

【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18年7月27日(2006.7.27)

【公表番号】特表2005-538065(P2005-538065A)

【公表日】平成17年12月15日(2005.12.15)

【年通号数】公開・登録公報2005-049

【出願番号】特願2004-513473(P2004-513473)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 13/00 (2006.01)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)
G 0 1 N 33/15 (2006.01)
G 0 1 N 33/50 (2006.01)
C 1 2 N 5/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4375
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 37/02
 C 1 2 Q 1/02
 G 0 1 N 33/15 Z
 G 0 1 N 33/50 Z
 C 1 2 N 5/00 E

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月2日(2006.6.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

セロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストを有効成分として含んでなり、かつ、該アンタゴニストがフルフェナジンまたはフルフェナジンのフェノチアジン誘導体である、哺乳動物における免疫応答を調節するための製薬学的製剤。

【請求項2】

請求項1記載の製薬学的製剤であって、該アンタゴニストがフルフェナジンのフェノチアジン誘導体である、上記の製剤。

【請求項3】

請求項2記載の製薬学的製剤であって、アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記の製剤。

【請求項4】

請求項2記載の製薬学的製剤であって、アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しないように改変されている、上記の製剤。

【請求項5】

請求項1記載の製薬学的製剤であって、該フルフェナジンのフェノチアジン誘導体がQSS-5およびQSS-12よりなる群から選択される、上記の製剤。

【請求項6】

請求項1～5のいずれかに記載の製薬学的製剤であって、該調節が阻害である、上記の製剤。

【請求項7】

セロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストを有効成分として含んでなり、かつ、該アンタゴニストがフルフェナジンまたはフルフェナジンのフェノチアジン誘導体である、免疫細胞による免疫反応を阻害するための製薬学的製剤。

【請求項8】

請求項7記載の製薬学的製剤であって、免疫細胞がT細胞およびB細胞から選択される、上記の製剤。

【請求項9】

請求項 7 記載の製薬学的製剤であって、該アンタゴニストがフルフェナジンのフェノチアジン誘導体である、上記の製剤。

【請求項 10】

請求項 7 記載の製薬学的製剤であって、アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記の製剤。

【請求項 11】

請求項 7 記載の製薬学的製剤であって、アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しないように改変されている、上記の製剤。

【請求項 12】

請求項 9 記載の製薬学的製剤であって、該フルフェナジンのフェノチアジン誘導体が QSS - 5 および QSS - 12 よりなる群から選択される、上記の製剤。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の製薬学的製剤であって、該哺乳動物がセロトニンのシグナリングによって活性化された免疫細胞により媒介される自己免疫疾患を有する哺乳動物である、上記の製剤。

【請求項 14】

請求項 13 記載の製薬学的製剤であって、自己免疫疾患が重症筋無力症、特発性炎症性ミオパシー、慢性好中球減少症、慢性間接リウマチ、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性症候群、抗リン脂質抗体症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、心筋炎、ギラン・バレー症候群、脈管炎、多発性硬化症、視神経脊髄炎（ドヴィック症候群）、リンパ球性下垂体炎、グレーブズ病、アジソン病、副甲状腺機能低下症、1型糖尿病、全身性エリテマトーデス、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、乾癬、乾癬性関節炎、子宮内膜症、自己免疫性精巣炎、サルコイドーシス、ヴェゲナー肉芽腫、自己免疫性難聴、シェーグレン病、自己免疫性ブドウ膜網膜炎、間質性膀胱炎、グッドパスチャー症候群および線維筋痛症よりなる群から選択される、上記の製剤。

【請求項 15】

請求項 13 記載の製薬学的製剤であって、該調節が阻害である、上記の製剤。

【請求項 16】

請求項 6 記載の製薬学的製剤であって、該免疫応答が T 細胞に対するセロトニン受容体の活性化により媒介される、上記の製剤。

【請求項 17】

哺乳動物における免疫細胞の活性化を阻害するための製薬学的製剤であって、該活性化が該免疫細胞上のセロトニン受容体の活性化により媒介され、かつ、有効成分として、該セロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストであるフルフェナジンまたは、ルフェナジンのフェノチアジン誘導体を含んでなる、上記の製剤。

【請求項 18】

請求項 17 記載の製薬学的製剤であって、該アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記の製剤。

【請求項 19】

有効成分として、セロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストであるフルフェナジンまたはフルフェナジンのフェノチアジン誘導体を含んでなる、哺乳動物における二次的免疫を阻害するための製薬学的製剤。

【請求項 20】

請求項 19 記載の製薬学的製剤であって、該アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記の製剤。

【請求項 21】

哺乳動物におけるセロトニン受容体を介するセロトニンのシグナルの伝達を必要とする細胞によって媒介される疾患を処置するための製薬学的製剤であって、有効成分として、フルフェナジンまたはフルフェナジンの誘導体を含んでなる、上記の製剤。

【請求項 22】

請求項 2 1 記載の製薬学的製剤であって、該疾患が、多発性骨髄腫、重症筋無力症、特発性炎症性ミオパシー、慢性好中球減少症、慢性関節リウマチ、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性症候群、抗リン脂質抗体症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、心筋炎、ギラン・バレー症候群、脈管炎、多発性硬化症、視神経脊髄炎（ドブイック症候群）、リンパ球性下垂体炎、グレーブズ病、アジソン病、副甲状腺機能低下症、1型糖尿病、全身性エリテマトーデス、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、乾癬、乾癬性関節炎、子宮内膜症、自己免疫性精巣炎、サルコイドーシス、ヴェグナー肉芽腫、自己免疫性難聴、シェーグレン病、自己免疫性ブドウ膜網膜炎、間質性膀胱炎、グッドパスチャー症候群および線維筋痛症よりなる群から選択される、上記の製剤。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 記載の製薬学的疾患であって、該疾患が多発性骨髄腫である、上記の製剤。

【請求項 2 4】

請求項 2 1 記載の製薬学的製剤であって、該アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記の製剤。

【請求項 2 5】

有効成分として、セロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストであるフルフェナジンまたはフルフェナジンのフェノチアジン誘導体を含んでなる、細胞のアポトーシスを誘導するための製薬学的製剤。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 記載の製薬学的製剤であって、該アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記の製剤。

【請求項 2 7】

有効成分として、セロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストであるフルフェナジンまたはフルフェナジンのフェノチアジン誘導体を含んでなる、細胞死を誘導するための製薬学的製剤。

【請求項 2 8】

請求項 2 7 記載の製薬学的製剤であって、該アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記の製剤。

【請求項 2 9】

請求項 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の製薬学的製剤であって、該製剤が経口投与剤形である、上記製剤。

【請求項 3 0】

請求項 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の製薬学的製剤であって、該製剤が病巣内投与剤形である、上記製剤。

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の製薬学的製剤であって、該製剤がボラス注入用調剤である、上記製剤。

【請求項 3 2】

哺乳動物における自己免疫疾患を治療するのに有用な化合物のイン・ビトロ同定方法であって、セロトニン受容体を試験化合物と接触させること、および該化合物と接触させた該セロトニン受容体とのセロトニンの結合のレベルを該化合物と接触されていないこと以外は同一のセロトニン受容体とのセロトニン結合のレベルと比較することを含んでなり、該化合物と接触されていないこと以外は同一のセロトニン受容体とのセロトニン結合の該レベルと比較して該化合物と接触させた該セロトニン受容体とのセロトニン結合のより低いレベルが、該化合物が哺乳動物における自己免疫疾患を治療するのに有用であることの指標となり、かつ、さらに該化合物の血液脳関門を横断する能力を評価し、そして該血液脳関門を実質的に横断しない化合物を選択する、ことを特徴とする上記の同定方法。

【請求項 3 3】

請求項 3 2 記載の方法により同定される化合物。

【請求項 3 4】

請求項 3 3 記載の化合物であって、該化合物が Q S S - 5 および Q S S - 1 2 よりなる群から選択される、上記の化合物。

【請求項 3 5】

哺乳動物における同種異系移植片応答を治療するのに有用な化合物のイン・ビトロ同定方法であって、セロトニン受容体を試験化合物と接触させること、および該化合物と接触させた該セロトニン受容体とのセロトニンの結合のレベルを該化合物と接触されていないこと以外は同一のセロトニン受容体とのセロトニン結合のレベルと比較することを含んでなり、該化合物と接触されていないこと以外は同一のセロトニン受容体とのセロトニン結合の該レベルと比較して該化合物と接触させた該セロトニン受容体とのセロトニン結合のより低いレベルが、該化合物が哺乳動物における同種異系移植片応答を治療するのに有用であることの指標となり、かつ、さらに該化合物の血液脳関門を横断する能力を評価し、そして該血液脳関門を実質的に横断しない化合物を選択する、ことを特徴とする上記の同定方法。

【請求項 3 6】

請求項 3 5 記載の方法により同定される化合物。

【請求項 3 7】

請求項 3 5 記載の方法であって、該同定される化合物を、それが血液脳関門を実質的に横断しないように改変する工程を含む、上記の方法。

【請求項 3 8】

T細胞上のセロトニン受容体とセロトニンの結合により媒介されるT細胞の活性化を阻害するのに有用な化合物のイン・ビトロ同定方法であって、T細胞を試験化合物と接触させること、および該化合物と接触させた該T細胞の活性化のレベルを該化合物と接触されていないこと以外は同一のT細胞の活性化のレベルと比較することを含んでなり、該化合物と接触されていないこと以外は同一のT細胞の活性化の該レベルと比較して該化合物と接触させた前記T細胞の活性化のより低いレベルが、該化合物が、該T細胞上のセロトニンタイプ2受容体とセロトニン結合により媒介されるT細胞の活性化を阻害するのに有用であることの指標となり、かつ、さらに該化合物の血液脳関門を横断する能力を評価し、そして該血液脳関門を実質的に横断しない化合物を選択する、ことを特徴とする上記の同定方法。

【請求項 3 9】

請求項 3 8 記載の方法で同定される化合物。

【請求項 4 0】

請求項 3 8 記載の方法であって、該同定される化合物を、それが血液脳関門を実質的に横断しないように改変する工程を含む、上記の方法。

【請求項 4 1】

細胞上のセロトニン受容体を介してシグナル伝達に影響を及ぼす化合物のイン・ビトロ同定方法であって、細胞を化合物と接触させること、および該化合物と接触させる前の該細胞の形態と比較して該細胞における細胞の形態の変化の評価をすることを含んでなり、該化合物と接触させる前の該細胞の該形態と比較した該化合物と接触させた該細胞の該形態の変化が、該化合物が該細胞上のセロトニン受容体を介するシグナル伝達に影響を及ぼしてそれにより細胞上のセロトニン受容体を介してシグナル伝達に影響を及ぼす化合物を同定することの指標となり、かつ、さらに該化合物の血液脳関門を横断する能力を評価し、そして該血液脳関門を実質的に横断しない化合物を選択する、ことを特徴とする上記の同定方法。

【請求項 4 2】

請求項 4 1 記載の方法により同定される化合物。

【請求項 4 3】

請求項 4 1 記載の方法であって、同定された該化合物を、それが血液脳関門を実質的に横断しないように改変する工程を含んでなる、上記の方法。

【請求項 4 4】

請求項 4 3 に記載の方法により同定される化合物。

【請求項 4 5】

ヒト以外の哺乳動物における細胞周期過程にイン・ビボで影響を及ぼす方法であって、細胞上のセロトニン受容体を介するシグナルの伝達を阻害することを含んでなり、さらに、該細胞上のセロトニン受容体を介するシグナルの伝達を阻害することが、有効量のセロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストと前記細胞を接触させてそれにより細胞周期過程に影響を及ぼすことを含んでなり、かつ、アンタゴニストがフルフェナジンまたはフルフェンジンのフェノチアジン誘導体である、ことを特徴とする上記の方法。

【請求項 4 6】

請求項 4 5 記載の方法であって、該アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記の方法。

【請求項 4 7】

請求項 4 5 記載の方法であって、該アンタゴニストが経口投与されることをさらに含んでなる、上記の方法。

【請求項 4 8】

請求項 4 5 記載の方法であって、該アンタゴニストが病巣内に投与されることをさらに含んでなる、上記の方法。

【請求項 4 9】

請求項 4 5 記載の方法であって、該アンタゴニストがボラス注入されることをさらに含んでなる、上記の方法。

【請求項 5 0】

ヒト以外の哺乳動物におけるセロトニン受容体を発現する細胞のアポトーシスにイン・ビボで影響を及ぼす方法であって、セロトニン受容体を介して伝達されるシグナルを阻害することを含んでなり、さらに、該阻害することが、セロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストの有効量と該細胞を接触させてそれにより該細胞にのアポトーシスに影響を及ぼすことを含んでなり、かつ、アンタゴニストがフルフェナジンまたはフルフェンジンのフェノチアジン誘導体である、ことを特徴とする上記の方法。

【請求項 5 1】

請求項 5 0 記載の方法であって、該アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記の方法。

【請求項 5 2】

請求項 5 0 記載の方法であって、該アンタゴニストが経口投与されることをさらに含んでなる、上記の方法。

【請求項 5 3】

請求項 5 0 記載の方法であって、該アンタゴニストが病巣内に投与されることをさらに含んでなる、上記の方法。

【請求項 5 4】

請求項 5 0 記載の方法であって、該アンタゴニストがボラス注入されることをさらに含んでなる、上記の方法。

【請求項 5 5】

セロトニン受容体を介して伝達されるシグナルの阻害により該受容体を発現する細胞のアポトーシスを誘導する製薬学的製剤の製造用のフルフェナジンまたはフルフェンジンのフェノチアジン誘導体の使用。

【請求項 5 6】

有効量のセロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストを含んでなり、該アンタゴニストがフルフェナジンまたはフルフェンジンのフェノチアジン誘導体であり、かつ、アプリケーションおよびその使用のための説明資料をさらに含んでなる、哺乳動物における免疫応答を調節するためのキット。

【請求項 5 7】

請求項 5 6 記載のキットであって、該アンタゴニストが血液脳関門を横断しない、上記

のキット。

【請求項 58】

セロトニン受容体を発現する細胞における細胞周期過程に影響を及ぼすためのキットであって、該セロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストの有効量を含んでなり、該アンタゴニストがフルフェナジンまたはフルフェナジンのフェノチアジン誘導体であり、かつ、アプリケーションおよびその使用のための説明資料をさらに含んでなる、上記のキット。

【請求項 59】

請求項 58 記載のキットであって、該アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記のキット。

【請求項 60】

セロトニン受容体を発現する細胞のアポトーシスを誘導するためのキットであって、該セロトニン受容体とセロトニンの相互作用のアンタゴニストの有効量を含んでなり、該アンタゴニストがフルフェナジンまたはフルフェナジンのフェノチアジン誘導体であり、かつ、アプリケーションおよびその使用のための説明資料をさらに含んでなる、上記のキット。

【請求項 61】

請求項 60 記載のキットであって、該アンタゴニストが血液脳関門を実質的に横断しない、上記のキット。