

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】令和3年8月5日(2021.8.5)

【公表番号】特表2020-529197(P2020-529197A)
 【公表日】令和2年10月8日(2020.10.8)
 【年通号数】公開・登録公報2020-041
 【出願番号】特願2019-572382(P2019-572382)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)
 A 6 1 K 31/713 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/54 (2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z N A Z
 A 6 1 K 31/713
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 47/54

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月28日(2021.6.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

H M G B 1の発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、長さが15～30個のヌクレオチドのアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号374～381、配列番号193～272、及び配列番号363～365のいずれか1つに示されている配列の少なくとも15個の連続ヌクレオチドに相補的である、H M G B 1に対する相補性の領域を有することを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項2】

前記相補性の領域が、配列番号193～272及び配列番号363～365のいずれか1つに示されている配列の少なくとも15個の連続ヌクレオチドに相補的である、請求項1に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項3】

長さが15～50個のヌクレオチドのセンス鎖を更に含み、前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖と二重鎖領域を形成する、請求項1又は2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項4】

前記H M G B 1に対する相補性の領域が、配列番号193～272、配列番号374～381及び配列番号363～365のいずれか1つに示されている配列の少なくとも19個の連続ヌクレオチドに相補的である、請求項1～3のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項5】

前記センス鎖が、配列番号193～272及び配列番号363～365のいずれか1つに示されている配列を含む、請求項3又は4に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】

前記センス鎖が、配列番号 204、211、364 及び 365 のいずれか 1 つに示されている配列を含む、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

前記アンチセンス鎖が、配列番号 273 ~ 362 及び配列番号 366 ~ 370 のいずれか 1 つに示されている配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

前記アンチセンス鎖が、配列番号 286、367、369 及び 370 のいずれか 1 つに示されている配列を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

前記センス鎖は、その 3' 末端に、 $S_1 - L - S_2$ として示されるステム - ループを含み、式中 S_1 は、 S_2 に相補的であり、L は、 S_1 と S_2 との間に長さが 3 ~ 5 個のヌクレオチドのループを形成する、請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 10】

H M G B 1 の発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、

前記アンチセンス鎖が、配列番号 374 ~ 381、配列番号 193 ~ 272 及び配列番号 363 ~ 365 のいずれか 1 つに示されている配列の少なくとも 15 個の連続ヌクレオチドに相補的である、H M G B 1 に対する相補性の領域を有し、更に、長さ 15 ~ 50 個のヌクレオチドのセンス鎖を含み、

前記センス鎖が、その 3' 末端に、 $S_1 - L - S_2$ として示されるステム - ループを含み、式中 S_1 は、 S_2 に相補的であり、L は、 S_1 と S_2 との間に長さが 3 ~ 5 個のヌクレオチドのループを形成し、そして

前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が、長さが少なくとも 19 個のヌクレオチドの二重鎖構造を形成するが、共有結合で連結されていないことを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【請求項 11】

前記相補性の領域が、H M G B 1 mRNA の少なくとも 19 個の連続ヌクレオチドに相補的である、請求項 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 12】

L が、テトラループであり、GAAA として示される配列を含む、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 13】

前記アンチセンス鎖に、長さが 2 個のヌクレオチドの 3' 突出配列を更に含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 14】

各々長さが 21 ~ 23 個のヌクレオチドの範囲であるアンチセンス鎖及びセンス鎖と、長さが 19 ~ 21 個のヌクレオチドの範囲である二重鎖構造とを含み、かつ少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項 3 ~ 13 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 15】

前記修飾ヌクレオチドが、2' - 修飾を含み、前記 2' - 修飾が、2' - アミノエチル、2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル、及び 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - d - アラビノ核酸から選択される修飾である、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 16】

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド内ホスホロチオアート連結を含み、前記アンチセンス鎖の 5' - ヌクレオチドの糖の 4' - 炭素が、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート、及びマロニルホスホネートから選択されるホスフ

エート類似体を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 17】

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドが、1 つ又は複数の標的指向性リガンドにコンジュゲートされ、各標的指向性リガンドが、N - アセチルガラクトサミン (GalNAc) 部分を含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド及び賦形剤を含むことを特徴とする組成物。

【請求項 19】

病気又は症状を治療するための医薬組成物であって、請求項 18 に記載の組成物を含み、前記病気又は症状が、

(a) 胆汁うっ滞性又は自己免疫性肝臓疾患、

(b) 肝線維症、及び

(c) 非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD)、
から選択されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 20】

H M G B 1 の発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、長さが 15 ~ 50 個のヌクレオチドのセンス鎖と、長さが 15 ~ 30 個のヌクレオチドのアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖と二重鎖領域を形成し、前記センス鎖が、配列番号 204、211、364 及び 365 のいずれか 1 つに示されている配列を含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 286、367、369 及び 370 から選択される相補的配列を含み、前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含むか、又は少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド内連結を含むか、又は 1 つ又は複数の標的指向性リガンドを含み、及び / 又は前記アンチセンス鎖の 5' - ヌクレオチドの糖の 4' - 炭素が、ホスフェート類似体を含み、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドが、1 つ又は複数の標的指向性リガンドにコンジュゲートされていることを特徴とするオリゴヌクレオチド。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0188

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0188】

(0214) 本発明者らは、当業者がそうした変異を必要に応じて使用することを予想する。本発明者らは、本発明が、本明細書に具体的に記載されているものとは別様に実施されることを承知している。したがって、本発明は、準拠法が許容する限り、本明細書に添付されている特許請求の範囲に記載されている主題の全ての改変及び均等物を含む。更に、その全ての考え得る変異における上述の要素のあらゆる組合せも、本明細書に別様の指定がない限り又はそれではなければ状況と明らかに矛盾しない限り、本発明に包含される。当業者であれば、単なる日常的な実験作業を使用して、本明細書に記載されている本発明の特定の実施形態に対する多数の均等物を認識又は確認することができるだろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲により包含されることが意図されている。

本発明の好ましい態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕H M G B 1 の発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、長さが 15 ~ 30 個ヌクレオチドのアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号 374 ~ 381、配列番号 193 ~ 272、及び配列番号 363 ~ 365 のいずれか 1 つに示されている配列の少なくとも 15 個連続ヌクレオチドに相補的である H M G B 1 に対する相補性の領域を有する、オリゴヌクレオチド。

〔2〕前記アンチセンス鎖は、長さが 19 ~ 27 個ヌクレオチドである、前記〔1〕に記

載のオリゴヌクレオチド。

〔 3 〕前記アンチセンス鎖は、長さが 2 1 ~ 2 7 個ヌクレオチドである、前記〔 1 〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 4 〕前記相補性の領域は、配列番号 1 9 3 ~ 2 7 2 及び配列番号 3 6 3 ~ 3 6 5 のいずれか 1 つに示されている配列の少なくとも 1 5 個連続ヌクレオチドに相補的である、前記〔 1 〕 ~ 〔 3 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 5 〕長さが 1 5 ~ 5 0 個ヌクレオチドのセンス鎖を更に含み、前記センス鎖は、前記アンチセンス鎖と二重鎖領域を形成する、前記〔 1 〕 ~ 〔 4 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 6 〕前記センス鎖は、長さが 1 9 ~ 5 0 個ヌクレオチドである、前記〔 5 〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 7 〕前記二重鎖領域は、長さが少なくとも 1 9 個ヌクレオチドである、前記〔 5 〕又は〔 6 〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 8 〕前記 H M G B 1 に対する相補性の領域は、配列番号 3 7 4 ~ 3 8 1 に示されている配列の少なくとも 1 9 個連続ヌクレオチドに相補的である、前記〔 1 〕 ~ 〔 7 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 9 〕前記 H M G B 1 に対する相補性の領域は、配列番号 1 9 3 ~ 2 7 2 及び配列番号 3 6 3 ~ 3 6 5 のいずれか 1 つに示されている配列の少なくとも 1 9 個連続ヌクレオチドに相補的である、前記〔 1 〕 ~ 〔 8 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 0 〕前記センス鎖は、配列番号 1 9 3 ~ 2 7 2 又は配列番号 3 6 3 ~ 3 6 5 のいずれか 1 つに示されている配列を含む、前記〔 5 〕 ~ 〔 9 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 1 〕前記センス鎖は、配列番号 2 0 4、2 1 1、3 6 4、又は 3 6 5 に示されている配列を含む、前記〔 5 〕 ~ 〔 1 0 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 2 〕前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 7 3 ~ 3 6 2 又は配列番号 3 6 6 ~ 3 7 0 のいずれか 1 つに示されている配列を含む、前記〔 1 0 〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 3 〕前記アンチセンス鎖は、配列番号 2 8 6、3 6 7、3 6 9、又は 3 7 0 のいずれか 1 つに示されている配列を含む、前記〔 1 1 〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 4 〕前記センス鎖は、その 3 ' 末端に、 $S_1 - L - S_2$ として示されるステム - ループを含み、式中 S_1 は、 S_2 に相補的であり、Lは、 S_1 と S_2 との間に長さが 3 ~ 5 個ヌクレオチドのループを形成する、前記〔 5 〕 ~ 〔 1 3 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 5 〕H M G B 1 の発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドは、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、

前記アンチセンス鎖は、長さが 2 1 ~ 2 7 個ヌクレオチドであり、H M G B 1 との相補性の領域を有し、

前記センス鎖は、その 3 ' 末端に、 $S_1 - L - S_2$ として示されるステム - ループを含み、式中 S_1 は、 S_2 に相補的であり、Lは、 S_1 と S_2 との間に長さが 3 ~ 5 個ヌクレオチドのループを形成し、

前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖は、長さが少なくとも 1 9 個ヌクレオチドの二重鎖構造を形成するが、共有結合で連結されていない、オリゴヌクレオチド。

〔 1 6 〕前記相補性の領域は、H M G B 1 mRNA の少なくとも 1 9 個連続ヌクレオチドに相補的である、前記〔 1 5 〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 7 〕Lは、テトラループである、前記〔 1 4 〕 ~ 〔 1 6 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 8 〕Lは、長さが 4 個ヌクレオチドである、前記〔 1 4 〕 ~ 〔 1 7 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 9 〕Lは、G A A Aとして示される配列を含む、前記〔 1 4 〕 ~ 〔 1 8 〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔 2 0 〕前記アンチセンス鎖は、長さが 2 7 個ヌクレオチドであり、前記センス鎖は、長

さが25個ヌクレオチドである、前記〔5〕～〔13〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔21〕前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖は、長さが25個ヌクレオチドの二重鎖領域を形成する、前記〔20〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔22〕前記アンチセンス鎖に、長さが2個ヌクレオチドの3'突出配列を更に含む、前記〔21〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔23〕各々長さが21～23個ヌクレオチドの範囲であるアンチセンス鎖及びセンス鎖を含む、前記〔5〕～〔13〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔24〕長さが19～21個ヌクレオチドの範囲である二重鎖構造を含む、前記〔23〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔25〕長さが1個又は複数個ヌクレオチドの3'突出配列を含み、前記3'突出配列は、前記アンチセンス鎖、前記センス鎖、又は前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖に存在する、前記〔23〕又は〔24〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔26〕少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、前記〔1〕～〔25〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔27〕前記修飾ヌクレオチドは、2'-修飾を含む、前記〔26〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔28〕前記2'-修飾は、2'-アミノエチル、2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-d-アラビノ核酸から選択される修飾である、前記〔27〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔29〕前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドは全て修飾されている、前記〔26〕～〔28〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔30〕少なくとも1つの修飾ヌクレオチド内連結を含む、前記〔1〕～〔29〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔31〕前記少なくとも1つの修飾ヌクレオチド内連結は、ホスホロチオアート連結である、前記〔30〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔32〕前記アンチセンス鎖の5'-ヌクレオチドの糖の4'-炭素は、ホスフェート類似体を含む、前記〔1〕～〔31〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔33〕前記ホスフェート類似体は、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート、又はマロニルホスホネートである、前記〔36〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔34〕前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドは、1つ又は複数の標的指向性リガンドにコンジュゲートされている、前記〔1〕～〔33〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔35〕各標的指向性リガンドは、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ポリペプチド、又は脂質を含む、前記〔34〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔36〕各標的指向性リガンドは、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)部分を含む、前記〔35〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔37〕前記GalNAc部分は、一価GalNAc部分、二価GalNAc部分、三価GalNAc部分、又は四価GalNAc部分である、前記〔36〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔38〕前記ステム-ループのLの最大4個のヌクレオチドは各々、一価GalNAc部分にコンジュゲートされている、前記〔14〕～〔17〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔39〕前記標的指向性リガンドは、アプタマーを含む、前記〔34〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔40〕前記〔1〕～〔39〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド及び賦形剤を含む組成物。

〔41〕対象にオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、前記〔40〕に記載の組成物を前記対象に投与することを含む方法。

〔42〕前記対象は、肝線維症を有するか又は有するリスクがある、前記〔41〕に記載

の方法。

〔43〕前記対象に前記オリゴヌクレオチドを投与することにより、H M G B 1タンパク質の発現が低減される、前記〔41〕～〔42〕のいずれか一項に記載の方法。

〔44〕前記対象は、胆汁うっ滞性又は自己免疫性肝臓疾患を有する、前記〔43〕に記載の方法。

〔45〕肝線維症を有するか又は有するリスクのある対象を治療するための方法であって、前記対象に、H M G B 1の発現を低減するオリゴヌクレオチドを投与することを含む方法。

〔46〕前記対象は、胆汁うっ滞性又は自己免疫性肝臓疾患を有する、前記〔45〕に記載の方法。

〔47〕前記対象は、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)を有する、前記〔45〕に記載の方法。

〔48〕前記オリゴヌクレオチドは、前記対象が肝毒性剤に曝される前に投与される、前記〔45〕に記載の方法。

〔49〕前記オリゴヌクレオチドは、前記対象が肝毒性剤に曝された後で投与される、前記〔45〕に記載の方法。

〔50〕前記オリゴヌクレオチドは、前記対象が肝毒性剤に曝されると同時に投与される、前記〔45〕に記載の方法。

〔51〕非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)を有するか又は有するリスクのある対象を治療するための方法であって、前記対象におけるH M G B 1の発現を低減するR N A iオリゴヌクレオチドを前記対象に投与することを含む方法。

〔52〕前記投与は、肝臓H M G B 1レベルの低減をもたらす、前記〔41〕～〔51〕のいずれか一項に記載の方法。

〔53〕前記投与は、血清H M G B 1レベルの低減をもたらす、前記〔41〕～〔51〕のいずれか一項に記載の方法。

〔54〕H M G B 1の発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、長さが15～50個ヌクレオチドのセンス鎖、及び長さが15～30個ヌクレオチドのアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖は、前記アンチセンス鎖と二重鎖領域を形成し、前記センス鎖は、配列番号1～96のいずれか1つに示されている配列を含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号97～192から選択される相補的配列を含む、オリゴヌクレオチド。

〔55〕前記センス鎖は、配列番号1～96のいずれか1つに示されている配列からなる、前記〔54〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔56〕前記アンチセンス鎖は、配列番号97～192から選択される相補的配列からなる、前記〔54〕又は〔55〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔57〕H M G B 1の発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドは、長さが15～50個ヌクレオチドのセンス鎖、及び長さが15～30個ヌクレオチドのアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖は、前記アンチセンス鎖と二重鎖領域を形成し、前記センス鎖は、配列番号193～272又は配列番号363～365のいずれか1つに示されている配列を含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号273～362又は配列番号366～370から選択される相補的配列を含む、オリゴヌクレオチド。

〔58〕前記センス鎖は、配列番号193～272又は配列番号363～365のいずれか1つに示されている配列からなる、前記〔57〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔59〕前記アンチセンス鎖は、配列番号273～362又は配列番号366～370から選択される相補的配列からなる、前記〔57〕又は〔58〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔60〕H M G B 1の発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドは、長さが15～50個ヌクレオチドのセンス鎖、及び長さが15～30個ヌクレオチドのアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖は、前記アンチセンス鎖と二重鎖領域を形成し、前記センス鎖は、配列番号204、211、364、365のいずれか1つに示されている配列を含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号286、367、369、3

70 から選択される相補的配列を含む、オリゴヌクレオチド。

〔61〕前記センス鎖は、配列番号204に示されている配列を含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号286に示されている配列を含む、前記〔60〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔62〕前記センス鎖は、配列番号211に示されている配列を含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号367に示されている配列を含む、前記〔60〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔63〕前記センス鎖は、配列番号364に示されている配列を含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号369に示されている配列を含む、前記〔60〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔64〕前記センス鎖は、配列番号365に示されている配列を含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号370に示されている配列を含む、前記〔60〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔65〕前記センス鎖は、配列番号204に示されている配列からなり、前記アンチセンス鎖は、配列番号286に示されている配列からなる、前記〔60〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔66〕前記センス鎖は、配列番号211に示されている配列からなり、前記アンチセンス鎖は、配列番号367に示されている配列からなる、前記〔60〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔67〕前記センス鎖は、配列番号364に示されている配列からなり、前記アンチセンス鎖は、配列番号369に示されている配列からなる、前記〔60〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔68〕前記センス鎖は、配列番号365に示されている配列からなり、前記アンチセンス鎖は、配列番号370に示されている配列からなる、前記〔60〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔69〕H M G B 1の発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、表7の行から選択される1対のセンス鎖及びアンチセンス鎖を含むオリゴヌクレオチド。

〔70〕少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、前記〔54〕～〔69〕のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチド。

〔71〕前記修飾ヌクレオチドは、2'-修飾を含む、前記〔70〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔72〕前記2'-修飾は、2'-アミノエチル、2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-d-アラビノ核酸から選択される修飾である、前記〔71〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔73〕前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドは全て修飾されている、前記〔70〕～〔72〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔74〕少なくとも1つの修飾ヌクレオチド内連結を含む、前記〔54〕～〔72〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔75〕前記少なくとも1つの修飾ヌクレオチド内連結は、ホスホロチオアート連結である、前記〔74〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔76〕前記アンチセンス鎖の5'-ヌクレオチドの糖の4'-炭素は、ホスフェート類似体を含む、前記〔54〕～〔75〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔77〕前記ホスフェート類似体は、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート、又はマロニルホスホネートである、前記〔76〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔78〕前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドは、1つ又は複数の標的指向性リガンドにコンジュゲートされている、前記〔54〕から〔77〕のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

〔79〕各標的指向性リガンドは、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ポリペプチド、又は脂質を含む、前記〔78〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔80〕各標的指向性リガンドは、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)部分を

含む、前記〔79〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔81〕前記 G a l N a c 部分は、一価 G a l N A c 部分、二価 G a l N A c 部分、三価 G a l N A c 部分、又は四価 G a l N A c 部分である、前記〔80〕に記載のオリゴヌクレオチド。

〔82〕前記ステム - ループの L の最大 4 個のヌクレオチドは各々、一価 G a l N A c 部分にコンジュゲートされている、前記〔80〕又は前記〔81〕に記載のオリゴヌクレオチド。