

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和4年6月22日(2022.6.22)

【国際公開番号】WO2019/241648

【公表番号】特表2021-526823(P2021-526823A)

【公表日】令和3年10月11日(2021.10.11)

【出願番号】特願2020-568694(P2020-568694)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/11(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

C 0 7 H 21/04(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 25/02(2006.01)

A 6 1 P 25/28(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

A 6 1 K 31/711(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/11 Z Z N A

C 1 2 N 15/113 Z

A 6 1 K 31/7088

C 0 7 H 21/04 Z C S P

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 48/00

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月14日(2022.6.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

12～50個の結合されたヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、S T M N 2核酸の等長部分と少なくとも90%相補的であり、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖、糖サロゲート、及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

【請求項2】

50

12～50個の結合されたヌクレオシドからなり、  
 配列番号1の8819～8841もしくは配列番号2の100～122、  
 配列番号1の8827～8851もしくは配列番号2の108～132、  
 配列番号1の8836～8880もしくは配列番号2の117～161、または  
 配列番号1の8913～8948もしくは配列番号2の194～229と相補的な少なく  
 とも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、  
 少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なく  
 とも17個、または少なくとも18個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾  
 されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物。

【請求項3】

12～50個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号10～321の核酸塩基配列  
 のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも1  
 1個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少  
 なくとも16個、少なくとも17個、または少なくとも18個の連続する核酸塩基を含む  
 核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物。

10

【請求項4】

前記S T M N 2核酸が、配列番号1または配列番号2の核酸塩基配列を有する、請求項1  
 ～3のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項5】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、一本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドである、  
 請求項1～4のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

20

【請求項6】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、修飾され  
 たヌクレオシド間結合であり、所望により、前記修飾されたヌクレオシド間結合が、ホス  
 ホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項1～5のいずれか一項に記載のオリ  
 ゴマー化合物。

【請求項7】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシ  
 ド間結合であり、所望により、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各修飾されたヌクレ  
 オシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項1～5のいずれか  
 一項に記載のオリゴマー化合物。

30

【請求項8】

a. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、ホス  
 ホジエステルヌクレオシド間結合である；あるいは、  
 b. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌ  
 クレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合のいずれかである、  
 請求項1～6のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項9】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの核酸塩基が、修飾された核酸塩基  
 を含み、所望により、前記修飾された核酸塩基が、5-メチルシトシンである、請求項1  
 ～8のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

40

【請求項10】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分を含む少なくとも1個、少なく  
 とも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なく  
 とも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少  
 なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なく  
 とも16個、少なくとも17、または少なくとも18個の修飾されたヌクレオシドを含む、請  
 求項1～9のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項11】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む少なくとも1個、少なくとも

50

2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17、または少なくとも18個の修飾されたヌクレオシドを含み、所望により、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、2' - 4' 架橋を有する二環式糖部分を含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含み、前記2' - 4' 架橋が、- O - C<sub>H</sub>-及び - O - C<sub>H</sub>(C<sub>H</sub><sub>3</sub>) - から選択される、請求項10に記載のオリゴマー化合物。

【請求項12】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、非二環式糖部分を含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含み、所望により、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、2' - M O Eまたは2' - O M eを含む非二環式糖部分を含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、請求項1～10のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

10

【請求項13】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各修飾されたヌクレオシドが、2' - M O Eまたは2' - O M e ~~含む~~非二環式糖部分を含む、請求項12に記載のオリゴマー化合物。

【請求項14】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、糖サロゲートを含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含み、所望により、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、モルホリノ及びPNAから選択される糖サロゲートを含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、請求項1～9のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

20

【請求項15】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、ギャップマーである、請求項1～12及び14のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項16】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、  
1～6個の結合された5' - ヌクレオシドからなる5' - 領域、  
6～10個の結合された中心領域ヌクレオシドからなる中心領域、及び  
1～6個の結合された5' - ヌクレオシドからなる3' - 領域を含む糖モチーフを有し、前記5' - 領域ヌクレオシドの各々及び前記3' - 領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、前記中心領域ヌクレオシドの各々が、2' - デオキシヌクレオシド糖部分を含む、請求項1～12及び14のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

30

【請求項17】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、20個の結合されたヌクレオシドからなり、以下のヌクレオシド間モチーフ：s o o o s s s s s s s s s s s s o o s sを有し、  
s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び  
o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、  
請求項1～6及び8～16のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項18】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、  
12～18、12～20、14～20、16～20、または17～19個の結合されたヌクレオシドからなる、あるいは  
16、17、または18個の結合されたヌクレオシドからなる、  
請求項1～16のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

40

【請求項19】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、請求項1～18のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項20】

複合部分及び複合リンカーを含む複合群を含み、所望により、  
a. 前記複合群が、1～3個のGalNAcリガンドを含むGalNAcクラスターを含む；

50

- b. 前記複合リンカーが、単結合からなる；  
c. 前記複合リンカーが、切断可能である；  
d. 前記複合リンカーが、1～3個のリンカーヌクレオシドを含む；あるいは、  
e. 前記オリゴマー化合物が、リンカーヌクレオシドを含まない、

請求項1～18のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項21】

前記複合群が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの5' - 末端、あるいは、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの3' - 末端で、前記修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、請求項20に記載のオリゴマー化合物。

【請求項22】

末端基を含む、請求項1～18、20および21のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

10

【請求項23】

前記オリゴマー化合物が、一本鎖オリゴマー化合物である、請求項1～22のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項24】

請求項1～22のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物を含むオリゴマー二本鎖。

【請求項25】

請求項1～23のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物または請求項24に記載のオリゴマー二本鎖を含むか、またはそれらからなるアンチセンス化合物。

20

【請求項26】

12～50個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号10～321の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、または少なくとも18個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項27】

請求項1～23のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項24に記載のオリゴマー二本鎖、請求項25に記載のアンチセンス化合物、または請求項26に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、ならびに、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤のうちの少なくとも1つを含む薬学的組成物。

30

【請求項28】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、ナトリウム塩である、請求項27に記載の薬学的組成物。

【請求項29】

STMN2に関連する疾患を治療するための薬学的組成物であって、請求項1～23のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項24に記載のオリゴマー二本鎖、請求項25に記載のアンチセンス化合物、請求項26に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、または、請求項27若しくは28に記載の薬学的組成物を含む、前記薬学的組成物。

【請求項30】

STMN2に関連する前記疾患が、神経変性疾患であり、所望により、前記神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、前頭側頭型認知症(FTD)、アルツハイマー病(AD)、またはレビー小体型認知症(DLB)である、請求項29に記載の薬学的組成物。

40

【請求項31】

前記神経変性疾患の少なくとも1つの症状が、改善され、所望により、前記症状が、運動失調、神経障害、シナプス機能障害、認知障害、または、寿命減少である、請求項30に記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0 2 1 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 1 1 】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上の原子が、示される要素の非放射性アイソトープまたは放射性アイソトープで置き換えられる変形を含む。例えば、水素原子を含む本明細書の化合物は、<sup>1</sup>H水素原子の各々に対して全ての可能な重水素置換を包含する。本明細書の化合物によって包含される同位体置換は、これらに限定されないが、<sup>1</sup>Hの代わりに<sup>2</sup>Hまたは<sup>3</sup>H、<sup>12</sup>Cの代わりに<sup>13</sup>Cまたは<sup>14</sup>C、<sup>14</sup>Nの代わりに<sup>15</sup>N、<sup>16</sup>Oの代わりに<sup>17</sup>Oまたは<sup>18</sup>O、及び<sup>32</sup>Sの代わりに<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、または<sup>36</sup>Sを含む。ある特定の実施形態では、非放射性同位体置換は、治療または研究ツールとしての使用に有益なオリゴマー化合物に新しい特性を与え得る。ある特定の実施形態では、放射性同位体置換は、化合物を、画像化などの研究または診断目的に好適にし得る。

10

非限定的に、本明細書は以下の態様を含む。

[ 態様 1 ]

12 ~ 50個の結合されたヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、S T M N 2核酸の等長部分と少なくとも90%相補的であり、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖、糖サロゲート、及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

20

[ 態様 2 ]

12 ~ 50個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号10 ~ 321の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、または少なくとも18個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物。

[ 態様 3 ]

12 ~ 50個の結合されたヌクレオシドからなり、  
配列番号1の8819 ~ 8841もしくは配列番号2の100 ~ 122、  
配列番号1の8827 ~ 8851もしくは配列番号2の108 ~ 132、  
配列番号1の8836 ~ 8880もしくは配列番号2の117 ~ 161、または  
配列番号1の8913 ~ 8948もしくは配列番号2の194 ~ 229と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、または少なくとも18個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物。

30

[ 態様 4 ]

前記S T M N 2核酸が、配列番号1または配列番号2の核酸塩基配列を有する、態様1 ~ 3のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

40

[ 態様 5 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、一本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドである、態様1 ~ 4のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 6 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、態様1 ~ 5のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 7 ]

前記修飾されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様6に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 8 ]

50

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、態様 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 9 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各修飾されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様 8 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 10 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、態様 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 11 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合のいずれかである、態様 1 ~ 7 及び 10 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 12 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つの核酸塩基が、修飾された核酸塩基を含む、態様 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 13 ]

前記修飾された核酸塩基が、5 - メチルシトシンである、態様 12 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 14 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分を含む少なくとも 1 個、少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17、または少なくとも 18 個の修飾されたヌクレオシドを含む、態様 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 15 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む少なくとも 1 個、少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17、または少なくとも 18 個の修飾されたヌクレオシドを含む、態様 14 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 16 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、2' - 4' 架橋を有する二環式糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含み、前記 2' - 4' 架橋が、- O - C<sub>H</sub> - 及び - O - C<sub>H</sub>(C<sub>H</sub><sub>3</sub>) - から選択される、態様 15 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 17 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、非二環式糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様 1 ~ 13 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 18 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、2' - MOE または 2' - OMe を含む修飾された非二環式糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様 17 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 19 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各修飾されたヌクレオシドが、2' - MOE または 2' - OMe を含む修飾された非二環式糖部分を含む、態様 18 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 20 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、糖サロゲートを含む少なくとも 1 つの修飾された

10

20

30

40

50

ヌクレオシドを含む、態様 1 ~ 13 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 21 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、モルホリノ及び PNA から選択される糖サロゲートを含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様 20 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 22 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、ギャップマーである、態様 1 ~ 18 及び 20 ~ 21 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 23 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

10

1 ~ 6 個の結合された 5' - ヌクレオシドからなる 5' - 領域、

6 ~ 10 個の結合された中心領域ヌクレオシドからなる中心領域、及び

1 ~ 6 個の結合された 5' - ヌクレオシドからなる 3' - 領域を含む糖モチーフを有し、前記 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' - 領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、前記中心領域ヌクレオシドの各々が、2' - デオキシヌクレオシド糖部分を含む、態様 1 ~ 18 及び 20 ~ 21 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 24 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、20 個の結合されたヌクレオシドからなり、以下のヌクレオシド間モチーフ：s o o o s s s s s s s s s s s o o s s を有し、

20

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、態様 1 ~ 7 または 10 ~ 23 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 25 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、12 ~ 18、12 ~ 20、14 ~ 20、16 ~ 20、または 17 ~ 19 個の結合されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 23 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 26 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、16、17、または 18 個の結合されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 23 及び 25 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 27 ]

30

前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、態様 1 ~ 26 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 28 ]

複合部分及び複合リンカーを含む複合群を含む、態様 1 ~ 26 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 29 ]

前記複合群が、1 ~ 3 個の GalNAc リガンドを含む GalNAc クラスタを含む、態様 28 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 30 ]

前記複合リンカーが、単結合からなる、態様 28 または 29 に記載のオリゴマー化合物。

40

[ 態様 31 ]

前記複合リンカーが、切断可能である、態様 28 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 32 ]

前記複合リンカーが、1 ~ 3 個のリンカーヌクレオシドを含む、態様 28 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 33 ]

前記複合群が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの 5' - 末端で前記修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、態様 28 ~ 32 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 34 ]

前記複合群が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの 3' - 末端で前記修飾されたオリゴ

50

ヌクレオチドに結合されている、態様 28 ~ 32 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 35 ]

末端基を含む、態様 1 ~ 26 または 28 ~ 34 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 36 ]

前記オリゴマー化合物が、一本鎖オリゴマー化合物である、態様 1 ~ 35 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 37 ]

前記オリゴマー化合物が、リンカーヌクレオシドを含まない、態様 1 ~ 31 または 33 ~ 34 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 38 ]

態様 1 ~ 35 及び 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物を含むオリゴマー二本鎖。

10

[ 態様 39 ]

態様 1 ~ 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または態様 38 に記載のオリゴマー二本鎖を含むか、またはそれらからなるアンチセンス化合物。

[ 態様 40 ]

12 ~ 50 個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号 10 ~ 321 の核酸塩基配列のうちいずれかの少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、または少なくとも 18 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチド。

20

[ 態様 41 ]

態様 1 ~ 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 38 に記載のオリゴマー二本鎖、態様 39 に記載のアンチセンス化合物、または態様 40 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、及び薬学的に許容される担体もしくは希釈剤のうち少なくとも 1 つを含む薬学的組成物。

[ 態様 42 ]

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、ナトリウム塩である、態様 41 に記載の薬学的組成物。

[ 態様 43 ]

態様 41 ~ 42 のいずれかに記載の薬学的組成物を動物に投与することを含む方法。

30

[ 態様 44 ]

前記動物が、ヒトである、態様 43 に記載の方法。

[ 態様 45 ]

STMN2 に関連する疾患を治療する方法であって、STMN2 に関連する疾患を有するかまたはそれを発症する危険性のある個体に、治療有効量の、態様 41 及び 42 に記載の薬学的組成物を投与し、それにより STMN2 に関連する前記疾患を治療することを含む、前記方法。

[ 態様 46 ]

STMN2 に関連する前記疾患が、神経変性疾患である、態様 45 に記載の方法。

[ 態様 47 ]

前記神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、アルツハイマー病 (AD)、及びレビー小体型認知症 (DLB) である、態様 46 に記載の方法。

40

[ 態様 48 ]

前記神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状が、改善される、態様 47 に記載の方法。

[ 態様 49 ]

前記症状が、運動失調、神経障害、シナプス機能障害、認知障害、及び寿命減少である、態様 48 に記載の方法。

50