世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

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		(11) 国際公開番号	WO 94/09784
A61K 31/50, C07D 237/04 C07D 237/14	A1	(43) 国際公開日	1994年5月11日(11.05.94)

(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01527
(22) 国際出願日 1993年10月22日(22. 10. 93)

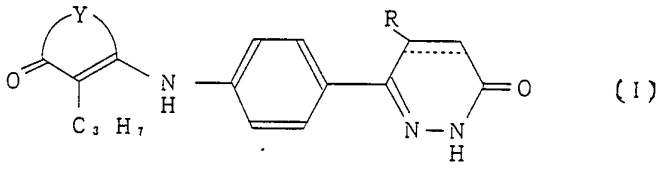
(30) 優先権データ
特願平4/317739 1992年11月2日(02. 11. 92) JP
特願平4/352151 1992年12月10日(10. 12. 92) JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
日本曹達株式会社(NIPPON SODA CO., LTD.)〔JP/JP〕
〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1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)
望月信夫(MOCHIZUKI, Nobuo)〔JP/JP〕
相馬秀一(SOUMA, Shuichi)〔JP/JP〕
佐々木高義(SASAKI, Takayoshi)〔JP/JP〕
金口幸裕(KANAGUCHI, Yukihiro)〔JP/JP〕
梅田信広(UMEDA, Nobuhiro)〔JP/JP〕
〒250-02 神奈川県小田原市高田字柳町345
日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa, (JP)
(74) 代理人
弁理士 東海裕作, 外(TOKAI, Yusaku et al.)
〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号
日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, 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).
添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : PLATELET AGGREGATION INHIBITOR

(54) 発明の名称 血小板凝集抑制剤



(I)

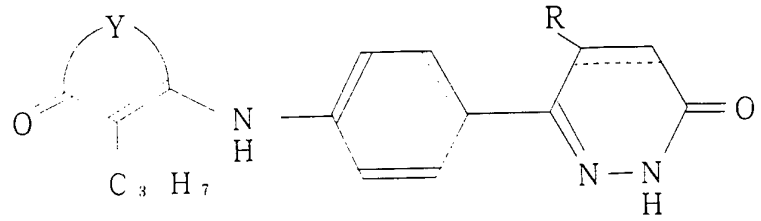
——— (a)

(57) Abstract

A platelet aggregation inhibitor containing a compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable complex thereof as the active ingredient, wherein Y represents $-CH_2-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-CH_2-$; R represents hydrogen or methyl; and symbol (a) represents either a single or a double bond.

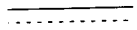
(57) 要約

一般式〔Ｉ〕



〔Ｉ〕

〔式中、Ｙは－ＣＨ２ ＣＨ２ －または－ＣＨ２ ＣＨ２ ＣＨ２ －を表し、Ｒは水素原子またはメチル基を表し、



は単結合又は二重結合を表す。〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体を薬効成分として含有する血小板凝集抑制剤。

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	CS チェッコスロヴァキア	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	CZ チェッコ共和国	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバードス	DE ドイツ	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	DK デンマーク	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	ES スペイン	LU ルクセンブルグ	SD スーダン
BG ブルガリア	FI フィンランド	LV ラトヴィア	SE スウェーデン
BJ ベナン	FR フランス	MC モナコ	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GA ガボン	MG マダガスカル	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GB イギリス	ML マリ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MN モンゴル	TD チャード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	MR モーリタニア	TG トーゴ
CG コンゴー	HU ハンガリー	MW マラウイ	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	NE ニジェール	US 米国
CI コート・ジボアール	IT イタリー	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CM カメルーン	JP 日本	NO ノルウェー	VN ヴェトナム
CN 中国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュー・ジーランド	

明　細　書

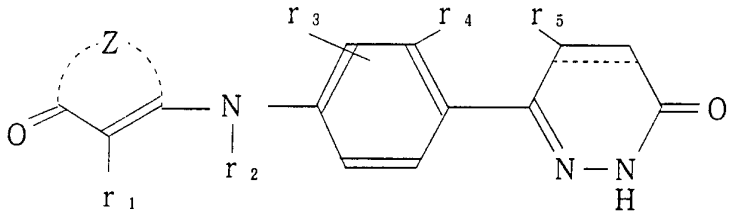
血小板凝集抑制剤

技術分野：

本発明は血小板凝集抑制剤に関する。

背景技術：

一般式〔II〕



〔II〕

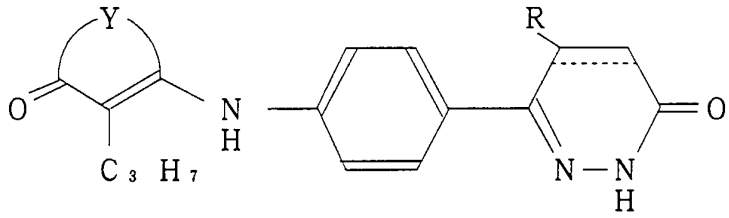
〔式中、Ｚはアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はベンジル基で置換されていてもよい炭素数１～４のアルキレン基又は式－Ｃ（ｒ６）＝Ｃ（ｒ７）－（式中、ｒ６、ｒ７はそれぞれ水素、アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はベンジル基を示す。）で表わされる基を、ｒ１は水素、低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基、アセチル基又は低級アルケニル基を、ｒ２は水素又はメチル基を、ｒ３、ｒ４は水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基を、ｒ５は水素又はヒドロキシ基で置換されてもよい低級アルキル基を、ｒ４はｒ５と一緒になって－ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＯＣＨ２－なる結合を形成してもよい。

は単結合又は二重結合を示す。〕で表わされる化合物及び医薬上許容される複合体は特開平２－５６４６８に記載されており、その中に①優れた強心作用を有し、うっ血性心不全の治療薬となりうること及び②血小板凝集を抑制することが記載されている。

発明の開示：

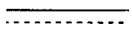
本発明者は一般式〔Ｉ〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体の新たな医薬用途の開発を意図して種々の検討をした。その結果、一般式〔II〕においてr_1がC_3H_7である一般式〔Ｉ〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体が優れた血小板凝集抑制効果を有し、強心作用が弱く血小板凝集抑制剤として有効であることを見出した。この強心作用が弱いという知見は一般式〔II〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体についての従来知見から予想することのできなかった意外なことである。

すなわち、本発明は、一般式〔Ｉ〕



〔Ｉ〕

〔式中、Ｙは－CH_2 CH_2－または－CH_2 CH_2 CH_2－を表し、Ｒは水素原子またはメチル基を表し、



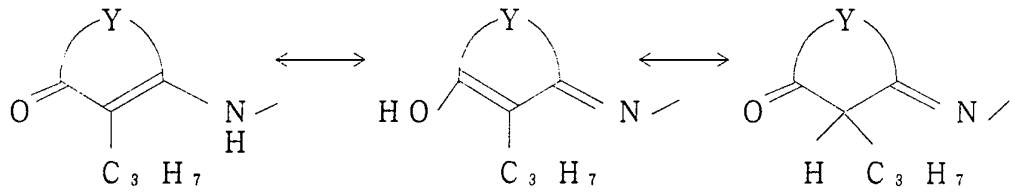
は単結合又は二重結合を表す。〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体を薬効成分として含有する副作用の小さい優れた血小板凝集抑制剤である。

一般式〔Ｉ〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体は特開平２－５６４６８に記載された方法により製造することができる。これの代表化合物を第１表に示す。

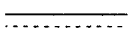
第 1 表

化合物番号	構造式 Y	R	———	物理恒数〔 〕 mp℃
1	$-CH_2CH_2CH_2-$	H	単結合	222-225
2、2′	$-CH_2CH_2CH_2-$	CH_3	単結合	95-100 (173-176)
3	$-CH_2CH_2-$	H	単結合	165-167

尚、一般式〔Ⅰ〕で表わされる化合物の、ピリダジノン部分にはピリダジノール、またシクロアルケニルアミノ部分には次に示すエノール型、ケト型の互変異性体が存在する。



さらに、Rがメチル基で



が単結合の場合には光学異性体が存在する。

本発明はこれらすべての異性体を含むものである。

一般式〔Ⅰ〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体はそのままであるいは慣用の製剤担体と共に人及び動物に投入することができる。投与単位形態としては特に限定がなく必要に応じ適宜選択して使用される。斯かる投与単位形態としては例えば錠剤、顆粒剤、経口用溶液等の経口剤、注射剤等の非経口剤

等が挙げられる。投与されるべき有効成分の量としては特に限定がなく投薬の形態、選択した個々の化合物、投与される人または動物により広い範囲から適宜選択されるが、所期の効果を発揮するためには１日当り体重１ｋｇ当り０．０６～１０ｍｇとするのがよい。また投与単位形態中に有効成分を１～５００ｍｇ含有せしめるのがよい。

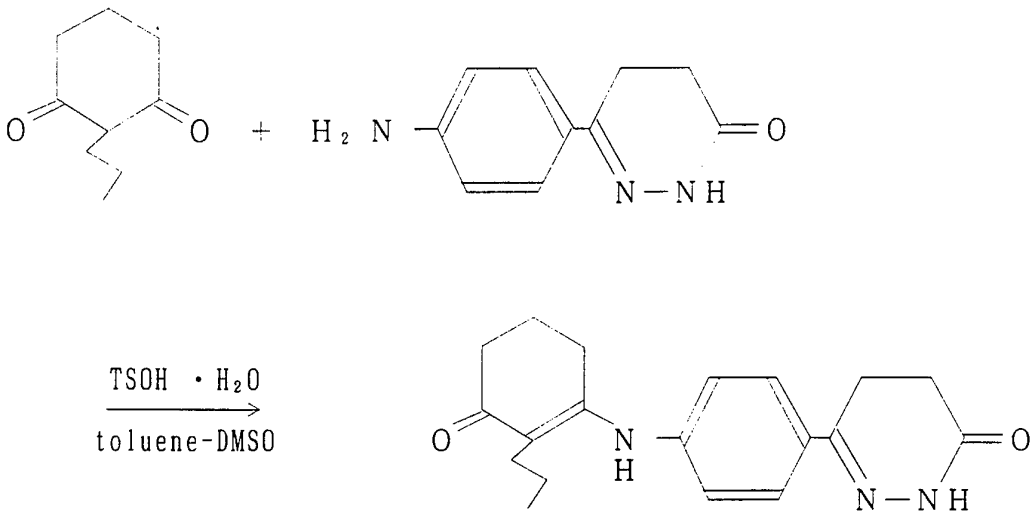
本発明に於て錠剤、カプセル剤、経口用溶液等の経口剤は常法に従って製造される。即ち錠剤は一般式〔Ｉ〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体を澱粉、乳糖、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦形剤と混合し、賦形することにより製造される。カプセル剤は一般式〔Ｉ〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体を不活性の製剤充填剤もしくは希釈剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填することにより製造される。シロップ剤もしくはエリキシル剤は蔗糖等の甘味剤、メチルーおよびプロピルーパラベン類等の防腐剤、着色剤、調味剤等と混合して製造される。また非経口剤は常法に従って製造される。即ち非経口投与用薬剤は一般式〔Ｉ〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体を滅菌した液状担体に溶解して製造される。好ましい担体は水または塩水である。所望の透明度、安定性及び非経口使用の適応性を有する液剤は約１～５００ｍｇの有効成分を、水及び有機溶剤に溶解し且つ分子量が２００～５０００であるポリエチレングリコールに溶解して製造される。斯かる液剤には、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ナトリウムカルボキシメチルセルローズ、メチルセルローズ等の潤滑剤が含有されているのが好ましい。さらには上記液剤中にベンジルアルコール、フエノール、チメロサール等の殺菌剤および防カビ剤、さらに必要に応じ蔗糖、塩化ナトリウム等の等張剤、局所麻酔剤、安定剤、緩衝剤等が含まれていてもよい。更に安定性を高めるために非経口投与用薬剤は充填後冷凍され、この分野で公知の凍結乾燥技術により水を除去することができる。而して使用直前に凍結乾燥粉末を再調製することができる。

発明を実施するための最良の形態：

次に実施例を挙げ本発明を具体的に説明する。

〔参考例１〕

４，５－ジヒドロ－６－〔４－｛（２－プロピル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミノ｝フェニル〕－３（２Ｈ）－ピリダジノンの合成（化合物番号１）

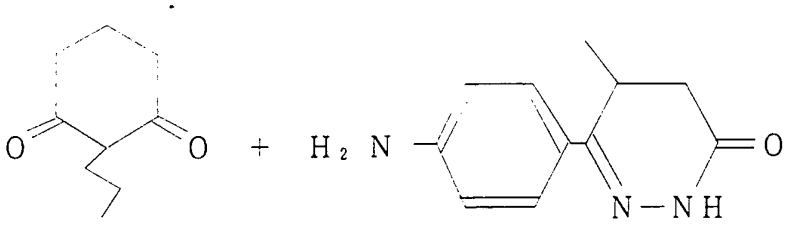


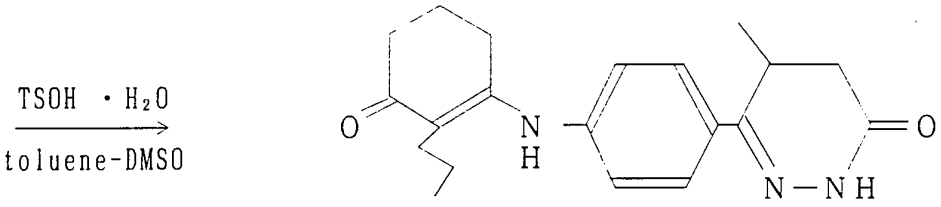
（化合物番号１）

４，５－ジヒドロ－６－（４－アミノフェニル）－３（２Ｈ）－ピリダジノン０．５７ｇ、２－プロピル－１，３－シクロヘキサンジオン０．４６ｇ、ｐ－トルエンスルホン酸０．１ｇをトルエン１０ｍｌとＤＭＳＯ１ｍｌに懸濁し、ディーンスタークを用いて水を留去しながら２時間還流した。冷却後、エーテルを加え、上ずみをデカンテーションし、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、メタノール：クロロホルム＝１：９）精製して目的物０．５５ｇ（ｍｐ２２２－２２５℃）を得た。

〔参考例２〕

４，５－ジヒドロ－５－メチル－６－〔４－｛（２－プロピル－３－オキソ－１－シクロヘキセニルアミノ｝フェニル〕－３（２Ｈ）－ピリダジノンの合成（化合物番号２及び２’）





（化合物番号２）
（化合物番号２’）

４，５－ジヒドロ－６－（４－アミノフェニル）－３（２Ｈ）－ピリダジノンの代わりに４，５－ジヒドロ－６－（４－アミノフェニル）－６－メチル－３（２Ｈ）－ピリダジノンを用いる他は参考例１に準じて合成することにより、ｍｐが９５～１００℃の目的物（化合物番号２）を得た。さらに溶出液を変えてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝１：１）を行ったところ得られた結晶のｍｐは１７３～１７６℃（化合物番号２’）であった。

実施例１

錠剤

配　　合	量（ｇ）
化合物番号１の化合物	５
乳糖（日本薬局方品）	５０
コーンスターチ（日本薬局方品）	２５

結晶セルローズ（日本薬局方品）	25
メチルセルローズ（日本薬局方品）	1．5
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	1

化合物番号1の化合物、乳糖、コーンスターチ及び結晶セルローズを十分混合し、メチルセルローズの5％水溶液で顆粒化し200メッシュの篩に通して注意深く乾燥する。乾燥した顆粒は200メッシュの篩に通してステアリン酸マグネシウムと混合して錠剤にプレスすることにより、経口使用のための1000錠が調製される。

実施例2

カプセル剤

配合	量（g）
化合物番号1の化合物	10
乳糖（日本薬局方品）	80
澱粉（日本薬局方品）	30
滑石（日本薬局方品）	5
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	1

上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物になるよう十分撹拌したのち所望の寸法を有する経口投与用のゼラチンカプセルに充填することにより経口使用のための1000個の2片硬質ゼラチンカプセルが調製される。

実施例3

注射剤

配合	量（g）
化合物番号1の化合物	1
ポリエチレングリコール（日本薬局方品）	0．3
分子量：4000	

塩化ナトリウム（日本薬局方品）	０．９
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（日本薬局方品）	０．４
メタ重亜硫酸ナトリウム	０．１
メチルーパラベン（日本薬局方品）	０．１８
プロピルーパラベン（日本薬局方品）	０．０２
注射用蒸留水	１００（ｍｌ）

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを撹拌しながら８０℃で上記の約半量の蒸留水に溶解する。得られた溶液を４０℃まで冷却し、化合物番号１の化合物、次にポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解する。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌し、非経口投与に適する殺菌した水溶液を調製する。

実施例４

カプセル剤

配　　合	量（ｇ）
化合物番号１の化合物	１０
乳糖（日本薬局方品）	８０
澱粉（日本薬局方品）	３０
滑石（日本薬局方品）	５
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	１

上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物になるよう十分撹拌したのち所望の寸法を有する経口投与用のゼラチンカプセルに充填することにより経口使用のための１０００個の２片硬質ゼラチンカプセルが調製される。

産業上の利用可能性：

試験例１

血小板凝集抑制作用

血小板凝集抑制作用は、二光バイオサイエンス（株）製のヘマトレーサーＰＡＴ－６０６型の凝集計を用いてアデノシン二リン酸（ＡＤＰ）およびコラーゲン誘発血小板凝集の抑制についてｉｎ　ｖｉｔｒｏ　活性を評価した。兎から採取した０．３８％クエン酸添加血液を１１００ｒｐｍで１５分間遠心分離して、血小板濃度の高い血漿〔ｐｌａｔｌｅｔ　ｒｉｃｈ　ｐｌａｓｍａ（ＰＲＰ）〕を得た。得られたＰＲＰを３５００ｒｐｍで１０分間遠心分離した上清を血小板濃度の低い血漿〔ｐｌａｔｅｌｅｔ　ｐｏｏｒ　ｐｌａｓｍａ（ＰＰＰ）〕として用いた。ＰＲＰ中の血小板数は２～５×10^8 ｃｅｌｌ／ｍｌとなるようにＰＰＰで希釈調製した。１０μＭの最終濃度におけるＡＤＰ、またはＳＫＦ緩衝液（Ｃｏｌｌａｇｅｎｒｅａｇｅｎｔ　Ｈｏｒｍ，Ｈｏｒｍｏｎ　Ｃｈｅｍｉｅ）で調製した２０μｇ／ｍｌの最終濃度におけるコラーゲンを凝集の誘発に用いた。試験化合物はジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解しその０．５μｌに上記で調製したＰＲＰの試料０．５ｍｌを加え、約３分間混合する。次にこの混合物中の０．２ｍｌにＡＤＰまたはコラーゲン溶液２２μｌを加え１０分間凝集計を用いて測定する。血小板凝集抑制作用はコントロールの凝集率に関して阻止率（％）として測定した。凝集阻止率は下式に従い計算した。

$$\text{凝集阻止率}(\%) = \frac{\text{DMSO添加時の最大凝集}(\%) - \text{試験化合物添加時の最大凝集}(\%)}{\text{DMSO添加時の最大凝集}(\%)}$$

用量反応曲線から血小板凝集を５０％抑制する用量（EC_{50}）を求めた。

結果を第２表に示す。

第 2 表

化合物番号	血小板凝集抑制 EC_{50}（μM）	
	ADP	コラーゲン
1	29.8	9.3
2	4.5	3.6
3	22.8	12.9
Cilostazol	10.2	4.3

試験例2

血栓性致死抑制作用

一夜絶食したマウスに、試験化合物を経口投与し、1時間後にDiMinno and Silver（DiMinno, G. and Silver, M. J., J. Pharmacol. Exp. Ther., 225, 57～60, 1983）の方法に準じて400μg／kgのコラーゲンと50μg／kgのエピネフリンを一定速度で尾静脈より注入した。30分後に生死を判定し生存率を求め、50%致死抑制する容量（ED_{50}）を算出した。なお、コラーゲンはSKF緩衝液で、エピネフリンは生理食塩水で調製し混合溶液として用いた。また、試験化合物は1%アラビアゴム水溶液に懸濁させて投与した。

（注）J. Pharmacol. Exp. Ther. -The Journal of Pharmacolgy and Experimental Therapeutics.

結果を第3表に示す。

第 3 表

化合物番号	血栓性致死抑制 ED_{50}(mg/kg, p.o.)
1	5．0
2	1．7
3	6．8
Cilostazol	300

試験例3

ホスホジエステラーゼの阻害作用

犬血小板からのサイクリックグアノシンモノホスフェート阻害型サイクリックアデノシンモノホスフェートホスホジエステラーゼ（cAMP－PDE）は、Thompsonら（Thompson, W. J., et al., Adv. Cyclic Nucleotide Res., 10, 69～92, 1979）の方法に準じて調製した。

即ち、DEAE－Celluloseカラムクロマトグラフィー（Whatman社、DE－52, Φ3．2×13cm）上70～1000mM酢酸ナトリウムの濃度勾配法で溶出させ分離した。

ホスホジエステラーゼ活性は、Thompsonらの方法を一部改変して測定した。即ち、1μM〔^{3}H〕－cAMPをホスホジエステラーゼで分解し、生成した5′－AMPをヘビ毒（Sigma, V－7000）によってAdenosineに分解させた。この反応液を陰イオン交換樹脂（Bio－rad社、AG1－X8）に添加し、反応生成物であるAdenosineと未反応のcAMPをメタノールにより分離し、未吸着のAdenosineを液体シンチレーションカウンターによって計測した。濃度阻害曲線から酵素活性を50％抑制する濃

度（IC_{50}）を求めた。

（注）Adv. Cyclic Nucleotide Res. -Advances in Cyclic Nucleotide Research.

結果を第4表に示す

第 4 表

化合物番号	cAMP-PDE阻害IC_{50}（μM）
1	0.43
2	0.088
3	0.37
Cilostazol	0.60

試験例4

強心作用

体重10～15kgの雌雄麻酔ビーグル犬を用いた。ペントバルビタールナトリウム（30mg／kg，静脈内投与）で麻酔し、麻酔の維持はペントバルビタールナトリウム4mg／kg／hrの静脈内注入により行った。生理食塩水点滴あるいは麻酔薬注入用のカニューレを大腿静脈に、圧トランスデューサーを介して動脈血圧測定用のカニューレを大腿動脈に挿入した。心拍数は、心電図（ECG）のR波を心拍計に導いて記録した。心電図第II誘導は生体電気用アンプを介して測定した。左心室内圧は、左頸動脈からカテーテル型圧トランスデューサーを左心室内に挿入し測定した。左心室内圧の時間微分値dp／dt maxは、左心室内圧を微分アンプに導いて求めた。試験化合物は、大腿静脈に挿入したカニューレより0.001～0.3mg／0.1ml／kgの割合で累積投与した。用量反応曲線から、左心室のdp／dt maxを50%増加させる用量（ED_{50}）を求めた。

結果を第５表に示す。

第　５　表

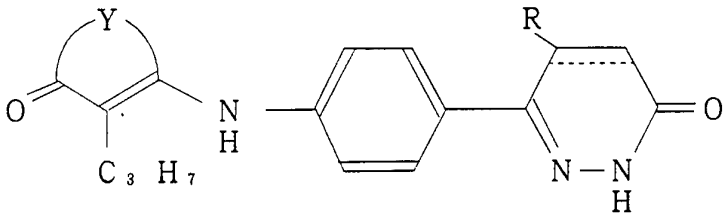
化合物番号	左心室のdp/dt max ED_{50}（μg／kg, i.v.）	変化率（%）	
		心拍数	血圧
1	＞300(32%) *	(5.2%) *	(－8.6%) *
2	52	9.8	－10.0
3	100	7.5	－10.5
Cilostazol	200	15	－2.1

＊：３００ｍｇ／ｋｇ，ｉ．ｖ．投与での変化率

化合物番号２’（ｍｐ１７３～１７６℃）の化合物について前記試験例の試験をしたところ、活性は化合物番号２の活性と同程度であった。

請 求 の 範 囲

1．一般式〔Ｉ〕



〔Ｉ〕

〔式中、Ｙは－ＣＨ$_2$ ＣＨ$_2$ －または－ＣＨ$_2$ ＣＨ$_2$ ＣＨ$_2$ －を表し、Ｒは水素原子またはメチル基を表し、

は単結合又は二重結合を表す。〕で表わされる化合物または医薬上許容される複合体を薬効成分として含有する血小板凝集抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/01527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^5 A61K31/50, C07D237/04, C07D237/14

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. Cl^5 A61K31/50, C07D237/04, C07D237/14

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)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 2-56468 (Nippon Soda Co., Ltd.), February 26, 1990 (26. 02. 90), Claim & EP, A, 357788	1

☐ 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	Date of mailing of the international search report
January 7, 1993 (07. 01. 93)	February 1, 1994 (01. 02. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93/01527

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cℓ[5] A61K31/50, C07D237/04, C07D237/14

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[5] A61K31/50, C07D237/04, C07D237/14

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）

CAS ONLINE

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, A, 2-56468（日本曹達株式会社）, 26. 2月. 1990（26. 02. 90）, 特許請求の範囲&EP, A, 357788	1

☐ 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」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
07. 01. 93

国際調査報告の発送日
01.02.94

名称及びあて先
日本国特許庁（ISA/JP）
郵便番号100
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 ㊞ 4C 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）