

【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3部門第2区分

【発行日】平成28年8月12日(2016.8.12)

【公表番号】特表2015-529635(P2015-529635A)

【公表日】平成27年10月8日(2015.10.8)

【年通号数】公開・登録公報2015-063

【出願番号】特願2015-520410(P2015-520410)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/7088	Z N A
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 1 2 N	15/00	G
A 6 1 P	25/00	

【手続補正書】

【提出日】平成28年6月23日(2016.6.23)

【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】

U B E 3 A の P r e m R N A の少なくとも 3' 末端に相補的な U B E 3 A - A T S の領域から上流の U B E 3 A - A T S の領域を標的とする修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドが細胞内で父方由来の U B E 3 A の発現を誘発することができる、前記化合物。

【請求項2】

i) U B E 3 A - A T S が、配列番号1と少なくとも 85% 同一である核酸配列を含む、及び / 又は

ii) U B E 3 A - A T S が、配列番号2と少なくとも 85% 同一である核酸配列を含む、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

i) U B E 3 A の P r e m R N A の少なくとも 3' 末端に相補的な前記領域が、配列番号1の核酸塩基 1 0 3 2 9 6 7 で始まる、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

i i) U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3' 末端に相補的な前記領域が、配列番号 2 の核酸塩基 5 1 3 6 0 3 で始まる、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、12 ~ 30 個連結されたヌクレオシドから成る修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、U B E 3 A - A T S 核酸配列に少なくとも 85 % 相補的である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記修飾オリゴヌクレオチドが、その全長にわたり、U B E 3 A - A T S 核酸配列の等長領域と、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、又は 100 % 相補的である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記修飾オリゴヌクレオチドが、一本鎖オリゴヌクレオチドである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

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間結合を含む、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記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、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾糖を含む、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

前記修飾糖が、前記糖の 4' と 2' 位の間に架橋を含む二環式糖である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記架橋が、4' - C H (C H₃) - O - 2' 、 4' - C H₂ - 2' 、 4' - (C H₂)₂ - 2' 、 4' - C H₂ - O - 2' 、 4' - (C H₂)₂ - O - 2' 、 4' - C H₂ - O - N (R₁) - 2' 、 および 4' - C H₂ - N (R₁) - O - 2' - から選択され、式中、各 R₁ は独立して、H、保護基、または C₁ ~ C₁₂ アルキルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記架橋が、4' - C H (C H₃) - O - 2' 、 4' - C H₂ - O - 2' および 4' - (C H₂)₂ - O - 2' から選択される、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記修飾糖が、2' - O - メトキシエチル基を含む、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 15】

少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾核酸塩基を含む、請求項 7 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

前記修飾核酸塩基が、5 - メチルシトシンである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が共役アンチセンス化合物である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、療法用の医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、アンジェルマン症候群の治療用医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0307

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0307】

そこを通してスクランブルフルットショックが与えられるステンレス鋼格子床を有する標準試験チャンバを使用する恐怖条件づけアッセイを用いて、ASOで治療したマウスを状況依存的な学習の改善に関して試験する。竦みを評価し、1（竦んでいる姿勢）または0（竦んでいない姿勢）のいずれかで点数化する。1分間隔にわたって点数を平均化し、パーセンテージに変換する。

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

[態様1] 細胞内で父方由来のUBE3Aの発現を誘発する方法であって、前記細胞をUBE3A-ATSを標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含む、方法。

[態様2] UBE3A-ATSが、配列番号1と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、態様1に記載の方法。

[態様3] UBE3A-ATSが、配列番号2と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、態様1に記載の方法。

[態様4] 細胞内で父方由来のUBE3Aの発現を誘発する方法であって、前記細胞を、UBE3AのプレmRNAの少なくとも3'末端に相補的なUBE3A-ATSの領域から上流のUBE3A-ATSの領域を標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含む、方法。

[態様5] UBE3A-ATSが、配列番号1と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、態様4に記載の方法。

[態様6] UBE3AのプレmRNAの少なくとも3'末端に相補的な前記領域が、配列番号1の核酸塩基1032967で始まる、態様5に記載の方法。

[態様7] UBE3A-ATSが、配列番号2と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、態様4に記載の方法。

[態様8] UBE3AのプレmRNAの少なくとも3'末端に相補的な前記領域が、配列番号2の核酸塩基513603で始まる、態様7に記載の方法。

[態様9] 細胞内で父方由来のUBE3Aの発現を誘発する方法であって、前記細胞を、UBE3A-ATSの第1の領域を標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含み、前記第1の領域は、UBE3AのプレmRNAの少なくとも3'末端に相補的な(a)上流領域および(b)下流領域と隣接する、方法。

[態様10] 前記上流領域が、少なくとも1つの核小体低分子RNA(snoRNA)の配列を含む、態様9に記載の方法。

[態様11] 前記snoRNAが、HBII-52またはMBII-52である、態様10に記載の方法。

[態様12] UBE3A-ATSが、配列番号1と少なくとも85%同一である核酸配列を含み、前記UBE3A-ATSの第1の領域が、配列番号1の核酸塩基997469~1032966と少なくとも85%同一である核酸塩基から成る、態様9~11のいずれか1に記載の方法。

[態様13] 前記UBE3AのプレmRNAが、配列番号5と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、態様12に記載の方法。

[態様14] UBE3A-ATSが、配列番号2と少なくとも85%同一である核酸配列を含み、前記UBE3A-ATSの第1の領域が、配列番号2の核酸塩基446213から513602と少なくとも85%同一である核酸塩基から成る、態様9~11のいずれか1に記載の方法。

[態様15] 前記UBE3AのプレmRNAが、配列番号6と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、態様14に記載の方法。

[態様16] 細胞内で父方由来のUBE3Aの発現を誘発する方法であって、前記細胞を

、前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な領域の開始から上流の 3 5 4 9 8 核酸塩基内で、 U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含み、 U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 の配列と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、方法。

[態様 17] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な前記領域が、配列番号 1 の核酸塩基 1 0 3 2 9 6 7 ~ 1 1 1 0 9 4 4 から成る、態様 16 に記載の方法。

[態様 18] 細胞内で父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する方法であって、前記細胞を、前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な領域の開始から上流の 6 7 3 9 0 核酸塩基内で、 U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含み、 U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 の配列と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、方法。

[態様 19] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な前記領域が、配列番号 2 の核酸塩基 5 1 3 6 0 3 ~ 6 1 5 3 8 2 から成る、態様 18 に記載の方法。

[態様 20] 前記細胞を前記アンチセンス化合物と接触させることが、前記細胞内の U B E 3 A - A T S のレベルを低下させる、態様 1 ~ 19 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 21] 前記細胞を前記アンチセンス化合物と接触させることが、前記細胞内の父方由来の U B E 3 A タンパク質の発現を誘発する、態様 1 ~ 20 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 22] 前記細胞が、培養細胞である、態様 1 ~ 21 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 23] 前記細胞が、動物である、態様 22 に記載の方法。

[態様 24] 動物において父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する方法であって、前記動物に U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物を投与することを含む、方法。

[態様 25] U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 24 に記載の方法。

[態様 26] U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 24 に記載の方法。

[態様 27] 動物において父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する方法であって、前記動物に U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3 ' 末端に相補的な U B E 3 A - A T S の領域から上流の U B E 3 A - A T S の領域を標的とするアンチセンス化合物を投与することを含む、方法。

[態様 28] U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 27 に記載の方法。

[態様 29] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な前記領域が、配列番号 1 の核酸塩基 1 0 3 2 9 6 7 で開始する、態様 28 に記載の方法。

[態様 30] U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 28 に記載の方法。

[態様 31] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な前記領域が、配列番号 2 の核酸塩基 5 1 3 6 0 3 で開始する、態様 30 に記載の方法。

[態様 32] 動物において父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する方法であって、前記動物に U B E 3 A - A T S の第 1 の領域を標的とするアンチセンス化合物を投与することを含み、前記第 1 の領域は、 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な (a) 上流領域および (b) 下流領域と隣接する、方法。

[態様 33] 前記上流領域が、少なくとも 1 つの核小体低分子 R N A (s n o R N A) の配列を含む、態様 32 に記載の方法。

[態様 34] 前記 s n o R N A が、 H B I I - 5 2 または M B I I - 5 2 である、態様 33 に記載の方法。

[態様 35] U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含み、前記 U B E 3 A - A T S の第 1 の領域が、配列番号 1 の核酸塩基 9 9 7 4 6 9 ~ 1 0 3 2 9 6 6 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸塩基から成る、態様 32 ~ 34 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 3 6] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A が、配列番号 5 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 3 5 に記載の方法。

[態様 3 7] U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含み、前記 U B E 3 A - A T S の第 1 の領域が、配列番号 2 の核酸塩基 4 4 6 2 1 3 から 5 1 3 6 0 2 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸塩基から成る、態様 3 2 ~ 3 4 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 3 8] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A が、配列番号 6 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 3 7 に記載の方法。

[態様 3 9] 動物において父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する方法であって、前記動物に、前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な領域の開始から上流の 3 5 4 9 8 核酸塩基内で U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物を投与することを含み、 U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 の配列と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、方法。

[態様 4 0] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な前記領域が、配列番号 1 の核酸塩基 1 0 3 2 9 6 7 ~ 1 1 1 0 9 4 4 から成る、態様 3 9 に記載の方法。

[態様 4 1] 動物において父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する方法であって、前記動物に、前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な領域の開始から上流の 6 7 3 9 0 核酸塩基内で U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物を投与することを含み、 U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 の配列と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、方法。

[態様 4 2] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な前記領域が、配列番号 2 の核酸塩基 5 1 3 6 0 3 ~ 6 1 5 3 8 2 から成る、態様 4 1 に記載の方法。

[態様 4 3] 前記アンチセンス化合物が、 1 2 ~ 3 0 個連結されたヌクレオシドから成るオリゴヌクレオチドを含み、前記オリゴヌクレオチドが、 U B E 3 A - A T S 核酸配列に少なくとも 8 5 % 相補的である、態様 1 ~ 4 2 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 4 4] 前記オリゴヌクレオチドが、その全長にわたって、 U B E 3 A - A T S 核酸配列の等長領域に、少なくとも 9 0 % 相補的である、態様 4 3 に記載の方法。

[態様 4 5] 前記オリゴヌクレオチドが、その全長にわたって、 U B E 3 A - A T S 核酸配列の等長領域と、少なくとも 9 5 % 相補的である、態様 4 3 に記載の方法。

[態様 4 6] 前記オリゴヌクレオチドが、その全長にわたって、 U B E 3 A - A T S 核酸配列の等長領域と、 1 0 0 % 相補的である、態様 4 3 に記載の方法。

[態様 4 7] 前記アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドが、一本鎖オリゴヌクレオチドである、態様 1 ~ 4 6 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 4 8] 前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、態様 4 3 ~ 4 7 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 4 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間結合を含む、態様 4 8 に記載の方法。

[態様 5 0] 前記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 4 9 に記載の方法。

[態様 5 1] 少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾糖を含む、態様 4 8 ~ 5 0 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 5 2] 前記修飾糖が、前記糖の 4 ' と 2 ' 位の間に架橋を含む二環式糖である、態様 5 1 に記載の方法。

[態様 5 3] 前記架橋が、 4 ' - C H (C H ₃) - O - 2 ' 、 4 ' - C H ₂ - 2 ' 、 4 ' - (C H ₂) ₂ - 2 ' 、 4 ' - C H ₂ - O - 2 ' 、 4 ' - (C H ₂) ₂ - O - 2 ' 、 4 ' - C H ₂ - O - N (R ₁) - 2 ' 、 および 4 ' - C H ₂ - N (R ₁) - O - 2 ' - から選択され、式中、各 R ₁ は独立して、 H 、保護基、または C 1 ~ C 1 2 アルキルである、態様 5 2 に記載の方法。

[態様 5 4] 前記架橋が、 4 ' - C H (C H ₃) - O - 2 ' である、態様 5 3 に記載の方法。

[態様 5 5] 前記架橋が、 $4' - \text{C H}_2 - \text{O} - 2'$ および $4' - (\text{C H}_2)_2 - \text{O} - 2'$ から選択される、 態様 5 3 に記載の方法。

[態様 5 6] 前記修飾糖が、 $2' - \text{O} - \text{メトキシエチル基}$ を含む、 態様 5 1 に記載の方法。

[態様 5 7] 少なくとも 1 つのヌクレオシドが、 修飾核酸塩基を含む、 態様 4 8 ~ 5 6 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 5 8] 前記修飾核酸塩基が、 5 - メチルシトシンである、 態様 5 7 に記載の方法。

[態様 5 9] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 2 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 0] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 3 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 1] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 4 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 2] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 5 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 3] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 6 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 4] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 7 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 5] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 8 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 6] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 9 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 7] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 1 0 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 8] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 1 1 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 6 9] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 1 2 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 0] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 1 3 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 1] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 1 4 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 2] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 1 5 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 3] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 1 6 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 4] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 1 7 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 5] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、 少なくとも 1 8 0 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、 態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 6] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 190 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 7] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 200 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 8] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 210 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 7 9] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 220 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 8 0] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 230 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 8 1] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 240 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 8 2] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 250 % の父方由来の U B E 3 A の発現を誘発する、態様 1 ~ 5 8 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 8 3] U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物で動物を治療する方法であって、その方法を必要とする動物を選択することと、前記動物に U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物を投与することと、を含む、方法。

[態様 8 4] U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 と少なくとも 85 % 同一である核酸配列を含む、態様 8 3 に記載の方法。

[態様 8 5] U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 と少なくとも 85 % 同一である核酸配列を含む、態様 8 3 に記載の方法。

[態様 8 6] U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物で動物を治療する方法であって、その方法を必要とする動物を選択することと、前記動物に、U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3' 末端に相補的な U B E 3 A - A T S の領域から上流の U B E 3 A - A T S の領域を標的とするアンチセンス化合物を投与することと、を含む、方法。

[態様 8 7] U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 と少なくとも 85 % 同一である核酸配列を含む、態様 8 6 に記載の方法。

[態様 8 8] U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3' 末端に相補的な前記領域が、配列番号 1 の核酸塩基 1 0 3 2 9 6 7 で始まる、態様 8 7 に記載の方法。

[態様 8 9] U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 と少なくとも 85 % 同一である核酸配列を含む、態様 8 6 に記載の方法。

[態様 9 0] U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3' 末端に相補的な前記領域が、配列番号 2 の核酸塩基 5 1 3 6 0 3 で始まる、態様 8 9 に記載の方法。

[態様 9 1] U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物で動物を治療する方法であって、その方法を必要とする動物を選択することと、前記動物に、U B E 3 A - A T S の第 1 の領域を標的とするアンチセンス化合物を投与することと、を含み、前記第 1 の領域は、U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3' 末端に相補的な (a) 上流領域および (b) 下流領域と隣接する、方法。

[態様 9 2] 前記上流領域が、少なくとも 1 つの核小体低分子 R N A (s n o R N A) の配列を含む、態様 9 1 に記載の方法。

[態様 9 3] 前記 s n o R N A が、H B I I - 5 2 または M B I I - 5 2 である、態様 9 2 に記載の方法。

[態様 9 4] U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 と少なくとも 85 % 同一である核酸配列

を含み、前記 U B E 3 A - A T S の第 1 の領域が、配列番号 1 の核酸塩基 9 9 7 4 6 9 ~ 1 0 3 2 9 6 6 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸塩基から成る、態様 9 1 ~ 9 3 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 9 5] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A が、配列番号 5 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 9 4 に記載の方法。

[態様 9 6] U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含み、前記 U B E 3 A - A T S の第 1 の領域が、配列番号 2 の核酸塩基 4 4 6 2 1 3 から 5 1 3 6 0 2 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸塩基から成る、態様 9 1 ~ 9 3 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 9 7] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A が、配列番号 6 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 9 6 に記載の方法。

[態様 9 8] U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物で動物を治療する方法であって、その方法を必要とする動物を選択することと、前記動物に、前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な領域の開始から上流の 3 5 4 9 8 核酸塩基内で U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物を投与することと、を含み、U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 の配列と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、方法。

[態様 9 9] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な前記領域が、配列番号 1 の核酸塩基 1 0 3 2 9 6 7 ~ 1 1 1 0 9 4 4 から成る、態様 9 8 に記載の方法。

[態様 1 0 0] U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物で動物を治療する方法であって、その方法を必要とする動物を選択することと、前記動物に、前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な領域の開始から上流の 6 7 3 9 0 核酸塩基内で U B E 3 A - A T S を標的とするアンチセンス化合物を投与することと、を含み、U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 の配列と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、方法。

[態様 1 0 1] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A と相補的な前記領域が、配列番号 2 の核酸塩基 5 1 3 6 0 3 ~ 6 1 5 3 8 2 から成る、態様 1 0 0 に記載の方法。

[態様 1 0 2] 前記動物が、アンジェルマン症候群を有する、態様 8 3 ~ 1 0 1 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 1 0 3] U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3 ' 末端に相補的な U B E 3 A - A T S の領域から上流の U B E 3 A - A T S の領域を標的とするアンチセンス化合物を含む、化合物。

[態様 1 0 4] U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 1 0 3 に記載の化合物。

[態様 1 0 5] U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3 ' 末端に相補的な前記領域が、配列番号 1 の核酸塩基 1 0 3 2 9 6 7 で始まる、態様 1 0 4 に記載の化合物。

[態様 1 0 6] U B E 3 A - A T S が、配列番号 2 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含む、態様 1 0 3 に記載の化合物。

[態様 1 0 7] U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3 ' 末端に相補的な前記領域が、配列番号 2 の核酸塩基 5 1 3 6 0 3 で始まる、態様 1 0 6 に記載の化合物。

[態様 1 0 8] U B E 3 A - A T S の第 1 の領域を標的とするアンチセンス化合物を含む化合物であって、前記第 1 の領域は、U B E 3 A のプレ m R N A の少なくとも 3 ' 末端に相補的な (a) 上流領域および (b) 下流領域と隣接する、化合物。

[態様 1 0 9] 前記上流領域が、少なくとも 1 つの核小体低分子 R N A (s n o R N A) の配列を含む、態様 1 0 8 に記載の化合物。

[態様 1 1 0] 前記 s n o R N A が、H B I I - 5 2 または M B I I - 5 2 である、態様 1 0 9 に記載の化合物。

[態様 1 1 1] U B E 3 A - A T S が、配列番号 1 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸配列を含み、前記 U B E 3 A - A T S の第 1 の領域が、配列番号 1 の核酸塩基 9 9 7 4 6 9 ~ 1 0 3 2 9 6 6 と少なくとも 8 5 % 同一である核酸塩基から成る、態様 1 0 8 ~ 1 1 0 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 1 1 2] 前記 U B E 3 A のプレ m R N A が、配列番号 5 と少なくとも 8 5 % 同一で

ある核酸配列を含む、態様 111 に記載の化合物。

[態様 113] UBE3A - ATS が、配列番号 2 と少なくとも 85% 同一である核酸配列を含み、前記 UBE3A - ATS の第 1 の領域が、配列番号 2 の核酸塩基 446213 から 513602 と少なくとも 85% 同一である核酸塩基から成る、態様 108 ~ 110 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 114] 前記 UBE3A の pre-mRNA が、配列番号 6 と少なくとも 85% 同一である核酸配列を含む、態様 113 に記載の化合物。

[態様 115] UBE3A の pre-mRNA と相補的な領域の開始から上流の 35498 核酸塩基内で UBE3A - ATS を標的とするアンチセンス化合物を含み、UBE3A - ATS が、配列番号 1 の配列と少なくとも 85% 同一である核酸配列を含む、化合物。

[態様 116] 前記 UBE3A の pre-mRNA と相補的な前記領域が、配列番号 1 の核酸塩基 1032967 ~ 1110944 から成る、態様 115 に記載の化合物。

[態様 117] UBE3A の pre-mRNA と相補的な領域の開始から上流の 67390 核酸塩基内で UBE3A - ATS を標的とするアンチセンス化合物を含み、UBE3A - ATS が、配列番号 2 の配列と少なくとも 85% 同一である核酸配列を含む、化合物。

[態様 118] 前記 UBE3A の pre-mRNA と相補的な前記領域が、配列番号 2 の核酸塩基 513603 ~ 615382 から成る、態様 117 に記載の化合物。

[態様 119] 前記アンチセンス化合物が、12 ~ 30 個連結されたヌクレオシドから成るオリゴヌクレオチドを含み、前記オリゴヌクレオチドが、UBE3A - ATS 核酸配列に少なくとも 85% 相補的である、態様 103 ~ 118 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 120] 前記オリゴヌクレオチドが、その全長にわたり、UBE3A - ATS 核酸配列の等長領域と、少なくとも 90% 相補的である、態様 119 に記載の化合物。

[態様 121] 前記オリゴヌクレオチドが、その全長にわたり、UBE3A - ATS 核酸配列の等長領域と、少なくとも 95% 相補的である、態様 119 に記載の化合物。

[態様 122] 前記オリゴヌクレオチドが、その全長にわたり、UBE3A - ATS 核酸配列の等長領域と、少なくとも 100% 相補的である、態様 119 に記載の化合物。

[態様 123] 前記アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドが、一本鎖オリゴヌクレオチドである、態様 103 ~ 122 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 124] 前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、態様 119 ~ 123 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 125] 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間結合を含む、態様 124 に記載の化合物。

[態様 126] 前記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 125 に記載の化合物。

[態様 127] 少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾糖を含む、態様 124 ~ 126 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 128] 前記修飾糖が、前記糖の 4' と 2' 位の間に架橋を含む二環式糖である、態様 127 に記載の化合物。

[態様 129] 前記架橋が、4' - CH (CH₃) - O - 2' 、 4' - CH₂ - 2' 、 4' - (CH₂)₂ - 2' 、 4' - CH₂ - O - 2' 、 4' - (CH₂)₂ - O - 2' 、 4' - CH₂ - O - N (R₁) - 2' 、 および 4' - CH₂ - N (R₁) - O - 2' - から選択され、式中、各 R₁ は独立して、H、保護基、または C₁ ~ C₁₂ アルキルである、態様 128 に記載の化合物。

[態様 130] 前記架橋が、4' - CH (CH₃) - O - 2' である、態様 129 に記載の化合物。

[態様 131] 前記架橋が、4' - CH₂ - O - 2' および 4' - (CH₂)₂ - O - 2' から選択される、態様 129 に記載の化合物。

[態様 132] 前記修飾糖が、2' - O - メトキシエチル基を含む、態様 127 に記載の化合物。

[態様 133] 少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾糖を含む、態様 124 ~ 132 の

いずれか1に記載の化合物。

[態様134]前記修飾核酸塩基が、5-メチルシトシンである、態様133に記載の化合物。

[態様135]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも20%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様136]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも30%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様137]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも40%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様138]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも50%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様139]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも60%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様140]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも70%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様141]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも80%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様142]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも90%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様143]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも100%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様144]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも110%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様145]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも120%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様146]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも130%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様147]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも140%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様148]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも150%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様149]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも160%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のいずれか1に記載の化合物。

[態様150]前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも170%の父方由来のUBE3Aの発現を誘発することができる、態様103～134のい

ずれか 1 に記載の化合物。

[態様 151] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 180 % の父方由来の UBE3A の発現を誘発することができる、態様 103 ~ 134 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 152] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 190 % の父方由来の UBE3A の発現を誘発することができる、態様 103 ~ 134 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 153] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 200 % の父方由来の UBE3A の発現を誘発することができる、態様 103 ~ 134 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 154] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 210 % の父方由来の UBE3A の発現を誘発することができる、態様 103 ~ 134 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 155] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 220 % の父方由来の UBE3A の発現を誘発することができる、態様 103 ~ 134 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 156] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 230 % の父方由来の UBE3A の発現を誘発することができる、態様 103 ~ 134 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 157] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 240 % の父方由来の UBE3A の発現を誘発することができる、態様 103 ~ 134 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 158] 前記アンチセンス化合物または修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 250 % の父方由来の UBE3A の発現を誘発することができる、態様 103 ~ 134 のいずれか 1 に記載の化合物。

[態様 159] 細胞内の UBE3A - ATS を減少させる方法であって、前記細胞を UBE3A - ATS を標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含む、方法。

[態様 160] UBE3A - ATS が、配列番号 1 と少なくとも 85 % 同一である核酸配列を含む、態様 159 に記載の方法。

[態様 161] UBE3A - ATS が、配列番号 2 と少なくとも 85 % 同一である核酸配列を含む、態様 159 に記載の方法。

[態様 162] 細胞内の UBE3A - ATS を減少させる方法であって、前記細胞を、 UBE3A のプレ mRNA の少なくとも 3' 末端に相補的な UBE3A - ATS の領域から上流の UBE3A - ATS の領域を標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含む、方法。

[態様 163] UBE3A - ATS が、配列番号 1 と少なくとも 85 % 同一である核酸配列を含む、態様 162 に記載の方法。

[態様 164] UBE3A のプレ mRNA の少なくとも 3' 末端に相補的な前記領域が、配列番号 1 の核酸塩基 1032967 で始まる、態様 163 に記載の方法。

[態様 165] UBE3A - ATS が、配列番号 2 と少なくとも 85 % 同一である核酸配列を含む、態様 162 に記載の方法。

[態様 166] UBE3A のプレ mRNA の少なくとも 3' 末端に相補的な前記領域が、配列番号 2 の核酸塩基 513603 で始まる、態様 165 に記載の方法。

[態様 167] 細胞内の UBE3A - ATS を減少させる方法であって、前記細胞を、 UBE3A - ATS の第 1 の領域を標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含み、前記第 1 の領域は、 UBE3A のプレ mRNA の少なくとも 3' 末端に相補的な (a) 上流領域および (b) 下流領域と隣接する、方法。

[態様 168] 前記上流領域が、少なくとも 1 つの核小体低分子 RNA (snoRNA) の配列を含む、態様 167 に記載の方法。

[態様 169] 前記 snoRNA が、 HBI - 52 または MBII - 52 である、態様

168に記載の方法。

[態様170] UBE3A-ATSが、配列番号1と少なくとも85%同一である核酸配列を含み、前記UBE3A-ATSの第1の領域が、配列番号1の核酸塩基997469～1032966と少なくとも85%同一である核酸塩基から成る、態様167～169のいずれか1に記載の方法。

[態様171] 前記UBE3AのpremRNAが、配列番号5と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、態様170に記載の方法。

[態様172] UBE3A-ATSが、配列番号2と少なくとも85%同一である核酸配列を含み、前記UBE3A-ATSの第1の領域が、配列番号2の核酸塩基446213から513602と少なくとも85%同一である核酸塩基から成る、態様167～169のいずれか1に記載の方法。

[態様173] 前記UBE3AのpremRNAが、配列番号6と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、態様172に記載の方法。

[態様174] 細胞内のUBE3A-ATSを阻害する方法であって、前記細胞を、UBE3AのpremRNAと相補的な領域の開始から上流の35498核酸塩基内でUBE3A-ATSを標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含み、UBE3A-ATSが、配列番号1の配列と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、方法。

[態様175] 前記UBE3AのpremRNAと相補的な前記領域が、配列番号1の核酸塩基1032967～1110944から成る、態様174に記載の方法。

[態様176] 細胞内のUBE3A-ATSを阻害する方法であって、前記細胞を、UBE3AのpremRNAと相補的な領域の開始から上流の67390核酸塩基内でUBE3A-ATSを標的とするアンチセンス化合物と接触させることを含み、UBE3A-ATSが、配列番号2の配列と少なくとも85%同一である核酸配列を含む、方法。

[態様177] 前記UBE3AのpremRNAと相補的な前記領域が、配列番号2の核酸塩基513603～615382から成る、態様176に記載の方法。

[態様178] 前記細胞を前記アンチセンス化合物と接触させることが、前記細胞内のUBE3A-ATSのレベルを低下させる、態様159～178のいずれか1に記載の方法。

[態様179] 前記細胞を前記アンチセンス化合物と接触させることが、前記細胞内の父方由来のUBE3Aタンパク質の発現を誘発する、態様159～178のいずれか1に記載の方法。

[態様180] 前記細胞が、培養細胞である、態様1～179のいずれか1に記載の方法。

[態様181] 前記細胞が、動物である、態様180に記載の方法。

[態様182] 前記アンチセンス化合物が、12～30個連結されたヌクレオシドから成るオリゴヌクレオチドを含み、前記オリゴヌクレオチドが、UBE3A-ATS核酸配列に少なくとも85%相補的である、態様159～181のいずれか1に記載の方法。

[態様183] 前記オリゴヌクレオチドが、その全長にわたり、UBE3A-ATS核酸配列の等長領域と、少なくとも90%相補的である、態様182に記載の方法。

[態様184] 前記オリゴヌクレオチドが、その全長にわたり、UBE3A-ATS核酸配列の等長領域と、少なくとも95%相補的である、態様182に記載の方法。

[態様185] 前記オリゴヌクレオチドが、その全長にわたり、UBE3A-ATS核酸配列の等長領域と、100%相補的である、態様182に記載の方法。

[態様186] 前記アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドが、一本鎖オリゴヌクレオチドである、態様159～185のいずれか1に記載の方法。

[態様187] 前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、態様182～186のいずれか1に記載の方法。

[態様188] 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間結合を含む、態様187に記載の方法。

[態様189] 前記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 188 に記載の方法。

[態様 190] 少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾糖を含む、態様 187 ~ 189 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 191] 前記修飾糖が、前記糖の 4' と 2' 位の間に架橋を含む二環式糖である、態様 190 に記載の方法。

[態様 192] 前記架橋が、4' - CH (CH₃) - O - 2' 、4' - CH₂ - 2' 、4' - (CH₂)₂ - 2' 、4' - CH₂ - O - 2' 、4' - (CH₂)₂ - O - 2' 、4' - CH₂ - O - N(R₁) - 2' 、および 4' - CH₂ - N(R₁) - O - 2' - から選択され、式中、各 R₁ は独立して、H、保護基、または C₁ ~ C₁₂ アルキルである、態様 191 に記載の方法。

[態様 193] 前記架橋が、4' - CH (CH₃) - O - 2' である、態様 192 に記載の方法。

[態様 194] 前記架橋が、4' - CH₂ - O - 2' および 4' - (CH₂)₂ - O - 2' から選択される、態様 192 に記載の方法。

[態様 195] 前記修飾糖が、2' - O - メトキシエチル基を含む、態様 190 に記載の方法。

[態様 196] 少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾核酸塩基を含む、態様 187 ~ 195 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 197] 前記修飾核酸塩基が、5 - メチルシトシンである、態様 196 に記載の方法。

[態様 198] S n r p n 、 M B I I - 85 / H B I I - 85 、および / または M B I I - 52 / H B I I - 52 レベルが減少されない、態様 1 ~ 102 または 159 ~ 197 のいずれか 1 に記載の方法。

[態様 199] S n r p n 、 M B I I - 85 / H B I I - 85 、および / または M B I I - 52 / H B I I - 52 レベルが、約 0% 、 1% 、 2% 、 3% 、 4% 、 5% 、 6% 、 7% 、 8% 、 9% 、 10% 、 11% 、 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% 、 50% 、 51% 、 52% 、 53% 、 54% 、 55% 、 56% 、 57% 、 58% 、 59% 、 60% 、 61% 、 62% 、 63% 、 64% 、 65% 、 66% 、 67% 、 68% 、 69% 、 70% 、 71% 、 72% 、 73% 、 74% 、 75% 、 76% 、 77% 、 78% 、 79% 、 80% 、 81% 、 82% 、 83% 、 84% 、 85% 、 86% 、 87% 、 88% 、 89% 、 90% 、 91% 、 92% 、 93% 、 94% 、 95% 、 96% 、 97% 、 98% 、 または 99% より多く減少されない、態様 198 に記載の方法。