



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 45/00, 31/415</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/07445</p> <p>(43) 国際公開日 1998年2月26日(26.02.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02798</p> <p>(22) 国際出願日 1997年8月11日(11.08.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/253686 1996年8月19日(19.08.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒399 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (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) 赤羽増夫(AKAHANE, Masuo)[JP/JP] 〒390-02 長野県松本市里山辺1686-7 Nagano, (JP) 山崎芳伸(YAMAZAKI, Yoshinobu)[JP/JP] 〒390 長野県松本市島内4363-1 フレグランスメロディーB102 Nagano, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: PREVENTIVE/REMEDY FOR FREQUENT URINATION AND URINARY INCONTINENCE</p> <p>(54)発明の名称 頻尿および尿失禁の予防・治療剤</p> <p>(57) Abstract A novel preventive/remedy for frequent urination and urinary incontinence, containing as the active ingredient a <math>\beta_3</math>-adrenergic stimulating agent having a potent effect of relaxing human vesical smooth muscles.</p>		

(57) 要約

本発明は、強力なヒト膀胱平滑筋の弛緩作用を発揮する、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する新規な頻尿および尿失禁の予防・治療剤に関するものである。

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記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

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

## 明 細 書

## 頻尿および尿失禁の予防・治療剤

## 5 技 術 分 野

本発明は、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤に関するものである。

## 背 景 技 術

10 膀胱に関連する疾患である頻尿および尿失禁には、現在主として抗コリン剤が処方されているが、抗コリン剤は口渴、便秘、散瞳などの副作用の問題が指摘されており、高齢者の頻尿および尿失禁治療においては、抗コリン剤だけでは効果が不十分であるという報告がある。また、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬のクレンプテロールは腹圧性尿失禁に使用されているが、その他の頻尿や切迫性尿失禁

15 禁に対しては効果があるとの報告はない。このように、従来の頻尿および尿失禁治療剤は臨床上満足できるものではないため、膀胱平滑筋に効果的に作用する他のタイプの薬剤の登場が大いに囑望されていた。

それ故、ヒトの膀胱平滑筋に対してより有効に作用する薬剤を開発すべく、ヒトの膀胱平滑筋における各種受容体の分布状態の早期解明が待望されていた。

20  $\beta$ -アドレナリン受容体として、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$  および  $\beta_3$  の3種類のサブタイプの存在が知られており、それぞれの $\beta$ -アドレナリン受容体サブタイプは特定の臓器に分布している。例えば、 $\beta_1$ -アドレナリン受容体は主として心臓に存在し、その刺激は心機能を亢進する。 $\beta_2$ -アドレナリン受容体は主として気管支、末梢血管、子宮に存在し、受容体刺激によりそれら平滑筋は弛緩する。また、

25  $\beta_3$ -アドレナリン受容体が消化管、脂肪細胞などに存在し、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体の刺激により消化管平滑筋の弛緩、脂肪組織における脂肪分解、熱産生等が引き起こされることが近年報告されている。

概して器官または組織における各種受容体のサブタイプの分布状態は生物種に依存して決定されるものであり、その種類により異同が存在する。膀胱における

$\beta$ -アドレナリン受容体としては、例えば、ラットやウサギでは $\beta_2$ -アドレナリン受容体が支配的であることが報告されている（自律神経，26巻，380～387ページ（1989年）；The Journal of Urology，139巻，844～848ページ（1988年）等）。これまでヒトの膀胱に  
5 関しても同様に主として $\beta_2$ -アドレナリン受容体が存在すると考えられていた（The Journal of Urology，139巻，844～848ページ（1988年））。

#### 発明の開示

10 本発明は、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤に関するものである。

本発明は、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用薬を投与することによる頻尿および尿失禁の予防・治療方法に関するものである。

15 また、本発明は、頻尿および尿失禁の予防・治療用の薬剤の製造のための $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用薬の使用に関するものである。

更にまた、本発明は、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用薬の頻尿および尿失禁の予防・治療剤としての使用に関するものである。

#### 図面の簡単な説明

20 第1図は摘出ヒト膀胱平滑筋を用いた静止時張力に対する各薬物の効果を示すグラフである。なお、縦軸は薬物処置前の膀胱張力を100%，フォルスコリン $10^{-5}$ M処置後の最大弛緩時膀胱張力を0%とした場合の各薬物処置後の膀胱張力（%）を示し、横軸は使用薬物の濃度（M）を示す。また、-○-はイソプロテレノールを、-●-はCGP-12,177A塩酸塩をそれぞれ示す。

25 第2図は摘出ヒト膀胱平滑筋を用いた静止時張力に対するイソプロテレノールの弛緩作用とそれに対する各種 $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬の影響を示すグラフである。尚、縦軸は薬物処置前の膀胱張力を100%，フォルスコリン $10^{-5}$ M処置後の最大弛緩時膀胱張力を0%とした場合の各薬物処置後の膀胱張力（%）を示し、横軸はイソプロテレノールの濃度（M）を示す。また、-○-はイソ

プロテレノール単独を、 $\triangle$ は100 nMメトプロロール酒石酸塩+イソプロテレノールを、 $\square$ は100 nM ICI-118, 551 塩酸塩+イソプロテレノールを、 $\bullet$ は1  $\mu$ M プラノロール+イソプロテレノールをそれぞれ示す。

5

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、ヒトの膀胱平滑筋の $\beta$ -アドレナリン受容体のサブタイプの存在について検討すべく、ヒト膀胱平滑筋に対する薬物の作用について鋭意研究した結果、驚くべきことに、ヒト膀胱平滑筋には主として $\beta_3$ -アドレナリン受容体

10 体が存在するという画期的な知見を得、本発明を成すに至った。

即ち、ヒトの膀胱平滑筋を用い、非選択的 $\beta$ -アドレナリン受容体刺激薬としてイソプロテレノールを、選択的 $\beta_3$ -アドレナリン受容体部分刺激薬( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -アドレナリン受容体に対しては遮断薬)としてCGP-12, 177A 塩酸塩〔化学名: (±)-4-[3-[(1, 1-ジメチルエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン・塩酸塩〕(Molecular Pharmacology, 44巻, 1094~1104ページ(1993年))を、選択的 $\beta_1$ -アドレナリン受容体遮断薬としてメトプロロール酒石酸塩〔化学式: (±)-1-イソプロピルアミノ-3-[p-( $\beta$ -メトキシエチル)フェノキシ]-2-プロパノール・(+) -酒石酸塩〕を、選択的 $\beta_2$ -アドレナリン受容体遮断薬としてICI-118, 551 塩酸塩〔化学名: (±)-1-[(2, 3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-4-イル)オキシ]-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-2-ブタノール・塩酸塩〕および非選択的 $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬として

15 20 25 プラノロール〔化学式: 1-(2-クロロ-5-メチルフェノキシ)-3-[(1, 1-ジメチルエチル)アミノ]-2-プロパノール〕をそれぞれ用いた下記の種々の実験により、本発明者らはヒトの膀胱平滑筋には $\beta_3$ -アドレナリン受容体が支配的であるという新事実を確認した。

まず、ヒトの膀胱平滑筋を用いて、静止時張力に対する薬物の効果を調べたところ、選択的 $\beta_3$ -アドレナリン受容体部分刺激薬のCGP-12, 177A 塩

酸塩が明らかな平滑筋弛緩作用を有することを確認した。この結果は、ヒトの膀胱には、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体が存在することを示すものである。

さらには、ヒトの膀胱平滑筋を用いた同様の試験において、イソプロテレノール単独使用とイソプロテレノール/各種 $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬併用の効果を比較したところ、選択的 $\beta_1$ -アドレナリン受容体遮断薬のメトプロロール酒石酸塩あるいは選択的 $\beta_2$ -アドレナリン受容体遮断薬のICI-118,551塩酸塩によっては、イソプロテレノールの膀胱平滑筋弛緩作用は全く遮断されないが、非選択的 $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬のブプラノロールで遮断されることを確認した。この結果はヒトの膀胱には主として $\beta_3$ -アドレナリン受容体が存在することを明確に示すものである。

このように、ヒトの膀胱には主として $\beta_3$ -アドレナリン受容体が存在することを確認した。即ち、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用薬は、従来の薬剤では得られなかった臨床的に満足できる十分な膀胱の弛緩効果を発揮し、新規なタイプの膀胱疾患による頻尿および尿失禁の予防・治療剤として非常に有用であることを見いだした。

本発明は少なくとも $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を持つ薬剤を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤に関するものである。本発明における尿失禁としては、例えば、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁などをあげることができる。

本発明の $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を持つ薬剤は効率的な膀胱弛緩作用を有し、膀胱容量を増大させ蓄尿量を増加させることから、特に膀胱機能に起因する頻尿および切迫性尿失禁に有効である。好ましくは、より効率的かつ効果的に作用させるため、選択性の高い $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を持つ薬剤が望ましい。更に、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体は消化管、脂肪細胞にも存在しているため、頻尿および尿失禁の予防および治療剤として用いるには、膀胱に対する臓器特異性ないし膀胱 $\beta_3$ -アドレナリン受容体親和性が高いものがより好ましい。また、外尿道括約筋には $\beta_2$ -アドレナリン受容体が存在し、その受容体刺激が外尿道括約筋を収縮させ、蓄尿機能の保持に深く関係していることが報告されていることから、外尿道括約筋の機能に起因する腹圧性尿失禁の予防及び

治療剤として用いる場合は、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用を併せ持つ $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激薬がより有効である。

5  $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用の $EC_{50}$ 値は、フェレットの膀胱を用いた平滑筋の弛緩作用を後述する通常行われている方法により測定することができ、例えば、CGP-12,177A塩酸塩の $EC_{50}$ 値は $8.1 \times 10^{-8}$  (M)である。

望ましくは、心臓への負担を軽減し、頻脈等の副作用を惹起させないため、心機能の亢進作用を示す $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激作用が著しく減弱した薬剤が好ましい。

10

### 実施例

本発明の内容を以下の実施例を用いてさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

15 ヒト膀胱平滑筋切片における収縮力の測定

#### (1) 平滑筋標本の作製

膀胱摘出の際に得られたヒト膀胱を使用した。周囲の脂肪組織および粘膜を丁寧に剝離したのち縦走筋方向に、長さ約1.5 cm、幅約3 mmの膀胱平滑筋標本作製して使用した。

20 (2) 実験条件

栄養液；Krebs-Henseleit solution：NaCl (118 mM)，KCl (4.7 mM)，CaCl<sub>2</sub> (2.5 mM)，NaHCO<sub>3</sub> (25.0 mM)，MgSO<sub>4</sub> (1.2 mM)，KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.2 mM)，glucose (11.1 mM)

25 初期張力約1 gを負荷し、静止時張力に対する作用検討を行った。

測定条件；恒温槽は37℃に保ち、95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>でバブリングを行った。

薬物処置法；薬物は約5分ごとに、累積的に添加した。

薬効評価；薬物処置前の張力を100%，フォルスコリン $10^{-5}$ M処置後の最大

弛緩時張力を0%として評価した。

### 実施例 1

ヒトの膀胱平滑筋を用いて、上記の方法により以下の薬物の膀胱弛緩効果を測定  
5 した。

使用薬物：①イソプロテレノール②CGP-12,177A塩酸塩

その結果は以下の第1図に示す通りである。即ち、非選択的 $\beta$ -アドレナリン受  
容体刺激薬イソプロテレノールに加えて選択的 $\beta_3$ -アドレナリン受容体部分刺激  
薬CGP-12,177A塩酸塩も明らかな膀胱平滑筋弛緩作用を示した。このこ  
10 とは、ヒトの膀胱平滑筋の弛緩には、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体が関与しているこ  
とを示している。

### 実施例 2

ヒトの膀胱平滑筋を用いて、上記の方法により、以下の薬物を用いて $\beta$ -アドレ  
15 ナリン受容体刺激薬と $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬との相互作用を検討した。

使用薬物：①イソプロテレノール②メトプロロール酒石酸塩③ICI-118,  
551塩酸塩④ブプラノロール

その結果は以下の第2図に示す通りである。即ち、選択的 $\beta_1$ -アドレナリン受  
容体遮断薬のメトプロロール酒石酸塩を100nMまたは選択的 $\beta_2$ -アドレナリ  
20 ン受容体遮断薬のICI-118,551塩酸塩を100nM前処置してもイソプロ  
ロテレノールの膀胱弛緩作用は全く影響を受けなかった。一方、非選択的 $\beta$ -アド  
レナリン受容体遮断薬のブプラノロールを1 $\mu$ M前処置するとイソプロテレノール  
の膀胱弛緩作用は明らかに減弱した。この知見からも、ヒトの膀胱平滑筋の弛緩に  
は、 $\beta_1$ および $\beta_2$ -アドレナリン受容体は殆ど関与せず、ヒトの膀胱平滑筋の弛  
25 緩には、主として $\beta_3$ -アドレナリン受容体が関与していることが判る。

### 実施例 3

$\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用測定試験

(摘出フェレット膀胱の静止時張力に対する薬物の作用)



フェレットの膀胱を摘出し、長さ約10mm、幅約2mmの膀胱平滑筋標本を作製しMagnus法に準じて実験を行った。標本は37℃で95%の酸素と5%の炭酸ガスの混合ガスを通気したKrebs-Henseleit液中に懸垂し1gの負荷をかけた。膀胱静止時張力は圧トランスデューサーを介して等尺性に導入し、レクチグラム上に記録した。薬物は約5分毎に累積的にマグヌス管内に加えた。薬効評価は、薬物処置前の張力を100%、フォルスコリン $10^{-5}$ M処置後の最大弛緩時張力を0%とし、50%弛緩する薬物濃度をEC<sub>50</sub>値として評価した。

#### 10 実施例4

##### $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用測定試験

(摘出妊娠子宮自動運動に対する薬物の作用)

SD系妊娠ラット(妊娠21日目)の子宮を摘出し、胎盤付着部を避けて縦走筋方向に幅約5mm、長さ約15mmの標本を作製しMagnus法に準じて実験を行った。標本は37℃で95%の酸素と5%の炭酸ガスの混合ガスを通気したLocke-Ringer液中に懸垂し1gの負荷をかけた。子宮自動運動は圧トランスデューサーを介して等尺性に導入し、レクチグラム上に記録した。薬物は5分毎に累積的にマグヌス管内に加えた。薬効評価は、薬物の添加前5分間の子宮収縮高の和と薬物の添加後5分間の子宮収縮高の和とを比較し、50%抑制する薬物濃度をEC<sub>50</sub>値として評価した。

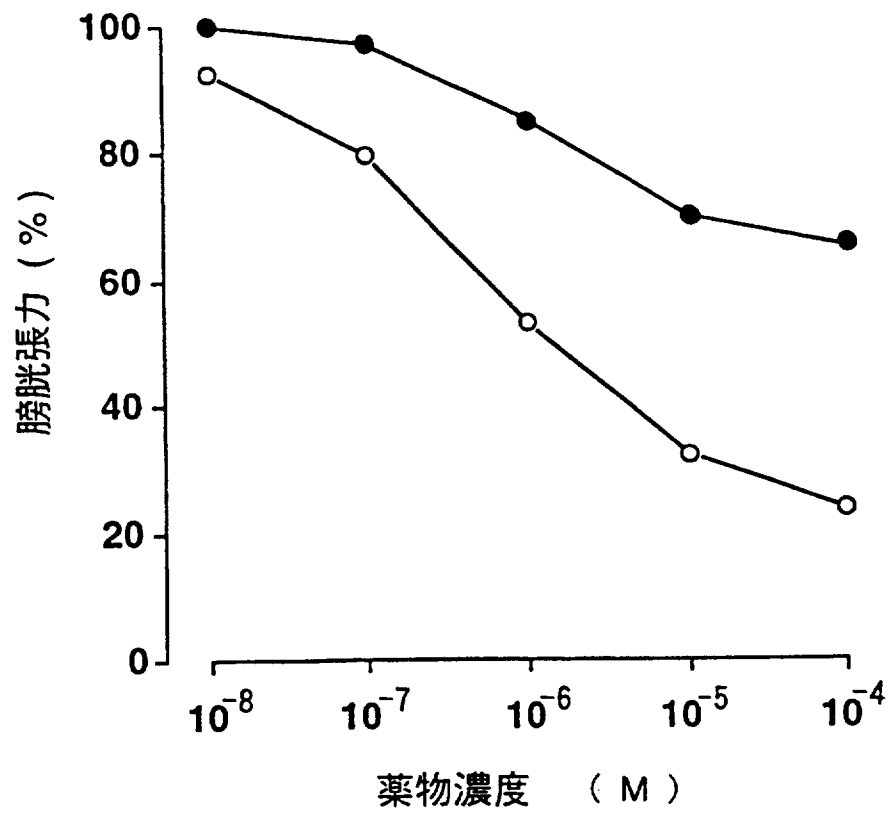
#### 産業上の利用可能性

本発明の $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する医薬品は強力なヒト膀胱平滑筋の弛緩作用を発揮するものであり、頻尿および尿失禁の予防・治療剤として好適である。

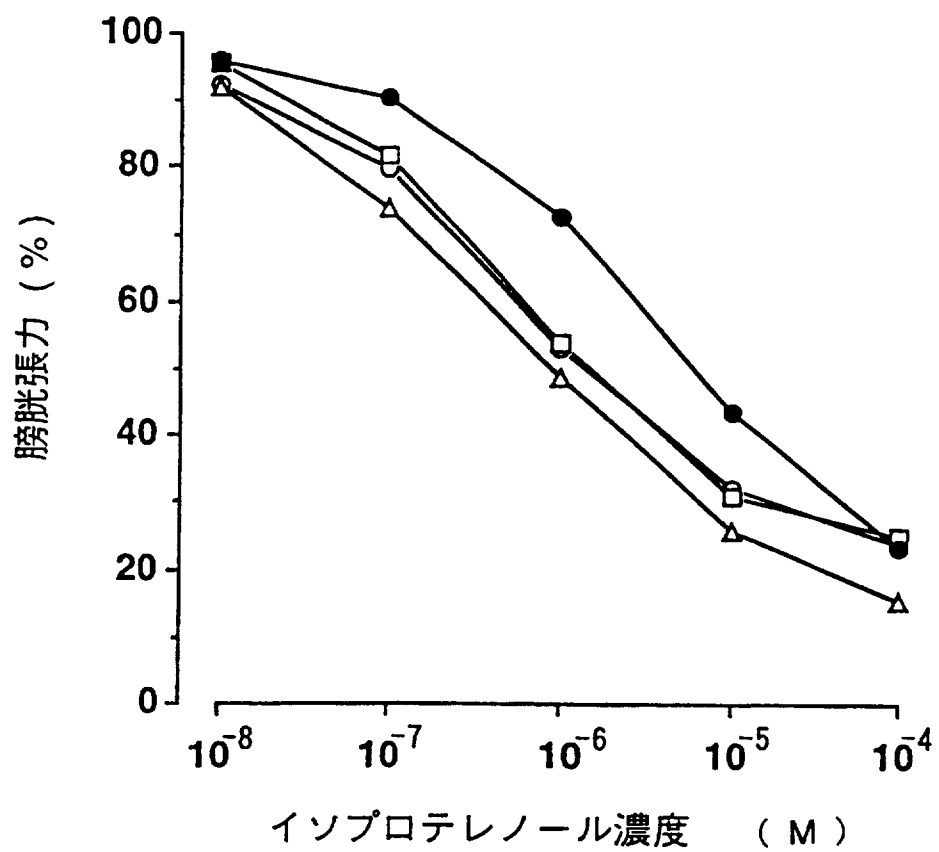
## 請 求 の 範 囲

1.  $\beta_3$  - アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤。
- 5  
2. 選択的な  $\beta_3$  - アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有し、対象疾患が膀胱機能に起因する頻尿および尿失禁である請求項 1 記載の予防・治療剤。
- 10  
3.  $\beta_2$  - アドレナリン受容体刺激作用を併せ持つ  $\beta_3$  - アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有し、対象疾患が外尿道括約筋の機能に起因する頻尿および尿失禁である請求項 1 記載の予防・治療剤。
- 15  
4.  $\beta_3$  - アドレナリン受容体刺激作用薬の有効量を投与することからなる頻尿および尿失禁の予防・治療方法。
5. 頻尿および尿失禁の予防・治療用の薬剤の製造のための  $\beta_3$  - アドレナリン受容体刺激作用薬の使用。
- 20  
6.  $\beta_3$  - アドレナリン受容体刺激作用薬の頻尿および尿失禁の予防・治療剤としての使用。

第1図



第2図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02798

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl <sup>6</sup> A61K45/00, A61K31/415 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl <sup>6</sup> A61K45/00, A61K31/415 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), WPIDS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-2793, A (Zeneca Ltd.), January 6, 1995 (06. 01. 95), Abstract & EP, 625511, A	1-3, 5
<input 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 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 November 4, 1997 (04. 11. 97)		Date of mailing of the international search report November 18, 1997 (18. 11. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int cl<sup>6</sup> A61K45/00, A61K31/415</p>								
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int cl<sup>6</sup> A61K45/00, A61K31/415</p>								
<p>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</p>								
<p>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)</p> <p>CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)</p>								
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP, 7-2793, A (ゼネカ・リミテッド) 6. 1月, 1995 (06. 01. 95) 要約の項 &amp; EP, 625511, A</td> <td>1-3, 5</td> </tr> </tbody> </table>			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, 7-2793, A (ゼネカ・リミテッド) 6. 1月, 1995 (06. 01. 95) 要約の項 & EP, 625511, A	1-3, 5
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, 7-2793, A (ゼネカ・リミテッド) 6. 1月, 1995 (06. 01. 95) 要約の項 & EP, 625511, A	1-3, 5						
<p><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。</p>								
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>								
<p>国際調査を完了した日</p> <p>04. 11. 97</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>18.11.97</p>							
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>内藤 伸一</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<p>4C 8615</p> <p>印</p>						