

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5209180号
(P5209180)

(45) 発行日 平成25年6月12日(2013.6.12)

(24) 登録日 平成25年3月1日(2013.3.1)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7056 (2006.01)

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 K 37/66

G

A 6 1 K 31/245 (2006.01)

A 6 1 K 31/245

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/16

請求項の数 5 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2006-17361 (P2006-17361)
 (22) 出願日 平成18年1月26日(2006.1.26)
 (65) 公開番号 特開2007-99747 (P2007-99747A)
 (43) 公開日 平成19年4月19日(2007.4.19)
 審査請求日 平成21年1月23日(2009.1.23)
 (31) 優先権主張番号 11/244107
 (32) 優先日 平成17年10月6日(2005.10.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506029048
 ヘミスフェラックス バイオファーマ
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 フィ
 ラデルフィア ジェイエフケー プールバ
 ード 1 6 1 7 ワンペンセンター
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (72) 発明者 ウィリアム エー カーター
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 スプ
 リングシティ クックスグレンロード 8
 (72) 発明者 デイビッド ストレイヤー
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 プリ
 ンマー ロッククリークロード 9 1 8

審査官 宮坂 隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリインフルエンザ感染の治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トリインフルエンザ治療用の薬物を調製するための天然のヒト α -インターフェロン、
 リバビリン、dsRNA及びオセルタミビルの使用であって、前記dsRNAは、 $rI_n \cdot r(C_{12}U)_n$ 、
 ポリA・ポリU又は $rI_n \cdot r(C_{29}, U)_n$ であり、rはリボ核酸であることを特徴とする使用。

【請求項 2】

請求項1に記載の使用であって、前記インターフェロンは、被験者の体重1ポンド当り
 少なくとも3国際単位の用量で、経口、経鼻、静脈内、筋肉内、又は皮下投与されること
 を特徴とする使用。

【請求項 3】

請求項1に記載の使用であって、前記dsRNAが、経口、経鼻、静脈内、筋肉内、又
 は皮下投与されることを特徴とする使用。

【請求項 4】

インフルエンザの感染の影響を緩和し、又はインフルエンザに対する抵抗性を付与する
 ための薬物を調製するためのdsRNAと、オセルタミビルとを併用する使用であって、
 被験者のインフルエンザへの暴露前に、又はインフルエンザへの暴露直後ではあるが発症
 前に併用し、前記dsRNAは $rI_n \cdot r(C_{12}U)_n$ 、ポリA・ポリU又は $rI_n \cdot r(C_{29}, G)_n$ であり、rはリボ核酸であることを特徴とする使用。

【請求項 5】

トリインフルエンザの感染の影響を緩和し、又はトリインフルエンザに対する抵抗性を付与するための薬物を調製するための dsRNA と、オセルタミビルとを併用する使用であって、被験者のトリインフルエンザへの暴露前に、又はトリインフルエンザへの暴露直後ではあるが発症前に被験者に投与し、前記 dsRNA は $rI_n \cdot r(C_{12}U)_n$ 、ポリ A・ポリ U 又は $rI_n \cdot r(C_{29}, G)_n$ であり、r はリボ核酸であることを特徴とする使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

天然由来の複数の α -インターフェロンの混合物からなる α -インターフェロン、或いは合成の、特異的に構成された二本鎖リボ核酸 (dsRNA)、又は α -インターフェロンと dsRNA の両方、及び他の任意の成分とを投与することによってトリインフルエンザ (AVI) の影響と対抗する方法が提供される。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

(1) α -インターフェロン、好ましくは天然の多重種の α -インターフェロン、及びそれらと併用される (2) dsRNA の両者の、AVI に感染したヒト患者を含む患者における AVI に付随する症状の治療における調整された使用が記述される。好ましい治療結果及び臨床結果を得るための方法ならびに上記結果を達成するための組成物が記述される。好ましくは、dsRNA は α -インターフェロンと併用で投与され、好ましくは、上記 dsRNA は $rI_n \cdot r(C_{12}U)_n$ 、ポリ A・ポリ U、または $rI_n \cdot r(C_{29}, G)_n$ であり、式中の r はリボ核酸であることを示す。

20

【0003】

本発明に関連して、「調整された」使用とは、独立して、(i) 共投与、即ち、 α -インターフェロン及び dsRNA の実質的な同時投与又は逐次投与、或いは (ii) α -インターフェロンと dsRNA からなる組成物を併用して及び混合物として、随意の薬学的に許容される賦形剤及び / 或いは担体に加えての投与を意味するものである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

生体内への投与のために、 α -インターフェロンは、例えば、経口投与又は直腸投与のために通常の方法で製剤化されてもよい。経口投与のための製剤化には、水溶液、シロップ、エリキシル剤、粉末、顆粒、錠剤及びカプセルが包含され、これらは典型的には、結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤、加湿剤、懸濁剤、乳化剤、保存剤、緩衝塩、香料、着色剤及び / 或いは甘味剤のような通常の賦形剤を含有する。

30

【0005】

本治療法の α -インターフェロン成分は、アメリカにおいて入手し得る唯一承認された天然の多重種 α -インターフェロンである Alferon N Injection (登録商標) が好ましい。それは、最初の天然起源の多重種インターフェロンであり、少なくとも 7 種の α -インターフェロンの不変の混合物である。対照的に、他の入手可能な α -インターフェロンは、DNA 組換え技法を用いて細菌で作られた単一分子種の α -インターフェロンである。これら単一分子種の α -インターフェロンは又構造上重要な炭化水素の構成成分が欠損しており、それは細菌による生産工程の間にこのグリコシル化過程が行われないからである。

40

【0006】

組換え技法によって生成された種々の α -インターフェロンとは異なり、Alferon N Injection (登録商標) は、多種多様な α -インターフェロンをグリコシル化することが出来るヒトの白血球によって生成されたものである。逆相 HPLC による検討により、Alferon N Injection (登録商標) は少なくとも 7 種の α -インターフェロン (a2、a4、a7、a8、a10、a16 及び a17) の不変の混合

50

物であることが示されている。この天然起源のインターフェロンは独特の抗ウイルス性を有しており、遺伝子工学により生成されたインターフェロンとは異なる。Alferon N Injection（登録商標）は高純度であり、また7種のインターフェロンの天然混合物としてのその有利性を持ち、そのうちの幾つか、例えば、8b種は、他の例えばイントロンAの唯一の成分である2b種よりも大きな抗ウイルス活性を有する。イントロンA及びロフェロンAのような他の入手可能な組換えインターフェロンの抗ウイルス活性と比較して、Alferon N Injection（登録商標）の、例えば、慢性C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）の治療における卓越した抗ウイルス活性及び耐容性が報告されている。

【発明を実施するための最良の形態】

10

【0007】

本発明は、患者にインターフェロン、特に天然のヒトの α -インターフェロン及び合成の、特異的に構成された二本鎖リボ核酸（dsRNA）と共に又は併用して投与することによって、AVIに対する、或いは全体として又は部分的に、AVIと類似した共通のウイルス増殖或いは病原性機構を有するAVI以外の感受性ウイルス感染に対する治療を向上させる方法を含む。えり抜きのdsRNAは、合成の、特異的な構造を持つ二本鎖リボ核酸（dsRNA）であるAmpligen（登録商標）であって、これは他の二本鎖リボ核酸分子（dsRNA）の持つ免疫刺激性及び抗ウイルス活性を保持しつつ、毒性は大いに軽減されている。他のdsRNAのように、Ampligen（登録商標）は、インターフェロン及び他のサイトカインの誘導を発現する。Ampligen（登録商標）は、2', 5'-オリゴアデニル酸シンセターゼ/RNアーゼL及びプロテインキナーゼ酵素経路を含む種々のdsRNA依存性の細胞内抗ウイルス防御機構を刺激する能力を有する。

20

【0008】

ミスマッチ塩基対のdsRNAは一般化学式 $rI_n \cdot r(C_{1-2}U)_n$ を有するものであってもよい。この化学式及びそれに続く他の化学式において、rはリボ核酸であることを示す。本発明において使用の他のミスマッチ（不適正）塩基対のdsRNAは、ポリ（ C_m, U ）及びポリ（ $C_m G$ ）から選ばれた共重合ヌクレオチドに基づくものであって、これらの化学式において、mは4から29の値を持つ整数であり、 $rI_n \cdot rC_n$ を改変して不對塩基（ウラシル又はグアニン）をポリリボシチジン酸（ rC_m ）鎖に沿って組み入れることによって形成されたポリリボイノシン酸及びポリリボシチジン酸の複合体のミスマッチ塩基対のアナログである。別法として、上記dsRNAは、 $r(I) \cdot r(C)$ dsRNAからポリリボイノシン酸（ rI_n ）のリボシル骨格を改変することによって、例えば、2'-O-メチルリボシル残基を含ませることによって誘導されてもよい。ミスマッチ塩基対のdsRNAはリジンセルロースのようなRNA安定化ポリマーと複合体形成させてもよい。 $rI_n \cdot rC_n$ のこれらミスマッチ（不適正）塩基対類似体のうち、好ましいものは、一般化学式 $rI_n \cdot r(C_{1-14}, U)_n$ 又は $rI_n \cdot r(C_{2-9}, G)_n$ のものであり、CarterとTs'oにより米国特許第4,130,641号明細書及び4,024,222号明細書に記載されていて、それらの開示は参照することにより本明細書に組み入れられている。それら参考書類に記載のdsRNAは一般に本発明に記載の使用に適切である。

30

40

【0009】

本発明に使用するためのミスマッチ塩基対RNAの他の例は、

$r(I) \cdot r(C_4, U)$
 $r(I) \cdot r(C_7, U)$
 $r(I) \cdot r(C_{1-3}, U)$
 $r(I) \cdot r(C_{2-2}, U)$
 $r(I) \cdot r(C_{2-0}, G)$ 及び
 $r(I) \cdot r(C_{p-2-3}, G > p)$
 を包含する。

50

【 0 0 1 0 】

別法として、上記 d s R N A はマッチした塩基対形態であってもよく、したがってポリウリジン酸と複合体形成したポリアデニル酸（ポリ A ・ポリ U ）も又使用されてもよい。

【 0 0 1 1 】

α - インターフェロン及び / 或いは d s R N A は治療のために、経口、直腸、経鼻、局所（経皮、口腔及び舌下を含む）、腔内ならびに非経口的（皮下、筋肉内、静脈内、皮内及び硝子体内）のいずれが適当な経路によって投与されてもよい。当然のことながら、好ましい経路は投与者の状態及び年齢、感染の特質、ならびに選択された活性成分によって変動するものである。

【 0 0 1 2 】

インターフェロンの活性は、二本鎖 R N A 薬 A m p l i g e n （登録商標）の添加により増強される可能性のあることが報告されている。インターフェロンは一定の細胞内抗ウイルス経路の活性を高めるのに対して、A m p l i g e n （登録商標）のような二本鎖 R N A はこれら重要な抗ウイルス経路を完全に活性化するために必要である。インターフェロンが A m p l i g e n （登録商標）と併用される場合、相乗的な抗ウイルス及び抗腫瘍効果が観察される。その上、A m p l i g e n （登録商標）は、既に、コロナウイルス（M H V - 3 ）の二つの別々の動物モデルにおいて強力な抗ウイルス活性を示している。

【 0 0 1 3 】

加えて、開示された治療のための併用療法における二本鎖 R N A のさらなる特性として、相乗的な抗ウイルス効果及び抗腫瘍効果が、すべての三タイプのインターフェロン（ α , β 及び γ ）と併用した A m p l i g e n （登録商標）による治療において証明されている。これらの相乗効果は、H I V 及び種々の異なった組織の腫瘍タイプに対して観察されている。四つのヒトの腫瘍細胞株が、種々のインターフェロンとの併用における A m p l i g e n （登録商標）の抗増殖効果に対する応答について検討された。その結果は、（ 1 ）A m p l i g e n （登録商標）は、検討されたすべての細胞株においてすべてのインターフェロンと相乗的に作用し、（ 2 ）インターフェロン抵抗性の細胞の生長阻害が低用量の A m p l i g e n （登録商標）によって増強されることが出来、（ 3 ）インターフェロンの抗増殖効果は A m p l i g e n （登録商標）抵抗性細胞において A m p l i g e n （登録商標）によって増強されることが出来、又（ 4 ）A m p l i g e n （登録商標）はインターフェロン誘導以外の、或いはそれに加えての単数または複数の機構によって作用することを示唆した。M o n t e f i o r i , A I D S R e s . a n d H u m a n R e t r o v i r u s e s 5 : 1 9 3 - 2 0 3 , 1 9 8 9 及び H u b b e l l , I n t . J . C a n c e r 3 7 : 3 5 9 - 3 6 5 , 1 9 8 6 参照。

【 0 0 1 4 】

これら構成成分の推奨投薬量は患者の臨床症状及び同様の感染の治療における臨床医の経験によって決定される。一般的なガイドラインとして、全身的感染治療のために利用される A l f e r o n N I n j e c t i o n （登録商標）の投薬量は、週に 3 回の 5 0 0 万から 1 0 0 0 万単位（皮下投与）である。今日までの経験によれば、投薬量は患者の体重 1 ポンド当り 3 国際単位以上である。経口 α - インターフェロン（A l f e r o n L D O ）は、液体溶液として 1 日当り 5 0 0 から 2 0 0 0 国際単位の範囲で投与されて来

【 0 0 1 5 】

我々の経験は、4 5 0 国際単位以上のインターフェロン投薬量レベルで有益な結果が得られることを示しており、これは体重 1 ポンド当り 3 国際単位よりも大きい。これらの量は、米国特許第 5 , 9 1 0 , 3 0 4 号における C u m m i n s の咽頭粘膜に対する α - インターフェロンの経口的、或いはドロップ又は錠剤としての使用に反してより大きな値である。

【 0 0 1 6 】

A m p l i g e n （登録商標）の投薬計画は週二回、静脈内注入により 4 0 0 m g であ

10

20

30

40

50

るが、これらの投薬量及び／或いは投薬頻度は臨床医によって患者の状態に応じて変更されることがある。これらの構成成分は、同時に、例えば、 α -インターフェロンとdsRNAの混合物として、独立に、例えば、 α -インターフェロン次いでdsRNAとして投与されてもよく、或いは α -インターフェロンとdsRNAは時間間隔をおいた様式で投与されてもよい。

【0017】

本発明のもう一つの態様は、例えば、アルフェロンのような α -インターフェロンと、リバビリンのようなもう一つの抗ウイルス剤とを、及び任意にある種のdsRNAとをまた、相乗的に併用することにより、トリインフルエンザを含む急性及び慢性のウイルス感染の治療することである。

【0018】

インターフェロン、特に α -インターフェロン及びdsRNAは上記のように論じられた。

【0019】

α -インターフェロン及びリバビリンの相乗的活性が、実施例1に示されるように、細胞培養においてトリウイルス(Duck/MN/1525/81)を阻害することが証明されている。本研究に使用された特定の細胞はdsRNAに対する受容体を欠損しているが、しかしながら、我々の経験に基づけば、dsRNAに対する受容体を有する細胞も又、 α -インターフェロン、リバビリンのような抗ウイルス剤、及びAmpligen(登録商標)のようなdsRNAの三成分投与の有益なさらに相乗的な効果をも発揮するであろうことが期待される。この三成分併用は、HIV及び重症急性呼吸器症候群ならびにトリインフルエンザのような種々の急性又は慢性のウイルス感染の治療に有効であろうことが期待される。

【0020】

本発明のさらなる態様は、(1)インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害してウイルス粒子の凝集と放出の特性を変える抗ウイルス剤、及び(2)上記のdsRNAを併用して、インフルエンザウイルス一般に及び特にトリインフルエンザウイルスに、或いはトリインフルエンザと全般的に又は部分的に類似した共通のウイルス増殖又は病原性機構を有するトリインフルエンザ以外の感受性ウイルス感染の影響に対する抵抗性或いは治療又は上記影響の軽減をもたらすことにある。

【0021】

抗ウイルス剤の一例として、(1)オセルタミビル又はそのカルボン酸塩或いはリン酸塩のような薬学的に許容される塩類がTAMIFLU(登録商標)の商品名でRoche社から経口用の75mg入りカプセルとして入手可能である。TAMIFLU(登録商標)はインフルエンザ感染後に、及び流行季節前の予防のために使用される。

【実施例】

【0022】

<実施例1>

表1と表2は、ベロ細胞において、インフルエンザA(H5N1)ウイルスに対してAlferon N(登録商標)をリバビリンと併用して検定した二つの実験の結果を示すものである。本検定操作には、細胞をインターフェロン誘導状態に活性化するために、ウイルスに暴露する前に、細胞と化合物を18時間前培養すること(用量の半対数増大)が含まれた。新たなAlferon N(登録商標)、リバビリン、或いは両者が共に使用されて、ウイルス感染の際に再び添加された。ウイルス混合物を三日間培養後、目視検査を用いてウイルスによって引き起こされた細胞破壊(細胞変性効果(CPE))の程度を評価した。

【0023】

表1と表2は、各薬物併用において観察された細胞破壊の実際のパーセントを示す。細胞変性効果(CPE)阻害検定の結果は、Alferon N(登録商標)単独では、1,000、3,200及び10,000単位/mlにおいて弱い効果を持つことを示した

10

20

30

40

50

。Alferon N（登録商標）とリバビリン（ $32 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）の併用は、何れかの薬物単独よりも大きなCPEの抑制を示した。リバビリンは $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ において25 - 50%のCPEを示した。より少ないCPE（即ち、ウイルスに対する防御）がリバビリン（ $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）とAlferon N（登録商標）（四通りの用量）との併用で観察された。

【0024】

全般的な評価は、Alferon N（登録商標）をリバビリンと併用した場合、細胞保護に重要な改善があったということである。

【0025】

表1は、細胞変性効果阻害検定法により決定されたベロ細胞におけるインフルエンザA / Duck / MN / 1525 / 81（H5N1）感染に対するAlferon Nとリバビリン併用の効果を示す。

【0026】

【表1】

細胞変性効果（パーセント）

Alferon N (単位/ml)	リバビリン ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
	320	100	32	0
10,000	0	0	13	75
3,200	0	0	25	80
1,000	0	0	25	88
320	0	13	25	100
0	0	25	100	100

【0027】

実験2。表2は細胞変性効果阻害検定法により決定されたベロ細胞におけるインフルエンザA / Duck / MN / 1528 / 81（H5N1）感染に対するAlferon Nとリバビリン併用の効果を示す。

【0028】

【表2】

細胞変性効果（パーセント）

Alferon N (単位/ml)	リバビリン ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
	320	100	32	0
10,000	0	0	50	71
3,200	0	13	67	79
1,000	0	25	88	100
320	0	25	100	100
0	25	50	100	100

【0029】

Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Treatment of SARS with human interferons. Lancet 2003; 362: 293 - 4 参照。

【0030】

Barnard DL, Stowell VD, Seley KL, Hegde VR, Das SR, Rajappan VP, et al. Inhibition of measles virus replication by 5'-nor carbocyclic adenosine analogues. Antiviral Chem Chemother 2001; 12: 241 - 250 参照。

【0031】

<実施例2>

Ampligen（登録商標）及びオセルタミビルカルボン酸塩のインフルエンザウイ

10

20

30

40

50

ルスに対する影響が検討されて、これら二つの製品の細胞変性効果が個々に決定された。Ampligen（登録商標）及びオセルタミビルカルボン酸塩が、MDC K（イヌ細胞）の細胞培養において、インフルエンザ A/Duck/MN/1525/81 ウイルスに対して検討された。これらの化合物はウイルスを添加する前に細胞と 18 時間前培養された。新たな化合物がウイルス添加時に使用された。図 1 に示すように、活性領域が 1 から 32 g/ml の Ampligen（登録商標）処理に対して観察され、この領域において、あるマイクロウエルの細胞は保護されたが他のウエルの細胞は保護されなかった。図 2 に示されるように、オセルタミビルカルボン酸塩は、0.032 µg/ml にまで濃度を下げて活性であった。

【0032】

10

<実施例 3>

本実施例において、Ampligen（登録商標）が、MDC K 細胞におけるインフルエンザ（トリインフルエンザ）A/Duck/MN/1525/81 ウイルスの感染に対するオセルタミビルカルボン酸塩（TAMIFLU）との併用における効果について検討された。本検定操作には、細胞をインターフェロン誘導状態に活性化するために、ウイルスに暴露する前に、細胞と化合物を 18 時間前培養すること（用量の半対数増大）が含まれた。Ampligen（登録商標）、オセルタミビルカルボン酸塩、或いは両者を共に使用して含む新たな培地が感染の際に再び添加された。ウイルスと化合物を三日間培養後、目視法ならびにニュートラルレッド染色法を用いてウイルスによって引き起こされた細胞破壊の程度を評価した。

20

【0033】

得られて以下の表 3 に報告されたデータは、各薬物併用において観察された細胞破壊のパーセントを示している。細胞変性効果（CPE）阻害検定の結果は、Ampligen（登録商標）単独では 100 µg/ml においてのみ良好な効果を有することを示した。より低濃度の Ampligen（登録商標）とオセルタミビルカルボン酸塩の併用は、いくつかの組合せにおいて、何れかの薬物単独よりも大きな CPE 抑制を示した。

【0034】

以下の表は、細胞変性阻害検定法によって決定された Ampligen（登録商標）とオセルタミビルカルボン酸塩の併用の、MDC K 細胞におけるインフルエンザ A/Duck/MN/1525/81（H5N1）感染に対する効果を示す。

30

【0035】

【表 3】

細胞変性効果（パーセント）

Ampligen® (µg/ml)	オセルタミビルカルボン酸塩 (µg/ml)					
	0.32	0.1	0.032	0.01	0.0032	0
100	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	75
10	0	0	0	58	63	100
3.2	13	13	29	100	71	100
1.0	13	13	50	100	100	100
0.32	13	13	50	100	100	100
0	25	54	100	100	100	100

40

【0036】

データは併用インデックス（CI）を決定するために分析されて Chou - Talalay の多重薬物効果式に基づいており（Chou, T. - C. and Talalay, P., J. Biol. Chem. 252: 6438 - 6442, 1977）、同式においては 1.0 以下の CI 値は相乗作用を表している。その結果は表 4 に示されている。

【0037】

【表 4】

実験値に対する C I

A m p l i g e n [®] ($\mu\text{g/ml}$)	オセルタミビルカルボン酸塩 ($\mu\text{g/ml}$)	C I
0.32	0.32	0.723
0.32	0.1	0.228
0.32	0.032	0.378
0.32	0.0032	0.160
1	0.032	0.287
1	0.0032	0.136
3.2	0.032	0.231
3.2	0.01	0.765
3.2	0.0032	0.131
10	0.01	0.312
10	0.0032	0.287

10

【0038】

分析されたすべての併用は相乗作用を示し、A m p l i g e n（登録商標）が、オセルタミビルカルボン酸塩と併用されて、オセルタミビルカルボン酸塩の、トリインフルエンザによる細胞破壊の阻止を増強する場合、細胞保護において改善をもたらすという併用の明瞭な利点を示している。

20

【0039】

標準 d s R N A としての A m p l i g e n（登録商標）と標準ノイラミニダーゼ阻害剤としてのオセルタミビルの併用が、インフルエンザ、重症急性呼吸器症候群ならびにトリインフルエンザのような種々の急性及び慢性ウイルス感染の治療に有効であろうことが期待される。

【0040】

ノイラミニダーゼ阻害剤と d s R N A との併用が相乗的な抗ウイルス阻害をもたらすという発見は思いがけない発見であり、予想される世界的流行のノイラミニダーゼ阻害剤単独投与による制御に関して持ち上がって来る諸問題を軽減することが大いに期待される。

【図面の簡単な説明】

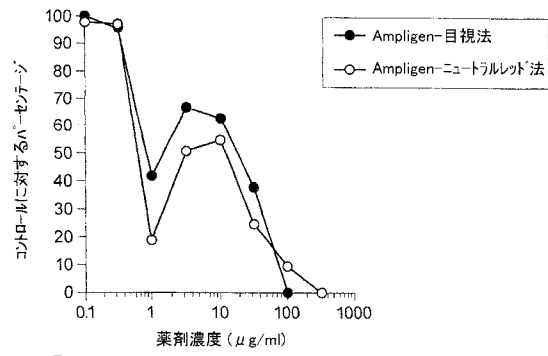
30

【0041】

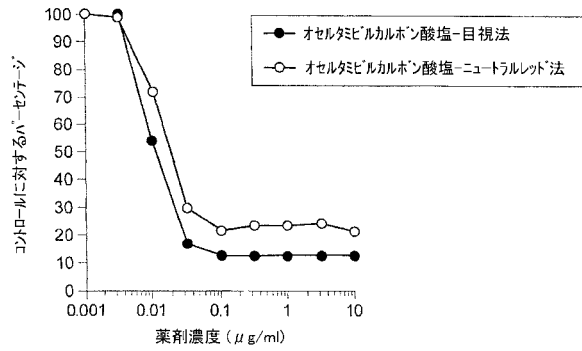
【図 1】実施例 2 における A m p l i g e n（登録商標）によるインフルエンザウイルスに感染した細胞のコントロールに対するパーセンテージを表すグラフである。

【図 2】実施例 2 におけるオセルタミビルによるインフルエンザウイルスに感染した細胞のコントロールに対するパーセンテージを表すグラフである。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開平01-131118(JP,A)

国際公開第05/009337(WO,A1)

J Clin Virol, 2004年, Vol.30, pp.115-33

医学のあゆみ, 2004年, Vol.209, pp.689-93

J gen Virol, 1975年, Vol.28, pp.409-14

歯科医学大事典 縮刷版, 医歯薬出版株式会社, 第1版, pp.163-4

日本臨牀, 1990年, Vol.48, No.10, pp.5-11

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/80

A61K 38/00 - 38/58

A61K 45/00 - 45/08

A61P 31/00 - 31/22

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

PubMed