

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 5 月 2 日 (02.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/34255 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/198, 9/16, A61P 1/16 Mitsuyasu) [JP/JP]. 牧野千里 (MAKINO, Chisato) [JP/JP]. 折田治夫 (ORITA, Haruo) [JP/JP]. 尾崎正尚 (OZAKI, Masanao) [JP/JP]; 〒210-8681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/09332
- (22) 国際出願日: 2001 年 10 月 24 日 (24.10.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 高橋文子 (TAKAHASHI, Fumiko); 〒210-8681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 知的財産センター内 Kanagawa (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): CA, NO, US.
- (30) 優先権データ:
特願 2000-326513
2000 年 10 月 26 日 (26.10.2000) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-8315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP). 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および 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。
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井田光泰 (IDA,

(54) Title: GRANULAR DRUG PREPARATIONS CONTAINING BRANCHED AMINO ACIDS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 分岐鎖アミノ酸含有医薬用顆粒製剤とその製造方法

(57) Abstract: Granular drug preparations containing isoleucine, leucine and valine as the active ingredients characterized by containing grains of the three amino acids (i.e., isoleucine, leucine and valine) as granulation materials containing isoleucine grains and leucine grains having a grain size of 20 to 700 μ m. Thus, the bitterness and unfavorable taste characteristic to the amino acids in granular drug preparations containing isoleucine, leucine and valine as the active ingredient, which are efficacious remedies for liver diseases, can be effectively regulated.

(57) 要約:

本発明は、粒度が 20 ~ 700 μ m であるイソロイシン粒子とロイシン粒子を含むイソロイシン、ロイシン及びバリンの 3 種のアミノ酸の粒子を造粒原料とすることを特徴とする、イソロイシン、ロイシン及びバリンを有効成分とする医薬用顆粒製剤及びその製法を提供する。本発明により、肝疾患に対する有効な治療薬である、イソロイシン、ロイシン及びバリンを有効成分とする医薬用顆粒製剤のアミノ酸に特有の苦みや風味の悪さを効果的に抑制することができる。

明 細 書

分岐鎖アミノ酸含有医薬用顆粒製剤とその製造方法

技術分野

- 5 本発明は、イソロイシン、ロイシン及びバリンからなる 3 種の分岐鎖アミノ酸を主薬として含む医薬用顆粒製剤とその製造方法に関する。

背景技術

- 10 イソロイシン、ロイシン及びバリンからなる 3 種の分岐鎖アミノ酸を主薬として含む医薬用顆粒製剤は肝疾患に有効な治療薬である。医薬用製剤の原料となる粉体の粒度は、含量均一性を保つために小さいことが望ましく、一般的には $10\mu\text{m}$ 以下である。しかしながら、この 3 種のアミノ酸を含む顆粒製剤は、分岐鎖アミノ酸の粒度が小さいと苦く風味が悪く非常に服用しにくいという欠点がある。

- 15 甘味料として一般的なショ糖、アスパルテーム、サッカリンなどを顆粒中に配合すること、あるいはこれらで矯味コーティング層を設けることによって苦みや風味の悪さを減ずることができるが、それだけでは十分ではない。

発明の開示

- 20 本発明は、肝疾患に対する有効な治療薬であるイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる 3 種の分岐鎖アミノ酸に特有の苦みや風味の悪さを、甘味料の使用や矯味コーティング層のようなコーティング層で被覆しなくても服用することが可能である程度に低減したイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる 3 種の分岐鎖アミノ酸を含有する医薬用顆粒製剤を提供することを目的とするものである。

- 25 上記の課題を解決することができる本発明は、イソロイシン、ロイシン及びバリンからなる 3 種のアミノ酸の粒子を含有する顆粒製剤の製造に使用されるイソロイシン粒子とロイシン粒子の粒度を、通常の製剤の造粒に使用される粒子の粒度よりも大きな粒度に調整して造粒することを基本的な手段とするものであり、下記の各発明を包含する。

- (1) 粒度を $20\sim700\mu\text{m}$ に調整されているイソロイシン粒子とロイシン粒子

を含むイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種のアミノ酸の粒子を含有する造粒原料を使用して造粒することを特徴とする、イソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬として含有する医薬用顆粒製剤の製造方法。

- 5 (2) 前記イソロイシン粒子とロイシン粒子の粒度が $50 \sim 500 \mu\text{m}$ であることを特徴とする、上記(1)項記載のイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤の製造方法。
- (3) 前記イソロイシン、ロイシン及びバリンの配合割合が重量比で、イソロイシン／ロイシン／バリン $=1/1.9 \sim 2.2/1.1 \sim 1.3$ であることを特徴とする上記(1)項又は(2)項に記載のイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤の製造方法。
- 10 (4) 粒度が $20 \sim 700 \mu\text{m}$ であるイソロイシン粒子とロイシン粒子を含むイソロイシン、ロイシン及びバリンの3種のアミノ酸の粒子を含有することを特徴とする、イソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤。
- 15 (5) 前記イソロイシン粒子とロイシン粒子の粒度が $50 \sim 500 \mu\text{m}$ であることを特徴とする、(4)項記載のイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤。
- (6) 前記イソロイシン、ロイシン及びバリンの配合割合が重量比で、イソロイシン／ロイシン／バリン $=1/1.9 \sim 2.2/1.1 \sim 1.3$ であることを特徴とする上記(4)項又は(5)項に記載のイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤。
- 20

本発明の医薬用顆粒製剤は、イソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸の粒子を造粒して製造されている医薬用顆粒製剤である。

- 25 本発明の医薬用顆粒製剤とは、日本薬局方またはヨーロッパ薬局方に記載されている顆粒剤及び散剤を意味している。

本発明の医薬用顆粒製剤において、主薬の一つであるイソロイシンとしては、一般的に発酵法で製造されている粒度が 1 mm 以下の粒子で、日本薬局方、ヨーロッパ薬局方、アメリカ薬局方のいずれかの規格を満たすものであるが、それに

限るものではない。それらを20～700 μ m、好ましくは50～500 μ mの粒度に調整されたものが使用される。

ロイシンとしては、一般的に発酵法又は抽出法で製造されている粒度が1mm以下の粒子で、日本薬局方、ヨーロッパ薬局方、アメリカ薬局方のいずれかの規格を満たすものであるが、それに限るものではない。それらを20～700 μ m、好ましくは50～500 μ mの粒度に調整されたものが使用される。

また、バリンとしては、一般的に発酵法もしくは合成法で製造されている粒度が1mm以下の粒子で、日本薬局方、ヨーロッパ薬局方、アメリカ薬局方のいずれかの規格を満たすものが使用されるが、それに限るものではない。バリンについては局方の規格を満たす限り、その粒度に特に制約はない。

造粒に使用するイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸の粒子の粒度の調整方法に特に制限はなく、通常の粉砕法が採用される。粉砕に使用できる粉砕機としては、ハンマーミル等の衝撃式（高速回転式）粉砕機、ボールミル等のタンブラー式（媒体式）粉砕機及びジェットミル等の流体式（気流式）粉砕機等が挙げられる。

本発明の顆粒製剤におけるイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸の配合割合は重量比で、イソロイシン／ロイシン／バリン＝1／1.9～2.2／1.1～1.3である。

本発明の顆粒製剤の製造に際しては、結合剤を使用することができる。結合剤としては、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のセルロース誘導体、トウモロコシデンプン、コムギデンプン等のデンプン類、ポリビニルピロリドン、アクリル酸ポリマーなどの合成高分子類、アラビアゴム、ゼラチン等の天然高分子類等の医薬用として使用できるものであれば特に制限なく使用できる。また、その使用量も通常の造粒が可能な範囲であれば良い。

医薬用製剤の原料となる粉体の粒度は、含量均一性を保つために小さいことが望ましく、一般的には10 μ m以下である。

しかし本発明の顆粒製剤は、主薬であるイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種のアミノ酸粒子の一包服用量当たりの含有量および比率が高いために、

該３種のアミノ酸成分の粒度を大きくしても、顆粒中の３種のアミノ酸成分の含有割合の均一性が保たれる利点がある。

本発明の医薬用顆粒製剤における前記３種のアミノ酸粒子を含む顆粒剤は、高速攪拌造粒機、流動層造粒機、プラネタリーミキサー、乾式圧扁造粒機、破碎造粒機、押し出し造粒機、転動造粒機、噴霧乾燥造粒機、コーティング造粒機などの機器を使用しても作ることができるが、高速攪拌造粒機、押し出し造粒機が好ましい。

押し出し造粒法とは可塑性を付与された粉末を多数の穴のあいたスクリーンから押し出すことにより造粒する方法であり、前押し出し式造粒機、ディスクペレッター式造粒機、リングダイ式造粒機、バスケット式造粒機、オシレーティング式造粒機、シリンダー式造粒機等が使用される。

高速攪拌造粒法とは、粉に水あるいはバインダー液を投入あるいは噴霧し、攪拌羽根の回転によりせん断・転動・圧密化を行い造粒する方法であり縦型・横型の攪拌造粒機が使用される。

流動層造粒法とは、粉を流動しながら水あるいはバインダー液を噴霧し、粉を凝集させることにより行われる造粒法であり、流動層型造粒機、攪拌流動層型造粒機、転動流動層型造粒機、攪拌転動流動層型造粒機が使用される。

乾式圧扁造粒法とは水あるいはバインダー液を使用せず粉を圧縮して成形する方法であり、ロールプレス、ブリケッティングマシン、単発式打錠機、ロータリー式打錠機が使用される。

転動造粒法とは、粉末を転がして造粒する方法のことであり、ドラム型造粒機、皿型造粒機、振動造粒機、円盤回転式造粒機が使用される。

上記の造粒機での造粒によって製造される本発明の顆粒製剤は、その造粒に際して、若干の甘味成分を添加したり、若干のコーティングを付加的に施すことで、さらに苦みを低減することができることはいうまでもない。

発明を実施するための最良の形態

次に、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例によって限定されるものではない。

下記表 1 に各実施例において使用されている分岐鎖アミノ酸の種類と粒径を示したが、該粒径は以下の方法で測定した数値である。

レーザー回折／散乱式粒度分布測定装置（堀場製作所製、LA-910）を用い、2-プロパノール 200 ml を循環槽に入れて攪拌、超音波照射しながら 5 分間循環させた後、ブランク測定（測定時は超音波 OFF）を行う。続いて、循環槽に 2-プロパノール 200 ml を入れ透過率が約 85 % になるように測定アミノ酸試料を投入する。攪拌、超音波照射をしながら 4 分間循環させ、超音波を停止した 5 分後に粒径測定を行う。平均粒径は体積基準のメジアン径を用いた。

10 表 1

BCAA	体積基準 メジアン径
L-ロイシン	411 μm
	267 μm
	59 μm
	23 μm
L-イソロイシン	51 μm
	28 μm
L-バリン	179 μm
	45 μm
	22 μm

実施例 1

	(処方 1)	粒径	添加量
15	L-ロイシン	411 μm	76.16 g
	L-イソロイシン	51 μm	38.00 g
	L-バリン	179 μm	45.76 g
	ヒドロキシプロピルセルロース（タイプ M）		4.80 g

(製法)

上記処方 1 に示した粒径を持つ分岐鎖アミノ酸を用いて造粒粒子を得た。すなわち、処方 1 に示した各成分の指定量を量り取り、攪拌造粒機（深江工業社製、ハイスピードミキサー）で均一に混合した後、蒸留水を添加して造粒を行った。

- 5 造粒物を棚段乾燥機を用い、60℃で2時間乾燥し顆粒を得た。1400 μm 篩で篩分後、篩上品を1400 μm 篩を用いて強制篩過し、篩下品と十分に混合を行い、本発明の顆粒製剤を得た。

実施例 2

10	(処方 2)	粒径	添加量
	L-ロイシン	411 μm	76.16 g
	L-イソロイシン	51 μm	38.00 g
	L-バリン	22 μm	45.76 g
	ヒドロキシプロピルセルロース (タイプM)		4.80 g

15 (製法)

実施例 1 で用いた粒径の分岐鎖アミノ酸に代えて処方 2 に示した粒径を持つ分岐鎖アミノ酸を用いて実施例 1 と同様に顆粒製剤を得た。

実施例 3

20	(処方 3)	粒径	添加量
	L-ロイシン	267 μm	76.16 g
	L-イソロイシン	51 μm	38.00 g
	L-バリン	22 μm	45.76 g
	ヒドロキシプロピルセルロース (タイプM)		4.80 g

25 (製法)

実施例 1 で用いた粒径の分岐鎖アミノ酸に代えて処方 3 に示した粒径を持つ分岐鎖アミノ酸を用いて実施例 1 と同様に顆粒製剤を得た。

実施例 4

(処方4)		粒径	添加量
	L-ロイシン	59 μ m	76.16 g
	L-イソロイシン	51 μ m	38.00 g
	L-バリン	22 μ m	45.76 g
5	ヒドロキシプロピルセルロース (タイプM)		4.80 g

(製法)

実施例1で用いた粒径の分岐鎖アミノ酸に代えて処方4に示した粒径を持つ分岐鎖アミノ酸を用いて実施例1と同様に顆粒製剤を得た。

10 実施例5

(処方5)		粒径	添加量
	L-ロイシン	23 μ m	76.16 g
	L-イソロイシン	51 μ m	38.00 g
	L-バリン	22 μ m	45.76 g
15	ヒドロキシプロピルセルロース (タイプM)		4.80 g

(製法)

実施例1で用いた粒径の分岐鎖アミノ酸に代えて処方5に示した粒径を持つ分岐鎖アミノ酸を用いて実施例1と同様に顆粒製剤を得た。

20 実施例6

(処方6)		粒径	添加量
	L-ロイシン	23 μ m	76.16 g
	L-イソロイシン	28 μ m	38.00 g
	L-バリン	22 μ m	45.76 g
25	ヒドロキシプロピルセルロース (タイプM)		4.80 g

(製法)

実施例1で用いた粒径の分岐鎖アミノ酸に代えて処方6に示した粒径を持つ分岐鎖アミノ酸を用いて実施例1と同様に顆粒製剤を得た。

実験例

実施例 1 ～ 実施例 6 で得た顆粒製剤（分岐鎖アミノ酸として 4 g 分）について、ブラインド性を確保した状態で成人男子 6 名（イ～ヘ）のパネラーを用い、顆粒のまま服用して官能評価を行った。服用方法は顆粒を水 50 ml で服用し、服用直後の苦みと後味（服用 1 分後の苦み）について下記基準で評価を行った。

◎全く気にならない苦みである、○あまり気にならない苦みである、△やや気になる苦みである、×気になる苦みである

結果を表 2 に示す。

10 表 2

	官能評価結果	
	服用直後の苦味	後味
実施例 1	◎	◎
実施例 2	◎	◎
実施例 3	◎	◎
実施例 4	◎	◎
実施例 5	◎	◎
実施例 6	△	○

表 2 から分かるように、甘味剤を添加していないにも係わらず、粒径を制御した分岐鎖アミノ酸を組み合わせることにより苦みの発現を抑えた顆粒製剤を調製することができた。

比較例

340. 4 g の分岐鎖アミノ酸ジェットミル粉碎品（L-ロイシン：L-イソ

ロイシン：L－バリン＝2：1：1.2（重量比）、粒径4 μ m）に5.52gの
 ヒドロキシプロピルセルロース（タイプH）を品川式練合機（ダルトン万能混合
 機DM－03型）中で3分間混合し、その後、蒸留水117.5gを添加して5
 5 分間練合を行った。得られた練合物を0.6mm のスクリーンをセットしたド
 ームグラン押出造粒機により柱状顆粒を作成し、棚段乾燥機中60℃で1夜乾燥
 し、顆粒Aを得た。

一方、粒径が55 μ mである分岐鎖アミノ酸を用いて同様の操作を行い、顆粒
 Bを得た。

官能評価は、上記で得た顆粒A及び顆粒B各1gを前記6名の被験者がA→B
 10 （3名）、B→A（3名）の順で、下記基準で評価を行った。結果を表3に示す。

苦み：◎にならない、○多少気になる、△かなり感じる、×非常に強い

嫌な風味：◎にならない、○多少気になる、△かなり感じる、×非常に強い

表3

被験者	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	全体
評価順序	A→B	A→B	A→B	B→A	B→A	B→A	
苦味 A	×	×	△	×	×	×	×
B	△	○	△	△	○	△	△
嫌な風味 A	○	△	△	○	△	△	△
B	○	○	○	○	△	△	○

15

表3から分かるように、評価する個人によって多少のバラツキはあるものの、
 微粉碎分岐鎖アミノ酸を原料とした顆粒においては苦み、嫌な風味共に強く、味・
 風味改善において原料分岐鎖アミノ酸の粒径が大きく影響することが確認された。

20

産業上の利用可能性

以上のとおり、イソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミ
 ノ酸を含有する医薬用顆粒製剤においては、本発明のようにイソロイシン及びロ
 イシンの粒度を大きくすることにより、該アミノ酸成分に固有の苦みが低減され、
 25 服用し易くなるという効果が達成される。

請 求 の 範 囲

1. 粒度を20～700 μm に調整されているイソロイシン粒子とロイシン粒子を含むイソロイシン、ロイシン及びバリンの3種の分岐鎖アミノ酸の粒子を含有する造粒原料を造粒することを特徴とする、イソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤の製造方法。
2. 前記イソロイシン粒子とロイシン粒子の粒度が50～500 μm であることを特徴とする、請求の範囲第1項記載のイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤の製造方法。
- 10 3. 前記イソロイシン、ロイシン及びバリンの配合割合が重量比で、イソロイシン／ロイシン／バリン＝1／1.9～2.2／1.1～1.3であることを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項に記載のイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤の製造方法。
4. 粒度が20～700 μm であるイソロイシン粒子とロイシン粒子を含むイソロイシン、ロイシン及びバリンの3種の分岐鎖アミノ酸の粒子を造粒原料として使用して製造されていることを特徴とする、イソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤。
- 15 5. 前記イソロイシン粒子とロイシン粒子の粒度が50～500 μm であることを特徴とする、請求の範囲第4項記載のイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤。
- 20 6. 前記イソロイシン、ロイシン及びバリンの配合割合が重量比で、イソロイシン／ロイシン／バリン＝1／1.9～2.2／1.1～1.3であることを特徴とする請求の範囲第4項又は第5項に記載のイソロイシン、ロイシン及びバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を主薬とする医薬用顆粒製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09332

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/198, 9/16, A61P1/16

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 A61K31/198, 9/16, A61P1/16, A23L1/305

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.
Y	JP 3-204814 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.), 06 September, 1991 (06.09.1991) (Family: none)	1-6
Y	EP 184999 A2 (BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN S.p.A), 18 June, 1986 (18.06.1986), & JP 61-181359 A & US 4753804 A	1-6
Y	WO 00/18372 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 April, 2000 (06.04.2000), (page 1, lines 21-24) & AU 9959979 A & JP 2000-169364 A	1-6

☐ 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
18 December, 2001 (18.12.01)

Date of mailing of the international search report
15 January, 2002 (15.01.02)

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 A61K31/198, 9/16, A61P1/16

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 A61K31/198, 9/16, A61P1/16, A23L1/305

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
Y	JP 3-204814 A (株式会社大塚製薬工場) 6. 9月. 1991 (06. 09. 91) (ファミリーなし)	1-6
Y	EP 184999 A2 (BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN S.p.A) 18. 6月. 1986 (18. 06. 86) & JP 61-181359 A & US 4753804 A	1-6
Y	WO 00/18372 A1 (大正製薬株式会社) 6. 4月. 2000 (06. 04. 00) (第1頁21~24行) & AU 9959979 A & JP 2000-169364 A	1-6

☐ 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

18. 12. 01

国際調査報告の発送日

15.01.02

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)

今村 玲 英 子



4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452