

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5301074号
(P5301074)

(45) 発行日 平成25年9月25日 (2013. 9. 25)

(24) 登録日 平成25年6月28日 (2013. 6. 28)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/198 (2006. 01) A 6 1 K 31/198
A 6 1 P 5/14 (2006. 01) A 6 1 P 5/14

請求項の数 9 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2004-550983 (P2004-550983)	(73) 特許権者	596005333
(86) (22) 出願日	平成15年11月11日 (2003. 11. 11)		ブラッコ エッセ ビ ア
(65) 公表番号	特表2006-508956 (P2006-508956A)		イタリア国 ミラノ ヴィア エ. フォッ
(43) 公表日	平成18年3月16日 (2006. 3. 16)		リ 50
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/012584	(74) 代理人	100068526
(87) 国際公開番号	W02004/043452		弁理士 田村 恭生
(87) 国際公開日	平成16年5月27日 (2004. 5. 27)	(74) 代理人	100100158
審査請求日	平成18年7月13日 (2006. 7. 13)		弁理士 鮫島 睦
審判番号	不服2010-29193 (P2010-29193/J1)	(74) 代理人	100138900
審判請求日	平成22年12月24日 (2010. 12. 24)		弁理士 新田 昌宏
(31) 優先権主張番号	M12002A002394	(74) 代理人	100162684
(32) 優先日	平成14年11月13日 (2002. 11. 13)		弁理士 呉 英燦
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)	(72) 発明者	アルド ピンチェラ
			イタリア国ミラノ ヴィア エ. フォッ
			50

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 甲状腺ホルモン薬剤としての 3, 5, 3' -トリヨードチロニン硫酸塩及びその製薬調剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トリヨードチロニン硫酸塩を活性剤として含む、甲状腺ホルモン補充療法における経口投与用の固体医薬組成物。

【請求項 2】

トリヨードチロニン硫酸塩を 5 ～ 1 0 0 0 μ g の用量範囲で含むことを特徴とする請求項 1 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 3】

トリヨードチロニン硫酸塩を 1 0 ～ 5 0 0 μ g の用量範囲で含むことを特徴とする請求項 2 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 4】

トリヨードチロニン硫酸塩を 2 5 ～ 2 5 0 μ g の用量範囲で含むことを特徴とする請求項 3 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 5】

前記トリヨードチロニン硫酸塩は、チロキシンと関連付けて調剤されることを特徴とする請求項 1 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 6】

前記組成物は、固体賦形剤、基剤、染料、香料および甘味料からなる群から選択される添加物をさらに含むことを特徴とする請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の固体医薬組成物。

【請求項 7】

前記関連は、トリヨードチロニン硫酸塩を $10 \sim 500 \mu\text{g}$ 、且つチロキシンを $10 \sim 250 \mu\text{g}$ の用量範囲で含むことであることを特徴とする請求項 5 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 8】

前記関連は、トリヨードチロニン硫酸塩を $25 \sim 250 \mu\text{g}$ 、且つチロキシンを $25 \sim 200 \mu\text{g}$ の用量範囲で含むことであることを特徴とする請求項 5 に記載の固体医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の固体医薬組成物を個々に調剤し又は逐次的に投与するためのキット。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、3, 5, 3'-トリヨードチロニン硫酸塩 (3,5,3'-triiodothyronine sulfate) の有機物欠乏症に起因する病状を治療するために、通常、トリヨードチロニン硫酸塩又は T_3 硫酸塩、或いは $T_3\text{S}$ と名付けられる 3, 5, 3'-トリヨードチロニン硫酸塩を活性成分として単独で、若しくはチロキシと一緒に使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

血液中には、甲状腺で直接的に生成されるか、若しくは他のヨードチロニンの末梢代謝の結果物として、多数のヨードチロニンが存在する。それらの中でも、3, 5, 3'-トリヨードチロニン (頭文字 T_3) は、甲状腺ホルモン (TH) の生物学的活性型とみなされる。なぜならば、 T_3 は、甲状腺ホルモンの特定の受容体に対して高親和性を示し、通常、この受容体を活性させるのに十分な濃度で血清中に存在するからである。 20

【0003】

成人健常者の甲状腺の主たる分泌物は、一般に頭文字 T_4 と表されるチロキシである。 T_4 は、末梢組織で、I 型及び II 型の 5'-ヨードチロニンモノ脱ヨード酵素 (5'-iodothyronine monodeiodinases) の両方 (それぞれ、I 型 MD 及び II 型 MD と呼ぶ) によって、分子の外側芳香族環からヨウ素原子が酵素除去され、その生物学的活性型である T_3 (非特許文献 1 参照) に変換される。この代謝経路は、 T_3 を内因的に生産する主たる機構であり、従って、 T_4 はプロホルモンと考えるのが適切である。一方、 T_3 の一部は、甲状腺によっても直接的に分泌される。平均して、体重 70kg の成人 1 人が生産する T_4 の量は、 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ に達するのに対して、 T_3 の総生産量は、約 $25 \mu\text{g}$ に達する。この $25 \mu\text{g}$ のうち、 $4 \sim 8 \mu\text{g}$ の T_3 は、甲状腺によって直接的に分泌され、残りは、末梢組織での T_4 の転換から生じる。 30

【0004】

T_3 は、2つの異なる代謝経路がある。主たる代謝経路は、III 型 5'-ヨードチロニンモノ脱ヨード酵素 (III 型 MD) によって、内側芳香族環を部分的に脱ヨード化して 3, 3'-ジヨードチロニンを得るものである。この 3, 3'-ジヨードチロニンは、生物学的に非活性で、脱ヨード化又は硫酸抱合 (sulfoconjugation) を介してさらに代謝される。他方の代謝経路は、身体によって生成される T_3 の総量の約 20% に関し、 T_3 の硫酸抱合を増進させて $T_3\text{S}$ を得る。この $T_3\text{S}$ は、甲状腺ホルモンと結合できないので (非特許文献 2 参照)、従って、生物学的に非活性である (非特許文献 3 参照)。 40

【0005】

T_3 とは違い、 $T_3\text{S}$ は、III 型 MD によって脱ヨード化されない。むしろ、 $T_3\text{S}$ は、I 型 MD (非特許文献 4 参照) に対する優秀な基質であり、それによって、非常に迅速に 3, 3'-ジヨードチロニン硫酸塩に転換される。その結果、成人健常者において、 T_3 を硫酸抱合して $T_3\text{S}$ を得ることは、 T_3 の異化代謝の速度を上げて、その胆汁及び尿の排出を容易化する一方法を示していることが、広く知られた常識になった。実際に、 50

健常な成人では生理学的に低い T_3S の血清中濃度は、I 型 MD の活性が低減されると高くなることが判明した。

【0006】

しかしながら、予想外なことに、身体において部分及び器官によっては、特定の生理学的条件及び状況の下で、 T_3S を再度、その活性型の T_3 に転換することが可能なスルファターゼが存在することも判明した（非特許文献 7～9 参照）。

【0007】

そのような酵素は、肝臓、腎臓及び中枢神経系等の身体の組織内、並びに腸内のマイクロフラ内に知られている（非特許文献 10）。

【0008】

近年、子宮内生活の間、内因性 T_3S の血清中濃度が、非常に高くなっており、そのような状況、即ち、成人で一般的に知見される値よりも高くなっている状況が、少なくとも出生後生活 4 ヶ月目までは、身体によって保持されることが判明した（非特許文献 11 参照）。成長の際に、甲状腺ホルモンが果たす本質的な役割を考えると、特に中枢神経系の機能が関係している限りにおいては、この組織内で、人生の第 1 期（the first period of life）の間、必要な場合及び時に応じて、 T_3S が T_3 の予備の供給源として身体によって使用される可能性もあると推測される。解剖後のヒトの神経大脳組織の検死解剖試験片（autoptic

specimens）上で行われた研究によって、同一結果中の T_3 の量が I I I 型 MD によって制限されることが示された（非特許文献 12 参照）。この酵素は、 T_3S を攻撃しないが、 T_3S をその活性型に再度、転換可能なスルファターゼを含有する組織内で T_3 ホルモンが特別に必要なとなった場合に、例外的に T_3 ホルモンの代替的な内因性供給源の役割を果たし得ることが推量される（非特許文献 8，13 参照）。

【0009】

甲状腺ホルモンを生成及び代謝する際に、 T_3S が果たす効果的な役割を解明するように、さらなる研究が行われた。この研究によって、それが、甲状腺機能正常ラット（非特許文献 14 参照）及び甲状腺機能低下ラット（非特許文献 10 参照）で、甲状腺ホルモン様効果を示すことが最近、実証された。いずれの場合にも、 T_3S は、 T_3 の約 1/5 の効果を示した。さらに、 T_3S を用いた治療及び T_3 を用いた治療の両方で、甲状腺正常ラットの血清中の甲状腺刺激（thyreotropic）ホルモン（TSH）の濃度が著しく減少した。即ち、その分泌を抑制する点で類似の能力を有することを示した。これに対して、甲状腺機能低下ラットでは、 T_3S は、TSH の抑制において、 T_3 と比較して貧弱な性能を示した。TSH が、甲状腺の機能状態に非常に反応性の高い指標であり、且つそのホルモン分泌の微細な変化を検出可能にすることはよく知られている。実際に、甲状腺機能性が低下した条件下では、無症状として定義付けられる状態においてさえ、 T_3S の濃度は、より高くなっている。一方、甲状腺ホルモンが過剰に存在する場合、それらは減少する。従って、 T_3S は、TSH の形成を抑制する能力に関与する限りは、予想に反して T_3 と比較にならないと思われる。

【0010】

結論として、特に最新の研究を考慮すると、 T_3S によって果たされる生物学的な役割は、まだ明確且つ完全な知識に到達していない。

【0011】

実際に、その主たる、根拠十分な、且つ普遍的に受入れられている特性は、その非生物学的な活性（即ち、 T_3 の生物学的に不活性な代謝産物であること（非特許文献 2 及び 3））、及び硫酸化経路が T_3 の異化代謝の代謝活性剤とみなされていることである（非特許文献 5 参照）。

【0012】

他方、特定の組織内で、且つそれら組織内で甲状腺ホルモンの欠乏に起因する例外的で決定的な条件下においてのみ、 T_3S は、 T_3 の内因性の局所的供給源としてのその能力を示した。

10

20

30

40

50

【0013】

結果として、今日、当業者は依然として、生成物の生物学的特性の一部だけがhighlightsされており、更なる研究により完全で徹底した研究が必要であるという、複雑且つ多少矛盾する状況に直面している。

【0014】

いずれにせよ、当技術分野の技術水準を形成するいずれの文献にも、 T_3 のこの異常な代謝産物を治療に用いる可能性は、開示、教示、或いは示唆されていない。また、近似する従来技術文献のいずれにも、それが実験的性質に関する文献又は概ね理論的な文献であろうとも（それ単独でも、又は他の関連文献と組合わせても）、 T_3 S自体で、若しくは例えば T_4 等の他の甲状腺ホルモン又はプロホルモンと好適に組合わせて、薬剤として使用する事又は使用する可能性ですら、示唆する文献は存在しない。身体の一部の特定組織においてのみ、特定且つ特別の状況下で、 T_3 Sが T_3 に再転換されるという事実は、生成物の対外的投与を介して有機的組織体全体にこの特性を一般化することが可能であるということの意味せず、暗示せず、且つ示唆もしない。特に、生成物を経口投与することによって、その経口投与が例え周知の製薬技術による方法に従った保護的形態であったとしても、生物学的に利用可能になり得ることは、示唆されていない。なぜならば、周知のように、適切なスルファターゼが存在しない場所では、それらがすぐに代謝されて胆汁及び尿を介して排泄されてしまうからである。

【0015】

【非特許文献1】Chopra IJ.著「Nature, source and relative biological significance of circulating thyroid hormones.」Braveman LE., Utiger RD.編集, The Thyroid, Lippincott, Philadelphia 1991年, 126～143頁

【非特許文献2】Spaulding SW., Smith TJ., Hinkle PM., Davis FB., Kung MP., Roth JA.著「Studies on the biological activity of triiodothyronine sulfate.」, J.Clin. Endocrinol. Metab誌 1992年, 74巻, 1062～1067頁

【非特許文献3】Lo Presti JS., Mizuno L., Nimalysuria A., Anderson KP., Spencer CA., Nicoloff JT.著「Characteristic of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate metabolism in euthyroid man.」, J.Clin. Endocrinol. Metab誌 1991年, 73巻, 703～709頁

【非特許文献4】Santini F., Hurd RE., Chopra IJ.著「A study of metabolism of deaminated and sulfoconjugated iodothyronines by rat placental iodothyronine 5-monodeiodinase.」Endocrinology誌 1992年, 131巻, 4号, 1689～1694年

【非特許文献5】Otten MH., Mol JA., Visser TJ.著「Sulfation preceding deiodination of iodothyronines in rat hepatocytes.」Science誌 1983年, 221巻, 81～83頁

【非特許文献6】Mol JA., Visser TJ.著「Rapid and selective inner ring deiodination of T4 sulfate by rat liver deiodinase.」Endocrinology誌 1986年, 117巻, 8～12頁

【非特許文献7】Kung MP., Spaulding SW., Roth JA.著「Desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by microsomes from human and rat tissues.」Endocrinology誌 1988年, 122巻, 1195～1200頁

【非特許文献8】Santini F., Chopra IJ., Wu SY., Solomon DH., Chua Teco GN.著「Metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by tissues of the fetal rat: a consideration of the role of desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate as a source of T3.」Pediatr. Res.誌 1992年, 31巻, 541～544頁

【非特許文献9】DeHerder WW., Hazenberg MP., Pennock-Schroeder AM., Hennemann G., Visser TJ.著「Rapid bacteria-dependent in vitro hydrolysis of iodothyronine conjugates by intestinal contents of humans and rats.」Med. Biol. 1986年, 64巻, 31～35頁

【非特許文献10】Santini F., Hurd RE., Lee B., Chopra IJ.著「Thyromimetic effects of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate in hypothyroid rats.」Endocrinology 1993年, 133巻, 1号, 105～110頁

10

20

30

40

50

【非特許文献11】Santini F., Chiovato L., Chiri P., Lapi P., Mammoli C., Montanelli L., Scartabelli G., Ceccarini G., Coccoli L., Chopra IJ., Boldrini A., Pinchera A. 著「Serum iodothyronines in human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis.」J.Cl.Endocrinol.Metab.誌 1999年, 84巻, 2号, 493～498頁

【非特許文献12】Santini F., Pinchera A., Ceccarini G., Castagna M., Rosellini V., Mammoli C., Montanelli L., Zucchi V., Chopra IJ., Chiovato L. 著「Evidence for the role of the type III-iodothyronine deiodinase in the regulation of 3,5,3'-triiodothyronine content in the human central nervous system.」Eur.J.Endocrinol.誌 2001年, 144巻, 577～583頁

10

【非特許文献13】Santini F., Cortellazzi D., Baggiani AM., Marconi AM., Beck-Pecoz P., Chopra IJ. 著「A study of the serum 3,5,3'-triiodothyronine sulfate concentration in normal and hypothyroid fetuses at various gestational stages.」J.Cl.Endocrinol.Metab.誌 1993年, 76巻, 6号, 1583～1587頁

【非特許文献14】Chopra IJ., Nguyen D. 著「Demonstration of thyromimetic effects of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate (T3S) in Euthyroid rats.」Thyroid誌 1996年, 6巻, 3号, 229～232頁

【発明の開示】

【発明の効果】

【0016】

20

予想に反して、 T_3S をそれ自体を、又は好ましくは T_4 等の他の甲状腺ホルモン又はプロホルモンと組合わせて、所望の用途に応じて適切に調合することで、特に T_3 等の活性甲状腺ホルモンの身体による生成量が必要量より不足することから生じる全ての病状に用いられる薬剤として、特に有用であることが今や判明した。また、このことは、本発明の一態様である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

予想に反して、 T_3S の投与が、その通常の代謝について知られていることと異なり、身体内で長時間（12～18時間）の間、 T_3 の安定した濃度の維持を可能にすること、及びその効果は、甲状腺ホルモンを最も活性な形態で補充する必要がある場合に非常に有用であることが判明した。

30

【0018】

特に、 T_3S の T_4 との関連に帰着する甲状腺機能低下症の治療に好適であり、これは本発明の主たる態様である。このホルモンの関係は、 T_4 と T_3 の組合わせにより示される通常の甲状腺の分泌に、理論的に、より正確に模倣すべきである。実際、前述のヨードチロニンを両方とも含み、通常の生理学的分泌のうちの1つに類似する比率で調剤された医薬組成物が、既に試験され、且つ市販されている。残念ながら、 T_4 及び T_3 のこの同時経口投与は、 T_3 の薬物動態が原因で、甲状腺ホルモンの通常の血清中濃度を再現することができなかった。事実、 T_3 は経口後、非常に素早く吸収され、同様に素早く排出される。 T_3 の排出速度は、 T_4 の排出速度より約20倍、高くなっている。この理由のため、 T_3 の経口によって、ホルモン濃度が上昇して、正常の生理学的な濃度と比較して、危険なピークを超過し、その後、非常に急速に降下して正常の生理学的な濃度以下になってしまう。この結果、今日、専門的な医師の大部分は、 T_4 を単独で使用する方を選択する。例えば、 T_4 を単独で使用方法による T_3 の生成が、甲状腺による直接的な T_3 の分泌が存在しないか、又は著しく不十分であるために、末梢組織での T_4 の脱ヨード化のみに依存するとしてもである。

40

【0019】

これに反して、本発明による関連付けは、上述の問題は回避される。なぜならば、例えば経口後に、 T_3S によって、血清中 T_3 濃度は緩やかに増大し、長時間、安定状態が保持され、従って、非常に高いピークの形成が防止されるからである。

50

【0020】

T₃の有機物欠乏症に起因する病状の治療にT₃Sを用いることで得られる予想外の別の利点は、TSH分泌の貧弱な抑制に関連する、最近発見された組織的な甲状腺ホルモン様活性にある。この効果は、甲状腺癌を患い甲状腺切除された患者に対して、全身シンチグラフィを行うことを考慮して、T₄の投与を一時中断しなければならない場合に、特に有用である。そのような場合、T₄の代わりにT₃Sを投与することによって、診断検査の邪魔をすることなく、患者の必要性を解決する。

【0021】

甲状腺機能低下症の治療におけるT₃Sのさらに別の利点は、その自動制限能力に関するものである。実際、T₃Sは、甲状腺ホルモンにより一部が活性化されたI型MDによって能動的に脱ヨード化される。甲状腺機能低下症の患者では、I型MDの活性が低減しており、その結果、T₃Sの排出も遅くなっている。実際のところ、その身体上の効果が増大している。一方、過剰に投与した場合、I型MDの活性が増大されて、従って、T₃Sがより排出される。即ち、所望しない潜在的な付随的效果が制限される。

10

【0022】

最後だが決して軽んじられない、T₃Sのさらなる利点は、それが、身体に正常的に存在する、通常、非活性な、即ち、無毒の代謝産物であるという事実である。その結果、その投与の後に、過敏症又は不耐性の問題が存在しないことは、当然、予想できる。

【0023】

従って、本発明の別の主たる態様は、活性成分として、T₃Sをそのまま、若しくは他の甲状腺ホルモンと又はプロホルモンと組合わせて含む製薬調剤に関する。特に、好適には、T₄と関連付けてT₃Sを含む調剤に関する。

20

【0024】

前記調剤は、所望する投薬の種類に応じて、1又は2以上の活性剤の用量が異なり、或いは製薬形態の種類が異なる。さらに、それらには、製薬技術分野で従来的に用いられている賦形剤、希釈剤、非溶剤(dissolvents)、溶剤、基剤(carriers)、染料、香料、甘味料等の有用な添加物が含まれてもよい。投与の個々の必要に応じて、個別に製薬調剤の準備を行うことは、明らかに本発明の属する従来的な技術分野に含まれる。

【実施例1】

【0025】

一例(当業者を全く制限しない)として、口径使用のためにT₃Sは、5～1000μg、好適には10～500μg、より好適には25～250μgの用量範囲で投与されてよい。

30

【0026】

T₄と関連付けて同様に用いられる場合、好適にはT₃Sが10～500μg且つT₄が10～250μgの範囲、より好適にはT₃Sが25～250μg且つT₄が25～200μgの範囲である。

【0027】

例示を目的として、複数の好適実施例のうちから、2つの代表的な経口投与の調剤を選択し、以下に記載する。当然、これらの代表的な調剤には、その他可能な変形実施例を制限する趣旨はなく、個々の病状又は特定の調剤用途に応じて、種々の投与形式、種々の用量、又は種々の成分が用いられてよい。

40

【0028】

例A) T₃Sを含む経口製剤

【0029】

【表 1】

T ₃ S	50 μ g
無水リン酸カルシウム二塩基性	103.5 mg
トウモロコシ澱粉	17.65 mg
微結晶性セルロース	5 mg
ナトリウムカルボキシメチルアミド (Sodium carboxymethylamide)	5 mg
滑石	5 mg
クエン酸	2.8 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

10

【0030】

例 B) T₃S 及び T₄ を含む経口製剤

【0031】

【表 2】

T ₃ S	50 μ g
T ₄ ナトリウム塩	125 μ g
無水リン酸カルシウム二塩基性	103.5 mg
トウモロコシ澱粉	17.525 mg
微結晶性セルロース	5 mg
ナトリウムカルボキシメチルアミド (Sodium carboxymethylamide)	5 mg
滑石	5 mg
クエン酸	2.8 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

20

【0032】

特に、関連付けを考慮する場合、本発明の調剤には、逐次的投与が可能になるように、個々に調剤された T₃S 及び T₄ の投与量が含まれてもよい。この場合、1 の適切なキットが提供されて、それにより、必要とする治療の用法に応じて、患者によって異なり得る方法によって、前記活性成分が別個に投与されてもよい。そのような方法によって、専門医は、患者の実際のニーズに応じた処方の変更という幅の広い選択肢をとり得る。

30

【0033】

制限を意図したものではなく、単に例示を目的として説明すれば、経口投与の場合には、形状及び／又は色及び／又は内容物及び／又は用量が異なる 2 の個別のブリスター包装を含有する 1 の包装が、所望の目的に適し得る。その他の可能性も存在し、同業者によって容易に利用可能である。

【0034】

本発明の医薬組成物は、例えば、自己免疫性甲状腺疾患、ホルモン生成欠陥、甲状腺切除術、先天性甲状腺機能低下症からの原発性甲状腺機能低下症 (original hypothyroidism)、及び、例えば甲状腺機能低下症、非甲状腺性全身疾患、絶食 (fast)、セレン不足等によって生じた I 型 5'-ヨードチロニンモノ脱ヨード酵素 (I 型 MD) の活性低下等に起因する何らかの障害等の、トリヨードチロニン (T₃) の有機物欠乏症に起因する病状等を治療するのに有効である。

40

【産業上の利用可能性】

【0035】

本発明の医薬組成物は、例えば、自己免疫性甲状腺疾患、ホルモン生成欠陥、甲状腺切除術、先天性甲状腺機能低下症からの原甲状腺機能低下症 (original hypothyroidism)、並びに例えば甲状腺機能低下症、非甲状腺性全身疾患、FAST、セレン不足等によって生じた I 型 5'-ヨードチロニンモノ脱ヨード酵素 (I 型 MD) の活性低下等に起因する何らかの障害等の、トリヨードチロニン (T₃) の有機物欠乏症に起因する病状等を治療するのに有効である。

50

フロントページの続き

(72)発明者 フェルッチオ サンチーニ
イタリア国ミラノ ヴィア エ. フォッリ 50

合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 大久保 元浩

審判官 増山 淳子

(56)参考文献 特開平5-255081 (JP, A)
特開昭63-79824 (JP, A)
ENDOCRINOLOGY, (1993) 133 (1) P. 105-110
THYROID, (1996) 6 (3) P. 229-232

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/00
JSTPlus/JMEDPlus (JDreamII)