

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-500313**(P2013-500313A)**(43) 公表日 **平成25年1月7日 (2013. 1. 7)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7105 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7105 Z N A	4 B 0 2 4
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 48/00 (2006. 01)	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/7068 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7068	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-522185 (P2012-522185)	(71) 出願人	511117211
(86) (22) 出願日	平成22年7月30日 (2010. 7. 30)		アンチセンス・ファーマ・ゲーエムベーハー
(85) 翻訳文提出日	平成24年3月12日 (2012. 3. 12)		ドイツ・D-93053・レーゲンスブルク・ヨーゼフ・エンガート・シュトラッセル・9
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/061152		
(87) 国際公開番号	W02011/012713	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成23年2月3日 (2011. 2. 3)		弁理士 村山 靖彦
(31) 優先権主張番号	09166893.9	(74) 代理人	100064908
(32) 優先日	平成21年7月30日 (2009. 7. 30)		弁理士 志賀 正武
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100089037
			弁理士 渡邊 隆
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 化学療法薬およびTGF- β 系の阻害剤の組合せ

(57) 【要約】

化学療法薬と、TGF- アンチセンスオリゴヌクレオチドとを含む医薬組成物であって、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、化学療法薬の細胞傷害性の感受性およびIC₅₀をそれぞれ低下させる、医薬組成物。好ましくは、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、TGF-1、2および/または3アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、化学療法薬は、好ましくは、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、ダカルバジン(dacarbazine)、ドセタキセル、シスプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェンまたはイリノテカンである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学療法薬と、TGF- β アンチセンスオリゴヌクレオチドとを含む医薬組成物であって、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、化学療法薬の細胞傷害性のIC₅₀を低下させる医薬組成物。

【請求項 2】

TGF- β アンチセンスオリゴヌクレオチドが、化学療法薬のIC₅₀を5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%低下させる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

化学療法薬が、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、ダカルバジン(dacarbazine)、ドセタキセル、シスプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェンおよびイリノテカンからなる群から選択される、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド、TGF- β 1アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはTGF- β 3アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項1から3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号22~48からなる群から選択され、TGF- β 1アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号1~21からなる群から選択され、TGF- β 3アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号49~78からなる群から選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

医薬上許容される担体、増量剤、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤および/またはアジュバントをさらに含む、請求項1から5のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

新生物性疾患の治療において使用するための、請求項1から6のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

新生物性疾患が、膵臓癌、黒色腫、脳腫瘍、膀胱癌、腎癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、骨肉腫、筋肉腫、血液由来腫瘍、白血病、腫瘍転移、血管腫、聴神経腫瘍、神経線維腫、トラコーマ、化膿性肉芽腫(pyogenic, granulomas)、乾癬、星状細胞腫(astracytoma)、聴神経腫瘍、芽細胞腫、ユーイング腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、血管芽腫(hemangioblastoma)、ホジキン-リンパ腫、髄芽腫(medulloblastoma)、白血病、中皮腫、神経芽腫、神経線維腫、非ホジキンリンパ腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、肉腫、セミノーマ、トラコーマ、ウィルムス腫瘍、胆管癌腫、膀胱癌腫、脳腫瘍、乳癌、気管支原性肺癌、腎臓の癌腫、子宮頸癌、絨毛癌、嚢胞腺癌(cystadenocarcinoma)、胚性(embryonal)癌腫、上皮癌、食道癌、子宮頸癌腫、結腸癌腫、結腸直腸癌腫、子宮内膜癌、胆嚢癌、胃癌、頭部癌、肝臓癌腫、肺癌腫、髄様癌、頸部癌、非小細胞気管支原性肺癌/肺癌腫、卵巣癌、膵臓癌腫、乳頭癌、乳頭状腺癌、前立腺(prostate)癌、小腸癌腫、前立腺癌腫、直腸癌、腎細胞癌、皮膚癌、小細胞気管支原性肺癌/肺癌腫、扁平上皮癌、皮脂腺癌腫、精巣癌腫および子宮癌からなる群から選択される、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

脳腫瘍が、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫および退形成性乏突起星細胞腫(oligodendroglioma)、膠芽腫、脳転移、骨髄腫または形質細胞腫である、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

経口的に、静脈内に、頭蓋内に、腹腔内に、膀胱内に、非経口的に、局所的に、経皮的に、結膜下にまたは舌下に投与される、請求項7、8または9のいずれかに記載の医薬組成

10

20

30

40

50

物。

【請求項 1 1】

化学療法薬およびアンチセンスオリゴヌクレオチドが、同時に、部分的に時間的に重複して、または時間的に別個に投与される、請求項7、8、9または10のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項1から7のいずれかに記載の医薬組成物を調製する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化学療法薬およびアンチセンスオリゴヌクレオチド、好ましくは、TGF- α アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはTGF- β 系の任意の阻害剤を含む医薬組成物に関し、ここで、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは阻害剤は、化学療法薬の細胞傷害性のIC₅₀を低下させ、ひいては、化学療法薬の有効性を増大する。本発明は、癌、好ましくは、膵臓癌、膀胱癌、神経膠腫、星状細胞腫、黒色腫、腎癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌および骨肉腫などの新生物性疾患を治療するための医薬の調製のための医薬組成物の使用ならびにこのような医薬組成物を製造する方法をさらに対象とする。

【背景技術】

【0002】

医薬の調製のための化学療法薬または放射線照射の使用は、手術に加えて、新生物性疾患の治療のための最も一般的な手段である。このような化学療法薬として、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗物質または植物由来のアルカロイドがある。これらの化学療法薬および放射線照射の効果は、それぞれ、細胞増殖の非特異的阻害および細胞死の非特異的誘導であり、多数の重篤な副作用につながる。化学療法薬または放射線照射は、例えば、腫瘍細胞以外に、迅速に増殖する細胞、例えば、毛包、結腸粘膜細胞または免疫細胞、例えば、T-リンパ球、B-リンパ球、ナチュラルキラー細胞、顆粒球、マクロファージ、ミクログリア細胞ならびに骨髄のそれぞれの前駆体細胞の増殖を阻害する。多くの場合、癌を治療するための医薬の調製のための化学療法薬の使用および/または放射線照射の使用は、患者の生存、特に、生存期間中央値の延長において十分な結果につながらず、化学療法薬および/または放射線照射の重篤な副作用を強いられることもある。

【0003】

Muramakiら、2008年には、クラステリンアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与による、ゲムシタビン耐性ヒト膀胱癌細胞の化学増感が記載されている。ゲムシタビンの投与は、クラステリン発現、すなわち、sCLU-2発現レベルの発現を時間依存的にアップレギュレートし、これがゲムシタビンに対する細胞の耐性をもたらし傾向があることがわかっている。sCLU-2アンチセンスオリゴヌクレオチドは、増大したsCLU-2発現レベルを低下させ、ゲムシタビンに対する耐性細胞を化学増感させ、効果を50%低減するゲムシタビンの濃度(IC₅₀)が、100nMから10nMに低下した。

【0004】

化学療法薬およびアンチセンスオリゴヌクレオチドの組合せは、さらにAlbertsら、2004年によって記載されている。Albertsらは、局所進行性または転移性膵臓腺癌の患者に対するゲムシタビンおよびISIS-2503、H-rasホスホロチオアートアンチセンスオリゴヌクレオチドの効果を調査した(H-rasは既知癌遺伝子である)。

【0005】

WO2005/059133 A2は、抗悪性腫瘍化学療法薬と免疫系の刺激因子とを含む医薬組成物に言及し、これは、免疫系の刺激因子単独と比較して、神経膠腫細胞に対するリンホカイン活性化キラー細胞(LAK細胞)の細胞傷害性の増大につながった。

【0006】

Paz-Aresら、2006年には、非小細胞肺癌を治療するための医薬の調製のためのゲムシタ

10

20

30

40

50

ピン、シスプラチンおよびプロテインキナーゼC- アンチセンスオリゴヌクレオチドの組合せの使用が開示されている。しかし、これらの化学療法薬のアンチセンスオリゴヌクレオチドとの組合せの使用は、非小細胞肺癌を患う患者の生存を増強せず、または任意のその他の正の効果を示さなかった。Belloneら、2006年によって記載される、膵臓癌腫を治療するためのゲムシタビンおよび5-フルオロウラシルの代替組合せも同様に失敗した。

【0007】

WO02/17852 A2には、bcl-2アンチセンスオリゴヌクレオチドが患者に高用量で短期間、すなわち、14日間投与される、特定の投与用量でのbcl-2アンチセンスオリゴヌクレオチドと化学物質(chemoagent)との組合せが記載されている。記載される化学療法薬はアポトーシスの誘導物質であるので、Bcl-2は、アポトーシスの阻害剤である。bcl-2をアップレギュレートすることによって、腫瘍細胞は化学療法薬に対して耐性になる。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】WO2005/059133 A2

【特許文献2】WO02/17852 A2

【特許文献3】米国特許第5,539,082号

【特許文献4】米国特許第5,714,331号

【特許文献5】米国特許第5,719,262号

【特許文献6】米国特許第4,469,863号

20

【特許文献7】米国特許第5,023,243号

【特許文献8】欧州特許番号第092,574号

【特許文献9】米国特許第5,075,109号

【特許文献10】米国特許第4,452,775号

【特許文献11】米国特許第4,675,189号

【特許文献12】米国特許第5,736,152号

【特許文献13】米国特許第3,854,480号

【特許文献14】米国特許第5,133,974号

【特許文献15】米国特許第5,407,686号

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、本発明の根底にある目的とする問題は、新生物性疾患の治療における、特に非耐性細胞における、それぞれ化学療法薬およびこのような化学療法薬を含む医薬組成物の効率の改善である。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、一実施形態では、化学療法薬およびTGF- 系の阻害剤、好ましくは、アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物に言及し、ここで、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、驚くべきことに、化学療法薬の細胞傷害性に関して、化学療法薬の細胞傷害性のIC₅₀の用量依存的な低減につながる。好ましいアンチセンスオリゴヌクレオチドとして、TGF- 1、TGF- 2またはTGF- 3アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはそれらの組合せのようなTGF- アンチセンスオリゴヌクレオチドがあり、これらは、TGF- 1、-2および/または-3をコードするメッセンジャーRNA(m-RNA)および/またはDNAの領域とハイブリダイズし、またはTGF- 1、-2および/または-3受容体をコードするm-RNAおよび/またはDNAとハイブリダイズする。

40

【0011】

さらに、TGF- 系の阻害剤は、例えば、抗体ではないTGF- 結合タンパク質、TGF- 結合受容体、TGF- 結合受容体の一部、TGF- 特異的ペプチドおよびTGF- と結合する低分子物質またはTGF- の機能を阻害するそれらのタンパク質、受容体、受容体タンパク質の

50

一部もしくは低分子物質のいずれかからなる群から選択される。

【0012】

TGF- 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、耐性または非耐性細胞、すなわち、化学療法薬に対して耐性であるか、非耐性である細胞において化学療法薬の細胞傷害性の IC_{50} の低下をもたらす。

【0013】

本発明の医薬組成物は、特に、癌のような新生物性疾患を治療するためのもの、および自己免疫疾患の治療のためのものである。医薬組成物は、新生物性疾患、好ましくは、癌を治療するための医薬の調製のために使用されることが好ましい。医薬組成物および/またはその化合物は、任意の投与形で調製され、当技術分野で公知の任意の投与経路で投与される。

10

【0014】

医薬組成物は、癌のような新生物性疾患の第1選択の治療として、または放射線照射などの治療的処置の前、その後、それと組み合わせた第2、第3選択の治療として適している。

【0015】

医薬組成物の化学療法薬およびTGF- 系の阻害剤、好ましくは、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、別個に、または1種の製剤中で一緒にのいずれかで投与される。2種以上の化学療法薬および/または2種以上のTGF- 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドが投与される場合には、化学療法薬および/またはアンチセンスオリゴヌクレオチドなどのTGF- 系の阻害剤は、別個に、または1種の製剤中で一緒に投与される。

20

【0016】

好ましい実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどのTGF- 系の阻害剤の投与は、化学療法薬の投与に続くか、先行する、またはTGF- 系の阻害剤および化学療法薬は同時に投与される。

【0017】

化学療法薬の細胞傷害性の IC_{50} の低下のために、化学療法薬の有効性が増大され、好ましい実施形態では、化学療法薬の量および用量は、それぞれ、低減され、その結果、化学療法薬の重篤な負の副作用が低減することが有利である。

【0018】

さらに好ましい実施形態では、本医薬組成物における化学療法薬およびTGF- 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドの組合せは、化合物の、それぞれ、超相加的および相乗的抗腫瘍効果に基づいて、有利な患者の寿命の延長につながる。

30

【0019】

化学療法薬は、TGF- 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドとその標的の相互作用に悪影響を及ぼさないことが好ましい。

【0020】

本発明はさらに、医薬組成物を製造する方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】データ正規化後の用量依存的な、ゲムシタピンの細胞傷害性に関する IC_{50} に対する、TGF- 2アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号30の低減効果を示す図である。Hup-T3細胞、膵臓癌腫細胞株に、ゲムシタピンを、5 μ M、2 μ M、800nM、320nM、128nM、51.2nM、20.5nM、8.2nMまたは3.3nMの濃度で、0 μ M()、5 μ M()または10 μ M()の濃度のTGF- 2アンチセンスオリゴヌクレオチドと組み合わせて加えた。10 μ MのTGF- 2アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ゲムシタピンの IC_{50} を、0 μ M TGF- 2アンチセンスオリゴヌクレオチドと比較して約4~5 \times 低下させる。

40

【図2】データ正規化後の、Hup-T3細胞の増殖および生存率それぞれ、ならびにTGF- 2の分泌に対するゲムシタピンの効果を示す図である。5 μ M、500nM、50nM、5nM、0.5nMまたは0.05nMのゲムシタピンは、TGF- 2分泌に対して特定の影響、特に特定の阻害および/

50

または刺激効果はない。TGF- β 2分泌()の低減は、高ゲムシタピン濃度()では、ゲムシタピンの細胞傷害性効果のために低減する、細胞の増殖および生存率それぞれと関連する。

【図3】TGF- β 2分泌に対するTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量依存的阻害効果を示す図である。Hup-T3細胞に、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号30を、0 μ M(対照)、1 μ M、2.5 μ M、5 μ M、10 μ M、20 μ M、40 μ M、60 μ Mまたは80 μ Mの濃度で投与した。細胞にゲムシタピンは加えなかった。

【図4】ゲムシタピンが、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドと、その標的との相互作用に影響を及ぼさず、したがって、アンチセンスオリゴヌクレオチドの、その標的に対する阻害効果に影響を及ぼさないことを実証する図である。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ゲムシタピン(2 μ M、800nM、320nM、128nM、51.2nM、20.5nM、8.2nM)の存在下で、TGF- β 2分泌を用量依存的(0 μ M()、5 μ M()または10 μ M()TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド)に阻害した。高ゲムシタピン濃度では、Hup-T3細胞の増殖および生存率はそれぞれ低減し、ゲムシタピンは、TGF- β 2分泌に、高ゲムシタピン濃度でゲムシタピンの細胞傷害性効果のために低減する、細胞の増殖および生存率それぞれの低減を介して間接的に影響を及ぼした。

【図5】データ正規化後の用量依存的な、テモゾロミドの細胞傷害性に関するIC₅₀に対する、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号30の低減効果を示す図である。MEL-Juso細胞、黒色腫細胞株に、テモゾロミドを200 μ M、100 μ M、50 μ M、25 μ M、12.5 μ M、6.25 μ M、3.125 μ Mまたは0 μ Mの濃度で、0 μ M()、5 μ M()または10 μ M()の濃度のTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドと組み合わせて加えた。10 μ MのTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドは、テモゾロミドのIC₅₀を、0 μ MのTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドと比較して約2×低下させた。

【図6】テモゾロミドの細胞傷害性に対するTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドの効果を実証する図である。A-172細胞、神経膠腫細胞株に、テモゾロミドをそれぞれ200 μ Mおよび800 μ Mの濃度で、単独または10 μ MのTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号30と組み合わせて投与した。テモゾロミドと、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドとの組合せは、テモゾロミドの細胞傷害性効果を、テモゾロミド単独と比較して約2~3×大幅に増大した。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明では、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、TGF- β 1アンチセンスオリゴヌクレオチド、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび/またはTGF- β 3アンチセンスオリゴヌクレオチドなどのTGF- β 系の阻害剤は、被験体の細胞、組織および/または臓器における化学療法薬の効率を増大する。好ましい実施形態では、このようなアンチセンスオリゴヌクレオチドは、化学療法薬と一緒に医薬組成物の一部であり、これでは、化学療法薬は、例えば、ゲムシタピン、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、ダカルバシン(dacarbazine)、ドセタキセル、シスプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェンまたはイリノテカンである。

【0023】

本発明の医薬組成物は、任意の哺乳類における新生物性疾患の治療に適用可能である。哺乳類の例として、マウス、ラットおよびモルモットなどのげっ歯類をはじめとする実験動物；ウシ、ヒツジ、ブタおよびヤギ(oats)などの家畜；イヌおよびネコなどのペット動物；ならびにサル、類人猿およびヒトなどの霊長類が挙げられる。医薬組成物は、ヒト臨床的状況、特に、新生物性疾患を治療するために適用されることが最も好ましい。

【0024】

本発明の一実施形態では、1種または複数の化学療法薬および1種または複数のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよび/または細胞増殖を阻害する1種または複数のTGF- β 系の阻害剤が、これらの成分のうち少なくとも2種を含む混合物を形成し、これでは、成分は、純粋な形態か、医薬上許容される担体、増量剤、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disin

10

20

30

40

50

tegrate)および/またはアジュバントと一緒にいづれかである。

【0025】

本発明の別の実施形態では、1種または複数の化学療法薬およびアンチセンスオリゴヌクレオチドなどの1種または複数の阻害剤は、1種の医薬組成物中で分離している。医薬組成物は、これらの成分の各々を純粋な形態で、または医薬上許容される担体、増量剤、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントと一緒に含み、これでは、医薬上許容される担体、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバント。

【0026】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、化学療法薬の細胞傷害性の IC_{50} を低下させ、ひいては、*in vitro*、*ex vivo*または*in vivo*で、化学療法薬に対する細胞、組織および/または臓器の感受性を増大する任意のTGF- β アンチセンスオリゴヌクレオチドであることが好ましい。このようなアンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、プロスタグランジンE2(PGE、例えば、配列番号79~89)、VEGF(例えば、配列番号90~126)またはIL-10(例えば、127~146)に対するもの、および好ましくは、TGF- β 1(例えば、配列番号1~21)、TGF- β 2(例えば、配列番号22~48)、TGF- β 3(例えば、配列番号49~78)に対するものである。

【0027】

抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドは、腫瘍に影響を及ぼすオリゴヌクレオチドであり、これでは、抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドは、腫瘍に直接的または間接的に影響を及ぼす。直接的な方法では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、腫瘍における生物学的因子であるタンパク質またはペプチドの転写および発現それぞれ、例えば、TGF- β の、特に、TGF- β 2の産生を遮断する。間接的な方法では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、タンパク質またはペプチド、例えば、免疫細胞および/または免疫系の機能を誘導し、その結果、腫瘍細胞増殖を低減もしくは阻害し、および/または癌細胞の細胞死を誘導する因子の転写および/または発現に影響を及ぼす。

【0028】

代替実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドなどのTGF- β 系の阻害剤は、腫瘍における毛細血管などの腫瘍形成および/または持続に関与している因子のシグナル伝達に影響を及ぼす、すなわち、シグナル伝達の増大または低減につながる。

【0029】

免疫細胞は、例えば、T細胞、B細胞、NK細胞(ナチュラルキラー細胞)、NKT細胞(ナチュラルキラー-T細胞)などのリンパ球細胞、好中球、好酸球、好塩基球などの顆粒球ならびに単球、マクロファージ、樹状細胞および肥満細胞などの単核細胞である。

【0030】

本発明との関連で、TGF- β 阻害剤は、TGF- β によって誘導される任意の効果が阻害されるという点で、TGF- β の機能を阻害する任意の物質、例えば、タンパク質、ペプチド、小分子である。

【0031】

好ましい実施形態では、TGF- β 阻害剤は、TGF- β の産生を阻害する物質、TGF- β と結合する物質および/またはTGF- β の機能をその活性化カスケードの下流で阻害する物質である。TGF- β アンタゴニストについてより詳細には、Wojtowicz-Praga(2003年)も参照のこと。

【0032】

特に、TGF- β 系の阻害剤は、TGF- β 、特に、TGF- β 1、-2および/または-3の発現または機能を阻害できる任意の物質である。阻害剤は、例えば、抗体ではないTGF- β 結合タンパク質、TGF- β 抗体、TGF- β 結合受容体、TGF- β 結合受容体の一部、TGF- β 特異的ペプチドならびにTGF- β と結合する低分子物質またはTGF- β の発現および/もしくは機能を阻害するそれらのタンパク質、受容体、受容体タンパク質の一部もしくは低分子物質のいずれかからなる群から選択される。TGF- β 系の阻害剤は、TGF- β 系を阻害する有機または無機起

源の約10kDa未満および約1Daを超える分子量を有することが好ましい。

【0033】

さらに別の実施形態では、TGF- の産生を阻害する物質は、ペプチド、100kDa未満のペプチドであり、ペプチドはTGF- の一部、タンパク質、抗体ではないタンパク質および/または小分子、例えば、トラニラスト(N-[3,4-ジメトキシシンナモイル]-アントラニル酸)(Wilkinson, K.A. 2000年)である。

【0034】

一実施形態では、TGF- の一部であるペプチドは、実施例9において示されるものの配列である。実施例9は、Mittl(1996年)にも公開されているTGF- 1、TGF- 2およびTGF- 3のアミノ酸配列を示す。

10

【0035】

1つの好ましい実施形態では、ペプチドは、実施例9に記載されるTGF- 1、TGF- 2またはTGF- 3ペプチドの末端からカウントされる112個のアミノ酸を含む。それらのペプチドの開始は、RXXRモチーフの後であり、TGF- 1、TGF- 2またはTGF- 3ペプチドの末端の前で113個のアミノ酸で終了し、ここで、Rは、アミノ酸アルギニンであり、XXは、任意のアミノ酸またはアミノ酸がないことさえも表す。

【0036】

一実施形態では、TGF- の一部であるペプチドは、このペプチドの1個~すべてのアミノ酸を含む実施例9に示される配列の一部であり、その他の実施形態では、好ましいペプチドは、それらのペプチドの約1~100個のアミノ酸、約2~50個のアミノ酸、約3~30個のアミノ酸または約5~20個のアミノ酸を含む。

20

【0037】

さらにその他の実施形態では、好ましいアミノ酸は、それぞれの番号1~78を有する、TGF- 1、TGF- 2およびTGF- 3について実施例7に示されるものである。

【0038】

さらに好ましい実施形態は、約1~50個のアミノ酸、約1~40個、約2~30個、約3~25個、約4~18個、約5~15個または約6~12個のアミノ酸を含む、またはからなる、上で記載されたアミノ酸の一部である。

【0039】

上記のペプチドのさらにその他の実施形態では、ヒスチジン(H)、リシン(K)および/またはアルギニン(R)の群から選択される塩基性アミノ酸のうち少なくとも1個は、そのTGF- 拮抗効果を失うことなく、この群から選択される別の塩基性アミノ酸によって置換されている。

30

【0040】

上記のペプチドのさらにその他の実施形態では、グルタミン酸(E)および/またはアスパラギン酸(D)の群から選択される酸性アミノ酸のうち少なくとも1個は、そのTGF- 拮抗効果を失うことなく、この群のその対応物によって置換されている。

【0041】

一部のアミノ酸が、実施例9に示されるその配列と比較して保存的に置換されている、TGF- の一部であるペプチドはまた、TGF- 1、TGF- 2および/またはTGF- 3の類似体と呼ばれる。

40

【0042】

TGF- 1、TGF- 2およびTGF- 3の類似体における一部の実施形態では、アミノ酸の約1%~約30%、約2%~約20%、約3%~約15%、4%~約12%または約5%~約10%が保存的に置換されている。

【0043】

本発明との関連で、ペプチドの保存的類似体または活性誘導体とも呼ばれる保存的に置換されたアミノ酸は、ペプチドまたはタンパク質の少なくとも1個のアミノ酸を置換することを意味する。少なくとも1個の酸性アミノ酸(グルタミン酸(E)、アスパラギン酸(D))は、それぞれのその他の酸性アミノ酸によって置換され、それに沿って、少なくとも1個

50

の塩基性アミノ酸が別の塩基性アミノ酸によって置換され、極性基(-OH、-SH、-CONH₂)を有する少なくとも1個のアミノ酸が別の極性基を有するアミノ酸によって置換され、および/または純粋な炭素側鎖を有するアミノ酸が、別の純粋な炭素側鎖を有するアミノ酸によって置換されることが好ましい。アミノ酸で保存的に置換されたペプチドおよび/またはタンパク質は、依然として本発明の範囲中にある。

【0044】

別の実施形態では、上記のペプチドは単独であり、化学療法薬との組合せにはない。さらに別の実施形態では、これらのペプチドは、医薬上許容される担体とともに医薬組成物を調製するために使用される。さらに別の実施形態では、これらのペプチドは、新生物性疾患の治療のための医薬組成物によって含まれ、さらに別の実施形態では、これらのペプチドは、新生物性疾患を治療する方法のために使用されるか、または本発明の新生物性疾患を治療するための医薬の調製のために使用される。新生物性疾患は、特に、膵臓癌、膀胱癌、脳腫瘍、黒色腫、腎癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、骨肉腫、筋肉腫、血液由来腫瘍、白血病、腫瘍転移、血管腫、聴神経腫瘍、神経線維腫、トラコーマ、化膿性肉芽腫、乾癬、星状細胞腫(astracytoma)、聴神経腫瘍、芽細胞腫、ユーイング腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、血液芽腫(hemangio blastoma)、ホジキン-リンパ腫、髄芽腫(medullablastoma)、白血病、中皮腫、神経芽腫、神経線維腫、非ホジキンリンパ腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、肉腫、セミノーマ、トラコーマ、ウィルムス腫瘍、胆管癌腫、膀胱癌腫、脳腫瘍、乳癌、気管支原性肺癌、腎臓の癌腫、子宮頸癌、絨毛癌、嚢胞腺癌(cystadenocarcinome)、胚性癌腫(embryonal carcinoma)、上皮癌、食道癌、子宮頸癌腫、結腸癌腫、結腸直腸癌腫、子宮内膜癌、胆嚢癌、胃癌、頭部癌、肝臓癌腫、肺癌腫、髄様癌、頸部癌、非小細胞気管支原性肺癌/肺癌腫、卵巣癌、膵臓癌腫、乳頭癌、乳頭状腺癌、前立腺(prostata)癌、小腸癌腫、前立腺癌腫、直腸癌、腎細胞癌、皮膚癌、小細胞気管支原性肺癌/肺癌腫、扁平上皮癌、皮脂腺癌腫、精巣癌腫および子宮癌などの癌または腫瘍である。脳腫瘍は、特に、乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫(anaplastic oligoastrocytoma)、膠芽腫、脳転移、骨髄腫、形質細胞腫、神経膠腫または星状細胞腫である。

【0045】

さらに別の実施形態では、TGF- β 阻害剤は、受容体および/またはその一部またはTGF- β と結合する抗体および/またはその一部またはTGF- β と結合し、そして、TGF- β の機能を阻害するタンパク質および/またはペプチドである。抗体は、例えば、市販されている、例えば、R & D Systems, Inc参照のこと。それらの抗体の製造は、当技術分野で周知である。例えば、ニワトリ、マウス、ウサギ、ヤギなどの動物を、精製ヒトTGF- β で免疫化し、これらの動物はTGF- β に対する抗体を産生する。抗体(例えば、IgY)は、例えば、Cooper, H.M. (1995年)によって記載されるように、例えば、アフィニティークロマトグラフィーを用いて精製され、場合により、さらに修飾される、例えば、ビオチン化される。より好ましい実施形態では、TGF- β 抗体は、例えば、Carrington(1998年)によって記載されるヒト化抗体である。ペプチドの好ましい実施形態は、例えば、TGF- β の1種または複数または3種すべてのアイソフォーム(TGF- β 1、TGF- β 2およびTGF- β 3)を阻害する潜伏期関連ペプチドである。

【0046】

別の実施形態では、TGF- β 阻害剤は、細胞外または細胞内で作用する、TGF- β 受容体の機能を阻害するタンパク質、ペプチドまたは小分子である。ペプチドおよびタンパク質は、例えば、Merrifield合成またはFmoc合成などのペプチドおよびタンパク質合成の古典的方法に従って製造される。

【0047】

代替実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド、好ましくは、抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドは、その標的メッセンジャーRNA(mRNA)および/またはDNAとハイブリダイズする。標的mRNAおよび/またはDNAは、癌などの新生物性疾患の形成に直接的または間接的に関与している任意のmRNAおよび/またはDNAである。好ましい実施形態では、ア

ンチセンスオリゴヌクレオチドは、TGF- アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、TGF- 1、TGF- 2および/またはTGF- 3またはTGF- のmRNAおよび/またはTGF- をコードするDNAの領域とハイブリダイズし、ひいては、TGF- の産生を阻害するその誘導体である。

【0048】

用語「核酸」および「オリゴヌクレオチド」とは、リン酸基と、ならびに置換ピリミジン、例えば、シトシン(C)、チミン(T)もしくはウラシル(U)であるか、または置換プリン、例えば、アデニン(A)もしくはグアニン(G)またはそれらの修飾のいずれかである可変有機塩基と連結している、複数のヌクレオチド(すなわち、糖、例えば、リボースまたはデオキシリボースを含む分子)を指す。本明細書において用いられるように、この用語は、オリゴリボヌクレオチドならびにオリゴデオキシリボヌクレオチドを指す。この用語はまた、オリゴヌクレオシド(すなわち、リン酸を含まないオリゴヌクレオチド)および任意のその他の有機塩基含有ポリマーも含むべきである。核酸は、二本鎖または一本鎖である。二本鎖分子は、in vivoでより安定であるのに対し、一本鎖分子は、増大した活性を有する。一実施形態では、ヌクレオチドは、約6から約100ヌクレオチドの間の長さを有し、さらに別の実施形態では、ヌクレオチドは、約8から約40ヌクレオチド、それぞれ、約12から約32ヌクレオチドの長さを有する。

【0049】

本明細書において用いられるように、核酸の連結している単位に関して、「連結している(linked)」または「連結(linkage)」とは、任意の物理化学的手段によって2つの実体が互いに結合していることを意味する。共有結合性、非共有結合性の当業者に公知の任意の連結が包含される。天然に接続している核酸の個々の単位において通常見られる天然の連結が最も一般的である。しかし、核酸の個々の単位は、合成によっても、修飾された連結によっても連結される。

【0050】

一実施形態では、環状構造を形成するために、この直鎖ポリマー構造のそれぞれの末端がさらにつながれる。しかし、開放された直鎖構造が一般に好ましい。オリゴヌクレオチド構造内では、リン酸基は、通常、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間骨格を形成するといわれる。RNAおよびDNAの通常の連結または骨格は、3' から5' へのホスホジエステル連結である。

【0051】

アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドは、同様の機能を有する天然に存在しない部分を有するオリゴヌクレオチドを含む。このような修飾されたまたは置換されたオリゴヌクレオチドは、例えば、増強された細胞取り込み、核酸標的(例えば、タンパク質)に対する増強された親和性、変更された細胞内局在性およびヌクレアーゼの存在下での増大した安定性などの所望の特性のために、天然の形態を上回って好ましいことが多い。本明細書において用いられるように、オリゴヌクレオチドの修飾とは、糖、塩基部分および/またはヌクレオシド間連結の任意の化学修飾を含む。

【0052】

一実施形態では、共有結合によって修飾された塩基および/または糖を含むオリゴヌクレオチドまたは抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、3' および/または2' 位でヒドロキシル基以外の、および5' 位でリン酸基以外の低分子量有機基と共有結合によって結合している骨格糖を有するオリゴヌクレオチドを含む。したがって、修飾されたオリゴヌクレオチドは、例えば、2' -O-アルキル化リボース基を含む。さらに別の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、リボースの代わりにアラビノースなどの糖を含む。したがって、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ペプチド-核酸(核酸塩基を含むアミノ酸骨格を有する)などの一緒に連結しているポリマー単位の任意の可能性ある組合せを含むか、または含有する骨格組成において不均一である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、骨格組成において均一である。

【0053】

オリゴヌクレオチドの置換プリンおよびピリミジンは、シトシンなどの標準プリンおよびピリミジンならびに置換塩基などの塩基類似体を含む(Wagnerら、1996年)。プリンおよびピリミジンとして、それだけには限らないが、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、5-メチルシトシン、2-アミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、2,6-ジアミノプリン、ヒポキサンチンならびにその他の天然に存在するおよび天然に存在しない核酸塩基、置換および非置換芳香族部分が挙げられる。

【0054】

各オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドポリマー中の単一のヌクレオチドは、同一の修飾を含有し、これらの修飾の組合せを含有するか、またはこれらの修飾をホスホジエステル連結と組み合わせる。オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドポリマーをヌクレアーゼ耐性にする方法として、それだけには限らないが、プリンまたはピリミジン塩基を共有結合によって修飾することが挙げられる。例えば、塩基は、オリゴヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドが実質的に酸性およびヌクレアーゼ耐性にされるように、メチル化、ヒドロキシメチル化されるか、または別の方法で置換される(例えば、グリコシル化される)。

【0055】

好ましい実施形態では、オリゴヌクレオチド上の少なくとも1つの末端ブロックは、ピオチン、ピオチン類似体、アビジンまたはアビジン類似体である。これらの分子は、保護されたオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの分解を阻止する能力を有し、修飾されたオリゴヌクレオチドと固相支持体との高親和性結合のための手段を提供する。例えば、本発明の試薬を調製するために使用されるアビジンおよびピオチン誘導体として、ストレプトアビジン、スクシニル化アビジン、単量体アビジン、ピオサイチン(ピオチン-N-リシン)、ピオサイチンヒドラジド、2-イミノピオチンのアミンまたはスルフヒドリル誘導体およびピオチニル-N-アミノカプロン酸ヒドラジドが挙げられる。さらなるピオチン誘導体、例えば、ピオチン-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、ピオチニル-N-アミノカプロン酸-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、スルホスクシンイミジル6-(ピオチンアミド)ヘキサノアート、N-ヒドロキシスクシンイミドイミノピオチン、ピオチンプロモアセチルヒドラジド、p-ジアゾベンゾイルピオサイチンおよび3-(N-マレイミドプロピオニル)ピオサイチンも、本発明のポリヌクレオチド上の末端ブロック基として使用できる。

【0056】

別の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチド中のヌクレオチドのリボース基の環構造は、N-H、N-R(Rは、アルキルまたはアリール置換基である)、Sおよび/またはメチレンで置換された環構造中に酸素を有する。

【0057】

さらに別の実施形態では、適当な核酸標的化合物とのハイブリダイゼーションのために塩基単位は維持される。1つのこのようなオリゴマー化合物、優れたハイブリダイゼーション特性を有するとわかっているオリゴヌクレオチドミメティックは、例えば、ペプチド核酸(PNA)である。PNA化合物では、オリゴヌクレオチドの糖骨格は、アミド含有骨格、特に、アミノエチルグリシン骨格で置換されている。核酸塩基は、骨格のアミド部分のアザ窒素原子と直接的または間接的に結合している。PNA化合物の調製を教示する代表的な米国特許として、それだけには限らないが、米国特許第5,539,082号;同第5,714,331号および同第5,719,262号が挙げられる。PNA化合物のさらなる教示は、Nielsenら(1991年)に見い出すことができる。

【0058】

さらに修飾されたオリゴヌクレオチド骨格として、例えば、ホスホロチオアート、キラルホスホロチオアート、ホスホロジチオアート、ホスホロトリエステル、アミノアルキルホスホロトリエステル、3'-アルキレンホホナート(phosphonates)およびキラルホスホナートをはじめとするメチル-およびその他のアルキ-ホスホナート、ホスフィナート、3'-

10

20

30

40

50

アミノホスホルアミダートおよびアミノアルキルホスホルアミダートをはじめとするホスホルアミダート、チオノホスホルアミダート、チオノアルキルホスホナート、チオノアルキルホスホトリエステルおよび標準の3'-5'連結を有するボラノホスフェート、これらの2'-5'連結した類似体およびヌクレオシド単位の隣接する対が、3'-5'から5'-3'または2'-5'から5'-2'に連結している反転した極性を有するものが挙げられる。種々の塩、混合塩および遊離酸性形態も含まれる。

【0059】

さらなる実施形態では、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドが、上記の修飾のうち1種に記載されるように修飾される。修飾は、オリゴヌクレオチドに連続してまたは不規則にのいずれかで及ぶ。

10

【0060】

さらに別の実施形態では、1つのオリゴヌクレオチド内で、上記の少なくとも2種の修飾が組み合わされる。

【0061】

別の実施形態では、オリゴヌクレオチドの3'および/または5'末端の1~約12または1~約8または1~約4または1~約2のオリゴヌクレオチドおよび/またはヌクレオチド連結が、上記のように修飾される。

【0062】

一実施形態では、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的、例えば、TGF-またはそのサブタイプTGF- 1、TGF- 2、TGF- 3またはVEGF、IL-10またはPGEとハイブリダイズしている。

20

【0063】

3'および/または5'末端の少なくとも一方に、好ましい実施形態では、2'および/または5'末端の少なくとも一方に、結合しているさらなるヌクレオチド、例えば、約1~約1000のヌクレオチド、約1~約500、約1~約100、約1~約50、約1~約20、約1~約10、約1~約5または約1~約2ヌクレオチドを含む配列表のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、依然、本発明の範囲内にある。

【0064】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、当技術分野で周知のいくつかの手順のいずれかを使用してde novoで合成され、その結果、「合成アンチセンスオリゴヌクレオチド」が得られる。このような手順として、例えば、b-シアノエチルホスホルアミダイト法(Beaucageら1981年)またはヌクレオシドH-ホスホナート法(Gareggら1986年、Froehlerら1986年、Gareggら1986年、Gaffneyら1988年)がある。これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、市場で入手可能なさまざまな自動化オリゴヌクレオチドシンセサイザーによって実施される。

30

【0065】

あるいは、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、プラスミドにおいて大規模で製造され(例えば、Sambrookら1989年参照のこと)、小片に分離されるか、全体として投与される。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、既存の核酸配列(例えば、ゲノムまたはcDNA)から、制限酵素、エキソヌクレアーゼまたはエンドヌクレアーゼを使用するものなどの既知技術を使用して調製される。このように調製されたアンチセンスオリゴヌクレオチドは、単離核酸と呼ばれる。アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドはそれぞれ、合成および単離アンチセンスオリゴヌクレオチドの両方を包含する。

40

【0066】

修飾された骨格、例えば、ホスホロチオアート結合を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、ホスホルアミダートまたはH-ホスホナート化学を使用する自動化技術を使用して合成される。アリール-およびアルキル-ホスホナートは、例えば、米国特許第4,469,863号に記載のように製造される。米国特許第5,023,243号および欧州特許番号092,574号に記載されるように、荷電した酸素部分がアルキル化されているアルキル(Alkyi)

50

ホスホトリエステルの、市販の試薬を使用して自動化固相合成によって調製される。アンチセンスオリゴヌクレオチドのさらなる骨格修飾および置換を製造する方法は記載されている(Uhlmannら1990年、Goodchild 1990年)。

【0067】

あるいは、ホスホロチオアートは、ホスホルアミダートまたはH-ホスホナート化学のいずれかを使用し、自動化技術を使用して合成される。アリール-およびアルキル-ホスホナートは、例えば、米国特許第4,469,863号に記載されるように製造され;アルキルホスホトリエステル(米国特許第5,023,243号および欧州特許番号第092,574号に記載されるように、荷電した酸素部分がアルキル化されている)は、市販の試薬を使用して自動化固相合成によって調製される。その他のDNA骨格修飾および置換を製造する方法は、記載されている(Uhlmann, E.ら1990年、Goodchild, J.1990年)。

10

【0068】

本発明の用語「新生物性疾患」とは、正常な増殖制御に対して感受性を失っている、細胞の増殖によって引き起こされる、またはそれを特徴とする増殖性障害を指す。本発明の用語「癌」は、良性の(benigne)および悪性の(maligne)腫瘍および任意のその他の増殖性障害、例えば、転移の形成を含む。同じ組織種の癌は、一般に、同一組織を起源とし、例えば、その生物学的特徴に基づいて異なるサブタイプに分けられる。一般に、癌の4つのカテゴリーは、癌腫、肉腫、白血病およびリンパ腫である。200を超える異なる種類の癌が知られており、身体のある臓器または組織が影響を受け得る。癌の定義を制限しない癌の特定の例として、固形腫瘍、白血病、急性または慢性骨髄性(myelotic)またはリンパ芽球性白血病などの血液由来腫瘍;腫瘍転移;良性腫瘍、例えば、血管腫、聴神経腫瘍、神経線維腫、トラコーマおよび化膿性肉芽腫;前悪性腫瘍;毛様細胞性星状細胞腫WHO I、星状細胞腫WHO II、星状細胞腫WHO IIIを含む星状細胞腫、芽細胞腫、乳癌、脊索腫、頭蓋咽頭腫、子宮内膜癌、上衣腫、ユーイング腫瘍、胃癌、胚細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、血管芽腫、血管周囲細胞腫(hemangiopericytoma)、ホジキンリンパ腫、髄芽細胞腫、白血病、中皮腫、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、肉腫(血管肉腫、軟骨肉腫、内皮肉腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管内皮細胞肉腫(lymphangioendotheliosarcoma)、リンパ管肉腫(lymphangiosarcoma)、髄芽細胞腫、黒色腫、髄膜腫、筋肉腫、神経鞘腫、乏突起膠腫、骨原性肉腫、骨肉腫を含む)、セミノーマ、上衣下腫、ウィルムス腫瘍が挙げられ、または胆管癌腫、膀胱癌腫、脳腫瘍、乳癌、気管支原性肺癌、腎臓の癌腫、子宮頸癌腫、絨毛癌、嚢胞腺癌(cystadenocarcinome)、胎生期癌、上皮癌、食道癌腫、子宮頸癌腫、結腸癌腫、結腸直腸癌腫、子宮内膜癌腫、胆嚢癌腫、胃癌腫、頭頸部癌腫、肝臓癌腫、肺癌腫、髄様癌、非小細胞気管支原性肺癌/肺癌腫、肺癌、卵巣癌腫、脾臓癌腫、乳頭癌、乳頭状腺癌、前立腺癌腫、小腸癌腫、直腸癌腫、腎細胞癌、皮膚癌腫、小細胞気管支原性肺癌/肺癌腫、扁平上皮癌、皮脂腺癌腫、精巣癌腫、骨肉腫、卵巣癌または子宮癌腫の群から選択される。

20

30

【0069】

好ましい実施形態では、転移の形成は、肝臓、肺、脳、リンパ腫結節および/または内臓転移の形成を指す。これらの転移の各々は、本発明の医薬組成物の使用によって治療可能である。

40

【0070】

本発明の化学療法薬は、細胞増殖を阻害する物質および/または細胞死を誘導する物質、好ましい実施形態では、転移の形成をさらに阻害する物質である。用語化学療法薬は、それだけには限らないが、化学療法薬、化学療法薬を補助的に増強する薬剤および放射性薬剤を含む。この群の例は、本明細書に示されている。

【0071】

一実施形態では、化学療法薬は、ゲムシタピン、テモゾロミド(temozolomid)、ニトロソウレア、ピンカアルカロイド、プリンおよびピリミジン塩基のアンタゴニスト、細胞分裂停止抗生物質、カンプトテシン(camptotecine)誘導体、抗エストロゲン剤(anti-estrogens)、抗アンドロゲン剤およびゴナドトロピン放出ホルモンの類似体の群から選択され

50

る。

【 0 0 7 2 】

好ましい実施形態では、ニトロソウレアの群は、ACNU、BCNU、CCNUおよび/またはHCNUを含む。別の実施形態では、抗悪性腫瘍化学療法薬は、ニトロソウレア、例えば、ACNU、BCNU、HCNUおよび/またはCCNU、細胞傷害性活性抗生物質、例えば、ドキソルビシン、ペグ化リボソームドキソルビシン(Caelyx(登録商標))、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロウラシル、5-フルオロウリジン、ゲムシタビン、プロカルバジン、タキソール、タキソテル、テモゾロミド、ビンブラスチン、ピンクリスチンの群から選択される。ACNUの同義語として、3-[(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル]-1-(2-クロロエチル)-1-ニトロソウレアヒドロクロリド、CS-439 HCl、塩酸ニドラン、塩酸ニムスチン、NSC-245382がある。BCNUは、ビスクロロエチルニトロソウレアであり、化学名は、N,N'-ビス(2-クロロエチル)-N-ニトロソ-ウレアであり、その他の名称として、BiCNU、カルムスチンがある。CCNUは、1-(2-クロロエチル)-3-シクロヘキシル-1-ニトロソウレアである。同義語として、N-(2-クロロエチル)-N'-シクロヘキシル-N-ニトロソ-ウレア、ベルスチン(Be lustine)、Cee NU、クロロエチルシクロヘキシルニトロソウレア、ICIG 1109、ロムスチン、NSC 79037がある。テモゾロミドの1つの化学名として、3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソイミダゾ->5,1d' 1,2,3,4-テトラジン-8-カルボキシミドがある。テモゾロミドのその他の名称として、テモダール(Temodal)、テモダール(Temodar)、メタゾラストン、CCRG 81045、SCH52365、NSC362856、M&B39836がある。

10

【 0 0 7 3 】

テニボシドの同義語として、4'-デメチルエピボドフィロトキシン、9-(4,6-O-2-テニリデン-b-D-グルコピラノシド)、エピボドフィロトキシン、EPT、テニボシド VM-26、VM 26、5,8,8a,9-テトラヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-9-{[4,6-O-(2-チエニルメチレン)-b-D-グルコピラノシル]オキシ}フロ[3',4':6,7]ナフト[2,3-d]-1,3-ジオキソール-6(5aH)-オンがある。

20

【 0 0 7 4 】

一実施形態では、ピンカアルカロイドは、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびその活性誘導体を含む。

【 0 0 7 5 】

一実施形態では、プリンおよびピリミジン塩基のアンタゴニストは、5-フルオロウラシル、5-フルオロデオキシウリジン、シタラビンおよびゲムシタビンの群から選択される。

30

【 0 0 7 6 】

その他の実施形態では、化学療法薬は、ドキソルビシン(doxorubicine)およびリボソームPEG化ドキソルビシンの群から選択され、カンプトテシン(camphothecine)誘導体は、イリノテカン(irinotecane)およびトポテカン(topotecane)の群から選択され、抗エストロゲン剤(anti estrogens)は、タモキシフェン、エキセメスタン、アナストロゾールおよびフルベストラントの群から選択され、抗アンドロゲン剤は、フルタミドおよびピカルタミドの群から選択され、抗プロゲステロン(antprogesterons)は、ミフェプリストンの群から選択され、ゴナドトロピン放出ホルモンの類似体は、ロイプロリドおよびゴセレリン(gosereline)の群から選択される。

40

【 0 0 7 7 】

その他の実施形態では、TGF- 阻害剤が、以下の群:アシビシン;アクリルビシン;塩酸アコダゾール;アクロニン;アドゼレシン;アドリアマイシン;アルデスロイキン;アルトレタミン;アンボマイシン;酢酸アメタントロン;アミノグルテチミド;アムサクリン;アナストロゾール;アントラマイシン;アスパラギナーゼ;アスペルリン(Asperlin);アバスチン;アザシチジン;アゼテパ;アゾトマイシン(Azotomycin);パチマスタット;ベンゾデバ;ピカルタミド;塩酸ピサントレン;ニメシル酸ビスナフィド;ビゼレシン;硫酸プレオマイシン;ブレキナルナトリウム;プロピリミン;ブスルファン;カクチノマイシン;カルステロン;カラセミド;カルベチマー;カルボプラチン;カルムスチン;塩酸カルブシン(Carubicin);カルゼレシン;セデフィンゴール;セツキシマブ;クロラムブシル;シロレマイシン(Cirolemycin

50

);シスプラチン;クラドリピン(Cirolemycin);メシル酸クリスナトール;シクロホスファミド;シタラピン;ダカルバジン;DACA(N-[2-(ジメチル-アミノ)エチル]アクリジン-4-カルボキサミド);ダクチノマイシン;塩酸ダウノルピシン;ダウノマイシン;デシタピン;デキソルマプラチン;デザグアニン;メシル酸デザグアニン;ジアジクオン;ドセタキセル;ドキシソルピシン;塩酸ドキシソルピシン;ドロロキシフェン;クエン酸ドロロキシフェン;プロピオン酸ドロモスタノロン;デュアゾマイシン(Duazomycin);エダトレキサート;塩酸エフロルニチン;エルサミトルシン(Elsamitrucin);エンロプラチン;エンプロマート;エピプロビジン;塩酸エピルピシン;エルズロゾール(Erbulazole);エルロチニブ;塩酸エソルピシン(Esorubicin);エストラムスチン;エストラムスチンリン酸ナトリウム;エタニダゾール;エチオダイズド油I131;エトボシド;リン酸エトボシド;エトプリン;塩酸ファドロゾール;ファザラピン;フェンレチニド;フロクスウリジン;リン酸フルダラビン;5-フルオロウラシル;5-FdUMP;フルロシタピン;ホスキドン;ホストリエシンナトリウム;ゲフィチニブ;ゲムシタピン;塩酸ゲムシタピン;金Au198;ヒドロキシ尿素;塩酸イダルピシン;イフォスファミド;イルモホシン;メシル酸イマチニブ;インターフェロンアルファ-2a;インターフェロンアルファ-2b;インターフェロンアルファ-n1;インターフェロンアルファ-n1;インターフェロンベータ-1a;インターフェロンガンマ-1b;イプロプラチン;イレッサ;塩酸イリノテカン;酢酸ランレオチド;レトロゾール;酢酸ロイプロリド;塩酸リアロゾール;ロメトレキソールナトリウム;ロムスチン;塩酸ロソキサントロン;マソプロコール;マイタンシン;塩酸メクロレタミン;酢酸メゲストロール;酢酸メレンゲストロール;メルファラン;メノガリル;メルカプトプリン;メトトレキサート;メトトレキサートナトリウム;メトプリン;メツレデバ;ミチンドミド;マイトカルシン(Mitocarcin);ミトクロミン;マイトギリル(Mitogillin);マイトマルシン(Mitomalcin);マイトマイシン;マイトスパー(Mitosper);ミトタン;塩酸ミトキサントロン;ミコフェノール酸;ノコダゾール;ノガラマイシン;オルマプラチン;オキサリプラチン;オキシスラン;パクリタキセル;ペガスバルガーゼ;ペリオマイシン(Peliomycin);ペンタムスチン;硫酸ペプロマイシン;ペルホスファミド;ピボプロマン;ピボスルファン;塩酸ピロキサントロン;プリカマイシン;プロメスタン;ボルフィマーナトリウム;ボルフィロマイシン;プレドニムスチン;塩酸プロカルバジン;プロマイシン;塩酸プロマイシン;ピラゾフリン;リボプリン;リツキシマブ;ログレチミド;サフィノール;塩酸サフィンゴール;セムスチン;シムトラゼン;スパルフォセートナトリウム;スパルソマイシン;塩酸スピログエルマニウム;スプロムスチン;スピロプラチン;ストレプトニグリン;ストレプトゾシン;ストロンチウム塩化物Sr89;スロフェヌル;タリソマイシン;タモキシフェン;タキサン;タキソイド;テコガラナトリウム;テガフル;塩酸テロキサントロン;テモボルフィン;テニボイド;テロキシロン;テストラクトン;チアミプリン;チオグアニン;チオテバ;チミタック;チアゾフリン;チラパザミン;トムデックス;TOP-53;塩酸トボテカン;クエン酸トレミフェン;トラスツズマブ;酢酸トレストロン(Trestolone);リン酸トリシリピン;トリメトレキサート;グルクロン酸トリメトレキサート;トリプトレリン;塩酸ツプロゾール;ウラシル・マスタード;ウレデバ;パブレオチド;ベルテボルフィン;ビンブラスチン;硫酸ビンブラスチン;ヴィンクリスチン;硫酸ヴィンクリスチン;ビンデシン;硫酸ビンデシン;硫酸バインピジン(Vinepidine);硫酸ヴィングリシネート(Vinglycinate);硫酸ビンレウロシン(Vinleurosine);酒石酸ビノレルピリン;硫酸ヴィンロシジン(vinrosidine);硫酸ヴィンゾリディン;ボロゾール;ゼニプラチン;ジノスタチン;塩酸ゾルピシン;2-クロロデオキシアデノシン;2'-デオキシホルマイシン;9-アミノカンプトテシン;ラルチドレキセド;N-プロパルギル-5,8-アザ葉酸;2-クロロ-2'-アラビノ-フルオロ-2'-デオキシアデノシン;2-クロロ-2'-デオキシアデノシン;アニソマイシン;トリコスタチンA;hPRL-G129R;CEP-751;リノマイドから選択される少なくとも1種の化学療法薬と組み合わせられる場合には、少なくとも1種のアンチセンスオリゴヌクレオチド、好ましくは、TGF- 1、TGF- 2およびTGF- 3および/または阻害剤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。

【0078】

その他の化学療法薬として、20-エピ-1,25二水酸化ビタミンD3;5-エチニルウラシル;アピラテロン;アクラルピシン;アシルフルベン;アデシベノール(adecypenol);アドゼレシン

10

20

30

40

50

;アルデスロイキン;ALL-TK拮抗薬;アルトレタミン;アンバムスチン;アミドクス;アミホスチン;アミノレブリン酸;アムルピシン;アムサクリン;アナグレリド;アナストロゾール;アンドログラフォロイド;新脈管形成阻害剤;拮抗薬D;拮抗薬G;アンタレリクス;抗背側化形態形成タンパク質-1;抗アンドロゲン、前立腺癌;抗エストロゲン;抗腫瘍薬;アンチセンスオリゴヌクレオチド;グリシン酸アフィジコリン;アボトーシス遺伝子モジュレータ;アボトーシス調節剤;アプリン酸;アラ-CDP-DL-PTBA;アルギニンデアミナーゼ;アスラクリン(sulacrine);アタメスタン;アトリムスチン;アキシナスタチン1;アキシナスタチン2;アキシナスタチン3;アザセトロン;アザトキシン;アザチロシン;バックチンIII誘導体;バラノル(balanol);パチマスタット;BCR/ABL拮抗薬;ベンゾクロリン;ベンゾイルスタイロスポリン;ベータラクタム誘導体;ベータアレシン(beta-alethine);ベータクラマイシンB;ベツリン酸;bFGF阻害剤;ピカルタミド;ピサントレン;ビスアジリジニルスペルミン(bisaziridinylspermine);ビスナフィド;ビストラテンA;ビゼレシン;ブレフレート(breflate);プロピリミン;ブドチタン;ブチオニンスルフォキシミン;カルシボトリオール;カルフォスチンC;カンプトテシン誘導体(例えば、10水酸基カンプトテシン);カナリボックスIL-2;カペシタビン;カルボキサミド-アミノ-トリアゾール;カルボキシアミドトリアゾール;CaRestM3;CARN700;軟骨由来阻害剤;カルゼレシン;カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS);カスチノスペルミン;セクロピンB;セトロレリクス;クロリン;クロロキノキサリンスルホンアミド;シカプロスト;シス-ポリフィリン;シロレマイシン(cirolemycin);クロミフェンアナログ;クロトリマゾール;コリスマイシンA;コリスマイシンB;コンプレタスタチンA4;コンプレタスタチンアナログ;コナゲニン;クランベシジン816;クリスナトール;クリプトフィシン8;クリプトフィシンA誘導体;クラシンA;シクロペンタアントラキノン;シクロプラタム;シペマイシン;シタラビンオクフォスファート;細胞溶解因子;サイトスタチン;ダクリズマブ;デシタビン;デヒドロダイデムニンB;デスロレリン;デキシフォスファミド(dexifosamide);デクスラゾキサン;デクスベラパミル;ジアジクオン;ダイデムニンB;ディドクス(didox);ジエチルノルスペルミン;ジヒドロ-5-アザシチジン;ジヒドロタキソール,9-;ディオキサマイシン;ジフェニルスプロムスチン;ディスコダーモライド;ドコサノール;ドラセトロン;ドキシフルリジン;ドロロキシフェル;ドロナビノール;デュオカルマイシンSA;エブセレン;エコムスチン;エデルホシン;エドレコロマブ;エフロルニチン;エレメン;エミテフル;エピルピシン;デソキシエポチロン(A,R.dbd.H;B,R.dbd.Me)を含むエポチロン類;エビシロン;エプリステリド;エストラムスチンアナログ;エストロゲン作動薬;エストロゲン拮抗薬;エタニタゾール;エトボシド;エトボシド4'-リン酸(エトボフォス(etopofos));エクセメスタン;ファドロゾール;ファザラビン;フェンレチニド;フィルグラスティム;フィナステリド;フラボピリドール;フレゼラスチン;フルアステロン;フルダラビン;塩酸フルオロダウロルニシン(fluorodaunorubicin);フォルフェニメクス;ホルメスタン;ホストリエシン;ホテムスチン;ガドリニウムテキサフィリン;硝酸ガリウム;ガロシタビン;ガニレリックス;ゼラチナーゼ阻害剤;ゲムシタビン;グルタチオン阻害剤;ヘブスルファム;ヘレグリン;ヘキサメチレンビスアセトアミド;ヒペリシン;イバンドロン酸;イダルピシン;イドキシフェン;イドラマントン;イルモホシン;イロマスタット;イミダゾアクリドン;イミキモド;免疫刺激剤ペプチド;インスリン様増殖因子-1受容体阻害剤;インターフェロン作動薬;インターフェロン;インターロイキン;イオベンゲアン;ヨードドキソルピシン;イボメアノール,4-;イリノテカン;イロプラクト(iroplact);イルソグラジン;イソベンガゾール(isobengazole);イソホモハリコンドリン(isohomohalicondrin)B;イタセトロン;ジャスプラキノライド;カハラライドF;ラメラリン-Nトリアセテート;ランレオチド;レイナマイシン;レノグラスチム;硫酸レンチナン;レプトルスタチン;レトロゾール;白血病抑制因子;白血球アルファ・インターフェロン;リユープロライド+エストロゲン+プロゲステロン;リユープロレリン;レバミゾール;リアロゾール;直線ポリアミンアナログ;親油性二糖類ペプチド;親油性ブラチナ化合物;リソクリナミド(lissoclinamide)7;ロバプラチン;ロンブリシン;ロメトレキソール;ロニダミン;ロソキサントロン;ロバスタチン;ロキソリピン;ルートテカン(lurtotecan);ルテチウムテキサフィリン;リソフィリン;溶解ペプチド;マイタンシン;マンノスタチンA;マリマスタット;マソプロコール;マスピン;マトリリシン阻害剤;マトリックスメ

10

20

30

40

50

タロプロテイナーゼ阻害剤;メノガリル;メルバロン;メテレリン;メチオニナーゼ;メトク
 ロプラミド;MIF阻害剤;ミフェプリストン;ミルテホシン;ミリモスチム;対応が合致しない
 二重RNA;ミトラシン;ミトグアゾン;ミトラクトール;マイトマイシンアナログ;メトナフィ
 ド;マイトトキシン線維芽細胞増殖因子-サポリン;ミトキサントロン;モファロテン;モル
 グラモスチム;モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン;ーリン酸化脂質A+マイコ
 バクテリウム細胞壁sk;モピダモール;多剤耐性遺伝子阻害剤;多腫瘍抑制剤1に基づく治療
 ;マスタード抗癌剤;ミカベルオキシド(mycaperoxide)B;マイコバクテリア細胞壁抽出物;
 ミリアポロン;N-アセチルジナリン;N-置換ベンズアミド;ナファレリン;ナグレスティップ
 (nagrestip);ナロキソン+ペンタゾシン;ナパヴィン(napavin);ナフテルピン;ナルトグラ
 スチム;ネダブラチン;ネモルピシン(nemorubicin);ネリドロロン酸;中性エンドペプチダー
 10
 ゼ;ニルタミド;ニサマイシン(nisamycin);酸化窒素モジュレータ;窒素酸化物抗酸化物質;
 ニトルリン(nitruillyn);06-ベンジルグアニン;オクトレオチド;オキセノン;オリゴヌクレ
 オチド;オナプリストン;オランダセトロン;オランダセトロン;オラシン;経口サイトカイ
 ン誘導物質;オルマブラチン;オサテロン;オキサリプラチン;オキサウノマイシン;パクリ
 タキセルアナログ;パクリタキセル誘導體;パラウアミン;パルミトイルリゾキシシン;パミド
 ロン酸;パナキシトリオール;パノミフェン;パラバクチン(parabactin);パゼリブチン;ペ
 ガスパルガーゼ;ペルデシン;ポリ硫酸ペントサンナトリウム;ペントスタチン;ペントロゾ
 ール(pentrozole);ペルフルブロン;ペルホスファミド;ペリリルアルコール;フェナジノマ
 イシン;フェニル酢酸;ホスファターゼ阻害剤;ピシバニル;塩酸ピロカルピン;ピラルピシ
 ン;ピリトレキシム;プラセチンA;プラセチンB;プラスミノゲン・アクチベータ阻害剤;ブ
 20
 ラチナ錯体;ブラチナ化合物;ブラチナ-トリアミン錯体;ポドフィロトキシン;ポルフィマ
 ーナトリウム;ポルフィロマイシン;プロピルビス-アクリドン;プロスタグランジンJ2;ブ
 ロテアソーム阻害剤;タンパク質Aに基づく免疫調節剤;プロテインキナーゼC阻害剤;プロ
 テインキナーゼC阻害剤類、微細藻類;タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤;プリン
 ・ヌクレオシド・ホスホリラーゼ阻害剤;ブルプリン;ピラゾロアクリジン;ピリドキシレ
 ート化ヘモグロビンポリオキシエチレン複合体;raf拮抗薬;ラルチドレキセド;ラモセトロ
 ン;rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤;ras阻害剤;ras-GAP阻害剤;脱
 メチル化レチリブチン;エチドロロン酸レニウムRe 186;リゾキシシン;リボザイム;RIIレチナ
 ミド(retinamide);ログレチミド;ロヒツキン(rohitukine);ロムルチド;ロキニメクス;ル
 30
 ビギノン(rubiginone)B1;ルボキシル;サフィンゴール;サイントピン(saintopin);SarCNU;
 サルコフィトールA;サルグラモスチム;Sdi1ミメティクス;セムスチン;セネセンズ由来阻
 害剤1;センスオリゴヌクレオチド;シグナル変換阻害剤;シグナル変換調節剤;一本鎖抗原
 結合部分;シゾフィラン;ソブゾキシサン;ポロカブタートナトリウム;フェニル酢酸ナトリウ
 ム;ソルベロール(solverol);ソマトメジン結合タンパク質;ソネルミン;スパルホス酸;ス
 ピカマイシンD;スプロムスチン;スプレノペンチン(splenopentin);スポンジスタチン1;ス
 クアラミン;幹細胞阻害剤;幹細胞分割阻害剤;スティピアミド(stipiamide);ストロメライ
 シン阻害剤;スルフィノシン(sulfinosine);超活性血管活性腸管ペプチド拮抗薬;スラディ
 スタ(suradista);スラミン;スワンソニン;合成グルコサミノグリカン;タリムスチン;タモ
 キシフェンメチオジド;タウロムスチン;タザロテン;テコガラナトリウム;テガフル;テ
 40
 ルラピリニウム(tellurapyrylium);テロメラーゼ阻害剤;テモボルフィン;テモゾロマイド
 ;テニポシド;テトラクロロデキサオキシド(terachlorodecaoxide);テトラゾミン(terazom
 ine);サリブラスチン(thaliblastine);サリドマイド;チオコラリン;トロンボポエチン;ト
 ロンボポエチン模倣薬;チマルファシン;サイモポエチン受容体作動薬;チモトリナン;甲状
 腺刺激ホルモン;チンエチルエチオブルプリン;チラバザミン;二塩化チタノセン;トボテカ
 ン;トプセンチン(topsentin);トレミフェン;全能性幹細胞因子;翻訳阻害剤;トレチノイン
 ;トリアセチルリジン;トリシリピン;トリメトレキサート;トリプトレリン;トロピセトロ
 ン;ツロステリド;チロシンキナーゼ阻害剤;チルフォスチン;UBC阻害剤;ウベニメクス;尿
 生殖洞由来成長阻害因子;ウロキナーゼ受容体拮抗薬;バブレオチド;バリオリンB;ベクト
 ルシステム、赤血球遺伝子療法;ベラレソール;ベラミン;ベルジン;ベルテボルフィン;ビ
 50
 ノレルピン;ピンキサルチン;パイタキシシン;ボロゾール;ザノテロン(zanoterone);ゼニブ

ラチン;ジラスコルブ;ジノスタチンスチマラマーが挙げられる。

【0079】

化学療法薬を補助的に増強する薬剤として、例えば、三環系抗うつ剤(例えば、イミプラミン、デシプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、トリミプラミン、ドクセピン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アモキサピンおよびマプロチリン);非三環系抗うつ剤(例えば、セルトラリン、トラゾドンおよびシタロプラム);Ca⁺⁺拮抗薬(例えば、ベラパミル、ニフェジピン、ニトレンジピンおよびカルベリン);カルモジュリン阻害剤(例えば、プレニラミン、トリフルオロペラジンおよびクロミプラミン);アンホテリシンB;トリパラノールアナログ(例えば、タモキシフェン);抗不整脈薬(例えば、キニジン);抗高血圧薬(例えば、レゼルピン);チオールディブリーター(例えば、ブチオニンおよびスルフォキシミン)およびクレモホルELといった多剤耐性還元剤がある。本発明の化合物は、顆粒球コロニー刺激因子といったサイトカインとも併用投与できる。抗増殖剤として、例えば、イセチオン酸ピリトレキシムがある。

10

【0080】

放射性物質として、例えば、フィブリノゲンI125;フルデオキシグルコースF18;フルオロドパF18;インスリンI125;インスリンI131;イオベンゲアンI123;ヨージバミドナトリウムI131;ヨードアンチピリンI131;ヨードコレステロールI131;ヨウ化ヒプル酸ナトリウムI123;ヨウ化ヒプル酸ナトリウムI125;ヨウ化ヒプル酸ナトリウムI131;ヨードピラセトI125;ヨードピラセトI131;塩酸イオフエタミンI123;イオメチンI125;イオメチンI131;ヨータラム酸ナトリウムI125ヨータラム酸ナトリウムI131;イオチロシンI131;リオチロニンI125;リオチロニンI131;酢酸メリソプロールHg197;酢酸メリソプロールHg203;メリソプロールHg197;セレノメチオニンSe75;アンチモン三硫化物コロイドテクネチウムTc99m;Bicisate(ビスセート)テクネチウムTc99m;ジソフェニンテクネチウムTc99m;エチドロネ酸テクネチウムTc99m;エクサメタジウムテクネチウムTc99m;フリホスミンテクネチウムTc99m;グルセプテートテクネチウムTc99m;リドフェニンテクネチウムTc99m;メプロフェニンテクネチウムTc99m;メドロネートテクネチウムTc99m;メドロネート二ナトリウムテクネチウムTc99m;メルチアチドテクネチウムTc99m;オキシドロネート(Oxidronate)テクネチウムTc99m;ペンテタートテクネチウムTc99m;ペンテタートカルシウム三ナトリウムテクネチウムTc99m;セスタミビテクネチウムTc99m;シボロキシムテクネチウムTc99m;サクシマーテクネチウムTc99m;硫黄コロイドテクネチウムTc99m;テボロキシムテクネチウムTc99m;テトロホスミンテクネチウムTc99m;チアチドテクネチウムTc99m;チロキシニンI125;チロキシニンI131;トルボピドンI131;トリオレイン125;トリオレイン131がある。

20

30

【0081】

化学療法薬の活性誘導体ならびにプロドラッグもまた、本発明の一部である。

【0082】

化学療法薬の一般的であるが、許容できる副作用として、悪心および嘔吐があるので、これらの効果は、悪心および/または嘔吐を誘発する化学療法薬と併用して抗催吐薬を投与することによって軽減される(avelliatly)ことは当業者には明らかである。例えば、オンダンセトロンを、悪心/嘔吐誘発性抗悪性腫瘍剤が投与される約30分前に約8mgの用量で経口で与えてもよい。もちろん、ハサルドル(Hasaldol)、ベナドリルおよびアチバンなどのその他の抗催吐剤(anti-emetics)も必要に応じて使用してよい。したがって、代替実施形態では、本発明の医薬組成物は、化学療法薬の副作用を低減するためにさらなる化合物またはTGF- 系の阻害剤を含む。

40

【0083】

放射線照射は、約1Gy~約100Gy、より好ましくは、約20~約80Gy、最も好ましくは、例えば、星状細胞腫、神経膠芽腫および神経膠腫の治療のために、約40~約60Gyの投与量で適用される。

【0084】

好ましい実施形態では、投与量は、分割され、これは、約1~約20週間、約2~約10週間または4~約8週間の間に数回反復される1セッションで約0.1~約10Gyまたは約1Gy~約5Gy

50

または約1Gy～約2Gyが適用されることを意味する。化学療法薬および/またはTGF- β 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、放射線照射の前に、その後に、それと一緒に投与される。腫瘍サイズの低減に応じて、1サイクルの放射線療法ならびに数サイクルの放射線照射があり得る。

【0085】

放射線照射は、通常、 ^{60}Co を用いて実施される。中性子、プロトン、陰性パイ中間子または中性子捕獲を用いる放射線照射も同様に適用できる。投与量がさらに、腫瘍の大きさ、患者の体格および適用される放射線照射の種類によって変わることは、当業者には明らかである。特定の実施形態では、投与量は、上記のように、約2～約100倍高いかまたは低く、投与量が適用される分割の数に応じて変わる。

10

【0086】

別の実施形態では、少なくとも1種の化学療法薬および少なくとも1種のTGF- β 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、疾患を治療するためのその他の手順と組み合わせて使用される。例えば、腫瘍は、手術および/または放射線照射を用いて従来的に治療され得る、次いで、マイクロ転移の休止状態を延長するために、また任意の残存する新生物性疾患、すなわち、腫瘍を安定化する、個々に、低減するために、本発明の化学療法薬および少なくとも1種のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよび/または少なくとも1種のTGF- β 系の阻害剤を含む組成物が、患者に続いて投与される。

【0087】

好ましい実施形態では、少なくとも1種の化学療法薬および少なくとも1種のTGF- β 系の阻害剤、例えば、アンチセンス(antisense)オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物が、転移病巣を有する可能性が高い(その時点で、臨床的に認識できる場合もあり、そうではない場合もある)部位に投与される。転移病巣である可能性が高い部位(または組織)に特別に埋め込まれた持続放出製剤は、これらの後者の症例において適している。

20

【0088】

有効量で投与される、少なくとも1種の化学療法薬および少なくとも1種のTGF- β 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号30などのTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物の実施形態。一般に、用語、医薬組成物、化学療法薬およびTGF- β 系の阻害剤の「有効量」とは、それぞれ、所望の生物学的効果を実現するのに必要または十分な量を指す。これは、中でも、送達様式(例えば、局所または全身)、投与期間、医薬組成物を受けとる被験体の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事に応じて変わる。具体的には、有効量とは、新生物性疾患(neoplastic diseases)の形成の速度を低減する、または、完全に阻害する量である。例えば、被験体が腫瘍を有する場合、有効量とは、新生物性疾患を減少させるかまたは排除する量である。さらに、有効量は、新規新生物性疾患の増大を防ぐか、新規新生物性疾患の減少を引き起こす量であり得る。有効量は、組成物が、単回または複数の投与量で使用されるかどうかに応じて変わる。本明細書において示される投与量は、成人に対してである。ヒトが小児、さらなる病気またはその他の状況によってストレスを受けている人である場合には、これらの投与量は適応させなければならないことは当業者にはかなり明らかである。

30

【0089】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物の対象用量は、通常、投与あたり約0.1 μg ～約10mgの範囲であり、これは、1時間毎に、1日毎に、1週間毎に、または1カ月毎に、およびその間の任意のその他の時間の量で行われ得る適用に応じて変わる。さらに別の実施形態では、用量は、投与あたり約10 μg ～約5mgまたは約100 μg ～約1mgの範囲であり、1～10回の投与は、数時間、数日または数週間の間隔をあける。しかし、いくつかの実施形態では、用量は、上記の通常の用量よりも2～100倍高いまたは低い範囲でさえ使用してもよい。これらの用量は、主に、成人の治療に言及するものであって、小児の治療の場合には、当業者には公知のように、用量は低減されなければならない。

40

【0090】

化合物の効果は、例えば、その標的の50%阻害に必要な阻害剤の濃度を表す、すな

50

わち、ある生物学的プロセスを50%阻害するために、どの程度特定の物質/分子が必要とされるかを評価する、その IC_{50} 、最大半数阻害濃度によって示される。本発明によれば、化学療法薬の IC_{50} は、50%細胞傷害性をもたらす化学療法薬の濃度を説明する。 IC_{50} は、化合物の効率を説明し、化合物の IC_{50} が低いほど、より効果的な化合物である。好ましい実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、TGF- 1、-2または-3などの抗腫瘍アンチセンスオリゴヌクレオチドは、化学療法薬、好ましくは、ゲムシタピンの IC_{50} の1.5x、2x、2.5x、5x、5.5x、6x、6.5x、7x、7.5x、8x、8.5x、9x、9.5x、10x、15x、20x、25x、30x、35x、40x、45x、50x、55x、60x、65x、70x、75x、80x、85x、90x、95xまたは99xの低減につながる。好ましくは、ゲムシタピンまたはテモゾロミドなどの化学療法薬の IC_{50} は、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、TGF- 1、-2、および/または-3アンチセンスオリゴヌクレオチドを伴わないゲムシタピンと比較して、アンチセンスオリゴヌクレオチド(oligonucleotide)、例えば、TGF- 1、-2、および/または-3アンチセンスオリゴヌクレオチド、および/またはTGF- 系の阻害剤によって、1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%低下する。化学療法薬の IC_{50} の低下によって、低濃度の化学療法薬を用いて同じ細胞傷害性効果に達すること、または同じ濃度の化学療法薬を用いて、より増大した細胞傷害性効果に達することが可能となる。好ましい実施形態では、TGF- 系の阻害剤は、化学療法薬の IC_{50} を用量依存的に低下させる。

10

【0091】

驚くべきことに、化学療法薬は、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどのTGF- 系の阻害剤の標的の発現または活性に影響を及ぼさず、化学療法薬の IC_{50} 低下につながり、TGF- 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドと標的との相互作用にも影響を及ぼさない。化学療法薬は、TGF- 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドと、標的との相互作用を支持し、増大しさえする。アンチセンスオリゴヌクレオチドの好ましい標的は、TGF- 1、-2、および/または-3である。

20

【0092】

本発明の一実施形態では、少なくとも1種のTGF- 系の阻害剤、特に、TGF- 1、-2または-3アンチセンスオリゴヌクレオチドは、約1 μ g/kg/日～約100mg/kg/日または約10 μ g/kg/日～約10mg/kg/日または約100 μ g/kg/日～約1mg/kg/日の用量範囲で投与される。

30

【0093】

さらに好ましい実施形態では、医薬組成物は、カテーテルを用いて直接腫瘍中に投与される。アンチセンスオリゴヌクレオチドの濃度は、滅菌水溶液中、約0.1 μ M/L～約1M/L、より好ましくは、約1 μ M/L～約500 μ M/L、さらにより好ましくは、約10～約200 μ M/Lまたは約50 μ M/L～約150 μ M/Lである。さらに別の好ましい実施形態では、この溶液は、約0.1 μ L/分～約50 μ L/分または約2 μ L/分～約12 μ L/分または約3 μ L/分～約10 μ L/分の流速で腫瘍中に投与される。

【0094】

さらに別の実施形態では、少なくとも1種のTGF- 系の阻害剤、例えば、TGF- 1、-2または-3アンチセンスオリゴヌクレオチドなどのアンチセンスオリゴヌクレオチドと組み合わせて、少なくとも1種の化学療法薬が、ニトロソウレア、より好ましくは、BCNU、CCNUおよび/またはACNUの群から選択される。ゲムシタピンまたはテモゾロミドなどの化学療法薬は、例えば、約1mg/m²～約1000mg/m²の用量範囲で、より好ましくは、約50mg/m²～約500mg/m²の用量、最も好ましくは、約150mg/m²～200mg/m²の単回用量で、静脈内に、6週間毎に投与される。単回用量として与えられても、2連続日での約75mg/m²～約100mg/m²などの毎日の注射に分割されてもよい。

40

【0095】

新生物性疾患の治療におけるさらに別の実施形態では、化学療法薬は、ゲムシタピンであり、少なくとも、TGF- 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび/または約10mg/m²～約10g/m²、より好ましくは、約100mg～約5g/m²、最も好ましくは、約500mg/m²～約2000mg/m²の投与量の放射線照射とともに投与される。

50

【0096】

ゲムシタピンは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与の前後、約10分～約120分内に投与されることが好ましく、より好ましくは、約15分～約60分内に、最も好ましくは、約20分～約40分内に投与される。最も好ましい実施形態では、ゲムシタピンは、1種または複数のアンチセンスオリゴヌクレオチドと同じ時間に同時投与され、これでは、ゲムシタピンおよび配列番号30などのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、別個に投与されるか、組み合わせて投与される。好ましい実施形態では、ゲムシタピンなどの化学療法薬の単回用量は、約4～約10日、それぞれ、約5～約8日内で、最も好ましくは、約7日内で反復して投与される。約1～約8、より好ましくは、約2～約6、最も好ましくは、約3～約4の単回用量が、約4～約10日、それぞれ、約5～約8日内で、最も好ましくは、約7日内で投与される。この後、約2～約60日、より好ましくは、約5～約30日、最も好ましくは、約10～約20日の治療のない間隔を適用する。これらの周期の数回、例えば、1～10、2～10、3～10、4～10、5～10、6～10、7～10、8～10または9または10の反復があり得る。

【0097】

さらに別の実施形態では、少なくとも1種の化学療法薬は、テモゾロミドであり、約2～約28連続日の期間にわたって、より好ましくは、約4～約7連続日の期間にわたって、最も好ましくは、約5連続日の期間にわたって、約500～約1200mg/m²の総用量で投与される。したがって、総用量は、約5日の期間にわたって投与される約1000mg/m²であるはずである場合、この期間の毎日用量は、約200mg/m²/日である。テモゾロミドは、1日あたり少なくとも1回投与される。投与計画は、1日あたり2回、1日あたり3回または1日あたり4回となることが好ましい。テモゾロミド投与の第1日目から、約28～約42日の期間、または約28～約35日またはより好ましくは、28日後、別の投与周期を開始してもよい。

【0098】

さらに別の実施形態では、テモゾロミドは低投与量でかなり長期間投与してもよい。例えば、テモゾロミドは、約50mg/m²/日～約150mg/m²、約50mg/m²/日～約75mg/m²/日の、最も好ましくは、約75mg/m²/日の1日投与量で1日2回以上、最大6週間投与される。より好ましくは、これらの1日用量はほぼ均等に、1日あたり2回以上投与される2以上の用量に分けられる。

【0099】

さらに別の実施形態では、ピンブラスチンは、約0.1mg/m²～約50mg/m²の投与量で、より好ましくは、1mg/m²～約10mg/m²の用量で、さらにより好ましくは、約4mg/m²～約8mg/m²で投与される。

【0100】

さらなる実施形態では、ピンクリスチンは、約0.1mg/m²～10mg/m²の用量で、より好ましくは、約0.5mg/m²～約5mg/m²の用量、より好ましくは、約0.8mg/m²～約2mg/m²で、1週間に約1回投与されるが、神経毒性が投与量制限因子である。約0.1mg/mL～約10mg/mLの硫酸ピンクリスチンの溶液が、約0.1mg/m²～約50mg/m²の単回用量を用いて、より好ましくは、約0.5mg/m²～約10mg/m²、さらにより好ましくは、約1mg/m²～約5.0mg/m²の用量で投与されることが最も一般的である。

【0101】

一実施形態では、脾臓癌腫、膠芽腫および/または退形成性星状細胞腫の治療のための医薬組成物は、少なくとも1種のアンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、TGF- 1、-2 および/または-3アンチセンスオリゴヌクレオチド、好ましくは、配列番号1～78のTGF-アンチセンスオリゴヌクレオチドと、好ましくは、テモゾロミド、ACNU、BCNU、CCNU、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシンおよびそれらの活性誘導体、5-フルオロウラシル、5-フルオロデオキシウリジン、シタラビン、ゲムシタピン(gemcitabine)、ペグ化リポソームドキシソルピシン、プロカルバジンおよびピンクリスチンからなる群から選択される化学療法薬の組合せを含む。

【0102】

別の実施形態では、化学療法薬プロカルバジン、CCNUおよびピンクリスチンは、配列番

号1~127、より好ましくは、配列番号22~48の下で配列表において同定されるアンチセンスオリゴヌクレオチドおよび/またはTGF- α 系の阻害剤と一緒に投与される。この実施形態では、投与量は、約40mg/m²~約80mg/m²のプロカルバジンp.o.(投与の開始から約8日目~約21日目)、約80~約120mg/m²のCCNU、p.o.(投与のほぼ1日目)、約8日目および約29日目(投与の開始から)に約2mg/m² i.v.の最大を有する約1.2mg/m²~約1.8mg/m² p.o.のビンクリスチン(投与の1日目)である。アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび/またはTGF- α 系の阻害剤は、化学療法薬の投与の前、それと一緒にまたはその後に与えられる、すなわち、一般に、本発明の医薬組成物の化合物は、同時に、時間的に重複して、または時間的に別個に投与される。別の実施形態では、この周期が、約6~約8週後に1回または数回反復される。

10

【0103】

さらに好ましい実施形態では、少なくとも1種のアンチセンスオリゴヌクレオチド、さらにより好ましくは、TGF- α 1、-2または-3のアンチセンスオリゴヌクレオチド、最も好ましくは、配列番号1~127の下で配列表において同定されるアンチセンスオリゴヌクレオチド、さらにより好ましくは、配列番号22~48を有する配列およびテロゾロミド(telozolomide)が、医薬組成物の一部である。この場合には、新生物性疾患、より好ましくは、脾臓癌腫、神経膠腫、膠芽腫および/または退形成性星状細胞腫などの癌の治療のためのテモゾロミドの投与量は、周期の1~5日目に約120~約180mg/m²、p.o.である。より好ましい実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、約1 μ g/kg/日~約50mg/kg/日で投与される。周期は、約3~5週間後に反復される。

20

【0104】

神経膠腫の治療のためのさらに好ましい実施形態では、放射線照射が、上記の標準スケジュールに従ってさらに投与される。一実施形態では、放射線照射が上記の組合せの投与と一緒に適用される。その他の実施形態では、放射線照射は、本発明の医薬組成物の投与の前または後に適用される。

【0105】

新生物性疾患、より好ましくは、脾新生物の治療のための医薬組成物の一実施形態では、細胞増殖を阻害する、および/または細胞死を誘導する少なくとも1種の化学療法薬は、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド(cyclophosphamid)、ドセタキセル、PEG-リポソームドキソルビシン、エトポシド(etoposid)、フォリン酸(folinic acid)、5-フルオロウラシル、ミトキサントロン、バクリタキセル、トポテカンおよび/またはトレオスルファンの群から選択される。

30

【0106】

新生物性疾患の治療のためのより好ましい実施形態では、化学療法薬バクリタキセルまたはカルボプラチンは、本発明の医薬組成物の少なくとも一部分である。約100mg/m²~約200mg/m²、より好ましくは、約175mg/m²のバクリタキセルまたは周期の1日目にi.v.投与されるカルボプラチン。この周期は、約20~約30日後に反復される。

【0107】

脾臓癌腫などの新生物性疾患の治療のためのさらに別の実施形態では、本発明の医薬組成物の少なくとも1種の化学療法薬は、ゲムシタピンである。ゲムシタピンは、約10分~約60分内に、より好ましくは、約12分~約20分内に、約800mg/m²~約1200mg/m²、より好ましくは、約1000mg/m² i.v.の投与量で投与される。この適用は、約5~約10日間反復される。

40

【0108】

さらにその他の実施形態では、カルボプラチンと併用されるバクリタキセル、カルボプラチンと併用されるドセタキセル、シクロホスファミド(cyclophosphamid)と併用されるカルボプラチン、トレオスルファンと併用されるシスプラチン、エトポシド(etoposid)、フォリン酸(folin acid)と併用されるミトキサントロンおよび5-フルオロウラシル、トポテクト(topotect)またはPEG-リポソームドキソルビシンが、脾臓癌の治療のための本発明の医薬組成物の少なくとも1種の化学療法薬である。

50

【0109】

膵臓癌の治療のための上記の実施形態のより好ましい実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号1~127の下で配列表において同定されるオリゴヌクレオチド、さらにより好ましくは、配列番号22~48を有する配列である。

【0110】

さらに好ましい実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95または100 μ Mの用量で投与される。

【0111】

これらの医薬組成物を投与するためのさらに別の実施形態では、放射線療法が上記の標準スケジュールに従って適用される。

10

【0112】

あるいは、本発明の医薬組成物の局所投与のために、好ましい実施形態では、組成物は全身投与される。

【0113】

本発明の医薬組成物は、医薬組成物の成分を形成する、少なくとも1種の化学療法薬、例えば、ゲムシタビンまたはテモゾロミドと、少なくとも1種のTGF- β 系の阻害剤、例えば、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号30を含むことが好ましい。これらの成分は、一緒に混合された純粋な形態か、一緒に混合された医薬上許容される担体、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントと一緒にいずれかである。代替実施形態では、医薬組成物の成分は、純粋な形態で、または医薬上許容される担体、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントと一緒にいずれかで分離されている。好ましい実施形態では、成分の医薬上許容される担体、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントは、同一であるか、または異なっている。

20

【0114】

本発明の医薬組成物を「投与すること」は、当業者に公知の任意の手段によって達成される。投与経路として、それだけには限らないが、経口、鼻腔内、気管内、眼への、経肺(pulmonal)、経膈、経直腸、非経口(例えば、筋肉内、皮内、静脈内、腫瘍内または皮下または直接注射)、デポー(depo)注射、移植、徐放性様式、頭蓋内、腹腔内、膀胱内、結膜下、局所、経皮または舌下が挙げられる。

30

【0115】

癌などの腫瘍を形成する新生物性疾患の治療のための医薬組成物の一実施形態では、少なくとも1種の化学療法薬と、少なくとも1種のTGF- β 系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドの組合せは、生分解性、ポリマー性インプラントまたは埋め込みカテーテルによって送達されることが好ましい。

【0116】

用語「医薬組成物」とは、固体および/または液体形態の成分を含む組成物を指し、ここで、成分は、純粋な形態および/または医薬上許容される担体、増量剤、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントと一緒にである。

40

【0117】

本発明の製薬上許容される担体、増量剤、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントは、有機または無機起源、天然または合成起源のものであり、それと一緒に医薬組成物の成分が、例えば、適用を容易にするために、または成分の効率を増大するために組み合わせられる、被験体への投与に適した任意の物質である。担体、増量剤、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントが、医薬組成物の成分または医薬組成物が、治療されるべき被験体による経口摂取のための、錠剤、コート錠、発泡錠(evervescent tablet)、顆粒剤、ロゼンジ、散剤、丸剤、糖衣錠、(マイクロ)カプセル剤、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、エマルジョンなどとして製剤されるのを可能にすることが好ましい。

50

【 0 1 1 8 】

医薬組成物はまた、顆粒剤、散剤、錠剤、コート錠、(マイクロ)カプセル剤、坐剤、シロップ、エマルジョン、懸濁液、クリーム、点滴剤、微細金粒子上にコートされたものまたは成分を持続的に放出する製剤を含み、その製剤中では、上記のように、賦形剤および添加物および/または補助剤、例えば、崩壊剤、結合剤、コート剤、膨潤剤、滑沢剤、矯味剤、甘味料または可溶化剤が、通常使用される。薬物送達のための本方法の短い概説については、Langer(1990年)参照のこと。

【 0 1 1 9 】

一実施形態では、経口使用用の医薬品は、錠剤または糖衣錠のコアを得るために、必要に応じて、適した補助剤を添加した後に、場合により、得られた混合物をすりつぶし、顆粒剤の混合物を処理する固体賦形剤として得られる。適した賦形剤として、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含めた糖などの増量剤;例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン(PVP)などのセルロース調製物がある。

10

【 0 1 2 0 】

さらに別の実施形態では、崩壊剤、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムが添加される。場合により、経口製剤はまた、内部酸性状態を中和するために生理食塩水またはバッファー中で製剤してもよい。

20

【 0 1 2 1 】

さらに別の実施形態では、糖衣錠コアは、適したコーティングとともに提供される。この目的上、濃縮糖溶液を使用してもよく、これは、場合により、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポール(carbopol)ゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー液および適した有機溶媒または溶媒混合物を含有し得る。

【 0 1 2 2 】

さらに別の実施形態では、異なる組合せの活性化化合物用量を同定または特徴づけるために、錠剤または糖衣錠コーティングに染料または顔料が添加される。別の実施形態では、経口的に使用され得る医薬品、「ベジキャップ(vegicaps)」は、ゼラチンで作られた押し込み型カプセル剤ならびにゼラチンで作られたソフト密閉カプセル剤および可塑剤、例えば、グリセロールまたはソルビトールを含む。一実施形態では、押し込み型カプセル剤は、ラクトースなどの増量剤、デンプンなどの結合剤および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および場合により、安定化剤との混合物中に有効成分を含有する。ソフトカプセル剤の別の実施形態では、活性化化合物は、脂肪オイル、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなどの適した液体中に溶解または懸濁される。さらに、安定化剤を加えてもよい。さらに別の実施形態では、当業者には周知の経口投与用に製剤されたミクロスフェアが使用される。経口投与のための製剤は、このような投与に適した投与量中にある。

30

【 0 1 2 3 】

頬側投与のためのさらに別の実施形態では、組成物は、例えば、従来法で製剤された錠剤またはロゼンジの形態をとる。

40

【 0 1 2 4 】

吸入による投与のためのさらに別の実施形態では、本発明に従って使用するための化合物は、適した噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適したガスを使用して、加圧バックまたは噴霧器から、エアゾールスプレーの形態で送達され得ることが好都合である。加圧エアゾールの場合には、投与量単位は、計測された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。例えば、化合物ならびにラクトースまたはデンプンなどの適した粉末基剤の粉末混合物を含有する、吸入器(inhaler)または吸入器(insufflato

50

r)において使用するためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジを製剤してもよい。適した薬剤担体として、例えば、リポソーム中にマイクロカプセル化、エンコヒレート化、含有された、霧状にされた吸入用の水溶液または生理食塩水溶液、エアロゾルがある。

【0125】

さらに別の実施形態では、例えば、経口、静脈内、頭蓋内(intracranial)、腹腔内、膀胱内(intravesical)、局所、経皮、結膜下、舌下、非経口、デポー(depo)注射、徐放性様式、くも膜下腔内、脳室内または腫瘍内投与のための化合物の製薬上許容される担体として、バッファーを含有する場合もある滅菌水溶液、希釈剤およびその他の適した添加物、例えば、それだけには限らないが、浸透促進剤、担体化合物およびその他の製薬上許容される担体、増量剤、滑沢剤、希釈剤、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントが挙げられる。

10

【0126】

医薬組成物またはその成分の全身送達のためのさらに別の実施形態では、それらは、例えば、注射(例えば、ボラス注射または連続注入による)による非経口投与のための薬剤担体、増量剤、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントと一緒にしている。注射用製剤は、例えば、単位投与形で、例えば、アンプル中で、または添加された防腐剤を含む複数用量容器中で提示される。医薬組成物は、中でも、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形態をとり、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤などの製剤化剤(formulatory agents)を含有することが好ましい。一実施形態では、非経口投与用の薬剤担体、増量剤、滑沢剤、希釈剤、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントとして、水溶性形態の活性化合物の水溶液が挙げられる。

20

【0127】

さらに別の実施形態では、本発明の医薬組成物の1種または複数の成分の懸濁液は、適当な油性注射用懸濁液として調製される。適した親油性溶媒またはビヒクルとして、脂肪オイル、例えば、ゴマ油または合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリドまたはリポソームが挙げられる。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を高める物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランを含む。場合により、懸濁液はまた、適した安定化剤または化合物の溶解度を高めて、高濃度溶液の調製を可能にする薬剤を含有し得る。

30

【0128】

さらに別の実施形態では、化学療法薬および/またはTFG-系の阻害剤、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、適したビヒクル、使用前の、例えば、滅菌発熱物質不含水での構成のための、または皮膚に擦りこまれる鋭い物体上に乾燥された散剤の形態にある。

【0129】

さらに別の実施形態では、化合物は、直腸用または腔用組成物、例えば、坐剤または保留浣腸または例えば、ココアバターもしくはその他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する錠剤に製剤される。

【0130】

さらに別の実施形態では、化合物は、デポー製剤として製剤される。一実施形態では、このような長期作用性製剤は、適したポリマー物質または疎水性物質を用いて(例えば、許容されるオイル中のエマルジョンとして)またはイオン交換樹脂を用いて、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤される。その他の実施形態では、送達系は、徐放性、遅延放出または持続放出送達系を含む。このような系は、化合物の反復投与を避けることができ、被験体および医師にとっての利便性を高める。多数の種類の放出送達系が利用可能であり、当業者に公知である。代替実施形態では、送達系は、ポリマー基剤系、例えば、ポリ(ラクチド-グリコリド)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸およびポリ酸無水物を含む。薬物を含有する前記のポリマーのマイクロカプセルが、例えば、米国特許第5,075,10

40

50

9号に記載されている。

【0131】

別の実施形態では、送達系は、例えば、コレステロール、コレステロールエステルなどのステロールおよび脂肪酸またはモノ-、ジ-およびトリグリセリドなどの中性脂肪をはじめとする脂質である非ポリマー系；ヒドロゲル放出系；サイラスティック(sylastic)系；ペプチドベースの系；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用する圧縮錠剤；部分融合されたインプラントなどを含む。特定の例として、それだけには限らないが：(a) 米国特許第4,452,775号、同第4,675,189号および同第5,736,152号に記載されるものなどの、本発明の薬剤がマトリックス内の形態で含有されている浸食系および(b) 米国特許第3,854,480号、同第5,133,974号および同第5,407,686号に記載されるものなどの、活性成分が制御された速度でポリマーから浸透する拡散系が挙げられる。さらに、ポンプをベースとするハードウェア送達系が使用されることが好ましく、その一部は、移植に適応している。

10

【0132】

さらなる実施形態では、化学療法薬および/またはアンチセンスオリゴヌクレオチドおよび/またはTGF- β 系の阻害剤は、GELFOAM(登録商標)、ゆっくりと分解する修飾されたコラーゲン線維からなる市販の製品を用いて製剤される。さらに、医薬組成物はまた、例えば、適した固体またはゲル相担体、増量剤、滑沢剤、希釈剤、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントも含む。このような担体、増量剤、滑沢剤、希釈剤、賦形剤、崩壊剤(disintegrate)および/またはアジュバントの例として、それだけには限らないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリエチレングリコールなどのポリマーが挙げられる。

20

【0133】

化学療法薬および/またはアンチセンスオリゴヌクレオチドおよび/またはTGF- β 系の阻害剤は、そのまままたは製薬上許容される塩の形態で投与されることが好ましい。塩は、製薬上許容されなくてはならないが、製薬上許容されない塩を使用して、その製薬上許容される塩を調製してもよい。このような塩として、それだけには限らないが、以下の酸から調製されたもの：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン-2-スルホン酸およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。また、このような塩は、カルボン酸基のアルカリ金属塩またはアルカリ土類塩、例えば、ナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩として調製される場合もある。

30

【0134】

一実施形態では、適した緩衝剤として、それだけには限らないが：酢酸および塩(1~2% w/v)；クエン酸および塩(1~3% w/v)；ホウ酸および塩(0.5~2.5% w/v)ならびにリン酸および塩(0.8~2% w/v)が挙げられる。適した保存料として、塩化ベンザルコニウム(0.003~0.03% w/v)；クロロブタノール(0.3~0.9% w/v)；パラベン(0.01~0.25% w/v)およびチメロサル(0.004~0.02% w/v)が挙げられる。

【0135】

一実施形態では、本発明の医薬組成物の少なくとも2種の成分の局所投与のための医薬上許容される担体として、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液体および粉末が挙げられる。従来の薬剤担体、水性の粉末または油性の基剤、増粘剤などが、必要であるかまたは望ましい場合もある。さらに別の実施形態では、コーティングされたコンドーム、グローブなども有用である。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、消化管送達を促進するために浸透促進剤を含む。浸透促進剤は、5つの広義のカテゴリー、すなわち、脂肪酸、胆汁酸塩、キレート化剤、界面活性剤および非界面活性剤のうちの1つに属するものとして分類され得る(Leeら、1991年、Muranishi 1990年)。これらの広義のカテゴリーのうち1種または複数に由来する1種または複数の浸透促進剤が含まれることが好ましい。種々の脂肪酸および浸透促進剤として作用するその誘導体として、例えば、オレイン酸、ラウリン酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ス

40

50

テアリン酸、リノール酸、リノレン酸、ジカプレート、トリカプレート、レシンレエート (recinleate)、モノオレイン (別名1-モノオレオイル-rac-グリセロール)、ジラウリン、カプリル酸、アラキドン酸 (arichidonic acid)、グリセリル1-モノカプレート、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、アシルカルニチン、アシルコリン、モノ-およびジ-グリセリドおよび生理学的に許容されるその塩 (すなわち、オレイン酸塩、ラウリン酸塩、カプリン酸塩、ミリスチン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、リノール酸塩など) が挙げられる (Leeら1991年、Muranishi 1990年、El-Haririら1992年)。いくつかの現在の好ましい脂肪酸の例として、0.5~5%の濃度で、単独で、または組合せて使用されるカプリン酸ナトリウムおよびラウリン酸ナトリウムがある。胆汁の生理学的役割として、脂質および脂溶性ビタミンの分散および吸収の促進が挙げられる (Brunton 1996年)。種々の中性胆汁酸塩およびその合成誘導体が、浸透促進剤として作用する。したがって、用語「胆汁酸塩」は、胆汁の天然に存在する成分のいずれかならびにその合成誘導体のいずれかを含む。現在好ましい胆汁酸塩として、一般に、0.5~2%の濃度で使用されるケノデオキシコール酸 (CDCA) (Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo.) がある。好ましい実施形態 (ambodiment) では、1種または複数の浸透促進剤を含む複雑な製剤が使用される。例えば、胆汁酸塩は、複雑な製剤を製造するために脂肪酸と組み合わせて使用される。好ましい組合せとして、カプリン酸ナトリウムまたはラウリン酸ナトリウムと組み合わせたCDCAが挙げられる (一般に、0.5~5%)。

10

【0136】

一実施形態では、さらに、キレート化剤が使用され、これとして、それだけには限らないが、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (EDTA)、クエン酸、サリチレート (例えば、サリチル酸ナトリウム、5-メトキシサリチレートおよびホモバニラート)、コラーゲンのN-アシル誘導体、ラウレス-9および -ジケトンのN-アミノアシル誘導体 (エナミン) が挙げられる (Leeら1991年; Muranishi 1990年; Buurら1990年)。キレート化剤は、DNアーゼ阻害剤としても働く追加の利点を有する。

20

【0137】

さらに別の実施形態では、さらに、界面活性剤が使用される。界面活性剤として、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテルおよびポリオキシエチレン-20-セチルエーテル (Leeら1991年); およびFC-43などのパーフルオロ化学エマルジョンが挙げられる (Takahashiら1988年)。非界面活性剤として、例えば、不飽和環状尿素、1-アルキル-および1-アルケニルアザシクロ-アルカノン誘導体 (Leeら1991年); およびジクロフェナクナトリウム、インドメタシンおよびフェニールブタゾンなどの非ステロイド系抗炎症薬 (Yamashitaら1987年) が挙げられる。

30

【0138】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、医薬組成物中に従来見られるその他の補助成分を、その技術によって確立された利用レベルで、さらに含有する。したがって、例えば、組成物は、さらなる適合する薬学的に活性な物質、例えば、鎮痒薬、収斂薬、局所麻酔または抗炎症薬などを含有し得るか、または本発明の組成物の種々の投与形を物理的に製剤するのに有用なさらなる物質、例えば、色素、香味剤、保存料、抗酸化剤、乳白剤、増粘剤および安定化剤を含有し得る。しかし、このような材料は、添加される場合に、本発明の組成物の成分の生物活性を過度に干渉してはならない。

40

【0139】

(実施例)

本発明は、以下の実施例において示されるが、本発明はこれらの実施例に制限されない。

【0140】

(実施例1)

ゲムシタピンのIC₅₀を低減するTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド (図1)

96ウェル組織培養プレート中に、4000個細胞/ウェルのヒト膀胱腫瘍細胞株Hup-T3 (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH, Braunschweig, Germany) を

50

播種した。Hup-T3細胞株は、ゲムシタピンに対して耐性ではない。播種後1日で、細胞を、8種の異なるゲムシタピン濃度、すなわち、それぞれ、5 μ M、2 μ M、800nM、320nM、128 nM、51.2nM、20.5nM、8.2nM、3.3nMおよび0nMゲムシタピンを、0 μ M()、5 μ M()または10 μ M()TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号30と組み合わせ、5時間同時処理した。その後、ゲムシタピンと、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドとを含む第1の処理溶液を除去し、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドを含有するが、ゲムシタピンを含有しない第2の処理溶液によって置換した。処理溶液は、場合により、3日後に置換した。

【0141】

すべての処理の7日後、細胞上清を回収し、TGF- β 2濃度を分析した(実施例4および図4参照のこと)。

【0142】

Hup-T3細胞の増殖/生存率を、EZ4U法を製造業者(Biozol Diagnostica Vertrieb GmbH)の使用説明書に従って使用して分析し、EZ4U溶液とともに75分のインキュベーション時間の後に、プレートリーダー「Fluostar-Optima」(BMG LABTECH GmbH)を使用してODを測定した。結果は、ゲムシタピンがTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドと組み合わせ、投与された場合に、ゲムシタピンによる細胞増殖の阻害の予期しない増大を示す。したがって、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドは、驚くべきことに、ゲムシタピン比IC₅₀を用量依存的に低減した(図1)。

【0143】

(実施例2)

TGF- β 2分泌に対するゲムシタピンの効果(図2)

TGF- β 2発現および分泌それぞれに対するゲムシタピンの効果を、Hup-T3細胞で調べた。ゲムシタピンは、Hup-T3細胞に、以下の濃度:5 μ M、0.5 μ M、50nM、5nM、0.5nM、0.05nMまたは0nMで投与し、細胞を実施例1にしたがって5時間インキュベートした。処理溶液は、場合により、3日後に置換した。

【0144】

処理の7日後、細胞上清を、TGF- β 2濃度の分析のために回収した。TGF- β 2分泌()を、標準TGF- β 2-ELISAキット(R&D Systems、Minneapolis、USA)によって、製造業者の使用説明書に従って定量化した。

【0145】

Hup-T3細胞の増殖/生存率()を、製造業者(Biozol Diagnostica Vertrieb GmbH)の使用説明書に従ってEZ4U法を使用して分析し、EZ4U溶液とともに75分のインキュベーション時間の後に、プレートリーダー「Fluostar-Optima」(BMG LABTECH GmbH)を使用してODを測定した。

【0146】

TGF- β 2分泌の低減()は、ゲムシタピンの細胞傷害性効果のために高ゲムシタピン濃度で低減する、細胞の増殖および生存率()それぞれと相関する。これは、図2の重複する曲線によって示される。驚くべきことに、ゲムシタピンは、細胞傷害性効果を有するが、Hup-T3細胞のTGF- β 2分泌()に特異的に影響を及ぼさない(図2参照のこと)。

【0147】

(実施例3)

TGF- β 2分泌に対するTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドの効果(図3)

さらなる実験では、TGF- β 2の、発現および分泌それぞれに対するTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドの効果をHup-T3細胞で調べた。TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、配列番号30を、実施例1に記載されるようにHup-T3細胞に投与した(0 μ M、1 μ M、2.5 μ M、5 μ M、10 μ M、20 μ M、40 μ M、60 μ Mまたは80 μ M TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド)。細胞を、処理の7日後に実施例1に従ってインキュベートし、R&D SystemsのTGF- β 2-ELISAキットを使用するTGF- β 2濃度の分析のために細胞上清を回収した。

10

20

30

40

50

【0148】

予測されたように、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドは、TGF- β 2発現および分泌をそれぞれ、用量依存的に阻害した(図3参照のこと)。

【0149】

(実施例4)

TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドによる、TGF- β 2分泌の抑制に対するゲムシタピンの効果(図4)

Hup-T3細胞を、種々の濃度のゲムシタピン(2 μ M、800nM、320nM、128nM、51.2nM、20.5 nM、8.2nMおよび0nM)および実施例1のTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド(0 μ M()、5 μ M()または10 μ M()TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド)とともにインキュベートし、細胞上清を処理の7日後に、R&D SystemsのTGF- β 2-ELISAキットを使用するTGF- β 2濃度の分析のために回収した。

10

【0150】

驚くべきことに、ゲムシタピンは、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドと、そのTGF- β 2標的との相互作用に負に影響を及ぼさなかった、すなわち、ゲムシタピンは、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドによるTGF- β 2分泌の抑制を損なわない。

【0151】

(実施例5)

テモゾロミドのIC₅₀を低下させるTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド(図5)

48ウェルの組織培養プレート中に、10000個細胞/ウェルのヒト黒色腫細胞株MEL-Juso(CLS-Cell Lines Service, Eppelheim, Germany)を播種した。MEL-Juso細胞株は、テモゾロミドに対して耐性ではない。播種の6時間後、細胞を8種の異なるテモゾロミド濃度、すなわち、200 μ M、100 μ M、50 μ M、25 μ M、12.5 μ M、6.25 μ M、3.125 μ Mおよび0 μ Mテモゾロミドを、それぞれ、0 μ M()、5 μ M()または10 μ M()TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号30と組み合わせて用いて、2日間同時処理した。物質(テモゾロミドおよびTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド)は、水溶液で調製し、4℃で保存し、4週間使用した。その後、テモゾロミド(temozolomide)とTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドとを含む第1の処理溶液を回収し、上記の濃度のTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドとテモゾロミドとを含有する第2の処理溶液によってさらに2日間置換した。TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドとテモゾロミドとを含有する処理溶液を回収し、細胞に新鮮な試験溶液をさらに3日間加えた。

20

30

【0152】

すべての処理の7日後、細胞上清を回収し、TGF- β 2濃度を分析した。

【0153】

MEL-Juso細胞の増殖/生存率を、Cyquant法を使用し、製造業者(Invitrogen)の使用説明書に従って分析し、Cyquant溶液(検出試薬、直接核酸株および直接核酸バックグラウンドサプレッサー)とともに60分のインキュベーション時間後に、プレートリーダー「Fluostar-Optima」(BMG LABTECH GmbH)を使用してODを測定した。結果は、テモゾロミドがTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドと組み合わせて投与された場合に、テモゾロミドによる細胞増殖の阻害の予期しない増大を示す。したがって、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドは、驚くべきことに、テモゾロミドのIC₅₀を用量依存的に低減した(図5)。

40

【0154】

(実施例6)

テモゾロミドの細胞傷害性を増大するTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド(図6)

48ウェルプレートに、A-172細胞(約7000個細胞/ウェル)を播種し、播種の6時間後、細胞に、0 μ M、200 μ Mまたは800 μ Mテモゾロミドを、単独(灰色の棒)または10 μ MのTGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチド(oligonucleotide)、例えば、配列番号30と組み合わせて(黒色の棒)のいずれかで加えた。2日インキュベーションした後、処理溶液を置換し、細胞をさらに3日間インキュベートした(総処理時間:5日)。その後、処理によって誘導されたストレスの結果として、溶解した細胞に由来する、および上清中に浮遊している細胞の

50

乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)を含有する細胞上清を、ウェルから回収した。上清の細胞を、例えば、CytoToxicity Detection Kit Plus(Roche Diagnostics GmbH)に由来する溶解溶液を添加することによって溶解し、LDHレベルを、例えば、キットのマニュアルに従って調べた。放出されたLDHの量は、テモゾロミドと、TGF- β 2アンチセンスオリゴヌクレオチドの組合せを用いて大幅に増大した(図6)。

【0155】

(実施例7)

ヒトトランスフォーミング増殖因子TGF- β 1、-2および-3のアンチセンスm-RNA:

ヒトTGF- β 1のアンチセンスm-RNA:

```
CTGCAGCCTTGACCTCCCAGGATCAAGTGATCCTCCACCTTAGCCTCCAGAGTAGCTGGGACCACAGGTGTACATTTTTT 10
TAAAAGTGTTTTGTAGAGATAGGGTCTCACTATGTTACCCAGGCTGGTCTCAAATGCCTGGATTCAAGTATCCTCCCATC
TCTGCCTCCCAAAAGTGCTAGGATTACAGGCGTGAGCACCCCGCCTGGCCTGAACTACTATCTTTTATTGTCTTCTTCAC
TATCCCCCACTAAAGCAGGTTCTGGTGGGCAGGAACTCCTCCCTTAACCTCTCTGGGCTTGTTTTCTCAACCTTTAAAA
TGGGTGTTATCAGAGTCCCTGCCATCTCAGAGTGTTGCTATGGTGAAGTTCATTAATGTAAGGCACTTCAACA
GTGCCCAAGGTGCTCAATAAATAGATCTAACTACAGTAGTGTTCCCACTGGTCCCTGTGCCTTGATGCCGGGCAAAGG
AATAGTGCAGACAGGCAGGAGGAGGCAGAGAGGGAGAGAGAGGGAGTGGGAGTGGGGGAACGTCAGGGATGGAGACCCCA
GGCAGGCGCCCAATGACACAGAGATCCGCAGTCTCTCTCCATCTTTAATGGGGCCCCAGGTGGGCTTGGGGCACGGTGT
CCTTAAATACAGCCCCCATGGGCAAGGCAGCGGGGGCGGGGCGGGGTGGGGCCGGGCCTGCCGGGGCGGGGCGGGGCGGG
GCGGGACCTCAGCTGCACTTGCAGGAGCGCACGATCATGTTGGACAGCTGCTCCACCTTGGGCTTGCGGGCCACGTAGTA
CACGATGGGCAGCGGCTCCAGCGCTGCGGCACGCAGCACGGCGCCGCCGAGGCGCCGGGTATGCTGGTTGTACAGGG 20
CCAGGACCTTGCTGTACTGCGTGTCCAGGCTCCAAATGTAGGGGCAGGGCCCGAGGCAGAAGTTGGCATGGTAGCCCTTG
GGCTCGTGGATCCACTTCCAGCCGAGGTCTTGCGGAAGTCAATGTACAGCTGCCGCACGCAGCAGTTCTTCTCCGTGGA
GCTGAAGCAATAGTTGGTGTCCAGGGCTCGGCGGTGCCGGGAGCTTTGCAGATGCTGGGCCCTCTCCAGCGGGGTGGCCA
TGAGAAGCAGGAAAGGCCGGTTCATGCCATGAATGGTGGCCAGGTCACTCGGCGGCCGGTAGTGAACCCGTTGATGTCC
ACTTGACAGTGTGTTATCCCTGCTGTACAGGAGCAGTGGGCGCTAAGGCGAAAGCCCTCAATTTCCCTCCACGGCTCAA
CCACTGCCGCACAACTCCGGTGACATCAAAAGATAACCACTCTGGCGAGTCGCTGGGTGCCAGCAGCCGGTTGCTGAGGT
ATCGCCAGGAATTGTTGCTGTATTTCTGGTACAGCTCCACGTGCTGCTCCACTTTTAACTTGAGCCTCCTCAGCAGACGC
AGCTCTGCCGGGAGAGCAACACGGGTTCAGGTACCGCTTCTCGGAGCTCTGATGTGTTGAAGAACATATATATGCTGTG
TGTACTCTGCTTGAAGTTGTCATAGATTTGTTGTTGGGTTTCCACCATTAGCACGCGGGTGACCTCCTTGCGTAGTAGT 30
CGGCCTCAGGCTCGGGCTCCGGTTCTGCACTCTCCCCGGCCACCCGGTCGCGGGTGTGTTGTACAGGGCGAGCACGGCC
TCGGGCAGCGGGCCGGGCGGCACCTCCCCCTGGCTCGGGGGGCTGGCGAGCCGCAGCTTGGACAGGATCTGGCCGCGGAT
GGCCTCGATGCGCTTCCGCTTACCAGCTCCATGTCGATAGTCTTGACAGGTGGATAGTCCCGCGGCCGGCGGGGCCAGGCG
TCAGCACCAAGTAGCCACAGCAGCGGTAGCAGCAGCGGCAGCAGCCGCAGCCCGAGGGCGGCATGGGGGAGGCGGCGCCC
CCCGGCACTGCCGAGAGCGCAACAGGGCTGGTGTGGTGGGGAGGCCCCGCCCTGCAGGGGCTGGGGGTCTCCCGGCAA
AAGGTAGGAGGGCCTCGAGGGAAAGCTGAGGCTCCTCAGGGAGAAGGGCGCAGTGGTGGAGGGGAGGCTTGGACCGGGGG
TGTCTCAGTATCCACAGGAAATAACCTAGATGGGCGCGATCTGGTACCAGAAAGGTGGGTGGTCTTGAATAGGGGATCTGT
GGCAGGTTCGAGAGAGATCCGTCTCCTGGAGGAGAAAGGGTCTAGGATGCGCGGGGGCTCAGGAGACAGGCCGGGGATGA
AGGCGGCGTGACAGGGGGTGCGCCCGAGGTCTGGGGAAAAGTCTTTGCGGGAGGCCGGGTTCGGCGACTCCCGAGGGCTGGT
CCGGAATGGGGGCGCCTGAGGGACGCCGTGTAGGGGGCAGGGAGGGAGCAAGCGTCCCCGGCGGCAAGGGAGGCGGTCT 40
GGGGTCCCCAAGTCTGCTCCTCGCGGGGCGAGCTCGCGCCAAGAGGTCCCCGCGCCTCCGGCTCCCAGCGGCAACGGA
AAAGTCTCAAAAGTTTTTTTCTCTCTCCGACCAAGCTCGTCCCTCCTCCCGCTCCTCCTCCCTCCTCCCGCAGTG
GCGGGGGCGGCGGGCGGCTCGTCTCAGACTCTGGGGCCTCAGGCTGCTCCTCGGCGACTCCTTCTCCTCGGCGGCGAG
GCCGGCCCCGCGGGCGGCTCAGAGCCGGGGGGGTGCCCCGACGGGGCGTCCCCCTGCCCGGGCGGGGGCCCTCGCT
GTCTGGCTGCTCCGCGGAGGGAGGT
```

【0156】

ヒトTGF- β 2のアンチセンスm-RNA:

```
TTTAAAAAATTTGCTTCTTGCTCTCTCACTTACAAAGTAGGTGAAATGTAGAATAAGGCCTTCAACTTTTTTTTGTGTC
AGATGCCAGTTTTTAAACAAACAGAACACAACTTCCAAAGTGCTGAACTAGTACCGCCTTTTCAAAAATTTTTTAACACT
GATGAACCAAGGCTCTTATGTTTTCTTGTTACAAGCATCATCGTTGTCGTCGTCATCATCATTATCATCATCATTGTC
ATTTTGGTCTTGCCACTTTTCCAAGAAATTTAGCTGCATTTGCAAGACTTTACAATCATATTAGAAAGCTGTTCAATCTT 50
```

GGGTGTTTTGCCAATGTAGTAGAGAATGGTTAGAGGTTCTAAATCTTGGGACACGCAGCAAGGAGAAGCAGATGCTTCTG
GATTTATGGTATTATATAAGCTCAGGACCCTGCTGTGCTGAGTGTCTGAACTCCATAAATACGGGCATGCTCCAGCACAG
AAGTTGGCATTGTACCCTTTGGGTTCGTGTATCCATTTCCACCCTAGATCCCTCTTGAAATCAATGTAAAGTGGACGTAG
GCAGCAATTATCCTGCACATTTCTAAAGCAATAGGCCGCATCCAAAGCACGCTTCTTCCGCCGGTTGGTCTGTTGTGACT
CAAGTCTGTAGGAGGGCAATAACATTAGCAGGAGATGTGGGGTCTTCCCACTGTTTTTTTTCTAGTGGACTTTATAGTT
TTCTGATCACCCTGGTATATGTGGAGGTGCCATCAATACCTGCAAAATCTTGCTTCTAGTTCCTTCACTTTTATTTGGGAT
GATGTAATTATTAGATGGTACAAAAGTGCAGCAGGGACAGTGTAAAGCTTATTTTAAATCCCAGGTTCTGTCTTTATGGT
GAAGCCATTATGAACAGCATCAGTTACATCGAAGGAGAGCCATTGCGCTTCTGCTCTTGTTTTTCAAACTTTGCTGTGC
ATGTAGCGCTGGGTGGAGATGTTAAATCTTTGGACTTGAGAATCTGATATAGCTCAATCCGTTGTTTCAGGCACTCTGGC
TTTTGGGTCTGCAAAACGAAAGACTCTGAACTCTGCTTTCACCAAATTGGAAGCATTCTTCTCCATTGCTGAGACGTCAA
ATCGAACAAATTCTGAAGTAGGGTCTGTAGAAAAGTGGGCGGGATGGCATTTCGAGAGGGAAGAAGGGCGGCATGTCTATT
TTGTAAACCTCCTTGGCGTAGTACTCTTCGTCGCTCCTCTCGCGCTCGCAGGCGGCCGCCCTCCGGCTCGCCTTCTCCTG
GAGCAAGTCCCTGGTGTGTTGTAGATGGAAATCACCTCCGGGGGGACTTCCTCGGGCTCAGGATAGTCTTCTGGGGGAC
TGGTGAGCTTCAGCTTGCTCAGGATCTGCCCCGGATCGCCTCGATCCTCTTGCGCATGAACTGGTCCATATCGAGTGTG
CTGCAGGTAGACAGGCTGAGCGCGACCGTGACCAGATGCAGGATCAGAAAAGCGCTCAGCACACAGTAGTGCATTTTTTA
AAAAAGTGGAAAAAAAAGTTGTTTTTAAAAAGTCAGAATAAAAAAAGAAATCAACAATTCTCAAAGTATAGATCAAGGA
GAGTTGTTTGGTTTTTTGTTGTTGTTGTTGTTTTGATGCGAAACTTTTGCAAACAATCTAGTCAATGCCAACAGAAA
AACGTATCCTGCTTG

10

【 0 1 5 7 】

20

ヒトTGF- 3のm-RNAのアンチセンス

CAGGATGCCCCAAAAATATTTATTTATACAAAGATTTTGAGAGTAATATTCATACTTGTCTTTATACCTCAGTCTATGCG
TCTGGGGCCAAAGTCACTGTGTGGCACATGTGCGAGCTTCCCCGAATGCCTCACATGTTGTGCGACCTGCTTCCAGGAACAC
CAAATGAACACAGGGTCTTGAGGGGAAGTGGGGGAAGAACCATAATGCCCAACCCTGCATGGAACCACAATCCAGAA
ATGTGCATCCTGACCTGGAAGGCGTCTAACCAAGTGTCCAAGGGGAAATATGATCGAGGGGAGAGGTGAGAGGAGGGACCC
AGAGGCAGACAGGAGAGGGTTGATTTCCACCCTTTCTTCTGCGTTTCAGCATATCCAAAAGGCCCAATACAGTTGATGGGC
CAGGAACTGCATGACCTGGATTTTCTCCCTGTAGTGACCCACGATGTTAATTGATGTAGAGGACAGTTTGCAAAAAGTAAT
AGATTTGCCCTTAATCCCAGACAGTATGAGATACAATTCTGGGACTTTGTCTTCGTAACCTGTCTTTAAAAAAAAAAAA
AATGCTTGCTTGTATAACATAATCCAGATTCCCTAGAGCAGATGTGGTACAGCAATGAGCAAATCCAACCTCAGATCTG
AAGTGTCTTCCAGTCTGGCCCTGACCCAGCCATTCTCTGCCCTTCTTCTCCCTTTAGGGTAGCCCAATCCCATTGCCA
CACAACTCTCAACTTACCATCCCTTTCTCTATCCCCATCCCTCTGTCTGCGTCACAGAAAAGTCTGTGTGTTCTGAAG
AGTTCAGCCTTCTCTAACCAAAACCCACACTTTCTTTACCACCGTGATTCTCAGAGCCAGCAAGAAAGAAATGTTCCAAA
AGGAAACCTCCATCTCAGCCATTTGCCCGGAGCCGAAGGTTGTGGGCTCCAGGCCTCTCAGTGAGGTTTGTGCTTGTGT
GTTTCCCGAGGAGCGGGCAGTCAGGCAGTGGTGGTTCTCTCTCCCTCTCTCTGTGCGCACGTGGGGTCTCAGCTACATTT
ACAAGACTTCACCACCATGTTGGAGAGCTGCTCCACTTTGGGGTCTCCCAACATAGTACAGGATGGTCAGGGGCTCCA
GGTCTTGGGGCACGCAGCAAGGCGAGGCAGATGCTTCAGGGTTCAGAGTGTGTACAGTCCCAGCACCGTGCTGTGGGTT
GTGTCTGCACTGCGGAGGTATGGGCAAGGGCCTGAGCAGAAGTTGGCATAGTAGCCCTTAGGTTTCATGGACCCACTTCCA
GCCAGATCCTGTGGAAGTCAATGTAGAGGGGGCGCACACAGCAGTTCTCCTCCAAGTTGCGGAAGCAGTAATTGGTGT
CCAAAGCCCGCTTCTTCTCTGACCCCTTGCCCGGGTTGTGCGACCGGTGTGGGGGAATCATCATGAGGATTAGATGA
GGGTTGTGGTGATCCTTCTGCTTCTTGAGGCGCCCCAGATCTCCACGGCCATGGTCATCCTCATTGTCCACGCCTTTGAA
TTTGATTTCCATCACCTCGTGAATGTTTTCCAGGATATCTCCATTGGGCTGAAAGGTGTGACATGGACAGTGAATGCTGA
TTTCTAGACCTAAGTTGGACTCTTCTCAACAGCCACTCACGCACAGTGTGAGTACATCAAAGGACAGCCACTCGGCA
GTGCCCCGTGTGGGCAGATTCTTGCCACCGATATAGCGCTGTTTGCAATGTGCTCATCTGGCCGAAGGATCTGGAAGAG
CTCGATCCTCTGCTCATTCCGCTTAGAGCTGGGGTTGGGCACCCGCAAGACCCGGAATTCTGCTCGGAATAGGTTGGTTC
TATTTTTCTCCACTGAGGACACATTGAAGCGGAAAAACCTTGAGAGTAATTCCTTTAGGGCAGACAGCCAGTTGCTGTGC
TCCGCCAGCCCCTGGATCATGTGCAATTTATGGATTTCTTTGGCATAGTATTCCGACTCGGTGTTTTCTGGGTGCAGCC
TTCTTCCCTCTCCCCATGCATCTCTCCAGCAGCTCCCGGTGCTGTTGTAAAGGGCCAGGACCTGATAGGGGACGTGGG
TCATCACCGTTGGCTCAGGGGGGCTGGTGAGCCTGAGCTTGCTCAAGATCTGTCCCTAATGGCTTCCACCCTCTTCTTC
TTGATGTGGCCGAAGTCCAAGGTGGTGCAAGTGACAGAGAGAGGCTGACCGTGGCAAAGTTTCAGCAGGGCCAGGACCAC
CAGAGCCCTTTGCAAGTGCATCTTCATGTGTGAGCTGGGAAGAGAGGCCAGGGGGACGGCAAAGGCTGGAGAGGAAGAGA
CCCCAGCAGACGTGCAGAAGGAGGGAGGAAAACAGGCGGCCTCCCCAGATCCCAAAGACTGAGGCTTGGAAGAAGGTG

30

40

50

CATGAACTCACTGCACTGCGAGAGCTTCAGGACTTCCAGGAAGCGCTGGCAACCCTGAGGACGAAGAAGCGGACTGTGTG
CCTTGTAGCGCTGGGATTCTTGTCATGTGTCTAAACAGGTTTTGCTGG

【 0 1 5 8 】

ヒトインターロイキン10(IL-10)のm-RNAのアンチセンス

TCACCCCTATGGAAACAGCTTAAAAACAGGTGAAAATAATAAATATTGAAAAAAATTATAATATTGGGCTTCTTTCTAAAT
CGTTCACAGAGAAGCTCAGTAAATAAATAGAAATGGGGGTTGAGGTATCAGAGGTAATAAATATTCTATAAGAGAGGTAC
AATAAGGTTTTCTCAAGGGGCTGGGTACAGCTATCCCAGAGCCCCAGATCCGATTTTGGAGACCTCTAATTTATGTCCTAGA
GTCTATAGAGTCGCCACCCTGATGTCTCAGTTTCGTATCTTCATTGTATGTAGGCTTCTATGTAGTTGATGAAGATGTC
AAACTCACTCATGGCTTTGTAGATGCCTTTCTCTTGGAGCTTATTAAGGCATTCTTCACTGCTCCACGGCCTTGCTCT
TGTTTTTCACAGGGAAGAAATCGATGACAGCGCCGTAGCCTCAGCCTGAGGGTCTTCAGGTTCTCCCCAGGGAGTTTACA
TGCGCCTTGATGTCTGGGTCTTGGTTCTCAGCTTGGGGCATCACCTCCTCCAGGTAAAACTGGATCATCTCAGACAAGGC
TTGGCAACCCAGGTAACCCCTTAAAGTCCTCCAGCAAGGACTCCTTTAACACAAGTTGTCCAGCTGATCCTTCATTTGAA
AGAAAGTCTTCACTCTGCTGAAGGCATCTCGGAGATCTCGAAGCATGTTAGGCAGGTTGCCGTTGGGAAGTGGGTGCAGCTG
TTCTCAGACTGGGTGCCCTGGCCTGGGCTGGCCCTCACCCAGTCAGGAGGACCAGGCAACAGAGCAGTGCTGAGCTGTG
CATGCCCTTCTTTTGCAAGTCTGTCTTGTGGTTTGGTTTTGCAAGAGCAACCCCTGATGTGTAGACCTTCACCTCTCTGT
CCCCCTTTTATATTGTAAGCTCAGGGAGGCCTCTTCATTCATTAAAAAGCCACAATCAAGGTTTCCCGGCACAGGATTTT
TTCTGCTTAGAGCTCCTCCTTCTCTAACCTCTCTAATAAACTTAGTTTTCAATTTTTGCATCGTAAGCAAAAATGATTGG
TTGAACATGAACTTCTGCATTACAGCTATTTTTAGGATGGGCTACCTCTCTTAGAATAATTTTTTAGCTTCTCAATTA
AAAAGTTGATTTCTGTTGGGAGAACAGCTGTTCTGTCCGAGAGGCCCTCAGCTGTGGGTTCTCATTGCGGTGTTCTAGG
TCACAGTGACGTGGACAAATTGCCCATTCAGAATACAATGGGATTGAGAAATAATTGG

10

20

【 0 1 5 9 】

ヒトプロスタグランジンE2シンターゼのアンチセンスm-RNA

[illegible]

30

40

【 0 1 6 0 】

ヒト VEGF のアンチセンス m-RNA

CAGTGTGCTGGCGGCCGCGGTGTGTCTACAGGAATCCCAGAAATAAACTCTCTAATCTTCCGGGCTCGGTGATTTAGCA
GCAAGAAAAATAAAATGGCGAATCCAATTCCAAGAGGGACCGTGCTGGGTACCCGCCCGGAATGCTTCCGCCGGAGTC
TCGCCCTCCGGACCCAAAGTGCTCTGCGCAGAGTCTCCTCTTCCTTCATTTACAGTTTCTGGATTAAGGACTGTTCTGTC

50

GATGGTGATGGTGTGGTGGCGGCAGCGTGGTTTTCTGTATCGATCGTTCTGTATCAGTCTTTCTGGTGAGAGATCTGGTT
 CCCGAAACCCTGAGGGAGGCTCCTTCCTCCTGCCCGGCTCACCGCCTCGGCTTGTACATCTGCAAGTACGTTTCGTTTAA
 CTCAAGCTGCCTCGCCTTGCAACGCGAGTCTGTGTTTTTGCAGGAACATTTACACGTCTGCGGATCTTGTACAAACAAAT
 GCTTTCTCCGCTCTGAGCAAGGCCACAGGGATTTTCTTGTCTTGCTCTATCTTTCTTTGGTCTGCATTACATTTGTTG
 TGCTGTAGGAAGCTCATCTCTCCTATGTGCTGGCCTTGGTGAGGTTTGATCCGCATAATCTGCATGGTGATGTTGGACTC
 CTCAGTGGGCACACACTCCAGGCCCTCGTCAATTGCAGCAGCCCCCGCATCGCATCAGGGGCACACAGGATGGCTTGAAGA
 TGTACTCGATCTCATCAGGGTACTCCTGGAAGATGTCCACCAGGGTCTCGATTGGATGGCAGTAGCTGCGCTGATAGACA
 TCCATGAACTTCACCACTTCGTGATGATTCTGCCCTCCTCTTCTGCCATGGGTGCAGCCTGGGACCACTTGGCATGGTG
 GAGGTAGAGCAGCAAGGCGAGGCTCCAATGCACCCAAGACAGCAGAAAGTTCATGGTTTTCGGAGGCCCGACCGGGCCGG
 GCCGGCTCGCGCCGGGCCGCGCAGCAGCACTG

10

【 0 1 6 1 】

(実施例8)

TGF- 阻害剤

TGF- を阻害する小分子

GlaxoSmithKline製のSB-431542 TBR1キナーゼ阻害剤(Callahanら2002年、Lapingら2002年、Inmanら2002年)

Scios、Inc.製のNPC30345 TBR1キナーゼ阻害剤(Dumont & Arteaga 2003年)

SD-093 TBR-1キナーゼ阻害剤(Subramanian, G.ら2003年)

Lilly Inc.製のLY364947 TBR1キナーゼ阻害剤(Sawyerら2003年)

デコリン、活性TGF- の種々の形態と結合する小さいコンドロイチン-デルマトン硫酸プロテオグリカン(Borderら1992年)。

20

TGF- を阻害するタンパク質

エンドグリン、95kDa糖タンパク質と結合するTGF- (Gougosら1992年)。

【 0 1 6 2 】

TGF- と結合する抗体

Genzyme/CAT製のCAT-192ヒト化TGF- 1 mAB(Benigniら2003年)。

Genzyme/CAT製のCAT-152ヒト化TGF- 2 mAB(Siriwardenaら2002年)。

Genzyme/CAT製の1D11 TGF- 1、2、3mAB(Ananthら1999年)。

Genentech製の2G7 TGF- 1、2、3モノクローナルIgG2(Arteagaら1993年)。

【 0 1 6 3 】

30

R&D製のTGF- 1、-2または-3に対する抗体

例えば、カタログ614 R&D systems、McKinley Place NE、Minneapolis、MN USA 55413
 ウサギ抗-TGF- 2LAP参照のこと:(Schlotzer-Schrehardt, U.ら2001年)。

【 0 1 6 4 】

可溶性受容体

Biogen製のsTBR11:Fc(R11/Fc hu IgG1融合タンパク質)(Muraokaら2002年、Rowland-Goldsmithら2001年)

sTBR11:Fc(Yang, Y. A.ら2002年)

グリカン(組換え可溶性TBR11)(Bandyopadhyayら2002年)

【 0 1 6 5 】

40

(実施例9)

TGF- 1、-2および-3のアミノ酸配列

RXXR:成熟(活性)部分の切断部位(XXは、どんなものでもよい)

ASPC:このモチーフのCは、2つの単量体を機能的な二量体に連結する分子間シスチン架橋のCである

CCC:分子内シスチン架橋(シスチンノットモチーフ)

TGF- 1、2および3の成熟タンパク質は、このリストの最後から112個のアミノ酸を含有する

【 0 1 6 6 】

TGF- 1

50

MPPSGLRLLLLLLPLWLLVLTTPGRPAAGLSTCKTIDMELVKRKR|EA|RGQ|LSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLAL
YNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNE|YDKFKQSTHS|YMFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRL
KLKVEQHVELYQKYSSNSWRYLSNRLLAPSDSPEWLSFDVTVGVVRQWLSRGGE|EGFRLSAHCSCDSRDNTLQVD|INGFT
TGRRGDLAT|HGMNRPFLLLMATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLY|IDFRKDLGWKW|HEPKGYHAN
FCLGPCPY|WSLDTQYSKVLALYNQHNPASAAAPCCVPQALEPLP|VYVGRKPKVEQLSNM|VRSCCKS

【 0 1 6 7 】

TGF- 1の好ましいアミノ酸配列:

- 1) ALDTNYCFSSTEKNCCVRQL
- 2) YIDFRKDLGWKW|HEPKGYH
- 3) ANFCLGPCPY|WSLDTQYSK
- 4) VLALYNQHNPASAAAPCCVP
- 5) QALEPLP|VYVGRKPKVEQ
- 6) LSNM|VRSCCKS
- 7) TEKNCCVRQLY|IDFRKDLGW
- 8) KWIHEPKGYHANFCLGPCPY
- 9) WSLDTQYSKVLALYNQHNP
- 10) GASAAAPCCVPQALEPLP|VY
- 11) YVGRKPKVEQLSNM|VRSCCKS
- 12) QYSKVLALYNQHNPASAAAPCCVPQALEPLP|VYVGRKP
- 13) QYSKVLALYNQHNPASAAAPCCVPQALEPLP|VYVGRKP

10

20

I

QYSKVLALYNQHNPASAAAPCCVPQALEPLP|VYVGRKP

【 0 1 6 8 】

(AAPCモチーフのシトシンでs-s架橋によって結合しているTGF- 1アミノ酸配列番号12の二量体)

- 14) ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLY|IDFRKDLGWKW|HEPKGYHANFCLGPCPY|WSLDTQYSKVLALYNQHNPASAAAPCCVPQALEPLP|VYVGRKPKVEQLSNM|VRSCCKS
- 15) ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLY|IDFRKDLGW
- 16) KWIHEPKGYHANFCLGPCPY|WSLDTQYSK
- 17) VLALYNQHNPASAAAPCCVPQALEPLP|VY
- 18) YVGRKPKVEQLSNM|VRSCCKS
- 19) CVRQLY|IDFRKDLGWKW|HEPKGYHANFCL
- 20) GPCPY|WSLDTQYSKVLALYNQHNPASAA
- 21) PCCVPQALEPLP|VYVGRKPKVEQLSNM|

30

【 0 1 6 9 】

TGF- 2

MHYCVLSAFL|LHLVTVALSLSTCSTLDMDQFMKRK|EA|RGQ|LSKLKLTSPPEDYPEPEEVPPEV|S|YNSTRDLLQE
KASRRAAACERERSDEEYAKEVYK|DMPPFFPSENA|PPTFYRPFYR|VRFDVSAEMEKNASNLVKAEFRVFRLLQNP
VPEQR|ELYQ|LKS KDLTSPTQRY|DSKVVKTRAEGEWSFDVTDVHEWLHHKDRNLGFK|SLHCPCTFVPSNNY|I
P
NKSEELERFAG|DGTSTYTSQDQKT|KSTRKKNSGKTPHLLLMLLPSYRLESQQTNRRKRALDAAYCFRNVQDNCCLRP
LY|IDFRKDLGWKW|HEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSRVLSLYNT|NPEASASPCCVSQDLEPLT|LYY|GKTPK|E
QLSNM|VKSCCKS

40

【 0 1 7 0 】

TGF- 2の好ましいアミノ酸配列

- 1) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPL
- 2) YIDFRKDLGWKW|HEPKGYN
- 3) ANFCAGACPYLWSSDTQHSR
- 4) VLSLYNT|NPEASASPCCVS
- 5) QDLEPLT|LYY|GKTPK|EQ
- 6) LSNM|VKSCCKS

50

- 7) VQDNCCLRPLYIDFKRDLGW
- 8) KWIHEPKGYNANFCAGACPY
- 9) LWSSDTQHRSVLSLYNTINP
- 10) EASASPCCVSQDLEPLTILY
- 11) YIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS
- 12) QHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPK
- 13) QHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPK

I

QHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPK

【 0 1 7 1 】

10

(ASPCモチーフのシトシンでs-s架橋によって結合しているTGF- 2アミノ酸配列番号12の二量体)

- 14) ALDAAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHRSVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS
- 15) ALDAAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGW
- 16) KWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSR
- 17) VLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILY
- 18) YIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS
- 19) CLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCA
- 20) GACPYLWSSDTQHRSVLSLYNTINPEASAS
- 21) PCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMI

20

【 0 1 7 2 】

TGF- 3

MKMHLQRALVVLALLNFATVLSLSLSTCTTLDLFGHIKKRVEAIRGQILSKLRLTSPPEPTVMTHVPYQVLALYNSTRELL
EEMHGEREEGCTQENTESEYYAKEIHKFDMIQGLAEHNE LAVCPKGI TSKVFRFNVSSVEKNRTNLFRAEFRVLRVPNPS
SKRNEQRIELFQILRPDEHIAKQRYIGGKNLPTRGTAEWLSFDVTDTVREWLLRRESNLGLEISIHCPCHTFQPNGDILE
NIHEVMEIKFKGVDNEDDHGRGLKQKQDHHNPHLILMMIPPHRLDNPGGGQRKKRALDAAAYCFRNVQDNCCLRPL
YIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHRSVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQ
LSNMIVKSKCS

30

【 0 1 7 3 】

TGF- 3の好ましいアミノ酸配列:

- 1) ALDTNYCFRNLEENCCVRPL
- 2) YIDFRQDLGWKWIHEPKGYY
- 3) ANFCSGPCPYLRSADTTHST
- 4) VLGLYNTLNPEASASPCCVP
- 5) QDLEPLTILYYVGRTPKVEQ
- 6) LSNMIVKSKCS
- 7) NLEENCCVRPLYIDFRQDLG
- 8) WKWVHEPKGYYANFCSGPCP
- 9) YLRSADTTHSTVLGLYNTLN
- 10) PEASASPCCVPQDLEPLTIL
- 11) YYVGRTPKVEQLSNMIVKSKCS
- 12) THSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPK
- 13) THSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPK

I

THSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPK

【 0 1 7 4 】

40

(ASPCモチーフのシトシンでs-s架橋によって結合しているTGF- 3アミノ酸配列番号12の二量体)

- 14) ALDAAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHRSVLSLYNTINPEASASPC

50

CVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVKSCKCS

15) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGW

16) KWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSR

17) VLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILY

18) YIGKTPKIEQLSNMIVKSCKCS

19) CLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCA

20) GACPYLWSSDTQHSRVLSLYNTINPEASAS

21) PCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMI

【 0 1 7 5 】

【表 1 A】

配列:

	配列同定 番号	配列	長さ	No.int.	Bez.int.	
TGF- β 1	1	CGATAGTC TTGCAG	14	1		
	2	GTCGATAG TCTTGC	14	2		
	3	CTTGGACA GGATCT	14	3		
	4	CCAGGAAT TGTTGC	14	4		
	5	CCTCAATT TCCCCT	14	15		
	6	GATGTCCA CTTGCA	14	6		
	7	CTCCAAAT GTAGGG	14	7		
	8	ACCTTGCT GTACTG	14	8		
	9	GTAGTACA CGATGG	14	9		
	10	CACGTAGT ACACGA	14	10		
	11	CATGTTGG ACAGCT	14	11		
	12	GCACGATC ATGTTG	14	12		
	13	TGTACTCT GCTTGAAC	16	13		
	14	CTGATGTG TTGAAGAA CA	18	14		
	15	CTCTGATG TGTTGAAG	16	15		
	16	GGAAGTCA ATGTACAG	16	16		
	17	CATGTCGA TAGTCTTG CA	18	17		
	18	AGCTGAAG CAATAGTT GG	18	18		
	19	GTCATAGA TTTCGTTG TG	18	19		

10

20

30

40

【表 1 B】

	20	CTCCACTT TTAACTTG AG	18	20		
	21	TGCTGTAT TTCTGGTA CA	18	21		
TGF- β 2	22	CACACAGT AGTGCA	14	1		
	23	GCACACAG TAGTGC	14	2		
	24	GCTTGCTC AGGATCTG C	17	3		
	25	TACTCTTC GTCGCT	14	4		
	26	CTTGCGCT AGTACT	14	5		
	27	GTAAACCT CCTTGG	14	6		
	28	GTCTATTT TGTA AAC TCC	19	7		
	29	GCATGTCT ATTTTGTA AACC	20	8		
	30	CGGCATGT CTATTTTG TA	18	9		
	31	GGCATCAA GGTACC	14	10		
	32	CTGTAGAA AGTGGG	14	11		
	33	ACAATTCT GAAGTAGG GT	18	12		
	34	TCACCAAA TTGGAAGC AT	18	13		
	35	GCTTTCAC CAAATTGG AAGC	20	14		
	36	CTGGCTTT TGGGTT	14	15		
	37	TCTGATAT AGCTCAAT CC	18	16		

10

20

30

40

【表 1 C】

	38	TCCTAGTG GACTTTAT AG	18	17		
	39	TTTTTCCT AGTGGACT	16	18		
	40	CAATTATC CTGCACAT TTC	19	19		
	41	GCAATTAT CCTGCACA	16	20		
	42	GCAGCAAT TATCCTGC	16	21		
	43	TGGCATTG TACCCT	14	22		
	44	TGTGCTGA GTGTCT	14	23		
	45	CCTGCTGT GCTGAGTG	16	24		
	46	CTTGGGTG TTTTGC	14	25		
	47	TTTAGCTG CATTTGCA AG	18	26		
	48	GCCACTTT TCCAAG	14	27		
TGF- β 3	49	TCGAGCTT CCCCCA	14	107	TGF- β 3-98- 1	
	50	CCCCGAGC CCAAGG	14	108	TGF- β 3-98- 2	
	51	CCCGACGA GCCGG	13	109	TGF- β 3-98- 3	
	52	ACGCACCA AGGCGA	14	110	TGF- β 3-98- 4	
	53	CGGGTTGT CGAGCCC	15	111	TGF- β 3-98- 5	
	54	CGGCAGT GCCCCG	13	112	TGF- β 3-98- 6	
	55	CGCAATTC TGCTCG	14	113	TGF- β 3-98- 7	
	56	TTCGTTGT GCTCCC	14	114	TGF- β 3-98- 8	
	57	ATTCCGAC TCGGTG	14	115	TGF- β 3-98- 9	
	58	ACGTGCGT CATCACCG T	17	116	TGF- β 3-98- 10	
	59	CCAAGAAG CC	10	117	TGF- β 3-98- 11	

【表 1 D】

	60	CCTAATGC CTTCCA	14	118	TGF- β 3-312	
	61	TCAGCAGG GCCAGG	14	187	GF- β 3rwk- 1	
	62	GCAAAGTT CAGCAGG GC	17	188	GF- β 3rwk- 2	
	63	GGCAAAGT TCAGCAGG	16	189	GF- β 3rwk- 3	
	64	GTGGCAAA GTTTCAGCA GG	18	190	GF- β 3rwk- 4	
	65	GTGGCAAA GTTTCAG	14	191	GF- β 3rwk- 5	
	66	GACCGTG GCAAAGTT CAG	18	192	GF- β 3rwk- 6	
	67	AGAGAGG CTGACCGT	15	193	GF- β 3rwk- 7	
	68	GAGAGAG AGAGGCT GAC	17	194	GF- β 3rwk- 8	
	69	ACAGAGA GAGGCTG A	15	195	GF- β 3rwk- 9	
	70	GTGGACA GAGAGAG G	15	196	GF- β 3rwk- 10	
	71	CAACTGGA CAGAGAG AGG	18	197	GF- β 3rwk- 11	
	72	TCTTCTTG ATGTGGCC	16	198	GF- β 3rwk- 12	
	73	CCCTCTTC TTCTTGAT G	17	199	GF- β 3rwk- 13	
	74	CACCCTCT TCTTCT	14	200	GF- β 3rwk- 14	
	75	ATGGATTT CTTTGGCA T	17	201	GF- β 3rwk- 15	
	76	GGATTTCT TTGGC	13	202	GF- β 3rwk- 16	
	77	AAGTTGGA CTCTCTTC TC	18	203	GF- β 3rwk- 17	

10

20

30

40

【表 1 E】

	78	TAAGTTGG ACTCTCTT CT	18	204	GF- β -3rwk- 18
PGE	79	TAGGAGTG GTTGAGGC	16	1539	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-1
	80	GTGTAGGA GTGGTTGA G	17	1540	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-2
	81	CTGTGTAG GAGTGG	14	1541	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-3
	82	CCCACATG CCTGTG	14	1542	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-4
	83	CGATGAAC AACGAG	14	1543	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-5
	84	CTGGCGAT GAACAACG	16	1544	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-6
	85	CGCTGGC GATGAAC	14	1545	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-7
	86	GAGCTAGT CCCGTTG	15	1546	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-8
	87	GCGAAGA GCTAGTCC	15	1547	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-9
	88	CCAGTTAT GCGAAGA GC	17	1548	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-10
	89	CCCCAGTT ATGCGAAG	16	1549	プロスタグラ ンジン Rec. EP3-11
VEGF	90	CGGCCGC GGTGTGT	14	119	VEGF-98-1
	91	CGGGAATG CTTCCGCC G	17	120	VEGF-98-2
	92	CGGCTCAC CGCCTCGG C	17	121	VEGF-98-3
	93	CACGTCTG CGGATC	14	122	VEGF-98-4

【表 1 F】

	94	CCCCGCAT CGCATCAG GG	18	123	VEGF-98-5	
	95	CGCCTTGC AACGCG	14	124	VEGF-98-6	
	96	CCGACCG GGGCCGG	14	125	VEGF-98-7	
	97	GTTTCATGG TTTCGG	14	126	VEGF-49	
	98	GCAGAAA GTTTCATGG	15	127	VEGF-55	
	99	GCTGATAG ACATCC	14	128	VEGF-188	
	100	GCGCTGAT AGACAT	14	129	VEGF-190	
	101	GTAGCTGC GCTGATAG	16	130	VEGF-194	
	102	CTCGATCT CATCAG	14	131	VEGF-253	
	103	ATGTACTC GATCTCAT C	17	132	VEGF-255	
	104	GAAGATGT ACTCGATC	16	133	VEGF-260	
	105	CTTGAAGA TGTAATCG	16	134	VEGF-263	
	106	GCATCGCA TCAGGG	14	135	VEGF-292	
	107	CCGCATCG CATCAG	14	136	VEGF-294	
	108	CATTTGTT GTGCTGTA GG	18	137	VEGF-422	
	109	GGTCTGCA TTCACATT TG	18	138	VEGF-434	
	110	CTTTGGTC TGCATTC	15	139	VEGF-441	
	111	CTTTCTTT GGTCTGC	15	140	VEGF-445	
	112	GCTCTATC TTTCTTTG G	17	141	VEGF-450	
	113	GTCTTGCT CTATCTTT C	17	142	VEGF-455	
	114	CTTGTCTT GCTCTATC	16	143	VEGF-459	

10

20

30

40

【表 1 G】

	115	CATCTGCA AGTACGTT CG	18	144	VEGF-596	
	116	CACATCTG CAAGTACG TT	18	145	VEGF-598	
	117	GTCACATC TGCAAGTA CG	18	146	VEGF-600	
	118	CATCTGCA AGTACG	14	147	VEGF-600-2	
	119	CACATCTG CAAGTAC	15	148	VEGF-601	
	120	GTCACATC TGCAAG	14	149	VEGF-604	
	121	CTTGTCAC ATCTGC	14	150	VEGF-607	
	122	GGCTTGTC ACATCTGC	16	151	VEGF-607-2	
	123	CTCGGCTT GTCACATC	16	152	VEGF-610	
	124	CTCCTTCC TCCTGC	14	153	VEGF-638	
	125	GCTTGAAG ATGTACCT CG	16	154	VEGF-766	
	126	CGTTGCTC TCCGACG	15	155	VEGF-r 1062	
IL-10	127	GTAAAACT GGATCATC TC	16	156	U16720	
	128	CTTCTTTT GCAAGTCT GT	18			
	129	TGAGCTGT GCATGCCT TC	18			
	130	AGTCAGGA GGACCAG	15			
	131	TGGGTGCC CTGGCCT	15			
	132	CATGTTAG GCAGGTT	15			
	133	AGGCATCT CGGAGATC T	17			
	134	AAAGTCTT CACTCTGC	16			

【表 1 H】

	135	AACAAGTT GTCCAGCT G	17		
	136	CATCACCT CCTCCAG	15		
	137	GGGTCTTC AGGTTCTC CC	18		
	138	CACGGCCT TGCTCTTG TT	18		
	139	TTATTAAA GGCATTCT TC	18		
	140	AAGATGTC AAACTCAC TC	18		
	141	GTAGTTGA TGAAGATG TC	18		
	142	GATTTTGG AGACCTCT	16		
	143	TCAGCTAT CCCAGAGC	16		
	144	GGCTGGG TCAGCTAT	15		
	145	AAATCGTT CACAGAGA AG	18		
	146	TCTTTCTA AATCGTTC AC	18		

10

20

30

【 図 1 】

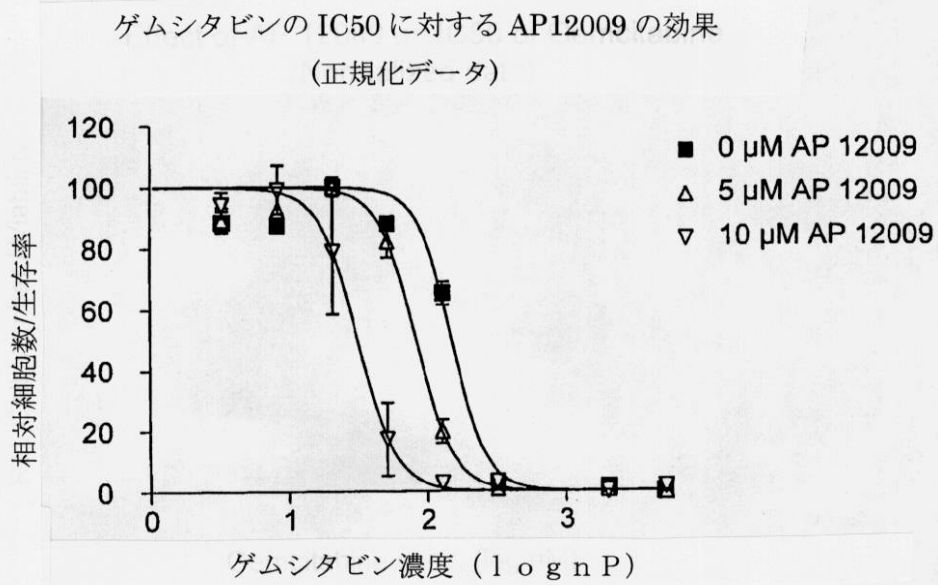


Fig. 1

【 図 2 】

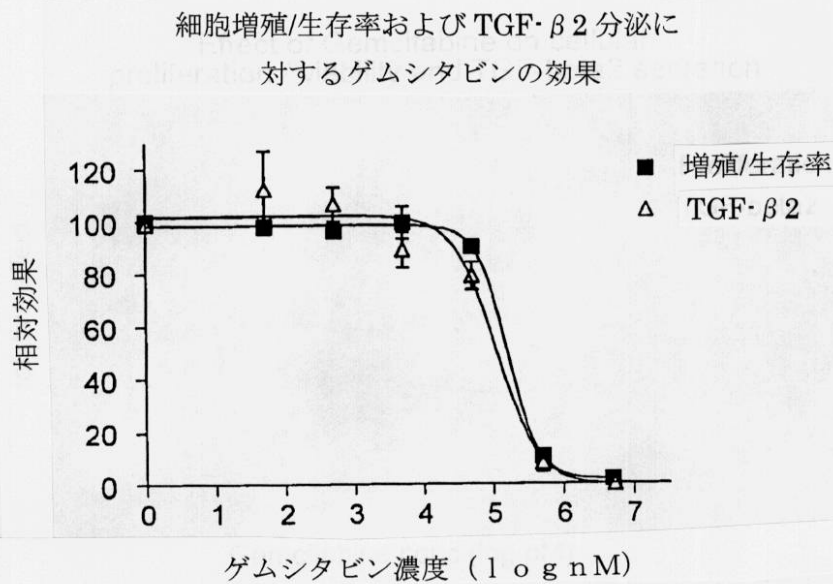


Fig. 2

【図 3】

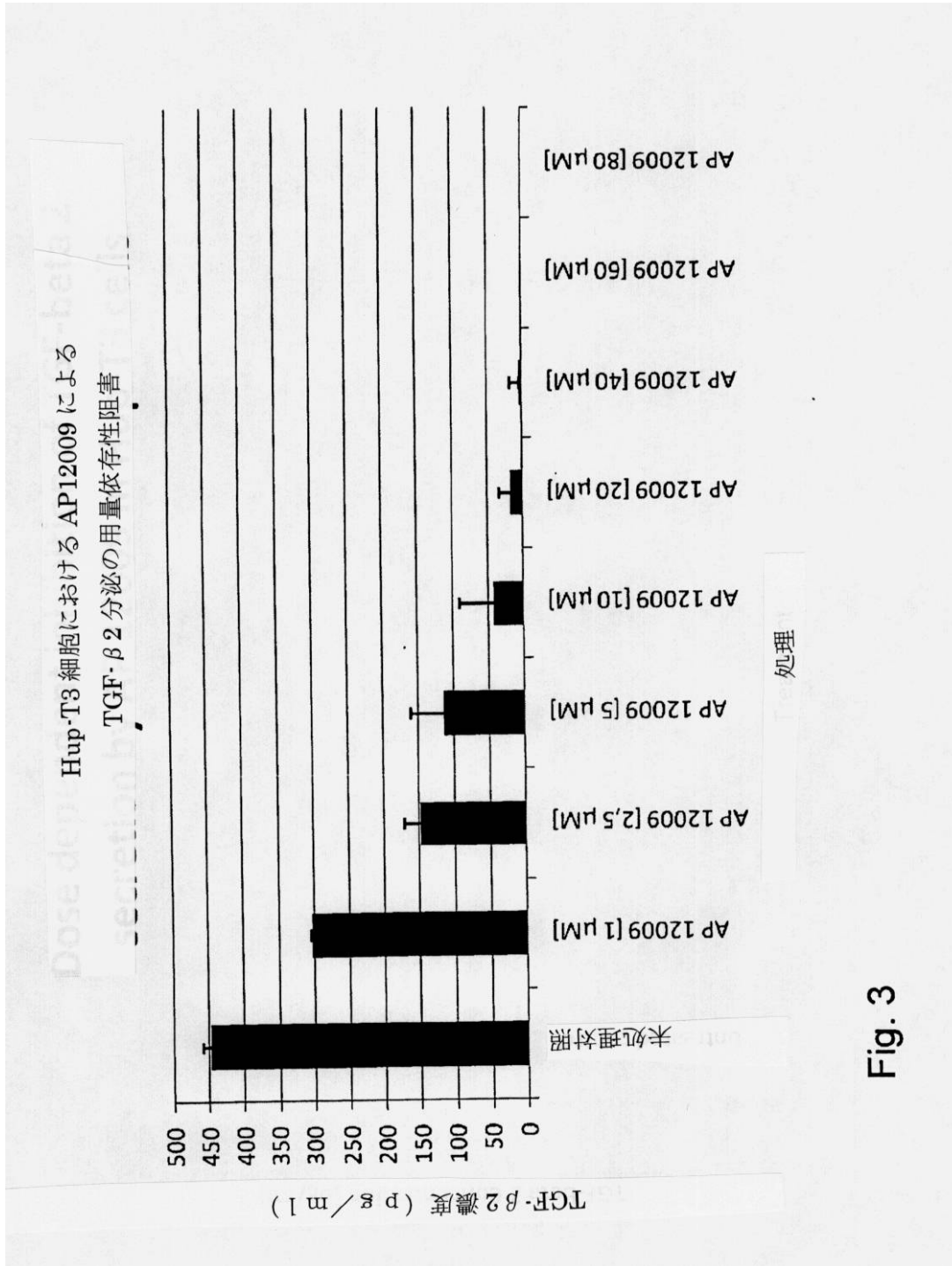
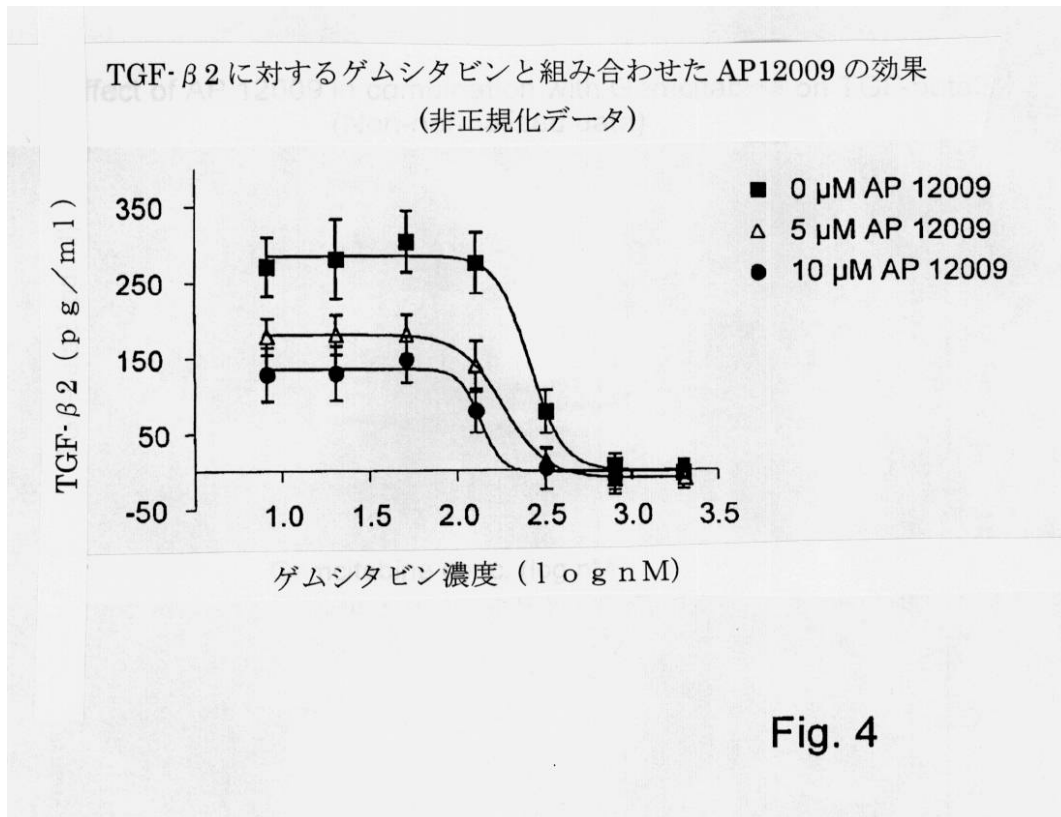
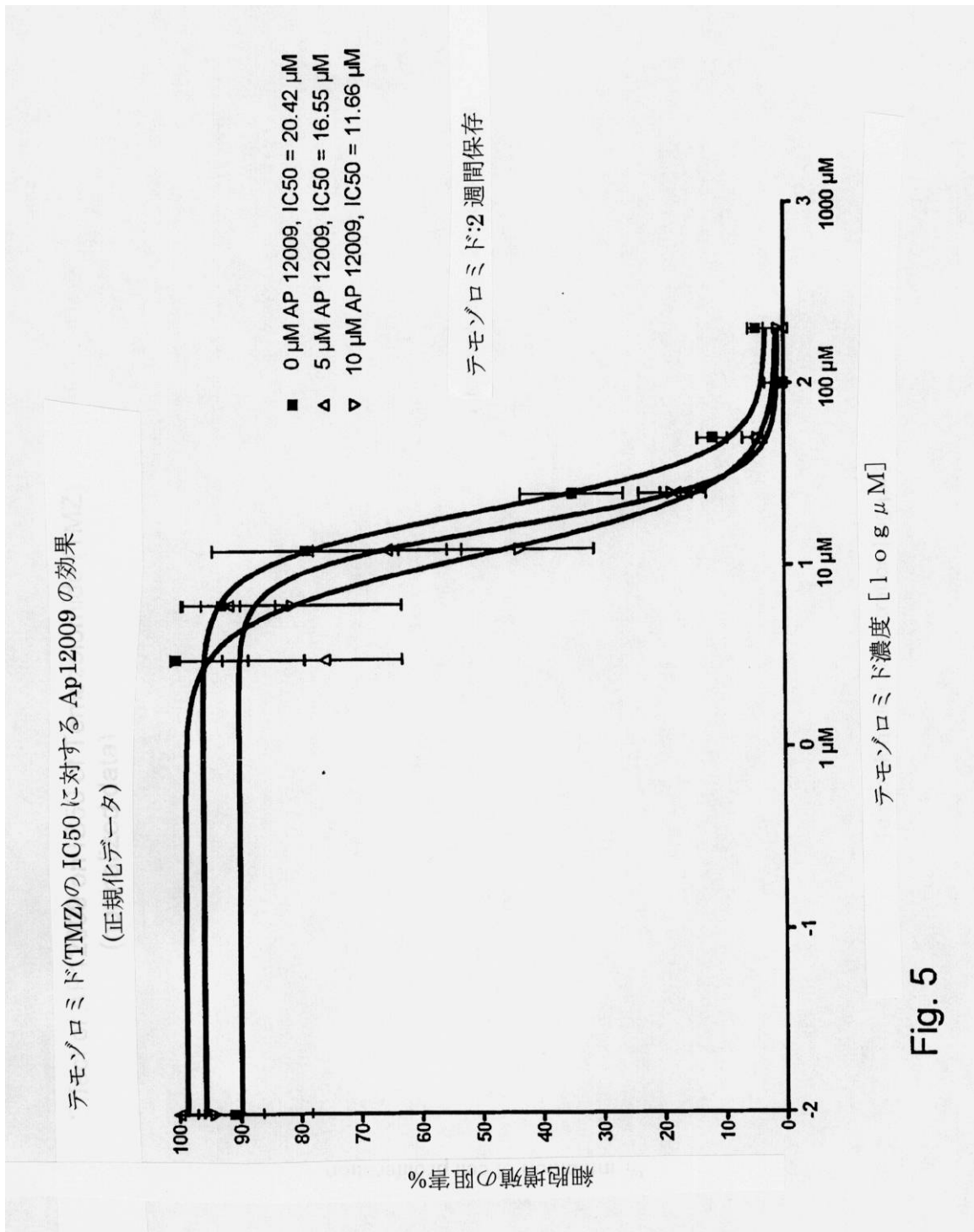


Fig. 3

【 図 4 】



【図 5】



【図 6】

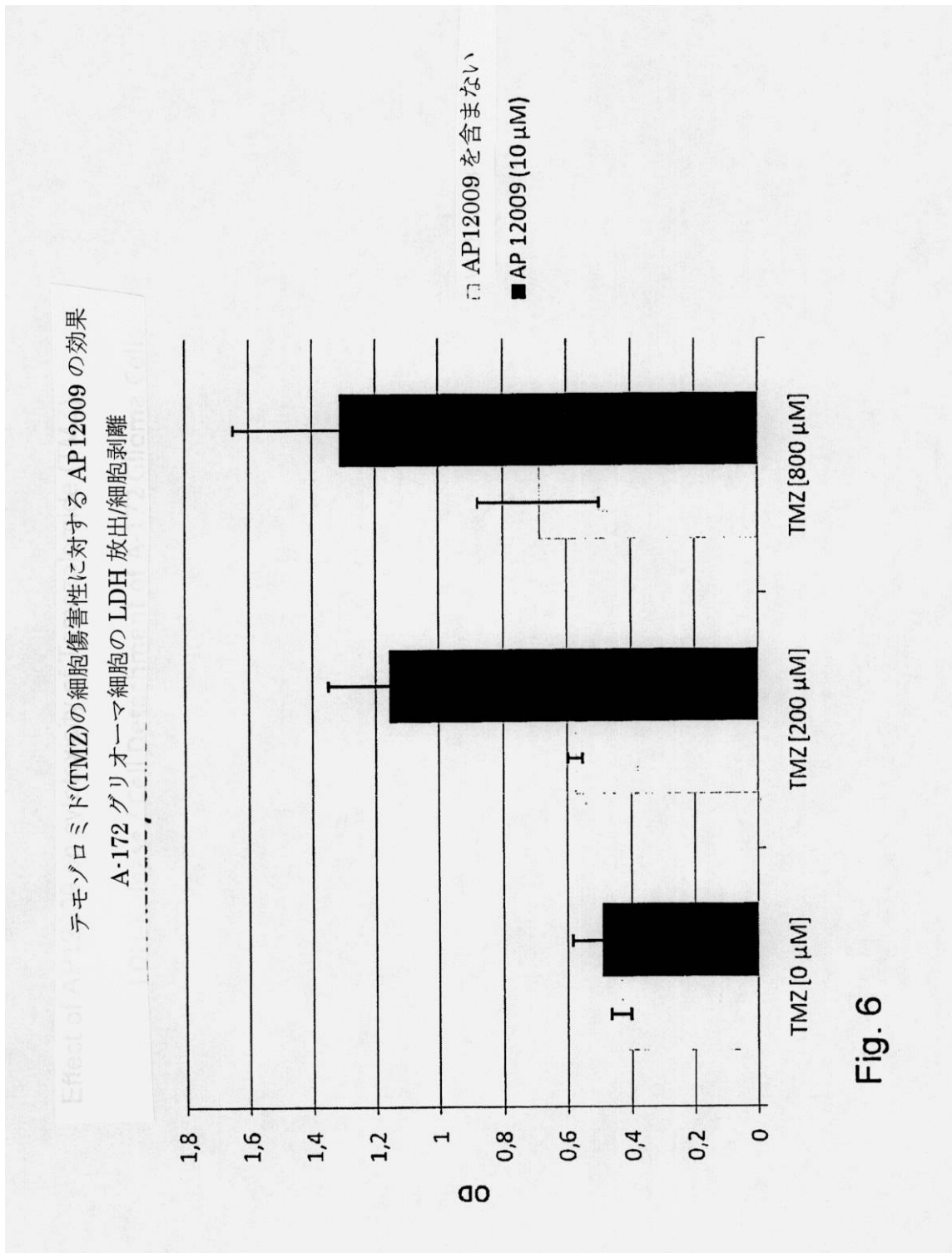


Fig. 6

【配列表】

2013500313000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月28日(2012.3.28)

【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】

化学療法薬と、TGF- アンチセンスオリゴヌクレオチドとを含む医薬組成物であって、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、化学療法薬の細胞傷害性の IC_{50} を低下させる医薬組成物。

【請求項 2】

TGF- アンチセンスオリゴヌクレオチドが、化学療法薬の IC_{50} を5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%低下させる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

化学療法薬が、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、ダカルバジン(dacarbazine)、ドセタキセル、シスプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェンおよびイリノテカンからなる群から選択される、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが、TGF- 2アンチセンスオリゴヌクレオチド、TGF- 1アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはTGF- 3アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項1から3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

TGF- 2アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号22～48からなる群から選択され、TGF- 1アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号1～21からなる群から選択され、TGF- 3アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号49～78からなる群から選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

医薬上許容される担体、増量剤、滑沢剤、希釈液、賦形剤、崩壊剤および/またはアジュバントをさらに含む、請求項1から5のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

有効成分として、化学療法薬と、請求項1から6のいずれかに規定されたTGF- アンチセンスオリゴヌクレオチドとを含有する新生物性疾患の医薬組成物。

【請求項 8】

新生物性疾患が、膵臓癌、黒色腫、脳腫瘍、膀胱癌、腎癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、骨肉腫、筋肉腫、血液由来腫瘍、白血病、腫瘍転移、血管腫、聴神経腫瘍、神経線維腫、トラコーマ、化膿性肉芽腫(pyogenic, granulomas)、乾癬、星状細胞腫(astracytoma)、聴神経腫瘍、芽細胞腫、ユーイング腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、血管芽腫(hemangioblastoma)、ホジキン-リンパ腫、髄芽腫(medulloblastoma)、白血病、中皮腫、神経芽腫、神経線維腫、非ホジキンリンパ腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、肉腫、セミノーマ、トラコーマ、ウィルムス腫瘍、胆管癌腫、膀胱癌腫、脳腫瘍、乳癌、気管支原性肺癌、腎臓の癌腫、子宮頸癌、絨毛癌、嚢胞腺癌(cystadenocarcinoma)、胚性(embryonal)癌腫、上皮癌、食道癌、子宮頸癌腫、結腸癌腫、結腸直腸癌腫、子宮内膜癌、胆嚢癌、胃癌、頭部癌、肝臓癌腫、肺癌腫、髄様癌、頭部癌、非小細胞気管支原性肺癌/肺癌腫、卵巣癌、膵臓癌腫、乳頭癌、乳頭状腺癌、前立腺(prostate)癌、小腸癌腫、前立腺癌腫、直腸癌、腎細胞癌、皮膚癌、小細胞気管支原性肺癌/肺癌腫、扁平上皮癌、皮脂腺癌腫、精巣癌腫および子宮癌からなる群から選択される、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

脳腫瘍が、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫および退形成性乏突起星細胞腫(oligoastrocytoma)、膠芽腫、脳転移、骨髄腫または形質細胞腫である、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

経口的に、静脈内に、頭蓋内に、腹腔内に、膀胱内に、非経口的に、局所的に、経皮的に、結膜下にまたは舌下に投与される、請求項7、8または9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

化学療法薬およびアンチセンスオリゴヌクレオチドが、同時に、部分的に時間的に重複して、または時間的に別個に投与される、請求項7、8、9または10のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項1から7のいずれかに記載の医薬組成物を調製する方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/061152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12N15/11 A61K31/7088
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/059133 A (ANTISENSE PHARMA GMBH [DE]; SCHLINGENSIEPEN KARL-HERMANN [DE]; SCHLING) 30 June 2005 (2005-06-30) page 3, line 40 - line 46; claims 1,7,14,16,17; figure 6; sequence 30	1-12
X	US 2007/196269 A1 (SCHLINGENSIEPEN KARL-HERMANN [DE] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) the whole document	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2010

Date of mailing of the international search report

27/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vandenbogaerde, Ann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2010/061152

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. (means)
- ☒ on paper
- ☒ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
- ☐ together with the international application in electronic form
- ☒ subsequently to this Authority for the purpose of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2010/061152

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2010 /061152

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12(partially)

combination of gemcitabine and a TGF-beta antisense oligonucleotide, in particular the oligonucleotide of SEQ ID No. 30, its medical use for the treatment of a neoplastic disease, and its method of preparation

2. claims: 1-12(partially)

combination of 5-fluorouracil and a TGF-beta antisense oligonucleotide, in particular the oligonucleotide of SEQ ID No. 30, its medical use for the treatment of a neoplastic disease, and its method of preparation

3. claims: 1-12(partially)

combination of temozolomide and a TGF-beta antisense oligonucleotide, in particular the oligonucleotide of SEQ ID No. 30, its medical use for the treatment of a neoplastic disease, and its method of preparation

4. claims: 1-12(partially)

combination of dacarbazine and a TGF-beta antisense oligonucleotide, in particular the oligonucleotide of SEQ ID No. 30, its medical use for the treatment of a neoplastic disease, and its method of preparation

5. claims: 1-12(partially)

combination of docetaxel and a TGF-beta antisense oligonucleotide, in particular the oligonucleotide of SEQ ID No. 30, its medical use for the treatment of a neoplastic disease, and its method of preparation

6. claims: 1-12(partially)

combination of cisplatin and a TGF-beta antisense oligonucleotide, in particular the oligonucleotide of SEQ ID No. 30, its medical use for the treatment of a neoplastic disease, and its method of preparation

7. claims: 1-12(partially)

combination of oxaliplatin and a TGF-beta antisense oligonucleotide, in particular the oligonucleotide of SEQ ID

International Application No. PCT/EP2010/061152

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

No. 30, its medical use for the treatment of a neoplastic disease, and its method of preparation

8. claims: 1-12(partially)

combination of tamoxifen and a TGF-beta antisense oligonucleotide, in particular the oligonucleotide of SEQ ID No. 30, its medical use for the treatment of a neoplastic disease, and its method of preparation

9. claims: 1-12(partially)

combination of irinotecan and a TGF-beta antisense oligonucleotide, in particular the oligonucleotide of SEQ ID No. 30, its medical use for the treatment of a neoplastic disease, and its method of preparation

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/061152

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2005059133	A	30-06-2005	AU	2004299670 A1	30-06-2005
			CA	2550058 A1	30-06-2005
			JP	2007518709 T	12-07-2007
US 2007196269	A1	23-08-2007	US	2010160208 A1	24-06-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/00 G	
C 0 7 K 14/52 (2006.01)	C 0 7 K 14/52	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 カール - ヘルマン・シュリンゲンジーベン
 ドイツ・D - 9 3 0 9 3・ドナウシュタウフ・シューパーシュトラッセ・5

(72) 発明者 フランク・ヤシンスキ
 ドイツ・D - 9 3 0 8 3・オーバートラウブリック・アム・ベルガッカー・2 6

(72) 発明者 タンヤ・ロータンマー
 ドイツ・D - 9 4 3 5 3・ハイパッハ・ピラースベルク・4 アー

(72) 発明者 アンネリーズ・シュナイダー
 ドイツ・D - 8 2 3 4 0・フェルダッフィング・アム・キルヒプラツ・4 ツェー

F ターム(参考) 4B024 AA01 CA04 HA17
 4C084 AA13 AA19 MA52 MA55 MA56 MA57 MA63 MA66 NA05 ZB261
 ZB262 ZC751
 4C086 AA01 AA02 EA16 EA17 MA02 MA03 MA04 MA05 MA52 MA55
 MA56 MA57 MA63 MA66 NA05 ZB26 ZC75
 4H045 BA10 CA40 EA20