

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年2月5日 (05.02.2004)

PCT

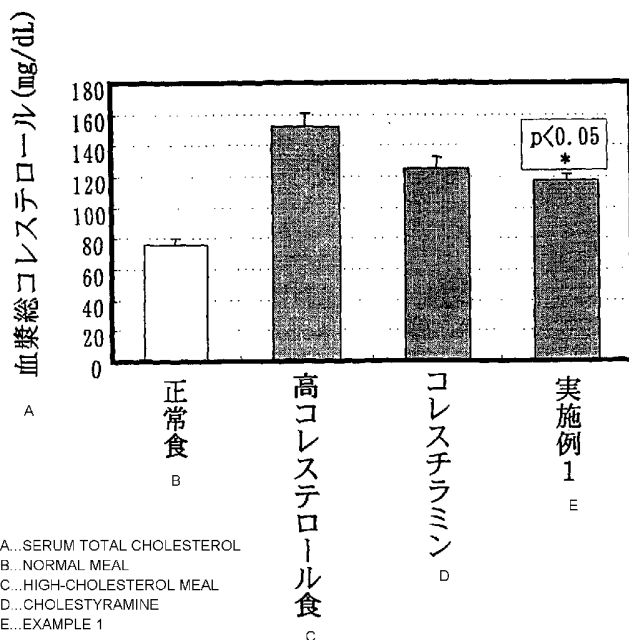
(10) 国際公開番号
WO 2004/011516 A1

- (51) 国際特許分類: C08F 293/00, A61K 31/785, A61P 3/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009643
- (22) 国際出願日: 2003年7月30日 (30.07.2003)
- (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2002-221492 2002年7月30日 (30.07.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 および
- (72) 発明者: 長崎 幸夫 (NAGASAKI,Yukio) [JP/JP]; 〒302-0128 茨城県北相馬郡守谷町けやき台3-5-17 Ibaraki (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 片岡 一則 (KATAOKA,Kazunori) [JP/JP]; 〒165-0031 東京都中野区上鷺宮5-17-22 Tokyo (JP). 石井 武彦 (ISHII,Takehiko) [JP/JP]; 〒340-0211 埼玉県北葛飾郡鷺宮町上内1221-1 Saitama (JP). 中村 亨 (NAKAMURA,Tohru) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 濱道 佳子 (HAMAMICHI,Yoshiko) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

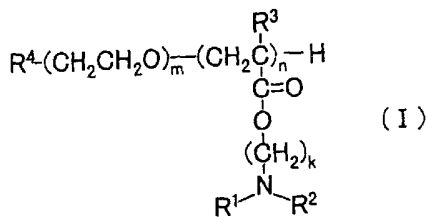
/ 続葉有 /

(54) Title: NOVEL COMPOUND HAVING CHOLESTEROL LOWERING ACTIVITY

(54) 発明の名称: コレステロール低下作用を有する新規化合物



(57) Abstract: Compound of the formula: (I) wherein R¹ and R² may be identical with or different from each other and represent alkyl or allyl groups; R³ represents a hydrogen atom or a methyl group; R⁴ represents a C₁₋₅alkoxy group; k is an integer of 1 to 6; m is an integer of 5 to 5000; and n is an integer of 3 to 1000, and a pharmaceutically acceptable salt thereof.



/ 続葉有 /



(74) 代理人: 佐島 宗一, 外(SATORI, Soichi et al.); 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社 知的財産部内 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, 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, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

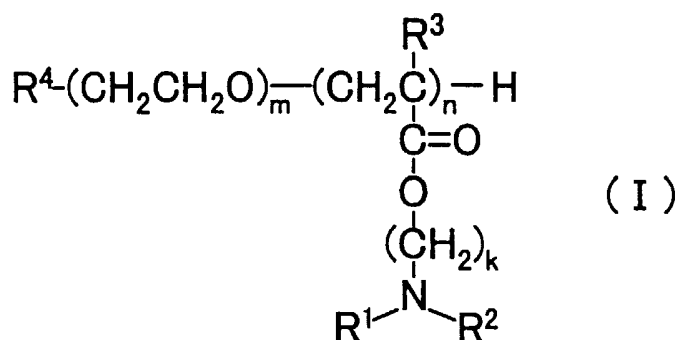
添付公開書類:

— 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。

(57) 要約:

式 (I)



[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なってアルキル基又はアリル基を示し、 R^3 は水素原子又はメチル基を示し、 R^4 は C_{1-5} のアルコキシ基を示し、 k は 1 ~ 6 の整数を示し、 m は 5 ~ 5000 の整数を示し、 n は 3 ~ 1000 の整数を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

明細書

コレステロール低下作用を有する新規化合物

技術分野

本発明は、コレステロールの低下・抑制作用を有する新規な化合物に関する。

背景技術

従来から、陰イオン交換樹脂等の吸着作用を有する物質に血中のコレステロールを低下させる作用があることが知られていた（米国特許 3 3 7 4 3 7 2 号、特開昭 6 0 - 2 0 9 5 2 3 号、特開平 2 - 1 2 4 8 1 9 号等）。

そして、これらの吸着作用を有する物質は粒子径が大きく、水に不溶であるため、液剤中に配合することが難しく、通常固形剤中に配合されて提供されてきた。例えば、コレスチラミン（米国特許 3 3 7 4 3 7 2 号）では用時懸濁を要し、かつ服用量も 1 日最高 1 2 g とかなり多めであった。

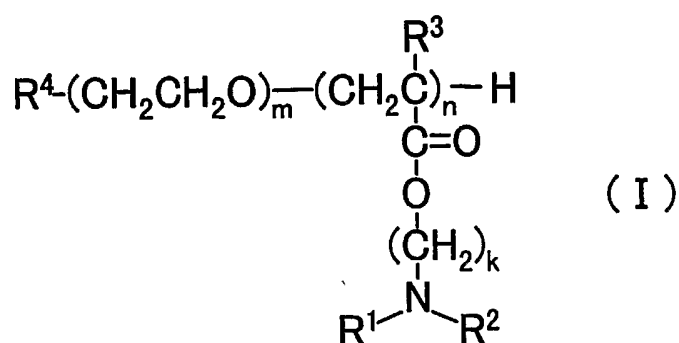
しかしながら、固形剤は投与量が多くなると一般に服用し難くなるものであり、燕下能力が低下した高齢者にとっては苦痛を伴う場合もある。

本発明の目的は、服用性の良い血中コレステロール低下剤を提供することである。

発明の開示

本発明者らは前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、ポリメタクリル酸、ポリアクリル酸を主鎖とした高分子にカチオン性の官能基とポリオキシエチレン鎖を導入した高分子化合物がコレステロール低下作用を示し、かつ水溶性であるとの知見を得、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の一つの態様は、下記式（I）



[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なってアルキル基又はアリル基を示し、 R^3 は水素原子又はメチル基を示し、 R^4 は C_{1-5} のアルコキシ基を示し、 k は1～6の整数を示し、 m は5～5000の整数を示し、 n は3～1000の整数を示す。]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

本発明の他の態様は、式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するコレステロール低下剤である。

図面の簡単な説明

第1図は、化合物(A)の ^1H -NMRチャートである。

第2図は、化合物(B)の ^1H -NMRチャートである。

第3図は、化合物(C)の ^1H -NMRチャートである。

第4図は、試験例における血漿中の総コレステロールを示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の式(I)化合物の置換基を説明する。

R^1 及び R^2 の定義における「アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基などが挙げられる。

R^1 及び R^2 の好ましい例は、炭素原子数1～5のアルキル基であり、さらに好ましい例は、炭素原子数1～3のアルキル基であり、特に好ましい例は、メチル基又はエ

チル基である。

R^3 は水素原子又はメチル基を示し、好ましいのはメチル基である。

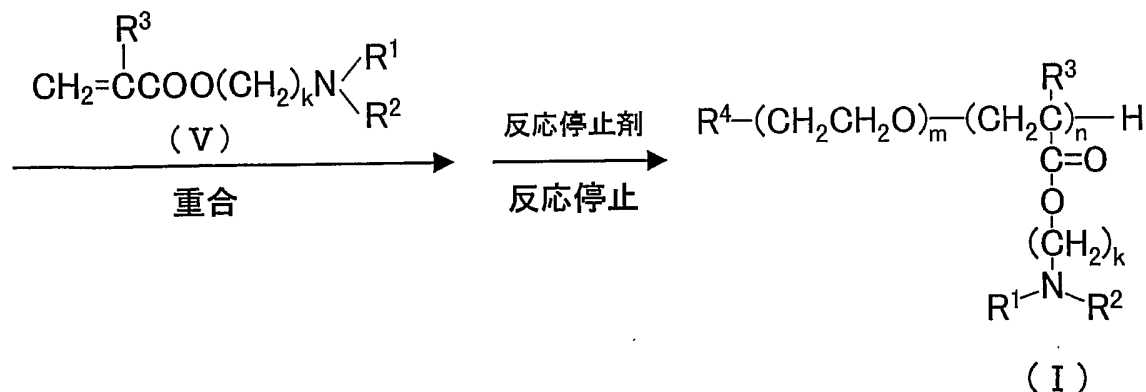
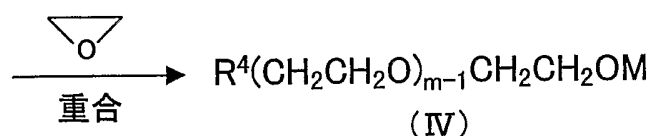
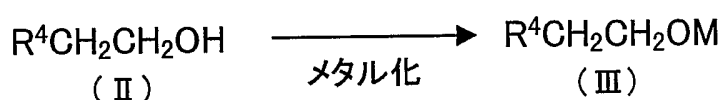
R^4 は炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、さらに好ましい例は、炭素原子数1～3のアルコキシ基であり、特に好ましい例は、メトキシ基である。

k は1～6の整数であり、好ましくは2又は3であり、より好ましくは2である。

m 及び n は1以上の整数であり、好ましくは、 m は5～5000であり、 n は3～1000である。さらに好ましくは、 m は10～1000であり、 n は10～500である。なお、開始剤のモル比、モノマーのモル比、及び反応温度によって、本発明の式(I)化合物の重合度(m 及び n)は制御可能である(鶴田禎二著 高分子合成反応 新訂 日刊工業新聞社 1986年刊 参照)。

本発明における「薬学的に許容される塩」とは、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、酪酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩である。

本発明の式(I)化合物は、以下の反応式により製造することができる。



(1) 不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）を溶媒として用い、不活性ガス（例えば、アルゴン）気流下、式（II）化合物（式中、 R^4 は前記と同義である。）に等モル量のメタル化剤（例えば、ナフタレンカリウム）を反応させることにより、式（III）化合物（式中、 R^4 は前記と同義、 M は1価の金属原子を示す。）を得る。

(2) この式（III）化合物を反応開始剤としてエチレンオキシドを加え、室温（好ましくは25℃）で重合を行い、式（IV）化合物（式中、 R^4 は前記と同義、 m は1以上の整数を示す。）を得る。

(3) これに式（V）で表される化合物（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び k は前記と同義である。）、例えば、2-ジメチルアミノエチルメタクリレートを加え、重合させた後、反応停止剤（例えば、酸又はアルコール）で重合反応を停止させる。

(4) 得られた反応溶液を冷却した貧溶媒（例えば、イソプロピルアルコール）に滴下し、目的の化合物を沈殿させ、その沈殿物を適当な良溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）に溶解し、凍結乾燥して回収することにより、目的とする式（I）化合物（ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 k 、 m 及び n は前記と同義である。）が得られる。

本発明のコレステロール低下剤は、式（I）化合物を、その水に溶解する性質を利用して、液剤、ゼリー剤等として製剤化することができる。また、式（I）化合物を固体のまま用時溶解型の固形製剤や錠剤、散剤等の一般的な固形製剤に配合して製剤化することもできる。製剤化においては特別の方法を要せず、常法によりそれぞれの製剤を調製することができる。

本発明のコレステロール低下剤は、成人に対し0.1～20gを1日1回ないし数回に分けて経口投与することができる。投与量は年齢、体重、症状等により適宜に増減することができる。

内服液剤における製剤の調製に使用する担体としては、ショ糖脂肪酸エステル類、ステアリン酸ポリオキシシル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ポリオキシエチレンモノ脂肪酸エステル類等の界面活性剤、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等の増粘剤、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液等の有機酸系・無機酸系のpH調整剤があり、その他必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、

色素、甘味剤等を使用することができる。

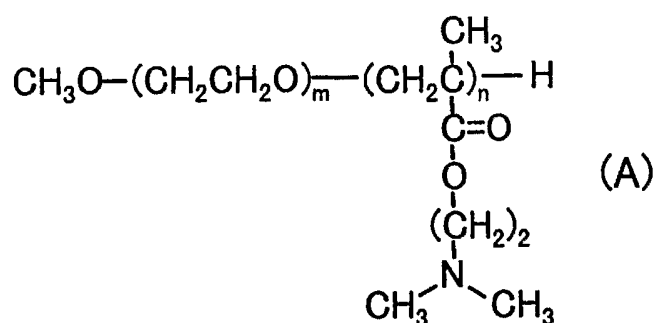
また、固形剤における製剤の調製に使用する担体としては、乳糖、デンプン、砂糖、マンニトール、結晶セルロースなどの賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、PVPなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルクなどの滑沢剤があり、その他必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、色素、矯味剤等を使用することができる。

本発明のコレステロール低下剤には、以上の成分以外に他の有効成分を本発明の作用を損なわない範囲で適宜に配合してもよい。

以下に実施例及び試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

[化合物 (A) の合成]



アルゴン気流下、ナスフラスコ中に、反応溶媒としてテトラヒドロフラン (THF) 90 mL、反応開始物質として2-メトキシエタノール 0.16 mLを加えた。反応開始物質と等モル量のナフタレンカリウムを加えてメタル化し、開始剤とした。続いてエチレンオキシド 11.2 mLを加え、室温下で2日間攪拌し、エチレンオキシドの重合を行った。

重合後、GPC測定のためのサンプルを抜き取った後激しく攪拌しながら2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレート 11.45 mLを一気に加え、20分間反応させた。その後、少量の酢酸を用いて反応を停止させ、反応溶液を2-プロパノール (-20℃)に滴下して得られた沈殿物をベンゼンに溶解し、凍結乾燥し、目的の化合物

を得た。

得られた化合物の分子量をGPC（PEG検量線換算）により求めると、数平均分子量は23640であった。また、重クロロホルム中の¹H-NMRの測定結果は第1図のようになった。

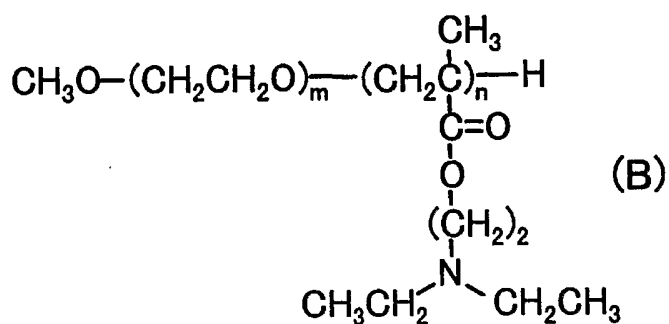
以上から、得られた化合物の構造は、上記式 (A) で、 $m=110$ 、 $n=120$ となることを確認した。

[5質量%化合物（A）水溶液の調製]

前記化合物（A）のうち10gを一旦200mLの蒸留水に分散させ、塩酸を用いて溶液のpHを1付近にし、即座に凍結乾燥を行って塩酸塩として再び回収した。乾燥後、約150mLの蒸留水に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液でpHを7.4に調整し、0.2μmフィルターにかけた。一旦サンプルを分取して凍結乾燥し、高分子化合物の濃度を決定し、0.2μmフィルターにかけた蒸留水を加え、5質量%となるように濃度を調整した。

实施例 2

[化合物 (B) の合成]



アルゴン気流下、室温で、フラスコ中に溶媒としてテトラヒドロフラン（THF）20 mL、反応開始剤として2-メトキシエタノール0.040 mL、メタル化剤として0.309 mol/L ナフタレンカリウムのTHF溶液1.6 mLを加え攪拌した後、エチレンオキシド2.8 mLを加え、室温下2日間攪拌し、重合を行った。少量をサンプリングし、GPC測定を行う一方、系を激しく攪拌しながらメタクリル酸2-N,N-ジエチルアミノエチル2.1 mLをシリンジで加えた。30分後、G

P C測定を行った後、酢酸を数滴加えて反応を停止させた。その後、生成したブロックポリマーを冷却した2-プロパノールに沈殿させ遠心分離を行い、溶媒を除去し、ベンゼン凍結乾燥を行った。

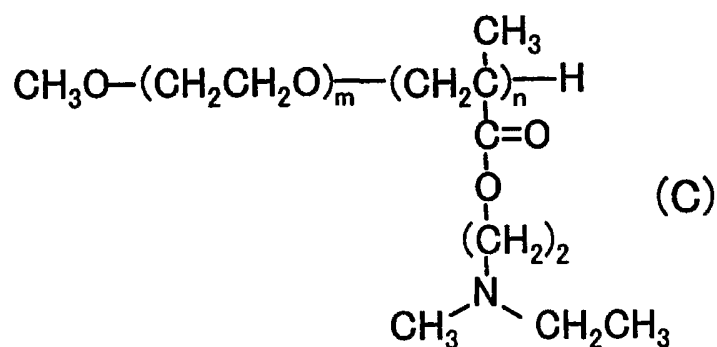
回収物を水に溶かして1 N塩酸でpH=4~5にすることでメタクリル酸2-N, N-ジエチルアミノエチルのアミノ基をプロトン化した。プロトン化した溶液を凍結乾燥し、回収物を溶媒THFを用いて一日ソックスレー抽出を行い、未反応プレポリマーを除去した。ソックスレー抽出後、フィルターに残ったポリマーをメタノールに溶解させ、メタノールをエバポレートした後、水に溶解させ、凍結乾燥を行い、回収した。

得られた化合物の重ジメチルスルホキシド中の $^1\text{H-NMR}$ の測定結果は第2図のようになった。

以上から、得られた化合物の構造は、上記式(B)で、 $m=148$ 、 $n=48$ となることを確認した。

実施例3

[化合物(C)の合成]



アルゴン気流下、ナスフラスコ中に、反応溶媒としてテトラヒドロフラン(THF) 10 mL、反応開始物質として2-メトキシエタノール0.016 mLを加えた。反応開始物質と等モル量のナフタレンカリウムを加えてメタル化し、開始剤とした。続いてエチレンオキシド1.2 mLを加え、室温下で2日間攪拌し、エチレンオキシドの重合を行った。

重合後、GPC測定のためのサンプルをシリンジで抜き取った後、激しく攪拌しな

がら 2- (N-エチル, N-メチルアミノ) エチルメタクリレート 0.62 mL を一気に加え、20 分間反応させた。その後、少量のメタノールを用いて反応を停止させ、反応溶液を 2-プロパノール (-20℃) に滴下して、得られた沈殿物をベンゼンに溶解し、凍結乾燥して目的の化合物を得た。

得られた化合物の重クロロホルム中の $^1\text{H-NMR}$ の測定結果は第 3 図のようになった。

以上から得られた化合物の構造は、上記式 (C) で、 $m=35$ 、 $n=130$ となることを確認した。

試験例

コレステロール低下作用試験

7 週齢の雄性 SD ラットに 7 日間、表 1 に記載した飼料を自由に摂取させながら、各検体を 1 日 1 回ラットが餌を摂取し始める夕方 (午後 5 時 30 分～7 時) に表 2 に記載した投与形態にて各所定量を強制的に経口投与した。

採血の際は採血日の朝から絶食とし、7 時間後エーテル麻酔下に腹部を切開し、下大静脈より EDTA 採血を行った。採血した血液を 3000 rpm/4℃ で 5 分間遠心分離し血漿を得た。得られた血漿中の総コレステロールを臨床検査用キット (コレステロール C-II-テストワコー：和光純薬工業) を用いて測定した。

動物：SD 系ラット (雄, 7 週齢：SLC) 水洗ケージ (1 匹/ケージ) で飼育 (1 群 9 匹)

飼育：表 1 に記載した飼料 (オリエンタル酵母) を自由摂取

検体：投与形態及び投与量を表 2 に記載

表 1

ラット用試験飼料	正常食	高コレステロール食
Casein	25	25
Starch	40	39.15
Sucrose	20	19.6
Corn oil	5	5
Vitamin	1	1
Mineral	3.5	3.5
Choline Chloride	0.5	0.5
Cellulose	5	5
Cholesterol		1
Sodium Cholate		0.25
Total	100	100

(単位wt%)

表 2

検体投与量及び投与形態

検体名	餌	検体	有効成分 投与量 (mg/kg/day)	投与形態
正常食	正常食	—	—	—
高コレステロール食	高コレステロール食	—	—	—
コレスチラミン	高コレステロール食	コレスチラミン	500	5%懸濁液 (0.2%CMC-Na)
実施例1	高コレステロール食	実施例1	250	5%水溶液

この結果、実施例1に示した化合物(A)は、第4図に示すように優れた血中コレステロール低下作用を有することを確認した。

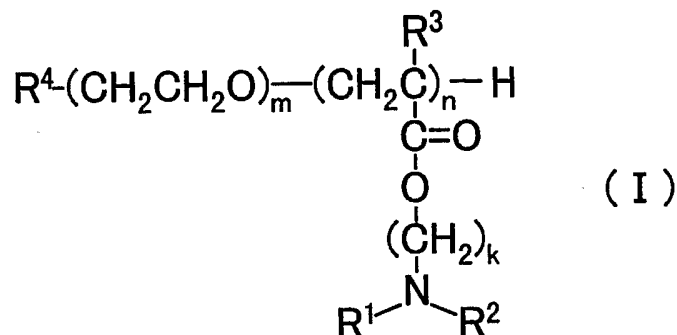
産業上の利用可能性

本発明の式(I)化合物は、胆汁酸やコレステロールなどを吸着して糞中に排泄を促すことにより優れた血中コレステロール低下作用を示した。また、水に対して5質

量%以上の溶解度を有するため液剤やゼリー剤等の服用し易い剤形に配合することができる。さらに固形剤に配合した場合でも口中でのざらつきがない。したがって、従来にはない服用し易いコレステロール低下剤を提供することが可能となった。

請求の範囲

1. 式 (I)



[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なってアルキル基又はアリル基を示し、 R^3 は水素原子又はメチル基を示し、 R^4 は C_{1-5} のアルコキシ基を示し、 k は1～6の整数を示し、 m は5～5000の整数を示し、 n は3～1000の整数を示す。]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

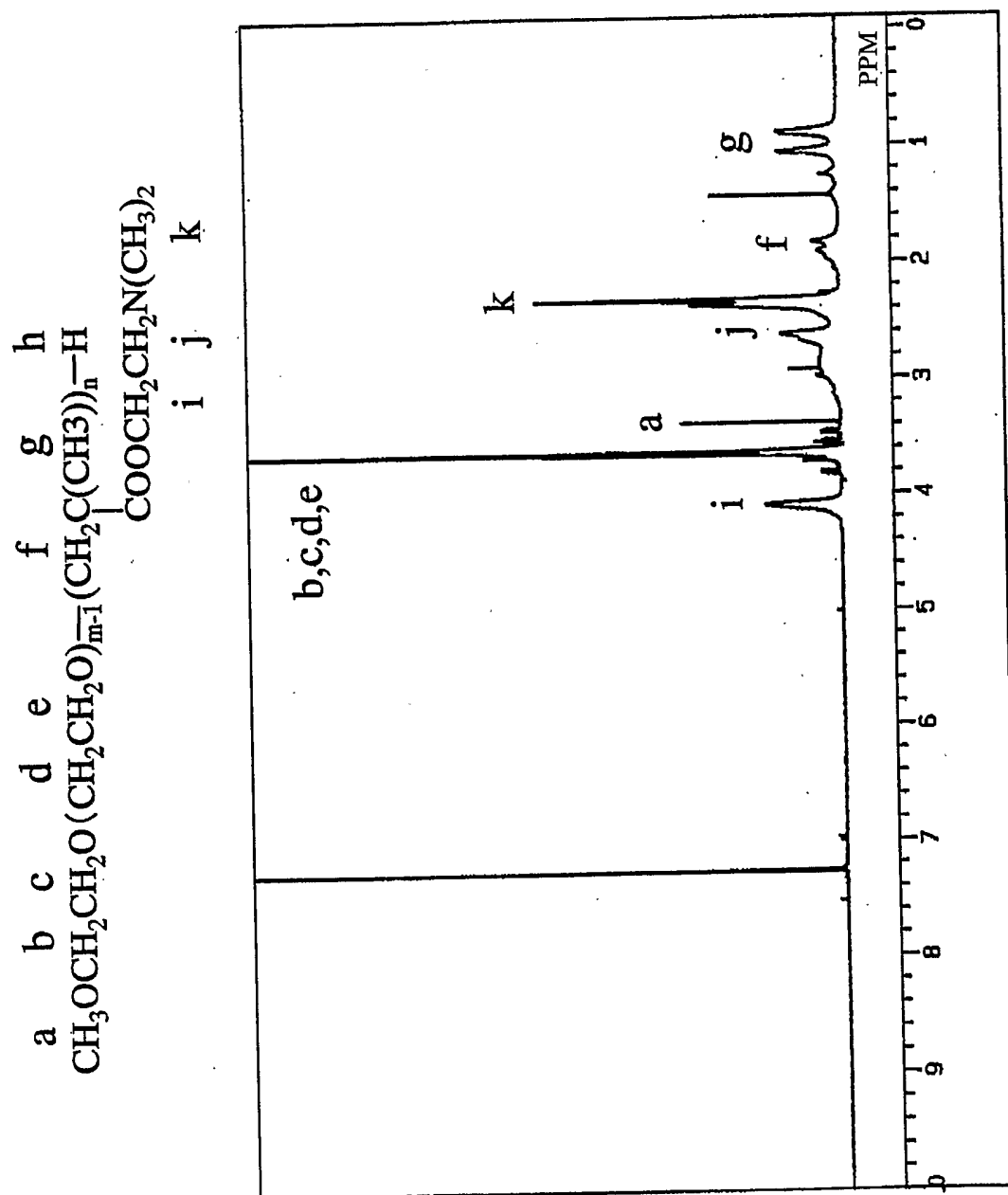
2. 式 (I) において、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって C_{1-5} のアルキル基を示し、 R^4 は C_{1-3} のアルコキシ基を示し、 k は2又は3の整数を示す請求の範囲第1項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

3. 式 (I) において、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって C_{1-5} のアルキル基を示し、 R^3 はメチル基を示し、 R^4 は C_{1-3} のアルコキシ基を示し、 k は2又は3の整数を示す請求の範囲第1項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

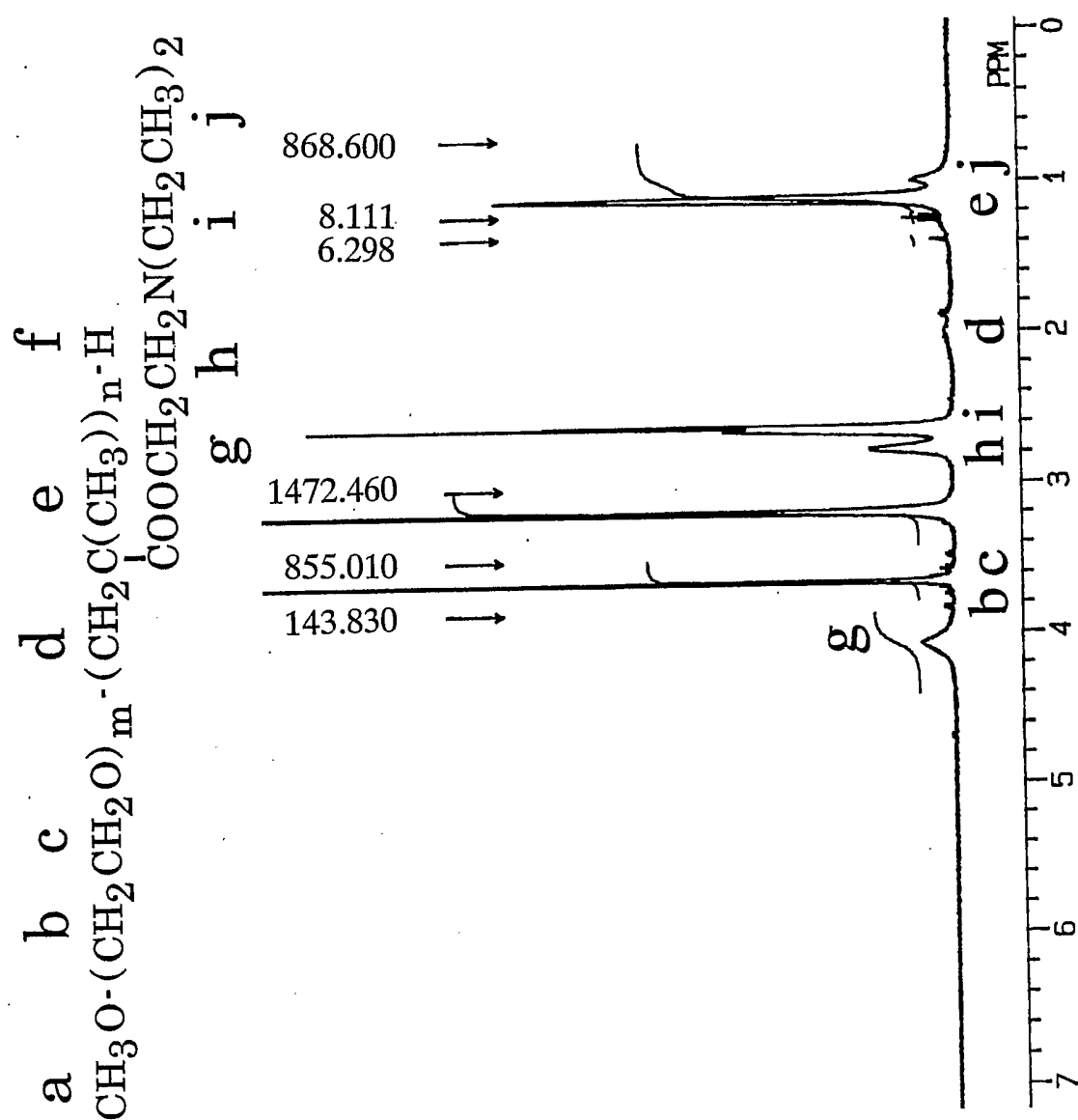
4. 式 (I) において、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって C_{1-5} のアルキル基を示し、 R^3 はメチル基を示し、 R^4 はメトキシ基を示し、 k は2を示す請求の範囲第1項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5. 請求の範囲第1～4項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するコレステロール低下剤。

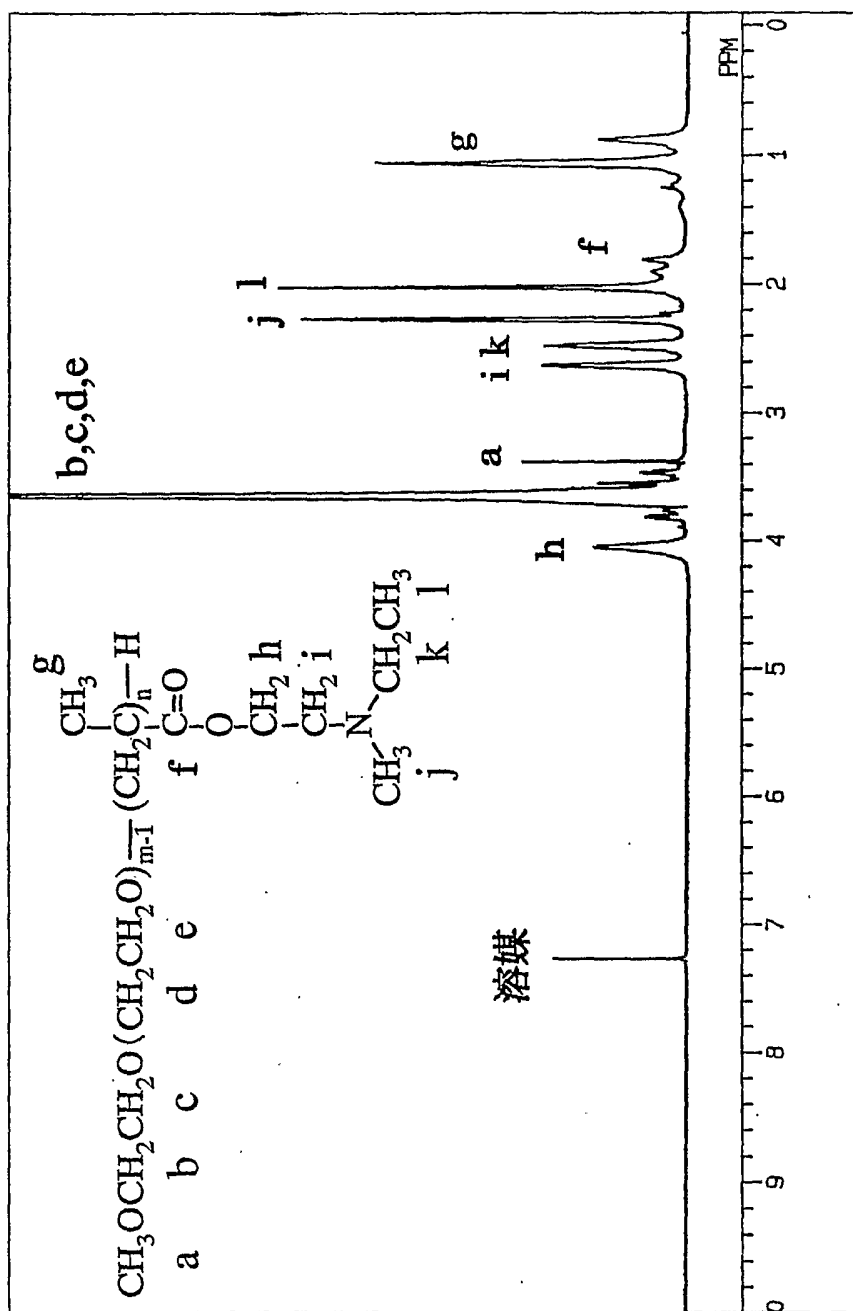
第1図



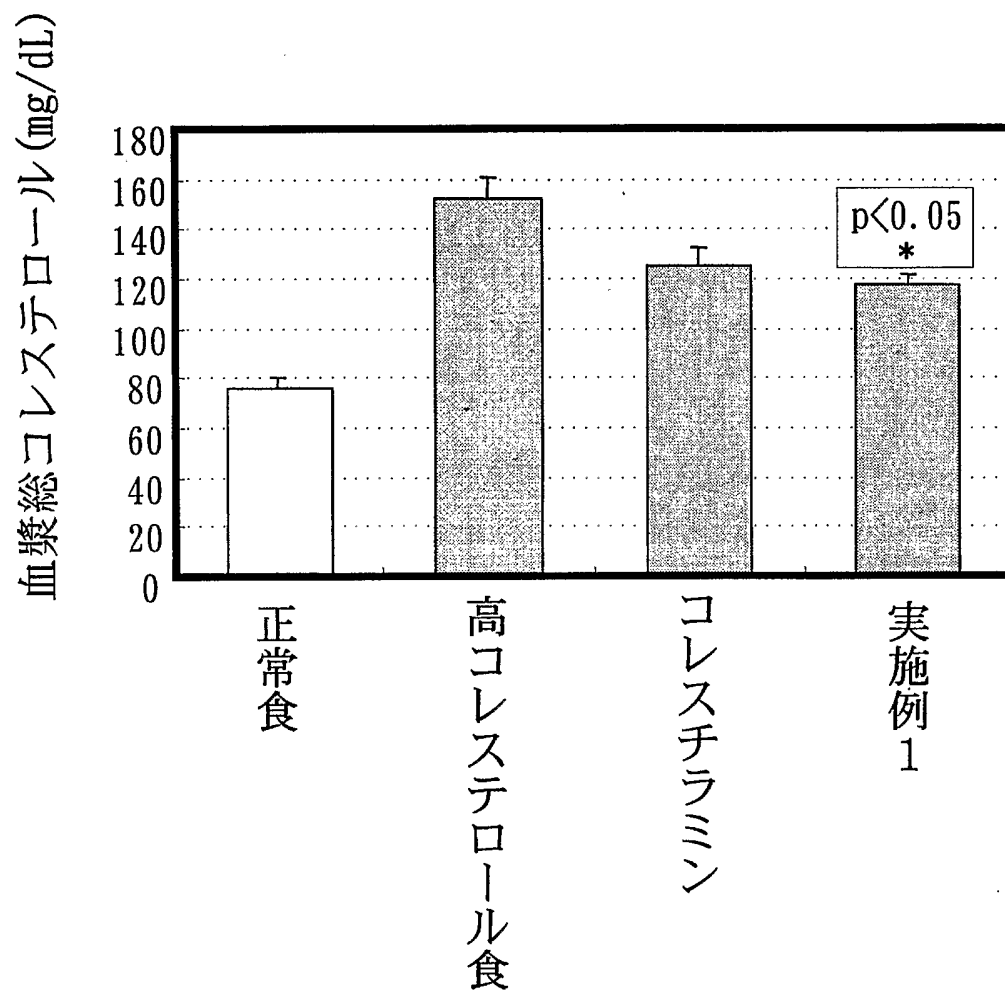
第2図



第3図



第4図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C08F293/00, A61K31/785, A61P3/06

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 C08F293/00, A61K31/785, A61P3/06

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-288233 A (Shiseido Co., Ltd.), 16 October, 2001 (16.10.01), Claims (Family: none)	1-5
A	JP 6-192111 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 12 July, 1994 (12.07.94), Claims (Family: none)	1-5
A	WO 93/13781 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 22 July, 1993 (22.07.93), Claims & EP 622078 A1 & US 5665348 A1	1-5

☒ 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 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
04 September, 2003 (04.09.03)

Date of mailing of the international search report
16 September, 2003 (16.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09643

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5-506880 A (SmithKlein and French Laboratories Ltd.), 07 October, 1993 (07.10.93), Claims & WO 91/18027 A2 & EP 530242 A	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C08F293/00, A61K31/785, A61P3/06		
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 C08F293/00, A61K31/785, A61P3/06		
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	JP 2001-288233 A (株式会社資生堂) 2001. 10. 16, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 6-192111 A (積水化学工業株式会社) 1994. 07. 12, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-5
A	WO 93/13781 A1 (久光製薬株式会社) 1993. 07. 22, 請求の範囲 & EP 622078 A1 & US 5665348 A1	1-5
A	JP 5-506880 A (スミス・クライン・アンド・フレンチ・ラボラトリーズ・リミテッド) 1993. 10. 07, 特許請求の範囲 & WO91/18027 A2 & EP 530242 A	1-5
☐ 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 04. 09. 03	国際調査報告の発送日 16.09.03	
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) 中島 庸子 電話番号 03-3581-1101 内線 3455	