

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-516356
(P2024-516356A)

(43)公表日 令和6年4月15日(2024.4.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	4 C 0 8 6
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00		
A 6 1 K	31/713 (2006.01)	A 6 1 K	31/713		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全262頁)
(21)出願番号	特願2023-562314(P2023-562314)	(71)出願人	503385923		
(86)(22)出願日	令和4年4月11日(2022.4.11)		ベーリンガー インゲルハイム インター		
(85)翻訳文提出日	令和5年10月10日(2023.10.10)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ		
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/059663		シュレンクテル ハフツング		
(87)国際公開番号	WO2022/218941		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル		
(87)国際公開日	令和4年10月20日(2022.10.20)		ハイム アム ライン ビンガー シュトラ		
(31)優先権主張番号	63/173,775		ーセ 1 7 3		
(32)優先日	令和3年4月12日(2021.4.12)	(74)代理人	100094569		
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 田中 伸一郎		
	米国(US)	(74)代理人	100103610		
(31)優先権主張番号	63/182,277		弁理士 ▲吉▼田 和彦		
(32)優先日	令和3年4月30日(2021.4.30)	(74)代理人	100109070		
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 須田 洋之		
	米国(US)	(74)代理人	100119013		
(31)優先権主張番号	21196784.9		弁理士 山崎 一夫		
最終頁に続く		最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 ケトヘキソキナーゼ (KHK) を阻害するための組成物及び方法

(57)【要約】

【課題】ケトヘキソキナーゼ (KHK) を阻害するための組成物及び方法を提供する。

【解決手段】KHK発現を阻害するオリゴヌクレオチドが本明細書に提供される。それを含む組成物、並びにその使用、特に、KHK発現に関連する疾患、障害及び／又は状態の処置に関連する使用も提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ケトヘキソキナーゼ（KHK）発現を低減するための二本鎖RNA i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも15ヌクレオチドの長さである、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩であり、
好ましくは、センス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つに示される配列を含み、及び／又は
アンチセンス鎖が、配列番号388～771のいずれか1つに示される配列を含む、
二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド。

10

【請求項 2】

KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記二本鎖RNA i オリゴヌクレオチドが、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号4～387のヌクレオチド配列のいずれか1つと3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号388～771のヌクレオチド配列のいずれか1つと3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含む、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩であり、
好ましくは、センス鎖が、18～36ヌクレオチドの長さであり、及び／又はアンチセンス鎖が、15～30ヌクレオチドの長さである、
二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド。

20

【請求項 3】

ケトヘキソキナーゼ（KHK）発現を低減又は阻害するための二本鎖RNA i （dsRNA i）オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、
（i）19～30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号948～953から選択される、アンチセンス鎖；及び
（ii）アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む19～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖
を含み、
アンチセンス鎖及びセンス鎖が、アンチセンス鎖の3'末端に1～4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である、
二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド。

30

【請求項 4】

アンチセンス鎖に含まれる相補性領域が、連続する少なくとも19ヌクレオチドの長さ、好ましくは19ヌクレオチドである、請求項1又は3のいずれか1項に記載のRNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

二重鎖領域が、少なくとも20ヌクレオチドの長さ、好ましくは、20ヌクレオチドである、請求項1～4のいずれか1項に記載のRNA i オリゴヌクレオチド。

40

【請求項 6】

センス鎖が、その3'末端に、S1-L-S2
（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、
Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）
として示されるステムループを含み、
好ましくは、ステムループが、配列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'（配列番号871）を含む、
請求項1～5のいずれか1項に記載のRNA i オリゴヌクレオチド。

50

【請求項 7】

オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドが、1 つ又は複数の標的化リガンドにコンジュゲートされており、
好ましくは、それぞれの標的化リガンドが、N-アセチルガラクトサミン (G a l N A c) 部分を含み、
より好ましくは、1 つ又は複数の標的化リガンドが、請求項 6 に記載のループの 1 つ又は複数のヌクレオチドにコンジュゲートされている、
請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

オーバーハングが、2 ヌクレオチドの長さであり、
好ましくは、A A、G G、A G、及び G A から選択され、
より好ましくは、オーバーハングが、G G である、
請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

オリゴヌクレオチドのすべてのヌクレオチドが、修飾されており、
好ましくは、センス鎖のヌクレオチドの 10 ～ 15 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 % 若しくは 15 % が、2' -フルオロ修飾を含み、及び／又は
アンチセンス鎖のヌクレオチドの約 25 ～ 35 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 % 若しくは 35 % が、2' -フルオロ修飾を含む、
請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 10】

オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つのホスホロチオエート連結、
好ましくは、1 位と 2 位との間、2 位と 3 位との間、及び 3 位と 4 位との間に少なくとも 1 つのホスホロチオエート連結を含み、
位置が、5' から 3' に 1 ～ 4 と番号付けられる、
請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 11】

アンチセンス鎖の 5' 末端ヌクレオチドの糖の 4' -炭素が、ホスフェートアナログ、
好ましくは、5' -メトキシホスホネート - 4' -オキシを含む 4' -ホスフェートアナログを含む、
請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 12】

アンチセンス鎖が、22 ヌクレオチドの長さであり、及び／又は
センス鎖が、36 ヌクレオチドの長さである、
請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 13】

センス鎖及びアンチセンス鎖が、
(a) それぞれ、配列番号 887 及び 913、又は
(b) それぞれ、配列番号 891 及び 917、又は
(c) それぞれ、配列番号 892 及び 918、又は
(d) それぞれ、配列番号 894 及び 920、又は
(e) それぞれ、配列番号 897 及び 923、又は
(f) それぞれ、配列番号 909 及び 936

に示されるヌクレオチド配列を含む、
請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 14】

KHK の発現を阻害するための二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチド (d s RNA i) で
あって、前記 d s RNA i が、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、
KHK RNA 転写産物、例えば、KHK mRNA に対する相補性領域を含み、

10

20

30

40

50

(a) センス鎖が、5' - mG - S - mA - mA - mG - mA - mG - mA - fA - fG - fC - fA - mG - mA - mU - mC - mC - mU - mG - mU - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3'、

(配列番号 775) の配列及びその修飾のすべてを含み、

アンチセンス鎖が、5' - [Meホスフェート - 4O - mU] - S - fA - S - fC - fA - fG - mG - fA - mU - mC - fU - mG - mC - mU - fU - mC - mU - mC - mU - mU - mC - S - mG - S - mG - 3' (配列番号 820) の配列及びその修飾のすべてを含むか；若しくは

(b) センス鎖が、5' - mC - S - mA - mG - mA - mU - mG - mU - fG - fU - fC - fU - mG - mC - mU - mA - mC - mA - mG - mA - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3'、

(配列番号 779) の配列及びその修飾のすべてを含み、

アンチセンス鎖が、5' - [Meホスフェート - 4O - mU] - S - fU - S - fC - S - fU - fG - mU - fA - mG - mC - fA - mG - mA - mC - fA - mC - mA - mU - mC - mU - mG - S - mG - S - mG - 3' (配列番号 824) の配列及びその修飾のすべてを含むか；若しくは

(c) センス鎖が、5' - mG - S - mA - mC - mU - mU - mU - mG - fA - fG - fA - fA - mG - mG - mU - mU - mG - mA - mU - mC - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3'、

(配列番号 780) の配列及びその修飾のすべてを含み、

アンチセンス鎖が、5' - [Meホスフェート - 4O - mU] - S - fG - S - fA - S - fU - fC - mA - fA - mC - mC - fU - mU - mC - mU - fC - mA - mA - mA - mG - mU - mC - S - mG - S - mG - 3' (配列番号 825) の配列及びその修飾のすべてを含むか；若しくは

(d) センス鎖が、5' - mU - S - mU - mU - mG - mA - mG - mA - fA - fG - fG - fU - mU - mG - mA - mU - mC - mU - mG - mA - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3'、

(配列番号 782) の配列及びその修飾のすべてを含み、

アンチセンス鎖が、5' [Meホスフェート - 4O - mU] - S - fU - S - fC - S - fA - fG - mA - fU - mC - mA - fA - mC - mC - mU - fU - mC - mU - mC - mA - mA - mA - S - mG - S - mG - 3' (配列番号 827) の配列及びその修飾のすべてを含むか；若しくは

(e) センス鎖が、5' - mU - S - mG - mU - mU - mU - mG - mU - fC - fA - fG - fC - mA - mA - mA - mG - mA - mU - mG - mU - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3'、

(配列番号 785) の配列及びその修飾のすべてを含み、

アンチセンス鎖が、5' - [Meホスフェート - 4O - mU] - S - fA - S - fC - fA - fU - mC - fU - mU - mU - fG - mC - mU - mG - fA - mC - mA - mA - mA - mC - mA - S - mG - S - mG - 3' (配列番号 830) の配列及びその修飾のすべてを含むか；若しくは

(f) センス鎖が、5' - mG - S - mC - mA - mG - mG - mA - mA - fG - fC - fA - fC - mU - mG - mA - mG - mA - mU - mU - mC - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - [a d e mA - G a l N A c] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3'、

(配列番号 804) の配列及びその修飾のすべてを含み、

10

20

30

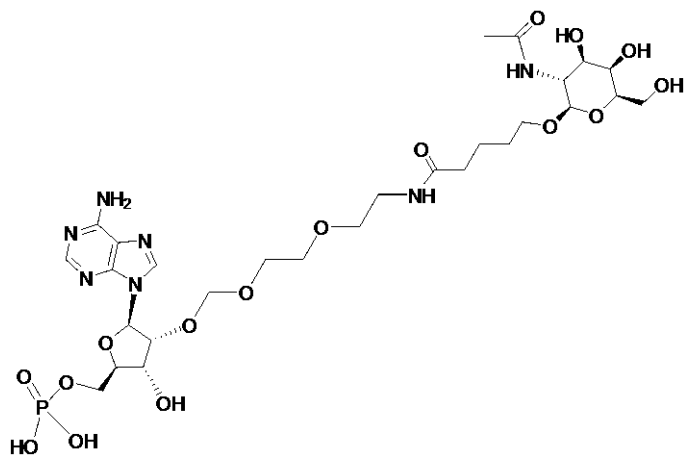
40

50

アンチセンス鎖が、5' - [Meホスフェート - 4O-mU] - S - fG - S - fA - S - fA - fU - mC - fU - mC - mA - fG - mU - mG - mC - fU - mU - mC - mC - mU - mG - mC - S - mG - S - mG - 3' (配列番号849) の配列及びその修飾のすべてを含み；

ここで、mC、mA、mG、mU = 2' - OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU = 2' Fリボヌクレオシド；「-」 = ホスホジエステル連結、「-S-」 = ホスホロチオエート連結であり、a d e m A - G a l N A c =

【化1】



である、

二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i) であって、前記dsRNA i が、

(a) 配列番号775を含むセンス鎖及び配列番号820を含むアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK RNA 転写産物、例えば、KHK mRNA に対する相補的領域を含み、前記dsRNA i が、

10

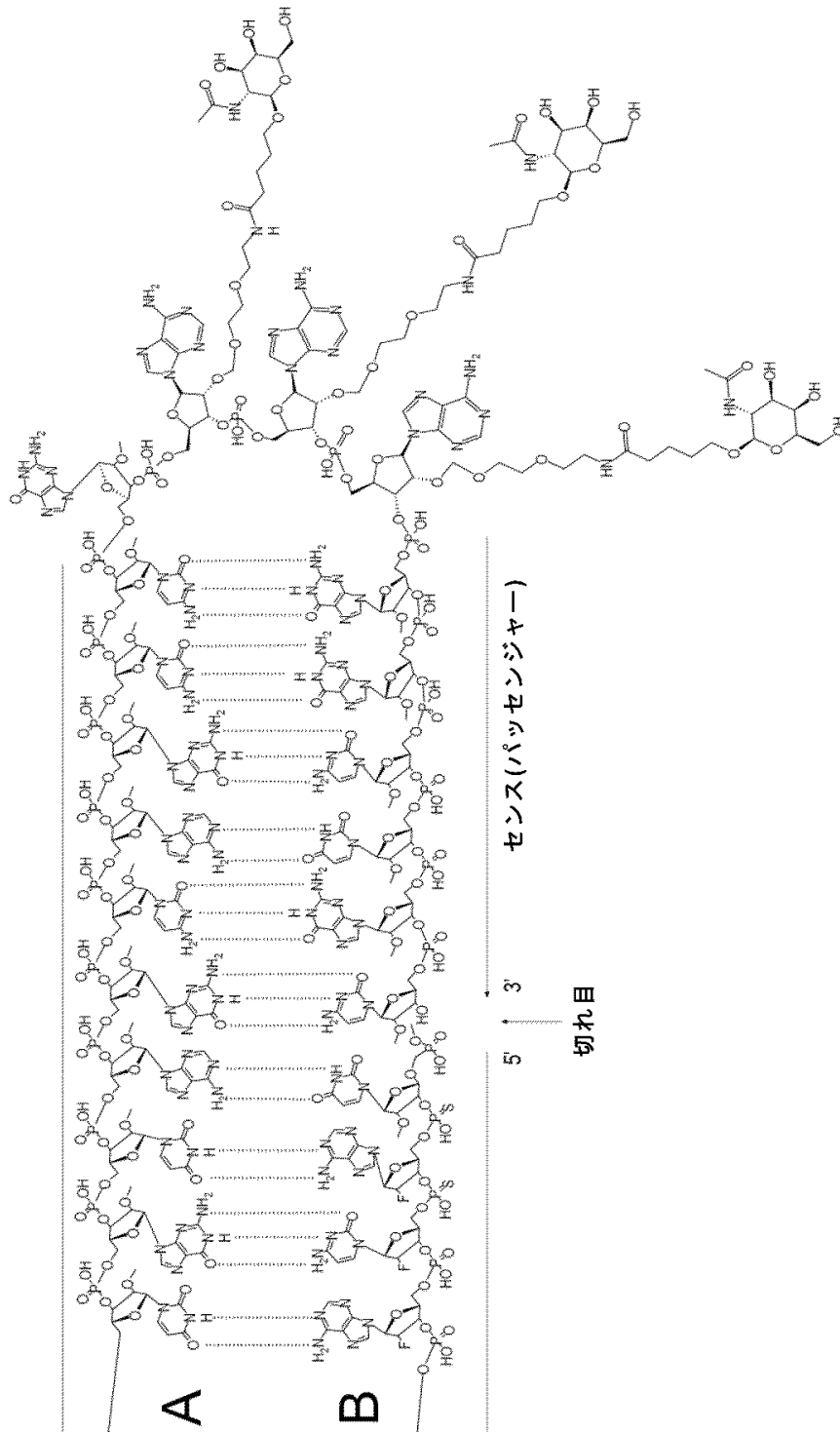
20

30

40

50

【化 2】



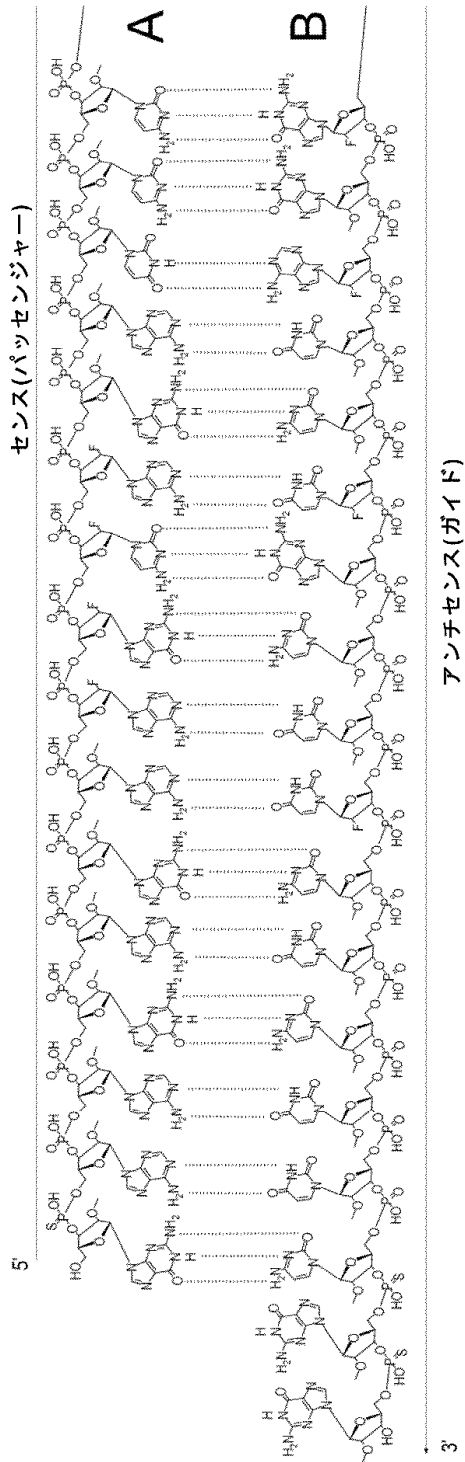
10

20

30

40

50



10

20

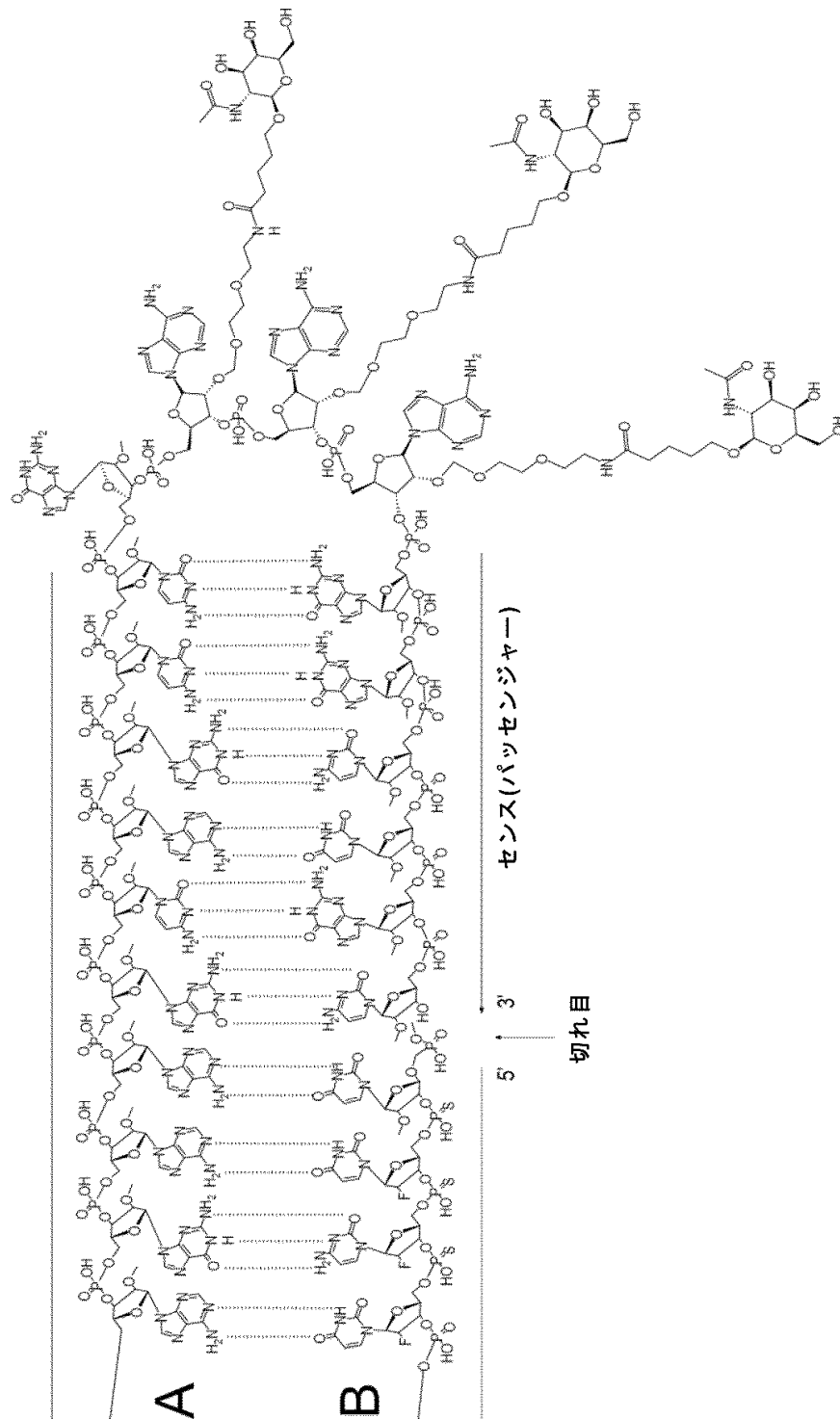
30

40

の構造を有するコンジュゲートの形態である、センス鎖及びアンチセンス鎖；若しくは
 (b) 配列番号 779 を含むセンス鎖及び配列番号 824 を含むアンチセンス鎖であって、
 アンチセンス鎖が、KHK RNA 転写産物、例えば、KHK mRNA に対する相補的領域を含み、前記 dsRNA が、

50

【化 3】



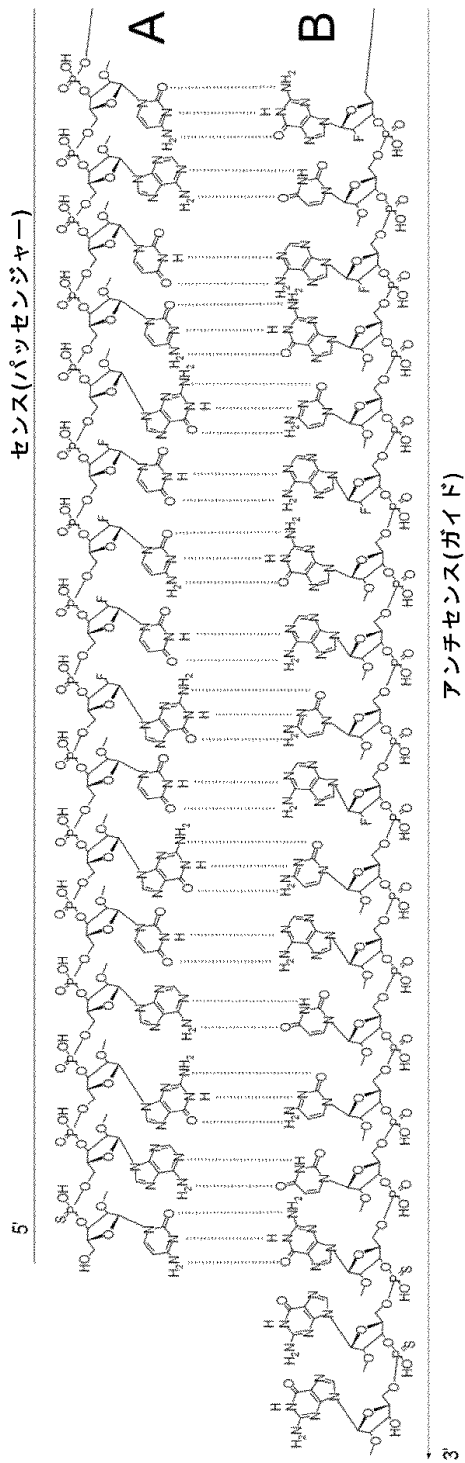
10

20

30

40

50



10

20

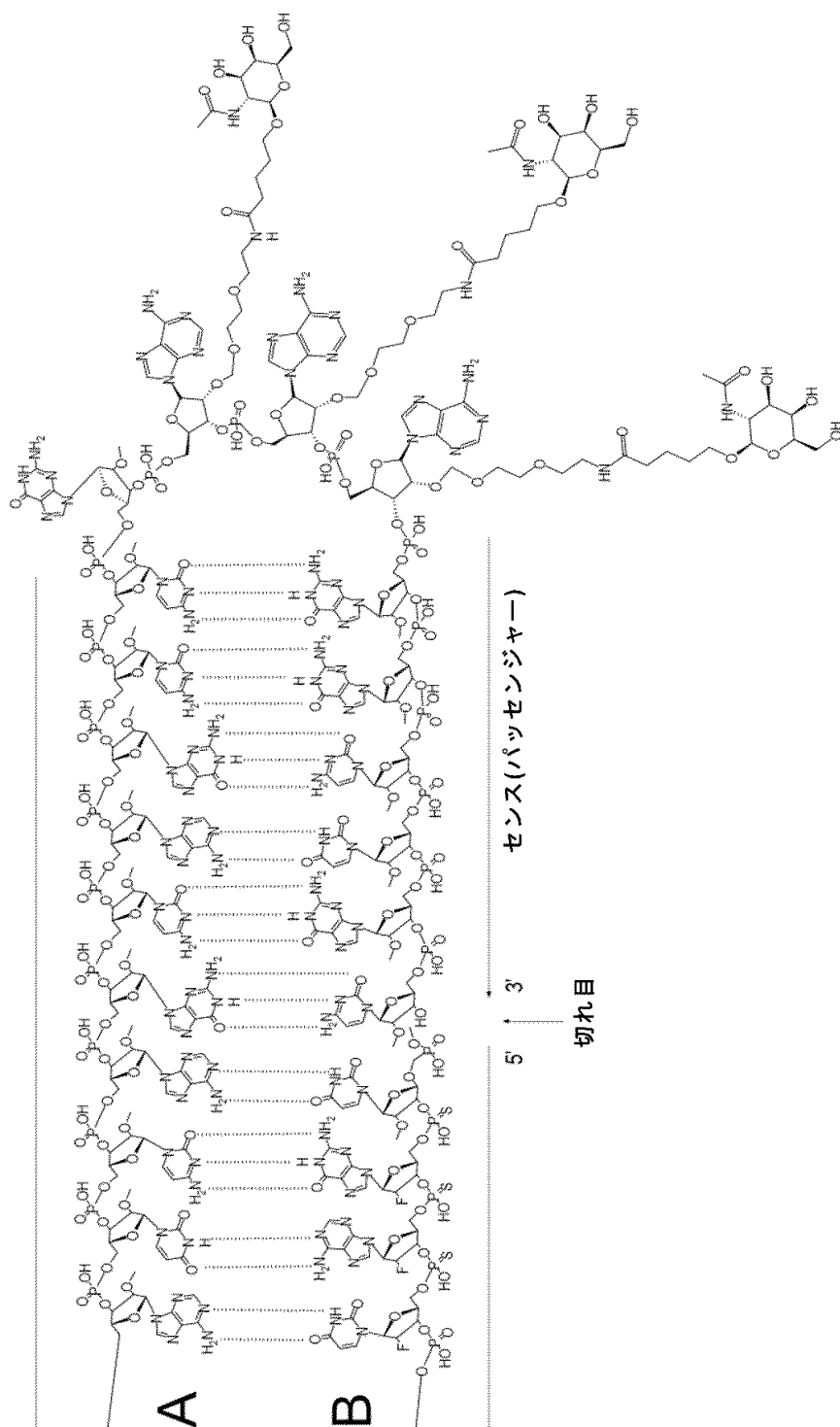
30

40

の構造を有するコンジュゲートの形態である、センス鎖及びアンチセンス鎖；若しくは
 (c) 配列番号780を含むセンス鎖及び配列番号825を含むアンチセンス鎖であって、
 アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補的領域を含み、前記dsRNAが、

50

【化 4】



10

20

30

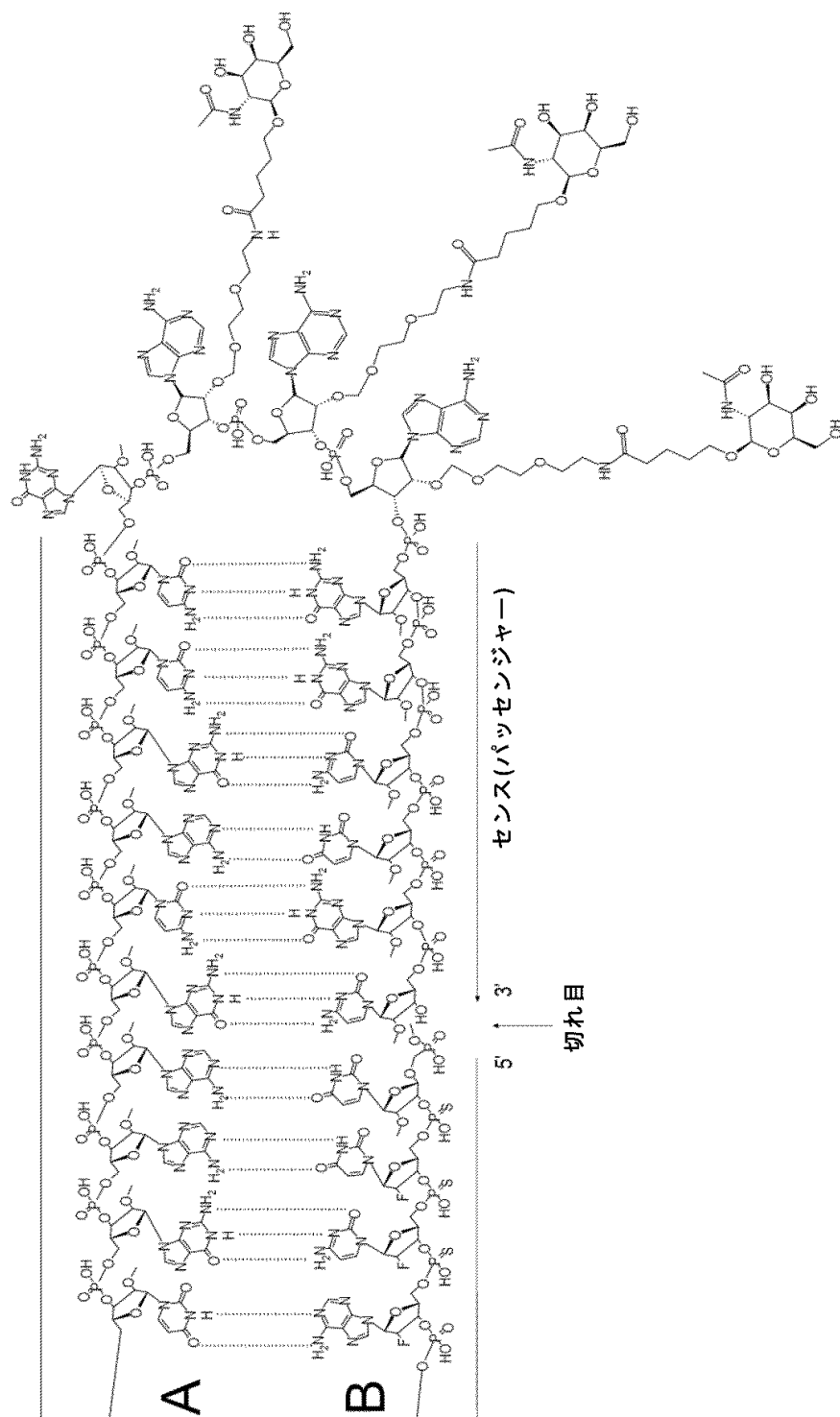
40

50



50

【化 5】



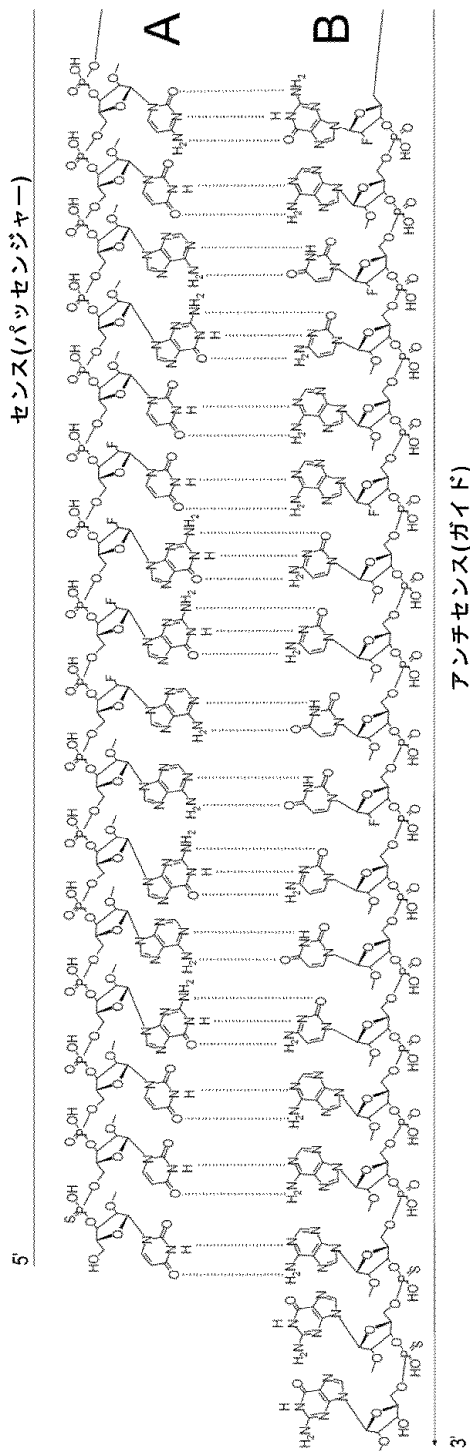
10

20

30

40

50



10

20

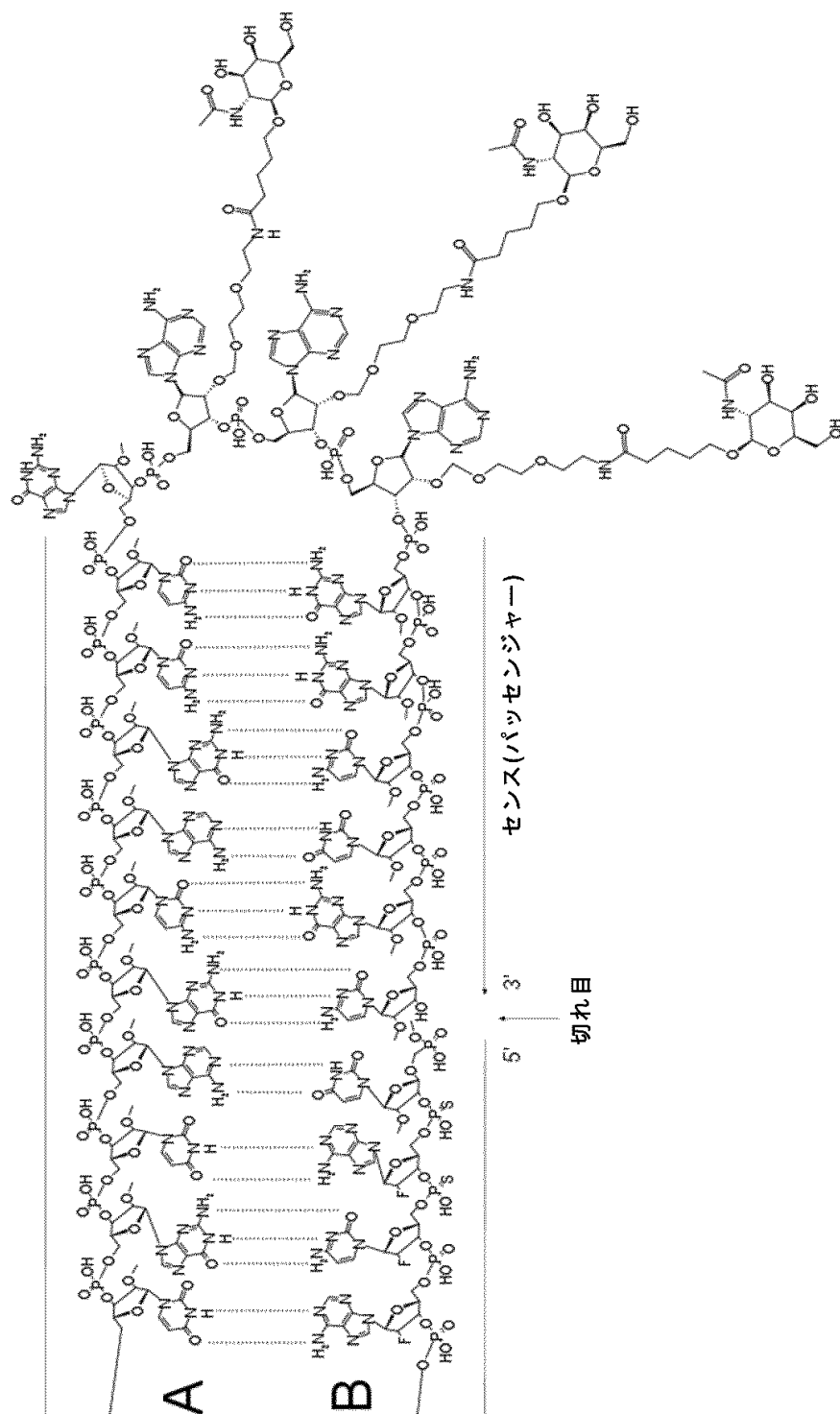
30

40

の構造を有するコンジュゲートの形態である、センス鎖及びアンチセンス鎖；若しくは
 (e) 配列番号 785 を含むセンス鎖及び配列番号 830 を含むアンチセンス鎖であって、
 アンチセンス鎖が、KHK RNA 転写産物、例えば、KHK mRNA に対する相補的領域を含み、前記 dsRNA が、

50

【化 6】



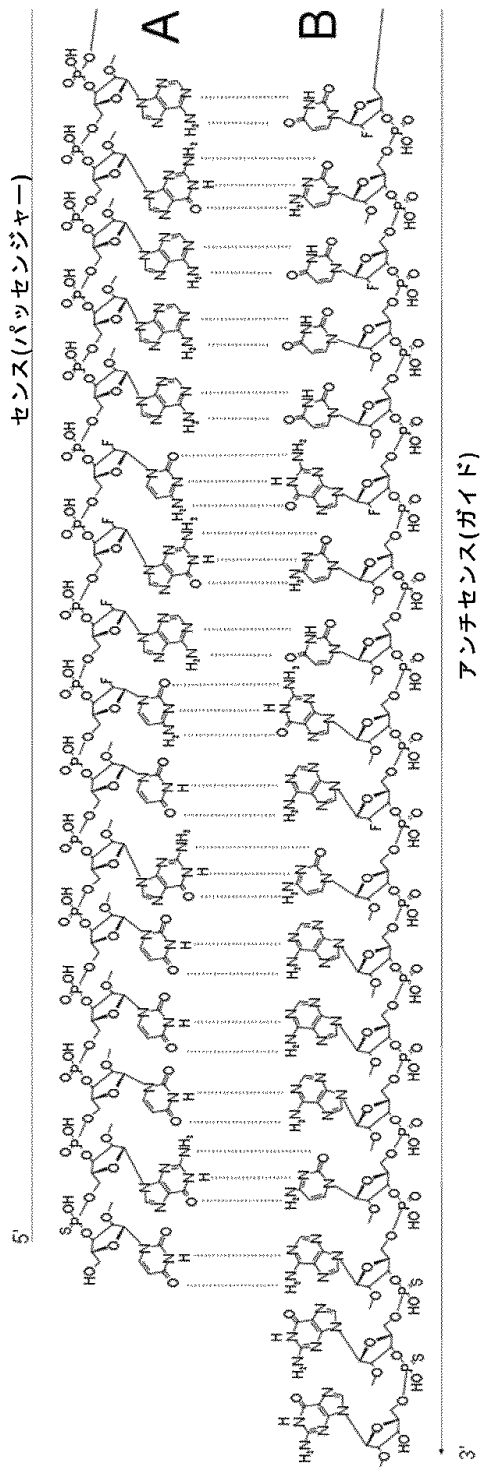
10

20

30

40

50



10

20

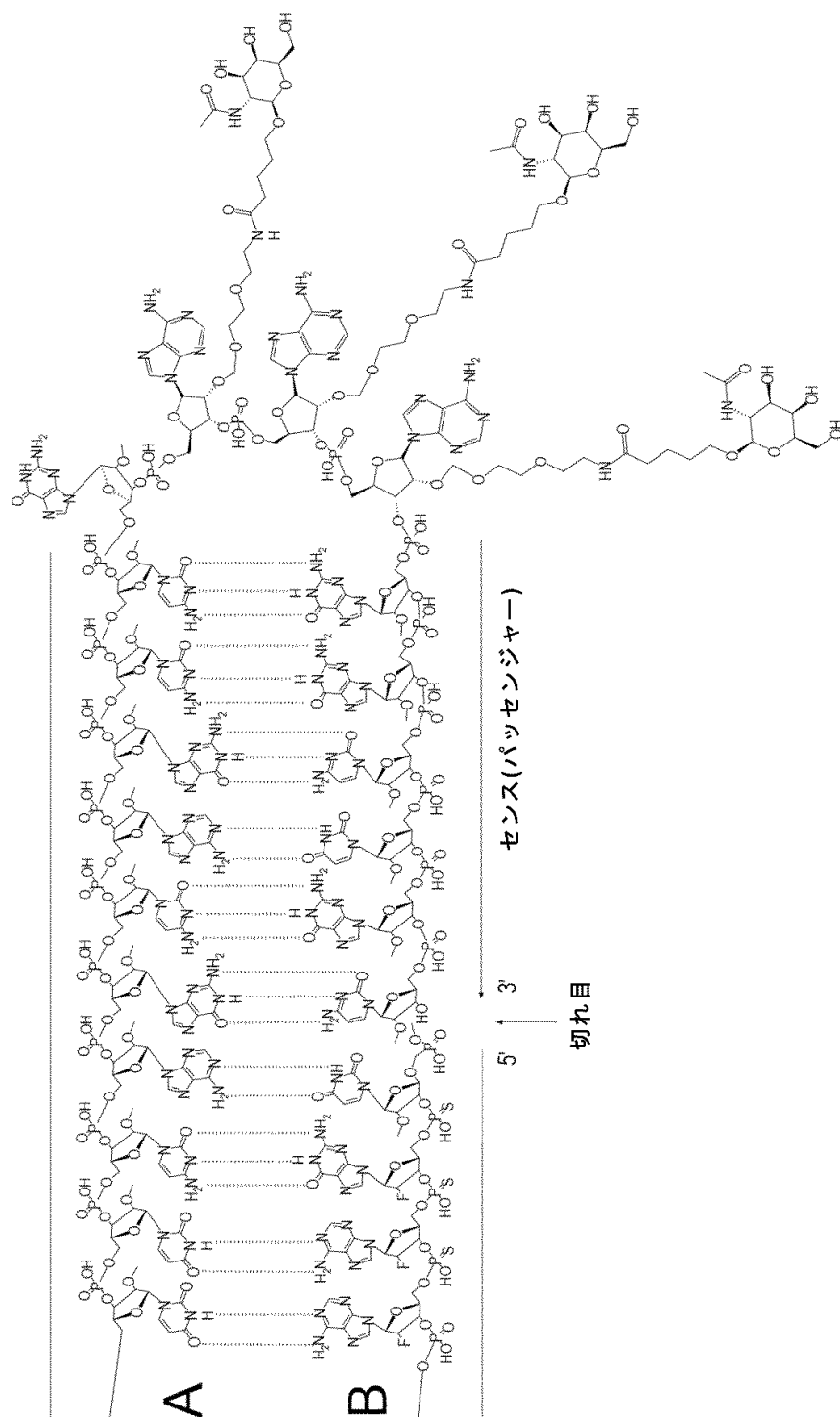
30

40

の構造を有するコンジュゲートの形態である、センス鎖及びアンチセンス鎖；若しくは
 (f) 配列番号804を含むセンス鎖及び配列番号849を含むアンチセンス鎖であって
 、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補
 的領域を含み、前記dsRNA iが、

50

【化 7】



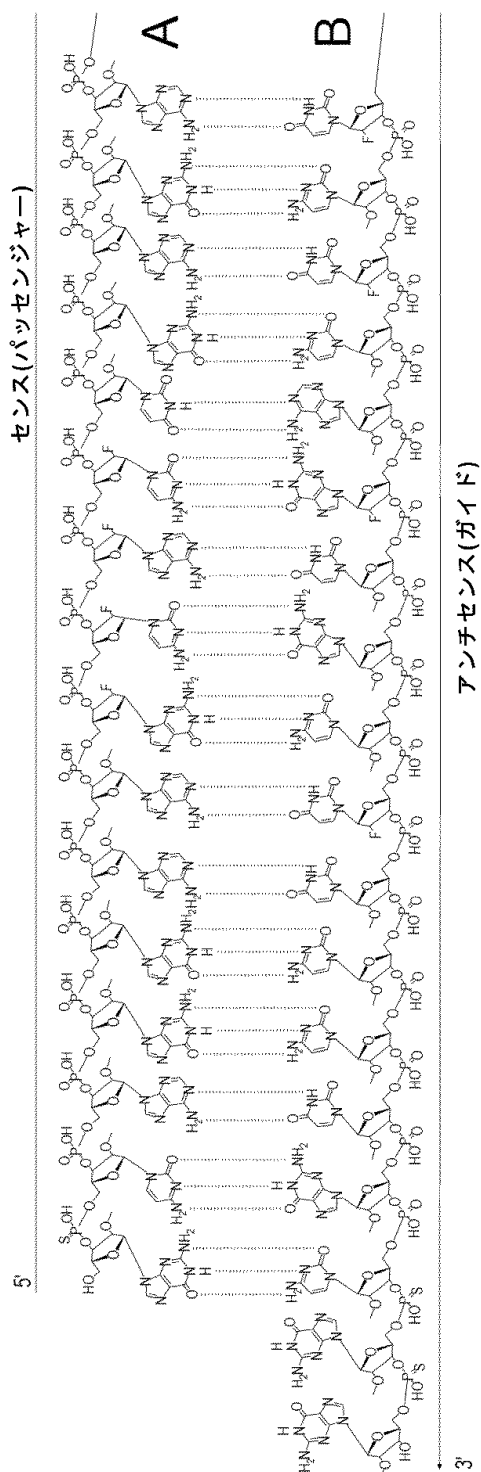
10

20

30

40

50



10

20

30

40

の構造を有するコンジュゲートの形態である、センス鎖及びアンチセンス鎖；
を含む、
二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の dsRNA i オリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、送達剤又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

医薬として使用するための、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌ

50

クレオチド又は請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態の処置において使用するための、任意に非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の処置のための、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド又は請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

RNA i オリゴヌクレオチド又は医薬組成物が、第 2 の組成物又は治療剤と組み合わせて投与される、請求項 18 に記載の使用のための、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド又は請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

細胞、細胞の集団又は対象における KHK 発現を低減するための方法であって、

i. 細胞又は細胞の集団を、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 17 に記載の医薬組成物と接触させる工程；或いは

ii. 請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 17 に記載の医薬組成物を対象に投与する工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ケトヘキソキナーゼ (KHK) は、フルクトース代謝における重要な酵素である。KHK は、D-フルクトースのフルクトース-1-リン酸への変換を触媒する。フルクトース摂取が上昇した条件下、フルクトース-1-リン酸の主要な部分は、数ある中でも、脂肪酸及びトリグリセリドの合成に寄与する。肝臓において、このプロセスの制御されていない調節は、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) などの疾患に至り得る。同様に、フルクトース代謝は、肝臓において、フルクトースをグルコースに変換する。グルコースのレベルの増加は、グルコース不耐性 (即ち、糖尿病前症、2 型糖尿病、及び空腹時血糖異常) に至り得る。過剰のグルコースは、脂肪酸及びトリグリセリドに変換され、心血管疾患 (例えば、高血圧症) を発生するリスクを高める。肝臓における KHK の量を減少させることで、これらの疾患の発生又はその症状を低減する可能性がある。そのような疾患を予防するための KHK 遺伝子を標的にするための戦略が必要とされている。KHK 遺伝子を標的にする RNA i 剤は、例えば、WO 2015/123264 号及び WO 2020/060986 号に開示されている。

【発明の概要】

【0002】

開示の概要

本開示は、一部分において、オリゴヌクレオチド (例えば、RNA i オリゴヌクレオチド) が肝臓において KHK 発現を低減するという発見に基づく。具体的には、KHK mRNA 内の標的配列が特定され、これらの標的配列に結合し、KHK mRNA 発現を阻害するオリゴヌクレオチドが作成された。本明細書において実証されるように、オリゴヌクレオチドは、肝臓において、マウス KHK 発現並びに／又はサル及びヒト KHK 発現を阻害した。理論に拘束されないが、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態 (例えば、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)) を処置するために有用である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、KHK 遺伝子中の変異に関連する疾患、障害又は状態を処置するために有用である。

【0003】

したがって、一部の態様において、本開示は、KHK 発現を低減するための二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、アンチセンス鎖及びセンス鎖

10

20

30

40

50

を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも 15 ヌクレオチドの長さである、二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。一部の態様において、本開示は、KHK 発現を低減するための二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも 15 ヌクレオチドの長さであり、KHK 発現が、少なくとも 50 % 低減される、二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチドを提供する。

10

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、センス鎖は、配列番号 4～387 のいずれか 1 つに示される配列を含む。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、アンチセンス鎖は、配列番号 388～771 のいずれか 1 つに示される配列を含む。

【0004】

他の態様において、本開示は、KHK の発現を阻害するための二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記二本鎖 RNA i 剤が、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号 4～387 のヌクレオチド配列のいずれか 1 つと 3 ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも 15 ヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 388～771 のヌクレオチド配列と 3 ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも 15 ヌクレオチドを含む、二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。他の態様において、本開示は、KHK の発現を阻害するための二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記二本鎖 RNA i 剤が、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号 4～387 のヌクレオチド配列のいずれか 1 つと 3 ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも 15 ヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 388～771 のヌクレオチド配列と 3 ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも 15 ヌクレオチドを含み、KHK 発現が、少なくとも 50 % 低減される、二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0005】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、センス鎖は、15～50 ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、センス鎖は、18～36 ヌクレオチドの長さである。他の態様において、センス鎖は、15～30 ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、アンチセンス鎖は、15～30 ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、アンチセンス鎖は、22 ヌクレオチドの長さである。

30

【0006】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、少なくとも 19 ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する。前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、少なくとも 20 ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する。前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、20 ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する。一部の態様において、アンチセンス鎖は、22 ヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、少なくとも 19 ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する。一部の態様において、アンチセンス鎖は、22 ヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、少なくとも 20 ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する。一部の態様において、アンチセンス鎖は、22 ヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、20 ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する。

40

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、アンチセンス鎖は、連続する少なくとも 19 ヌクレオチドの長さ、任意に少なくとも 20 ヌクレオチドの長さの相補性領域を含む。

50

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、センス鎖は、その3'末端に、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示されるステムループを含む。

【0007】

一部の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、15～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも15ヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0008】

また他の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、15～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及び15～30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも15ヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

他の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、15～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

他の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、18～36ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0010】

また他の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、18～36ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及び22ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

一部の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、18～36ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及び22ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、センス鎖の3'末端が、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示されるステムループを含み、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

50

【0011】

他の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、36ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及び22ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、センス鎖の3'末端が、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示されるステムループを含み、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0012】

また他の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、36ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及び22ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、少なくとも19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成し、センス鎖の3'末端が、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示されるステムループを含み、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0013】

一部の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、

(i) 19～30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号948～953から選択される、アンチセンス鎖；及び

(ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む19～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖

を含み、

30

アンチセンス鎖及びセンス鎖が、アンチセンス鎖の3'末端に1～4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、RNAiオリゴヌクレオチドは、3'末端にステムループを含み、ステムループは、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示される。

【0014】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示されるステムループを含むRNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、Lは、トリループ又はテトラループである。前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、Lは、テトラループである。一部の態様において、テトラループは、配列5'-G A A A-3'を含む。前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、S1及びS2は、1～10ヌクレオチドの長さであり、同じ長さを有する。一部の態様において、S1及びS2は、1ヌクレオチド、2ヌクレオチド、3ヌクレオチド、4ヌクレオチド、5ヌクレオチド、6ヌクレオチド、7ヌクレオチド、8ヌクレオチド、9ヌクレオチド、又は10ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、S1及びS2は、6ヌクレオチドの長さである。前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、ステムループは、配列5'-G C A G C C G A A A G G C U G C-3'（配列番号871）を含む。

40

50

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、切れ目が入ったテトラループ構造を含むRNA iオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、RNA iオリゴヌクレオチドは、センス鎖の3'末端とアンチセンス鎖の5'末端との間に切れ目を含む。一部の態様において、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、共有結合的に連結されていない。

【0015】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、アンチセンス鎖が、1ヌクレオチド以上の長さの3'オーバーハングを含む、RNA iオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、3'オーバーハングは、プリンヌクレオチドを含む。一部の態様において、3'オーバーハングは、2ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、3'オーバーハングは、AA、GG、AG及びGAから選択される。一部の態様において、3'オーバーハングは、GG又はAAである。一部の態様において、3'オーバーハングは、GGである。

10

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含むRNA iオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、修飾ヌクレオチドは、2'-修飾を含む。一部の態様において、2'-修飾は、2'-アミノエチル、2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸から選択される修飾である。一部の態様において、2'-修飾は、2'-フルオロである。一部の態様において、2'-修飾は、2'-O-メチルである。一部の態様において、2'-修飾は、2'-フルオロ及び2'-O-メチルである。

20

【0016】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含むRNA iオリゴヌクレオチドであって、センス鎖のヌクレオチドの約10~15%、10%、11%、12%、13%、14%又は15%が、2'-フルオロ修飾を含む、RNA iオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、アンチセンス鎖のヌクレオチドの約25~35%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%又は35%は、2'-フルオロ修飾を含む。一部の態様において、オリゴヌクレオチドのヌクレオチドの約25~35%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%又は35%は、2'-フルオロ修飾を含む。一部の態様において、センス鎖は、5'から3'に1~36位に36ヌクレオチドを含み、8~11位は、2'-フルオロ修飾を含む。一部の態様において、アンチセンス鎖は、5'から3'に1~22位に22ヌクレオチドを含み、2、3、4、5、7、10及び14位は、2'-フルオロ修飾を含む。一部の態様において、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドは、2'-O-メチル修飾を含む。

30

【0017】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、ヌクレオチドのすべてが、修飾されている、RNA iオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、センス鎖の8、9、10及び11位（5'から3'に）は、修飾されている。一部の態様において、センス鎖の3、8、9、10、12、13及び17位（5'から3'に）は、修飾されている。一部の態様において、アンチセンス鎖の2、3、4、5、7、10及び14位（5'から3'に）は、修飾されている。一部の態様において、アンチセンス鎖の2~5、7、8、10、14、16及び19位（5'から3'に）は、修飾されている。一部の態様において、センス鎖の8、9、10及び11位（5'から3'に）、並びにアンチセンス鎖の2、3、4、5、7、10及び14位（5'から3'に）は、修飾されている。一部の態様において、センス鎖の3、8、9、10、12、13及び17位（5'から3'に）、並びにアンチセンス鎖の2~5、7、8、10、14、16及び19位（5'から3'に）は、修飾されている。一部の態様において、修飾は、2'-フルオロ修飾である。

40

【0018】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結を含む。一部の態様において、少なくとも1つの修飾ヌクレオ

50

チド間連結は、ホスホロチオエート連結である。一部の態様において、アンチセンス鎖は、(i) 1位と2位との間、及び2位と3位との間；又は(ii) 1位と2位との間、2位と3位との間、及び3位と4位との間にホスホロチオエート連結を含み、位置は、5'から3'に1~4と番号付けられる。一部の態様において、アンチセンス鎖は、22ヌクレオチドの長さであり、20位と21位との間、及び21位と22位との間にホスホロチオエート連結を含み、位置は、5'から3'に1~22と番号付けられる。

【0019】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、アンチセンス鎖の5'-ヌクレオチドの糖の4'-炭素が、ホスフェートアナログを含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、ホスフェートアナログは、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート又はマロニルホスホネートであり、任意にホスフェートアナログが、5'-メトキシホスホネート-4'-オキシを含む4'-ホスフェートアナログである。

10

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、5'末端にリン酸化ヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含むRNAiオリゴヌクレオチドであって、リン酸化ヌクレオチドが、ウリジン及びアデノシンから選択される、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、リン酸化ヌクレオチドは、ウリジンである。

【0020】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドは、インビボでKHK発現を低減又は阻害する。前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドは、ダイサー基質である。一部の態様において、オリゴヌクレオチドは、内因性ダイサープロセッシングの際に、哺乳動物細胞においてKHK発現を低減することができる19~23ヌクレオチドの長さの二本鎖核酸を生じるダイサー基質である。

20

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドが、1つ又は複数の標的化リガンドにコンジュゲートされている、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、それぞれの標的化リガンドは、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ポリペプチド又は脂質を含む。一部の態様において、ステムループは、ステムループの1つ又は複数のヌクレオチドにコンジュゲートされた1つ又は標的化リガンドを含む。一部の態様において、1つ又は標的化リガンドは、ループの1つ又は複数のヌクレオチドにコンジュゲートされている。一部の態様において、ループは、5'から3'に1~4と番号付けられた4ヌクレオチドを含み、2、3及び4位のヌクレオチドは、1つ又は複数の標的化リガンドをそれぞれ含み、標的化リガンドは、同じ又は異なる。

30

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、それぞれの標的化リガンドが、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)部分を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、GalNAc部分は、一価GalNAc部分、二価GalNAc部分、三価GalNAc部分又は四価GalNAc部分である。一部の態様において、ステムループのLの最大で4ヌクレオチドは、一価GalNAc部分にそれぞれコンジュゲートされている。

【0021】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、相補性領域を含むアンチセンス鎖を含むRNAiオリゴヌクレオチドであって、相補性領域が、アンチセンス鎖のヌクレオチド2~8位でKHK mRNA標的配列に対して完全に相補的であり、ヌクレオチド位置が、5'から3'に番号付けられる、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、相補性領域は、アンチセンス鎖のヌクレオチド2~11位でKHK mRNA標的配列に対して完全に相補的であり、ヌクレオチド位置は、5'から3'に番号付けられる。

40

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、センス鎖が、配列番号872~878及び886~911のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、アンチセンス鎖が、配列番号

50

879～884及び912～938のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、RNA iオリゴヌクレオチドを提供する。

【0022】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、アンチセンス鎖が、配列番号913、917、918、920、923及び936から選択されるヌクレオチド配列を含む、RNA iオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、センス鎖は、配列番号942～947から選択されるヌクレオチド配列を含む。一部の態様において、センス鎖は、配列番号887、891、892、894、897及び909から選択されるヌクレオチド配列を含む。

【0023】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号886及び912；
- (b) それぞれ、配列番号887及び913；
- (c) それぞれ、配列番号910及び937；
- (d) それぞれ、配列番号888及び914；
- (e) それぞれ、配列番号889及び915；
- (f) それぞれ、配列番号890及び916；
- (g) それぞれ、配列番号891及び917；
- (h) それぞれ、配列番号877及び884；
- (i) それぞれ、配列番号878及び930；
- (j) それぞれ、配列番号876及び883；
- (k) それぞれ、配列番号875及び882；
- (l) それぞれ、配列番号892及び918；
- (m) それぞれ、配列番号893及び919；
- (n) それぞれ、配列番号894及び920；
- (o) それぞれ、配列番号904及び931；
- (p) それぞれ、配列番号895及び921；
- (q) それぞれ、配列番号905及び932；
- (r) それぞれ、配列番号896及び922；
- (s) それぞれ、配列番号911及び938；
- (t) それぞれ、配列番号906及び933；
- (u) それぞれ、配列番号897及び923；
- (v) それぞれ、配列番号907及び934；
- (w) それぞれ、配列番号908及び935；
- (x) それぞれ、配列番号903及び929；
- (y) それぞれ、配列番号901及び927；
- (z) それぞれ、配列番号874及び881；
- (a a) それぞれ、配列番号902及び928；
- (b b) それぞれ、配列番号873及び880；
- (c c) それぞれ、配列番号872及び879；
- (d d) それぞれ、配列番号898及び924；
- (e e) それぞれ、配列番号899及び925；
- (g g) それぞれ、配列番号900及び926；並びに
- (h h) それぞれ、配列番号909及び936

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、RNA iオリゴヌクレオチドを提供する。

【0024】

一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号887及び913、

- (b) それぞれ、配列番号 891 及び 917、
- (c) それぞれ、配列番号 892 及び 918、
- (d) それぞれ、配列番号 894 及び 920、
- (e) それぞれ、配列番号 897 及び 923、並びに
- (f) それぞれ、配列番号 909 及び 936

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0025】

一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 909 及び 936 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 894 及び 920 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。また他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 897 及び 923 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 892 及び 918 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 891 及び 917 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。またさらなる態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 887 及び 913 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0026】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドが、KHK mRNA の少なくとも 50% のノックダウンを達成する、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、インビトロで KHK mRNA の少なくとも 50% のノックダウンを達成する。一部の態様において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、インビボで KHK mRNA の少なくとも 50% のノックダウンを達成する。一部の態様において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、インビトロ及びインビボで KHK mRNA の少なくとも 50% のノックダウンを達成する。一部の態様において、KHK mRNA の少なくとも 50% のノックダウンを達成する本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 886 及び 912；
- (b) それぞれ、配列番号 887 及び 913；
- (c) それぞれ、配列番号 910 及び 937；
- (d) それぞれ、配列番号 890 及び 916；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；
- (f) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (g) それぞれ、配列番号 893 及び 919；
- (h) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (i) それぞれ、配列番号 911 及び 938；
- (j) それぞれ、配列番号 899 及び 925；
- (k) それぞれ、配列番号 900 及び 926；
- (l) それぞれ、配列番号 909 及び 936；並びに
- (m) それぞれ、配列番号 897 及び 923

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む。

【0027】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、修飾されており、アンチセンス鎖及びセンス鎖が、1つ又は複数の 2'-フルオロ及び 2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、並びに少なくとも 1つのホスホロチオエート連結

を含み、アンチセンス鎖の 5' -ヌクレオチドの糖の 4' -炭素が、ホスフェートアナログを含む、RNA i オリゴヌクレオチドを提供する。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、センス鎖が、配列番号 774 ~ 804 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、RNA i オリゴヌクレオチドを提供する。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、アンチセンス鎖が、配列番号 819 ~ 849 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、RNA i オリゴヌクレオチドを提供する。

【0028】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号 774 及び 819 ;
- (b) それぞれ、配列番号 775 及び 820 ;
- (c) それぞれ、配列番号 776 及び 821 ;
- (d) それぞれ、配列番号 777 及び 822 ;
- (e) それぞれ、配列番号 778 及び 823 ;
- (f) それぞれ、配列番号 779 及び 824 ;
- (g) それぞれ、配列番号 780 及び 825 ;
- (h) それぞれ、配列番号 781 及び 826 ;
- (i) それぞれ、配列番号 782 及び 827 ;
- (j) それぞれ、配列番号 783 及び 828 ;
- (k) それぞれ、配列番号 784 及び 829 ;
- (l) それぞれ、配列番号 785 及び 830 ;
- (m) それぞれ、配列番号 786 及び 831 ;
- (n) それぞれ、配列番号 787 及び 832 ;
- (o) それぞれ、配列番号 788 及び 833 ;
- (p) それぞれ、配列番号 789 及び 834 ;
- (q) それぞれ、配列番号 790 及び 835 ;
- (r) それぞれ、配列番号 791 及び 836 ;
- (s) それぞれ、配列番号 792 及び 837 ;
- (t) それぞれ、配列番号 793 及び 838 ;
- (u) それぞれ、配列番号 794 及び 839 ;
- (v) それぞれ、配列番号 795 及び 840 ;
- (w) それぞれ、配列番号 796 及び 841 ;
- (x) それぞれ、配列番号 797 及び 842 ;
- (y) それぞれ、配列番号 798 及び 843 ;
- (z) それぞれ、配列番号 799 及び 844 ;
- (a a) それぞれ、配列番号 800 及び 845 ;
- (b b) それぞれ、配列番号 801 及び 846 ;
- (c c) それぞれ、配列番号 802 及び 847 ;
- (d d) それぞれ、配列番号 803 及び 848 ; 並びに
- (e e) それぞれ、配列番号 804 及び 849

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、RNA i オリゴヌクレオチドを提供する。

【0029】

一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号 775 及び 820 ;
- (b) それぞれ、配列番号 779 及び 824 ;
- (c) それぞれ、配列番号 780 及び 825 ;
- (d) それぞれ、配列番号 782 及び 827 ;

(e) それぞれ、配列番号 785 及び 830 ; 並びに

(f) それぞれ、配列番号 804 及び 849

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0030】

一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 804 及び 894 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 782 及び 827 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 775 及び 820 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。また他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 779 及び 824 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 780 及び 825 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 785 及び 830 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

10

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、センス鎖が、配列番号 805 ~ 818 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

20

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、アンチセンス鎖が、配列番号 850 ~ 863 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0031】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

(a) それぞれ、配列番号 805 及び 850 ;

(b) それぞれ、配列番号 806 及び 851 ;

(c) それぞれ、配列番号 807 及び 852 ;

(d) それぞれ、配列番号 808 及び 853 ;

(e) それぞれ、配列番号 809 及び 854 ;

(f) それぞれ、配列番号 810 及び 855 ;

(g) それぞれ、配列番号 811 及び 856 ;

(h) それぞれ、配列番号 812 及び 857 ;

(i) それぞれ、配列番号 813 及び 858 ;

(j) それぞれ、配列番号 814 及び 859 ;

(k) それぞれ、配列番号 815 及び 860 ;

(l) それぞれ、配列番号 816 及び 861 ;

(m) それぞれ、配列番号 817 及び 862 ; 並びに

(n) それぞれ、配列番号 818 及び 863

30

40

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0032】

一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 805 及び 850 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 809 及び 854 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。また他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 810 及び 855 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

50

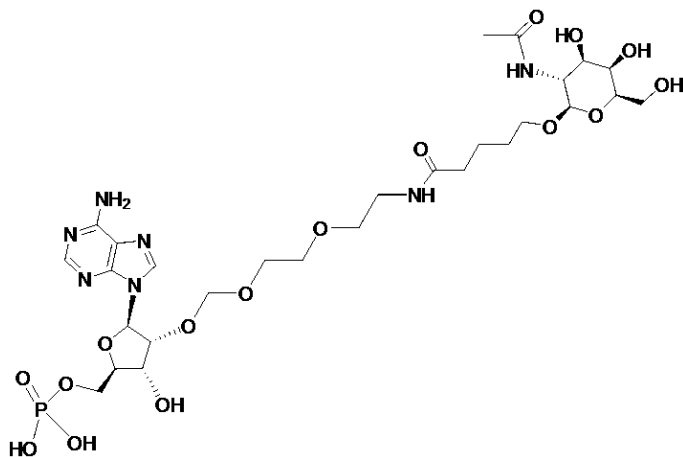
レオチドを提供する。一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 812 及び 857 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 815 及び 860 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。また他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 818 及び 863 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。

【0033】

一部の態様において、本開示は、KHK の発現を阻害するための二本鎖 RNAi オリゴヌクレオチド (dsRNAi) であって、前記 dsRNAi が、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA 転写産物、例えば、KHK mRNA に対する相補性領域を含み、センス鎖が、5' - mG - S - mA - mA - mG - mA - mG - mA - fA - fG - fC - fA - mG - mA - mU - mC - mC - mU - mG - mU - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [ademA - GalNAc] - [ademA - GalNAc] - [ademA - GalNAc] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3' (配列番号 775) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5' - [Meホスホネート - 4O - mU] - S - fA - S - fC - fA - fG - mG - fA - mU - mC - fU - mG - mC - mU - fU - mC - mU - mC - mU - mU - mC - S - mG - S - mG - 3' (配列番号 820) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU = 2' - OMe リボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU = 2' F リボヌクレオシド；「-」 = ホスホジエステル連結、「-S-」 = ホスホロチオエート連結であり、ademA - GalNAc =

【0034】

【化1】



である、二本鎖 RNAi オリゴヌクレオチド (dsRNAi)、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

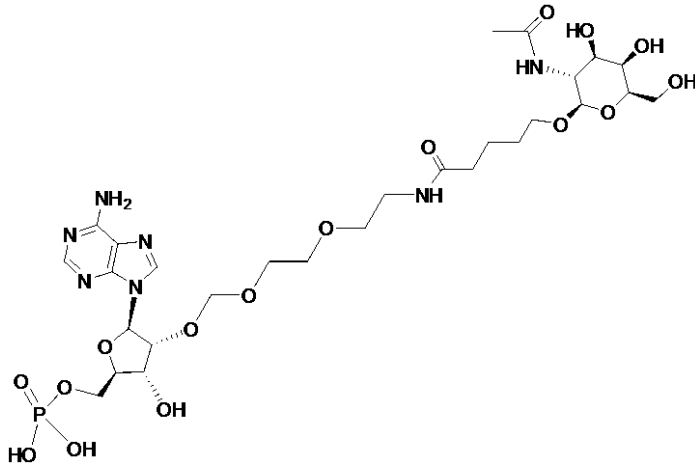
【0035】

一部の態様において、本開示は、KHK の発現を阻害するための二本鎖 RNAi オリゴヌクレオチド (dsRNAi) であって、前記 dsRNAi が、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA 転写産物、例えば、KHK mRNA に対する相補性領域を含み、センス鎖が、5' - mC - S - mA - mG - mA - mU - mG - mU - fG - fU - fC - fU - mG - mC - mU - mA - mC - mA - mG - mA - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [ademA - GalNAc] - [ademA - GalNAc] - [ademA - GalNAc] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3' (配列番号 779) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5' - [Meホスホネート - 4O - mU] - S - fU - S - fC - S - fU - fG - mU - fA - mG - mC - fA - mG - mA - mC - fA - mC - mA - mU - mC -

mU-mG-S-mG-S-mG-3' (配列番号 824) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU=2'-OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU=2' Fリボヌクレオシド；「-」=ホスホジエステル連結、「-S-」=ホスホロチオエート連結であり、ademA-GalNAc=

【0036】

【化2】



10

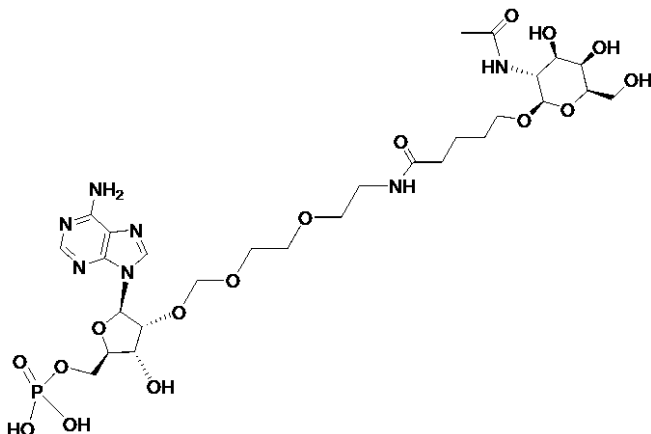
である、二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド(dsRNAi)、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0037】

一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド(dsRNAi)であって、前記dsRNAが、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、センス鎖が、5'-mG-S-mA-mC-mU-mU-mU-mG-fA-fG-fA-fA-mG-mG-mU-mU-mG-mA-mU-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (配列番号 780) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5'-[Meホスホネート-4O-mU]-S-fG-S-fA-S-fU-fC-mA-fA-mC-mC-fU-mU-mC-mU-fC-mA-mA-mA-mG-mU-mC-S-mG-S-mG-3' (配列番号 825) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU=2'-OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU=2' Fリボヌクレオシド；「-」=ホスホジエステル連結、「-S-」=ホスホロチオエート連結であり、ademA-GalNAc=

【0038】

【化3】



40

50

である、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i)、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0039】

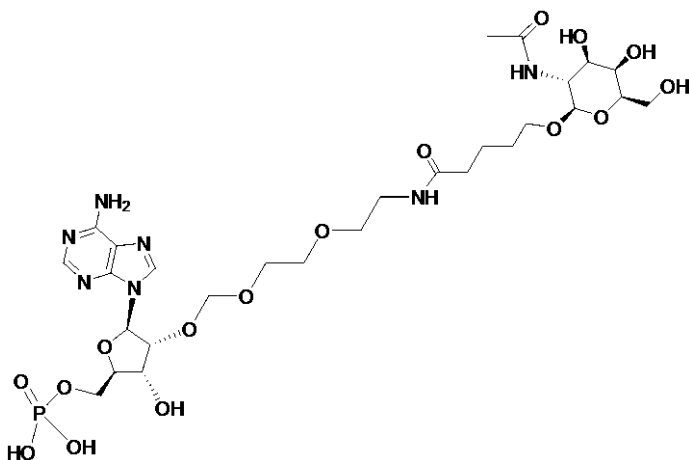
一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i) であって、前記dsRNAが、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、センス鎖が、5' - mU - S - mG - mU - mU - mU - mG - mU - fC - fA - fG - fC - mA - mA - mA - mG - mA - mU - mG - mU - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a demA - Ga l NAc] - [a demA - Ga l NAc] - [a demA - Ga l NAc] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3' (配列番号785) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5' - [Meホスホネート-4O-mU] - S - fA - S - fC - fA - fU - mC - fU - mU - mU - fG - mC - mU - mG - fA - mC - mA - mA - mA - mC - mA - S - mG - S - mG - 3' (配列番号830) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU = 2' - OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU = 2' Fリボヌクレオシド；「-」=ホスホジエステル連結、「-S-」=ホスホロチオエート連結であり、a demA - Ga l NAc =

10

【0040】

【化4】

20



30

である、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i)、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

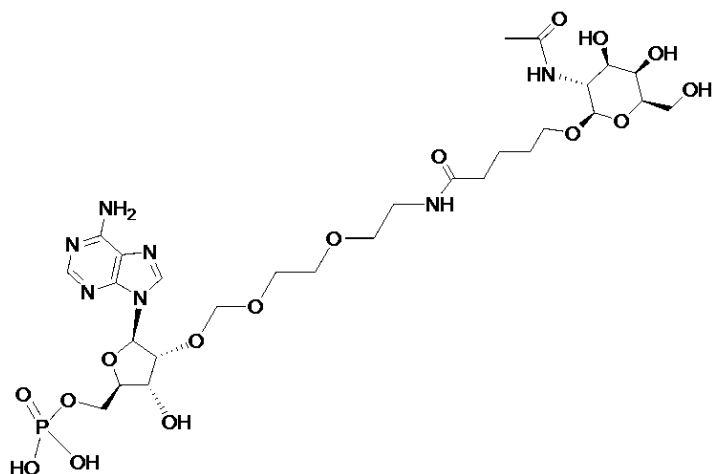
【0041】

一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i) であって、前記dsRNAが、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、センス鎖が、5' - mG - S - mC - mA - mG - mG - mA - mA - fG - fC - fA - fC - mU - mG - mA - mG - mA - mU - mU - mC - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a demA - Ga l NAc] - [a demA - Ga l NAc] - [a demA - Ga l NAc] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3' (配列番号804) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5' - [Meホスホネート-4O-mU] - S - fG - S - fA - S - fA - fU - mC - fU - mC - mA - fG - mU - mG - mC - fU - mU - mC - mC - mU - mG - mC - S - mG - S - mG - 3' (配列番号849) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU = 2' - OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU = 2' Fリボヌクレオシド；「-」=ホスホジエステル連結、「-S-」=ホスホロチオエート連結であり、a demA - Ga l NAc =

40

50

【化 5】



10

である、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i)、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 4 2 】

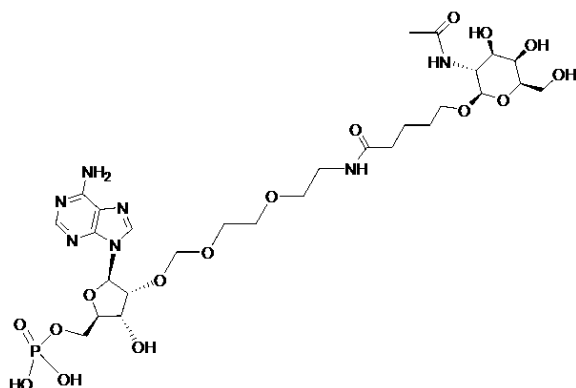
一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA iオリゴヌクレオチド (dsRNA i) であって、前記dsRNAが、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、センス鎖が、5' -mU-S-mU-mU-mG-mA-mG-mA-fA-fG-fG-fU-mU-mG-mA-mU-mC-mU-mG-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (配列番号782) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5' [Meホスホネート-4O-mU]-S-fU-S-fC-S-fA-fG-mA-fU-mC-mA-fA-mC-mC-mU-fU-mC-mU-mC-mA-mA-mA-S-mG-S-mG-3' (配列番号827) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU=2'-OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU=2' Fリボヌクレオシド；「-」=ホスホジエステル連結、「-S-」=ホスホロチオエート連結であり、ademA-GalNAc=

20

30

【 0 0 4 3 】

【化 6】



40

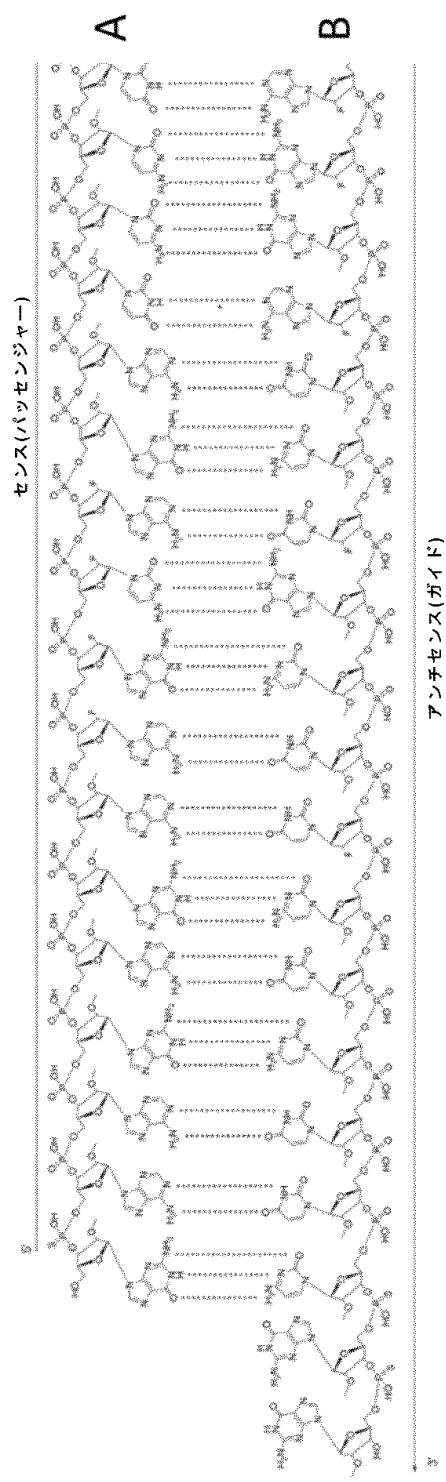
である、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i)、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 4 4 】

また他の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA iオリゴヌクレオチド（dsRNA i）であって、前記dsRNAが、配列番号775を含むセンス鎖及び配列番号820を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK R

50

NA 転写産物、例えば、KHK mRNA に対する相補性領域を含み、前記 dsRNA が、
【0045】
【化7】



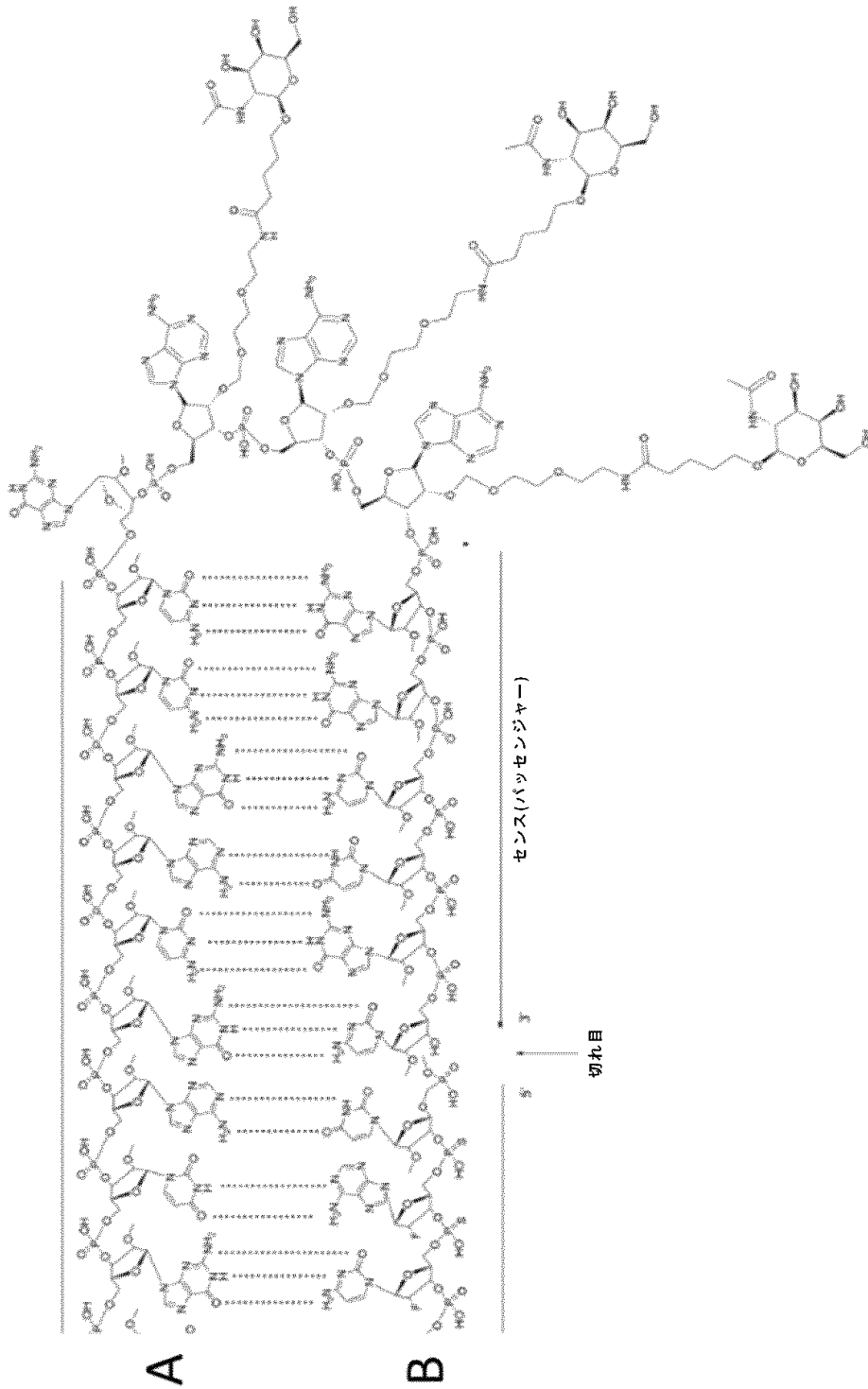
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である、二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）を提供する。

【0046】

一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）であって、前記dsRNAiが、配列番号779を含むセンス鎖及び配列番号824を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記dsRNAiが、

10

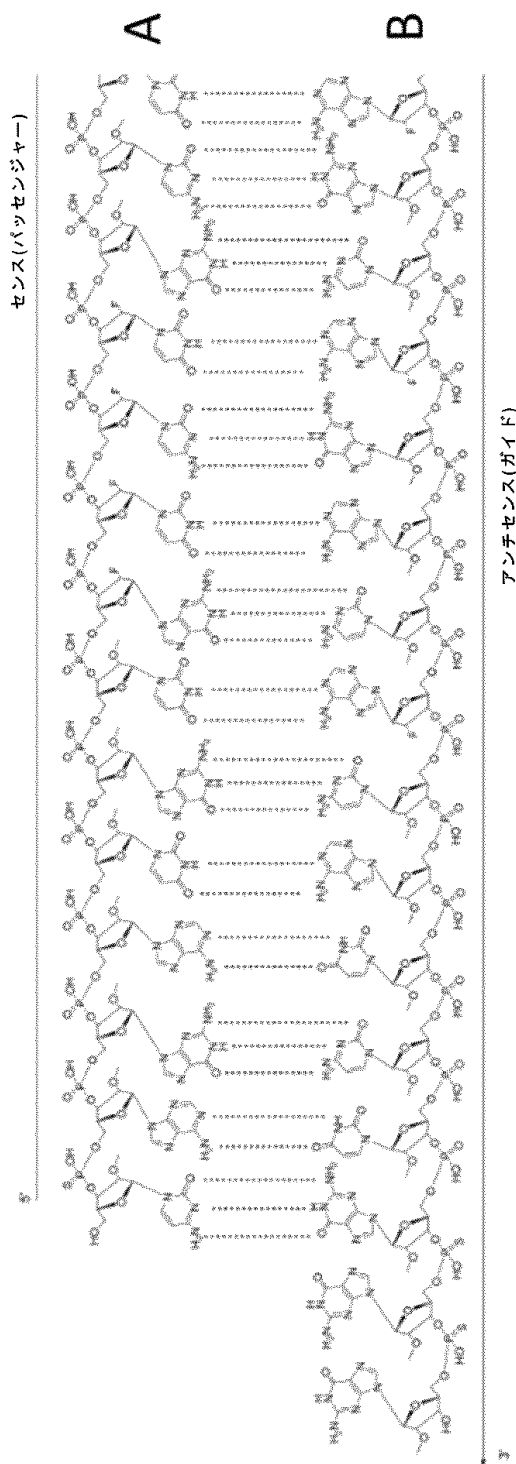
20

30

40

50

【化 8】



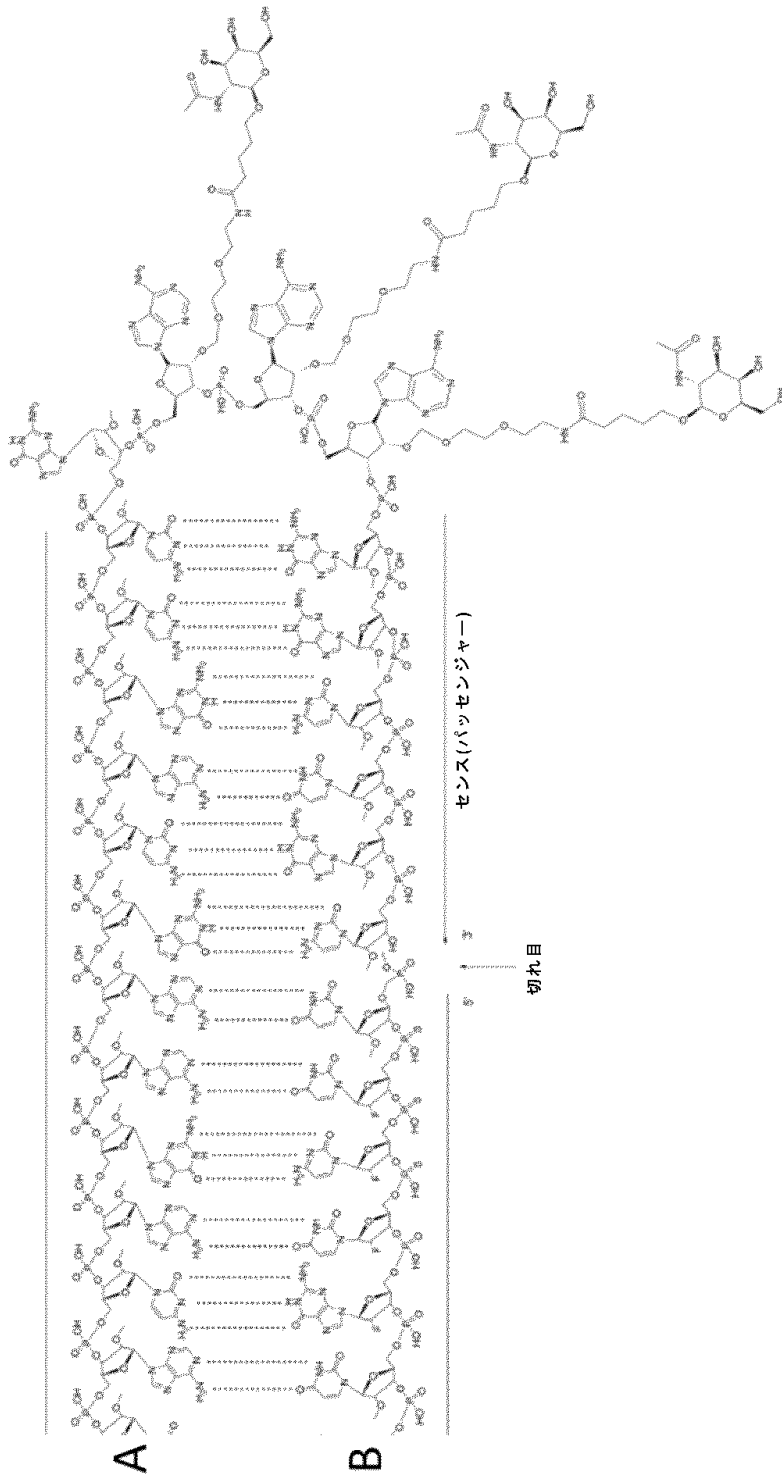
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である、二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）を提供する。

【0047】

一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）であって、前記dsRNAが、配列番号780を含むセンス鎖及び配列番号825を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記dsRNAが、

10

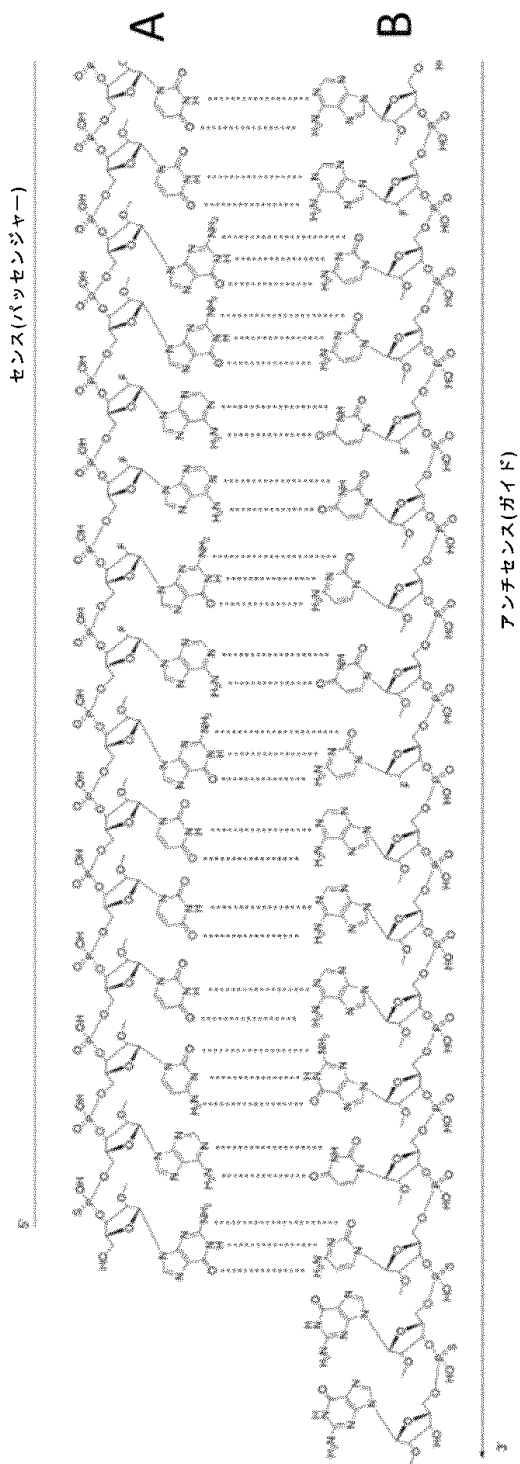
20

30

40

50

【化 9】



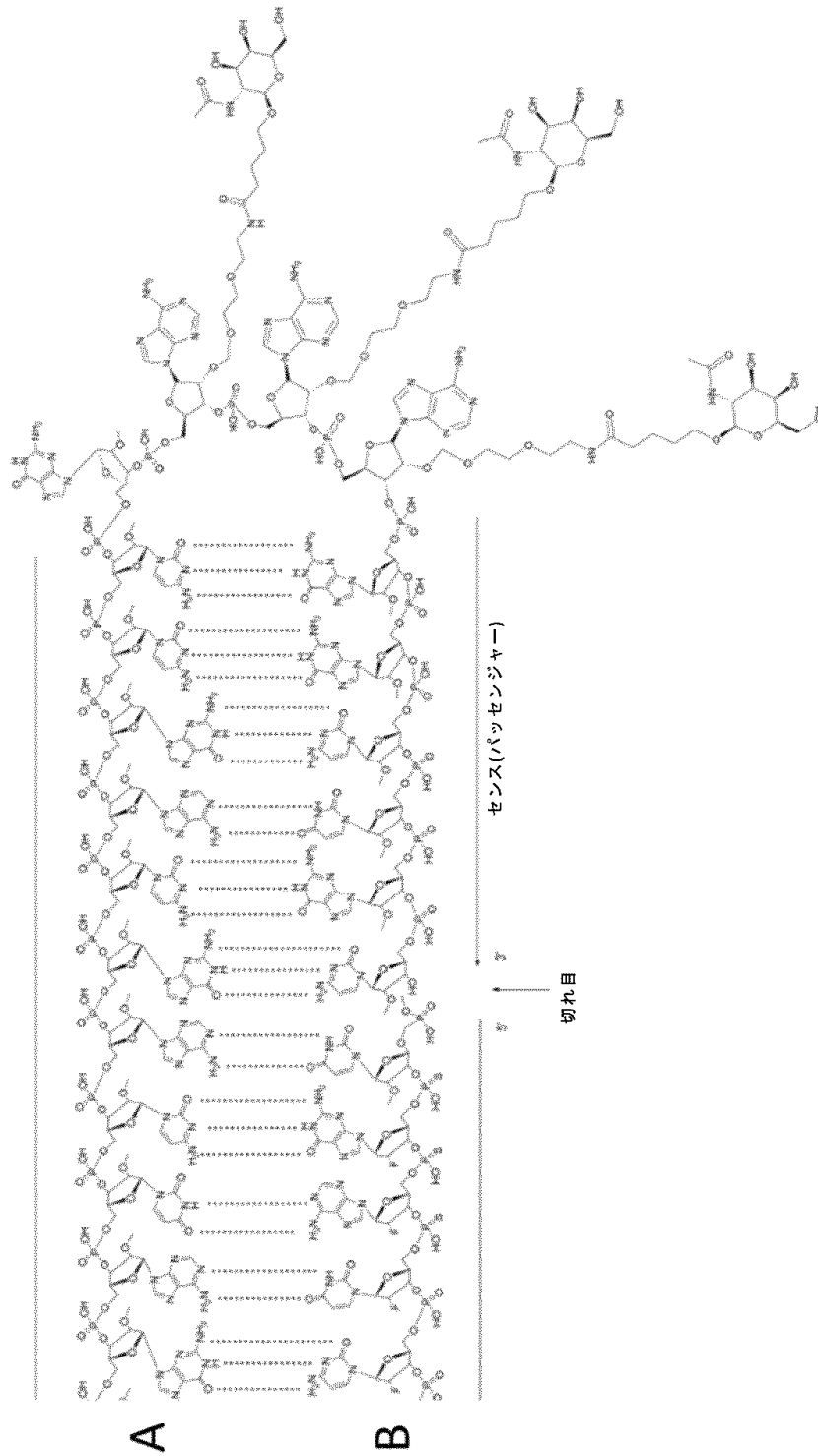
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である、二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）を提供する。

【0048】

一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）であって、前記dsRNAiが、配列番号782を含むセンス鎖及び配列番号827を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記dsRNAiが、

10

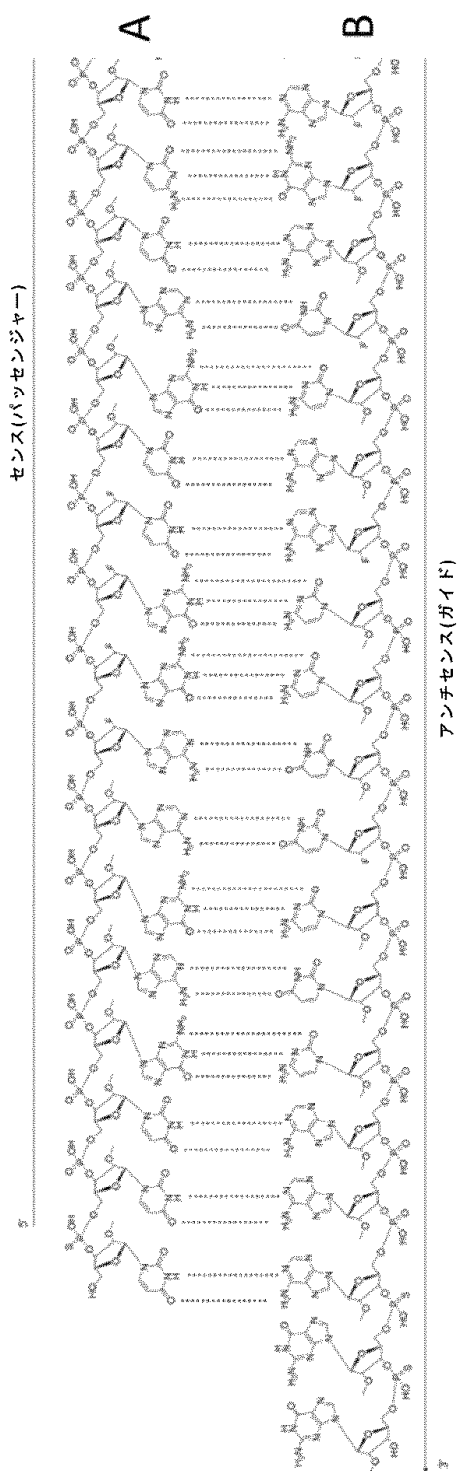
20

30

40

50

【化 1 0】



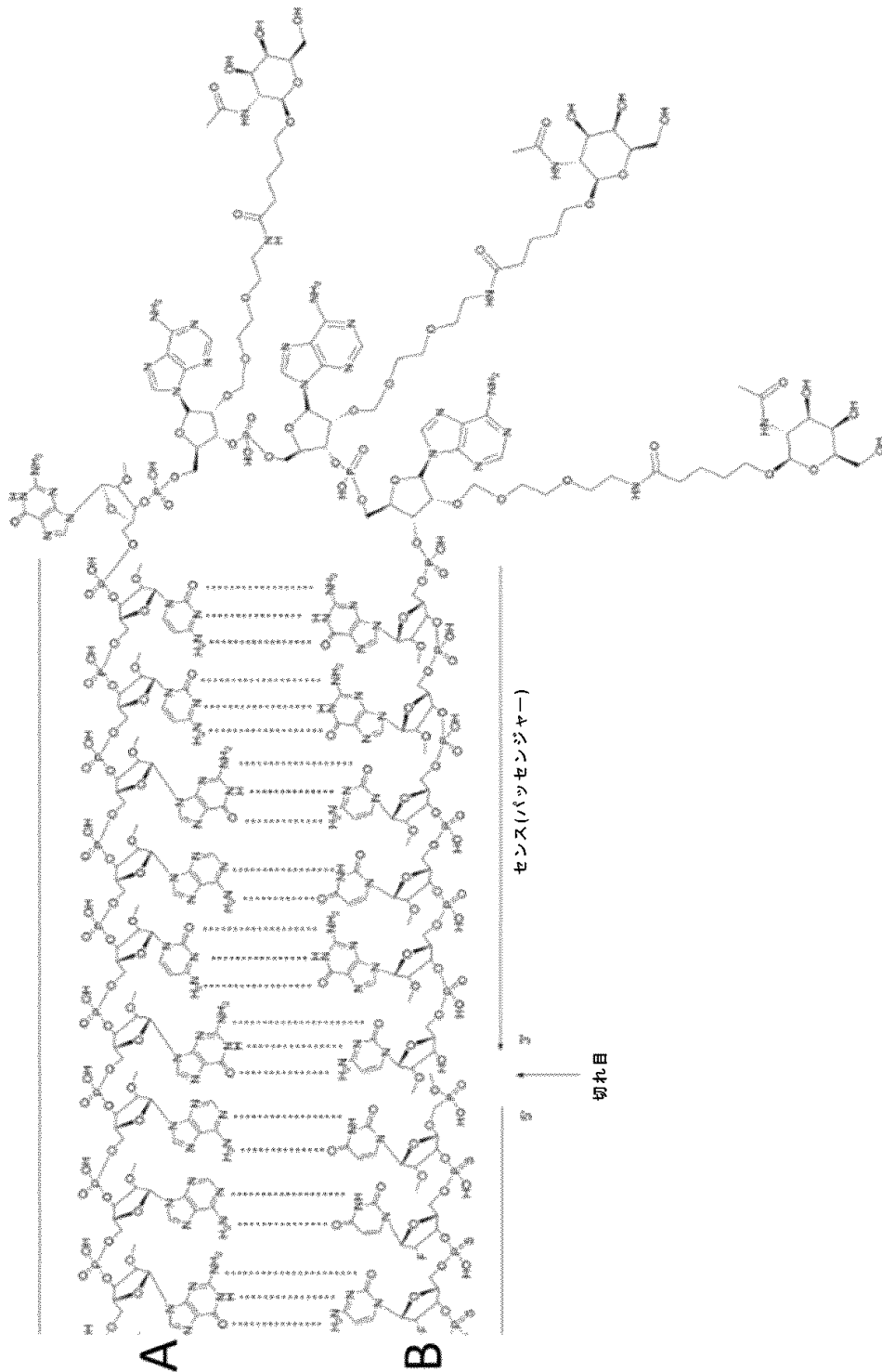
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である、二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）を提供する。

【0049】

一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）であって、前記dsRNAiが、配列番号785を含むセンス鎖及び配列番号830を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記dsRNAiが、

10

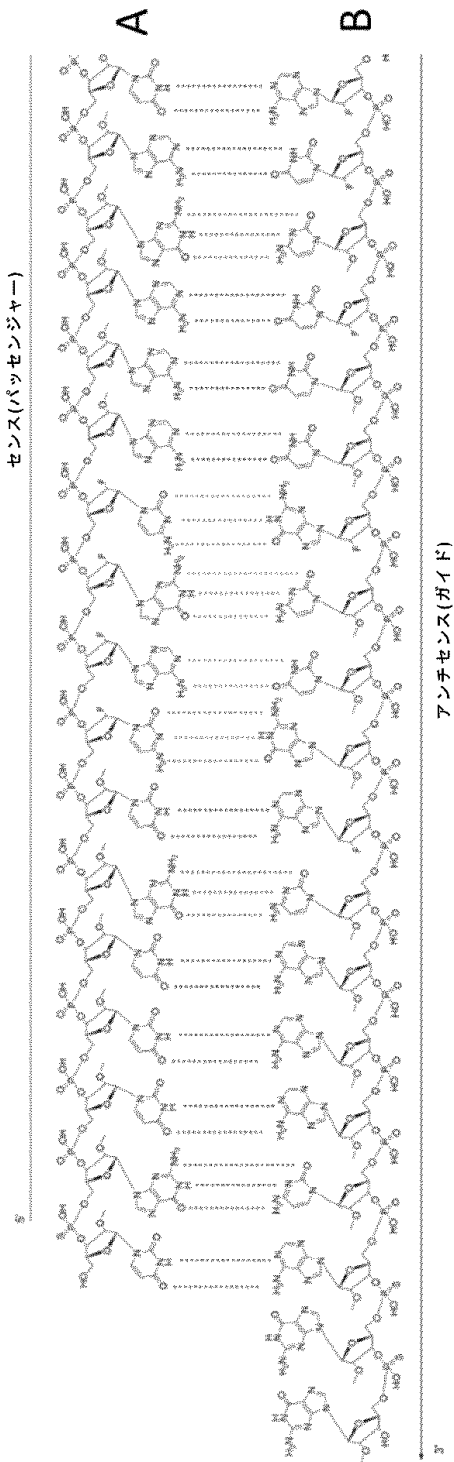
20

30

40

50

【化 1 1】



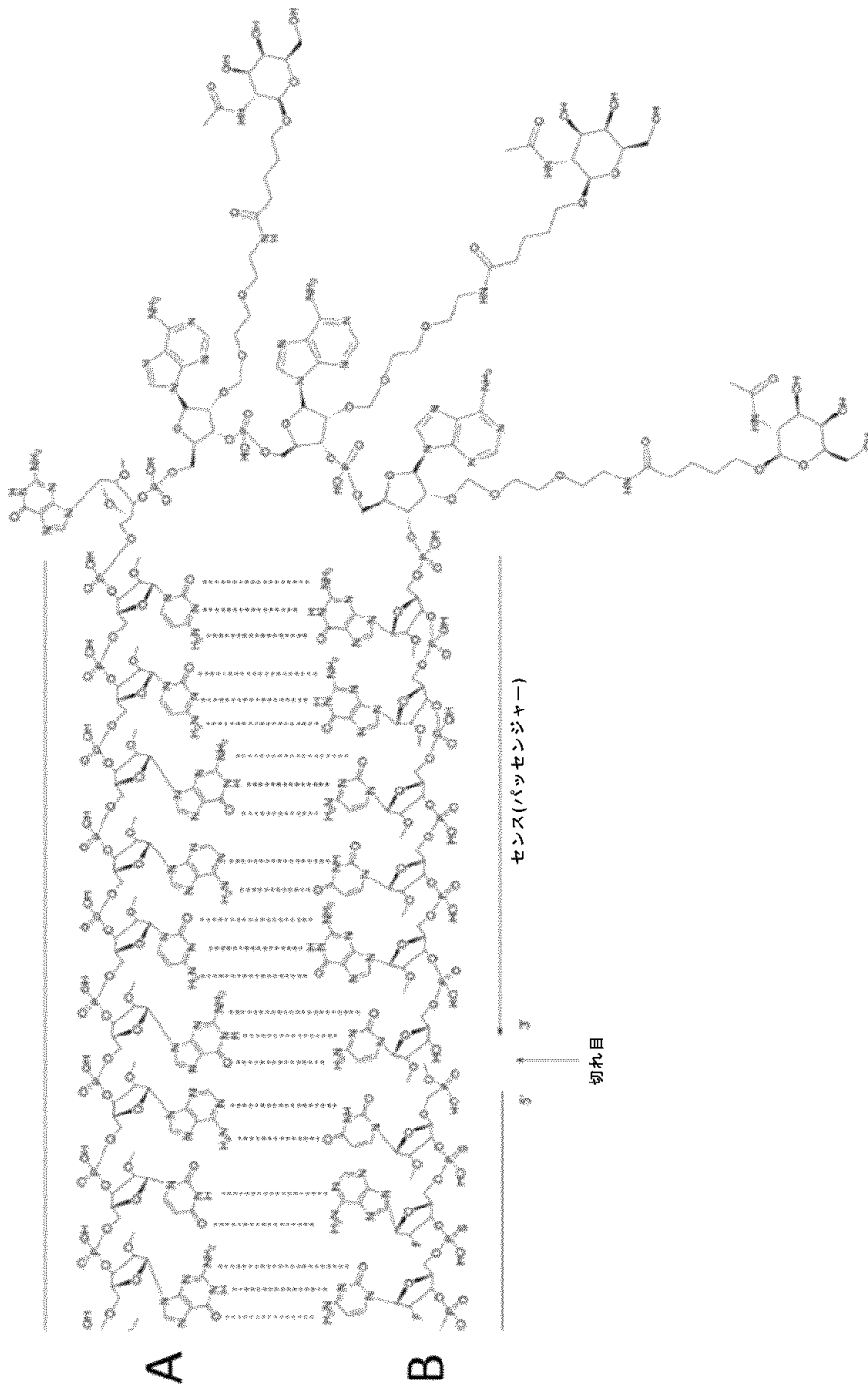
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である、二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）を提供する。

【0050】

一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）であって、前記dsRNAが、配列番号804を含むセンス鎖及び配列番号849を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記dsRNAが、

10

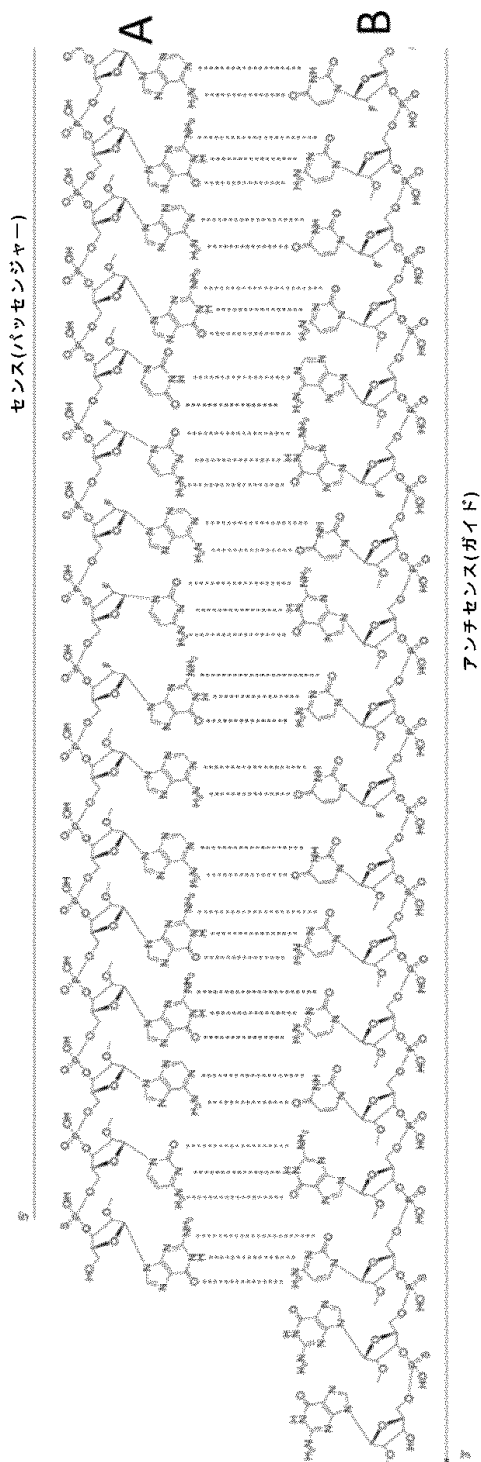
20

30

40

50

【化 1 2】



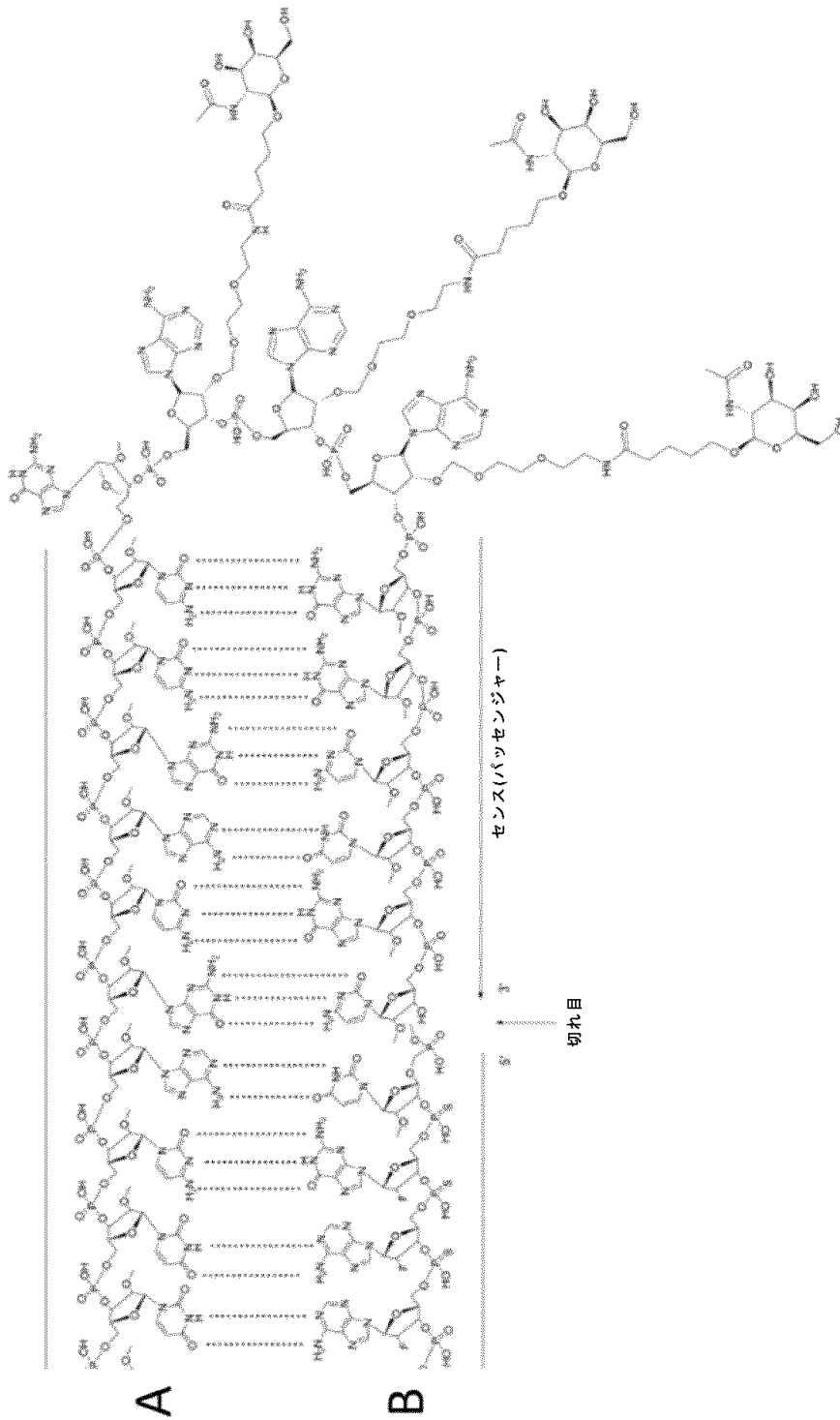
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である、二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド（dsRNAi）を提供する。

一部の態様において、本開示は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に記載される任意のRNAiオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を対象に投与し、それによって、対象を処置する工程を含む、方法を提供する。

【0051】

一部の態様において、本開示は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドのいずれかの薬学的に許容される塩を提供する。一部の態様において、本開示は、本明細書に記載さ

れる任意のRNAiオリゴヌクレオチド、及び薬学的に許容される担体、塩、送達剤又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。一部の態様において、本開示は、本明細書に記載される任意のRNAiオリゴヌクレオチド、並びに薬学的に許容される希釈剤、溶媒、担体、塩及び／又はアジュバントを含む医薬組成物を提供する。同様に、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、それらの遊離酸の形態で提供されてもよい。

一部の態様において、本開示は、KHKを発現する標的細胞におけるKHK発現をモジュレートするための方法であって、本明細書に記載されるRNAiオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を有効量で標的細胞に投与する工程を含む、方法を提供する。

一部の態様において、本開示は、オリゴヌクレオチドを対象に送達する方法であって、本明細書に記載される医薬組成物を投与する工程を含む、方法を提供する。

10

【0052】

一部の態様において、本開示は、細胞、細胞の集団又は対象におけるKHK発現を低減するための方法であって、

i. 細胞又は細胞の集団を、本明細書に記載される任意のRNAiオリゴヌクレオチド又は医薬組成物と接触させる工程；或いは

ii. 本明細書に記載される任意のRNAiオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を対象に投与する工程を含む、方法を提供する。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、KHK発現を低減する方法は、KHK mRNAの量若しくはレベル、KHKタンパク質の量若しくはレベル、又はその両方を低減することを含む。

20

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、対象は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する。一部の態様において、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態は、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、RNAiオリゴヌクレオチド又は医薬組成物は、第2の組成物又は治療剤と組み合わせて投与される。

【0053】

一部の態様において、本開示は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量のセンス鎖及びアンチセンス鎖を含むRNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む、方法を提供し、センス鎖及びアンチセンス鎖は、

30

(a) それぞれ、配列番号886及び912；

(b) それぞれ、配列番号887及び913；

(c) それぞれ、配列番号910及び937；

(d) それぞれ、配列番号888及び914；

(e) それぞれ、配列番号889及び915；

(f) それぞれ、配列番号890及び916；

(g) それぞれ、配列番号891及び917；

(h) それぞれ、配列番号877及び884；

40

(i) それぞれ、配列番号878及び930；

(j) それぞれ、配列番号876及び883；

(k) それぞれ、配列番号875及び882；

(l) それぞれ、配列番号892及び918；

(m) それぞれ、配列番号893及び919；

(n) それぞれ、配列番号894及び920；

(o) それぞれ、配列番号904及び931；

(p) それぞれ、配列番号895及び921；

(q) それぞれ、配列番号905及び932；

(r) それぞれ、配列番号896及び922；

50

- (s) それぞれ、配列番号 9 1 1 及び 9 3 8 ;
- (t) それぞれ、配列番号 9 0 6 及び 9 3 3 ;
- (u) それぞれ、配列番号 8 9 7 及び 9 2 3 ;
- (v) それぞれ、配列番号 9 0 7 及び 9 3 4 ;
- (w) それぞれ、配列番号 9 0 8 及び 9 3 5 ;
- (x) それぞれ、配列番号 9 0 3 及び 9 2 9 ;
- (y) それぞれ、配列番号 9 0 1 及び 9 2 7 ;
- (z) それぞれ、配列番号 8 7 4 及び 8 8 1 ;
- (a a) それぞれ、配列番号 9 0 2 及び 9 2 8 ;
- (b b) それぞれ、配列番号 8 7 3 及び 8 8 0 ;
- (c c) それぞれ、配列番号 8 7 2 及び 8 7 9 ;
- (d d) それぞれ、配列番号 8 9 8 及び 9 2 4 ;
- (e e) それぞれ、配列番号 8 9 9 及び 9 2 5 ;
- (f f) それぞれ、配列番号 9 0 0 及び 9 2 6 ; 並びに
- (g g) それぞれ、配列番号 9 0 9 及び 9 3 6

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む。

【0054】

一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号 8 8 7 及び 9 1 3、
- (b) それぞれ、配列番号 8 9 1 及び 9 1 7、
- (c) それぞれ、配列番号 8 9 2 及び 9 1 8、
- (d) それぞれ、配列番号 8 9 4 及び 9 2 0、
- (e) それぞれ、配列番号 8 9 7 及び 9 2 3、並びに
- (f) それぞれ、配列番号 9 0 9 及び 9 3 6

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0055】

一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 8 7 及び 9 1 3 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 9 1 及び 9 1 7 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 9 2 及び 9 1 8 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 9 4 及び 9 2 0 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 9 7 及び 9 2 3 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 9 0 9 及び 9 3 6 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0056】

一部の態様において、本開示は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量のセンス鎖及びアンチセンス鎖を含むRNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む、方法を提供し、センス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 7 7 4 及び 8 1 9 ;
- (b) それぞれ、配列番号 7 7 5 及び 8 2 0 ;
- (c) それぞれ、配列番号 7 7 6 及び 8 2 1 ;
- (d) それぞれ、配列番号 7 7 7 及び 8 2 2 ;
- (e) それぞれ、配列番号 7 7 8 及び 8 2 3 ;

- (f) それぞれ、配列番号 7 7 9 及び 8 2 4 ;
- (g) それぞれ、配列番号 7 8 0 及び 8 2 5 ;
- (h) それぞれ、配列番号 7 8 1 及び 8 2 6 ;
- (i) それぞれ、配列番号 7 8 2 及び 8 2 7 ;
- (j) それぞれ、配列番号 7 8 3 及び 8 2 8 ;
- (k) それぞれ、配列番号 7 8 4 及び 8 2 9 ;
- (l) それぞれ、配列番号 7 8 5 及び 8 3 0 ;
- (m) それぞれ、配列番号 7 8 6 及び 8 3 1 ;
- (n) それぞれ、配列番号 7 8 7 及び 8 3 2 ;
- (o) それぞれ、配列番号 7 8 8 及び 8 3 3 ;
- (p) それぞれ、配列番号 7 8 9 及び 8 3 4 ;
- (q) それぞれ、配列番号 7 9 0 及び 8 3 5 ;
- (r) それぞれ、配列番号 7 9 1 及び 8 3 6 ;
- (s) それぞれ、配列番号 7 9 2 及び 8 3 7 ;
- (t) それぞれ、配列番号 7 9 3 及び 8 3 8 ;
- (u) それぞれ、配列番号 7 9 4 及び 8 3 9 ;
- (v) それぞれ、配列番号 7 9 5 及び 8 4 0 ;
- (w) それぞれ、配列番号 7 9 6 及び 8 4 1 ;
- (x) それぞれ、配列番号 7 9 7 及び 8 4 2 ;
- (y) それぞれ、配列番号 7 9 8 及び 8 4 3 ;
- (z) それぞれ、配列番号 7 9 9 及び 8 4 4 ;
- (a a) それぞれ、配列番号 8 0 0 及び 8 4 5 ;
- (b b) それぞれ、配列番号 8 0 1 及び 8 4 6 ;
- (c c) それぞれ、配列番号 8 0 2 及び 8 4 7 ;
- (d d) それぞれ、配列番号 8 0 3 及び 8 4 8 ; 並びに
- (e e) それぞれ、配列番号 8 0 4 及び 8 4 9

からなる群から選択される。

【0057】

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号 7 7 5 及び 8 2 0 ;
- (b) それぞれ、配列番号 7 7 9 及び 8 2 4 ;
- (c) それぞれ、配列番号 7 8 0 及び 8 2 5 ;
- (d) それぞれ、配列番号 7 8 2 及び 8 2 7 ;
- (e) それぞれ、配列番号 7 8 5 及び 8 3 0 ; 並びに
- (f) それぞれ、配列番号 8 0 4 及び 8 4 9

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0058】

一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 7 5 及び 8 2 0 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 7 9 及び 8 2 4 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 8 0 及び 8 2 5 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 8 2 及び 8 2 7 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 8 5 及び 8 3 0 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセ

10

20

30

40

50

ンス鎖が、それぞれ、配列番号 804 及び 849 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。

【0059】

一部の態様において、本開示は、KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量のセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む RNAi オリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む、方法を提供し、センス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 805 及び 850；
- (b) それぞれ、配列番号 806 及び 851；
- (c) それぞれ、配列番号 807 及び 852；
- (d) それぞれ、配列番号 808 及び 853；
- (e) それぞれ、配列番号 809 及び 854；
- (f) それぞれ、配列番号 810 及び 855；
- (g) それぞれ、配列番号 811 及び 856；
- (h) それぞれ、配列番号 812 及び 857；
- (i) それぞれ、配列番号 813 及び 858；
- (j) それぞれ、配列番号 814 及び 859；
- (k) それぞれ、配列番号 815 及び 860；
- (l) それぞれ、配列番号 816 及び 861；
- (m) それぞれ、配列番号 817 及び 862；並びに
- (n) それぞれ、配列番号 818 及び 863

からなる群から選択される。

【0060】

一部の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 805 及び 850 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 809 及び 854 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。また他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 810 及び 855 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。さらなる態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 812 及び 857 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 815 及び 860 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。また他の態様において、本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 818 及び 863 に示されるヌクレオチド配列を含む、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態は、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される RNAi オリゴヌクレオチドは、0.01 mg/kg ~ 5 mg/kg の濃度で投与される。

【0061】

一部の態様において、本開示は、KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態の処置のための医薬の製造における、任意に非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の処置のための医薬の製造における、本明細書に記載される任意の RNAi オリゴヌクレオチド又は医薬組成物の使用を提供する。

【0062】

一部の態様において、本開示は、KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態の処置において使用するための又は使用するために適応される、任意に非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の処置のための、本明細書に記

載される任意のRNAiオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を提供する。

一部の態様において、本開示は、本明細書に記載される任意のRNAiオリゴヌクレオチド、任意の薬学的に許容される担体、及びKHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象への投与のための指示を含む添付文書を含むキットを提供する。

一部の態様において、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態は、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である。

【0063】

一部の態様において、本開示は、KHK発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、15～50ヌクレオチドの長さのヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチド配列が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも15ヌクレオチドの長さである、オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を提供する。一部の態様において、オリゴヌクレオチドは、一本鎖である。一部の態様において、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。一部の態様において、ヌクレオチド配列は、15～30ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、ヌクレオチド配列は、20～25ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、ヌクレオチド配列は、22ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、相補性領域は、連続する19ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、相補性領域は、連続する20ヌクレオチドの長さである。一部の態様において、ヌクレオチド配列は、少なくとも1つの修飾を含む。一部の態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号879～885及び912～938からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む。一部の態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号920に示されるヌクレオチド配列を含む。他の態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号923に示されるヌクレオチド配列を含む。また他の態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号918に示されるヌクレオチド配列を含む。さらなる態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号917に示されるヌクレオチド配列を含む。またさらなる態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号913に示されるヌクレオチド配列を含む。またさらなる態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号936に示されるヌクレオチド配列を含む。一部の態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号894に示されるヌクレオチド配列を含む。他の態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号897に示されるヌクレオチド配列を含む。また他の態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号892に示されるヌクレオチド配列を含む。さらなる態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号891に示されるヌクレオチド配列を含む。またさらなる態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号887に示されるヌクレオチド配列を含む。またさらなる態様において、ヌクレオチド配列は、配列番号909に示されるヌクレオチド配列を含む。

一部の態様において、本開示は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドを含む細胞を提供する。

一部の態様において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容される担体、送達剤又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

一部の態様において、本開示は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を対象に投与する工程を含む、方法を提供する。

一部の態様において、本開示は、オリゴヌクレオチドを対象に送達する方法であって、本明細書に記載される医薬組成物を対象に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0064】

一部の態様において、本開示は、細胞、細胞の集団又は対象におけるKHK発現を低減するための方法であって、

i. 細胞又は細胞の集団を、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド又は医薬組成物と接触させる工程；或いは

i i . 本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を対象に投与する工程を含む、方法を提供する。一部の態様において、KHK発現を低減することは、KHK mRNAの量若しくはレベル、KHKタンパク質の量若しくはレベル、又はその両方を低減することを含む。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、対象は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する。一部の態様において、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態は、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である。

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物は、第2の組成物又は治療剤と組み合わせて投与される。

10

【0065】

一部の態様において、本開示は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態の処置のための医薬の製造における、任意に非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の処置のための医薬の製造における、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド又は医薬組成物の使用を提供する。他の態様において、本開示は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態の処置において使用するための又は使用するために適応される、任意に非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の処置のための、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を提供する。

一部の態様において、本開示は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド、任意の薬学的に許容される担体、及びKHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象への投与のための指示を含む添付文書を含むキットを提供する。

20

前述の又は関連する態様のいずれかにおいて、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態は、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である。

【0066】

一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（dsRNA）剤であって、dsRNA剤が、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖が、配列番号4～387から選択されるヌクレオチド配列と3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号388～771から選択されるヌクレオチド配列と3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含む、二本鎖リボ核酸（dsRNA）剤を提供する。

30

【0067】

一部の態様において、本開示は、KHKの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（dsRNA）剤であって、dsRNA剤が、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖が、配列番号872～878及び886～911から選択されるヌクレオチド配列と3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号879～885及び912～938から選択されるヌクレオチド配列と3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含む、二本鎖リボ核酸（dsRNA）剤を提供する。

40

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】図1は、KHK遺伝子のさまざま領域を標的にする1 nMのDsiRNAによる処置24時間後のHep3B細胞（内因性ヒトKHKを発現する）における残存mRNAパーセント（%）を表すグラフを提供する。384のDsiRNAを設計し、スクリーニングした。KHK-Aアイソフォーム（KHK-F763、NM_000221.2）、KHK-C（KHK-825、NM_006488.3）及びKHK-ALL（両方のアイソフォーム）（KHK-F495、KHK-F1026、NM_006488.3）を認識する3つのプライマー対を使用した。発現を、HPRT及びSF9ハウスキーピング遺伝子を使用して、試料間で正規化した。

50

【図 2 A - 2 B】図 2 A 及び図 2 B は、G a l N A c - K H K 構築物を作成するために K H K m R N A 標的配列に適用される低 - 2 ' - フルオロ修飾パターン（それぞれ、低 - 2 ' - フルオロ（3 P S）及び低 - 2 ' - フルオロ（2 P S））の概略図を提供する。センス鎖は、3 6 ヌクレオチド鎖のヌクレオチド 2 6 ~ 3 1 のテトラループ構造を含む。アンチセンス鎖は、相補的であり、2 ヌクレオチドオーバーハングを含む。

【図 3】図 3 は、ヒト／非ヒト霊長類（NHP）保存 G a l N A c - K H K 構築物で処置された K H K - A 及び K H K - C H D I（水力学的注射）マウスにおける残存 K H K m R N A パーセント（％）を表すグラフを提供する。2 m g / k g の P B S 中で製剤化された G a l N A c - K H K 構築物の皮下投薬 3 日後、K H K - A 及び K H K - C のいずれかをコードするプラスミドを、H D I を介してマウスに注射し、K H K m R N A のパーセント（％）を、P B S で処置されたマウスと比べて、1 日後に、肝臓試料において測定した。m R N A を、K H K - A L L（正三角形）、K H K - C（逆三角形）、及び K H K - A（六角形）を認識するプライマーを使用して、肝臓から測定した。「H s、1 m m M f」の注記は、サル配列と異なる 1 つの塩基ミスマッチであるヒト特異的配列を表す。

10

【図 4 A】図 4 A は、G a l N A c - K H K 構築物を作成するために K H K 標的配列に適用される中 - 2 ' - フルオロ修飾パターンの概略図を提供する。センス鎖は、3 6 ヌクレオチド鎖のヌクレオチド 2 6 ~ 3 1 のテトラループ構造を含む。アンチセンス鎖は、相補的であり、2 ヌクレオチドオーバーハングを含む。

【図 4 B - 4 C】図 4 B ~ 4 C は、中 - 2 ' - フルオロ修飾パターンを有する G a l N A c - K H K 構築物でマウスを処置した後に残存 K H K m R N A パーセント（％）を表すグラフを提供する。2 m g / k g の P B S 中で製剤化された G a l N A c - K H K 構築物の皮下投薬 3 日後、K H K - C をコードするプラスミドを、H D I を介してマウスに注射し、K H K m R N A のパーセント（％）を、P B S で処置されたマウスと比べて、1 日後に、肝臓試料において測定した。m R N A を、K H K - A 及び K H K - C アイソフォームの両方を特定するプライマー（すなわち、K H K - A L L）（図 4 B）、並びに K H K - C アイソフォームのみを特定するプライマー（図 4 C）を使用して測定した。複数の G a l N A c - K H K 構築物を、陽性ノックダウン対照として、合計で 1 0 m g / k g の処置（K H K - 0 8 6 1、- 0 8 6 5、- 0 8 8 2、- 0 8 8 3、- 0 8 8 5）のために、2 m g / k g で「混合」群において組み合わせた。「H s、1 m m M f」などの注記は、サル配列と異なる 1 つの塩基ミスマッチであるヒト特異的配列を表す。

20

30

【図 4 D】図 4 D は、中 - 2 ' - フルオロ修飾パターンを有する異なる G a l N A c - K H K 構築物でマウスを処置した後に残存 K H K m R N A パーセント（％）を表すグラフを提供する。2 m g / k g の P B S 中で製剤化された G a l N A c - K H K 構築物の皮下投薬 3 日後、K H K - C をコードするプラスミドを、H D I を介してマウスに注射し、K H K m R N A のパーセント（％）を、P B S で処置されたマウスと比べて、1 日後に、肝臓試料において測定した。m R N A を、マウス K H K のみを特定するプライマー（M m K H K - A L L - 5 - 6、フォワード：G C T C T T C C A G T T G T T T A G C T A T G G T（配列番号 9 3 9）、リバーズ：C A G G T G C T T G G C C A C A T C T T（配列番号 9 4 0）、プローブ：A G G T G G T G T T T G T C A G C（配列番号 9 4 1））を使用して測定した。残存 m R N A を、P B S 対照に対して正規化した。複数の G a l N A c - K H K 構築物を、陽性ノックダウン対照として、「混合」群において組み合わせた。

40

【図 4 E】図 4 E は、異なる修飾パターン（低 - 2 ' F（図 2 A 及び図 2 B）及び中 - 2 ' F（図 4 A））を有する G a l N A c - K H K 構築物による処置後に残存 K H K m R N A パーセント（％）の相違を表すグラフを提供する。残存 m R N A を、P B S 対照に対して正規化した。複数の G a l N A c - K H K 構築物を、陽性ノックダウン対照として、「混合」群において組み合わせた。

【図 5】図 5 は、G a l N A c - K H K 構築物でマウスを処置した後に残存 K H K m R N A パーセント（％）の相違を表すグラフを提供する。2 m g / k g の P B S 中で製剤化された G a l N A c - K H K 構築物の皮下投薬 3 日後、K H K - C（N M _ 0 0 6 4 8 8

50

)(pCMV6-KHK-C、カタログ番号:RC223488、OriGene)をコードするプラスミドを、HDIを介してマウスに注射し、残存KHK mRNAのパーセント(%)を、PBSで処置されたマウスと比べて、1日後に、肝臓試料において測定した。結果は、KHK-ALL(正三角形)及びKHK-C(逆三角形)についてのプライマーから測定されたmRNAを含む。灰色矢印は、KHK-885の30mg/kg処置が98%超のノックダウンを有することを示す。

【図6A-6B】図6A~6Bは、異なるGalNAc-KHK構築物でKHK-CプラスミドHDIマウス(図5に記載される通り)を処置した後に残存KHK mRNAパーセント(%)を表すグラフを提供する。mRNAを、KHK-A及びKHK-Cアイソフォームの両方を特定するプライマー(KHK-ALL;図6A)、並びにKHK-Cアイソフォームのみを特定するプライマー(図6B)を使用して測定した。

10

【図6C】図6Cは、異なるGalNAc-KHK構築物でKHK-CプラスミドHDIマウス(図5に記載される通り)を処置した後に肝臓における残存KHK mRNAパーセント(%)を表すグラフを提供する。mRNAを、マウスKHKのみを特定するプライマーを使用して測定した。

【図7A-7C】図7A~7Cは、特定のGalNAc構築物の単回用量の28日後(図7A)、56日後(図7B)、及び84日後(図7C)の非ヒト霊長類(NHP)からの肝臓生検における残存KHK mRNAパーセント(%)を表すグラフを提供する。NHPに、研究0日目に、6mg/kgのGalNAc-KHKを皮下注射した。示されるパーセントは、PBS対照と比較したKHK-mRNAの平均低減である。

20

【図7D】図7Dは、GalNAc-KHK構築物の単回用量後にNHP(図7A~7Cにおいて処置された通り)からさまざまな時点で採取された肝臓生検におけるKHK mRNAの変化を実証する線グラフを提供する。

【図8A-8C】図8A~8Cは、処置の28日後(図8A)、56日後(図8B)、及び84日後(図8C)の非ヒト霊長類(NHP)からの肝臓生検における残存KHKタンパク質パーセント(%)を表すグラフを提供する。NHPを、図7A~7Cにおけるように処置した。示されるパーセントは、PBS対照と比較したKHK-タンパク質の平均低減である。

【図8D】図8Dは、GalNAc-KHK構築物の単回用量後にNHP(図7A~7Cにおいて処置された通り)からさまざまな時点で採取された肝臓生検におけるKHKタンパク質の変化を実証する線グラフを提供する。

30

【図9A-9C】図9A~9Cは、GalNAc-KHK構築物の単回用量で処置されたNHPからの肝臓生検における残存KHK mRNA発現と残存KHKタンパク質発現との間の関係を実証する相関グラフを提供する。すべての構築物間の相関を、投薬後28日目(図9A)、56日目(図9B)、及び84日目(図9C)に比較する。個々のドットは、個々の生検を表す。

【発明を実施するための形態】

【0069】

詳細な説明

一部の態様によれば、本開示は、肝臓においてKHK発現を低減するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、肝臓におけるKHK発現に関連する疾患を処置するために有用である。一部の関連において、本開示は、細胞(例えば、肝臓の細胞)においてKHK遺伝子発現を低減することによる、KHK発現に関連する疾患を処置する方法を提供する。

40

【0070】

KHK発現のオリゴヌクレオチド阻害剤

ケトヘキソキナーゼ(KHK)標的配列

一部の実施形態において、本開示は、ケトヘキソキナーゼ(KHK)mRNAを含む標的配列を標的にするオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、又はその一部分、断片若しくは鎖(例えば、dsRNAのアンチセンス鎖又

50

はガイド鎖)は、KHK mRNAを含む配列を標的にするように結合又はアニールし、それによって、KHK発現を阻害する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、KHK-AアイソフォームmRNAを含む標的配列を標的にする。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、KHK-CアイソフォームmRNAを含む標的配列を標的にする。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、インビボで、KHK発現を阻害する目的でKHK標的配列を標的にする。一部の実施形態において、KHK標的配列を標的にするオリゴヌクレオチドによるKHK発現の阻害の量又は程度は、オリゴヌクレオチドの効力と相関する。一部の実施形態において、KHK標的配列を標的にするオリゴヌクレオチドによるKHK発現の阻害の量又は程度は、オリゴヌクレオチドで処置されたKHKの発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象又は患者における治療的利益の量又は程度と相関する。

10

【0071】

複数の異なる種(例えば、ヒト、カニクイザル、サル、及びラット;例えば、実施例2を参照されたい)のmRNAを含むKHKをコードするmRNAのヌクレオチド配列の検討、並びにインビトロ及びインビボ試験の結果(例えば、実施例2~6を参照されたい)を通して、KHK mRNAのある特定のヌクレオチド配列が、オリゴヌクレオチドに基づく阻害に対して、他のものよりもより適しており、したがって、本明細書におけるオリゴヌクレオチドのための標的配列として有用であることを発見した。一部の実施形態において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド(例えば、dsRNA)のセンス鎖は、KHK標的配列を含む。一部の実施形態において、本明細書に記載されるdsRNAのセンス鎖の一部分又は領域は、KHK標的配列を含む。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号4~387のいずれか1つの配列を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号4~387のいずれか1つのヌクレオチド1~19を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号39に示される配列を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号39に示される配列のヌクレオチド1~19を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号102に示される配列を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号102に示される配列のヌクレオチド1~19を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号104に示される配列を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号104に示される配列のヌクレオチド1~19を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号107に示される配列を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号107に示される配列のヌクレオチド1~19を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号191に示される配列を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号191に示される配列のヌクレオチド1~19を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号269に示される配列を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、KHK標的配列は、配列番号269に示される配列のヌクレオチド1~19を含むか、又はそれからなる。

20

30

40

【0072】

KHK標的化配列

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、細胞においてmRNAを標的にし、その発現を阻害する目的のために、KHK mRNAに対する相補性領域を有する(例えば、KHK mRNAの標的配列内に)。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、相補的(ワトソン-クリック)塩基対形成によってKHK標的配列に結合又はアニールする相補性領域を有するKHK標的化配列(例えば、dsRNAのアンチセンス鎖又はガイド鎖)を含む。標的化配列又は相補性領域は、一般に、好適な長さのものであり、その発現を阻害する目的のために、オリゴヌクレオチド(又はその鎖)のKHK mRNAへの結合又はアニールを可能にする塩基内容のも

50

のである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、少なくとも約 12、少なくとも約 13、少なくとも約 14、少なくとも約 15、少なくとも約 16、少なくとも約 17、少なくとも約 18、少なくとも約 19、少なくとも約 20、少なくとも約 21、少なくとも約 22、少なくとも約 23、少なくとも約 24、少なくとも約 25、少なくとも約 26、少なくとも約 27、少なくとも約 28、少なくとも約 29 又は少なくとも約 30 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、約 12～約 30（例えば、12～30、12～22、15～25、17～21、18～27、19～27、又は 15～30）ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、約 12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 又は 30 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、18 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、19 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、20 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、21 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、22 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、23 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、24 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの配列に対して相補的な標的配列又は相補性領域を含み、標的化配列又は相補性領域は、18 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの配列に対して相補的な標的配列又は相補性領域を含み、標的化配列又は相補性領域は、19 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの配列に対して相補的な標的配列又は相補性領域を含み、標的化配列又は相補性領域は、20 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの配列に対して相補的な標的配列又は相補性領域を含み、標的化配列又は相補性領域は、21 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの配列に対して相補的な標的配列又は相補性領域を含み、標的化配列又は相補性領域は、22 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの配列に対して相補的な標的配列又は相補性領域を含み、標的化配列又は相補性領域は、23 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの配列に対して相補的な標的配列又は相補性領域を含み、標的化配列又は相補性領域は、24 ヌクレオチドの長さである。

10

20

30

40

50

【0073】

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、KHK 標的配列に対して完全に相補的である標的化配列又は相補性領域（例えば、二本鎖オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖又はガイド鎖）を含む。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、KHK 標的配列に対して部分的に相補的である。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、KHK 標的配列に対して最大で 3 ヌクレオチドのミスマッチを有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、KHK の配列に対して完全に相補的である標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、KHK の配列に対して部分的に相補的である標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの配列に対して完全に相補的である標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、KHK の配列に対して部分的に相補的である標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの配列のヌクレオチド 1～19 に対して完全に相補的である標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 39 に示される配列に対して完全に相補的である標的化配列又は相補性領域を含む。

20

30

50

886～911のいずれか1つの配列に対して部分的に相補的である標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号887、891、892、894、897及び909のいずれか1つの配列に対して完全に相補的である標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号887、891、892、894、897及び909のいずれか1つの配列に対して部分的に相補的である標的化配列又は相補性領域を含む。

【0075】

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、KHK mRNAを含むヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ヌクレオチドの連続する配列は、約12～約30ヌクレオチドの長さ（例えば、12～30、12～28、12～26、12～24、12～20、12～18、12～16、14～22、16～20、18～20又は18～19ヌクレオチドの長さ）である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、KHK mRNAを含むヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ヌクレオチドの連続する配列は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、KHK mRNAを含むヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ヌクレオチドの連続する配列は、19ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、KHK mRNAを含むヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ヌクレオチドの連続する配列は、20ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号4～387のいずれか1つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、任意に、ヌクレオチドの連続する配列は、19ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号4～387のいずれか1つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ヌクレオチドの連続する配列は、19ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号4～387のいずれか1つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ヌクレオチドの連続する配列は、20ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号872～878及び886～911のいずれか1つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、任意に、ヌクレオチドの連続する配列は、19ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号872～878及び886～911のいずれか1つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ヌクレオチドの連続する配列は、20ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号887、891、892、894、897及び909のいずれか1つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、任意に、ヌクレオチドの連続する配列は、19ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号887、891、892、894、897及び909のいずれか1つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ヌクレオチドの連続する配列は、20ヌクレオチドの長さである。

【0076】

一部の実施形態において、配列番号 4～387 のいずれか 1 つに示される配列の連続するヌクレオチドに対して相補的であり、アンチセンス鎖の長さ全体に及ぶ、オリゴヌクレオチドの標的化配列又は相補性領域が提供される。一部の実施形態において、配列番号 4～387 のいずれか 1 つに示される配列のヌクレオチド 1～19 の連続するヌクレオチドに対して相補的であり、アンチセンス鎖の長さ全体に及ぶ、オリゴヌクレオチドの標的化配列又は相補性領域が提供される。一部の実施形態において、配列番号 4～387 のいずれか 1 つに示される配列の連続するヌクレオチドに対して相補的であり、アンチセンス鎖の長さ全体の一部分に及ぶ、オリゴヌクレオチドの相補性領域が提供される。一部の実施形態において、配列番号 4～387 のいずれか 1 つに示される配列のヌクレオチド 1～19 の連続するヌクレオチドに対して相補的であり、アンチセンス鎖の長さ全体の一部分に及ぶ、オリゴヌクレオチドの相補性領域が提供される。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つに示される配列のヌクレオチド 1～19 に及ぶヌクレオチドの連続するストレッチに対して少なくとも部分的に（例えば、完全に）相補的である相補性領域（例えば、dsRNA のアンチセンス鎖における）を含む。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つに示される配列のヌクレオチド 1～20 に及ぶヌクレオチドの連続するストレッチに対して少なくとも部分的に（例えば、完全に）相補的である相補性領域（例えば、dsRNA のアンチセンス鎖における）を含む。一部の実施形態において、配列番号 872～878 及び 886～911 のいずれか 1 つに示される配列の連続するヌクレオチドに対して相補的であり、アンチセンス鎖の長さ全体に及ぶ、オリゴヌクレオチドの標的化配列又は相補性領域が提供される。一部の実施形態において、配列番号 872～878 及び 886～911 のいずれか 1 つに示される配列の連続するヌクレオチドに対して相補的であり、アンチセンス鎖の長さ全体の一部分に及ぶ、オリゴヌクレオチドの相補性領域が提供される。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、配列番号 872～878 及び 886～911 のいずれか 1 つに示される配列のヌクレオチド 1～19 に及ぶヌクレオチドの連続するストレッチに対して少なくとも部分的に（例えば、完全に）相補的である相補性領域（例えば、dsRNA のアンチセンス鎖における）を含む。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、配列番号 872～878 及び 886～911 のいずれか 1 つに示される配列のヌクレオチド 1～20 に及ぶヌクレオチドの連続するストレッチに対して少なくとも部分的に（例えば、完全に）相補的である相補性領域（例えば、dsRNA のアンチセンス鎖における）を含む。一部の実施形態において、配列番号 887、891、892、894、897 及び 909 のいずれか 1 つに示される配列の連続するヌクレオチドに対して相補的であり、アンチセンス鎖の長さ全体に及ぶ、オリゴヌクレオチドの標的化配列又は相補性領域が提供される。一部の実施形態において、配列番号 887、891、892、894、897 及び 909 のいずれか 1 つに示される配列の連続するヌクレオチドに対して相補的であり、アンチセンス鎖の長さ全体の一部分に及ぶ、オリゴヌクレオチドの相補性領域が提供される。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、配列番号 887、891、892、894、897 及び 909 のいずれか 1 つに示される配列のヌクレオチド 1～19 に及ぶヌクレオチドの連続するストレッチに対して少なくとも部分的に（例えば、完全に）相補的である相補性領域（例えば、dsRNA のアンチセンス鎖における）を含む。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、配列番号 887、891、892、894、897 及び 909 のいずれか 1 つに示される配列のヌクレオチド 1～20 に及ぶヌクレオチドの連続するストレッチに対して少なくとも部分的に（例えば、完全に）相補的である相補性領域（例えば、dsRNA のアンチセンス鎖における）を含む。

10

20

30

40

50

【0077】

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、対応する KHK 標的配列との 1 つ又は複数の塩基対（bp）ミスマッチを有する標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、標的化配列又は相補性領域は、適切なハイブリダイゼ

ーション下で K H K mRNA に結合若しくはアニールする標的化配列又は相補性領域の能力及び／又は K H K 発現を阻害するオリゴヌクレオチドの能力が維持されるという条件で、対応する K H K 標的配列との最大で約 1、最大で約 2、最大で約 3、最大で約 4、最大で約 5 などのミスマッチを有していてもよい。或いは、標的化配列又は相補性領域は、適切なハイブリダイゼーション下で K H K mRNA に結合若しくはアニールする標的化配列又は相補性領域の能力及び／又は K H K 発現を阻害するオリゴヌクレオチドの能力が維持されるという条件で、対応する K H K 標的配列との 1 以下、2 以下、3 以下、4 以下、又は 5 以下のミスマッチを有していてもよい。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列との 1 つのミスマッチを有する標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列との 2 つのミスマッチを有する標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列との 3 つのミスマッチを有する標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列との 4 つのミスマッチを有する標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列との 5 つのミスマッチを有する標的化配列又は相補性領域を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列との 1 超のミスマッチ（例えば、2、3、4、5、又はそれよりも多くのミスマッチ）を有する標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ミスマッチの少なくとも 2 つ（例えば、すべて）は、連続して位置するか（例えば、続けて 2、3、4、5、又はそれよりも多くのミスマッチ）、又はミスマッチは、標的化配列又は相補性領域全体にわたって散らばっている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列との 1 超のミスマッチ（例えば、2、3、4、5、又はそれよりも多くのミスマッチ）を有する標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、ミスマッチの少なくとも 2 つ（例えば、すべて）は、連続して位置するか（例えば、続けて 2、3、4、5、又はそれよりも多くのミスマッチ）、又は少なくとも 1 つ若しくは複数のミスマッチしていない塩基対は、ミスマッチ間に位置するか、或いはその組み合わせである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、標的化配列又は相補性領域は、対応する K H K 標的配列との最大で約 1、最大で約 2、最大で約 3、最大で約 4、最大で約 5 などのミスマッチを有していてもよい。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つのヌクレオチド 1～19 のヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、標的化配列又は相補性領域は、対応する K H K 標的配列との最大で約 1、最大で約 2、最大で約 3、最大で約 4、最大で約 5 などのミスマッチを有していてもよい。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、標的化配列又は相補性領域は、対応する K H K 標的配列との 1 以下、2 以下、3 以下、4 以下、又は 5 以下のミスマッチを有していてもよい。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4～387 のいずれか 1 つのヌクレオチド 1～19 のヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、標的化配列又は相補性領域は、対応する K H K 標的配列との 1 以下、2 以下、3 以下、4 以下、又は 5 以下のミスマッチを有していてもよい。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 872～878 及び 886～911 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、標的化配列又は相補性領域は、対応する K H K 標的配列との最大で約 1、最大で約 2、最大で約 3、最大で約 4、最大で約 5 などのミスマッチを有していてもよい。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 872～878 及び 886～911 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、標的化配列又は相補性領域は、対応する K H K 標的配列との 1 以下、2 以下、3 以下、4 以下、又は 5 以下のミスマッチを有していてもよい。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、

10

20

30

40

50

配列番号 887、891、892、894、897 及び 909 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、標的化配列又は相補性領域は、対応する KHK 標的配列との最大で約 1、最大で約 2、最大で約 3、最大で約 4、最大で約 5 などのミスマッチを有していてもよい。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 887、891、892、894、897 及び 909 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、標的化配列又は相補性領域は、対応する KHK 標的配列との 1 以下、2 以下、3 以下、4 以下、又は 5 以下のミスマッチを有していてもよい。

【0078】

オリゴヌクレオチドの種類

限定されるものではないが、RNAi オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、miRNA などを含む各種のオリゴヌクレオチドの種類及び／又は構造が、本明細書における方法において KHK を標的にするために有用である。本明細書又は他の場所に記載されるオリゴヌクレオチドの種類の内いずれかは、KHK 発現を阻害する目的のために、本明細書における KHK 標的化配列に組み込まれるフレームワークとしての使用について企図される。

【0079】

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、ダイサー関与の上流又は下流の RNA 干渉 (RNAi) 経路に関与することによって、KHK 発現を阻害する。例えば、1～5 ヌクレオチドの少なくとも 1 つの 3' オーバーハングを有する約 19～25 ヌクレオチドのサイズを有するそれぞれの鎖を有する、RNAi オリゴヌクレオチドが開発されている (例えば、米国特許第 8,372,968 号を参照されたい)。ダイサーによってプロセシングされて、活性 RNAi 産物を生じる、より長いオリゴヌクレオチドも開発されている (例えば、米国特許第 8,883,996 号を参照されたい)。さらなる研究は、少なくとも 1 つの鎖の少なくとも 1 つの末端が二重鎖標的化領域を超えて伸長している伸長された dsRNA を生成し、これは、鎖の 1 つが、熱力学的に安定化されたテトラループ構造を含む構造を含む (例えば、米国特許第 8,513,207 号及び同第 8,927,705 号、並びに国際出願公開第 WO2010/033225 号を参照されたい)。そのような構造は、一本鎖 (ss) 伸長 (分子の一方又は両方の側における)、及び二本鎖 (ds) 伸長を含み得る。

【0080】

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、ダイサーの関与の下流の RNAi 経路に関与する (例えば、ダイサー切断)。一部の実施形態において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、ダイサー基質である。一部の実施形態において、内因性ダイサープロセシングの際に、KHK 発現を低減することができる 19～23 ヌクレオチドの長さの二本鎖核酸が生成する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、センス鎖の 3' 末端にオーバーハング (例えば、1、2、又は 3 ヌクレオチドの長さ) を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、アンチセンス鎖の 3' 末端にオーバーハング (例えば、1、2、又は 3 ヌクレオチドの長さ) を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド (例えば、siRNA) は、標的 RNA 及び相補的パッセンジャー鎖に対してアンチセンスである 21 ヌクレオチドのガイド鎖を含み、ここで、両方の鎖は、アニールして、いずれか又は両方の 3' 末端に 19 bp の二重鎖及び 2 ヌクレオチドのオーバーハングを形成する。23 ヌクレオチドのガイド鎖及び 21 ヌクレオチドのパッセンジャー鎖を有するオリゴヌクレオチドを含む、より長いオリゴヌクレオチド設計も可能であり、ここで、分子の右側 (パッセンジャー鎖の 3' 末端／ガイド鎖の 5' 末端) に平滑末端が存在し、分子の左側 (パッセンジャー鎖の 5' 末端／ガイド鎖の 3' 末端) に 2 ヌクレオチドの 3' ガイド鎖オーバーハングが存在する。そのような分子において、21 bp の二重鎖領域が存在する。例えば、米国特許第 9,012,138 号；同第 9,012,621 号及び同第 9,193,753 号を参照されたい。

【0081】

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、両方とも約 17～36（例えば、17～36、20～25又は21～23）ヌクレオチドの長さの範囲であるセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、19～30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖及び19～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含み、ここで、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1～4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、両方とも約19～22ヌクレオチドの長さの範囲であるセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖は、等しい長さのものである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖のいずれか、又はセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方に3'オーバーハングが存在するような、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、両方とも約21～23ヌクレオチドの長さの範囲であるセンス鎖及びアンチセンス鎖を有するオリゴヌクレオチドについて、センス鎖、アンチセンス鎖、又はセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方における3'オーバーハングは、1又は2ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、22ヌクレオチドのガイド鎖及び20ヌクレオチドのパッセンジャー鎖を有し、ここで、分子の右側（パッセンジャー鎖の3'末端／ガイド鎖の5'末端）に平滑末端が存在し、分子の左側（パッセンジャー鎖の5'末端／ガイド鎖の3'末端）に2ヌクレオチドの3'ガイド鎖オーバーハングが存在する。そのような分子において、20bpの二重鎖領域が存在する。

10

20

【0082】

本明細書における組成物及び方法による使用のための他のオリゴヌクレオチド設計としては、16-mer siRNA（例えば、NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY, Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006を参照されたい）、shRNA（例えば、19bp以下の短いステムを有する；例えば、Moore et al. (2010) METHODS MOL. BIOL. 629:139-156を参照されたい）、平滑末端 siRNA（例えば、19bpの長さのもの；例えば、Kraynack & Baker (2006) RNA 12:163-176を参照されたい）、非対称 siRNA (aiRNA；例えば、Sun et al. (2008) NAT. BIOTECHNOL. 26:1379-1382を参照されたい）、非対称のより短い二重鎖 siRNA（例えば、Chang et al. (2009) MOL. THER. 17:725-32を参照されたい）、fork siRNA（例えば、Hohjoh (2004) FEBS LETT. 557:193-198を参照されたい）、ss siRNA (Elsner (2012) NAT. BIOTECHNOL. 30:1063)、ダンベル形状の環状 siRNA（例えば、Abe et al. (2007) J. AM. CHEM. SOC. 129:15108-09を参照されたい）、及び低分子内部セグメント化干渉RNA (siRNA；例えば、Bramsen et al. (2007) NUCLEIC ACIDS RES. 35:5886-97を参照されたい)が挙げられる。KHKの発現を低減又は阻害するために一部の実施形態において使用され得るオリゴヌクレオチド構造のさらなる非限定的な例は、マイクロRNA (miRNA)、低分子ヘアピン型RNA (shRNA) 及び短鎖 siRNA（例えば、Hamilton et al. (2002) EMBO J. 21:4671-79を参照されたい；また米国特許出願公開第2009/0099115号を参照されたい）である。

30

40

【0083】

さらに、一部の実施形態において、本明細書におけるKHK発現を低減又は阻害するためのオリゴヌクレオチドは、一本鎖 (ss) である。そのような構造は、限定されるものではないが、一本鎖RNA i分子を含んでいてもよい。最近の試みは、ss RNA i分子の活性を実証している（例えば、Matsui et al. (2016) MOL. THER. 24:946-955を参照されたい）。しかしながら、一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) である。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'の方向で書かれた場合に、特定の核酸の標的化セグメントの逆相補体を含み、細胞においてその標的RNAのRNAse H媒介切断を誘導するように（例えば、ミックスマーとして）、又は細胞において標的mRNAの翻訳を阻害する

50

ように（例えば、ギャップマーとして）、好適に修飾された、核酸塩基配列を有する一本鎖オリゴヌクレオチドである。本明細書における使用のための A S O は、例えば、米国特許第 9, 5 6 7, 5 8 7 号（例えば、長さ、核酸塩基（ピリミジン、プリン）の糖部分、及び核酸塩基の複素環部分の代替を含む）に示されるものを含む、当技術分野において公知の任意の好適な様式で修飾され得る。さらに、A S O は、特定の標的遺伝子の発現を低減するために、数十年間にわたって使用されている（例えば、Bennett et al. (2017) ANNU. REV. PHARMACOL. 57:81-105 を参照されたい）。

【0084】

一部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、K H K mRNA と相補性領域を共有する。一部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、配列番号 1 を標的にする。一部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、配列番号 2 を標的にする。一部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、配列番号 3 を標的にする。一部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、15 ～ 50 ヌクレオチドの長さである。一部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、15 ～ 25 ヌクレオチドの長さである。一部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、22 ヌクレオチドの長さである。一部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、配列番号 4 ～ 387 のいずれか 1 つに対して相補的である。一部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、配列番号 4 ～ 387 のいずれか 1 つのヌクレオチド 1 ～ 19 に対して相補的である。一部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、連続する少なくとも 15 ヌクレオチドの長さである。一部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、連続する少なくとも 19 ヌクレオチドの長さである。一部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、連続する少なくとも 20 ヌクレオチドの長さである。一部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、標的配列と 1、2、又は 3 ヌクレオチド異なる。

【0085】

二本鎖オリゴヌクレオチド

一部の態様において、本開示は、センス鎖（本明細書においてパッセンジャー鎖とも称される）及びアンチセンス鎖（本明細書においてガイド鎖とも称される）を含む、K H K mRNA を標的にし、K H K 発現を阻害するための（例えば、RNA i 経路を介して）二本鎖（ds）RNA i オリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖は、別々の鎖であり、共有結合的に連結されていない。一部の実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖は、共有結合的に連結されている。一部の実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖は、二重鎖領域を形成し、ここで、センス鎖及びアンチセンス鎖、又はその一部分は、相補的な様式で（例えば、ワトソン-クリック塩基対形成によって）互いと結合する。

【0086】

一部の実施形態において、センス鎖は、第 1 の領域（R1）及び第 2 の領域（R2）を含み、ここで、R2 は、第 1 の下位領域（S1）、テトラループ（L）又はトリループ（tr i L）、及び第 2 の下位領域（S2）を含み、L 又は tr i L は、S1 と S2 との間に位置し、S1 及び S2 は、第 2 の二重鎖（D2）を形成する。D2 は、さまざまな長さを有し得る。一部の実施形態において、D2 は、約 1 ～ 6 b p の長さである。一部の実施形態において、D2 は、2 ～ 6、3 ～ 6、4 ～ 6、5 ～ 6、1 ～ 5、2 ～ 5、3 ～ 5 又は 4 ～ 5 b p の長さである。一部の実施形態において、D2 は、1、2、3、4、5 又は 6 b p の長さである。一部の実施形態において、D2 は、6 b p の長さである。

【0087】

一部の実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖の R1 は、第 1 の二重鎖（D1）を形成する。一部の実施形態において、D1 は、少なくとも約 15（例えば、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20 又は少なくとも 21）ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、D1

は、約 12～30ヌクレオチドの長さ（例えば、12～30、12～27、15～22、18～22、18～25、18～27、18～30又は21～30ヌクレオチドの長さ）の範囲内である。一部の実施形態において、D1は、少なくとも12ヌクレオチドの長さ（例えば、少なくとも12、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、又は少なくとも30ヌクレオチドの長さ）である。一部の実施形態において、D1は、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29又は30ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、D1は、20ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖を含むD1は、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の長さ全体に及ばない。一部の実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖を含むD1は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖、又はその両方のいずれかの長さ全体に及ぶ。ある特定の実施形態において、センス鎖及びアンチセンス鎖を含むD1は、センス鎖及びアンチセンス鎖両方の長さ全体に及ぶ。

10

一部の実施形態において、本明細書に提供される dsRNAi は、配列番号 4～387 のいずれか 1つの配列を有するセンス鎖、及び表 2 に配列されるような配列番号 388～771 から選択される相補的配列を含むアンチセンス鎖を含む。

【0088】

一部の実施形態において、dsRNAi オリゴヌクレオチドは、

- (a) それぞれ、配列番号 886 及び 912；
- (b) それぞれ、配列番号 887 及び 913；
- (c) それぞれ、配列番号 910 及び 937；
- (d) それぞれ、配列番号 888 及び 914；
- (e) それぞれ、配列番号 889 及び 915；
- (f) それぞれ、配列番号 890 及び 916；
- (g) それぞれ、配列番号 891 及び 917；
- (h) それぞれ、配列番号 877 及び 884；
- (i) それぞれ、配列番号 878 及び 930；
- (j) それぞれ、配列番号 876 及び 883；
- (k) それぞれ、配列番号 875 及び 882；
- (l) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (m) それぞれ、配列番号 893 及び 919；
- (n) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (o) それぞれ、配列番号 904 及び 931；
- (p) それぞれ、配列番号 895 及び 921；
- (q) それぞれ、配列番号 905 及び 932；
- (r) それぞれ、配列番号 896 及び 922；
- (s) それぞれ、配列番号 911 及び 938；
- (t) それぞれ、配列番号 906 及び 933；
- (u) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (v) それぞれ、配列番号 907 及び 934；
- (w) それぞれ、配列番号 908 及び 935；
- (x) それぞれ、配列番号 903 及び 929；
- (y) それぞれ、配列番号 901 及び 927；
- (z) それぞれ、配列番号 874 及び 881；
- (a a) それぞれ、配列番号 902 及び 928；
- (b b) それぞれ、配列番号 873 及び 880；
- (c c) それぞれ、配列番号 872 及び 879；
- (d d) それぞれ、配列番号 898 及び 924；
- (e e) それぞれ、配列番号 899 及び 925；
- (f f) それぞれ、配列番号 900 及び 926；並びに

20

30

40

50

(g g) それぞれ、配列番号 909 及び 936 から選択されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む。

【0089】

一部の実施形態において、dsRNAi オリゴヌクレオチドは、

- (a) それぞれ、配列番号 887 及び 913；
- (b) それぞれ、配列番号 891 及び 917；
- (c) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (d) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (e) それぞれ、配列番号 897 及び 923；並びに
- (f) それぞれ、配列番号 909 及び 936

10

から選択されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む。

【0090】

一部の実施形態において、センス鎖は、配列番号 887 の配列を含み、アンチセンス鎖は、配列番号 913 の配列を含む。一部の実施形態において、センス鎖は、配列番号 891 の配列を含み、アンチセンス鎖は、配列番号 917 の配列を含む。一部の実施形態において、センス鎖は、配列番号 892 の配列を含み、アンチセンス鎖は、配列番号 918 の配列を含む。一部の実施形態において、センス鎖は、配列番号 894 の配列を含み、アンチセンス鎖は、配列番号 920 の配列を含む。一部の実施形態において、センス鎖は、配列番号 897 の配列を含み、アンチセンス鎖は、配列番号 923 の配列を含む。一部の実施形態において、センス鎖は、配列番号 909 の配列を含み、アンチセンス鎖は、配列番号 936 の配列を含む。

20

【0091】

一部の実施形態において、配列表に提示される配列が、オリゴヌクレオチド（例えば、dsRNAi オリゴヌクレオチド）又は他の核酸の構造の記載において参照され得ることが認識されるべきである。そのような実施形態において、実際のオリゴヌクレオチド又は他の核酸は、特定の配列と本質的に同じ若しくは類似の相補的特性を維持しながら、1つ若しくは複数の代替ヌクレオチド（例えば、DNAヌクレオチドのRNA対応物又はRNAヌクレオチドのDNA対応物）、及び／又は1つ若しくは複数の修飾ヌクレオチド、及び／又は1つ若しくは複数の修飾ヌクレオチド間連結、及び／又は特定の配列と比較した場合に1つ若しくは複数の他の修飾を有していてもよい。

30

【0092】

一部の実施形態において、本明細書における dsRNAi オリゴヌクレオチドは、ダイサー酵素によって作用する場合に、成熟 RISC に組み込まれるアンチセンス鎖をもたらす、25ヌクレオチドのセンス鎖及び27ヌクレオチドのアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、dsRNA のセンス鎖は、27ヌクレオチドよりも長い（例えば、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50ヌクレオチド）。一部の実施形態において、dsRNA のセンス鎖は、25ヌクレオチドよりも長い（例えば、26、27、28、29又は30ヌクレオチド）。一部の実施形態において、dsRNA のセンス鎖は、配列番号 4～387 から選択されるヌクレオチド配列を含み、ここで、ヌクレオチド配列は、27ヌクレオチドよりも長い（例えば、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50ヌクレオチド）。一部の実施形態において、dsRNA のセンス鎖は、配列番号 4～387 から選択されるヌクレオチド配列を含み、ここで、ヌクレオチド配列は、25ヌクレオチドよりも長い（例えば、26、27、28、29又は30ヌクレオチド）。

40

【0093】

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、他の5'末端と比較した場合に、熱力学的に安定性が劣った1つの5'末端を有する。一部の実施形態において、センス鎖の3'末端に平滑末端及びアンチセンス鎖の3'末端に3'オーバーハング

50

を含む、非対称オリゴヌクレオチドが提供される。一部の実施形態において、アンチセンス鎖における3'オーバーハングは、約1~8のヌクレオチドの長さ（例えば、1、2、3、4、5、6、7又は8ヌクレオチドの長さ）である。典型的には、dsRNA iオリゴヌクレオチドは、アンチセンス（ガイド）鎖の3'末端に2ヌクレオチドのオーバーハングを有する。しかしながら、他のオーバーハングが可能である。一部の実施形態において、オーバーハングは、1~6ヌクレオチド、任意に1~5、1~4、1~3、1~2、2~6、2~5、2~4、2~3、3~6、3~5、3~4、4~6、4~5、5~6ヌクレオチド、又は1、2、3、4、5若しくは6ヌクレオチドの長さを含む3'オーバーハングである。しかしながら、一部の実施形態において、オーバーハングは、1~6ヌクレオチド、任意に1~5、1~4、1~3、1~2、2~6、2~5、2~4、2~3、3~6、3~5、3~4、4~6、4~5、5~6ヌクレオチド、又は1、2、3、4、5若しくは6ヌクレオチドの長さを含む5'オーバーハングである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号4~387のいずれか1つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域、及び1~6ヌクレオチドの長さを含む5'オーバーハングを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号4~387から選択されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖を含み、ここで、オリゴヌクレオチドは、1~6ヌクレオチドの長さを含む5'オーバーハングを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号388~771から選択されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含み、ここで、オリゴヌクレオチドは、1~6ヌクレオチドの長さを含む5'オーバーハングを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号4~387から選択されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号388~771から選択されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含み、ここで、オリゴヌクレオチドは、1~6ヌクレオチドの長さを含む5'オーバーハングを含む。

10

20

30

40

50

【0094】

一部の実施形態において、アンチセンス鎖の3'末端における2つの末端ヌクレオチドは、修飾されている。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の3'末端における2つの末端ヌクレオチドは、標的mRNA（例えば、KKK mRNA）と相補的である。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の3'末端における2つの末端ヌクレオチドは、標的mRNAと相補的ではない。一部の実施形態において、本明細書におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖の3'末端における2つの末端ヌクレオチドは、対形成していない。一部の実施形態において、本明細書におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖の3'末端における2つの末端ヌクレオチドは、対形成していないGGを含む。一部の実施形態において、本明細書におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖の3'末端における2つの末端ヌクレオチドは、標的mRNAと相補的ではない。一部の実施形態において、dsRNA iオリゴヌクレオチドのそれぞれの3'末端における2つの末端ヌクレオチドは、GGである。典型的には、二本鎖オリゴヌクレオチドのそれぞれの3'末端における2つの末端GGヌクレオチドの一方又は両方は、標的mRNAと相補的ではない。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号4~387のいずれか1つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、本明細書におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖の3'末端における2つの末端ヌクレオチドは、対形成していないGGを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号4~387のいずれか1つのヌクレオチド1~19のヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、ここで、本明細書におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖の3'末端における2つの末端ヌクレオチドは、対形成していないGGを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレ

オチドは、配列番号 4～387 から選択されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 388～771 から選択されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含み、ここで、本明細書における dsRNA i オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖の 3' 末端における 2 つの末端ヌクレオチドは、対形成していない GG を含む。

【0095】

一部の実施形態において、センス鎖とアンチセンス鎖との間に 1 つ又は複数（例えば、1、2、3、4 又は 5）のミスマッチが存在する。センス鎖とアンチセンス鎖との間に 1 超のミスマッチが存在する場合、それらは、連続して位置するか（例えば、続けて 2、3、又はそれよりも多く）、又は相補性領域全体にわたって散らばっている。一部の実施形態において、センス鎖の 3' 末端は、1 つ又は複数のミスマッチを含有する。一部の実施形態において、2 つのミスマッチが、センス鎖の 3' 末端に組み込まれている。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドのセンス鎖の 3' 末端での塩基ミスマッチ又はセグメントの不安定化は、dsRNA i オリゴヌクレオチドの効力を改善する又は増加させる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、ここで、センス鎖とアンチセンス鎖との間に 1 つ又は複数（例えば、1、2、3、4 又は 5）のミスマッチが存在する。

【0096】

アンチセンス鎖

一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖は、「ガイド鎖」と称される。例えば、アンチセンス鎖のように、RNA 誘導サイレンシング複合体 (RISC) に関与し、Ago2 などのアルゴノートタンパク質に結合するか、又は 1 つ若しくは複数の類似の因子に関与するか、若しくはそれに結合し、標的遺伝子のサイレンシングを指示するアンチセンス鎖は、ガイド鎖と称される。一部の実施形態において、ガイド鎖に対して相補的なセンス鎖は、「パッセンジャー鎖」と称され得る。

【0097】

一部の実施形態において、本明細書における dsRNA i オリゴヌクレオチドは、最大で約 50 ヌクレオチドの長さ（例えば、最大で 50、最大で 40、最大で 35、最大で 30、最大で 27、最大で 25、最大で 21、最大で 19、最大で 17 又は最大で 12 ヌクレオチドの長さ）のアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、少なくとも約 12 ヌクレオチドの長さ（例えば、少なくとも 12、少なくとも 15、少なくとも 19、少なくとも 21、少なくとも 22、少なくとも 25、少なくとも 27、少なくとも 30、少なくとも 35 又は少なくとも 38 ヌクレオチドの長さ）のアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、約 12～約 40（例えば、12～40、12～36、12～32、12～28、15～40、15～36、15～32、15～28、17～22、17～25、19～27、19～30、20～40、22～40、25～40 又は 32～40）ヌクレオチドの長さの範囲のアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、15～30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に開示される dsRNA i オリゴヌクレオチドのいずれか 1 つのアンチセンス鎖は、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39 又は 40 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、22 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含む。

【0098】

一部の実施形態において、KHKを標的にするための本明細書に開示されるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号388～771のいずれか1つに示される配列を含むか、又はそれからなるアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号388～771のいずれか1つに示される配列の少なくとも約12（例えば、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22又は少なくとも23）の連続するヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、KHKを標的にするための本明細書に開示されるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号879～885及び912～938のいずれか1つに示される配列を含むか、又はそれからなるアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号879～885及び912～938のいずれか1つに示される配列の少なくとも約12（例えば、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22又は少なくとも23）の連続するヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、KHKを標的にするための本明細書に開示されるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号913、917、918、920、923及び936のいずれか1つに示される配列を含むか、又はそれからなるアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号913、917、918、920、923及び936のいずれか1つに示される配列の少なくとも約12（例えば、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22又は少なくとも23）の連続するヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含む。

一部の実施形態において、本明細書におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号948～953から選択されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。

【0099】

センス鎖

一部の実施形態において、KHK mRNAを標的にし、KHK発現を阻害するための本明細書に開示されるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号4～387のいずれか1つに示されるセンス鎖配列を含む。一部の実施形態において、dsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号4～387のいずれか1つに示される配列の少なくとも約12（例えば、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22又は少なくとも23）の連続するヌクレオチドを含むセンス鎖を有する。一部の実施形態において、KHK mRNAを標的にし、KHK発現を阻害するための本明細書に開示されるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号872～878及び886～911のいずれか1つに示されるセンス鎖配列を含む。一部の実施形態において、dsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号872～878及び886～911のいずれか1つに示される配列の少なくとも約12（例えば、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22又は少なくとも23）の連続するヌクレオチドを含むセンス鎖を有する。一部の実施形態において、KHK mRNAを標的にし、KHK発現を阻害するための本明細書に開示されるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号887、891、892、894、897及び909のいずれか1つに示されるセンス鎖配列を含む。一部の実施形態において、dsRNA iオリゴヌクレオチドは、配列番号887、891、892、894、897及び909のいずれか1つに示される配列の少なくとも約12（例えば、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少な

くとも 21、少なくとも 22 又は少なくとも 23) の連続するヌクレオチドを含むセンス鎖を有する。

【0100】

一部の実施形態において、本明細書における dsRNA i オリゴヌクレオチドは、最大で約 50 ヌクレオチドの長さ（例えば、最大で 50、最大で 40、最大で 36、最大で 30、最大で 27、最大で 25、最大で 21、最大で 19、最大で 17 又は最大で 12 ヌクレオチドの長さ）のセンス鎖（又はパッセンジャー鎖）を含む。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、少なくとも約 12 ヌクレオチドの長さ（例えば、少なくとも 12、少なくとも 15、少なくとも 19、少なくとも 21、少なくとも 25、少なくとも 27、少なくとも 30、少なくとも 36 又は少なくとも 38 ヌクレオチドの長さ）のセンス鎖を有していてもよい。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約 12 ～ 約 50（例えば、12 ～ 50、12 ～ 40、12 ～ 36、12 ～ 32、12 ～ 28、15 ～ 40、15 ～ 36、15 ～ 32、15 ～ 28、17 ～ 21、17 ～ 25、19 ～ 27、19 ～ 30、20 ～ 40、22 ～ 40、25 ～ 40 又は 32 ～ 40）ヌクレオチドの長さの範囲のセンス鎖を有していてもよい。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、15 ～ 50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含む。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、18 ～ 36 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、又は 50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を有していてもよい。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、36 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含む。

10

20

【0101】

一部の実施形態において、センス鎖は、その 3' 末端にステムループ構造を含む。一部の実施形態において、ステムループは、鎖内の塩基対形成によって形成される。一部の実施形態において、センス鎖は、その 5' 末端にステムループ構造を含む。一部の実施形態において、ステムは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 又は 14 ヌクレオチドの長さの二重鎖である。一部の実施形態において、ステムループは、分解（例えば、酵素的分解）に対する dsRNA i オリゴヌクレオチドの保護を提供するか、標的の細胞、組織、若しくは器官（例えば、肝臓）への標的化及び／若しくは送達を容易にする又は改善するか、或いはその両方である。例えば、一部の実施形態において、ステムループのループは、標的 mRNA（例えば、KHK mRNA）への標的化、標的遺伝子発現（例えば、KHK 発現）の阻害、及び／又は標的の細胞、組織、若しくは器官（例えば、肝臓）への送達を、容易にするか、改善するか、又は増加させるか、或いはその組み合わせの 1 つ又は複数の修飾を含むヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、ステムループ自体、又はステムループへの修飾は、dsRNA i オリゴヌクレオチドの固有の遺伝子発現阻害活性に実質的に影響を及ぼさないが、安定性（例えば、分解に対する保護を提供する）及び／又は標的の細胞、組織、若しくは器官（例えば、肝臓）へのオリゴヌクレオチドの送達を容易にするか、改善するか、或いは増加させる。ある特定の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、S1-L-S2（ここで、S1 は、S2 に対して相補的であり、L は、最大で約 10 ヌクレオチドの長さ（例えば、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 ヌクレオチドの長さ）の S1 と S2 との間の一本鎖ループを形成する）として示されるステムループを含む（例えば、その 3' 末端に）センス鎖を含む。一部の実施形態において、ループ（L）は、3 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、ループ（L）は、4 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4 ～ 387 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、オリゴヌクレオチドは、S1-L-S2（ここで、S1 は、S2 に対して相補的であり、L は、最大で約 10 ヌクレオチドの長さ（例えば、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 ヌクレオチドの長さ）

30

40

50

の S 1 と S 2 との間の一本鎖ループを形成する)として示されるステムループを含む(例えば、その 3' 末端に)センス鎖を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4 ~ 3 8 7 のいずれか 1 つのヌクレオチド 1 ~ 1 9 の連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、オリゴヌクレオチドは、S 1 - L - S 2 (ここで、S 1 は、S 2 に対して相補的であり、L は、最大で約 1 0 ヌクレオチドの長さ(例えば、3、4、5、6、7、8、9 又は 1 0 ヌクレオチドの長さ)の S 1 と S 2 との間の一本鎖ループを形成する)として示されるステムループを含む(例えば、その 3' 末端に)センス鎖を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 8 7 2 ~ 8 7 8 及び 8 8 6 ~ 9 1 1 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、オリゴヌクレオチドは、S 1 - L - S 2 (ここで、S 1 は、S 2 に対して相補的であり、L は、最大で約 1 0 ヌクレオチドの長さ(例えば、3、4、5、6、7、8、9 又は 1 0 ヌクレオチドの長さ)の S 1 と S 2 との間の一本鎖ループを形成する)として示されるステムループを含む(例えば、その 3' 末端に)センス鎖を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 8 8 7、8 9 1、8 9 2、8 9 4、8 9 7 及び 9 0 9 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域を含み、オリゴヌクレオチドは、S 1 - L - S 2 (ここで、S 1 は、S 2 に対して相補的であり、L は、最大で約 1 0 ヌクレオチドの長さ(例えば、3、4、5、6、7、8、9 又は 1 0 ヌクレオチドの長さ)の S 1 と S 2 との間の一本鎖ループを形成する)として示されるステムループを含む(例えば、その 3' 末端に)センス鎖を含む。

10

20

【0102】

一部の実施形態において、上記に記載される構造 S 1 - L - S 2 を有するステムループのループ(L)は、トリループである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4 ~ 3 8 7 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域、及びトリループを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4 ~ 3 8 7 のいずれか 1 つのヌクレオチド 1 ~ 1 9 の連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域、及びトリループを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 8 7 2 ~ 8 7 8 及び 8 8 6 ~ 9 1 1 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域、及びトリループを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 8 8 7、8 9 1、8 9 2、8 9 4、8 9 7 及び 9 0 9 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域、及びトリループを含む。一部の実施形態において、トリループは、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、送達リガンド、及びその組み合わせを含む。

30

【0103】

一部の実施形態において、上記に記載される構造 S 1 - L - S 2 を有するステムループのループ(L)は、テトラループ(例えば、切れ目が入ったテトラループ構造内)であり、配列番号 4 ~ 3 8 7 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域、及びテトラループを含む。一部の実施形態において、上記に記載される構造 S 1 - L - S 2 を有するステムループのループ(L)は、テトラループ(例えば、切れ目が入ったテトラループ構造内)であり、配列番号 4 ~ 3 8 7 のいずれか 1 つのヌクレオチド 1 ~ 1 9 の連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域、及びテトラループを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 8 7 2 ~ 8 7 8 及び 8 8 6 ~ 9 1 1 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域、及びテトラループを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、配列番号 8 8 7、8 9 1、8 9 2、8 9 4、8 9 7 及び 9 0 9 のいずれか 1 つのヌクレオチドの連続する配列に対して相補的である標的化配列又は相補性領域、及びテトラループを含む。一部の実施形態において、テトラループは、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、送達リガンド、及びその組み合わせを含む。

40

50

一部の実施形態において、本明細書における dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 942～947 から選択されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖を含む。

【0104】

二重鎖の長さ

一部の実施形態において、センス鎖とアンチセンス鎖との間で形成される二重鎖は、少なくとも 12（例えば、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20 又は少なくとも 21）ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、センス鎖とアンチセンス鎖との間で形成される二重鎖は、12～30ヌクレオチドの長さ（例えば、12～30、12～27、12～22、15～25、18～30、18～22、18～25、18～27、18～30、19～30 又は 21～30ヌクレオチドの長さ）の範囲内である。一部の実施形態において、センス鎖とアンチセンス鎖との間で形成される二重鎖は、12、13、14、15、16、17、18、19、29、21、22、23、24、25、26、27、28、29 又は 30ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、センス鎖とアンチセンス鎖との間で形成される二重鎖は、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の長さ全体に及ばない。一部の実施形態において、センス鎖とアンチセンス鎖との間の二重鎖は、センス鎖又はアンチセンス鎖のいずれかの長さ全体に及ぶ。一部の実施形態において、センス鎖とアンチセンス鎖との間の二重鎖は、センス鎖及びアンチセンス鎖の両方の長さ全体に及ぶ。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、センス鎖とアンチセンス鎖との間で形成される二重鎖は、12～30ヌクレオチドの長さ（例えば、12～30、12～27、12～22、15～25、18～30、18～22、18～25、18～27、18～30、19～30 又は 21～30ヌクレオチドの長さ）の範囲内である。

【0105】

オリゴヌクレオチド末端

一部の実施形態において、本明細書における dsRNA i オリゴヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖のいずれか、又はセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方に 3' オーバーハングが存在するような、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書における dsRNA i オリゴヌクレオチドは、アンチセンス鎖の 3' 末端のオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖であるセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供される dsRNA i オリゴヌクレオチドは、他の 5' 末端と比較して、熱力学的に安定性が劣った 1 つの 5' 末端を有する。一部の実施形態において、センス鎖の 3' 末端に平滑末端及びアンチセンス鎖の 3' 末端にオーバーハングを含む、非対称 dsRNA i オリゴヌクレオチドが提供される。一部の実施形態において、アンチセンス鎖における 3' オーバーハングは、1～8 のヌクレオチドの長さ（例えば、1、2、3、4、5、6、7 又は 8ヌクレオチドの長さ）である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに

(f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、アンチセンス鎖は、1～8 のヌクレオチドの長さ（例えば、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 ヌクレオチドの長さ）の 3' オーバーハングを含む。

【0106】

典型的には、RNAi のためのオリゴヌクレオチドは、アンチセンス（ガイド）鎖の 3' 末端に 2 ヌクレオチドのオーバーハングを有する。しかしながら、他のオーバーハングが可能である。一部の実施形態において、オーバーハングは、1～6 ヌクレオチド、任意に 1～5、1～4、1～3、1～2、2～6、2～5、2～4、2～3、3～6、3～5、3～4、4～6、4～5、5～6 ヌクレオチド、又は 1、2、3、4、5 若しくは 6 ヌクレオチドの長さを含む 3' オーバーハングである。一部の実施形態において、オーバーハングは、1～6 ヌクレオチド、任意に 1～5、1～4、1～3、1～2、2～6、2～5、2～4、2～3、3～6、3～5、3～4、4～6、4～5、5～6 ヌクレオチド、又は 1、2、3、4、5 若しくは 6 ヌクレオチドの長さを含む 5' オーバーハングである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、アンチセンス鎖は、1～6 のヌクレオチドの長さの 5' オーバーハングを含む。

【0107】

一部の実施形態において、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の 3' 末端又は 5' 末端の 1 つ又は複数（例えば、2、3、4 つ）の末端ヌクレオチドは、修飾されている。例えば、一部の実施形態において、アンチセンス鎖の 3' 末端の 1 つ又は 2 つの末端ヌクレオチドは、修飾されている。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の 3' 末端の最後のヌクレオチドは、修飾されており、例えば、2' 修飾、例えば、2' -O-メトキシエチルを含む。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の 3' 末端の最後の 1 つ又は 2 つの末端ヌクレオチドは、標的と相補的である。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の 3' 末端の最後の 1 つ又は 2 つヌクレオチドは、標的と相補的ではない。

【0108】

一部の実施形態において、本明細書における dsRNAi オリゴヌクレオチドは、センス鎖の 3' 末端にステムループ構造を含み、アンチセンス鎖の 3' 末端に 2 つの末端オーバーハングヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、本明細書における dsRNAi オリゴヌクレオチドは、切れ目が入ったテトラループ構造を含み、ここで、センス鎖の 3' 末端は、ステムループ構造を含み、アンチセンス鎖の 3' 末端に 2 つの末端オーバーハングヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、2 つの末端オーバーハングヌクレオチドは、GG である。典型的には、アンチセンス鎖の 2 つの末端 GG ヌクレオチドの一方又は両方は、標的と相補的ではない。

一部の実施形態において、センス鎖又はアンチセンス鎖の 5' 末端及び／又は 3' 末端は、逆キャップヌクレオチドを有する。

【0109】

一部の実施形態において、1 つ又は複数（例えば、2、3、4、5、6 つ）の修飾ヌクレオチド間連結は、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の 3' 末端又は 5' 末端の末端ヌクレオチド間に提供される。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチド間連結は、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の 3' 末端又は 5' 末端のオーバーハングヌクレオチド間に提供される。

【0110】

10

20

30

40

50

オリゴヌクレオチド修飾

一部の実施形態において、本明細書に記載される dsRNAi オリゴヌクレオチドは、修飾を含む。オリゴヌクレオチド（例えば、dsRNAi オリゴヌクレオチド）は、特異性、安定性、送達、生物学的利用率、ヌクレアーゼ分解からの耐性、免疫原性、塩基対形成特性、RNA 分布及び細胞取り込み、並びに治療的使用又は研究的使用に関連する他の特色を改善又は制御するさまざまな方法で修飾され得る。

【0111】

一部の実施形態において、修飾は、修飾糖である。一部の実施形態において、修飾は、5' -末端ホスフェート基である。一部の実施形態において、修飾は、修飾ヌクレオチド間連結である。一部の実施形態において、修飾は、修飾塩基である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される修飾のいずれか1つ又はその任意の組み合わせを含み得る。例えば、一部の実施形態において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾糖、5' -末端ホスフェート基、少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結、及び少なくとも1つの修飾塩基を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号909及び936；
- (b) それぞれ、配列番号894及び920；
- (c) それぞれ、配列番号897及び923；
- (d) それぞれ、配列番号892及び918；
- (e) それぞれ、配列番号891及び917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号887及び913

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾糖、5' -末端ホスフェート基、少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結、及び少なくとも1つの修飾塩基を含む。

【0112】

オリゴヌクレオチド（例えば、dsRNAi オリゴヌクレオチド）における修飾の数及びそのヌクレオチド修飾の位置は、オリゴヌクレオチドの特性に影響を及ぼし得る。例えば、オリゴヌクレオチドは、脂質ナノ粒子（LNP）若しくは類似の担体に、それらをコンジュゲートするか、又はそれらを組み込むことによって、インビボで送達され得る。しかしながら、オリゴヌクレオチドが、LNP又は類似の担体によって保護されない場合、これは、ヌクレオチドの少なくとも一部を修飾するのに有利であり得る。したがって、一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのヌクレオチドのすべて又は実質的にすべてが修飾されている。一部の実施形態において、ヌクレオチドの半分超が修飾されている。一部の実施形態において、ヌクレオチドの半分未満が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドを構成するすべてのヌクレオチドの糖部分は、2' 位で修飾されている。修飾は、可逆的又は不可逆的であり得る。一部の実施形態において、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドは、所望の特徴（例えば、酵素的分解からの保護、インビボ投与後に所望の細胞を標的にする能力、及び／又は熱力学的安定性）を引き起こすのに十分な修飾ヌクレオチドの数及び種類を有する。

【0113】

糖修飾

一部の実施形態において、本明細書に記載される dsRNAi オリゴヌクレオチドは、修飾糖を含む。一部の実施形態において、修飾糖（本明細書において、糖アナログとも称される）は、例えば、1つ又は複数の修飾が、糖の2'、3'、4' 及び／又は5' 炭素の位置で起こる、修飾デオキシリボース又はリボース部分を含む。一部の実施形態において、修飾糖はまた、非天然の代替炭素構造、例えば、ロックド核酸（「LNA」；例えば、Koshkin et al. (1998) TETRAHEDON 54:3607-30を参照されたい）、非ロックド核酸（「UNA」；例えば、Snead et al. (2013) MOL. THER-NUCL. ACIDS 2:e103を参照されたい）、及び架橋核酸（「BNA」；例えば、Imanishi & Obika (2002) CHEM COMMUN. (CAMB) 21:1653-59を参照されたい）に存在するものを含

み得る。

【0114】

一部の実施形態において、糖におけるヌクレオチド修飾は、2'-修飾を含む。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-フルオロ(2'-F)、2'-アミノエチル(EA)、2'-O-メチル(2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル(2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル](2'-ONMA)又は2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸(2'-FANA)であってもよい。一部の実施形態において、修飾は、2'-F、2'-OMe又は2'-MOEである。一部の実施形態において、糖における修飾は、糖環の修飾を含み、これは、糖環の1つ又は複数の炭素の修飾 10
を含み得る。例えば、ヌクレオチドの糖の修飾は、糖の1'-炭素若しくは4'-炭素に連結された糖の2'-酸素、又はエチレン若しくはメチレン架橋を介して1'-炭素若しくは4'-炭素に連結された2'-酸素を含み得る。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、2'-炭素と3'-炭素の結合を欠く非環式糖を有する。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、例えば糖の4'位に、チオール基を有する。

【0115】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるdsRNAiオリゴヌクレオチドは、少なくとも約1つの修飾ヌクレオチド(例えば、少なくとも1、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、少なくとも55、少なくとも60、又はそれよりも多く)を含む。一部の実施形態において、dsRNAiオリゴヌクレオチドのセンス鎖は、少なくとも約1つの修飾ヌクレオチド(例えば、少なくとも1、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、又はそれよりも多く)を含む。一部の実施形態において、dsRNAiオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖は、少なくとも約1つの修飾ヌクレオチド(例えば、少なくとも1、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、又はそれよりも多く)を含む。 20

一部の実施形態において、dsRNAiオリゴヌクレオチドのセンス鎖のすべてのヌクレオチドは、修飾されている。一部の実施形態において、dsRNAiオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖のすべてのヌクレオチドは、修飾されている。一部の実施形態において、dsRNAiオリゴヌクレオチドのすべてのヌクレオチド(すなわち、センス鎖及びアンチセンス鎖の両方)は、修飾されている。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、2'-修飾(例えば、2'-F又は2'-OMe、2'-MOE、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸)を含む。 30

【0116】

一部の実施形態において、本開示は、異なる修飾パターンを有するdsRNAiオリゴヌクレオチドを提供する。例示的な修飾パターンは、米国仮出願第62/909,278号及びWO2021/067744号に示されており、両方とも、この参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態において、修飾dsRNAiオリゴヌクレオチドは、実施例及び配列表に示される修飾パターンを有するセンス鎖配列、並びに実施例及び配列表に示される修飾パターンを有するアンチセンス鎖を含む。 40

【0117】

一部の実施形態において、本明細書に開示されるdsRNAiオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾されているヌクレオチドを有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に開示されるdsRNAiオリゴヌクレオチドは、2'-F及び2'-OMeで修飾されているヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に開示されるdsRNAiオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾されているヌクレオチドを有するセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に開示されるdsRNAiオリゴヌクレオチドは、2'-F及び2'-OMeで修飾されているヌクレオチドを含むセンス鎖を含む。 50

【0118】

一部の実施形態において、本明細書に記載される dsRNA i オリゴヌクレオチドは、センス鎖のヌクレオチドの約 10～15%、10%、11%、12%、13%、14%又は15%が 2'-フルオロ修飾を含むセンス鎖を含む。一部の実施形態において、センス鎖のヌクレオチドの約 11%が、2'-フルオロ修飾を含む。一部の実施形態において、本明細書に記載される dsRNA i オリゴヌクレオチドは、アンチセンス鎖のヌクレオチドの約 25～35%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%又は35%が 2'-フルオロ修飾を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチドの約 32%が、2'-フルオロ修飾を含む。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドは、2'-フルオロ修飾を含むそのヌクレオチドの約 15～25%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、又は25%を有する。一部の実施形態において、dsRNA i オリゴヌクレオチドにおけるヌクレオチドの約 19%が、2'-フルオロ修飾を含む。

10

【0119】

一部の実施形態において、センス鎖の 8、9、10又は11位の1つ又は複数は、2'-F基で修飾されている。一部の実施形態において、センス鎖の 3、8、9、10、12、13及び17位の1つ又は複数は、2'-F基で修飾されている。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の 2、3、4、5、7、10及び14位の1つ又は複数は、2'-F基で修飾されている。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の 2、3、4、5、7、8、10、14、16及び19位の1つ又は複数は、2'-F基で修飾されている。一部の実施形態において、センス鎖の 1～7及び12～20位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分は、2'-OMeで修飾されている。一部の実施形態において、センス鎖の 1～7、12～27及び31～36位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分は、2'-OMeで修飾されている。一部の実施形態において、センス鎖の 1～2、4～7、11、14～16及び18～20位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分は、2'-OMeで修飾されている。一部の実施形態において、センス鎖の 1～2、4～7、11、14～16、18～27及び31～36位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分は、2'-OMeで修飾されている。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の 1、6、8～9、11～13、及び15～22位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分は、2'-OMeで修飾されている。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の 6、9、11～13、15、17、18及び20～22位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分は、2'-OMeで修飾されている。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の 1、6、9、11～13、15、17、18及び20～22位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分は、2'-OMeで修飾されている。

20

30

【0120】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

40

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、センス鎖の 8、9、10又は11位の1つ又は複数は、2'-F基で修飾されている。

【0121】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；

50

- (d) それぞれ、配列番号 8 9 2 及び 9 1 8 ;
- (e) それぞれ、配列番号 8 9 1 及び 9 1 7 ; 並びに
- (f) それぞれ、配列番号 8 8 7 及び 9 1 3

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、センス鎖の 3、8、9、10、12、13 及び 17 位の 1 つ又は複数は、2' - F 基で修飾されている。

【0122】

一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、糖部分の 2' 位が 2' - F で修飾されている 3 ヌクレオチドを有する。一部の実施形態において、2、5 及び 14 位の糖部分、任意にアンチセンス鎖の 1、3、7 及び 10 位のヌクレオチドの最大で 3 つは、2' - F で修飾されている。他の実施形態において、アンチセンス鎖の 2、5 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。他の実施形態において、アンチセンス鎖の 1、2、5 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。さらに他の実施形態において、アンチセンス鎖の 1、2、3、5、7 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。また別の実施形態において、アンチセンス鎖の 1、2、3、5、10 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。別の実施形態において、アンチセンス鎖の 2、3、5、7、10 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。

10

【0123】

一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、糖部分の 2' 位が 2' - F で修飾されている 3 ヌクレオチドを有する。一部の実施形態において、2、5 及び 14 位の糖部分、任意にアンチセンス鎖の 3、4、7 及び 10 位のヌクレオチドの最大で 3 つは、2' - F で修飾されている。他の実施形態において、アンチセンス鎖の 2、5 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。他の実施形態において、アンチセンス鎖の 2、4、5 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。さらに他の実施形態において、アンチセンス鎖の 2、3、4、5、7 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。また別の実施形態において、アンチセンス鎖の 2、3、4、5、10 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。別の実施形態において、アンチセンス鎖の 2、3、4、5、7、10 及び 14 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。一部の実施形態において、2、3、4、5、7、8、10、14、16 及び 19 位のそれぞれの糖部分は、2' - F で修飾されている。

20

30

【0124】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 9 0 9 及び 9 3 6 ;
- (b) それぞれ、配列番号 8 9 4 及び 9 2 0 ;
- (c) それぞれ、配列番号 8 9 7 及び 9 2 3 ;
- (d) それぞれ、配列番号 8 9 2 及び 9 1 8 ;
- (e) それぞれ、配列番号 8 9 1 及び 9 1 7 ; 並びに
- (f) それぞれ、配列番号 8 8 7 及び 9 1 3

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、アンチセンス鎖の 2、3、4、5、7、10 及び 14 位の 1 つ又は複数の糖部分は、2' - F で修飾されている。

40

【0125】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 9 0 9 及び 9 3 6 ;
- (b) それぞれ、配列番号 8 9 4 及び 9 2 0 ;
- (c) それぞれ、配列番号 8 9 7 及び 9 2 3 ;
- (d) それぞれ、配列番号 8 9 2 及び 9 1 8 ;
- (e) それぞれ、配列番号 8 9 1 及び 9 1 7 ; 並びに
- (f) それぞれ、配列番号 8 8 7 及び 9 1 3

50

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、
ここで、アンチセンス鎖の 2、3、4、5、7、8、10、14、16 及び 19 位の 1 つ又は複数の糖部分は、2'-F 基で修飾されている。

【0126】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 2 及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 2、5 及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 1、2、5 及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 1、2、3、5、7、及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 1、2、3、5、10、及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

10

【0127】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 2 及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 2、5 及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 2、4、5 及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 2、3、4、5、7、及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 2、3、4、5、10、及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 2、3、4、5、7、10 及び 14 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾された 2、3、4、5、7、8、10、14、16 及び 19 位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

20

【0128】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、
(a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
(b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
(c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
(d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
(e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
(f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

30

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、
ここで、センス鎖の 8、9、10 又は 11 位の 1 つ又は複数及びアンチセンス鎖の 2、3、4、5、7、10 及び 14 位の 1 つ又は複数は、2'-F 基で修飾されている。

40

【0129】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、
(a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
(b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
(c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
(d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
(e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
(f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、
ここで、センス鎖の 3、8、9、10、12、13 及び 17 位の 1 つ又は複数及びアンチ

50

センス鎖の 2、3、4、5、7、8、10、14、16 及び 19 位の 1 つ又は複数は、2'-F で修飾されている。

【0130】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾されたアンチセンス鎖の 2、5 及び 14 位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに 2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び 2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。 10

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾されたアンチセンス鎖の 1、2、5 及び 14 位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに 2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び 2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。 20

【0131】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾されたアンチセンス鎖の 2、4、5 及び 14 位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに 2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び 2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。 30

【0132】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾されたアンチセンス鎖の 1、2、3、5、7 及び 14 位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに 2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び 2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。 40

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾されたアンチセンス鎖の 2、3、4、5、7 及び 14 位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに 2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び 2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。 50

【0133】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-F で修飾されたアンチセンス鎖の 1、2、3、5、10 及び 14 位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに 2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び 2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。 60

キシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

【0134】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾されたアンチセンス鎖の2、3、4、5、10及び14位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

【0135】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾されたアンチセンス鎖の2、3、5、7、10及び14位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾されたアンチセンス鎖の2、3、4、5、7、10及び14位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

30

【0136】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾されたアンチセンス鎖の2、3、4、5、7、8、10、14、16及び19位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分、並びに2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-O-NMA)、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたアンチセンス鎖の残りのヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

40

【0137】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾された1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、13位、14位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位、又は22位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-OMeで修飾された1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、13位、14位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位、又は22位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

【0138】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-O-プ

50

ロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-ONMA)、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾された1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、13位、14位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位、又は22位の糖部分を有するアンチセンス鎖を含む。

【0139】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾された8~11位の糖部分を有するセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾された3、8、9、10、12、13及び17位の糖部分を有するセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-OMeで修飾された1~7及び12~17又は12~20位の糖部分を有するセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-ONMA)、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたセンス鎖の1~7及び12~17又は12~20位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-OMeで修飾された1~2、4~7、11、14~16及び18~20位の糖部分を有するセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-ONMA)、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾されたセンス鎖の1~2、4~7、11、14~16及び18~20位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分を有するセンス鎖を含む。

【0140】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fで修飾された1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、13位、14位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位、22位、23位、24位、25位、26位、27位、28位、29位、30位、31位、32位、33位、34位、35位、又は36位の糖部分を有するセンス鎖を含む。

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-OMeで修飾された1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、13位、14位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位、22位、23位、24位、25位、26位、27位、28位、29位、30位、31位、32位、33位、34位、35位、又は36位の糖部分を有するセンス鎖を含む。

【0141】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-アミノエチル (EA)、2'-O-メチル (2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル] (2'-ONMA)、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸 (2'-FANA) からなる群から選択される修飾で修飾された1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、13位、14位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位、22位、23位、24位、25位、26位、27位、28位、29位、30位、31位、32位、33位、34位、35位、又は36位の糖部分を有するセンス

鎖を含む。

【0142】

5'-末端ホスフェート

一部の実施形態において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端ホスフェートを含む。一部の実施形態において、RNAiオリゴヌクレオチドの5'-末端ホスフェート基は、Ago2との相互作用を増強する。しかしながら、5'-ホスフェート基を含むオリゴヌクレオチドは、ホスファターゼ又は他の酵素を介して分解されやすくあり得、これは、それらのインビボでの生物学的利用率を限定し得る。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、二本鎖オリゴヌクレオチド）は、そのような分解に耐性がある5'ホスフェートのアナログを含む。一部の実施形態において、ホスフェートアナログは、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート若しくはマロニルホスホネート、又はその組み合わせである。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖の5'末端は、天然の5'-ホスフェート基の静電的及び立体的特性を模倣する化学部分（「ホスフェート模倣」）に付着している。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

10

- (a) それぞれ、配列番号909及び936；
- (b) それぞれ、配列番号894及び920；
- (c) それぞれ、配列番号897及び923；
- (d) それぞれ、配列番号892及び918；
- (e) それぞれ、配列番号891及び917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号887及び913

20

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、オリゴヌクレオチドは、5'-末端ホスフェートを含む。

【0143】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、糖の4'-炭素の位置にホスフェートアナログを有する（「4'-ホスフェートアナログ」と称される）。例えば、国際特許出願公開第WO2018/045317号を参照されたい。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、5'-末端ヌクレオチドに4'-ホスフェートアナログを含む。一部の実施形態において、ホスフェートアナログは、オキシメチルホスホネートであり、ここで、オキシメチル基の酸素原子は、糖部分（例えば、その4'-炭素）又はそのアナログに結合している。他の実施形態において、4'-ホスフェートアナログは、チオメチルホスホネート又はアミノメチルホスホネートであり、ここで、チオメチル基の硫黄原子又はアミノメチル基の窒素原子は、糖部分の4'-炭素又はそのアナログに結合している。ある特定の実施形態において、4'-ホスフェートアナログは、オキシメチルホスホネートである。一部の実施形態において、オキシメチルホスホネートは、式 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{PO}(\text{OR})_2$ 又は $\text{O}-\text{CH}_2-\text{POOH}$ （R）（式中、Rは、独立して、H、 CH_3 、アルキル基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 又は保護基から選択される）によって表される。ある特定の実施形態において、アルキル基は、 CH_2CH_3 である。より典型的には、Rは、独立して、H、 CH_3 又は CH_2CH_3 から選択される。一部の実施形態において、Rは、 CH_3 である。一部の実施形態において、4'-ホスフェートアナログは、5'-メトキシホスホネート-4'-オキシである。

30

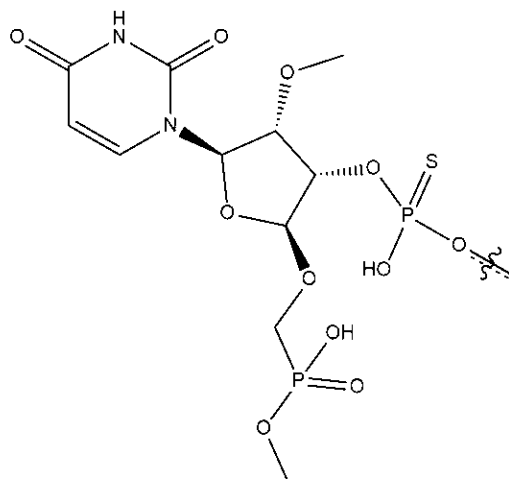
40

【0144】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるdsRNAiオリゴヌクレオチドは、5'末端ヌクレオチドに4'-ホスフェートアナログを含むアンチセンス鎖を含み、ここで、5'末端ヌクレオチドは、以下の構造を含む。

50

【化 1 3】



10

5'-メトキシホスホネート-4'-オキシ-2'-O-メチルウリジン ホスホロチオエート [Meホスホネート-4O-mUs]

【0145】

修飾ヌクレオチド間連結

20

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）は、修飾ヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態において、ホスフェート修飾又は置換は、少なくとも約1（例えば、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3又は少なくとも5）の修飾ヌクレオチド間連結を含むオリゴヌクレオチドをもたらす。一部の実施形態において、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つは、約1～約10（例えば、1～10、2～8、4～6、3～10、5～10、1～5、1～3又は1～2）の修飾ヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態において、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つは、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10の修飾ヌクレオチド間連結を含む。

【0146】

30

修飾ヌクレオチド間連結は、ホスホロジチオエート連結、ホスホロチオエート連結、ホスホトリエステル連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオアルキルホスホトリエステル連結、ホスホラミダイト連結、ホスホネート連結又はボラノホスフェート連結であってもよい。一部の実施形態において、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つの少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結は、ホスホロチオエート連結である。

【0147】

一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）は、センス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の2位と3位、アンチセンス鎖の3位と4位、アンチセンス鎖の20位と21位、及びアンチセンス鎖の21位と22位の1つ又は複数の間のホスホロチオエート連結を有する。一部の実施形態において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、センス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の2位と3位、アンチセンス鎖の20位と21位、及びアンチセンス鎖の21位と22位のそれぞれの間のホスホロチオエート連結を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

40

- (a) それぞれ、配列番号909及び936；
- (b) それぞれ、配列番号894及び920；
- (c) それぞれ、配列番号897及び923；
- (d) それぞれ、配列番号892及び918；
- (e) それぞれ、配列番号891及び917；並びに

50

(f) それぞれ、配列番号 887 及び 913
からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、
ここで、オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

10

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、
ここで、オリゴヌクレオチドは、センス鎖の 1 位と 2 位、アンチセンス鎖の 1 位と 2 位、アンチセンス鎖の 2 位と 3 位、アンチセンス鎖の 3 位と 4 位、アンチセンス鎖の 20 位と 21 位、及びアンチセンス鎖の 21 位と 22 位の 1 つ又は複数の間のホスホロチオエート連結を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

20

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、
ここで、オリゴヌクレオチドは、センス鎖の 1 位と 2 位、アンチセンス鎖の 1 位と 2 位、アンチセンス鎖の 2 位と 3 位、アンチセンス鎖の 20 位と 21 位、及びアンチセンス鎖の 21 位と 22 位のそれぞれの間のホスホロチオエート連結を含む。

【0148】

塩基修飾

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA i オリゴヌクレオチド）は、1 つ又は複数の修飾核酸塩基を有する。一部の実施形態において、修飾核酸塩基（本明細書において塩基アナログとも称される）は、ヌクレオチド糖部分の 1' 位に連結されている。ある特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、窒素含有塩基である。ある特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、窒素原子を含有しない。例えば、米国特許出願公開第 2008/0274462 号を参照されたい。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ユニバーサル塩基を含む。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、核酸塩基を含有しない（脱塩基）。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

30

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

40

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、
ここで、オリゴヌクレオチドは、1 つ又は複数の修飾核酸塩基を含む。

【0149】

一部の実施形態において、ユニバーサル塩基は、修飾ヌクレオチドのヌクレオチド糖部分の 1' 位、又はヌクレオチド糖部分置換の等しい位置に位置する複素環部分であり、これは、二重鎖に存在する場合、二重鎖の構造を実質的に変更することなく、塩基の 1 超の種類の逆に位置し得る。一部の実施形態において、標的核酸に対して完全に相補的である

50

参照一本鎖核酸（例えば、オリゴヌクレオチド）と比較して、ユニバーサル塩基を含有する一本鎖核酸は、相補的核酸と形成された二重鎖よりも低い T_m を有する標的核酸との二重鎖を形成する。一部の実施形態において、ユニバーサル塩基が塩基と置き換えられて、単一のミスマッチを生じる参照一本鎖核酸と比較した場合、ユニバーサル塩基を含有する一本鎖核酸は、ミスマッチ塩基を含む核酸と形成された二重鎖よりも高い T_m を有する標的核酸との二重鎖を形成する。

【0150】

ユニバーサル結合ヌクレオチドの非限定的な例としては、限定されるものではないが、イノシン、 $1-\beta-D$ -リボフラノシル-5-ニトロインドール及び／又は $1-\beta-D$ -リボフラノシル-3-ニトロピロールが挙げられる（米国特許出願公開第2007/0254362号；Van Aerschot et al. (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:4363-4370；Loakes et al. (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2361-66；及びLoakes & Brown (1994) NUCLEIC ACIDS RES. 22:4039-43を参照されたい）。

【0151】

標的化リガンド

一部の実施形態において、1つ若しくは複数の細胞又は1つ若しくは複数の器官に本開示のオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNAオリゴヌクレオチド）を標的化することが望ましい。そのような戦略は、他の器官における望ましくない効果を回避するか、又はオリゴヌクレオチドから利益が得られないであろう細胞、組織若しくは器官へのオリゴヌクレオチドの過剰の喪失を回避するのを助け得る。したがって、一部の実施形態において、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNAオリゴヌクレオチド）は、特定の組織、細胞又は器官への標的化及び／又は送達を容易にするように（例えば、肝臓へのオリゴヌクレオチドの送達を容易にするように）修飾される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1つ又は複数の標的化リガンドにコンジュゲートされた少なくとも1つのヌクレオチド（例えば、1、2、3、4、5、6、又はそれよりも多くのヌクレオチド）を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号909及び936；
- (b) それぞれ、配列番号894及び920；
- (c) それぞれ、配列番号897及び923；
- (d) それぞれ、配列番号892及び918；
- (e) それぞれ、配列番号891及び917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号887及び913

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのヌクレオチドにコンジュゲートされた標的化リガンドを含む。

【0152】

一部の実施形態において、標的化リガンドは、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質若しくはタンパク質の一部（例えば、抗体又は抗体断片）、又は脂質を含む。一部の実施形態において、標的化リガンドは、アプタマーである。例えば、標的化リガンドは、腫瘍脈管構造若しくは神経膠腫細胞を標的にするために使用されるRGDペプチド、腫瘍脈管構造若しくはストーマを標的にするCREKAペプチド、CNS脈管構造において発現するトランスフェリン受容体を標的にするトランスフェリン（transferrin）、ラクトフェリン若しくはアプタマー、又は神経膠腫細胞においてEGFRを標的にする抗EGFR抗体であってもよい。ある特定の実施形態において、標的化リガンドは、1つ又は複数のGalNAc部分である。

【0153】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの1つ又は複数（例えば、1、2、3、4、5又は6）のヌクレオチドは、別々の標的化リガンドにそれぞれコンジュゲートされている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの2～4ヌクレオチドは、別々の

標的化リガンドにそれぞれコンジュゲートされている。一部の実施形態において、標的化リガンドは、センス鎖又はアンチセンス鎖のいずれかの末端で2～4ヌクレオチドにコンジュゲートされており（例えば、標的化リガンドは、センス鎖又はアンチセンス鎖の5'末端又は3'末端における2～4ヌクレオチドのオーバーハング又は伸長にコンジュゲートされている）、その結果、標的化リガンドは、歯ブラシの毛に似ており、オリゴヌクレオチドは、歯ブラシに似ている。例えば、オリゴヌクレオチドは、センス鎖の5'末端又は3'末端のいずれかにステムループを含んでいてもよく、ステムのループの1、2又は4ヌクレオチドは、標的化リガンドに個々にコンジュゲートされていてもよい。一部の実施形態において、本開示によって提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）は、センス鎖の3'末端にステムループを含み、ここで、ステムループのループは、トリループ又はテトラループを含み、それぞれ、トリループ又はテトラループに含まれる3又は4ヌクレオチドは、標的化リガンドに個々にコンジュゲートされている。

10

【0154】

Ga l N A c は、A S G P R に対する高親和性リガンドであり、これは、肝細胞の類洞表面上で主に発現され、末端ガラクトース又はGa l N A c 残基を含有する循環糖タンパク質（アシアロ糖タンパク質）の結合、内部移行及びその後の除去において主要な役割を有する。Ga l N A c 部分の本開示のオリゴヌクレオチドへのコンジュゲーション（間接又は直接のいずれか）を使用して、これらのオリゴヌクレオチドを、細胞上で発現されるA S G P R に標的化することができる。一部の実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つ又は複数のGa l N A c 部分にコンジュゲートされており、ここで、Ga l N A c 部分は、オリゴヌクレオチドを、ヒト肝臓細胞（例えば、ヒト肝細胞）上で発現されるA S G P R に標的化する。一部の実施形態において、Ga l N A c 部分は、オリゴヌクレオチドを肝臓に標的化する。

20

【0155】

一部の実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチドは、一価Ga l N A c に直接的又は間接的にコンジュゲートされている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1超の一価Ga l N A c に直接的又は間接的にコンジュゲートされている（すなわち、2、3又は4つの一価Ga l N A c 部分にコンジュゲートされており、典型的には、3又は4つの一価Ga l N A c 部分にコンジュゲートされている）。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1つ又は複数の二価Ga l N A c 、三価Ga l N A c 又は四価Ga l N A c 部分にコンジュゲートされている。

30

【0156】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの1つ又は複数（例えば、1、2、3、4、5又は6）のヌクレオチドは、Ga l N A c 部分にそれぞれコンジュゲートされている。一部の実施形態において、テトラループの2～4ヌクレオチドは、別々のGa l N A c にそれぞれコンジュゲートされている。一部の実施形態において、トリループの1～3ヌクレオチドは、別々のGa l N A c にそれぞれコンジュゲートされている。一部の実施形態において、標的化リガンドは、センス鎖又はアンチセンス鎖のいずれかの末端で2～4ヌクレオチドにコンジュゲートされており（例えば、リガンドは、センス鎖又はアンチセンス鎖の5'末端又は3'末端における2～4ヌクレオチドのオーバーハング又は伸長にコンジュゲートされている）、その結果、Ga l N A c 部分は、歯ブラシの毛に似ており、オリゴヌクレオチドは、歯ブラシに似ている。一部の実施形態において、Ga l N A c 部分は、センス鎖のヌクレオチドにコンジュゲートされている。例えば、3又は4つのGa l N A c 部分は、それぞれのGa l N A c 部分が1ヌクレオチドにコンジュゲートされているセンス鎖のテトラループにおいてヌクレオチドにコンジュゲートされ得る。

40

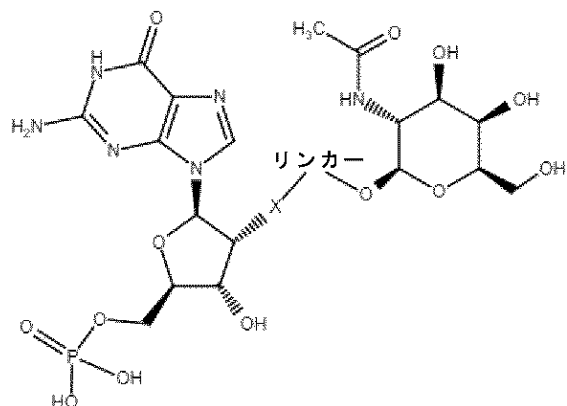
一部の実施形態において、テトラループは、アデニン及びグアニンヌクレオチドの任意の組み合わせである。

【0157】

一部の実施形態において、テトラループ（L）は、下記：

50

【化 1 4】



10

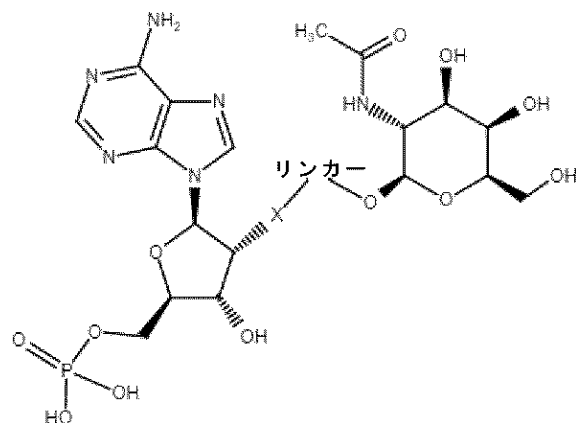
に表されるように（X＝ヘテロ原子）、本明細書に記載される任意のリンカーを介して、テトラループの任意の1つ又は複数のグアニンヌクレオチドに付着した一価 G a l N A c 部分を有する。

【 0 1 5 8】

一部の実施形態において、テトラループ（L）は、下記：

【化 1 5】

20



30

に表されるように（X＝ヘテロ原子）、本明細書に記載される任意のリンカーを介して、テトラループの任意の1つ又は複数のアデニンヌクレオチドに付着した一価 G a l N A c を有する。

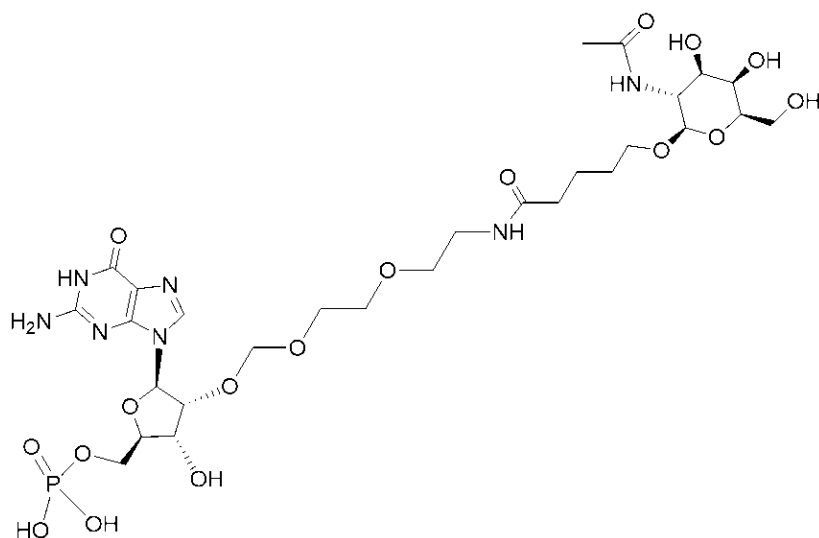
【 0 1 5 9】

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、下記：

40

50

【化 1 6】



10

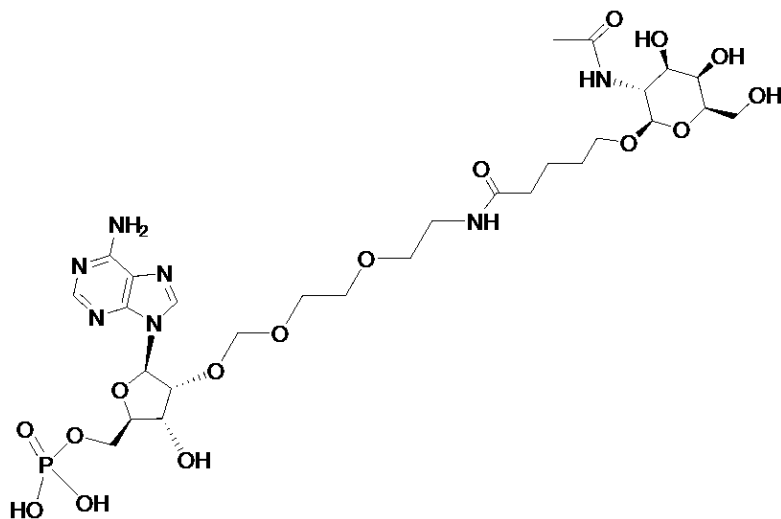
に表されるように、[a d e m G - G a l N A c] 又は 2'-アミノジエトキシメタノール-グアニン-G a l N A c と称されるグアニンヌクレオチドに付着した一価 G a l N A c を含む。

【0 1 6 0】

20

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、下記：

【化 1 7】



30

に表されるように、[a d e m A - G a l N A c] 又は 2'-アミノジエトキシメタノール-アデニン-G a l N A c と称されるアデニンヌクレオチドに付着した一価 G a l N A c を含む。

40

【0 1 6 1】

そのようなコンジュゲートの例を、5' から 3' にヌクレオチド配列 G A A A を含むループ (L = リンカー、X = ヘテロ原子) について、下記に示す。そのようなループは、例えば、図 2 及び 4 A に示されるように、本明細書に提供されるセンス鎖の 27 ~ 30 位に存在していてもよい。化学式において、

【化 1 8】

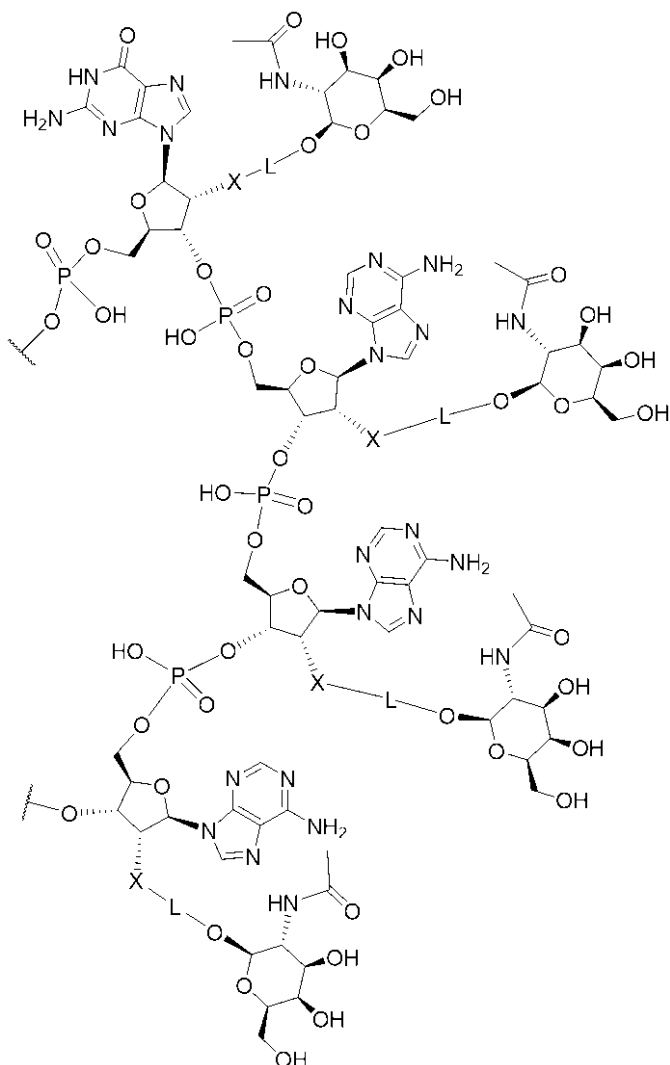


は、オリゴヌクレオチド鎖への結合点を記載するために使用される。

【0 1 6 2】

50

【化 1 9】



10

20

30

【0163】

適切な方法又は化学（例えば、クリックケミストリー）を使用して、標的化リガンドをヌクレオチドに連結することができる。一部の実施形態において、標的化リガンドは、クリックリンカーを使用してヌクレオチドにコンジュゲートされる。一部の実施形態において、アセタール系リンカーを使用して、標的化リガンドが本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つのヌクレオチドにコンジュゲートされる。アセタール系リンカーは、例えば、国際特許出願公開第WO2016/100401号に開示されている。一部の実施形態において、リンカーは、不安定リンカーである。しかしながら、他の実施形態において、リンカーは安定である。例を、5'から3'にヌクレオチドG A A Aを含むループについて下記に示し、ここで、G a l N A c 部分は、アセタールリンカーを使用してループのヌクレオチドに付着している。そのようなループは、例えば、図2及び4Aに示されるように、センス鎖の27～30位に存在していてもよい。化学式において、

40

【0164】

【化 2 0】

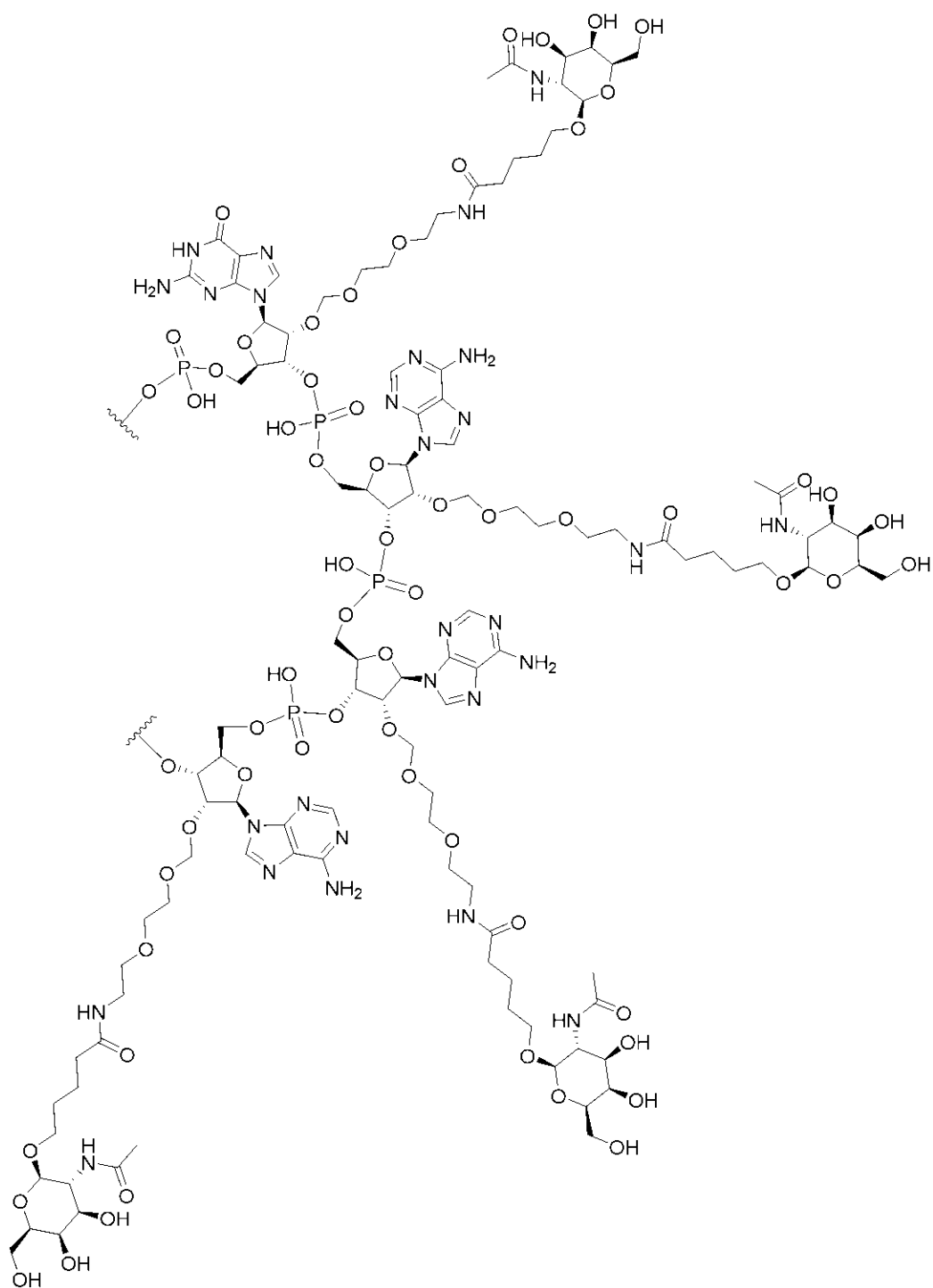


は、オリゴヌクレオチド鎖への結合点である。

【0165】

50

【化 2 1】



又は

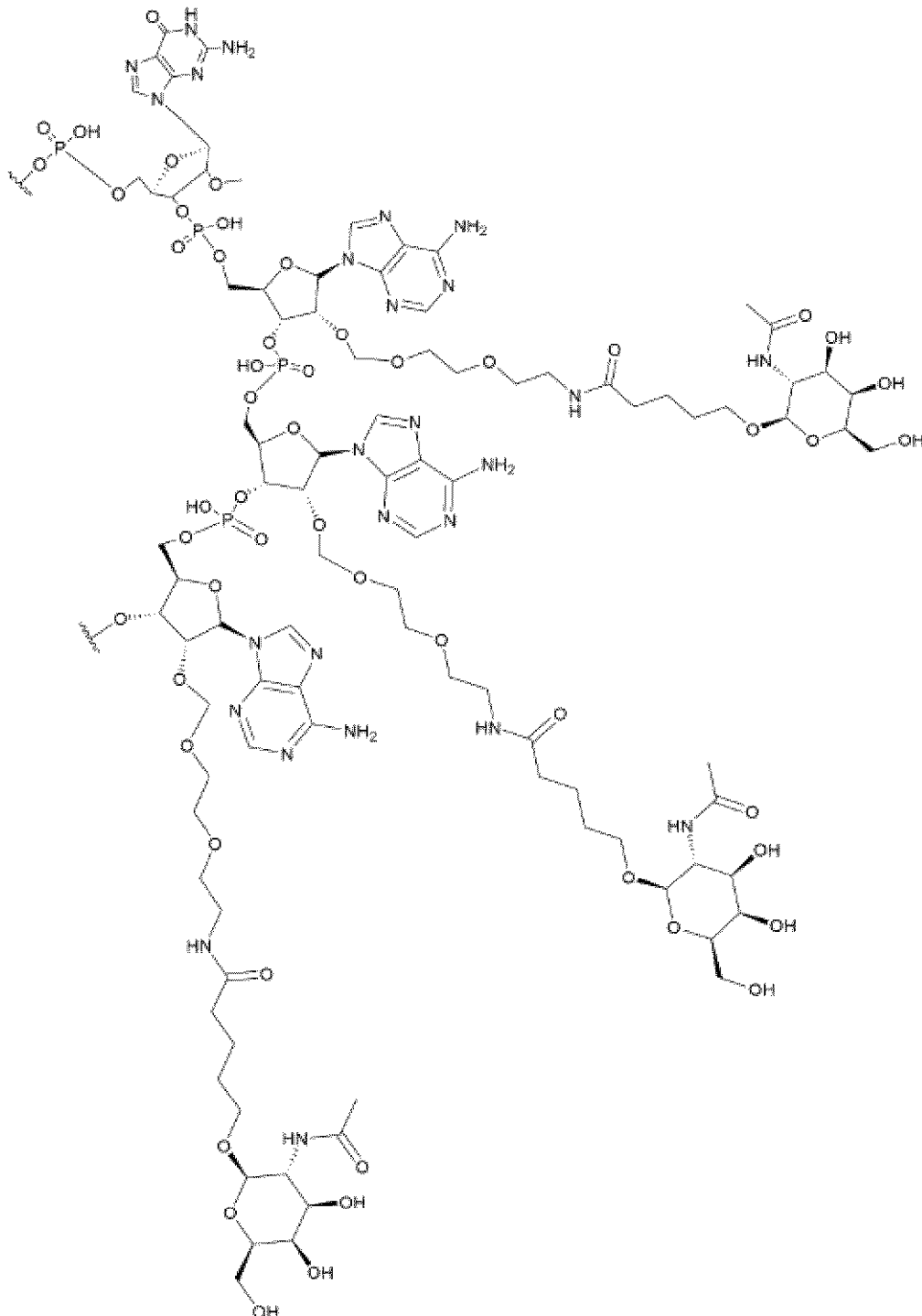
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

【0166】

述べたように、さまざまな適切な方法又は化学合成技法（例えば、クリックケミストリー）を使用して、標的化リガンドをヌクレオチドに連結することができる。一部の実施形態において、標的化リガンドは、クリックリンカーを使用してヌクレオチドにコンジュゲートされる。一部の実施形態において、アセタール系リンカーを使用して、標的化リガンドが本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つのヌクレオチドにコンジュゲートされる。アセタール系リンカーは、例えば、国際特許出願公開第WO2016/100401号に開示されている。一部の実施形態において、リンカーは、不安定リンカーである。しかしながら、他の実施形態において、リンカーは安定リンカーである。

【0167】

一部の実施形態において、二重鎖伸長（例えば、最大で3、4、5又は6bpの長さ）

は、標的化リガンド（例えば、G a l N A c 部分）と d s R N A との間に提供される。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、d s R N A i オリゴヌクレオチド）は、それにコンジュゲートされた G a l N A c を有さない。

【0168】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 909 及び 936；
- (b) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (c) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (d) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (e) それぞれ、配列番号 891 及び 917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号 887 及び 913

10

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、オリゴヌクレオチドは、ヌクレオチドにコンジュゲートされた少なくとも 1 つの G a l N A c 部分を含む。

【0169】

例示的な K H K 標的化 d s R N A i オリゴヌクレオチド

一部の実施形態において、本開示は、K H K m R N A を標的にし、K H K 発現を低減する d s R N A i オリゴヌクレオチド（本明細書において K H K 標的化 d s R N A i オリゴヌクレオチドと称される）であって、オリゴヌクレオチドが、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、配列番号 4～387 のいずれか 1 つの K H K m R N A 標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも 15 ヌクレオチドの長さである、d s R N A i オリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本開示は、K H K m R N A を標的にし、K H K 発現を低減する d s R N A i オリゴヌクレオチド（本明細書において K H K 標的化 d s R N A i オリゴヌクレオチドと称される）であって、オリゴヌクレオチドが、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、配列番号 4～387 のいずれか 1 つのヌクレオチド 1～19 の K H K m R N A 標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも 15 ヌクレオチドの長さである、d s R N A i オリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、相補性領域は、15～20 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、相補性領域は、15 ヌクレオチド、16 ヌクレオチド、17 ヌクレオチド、18 ヌクレオチド、19 ヌクレオチド、又は 20 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、相補性領域は、連続する少なくとも 19 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、相補性領域は、少なくとも 20 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、相補性領域は、19 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、相補性領域は、20 ヌクレオチドの長さである。

20

30

【0170】

一部の実施形態において、センス鎖は、15～50 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、センス鎖は、18～36 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、センス鎖は、配列番号 909、894、897、892、891 及び 887 から選択されるヌクレオチド配列を含み、15～50 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、センス鎖は、36 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、15～30 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、配列番号 936、920、923、917、918 及び 913 から選択されるヌクレオチド配列を含み、15～50 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、22 ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、センス鎖は、36 ヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖は、22 ヌクレオチドの長さであり、センス鎖及びアンチセンス鎖は、少なくとも 19 ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する。一部の実施形態において、二重鎖領域は、20 ヌクレオチドの長さである。

40

【0171】

50

一部の実施形態において、本開示によって提供されるKHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示されるステムループを含む。一部の実施形態において、S1及びS2は、1～10ヌクレオチドの長さであり、同じ長さである。一部の実施形態において、S1及びS2は、1ヌクレオチド、2ヌクレオチド、3ヌクレオチド、4ヌクレオチド、5ヌクレオチド、6ヌクレオチド、7ヌクレオチド、8ヌクレオチド、9ヌクレオチド、又は10ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、S1及びS2は、6ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、ループは、3ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、ループは、4ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、ループは、5ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、Lは、トリループ又はテトラループである。一部の実施形態において、Lは、トリループである。一部の実施形態において、Lは、テトラループである。一部の実施形態において、テトラループは、配列5'-G A A A-3'を含む。一部の実施形態において、ステムループは、配列5'-G C A G C C G A A A G G C U G C-3'（配列番号871）を含む。一部の実施形態において、Lを構成する最大で4ヌクレオチドが、標的化リガンドにそれぞれコンジュゲートされている。一部の実施形態において、Lを構成する1ヌクレオチド、2ヌクレオチド、3ヌクレオチド、又は4ヌクレオチドが、標的化リガンドにそれぞれコンジュゲートされている。一部の実施形態において、Lを構成する3ヌクレオチドが、標的化リガンドにそれぞれコンジュゲートされている。一部の実施形態において、Lは、配列5'-G A A A-3'を含むテトラループであり、ここで、テトラループを構成するそれぞれのアデノシン（A）ヌクレオチドは、一価N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）部分を含む標的化リガンドにコンジュゲートされている。

10

20

30

40

50

【0172】

一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、1つ又は複数のヌクレオチドの長さの3'オーバーハングを含む。一部の実施形態において、3'オーバーハングは、2ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、3'オーバーハングの配列は、5'-G G-3'である。

【0173】

一部の実施形態において、本開示によって提供されるKHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、36ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及び22ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖は、少なくとも19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成し、センス鎖の3'末端は、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示されるステムループを含み、アンチセンス鎖は、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域は、連続する19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、本開示によって提供されるKHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、36ヌクレオチドの長さのセンス鎖、及び22ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖は、少なくとも19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成し、センス鎖の3'末端は、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示されるステムループを含み、アンチセンス鎖は、配列番号4～387のいずれか1つのヌクレオチド1～19のKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域は、連続する19ヌクレオチドの長さ、任意に20ヌクレオチドの長さである。

【0174】

一部の実施形態において、本開示によって提供されるKHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む

。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、2'-修飾を有する5炭糖（例えば、リボース）を含む。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-アミノエチル、2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸から選択される修飾である。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-フルオロ又は2'-O-メチルである。一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドを構成するすべてのヌクレオチドは、修飾されている。一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドを構成するすべてのヌクレオチドは、2'-フルオロ及び2'-O-メチルから選択される2'-修飾で修飾されている。一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドを構成するすべてのヌクレオチドは2'-フルオロ及び2'-O-メチルの組み合わせで修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号909及び936；
- (b) それぞれ、配列番号894及び920；
- (c) それぞれ、配列番号897及び923；
- (d) それぞれ、配列番号892及び918；
- (e) それぞれ、配列番号891及び917；並びに
- (f) それぞれ、配列番号887及び913

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含み、

ここで、オリゴヌクレオチドは、2'-フルオロ及び2'-O-メチルの組み合わせで修飾されている。

一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態において、少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結は、ホスホロチオエート連結である。

【0175】

一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、アンチセンス鎖を含み、ここで、アンチセンス鎖の5'末端ヌクレオチドの糖の4'-炭素は、ホスフェートアナログを含む。一部の実施形態において、ホスフェートアナログは、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート又はマロニルホスホネートである。一部の実施形態において、ホスフェートアナログは、5'-メトキシホスホネート-4'-オキシを含む4'-ホスフェートアナログである。

【0176】

一部の実施形態において、本開示によって提供されるKHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドは、修飾されており、アンチセンス鎖は、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域は、連続する少なくとも15ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、本開示によって提供されるKHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドは、修飾されており、アンチセンス鎖は、配列番号4～387のいずれか1つのヌクレオチド1～19のKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域は、連続する少なくとも15ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の5'末端ヌクレオチドは、本明細書に記載されるように、5'-メトキシホスホネート-4'-オキシ-2'-O-メチルウリジン[Meホスホネート-4O-mU]を含む。一部の実施形態において、アンチセンス鎖の5'末端ヌクレオチドは、ホスホロチオエート連結を含む。一部の実施形態において、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、1つ又は複数の2'-フルオロ(2'-F)及び2'-O-メチル(2'-OMe)修飾ヌクレオチド、並びに少なくとも1つのホスホロチオエート連結を含む。一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、4つのホスホロチオエート連結を含み、センス鎖は、1つのホスホロチオエート連結を含む。一部の実施形態に

において、アンチセンス鎖は、5つのホスホロチオエート連結を含み、センス鎖は、1つのホスホロチオエート連結を含む。

【0177】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、

8～11位に2'-F修飾ヌクレオチド、1～7、12～27及び31～36位に2'-OMe修飾ヌクレオチド、28、29及び30位にGalNAcコンジュゲートヌクレオチド；並びに1位と2位との間にホスホロチオエート連結を含むセンス鎖；

2、3、4、5、7、10及び14位に2'-F修飾ヌクレオチド、1、6、8、9、11～13及び15～22位に2'-OMe、1位と2位、2位と3位、3位と4位、20位と21位、及び21位と22位との間にホスホロチオエート連結、並びに4'-ホスフエートアナログを含む1位の5'-末端ヌクレオチドを含み、任意に、5'-末端ヌクレオチドは、5'-メトキシホスホネート-4'-オキシ-2'-O-メチルウリジン [Meホスホネート-4'-mU]を含む、アンチセンス鎖を含み；アンチセンス鎖の1～20位は、センス鎖の1～20位と二重鎖領域を形成し、センス鎖の21～36位は、ステムループを形成し、27～30位は、ステムループのループを形成し、任意に27～30位は、テトラループを含み、アンチセンス鎖の21位及び22位は、オーバーハングを含み、センス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号886及び912；
- (b) それぞれ、配列番号887及び913；
- (c) それぞれ、配列番号910及び937；
- (d) それぞれ、配列番号888及び914；
- (e) それぞれ、配列番号889及び915；
- (f) それぞれ、配列番号890及び916；
- (g) それぞれ、配列番号891及び917；
- (h) それぞれ、配列番号877及び884；
- (i) それぞれ、配列番号878及び930；
- (j) それぞれ、配列番号876及び883；
- (k) それぞれ、配列番号875及び882；
- (l) それぞれ、配列番号892及び918；
- (m) それぞれ、配列番号893及び919；
- (n) それぞれ、配列番号894及び920；
- (o) それぞれ、配列番号904及び931；
- (p) それぞれ、配列番号895及び921；
- (q) それぞれ、配列番号905及び932；
- (r) それぞれ、配列番号896及び922；
- (s) それぞれ、配列番号911及び938；
- (t) それぞれ、配列番号906及び933；
- (u) それぞれ、配列番号897及び923；
- (v) それぞれ、配列番号907及び934；
- (w) それぞれ、配列番号908及び935；
- (x) それぞれ、配列番号903及び929；
- (y) それぞれ、配列番号901及び927；
- (z) それぞれ、配列番号874及び881；
- (a a) それぞれ、配列番号902及び928；
- (b b) それぞれ、配列番号873及び880；
- (c c) それぞれ、配列番号872及び879；
- (d d) それぞれ、配列番号898及び924；
- (e e) それぞれ、配列番号899及び925；
- (f f) それぞれ、配列番号900及び926；並びに

(g g) それぞれ、配列番号 909 及び 936
からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む。

【0178】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリ
ゴヌクレオチドは、

8～11 位に 2'-F 修飾ヌクレオチド、1～7、12～27 及び 31～36 位に 2'-O
Me 修飾ヌクレオチド、28、29 及び 30 位に GalNAc コンジュゲートヌクレオチ
ド；並びに 1 位と 2 位との間にホスホロチオエート連結を含むセンス鎖；

2、3、4、5、7、10 及び 14 位に 2'-F 修飾ヌクレオチド、1、6、8、9、1
1～13 及び 15～22 位に 2'-OMe、1 位と 2 位、2 位と 3 位、20 位と 21 位、
及び 21 位と 22 位との間にホスホロチオエート連結、並びに 4'-ホスフェートアナロ
グを含む 1 位の 5'-末端ヌクレオチドを含み、任意に、5'-末端ヌクレオチドは、5'
-メトキシホスホネート-4'-オキシ-2'-O-メチルウリジン [Me ホスホネート-
4-O-mU] を含む、アンチセンス鎖を含み；アンチセンス鎖の 1～20 位は、センス鎖
の 1～20 位と二重鎖領域を形成し、センス鎖の 21～36 位は、ステムループを形成し
、27～30 位は、ステムループのループを形成し、任意に 27～30 位は、テトラル
ープを含み、アンチセンス鎖の 21 位及び 22 位は、オーバーハングを含み、センス鎖及び
アンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 886 及び 912；
- (b) それぞれ、配列番号 887 及び 913；
- (c) それぞれ、配列番号 910 及び 937；
- (d) それぞれ、配列番号 888 及び 914；
- (e) それぞれ、配列番号 889 及び 915；
- (f) それぞれ、配列番号 890 及び 916；
- (g) それぞれ、配列番号 891 及び 917；
- (h) それぞれ、配列番号 877 及び 884；
- (i) それぞれ、配列番号 878 及び 930；
- (j) それぞれ、配列番号 876 及び 883；
- (k) それぞれ、配列番号 875 及び 882；
- (l) それぞれ、配列番号 892 及び 918；
- (m) それぞれ、配列番号 893 及び 919；
- (n) それぞれ、配列番号 894 及び 920；
- (o) それぞれ、配列番号 904 及び 931；
- (p) それぞれ、配列番号 895 及び 921；
- (q) それぞれ、配列番号 905 及び 932；
- (r) それぞれ、配列番号 896 及び 922；
- (s) それぞれ、配列番号 911 及び 938；
- (t) それぞれ、配列番号 906 及び 933；
- (u) それぞれ、配列番号 897 及び 923；
- (v) それぞれ、配列番号 907 及び 934；
- (w) それぞれ、配列番号 908 及び 935；
- (x) それぞれ、配列番号 903 及び 929；
- (y) それぞれ、配列番号 901 及び 927；
- (z) それぞれ、配列番号 874 及び 881；
- (a a) それぞれ、配列番号 902 及び 928；
- (b b) それぞれ、配列番号 873 及び 880；
- (c c) それぞれ、配列番号 872 及び 879；
- (d d) それぞれ、配列番号 898 及び 924；
- (e e) それぞれ、配列番号 899 及び 925；
- (f f) それぞれ、配列番号 900 及び 926；並びに

(g g) それぞれ、配列番号 909 及び 936 からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む。

【0179】

一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 887 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 913 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 891 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 917 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 892 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 918 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 894 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 920 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 897 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 923 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 909 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 936 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。

10

20

【0180】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、(i) 19~30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号 948 に示される、アンチセンス鎖；及び(ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む 19~50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1~4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

30

【0181】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、(i) 19~30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号 949 に示される、アンチセンス鎖；及び(ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む 19~50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1~4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

【0182】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、(i) 19~30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号 950 に示される、アンチセンス鎖；及び(ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む 19~50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1~4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

40

【0183】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、(i) 19~30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列

50

を含み、相補性領域が、配列番号 951 に示される、アンチセンス鎖；及び (ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む 19～50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1～4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA オリゴヌクレオチドは、(i) 19～30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号 952 に示される、アンチセンス鎖；及び (ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む 19～50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1～4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

10

【0184】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA オリゴヌクレオチドは、(i) 19～30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号 953 に示される、アンチセンス鎖；及び (ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む 19～50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1～4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

【0185】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA オリゴヌクレオチドは、(i) 19～30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号 948 に示される、アンチセンス鎖；並びに (ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域及び 3' 末端にステムループを含む 19～50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1 は、S2 に対して相補的であり、L は、3～5 ヌクレオチドの長さの S1 と S2 との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1～4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

20

30

【0186】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA オリゴヌクレオチドは、(i) 19～30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号 949 に示される、アンチセンス鎖；並びに (ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域及び 3' 末端にステムループを含む 19～50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1 は、S2 に対して相補的であり、L は、3～5 ヌクレオチドの長さの S1 と S2 との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1～4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

40

【0187】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA オリゴヌクレオチドは、(i) 19～30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号 950 に示される、アンチセンス鎖；並びに (ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域及び 3' 末端にステムループを含む 19～50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1 は、S2 に対して相補的であり、L は、3～5 ヌクレオチドの長さの S1 と S2 との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチ

50

センス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号951に示される、アンチセンス鎖；並びに(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域及び3'末端にステムループを含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3~5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

10

【0188】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号952に示される、アンチセンス鎖；並びに(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域及び3'末端にステムループを含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3~5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

20

【0189】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号953に示される、アンチセンス鎖；並びに(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域及び3'末端にステムループを含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3~5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

30

【0190】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号948に示される、アンチセンス鎖；及び(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号942に示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

40

【0191】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号949に示される、アンチセンス鎖；及び(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号943に示される、センス鎖を含み、

50

アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号950に示される、アンチセンス鎖；及び(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号944に示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

10

【0192】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号951に示される、アンチセンス鎖；及び(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号945に示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

20

【0193】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号952に示される、アンチセンス鎖；及び(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号946に示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

30

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号953に示される、アンチセンス鎖；及び(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号947に示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

【0194】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i)19~30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号948に示される、アンチセンス鎖；並びに(ii)アンチセンス鎖に対する相補性領域及び3'末端にステムループを含む19~50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号942に示され、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3~5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1~4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

40

【0195】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリ

50

ゴヌクレオチドは、(i) 19～30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号949に示される、アンチセンス鎖；並びに(ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域及び3'末端にステムループを含む19～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号943に示され、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1～4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

10

【0196】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i) 19～30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号950に示される、アンチセンス鎖；並びに(ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域及び3'末端にステムループを含む19～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号944に示され、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1～4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

20

【0197】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i) 19～30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号951に示される、アンチセンス鎖；並びに(ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域及び3'末端にステムループを含む19～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号945に示され、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1～4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

30

【0198】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i) 19～30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号952に示される、アンチセンス鎖；並びに(ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域及び3'末端にステムループを含む19～50ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号946に示され、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1は、S2に対して相補的であり、Lは、3～5ヌクレオチドの長さのS1とS2との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端に1～4ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

40

【0199】

一部の実施形態において、KHK発現を低減するためのKHK標的化dsRNAオリゴヌクレオチドは、(i) 19～30ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列

50

を含み、相補性領域が、配列番号 953 に示される、アンチセンス鎖；並びに (ii) アンチセンス鎖に対する相補性領域及び 3' 末端にステムループを含む 19～50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖であって、アンチセンス鎖に対する相補性領域が、配列番号 947 に示され、ステムループが、S1-L-S2（ここで、S1 は、S2 に対して相補的であり、L は、3～5 ヌクレオチドの長さの S1 と S2 との間のループを形成する）として示される、センス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1～4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である。

【0200】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、以下の修飾パターンを含む： 10

センス鎖：5' - mX - S - mX - mX - mX - mX - mX - mX - fX - fX - fX - fX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - [a d e m A - G a l N A c] - [a d e m A - G a l N A c] - [a d e m A - G a l N A c] - mX - mX - mX - mX - mX - mX - 3'。

以下とハイブリダイズする：

アンチセンス鎖：5' - [M e ホスホネート - 4 O - mX] - S - fX - S - fX - S - fX - fX - mX - fX - mX - mX - fX - mX - mX - mX - fX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - S - mX - S - mX - 3'；

ここで、mX = 2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、fX = 2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、- S - = ホスホロチオエート連結、- = ホスホジエステル連結、[M e ホスホネート - 4 O - mX] = 5' - メトキシホスホネート - 4' - オキシ修飾ヌクレオチド、及び a d e m A - G a l N A c = アデニンヌクレオチドに付着した G a l N A c である。 20

【0201】

一部の実施形態において、KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、以下の修飾パターンを含む：

センス鎖：5' - mX - S - mX - fX - mX - mX - mX - mX - fX - fX - fX - mX - fX - fX - mX - mX - mX - fX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - mX - [a d e m A - G a l N A c] - [a d e m A - G a l N A c] - [a d e m A - G a l N A c] - mX - mX - mX - mX - mX - mX - 3'。 30

以下とハイブリダイズする：

アンチセンス鎖：5' - [M e ホスホネート - 4 O - mX] - S - fX - S - fX - S - fX - fX - mX - fX - fX - mX - fX - mX - mX - mX - fX - mX - fX - mX - mX - mX - fX - mX - S - mX - S - mX - 3'；

ここで、mX = 2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、fX = 2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、- S - = ホスホロチオエート連結、- = ホスホジエステル連結、[M e ホスホネート - 4 O - mX] = 5' - メトキシホスホネート - 4' - オキシ修飾ヌクレオチド、及び a d e m A - G a l N A c = アデニンヌクレオチドに付着した G a l N A c である。

【0202】

一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 774～804 から選択されるセンス鎖、及び配列番号 819～849 から選択されるアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 775 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 820 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 779 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 824 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 780 に示されるヌクレオチド 40 50

ド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 825 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 782 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 827 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 785 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 830 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 804 に示されるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、及び配列番号 849 に示されるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。

10

【0203】

一部の実施形態において、KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号 774 及び 819；
- (b) それぞれ、配列番号 775 及び 820；
- (c) それぞれ、配列番号 776 及び 821；
- (d) それぞれ、配列番号 777 及び 822；
- (e) それぞれ、配列番号 778 及び 823；
- (f) それぞれ、配列番号 779 及び 824；
- (g) それぞれ、配列番号 780 及び 825；
- (h) それぞれ、配列番号 781 及び 826；
- (i) それぞれ、配列番号 782 及び 827；
- (j) それぞれ、配列番号 783 及び 828；
- (k) それぞれ、配列番号 784 及び 829；
- (l) それぞれ、配列番号 785 及び 830；
- (m) それぞれ、配列番号 786 及び 831；
- (n) それぞれ、配列番号 787 及び 832；
- (o) それぞれ、配列番号 788 及び 833；
- (p) それぞれ、配列番号 789 及び 834；
- (q) それぞれ、配列番号 790 及び 835；
- (r) それぞれ、配列番号 791 及び 836；
- (s) それぞれ、配列番号 792 及び 837；
- (t) それぞれ、配列番号 793 及び 838；
- (u) それぞれ、配列番号 794 及び 839；
- (v) それぞれ、配列番号 795 及び 840；
- (w) それぞれ、配列番号 796 及び 841；
- (x) それぞれ、配列番号 797 及び 842；
- (y) それぞれ、配列番号 798 及び 843；
- (z) それぞれ、配列番号 799 及び 844；
- (aa) それぞれ、配列番号 800 及び 845；
- (bb) それぞれ、配列番号 801 及び 846；
- (cc) それぞれ、配列番号 802 及び 847；
- (dd) それぞれ、配列番号 803 及び 848；並びに
- (ee) それぞれ、配列番号 804 及び 849

20

30

40

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む。

一部の実施形態において、本開示によって提供される KHK 発現を低減するための KHK 標的化 dsRNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 805～818 から選択されるセンス鎖、及び配列番号 850～863 から選択されるアンチセンス鎖を含む。

【0204】

50

一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、

- (a) それぞれ、配列番号805及び850；
- (b) それぞれ、配列番号806及び851；
- (c) それぞれ、配列番号807及び852；
- (d) それぞれ、配列番号808及び853；
- (e) それぞれ、配列番号809及び854；
- (f) それぞれ、配列番号810及び855；
- (g) それぞれ、配列番号811及び856；
- (h) それぞれ、配列番号812及び857；
- (i) それぞれ、配列番号813及び858；
- (j) それぞれ、配列番号814及び859；
- (k) それぞれ、配列番号815及び860；
- (l) それぞれ、配列番号816及び861；
- (m) それぞれ、配列番号817及び862；並びに
- (n) それぞれ、配列番号818及び863

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む。

【0205】

一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、配列番号775を含むセンス鎖及び配列番号820を含むアンチセンス鎖を含み、前記dsRNAは、

10

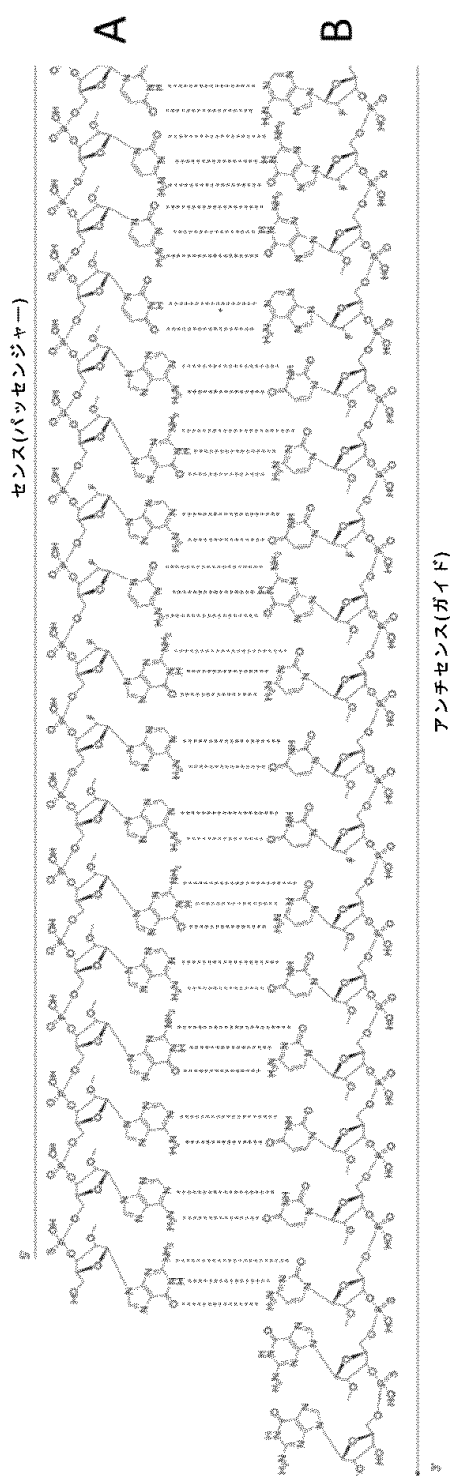
20

30

40

50

【化 2 2】



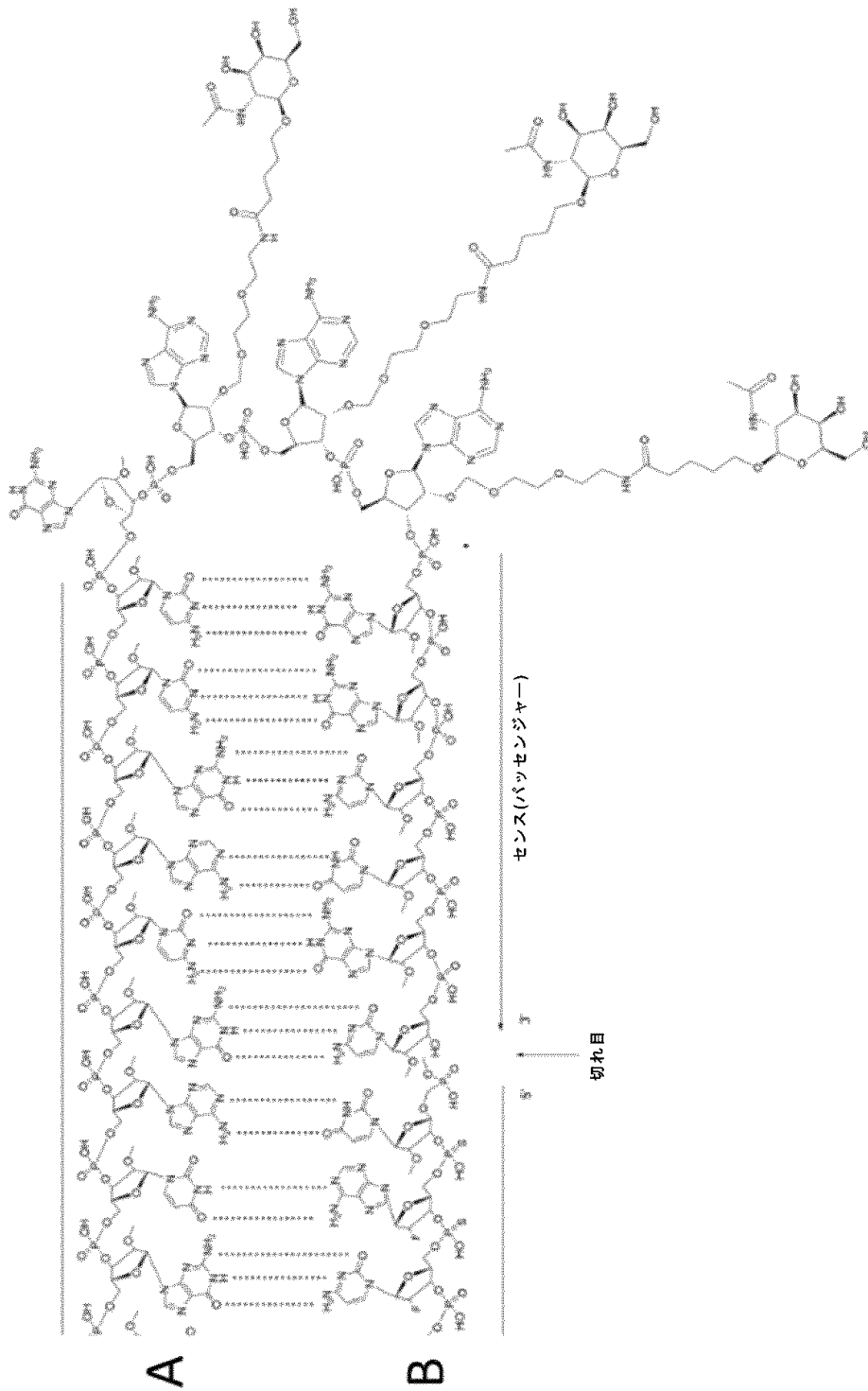
10

20

30

40

50

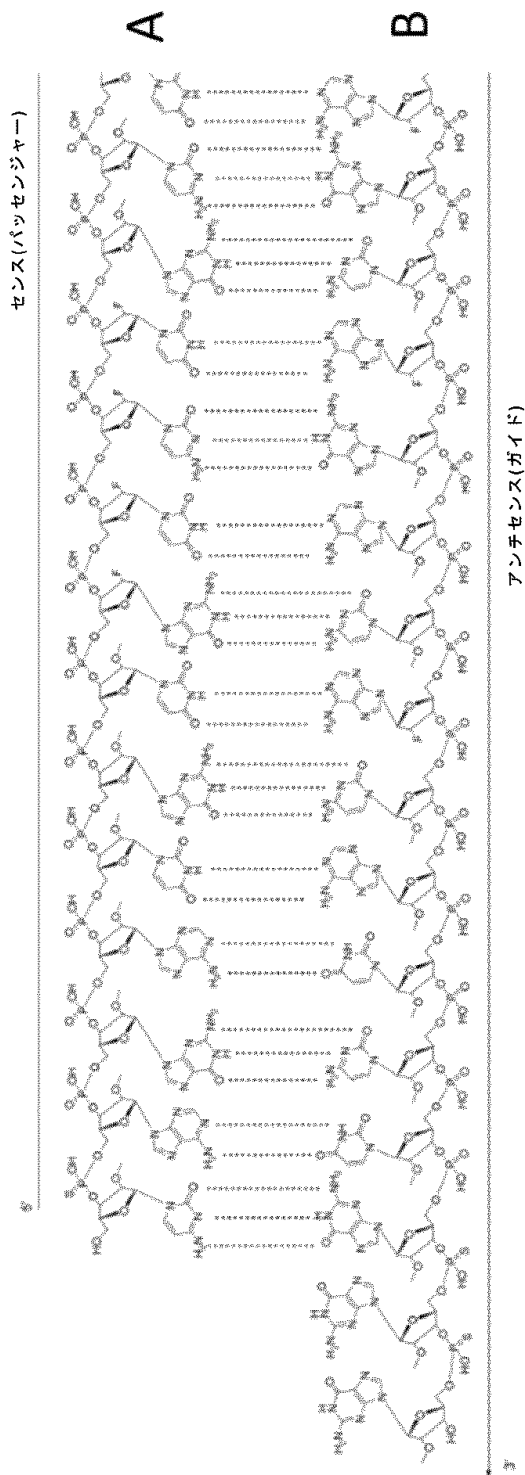


の構造を有するコンジュゲートの形態である。

【0206】

一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、配列番号779を含むセンス鎖及び配列番号824を含むアンチセンス鎖を含み、前記dsRNAは、

【化 2 3】



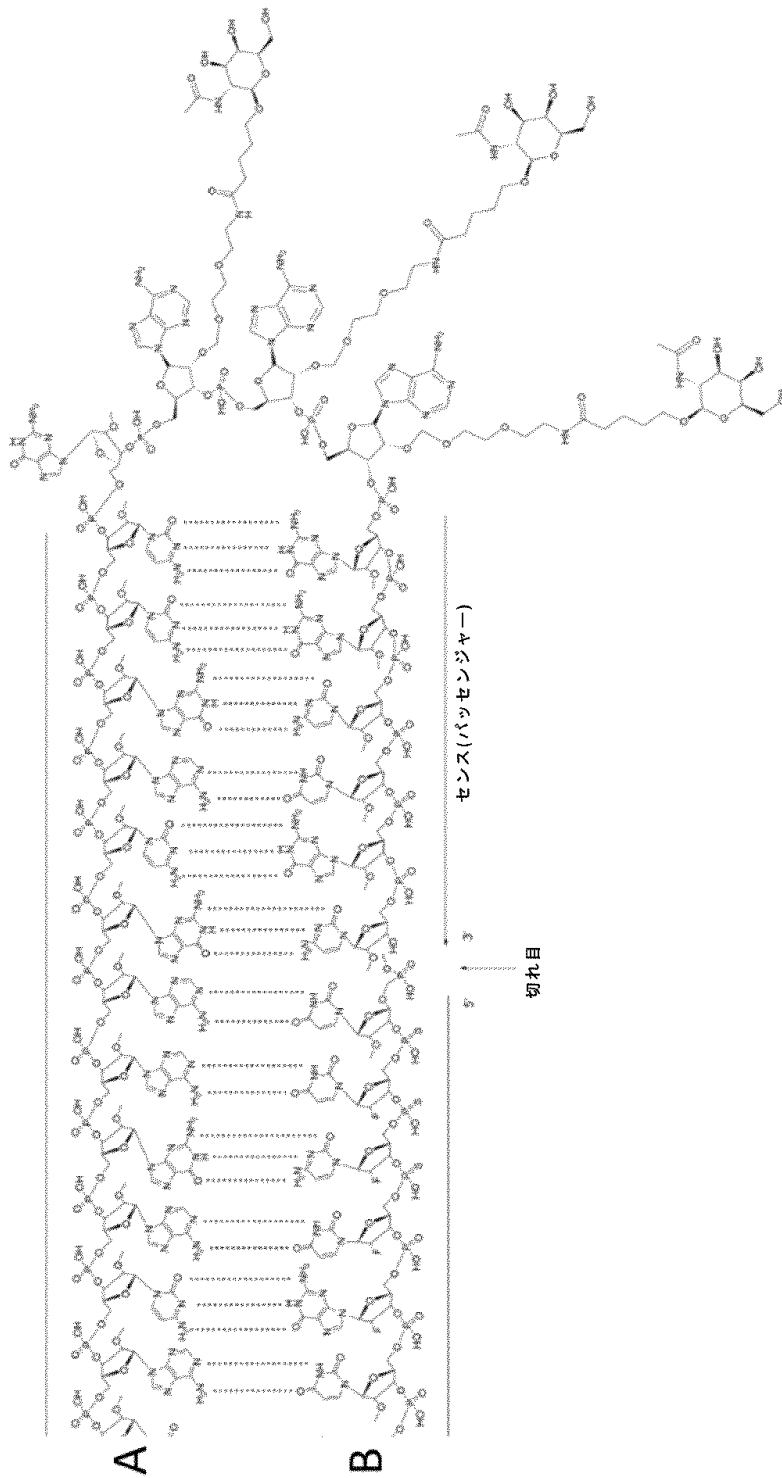
10

20

30

40

50

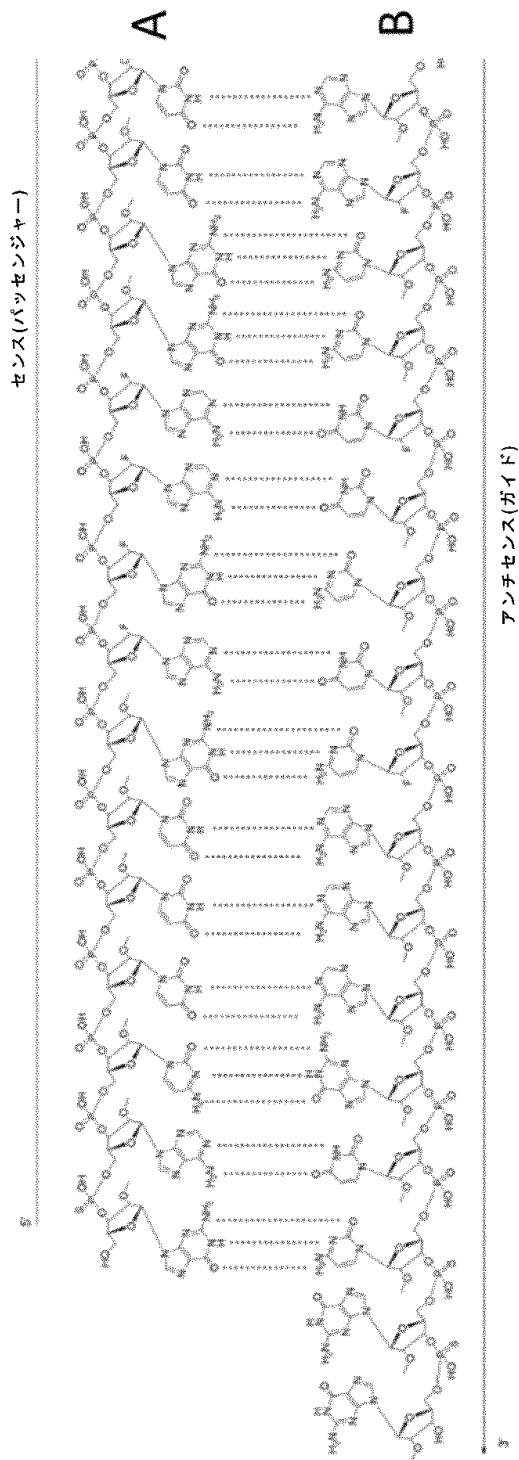


の構造を有するコンジュゲートの形態である。

【0207】

一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、配列番号780を含むセンス鎖及び配列番号825を含むアンチセンス鎖を含み、前記dsRNAは、

【化 2 4】



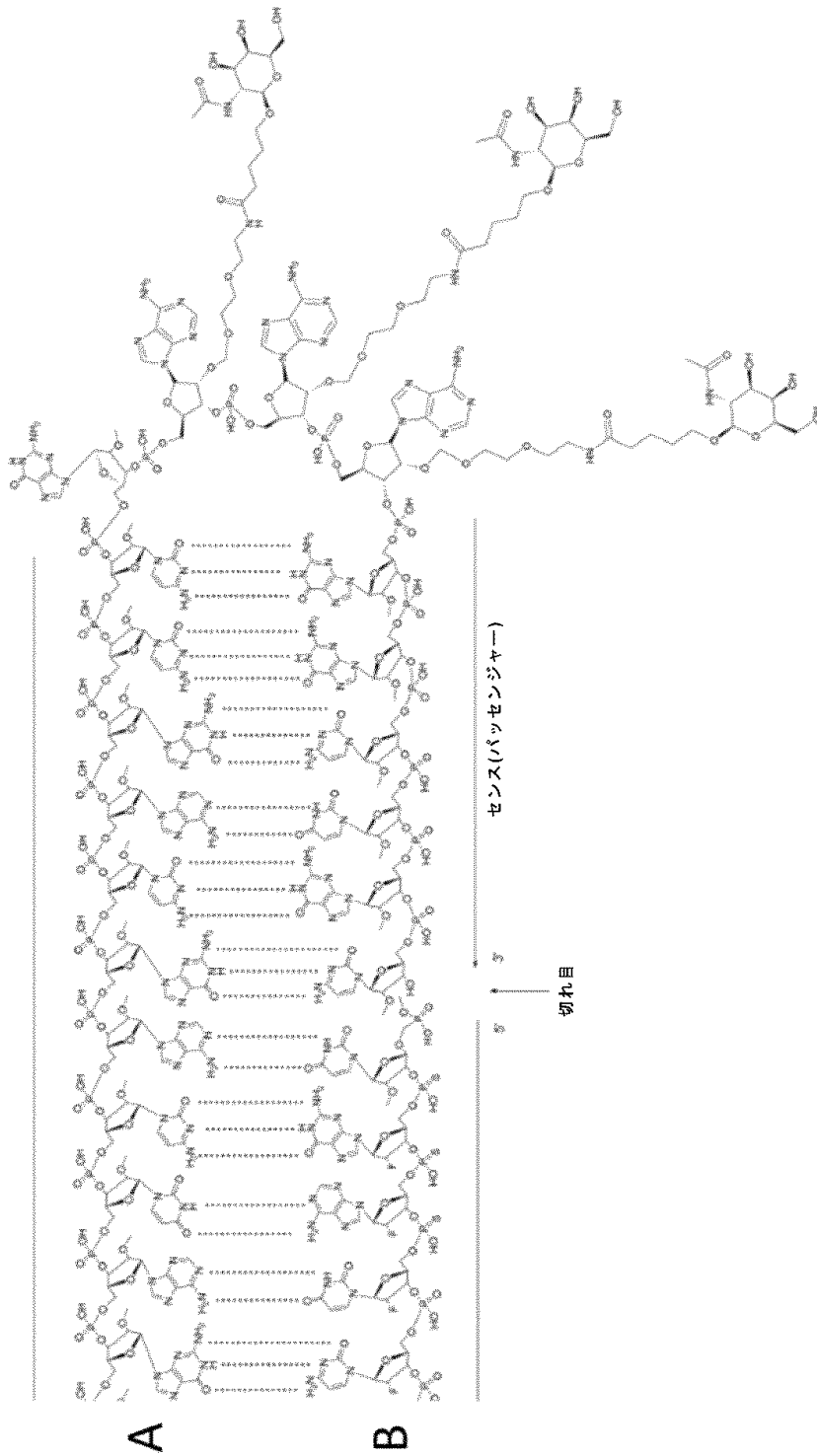
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である。

【0208】

一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、配列番号782を含むセンス鎖及び配列番号827を含むアンチセンス鎖を含み、前記dsRNAは、

10

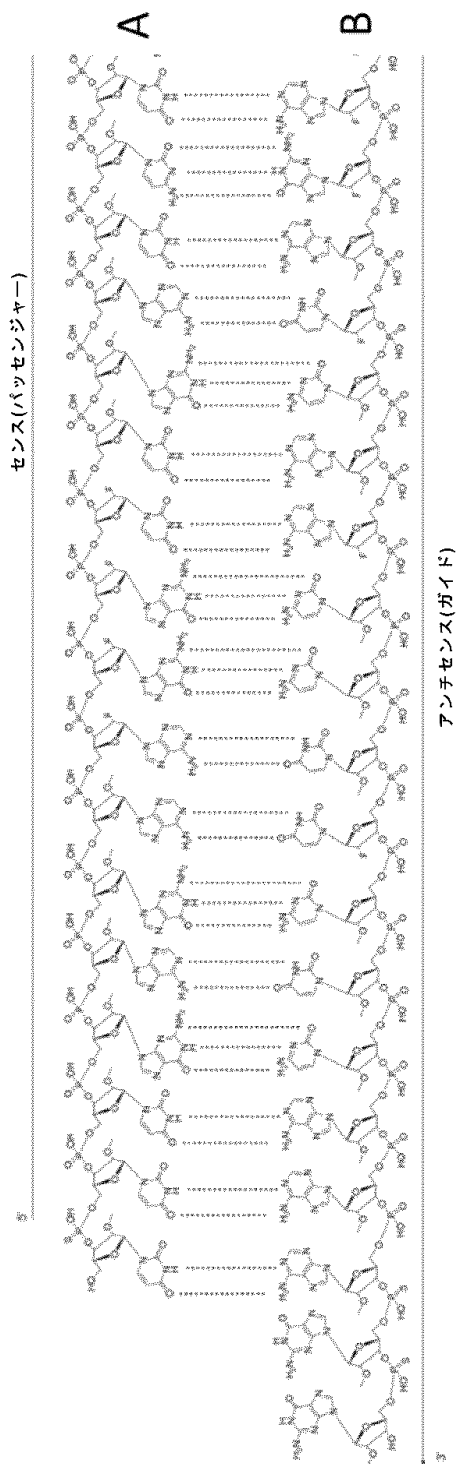
20

30

40

50

【化 2 5】



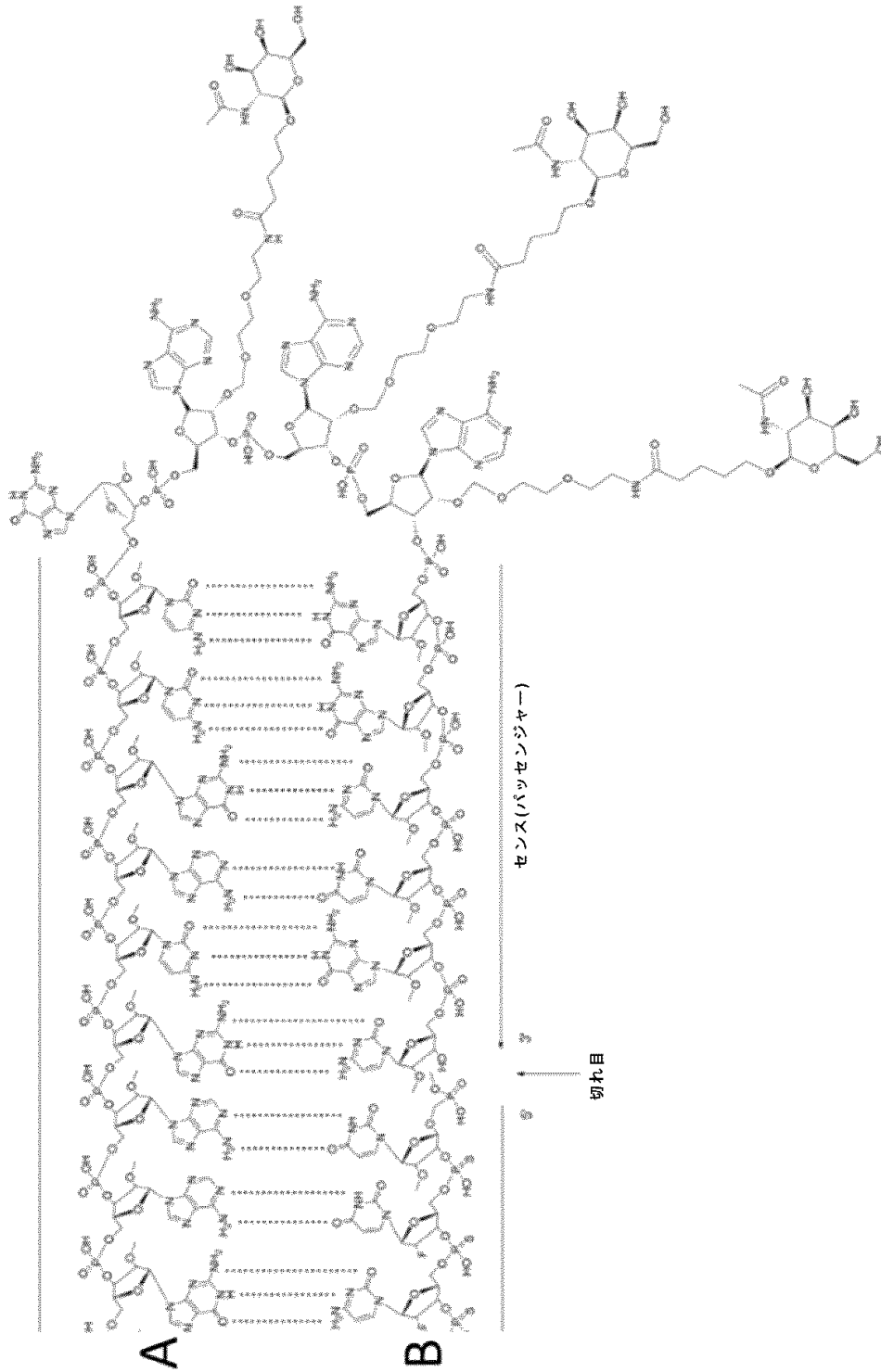
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である。

【0209】

一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、配列番号785を含むセンス鎖及び配列番号830を含むアンチセンス鎖を含み、前記dsRNAは、

10

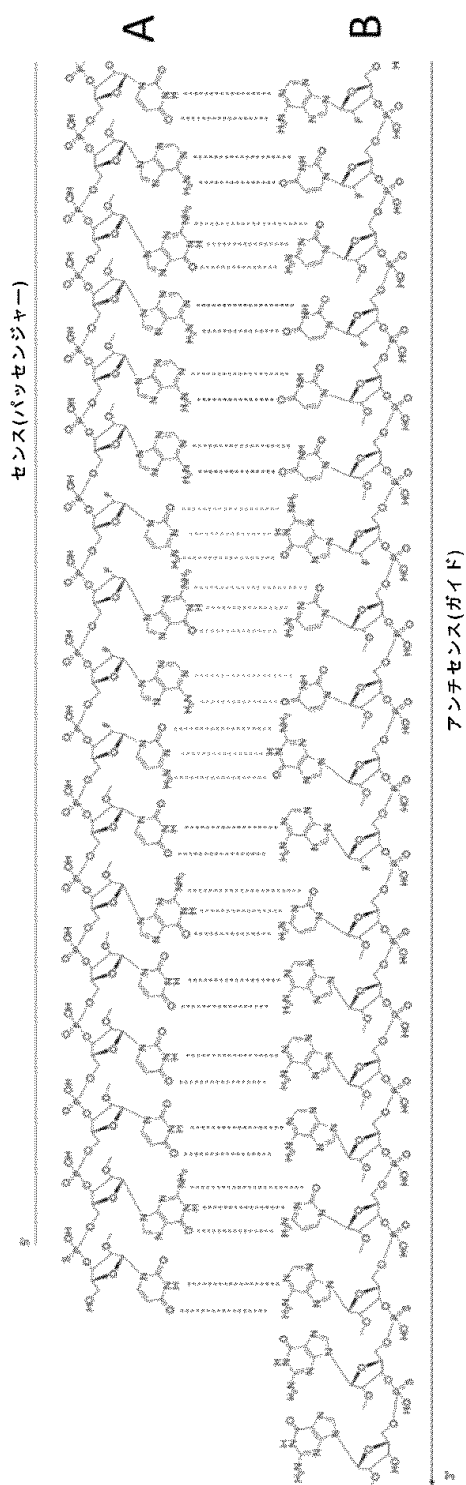
20

30

40

50

【化 2 6】



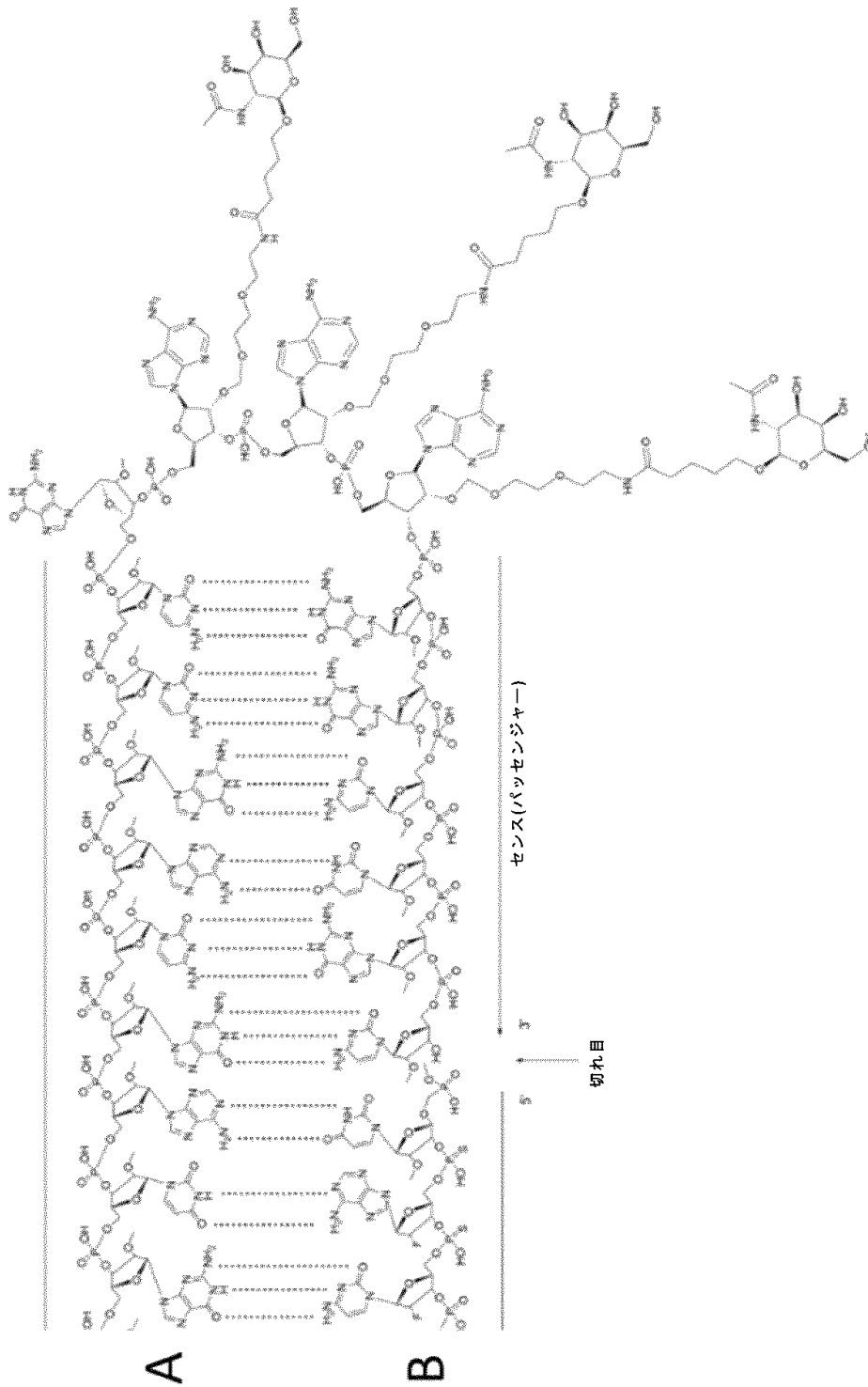
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である。

【0210】

一部の実施形態において、KHK標的化dsRNAiオリゴヌクレオチドは、配列番号804を含むセンス鎖及び配列番号849を含むアンチセンス鎖を含み、前記dsRNAは、

10

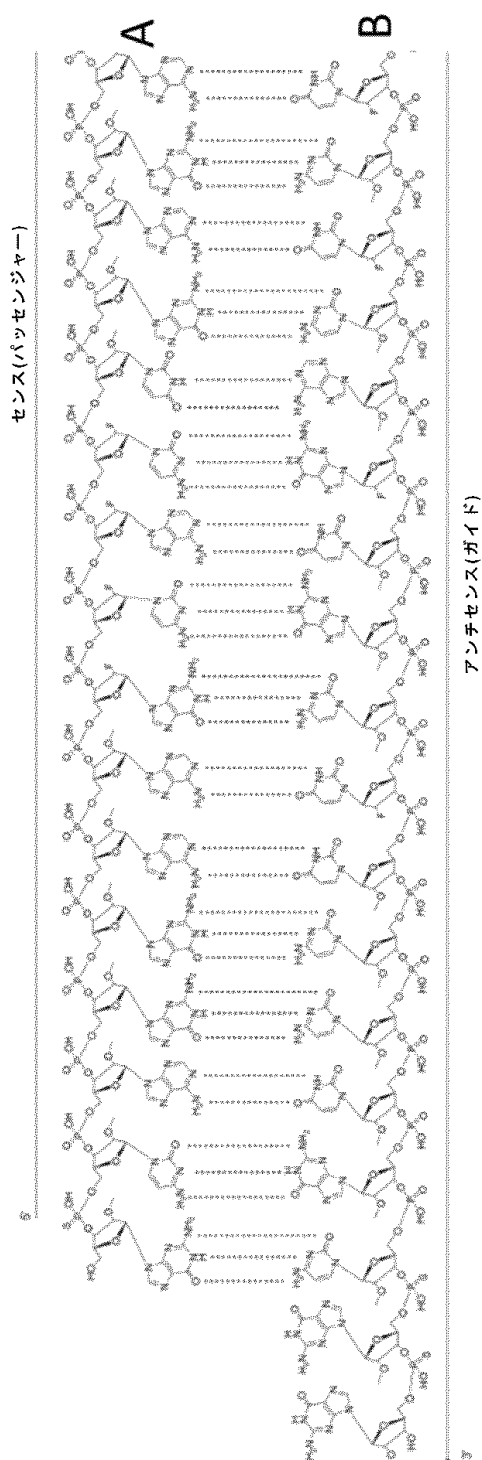
20

30

40

50

【化 2 7】



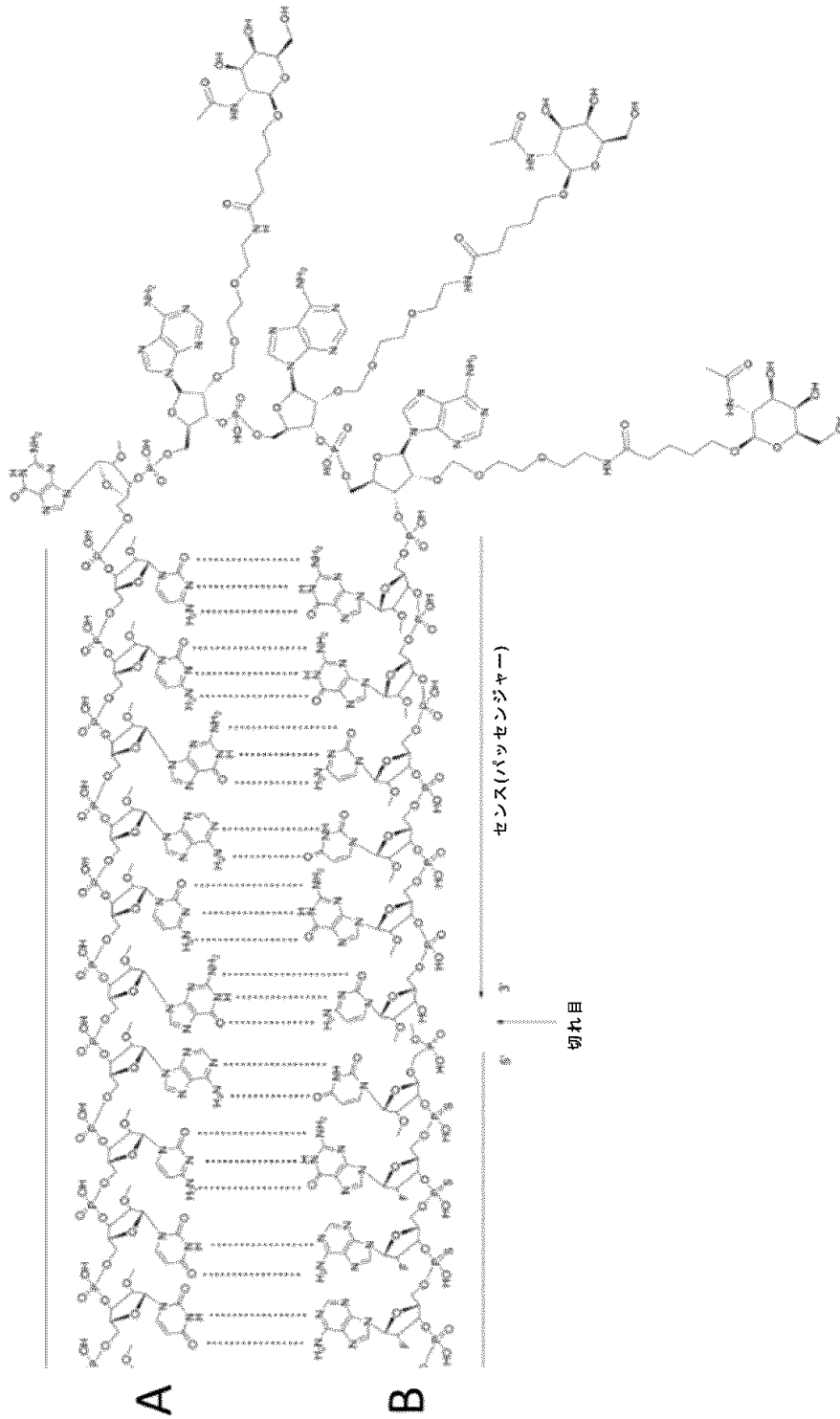
10

20

30

40

50



の構造を有するコンジュゲートの形態である。

【0211】

製剤

さまざまな製剤が、オリゴヌクレオチドの使用を容易にするために開発されている。例えば、オリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）は、分解を最小化する、送達及び／若しくは取り込みを容易にする、又は製剤中のオリゴヌクレオチドの別の有益な特性を提供する製剤を使用して、対象又は細胞環境に送達することができる。一部の実施形態において、KHKの発現を低減するオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）を含む組成物が本明細書に提供される。そのような組成物は

、標的細胞の周囲の環境に又は全身的にのいずれかで対象に投与された場合に、オリゴヌクレオチドの十分な部分が細胞に入って、KHK発現を低減するように、好適に製剤化され得る。任意の各種の好適なオリゴヌクレオチド製剤を使用して、本明細書に開示されるKHKの低減のためのオリゴヌクレオチドを送達することができる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、緩衝溶液、例えば、リン酸緩衝生理食塩水溶液、リポソーム、ミセル構造、及びカプシドに製剤化される。本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドのいずれかは、核酸としてだけでなく、薬学的に許容される塩の形態で提供され得る。

【0212】

カチオン性脂質を用いるオリゴヌクレオチドの製剤を使用して、オリゴヌクレオチドの細胞へのトランスフェクションを容易にすることができる。例えば、カチオン性脂質、例えば、リポフェクチン、カチオン性グリセロール誘導体、及びポリカチオン性分子（例えば、ポリリジン）を使用することができる。好適な脂質としては、Oligofectamine、Lipofectamine (Life Technologies)、NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colo.)、又はFuGene 6 (Roche) が挙げられ、このすべては、製造業者の指示に従って使用することができる。

したがって、一部の実施形態において、製剤は、脂質ナノ粒子を含む。一部の実施形態において、賦形剤は、リポソーム、脂質、脂質複合体、ミクロスフェア、マイクロ粒子、ナノスフェア又はナノ粒子を含むか、又はそうでなければ、それを必要とする対象の細胞、組織、器官若しくは身体への投与のために製剤化され得る（例えば、Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013を参照されたい）。

【0213】

一部の実施形態において、本明細書における製剤は、賦形剤を含む。一部の実施形態において、賦形剤は、組成物に、改善された安定性、改善された吸収、改善された溶解性、及び／又は活性成分の治療増強を付与する。一部の実施形態において、賦形剤は、緩衝剤（例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、トリス塩基、又は水酸化ナトリウム）又は媒体（例えば、緩衝溶液、ペトロラタム、ジメチルスルホキシド、又は鉱油）である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その有効期間を延長するために凍結乾燥され、次いで、使用（例えば、対象への投与）前に溶液にされる。したがって、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つを含む組成物中の賦形剤は、凍結乾燥保護剤（例えば、マンニトール、ラクトース、ポリエチレングリコール又はポリビニルピロリドン）又は崩壊温度調整剤（例えば、デキストラン、Ficoll (商標) 又はゼラチン）であってもよい。

一部の実施形態において、医薬組成物は、意図される投与の経路に適合するように製剤化される。投与の経路の例としては、非経口（例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮内、皮下）、経口（例えば、吸入）、経皮（例えば、局所）、経粘膜及び直腸投与が挙げられる。

【0214】

注射使用に好適な医薬組成物としては、無菌水溶液（水溶性の場合）又は分散液、及び無菌注射溶液若しくは分散液の即時調製のための無菌粉末が挙げられる。静脈内投与のために、好適な担体としては、生理的食塩水、静菌水、Cremophor EL (商標) (BASF, Parsippany, N. J.) 又はリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) が挙げられる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液状ポリエチレングリコールなど）、及びその好適な混合物を含有する溶媒又は分散媒であり得る。多くの場合において、組成物中に、等張剤、例えば、糖、多価アルコール、例えば、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムを含むことが好ましい。無菌注射溶液は、必要な量のオリゴヌクレオチドを、選択された溶媒に上記に列挙された成分の1つ又は組み合わせとともに組み込み、必要により続いて滅菌濾過することによって調製することができる。

【0215】

一部の実施形態において、組成物は、少なくとも約0.1%又はそれよりも多くの治療剤（例えば、KHK発現を低減するためのdsRNAiオリゴヌクレオチド）を含有し得るが、活性成分のパーセンテージは、総組成物の質量又は体積の約1%～80%又はそれよりも多くであり得る。溶解性、生物学的利用率、生物学的半減期、投与の経路、製品の有効期間、並びに他の薬理学的考慮事項などの因子は、そのような医薬製剤を調製する当業者に企図され、そのようなものとして、各種の投薬量及び処置レジメンが望ましくあり得る。

【0216】

使用の方法

KHK発現の低減

一部の実施形態において、本開示は、有効量の本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNAiオリゴヌクレオチド）を、細胞又は細胞の集団に接触又は送達して、KHK発現を低減するための方法を提供する。一部の実施形態において、KHK発現の低減は、細胞における、KHK mRNA、KEKタンパク質、又はKHK活性の量又はレベルの低減を測定することによって決定される。方法としては、本明細書に記載される方法及び当業者に公知の方法が挙げられる。

本明細書に提供される方法は、任意の適切な細胞型において有用である。一部の実施形態において、細胞は、KHK mRNAを発現する任意の細胞（例えば、肝細胞）である。一部の実施形態において、細胞は、対象から得られた初代細胞である。一部の実施形態において、初代細胞は、細胞がその天然の表現型特性を実質的に維持するように、限定された数の継代を受けている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドが送達される細胞は、エクスピボ又はインビトロである（すなわち、培養物中の細胞又は細胞が存在する器官に送達され得る）。

【0217】

一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、限定されるものではないが、オリゴヌクレオチドを含有する溶液の注射、オリゴヌクレオチドに覆われた粒子による照射、細胞若しくは細胞の集団をオリゴヌクレオチドを含有する溶液に曝露すること、又はオリゴヌクレオチドの存在下での細胞膜のエレクトロポレーションを含む、当技術分野において公知の核酸送達方法を使用して、細胞又は細胞の集団に送達される。オリゴヌクレオチドを細胞に送達するための当技術分野において公知の他の方法、例えば、脂質媒介担体輸送、化学物質媒介輸送、及びリン酸カルシウムなどのカチオン性リポソームトランスフェクションなどを使用してもよい。

【0218】

一部の実施形態において、KHK発現の低減は、1つ若しくは複数の分子、KHK発現に関連する細胞若しくは細胞の集団の特性若しくは特徴を評価するアッセイ又は技法によって、或いは細胞若しくは細胞の集団におけるKHK発現を直接示す分子（例えば、KHK mRNA又はKHKタンパク質）を評価するアッセイ又は技法によって決定される。一部の実施形態において、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドがKHK発現を低減する程度は、オリゴヌクレオチドと接触した細胞又は細胞の集団におけるKHK発現を、適切な対照（例えば、オリゴヌクレオチドと接触していないか、又は対照オリゴヌクレオチドと接触した、適切な細胞又は細胞の集団）と比較することによって評価される。一部の実施形態において、対照の細胞又は細胞の集団におけるKHK発現の対照量又はレベルは、対照量又はレベルが、アッセイ又は技法が行われるあらゆる場合に測定することが必要ではないように、予め決定される。所定のレベル又は値は、各種の形態を取ることができる。一部の実施形態において、所定のレベル又は値は、中央値又は平均などの単一のカットオフ値であり得る。

【0219】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNAiオリゴヌクレオチド）を細胞又は細胞の集団に接触又は送達することで、オリゴヌ

10

20

30

40

50

クレオチドと接触していないか、又は対照オリゴヌクレオチドと接触した細胞又は細胞の集団におけるKHK発現の低減をもたらす。一部の実施形態において、KHK発現の低減は、KHK発現の対照量又はレベルと比べて、約1%以下、約5%以下、約10%以下、約15%以下、約20%以下、約25%以下、約30%以下、約35%以下、約40%以下、約45%以下、約50%以下、約55%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、又は約90%以下である。一部の実施形態において、KHK発現の対照量又はレベルは、本明細書におけるオリゴヌクレオチドと接触していない細胞又は細胞の集団におけるKHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の量又はレベルである。一部の実施形態において、本明細書における方法によるオリゴヌクレオチドの細胞又は細胞の集団への送達の効果は、任意の有限の期間又は時間量（例えば、分、時間、日、週、月）後に評価される。例えば、一部の実施形態において、KHK発現は、オリゴヌクレオチドを細胞又は細胞の集団に接触又は送達した少なくとも約4時間後、約8時間後、約12時間後、約18時間後、約24時間後；或いは少なくとも約1日後、約2日後、約3日後、約4日後、約5日後、約6日後、約7日後、約8日後、約9日後、約10日後、約11日後、約12日後、約13日後、約14日後、約21日後、約28日後、約35日後、約42日後、約49日後、約56日後、約63日後、約70日後、約77日後、若しくは約84日後、又はそれよりも後に、細胞又は細胞の集団において決定される。一部の実施形態において、KHK発現は、オリゴヌクレオチドを細胞又は細胞の集団に接触又は送達した少なくとも約1か月後、約2か月後、約3か月後、約4か月後、約5か月後、若しくは約6か月後、又はそれよりも後に、細胞又は細胞の集団において決定される。

10

20

【0220】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドを含む鎖（例えば、そのセンス鎖及びアンチセンス鎖）を細胞中で発現するように操作されている導入遺伝子の形態で送達される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドを発現するように操作された導入遺伝子を使用して送達される。導入遺伝子は、ウイルスベクター（例えば、アデノウイルス、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、又は単純ヘルペスウイルス）又は非ウイルスベクター（例えば、プラスミド又は合成mRNA）を使用して送達され得る。一部の実施形態において、導入遺伝子は、対象に直接注射することができる。

30

【0221】

処置方法

本開示は、医薬として使用するための、特に、KHKの発現に関連する疾患、障害、及び状態の処置のための方法において使用するためのオリゴヌクレオチドを提供する。本開示はまた、KHK発現を低減することから利益を得るであろう対象（例えば、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有するヒト）を処置するために使用するための又は使用するために適応されるオリゴヌクレオチドを提供する。一部の関連において、本開示は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するために使用するための又は使用するために適応されるオリゴヌクレオチドを提供する。本開示はまた、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を処置するための医薬又は医薬組成物の製造において使用するための又は使用するために適応されるオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、使用するための又は使用するために適応されるオリゴヌクレオチドは、KHK mRNAを標的にし、KHK発現を低減する（例えば、RNAi経路を介して）。一部の実施形態において、使用するための又は使用するために適応されるオリゴヌクレオチドは、KHK mRNAを標的にし、KHK mRNA、KHKタンパク質及び／又はKHK活性の量又はレベルを低減する。

40

【0222】

加えて、本明細書における方法の一部の実施形態において、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象又はそれに罹りやすい対象は、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、二本鎖オリゴヌクレオチド）による処置のために選択される。一部の

50

実施形態において、方法は、限定されるものではないが、KHK mRNA、KHKタンパク質、又はその組み合わせなどのKHK発現に関連する疾患、障害又は状態についてのマーカー（例えば、バイオマーカー）を有する個体、又はそれに罹りやすい個体を選択する工程を含む。同様に、下記に詳述するように、本開示によって提供される方法の一部の実施形態は、KHK発現のマーカー（例えば、KHK）についてのベースライン値を測定又は得る工程、及び次いで、そのようにして得られた値を、1つ若しくは複数の他のベースライン値又は対象にオリゴヌクレオチドを投与した後に得られた値と比較して、処置の有効性を評価する工程などの工程を含む。

【0223】

本開示はまた、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有するか、有する疑いがあるか、又は発生するリスクがある対象を本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドで処置する方法を提供する。一部の態様において、本開示は、本明細書におけるオリゴヌクレオチドを使用して、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を処置する方法、又はその開始若しくは進行を減弱する方法を提供する。他の態様において、本開示は、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドを使用して、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象において1つ又は複数の治療的利益を達成するための方法を提供する。本明細書における方法の一部の実施形態において、対象は、治療有効量の本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つ又は複数に投与することによって処置される。一部の実施形態において、処置は、KHK発現を低減することを含む。一部の実施形態において、対象は、治療的に処置される。一部の実施形態において、対象は、予防的に処置される。

【0224】

本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書における1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）、又は1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、KHK発現は、対象において低減され、それによって対象が処置される。一部の実施形態において、KHK mRNAの量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、KHKタンパク質の量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、KHK活性の量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、トリグリセリド（TG）（例えば、1つ若しくは複数のTG、又は総TG）の量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、血漿グルコースの量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、血圧（例えば、収縮期圧、拡張期圧、又はその両方）の量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、腹部脂肪質の量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、コレステロール（例えば、総コレステロール、LDLコレステロール、及び／又はHDLコレステロール）の量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、脂肪肝の量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、肝線維症の量又はレベルは、対象において低減される。一部の実施形態において、総コレステロールとHDLコレステロールの比は、対象において変化する。一部の実施形態において、以下の任意の組み合わせは、対象において低減される又は変化する：KHK発現、KHK mRNAの量又はレベル、KHKタンパク質の量又はレベル、KHK活性の量又はレベル、血糖の量又はレベル、腹部脂肪の量又はレベル、血圧の量又はレベル、TGの量又はレベル、コレステロール及び／又は総コレステロールとHDLコレステロールの比の量又はレベル、脂肪肝の量又はレベル、並びに肝線維症の量又はレベル。

【0225】

本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）、又はオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHKに関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、KHK発現は、対象において、1つ又は複数のオリゴヌクレオチド又は医薬組成物の投与前のKHK発現と比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約

50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。一部の実施形態において、KHK発現は、対象において、1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を受けていないか、或いは対照の1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド、医薬組成物又は処置を受けている対象（例えば、参照又は対照対象）におけるKHK発現と比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。

【0226】

本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書における1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド、又は1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、KHK mRNAの量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物の投与前のKHK mRNAの量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。一部の実施形態において、KHK mRNAの量又はレベルは、対象において、1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を受けていないか、或いは対照の1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド、医薬組成物又は処置を受けている対象（例えば、参照又は対照対象）におけるKHK mRNAの量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。

【0227】

本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書における1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド、又は1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、KHKタンパク質の量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物の投与前のKHKタンパク質の量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。一部の実施形態において、KHKタンパク質の量又はレベルは、対象において、1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド又は医薬組成物を受けていないか、或いは対照の1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド、医薬組成物又は処置を受けている対象（例えば、参照又は対照対象）におけるKHKタンパク質の量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。

【0228】

本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書における1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）、又は1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHKに関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、KHK活性／発現の量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物の投与前のKHK活性の量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。一部の実施形態において、KHK活性の量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物を受けていないか、或いは対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物又は処置を受けている対象（例えば、参照又は対照対象）におけるKHK活性の量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約

40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。

【0229】

本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド、又はオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、TG（例えば、1つ若しくは複数のTG、又は総TG）の量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物の投与前のTGの量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。一部の実施形態において、TGの量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物を受けていないか、或いは対照オリゴヌクレオチド、医薬組成物又は処置を受けている対象（例えば、参照又は対照対象）におけるTGの量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。

10

【0230】

一般に、ヒト患者についての正常な又は望ましいTG範囲は、血液の $<150\text{ mg/dL}$ であり、 <100 が、理想と考えられている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、 $\geq 150\text{ mg/dL}$ のTGの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、高TGレベルのボーダーラインと考えられる $150\sim 199\text{ mg/dL}$ の範囲のTGの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、高TGレベルと考えられる $200\sim 499\text{ mg/dL}$ の範囲のTGの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、非常に高TGレベルと考えられる 500 mg/dL 以上（すなわち、 $\geq 500\text{ mg/dL}$ ）の範囲のTGの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、 $\geq 150\text{ mg/dL}$ 、 $\geq 200\text{ mg/dL}$ 又は $\geq 500\text{ mg/dL}$ であるTGの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、 $200\sim 499\text{ mg/dL}$ 又は 500 mg/dL 以上のTGの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、 $\geq 200\text{ mg/dL}$ であるTGの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）、又はオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、コレステロール（例えば、総コレステロール、LDLコレステロール、及び／又はHDLコレステロール）の量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物の投与前のコレステロールの量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。一部の実施形態において、コレステロールの量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物を受けていないか、或いは対照オリゴヌクレオチド、医薬組成物又は処置を受けている対象（例えば、参照又は対照対象）におけるコレステロールの量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。

20

30

40

【0231】

一般に、成人ヒト患者についての正常な又は望ましいコレステロール範囲（総コレステ

50

ロール)は、血液の $<200\text{mg/dL}$ である。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、 $\geq 200\text{mg/dL}$ のコレステロールの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、高コレステロールレベルのボーダーラインと考えられる $200\sim 239\text{mg/dL}$ の範囲のコレステロールの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、高コレステロールレベルであると考えられる 240mg/dL 以上の範囲(すなわち、 $\geq 240\text{mg/dL}$)のコレステロールの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、 $200\sim 239\text{mg/dL}$ 又は 240mg/dL 以上のコレステロールの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、 $\geq 200\text{mg/dL}$ 又は $\geq 240\text{mg/dL}$ 以上であるコレステロールの量又はレベルを有すると特定又は決定されている。

10

【0232】

本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド、又はオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、肝線維症の量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物の投与前の肝線維症の量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。一部の実施形態において、肝線維症の量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物を受けていないか、或いは対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物又は処置を受けている対象(例えば、参照又は対照対象)における肝線維症の量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。

20

【0233】

本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド、又はオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、脂肪肝の量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物の投与前の脂肪肝の量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。一部の実施形態において、脂肪肝の量又はレベルは、対象において、オリゴヌクレオチド又は医薬組成物を受けていないか、或いは対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物又は処置を受けている対象(例えば、参照又は対照対象)における脂肪肝の量又はレベルと比較した場合に、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超低減される。

30

KHK発現、KHK mRNA、KHKタンパク質、KHK活性、TG、血漿グルコース又はコレステロールの量又はレベル、対象における又は対象からの試料における量又は活性を決定するための好適な方法は、当技術分野において公知である。さらに、本明細書に示される実施例は、KHK発現を決定するための方法を説明する。

40

【0234】

一部の実施形態において、KHK発現、KHK mRNA、KHKタンパク質、KHK活性、TG、血漿グルコース又はコレステロールの量又はレベルは、細胞(例えば、肝細胞)、細胞の集団若しくは群(例えば、オルガノイド)、器官(例えば、肝臓)、血液若しくはその画分(例えば、血漿)、組織(例えば、肝臓組織)、試料(例えば、肝臓生検試料)、又は対象から得られた若しくは単離された任意の他の適切な生物材料において低減される。一部の実施形態において、KHK発現、KHK mRNA、KHKタンパク質

50

、KHK活性、TG、血漿グルコース若しくはコレステロールの量若しくはレベル、又はその任意の組み合わせは、1超の種類の細胞（例えば、肝細胞、及び1つ又は複数の他の種類の細胞）、1超の細胞の群、1超の器官（例えば、肝臓、及び1つ若しくは複数の他の器官）、血液の1超の画分（例えば、血漿、及び1つ又は複数の他の血液画分）、1超の種類の組織（例えば、肝臓組織、及び1つ又は複数の他の種類の組織）、又は1超の試料の種類（例えば、肝臓生検試料、及び1つ又は複数の他の種類の生検試料）において低減される。

【0235】

一般に、ヒト患者についての正常な又は望ましい血糖レベルは、 $<140\text{ mg/dL}$ である。食後2時間の $140\sim199\text{ mg/dL}$ の血糖レベルは、糖尿病前症を示し、 $>200\text{ mg/dL}$ は、糖尿病を示す。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、糖尿病前症と考えられる約 $140\text{ mg/dL}\sim$ 約 199 mg/dL の血糖のレベルを有すると特定又は決定されている。一部の実施形態において、処置のために選択される患者又は処置される患者は、糖尿病と考えられる $\geq 200\text{ mg/dL}$ の血糖のレベルを有すると特定又は決定されている。本明細書における方法の一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）、又はオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、血糖の量又はレベルは、正常又は糖尿病前症の範囲まで低減される。

【0236】

KHK発現に関連する疾患、障害又は状態の例としては、限定されるものではないが、グルコース不耐性、糖尿病前症、1型糖尿病、2型糖尿病、代謝性肝疾患、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、薬物誘発性肝疾患、アルコール誘発性肝疾患、感染病原体誘発性肝疾患、炎症性肝疾患、免疫系機能障害媒介性肝疾患、脂質異常症、心血管疾患、再狭窄、シンドロームX、メタボリックシンドローム、糖尿病、肥満、高血圧症、慢性胆管症、例えば、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、胆道閉鎖症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症3型（PFIC3）、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、肝臓がん、肝細胞癌、胃腸がん、胃がん、結腸直腸がん、代謝性疾患誘発性肝線維症又は肝硬変、NAFLD誘発性線維症又は肝硬変、NASH誘発性線維症又は肝硬変、アルコール誘発性肝線維症又は肝硬変、薬物誘発性肝線維症又は肝硬変、放射線療法又は化学療法誘発性線維症又は肝硬変、胆管線維症、任意の慢性胆汁うっ滞性疾患に起因する肝線維症又は肝硬変、任意の病因による腸線維症、クローン病誘発性線維症、潰瘍性大腸炎誘発性線維症、腸（例えば、小腸）線維症、結腸線維症、胃線維症、尿酸上昇の疾患（例えば、高尿酸血症、痛風）、砂糖の渴望、アルコールの渴望、アルドラーゼB欠乏症、遺伝性フルクトース不耐性、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、腎線維症、肝不全、肝機能喪失、凝固障害、脂肪性肝炎、血糖コントロール障害、並びに他のKHK関連の代謝関連障害及び疾患が挙げられる。本明細書において特に興味をもたれるのは、メタボリックシンドローム、高トリグリセリド血症、NAFLD、NASH、肥満、又はその組み合わせである。

【0237】

それらの高い特異性を理由として、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）は、細胞及び組織、又は器官（例えば、肝臓）の標的遺伝子のmRNAを特異的に標的にする。疾患の予防において、標的遺伝子は、疾患の開始若しくは維持に必要なもの、又は疾患を罹患するより高いリスクに関連すると特定されているものであり得る。疾患の処置において、オリゴヌクレオチドを、疾患を示している又はそれを媒介する原因となる細胞、組織、又は器官（例えば、肝臓）と接触させることができる。例えば、KHK発現に関連する障害又は状態に関連する野生型（すなわち、ネイティブ）又は変異遺伝子の全部又は一部と実質的に同一であるオリゴヌクレオチドを、肝細胞又は他の肝臓細胞などの目的の細胞型又は組織型と接触又はそれに導入してもよい。

一部の実施形態において、標的遺伝子は、ヒト標的などの任意の哺乳動物由来の標的遺

10

20

30

40

50

伝子であってもよい。任意の遺伝子は、本明細書に記載される方法に従ってサイレンシングされてもよい。

【0238】

本明細書に記載される方法は、典型的には、有効量の本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）、すなわち、望ましい治療結果を生じることができる量を対象に投与する工程を含む。治療的に許容される量は、疾患又は障害を治療的に処置することができる量であり得る。任意のある対象のための適切な投薬量は、対象のサイズ、体表面積、年齢、投与される特定の組成物、組成物中の活性成分、投与の回数及び経路、全体的な健康、並びに共に投与される他の薬物を含む、ある特定の因子に依存する。

10

一部の実施形態において、対象は、経腸的（例えば、経口、胃栄養チューブによる、十二指腸栄養チューブによる、胃瘻を介して、又は直腸的）、非経口（例えば、皮下注射、静脈内注射又は注入、動脈内注射又は注入、骨内注入、筋肉内注射、大脳内注射、脳室内注射、くも膜下腔内）、局所（例えば、皮膚上、吸入、点眼薬を介して、又は粘膜を通して）、又は標的器官（例えば、対象の肝臓）への直接注射によってのいずれかで、本明細書における組成物のいずれか1つを投与される。典型的には、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、静脈内又は皮下投与される。

【0239】

非限定的な一連の例として、本明細書におけるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）は、典型的には、年に4回（3か月ごとに1回）、隔月（2か月ごとに1回）、毎月又は毎週投与されるであろう。例えば、オリゴヌクレオチドは、毎週、又は2若しくは3週間の間隔で投与されてもよい。或いは、オリゴヌクレオチドは、毎日投与されてもよい。一部の実施形態において、対象は、オリゴヌクレオチドの1回又は複数回の負荷用量、続いてオリゴヌクレオチドの1回又は複数回の維持用量を投与される。

20

【0240】

一部の実施形態において、本明細書における複数のオリゴヌクレオチドは、単独で又は組み合わせて投与される。一部の実施形態において、本明細書における複数のオリゴヌクレオチドは、同時に、逐次（任意の順序で）、又は断続的に、組み合わせて投与される。例えば、2つのオリゴヌクレオチドは、同時に共投与されてもよい。或いは、1つのオリゴヌクレオチドが投与され、任意の時間量の後（例えば、1時間、1日、1週間又は1か月）、第2のオリゴヌクレオチドの投与が続いてもよい。

30

一部の実施形態において、処置される対象は、ヒト若しくは非ヒト霊長類、又は他の哺乳動物対象である。他の例示的な対象としては、飼育動物、例えば、イヌ及びネコ；家畜、例えば、ウマ、ウシ、ブタ、ヤギ、及びニワトリ；並びに動物、例えば、マウス、ラット、モルモット、及びハムスターが挙げられる。

【0241】

一部の実施形態において、本明細書における1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）、又はオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物の単回用量は、KHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象に投与され、その結果、KHK mRNA及び／又はKHKタンパク質、好ましくはKHKタンパク質の量又はレベルは、対象において低減される。KHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の量又はレベルの前記低減は、オリゴヌクレオチド若しくは医薬組成物を受けていないか、又は1つ若しくは複数の対照のオリゴヌクレオチド若しくは医薬組成物若しくは処置を受けている対象（例えば、参照又は対照対象）におけるKHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の量又はレベルとの比較によって、或いは好ましくは、オリゴヌクレオチド若しくは医薬組成物の投与前のKHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の量又はレベルとの比較によって、決定されてもよい。KHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の前記量又はレベルは、対象からの肝臓生検試料から決定されてもよい。前記単回用量は、皮下投与されてもよい。オリゴヌクレオチドの前記用量は、対象の体重の10mg／

40

50

kgより低い、例えば、6mg/kg以下、特に、0.01mg/kg～5mg/kgであってもよい。KHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の量又はレベルの前記低減は、オリゴヌクレオチドの単回用量の投与後10日超検出可能であり得る、例えば、これは、投与後28日目、56日目、及び／又は84日目に検出可能なままである。KHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の量又はレベルの前記低減は、例えば、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、又は99%超であってもよい。好ましい実施形態において、KHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の量又はレベルの低減は、本明細書における1つ若しくは複数のオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNA iオリゴヌクレオチド）、又はオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物の単回用量の皮下投与後、28日目、任意に56日目及び／又は84日目に検出可能なままである。

10

【0242】

キット

一部の実施形態において、本開示は、本明細書におけるオリゴヌクレオチド、及び使用説明書を含むキットを提供する。一部の実施形態において、キットは、本明細書におけるオリゴヌクレオチド、並びにキット及び／又はその任意の構成要素の使用説明書を含有する添付文書を含む。一部の実施形態において、キットは、好適な容器中に、本明細書におけるオリゴヌクレオチド、1つ又は複数の対照、並びにさまざまな緩衝液、試薬、酵素、及び当技術分野において周知の他の標準的な成分を含む。一部の実施形態において、容器は、少なくとも1つのバイアル、ウェル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジ、又は他の容器手段を含み、そこに、オリゴヌクレオチドが入れられ、一部の場合において、好適に分注される。一部の実施形態において、追加の構成要素が提供される場合、キットは、この構成要素が入れられる追加の容器を含有する。キットはまた、オリゴヌクレオチド、及び商業販売のために厳重に制限されている任意の他の試薬を含有するための手段を含むことができる。そのような容器としては、所望のバイアルが保持される、注射容器又はブロー成型プラスチック容器が挙げられ得る。容器及び／又はキットは、使用説明書及び／又は警告を有するラベルを含むことができる。

20

一部の実施形態において、キットは、本明細書におけるオリゴヌクレオチド、及び薬学的に許容される担体、又はオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物、並びにそれを必要とする対象におけるKHK発現に関連する疾患、障害又は状態を処置する又はその進行を遅延させるための指示を含む。

30

【0243】

定義

本明細書において使用される場合、「アンチセンスオリゴヌクレオチド」という用語は、標的mRNA、特に、シード配列の全部又は一部に対して相補的な配列を有し、それによって、mRNAと二重鎖を形成することができる、核酸系分子を包含する。したがって、「アンチセンスオリゴヌクレオチド」という用語は、本明細書において使用される場合、「相補的核酸系阻害剤」と称されることがある。

40

【0244】

本明細書において使用される場合、「およそ」又は「約」は、目的の1つ又は複数の値に適用される場合、述べられた参照値に類似する値を指す。ある特定の実施形態において、「約」は、他に述べられない限り又は文脈から他に明白でない限り（そのような数が可能な値の100%を超えるであろう場合を除く）、述べられた参照値のいずれかの方向（超又は未滿）に、25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%以下内にある値の範囲を指す。

本明細書において使用される場合、「投与する」「投与すること」「投与」などは、物質（例えば、オリゴヌクレオチド）を、（例えば、対象における状態を処置するために）薬理学的に有用な様式で対象に提供することを指す。

50

【0245】

本明細書において使用される場合、「減弱する」、「減弱すること」、「減弱」などは、低減すること又は有効に停止することを指す。非限定的な例として、本明細書における処置の1つ又は複数は、対象における脂質異常症／高トリグリセリド血症／高脂血症、NAFLD、NASH、若しくはグルコース不耐性の開始若しくは進行を低減又は有効に停止し得る。この減弱は、例えば、脂質異常症／高トリグリセリド血症／高脂血症、NAFLD、NASH、若しくはグルコース不耐性の1つ若しくは複数の態様（例えば、症状、組織特徴、及び細胞、炎症又は免疫学的活性など）の減少、脂質異常症／高トリグリセリド血症／高脂血症、NAFLD、NASH、若しくはグルコース不耐性の1つ若しくは複数の態様の検出可能な進行（悪化）がないこと、又はそれらが他に予期される可能性がある場合に対象において脂質異常症／高トリグリセリド血症／高脂血症、NAFLD、NASH、若しくはグルコース不耐性の検出可能な態様がないことによって例示され得る。

10

【0246】

本明細書において使用される場合、「相補的」は、2つのヌクレオチドが互いと塩基対を形成することを可能にする2つのヌクレオチド間の構造的関係（例えば、2つの逆の核酸における、又は単一の核酸鎖の逆の領域における）を指す。例えば、逆の核酸のピリミジンヌクレオチドに対して相補的であるある核酸のプリンヌクレオチドは、互いと水素結合を形成することによって、一緒に塩基対形成し得る。一部の実施形態において、相補的ヌクレオチドは、ワトソン-クリック様式、又は安定な二重鎖の形成を可能にする任意の他の様式で、塩基対形成することができる。一部の実施形態において、2つの核酸は、本明細書に記載されるように、相補性領域を形成するための互いと相補的である複数のヌクレオチドの領域を有していてもよい。

20

【0247】

本明細書において使用される場合、「デオキシリボヌクレオチド」は、リボヌクレオチドと比較した場合に、その五炭糖の2'位にヒドロキシルの代わりに水素を有するヌクレオチドを指す。修飾デオキシリボヌクレオチドは、2'位以外の原子の1つ又は複数の修飾又は置換を有するデオキシリボヌクレオチドであり、糖、ホスフェート基、若しくは塩基における又はその修飾又は置換を含む。

【0248】

本明細書において使用される場合、「二本鎖オリゴヌクレオチド」又は「dsオリゴヌクレオチド」は、実質的に二重鎖形態であるオリゴヌクレオチドを指す。一部の実施形態において、二本鎖オリゴヌクレオチドの二重鎖領域の相補的塩基対形成は、共有結合的に別の核酸鎖のヌクレオチドの逆平行配列間で形成される。一部の実施形態において、二本鎖オリゴヌクレオチドの二重鎖領域の相補的塩基対形成は、共有結合的に連結された核酸鎖のヌクレオチドの逆平行配列間で形成される。一部の実施形態において、二本鎖オリゴヌクレオチドの二重鎖領域の相補的塩基対形成は、折りたたまれた（例えば、ヘアピンを介して）単一の核酸鎖から形成されて、一緒に塩基対形成するヌクレオチドの相補的な逆平行配列を提供する。一部の実施形態において、二本鎖オリゴヌクレオチドは、互いと完全に二重鎖である2つの共有結合的に別の核酸鎖を含む。しかしながら、一部の実施形態において、二本鎖オリゴヌクレオチドは、部分的に二重鎖である（例えば、一方又は両方の末端にオーバーハングを有する）2つの共有結合的に別の核酸鎖を含む。一部の実施形態において、二本鎖オリゴヌクレオチドは、部分的に相補的であり、したがって、内部ミスマッチ又は末端ミスマッチを含み得る1つ又は複数のミスマッチを有し得るヌクレオチドの逆平行配列を含む。

30

40

本明細書において使用される場合、「二重鎖」は、核酸（例えば、オリゴヌクレオチド）への言及において、ヌクレオチドの2つの逆平行配列の相補的塩基対形成により形成される構造を指す。

本明細書において使用される場合、「賦形剤」は、組成物に含まれて、例えば、所望の堅牢性若しくは安定化効果を提供し得るか、又はそれに寄与し得る、非治療剤を指す。

本明細書において使用される場合、「グルコース不耐性」という語句は、血糖の正常よ

50

りも高いレベルをもたらす代謝状態を指す。グルコース不耐性は、1型、1.5型、及び2型糖尿病を含み得る。

【0249】

本明細書において使用される場合、「肝細胞 (hepatocyte)」又は「肝細胞 (hepatocytes)」は、肝臓の実質組織の細胞を指す。これらの細胞は、肝臓の質量の約70%~85%を構成し、血清アルブミン、FBN、及び凝固因子のプロトロンビン群 (第3及び第4因子を除く) を製造する。肝細胞系列の細胞についてのマーカーとしては、限定されるものではないが、トランスチレチン (Ttr)、グルタミン合成酵素 (Glu)、肝細胞核因子1a (Hnf1a) 及び肝細胞核因子4a (Hnf4a) が挙げられる。成熟肝細胞についてのマーカーとしては、限定されるものではないが、チトクロムP450 (Cyp3a11)、フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ (Fah)、グルコース6-リン酸 (G6p)、アルブミン (Alb) 及びOC2-2F8が挙げられ得る。例えば、Huch et al. (2013) Nature 494:247-50を参照されたい。

10

【0250】

本明細書において使用される場合、「肝毒性剤」は、肝臓に対してそれ自身が毒性であるか、又は肝臓に対して毒性である代謝産物を形成するように処理され得る、化学物質、ウイルス又は他の物質を指す。肝毒性剤は、限定されるものではないが、四塩化炭素 (CCl₄)、アセトアミノフェン (パラセタモール)、塩化ビニル、ヒ素、クロロホルム、非ステロイド性抗炎症薬 (アスピリン及びフェニルブタゾンなど) が挙げられ得る。

20

【0251】

本明細書において使用される場合、「ケトヘキソキナーゼ」又は「KHK」という用語は、酵素、具体的には、フルクトースのリン酸化を触媒する肝臓フルクトキナーゼを指す。KHK遺伝子は、2つのタンパク質アイソフォーム (KHK-A及びKHK-C) をコードする。2つの産物は、選択的スプライシングによって、同じ一次転写産物から生じる。「KHK」という用語は、他に述べられない限り、両方のアイソフォームを指すことが意図される。「KHK」は、タンパク質をコードする遺伝子も指し得る。

本明細書において使用される場合、「不安定リンカー」は、切断され得る (例えば、酸性pHによって) リンカーを指す。「かなり安定なリンカー」は、切断できないリンカーを指す。

本明細書において使用される場合、「肝臓の炎症」又は「肝炎」は、肝臓が、特に、肝毒性剤への曝露によって引き起こされ得るような傷害又は感染の結果として、腫大、機能障害及び/又は痛むようになる身体的状態を指す。症状としては、黄疸 (皮膚又は眼の黄化)、疲労、脱力、悪心、嘔吐、食欲低下及び体重減少が挙げられ得る。肝臓の炎症は、処置されないままの場合、線維症、肝硬変、肝不全又は肝臓がんに行進することがある。

30

【0252】

本明細書において使用される場合、「肝線維症 (liver fibrosis)」又は「肝線維症 (Liver Fibrosis)」又は「肝臓の線維症 (fibrosis of the liver)」は、炎症及び肝臓細胞死から生じるコラーゲン (I、III、IV)、FBN、アンデュリン、エラスチン、ラミニン、ヒアルロナン及びプロテオグリカンを含み得る細胞外マトリックスタンパク質の肝臓における過剰な蓄積を指す。肝線維症は、処置されないままの場合、肝硬変、肝不全又は肝臓がんに行進することがある。

40

本明細書において使用される場合、「ループ」は、互いと十分に相補的である核酸の2つの逆平行領域に隣接する核酸 (例えば、オリゴヌクレオチド) の対形成していない領域を指し、その結果、適切なハイブリダイゼーション条件下 (例えば、リン酸緩衝液において、細胞において)、対形成していない領域に隣接する2つの逆平行領域は、ハイブリダイズして、二重鎖 (「ステム」と称される) を形成する。

【0253】

本明細書において使用される場合、「メタボリックシンドローム」又は「代謝性肝疾患」は、限定されるものではないが、以下の医学的状态：腹部肥満、血圧上昇、空腹時血漿

50

グルコース上昇、高血清トリグリセリド、肝線維症、及び高密度リポタンパク質（HDL）レベルの低いレベルを含む、関連する医学的状態及び関連する病状のクラスターによって特徴付けられる障害を指す。本明細書において使用される場合、メタボリックシンドローム又は代謝性肝疾患という用語は、メタボリックシンドローム及び代謝性肝疾患、本文書全体にわたって使用される状態の拡大リストに関連する広範な直接的及び間接的な徴候、疾患及び病状を包含し得る。

【0254】

本明細書において使用される場合、「修飾ヌクレオチド間連結」は、ホスホジエステル結合を含む参照ヌクレオチド間連結と比較した場合に、1つ又は複数の化学修飾を有するヌクレオチド間連結を指す。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、天然に存在しない連結である。典型的には、修飾ヌクレオチド間連結は、修飾ヌクレオチド間連結が存在する核酸に1つ又は複数の望ましい特性を付与する。例えば、修飾ヌクレオチド間連結は、熱的安定性、分解に対する耐性、ヌクレアーゼ耐性、溶解性、生物学的利用率、生物活性、免疫原性の低減などを改善し得る。

10

【0255】

本明細書において使用される場合、「修飾ヌクレオチド」は、アデニンリボヌクレオチド、グアニンリボヌクレオチド、シトシンリボヌクレオチド、ウラシルリボヌクレオチド、アデニンデオキシリボヌクレオチド、グアニンデオキシリボヌクレオチド、シトシンデオキシリボヌクレオチド及びチミジンデオキシリボヌクレオチドから選択される対応する参照ヌクレオチドと比較した場合に、1つ又は複数の化学修飾を有するヌクレオチドを指す。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、天然に存在しないヌクレオチドである。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、その糖、核酸塩基及び／又はホスフェート基に1つ又は複数の化学修飾を有する。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、対応する参照ヌクレオチドにコンジュゲートされた1つ又は複数の化学部分を有する。典型的には、修飾ヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドが存在する核酸に1つ又は複数の望ましい特性を付与する。例えば、修飾ヌクレオチドは、熱的安定性、分解に対する耐性、ヌクレアーゼ耐性、溶解性、生物学的利用率、生物活性、免疫原性の低減などを改善し得る。

20

本明細書において使用される場合、「切れ目が入ったテトラループ構造」は、別々のセンス（パッセンジャー）鎖及びアンチセンス（ガイド）鎖によって特徴付けられるRNA iオリゴヌクレオチドの構造を指し、ここで、センス鎖は、アンチセンス鎖との相補性領域を有し、鎖の少なくとも1つは、一般にセンス鎖であり、少なくとも1つの鎖内で形成される隣接ステム領域を安定化するように構成されたテトラループを有する。

30

【0256】

本明細書において使用される場合、「オリゴヌクレオチド」は、短い核酸（例えば、約100ヌクレオチド未満の長さ）を指す。オリゴヌクレオチドは、一本鎖（ss）又はdsであり得る。オリゴヌクレオチドは、二重鎖領域を有していてもよく、又は有していてもよい。一連の非限定的な例として、オリゴヌクレオチドは、限定されるものではないが、低分子干渉RNA（siRNA）、マイクロRNA（miRNA）、低分子ヘアピン型RNA（shRNA）、ダイサー基質干渉RNA（DsiRNA）、アンチセンスオリゴヌクレオチド、短鎖siRNA又はss siRNAであってもよい。一部の実施形態において、二本鎖（dsRNA）は、RNA iオリゴヌクレオチドである。

40

【0257】

本明細書において使用される場合、「オーバーハング」（又は「オーバーハング配列」）は、1つの鎖又は領域が二重鎖を形成する相補鎖の末端を越えて伸長している1つの鎖又は領域から生じる末端非塩基対形成ヌクレオチドを指す。一部の実施形態において、オーバーハングは、dsRNAの5'末端又は3'末端の二重鎖領域から伸長している1つ又は複数の対形成していないヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、オーバーハングは、dsRNAのアンチセンス鎖又はセンス鎖における3'又は5'オーバーハングである。

50

【0258】

本明細書において使用される場合、「ホスフェートアナログ」は、ホスフェート基の静電的及び立体的特性を模倣する化学部分を指す。一部の実施形態において、ホスフェートアナログは、5'-ホスフェートの代わりにオリゴヌクレオチドの5'末端ヌクレオチドに位置し、これは、多くの場合、酵素的除去に感受性である。一部の実施形態において、5'-ホスフェートアナログは、ホスフェート耐性連結を含有する。ホスフェートアナログの例としては、限定されるものではないが、5'ホスホネート、例えば、5'メチレンホスホネート(5'-MP)及び5'-(E)-ビニルホスホネート(5'-VP)が挙げられる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、5'末端ヌクレオチドで、糖の4'-炭素の位置にホスフェートアナログを有する(「4'-ホスフェートアナログ」と称される)。4'-ホスフェートアナログの例は、オキシメチルホスホネートであり、ここで、オキシメチル基の酸素原子は、糖部分(例えば、その4'-炭素)又はそのアナログに結合している。例えば、米国特許公開第2019-0177729号を参照されたい。他の修飾が、オリゴヌクレオチドの5'末端について開発されている(例えば、国際特許出願第WO2011/133871号;米国特許第8,927,513号;及びPrakash et al. (2015) NUCLEIC ACIDS RES. 43:2993-3011を参照されたい)。

10

【0259】

本明細書において使用される場合、遺伝子(例えば、KHK)の「低減された発現」は、RNA転写産物(例えば、KHK mRNA)若しくは遺伝子によってコードされるタンパク質の量若しくはレベルの減少、及び/又は適切な参照(例えば、参照の細胞、細胞の集団、試料又は対象)と比較した場合に、細胞、細胞の集団、試料又は対象における遺伝子の活性の量又はレベルの減少を指す。例えば、細胞を本明細書におけるオリゴヌクレオチド(例えば、KHK mRNAを含むヌクレオチド配列に対して相補的であるヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖を含むオリゴヌクレオチド)と接触させる行為は、dsRNAで処置されていない細胞と比較した場合に、KHK mRNA、タンパク質及び/又は活性の量又はレベルの減少をもたらす得る(例えば、RNAi経路によるKHK mRNAの分解を介して)。同様に、本明細書において使用される場合、「発現を低減すること」は、遺伝子(例えば、KHK)の低減された発現をもたらす行為を指す。

20

本明細書において使用される場合、「KHK発現の低減」は、適切な参照(例えば、参照の細胞、細胞の集団、試料、又は対象)と比較した場合に、細胞、細胞の集団、試料若しくは対象におけるKHK mRNA、KHKタンパク質及び/又はKHK活性の量又はレベルの減少を指す。

30

【0260】

本明細書において使用される場合、「相補性領域」は、適切なハイブリダイゼーション条件(例えば、リン酸緩衝液における、細胞におけるなど)下、2つのヌクレオチドの配列間でハイブリダイゼーションを可能にするヌクレオチドの逆平行配列に対して十分に相補的である核酸(例えば、dsRNA)のヌクレオチドの配列を指す。一部の実施形態において、本明細書におけるオリゴヌクレオチドは、mRNA標的配列に対する相補性領域を有する標的化配列を含む。一部の実施形態において、相補性領域は、完全に相補的である。一部の実施形態において、相補性領域は、部分的に相補的である(例えば、最大で3ヌクレオチドのミスマッチ)。

40

本明細書において使用される場合、「リボヌクレオチド」は、その五炭糖としてリボースを有するヌクレオチドを指し、これは、その2'位にヒドロキシル基を含有する。修飾リボヌクレオチドは、2'位以外の原子の1つ又は複数の修飾又は置換を有するリボヌクレオチドであり、リボース、ホスフェート基、若しくは塩基における又はその修飾又は置換を含む。

【0261】

本明細書において使用される場合、「RNAiオリゴヌクレオチド」は、(a)センス鎖(パッセンジャー)及びアンチセンス鎖(ガイド)を有する二本鎖オリゴヌクレオチドであって、アンチセンス鎖若しくはアンチセンス鎖の部分が、標的mRNA(例えば、K

50

H K m R N A) の切断においてアルゴノート 2 (A g o 2) エンドヌクレアーゼによって使用される、二本鎖オリゴヌクレオチド、又は (b) 単一のアンチセンス鎖を有する一本鎖オリゴヌクレオチドであって、アンチセンス鎖 (又はアンチセンス鎖の部分) が、標的 m R N A (例えば、K H K m R N A) の切断において A g o 2 エンドヌクレアーゼによって使用される、一本鎖オリゴヌクレオチドのいずれかを指す。

【0262】

本明細書において使用される場合、「鎖」は、ヌクレオチド間連結 (例えば、ホスホジエステル連結又はホスホロチオエート連結) を通して一緒に連結されたヌクレオチドの単一の連続する配列を指す。一部の実施形態において、鎖は、2つの自由な末端 (例えば、5'末端及び3'末端) を有する。

本明細書において使用される場合、「対象」は、任意の哺乳動物を意味し、マウス、ウサギ、及びヒトを含む。一実施形態において、対象は、ヒト又は N H P である。また、「個体」又は「患者」は、「対象」と互換的に使用され得る。

本明細書において使用される場合、「合成」は、人工的に合成されたか (例えば、機械 (例えば、固体核酸合成機) を使用する)、又はそうでなければ、通常分子を産生する天然起源 (例えば、細胞又は生物) に由来しない、核酸又は他の分子を指す。

【0263】

本明細書において使用される場合、「標的化リガンド」は、目的の組織又は細胞の同族分子 (例えば、受容体) に選択的に結合し、他の物質を目的の組織又は細胞に標的化する目的のために別の物質にコンジュゲート可能である、分子 (例えば、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ポリペプチド、又は脂質) を指す。例えば、一部の実施形態において、標的化リガンドは、オリゴヌクレオチドを目的の特異的な組織又は細胞に標的化する目的のためにオリゴヌクレオチドにコンジュゲートされてもよい。一部の実施形態において、標的化リガンドは、細胞表面受容体を選択的に結合する。したがって、一部の実施形態において、標的化リガンドは、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされた場合、細胞の表面上で発現される受容体への選択的結合、並びにオリゴヌクレオチド、標的化リガンド及び受容体を含む複合体の細胞によるエンドソーム内部移行により、オリゴヌクレオチドの特定の細胞への送達を容易にする。一部の実施形態において、標的化リガンドは、細胞の内部移行後又はその間に切断されるリンカーを介してオリゴヌクレオチドにコンジュゲートされ、その結果、オリゴヌクレオチドは、細胞において、標的リガンドから放出される。

【0264】

本明細書において使用される場合、「テトラループ」は、ヌクレオチドのフランキンク配列のハイブリダイゼーションによって形成される隣接二重鎖の安定性を増加させるループを指す。安定性の増加は、無作為に選択されたヌクレオチドの配列からなる同等の長さの一連のループから、平均で、予想される隣接ステム二重鎖の溶融温度 (T_m) よりも高い隣接ステム二重鎖の T_m の増加として検出可能である。例えば、テトラループは、少なくとも 2 塩基対 (b p) の長さの二重鎖を含むヘアピンに対して、10 mM の $N a_2 H P O_4$ 中、少なくとも約 50 °C、少なくとも約 55 °C、少なくとも約 56 °C、少なくとも約 58 °C、少なくとも約 60 °C、少なくとも約 65 °C 又は少なくとも約 75 °C の T_m を付与することができる。一部の実施形態において、テトラループは、少なくとも 2 塩基対 (b p) の長さの二重鎖を含むヘアピンに対して、10 mM の $N a H_2 P O_4$ 中、少なくとも約 50 °C、少なくとも約 55 °C、少なくとも約 56 °C、少なくとも約 58 °C、少なくとも約 60 °C、少なくとも約 65 °C 又は少なくとも約 75 °C の T_m を付与することができる。一部の実施形態において、テトラループは、スタッキング相互作用によって、隣接ステム二重鎖において b p を安定化し得る。加えて、テトラループにおけるヌクレオチド間の相互作用としては、限定されるものではないが、非ワトソン-クリック塩基対形成、スタッキング相互作用、水素結合、及び接触相互作用が挙げられる (Cheong et al. (1990) NATURE 346:680-82; Heus & Pardi (1991) SCIENCE 253:191-94)。一部の実施形態において、テトラループは、3~6ヌクレオチドを含むか、又はそれからなり

10

20

30

40

50

、典型的には、4～5ヌクレオチドである。ある特定の実施形態において、テトラループは、3、4、5又は6ヌクレオチドを含むか又はそれからなりこれは、修飾されていてもよく、又は修飾されていなくてもよい（例えば、標的化部分にコンジュゲートされていてもよく、又はコンジュゲートされていなくてもよい）。一実施形態において、テトラループは、4ヌクレオチドからなる。任意のヌクレオチドを、テトラループにおいて使用してもよく、そのようなヌクレオチドについての標準的なIUPAC-IUB記号を、Cornish-Bowden (1985) Nucleic Acids Res. 13:3021-3030に記載されるように、使用してもよい。例えば、「N」という文字は、任意の塩基がその位置に存在し得ることを意味するために使用され得、「R」という文字は、A（アデニン）又はG（グアニン）がその位置に存在し得ることを示すために使用され得、「B」は、C（シトシン）、G（グアニン）、又はT（チミン）がその位置に存在し得ることを示すために使用され得。テトラループの例としては、UNCGファミリーのテトラループ（例えば、UUCG）、GNRAファミリーのテトラループ（例えば、GAAA）、及びCUUGテトラループが挙げられる（Woese et al. (1990) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 87:8467-8471; Antao et al. (1991) NUCLEIC ACIDS RES. 19:5901-5905）。DNAテトラループの例としては、d(GNNA)ファミリーのテトラループ（例えば、d(GTTA)、d(GNRA)）ファミリーのテトラループ、d(GNAB)ファミリーのテトラループ、d(CNNG)ファミリーのテトラループ、及びd(TNCG)ファミリーのテトラループ（例えば、d(TTCG)）が挙げられる。例えば、Nakano et al. (2002) BIOCHEM. 41:14281-92; Okabe et al. (2000) NIPPON KAGAKKAI KOEN YOKOSHU 78:731を参照されたい。一部の実施形態において、テトラループは、切れ目が入ったテトラループ構造内に含有される。

10

20

30

40

50

【0265】

本明細書において使用される場合、「処置する」又は「処置すること」は、存在する状態（例えば、疾患、障害）に関して対象の健康及び／若しくは福祉を改善するか、又は状態の発生の可能性を予防若しくは低減する目的のために、例えば、治療剤（例えば、本明細書におけるオリゴヌクレオチド）を対象に投与することによって、それを必要とする対象にケアを提供する行為を指す。一部の実施形態において、処置は、少なくとも1つの兆候、症状、若しくは対象が経験した状態（例えば、疾患、障害）の寄与因子の頻度又は重症度を低減することを含む。

【実施例】

【0266】

本開示を、以下の実施例に示される特定の実施形態を参照して記載したが、本開示の真の精神及び範囲から逸脱することなく、さまざまな変更を行ってもよいこと、及び等価物を置換し得ることが当業者によって理解されるべきである。さらに、以下の実施例は、説明のために提供され、任意の様式で本開示の範囲を限定することを意図するものではない。加えて、状況、材料、物質の組成、プロセス、1つ又は複数のプロセスの工程を、本開示の目的、精神、及び範囲に適合させるために改変が行われてもよい。そのようなすべての改変は、本開示の範囲内であることが意図される。当技術分野において周知の標準的な技法又は下記に具体的に記載される技法を利用した。

【0267】

KHKを標的にするRNAi剤は、記載されており、インビトロで試験されている（例えば、WO2015123264号及びWO2020060986号）。以下の研究は、インビトロ及びインビボスクリーニングに基づいてKHK発現を低減又は阻害するために有用な新規dsRNAi剤の特定を記載し、非ヒト霊長類における研究を含む。新規dsRNAi剤は、KHK mRNAを低減するために、センス鎖の3'末端でGalNAc部分にコンジュゲートされた切れ目が入ったテトラループを有するステムループをともに、36merのセンス鎖及び22merのアンチセンス鎖を含む。ステムループ内の切れ目の存在は、ダイサー酵素のための事前処理された結合基質を形成するための事前に切断されたアンチセンス鎖を提供し、ダイサーが効率的に結合し、二本鎖分子をAgO2に受

け渡すことを可能にする。テトラループは、ループがアンチセンス鎖の5'末端及びセンス鎖の3'末端で開放及び露出するのを防止する熱力学的に安定化するエレメントを提供し、それによって、増加したヌクレアーゼ耐性を提供する。したがって、本dsRNAi剤は、以下の実施例において記載されるように、インビトロ及びインビボでKHK発現を阻害するために特に有用である。

【0268】

従来技術に記載されたdsRNAi剤と比較して、本明細書において提示されるdsRNAi剤は、KHK mRNA及び／又はKHKタンパク質レベルに対して決定されるように、特に、KHK発現のインビトロ及び／若しくはインビボの低減又は阻害の改善を示し得る。そのような改善は、阻害作用のサイズ及び／又は期間に関し得る。したがって、例えば、本発明によるdsRNAi剤の医学的使用のために、より低い用量及び／又はより低い用量頻度が適用可能であり得る。また、本明細書において提示されるdsRNAi剤は、高い特異性、低いオフターゲット効果、又は低減された免疫原性のような有利な安全性及び耐容性の特色から利益を受け得る。

【0269】

(実施例1)

二本鎖RNAiオリゴヌクレオチドの調製

オリゴヌクレオチドの合成及び精製

前述の例に記載された二本鎖RNAi (dsRNA) オリゴヌクレオチドを、本明細書に記載される方法を使用して化学合成する。一般に、dsRNAiオリゴヌクレオチドは、公知のホスホラミダイト合成 (例えば、Hughes and Ellington (2017) COLD SPRING HARB PERSPECT BIOL. 9(1):a023812; Beaucage S.L., Caruthers M. H., Studies on Nucleotide Chemistry V: Deoxynucleoside Phosphoramidites-A New Class of Key Intermediates for Deoxypolynucleotide Synthesis, TETRAHEDRON LETT. 1981; 22:1859-62. doi: 10.1016/S0040-4039(01)90461-7を参照されたい) を使用することに加えて、19-23merのsiRNA (例えば、Scaringe et al. (1990) NUCLEIC ACIDS RES. 18:5433-5441及びUsman et al. (1987) J. AM. CHEM. SOC. 109:7845-7845を参照されたい; 米国特許第5,804,683号; 同第5,831,071号; 同第5,998,203号; 同第6,008,400号; 同第6,111,086号; 同第6,117,657号; 同第6,353,098号; 同第6,362,323号; 同第6,437,117号及び同第6,469,158号も参照されたい) について記載される固相オリゴヌクレオチド合成法を使用して合成される。19merのコア配列を有するdsRNAiオリゴヌクレオチドを、25merのセンス鎖及び27merのアンチセンス鎖を有する構築物にフォーマット化して、RNAi機構によるプロセッシングを可能にした。19merのコア配列は、KHK mRNA中の領域に対して相補的である。

【0270】

個々のRNA鎖を合成し、標準的な方法 (Integrated DNA Technologies; Coralville, IA) に従ってHPLC精製した。例えば、RNAオリゴヌクレオチドを、標準的な技法 (Damha & Olgivie (1993) METHODS MOL. BIOL. 20:81-114; Wincott et al. (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2677-84) を使用して、固相ホスホラミダイト化学、脱保護及びNAP-5カラム (Amersham Pharmacia Biotech; Piscataway, NJ) における脱塩を使用して合成した。オリゴマーを、15分の工程の線形グラジエントを使用して、Amersham Source 15Qカラム (1.0 cm x 25 cm; Amersham Pharmacia Biotech) におけるイオン交換高速液体クロマトグラフィー (IE-HPLC) を使用して精製した。グラジエントは、90:10の緩衝液A:Bから52:48の緩衝液A:Bまで変化し、ここで、緩衝液Aは100mMのTris pH 8.5であり、緩衝液Bは100mMのTris pH 8.5、1MのNaClである。試料を、260nmでモニターし、全長オリゴヌクレオチド種に対応

10

20

30

40

50

するピークを収集し、プールし、NAP-5カラムにおいて脱塩し、凍結乾燥した。

【0271】

それぞれのオリゴマーの純度を、Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc.; Fullerton, CA)におけるキャピラリー電気泳動 (CE) によって決定した。CEキャピラリーは、100 μ mの内径を有し、ssDNA 100Rゲル (Beckman-Coulter) を含有する。典型的には、約0.6 nmoleのオリゴヌクレオチドを、キャピラリーに注入し、444 V/cmの電界で流し、260 nmでのUV吸光度によって検出した。変性トリス-ホウ酸塩-7 M-尿素ランニング緩衝液を、Beckman-Coulterから購入した。下記に記載される実験において使用するために、CEによって評価された少なくとも90%の純度のオリゴリボヌクレオチドを得た。化合物の特定を、製造業者の推奨プロトコルに従って、Voyager DE (商標) Biospectrometry Work Station (Applied Biosystems; Foster City, CA)におけるマトリックス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI-TOF) 質量分析によって検証した。多くの場合、予想分子質量の0.2%内で、すべてのオリゴマーの相対分子質量を得た。

10

【0272】

二重鎖の調製

一本鎖RNAオリゴマーを、100 mMの酢酸カリウム、30 mMのHEPES、pH 7.5を含有する二重鎖緩衝液に再懸濁させた (例えば、100 μ Mの濃度で)。相補的なセンス鎖及びアンチセンス鎖を、等モル量で混合して、例えば、50 μ Mの二重鎖の最終溶液を得た。試料を、RNA緩衝液 (IDT) 中、5分間100 $^{\circ}$ Cに加熱し、使用前に室温に冷却した。dsRNAオリゴヌクレオチドを、-20 $^{\circ}$ Cで保管した。一本鎖RNAオリゴマーを、凍結乾燥して、又は無ヌクレアーゼ水中で-80 $^{\circ}$ Cで保管した。

20

【0273】

(実施例2)

KHK標的化二本鎖 (DS) RNA iオリゴヌクレオチドの作成

KHK mRNA標的配列の特定

ケトヘキソキナーゼ (KHK) は、フルクトース代謝に関与する酵素である。KHKは、1つの代替エクソンが異なり、別個の基質と作用機序を有する、2つのアイソフォームを有する。アイソフォームKHK-Aは、エクソン3Aによってコードされる一方、KHK-Cアイソフォームは、エクソン3Cによってコードされる。KHK-A及びKHK-C発現のRNA iオリゴヌクレオチド阻害剤を作成するために、コンピューターに基づくアルゴリズムを使用して、RNA i経路によるKHK発現の阻害を評価するために好適なKHK mRNA標的配列をコンピューターで特定した。アルゴリズムは、ヒトKHK mRNAの好適なKHK標的配列に対する相補性領域をそれぞれ有するRNA iオリゴヌクレオチドガイド (アンチセンス) 鎖配列を提供した (例えば、配列番号1; 表1)。アルゴリズムによって特定されたガイド鎖配列の一部は、対応するサルのKHK標的配列及び/又はマウスKHK mRNAに対しても相補的であった (それぞれ、配列番号2及び3; 表1)。ヌクレオチド配列類似性を有する相同KHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含むKHK RNA iオリゴヌクレオチドは、相同KHK mRNAを標的にする能力を有すると予想される。

30

40

【0274】

【表1】

表1: ヒト、サル及びマウスKHK mRNAの配列

種	参照配列番号	配列番号
ヒト(Hs)	NM_006488.3	1
カニクイザル(Mf)	XM_005576322.2	2
マウス(Mm)	NM_008439.4	3

50

【0275】

RNAiオリゴヌクレオチド（DsiRNAオリゴヌクレオチドとしてフォーマット化）を、インビトロでの評価のために、実施例1に記載されるようにして作成した。それぞれのDsiRNAを、同じ修飾パターンで作成し、それぞれ、アルゴリズムによって特定されたKHK標的配列に対する相補性領域を有する固有のガイド鎖を有していた（表2）。センス及びアンチセンスDsiRNAについての修飾は、以下を含んでいた（X－任意のヌクレオチド；m－2'－O－メチル修飾ヌクレオチド；r－リボシル修飾ヌクレオチド）。

センス鎖：

rXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrX
rXrXrXXX

アンチセンス鎖：

mXmXmXmXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrX
rXrXmXrXmXmXmX

【0276】

インビトロの細胞に基づくアッセイ

KHK mRNAを低減する表2における修飾DsiRNAのそれぞれの能力を、インビトロの細胞に基づくアッセイを使用して測定した。簡潔には、内因性ヒトKHK遺伝子を発現するヒト肝細胞腫（Hep3B）細胞を、マルチウェル細胞培養プレートの別々のウェル中、1nMの表2にリストされたDsiRNA（センス鎖 配列番号4～387）のそれぞれでトランスフェクトした。細胞を、修飾DsiRNAによるトランスフェクション後24時間維持し、次いで、トランスフェクトされた細胞からの残存KHK mRNAの量を、TAQMAN（登録商標）に基づくqPCRアッセイを使用して決定した。3'アッセイ（フォワード－1026；TGGAGGTGGAGAGCCCA、リバース－1157；GACCATACAAGCCCCCTCAAG、プローブ－1080；TGGTGTTTGTTCAGCAAAGATGTGGC）及び5'アッセイ（フォワード－496；AGGAAGCTCTGGGAGTA、リバース－596；CCTCCTTAGGGTACTTGTTC、プローブ－518；ATGGAAGAGAGAGCAGATCCTGTGCG）の2つのqPCRアッセイを使用して、6-カルボキシーフルオレセイン（FAM）にコンジュゲートされたPCRプローブを使用して測定されるKHK mRNAレベルを決定した。それぞれのプライマー対（KHK-CアイソフォームについてKHK-825、NM_006488.3）及びKHK-A11（両方のアイソフォーム）（KHK-A11（両方のアイソフォーム）についてKHK-F495、KHK-F1026）を、表2及び図1に示されるように、残存RNA%についてアッセイした。モックトランスフェクト細胞と比較した場合に、DsiRNAトランスフェクト細胞において10%未満又はそれに等しい残存KHK mRNAをもたらすDsiRNAを、DsiRNA「ヒット」と見なした。KHK発現を阻害する表2にリストされるDsiRNAの能力を評価するHep3B細胞に基づくアッセイは、いくつかの候補DsiRNAを特定した。

【0277】

総合すれば、これらの結果は、ヒトKHK mRNAを標的にするように設計されたDsiRNAが、対照細胞と比べて、DsiRNAトランスフェクト細胞においてKHK mRNAの低減された量によって決定されるように、細胞においてKHK発現を阻害することを示す。これらの結果は、DsiRNAを含むヌクレオチド配列が、KHK発現を阻害するRNAiオリゴヌクレオチドを作成するために有用であることを実証する。さらに、これらの結果は、複数のKHK mRNA標的配列が、KHK発現のRNAi媒介阻害に好適であることを実証する。

【0278】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. HepB3 細胞における KHK mRNA の分析

配列 番号 (セン ス鎖)	配列 番号 (アン チセン ス鎖)	DsiRNA 名称	KHK-F495		KHK-F1026		KHK-825		すべて のアッ セイの 平均%
			残存%	SEM	残存%	SEM	残存%	SEM	
4	388	KHK-115-154	28.3	2.4	33.1	2.7	30.22	6.148	30.5
5	389	KHK-116-155	27.8	5.9	33.3	6.5	25.691	8.728	28.9
6	390	KHK-117-156	26.7	9.9	47.5	14.6	32.656	13.903	35.6
7	391	KHK-118-157	43.7	6.3	63.9	6.4	47.299	13.144	51.6
8	392	KHK-119-158	34.6	8.6	57.5	14.7	22.791	11.895	38.3
9	393	KHK-120-159	31.4	3.8	49.7	3.5	40.388	5.289	40.5
10	394	KHK-121-160	35.8	4.4	53.2	5.7	43.359	8.043	44.1
11	395	KHK-122-161	41.8	3.7	67.6	6.5	39.75	5.587	49.7
12	396	KHK-123-162	49.5	3.7	66.7	4.6	41.386	7.102	52.5
13	397	KHK-124-163	30.9	2.5	49.6	4.4	40.966	7.589	40.5
14	398	KHK-125-164	39.5	3.7	52.5	5.1	43.748	9.465	45.3
15	399	KHK-126-165	37.1	2.8	57.9	5.2	53.25	7.484	49.4
16	400	KHK-127-166	38.6	3.1	63.0	4.3	45.393	5.073	49.0
17	401	KHK-128-167	31.1	2.6	44.6	3.3	47.943	5.962	41.2
18	402	KHK-179	28.9	23.1	81.2	21.2	62.845	5.928	57.6
19	403	KHK-181-220	43.4	5.3	57.6	5.6	56.679	10.519	52.5
20	404	KHK-182-221	33.8	1.8	40.4	3.4	50.153	10.698	41.5
21	405	KHK-183-222	48.9	3.5	57.7	5.4	58.074	7.904	54.9
22	406	KHK-184-223	37.0	2.6	38.5	3.0	49.417	4.396	41.6
23	407	KHK-185-224	34.3	4.0	44.8	4.3	53.186	7.765	44.1
24	408	KHK-186-225	36.1	4.9	42.4	5.0	51.087	6.631	43.2
25	409	KHK-187-226	48.5	3.9	48.2	4.5	81.75	6.116	59.5
26	410	KHK-188-227	50.9	2.8	50.5	5.6	75.858	6.936	59.1
27	411	KHK-431-470	38.7	2.5	42.1	3.8	52.142	5.549	44.3
28	412	KHK-432-471	74.1	38.8	65.5	11.0	50.476	11.385	63.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

29	413	KHK-433-472	53.1	8.6	72.4	9.0	47.428	12.036	57.7
30	414	KHK-507-545- 376-218	23.8	3.1	31.1	2.5	84.241	10.972	46.4
31	415	KHK-508-546- 377-219	15.7	1.8	43.7	2.6	52.076	6.767	37.2
32	416	KHK-509-547- 378-220	10.9	2.4	24.5	4.2	25.526	5.12	20.3
33	417	KHK-510-548- 379-221	9.1	3.2	15.0	5.0	15.853	4.385	13.3
34	418	KHK-511-549- 380-222	10.4	3.0	23.8	3.5	17.016	6.998	17.1
35	419	KHK-512-550- 381-223	6.5	2.2	28.8	8.3	33.059	5.266	22.8
36	420	KHK-513-551- 382-224	25.4	8.6	25.2	3.2	22.514	5.225	24.4
37	421	KHK-514-552- 383-225	16.4	4.8	33.5	11.4	45.353	14.944	31.7
38	422	KHK-515-553- 384-226	66.1	4.5	47.0	3.6	150.28	13.471	87.8
39	423	KHK-516-554- 385-227	10.6	2.6	19.4	5.6	27.145	7.112	19.0
40	424	KHK-517-555- 386-228	12.0	3.4	24.7	6.3	24.382	9.127	20.4
41	425	KHK-518-556- 387-229	15.9	5.6	23.1	6.5	16.128	6.295	18.4
42	426	KHK-520-558- 389-231	8.9	1.9	15.6	3.4	20.589	4.844	15.0
43	427	KHK-521-559- 390-232	5.0	2.9	23.6	6.4	23.218	8.661	17.3
44	428	KHK-522-560- 391-233	9.7	1.7	12.3	2.7	12.226	3.342	11.4
45	429	KHK-541-579	17.8	1.5	26.0	2.6	27.272	5.808	23.7
46	430	KHK-544-582	22.9	2.7	18.4	1.9	59.795	8.985	33.7
47	431	KHK-546-584	30.6	5.8	42.2	7.1	35.433	9.834	36.1
48	432	KHK-547-585	12.2	1.9	17.8	2.6	20.431	7.549	16.8
49	433	KHK-548-586	11.8	2.3	25.1	7.8	7.622	2.199	14.8
50	434	KHK-549-587	12.2	2.0	15.0	3.6	14.783	3.155	14.0
51	435	KHK-550-588	15.9	6.2	23.7	8.1	18.365	7.143	19.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

52	436	KHK-551-589	24.7	4.2	34.8	6.1	14.11	5.994	24.5
53	437	KHK-552-590	24.6	4.3	30.5	5.3	22.483	8.443	25.9
54	438	KHK-553-591	16.1	1.6	27.3	4.3	21.753	4.168	21.7
55	439	KHK-554-592	18.9	6.7	26.3	9.0	20.976	8.622	22.1
56	440	KHK-555-593	22.2	7.1	27.2	10.4	24.612	15.246	24.7
57	441	KHK-556-594	25.9	7.5	32.3	9.9	24.205	11.232	27.5
58	442	KHK-557-595	15.1	1.9	18.9	2.2	29.27	5.8	21.1
59	443	KHK-558-596	25.6	8.0	24.2	11.2	29.227	13.255	26.4
60	444	KHK-559-597	21.3	1.9	29.7	1.8	23.268	4.973	24.8
61	445	KHK-560-598	58.6	2.8	77.3	4.2	61.287	4.768	65.7
62	446	KHK-561-599	14.7	2.2	28.9	3.3	23.131	4.888	22.3
63	447	KHK-562-600	15.1	5.1	21.2	6.5	22.347	6.503	19.6
64	448	KHK-563-601	34.7	1.7	47.5	2.5	63.417	8.195	48.5
65	449	KHK-564-602	19.2	1.8	30.1	2.4	44.737	9.177	31.3
66	450	KHK-565-603	55.7	3.1	73.0	5.6	106.349	11.887	78.3
67	451	KHK-566-604	19.7	1.0	30.1	2.8	31.606	2.125	27.1
68	452	KHK-567-605	9.9	0.5	15.4	1.3	14.15	2.218	13.2
69	453	KHK-568-606	15.6	1.0	19.6	1.1	21.246	2.662	18.8
70	454	KHK-569-607	45.3	5.4	53.3	5.9	42.462	12.958	47.0
71	455	KHK-570-608	14.6	1.4	21.6	2.3	24.089	3.615	20.1
72	456	KHK-571-609	15.4	1.8	17.4	1.9	28.812	4.966	20.6
73	457	KHK-572-610	27.2	1.2	33.3	2.2	38.47	4.931	33.0
74	458	KHK-573-611	20.6	1.7	23.1	2.1	50.396	5.757	31.4
75	459	KHK-574-612	19.8	1.6	27.3	2.2	29.683	5.49	25.6
76	460	KHK-575-613	31.1	1.9	31.2	2.4	37.359	5.282	33.2
77	461	KHK-576-614	30.0	4.0	32.2	1.9	19.014	3.763	27.1
78	462	KHK-577-615	20.8	1.9	31.6	2.8	22.807	5.999	25.1
79	463	KHK-638-676	25.1	2.0	27.0	2.0	38.226	3.255	30.1
80	464	KHK-641-679	29.0	1.7	33.5	2.0	30.662	5.567	31.0
81	465	KHK-642-680	22.6	2.6	31.3	2.7	12.983	3.632	22.3
82	466	KHK-643-681	39.1	2.1	41.5	2.4	38.644	6.762	39.7
83	467	KHK-644-682	25.3	3.2	34.7	7.5	11.343	4.407	23.8

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

84	468	KHK-645-683	15.9	5.0	21.0	3.1	21.433	1.586	19.5
85	469	KHK-646-684	22.8	1.8	30.8	2.2	13.876	3.967	22.5
86	470	KHK-647-685	38.8	1.5	41.9	2.4	32.316	6.062	37.7
87	471	KHK-650-688	40.6	2.1	42.3	3.2	41.675	12.029	41.5
88	472	KHK-676-714	56.0	2.4	52.8	2.8	71.792	10.911	60.2
89	473	KHK-713-722	71.9	3.5	78.9	3.4	49.345	10.259	66.7
90	474	KHK-826-835	87.0	6.4	101.5	5.1	76.866	14.977	88.5
91	475	KHK-827-836	62.3	2.7	98.9	8.8	29.087	3.652	63.4
92	476	KHK-829-838	100.3	4.5	86.8	5.3	17.67	3.397	68.3
93	477	KHK-830-839	67.4	3.2	81.8	3.6	17.686	2.276	55.6
94	478	KHK-831-840	61.7	3.4	69.8	5.2	13.313	3.649	48.3
95	479	KHK-832-841	82.3	4.4	80.0	4.4	34.692	4.011	65.7
96	480	KHK-857-895	73.2	10.7	53.0	13.9	88.908	21.326	71.7
97	481	KHK-858-896	25.9	1.6	23.5	2.4	34.15	5.07	27.8
98	482	KHK-859-897	42.4	2.4	51.3	4.2	47.048	2.926	46.9
99	483	KHK-860-898- 729-571	9.9	1.8	19.1	2.7	13.298	2.656	14.1
100	484	KHK-861-899- 730-572	5.0	0.6	3.3	0.4	2.869	0.815	3.7
101	485	KHK-862-900	10.8	1.5	12.2	0.9	12.047	3.121	11.7
102	486	KHK-865	6.3	0.7	7.6	0.5	5.2	0.828	6.4
103	487	KHK-880	11.8	0.8	11.5	1.6	15.705	2.293	13.0
104	488	KHK-882-920	6.5	0.8	6.5	0.9	4.934	1.748	6.0
105	489	KHK-883-921	6.0	1.0	5.3	1.1	5.884	1.209	5.7
106	490	KHK-884-922	11.6	1.4	13.2	1.4	8.24	2.55	11.0
107	491	KHK-885-923	7.9	0.7	9.9	1.0	7.119	2.941	8.3
108	492	KHK-886-924	10.7	7.4	10.9	7.0	4.814	1.257	8.8
109	493	KHK-887-925	14.2	0.7	16.2	1.1	22.141	2.292	17.5
110	494	KHK-888-926	13.3	1.1	17.9	1.4	17.895	1.465	16.4
111	495	KHK-889-927	11.5	0.8	12.3	0.8	13.253	2.142	12.3
112	496	KHK-890-928	8.5	0.7	7.1	0.9	9.332	1.26	8.3
113	497	KHK-891-929	9.0	1.6	8.1	1.3	10.279	2.136	9.1
114	498	KHK-892-930	6.0	1.0	9.4	1.2	7.1	2.124	7.5

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

115	499	KHK-893-931	11.1	1.0	12.6	1.2	8.773	1.823	10.8
116	500	KHK-894-932	16.1	2.3	19.0	1.7	8.757	1.518	14.6
117	501	KHK-895-933	9.2	0.5	7.4	0.4	14.47	1.915	10.3
118	502	KHK-896-934	10.4	1.1	10.5	1.5	19.901	4.905	13.6
119	503	KHK-897-935	13.1	0.8	14.2	0.9	24.106	2.363	17.1
120	504	KHK-898-936	28.7	1.4	32.0	2.9	25.261	2.143	28.7
121	505	KHK-899-937	10.3	0.8	10.6	1.1	13.265	2.804	11.4
122	506	KHK-900-938	9.2	0.9	10.4	0.8	8.036	1.468	9.2
123	507	KHK-901-939	10.7	2.1	15.3	3.3	9.39	2.386	11.8
124	508	KHK-902-940	17.6	1.2	17.4	2.2	13.271	2.387	16.1
125	509	KHK-903-941	11.5	0.8	15.2	1.2	6.246	1.494	11.0
126	510	KHK-904-942	16.1	3.0	20.6	2.5	12.783	3.392	16.5
127	511	KHK-905-943	10.7	1.7	20.3	0.9	12.273	1.446	14.4
128	512	KHK-906-944	13.2	2.9	24.9	2.4	6.582	2.052	14.9
129	513	KHK-907-945	18.6	11.2	54.3	31.6	14.417	4.546	29.1
130	514	KHK-908-946- 777-619	26.7	14.6	46.4	21.7	125.267	92.567	66.1
131	515	KHK-909-947- 778-620	7.0	2.5	12.9	4.2	10.062	3.153	10.0
132	516	KHK-910-948- 779-621	19.9	3.0	19.2	2.6	19.331	4.315	19.5
133	517	KHK-911-949- 780-622	14.0	1.3	12.6	1.0	13.083	3.238	13.2
134	518	KHK-912-950- 781-623	20.4	1.1	18.3	1.3	21.258	3.237	20.0
135	519	KHK-913-951- 782-624	23.3	0.9	23.6	1.2	28.036	3.803	25.0
136	520	KHK-914-952- 783-625	70.2	6.9	69.6	6.1	65.824	7.388	68.5
137	521	KHK-939-977	26.7	4.5	28.7	3.9	22.079	3.952	25.8
138	522	KHK-940-978	14.8	2.5	18.1	3.2	11.124	3.4	14.7
139	523	KHK-941-979	31.0	2.1	35.9	2.4	26.216	2.217	31.1
140	524	KHK-942-980	106.5	6.3	93.3	6.2	55.665	9.171	85.2
141	525	KHK-943-981	15.6	1.6	14.3	1.3	14.943	2.853	14.9
142	526	KHK-944-982	68.2	2.2	64.0	3.2	71.816	5.94	68.0

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

143	527	KHK-945-983	44.6	1.4	42.6	2.1	60.527	7.442	49.2
144	528	KHK-946-984	42.2	2.1	43.0	2.0	44.669	6.993	43.3
145	529	KHK-947-985	21.0	1.1	22.3	1.9	18.992	1.862	20.8
146	530	KHK-948-986-817	12.7	1.7	13.3	2.9	11.454	2.967	12.5
147	531	KHK-949-987-818	9.1	0.5	9.8	0.8	16.011	13.037	11.7
148	532	KHK-950-988-819	9.6	1.2	8.5	0.8	12.475	3.586	10.2
149	533	KHK-951-989-820	23.5	2.2	25.3	1.9	23.247	6.755	24.0
150	534	KHK-952-990-821	14.5	0.8	18.3	1.6	15.126	4.553	16.0
151	535	KHK-953-991-822	23.0	1.5	25.9	2.2	25.674	5.773	24.9
152	536	KHK-954-992-823	14.1	1.5	16.9	2.7	17.22	2.41	16.1
153	537	KHK-955-993-824	13.0	2.4	14.4	2.5	10.614	3.054	12.7
154	538	KHK-956-994	11.8	2.7	11.9	3.0	17.221	5.593	13.6
155	539	KHK-957-995	6.1	2.1	10.2	1.7	14.207	1.553	10.2
156	540	KHK-958-996	17.4	3.2	17.9	1.0	26.913	3.733	20.7
157	541	KHK-978-1016	43.0	3.9	50.1	4.1	41.716	3.912	45.0
158	542	KHK-982-1020	51.8	2.6	69.1	5.3	67.745	3.674	62.9
159	543	KHK-983-1021	57.0	6.9	60.3	7.5	60.141	8.62	59.2
160	544	KHK-984-1022	15.4	2.1	16.8	2.1	17.339	3.931	16.5
161	545	KHK-985-1023	17.4	2.3	22.7	7.7	16.976	8.222	19.0
162	546	KHK-991-1029	21.4	2.9	22.7	3.9	27.54	9.397	23.9
163	547	KHK-992-1030	11.2	1.3	11.7	1.4	18.836	2.724	13.9
164	548	KHK-993-1031	32.3	5.5	26.5	4.5	19.635	5.352	26.1
165	549	KHK-999-	20.8	1.8	24.4	1.8	26.652	2.248	24.0

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

		1037							
166	550	KHK-1000-1038	15.3	0.8	20.9	2.4	15.57	2.369	17.3
167	551	KHK-1019-1057	29.8	4.4	29.5	4.4	36.461	4.748	31.9
168	552	KHK-1054-1092	17.3	2.7	14.9	1.9	19.554	3.963	17.2
169	553	KHK-1055-1093	21.0	1.7	22.2	2.4	20.314	4.35	21.2
170	554	KHK-1057-1095	8.8	1.5	8.0	1.4	12.267	1.962	9.7
171	555	KHK-1058-1096	51.6	3.0	52.5	4.1	54.022	5.889	52.7
172	556	KHK-1059-1097	22.0	2.3	13.9	1.9	23.814	3.884	19.9
173	557	KHK-1060-1098	14.7	0.7	10.4	0.8	26.531	6.527	17.2
174	558	KHK-1061-1099	28.3	1.7	22.1	1.5	40.784	3.797	30.4
175	559	KHK-1062-1100	11.6	0.7	12.0	1.1	20.499	2.193	14.7
176	560	KHK-1063-1101	12.6	0.8	9.8	1.2	15.613	1.439	12.7
177	561	KHK-1064-1102	12.7	2.2	9.7	2.5	18.761	3.098	13.7
178	562	KHK-1065-1103	15.2	2.3	13.0	2.0	29.056	2.117	19.1
179	563	KHK-1066-1104	14.0	1.4	13.8	2.9	16.23	2.914	14.7
180	564	KHK-1067-1105	13.7	1.2	10.0	1.2	8.155	3.486	10.6
181	565	KHK-1068-1106	14.0	0.8	11.4	1.1	28.373	4.283	17.9
182	566	KHK-1069-1107	11.8	0.6	9.8	0.7	17.654	3.053	13.1
183	567	KHK-1070-1108	20.2	2.0	14.4	2.7	30.393	6.07	21.7
184	568	KHK-1071-1109	30.0	3.2	22.0	1.5	39.098	8.12	30.4
185	569	KHK-1072-	14.5	0.7	12.9	0.8	41.196	15.367	22.8

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

		1110							
186	570	KHK-1073-1111	17.7	1.3	14.6	1.7	23.629	3.262	18.6
187	571	KHK-1074-1112-943-785	25.1	2.1	23.0	2.4	34.784	6.555	27.6
188	572	KHK-1075-1113-944-786	12.4	2.5	8.4	1.9	9.594	2.863	10.1
189	573	KHK-1076-1114-945-787	9.8	1.0	7.5	1.0	11.44	3.242	9.6
190	574	KHK-1077-1115-946-788	13.8	1.6	11.9	1.4	19.983	4.226	15.2
191	575	KHK-1078-1116-947-789	12.2	1.4	10.2	1.5	19.236	3.613	13.9
192	576	KHK-1079-1117-948-790	23.0	1.6	20.2	1.4	36.758	3.387	26.6
193	577	KHK-1080-1118-949-791	12.4	0.7	10.3	0.9	23.489	2.532	15.4
194	578	KHK-1081-1119-950-792	19.0	2.8	15.4	1.4	35.094	5.069	23.2
195	579	KHK-1082-1120-951-793	51.6	12.7	36.2	7.1	79.445	13.29	55.8
196	580	KHK-1083-1121-952-794	12.4	0.9	7.6	1.6	29.815	4.341	16.6
197	581	KHK-1084-1122-953-795	17.8	1.5	15.4	1.3	34.538	5.134	22.6
198	582	KHK-1085-1123-954-796	20.4	2.5	19.1	2.4	28.082	3.898	22.5
199	583	KHK-1086-1124-955-797	9.8	1.4	9.1	1.9	22.862	5.973	13.9
200	584	KHK-1087-1125-956-798	25.1	2.4	26.2	5.9	60.678	13	37.3
201	585	KHK-1090-1128	15.7	2.5	14.2	4.3	47.765	6.748	25.9
202	586	KHK-1091-1129	17.1	1.5	16.0	1.2	47.935	10.554	27.0
203	587	KHK-1092-1130	59.1	13.1	81.9	15.1	116.084	17.529	85.7
204	588	KHK-1093-1131	68.9	6.5	72.1	6.2	135.298	14.786	92.1
205	589	KHK-1095-	39.3	2.2	34.2	2.9	49.369	9.398	41.0

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

		1133							
206	590	KHK-1096-1134	54.0	3.8	58.2	5.6	107.545	13.331	73.2
207	591	KHK-1097-1135	26.5	3.4	22.1	3.0	39.738	6.746	29.5
208	592	KHK-1099-1137	19.4	2.2	21.9	2.9	37.312	8.866	26.2
209	593	KHK-1100-1138	31.5	3.9	31.8	4.6	86.882	29.059	50.1
210	594	KHK-1101-1139	60.8	5.1	65.8	3.9	89.898	14.227	72.2
211	595	KHK-1102-1140	29.8	1.9	25.1	2.9	49.962	4.639	34.9
212	596	KHK-1103-1141	9.9	1.3	5.7	0.9	14.357	4.377	10.0
213	597	KHK-1104-1142	7.9	0.5	5.3	0.7	14.498	2.508	9.2
214	598	KHK-1106-1144	12.0	2.1	6.8	2.4	17.615	5.575	12.1
215	599	KHK-1107-1145	7.6	1.5	3.5	1.2	12.097	3.884	7.7
216	600	KHK-1135-1173	9.8	2.7	6.3	2.1	20.368	5.935	12.2
217	601	KHK-1136-1174	55.0	8.2	57.6	8.7	51.67	14.619	54.8
218	602	KHK-1137-1175	6.9	1.5	5.5	0.9	14.082	4.459	8.8
219	603	KHK-1138-1176	3.4	1.2	2.7	1.0	20.618	4.034	8.9
220	604	KHK-1139-1177	14.2	4.2	10.3	2.6	45.243	8.325	23.2
221	605	KHK-1140-1178	22.3	7.0	14.9	4.7	58.511	10.307	31.9
222	606	KHK-1141-1179	16.8	4.6	18.2	4.1	34.609	7.425	23.2
223	607	KHK-1142-1180	10.0	4.1	8.0	2.3	33.362	7.336	17.1
224	608	KHK-1143-1181	13.7	2.2	12.5	4.2	28.204	4.236	18.1
225	609	KHK-1144-	11.7	2.1	14.6	4.6	49.769	18.354	25.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

		1182							
226	610	KHK-1145-1183	19.0	6.3	22.7	6.7	51.464	20.568	31.1
227	611	KHK-1146-1184	16.8	4.7	14.7	5.5	71.937	37.067	34.5
228	612	KHK-1147-1185	9.0	1.6	9.1	1.1	11.22	4.674	9.7
229	613	KHK-1148-1186	8.8	1.7	6.0	1.8	18.481	8.166	11.1
230	614	KHK-1149-1187	20.1	3.1	18.3	2.8	36.481	11.397	24.9
231	615	KHK-1153-1191	24.4	3.7	20.5	3.0	29.434	6.394	24.8
232	616	KHK-1154-1192	11.9	2.5	8.9	2.2	22.093	6.996	14.3
233	617	KHK-1157-1195	14.5	2.2	11.9	2.2	26.024	4.864	17.5
234	618	KHK-1158-1196	9.3	1.4	5.0	1.5	8.547	5.09	7.6
235	619	KHK-1159-1197	7.3	1.3	11.6	1.3	18.971	4.052	12.6
236	620	KHK-1161-1199	9.9	1.0	4.8	0.7	16.083	3.57	10.3
237	621	KHK-1163-1201	13.7	1.3	11.9	1.4	28.564	6.393	18.0
238	622	KHK-1164-1202	14.6	2.9	10.0	2.5	17.654	4.993	14.1
239	623	KHK-1232-1270	12.0	2.4	13.2	2.6	29.824	4.644	18.4
240	624	KHK-1278-1316-1147-989	14.0	2.6	8.5	3.2	16.096	5.812	12.9
241	625	KHK-1279-1317-1148-990	9.4	2.2	8.2	2.0	23.969	10.352	13.9
242	626	KHK-1280-1318-1149-991	4.5	1.4	5.3	1.2	11.007	1.786	6.9
243	627	KHK-1281-1319-1150-992	4.0	1.3	7.4	2.3	30.368	6.698	13.9

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

244	628	KHK-1282-1320-1151-993	10.0	1.5	9.4	2.9	10.4	2.173	10.0
245	629	KHK-1283-1321	23.7	3.6	25.9	5.1	20.361	6.111	23.3
246	630	KHK-1284-1322	17.5	1.2	15.1	1.9	23.591	3.59	18.8
247	631	KHK-1285-1323	15.8	1.4	19.5	1.2	13.69	2.902	16.3
248	632	KHK-1286-1324	17.7	2.8	18.7	2.8	18.507	3.994	18.3
249	633	KHK-1287-1325	9.2	3.3	7.7	3.0	10.381	3.571	9.1
250	634	KHK-1288-1326	8.4	2.9	3.8	1.7	11.461	3.398	7.9
251	635	KHK-1289-1327	8.4	2.9	6.4	4.6	11.992	3.025	8.9
252	636	KHK-1290-1328	8.7	1.5	6.7	1.2	8.926	3.258	8.1
253	637	KHK-1291-1329	6.9	0.7	3.8	1.0	7.55	2.469	6.1
254	638	KHK-1292-1330	17.7	1.1	12.8	1.2	30.785	7.501	20.5
255	639	KHK-1293-1331	11.6	1.3	9.7	1.6	15.795	2.45	12.4
256	640	KHK-1294-1332	25.7	1.4	34.2	2.2	33.058	7.279	31.0
257	641	KHK-1295-1333	13.1	1.5	12.2	2.1	15.793	3.001	13.7
258	642	KHK-1297-1335	21.1	1.3	21.8	1.5	24.699	4.755	22.5
259	643	KHK-1323-1361	49.4	8.1	57.3	8.3	44.887	11.548	50.5
260	644	KHK-1325-1363	38.7	2.6	32.1	3.3	28.739	4.127	33.2
261	645	KHK-1326-1364	10.7	0.8	8.2	0.9	20.863	2.809	13.3
262	646	KHK-1327-1365	54.1	2.2	52.2	3.4	94.086	19.883	66.8
263	647	KHK-1328-	40.5	1.7	45.3	3.8	44.867	7.194	43.5

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

		1366							
264	648	KHK-1329-1367	17.2	1.4	14.4	1.0	32.257	2.561	21.3
265	649	KHK-1330-1368	15.6	1.2	18.9	1.9	19.171	3.863	17.9
266	650	KHK-1331-1369	15.4	1.6	12.9	2.0	42.066	5.461	23.4
267	651	KHK-1332-1370	12.0	0.8	8.5	0.9	10.488	3.467	10.3
268	652	KHK-1333-1371	7.2	0.9	3.7	0.9	8.179	2.058	6.3
269	653	KHK-1334-1372	8.7	1.5	6.5	1.0	7.49	0.985	7.6
270	654	KHK-1335-1373	9.7	0.6	5.2	1.1	9.403	1.153	8.1
271	655	KHK-1336-1374	10.0	1.8	5.2	1.4	14.512	2.647	9.9
272	656	KHK-1385-1423	47.5	3.5	49.0	4.8	44.122	7.678	46.9
273	657	KHK-1387-1425	14.4	2.1	15.9	3.0	22.666	4.122	17.7
274	658	KHK-1388-1426	27.0	2.9	28.2	3.3	34.575	4.985	29.9
275	659	KHK-1389-1427	25.1	3.0	29.5	2.8	18.759	3.577	24.5
276	660	KHK-1538-1588	81.1	15.3	73.7	17.3	71.289	16.403	75.3
277	661	KHK-1540-1590	46.8	4.2	35.5	4.6	23.533	8.593	35.3
278	662	KHK-1542-1592	80.6	4.7	89.1	3.3	85.445	7.942	85.0
279	663	KHK-1665-1708	84.8	4.3	86.6	8.9	116.186	21.343	95.8
280	664	KHK-1666-1709	97.0	2.5	99.6	3.9	115.899	10.593	104.2
281	665	KHK-1667-1710	99.5	4.4	109.4	5.7	123.463	8.991	110.8
282	666	KHK-1707-1750	91.1	3.5	107.3	6.3	123.75	26.01	107.4
283	667	KHK-1708-	72.5	5.7	85.8	8.2	76.118	10.985	78.1

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

		1751							
284	668	KHK-1709-1752	136.2	5.8	114.5	5.9	75.202	14.025	108.7
285	669	KHK-1869-1918	118.1	21.1	111.2	20.6	97.088	18.195	108.8
286	670	KHK-1870-1919	90.2	8.7	83.2	11.2	87.62	22.519	87.0
287	671	KHK-1871-1920	81.7	4.6	80.6	4.6	119.805	13.019	94.1
288	672	KHK-1872-1921	94.5	4.4	87.4	5.7	74.492	13.782	85.4
289	673	KHK-1873-1922	93.2	5.4	90.9	4.6	88.62	13.98	90.9
290	674	KHK-1874-1923	93.2	6.3	90.7	4.9	74.793	8.913	86.2
291	675	KHK-1875-1924	86.5	8.5	76.3	8.2	45.965	7.621	69.6
292	676	KHK-1876-1925	73.7	9.7	61.1	8.7	34.813	6.807	56.6
293	677	KHK-1877-1926	72.7	3.9	51.0	5.3	45.122	9.468	56.3
294	678	KHK-1878-1927	75.8	4.8	79.7	8.0	54.716	8.031	70.1
295	679	KHK-1879-1928	90.6	8.4	77.0	9.0	86.62	13.219	84.7
296	680	KHK-1880-1929	100.4	8.5	84.5	9.8	85.501	13.022	90.1
297	681	KHK-1900-1949	104.9	12.1	96.5	15.3	70.712	8.039	90.7
298	682	KHK-1905-1954	71.4	17.0	71.0	22.1	35.273	14.001	59.2
299	683	KHK-1971-2025	77.5	25.4	128.3	28.3	34.399	9.559	80.1
300	684	KHK-1974-2028	74.2	6.0	64.4	7.7	50.763	6.122	63.1
301	685	KHK-1975-2029	80.8	7.8	80.5	7.1	55.779	10.606	72.3
302	686	KHK-1976-2030	69.2	6.8	73.5	8.5	53.873	16.663	65.5
303	687	KHK-1978-	73.7	10.3	73.6	10.0	57.334	7.876	68.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

		2032							
304	688	KHK-1979-2033	81.2	9.5	95.1	13.6	43.016	8.767	73.1
305	689	KHK-2032-2086	94.2	6.3	124.6	9.4	99.842	10.374	106.2
306	690	KHK-2035-2089	66.5	6.2	72.2	14.5	47.134	6.316	61.9
307	691	KHK-2036-2090	82.4	9.1	110.4	15.5	56.532	12.458	83.1
308	692	KHK-2037-2091	88.9	8.1	72.5	7.9	48.451	10.859	70.0
309	693	KHK-2038-2092	74.2	3.6	58.7	4.7	44.437	4.32	59.1
310	694	KHK-2039-2093	75.1	5.3	76.3	8.1	51.597	6.117	67.7
311	695	KHK-2040-2094	75.9	8.5	70.0	11.2	57.499	6.477	67.8
312	696	KHK-2041-2095	80.5	4.1	78.1	3.5	78.593	10.192	79.1
313	697	KHK-2042-2096	79.1	5.2	84.7	4.0	88.699	8.352	84.2
314	698	KHK-2043-2097	72.0	3.8	70.0	2.7	83.791	8.891	75.3
315	699	KHK-2044-2098	37.6	12.9	32.3	13.4	30.83	15.258	33.6
316	700	KHK-2045-2099	101.3	8.7	87.4	11.3	54.839	12.261	81.2
317	701	KHK-2067-2121	88.2	5.1	78.4	2.6	75.916	8.438	80.8
318	702	KHK-2069-2123	83.1	3.7	84.9	5.2	63.679	10.343	77.2
319	703	KHK-2091-2145	83.8	5.4	87.1	8.9	53.463	10.34	74.8
320	704	KHK-2092-2146	85.4	6.2	89.7	7.8	68.656	5.01	81.3
321	705	KHK-2093-2147	102.7	21.4	65.4	19.9	71.693	14.857	79.9
322	706	KHK-2094-2148	88.8	6.4	94.1	6.7	53.85	10.392	78.9
323	707	KHK-2095-	76.2	21.4	97.2	25.9	47.372	14.735	73.6

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

		2149							
324	708	KHK-2096-2150	87.9	16.4	78.6	13.2	49.454	14.398	72.0
325	709	KHK-2105	92.1	7.7	90.8	11.5	97.683	10.156	93.5
326	710	KHK-2148-2197	86.5	5.8	79.3	16.0	76.198	8.142	80.7
327	711	KHK-2149-2198	71.3	3.7	73.8	4.2	55.558	6.731	66.9
328	712	KHK-2150-2199	92.1	7.1	97.5	4.9	75.703	6.126	88.4
329	713	KHK-2151-2200	96.2	3.7	108.0	10.3	91.908	5.852	98.7
330	714	KHK-2152-2201	78.7	6.5	74.7	9.6	42.766	6.332	65.4
331	715	KHK-2153-2202	95.2	14.8	73.9	13.1	47.169	10.902	72.1
332	716	KHK-2154-2203	114.1	11.9	92.3	7.2	61.728	10.943	89.4
333	717	KHK-2155-2204	92.1	8.4	83.1	3.8	119.537	11.18	98.2
334	718	KHK-2156-2205	104.7	5.4	91.6	4.7	148.445	15.208	114.9
335	719	KHK-2157-2206	94.2	8.4	92.0	10.4	68.735	7.132	85.0
336	720	KHK-2159-2208	85.4	4.5	78.4	6.2	62.397	10.642	75.4
337	721	KHK-2160-2209	72.7	1.9	81.8	5.3	56.483	11.255	70.3
338	722	KHK-2161-2210	93.7	14.6	74.3	10.9	18.252	5.102	62.1
339	723	KHK-2162-2211	106.7	11.3	127.3	17.9	53.455	15.254	95.8
340	724	KHK-2163-2212	79.5	8.2	91.6	6.4	49.199	6.236	73.5
341	725	KHK-2164-2213	101.1	13.4	115.2	20.4	84.893	29.662	100.4
342	726	KHK-2165-2214	97.0	10.8	102.1	9.9	76.079	10.525	91.7
343	727	KHK-2166-2215	91.6	20.4	89.3	22.7	55.353	11.894	78.8

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

344	728	KHK-2170-2219	75.9	4.5	89.7	4.6	68.461	8.991	78.0
345	729	KHK-2196-2245	60.3	2.9	65.1	4.4	43.35	5.951	56.3
346	730	KHK-2197-2246	85.4	8.4	98.9	9.4	65.81	6.865	83.4
347	731	KHK-2198-2247	89.4	15.0	108.1	10.3	44.371	7.323	80.6
348	732	KHK-2199-2248	97.2	14.8	91.3	16.1	49.493	8.874	79.3
349	733	KHK-2200-2249	104.7	10.7	111.8	13.5	47.327	5.488	87.9
350	734	KHK-2201-2250	100.3	11.7	102.7	13.8	52.984	11.652	85.3
351	735	KHK-2205	96.9	17.0	88.0	10.9	55.021	8.208	80.0
352	736	KHK-2238	89.1	8.0	99.6	8.2	113.917	11.636	100.9
353	737	KHK-2260-2309	111.5	13.2	110.2	11.9	95.452	20.407	105.7
354	738	KHK-2261-2310	103.6	9.1	106.9	12.4	97.581	15.894	102.7
355	739	KHK-2262-2311	141.3	14.6	132.9	11.8	112.052	19.366	128.7
356	740	KHK-2263-2312	104.0	10.5	80.5	11.4	59.852	7.342	81.4
357	741	KHK-2264-2313	100.7	17.1	88.6	15.5	53.023	12.056	80.8
358	742	KHK-2265-2314	103.2	11.2	103.8	11.9	60.929	8.309	89.3
359	743	KHK-2266-2315	119.8	8.9	110.3	8.5	66.846	9.19	99.0
360	744	KHK-2299	77.7	3.2	72.0	5.9	69.804	11.442	73.2
361	745	KHK-2317-2366	81.2	3.0	84.4	7.7	66.04	7.299	77.2
362	746	KHK-2318-2367	86.6	3.7	97.0	5.2	66.519	4.573	83.4
363	747	KHK-2319-2368	127.5	12.5	102.9	8.9	82.338	11.524	104.2
364	748	KHK-2320-2369	98.9	11.1	94.2	15.6	59.154	17.115	84.1

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

365	749	KHK-2321-2370	127.6	13.8	127.6	16.5	81.979	19.313	112.4
366	750	KHK-2322-2371	83.3	9.1	68.5	8.6	78.252	14.344	76.7
367	751	KHK-2323-2372	83.2	7.3	79.8	7.7	57.202	9.062	73.4
368	752	KHK-2324-2373	95.0	3.0	101.4	5.2	118.194	16.285	104.9
369	753	KHK-2325-2374	123.0	15.6	153.7	23.1	188.498	24.768	155.1
370	754	KHK-2326-2375	94.5	12.0	101.2	8.2	110.056	29.627	101.9
371	755	KHK-2332	96.2	11.9	122.2	10.2	120.096	15.829	112.8
372	756	KHK-2333	97.9	12.7	73.0	9.9	50.041	16.617	73.7
373	757	KHK-2335	104.4	9.0	81.2	7.5	33.77	6.814	73.1
374	758	KHK-2340	64.4	14.3	45.7	12.3	34.661	10.468	48.2
375	759	KHK-2341	61.9	10.6	53.7	6.9	43.579	8.14	53.1
376	760	KHK-2346	104.5	9.2	92.5	12.6	104.386	32.315	100.4
377	761	KHK-2352	78.5	6.7	83.6	8.0	97.544	18.168	86.6
378	762	KHK-2358	78.8	7.0	75.7	9.9	64.974	13.327	73.1
379	763	KHK-2359	89.5	9.0	91.8	8.2	71.314	7.358	84.2
380	764	KHK-2360	132.4	26.2	82.8	8.7	159.973	15.729	125.0
381	765	KHK-2361	110.4	8.5	87.7	7.8	87.634	7.799	95.3
382	766	KHK-2362	92.5	12.8	72.7	7.2	84.427	12.833	83.2
383	767	KHK-2363	100.4	9.2	76.1	14.4	52.066	18.068	76.2
384	768	KHK-2364	116.4	9.8	88.5	8.3	120.931	26.855	108.6
385	769	KHK-2365	100.5	5.7	92.9	5.2	132.668	7.14	108.7
386	770	KHK-2366	129.3	7.2	113.5	5.7	135.163	16.2	126.0
387	771	KHK-2367	123.3	9.0	105.9	9.2	136.356	9.025	121.9

【0279】

(実施例3)

インビボでの両方のKHKアイソフォームのRNAiオリゴヌクレオチド阻害

実施例2におけるインビトロスクリーニングアッセイは、KHKの両方のアイソフォーム(KHK-A L L)をノックダウンするKHK D s i R N Aの能力を検証した。KHK-A及びKHK-Cアイソフォームの両方をノックダウンするRNAiオリゴヌクレオチドの能力を確認するために、サイドバイサイドHDIマウスモデルを使用した。最初に実施例2において特定され、ヒト/NHP保存KHKを認識する、384のD s i R N Aのサブセットを含むヌクレオチド配列を使用して、36-merのパッセンジャー鎖及び

— f X — m X — f X — m X — m X — f X — m X — m X — m X — f X — m X — m X — m X —
m X — m X — m X — S — m X — S — m X — 3 ’

(修飾キー：表3)。

又は、以下として表される：

センス鎖：[m X s] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [f X] [f
X] [f X] [f X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X]
[m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X] [a d e m A
— G a l N A c] [a d e m A — G a l N A c] [a d e m A — G a l N A c] [m X]
[m X] [m X] [m X] [m X] [m X]

以下とハイブリダイズする：

アンチセンス鎖：[M e ホスホネート — 4 O — m X s] [f X s] [f X] [f X] [f
X] [m X] [f X] [m X] [m X] [f X] [m X] [m X] [m X] [f X] [m
X] [m X] [m X] [m X] [m X] [m X s] [m X s] [m X]

【0282】

【表3】

表3. 修飾キー

記号	修飾/連結
キー1	
mX	2'-O-メチル修飾ヌクレオチド
fX	2'-フルオロ修飾ヌクレオチド
-S-	ホスホロチオエート連結
-	ホスホジエステル連結
[Meホスホネート-4O-mX]	5'-メトキシホスホネート-4'-オキシ修飾ヌクレオチド
ademA-GalNAc	アデニンヌクレオチドに付着したGalNAc
キー2	
[mXs]	隣接しているヌクレオチドへのホスホロチオエート連結を有するヌクレオチド2'-O-メチル修飾ヌクレオチド
[fXs]	隣接しているヌクレオチドへのホスホロチオエート連結を有する2'-フルオロ修飾ヌクレオチド
[mX]	隣接しているヌクレオチドへのホスホジエステル連結を有する2'-O-メチル修飾ヌクレオチド
[fX]	隣接しているヌクレオチドへのホスホジエステル連結を有する2'-フルオロ修飾ヌクレオチド

【0283】

次いで、G a l N A c — K H K 構築物を使用して、マウスにおける阻害有効性を評価した。具体的には、6～8週齢のメスC D — 1 マウス (n = 5) に、P B S 中で製剤化された2 m g / k g の用量の示されたG a l N A c コンジュゲートK H K オリゴヌクレオチド (表4) を皮下投与した。対照群のマウス (n = 5) には、P B S のみを投与した。3日後 (72時間)、マウスに、遍在性サイトメガロウイルス (C M V) プロモーター配列の制御下の、全長ヒトK H K 遺伝子 (N M _ 0 0 6 4 8 8 . 3) をコードするD N A プラスミド (p C M V 6 — K H K — C、カタログ番号：R C 2 2 3 4 8 8、O r i G e n e) (25 μ g) 又は全長ヒトK H K — A 遺伝子 (N M _ 0 0 0 2 2 1) をコードするプラスミド (p C M V 6 — K H K — A、カタログ番号；R C 2 0 2 4 2 4、O r i G e n e) のいずれかを、水力学的に注射 (H D I) した。D N A プラスミドの導入1日後、H D I マウスからの肝臓試料を収集した。値を、D N A プラスミド上に含まれたN e o R 遺伝子を使用して、トランスフェクション効率について正規化した。

【0284】

マウスの肝臓から単離された総R N A を使用して、q R T — P C R による相対K H K

mRNA発現を評価した。Life Technologies製のTaqMan RT-qPCRプローブを使用して評価した〔3'アッセイ（フォワード-1026；TGGAGGTGGAGAAAGCCA（配列番号865）、リバー-1157；GACCATACAAGCCCCCTCAAG（配列番号866）、プローブ-1080；TGGTGT TGTGTCAAGCAAAGATGTGGC（配列番号867））及び5'アッセイ（フォワード-496；AGGAAGCTCTGGGAGTA（配列番号868）、リバー-596；CCTCCTTAGGGTACTTGTCT（配列番号869）、プローブ-518；ATGGAAGAGAAAGCAGATCCTGTGCG（配列番号870））〕。値を、DNAプラスミド上に含まれたNeoR遺伝子を使用して、トランスフェクション効率について正規化した。HDIマウスを、ヒトKHK-Aプラスミド又はヒトKHK-Cプラスミドを使用した。上記に記載されたようにして作成した。マウスを、5つの群において、表4におけるGalNAc-KHK構築物（低-2'-フルオロ修飾パターンを有する）で処置した。肝臓を収集し、mRNAを、KHK-Aし、KHK-C、又はKHK-Aを認識するプライマー対を使用して測定した。結果は、すべてのKHK転写産物を標的にするように設計されたGalNAc-KHK構築物が、ヒトKHK-A及びKHK-CのHDIマウスモデルの両方において、ノックダウンの成功を実証することを確認した（図3）。

10

【0285】

【表4】

表4. KHK-C及びKHK-A HDIマウスモデルにおいて評価されたGalNAc-KHK構築物

20

名称	センス鎖 未修飾配列番号	アンチセンス鎖 未修飾配列番号	センス鎖 修飾配列番号	アンチセンス鎖 修飾配列番号
KHK-516	39	423	775	820
KHK-865	102	486	779	824
KHK-882	104	488	780	825
KHK-885	107	491	782	827
KHK-1078	191	575	785	830
KHK-1334	269	653	804	849

30

【0286】

（実施例4）

KHK標的化RNAiオリゴヌクレオチドの修飾パターンの変化はmRNA阻害有効性を維持する

修飾パターンが、GalNAc-KHK構築物の標的化効率及び安定性に影響を及ぼし得るかどうかを評価するために、2つの固有のパターンを、HDIマウスにおいて分析した。具体的には、使用した修飾パターンは、実施例3に記載された低-2'-フルオロパターン（図2A及び図2Bを参照されたい）及び中-2'-フルオロパターン（図4Aを参照されたい）であった。

40

【0287】

GalNAc-KHK構築物についての中-2'-フルオロ修飾パターン

センス鎖：5'-mX-S-mX-fX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-mX-fX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3'。

以下とハイブリダイズする：

アンチセンス鎖：5'-[Meホスホネート-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3'。

（修飾キー：表3）。

50

又は、以下として表される：

センス鎖：[mXs] [mX] [fX] [mX] [mX] [mX] [mX] [fX] [fX] [fX] [mX] [fX] [fX] [mX] [mX] [mX] [fX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [a d e m A - G a l N A c] [a d e m A - G a l N A c] [a d e m A - G a l N A c] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX]

以下とハイブリダイズする：

アンチセンス鎖：[M e ホスホネート - 4 O - m X s] [f X s] [f X s] [f X] [f X] [mX] [f X] [f X] [mX] [f X] [mX] [mX] [f X] [mX] [f X] [mX] [mX] [f X] [mXs] [mXs] [mX] (修飾キー：表3)。

10

【0288】

HDIマウスを、実施例3に記載されるようにして作成した。マウスを、低-2'フルオロ又は中-2'フルオロ修飾KHK構築物(表5)で処置した。処置72時間後、マウスに、[全長ヒトKHK遺伝子(NM_006488)をコードするpcDNA3.1-KHK-C]を、水力学的に注射した。肝臓を、実施例3に記載されるようにして、収集及び処理した。GalNAc-KHK構築物の群(KHK-0861、-0865、-0882、-0883、-0885)と一緒に混合し、阻害についての陽性対照として使用した。両方の修飾パターンは、マウスにおけるKHK mRNAの阻害をもたらした(図4B~4E)。これらの結果は、両方の修飾パターンが、標的mRNAのノックダウンを提供したことを実証する。

20

【0289】

30

40

50

【表 5】

表5: 修飾パターンアッセイのためのGalNAc-KHK構築物

名称	修飾パターン	センス鎖 未修飾配列 番号	アンチセン ス鎖 未修飾配列 番号	センス鎖 修飾配列番 号	アンチセン ス鎖 修飾配列番 号
KHK-861	低-2F	100	484	778	823
KHK-861	中-2F	100	484	808	853
KHK-865	低-2F	102	486	779	824
KHK-865	中-2F	102	486	809	854
KHK-882	低-2F	104	488	780	820
KHK-882	中-2F	104	488	810	855
KHK-883	低-2F	105	489	781	826
KHK-883	中-2F	105	489	811	856
KHK-885	低-2F	107	491	782	827
KHK-885	中-2F	107	491	812	857
KHK-1288	低-2F	250	634	787	832
KHK-1288	中-2F	250	634	816	861
KHK-1290	低-2F	252	636	788	833
KHK-1290	中-2F	252	636	817	862
KHK-1334	低-2F	269	653	804	849
KHK-1334	中-2F	269	653	818	863
KHK-516	中-2F	39	423	805	850
KHK-804	中-2F	N/A	N/A	806	851
KHK-829	中-2F	92	476	807	852
KHK-1076	中-2F	189	573	814	859
KHK-1078	中-2F	191	575	815	860

【0290】

(実施例5)

インビボでのKHK発現のRNAiオリゴヌクレオチド阻害

マウスHDI KHKノックダウンスクリーニング研究

表6にリストされたGalNAcコンジュゲートKHKオリゴヌクレオチドを、実施例3に記載されるようにして、HDIマウスにおいて評価した。GalNAc-KHK構築物処置は、KHK-ALL mRNAを有効に低減した(図5)。KHK-Cアイソフォームに特異的なプライマーを使用する場合、GalNAc-KHK構築物は、mRNAの低減に依然として有効であった(図5)。

【0291】

【表 6】

表6. HDIモデルにおいてアッセイしたGalNAc-KHK 構築物

名称	センス鎖修飾配列番号	アンチセンス鎖修飾配列番号
KHK-885	782	827
KHK-869	795	840
KHK-873	796	841
KHK-879	797	842
KHK-881	798	843
KHK-896	799	844
KHK-1064	800	845
KHK-1075	784	829
KHK-1077	801	846
KHK-1080	802	847
KHK-1106	803	848
KHK-1147	794	839
KHK-1148	789	834
KHK-1152	790	835
KHK-1154	791	836
KHK-1155	792	837
KHK-1277	793	838

10

20

【0292】

追加の構築物（表7）を、同じ方法を使用してアッセイし、KHK-A11及びKHK-Cについての有効なノックダウンを見出した（図6A及び6B）。同様に、内因性マウスKHKは、マウスKHK mRNAと整列するGalNAc-KHK構築物によって低減された（図6C）。全体として、両HDI研究は、インビボでKHK mRNAを低減するのに有効なGalNAc-KHK構築物を特定した。

【0293】

30

40

50

【表 7】

表7. HDIモデルにおいてアッセイしたGalNAc-KHK構築物

名称	センス鎖修飾配列番号	アンチセンス鎖修飾配列番号
KHK-1054	783	828
KHK-510	774	819
KHK-516	775	820
KHK-829	776	821
KHK-860	777	822
KHK-861	778	823
KHK-865	779	824
KHK-882	780	825
KHK-883	781	826
KHK-885	782	827
KHK-1075	784	829
KHK-1078	785	830
KHK-1281	786	831
KHK-1288	787	832
KHK-1290	788	833
KHK-1334	804	849

10

20

【0294】

(実施例6)

非ヒト霊長類におけるKHK発現のRNAiオリゴヌクレオチド阻害及び研究
単回用量非ヒト霊長類（NHP）研究

HDIマウス研究において特定された有効なGalNAc-KHK構築物を、非ヒト霊長類における標的化効率についてアッセイした。具体的には、表8にリストされたGalNAcコンジュゲートKHKオリゴヌクレオチドを、非ナイーブカニクイザル（*Macaca fascicularis*）において評価した。この研究において、サルを、それらの平均体重（約5.4kg）が、対照及び実験群間で同等であるように、群分けした。それぞれのコホートは、少なくとも2頭のメス及び少なくとも2頭のオス対象を含有した。GalNAcコンジュゲートKHKオリゴヌクレオチドを、研究0日目に、6mg/kgの用量で皮下投与した。血液試料を、投薬1週間前（-7日目）、投薬日（0日目）、及び投薬後28日目、56日目及び84日目に収集した。超音波ガイドコア針肝臓生検を、研究の-7日目、28日目、56日目及び84日目に収集した。それぞれの時点で、肝臓生検試料に由来する総RNAを、qRT-PCR分析に付して、同等の体積のPBSで処置されたものと比べて、オリゴヌクレオチド処置されたサルにおけるKHK mRNAを測定した。データを正規化するために、測定は、2つの参照遺伝子PPIB及び18S rRNAの幾何平均と比べて行った。Life Technologies, Incから購入した以下のTaqMan qPCRプローブを使用して、遺伝子発現を評価した：フォワードTGCCCTTCATGGGCTCAATG（配列番号772）；リバースTCGGCCACCAAGGAAGTCA（配列番号773）；Famプローブ-CCCTGGCCATGTTG（配列番号864）。図7A（28日目）に示されるように、NHPを表8にリストされたGalNAcコンジュゲートKHKオリゴヌクレオチドで処置することで、PBSで処置されたNHPと比べて、オリゴヌクレオチドで処置されたNHPからの肝臓試料におけるKHK mRNAの低減された量によって決定されるように、肝臓におけるKHK発現を阻害した。処置されたNHPの肝臓試料におけるKHK mRNAの平均低減パーセントは、それぞれの処置群についての一連のデータポイントのセットの上に示す。56日目及び84日も測定し（図7B及び7C）、それぞれの時点に対す

30

40

50

る平均値のプロットを図7Dに示す。評価されたすべての時点について、ほとんどすべての試験されたGalNAcコンジュゲートKHKオリゴヌクレオチドは、KHK mRNA発現を有意に阻害した。同じ試料において、KHKタンパク質レベルを、ウサギ抗ケトヘキシキナーゼ（Abcam、AB197593）及びSally Sue用抗ウサギ検出モジュール（Protein Simple、カタログ番号DM-001）を使用して検出した。図8A～8Cに示されるように、28日の時点で、GalNAc-KHK構築物は、ビンキュリン対照に対して正規化されたように、KHKタンパク質発現を阻害し、86日目までゆっくりと増加する。これらの結果は、NHPをGalNAcコンジュゲートKHKオリゴヌクレオチドで処置することで、肝臓におけるKHK mRNAの量を低減し、肝臓におけるKHKタンパク質の量を付随して低減することを実証する。しかしながら、この相関は、初回用量後、経時的に低減する（図9A～9C）。

10

【0295】

総合すれば、これらの結果は、ヒト総KHK mRNAを標的にするように設計されたGalNAcコンジュゲートKHKオリゴヌクレオチドが、インビボで総KHK発現を阻害する（KHK mRNA及びタンパク質の量の低減によって決定される通り）ことを示す。

【0296】

【表8】

表8. NHP研究のための単回用量GalNAc-KHK構築物

名称	センス鎖配列番号	アンチセンス鎖配列番号
KHK-516	775	820
KHK-865	779	824
KHK-882	780	825
KHK-885	782	827
KHK-1078	785	830
KHK-1334	804	849

20

【0297】

30

40

50

【表 9 - 1】

配列表

名称	説明 種(Hs-Mf- Ms-Rn (rat))	鎖	配列	配列 番号
ヒト(Hs) KHK ヌクレ オチド配列 NM_006488.3	ヒト (Hs)	N/A	AGGCAGGGCTGCAGATGCCAGGCCAGCT GTACCTCGCGTGTCCCGGGTCGGGAGTCGG AGACGCAGGTGCAGGAGAGTGCAGGGCAA GTAGCGCATTCTCTTTGCATTCTCGAGAT CGCTTAGCCGCGCTTTAAAAAGCTTGCATC AGCTGTGAGTCCATCTGACAAGCGAGGAAA CTAAGGCTGAGAAGTGGGAGGCGTTGCCAT CTGCAGGCCAGGCAACCTGCTACGGGAAG ACCGGGGACCAAGACCTCTGGGTTGGCTTT CCTAGACCCGCTCGGGTCTTCGGGTGTGCG GAGGAAGGGCCCTGCTCCTTCGTTCCCTG CACCCCTGGCCGCTGCAGGTGGCTCCCTGG AGGAGGAGCTCCACGCGGAGGAGGAGCC AGGGCAGCTGGGAGCGGGGACACCATCCTC CTGGATAAGAGGCAGAGGCCGGGAGGAACC CCGTCAGCCGGGCGGGCAGGAAGCTCTGG GAGTAGCCTCATGGAAGAGAAGCAGATCCT GTGCGTGGGGCTAGTGGTGTGACGTCAT CAGCCTGGTGGACAAGTACCCTAAGGAGGA CTCGGAGATAAGGTGTTTGTCCAGAGATG GCAGCGCGGAGGCAACGCGTCCAACCTCTG CACCGTTCTCTCCCTGCTCGGAGCCCCCTG TGCCTTCATGGGCTCAATGGCTCCTGGCCA TGTTGCTGACTTCCTGGTGGCCGACTTCAG GCGGCGGGGCGTGGACGTGTCTCAGGTGG CCTGGCAGAGCAAGGGGGACACCCCCAGCT CCTGCTGCATCATCAACACTCCAATGGCAA CCGTACCATTTGTGCTCCATGACACGAGCCT GCCAGATGTGTCTGTACAGACTTTGAGAAG GTTGATCTGACCCAGTTCAAGTGGATCCACA TTGAGGGCCGGAACGCATCGGAGCAGGTGA AGATGCTGCAGCGGATAGACGCACACAACA CCAGGCAGCCTCCAGAGCAGAAGATCCGGG TGTCGGTGGAGGTGGAGAAGCCACGAGAGG AGCTCTTCCAGCTGTTTGGCTACGGAGACG TGGTGTGTCAGCAAAGATGTGGCCAAGC ACTTGGGGTTCCAGTCAGCAGAGGAAGCCT TGAGGGGCTTGTATGGTCGTGTGAGGAAAG GGGCTGTGCTTGTCTGTGCCTGGGCTGAGG AGGGCGCCGACGCCCTGGGCCCTGATGGC AAATTGCTCCACTCGGATGCTTCCCGCCAC CCGCGTGGTGGATACACTGGGAGCTGGAG ACACCTTCAATGCCTCCGTATCTTCAGCCT CTCCCAGGGGAGGAGCGTGAGGAAGCACT GAGATTGGGGTGCCAGGTGGCCGGCAAGAA GTGTGGCCTGCAGGGCTTTGATGGCATCGT	1

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

			GTGAGAGCAGGTGCCGGCTCCTCACACACC ATGGAGACTACCATTCGGGCTGCATCGCCT TCTCCCTCCATCCAGCCTGGCGTCCAGGT TGCCCTGTTGAGGGGACAGATGCAAGCTGT GGGGAGGACTCTGCCTGTGTCTGTGTTCC CCACAGGGAGAGGCTCTGGGGGGATGGCT GGGGGATGCAGAGCCTCAGAGCAAATAAAT CTTCTCAGAGCCAGCTTCTCCTCTCAATGT CTGAACTGCTCTGGCTGGGCATTCTGAGG CTCTGACTCTTCGATCCTCCCTCTTGTGTC CATTCCCAAATTAACCTCTCCGCCCAGGCC CAGAGGAGGGGCTGCCTGGGCTAGAGCAG CGAGAAGTGCCCTGGGCTTGCCACCAGCTC TGCCCTGGCTGGGGAGGACACTCGGTGCC CACACCCAGTGAACCTGCCAAAGAAACCGT GAGAGCTCTTCGGGGCCCTGCGTTGTGTCAG ACTCTATTCCACAGCTCAGAAGCTGGGAGT CCACACCGCTGAGCTGAACTGACAGGCCAG TGGGGGGCAGGGGTGCGCCTCCTCTGCCCT GCCCACCAGCCTGTGATTTGATGGGGTCTT CATTGTCCAGAAATACCTCCTCCCGCTGACT GCCCCAGAGCCTGAAAGTCTCACCTTGGA GCCCACCTTGGAATTAAGGGCGTGCCTCAG CCACAAATGTGACCCAGGATACAGAGTGT GCTGTCTCAGGGAGGTCCGATCTGGAACA CATATTGGAATTGGGGCCAACTCCAATATAG GGTGGGTAAAGGCCTTATAATGTAAAGAGCAT ATAATGTAAAGGGCTTTAGAGTGAGACAGAC CTGGATTAAATCTGCCATTTAATTAGCTGC ATATCACCTTAGGGTACAGCACTTAACGCAA TCTGCCTCAATTTCTTCATCTGTCAAATGGA ACCAATTCTGCTTGGCTACAGAATTATTGTG AGGATAAAATCATATATAAAATGCCCAGCAT GATGCCTGATGTGTA	
カニクイザ ル(Mf) KHK スクレ オチド配列 XM_0055763 22.2	カニクイ ザル(Mf)	N/A	GGGGCCGGGCAGCCGCGACCACGGTCTTC AGGCAGGGCTGCAGATGCAGGCCCAGCTCT ACCTCGCGGGTCCAGGGTCGGGAGTCCGA GACGCAGGTGCAGCAGAGGGCGGGGCACG TAGCGCATTTCCAGCGCATTTTCTCTTTGCA TTCTCGAGATCGCTTAGCCGCGCTTTAGAAG GGTTCGATCAGCTCCGAGTCCATCTGACAA GCGAGGAACTGAGGCTGAGAAGTGGGAGG CGTTGCCATCTGCAGGCCCAGGCAACCTGC TACGGGAAGACCGGGGGCCAAGACCTCCG GGTGCGCTTTCCAGGCCAGCTTGGGTCTT CGGGTGTGCGGAGCAAAGGCCAGCTCCTT TCGTTTCTGCACCCCTCGCCGCTGCAGGT GGCTCCCCGGAGGAGGAGCTCCACGCGG AGGAGGAGCCAGGGCAGCTGGGAGCGAGG ACACCATCCTCTGGATAACAGGCAGAGGC CGGGAGGAACCGTCAGTCGGGCGGGCAG GAAGCTCTGGGATCAGCCTCATGGAAGAGA AGCAGATCCTGTGCGTGGGGCTAGTGGTGC	2

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

		TGGACGTCATCAGCCTGGTGGACAAGTACC CTAAGGAGGACTCAGAGATAAGGTGCTTGT CCCAGAGATGGCAACGCGGAGGCAACGCGT CCAACTCCTGCACCGTTCTCTCCCTGCTCG GAGCCCCCTGTGCCCTTCATGGGCTCAATGG CCCCTGGCCATGTTGCTGACTTCCTGGTGG CCGACTTCAGGCGGCGGGGTGTGGACGTGT CTCAGGTGGCCTGGCAGAGCAAGGGGGACA CCCCAGCTCCTGCTGCATCATCAACAACCTC CAATGGCAACCGTACCATTGTGCTCCATGAC ACGAGCCTGCCAGATGTGTCTGTACGGAC TTTGAGAAGGTTGATCTGACCCAGTTCAGT GGATCCACATTGAGGGCCGGAATGCATCGG AGCAGGTGAAGATGCTGCAGCGGATAGACG CGCACAACACCAGGCAGCCTCCAGAGCAGA AGATCCGGGTGTCGCTGGAGGTGGAGAAGC CACAAGAGGAGCTCTTTCAGCTGTTTGGCTA CGGAGACGTGGTGTTCAGCAAAGATGT GGCCAAGCACTTGGGGTTCCAGTCAGCAGG GGAAGCCCTGAGGGGCTTGTATGGTCGTGT GAGGAAAGGGGCTGTGCTTGTCTGTGCCTG GGCTGAGGAGGGCGCCGACGCCCTGGGCC CTGATGGCAAACCTGATCCACTCGGATGCTTT CCCGCCACCCCGCGTGGTGGATACCCTGGG GGCTGGAGACACCTTCAATGCCTCCGTGAT CTTCAGCCTCTCCAGGGGAGGAGCGTGCA GGAAGCACTGAGATTGCGATGCCAGGTGGC CGGCAAGAAGTGTGGCCAGCAGGGCTTTGA TGGCATCGTGTGAGAGCCGGTGCGGTAGGA GGTGCCGGCTCCCCGCACACTATGGAGGCT GACATTGCGGCTGCATCGCCTTCTCCCTC CATCCAGCCTGGCATCCAGGTTGCCCTGCT CAGGGGACAGATGCAGGCTGTGGGGAGGA CTCCGCCTGTGTCTGTGTTCCCCACACGT CTCTCCCTGCAGAGCCTCAGAGCGAATAAAT CTTCCTCGGAGCCAGCTTCCCCTGGCAGCT TCTGTCTCGATGTCTGAACTGCTCTGGCTG GGCATTCTGAGGCTCTGACTCTCCAGTCCT CCCTCCTCGTGTGCATTCCCCAAATTAACCT CTCCACCCAGGCCCAGAGGAGGGGCTGCCT GGGCTATAGCAGCAAGAAGTGCCCCAGGCT TGCCGCCAGCTCTGCCCTGGCTGGGGAGGA CACTCAGTGCCCCATACCCAGCGAACCTGC CAAAGAACCAGAAGCCATGAGAGCTCTTTG GGGCCCTGCGTTGTGCACTCTATTCCCA TAGCTCAGAAGCTGGGAGTCCACAGGCTG AGCCAAACTGACAGGCCAGTGGGGGGCGA GGGGGTGGGGCGCCTCCTGTGCCCTGCC ACCAGCCTGTGATTTGGTGGCGTCTTTGTTG TCCAAAAATATCTCTCCCGCTGACTGCCCC AGAGCCTGAAAGTCTCACCCGTGGAGCCCA CCTTGGAATTAAGGGGATGCCTCAGCCACA AATGTGACCCAAGATAGAGTGTTCCTCAG	
--	--	---	--

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

			GGAGGTCGGATCTGGAACACATATTGGAATT GGGGCCAACTCCAATATAGAGTGGATAAGG CCTTATAATGTAAAGAGCACATAAGGTAAG GGCTTTAGAGTCAGACAGACCTAGATTCAAA TCTGCCATTTAATTAGCTGCATGTCACCTGA GGGTACAGCGCTTAACACAATCCGCCTCAAT TTCTTCATCTGTCAAATGGAGCCAATTCTGC CTGGCTACAGAATTATTGCGAGGATAAAATC ATGTA	
マウス(Mm) KHK ヌクレ オチド配列 NM_008439.4	マウス (Mm)	N/A	GAGGGAGAGAACGCTTGCTTCTGTGCTCCG CCTGCGAAGGCCGAAGTTTCTGTTGCCAGAC TGTGCTAGTCCGGGTGGTCCAGGGTCTGCA GCAGGCCGAGAGGGATCGGAAAGCGCATG CATTACTAGTGCCTTTTCGCTTTGACAGCTG AGGCGGAAAAGTGAGAGGGCTGCCATTGG CCGGGCTAGGTAACCCACCCTTGCAAAGCA GAAAGCTCCCTGCGGGAGGAGTTCTGCACG CAGAGGAGGAGCCAAGTAGCCAGTGAGAA GTTGGGACACGGTCTCCAGTAGATAAGAG GCAGAGCCCAGCAGGAACCCCTCTGCTTG CGGGTAGGAAGCTTGGGGAGCAGCCTCATG GAAGAGAAGCAGATCCTGTGCGTGGGGCTG GTGGTGCTGGACATCATCAATGTGGTGGAC AAATACCCAGAGGAAGACACGGATCGCAGG TGCCTGTCCCAGAGATGGCAGCGTGGAGGC AACGCATCCAACCTCTGCACTGTCTTTCTCT TGCTTGGAGCCCGCTGTGCCTTCATGGGCT CTTTGGCCCTGGCCACGTTGCCGACTTCC TGGTGGCTGACTTCAGGCAGAGGGGCGTGG ATGTGTCTCAAGTGACTTGCCAGAGCCAGG GAGATACCCCTTGCTCTTGCTGCATCGTCAA CAACTCCAATGGCTCCCGTACCATTATACTC TACGACACGAACCTGCCAGATGTGTCTGCTA AGGACTTTGAGAAGGTGATCTGACCCGGT TCAAGTGGATCCACATTGAGGGCCGGAATG CATCGGAACAGGTGAAGATGCTGCAGCGGA TAGAGGAGCACAATGCCAAGCAGCCTCTGC CACAGAAGGTCCGGGTGTGCGTGGAGATAG AGAAGCCCCGTGAGGAGCTCTTCCAGTTGT TTAGCTATGGTGAGGTGGTGTGTTGTCAGCAA AGATGTGGCCAAGCACCTGGGGTTCCAGTC AGCAGTGGAGGCCCTGAGGGGCTTGTACAG TCGAGTGAAGAAAGGGGCTACGCTTGTCTG TGCCTGGGCTGAGGAGGGTGCCGATGCCCT GGGCCCCGATGGTCAGCTGCTCCACTCAGA TGCCTTCCCACCGCCCCGAGTAGTAGACAC TCTTGGGGCTGGAGACACCTTCAATGCCTCT GTCATCTTCAGCCTCTCGAAGGGAAACAGC ATGCAAGAGGCCCTGAGATTCGGGTGCCAG GTGGCTGGCAAGAAGTGTGGCTTGCAGGGG TTTGATGGCATTGTGTGAGAGGCAAGCGGC ACCAGCTCGATACCTCAGAGGCTGGCACCA TGCCTGCCACTGCCTTCTCTACTTCTCCAG	3

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

			CTTAGCATCCAGCTGCCATTCCCGGCAGG TGTGGGATGTGGGACAGCCTCTGTCTGTGT CTGCGTCTCTGTATACCTATCTCCTCTCTGC AGATACCTGGAGCAAATAAATCTTCCCCTGA GCCAGC	
KHK-115-154	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	AGCGCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCG	4
KHK-116-155	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	GCGCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGA	5
KHK-117-156	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	CGCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAG	6
KHK-118-157	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	GCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGA	7
KHK-119-158	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	CAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGAT	8
KHK-120-159	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	AUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGATC	9
KHK-121-160	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	UUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGAUUG	10
KHK-122-161	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	UUUCUCUUUGCAUUCUCGAGAUUGC	11
KHK-123-162	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	UUCUCUUUGCAUUCUCGAGAUUGCT	12
KHK-124-163	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	UCUCUUUGCAUUCUCGAGAUUGCTT	13
KHK-125-164	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	CUCUUUGCAUUCUCGAGAUUGCUTA	14
KHK-126-165	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	UCUUUGCAUUCUCGAGAUUGCUUAG	15
KHK-127-166	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	CUUUGCAUUCUCGAGAUUGCUUAGC	16
KHK-128-167	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	UUUGCAUUCUCGAGAUUGCUUAGCC	17
KHK-179	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	GUGAGUCCAUCUGACAAGCGAGGAA	18
KHK-181-220	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	GAGUCCAUCUGACAAGCGAGGAAAC	19
KHK-182-221	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	AGUCCAUCUGACAAGCGAGGAAACT	20
KHK-183-222	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	GUCCAUCUGACAAGCGAGGAAACTA	21
KHK-184-223	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	UCCAUCUGACAAGCGAGGAAACUAA	22
KHK-185-224	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	CCAUCUGACAAGCGAGGAAACUAAG	23
KHK-186-225	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	CAUCUGACAAGCGAGGAAACUAAGG	24

10

20

30

40

50

【表 9 - 6】

KHK-187-226	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	AUCUGACAAGCGAGGAAACUAAGGC	25
KHK-188-227	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	UCUGACAAGCGAGGAAACUAAGGCT	26
KHK-431-470	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	GGACACCAUCCUCCUGGAUAAGAGG	27
KHK-432-471	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	GACACCAUCCUCCUGGAUAAGAGGC	28
KHK-433-472	Hs-Mf 共通	25 mer セ ンス鎖	ACACCAUCCUCCUGGAUAAGAGGCA	29
KHK-507- 545-376-218	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAUCC	30
KHK-508- 546-377-219	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	GCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCCT	31
KHK-509- 547-378-220	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCCTG	32
KHK-510- 548-379-221	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	CUCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCUGT	33
KHK-511- 549-380-222	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	UCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCUGTG	34
KHK-512- 550-381-223	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	CAUGGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGC	35
KHK-513- 551-382-224	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	AUGGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGCG	36
KHK-514- 552-383-225	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	UGGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGCGT	37
KHK-515- 553-384-226	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	GGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGCGTG	38
KHK-516- 554-385-227	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGCGUGG	39
KHK-517- 555-386-228	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	AAGAGAAGCAGAUCCUGUGCGUGGG	40
KHK-518- 556-387-229	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	AGAGAAGCAGAUCCUGUGCGUGGGG	41
KHK-520- 558-389-231	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	25 mer セ ンス鎖	AGAAGCAGAUCCUGUGCGUGGGGCT	42

10

20

30

40

50

【表 9 - 7】

	通			
KHK-521-559-390-232	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GAAGCAGAUCCUGUGCGUGGGGCTA	43
KHK-522-560-391-233	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	AAGCAGAUCCUGUGCGUGGGGCUAG	44
KHK-541-579	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGCUAGUGGUGCUGGACGUCAUCAG	45
KHK-544-582	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UAGUGGUGCUGGACGUCAUCAGCCT	46
KHK-546-584	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUGGUGCUGGACGUCAUCAGCCUGG	47
KHK-547-585	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGUGCUGGACGUCAUCAGCCUGGT	48
KHK-548-586	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGUGCUGGACGUCAUCAGCCUGGTG	49
KHK-549-587	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUGCUGGACGUCAUCAGCCUGGUGG	50
KHK-550-588	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGCUGGACGUCAUCAGCCUGGUGGA	51
KHK-551-589	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCUGGACGUCAUCAGCCUGGUGGAC	52
KHK-552-590	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUGGACGUCAUCAGCCUGGUGGACA	53
KHK-553-591	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGACGUCAUCAGCCUGGUGGACAA	54
KHK-554-592	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGACGUCAUCAGCCUGGUGGACAAG	55
KHK-555-593	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GACGUCAUCAGCCUGGUGGACAAGT	56
KHK-556-594	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACGUCAUCAGCCUGGUGGACAAGTA	57
KHK-557-595	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CGUCAUCAGCCUGGUGGACAAGUAC	58
KHK-558-596	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUCAUCAGCCUGGUGGACAAGUACC	59
KHK-559-597	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UCAUCAGCCUGGUGGACAAGUACCC	60
KHK-560-598	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAUCAGCCUGGUGGACAAGUACCCT	61
KHK-561-599	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUCAGCCUGGUGGACAAGUACCCTA	62
KHK-562-600	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UCAGCCUGGUGGACAAGUACCCUAA	63
KHK-563-601	Hs-Mf 共	25 mer セ	CAGCCUGGUGGACAAGUACCCUAAAG	64

10

20

30

40

50

【表 9 - 8】

	通	ンス鎖		
KHK-564-602	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGCCUGGUGGACAAGUACCCUAAGG	65
KHK-565-603	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCCUGGUGGACAAGUACCCUAAGGA	66
KHK-566-604	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCUGGUGGACAAGUACCCUAAGGAG	67
KHK-567-605	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUGGUGGACAAGUACCCUAAGGAGG	68
KHK-568-606	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGUGGACAAGUACCCUAAGGAGGA	69
KHK-569-607	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGUGGACAAGUACCCUAAGGAGGAC	70
KHK-570-608	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUGGACAAGUACCCUAAGGAGGACT	71
KHK-571-609	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGACAAGUACCCUAAGGAGGACTC	72
KHK-572-610	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGACAAGUACCCUAAGGAGGACUCG	73
KHK-573-611	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GACAAGUACCCUAAGGAGGACUCGG	74
KHK-574-612	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACAAGUACCCUAAGGAGGACUCGGA	75
KHK-575-613	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAAGUACCCUAAGGAGGACUCGGAG	76
KHK-576-614	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AAGUACCCUAAGGAGGACUCGGAGA	77
KHK-577-615	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGUACCCUAAGGAGGACUCGGAGAT	78
KHK-638-676	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CGCGUCCAACUCCUGCACCGUUCTC	79
KHK-641-679	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUCCAACUCCUGCACCGUUCUCUCC	80
KHK-642-680	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UCCAACUCCUGCACCGUUCUCUCCC	81
KHK-643-681	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCAACUCCUGCACCGUUCUCUCCCT	82
KHK-644-682	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAACUCCUGCACCGUUCUCUCCCTG	83
KHK-645-683	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AACUCCUGCACCGUUCUCUCCUGC	84
KHK-646-684	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACUCCUGCACCGUUCUCUCCUGCT	85
KHK-647-685	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUCCUGCACCGUUCUCUCCUGCTC	86
KHK-650-688	Hs-Mf 共通	25 mer セ	CUGCACCGUUCUCUCCUGCUCGGA	87

10

20

30

40

50

【表 9 - 9】

	通	ンス鎖		
KHK-676-714	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCCCCUGUGCCUUAUGGGCUCAAT	88
KHK-713-722	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGUUGCUGACUCCUGGUGGCCGAC	89
KHK-826-835	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUGGCAACCGUACCAUUGUGCUCCA	90
KHK-827-836	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGCAACCGUACCAUUGUGCUCCAT	91
KHK-829-838	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCAACCGUACCAUUGUGCUCCAUGA	92
KHK-830-839	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAACCGUACCAUUGUGCUCCAUGAC	93
KHK-831-840	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AACCGUACCAUUGUGCUCCAUGACA	94
KHK-832-841	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACCGUACCAUUGUGCUCCAUGACAC	95
KHK-857-895	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGCCUGCCAGAUGUGUCUGCUACA	96
KHK-858-896	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGCCUGCCAGAUGUGUCUGCUACAG	97
KHK-859-897	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCCUGCCAGAUGUGUCUGCUACAGA	98
KHK-860-898-729-571	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	CCUGCCAGAUGUGUCUGCUACAGAC	99
KHK-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	CUGCCAGAUGUGUCUGCUACAGACT	100
KHK-862-900	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGCCAGAUGUGUCUGCUACAGACTT	101
KHK-865	Hs 固有	25 mer センス鎖	CAGAUGUGUCUGCUACAGACUUUGA	102
KHK-880	Hs 固有	25 mer センス鎖	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUCUGAC	103
KHK-882-920	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUGACCC	104
KHK-883-921	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGACCCA	105
KHK-884-922	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUUUGAGAAGGUUGAUCUGACCCAG	106
KHK-885-923	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UUUGAGAAGGUUGAUCUGACCCAGT	107
KHK-886-924	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UUGAGAAGGUUGAUCUGACCCAGTT	108
KHK-887-925	Hs-Mf 共通	25 mer セ	UGAGAAGGUUGAUCUGACCCAGUTC	109

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 0】

	通	ンス鎖		
KHK-888-926	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUCA	110
KHK-889-927	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUCAA	111
KHK-890-928	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAAGGUUGAUCUGACCCAGUUCAAG	112
KHK-891-929	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGT	113
KHK-892-930	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGTG	114
KHK-893-931	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUGG	115
KHK-894-932	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUGGA	116
KHK-895-933	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UUGAUCUGACCCAGUUCAAGUGGAT	117
KHK-896-934	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUGGATC	118
KHK-897-935	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUCC	119
KHK-898-936	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUCCA	120
KHK-899-937	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UCUGACCCAGUUCAAGUGGAUCCAC	121
KHK-900-938	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUGACCCAGUUCAAGUGGAUCCACA	122
KHK-901-939	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGACCCAGUUCAAGUGGAUCCACAT	123
KHK-902-940	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GACCCAGUUCAAGUGGAUCCACATT	124
KHK-903-941	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACCCAGUUCAAGUGGAUCCACAUTG	125
KHK-904-942	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCCAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	126
KHK-905-943	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGAG	127
KHK-906-944	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGAGG	128
KHK-907-945	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGUUCAAGUGGAUCCACAUUGAGGG	129
KHK-908-946-777-619	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGAGGGC	130
KHK-909-947-778-620	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	UUCAAGUGGAUCCACAUUGAGGGCC	131

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 1】

	通			
KHK-910-948-779-621	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	UCAAGUGGAUCCACAUUGAGGGCCG	132
KHK-911-949-780-622	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	CAAGUGGAUCCACAUUGAGGGCCG	133
KHK-912-950-781-623	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	AAGUGGAUCCACAUUGAGGGCCGGA	134
KHK-913-951-782-624	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	AGUGGAUCCACAUUGAGGGCCGGA	135
KHK-914-952-783-625	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GUGGAUCCACAUUGAGGGCCGGAAC	136
KHK-939-977	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCAUCGGAGCAGGUGAAGAUGCUGC	137
KHK-940-978	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAUCGGAGCAGGUGAAGAUGCUGCA	138
KHK-941-979	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUCGGAGCAGGUGAAGAUGCUGCAG	139
KHK-942-980	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UCGGAGCAGGUGAAGAUGCUGCAGC	140
KHK-943-981	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CGGAGCAGGUGAAGAUGCUGCAGCG	141
KHK-944-982	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGAGCAGGUGAAGAUGCUGCAGCGG	142
KHK-945-983	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGCAGGUGAAGAUGCUGCAGCGGA	143
KHK-946-984	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGCAGGUGAAGAUGCUGCAGCGGAT	144
KHK-947-985	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCAGGUGAAGAUGCUGCAGCGGATA	145
KHK-948-986-817	Hs-Mf-Mm 共通	25 mer センス鎖	CAGGUGAAGAUGCUGCAGCGGAUAG	146
KHK-949-987-818	Hs-Mf-Mm 共通	25 mer センス鎖	AGGUGAAGAUGCUGCAGCGGAUAGA	147
KHK-950-988-819	Hs-Mf-Mm 共通	25 mer センス鎖	GGUGAAGAUGCUGCAGCGGAUAGAC	148
KHK-951-989-820	Hs-Mf-Mm 共通	25 mer センス鎖	GUGAAGAUGCUGCAGCGGAUAGACG	149
KHK-952-990-821	Hs-Mf-Mm 共通	25 mer センス鎖	UGAAGAUGCUGCAGCGGAUAGACGC	150
KHK-953-991-822	Hs-Mf-Mm 共通	25 mer センス鎖	GAAGAUGCUGCAGCGGAUAGACGCA	151
KHK-954-	Hs-Mf-Mm	25 mer セ	AAGAUGCUGCAGCGGAUAGACGCAC	152

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 2】

992-823	共通	ンス鎖		
KHK-955-993-824	Hs-Mf-Mm 共通	25 mer セ ンス鎖	AGAUGCUGCAGCGGAUAGACGCACA	153
KHK-956-994	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	GAUGCUGCAGCGGAUAGACGCACAC	154
KHK-957-995	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	AUGCUGCAGCGGAUAGACGCACACA	155
KHK-958-996	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UGCUGCAGCGGAUAGACGCACACAA	156
KHK-978-1016	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	CACAACACCAGGCAGCCUCCAGAGC	157
KHK-982-1020	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	ACACCAGGCAGCCUCCAGAGCAGAA	158
KHK-983-1021	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	CACCAGGCAGCCUCCAGAGCAGAAG	159
KHK-984-1022	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	ACCAGGCAGCCUCCAGAGCAGAAGA	160
KHK-985-1023	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	CCAGGCAGCCUCCAGAGCAGAAGAT	161
KHK-991-1029	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	AGCCUCCAGAGCAGAAGAUAUCCGGGT	162
KHK-992-1030	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	GCCUCCAGAGCAGAAGAUAUCCGGGTG	163
KHK-993-1031	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	CCUCCAGAGCAGAAGAUAUCCGGGUGT	164
KHK-999-1037	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	GAGCAGAAGAUAUCCGGGUGUCCGUGG	165
KHK-1000-1038	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	AGCAGAAGAUAUCCGGGUGUCCGUGGA	166
KHK-1019-1057	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	CGUGGAGGUGGAGAAGCCACGAGAG	167
KHK-1054-1092	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	AGCUGUUUGGCUACGGAGACGUGGT	168
KHK-1055-1093	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	GCUGUUUGGCUACGGAGACGUGGTG	169
KHK-1057-1095	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UGUUUGGCUACGGAGACGUGGUGTT	170
KHK-1058-1096	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	GUUUGGCUACGGAGACGUGGUGUTT	171
KHK-1059-1097	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UUUGGCUACGGAGACGUGGUGUUTG	172
KHK-1060-1098	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UUGGCUACGGAGACGUGGUGUUUGT	173
KHK-1061-1099	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UGGCUACGGAGACGUGGUGUUUGTC	174
KHK-1062-	Hs-Mf 共	25 mer セ	GGCUACGGAGACGUGGUGUUUGUCA	175

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 3】

1100	通	ンス鎖		
KHK-1063-1101	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCUACGGAGACGUGGUGUUUGUCAG	176
KHK-1064-1102	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGC	177
KHK-1065-1103	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGCA	178
KHK-1066-1104	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGCAA	179
KHK-1067-1105	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CGGAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAA	180
KHK-1068-1106	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAAG	181
KHK-1069-1107	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGA	182
KHK-1070-1108	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAT	183
KHK-1071-1109	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGATG	184
KHK-1072-1110	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGT	185
KHK-1073-1111	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGTG	186
KHK-1074-1112-943-785	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGG	187
KHK-1075-1113-944-786	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGC	188
KHK-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCC	189
KHK-1077-1115-946-788	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCA	190
KHK-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	UGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAA	191
KHK-1079-1117-948-790	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAG	192
KHK-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	UUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGC	193
KHK-1081-1119-950-792	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	UUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCA	194

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 4】

KHK-1082-1120-951-793	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	UGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCAC	195
KHK-1083-1121-952-794	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCACT	196
KHK-1084-1122-953-795	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	UCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCACTT	197
KHK-1085-1123-954-796	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	CAGCAAAGAUGUGGCCAAGCACUTG	198
KHK-1086-1124-955-797	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	AGCAAAGAUGUGGCCAAGCACUUGG	199
KHK-1087-1125-956-798	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GCAAAGAUGUGGCCAAGCACUUGGG	200
KHK-1090-1128	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AAGAUGUGGCCAAGCACUUGGGGTT	201
KHK-1091-1129	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGAUGUGGCCAAGCACUUGGGGUTC	202
KHK-1092-1130	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAUGUGGCCAAGCACUUGGGGUUCC	203
KHK-1093-1131	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUGUGGCCAAGCACUUGGGGUUCCA	204
KHK-1095-1133	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUGGCCAAGCACUUGGGGUUCCAGT	205
KHK-1096-1134	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGCCAAGCACUUGGGGUUCCAGTC	206
KHK-1097-1135	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGCCAAGCACUUGGGGUUCCAGUCA	207
KHK-1099-1137	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCAAGCACUUGGGGUUCCAGUCAGC	208
KHK-1100-1138	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAAGCACUUGGGGUUCCAGUCAGCA	209
KHK-1101-1139	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AAGCACUUGGGGUUCCAGUCAGCAG	210
KHK-1102-1140	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGCACUUGGGGUUCCAGUCAGCAGA	211
KHK-1103-1141	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCACUUGGGGUUCCAGUCAGCAGAG	212
KHK-1104-1142	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CACUUGGGGUUCCAGUCAGCAGAGG	213
KHK-1106-1144	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUUGGGGUUCCAGUCAGCAGAGGAA	214
KHK-1107-	Hs-Mf 共	25 mer セ	UUGGGGUUCCAGUCAGCAGAGGAAG	215

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 5】

1145	通	ンス鎖		
KHK-1135-1173	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGAGGGGCUUGUAUGGUCGUGUGAG	216
KHK-1136-1174	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGGGGCUUGUAUGGUCGUGUGAGG	217
KHK-1137-1175	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGGGGCUUGUAUGGUCGUGUGAGGA	218
KHK-1138-1176	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGGGCUUGUAUGGUCGUGUGAGGAA	219
KHK-1139-1177	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGGCUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAA	220
KHK-1140-1178	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGCUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAG	221
KHK-1141-1179	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGG	222
KHK-1142-1180	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGGG	223
KHK-1143-1181	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGGGG	224
KHK-1144-1182	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGGGGC	225
KHK-1145-1183	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUAUGGUCGUGUGAGGAAAGGGGCT	226
KHK-1146-1184	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UAUGGUCGUGUGAGGAAAGGGGCTG	227
KHK-1147-1185	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUGGUCGUGUGAGGAAAGGGGCUGT	228
KHK-1148-1186	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGUCGUGUGAGGAAAGGGGCUGTG	229
KHK-1149-1187	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGUCGUGUGAGGAAAGGGGCUGUGC	230
KHK-1153-1191	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUGUGAGGAAAGGGGCUGUGCUUGT	231
KHK-1154-1192	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGUGAGGAAAGGGGCUGUGCUUGTC	232
KHK-1157-1195	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGGAAAGGGGCUGUGCUUGUCUGT	233
KHK-1158-1196	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGGAAAGGGGCUGUGCUUGUCUGTG	234
KHK-1159-1197	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGAAAGGGGCUGUGCUUGUCUGUGC	235
KHK-1161-1199	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AAAGGGGCUGUGCUUGUCUGUGCCT	236
KHK-1163-1201	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGGGGCUGUGCUUGUCUGUGCCUGG	237
KHK-1164-	Hs-Mf 共	25 mer セ	GGGGCUGUGCUUGUCUGUGCCUGGG	238

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 6】

1202	通	ンス鎖		
KHK-1232-1270	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCACUCGGAUGCUUCCCCGCCACCC	239
KHK-1278-1316-1147-989	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GCUGGAGACACCUUCAUGCCUCCG	240
KHK-1279-1317-1148-990	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	CUGGAGACACCUUCAUGCCUCCGT	241
KHK-1280-1318-1149-991	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	UGGAGACACCUUCAUGCCUCCGTC	242
KHK-1281-1319-1150-992	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GGAGACACCUUCAUGCCUCCGUCA	243
KHK-1282-1320-1151-993	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	25 mer センス鎖	GAGACACCUUCAUGCCUCCGUCAT	244
KHK-1283-1321	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGACACCUUCAUGCCUCCGUCATC	245
KHK-1284-1322	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GACACCUUCAUGCCUCCGUCAUCT	246
KHK-1285-1323	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACACCUUCAUGCCUCCGUCAUCTT	247
KHK-1286-1324	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CACCUUCAUGCCUCCGUCAUCUTC	248
KHK-1287-1325	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACCUUCAUGCCUCCGUCAUCUUA	249
KHK-1288-1326	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCUUCAUGCCUCCGUCAUCUUCAG	250
KHK-1289-1327	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUUCAUGCCUCCGUCAUCUUCAGC	251
KHK-1290-1328	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UUCAUGCCUCCGUCAUCUUCAGCC	252
KHK-1291-1329	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UCAUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCT	253
KHK-1292-1330	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAAUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCTC	254
KHK-1293-1331	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AAUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCT	255
KHK-1294-1332	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCTC	256
KHK-1295-1333	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCUCC	257
KHK-1297-1335	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCUCCGUCAUCUUCAGCCUCUCCCA	258
KHK-1323-	Hs-Mf 共	25 mer セ	GGGAGGAGCGUGCAGGAAGCACUGA	259

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 7】

1361	通	ンス鎖		
KHK-1325-1363	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGGAGCGUGCAGGAAGCACUGAGA	260
KHK-1326-1364	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGGAGCGUGCAGGAAGCACUGAGAT	261
KHK-1327-1365	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGAGCGUGCAGGAAGCACUGAGATT	262
KHK-1328-1366	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGCGUGCAGGAAGCACUGAGAUTC	263
KHK-1329-1367	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGCGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCG	264
KHK-1330-1368	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGG	265
KHK-1331-1369	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGGG	266
KHK-1332-1370	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGGGT	267
KHK-1333-1371	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGCAGGAAGCACUGAGAUUCGGGTG	268
KHK-1334-1372	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGGGUGC	269
KHK-1335-1373	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAGGAAGCACUGAGAUUCGGGUGCC	270
KHK-1336-1374	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGGAAGCACUGAGAUUCGGGUGCCA	271
KHK-1385-1423	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCAGGGCUUUGAUGGCAUCGUGUGA	272
KHK-1387-1425	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGGGCUUUGAUGGCAUCGUGUGAGA	273
KHK-1388-1426	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGGCUUUGAUGGCAUCGUGUGAGAG	274
KHK-1389-1427	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGCUUUGAUGGCAUCGUGUGAGAGC	275
KHK-1538-1588	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCCUGUGUCCUGUGUUGCCCCACAGG	276
KHK-1540-1590	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUGUGUCCUGUGUUGCCCCACAGGGA	277
KHK-1542-1592	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUGUCCUGUGUUGCCCCACAGGGAGA	278
KHK-1665-1708	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAUUCUGAGGCUCUGACUCUUCGA	279
KHK-1666-1709	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUUCUGAGGCUCUGACUCUUCGAT	280
KHK-1667-1710	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UUCUGAGGCUCUGACUCUUCGATC	281
KHK-1707-	Hs-Mf 共	25 mer セ	CAUUCGCCAAUUAACUCUCGCC	282

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 8】

1750	通	ンス鎖		
KHK-1708-1751	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUUCGCCCAAUUAACCUCUCCGCC	283
KHK-1709-1752	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UUCGCCCAAUUAACCUCUCCGCCA	284
KHK-1869-1918	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGGCCUGCGUUGUGCAGACUCUAT	285
KHK-1870-1919	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGCCUGCGUUGUGCAGACUCUATT	286
KHK-1871-1920	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCCUGCGUUGUGCAGACUCUAUTC	287
KHK-1872-1921	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCCUGCGUUGUGCAGACUCUAUUC	288
KHK-1873-1922	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCUGCGUUGUGCAGACUCUAUUC	289
KHK-1874-1923	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUGCGUUGUGCAGACUCUAUUC	290
KHK-1875-1924	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGCGUUGUGCAGACUCUAUUC	291
KHK-1876-1925	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCGUUGUGCAGACUCUAUUC	292
KHK-1877-1926	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CGUUGUGCAGACUCUAUUC	293
KHK-1878-1927	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GUUGUGCAGACUCUAUUC	294
KHK-1879-1928	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UUGUGCAGACUCUAUUC	295
KHK-1880-1929	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGUGCAGACUCUAUUC	296
KHK-1900-1949	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGCUCAGAAGCUGGGAGUCCAC	297
KHK-1905-1954	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGAAGCUGGGAGUCCACACCG	298
KHK-1971-2025	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUGCCCUGCCCACCAGCCUGUG	299
KHK-1974-2028	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCCUGCCCACCAGCCUGUGAUU	300
KHK-1975-2029	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCUGCCCACCAGCCUGUGAUU	301
KHK-1976-2030	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUGCCCACCAGCCUGUGAUU	302
KHK-1978-2032	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCCCACCAGCCUGUGAUUUGA	303
KHK-1979-2033	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCCACCAGCCUGUGAUUUGA	304
KHK-2032-	Hs-Mf 共	25 mer セ	GCUGACUGCCCCAGAGCCUGAA	305

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 9】

2086	通	ンス鎖		
KHK-2035-2089	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GACUGCCCCAGAGCCUGAAAGUCTC	306
KHK-2036-2090	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACUGCCCCAGAGCCUGAAAGUCUCA	307
KHK-2037-2091	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUGCCCCAGAGCCUGAAAGUCUCAC	308
KHK-2038-2092	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGCCCCAGAGCCUGAAAGUCUCACC	309
KHK-2039-2093	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCCCCAGAGCCUGAAAGUCUCACCC	310
KHK-2040-2094	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCCCAGAGCCUGAAAGUCUCACCCCT	311
KHK-2041-2095	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCCAGAGCCUGAAAGUCUCACCCCTT	312
KHK-2042-2096	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCAGAGCCUGAAAGUCUCACCCUTG	313
KHK-2043-2097	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAGAGCCUGAAAGUCUCACCCUUGG	314
KHK-2044-2098	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGAGCCUGAAAGUCUCACCCUUGGA	315
KHK-2045-2099	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGCCUGAAAGUCUCACCCUUGGAG	316
KHK-2067-2121	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAGCCCACCUUGGAAUUAAGGGCGT	317
KHK-2069-2123	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCCCACCUUGGAAUUAAGGGCGUGC	318
KHK-2091-2145	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGCCUCAGCCACAAAUGUGACCCAG	319
KHK-2092-2146	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCCUCAGCCACAAAUGUGACCCAGG	320
KHK-2093-2147	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCUCAGCCACAAAUGUGACCCAGGA	321
KHK-2094-2148	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUCAGCCACAAAUGUGACCCAGGAT	322
KHK-2095-2149	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UCAGCCACAAAUGUGACCCAGGATA	323
KHK-2096-2150	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAGCCACAAAUGUGACCCAGGAUAC	324
KHK-2105	Hs 固有	25 mer センス鎖	AUGUGACCCAGGAUACAGAGUGUTG	325
KHK-2148-2197	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAUCUGGAACACAUAUUGGAAUUGG	326
KHK-2149-2198	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUCUGGAACACAUAUUGGAAUUGGG	327
KHK-2150-	Hs-Mf 共	25 mer セ	UCUGGAACACAUAUUGGAAUUGGGG	328

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 0】

2199	通	ンス鎖		
KHK-2151-2200	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CUGGAACACAUUUUGGAAUUGGGGC	329
KHK-2152-2201	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGAACACAUUUUGGAAUUGGGGCC	330
KHK-2153-2202	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGAACACAUUUUGGAAUUGGGGCCA	331
KHK-2154-2203	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAACACAUUUUGGAAUUGGGGCCAA	332
KHK-2155-2204	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AACACAUUUUGGAAUUGGGGCCAAC	333
KHK-2156-2205	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	ACACAUUUUGGAAUUGGGGCCAACT	334
KHK-2157-2206	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CACAUUUUGGAAUUGGGGCCAACTC	335
KHK-2159-2208	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CAUAAUUGGAAUUGGGGCCAACUCCA	336
KHK-2160-2209	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUAAUUGGAAUUGGGGCCAACUCCAA	337
KHK-2161-2210	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UAUUGGAAUUGGGGCCAACUCCAAT	338
KHK-2162-2211	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AUUGGAAUUGGGGCCAACUCCAATA	339
KHK-2163-2212	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UUGGAAUUGGGGCCAACUCCAUAUAT	340
KHK-2164-2213	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGAAUUGGGGCCAACUCCAUAUATA	341
KHK-2165-2214	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGAAUUGGGGCCAACUCCAUAUAG	342
KHK-2166-2215	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GAAUUGGGGCCAACUCCAUAUAGG	343
KHK-2170-2219	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UGGGGCCAACUCCAUAUAGGGUGG	344
KHK-2196-2245	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	UAAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCAT	345
KHK-2197-2246	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCATA	346
KHK-2198-2247	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	AGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCAUAT	347
KHK-2199-2248	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GGCCUUAUAAUGUAAAGAGCAUATA	348
KHK-2200-2249	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	GCCUUAUAAUGUAAAGAGCAUAUAA	349
KHK-2201-2250	Hs-Mf 共通	25 mer センス鎖	CCUUAUAAUGUAAAGAGCAUAUAAT	350
KHK-2205	Hs 固有	25 mer セ	AUAAUGUAAAGAGCAUAUAUUGUAA	351

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 1】

		ンス鎖		
KHK-2238	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	AGAGUGAGACAGACCUGGAUUAAAA	352
KHK-2260- 2309	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	AAAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAT	353
KHK-2261- 2310	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	AAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCATA	354
KHK-2262- 2311	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	AUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAUAT	355
KHK-2263- 2312	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAUATC	356
KHK-2264- 2313	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	CUGCCAUUUAAUUAGCUGCAUAUCA	357
KHK-2265- 2314	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UGCCAUUUAAUUAGCUGCAUAUCAC	358
KHK-2266- 2315	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	GCCAUUUAAUUAGCUGCAUAUCACC	359
KHK-2299	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	CAGCACUUAACGCAAUCUGCCUCAA	360
KHK-2317- 2366	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	GCCUCAUUUCUUCAUCUGUCAAAAT	361
KHK-2318- 2367	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	CCUCAUUUCUUCAUCUGUCAAAATG	362
KHK-2319- 2368	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	CUCAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGG	363
KHK-2320- 2369	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UCAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGA	364
KHK-2321- 2370	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	CAAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAA	365
KHK-2322- 2371	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	AAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAAC	366
KHK-2323- 2372	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	AUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAACC	367
KHK-2324- 2373	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAACCA	368
KHK-2325- 2374	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UUCUUCAUCUGUCAAAUGGAACCAA	369
KHK-2326- 2375	Hs-Mf 共 通	25 mer セ ンス鎖	UCUUCAUCUGUCAAAUGGAACCAAT	370
KHK-2332	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	UCUGUCAAAUGGAACCAAUUCUGCT	371
KHK-2333	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	CUGUCAAAUGGAACCAAUUCUGCTT	372
KHK-2335	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	GUCAAAUGGAACCAAUUCUGCUUGG	373
KHK-2340	Hs 固有	25 mer セ	AUGGAACCAAUUCUGCUUGGCUACA	374

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 2】

		ンス鎖		
KHK-2341	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	UGGAACCAAUUCUGCUUGGCUACAG	375
KHK-2346	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	CCAAUUCUGCUUGGCUACAGAAUTA	376
KHK-2352	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	CUGCUUGGCUACAGAAUUAUUGUGA	377
KHK-2358	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	GGCUACAGAAUUAUUGUGAGGAUAA	378
KHK-2359	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	GCUACAGAAUUAUUGUGAGGAUAAA	379
KHK-2360	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	CUACAGAAUUAUUGUGAGGAUAAAA	380
KHK-2361	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	UACAGAAUUAUUGUGAGGAUAAAAT	381
KHK-2362	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	ACAGAAUUAUUGUGAGGAUAAAATC	382
KHK-2363	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	CAGAAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCA	383
KHK-2364	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	AGAAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCAT	384
KHK-2365	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	GAAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCATA	385
KHK-2366	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	AAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCAUAT	386
KHK-2367	Hs 固有	25 mer セ ンス鎖	AUUAUUGUGAGGAUAAAAUCAUATA	387
KHK-115-154	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CGAGAAUGCAAAGAGAAAAUGCGCUAC	388
KHK-116-155	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UCGAGAAUGCAAAGAGAAAAUGCGCUA	389
KHK-117-156	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CUCGAGAAUGCAAAGAGAAAAUGCGCU	390
KHK-118-157	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAAUGCGC	391
KHK-119-158	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAAUGCG	392
KHK-120-159	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAAUGC	393
KHK-121-160	Hs-Mf 共	27mer ア	CGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAAUG	394

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 3】

	通	ンチセン ス鎖		
KHK-122-161	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAU	395
KHK-123-162	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAA	396
KHK-124-163	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAA	397
KHK-125-164	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAA	398
KHK-126-165	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CUAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGA	399
KHK-127-166	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GCUAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAG	400
KHK-128-167	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GGCUAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGA	401
KHK-179	Hs 固有	27mer ア ンチセン ス鎖	UUCCUCGCUUGUCAGAUGGACUCACAG	402
KHK-181-220	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GUUCCUCGCUUGUCAGAUGGACUCAC	403
KHK-182-221	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AGUUCCUCGCUUGUCAGAUGGACUCA	404
KHK-183-222	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UAGUUCCUCGCUUGUCAGAUGGACUC	405
KHK-184-223	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UUAGUUCCUCGCUUGUCAGAUGGACU	406
KHK-185-224	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CUUAGUUCCUCGCUUGUCAGAUGGAC	407
KHK-186-225	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CCUUAGUUCCUCGCUUGUCAGAUGGA	408
KHK-187-226	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン	GCCUUAGUUCCUCGCUUGUCAGAUGG	409

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 4】

		ス鎖		
KHK-188-227	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AGCCUUAGUUUCCUCGCUUGUCAGAUG	410
KHK-431-470	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCUCUUAUCCAGGAGGAUGGUGUCCCC	411
KHK-432-471	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCCUCUUAUCCAGGAGGAUGGUGUCCCC	412
KHK-433-472	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGCCUCUUAUCCAGGAGGAUGGUGUCC	413
KHK-507-545-376-218	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	GGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGGCUAC	414
KHK-508-546-377-219	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	AGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGGCUA	415
KHK-509-547-378-220	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGGCU	416
KHK-510-548-379-221	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	ACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGGC	417
KHK-511-549-380-222	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGG	418
KHK-512-550-381-223	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	GCACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAG	419
KHK-513-551-382-224	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CGCACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGA	420
KHK-514-552-383-225	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	ACGCACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUG	421
KHK-515-553-384-226	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CACGCACAGGAUCUGCUUCUCUCCAU	422
KHK-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CCACGCACAGGAUCUGCUUCUCUCCA	423
KHK-517-555-386-228	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCACGCACAGGAUCUGCUUCUCUCC	424

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 5】

KHK-518-556-387-229	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCCACGCACAGGAUCUGCUUCUCUUC	425
KHK-520-558-389-231	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	AGCCCCACGCACAGGAUCUGCUUCUCU	426
KHK-521-559-390-232	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	UAGCCCCACGCACAGGAUCUGCUUCUC	427
KHK-522-560-391-233	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CUAGCCCCACGCACAGGAUCUGCUUCU	428
KHK-541-579	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUGAUGACGUCCAGCACCACUAGCCCC	429
KHK-544-582	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AGGCUGAUGACGUCCAGCACCACUAGC	430
KHK-546-584	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCAGGCUGAUGACGUCCAGCACCACUA	431
KHK-547-585	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACCAGGCUGAUGACGUCCAGCACCACU	432
KHK-548-586	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CACCAGGCUGAUGACGUCCAGCACCAC	433
KHK-549-587	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCACCAGGCUGAUGACGUCCAGCACCA	434
KHK-550-588	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCACCAGGCUGAUGACGUCCAGCACC	435
KHK-551-589	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUCCACCAGGCUGAUGACGUCCAGCAC	436
KHK-552-590	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGUCCACCAGGCUGAUGACGUCCAGCA	437
KHK-553-591	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUGUCCACCAGGCUGAUGACGUCCAGC	438
KHK-554-592	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUUGUCCACCAGGCUGAUGACGUCCAG	439
KHK-555-593	Hs-Mf 共通	27mer ア	ACUUGUCCACCAGGCUGAUGACGUCCA	440

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 6】

	通	ンチセン ス鎖		
KHK-556-594	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UACUUGUCCACCAGGCUGAUGACGUCC	441
KHK-557-595	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUACUUGUCCACCAGGCUGAUGACGUC	442
KHK-558-596	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGUACUUGUCCACCAGGCUGAUGACGU	443
KHK-559-597	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGGUACUUGUCCACCAGGCUGAUGACG	444
KHK-560-598	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AGGGUACUUGUCCACCAGGCUGAUGAC	445
KHK-561-599	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UAGGGUACUUGUCCACCAGGCUGAUGA	446
KHK-562-600	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUAGGGUACUUGUCCACCAGGCUGAUG	447
KHK-563-601	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUUAGGGUACUUGUCCACCAGGCUGAU	448
KHK-564-602	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCUUAGGGUACUUGUCCACCAGGCUGA	449
KHK-565-603	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCUUAGGGUACUUGUCCACCAGGCUG	450
KHK-566-604	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUCCUUAGGGUACUUGUCCACCAGGCU	451
KHK-567-605	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCUCCUUAGGGUACUUGUCCACCAGGC	452
KHK-568-606	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCUCCUUAGGGUACUUGUCCACCAGG	453
KHK-569-607	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCACCAG	454
KHK-570-608	Hs-Mf 共通	27mer アンチセン	AGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCACCA	455

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 7】

		ス鎖		
KHK-571-609	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCACC	456
KHK-572-610	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCAC	457
KHK-573-611	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCA	458
KHK-574-612	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCC	459
KHK-575-613	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUCCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUC	460
KHK-576-614	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCUCCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGU	461
KHK-577-615	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUCUCCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUG	462
KHK-638-676	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GAGAACGGUGCAGGAGUUGGACGCGUU	463
KHK-641-679	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGGACGC	464
KHK-642-680	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGGACG	465
KHK-643-681	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGGAC	466
KHK-644-682	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CAGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGGA	467
KHK-645-683	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCAGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGG	468
KHK-646-684	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AGCAGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUG	469
KHK-647-685	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GAGCAGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUU	470

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 8】

KHK-650-688	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCGAGCAGGGAGAGAACGGUGCAGGA	471
KHK-676-714	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUUGAGCCCAUGAAGGCACAGGGGGCU	472
KHK-713-722	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUCGGCCACCAGGAAGUCAGCAACAUG	473
KHK-826-835	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGGAGCACAAUGGUACGGUUGCCAUG	474
KHK-827-836	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUGGAGCACAAUGGUACGGUUGCCAUG	475
KHK-829-838	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCAUGGAGCACAAUGGUACGGUUGCCA	476
KHK-830-839	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUCAUGGAGCACAAUGGUACGGUUGCC	477
KHK-831-840	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGUCAUGGAGCACAAUGGUACGGUUGC	478
KHK-832-841	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUGUCAUGGAGCACAAUGGUACGGUUG	479
KHK-857-895	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGUAGCAGACACAUCUGGCAGGCUCGU	480
KHK-858-896	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUGUAGCAGACACAUCUGGCAGGCUCG	481
KHK-859-897	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCUGUAGCAGACACAUCUGGCAGGCUC	482
KHK-860-898-729-571	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	GUCUGUAGCAGACACAUCUGGCAGGCU	483
KHK-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	AGUCUGUAGCAGACACAUCUGGCAGGC	484
KHK-862-900	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AAGUCUGUAGCAGACACAUCUGGCAGG	485
KHK-865	Hs 固有	27mer ア	UCAAAGUCUGUAGCAGACACAUCUGGC	486

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 9】

		ンチセン ス鎖		
KHK-880	Hs 固有	27mer ア ンチセン ス鎖	GUCAGAUCAACCUUCUCAAGUCUGUA	487
KHK-882-920	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GGGUCAGAUCAACCUUCUCAAGUCUG	488
KHK-883-921	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAGUCU	489
KHK-884-922	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAGUC	490
KHK-885-923	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	ACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAGU	491
KHK-886-924	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAG	492
KHK-887-925	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GAACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAA	493
KHK-888-926	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGAACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAA	494
KHK-889-927	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UUGAACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCA	495
KHK-890-928	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CUUGAACUGGGUCAGAUCAACCUUCUC	496
KHK-891-929	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	ACUUGAACUGGGUCAGAUCAACCUUCU	497
KHK-892-930	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CACUUGAACUGGGUCAGAUCAACCUUC	498
KHK-893-931	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CCACUUGAACUGGGUCAGAUCAACCUU	499
KHK-894-932	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UCCACUUGAACUGGGUCAGAUCAACCU	500
KHK-895-933	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン	AUCCACUUGAACUGGGUCAGAUCAACC	501

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 0】

		ス鎖		
KHK-896-934	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GAUCCACUUGAACUGGGUCAGAUCAAC	502
KHK-897-935	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGAUCCACUUGAACUGGGUCAGAUCAA	503
KHK-898-936	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGGAUCCACUUGAACUGGGUCAGAUCA	504
KHK-899-937	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUGGAUCCACUUGAACUGGGUCAGAU	505
KHK-900-938	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGUGGAUCCACUUGAACUGGGUCAGAU	506
KHK-901-939	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUGUGGAUCCACUUGAACUGGGUCAGA	507
KHK-902-940	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AAUGUGGAUCCACUUGAACUGGGUCAG	508
KHK-903-941	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CAAUGUGGAUCCACUUGAACUGGGUCA	509
KHK-904-942	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCAAUGUGGAUCCACUUGAACUGGGUC	510
KHK-905-943	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUCAAUGUGGAUCCACUUGAACUGGGU	511
KHK-906-944	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCUCAAUGUGGAUCCACUUGAACUGGG	512
KHK-907-945	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCUCUAAUGUGGAUCCACUUGAACUGG	513
KHK-908-946-777-619	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	GCCCUCUAAUGUGGAUCCACUUGAACUG	514
KHK-909-947-778-620	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	GGCCCUCUAAUGUGGAUCCACUUGAACU	515
KHK-910-948-779-621	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CGGCCCUCUAAUGUGGAUCCACUUGAAC	516

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 1】

KHK-911-949-780-622	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CCGGCCCCUCAAUGUGGAUCCACUUGAA	517
KHK-912-950-781-623	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCGGCCCCUCAAUGUGGAUCCACUUGA	518
KHK-913-951-782-624	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	UUCGGCCCCUCAAUGUGGAUCCACUUG	519
KHK-914-952-783-625	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	GUUCGGCCCCUCAAUGUGGAUCCACUU	520
KHK-939-977	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCAGCAUCUUCACCUCCUGCUGCGU	521
KHK-940-978	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGCAGCAUCUUCACCUCCUGCUGCG	522
KHK-941-979	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUGCAGCAUCUUCACCUCCUGCUGC	523
KHK-942-980	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCUGCAGCAUCUUCACCUCCUGCUG	524
KHK-943-981	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CGCUGCAGCAUCUUCACCUCCUGAU	525
KHK-944-982	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCGCUGCAGCAUCUUCACCUCCUGA	526
KHK-945-983	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCGCUGCAGCAUCUUCACCUCCG	527
KHK-946-984	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUCC	528
KHK-947-985	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUCC	529
KHK-948-986-817	Hs-Mf-Mm 共通	27mer アンチセンス鎖	CUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUCCU	530
KHK-949-987-818	Hs-Mf-Mm 共通	27mer アンチセンス鎖	UCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUCC	531
KHK-950-	Hs-Mf-Mm	27mer ア	GUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUCC	532

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 2】

988-819	共通	ンチセン ス鎖		
KHK-951- 989-820	Hs-Mf-Mm 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	CGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCU	533
KHK-952- 990-821	Hs-Mf-Mm 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	GCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACC	534
KHK-953- 991-822	Hs-Mf-Mm 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCAC	535
KHK-954- 992-823	Hs-Mf-Mm 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	GUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCA	536
KHK-955- 993-824	Hs-Mf-Mm 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUC	537
KHK-956-994	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GUGUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUU	538
KHK-957-995	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGUGUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCU	539
KHK-958-996	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UUGUGUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUC	540
KHK-978- 1016	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GCUCUGGAGGCUGCCUGGUGUUGUGUG	541
KHK-982- 1020	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UUCUGCUCUGGAGGCUGCCUGGUGUUG	542
KHK-983- 1021	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CUUCUGCUCUGGAGGCUGCCUGGUGUU	543
KHK-984- 1022	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UCUUCUGCUCUGGAGGCUGCCUGGUGU	544
KHK-985- 1023	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AUCUUCUGCUCUGGAGGCUGCCUGGUG	545
KHK-991- 1029	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	ACCCGGAUCUUCUGCUCUGGAGGCUGC	546
KHK-992- 1030	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン	CACCCGGAUCUUCUGCUCUGGAGGCUG	547

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 3】

		ス鎖		
KHK-993-1031	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACACCCGGAUCUUCUGCUCUGGAGGCU	548
KHK-999-1037	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCACGGACACCCGGAUCUUCUGCUCUG	549
KHK-1000-1038	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCACGGACACCCGGAUCUUCUGCUCU	550
KHK-1019-1057	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUCUCGUGGCUUCUCCACCUCACGGA	551
KHK-1054-1092	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACCACGUCUCCGUAGCCAAACAGCUGG	552
KHK-1055-1093	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CACCACGUCUCCGUAGCCAAACAGCUG	553
KHK-1057-1095	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AACACCACGUCUCCGUAGCCAAACAGC	554
KHK-1058-1096	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AAACACCACGUCUCCGUAGCCAAACAG	555
KHK-1059-1097	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CAAACACCACGUCUCCGUAGCCAAACA	556
KHK-1060-1098	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACAAACACCACGUCUCCGUAGCCAAAC	557
KHK-1061-1099	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GACAAACACCACGUCUCCGUAGCCAAA	558
KHK-1062-1100	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGACAAACACCACGUCUCCGUAGCCAA	559
KHK-1063-1101	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUGACAAACACCACGUCUCCGUAGCCA	560
KHK-1064-1102	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCUGACAAACACCACGUCUCCGUAGCC	561
KHK-1065-1103	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGCUGACAAACACCACGUCUCCGUAGC	562

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 4】

KHK-1066-1104	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUGCUGACAAACACCACGUCUCCGUAG	563
KHK-1067-1105	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUUGCUGACAAACACCACGUCUCCGUA	564
KHK-1068-1106	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUUUGCUGACAAACACCACGUCUCCGU	565
KHK-1069-1107	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCUUUGCUGACAAACACCACGUCUCCG	566
KHK-1070-1108	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUCUUUGCUGACAAACACCACGUCUCC	567
KHK-1071-1109	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CAUCUUUGCUGACAAACACCACGUCUC	568
KHK-1072-1110	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACAUCUUUGCUGACAAACACCACGUCU	569
KHK-1073-1111	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CACAUCUUUGCUGACAAACACCACGUC	570
KHK-1074-1112-943-785	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CCACAUCUUUGCUGACAAACACCACGU	571
KHK-1075-1113-944-786	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	GCCACAUCUUUGCUGACAAACACCACG	572
KHK-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	GGCCACAUCUUUGCUGACAAACACCAC	573
KHK-1077-1115-946-788	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	UGGCCACAUCUUUGCUGACAAACACCA	574
KHK-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	UUGGCCACAUCUUUGCUGACAAACACC	575
KHK-1079-1117-948-790	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	CUUGGCCACAUCUUUGCUGACAAACAC	576
KHK-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	27mer アンチセンス鎖	GCUUGGCCACAUCUUUGCUGACAAACA	577
KHK-1081-	Hs-Mf-	27mer ア	UGCUUGGCCACAUCUUUGCUGACAAAC	578

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 5】

1119-950-792	Mm-Rn 共通	ンチセン ス鎖		
KHK-1082- 1120-951-793	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	GUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGACAAA	579
KHK-1083- 1121-952-794	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	AGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGACAA	580
KHK-1084- 1122-953-795	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	AAGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGACA	581
KHK-1085- 1123-954-796	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	CAAGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGAC	582
KHK-1086- 1124-955-797	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	CCAAGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGA	583
KHK-1087- 1125-956-798	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	CCAAGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUG	584
KHK-1090- 1128	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	AACCCCAAGUGCUUGGCCACAUCUUUG	585
KHK-1091- 1129	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	GAACCCCAAGUGCUUGGCCACAUCUUU	586
KHK-1092- 1130	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	GGAACCCCAAGUGCUUGGCCACAUCUU	587
KHK-1093- 1131	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGGAACCCCAAGUGCUUGGCCACAUCU	588
KHK-1095- 1133	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	ACUGGAACCCCAAGUGCUUGGCCACAU	589
KHK-1096- 1134	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	GACUGGAACCCCAAGUGCUUGGCCACA	590
KHK-1097- 1135	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGACUGGAACCCCAAGUGCUUGGCCAC	591
KHK-1099- 1137	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセン ス鎖	GCUGACUGGAACCCCAAGUGCUUGGCC	592
KHK-1100- 1138	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセン	UGCUGACUGGAACCCCAAGUGCUUGGC	593

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 6】

		ス鎖		
KHK-1101-1139	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUGCUGACUGGAACCCCAAGUGCUUGG	594
KHK-1102-1140	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCUGCUGACUGGAACCCCAAGUGCUUG	595
KHK-1103-1141	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUCUGCUGACUGGAACCCCAAGUGCUU	596
KHK-1104-1142	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCUGCUGACUGGAACCCCAAGUGCU	597
KHK-1106-1144	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUCCUCUGCUGACUGGAACCCCAAGUG	598
KHK-1107-1145	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUUCCUCUGCUGACUGGAACCCCAAGU	599
KHK-1135-1173	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUCACACGACCAUACAAGCCCCUCAAG	600
KHK-1136-1174	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCUCACACGACCAUACAAGCCCCUCA	601
KHK-1137-1175	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCUCACACGACCAUACAAGCCCCUCA	602
KHK-1138-1176	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUCCUCACACGACCAUACAAGCCCCUC	603
KHK-1139-1177	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUUCCUCACACGACCAUACAAGCCCCU	604
KHK-1140-1178	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUUCCUCACACGACCAUACAAGCCCC	605
KHK-1141-1179	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCUUCCUCACACGACCAUACAAGCCC	606
KHK-1142-1180	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCUUCCUCACACGACCAUACAAGCC	607
KHK-1143-1181	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCCUUCCUCACACGACCAUACAAGC	608

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 7】

KHK-1144-1182	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCCCCUUUCCUCACACGACCAUACAAG	609
KHK-1145-1183	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AGCCCCUUUCCUCACACGACCAUACAA	610
KHK-1146-1184	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CAGCCCCUUUCCUCACACGACCAUACA	611
KHK-1147-1185	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACAGCCCCUUUCCUCACACGACCAUAC	612
KHK-1148-1186	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CACAGCCCCUUUCCUCACACGACCAUA	613
KHK-1149-1187	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCACAGCCCCUUUCCUCACACGACCAU	614
KHK-1153-1191	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACAAGCACAGCCCCUUUCCUCACACGA	615
KHK-1154-1192	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GACAAGCACAGCCCCUUUCCUCACACG	616
KHK-1157-1195	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACAGACAAGCACAGCCCCUUUCCUCAC	617
KHK-1158-1196	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CACAGACAAGCACAGCCCCUUUCCUCA	618
KHK-1159-1197	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCACAGACAAGCACAGCCCCUUUCCUC	619
KHK-1161-1199	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AGGCACAGACAAGCACAGCCCCUUUCC	620
KHK-1163-1201	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCAGGCACAGACAAGCACAGCCCCUUU	621
KHK-1164-1202	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCAGGCACAGACAAGCACAGCCCCUU	622
KHK-1232-1270	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGGUGGCGGGAAAGCAUCCGAGUGGAG	623
KHK-1278-	Hs-Mf-	27mer ア	CGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAGCUC	624

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 8】

1316-1147-989	Mm-Rn 共通	ンチセ ス鎖		
KHK-1279-1317-1148-990	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	ACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAGCU	625
KHK-1280-1318-1149-991	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	GACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAGC	626
KHK-1281-1319-1150-992	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	UGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAG	627
KHK-1282-1320-1151-993	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	AUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCA	628
KHK-1283-1321	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	GAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCC	629
KHK-1284-1322	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	AGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUC	630
KHK-1285-1323	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	AAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCU	631
KHK-1286-1324	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	GAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUC	632
KHK-1287-1325	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	UGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGU	633
KHK-1288-1326	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	CUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUG	634
KHK-1289-1327	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	GCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGU	635
KHK-1290-1328	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	GGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGG	636
KHK-1291-1329	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	AGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAG	637
KHK-1292-1330	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ ス鎖	GAGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAA	638
KHK-1293-1331	Hs-Mf 共通	27mer ア ンチセ	AGAGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGA	639

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 9】

		ス鎖		
KHK-1294-1332	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GAGAGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUG	640
KHK-1295-1333	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGAGAGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUU	641
KHK-1297-1335	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGGGAGAGGCUGAAGAUGACGGAGGCA	642
KHK-1323-1361	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCAGUGCUUCCUGCAGCGUCCUCCCCU	643
KHK-1325-1363	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCUCAGUGCUUCCUGCAGCGUCCUCCC	644
KHK-1326-1364	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUCUCAGUGCUUCCUGCAGCGUCCUCC	645
KHK-1327-1365	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AAUCUCAGUGCUUCCUGCAGCGUCCUC	646
KHK-1328-1366	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GAAUCUCAGUGCUUCCUGCAGCGUCCU	647
KHK-1329-1367	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAGCGUCC	648
KHK-1330-1368	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAGCGUC	649
KHK-1331-1369	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAGCGU	650
KHK-1332-1370	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAGCG	651
KHK-1333-1371	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAGG	652
KHK-1334-1372	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAC	653
KHK-1335-1373	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGCACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCA	654

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 0】

KHK-1336-1374	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGGCACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGC	655
KHK-1385-1423	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCACACGAUGCCAUCAAAGCCCUGCAG	656
KHK-1387-1425	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCUCACACGAUGCCAUCAAAGCCCUGC	657
KHK-1388-1426	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUCUCACACGAUGCCAUCAAAGCCCUG	658
KHK-1389-1427	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCUCUCACACGAUGCCAUCAAAGCCCU	659
KHK-1538-1588	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCUGUGGGGAACACAGGACACAGGCAG	660
KHK-1540-1590	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCCUGUGGGGAACACAGGACACAGGC	661
KHK-1542-1592	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCUCCCUGUGGGGAACACAGGACACAG	662
KHK-1665-1708	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCGAAGAGUCAGAGCCUCAGGAAUGCC	663
KHK-1666-1709	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUCGAAGAGUCAGAGCCUCAGGAAUGC	664
KHK-1667-1710	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GAUCGAAGAGUCAGAGCCUCAGGAAUG	665
KHK-1707-1750	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGCGGAGAGGUUAAUUUGGGGAAUGGA	666
KHK-1708-1751	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGGCGGAGAGGUUAAUUUGGGGAAUGG	667
KHK-1709-1752	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGGGCGGAGAGGUUAAUUUGGGGAAUG	668
KHK-1869-1918	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUAGAGUCUGCACAACGCAGGGCCCCG	669
KHK-1870-	Hs-Mf 共	27mer ア	AAUAGAGUCUGCACAACGCAGGGCCCC	670

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 1】

1919	通	ンチセン ス鎖		
KHK-1871- 1920	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GAAUAGAGUCUGCACAACGCAGGGCCC	671
KHK-1872- 1921	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GGAAUAGAGUCUGCACAACGCAGGGCC	672
KHK-1873- 1922	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GGGAUAGAGUCUGCACAACGCAGGGC	673
KHK-1874- 1923	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGGGAUAGAGUCUGCACAACGCAGGG	674
KHK-1875- 1924	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GUGGGAUAGAGUCUGCACAACGCAGG	675
KHK-1876- 1925	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGUGGGAUAGAGUCUGCACAACGCAG	676
KHK-1877- 1926	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CUGUGGGAUAGAGUCUGCACAACGCA	677
KHK-1878- 1927	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GCUGUGGGAUAGAGUCUGCACAACGC	678
KHK-1879- 1928	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AGCUGUGGGAUAGAGUCUGCACAACG	679
KHK-1880- 1929	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GAGCUGUGGGAUAGAGUCUGCACAAC	680
KHK-1900- 1949	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GGUGUGGACUCCCAGCUUCUGAGCUGU	681
KHK-1905- 1954	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UCAGCGGUGUGGACUCCCAGCUUCUGA	682
KHK-1971- 2025	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AAUCACAGGCUGGUGGGCAGGGCAGAG	683
KHK-1974- 2028	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UCAAUACACAGGCUGGUGGGCAGGGCA	684
KHK-1975- 2029	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン	AUCAAUACACAGGCUGGUGGGCAGGGC	685

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 2】

		ス鎖		
KHK-1976-2030	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CAUCAAAUACAGGCUGGUGGGCAGGG	686
KHK-1978-2032	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCAUCAAAUACAGGCUGGUGGGCAG	687
KHK-1979-2033	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCCAUCAAAUACAGGCUGGUGGGCA	688
KHK-2032-2086	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACUUUCAGGCUCUGGGGCAGUCAGCGG	689
KHK-2035-2089	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAGUCAG	690
KHK-2036-2090	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAGUCA	691
KHK-2037-2091	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAGUC	692
KHK-2038-2092	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAGU	693
KHK-2039-2093	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAG	694
KHK-2040-2094	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCA	695
KHK-2041-2095	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGC	696
KHK-2042-2096	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CAAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGG	697
KHK-2043-2097	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCAAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGGG	698
KHK-2044-2098	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCAAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGG	699
KHK-2045-2099	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUCCAAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUG	700

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 3】

KHK-2067-2121	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	ACGCCCCUAAUCCAAGGUGGGCUCCA	701
KHK-2069-2123	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCACGCCCUAAUCCAAGGUGGGCUC	702
KHK-2091-2145	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGGCACG	703
KHK-2092-2146	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGGCAC	704
KHK-2093-2147	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGGCA	705
KHK-2094-2148	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUCCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGGC	706
KHK-2095-2149	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UAUCCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGG	707
KHK-2096-2150	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUAUCCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAG	708
KHK-2105	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	CAACACUCUGUAUCCUGGGUCACAUUU	709
KHK-2148-2197	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCAAUCCAAUAUGUGUCCAGAUCCG	710
KHK-2149-2198	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCAAUCCAAUAUGUGUCCAGAUCCG	711
KHK-2150-2199	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCCCAAUCCAAUAUGUGUCCAGAUCC	712
KHK-2151-2200	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GCCCCAAUCCAAUAUGUGUCCAGAU	713
KHK-2152-2201	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGCCCCAAUCCAAUAUGUGUCCAGAU	714
KHK-2153-2202	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUCCAG	715
KHK-2154-	Hs-Mf 共	27mer ア	UUGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUCCA	716

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 4】

2203	通	ンチセン ス鎖		
KHK-2155- 2204	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GUUGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUCC	717
KHK-2156- 2205	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AGUUGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUUC	718
KHK-2157- 2206	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	GAGUUGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUU	719
KHK-2159- 2208	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UGGAGUUGGCCCCAAUCCAAUAUGUG	720
KHK-2160- 2209	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UUGGAGUUGGCCCCAAUCCAAUAUGU	721
KHK-2161- 2210	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AUUGGAGUUGGCCCCAAUCCAAUAUG	722
KHK-2162- 2211	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UAUUGGAGUUGGCCCCAAUCCAAUAU	723
KHK-2163- 2212	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AUAUUGGAGUUGGCCCCAAUCCAAUA	724
KHK-2164- 2213	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UAUAUUGGAGUUGGCCCCAAUCCAAU	725
KHK-2165- 2214	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CUAUAUUGGAGUUGGCCCCAAUCCAA	726
KHK-2166- 2215	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CCUAUAUUGGAGUUGGCCCCAAUCCAA	727
KHK-2170- 2219	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	CCACCCUAUAUUGGAGUUGGCCCCAAU	728
KHK-2196- 2245	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	AUGCUCUUUACAUUAUAAGGCCUUACC	729
KHK-2197- 2246	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン ス鎖	UAUGCUCUUUACAUUAUAAGGCCUUAC	730
KHK-2198- 2247	Hs-Mf 共 通	27mer ア ンチセン	AUAUGCUCUUUACAUUAUAAGGCCUUA	731

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 5】

		ス鎖		
KHK-2199-2248	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UAUAUGCUCUUUACAUUAUAAGGCCUU	732
KHK-2200-2249	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUUAUAUGCUCUUUACAUUAUAAGGCCU	733
KHK-2201-2250	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUUUAUAUGCUCUUUACAUUAUAAGGCC	734
KHK-2205	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	UUACAUUAUAUGCUCUUUACAUUAUAA	735
KHK-2238	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	UUUUAAUCCAGGUCUGUCUCACUCUAA	736
KHK-2260-2309	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUGCAGCUAAUUAAAUGGCAGAUUUUA	737
KHK-2261-2310	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UAUGCAGCUAAUUAAAUGGCAGAUUUU	738
KHK-2262-2311	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUAUGCAGCUAAUUAAAUGGCAGAUUU	739
KHK-2263-2312	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GAUAUGCAGCUAAUUAAAUGGCAGAUU	740
KHK-2264-2313	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGAUUAUGCAGCUAAUUAAAUGGCAGAU	741
KHK-2265-2314	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUGAUUAUGCAGCUAAUUAAAUGGCAGA	742
KHK-2266-2315	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGUGAUUAUGCAGCUAAUUAAAUGGCAG	743
KHK-2299	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	UUGAGGCAGAUUGCGUUAAGUGCUGUA	744
KHK-2317-2366	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGGCAG	745
KHK-2318-2367	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CAUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGGCA	746

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 6】

KHK-2319-2368	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	CCAUUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGGC	747
KHK-2320-2369	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UCCAUUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGG	748
KHK-2321-2370	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUCCAUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAG	749
KHK-2322-2371	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GUUCCAUUUUGACAGAUGAAGAAAUUGA	750
KHK-2323-2372	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	GGUCCAUUUUGACAGAUGAAGAAAUUG	751
KHK-2324-2373	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UGGUCCAUUUUGACAGAUGAAGAAAUU	752
KHK-2325-2374	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	UUGGUCCAUUUUGACAGAUGAAGAAAU	753
KHK-2326-2375	Hs-Mf 共通	27mer アンチセンス鎖	AUUGGUCCAUUUUGACAGAUGAAGAAA	754
KHK-2332	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	AGCAGAAUUGGUCCAUUUUGACAGAUG	755
KHK-2333	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	AAGCAGAAUUGGUCCAUUUUGACAGAU	756
KHK-2335	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	CCAAGCAGAAUUGGUCCAUUUUGACAG	757
KHK-2340	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	UGUAGCCAAGCAGAAUUGGUCCAUUU	758
KHK-2341	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	CUGUAGCCAAGCAGAAUUGGUCCAUU	759
KHK-2346	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	UAAUUCUGUAGCCAAGCAGAAUUGGUU	760
KHK-2352	Hs 固有	27mer アンチセンス鎖	UCACAAUAAUUCUGUAGCCAAGCAGAA	761
KHK-2358	Hs 固有	27mer ア	UUAUCCUCACAAUAAUUCUGUAGCCAA	762

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 7】

		ンチセン ス鎖		
KHK-2359	Hs 固有	27mer アンチセン ス鎖	UUUAUCCUCACAAUAAUUCUGUAGCCA	763
KHK-2360	Hs 固有	27mer アンチセン ス鎖	UUUAUCCUCACAAUAAUUCUGUAGCC	764
KHK-2361	Hs 固有	27mer アンチセン ス鎖	AUUUAUCCUCACAAUAAUUCUGUAGC	765
KHK-2362	Hs 固有	27mer アンチセン ス鎖	GAUUUAUCCUCACAAUAAUUCUGUAG	766
KHK-2363	Hs 固有	27mer アンチセン ス鎖	UGAUUUUAUCCUCACAAUAAUUCUGUA	767
KHK-2364	Hs 固有	27mer アンチセン ス鎖	AUGAUUUUAUCCUCACAAUAAUUCUGU	768
KHK-2365	Hs 固有	27mer アンチセン ス鎖	UAUGAUUUUAUCCUCACAAUAAUUCUG	769
KHK-2366	Hs 固有	27mer アンチセン ス鎖	AUAUGAUUUUAUCCUCACAAUAAUUCU	770
KHK-2367	Hs 固有	27mer アンチセン ス鎖	UAUAUGAUUUUAUCCUCACAAUAAUUC	771
フォワード プライマー	NHP KHK	N/A	TGCCTTCATGGGCTCAATG	772
リバースプ ライマー	NHP KHK	N/A	TCGGCCACCAGGAAGTCA	773
KHK-510- 548-379-221	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mCs][mU][mC][mA][mU][mG][mG][fA][fA][fG][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	774
KHK-516- 554-385-227	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mGs][mA][mA][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fC][fA][mG][mA][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	775
KHK-829-838	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mGs][mC][mA][mA][mC][mC][mG][fU][fA][fC][fC][mA][mU][mU][mG][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	776

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 8】

KHK-860-898-729-571	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] [mCs][mC][mU][mG][mC][mC][mA][fG][fA][fU][fG][mU][mG][mU][mC][mU][mG][mC][mU][mA] [mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	777
KHK-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mCs][mU][mG][mC][mC][mA][mG][fA][fU][fG][fU][mG][mU][mC][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	778
KHK-865	Hs 固有	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mCs][mA][mG][mA][mU][mG][mU][fG][fU][fC][fU][mG][mC][mU][mA][mC][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	779
KHK-882-920	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mGs][mA][mC][mU][mU][mU][mG][fA][fG][fA][fA][mG][mG][mU][mU][mG][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	780
KHK-883-921	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mAs][mC][mU][mU][mU][mG][mA][fG][fA][fA][fG][mG][mU][mU][mG][mA][mU][mC][mU][mA] [mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	781
KHK-885-923	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mUs][mU][mU][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fG][fU][mU][mG][mA][mU][mC][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	782
KHK-1054-1092	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mAs][mG][fC][mU][mG][mU][mU][fU][fG][fG][mC][fU][fA][mC][mG][mG][fA][mG][mA][mA][m G][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	783
KHK-1075-1113-944-786	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mUs][mG][mG][mU][mG][mU][mU][fU][fG][fU][fC][mA][mG][mC][mA][mA][mA][mG][mA][mA] [mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	784
KHK-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mUs][mG][mU][mU][mU][mG][mU][fC][fA][fG][fC][mA][mA][mA][mG][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	785
KHK-1281-1319-1150-992	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mGs][mG][mA][mG][mA][mC][mA][fC][fC][fU][fU][mC][mA][mA][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	786
KHK-1288-	Hs-Mf 共	低-2'-フル	[mCs][mC][mU][mU][mC][mA][mA][fU][fG][fC][	787

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 9】

1326	通	オロパ ー ン修飾 センス鎖	fC][mU][mC][mG][mU][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
KHK-1290- 1328	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mUs][mU][mC][mA][mA][mU][mG][fC][fC][fU][fC][mC][mG][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	788
KHK-1148- 1186	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mUs][mG][mG][mU][mC][mG][mU][fG][fU][fG][fA][mG][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	789
KHK-1152- 1190	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mCs][mG][mU][mG][mU][mG][mA][fG][fG][fA][fA][mA][mG][mG][mG][mG][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	790
KHK-1154- 1192	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mUs][mG][mU][mG][mA][mG][mG][fA][fA][fA][fG][mG][mG][mG][mC][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	791
KHK-1155- 1193	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mGs][mU][mG][mA][mG][mG][mA][fA][fA][fG][fG][mG][mG][mC][mU][mG][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	792
KHK-1277	Hs 固有	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mAs][mG][mC][mU][mG][mG][mA][fG][fA][fC][fA][mC][mC][mU][mU][mC][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	793
KHK-1147- 1185	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mAs][mU][mG][mG][mU][mC][mG][fU][fG][fU][fG][mA][mG][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	794
KHK-869-934	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mUs][mG][mU][mG][mU][mC][mU][fG][fC][fU][fA][mC][mA][mG][mA][mC][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	795
KHK-873	Hs 固有	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mUs][mC][mU][mG][mC][mU][mA][fC][fA][fG][fA][mC][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	796
KHK-879	Hs 固有	低-2'-フル オロパ ー ン修飾	[mAs][mC][mA][mG][mA][mC][mU][fU][fU][fG][fA][mG][mA][mA][mG][mG][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-	797

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 0】

		センス鎖	GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
KHK-881	Hs 固有	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mAs][mG][mA][mC][mU][mU][mU][fG][fA][fG][fA][mA][mG][mC][mU][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	798
KHK-896-934	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mUs][mG][mA][mU][mC][mU][mG][fA][fC][fC][fC][mA][mG][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	799
KHK-1064-1102	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mCs][mU][mA][mC][mG][mG][mA][fG][fA][fC][fG][mU][mG][mG][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	800
KHK-1077-1115-946-788	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mGs][mU][mG][mU][mU][mU][mG][fU][fC][fA][fG][mC][mA][mA][mA][mG][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	801
KHK-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mUs][mU][mU][mG][mU][mC][mA][fG][fC][fA][fA][mA][mG][mA][mU][mG][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	802
KHK-1106-1144	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mCs][mU][mU][mG][mG][mG][mG][fU][fU][fC][fC][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	803
KHK-1334-1372	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mGs][mC][mA][mG][mG][mA][mA][fG][fC][fA][fC][mU][mG][mA][mG][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	804
KHK-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mGs][mA][fA][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fC][mA][fG][fA][mU][mC][mC][fU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	805
KHK-804	Hs 固有	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mUs][mG][fC][mU][mG][mC][mA][fU][fC][fA][mU][fC][fA][mA][mC][mA][fA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	806
KHK-829-838	Hs-Mf 共通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 センス鎖	[mGs][mC][fA][mA][mC][mC][mG][fU][fA][fC][mC][fA][fU][mU][mG][mU][fG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	807

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 1】

KHK-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mCs][mU][fG][mC][mC][mA][mG][fA][fU][fG][mU][fG][fU][mC][mU][mG][fC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	808
KHK-865	Hs 固有	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mCs][mA][fG][mA][mU][mG][mU][fG][fU][fC][mU][fG][fC][mU][mA][mC][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	809
KHK-882-920	Hs-Mf 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mGs][mA][fC][mU][mU][mU][mG][fA][fG][fA][mA][fG][fG][mU][mU][mG][fA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	810
KHK-883-921	Hs-Mf 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mAs][mC][fU][mU][mU][mG][mA][fG][fA][fA][mG][fG][fU][mU][mG][mA][fU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	811
KHK-885-923	Hs-Mf 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mUs][mU][fU][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fG][mU][fU][fG][mA][mU][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	812
KHK-1054-1092	Hs-Mf 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mAs][mG][fC][mU][mG][mU][mU][fU][fG][fG][mC][fU][fA][mC][mG][mG][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	813
KHK-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mGs][mG][fU][mG][mU][mU][mU][fG][fU][fC][mA][fG][fC][mA][mA][fG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	814
KHK-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mUs][mG][fU][mU][mU][mG][mU][fC][fA][fG][mC][fA][fA][mA][mG][mA][fU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	815
KHK-1288-1326	Hs-Mf 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mCs][mC][fU][mU][mC][mA][mA][fU][fG][fC][mC][fU][fC][mC][mG][mU][fC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	816
KHK-1290-1328	Hs-Mf 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mUs][mU][fC][mA][mA][mU][mG][fC][fC][fU][mC][fC][fG][mU][mC][mA][fU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	817
KHK-1334-1372	Hs-Mf 共通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 センス鎖	[mGs][mC][fA][mG][mG][mA][mA][fG][fC][fA][mC][fU][fG][mA][mG][mA][fU][mU][mC][mA][mC]	818

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 2】

		ーン修飾 センス鎖	G][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
KHK-510- 548-379-221	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fCs][fU][fG][mC][fU][mU][mC][fU][mC][mU][mU][fC][mC][mA][mU][mG][mA][mGs][mGs][mG]	819
KHK-516- 554-385-227	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fC][fA][fG][mG][fA][mU][mC][fU][m G][mC][mU][fU][mC][mU][mC][mU][mU][mCs][mGs][mG]	820
KHK-829-838	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fG][fC][fA][mC][fA][mA][mU][fG][m G][mU][mA][fC][mG][mG][mU][mU][mG][mCs][mGs][mG]	821
KHK-860- 898-729-571	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fGs][fC][fA][mG][fA][mC][mA][fC][m A][mU][mC][fU][mG][mG][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	822
KHK-861- 899-730-572	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fAs][fG][fC][mA][fG][mA][mC][fA][m C][mA][mU][fC][mU][mG][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	823
KHK-865	Hs 固有	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fCs][fU][fG][mU][fA][mG][mC][fA][m G][mA][mC][fA][mC][mA][mU][mC][mU][mGs][mGs][mG]	824
KHK-882-920	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fGs][fAs][fU][fC][mA][fA][mC][mC][fU][m U][mC][mU][fC][mA][mA][mA][mG][mU][mCs][mGs][mG]	825
KHK-883-921	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fGs][fA][fU][mC][fA][mA][mC][fC][m U][mU][mC][fU][mC][mA][mA][mA][mG][mUs][mGs][mG]	826
KHK-885-923	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fCs][fA][fG][mA][fU][mC][mA][fA][m C][mC][mU][fU][mC][mU][mC][mA][mA][mAs][mGs][mG]	827

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 3】

		ンス鎖		
KHK-1054-1092	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][mCs][mU][fC][mC][fG][fU][mA][fG][mC][fC][mA][fA][mA][fC][mA][mG][fC][mUs][m Gs][mG]	828
KHK-1075-1113-944-786	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fCs][fU][fU][mU][fG][mC][mU][fG][mA][mC][mA][fA][mA][mC][mA][mC][mC][mAs] [mGs][mG]	829
KHK-1078-1116-947-789	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fC][fA][fU][mC][fU][mU][mU][fG][m C][mU][mG][fA][mC][mA][mA][mA][mC][mAs][mGs][mG]	830
KHK-1281-1319-1150-992	Hs-Mf- Mm-Rn 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fGs][fG][fC][mA][fU][mU][mG][fA][m A][mG][mG][fU][mG][mU][mC][mU][mC][mCs][mGs][mG]	831
KHK-1288-1326	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fUs][fG][fA][mC][fG][mG][mA][fG][mG][mC][mA][fU][mU][mG][mA][mA][mG][mGs] [mGs][mG]	832
KHK-1290-1328	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mC][mG][fG][mA][mG][mG][fC][mA][mU][mU][mG][mA][mAs] [mGs][mG]	833
KHK-1148-1186	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fCs][fCs][fC][fU][mU][fU][mC][mC][fU][m C][mA][mC][fA][mC][mG][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	834
KHK-1152-1190	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fCs][fAs][fG][fC][mC][fC][mC][mU][fU][m U][mC][mC][fU][mC][mA][mC][mA][mC][mGs][mGs][mG]	835
KHK-1154-1192	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fCs][fAs][fC][fA][mG][fC][mC][mC][fC][m U][mU][mU][fC][mC][mU][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	836

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 4】

KHK-1155-1193	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fGs][fCs][fA][fC][mA][fG][mC][mC][fC][m C][mU][mU][fU][mC][mC][mU][mC][mA][mCs][mGs][mG]	837
KHK-1277	Hs 固有	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fUs][fU][fG][mA][fA][mG][mG][fU][m G][mU][mC][fU][mC][mC][mA][mG][mC][mUs][mGs][mG]	838
KHK-1147-1185	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fCs][fCs][fU][fU][mU][fC][mC][mU][fC][m A][mC][mA][fC][mG][mA][mC][mC][mA][mUs][mGs][mG]	839
KHK-869-934	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fAs][fA][fG][mU][fC][mU][mG][fU][m A][mG][mC][fA][mG][mA][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	840
KHK-873	Hs 固有	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fCs][fU][fC][mA][fA][mA][mG][fU][m C][mU][mG][fU][mA][mG][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	841
KHK-879	Hs 固有	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fCs][fAs][fA][fC][mC][fU][mU][mC][fU][m C][mA][mA][fA][mG][mU][mC][mU][mG][mUs][mGs][mG]	842
KHK-881	Hs 固有	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fUs][fC][fA][mA][fC][mC][mU][fU][m C][mU][mC][fA][mA][mA][mG][mU][mC][mUs][mGs][mG]	843
KHK-896-934	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fCs][fUs][fU][fG][mA][fA][mC][mU][fG][m G][mG][mU][fC][mA][mG][mA][mU][mC][mAs][mGs][mG]	844
KHK-1064-1102	Hs-Mf 共通	低-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fAs][fA][fC][mA][fC][mC][mA][fC][m G][mU][mC][fU][mC][mC][mG][mU][mA][mGs][mGs][mG]	845
KHK-1077-1115-946-788	Hs-Mf- Mm-Rn 共	低-2'-フル	[Me ホスホネート-4O- mUs][fCs][fAs][fU][fC][mU][fU][mU][mG][fC][m	846

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 5】

	通	オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	U][mG][mA][fC][mA][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	
KHK-1080- 1118-949-791	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fCs][fCs][fA][fC][mA][fU][mC][mU][fU][m U][mG][mC][fU][mG][mA][mC][mA][mA][mAs][mGs][mG]	847
KHK-1106- 1144	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fGs][fC][fU][mG][fA][mC][mU][fG][mG][mA][mA][fC][mC][mC][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG]	848
KHK-1334- 1372	Hs-Mf 共 通	低-2'-フル オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fGs][fAs][fA][fU][mC][fU][mC][mA][fG][m U][mG][mC][fU][mU][mC][mC][mU][mG][mCs][mGs][mG]	849
KHK-516- 554-385-227	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fCs][fA][fG][mG][fA][fU][mC][fU][m G][mC][mU][fU][mC][fU][mC][mU][fU][mCs][m Gs][mG]	850
KHK-804	Hs 固有	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fGs][fU][fU][mG][fU][fU][mG][fA][m U][mG][mA][fU][mG][fC][mA][mG][fC][mAs][m Gs][mG]	851
KHK-829-838	Hs-Mf 共 通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fGs][fC][fA][mC][fA][fA][mU][fG][m G][mU][mA][fC][mG][fG][mU][mU][fG][mCs][m Gs][mG]	852
KHK-861- 899-730-572	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fAs][fG][fC][mA][fG][fA][mC][fA][m C][mA][mU][fC][mU][fG][mG][mC][fA][mGs][m Gs][mG]	853
KHK-865	Hs 固有	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fCs][fU][fG][mU][fA][fG][mC][fA][m G][mA][mC][fA][mC][fA][mU][mC][fU][mGs][m Gs][mG]	854
KHK-882-920	Hs-Mf 共 通	中-2'-フル オロパ ー ン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fGs][fAs][fU][fC][mA][fA][fC][mC][fU][m U][mC][mU][fC][mA][fA][mA][mG][fU][mCs][m	855

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 6】

		ーン修飾 アンチセ ンス鎖	Gs][mG]	
KHK-883-921	Hs-Mf 共 通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fGs][fA][fU][mC][fA][fA][mC][fC][m U][mU][mC][fU][mC][fA][mA][mA][fG][mUs][m Gs][mG]	856
KHK-885-923	Hs-Mf 共 通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][fCs][fA][fG][mA][fU][fC][mA][fA][m C][mC][mU][fU][mC][fU][mC][mA][fA][mAs][m Gs][mG]	857
KHK-1054- 1092	Hs-Mf 共 通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fUs][mCs][mU][fC][mC][fG][fU][mA][fG][mC][fC][mA][fA][mA][fC][mA][mG][fC][mUs][m Gs][mG]	858
KHK-1076- 1114-945-787	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fUs][fC][fU][mU][fU][fG][mC][fU][m G][mA][mC][fA][mA][fA][mC][mA][fC][mCs][m Gs][mG]	859
KHK-1078- 1116-947-789	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fCs][fA][fU][mC][fU][fU][mU][fG][m C][mU][mG][fA][mC][fA][mA][mA][fC][mAs][m Gs][mG]	860
KHK-1288- 1326	Hs-Mf 共 通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fUs][fG][fA][mC][fG][fG][mA][fG][m G][mC][mA][fU][mU][fG][mA][mA][fG][mGs][m Gs][mG]	861
KHK-1290- 1328	Hs-Mf 共 通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][fC][mG][fG][m A][mG][mG][fC][mA][fU][mU][mG][fA][mAs][m Gs][mG]	862
KHK-1334- 1372	Hs-Mf 共 通	中-2'-フル オロパタ ーン修飾 アンチセ ンス鎖	[Me ホスホネート-4O- mUs][fGs][fAs][fA][fU][mC][fU][fC][mA][fG][m U][mG][mC][fU][mU][fC][mC][mU][fG][mCs][m Gs][mG]	863
Fam プロー ブ	NHP KHK プライマ ーのため の Fam プ	N/A	CCCTGGCCATGTTG	864

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 7】

	ローブ			
フォワード- 1026 プライ マー	マウス KHK	N/A	TGGAGGTGGAGAAGCCA	865
リバース- 1157 プライ マー	マウス KHK	N/A	GACCATACAAGCCCCTCAAG	866
プローブ- 1080	マウス KHK プライ マーの ためのプ ローブ	N/A	TGGTGTTTGTGAGCAAAGATGTGGC	867
フォワード - 496 プライマ ー	5' アッセ イ	N/A	AGGAAGCTCTGGGAGTA	868
リバース- 596 プライマ ー	5' アッセ イ	N/A	CCTCCTTAGGGTACTTGTC	869
プローブ- 518	5' アッセ イプロー ブ	N/A	ATGGAAGAGAAGCAGATCCTGTGCG	870
ステムルー ブ	未修飾ス テムルー ブ配列	N/A	GCAGCCGAAAGGCUGC	871
KHK-1277	Hs 固有	36mer セ ンス鎖	AGCUGGAGACACCUUCAAUAGCAGCCGAAA GGCUGC	872
KHK-1155- 1193	Hs-Mf 共 通	36mer セ ンス鎖	GUGAGGAAAGGGGCUGUGCAGCAGCCGAA AGGCUGC	873
KHK-1152- 1190	Hs-Mf 共 通	36mer セ ンス鎖	CGUGUGAGGAAAGGGGCUGAGCAGCCGAA AGGCUGC	874
KHK-881	Hs 固有	36mer セ ンス鎖	AGACUUUGAGAAGGUUGAUAGCAGCCGAAA GGCUGC	875
KHK-879	Hs 固有	36mer セ ンス鎖	ACAGACUUUGAGAAGGUUGAGCAGCCGAAA GGCUGC	876
KHK-869	Hs-Mf 共 通	36mer セ ンス鎖	UGUGUCUGCUACAGACUUUAGCAGCCGAAA GGCUGC	877
KHK-873	Hs 固有	36mer セ ンス鎖	UCUGCUACAGACUUUGAGAAGCAGCCGAAA GGCUGC	878
KHK-1277	Hs 固有	22mer ア ンチセン ス鎖	UAUUGAAGGUGUCUCCAGCUGG	879
KHK-1155- 1193	Hs-Mf 共 通	22mer ア ンチセン ス鎖	UGCACAGCCCCUUUCCUCACGG	880
KHK-1152- 1190	Hs-Mf 共 通	22mer ア ンチセン	UCAGCCCCUUUCCUCACACGGG	881

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 8】

		ス鎖		
KHK-881	Hs 固有	22mer アンチセンス鎖	UAUCAACCUUCUCAAGUCUGG	882
KHK-879	Hs 固有	22mer アンチセンス鎖	UCAACCUUCUCAAGUCUGUGG	883
KHK-869	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UAAAGUCUGUAGCAGACACAGG	884
KHK-873	Hs 固有	22mer アンチセンス鎖	UUCUCAAGUCUGUAGCAGAGG	885
KHK-510-548-379-221	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	CUCAUGGAAGAGAAGCAGAAGCAGCCGAAA GGCUGC	886
KHK-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUAGCAGCCGAAA GGCUGC	887
KHK-829-838	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	GCAACCGUACCAUUGUGCUAGCAGCCGAAA GGCUGC	888
KHK-860-898-729-571	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	CCUGCCAGAUUGUCUGCUAGCAGCCGAA AGGCUGC	889
KHK-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	CUGCCAGAUUGUCUGCUAAGCAGCCGAAA GGCUGC	890
KHK-865	Hs 固有	36mer センス鎖	CAGAUGUGUCUGCUACAGAAGCAGCCGAAA GGCUGC	891
KHK-882-920	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	GACUUUGAGAAGGUUGAUCAGCAGCCGAAA GGCUGC	892
KHK-883-921	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUAGCAGCCGAAA GGCUGC	893
KHK-885-923	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	UUUGAGAAGGUUGAUCUGAAGCAGCCGAAA GGCUGC	894
KHK-1054-1092	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	AGCUGUUUGGCUACGGAGAAGCAGCCGAA AGGCUGC	895
KHK-1075-1113-944-786	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAAGCAGCCGAAA GGCUGC	896
KHK-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	UGUUUGUCAGCAAAGAUGUAGCAGCCGAAA GGCUGC	897
KHK-1281-1319-1150-992	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	GGAGACACCUUCAUGCCUAGCAGCCGAAA GGCUGC	898
KHK-1288-	Hs-Mf 共	36mer セ	CCUUCAUGCCUCCGUCAUAGCAGCCGAAA	899

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 9】

1326	通	ンス鎖	GGCUGC	
KHK-1290-1328	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	UUCAAUGCCUCCGUCAUCUAGCAGCCGAAA GGCUGC	900
KHK-1148-1186	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	UGGUCGUGUGAGGAAAGGGAGCAGCCGAA AGGCUGC	901
KHK-1154-1192	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	UGUGAGGAAAGGGGCGUGAGCAGCCGAA AGGCUGC	902
KHK-1147-1185	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	AUGGUCGUGUGAGGAAAGGAGCAGCCGAA AGGCUGC	903
KHK-896-934	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	UGAUCUGACCCAGUUCAAGAGCAGCCGAAA GGCUGC	904
KHK-1064-1102	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	CUACGGAGACGUGGUGUUUAGCAGCCGAA AGGCUGC	905
KHK-1077-1115-946-788	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGAGCAGCCGAAA GGCUGC	906
KHK-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	UUUGUCAGCAAAGAUGUGGAGCAGCCGAAA GGCUGC	907
KHK-1106-1144	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	CUUGGGGUUCCAGUCAGCAAGCAGCCGAA AGGCUGC	908
KHK-1334-1372	Hs-Mf 共通	36mer センス鎖	GCAGGAAGCACUGAGAUUCAGCAGCCGAAA GGCUGC	909
KHK-804	Hs 固有	36mer センス鎖	UGCUGCAUCAUCAACAACUAGCAGCCGAAA GGCUGC	910
KHK-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	36mer センス鎖	GGUGUUUGUCAGCAAAGAUAGCAGCCGAAA GGCUGC	911
KHK-510-548-379-221	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	22mer アンチセンス鎖	UUCUGCUUCUCUCCAUGAGGG	912
KHK-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	22mer アンチセンス鎖	UACAGGAUCUGCUUCUCUUCGG	913
KHK-829-838	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UAGCACAAUGGUACGGUUGCGG	914
KHK-860-898-729-571	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	22mer アンチセンス鎖	UAGCAGACACAUCUGGCAGGGG	915
KHK-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	22mer アンチセンス鎖	UUAGCAGACACAUCUGGCAGGG	916
KHK-865	Hs 固有	22mer アンチセンス鎖	UUCUGUAGCAGACACAUCUGGG	917

10

20

30

40

50

【表 9 - 6 0】

KHK-882-920	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UGAUC AACCUUCUCAAGUCGG	918
KHK-883-921	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UAGAUCAACCUUCUCAAGUGG	919
KHK-885-923	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UUCAGAUCAACCUUCUCAAGG	920
KHK-1054-1092	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UUCUCCGUAGCCAAACAGCUGG	921
KHK-1075-1113-944-786	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	22mer アンチセンス鎖	UUCUUUGCUGACAAACACCAGG	922
KHK-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	22mer アンチセンス鎖	UACAUCUUUGCUGACAAACAGG	923
KHK-1281-1319-1150-992	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	22mer アンチセンス鎖	UAGGCAUUGAAGGUGUCUCCGG	924
KHK-1288-1326	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UAUGACGGAGGCAUUGAAGGGG	925
KHK-1290-1328	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UAGAUGACGGAGGCAUUGAAGG	926
KHK-1148-1186	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UCCCUUCCUCACACGACCAGG	927
KHK-1154-1192	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UCACAGCCCCUUCCUCACAGG	928
KHK-1147-1185	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UCCUUUCCUCACACGACCAUGG	929
KHK-873	Hs 固有	22mer アンチセンス鎖	UUCUCAAGUCUGUAGCAGAGG	930
KHK-896-934	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UCUUGAACUGGGUCAGAUCAAG	931
KHK-1064-1102	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UAAACACCACGUCUCCGUAGGG	932
KHK-1077-	Hs-Mf-	22mer ア	UCAUCUUUGCUGACAAACACGG	933

10

20

30

40

50

【表 9 - 6 1】

1115-946-788	Mm-Rn 共通	ンチセンス鎖		
KHK-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	22mer アンチセンス鎖	UCCACAUCUUUGCUGACAAAGG	934
KHK-1106-1144	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UUGCUGACUGGAACCCCAAGGG	935
KHK-1334-1372	Hs-Mf 共通	22mer アンチセンス鎖	UGAAUCUCAGUGCUUCCUGCGG	936
KHK-804	Hs 固有	22mer アンチセンス鎖	UAGUUGUUGAUGAUGCAGCAGG	937
KHK-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	22mer アンチセンス鎖	UAUCUUUGCUGACAAACACCGG	938
MmKHK-ALL-5-6	フォワード	N/A	GCTCTTCCAGTTGTTTAGCTATGGT	939
MmKHK-ALL-5-6	リバース	N/A	CAGGTGCTTGGCCACATCTT	940
MmKHK-ALL-5-6	プローブ	N/A	AGGTGGTGTTTGTCAGC	941
KHK-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	19mer センス鎖	GAAGAGAAGCAGAUCCUGU	942
KHK-865	Hs 固有	19mer センス鎖	CAGAUGUGUCUGCUACAGA	943
KHK-882-920	Hs-Mf 共通	19mer センス鎖	GACUUUGAGAAGGUUGAUC	944
KHK-885-923	Hs-Mf 共通	19mer センス鎖	UUUGAGAAGGUUGAUCUGA	945
KHK-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	19mer センス鎖	UGUUUGUCAGCAAAGAUGU	946
KHK-1334-1372	Hs-Mf 共通	19mer センス鎖	GCAGGAAGCACUGAGAUUC	947
KHK-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn 共通	19mer アンチセンス鎖	ACAGGAUCUGCUUCUCUUC	948
KHK-865	Hs 固有	19mer アンチセンス鎖	UCUGUAGCAGACACAUCUG	949
KHK-882-920	Hs-Mf 共通	19mer アンチセンス鎖	GAUCAACCUUCUCAAGUC	950
KHK-885-923	Hs-Mf 共	19mer ア	UCAGAUCAACCUUCUCAA	951

10

20

30

40

50

【表 9 - 6 2】

	通	ンチセン ス鎖		
KHK-1078- 1116-947-789	Hs-Mf- Mm-Rn 共 通	19mer ア ンチセン ス鎖	ACAUCUUUGCUGACAAACA	952
KHK-1334- 1372	Hs-Mf 共 通	19mer ア ンチセン ス鎖	GAAUCUCAGUGCUUCCUGC	953

10

【0298】

本発明の特定の態様及び実施形態を、以下の項を参照して記載する。

1. ケトヘキソキナーゼ (KHK) 発現を低減するための二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖が、二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 387 のいずれか 1 つの KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも 15 ヌクレオチドの長さである、二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

20

2. センス鎖が、配列番号 4 ~ 387 のいずれか 1 つに示される配列を含む、項 1 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

3. アンチセンス鎖が、配列番号 388 ~ 771 のいずれか 1 つに示される配列を含む、項 1 又は 2 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

4. KHK の発現を阻害するための二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチドが、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号 4 ~ 387 のヌクレオチド配列のいずれか 1 つと 3 ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも 15 ヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 388 ~ 771 のヌクレオチド配列のいずれか 1 つと 3 ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも 15 ヌクレオチドを含む、

30

二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

5. センス鎖が、15 ~ 50 ヌクレオチドの長さである、項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

6. センス鎖が、18 ~ 36 ヌクレオチドの長さである、項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

7. センス鎖が、15 ~ 30 ヌクレオチドの長さである、項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

8. アンチセンス鎖が、15 ~ 30 ヌクレオチドの長さである、項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

9. アンチセンス鎖及びセンス鎖が、少なくとも 19 ヌクレオチドの長さ、任意に少なくとも 20 ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する、項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

40

10. 相補性領域が、連続する少なくとも 19 ヌクレオチドの長さ、任意に少なくとも 20 ヌクレオチドの長さである、項 1 ~ 3 及び 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

11. KHK 発現を低減するための二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、

(i) 19 ~ 30 ヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖が、KHK mRNA 標的配列に対する相補性領域を含むヌクレオチド配列を含み、相補性領域が、配列番号 948 ~ 953 から選択される、アンチセンス鎖；及び

50

(i i) アンチセンス鎖に対する相補性領域を含む 19 ～ 50 ヌクレオチドの長さのセンス鎖

を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖が、アンチセンス鎖の 3' 末端に 1 ～ 4 ヌクレオチドのオーバーハングを有する非対称二重鎖領域を形成する別々の鎖である、

二本鎖 RNA i オリゴヌクレオチド。

12. センス鎖が、その 3' 末端に、S1-L-S2 (ここで、S1 は、S2 に対して相補的であり、L は、3 ～ 5 ヌクレオチドの長さの S1 と S2 との間のループを形成する) として示されるステムループを含む、項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

13. L が、トリループ又はテトラループである、項 12 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。 10

14. L が、テトラループである、項 13 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

15. テトラループが、配列 5' -G A A A -3' を含む、項 14 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

16. S1 及び S2 が、1 ～ 10 ヌクレオチドの長さであり、同じ長さを有する、項 12 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

17. S1 及び S2 が、1 ヌクレオチド、2 ヌクレオチド、3 ヌクレオチド、4 ヌクレオチド、5 ヌクレオチド、6 ヌクレオチド、7 ヌクレオチド、8 ヌクレオチド、9 ヌクレオチド、又は 10 ヌクレオチドの長さである、項 16 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。 20

18. S1 及び S2 が、6 ヌクレオチドの長さである、項 17 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

19. ステムループが、配列 5' -G C A G C C G A A A G G C U G C -3' (配列番号 871) を含む、項 12 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

20. 切れ目が入ったテトラループ構造を含む、項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

21. センス鎖の 3' 末端とアンチセンス鎖の 5' 末端との間に切れ目を含む、項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【0299】

22. アンチセンス鎖及びセンス鎖が、共有結合的に連結されていない、項 1 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。 30

23. アンチセンス鎖が、3' 末端に 1 ヌクレオチド以上の長さのオーバーハングを含む、項 1 ～ 10 及び 12 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

24. オーバーハングが、プリンヌクレオチドを含む、項 11 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

25. オーバーハングが、2 ヌクレオチドの長さである、項 11 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

26. 3' オーバーハングが、A A、G G、A G、及び G A から選択される、項 25 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

27. オーバーハングが、G G 又は A A である、項 26 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。 40

28. オーバーハングが、G G である、項 26 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

29. オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含む、先行する項のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

30. 修飾ヌクレオチドが、2' -修飾を含む、項 29 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

31. 2' -修飾が、2' -アミノエチル、2' -フルオロ、2' -O -メチル、2' -O -メトキシエチル、及び 2' -デオキシ-2' -フルオロ-β -d -アラビノ核酸から選択される修飾である、項 30 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

32. センス鎖のヌクレオチドの約 10 ～ 15 %、10 %、11 %、12 %、13 %、1 50

4 %又は15 %が、2' -フルオロ修飾を含む、項29～31のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

33. アンチセンス鎖のヌクレオチドの約25～35 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %又は35 %が、2' -フルオロ修飾を含む、項29～32のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

34. オリゴヌクレオチドのヌクレオチドの約25～35 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %又は35 %が、2' -フルオロ修飾を含む、項29～33のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

35. オリゴヌクレオチドのすべてのヌクレオチドが、修飾されている、項29～34のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

10

【0300】

36. センス鎖が、5' から3' に番号付けられた1～36位に36ヌクレオチドを含み、センス鎖の8、9、10及び11位が、修飾されている、項29～34のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

37. センス鎖が、5' から3' に番号付けられた1～36位に36ヌクレオチドを含み、センス鎖の3、8、9、10、12、13及び17位が、修飾されている、項29～34のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

38. アンチセンス鎖が、5' から3' に番号付けられた1～22位に22ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖の2、3、4、5、7、10及び14位が、修飾されている、項29～34のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

20

39. アンチセンス鎖が、5' から3' に番号付けられた1～22位に22ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖の2～5、7、8、10、14、16及び19位が、修飾されている、項29～34のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

40. 修飾が、2' -フルオロである、項36～39のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

41. 残りのヌクレオチドが、2' -O-メチル修飾を含む、項32～34及び36～40のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

42. オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結を含む、先行する項のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

43. 少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結が、ホスホロチオエート連結である、項42に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

30

44. アンチセンス鎖が、(i) 1位と2位との間、及び2位と3位との間；又は(ii) 1位と2位との間、2位と3位との間、及び3位と4位との間にホスホロチオエート連結を含み、位置が、5' から3' に1～4と番号付けられる、項43に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

45. アンチセンス鎖が、22ヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖が、20位と21位との間、及び21位と22位との間にホスホロチオエート連結を含み、位置が、5' から3' に1～22と番号付けられる、項43又は44に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

46. アンチセンス鎖が、5' 末端にリン酸化ヌクレオチドを含み、リン酸化ヌクレオチドが、ウリジン及びアデノシンから選択される、項1～45のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

40

【0301】

47. リン酸化ヌクレオチドが、ウリジンである、項46に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

48. アンチセンス鎖の5' 末端ヌクレオチドの糖の4' -炭素が、ホスフェートアナログを含む、先行する項のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

49. ホスフェートアナログが、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート又はマロニルホスホネートであり、任意にホスフェートアナログが、5' -メトキシホスホネート-4' -オキシを含む4' -ホスフェートアナログである、項48に記載のRNA iオリ

50

ゴヌクレオチド。

50. オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドが、1つ又は複数の標的化リガンドにコンジュゲートされている、先行する項のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

51. それぞれの標的化リガンドが、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ポリペプチド又は脂質を含む、項50に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

52. ステムループが、ステムループの1つ又は複数のヌクレオチドにコンジュゲートされた1つ又は標的化リガンドを含む、項11～51のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

53. 1つ又は標的化リガンドが、ループの1つ又は複数のヌクレオチドにコンジュゲートされている、項52に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

54. ループが、5'から3'に1～4と番号付けられた4ヌクレオチドを含み、2、3及び4位のヌクレオチドが、1つ又は複数の標的化リガンドをそれぞれ含み、標的化リガンドが、同じ又は異なる、項53に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

55. それぞれの標的化リガンドが、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) 部分を含む、項50～54のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

56. GalNAc部分が、一価GalNAc部分、二価GalNAc部分、三価GalNAc部分又は四価GalNAc部分である、項55に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

57. ステムループのLの最大で4ヌクレオチドが、一価GalNAc部分にそれぞれコンジュゲートされている、項11～56のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

58. アンチセンス鎖に含まれる相補性領域が、アンチセンス鎖のヌクレオチド2～8位でKHK mRNA標的配列に対して完全に相補的であり、ヌクレオチド位置が、5'から3'に番号付けられる、項1～57のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

【0302】

59. アンチセンス鎖に含まれる相補性領域が、アンチセンス鎖のヌクレオチド2～11位でKHK mRNA標的配列に対して完全に相補的であり、ヌクレオチド位置が、5'から3'に番号付けられる、項1～57のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

60. センス鎖が、配列番号872～878及び886～911のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、項1～59のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

61. アンチセンス鎖が、配列番号879～884及び912～938のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、項1～60のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

62. センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号886及び912；
- (b) それぞれ、配列番号887及び913；
- (c) それぞれ、配列番号910及び937；
- (d) それぞれ、配列番号888及び914；
- (e) それぞれ、配列番号889及び915；
- (f) それぞれ、配列番号890及び916；
- (g) それぞれ、配列番号891及び917；
- (h) それぞれ、配列番号877及び884；
- (i) それぞれ、配列番号878及び930；
- (j) それぞれ、配列番号876及び883；
- (k) それぞれ、配列番号875及び882；
- (l) それぞれ、配列番号892及び918；
- (m) それぞれ、配列番号893及び919；

10

20

30

40

50

- (n) それぞれ、配列番号 894 及び 920 ;
- (o) それぞれ、配列番号 904 及び 931 ;
- (p) それぞれ、配列番号 895 及び 921 ;
- (q) それぞれ、配列番号 905 及び 932 ;
- (r) それぞれ、配列番号 896 及び 922 ;
- (s) それぞれ、配列番号 911 及び 938 ;
- (t) それぞれ、配列番号 906 及び 933 ;
- (u) それぞれ、配列番号 897 及び 923 ;
- (v) それぞれ、配列番号 907 及び 934 ;
- (w) それぞれ、配列番号 908 及び 935 ;
- (x) それぞれ、配列番号 903 及び 929 ;
- (y) それぞれ、配列番号 901 及び 927 ;
- (z) それぞれ、配列番号 874 及び 881 ;
- (a a) それぞれ、配列番号 902 及び 928 ;
- (b b) それぞれ、配列番号 873 及び 880 ;
- (c c) それぞれ、配列番号 872 及び 879 ;
- (d d) それぞれ、配列番号 898 及び 924 ;
- (e e) それぞれ、配列番号 899 及び 925 ;
- (f f) それぞれ、配列番号 900 及び 926 ; 並びに
- (g g) それぞれ、配列番号 909 及び 936

10

20

30

40

50

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、項 1 ～ 61 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

63. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 909 及び 936 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

64. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 894 及び 920 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

65. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 897 及び 923 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

66. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 892 及び 918 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

67. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 891 及び 917 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

68. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 887 及び 913 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

69. アンチセンス鎖が、22ヌクレオチドの長さである、項 1 ～ 59 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

70. アンチセンス鎖が、配列番号 913、917、918、920、923 及び 936 から選択されるヌクレオチド配列を含む、項 69 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

71. センス鎖が、配列番号 942 ～ 947 から選択されるヌクレオチド配列を含む、項 1 ～ 59 及び 69 ～ 70 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【0303】

72. センス鎖が、36ヌクレオチドの長さである、項 1 ～ 59 及び 69 ～ 71 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

73. センス鎖が、配列番号 887、891、892、894、897 及び 909 から選

択されるヌクレオチド配列を含む、項 72 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

74. センス鎖及びアンチセンス鎖が、修飾されており、アンチセンス鎖及びセンス鎖が、1つ又は複数の 2'-フルオロ及び 2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、並びに少なくとも 1つのホスホロチオエート連結を含み、アンチセンス鎖の 5'-ヌクレオチドの糖の 4'-炭素が、ホスフェートアナログを含む、項 60～73 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

75. センス鎖が、配列番号 774～804 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、項 1～59 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

76. アンチセンス鎖が、配列番号 819～849 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、項 1～59 及び 75 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

10

77. センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号 774 及び 819；
- (b) それぞれ、配列番号 775 及び 820；
- (c) それぞれ、配列番号 776 及び 821；
- (d) それぞれ、配列番号 777 及び 822；
- (e) それぞれ、配列番号 778 及び 823；
- (f) それぞれ、配列番号 779 及び 824；
- (g) それぞれ、配列番号 780 及び 825；
- (h) それぞれ、配列番号 781 及び 826；
- (i) それぞれ、配列番号 782 及び 827；
- (j) それぞれ、配列番号 783 及び 828；
- (k) それぞれ、配列番号 784 及び 829；
- (l) それぞれ、配列番号 785 及び 830；
- (m) それぞれ、配列番号 786 及び 831；
- (n) それぞれ、配列番号 787 及び 832；
- (o) それぞれ、配列番号 788 及び 833；
- (p) それぞれ、配列番号 789 及び 834；
- (q) それぞれ、配列番号 790 及び 835；
- (r) それぞれ、配列番号 791 及び 836；
- (s) それぞれ、配列番号 792 及び 837；
- (t) それぞれ、配列番号 793 及び 838；
- (u) それぞれ、配列番号 794 及び 839；
- (v) それぞれ、配列番号 795 及び 840；
- (w) それぞれ、配列番号 796 及び 841；
- (x) それぞれ、配列番号 797 及び 842；
- (y) それぞれ、配列番号 798 及び 843；
- (z) それぞれ、配列番号 799 及び 844；
- (a a) それぞれ、配列番号 800 及び 845；
- (b b) それぞれ、配列番号 801 及び 846；
- (c c) それぞれ、配列番号 802 及び 847；
- (d d) それぞれ、配列番号 803 及び 848；並びに
- (e e) それぞれ、配列番号 804 及び 849

20

30

40

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、項 1～59 及び 75～76 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【0304】

78. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 804 及び 849 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1～59 及び 75～76 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

79. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 782 及び 827 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1～59 及び 75～76 のいずれか 1 項に記載の RNA i オ

50

リゴヌクレオチド。

80. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号775及び820に示されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び75～76のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

81. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号779及び824に示されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び75～76のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

82. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号780及び825に示されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び75～76のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

83. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号785及び830に示されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び75～76のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

84. センス鎖が、配列番号805～818のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、項1～59のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

85. アンチセンス鎖が、配列番号850～863のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、項1～59及び84のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

【0305】

86. センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号805及び850；
- (b) それぞれ、配列番号806及び851；
- (c) それぞれ、配列番号807及び852；
- (d) それぞれ、配列番号808及び853；
- (e) それぞれ、配列番号809及び854；
- (f) それぞれ、配列番号810及び855；
- (g) それぞれ、配列番号811及び856；
- (h) それぞれ、配列番号812及び857；
- (i) それぞれ、配列番号813及び858；
- (j) それぞれ、配列番号814及び859；
- (k) それぞれ、配列番号815及び860；
- (l) それぞれ、配列番号816及び861；
- (m) それぞれ、配列番号817及び862；並びに
- (n) それぞれ、配列番号818及び863

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び84～85のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

87. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号805及び850に示されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び84～86のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

88. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号809及び854に示されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び84～86のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

89. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号810及び855に示されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び84～86のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

90. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号812及び857に示されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び84～86のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

91. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号815及び860に示されるヌクレオチド配列を含む、項1～59及び84～86のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

10

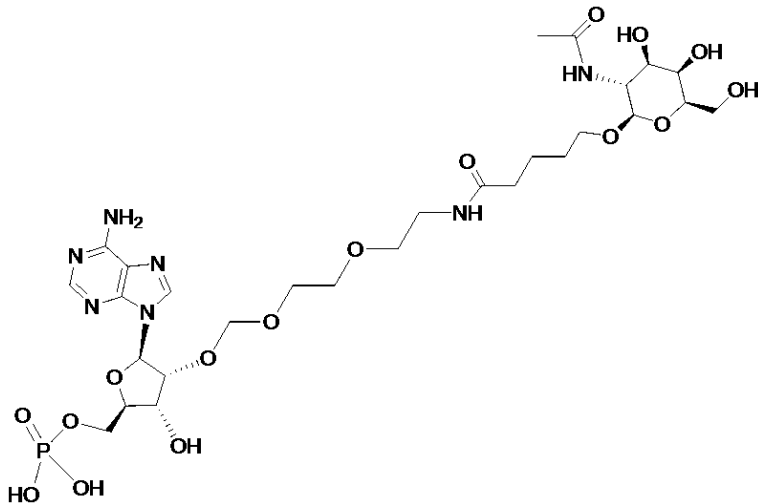
20

30

40

50

【化 2 9】



10

である、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i)、又はその薬学的に許容される塩。

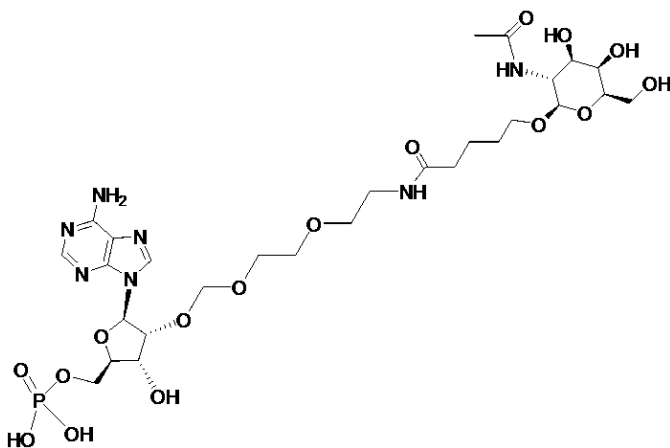
95. KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i) であって、前記dsRNA iが、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、センス鎖が、5' - mG - S - mA - mA - mG - mA - mG - mA - fA - fG - fC - fA - mG - mA - mU - mC - mC - mU - mG - mU - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a demA - Ga l NAc] - [a demA - Ga l NAc] - [a demA - Ga l NAc] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3' (配列番号775) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5' - [Meホスホネート - 4O - mU] - S - fA - S - fC - fA - fG - mG - fA - mU - mC - fU - mG - mC - mU - fU - mC - mU - mC - mU - mU - mC - S - mG - S - mG - 3' (配列番号820) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU = 2' - OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU = 2' Fリボヌクレオシド；「-」=ホスホジエステル連結、「-S-」=ホスホロチオエート連結であり、a demA - Ga l NAc =

20

30

【0308】

【化30】



40

である、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i)、又はその薬学的に許容される塩。

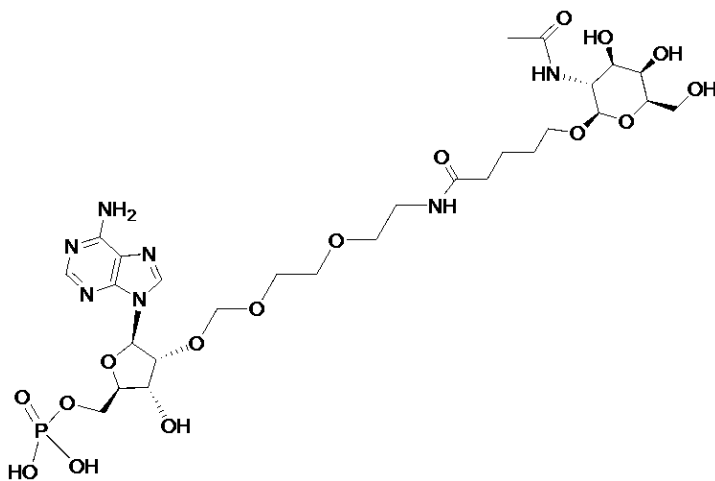
96. KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i) であって、前記dsRNA iが、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖

50

が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、センス鎖が、5' - mC - S - mA - mG - mA - mU - mG - mU - fG - fU - fC - fU - mG - mC - mU - mA - mC - mA - mG - mA - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a demA - Ga l N A c] - [a demA - Ga l N A c] - [a demA - Ga l N A c] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3' (配列番号779) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5' - [Meホスホネート - 4O - mU] - S - fU - S - fC - S - fU - fG - mU - fA - mG - mC - fA - mG - mA - mC - fA - mC - mA - mU - mC - mU - mG - S - mG - S - mG - 3' (配列番号824) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU = 2' - OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU = 2' フリボヌクレオシド；「-」 = ホスホジエステル連結、「-S-」 = ホスホロチオエート連結であり、a demA - Ga l N A c =

【0309】

【化31】

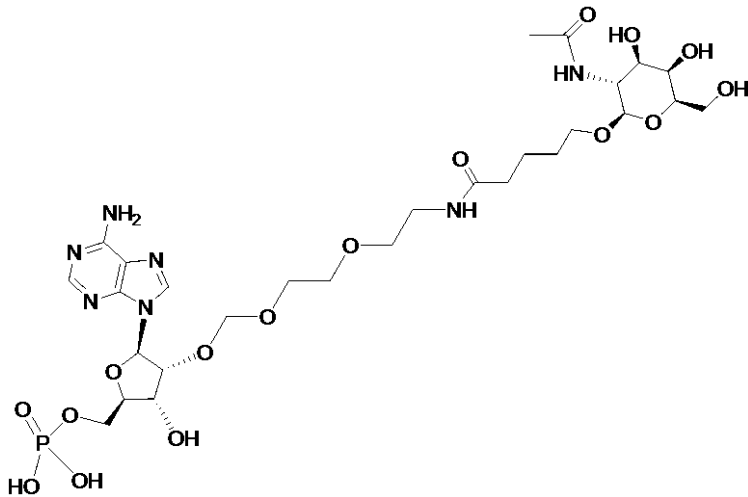


である、二本鎖RNA iオリゴヌクレオチド (dsRNA i)、又はその薬学的に許容される塩。

97. KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA iオリゴヌクレオチド (dsRNA i) であって、前記dsRNA iが、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、センス鎖が、5' - mG - S - mA - mC - mU - mU - mU - mG - fA - fG - fA - fA - mG - mG - mU - mU - mG - mA - mU - mC - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a demA - Ga l N A c] - [a demA - Ga l N A c] - [a demA - Ga l N A c] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3' (配列番号780) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5' - [Meホスホネート - 4O - mU] - S - fG - S - fA - S - fU - fC - mA - fA - mC - mC - fU - mU - mC - mU - fC - mA - mA - mA - mG - mU - mC - S - mG - S - mG - 3' (配列番号825) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU = 2' - OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU = 2' フリボヌクレオシド；「-」 = ホスホジエステル連結、「-S-」 = ホスホロチオエート連結であり、a demA - Ga l N A c =

【0310】

【化 3 2】



10

である、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i)、又はその薬学的に許容される塩。

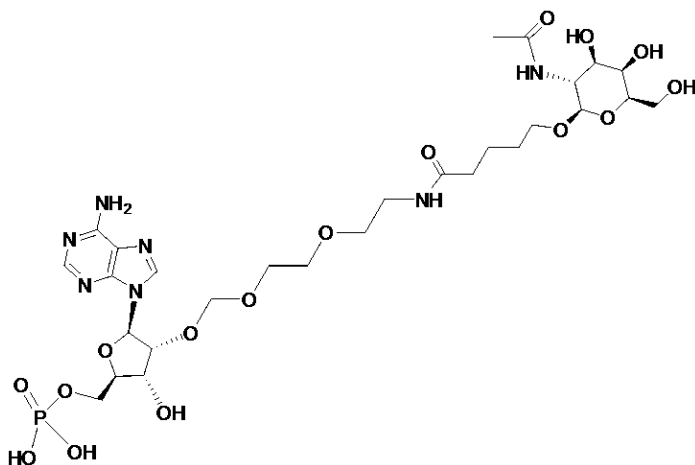
98. KHKの発現を阻害するための二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i) であって、前記dsRNA iが、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、センス鎖が、5' - mU - S - mG - mU - mU - mU - mG - mU - fC - fA - fG - fC - mA - mA - mA - mG - mA - mU - mG - mU - mA - mG - mC - mA - mG - mC - mC - mG - [a demA - Ga l NAc] - [a demA - Ga l NAc] - [a demA - Ga l NAc] - mG - mG - mC - mU - mG - mC - 3' (配列番号785) の配列及びその修飾のすべてを含み、アンチセンス鎖が、5' - [Meホスホネート - 4O - mU] - S - fA - S - fC - fA - fU - mC - fU - mU - mU - fG - mC - mU - mG - fA - mC - mA - mA - mA - mC - mA - S - mG - S - mG - 3' (配列番号830) の配列及びその修飾のすべてを含み、ここで、mC、mA、mG、mU = 2' - OMeリボヌクレオシド；fA、fC、fG、fU = 2' Fリボヌクレオシド；「-」=ホスホジエステル連結、「-S-」=ホスホロチオエート連結であり、a demA - Ga l NAc =

20

30

【0311】

【化 3 3】



40

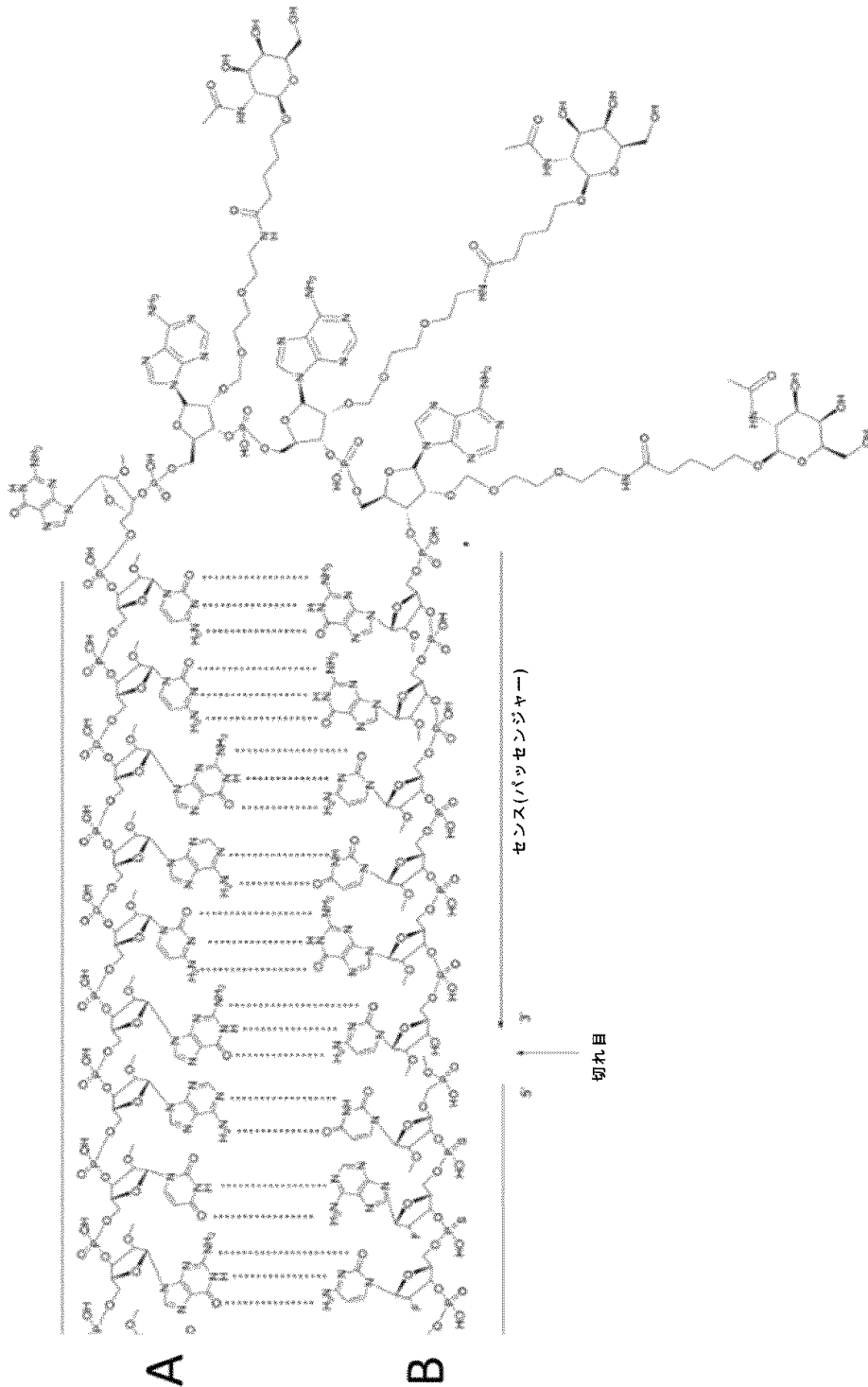
である、二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド (dsRNA i)、又はその薬学的に許容される塩。

99. KHKの発現を阻害するためのdsRNA i オリゴヌクレオチドであって、前記dsRNA iが、配列番号775を含むセンス鎖及び配列番号820を含むアンチセンス鎖

50

を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記 dsRNA i が、

【化 3 4】



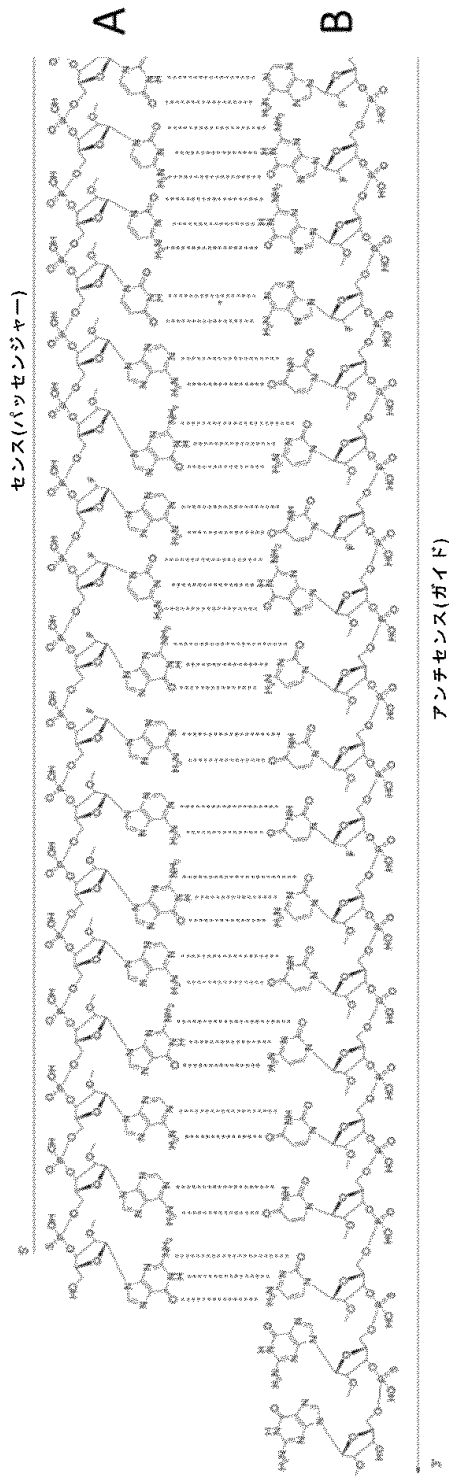
10

20

30

40

50



10

20

30

40

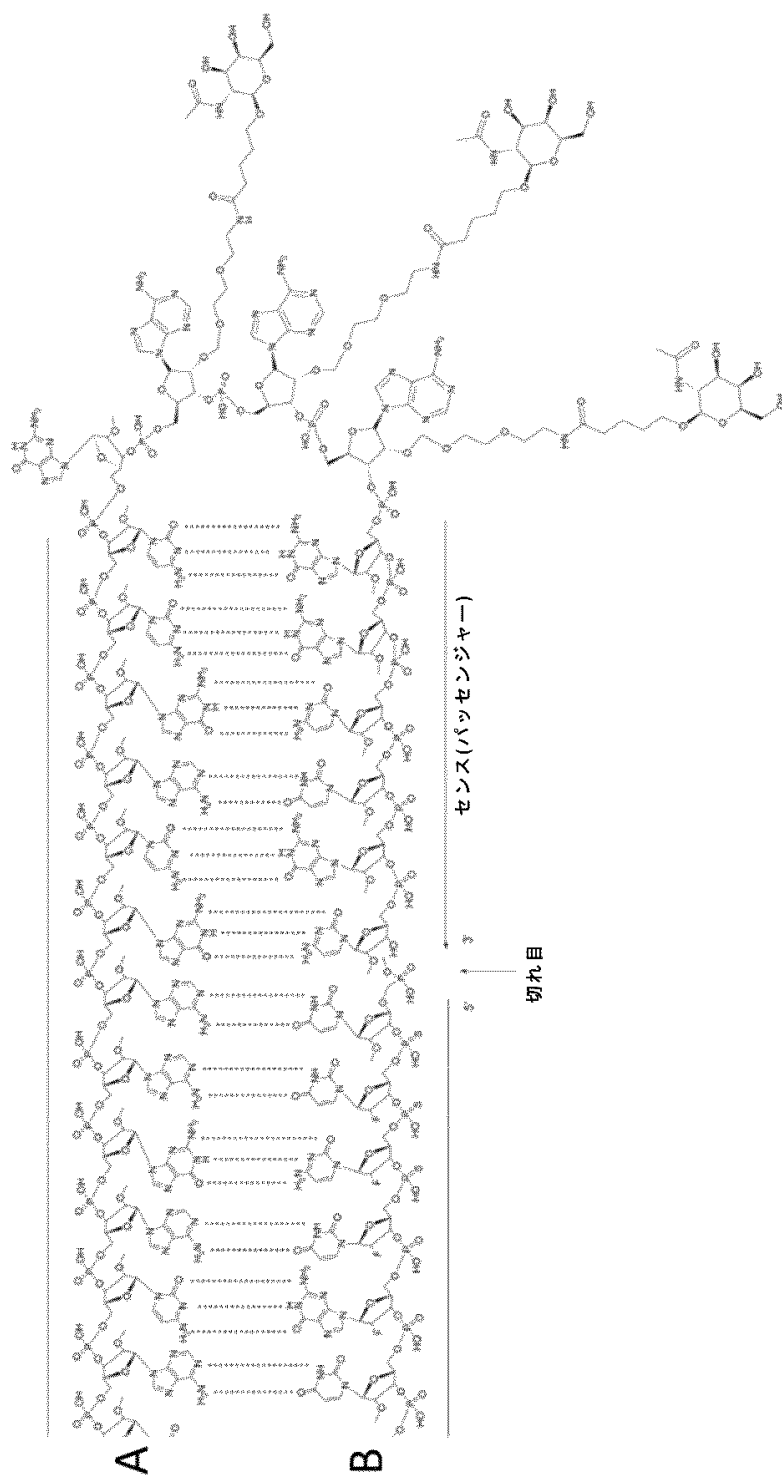
の構造を有するコンジュゲートの形態である、 $dsRNAi$ オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

100. KHKの発現を阻害するための $dsRNAi$ オリゴヌクレオチドであって、前記 $dsRNAi$ が、配列番号779を含むセンス鎖及び配列番号824を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記 $dsRNAi$ が、

【0312】

50

【化 3 5】



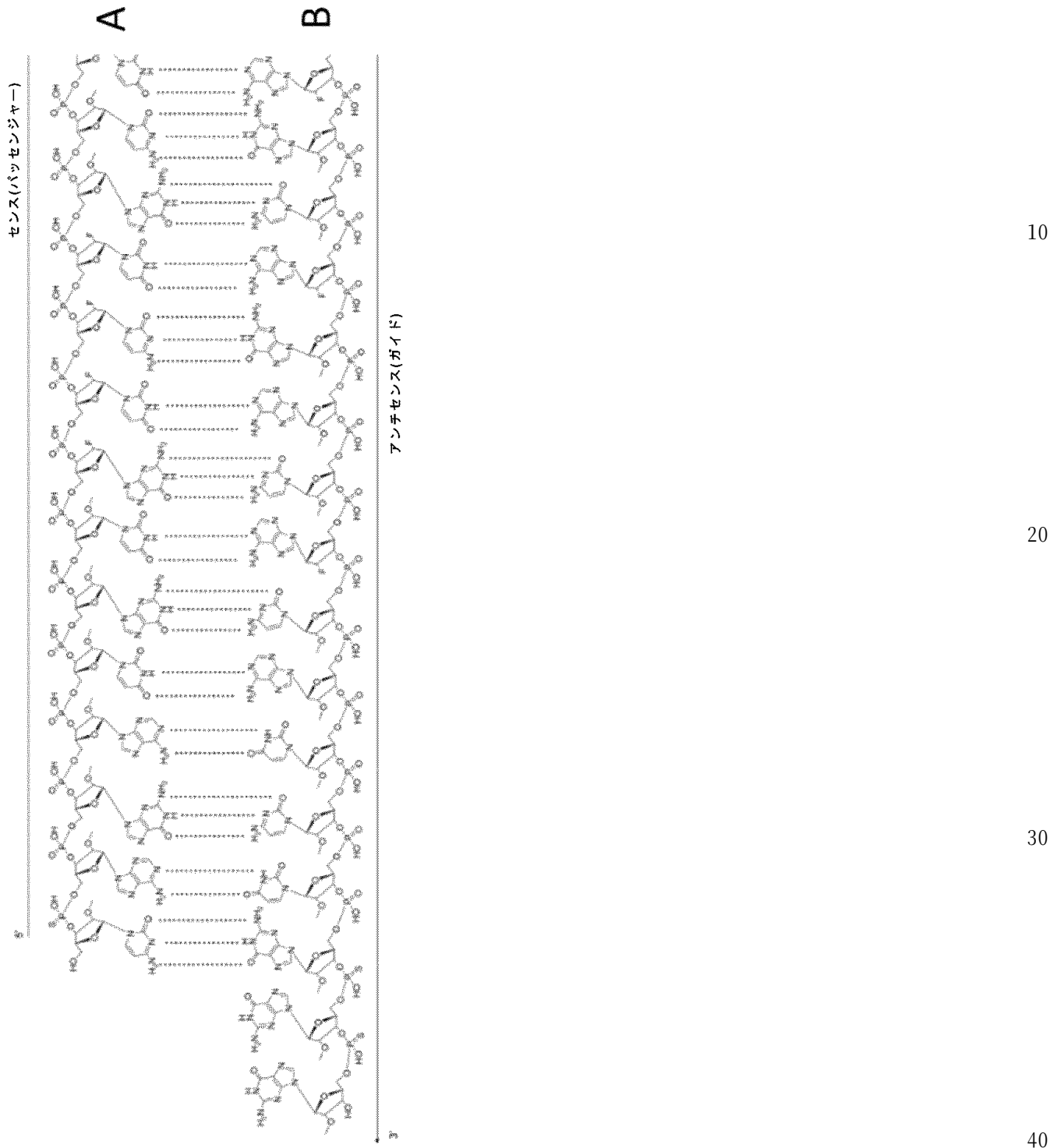
10

20

30

40

50

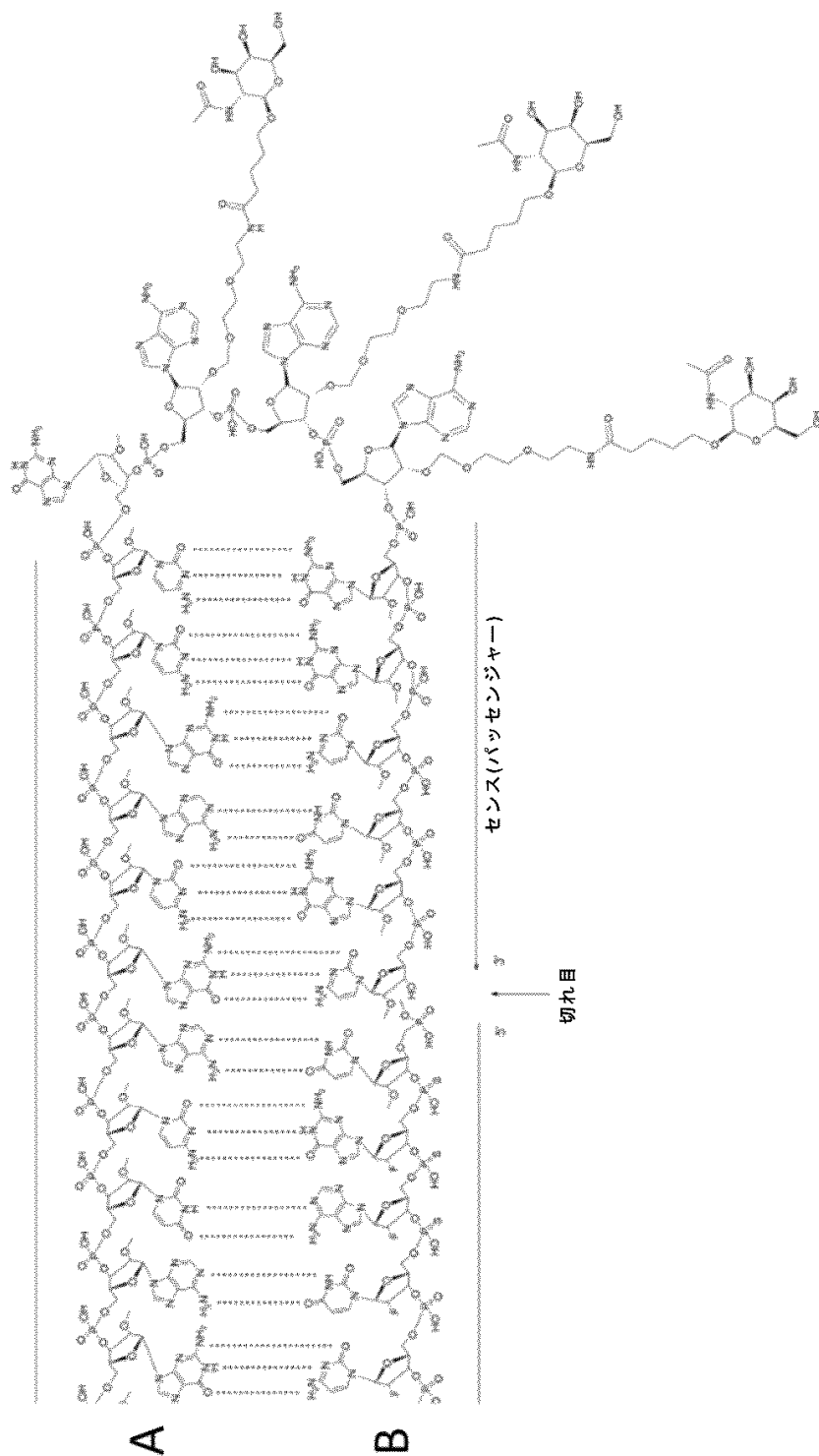


の構造を有するコンジュゲートの形態である、dsRNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

101. KHKの発現を阻害するためのdsRNAiオリゴヌクレオチドであって、前記dsRNAiが、配列番号780を含むセンス鎖及び配列番号825を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記dsRNAiが、

【0313】

【化 3 6】



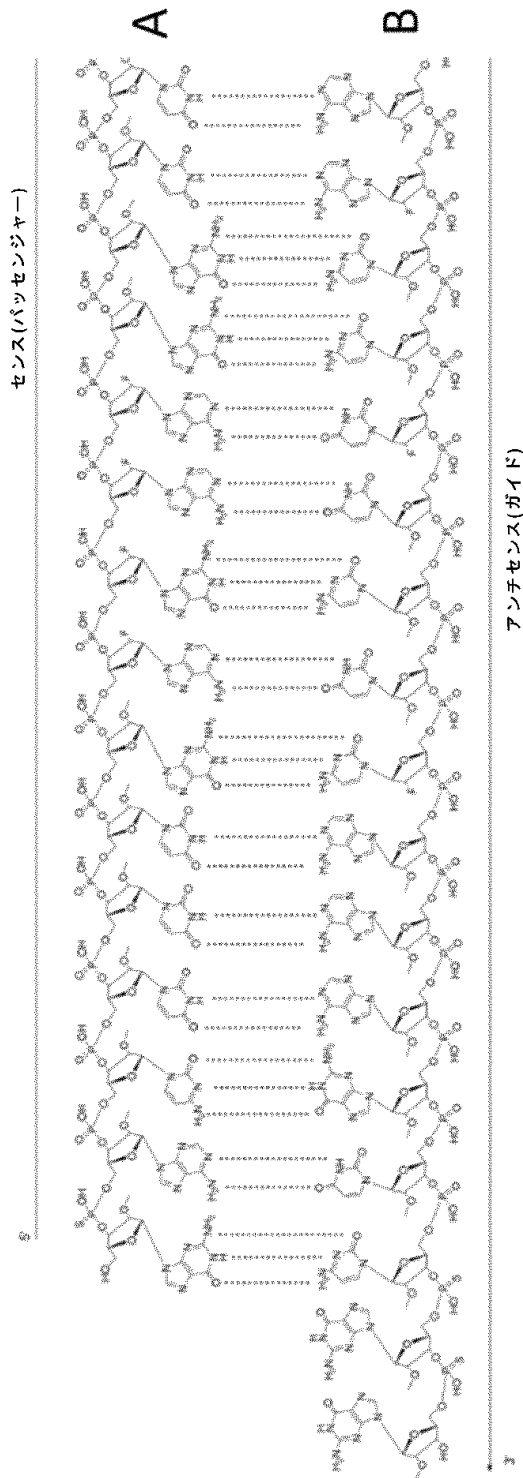
10

20

30

40

50



10

20

30

40

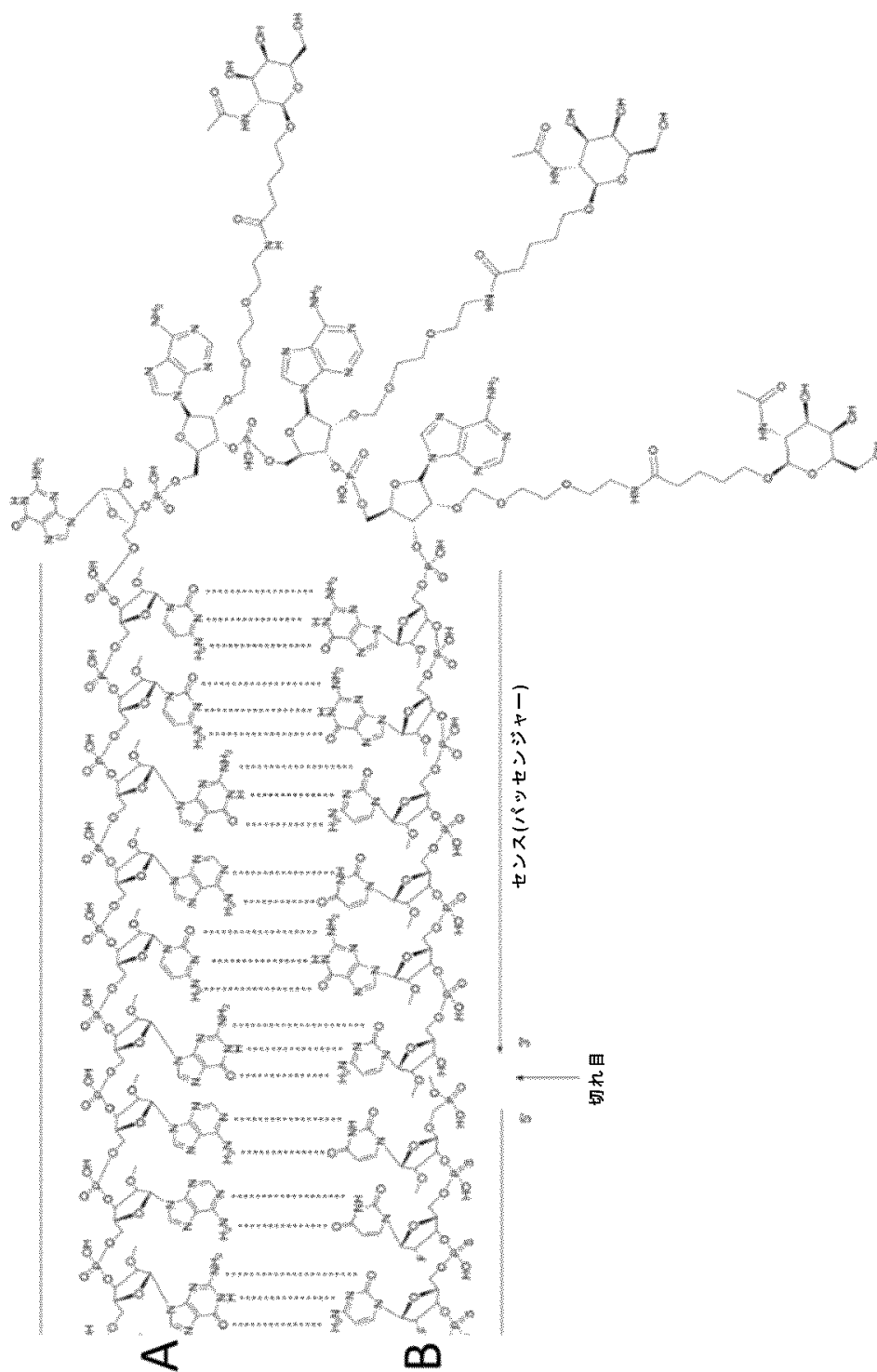
の構造を有するコンジュゲートの形態である、 $dsRNAi$ オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

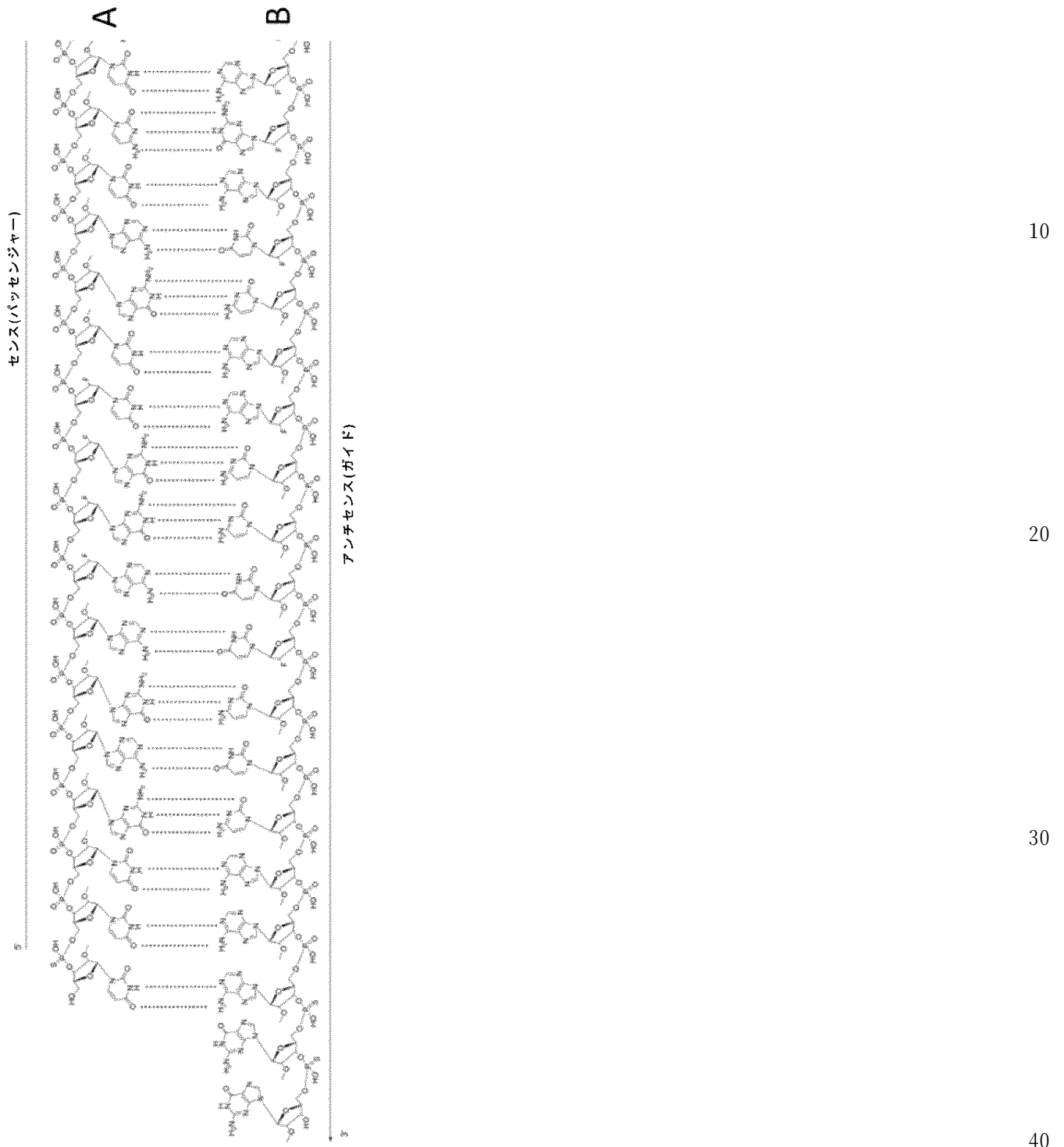
102. KHKの発現を阻害するための $dsRNAi$ オリゴヌクレオチドであって、前記 $dsRNAi$ が、配列番号782を含むセンス鎖及び配列番号827を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記 $dsRNAi$ が、

【0314】

50

【化 3 7】



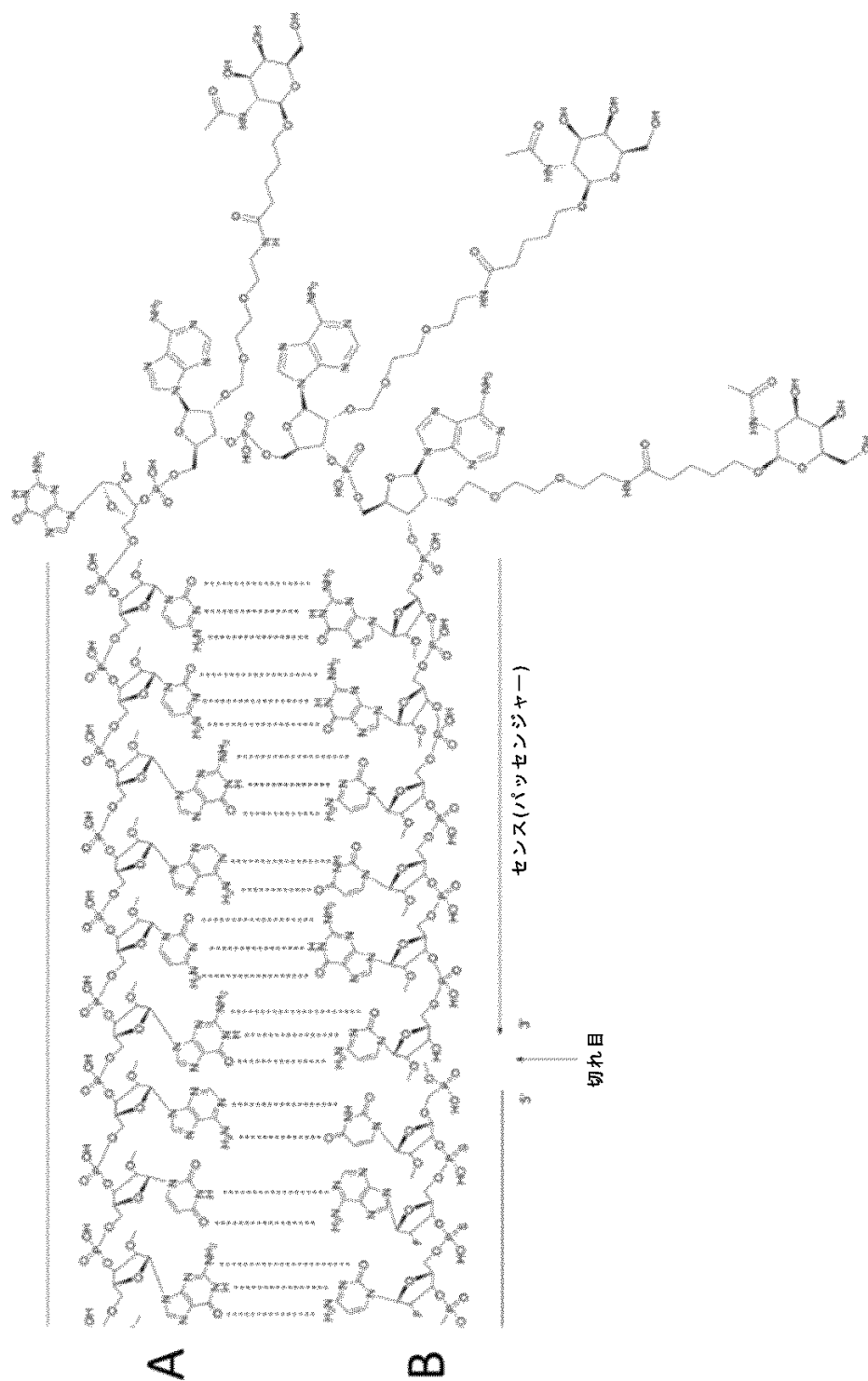


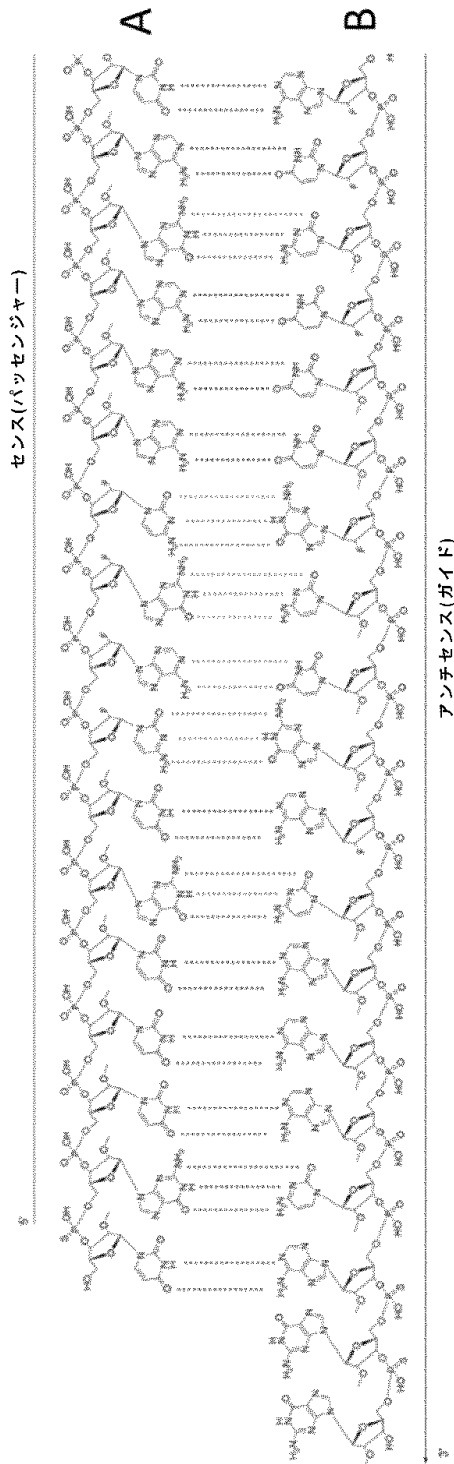
の構造を有するコンジュゲートの形態である、dsRNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

103. KHKの発現を阻害するためのdsRNAiオリゴヌクレオチドであって、前記dsRNAiが、配列番号785を含むセンス鎖及び配列番号830を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記dsRNAiが、

【0315】

【化 3 8】



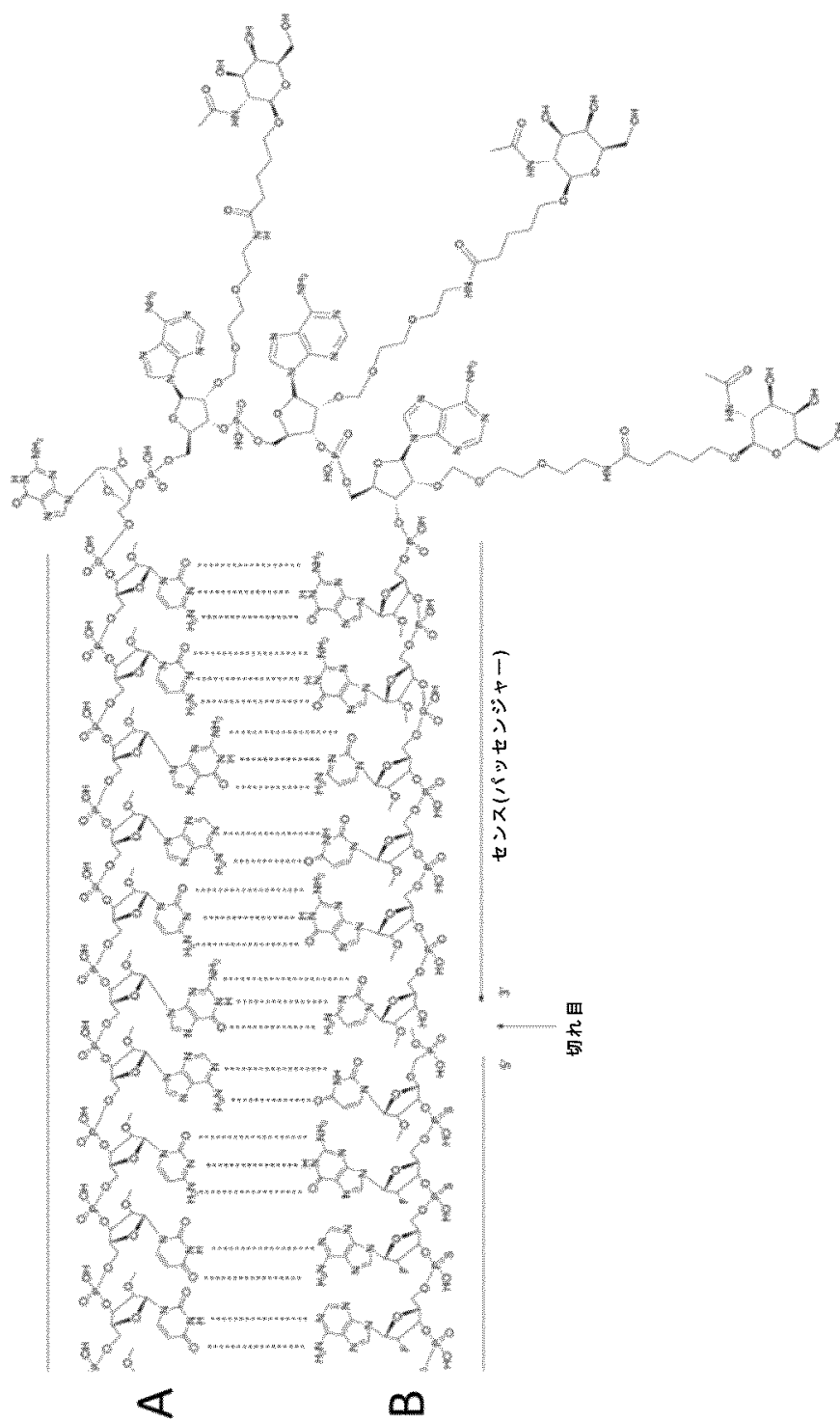


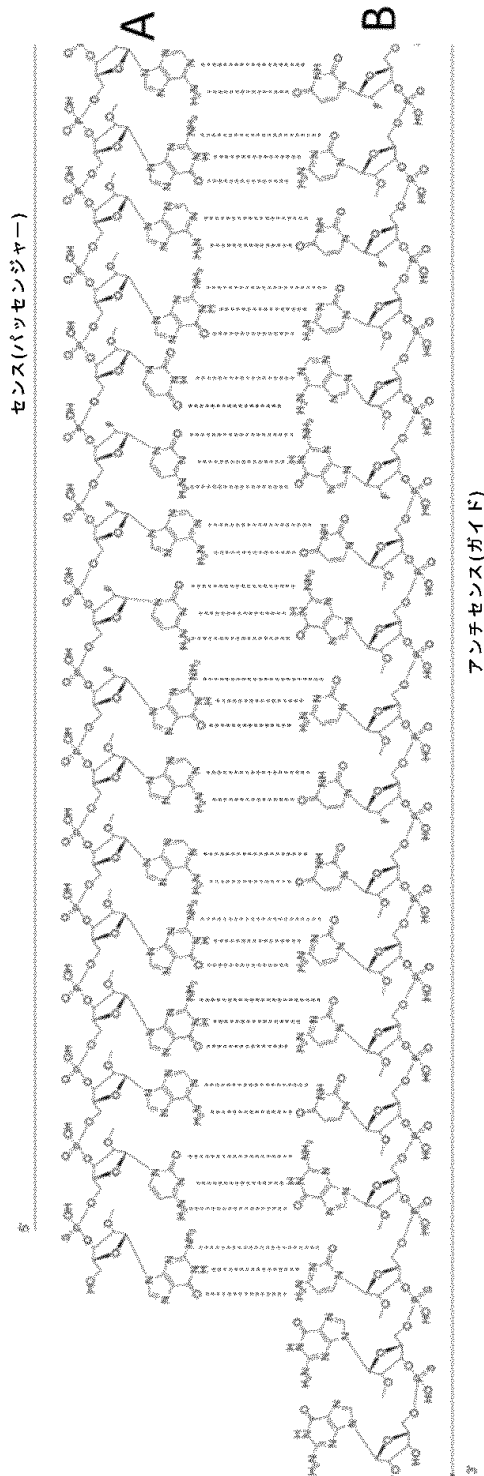
の構造を有するコンジュゲートの形態である、 $dsRNAi$ オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

104. KHKの発現を阻害するための $dsRNAi$ オリゴヌクレオチドであって、前記 $dsRNAi$ が、配列番号804を含むセンス鎖及び配列番号849を含むアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、KHK RNA転写産物、例えば、KHK mRNAに対する相補性領域を含み、前記 $dsRNAi$ が、

【0316】

【化 3 9】





10

20

30

40

の構造を有するコンジュゲートの形態である、dsRNAiオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩。

【0317】

105. KHKの発現が、インビボで低減又は阻害される、項1～104のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

106. オリゴヌクレオチドが、ダイサー基質である、項1～105のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

107. オリゴヌクレオチドが、内因性ダイサープロセッシングの際に、哺乳動物細胞においてKHK発現を低減することができる19～23ヌクレオチドの長さの二本鎖核酸を生

50

じるダイサー基質である、項 1 ～ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

1 0 8 . 先行する項のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチドを含む細胞。

1 0 9 . K H K 発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量の項 1 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を対象に投与し、それによって、対象を処置する工程を含む、方法。

1 1 0 . 項 1 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、送達剤又は賦形剤を含む、医薬組成物。

1 1 1 . オリゴヌクレオチドを対象に送達する方法であって、項 1 1 0 に記載の医薬組成物を対象に投与する工程を含む、方法。

1 1 2 . K H K を発現する標的細胞における K H K 発現をモジュレートする、例えば、阻害又は低減するためのインビトロ又はインビボの方法であって、項 1 1 0 に記載の医薬組成物を有効量で標的細胞に投与する工程を含む、方法。

1 1 3 . 細胞、細胞の集団又は対象における K H K 発現を低減するための方法であって、
i . 細胞又は細胞の集団を、項 1 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド若しくはその薬学的に許容される塩又は項 1 1 0 に記載の医薬組成物と接触させる工程；或いは

i i . 項 1 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド若しくはその薬学的に許容される塩又は項 1 1 0 に記載の医薬組成物を対象に投与する工程を含む、方法。

1 1 4 . K H K 発現を低減することが、K H K mRNA の量若しくはレベル、K H K タンパク質の量若しくはレベル、又はその両方を低減することを含む、項 1 1 3 に記載の方法。

1 1 5 . 対象が、K H K 発現に関連する疾患、障害又は状態を有する、項 1 1 1 及び 1 1 3 ～ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

1 1 6 . K H K 発現に関連する疾患、障害又は状態が、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である、項 1 1 5 に記載の方法。

1 1 7 . RNA i オリゴヌクレオチド又は医薬組成物が、第 2 の組成物又は治療剤と組み合わせて投与される、項 1 0 9 及び 1 1 1 ～ 1 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

1 1 8 . K H K 発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量のセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む RNA i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号 8 8 6 及び 9 1 2 ；
- (b) それぞれ、配列番号 8 8 7 及び 9 1 3 ；
- (c) それぞれ、配列番号 9 1 0 及び 9 3 7 ；
- (d) それぞれ、配列番号 8 8 8 及び 9 1 4 ；
- (e) それぞれ、配列番号 8 8 9 及び 9 1 5 ；
- (f) それぞれ、配列番号 8 9 0 及び 9 1 6 ；
- (g) それぞれ、配列番号 8 9 1 及び 9 1 7 ；
- (h) それぞれ、配列番号 8 7 7 及び 8 8 4 ；
- (i) それぞれ、配列番号 8 7 8 及び 9 3 0 ；
- (j) それぞれ、配列番号 8 7 6 及び 8 8 3 ；
- (k) それぞれ、配列番号 8 7 5 及び 8 8 2 ；
- (l) それぞれ、配列番号 8 9 2 及び 9 1 8 ；
- (m) それぞれ、配列番号 8 9 3 及び 9 1 9 ；
- (n) それぞれ、配列番号 8 9 4 及び 9 2 0 ；
- (o) それぞれ、配列番号 9 0 4 及び 9 3 1 ；

- (p) それぞれ、配列番号 8 9 5 及び 9 2 1 ;
- (q) それぞれ、配列番号 9 0 5 及び 9 3 2 ;
- (r) それぞれ、配列番号 8 9 6 及び 9 2 2 ;
- (s) それぞれ、配列番号 9 1 1 及び 9 3 8 ;
- (t) それぞれ、配列番号 9 0 6 及び 9 3 3 ;
- (u) それぞれ、配列番号 8 9 7 及び 9 2 3 ;
- (v) それぞれ、配列番号 9 0 7 及び 9 3 4 ;
- (w) それぞれ、配列番号 9 0 8 及び 9 3 5 ;
- (x) それぞれ、配列番号 9 0 3 及び 9 2 9 ;
- (y) それぞれ、配列番号 9 0 1 及び 9 2 7 ;
- (z) それぞれ、配列番号 8 7 4 及び 8 8 1 ;
- (a a) それぞれ、配列番号 9 0 2 及び 9 2 8 ;
- (b b) それぞれ、配列番号 8 7 3 及び 8 8 0 ;
- (c c) それぞれ、配列番号 8 7 2 及び 8 7 9 ;
- (d d) それぞれ、配列番号 8 9 8 及び 9 2 4 ;
- (e e) それぞれ、配列番号 8 9 9 及び 9 2 5 ;
- (f f) それぞれ、配列番号 9 0 0 及び 9 2 6 ; 並びに
- (g g) それぞれ、配列番号 9 0 9 及び 9 3 6

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、方法。

【 0 3 1 8 】

1 1 9 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 9 0 9 及び 9 3 6 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 1 8 に記載の方法。

1 2 0 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 9 4 及び 9 2 0 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 1 8 に記載の方法。

1 2 1 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 9 7 及び 9 2 3 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 1 8 に記載の方法。

1 2 2 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 9 2 及び 9 1 8 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 1 8 に記載の方法。

1 2 3 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 9 1 及び 9 1 7 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 1 8 に記載の方法。

1 2 4 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 8 7 及び 9 1 3 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 1 8 に記載の方法。

1 2 5 . K H K 発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量のセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む R N A i オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号 7 7 4 及び 8 1 9 ;
- (b) それぞれ、配列番号 7 7 5 及び 8 2 0 ;
- (c) それぞれ、配列番号 7 7 6 及び 8 2 1 ;
- (d) それぞれ、配列番号 7 7 7 及び 8 2 2 ;
- (e) それぞれ、配列番号 7 7 8 及び 8 2 3 ;
- (f) それぞれ、配列番号 7 7 9 及び 8 2 4 ;
- (g) それぞれ、配列番号 7 8 0 及び 8 2 5 ;
- (h) それぞれ、配列番号 7 8 1 及び 8 2 6 ;
- (i) それぞれ、配列番号 7 8 2 及び 8 2 7 ;
- (j) それぞれ、配列番号 7 8 3 及び 8 2 8 ;
- (k) それぞれ、配列番号 7 8 4 及び 8 2 9 ;
- (l) それぞれ、配列番号 7 8 5 及び 8 3 0 ;
- (m) それぞれ、配列番号 7 8 6 及び 8 3 1 ;
- (n) それぞれ、配列番号 7 8 7 及び 8 3 2 ;

- (o) それぞれ、配列番号 7 8 8 及び 8 3 3 ;
- (p) それぞれ、配列番号 7 8 9 及び 8 3 4 ;
- (q) それぞれ、配列番号 7 9 0 及び 8 3 5 ;
- (r) それぞれ、配列番号 7 9 1 及び 8 3 6 ;
- (s) それぞれ、配列番号 7 9 2 及び 8 3 7 ;
- (t) それぞれ、配列番号 7 9 3 及び 8 3 8 ;
- (u) それぞれ、配列番号 7 9 4 及び 8 3 9 ;
- (v) それぞれ、配列番号 7 9 5 及び 8 4 0 ;
- (w) それぞれ、配列番号 7 9 6 及び 8 4 1 ;
- (x) それぞれ、配列番号 7 9 7 及び 8 4 2 ;
- (y) それぞれ、配列番号 7 9 8 及び 8 4 3 ;
- (z) それぞれ、配列番号 7 9 9 及び 8 4 4 ;
- (a a) それぞれ、配列番号 8 0 0 及び 8 4 5 ;
- (b b) それぞれ、配列番号 8 0 1 及び 8 4 6 ;
- (c c) それぞれ、配列番号 8 0 2 及び 8 4 7 ;
- (d d) それぞれ、配列番号 8 0 3 及び 8 4 8 ; 並びに
- (e e) それぞれ、配列番号 8 0 4 及び 8 4 9

10

からなる群から選択される、方法。

1 2 6 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 8 0 4 及び 8 4 9 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 2 5 に記載の方法。

20

1 2 7 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 8 2 及び 8 2 7 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 2 5 に記載の方法。

1 2 8 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 7 5 及び 8 2 0 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 2 5 に記載の方法。

【 0 3 1 9 】

1 2 9 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 7 9 及び 8 2 4 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 2 5 に記載の方法。

1 3 0 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 8 0 及び 8 2 5 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 2 5 に記載の方法。

1 3 1 . センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号 7 8 5 及び 8 3 0 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 1 2 5 に記載の方法。

30

1 3 2 . K H K 発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量のセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む R N A i オリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が、

- (a) それぞれ、配列番号 8 0 5 及び 8 5 0 ;
- (b) それぞれ、配列番号 8 0 6 及び 8 5 1 ;
- (c) それぞれ、配列番号 8 0 7 及び 8 5 2 ;
- (d) それぞれ、配列番号 8 0 8 及び 8 5 3 ;
- (e) それぞれ、配列番号 8 0 9 及び 8 5 4 ;
- (f) それぞれ、配列番号 8 1 0 及び 8 5 5 ;
- (g) それぞれ、配列番号 8 1 1 及び 8 5 6 ;
- (h) それぞれ、配列番号 8 1 2 及び 8 5 7 ;
- (i) それぞれ、配列番号 8 1 3 及び 8 5 8 ;
- (j) それぞれ、配列番号 8 1 4 及び 8 5 9 ;
- (k) それぞれ、配列番号 8 1 5 及び 8 6 0 ;
- (l) それぞれ、配列番号 8 1 6 及び 8 6 1 ;
- (m) それぞれ、配列番号 8 1 7 及び 8 6 2 ; 並びに
- (n) それぞれ、配列番号 8 1 8 及び 8 6 3

40

からなる群から選択される、方法。

50

133. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号805及び850に示されるヌクレオチド配列を含む、項132に記載の方法。

134. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号809及び854に示されるヌクレオチド配列を含む、項132に記載の方法。

135. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号810及び855に示されるヌクレオチド配列を含む、項132に記載の方法。

【0320】

136. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号812及び857に示されるヌクレオチド配列を含む、項132に記載の方法。

137. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号815及び860に示されるヌクレオチド配列を含む、項132に記載の方法。 10

138. センス鎖及びアンチセンス鎖が、それぞれ、配列番号818及び863に示されるヌクレオチド配列を含む、項132に記載の方法。

139. KHK発現に関連する疾患、障害又は状態が、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である、項118～138のいずれか1項に記載の方法。

140. dsRNAが、対象の体重の0.01mg/kg～5mg/kgの濃度で投与される、項109、111及び113～132のいずれか1項に記載の方法。

141. KHK発現に関連する疾患、障害又は状態の処置のための医薬の製造における、任意に非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の処置のための医薬の製造における、項1～107のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド又は項110に記載の医薬組成物の使用。 20

142. KHK発現に関連する疾患、障害又は状態の処置において使用するための又は使用するために適応される、任意に非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の処置のための、項1～107のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド又は項110に記載の医薬組成物。

143. 項1～107のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド、任意の薬学的に許容される担体、及びKHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象への投与のための指示を含む添付文書を含むキット。

144. KHK発現に関連する疾患、障害又は状態が、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である、項141に記載の使用、項142に記載の使用するための又は使用するために適応可能なRNAiオリゴヌクレオチド若しくは医薬組成物、又は項143に記載のキット。 30

145. KHK発現を低減するためのオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、15～50ヌクレオチドの長さのヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチド配列が、配列番号4～387のいずれか1つのKHK mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、相補性領域が、連続する少なくとも15ヌクレオチドである、オリゴヌクレオチド。

【0321】

146. オリゴヌクレオチドが、一本鎖である、項145に記載のオリゴヌクレオチド。

147. オリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、項145又は146に記載のオリゴヌクレオチド。 40

148. ヌクレオチド配列が、15～30ヌクレオチドの長さである、項145～147のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド。

149. ヌクレオチド配列が、20～25ヌクレオチドの長さである、項145～148のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド。

150. ヌクレオチド配列が、22ヌクレオチドの長さである、項145～149のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド。

151. 相補性領域が、連続する19ヌクレオチドの長さである、項145～150のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド。

152. 相補性領域が、連続する20ヌクレオチドの長さである、項145～150のい 50

いずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

153. ヌクレオチド配列が、少なくとも 1 つの修飾を含む、項 145～152 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

154. ヌクレオチド配列が、配列番号 879～884 及び 912～938 からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、項 145～153 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

155. ヌクレオチド配列が、配列番号 909 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 145～153 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

156. ヌクレオチド配列が、配列番号 894 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 145～153 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

157. ヌクレオチド配列が、配列番号 897 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 145～153 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

158. ヌクレオチド配列が、配列番号 892 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 145～153 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

【0322】

159. ヌクレオチド配列が、配列番号 891 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 145～153 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

160. ヌクレオチド配列が、配列番号 887 に示されるヌクレオチド配列を含む、項 145～153 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド。

161. 項 145～160 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチドを含む細胞。

162. 項 145～160 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、送達剤又は賦形剤を含む、医薬組成物。

163. KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象を処置するための方法であって、治療有効量の項 145～160 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド、又は項 162 に記載の医薬組成物を対象に投与する工程を含む、方法。

164. オリゴヌクレオチドを対象に送達する方法であって、項 162 に記載の医薬組成物を対象に投与する工程を含む、方法。

165. 細胞、細胞の集団又は対象における KHK 発現を低減するための方法であって、

i. 細胞又は細胞の集団を、項 145～160 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド又は項 162 に記載の医薬組成物と接触させる工程；或いは

ii. 項 145～160 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド又は項 162 に記載の医薬組成物を対象に投与する工程

を含む、方法。

166. KHK 発現を低減することが、KHK mRNA の量若しくはレベル、KHK タンパク質の量若しくはレベル、又はその両方を低減することを含む、項 165 に記載の方法。

167. 対象が、KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態を有する、項 164～166 のいずれか 1 項に記載の方法。

168. KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態が、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である、項 167 に記載の方法。

169. オリゴヌクレオチド又は医薬組成物が、第 2 の組成物又は治療剤と組み合わせて投与される、項 163～168 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0323】

170. KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態の処置のための医薬の製造における、任意に非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の処置のための医薬の製造における、項 145～160 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド又は項 161 に記載の医薬組成物の使用。

171. KHK 発現に関連する疾患、障害又は状態の処置において使用するための又は使用するために適応される、任意に非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコ

10

20

30

40

50

ール性脂肪性肝炎（NASH）の処置のための、項145～160のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド又は項161に記載の医薬組成物。

172. 項145～160のいずれか1項に記載のオリゴヌクレオチド、任意の薬学的に許容される担体、及びKHK発現に関連する疾患、障害又は状態を有する対象への投与のための指示を含む添付文書を含むキット。

173. KHK発現に関連する疾患、障害又は状態が、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である、項170に記載の使用、項171に記載の使用するための又は使用するために適応可能なRNAiオリゴヌクレオチド若しくは医薬組成物、又は項172に記載のキット。

174. KHKの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（dsRNA）剤であって、dsRNA剤が、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖が、配列番号4～387から選択されるヌクレオチド配列と3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号388～771から選択されるヌクレオチド配列と3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含む、

二本鎖リボ核酸（dsRNA）剤、又はその薬学的に許容される塩。

175. KHKの発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（dsRNA）剤であって、dsRNA剤が、二重鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、センス鎖が、配列番号872～878及び886～911から選択されるヌクレオチド配列と3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号879～884及び912～938から選択されるヌクレオチド配列と3ヌクレオチド以下異なる連続する少なくとも15ヌクレオチドを含む、

二本鎖リボ核酸（dsRNA）剤、又はその薬学的に許容される塩。

176. 項174又は175に記載のdsRNA剤、並びに薬学的に許容される希釈剤、溶媒、担体、塩、及び／又はアジュバントを含む医薬組成物。

177. KHKを発現する標的細胞におけるKHK発現を阻害又は低減するためのインビトロ又はインビボの方法であって、項176に記載の医薬組成物を有効量で標的細胞に投与する工程を含む、方法。

【0324】

178. KHK発現に関連する疾患を処置又は予防するための方法であって、治療又は予防有効量の項176に記載の医薬組成物を、疾患を患っているか、又は疾患になりやすい対象に投与する工程を含む、方法。

179. 項1～107のいずれか1項に記載の1つ若しくは複数のRNAiオリゴヌクレオチド若しくはその薬学的に許容される塩、又は項110、162若しくは176のいずれか1項に記載の医薬組成物の単回用量が投与され、その結果、1つ若しくは複数のRNAiオリゴヌクレオチド若しくはその薬学的に許容される塩、又は医薬組成物の投与前のKHK発現と比較した場合に、並びに／或いは1つ若しくは複数のRNAiオリゴヌクレオチド若しくはその薬学的に許容される塩、又は医薬組成物を受けていない対象、或いは1つ又は複数の対照オリゴヌクレオチド、医薬組成物又は処置を受けている対象におけるKHK発現と比較した場合に、KHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の量又はレベルが、対象において低減され、前記低減が、単回用量投与後28、56及び／又は84日目に検出可能なままである、項109及び113～140のいずれか1項に記載の方法。

180. KHK mRNA及び／又はKHKタンパク質の量又はレベルが、少なくとも約30%、少なくとも約50%、又は少なくとも約70%低減される、項179に記載の方法。

181. 用量が、皮下投与される、項179～180のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【凶面】

【図 1】

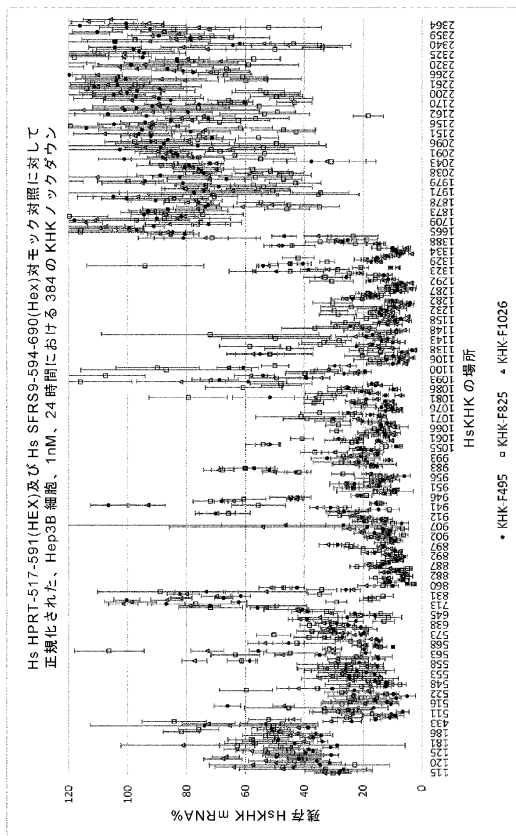


FIG. 1

【図 2 A】

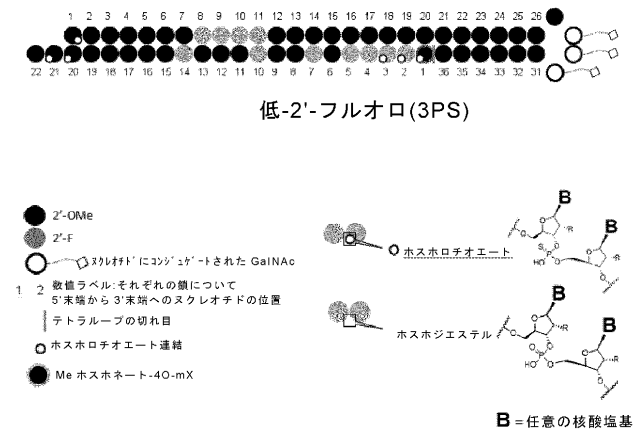


FIG. 2A

10

20

【図 2 B】

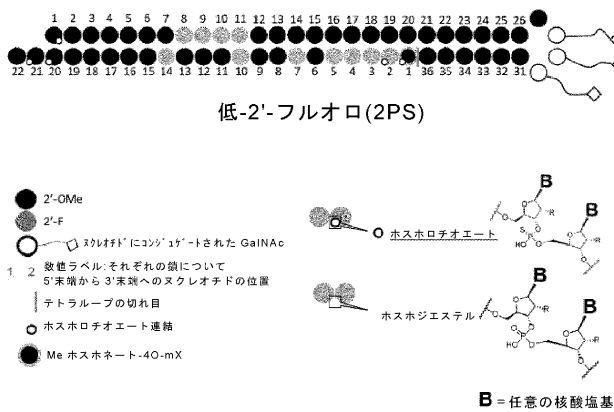


FIG. 2B

【圖 3】

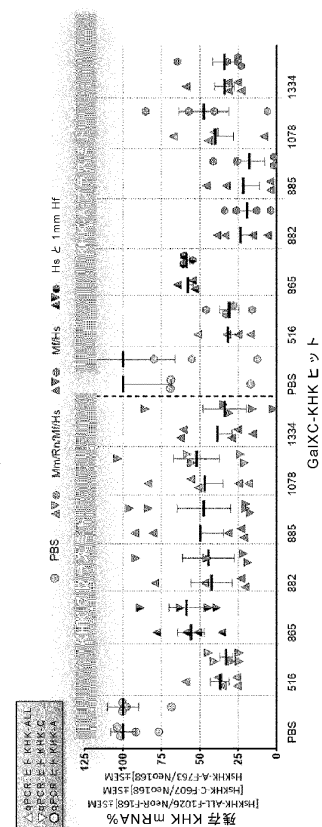


FIG. 3

30

40

50

【図 4 E】

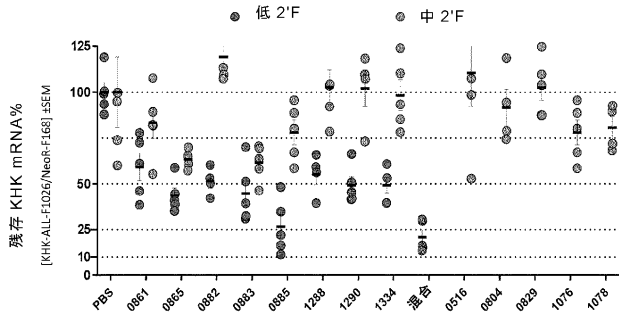


FIG. 4E

【図 5】

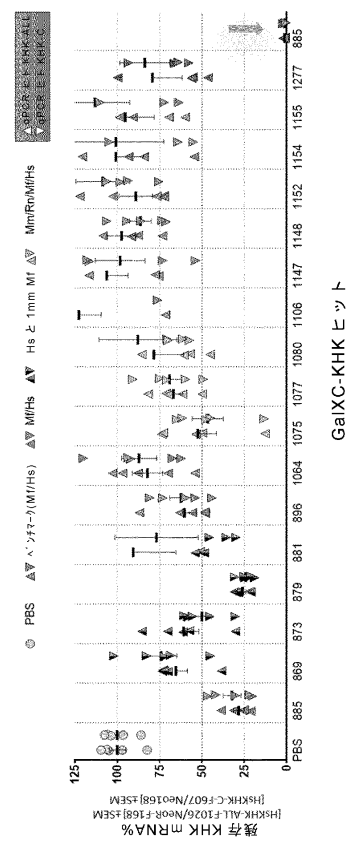


FIG. 5

【図 6 A】

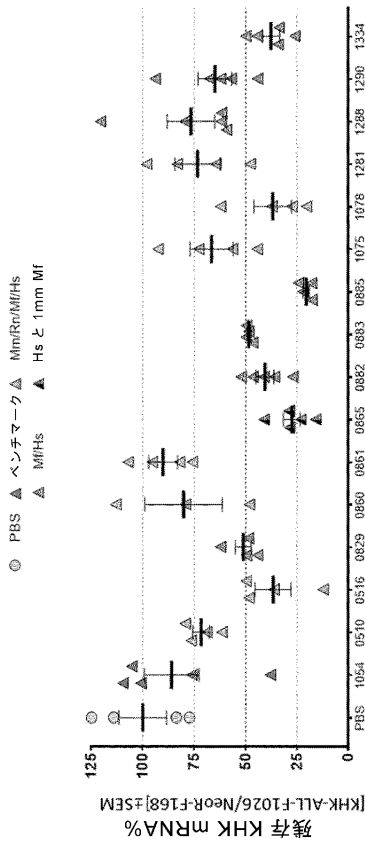


FIG. 6A

GalXC-KHK ヒット

【図 6 B】

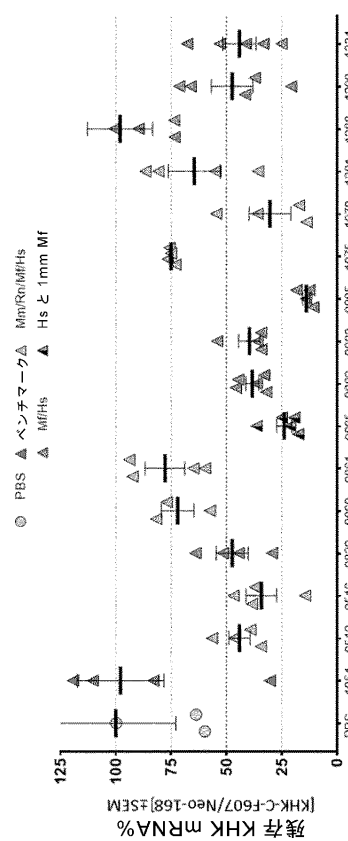


FIG. 6B

GalXC-KHK ヒット

10

20

30

40

50

【図 6 C】

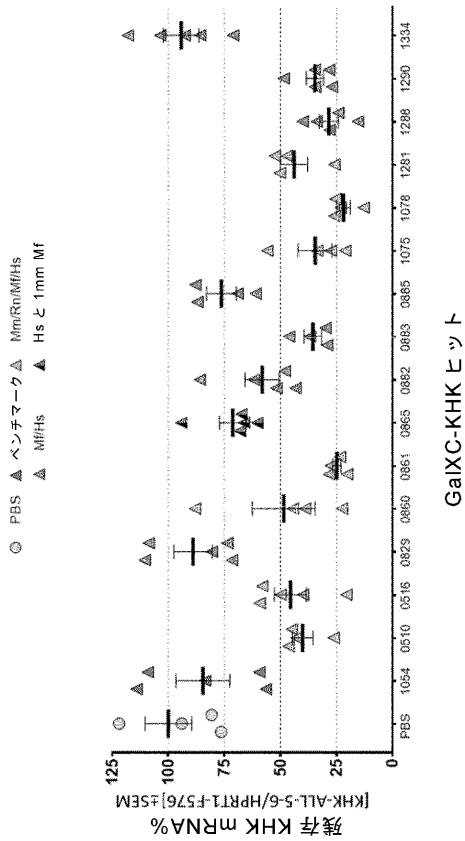


FIG. 6C

【図 7 A】

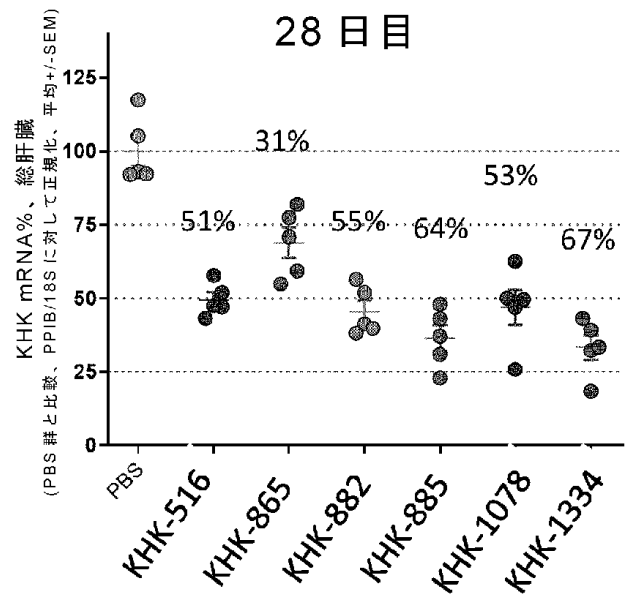


FIG. 7A

【図 7 B】

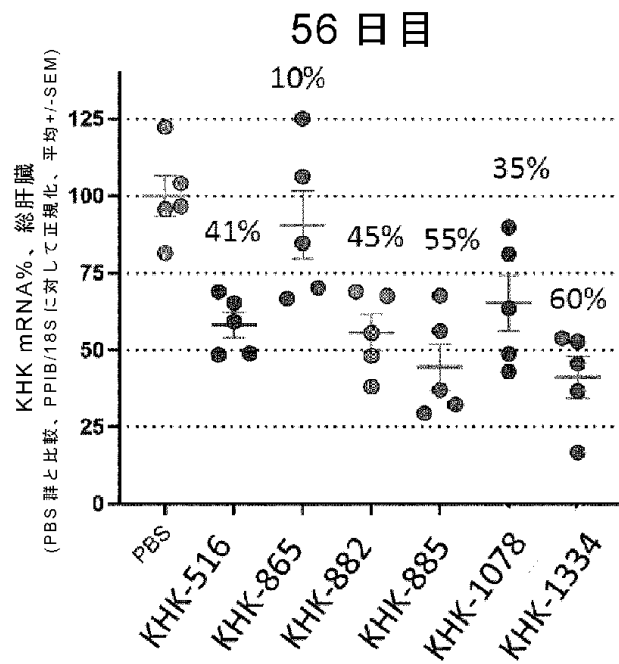


FIG. 7B

【図 7 C】

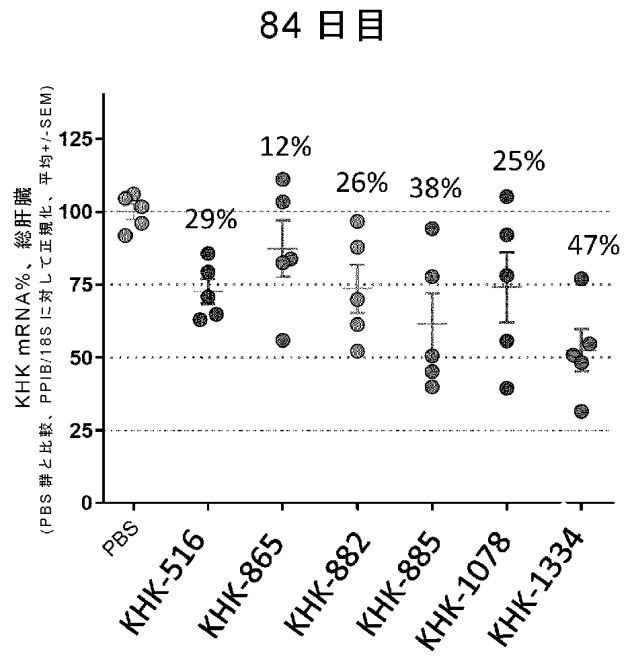


FIG. 7C

10

20

30

40

50

【図 7 D】

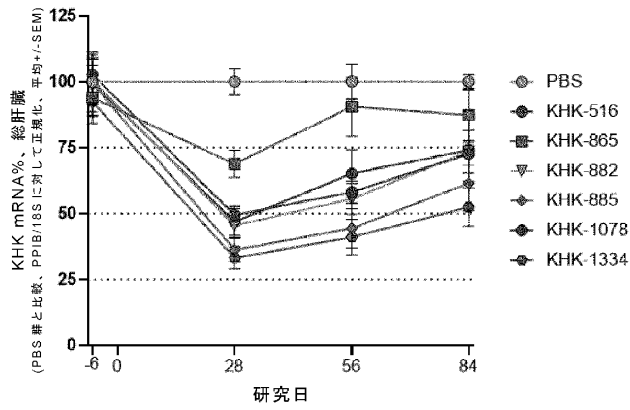


FIG. 7D

【図 8 A】

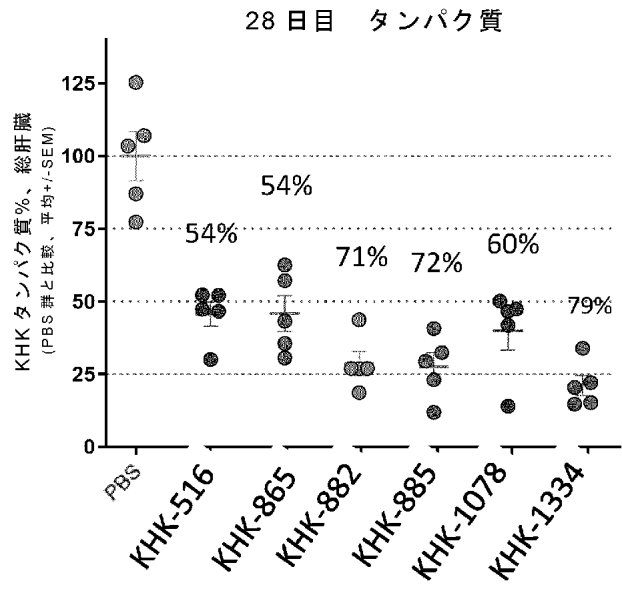


FIG. 8A

【図 8 B】

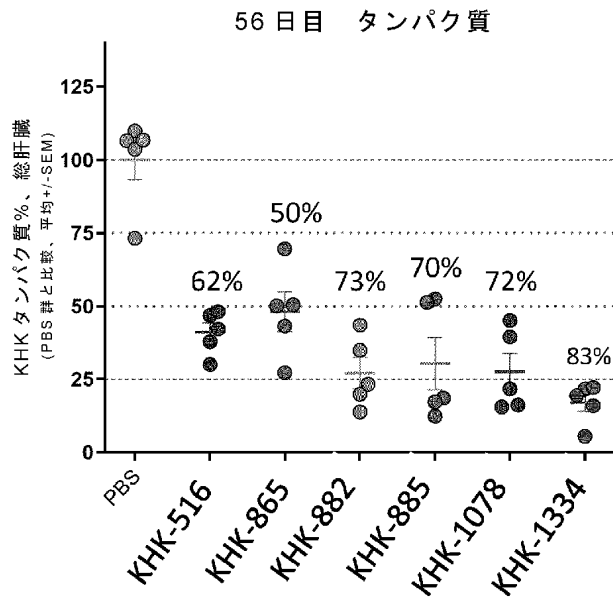


FIG. 8B

【図 8 C】

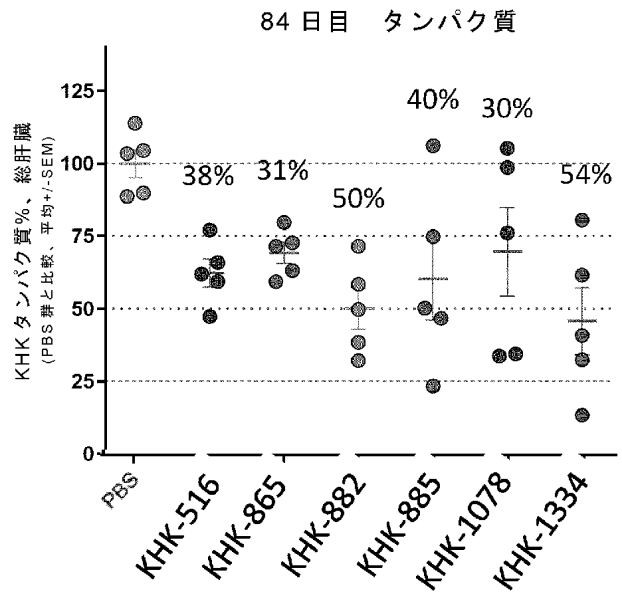


FIG. 8C

10

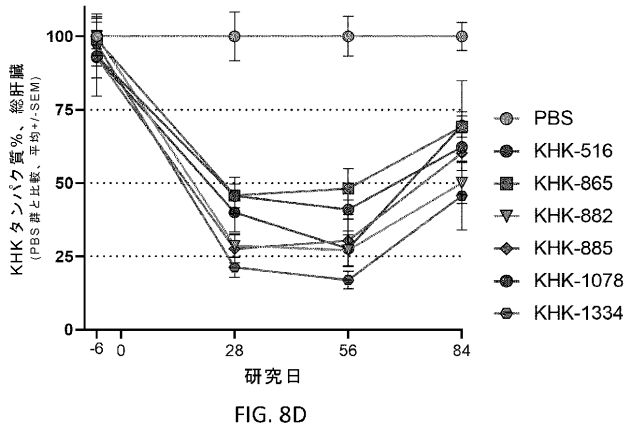
20

30

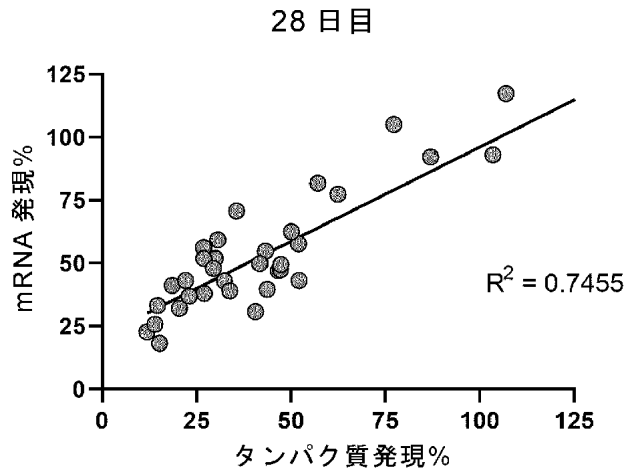
40

50

【図 8 D】

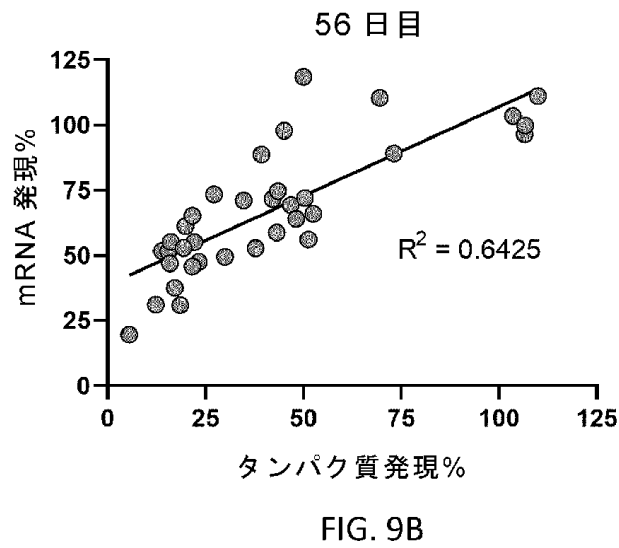


【図 9 A】

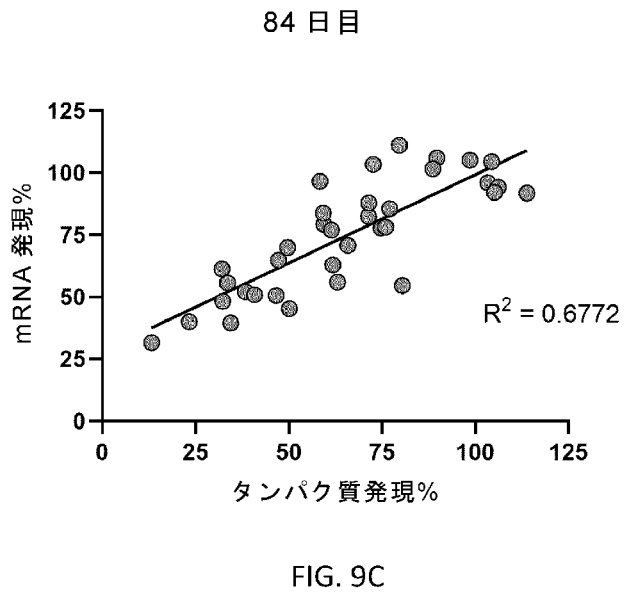


10

【図 9 B】



【図 9 C】



20

30

40

50

【配列表】

2024516356000001.app

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/113 A61K31/713 A61P1/16
ADD.

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

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, EMBL, CHEM ABS Data

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/123264 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]) 20 August 2015 (2015-08-20)	3-13, 16-20
A	page 14, line 6 - line 9; examples 1-3 page 117 - page 118; claims 1-44, 67-75, 86, 91-96; tables 3, 4, 6, 7; sequences 72, 73, 101, 102, 113, 127, 177, 190, 227, 240, 277, 290 -----	1, 2
X	WO 2020/060986 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]) 26 March 2020 (2020-03-26)	1, 2, 4, 5, 7-10, 12, 16-20
Y	page 112 - page 115; claims 1-21, 36-40, 80-102 examples 1, 2; sequences 26, 31, 59, 208, 213, 241, 290, 390, 472, 572, 654 ----- -/-	3-13, 16-20

X 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

"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

5 January 2023

Date of mailing of the international search report

17/01/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer _____

Bucka, Alexander

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/059663

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAYASAKI TAKAHIRO ET AL: "Fructose increases the activity of sodium hydrogen exchanger in renal proximal tubules that is dependent on ketohexokinase", THE JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 71, 8 June 2019 (2019-06-08), pages 54-62, XP085782944, ISSN: 0955-2863, DOI: 10.1016/J.JNUTBIO.2019.05.017 [retrieved on 2019-06-08] page 56, left-hand column; figures 4,5 -----	1-20
Y	WO 2016/100401 A1 (DICERNA PHARMACEUTICALS INC [US]) 23 June 2016 (2016-06-23) paragraphs [0102], [0103], [0398], [0399]; claims 1-21; figures 31-42; table 3 -----	6
Y	WO 2018/045317 A1 (DICERNA PHARMACEUTICALS INC [US]) 8 March 2018 (2018-03-08) paragraphs [0010] - [0013], [0114], [0115]; figure 1; examples 6,7 -----	11
A	WO 2021/067744 A1 (DICERNA PHARMACEUTICALS INC [US]) 8 April 2021 (2021-04-08) paragraph [0106] -----	1-20
A	SOFTIC SAMIR ET AL: "Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling", THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 127, no. 11, 3 October 2017 (2017-10-03), pages 4059-4074, XP55922913, GB ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI94585 Retrieved from the Internet: URL:https://www.jci.org/articles/view/94585/version/3/pdf/render.pdf> figures 6,7 ----- -/--	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/059663

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WU KAY LH ET AL: "An increase in adenosine-5'-triphosphate (ATP) content in rostral ventrolateral medulla is engaged in the high fructose diet-induced hypertension", THE EUROPEAN PHYSICAL JOURNAL C, vol. 21, 27 January 2014 (2014-01-27), page 8, XP55922937, Berlin/Heidelberg ISSN: 1434-6044, DOI: 10.1140/epjc/s10052-016-4525-7 Retrieved from the Internet: URL:https://jbiomedsci.biomedcentral.com/tack/pdf/10.1186/1423-0127-21-8.pdf> page 4, right-hand column; figure 7 -----	1-20
A	HELSLEY ROBERT N ET AL: "Tissue-Specific Fructose Metabolism in Obesity and Diabetes", CURRENT DIABETES REPORTS, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, VA, US, vol. 20, no. 11, 15 October 2020 (2020-10-15), XP037292837, ISSN: 1534-4827, DOI: 10.1007/S11892-020-01342-8 [retrieved on 2020-10-15] the whole document -----	1-20
X,P	WO 2021/178736 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]) 10 September 2021 (2021-09-10) claims 1-29, 41,42,48,54,55; examples 2,3; sequences 94,169,232,301,307,320,370,380,458,596 -----	1,2,4,5,7-11,16-20
E	WO 2022/182574 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]; NOETZLI LEILA [US] ET AL.) 1 September 2022 (2022-09-01) claims 1-40; examples 2-6; sequences 519, 743, 1638, 1835, 1883 -----	3-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2022/059663

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 13ter.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 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.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/EP2022/059663

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.:
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:

see additional sheet

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 an 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.:
1-20 (partially)
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.:

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.

International Application No. PCT/EP2022/059663

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 2, 4-12, 16-20(all partially)

A double stranded RNAi oligonucleotide for reducing ketohexokinase (KHK) expression, the oligonucleotide comprising an antisense strand and a sense strand, wherein the antisense strand and the sense strand form a duplex region, wherein the antisense strand comprises a region of complementarity to a KHK mRNA target sequence of SEQ ID NO: 4 and wherein the region of complementarity is at least 15 contiguous nucleotides in length, or a pharmaceutically acceptable salt.

2-40. claims: 1, 2, 4-12, 16-20(all partially)

A double stranded RNAi oligonucleotide for reducing ketohexokinase (KHK) expression, the oligonucleotide comprising an antisense strand and a sense strand, wherein the antisense strand and the sense strand form a duplex region, wherein in each separate invention the antisense strand comprises a region of complementarity to a KHK mRNA target sequence of any one of SEQ ID NOs: 5-387 and wherein the region of complementarity is at least 15 contiguous nucleotides in length, or a pharmaceutically acceptable salt.

41-46. claims: 3-20(partially)

A double stranded RNAi oligonucleotide (dsRNAi) for inhibiting expression of KHK, wherein said dsRNAi comprises a sense strand and an antisense strand, the antisense strand comprising a region of complementarity to a KHK RNA transcript, e.g. KHK mRNA, wherein in each separate invention the sense and antisense strands comprise the nucleotide sequences set forth in (a) SEQ ID NOs: 887 and 913, respectively, or (b) SEQ ID NOs: 891 and 917, respectively, or (c) SEQ ID NOs: 892 and 918, respectively, or (d) SEQ ID NOs: 894 and 920, respectively, or (e) SEQ ID NOs: 897 and 923, respectively, or (f) SEQ ID NOs: 909 and 936, respectively; and the corresponding modified RNAi molecules recited in claims 14 and 15.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/059663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015123264 A1	20-08-2015	AU 2015217301 A1	25-08-2016
		AU 2021204336 A1	22-07-2021
		CA 2938857 A1	20-08-2015
		CN 106103718 A	09-11-2016
		CN 113057959 A	02-07-2021
		EA 201691587 A1	30-01-2017
		EP 3105331 A1	21-12-2016
		EP 3960860 A2	02-03-2022
		JP 6594902 B2	23-10-2019
		JP 7062623 B2	06-05-2022
		JP 2017509354 A	06-04-2017
		JP 2020010712 A	23-01-2020
		JP 2022109966 A	28-07-2022
		KR 20160118346 A	11-10-2016
		KR 20220054702 A	03-05-2022
		US 2016340679 A1	24-11-2016
		US 2020172909 A1	04-06-2020
		US 2022127618 A1	28-04-2022
		WO 2015123264 A1	20-08-2015
WO 2020060986 A1	26-03-2020	AU 2019344776 A1	21-01-2021
		CA 3105385 A1	26-03-2020
		CN 112424355 A	26-02-2021
		EP 3853364 A1	28-07-2021
		JP 2022500003 A	04-01-2022
		US 2021332367 A1	28-10-2021
		WO 2020060986 A1	26-03-2020
WO 2016100401 A1	23-06-2016	AU 2015362630 A1	06-07-2017
		AU 2021273660 A1	16-12-2021
		CA 2970801 A1	23-06-2016
		DK 3234132 T3	26-08-2019
		DK 3569711 T3	22-02-2021
		EP 3234132 A1	25-10-2017
		EP 3569711 A1	20-11-2019
		EP 3865576 A1	18-08-2021
		ES 2747842 T3	11-03-2020
		ES 2858403 T3	30-09-2021
		JP 7105065 B2	22-07-2022
		JP 2018500027 A	11-01-2018
		US 2017305956 A1	26-10-2017
		US 2020031862 A1	30-01-2020
		WO 2016100401 A1	23-06-2016
WO 2018045317 A1	08-03-2018	AU 2017321892 A1	28-02-2019
		CA 3033756 A1	08-03-2018
		CN 110072530 A	30-07-2019
		DK 3506909 T3	22-08-2022
		EP 3506909 A1	10-07-2019
		EP 4101859 A1	14-12-2022
		ES 2924806 T3	11-10-2022
		IL 288418 A	01-01-2022
		JP 6978099 B2	08-12-2021
		JP 2019530656 A	24-10-2019
		JP 2022017481 A	25-01-2022
		KR 20190044653 A	30-04-2019
		KR 20220010579 A	25-01-2022
		PL 3506909 T3	12-09-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/059663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PT 3506909 T	16-08-2022
		US 2019177729 A1	13-06-2019
		WO 2018045317 A1	08-03-2018

WO 2021067744 A1	08-04-2021	AU 2020358016 A1	21-04-2022
		CA 3153026 A1	08-04-2021
		CN 114761557 A	15-07-2022
		EP 4038191 A1	10-08-2022
		IL 291841 A	01-06-2022
		JP 2022551269 A	08-12-2022
		KR 20220069103 A	26-05-2022
		TW 202126809 A	16-07-2021
		US 2022389430 A1	08-12-2022
		WO 2021067744 A1	08-04-2021

WO 2021178736 A1	10-09-2021	AU 2021232014 A1	06-10-2022
		BR 112022017822 A2	08-11-2022
		CA 3174725 A1	10-09-2021
		CN 115485383 A	16-12-2022
		EP 4114948 A1	11-01-2023
		IL 296109 A	01-11-2022
		KR 20220150380 A	10-11-2022
		WO 2021178736 A1	10-09-2021

WO 2022182574 A1	01-09-2022	NONE	

フロントページの続き

(32)優先日 令和3年9月15日(2021.9.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(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,IT,JM,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重

(74)代理人 100156982
弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 ブラウン ボブ デール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5

(72)発明者 デュデック ヘンリク ティー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5

(72)発明者 サクセナ ユトサフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5

(72)発明者 パク ジヘ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5

(72)発明者 エイブラムス マーク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5

(72)発明者 コーザー マーティン リー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5

F ターム (参考) 4C084 AA13 NA14 ZA75 ZB21
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA75 ZB21