

【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27年4月16日 (2015.4.16)

【公表番号】特表2014-508161(P2014-508161A)

【公表日】平成26年4月3日 (2014.4.3)

【年通号数】公開・登録公報2014-017

【出願番号】特願2013-556833(P2013-556833)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/02 (2006.01)

A 6 1 P 5/44 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 3/02

A 6 1 P 5/44

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 9/12

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/705

【手続補正書】

【提出日】平成27年2月26日 (2015.2.26)

【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】

肺障害、肺疾患または肺損傷を治療するための医薬の製造における、少なくとも 1 種の T L R 2 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ、および少なくとも 1 種の T L R 4 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用であって、前記 T L R 2 阻害剤は、T L R 2 遺伝子を標的とする核酸分子を含んでおり、前記 T L R 4 阻害剤は、T L R 4 遺伝子を標的とする核酸分子を含んでいる、使用。

【請求項 2】

肺障害、肺疾患または肺損傷を治療するための医薬の製造における、少なくとも 1 種の T L R 2 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用であって、前記 T L R 2 阻害剤は、T L R 2 遺伝子を標的とする核酸分子を含んでいる、使用。

【請求項 3】

前記肺障害、肺疾患または肺損傷は、急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、急性肺損傷、肺線維症（特発性）、プレオマイシン誘導性肺線維症、人工呼吸器誘導性肺損傷、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、慢性気管支炎、肺移植に伴う障害および肺気腫からなる群より選択される、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記肺障害、肺疾患または肺損傷は、肺移植に伴う肺障害である、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

前記肺移植に伴う肺障害は、原発性移植片機能不全（P G D）である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 種の T L R 2 阻害剤および前記少なくとも 1 種の T L R 4 阻害剤は、同一のまたは異なる製剤で受容者に併用投与するためのものである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 種の T L R 2 阻害剤および / または前記少なくとも 1 種の T L R 4 阻害剤は、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、門脈内、皮下、直接注射、気管内注入、吸入、鼻腔内、肺内およびポンプを介した肺への投与からなる群より選択される方法によって受容者に投与するためのものである、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 8】

前記核酸分子は、低分子干渉核酸（s i N A）、低分子干渉 R N A（s i R N A）、二本鎖 R N A（d s R N A）、マイクロ R N A（m i R N A）または低分子ヘアピン R N A（s h R N A）からなる群より選択される、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 9】

前記 T L R 2 阻害剤は、

（a）センス鎖およびアンチセンス鎖を備え、

（b）各鎖は、独立して 17 から 40 ヌクレオチドの長さであり、

（c）前記アンチセンス鎖の 17 から 40 ヌクレオチド配列は、T L R 2 をコード化する m R N A の配列に相補的であり、および

（d）センス鎖の 17 から 40 ヌクレオチド配列は、アンチセンス鎖に相補的である二本鎖オリゴヌクレオチドであり、

前記 T L R 4 阻害剤は、

（a）センス鎖およびアンチセンス鎖を備え、

（b）各鎖は、独立して 17 から 40 ヌクレオチドの長さであり、

(c) 前記アンチセンス鎖の 17 から 40 ヌクレオチド配列は、T L R 4 をコード化する m R N A の配列に相補的であり、

(d) センス鎖の 17 から 40 ヌクレオチド配列は、アンチセンス鎖に相補的である、二本鎖オリゴヌクレオチドである、

請求項 1 に記載の使用。

【請求項 10】

前記 T L R 2 阻害剤は、以下を備える二本鎖オリゴヌクレオチドである、請求項 2 に記載の使用：

(a) センス鎖およびアンチセンス鎖を備え、

(b) 各鎖は、独立して 17 から 40 ヌクレオチドの長さであり、

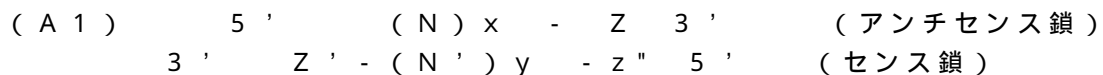
(c) 前記アンチセンス鎖の 17 から 40 ヌクレオチド配列は、T L R 2 をコード化する m R N A の配列に相補的であり、および

(d) センス鎖の 17 から 40 ヌクレオチド配列は、アンチセンス鎖に相補的である、二本鎖オリゴヌクレオチドである、

請求項 2 に記載の使用。

【請求項 11】

少なくとも 1 種の二本鎖オリゴヌクレオチドは、構造 (A 1) を有し、



式中、N および N' のそれぞれは、修飾されていなくてもよい、もしくは修飾されていてもよいリボヌクレオチド、または非定型部分であり、

(N)x および (N')y のそれぞれは、それぞれの連続する N または N' が次の N または N' に共有結合により繋がっているオリゴヌクレオチドであり、

Z および Z' のそれぞれは、独立して、存在する、または存在しないが、存在する場合、独立して、それが存在する鎖の 3' 末端に共有結合した 1 ~ 5 個の連続するヌクレオチドもしくは非定型部分またはそれらの組み合わせであり、

z'' は、存在してもよい、または存在しなくてもよいが、存在する場合、(N')y の 5' 末端に共有結合したキャッピング部分であり、x および y のそれぞれは、独立して 17 から 40 の間の整数であり、

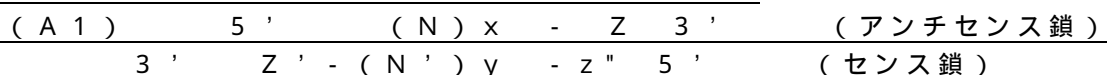
(N')y の配列は、(N)x の配列に相補的であり、(N)x は、T L R 2 をコード化する m R N A および T L R 4 をコード化する m R N A から選択される m R N A に対するアンチセンス配列を含む、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 12】

(N)x は、配列番号 723 ~ 1440、2247 ~ 3052、7076 ~ 8312 および 8459 ~ 8604 を有するオリゴヌクレオチドからなる群から選択されるアンチセンスオリゴヌクレオチドを含み、(N')y は、配列番号 5 ~ 722、1441 ~ 2246、5839 ~ 7075 および 8313 ~ 8458 を有するオリゴヌクレオチドからなる群から選択されるセンス鎖オリゴヌクレオチドを含む、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

前記二本鎖オリゴヌクレオチドは、構造 (A 1) を有し、



式中、N および N' のそれぞれは、修飾されていなくてもよい、もしくは修飾されていてもよいリボヌクレオチド、または非定型部分であり、

(N)x および (N')y のそれぞれは、それぞれの連続する N または N' が次の N または N' に共有結合により繋がっているオリゴヌクレオチドであり、

Z および Z' のそれぞれは、独立して、存在する、または存在しないが、存在する場合、独立して、それが存在する鎖の 3' 末端に共有結合した 1 ~ 5 個の連続するヌクレオチドもしくは非定型部分またはそれらの組み合わせであり、

z'' は、存在してもよい、または存在しなくてもよいが、存在する場合、(N')y の 5

’末端に共有結合したキャッピング部分であり、 x および y のそれぞれは、独立して17から40の間の整数であり、

(N') y の配列は、 (N) x の配列に相補的であり、 (N) x は、TLR2をコード化するmRNAに対するアンチセンス配列を含む、請求項10に記載の使用。

【請求項14】

(N) x は、配列番号723～1440、および2247～3052に存在するアンチセンスオリゴヌクレオチドを含み、 (N') y は、配列番号5～722、および1441～2246に存在するセンス鎖オリゴヌクレオチドを含む、請求項13に記載の使用。

【請求項15】

$x = y = 19$ である、請求項11～14のいずれか一項に記載の使用。

【請求項16】

少なくとも1種の二本鎖オリゴヌクレオチドは、構造(A2)を有し、
 $(A2) \quad 5' \quad N1 - (N) x \quad - \quad Z \quad 3' \quad (アンチセンス鎖)$

$3' \quad Z' - N2 - (N') y - z'' \quad 5' \quad (センス鎖)$

式中、 $N2$ 、 N および N' のそれぞれは、独立して、非修飾もしくは修飾リボヌクレオチド、または非定型部分であり、

(N) x および (N') y のそれぞれは、それぞれの連続する N または N' が隣接する N または N' に共有結合により繋がっているオリゴヌクレオチドであり、

x および y のそれぞれは、独立して17から39の間の整数であり、

(N') y の配列は、 (N) x の配列に相補的であり、 (N) x は、TLR2をコード化するmRNAおよびTLR4をコード化するmRNAから選択されるmRNAにおける連続的配列に相補的であり、

$N1$ は、 (N) x に共有結合しており、TLR2をコード化するmRNAおよびTLR4をコード化するmRNAから選択されるmRNAと一致せず、

$N1$ は、ウリジン、修飾ウリジン、リボチミジン、修飾リボチミジン、デオキシリボチミジン、修飾デオキシリボチミジン、リボアデニン、デオキシリボアデニンおよび修飾デオキシリボアデニンからなる群から選択される部分であり、

z'' は、存在してもよい、または存在しなくてもよいが、存在する場合、 $N2 - (N') y$ の5'末端に共有結合したキャッピング部分であり、

Z および Z' のそれぞれは、独立して、存在する、または存在しないが、存在する場合、独立して、それが存在する鎖の3'末端に共有結合した1～5個の連続するヌクレオチドもしくは非定型部分またはそれらの組み合わせである、請求項9に記載の使用。

【請求項17】

(N) x の配列は、配列番号4153～5252、5546～5838、10319～12032、および12085～12136を有するオリゴヌクレオチドからなる群から選択されるアンチセンスオリゴヌクレオチドを含み、 (N') y の配列は、配列番号3053～4152、5253～5545、8605～10318、および12033～12084を有するオリゴヌクレオチドからなる群から選択されるセンスオリゴヌクレオチドを含む、請求項16に記載の使用。

【請求項18】

前記二本鎖オリゴヌクレオチドは、構造(A2)を有し、
 $(A2) \quad 5' \quad N1 - (N) x \quad - \quad Z \quad 3' \quad (アンチセンス鎖)$

$3' \quad Z' - N2 - (N') y - z'' \quad 5' \quad (センス鎖)$

式中、 $N2$ 、 N および N' のそれぞれは、独立して、非修飾もしくは修飾リボヌクレオチド、または非定型部分であり、

(N) x および (N') y のそれぞれは、それぞれの連続する N または N' が隣接する N または N' に共有結合により繋がっているオリゴヌクレオチドであり、

x および y のそれぞれは、独立して17から39の間の整数であり、

式中、NおよびN'のそれぞれは、修飾されていなくてもよい、もしくは修飾されていてもよいリボヌクレオチド、または非定型部分であり、

ZおよびZ'のそれぞれは、独立して、存在する、または存在しないが、存在する場合、独立して、それが存在する鎖の3'末端に共有結合した1~5個の連続するヌクレオチドもしくは非定型部分またはそれらの組み合わせである、請求項22に記載の組成物