(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2021-526796
(P2021-526796A)
(43)公表日　令和3年10月11日(2021.10.11)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| C12N 15/113 | (2010.01) | C12N | 15/113 | ZNAZ | 4C076 |
| A61K 31/7088 | (2006.01) | A61K | 31/7088 | | 4C086 |
| A61K 47/64 | (2017.01) | A61K | 47/64 | | 4H045 |
| A61K 31/664 | (2006.01) | A61K | 31/664 | | |
| A61P 21/00 | (2006.01) | A61P | 21/00 | | |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 218 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-567764 (P2020-567764)
(86)(22)出願日　令和1年6月12日 (2019.6.12)
(85)翻訳文提出日　令和3年2月4日 (2021.2.4)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/036764
(87)国際公開番号　WO2019/241385
(87)国際公開日　令和1年12月19日 (2019.12.19)
(31)優先権主張番号　62/860,446
(32)優先日　令和1年6月12日 (2019.6.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/684,615
(32)優先日　平成30年6月13日 (2018.6.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　501237039
サレプタ　セラピューティクス,　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１４２,　ケンブリッジ,　ファースト　ストリート　２１５
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】筋ジストロフィーに対するエクソンスキッピングオリゴマー

(57)【要約】
エクソン５１スキッピングを誘導するためのヒトジストロフィン遺伝子において選択された標的部位に相補的なアンチセンスオリゴマーが記載されている。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩が、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１標的領域に相補的である塩基の配列を含み、前記塩基配列およびアニーリング部位が、以下：
【表３１－１】

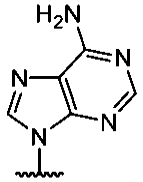
| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |

【表３１－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号66 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号100 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号105 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号108 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号118 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

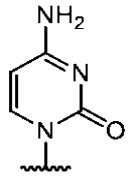
のうちの一つから選択され、式中、Ａは

【化１６０】



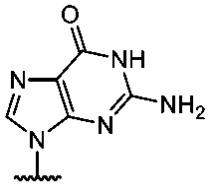
であり、Ｃは

【化１６１】



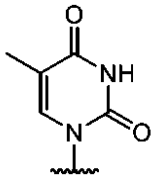
であり、Ｇは

【化１６２】



であり、Ｔは

【化１６３】



である、選択された標的に結合してヒトジストロフィン遺伝子においてエクソンスキッピングを誘導することができる、アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２】

１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する、請求項１に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項３】

１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する、請求項１または２に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

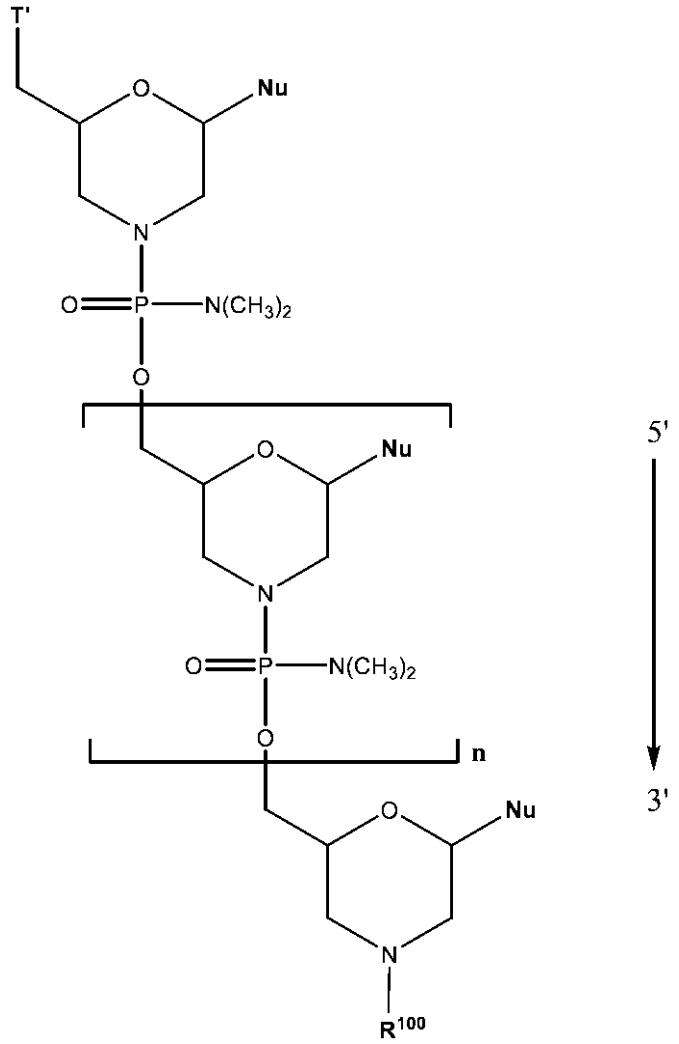
【請求項４】

１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する、請求項１～３のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

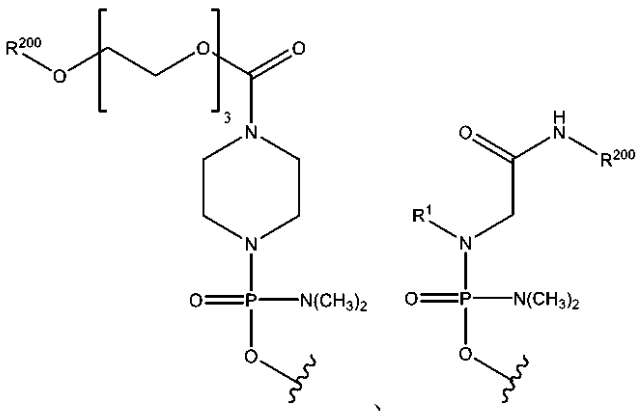
【請求項５】

前記塩基が、モルホリノ環構造によって連結されている、請求項１～４のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項６】
前記モルホリノ環構造が、一つの環構造のモルホリノ窒素を隣接する環構造の５’環外炭素に結合するリン含有サブユニット間リンケージによって結合される、請求項５に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項７】
一つまたは複数の細胞膜透過性ペプチドを含む、請求項１～６のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項８】
前記一つまたは複数の細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの末端に結合されている、請求項７に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項９】
少なくとも一つの細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの前記５’末端に結合されている、請求項７または８に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１０】
少なくとも一つの細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの前記３’末端に結合されている、請求項７または８に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１１】
少なくとも一つの細胞膜透過性ペプチドが、アルギニンリッチペプチドである、請求項７～１０のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１２】
前記アルギニンリッチペプチドが、－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３３）、Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３４）、－Ｂ－Ｘ－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３５）、－Ｂ－Ｘ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３６）、－ＧＬＹ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３７）、‐ＧＬＹ‐Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３８）および－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３９）、‐ＧＬＹ‐Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２８）、および－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７）からなる群から選択され、式中、Ｒ$^a$はＨ、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、Ｒはアルギニンであり、Ｘは６－アミノヘキサン酸であり、Ｂはβ－アラニンであり、Ｆはフェニルアラニンであり、ＧＬＹ（またはＧ）はグリシンである、請求項７～１１のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１３】
前記アルギニンリッチペプチドが－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号１２７）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項１２に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１４】
前記アルギニンリッチペプチドが－ＧＬＹ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号１２８）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項１２に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１５】
前記アルギニンリッチペプチドが－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項１２に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１６】
前記アルギニンリッチペプチドが－ＧＬＹ－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項１２に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容される

その塩。
【請求項１７】
式（Ｉ）に従うアンチセンスオリゴマー、
【化１６４】



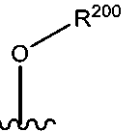
（Ｉ）
または薬学的に許容されるその塩であって、式中、
各Ｎｕは、一緒になって標的化配列を形成する核酸塩基であり、
Ｔ’が、
【化１６５】



、



、および



から選択される部分であり、

$R^{100}$および$R^{200}$は、各々独立して、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、$R^{1}$は、$C_{1}$－$C_{6}$アルキルであり、
１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下：
【表３２－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |

【表３２－２】

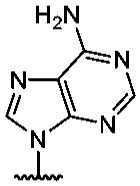
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |

【表３２－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

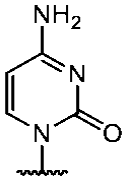
における前記核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１６６】



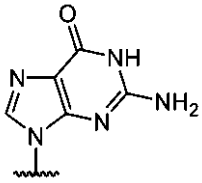
であり、Ｃは

【化１６７】

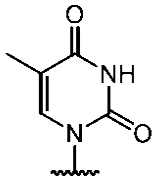


であり、Ｇは

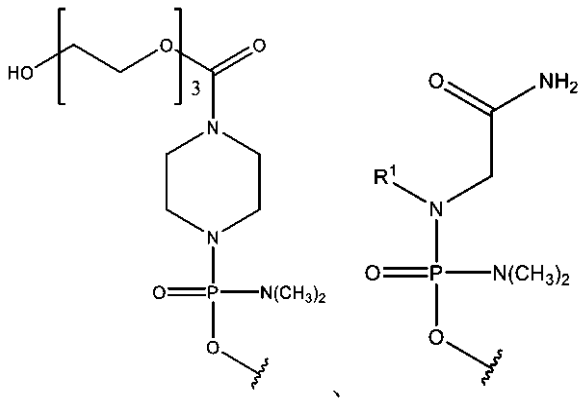
【化１６８】



であり、Ｔは
【化１６９】



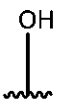
である、アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１８】
式（Ｉ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する、請求項１７に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１９】
式（Ｉ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項１７または１８に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項２０】
式（Ｉ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項１７～１９のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項２１】
Ｔ’が、
【化１７０】



、

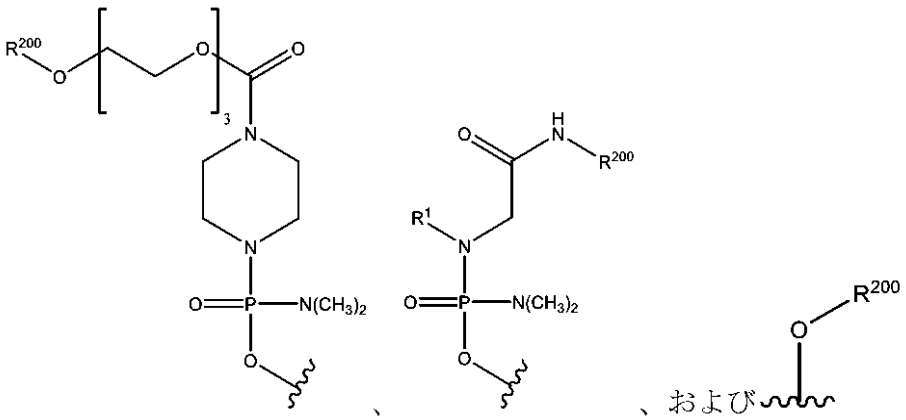


、および



から選択される部分である、請求項１７～２０のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項２２】
Ｔ’が、

【化１７１】



から選択される部分であり、

Ｒ２００が、細胞膜透過性ペプチドである、請求項１７～２０のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

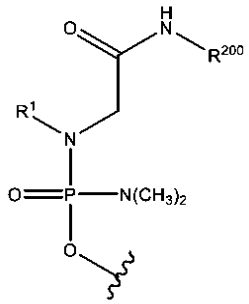
【請求項２３】

Ｔ’およびＲ２００が、細胞膜透過性ペプチドである、請求項２２に記載のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項２４】

Ｔ’が

【化１７２】

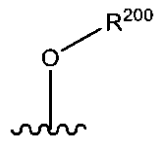


であり、Ｒ２００が細胞膜透過性ペプチドである、請求項２２に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２５】

Ｔ’が

【化１７３】



であり、Ｒ２００が細胞膜透過性ペプチドである、請求項２２に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２６】

前記細胞膜透過性ペプチドがアルギニンリッチペプチドである、請求項２２～２５のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２７】

前記アルギニンリッチペプチドが、－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３３）、Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３４）、－Ｂ－Ｘ－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３５）、－Ｂ－Ｘ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３６）、－ＧＬＹ－Ｒ－（

ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３４）、－ＧＬＹ－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３８）、－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３９）、－ＧＬＹ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２８）、および－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７）からなる群から選択され、式中、Ｒ$^a$はＨ、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、Ｒはアルギニンであり、Ｘは６－アミノヘキサン酸であり、Ｂはβ－アラニンであり、Ｆはフェニルアラニンであり、ＧＬＹ（またはＧ）はグリシンである、請求項２６に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２８】

前記アルギニンリッチペプチドが－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号１２７）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項２７に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項２９】

前記アルギニンリッチペプチドが－ＧＬＹ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号１２８）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項２７に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項３０】

前記アルギニンリッチペプチドが－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号１３９）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項２７に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項３１】

前記アルギニンリッチペプチドが－ＧＬＹ－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号１３８）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項２７に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項３２】

Ｒ$^{100}$が水素である、請求項１７～３１のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項３３】

Ｒ$^{100}$が細胞膜透過性ペプチドである、請求項１７～３１のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項３４】

Ｒ$^{100}$が、アルギニンリッチペプチドである細胞膜透過性ペプチドである、請求項３３に記載のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項３５】

前記アルギニンリッチペプチドが、－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３３）、Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３４）、－Ｂ－Ｘ－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３５）、－Ｂ－Ｘ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３６）、－ＧＬＹ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３７）、－ＧＬＹ－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３８）、－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３９）、－ＧＬＹ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２８）、および－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７）からなる群から選択され、式中、Ｒ$^a$はＨ、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、Ｒはアルギニンであり、Ｘは６－アミノヘキサン酸であり、Ｂはβ－アラニンであり、Ｆはフェニルアラニンであり、ＧＬＹ（またはＧ）はグリシンである、請求項３４に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

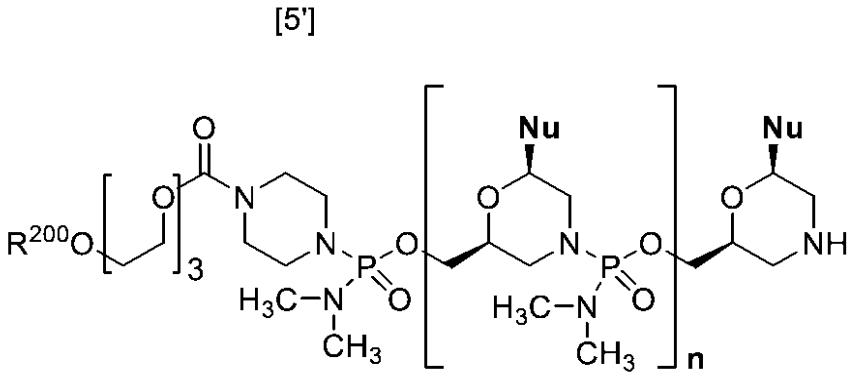
【請求項３６】

前記アルギニンリッチペプチドが－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号１２７）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項３５に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項３７】

前記アルギニンリッチペプチドが－ＧＬＹ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号１２８）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項３５に記載のアンチセンスオリゴマー、または

薬学的に許容されるその塩。
【請求項３８】
前記アルギニンリッチペプチドが－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号１３９）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項３５に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項３９】
前記アルギニンリッチペプチドが－ＧＬＹ－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号１３８）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項３５に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項４０】
前記アンチセンスオリゴマーが遊離塩基形態である、請求項１７～３９のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項４１】
前記アンチセンスオリゴマーが薬学的に許容されるその塩である、請求項１７～３９のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項４２】
前記アンチセンスオリゴマーがＨＣｌ塩である、請求項４１に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項４３】
前記ＨＣｌ塩が６ＨＣｌ塩である、請求項４２に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項４４】
前記アンチセンスオリゴマーが、式（ＩＩ）に従うか、
【化１７４】




（ＩＩ）

または薬学的に許容されるその塩であり、式中、Ｒ$^{200}$は、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、
１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表３３－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号１ |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号２ |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号３ |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号１５ |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１６ |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１７ |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号１８ |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号１９ |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号２０ |

【表３３－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号66 |

【表３３－３】

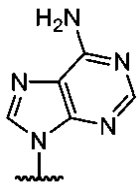
| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C | 配列番号103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号112 |

【表３３－４】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

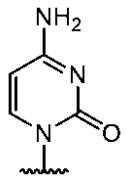
における前記核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１７５】



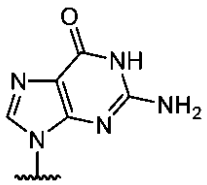
であり、Ｃは

【化１７６】



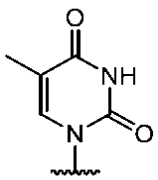
であり、Ｇは

【化１７７】



であり、Ｔは

【化１７８】



である、請求項１７に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。。

【請求項４５】

式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配

列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する、請求項４４に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項４６】

式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号　５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項４４または４５に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項４７】

式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項４４～４６のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項４８】

Ｒ$^{200}$が細胞膜透過性ペプチドである、請求項４４～４７のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項４９】

前記細胞膜透過性ペプチドがアルギニンリッチペプチドである、請求項４８に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項５０】

前記アルギニンリッチペプチドが、－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３３）、Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３４）、－Ｂ－Ｘ－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３５）、－Ｂ－Ｘ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３６）、－ＧＬＹ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３７）、－ＧＬＹ－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３８）、－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３９）、－ＧＬＹ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１３４）、および－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７）からなる群から選択され、式中、Ｒ$^a$はＨ、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、Ｒはアルギニンであり、Ｘは６－アミノヘキサン酸であり、Ｂはβ－アラニンであり、Ｆはフェニルアラニンであり、ＧＬＹ（またはＧ）はグリシンである、請求項４９に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項５１】

前記アルギニンリッチペプチドが－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号１２７）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項５０に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項５２】

前記アルギニンリッチペプチドが－ＧＬＹ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号１２８）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項５０に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

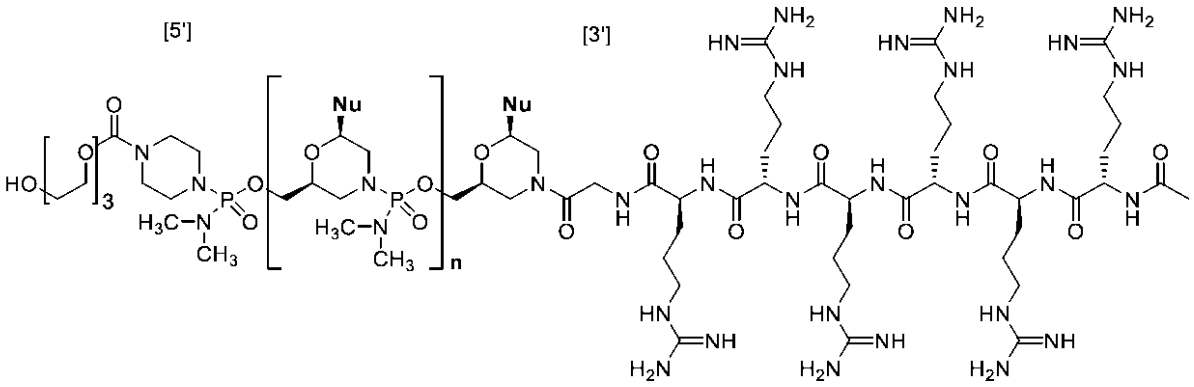
【請求項５３】

前記アルギニンリッチペプチドが－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号１３９）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項５０に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項５４】

前記アルギニンリッチペプチドが－ＧＬＹ－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号１３８）であり、式中、Ｒ$^a$がＨまたはアシルである、請求項５０に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項５５】
前記アンチセンスオリゴマーが遊離塩基形態である、請求項４４～５４のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項５６】
前記アンチセンスオリゴマーが薬学的に許容されるその塩である、請求項４４～５４のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項５７】
前記アンチセンスオリゴマーがＨＣｌ塩である、請求項５６に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項５８】
前記ＨＣｌ塩が６ＨＣｌ塩である、請求項５７に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項５９】
前記アンチセンスオリゴマーが、式（ＩＩＩ）：
【化１７９】




（ＩＩＩ）

に従うか、または薬学的に許容されるその塩であり、式中、１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：
【表３４－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |

【表３４－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |

【表３４－３】

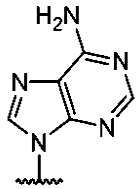
| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |

【表３４－４】

| | | |
|---|---|---|
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

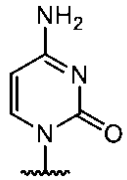
における前記核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１８０】



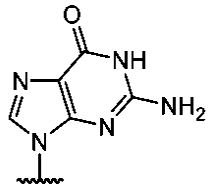
であり、Ｃは

【化１８１】



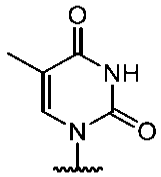
であり、Ｇは

【化１８２】



であり、Ｔは

【化１８３】



である、請求項１７に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項６０】

式（ＩＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する、請求項５９に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項６１】

式（ＩＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、

配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号　５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号
６１、および配列番号６３のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項５９または６０に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項６２】

式（ＩＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項５９～６１のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項６３】

前記アンチセンスオリゴマーが遊離塩基形態である、請求項５９～６２のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項６４】

前記アンチセンスオリゴマーが薬学的に許容されるその塩である、請求項５９～６２のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項６５】

前記アンチセンスオリゴマーがＨＣｌ塩である、請求項６４に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

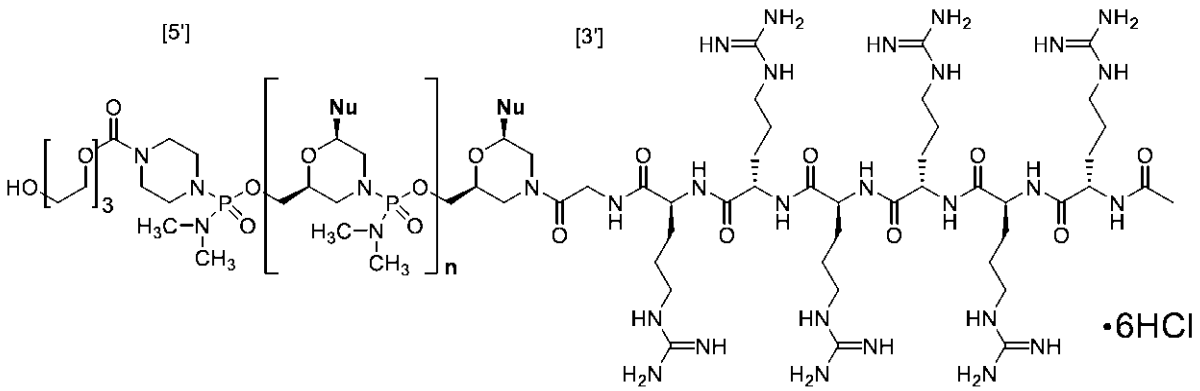
【請求項６６】

前記ＨＣｌ塩が６ＨＣｌ塩である、請求項６５に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項６７】

前記アンチセンスオリゴマーが、式（ＩＶ）：

【化１８４】




（ＩＶ）

に従い、式中、１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表３５－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |

【表３５－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |

【表３５－３】

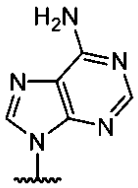
| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |

【表３５－４】

| | | |
|---|---|---|
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

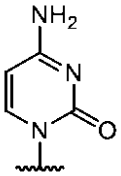
における前記核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１８５】



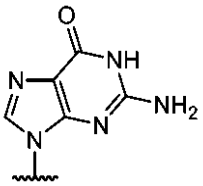
であり、Ｃは

【化１８６】



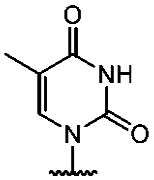
であり、Ｇは

【化１８７】



であり、Ｔは

【化１８８】



である、請求項１７に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項６８】

式（ＩＶ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する、請求項６７に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項６９】
１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号　５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項６７または６８に記載のアンチセンスオリゴマー。
【請求項７０】
１～（ｎ＋１）個の５’から３の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項６７～６９のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。
【請求項７１】
請求項１～７０のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項７２】
その必要のある対象においてデュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）を処置するための方法であって、請求項１～７０のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または請求項７１に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項７３】
前記対象が、エクソン５１スキッピングに適した前記ジストロフィン遺伝子の変異を有する、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が毎週投与される、請求項７２または７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が隔週投与される、請求項７２または７３に記載の方法。
【請求項７６】
前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が３週毎に投与される、請求項７２または７３に記載の方法。
【請求項７７】
前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が毎月投与される、請求項７２または７３に記載の方法。
【請求項７８】
対象においてジストロフィン産生を誘導するｍＲＮＡ読み枠を復元する方法であって、請求項１～７０のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または請求項７１に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項７９】
前記対象が、エクソン５１スキッピングに適した前記ジストロフィン遺伝子の変異を有する、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が毎週投与される、請求項７８または７９に記載の方法。
【請求項８１】
前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が隔週投与される、請求項７８または７９に記載の方法。
【請求項８２】
前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成

物が３週毎に投与される、請求項７８または７９に記載の方法。
【請求項８３】
前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が毎月投与される、請求項７８または７９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１９年６月１２日に出願された米国仮出願第６２／８６０，４４６号、および２０１８年６月１３日に出願された米国仮出願第６２／６８４，６１５号に対する優先権を主張する。上記の出願の教示全体は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願には、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表が含まれ、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。該ＡＳＣＩＩコピーは、２０１９年６月１２日に作成され、名称が８１５９＿５１＿ＷＯ００＿ＳＬ．ｔｘｔ、サイズが３３，８５６バイトである。
【０００３】
本開示は、ヒトジストロフィン遺伝子におけるエクソン５１スキッピングに好適な新規のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、およびその医薬組成物に関する。本開示はまた、新規のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩を使用してエクソン５１スキッピングを誘導するための方法、エクソン５１スキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有する対象においてジストロフィンを産生するための方法、およびエクソン５１スキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有する対象を処置するための方法も提供する。
【背景技術】
【０００４】
デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）は、タンパク質ジストロフィンの発現の欠陥によって引き起こされる。タンパク質をコードする遺伝子は、ＤＮＡの２００万を超えるヌクレオチドにわたって広げられた７９個のエクソンを含有する。エクソンのリーディングフレームを変化させるか、または停止コドンを導入するか、または全アウトオブフレームエクソンの除去もしくは一つまたは複数のエクソンの重複を特徴とする、任意のエクソンの変異は、機能性ジストロフィンの産生を妨げ、ＤＭＤをもたらす可能性がある。
【０００５】
変異、典型的には一つまたは複数のエクソンの欠失が、全ジストロフィン転写物に沿った正しいリーディングフレームをもたらし、これにより、ｍＲＮＡのタンパク質への翻訳が早期に終結されない場合、より重症度の低い型の筋ジストロフィーであるベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）が生じることが分かっている。変異したジストロフィンプレｍＲＮＡのプロセシングにおける上流および下流のエクソンの結合が、遺伝子の正しいリーディングフレームを維持する場合、結果は、ある程度の活性を保持する短い内部欠失を有するタンパク質をコードするｍＲＮＡであり、ベッカー表現型がもたらされる。
【０００６】
ジストロフィンを産生し、ＤＭＤを処置するための治療方法に有用である、エクソン５１を標的とするアンチセンスオリゴマーおよび対応する医薬組成物のニーズが存在する。
【発明の概要】
【０００７】
本明細書に提供されるアンチセンスオリゴマーは、塩基配列を含む。一態様において、本開示は、選択された標的に結合してヒトジストロフィン遺伝子においてエクソンスキッピングを誘導することができるアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を提供し、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、アニーリング部

位として指定されるジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１標的領域に相補的である塩基の配列を含み、塩基配列およびアニーリング部位は、以下：

【表８－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |

【表８－２】

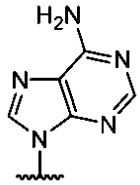
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号81 |

【表８－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

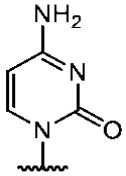
のうちの一つから選択され、式中、Ａは

【化１】



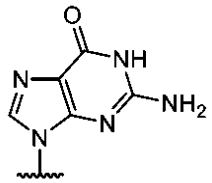
であり、Ｃは

【化２】



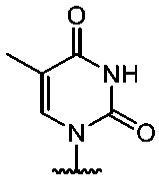
であり、Ｇは

【化３】



であり、Ｔは

【化４】



である。

【０００８】

別の態様において、本開示は、選択された標的に結合してヒトジストロフィン遺伝子においてエクソンスキッピングを誘導することができるアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を提供し、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１標的領域に相補的である塩基の配列を含み、塩基配列およびアニーリング部位は、以下：

【表９－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |

【表９－２】

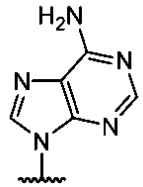
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |

【表９－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号 100 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

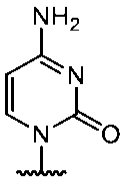
のうちの一つから選択され、式中、Ａは

【化５】



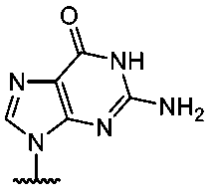
であり、Ｃは

【化６】

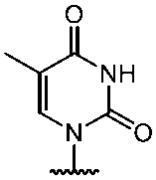


であり、Ｇは

【化７】



であり、Ｔは
【化８】



である。いくつかの実施形態において、１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、１～（ｎ＋１）個の５’～３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、１～（ｎ＋１）個の５’～３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、１～（ｎ＋１）個の５’～３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【０００９】

いくつかの態様において、アンチセンスオリゴマーの塩基は、モルホリノ環構造に連結され、モルホリノ環構造は、一つの環構造のモルホリノ窒素を隣接する環構造の５’環外炭素に結合するリン含有サブユニット間リンケージによって結合される。

【００１０】

ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴマーは、一つまたは複数の細胞膜透過性ペプチド（本明細書では「ＣＰＰ」と呼称される）とコンジュゲートされる。ある特定の実施形態において、一つまたは複数のＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの末端に結合される。ある特定の実施形態において、少なくとも一つのＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの５’末端に結合される。ある特定の実施形態において、少なくとも一つのＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの３’末端に結合される。ある特定の実施形態において、第一のＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの５’末端に結合され、第二のＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの３’末端に結合される。

【００１１】

いくつかの実施形態において、ＣＰＰは、アルギニンリッチペプチドである。「アルギニンリッチ」という用語は、少なくとも２個、好ましくは２、３、４、５、６、７、または８個のアルギニン残基を有するＣＰＰを指し、各々が必要に応じて一個または複数個の非荷電疎水性残基によって分離され、必要に応じて約６～１４個のアミノ酸残基を含有する。以下に説明されるように、ＣＰＰは、好ましくは、そのカルボキシ末端でリンカーを介してアンチセンスオリゴヌクレオチドの３’および／または５’末端に連結され、リンカーはまた、一つまたは複数のアミノ酸であり得、かつ好ましくは、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、またはステアロイルから選択されるＲ$^{a}$を含む置換基Ｒ$^{a}$によってそのアミノ末端でキャッピングされる。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{a}$は、Ｈまたはアシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{a}$は、アセチルである。

【００１２】

以下の表に見られるように、本明細書で使用するためのＣＰＰの非限定的な例としては

、－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３３）、－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３４）、－Ｂ－Ｘ－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３５）、－Ｂ－Ｘ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３６）、－ＧＬＹ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３７）、－ＧＬＹ－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３８）、および－Ｒ$_5$－Ｒ$^a$（配列番号：１３９）、－ＧＬＹ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２８）、および－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７）が挙げられ、式中、Ｒ$^a$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、Ｒは、アルギニンであり、Ｘは６－アミノヘキサン酸であり、Ｂはβ－アラニンであり、Ｆはフェニルアラニンであり、ＧＬＹ（またはＧ）は、グリシンである。ＣＰＰ「Ｒ$_6$（配列番号：１２７）」は、アミド結合を介して互いに連結された６個のアルギニン残基のペプチドを示すことを意味する（単一の置換基、例えば、Ｒ$^6$（配列番号：１２７）ではない）。いくつかの実施形態において、Ｒ$^a$は、Ｈまたはアシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^a$は、アセチルである。

【００１３】

例示的なＣＰＰを表１（配列番号１２７、１２８および１３３～１３７）に示す。

【００１４】

【表１－１】

| 表１：例示的な細胞膜透過性ペプチド | | |
|---|---|---|
| 名称 | 配列 | 配列番号： |
| $(RXR)_4$ | RXRRXRRXRRXR | 133 |
| $(RFF)_3R$ | RFFRFFRFFR | 134 |
| $(RXR)_4XB$ | RXRRXRRXRRXRXB | 135 |
| $(RFF)_3RXB$ | RFFRFFRFFRXB | 136 |
| $(RFF)_3RG$ | RFFRFFRFFRG | 137 |
| $R_6G$ | RRRRRRG | 128 |
| $R_6$ | RRRRRR | 127 |
| $R_5G$ | RRRRRG | 138 |
| $R_5$ | RRRRR | 139 |
| Ｒはアルギニン、Ｘは6-アミノヘキサン酸、Ｂはβ-アラニン、Ｆはフェニルアラニン、Ｇはグリシンである | | |

ＣＰＰ、それらの合成、およびオリゴマーにコンジュゲートする方法は、米国出願公開第２０１２／０２８９４５７号、ならびに国際特許出願公開第ＷＯ２００４／０９７０１７号、同第ＷＯ２００９／００５７９３号、および同第ＷＯ２０１２／１５０９６０号にさらに記載されており、それらの開示は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【００１５】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＣＰＰとリンカーの組み合わせとして定義される置換基「Ｚ」を含む。リンカーは、そのカルボキシ末端でＣＰＰをオリゴヌクレオチドの３’末端および／または５’末端に架橋する。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、オリゴマーの３’末端に連結された一つのＣＰＰのみを含有し得る。他の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、オリゴマーの５’末端に連結された一つのＣＰＰのみを含有し得る。

【００１６】

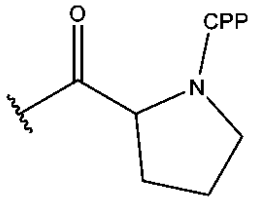
Ｚ内のリンカーは、例えば、１、２、３、４、または５アミノ酸を含み得る。

【００１７】

特定の実施形態において、Ｚは、以下から選択され、

- Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_5$ＮＨ‐ＣＰＰ；
- Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨ‐ＣＰＰ；
- Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨＣ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_5$ＮＨ‐ＣＰＰ；
- Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ‐ＣＰＰ；および以下の式：

【化９】




式中、ＣＰＰは、ＣＰＰカルボキシ末端でのアミド結合によってリンカー部分に結合される。

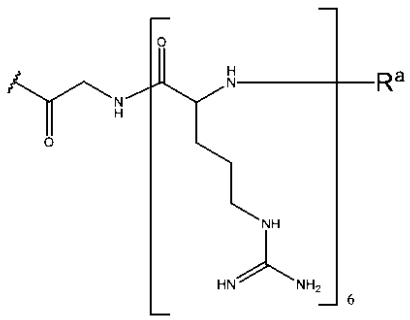
【００１８】

様々な実施形態において、ＣＰＰは、上記で定義され、かつ表１に示される通り、アルギニンリッチペプチドである。ある特定の実施形態において、アルギニンリッチＣＰＰは、－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（すなわち、六つのアルギニン残基；配列番号１２７）であり、式中、Ｒ$^a$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される。ある特定の実施形態において、Ｒ$^a$は、アセチルである。様々な実施形態において、ＣＰＰは、配列番号１３３、１３４、または１２７から選択され、リンカーは、上述の群から選択される。いくつかの実施形態において、ＣＰＰは配列番号１２７であり、リンカーはＧｌｙである。

【００１９】

ある特定の実施形態において、Ｚは、オリゴマーの５’および／または３’末端で本開示のアンチセンスオリゴマーに共有結合している－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（「Ｒ$_6$」は、配列番号：１２７として開示される）であり、式中、Ｒ$^a$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、またはステアロイルであり、Ｒ$_6$のアミノ末端をキャップする（配列番号：１２７）。ある特定の実施形態において、Ｒ$^a$は、アセチルである。これらの非限定的な例において、ＣＰＰは－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７）であり、リンカーは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－、（すなわち、ＧＬＹ）である。Ｚ＝‐Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（「Ｒ$_6$」は、配列番号１２７として開示される）のこの特定の例もまた、以下の構造によって例示され、

【化１０】



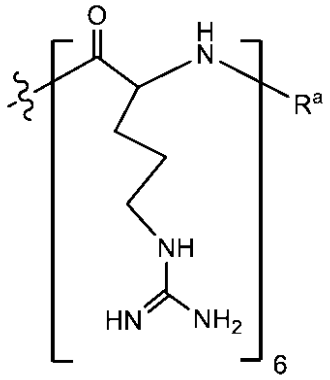

式中、Ｒ$^a$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ$^a$は、ＨまたはアシルでＲ$^a$は、アセチルである。

【００２０】

様々な実施形態において、ＣＰＰは、－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７）であり、以下の式としても例示される。

【００２１】

【化１１】



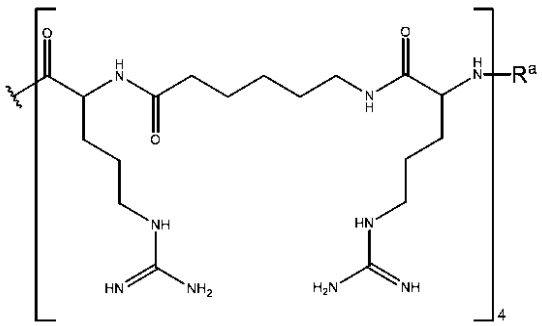
式中、Ｒ$^{a}$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される。ある特定の実施形態において、ＣＰＰは、配列番号：１２８である。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{a}$は、Ｈまたはアシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{a}$は、アセチルである。

【００２２】

いくつかの実施形態において、ＣＰＰは、－（ＲＸＲ）$_{4}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１３３）であり、以下の式としても例示される。

【００２３】

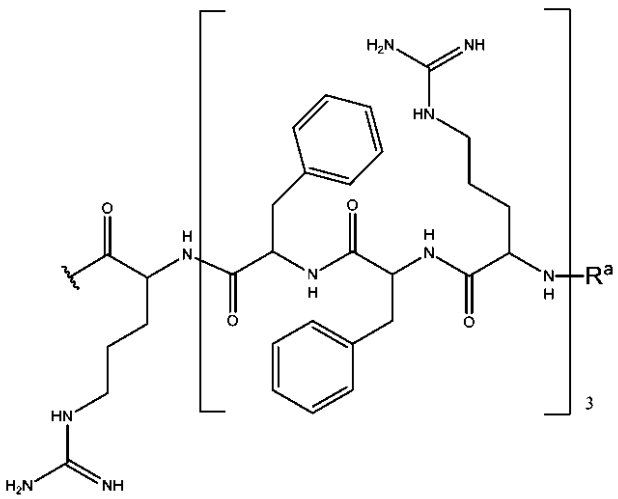
【化１２】



様々な実施形態において、ＣＰＰは、－Ｒ－（ＦＦＲ）$_{3}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１３４）であり、以下の式としても例示される。

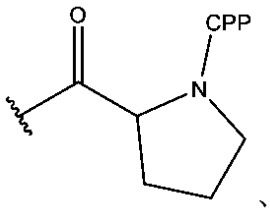
【００２４】

【化１３】



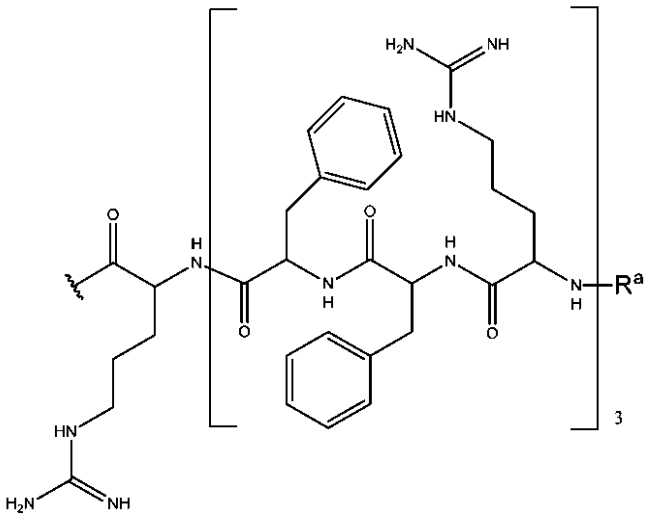
様々な実施形態において、Ｚは、以下から選択され、

－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_5$ＮＨ－ＣＰＰ；
－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨ－ＣＰＰ；
－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨＣ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_5$ＮＨ－ＣＰＰ；
－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－ＣＰＰ、および以下の式：
【化１４】



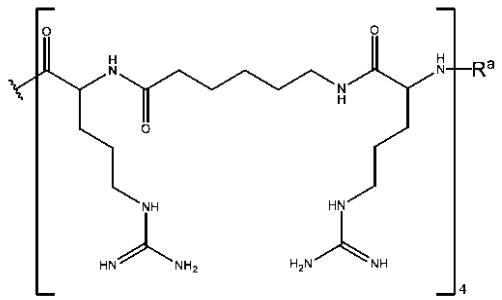

、

式中、ＣＰＰは、ＣＰＰカルボキシ末端でのアミド結合によってリンカー部分に結合され、かつＣＰＰは、以下から選択される。
【００２５】
【化１５】




、

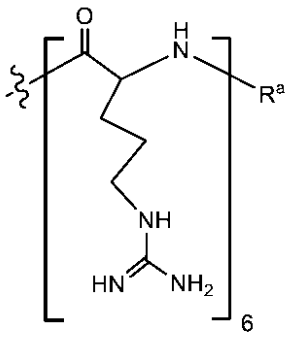
（－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３４））、
【化１６】




、

（－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３３））、

【化１７】



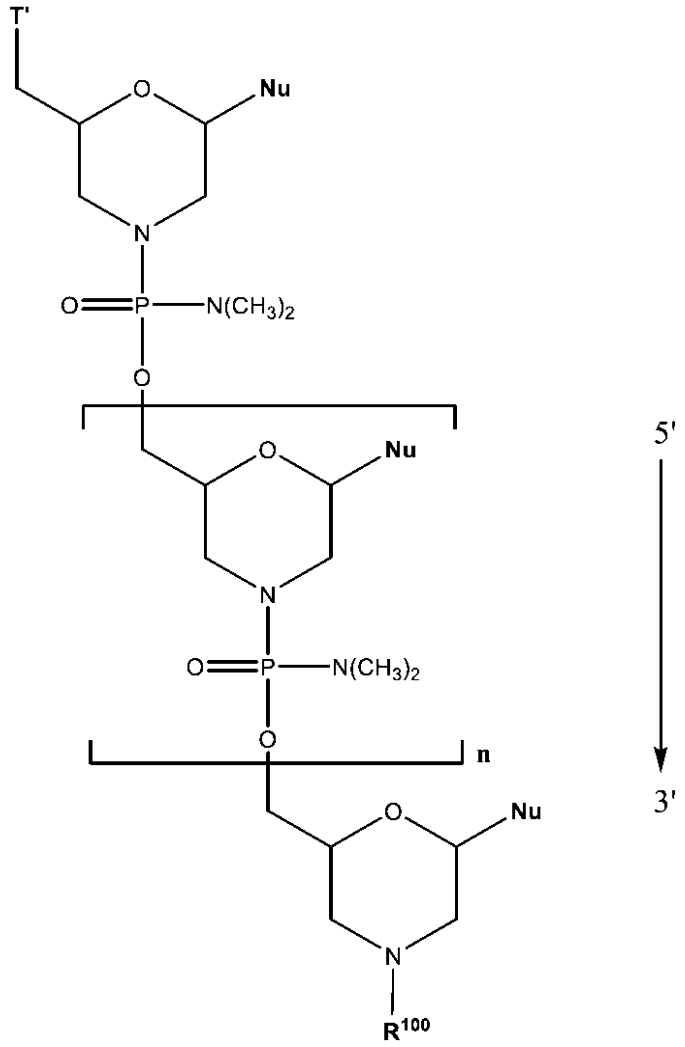
、

および（－Ｒ$_{6}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１２７））。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{a}$は、Ｈまたはアシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{a}$は、アセチルである。

【００２６】

様々な態様において、本開示は、式（Ｉ）に従うアンチセンスオリゴマー、

【化１８】



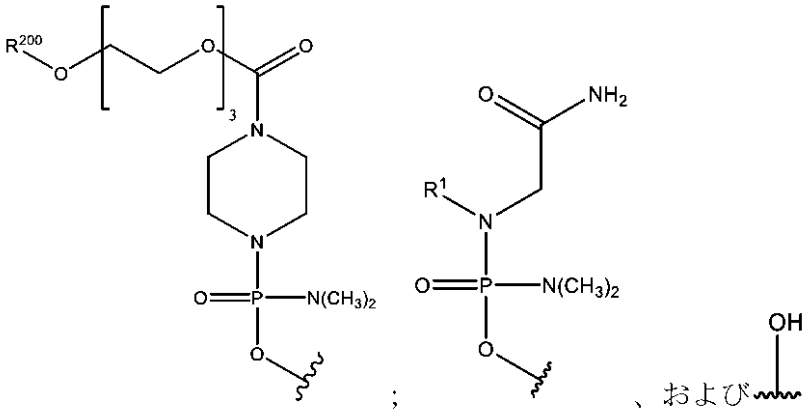
（Ｉ）

または薬学的に許容されるその塩を提供し、式中、

各Ｎｕは、一緒になって標的化配列を形成する核酸塩基であり、

Ｔ’が、

【化１９】




；　　、および

から選択される部分であり、式中、
Ｒ１００およびＲ２００は、各々独立して、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、Ｒ１は、Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表１０－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号 4 |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号 5 |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号 6 |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号 7 |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 8 |
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号 9 |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号 10 |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 11 |
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 12 |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号 13 |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号 14 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |

【表１０－２】

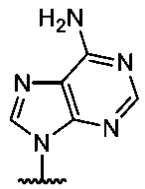
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号85 |

【表１０－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

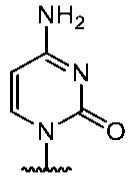
うちの一つにおける核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化２０】



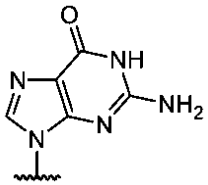
であり、Ｃは

【化２１】



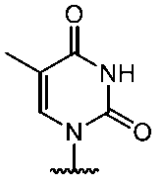
であり、Ｇは

【化２２】



であり、Ｔは

【化２３】

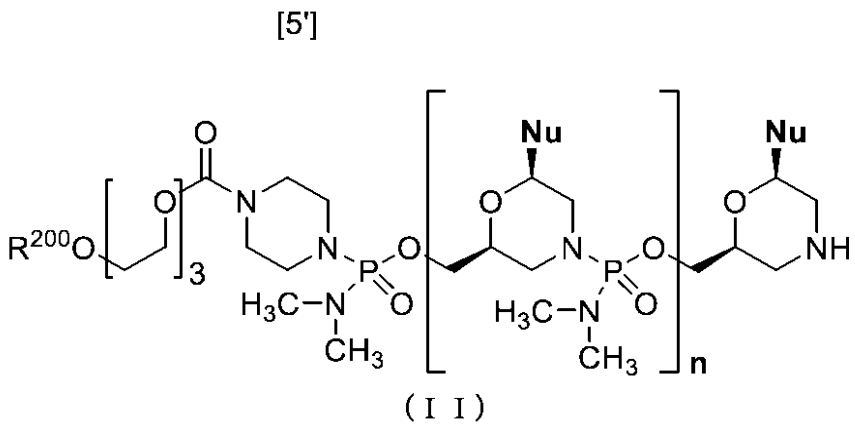


である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の１～ｎ個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の１～ｎ個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の１～ｎ個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【００２７】

別の態様において、本開示は、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、

【化２４】




（ＩＩ）

または薬学的に許容されるその塩を提供し、式中、$R^{200}$は、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、

１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表１１－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |

【表１１－２】

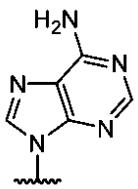
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |

【表１１－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

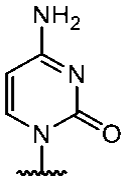
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化２５】



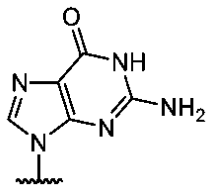
であり、Ｃは

【化２６】



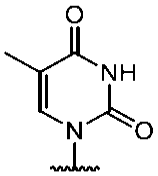
であり、Ｇは

【化２７】



であり、Ｔは

【化２８】



である。

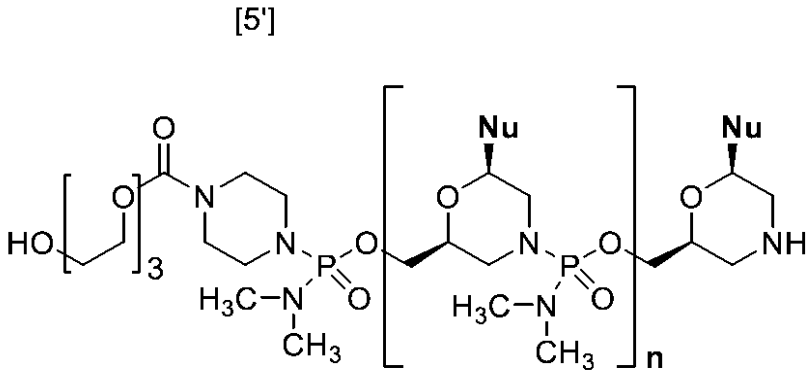
【００２８】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【００２９】

別の態様において、本開示は、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、

【化２９】




（ＩＩａ）

または薬学的に許容されるその塩を提供し、式中、１～ｎ個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表１２－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号１ |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号２ |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号３ |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号４ |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号５ |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号６ |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号７ |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号８ |
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号９ |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号１０ |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号１１ |
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号１２ |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号１３ |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号１４ |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号１５ |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１６ |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１７ |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号１８ |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号１９ |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号２０ |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号２１ |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２２ |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２３ |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号２４ |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２５ |

【表１２－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |

【表１２－３】

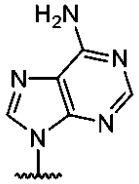
| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |

【表１２－４】

| | | |
|---|---|---|
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

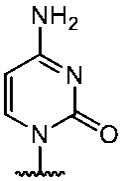
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化３０】



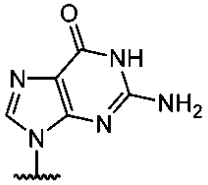
であり、Ｃは

【化３１】



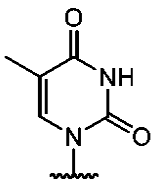
であり、Ｇは

【化３２】



であり、Ｔは

【化３３】



である。

【００３０】

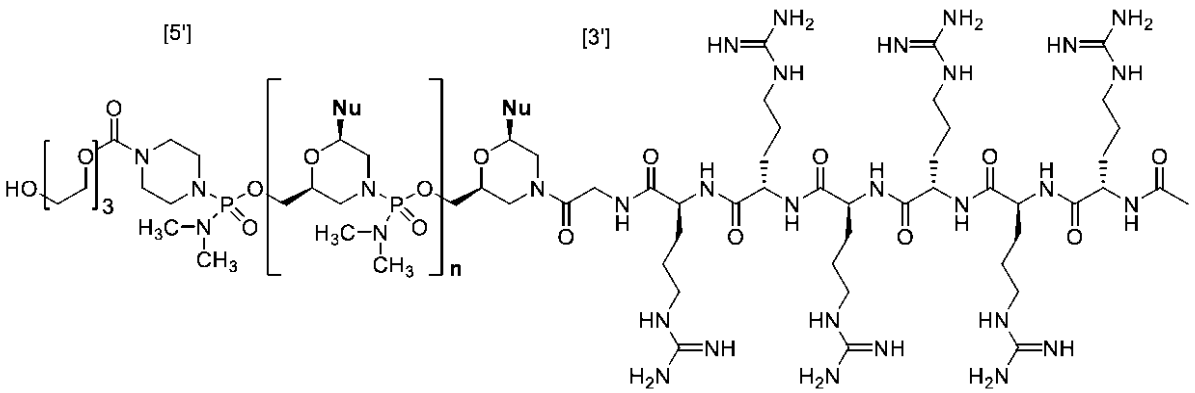
いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつか

の実施形態において、式（ＩＩａ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【００３１】

別の態様において、本開示は、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、

【化３４】




または薬学的に許容されるその塩を提供し、式中、１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表１３－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号１ |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号２ |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号３ |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号４ |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号５ |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号６ |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号７ |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号８ |
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号９ |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号１０ |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号１１ |
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号１２ |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号１３ |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号１４ |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号１５ |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１６ |

【表１３－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |

【表１３－３】

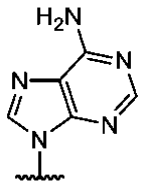
| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |

【表１３－４】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

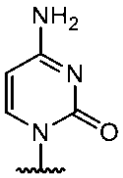
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化３５】



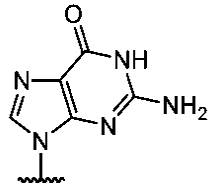
であり、Ｃは

【化３６】



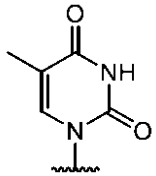
であり、Ｇは

【化３７】



であり、Ｔは

【化３８】



である。

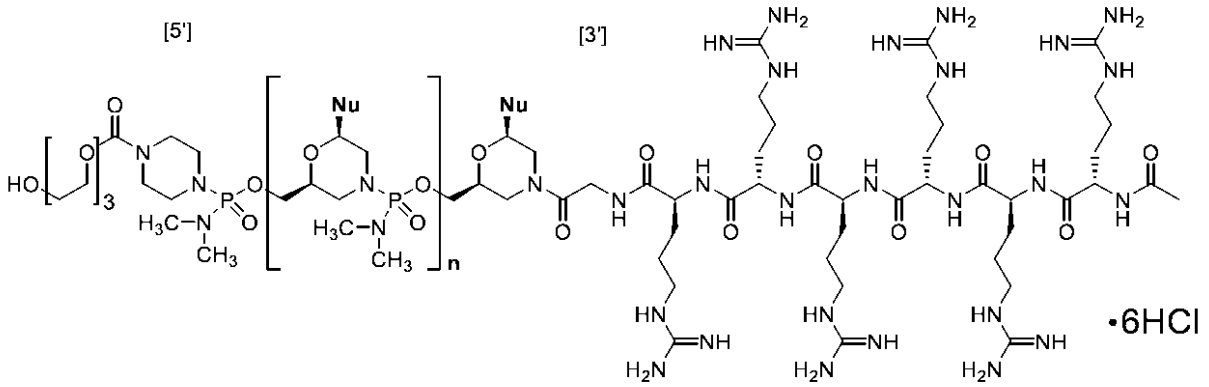
【００３２】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【００３３】

別の態様において、本開示は、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマーを提供し、

【化３９】




（ＩＶ）

式中、１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表１４－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号 4 |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号 5 |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号 6 |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号 7 |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 8 |
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号 9 |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号 10 |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 11 |

【表１４－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 12 |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号 13 |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号 14 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |

【表１４－３】

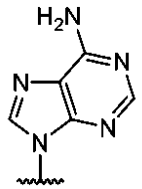
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号99 |

【表１４－４】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

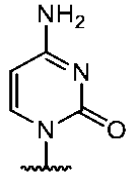
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化４０】



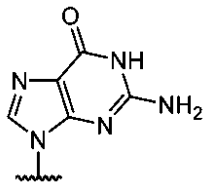
であり、Ｃは

【化４１】



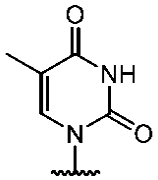
であり、Ｇは

【化４２】



であり、Ｔは

【化４３】



である。

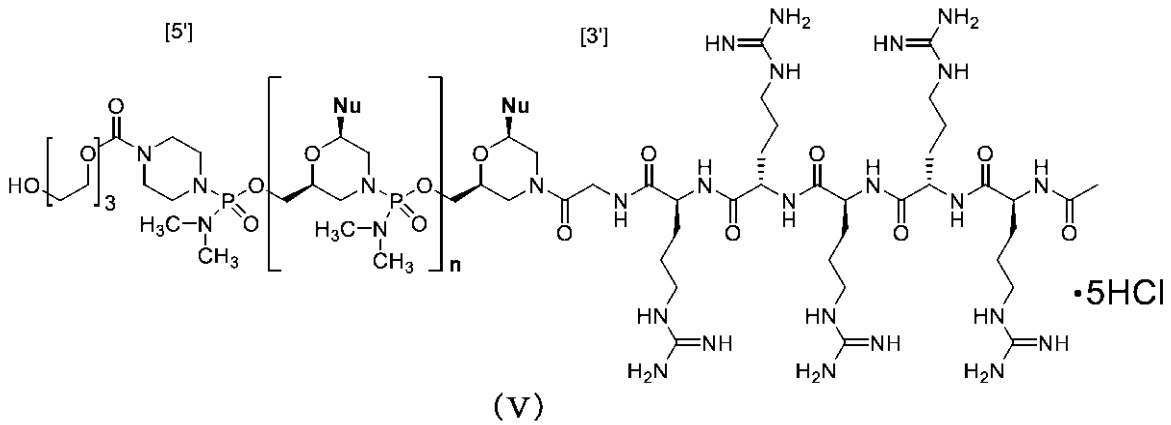
【００３４】

いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【００３５】

さらに別の態様において、本開示は、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマーを提供し、

【化４４】




（Ｖ）

式中、１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表１５－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号１ |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号２ |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号３ |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号４ |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号５ |

【表１５－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号 6 |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号 7 |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 8 |
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号 9 |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号 10 |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 11 |
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 12 |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号 13 |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号 14 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |

【表１５－３】

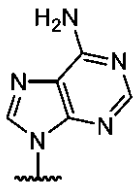
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |

【表１５－４】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

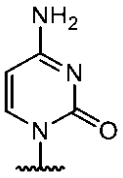
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化４５】

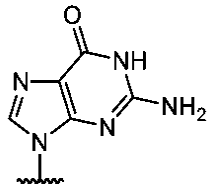


であり、Ｃは

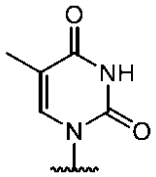
【化４６】



であり、Ｇは
【化４７】



であり、Ｔは
【化４８】



である。
【００３６】
いくつかの実施形態において、式（Ｖ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。
【００３７】
別の態様において、本開示は、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される担体は、リン酸緩衝液を含む生理食塩水である。
【００３８】
別の態様において、本開示は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）の処置を必要としている対象においてそれを行うための方法を提供し、対象は、エクソン５１スキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有し、方法は、本開示のアンチセンスオリゴマーを対象に投与することを含む。本開示はまた、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）の処置を必要とする対象においてそれを行うための薬剤の製造のための、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩の使用にも対処し、対象は、エクソン５１スキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有する。
【００３９】
別の態様において、本開示は、エクソン５１スキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有する対象において、ｍＲＮＡリーディングフレームを回復させてジストロフィン産生を誘導する方法を提供し、この方法は、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を対象に投与することを含む。別の態様において、本開示は、エクソン５１スキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有する対象において、ｍＲＮＡプロセシング中にジストロフィンプレｍＲＮＡからエクソン５１を排除する方法を提供し、方法は、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を対象に投与することを含む。別の態様において、本開示は、エクソン５１スキッ

ピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有する対象において、ジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１を結合する方法を提供し、方法は、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を対象に投与することを含む。

【００４０】

別の態様において、本開示は、療法に使用するための、本明細書の本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を提供する。ある特定の実施形態において、本開示は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの処置に使用するための、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を提供する。ある特定の実施形態において、本開示は、療法に使用するための薬剤の製造に使用するための、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を提供する。ある特定の実施形態において、本開示は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの処置のための薬剤の製造に使用するための、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を提供する。

【００４１】

別の態様において、本開示はまた、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）の処置を必要としている対象においてそれを行うためのキットも提供し、対象は、エクソン５１スキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有し、キットは、好適な容器に包装された、少なくとも本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を、その使用のための説明書と共に含む。

【００４２】

これらおよび他の目的および特徴は、本開示の以下の詳細な説明が図面と併せて読まれると、より完全に理解されるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００４３】

本開示の実施形態は、概して、改善されたアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩、およびその使用方法に関し、これらは、ヒトジストロフィン遺伝子においてエクソンスキッピングを誘導するように特異的に設計されている。ジストロフィンは筋機能において重要な役割を果たし、様々な筋肉関連疾患がこの遺伝子の変異型を特徴とする。したがって、ある特定の実施形態において、本明細書に記載される改善されたアンチセンスオリゴマーは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）およびベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）に見られる変異ジストロフィン遺伝子などのヒトジストロフィン遺伝子の変異型においてエクソンスキッピングを誘導する。

【００４４】

変異によって引き起こされる異常なｍＲＮＡスプライシング事象により、これらの変異ヒトジストロフィン遺伝子は、欠陥のあるジストロフィンタンパク質を発現するか、または測定可能なジストロフィンを全く発現しないかのいずれかであり、これは様々な形態の筋ジストロフィーを引き起こす状態である。この状態を治療するために、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、変異ヒトジストロフィン遺伝子の予めプロセシングされたｍＲＮＡの選択された領域にハイブリダイズし、そうでなければ異常にスプライシングされるジストロフィンｍＲＮＡにおいてエクソンスキッピングおよび差次的スプライシングを誘導し、それにより、筋細胞が機能性ジストロフィンタンパク質をコードするｍＲＮＡ転写物を産生することを可能にする。ある特定の実施形態において、結果として生じるジストロフィンタンパク質は、必ずしも「野生型」形態のジストロフィンではなく、むしろ、切断されたが機能的な形態のジストロフィンである。

【００４５】

筋細胞における機能性ジストロフィンタンパク質のレベルを高めることによって、これらおよび関連する実施形態は、筋ジストロフィー、特にＤＭＤおよびＢＭＤなどの筋ジストロフィーの形態の予防および処置に有用であり、これらは、異常なｍＲＮＡスプライシングによる欠陥のあるジストロフィンタンパク質の発現を特徴とする。本明細書に記載される特定のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、他のオリゴマーよりも改善されたジストロフィン－エクソン特異的標的化をさらに提供し、それにより、

関連する形態の筋ジストロフィーを処置する代替的な方法よりも有意かつ実用的な利点を提供する。

【００４６】

従って、本開示は、ヒトジストロフィン遺伝子においてエクソンスキッピングを誘導するために選択された標的に結合することができるアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩に関し、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１標的領域に相補的である塩基の配列を含み、塩基配列およびアニーリング部位は、以下：

【表１６－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |

【表１６－２】

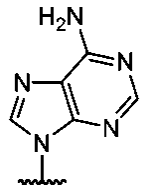
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号92 |

【表１６－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

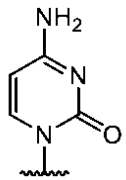
のうちの一つから選択され、式中、Ａは

【化４９】



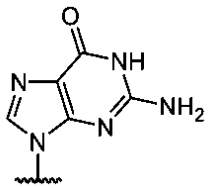
であり、Ｃは

【化５０】



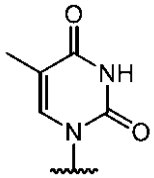
であり、Ｇは

【化５１】



であり、Ｔは

【化５２】



である。

【００４７】

他の態様において、本開示は、ヒトジストロフィン遺伝子においてエクソンスキッピングを誘導するために選択された標的に結合することができるアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩に関し、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１標的領域に相補的である塩基の配列を含み、塩基配列およびアニーリング部位は、以下：

【表１７－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |

【表１７－２】

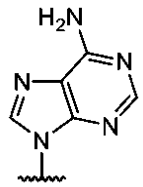
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号45 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号47 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号66 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号100 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号105 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号108 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号110 |

【表１７－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

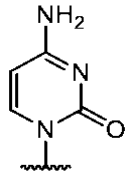
のうちの一つから選択され、式中、Ａは

【化５３】



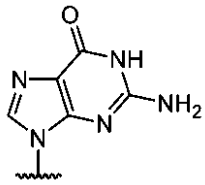
であり、Ｃは

【化５４】



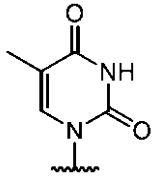
であり、Ｇは

【化５５】



であり、Ｔは

【化５６】



である。

【００４８】

いくつかの実施形態において、１～（ｎ＋１）個の５’～３’の各Ｎｕは、以下の配列

：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、１～（ｎ＋１）個の５’～３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、１～（ｎ＋１）個の５’～３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【００４９】

いくつかの態様において、アンチセンスオリゴマーの塩基は、モルホリノ環構造に連結され、モルホリノ環構造は、一つの環構造のモルホリノ窒素を隣接する環構造の５’環外炭素に結合するリン含有サブユニット間リンケージによって結合される。

【００５０】

ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴマーは、一つまたは複数の細胞膜透過性ペプチド（本明細書では「ＣＰＰ」と呼称される）とコンジュゲートされる。ある特定の実施形態において、一つまたは複数のＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの末端に結合される。ある特定の実施形態において、少なくとも一つのＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの５’末端に結合される。ある特定の実施形態において、少なくとも一つのＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの３’末端に結合される。ある特定の実施形態において、第一のＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの５’末端に結合され、第二のＣＰＰは、アンチセンスオリゴマーの３’末端に結合される。

【００５１】

いくつかの実施形態において、ＣＰＰは、アルギニンリッチペプチドである。「アルギニンリッチ」という用語は、少なくとも２個、好ましくは２、３、４、５、６、７、または８個のアルギニン残基を有するＣＰＰを指し、各々が必要に応じて一個または複数個の非荷電疎水性残基によって分離され、必要に応じて約６～１４個のアミノ酸残基を含有する。以下に説明されるように、ＣＰＰは、好ましくは、そのカルボキシ末端でリンカーを介してアンチセンスオリゴヌクレオチドの３’および／または５’末端に連結され、リンカーはまた、一つまたは複数のアミノ酸であり得、かつ好ましくは、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、またはステアロイルから選択されるＲ$^{a}$を含む置換基Ｒ$^{a}$によってそのアミノ末端でキャッピングされる。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{a}$は、Ｈまたはアシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{a}$は、アセチルである。

【００５２】

以下の表に見られるように、本明細書で使用するためのＣＰＰの非限定的な例としては、－（ＲＸＲ）$_{4}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１３３）、Ｒ－（ＦＦＲ）$_{3}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１３４）、－Ｂ－Ｘ－（ＲＸＲ）$_{4}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１３５）、－Ｂ－Ｘ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_{3}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１３６）、－ＧＬＹ－Ｒ－（ＦＦＲ）$_{3}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１３７）、－ＧＬＹ－Ｒ$_{6}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１２８）、および－Ｒ$_{6}$－Ｒ$^{a}$（配列番号：１２７）が挙げられ、式中、Ｒ$^{a}$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、Ｒはアルギニンであり、Ｘは６－アミノヘキサン酸であり、Ｂはβ－アラニンであり、Ｆはフェニルアラニンであり、ＧＬＹ（またはＧ）はグリシンである。ＣＰＰ「Ｒ$_{6}$（配列番号：１２７）」は、アミド結合を介して互いに連結された６個のアルギニン残基のペプチドを示すことを意味する（単一の置換基、例えば、Ｒ$^{6}$（配列番号

：１２７）ではない）。いくつかの実施形態において、$R^a$は、アセチルである。

【００５３】

例示的なＣＰＰを表１（配列番号１２７、１２８および１３３～１３７）に示す。

【００５４】

【表１－２】

**表１：例示的な細胞膜透過性ペプチド**

| 名称 | 配列 | 配列番号： |
|---|---|---|
| $(RXR)_4$ | RXRRXRRXRRXR | 133 |
| $(RFF)_3R$ | RFFRFFRFFR | 134 |
| $(RXR)_4XB$ | RXRRXRRXRRXRXB | 135 |
| $(RFF)_3RXB$ | RFFRFFRFFRXB | 136 |
| $(RFF)_3RG$ | RFFRFFRFFRG | 137 |
| $R_6G$ | RRRRRRG | 128 |
| $R_6$ | RRRRRR | 127 |
| Rはアルギニン、Xは6-アミノヘキサン酸、Bはβ-アラニン、Fはフェニルアラニン、Gはグリシンである | | |

ＣＰＰ、それらの合成、およびオリゴマーにコンジュゲートする方法は、米国出願公開第２０１２／０２８９４５７号、ならびに国際特許出願公開第ＷＯ２００４／０９７０１７号、同第ＷＯ２００９／００５７９３号、および同第ＷＯ２０１２／１５０９６０号にさらに記載されており、それらの開示は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【００５５】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＣＰＰとリンカーの組み合わせとして定義される置換基「Ｚ」を含む。リンカーは、そのカルボキシ末端でＣＰＰをオリゴヌクレオチドの３’末端および／または５’末端に架橋する。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、オリゴマーの３’末端に連結された一つのＣＰＰのみを含有し得る。他の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、オリゴマーの５’末端に連結された一つのＣＰＰのみを含有し得る。

【００５６】

Ｚ内のリンカーは、例えば、１、２、３、４、または５アミノ酸を含み得る。

【００５７】

特定の実施形態において、Ｚは、以下から選択され、

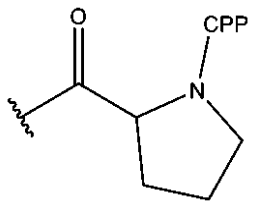
－Ｃ（Ｏ）（$CH_2$）$_5$ＮＨ－ＣＰＰ；

－Ｃ（Ｏ）（$CH_2$）$_2$ＮＨ－ＣＰＰ；

－Ｃ（Ｏ）（$CH_2$）$_2$ＮＨＣ（Ｏ）（$CH_2$）$_5$ＮＨ－ＣＰＰ；

－Ｃ（Ｏ）$CH_2$ＮＨ－ＣＰＰ、および以下の式：

【化５７】




式中、ＣＰＰは、ＣＰＰカルボキシ末端でのアミド結合によってリンカー部分に結合される。

【００５８】

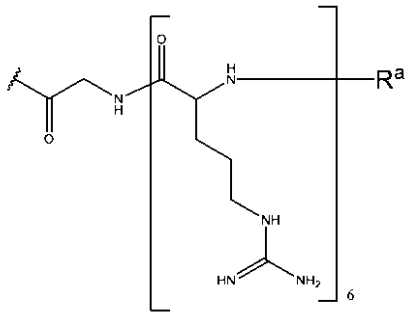
様々な実施形態において、ＣＰＰは、上記で定義され、かつ表１に示される通り、アルギニンリッチペプチドである。ある特定の実施形態において、アルギニンリッチＣＰＰは

、－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（すなわち、六つのアルギニン残基；配列番号１２７）であり、式中、Ｒ$^a$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される。ある特定の実施形態において、Ｒ$^a$は、アセチルである。様々な実施形態において、ＣＰＰは、配列番号１３３、１３４、または１２７から選択され、リンカーは、上述の群から選択される。いくつかの実施形態において、ＣＰＰは配列番号１２７であり、リンカーはＧｌｙである。いくつかの実施形態において、ＣＰＰは、配列番号：１２８である。

【００５９】

ある特定の実施形態において、Ｚは、オリゴマーの５’および／または３’末端で本開示のアンチセンスオリゴマーに共有結合している－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（「Ｒ$_6$」は、配列番号：１２７として開示される）であり、式中、Ｒ$^a$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、またはステアロイルであり、Ｒ$_6$のアミノ末端をキャップする（配列番号：１２７）。ある特定の実施形態において、Ｒ$^a$は、アセチルである。これらの非限定的な例において、ＣＰＰは－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７）であり、リンカーは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－、（すなわち、ＧＬＹ）である。Ｚ＝‐Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（「Ｒ$_6$」は、配列番号１２７として開示される）のこの特定の例もまた、以下の構造によって例示され、

【化５８】



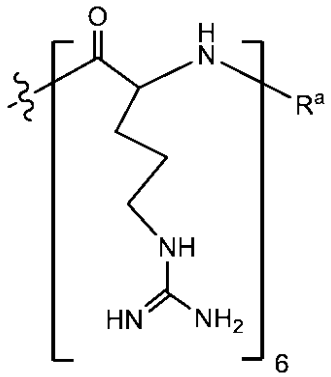

式中、Ｒ$^a$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される。

【００６０】

様々な実施形態において、ＣＰＰは、－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７）であり、以下の式としても例示される。

【００６１】

【化５９】




式中、Ｒ$^a$は、Ｈ、アシル、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される。ある特定の実施形態において、ＣＰＰは、配列番号：１２８である。いくつかの実施形態において、Ｒ$^a$は、ＨまたはアシルでＲ$^a$は、アセチルである。

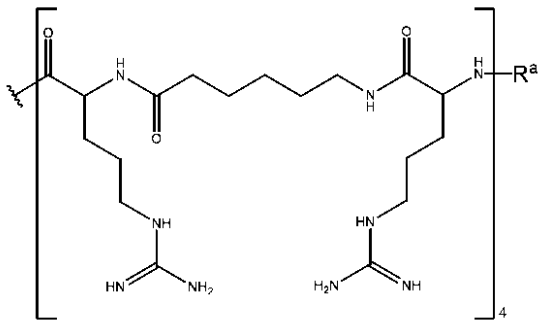
【００６２】

いくつかの実施形態において、ＣＰＰは、－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３３）

であり、以下の式としても例示される。

【００６３】

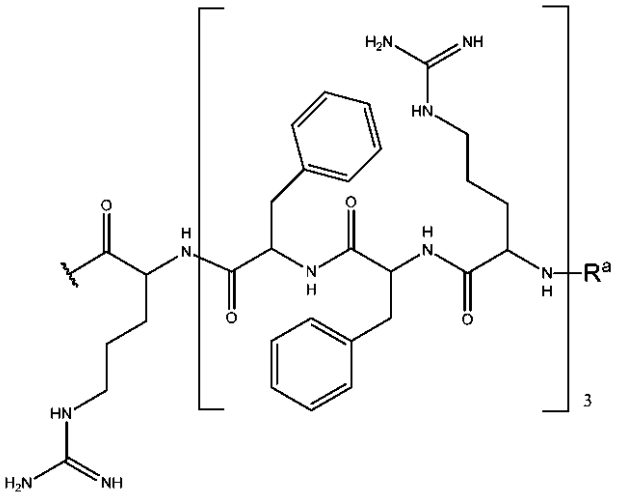
【化６０】



様々な実施形態において、ＣＰＰは、－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒａ（配列番号：１３４）であり、以下の式としても例示される。

【００６４】

【化６１】



様々な実施形態において、Ｚは、以下から選択され、

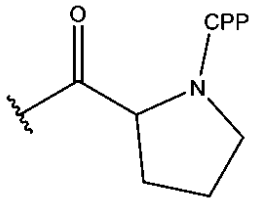
‐Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_5$ＮＨ‐ＣＰＰ；

‐Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨ‐ＣＰＰ；

‐Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨＣ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_5$ＮＨ‐ＣＰＰ；

‐Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ‐ＣＰＰ；および以下の式：

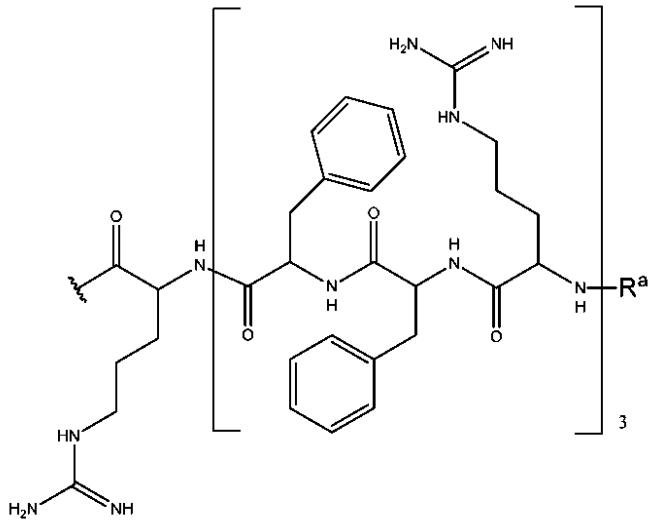
【化６２】



式中、ＣＰＰは、ＣＰＰカルボキシ末端でのアミド結合によってリンカー部分に結合され、かつＣＰＰは、以下から選択される。

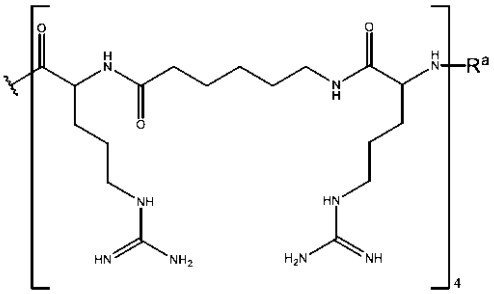
【００６５】

【化６３】



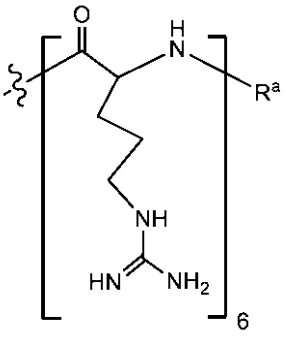
、（－Ｒ－（ＦＦＲ）$_3$－Ｒ$^a$（配列番号：１３４））、

【化６４】



、（－（ＲＸＲ）$_4$－Ｒ$^a$（配列番号：１３３））、

【化６５】



、または（－Ｒ$_6$－Ｒ$^a$（配列番号：１２７））。いくつかの実施形態において、Ｒ$^a$は、Ｈまたはアシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^a$は、アセチルである。

【００６６】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または同等の任意の方法および材料が、本開示の実施または試験で使用され得るが、好ましい方法および材料が説明される。本開示の目的のために、以下の用語が以下に定義される。

【００６７】

Ｉ．定義

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、別段の定めがない限り、飽和直

鎖または分岐炭化水素を指す。ある特定の実施形態において、アルキル基は、第一級、第二級、または第三級炭化水素である。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～１０個の炭素原子、すなわち、$C_1$～$C_{10}$アルキルを含む。ある特定の実施形態において、アルキル基は、１～６個の炭素原子、すなわち、$C_1$～$C_6$アルキルを含む。この用語は、ハロゲン化アルキル基を含む、置換アルキル基および非置換アルキル基の両方を含む。ある特定の実施形態において、アルキル基は、フッ化アルキル基である。アルキル基が置換され得る部分の非限定的な例は、当業者に公知のように、例えば、参照により本明細書に組み込まれるＧｒｅｅｎｅ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ，Ｓｅｃｏｎｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９１で教示されるように、保護されていないか、または必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン（フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード）、ヒドロキシル，アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、またはホスホネートからなる群から選択される。ある特定の実施形態において、アルキル基は、メチル、$CF_3$、$CCl_3$、$CFCl_2$、$CF_2Cl$、エチル、$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、３－メチルペンチル、２，２－ジメチルブチル、および２，３－ジメチルブチルからなる群から選択される。

【００６８】

「アシル」という用語は、Ｃ（Ｏ）Ｒ＊基（ここで、Ｒ＊は、本明細書で定義されるようにＨ、アルキル、またはアリールを意味する）を指す。アシル基の例としては、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、および類似の基が挙げられる。

【００６９】

「エクソン５１スキッピングに適している」とは、対象または患者に関して本明細書で使用される場合、ジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１のスキッピングがないと、リーディングフレームをアウトオブフレームにし、それによりプレｍＲＮＡの翻訳を妨げ、対象または患者が機能性または半機能性ジストロフィンを産生することをできなくさせる、ジストロフィン遺伝子の一つまたは複数の変異を有する対象および患者を含むことが意図される。エクソン５１スキッピングに適したジストロフィン遺伝子の変異の例としては、例えば、エクソン４５～５０、４７～５０、４８～５０、４９～５０、５０、５２、および５２～６３の変異（Ｌｅｉｄｅｎデュシェンヌ型筋ジストロフィー変異データベース、Ｌｅｉｄｅｎ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ、オランダ）が挙げられる。患者がエクソンスキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有するかどうかを判定することは、十分に当業者の範囲内である（例えば、Ａａｒｔｓｍａ－Ｒｕｓ　ｅｔ　ａｌ．（２００９）Ｈｕｍ　Ｍｕｔａｔ．３０：２９３－２９９、Ｇｕｒｖｉｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｕｍ　Ｍｕｔａｔ．２００９；３０（４）６３３－６４０、およびＦｌｅｔｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２０１０）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ　１８（６）１２１８－１２２３を参照）。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「オリゴマー」という用語は、サブユニット間リンケージによって結合されるサブユニットの配列を指す。ある特定の例において、「オリゴマー」という用語は、「アンチセンスオリゴマー」に関連して使用される。「アンチセンスオリゴマー」について、各サブユニットは、（ｉ）リボース糖またはその誘導体、および（ｉｉ）それらに結合した核酸塩基からなり、これにより、塩基対合部分の順序は、サブユニット、サブユニット間リンケージのいずれか、またはそれらの両方が天然に存在しないという条件で、標的配列内で核酸：オリゴマーヘテロ二本鎖を形成するために、ワトソン－クリック塩基対合によって核酸（典型的にはＲＮＡ）中の標的配列に相補的である塩基配列を形成する。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴマーは、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー（ＰＭＯ）である。他の実施形態において、アンチセンスオリ

ゴマーは、２’－Ｏ－メチルホスホロチオエートである。他の実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、ロックド核酸（ＬＮＡ）、または２’－Ｏ，４’－Ｃ－エチレン架橋核酸（ＥＮＡ）などの架橋核酸（ＢＮＡ）である。追加の例示的な実施形態は、本明細書に記載される。

【００７１】

「相補的な」および「相補性」という用語は、ワトソン－クリック塩基対合ルールによって互いに関連する二つ以上のオリゴマー（すなわち、各々が核酸塩基配列を含む）を指す。例えば、核酸塩基配列「Ｔ－Ｇ－Ａ（５’→３’）」は、核酸塩基配列「Ａ－Ｃ－Ｔ（３’→５’）」に相補的である。相補性は、「部分的」であってもよく、所与の核酸塩基配列の全てには満たない核酸塩基が、塩基対合ルールに従って他の核酸塩基配列にマッチされる。例えば、いくつかの実施形態において、所与の核酸塩基配列と別の核酸塩基配列との間の相補性は、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、または約９５％であってもよい。または例を続けると、所与の核酸塩基配列と別の核酸塩基配列との間に「完全（ｃｏｍｐｌｅｔｅ）」または「完全（ｐｅｒｆｅｃｔ）」（１００％）な相補性が存在してもよい。核酸塩基配列間の相補性の程度は、配列間のハイブリダイゼーションの効率および強度に有意な影響を与える。

【００７２】

「有効量」および「治療有効量」という用語は、本明細書において互換的に使用され、所望の治療効果をもたらすのに有効である、単回用量または一連の用量のうちの一部のいずれかとして、哺乳動物対象に投与される、アンチセンスオリゴマーなどの治療化合物の量を指す。アンチセンスオリゴマーについて、この効果は典型的には、選択された標的配列の翻訳または天然のスプライスプロセシングを阻害することによって、または臨床的に有意な量のジストロフィン（統計的有意性）を産生することによってもたらされる。

【００７３】

いくつかの実施形態において、有効量は、対象を処置するための期間にわたって、アンチセンスオリゴマーを含む少なくとも１０ｍｇ／ｋｇまたは少なくとも２０ｍｇ／ｋｇの組成物である。いくつかの実施形態において、有効量は、対象におけるジストロフィン陽性線維の数を正常の少なくとも２０％に増加させるために、アンチセンスオリゴマーを含む少なくとも２０ｍｇ／ｋｇの組成物である。ある特定の実施形態において、有効量は、例えば、健康な同等者と比較して患者において、例えば６ＭＷＴで２０％の不足から歩行距離を安定化、維持、または改善するために、アンチセンスオリゴマーを含む１０ｍｇ／ｋｇまたは少なくとも２０ｍｇ／ｋｇの組成物である。様々な実施形態において、有効量は、約１０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、または約３０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、有効量は、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、または約５０ｍｇ／ｋｇである。別の態様において、有効量は、少なくとも２４週間、少なくとも３６週間、または少なくとも４８週間にわたって、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、または約３０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇであり、それにより、対象におけるジストロフィン陽性線維の数を正常の少なくとも２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％に増加させ、健康な同等者と比較して患者において、例えば６ＭＷＴで２０％の不足から歩行距離を安定化または改善する。いくつかの実施形態において、処置は、患者においてジストロフィン陽性線維の数を正常の２０～６０％または３０～５０％に増加させる。

【００７４】

「増強する」もしくは「増強すること」、または「増加させる」もしくは「増加させること」、または「刺激する」もしくは「刺激すること」は、概して、一つまたは複数のアンチセンスオリゴマーまたは医薬組成物が、アンチセンスオリゴマーなし、または対照化合物のいずれかによって引き起こされる応答と比較して、細胞または対象においてより大きい生理学的応答（すなわち、下流効果）をもたらすまたは引き起こす能力を指す。より

大きい生理学的応答は、当該技術分野における理解および本明細書の記載から明らかな応答の中でも特に、ジストロフィンタンパク質の機能的形態の発現の増加、または筋組織におけるジストロフィン関連生物活性の増加を含み得る。筋機能の増加も測定され得、約１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％の筋機能の増加または改善を含む。機能性ジストロフィンを発現させる筋線維の百分率も測定され得、筋線維の約１％、２％、５％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％におけるジストロフィン発現の増加を含む。例えば、２５～３０％の線維がジストロフィンを発現させる場合、約４０％の筋機能の改善が起こり得ることが示されている（例えば、ＤｅｌｌｏＲｕｓｓｏ ｅｔ ａｌ，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ９９：１２９７９－１２９８４，２００２を参照）。「増加した」または「増強された」量は、典型的には、「統計的に有意な」量であり、アンチセンスオリゴマーなし（薬剤の非存在）または対照化合物によって産生される量の１．１、１．２、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０倍またはそれを超える（例えば、５００、１０００倍、それらの間の、かつ１を超える全ての整数および小数点、例えば、１．５、１．６、１．７、１．８などを含む）の増加を含むことができる。

【００７５】

本明細書で使用される場合、「機能」および「機能性」などという用語は、生物学的、酵素的、または治療的機能を指す。

【００７６】

「機能性」ジストロフィンタンパク質とは概して、典型的には、ＤＭＤまたはＢＭＤを有する特定の対象に存在するジストロフィンタンパク質の「改変」型または「欠損」型と比較して、そうでなければ筋ジストロフィーに特徴的である筋組織の進行性分解を低減するのに十分な生物学的活性を有するジストロフィンタンパク質を指す。ある特定の実施形態において、機能性ジストロフィンタンパク質は、当該技術分野の通常の技術に従って測定されるように、野生型ジストロフィンのｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏの生物学的活性の約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％（それらの間の全ての整数を含む）を有し得る。一例として、ｉｎ ｖｉｔｒｏでの筋培養物におけるジストロフィン関連活性は、筋管サイズ、筋原線維の組織化（または崩壊）、収縮活性、およびアセチルコリン受容体の自発的クラスター化によって測定することができる（例えば、Ｂｒｏｗｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１１２：２０９－２１６，１９９９を参照）。また、動物モデルは、疾患の病因を研究するための貴重なリソースであり、ジストロフィン関連活性を試験するための手段を提供する。ＤＭＤ研究に最も広く使用されている動物モデルのうちの二つは、ｍｄｘマウスおよびゴールデンレトリバー筋ジストロフィー（ＧＲＭＤ）イヌであり、それらの両方がジストロフィン陰性である（例えば、Ｃｏｌｌｉｎｓ ＆ Ｍｏｒｇａｎ，Ｉｎｔ Ｊ Ｅｘｐ Ｐａｔｈｏｌ ８４：１６５－１７２，２００３を参照）。これらおよび他の動物モデルが使用されて、様々なジストロフィンタンパク質の機能活性を測定することができる。本開示のある特定のエクソンスキッピングアンチセンスオリゴマーの投与後に産生される形態などの、切断型ジストロフィンが含まれる。

【００７７】

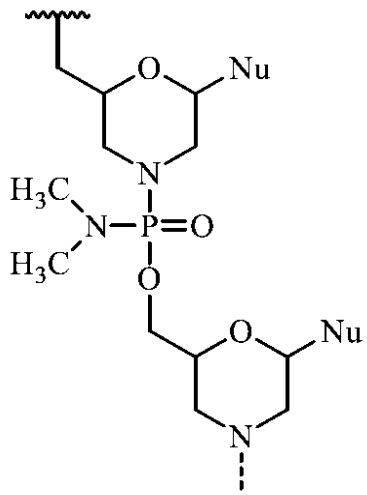
「ミスマッチ」という用語は、塩基対合ルールに従って標的プレｍＲＮＡにマッチしないオリゴマー核酸塩基配列中の一つまたは複数の核酸塩基（連続的であるか分離しているかにかかわらず）を指す。多くの場合、完全相補性が望ましいが、いくつかの実施形態は、標的プレｍＲＮＡに対して一つまたは複数、好ましくは６、５、４、３、２、または１つのミスマッチを含み得る。オリゴマー内の任意の位置における変異が含まれる。ある特

定の実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、内部の末端変異付近の核酸塩基配列の変異を含み、存在する場合、典型的には、５’および／または３’末端の約６、５、４、３、２、または１サブユニット内にある。ある特定の実施形態において、一つ、二つ、または三つの核酸塩基を除去し、なおオンターゲット結合を提供することができる。

【００７８】

「モルホリノ」、「モルホリノオリゴマー」、および「ＰＭＯ」という用語は、以下の一般構造：

【化６６】

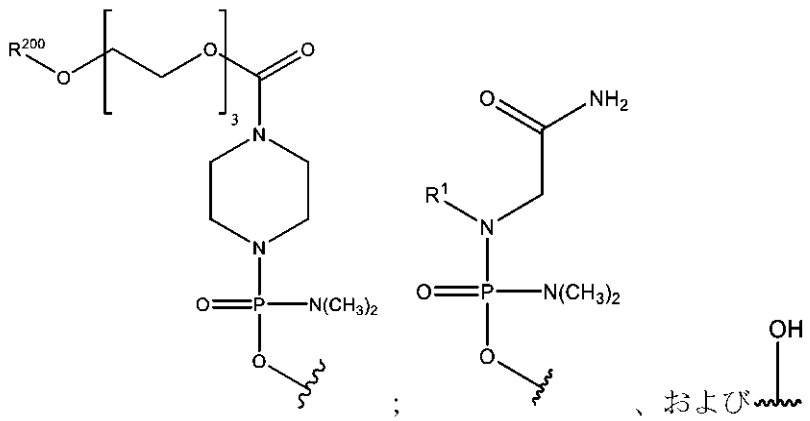


の、かつＳｕｍｍｅｒｔｏｎ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ＆ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，７：１８７－１９５（１９９７）の図２に記載されるような、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマーに関する。本明細書に記載されるモルホリノは、上記の一般構造の全ての立体異性体および互変異性体を含む。モルホリノオリゴマーの合成、構造、および結合特性は、米国特許第５，６９８，６８５号、同第５，２１７，８６６号、同第５，１４２，０４７号、同第５，０３４，５０６号、同第５，１６６，３１５号、同第５，５２１，０６３号、同第５，５０６，３３７号、同第８，０７６，４７６号、および同第８，２９９，２０６号に詳述されており、これらは全て参照により本明細書に組み込まれる。

【００７９】

ある特定の実施形態において、モルホリノは、オリゴマーの５’または３’末端で「テール」部分とコンジュゲートされて、その安定性および／または溶解度を高める。例示的なテール（Ｔ’）は、

【化６７】



；



、および



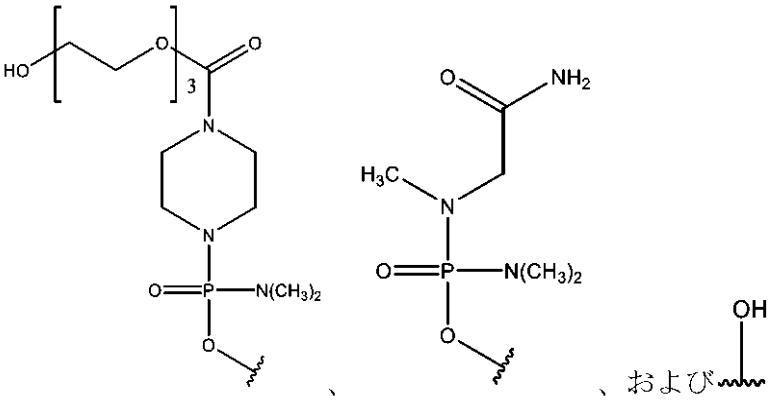
を含み、式中、

$R^{100}$および$R^{200}$は、各々独立して、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、$R^1$は、$C_1$－$C_6$アルキルである。

【００８０】

いくつかの実施形態では、例示的なテール（Ｔ’）は、

【化６８】



、



、および



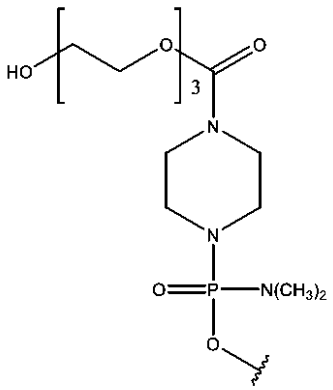
を含む。

【００８１】

上記の例示的なテール部分のうち、「ＴＥＧ」または「ＥＧ３」は、以下のテール部分を指す。

【００８２】

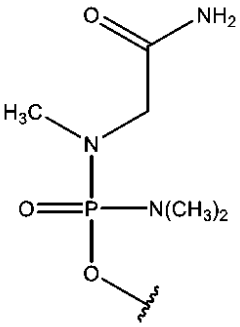
【化６９】



上記の例示的なテール部分のうち、「ＧＴ」は、以下のテール部分を指す。

【００８３】

【化７０】

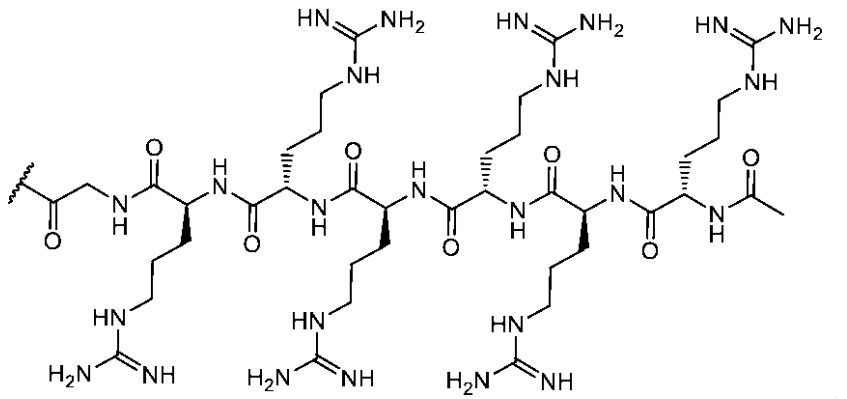


本明細書で使用される場合、「－Ｇ－$R_6$（配列番号１２８）」および「－Ｇ－$R_6$－Ａｃ（配列番号１２８）」という用語は、互換的に使用され、本開示のアンチセンスオリゴマーにコンジュゲートされたペプチド部分を指す。様々な実施形態において、「Ｇ」は

、アミド結合によって「$R_6$（配列番号１２７）」にコンジュゲートされたグリシン残基を表し、各「R」は、アミド結合によって一緒にコンジュゲートされたアルギニン残基を表し、これにより「$R_6$（配列番号１２７）」は、アミド結合によって一緒にコンジュゲートされた６個のアルギニン残基を意味する。アルギニン残基は、任意の立体配置を有することができ、例えば、アルギニン残基は、Ｌ－アルギニン残基、Ｄ－アルギニン残基、またはＤ－アルギニン残基とＬ－アルギニン残基の混合物であり得る。ある特定の実施形態において、「－Ｇ－$R_6$（配列番号１２８）」または「－Ｇ－$R_6$－Ａｃ（配列番号１２８）」は、本開示のＰＭＯアンチセンスオリゴマーの最も３’側のモルホリノサブユニットのモルホリン環窒素にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、「－Ｇ－$R_6$（配列番号１２８）」または「－Ｇ－$R_6$－Ａｃ（配列番号１２８）」は、本開示のアンチセンスオリゴマーの３’末端にコンジュゲートされ、以下の式を有する。

【００８４】

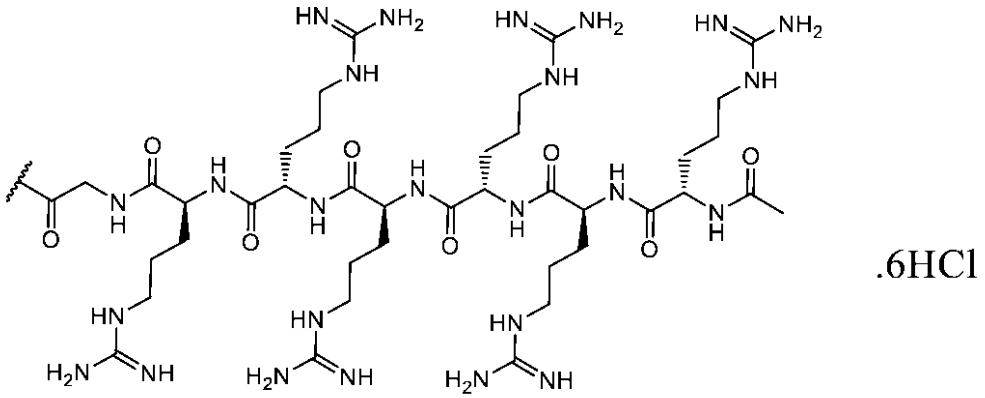
【化７１】



、

または薬学的に許容されるその塩、または

【化７２】



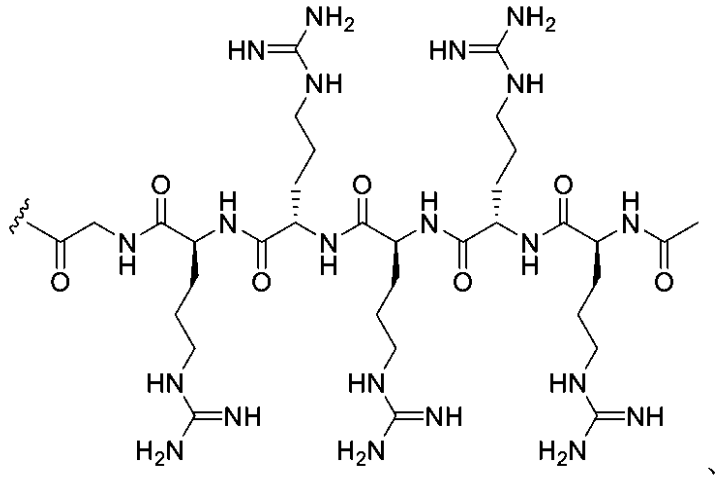
.6HCl

本明細書で使用される場合、「－Ｇ－$R_5$」および「－Ｇ－$R_5$－Ａｃ」という用語は、互換的に使用され、本開示のアンチセンスオリゴマーにコンジュゲートされたペプチド部分を指す。様々な実施形態において、「Ｇ」は、アミド結合によって「$R_5$」にコンジュゲートされたグリシン残基を表し、各「R」は、アミド結合によって一緒にコンジュゲートされたアルギニン残基を表し、これにより「$R_5$」は、アミド結合によって一緒にコンジュゲートされた５個のアルギニン残基を意味する。アルギニン残基は、任意の立体配置を有することができ、例えば、アルギニン残基は、Ｌ－アルギニン残基、Ｄ－アルギニン残基、またはＤ－アルギニン残基とＬ－アルギニン残基の混合物であり得る。ある特定の実施形態において、「－Ｇ－$R_5$」または「－Ｇ－$R_5$－Ａｃ」は、本開示のＰＭＯアンチセンスオリゴマーの最も３’側のモルホリノサブユニットのモルホリン環窒素にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、「－Ｇ－$R_5$」または「－Ｇ－$R_5$－Ａ

ｃ」は、本開示のアンチセンスオリゴマーの３’末端にコンジュゲートされ、以下の式を有する。

【００８５】

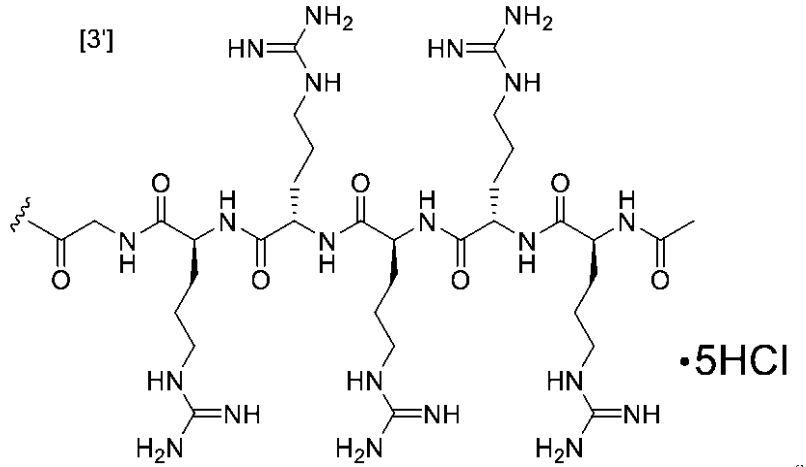
【化７３】



、

または薬学的に許容されるその塩、または

【化７４】




。

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴマーは、ペプチドホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー（ＰＰＭＯ）である。

【００８６】

「核酸塩基」（Ｎｕ）、「塩基対合部分」、または「塩基」という用語は、天然に存在するまたは「天然」ＤＮＡまたはＲＮＡ（例えば、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、およびグアニン）で見られるプリンまたはピリミジン塩基、ならびにこれらの天然に存在するプリンおよびピリミジンの類似体を指すために互換的に使用される。これらの類似体は、結合親和性などの改善された特性をオリゴマーに与えることができる。例示的な類似体としては、ヒポキサンチン（イノシンの塩基構成成分）、２，６－ジアミノプリン、５－メチルシトシン、Ｃ５－プロピニル修飾ピリミジン、１０－（９－（アミノエトキシ）フェノキサジニル）（Ｇ－クランプ）などが挙げられる。

【００８７】

塩基対合部分のさらなる例としては、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、グアニン、およびヒポキサンチン（イノシン）（アシル保護基によって保護されたそれらのそれぞれアミノ基を有する）、２－フルオロウラシル、２－フルオロシトシン、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、２，６－ジアミノプリン、アザシトシン、シュードイソシ

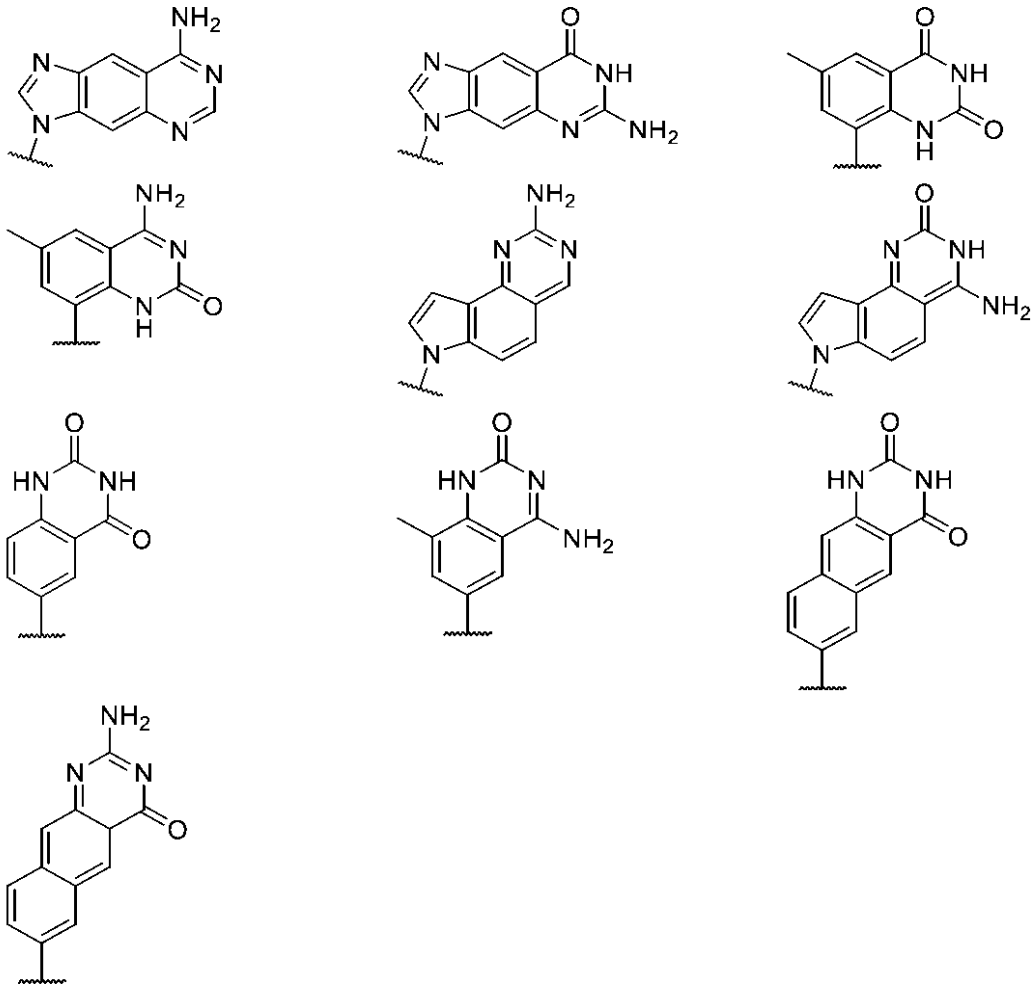
トシンおよびシュードウラシルなどのピリミジン類似体、ならびに８－置換プリン、キサンチン、またはヒポキサンチン（後者の２つは自然分解生成物である）などの他の修飾核酸塩基が挙げられるが、これらに限定されない。Ｃｈｉｕ ａｎｄ Ｒａｎａ，ＲＮＡ，２００３，９，１０３４－１０４８；Ｌｉｍｂａｃｈ ｅｔ ａｌ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９９４，２２，２１８３－２１９６、およびＲｅｖａｎｋａｒ ａｎｄ Ｒａｏ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｖｏｌ．７，３１３（１９９９）に開示される修飾核酸塩基もまた企図されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【００８８】

塩基対合部分のさらなる例としては、一つまたは複数のベンゼン環が付加された拡大サイズの核酸塩基が挙げられるが、これらに限定されない。Ｇｌｅｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈカタログ（ｗｗｗ．ｇｌｅｎｒｅｓｅａｒｃｈ．ｃｏｍ）、Ｋｒｕｅｇｅｒ ＡＴ ｅｔ ａｌ．，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．，２００７，４０，１４１－１５０、Ｋｏｏｌ，ＥＴ，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．，２００２，３５，９３６－９４３、Ｂｅｎｎｅｒ Ｓ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．，２００５，６，５５３－５４３、Ｒｏｍｅｓｂｅｒｇ，Ｆ．Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，２００３，７，７２３－７３３、およびＨｉｒａｏ，Ｉ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，２００６，１０，６２２－６２７（これらの内容は参照により本明細書に組み込まれる）に記載される核酸塩基置換は、本明細書に記載されるアンチセンスオリゴマーにおいて有用であると企図される。拡大サイズの核酸塩基の例としては、以下に示されるもの、ならびにその互変異性体が挙げられる。

【００８９】

【化７５】



本明細書で使用される場合、「非経口投与」および「非経口的に投与される」という語句は、通常は注射による、腸内および局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、および胸骨内の注射および注入を含むが、これらに限定されない。

【００９０】

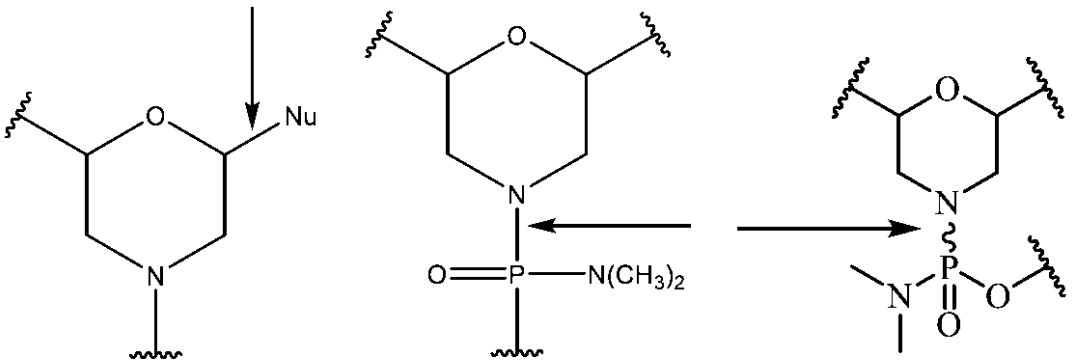
本明細書で使用される場合、構造式内で使用される一組の括弧は、括弧間の構造特徴が繰り返されることを示す。いくつかの実施形態において、使用される括弧は、「［」および「］」であり得、ある特定の実施形態において、繰り返す構造特徴を示すために使用される括弧は、「（」および「）」であり得る。いくつかの実施形態において、括弧間の構造特徴の繰り返し反復数は、括弧の外側に示される数、例えば、２、３、４、５、６、７などである。様々な実施形態において、括弧間の構造特徴の繰り返し反復数は、「Ｚ」などの括弧の外側に示される変数によって示される。

【００９１】

本明細書で使用される場合、構造式内のキラル炭素またはリン原子に引かれた直鎖結合または曲がりくねった（ｓｑｕｉｇｇｌｙ）結合は、キラル炭素またはリンの立体化学が未定義であり、キラル中心の全ての形態を含むことが意図されていることを示す。そのような図の例が以下に示される。

【００９２】

【化７６】




「薬学的に許容される」という語句は、物質または組成物が、製剤を含む他の成分ならびに／または処置される対象と化学的および／もしくは毒性学的に適合性がなければならないことを意味する。

【００９３】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という語句は、非毒性、不活性固体、半固体もしくは液体充填剤、希釈剤、封入材料、または任意のタイプの製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、製剤者の判断に従って、糖類、例えば、ラクトース、グルコース、スクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルナトリウムセルロース、エチルセルロース、および酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱性物質除去蒸留水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；非毒性適合性滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム；着色剤；放出剤；コーティング剤；甘味剤；矯味矯臭剤；芳香剤；防腐剤；および酸化防止剤がある。

【００９４】

ジストロフィン合成または産生に関する「回復」という用語は、概して、本明細書に記載されるアンチセンスオリゴマーを用いた処置後の筋ジストロフィー患者における、切断型ジストロフィンを含むジストロフィンタンパク質の産生を指す。いくつかの実施形態において、処置は、患者における新規のジストロフィン産生の１％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％（それらの間の全ての整数を含む）の増加をもたらす。いくつかの実施形態において、処置は、対象においてジストロフィン陽性線維の数を正常の少なくとも約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または約９５％～１００％に増加させる。他の実施形態において、処置は、対象においてジストロフィン陽性線維の数を正常の約２０％～約６０％または約３０％～約５０％に増加させる。処置後の患者のジストロフィン陽性線維のパーセントは、公知の技術を使用して筋生検によって決定され得る。例えば、筋生検は、患者の上腕二頭筋などの好適な筋肉から採取され得る。

【００９５】

陽性ジストロフィン線維の百分率の分析は、処置前および／もしくは処置後、または処置過程全体を通した時点において実施され得る。いくつかの実施形態において、処置後生検は、処置前生検と対側の筋肉から採取される。処置前および処置後のジストロフィン発現分析は、好適なジストロフィンアッセイを使用して実施され得る。いくつかの実施形態において、免疫組織化学的検出は、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体などのジストロフィンのマーカーである抗体を使用して、筋生検からの組織切片上で実施される。例えば、ジストロフィンの高感度マーカーであるＭＡＮＤＹＳ１０６抗体が使用され得る。任意の好適な二次抗体が使用されてもよい。

【００９６】

いくつかの実施形態において、ジストロフィン陽性線維のパーセントは、陽性線維の数をカウントした総線維数で割ることによって計算される。正常な筋肉試料は、１００％ジストロフィン陽性の線維を有する。したがって、ジストロフィン陽性線維のパーセントは、正常の百分率として表され得る。処置前の筋肉ならびに復帰変異体の線維におけるジストロフィンの微量レベルの存在を制御するために、処置後の筋肉におけるジストロフィン陽性線維をカウントする際に、患者からの処置前の筋肉切片を使用してベースラインが設定され得る。これは、その患者の処置後の筋肉切片におけるジストロフィン陽性線維をカウントするための閾値として使用され得る。他の実施形態において、抗体で染色された組織切片は、Ｂｉｏｑｕａｎｔ画像分析ソフトウェア（Ｂｉｏｑｕａｎｔ Ｉｍａｇｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｎａｓｈｖｉｌｌｅ，ＴＮ）を使用したジストロフィン定量化にも使用され得る。ジストロフィン蛍光シグナルの総強度は、正常の百分率として報告され得る。また、モノクローナルまたはポリクローナル抗ジストロフィン抗体を用いたウェスタンブロット分析を使用して、ジストロフィン陽性線維の百分率を決定することができる。例えば、Ｌｅｉｃａ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓからの抗ジストロフィン抗体ＮＣＬ－Ｄｙｓ１が使用され得る。また、ジストロフィン陽性線維の百分率は、サルコグリカン複合体（β，γ）および／または神経ＮＯＳの構成成分の発現を決定することによっても分析され得る。

【００９７】

いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーを用いた処置は、処置なしで予想されるＤＭＤ患者における進行性呼吸筋機能障害および／または不全を遅らせるか、または低減する。いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーを用いた処置は、処置なしで予想される換気補助の必要性を低減または排除し得る。いくつかの実施形態において、疾患の経過を追跡するための呼吸機能の測定、ならびに可能性のある治療介入の評価には、最大吸気圧（ＭＩＰ）、最大呼気圧（ＭＥＰ）、および努力肺活量（ＦＶＣ）が含まれる。ＭＩＰおよびＭＥＰは、吸入および呼気中に人が発生させることができる圧力レベルをそれぞれ測定し、呼吸筋力の感度のよい尺度である。ＭＩＰは、横隔膜の筋力低下の尺度である。

【００９８】

いくつかの実施形態において、ＭＩＰおよびＦＶＣを含む他の肺機能検査における変化の前に、ＭＥＰは低下し得る。ある特定の実施形態において、ＭＥＰは、呼吸機能障害の早期指標であり得る。ある特定の実施形態において、ＦＶＣは、最大吸気後の強制呼気中に排出される空気の総体積を測定するために使用され得る。ＤＭＤ患者では、ＦＶＣは、１０代前半まで身体的成長と同時に増加する。しかしながら、成長が病気の進行によって遅くなるまたは発育阻止され、筋力低下が進行すると、肺活量は下降期に入り、１０～１２歳の後、年間約８～８．５パーセントの平均速度で低下する。ある特定の実施形態において、予測ＭＩＰパーセント（ＭＩＰは体重で調整）、予測ＭＥＰパーセント（ＭＥＰは年齢で調整）、および予測ＦＶＣパーセント（ＦＶＣは年齢および身長で調整）は、支持的分析である。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「対象」および「患者」という用語は、ＤＭＤもしくはＢＭＤ、またはこれらの状態に関連する症状のいずれか（例えば、筋線維の消失）を有する、またはそのリスクがある対象（または患者）など、本開示のアンチセンスオリゴマーで処置され得る症状を示す、または症状を示すリスクがある任意の動物を含む。好適な対象（または患者）には、実験動物（マウス、ラット、ウサギ、またはモルモットなど）、家畜、および家庭用動物またはペット（ネコまたはイヌなど）が含まれる。非ヒト霊長類、および好ましくはヒト患者（または対象）が含まれる。また、エクソン５１スキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有する対象（または患者）において、ジストロフィンを産生する方法も含まれる。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「全身投与」、「全身に投与される」、「末梢投与」、および「末梢に投与される」という語句は、化合物、薬物、または他の物質の中枢神経系への直接ではない投与を意味し、これにより患者の系内に入り、したがって代謝および例えば、皮下投与などの他の類似のプロセスの対象となる。

【０１０１】

「標的化配列」という語句は、標的プレｍＲＮＡ中のヌクレオチドの配列に相補的であるオリゴマーの核酸塩基の配列を指す。本開示のいくつかの実施形態において、標的プレｍＲＮＡ中のヌクレオチドの配列は、ジストロフィンプレｍＲＮＡ中のエクソン５１アニーリング部位である。本明細書に記載されるアンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的化される代表的なアニーリング部位としては、以下が挙げられる。

【０１０２】

【表１８】

| | | | |
|---|---|---|---|
| H51D(+16-07) | H51A(+93+116) | H51.SA.(-80-56) | H51A(+161+185) |
| H50D(+103+127) | H51A(+75+100) | H51.SA.(-85-61) | H51A(+166+190) |
| H51A(+61+82) | H51A(+74+101) | H51.SA.(-90-66) | H51A(+171+195) |
| H51A(+61+83) | H51A(+74+98) | H51.SA.(-95-71) | H51A(+176+200) |
| H51A(+61+89) | H51A(+74+97) | H51.SA.(-100-76) | H51A(+181+205) |
| H51A(+66+89) | H51A(+74+94) | H51A(+1+30) | H51A(+186+210) |
| H51A(+66+93) | H51A(+74+93) | H51A(+10+39) | H51A(+191+215) |
| H51A(+69+92) | H51A(+74+92) | H51A(+6+35) | H51A(+196+220) |
| H51A(+69+96) | H51A(+69+99) | H51A(+49+78) | H51A(+201+225) |
| H51A(+74+96) | H51A(+70+99) | H51A(+1+25) | H51A(+206+230) |
| H51A(+74+99) | H51A(+71+99) | H51A(+4+28) | H51D(+211-02) |
| H51A(+74+100) | H51A(+72+99) | H51A(+16+40) | H51D(+214-05) |
| H51A(+74+102) | H51A(+73+99) | H51A(+21+45) | H51D(+217-08) |
| H51A(+74+103) | H51A(+77+99) | H51A(+26+50) | H51D(+220-11) |
| H51A(+75+96) | H51A(+78+99) | H51A(+31+55) | H51D(+223-14) |
| H51A(+75+99) | H51A(+79+99) | H51A(+36+60) | H51D(+226-17) |
| H51A(+76+99) | H51.SA.(-60-36) | H51A(+41+65) | H51D(+229-20) |
| H51A(+76+105) | H51.SA.(-50-26) | H51A(+86+110) | H51D(+232-23) |
| H51A(+80+103) | H51.SA.(-45-21) | H51A(+91+115) | H51D(-02-26) |
| H51A(+80+105) | H51.SA.(-40-16) | H51A(+96+120) | H51A(+1+30). |
| H51A(+80+107) | H51.SA.(-35-11) | H51A(+101+125) | |
| H51A(+80+108) | H51.SA.(-30-6) | H51A(+106+130) | |
| H51A(+83+103) | H51.SA.(-25-1) | H51A(+111+135) | |
| H51A(+83+105) | H51.SA.(-20+5) | H51A(+116+140) | |
| H51A(+83+107) | H51.SA.(-15+10) | H51A(+121+145) | |
| H51A(+83+109) | H51.SA.(-10+15) | H51A(+126+150) | |
| H51A(+84+107) | H51.SA.(-5+20) | H51A(+131+155) | |
| H51A(+84+111) | H51.SA.(-1+24) | H51A(+136+160) | |
| H51A(+84+105) | H51.SA.(-65-41) | H51A(+141+165) | |
| H51A(+87+109) | H51.SA.(-70-46) | H51A(+146+170) | |
| | H51.SA.(-75-51) | H51A(+151+175) | |
| | | H51A(+156+180) | |

対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物）または細胞の「処置」は、対象または細胞の自然経過を変化させる試みにおいて使用される任意のタイプの介入である。処置は、限定するものではないが、オリゴマーまたはその医薬組成物の投与を含み、予防的に、または病理学的事象の開始もしくは病原体との接触の後のいずれかに実施され得る。処置は、特定の形態の筋ジストロフィーの場合など、ジストロフィンタンパク質に関連した疾患または状態の症状または病理に対する任意の望ましい効果を含み、例えば、処置される疾患または状態の一つまたは複数の測定可能なマーカーの最小限の変化または改善を含み得る。また、処置される疾患または状態の進行速度を低下させ、その疾患または状態の発症を遅延させる、またはその発症の重症度を低減することを対象とし得る「予防的」処置も含まれる。「処置」または「予防」は、必ずしも疾患もしくは状態またはその随伴症状の完全な根絶、治癒、または予防を示すものではない。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーを用いた処置は、処置なしで予想され得る、新規のジストロフィン産生を増加させ、疾患進行を遅延させ、歩行不能を遅らせるかもしくは低減し、筋肉の炎症を低減し、筋肉損傷を低減し、筋機能を改善し、肺機能の喪失を低減し、かつ／または筋肉再生を増強する。いくつかの実施形態に

おいて、処置は、疾患進行を維持するか、遅延させるか、または遅らせる。いくつかの実施形態において、処置は、歩行を維持するか、または歩行不能を低減する。いくつかの実施形態において、処置は、肺機能を維持するか、または肺機能の喪失を低減する。いくつかの実施形態において、処置は、例えば、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）によって測定されるように、患者の安定した歩行距離を維持するか、または増加させる。いくつかの実施形態において、処置は、１０メートルを歩行／走行する時間（すなわち、１０メートル歩行／走行試験）を維持するか、または減少させる。いくつかの実施形態において、処置は、仰臥位から立ち上がるまでの時間（すなわち、起立時間試験）を維持するか、または低減する。いくつかの実施形態において、処置は、四つの標準階段を上る時間（四階段上昇試験）を維持するか、または低減する。いくつかの実施形態において、処置は、例えば、ＭＲＩ（例えば、脚筋のＭＲＩ）によって測定されるように、患者における筋肉の炎症を維持するか、または低減する。いくつかの実施形態において、ＭＲＩは、Ｔ２および／または脂肪画分を測定して、筋変性を特定する。ＭＲＩは、炎症、浮腫、筋肉損傷、および脂肪浸潤によって引き起こされる筋肉の構造および組成の変化を特定することができる。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーを用いた処置は、新規のジストロフィン産生を増加させ、処置なしで予測される歩行不能を遅らせるか、または低減する。例えば、処置は、対象における歩行能力（例えば、歩行の安定化）を安定化するか、維持するか、改善するか、または増加させ得る。いくつかの実施形態において、処置は、例えば、ＭｃＤｏｎａｌｄら（Ｍｕｓｃｌｅ　Ｎｅｒｖｅ，２０１０；４２：９６６－７４（参照により本明細書に組み込まれる））によって記載される６分間歩行試験（６ＭＷＴ）によって測定されるように、患者の安定した歩行距離を維持するか、または増加させる。６分間歩行距離（６ＭＷＤ）の変化は、絶対値、百分率の変化、または％予測値の変化として表され得る。いくつかの実施形態において、処置は、健康な同等者と比較して、対象における２０％の不足から６ＭＷＴで安定した歩行距離を維持または改善する。健康な同等者の典型的なパフォーマンスと比較した６ＭＷＴにおけるＤＭＤ患者のパフォーマンスは、％予測値を計算することによって決定され得る。例えば、％予測６ＭＷＤは、男性について以下の方程式を使用して計算され得る：１９６．７２＋（３９．８１×年齢）－（１．３６×年齢$^{2}$）＋（１３２．２８×身長（メートル））。女性の場合、％予測６ＭＷＤは、以下の方程式：１８８．６１＋（５１．５０×年齢）－（１．８６×年齢$^{2}$）＋（８６．１０×身長（メートル））を使用して計算され得る（Ｈｅｎｒｉｃｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　Ｃｕｒｒ．，２０１２，ｖｅｒｓｉｏｎ　２（参照により本明細書に組み込まれる））。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーを用いた処置は、患者における安定した歩行距離を、ベースラインから３、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、または５０メートル超まで増加させる（それらの間の全ての整数を含む）。

【０１０５】

ＤＭＤ患者の筋機能の喪失は、正常な小児期の成長および発達の背景に対して起こり得る。実際に、ＤＭＤを有するより年少の小児は、進行性筋肉障害にもかかわらず、約１年の間に６ＭＷＴ中の歩行距離の増加を示し得る。いくつかの実施形態において、ＤＭＤ患者からの６ＭＷＤは、典型的な発達の対照対象、ならびに年齢および性別が一致した対象からの既存の標準データと比較される。いくつかの実施形態において、正常な成長および発達は、標準データにフィッティングされた年齢および身長に基づく方程式を使用して説明され得る。そのような方程式を使用して、ＤＭＤを有する対象において６ＭＷＤをパーセント予測（％予測）値に変換することができる。ある特定の実施形態において、％予測６ＭＷＤデータの分析は、正常な成長および発達を説明する方法を表し、若年齢（例えば、７歳以下）における機能の増加が、ＤＭＤ患者における能力の改善ではなく安定を表すことを示し得る（Ｈｅｎｒｉｃｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　Ｃｕｒｒ．，２０１２，ｖｅｒｓｉｏｎ　２（参照により本明細書に組み込まれる））。

【０１０６】

異なるアンチセンス分子を区別するために、アンチセンス分子の命名法システムが提案および公開された（Ｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２００２）Ｊ　Ｇｅｎ　Ｍｅｄ　４，６４４－６５４を参照）。この命名法は、以下に示されるように、全てが同じ標的領域に向けられたいくつかのわずかに異なるアンチセンス分子を試験するときに特に重要であった：

Ｈ＃Ａ／Ｄ（ｘ：ｙ）。

【０１０７】

最初の文字は、種を示す（例えば、Ｈ：ヒト、Ｍ：マウス、Ｃ：イヌ）。「＃」は、標的ジストロフィンエクソン番号を示す。「Ａ／Ｄ」および「ＳＡ／ＳＤ」の各々は、それぞれエクソンの始点および終点におけるアクセプターまたはドナースプライシング部位を示す。（ｘ　ｙ）は、アニーリング座標を表し、「－」または「＋」は、それぞれイントロンまたはエクソン配列を示す。例えば、Ａ（－６＋１８）は、標的エクソンの前にあるイントロンの最後の６塩基、および標的エクソンの最初の１８塩基を示す。最も近いスプライス部位がアクセプターになるため、これらの座標の前に「Ａ」が付く。ドナースプライス部位におけるアニーリング座標の記載は、Ｄ（＋２－１８）であり得、最後の２エクソン塩基および最初の１８イントロン塩基が、アンチセンス分子のアニーリング部位に対応する。エクソンアニーリング座標全体は、Ａ（＋６５＋８５）、つまり、そのエクソンの始点から６５番目と８５番目との間のヌクレオチドの間の部位によって表される。

【０１０８】

ＩＩ．アンチセンスオリゴマー

Ａ．エクソン５１スキッピングを誘導するように設計されたアンチセンスオリゴマー

ある特定の実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、ジストロフィン遺伝子のエクソン５１標的領域に相補的であり、かつエクソン５１スキッピングを誘導する。特に、本開示は、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１標的領域に相補的なアンチセンスオリゴマーに関する。いくつかの実施形態において、アニーリング部位は、以下のうちのいずれか一つである。

【０１０９】

【表１９】

| | | | |
|---|---|---|---|
| H51D(+16-07) | H51A(+93+116) | H51.SA.(-80-56) | H51A(+161+185) |
| H50D(+103+127) | H51A(+75+100) | H51.SA.(-85-61) | H51A(+166+190) |
| H51A(+61+82) | H51A(+74+101) | H51.SA.(-90-66) | H51A(+171+195) |
| H51A(+61+83) | H51A(+74+98) | H51.SA.(-95-71) | H51A(+176+200) |
| H51A(+61+89) | H51A(+74+97) | H51.SA.(-100-76) | H51A(+181+205) |
| H51A(+66+89) | H51A(+74+94) | H51A(+1+30) | H51A(+186+210) |
| H51A(+66+93) | H51A(+74+93) | H51A(+10+39) | H51A(+191+215) |
| H51A(+69+92) | H51A(+74+92) | H51A(+6+35) | H51A(+196+220) |
| H51A(+69+96) | H51A(+69+99) | H51A(+49+78) | H51A(+201+225) |
| H51A(+74+96) | H51A(+70+99) | H51A(+1+25) | H51A(+206+230) |
| H51A(+74+99) | H51A(+71+99) | H51A(+4+28) | H51D(+211-02) |
| H51A(+74+100) | H51A(+72+99) | H51A(+16+40) | H51D(+214-05) |
| H51A(+74+102) | H51A(+73+99) | H51A(+21+45) | H51D(+217-08) |
| H51A(+74+103) | H51A(+77+99) | H51A(+26+50) | H51D(+220-11) |
| H51A(+75+96) | H51A(+78+99) | H51A(+31+55) | H51D(+223-14) |
| H51A(+75+99) | H51A(+79+99) | H51A(+36+60) | H51D(+226-17) |
| H51A(+76+99) | H51.SA.(-60-36) | H51A(+41+65) | H51D(+229-20) |
| H51A(+76+105) | H51.SA.(-50-26) | H51A(+86+110) | H51D(+232-23) |
| H51A(+80+103) | H51.SA.(-45-21) | H51A(+91+115) | H51D(-02-26) |
| H51A(+80+105) | H51.SA.(-40-16) | H51A(+96+120) | H51A(+1+30). |
| H51A(+80+107) | H51.SA.(-35-11) | H51A(+101+125) | |
| H51A(+80+108) | H51.SA.(-30-6) | H51A(+106+130) | |
| H51A(+83+103) | H51.SA.(-25-1) | H51A(+111+135) | |
| H51A(+83+105) | H51.SA.(-20+5) | H51A(+116+140) | |
| H51A(+83+107) | H51.SA.(-15+10) | H51A(+121+145) | |
| H51A(+83+109) | H51.SA.(-10+15) | H51A(+126+150) | |
| H51A(+84+107) | H51.SA.(-5+20) | H51A(+131+155) | |
| H51A(+84+111) | H51.SA.(-1+24) | H51A(+136+160) | |
| H51A(+84+105) | H51.SA.(-65-41) | H51A(+141+165) | |
| H51A(+87+109) | H51.SA.(-70-46) | H51A(+146+170) | |
| | H51.SA.(-75-51) | H51A(+151+175) | |
| | | H51A(+156+180) | |

ある特定の実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、ジストロフィン遺伝子のエクソン５１標的領域に相補的であり、かつエクソン５１スキッピングを誘導する。特に、本開示は、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１標的領域に相補的なアンチセンスオリゴマーに関する。いくつかの実施形態において、アニーリング部位は、以下のうちのいずれか一つである。

【０１１０】

【表２０】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+61+82) | H51A(+72+99) | H51A(+156+180) |
| H51A(+61+83) | H51A(+73+99) | H51A(+166+190) |
| H51A(+61+89) | H51A(+77+99) | H51A(+171+195) |
| H51A(+66+89) | H51A(+78+99) | H51A(+181+205) |
| H51A(+66+93) | H51A(+79+99) | H51A(+186+210) |
| H51A(+69+92) | H51.SA.(-60-36) | H51A(+191+215) |
| H51A(+69+96) | H51.SA.(-50-26) | H51A(+196+220) |
| H51A(+74+96) | H51.SA.(-45-21) | H51A(+201+225) |
| H51A(+74+99) | H51.SA.(-40-16) | H51A(+206+230) |
| H51A(+74+100) | H51.SA.(-35-11) | H51D(+211-02) |
| H51A(+74+102) | H51.SA.(-30-6) | H51D(+214-05) |
| H51A(+74+103) | H51.SA.(-25-1) | H51D(+217-08) |
| H51A(+75+96) | H51.SA.(-20+5) | H51D(+223-14) |
| H51A(+76+99) | H51.SA.(-5+20) | H51D(+229-20) |
| H51A(+76+105) | H51.SA.(-1+24) | H51D(+232-23) |
| H51A(+80+105) | H51.SA.(-65-41) | H51D(-02-26) |
| H51A(+80+107) | H51.SA.(-70-46) | H51A(+1+30). |
| H51A(+80+108) | H51.SA.(-75-51) | |
| H51A(+83+105) | H51.SA.(-80-56) | |
| H51A(+83+107) | H51.SA.(-85-61) | |
| H51A(+83+109) | H51.SA.(-90-66) | |
| H51A(+84+111) | H51.SA.(-95-71) | |
| H51A(+84+105) | H51.SA.(-100-76) | |
| H51A(+87+109) | H51A(+1+30) | |
| H51A(+93+116) | H51A(+10+39) | |
| H51A(+75+100) | H51A(+6+35) | |
| H51A(+74+101) | H51A(+49+78) | |
| H51A(+74+97) | H51A(+86+110) | |
| H51A(+74+92) | H51A(+96+120) | |
| H51A(+69+99) | H51A(+101+125) | |
| H51A(+70+99) | H51A(+131+155) | |
| H51A(+71+99) | H51A(+151+175) | |

いくつかの実施形態において、アニーリング部位は、Ｈ５１Ａ（＋７４＋９９）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋１００）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋１０２）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋１０３）、Ｈ５１Ａ（＋８０＋１０８）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋１０１）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋９８）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋９７）、Ｈ５１Ａ（＋６９＋９９）、Ｈ５１Ａ（＋７０＋９９）、Ｈ５１Ａ（＋７１＋９９）、Ｈ５１Ａ（＋７２＋９９）、Ｈ５１Ａ（＋７３＋９９）、Ｈ５１．ＳＡ．（－６０－３６）、Ｈ５２．ＳＡ．（－５０－２６）、Ｈ５１．ＳＡ．（－４５－２１）、Ｈ５１．ＳＡ．（－４０－１６）、Ｈ５１．ＳＡ．（－３５－１１）、Ｈ５１．ＳＡ．（－３０－６）、Ｈ５１．ＳＡ．（－１＋２４）、Ｈ５１．ＳＡ．（－６５－４１）、Ｈ５１．ＳＡ．（－７０－４６）、およびＨ５１．ＳＡ．（－７５－５１）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、アニーリング部位は、Ｈ５１Ａ（＋７４＋９７）、Ｈ５１Ａ（＋７０＋９９）、およびＨ５１Ａ（＋７２＋９９）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、アニーリング部位は、Ｈ５１Ａ（＋７４＋９９）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋１００）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋１０２）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋１０３）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋１０１）、Ｈ５１Ａ（＋７４＋９７）、Ｈ５１Ａ（＋６９＋９９）、Ｈ５１Ａ（＋７０＋９９）、Ｈ５１Ａ（＋７２＋９９）、Ｈ５１Ａ（＋７３＋９９）、Ｈ５１．ＳＡ．（－４５－２１）、およびＨ５１．ＳＡ．（－３５－１１

）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、アニーリング部位は、Ｈ５１Ａ（＋７４＋９７）、Ｈ５１Ａ（＋７０＋９９）、およびＨ５１Ａ（＋７２＋９９）からなる群から選択される。

【０１１１】

本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、ジストロフィンプレｍＲＮＡを標的化し、エクソン５１のスキッピングを誘導するため、成熟したスプライシングされたｍＲＮＡ転写物から除外またはスキッピングされる。エクソン５１をスキッピングすることによって、破壊されたリーディングフレームは、インフレーム変異に回復される。ＤＭＤは様々な遺伝的サブタイプからなるが、本開示のアンチセンスオリゴマーは、ジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１をスキッピングするように特別に設計された。エクソン５１のスキッピングに適しているＤＭＤ変異は、ＤＭＤ患者のサブグループ（１３％）を含む。

【０１１２】

エクソン５１スキッピングを誘導するアンチセンスオリゴマーの核酸塩基配列は、ジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１内の特定の標的配列に相補的であるように設計されている。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、ＰＭＯであり、ＰＭＯの各モルホリノ環は、例えば、ＤＮＡ（アデニン、シトシン、グアニン、およびチミン）中に見られる核酸塩基を含む核酸塩基に連結される。

【０１１３】

Ｂ．オリゴマー化学物質の特徴

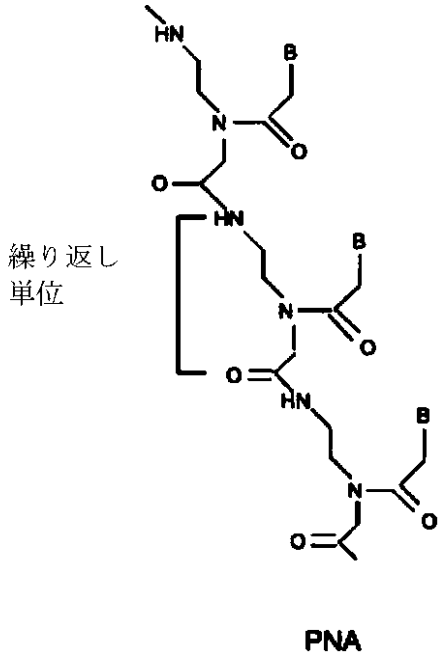
本開示のアンチセンスオリゴマーは、様々なアンチセンスオリゴマー化学物質を用いることができる。オリゴマー化学物質の例としては、モルホリノオリゴマー、ホスホロチオエート修飾オリゴマー、２’Ｏ－メチル修飾オリゴマー、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、ロックド核酸（ＬＮＡ）、ホスホロチオエートオリゴマー、２’Ｏ－ＭＯＥ修飾オリゴマー、２’－フルオロ修飾オリゴマー、２’Ｏ，４’Ｃ－エチレン架橋核酸（ＥＮＡ）、トリシクロ－ＤＮＡ、トリシクロ－ＤＮＡホスホロチオエートサブユニット、２’－Ｏ－［２－（Ｎ－メチルカルバモイル）エチル］修飾オリゴマー（上記のいずれかの組み合わせを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。ホスホロチオエートおよび２’－Ｏ－Ｍｅ－修飾化学物質を組み合わせて、２’Ｏ－Ｍｅ－ホスホロチオエート骨格を生成することができる。例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ／２０１３／１１２０５３号および同第ＷＯ／２００９／００８７２５号（参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい。本開示のオリゴマー化学物質の例示的な実施形態が以下にさらに記載される。

【０１１４】

１．ペプチド核酸（ＰＮＡ）

ペプチド核酸（ＰＮＡ）は、骨格がデオキシリボース骨格と構造的に同形であり、ピリミジンまたはプリン塩基が結合するＮ－（２－アミノエチル）グリシン単位からなる、ＤＮＡの類似体である。天然ピリミジンおよびプリン塩基を含有するＰＮＡは、ワトソン－クリック塩基対合ルールに従い相補的なオリゴマーにハイブリダイズし、塩基対認識の点でＤＮＡを模倣する。ＰＮＡの骨格は、ホスホジエステル結合ではなくペプチド結合によって形成され、アンチセンス適用（以下の構造を参照）によく適したものになる。骨格は非荷電性であり、通常を超える熱安定性を示すＰＮＡ／ＤＮＡまたはＰＮＡ／ＲＮＡ二本鎖をもたらす。ＰＮＡは、ヌクレアーゼまたはプロテアーゼによって認識されない。ＰＮＡの非限定的な例が以下に示される。

【化７７】




PNA

天然の構造に対する根本的構造変化にもかかわらず、ＰＮＡは、ＤＮＡまたはＲＮＡへのヘリックス形態での配列特異的結合が可能である。ＰＮＡの特徴には、相補的なＤＮＡまたはＲＮＡに対する高い結合親和性、単一塩基ミスマッチによって引き起こされる不安定化作用、ヌクレアーゼおよびプロテアーゼに対する耐性、塩濃度に依存しないＤＮＡまたはＲＮＡとのハイブリダイゼーション、およびホモプリンＤＮＡとの三重鎖形成が含まれる。ＰＡＮＡＧＥＮＥ（商標）は、その独自のＢｔｓ　ＰＮＡモノマー（Ｂｔｓ；ベンゾチアゾール－２－スルホニル基）および独自のオリゴマー化プロセスを開発してきた。Ｂｔｓ　ＰＮＡモノマーを使用したＰＮＡオリゴマー化は、脱保護、カップリング、およびキャッピングの反復サイクルから構成される。ＰＮＡは、当該技術分野において公知の任意の技術を使用して合成的に産生され得る。例えば、米国特許第６，９６９，７６６号、同第７，２１１，６６８号、同第７，０２２，８５１号、同第７，１２５，９９４号、同第７，１４５，００６号、および同第７，１７９，８９６号を参照されたい。また、ＰＮＡの調製について、米国特許第５，５３９，０８２号、同第５，７１４，３３１号、および同第５，７１９，２６２も参照されたい。ＰＮＡ化合物のさらなる教示は、Ｎｉｅｌｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５４：１４９７－１５００，１９９１で見ることができる。上記の各々は、その全体が参照により組み込まれる。

【０１１５】

２．ロックド核酸（ＬＮＡ）

アンチセンスオリゴマーはまた、「ロックド核酸」サブユニット（ＬＮＡ）を含有し得る。「ＬＮＡ」は、架橋核酸（ＢＮＡ）と呼ばれる修飾のクラスのメンバーである。ＢＮＡは、リボース環のコンフォメーションをＣ３０－エンド（ノーザン）糖パッカーにロックする共有結合を特徴とする。ＬＮＡの場合、架橋は、２’－Ｏ位置と４’－Ｃ位置との間のメチレンから構成される。ＬＮＡは、骨格の事前組織化および塩基スタッキングを増強して、ハイブリダイゼーションおよび熱安定性を高める。

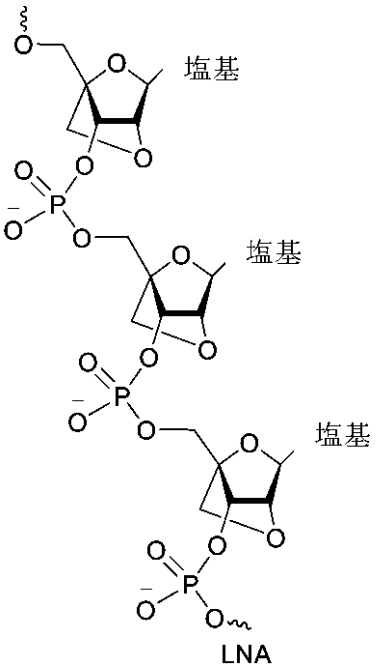
【０１１６】

ＬＮＡの構造は、例えば、Ｗｅｎｇｅｌ，ｅｔ　ａｌ．，Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ（１９９８）４５５、Ｋｏｓｈｋｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ（１９９８）５４：３６０７、Ｊｅｓｐｅｒ　Ｗｅｎｇｅｌ，Ａｃｃｏｕｎｔｓ　ｏｆ　Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓｅａｒｃｈ（１９９９）３２：３０１、Ｏｂｉｋａ，ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（１９９７）３８：８７３５、Ｏｂ

ｉｋａ，ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（１９９８）３９：５４０１、およびＯｂｉｋａ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２００８）１６：９２３０に見ることができ、それらは、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。ＬＮＡの非限定的な例が以下に示される。

【０１１７】

【化７８】



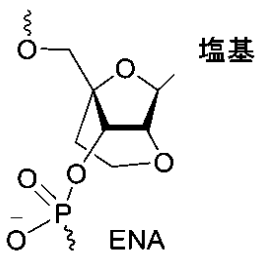

本開示のアンチセンスオリゴマーは、一つまたは複数のＬＮＡを組み込み得る。場合によっては、アンチセンスオリゴマーは、ＬＮＡから完全に構成されてもよい。個々のＬＮＡヌクレオシドサブユニットの合成およびそれらのオリゴマーへの組み込みのための方法は、例えば、米国特許第７，５７２，５８２号、同第７，５６９，５７５号、同第７，０８４，１２５号、同第７，０６０，８０９号、同第７，０５３，２０７号、同第７，０３４，１３３号、同第６，７９４，４９９号、および同第６，６７０，４６１号に記載され、それらの各々は、参照によりその全体が組み込まれる。典型的なサブユニット間リンカーとしては、ホスホジエステル部分およびホスホロチオエート部分が挙げられる。あるいは、非リン含有リンカーが用いられてもよい。さらなる実施形態は、ＬＮＡ含有アンチセンスオリゴマーを含み、各ＬＮＡサブユニットは、ＤＮＡサブユニットによって分離される。ある特定のアンチセンスオリゴマーは、交互のＬＮＡおよびＤＮＡサブユニットから構成され、サブユニット間リンカーは、ホスホロチオエートである。

【０１１８】

２’Ｏ，４’Ｃ－エチレン架橋核酸（ＥＮＡ）は、ＢＮＡのクラスの別のメンバーである。非限定的な例が以下に示される。

【０１１９】

【化７９】



ＥＮＡオリゴマーおよびその調製は、Ｏｂｉｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ（１９９７）３８（５０）：８７３５に記載されており、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本開示のアンチセンスオリゴマーは、一つまたは複数のＥＮＡサブユニットを組み込み得る。

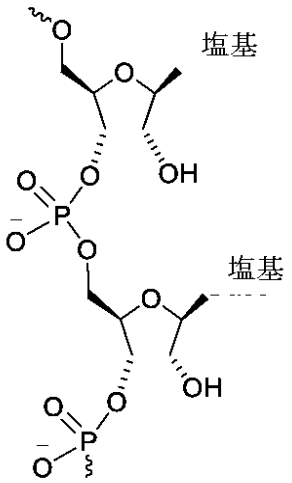
【０１２０】

３．アンロックド核酸（ＵＮＡ）

アンチセンスオリゴマーはまた、アンロックド核酸（ＵＮＡ）サブユニットを含有し得る。ＵＮＡおよびＵＮＡオリゴマーは、サブユニットのＣ２’－Ｃ３’結合が切断されたＲＮＡの類似体である。ＬＮＡは、（ＤＮＡおよびＲＮＡに対して）コンフォメーション的に制限されるが、ＵＮＡは非常に柔軟である。ＵＮＡは、例えば、ＷＯ２０１６／０７０１６６に開示されている。ＵＮＡの非限定的な例が以下に示される。

【０１２１】

【化８０】




典型的なサブユニット間リンカーとしては、ホスホジエステル部分およびホスホロチオエート部分が挙げられる。あるいは、非リン含有リンカーが用いられてもよい。

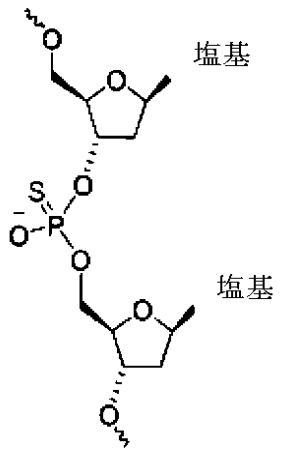
【０１２２】

４．ホスホロチオエート

「ホスホロチオエート」（またはＳ－オリゴ）は、正常なＤＮＡのバリアントであり、非架橋酸素のうちの一つが硫黄によって置き換えられる。ホスホロチオエートの非限定的な例が以下に示される。

【０１２３】

【化８１】




ヌクレオチド間結合の硫化は、５’から３’および３’から５’のＤＮＡ　ＰＯＬ１エキ

ソヌクレアーゼ、ヌクレアーゼＳ１およびＰ１、ＲＮａｓｅ、血清ヌクレアーゼ、ならびにヘビ毒ホスホジエステラーゼを含む、エンドおよびエキソヌクレアーゼの作用を低減する。ホスホロチオエートは、ホスホン酸水素に対する二硫化炭素中の元素硫黄の溶液の作用、または亜リン酸トリエステルをテトラエチルチウラムジスルフィド（ＴＥＴＤ）もしくは３Ｈ－１，２－ベンゾジチオール－３－オン１，１－ジオキシド（ＢＤＴＤ）のいずれかで硫化する方法、の２つの主要な経路によって作製される（例えば、Ｉｙｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．５５，４６９３－４６９９，１９９０（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照）。後者の方法は、ほとんどの有機溶媒中の元素硫黄の不溶性、および二硫化炭素の毒性の問題を回避する。ＴＥＴＤおよびＢＤＴＤ法はまた、より高い純度のホスホロチオエートをもたらす。

【０１２４】

５．トリシクロ－ＤＮＡおよびトリシクロ－ホスホロチオエートサブユニット

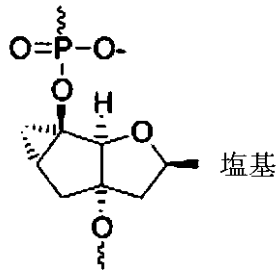
トリシクロ－ＤＮＡ（ｔｃ－ＤＮＡ）は、骨格のコンフォメーション的柔軟性を制限し、ねじれ角γの骨格形状を最適化するために、各ヌクレオチドがシクロプロパン環の導入によって修飾される、拘束されたＤＮＡ類似体のクラスである。ホモ塩基アデニンおよびチミン含有ｔｃ－ＤＮＡは、相補的ＲＮＡと非常に安定したＡ－Ｔ塩基対を形成する。トリシクロＤＮＡおよびその合成は、国際特許出願公開第ＷＯ２０１０／１１５９９３号に記載されており、それは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本開示のアンチセンスオリゴマーは、一つまたは複数のトリシクロ－ＤＮＡサブユニットを組み込み得る。場合によっては、アンチセンスオリゴマーは、トリシクロ－ＤＮＡサブユニットから完全に構成され得る。

【０１２５】

トリシクロ－ホスホロチオエートサブユニットは、ホスホロチオエートサブユニット間リンケージを有するトリシクロ－ＤＮＡサブユニットである。トリシクロ－ホスホロチオエートサブユニットおよびその合成は、国際特許出願公開第ＷＯ２０１３／０５３９２８号に記載されており、それは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本開示のアンチセンスオリゴマーは、一つまたは複数のトリシクロ－ＤＮＡサブユニットを組み込み得る。場合によっては、アンチセンスオリゴマーは、トリシクロ－ＤＮＡサブユニットから完全に構成され得る。トリシクロ－ＤＮＡ／トリシクロ－ホスホチオエートの非限定的な例が以下に示される。

【０１２６】

【化８２】

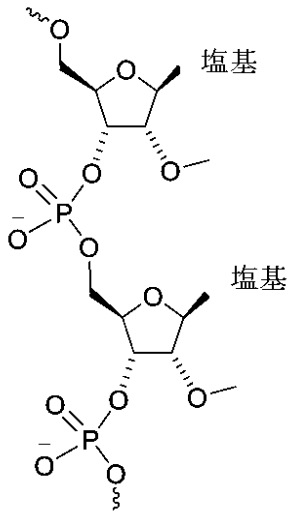



トリシクロ-DNA

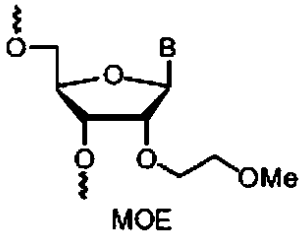
６．２’Ｏ－メチル、２’Ｏ－ＭＯＥ、および２’－Ｆオリゴマー

「２’－Ｏ－Ｍｅオリゴマー」分子は、リボース分子の２’－ＯＨ残基にメチル基を有する。２’－Ｏ－Ｍｅ－ＲＮＡは、ＤＮＡと同じ（または類似の）挙動を示すが、ヌクレアーゼ分解から保護される。２’－Ｏ－Ｍｅ－ＲＮＡはまた、さらなる安定化のためにホスホロチオエートオリゴマー（ＰＴＯ）と組み合わされ得る。２’Ｏ－Ｍｅオリゴマー（ホスホジエステルまたはホスホチオエート）は、当該技術分野の常用技術に従って合成され得る（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Ｙｏｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．３２：２００８－１６，２００４を参照）。２

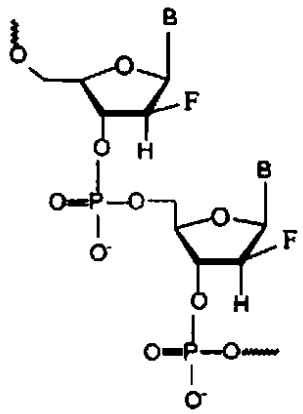
’Ｏ－Ｍｅオリゴマーの非限定的な例が以下に示される。
【０１２７】
【化８３】




２’Ｏ－Ｍｅ
２’Ｏ－メトキシエチルオリゴマー（２’－Ｏ　ＭＯＥ）は、リボース分子の２’－ＯＨ残基にメトキシエチル基を有し、Ｍａｒｔｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ，７８，４８６－５０４，１９９５で考察され、それは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。２’Ｏ　ＭＯＥサブユニットの非限定的な例が以下に示される。
【０１２８】
【化８４】

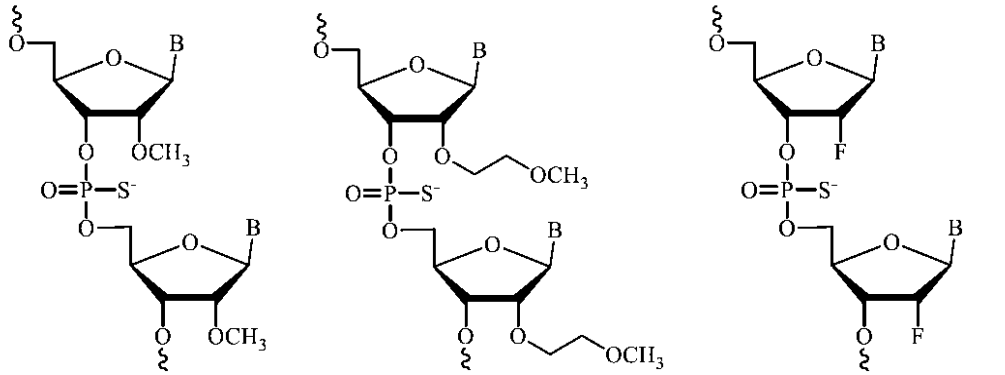



２’－フルオロ（２’－Ｆ）オリゴマーは、２’ＯＨの代わりに２’位にフルオロラジカルを有する。２’－Ｆオリゴマーの非限定的な例が以下に示される。
【０１２９】
【化８５】




２’－Ｆ
２’－フルオロオリゴマーは、ＷＯ２００４／０４３９７７にさらに記載されており、それは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

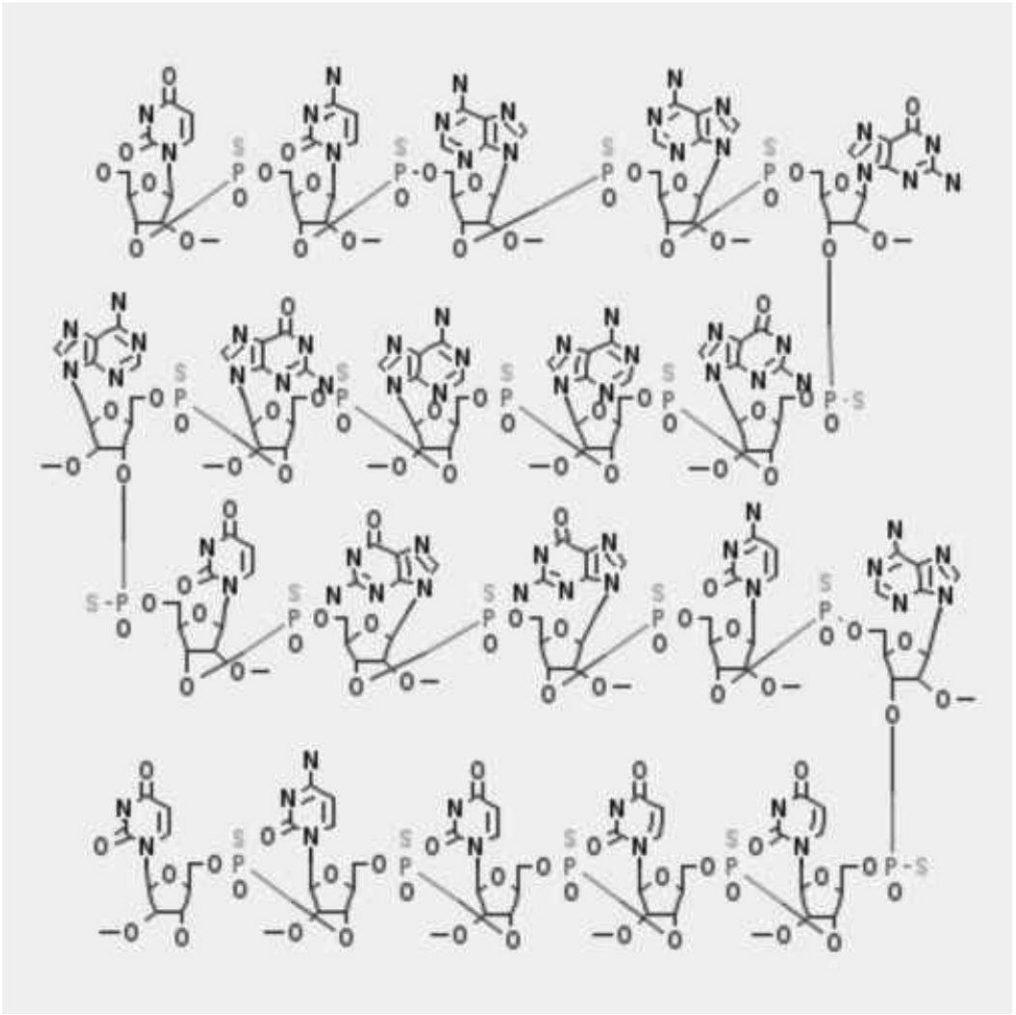
【０１３０】
２’Ｏ－メチル、２’Ｏ－ＭＯＥ、および２’－Ｆオリゴマーはまた、以下に図示されるように、一つまたは複数のホスホロチオエート（ＰＳ）リンケージを含んでもよい。
【０１３１】
【化８６】



２’Ｏ－メチルＰＳ　　２’Ｏ－ＭＯＥ　ＰＳ　　２’－Ｆ　ＰＳ

さらに、２’Ｏ－メチル、２’Ｏ－ＭＯＥ、および２’－Ｆオリゴマーは、例えば、以下に示される２’Ｏ－メチルＰＳオリゴマードリサペルセンのように、オリゴマー全体にわたってＰＳサブユニット間リンケージを含んでもよい。
【０１３２】

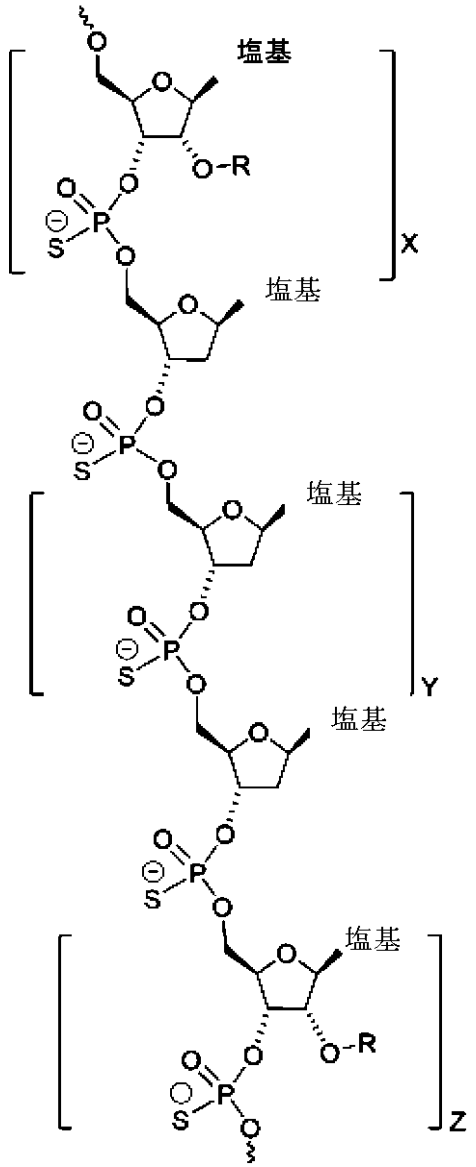
【化８７】



あるいは、２’Ｏ－メチル、２’Ｏ－ＭＯＥ、および／または２’－Ｆオリゴマーは、以下に図示されるように、オリゴマーの末端にＰＳリンケージを含んでもよい。

【０１３３】

【化８８】




式中、
Ｒは、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$（メトキシエチルまたはＭＯＥ）であり、
ｘ、ｙ、およびｚは、それぞれ指定された５’－ウィング、中央ギャップ、および３’－ウィングの各領域内に含有されるヌクレオチドの数を表す。

【０１３４】

本開示のアンチセンスオリゴマーは、一つまたは複数の２’Ｏ－メチル、２’Ｏ－ＭＯＥ、および２’‐Ｆサブユニットを組み込み得、本明細書に記載されるサブユニット間リンケージのいずれかを利用し得る。いくつかの事例において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、２’Ｏ－メチル、２’Ｏ－ＭＯＥ、または２’－Ｆサブユニットから完全に構成され得る。本開示のアンチセンスオリゴマーの一実施形態は、２’Ｏ－メチルサブユニットから完全になる。

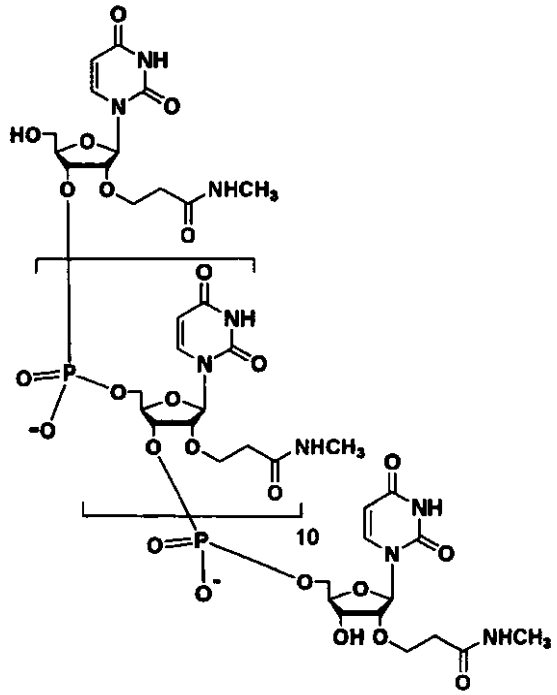
【０１３５】

７．２’－Ｏ－［２－（Ｎ－メチルカルバモイル）エチル］オリゴマー（ＭＣＥ）

ＭＣＥは、本開示のアンチセンスオリゴマーで有用な２’Ｏ修飾リボヌクレオシドの別の例である。ここで、２’ＯＨは、ヌクレアーゼ抵抗性を高めるために２－（Ｎ－メチルカルバモイル）エチル部分へと誘導体化される。ＭＣＥオリゴマーの非限定的な例が以下に示される。

【０１３６】

【化８９】



ＭＣＥおよびその合成は、Ｙａｍａｄａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．（２０１１）７６（９）：３０４２－５３で考察され、それは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本開示のアンチセンスオリゴマーは、一つまたは複数のＭＣＥサブユニットを組み込み得る。

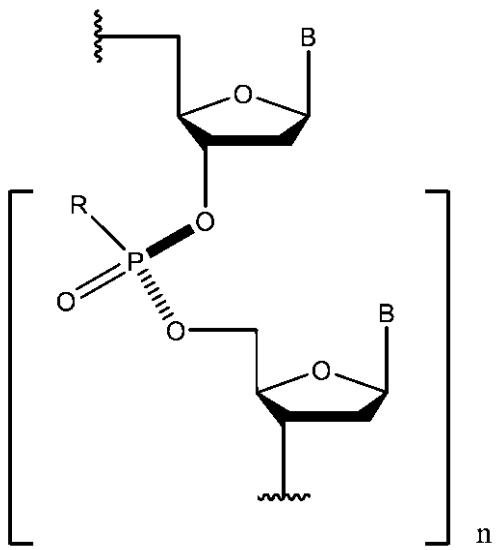
【０１３７】

８．立体特異的オリゴマー

立体特異的オリゴマーは、各リン含有リンケージの立体化学が、実質的に立体的に純粋なオリゴマーが産生されるような合成方法によって固定されるものである。立体特異的オリゴマーの非限定的な例が以下に示される。

【０１３８】

【化９０】



上記の例では、オリゴマーの各リンは、同一の立体配置を有する。さらなる例には、上記のオリゴマーが含まれる。例えば、ＬＮＡ、ＥＮＡ、トリシクロ－ＤＮＡ、ＭＣＥ、２’Ｏ－メチル、２’Ｏ－ＭＯＥ、２’－Ｆ、およびモルホリノ系オリゴマーは、立体特異的リン含有ヌクレオシド間リンケージ、例えば、ホスホロチオエート、ホスホジエステル、

ホスホルアミダート、ホスホロジアミデート、または他のリン含有ヌクレオシド間リンケージを用いて調製され得る。そのようなオリゴマーの調製で使用するための立体特異的オリゴマー、調製方法、キラル制御合成、キラル設計、およびキラル補助剤は、例えば、ＷＯ２０１７１９２６６４、ＷＯ２０１７１９２６７９、ＷＯ２０１７０６２８６２、ＷＯ２０１７０１５５７５、ＷＯ２０１７０１５５５５、ＷＯ２０１５１０７４２５、ＷＯ２０１５１０８０４８、ＷＯ２０１５１０８０４６、ＷＯ２０１５１０８０４７、ＷＯ２０１２０３９４４８、ＷＯ２０１００６４１４６、ＷＯ２０１１０３４０７２、ＷＯ２０１４０１０２５０、ＷＯ２０１４０１２０８１、ＷＯ２０１３０１２７８５８、およびＷＯ２０１１００５７６１に詳述されており、その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１３９】

立体特異的オリゴマーは、$R_P$または$S_P$配置においてリン含有ヌクレオシド間リンケージを有し得る。リンケージの立体配置が制御されるキラルリン含有リンケージは、「立体的に純粋な」と称され、リンケージの立体配置が制御されないキラルリン含有リンケージは、「立体的に不規則な」と称される。ある特定の実施形態において、本開示のオリゴマーは、複数の立体的に純粋なおよび立体的に不規則なリンケージを含み、これにより得られるオリゴマーは、オリゴマーの予め指定された位置に立体的に純粋なサブユニットを有する。立体的に純粋なサブユニットの位置の例は、図７Ａおよび図７Ｂの国際特許出願公開第ＷＯ２０１７／０６２８６２Ａ２号に提供されている。一実施形態において、オリゴマー中の全てのキラルリン含有リンケージは、立体的に不規則である。一実施形態において、オリゴマー中の全てのキラルリン含有リンケージは、立体的に純粋である。

【０１４０】

ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、ｎ個全てのオリゴマー中のキラルリン含有リンケージは、立体的に不規則である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、ｎ個全てのオリゴマー中のキラルリン含有リンケージは、立体的に純粋である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマー中のｎ個のリン含有リンケージのうちの少なくとも１０％（最も近い整数まで）は、立体的に純粋である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマー中のｎ個のリン含有リンケージのうちの少なくとも２０％（最も近い整数まで）は、立体的に純粋である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマー中のｎ個のリン含有リンケージのうちの少なくとも３０％（最も近い整数まで）は、立体的に純粋である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマー中のｎ個のリン含有リンケージのうちの少なくとも４０％（最も近い整数まで）は、立体的に純粋である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマー中のｎ個のリン含有リンケージのうちの少なくとも５０％（最も近い整数まで）は、立体的に純粋である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマー中のｎ個のリン含有リンケージのうちの少なくとも６０％（最も近い整数まで）は、立体的に純粋である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマー中のｎ個のリン含有リンケージのうちの少なくとも７０％（最も近い整数まで）は、立体的に純粋である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマー中のｎ個のリン含有リンケージのうちの少なくとも８０％（最も近い整数まで）は、立体的に純粋である。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマー中のｎ個のリン含有リンケージのうちの少なくとも９０％（最も近い整数まで）は、立体的に純粋である。

【０１４１】

ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも２個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも３個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも４個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも５個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも６個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも７個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも８個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも９個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１０個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１１個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１２個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１３個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１４個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１５個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１６個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１７個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１８個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴ

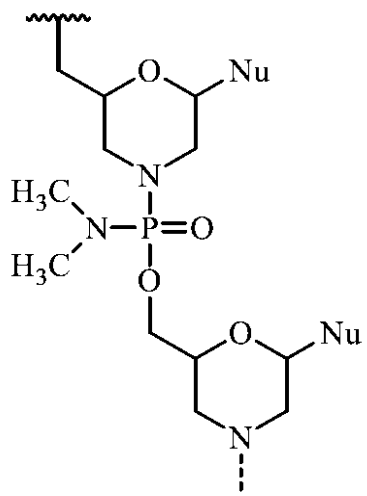
マーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも１９個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。ｎ個（ｎは１以上の整数である）のキラルリン含有リンケージを有するオリゴマーの一実施形態において、オリゴマーは、同じ立体配向（すなわち、$S_P$または$R_P$のいずれか）の少なくとも２０個の連続的な立体的に純粋なリン含有リンケージを含有する。

【０１４２】

９．モルホリノオリゴマー

本開示の例示的な実施形態は、以下の一般構造：

【化９１】

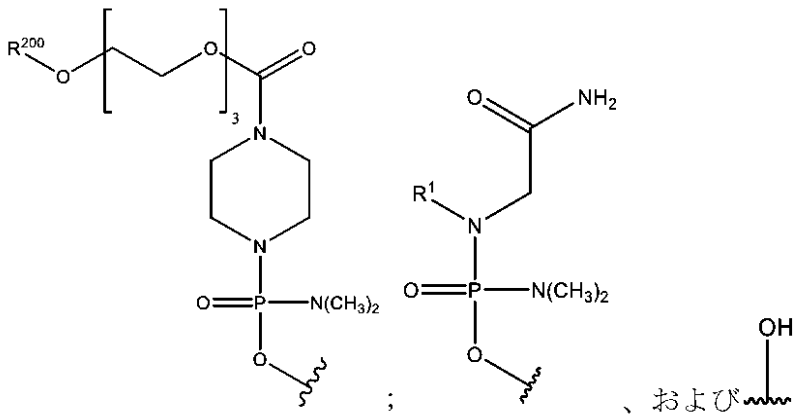


の、かつSummerton，J.，et al.，Antisense & Nucleic Acid Drug Development，7：187－195（1997）の図２に記載されるような、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマーに関する。本明細書に記載されるモルホリノは、上記の一般構造の全ての立体異性体および互変異性体を含むことが意図されている。モルホリノオリゴマーの合成、構造、および結合特性は、米国特許第５，６９８，６８５号、同第５，２１７，８６６号、同第５，１４２，０４７号、同第５，０３４，５０６号、同第５，１６６，３１５号、同第５，５２１，０６３号、同第５，５０６，３３７号、同第８，０７６，４７６号、および同第８，２９９，２０６号に詳述されており、これらは全て参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４３】

ある特定の実施形態において、モルホリノは、オリゴマーの５’または３’末端で「テール」部分（“Ｔ’）とコンジュゲートされて、その安定性および／または溶解性を高める。例示的なテールは、

【化９２】



；



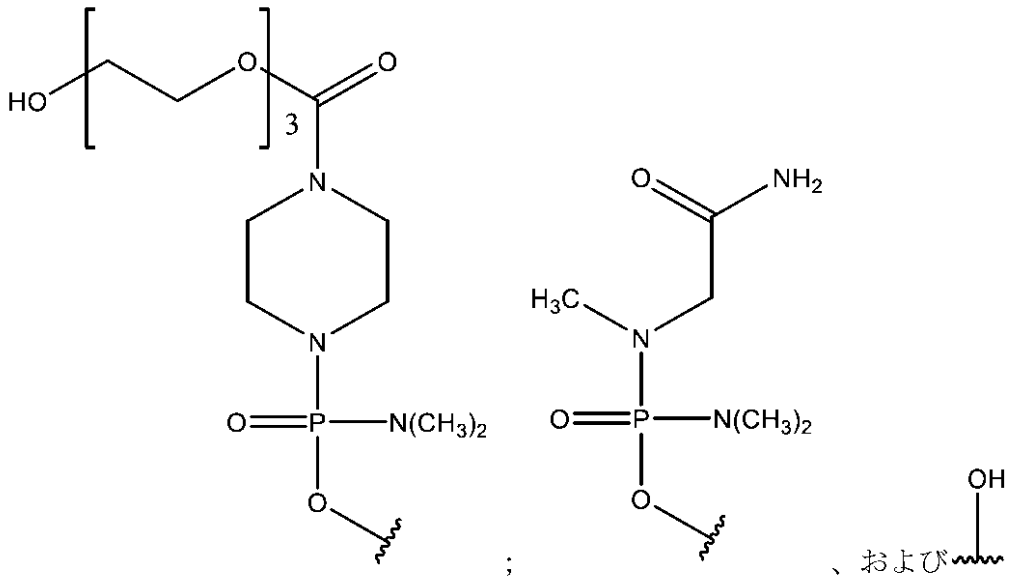
、および



を含み、式中、

$R^{100}$および$R^{200}$は、各々独立して、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、$R^1$は、$C_1$－$C_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、例示的なテールは、

【化９３】



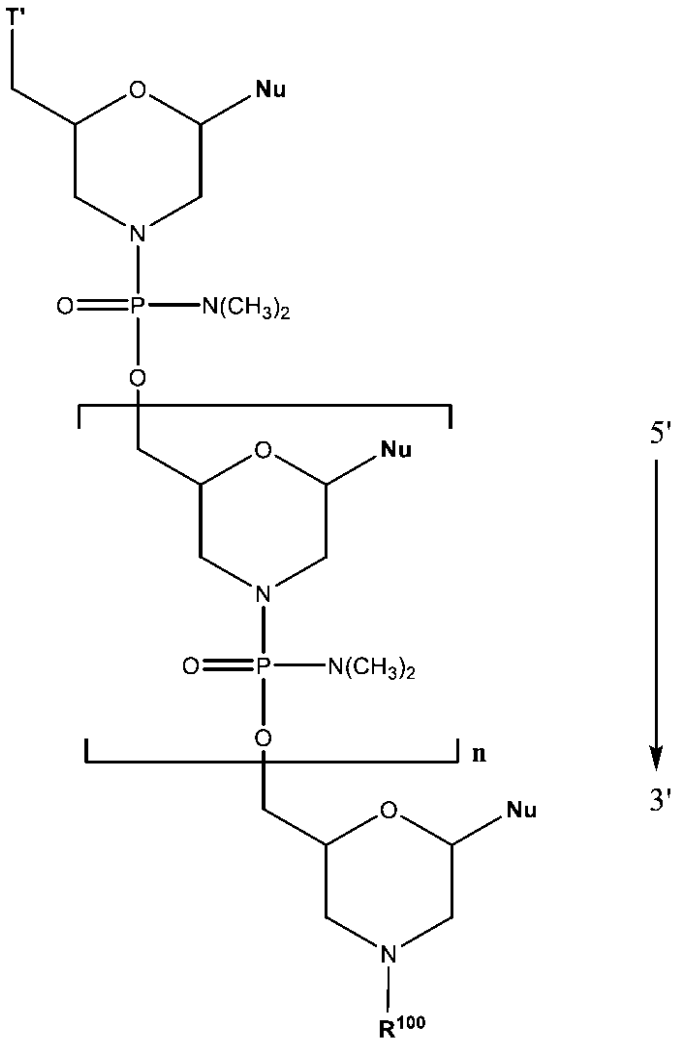

；　　、および

を含む。

【０１４４】

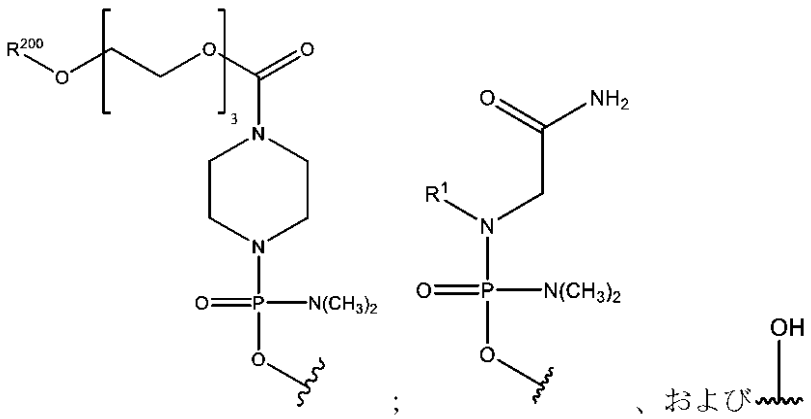
様々な態様において、本開示は、式（Ｉ）に従うアンチセンスオリゴマー、

【化９４】



（Ｉ）

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、
各Ｎｕは、一緒になって標的化配列を形成する核酸塩基であり、
Ｔ’が、
【化９５】



から選択される部分であり、式中、
Ｒ１００およびＲ２００は、各々独立して、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、Ｒ１は、Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、

１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：
【表２１－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号 4 |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号 5 |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号 6 |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号 7 |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 8 |
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号 9 |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号 10 |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 11 |
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 12 |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号 13 |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号 14 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |

【表２１－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |

【表２１－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号88 |

【表２１－４】

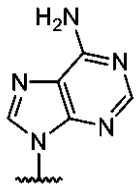
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号119 |

【表２１－５】

| | | |
|---|---|---|
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

のうちの一つにおける核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化９６】



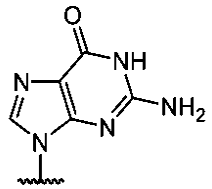
であり、Ｃは

【化９７】



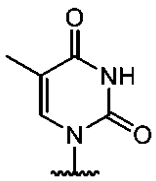
であり、Ｇは

【化９８】



であり、Ｔは

【化９９】



である。

【０１４５】

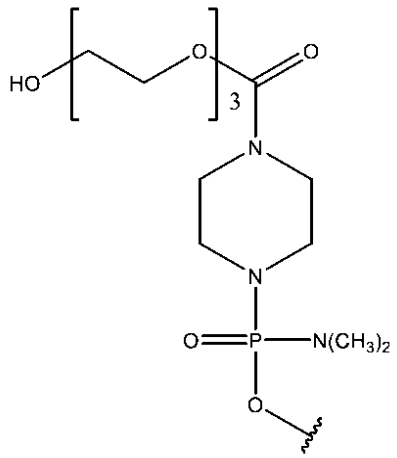
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列

番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【０１４６】

様々な実施形態において、Ｔ’は、

【化１００】




である。

【０１４７】

様々な実施形態において、細胞膜透過性ペプチドは、－Ｒ$_6$（配列番号：１２７）である。様々な実施形態において、細胞膜透過性ペプチドは、－Ｇ－Ｒ$_6$（配列番号：１２８）である。様々な他の実施形態において、細胞膜透過性ペプチドは、－Ｒ$_5$である。様々な他の実施形態において、細胞膜透過性ペプチドは、－Ｇ－Ｒ$_5$である。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマーは、遊離塩基形態である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマーは、薬学的に許容されるその塩である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマーは、そのＨＣｌ（塩酸）塩である。ある特定の実施形態において、ＨＣｌ塩は、６ＨＣｌ塩である。ある特定の実施形態において、ＨＣｌ塩は、５ＨＣｌ塩である。

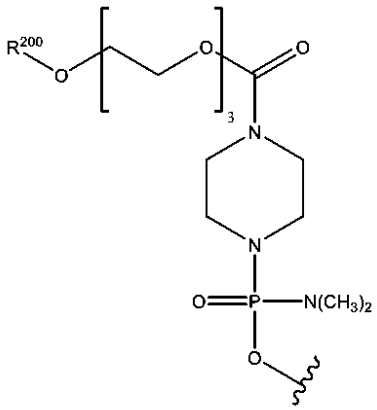
【０１４９】

いくつかの実施形態において、各Ｎｕは独立して、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、アデニン（Ａ）、５－メチルシトシン（５ｍＣ）、ウラシル（Ｕ）、およびヒポキサンチン（Ｉ）から選択される。一部の実施形態では、標的化配列の各チミン（Ｔ）は必要に応じてウラシル（Ｕ）である。例えば、ＰＭＯまたはＰＰＭＯではないアンチセンスオリゴマーは、ウラシル（Ｕ）であるチミン（Ｔ）を有し得る。

【０１５０】

様々な実施形態において、Ｔ’は、

【化１０１】

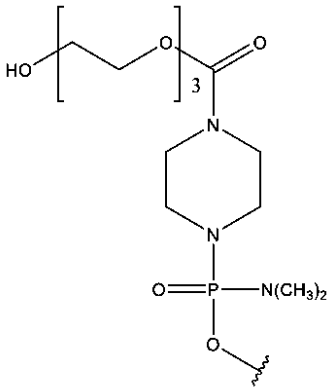


であり、式中、Ｒ２００は、水素または細胞膜透過性ペプチドである。

【０１５１】

様々な実施形態において、Ｔ’は、

【化１０２】

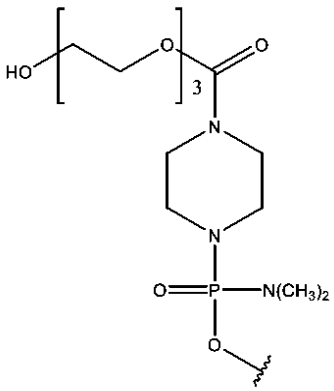


である。

【０１５２】

様々な実施形態において、Ｔ’は、

【化１０３】

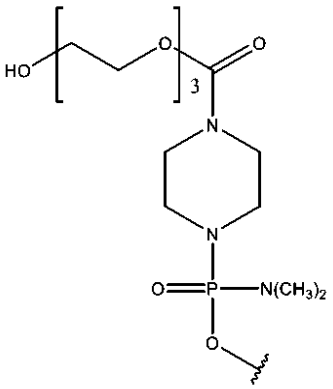


であり、式（Ｉ）のＲ１００は、－Ｇ－Ｒ６（配列番号：１２８）である。

【０１５３】

様々な他の実施形態において、Ｔ’は、

【化１０４】



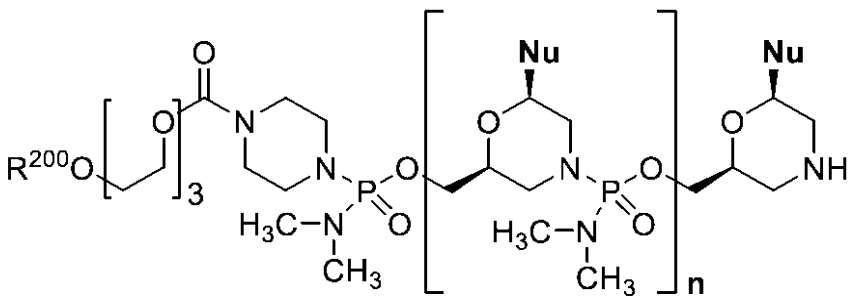
であり、式（Ｉ）のＲ$^{１００}$は、－Ｇ－Ｒ$_{5}$である。

【０１５４】

例えば、式（Ｉ）のいくつかの実施形態を含む、いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、式（ＩＩ）に従うか、

【化１０５】

[5']　　[3']



（ＩＩ）

または薬学的に許容されるその塩であり、式中、Ｒ$^{２００}$は、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、

１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表２２－１】

| アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号１ |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号２ |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号３ |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号１５ |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１６ |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１７ |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号１８ |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号１９ |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号２０ |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号２１ |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２２ |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２３ |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号２４ |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２５ |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号２６ |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号２７ |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号２８ |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号２９ |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号３０ |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号３１ |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号３２ |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号３３ |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号３４ |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号３５ |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号３６ |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号３７ |

【表２２－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |

【表２２－３】

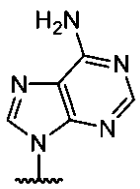
| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号99 |

【表２２－４】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

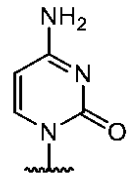
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１０６】

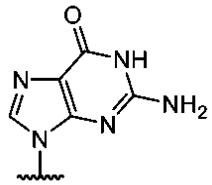


であり、Ｃは

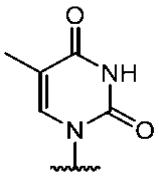
【化１０７】



であり、Ｇは
【化１０８】



であり、Ｔは
【化１０９】



である。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【０１５６】

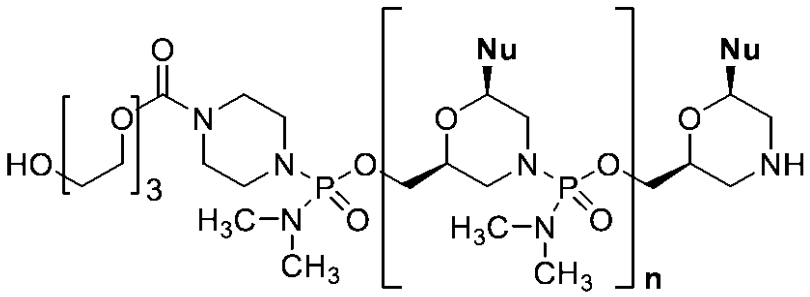
いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマーは、遊離塩基形態である。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマーは、薬学的に許容されるその塩形態である。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマーは、そのＨＣｌ（塩酸）塩である。ある特定の実施形態において、ＨＣｌ塩は、６ＨＣｌ塩である。ある特定の実施形態において、ＨＣｌ塩は、５ＨＣｌ塩である。

【０１５７】

例えば、式（Ｉ）および式（ＩＩ）のいくつかの実施形態を含む、いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、式（ＩＩａ）に従うか、

【化１１０】

[5']　　[3']




(IIa)

または薬学的に許容されるその塩であり、式中、１～ｎ個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表２３－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号 4 |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号 5 |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号 6 |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号 7 |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 8 |

【表２３－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号９ |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号１０ |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号１１ |
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号１２ |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号１３ |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号１４ |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号１５ |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１６ |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１７ |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号１８ |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号１９ |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号２０ |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号２１ |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２２ |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２３ |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号２４ |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２５ |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号２６ |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号２７ |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号２８ |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号２９ |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号３０ |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号３１ |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号３２ |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号３３ |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号３４ |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号３５ |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号３６ |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号３７ |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号３８ |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号３９ |

【表２３－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |

【表２３－４】

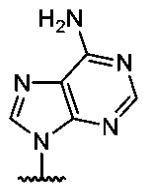
| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号101 |

【表２３－５】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

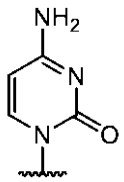
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１１１】



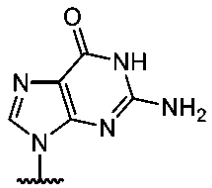
であり、Ｃは

【化１１２】



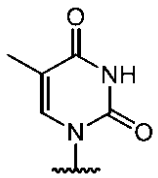
であり、Ｇは

【化１１３】



であり、Ｔは

【化１１４】



である。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、各Ｎｕは独立して、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、アデニン（Ａ）、５－メチルシトシン（５ｍＣ）、ウラシル（Ｕ）、およびヒポキサンチン（Ｉ）から選択される。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、配列番号６３、配列番号１２７、および配列番号１２８に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【０１６０】

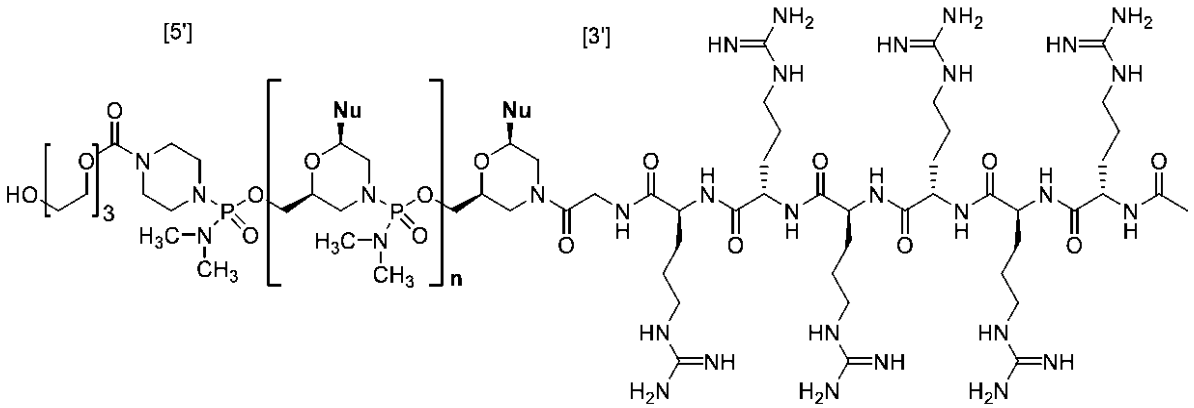
いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマーは、遊離塩基形態である。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマーは、薬学的に許容されるその塩形態である。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマーは、そのＨＣｌ（塩酸）塩である。ある特定の実施形態において、ＨＣｌ塩は、６ＨＣｌ塩である。ある特定の実施形態において、ＨＣｌ塩は、５ＨＣｌ塩である。

【０１６１】

例えば、式（Ｉ）のいくつかの実施形態を含む、いくつかの実施形態において、本開示

のアンチセンスオリゴマーは、式（ＩＩＩ）に従うか、

【化１１５】




式（ＩＩＩ）

または薬学的に許容されるその塩であり、式中、１～ｎ個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表２４－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号１ |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号２ |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号３ |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号４ |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号５ |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号６ |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号７ |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号８ |

【表２４－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号９ |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号１０ |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号１１ |
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号１２ |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号１３ |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号１４ |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号１５ |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１６ |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号１７ |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号１８ |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号１９ |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号２０ |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号２１ |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２２ |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２３ |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号２４ |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号２５ |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号２６ |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号２７ |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号２８ |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号２９ |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号３０ |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号３１ |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号３２ |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号３３ |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号３４ |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号３５ |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号３６ |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号３７ |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号３８ |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号３９ |

【表２４－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |

【表２４－４】

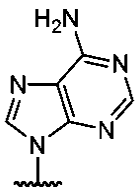
| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |

【表２４－５】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

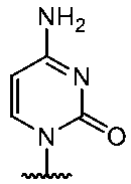
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１１６】



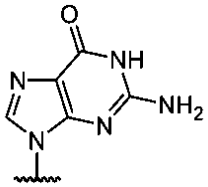
であり、Ｃは

【化１１７】



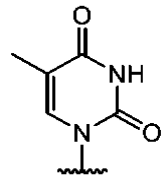
であり、Ｇは

【化１１８】



であり、Ｔは

【化１１９】



である。

【０１６２】

いくつかの実施形態において、各Ｎｕは独立して、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、アデニン（Ａ）、５－メチルシトシン（５ｍＣ）、ウラシル（Ｕ）、およびヒポキサンチン（Ｉ）から選択される。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、および配列番号６３に対応する。いくつかの実施形態において、１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

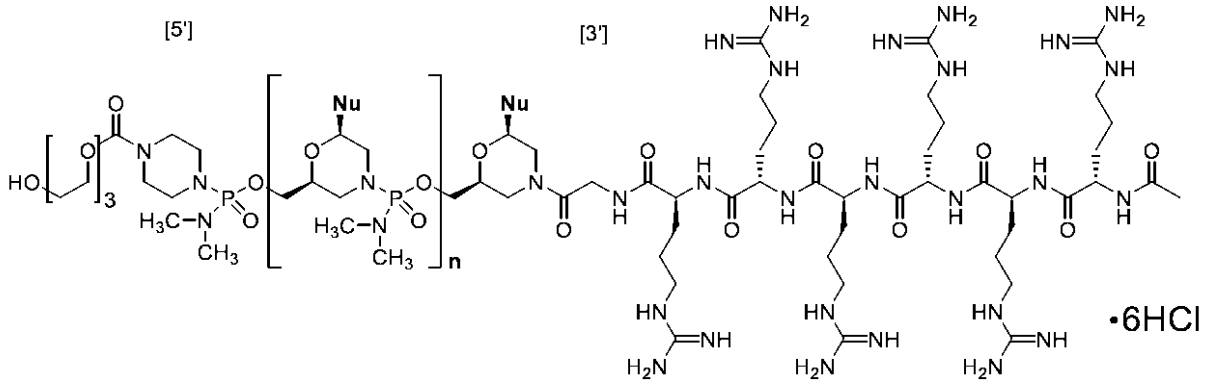
【０１６４】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマーは、遊離塩基形態である。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマーは、アンチセンスオリゴマーの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマーは、そのＨＣｌ（塩酸）塩である。ある特定の実施形態において、ＨＣｌ塩は、６ＨＣｌ塩である。

【０１６５】

例えば、式（Ｉ）のいくつかの実施形態を含む、いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、式（ＩＶ）に従い、

【化１２０】




（ＩＶ）

式中、１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：

【表２５－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号 4 |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号 5 |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号 6 |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号 7 |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 8 |
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号 9 |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号 10 |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 11 |

【表２５－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 12 |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号 13 |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号 14 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |

【表２５－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |

【表２５－４】

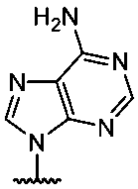
| | | |
|---|---|---|
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号78 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号104 |

【表２５－５】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号109 |
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号125 |

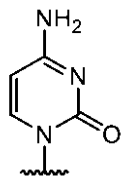
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１２１】



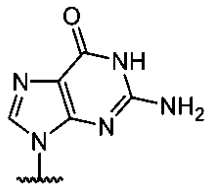
であり、Ｃは

【化１２２】



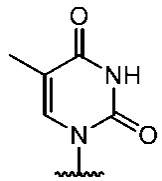
であり、Ｇは

【化１２３】



であり、Ｔは

【化１２４】



である。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、各Ｎｕは独立して、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、アデニン（Ａ）、５－メチルシトシン（５ｍＣ）、ウラシル（Ｕ）、およびヒポキサンチン（Ｉ）から選択される。

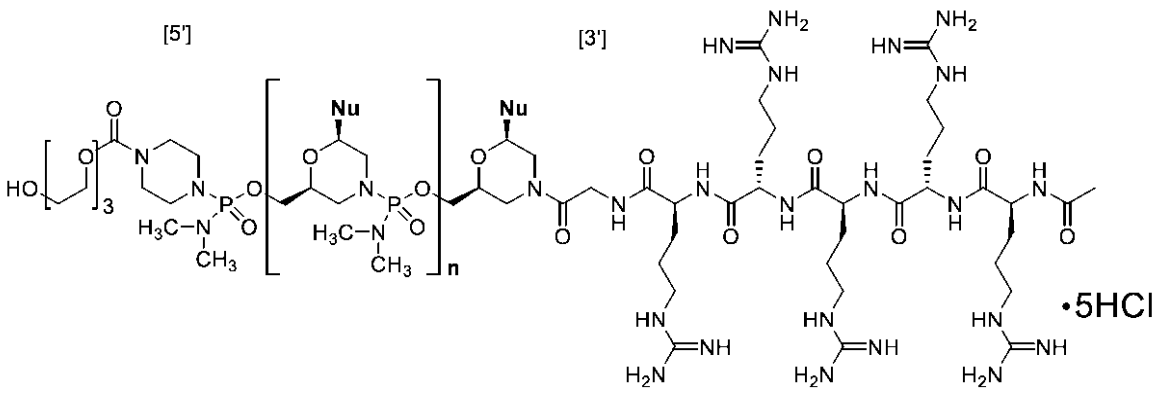
【０１６７】

いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、配列番号６３、配列番号１２７、および配列番号１２８に対応する。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【０１６８】

例えば、式（Ｉ）のいくつかの実施形態を含む、いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、式（Ｖ）に従い、

【化１２５】




(V)

式中、1～(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列:

【表２６－１】

| アニーリング部位 | 配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号 1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号 2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号 3 |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号 4 |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号 5 |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号 6 |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号 7 |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 8 |
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号 9 |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号 10 |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号 11 |
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 12 |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号 13 |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号 14 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号 15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |

【表２６－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |

【表２６－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |

【表２６－４】

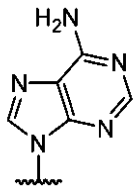
| | | |
|---|---|---|
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |
| H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |
| H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |
| H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGTA AGT TCT | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TAT AAC TTGA TCA AGC AGA GAA AGC | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |

【表２６－５】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |
| H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

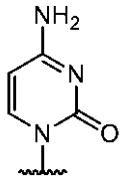
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１２６】



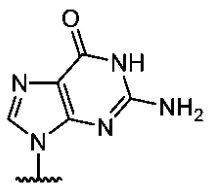
であり、Ｃは

【化１２７】



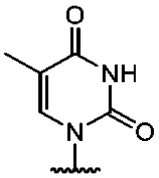
であり、Ｇは

【化１２８】



であり、Ｔは

【化１２９】



である。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、各Ｎｕは独立して、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、アデニン（Ａ）、５－メチルシトシン（５ｍＣ）、ウラシル（Ｕ）、およびヒポキサンチン（Ｉ）から選択される。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、式（Ｖ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号３４、配列番号４５、配列番号４６、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５９、配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３、配列番号６４、配列番号７０、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３に対応する。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号５、配列番号７、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号４５、配列番号４７、配列番号５１、配列番号５２、配列番号５４、配列番号５５、配列番号６１、配列番号６３、配列番号１２７、および配列番号１２８に対応する。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）の１～（ｎ＋１）個の５’から３’の各Ｎｕは、以下の配列：配列番号４７、配列番号５２、および配列番号５４に対応する。

【０１７１】

１０．核酸塩基修飾および置換

ある特定の実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、ＲＮＡ核酸塩基およびＤＮＡ核酸塩基（多くの場合、当該技術分野では単に「塩基」と称される）から構成される。ＲＮＡ塩基は、アデニン（Ａ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、およびグアニン（Ｇ）として一般的に公知である。ＤＮＡ塩基は、アデニン（Ａ）、チミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）、およびグアニン（Ｇ）として一般的に公知である。様々な実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、アデニン（Ａ）、５－メチルシトシン（５ｍＣ）、ウラシル（Ｕ）、およびヒポキサンチン（Ｉ）から構成される。

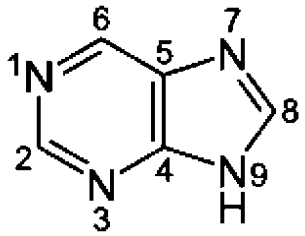
【０１７２】

ある特定の実施形態において、オリゴマー中の一つまたは複数のＲＮＡ塩基またはＤＮＡ塩基は、ＲＮＡ塩基またはＤＮＡ塩基以外の塩基で修飾または置換されてもよい。修飾または置換塩基を含有するオリゴマーは、核酸中で最も一般的に見られる一つまたは複数のプリンまたはピリミジン塩基がそれほど一般的ではない、または非天然の塩基で置き換えられたオリゴマーを含む。

【０１７３】

プリン塩基は、以下の一般式によって記載されるように、イミダゾール環に縮合したピリミジン環を含む。

【化１３０】



プリン

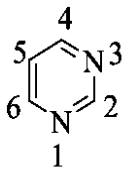
【０１７４】

アデニンおよびグアニンは、核酸中で最も一般的に見られる二つのプリン核酸塩基である。他の天然に存在するプリンとしては、Ｎ$^{6}$－メチルアデニン、Ｎ$^{2}$－メチルグアニン、ヒポキサンチン、および７－メチルグアニンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７５】

ピリミジン塩基は、以下の一般式によって記載されるように、六員ピリミジン環を含む。

【化１３１】



ピリミジンコア

【０１７６】

シトシン、ウラシル、およびチミンは、核酸中で最も一般的に見られるピリミジン塩基である。他の天然に存在するピリミジンとしては、５－メチルシトシン、５－ヒドロキシメチルシトシン、シュードウラシル、および４－チオウラシルが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、本明細書に記載されるオリゴマーは、ウラシルの代わりにチミン塩基を含有する。

【０１７７】

他の好適な塩基としては、２，６－ジアミノプリン、オロチン酸、アグマチジン、リシジン、２－チオピリミジン（例えば、２－チオウラシル、２－チオチミン）、Ｇ－クランプおよびその誘導体、５－置換ピリミジン（例えば、５－ハロウラシル、５－プロピニルウラシル、５－プロピニルシトシン、５－アミノメチルウラシル、５－ヒドロキシメチルウラシル、５－アミノメチルシトシン、５－ヒドロキシメチルシトシン、スーパーＴ）、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、７－アザ－２，６－ジアミノプリン、８－アザ－７－デアザグアニン、８－アザ－７－デアザアデニン、８－アザ－７－デアザ－２，６－ジアミノプリン、スーパーＧ、スーパーＡ、およびＮ４－エチルシトシン、またはそれらの誘導体；Ｎ$^{2}$－シクロペンチルグアニン（ｃＰｅｎｔ－Ｇ）、Ｎ$^{2}$－シクロペンチル－２－アミノプリン（ｃＰｅｎｔ－ＡＰ）、およびＮ$^{2}$－プロピル－２－アミノプリン（Ｐｒ－ＡＰ）、シュードウラシル、またはそれらの誘導体；ならびに２，６－ジフルオロトルエンのような縮重塩基もしくはユニバーサル塩基、または無塩基部位のような欠けている塩基（例えば、１－デオキシリボース、１，２－ジデオキシリボース、１－デオキシ－２－Ｏ－メチルリボース；あるいは環酸素が窒素で置き換えられているピロリジン誘導体（アザリボース））が挙げられるが、これらに限定されない。スーパーＡ、スーパーＧ、およびスーパーＴの誘導体の例は、米国特許第６，６８３，１７３号（Ｅｐｏｃｈ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で見ることができ、それは、参照により完全に本明細書に組み込まれる。ｃＰｅｎｔ－Ｇ、ｃＰｅｎｔ－ＡＰ、およびＰｒ－ＡＰは、ｓｉＲＮＡに組み込まれたときに免疫賦活作用を低減することが示された（Ｐｅａｃｏｃｋ Ｈ．ｅｔ ａ

ｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２０１１，１３３，９２００）。シュードウラシルは、ウラシルの天然に存在する異性化バージョンであり、ウリジンにおける通常のＮ－グリコシドというよりむしろＣ－グリコシドによる。シュードウリジン含有合成ｍＲＮＡは、ウリジン含有ｍＰｖＮＡと比較して、改善された安全性プロファイルを有し得る（ＷＯ２００９１２７２３０（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる））。

【０１７８】

ある特定の核酸塩基は、本開示のアンチセンスオリゴマーの結合親和性を高めるために特に有用である。これらには、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン、ならびにＮ－２、Ｎ－６、およびＯ－６置換プリン（２－アミノプロピルアデニン、５－プロピニルウラシル、および５－プロピニルシトシンを含む）が含まれる。５－メチルシトシン置換は、核酸二本鎖の安定性を０．６～１．２℃増加させることが示されており、さらに具体的には２’－Ｏ－メトキシエチル糖修飾と組み合わせた場合に、現在より好ましい塩基置換である。追加の例示的な修飾核酸塩基には、核酸塩基の少なくとも一つの水素原子がフッ素で置き換えられているものが含まれる。

【０１７９】

１１．アンチセンスオリゴマーの薬学的に許容される塩

本明細書に記載されるアンチセンスオリゴマーのある特定の実施形態は、アミノまたはアルキルアミノなどの塩基性官能基を含有してもよく、したがって、薬学的に許容される酸と薬学的に許容される塩を形成することができる。この点における「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示のアンチセンスオリゴマーの比較的非毒性の無機酸および有機酸付加塩を指す。これらの塩は、投与ビヒクルまたは剤形製造プロセスにおいて原位置で調製され得るか、または本開示の精製されたアンチセンスオリゴマーを、その遊離塩基形態で、好適な有機酸もしくは無機酸と別々に反応させ、その後の精製中にそのようにして形成された塩を単離することによって調製され得る。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩（naphthylate）、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。（例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．（１９７７）「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ」，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１－１９を参照）。

【０１８０】

主題のアンチセンスオリゴマーの薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の有機酸または無機酸からの、アンチセンスオリゴマーの従来の非毒性塩または第四級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような従来の非毒性塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸に由来するもの；ならびに例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸（ｓａｌｉｃｙｃｌｉｃ）、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸（ｉｓｏｔｈｉｏｎｉｃ）などの有機酸から調製された塩が挙げられる。

【０１８１】

ある特定の実施形態では、本開示のアンチセンスオリゴマーは、一つまたは複数の酸性官能基を含有してもよく、したがって、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの事例において、「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示のアンチセンスオリゴマーの比較的非毒性の無機塩基および有機塩基付加塩を指す。これらの塩は同様に、投与ビヒクルまたは剤形製造プロセスにおいて原位置で調製され得るか、または精製されたアンチセンスオリゴマーを、その遊離酸形態で、好適な塩基、例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩と

、アンモニアと、または薬学的に許容される有機第一級アミン、第二級アミン、もしくは第三級アミンと別々に反応させることによって調製され得る。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、およびアルミニウム塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。（例えば、上記のＢｅｒｇｅらを参照）。

【０１８２】

ＩＩＩ．製剤および投与方法

ある特定の実施形態において、本開示は、本明細書に記載されるアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩の治療送達に好適な製剤または医薬組成物を提供する。したがって、ある特定の実施形態において、本開示は、一つまたは複数の薬学的に許容される担体（添加剤）および／または希釈剤と共に製剤化した、治療有効量の本明細書に記載されるアンチセンスオリゴマーのうちの一つまたは複数、または薬学的に許容されるその塩を含む、薬学的に許容される組成物を提供する。本開示のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩を単独で投与することは可能であるが、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を医薬製剤（組成物）として投与することが好ましい。一実施形態において、製剤のアンチセンスオリゴマーは、式（ＩＩＩ）または薬学的に許容されるその塩に従う。

【０１８３】

本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩に適用可能であり得る核酸分子の送達のための方法は、例えば、Ａｋｈｔａｒ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ｔｒｅｎｄｓ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏ．，２：１３９；Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｆｏｒ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ｅｄ．Ａｋｈｔａｒ，１９９５，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ、およびＳｕｌｌｉｖａｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＣＴ ＷＯ９４／０２５９５に記載されている。これらおよび他のプロトコルは、本開示のアンチセンスオリゴマーを含む、実質的に任意の核酸分子の送達に利用され得る。

【０１８４】

本開示の医薬組成物は、固体または液体形態での投与のために特別に製剤化されてもよく、以下に適合したものを含む：（１）経口投与、例えば、水薬（水性または非水性の液剤または懸濁剤）、錠剤（頬側、舌下、または全身吸収を目的とした）、ボーラス剤、散剤、顆粒剤、舌に適用するためのペースト剤、（２）例えば、滅菌液剤もしくは懸濁剤または徐放性製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、硬膜外注射による非経口投与、（３）例えば、皮膚に塗布されるクリーム、軟膏、または制御放出性パッチもしくはスプレーとしての局所塗布、（４）例えば、ペッサリー、クリーム、または発泡体としての膣内または直腸内、（５）舌下、（６）眼内、（７）経皮、あるいは（８）経鼻。

【０１８５】

薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、（１）糖類、例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース、（２）デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン、（３）セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロース、（４）粉末トラガカント、（５）麦芽、（６）ゼラチン、（７）タルク、（８）賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐剤ワックス、（９）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油、（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコール、（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール、（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル、（１３）寒天、（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム、（１５）アルギン酸、（１６）発熱性物質除去蒸留水、（１７）等張生理食塩水、（１８）リンゲル液、（１９）エチルアルコール、（２０）ｐＨ

緩衝液、（２１）ポリエステル、ポリカーボネート、および／またはポリ酸無水物、ならびに（２２）医薬製剤で用いられる他の非毒性適合性物質が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８６】

本開示のアンチセンスオリゴマーを用いた製剤に適した剤の追加の非限定的な例としては、ＰＥＧコンジュゲート核酸；リン脂質コンジュゲート核酸；親油性部分を含有する核酸；ホスホロチオエート；様々な組織への薬物の侵入を増強することができるＰ糖タンパク質阻害剤（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｐ８５など）：生分解性ポリマー、例えば、埋め込み後の徐放性送達のためのポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コグリコリド）ミクロスフェア（Ｅｍｅｒｉｃｈ，Ｄ Ｆ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｃｅｌｌ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ，８，４７－５８）Ａｌｋｅｒｍｅｓ，Ｉｎｃ．Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，Ｍａｓｓ．；および負荷ナノ粒子、例えば、ポリブチルシアノアクリレートで作られるもの（血液脳関門にわたって薬物を送達することができ、神経取込み機構を変化させることができる）（Ｐｒｏｇ Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｂｉｏｌ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，２３，９４１－９４９，１９９９）が挙げられる。

【０１８７】

本開示はまた、ポリ（エチレングリコール）（「ＰＥＧ」）脂質（ＰＥＧ修飾、分岐、および非分岐、もしくはそれらの組み合わせ、または長期循環型リポソームもしくはステルスリポソーム）を含有する、表面修飾リポソームを含む組成物の使用を特徴とする。本開示のオリゴマーコンジュゲートはまた、様々な分子量の共有結合ＰＥＧ分子も含むことができる。これらの製剤は、標的組織における薬物の蓄積を増加させるための方法を提供する。このクラスの薬物担体は、単核細胞貪食系（ＭＰＳまたはＲＥＳ）によるオプソニン化および排除に抵抗し、それにより、カプセル化薬物の血液循環時間の延長および組織曝露の増強を可能にする（Ｌａｓｉｃ ｅｔ ａｌ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９５，９５，２６０１－２６２７、Ｉｓｈｉｗａｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．１９９５，４３，１００５－１０１１）。そのようなリポソームは、おそらく溢血および血管新生標的組織における捕捉によって、腫瘍に選択的に蓄積することが示されている（Ｌａｓｉｃ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ １９９５，２６７，１２７５－１２７６、Ｏｋｕ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ，１２３８，８６－９０）。長期循環型リポソームは、特にＭＰＳの組織に蓄積することが知られている従来のカチオン性リポソームと比較して、ＤＮＡおよびＲＮＡの薬物動態および薬力学を増強する（Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９９５，４２，２４８６４－２４８７０、Ｃｈｏｉ ｅｔ ａｌ．，国際ＰＣＴ公開第ＷＯ９６／１０３９１号、Ａｎｓｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，国際ＰＣＴ公開第ＷＯ９６／１０３９０号、Ｈｏｌｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．，国際ＰＣＴ公開第ＷＯ９６／１０３９２号）。また、長期循環型リポソームは、肝臓や脾臓などの代謝的に攻撃的なＭＰＳ組織において蓄積を回避するそれらの能力に基づいて、カチオン性リポソームと比較して、より大きい程度まで薬物をヌクレアーゼ分解から保護する可能性がある。

【０１８８】

さらなる実施形態において、本開示は、米国特許第６，６９２，９１１号、同第７，１６３，６９５号、および同第７，０７０，８０７号に記載されるような、送達のために調製されたアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩の医薬組成物を含む。この点に関して、一実施形態において、本開示は、単独で、あるいはＰＥＧ（例えば、分岐もしくは非分岐ＰＥＧ、または両方の混合物）と組み合わせて、ＰＥＧおよび標的化部分と組み合わせて、あるいは架橋剤と組み合わせた上記のいずれかの、リシンおよびヒスチジン（ＨＫ）のコポリマーを含む組成物中の本開示のアンチセンスオリゴマー（米国特許第７，１６３，６９５号、同第７，０７０，８０７号、および６，６９２，９１１号に記載）を提供する。ある特定の実施形態において、本開示は、グルコン酸修飾ポリヒスチジンまたはグルコニル化ポリヒスチジン／トランスフェリン－ポリリシンを含む医薬組成物中のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を提供する。当業者で

あれば、ＨｉｓおよびＬｙｓに類似した特性を有するアミノ酸が組成物内で置換され得ることも認識する。

【０１８９】

湿潤剤、乳化剤、および滑沢剤（ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなど）、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤、芳香剤、防腐剤、ならびに酸化防止剤も組成物中に存在することができる。

【０１９０】

薬学的に許容される酸化防止剤の例としては、（１）水溶性酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど、（２）油溶性酸化防止剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ－トコフェロールなど、および（３）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが挙げられる。

【０１９１】

本開示の製剤には、経口、経鼻、局所（頬側および舌下を含む）、直腸、膣、ならびに／または非経口投与に適した製剤が含まれる。製剤は、便利に単位剤形で提示され得、薬学の技術分野で周知の任意の方法によって調製され得る。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わされ得る有効成分の量は、処置される対象および特定の投与様式に応じて異なる。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わされ得る有効成分の量は、概して、治療効果をもたらす活性成分の量である。概して、この量は、有効成分の約０．１パーセント～約９９パーセント、好ましくは約５パーセント～約７０パーセント、最も好ましくは約１０パーセント～約３０パーセントの範囲である。

【０１９２】

ある特定の実施形態において、本開示の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、およびポリマー担体、例えば、ポリエステルおよびポリ酸無水物から選択される賦形剤と、本開示のアンチセンスオリゴマーと、を含む。一実施形態において、製剤のアンチセンスオリゴマーは、式（ＩＩＩ）に従う。ある特定の実施形態において、上記の製剤は、本開示のアンチセンスオリゴマーを経口的にバイオアベイラビリティにする。

【０１９３】

これらの製剤または医薬組成物を調製する方法には、本開示のアンチセンスオリゴマーを担体、および必要に応じて一つまたは複数の副成分と会合させるステップを含む。概して、製剤は、本開示のアンチセンスオリゴマーを液体担体、もしくは微粉化固体担体、またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要な場合、生成物を成形することによって調製される。

【０１９４】

経口投与に適した本開示の製剤は、カプセル剤、カシェー剤、丸剤、錠剤、トローチ剤（風味付けした基剤、通常はスクロースおよびアカシアもしくはトラガカント）、散剤、顆粒剤、または水性もしく非水性の液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油または油中水の液体乳剤として、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、または香錠（不活性基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、もしくはスクロースおよびアカシア）および／もしくは口内洗浄液としての形態などであってもよく、各々は、有効成分として、本開示のアンチセンスオリゴマーの所定量を含有する。本開示のアンチセンスオリゴマーはまた、ボーラス剤、舐剤、またはペースト剤として投与されてもよい。

【０１９５】

経口投与のための本開示の固形剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤など）において、有効成分は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、および／または以下のいずれかなどの一つまたは複数の薬学的に許容される担体と混合されてもよい：（１）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロー

ス、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸、（２）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシア、（３）保湿剤、例えば、グリセロール、（４）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、（５）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、（６）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物および界面活性剤、例えば、ポロキサマーおよびラウリル硫酸ナトリウム、（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、非イオン性界面活性剤、（８）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土など、（９）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、およびそれらの混合物、（１０）着色剤、ならびに（１１）放出制御剤、例えば、クロスポビドンまたはエチルセルロース。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤を含んでもよい。類似のタイプの固体医薬組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した、軟質および硬質シェルのゼラチンカプセル剤中の充填剤としても用いられ得る。

【０１９６】

錠剤は、必要に応じて一つまたは複数の副成分との圧縮または成型によって作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製され得る。成型錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成型することによって作製され得る。

【０１９７】

本開示の医薬組成物の錠剤および他の固体剤形、例えば、糖剤、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤は、必要に応じて、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶性コーティング、および医薬品製剤化技術で周知の他のコーティングを用いて、獲得または調製され得る。また、それらは、所望の放出プロファイル、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび／またはミクロスフェアを提供するために、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な割合で使用して、その中の有効成分の徐放または制御放出を提供するように製剤化されてもよい。それらは、例えば凍結乾燥など、迅速放出のために製剤化されてもよい。それらは、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によって、または使用直前に滅菌水に溶解され得る滅菌固体医薬組成物の形態の滅菌剤、もしくはいくつかの他の滅菌注射用媒体を組み込むことによって滅菌され得る。また、これらの医薬組成物は必要に応じて、不透明化剤を含有してもよく、それらが有効成分（複数可）のみを、または優先的に、消化管の特定の部分において、必要に応じて遅延した様式で放出する組成物を有してもよい。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。有効成分はまた、適切な場合、上記の賦形剤のうちの一つまたは複数を有する、マイクロカプセル形態であってもよい。

【０１９８】

本開示のアンチセンスオリゴマーの経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。有効成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物など、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有してもよい。

【０１９９】

不活性希釈剤に加えて、経口医薬組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、芳香剤、ならびに防腐剤などのアジュバントも含むことができる。

【０２００】

活性化合物に加えて、懸濁剤は、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁化剤を含有してもよい。

【０２０１】

直腸投与または膣投与用の製剤は、坐剤として提示され得、これは、本開示の一つまたは複数の化合物を、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、またはサリチル酸塩を含む一つまたは複数の好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製され得、これは室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔で溶解し、活性化合物を放出する。

【０２０２】

本明細書に提供されるオリゴマーの局所投与または経皮投与のための製剤または剤形は、散剤、噴霧剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ剤、および吸入剤を含む。活性オリゴマーコンジュゲートは、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体と、および必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤、または噴射剤と混合され得る。軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、およびゲル剤は、本開示の活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

【０２０３】

散剤および噴霧剤は、本開示のアンチセンスオリゴマーに加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。噴霧剤はさらに、クロロフルオロ炭化水素などの通例の噴射剤、ならびにブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を含有することができる。

【０２０４】

経皮パッチは、本開示のアンチセンスオリゴマーの体内への制御送達を提供するというさらなる利点を有する。そのような剤形は、オリゴマーを適切な媒体に溶解するか、または分散させることによって作製され得る。吸収促進剤もまた、皮膚にわたる薬剤の流れを増加させるために使用され得る。そのような流れの速度は、当該技術分野で公知の方法の中でも特に、速度制御膜を提供すること、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に薬剤を分散させることのいずれかによって制御され得る。

【０２０５】

非経口投与に適した医薬組成物は、一つまたは複数の薬学的に許容される滅菌等張水性もしくは非水性液剤、分散液剤、懸濁剤もしくは乳剤、または使用直前に滅菌注射用液剤もしくは分散液剤に再構成され得る滅菌粉剤と組み合わせて、本開示の一つまたは複数のオリゴマーコンジュゲートを含んでもよく、これらは、糖、アルコール、酸化防止剤、バッファ、静菌剤、製剤を意図されたレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含有し得る。本開示の医薬組成物で用いられ得る好適な水性および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液剤の場合に必要な粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持され得る。一実施形態において、医薬組成物のアンチセンスオリゴマーは、式（ＩＶ）に従う。

【０２０６】

また、これらの医薬組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤などのアジュバ

ントを含有してもよい。主題のオリゴマーコンジュゲートに対する微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確保され得る。また、糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含むことが望ましい場合もある。さらに、注射用剤形の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど、吸収を遅延させる剤を含めることによってもたらされ得る。

【０２０７】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、当該技術分野で公知の方法の中でも特に、水溶性が乏しい結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与された薬物形態の吸収の遅延は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。

【０２０８】

注射用デポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で主題のオリゴマーコンジュゲートのマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製され得る。ポリマーに対するオリゴマーの比率および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、オリゴマー放出の速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、体内組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルションに薬物を封入することによっても調製され得る。

【０２０９】

本開示のアンチセンスオリゴマーが、ヒトおよび動物に医薬品として投与されるとき、それらは、それ自体が、または例えば、薬学的に許容される担体と組み合わせたアンチセンスオリゴマーの０．１～９９％（より好ましくは１０～３０％）を含有する医薬組成物として投与され得る。

【０２１０】

本開示の製剤または調製物は、経口的、非経口的、局所的、または直腸に投与され得る。これらは典型的には、各投与経路に適した形態で投与される。例えば、それらは、錠剤もしくはカプセル形態で、注射、吸入、目薬、軟膏、坐剤、もしくは注入によって、ローションもしくは軟膏によって局所的に、または坐剤によって直腸に投与される。

【０２１１】

選択される投与経路にかかわらず、好適な水和形態で使用され得る本開示のアンチセンスオリゴマーもしくは薬学的に許容されるその塩、および／または本開示の医薬組成物は、当業者に公知の従来的な方法によって薬学的に許容される剤形に製剤化され得る。本開示の医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、特定の患者に対して許容できないほどの毒性を示すことなく、該患者、組成物、および投与方法に対して望ましい治療反応を達成するために有効である有効成分の量を得るために変動し得る。

【０２１２】

選択される投与量レベルは、用いられる本開示の特定のアンチセンスオリゴマー、またはそのエステル、塩、もしくはアミドの活性、投与経路、投与時刻、用いられる特定のオリゴマーの排泄速度または代謝速度、吸収の速度および程度、処置の期間、用いられる特定のオリゴマーと組み合わせて使用される他の薬物、化合物、および／または材料、処置されている患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康状態、および既往歴、ならびに医学技術で周知の同様の要因を含む、様々な要因に依存する。

【０２１３】

当該技術分野における通常の技術を有する医師または獣医であれば、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定および処方することができる。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで、医薬組成物中で用いられる本開示のアンチセンスオリゴマーの投与を開始し、望ましい効果が達成されるまで

投与量を徐々に増加させることができる。概して、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩の好適な１日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量であるアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩の量である。そのような有効用量は、概して、本明細書に記載される要因に依存する。概して、患者のための本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩の経口、静脈内、脳室内、および皮下用量は、示された効果のために使用される場合、１日当たり体重１キログラム当たり約０．０００１～約１００ｍｇの範囲である。

【０２１４】

いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、概して、約１０～約１６０ｍｇ／ｋｇまたは約２０～約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。場合によっては、１６０ｍｇ／ｋｇを超える用量が必要である場合もある。いくつかの実施形態において、静脈内投与のための用量は、約０．５ｍｇ～１６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーは、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１１ｍｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約１８ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２１ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約２６ｍｇ／ｋｇ、約２７ｍｇ／ｋｇ、約２８ｍｇ／ｋｇ、約２９ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３１ｍｇ／ｋｇ、約３２ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ、約３４ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約３６ｍｇ／ｋｇ、約３７ｍｇ／ｋｇ、約３８ｍｇ／ｋｇ、約３９ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４１ｍｇ／ｋｇ、約４２ｍｇ／ｋｇ、約４３ｍｇ／ｋｇ、約４４ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約４６ｍｇ／ｋｇ、約４７ｍｇ／ｋｇ、約４８ｍｇ／ｋｇ、約４９ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５１ｍｇ／ｋｇ、約５２ｍｇ／ｋｇ、約５３ｍｇ／ｋｇ、約５４ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約５６ｍｇ／ｋｇ、約５７ｍｇ／ｋｇ、約５８ｍｇ／ｋｇ、約５９ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１０５ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１１５ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１３５ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１４５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１５５ｍｇ／ｋｇ、または約１６０ｍｇ／ｋｇ（それらの間の全ての整数を含む）の用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーは、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、概して、約１０～約１６０ｍｇ／ｋｇまたは約２０～約１６０ｍｇ／ｋ

ｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、静脈内投与のための式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩の用量は、約０．５ｍｇ～１６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１１ｍｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約１８ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２１ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約２６ｍｇ／ｋｇ、約２７ｍｇ／ｋｇ、約２８ｍｇ／ｋｇ、約２９ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３１ｍｇ／ｋｇ、約３２ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ、約３４ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約３６ｍｇ／ｋｇ、約３７ｍｇ／ｋｇ、約３８ｍｇ／ｋｇ、約３９ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４１ｍｇ／ｋｇ、約４２ｍｇ／ｋｇ、約４３ｍｇ／ｋｇ、約４４ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約４６ｍｇ／ｋｇ、約４７ｍｇ／ｋｇ、約４８ｍｇ／ｋｇ、約４９ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５１ｍｇ／ｋｇ、約５２ｍｇ／ｋｇ、約５３ｍｇ／ｋｇ、約５４ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約５６ｍｇ／ｋｇ、約５７ｍｇ／ｋｇ、約５８ｍｇ／ｋｇ、約５９ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１０５ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１１５ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１３５ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１４５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１５５ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ（それらの間の全ての整数を含む）の用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、概して、約１０～約１６０ｍｇ／ｋｇまたは約２０～約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、静脈内投与のための式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマーの用量は、約０．５ｍｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態にお

いて、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１１ｍｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約１８ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２１ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約２６ｍｇ／ｋｇ、約２７ｍｇ／ｋｇ、約２８ｍｇ／ｋｇ、約２９ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３１ｍｇ／ｋｇ、約３２ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ、約３４ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約３６ｍｇ／ｋｇ、約３７ｍｇ／ｋｇ、約３８ｍｇ／ｋｇ、約３９ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４１ｍｇ／ｋｇ、約４２ｍｇ／ｋｇ、約４３ｍｇ／ｋｇ、約４４ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約４６ｍｇ／ｋｇ、約４７ｍｇ／ｋｇ、約４８ｍｇ／ｋｇ、約４９ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５１ｍｇ／ｋｇ、約５２ｍｇ／ｋｇ、約５３ｍｇ／ｋｇ、約５４ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約５６ｍｇ／ｋｇ、約５７ｍｇ／ｋｇ、約５８ｍｇ／ｋｇ、約５９ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１０５ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１１５ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１３５ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１４５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１５５ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ（それらの間の全ての整数を含む）の用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０２１７】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、概して、約１０～約１６０ｍｇ／ｋｇまたは約２０～約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、静脈内投与のための式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマーの用量は、約０．５ｍｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１１ｍｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約１８ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２１ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約２６ｍｇ／ｋｇ、約２７ｍｇ／ｋｇ、約２８ｍｇ／ｋｇ、約２９ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３１ｍｇ／ｋｇ、約３２ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ、約３４ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約３６ｍｇ／ｋｇ、約３７ｍｇ／ｋｇ、約３８ｍｇ／ｋｇ、約３９ｍｇ／ｋｇ、

約４０ｍｇ／ｋｇ、約４１ｍｇ／ｋｇ、約４２ｍｇ／ｋｇ、約４３ｍｇ／ｋｇ、約４４ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約４６ｍｇ／ｋｇ、約４７ｍｇ／ｋｇ、約４８ｍｇ／ｋｇ、約４９ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５１ｍｇ／ｋｇ、約５２ｍｇ／ｋｇ、約５３ｍｇ／ｋｇ、約５４ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約５６ｍｇ／ｋｇ、約５７ｍｇ／ｋｇ、約５８ｍｇ／ｋｇ、約５９ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１０５ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１１５ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１３５ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１４５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１５５ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ（それらの間の全ての整数を含む）の用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩａ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０２１８】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、概して、約１０～約１６０ｍｇ／ｋｇまたは約２０～約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、静脈内投与のための式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩の用量は、約０．５ｍｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１１ｍｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約１８ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２１ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約２６ｍｇ／ｋｇ、約２７ｍｇ／ｋｇ、約２８ｍｇ／ｋｇ、約２９ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３１ｍｇ／ｋｇ、約３２ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ、約３４ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約３６ｍｇ／ｋｇ、約３７ｍｇ／ｋｇ、約３８ｍｇ／ｋｇ、約３９ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４１ｍｇ／ｋｇ、約４２ｍｇ／ｋｇ、約４３ｍｇ／ｋｇ、約４４ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約４６ｍｇ／ｋｇ、約４７ｍｇ／ｋｇ、約４８ｍｇ／ｋｇ、約４９ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５１ｍｇ／ｋｇ、約５２ｍｇ／ｋｇ、約５３ｍｇ／ｋｇ、約５４ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約５６ｍｇ／ｋｇ、約５７ｍｇ／ｋｇ、約５８ｍｇ／ｋｇ、約５９ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、

約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１０５ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１１５ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１３５ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１４５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１５５ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ（それらの間の全ての整数を含む）の用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、概して、約１０～約１６０ｍｇ／ｋｇまたは約２０～約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、静脈内投与のための式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマーの用量は、約０．５ｍｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１１ｍｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約１８ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２１ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約２６ｍｇ／ｋｇ、約２７ｍｇ／ｋｇ、約２８ｍｇ／ｋｇ、約２９ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３１ｍｇ／ｋｇ、約３２ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ、約３４ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約３６ｍｇ／ｋｇ、約３７ｍｇ／ｋｇ、約３８ｍｇ／ｋｇ、約３９ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４１ｍｇ／ｋｇ、約４２ｍｇ／ｋｇ、約４３ｍｇ／ｋｇ、約４４ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約４６ｍｇ／ｋｇ、約４７ｍｇ／ｋｇ、約４８ｍｇ／ｋｇ、約４９ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５１ｍｇ／ｋｇ、約５２ｍｇ／ｋｇ、約５３ｍｇ／ｋｇ、約５４ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約５６ｍｇ／ｋｇ、約５７ｍｇ／ｋｇ、約５８ｍｇ／ｋｇ、約５９ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１０５ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１１５ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１３５ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１４５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１５５ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ（それらの間の全ての整数を含む）の用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学

的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０２２０】

いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、概して、約１０～約１６０ｍｇ／ｋｇまたは約２０～約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、静脈内投与のための式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマーの用量は、約０．５ｍｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１１ｍｇ／ｋｇ、約１２ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約１８ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２１ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約２６ｍｇ／ｋｇ、約２７ｍｇ／ｋｇ、約２８ｍｇ／ｋｇ、約２９ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３１ｍｇ／ｋｇ、約３２ｍｇ／ｋｇ、約３３ｍｇ／ｋｇ、約３４ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約３６ｍｇ／ｋｇ、約３７ｍｇ／ｋｇ、約３８ｍｇ／ｋｇ、約３９ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４１ｍｇ／ｋｇ、約４２ｍｇ／ｋｇ、約４３ｍｇ／ｋｇ、約４４ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約４６ｍｇ／ｋｇ、約４７ｍｇ／ｋｇ、約４８ｍｇ／ｋｇ、約４９ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５１ｍｇ／ｋｇ、約５２ｍｇ／ｋｇ、約５３ｍｇ／ｋｇ、約５４ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約５６ｍｇ／ｋｇ、約５７ｍｇ／ｋｇ、約５８ｍｇ／ｋｇ、約５９ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１０５ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１１５ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１３５ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１４５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１５５ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ（それらの間の全ての整数を含む）の用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ

）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、式（Ｖ）のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０２２１】

所望される場合、活性化合物の有効な日用量は、一日を通して適切な間隔で、必要に応じて単位剤形で別々に投与される、二、三、四、五、六回、またはそれより多くの部分用量として投与されてもよい。ある特定の状況において、投与は１日１回の投与である。ある特定の実施形態において、投与は、機能性ジストロフィンタンパク質の所望の発現を維持するために、必要な場合、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４日毎、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２週毎、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヵ月毎に１回または複数回の投与である。ある特定の実施形態において、投与は、二週間毎に１度、１回または複数回の投与である。いくつかの実施形態において、投与は、二週間毎に１度、１回の投与である。様々な実施形態において、投与は、毎月１回または複数回の投与である。ある特定の実施形態において、投与は、毎月１回の投与である。

【０２２２】

様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーは、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で毎週投与される。本明細書で使用される場合、毎週は、一週間毎の当該技術分野で認められた意味を有すると理解される。

【０２２３】

様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその

塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で隔週投与される。本明細書で使用される場合、隔週は、二週間毎の当該技術分野で認められた意味を有すると理解される。

【０２２４】

様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で三週毎に投与される。本明細書で使用される場合、三週間毎は、三週間に１度の当該技術分野で認められた意味を有すると理解される。

【０２２５】

様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約３０ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。様々な実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約４０ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約６０ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約８０ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１００ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１２０ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１４０ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、約１６０ｍｇ／ｋｇの用量で毎月投与される。本明細書で使用される場合、毎月は、月毎の当該技術分野で認められた意味を有すると理解される。

【０２２６】

当該技術分野で理解されるように、毎週、隔週、三週間毎、または毎月の投与は、本明細書で考察されるように、１回または複数回の投与または部分用量であってもよい。

【０２２７】
本明細書に記載される核酸分子およびアンチセンスオリゴマーは、本明細書に記載され、かつ当該技術分野において公知のような、リポソームへの封入、イオン導入、またはハイドロゲル、シクロデキストリン、生分解性ナノカプセル、および生体接着性ミクロスフェアなどの他のビヒクルへの組み込みが挙げられるが、これらに限定されない、当業者に公知の様々な方法によって細胞に投与され得る。ある特定の実施形態において、マイクロ乳化技術を利用して、親油性（非水溶性）医薬品のバイオアベイラビリティを改善し得る。例としては、Ｔｒｉｍｅｔｒｉｎｅ（Ｄｏｒｄｕｎｏｏ，Ｓ．Ｋ．，ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｐｈａｒｍａｃｙ，１７（１２），１６８５－１７１３，１９９１）、およびＲＥＶ ５９０１（Ｓｈｅｅｎ，Ｐ．Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ ８０（７），７１２－７１４，１９９１）が挙げられる。利点の中でも特に、マイクロ乳化は、循環系の代わりにリンパ系への吸収を優先的に誘導し、それにより肝臓を迂回し、肝胆道循環における化合物の破壊を防止することによって、増強されたバイオアベイラビリティを提供する。

【０２２８】
開示の一態様において、製剤は、本明細書に提供されるオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩から形成されるミセルと、ミセルが約１００ｎｍ未満の平均直径を有する少なくとも一つの両親媒性担体とを含有する。より好ましい実施形態は、約５０ｎｍ未満の平均直径を有するミセルを提供し、さらに好ましい実施形態は、約３０ｎｍ未満またはさらに約２０ｎｍ未満の平均直径を有するミセルを提供する。

【０２２９】
全ての好適な両親媒性担体が企図されるが、現在好ましい担体は概して、一般的に安全と認められている（ＧＲＡＳ）状態を有し、かつ本開示のアンチセンスオリゴマーを可溶化すること、および溶液が複雑な水相（ヒト胃腸管に見られるものなど）と接触した後の段階でそれをマイクロ乳化することの両方ができる担体である。これらの要件を満たす両親媒性成分は、通常、ＨＬＢ（親水性－親油性のバランス）値が２－２０であり、それらの構造は、Ｃ－６からＣ－２０の範囲の直鎖脂肪族ラジカルを含有する。例としては、ポリエチレングリコール化脂肪酸グリセリドおよびポリエチレングリコールがある。

【０２３０】
両親媒性担体の例としては、飽和および一不飽和ポリエチレングリコール化脂肪酸グリセリド、例えば、完全または部分的に水素化された様々な植物油から得られるものが挙げられる。そのような油は有利に、トリー、ジー、およびモノー脂肪酸グリセリド、ならびに対応する脂肪酸のジーおよびモノーポリ（エチレングリコール）エステルからなり得、特に好ましい脂肪酸組成物としては、カプリン酸４～１０％、カプリン酸３～９％、ラウリン酸４０～５０％、ミリスチン酸１４～２４％、パルミチン酸４～１４％、およびステアリン酸５～１５％が挙げられる。別の有用なクラスの両親媒性担体としては、飽和もしくは一不飽和脂肪酸（ＳＰＡＮ（登録商標）シリーズ）または対応するエトキシ化類似体（ＴＷＥＥＮ（登録商標）シリーズ）を有する、部分的にエステル化されたソルビタンおよび／またはソルビトールが挙げられる。

【０２３１】
Ｇｅｌｕｃｉｒｅシリーズ、Ｌａｂｒａｆｉｌ、Ｌａｂｒａｓｏｌ、またはＬａｕｒｏｇｌｙｃｏｌ（全てＧａｔｔｅｆｏｓｓｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｓａｉｎｔ Ｐｒｉｅｓｔ，Ｆｒａｎｃｅによって製造および流通）、ＰＥＧ－モノーオレイン酸、ＰＥＧ－ジーオレイン酸、ＰＥＧ－モノーラウリン酸およびジーラウリン酸、レシチン、ポリソルベート８０など（米国および世界中の多くの企業によって製造および流通）を含む市販の両親媒性担体が、特に有用であり得る。

【０２３２】
ある特定の実施形態において、送達は、本開示の医薬組成物を好適な宿主細胞に導入するために、リポソーム、ナノカプセル、微粒子、ミクロスフェア、脂質粒子、小胞などを使用することによって行い得る。特に、本開示の医薬組成物は、脂質粒子、リポソーム、

小胞、ナノスフェア、ナノ粒子などのいずれかに封入された送達用に製剤化され得る。そのような送達ビヒクルの製剤化および使用は、公知の技術および従来の技術を使用して行われ得る。

【０２３３】

本開示での使用に適した親水性ポリマーは、容易に水溶性であり、小胞形成脂質に共有結合することができ、かつ毒性作用なしにｉｎ　ｖｉｖｏで耐容性がある（すなわち、生体適合性である）ものである。好適なポリマーとしては、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）、ポリ乳酸（ポリラクチドとも呼ばれる）、ポリグリコール酸（ポリグリコリドとも呼ばれる）、ポリ乳酸－ポリグリコール酸コポリマー、およびポリビニルアルコールが挙げられる。ある特定の実施形態において、ポリマーは、約１００もしくは１２０ダルトン～最大で約５，０００もしくは１０，０００ダルトン、または約３００ダルトン～約５，０００ダルトンの重量平均分子量を有する。他の実施形態において、ポリマーは、約１００～約５，０００ダルトンの重量平均分子量を有する、または約３００～約５，０００ダルトンの重量平均分子量を有する、ポリ（エチレングリコール）である。ある特定の実施形態において、ポリマーは、約７５０ダルトンの重量平均分子量を有するポリ（エチレングリコール）、例えば、ＰＥＧ（７５０）である。ポリマーは、その中のモノマーの数によっても定義され得、本開示の好ましい実施形態は、少なくとも約三つのモノマーのポリマーを利用し、三つのモノマーからなるそのようなＰＥＧポリマーは、分子量が約１３２ダルトンである。

【０２３４】

本開示での使用に適し得る他の親水性ポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ポリメトキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、および誘導体化セルロース、例えば、ヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースが挙げられる。

【０２３５】

ある特定の実施形態において、本開示の製剤は、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、アクリルエステルおよびメタクリルエステルのポリマー、ポリビニルポリマー、ポリグリコリド、ポリシロキサン、ポリウレタンおよびそのコポリマー、セルロース、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリスチレン、乳酸およびグリコール酸のポリマー、ポリ酸無水物、ポリ（オルソ）エステル、ポリ（酪酸）（ｐｏｌｙ（ｂｕｔｉｃ　ａｃｉｄ））、ポリ（吉草酸）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン）、多糖類、タンパク質、ポリヒアルロン酸、ポリシアノアクリレート、ならびにそれらのブレンド、混合物、またはコポリマーからなる群から選択される生体適合性ポリマーを含む。

【０２３６】

シクロデキストリンは、６、７、または８グルコース単位からなる環状オリゴ糖であり、それぞれギリシャ文字α、β、またはγによって示される。グルコース単位は、α－１，４－グルコシド結合によって連結される。糖単位の椅子型配座の結果として、全ての二次ヒドロキシル基（Ｃ－２、Ｃ－３における）が環の一方の側に位置する一方で、Ｃ－６における全ての一次ヒドロキシル基は、他方の側に位置する。結果として、外面は親水性であり、シクロデキストリンを水溶性にする。対照的に、シクロデキストリンの空洞は、それらが原子Ｃ－３およびＣ－５の水素によって、かつエーテル様酸素によって覆われているため、疎水性である。これらのマトリックスは、例えば、１７α－エストラジオールなどのステロイド化合物を含む、様々な比較的疎水性の化合物との複合体形成を可能にする（例えば、ｖａｎ　Ｕｄｅｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｐｌａｎｔ　Ｃｅｌｌ　Ｔｉｓｓ．Ｏｒｇ．Ｃｕｌｔ．３８：１－３－１１３（１９９４）を参照）。複合体形成は、ファンデルワールス相互作用および水素結合形成によって起こる。シクロデキストリンの化学的性質に関する一般的なレビューについては、Ｗｅｎｚ，Ａｇｎｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．，３３：８０３－８２２（１９９４）を参照されたい。

【０２３７】

シクロデキストリン誘導体の物理化学的性質は、置換の種類および程度に大きく依存す

る。例えば、それらの水溶性は、不溶性（例えば、トリアセチル－ベーター－シクロデキストリン）から１４７％可溶性（ｗ／ｖ）（Ｇ－２－ベーター－シクロデキストリン）の範囲である。さらに、それらは多くの有機溶媒に可溶性である。シクロデキストリンの特性は、それらの溶解度を増減させることによって、様々な製剤構成成分の溶解度の制御を可能にする。

【０２３８】

多数のシクロデキストリンおよびそれらの調製のための方法が記載されている。例えば、Ｐａｒｍｅｔｅｒ（Ｉ）ら（米国特許第３，４５３，２５９号）およびＧｒａｍｅｒａら（米国特許第３，４５９，７３１号）が、電気的中性シクロデキストリンについて記載している。他の誘導体としては、カチオン特性を有するシクロデキストリン［Ｐａｒｍｅｔｅｒ（ＩＩ），米国特許第３，４５３，２５７号］、不溶性架橋シクロデキストリン（Ｓｏｌｍｓ，米国特許第３，４２０，７８８号）、およびアニオン特性を有するシクロデキストリン［Ｐａｒｍｅｔｅｒ（ＩＩＩ），米国特許第３，４２６，０１１号］が挙げられる。アニオン特性を有するシクロデキストリン誘導体の中でも、カルボン酸、亜リン酸、亜ホスフィン酸、ホスホン酸、リン酸、チオホスホン酸、チオスルフィン酸、およびスルホン酸が、親シクロデキストリンに付加されている［Ｐａｒｍｅｔｅｒ（ＩＩＩ）、米国特許第３，４５３，２５７号を参照］。さらに、スルホアルキルエーテルシクロデキストリン誘導体は、Ｓｔｅｌｌａら（米国特許第５，１３４，１２７号）によって記載されている。

【０２３９】

リポソームは、水性内部区画を取り囲む少なくとも一つの脂質二重層膜からなる。リポソームは、膜のタイプおよびサイズによって特徴付けられ得る。小単ラメラ小胞（ＳＵＶ）は単一膜を有し、典型的には、直径が０．０２～０．０５μｍの範囲であり、大単ラメラ小胞（ＬＵＶＳ）は、典型的には０．０５μｍよりも大きい。オリゴラメラ大小胞およびマルチラメラ小胞は、複数の、通常は同心性の膜層を有し、典型的には０．１μｍよりも大きい。いくつかの非同心膜を有するリポソームは、すなわち、より大きい小胞内に含有されるいくつかのより小さい小胞は、多胞体小胞と呼ばれる。

【０２４０】

本開示の一態様は、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を含有するリポソームを含む製剤に関し、リポソーム膜は、増加した担持能力を有するリポソームを提供するように製剤化される。あるいは、または加えて、本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、リポソームのリポソーム二重層内に含有され得るか、またはその上に吸着され得る。本開示のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、脂質界面活性剤と凝集され、リポソームの内部空間内に担持され得る。これらの場合、リポソーム膜は、活性薬剤－界面活性剤凝集体の崩壊効果に抵抗するように製剤化される。

【０２４１】

本開示の一実施形態によると、リポソームの脂質二重層は、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）で誘導体化された脂質を含有し、これによりＰＥＧ鎖は、脂質二重層の内面からリポソームによって封入された内部空間へと延在し、かつ脂質二重層の外部から周囲環境へと延在する。

【０２４２】

本開示のリポソーム内に含有される活性薬剤は、可溶化形態である。界面活性剤および活性薬剤の凝集体（対象の活性薬剤を含有するエマルションまたはミセルなど）は、本開示によるリポソームの内部空間内に閉じ込められ得る。界面活性剤は、活性薬剤を分散させ可溶化するように作用し、様々な鎖長（例えば、約Ｃ１４～約Ｃ２０）の生体適合性リゾホスファチジルコリン（ＬＰＧ）を含むがこれに限定されない、任意の好適な脂肪族、脂環式、または芳香族界面活性剤から選択され得る。ＰＥＧ－脂質などのポリマー誘導体化脂質は、ミセル／膜融合を阻害するように作用するため、また界面活性剤分子へのポリマーの添加が界面活性剤のＣＭＣを減少させ、ミセル形成を助けるため、ミセル形成にも

利用され得る。マイクロモル濃度範囲のＣＭＯを有する界面活性剤が好ましく、より高いＣＭＣ界面活性剤を利用して、本開示のリポソーム内に閉じ込められたミセルを調製し得る。

【０２４３】

本開示によるリポソームは、当該技術分野で公知の様々な技術のいずれかによって調製され得る。例えば、米国特許第４，２３５，８７１号、公開ＰＣＴ出願第ＷＯ９６／１４０５７号、Ｎｅｗ ＲＲＣ，Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ：Ａ ｐｒａｃｔｉｃａｌ ａｐｐｒｏａｃｈ，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ（１９９０），ｐａｇｅｓ ３３－１０４、およびＬａｓｉｃ ＤＤ，Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ ｆｒｏｍ ｐｈｙｓｉｃｓ ｔｏ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ ＢＶ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ，１９９３を参照されたい。例えば、本開示のリポソームは、リポソーム中で所望の誘導体化脂質の最終モルパーセントに相当する脂質濃度で、親水性ポリマーで誘導体化された脂質を予め形成されたリポソームに拡散することによって、例えば、予め形成されたリポソームを脂質グラフトポリマーから構成されるミセルに曝露することによって、調製され得る。親水性ポリマーを含有するリポソームはまた、当該技術分野で公知のように、均質化、脂質場水和（lipid-field hydration）、または押出技術によって形成され得る。

【０２４４】

別の例示的な製剤化手順において、活性薬剤はまず、疎水性分子を容易に可溶化するリゾホスファチジルコリンまたは他の低ＣＭＣ界面活性剤（ポリマーグラフト脂質を含む）中での音波処理によって分散される。次いで、活性薬剤の得られたミセル懸濁液を使用して、好適なモルパーセントのポリマーグラフト脂質またはコレステロールを含有する乾燥脂質試料を再水和する。次いで、脂質および活性薬剤懸濁液は、当該技術分野で公知の押出技術を使用してリポソームに形成され、得られたリポソームは、標準的なカラム分離によって封入されていない溶液から分離される。

【０２４５】

本開示の一態様において、リポソームは、選択されたサイズ範囲において実質的に均一なサイズを有するように調製される。一つの効果的なサイズ決定方法は、選択された均一な孔径を有する一連のポリカーボネート膜を通してリポソームの水性懸濁液を押し出すことを伴い、膜の孔径は、その膜を通した押出によってもたらされるリポソームの最大サイズに概ね相当する。例えば、米国特許第４，７３７，３２３号（１９８８年４月１２日）を参照されたい。ある特定の実施形態において、ＤｈａｒｍａＦＥＣＴ（登録商標）およびＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）などの試薬を利用して、ポリヌクレオチドまたはタンパク質を細胞に導入し得る。

【０２４６】

本開示の製剤の放出特性は、封入材料、封入薬物の濃度、および放出調節剤の存在に依存する。例えば、放出は、例えば、胃にあるような低ｐＨ、または腸にあるような高ｐＨでのみ放出するｐＨ感受性コーティングを使用して、ｐＨ依存性になるように操作され得る。腸溶性コーティングは、胃を通過した後まで放出が起こらないように使用され得る。異なる材料に封入されたシアナミドの複数のコーティングまたは混合物を使用して、胃内で初期放出を得て、続いて腸内で後の放出を得ることができる。放出はまた、塩または細孔形成剤を含ませることによっても操作され得、これは、水取込みまたはカプセルからの拡散による薬物の放出を増加させることができる。薬物の溶解度を修正する賦形剤は、放出速度を制御するためにも使用され得る。マトリックスの分解またはマトリックスからの放出を増強する剤も組み込まれ得る。それらは、薬物に添加され得るか、別個の相として添加され得るか（すなわち、微粒子として）、または化合物に応じてポリマー相で共溶解され得る。ほとんどの場合、量は、０．１～３０パーセント（ｗ／ｗポリマー）であるべきである。分解促進剤のタイプには、硫酸アンモニウムおよび塩化アンモニウムなどの無機塩、クエン酸、安息香酸、およびアスコルビン酸などの有機酸、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸亜鉛、および水酸化亜鉛などの無機塩基、ならびにプロ

タミン硫酸塩、スペルミン、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、およびトリエタノールアミンなどの有機塩基、ならびにＴｗｅｅｎ（登録商標）およびＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）などの界面活性剤が含まれる。マトリックスに微細構造を付加する細孔形成剤（すなわち、無機塩および糖類などの水溶性化合物）が、微粒子として添加される。範囲は典型的には、１～３０パーセント（ｗ／ｗポリマー）である。

【０２４７】

また、取込みは、腸内の粒子の滞留時間を変化させることによっても操作され得る。これは、例えば、粒子を粘膜接着性ポリマーでコーティングするか、または封入材料として選択することによって達成され得る。例としては、遊離カルボキシル基を有するほとんどのポリマー、例えば、キトサン、セルロース、および特にポリアクリレート（本明細書で使用される場合、ポリアクリレートとは、アクリレート基、ならびにシアノアクリレートおよびメタクリレートなどの修飾アクリレート基を含むポリマーを指す）が挙げられる。

【０２４８】

アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、外科用もしくは医療用のデバイスまたはインプラント内に含まれるように製剤化され得るか、またはそれによって放出されるように適合され得る。ある特定の態様において、インプラントは、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩でコーティングされ得るか、または別の方法で処理され得る。例えば、ヒドロゲル、または生体適合性および／もしくは生分解性ポリマーなどの他のポリマーを使用して、本開示の医薬組成物でインプラントをコーティングし得る（すなわち、組成物は、ヒドロゲルまたは他のポリマーを使用して医療デバイスと共に使用するように適合され得る）。医療デバイスを薬剤でコーティングするためのポリマーおよびコポリマーは、当該技術分野で周知である。インプラントの例としては、ステント、薬物溶出性ステント、縫合糸、人工器官、血管カテーテル、透析カテーテル、血管グラフト、人工心臓弁、心臓ペースメーカー、植込み型除細動器、ＩＶ針、接骨および骨形成用デバイス、例えば、ピン、スクリュー、プレート、および他のデバイス、ならびに創傷治癒のための人工組織マトリックスが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４９】

本明細書に提供される方法に加えて、本開示による使用のためのアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、他の医薬品から類推して、ヒトまたは獣医学で使用するための任意の便利な方法で投与するために製剤化され得る。アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩、およびそれらの対応する製剤は、単独で、または筋芽細胞移植、幹細胞療法、アミノグリコシド系抗生物質の投与、プロテアソーム阻害剤、および上方制御療法（例えば、ジストロフィンの常染色体パラログであるユートロフィンの上方制御）などの筋ジストロフィーの治療における他の治療戦略と組み合わせて投与され得る。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、本開示のアンチセンスオリゴマーの投与の前に、それと同時に、またはその後に投与されてもよい。例えば、アンチセンスオリゴマーは、ステロイドおよび／または抗生物質と組み合わせて投与されてもよい。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩は、バックグラウンドステロイド理論（例えば、間欠的または長期／連続的バックグラウンドステロイド療法）を受けている患者に投与される。例えば、いくつかの実施形態において、患者は、アンチセンスオリゴマーの投与前にコルチコステロイドで治療されており、ステロイド療法を受け続けてる。いくつかの実施形態において、ステロイドは、糖質コルチコイドまたはプレドニゾンである。

【０２５１】

記載される投与経路は、当業者が、任意の特定の動物および状態にとって最適な投与経路および任意の投与量を容易に決定することができるため、指針としてのみ意図される。ｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏの両方で、機能的な新しい遺伝物質を細胞に導入するための複数のアプローチが試みられている（Ｆｒｉｅｄｍａｎｎ（１９８９）Ｓｃｉ

ｅｎｃｅ，２４４：１２７５－１２８０）。これらのアプローチには、発現する遺伝子の修飾レトロウイルスへの組み込み、（Ｆｒｉｅｄｍａｎｎ（１９８９）上記、Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇ（１９９１）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５１（１８），ｓｕｐｐｌ．：５０７４Ｓ－５０７９Ｓ）、非レトロウイルスベクター（例えば、アデノ関連ウイルスベクター）への組み込み（Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄ，ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｃｅｌｌ，６８：１４３－１５５、Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄ，ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５２：４３１－４３４）、またはリポソームを介した異種プロモーター－エンハンサーエレメントに連結された導入遺伝子の送達（Ｆｒｉｅｄｍａｎｎ（１９８９）上記、Ｂｒｉｇｈａｍ，ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ａｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｓｃｉ．，２９８：２７８－２８１、Ｎａｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４９：１２８５－１２８８、Ｈａｚｉｎｓｋｉ，ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐ．Ｃｅｌｌ Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．，４：２０６－２０９、およびＷａｎｇ ａｎｄ Ｈｕａｎｇ（１９８７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（ＵＳＡ），８４：７８５１－７８５５）、リガンド特異的、カチオン系輸送システムとの結合（Ｗｕ ａｎｄ Ｗｕ（１９８８）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６３：１４６２１－１４６２４）、またはネイキッドＤＮＡ、発現ベクターの使用（Ｎａｂｅｌ ｅｔ ａｌ．（１９９０）上記、Ｗｏｌｆｆ ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４７：１４６５－１４６８）が含まれる。導入遺伝子の組織への直接注射は、局所発現のみをもたらす（Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄ（１９９２）上記、Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．（１９９１）上記、Ｂｒｉｇｈａｍ ｅｔ ａｌ．（１９８９）上記、Ｎａｂｅｌ（１９９０）上記、およびＨａｚｉｎｓｋｉ ｅｔ ａｌ．（１９９１）上記）。Ｂｒｉｇｈａｍらのグループ（Ａｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｓｃｉ．（１９８９）２９８：２７８－２８１およびＣｌｉｎｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（１９９１）３９（要約））は、ＤＮＡリポソーム複合体の静脈内または気管内のいずれかの投与後のマウスの肺のｉｎ ｖｉｖｏトランスフェクションのみを報告している。ヒト遺伝子治療手順のレビュー文献の一例は、Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９２）２５６：８０８－８１３である。

【０２５２】

さらなる実施形態において、本開示の医薬組成物は、Ｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｓ．７，１０９８１（２０１６）（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に提供されるように、炭水化物を追加的に含んでもよい。いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、５％のヘキソース炭水化物を含んでもよい。例えば、本開示の医薬組成物は、５％のグルコース、５％のフルクトース、または５％のマンノースを含んでもよい。ある特定の実施形態において、本開示の医薬組成物は、２．５％のグルコースおよび２．５％のフルクトースを含んでもよい。いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、５体積％の量で存在するアラビノース、５体積％の量で存在するグルコース、５体積％の量で存在するソルビトール、５体積％の量で存在するガラクトース、５体積％の量で存在するフルクトース、５体積％の量で存在するキシリトール、５体積％の量で存在するマンノース、各々が２．５体積％の量で存在するグルコースとフルクトースの組み合わせ、ならびに５．７体積％の量で存在するグルコース、２．８６体積％の量で存在するフルクトース、および１．４体積％の量で存在するキシリトールの組み合わせから選択される炭水化物を含んでもよい。

【０２５３】

ＩＶ．使用方法

エクソンスキッピングを使用したジストロフィンリーディングフレームの回復

ジストロフィン遺伝子のアウトオブフレーム変異によって引き起こされるＤＭＤの治療に対する潜在的な治療アプローチは、インフレーム変異によって引き起こされるＢＭＤとして公知のより軽度な型のジストロフィン異常症によって示唆される。アウトオブフレーム変異をインフレーム変異に変換する能力は、仮定では、ｍＲＮＡリーディングフレームを保持し、内部で短縮されたが機能的なジストロフィンタンパク質を産生する。本開示のアンチセンスオリゴマーを、これを達成するように設計した。

【０２５４】
式（Ｉ）、式（ＩＩ）、式（ＩＩＩ）、または式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマーの標的化プレｍＲＮＡ配列とのハイブリダイゼーションは、プレｍＲＮＡスプライシング複合体の形成を阻害し、成熟ｍＲＮＡからエクソン５１を欠失させる。本開示のアンチセンスオリゴマーの構造およびコンフォメーションにより、相補的配列に対する配列特異的塩基対合が可能となる。類似の機構により、例えば、ジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１をスキップするよう設計されたＰＭＯであるエテプリルセンは、ジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１に含有される相補的配列に対する配列特異的塩基対合を可能にする。

【０２５５】
全ての７９個のエクソンを含有する正常なジストロフィンｍＲＮＡは、正常なジストロフィンタンパク質を産生する。各エクソンの形状は、コドンがどのようにエクソン間で分割されるかを示す。注目すべきことに、一つのコドンは、三つのヌクレオチドからなる。長方形のエクソンは、完全なコドンで始まり、終わる。矢印形状のエクソンは、完全なコドンで始まるが、コドンのヌクレオチド＃１のみを含有する分割コドンで終わる。このコドンのヌクレオチド＃２および＃３は、シェブロン形状で始まる後続のエクソンに含有される。

【０２５６】
ジストロフィン遺伝子からエクソン全体を失っているジストロフィンｍＲＮＡは、典型的には、ＤＭＤをもたらす。エクソン４９が完全なコドンで終了し、エクソン５１がコドンの第二のヌクレオチドで始まるため、エクソン４９の後のリーディングフレームはシフトされ、アウトオブフレームｍＲＮＡリーディングフレーム、および変異の下流の誤ったアミノ酸の組み込みをもたらす。その後、機能的なＣ末端ジストログリカン結合ドメインの非存在により、不安定なジストロフィンタンパク質が産生される。

【０２５７】
式（Ｉ）、式（ＩＩ）、式（ＩＩＩ）、または式（ＩＶ）のアンチセンスオリゴマーは、エクソン５１をスキップしてｍＲＮＡ読み枠を復元する。エクソン４９が完全なコドンで終了し、エクソン５２がコドンの第１のヌクレオチドで始まるため、エクソン５１の欠失は、リーディングフレームを回復させ、「インフレーム」ＢＭＤ変異に類似した、無傷のジストログリカン結合部位を有する内部で短縮されたジストロフィンタンパク質の産生をもたらす。

【０２５８】
ヒトジストロフィンプレｍＲＮＡのエクソン５１の標的領域に相補的であり、エクソン５１のスキッピングを誘導する、アンチセンスオリゴマーの効果を分析するための臨床転帰は、ジストロフィン陽性線維（ＰＤＰＦ）のパーセント、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）、歩行不能（ＬＯＡ）、ノースター歩行評価（ＮＳＡＡ）、肺機能検査（ＰＦＴ）、外部の支持なしで（仰臥位から）立ち上がる能力、デノボジストロフィン産生、および他の機能的尺度を含む。

【０２５９】
いくつかの実施形態において、本開示は、エクソン５１のスキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有する対象においてジストロフィンを産生するための方法を提供し、方法は、本明細書に記載されるように、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態において、本開示は、エクソン５１のスキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有するデュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）を有する対象において、ｍＲＮＡリーディングフレームを回復させて、ジストロフィンタンパク質産生を誘導するための方法を提供する。タンパク質産生は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）、ウェスタンブロット分析、または免疫組織化学検査（ＩＨＣ）によって測定され得る。

【０２６０】
いくつかの実施形態において、本開示は、ＤＭＤの処置を必要としている対象において

それを行うための方法を提供し、対象は、エクソン５１のスキッピングに適しているジストロフィン遺伝子の変異を有し、方法は、本明細書に記載されるように、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を対象に投与することを含む。様々な実施形態において、対象の治療は、疾患進行の遅延によって測定される。いくつかの実施形態において、対象の治療は、対象における歩行の維持、または対象における歩行不能の低減によって測定される。いくつかの実施形態において、歩行は、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）を使用して測定される。ある特定の実施形態において、歩行は、ノースタート歩行評価（ＮＳＡＡ）を使用して測定される。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、本開示は、ＤＭＤを有する対象において肺機能を維持するか、または肺機能の喪失を低減するための方法を提供し、対象は、エクソン５１のスキッピングに適しているＤＭＤ遺伝子の変異を有し、方法は、本明細書に記載されるように、アンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、肺機能は、最大呼気圧（ＭＥＰ）として測定される。ある特定の実施形態において、肺機能は、最大吸気圧（ＭＩＰ）として測定される。いくつかの実施形態において、肺機能は、努力肺活量（ＦＶＣ）として測定される。

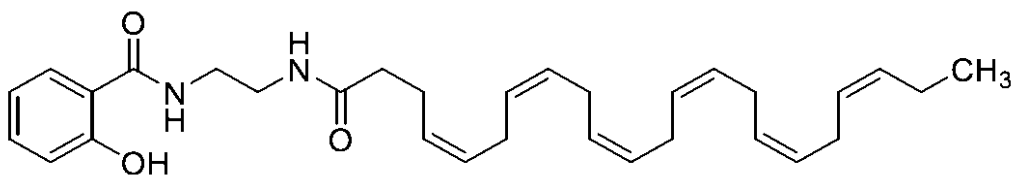
【０２６２】

さらなる実施形態において、本開示の医薬組成物は、Ｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｓ．７，１０９８１（２０１６）（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に提供されるように、同じ製剤または別の製剤のいずれかで、本開示の方法において炭水化物と同時投与されてもよい。いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、５％のヘキソース炭水化物と同時投与されてもよい。例えば、本開示の医薬組成物は、５％のグルコース、５％のフルクトース、または５％のマンノースと同時投与されてもよい。ある特定の実施形態において、本開示の医薬組成物は、２．５％のグルコースおよび２．５％のフルクトースと同時投与されてもよい。いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、５体積％の量で存在するアラビノース、５体積％の量で存在するグルコース、５体積％の量で存在するソルビトール、５体積％の量で存在するガラクトース、５体積％の量で存在するフルクトース、５体積％の量で存在するキシリトール、５体積％の量で存在するマンノース、各々が２．５体積％の量で存在するグルコースとフルクトースの組み合わせ、ならびに５．７体積％の量で存在するグルコース、２．８６体積％の量で存在するフルクトース、および１．４体積％の量で存在するキシリトールの組み合わせから選択される炭水化物と同時投与されてもよい。

【０２６３】

様々な実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴマーは、治療有効量の非ステロイド性抗炎症化合物と同時投与される。いくつかの実施形態において、非ステロイド性抗炎症化合物は、ＮＦ－ｋＢ阻害剤である。例えば、いくつかの実施形態において、ＮＦ－ｋＢ阻害剤は、ＣＡＴ－１００４または薬学的に許容されるその塩であってもよい。様々な実施形態において、ＮＦ－ｋＢ阻害剤は、サリチル酸塩およびＤＨＡのコンジュゲートであってもよい。いくつかの実施形態において、ＮＦ－ｋＢ阻害剤は、ＣＡＴ－１０４１または薬学的に許容されるその塩である。ある特定の実施形態において、ＮＦ－ｋＢ阻害剤は、サリチル酸塩およびＥＰＡのコンジュゲートである。様々な実施形態において、ＮＦ－ｋＢ阻害剤は、

【化１３２】



、または薬学的に許容されるその塩である。

【０２６４】
いくつかの実施形態において、非ステロイド性抗炎症化合物は、ＴＧＦ－ｂ阻害剤である。例えば、ある特定の実施形態において、ＴＧＦ－ｂ阻害剤は、ＨＴ－１００である。
【０２６５】
ある特定の実施形態において、療法で使用するための、本明細書に記載されるアンチセンスオリゴマーが記載されている。ある特定の実施形態において、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療で使用するための、本明細書に記載されるアンチセンスオリゴマーが記載されている。ある特定の実施形態において、療法で使用するための薬剤の製造で使用するための、本明細書に記載されるアンチセンスオリゴマーが記載されている。ある特定の実施形態において、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの処置のための薬剤の製造で使用するための、本明細書に記載されるアンチセンスオリゴマーが記載されている。
【０２６６】
Ｖ．キット
本開示はまた、遺伝的疾患を有する患者の治療のためのキットを提供し、そのキットは、好適な容器に包装された、少なくともアンチセンス分子（例えば、配列番号１～１２５のいずれかに記載される塩基配列を含むアンチセンスオリゴマー）を、その使用のための説明書と共に含む。キットは、緩衝液、安定剤などの周辺試薬も含み得る。当業者であれば、上記方法の用途が、多くの他の疾患の治療で使用するのに適したアンチセンス分子を同定するために幅広い用途を有することを理解するべきである。一実施形態において、キットは、式（Ｉ）～（ＩＩＩ）のいずれかによるアンチセンスオリゴマーを含む。
【実施例】
【０２６７】
上記の開示は、理解を明確にする目的で、例示および実施例によってある程度詳細に記載されてきたが、本開示の教示を踏まえて、添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱することなく、ある特定の変更および修正がそれに対してなされ得ることは、当業者に容易に明らかになるであろう。以下の実施例は、例示としてのみ提供されるものであり、限定するものではない。当業者であれば、実質的に類似した結果をもたらすように変更または修正され得る様々な重要ではないパラメータを容易に認識するであろう。
【０２６８】
材料および方法
細胞および組織培養処理条件
分化ヒト筋細胞（ＺｅｎＢｉｏ，Ｉｎｃ．）を利用して、エクソンスキッピングを測定した。具体的には、筋芽細胞（ＺｅｎＢｉｏ，Ｉｎｃ．、ＳＫＢ－Ｆ）を、成長培地中（ＳＫＢ－Ｍ、ＺｅｎＢｉｏ，Ｉｎｃ．）中で３７℃および５％の$CO_2$において８０～９０％コンフルエントに成長させた。成長培地を分化培地（ＳＫＭ－Ｄ、ＺｅｎＢｉｏ，Ｉｎｃ．）と置き換えることによって分化を開始した。エクソン５１スキッピングをアッセイするために、$1\times10^4$個の分化細胞を２４ウェルプレートに播種し、様々な濃度のＰＭＯまたはペプチドホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー（ＰＰＭＯ）を含む１ｍＬの分化培地（ＳＫＭ－Ｄ、ＺｅｎＢｉｏ，Ｉｎｃ．）を各ウェルに添加し、９６時間インキュベートした。
【０２６９】
ウェスタンブロット分析
ウェスタンブロット分析のために、１３３μＬの緩衝液中、直径約５ｍｍで９～１８×２０μｍの組織切片の比率において、均質化緩衝液（４％のＳＤＳ、４Ｍ尿素、１２５ｍＭトリス－ＨＣｌ（ｐＨ６．８））を用いて組織を均質化した。対応する溶解物を採取し、製造業者の説明書に従ってＲＣ　ＤＣタンパク質アッセイキット（ＢｉｏＲａｄカタログ番号５００－０１２２）を使用して、タンパク質定量化に供した。組織抽出物試料を、ＢＳＡ標準曲線の範囲内に入るように、均質化緩衝液を使用して１：１０に希釈した。２５μＬのタンパク質溶解物、７μＬのＮｕＰＡＧＥ　ＬＤＳ試料緩衝液（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＮＰ０００８、Ｃａｒｌｓｂａｄ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉ

ａ，ＵＳＡ）、および３μＬのＮｕＰＡＧＥ還元剤（１０ｘ）（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＮＰ０００４）を使用して、３５μＬの試料が所望の量のタンパク質を含有するように、試料を調製した。タンパク質試料を９５℃で５分間加熱した後、試料を遠心分離し、ＮｕＰＡＧＥ Ｎｏｖｅｘ １０ウェル、１ｍｍ、ミニ３～８％ポリアクリルアミドトリス－酢酸塩ゲル（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＥＡ０３７５）上に、１レーン当たり最大５０μｇの全タンパク質装填量で上清を装填した。ゲルを、色素前面がゲルから流出するまで、室温において１５０ボルトで泳動した。得られたタンパク質ゲルを、ＮｕＰＡＧＥ転写緩衝液（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ＮＰ００６－１）、１０％メタノール、および０．１％ ＮｕＰＡＧＥ酸化防止剤（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ＮＰ０００５）を使用して、３０ボルトで、室温において７５分間、ＰＶＤＦ膜（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号ＬＣ２００７）に移した。

【０２７０】

タンパク質転写後、ＰＶＤＦ膜をＴＴＢＳ緩衝液（１Ｘ ＴＢＳ（Ａｍｒｅｓｃｏカタログ番号Ｊ６４０－４Ｌ）、０．１％（ｖ／ｖ）ｔｗｅｅｎ（登録商標）－２０）に浸漬した。膜をブロッキング緩衝液（ＴＴＢＳ中の５％（ｗ／ｖ）非脂肪乾燥乳（Ｌａｂ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃカタログ番号Ｍ０８４１））に移し、静かに揺動させながら４℃で一晩浸した。ブロッキング後、膜を、ブロッキング緩衝液を使用して１：２０に希釈したＤＹＳ１（Ｌｅｉｃａカタログ番号ＮＣＬ－ＤＹＳ１）中で室温において６０分間、またはブロッキング緩衝液で１：１００，０００に希釈した抗－α－アクチニン抗体（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈカタログ番号ＮＡ９３１Ｖ）中で室温において２０分間のいずれかでインキュベートし、続いて６回洗浄した（ＴＴＢＳで各５分間）。西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅカタログ番号ＮＡ９３１Ｖ）にコンジュゲートした抗マウスＩｇＧを、ブロッキング緩衝液を使用して１：４０，０００に希釈し、膜に４５分間（ＤＹＳ１）または１５分間（α－アクチニン）添加し、続いて再び６回洗浄した。ＥＣＬ Ｐｒｉｍｅ Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｋｉｔ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅカタログ番号ＲＰＮ２２３２）を使用して、フィルムをゲルに曝露し、それに応じて現像した。現像したフィルムを、ＩｍａｇｅＱｕａｎｔ ＴＬ Ｐｌｕｓソフトウェア（バージョン８．１）を使用してスキャンおよび分析し、Ｇｒａｐｈｐａｄソフトウェアを使用して線形回帰分析を実施した。

【０２７１】

各ウェスタンブロットゲルは、例えば６４％、１６％、４％、１％、および０．２５％に希釈した正常組織（マウス大腿四頭筋、横隔膜、または心臓）から抽出され、ＤＭＤ組織（例えば、ｍｄｘマウス大腿四頭筋、横隔膜、もしくは心臓、またはＮＨＰ大腿四頭筋、横隔膜、もしくは平滑筋（ＧＩ））抽出物にスパイクした、総タンパク質を使用して調製された４点または５点のジストロフィン標準曲線を含む。標準曲線試料を、上記のように処理した。ジストロフィンバンド強度をゲル標準曲線と比較することによって、野生型ジストロフィンレベルのパーセント（％ＷＴ）としてのジストロフィンタンパク質レベルを決定した。

【０２７２】

ＲＴ－ＰＣＲ分析

ＲＴ－ＰＣＲ分析のために、製造業者のプロトコルに従ってＩｌｌｕｓｔｒａ ＧＥスピンキットを使用して、ＲＮＡを細胞から単離した。ＲＮＡの濃度および純度を、ＮａｎｏＤｒｏｐを使用して決定した。エクソン５１スキッピングを、エクソン４９配列番号１２９（５’－ＣＣＡＧＣＣＡＣＴＣＡＧＣＣＡＧＴＧＡＡＧ－３’）に結合するフォワードプライマー、およびエクソン５２配列番号１３０（５’－ＣＧＡＴＣＣＧＴＡＡＴＧＡＴＴＧＴＴＣＴＡＧＣＣ－３’）に結合するリバースプライマーを用いてＲＴ－ＰＣＲにより測定した。スキップされたエクソン５１は２４６ｂｐのアンプリコンを生じ、スキップされていないエクソン５１は４７８ｂｐのアンプリコンを生じさせた。

【０２７３】

マウスエクソン２３スキッピングを、フォワードプライマー－配列番号１３１（５’－ＣＡＣＡＴＣＴＴＴＧＡＴＧＧＴＧＴＧＡＧＧ－３’）およびリバースプライマー配列番号１３２（５’－ＣＡＡＣＴＴＣＡＧＣＣＡＴＣＣＡＴＴＴＣＴＧ－３’）を用いてＲＴ－ＰＣＲにより測定した。

【０２７４】

ＲＮＡをＲＴ－ＰＣＲに供した後、ゲルキャピラリー電気泳動を使用するＣａｌｉｐｅｒ測定器（Ｃａｌｉｐｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｗａｌｔｈａｍ　ＭＡ）を使用して、試料を分析した。エクソンスキッピング率を、以下の方程式を使用して計算した：（スキップされたバンドの曲線下面積）／（スキップされたバンドおよびスキップされていないバンドの曲線下面積の合計）×１００。

【０２７５】

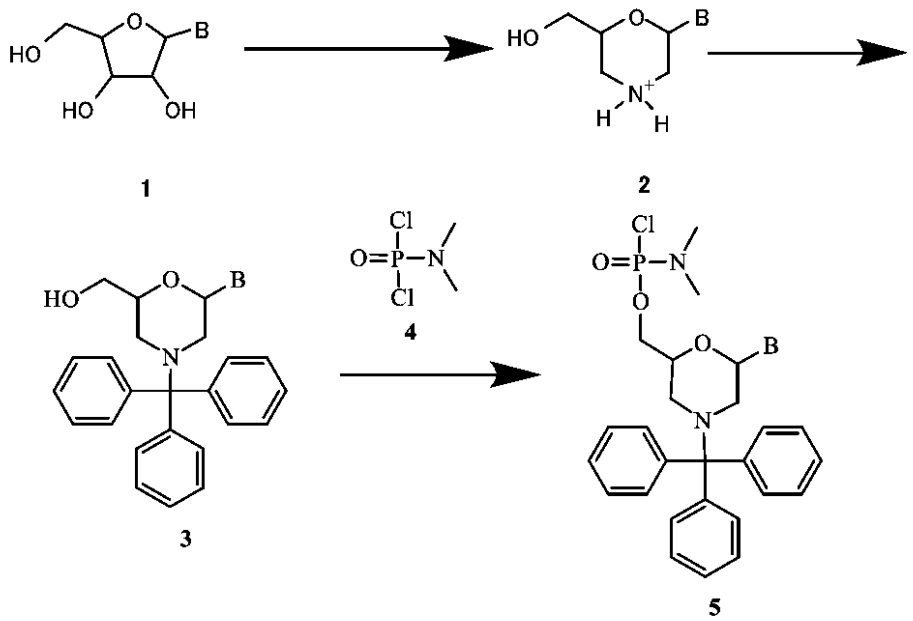
免疫組織化学検査：ジストロフィン染色：

マウス大腿四頭筋の１０ミクロンの凍結組織切片を使用して、ＰＢＳ中１０％ヤギ血清＋１％　ＢＳＡ中のジストロフィン一次抗体（希釈１：２５０、ウサギ、Ａｂｃａｍ、カタログ番号ａｂ１５２７７）、および１０％ヤギ血清＋１％　ＢＳＡ中の二次抗体Ａｌｅｘａ－Ｆｌｕｏｒｏ　４８８ヤギ抗ウサギ（希釈１：１０００）によって、ジストロフィンを検出した。

【０２７６】

モルホリノサブユニットの調製

【化１３３】

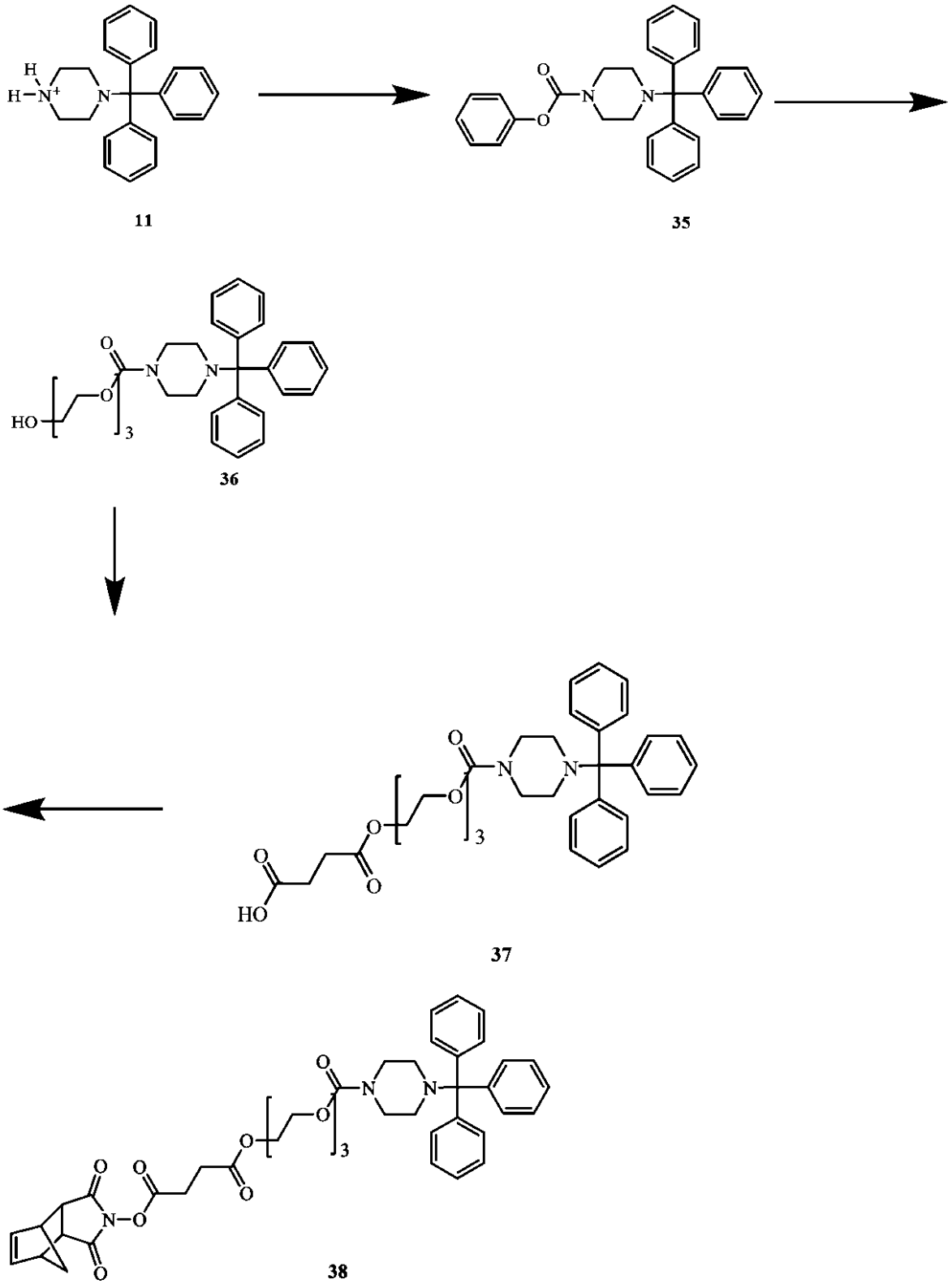



スキーム１：ＰＭＯサブユニットへの一般的合成経路

スキーム１を参照すると、Ｂは、塩基対合部分を表し、モルホリノサブユニットは、示されるように、対応するリボヌクレオシド（１）から調製し得る。モルホリノサブユニット（２）は、好適な保護基前駆体、例えば、塩化トリチルとの反応によって必要に応じて保護されてもよい。３’保護基は概して、以下により詳細に記載されるように、固体オリゴマー合成中に除去される。塩基対合部分は、固相オリゴマー合成に対して好適に保護され得る。好適な保護基としては、アデニンおよびシトシンに対するベンゾイル、グアニンに対するフェニルアセチル、およびヒポキサンチン（イノシン）に対するピバロイルオキシメチルが挙げられる。ピバロイルオキシメチル基は、ヒポキサンチン複素環塩基のＮ１位置に導入され得る。保護されていないヒポキサンチンサブユニットが用いられてもよいが、活性化反応における収率は、塩基が保護されている場合にはるかに優れている。他の好適な保護基には、米国特許第８，０７６，４７６号に開示されているものが含まれ、参

照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０２７７】
活性化されたリン化合物４と３の反応は、所望のリンケージ部分５を有するモルホリノサブユニットをもたらす。
【０２７８】
構造４の化合物は、当業者に既知の様々な方法を使用して調製され得る。次いで、モルホリノ部分とのカップリングは、上記に概説されるとおりに進む。
【０２７９】
構造５の化合物は、サブユニット間リンケージを含むオリゴマーを調製するための固相オリゴマー合成に使用され得る。そのような方法は、当該技術分野で周知である。簡潔に、構造５の化合物は、５’末端で修飾されて、固体支持体へのリンカーを含有してもよい。一旦支持されると、３’末端の５の保護基（例えば、トリチル）を除去し、遊離アミンを、構造５の第２の化合物の活性化リン部分と反応させる。この配列は、所望の配列のオリゴが得られるまで繰り返される。末端の３’末端の保護基は、３’修飾が所望される場合、除去されるか、またはそのままにされるかのいずれかであってもよい。オリゴは、様々な方法、または固体支持体へのリンケージを切断するための塩基を用いた例示的な処理を使用して、固体支持体から除去され得る。
【０２８０】
本開示の一般的および具体的なモルホリノオリゴマーにおけるモルホリノオリゴマーの調製は、実施例においてより詳細に説明される。
【０２８１】
モルホリノオリゴマーの調製
本開示の化合物の調製は、スキーム２に従って、以下のプロトコルを使用して実施される。
【０２８２】

【化１３４】




スキーム２：活性化テール酸の調製

トリチルピペラジンフェニルカルバメート３５の調製：ジクロロメタン中の化合物１１の冷却懸濁液（６ｍＬ／ｇ　１１）に、水中の炭酸カリウム（３．２当量）の溶液（４ｍＬ／ｇ炭酸カリウム）を添加した。この二相混合物に、ジクロロメタン中のクロロギ酸フェニル（１．０３当量）の溶液（２ｇ／ｇクロロギ酸フェニル）をゆっくりと添加した。反応混合物を２０℃に加温した。反応完了時（１～２時間）に、層を分離した。有機層を

水で洗浄し、無水炭酸カリウム上で乾燥させた。生成物３５をアセトニトリルからの結晶化によって単離した。

【０２８３】

カルバメートアルコール３６の調製：水素化ナトリウム（１．２当量）を、１－メチル－２－ピロリジノン中に懸濁した（３２ｍＬ／ｇ水素化ナトリウム）。この懸濁液に、トリエチレングリコール（１０．０当量）および化合物３５（１．０当量）を添加した。得られたスラリーを９５℃に加熱した。反応完了時（１～２時間）に、混合物を２０℃に冷却した。この混合物に、３０％ジクロロメタン／メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ｖ：ｖ）および水を添加した。生成物含有有機層を、水性ＮａＯＨ、水性コハク酸、および飽和水性塩化ナトリウムで連続的に洗浄した。生成物３６を、ジクロロメタン／メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル／ヘプタンからの結晶化によって単離した。

【０２８４】

テール酸３７の調製：テトラヒドロフラン中の化合物３６の溶液（７ｍＬ／ｇ　３６）に、コハク酸無水物（２．０当量）およびＤＭＡＰ（０．５当量）を添加した。混合物を５０℃に加熱した。反応完了時（５時間）に、混合物を２０℃に冷却し、水性$NaHCO_3$を用いてｐＨ８．５に調整した。メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを添加し、生成物を水層中に抽出した。ジクロロメタンを添加し、水層混合物を水性クエン酸でｐＨ３に調整した。生成物含有有機層を、ｐＨ＝３のクエン酸緩衝液と飽和水性塩化ナトリウムの混合物で洗浄した。この３７のジクロロメタン溶液を、化合物３８の調製において単離することなく使用した。

【０２８５】

３８の調製：化合物３７の溶液に、Ｎ－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボン酸イミド（ＨＯＮＢ）（１．０２当量）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）（０．３４当量）、次いで１－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）（１．１当量）を添加した。混合物を５５℃に加熱した。反応完了時（４～５時間）に、混合物を２０℃に冷却し、１：１の０．２Ｍクエン酸／ブラインおよびブラインで連続的に洗浄した。ジクロロメタン溶液は、アセトンへの、次いでＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドへの溶媒交換を受け、生成物を、アセトン／Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドから飽和水性塩化ナトリウム中への沈殿によって単離した。粗生成物を水中で数回再スラリー化して、残留Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドおよび塩を除去した。

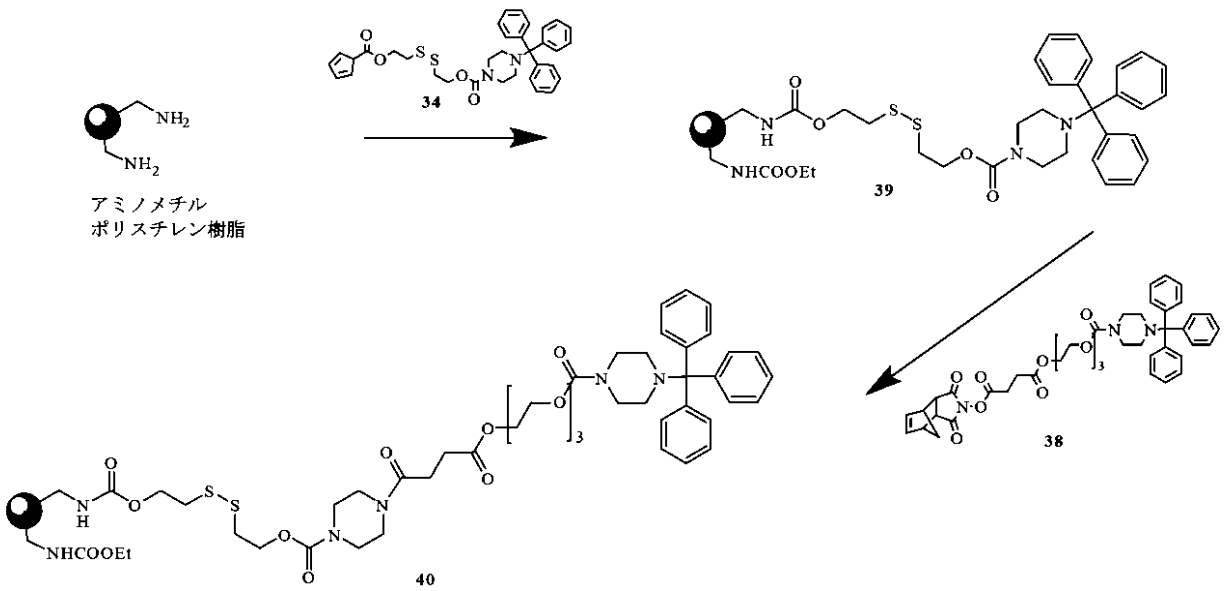
【０２８６】

ＰＭＯ合成方法Ａ：ジスルフィドアンカーの使用

アンカー装填樹脂への活性化「テール」の導入を、固相合成中のサブユニットの組み込みに使用される手順によって、ジメチルイミダゾリジノン（ＤＭＩ）中で実施した。

【０２８７】

【化１３５】




スキーム３：モルホリノオリゴマーの合成のための固体支持体の調製

この手順を、シラン処理したジャケット付きペプチド槽（ＣｈｅｍＧｌａｓｓ，ＮＪ，ＵＳＡ）内で、粗多孔性（４０～６０μｍ）ガラスフリット、オーバーヘッド撹拌器、およびテフロン（登録商標）三方活栓を用いて実施して、$Ｎ_2$がフリットまたは真空抽出を通して泡立つことを可能にした。

【０２８８】

以下の手順の樹脂処理／洗浄ステップは、樹脂流動化または撹拌床反応器および溶媒／溶液抽出の二つの基本操作からなる。樹脂流動化については、$Ｎ_2$がフリットを通って上方に流れることを可能にするように活栓を配置し、指定の樹脂処理／洗浄を反応器に加え、樹脂に浸透し、完全に湿らせた。次いで、混合を開始し、樹脂スラリーを所定時間混合した。溶媒／溶液抽出については、混合および$Ｎ_2$流動を停止し、真空ポンプを起動し、次いで、樹脂処理／洗浄の廃棄物への排出を可能にするように活栓を配置した。特に記載のない限り、樹脂処理／洗浄体積は全て、１５ｍＬ／ｇの樹脂であった。

【０２８９】

シラン処理したジャケット付きペプチド槽内のアミノメチルポリスチレン樹脂（１００～２００メッシュ；窒素置換に基づいて約１．０ｍｍｏｌ／ｇ装填；７５ｇ、１当量、Ｐｏｌｙｍｅｒ　Ｌａｂｓ，ＵＫ、部品番号１４６４－Ｘ７９９）に、１－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ；２０ｍＬ／ｇ樹脂）を添加し、樹脂を１～２時間混合しながら膨潤させた。膨潤溶媒の排出後、樹脂をジクロロメタン（２×１～２分）、２５％イソプロパノール／ジクロロメタン中の５％ジイソプロピルエチルアミン（２×３～４分）、およびジクロロメタン（２×１～２分）で洗浄した。最終洗浄の排出後、樹脂を、１－メチル－２－ピロリジノン中のジスルフィドアンカー３４の溶液（０．１７Ｍ；１５ｍＬ／ｇ樹脂、約２．５当量）で処理し、樹脂／試薬混合物を４５℃で６０時間加熱した。反応完了時に、加熱を中断し、アンカー溶液を排出し、１－メチル－２－ピロリジノン（４×３～４分）およびジクロロメタン（６×１～２分）で樹脂を洗浄した。樹脂を、ジクロロメタン中の１０％（ｖ／ｖ）二炭酸ジエチル（ＤＥＤＣ）の溶液（１６ｍＬ／ｇ、２×５～６分）で処理し、次いで、ジクロロメタン（６×１～２分）で洗浄した。樹脂３９を、$Ｎ_2$流下で１～３時間、次いで、真空下で一定重量（±２％）になるまで乾燥させた。収率：原樹脂重量の１１０～１５０％

アミノメチルポリスチレン－ジスルフィド樹脂の装填の決定：樹脂の装填量（潜在的に利用可能な反応部位の数）を、樹脂１グラム当たりのトリフェニルメチル（トリチル）基の数の分光アッセイによって決定する。

【０２９０】
公知の重量の乾燥樹脂（２５±３ｍｇ）をシラン処理した２５ｍＬのメスフラスコに移し、ジクロロメタン中の約５ｍＬの２％（ｖ／ｖ）トリフルオロ酢酸を添加する。内容物を穏やかに旋回させて混合し、３０分間放置する。体積は、さらなるジクロロメタン中の２％（ｖ／ｖ）トリフルオロ酢酸で最大２５ｍＬになり、内容物を完全に混合する。ポジティブディスプレイスメント式ピペットを使用して、トリチル含有溶液（５００μＬ）のアリコートを１０ｍＬのメスフラスコに移し、その体積をメタンスルホン酸で１０ｍＬにする。
【０２９１】
最終溶液中のトリチルカチオン含有量を、４３１．７ｎｍのＵＶ吸光度によって測定し、樹脂装填量を、適切な体積、希釈、消散係数（ε：４１μｍｏｌ－１ｃｍ－１）、および樹脂重量を使用して、樹脂１グラム当たりのトリチル基（μｍｏｌ／ｇ）で測定する。アッセイを三つ組で実施し、平均装填量を計算する。
【０２９２】
本実施例の樹脂装填手順は、約５００μｍｏｌ／ｇの装填量を樹脂に提供する。ジスルフィドアンカー組み込みステップを室温で２４時間実施する場合、３００～４００μｍｏｌ／ｇの装填量を得た。
【０２９３】
テール装填量：アミノメチルポリスチレン－ジスルフィド樹脂の調製と同じ設定および体積を使用して、テールを固体支持体上に導入することができる。アンカー装填樹脂を最初に酸性条件下で脱保護し、カップリング前に得られた材料を中和した。カップリングステップでは、ジスルフィドアンカー溶液の１－メチル－２－ピロリジノンの代わりに、４－エチルモルホリン（ＮＥＭ、０．４Ｍ）を含有するＤＭＩ中の３８の溶液（０．２Ｍ）を使用した。４５℃で２時間後、樹脂３９を２５％イソプロパノール／ジクロロメタン中の５％ジイソプロピルエチルアミンで２回、およびＤＣＭで１回洗浄した。樹脂に、無水安息香酸（０．４Ｍ）およびＮＥＭ（０．４Ｍ）の溶液を添加した。２５分後、反応器ジャケットを室温に冷却し、樹脂を２５％イソプロパノール／ジクロロメタン中の５％ジイソプロピルエチルアミンで２回、およびＤＣＭで８回洗浄した。樹脂４０を濾過し、高真空下で乾燥させた。樹脂４０の装填を、テール装填量で使用される元のアミノメチルポリスチレン－ジスルフィド樹脂３９の装填量と定義する。
【０２９４】
固相合成：モルホリノオリゴマーを、４ｍＬのＢｉｏＣｏｍｍａポリプロピレン反応カラム（部品番号ＣＴ００３－ＢＣ）中の特別注文製ＢｉｏＡｕｔｏｍａｔｉｏｎ １２８ＡＶＢ（Ｐｌａｎｏ，ＴＸ）上で調製した。水流用のチャネルを備えたアルミニウムブロックを、合成器上に置いたときにカラムの周囲に配置した。ＡＶＢ１２８は別の方法として、試薬／洗浄溶液を添加し、指定の時間保持し、真空を使用してカラムを空にする。
【０２９５】
最大約２５サブユニットの長さの範囲のオリゴマーについては、５００μｍｏｌ／ｇに近い樹脂の装填量を伴うアミノメチルポリスチレンジ－スルフィド樹脂が好ましい。より大きいオリゴマーについては、３００～４００μｍｏｌ／ｇの樹脂の装填量を伴うアミノメチルポリスチレン－ジスルフィド樹脂が好ましい。５’－テールを有する分子が所望される場合、テールが装填された樹脂は、同じ装填ガイドラインで選択される。
【０２９６】
以下の試薬溶液を調製した：
脱トリチル化溶液：４：１のジクロロメタン／トリフルオロエタノール溶液中の１％の４シアノピリジンおよびトリフルオロ酢酸（ｗ／ｗ）；
中和溶液：５：１のジクロロメタン／イソプロパノール溶液中の３％のジイソプロピルエチルアミン；ならびに
カップリング溶液：１，３－ジメチルイミダゾリジノン（ＤＭＩ）溶液中の所望の塩基および連結型の０．１８Ｍ（または２０サブユニットよりも長く成長しているオリゴマーに

ついては０．２４Ｍ）の活性化モルホリノサブユニットならびに０．４ＭのＮ－エチルモルホリン。

【０２９７】

ジクロロメタン（ＤＣＭ）を、異なる試薬溶液の洗浄を分離する移行洗浄として使用した。

【０２９８】

合成器上で、ブロックを４２℃に設定して、３０ｍｇのアミノメチルポリスチレン－ジスルフィド樹脂（またはテール樹脂）を含む各カラムに、２ｍＬの１－メチル－２－ピロリジノンを添加し、室温で３０分間放置した。２ｍＬのジクロロメタンで２回洗浄した後、以下の合成サイクルを用いた。

【０２９９】

| ステップ | 体積 | 送達 | 保持時間 |
|---|---|---|---|
| 脱トリチル化 | １．５ｍＬ | マニホールド | １５秒 |
| 脱トリチル化 | １．５ｍＬ | マニホールド | １５秒 |
| 脱トリチル化 | １．５ｍＬ | マニホールド | １５秒 |
| 脱トリチル化 | １．５ｍＬ | マニホールド | １５秒 |
| 脱トリチル化 | １．５ｍＬ | マニホールド | １５秒 |
| 脱トリチル化 | １．５ｍＬ | マニホールド | １５秒 |
| 脱トリチル化 | １．５ｍＬ | マニホールド | １５秒 |
| ＤＣＭ | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| 中和 | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| 中和 | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| 中和 | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| 中和 | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| 中和 | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| 中和 | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| ＤＣＭ | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| カップリング | ３５０～５００ｕＬ | シリンジ | ４０分 |
| ＤＣＭ | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| 中和 | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| 中和 | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| ＤＣＭ | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| ＤＣＭ | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |
| ＤＣＭ | １．５ｍＬ | マニホールド | ３０秒 |

個々のオリゴマーの配列を、各カラムが適切な配列中の適切なカップリング溶液（Ａ、Ｃ、Ｇ、Ｔ、またはＩ）を受けるように合成器にプログラムした。カラム内のオリゴマーがその最終サブユニットの組み込みを完了したとき、カラムをブロックから除去し、０．８９Ｍ　４－エチルモルホリンを含有する４－メトキシトリフェニルメチルクロリド（ＤＭＩ中０．３２Ｍ）から構成されるカップリング溶液を用いて、手動で最終サイクルを実施した。

【０３００】

樹脂からの切断ならびに塩基および骨格保護基の除去：メトキシトリチル化後、樹脂を２ｍＬの１－メチル－２－ピロリジノンで８回洗浄した。１－メチル－２－ピロリジノン中の０．１Ｍ　１，４－ジチオスレイトール（ＤＴＴ）および０．７３Ｍトリエチルアミンからなる１ｍＬの切断溶液を添加し、カラムに蓋をし、室温で３０分間放置した。その後、１２ｍＬのＷｈｅａｔｏｎバイアルに排出した。大きく収縮した樹脂を３００μＬの切断溶液で２回洗浄した。溶液に、４．０ｍＬの濃縮水性アンモニア（－２０℃で保存）を添加し、バイアルにきつく蓋をし（テフロン（登録商標）ライナー付きスクリューキャップで）、混合物を旋回させて溶液を混合した。バイアルを４５℃のオーブン内に１６～

２４時間置き、塩基および骨格保護基の切断をもたらした。

【０３０１】

粗生成物精製：バイアル入りのアンモノリシス溶液をオーブンから取り出し、室温に冷却させた。溶液を２０ｍＬの０．２８％水性アンモニアで希釈し、Ｍａｃｒｏｐｒｅｐ ＨＱ樹脂（ＢｉｏＲａｄ）を含む２．５×１０ｃｍのカラムに通した。塩勾配（Ａ：０．２８％アンモニア、Ｂ：０．２８％アンモニア中の１Ｍ塩化ナトリウム、６０分間で０～１００％　Ｂ）を使用して、メトキシトリチル保護オリゴマーを溶出した。組み合わせた画分をプールし、所望の生成物に応じてさらに処理した。

【０３０２】

モルホリノオリゴマーの脱メトキシトリチル化：Ｍａｃｒｏｐｒｅｐ精製からのプールされた画分を１ＭのＨ$_3$ＰＯ$_4$で処理して、ｐＨを２．５に低下させた。最初の混合後、試料を室温で４分間放置し、その際に２．８％アンモニア／水でｐＨ１０～１１に中和した。生成物を固相抽出（ＳＰＥ）によって精製した。

【０３０３】

ＳＰＥカラム充填および調整：Ａｍｂｅｒｃｈｒｏｍｅ　ＣＧ－３００Ｍ（Ｄｏｗ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（Ｒｏｈｍ　ａｎｄ　Ｈａａｓ）；Ｍｉｄｌａｎｄ，ＭＩ）（３ｍＬ）を、２０ｍＬフリットカラム（ＢｉｏＲａｄ　Ｅｃｏｎｏ－Ｐａｃ　Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ　Ｃｏｌｕｍｎｓ（７３２－１０１１））に充填し、樹脂を、３ｍＬの以下のものですすいだ：０．２８％　ＮＨ$_4$ＯＨ／８０％アセトニトリル；０．５Ｍ　ＮａＯＨ／２０％エタノール；水；５０ｍＭ　Ｈ$_3$ＰＯ$_4$／８０％アセトニトリル；水；０．５　ＮａＯＨ／２０％エタノール；水；０．２８％　ＮＨ$_4$ＯＨ。

【０３０４】

ＳＰＥ精製：脱メトキシトリチル化からの溶液をカラムに装填し、樹脂を８ｍＬの０．２８％水性アンモニアで３回すすいだ。Ｗｈｅａｔｏｎバイアル（１２ｍＬ）をカラムの下に配置し、生成物を、０．２８％水性アンモニア水中の２ｍＬの４５％アセトニトリルで２回洗浄することによって溶出した。

【０３０５】

生成物単離：溶液をドライアイス中で凍結させ、バイアルを凍結乾燥機に少なくとも二日間入れ、ふわふわした白色粉末を得た。試料を水に溶解し、０．２２ミクロンのフィルタ（Ｐａｌｌ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ａｃｒｏｄｉｓｃ　２５ｍｍのシリンジフィルタ、０．２ミクロンのＨＴ　Ｔｕｆｆｒｙｎ膜を備える）を通して、シリンジを使用して濾過し、ＵＶ分光光度計上で光学密度（ＯＤ）を測定して、存在するオリゴマーのＯＤ単位を決定し、かつ分析用の試料を分注した。次いで、溶液を、凍結乾燥のためにＷｈｅａｔｏｎバイアルに戻した。

【０３０６】

ＭＡＬＤＩによるモルホリノオリゴマーの分析：ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析を使用して、精製物中の画分の組成を決定し、かつオリゴマーの同一性（分子量）の証拠を提供した。３，５－ジメトキシ－４－ヒドロキシケイ皮酸（シナピン酸）、３，４，５－トリヒドキシアセトフェノン（ＴＨＡＰ）、またはアルファ－シアノ－４－ヒドキシケイ皮酸（ＨＣＣＡ）の溶液をマトリックスとして用いて希釈した後、試料を実験した。

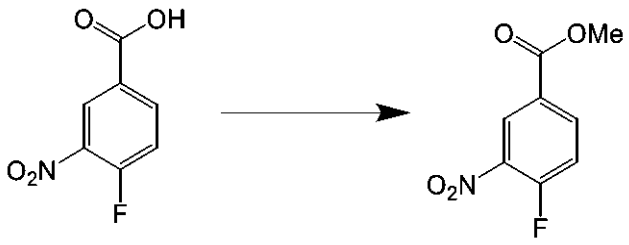
【０３０７】

ＰＭＯ合成方法Ｂ：ニトロカルボキシフェニルプロピル（ＮＣＰ２）アンカーの使用

ＮＣＰ２アンカー合成：

１．４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸メチルの調製（１）

【化１３６】



1

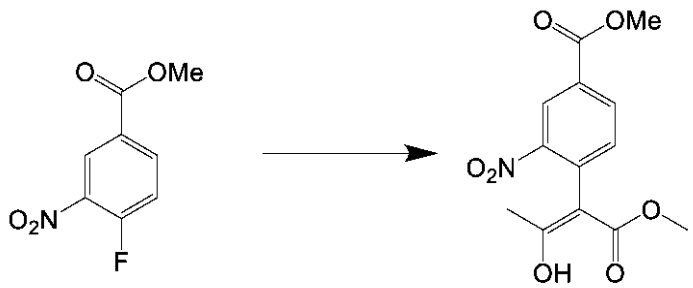
１００Ｌフラスコに、１２．７ｋｇの４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸を充填し、４０ｋｇのメタノールおよび２．８２ｋｇの濃硫酸を添加した。混合物を、３６時間還流撹拌（６５℃）した。反応混合物を０℃に冷却した。結晶は３８℃で形成された。混合物を０℃で４時間保持し、次いで窒素下で濾過した。１００Ｌフラスコを洗浄し、濾過ケーキを、０℃に冷却した１０ｋｇのメタノールで洗浄した。固体濾過ケーキを漏斗上で１時間乾燥させ、トレイに移し、真空オーブンで室温において、１３．６９５ｋｇの一定重量の４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸メチル（収率１００％、ＨＰＬＣ９９％）になるまで乾燥させた。

【０３０８】

２．３－ニトロ－４－（２－オキソプロピル）安息香酸の調製

Ａ．（Ｚ）－メチル４－（３－ヒドロキシ－１－メトキシ－１－オキソブト－２－エン－２－イル）－３－ニトロ安息香酸塩（２）

【化１３７】



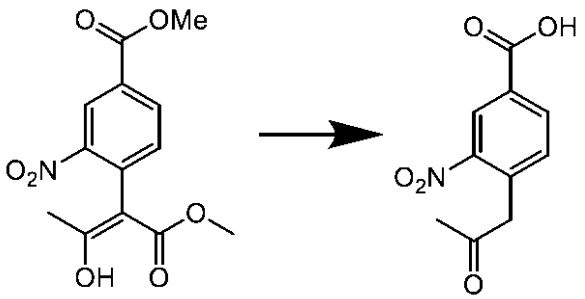
1 2

１００Ｌフラスコに、前のステップからの３．９８ｋｇの４－フルオロ－３－ニトロ安息香酸メチル（１）、９．８ｋｇのＤＭＦ、２．８１ｋｇのアセト酢酸メチルを充填した。混合物を撹拌し、０℃に冷却した。これに、温度を５℃以下に維持しながら約４時間にわたって、３．６６ｋｇのＤＢＵを添加した。混合液をさらに１時間撹拌した。反応フラスコに、反応温度を１５℃以下に維持しながら、３７．５ｋｇの精製水中の８．１５ｋｇのクエン酸の溶液を添加した。添加後、反応混合物をさらに３０分間撹拌し、次いで窒素下で濾過した。湿潤濾過ケーキを１４．８ｋｇの精製水と共に１００Ｌフラスコに戻した。スラリーを１０分間撹拌し、次いで濾過した。湿潤ケーキを１００Ｌフラスコに再び戻し、１４．８ｋｇの精製水で１０分間スラリー化し、粗（Ｚ）－メチル４－（３－ヒドロキシ－１－メトキシ－１－オキソブタ－２－エン－２－イル）－３－ニトロ安息香酸塩に濾過した。

【０３０９】

Ｂ．３－ニトロ－４－（２－オキソプロピル）安息香酸

【化１３８】



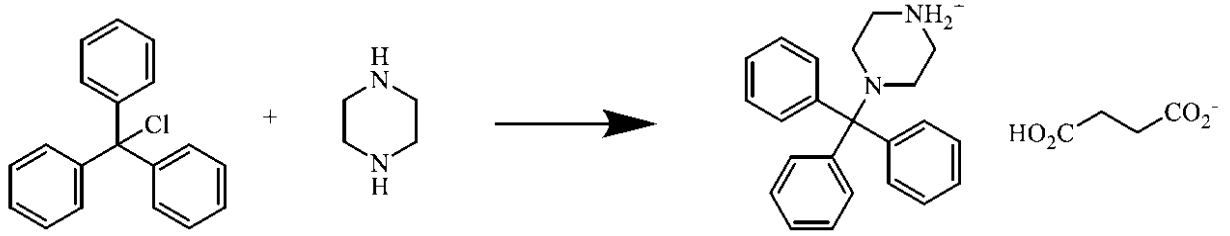
2 3

粗（Ｚ）－メチル４－（３－ヒドロキシ－１－メトキシ－１－オキソブタ－２－エン－２－イル）－３－ニトロ安息香酸塩を、１００Ｌの反応フラスコに窒素下で充填した。これに、１４．２ｋｇの１，４－ジオキサンを添加し、撹拌した。反応混合物の温度を１５℃未満に維持しながら、１６．６５５ｋｇの濃縮ＨＣｌおよび１３．３３ｋｇの精製水の溶液（６Ｍ　ＨＣｌ）を２時間にわたって混合物に添加した。添加が完了すると、反応混合物を２４時間還流加熱（８０℃）し、室温に冷却し、窒素下で濾過した。固体濾過ケーキを１４．８ｋｇの精製水で粉砕し、濾過し、１４．８ｋｇの精製水で再び粉砕し、濾過した。固体を３９．９ｋｇのＤＣＭと共に１００Ｌフラスコに戻し、１時間撹拌しながら還流させた。１．５ｋｇの精製水を添加して、残りの固体を溶解した。底部有機層を予め加温した７２Ｌフラスコに分配し、次いで、清潔な乾燥１００Ｌフラスコに戻した。溶液を０℃に冷却し、１時間保持し、次いで濾過した。固体濾過ケーキを、９．８ｋｇのＤＣＭおよび５ｋｇのヘプタンの溶液でそれぞれ２回洗浄し、次いで漏斗上で乾燥させた。固体をトレイに移し、１．８５５ｋｇの一定重量の３－ニトロ－４－（２－オキソプロピル）安息香酸になるまで乾燥させた。化合物１からの全収率４２％。ＨＰＬＣ　９９．４５％。

【０３１０】

３．Ｎ－トリチルピペラジンコハク酸塩（ＮＴＰ）の調製

【化１３９】



７２Ｌジャケット付きフラスコに、１．８０５ｋｇのトリフェニルメチルクロリドおよび８．３ｋｇのトルエン（ＴＰＣ溶液）を窒素下で充填した。混合物を、固体が溶解するまで撹拌した。１００Ｌジャケット付き反応フラスコに、５．６１ｋｇのピペラジン、１９．９ｋｇのトルエン、および３．７２ｋｇのメタノールを窒素下で添加した。混合物を撹拌し、０℃に冷却した。これに、反応温度を１０℃以下に維持しながら、ＴＰＣ溶液を４時間にわたって数回に分けてゆっくりと添加した。混合物を１０℃で１．５時間撹拌し、次いで１４℃に温めた。３２．６ｋｇの精製水を７２Ｌフラスコに充填し、次いで内部バッチ温度を２０±５℃に維持しながら、１００Ｌフラスコに移した。層を分割させ、底部水層を分離および保存した。有機層をそれぞれ３２ｋｇの精製水で３回抽出し、水層を分離し、保存された水溶液と組み合わせた。

【０３１１】

残りの有機層を１８℃に冷却し、１０．８７ｋｇの精製水中の８４７ｇのコハク酸の溶液を有機層に数回に分けてゆっくりと添加した。混合液を１．７５時間、２０±５℃で撹

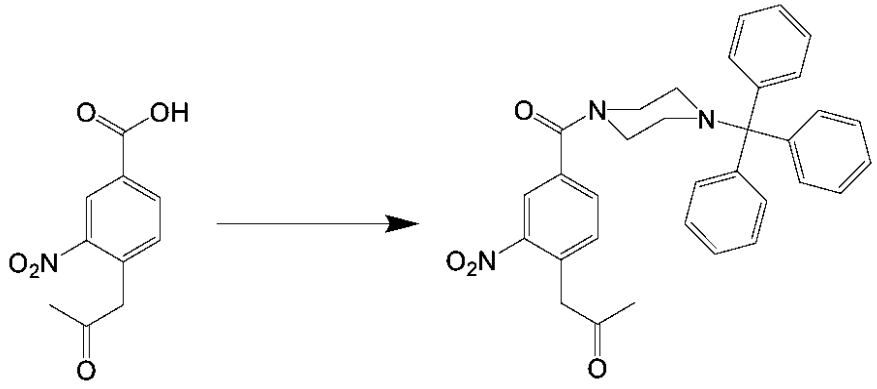
拌した。混合物を濾過し、固体を２ｋｇのＴＢＭＥおよび２ｋｇのアセトンで洗浄し、次いで漏斗上で乾燥させた。濾過ケーキを、それぞれ５．７ｋｇのアセトンで２回粉砕し、濾過し、粉砕間に１ｋｇのアセトンで洗浄した。固体を漏斗上で乾燥させ、次いでトレイに移し、室温において真空オーブン内で、２．３２ｋｇの一定重量のＮＴＰになるまで乾燥させた。収率８０％。

【０３１２】

４．（４－（２－ヒドロキシプロピル）－３－ニトロフェニル）（４－トリチルピペラジン－１－イル）メタノンの調製

Ａ．１－（２－ニトロ－４（４－トリチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル）プロパン－２－オンの調製

【化１４０】



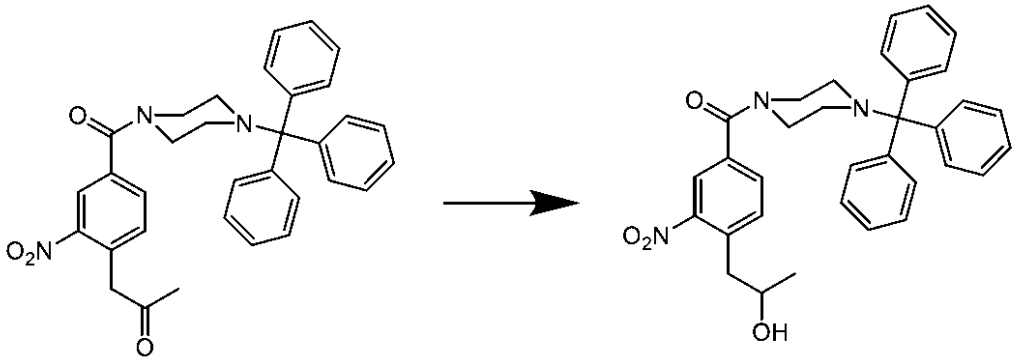

3　　4

１００Ｌジャケット付きフラスコに、２ｋｇの３－ニトロ－４－（２－オキソプロピル）安息香酸（３）、１８．３ｋｇのＤＣＭ、および１．８４５ｋｇのＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ．ＨＣｌ）を窒素下で充填した。溶液を、均質な混合物が形成されるまで攪拌した。３．０４８ｋｇのＮＴＰを室温で３０分間にわたって添加し、８時間撹拌した。反応混合物に５．４４ｋｇの精製水を添加し、３０分間撹拌した。層を分離させ、生成物を含有する底部有機層を排出および保存した。水層を５．６５ｋｇのＤＣＭで２回抽出した。組み合わせた有機層を、４．０８ｋｇの精製水中の１．０８ｋｇの塩化ナトリウムの溶液で洗浄した。有機層を１．０６８ｋｇの硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。硫酸ナトリウムを１．３ｋｇのＤＣＭで洗浄した。組み合わせた有機層を、２５２ｇのシリカゲルでスラリー化し、２５２ｇのシリカゲルの床を含むフィルタ漏斗を通して濾過した。シリカゲル床を２ｋｇのＤＣＭで洗浄した。組み合わせた有機層をロータリーエバポレーター上で蒸発させた。次いで、４．８ｋｇのＴＨＦを残渣に添加し、次いで、ＴＨＦ中の２．５体積の粗１－（２－ニトロ－４（４－トリチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル）プロパン－２－オンに達するまで、ロータリーエバポレーター上で蒸発させた。

【０３１３】

Ｂ．（４－（２－ヒドロキシプロピル）－３－ニトロフェニル）（４－トリチルピペラジン－１－イル）メタノンの調製（５）

【化１４１】



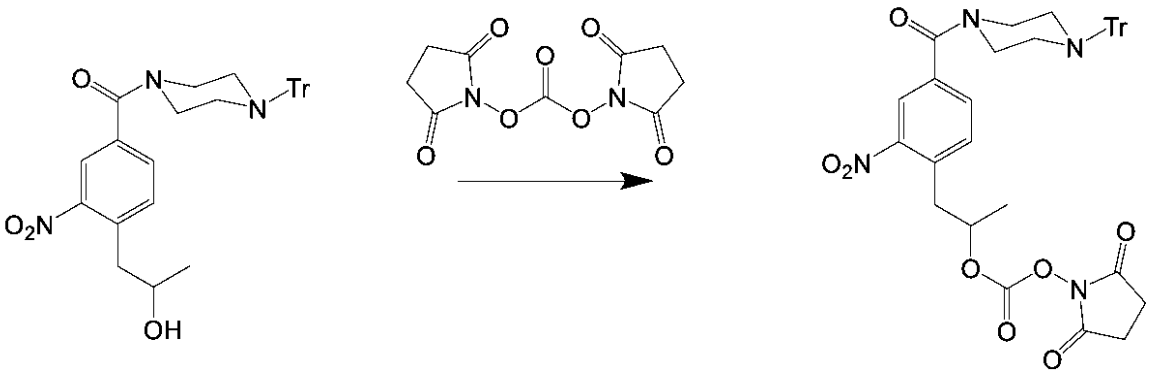
4 5

１００Ｌジャケット付きフラスコに、前のステップからの３６００ｇの４および９８００ｇのＴＨＦを窒素下で充填した。撹拌溶液を５℃以下に冷却した。溶液を１１５２５ｇのエタノールで希釈し、１９４ｇの水素化ホウ素ナトリウムを５℃以下で約２時間にわたって添加した。反応混合物を、５℃以下でさらに２時間撹拌した。反応を、３ｋｇの水中の１．１ｋｇの塩化アンモニウムの溶液を用いてゆっくり添加することによってクエンチして、１０度以下の温度を維持した。反応混合物をさらに３０分間撹拌し、無機物を除去するために濾過し、１００Ｌジャケット付きフラスコに再充填し、２３ｋｇのＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、水層をそれぞれ４．７ｋｇのＤＣＭでさらに２回抽出した。組み合わせた有機層を、３ｋｇの水中の８００ｇの塩化ナトリウムの溶液で洗浄し、次いで２．７ｋｇの硫酸ナトリウム上で乾燥させた。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを２ｋｇのＤＣＭで洗浄した。組み合わせた濾液を２．０体積に濃縮し、３６０ｇの酢酸エチルで希釈し、蒸発させた。粗生成物を、窒素下で、ＤＣＭで充填した４ｋｇのシリカゲルのシリカゲルカラムに装填し、７．２ｋｇのＤＣＭ中の２．３ｋｇの酢酸エチルで溶出した。組み合わせた画分を蒸発させ、残渣を１１．７ｋｇのトルエンに取り込んだ。トルエン溶液を濾過し、濾過ケーキをそれぞれ２ｋｇのトルエンで２回洗浄した。濾過ケーキを、２．２７５ｋｇの一定重量の化合物５（化合物３からの収率４６％）、ＨＰＬＣ　９６．９９％になるまで乾燥させた。

【０３１４】

５．２，５－ジオキソピロリジン－１－イル（１－（２－ニトロ－４－（４－トリフェニルメチルピペラジン－１カルボニル）フェニル）プロパン－２－イル）炭酸塩（ＮＣＰ２アンカー）の調製

【化１４２】



5 NCP2アンカー

１００Ｌジャケット付きフラスコに、４．３ｋｇの化合物５（$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって残留トルエンに基づいて重量調整した。この後の全ての試薬はそれに応じて増減した）および１２．７ｋｇのピリジンで、窒素下で充填した。これに、内部温度を３５℃以下に維持

しながら、３．１６０ｋｇのＤＳＣ（$^{1}$Ｈ　ＮＭＲにより７８．９１重量％）を充填した。反応混合物を周囲環境で約２２時間熟成させ、次いで濾過した。濾過ケーキを２００ｇのピリジンで洗浄した。それぞれ１／２の濾液体積を含む二つのバッチにおいて、５０ｋｇの水中の１１ｋｇのクエン酸の溶液を含む１００Ｌジャケット付きフラスコに濾液洗浄液をゆっくり充填し、固体沈殿を可能にするために３０分間撹拌した。固体をフィルタ漏斗で回収し、１回の洗浄当たり４．３ｋｇの水で２回洗浄し、フィルタ漏斗上で、真空下で乾燥させた。

【０３１５】

組み合わせた固体を１００Ｌジャケット付きフラスコに充填し、２８ｋｇのＤＣＭに溶解し、４．３ｋｇの水中の９００ｇの炭酸カリウムの溶液で洗浄した。１時間後、層を分離させ、水層を除去した。有機層を１０ｋｇの水で洗浄し、分離し、３．５ｋｇの硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ＤＣＭを濾過し、蒸発させ、真空下で６．１６ｋｇのＮＣＰ２アンカー（収率１１４％）になるまで乾燥させた。

【０３１６】

ＮＣＰ２アンカー装填樹脂合成

テフロン（登録商標）活栓を備えた７５Ｌ固相合成反応器に、約５２ＬのＮＭＰおよび２３００ｇのアミノメチルポリスチレン樹脂を充填した。樹脂を約２時間ＮＭＰ中で撹拌して膨潤させ、次いで排出した。樹脂を、１回の洗浄当たり４ＬのＤＣＭで２回、次いで１回の洗浄当たり３９Ｌの中和溶液で２回洗浄し、次いで１回の洗浄当たり３９ＬのＤＣＭで２回洗浄した。ＮＣＰ２アンカー溶液を撹拌樹脂溶液にゆっくりと添加し、室温で２４時間撹拌し、次いで排出した。樹脂を、１回の洗浄当たり３９ＬのＮＭＰで４回、および１回の洗浄当たり３９ＬのＤＣＭで６回洗浄した。樹脂を、１／２の二炭酸ジエチル（ＤＥＤＣ）キャッピング溶液と３０分間処理および撹拌し、排出し、別の１／２のＤＥＤＣキャッピング溶液と３０分間処理および撹拌し、排出した。樹脂を、１回の洗浄当たり３９ＬのＤＣＭで６回、次いで、３５７３．７１ｇの一定重量のアンカー装填樹脂になるまでオーブン内で乾燥させた。

【０３１７】

ＮＣＰ２アンカーを使用したモルホリノオリゴマーの調製

ＰＭＯ粗原薬の５０Ｌ固相合成

１．材料

【表２－１】

**表２**：出発物質

| 材料名 | 化学名 | CAS 番号 | 化学式 | 分子量 |
|---|---|---|---|---|
| 活性化 A サブユニット | ホスホルアミド塩化物酸（Phosphoramidochloridic acid）、*N,N*-ジメチル-,[6-[6-(ベンゾイルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-4-(トリフェニルメチル)-2-モルホリニル]メチルエステル | 1155373-30-0 | $C_{38}H_{37}ClN_7O_4P$ | 722.2 |
| 活性化 C サブユニット | ホスホルアミド塩化物酸（Phosphoramidochloridic acid）、*N,N*-ジメチル-,[6-[4-(ベンゾイルアミノ)-2-オキソ-1(2H)-ピリミジニル]-4-(トリフェニルメチル)-2-モルホリニル]メチルエステル | 1155373-31-1 | $C_{37}H_{37}ClN_5O_5P$ | 698.2 |
| 活性化 DPG サブユニット | プロパン酸、2,2-ジメチル-,4-[[[9-[6-[[[クロロ(ジメチルアミノ)ホスフィニル]オキシ]メチル]-4-(トリフェニルメチル)-2-モルホリニル]-2-[(2-フェニルアセチル)アミノ]-9H-プリン-6-イル]オキシ]メチル]フェニルエステル | 1155309-89-9 | $C_{51}H_{53}ClN_7O_7P$ | 942.2 |

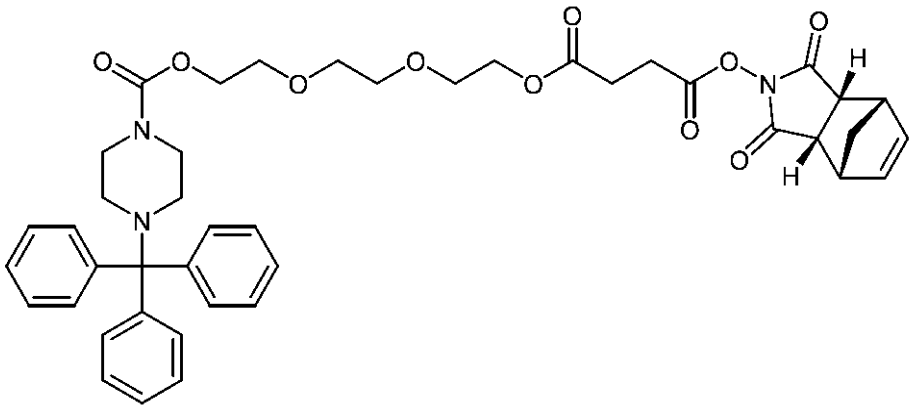
【表２－２】

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 活性化 T サブユニット | ホスホルアミド塩化物酸（Phosphoramidochloridic acid）、*N,N*-ジメチル-,[6-(3,4-ジヒドロ-5-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]-4-(トリフェニルメチル)-2-モルホリニル]メチルエステル | 1155373-34-4 | $C_{31}H_{34}ClN_4O_5P$ | 609.1 |
| 活性化 EG3 テール | ブタン二酸、1-[3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-ヘキサヒドロ-1,3-ジオキソ-4,7-メタノ-2H-イソインドール-2-イル]4-[2-[2-[2-[[[4-(トリフェニルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]エステル | 1380600-06-5 | $C_{43}H_{47}N_3O_{10}$ | 765.9 |

出発物質の化学構造：

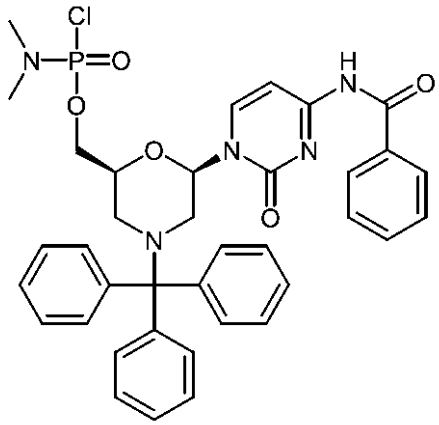
Ａ．活性化ＥＧ３テール

【化１４３】



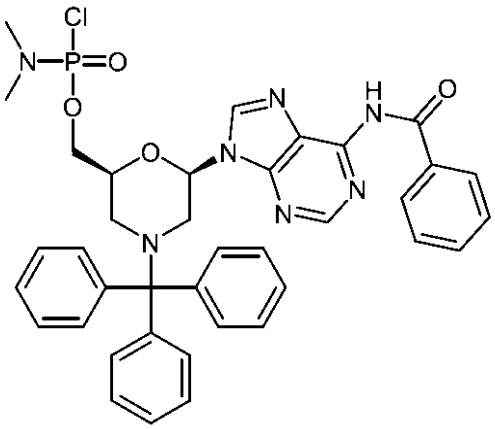
B．活性化Cサブユニット（調製については、米国特許第８，０６７，５７１号を参照）

【化１４４】



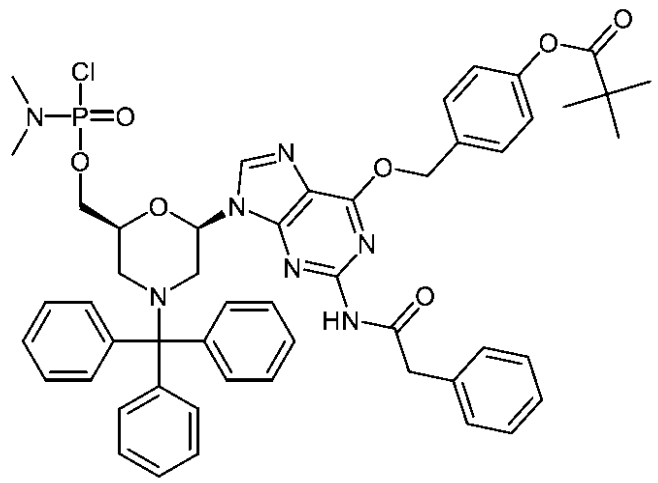
C．活性化Aサブユニット（調製については、米国特許第８，０６７，５７１号を参照）

【化１４５】

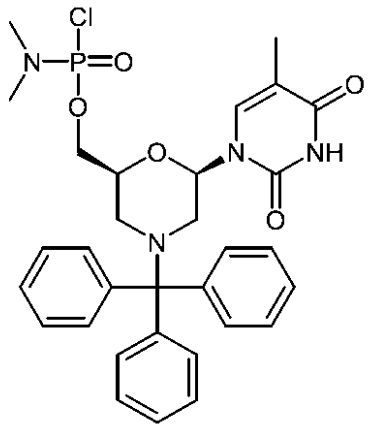


D．活性化ＤＰＧサブユニット（調製については、ＷＯ２００９／０６４４７１を参照）

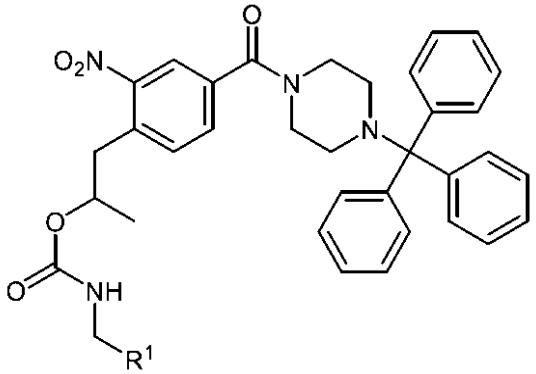
【化１４６】



Ｅ．活性化Ｔサブユニット（調製については、ＷＯ２０１３／０８２５５１を参照）
【化１４７】



Ｆ．アンカー装填樹脂
【化１４８】



式中、Ｒ$^{1}$は、支持媒体である。
【０３１８】

【表２－３】

**表２：**ＰＭＯ粗原薬の固相オリゴマー合成用の溶液の説明

| 溶液名 | 溶液組成 |
|---|---|
| NCP2 アンカー溶液 | 37.5L の NMP および 1292g の NCP2 アンカー |
| DEDC キャッピング溶液 | 4.16L の二炭酸ジエチル(DEDC)、3.64L の NEM、および 33.8L の DCM |
| CYTFA 溶液 | 2.02kg の 4-シアノピリジン、158L の DCM、1.42L の TFA、39L の TFE、および 2L の精製水 |
| 中和溶液 | 35.3L の IPA、7.5L の DIPEA、および 106.5L の DCM |
| 切断溶液 | 1,530.04g の DTT、6.96L の NMP、および 2.98L の DBU |

２．ＰＭＯ粗原薬の合成

Ａ．レジン膨潤

７５０ｇのアンカー装填樹脂および１０．５ＬのＮＭＰのアリコートを、５０Ｌのシラン処理した反応器に充填し、３時間撹拌した。ＮＭＰを排出し、アンカー装填樹脂を、それぞれ５．５ＬのＤＣＭで２回、およびそれぞれ５．５Ｌの３０％　ＴＦＥ／ＤＣＭで２回洗浄した。

【０３１９】

Ｂ．サイクル０：ＥＧ３テールカップリング

アンカー装填樹脂を、それぞれ５．５Ｌの３０％　ＴＦＥ／ＤＣＭで３回洗浄し、排出し、５．５ＬのＣＹＴＦＡ溶液で１５分間洗浄し、排出し、５．５ＬのＣＹＴＦＡ溶液で１５分間、排出することなく再び洗浄し、それに、１２２ｍＬの１：１のＮＥＭ／ＤＣＭを充填し、懸濁液を２分間撹拌し、排出した。樹脂を、５．５Ｌの中和溶液で５分間、２回洗浄し、排出し、次いでそれぞれ５．５ＬのＤＣＭで２回洗浄し、排出した。３ＬのＤＭＩ中の７０６．２ｇの活性化ＥＧ３テールおよび２３４ｍＬのＮＥＭの溶液を樹脂に充填し、ＲＴで３時間撹拌し、排出した。樹脂を、１回の洗浄当たりそれぞれ５．５Ｌの中和溶液で５分間、２回、次いで、５．５ＬのＤＣＭで１回洗浄し、排出した。２６８０ｍＬのＮＭＰ中の３７４．８ｇの無水安息香酸および１９５ｍＬのＮＥＭの溶液を充填し、１５分間撹拌し、排出した。樹脂を５．５Ｌの中和溶液で５分間撹拌し、次いで５．５ＬのＤＣＭで１回、およびそれぞれ５．５Ｌの３０％　ＴＦＥ／ＤＣＭで２回洗浄した。樹脂を５．５Ｌの３０％　ＴＦＥ／ＤＣＭ中に懸濁し、１４時間保持した。

【０３２０】

Ｃ．サブユニットカップリングサイクル１～ｎ

【表３】

**表３－一般的な塩基サブユニットカップリング**

| サイクル番号:サブユニット(SU) | カップリング前の処置 | | | | カップリングサイクル | | カップリング後の処置 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | | 1 | 2 |
| | 30%の TFE/DCM 洗浄液 | CYTFA 溶液[1] | 中和溶液 | DCM 洗浄液 | 量 SU(g)NEM(L)DMI(L) | RT カップリング時間(時間) | DCM 洗浄液 | 30%の TFE/DCM 洗浄液 |
| 1:C | 5.5L | a)5.5L b)5.5L、122mL | 3×5.5L | 5.5L | 536.7g;195mL NEM;3.2L DMI | 5 | 5.5L | 2×5.5L |

[1]ｍＬは１：１のＮＥＭ／ＤＣＭの量を示す

ｉ．カップリング前の処理
各カップリングサイクルの前に、樹脂を、１）３０％　ＴＦＥ／ＤＣＭで洗浄した。２）ａ）ＣＹＴＦＡ溶液で１５分間処理し、排出した。ｂ）ＣＹＴＦＡ溶液で１５分間処理し、それに１：１のＮＥＭ／ＤＣＭを添加し、撹拌し、排出した。３）中和溶液で３回撹拌した。４）ＤＣＭで２回洗浄した。

【０３２１】

ｉｉ．カップリング後の処理
各サブユニット溶液を排出した後、樹脂を１）ＤＣＭで洗浄した。２）３０％　ＴＦＥ／ＤＣＭで２回洗浄した。樹脂を次のカップリングサイクルの前に一定期間保持した場合、２回目のＴＦＥ／ＤＣＭ洗浄は排出せず、樹脂を該ＴＦＥ／ＤＣＭ洗浄溶液中に保持した。

【０３２２】

ｉｉｉ．活性化サブユニットカップリングサイクル
各カップリングサイクルを、各塩基含有サブユニットについて表３に初期Ｃ（シトシン）モノマーカップリングについて概説するように実施した。

【０３２３】

ｉｖ．最終ＩＰＡ洗浄
最終カップリングステップを実施した後、樹脂をそれぞれ１９．５ＬのＩＰＡで８回洗浄し、真空下で室温において約６３．５時間乾燥させ、乾燥重量を５，５７９．８ｇとした。

【０３２４】

Ｃ．切断
上記の樹脂結合ＰＭＯ粗原薬を２ロットに分割し、各ロットを以下のように処理した。２，７８９．９ｇの樹脂のロットを、１）１０ＬのＮＭＰで２時間撹拌し、次いで、ＮＭＰを排出した。２）それぞれ１０Ｌの３０％　ＴＦＥ／ＤＣＭで３回洗浄した。３）１０ＬのＣＹＴＦＡ溶液で１５分間処理した。４）１０ＬのＣＹＴＦＡ溶液で１５分間処理し、それに１３０ｍＬの１：１のＮＥＭ／ＤＣＭを添加し、次いで、２分間撹拌し、排出した。樹脂を、それぞれ１０Ｌの中和溶液で３回処理し、１０ＬのＤＣＭで６回、および１０ＬのＮＭＰで８回洗浄した。樹脂を、６．９６ＬのＮＭＰ中の１５３０．４ｇのＤＴＴおよび２９８０ＤＢＵの切断溶液で２時間処理し、ＰＭＯ粗原薬を樹脂から切り離した。切断溶液を排出し、別の槽に保持した。反応器および樹脂を４．９７ＬのＮＭＰで洗浄し、それを切断溶液と組み合わせた。

【０３２５】

Ｄ．脱保護
組み合わせた切断溶液およびＮＭＰ洗浄液を圧力槽に移し、それに、冷凍庫内で－１０℃～－２５℃の温度に冷却した３９．８ＬのＮＨ$_4$ＯＨ（ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ）を添加した。圧力槽を密封し、４５℃に１６時間加熱し、次いで２５℃に冷却させた。ＰＭＯ粗原薬を含有するこの脱保護溶液を、精製水で３：１に希釈し、ｐＨを２Ｍリン酸で３．０に、次いでＮＨ$_4$ＯＨでｐＨ８．０３に調整した。

【０３２６】

ＰＭＯ粗原薬の精製
ＰＭＯ粗原薬を含有する上記のパートＤからの脱保護溶液を、ＴｏｙｏＰｅａｒｌ　Ｓｕｐｅｒ－Ｑ　６５０Ｓアニオン交換樹脂（Ｔｏｓｏｈ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）のカラム上に装填し、１７カラム体積に対して０～３５％Ｂの勾配で溶出し（緩衝液Ａ：１０ｍＭの水酸化ナトリウム；緩衝液Ｂ：１０ｍＭ水酸化ナトリウム中の１Ｍの塩化ナトリウム）、許容される純度の画分（Ｃ１８およびＳＣＸ　ＨＰＬＣ）をプールし、精製された薬物生成物溶液とした。

【０３２７】

精製された原薬溶液を脱塩し、凍結乾燥させて、精製されたＰＭＯ原薬とした。

【０３２８】

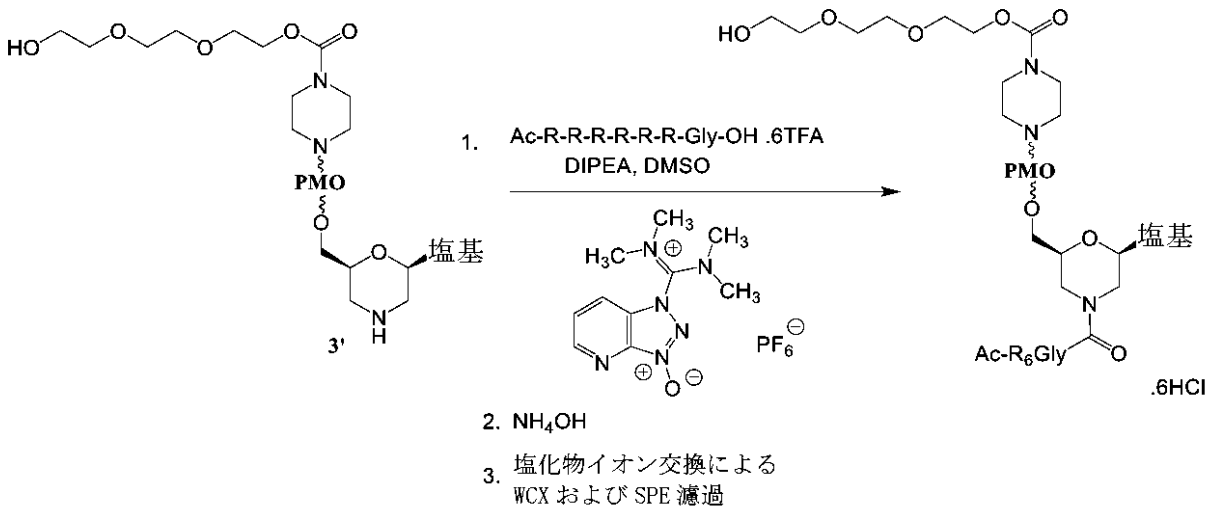
【表４】

**表４．** 頭字語

| 頭字語 | 名称 |
|---|---|
| CYTFA | 4-シアノピリジントリフルオロ酢酸 |
| CPP | 細胞膜透過性ペプチド |
| DBU | 1,8-ジアザビシクロウンデク-7-エン |
| DCM | ジクロロメタン |
| DEDC | 二炭酸ジエチル |
| DIPEA | N,N-ジイソプロピルエチルアミン |
| DMI | 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| DTT | DL-ジチオスレイトール |
| HPLC | 高性能液体クロマトグラフィー |
| IPA | イソプロピルアルコール |
| MW | 分子量 |
| NEM | N-エチルモルホリン |
| NMP | N-メチル-2-ピロリドン |
| SAX | 強力なアニオン交換 |
| SCX | 強力なカチオン交換 |
| SPE | 固相抽出 |
| RT | 室温 |
| TFA | 2,2,2-トリフルオロ酢酸 |
| TFE | 2,2,2-トリフルオロエタノール |

ＣＰＰコンジュゲート

【化１４９】




分析手順：マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量スペクトル（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ－ＭＳ）を、シナピン酸（ＳＡ）マトリックスを使用して、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｕｔｏｆｌｅｘ（商標）Ｓｐｅｅｄ上で記録した。３０００ダイオードアレイ検出器およびＰｒｏＰａｃＴＭ ＳＣＸ－２０カラム（２５０×４ｍｍ）を備えたＴｈｅｒｍｏ Ｄｉｏｎｅｘ ＵｌｔｉＭａｔｅ ３０００システム上で、１．０ｍＬ／分の流速（ｐＨ＝２、カラム温度３０℃）を使用して、ＳＣＸ－ＨＰＬＣを実施した。移動相は、Ａ（２４ｍＭの$H_3PO_4$を含有する水中の２５％アセトニトリル）およびＢ（１ＭのＫＣｌおよび２４ｍＭの$H_3PO_4$）を含有する水中の２５％アセトニトリル）であった。勾配溶出を用いた：０分、３５％ Ｂ；２分、３５％ Ｂ；２２分、８０％ Ｂ；２５分、８０％ Ｂ；２５．１分、３５％ Ｂ；３０分、３５％ Ｂ。

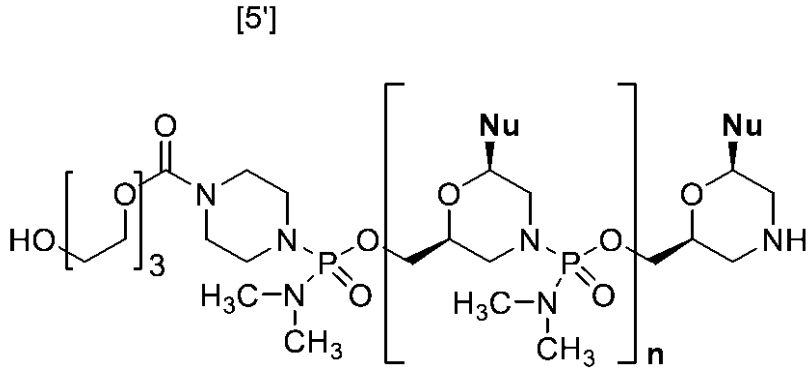
【０３２９】
ＰＭＯ（２日間の凍結乾燥によって新たに乾燥させた）、Ａｃ－Ｌ－Ａｒｇ－Ｌ－Ａｒｇ－Ｌ－Ａｒｇ－Ｌ－Ａｒｇ－Ｌ－Ａｒｇ－Ｌ－Ａｒｇ－Ｇｌｙ－ＯＨヘキサトリフルオロ酢酸塩（６１４．７ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）、および１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサトリフルオロリン酸塩（ＨＡＴＵ、１３４．４ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）の混合物に、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ、２０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３分間撹拌し、次いで、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ、６８．５ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、濁った混合物は、澄明な溶液になった。反応をＳＣＸ－ＨＰＬＣによって監視した。２時間後、２０ｍＬの１０％水酸化アンモニウム溶液（２．８％　$NH_3$＊$H_2O$）を添加した。混合物を室温でさらに２時間撹拌した。反応を４００ｍＬの水の添加によって終了した。トリフルオロエタノール（２．０ｍＬ）を溶液に添加した。

【０３３０】
溶液を二つの部分に分割し、各部分をＷＣＸカラム（カラム当たり１０ｇの樹脂）によって精製した。各ＷＣＸカラムを最初に水中の２０％アセトニトリル（ｖ／ｖ）で洗浄して、ＰＭＯ出発物質を除去した。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量スペクトル分析がＰＭＯシグナルの非存在を示したとき、洗浄（各カラムに対して２２５ｍＬ）を中止した。次いで、各カラムを水（カラム当たり１００ｍＬ）で洗浄した。所望の生成物を２．０Ｍのグアニジン ＨＣｌ（各カラムに対して１４０ｍＬ）で溶出した。精製溶液を一緒にプールし、次いで二つの部分に分割し、それぞれＳＰＥカラム（各カラムに対して１０ｇの樹脂）によって脱塩した。

【０３３１】
ＳＰＥカラムを、最初に１．０ＭのＮａＣｌ水溶液（各カラムに対して１００ｍＬ）で洗浄して、六塩酸塩形態を生成した。次いで、各ＳＰＥカラムを水（各カラムに対して２００ｍＬ）で洗浄した。最終の脱塩した生成物を、水中の５０％アセトニトリル（ｖ／ｖ、各カラムに対して１５０ｍＬ）によって溶出した。アセトニトリルを減圧下での排出によって除去した。得られた水溶液を凍結乾燥して、六塩酸塩として所望の生成物を得た。

【０３３２】
実施例１：ＰＭＯ
上述のＰＭＯ合成方法ＡまたはＢプロトコルを使用して、以下の構造に従うＰＭＯを合成し、

【化１５０】




ＰＭＯ１～１２５
式中、１～ｎ個の各Ｎｕは５’から３’に、以下の配列：

【表２７－１】

| AON番号 | アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | 配列番号 |
|---|---|---|---|
| 1 | H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号１ |
| 2 | H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号２ |
| 3 | H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号３ |
| 4 | H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号４ |
| 5 | H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号５ |
| 6 | H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号６ |
| 7 | H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号７ |
| 8 | H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号８ |
| 9 | H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号９ |
| 10 | H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号１０ |
| 11 | H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号１１ |
| 12 | H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号１２ |
| 13 | H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号１３ |
| 14 | H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号１４ |
| 15 | H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号１５ |

【表２７－２】

| | | | |
|---|---|---|---|
| 16 | H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 16 |
| 17 | H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号 17 |
| 18 | H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号 18 |
| 19 | H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号 19 |
| 20 | H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号 20 |
| 21 | H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 21 |
| 22 | H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 22 |
| 23 | H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 23 |
| 24 | H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 24 |
| 25 | H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 25 |
| 26 | H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 26 |
| 27 | H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 27 |
| 28 | H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号 28 |
| 29 | H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 29 |
| 30 | H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号 30 |
| 31 | H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号 31 |
| 32 | H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 32 |
| 33 | H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号 33 |
| 34 | H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 34 |
| 35 | H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 35 |
| 36 | H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号 36 |
| 37 | H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号 37 |
| 38 | H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号 38 |
| 39 | H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号 39 |
| 40 | H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 40 |
| 41 | H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号 41 |
| 42 | H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| 43 | H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| 44 | H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| 45 | H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| 46 | H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| 47 | H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| 48 | H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| 49 | H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |

【表２７－３】

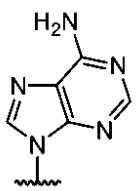
| | | | |
|---|---|---|---|
| 50 | H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| 51 | H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| 52 | H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| 53 | H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| 54 | H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| 55 | H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| 56 | H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| 57 | H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| 58 | H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| 59 | H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| 60 | H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| 61 | H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| 62 | H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| 63 | H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| 64 | H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| 65 | H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| 66 | H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| 67 | H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| 68 | H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| 69 | H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| 70 | H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| 71 | H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| 72 | H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| 73 | H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| 74 | H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| 75 | H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| 76 | H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| 77 | H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| 78 | H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| 79 | H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 79 |
| 80 | H51A(+10+39) | CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT | 配列番号 80 |
| 81 | H51A(+6+35) | AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT | 配列番号 81 |
| 82 | H51A(+49+78) | ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT | 配列番号 82 |
| 83 | H51A(+1+25) | ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G | 配列番号 83 |
| 84 | H51A(+4+28) | GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G | 配列番号 84 |
| 85 | H51A(+16+40) | ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A | 配列番号 85 |
| 86 | H51A(+21+45) | TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G | 配列番号 86 |
| 87 | H51A(+26+50) | TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C | 配列番号 87 |

【表２７－４】

| | | | |
|---|---|---|---|
| 88 | H51A(+31+55) | GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T | 配列番号 88 |
| 89 | H51A(+36+60) | AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C | 配列番号 89 |
| 90 | H51A(+41+65) | TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A | 配列番号 90 |
| 91 | H51A(+86+110) | TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C | 配列番号 91 |
| 92 | H51A(+91+115) | AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A | 配列番号 92 |
| 93 | H51A(+96+120) | GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C | 配列番号 93 |
| 94 | H51A(+101+125) | AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A | 配列番号 94 |
| 95 | H51A(+106+130) | GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A | 配列番号 95 |
| 96 | H51A(+111+135) | GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C | 配列番号 96 |
| 97 | H51A(+116+140) | GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G | 配列番号 97 |
| 98 | H51A(+121+145) | CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C | 配列番号 98 |
| 99 | H51A(+126+150) | AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A | 配列番号 99 |
| 100 | H51A(+131+155) | CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T | 配列番号 100 |
| 101 | H51A(+136+160) | TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A | 配列番号 101 |
| 102 | H51A(+141+165) | CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C | 配列番号 102 |
| 103 | H51A(+146+170) | TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C | 配列番号 103 |
| 104 | H51A(+151+175) | GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G | 配列番号 104 |
| 105 | H51A(+156+180) | TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G | 配列番号 105 |
| 106 | H51A(+161+185) | CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A | 配列番号 106 |
| 107 | H51A(+166+190) | ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A | 配列番号 107 |
| 108 | H51A(+171+195) | CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T | 配列番号 108 |
| 109 | H51A(+176+200) | AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T | 配列番号 109 |
| 110 | H51A(+181+205) | TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C | 配列番号 110 |
| 111 | H51A(+186+210) | TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T | 配列番号 111 |
| 112 | H51A(+191+215) | CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C | 配列番号 112 |
| 113 | H51A(+196+220) | ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T | 配列番号 113 |
| 114 | H51A(+201+225) | TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C | 配列番号 114 |
| 115 | H51A(+206+230) | CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A | 配列番号 115 |
| 116 | H51D(+211-02) | ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T | 配列番号 116 |
| 117 | H51D(+214-05) | CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T | 配列番号 117 |
| 118 | H51D(+217-08) | TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A | 配列番号 118 |
| 119 | H51D(+220-11) | TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A | 配列番号 119 |
| 120 | H51D(+223-14) | ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A | 配列番号 120 |
| 121 | H51D(+226-17) | ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T | 配列番号 121 |
| 122 | H51D(+229-20) | TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T | 配列番号 122 |
| 123 | H51D(+232-23) | ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T | 配列番号 123 |
| 124 | H51D(-02-26) | CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A | 配列番号 124 |
| 125 | H51A(+1+30) | GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG | 配列番号 125 |

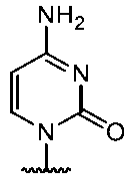
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１５１】



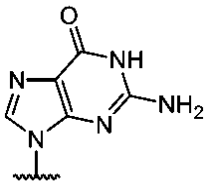
であり、Ｃは

【化１５２】



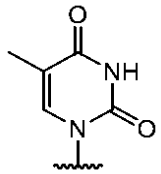
であり、Ｇは

【化１５３】



であり、Ｔは

【化１５４】



である。

【０３３３】

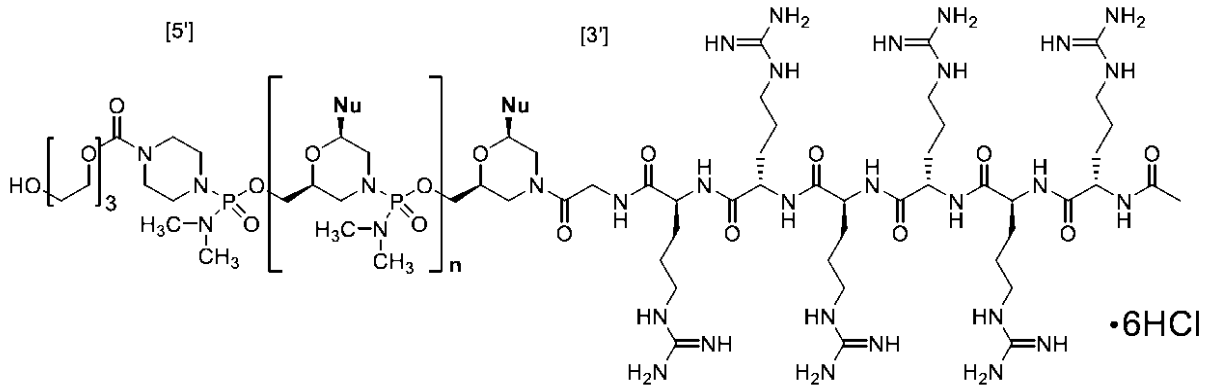
ＰＭＯの純度は、個々のＨＰＬＣ試験方法において、それぞれの純度規格を用いて測定する。

【０３３４】

実施例２：ＰＰＭＯ

上述のプロトコルを使用して、以下の構造に従うＰＰＭＯを合成し、

【化１５５】




PPMO126～128

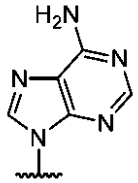
式中、１～ｎ個の各Ｎｕ（核酸塩基）は５’から３’に、以下の配列：

【表２８】

| AON番号 | アニーリング部位 | 塩基配列［5’～3’］ | |
|---|---|---|---|
| 126 | H51A(+66+95) | CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG | 配列番号126 |
| 127 | H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号54 |
| 128 | H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号25 |

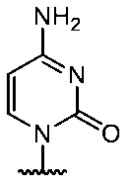
における核酸塩基に対応し、式中、Ａは

【化１５６】



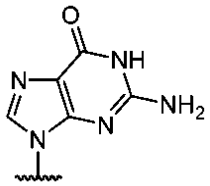
であり、Ｃは

【化１５７】



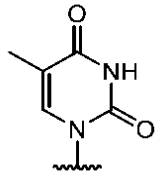
であり、Ｇは

【化１５８】



であり、Ｔは

【化１５９】



である。

【０３３５】

実施例３：ｉｎ　ｖｉｔｒｏ（筋芽細胞）でのエクソン５１スキッピング

ヒトジストロフィン（ＤＭＤ）エクソン５１を標的とするアンチセンスオリゴマーを、健康なヒト筋芽細胞におけるＤＭＤエクソン５１スキップについて評価した。

【０３３６】

具体的には、健康なヒト筋芽細胞（Ｚｅｎ－Ｂｉｏ，Ｉｎｃ．から購入した継代５～６、ＳＫＢ－Ｆ－ＳＬ）を、ＳＫＭ－Ｍ培地（Ｚｅｎ－Ｂｉｏ，Ｉｎｃ．）中で、様々な濃度（すなわち、２０μＭ、１０μＭ、５μＭ、２．５μＭ、および１．２５μＭ）で、ＡＯＮの約４０％の密集度で播種した。９６時間のインキュベーション後、筋芽細胞をＰＢ

Ｓで洗浄し、Ｉｌｌｕｓｔｒａ ＧＥ ＲＮＡｓｐｉｎ ９６キット（カタログ番号２５－０５５－７５、ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｂｉｏ－Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）中のＲＡ１溶解緩衝液によって溶解した。ＲＮＡを溶出するために４０μＬのＲＮａｓｅフリー水を使用したことを除いて、製造業者の推奨に従って全ＲＮＡを単離した。

【０３３７】

エクソン５１スキッピングを決定するために、２段階エンドポイントＲＴ－ＰＣＲを実施した。具体的には、１１マイクロリットルの全ＲＮＡを最初に、ＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔ ＩＶ Ｆｉｒｓｔ－ｓｔｒａｎｄ合成キット（カタログ番号１８０９１２００、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）によって、製造業者の説明書に従ってランダムヘキサマーを使用して、ｃＤＮＡに逆転写した。ヒトＤＭＤエクソン４９および５２を標的としたプライマー［順方向プライマー：（配列番号１２９）：ＣＣＡＧＣＣＡＣＴＣＡＧＣＣＡＧＴＧＡＡＧ；逆方向プライマー（配列番号１３０）：ＣＧＡＴＣＣＧＴＡＡＴＧＡＴＴＧＴＴＣＴＡＧＣＣ］を用いて、９μＬのｃＤＮＡをＰｌａｔｉｎｕｍ Ｔａｑ ＤＮＡポリメラーゼＰＣＲ Ｓｕｐｅｒｍｉｘ Ｈｉｇｈ Ｆｉｄｅｌｉｔｙ（カタログ番号１２５３２０２４、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に添加することによって、ＰＣＲを実施した。ＰＣＲ増幅を、ＢｉｏＲａｄ ＣＦＸ９６リアルタイムサーモサイクラーを使用して、以下の表に示されるプログラムを使用して実施した。スキップされたＰＣＲ産物またはスキップされていないＰＣＲ産物の発現を、ＤＮＡ Ｈｉｇｈ Ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ Ｒｅａｇｅｎｔキット（ＣＬＳ７６０６７２、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）を使用して、３２μＬのＰＣＲ産物をＬａｂＣｈｉｐ ＧＸシステム上に装填することによって評価した。ＤＭＤエクソン５１スキッピングの百分率を、スキップされた（２４６ｂｐ）およびスキップされていない（４７８ｂｐ）バンドの合計モル濃度と比較した、エクソン５１スキップされたバンド（２４６ｂｐ）のモル濃度（ｎｍｏｌ／Ｌ）の百分率として計算した。

【０３３８】

２群の平均値が各用量において互いに統計的に異なるかどうかを評価するために、両側不対スチューデントｔ検定（等分散的）を使用した。０．０５未満のＰ値は、統計的に有意であると考えられた。

【０３３９】

エクソン５１スキッピングありまたはなしで、ＤＭＤアンプリコンを増幅させるために使用されるサーモサイクラープログラム。

【０３４０】

【表２９】

| ステップ | 温度 | 時間 |
|---|---|---|
| 1. 変性 | 94℃ | 2 分 |
| 2. 変性 | 94℃ | 30 秒 |
| 3. アニール | 55℃ | 30 秒 |
| 4. 伸長 | 68℃ | 1 分 |
| 5. ステップ 2～4 を繰り返す | 34 サイクル | |
| 6. 最終伸長 | 68℃ | 5 分 |
| 7. 保存 | 4℃ | ∞ |

三つの別個の実験の結果を以下の表に示す。

【０３４１】

【表５－１】

表５：ヒト筋芽細胞における*DMD*エクソン５１スキッピングの百分率
－実験１．

| | 20μM | | 10μM | | 5μM | | 2.5μM | | 1.25μM | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AON番号 | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| Eteplirsen | 32.9 | 7.1 | 16.5 | 9.4 | 13.0 | 8.7 | 8.9 | 8.1 | 4.6 | 7.3 |
| 5 | 58.4 | 9.5 | 42.1 | 31.5 | 37.7 | 4.0 | 23.6 | 18.9 | 17.7 | 25.0 |
| 6 | 41.1 | 10.2 | 40.3 | 8.0 | 23.7 | 13.1 | 18.4 | 8.0 | 5.1 | 2.6 |
| 7 | 49.5 | 28.4 | 40.1 | 31.5 | 40.3 | 19.5 | 26.2 | 20.2 | 20.1 | 27.4 |
| 23 | 58.1 | 14.1 | 35.9 | 46.8 | 31.5 | 31.5 | 23.6 | 29.9 | 22.5 | 27.2 |
| 24 | 61.1 | 2.1 | 43.5 | 17.7 | 28.6 | 20.4 | 34.3 | 18.2 | 17.7 | 18.3 |
| 25 | 61.8 | 8.8 | 51.4 | 12.0 | 27.2 | 20.9 | 23.0 | 20.2 | 20.0 | 22.8 |
| 26 | 69.5 | 4.7 | 42.7 | 29.3 | 34.9 | 16.3 | 22.5 | 17.1 | 12.6 | 14.0 |
| 34 | 41.5 | 30.1 | 37.8 | 42.2 | 17.4 | 21.8 | 21.5 | 22.9 | 14.2 | 16.2 |
| 45 | 68.3 | 22.1 | 45.3 | 38.7 | 38.6 | 33.0 | 18.9 | 10.4 | 16.1 | 11.2 |

【表５－２】

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 46 | 28.6 | 20.4 | 38.1 | 45.0 | 32.5 | 33.4 | 20.1 | 22.1 | 19.3 | 6.3 |
| 47 | 76.0 | 15.8 | 45.0 | 21.7 | 37.6 | 35.9 | 30.9 | 22.8 | 25.7 | 17.3 |
| 51 | 58.4 | 7.1 | 42.3 | 18.2 | 32.7 | 20.6 | 26.5 | 25.5 | 23.6 | 21.4 |
| 52 | 72.0 | 2.5 | 62.2 | 8.6 | 38.2 | 14.8 | 26.4 | 22.8 | 22.9 | 18.8 |
| 53 | 33.9 | 6.6 | 32.7 | 19.9 | 30.4 | 29.4 | 18.6 | 19.0 | 13.3 | 11.2 |
| 54 | 69.7 | 13.1 | 53.3 | 18.2 | 40.5 | 21.8 | 27.8 | 6.8 | 18.1 | 2.3 |
| 55 | 51.3 | 22.6 | 46.6 | 0.6 | 33.3 | 5.0 | 15.8 | 10.6 | 15.5 | 9.1 |
| 59 | 40.9 | 8.5 | 21.4 | 2.3 | 8.6 | 3.8 | 2.4 | 2.1 | | |
| 60 | 22.9 | 9.1 | 25.0 | 1.4 | 9.2 | 2.1 | 13.5 | 20.6 | | |
| 61 | 63.3 | 1.5 | 30.2 | 12.3 | 12.0 | 2.0 | 5.9 | 3.9 | | |
| 62 | 31.6 | 7.5 | 22.2 | 3.2 | 13.0 | 4.3 | 3.1 | 2.7 | | |
| 63 | 56.4 | 4.5 | 48.6 | 5.9 | 37.9 | 9.7 | 12.5 | 10.1 | | |
| 64 | 14.1 | 1.0 | 3.2 | 0.9 | 4.5 | 1.7 | 2.7 | 1.4 | | |
| 65 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | | |
| 66 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | | |
| 67 | 1.0 | 0.8 | 0.5 | 0.9 | 1.0 | 1.0 | 0.8 | 0.9 | | |
| 68 | 1.8 | 0.6 | 0.9 | 0.8 | 1.4 | 0.5 | 0.4 | 0.6 | | |
| 69 | 8.8 | 0.9 | 7.2 | 1.7 | 3.9 | 1.5 | 2.3 | 0.4 | | |
| 70 | 18.1 | 3.5 | 15.2 | 5.0 | 8.2 | 0.7 | 8.9 | 2.5 | | |
| 71 | 25.8 | 6.2 | 10.8 | 2.9 | 7.2 | 1.0 | 6.2 | 3.1 | 2.9 | 1.0 |
| 72 | 21.2 | 3.3 | 13.6 | 4.0 | 7.8 | 2.2 | 5.8 | 1.8 | 3.8 | 1.4 |
| 73 | 35.3 | 1.5 | 7.2 | 3.0 | 3.7 | 0.3 | 5.8 | 0.8 | 5.3 | 1.5 |
| 74 | 6.3 | 1.2 | 3.1 | 1.6 | 2.8 | 0.4 | 4.0 | 0.4 | 3.7 | 0.6 |
| 75 | 2.7 | 0.8 | 2.6 | 0.3 | 2.6 | 1.4 | 2.9 | 3.1 | 3.4 | 3.1 |
| 76 | 2.0 | 2.1 | 2.3 | 2.2 | 2.0 | 2.7 | 3.8 | 3.5 | 3.4 | 2.9 |
| 77 | 0.0 | 0.0 | 0.8 | 1.4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 78 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.8 | 1.1 | 0.3 | 0.6 | 0.5 | 0.9 |
| 126 | 46.3 | 15.7 | 43.0 | 19.2 | 24.4 | 16.8 | 12.4 | 9.5 | 5.6 | 5.7 |
| 127 | 76.4 | 5.7 | 62.8 | 1.9 | 60.8 | 14.5 | 41.3 | 12.5 | 37.1 | 10.1 |
| 128 | 80.9 | 18.5 | 66.7 | 1.6 | 40.1 | 0.2 | 36.0 | 0.1 | 20.1 | 0.1 |

【表６】

表６：ヒト筋芽細胞における*DMD*エクソン５１スキッピングの百分率
－実験２．

| AON番号 | 20μM | | 10μM | | 5μM | | 2.5μM | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| 1 | 48.2 | 23.6 | 38.4 | 9.8 | 17.0 | 20.5 | 6.3 | 4.6 |
| 4 | 13.5 | 9.5 | 13.0 | 2.5 | 2.1 | 1.0 | 1.4 | 0.1 |
| 5 | 36.7 | 8.6 | 26.0 | 6.6 | 13.3 | 1.9 | 3.3 | 2.5 |
| 6 | 28.6 | 0.5 | 22.2 | 2.7 | 12.1 | 6.1 | 6.2 | 2.5 |
| 7 | 41.9 | 1.1 | 43.7 | 16.4 | 19.0 | 8.8 | 17.7 | 1.8 |
| 8 | 6.8 | 4.9 | 9.6 | 3.7 | 0.6 | 0.8 | 1.4 | 0.2 |
| 10 | 9.8 | 4.4 | 7.0 | 0.5 | 3.5 | 0.1 | 5.4 | 3.7 |
| 11 | 6.6 | 3.0 | 7.3 | 5.4 | 2.1 | 0.8 | 0.9 | 0.4 |
| 15 | 21.3 | 8.7 | 19.0 | 10.7 | 7.3 | 1.6 | 3.2 | 1.8 |
| 23 | 51.9 | 2.2 | 43.9 | 8.3 | 18.3 | 5.4 | 7.6 | 0.2 |
| 40 | 22.0 | 6.8 | 9.0 | 1.8 | 4.4 | 4.3 | 1.2 | 0.5 |
| 41 | 5.4 | 2.5 | 3.1 | 0.0 | 0.8 | 0.2 | 0.9 | 0.4 |

【表７－１】

表7：ヒト筋芽細胞における*DMD*エクソン51スキッピングの百分率-実験3.

| AON | 20 μM | | 10 μM | | 5 μM | | 2.5 μM | | 1.25 μM | | 0.625 μM | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 番号 | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| 5 | 29.4 | 4.0 | 13.2 | 4.9 | 3.4 | 1.5 | 0.8 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 6 | 6.6 | 1.6 | 4.3 | 1.7 | 1.5 | 0.9 | 0.9 | 0.3 | 0.8 | 0.2 | 0.2 | 0.3 |
| 7 | 17.7 | 0.1 | 12.1 | 3.7 | 10.3 | 2.6 | 4.0 | 1.1 | 1.3 | 0.1 | 0.7 | 0.2 |
| 22 | 4.8 | 0.6 | 3.8 | 2.6 | 2.4 | 2.5 | 1.7 | 2.3 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.0 |
| 23 | 28.9 | 4.0 | 15.6 | 12.6 | 5.7 | 2.2 | 1.2 | 0.6 | 1.1 | 0.4 | 0.3 | 0.1 |
| 24 | 19.6 | 7.2 | 14.4 | 14.2 | 2.9 | 1.5 | 0.8 | 0.1 | 0.6 | 0.5 | 0.3 | 0.2 |
| 25 | 59.3 | 0.9 | 37.5 | 7.1 | 15.8 | 2.8 | 10.2 | 1.1 | 2.1 | 0.1 | 0.9 | 0.1 |
| 26 | 32.7 | 6.8 | 15.3 | 1.6 | 5.9 | 1.1 | 1.8 | 0.0 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.2 |
| 28 | 4.9 | 1.5 | 0.8 | 0.4 | 1.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.0 | 0.0 |
| 29 | 1.8 | 0.1 | 0.6 | 0.1 | 0.5 | 0.4 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 34 | 27.5 | 11.6 | 7.8 | 1.3 | 1.7 | 1.3 | 0.8 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.1 |
| 45 | 34.5 | 6.0 | 14.7 | 2.5 | 5.5 | 1.4 | 2.4 | 0.1 | 0.7 | 0.1 | 0.4 | 0.1 |
| 46 | 17.1 | 3.0 | 5.6 | 1.6 | 1.0 | 0.1 | 0.7 | 0.4 | 0.7 | 0.4 | 0.0 | 0.0 |
| 47 | 15.6 | 0.6 | 4.0 | 2.3 | 1.7 | 0.9 | 0.6 | 0.5 | 0.3 | 0.0 | 0.1 | 0.1 |
| 48 | 1.8 | 0.8 | 0.8 | 0.5 | 0.3 | 0.4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 51 | 20.4 | 1.0 | 6.9 | 3.7 | 3.3 | 1.6 | 0.4 | 0.6 | 0.4 | 0.0 | 0.1 | 0.1 |
| 52 | 8.0 | 6.4 | 4.7 | 4.2 | 2.0 | 1.5 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.1 |
| 53 | 11.1 | 2.3 | 5.6 | 1.8 | 2.9 | 0.9 | 0.9 | 0.1 | 0.8 | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| 54 | 45.1 | 1.7 | 19.6 | 5.9 | 9.3 | 4.6 | 4.9 | 3.5 | 1.1 | 0.4 | 0.2 | 0.2 |
| 55 | 31.4 | 12.5 | 12.8 | 8.8 | 4.8 | 1.9 | 1.4 | 0.1 | 1.7 | 1.5 | 0.2 | 0.2 |

【表７－２】

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 56 | 1.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.3 | 0.4 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 |
| 57 | 0.6 | 0.4 | 0.7 | 0.4 | 0.2 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 58 | 1.9 | 0.9 | 0.9 | 0.4 | 0.8 | 0.4 | 1.3 | 1.8 | 0.3 | 0.4 | 0.2 | 0.2 |

＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊

本明細書で引用される全ての出版物および特許出願は、各個々の出版物または特許出願が具体的かつ個々に参照によって組み込まれるように指示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

【０３４２】

参考文献

Aartsma-Rus,A., A. A. Janson, et al. (2004). "Antisense-induced multiexonskipping for Duchenne muscular dystrophy makes more sense." Am J HumGenet 74(1): 83-92.

Abes, R., etal. (2008). "Arginine-rich cell penetrating peptides: design,structure-activity, and applications to alter pre-mRNA splicing by steric-blockoligonucleotides." J Pept. Sci. 14: 455-460.

Alter, J., etal. (2006). "Systemic delivery of morpholino oligonucleotide restoresdystrophin expression bodywide and improves dystrophic pathology." Nat.Med. 12(2): 175-177.

Bestas, B., etal. (2014). "Splice-correcting ligonucleotides restore BTK function inX-linked agammaglobulinemia model." J. Clin. Invest.

Cirak, S., V.Arechavala-Gomeza, et al. (2011). "Exon skipping and dystrophinrestoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemicphosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2,dose-escalation study." Lancet 378(9791): 595-605.

Dunckley, M.G., I. C. Eperon, et al. (1997). "Modulation of splicing in the DMDgene by antisense oligoribonucleotides." Nucleosides & Nucleotides16(7-9): 1665-1668.

Dunckley, M.G., M. Manoharan, et al. (1998). "Modification of splicing in thedystrophin gene in cultured Mdx muscle cells by antisenseoligoribonucleotides." Hum Mol Genet 7(7): 1083-90.

Errington, S.J., C. J. Mann, et al. (2003). "Target selection for antisenseoligonucleotide induced exon skipping in the dystrophin gene." J GeneMed 5(6): 518-27.

Goemans, N. M.,M. Tulinius, et al. (2011). "Systemic Administration of PRO051 in Duchenne's Muscular Dystrophy." N Engl J Med.

Jearawiriyapaisarn,N., H. M. Moulton, et al. (2008). "Sustained Dystrophin ExpressionInduced by Peptide-conjugated Morpholino Oligomers in the Muscles of mdxMice." Mol Ther.

Jearawiriyapaisarn,N., et al. (2010). "Long-term improvement in mdx cardiomyopathyafter therapy with peptide-conjugated morpholino oligomers." CardiovascularResearch 85: 444-453.

Kinali, M., V. Arechavala-Gomeza,et al. (2009). "Local restoration of dystrophin expression with themorpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind,placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study." LancetNeurol 8(10): 918-28.

Leblue, B., etal. (2008). "Cell penetrating peptide conjugates of steric blockol

igonucleotides." Adv. Drug Deliv. Rev. 60: 517-529.
Lu, Q. L., C.J. Mann, et al. (2003). "Functional amounts of dystrophin producedb y skipping the mutated exon in the mdx dystrophic mouse." Nat Med 9(8):1009-14.
Mann, C. J., K.Honeyman, et al. (2002). "Improved antisense oligonucleotideinduc ed exon skipping in the mdx mouse model of muscular dystrophy." JGene Med 4(6): 644-54.
Marshall, N.B., S. K. Oda, et al. (2007). "Arginine-rich cell-penetratingpeptide s facilitate delivery of antisense oligomers into murine leukocytes andalter pre -mRNA splicing." Journal of Immunological Methods 325(1-2):114-126.
Matsuo, M., T.Masumura, et al. (1991). "Exon skipping during splicing ofdystroph in mRNA precursor due to an intraexon deletion in the dystrophin geneof Duchenne muscular dystrophy kobe." J Clin Invest 87(6):2127-31.
McClory, G., etal. (2006). "Antisense oligonucleotide-induced exon skipping rest oreddystrophin expression in vitro in a canine model of DMD." Gene Therapy13: 13 73-1381.
Monaco, A. P.,C. J. Bertelson, et al. (1988). "An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus." Genomi cs2(1): 90-5.
Moulton, H.M.,(2007). "Cell-penetrating peptide-morpholino conjugates alter pre-mRNAsplicing of DMD (Duchenne muscular dystrophy) and inhibit murine coronavirus replication in vivo." Biochem. Society Trans 35(4):826-828.
Pramono, Z. A.,Y. Takeshima, et al. (1996). "Induction of exon skipping of thedy strophin transcript in lymphoblastoid cells by transfecting an antisenseoligodeo xynucleotide complementary to an exon recognition sequence." BiochemBiophys Res Commun 226(2): 445-9.
Sazani, P., R.Kole, et al. (2007). Splice switching oligomers for the TNF superf amilyreceptors and their use in treatment of disease. PCT WO2007058894,Universit y of North Carolina
Sierakowska,H., M. J. Sambade, et al. (1996). "Repair of thalassemic human beta-globinmRNA in mammalian cells by antisense oligonucleotides." Proc Natl AcadSci U S A 93(23): 12840-4.
Summerton, J.and D. Weller (1997). "Morpholino antisense oligomers: design,prepa ration, and properties." Antisense Nucleic Acid Drug Dev 7(3):187-95.
Takeshima, Y.,H. Nishio, et al. (1995). "Modulation of in vitro splicing of theu pstream intron by modifying an intra-exon sequence which is deleted from thedyst rophin gene in dystrophin Kobe." J Clin Invest 95(2):515-20.
van Deutekom,J. C., M. Bremmer-Bout, et al. (2001). "Antisense-induced exonskipp ing restores dystrophin expression in DMD patient derived musclecells." Hum Mol Genet 10(15): 1547-54.
van Deutekom,J. C., A. A. Janson, et al. (2007). "Local dystrophin restorationwi th antisense oligonucleotide PRO051." N Engl J Med 357(26):2677-86.
Wilton, S. D.,A. M. Fall, et al. (2007). "Antisense oligonucleotide-induced exon skipping across the human dystrophin gene transcript." Mol Ther 15(7):1288-96.
Wilton, S. D.,F. Lloyd, et al. (1999). "Specific removal of the nonsense mutatio nfrom the mdx dystrophin mRNA using antisense oligonucleotides." NeuromusculDiso rd 9(5): 330-8.
Wu, B., H. M.Moulton, et al. (2008). "Effective rescue of dystrophin improvescar diac function in dystrophin-deficient mice by a modified morpholinooligomer." Pr oc Natl Acad Sci U S A 105(39): 14814-9.
Wu, B., etal. (2012). "Long-term rescue of dystrophin expression and improvement

in muscle pathology and function in dystrophic mdx mice by peptide-conjugatedmorpholino." The Am. J. Pathol. 181(2): 392-400.
Wu, P., etal. (2007) "Cell-penetrating peptides as transporters for morpholinooligomers: effects of amino acid composition on intracellular delivery andcytotoxicity." Nucleic Acids Research 35(15): 5182-5191.
Yin, H., H. M.Moulton, et al. (2008). "Cell-penetrating peptide-conjugatedantisense oligonucleotides restore systemic muscle and cardiac dystrophinexpression and function." Hum Mol Genet 17(24): 3909-18.
Yin, H., etal. (2011). "Pip5 transduction peptides direct high efficiencyoligonucleotide-mediated dystrophin exon skipping in heart and phenotypiccorrection in mdx mice." Mol. Ther 19(7): 1295-1303.
Youngblood, D.,et al. (2006). "Stability of cell-penetrating peptide- morpholino oligomer conjugates in human serum and in cells." Am. Chem. Soc.

【０３４３】

配列表

【表３０－１】

| 説明 | 配列5’から3’またはN末端からC末端 | 配列番号 |
|---|---|---|
| H51A(+61+90) | ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG | 配列番号1 |
| H51D(+16-07) | CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC | 配列番号2 |
| H50D(+103+127) | GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C | 配列番号3 |
| H51A(+81+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AA | 配列番号4 |
| H51A(+71+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC ATT | 配列番号5 |
| H51A(+48+73) | ATT TCT AGT TTG GAG ATG GCA GTT TC | 配列番号6 |
| H51A(+59+84) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GGA G | 配列番号7 |
| H51A(+64+88) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号8 |
| H51A(+89+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA C | 配列番号9 |
| H51A(+49+68) | TAG TTT GGA GAT GGC AGT TT | 配列番号10 |
| H51A(+64+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TT | 配列番号11 |
| H51A(+80+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号12 |
| H51A(+94+113) | ATC TGC CAG AGC AGG TAC CT | 配列番号13 |
| H51A(+109+128) | CCA AGC CCG GTT GAA ATC TG | 配列番号14 |
| H51A(+61+82) | GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G | 配列番号15 |
| H51A(+61+83) | GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号16 |
| H51A(+61+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG | 配列番号17 |
| H51A(+66+89) | CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG | 配列番号18 |
| H51A(+66+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G | 配列番号19 |
| H51A(+69+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC | 配列番号20 |
| H51A(+69+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号21 |
| H51A(+74+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号22 |
| H51A(+74+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号23 |
| H51A(+74+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号24 |
| H51A(+74+102) | CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号25 |
| H51A(+74+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号26 |
| H51A(+75+96) | CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号27 |
| H51A(+75+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G | 配列番号28 |
| H51A(+76+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号29 |
| H51A(+76+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG | 配列番号30 |
| H51A(+80+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G | 配列番号31 |
| H51A(+80+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号32 |
| H51A(+80+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG | 配列番号33 |
| H51A(+80+108) | CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号34 |
| H51A(+83+103) | GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号35 |
| H51A(+83+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG | 配列番号36 |
| H51A(+83+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG | 配列番号37 |
| H51A(+83+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G | 配列番号38 |
| H51A(+84+107) | CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G | 配列番号39 |
| H51A(+84+111) | CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号40 |
| H51A(+84+105) | GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG | 配列番号41 |

【表３０－２】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+87+109) | GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC | 配列番号 42 |
| H51A(+93+116) | GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC | 配列番号 43 |
| H51A(+75+100) | GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG | 配列番号 44 |
| H51A(+74+101) | AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 45 |
| H51A(+74+98) | TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 46 |
| H51A(+74+97) | ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 47 |
| H51A(+74+94) | TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC | 配列番号 48 |
| H51A(+74+93) | CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC | 配列番号 49 |
| H51A(+74+92) | CAA CAT CAA GGA AGA TGG C | 配列番号 50 |
| H51A(+69+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C | 配列番号 51 |
| H51A(+70+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT | 配列番号 52 |
| H51A(+71+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT | 配列番号 53 |
| H51A(+72+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T | 配列番号 54 |
| H51A(+73+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA | 配列番号 55 |
| H51A(+77+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT | 配列番号 56 |
| H51A(+78+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A | 配列番号 57 |
| H51A(+79+99) | GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG | 配列番号 58 |
| H51.SA.(-60-36) | GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C | 配列番号 59 |
| H51.SA.(-50-26) | AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A | 配列番号 60 |
| H51.SA.(-45-21) | GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G | 配列番号 61 |
| H51.SA.(-40-16) | TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A | 配列番号 62 |
| H51.SA.(-35-11) | TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A | 配列番号 63 |
| H51.SA.(-30-6) | ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A | 配列番号 64 |
| H51.SA.(-25-1) | CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A | 配列番号 65 |
| H51.SA.(-20+5) | AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T | 配列番号 66 |
| H51.SA.(-15+10) | TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G | 配列番号 67 |
| H51.SA.(-10+15) | CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T | 配列番号 68 |
| H51.SA.(-5+20) | AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A | 配列番号 69 |
| H51.SA.(-1+24) | CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C | 配列番号 70 |
| H51.SA.(-65-41) | AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T | 配列番号 71 |
| H51.SA.(-70-46) | AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A | 配列番号 72 |
| H51.SA.(-75-51) | TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A | 配列番号 73 |
| H51.SA.(-80-56) | AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A | 配列番号 74 |
| H51.SA.(-85-61) | AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C | 配列番号 75 |
| H51.SA.(-90-66) | AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A | 配列番号 76 |
| H51.SA.(-95-71) | GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A | 配列番号 77 |
| H51.SA.(-100-76) | TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A | 配列番号 78 |
| H51A(+1+30) | GTGTCACCAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAG | 配列番号 79 |
| H51A(+10+39) | CCACAGGTTGTGTCACCAGAGTAACAGTCT | 配列番号 80 |
| H51A(+6+35) | AGGTTGTGTCACCAGAGTAACAGTCTGAGT | 配列番号 81 |
| H51A(+49+78) | ATGGCATTTCTAGTTTGGAGATGGCAGTTT | 配列番号 82 |
| H51A(+1+25) | ACCAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAG | 配列番号 83 |
| H51A(+4+28) | GTCACCAGAGTAACAGTCTGAGTAG | 配列番号 84 |
| H51A(+16+40) | ACCACAGGTTGTGTCACCAGAGTAA | 配列番号 85 |
| H51A(+21+45) | TAGTAACCACAGGTTGTGTCACCAG | 配列番号 86 |
| H51A(+26+50) | TTCCTTAGTAACCACAGGTTGTGTC | 配列番号 87 |

【表３０－３】

| | | |
|---|---|---|
| H51A(+31+55) | GCAGTTTCCTTAGTAACCACAGGTT | 配列番号 88 |
| H51A(+36+60) | AGATGGCAGTTTCCTTAGTAACCAC | 配列番号 89 |
| H51A(+41+65) | TTTGGAGATGGCAGTTTCCTTAGTA | 配列番号 90 |
| H51A(+86+110) | TGCCAGAGCAGGTACCTCCAACATC | 配列番号 91 |
| H51A(+91+115) | AAATCTGCCAGAGCAGGTACCTCCA | 配列番号 92 |
| H51A(+96+120) | GGTTGAAATCTGCCAGAGCAGGTAC | 配列番号 93 |
| H51A(+101+125) | AGCCCGGTTGAAATCTGCCAGAGCA | 配列番号 94 |
| H51A(+106+130) | GTCCAAGCCCGGTTGAAATCTGCCA | 配列番号 95 |
| H51A(+111+135) | GTTCTGTCCAAGCCCGGTTGAAATC | 配列番号 96 |
| H51A(+116+140) | GGTAAGTTCTGTCCAAGCCCGGTTG | 配列番号 97 |
| H51A(+121+145) | CAGTCGGTAAGTTCTGTCCAAGCCC | 配列番号 98 |
| H51A(+126+150) | AAAGCCAGTCGGTAAGTTCTGTCCA | 配列番号 99 |
| H51A(+131+155) | CAGAGAAAGCCAGTCGGTAAGTTCT | 配列番号 100 |
| H51A(+136+160) | TCAAGCAGAGAAAGCCAGTCGGTAA | 配列番号 101 |
| H51A(+141+165) | CTTGATCAAGCAGAGAAAGCCAGTC | 配列番号 102 |
| H51A(+146+170) | TATAACTTGATCAAGCAGAGAAAGC | 配列番号 103 |
| H51A(+151+175) | GATTTTATAACTTGATCAAGCAGAG | 配列番号 104 |
| H51A(+156+180) | TCTGTGATTTTATAACTTGATCAAG | 配列番号 105 |
| H51A(+161+185) | CACCCTCTGTGATTTTATAACTTGA | 配列番号 106 |
| H51A(+166+190) | ACCATCACCCTCTGTGATTTTATAA | 配列番号 107 |
| H51A(+171+195) | CACCCACCATCACCCTCTGTGATTT | 配列番号 108 |
| H51A(+176+200) | AAGGTCACCCACCATCACCCTCTGT | 配列番号 109 |
| H51A(+181+205) | TCCTCAAGGTCACCCACCATCACCC | 配列番号 110 |
| H51A(+186+210) | TGATATCCTCAAGGTCACCCACCAT | 配列番号 111 |
| H51A(+191+215) | CTCGTTGATATCCTCAAGGTCACCC | 配列番号 112 |
| H51A(+196+220) | ATCATCTCGTTGATATCCTCAAGGT | 配列番号 113 |
| H51A(+201+225) | TGATGATCATCTCGTTGATATCCTC | 配列番号 114 |
| H51A(+206+230) | CTGCTTGATGATCATCTCGTTGATA | 配列番号 115 |
| H51D(+211-02) | ACCTTCTGCTTGATGATCATCTCGT | 配列番号 116 |
| H51D(+214-05) | CATACCTTCTGCTTGATGATCATCT | 配列番号 117 |
| H51D(+217-08) | TCTCATACCTTCTGCTTGATGATCA | 配列番号 118 |
| H51D(+220-11) | TTTTCTCATACCTTCTGCTTGATGA | 配列番号 119 |
| H51D(+223-14) | ATTTTTTCTCATACCTTCTGCTTGA | 配列番号 120 |
| H51D(+226-17) | ATCATTTTTTCTCATACCTTCTGCT | 配列番号 121 |
| H51D(+229-20) | TTTATCATTTTTTCTCATACCTTCT | 配列番号 122 |
| H51D(+232-23) | ACTTTTATCATTTTTTCTCATACCT | 配列番号 123 |
| H51D(-02-26) | CCAACTTTTATCATTTTTTCTCATA | 配列番号 124 |
| H51A(+1+30) | GTGTCACCAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAG | 配列番号 125 |
| H51A(+66+95) | CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG | 配列番号 126 |
| R6 | RRRRRR | 配列番号 127 |
| G-R6 | RRRRRRG | 配列番号 128 |
| Human exon 49 binding forward primer | CCAGCCACTCAGCCAGTGAAG | 配列番号 129 |
| Human exon 52 binding reverse primer | CGATCCGTAATGATTGTTCTAGCC | 配列番号 130 |
| Mouse exon 23 binding | CACATCTTTGATGGTGTGAGG | 配列番号 131 |

【表３０－４】

| | | |
|---|---|---|
| forward primer | | |
| Mouse exon 23 binding reverse primer | CAACTTCAGCCATCCATTTCTG | 配列番号 132 |
| $(RXR)_4$ | RXRRXRRXRRXR | 配列番号 133 |
| $(RFF)_3R$ | RFFRFFRFFR | 配列番号 134 |
| $(RXR)_4XB$ | RXRRXRRXRRXRXB | 配列番号 135 |
| $(RFF)_3RXB$ | RFFRFFRFFRXB | 配列番号 136 |
| $(RFF)_3RG$ | RFFRFFRFFRG | 配列番号 137 |
| $R_5$ | RRRRR | 配列番号 138 |
| $G-R_5$ | RRRRRG | 配列番号 139 |

【配列表】
2021526796000001.app

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US19/36764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/7088, 31/7125, 48/00; A61P 21/00; C12N 15/113 (2019.01)

CPC - A61K 31/7088, 31/7125, 48/00; A61P 21/00; C12N 15/113

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | US 2017/0283799 A1 (SAREPTA THERAPEUTICS, INC.) 5 October 2017; paragraphs [0018], [0022], [0037], [0038], [0042], [0161] | 1, 17, 44 |
| A | WO 2017/213854 A1 (SAREPTA THERAPEUTICS, INC.) 14 December 2017; page 1, lines 26-34; page 3, lines 30-31; page 4, line 1; page 7, lines 6-8; page 8, lines 6-9; page 11, lines 23-23; page 21, lines 26-29 | 1, 17, 44 |
| A | (ECHIGOYA, Y et al.) Quantitative Antisense Screening and Optimization for Exon 51 Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. Molecular Therapy. 1 November 2017, Epub 28 July 2017, Vol. 25, No. 11; pages 2561-2572; abstract; page 2561, 2nd column, 1st paragraph; Table 1; DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.07.014 | 1, 17, 44 |
| A | (ECHEVARRIA, L ET AL.) Exon-skipping advances for Duchenne muscular dystrophy. Human Molecular Genetics. 1 August 2018, Epub 16 May 2018, Vol. 27, No. R2; pages R163-R172; DOI: 10.1093/hmg/ddy171 | 1, 17, 44 |
| A | (HARDING, PL et al.) The Influence of Antisense Oligonucleotide Length on Dystrophin Exon Skipping. Molecular Therapy. January 2007, Vol. 15, No. 1; pages 157-166; DOI: 10.1038/sj.mt.6300006 | 1, 17, 44 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 21 November 2019 (21.11.2019) | 11 DEC 2019 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer<br>Shane Thomas<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US19/36764

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US19/36764

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: **4-16, 20-43, 47-57, 62-66, 70-83**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

-***-Please see supplemental page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-3, 17-19, 42-46, 58-61, 67-69; SEQ ID NO: 15 (nucleotide sequence); oligomer of Formula I, wherein T' is -O-P(=O;-N(CH3)2)-N[pyrazole]N-C(=O)-[O-C2]3-O-R200; and R100 and R200 are each H (oligonucleotide structure)

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US19/36764

-***-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 1-3, 17-19, 42-46, 58-61, 67-69; SEQ ID NO: 15 (nucleotide sequence); and an oligomer of Formula I, wherein T' is -O-P(=O;-N(CH3)2)-N[pyrazole]N-C(=O)-[O-C2]3-O-R200; and R100 and R200 are each H (oligonucleotide structure) are directed toward antisense oligomers.

The antisense oligomers will be searched to the extent they encompass SEQ ID NO: 15 (first exemplary nucleotide sequence); and an oligomer of Formula I, wherein T' is -O-P(=O;-N(CH3)2)-N[pyrazole]N-C(=O)-[O-C2]3-O-R200; and R100 and R200 are each H (first exemplary oligonucleotide structure) Applicant is invited to elect additional oligonucleotide structure(s) and/or sequence(s), with fully specified structure(s) thereof (e.g. no optional or variable atoms, moieties or substituents) and/or with specified SEQ ID NO: for each, or with specified substitution(s) at specified site(s) of a SEQ ID NO:, such that the sequence of each elected species is fully specified (i.e. no optional or variable bases or substituents), and available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional oligonucleotide structure(s) and/or sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims x1 (in-part), 17 (in-part), and 44 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NO: 15 (nucleotide sequence); and an oligomer of Formula I, wherein T' is -O-P(=O;-N(CH3)2)-N [pyrazole]N-C(=O)-[O-C2]3-O-R200; and R100 and R200 are each H (oligonucleotide structure). Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected oligonucleotide structure(s) and/or 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 SEQ ID NO: 16 (nucleotide sequence).

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

Groups I+ share the technical features including: an antisense oligomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, capable of binding a selected target to induce exon skipping in the human dystrophin gene, wherein the antisense oligomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprises a sequence of bases that is complementary to an exon 51 target region of the dystrophin pre-mRNA designated as an annealing site; and an antisense oligomer according to Formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: each Nu is a nucleobase which taken together form a targeting sequence; T' is a moiety selected from: (three non-indexed structure, each including an R200 substituent); R100 and R200 are each independently hydrogen or a cell-penetrating peptide and R1 is C1-C6 alkyl; each Nu from 1 to (n+ 1) and 5' to 3' corresponds to the nucleobases.

However, these shared technical features are previously disclosed by WO 2017/213854 A1 to Sarepta Therapeutics, Inc. (hereinafter 'Sarepta').

Sarepta discloses an antisense oligomer (an antisense oligonucleotide (oligomer); page 4, lines 1-2), capable of binding a selected target to induce exon skipping in the human dystrophin gene (capable of binding a selected target to induce exon skipping in the human dystrophin gene; page 1, lines 31-34), wherein the antisense oligomer comprises a sequence of bases that is complementary to an exon 51 target region of the dystrophin pre-mRNA designated as an annealing site (wherein the antisense oligomer comprises a sequence of bases that is complementary to an exon 51 target region of the dystrophin pre-mRNA designated as an annealing site; page 1, lines 11-16, lines 26-28; 31-34); and an antisense oligomer according to Formula (I) (an antisense oligomer according to Formula I; page 4, lines 1-2; page 8, lines 6-9): wherein: each Nu is a nucleobase which taken together form a targeting sequence (wherein: each B (Nu) is a nucleobase which taken together form a targeting sequence; page 8, lines 6-9; wherein the specific bases forming a targeting sequence are illustrated in the second example); T' is a moiety selected from: (three non-indexed structures, each including an R200 substituent); wherein R100 and R200 are each independently hydrogen (T' is a moiety corresponding to the first non-indexed structure, wherein R200 is H; and R100 is H); page 8, lines 6-9); and each Nu from 1 to (n+ 1) and 5' to 3' corresponds to the nucleobases (each B (Nu) from 1 to n+ 1 and 5' to 3' corresponds to the nucleobases; page 8, lines 6-9).

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 the Sarepta reference, 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） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ 21/02* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 21/02 | |
| *Ｃ０７Ｋ 7/06* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｋ | 7/06 | |

(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,RO,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,ID,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 シュネル, フレデリック ジョゼフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２, ケンブリッジ, ファースト ストリート ２１５, サレプタ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 パッシーニ, マルコ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２, ケンブリッジ, ファースト ストリート ２１５, サレプタ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 エストレラ, ネイサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２, ケンブリッジ, ファースト ストリート ２１５, サレプタ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ハンソン, ガンナー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２, ケンブリッジ, ファースト ストリート ２１５, サレプタ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ジョウ, ミン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２, ケンブリッジ, ファースト ストリート ２１５, サレプタ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ベストウィック, リチャード
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２, ケンブリッジ, ファースト ストリート ２１５, サレプタ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

Ｆターム(参考) 4C076 AA95 BB11 CC09 EE41 EE41N FF34 FF68
4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA05 NA05 NA11 NA13 ZA94 ZC41 ZC54
4H045 AA10 AA30 BA13 BA14 BA15 EA20