

【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7年1月24日(2025.1.24)

【国際公開番号】WO2022/159712

【公表番号】特表2024-504377(P2024-504377A)

【公表日】令和6年1月31日(2024.1.31)

【年通号数】公開公報(特許)2024-019

【出願番号】特願2023-544331(P2023-544331)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 21/04(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

A 6 1 K 31/7125(2006.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

A 6 1 K 47/02(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 21/04

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和7年1月16日(2025.1.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

12～50個の連結したヌクレオシドからなり、
 配列番号1の核酸塩基4503～4522、
 配列番号1の核酸塩基2697～2730、
 配列番号1の核酸塩基2756～2778、
 配列番号1の核酸塩基2732～2760、
 配列番号1の核酸塩基2783～2806及び/または配列番号2の核酸塩基10～33
 、
 配列番号1の核酸塩基2833～2853及び/または配列番号2の核酸塩基60～80
 、
 配列番号1の核酸塩基2953～2975及び/または配列番号2の核酸塩基180～2
 02、

40

50

配列番号 1 の核酸塩基 3 0 9 7 ~ 3 1 3 6 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 3 2 4 ~ 3 6 3、

配列番号 1 の核酸塩基 3 1 7 4 ~ 3 2 1 0 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 4 0 1 ~ 4 3 7、

配列番号 1 の核酸塩基 3 3 6 1 ~ 3 4 0 0 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 5 8 8 ~ 6 2 7、

配列番号 1 の核酸塩基 3 8 8 3 ~ 3 9 2 6 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1 1 1 0 ~ 1 1 5 3、

配列番号 1 の核酸塩基 4 0 0 7 ~ 4 0 2 9 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1 2 3 4 ~ 1 2 5 6、

配列番号 1 の核酸塩基 4 1 0 3 ~ 4 1 3 4 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1 3 3 0 ~ 1 3 6 1、

配列番号 1 の核酸塩基 4 5 0 9 ~ 4 5 3 0、

配列番号 1 の核酸塩基 4 6 6 7 ~ 4 6 9 4 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1 5 3 2 ~ 1 5 5 9、

配列番号 1 の核酸塩基 4 8 2 8 ~ 4 8 5 0 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1 6 9 3 ~ 1 7 1 0、

配列番号 2 の核酸塩基 7 6 8 ~ 7 8 7、

配列番号 1 の核酸塩基 2 9 5 5 ~ 2 9 8 4 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1 8 2 ~ 2 1 1、

配列番号 1 の核酸塩基 3 0 9 9 ~ 3 1 2 8 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 3 2 6 ~ 3 5 5、

配列番号 1 の核酸塩基 3 1 7 1 ~ 3 2 0 9 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 3 9 8 ~ 4 3 6、または

配列番号 1 の核酸塩基 3 8 5 9 ~ 3 8 8 8 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1 0 8 6 ~ 1 1 1 5

に相補的な少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、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、または 23 個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、

該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾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、上記オリゴマー化合物。

【請求項 2】

1 2 ~ 5 0 個の連結したヌクレオシドからなり、

配列番号 2 9 9、3 4 0、3 7 9、及び 4 2 0 ~ 4 2 1、

配列番号 2 4、9 8、3 1 8 ~ 3 2 0、3 5 9 ~ 3 6 1、3 9 8 ~ 4 0 0、4 3 8 ~ 4 4 0、8 5 2、及び 8 5 7、

配列番号 3 2 3、3 2 4、3 6 4、4 0 4、4 4 3、及び 4 4 4、

配列番号 7 3、1 4 8、3 2 7、3 6 7、4 0 7、4 0 8、2 0 8、及び 4 4 7、

配列番号 3 0 0 ~ 3 0 1、3 4 1 ~ 3 4 2、3 8 0、4 2 2、及び 1 0 0 2、

配列番号 3 3 1、3 3 2、3 7 0、3 7 1、4 1 2、4 1 3、4 5 1、及び 4 5 2、

配列番号 3 2 6、3 6 6、4 0 6、4 4 6、及び 7 7 7、

配列番号 1 0 0、1 8 6、3 2 1、3 6 2、6 4 5、7 1 9、7 9 1、7 9 6、8 6 7、8 7 3、9 4 3、9 4 6、及び 1 0 1 9、

配列番号 8 0 2、8 8 0、及び 1 0 8 8 ~ 1 0 9 0、

配列番号 6 6 8、7 4 2、8 1 5、8 9 3、9 6 6、及び 1 0 4 0、

配列番号 6 7 3、7 4 7 ~ 7 4 8、8 2 2、8 9 8、9 7 1、及び 1 0 4 5、

配列番号 3 9、6 7 8 ~ 6 8 1、7 5 3 ~ 7 5 5、8 2 7 ~ 8 2 9、9 0 3 ~ 9 0 5、9 7 6 ~ 9 7 8、1 0 5 0 ~ 1 0 5 2、及び 1 1 3 5 ~ 1 1 3 6、

10

20

30

40

50

配列番号 1 1 7、6 8 4、7 5 8、1 0 5 6、及び 1 1 4 1 ~ 1 1 4 4、
 配列番号 1 2 3、6 9 5 ~ 6 9 7、7 6 9 ~ 7 7 1、8 4 3、8 4 4、9 1 9、9 2 0、
 9 9 2、9 9 3、1 0 6 6、及び 1 0 6 7、
 配列番号 6 7、1 4 1、6 4 6 ~ 6 4 7、7 2 0 ~ 7 2 1、7 9 3 ~ 7 9 4、8 7 0 ~ 8
 7 1、9 4 5、9 4 7 ~ 9 4 8、及び 1 0 2 0 ~ 1 0 2 1、
 配列番号 6 5 2、7 2 6、7 9 9、8 7 6、9 5 3、1 0 2 6、及び 1 0 7 9、
 配列番号 1 6 3、6 5 8、7 3 2、8 8 3、9 5 7、1 0 3 1、及び 1 1 0 5 ~ 1 1 1 2
 、
 配列番号 1 4 2 4 及び 1 4 2 5、
 配列番号 1 2 1 4 及び 1 4 1 0、
 配列番号 1 4 0 5、1 2 0 9、及び 1 2 1 0、ならびに
 配列番号 1 1 9 7 及び 1 3 3 5

10

から選択される配列の少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、
 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、または 23 個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌク
 レオチドを含む、オリゴマー化合物。

【請求項 3】

(a) 修飾オリゴヌクレオチドが、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわ
 たって測定した場合に、配列番号 1 ~ 4 の核酸塩基配列のいずれかに、少なくとも 85 %
 、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または 100 % 相補的である核酸塩基配列を有
 する；

20

(b) 修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 2 0、1 2 ~ 2 5、1 2 ~ 3 0、1 2 ~ 5 0
 、1 3 ~ 2 0、1 3 ~ 2 5、1 3 ~ 3 0、1 3 ~ 5 0、1 4 ~ 2 0、1 4 ~ 2 5、1 4 ~
 3 0、1 4 ~ 5 0、1 5 ~ 2 0、1 5 ~ 2 5、1 5 ~ 3 0、1 5 ~ 5 0、1 6 ~ 1 8、1
 6 ~ 2 0、1 6 ~ 2 5、1 6 ~ 3 0、1 6 ~ 5 0、1 7 ~ 2 0、1 7 ~ 2 5、1 7 ~ 3 0
 、1 7 ~ 5 0、1 8 ~ 2 0、1 8 ~ 2 5、1 8 ~ 3 0、1 8 ~ 5 0、1 9 ~ 2 0、1 9 ~
 2 5、1 9 ~ 3 0、1 9 ~ 5 0、2 0 ~ 2 5、2 0 ~ 3 0、2 0 ~ 5 0、2 1 ~ 2 5、2
 1 ~ 3 0、2 1 ~ 5 0、2 2 ~ 2 5、2 2 ~ 3 0、2 2 ~ 5 0、2 3 ~ 2 5、2 3 ~ 3 0
 、または 2 3 ~ 5 0 個の連結したヌクレオシドからなる；

30

(c) 修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシドを含み；場合によ
 り、

(i) 該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾ヌクレ
 オシドを含み；さらに場合により、

(i i) 該修飾糖部分が、二環式糖部分を含み；さらに場合により、

(i i i) 該二環式糖部分が、- O - C H₂ - 及び - O - C H (C H₃) - から選択
 される 2' - 4' 架橋を含む；

(d) 修飾オリゴヌクレオチドが、非二環式修飾糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾ヌ
 クレオシドを含み、場合により、該非二環式修飾糖部分が、2' - O (C H₂)₂ O C H₃
 リボシル糖部分、c E t 糖部分、2' - O M e 糖部分、または 2' - F 糖部分である；およ
 び/または

40

(e) 修飾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 つの修飾ヌクレ
 オシドを含み、場合により、該糖サロゲートが、モルホリノ、修飾モルホリノ、P N A、T
 H P、及び F - H N A のいずれかである；

請求項 1 又は 2 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 4】

(a) 修飾オリゴヌクレオチドが、

1 ~ 6 個の連結した 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、

6 ~ 10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

1 ~ 6 個の連結した 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

50

を含む糖モチーフを有し、

該5'領域ヌクレオシドの各々及び該3'領域ヌクレオシドの各々が修飾糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が2'-D-デオキシリボシル糖部分を含み；場合により、

(i) 該修飾オリゴヌクレオチドが、

3個の連結した5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
3個の連結した3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
を有し、

該5'領域ヌクレオシドの各々及び該3'領域ヌクレオシドの各々がcEt糖部分を含み、
該中央領域ヌクレオシドの各々が2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む；または

(ii) 該修飾オリゴヌクレオチドが、

5個の連結した5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5個の連結した3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
を有し、

該5'領域ヌクレオシドの各々及び該3'領域ヌクレオシドの各々が、2'-O(CH₂OC₃H₃)リボシル糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む；

(b) 修飾オリゴヌクレオチドが、

3個の連結した5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
3個の連結した3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
を含む糖モチーフを有し、

該5'領域ヌクレオシドの各々及び該3'領域ヌクレオシドの各々が修飾糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む；または

(c) 修飾オリゴヌクレオチドが、

5個の連結した5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5個の連結した3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
を含む糖モチーフを有し、

該5'領域ヌクレオシドの各々及び該3'領域ヌクレオシドの各々が修飾糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む；

請求項1~3のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項5】

(a) 修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合を含み；
場合により、

(i) 該修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合である；

(ii) 少なくとも1つの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；

(iii) 該修飾オリゴヌクレオチドの各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；

(iv) 該修飾オリゴヌクレオチドの各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；

(v) 各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される；または

(vi) 該修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフが、5'-ssssssssssssssssssss-3'及び5'-ssssssssssssssssssss-3'から選択され、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す；

40
30
40
50

(b) 修飾オリゴヌクレオチドが、修飾核酸塩基を含み、場合により、該修飾核酸塩基が、5 - メチルシトシンである；

(c) 修飾オリゴヌクレオチドが、12 ~ 30、12 ~ 22、12 ~ 20、14 ~ 18、14 ~ 20、15 ~ 17、15 ~ 25、16 ~ 20、18 ~ 22または18 ~ 20個の連結したヌクレオチド、またはその医薬的に許容される塩からなり、場合により、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムから選択される1つ以上のカチオンを含む医薬的に許容される塩である；

(d) 修飾オリゴヌクレオチドが、

(i) 16個の連結したヌクレオチドからなる；

(ii) 20個の連結したヌクレオチドからなる；または

(iii) 23個の連結したヌクレオチドからなる；

(e) RNase Hを活性化する；

(f) 修飾オリゴヌクレオチドからなる、または、修飾オリゴヌクレオチド及びコンジュゲート基からなり、場合により、

該コンジュゲート基が、コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含み、

(i) 該コンジュゲート部分が、

(I) 親油性基である；

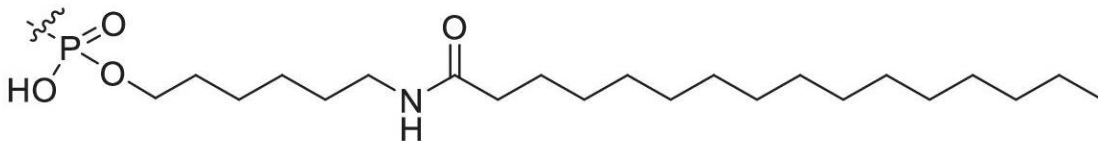
(II) C22アルキル、C20アルキル、C16アルキル、C10アルキル、C21アルキル、C19アルキル、C18アルキル、C15アルキル、C14アルキル、C13アルキル、C12アルキル、C11アルキル、C9アルキル、C8アルキル、C7アルキル、C6アルキル、C5アルキル、C22アルケニル、C20アルケニル、C16アルケニル、C10アルケニル、C21アルケニル、C19アルケニル、C18アルケニル、C15アルケニル、C14アルケニル、C13アルケニル、C12アルケニル、C11アルケニル、C9アルケニル、C8アルケニル、C7アルケニル、C6アルケニル、及びC5アルケニルから選択される；または

(III) 6 - パルミタミドヘキシルコンジュゲート部分である；

(ii) 該コンジュゲートリンカーが、ホスホジエステルリンカーである；

(iii) 該コンジュゲート基が、以下の構造：

【化1】



を有する；

(iv) 該コンジュゲートリンカーが、

(I) 単結合からなる；

(II) 切断可能である；および/または

(III) 1 ~ 3個のリンカーヌクレオチドを含む；および/または

(v) 該コンジュゲート基が、修飾オリゴヌクレオチドの5'末端で該修飾オリゴヌクレオチドに結合される、または、該コンジュゲート基が、修飾オリゴヌクレオチドの3'末端で該修飾オリゴヌクレオチドに結合される；および/または

(g) 末端基を含む；

請求項1 ~ 4のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項6】

リンカーヌクレオチドを含まない、請求項1 ~ 5のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項7】

請求項1 ~ 6のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物の集団であって、修飾オリゴヌ

10

20

30

40

50

クレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合のすべてがステレオランダムである、上記集団。

【請求項 8】

(A) 第一のオリゴマー化合物、及び第二の修飾オリゴヌクレオチドを含む第二のオリゴマー化合物を含み、該第一のオリゴマー化合物が、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物であり、場合により、該第二の修飾オリゴヌクレオチドが、12 ~ 50 個の連結したヌクレオシドからなり、該第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第一の修飾オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 90% 相補的である少なくとも 12 個の核酸塩基の相補的領域を含む；

(B) 19 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる第一の修飾オリゴヌクレオチドを含む第一のオリゴマー化合物であって、該第一の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1176 ~ 1241、1308、1310 ~ 1473、または 1638 のいずれかの核酸塩基配列の少なくとも 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、または 23 個の連続する核酸塩基を含む、上記第一のオリゴマー化合物、及び

15 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる第二の修飾オリゴヌクレオチドを含む第二のオリゴマー化合物であって、該第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第一の修飾オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 90% 相補的である少なくとも 12 個の核酸塩基の相補的領域を含む、上記第二のオリゴマー化合物を含む；

(C) 19 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる第一の修飾オリゴヌクレオチドを含む第一のオリゴマー化合物であって、該第一の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1176 ~ 1241、1308、1310 ~ 1473、または 1638 のいずれかの核酸塩基配列の少なくとも 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、または 23 個の連続する核酸塩基を含む、上記第一のオリゴマー化合物、及び

15 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる第二の修飾オリゴヌクレオチドを含む第二のオリゴマー化合物であって、該第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1242 ~ 1307、1309、1474 ~ 1637、または 1639 のいずれかの核酸塩基配列の少なくとも 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、または 21 個の連続する核酸塩基を含み、該第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、該第一の修飾オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 90% 相補的である、前記第二のオリゴマー化合物を含む；または

(D) 23 個の連結したヌクレオシドからなる第一の修飾オリゴヌクレオチドを含む第一のオリゴマー化合物であって、該第一の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1176 ~ 1241、1308、1310 ~ 1473、または 1638 のいずれかの核酸塩基配列を含む、上記第一のオリゴマー化合物、及び

21 個の連結したヌクレオシドからなる第二の修飾オリゴヌクレオチドを含む第二のオリゴマー化合物であって、該第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1242 ~ 1307、1309、1474 ~ 1637、または 1639 のいずれかの核酸塩基配列を含み、該第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、該第一の修飾オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 90% 相補的である、上記第二のオリゴマー化合物を含む；

場合により、

(a) 前記第一のオリゴマー化合物の修飾オリゴヌクレオチドが、5' - 安定化リン酸基を含み、場合により、該 5' - 安定化リン酸基が、シクロプロピルホスホネートまたはビニルホスホネートを含む；

(b) 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾

10

20

30

40

50

- (I) 該コンジュゲートリンカーが単結合からなる；
- (I I) 該コンジュゲートリンカーが切断可能である；または
- (I I I) 該コンジュゲートリンカーが、1～3個のリンカーヌクレオシドを含む；

(i i) さらに場合により、

(I) 該コンジュゲート基が、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの5'末端に結合される；

(I I) 該コンジュゲート基が、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの3'末端に結合される；または

(I I I) 該コンジュゲート基が、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの内部の位置におけるリボシル糖部分の2'位を介して結合される；

(i i i) さらに場合により、

(I) 該コンジュゲート基が、C₂₂アルキル、C₂₀アルキル、C₁₆アルキル、C₁₀アルキル、C₂₁アルキル、C₁₉アルキル、C₁₈アルキル、C₁₅アルキル、C₁₄アルキル、C₁₃アルキル、C₁₂アルキル、C₁₁アルキル、C₉アルキル、C₈アルキル、C₇アルキル、C₆アルキル、C₅アルキル、C₂₂アルケニル、C₂₀アルケニル、C₁₆アルケニル、C₁₀アルケニル、C₂₁アルケニル、C₁₉アルケニル、C₁₈アルケニル、C₁₅アルケニル、C₁₄アルケニル、C₁₃アルケニル、C₁₂アルケニル、C₁₁アルケニル、C₉アルケニル、C₈アルケニル、C₇アルケニル、C₆アルケニル、またはC₅アルケニルを含む；または

(I I) 該コンジュゲート部分が、6-パルミタミドヘキシルコンジュゲート部分である；

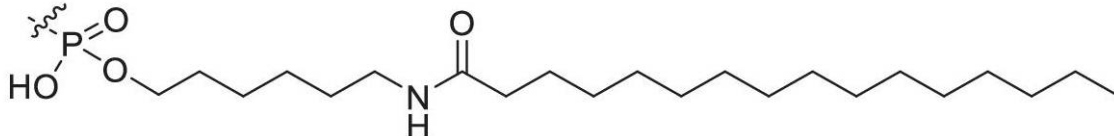
オリゴマー二重鎖。

【請求項9】

(a) コンジュゲートリンカーが、ホスホジエステルリンカーである；

(b) コンジュゲート基が、以下の構造：

【化2】



を有する；および/または

(c) コンジュゲート基が、細胞標的化部分を含む；

請求項8(m)に記載のオリゴマー二重鎖。

【請求項10】

(a) 第二の修飾オリゴヌクレオチドが、末端基を含み、場合により、該末端基が脱塩基糖部分である；および/または

(b) 第二の修飾オリゴヌクレオチドが、12～20、12～25、12～30、12～50、13～20、13～25、13～30、13～50、14～20、14～25、14～30、14～50、15～20、15～25、15～30、15～50、16～18、16～20、16～25、16～30、16～50、17～20、17～25、17～30、17～50、18～20、18～25、18～30、18～50、19～20、19～25、19～30、19～50、20～25、20～30、20～50、21～25、21～30、21～50、22～25、22～30、22～50、23～25、23～30、または23～50個の連結したヌクレオシドからなる；

請求項8又は9に記載のオリゴマー二重鎖。

【請求項11】

第一の修飾オリゴヌクレオチドが、23個の連結したヌクレオシドからなり、第二の修

飾オリゴヌクレオチドが、21個の連結したヌクレオシドからなる、請求項8～10のいずれか1項に記載のオリゴマー二重鎖。

【請求項12】

(a) アンチセンス化合物を含むかまたはそれからなり、該アンチセンス化合物が、請求項1～6のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物である；または

(b) 請求項8～11のいずれか1項に記載のオリゴマー二重鎖である；

アンチセンス剤であって、

場合により、該アンチセンス剤が、

(a) RNase Hの活性化によりDUX4核酸の量を低減することが可能なRNase H剤である；または

10

(b) RISC/AGO2の活性化によりDUX4核酸の量を低減することが可能なRNAi剤であり；

さらに場合により、コンジュゲート基を含み、該コンジュゲート基が、細胞標的化部分を含む；

上記アンチセンス剤。

【請求項13】

請求項1～6のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物、請求項7に記載のオリゴマー化合物の集団、請求項8～11のいずれか1項に記載のオリゴマー二重鎖、または請求項12に記載のアンチセンス剤、及び医薬的に許容される希釈剤を含む医薬組成物であって、場合により、

20

該医薬的に許容される希釈剤が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)であり；さらに場合により、

(a) 該医薬組成物が、前記オリゴマー化合物及びPBSから本質的になる；

(b) 該医薬組成物が、前記オリゴマー化合物の集団及びPBSから本質的になる；または

(c) 該医薬組成物が、前記オリゴマー二重鎖または前記アンチセンス剤及びPBSから本質的になる；

上記医薬組成物。

【請求項14】

DUX4に関連する疾患または障害を治療するための請求項13に記載の医薬組成物であって、場合により、

30

(a) 該DUX4に関連する疾患または障害が、筋ジストロフィーである；

(b) 該DUX4に関連する疾患または障害が、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)である；

(c) 該DUX4に関連する疾患または障害の少なくとも1つの症状または特徴が改善され、場合により、該症状または特徴が、顔面、肩甲骨、及び/または上腕骨筋の筋力低下または筋肉消耗であり、さらに場合により、前記オリゴマー化合物、前記オリゴマー化合物の集団、前記オリゴマー二重鎖、前記アンチセンス剤、または前記医薬組成物の投与により、対象において、筋力低下または筋肉消耗の発症または進行が減少または遅延する；

40

(d) 前記オリゴマー化合物、前記オリゴマー化合物の集団、前記オリゴマー二重鎖、前記アンチセンス剤、または前記医薬組成物が、全身投与される；および/または

(e) ヒトに投与される；

上記医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0694

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0694】

50

【表 2 8 - 2】

1588262	51
1588265	78
1588268	55
1588271	82
1588274	62
1588277	83
1588280	71
1588283	40
1588286	20
1588289	109
1588292	102
1588295	146
1588298	60
1588301	85
1588304	89
1588307	29
1588310	84
1588313	33
1588316	53
1588319	152
1588322	11
1588325	236
1588328	91
1588332	105
1588335	109
1588338	109
1588341	193
1588344	91
1588347	43
1588350	76
1588353	123
1588356	57
1588359	88
1588362	83
1588365	126
1588368	129
1588371	31
1588374	117
1588377	59
1588380	80

10

20

30

40

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

[態様 1] 12 ~ 50 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、DUX4 RNA の等長部分に少なくとも 80 % 相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾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。

[態様 2] 12 ~ 50 個の連結したヌクレオシドからなり、配列番号 20 ~ 172 のいずれかの少なくとも 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、または 20 個の核酸塩基を含

50

む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾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。

[態様 3] 12 ~ 50 個の連結したヌクレオシドからなり、配列番号 173 ~ 1171 のいずれかの少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、または16個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾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。

[態様 4] 12 ~ 50 個の連結したヌクレオシドからなり、配列番号 1176 ~ 1241、1308、1310 ~ 1473、または1638のいずれかの少なくとも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、または23個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾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。

[態様 5] 12 ~ 50 個の連結したヌクレオシドからなり、

配列番号 1 の核酸塩基 2697 ~ 2730、

配列番号 1 の核酸塩基 2756 ~ 2778、

配列番号 1 の核酸塩基 2732 ~ 2760、

配列番号 1 の核酸塩基 2783 ~ 2806 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 10 ~ 33

、

配列番号 1 の核酸塩基 2833 ~ 2853 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 60 ~ 80

、

配列番号 1 の核酸塩基 2953 ~ 2975 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 180 ~ 202、

配列番号 1 の核酸塩基 3097 ~ 3136 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 324 ~ 363、

配列番号 1 の核酸塩基 3174 ~ 3210 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 401 ~ 437、

配列番号 1 の核酸塩基 3361 ~ 3400 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 588 ~ 627、

配列番号 1 の核酸塩基 3883 ~ 3926 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1110 ~ 1153、

配列番号 1 の核酸塩基 4007 ~ 4029 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1234 ~ 1256、

配列番号 1 の核酸塩基 4103 ~ 4134 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1330 ~ 1361、

配列番号 1 の核酸塩基 4503 ~ 4522、

配列番号 1 の核酸塩基 4509 ~ 4530、

配列番号 1 の核酸塩基 4667 ~ 4694 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1532 ~ 1559、

配列番号 1 の核酸塩基 4828 ~ 4850 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1693 ~ 1710、

配列番号 2 の核酸塩基 768 ~ 787、

配列番号 1 の核酸塩基 2955 ~ 2984 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 182 ~ 211、

配列番号 1 の核酸塩基 3099 ~ 3128 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 326 ~ 355、

配列番号 1 の核酸塩基 3171 ~ 3209 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 398 ~ 436、または

10

20

30

40

50

配列番号 1 の核酸塩基 3 8 5 9 ~ 3 8 8 8 及び / または配列番号 2 の核酸塩基 1 0 8 6 ~ 1 1 1 5

に相補的な少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、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、または 23 個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、

前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾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。

[態様 6] 12 ~ 50 個の連結したヌクレオシドからなり、

配列番号 2 4、9 8、3 1 8 ~ 3 2 0、3 5 9 ~ 3 6 1、3 9 8 ~ 4 0 0、4 3 8 ~ 4 4 0、8 5 2、及び 8 5 7、

配列番号 3 2 3、3 2 4、3 6 4、4 0 4、4 4 3、及び 4 4 4、

配列番号 7 3、1 4 8、3 2 7、3 6 7、4 0 7、4 0 8、2 0 8、及び 4 4 7、

配列番号 2 9 9、3 4 0、3 7 9、及び 4 2 0 ~ 4 2 1、

配列番号 3 0 0 ~ 3 0 1、3 4 1 ~ 3 4 2、3 8 0、4 2 2、及び 1 0 0 2、

配列番号 3 3 1、3 3 2、3 7 0、3 7 1、4 1 2、4 1 3、4 5 1、及び 4 5 2、

配列番号 3 2 6、3 6 6、4 0 6、4 4 6、及び 7 7 7、

配列番号 1 0 0、1 8 6、3 2 1、3 6 2、6 4 5、7 1 9、7 9 1、7 9 6、8 6 7、8 7 3、9 4 3、9 4 6、及び 1 0 1 9、

配列番号 8 0 2、8 8 0、及び 1 0 8 8 ~ 1 0 9 0、

配列番号 6 6 8、7 4 2、8 1 5、8 9 3、9 6 6、及び 1 0 4 0、

配列番号 6 7 3、7 4 7 ~ 7 4 8、8 2 2、8 9 8、9 7 1、及び 1 0 4 5、

配列番号 3 9、6 7 8 ~ 6 8 1、7 5 3 ~ 7 5 5、8 2 7 ~ 8 2 9、9 0 3 ~ 9 0 5、9 7 6 ~ 9 7 8、1 0 5 0 ~ 1 0 5 2、及び 1 1 3 5 ~ 1 1 3 6、

配列番号 1 1 7、6 8 4、7 5 8、1 0 5 6、及び 1 1 4 1 ~ 1 1 4 4、

配列番号 1 2 3、6 9 5 ~ 6 9 7、7 6 9 ~ 7 7 1、8 4 3、8 4 4、9 1 9、9 2 0、9 9 2、9 9 3、1 0 6 6、及び 1 0 6 7、

配列番号 6 7、1 4 1、6 4 6 ~ 6 4 7、7 2 0 ~ 7 2 1、7 9 3 ~ 7 9 4、8 7 0 ~ 8 7 1、9 4 5、9 4 7 ~ 9 4 8、及び 1 0 2 0 ~ 1 0 2 1、

配列番号 6 5 2、7 2 6、7 9 9、8 7 6、9 5 3、1 0 2 6、及び 1 0 7 9、

配列番号 1 6 3、6 5 8、7 3 2、8 8 3、9 5 7、1 0 3 1、及び 1 1 0 5 ~ 1 1 1 2、

配列番号 1 4 2 4 及び 1 4 2 5、

配列番号 1 2 1 4 及び 1 4 1 0、

配列番号 1 4 0 5、1 2 0 9、及び 1 2 1 0、ならびに

配列番号 1 1 9 7 及び 1 3 3 5

から選択される配列の少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、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、または 23 個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

[態様 7] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、配列番号 1 ~ 4 の核酸塩基配列のいずれかに、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、または 100% 相補的である核酸塩基配列を有する、態様 1 ~ 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 8] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、12 ~ 20、12 ~ 25、12 ~ 30、12 ~ 50、13 ~ 20、13 ~ 25、13 ~ 30、13 ~ 50、14 ~ 20、14 ~ 25、14 ~ 30、14 ~ 50、15 ~ 20、15 ~ 25、15 ~ 30、15 ~ 50、16 ~ 18、16 ~ 20、16 ~ 25、16 ~ 30、16 ~ 50、17 ~ 20、17 ~ 25、17

10

20

30

40

50

～ 30、17～50、18～20、18～25、18～30、18～50、19～20、19～25、19～30、19～50、20～25、20～30、20～50、21～25、21～30、21～50、22～25、22～30、22～50、23～25、23～30、または23～50個の連結したヌクレオシドからなる、態様1～7のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様9] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾ヌクレオシドを含む、態様1～8のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様10] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む少なくとも1つの修飾ヌクレオシドを含む、態様9に記載のオリゴマー化合物。

[態様11] 前記修飾糖部分が、二環式糖部分を含む、態様10に記載のオリゴマー化合物。 10

[態様12] 前記二環式糖部分が、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される2'-4'架橋を含む、態様11に記載のオリゴマー化合物。

[態様13] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、非二環式修飾糖部分を含む少なくとも1つの修飾ヌクレオシドを含む、態様10～12のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様14] 前記非二環式修飾糖部分が、2'- $O(CH_2)_2OCH_3$ リボシル糖部分、cEt糖部分、2'-OMe糖部分、または2'-F糖部分である、態様13に記載のオリゴマー化合物。

[態様15] 前記修飾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つの修飾ヌクレオシドを含む、態様10～14のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 20

[態様16] 前記糖サロゲートが、モルホリノ、修飾モルホリノ、PNA、THP、及びF-HNAのいずれかである、態様15に記載のオリゴマー化合物。

[態様17] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
1～6個の連結した5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
6～10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
1～6個の連結した3'領域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糖部分を含み、
前記中央領域ヌクレオシドの各々が2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む、態
様1～16のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 30

[態様18] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
3個の連結した5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
3個の連結した3'領域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糖部分を含み、
前記中央領域ヌクレオシドの各々が2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む、態
様1～16のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様19] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
5個の連結した5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5個の連結した3'領域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糖部分を含み、
前記中央領域ヌクレオシドの各々が2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む、態
様1～16のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 40

[態様20] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
3個の連結した5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
3個の連結した3'領域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糖部分を含み、
前記中央領域ヌクレオシドの各々が2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む、態
様1～16のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 50

[態様 3 8] 前記コンジュゲート基が、コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含む、態様 3 7 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 3 9] 前記コンジュゲート部分が親油性基である、態様 3 8 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 4 0] 前記コンジュゲート部分が、C 2 2 アルキル、C 2 0 アルキル、C 1 6 アルキル、C 1 0 アルキル、C 2 1 アルキル、C 1 9 アルキル、C 1 8 アルキル、C 1 5 アルキル、C 1 4 アルキル、C 1 3 アルキル、C 1 2 アルキル、C 1 1 アルキル、C 9 アルキル、C 8 アルキル、C 7 アルキル、C 6 アルキル、C 5 アルキル、C 2 2 アルケニル、C 2 0 アルケニル、C 1 6 アルケニル、C 1 0 アルケニル、C 2 1 アルケニル、C 1 9 アルケニル、C 1 8 アルケニル、C 1 5 アルケニル、C 1 4 アルケニル、C 1 3 アルケニル、C 1 2 アルケニル、C 1 1 アルケニル、C 9 アルケニル、C 8 アルケニル、C 7 アルケニル、C 6 アルケニル、及び C 5 アルケニルから選択される、態様 3 8 に記載のオリゴマー化合物。

10

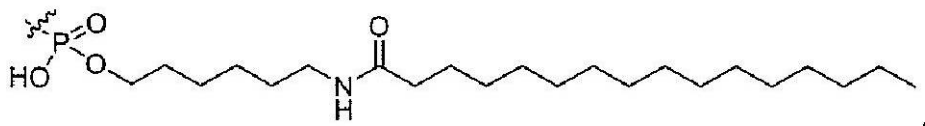
[態様 4 1] 前記コンジュゲート部分が、6 - パルミタミドヘキシルコンジュゲート部分である、態様 3 8 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 4 2] 前記コンジュゲートリンカーが、ホスホジエステルリンカーである、態様 3 8 ~ 4 1 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 4 3] 前記コンジュゲート基が、以下の構造を有する、態様 3 7 ~ 4 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物：

【化 2 1 - 1】

20



[態様 4 4] 前記コンジュゲートリンカーが単結合からなる、態様 3 8 ~ 4 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 4 5] 前記コンジュゲートリンカーが切断可能である、態様 3 8 ~ 4 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 4 6] 前記コンジュゲートリンカーが、1 ~ 3 個のリンカーヌクレオシドを含む、態様 3 8 ~ 4 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

30

[態様 4 7] 前記コンジュゲート基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの 5 ' 末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに結合される、態様 3 7 ~ 4 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 4 8] 前記コンジュゲート基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの 3 ' 末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに結合される、態様 3 7 ~ 4 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

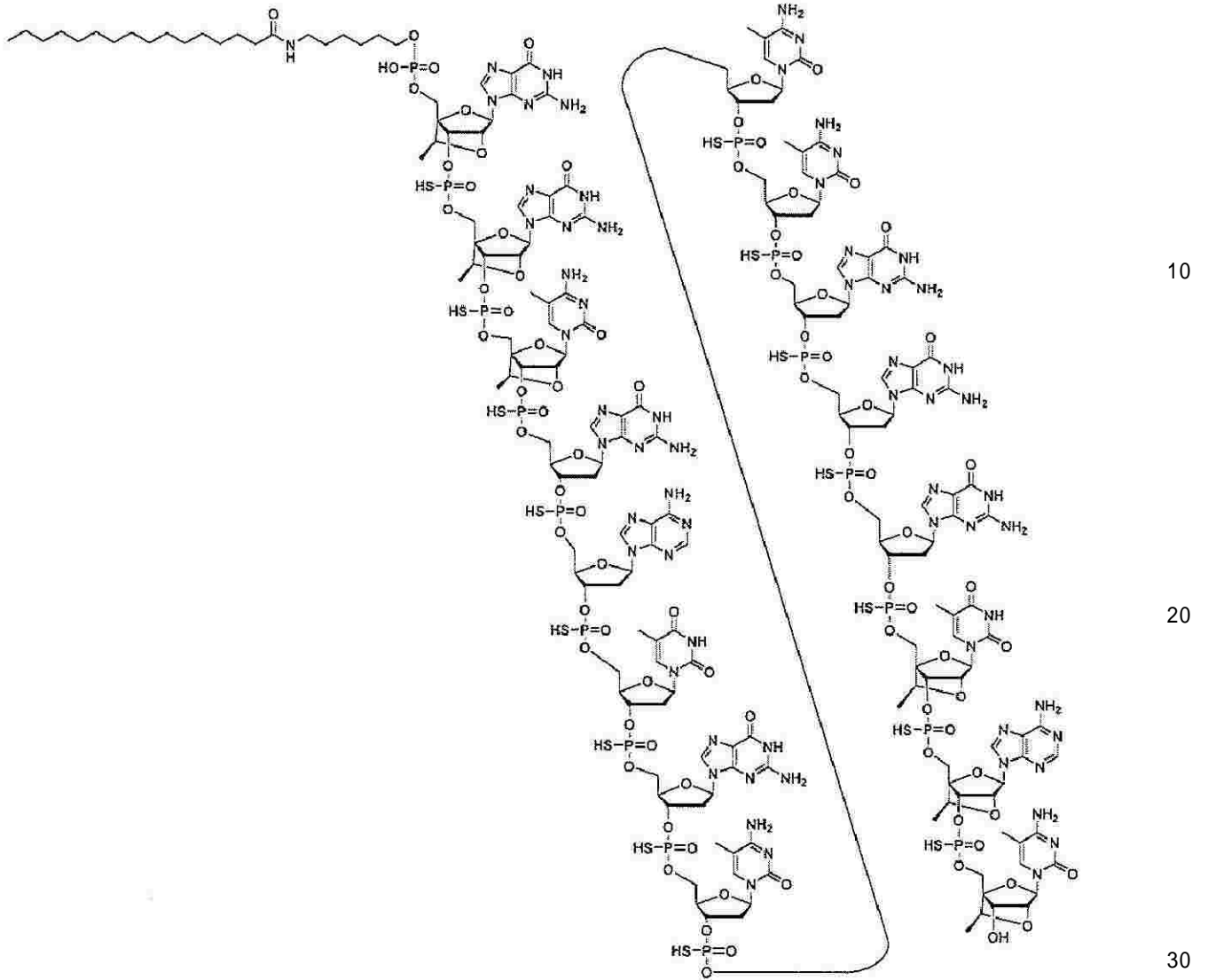
[態様 4 9] 末端基を含む、態様 1 ~ 4 8 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 5 0] リンカーヌクレオシドを含まない、態様 1 ~ 4 5 または 4 7 ~ 4 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

40

[態様 5 1] 以下の化学構造：

【化 2 1 - 2】

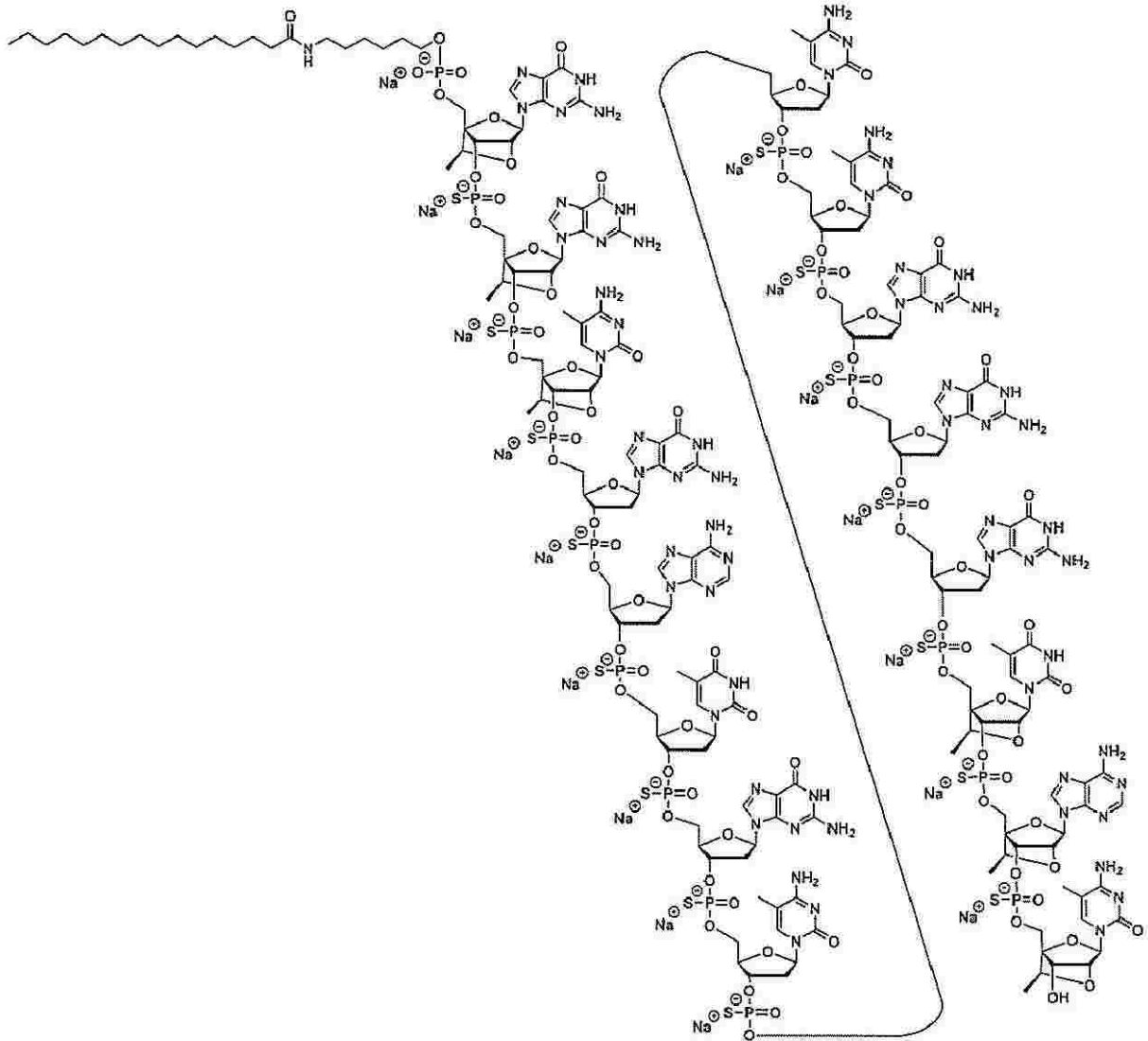


(配列番号 2 4 8) に従うオリゴマー化合物またはその医薬的に許容される塩。

[態様 5 2] ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムから選択される 1 つ以上のカチオンを含む医薬的に許容される塩である、態様 5 1 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 5 3] 以下の化学構造に従うオリゴマー化合物。

【化 2 1 - 3】



10

20

30

[態様 5 4] 以下の化学表記に従う修飾オリゴヌクレオチド及びコンジュゲート基を含むオリゴマー化合物：(6 - パルミタミドヘキシル) - G_ks G_ks^m C_ks G_ds A_ds T_ds G_ds^m C_ds^m C_ds^m C_ds^m C_ds G_ds G_ds G_ds T_ks A_ks^m C_k (配列番号 2 4 8)、ここで、

- A = アデニン 核酸塩基、
- ^mC = 5 - メチルシトシン 核酸塩基、
- G = グアニン 核酸塩基、
- T = チミン 核酸塩基、
- k = c e t 糖部分、
- d = 2' - D - デオキシリボシル糖部分、及び
- s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

40

[態様 5 5] 態様 1 ~ 5 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物のキラル濃縮集団であって、特定の立体化学的配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮されている、前記集団。

[態様 5 6] (S p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 5 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 5 7] (R p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオ

50

シド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 5 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 5 8] 各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の独立して選択される立体化学的配置を有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 5 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 5 9] 各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において (S p) 配置を有する修飾オリゴヌクレオチドについて、または各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において (R p) 配置を有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 5 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 6 0] 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合において (R p) 配置を有し、残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々において (S p) 配置を有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 5 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 6 1] 5 ' から 3 ' の方向に、 S p 配置、 S p 配置、及び R p 配置で少なくとも 3 つの連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 5 に記載のキラル濃縮集団。

[態様 6 2] 態様 1 ~ 5 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団であって、前記修飾オリゴヌクレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合のすべてがステレオランダムである、前記集団。

[態様 6 3] 第一のオリゴマー化合物、及び第二の修飾オリゴヌクレオチドを含む第二のオリゴマー化合物を含むオリゴマー二重鎖であって、前記第一のオリゴマー化合物が、態様 1 ~ 5 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物である、前記オリゴマー二重鎖。

[態様 6 4] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドが、 1 2 ~ 5 0 個の連結したヌクレオシドからなり、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 9 0 % 相補的である少なくとも 1 2 個の核酸塩基の相補的領域を含む、態様 6 3 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 6 5] 以下を含むオリゴマー二重鎖：

1 9 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる第一の修飾オリゴヌクレオチドを含む第一のオリゴマー化合物であって、前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1 1 7 6 ~ 1 2 4 1、 1 3 0 8、 1 3 1 0 ~ 1 4 7 3、または 1 6 3 8 のいずれかの核酸塩基配列の少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、少なくとも 2 0、少なくとも 2 1、少なくとも 2 2、または 2 3 個の連続する核酸塩基を含む、前記第一のオリゴマー化合物、及び

1 5 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる第二の修飾オリゴヌクレオチドを含む第二のオリゴマー化合物であって、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 9 0 % 相補的である少なくとも 1 2 個の核酸塩基の相補的領域を含む、前記第二のオリゴマー化合物。

[態様 6 6] 以下を含むオリゴマー二重鎖：

1 9 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる第一の修飾オリゴヌクレオチドを含む第一のオリゴマー化合物であって、前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1 1 7 6 ~ 1 2 4 1、 1 3 0 8、 1 3 1 0 ~ 1 4 7 3、または 1 6 3 8 のいずれかの核酸塩基配列の少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、少なくとも 1 6、少なくとも 1 7、少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、少なくとも 2 0、少なくとも 2 1、少なくとも 2 2、または 2 3 個の連続する核酸塩基を含む、前記第一のオリゴマー化合物、及び

1 5 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる第二の修飾オリゴヌクレオチドを含む第二のオリゴマー化合物であって、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1 2 4 2 ~ 1 3 0 7、 1 3 0 9、 1 4 7 4 ~ 1 6 3 7、または 1 6 3 9 のいずれかの核酸塩基配列の少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4、少なくとも 1 5、

10

20

30

40

50

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、または 21 個の連続する核酸塩基を含み、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 90% 相補的である、前記第二のオリゴマー化合物。

[態様 67] 以下を含むオリゴマー二重鎖：

23 個の連結したヌクレオシドからなる第一の修飾オリゴヌクレオチドを含む第一のオリゴマー化合物であって、前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1176 ~ 1241、1308、1310 ~ 1473、または 1638 のいずれかの核酸塩基配列を含む、前記第一のオリゴマー化合物、及び

21 個の連結したヌクレオシドからなる第二の修飾オリゴヌクレオチドを含む第二のオリゴマー化合物であって、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1242 ~ 1307、1309、1474 ~ 1637、または 1639 のいずれかの核酸塩基配列を含み、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 90% 相補的である、前記第二のオリゴマー化合物。

[態様 68] 前記第一のオリゴマー化合物の前記修飾オリゴヌクレオチドが、5' - 安定化リン酸基を含む、態様 63 ~ 67 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 69] 前記 5' - 安定化リン酸基が、シクロプロピルホスホネートまたはビニルホスホネートを含む、態様 68 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 70] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾糖部分を含む、態様 63 ~ 69 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 71] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの前記修飾糖部分が、二環式糖部分を含む、態様 70 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 72] 前記二環式糖部分が、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される 2' - 4' 架橋を含む、態様 71 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 73] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの前記修飾糖部分が、非二環式修飾糖部分を含む、態様 70 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 74] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの前記非二環式修飾糖部分が、2' - OMe 糖部分または 2' - F 糖部分である、態様 73 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 75] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシドが、糖サロゲートを含む、態様 63 ~ 74 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 76] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド間結合を含む、態様 63 ~ 75 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 77] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つの修飾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 76 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 78] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステル及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、態様 76 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 79] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾糖部分を含む、態様 63 ~ 78 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 80] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの前記修飾糖部分が、二環式糖部分を含む、態様 79 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 81] 前記二環式糖部分が、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される 2' - 4' 架橋を含む、態様 80 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 82] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの前記修飾糖部分が、非二環式修飾糖部分を含む、態様 79 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 83] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの前記非二環式修飾糖部分が、2' - OMe 糖部分または 2' - F 糖部分である、態様 82 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 84] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシドが、糖

10

20

30

40

50

サロゲートを含む、態様 63 ~ 83 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 85] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド間結合を含む、態様 63 ~ 84 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 86] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つの修飾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 85 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 87] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステル及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、態様 85 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 88] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフが、 $s s o o o o o o o o o o o o o o o o o o s s$ であり、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフが、 $s s o o o o o o o o o o o o o o o o o o s s$ であり、各「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、態様 63 ~ 87 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。 10

[態様 89] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドが、 $5' - y f y f y f y f y f y f y f y f y f y f y y y - 3'$ の糖モチーフを有し、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドが、 $5' - f y f y f y f y f y f y f y f y f y f y f y f - 3'$ の糖モチーフを有し、各「y」は、 $2' - OMe$ 糖部分を表し、各「f」は、 $2' - F$ 糖部分を表す、態様 63 ~ 88 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 90] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチド及び前記第二の修飾オリゴヌクレオチドが、各々独立して、少なくとも 1 つの修飾核酸塩基を含む、態様 63 ~ 89 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。 20

[態様 91] 前記少なくとも 1 つの修飾核酸塩基が、5 - メチルシトシンである、態様 90 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 92] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個の最も 3' 側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、態様 63 ~ 91 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 93] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端において平滑末端である、態様 63 ~ 92 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 94] 前記第二のオリゴマー化合物が、コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基を含む、態様 63 ~ 93 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。 30

[態様 95] 前記コンジュゲートリンカーが単結合からなる、態様 94 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 96] 前記コンジュゲートリンカーが切断可能である、態様 94 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 97] 前記コンジュゲートリンカーが、1 ~ 3 個のリンカーヌクレオシドを含む、態様 94 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 98] 前記コンジュゲート基が、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端に結合される、態様 94 ~ 97 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。 40

[態様 99] 前記コンジュゲート基が、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端に結合される、態様 94 ~ 97 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 100] 前記コンジュゲート基が、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドの内部の位置におけるリボシル糖部分の 2' 位を介して結合される、態様 94 ~ 97 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 101] 前記コンジュゲート基が、C22 アルキル、C20 アルキル、C16 アルキル、C10 アルキル、C21 アルキル、C19 アルキル、C18 アルキル、C15 アルキル、C14 アルキル、C13 アルキル、C12 アルキル、C11 アルキル、C9 アルキル、C8 アルキル、C7 アルキル、C6 アルキル、C5 アルキル、C22 アルケニル、C20 アルケニル、C16 アルケニル、C10 アルケニル、C21 アルケニル、C19 アル 50

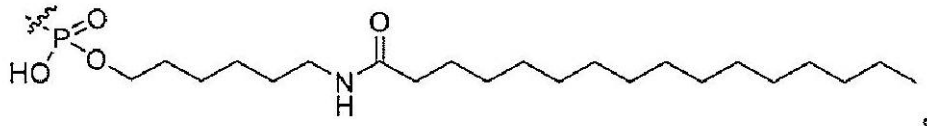
ケニル、C 1 8 アルケニル、C 1 5 アルケニル、C 1 4 アルケニル、C 1 3 アルケニル、C 1 2 アルケニル、C 1 1 アルケニル、C 9 アルケニル、C 8 アルケニル、C 7 アルケニル、C 6 アルケニル、または C 5 アルケニルを含む、態様 9 4 ~ 1 0 1 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 1 0 2] 前記コンジュゲート部分が、6 - パルミタミドヘキシルコンジュゲート部分である、態様 9 4 ~ 1 0 1 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 1 0 3] 前記コンジュゲートリンカーが、ホスホジエステルリンカーである、態様 9 4 または 9 6 ~ 1 0 2 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 1 0 4] 前記コンジュゲート基が、以下の構造を有する、態様 9 4 または 9 6 ~ 1 0 0 のいずれかに 1 に記載のオリゴマー二重鎖：

【化 2 1 - 4】



[態様 1 0 5] 前記コンジュゲート基が、細胞標的化部分を含む、態様 9 4 ~ 1 0 4 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 1 0 6] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドが、末端基を含む、態様 6 3 ~ 1 0 5 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 1 0 7] 前記末端基が脱塩基糖部分である、態様 1 0 6 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 1 0 8] 前記第二の修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 2 0、1 2 ~ 2 5、1 2 ~ 3 0、1 2 ~ 5 0、1 3 ~ 2 0、1 3 ~ 2 5、1 3 ~ 3 0、1 3 ~ 5 0、1 4 ~ 2 0、1 4 ~ 2 5、1 4 ~ 3 0、1 4 ~ 5 0、1 5 ~ 2 0、1 5 ~ 2 5、1 5 ~ 3 0、1 5 ~ 5 0、1 6 ~ 1 8、1 6 ~ 2 0、1 6 ~ 2 5、1 6 ~ 3 0、1 6 ~ 5 0、1 7 ~ 2 0、1 7 ~ 2 5、1 7 ~ 3 0、1 7 ~ 5 0、1 8 ~ 2 0、1 8 ~ 2 5、1 8 ~ 3 0、1 8 ~ 5 0、1 9 ~ 2 0、1 9 ~ 2 5、1 9 ~ 3 0、1 9 ~ 5 0、2 0 ~ 2 5、2 0 ~ 3 0、2 0 ~ 5 0、2 1 ~ 2 5、2 1 ~ 3 0、2 1 ~ 5 0、2 2 ~ 2 5、2 2 ~ 3 0、2 2 ~ 5 0、2 3 ~ 2 5、2 3 ~ 3 0、または 2 3 ~ 5 0 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 6 3 ~ 1 0 7 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 1 0 9] 前記第一の修飾オリゴヌクレオチドが、2 3 個の連結したヌクレオシドからなり、前記第二の修飾オリゴヌクレオチドが、2 1 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 6 3 ~ 6 6 または 6 8 ~ 1 0 8 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 1 1 0] アンチセンス化合物を含むかまたはそれからなるアンチセンス剤であって、前記アンチセンス化合物が、態様 1 ~ 5 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物である、前記アンチセンス剤。

[態様 1 1 1] 態様 6 3 ~ 1 0 9 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖である、アンチセンス剤。

[態様 1 1 2] 態様 1 1 0 または態様 1 1 1 に記載のアンチセンス剤であって、

i) R N a s e H の活性化により D U X 4 核酸の量を低減することが可能な R N a s e H 剤、または

i i) R I S C / A g o 2 の活性化により D U X 4 核酸の量を低減することが可能な R N A i 剤

である、前記アンチセンス剤。

[態様 1 1 3] コンジュゲート基を含む、態様 1 1 0 ~ 1 1 2 のいずれかに記載のアンチセンス剤であって、前記コンジュゲート基が、細胞標的化部分を含む、前記アンチセンス剤。

[態様 1 1 4] 態様 1 ~ 5 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 5 5 ~ 6 2 のい

10

20

30

40

50

いずれかに記載のオリゴマー化合物の集団、態様 63 ~ 109 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖、または態様 110 ~ 113 のいずれかに記載のアンチセンス剤、及び医薬的に許容される希釈剤を含む医薬組成物。

[態様 115] 前記医薬的に許容される希釈剤が、リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) である、態様 114 に記載の医薬組成物。

[態様 116] 前記オリゴマー化合物及び P B S から本質的になる、態様 115 に記載の医薬組成物。

[態様 117] 前記オリゴマー化合物の集団及び P B S から本質的になる、態様 115 に記載の医薬組成物。

[態様 118] 前記オリゴマー二重鎖または前記アンチセンス剤及び P B S から本質的になる、態様 115 に記載の医薬組成物。 10

[態様 119] 態様 1 ~ 54 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 55 ~ 62 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団、態様 63 ~ 109 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖、態様 110 ~ 113 のいずれかに記載のアンチセンス剤、または態様 114 ~ 118 のいずれかに記載の医薬組成物を、対象に投与することを含む方法。

[態様 120] D U X 4 に関連する疾患または障害の治療方法であって、治療有効量の態様 1 ~ 54 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 55 ~ 62 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団、態様 63 ~ 109 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖、態様 110 ~ 113 のいずれかに記載のアンチセンス剤、または態様 114 ~ 118 のいずれかに記載の医薬組成物を、D U X 4 に関連する疾患または障害を有するまたはそれを発症するリスクがある対象に投与し、それにより、前記 D U X 4 に関連する疾患または障害を治療することを含む、前記方法。 20

[態様 121] 前記 D U X 4 に関連する疾患または障害が、筋ジストロフィーである、態様 120 に記載の方法。

[態様 122] 前記 D U X 4 に関連する疾患または障害が、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (F S H D) である、態様 120 に記載の方法。

[態様 123] 前記 D U X 4 に関連する疾患または障害の少なくとも 1 つの症状または特徴が改善される、態様 120 ~ 122 のいずれかに記載の方法。

[態様 124] 前記症状または特徴が、顔面、肩甲骨、及び / または上腕骨筋の筋力低下または筋肉消耗である、態様 123 に記載の方法。 30

[態様 125] 態様 1 ~ 54 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 55 ~ 62 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団、態様 63 ~ 109 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖、態様 110 ~ 113 のいずれかに記載のアンチセンス剤、または態様 114 ~ 118 のいずれかに記載の医薬組成物の投与により、前記対象において、筋力低下または筋肉消耗の発症または進行が減少または遅延する、態様 124 に記載の方法。

[態様 126] 態様 1 ~ 54 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 55 ~ 62 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団、態様 63 ~ 109 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖、態様 110 ~ 113 のいずれかに記載のアンチセンス剤、または態様 114 ~ 118 のいずれかに記載の医薬組成物が、全身投与される、態様 119 ~ 125 のいずれかに記載の方法。 40

[態様 127] 前記対象がヒトである、態様 119 ~ 126 のいずれかに記載の方法。

[態様 128] 細胞における D U X 4 の発現を低減する方法であって、前記細胞を、態様 1 ~ 54 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 55 ~ 62 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団、態様 63 ~ 109 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖、態様 110 ~ 113 のいずれかに記載のアンチセンス剤、または態様 114 ~ 118 のいずれかに記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

[態様 129] 前記細胞が筋細胞である、態様 128 に記載の方法。

[態様 130] 前記細胞がヒト細胞である、態様 128 または態様 129 に記載の方法。

[態様 131] 態様 1 ~ 54 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 55 ~ 62 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団、態様 63 ~ 109 のいずれかに記載のオリゴマ 50

一二重鎖、態様 1 1 0 ~ 1 1 3 のいずれかに記載のアンチセンス剤、または態様 1 1 4 ~ 1 1 8 のいずれかに記載の医薬組成物の、D U X 4 に関連する疾患または障害を治療するための使用。

[態様 1 3 2] 態様 1 ~ 5 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 5 5 ~ 6 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団、態様 6 3 ~ 1 0 9 のいずれかに記載のオリゴマー一二重鎖、態様 1 1 0 ~ 1 1 3 のいずれかに記載のアンチセンス剤、または態様 1 1 4 ~ 1 1 8 のいずれかに記載の医薬組成物の、D U X 4 に関連する疾患または障害を治療するための薬剤の製造における使用。

[態様 1 3 3] 前記 D U X 4 に関連する疾患または障害が F S H D である、態様 1 3 1 または態様 1 3 2 に記載の使用。

10

20

30

40

50