

(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2019-523302

(P2019-523302A)

(43) 公表日 令和1年8月22日(2019.8.22)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 076
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	4 C 083
A61P 17/00 (2006.01)	A 61 P 17/00	4 C 084
A61K 48/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	4 C 086
A61K 31/7088 (2006.01)	A 61 K 48/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-526209 (P2019-526209)	(71) 出願人	519028519 カスパー、ロジャー エル.
(86) (22) 出願日	平成29年7月31日 (2017. 7. 31)		アメリカ合衆国、95060 カリフォルニア州、サンタ クルーズ、525 クレス ロード
(85) 翻訳文提出日	平成31年3月21日 (2019. 3. 21)	(71) 出願人	519028520 バーカー、トーマス ブイ.
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/044731		アメリカ合衆国、95003 カリフォルニア州、アーバイン、315 マクドナルド ロード
(87) 國際公開番号	W02018/023126	(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(87) 國際公開日	平成30年2月1日 (2018. 2. 1)		
(31) 優先権主張番号	62/368,896		
(32) 優先日	平成28年7月29日 (2016. 7. 29)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】腋臭を治療する方法

(57) 【要約】

被験者における腋臭状態を治療する方法は、前記被験者の標的細胞におけるABCC11遺伝子の発現を腋臭低減レベルまで阻害するのに有効な量で治療薬を投与する工程を含み得る。被験者における腋臭状態を治療するための治療組成物は、治療有効量のABCC11遺伝子阻害剤と薬学的に許容できる担体とを含み得る。

【選択図】 図1

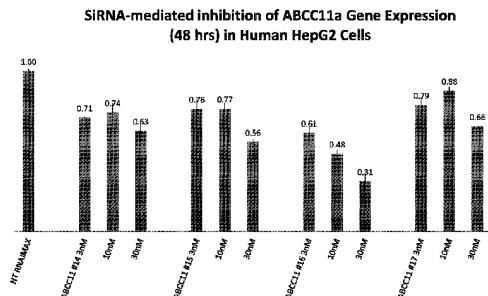


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

被験者における腋臭状態を治療する方法であって、
前記被験者の標的細胞におけるA B C C 1 1 遺伝子の発現を腋臭低減レベルまで阻害するのに有効な量で治療薬を投与する工程を有する方法。

【請求項 2】

請求項 1 記載の方法において、前記腋臭状態は、腋窩腋臭、胸部腋臭、性器腋臭、またはそれらの組み合わせを含む方法。

【請求項 3】

請求項 1 記載の方法において、投与は前記状態の場所に局所的に実施される方法。 10

【請求項 4】

請求項 3 記載の方法において、前記場所は、腋窩領域、胸部領域、および性器領域の 1 またはそれ以上を含む方法。

【請求項 5】

請求項 1 記載の方法において、投与は、注射、マイクロニードルアレイ、局所投与、経皮投与、またはそれらの組み合わせを介して実施される方法。

【請求項 6】

請求項 1 記載の方法において、前記治療薬は、遺伝子療法を介して前記標的細胞における前記 A B C C 1 1 遺伝子の発現を阻害するように構成される方法。 20

【請求項 7】

請求項 6 記載の方法において、前記治療薬は、C R I S P R / C a s 9 システム、r s 1 7 8 2 2 9 3 1 — 塩基多型 (S N P) を含む治療用ポリヌクレオチド、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである方法。

【請求項 8】

請求項 1 記載の方法において、前記治療薬は、低分子干渉RNA (s i R N A) 、マイクロRNA (m i R N A) 、モルフォリノ、アンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) 、ペプチド核酸、小分子阻害剤、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである方法。

【請求項 9】

請求項 1 記載の方法において、前記治療薬は約 0 . 0 1 m g ~ 約 1 0 0 m g / 用量の量で投与される方法。 30

【請求項 10】

請求項 1 記載の方法において、前記治療薬は前記標的細胞による吸收を促進するための自己送達修飾を含む方法。

【請求項 11】

請求項 1 記載の方法において、前記自己送達修飾は、脂質、コレステロール、天然リガンド、ペプチド、および化学修飾の 1 またはそれ以上を含む方法。

【請求項 12】

請求項 1 記載の方法において、前記治療薬は s i R N A である方法。

【請求項 13】

請求項 1 2 記載の方法において、前記 s i R N A は、配列 ID 番号 3 2 6 ~ 9 7 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % 相同である配列、または前記配列のいずれか 1 つの少なくとも 1 5 の連続ヌクレオチドを有するそれらのセグメントを含む方法。 40

【請求項 14】

請求項 1 2 記載の方法において、前記 s i R N A は、配列 ID 番号 9 7 0 、配列 ID 番号 9 7 1 、配列 ID 番号 9 7 2 、または配列 ID 番号 9 7 3 に対して少なくとも 9 0 % 相同である配列を有する方法。

【請求項 15】

請求項 1 記載の方法において、前記治療薬は、前記 A B C C 1 1 遺伝子の発現を阻害するため、配列 ID 番号 2 ~ 3 2 5 から個別に選択される 1 またはそれ以上の遺伝子配列を 50

標的にするように構成される方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 記載の方法において、前記標的細胞はアポクリン細胞である方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 記載の方法において、発現の前記腋臭低減レベルはベースラインよりも少なくとも 30 % 低い方法。

【請求項 1 8】

被験者における腋臭状態を治療するための治療組成物であって、
治療有効量の A B C C 1 1 遺伝子阻害剤と、
薬学的に許容できる担体と、
を有する治療組成物。

10

【請求項 1 9】

請求項 1 8 記載の組成物において、治療薬の前記量は、前記 A B C C 1 1 遺伝子の発現をベースラインよりも少なくとも 30 % 低いレベルまで低減するのに十分な量である組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 8 記載の組成物において、前記治療薬は、C R I S P R / C a s 9 システム、r s 1 7 8 2 2 9 3 1 一塩基多型 (S N P) を含む治療用ポリヌクレオチド、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである組成物。

20

【請求項 2 1】

請求項 1 8 記載の組成物において、前記治療薬は、低分子干渉 R N A (s i R N A)、マイクロ R N A (m i R N A)、モルフォリノ、アンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O)、ペプチド核酸、小分子阻害剤、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 8 記載の組成物において、前記治療薬は前記標的細胞による吸収を促進するための自己送達修飾を有する組成物。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 記載の組成物において、前記自己送達修飾は、脂質、コレステロール、天然リガンド、ペプチド、および化学修飾の 1 またはそれ以上を有する組成物。

30

【請求項 2 4】

請求項 1 8 記載の組成物において、前記治療薬は s i R N A を有する組成物。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 記載の組成物において、前記 s i R N A は、配列 I D 番号 3 2 6 ~ 9 7 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90 % 相同である配列、または前記配列のいずれか 1 つの少なくとも 15 の連続ヌクレオチドを有するそれらのセグメントを有する組成物。

【請求項 2 6】

請求項 2 4 記載の組成物において、前記 s i R N A は、配列 I D 番号 9 7 0 、配列 I D 番号 9 7 1 、配列 I D 番号 9 7 2 、または配列 I D 番号 9 7 3 に対して少なくとも 90 % 相同である配列を有する組成物。

40

【請求項 2 7】

請求項 1 8 記載の組成物において、前記治療薬は前記組成物中に約 0 . 0 0 0 1 w t % ~ 約 2 0 w t % の量で存在する組成物。

【請求項 2 8】

請求項 1 8 記載の組成物において、前記薬学的に許容できる担体は注射用に製剤化される組成物。

【請求項 2 9】

請求項 1 8 記載の組成物において、前記薬学的に許容できる担体はマイクロニードルアレイとして製剤化される組成物。

【請求項 3 0】

50

請求項 1 8 記載の組成物において、前記薬学的に許容できる担体は局所または経皮送達系として製剤化される組成物。

【請求項 3 1】

請求項 1 8 記載の組成物であって、さらに、追加的な治療薬を有する組成物。

【請求項 3 2】

請求項 3 1 記載の組成物において、前記追加的な治療薬は、抗菌剤、発汗抑制剤、毒素、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

優先権のデータ

本願は、この参照により本明細書に組み込まれる、2016年7月29日付で出願された米国仮特許出願第 6 2 / 3 6 8 , 8 9 6 号の利益を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発汗は、身体の過熱からの保護に役立つ重要な生理学的機能である。ヒト身体にわたり数百万の汗腺が分布している。ヒト汗腺は、主に 2 つのタイプ：エクリンおよびアポクリンに分かれる。汗腺の大部分は、皮膚表面全体にわたって分布され、足の足底、手の手掌、顔、および腋窩に大量に見出される「エクリン」汗腺である。エクリン汗腺は、身体が蒸発を通じて熱損失を促進することによりその温度を制御することに役立つ無臭の透明液を分泌する。しかし、場合によっては、エクリン汗は、体臭を生じさせ得る。一非限定例として、一部の環境では、エクリン汗は、ケラチンを軟化させ得、ケラチンの細菌分解およびそれに対応する悪臭をもたらし得る。汗腺の別タイプは、「アポクリン」腺と称される。アポクリン腺は、ヒト身体上により限られた分布を有し、腋窩、性器皮膚、および乳房により大量に見出される。アポクリン腺は、皮膚の表面上の細菌と接触状態になるとき、特徴的な体臭をもたらす濃い油性液体を生じる。

【0 0 0 3】

典型的には、標準的な発汗抑制剤／防臭剤を用いて体臭が制御または遮断され得る一方で、一部の個体は、過剰な悪臭を放つ汗を患い、それは病的と考えられ、腋臭と称される（腋臭症または臭汗症としても知られる）。腋臭は、標準的な発汗抑制剤／防臭剤を用いて治療または予防するには難題であり得る。そのようなことから、この状態を患う多数の患者が、アポクリン腺のマイクロ波破壊、ボツリヌス毒素注射、および／またはアポクリン腺のレーザー破壊などの代替治療に頼っている。場合によっては、根治的な外科手技によるアポクリン腺の外科的除去は、腋臭に対する最良の解決策とみなされる。

【0 0 0 4】

本発明の性質および利点をより十分に理解するため、好ましい実施形態の以下の詳細な説明に対して、また以下のような貼付の図面と関連して参照がなされている。

【図面の簡単な説明】

【0 0 0 5】

【図 1】図 1 は、本開示の一態様に従う、ヒト H e p G 2 細胞における A B C C 1 1 a 遺伝子発現の s i R N A 媒介性阻害を図示するグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0 0 0 6】

以下の詳細な説明が例示を目的とする多くの特定事項を含むが、当業者は、以下の詳細に対する多数のバリエーションおよび変更が設定可能であり、本明細書に含まれると考えられることを理解するであろう。したがって、以下の実施形態は、示されるいづれかの請求項に対して、一般性の欠如を全く伴うことなく、また制限を課すことなく、示される。本明細書で用いられる用語法が、あくまで特定の実施形態を説明することを目的とし、限定することが意図されることは理解されるべきである。特に定義されない限り、本明細書で用いられるすべての科学技術用語は、本開示が属する当業者によって一般に理解され

ているのと同じ意味を有する。

【0007】

この明細書で用いられる通り、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈上特に明示しない限り、複数の参照対象に対する支持を表明することを含む。したがって、例えば、「ポリマー」に対する参照は、複数のかかるポリマーを含み得る。

【0008】

本明細書で用いられるとき、「被験者」は、A B C C 1 1 阻害剤を用いた治療から恩恵を被ることができる哺乳動物を指す。前記被験者が、A B C C 1 1 阻害剤が治療的に有効な処置または予防的処置であるような疾患または状態を有する、またはそのような疾患または状態を生じさせるリスクがある場合、恩恵を得ることができる。一部の態様では、かかる被験者は、ヒトである。

10

【0009】

本明細書で用いられるとき、A B C C 1 1 阻害剤、例えば前記A B C C 1 1 遺伝子を標的にするs i R N A（その組成物および剤形を含む）の投与と併用される用語「治療する（t r e a t）」、「治療（t r e a t m e n t）」、または「治療する（t r e a t i n g）」は、無症候性または症候性のいずれかである被験者への投与を指す。換言すれば、「治療する（t r e a t）」、「治療（t r e a t m e n t）」、または「治療する（t r e a t i n g）」は、被験者に存在する状態に関連した症状を低減、寛解、または除去することであり得る、または予防的であり得る（すなわち、被験者における前記症状の発生を阻止または低減するため）。かかる予防的処置はまた、前記状態の予防とも称され得る。治療成績は、想定内または想定外であり得る。具体的な一態様では、治療成績は、疾患または状態またはその徴候または症状の発生または発症における遅延であり得る。別の態様では、治療は、彼らが患っている状態を低減すること、寛解すること、除去すること、またはその他として被験者にそれからの軽減（すなわち解放）を提供すること、または前記状態の徴候または症状からの軽減を提供することであり得る。

20

【0010】

本明細書で用いられるとき、「治療薬」、「薬剤」、または「活性剤」は、適切または有効な量で被験者に投与されるとき、前記被験者に対して所望または意図される（例えば、有益である、またはポジティブである）生物学的効果を有する薬剤または化合物を指す。一態様では、A B C C 1 1 阻害剤は、治療薬であり得る。

30

【0011】

用語「A B C C 1 1 阻害剤」または「A B C C 1 1 遺伝子阻害剤」は、A B C C 1 1 タンパク質（例えば野生型A B C C 1 1 タンパク質）の発現を阻害するのに有効である薬剤または化合物を指す。A B C C 1 1 は、ヒトAT P結合力セット（A B C）輸送遺伝子であり、AT P駆動排出ポンプタンパク質をコードする。A B C C 1 1 は、臭気前駆物質（p r e c u r s o r o d o r a n t s）の細胞輸送に関与する。A B C C 1 1 阻害剤の例が、これに限定されるものではないが、s i R N A、m i R N A、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、ペプチド核酸、モルフォリノ、小分子阻害剤など、またはそれらの組み合わせを含む。前記野生型A B C C 1 1 遺伝子の発現であれば、代替的には、相同組換え、C R I S P R / C a s 9 遺伝子編集などを含む永久的な遺伝子操作により遮断され得る。

40

【0012】

本明細書で用いられるとき、用語「阻害する（i n h i b i t）」または「阻害する（i n h i b i t i n g）」は、種々の阻害技術を指すように用いられる。例えば、「阻害する（i n h i b i t）」または「阻害する（i n h i b i t i n g）」は、転写前および/または転写後阻害を指し得る。転写前阻害については、「阻害する（i n h i b i t）」または「阻害する（i n h i b i t i n g）」は、永久的、半永久的、または一過性であることにはかわらず、遺伝子の転写を阻止または低減すること、遺伝子の転写改変を誘導すること、および/または遺伝子の転写の速度を低減することを指し得る。したがって、一部の例では、「阻害する（i n h i b i t）」または「阻害する（i n h i b i t i n g）」は、転写後阻害を指し得る。

50

ing)」がDNAに対する永久的变化を指し得る一方で、他の例では、DNAに対する永久的变化が設けられない。転写後阻害については、「阻害する(inhibit)」または「阻害する(inhibiting)」は、永久的、半永久的、または一過性であることにかかわらず、遺伝的配列のタンパク質への翻訳を阻止または低減すること、遺伝的配列の改変タンパク質(例えばミスフォールドタンパク質などの場合)への翻訳改変を誘導すること、および/または遺伝的配列のタンパク質への翻訳の速度を低減することを指し得る。一部の具体例では、「阻害する(inhibit)」または「阻害する(inhibiting)」は、転写前阻害を指し得る。他の具体例では、「阻害する(inhibit)」または「阻害する(inhibiting)」は、転写後阻害を指し得る。当然ながら、阻害の前記タイプは、用いられる阻害剤または治療薬の前記特定タイプに依存し得る。したがって、「阻害する(inhibit)」または「阻害する(inhibiting)」は、転写前または転写後、部分的または完全にかかわらず、遺伝子の発現における天然発現と比べての任意の減少を含み得る。

10

【0013】

本明細書で用いられるとき、用語「製剤」および「組成物」は、交換可能に用いられ、2またはそれ以上の化合物、元素、または分子の混合物を指す。一部の態様では、用語「製剤」および「組成物」は、1またはそれ以上の活性剤と担体または他の賦形剤との混合物を指すように用いられる。組成物は、概ね、固体、液体(すなわち溶液)、または気体を含む任意の物理的状態を取り得る。さらに、用語「剤形」は、被験者への投与のための形式で提供される1またはそれ以上の製剤または組成物を含み得る。一例では、組成物は、ABC C11阻害剤を放出するかまたはそうでなければ投与する製剤であり得る。

20

【0014】

活性成分の語句「有効量」、「治療有効量」、または「治療的に有効な速度」は、前記薬剤または治療薬が送達されている対象の疾患または状態の治療における治療的結果を達成するための、前記活性成分または治療薬の非毒性であるが十分な量または送達速度を指す。様々な生物学的要素が物質におけるその意図されるタスクを成し遂げる能力に影響する可能性があることは理解されている。したがって、「有効量」、「治療有効量」、または「治療的に有効な速度」は、場合によってはかかる生物学的要素に依存する可能性がある。さらに、治療効果の達成が、当該技術分野で公知の評価を用いて医師または他の認定された医療スタッフにより評価される可能性がある一方で、治療に対する個別の多様性および応答が主観的判断としての治療効果を達成する可能性があることは理解されている。治療有効量または送達速度の決定は、十分に薬学および医学の当業者の範囲内である。例えば、Meiner and Tonascia, "Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis," Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol. 8 (1986)を参照のこと。

30

【0015】

本明細書で用いられるとき、ABC C11阻害剤、例えば、siRNA、および/または他の好適な治療薬の「腋臭低減量」または「臭気低減量」は、被験者に投与されるとき、意図される効果を提供し、かつ/または意図される結果を達成するための、製剤または組成物中のABC C11阻害剤および/または他の好適な治療薬の十分な量または濃度を指す。例えば、ABC C11阻害剤および/または他の好適な治療薬の「腋臭低減量」または「臭気低減量」は、前記ABC C11阻害剤および/または他の好適な治療薬を用いることができる対象の特定の標的徴候、例えば腋臭または他の状態を治療するのに十分な量である。一部の非限定例では、「腋臭低減量」または「臭気低減量」は、標的細胞における前記ABC C11遺伝子の発現の少なくとも目標量までの阻害を誘導する量であり得る。一部の非限定例では、「腋臭低減量」または「臭気低減量」は、被験者におけるアポクリン汗の産生および/または排出を少なくとも目標量まで低減する量であり得る。一部の非限定例では、「腋臭低減量」または「臭気低減量」は、皮膚表面上での細菌の負荷(例えば、コロニー形成単位[CFU]/単位面積)および/または活性を少なくとも目標

40

50

量まで低減する量であり得る。

【0016】

本明細書で用いられるとき、「皮膚(skin)」、「皮膚表面」、「皮膚(derma)」、「表皮」および類似用語は、交換可能に用いられ、表皮を含む被験者の外部皮膚だけでなく、下位層および粘膜表面を指す。

【0017】

本明細書で用いられるとき、「投与計画」または「レジメン」、例えば「治療投与計画」または「予防投与計画」は、意図される治療または効果を達成するため、被験者に投与され得るかまたは投与されるべきである組成物の投与における方法、時、量、および期間を指す。

10

【0018】

本明細書で用いられるとき、用語「局所製剤」は、皮膚または粘膜に適用される製剤を指す。局所製剤は、例えば、被験者を、活性剤または薬剤、例えばABCC11阻害剤を送達することにより治療するため、用いられる。物質の局所および経皮投与の双方を意図して、局所製剤を用いることができる。局所製剤の例が、これに限定されるものではないが、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、およびペースト剤を含む。

【0019】

本明細書で用いられるとき、「局所投与」は、その通常の意味で、物質、例えば治療活性剤の、被験者の身体の皮膚または局在化領域への送達を意味するように用いられる。薬剤、例えばABCC11阻害剤の局所投与は、有利には、例えば被験者の皮膚における腋臭の治療に適用されることが多い。局所投与が組織の局所範囲または領域、例えば皮膚を治療することを目的とし得る一方で、局所投与はまた、経皮投与を提供することを目的とし得る。

20

【0020】

本明細書で用いられるとき、「経皮投与」は、皮膚を通過する投与を指す。経皮投与は、活性剤の全身送達が所望される場合に適用されることが多いが、全身吸収が最小である、皮膚の下層組織への活性剤の送達にも有用である。

【0021】

本明細書で用いられるとき、「担体」および「薬学的に許容できる担体」は、交換可能に用いられ、任意の液体、ゲル剤、軟膏、溶剤、液体、希釈剤、液体軟膏基剤、リポソーム、ミセル、巨大ミセルなど、または治療薬の標的細胞（例えばアボクリン細胞）および/または標的細胞内への送達、ならびに有害な生理学的応答を引き起こすことがなく、有害な様式で前記組成物の他の成分と相互作用することがない、被験者または前記被験者の組織との接触状態での使用に適した任意の他の好適な担体を指すこともある。幾つかの担体成分、例えば、ゼラチン、ポリマー、脂肪および油、レシチン、コラーゲン、アルコール、水などは、局所製剤の作製における使用として公知である。

30

【0022】

本願では、「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「含有する(containing)」、および「有する(having)」などは、米国特許法中でのそれらに帰属する意味を有し得、「含む(includes)」、「含む(including)」などを意味し得、また一般に制約のない用語と解釈される。用語「～から成る(consisting of)」または「～から成る(consists of)」は、閉じた用語であり、あくまでかかる用語と併せて具体的に列挙される成分、構造、工程などを含み、それは米国特許法に従う。「本質的に～から成る(consisting essentially of)」または「本質的に～から成る(consists essentially of)」は、一般に米国特許法によりそれらに帰属する意味を有する。特に、かかる用語は、基本的および新規な特徴またはそれらに関連して用いられるアイテムの機能に実質的に影響を及ぼさない、追加的アイテム、材料、成分、工程、または要素の包含を許容することを除き、一般に閉じた用語である。例えば、組成物中に存在するが、組成物の性質または特徴に影響しない微量元素は、用語「本質的に

40

50

～から成る（consisting essentially of）」の下に存在する場合、かかる用語法に従いアイテムのリスト中に明確に列挙されないにしても、許容できることになる。本明細書中で「含む（comprising）」または「含む（including）」のような制約のない用語を用いるとき、用語「本質的に～から成る（consisting essentially of）」および用語「～から成る（consisting of）」に対しても、あたかも明示的に述べられるかのように直接的支持が得られるべきであり、その逆も言えることは理解される。

【0023】

説明中および特許請求の範囲中の用語「第1」、「第2」、「第3」、「第4」などは、存在する場合、類似要素間で区別するために用いられ、必ずしも特定の逐次的順序または時系列的順序を述べるために用いられるわけではない。そのように用いられる任意の用語が、本明細書に記載の実施形態が、例えば、本明細書で例示されるかそうでなくとも説明される場合以外、逐次的に運用され得るような適切な環境下で交換可能であることは理解されるべきである。同様に、一連の工程を含むような方法が本明細書に記載される場合、本明細書中に提示されるような工程の順序は、必ずしもかかる工程が実施される可能性がある唯一の順序ではなく、記載される特定の工程は、おそらくは省略され、かつ／または本明細書に記載されない特定の他の工程は、おそらくは前記方法に加えられる。

10

【0024】

本明細書で用いられるとき、用語「実質的に」は、作用、特徴、特性、状態、構造、アイテム、または結果の完全またはほぼ完全な範囲または程度を指す。例えば、「実質的に」包含される対象であれば、前記対象が完全に包含されるかまたはほぼ完全に包含されるかのいずれかを意味することになる。絶対的完全性からの正確な許容可能な偏差度は、場合によっては特定の文脈に依存する。しかし、概して完全に近いことは、あたかも絶対的および全体的完全性が得られたことと同じ全体的結果を有することになる。「実質的に」の使用は、作用、特徴、特性、状態、構造、アイテム、または結果の完全またはほぼ完全な欠如を指すようなネガティブな含意で用いられるとき、同様に適用可能である。例えば、粒子を「実質的に含まない」組成物は、完全に粒子が欠如しているかまたは粒子がほぼ完全に欠如しているかのいずれかになり、その効果は、粒子が完全に欠如している場合と同じになる。換言すれば、成分または要素を「実質的に含まない」組成物は、やはり実際には、かかるアイテムをその効果が測定不能である限り、含む。

20

【0025】

本明細書で用いられるとき、用語「約」は、所与の値が終点の「少し上」または「少し下」であることを提示することにより、数値範囲終点に柔軟性を提供するため、用いられる。特に指定のない限り、特定の数または数値範囲に従う用語「約」の使用はまた、用語「約」を伴わないかかる数値の用語または範囲に対する支持を提供するように理解される必要がある。例えば、利便性および簡潔性のため、「約50オングストローム～約80オングストローム」の数値範囲はまた、「50オングストローム～80オングストローム」の範囲に対する支持を提供するように理解されるべきである。さらに、本明細書中での実際の数値に対する支持が、たとえ用語「約」がそれらと併用されるときであっても提供されることは理解されるべきである。例えば、「約」30を列挙する場合、30の少し上および少し下の値に対してだけでなく、同様に30の実際の数値に対しても支持を提供するように解釈されるべきである。

30

【0026】

本明細書で用いられるとき、複数のアイテム、構成要素、組成元素、および／または材料は、便宜上、共通のリスト中に存在する。しかし、これらのリストは、あたかも前記リストの各メンバーが別々の固有のメンバーとして個別に特定されるように解釈されるべきである。したがって、かかるリストのいずれの個別メンバーも、逆の指示がない限り、あくまで共通グループ内のそれらの提示に基づく同じリストの任意の他のメンバーの事実上の均等物として解釈されるべきでない。

40

【0027】

50

濃度、量、および他の数値データは、本明細書中では範囲形式で表現または提示される。かかる範囲形式が、あくまで利便性および簡潔性のために用いられ、ひいては前記範囲の限界として明示的に列挙される数値を含むだけでなく、その範囲内に包含されるすべての前記個別数値または部分範囲も、あたかも各数値および部分範囲が明示的に列挙されるかの如く含むように柔軟に解釈されるべきであることは理解されるべきである。例として、「約1～約5」の数値範囲は、約1～約5の前記明示的に列挙された値を含むだけでなく、前記指定範囲内の個別の値および部分範囲も含むように解釈されるべきである。したがって、この数値範囲内に含まれるのは、2、3、および4などの個別の値、ならびに1～3、2～4、および3～5などの部分範囲とともに、個別に1、2、3、4、および5である。

10

【0028】

この同じ原則が、最小または最大としてただ1つの数値を列挙する範囲に適用される。さらに、かかる解釈は、記載されている範囲または特徴の幅と無関係に適用するべきである。

【0029】

本願中では、「改善された」または「増強された」性能を提供する組成物、システム、または方法に対して参照がなされる。特に指定のない限り、かかる「改善」または「増強」が、先行技術における組成物、システム、または方法に対する比較に基づいて得られる利点の尺度であることは理解されるべきである。さらに、改善または増強された性能の程度が開示される実施形態の間で変化する可能性があり、かつ改善または増強の量、程度、または実現性における等価性または一貫性が普遍的に適用可能とみなされるべきでないことは理解されるべきである。

20

【0030】

「例」に対する本明細書全体にわたる参照は、前記例に関連して記載される特定の特色、構造、または特徴が少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体にわたる様々な箇所に出現する語句「例における」は、必ずしもすべてが同じ実施形態を参照するわけでない。

【0031】

実施例

発明実施形態の最初の概要が下記に提示され、次に具体的な実施形態がさらに詳細に説明される。この最初の概要是、読者が技術的概念をより早く理解することに役立つことが意図されるが、その主要または本質的な特色を特定することが意図されないばかりか、特許請求される主題の範囲を限定することは意図されない。

30

【0032】

配列ID番号1の遺伝子配列を有するヒトATP結合カセット(ABC)輸送遺伝子(ABC11)は、アポクリン腺からの耳垢(cerumen)(耳垢(earwax))および体臭前駆物質の成分の分泌において主要な役割を有するATP駆動排出ポンプタンパク質をコードする。野生型ABC11の発現は、湿式耳垢および腋臭をもたらす一方で、一塩基多型(SNP)バージョン(538G A, Gly180Arg, rs17822931)の発現は、乾式耳垢をもたらし、腋臭をもたらさない。ABC11 SNPと腋臭および前記耳垢タイプ双方との間に強い関連性がある。例えば、GGまたはGA遺伝子型の優性遺伝様式は、湿式耳垢表現型および腋臭である一方で、劣性AA遺伝子型は、乾式耳垢表現型をもたらし、腋臭をもたらさない。より詳細には、前記野生型ABC11タンパク質はN結合グリコシル化される一方で、SNPバージョンはそうではない。したがって、N結合グリコシル化の欠如は、ミスフォールドタンパク質としての前記SNPコード化バージョンの認識をもたらすとともに、ユビキチン化およびプロテアソーム分解がもたらされる。しかし、前記ABC11遺伝子の前記SNPバージョンのホモ接合型発現(分解される前記タンパク質産物)に起因する有害な効果は明白でなく、これは前記野生型バージョンが副作用を伴わずに安全に除去され得ることを示唆する。それ故、特定のSNPの場合、前記ABC11タンパク質の標的化分解をもたらし得る。前記

40

50

A B C C 1 1 タンパク質の不在下で、臭気物質または臭気前駆物質の排出は遮断または制限され、ひいては腋臭は低減される。

【 0 0 3 3 】

本開示は、腋臭を治療するための方法および組成物について記載する。一部の例では、腋臭を治療する方法は、A B C C 1 1 遺伝子発現を阻害する工程を含み得る。一部の例では、A B C C 1 1 遺伝子発現を阻害する（ひいては臭気を低減または除去する）工程は、A B C C 1 1 の発現を一時的に阻害する、低分子干渉RNA（s i R N A）、マイクロRNA（m i R N A）、モルフォリノ、アンチセンスオリゴヌクレオチド（A S O）、ペプチド核酸、小分子阻害剤など、またはそれらの組み合わせなどの阻害剤の投与を含み得る。一部の追加的な例では、A B C C 1 1 遺伝子発現を阻害する方法は、遺伝子療法を含み得る。A B C C 1 1 の発現を阻止するように前記D N Aを恒常的に改変するため、遺伝子療法（例えば、相同組換え、C R I S P R / C a s 9 遺伝子編集など）を用いることができる。一部の例では、腋臭を治療する方法は、阻害剤および遺伝子療法の双方を施す工程を含み得る。

10

【 0 0 3 4 】

一実施形態では、本発明は、腋臭を有する被験者を、前記A B C C 1 1 タンパク質（例えば野生型A B C C 1 1）をコードする遺伝子の発現を阻害するR N A配列を前記被験者に投与することにより治療する方法を提供する。上記の通り、前記S N P含有遺伝子産物のホモ接合性発現が明白な有害な望まれない作用を全く伴わずに分解されるように、望まれない副作用を引き起こすことなく、野生型A B C C 1 1 の発現を抑制することが可能であることが発見されている。換言すれば、望まれない副作用を全く伴うことなく、A B C C 1 1 タンパク質の発現を除去し、腋臭を低減することは可能である。

20

【 0 0 3 5 】

一部の例では、腋臭を治療する方法は、腋臭に寄与する遺伝子を同定し、かつ標的細胞における腋臭に寄与する遺伝子発現を阻害する工程を含み得る。一部の追加的な例では、腋臭を治療する方法は、腋臭を有する被験者に投与されるべき阻害剤を調製する工程をさらに含み得る。一部の具体例では、腋臭に寄与する遺伝子は、A B C C 1 1 であり得る、またはそれを含み得る。

【 0 0 3 6 】

前記A B C C 1 1 遺伝子の種々のセグメントまたは配列は、前記阻害が永久的、半永久的、または一過性であることにかかわらず、前記A B C C 1 1 遺伝子の発現を阻害するための治療薬を用いて標的化され得る。例えば、下の表1に列挙される遺伝子配列の1またはそれ以上は、A B C C 1 1 遺伝子発現を阻害するように標的化され得る。

30

【 0 0 3 7 】

【表1】

表1

<u>位置</u>	<u>ABCC11 標的配列</u>	<u>配列ID番号:</u>
12-34	CCGGTGTATTCGAAATAACCAGG	2
32-54	AGGTTGGCAAATCATACTATAGC	3
35-57	TTGGCAAATCATACTATAGCTGA	4
37-59	GGCAAATCATACTATAGCTGAAA	5
42-64	ATCATACTATAGCTGAAAGAATT	6
54-76	CTGAAAGAATTGGCAGGAACGTGA	7
58-80	AAGAATTGGCAGGAACGTAAAAT	8
64-86	TGGCAGGAACGTAAAATGACTAG	9
65-87	GGCAGGAACGTAAAATGACTAGG	10
68-90	AGGAACGTAAAATGACTAGGAAG	11
71-93	AACTGAAAATGACTAGGAAGAGG	12
125-147	TCGTGAATCGTGGCATCGACATA	13
127-149	GTGAATCGTGGCATCGACATAGG	14
148-170	GGCGATGACATGGTTTCAGGACTT	15
152-174	ATGACATGGTTTCAGGACTTATT	16
154-176	GACATGGTTTCAGGACTTATTAA	17
157-179	ATGGTTTCAGGACTTATTATAA	18
158-180	TGGTTTCAGGACTTATTATAAA	19
164-186	CAGGACTTATTATAAAACCTAT	20
165-187	AGGACTTATTATAAAACCTATA	21
167-189	GACTTATTATAAAACCTACT	22
204-226	CTGGAGTCAGCAAGAGAGAAC	23
265-287	AAGTATGATGCTGCCTTGAGAAC	24
335-357	TGGACAATGCTGGCCTGTTCTCC	25
381-403	CCCGCTCATGATCCAAAGCTTAC	26
382-404	CCGCTCATGATCCAAAGCTTACG	27
396-418	AAGCTTACGGAGTCGCTTAGATG	28
397-419	AGCTTACGGAGTCGCTTAGATGA	29
408-430	TCGCTTAGATGAGAACACCATCC	30
442-464	GTCCATGATGCCTCAGACAAAAAA	31
443-465	TCCATGATGCCTCAGACAAAAAT	32
450-472	TGCCTCAGACAAAAATGTCCAAA	33
451-473	GCCTCAGACAAAAATGTCCAAAG	34
457-479	GACAAAAATGTCCAAAGGCTTCA	35
472-494	AGGCTTCACCGCCTTGGGAAGA	36

【0038】

【表2】

478-500	CACCGCCTTGGGAAGAAGAAGT	37
480-502	CCGCCTTGGGAAGAAGAAGTCT	38
482-504	GCCTTGGAAAGAAGAAGTCTCA	39
510-532	AGGGATTGAAAAAGCTTCAGTGC	40
527-549	CAGTGCTTCTGGTGATGCTGAGG	41
536-558	TGGTGATGCTGAGGTTCCAGAGA	42
542-564	TGCTGAGGTTCCAGAGAACAAAGG	43
546-568	GAGGTTCCAGAGAACAAAGGTTGA	44
550-572	TTCCAGAGAACAAAGGTTGATTT	45
551-573	TCCAGAGAACAAAGGTTGATTT	46
555-577	GAGAACAAAGGTTGATTTGATG	47
562-584	AGGTTGATTTGATGCACCTCT	48
575-597	ATGCACTTCTGGGCATCTGCTTC	49
576-598	TGCACTTCTGGGCATCTGCTTC	50
606-628	CAGTGTACTCGGGCCAATATTGA	51
616-638	GGGCCAATATTGATTATACCAAAG	52
617-639	GGCCAATATTGATTATACCAAAG	53
618-640	GCCAATATTGATTATACCAAAGA	54
632-654	TACCAAAGATCCTGGAATATTCA	55
666-688	GGGAATGCTGTCCATGGAGTGG	56
709-731	CTCTCCGAATGCGTGAAGTCTCT	57
711-733	CTCCGAATGCGTGAAGTCTCTGA	58
713-735	CCGAATGCGTGAAGTCTCTGAGT	59
717-739	ATGCGTGAAGTCTCTGAGTTCT	60
719-741	GCGTGAAGTCTCTGAGTTCTCC	61
732-754	GAGTTCTCCTCCAGTTGGATCA	62
741-763	CTCCAGTTGGATCATCAACCAAC	63
742-764	TCCAGTTGGATCATCAACCAACG	64
785-807	CAGCTGTTCCCTCCTTGCC	65
786-808	AGCTGTTCCCTCCTTGCC	66
792-814	TTCCCTCCTTGCC	67
801-823	TGCCTTGAGAAGCTCATCCAAT	68
806-828	TTGAGAAGCTCATCCAATTAAAG	69
811-833	AAGCTCATCCAATTAAAGTCTGT	70
814-836	CTCATCCAATTAAAGTCTGTAAT	71
817-839	ATCCAATTAAAGTCTGTAATACA	72
861-883	CAGCTTCTCACCGGTGATGTA	73
862-884	AGCTTCTCACCGGTGATGTA	74
872-894	CCGGTATGTAACACCTGTT	75
873-895	CGGTATGTAACACCTGTT	76
889-911	CTGTTGAAGGGGTGTGCTATGG	77

10

20

30

40

【0039】

【表3】

903-925	GTGCTATGGACCCCTAGTACTGA	78
938-960	CGCTGGTCATCTGCAGCATTCT	79
940-962	CTGGTCATCTGCAGCATTCTTC	80
941-963	TGGTCATCTGCAGCATTCTCC	81
948-970	CTGCAGCATTCTCCTACTTCATA	82
951-973	CAGCATTCTCCTACTTCATTA	83
952-974	AGCATTCTCCTACTTCATTAT	84
960-982	TTCCTACTTCATTATTGGATACA	85
964-986	TACTTCATTATTGGATACACTGC	86
983-1005	CTGCATTTATTGCCATTTATGC	87
993-1015	TGCCATCTTATGCTATCTCCTGG	88
1003-1025	TGCTATCTCCTGGTTTCCCCT	89
1025-1047	TGGCGGTATTCATGACAAGAATG	90
1026-1048	GGCGGTATTCATGACAAGAATGG	91
1047-1069	GGCTGTGAAGGCTCAGCATCACA	92
1056-1078	GGCTCAGCATCACACATGAGG	93
1104-1126	CAGTGAAGTTCTCACTTGATTA	94
1106-1128	GTGAAGTTCTCACTTGATTAAG	95
1112-1134	TTCTCACTTGATTAAGCTGATT	96
1114-1136	CTCACTTGATTAAGCTGATTAA	97
1116-1138	CACTTGATTAAGCTGATTAAAA	98
1119-1141	TTGCATTAAGCTGATTAAAATGT	99
1126-1148	AAGCTGATTAAAATGTACACATG	100
1127-1149	AGCTGATTAAAATGTACACATGG	101
1138-1160	ATGTACACATGGAGAACCAT	102
1146-1168	ATGGGAGAACCATTTGCAGAAA	103
1147-1169	TGGGAGAACCATTTGCAGAAAT	104
1148-1170	GGGAGAACCATTTGCAGAAATC	105
1155-1177	ACCATTGAGAAATCATTGAAG	106
1163-1185	CAGAAATCATTGAAGACCTAAGA	107
1175-1197	AAGACCTAAGAAGGAAGGAAAGG	108
1178-1200	ACCTAAGAAGGAAGGAAAGGAAA	109
1182-1204	AAGAAGGAAGGAAAGGAAACTAT	110
1185-1207	AAGGAAGGAAAGGAAACTATTGG	111
1190-1212	AGGAAAGGAAACTATTGGAGAAG	112
1229-1251	GCCTGACAAGTATAACCTTGTTC	113
1233-1255	GACAAGTATAACCTTGTTCATCA	114
1236-1258	AAGTATAACCTTGTTCATCATCC	115
1280-1302	GGGTCTCATCCACACATCCTTA	116
1289-1311	TCCACACATCCTAAAGCTGAAA	117
1291-1313	CACACATCCTAAAGCTGAAACT	118

10

20

30

40

【0040】

【表4】

1293-1315	CACATCCTAAAGCTGAAACTCA	119
1297-1319	TCCTTAAAGCTGAAACTCACAGC	120
1316-1338	CAGCGTCAATGGCCTTCAGCATG	121
1317-1339	AGCGTCAATGCCCTCAGCATGC	122
1332-1354	CAGCATGCTGCCCTCCTGAATC	123
1369-1391	GTGTTCTTGTGCCTATTGCAGT	124
1378-1400	GTGCCTATTGCAGTCAAAGGTCT	125
1380-1402	GCCTATTGCAGTCAAAGGTCTCA	126
1388-1410	CAGTCAAAGGTCTCACGAATTCC	127
1415-1437	CTGCAGTGATGAGGTTCAAGAAG	128
1416-1438	TGCAGTGATGAGGTTCAAGAAGT	129
1418-1440	CAGTGATGAGGTTCAAGAAGTTT	130
1420-1442	GTGATGAGGTTCAAGAAGTTTT	131
1425-1447	GAGGTTCAAGAAGTTTTCCCTCC	132
1462-1484	TTCTATGTCCAGACATTACAAGA	133
1486-1508	CCCAGCAAAGCTCTGGTCTTGA	134
1488-1510	CAGCAAAGCTCTGGTCTTGAGG	135
1570-1592	GAGAGGAACCGGGCATGCTTCTGA	136
1594-1616	GGGATGACCAGGCCTAGAGATGC	137
1649-1671	GCCCAGAGTTGCACAAGATCAAC	138
1650-1672	CCCAGAGTTGCACAAGATCAACC	139
1676-1698	TGGTGTCCAAGGGGATGATGTTA	140
1707-1729	CGGCAACACGGGAGTGGTAAGA	141
1721-1743	GTGGTAAGAGCAGCCTGTTGTCA	142
1833-1855	CGGGAACATCAGGGAGAACATCC	143
1924-1946	CTGGAACTTCTGCCCTTGGAGA	144
1933-1955	CTGCCCTTGGAGACATGACAGA	145
1935-1957	GCCCTTGGAGACATGACAGAGA	146
2089-2111	CACATTTTGAGGAGTGCATTAA	147
2153-2175	AGCTGCAGTACTTAGAATTTGT	148
2155-2177	CTGCAGTACTTAGAATTTGTGG	149
2165-2187	TAGAATTTGTGGCCAGATCATT	150
2175-2197	TGGCCAGATCATTGTTGGAAA	151
2176-2198	GGCCAGATCATTGTTGGAAAA	152
2177-2199	GCCAGATCATTGTTGGAAAAT	153
2179-2201	CAGATCATTTGTTGGAAAATGG	154
2191-2213	TTGGAAAATGGAAAATCTGTGA	155
2200-2222	GGGAAAATCTGTGAAAATGGAAC	156
2216-2238	ATGGAACTCACAGTGAGTTAATG	157
2217-2239	TGGAACTCACAGTGAGTTAATGC	158
2220-2242	AACTCACAGTGAGTTAATGCAGA	159

10

20

30

40

【0 0 4 1】

【表5】

2222-2244	CTCACAGTGAGTTAATGCAGAAA	160
2224-2246	CACAGTGAGTTAATGCAGAAAAAA	161
2226-2248	CAGTGAGTTAATGCAGAAAAAGG	162
2236-2258	ATGCAGAAAAAGGGGAAATATGC	163
2246-2268	AGGGGAAATATGCCCAACTTATC	164
2247-2269	GGGGAAATATGCCCAACTTATCC	165
2256-2278	TGCCCAACTTATCCAGAACGATGC	166
2266-2288	ATCCAGAACGATGCACAAGGAAGC	167
2305-2327	CAGGACACAGCAAAGATAGCAGA	168
2322-2344	AGCAGAGAACGCAAAGGTAGAAA	169
2326-2348	GAGAAGCCAAGGTAGAAAGTCA	170
2371-2393	GAGTCTCTCAACGGAAATGCTGT	171
2373-2395	GTCTCTCAACGGAAATGCTGTGC	172
2425-2447	ATGGAAGAACGGCTCCTTGAGTTG	173
2426-2448	TGGAAGAACGGCTCCTTGAGTTGG	174
2480-2502	GAGGTTACATGGTCTCTGCATA	175
2481-2503	AGGTTACATGGTCTCTGCATAAA	176
2485-2507	TACATGGTCTCTGCATAATT	177
2489-2511	TGGTCTCTGCATAATTTCCTTC	178
2493-2515	CTCTGCATAATTTCCTTCCTCG	179
2496-2518	TTGCATAATTCTTCTTCGTGG	180
2516-2538	TGGTGCTGATCGTCTTCTTAACG	181
2519-2541	TGCTGATCGTCTCTTAACGATC	182
2525-2547	TCGTCTTCTTAACGATCTCAGC	183
2629-2651	GGCAACATTGCAGACAATCCTCA	184
2632-2654	AACATTGCAGACAATCCTCAACT	185
2636-2658	TTGCAGACAATCCTCAACTGTCC	186
2646-2668	TCCTCAACTGTCCTTCTACCAGC	187
2720-2742	CAGGGATTTCACCAAGGTACG	188
2759-2781	CCCTGCACAACAAGCTTTAAC	189
2762-2784	TGCACAACAAGCTTTAACAG	190
2767-2789	AACAAGCTTTAACAGGTTT	191
2795-2817	GCCCCATGAGTTCTTGACACC	192
2806-2828	TTCTTGACACCATCCCATAGG	193
2819-2841	TCCCAATAGGCCGGCTTTGAAC	194
2820-2842	CCCAATAGGCCGGCTTTGAAC	195
2870-2892	ACCAGCTTTGCCCATCTTCA	196
2872-2894	CAGCTCTTGCCCCATCTTCAGA	197
2950-2972	CTGTCTCCATATATCCTGTTAAT	198
2952-2974	GTCTCCATATATCCTGTTAATGG	199
2963-2985	TCCTGTTAATGGGAGCCATAATC	200

10

20

30

40

【0042】

【表6】

2973-2995	GGGAGCCATAATCATGGTTATTT	201
2975-2997	GAGCCATAATCATGGTTATTTGC	202
2983-3005	ATCATGGTTATTTGCTTCATTITA	203
2986-3008	ATGGTTATTTGCTTCATTATTATA	204
2987-3009	TGGTTATTTGCTTCATTATTAT	205
2994-3016	TTGCTTCATTATTATATGATGT	206
3037-3059	TTCAAGAGACTGGAGAACTATAG	207
3052-3074	AACTATAGCCGGTCTCCTTATT	208
3066-3088	TCCTTATTCTCCCACATCCTCA	209
3075-3097	CTCCCACATCCTCAATTCTCTGC	210
3108-3130	CTCCATCCATGTCTATGGAAAAAA	211
3109-3131	TCCATCCATGTCTATGGAAAAAC	212
3112-3134	ATCCATGTCTATGGAAAAACTGA	213
3122-3144	ATGGAAAAACTGAAGACTTCATC	214
3123-3145	TGGAAAAACTGAAGACTTCATCA	215
3134-3156	AAGACTTCATCAGCCAGTTAAG	216
3148-3170	CAGTTAACAGAGGCTGACTGATGC	217
3158-3180	GGCTGACTGATGCGCAGAACAAAC	218
3182-3204	ACCTGCTGTTCTATCTTCC	219
3185-3207	TGCTGTTGTTCTATCTTCCACA	220
3187-3209	CTGTTGTTCTATCTTCCACACG	221
3216-3238	GGCATTGAGGCTGGAGATCATGA	222
3263-3285	CCCTGTTCGTGGCTTTGGCATT	223
3269-3291	TCGTGGCTTTGGCATTTCCTCC	224
3293-3315	CCCCCTACTCCTTAAAGTCATG	225
3294-3316	CCCCCTACTCCTTAAAGTCATGG	226
3374-3396	TGGAGACAGAGGCACAGTCACG	227
3384-3406	GGCACAGTTCACGGCTGTAGAGAGA	228
3386-3408	CACAGTTCACGGCTGTAGAGAGG	229
3396-3418	GGCTGTAGAGAGGATACTGCAGT	230
3405-3427	GAGGATACTGCAGTACATGAAGA	231
3410-3432	TACTGCAGTACATGAAGATGTGT	232
3412-3434	CTGCAGTACATGAAGATGTGT	234
3449-3471	TACACATGGAAGGCACAAGTTGT	235
3451-3473	CACATGGAAGGCACAAGTTGTCC	236
3483-3505	GCCACAGCATGGGAAATCATAT	237
3492-3514	TGGGAAATCATATTCAGGATT	238
3493-3515	GGGGAAATCATATTCAGGATT	239
3494-3516	GGGAAATCATATTCAGGATTAT	240
3506-3528	TTCAGGATTATCACATGAAATAC	241
3509-3531	AGGATTATCACATGAAATACAGA	242

10

20

30

40

【0043】

【表7】

3515-3537	ATCACATGAAATAACAGAGACAAC	243
3520-3542	ATGAAATAACAGAGACAACACACC	244
3676-3698	CTCATTGACGGCGTGGACATTG	245
3713-3735	AGGACTTGCAGTCCAAGCTCTCA	246
3720-3742	GCGGTCCAAGCTCTCAGTGATCC	247
3730-3752	CTCTCAGTGTACCTCAAGATCC	248
3757-3779	CTGCTCTCAGGAACCATCAGATT	249
3765-3787	AGGAACCATTAGATTCAACCTAG	250
3768-3790	AACCATCAGATTCAACCTAGATC	251
3769-3791	ACCATCAGATTCAACCTAGATCC	252
3789-3811	TCCCCTTGACCGTCACACTGACC	253
3825-3847	TGCCTTGGAGAGGACATTCTGA	254
3842-3864	TCCTGACCAAGGCCATCTCAAAG	255
3858-3880	CTCAAAGTTCCCCAAAAAGCTGC	256
3865-3887	TTCCCCAAAAAGCTGCATACAGA	257
3867-3889	CCCCAAAAAGCTGCATACAGATG	258
3868-3890	CCCCAAAAGCTGCATACAGATGT	259
3890-3912	TGGTGGAAAACGGTGGAAACTTC	260
3893-3915	TGGAAAACGGTGGAAACTTCTCT	261
3948-3970	GGCTGTGCTTCGCAACTCCAAGA	262
3953-3975	TGCTTCGCAACTCCAAGATCATC	263
3957-3979	TCGCAACTCCAAGATCATCCTTA	264
3958-3980	CGCAACTCCAAGATCATCCTTAT	265
3963-3985	CTCCAAGATCATCCTTATCGATG	266
3964-3986	TCCAAGATCATCCTTATCGATGA	267
3967-3989	AAGATCATCCTTATCGATGAAGC	268
3996-4018	CTCCATTGACATGGAGACAGACA	269
4086-4108	CACCACTGTGCTGAACGTGACC	270
4112-4134	TCCTGGTTATGGCAATGGGAAG	271
4122-4144	GGGCAATGGGAAGGTGGTAGAAT	272
4123-4145	GGCAATGGGAAGGTGGTAGAATT	273
4128-4150	TGGGAAGGTGGTAGAATTGATC	274
4205-4227	CAGCCACTTCTTCACTGAGATAA	275
4206-4228	AGCCACTTCTTCACTGAGATAAG	276
4207-4229	GCCACTTCTTCACTGAGATAAGG	277
4212-4234	TTCTTCACTGAGATAAGGAGATG	278
4215-4237	TTCACTGAGATAAGGAGATGTGG	279
4226-4248	AAGGAGATGTGGAGACTTCATGG	280
4229-4251	GAGATGTGGAGACTTCATGGAGG	281
4284-4306	CAGCTTCGAGGCCACAGTCTGC	282
4295-4317	CCCACAGTCTGCGACCTTCTGT	283

10

20

30

40

【0044】

【表8】

4305-4327	GCGACCTTCTTGGAGATGA	284
4307-4329	GACCTTCTTGGAGATGAGA	285
4318-4340	TTGGAGATGAGAACTTCCTGG	286
4334-4356	CTCCTGGAAGCAGGGTAAATGT	287
4337-4359	CTGGAAGCAGGGTAAATGTAGG	289
4364-4386	GTGGGGATTGCTGGATGGAAACC	290
4374-4396	CTGGATGGAACCCCTGGAATAGGCTAGG	291
4379-4401	TGGAAACCCCTGGAATAGGCTACT	292
4384-4406	ACCTGGAATAGGCTACTTGATG	293
4385-4407	CCCTGGAATAGGCTACTTGATGG	294
4415-4437	GACCTTAGAACCCCAGAACCATC	295
4416-4438	ACCTTAGAACCCCAGAACCATCT	296
4424-4446	ACCCCAGAACCATCTAACAGACATG	297
4425-4447	CCCCAGAACCATCTAACAGACATGG	298
4431-4453	AACCATCTAACAGACATGGGATTCA	299
4435-4457	ATCTAACAGACATGGGATTCACTGA	300
4441-4463	GACATGGGATTCACTGATCATGT	301
4446-4468	GGGATTCACTGATCATGTGGTTC	302
4454-4476	GTGATCATGTGGTTCTCCTTTA	303
4457-4479	ATCATGTGGTTCTCCTTTAACT	304
4460-4482	ATGTGGTTCTCCTTTAACTTAC	305
4463-4485	TGGITCTCCTTTAACATCACATG	306
4469-4491	TCCTTTAACATCACATGCTGAAT	307
4476-4498	AACTTACATGCTGAATAATTITA	308
4480-4502	TACATGCTGAATAATTITATAAT	309
4483-4505	ATGCTGAATAATTITATAATAAG	310
4484-4506	TGCTGAATAATTITATAATAAGG	311
4503-4525	AAGGTAAAAGCTTATAGTTTCT	312
4510-4532	AAGCTTATAGTTTCTGATCTGT	313
4524-4546	CTGATCTGTAGAAGTGTGC	314
4529-4551	CTGTGTTAGAAGTGTGCAAATG	315
4535-4557	TAGAAGTGTGCAAATGCTGTAC	316
4540-4562	GTGTTGCAAATGCTGTACTGACT	317
4543-4565	TTGCAAATGCTGTACTGACTTTG	318
4544-4566	TGCAAATGCTGTACTGACTTTGT	319
4549-4571	ATGCTGTACTGACTTTGTAAAAT	320
4550-4572	TGCTGTACTGACTTTGTAAAATA	321
4552-4574	CTGTAUTGACTTTGTAAAATA	322
4555-4577	TACTGACTTTGTAAAATATAAAAA	323
4557-4579	CTGACTTTGTAAAATATAAAACT	324
4559-4581	GACTTTGTAAAATATAAAACTAA	325

10

20

30

40

【0045】

上記の通り、一部の例では、配列ID番号2～325の1またはそれ以上、またはそれらの一部が、前記ABC C11遺伝子の発現を阻害するように標的化され得る。さらに他の例では、配列ID番号2～325の2またはそれ以上、またはそれらの一部が、前記ABC C11遺伝子の発現を阻害するように標的化され得る。さらに他の例では、配列ID番号2～325の3またはそれ以上、4またはそれ以上、5またはそれ以上、または10またはそれ以上、またはそれらの一部が、前記ABC C11遺伝子の発現を阻害するように標的化され得る。一部の例では、配列ID番号2～325の各々、またはそれらの一部

50

が、前記 A B C C 1 1 遺伝子の発現を阻害するように標的化され得る。

【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

50

、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 2 9 6 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 2 9 7 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 2 9 8 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 2 9 9 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 0 0 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 0 1 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 0 2 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 0 3 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 0 4 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 0 5 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番

号 3 0 6 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 0 7 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 0 8 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 0 9 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 0 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 1 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 2 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 3 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 4 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 5 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 6 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 7 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 8 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 1 9 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 2 0 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 2 1 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 2 2 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 2 3 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 2 4 、またはその一部が、標的化され得る。一部の例では、配列 I D 番号 3 2 5 、またはその一部が、標的化され得る。

【 0 0 4 7 】

上記の通り、A B C C 1 1 阻害剤は、種々の状態または症状を治療するのに有用であり得る薬学的に活性な薬剤の有望なクラスである。かかる症状の例として、腋臭が挙げられる。A B C C 1 1 阻害剤は、これに限定されるものではないが、経口、局所、静脈内、くも膜下腔内、皮内、および経皮投与を含む種々の方法で投与され得る。したがって、全身的に、また被験者の身体の標的化領域または範囲に双方で腋臭症状を治療するため、A B C C 1 1 阻害剤を用いることができる。

【 0 0 4 8 】

例えば、被験者は、前記野生型 A B C C 1 1 遺伝子の発現に起因する腋臭を経験する可能性がある。したがって、A B C C 1 1 阻害剤が臭気を低減するための治療の第一選択として投与され得る。皮膚において臭気を呈するとき、これらの症状を患う場所に治療を直接的に適用することが望ましい場合もある。例えば、前記場所は、腋窩領域（例えば腋窩）、胸部領域（例えば、胸 / 乳房）、または性器領域を含み得る。

【 0 0 4 9 】

阻害剤または治療薬の一部の非限定例は、遺伝子療法用に用いられるものであり得る。例えば、場合によっては、C R I S P R - C a s 9 システムを用いることができる。例えば、合成ガイド R N A と複合体を形成した C a s 9 ヌクレアーゼを細胞内に送達することにより、細胞のゲノムは、所望される場所として切断され得、既存の遺伝子が除去される、かつ / または改变された遺伝子が付加されることを可能にする。したがって、一部の例では、C R I S P R - C a s 9 システムは、G G または G A 遺伝子型を有する個体に投与されることで、前記 A B C C 1 1 遺伝子のこの特定バージョンが除去され得、それが前記遺伝子の S N P バージョン (5 3 8 G A , G l y 1 8 0 A r g , r s 1 7 8 2 2 9 3 1) を含むバージョンと置換され得る。他の例では、前記 r s 1 7 8 2 2 9 3 1 S N P を

10

20

30

40

50

含む治療用ヌクレオチドは、ウイルスベクターまたは非ウイルス的方法を介して標的細胞に導入され得る。ウイルスベクターが用いられるとき、任意の好適なウイルスベクターを用いることができる。非限定例として、アデノウイルス、アデノ隨伴ウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペス、ワクシニアなど、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。加えて、任意の好適な非ウイルス的方法は、追加的または代替的に用いることができる。非ウイルス的方法の非限定例として、エレクトロポレーション、イオン泳動、ソノポレーション、マグネットフェクション、担体（例えば、高分子、樹状、リポソームなど）の使用、遺伝子銃、ネイキッドまたは修飾ヌクレオチドの注射（例えば、マイクロニードルのアレイによる）など、またはそれらの組み合わせを挙げができる。

10

【0050】

阻害剤または治療薬の他の非限定例として、s i R N A、m i R N A、モルフォリノ、A S O、ペプチド核酸、小分子阻害剤、それらの類似体、それらの誘導体など、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。一般に、前記A B C C 1 1 遺伝子の発現を阻害し得るかまたは前記A B C C 1 1 タンパク質の標的化分解を促進し得る任意の治療薬を用いることができる。一部の具体例では、前記阻害剤は、s i R N Aを含み得る。一部の追加的な例では、前記阻害剤は、m i R N Aを含み得る。さらなる追加的な例では、前記阻害剤は、モルホリノを含み得る。さらなる追加例では、前記阻害剤は、A S Oを含み得る。一部の例では、前記阻害剤は、ペプチド核酸を含み得る。一部のさらなる例では、前記阻害剤は、小分子阻害剤を含み得る。

20

【0051】

一部の例では、前記阻害剤は、R N A配列、例えば、s i R N A、m i R N A、モルホリノ、A S O、それらの類似体、それらの誘導体など、またはそれらの組み合わせを含み得る。かかる例では、前記R N A配列は、腋臭を有する被験者の標的細胞に投与され得る。標的細胞は、任意の好適なアポクリン標的細胞を含み得る。一部の例では、前記標的細胞は、任意の好適な腺管上皮アポクリン細胞であり得るかまたはそれを含み得る。一部の例では、標的細胞は、腋窩アポクリン細胞、胸部アポクリン細胞、性器アポクリン細胞、またはそれらの組み合わせを含み得る。前記調製される阻害配列は、長さが変動し得るが、一般に約15～31塩基長である。一部の例では、これらの調製される配列は、s i R N Aであり得る。種々のs i R N A、例えば下の表2に列挙されるものの1またはそれ以上（すなわち任意の好適な組み合わせ）を用いることができる。

30

【0052】

【表9】

表2

<u>ABCC11 標的配列</u>	<u>RNA オリゴ配列*</u> 21ntガイド(5'→3') 21ntパッセンジャー (5'→3')	<u>RNA 配列ID番号:</u>
配列ID番号 2	UGGUUUAUUCAAAUACACCGG GGUGUAUUUGAAUAAAACCAGG	326 327
配列ID番号 3	UAUAGUAUGAUUUGCCAACCU GUUGGCaaaUCAUACUAUAGC	328 329
配列ID番号 4	AGCUAUAGUAUGAUUUGCCAA GGCAAAUCAUACUAUAGCUGA	330 331
配列ID番号 5	UCAGCUAUAGUAUGAUUUGCC CAAAUCAUACUAUAGCUGAAA	332 333
配列ID番号 6	UUCUUUCAGCUAUAGUAUGAU CAUACUAUAGCUGAAAGAAUU	334 335
配列ID番号 7	AGUUCCUGCCAAUUCUUUCAG GAAAGAAUUGGCAGGAACUGA	336 337
配列ID番号 8	UUUCAGUUCCUGCCAAUUCUU GAAUUGGCAGGAACUGAAAAAU	338 339
配列ID番号 9	AGUCAUUUUCAGUUCCUGCCA GCAGGAACUGAAAAUGACUAG	340 341
配列ID番号 10	UAGUCAUUUUCAGUUCCUGCC CAGGAACUGAAAAUGACUAGG	342 343
配列ID番号 11	UCCUAGUCAUUUUCAGUUCCU GAACUGAAAAUGACUAGGAAG	344 345
配列ID番号 12	UCUUCCUAGUCAUUUUCAGUU CUGAAAAUGACUAGGAAGAGG	346 347

【0 0 5 3】

10

20

30

【表10】

配列ID番号 13	UGUCGAUGCCACGAUUCACGA GUGAAUCGUGGCAUCGACAUA	348 349
配列ID番号 14	UAUGUCGAUGCCACGAUUCAC GAAUCCUGGGCAUCGACAUAAGG	350 351
配列ID番号 15	UCCUGAAACCAUGUCAUCGCC CGAUGACAUGGUUUUCAGGACU	352 353
配列ID番号 16	UAAGGUCCUGAAACCAUGUCAU GACAUGGUUUUCAGGACUUAAU	354 355
配列ID番号 17	AAUAAGUCCUGAAACCAUGUC CAUGGUUUUCAGGACUUAAUUA	356 357
配列ID番号 18	AUAAAUAAGUCCUGAAACCAU GGUUUCAGGACUUAAUUAUAA	358 359
配列ID番号 19	UAUAAAUAAGUCCUGAAACCA GUUUCAGGACUUAAUUAUAAA	360 361
配列ID番号 20	AGGUUUUAUAAAUAAGUCCUG GGACUUAAUUAUAAAACCUAU	362 363
配列ID番号 21	UAGGUUUUAUAAAUAAGUCCU GACUUAAUUAUAAAACCUAU	364 365
配列ID番号 22	UAUAGGUUUUAUAAAUAAGUC CUUAAUUAUAAAACCUAUACU	366 367
配列ID番号 23	UUUCUCUUGCUGACUCCAG GGAGUCAGCAAGAGAGAAAUC	368 369
配列ID番号 24	UCUCAAGGCAGCAUCAUACUU GUAUGAUGCUGCCUUGAGAAC	370 371
配列ID番号 25	AGAACAGGCCAGCAUUGUCCA GACAAUGCUGGCCUGUUCUCC	372 373
配列ID番号 26	AAGCUUUGGAUCAUGAGCGGG CGCUCAUGAUCCAAAGCUUAC	374 375
配列ID番号 27	UAAGCUUUGGAUCAUGAGCGGG GCUCAUGAUCCAAAGCUUACG	376 377
配列ID番号 28	UCUAAGCGACUCCGUAAGCUU GCUUACGGAGUCGCCUAGAUG	378 379
配列ID番号 29	AUCUAAGCGACUCCGUAAGCU CUUACGGAGUCGCCUAGAUGA	380 381
配列ID番号 30	AUGGUGUUCUACUAAGCGA GCUUAGAUGAGAACACCAUCC	382 383
配列ID番号 31	UUUGUCUGAGGCAUCAUGGAC CCAUGAUGCUCAGACAAAAAA	384 385
配列ID番号 32	UUUUGUCUGAGGCAUCAUGGA CAUGAUGCUCAGACAAAAAAU	386 387
配列ID番号 33	UGGACAUUUUUGUCUGAGGCA CCUCAGACAAAAAUGUCCAAA	388 389
配列ID番号 34	UUGGACAUUUUUGUCUGAGGC CUCAGACAAAAAUGUCCAAAAG	390 391
配列ID番号 35	AAGCCUUUGGACAUUUUUGUC CAAAAAUGUCCAAAGGCCUCA	392 393
配列ID番号 36	UUCCCAAAGGCUGUGAAGCCU GCUUCACCGCCUUUGGGAAAGA	394 395

【0054】

【表 11】

配列ID番号 37	UUCUUUCUUCCCAAAGGCGGUG CCGCCUUUGGGAAAGAAGAACGU	396 397
配列ID番号 38	ACUUUCUUCUUCCCAAAGGCGG GCCUUUGGGAAAGAAGAACGU	398 399
配列ID番号 39	AGACUUUCUUCUUCCCAAAGGC CUUUGGGAAAGAAGAACGU	400 401
配列ID番号 40	ACUGAAGCUUUUUCAUCCU GGAUUGAAAAAGCUUCAGUGC	402 403
配列ID番号 41	UCAGCAUCACCAGAAGCACUG GUGCUCUGGUGAUGCUGAGG	404 405
配列ID番号 42	UCUGGAACCUUCAGCAUCACCA GUGAUGCUGAGGUUCCAGAGA	406 407
配列ID番号 43	UUGUUCUCUGGAACCUUCAGCA CUGAGGUUCCAGAGAACAAAGG	408 409
配列ID番号 44	AACCUUGUUCUCUGGAACCU GGUCCAGAGAACAAAGGUUGA	410 411
配列ID番号 45	AAUCAACCUUGUUCUCUGGAA CCAGAGAACAAAGGUUGAUUUU	412 413
配列ID番号 46	AAAUCACCUUGUUCUCUGGAA CAGAGAACAAAGGUUGAUUUU	414 415
配列ID番号 47	UCGAAAAUCAACCUUGUUCUC GAACAAGGUUGAUUUUCGAUG	416 417
配列ID番号 48	AAGUGCAUCGAAAAUCAACCU GUUGAUUUUCGAUGCACUU	418 419
配列ID番号 49	AGCAGAUGCCCAGAAGUGCAU GCACUUCUGGGCAUCUGCUUC	420 421
配列ID番号 50	AAGCAGAUGCCCAGAAGUGCA CACUUCUGGGCAUCUGCUUC	422 423
配列ID番号 51	AAUAUUGGCCAGUACACUG GUGUACUCGGGCAAUAUUGA	424 425
配列ID番号 52	UGGUUAUAUCAAAUAUUGGCC GCCAAUAUUGAUUAUACCAAAG	426 427
配列ID番号 53	UUGGUUAUAUCAAAUAUUGGCC CCAAUAUUGAUUAUACCAAAG	428 429
配列ID番号 54	UUUGGUUAUAUCAAAUAUUGGC CAAAUUAUGAUUAUACCAAAGA	430 431
配列ID番号 55	AAUAUUCAGGAUCUUUGGU CCAAAGAUCCUGGAUAUUCU	432 433
配列ID番号 56	ACUCCAUGGACAGCAUCCCC GGAAUGCUGGUCCAUUGGAGUGG	434 435
配列ID番号 57	AGACUUUCACGCAUUCGGAGAG CUCCGAAUGCUGAAGUCUCU	436 437
配列ID番号 58	AGAGACUUUCACGCAUUCGGAG CCGAAUGCUGAAGUCUCU	438 439
配列ID番号 59	UCAGAGACUUUCACGCAUUCGG GAAUGCUGAAGUCUCU	440 441
配列ID番号 60	AAACUCAGAGACUUCACGCAU GCGUGAAGUCUCU	442 443

10

20

30

40

【0055】

【表12】

配列ID番号 61	AGAAACUCAGAGACUUCACGC GUGAAGUCUCUGAGUUUCUCC	444 445
配列ID番号 62	AUCCAACUGGAGGAGAACUC GUUUCUCCUCAGUUGGAUCA	446 447
配列ID番号 63	UGGUUGAUGAUCCAACUGGAG CCAGUUGGAUCAUCAACCAAC	448 449
配列ID番号 64	UUGGUUGAUGAUCCAACUGGA CAGUUGGAUCAUCAACCAACG	450 451
配列ID番号 65	AGGCAAAGGAGGAAACAGCUG GCUGUUUCCUCUUUGCCUUU	452 453
配列ID番号 66	AAGGCAAAGGAGGAAACAGCU CUGUUUCCUCUUUGCCUUUG	454 455
配列ID番号 67	UUCUCAAAGGCAAAGGAGGAA CCUCUUUUGCCUUUGAGAAGC	456 457
配列ID番号 68	UGGAUGAGCUUCUCAAAGGCA CCUUUGAGAAGCUCAUCCAAU	458 459
配列ID番号 69	UAAAUUGGAUGAGCUUCUCAA GAGAAGCUCAUCCAAUUUAAG	460 461
配列ID番号 70	AGACUUAAAUGGAUGAGCUU GCUCAUCCAAUUUAAGUCUGU	462 463
配列ID番号 71	UACAGACUUAAAUGGAUGAG CAUCCAAUUUAAGUCUGUAAU	464 465
配列ID番号 72	UAUUACAGACUUAAAUGGAU CCAAUUAAGUCUGUAAUACA	466 467
配列ID番号 73	ACAUCAACCGGUGAAGAAGCUG GCUUCUUCACCGGUGAUGUAA	468 469
配列ID番号 74	UACAUCAACCGGUGAAGAAGCU CUUCUUCACCGGUGAUGUAAA	470 471
配列ID番号 75	ACAGGUAGUUUACAUACCGG GGUGAUGUAAACUACCUUUU	472 473
配列ID番号 76	AACAGGUAGUUUACAUACCG GUGAUGUAAACUACCUUUUG	474 475
配列ID番号 77	AUAGCACACCCUCAAACAG GUUUGAAGGGGUGUGCUAUGG	476 477
配列ID番号 78	AGUACUAGGGGUCCAUAGCAC GCUAUGGACCCUAGUACUGA	478 479
配列ID番号 79	AAAUGCUGCAGAUGACCAGCG CUGGUCAUCUGCAGCAUUUCU	480 481
配列ID番号 80	AGAAAUGCUGCAGAUGACCAG GGUCAUCUGCAGCAUUUCUUC	482 483
配列ID番号 81	AAGAAAUGCUGCAGAUGACCA GUCAUCUGCAGCAUUUCUCC	484 485
配列ID番号 82	AAGUAGGAAGAAAUGCUGCAG GCAGCAUUUCUCCUACUUC	486 487
配列ID番号 83	AUGAAGUAGGAAGAAAUGCUG GCAUUUCUCCUACUCAUUA	488 489
配列ID番号 84	AAUGAAGUAGGAAGAAAUGC CAUUUCUCCUACUCAUUAU	490 491

【0056】

【表13】

配列ID番号85	UAUCCAAUAAUGAAGUAGGAA CCUACUUCAUUAUUGGAUACACA	492 493
配列ID番号86	AGUGUAUCCAUAUAUGAAGUA CUUCAUUAUUGGAUACACUGC	494 495
配列ID番号87	AUAAGAUGGCAAUAUAUGCAG GCAUUUAUUGCCAUCUUAUGC	496 497
配列ID番号88	AGGAGAUAGCAUAAGAUGGCA CCAUCUUAUGCUAUCUCCUGG	498 499
配列ID番号89	UGGGAAAACCAGGAGAUAGCA CUAUCUCCUGGUUUUCCACU	500 501
配列ID番号90	UUCUUGUCAUGAAUACCGCCA GCGGUUUCAUGACAAGAAUG	502 503
配列ID番号91	AUUCUUGUCAUGAAUACCGGCC CGGUUUCAUGACAAGAAUGG	504 505
配列ID番号92	UGAUGCUGAGCCUUCACAGCC CUGUGAAGGCUCAGCAUCACA	506 507
配列ID番号93	UCAGAUGUGUGAUGCUGAGCC CUCAGCAUCACACAUCUGAGG	508 509
配列ID番号94	AUGCAAGUGAGAACUUCACUG GUGAAGUUCUCACUUGCAUUA	510 511
配列ID番号95	UAAUGCAAGUGAGAACUUCAC GAAGUUCUCACUUGCAUUAAG	512 513
配列ID番号96	UCAGCUUAAUGCAAGUGAGAA CUCACUUGCAUUAAGCUGAUU	514 515
配列ID番号97	AAUCAGCUUAAUGCAAGUGAG CACUUGCAUUAAGCUGAUUAA	516 517
配列ID番号98	UUAAUCAGCUUAAUGCAAGUG CUUGCAUUAAGCUGAUUAAA	518 519
配列ID番号99	AUUUUAAUCAGCUUAAUGCAA GCAUUAAGCUGAUUAAAUGU	520 521
配列ID番号100	UGUGUACAUUUUAUCAGCUU GCUGAUUAAAUGUACACAUG	522 523
配列ID番号101	AUGUGUACAUUUUAUCAGCU CUGAUUAAAUGUACACAUGG	524 525
配列ID番号102	UGGUUUCUCCCCAUGUGUACAU GUACACAUGGGAGAAACCAUU	526 527
配列ID番号103	UCUGCAAAUGGUUUCUCCCAU GGGAGAAACCAUUUGCAGAAA	528 529
配列ID番号104	UUCUGCAAAUGGUUUCUCCCA GGAGAAACCAUUUGCAGAAA	530 531
配列ID番号105	UUUCUGCAAAUGGUUUCUCCC GAGAAACCAUUUGCAGAAAUC	532 533
配列ID番号106	UCAAUGAUUUCUGCAAUUGGU CAUUUGCAGAAAUCAUUGAAG	534 535
配列ID番号107	UUAGGUCUUCAAUGAUUUCUG GAAAUCAUUGAAGACCUCUAGA	536 537
配列ID番号108	UUUCCUUCUUCUAGGUCUU GACCUCAGAAGGAAGGAAAGG	538 539

10

20

30

40

【0057】

【表14】

配列ID番号 109	UCCUUUCCUUCUUCUUAGGU CUAAGAAGGAAGGAAAGGAAA	540 541
配列ID番号 110	AGUUUCCUUUCUUCUUUCUU GAAGGAAGGAAAGGAAACUAU	542 543
配列ID番号 111	AAUAGUUUCCUUUCUUCUU GGAAGGAAAGGAAACUAUUGG	544 545
配列ID番号 112	UCUCCAAUAGUUUCUUCU GAAAGGAAACUAUUGGAGAAG	546 547
配列ID番号 113	ACAAGGUUAUACUUGUCAGGC CUGACAAGUUAACCUUGUUC	548 549
配列ID番号 114	AUGAACAAAGGUUAUACUUGUC CAAGUUAACCUUGUCAUCAUCA	550 551
配列ID番号 115	AUGAUGAACAAAGGUUAUACUU GUUAACCUUGUCAUCAUCC	552 553
配列ID番号 116	AGGAUGUGUGGAUGAGAACCC GUUCUCAUCCACACAUCCUA	554 555
配列ID番号 117	UCAGCUUUUAGGAUGUGUGGA CACACAUCUUAAGCUGAAA	556 557
配列ID番号 118	UUUCAGCUUUUAGGAUGUGUG CACAUCCUUAAGCUGAACU	558 559
配列ID番号 119	AGUUUCAGCUUUUAGGAUGUG CAUCCUUAAGCUGAACUCA	560 561
配列ID番号 120	UGUGAGUUUCAGCUUUUAGGA CUUAAAGCUGAACUCACAGC	562 563
配列ID番号 121	UGCUGAAGGCCAUUGACGCUG GCGUCAAUGGCCUUCAGCAUG	564 565
配列ID番号 122	AUGCUGAAGGCCAUUGACGC CGUCAAUGGCCUUCAGCAUGC	566 567
配列ID番号 123	UUCAAGGAGGCCAGCAUGCUG GCAUGCUGGCCUCCUUGAAUC	568 569
配列ID番号 124	UGCAAUAGGCACAAAGAACAC GUUCUUUGUGCCUAUUGCAGU	570 571
配列ID番号 125	ACCUUUGACUGCAAUAGGCAC GCCUAUUGCAGUCAAAGGUCU	572 573
配列ID番号 126	AGACCUUUGACUGCAAUAGGC CUAUUGCAGUCAAAGGUCUCA	574 575
配列ID番号 127	AAUUCGGAGACCUUUGACUG GUCAAAGGUCUCAGAAUUC	576 577
配列ID番号 128	UCUUGAACCUCAUACACUGCAG GCAGUGAUGAGGUCAAGAAG	578 579
配列ID番号 129	UUCUUGAACCUCAUACACUGCA CAGUGAUGAGGUCAAGAAGU	580 581
配列ID番号 130	ACUUUCUGAACCUCAUCACUG GUGAUGAGGUCAAGAAGUUU	582 583
配列ID番号 131	AAACUUUCUGAACCUCAUCAC GAUGAGGUCAAGAAGUUUUU	584 585
配列ID番号 132	AGGAAAAACUUUCUGAACCU GGUCAAGAAGUUUUUCCUCC	586 587

【0058】

【表15】

配列ID番号 133	UUGUAAUGUCUGGACAUAGAA CUAUGUCCAGACAUACAAGA	588 589
配列ID番号 134	AAAGACCAGAGCUUUGCUGGG CAGCAAAGCUCUGGUUUUGA	590 591
配列ID番号 135	UCAAAGACCAGAGCUUUGCUG GCAAAGCUCUGGUUUUGAGG	592 593
配列ID番号 136	AGAAGCAUGCCCCGUUCCUC GAGGAACGGGCAUGCUUCUGA	594 595
配列ID番号 137	AUCUCUAGGCCUGGUCAUCCC GAUGACCAGGCCUAGAGAUGC	596 597
配列ID番号 138	UGAUCUUGUGCAACUCUGGG CCAGAGUUGCACAAGAUCAAC	598 599
配列ID番号 139	UUGAUCUUGUGCAACUCUGGG CAGAGUUGCACAAGAUCAACC	600 601
配列ID番号 140	ACAUCAUCCCCUUGGACACCA GUGUCCAAGGGGAUGAUGUUA	602 603
配列ID番号 141	UUACCACUCCCCGUGUUGCCG GCAACACGGGGAGUGGUAGA	604 605
配列ID番号 142	ACAACAGGCUGCUCUUACAC GGUAAGAGCAGCCUGUUGUCA	606 607
配列ID番号 143	AUGUUCUCCCUGAUGUUCCCG GGAACAUCAUCAGGGAGAACAUCC	608 609
配列ID番号 144	UCCAAAGGGCAGAAGUUCCAG GGAACUUCUGCCCCUUUGGAGA	610 611
配列ID番号 145	UGUCAUGUCUCCAAAGGGCAG GCCUUUGGAGACAUGACAGAGA	612 613
配列ID番号 146	UCUGUCAUGUCUCCAAAGGGC CCUUUGGAGACAUGACAGAGA	614 615
配列ID番号 147	AAUGCACUCCUCAAAAUGUG CAUUUUGAGGAGUGCAUUAA	616 617
配列ID番号 148	AAAAUUCUAAGUACUGCAGCU CUGCAGUACUUAGAAUUUUGU	618 619
配列ID番号 149	ACAAAUCUAAGUACUGCAG GCAGUACUUAGAAUUUUGUGG	620 621
配列ID番号 150	UGAUCUGGCCACAAAUCUA GAUUUUGUGGCCAGAUCAUU	622 623
配列ID番号 151	UCCAACAAAUGAUCUGGCCA GCCAGAUCAUUUUGUUGGAAA	624 625
配列ID番号 152	UUCCAACAAAUGAUCUGGCC CCAGAUCAUUUUGUUGGAAA	626 627
配列ID番号 153	UUUCCAACAAAUGAUCUGGC CAGAUCAUUUUGUUGGAAA	628 629
配列ID番号 154	AUUUUCCAACAAAUGAUCUG GAUCAUUUUGUUGGAAAUGG	630 631
配列ID番号 155	ACAGAUUUUCCCAUUUUCCAA GGAAAAUGGGAAAUCUGUGA	632 633
配列ID番号 156	UCCAUUUUCACAGAUUUUCC GAAAUCUGUGAAAAUGGAAC	634 635

【0059】

【表16】

配列ID番号 157	UUAACUCACUGUGAGUUCCAU GGAACUCACAGUGAGUUAUAG	636 637
配列ID番号 158	AUUAACUCACUGUGAGUUCCA GAACUCACAGUGAGUUAUUGC	638 639
配列ID番号 159	UGCAUUAACUCACUGUGAGUU CUCACAGUGAGUUAUUGCAGA	640 641
配列ID番号 160	UCUGCAUUAACUCACUGUGAG CACAGUGAGUUAUUGCAGAAA	642 643
配列ID番号 161	UUUCUGCAUUAACUCACUGUG CAGUGAGUUAUUGCAGAAAAAA	644 645
配列ID番号 162	UUUUUCUGCAUUAACUCACUG GUGAGUUAUUGCAGAAAAAGG	646 647
配列ID番号 163	AUAUUUCCCCUUUUUCUGCAU GCAGAAAAAGGGGAAAUUGC	648 649
配列ID番号 164	UAAGUUGGGCAUAUUUCCCC GGGAAAAAUUGCACCUAUCU	650 651
配列ID番号 165	AUAAGUUGGGCAUAUUUCCCC GGAAAAAUUGCACCUAUCU	652 653
配列ID番号 166	AUCUUUCUGGAUAAGUUGGGCA CCCAACCUAUCCAGAAGAUGC	654 655
配列ID番号 167	UUCCUUGUGCAUCUUCUGGAU CCAGAACAGCACAGGAAGA	656 657
配列ID番号 168	UGCUAUCUUUGCUGUGUCCUG GGACACAGCAAAGAUAGCAGA	658 659
配列ID番号 169	UCUACCUUUGGUUCUCUGCU CAGAGAACGCAAAGGUAGAAA	660 661
配列ID番号 170	ACUUUCUACCUUUGGUUCUC GAAGCCAAAGGUAGAAAGUCA	662 663
配列ID番号 171	AGCAUUUCCGUUGAGAGACUC GUCUCUCAACGGAAUUGCUGU	664 665
配列ID番号 172	ACAGCAUUUCCGUUGAGAGAC CUCUCAACGGAAUUGCUGUGC	666 667
配列ID番号 173	ACUCAAGGAGCCUUCUCCAU GGAAGAACGCCUUCUGAGUUG	668 669
配列ID番号 174	AACUCAAGGAGCCUUCUCCAU GAAGAACGCCUUCUGAGUUG	670 671
配列ID番号 175	UGCAAGAGACCAUGUAACCUC GGUUACAUGGUCUCUUGCAUA	672 673
配列ID番号 176	AUGCAAGAGACCAUGUAACCU GUUACAUGGUCUCUUGCAUA	674 675
配列ID番号 177	AAUUAUGCAAGAGACCAUGUA CAUGGUCUCUUGCAUAUUUU	676 677
配列ID番号 178	AGAAAAUUUAUGCAAGAGACCA GUCUCUUGCAUAUUUUUCUUC	678 679
配列ID番号 179	AAGAAGAAAAUUUAUGCAAGAG CUUGCAUAAUUUUUCUUCUUC	680 681
配列ID番号 180	ACGAAGAACGAAAUUAUGCAA GCAUAAUUUUUCUUCUUCGUGG	682 683

10

20

30

40

【0060】

【表17】

配列ID番号 181	UUAAGAAGACGAUCAGCACCA GUGCUGAUCGUUCUUAAACG	684 685
配列ID番号 182	UCGUUAAGAAGACGAUCAGCA CUGAUCGUUCUUAAACGAUC	686 687
配列ID番号 183	UGAAGAUCGUUAAGAAGACGA GUCUUCUUAACGAUCUUCAGC	688 689
配列ID番号 184	AGGAUUGUCUGCAAUGUUGC CAACAUUGCAGACAAUCCUCA	690 691
配列ID番号 185	UUGAGGAUUGUCUGCAAUGUU CAUUGCAGACAAUCCUCAACU	692 693
配列ID番号 186	ACAGUJUGAGGAUUGUCUGCAA GCAGACAAUCCUCAACUGUCC	694 695
配列ID番号 187	UGGUAGAAGGACAGUUGAGGA CUCAACUGUCCUUCUACCAGC	696 697
配列ID番号 188	UGACCUUGGUGAAAAUCCCUG GGGAUUUUCACCAAGGUACCG	698 699
配列ID番号 189	UAAAGAGCUUGUUGUGCAGGG CUGCACAACAAGCUCUUUAAC	700 701
配列ID番号 190	UGUUAAAAGAGCUUGUUGUGCA CACAAACAAGCUCUUUAACAAG	702 703
配列ID番号 191	AACCUUGUUAAGAGCUUGUU CAAGCUCUUUAACAAGGUUUU	704 705
配列ID番号 192	UGUCAAAGAAACUCAUGGGGC CCCAUGAGUUUCUUUGACACC	706 707
配列ID番号 193	UAUUGGGAUUGGUGUCAAAGAA CUUUGACACCAUCCCCAAUAGG	708 709
配列ID番号 194	UCAAAAGCCGCCUAUUGGG CCAAUAGGCCGGCUUUUGAAC	710 711
配列ID番号 195	UUCAAAAGCCGCCUAUUGGG CAAUAGGCCGGCUUUUGAACU	712 713
配列ID番号 196	AAAAGAUGGGCAAGAGCUGGU CAGCUCUUGCCCACUUUUUCA	714 715
配列ID番号 197	UGAAAAGAUGGGCAAGAGCUG GCUCUUGCCCACUUUUUCA	716 717
配列ID番号 198	UAACAGGAUUAUAGGAGACAG GUCUCCAUUAUCCUGUUAAU	718 719
配列ID番号 199	AUUAACAGGAUUAUAGGAGAC CUCCAUUAUCCUGUUAAU	720 721
配列ID番号 200	UUAUGGCCUCCAUUAACAGGA CUGUUAUAGGGAGCCAUAU	722 723
配列ID番号 201	AUAACCAUGAUUAUGGCC GAGCCAUAUCAUGGUUAUU	724 725
配列ID番号 202	AAAUAACCAUGAUUAUGGCUC GCCAUAAUCAUGGUUAUUGC	726 727
配列ID番号 203	AAUGAAGCAAAUACCAUGAU CAUGGUUAUUGCUUCAUUUA	728 729
配列ID番号 204	AUAAAUGAAGCAAAUACCAU GGUUAUUGCUUCAUUUAUUA	730 731

【0061】

10

20

30

40

【表18】

配列ID番号 205	AAUAAAUGAAGCAAAUAACCA GUUAUUUGCUUCAUUUAUUAU	732 733
配列ID番号 206	AUCAUAAUAAAUGAAGCAA GCUUCAUUUAUUAUAGAUGU	734 735
配列ID番号 207	AUAGUUUCUCCAGUCUCUUGAA CAAGAGACUGGAGAACUAUAG	736 737
配列ID番号 208	UAAAGGAGACCGGCUAUAGUU CUAUAGCCGGUCUCCUUUAUU	738 739
配列ID番号 209	AGGAUGUGGGAGAAUAAAGGA CUUUAUUCUCCCACAUCUCA	740 741
配列ID番号 210	AGAGAAUUGAGGAUGUGGGAG CCCACAUCCUCAAUUCUCUGC	742 743
配列ID番号 211	UUUCCAUAGACAUGGAUGGAG CCAUCCAUGUCUAUGGAAAAAA	744 745
配列ID番号 212	UUUCCAUAGACAUGGAUGGAG CAUCCAUGUCUAUGGAAAAAC	746 747
配列ID番号 213	AGUUUUUCCAUAGACAUGGAU CCAUGUCUAUGGAAAAACUGA	748 749
配列ID番号 214	UGAAGUCUUCAGUUUUUCCAU GGAAAAACUGAAGACUUCAUC	750 751
配列ID番号 215	AUGAAGUCUUCAGUUUUUCCCA GAAAAACUGAAGACUUCAUCA	752 753
配列ID番号 216	UAAACUGGCCUGAUGAAGUCUU GACUUCAUCAGCCAGUUUAAG	754 755
配列ID番号 217	AUCAGUCAGCCUCUUAACUG GUUUAAGAGGCUGACUGAUGC	756 757
配列ID番号 218	UAUUCUGCGCAUCAGUCAGCC CUGACUGAUGCAGAACAAAC	758 759
配列ID番号 219	AAGAUAGAAACAACAGCAGGU CUGCUGUUGUUUCUAUCUUCC	760 761
配列ID番号 220	UGGAAGAUAGAAACAACAGCA CUGUUGUUUCUAUCUUCCACA	762 763
配列ID番号 221	UGUGGAAGAUAGAAACAACAG GUUGUUUCUAUCUUCCACACG	764 765
配列ID番号 222	AUGAUCUCCAGCCUCAAUGCC CAUUGAGGCUGGAGAUCAUGA	766 767
配列ID番号 223	UGCCAAAAGCCACGAACAGGG CUGUUCGUGGCUUUUGGCAUU	768 769
配列ID番号 224	AGGAAAUGCCAAAAGCCACGA GUGGCUUUUGGCAUUUCCUCC	770 771
配列ID番号 225	UGACUUUAAGGAGUAGGGGG CCUACUCCUUUAAGUCAUG	772 773
配列ID番号 226	AUGACUUUAAGGAGUAGGGGG CCUACUCCUUUAAGUCAUGG	774 775
配列ID番号 227	UGAACUGUGCCUCUGUCUCCA GAGACAGAGGCACAGUUCACG	776 777
配列ID番号 228	UCUACAGCCGUGAACUGUGCC CACAGUUCACGGCUGUAGAGA	778 779

【0062】

【表19】

配列ID番号 229	UCUCUACAGCCGUGAACUGUG CAGUUCACGGCUGUAGAGAGG	780 781
配列ID番号 230	UGCAGUAUCCUCUCUACAGCC CUGUAGAGAGGAUACUGCAGU	782 783
配列ID番号 231	UUCAUGUACUGCAGUAUCCUC GGAUACUGCAGUACAUGAAGA	784 785
配列ID番号 232	ACACUUCAUGUACUGCAGUA CUGCAGUACAUGAAGAUGUGU	786 787
配列ID番号 234	ACACAUUUCAUGUACUGCAG GCAGUACAUGAAGAUGUGUGU	788 789
配列ID番号 235	AACUUGUGCCUUCCAUGUGUA CACAUUGGAAGGCACAAGUUGU	790 791
配列ID番号 236	ACAACUUGUGCCUUCCAUGUG CAUGGAAGGCACAAGUUGUCC	792 793
配列ID番号 237	AUGAUUUCCCCAUGCUGUGGC CACAGCAUGGGAAAUCAUAU	794 795
配列ID番号 238	UCCUGAAAUAUGAUUUCCCCA GGGAAAUCAUAUUCAGGAUUA	796 797
配列ID番号 239	AUCCUGAAAUAUGAUUUCCCC GGAAAUCAUAUUCAGGAUUA	798 799
配列ID番号 240	AAUCCUGAAAUAUGAUUUCCC GAAAUCAUAUUCAGGAUUAU	800 801
配列ID番号 241	AUUUCAUGUGAUAAUCCUGAA CAGGAUUAUCACAUGAAAUAAC	802 803
配列ID番号 242	UGUAUUUCAUGUGAUAAUCCU GAUUAUCACAUGAAAUAACAGA	804 805
配列ID番号 243	UGUCUCUGUAUUCAUGUGAU CACAUAAAUCAGAGACAAC	806 807
配列ID番号 244	UGUGUUGUCUCUGUAUUCAU GAAAUCAGAGACAACACACC	808 809
配列ID番号 245	AAUGUCCACGCCGUCAAUGAG CAUUGACGGCGUGGACAUUUG	810 811
配列ID番号 246	AGAGCUUGGACCGCAAGUCC GACUUGCGGUCCAAGCUCUCA	812 813
配列ID番号 247	AUCACUGAGAGCUUUGGACCGC GGUCCAAGCUCUCAGUGAUCC	814 815
配列ID番号 248	AUCUUGAGGGAUACUGAGAG CUCAGUGAUCCCUCAAGAUCC	816 817
配列ID番号 249	UCUGAUGGUUCCUGAGAGCAG GCUCUCAGGAACCAUCAGAUU	818 819
配列ID番号 250	AGGUUGAAUCUGAUGGUUCCU GAACCAUCAGAUCAACCUAG	820 821
配列ID番号 251	UCUAGGUUGAAUCUGAUGGUU CCAUCAGAUCAACCUAGAUC	822 823
配列ID番号 252	AUCUAGGUUGAAUCUGAUGGU CAUCAGAUUCAACCUAGAUCC	824 825
配列ID番号 253	UCAGUGUGACGGUCAAAGGGA CCUUUGACCGUCACACUGACC	826 827

【0063】

【表20】

配列ID番号 254	AGGAAUGUCCUCUCCAAGGCA CCUUGGAGAGGACAUUCCUGA	828 829
配列ID番号 255	UUGAGAUGGCCUUGGUCAAGGA CUGACCAAGGCCAUCUCAAAG	830 831
配列ID番号 256	AGCUUUUUGGGGAACUUUGAG CAAAGUUCCCCAAAAAGCUGC	832 833
配列ID番号 257	UGUAUGCAGCUUUUUGGGGAA CCCCAAAAGCUGCAUACAGA	834 835
配列ID番号 258	UCUGUAUGCAGCUUUUUGGGG CCAAAAGCUGCAUACAGAUG	836 837
配列ID番号 259	AUCUGUAUGCAGCUUUUUGGG CAAAAAGCUGCAUACAGAUGU	838 839
配列ID番号 260	AGUUUCCACCGUUUUCACCA GUGGAAAACGGUGGAAACUUC	840 841
配列ID番号 261	AGAAGUUUCCACCGUUUUC GAAAACGGUGGAAACUUCU	842 843
配列ID番号 262	UUGGAGUUGCAGCACAGCC CUGUGCUCGCAACUCCAAGA	844 845
配列ID番号 263	UGAUCUUGGAGUUGCAGCA CUUCGCAACUCCAAGAUCAUC	846 847
配列ID番号 264	AGGAUGAUCUUGGAGUUGCAG GCAACUCCAAGAUCAUCCUUA	848 849
配列ID番号 265	AAGGAUGAUCUUGGAGUUGC CAACUCCAAGAUCAUCCUUAU	850 851
配列ID番号 266	UCGAUAAGGAUGAUCUUGGAG CCAAGAUCAUCCUUUAUCGAUG	852 853
配列ID番号 267	AUCGAUAAGGAUGAUCUUGGA CAAGAUCAUCCUUUAUCGAUGA	854 855
配列ID番号 268	UUCAUCGAUAAGGAUGAUCUU GAUCAUCCUUUAUCGAUGAAGC	856 857
配列ID番号 269	UCUGUCUCCAUGUCAAUGGAG CCAUUGACAUGGAGACAGACA	858 859
配列ID番号 270	UCACAGUUCAGCACAGUGGUG CCACUGUGCUGAACUGUGACC	860 861
配列ID番号 271	UCCCAUUGCCCCAUACCAGGA CUGGUUAUGGGCAAUGGGAAAG	862 863
配列ID番号 272	UCUACCACCUUCCCCAUUGCCC GCAAUGGGAAAGGUGGUAGAAU	864 865
配列ID番号 273	UUCUACCACCUUCCCCAUUGCC CAAUGGGAAAGGUGGUAGAAU	866 867
配列ID番号 274	UCAAAUUCUACCACCUUCCCC GGAAGGUGGUAGAAUUGAUC	868 869
配列ID番号 275	AUCUCAGUGAAGAAGUGGCUG GCCACUUCUUCACUGAGAUAA	870 871
配列ID番号 276	UAUCUCAGUGAAGAAGUGGC CCACUUCUUCACUGAGAUAG	872 873
配列ID番号 277	UUAUCUCAGUGAAGAAGUGGC CACUUCUUCACUGAGAUAGG	874 875

【0064】

【表21】

配列ID番号 278	UCUCCUUAAUCUCAGUGAAGAA CUUCACUGAGAUAAAGGAGAUG	876 877
配列ID番号 279	ACAUUCUCCUUAAUCUCAGUGAA CACUGAGAUAAAGGAGAUGUGG	878 879
配列ID番号 280	AUGAAGUCUCCACAUCUCCUU GGAGAUGUGGAGACUUCAUGG	880 881
配列ID番号 281	UCCAUGAAGUCUCCACAUCUC GAUGUGGAGACUUCAUGGAGG	882 883
配列ID番号 282	AGACUGUGGGCCUCGAAGCUG GCUUCGAGGCCACAGUCUGC	884 885
配列ID番号 283	AAGAAGGUCGCAGACUGUGGG CACAGUCUGCGACCUUCUUGU	886 887
配列ID番号 284	AUCUCCAAACAAGAAGGUCGC GACCUUCUUGUUUUGGAGAUGA	888 889
配列ID番号 285	UCAUCUCCAAACAAGAAGGUC CCUUCUUGUUUUGGAGAUGAGA	890 891
配列ID番号 286	AGGAGAAGUUCUCAUCUCCAA GGAGAUGAGAACUUCUCCUGG	892 893
配列ID番号 287	AUUUACCCCUGCUUCCAGGAG CCUGGAAGCAGGGGUAAAUGU	894 895
配列ID番号 289	UACAUUUACCCCUGCUUCCAG GGAAGCAGGGGUAAAUGUAGG	896 897
配列ID番号 290	UUUCCAUCCCAGCAAUCCCCAC GGGGAUUGCUGGAUGGGAAACC	898 899
配列ID番号 291	UAUUCCAGGGUUUCCAUCUCCAG GGAUGGAAACCCUGGAAUAGG	900 901
配列ID番号 292	UAGCCUAUUCCAGGGUUUCCA GAAACCCUGGAAUAGGCUACU	902 903
配列ID番号 293	UCAAGUAGCCUAUUCCAGGGU CCUGGAAUAGGCUACUUGAUG	904 905
配列ID番号 294	AUCAAGUAGCCUAUUCCAGGG CUGGAAUAGGCUACUUGAUGG	906 907
配列ID番号 295	UGGUUCUGGGGUUCUAAGGUC CCUUAGAACCCAGAACCAUC	908 909
配列ID番号 296	AUGGUUCUGGGGUUCUAAGGU CUUAGAACCCAGAACCAUCU	910 911
配列ID番号 297	UGUCUUAGAUGGUUCUGGGU CCCAGAACCAUCUAAGACAUG	912 913
配列ID番号 298	AUGUCUUAGAUGGUUCUGGG CCAGAACCAUCUAAGACAUGG	914 915
配列ID番号 299	AAUCCCCAUGUCUUAGAUGGU CCAUCUAAGACAUGGGAUUCA	916 917
配列ID番号 300	ACUGAAUCCCAUGUCUUAGAU CUAAGACAUUGGAUUCAGUGA	918 919
配列ID番号 301	AUGAUCACUGAAUCCCAUGUC CAUGGGAUUCAGUGAUCAUGU	920 921
配列ID番号 302	ACCACAUAGAACACUGAAUCCC GAUUCAGUGAUCAUGUGGUUC	922 923

【0065】

10

20

30

40

【表2】

配列ID番号303	AAAGGAGAACCAUGAUCAC GAUCAUGUGGUUCUCCUUUA	924 925
配列ID番号304	UUAAAAGGAGAACCAUGAU CAUGUGGUUCUCCUUUAACU	926 927
配列ID番号305	AAGUUAAAAGGAGAACCAU GUGGUUCUCCUUUAACUAC	928 929
配列ID番号306	UGUAAGUAAAAGGAGAACCA GUUCUCCUUUAACUACAU	930 931
配列ID番号307	UCAGCAUGUAAGUAAAAGGA CUUUUAACUACAUUGCUGAU	932 933
配列ID番号308	AAAUAUUCAGCAUGUAAGUU CUUACAUGCUGAAUAAAUA	934 935
配列ID番号309	UAUAAAUAUUAUCAGCAUGUA CAUGCUGAAUAAAUAUAUAA	936 937
配列ID番号310	UAUUUAUAAAUAUUCAGCAU GCUGAAUAAAUAUAAUAAAG	938 939
配列ID番号311	UUUUUAUAAAUAUUCAGCA CUGAAUAAAUAUAAUAAAG	940 941
配列ID番号312	AAAACUUAAGCUUUUACUU GGUAAAAGCUUAUAGUUUCU	942 943
配列ID番号313	AGAUCAGAAAACUUAAGCUU GCUUAUAGUUUCUGAUCUGU	944 945
配列ID番号314	AACACUUCUAACACAGAUCAG GAUCUGUGUAGAAGGUGUGC	946 947
配列ID番号315	UUUGCAACACUUCUACACAG GUGUAGAAGGUGUGCAAUAUG	948 949
配列ID番号316	ACAGCAUUUGCAACACUUCUA GAAGGUGUGCAAUGCUGUAC	950 951
配列ID番号317	UCAGUACAGCAUUUGCAACAC GUUGCAAUAGCUGACUGACU	952 953
配列ID番号318	AAGUCAGUACAGCAUUUGCAA GCAAUAGCUGUACUGACUUUG	954 955
配列ID番号319	AAAGUCAGUACAGCAUUUGCA CAAUGCUGUACUGACUUUGU	956 957
配列ID番号320	UUUACAAAGUCAGUACAGCAU GCUGUACUGACUUUGUAAAAAU	958 959
配列ID番号321	UUUUACAAAGUCAGUACAGCA CUGUACUGACUUUGUAAAAUA	960 961
配列ID番号322	UAUUUUACAAAGUCAGUACAG GUACUGACUUUGUAAAAUAUA	962 963
配列ID番号323	UUUAUUUUACAAAGUCAGUA CUGACUUUGUAAAAUAUAAAA	964 965
配列ID番号324	UUUUUAUUUUACAAAGUCAG GACUUUGUAAAAUAUAACU	966 967
配列ID番号325	AGUUUUUAUUUUACAAAGUC CUUUGUAAAAUAUAACUAA	968 969

*この表に例挙される特定配列が3'スクレオチドオーバーハングを全く含まないことが認められる。

しかし、これは好適な3'スクレオチドオーバーハングの使用を排除するように意図されていない。

3'スクレオチドオーバーハングの任意の好適な数および多様性の使用が検討される。したがって、

任意の好適な3'オーバーハングは、表2に例挙されるガイド鎖およびバッセンジャー鎖と併用され得る。

10

20

30

40

【0066】

上記の通り、一部の例では、前記A B C C 1 1 遺伝子の発現を阻害するため、表2に例挙される1またはそれ以上のsiRNA阻害剤を用いることができる。一例では、前記ABC C 1 1 阻害剤は、表2に例挙される配列、またはその相補体を含み得る。かかる配列は、送達可能な構築物を作出するのに必要とされる任意の送達成分、例えば、関連プロモーター、ウイルスベクターなどをさらに含み得る。一部の例では、前記ABC C 1 1 遺伝子の発現を阻害するため、表2に例挙されるガイド鎖、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同なガイド鎖を有する1またはそれ以上のsiRNA阻害剤を用いる

50

D番号418の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号420の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号422の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号424の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号426の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号428の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号430の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号432の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号434の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号436の配列、またはそれに対して少なくとも90%または95%相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上のsiRNA阻害剤は、配列ID番号438の配列、ま

上

ガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 686 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 688 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 690 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 692 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 694 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 696 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 698 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 700 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 702 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 704 の配列、またはそ

95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 802 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 804 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 806 の配列、またはそれに対して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1またはそれ以上の siRNA 阻害剤は、配列 ID 番号 808 の配列、またはそれに対して少しだけ異なる配列を有するガイド鎖を含み得る。

10

20

30

40

50

、配列 I D 番号 9 3 2 の配列、またはそれに対して少なくとも 9 0 % または 9 5 % 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 I D 番号 9 3 4 の配列、またはそれに対して少なくとも 9 0 % または 9 5 % 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 I D 番号 9 3 6 の配列、またはそれに対して少なくとも 9 0 % または 9 5 % 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 I D 番号 9 3 8 の配列、またはそれに対して少なくとも 9 0 % または 9 5 % 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 I D 番号 9 4 0 の配列、またはそれに対して少なくとも 9 0 % または 9 5 % 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 I D 番号 9 4 2 の配列、またはそれに対して少なくとも 9 0 % または 9 5 % 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、

1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 944 の配列、またはそれに対し
て少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例
では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 946 の配列、またはそれ
に対し少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部
の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 948 の配列、または
それに対し少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。
一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 950 の配列
、またはそれに対し少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を
含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 952
の配列、またはそれに対し少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイ
ド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号
954 の配列、またはそれに対し少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有する
ガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID
番号 956 の配列、またはそれに対し少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有
するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、
配列 ID 番号 958 の配列、またはそれに対し少なくとも 90% または 95% 相同である
配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N A 阻害
剤は、配列 ID 番号 960 の配列、またはそれに対し少なくとも 90% または 95% 相
同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s i R N
A 阻害剤は、配列 ID 番号 962 の配列、またはそれに対し少なくとも 90% または 9
5% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以上の s
i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 964 の配列、またはそれに対し少なくとも 90% ま
たは 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 またはそれ以
上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 966 の配列、またはそれに対し少なくとも 9
0% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、1 または
それ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 968 の配列、またはそれに対し少なく
とも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。

【0067】

表 2 に列挙されるガイド鎖の 1 またはそれ以上と代替的に、または組み合わせて、以下の
ガイド鎖 : GUUUCAGGACUUAUUUAUA (配列 ID 番号 970) 、 CCU
ACUUCAUUAUUGGAUA (配列 ID 番号 971) 、 GUCCUGUCCUU
AUUGGGUGA (配列 ID 番号 972) 、 および CAAAGAUCCUGGAAU
UUCC (配列 ID 番号 973) の 1 またはそれ以上、またはそれらに 90% または 95% 相
同である鎖もまた、前記 ABC C 11 遺伝子の発現を阻害するため、本方法および / または
組成物において用いることができる。一部の例では、前記 1 またはそれ以上の s i R N A
阻害剤は、配列 ID 番号 970 の配列、またはそれに対し少なくとも 90% または 95%
% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、前記 1 またはそれ以上
の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 971 の配列、またはそれに対し少なくとも 90%
または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、前記 1 または
それ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 972 の配列、またはそれに対し少なく
とも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。一部の例では、前
記 1 またはそれ以上の s i R N A 阻害剤は、配列 ID 番号 973 の配列、またはそれに対
して少なくとも 90% または 95% 相同である配列を有するガイド鎖を含み得る。

【0068】

上に列挙されるガイド鎖の 1 またはそれ以上、またはそれらの一部がまた、 A S O とし
て使用可能であることも認められる。一部の例では、上に列挙されるガイド鎖の 1 または
それ以上、またはそれらの一部は、 A S O として用いるための前記一本鎖 R N A の安定性
を高めるため、ホスホジエステル結合の代わりにホスホロチオエート結合で修飾され得る
。一部の例では、上に列挙されるガイド鎖の 1 またはそれ以上、またはそれらの一部は、
A S O として用いるための前記一本鎖 R N A の安定性を高めるため、 2'-O- メチル基

10

20

30

40

50

、2'-フルオロ基、2'-O-メトキシエチル基など、またはそれらの組み合わせを含むように修飾され得る。一部の例では、前記ガイド鎖の1またはそれ以上、またはそれらの一部は、ASOとして用いるための前記一本鎖RNAの安定性を高めるため、リボースの2'~4'位の間にメチレン架橋を含むロックド核酸(LNA)で修飾され得る。これらの修飾、または他の類似の、関連の、または好適な修飾の任意の好適な組み合わせは、前記ABCC11遺伝子の発現を阻害することにおいての使用に適したASOを調製するため、上に列挙されるガイド鎖の1またはそれ以上、またはそれらの一部とともに用いることができる。一部の例では、前記ABCC11遺伝子の発現を阻害するため、上に列挙されるガイド鎖の1またはそれ以上の15~19ヌクレオチド部分をASOとして用いることができる。

10

【0069】

本明細書に記載の任意のRNA阻害剤が、その安定性を高めるため、ASOに関連する上に列挙される修飾、または類似の修飾を含み得ることも認められる。一部の例では、前記RNA配列は、リン酸-糖骨格または塩基のいずれかに対する修飾を含み得る。例えば、前記RNAのリン酸ジエステル結合は、窒素、硫黄、またはヘテロ原子の少なくとも1つを含むように修飾され得る。同様に、一部の例では、塩基は、アデノシンデアミナーゼの活性を遮断するように修飾され得る。前記RNA配列が任意の好適な方法により調製され得ることがさらに認められる。一部の例では、前記RNA配列は、酵素的に作製され得る。他の例では、前記RNA配列は、部分または全体有機合成により作製され得る。一部の例では、前記RNA阻害剤の細胞吸収を促進するため、RNA配列の自己送達を促進するための追加的部分、例えば、脂質、糖(例えば、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc))、リガンド、ペプチド、コレステロールなど、またはそれらの組み合わせを含めることができる。したがって、一部の例では、前記RNA阻害剤は、自己送達修飾(self-delivery modifications)を含むことで、トランスフェクション試薬および助剤の添加を不要にする。

20

【0070】

本発明のRNA配列は、種々の形態で投与され得る。例えば、場合によっては、RNA配列は、ハイブリダイズされた二本鎖相補的RNA(dsRNA)として、一本鎖RNA(ssRNA)として、RNAの単一ヘアピン分子(shRNA)として、リボザイムとして、DNAアンチセンス(AS)として、ペプチド核酸またはモルフォリノなどの核酸模倣物として、または任意の他の好適な形態で投与され得る。投与がdsRNA、ssRNA、shRNA、またはASのいずれとしてであっても、本発明のRNA/DNA配列が被験者に送達され得るための種々の機構が存在する。

30

【0071】

好適な送達機構は、これに限定されるものではないが、単一のニードルおよびニードルアレイ、局所製剤、例えば、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、ゼリー剤(オイルゼリーなど)、接着剤、ペースト剤、液体、セッケン、シャンプー、経皮吸収型貼付剤、フィルム、電気泳動、ソノポレーション、イオン泳動、ナノ粒子など、またはそれらの組み合わせを用いる皮内注射を含む注射を含む。一態様では、製剤の作製において用いられる前記特定担体は、皮膚に対するその影響がポジティブであることから、選択される。例えば、場合によっては、皮膚を湿らせる、水和させる、またはその他として皮膚に利益をもたらす担体を用いることができる。さらに他の例では、皮膚から水分を吸収する担体が有利であり得る。これは、臭気産生細菌が繁殖する環境を除去するのに役立ち得る。したがって、一部の例では、前記担体は、水分吸収成分(すなわち防湿剤)を含み得る。

40

【0072】

さらなる詳細では、一部の例では、治療有効量のRNA阻害剤は、注射、例えば、筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射、脊髄内注射、皮内注射、経皮注射などを介して投与され得る。かかる例では、前記薬学的に許容できる担体は、種々の成分、例えば、水、可溶化または分散剤、等張化剤、pH調整剤または緩衝剤、保存剤、キレート剤、增量剤など、またはそれらの組み合わせを含み得る。

50

【0073】

一部の例では、注射可能な治療組成物は、可溶化または分散剤を含み得る。可溶化または分散剤の非限定例として、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、レシチン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体、プロピレングリコール、グリセリン、エタノール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、ジメチルアセトアミド、ポリエトキシ化ヒマシ油、n-ラクトアミド、シクロデキストリン、カルボキシメチルセルロース、アカシア、ゼラチン、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。

【0074】

一部の例では、注射可能な治療組成物は、等張化剤を含み得る。等張化剤の非限定例として、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、グリセリン、プロピレングリコール、エタノール、トレハロース、リン酸緩衝食塩水(PBS)、ダルベッコPBS、アルセバー溶液、トリス緩衝生理食塩水(TBS)、水、平衡塩類溶液(BSS)、例えば、ハンクスBSS、アールBSS、グレイ(Grey's)BSS、パック(Puck's)BSS、シム(Simm's)BSS、タイロードBSS、およびBSSプラスなど、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。前記治療組成物の適切な浸透圧を提供するため、等張化剤を用いることができる。一態様では、前記治療組成物の浸透圧は、約250～約350ミリオスモル/リットル(mosm/L)であり得る。別の態様では、前記治療組成物の浸透圧は、約277～約310mosm/Lであり得る。

10

20

【0075】

一部の例では、注射可能な治療組成物は、pH調整剤または緩衝剤を含み得る。pH調整剤または緩衝剤の非限定例として、幾つかの酸、塩基、およびそれらの組み合わせ、例えば、塩酸、リン酸、クエン酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、酒石酸緩衝液、リン酸緩衝液、トリエタノールアミン(トリス)緩衝液など、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。典型的には、前記治療組成物のpHは、約5～約9、または約6～約8であり得る。

30

【0076】

一部の例では、注射可能な治療組成物は、保存剤を含み得る。保存剤の非限定例として、アスコルビン酸、アセチルシスティン、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸塩、モノチオグリセロール、フェノール、meta-クレゾール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ブチルヒドロキシトルエン、ミリストール-塩化ピコリニウム、2-フェノキシエタノール、硝酸フェニル水銀、クロロブタノール、チメロサール、トコフェロールなど、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。

40

【0077】

一部の例では、注射可能な治療組成物は、キレート剤を含み得る。キレート剤の非限定例として、エチレンジアミン四酢酸、カルシウム、カルシウム二ナトリウム、ベルセタミド、カルテリドール、ジエチレントリアミン五酢酸など、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。

【0078】

一部の例では、注射可能な治療組成物は、增量剤を含み得る。增量剤の非限定例として、スクロース、ラクトース、トレハロース、マンニトール、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、グリシン、ヒスチジン、ポリビニルピロリドンなど、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。

【0079】

一例では、被験者における腋臭を治療する方法が開示される。前記方法は、ABC11阻害剤を治療有効量で前記被験者に投与する工程を含み得、ここで前記ABC11阻害剤は、注射を介して前記被験者に送達される。

【0080】

50

一部の例では、治療有効量の前記RNA阻害剤は、マイクロニードルアレイを介して投与され得る。かかるマイクロニードルアレイは、基礎部分および前記基礎部分の表面に取り付けられた、またはそれから突出している複数のマイクロニードルを含み得る。一部の例では、前記基礎部分は、ポリマー層であり得る。前記マイクロニードルは、被験者の皮膚表面に、前記マイクロニードルを前記皮膚表面に埋め込むのに十分な様式で適用され得る。一部の実施形態では、前記マイクロニードルアレイの前記基礎部分が次に、前記マイクロニードルが前記皮膚表面に埋め込まれた状態を維持して前記マイクロニードルから分離され得、前記基礎部分は前記皮膚表面から除去され得る。かかる例では、前記マイクロニードルは、前記マイクロニードルが前記被験者によって吸収されるまで前記皮膚表面に維持され得る。他の実施形態では、前記基礎部分および前記マイクロニードルは、接続されたままであり得る。

10

【0081】

前記マイクロニードルアレイの前記マイクロニードルは、任意の好適な長さを有し得る。一部の例では、前記マイクロニードルは、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10,000\text{ }\mu\text{m}$ の長さを有し得る。さらに他の例では、前記マイクロニードルは、約 $50\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $1,000\text{ }\mu\text{m}$ の長さを有し得る。さらに他の例では、前記マイクロニードルは、約 $75\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $500\text{ }\mu\text{m}$ の長さを有し得る。

【0082】

前記マイクロニードルアレイは、前記マイクロニードルのサイズおよび分布に応じて、任意の好適な数のマイクロニードルを有し得る。一部の例では、前記マイクロニードルアレイは、約1マイクロニードル～約 $25,000,000$ マイクロニードルを有し得る。一部の例では、前記マイクロニードルアレイは、約10マイクロニードル～約200マイクロニードルを有し得る。さらに他の例では、前記マイクロニードルアレイは、約50マイクロニードル～約500マイクロニードルを有し得る。さらに他の例では、前記マイクロニードルアレイは、約100マイクロニードル～約1000マイクロニードルを有し得る。さらに他の例では、前記マイクロニードルアレイは、約500マイクロニードル～約 $50,000$ マイクロニードルを有し得る。さらなる追加例では、前記マイクロニードルアレイは、約10,000マイクロニードル～約 $10,000,000$ マイクロニードルを有し得る。

20

【0083】

前記マイクロニードルアレイは、種々の分布のマイクロニードルを有し得る。例えば、場合によっては、前記マイクロニードルは、前記基礎部分上で約1マイクロニードル/ cm^2 ～約 2500 マイクロニードル/ cm^2 の密度で隔てられ得る。他の例では、前記マイクロニードルは、前記基礎部分上で約10マイクロニードル/ cm^2 ～約100マイクロニードル/ cm^2 の密度で隔てられ得る。他の例では、前記マイクロニードルは、前記基礎部分上で約50マイクロニードル/ cm^2 ～約200マイクロニードル/ cm^2 の密度で隔てられ得る。さらに他の例では、前記マイクロニードルは、前記基礎部分上で約100マイクロニードル/ cm^2 ～約1000マイクロニードル/ cm^2 の密度で隔てられ得る。さらに他の例では、前記マイクロニードルは、前記基礎部分上で約500マイクロニードル/ cm^2 ～約2500マイクロニードル/ cm^2 の密度で隔てられ得る。

30

【0084】

前記マイクロニードルアレイは、ニードルを種々の皮膚領域に同時に適用するように製作され得る。例えば、前記マイクロニードルアレイは、選択的により小さい単位用量に細分化され得る、連続シートとして製作され得る。一部の例では、前記マイクロニードルアレイ単位用量は、 1 mm^2 ～ 20 cm^2 または 10 cm^2 ～ 80 cm^2 の表面積を有するかまたは皮膚表面積を占有するように製作され得る。さらに他の例では、前記マイクロニードルアレイ単位用量は、 50 cm^2 ～ 150 cm^2 、または 100 cm^2 ～ 1 m^2 の表面積を有するかまたは皮膚表面積を占有するように製作され得る。具体的な一実施形態では、単位用量は、 1 cm^2 ～ 350 cm^2 の表面積を有するかまたは皮膚表面積を占有し

40

50

得る。単位用量サイズは、特定の身体部分、例えば手の手掌、足の足底、または表胴体または裏胴体などの皮膚表面の治療に適するように予め選択され得る。さらに、マイクロニードルの前記フレキシブルシートは、選択された身体部分への適用に便利な形状に切断され得る。したがって、前記マイクロニードルアレイは、特定用途に対する、円、卵円、三角形、四角、矩形、台形、菱形、三日月、多角形状の形状、または任意の他の好適な形状を有し得る。あるいは、予め選択された形状が基層とされ、次にニードルが予め選択された形状のその基層から製作され得る。

【0085】

一部の例では、前記マイクロニードルアレイの前記マイクロニードルは、生体吸収性／生分解性材料から製作することができ、一部のさらなる例では、投与時に皮内および／または皮下デボーを形成するように水和させ得る材料も含み得る。使用可能な生体吸収性／生分解性材料の非限定例として、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボマー、ポリアクリル酸、ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレン共重合体、他の共重合体、アルブミン、カゼイン、ゼイン、コラーゲン、他のタンパク質、グルコース、スクロース、麦芽糖、トレハロース、アミロース、ブドウ糖、フルクトース、マンノース、ガラクトース、他の糖、エリスリトール、トレイitol、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクチトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、マルチトール、ラクチトール、マルトトリitol、マルトテトライトール、ポリグリシトール、他の糖アルコール、コンドロイチン、および／または他のグリコサミノグリカン、イヌリン、デンプン、アカシアガム、塞天、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸、カラギーナン、カシアガム、セルロースガム、キチン、キトサン、カードラン、ゼラチン、デキストラン、フィプリン、ファーセレラン、ゲランガム、ガティガム、グアーゴム、トラガカント、カラヤガム、ローカストビーンガム、ペクチン、デンプン、タラガム、キサンタンガム、および他の多糖、ならびに上のいずれかの官能性誘導体、それらの共重合体、またはそれらの混合物が挙げられる。前記生体吸収性／生分解性材料は、一般に纖維状ニードル構造の形成の間に揮発し得る溶媒中の粘性溶液を作出する能力および／またはガラス状または非結晶性固体を形成するための乾燥する特性に限って制限を受ける。

【0086】

一例では、被験者の標的化領域内の腋臭を治療する方法が開示される。前記方法は、A B C C 1 1 阻害剤を治療有効量で前記被験者に投与する工程を含み得、ここで前記 A B C C 1 1 阻害剤は、マイクロニードルアレイを介して前記被験者に送達される。

【0087】

一態様では、被験者の皮膚の標的化された局在化領域または範囲での腋臭の症状をそれに対する直接適用により治療するため、治療有効量のA B C C 1 1 阻害剤を含有する局所製剤を用いることができる。さらに、前記局所製剤は、前記治療組成物の1またはそれ以上の成分の局所および／または全身送達を意図して製剤化され得る。前記治療組成物が局所または経皮投与を意図して製剤化される場合、前記薬学的に許容できる担体は、懸濁液、分散剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、泡状物質、パッチ、散剤、ペースト剤、スポンジ、シャンプー、ゼリー剤（オイルゼリーなど）、接着剤、ペースト剤、液体、セッケンなど、またはそれらの組み合わせを形成するのに適した種々の成分を含み得る。非限定例として、可溶化剤、乳化剤、分散剤、増粘剤、軟化剤、pH調整剤、等張化剤、保存剤、接着剤、透過性エンハンサーなど、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。

【0088】

可溶化剤および／または乳化剤の非限定例として、水、エタノール、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、塩化バンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、ドクサートナトリウム、ノノキシノール-9、オクトキシノール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体、ポリオキシルヒマシ油、ポリオキシル水素化ヒマシ油、ポリオキシルオレイルエーテル、ポリ

10

20

30

40

50

オキシリセチルステアリルエーテル、ステアリン酸ポリオキシル、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、チロキサポールなど、またはそれらの組み合わせを挙げることができる。一部の例では、前記可溶化剤はまた、炭化水素または脂肪性物質、例えば、ワセリン、微結晶ワックス、パラフィンワックス、鉛油、セレス(cereysi)、ヤシ油、蜜蠟、オリーブ油、ラノリン、ピーナッツ油、鯨蠟、ゴマ油、アーモンド油、水素化ヒマシ油、綿実油、大豆油、トウモロコシ油、硬化された硫酸化ヒマシ油、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルなど、またはそれらの組み合わせを含み得る。一部の例では、可溶化剤は、シリコン、例えば、ポリジメチルシロキサン、メチコン、ジメチルプロピルシロキサン(dimethylpropylsiloxanes)、メチルフェニルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサンのステリルエステル、エトキシリ化ジメチコン、エトキシリ化メチコンなど、またはそれらの組み合わせを含み得る。

10

【0089】

一部の追加的な例では、前記治療組成物は、分散剤および／または増粘剤、例えばポリアクリル酸(例えば、Carbopolなど)、ゼラチン、ペクチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、HPMC、CMC、アルギン酸、デンプン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンとの共重合体、ポリエチレングリコールなど、またはそれらの組み合わせを含み得る。

20

【0090】

一部の例では、前記治療組成物は、軟化剤、例えば、アロエベラ、ラノリン、尿素、ワセリン、シアバター、カカオバター、鉛油、パラフィン、蜜蠟、スクアレン、ホホバ油、ヤシ油、ゴマ油、アーモンド油、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オリーブ油、オレイン酸、トリエチルヘキサノイン、グリセロール、ソルビトール、プロピレングリコール、シクロメチコン、ジメチコンなど、またはそれらの組み合わせを含み得る。多種多様な軟化添加剤は、当該技術分野で公知であり、前記組成物中にこれらのいずれかを含めることができる。前記軟化剤成分は、これに限定されるものではないが、適用の間および乾燥の後に美容感および製剤の外観を改善することを含む、複数の利点を提供する。一般に、軟化剤材料の封入は、蒸発率を抑制し、経皮吸収に関する薬剤・溶媒系の化学ボテンシャルを低下させることができが当業者により理解されている。一実施形態では、前記軟化剤は、0.1wt%～10wt%の量で前記製剤中に存在し得る。別の実施形態では、前記軟化剤は、0.1wt%～5wt%の量で前記製剤中に存在し得る。別の実施形態では、前記軟化剤は、0.5wt%～3wt%の量で前記製剤中に存在し得る。

30

【0091】

一部の例では、前記局所または経皮組成物は、接着剤、例えば、アクリル接着剤、ポリイソブチレン接着剤、シリコン接着剤、ハイドロゲル接着剤など、またはそれらの組み合わせを含み得る。

40

【0092】

一部の例では、前記局所または経皮組成物は、透過性エンハンサー、例えば、エタノール、プロピレングリコール、オレイン酸、および他の脂肪酸、アゾン、テルペン、テルペノイド、胆汁酸、ミリスチン酸イソプロピル、および他の脂肪酸エステル、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンおよび他のピロリドンなど、またはそれらの組み合わせを含み得る。

【0093】

前記pH調整剤、等張化剤、および保存剤、例えば、上に列挙されるようなpH調整剤および緩衝剤、等張化剤、および保存剤、またはそれらの特定の配合および／または使用のための任意の他の好適なpH調整剤、緩衝剤、等張化剤、または保存剤もまた、前記局

50

所または経皮治療組成物中に含めることができる。一部の例では、前記局所または経皮治療組成物はまた、フュームドシリカ、雲母、タルク、二酸化チタン、カオリン、アルミニウムグリシネット、エチレンジアミン四酢酸、芳香剤、着色剤、上記のような他の成分など、またはそれらの組み合わせを含み得る。

【0094】

一部の具体例では、前記局所または経皮送達系は、水性ローション剤またはクリーム剤の形態であり得る。これらの局所または経皮送達系では、皮膚表面への適用後、皮膚表面は、約1分～約5分以内の接触まで、乾燥する、または実質的に乾燥する。一実施形態では、前記経皮送達系の皮膚表面への前記適用後、前記皮膚表面は、約1分～約2分以内の接触まで、乾燥する、または実質的に乾燥する。別の実施形態では、皮膚表面への適用後、前記皮膚表面は、約1分未満以内の接触まで、乾燥する、または実質的に乾燥する。一実施形態では、本発明の前記製剤は、皮膚表面に適用し、乾燥させておいた後、前記皮膚表面上に残される、トリグリセリド、ワックス、または液体界面活性剤を実質的に含まない（すなわち残留物を残す）可能性がある。乾燥後、本開示の局所または経皮送達系は、典型的には、前記皮膚表面上に残留物を残さない。これは、物質、特にsiRNAの皮膚からの移行のリスクが他の非水性製剤（例えば軟膏剤）と比べて有意に低下する点で有利である。さらに、前記皮膚表面上の表面残留物を低減させることにより、siRNAを皮膚上または皮膚内へのその輸送を援助することなく前記皮膚表面で局所的に可溶化し得る材料の存在が低減され、そうでなければ前記組成物の有効性を損なうように作用する傾向が生じ得る。例えば、トリグリセリド残留物が前記皮膚の表面に残る一方で他の成分が蒸発されるかまたは前記皮膚に吸収される場合、前記トリグリセリド残留物は、siRNA活性成分の画分を溶解する可能性が高くなり、ひいては前記製剤の経皮的吸収部分により送達されるべき利用可能性が低下することになるが、これは局所適用されるトリグリセリドが前記皮膚内に有意に浸透するように理解されないためである。

10

20

30

40

50

【0095】

本明細書に開示される局所または経皮送達系の組成構造は、摩擦または伝播のための実質的圧力を必要とせずに敏感な皮膚領域への容易な適用を可能にするような低い降伏応力値（例えばダイン/cm²）をそれらが有する程度であり得る。にもかかわらず、前記組成物の降伏応力値は、便利で局在化された乱雑でない適用をもたらすのにやはり十分に高い。これは、本発明の製剤で治療可能な多くの状態が柔らかいまたは敏感な皮膚をもたらすことが多い点で特に有利である。したがって、本明細書に記載の経皮送達系は、より良好な患者コンプライアンスをもたらし得る。

【0096】

一部の具体例では、前記局所送達媒体は、界面活性特性を有するポリマー、増粘特性を有するポリマー、前記ABCCL阻害剤を可溶化するための溶媒、グリコール、C₁₀～C₂₀脂肪酸、塩基、および水を含み得る。

【0097】

界面活性特性を有するポリマー（界面活性ポリマー）は、当該技術分野で公知の多様な界面活性剤または乳化ポリマーを含み得る。界面活性または乳化特性を有するポリマーの非限定例は、これに限定されるものではないが、疎水的に修飾されたポリアクリル酸（Pemulen（商標）TR-IおよびTR-2の商品名でLubrizol Corp.により市販）、アクリルアミドアルキルスルホン酸および環状N-ビニルカルボキサミド（Aristoflex（登録商標）AVCの商品名でClariant Corporationにより市販）に基づく水溶性または水膨潤性共重合体；アクリルアミドアルキルスルホン酸および疎水的に修飾されたメタクリル酸（Aristoflex（登録商標）HMBの商品名でClariant Corporationにより市販）ならびにアクリルアミドアルキルスルホン酸のホモポリマー（Granthix APPの商品名でGrant Industries, Inc.により市販）に基づく水溶性または水膨潤性共重合体、を含む。注目すべき高分子乳化剤の別のクラスは、疎水的に修飾され、架橋されたアニオン性アクリル共重合体、例えばランダムポリマーを含むが、さらにブロック

、スター、グラフトなどの他の形態で存在することもある。一実施形態では、前記疎水的に修飾され、架橋されたアニオン性アクリル共重合体は、少なくとも1つの酸性单量体および少なくとも1つの疎水性のエチレン性不飽和单量体から合成される。好適な酸性单量体の例として、塩基によって中和されるようなエチレン性不飽和酸单量体が挙げられる。好適な疎水性のエチレン性不飽和单量体の例として、少なくとも約3個の炭素原子の炭素鎖長を有する疎水性鎖を含むものが挙げられる。

【0098】

好適な高分子界面活性剤である他の材料は、BASF Corporation of Parsippany(ニュージャージー州)から入手可能のPLURONIC(登録商標)の商品名で市販されているエチレンオキシド/プロピレンオキシドブロック共重合体、Hercules Corporation of Wilmington(デラウェア州)から入手可能の商品名KLUCEL(登録商標)で示されるような修飾セルロースポリマーなどの修飾セルロースポリマーを含み得る。特に注目すべき本発明の実施形態は、高分子乳化剤として、疎水的に修飾されたポリアクリル酸、アクリルアミドアルキルスルホン酸、環状N-ビニルカルボキサミド、アクリルアミドアルキルスルホン酸、疎水的に修飾されたメタクリル酸、アクリルアミドアルキルスルホン酸のホモポリマー、またはそれらの組み合わせ；ならびに発泡剤として、アニオン性界面活性剤单量体、両性界面活性剤单量体、またはそれらの組み合わせを含む組成物である。より詳細には、注目すべき本発明の実施形態は、高分子乳化剤として、疎水的に修飾されたポリアクリル酸；アクリルアミドアルキルスルホン酸、環状N-ビニルカルボキサミドに基づく水溶性または水膨潤性共重合体；アクリルアミドアルキルスルホン酸、疎水的に修飾されたメタクリル酸に基づく水溶性または水膨潤性共重合体；アクリルアミドアルキルスルホン酸のホモポリマー、またはそれらの組み合わせを含み、かつ発泡性界面活性剤としてベタインを含む組成物である。特に注目すべき本発明の実施形態は、高分子乳化剤として、アクリルアミドアルキルスルホン酸および環状N-ビニルカルボキサミドおよび/または線状N-ビニルカルボキサミド(例えば、Clariant Corporation製のAristoflex(登録商標)AVCおよびAristoflex(登録商標)HMB)に基づく共重合体、ならびに発泡性界面活性剤としてベタインを含む組成物である。

【0099】

界面活性特性を有するポリマーは、製剤が低極性油の高度に負荷された乳剤を支持する能力を増強し得、一部の環境では、同様に中極性材料の乳剤を形成するため、この能力を拡大することが可能であることが発見されている。一部の実施形態では、前記界面活性剤ポリマーは、約0.01wt%～約3wt%を含み得る。一実施形態では、前記界面活性剤ポリマーは、本発明の製剤の約0.1wt%～約1.0wt%を含み得る。一実施形態では、前記界面活性剤ポリマーは、前記全製剤の約0.1wt%～約0.5wt%を含み得る。別の実施形態では、前記界面活性剤ポリマーは、前記全製剤の約0.15wt%～約0.3wt%を含み得る。

【0100】

本発明の製剤はまた、増粘特性を有するポリマー(増粘ポリマー)を含み得る。一実施形態では、増粘特性を有する前記ポリマーは、疎水的に修飾された架橋アクリレート共重合体(Carbopol(登録商標)Ultrez 20)であり得る。類似特性を有する他のポリマーについても用いることができる。増粘特性を有するポリマーの非限定例として、PEG-150ジステアレート、PEG-7グリセリルココエート、PEG-200水素化グリセリルパルミテート、PEG-120メチルグルコースジオレエート、カルボキシメチレンポリマー、カルボキシビニルポリマー、アクリル酸、C₁₀～C₃₀アクリル酸アルキルクロスポリマー、およびそれらの組み合わせを挙げることができる。一部の実施形態では、増粘特性を有する前記ポリマーは、約0.1wt%～約3wt%を含み得る。別の実施形態では、増粘特性を有するポリマーは、前記全組成物の0.4wt%～約1.0wt%の量で存在し得る。一実施形態では、増粘特性を有する前記ポリマーは、前記全組成物の約0.5wt%～約0.75wt%を含む。前記増粘ポリマーは、水相の

10

20

30

40

50

成分として、前記界面活性剤ポリマーおよび水と混合され得る。

【0101】

一部の実施形態では、本発明の製剤はまた、塩基または緩衝液系を含み得、それが前記製剤中に存在することで、前記増粘ポリマーを中和および／または活性化し、望ましいレオロジー的性質を有する組成物の形成を促進する。皮膚接触適用における使用に適した当該技術分野で公知の任意の塩基または緩衝液系を用いることができる。一実施形態では、前記塩基は、トリエタノールアミン、例えば、10%トリエタノールアミン(TEA)の溶液、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)四ナトリウム、水酸化ナトリウム(NaOH)のようなアルカリ金属水酸化物、弱酸の塩、例えば、乳酸アンモニウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、またはそれらの混合物を含み得る。前記塩基成分はまた、前記全組成物のpHが、pH効果に起因する皮膚の刺激を最小化するのに好ましい範囲に調整することができる点で、有用性を提供する。一部の実施形態では、本発明の製剤はまた、緩衝液系の酸または前記酸成分を含み得、ヒト皮膚接触において適切な当該技術分野で公知の任意の酸を用いることができる。本製剤において有用でありかつ局所製剤のpHを調整するために一般に用いられる酸の例として、これに限定されるものではないが、クエン酸、乳酸、アスコルビン酸、および塩酸、ならびにこれらおよび類似の酸の組み合わせを含む。一般に、本発明の製剤のpHは、約5.0～約7.0の間であり得る。

10

【0102】

本発明の製剤はまた、グリコールおよび／またはグリコールエーテルを含み得る。グリコールおよびグリコールエーテルの非限定例が、ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチレングリコール(Transcutol)、トリエチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、または他のグリコールおよびグリコールエーテル、およびそれらの組み合わせから選択され得る。前記製剤はまた、C₁₀～C₂₀脂肪酸を含み得る。C₁₀～C₂₀脂肪酸の非限定例として、オレイン酸、アラキドン酸、リノール酸、リノレン酸、または他の脂肪酸または脂肪酸の組み合わせ、および好ましくは不飽和シス構造脂肪酸を挙げることができる。任意の特定の解釈に縛られない限り、かかる構造は、角質層の構造化脂質の表面パッキングを破壊し、それによりこれらの脂質の流動化を促進し、ひいては前記薬剤および／または溶剤の皮膚への拡散を増強すると理解され、また本製剤においてこの役割を担うと考えられる。一実施形態では、前記C₁₀～C₂₀脂肪酸は、オレイン酸であり得る。

20

【0103】

一例では、被験者の標的化領域内の腋臭を治療する方法が開示される。前記方法は、ABC C 1 1阻害剤を治療有効量で前記被験者に局所投与する工程を含み得、ここで前記ABC C 1 1阻害剤は、局所または経皮送達媒体を介して前記被験者に送達される。

30

【0104】

腋臭阻害の有効性は、前記特定のRNA阻害剤および前記被験者に投与されるRNAを阻害する量に依存し得る。他の生物学的関連要素もまた、前記阻害剤の有効性の判定に重要である。一部の例では、治療有効量のRNA配列は、約0.01mg/体表面積1平方cm/日～約50mg/体表面積1平方cm/日であり得る。他の例では、治療有効量のRNA配列は、約0.05mg/体表面積1平方cm/日～約20mg/体表面積1平方cm/日であり得る。さらに他の例では、治療有効量のRNA配列は、約0.1mg/体表面積1平方cm/日～約10mg/体表面積1平方cm/日であり得る。

40

【0105】

様々な要素が、被験者における腋臭症状を対処するためのABC C 1 1阻害剤の適量に影響し得る。かかる要素は、用いられている前記特定の1またはそれ以上のABC C 1 1阻害剤、前記被験者によって経験される臭気産生状態のタイプまたは程度、被験者の年齢および体重、ならびに様々な他の身体的および遺伝的要因、患者を治療するために使用中の他の薬剤、および当業者に公知の多数の他の要素を含み得る。結果として、被験者の腋臭を治療するために用いることができる治療有効量は、前記上に列挙される要素などに依存し得ることから様々である。一態様では、治療有効量は、腋臭低減量であり得る。別の

50

態様では、治療有効量は、臭気除去または臭気低減量であり得る。

【0106】

一部の例では、治療有効量は、約0.01mg～約100mg/日の量を含み得る。別の態様では、治療有効量は、約0.1mg/日～約50mg/日の量を含み得る。別の態様では、治療有効量は、約0.2mg～約20mg/日の量を含み得る。さらなる態様では、治療有効量は、約0.2mg～約1mg/日の量を含み得る。

【0107】

一実施形態では、治療的に有効であるA B C C 1 1 阻害剤の量は、例えば、腋臭重症度の低減；刺激後の臭気の発生の遅延をもたらし；刺激後の臭気の除去を促進するのに十分である。A B C C 1 1 阻害剤の前記量はまた、腋臭症状を引き起こす状態または疾患をも含む標的領域に適用されるとき、腋臭の延長された低減をもたらすのに十分であり得る。

10

【0108】

先に述べられた通り、薬学的に許容できる担体中に存在するA B C C 1 1 阻害剤の治療有効量は、使用中の特定のA B C C 1 1 阻害剤、利用中の投与様式、状態の重症度、治療中の特定被験者などに応じて変動し得る。一実施形態では、送達系は、約0.0001wt%～約20wt%のA B C C 1 1 阻害剤を含み得る。別の実施形態では、前記送達系は、前記製剤の約0.0005wt%～約10wt%を含み得る。別の実施形態では、前記A B C C 1 1 阻害剤は、前記製剤の約0.001wt%～約5wt%を含み得る。別の実施形態では、前記A B C C 1 1 阻害剤は、前記製剤の約0.005～約1wt%を含み得る。さらなる実施形態では、前記A B C C 1 1 阻害剤は、前記製剤の約0.01wt%～約0.5wt%を含み得る。一実施形態では、前記A B C C 1 1 阻害剤は、前記製剤の約0.05wt%～約0.1wt%を含み得る。一部の具体例では、前記A B C C 1 1 阻害剤は、約0.0001wt%～約0.001wt%、約0.001wt%～約0.01wt%、または約0.005wt%～約0.05wt%を含み得る。一例では、前記A B C C 1 1 阻害剤は、s i R N A であり得る。

20

【0109】

一部の例では、前記阻害剤または治療薬の治療有効量は、前記被験者の標的細胞におけるA B C C 1 1 遺伝子の発現を腋臭低減レベルまで阻害するのに十分な量であり得る。一部の例では、発現の腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも30%低いものであり得る。追加的な例では、発現の腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも40%低いものであり得る。さらなる追加例では、発現の腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも50%低いものであり得る。さらなる追加例では、発現の腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも60%低いものであり得る。さらなる例では、発現の腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも65%、67%、または69%低いものであり得る。

30

【0110】

先に述べられた通り、一部の例では、前記R N A 阻害剤は、前記阻害剤の受動的吸収を可能にするように修飾され得る。換言すれば、一部の例では、前記阻害剤は、エレクトロポレーション、前記阻害剤のウイルス媒介性送達、リポソーム(l i p o s o m i c) /高分子担体などの必要性のない自己送達用に修飾され得る(例えば、A c c e l l i s i R N A など)。さらに他の例では、前記阻害剤の標的細胞へのトランスフェクションを促進するため、カチオン性リポソームまたは高分子担体を用いることができる。さらに他の例では、標的細胞へのトランスフェクションを促進するため、エレクトロポレーションなどを用いることができる。他の例では、前記R N A 阻害剤は、ウイルス媒介性送達を介して送達され得る。この場合には、任意の好適なウイルスベクター、例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルスなど、またはそれらの組み合わせを用いることができる。

40

【0111】

一部の例では、追加的な治療薬は、前記組成物中に含め、かつ/または前記治療薬と同時に投与することができる。非限定例として、抗微生物薬(例えば、抗菌薬、抗真菌薬、

50

抗ウイルス薬、抗寄生虫薬など)または全発汗を低減する薬剤、例えば発汗抑制剤およびボツリヌス毒素または他の毒素を挙げることができる。

【0112】

一部の具体例では、前記組成物は、抗菌薬を含み得る。抗菌薬の非限定例として、トリクロサン、トリクロカルバン、クロロキシレノール、ジクロキサシン、セファレキシン、セフロキシム、クリンダマイシン、バシトラシン、ポリミキシンB、ネオマイシン、ゲンタマイシン、ムピロシンなど、またはそれらの組み合わせを挙げができる。あるいは、上に列挙されるような1またはそれ以上の抗菌薬は、本明細書に記載の組成物とは別々にではあるが、腋臭を治療する方法の一部として投与され得る。例えば、場合によっては、前記組成物を局所的に投与することが望ましい可能性がある一方で、前記抗菌薬を全身的に投与することが望ましい可能性があり、またはその逆も言える。

10

【0113】

さらに他の例では、前記組成物は、発汗抑制剤を含み得る。発汗抑制剤の非限定例として、クロルヒドロキシアルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化アルミニウム、アルミニウムクロロヒドレックスポリエチレングリコール、アルミニウムクロロヒドレックスプロピレングリコール、ジクロルヒドロキシアルミニウム、アルミニウムジクロロヒドレックスポリエチレングリコール、アルミニウムジクロロヒドレックスプロピレングリコール、セスキクロルヒドロキシアルミニウム、セスキクロルヒドロキシアルミニウムポリエチレングリコール、セスキクロルヒドロキシアルミニウムプロピレングリコール、オクタクロルヒドロキシアルミニウム - ジルコニウム、アルミニウム - ジルコニウムオクタクロロヒドレックスグリシン、ペンタクロルヒドロキシアルミニウム - ジルコニウム、アルミニウム - ジルコニウムペントクロロヒドレックスグリシン、テトラクロルヒドロキシアルミニウム - ジルコニウム、アルミニウム - ジルコニウムテトラクロロヒドレックスグリシン、トリクロルヒドロキシアルミニウム - ジルコニウム、アルミニウム - ジルコニウムトリクロロヒドレックスグリシン、硫酸カリウムアルミニウム、アルミニウムウンデシレノイルコラーゲンアミノ酸、乳酸ナトリウムアルミニウム、硫酸アルミニウム、クロロヒドロキシ乳酸ナトリウムアルミニウム、アルミニウムプロモ水和物、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート、塩化亜鉛、スルホ石炭酸亜鉛、硫酸亜鉛、ジルコニウムクロロハイドレートなど、またはそれらの任意の好適な組み合わせのいずれか1つを挙げができる。

20

【0114】

一部の他の例では、前記組成物は、毒素をさらに含み得る。毒素の非限定例として、ボツリヌス毒素、シアノトキシン、例えば、アナトキシン-a、リングビアトキシン-a、アブリシアトキシン、およびシアノバクテリアによって產生される他の毒素；ジノトキシン、例えばサキシトキシンおよびゴンヤウトキシン、および渦鞭毛藻類によって產生される他の毒素；壞死または細胞死を引き起こす壞死毒、例えば、ドクイトグモにて見出される毒素、ガラガラヘビおよび他の毒ヘビの毒液、壞死性の筋膜炎の細菌のポア形成毒素；神經毒、例えば、イオンチャネルコンダクタンスを破壊する毒素、例えば、テトロドトキシン、クロロトキシン、コノトキシン、ボツリヌス毒素、テタヌス毒素、アナトキシン、ブンガロトキシン、カラムボトキシン (carambotoxin)、クラーレ毒、ならびにクロゴケグモ、クラゲ、コブラ科蛇 (elapid snakes)、刺毒魚、軟体動物、および両生類、サンゴおよび一部の藻類の毒液中に見出されるもの；ヘビおよびトカゲの毒液中に見出されるミオトキシン；細胞毒、例えば、リシン、アピトキシン、およびマイコトキシン、例えば、アフラトキシン、オクラトキシン、シトリニン、麦角毒素、パツリン、フモニシン、トリコテシン、ゼアラレノン、ビューベリシン、エンニアチン、ブテノライド、エキセチン、フサリン、バトロキソビン、バトラコトキシン、コプロトキシン、クロタミン、ジデムニン、デルトルフィン、エキセンディン、ゲフィロトキシン、ハンナルゲシン (hannalgesins)、ヒストリオニコトキシン、オピトキシン (opitoxins)、フィコトキシン、サソリ毒素 (例えば、サソリ - 毒素など)、クモ毒素 (例えば、コ・アガトキシン (co-agatoxins)、プサルモトキシ

30

40

50

ンなど)など、またはそれらの任意の好適な組み合わせのいずれか1つを挙げができる。

【0115】

本方法および組成物は、次のような幾つかの非排他的実施形態により例示され得る。

【0116】

被験者における腋臭状態を治療する方法は、前記被験者の標的細胞におけるABC C1 1遺伝子の発現を腋臭低減レベルまで阻害するのに有効な量で治療薬を投与する工程を含み得る。

【0117】

一部の例では、前記腋臭状態は、腋窩腋臭、胸部腋臭、性器腋臭、またはそれらの組み合わせを含む。 10

【0118】

一部の例では、前記腋臭状態は、腋窩腋臭を含む。

【0119】

一部の例では、前記腋臭状態は、胸部腋臭を含む。

【0120】

一部の例では、前記腋臭状態は、性器腋臭を含む。

【0121】

一部の例では、投与は、前記状態の場所に局所的に実施される。

【0122】

一部の例では、前記場所は、前記腋窩領域、前記胸部領域、および前記性器領域の1またはそれ以上を含む。 20

【0123】

一部の例では、前記場所は、前記腋窩領域を含む。

【0124】

一部の例では、前記場所は、前記胸部(chest) / 胸部(pectoral)領域を含む。

【0125】

一部の例では、前記場所は、前記性器領域を含む。

【0126】

一部の例では、投与は、注射、マイクロニードルアレイ、局所投与、経皮投与、またはそれらの組み合わせを介して実施される。 30

【0127】

一部の例では、投与は、注射を介して実施される。

【0128】

一部の例では、投与は、マイクロニードルアレイを介して実施される。

【0129】

一部の例では、投与は、局所投与を介して実施される。

【0130】

一部の例では、投与は、経皮投与を介して実施される。 40

【0131】

一部の例では、治療薬は、遺伝子療法を介して前記標的細胞における前記ABC C1 1遺伝子の発現を阻害するように設計される。

【0132】

一部の例では、前記治療薬は、CRISPR/Cas9システム、rs1782293 1 - 塩基多型(SNP)を含む治療用ポリヌクレオチド、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである。

【0133】

一部の例では、前記治療薬は、低分子干渉RNA(siRNA)、マイクロRNA(miRNA)、モルフォリノ、アンチセンスオリゴヌクレオチド(A SO)、ペプチド核酸

50

、小分子阻害剤、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである。

【0134】

一部の例では、前記治療薬は、約0.01mg～約100mg／用量の量で投与される。

【0135】

一部の例では、前記治療薬は、前記標的細胞による吸収を促進するための自己送達修飾を含む。

【0136】

一部の例では、前記自己送達修飾は、脂質、コレステロール、天然リガンド、ペプチド、および化学修飾の1またはそれ以上を含む。

【0137】

一部の例では、前記治療薬は、siRNAである。

【0138】

一部の例では、前記siRNAは、配列ID番号326～973のいずれか1つに対して少なくとも90%相同である配列、または前記配列（すなわち配列ID番号326～973）のいずれか1つの少なくとも13の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【0139】

一部の例では、前記siRNAは、配列ID番号326～973のいずれか1つに対して少なくとも90%相同である配列、または前記配列（すなわち配列ID番号326～973）のいずれか1つの少なくとも15の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【0140】

一部の例では、前記siRNAは、配列ID番号326～973のいずれか1つに対して少なくとも90%相同である配列、または前記配列（すなわち配列ID番号326～973）のいずれか1つの少なくとも17の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【0141】

一部の例では、前記siRNAは、配列ID番号326～973のいずれか1つに対して少なくとも90%相同である配列、または前記配列（すなわち配列ID番号326～973）のいずれか1つの少なくとも19の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【0142】

一部の例では、前記siRNAは、配列ID番号326～973のいずれか1つに対して少なくとも95%相同である配列、または前記配列（すなわち配列ID番号326～973）のいずれか1つの少なくとも13の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【0143】

一部の例では、前記siRNAは、配列ID番号326～973のいずれか1つに対して少なくとも95%相同である配列、または前記配列（すなわち配列ID番号326～973）のいずれか1つの少なくとも15の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【0144】

一部の例では、前記siRNAは、配列ID番号326～973のいずれか1つに対して少なくとも95%相同である配列、または前記配列（すなわち配列ID番号326～973）のいずれか1つの少なくとも17の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【0145】

一部の例では、前記siRNAは、配列ID番号326～973のいずれか1つに対して少なくとも95%相同である配列、または前記配列（すなわち配列ID番号326～973）のいずれか1つの少なくとも19の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

10

20

30

40

50

73) のいずれか 1 つ以上の少なくとも 19 の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【0146】

一部の例では、前記 siRNA は、配列 ID 番号 970、配列 ID 番号 971、配列 ID 番号 972、または配列 ID 番号 973 に対して少なくとも 90 % 相同である配列を有する。

【0147】

一部の例では、前記 siRNA は、配列 ID 番号 970、配列 ID 番号 971、配列 ID 番号 972、または配列 ID 番号 973 に対して少なくとも 95 % 相同である配列を有する。

10

【0148】

一部の例では、前記治療薬は、前記 ABC C11 遺伝子の発現を阻害するため、配列 ID 番号 2 ~ 325 から個別に選択される 1 またはそれ以上の遺伝子配列を標的にするように設計される。

【0149】

一部の例では、前記標的細胞は、アポクリン細胞である。

【0150】

一部の例では、前記標的細胞は、腋窩アポクリン細胞である。

【0151】

一部の例では、前記標的細胞は、胸部アポクリン細胞である。

20

【0152】

一部の例では、前記標的細胞は、性器アポクリン細胞である。

【0153】

一部の例では、発現の前記腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも 30 % 低い。

【0154】

一部の例では、発現の前記腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも 40 % 低い。

【0155】

一部の例では、発現の前記腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも 50 % 低い。

30

【0156】

一部の例では、発現の前記腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも 60 % 低い。

【0157】

一部の例では、発現の前記腋臭低減レベルは、ベースラインよりも少なくとも 65 % 低い。

【0158】

一部の例では、被験者における腋臭状態を治療するための治療組成物は、治療有効量の ABC C11 遺伝子阻害剤と薬学的に許容できる担体とを含み得る。

40

【0159】

一部の例では、治療薬の前記量は、前記 ABC C11 遺伝子の発現をベースラインよりも少なくとも 30 % 低いレベルまで低減するのに十分な量である。

【0160】

一部の例では、治療薬の前記量は、前記 ABC C11 遺伝子の発現をベースラインよりも少なくとも 40 % 低いレベルまで低減するのに十分な量である。

【0161】

一部の例では、治療薬の前記量は、前記 ABC C11 遺伝子の発現をベースラインよりも少なくとも 50 % 低いレベルまで低減するのに十分な量である。

【0162】

50

一部の例では、治療薬の前記量は、前記 A B C C 1 1 遺伝子の発現をベースラインよりも少なくとも 6 0 % 低いレベルまで低減するのに十分な量である。

【 0 1 6 3 】

一部の例では、治療薬の前記量は、前記 A B C C 1 1 遺伝子の発現をベースラインよりも少なくとも 6 5 % 低いレベルまで低減するのに十分な量である。

【 0 1 6 4 】

一部の例では、前記治療薬は、C R I S P R / C a s 9 システム、r s 1 7 8 2 2 9 3 1 - 塩基多型 (S N P) を含む治療用ポリヌクレオチド、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである。

【 0 1 6 5 】

一部の例では、前記治療薬は、低分子干渉RNA (s i R N A) 、マイクロRNA (m i R N A) 、モルフォリノ、アンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) 、ペプチド核酸、小分子阻害剤、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである。

【 0 1 6 6 】

一部の例では、前記治療薬は、前記標的細胞による吸収を促進するための自己送達修飾を含む。

【 0 1 6 7 】

一部の例では、前記自己送達修飾は、脂質、コレステロール、天然リガンド、ペプチド、および化学修飾の 1 またはそれ以上を含む。

【 0 1 6 8 】

一部の例では、前記治療薬は、s i R N A を含む。

【 0 1 6 9 】

一部の例では、前記 s i R N A は、配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % 相同である配列、または前記配列 (すなわち配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3) のいずれか 1 つの少なくとも 1 3 の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【 0 1 7 0 】

一部の例では、前記 s i R N A は、配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % 相同である配列、または前記配列 (すなわち配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3) のいずれか 1 つの少なくとも 1 5 の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【 0 1 7 1 】

一部の例では、前記 s i R N A は、配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % 相同である配列、または前記配列 (すなわち配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3) のいずれか 1 つの少なくとも 1 7 の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【 0 1 7 2 】

一部の例では、前記 s i R N A は、配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % 相同である配列、または前記配列 (すなわち配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3) のいずれか 1 つの少なくとも 1 9 の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【 0 1 7 3 】

一部の例では、前記 s i R N A は、配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 5 % 相同である配列、または前記配列 (すなわち配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3) のいずれか 1 つの少なくとも 1 3 の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【 0 1 7 4 】

一部の例では、前記 s i R N A は、配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 5 % 相同である配列、または前記配列 (すなわち配列ID番号 3 2 6 ~ 9 7 3) のいずれか 1 つの少なくとも 1 5 の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

10

20

30

40

50

む。

【0175】

一部の例では、前記 siRNA は、配列 ID 番号 326 ~ 973 のいずれか 1 つに対して少なくとも 95 % 相同である配列、または前記配列（すなわち配列 ID 番号 326 ~ 973）のいずれか 1 つの少なくとも 17 の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。

【0176】

一部の例では、前記 siRNA は、配列 ID 番号 326 ~ 973 のいずれか 1 つに対して少なくとも 95 % 相同である配列、または前記配列（すなわち配列 ID 番号 326 ~ 973）のいずれか 1 つの少なくとも 19 の連続ヌクレオチドを有するそのセグメントを含む。 10

【0177】

一部の例では、前記 siRNA は、配列 ID 番号 970、配列 ID 番号 971、配列 ID 番号 972、または配列 ID 番号 973 に対して少なくとも 90 % 相同である配列を有する。

【0178】

一部の例では、前記 siRNA は、配列 ID 番号 970、配列 ID 番号 971、配列 ID 番号 972、または配列 ID 番号 973 に対して少なくとも 95 % 相同である配列を有する。

【0179】

一部の例では、前記治療薬は、前記組成物中に約 0.0001 wt % ~ 約 20 wt % の量で存在する。 20

【0180】

一部の例では、前記薬学的に許容できる担体は、注射用に製剤化される。

【0181】

一部の例では、前記薬学的に許容できる担体は、マイクロニードルアレイとして製剤化される。

【0182】

一部の例では、前記薬学的に許容できる担体は、局所または経皮送達系として製剤化される。 30

【0183】

一部の例では、前記組成物は、追加的な治療薬をさらに含む。

【0184】

一部の例では、前記追加的な治療薬は、抗菌剤、発汗抑制剤、毒素、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されるメンバーである。

【実施例】

【0185】

(10 % ウシ胎仔血清、1 mM ピルビン酸ナトリウム、pen/strep 抗生物質、およびグルタミンを添加した RPMI ならびに 1 × MEM NEAA 溶液中で培養した) 約 80 % コンフルエンントの T75 組織培養フラスコからの保存培養物から得た (96 ウェルプレート上に 0.3 × 10⁵ 細胞 / ウェルで播種した) ヒト HepG2 肝細胞に、ABCC11 を標的化する (GE Life Sciences / Dharmac on Division 所有の Accell11 自己送達および安定性修飾を含む) 4 つの異なる siRNA の各々の 3 nM、10 nM、または 30 nM を、(RNAiMax, Thermo Fisher を用いて) トランスフェクトした。37 の CO₂ インキュベーター内で 48 時間のインキュベーション期間後、細胞を収集し、RNA を抽出し、TaqMan プライマー / プローブセット (ABCC11 プローブ、カタログ番号 Hs01090768_m1 ABCC11 FAM、および hGAPDH プローブ、カタログ番号 Hs99999905_m1 GAPDH FAM) を用いて RT-qPCR にかけた。結果を図 1 に図示する。得られたデータは、GAPDH に正規化したところ、ABCC11 #16 si 40

10

20

30

40

50

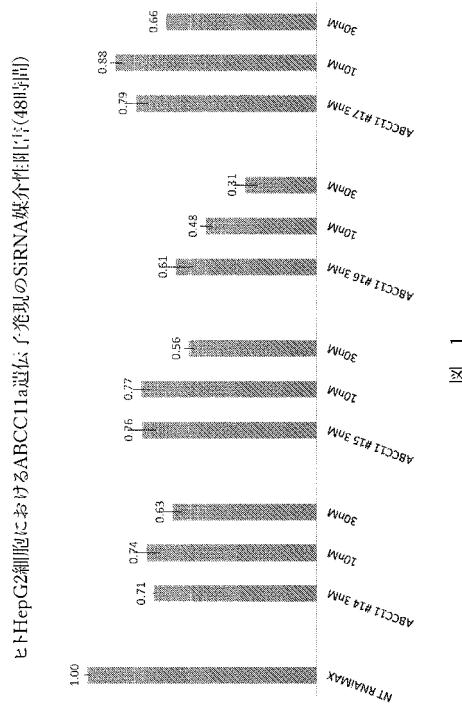
R N A 处理が、ベースラインレベルからの 6 9 % の阻害をもたらすことを示す。さらに、この試験で用いた s i R N A の各々が、3 0 n M の量で、ベースラインレベルから少なくとも 3 4 % の阻害をもたらした。

【 0 1 8 6 】

上記の方法があくまで本発明の一部の実施形態を例示するものであることは理解されるべきである。極めて多数の修飾および代替的設定は、本発明の精神および範囲から逸脱しない条件で当業者により考案され、貼付の特許請求の範囲は、かかる修飾および設定を包含するように意図される。したがって、本発明が、ここで本発明の最も実用的で好ましい実施形態とみなされているものと関連して特異的かつ詳細に上に説明されている一方で、変更が、本明細書に示される原則および概念を含み、これらから逸脱しない条件で設けられることは当業者に明らかになるであろう。

10

【 図 1 】



【配列表】

2019523302000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US17/44731																								
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</p> <p>IPC - C12N 15/09, 15/113; A61Q 15/00; A61K 9/06; 31/7088; A61P 17/00 (2017.01)</p> <p>CPC - A61K 9/0021, 9/06; 31/7088, 31/7105, 31/711, 31/7115, 31/712, 31/7125; A61Q 15/00; C12N 15/09, 15/113</p>																										
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																										
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document</p>																										
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2012/0328702 A1 (EDELSON, J. et al.) 27 December 2012; table 6; paragraphs [0015], [0025], [0027], [0073], [0074], [0143], [0229]-[0231], [0236], [0242], [0246], [0251], [0257], [0333], [0340], [0341], [0372], [0374], [0376], [0378], [0383], [0508], [0511], [0522], [0537]-[0538], [0711].</td> <td>1-12, 18-24, 27-32</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>TOYODA, Y. et al. Regulation Of The Axillary Osmidrosis-Associated ABCC11 Protein Stability By N-Linked Glycosylation: Effect Of Glucose Condition. PLoS ONE. 9 June 2016, Vol. 11, e0157172; pages 1-23, doi:10.1371/journal.pone.0157172; figures 2, 5; abstract; page 2, second paragraph; page 9, second paragraph; page 11, first paragraph; page 18, third paragraph.</td> <td>1-12, 18-24, 27-32</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>RAMAKRISHNA, S. Gene Disruption By Cell-Penetrating Peptide-Mediated Delivery of Cas9 Protein And Guide RNA. Genome Research. 2 April 2014, Vol. 24, pages 1020-1027, doi:10.1101/gr.171264.113; abstract; page 1023, first column, second paragraph.</td> <td>7, 20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2016/0184279 A1 (TRANSDERM, INC.) 30 June 2016; paragraphs [0037], [0040], [0068], [0076].</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2012/0150023 A1 (KASPAR, R. et al.) 14 June 2012; paragraphs [0002], [0008], [0030], [0034], [0042].</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2005/103716 A2 (GAI/APAGOS GENOMICS NV) 3 November 2005; page 18, line 31-page 19, line 1; page 21, line 26-page 22, line 8; claim 14.</td> <td>13, 15, 25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013/026952 A2 (ONCOCYTE CORPORATION) 21 February 2013; paragraph [00137].</td> <td>13, 15, 25</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2012/0328702 A1 (EDELSON, J. et al.) 27 December 2012; table 6; paragraphs [0015], [0025], [0027], [0073], [0074], [0143], [0229]-[0231], [0236], [0242], [0246], [0251], [0257], [0333], [0340], [0341], [0372], [0374], [0376], [0378], [0383], [0508], [0511], [0522], [0537]-[0538], [0711].	1-12, 18-24, 27-32	Y	TOYODA, Y. et al. Regulation Of The Axillary Osmidrosis-Associated ABCC11 Protein Stability By N-Linked Glycosylation: Effect Of Glucose Condition. PLoS ONE. 9 June 2016, Vol. 11, e0157172; pages 1-23, doi:10.1371/journal.pone.0157172; figures 2, 5; abstract; page 2, second paragraph; page 9, second paragraph; page 11, first paragraph; page 18, third paragraph.	1-12, 18-24, 27-32	Y	RAMAKRISHNA, S. Gene Disruption By Cell-Penetrating Peptide-Mediated Delivery of Cas9 Protein And Guide RNA. Genome Research. 2 April 2014, Vol. 24, pages 1020-1027, doi:10.1101/gr.171264.113; abstract; page 1023, first column, second paragraph.	7, 20	Y	US 2016/0184279 A1 (TRANSDERM, INC.) 30 June 2016; paragraphs [0037], [0040], [0068], [0076].	9	Y	US 2012/0150023 A1 (KASPAR, R. et al.) 14 June 2012; paragraphs [0002], [0008], [0030], [0034], [0042].	29	A	WO 2005/103716 A2 (GAI/APAGOS GENOMICS NV) 3 November 2005; page 18, line 31-page 19, line 1; page 21, line 26-page 22, line 8; claim 14.	13, 15, 25	A	WO 2013/026952 A2 (ONCOCYTE CORPORATION) 21 February 2013; paragraph [00137].	13, 15, 25
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
Y	US 2012/0328702 A1 (EDELSON, J. et al.) 27 December 2012; table 6; paragraphs [0015], [0025], [0027], [0073], [0074], [0143], [0229]-[0231], [0236], [0242], [0246], [0251], [0257], [0333], [0340], [0341], [0372], [0374], [0376], [0378], [0383], [0508], [0511], [0522], [0537]-[0538], [0711].	1-12, 18-24, 27-32																								
Y	TOYODA, Y. et al. Regulation Of The Axillary Osmidrosis-Associated ABCC11 Protein Stability By N-Linked Glycosylation: Effect Of Glucose Condition. PLoS ONE. 9 June 2016, Vol. 11, e0157172; pages 1-23, doi:10.1371/journal.pone.0157172; figures 2, 5; abstract; page 2, second paragraph; page 9, second paragraph; page 11, first paragraph; page 18, third paragraph.	1-12, 18-24, 27-32																								
Y	RAMAKRISHNA, S. Gene Disruption By Cell-Penetrating Peptide-Mediated Delivery of Cas9 Protein And Guide RNA. Genome Research. 2 April 2014, Vol. 24, pages 1020-1027, doi:10.1101/gr.171264.113; abstract; page 1023, first column, second paragraph.	7, 20																								
Y	US 2016/0184279 A1 (TRANSDERM, INC.) 30 June 2016; paragraphs [0037], [0040], [0068], [0076].	9																								
Y	US 2012/0150023 A1 (KASPAR, R. et al.) 14 June 2012; paragraphs [0002], [0008], [0030], [0034], [0042].	29																								
A	WO 2005/103716 A2 (GAI/APAGOS GENOMICS NV) 3 November 2005; page 18, line 31-page 19, line 1; page 21, line 26-page 22, line 8; claim 14.	13, 15, 25																								
A	WO 2013/026952 A2 (ONCOCYTE CORPORATION) 21 February 2013; paragraph [00137].	13, 15, 25																								
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.																								
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>																										
Date of the actual completion of the international search 11 December 2017 (11.12.2017)	Date of mailing of the international search report 05 JAN 2018																									
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>																									

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US17/44731
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: ***Please See Supplemental Page-***</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input type="checkbox"/> 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. <input checked="" type="checkbox"/> 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.: 1-12, 13 (in-part), 15 (in-part), 18-24, 25 (in-part), and 27-32; SEQ ID NO: 326 		
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/US17/44731
--

***-Continued from Box No. III: Observations Where Unity Of Invention Is Lacking:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-32 and SEQ ID NOs: 2 and 326 are directed toward a method and composition for treating osmidrosis.

The method and composition will be searched to the extent they encompass a siRNA encompassing SEQ ID NO: 326 (first exemplary siRNA sequence), targeting SEQ ID NO: 2 (first exemplary target sequence). Applicant is invited to elect additional siRNA sequence(s) and corresponding target sequence(s), with specified SEQ ID NO: for each, to be searched. Additional siRNA sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1-12, 13 (in-part), 15 (in-part), 18-24, 25 (in-part), and 27-32 encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NO: 326 (siRNA sequence), and SEQ ID NO: 2 (target sequence). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected siRNA sequence(s) and corresponding target sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "*" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a siRNA encompassing SEQ ID NO: 327 (first exemplary elected siRNA sequence), targeting SEQ ID NO: 3 (first exemplary elected target sequence).

No technical features are shared between the siRNA and target sequences of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Groups I+ share the technical features including: a method of treating an osmidrosis condition in a subject, comprising: administering a therapeutic agent in an amount that is effective to inhibit expression of an ABCC11 gene in a target cell of the subject to an osmidrosis-reducing level; a therapeutic composition for treating an osmidrosis condition in a subject, comprising: a therapeutically effective amount of an ABCC11 gene-inhibiting agent; and a pharmaceutically acceptable carrier.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2012/0328702 A1 to Edelson et al. (hereinafter 'Edelson') in view of the article 'Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion' by Ishikawa, T. et al. (hereinafter 'Ishikawa').

Edelson discloses a method of treating an osmidrosis condition in a subject (a method of treating bromhidrosis (an osmidrosis condition) in a subject; paragraphs [0340], [0372]), comprising: administering a therapeutic agent in an amount that is effective to inhibit expression of an gene in a target cell of the subject to an osmidrosis-reducing level (comprising: administering siRNA (a therapeutic agent) in an amount that is effective to inhibit expression of an gene in a target cell of the subject to an osmidrosis-reducing level; paragraphs [0230], [0251], [0340], [0372]); a therapeutic composition (a therapeutic composition; paragraphs [0508], [0511]) for treating an osmidrosis condition in a subject (for treating bromhidrosis (an osmidrosis condition) in a subject; paragraphs [0340], [0372]), comprising: a therapeutically effective amount of a gene-inhibiting agent (comprising: a therapeutically effective amount of an siRNA (a gene-inhibiting agent); paragraphs [0230], [0251]); and a pharmaceutically acceptable carrier (and a pharmaceutically acceptable vehicle or excipient (carrier); paragraph [0511]).

Edelson does not disclose inhibition of expression of an ABCC11 gene.

Ishikawa discloses wherein decreased expression of ABCC11, as demonstrated by the degradation of a mutant of ABCC11 (wherein decreased expression of ABCC11, as demonstrated by the degradation of a mutant of ABCC11; page 6, second column, third paragraph; page 7, first column, second paragraph); is associated with the lack of osmidrosis (is associated with the lack of osmidrosis; page 6, second column, third paragraph); and inhibition of ABCC11 expression using siRNA (inhibition of ABCC11 expression using siRNA; page 9, second column, second paragraph).

It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art at the time of the invention was made to have modified the disclosure of Edelson to have included siRNA targeting ABCC11 wild-type, as disclosed by Ishikawa, in order to reduce the expression of ABCC11 in epithelia for effectively treating osmidrosis, as disclosed by Edelson.

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by a combination of the Edelson and Ishikawa references, unity of invention is lacking.

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 K 31/713 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)	A 6 1 K 31/713	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/7105	
A 6 1 K 47/28 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 Q 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 K 8/60 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	A 6 1 Q 15/00	
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	A 6 1 K 8/60 C 1 2 N 15/09 1 1 0 C 1 2 N 15/09 Z N A C 1 2 N 15/113 1 4 0 Z	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 カスパー、ロジャー エル.

アメリカ合衆国、95060 カリフォルニア州、サンタ クルーズ、525 クレス ロード

(72)発明者 バーカー、トーマス ブイ.

アメリカ合衆国、95003 カリフォルニア州、アブトス、315 マクドナルド ロード

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA16 AA51 AA94 BB11 BB31 CC17 CC18 CC26 DD63N

DD70N EE41N FF34

4C083 AD411 AD491 AD571 AD601 CC17 EE18 FF01

4C084 AA13 AA17 AA19 AA20 MA02 MA16 MA63 MA66 MA70 NA05

NA14 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892 ZB211 ZB212 ZB352 ZC411 ZC412

ZC751

4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA04 MA16 MA63 MA66 MA70

NA05 NA14 ZA81 ZA89 ZB21 ZC41 ZC75