, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1999, Vol.51, No.8, pp.971-974	1-5