

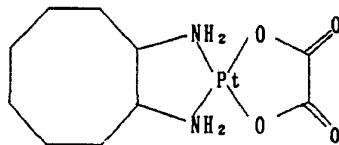


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07F 15/00, A61K 31/28	A1	(11) 国際公開番号 WO 91/09042 (43) 国際公開日 1991年6月27日 (27. 06. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/J P90/01638 (22) 国際出願日 1990年12月14日 (14. 12. 90) (30) 優先権データ 特願平1/323874 1989年12月15日 (15. 12. 89) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ツムラ (TSUMURA & CO.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋3丁目4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) 宮本 健 (MIYAMOTO, Ken) [JP/JP] 〒135 東京都江東区越中島1丁目3番17-1007 Tokyo, (JP) 藤井祐一 (FUJII, Yuichi) [JP/JP] 藤橋俊明 (FUJIHASHI, Toshiaki) [JP/JP] 〒300-11 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 青木 朗, 外 (AOKI, Akira et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, NL (欧州特許), US.		添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : NOVEL PLATINUM COMPLEX AND ANTITUMOR DRUG CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 新規な白金錯体およびこれを有効成分とする抗腫瘍剤



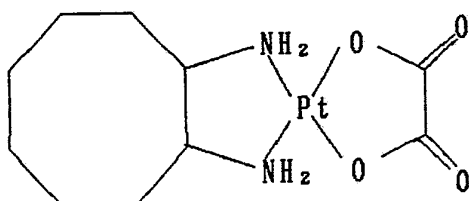
I

(57) Abstract

A novel platinum complex of formula (I) and its stereoisomers; an antitumor drug containing the same as the active ingredient; and a method of treating tumor with the same. These complexes are advantageous in a low toxicity and a high antitumor activity.

(57) 要約

下記式 I で表される新規な白金錯体またはその立体異性体、これらの錯体を有効成分とする抗腫瘍剤およびこれらの錯体を用いる腫瘍の治療方法である。



I

これらの白金錯体は、毒性が低く、抗腫瘍活性が高いという利点を有する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GI ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル

ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
PL ポーランド
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

新規な白金錯体およびこれを有効成分とする抗腫瘍剤

技術分野

本発明は、抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤等の医薬品として有用な新規な白金錯体に関するものである。

背景技術

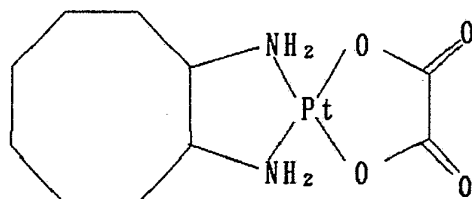
白金錯体の中には、シスプラチンに代表されるように、顕著な抗腫瘍効果を持つものがあり、シスプラチンは多くの症例に対し適用されている。

しかし、シスプラチンは腎臓毒性等の毒性が極めて強く、この毒性が治療を行う上で大きな障害となっている。そこで、従来の白金錯体よりも毒性が低く、より高い抗腫瘍効果を持つ薬剤の開発が望まれていた。

発明の開示

本発明者等は、上記の課題を解決すべく種々の白金錯体を合成し、その抗腫瘍効果について研究を行った。そして、その結果、従来の白金錯体よりも毒性が低く、高い抗腫瘍活性を有する白金錯体を見出し、本発明を完成するに至った。

しかして、本発明によれば、下記式 I



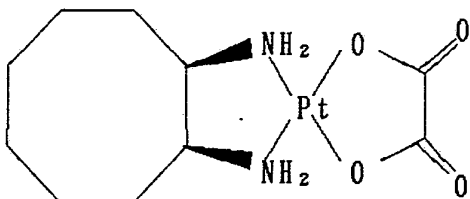
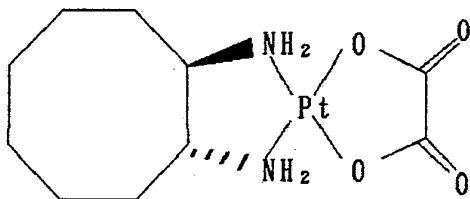
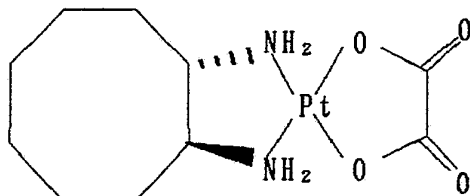
I

で表される新規な白金錯体またはその立体異性体（以下、本発明の化合物という）および該錯体を有効成分とする抗腫瘍剤が提供される。

本発明によれば、また、本発明の化合物を用いる腫瘍の治療方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

上記式 I の化合物の立体異性体は、次の式で表される化合物を含む。



本発明の化合物は、例えば次のようにして得ることができる。

1, 2-シクロオクタンジアミンを担体配位子として有するジニトラト白金錯体を原料とし、これを OH^- 型陰イオン交換樹脂に接触させて該錯体のニトロ基を水酸基に変換し、次にシュウ酸を作用させることにより得ることができる。場合によっては水等の適当な溶媒を用いて再結晶を行ってもよい。

また、必要に応じて反応終了後、活性炭等の吸着剤を用いて濾過を行えば、より精製された結晶を得ることができる。

ジニトラト白金錯体の具体例としては、ジニトラト（ジアミノシクロオクタン）白金（Ⅱ）が挙げられる。

ここで、ジニトラト（ジアミノシクロオクタン）白金（Ⅱ）としては、ジニトラト-（1R, 2R）-ジアミノシクロオクタン白金（Ⅱ）およびジニトラト-（1S, 2S）-ジアミノシクロオクタン白金（Ⅱ）で表されるトランス体ならびにジニトラト-シス-ジアミノシクロオクタン白金（Ⅱ）で表されるシス体が存在する。本発明には、これらの原料に対応して合成される異性体のすべて、さらには各異性体が任意の割合で混合した混合物が包含される。

OH^- 型陰イオン交換樹脂の具体例としては、ダイヤイオンSA10A0H（三菱化成社製）等を挙げることができる。

接触させる方法としては、バッチ法、カラム法等、樹脂と白金錯体が接触される方法であればいかなる方法を用いてもよく、効率面を考慮すればカラム法によるのが好ましい。

シュウ酸を作用させるには、出発原料の白金錯体の化学当量よりもやや少なめのシュウ酸・2水和物を加えて溶解し、12～36時間程度放置するのが好ましい。反応終了後は、水溶液の濃縮またはメタノール等の溶媒を加えて結晶を沈澱させ、濾取し、乾燥することにより該錯体を得ることができる。

また、本発明の化合物は、元素分析、赤外線吸収スペクトル等で構造が確認された。

次に、本発明の化合物の抗腫瘍効果について実験例を挙げて説明する。

実験例 1

L1210 マウス白血病細胞、P388マウス白血病細胞、ヒーラー(HeLa)ヒト子宮頸癌細胞、T24ヒト膀胱癌細胞およびMCF7ヒト乳癌細胞を、それぞれ10%牛胎仔血清を含むイーグル(Eagle)培地(HeLa, T24)、RPMI1640培地(L1210, MCF7)または 5×10^{-5} Mメルカプトエタノールを添加したRPMI1640培地(P388)に懸濁して、96穴マルチプレートに1穴当たり 3×10^3 個播種し、後記実施例で得た化合物またはシスプラチン(CDDP)を生理食塩水で希釈し、種々の濃度となるように添加した。これを二酸化炭素インキュベーター中で37℃、48時間培養後、細胞の増殖をMTT〔3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide〕法(J.Immunol.Method 65, 55, 1983)にて測定した。48時間培養後の各濃度での吸光度をA、48時間培養後のコントロールの吸光度をB、実施例で得た化合物添加前の吸光度をCとして、各濃度での増殖反応率Dを以下の式より求め、実施例で

得た化合物の濃度と増殖反応率の曲線からコントロールの50%になる実施例で得た化合物の濃度(IC_{50} 、単位： $\mu g/ml$)を求めた。

$$D = \frac{A - C}{B - C} \times 100$$

結果を第1表に示す。

第 1 表

<マウスおよびヒト癌細胞増殖抑制作用>

細胞名	IC_{50} ($\mu g/ml$)	
	CDDP	実施例1で得た化合物
L1210	0.46	0.03
P388	0.09	0.06
HeLa	1.42	0.29
T24	1.51	1.43
MCF7	3.28	0.41

実験例2

マウス白血病L1210 細胞 1×10^5 個を6週令の雌性BDF₁マウスの腹腔内に移植し、その翌日から連日3日間3回、後記実施例で得た化合物およびCDDPを腹腔内に投与した。同様に生理食塩水のみを投与したものをコントロール群とした。

抗腫瘍作用の効果判定は、次式で表されるように、後記実施例で得た化合物投与群およびコントロール群のL1210 移植後30日までの平均生存日数から、延命率(T/C値)を求め、これにより行った。実験を移植30日後に終了し、30日以上生

存したものも30日とみなした。

$$T/C(\%) = \frac{\text{化合物投与群の平均生存日数}}{\text{コントロール群の平均生存日数}} \times 100$$

各投与量における平均生存日数、 T/C 値(%)および実験終了時の生存マウス数/使用マウス数を第2表に示し、 ILS_{30} 値(コントロール群に比べ30%の延命効果を与える投与量)、 ILS_{max} 値(最大延命効果を与える投与量)、 TR 値(治療比、 ILS_{max} と ILS_{30} の比)および CR (ILS_{max} 値での完全治癒マウス数および移植後30日で腫瘍増殖が認められないマウス数/処置マウス数)を第3表に示す。

ただし、第2表中、①は生存マウス数/使用マウス数を示す。

第 2 表

	投与量 (mg/kg)	平均生存日数 (日)	T/C (%)	①
実施例1で 得た化合物	0.3	>16.8	>183	1/6
"	1.0	>19.7	>214	1/6
"	3.0	>20.3	>220	2/6
"	10.0	>30.0	>326	6/6

第 3 表

	ILS ₃₀ (mg/kg)	ILS _{max} (mg/kg)	T R	C R
実施例 1 で 得た化合物	0.06	10.0	167	6/6
CDDP	1.5	6.0	4	3/6

以上の結果より、本発明の化合物は優れた抗腫瘍活性を有することが認められた。

また、本発明の化合物の急性毒性試験を I C R 系雄性マウスを用いて行ったところ、腹腔内投与の場合、本発明の化合物の LD₅₀は29.5mg/kgであった。CDDPのそれが14.6mg/kgであることから、本発明の化合物の安全性が確認された。

すなわち、本発明の化合物は優れた抗腫瘍作用を示し、毒性が低い抗腫瘍剤として有用であると考えられる。

次に、本発明の化合物の投与量および製剤化について説明する。

本発明の化合物は、そのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態には特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の化合物の重量として10mg～1gを1日数回に分けての服用が適当と思われる。

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

〔結合剤〕

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

〔崩壊剤〕

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

〔界面活性剤〕

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80。

〔滑沢剤〕

タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

〔流動性促進剤〕

軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、本発明の化合物は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の化合物の重量として1日5～600mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。さらに、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えても良い。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによりなんら制限されるものではない。

実施例 1

(1R, 2R) および (1S, 2S) 配置を有する光学異性体を 1 : 1 に含むトランスシクロオクタンジアミンを担体配位子として、出発原料のジニトロトランスシクロオクタンジアミン白金を合成した。このニトラト体 12.4 g を蒸留水 400 ml に溶解し、ダイヤイオン SA10A0H を 300 ml 充填したカラムに通し、さらに蒸留水により流出した。流出液にシュウ酸 3.3 g を加えて溶解させ、30℃ で 12 時間反応させた。反応終了後、反応液を活性炭を吸着剤としたカラムに通し、さらに蒸留水を用いて流出した。流出液を濃縮し、水を用いて再結晶化を行うことにより、淡黄色結晶 8.5 g を得た。

この淡黄色結晶は、下記の理化学的性質より、本発明の化合物のうち、シュウ酸-(1R, 2R)-ジアミノシクロオクタン白金(II) [oxalate-(1R, 2R)-diaminocyclooctane platinum(II)] およびシュウ酸-(1S, 2S)-ジアミノシクロオクタン白金(II) [oxalate-(1S, 2S)-diaminocyclooctane platinum(II)] の 1 : 1 混合物であると決定した。

元素分析 [C₁₀H₁₈O₄N₂Pt]

計算値 (%) ; C : 28.23, H : 4.27, N : 6.59

実測値 (%) ; C : 28.26, H : 4.25, N : 6.65

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$

3450, 3050, 1710, 1390, 815

実施例 2

実施例 1 で得られた化合物 10 mg をメタノールに溶解し、分

取用光学分割カラム〔ultron ES-0VM(ϕ 20mm $\times$ 25cm、粒径10 μ m、信和化工株式会社製)〕を用いてカラムクロマトグラフィーに付し光学分割した。

カラム条件としては、移動相は 100mM過塩素酸ナトリウム (0.2% H_3PO_4) : アセトニトリル (90:10)、流量は 0.5 ml/分、カラム温度は25℃付近の一定温度、検出はRI (RANGE 1/2)で行った。

その結果 4分30秒付近で溶出してきたフラクションAおよび 6分30秒付近で溶出してきたフラクションBを得た。それぞれについて脱塩操作を行った後、溶媒を留去することにより、以下の比旋光度を有する (－)－シュウ酸ジアミノシクロオクタン白金(Ⅱ) 4.5 mgおよび (+)－シュウ酸ジアミノシクロオクタン白金(Ⅱ) 5.0 mgを得た。

比旋光度

フラクションA ; $[\alpha]_D^{20} = -5.5^\circ$ ($C = 0.1$, MeOH)

フラクションB ; $[\alpha]_D^{20} = +4.6^\circ$ ($C = 0.1$, MeOH)

実施例 3

①	コーンスターチ	52 g
②	結晶セルロース	40 g
③	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5 g
④	軽質無水ケイ酸	0.5 g
⑤	ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
⑥	実施例 1 で得た化合物	2 g

計 100 g

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打錠機にて圧

縮成型して一錠 200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、実施例 1 で得た化合物 4 mgが含有されており、成人 1 日 3 ～50錠を数回にわけて服用する。

実施例 4

① 結晶セルロース	92.5 g
② ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
③ カルボキシメチルセルロースカルシウム	5 g
④ 実施例 1 で得た化合物	2 g

計 100 g

上記の処方に従って①，④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠 200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、実施例 1 で得た化合物 4 mgが含有されており、成人 1 日 3 ～50錠を数回にわけて服用する。

実施例 5

① 結晶セルロース	42.5 g
② 10%ヒドロキシプロピルセルロース エタノール溶液	50 g
③ カルボキシメチルセルロースカルシウム	5 g
④ ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
⑤ 実施例 1 で得た化合物	2 g

計 100 g

上記の処方に従って①，②および⑤を均一に混合し、常法によりねつ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解砕した後、③および④を混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠 200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、実施例 1 で得た化合物 4 mg が含有されており、成人 1 日 3 ～ 50 錠を数回にわけて服用する。

実施例 6

①	コーンスターチ	93 g
②	ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
③	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5 g
④	軽質無水ケイ酸	0.5 g
⑥	実施例 1 で得た化合物	1 g

計 100 g

上記の処方に従って①～⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破碎機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤 1 g には、実施例 1 で得た化合物 10 mg が含有されており、成人 1 日 1 ～ 20 g を数回にわけて服用する。

実施例 7

①	結晶セルロース	69 g
②	10%ヒドロキシプロピルセルロース エタノール溶液	30 g
③	実施例 1 で得た化合物	1 g

計 100 g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、ねつ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤 1 g には、実施例 1 で得た化合物 10 mg が含有されており、成人 1 日 1 ～ 20 g を数回にわけて服用する。

実施例 8

①	コーンスターチ	97.5 g
②	軽質無水ケイ酸	0.5 g
③	実施例 1 で得た化合物	2 g

計	100 g
---	-------

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200mgを2号カプセルに充填した。

このカプセル剤1カプセルには、実施例1で得た化合物4mgが含有されており、成人1日3～50カプセルを数回にわけて服用する。

実施例 9

①	注射用蒸留水	適量
②	ブドウ糖	200mg
③	実施例 1 で得た化合物	100mg

全量	5 ml
----	------

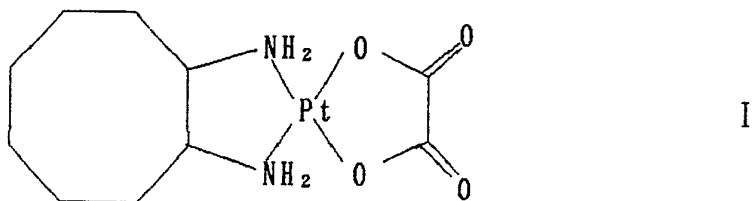
注射用蒸留水に②および③を溶解させた後、5 mlのアンフルに注入し、121℃で15分間加圧滅菌を行って注射剤を得た。

産業上の利用可能性

本発明は、腫瘍の治療のための医薬分野に有効に利用することができる。

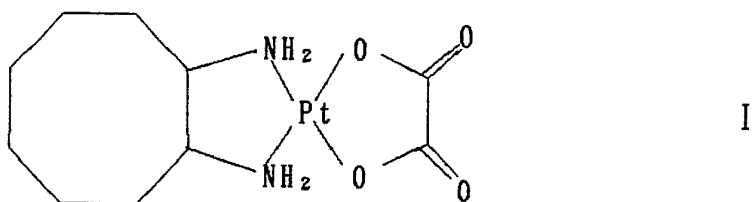
請求の範囲

1. 下記式 I



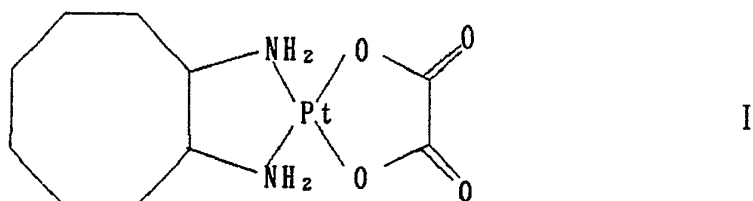
で表される新規な白金錯体またはその立体異性体。

2. 下記式 I



で表される白金錯体またはその立体異性体を有効成分とする
抗腫瘍剤。

3. 下記式 I



で表される白金錯体またはその立体異性体を用いる腫瘍の治
療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/01638

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ C07F15/00, A61K31/28		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07F15/00, A61K31/28	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	JP, A, 1-156990 (Ajinomoto Co., Inc.), June 20, 1989 (20. 06. 89), Claim & EP, A, 310260	1-3
A	JP, A, 62-289591 (American Cyanamid Co.), December 16, 1987 (16. 12. 87), Claim & EP, A, 237829 & US, A, 4716157	1-3
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "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 "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 "Z" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
February 25, 1991 (25. 02. 91)		March 11, 1991 (11. 03. 91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 90/ 01638

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁴ C07F15/00, A61K31/28		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
I P C	C07F15/00, A61K31/28	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
A	JP, A, 1-156990 (味の素株式会社), 20. 6月. 1989 (20. 06. 89), 特許請求の範囲 & EP, A, 310260	1-3
A	JP, A, 62-289591 (アメリカン・サイアナミド・ カンパニー), 16. 12月. 1987 (16. 12. 87), 特許請求の範囲 & EP, A, 237829 & US, A, 4716157	1-3
※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」 先行文献ではあるが、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の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の文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 25. 02. 91		国際調査報告の発送日 11.03.91
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 佐 藤 修	4 H 7 1 0 6