

【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20年11月27日(2008.11.27)

【公表番号】特表2008-514647(P2008-514647A)  
 【公表日】平成20年5月8日(2008.5.8)  
 【年通号数】公開・登録公報2008-018  
 【出願番号】特願2007-533789(P2007-533789)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/42 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/06 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/08 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7105 Z N A  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 K 47/42  
 C 1 2 N 15/00 A  
 C 0 7 K 7/06  
 C 0 7 K 7/08  
 C 0 7 K 14/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月29日(2008.9.29)

【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】

アンチセンス鎖が腫瘍壊死因子 - ( T N F - ) m R N A と相補的であることを特徴とする、約10bpから約49bpの二本鎖の領域を形成するセンス鎖とアンチセンス鎖を含む二本鎖リボ核酸( d s R N A ) 分子。

【請求項2】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、約15bpから約35bpの長さの二本鎖領域を形成する、請求項1に記載の前記 d s R N A 分子。

【請求項3】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、約21bpから約30bpの二本鎖領域を形成する、請求項1に記載の前記 d s R N A 分子。

【請求項4】

アンチセンス鎖が、U A G G G U C G G A A C C C A A G C U U A ( S E Q I D N O : 1 3 5 ) の核酸配列を含む腫瘍壊死因子 - ( T N F ) m R N A に相補的である、請求項1記載の前記 d s R N A 分子。

## 【請求項5】

TNF - mRNAが、次の配列：

GCGUGGAGCUGAGAGAUAA (SEQ ID NO: 109) ;  
GCCUGUAGCCCAUGUUGUA (SEQ ID NO: 110) ;  
GGUAUGAGCCCAUCUAUCU (SEQ ID NO: 111) ;  
CCAGGGACCCUCUCUCUAAU (SEQ ID NO: 112) ;  
GCCCGACUAUCUCGACUUU (SEQ ID NO: 113) ;  
UGACAAGCCUGUAGCCCAU (SEQ ID NO: 114) ;  
GGUCUACUUUGGGAUCAU (SEQ ID NO: 115) ;  
CCCAGGGACCCUCUCUCUAA (SEQ ID NO: 116) ;  
AAUCGGCCCGACUAUCUCGACUU (SEQ ID NO: 117)  
; AAUGGCGUGGAGCUGAGAGAU (SEQ ID NO: 118)  
;  
AACCUCCUCUCUGCCAUCAAG (SEQ ID NO: 119) ;  
AACUGAAAGCAUGAUCCGGGA (SEQ ID NO: 120) ;  
AAUCUCGACUUUGCCGAGUCU (SEQ ID NO: 121) ;  
AAGGGUGACCCGACUCAGCGCU (SEQ ID NO: 122) ;  
AAUCAGCCGCAUCGCCGUCUC (SEQ ID NO: 123) ;  
AAACCCAUGUGCUCCUCACCCA (SEQ ID NO: 124)  
; AAGCUCCAGUGGCUGAACCGC (SEQ ID NO: 12  
5) ; AAGUCAGAUCAUCUUCUCGAA (SEQ ID NO:  
126) ; AAGGGACCCUCUCUCUAAUCAG (SEQ ID NO  
: 127) ;  
CCUCAGCCUCUUCUCCUUCUGA (SEQ ID NO: 128)  
; AAUCCUCAGCCUCUUCUCCUU (SEQ ID NO: 129)  
;  
AACCAAUGCCCUCCUGGCCAA (SEQ ID NO: 130) ;  
CUGAUUAAGUUGUCUAAACAA (SEQ ID NO: 131) ;  
CCGACUCAGCGCUGAGAUCAA (SEQ ID NO: 132) ;  
CUUGUGAUUAUUUAUUUAUUUA (SEQ ID NO: 133) ;  
AAGCCUGUAGCCCAUGUUGUA (SEQ ID NO: 134) ;  
CUGAAAGCAUGAUCCGGGA (SEQ ID NO: 136) ;  
AGGCGGUGCUUGUUCUCA (SEQ ID NO: 137) ;  
CCACCACGCUCUUCUGCCU (SEQ ID NO: 138) ;  
AGGGACCUCUCUCUAAUCA (SEQ ID NO: 139) ;  
UGACAAGCCUGUAGCCCAU (SEQ ID NO: 140) ;  
GCCUGUAGCCCAUGUUGUA (SEQ ID NO: 141) ;  
UAGCCCAUGUUGUAGCAA (SEQ ID NO: 142) ;  
CCAAUGCCCUCCUGGCCAA (SEQ ID NO: 143) ;  
CCAAUGGCGUGGAGCUGAG (SEQ ID NO: 144) ;  
GGCGUGGAGCUGAGAGAUAA (SEQ ID NO: 145) ;  
GCGUGGAGCUGAGAGAUAA (SEQ ID NO: 146) ;  
GCCUGUACCUCAUCUACUC (SEQ ID NO: 147) ;  
CCUCCUCUCUGCCAUCAAG (SEQ ID NO: 148) ;  
GGUAUGAGCCCAUCUAUCU (SEQ ID NO: 149) ;  
GCUGGAGAAAGGGUGACCGA (SEQ ID NO: 150) ;  
GAGAAAGGGUGACCGACUCA (SEQ ID NO: 151) ;  
GCCCGACUAUCUCGACUUU (SEQ ID NO: 152) ;  
GCAGGUCUACUUUGGGAUC (SEQ ID NO: 153) ;  
GGUCUACUUUGGGAUCAU (SEQ ID NO: 154) ;

UGGGAUCAUUGCCCCUGUGA (SEQ ID NO: 155);  
GGUCGGAACCCAAGCUUAG (SEQ ID NO: 156);  
CCAGAAUGCUGCAGGACUU (SEQ ID NO: 157);  
GAGAAAGACCUACCUAGAA (SEQ ID NO: 158);  
G AAGACCUACCUAGAAA (SEQ ID NO: 159);  
CCAGAUUUUUCCAGACUUC (SEQ ID NO: 160);  
CUAUUUUAUGUUUUGCACUUG (SEQ ID NO: 161);  
UCUAAACA AUGCUGAUUUG (SEQ ID NO: 162); 及び  
 より選択される配列を含む、請求項1記載の dsRNA 分子。

【請求項6】

dsRNA 分子がポリヌクレオチド送達促進ペプチドと共に製剤化される、請求項1の dsRNA 分子。

【請求項7】

前記ペプチドが、下記の配列：

KGSKAVTKAQKKDGKKRKRKRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 59); KKAVTKAQKKDGKKRKRKRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 165); VTKAQKKDGKKRKRKRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 166); AQKKDGKKRKRKRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 167); KDGKKRKRKRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 168);  
KKRKRKRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 169);  
KRKRKRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 170);  
RKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 171);  
SYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 172);  
VYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 173) 及び  
YKVLKQ (SEQ ID NO: 174)、

からなる群から選択されることを、請求項6の dsRNA 分子。

【請求項8】

前記ペプチドが、dsRNA と複合又は共役していることを特徴とする請求項7の dsRNA 分子。

【請求項9】

前記製剤が、さらに、カチオン脂質を含む請求項7記載の dsRNA 分子。

【請求項10】

カチオン脂質が、非カチオン脂質と併用されることもある請求項9記載の dsRNA 分子。

【請求項11】

非カチオン脂質が中性脂質である請求項10記載の dsRNA 分子。

【請求項12】

前記中性脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (DOPE)、ジフィタノイルホスファチジルエタノールアミン (DPHPE) 又はコレステロールである請求項11の dsRNA 分子。

【請求項13】

前記 dsRNA 分子が、さらに治療剤と併用して用いられるものであり、前記治療剤が、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)、メソトレキセート、金化合物、D-ペニシラミン、抗マラリア剤、スルファサラジン、グルココルチコイド、インフリキシマブ、及びエントラセプトからなる群から選択される、請求項1記載の dsRNA 分子。

【請求項14】

dsRNA 分子が、約10bpから約49bpの領域で二本鎖リボ核酸 (dsRNA) 分子を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖が腫瘍壊死因子 - (TNF - ) mRNA に相補的である、二本鎖リボ核酸 (dsRNA) 分子に結合するペプチドを含む医薬組成物。

【請求項15】

前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が約 15 bp から約 35 bp の領域の二本鎖を形成する請求項 14 記載の dsRNA 分子。

**【請求項 16】**

前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が約 21 bp から約 30 bp の領域の二本鎖を形成する請求項 14 記載の dsRNA 分子。

**【請求項 17】**

アンチセンス鎖が、核酸配列 UAGGGUCGGAACCCAAGCUUA (SEQ ID NO: 135) の核酸配列を含む腫瘍壊死因子 - (TNF - ) mRNA に相補的である請求項 14 に記載の dsRNA 分子。

**【請求項 18】**

前記 TNF - mRNA が、GCGUGGAGCUGAGAGAUAA (SEQ ID NO: 109); GCCUGUAGCCCAUGUUGUA (SEQ ID NO: 110); GGUAUGAGCCCAUCUAUCU (SEQ ID NO: 111); CCAGGGACCUCUCUCUAAU (SEQ ID NO: 112); GCCCGACUAUCUCGACUUU (SEQ ID NO: 113); UGACAAGCCUGUAGCCCAU (SEQ ID NO: 114); GGUCUACUUUGGAUCAUU (SEQ ID NO: 115); 及び CCCAGGGACCUCUCUCUAA (SEQ ID NO: 116)、からなる群から選択される配列を含む請求項 14 に記載の組成物。

**【請求項 19】**

前記 TNF - mRNA が、次の配列：

AAUCGGCCCCGACUAUCUCGACUU (SEQ ID NO: 117);  
AAUGGCGUGGAGCUGAGAGAU (SEQ ID NO: 118); AACCUCCUCUCUGCCAUCAAG (SEQ ID NO: 119);  
AACUGAAAGCAUGAUCCGGGA (SEQ ID NO: 120); AAUCUCGACUUUGCCGAGUCU (SEQ ID NO: 121);  
AAGGGUGACCGACUCAGCGCU (SEQ ID NO: 122); AAUCAGCCGCAUCGCCGUCUC (SEQ ID NO: 123);  
AACCCAUGUGCUCCUCACCCA (SEQ ID NO: 124); AAGCUCCAGUGGCUGAACCGC (SEQ ID NO: 125);  
AAGUCAGAUCAUCUUCUCGAA (SEQ ID NO: 126); AAGGGACCUCUCUCUAAUCAG (SEQ ID NO: 127);  
CCUCAGCCUCUUCUCCUCCUGA (SEQ ID NO: 128); AAUCCUCAGCCUCUUCUCCUU (SEQ ID NO: 129);  
AACCAAUGCCCUCCUGGCCAA (SEQ ID NO: 130); CUGAUUAAGUUGUCUAAACAA (SEQ ID NO: 131);  
CCGACUCAGCGCUGAGAUCAA (SEQ ID NO: 132); CUUGUGAUUAUUUAUUUA (SEQ ID NO: 133);  
AAGCCUGUAGCCCAUGUUGUA (SEQ ID NO: 134); 及び UAGGGUCGGAACCCAAGCUUA (SEQ ID NO: 135)、

からなる群から選択される配列を含む請求項 14 記載の組成物。

**【請求項 20】**

前記 TNF - mRNA が、

CUGAAAGCAUGAUCCGGGA (SEQ ID NO: 136); AGGCGGUGCUUGUCCUCA (SEQ ID NO: 137); CCAC  
CACGCUCUUCUGCCU (SEQ ID NO: 138); AGGGACCUCUCUCUAAUCA (SEQ ID NO: 139); UGACAAGC  
CUGUAGCCCAU (SEQ ID NO: 140); GCCUGUAGCCCAUGUUGUA (SEQ ID NO: 141); UAGCCCAUGUUG  
UAGCAA (SEQ ID NO: 142); CCAAUGCCCUCCUGGCCAA (SEQ ID NO: 143); CCAAUGGCGUGGAGCU  
GAG (SEQ ID NO: 144); GCGUGGAGCUGAGAGAUAA (SEQ ID NO: 145); GCGUGGAGCUGAGAGAUAA  
(SEQ ID NO: 146); GCCUGUACCUCAUCUACUC (SEQ ID NO: 147); CCUCCUCUCUGCCAUCAAG (SE  
Q ID NO: 148); GGUAUGAGCCCAUCUAUCU (SEQ ID NO: 149); GCUGGAGAAGGGUGACCGA (SEQ ID  
NO: 150); GAGAAGGGUGACCGACUCA (SEQ ID NO: 151); GCCCGACUAUCUCGACUUU (SEQ ID NO:  
152); GCAGGUCUACUUUGGAUC (SEQ ID NO: 153); GGUCUACUUUGGAUCAUU (SEQ ID NO: 154  
); UGGGAUCAUUGCCUGUGA (SEQ ID NO: 155); GGUCGGAACCCAAGCUUAG (SEQ ID NO: 156); C  
CAGAAUGCUGCAGGACUU (SEQ ID NO: 157); GAGAAGACCUCACCUAGAA (SEQ ID NO: 158); GAAGA  
CCUCACCUAGAAU (SEQ ID NO: 159); CCAGAUGUUCCAGACUUC (SEQ ID NO: 160); CUAUUUAUG  
UUUGCACUUG (SEQ ID NO: 161); UCUAACAAGUCUGAUUUG (SEQ ID NO: 162)、及び  
GACCAACUGUCACUCAUU (SEQ ID NO: 163)、

からなる群から選択される配列を含むことを特徴とする請求項 14 記載の組成物。

**【請求項 21】**

前記ペプチドが、KGSKKA/TKAQKKGKRRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 59); KKA/TKAQKKGKRRKRRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 165); VTKAQKKGKRRKRRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 166); AQKKGKRRKRRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 167); KDGKRRKRRKRSRKESYSVYVYKVLKQ

Q (SEQ ID NO: 168); KKRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 169); KRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 170); RKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 171); SYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 172); VYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 173); 及び YKVLKQ (SEQ ID NO: 174)、  
 からなる群から選択される配列を含むことを特徴とする請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 2 2】

さらに、カチオン脂質を含む請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 2 3】

カチオン性脂質が、非カチオン脂質と併用されることもある請求項 2 2 記載の組成物。

【請求項 2 4】

非カチオン性脂質が、中性脂質である請求項 2 3 記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記中性脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン ( D O P E )、ジフィタノイルホスファチジルエタノールアミン ( D P h P E ) 又はコレステロールである請求項 2 4 の組成物。

【請求項 2 6】

炎症性疾患を治療又は予防に十分な量で被験者に請求項 1 記載の d s R N A 分子を、投与することを含む炎症性疾患を治療又は予防する方法。

【請求項 2 7】

d s R N A 分子が、ポリヌクレオチド送達促進ペプチドと共に製剤化される請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 2 8】

前記ペプチドが、下記の配列：

KGSKKA/TKAQKKDGKKRKRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 59); KKA/TKAQKKDGKKRKRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 165); VTKAQKKDGKKRKRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 166); AQKKDGKKRKRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 167); KDGKKRKRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 168); KKRKRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 169); KRSRKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 170); RKESYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 171); SYSVYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 172); VYVYKVLKQ (SEQ ID NO: 173) and YKVLKQ (SEQ ID NO: 174)、 からなる群から選択される配列を含む請求項 2 7 記載の方法。

【請求項 2 9】

前記ペプチドが、d s R N A に、複合又は共役している請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 0】

さらに、カチオン脂質を含む請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 1】

前記カチオン脂質が、選択的に非カチオン脂質と併用されることもある、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記非カチオン脂質が、中性脂肪である請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 3】

前記中性脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン ( D O P E )、ジフィタノイルホスファチジルエタノールアミン ( D P h P E ) 又はコレステロールである請求項 3 2 の方法。

【請求項 3 4】

被験者が、ヒトである請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 3 5】

前記 d s R N A 分子が、被験者の血液循環に投与される請求項 2 6 の方法。

【請求項 3 6】

前記 d s R N A 分子が、静脈内に投与される請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 3 7】

前記 d s R N A 分子が血液中の白血球に投与される請求項 2 6 記載の方法。

## 【請求項 38】

前記白血球が単核球である請求項 37 記載の方法。

## 【請求項 39】

前記 dsRNA 分子が、さらなる治療剤と併用して投与され、前記さらなる治療剤が、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)、メソトレキセート、金化合物、D - ペニシラミン、抗マラリア剤、スルファサラジン、グルココルチコイド、インフリキシマブ、及びエントラセプトからなる群から選択される請求項 26 記載の方法。

## 【請求項 40】

前記炎症性疾患が、全身性疾患、リウマチ性関節炎、乾癬、及び、乾癬性関節炎からなる群から選択される請求項 26 の方法。