

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第4620169号
(P4620169)

(45) 発行日 平成23年1月26日(2011.1.26)

(24) 登録日 平成22年11月5日(2010.11.5)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 K 31/80 (2006.01) A 6 1 K 31/80
A 6 1 P 1/00 (2006.01) A 6 1 P 1/00

請求項の数 8 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2010-16166 (P2010-16166)	(73) 特許権者	000144577
(22) 出願日	平成22年1月28日 (2010.1.28)		株式会社三和化学研究所
審査請求日	平成22年5月26日 (2010.5.26)		愛知県名古屋市東区東外堀町35番地
早期審査対象出願		(72) 発明者	橋本 洋幸
			名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所 内
		(72) 発明者	熊澤 俊彦
			名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所 内
		(72) 発明者	武田 基宏
			名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所 内
		(72) 発明者	城森 孝仁
			名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所 内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機酸重合体を有効成分とするクローン病の予防又は治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式



(式中、nは100~1000、Aは低級アルキル基)

で表される有機酸重合体を有効成分とする、クローン病の予防又は治療剤。

【請求項2】

Aが炭素数1から3の低級アルキル基である、請求項1に記載の予防又は治療剤。

【請求項3】

有機酸重合体が、Aがエチレン基である3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体である、請求項1に記載の予防又は治療剤。 10

【請求項4】

3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体の重合度nが200~900である、請求項3に記載の予防又は治療剤。

【請求項5】

3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体が、以下の特徴的な粉末X線回折スペクトルを示す化合物である、請求項3に記載の予防又は治療剤。

大きい回折ピーク：6.5°付近

比較的大きい回折ピーク：11.6°、13.8°、18.4°、21.2°、および22.4°の各付近

【請求項6】

3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体が、I R スペクトルで以下の特徴的な吸収を示す化合物である、請求項 3 に記載の予防又は治療剤。

大きい吸収バンド：800 cm^{-1} 、900 cm^{-1} 、および1700 cm^{-1} の各付近

比較的大きい吸収バンド：560 cm^{-1} 、705 cm^{-1} 、760 cm^{-1} 、780 cm^{-1} 、1250 cm^{-1} 、1350 cm^{-1} 、および1400 cm^{-1} の各付近（但し、1400 cm^{-1} 付近の吸収バンドはタブレットである）

【請求項 7】

3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体が、D S C で以下の特徴的なチャートを示す化合物である、請求項 3 に記載の予防又は治療剤。

ピーク開始点：237 付近

ピーク頂点：256 付近

ピーク終了点：276 付近

熱量 H = ほぼ59mcal/mg

【請求項 8】

3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体が、分子式： $(\text{C}_3\text{H}_5\text{GeO}_{3.5})_n$ 、重量平均重合度： $n = 548 \pm 337$ 、及び、重量平均分子量：平均値 \pm 標準誤差 = $9.29 \times 10^4 \pm 5.72 \times 10^4$ を示す化合物である、請求項 3 に記載の予防又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有機酸重合体、特に3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体の新たな医薬用途に係る。

【背景技術】

【0002】

クローン病 (Crohn's disease, CD) は、主として口腔から肛門までの消化管全域に、狭窄又は瘻孔等の病変が非連続的に現れる、原因不明の難治性疾患である。他に関節炎、虹彩炎、壊疽性膿皮症や結節性紅斑などの腸管外合併症を伴うことがある。日本では難治性疾患克服研究事業の対象疾患（特定疾患）の一つに指定されており、胃潰瘍や十二指腸潰瘍とは異なる難治性疾患である。根治的治療法が無く、薬物療法等により、活動期症状を抑え、寛解に導入すること及び寛解状態を維持することが治療目標となっている。経口薬物療法の基本は、日本では5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 製剤のメサラジンやサラゾスルファピリジン、及び副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン) であり、その他抗菌剤 (メトロニダゾール)、免疫抑制剤 (アザチオプリン) などが投与されることもある。一方米国では、副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤が基本である。

【0003】

しかし、特に副腎皮質ステロイドは、寛解維持を目的とした長期投与における有効性は示されておらず、その副作用やステロイド依存性、抵抗性などの問題点も多い。また5-ASA製剤のメサラジンやサラゾスルファピリジンについては、クローン病への適応が許可されているのは日本のみであり、米国では許可されていない。実際に5-ASA製剤のメサラジンは、クローン病には無効であると報告されている。にもかかわらず米国でクローン病に適応外使用で多く使われているのは、安全な経口剤が無いから仕方なく使用されているのが実情である。一方日本や米国で許可されて使われているアザチオプリンなどの免疫抑制剤においては、一定の効果を示すが、白血球減少やリンパ腫の発生などの副作用が報告されており、安全な薬剤とは言えない。このように、有効性及び安全性の点から未だ十分なクローン病に対する経口治療薬がないのが現状である。

【0004】

ところで、有機酸重合体、特に3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体は、多くの医薬用途に関する研究がなされている。例えば、高血圧心臓血管疾患に対する用途 (特開昭55 - 167222号)、インターフェロン産生増強作用 (特開平2 - 134818号)、メイラード反応阻害作用 (特開平8 - 059485号)、IL-10産生増強作用 (特開平11 - 049683号)、動脈硬化性疾患に対する用途 (特開2000 - 229856号)

10

20

30

40

50

、MCP-1拮抗作用（特開2000-136139号）、II型糖尿病性腎症に対する用途（特開2003-81843号）等が報告されている。

【0005】

なお、有機酸重合体の推測される医薬用途が先行文献に多数列挙されているが、その1つとして、消化管系潰瘍の回復修繕作用、大腸機能の制御作用等（特開昭54-115324号、特開昭54-116100号）、胃、十二指腸及び大腸の潰瘍に対する用途等（特開昭52-51327号）が記載されている。このように、有機酸重合体については、多くの医薬用途が報告されているがクローン病に対する用途についての報告はされていない。

【0006】

【特許文献1】特開昭55-167222号公報

【特許文献2】特開平2-134818号公報

【特許文献3】特開平8-059485号公報

【特許文献4】特開平11-049683号公報

【特許文献5】特開2000-229856号公報

【特許文献6】特開2003-81843号公報

【特許文献7】特開2000-136139号公報

【特許文献8】特開昭54-115324号公報

【特許文献9】特開昭54-116100号公報

【特許文献10】特開昭52-51327号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、クローン病の治療薬剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者等は、有機酸重合体、中でも、3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体について、マウス・2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）誘発クローン病モデルで、薬効薬理評価を行った。マウスTNBS誘発クローン病モデルは、ヒト・クローン病に類似していると言われていた一般的な実験的動物モデルである。その結果、当該化合物が、顕著な薬効薬理効果を有することを見出し、本願発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本願発明は、以下の式



（式中、nは100～1000、Aは低級アルキル基）

で表される有機酸重合体を有効成分とする、クローン病の予防又は治療剤である。

【0010】

ここで、Aは炭素数1から3の低級アルキル基が好ましい。このような有機酸重合体としては、Aがエチレン基である3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体が好ましい。

【0011】

前記3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体においては、重合度nは200～900が好ましい。そのような3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体は、次のような物性にて、特定することができる。すなわち、大きい回折ピークが6.5°付近、比較的大きい回折ピークが、11.6°、13.8°、18.4°、21.2°、及び22.4°の各付近という特徴的な粉末X線回折スペクトルを示す、前記3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体。IRスペクトルで、大きい吸収バンドが、800cm⁻¹、900cm⁻¹、および1700cm⁻¹の各付近、比較的大きい吸収バンドが、560cm⁻¹、705cm⁻¹、760cm⁻¹、780cm⁻¹、1250cm⁻¹、1350cm⁻¹、および1400cm⁻¹の各付近（但し、1400cm⁻¹付近の吸収バンドはダブルットである）という特徴的な吸収を示す前記3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体。DSCで、ピーク開始点が237°付近、ピーク頂点が256°付近、ピーク終了点が276°付近、及び、熱量Hがほぼ59mcal/mgという特

10

20

30

40

50

微的なチャートを示す前記3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体。また、分子式が $(C_3H_5GeO_{3.5})_n$ 、重量平均重合度が $n = 548 \pm 337$ 、及び、重量平均分子量の平均値 \pm 標準誤差が $9.29 \times 10^4 \pm 5.72 \times 10^4$ を示す前記3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体。

【発明の効果】

【0012】

本発明の有機酸重合体は、クローン病の治療剤として有効である。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】プロパゲルマニウムの粉末X線回折スペクトルを示す。

【図2】プロパゲルマニウムのIRスペクトルを示す。

【図3】プロパゲルマニウムのDSCを示す。

【図4】マウスTNBS誘発クローン病モデルでのプロパゲルマニウム、サラゾスルファピリジン、プレドニゾン投与による病態スコアを示す（TNBS惹起1日目の効果）。

【図5】マウスTNBS誘発クローン病モデルでのプロパゲルマニウム、サラゾスルファピリジン、プレドニゾン投与による病態スコアを示す（TNBS惹起2日目の効果）。

【図6】マウスTNBS誘発クローン病モデルでのプロパゲルマニウム、サラゾスルファピリジン、プレドニゾン投与による病態スコアを示す（TNBS惹起3日目の効果）。

【図7】マウスTNBS誘発クローン病モデルでのプロパゲルマニウム、サラゾスルファピリジン、プレドニゾン投与による腸管病変スコアを示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明で使用される有機酸重合体は公知の化合物であり、以下の化学式で示される。

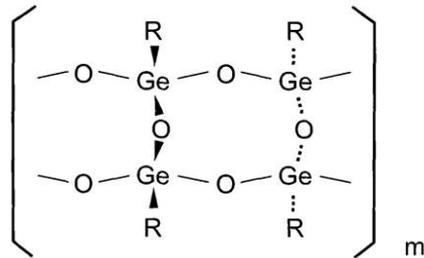


(式中、nは100~1000、Aは低級アルキル基)

【0015】

ここで、Aの低級アルキル基としては、炭素数1から3の低級アルキル基が好ましい。特に、Aがエチレン基である3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体が好ましい。前記3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体においては、重合度nが200~900のプロパゲルマニウムがよく知られている。その立体構造は、以下式

【化1】



【0016】

[式中、Rは $-CH_2CH_2COOH$ 、mはプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度で、 137 ± 84 (平均値 \pm 標準誤差3) を示す。最小構成単位： $(O_{1/2})_3GeCH_2CH_2COOH$ 実験式： $C_6H_{10}Ge_2O_7$]にて示される8員環構造体であろうと推測されている。

【0017】

プロパゲルマニウムについては、特開2003-81843号等に記載されている方法により、製造することができる。また、当該文献等に、プロパゲルマニウムは、下記表1、2の物性値を示すものとして記載されている。表1は光散乱法による分子量測定結果を、表2は粉末X線解析により求めた格子定数を示す。

【0018】

プロパゲルマニウムは、図 1 ~ 3 (特開昭 5 4 - 1 1 5 3 2 4 から引用) から、次のような物性値を示す化合物として特定することができる。大きい回折ピークが 6.5° 付近、比較的大きい回折ピークが、 11.6° 、 13.8° 、 18.4° 、 21.2° 、及び 22.4° の各付近という特徴的な粉末 X 線回折スペクトルを示す。IR スペクトルで、大きい吸収バンドが 800cm^{-1} 、 900cm^{-1} 、および 1700cm^{-1} の各付近、比較的大きい吸収バンドが、 560cm^{-1} 、 705cm^{-1} 、 760cm^{-1} 、 780cm^{-1} 、 1250cm^{-1} 、 1350cm^{-1} 、及び 1400cm^{-1} の各付近 (但し、 1400cm^{-1} 付近の吸収バンドはダブルットである) という特徴的な吸収を示す。DSC で、ピーク開始点が 237° 付近、ピーク頂点が 256° 付近、ピーク終了点が 276° 付近、及び、熱量 H がほぼ 59mcal/mg という特徴的なチャートを示す。

【 0 0 1 9 】

10

【表 1】

プロパゲルマニウムの重量平均分子量

	プロパゲルマニウム	プロパゲルマニウム プロピルエステル (換算値)
重量平均分子量(Mw)		
平均値(\bar{X})	1.16×10^5	9.29×10^4
標準誤差(3σ)	$\pm 0.71 \times 10^5$	$\pm 5.72 \times 10^4$
分子式*	$(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{GeO}_{3.5})_n$	$(\text{C}_3\text{H}_5\text{GeO}_{3.5})_n$
重量平均重合度(n)*	548 ± 337	548 ± 337

20

*は、プロパゲルマニウムの最小構成単位を
($\text{O}_{1/2}$)₃GeCH₂CH₂COOH とした場合の数値

【 0 0 2 0 】

【表 2】

プロパゲルマニウムの格子定数

Chemical formula *1	$(C_3H_5GeO_{3.5})_n$
Formula weight *1	169.66
Crystal class	monoclinic
Space group	-----
Unit cell parameters	
a (Å)	13.35 *1
b (Å)	5.03 *1
c (Å)	7.55 *1
β (deg.)	94.3 *1
vol (Å ³)	505.4 *2
z	4 *3
density (gcm ⁻³)	2.23 *4

- *1 プロパゲルマニウムの繰り返し単位を
(O_{1/2})₃GeCH₂CH₂COOHとして表示
- *2 格子定数より算出
- *3 格子定数及び測定した密度より算出
- *4 浮遊法にて測定

【0021】

本発明で使用される3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体、更にはプロパゲルマニウムを実際にヒトに投与する場合は、当該化合物0.005質量部～5質量部に対して賦形剤を0.005質量部～50質量部を含有するように調製された組成物として使用されることが好ましい。賦形剤としては、乳糖、ショ糖、デキストラン類等の糖類、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系高分子性物質、アルブミン等の天然性高分子物質が使用される。また、当該化合物は、通常は経口製剤として用いられるが、座剤、鼻腔製剤、注射製剤等としても利用することができる。当該化合物をヒトに投与する場合の投与量は、剤型や患者の年齢等に依存するが、一日あたり1mg～1500mgの範囲内であり、体重50kgの成人に対する経口投与では、一日あたり10mg～120mgが好ましい。また、当該化合物の製剤化は、特開2003-81843号等の製剤例の記載に従って、実施することができる。

【0022】

クローン病は、主として口腔から肛門までの消化管全域に、非特異的な病変が非連続的に現れる、原因不明の特発性の慢性疾患である。

臨床症状は、腹痛、全身倦怠、下痢、下血、発熱、体重減少、貧血、イレウス症状、腹部腫瘍、悪心、嘔吐、腹膜炎症状などである。クローン病は、栄養障害の他、種々の消化器および腸管外症状、例えば、腸管狭窄、腸閉塞、内瘻、外瘻、腸穿孔、腹部腫瘍、大出血などの重篤な症状を同時に引き起こす。また他に、関節炎、虹彩炎、壊疽性膿皮症や関節性紅斑などの腸管外合併症を伴うことがある。

治療方法は、主に栄養療法又は薬物療法が採られているが、根治的手術療法が望めない。

【実施例】

【0023】

以下に、本発明物質の製造例を示す。

【0024】

製造例 1

二酸化ゲルマニウムと50%次亜リン酸(1.1倍モル)とを濃塩酸(5.0倍モル)の存在下、60~80℃で4時間反応させ、濃塩酸(5.0倍モル)を追加後、アクリル酸(1.1倍モル)を40℃以下で滴下する。析出結晶をろ取り、濃塩酸で洗浄して、3-トリクロロゲルミルプロピオン酸を得た(収率98%)。次に、得られた3-トリクロロゲルミルプロピオン酸をアセトン(17倍モル)に溶解させ、ろ過した後、攪拌下、0℃で水(70倍モル)を滴下し、更に6時間攪拌、16時間静置する。析出結晶をろ取り、アセトンで洗浄して3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体を得た(収率92%)。

【0025】

得られた3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体、すなわちプロパゲルマニウムは、更にプロピルエステル体に誘導した後、光散乱法により分子量を測定、また、粉末X線回折法により格子定数を測定した。結果は、それぞれ、表1及び表2に示す通りであった。

【0026】

次に、プロパゲルマニウムの薬効薬理試験例を示す。当該薬効薬理試験においては、プロパゲルマニウムをマウスTNBS誘発クローン病モデルで評価した。

当該モデルは、体重減少、下痢性血便、腸管病変が生じるため、ヒト・クローン病に類似していると言われていた一般的な病態動物モデルである。

【0027】

陽性対照薬として、プレドニゾロン、サラゾスルファピリジンの2種類を用いた。プレドニゾロンは、副腎皮質ステロイド薬としてクローン病治療の中心的薬剤の一つである。サラゾスルファピリジンは5-ASA製剤のプロドラッグ体であり大腸内で5-ASAに変換されるため、動物試験では作用部位である腸管内薬物濃度の点から5-ASA製剤より好ましい陽性対照薬である。

尚、本薬効薬理試験においては、前記製造例1で製造されたプロパゲルマニウムを使用した。

【0028】

薬効薬理試験例1

1. 実験方法

雄性BALB/c Cr Slcマウスを7週齢で日本エスエルシーより購入した。5日間の馴化飼育の後、各マウスを体重に差のないよう5群に群分けし、実験に供した。

マウスの腹部を2cm四方剃毛し、皮膚に1%TNBSを塗布した。TNBS塗布7日後に、マウスをハロセン吸入麻酔下で固定し、2.0%TNBS 100µLを直腸より注入しクローン病腸管病変を惹起した。

【0029】

プロパゲルマニウム投与群において、マウス標準飼料CRF-1(オリエンタル酵母工業)にプロパゲルマニウム0.015%を混合して、TNBS注入直後から惹起3日後まで自由摂餌により投与した。プロパゲルマニウム投与期間中の平均投与量は、体重と摂餌量から1日あたりのプロパゲルマニウム投与量として約7.5mg/kg/日と算出された。

【0030】

陽性対照のプレドニゾロン投与群において、プレドニゾロンを0.5% CMC懸濁液として10mL/kgをマウス用経口ゾンデにより、TNBS注入直後から惹起3日後まで1日1回投与した。用量は、臨床通常用量(30~40mg/日/人)の最大量1mg/kg/日となるよう設定した。

【0031】

陽性対照のサラゾスルファピリジン投与群において、サラゾスルファピリジンは0.5%CMC懸濁液として10mL/kgをマウス用経口ゾンデにより、TNBS注入直後から惹起3日後まで1日2回、3日間投与した。臨床通常用量から考えて最大量である低用量群(133mg/kg/日)と、ラットTNBSモデルで有効な高用量群(400mg/kg/日)との2つの用量群を設定した。

【0032】

2. 評価項目

(1) 病態スコア

TNBS惹起1、2及び3日後に、病態スコア(体重減少、下痢・軟便及び潜血・出血スコア

10

20

30

40

50

の合計)を以下の基準により評価した。

(ア)体重減少(TNBS惹起前を100%とした)スコア

- 0 : 減少ない
- 1 : 5%以内の減少
- 2 : 5-10%の減少
- 3 : 10-20%の減少
- 4 : 20%を超える減少

(イ)下痢・軟便スコア

- 0 : 正常。固形を保つ。
- 2 : 軟便半固形。湿っていて触ると容易に崩れる。
- 4 : 下痢、流動性がある。

10

(ウ)潜血・出血スコア

- 0 : 正常。便中に血液が混入していない。
- 2 : 潜血。便中に血液が混入。肛門周囲は汚れ少。
- 4 : 下血。便中に血液が混入。肛門周囲が血液で汚れている。

【0033】

(2)腸管病変スコア

TNBS惹起3日後にEvans Blueを静脈内投与した。投与30分後、頸椎脱臼し結腸から肛門まで摘出し内腔を生理食塩水で洗浄し、管を開き病変の程度をスコア化した。腸管病変スコアは実体顕微鏡を用いて結腸を観察し以下の基準に従い評価した。

20

- 0 : 傷害なし。
- 1 : 充血
- 2 : 充血と壁の肥厚。潰瘍なし。
- 3 : 潰瘍はあるが肥厚はしていない。
- 4 : 複数の病変部位がある。
- 5 : 広範な病変部位(合計1cm以上)
- 6 : 広範な病変部位(合計1.5cm以上)
- 7 : 広範な病変部位(合計2cm以上)
- 8 : 広範な病変部位(合計2.5cm以上)
- 9 : 広範な病変部位(合計3cm以上)
- 10 : 広範な病変部位(合計3.5cm以上)

30

【0034】

3. 結果及び考察

(1)病態スコアに対する効果

プロパゲルマニウム7.5mg/kg投与群では、有意な病態スコア改善作用が惹起2日後、3日後に確認された。一方、サラゾスルファピリジン133mg/kg投与群では有意な改善効果は認められなかった。サラゾスルファピリジン400mg/kg投与群では、惹起2日、3日後に改善効果が求められたが、プロパゲルマニウム群よりも効果は弱かった。

一方、クローン病に対する寛解導入効果の点でもっとも信頼度が高いプレドニゾロン1mg/kg投与群では惹起2日後に効果はみられず、惹起3日後にのみ効果が認められたものの、プロパゲルマニウム7.5mg/kg投与群より改善効果は弱かった。

40

【0035】

(2)腸管病変スコア

プロパゲルマニウム7.5mg/kg投与群は、サラゾスルファピリジン133mg/kg投与群、サラゾスルファピリジン400mg/kg投与群、及びプレドニゾロン1mg/kg投与群と比べ、腸管病変スコアの改善効果がもっとも優れていた。

即ち、病変コントロール群(スコア8.1)に比べ、プロパゲルマニウム群ではスコアが4.9に減少し、サラゾスルファピリジン133mg/kg群では6.1、サラゾスルファピリジン400mg/kg群では6.8と減少効果は弱く、プレドニゾロン1mg/kg群では5.2の減少効果であり、プロパゲルマニウム群がもっとも優れていた。

50

【 0 0 3 6 】

これらの結果より、プロパゲルマニウムは、プレドニゾンとサラゾスルファピリジンより優れた効果を示したことから、クローン病の寛解導入および寛解維持の両方への効果が期待できる。

【要約】

【課題】

原因不明で根治的治療薬のないクローン病の治療薬剤を提供することを目的とする。

【解決手段】

以下の式

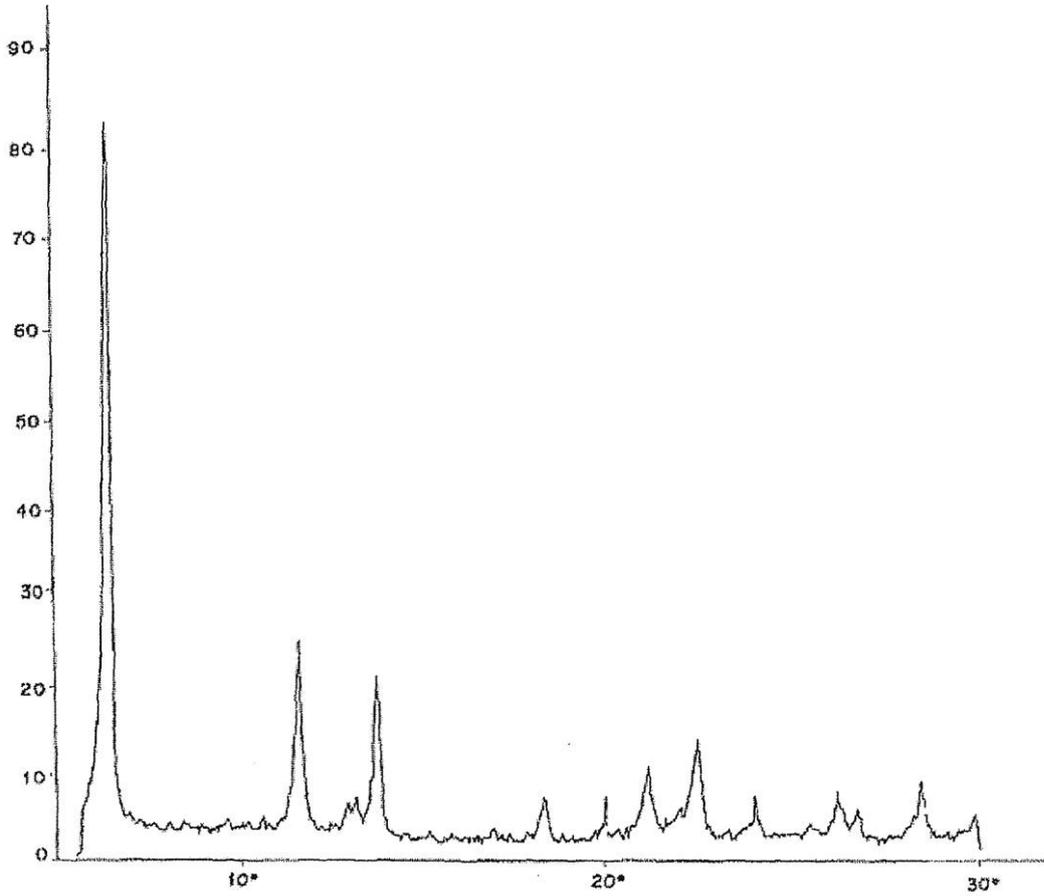


(式中、nは100～1000、Aは低級アルキル基)

で表される有機酸重合体を有効成分とする、クローン病の予防又は治療剤を提供する。有機酸重合体としては、Aが炭素数1から3の低級アルキル基であり、重合度nが200～900であるのが好ましい。本発明の有機酸重合体は、クローン病の治療剤として有効である。

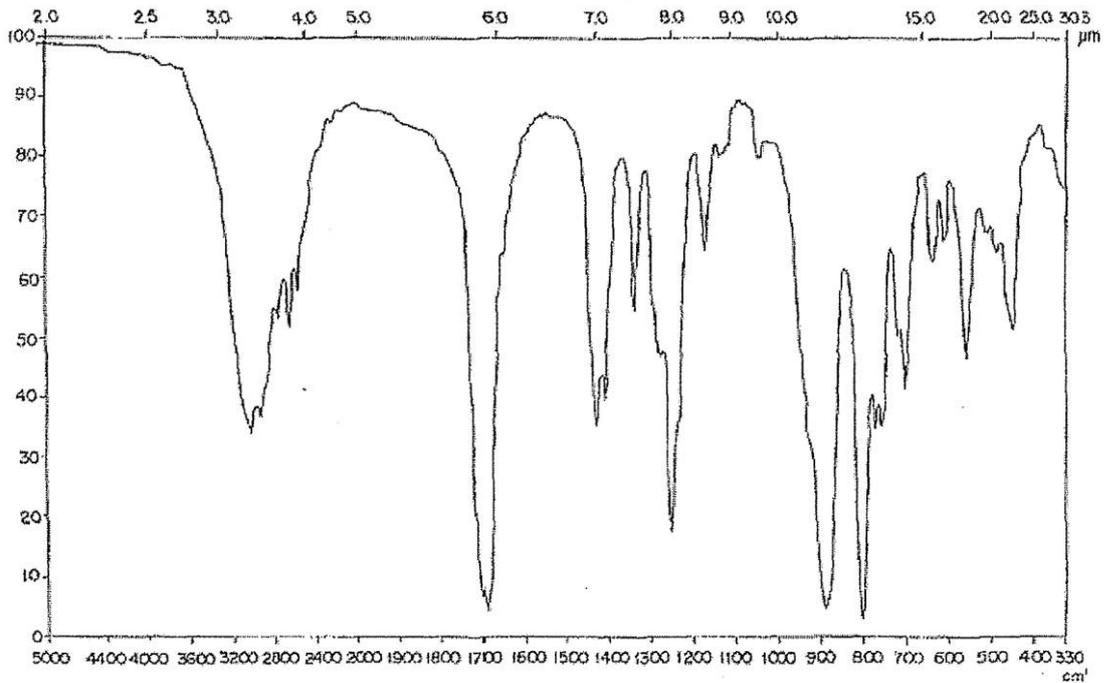
【選択図】 なし

【 図 1 】



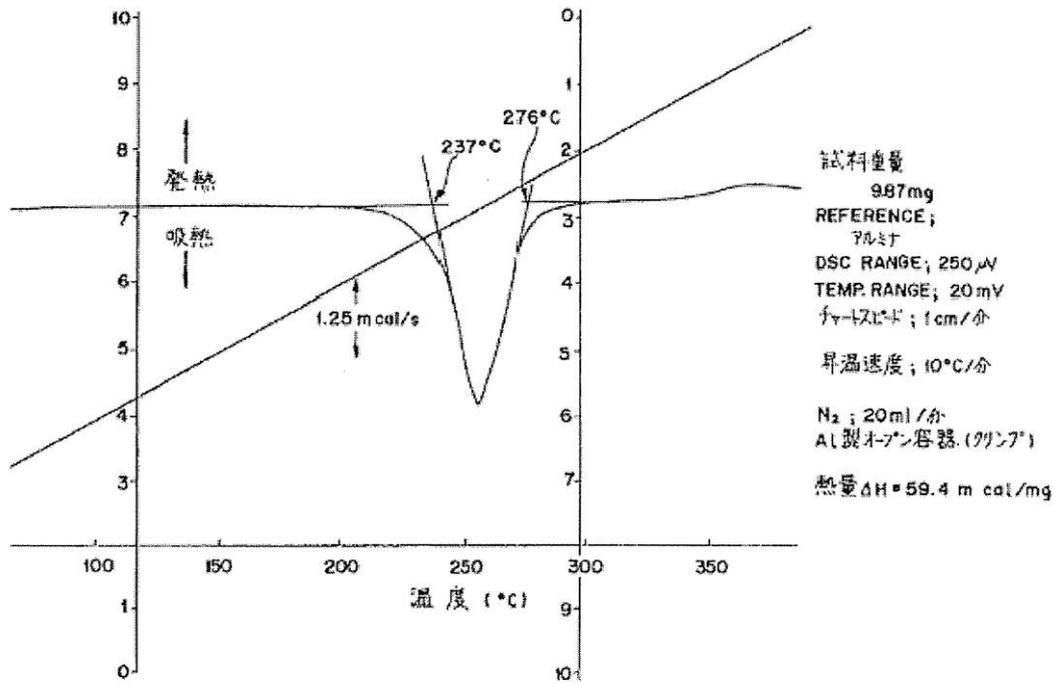
プロパゲルマニウムの粉末X線回折スペクトル

【 図 2 】



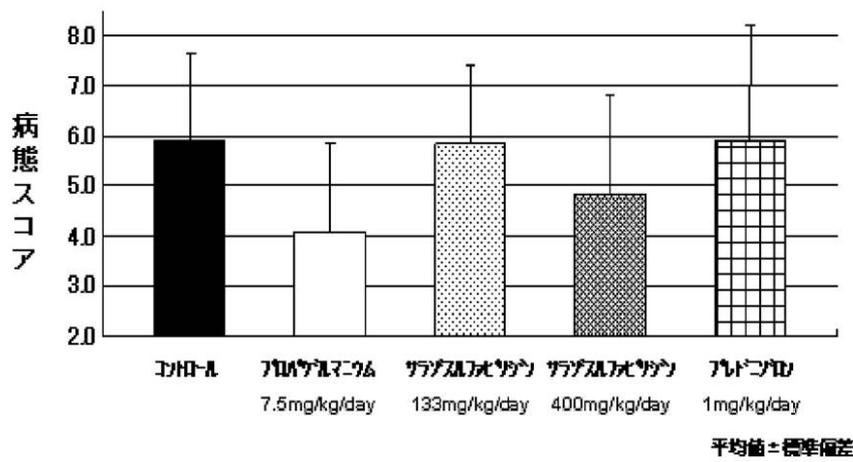
プロパゲルマニウムのIRスペクトル

【 図 3 】

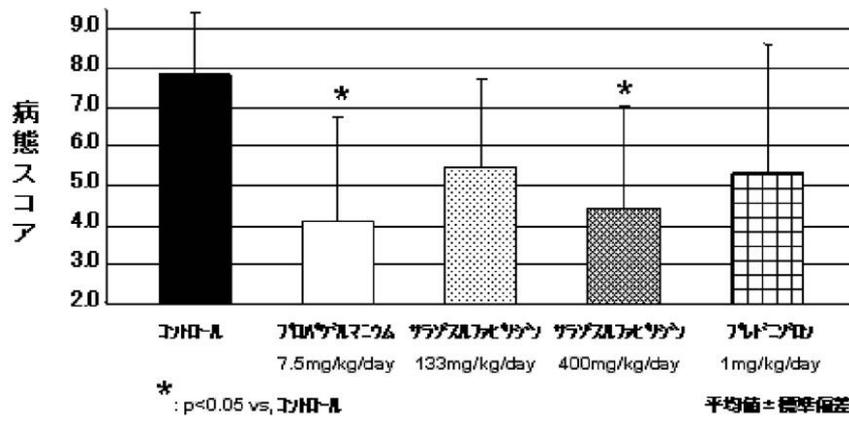


プロパゲルマニウムのDSC

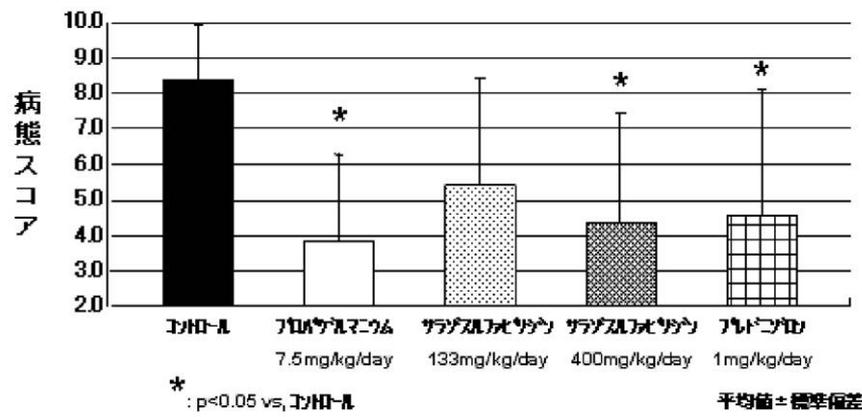
【 図 4 】



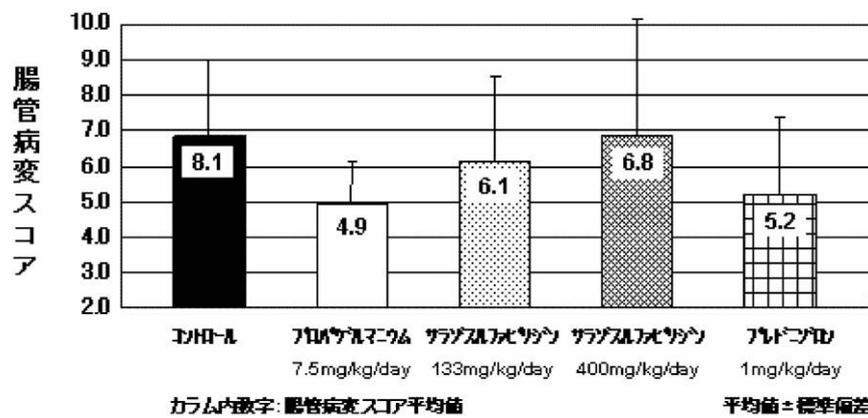
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



フロントページの続き

- (72)発明者 日比 千尋
名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所 内
- (72)発明者 水野 邦治
名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所 内

審査官 前田 佳与子

- (56)参考文献 特開平08-040916(JP,A)
特開平08-053352(JP,A)
特開昭54-115324(JP,A)
鈴木康夫, Crohn病診断治療の新展開, 日本大腸肛門病会誌, 日本, 2003年, 第56巻第5号, 第216頁
岩男泰, 免疫調節剤によるクローン病の緩解維持療法, 日本消化器病学会雑誌, 日本, 2008年, 第105巻第5号, 第659-668頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/327

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)