

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
【部門区分】第 3 部門第 2 区分
【発行日】平成 17 年 8 月 11 日 (2005.8.11)

【公表番号】特表 2001-510462(P2001-510462A)

【公表日】平成 13 年 7 月 31 日 (2001.7.31)

【出願番号】特願平 10-527001

【国際特許分類第 7 版】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/421

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/433

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

// C 0 7 D 263/56

C 0 7 D 285/12

C 0 7 D 291/04

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 417/06

C 0 7 D 417/12

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/421

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/433

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

C 0 7 D 285/12 A

C 0 7 D 263/56

C 0 7 D 291/04

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 417/06

C 0 7 D 417/12

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 12 月 6 日 (2004.12.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成16年12月 6 日

特許庁長官 小川 洋 殿

1. 事件の表示

平成10年 特許願 第527001号

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 ダナ・フアーバー・キヤンサー・インスチテュート

3. 代 理 人

〒107-0052

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日 本 自 転 車 会 館

氏名 (6078)弁理士 小田島 平 吉



電話 3585-2256

4. 補正命令の日付 なし（自発）

5. 補正の対象

請求の範囲

6. 補正の内容

別紙のとおり



別紙

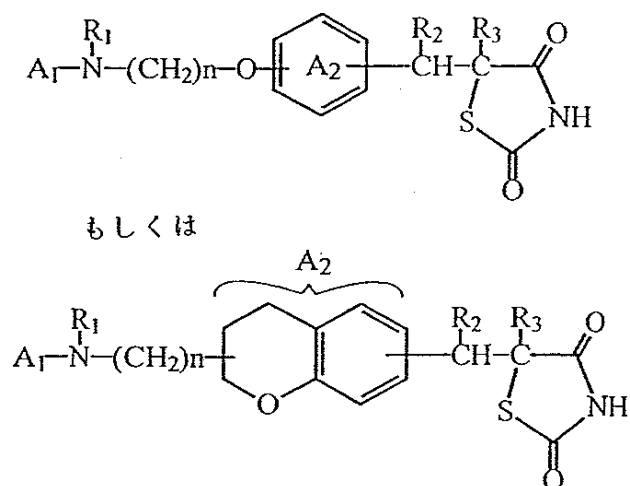
請求の範囲

1. PPAR γ アゴニストを有効成分として含んでなる、PPAR γ 応答性の過剰増殖性細胞の増殖を阻害するための製薬学的組成物。
2. (i) 対象動物でPPAR γ 応答性の過剰増殖性細胞の終末分化を誘導するのに治療上有効な量のPPAR γ リガンド；(ii) 有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、核酸挿入剤、トポイソメラーゼ阻害剤、アポトーシスを促進する作用物質、および腫瘍に対する免疫応答を増大させる作用物質から成る群から選択される最低1種の作用物質；ならびに (iii) 製薬学的に許容できる担体を含んで成る製薬学的組成物。
3. 製薬学的に許容できる担体中にPPAR γ アゴニストおよびR $\times$ R アゴニストを含んで成る製薬学的組成物であって、PPAR γ およびR $\times$ R アゴニストは対象動物でPPAR γ 応答性の過剰増殖性細胞の終末分化を誘導するのに治療上有効な量で存在する製薬学的組成物。
4. 製薬学的に許容できる担体中にPPAR γ アゴニスト、R $\times$ R アゴニストおよびMAPキナーゼ阻害剤を含んで成る製薬学的組成物であって、PPAR γ およびR $\times$ R アゴニストは対象動物でPPAR γ 応答性の過剰増殖性細胞の終末分化を誘導するのに治療上有効な量で存在する製薬学的

組成物。

5. PPAR γ アゴニストがチアゾリジンジオンもしくはその類似物である、請求項1～4のいずれかに記載の製薬学的組成物。

6. PPAR γ アゴニストが、一般式：



で表されるか、あるいはその互変異性体、またはその製薬学的に許容できる塩、またはその製薬学的に許容できる溶媒和物であり、

上式中、 A_1 は置換もしくは未置換の芳香族ヘテロ環基を表わし；

R_1 は水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（その中のアリール部分は置換もしくは未置換であってよく）または置換もしくは未置換のアリール基を表わし；

R_2 および R_3 はそれぞれ水素を表わすか、もしくは、 R_2

および R_3 は一緒になって 1 個の結合を表わし；

A_2 は、原子価および安定性を許すように 5 個までの置換基を有するベンジルもしくはクロマニル部分を表わし；

そして n は 1 から 6 までの範囲の整数を表わす、請求項 3 ～ 5 のいずれかに記載 の製薬学的組成物。

7. PPAR γ アゴニストが、ピオグリタゾン、トログリタゾン、シグリタゾン、エングリタゾンおよび BRL 49653 の群から選択される化合物である、請求項 6 に記載 の製薬学的組成物。

8. PPAR γ アゴニストまたはリガンドがアラキドン酸代謝物である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載 の製薬学的組成物。

9. PPAR γ リガンドが PGD $_2$ の代謝物である、請求項 8 に記載 の製薬学的組成物。

10. PPAR γ アゴニストが、PPAR α 、PPAR δ もしくはRAR依存性の転写の同一レベルの活性化に必要とされるより最低 1 桁より小さい濃度でPPAR γ 依存性の転写を活性化する、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載 の製薬学的組成物。

11. 有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、核酸挿入剤、トポイソメラーゼ阻害剤、アポトーシスを促進する作用物質、および腫瘍に対する免疫応答を増大させる作用物質から成る群から選択される最低 1 種の作用物質をさらに含んで成る、請求項 1 または 3 に記載 の製薬学的組成物。

12. R $\times$ R アゴニストをさらに含んで成る、請求項 1 また

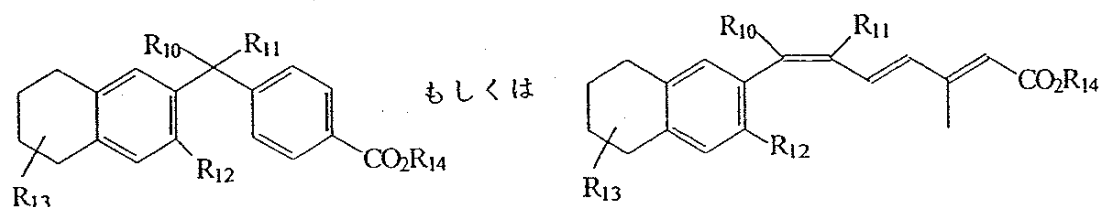
は 2 に記載の製薬学的組成物。

1 3 . M A P キナーゼ阻害剤をさらに含んで成る、請求項 1 または 2 に記載の製薬学的組成物。

1 4 . R x R アゴニストが天然もしくは合成のレチノイドである、請求項 3 , 1 2 および 1 3 のいずれかに記載の製薬学的組成物。

1 5 . M A P キナーゼ阻害剤が P D 0 9 8 0 5 9 である、請求項 4 または 1 3 に記載の製薬学的組成物。

1 6 . R x R アゴニストが、一般式：



で表わされる、請求項 3 , 1 2 および 1 3 のいずれかに記載の製薬学的組成物。

1 7 . 脂肪細胞腫瘍を予防または治療するためのものである請求項 1 ～ 1 6 のいずれかに記載の製薬学的組成物。

1 8 . 脂肪細胞腫瘍が、脂肪腫、線維脂肪腫、脂肪芽細胞腫、脂肪腫症、冬眠腺腫、血管腫および脂肪肉腫から成る群から選択される、請求項 1 7 に記載の製薬学的組成物。

1 9 . 肉腫、癌腫および白血病から成る群から選択される障害を予防または治療するためのものである請求項 1 ～ 1 6

のいずれかに記載の製薬学的組成物。

20. 障害が、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫、滑液肉腫、中皮腫、ユーイング腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝癌、胆道癌、絨毛上皮腫、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫、子宮頸癌、睾丸腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞癌、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣細胞腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫および網膜芽細胞腫から成る群から選択される、請求項19に記載の製薬学的組成物。

21. 障害が、乳房、前立腺、腎、膀胱もしくは結腸の組織から生じる癌腫を含んで成る、請求項19に記載の製薬学的組成物。

22. PPAR γ のmRNAもしくはPPAR γ タンパク質の存在を検出することを含んで成る、過剰増殖性細胞のサンプルでの脂肪肉腫の診断方法であって、サンプルの細胞中のPPAR γ のmRNAもしくはタンパク質の存在が当該サンプル中の脂肪肉腫細胞の存在を示す方法。

23. サンプルが軟組織の過形成もしくは新形成から得られる生検である、請求項22記載の方法。

24. (a) (i) PPAR γ タンパク質、および

(ii) 試験化合物を含有する試験混合物を形成する工程；
(b) 試験化合物と P P A R γ タンパク質の相互作用を検出する工程、(c) P P A R γ タンパク質に特異的に結合する工程(b)の試験化合物を P P A R γ 応答性の過剰増殖性細胞と接触させる工程；および
(d) 形質転換された細胞の成長を阻害する工程(c)からの作用物質を同定する工程、
を含んで成る、P P A R γ 応答性の過剰増殖性細胞の成長を阻害する作用物質を同定するための試験化合物のスクリーニングのためのアッセイ。

2.5. 反応混合物が、細胞ライセートおよび精製されたタンパク質調製物から成る群から選択される細胞を含まない混合物である、請求項 2.4 に記載のアッセイ。

2.6. 反応混合物が P P A R γ タンパク質を発現する全細胞である、請求項 2.4 に記載のアッセイ。

2.7. 工程(a) および (b) が、

(i) a. P P A R γ ポリペプチド、および
b. P P A R γ ポリペプチドに応答性の1種もしくはそれ以上の転写調節要素と影響を及ぼす連結にあるレポーター遺伝子を含有するレポーター遺伝子構築物を含有する細胞を提供すること；

(ii) その細胞を試験化合物と接触させる工程；および

(iii) レポーター遺伝子の発現に対する試験化合物の影響があれば検出する工程、

を含んで成る、請求項 2 4 に記載 のアッセイ。

2 8 . アッセイが、最低100個の異なる試験化合物の多様なライブラリーについて反復される、請求項 2 4 に記載 のアッセイ。

2 9 . 試験化合物が、小さな有機分子および天然の産物の抽出物から成る群から選択される、請求項 2 4 に記載 のアッセイ。

3 0 . P P A R γ 応答性の過剰増殖性細胞が形質転換された脂肪細胞である、請求項 2 4 に記載 のアッセイ。

3 1 . 形質転換された脂肪細胞の成長の阻害剤と同定される1種もしくはそれ以上の化合物の製薬学的調製物を調製する工程をさらに含んで成る、請求項 2 4 に記載 のアッセイ。