

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
 【部門区分】第 3 部門第 2 区分
 【発行日】平成 18 年 3 月 9 日 (2006.3.9)

【公表番号】特表 2005-512976 (P2005-512976A)
 【公表日】平成 17 年 5 月 12 日 (2005.5.12)
 【年通号数】公開・登録公報 2005-018
 【出願番号】特願 2003-537650 (P2003-537650)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)
A 6 1 K 48/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7105
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 35/00
 C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】
 【提出日】平成 18 年 1 月 19 日 (2006.1.19)
 【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】

線維化疾患を処置するための医薬であって、該医薬が、細胞外基質の形成に関わる遺伝子の発現を RNA 干渉によって阻害するのに好適な 2 本鎖リボ核酸 (dsRNA) を含み、該医薬が、前記 dsRNA および生理学的に許容される溶媒のみからなる製剤である、前記医薬。

【請求項 2】

遺伝子が、CTGF、TGF-、I 型もしくは II 型 TGF- 受容体、smad-2、smad-3、または smad-4、SARA、PDGF、オンコスタチン-M、コラーゲン原線維の形成に関わる遺伝子、プロコラーゲン、プロリル-4-ヒドロキシラーゼ、リシル-ヒドロキシラーゼ、リシル-オキシダーゼ、N-プロペプチダーゼ、または C-プロペプチダーゼをコードする遺伝子である、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

プロコラーゲンが、1(I)型、2(I)型、1(II)型、1(III)型、1(V)型、2(V)型、3(V)型、1(VI)型、2(VI)型、3(VI)型、1(XI)型、2(XI)型、または 3(XI)型である、請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

線維化疾患が、肝線維症、腎臓もしくは肺の線維症、または治癒に必要な瘢痕形成を上回る瘢痕組織の形成である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 5】

d s R N A の鎖 S 1 が、遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 6】

遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域が、25 個未満の連続したヌクレオチドからなる、請求項 5 に記載の医薬。

【請求項 7】

相補的な領域が、19 ~ 24 個のヌクレオチドを有する、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 8】

鎖 S 1 が、30 個未満のヌクレオチドを有する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 9】

d s R N A の少なくとも 1 つの末端が、1 ~ 4 個のヌクレオチドからなる 1 本鎖のオーバーハングを有する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 10】

1 本鎖のオーバーハングが、鎖 S 1 の 3' 末端に位置する、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 11】

d s R N A が、1 つの末端のみに 1 本鎖のオーバーハングを有する、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 12】

d s R N A が、鎖 S 1 に加えて鎖 S 2 を有する、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 13】

鎖 S 1 が 23 ヌクレオチド長であり、鎖 S 2 が 21 ヌクレオチド長であり、かつ、鎖 S 1 の 3' 末端が 2 個のヌクレオチドで構成された 1 本鎖のオーバーハングを有するが、鎖 S 1 の 5' 末端に位置する d s R N A の末端は平滑である、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 14】

鎖 S 1 が、遺伝子の一次 R N A 転写物またはプロセシングされた R N A 転写物と相補的である、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 15】

d s R N A が、添付の配列表に示すとおり、配列番号 3 の配列を有する鎖 S 2 と配列番号 4 の配列を有する鎖 S 1、または、配列番号 5 の配列を有する鎖 S 2 と配列番号 6 の配列を有する鎖 S 1 とからなる、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 16】

医薬が、吸入、注入または注射に好適な製剤である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 17】

医薬が、1 日体重 1 k g あたり 5 m g の最大用量を達成するのが可能な量で d s R N A を含む少なくとも 1 用量単位で存在する、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 18】

線維化疾患の処置用の医薬を製造するための 2 本鎖リボ核酸 (d s R N A) の使用であって、該 d s R N A が、細胞外基質の形成に関わる遺伝子の発現を R N A 干渉によって阻害するのに好適であり、該 d s R N A が、該 d s R N A および生理学的に許容される溶媒のみからなる製剤に含まれている、前記使用。

【請求項 19】

遺伝子が、C T G F、T G F - 、I 型もしくは I I 型 T G F - 受容体、s m a d - 2、s m a d - 3、または s m a d - 4、S A R A、P D G F、オンコスタチン - M、コ

ラーゲン原線維の形成に関わる遺伝子、プロコラーゲン、プロリル - 4 - ヒドロキシラーゼ、リシル - ヒドロキシラーゼ、リシル - オキシダーゼ、N - プロペプチダーゼ、または C - プロペプチダーゼをコードする遺伝子である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

プロコラーゲンが、1 (I) 型、2 (I) 型、1 (II) 型、1 (III) 型、1 (V) 型、2 (V) 型、3 (V) 型、1 (VI) 型、2 (VI) 型、3 (VI) 型、1 (XI) 型、2 (XI) 型、または 3 (XI) 型である、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

線維化疾患が、肝線維症、腎臓もしくは肺の線維症、または治療に必要な瘢痕形成を上回る瘢痕組織の形成である、請求項 18 ~ 20 のいずれかに記載の使用。

【請求項 22】

dsRNA の鎖 S1 が、遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域を有する、請求項 18 ~ 21 のいずれかに記載の使用。

【請求項 23】

遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域が、25 個未満の連続したヌクレオチドからなる、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

相補的な領域が、19 ~ 24 個のヌクレオチドを有する、請求項 18 ~ 23 のいずれかに記載の使用。

【請求項 25】

鎖 S1 が、30 個未満のヌクレオチドを有する、請求項 18 ~ 24 のいずれかに記載の使用。

【請求項 26】

dsRNA の少なくとも 1 つの末端が、1 ~ 4 個のヌクレオチドからなる 1 本鎖のオーバーハングを有する、請求項 18 ~ 25 のいずれかに記載の使用。

【請求項 27】

1 本鎖のオーバーハングが、鎖 S1 の 3' 末端に位置する、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

dsRNA が、1 つの末端のみに 1 本鎖のオーバーハングを有する、請求項 18 ~ 27 のいずれかに記載の使用。

【請求項 29】

dsRNA が、鎖 S1 に加えて鎖 S2 を有する、請求項 18 ~ 28 のいずれかに記載の使用。

【請求項 30】

鎖 S1 が 23 ヌクレオチド長であり、鎖 S2 が 21 ヌクレオチド長であり、かつ、鎖 S1 の 3' 末端が 2 個のヌクレオチドで構成された 1 本鎖のオーバーハングを有するが、鎖 S1 の 5' 末端に位置する dsRNA の末端は平滑である、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

鎖 S1 が、遺伝子の一次 RNA 転写物またはプロセシングされた RNA 転写物と相補的である、請求項 18 ~ 30 のいずれかに記載の使用。

【請求項 32】

dsRNA が、添付の配列表に示すとおり、配列番号 3 の配列を有する鎖 S2 と配列番号 4 の配列を有する鎖 S1、または、配列番号 5 の配列を有する鎖 S2 と配列番号 6 の配列を有する鎖 S1 とからなる、請求項 18 ~ 31 のいずれかに記載の使用。

【請求項 33】

dsRNA が、吸入、注入または注射に好適な製剤中に存在する、請求項 18 ~ 32 のいずれかに記載の使用。

【請求項 34】

dsRNA が、吸入、注入または注射によって投与される、請求項 18 ~ 33 のいずれ

かに記載の使用。

【請求項 35】

d s R N A が、1 日体重 1 k g あたり 5 m g の最大用量で用いられる、請求項 18 ~ 34 のいずれかに記載の使用。

【請求項 36】

線維化疾患における細胞外基質形成に関わる遺伝子の発現を、R N A 干渉によって阻害するのに好適である、2 本鎖リボ核酸 (d s R N A) であって、該 d s R N A が、該 d s R N A および生理学的に許容される溶媒のみからなる製剤に含まれている、前記 d s R N A。

【請求項 37】

遺伝子が、C T G F、T G F - 、I 型もしくは I I 型 T G F - 受容体、s m a d - 2、s m a d - 3、または s m a d - 4、S A R A、P D G F、オンコスタチン - M、コラーゲン原線維の形成に関わる遺伝子、プロコラーゲン、プロリル - 4 - ヒドロキシラーゼ、リシル - ヒドロキシラーゼ、リシル - オキシダーゼ、N - プロペプチダーゼ、または C - プロペプチダーゼをコードする遺伝子である、請求項 36 に記載の d s R N A。

【請求項 38】

プロコラーゲンが、1 (I) 型、2 (I) 型、1 (I I) 型、1 (I I I) 型、1 (V) 型、2 (V) 型、3 (V) 型、1 (V I) 型、2 (V I) 型、3 (V I) 型、1 (X I) 型、2 (X I) 型、または 3 (X I) 型である、請求項 37 に記載の d s R N A。

【請求項 39】

線維化疾患が、肝線維症、腎臓もしくは肺の線維症、または不所望な瘢痕形成である、請求項 36 ~ 38 のいずれかに記載の d s R N A。

【請求項 40】

d s R N A の鎖 S 1 が、遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域を有する、請求項 36 ~ 39 のいずれかに記載の d s R N A。

【請求項 41】

遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域が、25 個未満の連続したヌクレオチドからなる、請求項 40 に記載の d s R N A。

【請求項 42】

相補的な領域が、19 ~ 24 個のヌクレオチドを有する、請求項 36 ~ 41 のいずれかに記載の d s R N A。

【請求項 43】

鎖 S 1 が、30 個未満のヌクレオチドを有する、請求項 36 ~ 42 のいずれかに記載の d s R N A。

【請求項 44】

d s R N A の少なくとも 1 つの末端が、1 ~ 4 個のヌクレオチドからなる 1 本鎖のオーバーハングを有する、請求項 36 ~ 43 のいずれかに記載の d s R N A。

【請求項 45】

1 本鎖のオーバーハングが、鎖 S 1 の 3 ' 末端に位置する、請求項 44 に記載の d s R N A。

【請求項 46】

d s R N A が、1 つの末端のみに 1 本鎖のオーバーハングを有する、請求項 36 ~ 45 のいずれかに記載の d s R N A。

【請求項 47】

d s R N A が、鎖 S 1 に加えて鎖 S 2 を有する、請求項 36 ~ 46 のいずれかに記載の d s R N A。

【請求項 48】

鎖 S 1 が 23 ヌクレオチド長であり、鎖 S 2 が 21 ヌクレオチド長であり、かつ、鎖 S 1 の 3 ' 末端が 2 個のヌクレオチドで構成された 1 本鎖のオーバーハングを有するが、鎖

S 1 の 5 ' 末端に位置する d s R N A の末端は平滑である、請求項 4 7 に記載の d s R N A 。

【請求項 4 9】

鎖 S 1 が、遺伝子の一次 R N A 転写物またはプロセシングされた R N A 転写物と相補的である、請求項 3 6 ~ 4 8 のいずれかに記載の d s R N A 。

【請求項 5 0】

d s R N A が、添付の配列表に示すとおり、配列番号 3 の配列を有する鎖 S 2 と配列番号 4 の配列を有する鎖 S 1、または、配列番号 5 の配列を有する鎖 S 2 と配列番号 6 の配列を有する鎖 S 1 とからなる、請求項 3 6 ~ 4 9 のいずれかに記載の d s R N A 。

【請求項 5 1】

d s R N A が、吸入、注入または注射に好適な製剤中に存在する、請求項 3 6 ~ 5 0 のいずれかに記載の d s R N A 。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 7】

図 2 は、トランスフェクションに用いた C T G 1 + 2 d s R N A 濃度に依存した、C T G F 遺伝子の相対転写物レベルを示す。ここでも、用いた d s R N A の効果は濃度に依存する。1 0 0 n m o l / l の C T G 1 + 2 d s R N A によって転写物レベルは 1 0 % に減少する一方、d s R N A 5 0 n m o l / l では、非特異的 H C V s 5 / a s 5 d s R N A で処理した細胞の転写物レベルの 3 2 % に減少した。ここでも、2 - ミクログロブリンの発現には変化がみられない。