

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年7月24日 (24.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/059337 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/192, 47/38, A61P 3/06, 3/10
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00251
- (22) 国際出願日: 2003年1月15日 (15.01.2003)
- (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2002-7022 2002年1月16日 (16.01.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒460-8625 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 伸一郎 (KOBAYASHI, Shin-ichiro) [JP/JP]; 〒417-0845 静岡県富士市大野新田332-1 青雲寮331号 Shizuoka (JP). 高野 仁一郎 (TAKANO, Niichiro) [JP/JP]; 〒416-0921 静岡県富士市水戸島1-5-1-302 Shizuoka (JP). 川島 弘行 (KAWASHIMA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒417-0014 静岡県富士市鈴川西町1-17-9 Shizuoka (JP). 篠田 泰雄 (SHINODA, Yasuo) [JP/JP]; 〒420-0867 静岡県静岡市馬場町74 Shizuoka (JP). 稲木 敏男 (INAGI, Toshio) [JP/JP]; 〒411-0038 静岡県三島市西若町6-10-203 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (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: MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING 2,2-DICHLORO-12-(4-CHLOROPHENYL)DODECANOIC ACID

(54) 発明の名称: 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸含有医薬組成物

(57) Abstract: A medicinal composition with excellent stability which contains a mixture of cross carmelose sodium and a substance selected from the group consisting of 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)dodecanoic acid, salts thereof, and esters thereof.

(57) 要約:

2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を含む安定性に優れた医薬組成物。



WO 03/059337 A1

明 細 書

2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸含有医薬組成物

技術分野

本発明は、2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸を含有する安定性に優れた医薬組成物に関する。

背景技術

2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸は、低血糖症の危険性を伴わずに高い血糖レベルを正常化させるとともに、トリグリセライド、コレステロール、及びフィブリノーゲンを低下させるなどの価値ある薬理的性質を有し、真正糖尿病の治療薬として有望である（特表平10-510515号公報）。しかしながら、該化合物は経時的に分解し含量低下を引き起こすため、製剤中での安定性の改善が求められていた。

水分や酸素による不安定化の防止策として、一般的にはワックスコーティングを薬物に施したり、水分を保持する性質をもつトウモロコシデンプンを配合する方法や、窒素置換して保存する方法等が挙げられる。しかしながら、該化合物にワックスコーティングを施すと薬物の溶出遅延が生じるという問題があり、また水分を十分に保持できる量のトウモロコシデンプンを配合しても十分な効果が得られず、打錠時の成形性も悪化するなどの問題がある。また、窒素置換による保存方法でも安定化効果に乏しく、製造工程が煩雑になるので好ましくない。従って、該化合物の安定性を改善するための手段の開発が求められている。

発明の開示

本発明の課題は、2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸を含有する安定性に優れた医薬組成物を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸とクロスカルメロースナトリウムとを混合物状態で維持すると、該混合物中における2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸の安定性が向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を含む医薬組成物を提供するものである。

本発明の好ましい態様によれば、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムの配合比が10:1~1:20である上記の医薬組成物が提供される。

別の観点からは、本発明により、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化剤であって、クロスカルメロースナトリウムを含む安定化剤が提供される。

さらに別の観点からは、本発明により、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化方法であって、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を調製する工程を含む安定化方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本発明の医薬組成物は、有効成分として2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質を含有する。塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモ

ニウム塩及びアルキルアンモニウム塩等があり、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩又はテトラメチルアンモニウム塩等が挙げられる。エステルとしては、例えばC 1～C 6の脂肪族アルコールとのエステルがあり、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル及びイソプロピルエステル等が挙げられる。上記物質の中でも、特に2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸のナトリウム塩が好ましい。

2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸は、例えば特表平10-510515号公報に記載された方法で製造することができ、塩又はエステルも通常の手段により当業者が容易に製造可能である。

本発明に用いるクロスカルメロースナトリウムは、カルボキシメチルセルロースナトリウムの架橋重合体であり、例えばアクジゾル（旭化成株式会社製）等が市販されている。クロスカルメロースナトリウムは賦形剤、崩壊剤、又は崩壊補助剤として当業界で汎用されており、当業者に容易に入手可能である。

2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物における両者の配合比は特に限定されないが、例えば、上記物質とクロスカルメロースナトリウムとの比が10:1～1:20であることが好ましく、2:1～1:15であることが特に好ましい。

さらに本発明の医薬組成物には、上記の成分の他に、医薬の製造に通常用いられる製剤用添加物の1種又は2種以上を所望に応じて添加することが可能である。そのような製剤用添加物として、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等が挙げられる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、デンプン類、結晶セルロース、ショ糖、マンニトール、キシリトール、硬化油、軽質無水ケイ酸、リン酸水素カルシウム等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して10～95重量%が好ましく、より好ましくは30～90重量%であり、特に好ましくは60～90重量%であ

る。

結合剤としては、例えば、メチルセルロース、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、アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ゼラチン、プルラン等が挙げられ、その配合量は、組成物全重量に対して1～10重量%が好ましく、より好ましくは2～8重量%であり、特に好ましくは3～6重量%である。

崩壊剤としては、例えば、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム等が挙げられ、その配合量は、組成物全重量に対して2～25重量%が好ましく、より好ましくは3～15重量%であり、特に好ましくは4～10重量%である。

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、タルク等が挙げられ、その配合量は、組成物全重量に対して0.01～5.0重量%が好ましく、より好ましくは0.1～2.0重量%であり、特に好ましくは0.5～1.0重量%である。

上記の製剤用添加物を用いる場合、2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の配合量は、医薬組成物全重量に対して0.1～30重量%が好ましく、より好ましくは0.1～20重量%であり、特に好ましくは0.1～10重量%である。上記の製剤用添加物を用いる場合、クロスカルメロースナトリウムの配合量は、医薬組成物全重量に対して0.1～30重量%が好ましく、より好ましくは0.1～20重量%であり、特に好ましくは0.1～15重量%である。

本医薬組成物は、所定量の2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを、例えばV型混合機等により混合することにより調製できる。必要に応じて、上記混合物の調製の際に賦形剤、崩壊剤、結合剤などの製剤用添加物を加えて混合物を製造してもよい。この混合物に必要なに応じて粉末化又は造粒などの適宜の製剤化操作を施した後、当業者に利用可能な適宜の手

段により錠剤又はカプセル剤などの医薬用組成物を製造することができる。

上記の医薬組成物の調製にあたり、上記の混合物をそのまま用いてもよいが、該混合物に必要な応じて適宜の製剤用添加物を加え、当業者に利用可能な通常の手段を用いて錠剤又はカプセル剤などを製造してもよい。例えば、錠剤は、上記混合物に賦形剤や結合剤などの製剤用添加物を加えて湿式顆粒圧縮法（湿式法）や直接粉末圧縮法（乾式法）等により調製できる。また、カプセル剤は、上記の混合物を粉末化又は顆粒化した後、ゼラチンカプセルやHPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）カプセル等に充填することにより調製できる。本発明の医薬組成物の形態は固形剤であれば特に限定はされず、錠剤、カプセル剤の他、散剤、顆粒剤、チュアブル剤、フィルムコーティング錠、糖衣錠等のいずれであってもよい。

上記の2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物は、乾式法または湿式法のいずれの方式で混合したのもでもよい。例えば、湿式法の場合は該混合物に対して10~40重量%の水、エタノール及びイソプロパノール等の結合液を加えて均一に練合した練合物であることが好ましい。得られた練合物を真空乾燥した後、必要な応じて整粒し、ステアリン酸マグネシウムなどを混合して上記方法にて錠剤またはカプセル剤を調製することができる。

上記のようにして製造される本発明の医薬組成物は、高温下での保存安定性がよく、例えば錠剤の場合、60℃の条件下で2週間保存後の2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの残存率は、90%以上、カプセル剤の場合、60℃の条件下で1週間保存した後の2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの残存率は、85%以上である。

本発明の医薬組成物は、糖尿病疾患の治療剤として有用であり、一般的には2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムとして、

通常1～600mg/日を1回～数回に分けて投与することができる。

実施例

以下の実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例によって限定されるものではない。

実施例1

2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム10.0g、乳糖1150.0g、ヒドロキシプロピルセルロース48.0g、クロスカルメロースナトリウム（商品名：アクジゾル，旭化成（株）製）120.0gを品川式混合攪拌機にて10分混合し、精製水を400.0mL入れ練合した。その後、練合物を60℃条件下で4時間真空乾燥し、スピードミルにて整粒し、ステアリン酸マグネシウム12.0gとをV型混合機にて混合し、菊水回転式打錠機19TUにて1錠134.0mgとして錠剤化した。

実施例2

2, 2-ジクロロ-1,2-(p-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム10.0g、乳糖1058.0g、クロスカルメロースナトリウム（商品名：アクジゾル，旭化成）120.0gをV形混合機にて10分混合した後、ステアリン酸マグネシウム12.0g入れ引き続きV型混合機にて混合し、菊水回転式打錠機19TUにて1錠120.0mgとして錠剤化した。

実施例3～実施例5

クロスカルメロースナトリウムの配合量をかえて、実施例2と同様に1錠80.0mgとして錠剤化した。

比較例1

クロスカルメロースナトリウムに代えて同じ崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いて実施例 1 と同様に 1 錠 134.0mg として錠剤化した。

比較例 2

比較例 1 で得られた錠剤をガラス瓶に入れ、瓶内の空気を窒素置換した。

比較例 3

比較例 1 に更にトウモロコシデンプンを加えて同様に 1 錠 134.0mg として錠剤化した。

比較試験及びその結果

実施例 1～実施例 5、比較例 1～比較例 3 で得られた錠剤をそれぞれガラス瓶に入れ密栓し 60℃の条件下で 2 週間保存した。2 週間保存後の 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの含量を HPLC 法により測定した。その結果を表 1 に示す。

表 1

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	比較例 1	比較例 2	比較例 3
2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム	1.0	1.0	5.0	5.0	5.0	1.0	1.0	1.0
クロスカルメロースナトリウム	12.0	12.0	4.0	8.0	12.0	—	—	—
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	—	—	12.0	12.0	12.0
トウモロコシデンプン	—	—	—	—	—	—	—	12.0
乳糖	115.0	105.8	70.2	66.2	62.2	115.0	115.0	103.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.8	—	—	—	—	4.8	4.8	4.8
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	0.8	0.8	0.8	1.2	1.2	1.2
合計 (mg)	134.0	120.0	80.0	80.0	80.0	134.0	134.0	134.0
60℃-2 週後の残存率 (%)	93.7	93.9	96.3	97.2	97.8	84.9	88.3	87.8

クロスカルメロースナトリウムの代わりに、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを使用した比較例 1 は、2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの安定性が悪く、更に酸素を除去し窒素置換しての保存（比較例 2）や、水分を保持する能力を持つトウモロコシデンプンの配合（比較例 3）も満足のいく安定性は得られなかった。

それらに比べて、クロスカルメロースナトリウムを配合した実施例 1～実施例 5 は、60℃の条件下で2週間保存後も安定であった。

実施例 6

2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム 1.0g、マンニトール 211.5g、タルク 25.0g、クロスカルメロースナトリウム 12.5g を V 型混合機にて 10 分混合し混合末を得た。その混合末 250.0mg を HPMC カプセル（サイズ 1 号）にカプセル充填機を用いて充填しカプセル剤とした。

比較例 4

実施例 6 からクロスカルメロースナトリウムを除いて実施例 6 と同様に 250.0mg のカプセル剤とした。

比較例 5

比較例 4 で得られたカプセル剤をガラス瓶に入れ、瓶内の空気を窒素置換した。

比較例 6

クロスカルメロースナトリウムに代えて同じ崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いて実施例 6 と同様に 250.0mg のカプセル剤とした。

比較例 7

クロスカルメロースナトリウムに代えて同じ崩壊剤であるカルボキシメチルスターチナトリウムを用いて実施例 6 と同様に 250.0 mg のカプセル剤とした。

比較試験と結果

先の錠剤の比較試験と同様に、実施例 6、比較例 4～7 で得たカプセル剤をそれぞれ 60℃ の条件下で 1 週間保存した後の 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの残存量を測定した。その結果を表 2 に示す。

表 2

	実施例 6	比較例 4	比較例 5	比較例 6	比較例 7
2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
マンニトール	211.5	224.0	224.0	211.5	211.5
タルク	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
クロスカルメロースナトリウム	12.5	-	-	-	-
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	-	12.5	-
カルボキシメチルスターチナトリウム	-	-	-	-	12.5
合計 (mg)	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0
60℃-1 週後の残存率 (%)	88.5	70.1	73.5	67.7	57.6

錠剤の結果と同様、クロスカルメロースナトリウムを配合した実施例 6 のカプセル剤は他の比較例のカプセル剤と比べて 60℃ の条件下で 1 週間保存後でも安定であった。

産業上の利用可能性

本発明によれば、2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸を含有する安定性の優れた医薬組成物が提供される。

請求の範囲

1. 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を含む医薬組成物。
2. 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムの配合比が10:1~1:20である請求項1に記載の医薬組成物。
3. 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化剤であって、クロスカルメロースナトリウムを含む安定化剤。
4. 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化方法であって、2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を調製する工程を含む安定化方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/00251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/192, 47/38, A61P3/06, 3/10

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.Cl⁷ A61K31/192, 47/38

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)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-510515 A (Boehringer Mannheim GmbH), 13 October, 1998 (13.10.98), Full text & WO 96/15784 A1	1-4
A	JP 5-952 A (The Green Cross Corp.), 08 January, 1993 (08.01.93), Full text & WO 90/97 A1	1-4

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

<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>"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</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
19 February, 2003 (19.02.03)

Date of mailing of the international search report
04 March, 2003 (04.03.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ A61K31/192, 47/38, A61P3/06, 3/10

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. Cl⁷ A61K31/192, 47/38

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)
 CA (STN), REGISTRY (STN)

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 10-510515 A (ベ-リンガ-マンハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツ グ), 1998.10.13, 全文 & WO 96/15784 A1	1-4
A	JP 5-952 A (株式会社 ミドリ十字), 1993.01.08, 全文 & WO 90/9 7 A1	1-4

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
 19.02.03

国際調査報告の発送日
 04.03.03

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)
 内藤 伸一  4P 3230
 電話番号 03-3581-1101 内線 3492