

【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1部門第1区分
 【発行日】令和7年5月16日(2025.5.16)

【国際公開番号】WO2022/245583
 【公表番号】特表2024-522068(P2024-522068A)
 【公表日】令和6年6月11日(2024.6.11)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-107
 【出願番号】特願2023-571466(P2023-571466)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 19/06(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

20

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 31/7115(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

30

A 6 1 P 19/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 31/7115

【手続補正書】

【提出日】令和7年5月8日(2025.5.8)

40

【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】

細胞内でナトリウム - グルコース共輸送体2 (S G L T 2) の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤またはその薬学的に許容可能な塩であって、前記 d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩は、二本鎖領域を形成するセンス鎖お

50

よびアンチセンス鎖を含み、

一つまたは複数の親油性部分が、少なくとも一つの鎖上の一つまたは複数の内側位置に
コンジュゲートされ、

(a) 前記アンチセンス鎖は、配列番号 1 7 5 のヌクレオチド配列 5 ' - U C G A A G A
G C G C A U U C C A C U C G A A - 3 ' と 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 1
5 の連続するヌクレオチドを含む、

(b) 前記センス鎖は、配列番号 1 のヌクレオチド配列と 3 ヌクレオチド以下だけ異なる
少なくとも 1 5 の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号 6 のヌ
クレオチド配列と 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 1 5 の連続するヌクレオチド
を含む、または

(c) 前記アンチセンス鎖は、以下の表 1 ~ 1 5

10

20

30

40

50

表 2. 未修飾センスおよびアンチセンス鎖の SGLT2 dsRNA 配列

二本鎖名	センス配列5' ~ 3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~ 3'	配列番号:	NM_003041.4の開始部位	NM_003041.4の終了部位
AD-1590440	GAGAUUGGAGGACACACAGA	17	UCUGUGUGUCUCCAUUCUCCC	152	9	31
AD-1590449	GGAGCACACAGAGCAGCCUA	18	UAGCCUGCCUCUUGUGUCUCCUC	153	18	40
AD-1590462	GCAGGCUUGGCACCCAGAGUA	19	UAUCUCUGGUGCCGAGCCUGCCU	154	31	53
AD-1590468	CCGAGAGGCCUUGAUUGACA	20	UGUCAUUCAGGGCCUUCUGGGCC	155	56	78
AD-1590477	CCUGAUUGACAUUCCUGCUA	21	UAGCAGGAUUGUCAUUCAGGGCC	156	65	87
AD-1590486	ACAUCCUGGACAUCCUUA	22	UAGGAGUGUCAGCAGGAUUGUCA	157	74	96
AD-1590496	UGAUUCCUAGUCAUUGCUGA	23	UCAGCAUUGACUAGGAGUUCAGC	158	84	106
AD-1590506	GUCAUUGCUGCAUUAUUCUA	24	UAGGAUUAUUCAGCAUUGACUA	159	94	116
AD-1590515	GCAUUAUCCUGCUGGUCUA	25	UAUGCCGCGAGCAUUAUUGCAG	160	103	125
AD-1590524	CUUGGUCAUUGGCGUUGGA	26	UCCAAAGCACAUEAGCCAGCAGGA	161	112	134
AD-1590535	UGGCGUUGGCUUGUGGUCCAA	27	UUGGACCAACAGCCAAAGCCAAU	162	123	145
AD-1590550	GUCCAUUGGCAACCACAA	28	UUGUUGUUCUUGCACUUGGACCA	163	138	160
AD-1590559	CAGAUCCAGAGGCACUGA	29	UCAGUGCCUCUUGUGUUCUGCA	164	147	169
AD-1590569	AGAGGCACUUGGGCGGCUAA	30	UAGCCGCCCCACAGUGCCUCUUCU	165	157	179
AD-1590579	UGGGCGCUACUUCUUGGCAA	31	UUGCCAGGAGUAGCCGCCACA	166	167	189
AD-1590589	CUUCUGGCAGAGCAGCAA	32	UUGCUUGGUCUUECCAGGAGUA	167	177	199
AD-1590598	AGGACGAGAUUGGUGGUA	33	UACCACCAUUGCUGGUCUCCUC	168	186	208
AD-1590611	CCUCUCUCUUGCCAGCAACA	34	UGUUGCUGGGGAGAGAGAGGGCC	169	218	240
AD-1590620	UCGCCAGCAACUUGGCAGUA	35	UACUGCCGAGUUGCUGGCGAAG	170	227	249
AD-1590630	CAUGGCAUUGGCCACUUGA	36	UCAAAUGGGCCACUGCCGAGUU	171	237	259
AD-1590639	UGGCCACUUGUGGGCCUGGA	37	UCCAGGCCACAAAAGUGGCCACU	172	246	268
AD-1590666	CUCAAGUGGCUUGGCUUGUA	38	UAACAGCCAAGCCACUUGCAGCG	173	278	300
AD-1590677	UUGGCUUGUUGGGAUUCGAA	39	UUCGMAUCCAGCAACAGCCAAAGC	174	289	311
AD-1590694	CGAGUGGAAUGGCGUCUUGGA	40	UCGAAAGAGCGCAUUCACUUGGAA	175	306	328
AD-1590704	GGUCUUCUGGUGGUGGCUA	41	UAGCAGCACCAGGAAGAGGGCU	176	316	338
AD-1590713	GUUGGCUUGGACUUGGCUA	42	UCAGCCGAGUAGCAGCACCAGA	177	325	347
AD-1590722	CUACTUGGCGUGGUGUUGCA	43	UGCAACAGCCAGCCGAGUAGCA	178	334	356

10

20

30

40

50

【表 2】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	NM_003041.4の開始部位	NM_003041.4の終了部位
AD-1590731	UGGCUUUGCACCCGUGUAA	44	UUACACGGGUGCAACAGCCAGC	179	343	365
AD-1590741	CACCCGUGUACCHGACAGCGA	45	UCCGUUUGAGGUAACAGGGUGCA	180	353	375
AD-1590745	GUCAUCAAGGACACAGUAA	46	UUACUUGGGCAUUGUGAUGACCC	181	376	398
AD-1590754	AUGCCACAGUACUUGGCAAA	47	UUUGGGCAGUACUUGUGGCAUUG	182	385	407
AD-1590763	UACCCGCGCAAGCGCUUCGGA	48	UCCGAAGCCUUGCCACAGGUACU	183	394	416
AD-1590780	CCUCUACUUGUUGUGUCUUA	49	UAGAGCACAGACAGGUAGAGGGC	184	429	451
AD-1590792	UGUGUCUCCUUUCUUGUA	50	UACAGGAAAGAGGAGAGCACAGA	185	441	463
AD-1590801	CCUUHUCUGUACAUUCCAA	51	UUGAAGAUGUACAGGAAAGGGA	186	450	472
AD-1590810	GUACAUUCACCCAMGUUA	52	UAGAUUUHUGAAGAUUACAG	187	459	481
AD-1590823	AAGAUUCAGUGGACAUUGUA	53	UACAUHUCACUCAGAUUUGG	188	472	494
AD-1590833	UGGACAUHUCUCCGAGCUA	54	UAGCUCCGGAGAACAUUCCACU	189	482	504
AD-1590845	CGGAGCUGUUAUUCUCCAGA	55	UCUGGAUGAAUACAGUCCGGAG	190	494	516
AD-1590859	AUCCAGCAGGCTUUGGCUGA	56	UCAGCCACAGCCTUGUGGAUGA	191	508	530
AD-1590873	GGGCUUUGGACAUUAUGCUA	57	UAGGCAUAGAUUCCAGCCAG	192	522	544
AD-1590890	CCUCCGUAUCGGGCUUCUGA	58	UCAGAGCGCGAUGACGGGGCA	193	539	561
AD-1590900	CGGCUUUGGGAUCACCAA	59	UUGUGAUGCCAGAGGCGAU	194	549	571
AD-1590909	GGGCAUCACCAUGAUUACAA	60	UUGHAAAUCAUUGGUAUCCAG	195	558	580
AD-1590918	CAUGAUUACACGUGGACAGA	61	UCUGUACCGGUAAMUUAUGGU	196	567	589
AD-1590927	CAGGUGACAGGAGGGGUGA	62	UCCAGCCUCCUUGUACCGGUGUA	197	576	598
AD-1590941	CGCGUGAUGUACACGGGACAA	63	UUGCCGUGUACAUCAAGCGCGC	198	597	619
AD-1590954	ACGGACAGGUACAGACCUUA	64	UAAAGUCUGUACCGUGUCGUGU	199	610	632
AD-1590963	GUACAGACCUUGUUAUUCUA	65	UAGAAUGAGGAAGGUGUACCG	200	619	641
AD-1590970	GCCUGAUCUUAUGGUUAA	66	UUAACCCAUAGGAGUAGAGGCC	201	646	668
AD-1590979	CUCAUGGUAUACGCUUCCAA	67	UUGGAAAGCGUAACCCUAGAGGA	202	655	677
AD-1590988	UACGCCUUCYACGAGGUGGGA	68	UCCCAUCCUUGGAGGCGUAAC	203	664	686
AD-1590997	CAGGAGUGGGGUAUUA	69	UUAUACCCGCCACCUUGUGGA	204	673	695
AD-1591008	CGGUAUUCGGGUCUUCUGA	70	UCGAAAGACCCGAUAUACCCGCC	205	684	706
AD-1591018	GGUUCUUGGACAAUACCUA	71	UAGGUUUUGUGGAGAGACCCG	206	694	716

10

20

30

40

50

【表 3】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	NM_003041.4の開始部位	NM_003041.4の終了部位
AD-1591035	CCUGGGAGCAGGACTUCGCA	72	UGCGAAGUCGGUCUCCAGGUA	207	711	733
AD-1591044	AGCGACTUCGCTGACGGTGA	73	UACACCGUCAGCGAAGUCGUCG	208	720	742
AD-1591055	UGACGGUUGCCGAGGAUCCAA	74	UUGGUAUCUCGCGACGCCGUCAGC	209	731	753
AD-1591071	UCCAGCGUUGGGAAACUUA	75	UAGAUGUUDCCACCGGUGGUAUC	210	747	769
AD-1591080	GGGAACAUUCCAGCUUA	76	UAGAAGCUGGAGAGUUTUCCAC	211	756	778
AD-1591089	CUCCAGCUUUGGUUUGGACA	77	UGUCGUAUAGCAAGACUGGAGAU	212	765	787
AD-1591100	UCCUACCUCUUGUCCGGCAA	78	UUGCCGGAGCAGGUGUAGGAGU	213	796	818
AD-1591116	UCGGACTUCACAUCGUCUGA	79	UCGAGACGUAUUGAGUCCGAGG	214	854	876
AD-1591132	CUCCGGCUGGUUUGUUGCAA	80	UUGCACCGUAUCCAGCCCGAGAC	215	870	892
AD-1591147	GUCCAGCGACCCAGGUAUUGA	81	UUGCAUAGACTUGGUCGCUGCACCA	216	885	907
AD-1591156	CCAGGUCUUGGUCAGCCGUA	82	UAGCGTGCACGUAUGACCCUGGUC	217	894	916
AD-1591175	GGGAAGAGCCUGACCCACAU	83	UAUGUGGGUUCAGGGUUCUCCCGG	218	922	944
AD-1591186	GACCCAGUAAGGGGGGUA	84	UAGCCCGCUUGAUGUGGGUCAG	219	933	955
AD-1591203	GCUGCAUCCUGUGGGUACA	85	UGUACCCACACAGGUAUCAGGCC	220	950	972
AD-1591220	UACUUGAGGUCAGGCCAU	86	UAUGGGGUCUAGCUUCAGGUUCC	221	967	989
AD-1591234	GCCAUUUCUUAUGGUCAA	87	UUGACCAUGAGAAACALGGGGU	222	981	1003
AD-1591250	GUUAGCCAGGCAUGAUCAGA	88	UCUGAUCUAGCTUGGCALGACCA	223	997	1019
AD-1591259	GGCAUGAUCAGCCGCAUUCUA	89	UAGAAGCGGGUUAUUAUGCCUG	224	1006	1028
AD-1591268	AGCCGUAUUCUUAUCCAGAA	90	UUCUGGGUACAGAAUUGCGGCUA	225	1015	1037
AD-1591279	GUACCCAGAGGAGGUGGCGUA	91	UACGCCACCUUCUUGGGUAGAG	226	1026	1048
AD-1591323	AGGUGGCUUGCUCCAUCAUA	92	UGAUGUUGGAGCAGCCACCUCC	227	1085	1107
AD-1591332	GCUCCAACUUGCUACCCGA	93	UCGGGUAGGGCAUUGUGGCGAG	228	1094	1116
AD-1591351	CUUGUCGUAAGGCUAUGCCA	94	UGGCAUGAGCUUACGAGGAGCC	229	1117	1139
AD-1591360	AGCUCAUUGCCAAACGGUUA	95	UAGACCGUUGGGCAUAGAGUUA	230	1126	1148
AD-1591374	GGUUGCGCGGACUUAUGCUA	96	UAGCAUGAGUCCGGCAGACCGU	231	1141	1163
AD-1591383	GGACTCAUGCUUGCGGUAUA	97	UAUGACCCCGCAUAGAGUCCG	232	1150	1172
AD-1591400	GCUGGCGCGCUCUUAUGUCCUA	98	UAGGACAUAGAGCGCGCCAGCAU	233	1170	1192
AD-1591415	GUCCUGCUUGCCUCCAUUA	99	UAGAUGGAGGCCAGCGAGGACAU	234	1185	1207

10

20

30

40

50

【表 4】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	NM_003041.4の開始部位	NM_003041.4の終了部位
AD-1591424	GGCCUCCAUUCUACACAGCAA	100	UUGCUUUGUAAGAUGGAGGCCAG	235	1194	1216
AD-1591433	CUUACAACAGCAGCAGCAGCA	101	UUCGUUUCUUCUUCUUGUAGAUAU	236	1203	1225
AD-1591442	CAGCAGCAGCUCUUCACCAA	102	UUGGUGAAGAGCGUUCUUCUUCU	237	1212	1234
AD-1591451	GCUCUUCACCAUGGACAUUA	103	UAGAUUCCAUUGGUGAAGAGCCU	238	1221	1243
AD-1591461	AUUGACAUUUCACACCGCCUA	104	UAGCGCGUGUAGAUUUCUUCUUG	239	1231	1253
AD-1591497	GCUCUGGUGUGUUCUUCGA	105	UUGAUAAACACACCCAGAGCCG	240	1293	1315
AD-1591506	GGUUCUUCUUGUUGUUGUA	106	UUCACUACACAGAUUACACCCAC	241	1302	1324
AD-1591515	CGUGUAGUGUCGUGGCCUA	107	UAGGCCACCCGACACUACCCAGAU	242	1311	1333
AD-1591552	CAGCUCUUGGUAUACUCCAA	108	UUGGAUUGUAUUCGAAAGAGUCC	243	1363	1385
AD-1591562	AUUAUUCAGGAGUUCUA	109	UAGAGACUUCUUCUUGGUAUUAUUG	244	1373	1395
AD-1591571	AGGACUUCUAGCUACCUUA	110	UCAGGUAGCUGAGAGUUCUUCUG	245	1382	1404
AD-1591602	UUGGUGUGGCGUUCUUGUA	111	UACGAAGAGCGCCAGCACGAGA	246	1423	1445
AD-1591618	UUGCGGCGUUAUUGAGCAGA	112	UCUUCUUAUAACGCGCGGCAGG	247	1442	1464
AD-1591643	GGCCUUGGCACGCCUGAUUA	113	UGAAUCAGGCGUUCGAGGCCAU	248	1497	1519
AD-1591653	CGCUGAUUCCCGAGUUCUA	114	UGAGAACUCGGGAUUCAGGGUG	249	1507	1529
AD-1591662	CCGAGUUCUUCUUCGGCUA	115	UAGGCCGAMGGAGAAUUCGGAA	250	1516	1538
AD-1591696	GGGUGGCCAGCUUCUUA	116	UAGAGGAAGGUGGCACGCCGA	251	1557	1579
AD-1591708	UUUCUUGCGGUGGACUA	117	UAGUCCAGCCGCGAGGGAAGC	252	1569	1591
AD-1591717	CGGCGUACUAGCUUUA	118	UAGUAGAGUAGUUCACGCCCA	253	1578	1600
AD-1591726	CUACCUUACUUCGCCAUUA	119	UCAAUUGCGAAGUAGAGGAGUG	254	1587	1609
AD-1591739	GCCAUUGGCUUUCUUCUA	120	UCAGAAAGAACAGCACAUUGCCA	255	1600	1622
AD-1591748	CUUUCUUCUUCUUGGCCUA	121	UAGGCCAGAGCAGAGAACAGCA	256	1609	1631
AD-1591759	CUUGGCCUUCUACCCUUA	122	UUGAGGUGAGAGGCCAGAGCA	257	1620	1642
AD-1591769	CUACCCUACGGUUCUUA	123	UAGGAGACCGUGAGGGUGAGGA	258	1630	1652
AD-1591791	CACUUCACCGCCUGGUUA	124	UAAGACCAGGCGUGGAGGUGCU	259	1675	1697
AD-1591800	CGCUGGCUUCAGUUCUGGA	125	UUGGAGACUUAAGACACAGGCCGU	260	1684	1706
AD-1591816	UCCGGCAUAGCAAGGAGAAA	126	UUUCUUCUUCUUAUGCCGGAGA	261	1700	1722
AD-1591827	AGGAGGAGGGGAGGACUA	127	UAGGUUCUUCGUCUUCUUCG	262	1711	1733

10

20

30

40

50

【表 5】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	NM_003041.4の開始部位	NM_003041.4の終了部位
AD-1591836	CGGAGGACCTGGGAGUCUGAA	128	UUCAGCAUCCAGGUUCCUCCGUU	263	1720	1742
AD-1591845	CUGGAUUCUGAUGAGCAGCAA	129	UUGCUUGCUAUCAGCAUCCAGGU	264	1729	1751
AD-1591854	GADGAGCAGCAAGGCUCCUCA	130	UGAGGAGCCUUGCUUCCUUCACAG	265	1738	1760
AD-1591863	CAAGGCUUCCACUCCUCCUGA	131	UACAGGAGUUGAGGAGCCUUGCU	266	1747	1769
AD-1591875	CUCCUUGUACAGAAUGGGUGA	132	UCACCCAUUCUUGUACAGGGAGUG	267	1759	1781
AD-1591893	UGCCCAGAGUGCCAUUGGAA	133	UCCAUUGGCACUUCUGGGCACCC	268	1777	1799
AD-1591905	GCCUUGGAGUAUGAGCCA	134	UGGCUCAUUCUUCUUAUUGGCAC	269	1789	1811
AD-1591910	ACCAAGCTUCUCCGCCAGUA	135	UACUGGGGAAAGAGGCUUUGGUGC	270	1821	1843
AD-1591926	CAGUGCCUUGCUUGGUUUGA	136	UCAAAACCAGAGCAGGCACUGGC	271	1837	1859
AD-1591937	CUGGUUUUGGGAAUGAGCAA	137	UUGCUCAUUCACCAAAACCAGAG	272	1848	1870
AD-1591964	CUGGAGGACAUCAGCGAGGAA	138	UUCUUGCGUUAUUGUCCUCCAGCC	273	1930	1952
AD-1591973	AUCAGCGAGGACCCGAGCUGA	139	UCAGCUGGGUCCUUGGCUUAGUU	274	1939	1961
AD-1591987	CGUGUGUCAACEUCAUUGCA	140	UGCAUUGAGGUUGACCACACGGG	275	1963	1985
AD-1591996	AACUCAAUUGCCUGUCUADA	141	UAUGAGCAGGGCAUUGAGGUUGA	276	1972	1994
AD-1592007	CCUGUCUAGUUGGCAUUGGA	142	UCCACUUGCCAUCAUGAGCAGGC	277	1983	2005
AD-1592020	GCAGUGGCCUUGUCCUUGA	143	UCAGAGGAAACACGGCCACUGCCA	278	1996	2018
AD-1592027	UCUAGGCTUAAAGCAACTUGA	144	UCARUUGGUUUAAGGCATUAGAG	279	2021	2043
AD-1592036	AAGACCAACUUGGUGGACAA	145	UUGGCCAACCGCAGUUGGUUAG	280	2030	2052
AD-1592046	GCGUUGGACACCAUAGCCAA	146	UUGGCUUAUGGUUCCAAAGCAG	281	2040	2062
AD-1592063	CCACAGCTUCACAGGAAUGA	147	UCACUUCUUGUUGAGGCUUGGCU	282	2057	2079
AD-1592074	CUCCCGCCUUCUCCUUGCCUA	148	UAGGACAGGAAAGGCCGGGAGAA	283	2149	2171
AD-1592081	CCACUGCAUGUAUUGGCAGA	149	UCUGCCAAUCAGAUUGCAGUGGC	284	2174	2196
AD-1592097	GCAGUCACUCCCAUGAGGGA	150	UCCCUCAUGGGAAGUGAGUCCA	285	2190	2212
AD-1592121	CUGCAGUUGCCUUAAGGAAA	151	UUUUCCUUAGGGCAACTGCAGCG	286	2223	2245

10

20

30

40

50

表 3. 修飾ゼンセンスおよびアンチゼンセンス鎖の SGLT 2 dsRNA 配列

二本鎖名	ゼンセンス配列5' ~3'	配列番号: 287	アンチゼンセンス配列5' ~3'	配列番号: 422	mRNA 標的配列5' ~3'	配列番号: 557
AD-1590440	gsasgaa (Uhd)GfgAUGGfagcacaca sgsa	287	VPusCfsuguGfugGfcfuccuFcAfuccuc scsc	422	GGGAGAATGGAGGAGCACACAGA	557
AD-1590449	gsgsagc (Ahd)CfaCfAUGfagcagc susa	288	VPusaFsgccUfgCfCfucugUfgUfuce susc	423	GAGGAGCACACAGAGGAGGCTC	558
AD-1590462	gscsagg (Chd)UfcGfGfCfaccagaga susa	289	VPusaFsuucuUuGfGfugccGfagfuce scsu	424	AGGAGGCTCGGCACCAGAGATG	559
AD-1590468	cscscag (Ahd)AfgGfCfCfcugauga scsa	290	VPustfsucaAfuCfAfsagcCfufcugg scsc	425	GGCCAGAGGCCCTGATTGACA	560
AD-1590477	cscschg (Ahd)UfuGfAfcfaucclgc susa	291	VPusaFsgcaGfAUFugucAfaUfcagg scsc	426	GGCCCTGATTGACAAATCCTGCTG	561
AD-1590486	ascsaau (Chd)CfuGfCfUfgacauc sasa	292	VPusUfsaggAfuGfUfcagcAfgGfaugu scsa	427	TGACAATCCTGCTGACATCCTAG	562
AD-1590496	usgsaca (Uhd)GfcUfAfgfucanugc sgsa	293	VPusCfsagcAfaUfGfacuagfGfuguca sgsc	428	GCTGACATCCTAGTATTGCTGC	563
AD-1590506	gsuscua (Uhd)GfcUfGfCfaanaucc susa	294	VPusaFsggaAfaUfAfgcatfCfAfaugac susa	429	TAGfCATTTGCTGCATATTTCTGTG	564
AD-1590515	gscsuaa (Uhd)UfuCfUfGfugguca susa	295	VPusaFsuagaCfCfAUGfCaggaAfaFuauge sagc	430	CTGCATATTTCTGCTGCTGCTCATT	565
AD-1590524	csusgcu (Ghd)GfuCfAUFfugcguug sgsa	296	VPusCfscacCfGcCfCfaugAfcCfagcag sgsa	431	TCCTGCTGCTCATTGGGCTTGGC	566
AD-1590535	usgsrg (Uhd)UfgGfCfUfuguggucc sasa	297	VPusUfsagaCfCfAfcfaagcCfAfcgcca sasu	432	ATTGGGCTTGGCTTGTGGTCCAT	567
AD-1590550	gsuscca (Uhd)GfuGfCfAfgaacnac sasa	298	VPusUfsguuGfGfUfUfcugcAfcAfggac scsa	433	TGfTCCATGTCAGAACCAACAG	568
AD-1590559	csasgaa (Chd)CfaAfcAfgaggcacu sgsa	299	VPusCfsaguGfcCfUfcugulfgGfuucug scsa	434	TGCAGAACCAACAGAGGAGGCTGT	569
AD-1590569	asgsagg (Chd)AfcUfGfUfagcggcu sasa	300	VPusUfsagcCfGcCfCfacaGfuGfucecu sgsu	435	ACAGAGGACTGTGGGGGGCTAC	570

【表 8】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	mRNA様の配列5' ~3'	配列番号:
AD-1590745	gsuscau (Chd)AfcGfAFUfgecacagu sasa	316	VPusUfscacuGfUGfGfcaucGfufaugac scsc	451	GGGTCATCAGATGCCACAGTAC	586
AD-1590754	asusgcc (Ahd)CfagGfUfAfcceugagca sasa	317	VPusUfsgucGfcaGfGfuaclfjgUfjggcau scsg	452	CGATGCCACAGTACTCGGCAAG	587
AD-1590763	usasccu (Ghd)CfGcFAfAfcgeuug sgsa	318	VPusCfscgaAfGcFgfcuugCfGcFaggua scsu	453	AGTACCTGGCAAGGGCTCGGC	588
AD-1590780	cscsucu (Ahd)CfclUfGfUfcugugcuc susa	319	VPusAfsagCfcaCIAfAgacaGfUfagagg scsf	454	CGCCTTACCTGTGTGTGTCTC	589
AD-1590792	usgsugc (Uhd)CfucCfCfuuuuccug susa	320	VPusAfcscagGfAFAfagggAfGfagaca sgsa	455	TCTGTGCTCCTCCCTTTTCTCTGA	590
AD-1590801	cscsuuu (Uhd)CfclUfGfUfacaucuc sasa	321	VPusUfsgaaGfUfGfuaaGfGfAfaagg sgsa	456	TCCTTTTCTGTACATCTTCAC	591
AD-1590810	gsusaca (Uhd)CfudUfCfAfcceagauc susa	322	VPusAfsgauCfUfGfGfugaAfGfAfuagc sasg	457	CTGTACATCTTCCACCAAGATCTC	592
AD-1590823	asasgau (Chd)UfcaUfGfUfjggacaugu susa	323	VPusAfsacaUfGfUfcaucUfA6faucuu sgsf	458	CCAMGATCTCAGTGGACATGTTT	593
AD-1590833	usgsugc (Ahd)UfclUfUfCfuecggagc susa	324	VPusAfsacuCfCfGfGfagaaCfAlfjgucac scsu	459	AGTGGACATGTTCTCCGGAGCTG	594
AD-1590845	cscsaga (Ghd)CfucGfUfAfucauca sgsa	325	VPusCfsuggAfuGfAfaucAfGcfucegg sasg	460	CTCCGGAGCTGATTCATCCAGC	595
AD-1590859	asuscca (Ghd)CfagCfGfUfcugggcu sgsa	326	VPusCfsagcCfcaGfGfagclfjGcfuggau sgsa	461	TCATCCAGCAGGCTCTGGGGCTGG	596
AD-1590873	gsgsgcu (Ghd)GfwaUfCfAfcuunagcc susa	327	VPusAfsaggAfuA6fGfauudUfCfagccc sasg	462	CTGGGCTGGAAACATCTATGCCTC	597
AD-1590890	cscsuucc (Ghd)UfcaUfUfCfgecuuc sgsa	328	VPusCfsagaAfGcFgfcgaufGcFaggagg scsa	463	TGCTCCGTGTCATCGGCTTCTGG	598
AD-1590900	csgsegc (Uhd)UfclUfGfGfgeaucacc sasa	329	VPusUfsgguGfUfGfUfcccGfAfcgccc sasg	464	ATCCGGCTTCTGGGCATCACCAT	599
AD-1590909	gsgsgca (Uhd)CfcaCfCfAfcuauuac sasa	330	VPusUfsguaAfaUfCfauugUfGfAfuagccc sasg	465	CTGGGCATCACCATGATTTACAC	600

10

20

30

40

50

【表 9】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	mRNA標的配列5' ~3'	配列番号:
AD-1590918	csasuga (Uhd)UfuAFCFAfcgugaca sgsa	331	VPusCfssuguCfaCFCfuguaAfaAfucug sgsu	466	ACCATGATTACACGGTGACAGG	601
AD-1590927	csasegg (Uhd)GfaCfAfcfgaggcug sgsa	332	VPusCfscagCfcCfUfcucuglfcAfcecg susa	467	TACACGGTGACAGGAGGGCTGGC	602
AD-1590941	csgsegc (Uhd)GfalFGfUfaeacggac sasa	333	VPusUfsgueCfGfUfguaacalfcAfgecg sgsc	468	GCCCGCGTGATGTACACGGACAC	603
AD-1590954	ascsgga (Chd)AfcGfGfUfaeagaccu susa	334	VPusaAfsaggUfcUfGfuaaceGfuGfucegu sgsu	469	ACACGGACACGGGTACAGACCTTC	604
AD-1590963	gsusaca (Ghd)AfcCfUfUfcgucauc susa	335	VPusaAfsaaUfgAFCfpaagGfuCfuguae scsg	470	CGGTACAGACCTTCGTCATCTG	605
AD-1590970	gscsetg (Chd)AfcUfCfUfcaugsguu sasa	336	VPusUfssaacCfcAfUfGagGfuGfcsnge sgsc	471	GCCTGCATCCTCATGGGTTC	606
AD-1590979	csuscua (Ghd)GfgUfUfAfcgccauc sasa	337	VPusUfsggaAfgGfCfGuaacCfcFaugag sgsa	472	TCCTCATGGGTACGGCTTCGAC	607
AD-1590988	usasegc (Chd)UfucFCFAfcgaggugg sgsa	338	VPusCfsecaCfcUfCfuggGfa6fgegua sasc	473	GTTACGGCTTCACAGAGGTGGC	608
AD-1590997	csasega (Ghd)GfuGfGfGfcsgguuu scsa	339	VPusGfssaaUfcCfCfGcccAfcCfuegug sgsa	474	TCCACAGGTGGGGGGTATTGG	609
AD-1591008	csgsggu (Ahd)UfucFGfGfGucuetuc sgsa	340	VPusCfsgaaGfaGfAfcceGfa6faccg scsc	475	GGCGGGTATTGGGGTCTCTCGA	610
AD-1591018	gsgsucu (Chd)UfucFGfAfcasuaacc susa	341	VPusaAfszguAfuUfUfGucGfaGfagacc scsg	476	CGGGTCTCTTCGACAAATACCTG	611
AD-1591035	csuscgg (Ghd)AfcGfAfcfgacucug scsa	342	VPusCfscgaAfgUfCfGcugCfuCfceagg susa	477	TACCTGGGAGCAGCGACTTCGCT	612
AD-1591044	agssega (Chd)UfucFGfGfugacgaug susa	343	VPusaAfsaacCfGfUfCfagcgAfa6fuegcu sgsc	478	GCACGGACTTCGCTGACGGTGTG	613
AD-1591055	usgsacg (Ghd)UfgUfCfGfGaggaucc sasa	344	VPusUfsggalUfcCfUfsggaGfaCfcgura sgsc	479	GCTCAGCGGTGCCGAGGATCCAG	614
AD-1591071	uscscag (Chd)CfGfGfGfGaaacauc susa	345	VPusaAfszauGfuUfUfccaCfGfGfucuga susc	480	GATCCAGCGGTGGGAAACATCTC	615

10

20

30

40

50

【表 10】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	mRNA様の配列5' ~3'	配列番号:
AD-1591080	gsgsgaa (Ahd)CfaUFCUfccaguuuc susa	346	VPusaFsgaaGfcUFGfgagalifgUuuccc sasc	481	GTGGAAACATCTCCAGCTTCTG	616
AD-1591089	csuseca (ghd)CfuUFCUfgeuuuugn scsa	347	VPusGfsucgAfuAFCfcagaaGfcUgugag sasu	482	ATCTCCAGCTTCTGCTATCGACC	617
AD-1591100	uscseua (Chd)CfaCFCUfgeuecgg sasa	348	VPusUfsgceGfgAFGfcaggUfgGfuagga sgsu	483	ACTCTACCACCTGCTCCGGCAC	618
AD-1591116	uscsgga (Chd)UfcAFCfAfaucguc sgsa	349	VPusCfsgagAfcGfAfaugufagUucega sgsg	484	CCTCGGACTCACAATCGTCTGGG	619
AD-1591132	csusegg (ghd)CfuGfGfUfacugugc sasa	350	VPusUfsgcaCfcATGfuaccAfgCfcereg sasc	485	GTCFCGGCTGACTGACTGGTCAG	620
AD-1591147	gshsgca (ghd)CfagAFCfcagucuuic sgsa	351	VPusCfsgauGfAFCfcugguGfcUgucac scsa	486	TGGTGCAGCACCCAGGTCATCGT	621
AD-1591156	cscsagg (Uhd)CfaUFCfcgfcagcgc susa	352	VPusaFsgcgCfuGFCfacagalifgAfcugg susc	487	GACCAGGTCATCGTGCAGCGCTG	622
AD-1591175	gsgsgaa (ghd)AfgCFCUfjgacctaca susa	353	VPusaFsuuguGfGfUfcaggGfcUcuccc sgsg	488	CCGGAAAGGCTGACCACATC	623
AD-1591186	gsasccc (Ahd)CfaUFCfAfaugcggc susa	354	VPusaFsgcccCfcCfcUuagalifgUgguc sasc	489	CTGACCACATCAAGCGCGGCTG	624
AD-1591203	gscsugc (Ahd)UfcCfUFGfugugagua scsa	355	VPusGfsuacCfcAFCfacagGfallfgcgc scsc	490	GGGCTGCATCTCTGTGGGTACC	625
AD-1591220	usascuu (ghd)AfacFCUfjgacgecca susa	356	VPusaFsuaggGfcGfUfcagclfuCfagua scsc	491	GGTACCTGAAGCTGACGCCCATG	626
AD-1591234	gscsena (Uhd)GfuUFCfUcauguc sasa	357	VPusUfsgacCfaUFGfcagaaAfcAfcuggc sgsu	492	ACGCCCATGTTTCTCATGGTCAT	627
AD-1591250	gsuseau (ghd)CfcAFCfcgfcagauca sgsa	358	VPusCfsugaUfcAFCfcgcuGfcFaugac scsa	493	TGGTCATGGCAGGCAATGATCAGC	628
AD-1591259	gsgseau (ghd)AfuCfAfcfcgcauuc susa	359	VPusaFsgaaUfgCFCfcgufgcuAfcFaugcc susc	494	CAGGCATGATCAGCGCCATCTGTG	629
AD-1591268	asgsecc (Chd)AfuUFCUfjgacccag sasa	360	VPusUfscugGfGfUfAfcagaaFugfcgscu sgsa	495	TCAGCCGCATCTGTACCCAGAC	630

10

20

30

40

50

【表 1 1】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	mRNA様の配列5' ~3'	配列番号:
AD-1591279	gsusacc (Chd) AfgaAFCGfaguggcg susa	361	VPusAfsegeCfaCfCfucguCfuGfagguc sasg	496	CTGTACCAGAGAGGTTGGCTG	631
AD-1591323	asgsug (ghd) GfelUGfCfuecauac scsa	362	VPusGfsaugUfuGfGfagcaGfCfcaucc scsc	497	GGAGGTGGCTGCTCCAACATCG	632
AD-1591332	gscsucc (Ahd) AfcaUFfgecuacc sgsa	363	VPusCfsgggUfaGfGfcauGfulfggagc sasg	498	CTcCTCAACATCGCCTACCOCG	633
AD-1591351	csusegu (Chd) GfuGfAfAfgcauagc scsa	364	VPusGfsgcaUfgAfGfCucucAfcGfagagc scsc	499	GGCTGCTGfGAAGCTCAfGCCC	634
AD-1591360	asasgu (Chd) AfuGfCfCfcaacaguc susa	365	VPusAfsgacCfGfUfUfaggcaFufGfagcu scsa	500	TGAAGCTATGCCCAACGGTCTG	635
AD-1591374	gsgsucu (ghd) CfGfGfGfcauagc susa	366	VPusAfsgcaUfgAfGfUccGfGfagacc sgsu	501	ACGGTCTGGCGGACTCAfGCTG	636
AD-1591383	gsgsacu (Chd) AfuGfCfUfggcgguca susa	367	VPusAfsgaCfCfGfCfagcAfuGfagucc sgsc	502	GGGACTCATGCTGGCGGTCATG	637
AD-1591400	gscsugg (Chd) CfGfGfCfueaugucc susa	368	VPusAfsggaCfAUFfagcgGfGfCfagc sasu	503	ATGCTGGCGGCTCAfGTCCTC	638
AD-1591415	gsusccu (Chd) GfelUGfGfCfuecauc susa	369	VPusAfsgauGfGfAfgcGfCfagacc sasu	504	ATGfCCTGCTGGCTCCAfCTT	639
AD-1591424	gsgsccu (Chd) CfAUFfCfueaacagc scsa	370	VPusUfsgcuGfuUFGfagallfGfagacc sasg	505	CTGGCTCCAfCTTCAACAGCAG	640
AD-1591433	csusuca (Ahd) CfagfCfAfgcaagc scsa	371	VPusGfseguGfCfUFGfCfugclfgUfagag sasu	506	ATCTCAACAGCAGCAGCAGCT	641
AD-1591442	csasgra (ghd) CfAUFfCfueuace sasa	372	VPusUfsgguGfAUFfagcgUfgCfugaug scsu	507	AGCAGCAGCAGCTTTCACCAT	642
AD-1591451	gscsucu (Uhd) CfAUFfAfggacauc susa	373	VPusAfsgauGfuCfCfagggUfgAfagacc sgsu	508	ACGCTTTCACCATGGACATCTA	643
AD-1591461	asusgga (Chd) AfuGfUfAfcagcgcc susa	374	VPusAfsggGfCfGfUfguasAfuGfuecau sgsg	509	CCATGGACATCTACACGGGCTG	644
AD-1591497	gscsucu (ghd) GfGfGfGfuecauc sgsa	375	VPusCfsgauGfAUFfaccAfcCfagacc scsg	510	CGGCTCTGGGTTGGTTCATCGT	645

10

20

30

40

50

【表 1 2】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	mRNA標的配列5' ~3'	配列番号:
AD-1591506	gsgsugu (Uhd)CfaUFCfGfugguagug susa	376	VPusaFscacUfaCFCfacgallfAfacacc sasc	511	GUGGTTCATCGTGGTACTGTC	646
AD-1591515	csgsugg (Uhd)AfgUFCfUfagugsgcc susa	377	VPusaFsggcCfaCFCfagaccfuaFccaccg sasu	512	ATCGTGGTAGTCCGGTGGCCTG	647
AD-1591552	csasgcu (Chd)UfucFCfAfuuaacc sasa	378	VPusUfsggaUfgUFAfaucgAfaGfagcug scsc	513	GGCAGCTCTTCGATTACATCCAG	648
AD-1591562	asusuaac (Ahd)UfccFAfGfgeagucuc susa	379	VPusaFsgagAfcUfGfcccugGfalfguaau scsg	514	CGATTACATCCAGGCGAGTCTCTA	649
AD-1591571	asgsgca (Ghd)UfclUFCfUfagcuaccu sgsa	380	VPustfcsaggUfaGfCUagagfAcfugccu sgsg	515	CCAGGGAGTCTTAGTACCCTGG	650
AD-1591602	ususegu (Ghd)CfucfGfCfgeucucg susa	381	VPusaFscgaAfgAfgfcgcccAfgCfacgaa sgsa	516	TCTTCGTGGTGGCCTCTTCGTG	651
AD-1591618	usgscog (Chd)GfclGfUfUfaagagca sgsa	382	VPuscfsugcUfcAUfuaaccGfGfcgcca scsg	517	CGTGGCGCGGTTAATGAGCAGG	652
AD-1591643	gsgsgcc (Uhd)GfclGfAFCfgecugauu scsa	383	VPustfssauCfagfGfGfcgugCfcAfggccc sasu	518	ATGGGCTGGCAGGCGCTGATTCC	653
AD-1591653	csgscuu (Ghd)AfuUFCfCfcgaguuu scsa	384	VPusGfsagaAfcUfCfaggaaAfuCfagccg susc	519	CACCCCTGATTCCCGAGTTCCTC	654
AD-1591662	cscsega (Ghd)UfucUFCfenucagcu scsa	385	VPustfsagcCfGfAfaFsggagAfaCfueggg sasa	520	TTCGGAGTTCCTCCTCGGCTCG	655
AD-1591696	gsgscgu (Ghd)CfcCFAfGfeauucuc susa	386	VPusaFsgagfAfaFAfgeugGfGfagccc sgsa	521	TCGGGCTGGCCAGCTTTCCTCTG	656
AD-1591708	ususuucc (Uhd)CfucGfCfGfgecugacc susa	387	VPusaFsgugCfaCfGfcccgcAfgAfggaaa sgsc	522	GCTTTCCTCTGCGGCGTGCACTA	657
AD-1591717	csgsgcg (Uhd)GfclAFCfUfaccucuiac susa	388	VPusaFsguaGfagGfGfagugGfcAfcgccc scsa	523	TGCGGCTGCACCTACCTACTT	658
AD-1591726	csusacc (Uhd)CfuAfcUfUfuegccauu sgsa	389	VPuscfsaaugfGcGfaguuAfgAfgguag susc	524	CACTACTTACTTCGCCATGT	659
AD-1591739	gscscuu (Uhd)GfucfCfUfguucuuu sgsa	390	VPuscfsagaAfgAfaFagaccAfaFaugge sgsa	525	TCCGCCATTGCTGCTTCTCTGCG	660

10

20

30

40

50

【表 1 3】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	mRNA標的配列5' ~3'	配列番号:
AD-1591748	csusguu (Chd)UfuCUUFGfcucuggcc susa	391	VPusAfsgeCfaGfAFgcagAfaGfancag scsu	526	TGCTGTTCTTCTGCTGGGCTC	661
AD-1591759	csuueug (ghd)CfelFCfcucaccuc sasa	392	VPusUfsgagGfgUFGfaggafgCfcugag scsa	527	TGCTGGCTCCTCACCCCTCAC	662
AD-1591769	csuseac (Chd)CfucFAFCfguueccc susa	393	VPusAfsaggAfgAfcfcugAfGfGfugag sgsa	528	TCCTCACCCCTCACGGTCTCCTG	663
AD-1591791	csascuu (Chd)CfaCFCfGfcceggucu susa	394	VPusAfsagaCfcAfcGfGfcggfGfaggag scsu	529	AGCACCTCCACCGCTGGTCTTC	664
AD-1591800	csgscuu (ghd)GfucFUUfcaugucc sgsa	395	VPustfsgagGfAcUfGfagAfcCfagag sgsu	530	ACCGCTGGTCTTCAGTCTCOGG	665
AD-1591816	uscscgg (Chd)AfuAFCfcaaggagga sasa	396	VPustfsuccUfcCUfugcuAfuGfcsge sgsa	531	TCTCCGCATAGCAAGGAGAAC	666
AD-1591827	asasgga (ghd)GfaAFCfGfaggacc susa	397	VPusAfsaguCfcUfcfcgculfcCfuccu sgsc	532	GCAMGGAGAACGGGAGGACCTG	667
AD-1591836	csgsgga (ghd)GfaCFCUfjggauug sasa	398	VPustfscagCfaUfcfcaggfJfcfucecg susu	533	AACGGGAGGACCTGGATGCTGAT	668
AD-1591845	csusgga (Uhd)GfelGfAfuagcagc sasa	399	VPustfsgcuGfcUfcfaucaGfcAfuccag sgsu	534	ACCTGGAATGCTGATCAGCAGCAA	669
AD-1591854	gsasuga (ghd)CfaGfCTAfaagcucc scsa	400	VPustfsaggAfgCfcfuagclfgCfueauc sagg	535	CTGATGAGCAGCAGGCTCCTCA	670
AD-1591863	csasagg (Chd)UfcCUFCfaccuccug susa	401	VPusAfsagGfGfGfagagGfGfuceug scsu	536	AGCAMGGCTCCTCCTCCTCTTA	671
AD-1591875	csusccc (Uhd)GfuAFCfa'fgauuggu sgsa	402	VPustfsaccCfaUfUfueguAfcAfaggag suscg	537	CACCTCCTGTACAGMATGGGTGC	672
AD-1591893	usgsccc (Ahd)GfaGfAfu'ugccauug sasa	403	VPustfsecaUfgGfCfaucel'fcl'fggca scsc	538	GGTCCCCAGAGAGTCCCATGGAG	673
AD-1591905	gscscuu (ghd)GfaGfAfl'fgauagac scsa	404	VPustfsgcuCfaUfUfcaucel'fc'fauagc sasc	539	GTGCCATGGAGATGATGAGCCC	674
AD-1591910	ascscua (ghd)CfelFCUfueccag susa	405	VPusAfsaugGfcGfGfaagaGfGfuuugu sgsc	540	GCACCAAGCCTCTTCCGCCAGTG	675

10

20

30

40

50

【表 1 4】

二本鎖名	センス配列5' ~3'	配列番号:	アンチセンス配列5' ~3'	配列番号:	mRNA様の配列5' ~3'	配列番号:
AD-1591926	csasgug (Chd)CfuGfCUfUfcugguuuu sgsa	406	VPusCfsaaaAfcCfAFfagcAfcGfGfcacug sgse	541	GCCAGTGCCTGCTCTGCTTTTGT	676
AD-1591937	csusggu (Uhd)UfuGfUfGfgaauagc sasa	407	VPusUfsgcuCfaUfUfUfcacAfaAfaccag sasn	542	CTCTGGTTTTGTGGAAATGAGCAG	677
AD-1591964	csusgga (Ghd)GfaCFAfUfGagcagg sasa	408	VPusUfseccUfgCfUfGaugUfcCfuccag scsc	543	GGCTGGAGGACATCAGCGAGGAC	678
AD-1591973	asuscag (Chd)GfaGfGfAfccecgagcu sgsa	409	VPusCfsagcUfcGfGfGuccUfcGfucgau sgsu	544	ACATCAGCGAGGACCCGAGCTGG	679
AD-1591987	csgsugu (Ghd)GfucFAfAfcuccaau scsa	410	VPusGfscuUfGATGfGaugAfcCfaccag sgsg	545	CCCGTGTGGTCAACCTCAATGCC	680
AD-1591996	asascu (Chd)AfaUfGfCfcugcuca susa	411	VPusAfsugaGfAUGfGscalUfGfaguu sgsa	546	TCAACCTCAATGCCCTGCTCATG	681
AD-1592007	cscsugc (Uhd)CfaUfGfAfcuggcagug sgsa	412	VPusCfscacUfgCfCfaucaUfGfGcagg sgsc	547	GCCCTGCTCATGATGGCAGTGGC	682
AD-1592020	gscsagu (Ghd)GfcCfGfUfGnuccu sgsa	413	VPusCfsagaGfGfAfcagGfCfaccg scsa	548	TGGACfTGGCGGTGTTCTCTGTG	683
AD-1592027	tuscuaU (Ghd)CfcUfAfcgaccu sgsa	414	VPusCfsagUfGfUfcuuGfGfauaga sasn	549	CTTCTATGCCATAAGACCAACTGC	684
AD-1592036	asasgac (Chd)AfaCfUfGfGnuagac sasa	415	VPusUfsgucCfaAfcfGcagUfGfGucuu sasn	550	CTAAGACCAACTGCCGTTGGACAC	685
AD-1592046	gscsguu (Ghd)GfaCFAfcuaagcc sasa	416	VPusUfsgcUfuAfuUfGgugUfcCfaccg sasn	551	CTGGGTTGGACACCATAAGCCAC	686
AD-1592063	cscsaca (Ghd)CfcUfCFAfcaggau sgsa	417	VPusCfsacuUfcCfUfGugaGfGfugagg scsu	552	AGCCACAGCCTCACNGGAAGTGG	687
AD-1592074	csuscac (Ghd)GfcCUfUfUfcucugcc susa	418	VPusAfsagcAfcAfcGfGaugGfCfGggag sasa	553	TTCTCCGGGCTTCTCTGCTGCTG	688
AD-1592081	cscsacu (Ghd)CfaUfCfUfGauugca sgsa	419	VPusCfswgcCfaAfuUfcagaUfGfGfagugg sgsc	554	GCCCACTGCATCTGATTTGGCAGT	689
AD-1592097	gscsagu (Chd)AfcUfUfCfcuaagagg sgsa	420	VPusCfseccUfaUfGfGgaaGfGfaccg scsa	555	TGGCAGTCACTTCCCATGAGGGC	690

10

20

30

40

50

【表 1 5】

二本鎖名	AD-1592121	センス配列5' ~3'	cstusgea (Ghd)UfuGFCFCfcaaaagaa sasa	アンチセンス配列5' ~3'	VPusUfsmncCfuUFAfaggcAfaCfugcag scsg	mRNA標的配列5' ~3'	CGCTGCAGTTGCCCTAAGGAAA	配列番号:	691
								配列番号:	556

10

20

30

40

のうちのいずれか一つにおけるアンチセンスヌクレオチド配列のいずれか一つと3ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む、dsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

一つまたは複数の親油性部分が、リンカーまたは担体を介して少なくとも一つの鎖上の一つまたは複数の内側位置にコンジュゲートされる、請求項 1 に記載の dsRNA 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

dsRNA 剤またはその薬学的に許容可能な塩が、ヌクレオチド修飾を含む、請求項 1 に

50

記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

前記センス鎖のすべてのヌクレオチドおよび前記アンチセンス鎖のすべてのヌクレオチドが、ヌクレオチド修飾を含む、請求項 3 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

前記 ヌクレオチド修飾 の少なくとも一つが、デオキシ - ヌクレオチド修飾、3' - 末端デオキシ - チミジン (d T) ヌクレオチド修飾、2' - O - メチルヌクレオチド修飾、2' - フルオロヌクレオチド修飾、2' - デオキシ - ヌクレオチド修飾、2' - 5' - 連結リボヌクレオチド (3' - R N A) 修飾、ロックヌクレオチド修飾、アンロックヌクレオチド修飾、立体配座的に制限されたヌクレオチド修飾、拘束エチルヌクレオチド修飾、脱塩基ヌクレオチド修飾、2' - アミノ - ヌクレオチド修飾、2' - O - アリル - ヌクレオチド修飾、2' - C - アルキル - ヌクレオチド修飾、2' - メトキシエチルヌクレオチド修飾、2' - O - アルキル - ヌクレオチド修飾、モルホリノヌクレオチド修飾、ホスホロアミダート修飾、非天然塩基を含むヌクレオチド修飾、テトラヒドロピランヌクレオチド修飾、1, 5 - アンヒドロヘキシトールヌクレオチド修飾、シクロヘキセニルヌクレオチド修飾、5' ホスフェートまたは 5' ホスフェート模倣体を含むヌクレオチド修飾、ビニルホスホネートを含むヌクレオチド修飾、グリコール核酸 (G N A) 修飾、グリコール核酸 S 異性体 (S - G N A) 修飾、2 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロフラン - 5 - ホスフェートを含むヌクレオチド修飾、2' - デオキシチミジン - 3' ホスフェートを含むヌクレオチド修飾、2' - デオキシグアノシン - 3' - ホスフェートを含むヌクレオチド修飾、およびコレステリル誘導体およびドデカン酸ビスデシルアミド基に連結された末端ヌクレオチド修飾、およびそれらの組み合わせである群から選択される、請求項 3 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

少なくとも一つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結をさらに含む、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

前記 d s R N A 剤 が、6 ~ 8 のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、請求項 6 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

各鎖が、30 ヌクレオチド以下の長さである、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

少なくとも一つの鎖が、少なくとも 1 ヌクレオチドまたは少なくとも 2 ヌクレオチドの 3' オーバーハングを含む、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

前記二本鎖領域が、15 ~ 30 ヌクレオチド対の長さである、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

各鎖が、19 ~ 30 ヌクレオチドの長さである、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

前記一つまたは複数の親油性部分が、各鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖上の 4 ~ 8 位および 13 ~ 18 位ならびに前記アンチセンス鎖上の 6 ~ 10 位および 15 ~ 18 位からなる群から選択される 内側位置 のうちの一つまたは複数に コンジュゲート される、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

前記親油性部分が、脂肪族化合物、脂環式化合物、または多脂環式 (p o l y a l i c

10

20

30

40

50

y c l i c) 化合物である、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

前記親油性部分が、飽和または不飽和 C 4 ~ C 3 0 炭化水素鎖と、ヒドロキシル、アミン、カルボン酸、スルホネート、ホスフェート、チオール、アジド、およびアルキンからなる群から選択される任意の官能基とを含有する、請求項 1 3 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 5】

前記親油性部分が、飽和または不飽和 C 6 ~ C 1 8 炭化水素鎖を含有する、請求項 1 4 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 1 6】

前記親油性部分が、飽和または不飽和 C 1 6 炭化水素鎖を含有する、請求項 1 4 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 7】

前記飽和または不飽和 C 1 6 炭化水素鎖が、前記センス鎖の 5 ' 末端から数えて 6 位にコンジュゲートされる、請求項 1 6 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 8】

前記親油性部分が、内側位置または前記二本鎖領域における一つまたは複数のヌクレオチドを置換する担体を介してコンジュゲートされる、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 1 9】

前記親油性部分が、エーテル、チオエーテル、尿素、カーボネート、アミン、アミド、マレイミド - チオエーテル、ジスルフィド、ホスホジエステル、スルホンアミド連結、クリック反応の生成物、またはカルバメートを含有するリンカーを介してコンジュゲートされる、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 0】

前記親油性部分が、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオシド間連結にコンジュゲートされる、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 1】

前記親油性部分が、D N A、R N A、ジスルフィド、アミド、およびガラクトサミン、グルコサミン、グルコース、ガラクトース、マンノースの官能化された単糖またはオリゴ糖、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される生物切断可能なリンカーを介してコンジュゲートされる、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 2 2】

前記センス鎖の 3 ' 末端は、アミンを有する環状基であるエンドキャップを介して保護され、前記環状基は、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、[1 , 3] ジオキサニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、テトラヒドロフラニル、およびデカリニルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 2 3】

前記アンチセンス鎖の 5 ' 末端においてホスフェートまたはホスフェート模倣体をさらに含む、請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 4】

前記ホスフェート模倣体が、5 ' - ビニルホスホネート (V P) である、請求項 3 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 5】

請求項 1 に記載の d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩を含有する、細胞。

50

【請求項 26】

請求項 1 に記載の dsRNA 剤またはその薬学的に許容可能な塩を含む、SGLT2 遺伝子の発現を阻害する医薬組成物。

【請求項 27】

細胞内で SGLT2 遺伝子の発現を阻害するインビトロでの方法であって、前記方法が

(a) 前記細胞を、請求項 1 に記載の dsRNA 剤またはその薬学的に許容可能な塩、または請求項 26 に記載の医薬組成物と接触させることと、

(b) 工程 (a) において産生された前記細胞を、前記 SGLT2 遺伝子の分解を得るのに十分な時間にわたって維持し、それによって前記細胞内で前記 SGLT2 遺伝子の発現を阻害することと、を含む、インビトロでの方法。

10

【請求項 28】

前記 SGLT2 遺伝子の前記発現が、少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、または 95% 阻害される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

請求項 1 に記載の dsRNA 剤またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を含む、ナトリウム - グルコース共輸送体 2 (SGLT2) の発現の減少から恩恵を受けることとなる障害を有する対象を治療するための医薬組成物。

【請求項 30】

請求項 1 に記載の dsRNA 剤またはその薬学的に許容可能な塩の予防的有効量を含む、ナトリウム - グルコース共輸送体 2 (SGLT2) の発現の減少から恩恵を受けることとなる障害を有する対象において少なくとも一つの症状を予防するための医薬組成物。

20

【請求項 31】

前記障害が、SGLT2 関連障害である、請求項 29 または 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記 SGLT2 関連障害が、痛風である、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記 SGLT2 関連疾患が、糖尿病である、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記 SGLT2 関連疾患が、II 型糖尿病である、請求項 31 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 35】

前記対象が、ヒトである、請求項 29 または 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記 医薬組成物が、肺系投与用または皮下投与用である、請求項 29 または 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

SGLT2 関連障害の治療または予防に好適な追加的な薬剤または療法が前記対象に投与されることをさらに含む、請求項 29 または 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

追加の治療剤が、真性糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、心血管疾患治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤または抗高血圧剤、抗肥満剤、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD) 治療剤、化学療法剤、免疫療法剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗脂肪症剤、抗ウイルス剤、抗線維化剤、免疫調節剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗線維化剤、および前述のいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 37 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 39】

請求項 1 に記載の dsRNA 剤またはその薬学的に許容可能な塩または請求項 26 に記載の医薬組成物を含む、キット、バイアルまたはシリンジ。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0704

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0704】

本発明を、以下の実施例によってさらに説明するが、これらは限定するものとして解釈されるべきではない。本願全体を通して引用されるすべての参考文献、特許公報、および公開された特許出願、ならびに図および配列表が、参照により本明細書に組み込まれる。

本開示は、例えば、以下に関する。

[項1]

細胞内でナトリウム - グルコース共輸送体 2 (S G L T 2) の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤であって、前記 d s R N A 剤は、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖は、配列番号 1 のヌクレオチド配列と 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号 6 のヌクレオチド配列と 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 の連続するヌクレオチドを含み、前記センス鎖または前記アンチセンス鎖は、一つまたは複数の親油性部分にコンジュゲートされる、二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤。

10

[項2]

細胞内でナトリウム - グルコース共輸送体 2 (S G L T 2) の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤であって、前記 d s R N A 剤は、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖は、S G L T 2 をコードする m R N A に対して相補的な領域を含み、前記相補的な領域は、表 2 ~ 3 のうちのいずれか一つにおけるアンチセンスヌクレオチド配列のいずれか一つと 3 ヌクレオチド以下だけ異なる少なくとも 15 の連続するヌクレオチドを含み、前記センス鎖または前記アンチセンス鎖は、一つまたは複数の親油性部分にコンジュゲートされる、二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤。

20

[項3]

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖の両方が、一つまたは複数の親油性部分にコンジュゲートされる、項 1 または 2 に記載の d s R N A 剤。

[項4]

前記親油性部分が、前記 d s R N A 剤の前記二本鎖領域における一つまたは複数の位置にコンジュゲートされる、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

30

[項5]

前記親油性部分が、リンカーまたは担体を介してコンジュゲートされる、項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項6]

log K o w によって測定された前記親油性部分の親油性が、0 を超える、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項7]

二本鎖 R N A i 剤の疎水性であって、前記二本鎖 R N A i 剤の血漿タンパク質結合アッセイにおいて非結合画分によって測定される二本鎖 R N A i 剤の疎水性が、0 . 2 を超える、項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

40

[項8]

前記血漿タンパク質結合アッセイが、ヒト血清アルブミンタンパク質を使用する電気泳動移動度シフトアッセイである、項 7 に記載の d s R N A 剤。

[項9]

前記 d s R N A 剤が、少なくとも一つの修飾ヌクレオチドを含む、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項10]

前記センス鎖の五以下のヌクレオチドおよび前記アンチセンス鎖の五以下のヌクレオチドが、未修飾ヌクレオチドである、項 9 に記載の d s R N A 剤。

[項11]

50

前記センス鎖のすべてのヌクレオチドおよび前記アンチセンス鎖のすべてのヌクレオチドが、修飾を含む、項9に記載の dsRNA 剤。

[項 1 2]

前記修飾ヌクレオチドの少なくとも一つが、デオキシ - ヌクレオチド、3' - 末端デオキシ - チミジン (d T) ヌクレオチド、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオ口修飾ヌクレオチド、2' - デオキシ - 修飾ヌクレオチド、2' - 5' - 連結リボヌクレオチド (3' - RNA)、ロックヌクレオチド、アンロックヌクレオチド、立体配座的に制限されたヌクレオチド、拘束エチルヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2' - アミノ - 修飾ヌクレオチド、2' - O - アリル - 修飾ヌクレオチド、2' - C - アルキル - 修飾ヌクレオチド、2' - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - O - アルキル - 修飾ヌクレオチド、10
モルホリノヌクレオチド、ホスホロアミダート、非天然塩基を含むヌクレオチド、テトラヒドロピラン修飾ヌクレオチド、1, 5 - アンヒドロヘキシトール修飾ヌクレオチド、シクロヘキセニル修飾ヌクレオチド、5' - ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、5' - メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、5' ホスフェートまたは5' ホスフェート模倣体を含むヌクレオチド、ビニルホスホネートを含むヌクレオチド、グリコール核酸 (GNA)、グリコール核酸 S 異性体 (S - GNA)、2 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロフラン - 5 - ホスフェートを含むヌクレオチド、2' - デオキシチミジン - 3' ホスフェートを含むヌクレオチド、2' - デオキシグアノシン - 3' - ホスフェートを含むヌクレオチド、およびコレステリル誘導体に連結する末端ヌクレオチド、およびドデカン酸ピスデシルアミド基、およびそれらの組み合わせである群から選択される、項9 ~ 11のい 20
ずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 1 3]

前記ヌクレオチドの修飾が、独立して、2' - デオキシ修飾、2' - O - メチル修飾、3' - RNA 修飾、GNA 修飾、S - GNA 修飾、および2' - デオキシ - 2' - フルオ口修飾からなる群から選択される、項12に記載の dsRNA 剤。

[項 1 4]

前記修飾ヌクレオチドが、3' - 末端デオキシチミジンヌクレオチド (d T) の短い配列を含む、項12に記載の dsRNA 剤。

[項 1 5]

前記ヌクレオチドの修飾が、2' - O - メチル修飾、2' - デオキシ - 修飾、2' フルオ口30
修飾、5' - ビニルホスホネート (VP) 修飾、および2' - Oヘキサデシルヌクレオチド修飾である、項12に記載の dsRNA 剤。

[項 1 6]

少なくとも一つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結をさらに含む、項12に記載の dsRNA 剤。

[項 1 7]

前記 dsRNA 剤が、6 ~ 8 のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、項16
に記載の dsRNA 剤。

[項 1 8]

各鎖が、30ヌクレオチド以下の長さである、項1 ~ 17のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。 40

[項 1 9]

少なくとも一つの鎖が、少なくとも1ヌクレオチドの3' オーバーハングを含む、項1
~ 18のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 2 0]

少なくとも一つの鎖が、少なくとも2ヌクレオチドの3' オーバーハングを含む、項1
~ 18のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 2 1]

前記二本鎖領域が、15 ~ 30ヌクレオチド対の長さである、項1 ~ 20のいずれか一
項に記載の dsRNA 剤。

[項 2 2]

前記二本鎖領域が、17～23ヌクレオチド対の長さである、項21に記載のdsRNA剤。

[項 2 3]

前記二本鎖領域が、17～25ヌクレオチド対の長さである、項21に記載のdsRNA剤。

[項 2 4]

前記二本鎖領域が、23～27ヌクレオチド対の長さである、項21に記載のdsRNA剤。

[項 2 5]

前記二本鎖領域が、19～21ヌクレオチド対の長さである、項21に記載のdsRNA剤。

[項 2 6]

前記二本鎖領域が、21～23ヌクレオチド対の長さである、項21に記載のdsRNA剤。

[項 2 7]

各鎖が、19～30ヌクレオチドの長さである、項1～26のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項 2 8]

各鎖が、19～23ヌクレオチドの長さである、項1～26のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項 2 9]

各鎖が、21～23ヌクレオチドの長さである、項1～26のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項 3 0]

一つまたは複数の親油性部分が、少なくとも一つの鎖における一つまたは複数の内側位置にコンジュゲートされる、項1～29のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項 3 1]

前記一つまたは複数の親油性部分が、リンカーまたは担体を介して、少なくとも一つの鎖における一つまたは複数の内側位置にコンジュゲートされる、項30に記載のdsRNA剤。

[項 3 2]

前記内側位置が、前記少なくとも一つの鎖の各末端から末端の二つの位置を除く全ての位置を含む、項31に記載のdsRNA剤。

[項 3 3]

前記内側位置が、前記少なくとも一つの鎖の各末端から末端の三つの位置を除く全ての位置を含む、項31に記載のdsRNA剤。

[項 3 4]

前記内側位置が、前記センス鎖の切断部位領域を除く、項31～33のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項 3 5]

前記内側位置が、前記センス鎖の5'末端から数えて9～12位を除く全ての位置を含む、項34に記載のdsRNA剤。

[項 3 6]

前記内側位置が、前記センス鎖の3'末端から数えて11～13位を除く全ての位置を含む、項34に記載のdsRNA剤。

[項 3 7]

前記内側位置が、前記アンチセンス鎖の切断部位領域を除く、項31～33のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項 3 8]

10

20

30

40

50

前記内側位置が、前記アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて 12 ~ 14 位を除く全ての位置を含む、項 37 に記載の dsRNA 剤。

[項 39]

前記内側位置が、3' 末端から数えて前記センス鎖上の 11 ~ 13 位および 5' 末端から数えて前記アンチセンス鎖上の 12 ~ 14 位を除く全ての位置を含む、項 31 ~ 33 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 40]

前記一つまたは複数の親油性部分が、各鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖上の 4 ~ 8 位および 13 ~ 18 位ならびに前記アンチセンス鎖上の 6 ~ 10 位および 15 ~ 18 位からなる群から選択される前記内側位置のうちの一つまたは複数にコンジュゲートされる、項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

10

[項 41]

前記一つまたは複数の親油性部分が、各鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖上の 5、6、7、15 および 17 位ならびに前記アンチセンス鎖上の 15 および 17 位からなる群から選択される前記内側位置のうちの一つまたは複数にコンジュゲートされる、項 40 に記載の dsRNA 剤。

[項 42]

前記二本鎖領域における前記位置が、前記センス鎖の切断部位領域を除く、項 4 に記載の dsRNA 剤。

[項 43]

前記センス鎖は、21ヌクレオチドの長さであり、前記アンチセンス鎖は、23ヌクレオチドの長さであり、また前記親油性部分は、各鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖の 21 位、20 位、15 位、1 位、7 位、6 位もしくは 2 位、または前記アンチセンス鎖の 16 位にコンジュゲートされる、項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

20

[項 44]

前記親油性部分が、前記鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖の 21 位、20 位、15 位、1 位、または 7 位にコンジュゲートされる、項 43 に記載の dsRNA 剤。

[項 45]

前記親油性部分が、前記鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖の 21 位、20 位、または 15 位にコンジュゲートされる、項 43 に記載の dsRNA 剤。

30

[項 46]

前記親油性部分が、前記鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖の 20 位または 15 位にコンジュゲートされる、項 43 に記載の dsRNA 剤。

[項 47]

前記親油性部分が、前記鎖の 5' 末端から数えて、前記アンチセンス鎖の 16 位にコンジュゲートされる、項 43 に記載の dsRNA 剤。

[項 48]

前記親油性部分が、脂肪族化合物、脂環式化合物、または多脂環式 (polyalicyclic) 化合物である、項 1 ~ 47 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 49]

前記親油性部分が、脂質、コレステロール、レチノイン酸、コール酸、アダマンタン酢酸、1-ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、1,3-ビス-O(ヘキサデシル)グリセロール、ゲラニルオキシヘキサノール、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メンソール、1,3-プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、O3-(オレオイル)リトコール酸、O3-(オレオイル)コレン酸、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジンからなる群から選択される、項 48 に記載の dsRNA 剤。

40

[項 50]

前記親油性部分が、飽和または不飽和 C4 ~ C30 炭化水素鎖と、ヒドロキシル、アミン、カルボン酸、スルホネート、ホスフェート、チオール、アジド、およびアルキンからなる群から選択される任意の官能基とを含有する、項 49 に記載の dsRNA 剤。

50

[項 5 1]

前記親油性部分が、飽和または不飽和 C 6 ~ C 1 8 炭化水素鎖を含有する、項 5 0 に記載の d s R N A 剤。

[項 5 2]

前記親油性部分が、飽和または不飽和 C 1 6 炭化水素鎖を含有する、項 5 0 に記載の d s R N A 剤。

[項 5 3]

前記飽和または不飽和 C 1 6 炭化水素鎖が、前記鎖の 5 ' 末端から数えて 6 位にコンジュゲートされる、項 5 2 に記載の d s R N A 剤。

[項 5 4]

前記親油性部分が、前記内側位置または前記二本鎖領域における一つまたは複数のヌクレオチドを置換する担体を介してコンジュゲートされる、項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 5 5]

前記担体が、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、[1 , 3] ジオキソラニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、テトラヒドロフラニル、およびデカリニルからなる群から選択される環式基であるか、またはセリノール骨格またはジエタノールアミン骨格系の非環式部分である、項 5 4 に記載の d s R N A 剤。

[項 5 6]

前記親油性部分が、エーテル、チオエーテル、尿素、カーボネート、アミン、アミド、マレイミド - チオエーテル、ジスルフィド、ホスホジエステル、スルホンアミド連結、クリック反応の生成物、またはカルバメートを含有するリンカーを介して二本鎖 i R N A 剤にコンジュゲートされる、項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 5 7]

前記親油性部分が、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオチド間連結にコンジュゲートされる、項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 5 8]

前記親油性部分または標的化リガンドが、DNA、RNA、ジスルフィド、アミド、およびガラクトサミン、グルコサミン、グルコース、ガラクトース、マンノースの官能化された単糖またはオリゴ糖、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される生物切断可能なリンカーを介してコンジュゲートされる、項 1 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 5 9]

前記センス鎖の 3 ' 末端は、アミンを有する環状基であるエンドキャップを介して保護され、前記環状基は、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、[1 , 3] ジオキソラニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、テトラヒドロフラニル、およびデカリニルからなる群から選択される、項 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 6 0]

肝組織を標的化する標的化リガンドをさらに含む、項 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 6 1]

前記標的化リガンドが、GalNAc コンジュゲートである、項 6 0 に記載の d s R N A 剤。

[項 6 2]

前記アンチセンス鎖の 3 ' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が S p 配置である、末端のキラル修飾と、

10

20

30

40

50

前記アンチセンス鎖の 5' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置である、末端のキラル修飾と、
前記センス鎖の 5' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置または S p 配置のいずれかである、末端のキラル修飾と、
をさらに含む、項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 6 3]

前記アンチセンス鎖の 3' 末端における第一および第二のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が S p 配置である、末端のキラル修飾と
—

前記アンチセンス鎖の 5' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置である、末端のキラル修飾と、
前記センス鎖の 5' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置または S p 配置のいずれかである、末端のキラル修飾と、
をさらに含む、項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 6 4]

前記アンチセンス鎖の 3' 末端における第一、第二および第三のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が S p 配置である、末端のキラル修飾と、
—

前記アンチセンス鎖の 5' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置である、末端のキラル修飾と、
前記センス鎖の 5' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置または S p 配置のいずれかである、末端のキラル修飾と、
をさらに含む、項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 6 5]

前記アンチセンス鎖の 3' 末端における第一および第二のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が S p 配置である、末端のキラル修飾と
—

前記アンチセンス鎖の 3' 末端における第三のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置である、末端のキラル修飾と、
前記アンチセンス鎖の 5' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置である、末端のキラル修飾と、
前記センス鎖の 5' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置または S p 配置のいずれかである、末端のキラル修飾と、
をさらに含む、項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 6 6]

前記アンチセンス鎖の 3' 末端における第一および第二のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が S p 配置である、末端のキラル修飾と
—

前記アンチセンス鎖の 5' 末端における第一および第二のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置である、末端のキラル修飾と、
前記センス鎖の 5' 末端における第一のヌクレオチド間連結において生じる末端のキラル修飾であって、連結リン原子が R p 配置または S p 配置のいずれかである、末端のキラル修飾と、
をさらに含む、項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 6 7]

前記アンチセンス鎖の 5' 末端においてホスフェートまたはホスフェート模倣体をさらに含む、項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤。

[項 6 8]

前記ホスフェート模倣体が、5' - ビニルホスホネート (V P) である、項 6 7 に記載の d s R N A 剤。

[項 6 9]

10

20

30

40

50

二本鎖の前記アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 位における塩基対が、AU 塩基対である、項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 70]

前記センス鎖が、合計 21 ヌクレオチドを有し、また前記アンチセンス鎖が、合計 23 ヌクレオチドを有する、項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 71]

項 1 ~ 70 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤を含有する、細胞。

[項 72]

項 1 ~ 70 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤を含む、SGLT2 遺伝子の発現を阻害する医薬組成物。

[項 73]

項 1 ~ 70 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤と脂質製剤とを含む、医薬組成物。

[項 74]

細胞内で SGLT2 遺伝子の発現を阻害する方法であって、前記方法が、
(a) 前記細胞を、項 1 ~ 70 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤、または項 72 または 73 に記載の医薬組成物と接触させることと、
(b) 工程 (a) において産生された前記細胞を、前記 SGLT2 遺伝子の分解を得るのに十分な時間にわたって維持し、それによって前記細胞内で前記 SGLT2 遺伝子の発現を阻害することと、を含む、方法。

[項 75]

前記細胞が、対象内にある、項 74 に記載の方法。

[項 76]

前記対象が、ヒトである、項 75 に記載の方法。

[項 77]

前記 SGLT2 遺伝子の前記発現が、少なくとも 50%、60%、70%、80%、90%、または 95% 阻害される、項 74 ~ 76 のいずれか一項に記載の方法。

[項 78]

ナトリウム - グルコース共輸送体 2 (SGLT2) の発現の減少から恩恵を受けることとなる障害を有する対象を治療する方法であって、項 1 ~ 70 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤、または項 72 または 73 に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与し、それによって SGLT2 発現の減少から恩恵を受けることとなる前記障害を有する前記対象を治療することを含む、方法。

[項 79]

ナトリウム - グルコース共輸送体 2 (SGLT2) の発現の減少から恩恵を受けることとなる障害を有する対象において少なくとも一つの症状を予防する方法であって、項 1 ~ 70 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤、または項 72 または 73 に記載の医薬組成物の予防的有効量を前記対象に投与し、それによって SGLT2 発現の減少から恩恵を受けることとなる前記障害を有する前記対象における少なくとも一つの症状を予防することを含む、方法。

[項 80]

前記障害が、SGLT2 関連障害である、項 78 または 79 に記載の方法。

[項 81]

前記 SGLT2 関連障害が、痛風である、項 80 に記載の方法。

[項 82]

前記 SGLT2 関連疾患が、糖尿病である、項 80 に記載の方法。

[項 83]

前記 SGLT2 関連疾患が、II 型糖尿病である、項 82 に記載の方法。

[項 84]

前記対象が、ヒトである、項 78 または 79 に記載の方法。

[項 85]

10

20

30

40

50

前記対象への前記 d s R N A 剤の投与が、前記対象における S G L T 2 タンパク質の蓄積の減少を引き起こす、項 7 8 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 6]

前記 d s R N A 剤の投与が、前記対象の血清グルコース値および / または血清尿酸値の低減をもたらす、項 7 8 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 7]

前記 d s R N A 剤が、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g の用量で前記対象に投与される、項 7 8 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 8]

前記 d s R N A 剤が、前記対象に皮下投与される、項 7 8 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

[項 8 9]

前記 d s R N A 剤が、前記対象に静脈内投与される、項 7 8 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 9 0]

前記対象からの試料中の S G L T 2 レベルを判定することをさらに含む、項 7 8 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 9 1]

対象試料中の前記 S G L T 2 レベルが、血液または血清試料中の S G L T 2 タンパク質レベルである、項 7 8 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

20

[項 9 2]

S G L T 2 関連障害の治療または予防に好適な追加的な薬剤または療法を前記対象に投与することをさらに含む、項 7 8 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 9 3]

追加の治療剤が、真性糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、心血管疾患治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤または抗高血圧剤、抗肥満剤、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) 治療剤、化学療法剤、免疫療法剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗脂肪症剤、抗ウイルス剤、抗線維化剤、免疫調節剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗線維化剤、および前述のいずれかの組み合わせを含む群から選択される、項 9 2 に記載の方法。

[項 9 4]

30

項 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤、または項 7 2 または 7 3 に記載の医薬組成物を含む、キット。

[項 9 5]

項 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤、または項 7 2 または 7 3 に記載の医薬組成物を含む、バイアル。

[項 9 6]

項 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤、または項 7 2 または 7 3 に記載の医薬組成物を含む、シリンジ。

[項 9 7]

項 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤を含む、R I S C 複合体。

40