

【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1年11月7日(2019.11.7)

【公表番号】特表2018-528783(P2018-528783A)

【公表日】平成30年10月4日(2018.10.4)

【年通号数】公開・登録公報2018-038

【出願番号】特願2018-515456(P2018-515456)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 5/071 (2010.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z N A Z

C 1 2 N 15/113 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/113 1 2 0 Z

C 1 2 N 15/113 1 4 0 Z

C 1 2 N 5/071

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 21/04

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 47/54

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月26日(2019.9.26)

【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】

第1のオリゴマー化合物及び第2のオリゴマー化合物を含む二本鎖であって、前記第1のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオチドからなる第1の修飾オリゴヌクレオチドを含み、かつ前記第2のオリゴマー化合物の核酸塩基配列及び肝外核酸標的に相補的な核酸塩基配列を有し、

前記第2のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオチド及びコンジュゲート基からなる第2の修飾オリゴヌクレオチドを含み、

前記コンジュゲート基は、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、前記コンジュゲート部分は、コレステロールであり、前記コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの切断可能部分を含む、前記二本鎖。

【請求項2】

前記肝外核酸標的が、肝臓で有意なレベルで発現していない、請求項1に記載の二本鎖。

【請求項3】

前記肝外核酸標的が平滑筋で発現している、請求項1～2のいずれか一項に記載の二本鎖。

【請求項4】

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、いかなる2'-デオキシヌクレオシドも有していない、請求項1～3のいずれか一項に記載の二本鎖。

【請求項5】

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の二本鎖。

【請求項6】

前記第1の修飾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修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含み、前記2'-4'架橋は、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、請求項5に記載の二本鎖。

【請求項7】

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、2'-MOEまたは2'-O-メチル修飾糖部分を含む非二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項4～6のいずれか一項に記載の二本鎖。

【請求項8】

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、  
1～5個の結合された5'-ヌクレオシドからなる5'領域と、  
6～10個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、  
1～5個の結合された3'領域ヌクレオシドからなる3'領域と  
を有する糖モチーフを含み、

前記5'領域、前記3'領域及び前記中央領域の前記ヌクレオシドは、連続しており、前記中央領域ヌクレオシドのそれぞれは、非修飾DNA糖部分を含む、請求項1～3または5～7のいずれか一項に記載の二本鎖。

【請求項9】

前記5'領域ヌクレオシドのそれぞれ及び前記3'領域ヌクレオシドのそれぞれが修飾糖部分を含む、請求項8に記載の二本鎖。

【請求項10】

前記第1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み；前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合を含み；各ヌクレオシド間結合が、非修飾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1～9のいずれか一項に記載の二本鎖。

【請求項11】

前記第1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み；前記第1の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り；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、請求項1～9のいずれか一項に記載の二本鎖。

【請求項12】

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドの各核酸塩基が、非修飾核酸塩基であるか、5-メチルシトシンであるかのいずれかである、請求項1～11のいずれか一項に記載の二本鎖。

## 【請求項 1 3】

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含み；

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、

- 1 ~ 5 個の結合された 5' - ヌクレオシドからなる 5' 領域と、
  - 6 ~ 10 個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、
  - 1 ~ 5 個の結合された 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域と
- を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域、前記 3' 領域及び前記中央領域の前記ヌクレオシドは、連続しており、前記中央領域ヌクレオシドのそれぞれは、非修飾 2' - デオキシ糖部分を含む、請求項 1 0 4 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

## 【請求項 1 4】

前記 5' 領域ヌクレオシドのそれぞれ及び前記 3' 領域ヌクレオシドのそれぞれが修飾糖部分を含む、請求項 1 3 に記載の二本鎖。

## 【請求項 1 5】

前記コンジュゲートリンカーがリン酸基を含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の二本鎖。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 5 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 5 8】

本明細書に記載の特定の化合物（例えば、修飾オリゴヌクレオチド）は、1 つ以上の不斉中心を有することから、エナンチオマー、ジアステレオマー及び他の立体異性体構造を生じる。これらは、絶対立体化学の観点から、(R) もしくは (S)、もしくは (糖アノマーなどの場合)、または (D) もしくは (L) (アミノ酸などの場合) などで定義され得る。本明細書で提供される化合物には、別の記載がない限り、そのラセミ形態及び光学的に純粋な形態を含む、全ての可能な異性体が含まれる。同様に、特に指定のない限り、全てのシス及びトランス異性体ならびに互変異性形態も含まれる。特に指示がない限り、本明細書に記載の化合物は、対応する塩形態を含むことが意図される。

国際出願時の特許請求の範囲

〔項 1〕

第 1 のオリゴマー化合物及び第 2 のオリゴマー化合物を含む二本鎖であって、前記第 1 のオリゴマー化合物は、10 ~ 30 個の結合されたヌクレオシドからなる第 1 の修飾オリゴヌクレオチドを含み、かつ前記第 2 のオリゴマー化合物の核酸塩基配列及び肝外核酸標的に相補的な核酸塩基配列を有し、前記第 2 のオリゴマー化合物は、10 ~ 30 個の結合されたヌクレオシド及びコンジュゲート基からなる第 2 の修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記コンジュゲート基は、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、前記コンジュゲート部分は、コレステロールであり、前記コンジュゲートリンカーは、少なくとも 1 つの切断可能部分を含む、前記二本鎖。

〔項 2〕

第 1 のオリゴマー化合物及び第 2 のオリゴマー化合物を含む二本鎖であって、前記第 1 のオリゴマー化合物は、10 ~ 30 個の結合されたヌクレオシドからなる第 1 の修飾オリゴヌクレオチドを含み、かつ前記第 2 のオリゴマー化合物の核酸塩基配列及び肝外核酸標的または肝臓核酸標的に相補的な核酸塩基配列を有し、前記第 2 のオリゴマー化合物は、10 ~ 30 個の結合されたヌクレオシド及びコンジュゲート基からなる第 2 の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は、5' 末端の 1 ~ 4 個の 2' - Oメチル - 修飾ヌクレオシド；

それぞれが非修飾RNA糖部分を含む10～15個の中央ヌクレオシド；及び  
3'末端の1～4個の2'-Oメチル-修飾ヌクレオシド

以外の糖モチーフを有し、

前記コンジュゲート基は、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、

前記コンジュゲート部分は、コレステロールであり、前記コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの切断可能部分を含む、前記二本鎖。

〔項3〕

第1のオリゴマー化合物及び第2のオリゴマー化合物を含む二本鎖であって、

前記第1のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオシドからなる第1の修飾オリゴヌクレオチドを含み、かつ前記第2のオリゴマー化合物の核酸塩基配列及び肝外核酸標的または肝臓核酸標的に相補的な核酸塩基配列を有し、

前記第2のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオシド及びコンジュゲート基からなる第2の修飾オリゴヌクレオチドを含み、

前記コンジュゲート基は、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、

前記コンジュゲート部分は、コレステロールであり、前記コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの切断可能部分を含む、前記二本鎖。

〔項4〕

前記肝外核酸標的が、肝臓で有意なレベルで発現していない、請求項1～3のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項5〕

前記肝外核酸標的が、肝臓で有意なレベルで発現している、請求項1～3のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項6〕

前記肝外核酸標的が、白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞、脂肪細胞、マクロファージ、がん細胞、腫瘍細胞、平滑筋細胞、リンパ球、心筋細胞及び肺細胞から選択される少なくとも1種の肝外細胞型で発現している、請求項1～5のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項7〕

前記肝外核酸標的が、少なくとも2種の肝外細胞型で発現している、請求項1～6のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項8〕

前記肝外核酸標的が、少なくとも3種の肝外細胞型で発現している、請求項1～7のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項9〕

前記肝外核酸標的が、少なくとも4種の肝外細胞型で発現している、請求項1～8のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項10〕

前記肝外核酸標的が白色脂肪細胞で発現している、請求項1～9のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項11〕

前記肝外核酸標的が褐色脂肪細胞で発現している、請求項1～10のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項12〕

前記肝外核酸標的が脂肪細胞で発現している、請求項1～11のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項13〕

前記肝外核酸標的がマクロファージで発現している、請求項1～12のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項14〕

前記肝外核酸標的ががん細胞で発現している、請求項1～13のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 15〕

前記肝外核酸標的が腫瘍細胞で発現している、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 16〕

前記肝外核酸標的が平滑筋細胞で発現している、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 17〕

前記肝外核酸標的が心筋細胞で発現している、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 18〕

前記肝外核酸標的がリンパ球で発現している、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 19〕

前記肝外核酸標的が、骨格筋、心筋、平滑筋、脂肪、白色脂肪、褐色脂肪、脾臓、骨、腸、副腎、精巣、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、皮膚、子宮、膀胱、脳、糸球体、遠位尿管上皮、乳房、肺、心臓、腎臓、神経節、前頭皮質、脊髄、三叉神経節、座骨神経、後根神経節、副睾丸脂肪、横隔膜及び結腸から選択される少なくとも 1 種の肝外組織で発現している、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 20〕

前記肝外核酸標的が少なくとも 2 種の肝外組織で発現している、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 21〕

前記肝外核酸標的が少なくとも 3 種の肝外組織で発現している、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 22〕

前記肝外核酸標的が少なくとも 4 種の肝外組織で発現している、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 23〕

前記肝外核酸標的が骨格筋で発現している、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 24〕

前記肝外核酸標的が心筋で発現している、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 25〕

前記肝外核酸標的が平滑筋で発現している、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 26〕

前記肝外核酸標的が副睾丸脂肪で発現している、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 27〕

前記肝外核酸標的が白色脂肪組織で発現している、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 28〕

前記肝外核酸標的が脾臓で発現している、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 29〕

前記肝外核酸標的が骨で発現している、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 30〕

前記肝外核酸標的が骨髄で発現している、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の二本

鎖。

〔項 3 1〕

前記肝外核酸標的が腸で発現している、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 2〕

前記肝外核酸標的が副腎組織で発現している、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 3〕

前記肝外核酸標的が精巣で発現している、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 4〕

前記肝外核酸標的が卵巣で発現している、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 5〕

前記肝外核酸標的が膵臓で発現している、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 6〕

前記肝外核酸標的が下垂体で発現している、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 7〕

前記肝外核酸標的が前立腺で発現している、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 8〕

前記肝外核酸標的が皮膚で発現している、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 9〕

前記肝外核酸標的が子宮で発現している、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 0〕

前記肝外核酸標的が膀胱で発現している、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 1〕

前記肝外核酸標的が脳で発現している、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 2〕

前記肝外核酸標的が糸球体で発現している、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 3〕

前記肝外核酸標的が遠位尿細管上皮で発現している、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 4〕

前記肝外核酸標的が乳房で発現している、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 5〕

前記肝外核酸標的が肺で発現している、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 6〕

前記肝外核酸標的が心臓で発現している、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 7〕

前記肝外核酸標的が腎臓で発現している、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 8〕

前記肝外核酸標的が結腸で発現している、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 4 9〕

前記肝外核酸標的が神経節で発現している、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 5 0〕

前記肝外核酸標的が前頭皮質で発現している、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 5 1〕

前記肝外核酸標的が脊髄で発現している、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 5 2〕

前記肝外核酸標的が三叉神経節で発現している、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 5 3〕

前記肝外核酸標的が座骨神経で発現している、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 5 4〕

前記肝外核酸標的が後根神経節で発現している、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 5 5〕

前記肝外核酸標的が内因性 R N A 転写産物である、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 5 6〕

前記 R N A 転写産物が p r e - m R N A である、請求項 5 5 に記載の二本鎖。

〔項 5 7〕

前記 R N A 転写産物が m R N A である、請求項 5 5 に記載の二本鎖。

〔項 5 8〕

前記 R N A 転写産物が毒性 R N A である、請求項 5 5 に記載の二本鎖。

〔項 5 9〕

前記 R N A 転写産物が非コード R N A である、請求項 5 5 に記載の二本鎖。

〔項 6 0〕

前記 R N A 転写産物が m i c r o R N A である、請求項 5 5 に記載の二本鎖。

〔項 6 1〕

前記肝外核酸標的がウイルス核酸である、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 6 2〕

前記肝外核酸標的が、A T G L、C D 4 0、T N F - 、C D 3 6、D M P K、D N M 2、D M D、D U X 4、L M N A、Z F N 9、S G L T 2 及び G C C R から選択される、請求項 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 6 3〕

前記肝外核酸標的が、アンドロゲン受容体 ( A R )、A N G P T L 3、D G A T 2、e I F 4 E、第 X I 因子、F G F R 4、G C C R、G C G R、G H R、P T P 1 B、S M R T、S T A T 3、T h e m 1、T R P V 4、F T O、M C 4 R、T M E M 1 8、K C T D 1 5、G N P D A 2、S H 2 B 1、M T C H 2、N E G R 1、B D N F、E T V 5、レプチン、レプチン受容体、F A I M 2、K C N M A 1、M A F、N R X N 3、T F A P 2 B、M S R A、A G P A T 2、B S C L 2、A K T 2、P P A R、L M N A、Z M P S T

E24、DGAT1、TNF、IL-6、レジスチン、PAI-1、TBC1D1、METAP2、VEGF、AIF-1、JNK1、CB1、RIP140、TIF2、ANGPT1、ANGPT2、EIF4EBP2、CDK5、SLC13A5、ペリリピン1、ペリリピン2、ペリリピン3、ペリリピン4、HGF、GDF3、TNKS、KATNA1、ChREBP、ATF4、BASP-1、NNMTから選択される、請求項1~58のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項64〕

前記肝外核酸標的が、アンドロゲン受容体(AR)、ANGPTL3、DGAT2、EIF4E、第XI因子、FGFR4、GCCR、GCGR、GHR、PTP1B、SMRT、STAT3、Them1、TRPV4、FTO、MC4R、TMEM18、KCTD15、GNPDA2、SH2B1、MTCH2、NEGR1、BDNF、ETV5、レプチン、レプチン受容体、FAIM2、KCNMA1、MAF、NRXN3、TFAP2B、MSRA、AGPAT2、BSC12、AKT2、PPAR、LMNA、ZMPSTE24、DGAT1、TNF、IL-6、レジスチン、PAI-1、TBC1D1、METAP2、VEGF、AIF-1、JNK1、CB1、RIP140、TIF2、ANGPT1、ANGPT2、EIF4EBP2、CDK5、SLC13A5、ペリリピン1、ペリリピン2、ペリリピン3、ペリリピン4、HGF、GDF3、TNKS、KATNA1、ChREBP、ATF4、BASP-1、NNMTのいずれか以外である、請求項1~61のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項65〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、前記肝外核酸標的の核酸塩基配列に対して、前記修飾オリゴヌクレオチドの全核酸塩基配列にわたって比較したとき、少なくとも80%相補的である核酸塩基配列を有する、請求項1~64のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項66〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、前記肝外核酸標的の核酸塩基配列に対して、前記修飾オリゴヌクレオチドの全核酸塩基配列にわたって比較したとき、少なくとも90%相補的である核酸塩基配列を有する、請求項65に記載の二本鎖。

〔項67〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、前記肝外核酸標的の核酸塩基配列に対して、前記修飾オリゴヌクレオチドの全核酸塩基配列にわたって比較したとき、100%相補的である核酸塩基配列を有する、請求項65に記載の二本鎖。

〔項68〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも8個の連続した核酸塩基を有する、請求項1~55のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項69〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも9個の連続した核酸塩基を有する、請求項1~55のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項70〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも10個の連続した核酸塩基を有する、請求項1~55のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項71〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる、請求項1~55のいずれか一項に記



載の二本鎖。

〔項 7 2〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22 または 23 の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも 12 個の連続した核酸塩基を有する、請求項 1 ~ 55 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 7 3〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、いかなる 2' - デオキシヌクレオシドも有していない、請求項 1 ~ 72 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 7 4〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 1 ~ 72 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 7 5〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 74 に記載の二本鎖。

〔項 7 6〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 75 に記載の二本鎖。

〔項 7 7〕

前記第 1 の修飾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修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、前記 2' - 4' 架橋は、 $-O-CH_2-$  及び  $-O-CH(CH_3)-$  から選択される、請求項 76 に記載の二本鎖。

〔項 7 8〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾非二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 73 ~ 77 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 7 9〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、2' - MOE または 2' - O - メチル修飾糖部分を含む非二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 78 に記載の二本鎖。

〔項 8 0〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 73 ~ 79 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 8 1〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ、PNA、F-HNA、THP または修飾 THP から選択される糖代替物を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 80 に記載の二本鎖。

〔項 8 2〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、  
1 ~ 5 個の結合された 5' - ヌクレオシドからなる 5' 領域と、  
6 ~ 10 個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、  
1 ~ 5 個の結合された 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域とを有する糖モチーフを含み、  
前記 5' 領域、前記 3' 領域及び前記中央領域の前記ヌクレオシドは、連続しており、前記中央領域ヌクレオシドのそれぞれは、非修飾 DNA 糖部分を含む、請求項 1 ~ 72 または 74 ~ 81 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 8 3〕

前記 5' 領域ヌクレオシドのそれぞれ及び前記 3' 領域ヌクレオシドのそれぞれが修飾糖部分を含む、請求項 82 に記載の二本鎖。

〔項 8 4〕

前記第 1 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、請求項 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 8 5〕

前記第 1 の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、請求項 8 4 に記載の二本鎖。

〔項 8 6〕

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、請求項 8 4 または 8 5 に記載の二本鎖。

〔項 8 7〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項 8 4 または 8 6 に記載の二本鎖。

〔項 8 8〕

各ヌクレオシド間結合が、非修飾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 8 7 に記載の二本鎖。

〔項 8 9〕

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、請求項 8 5 に記載の二本鎖。

〔項 9 0〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾核酸塩基を含む、請求項 1 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 9 1〕

前記第 1 の修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、請求項 9 0 に記載の二本鎖。

〔項 9 2〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドの各核酸塩基が、非修飾核酸塩基であるか、5 - メチルシトシンであるかのいずれかである、請求項 1 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 9 3〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、12 ~ 22 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 9 4〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、12 ~ 20 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 9 5〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、14 ~ 20 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 9 6〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、16 ~ 20 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 9 7〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、18 ~ 20 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 9 8〕

前記第 1 の修飾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る、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 9 9〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、19 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 100〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、18 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 101〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、17個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項1～92のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項102〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、16個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項1～92のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項103〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、いかなる2'デオキシヌクレオシドも有していない、請求項1～102のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項104〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項1～103のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項105〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項104に記載の二本鎖。

〔項106〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項105に記載の二本鎖。

〔項107〕

前記第2の修飾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修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、前記2'-4'架橋は、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、請求項106に記載の二本鎖。

〔項108〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾非二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項103～107のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項109〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、2'-MOEまたは2'-O-メチル修飾を含む非二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項108に記載の二本鎖。

〔項110〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、2'-OMeを含むヌクレオシドを全く含まない、請求項103～109のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項111〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項103～110のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項112〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ、PNA、F-HNA、THPまたは修飾THPから選択される糖代替物を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項111に記載の二本鎖。

〔項113〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、  
1～5個の結合された5'-ヌクレオシドからなる5'領域と、  
6～10個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、  
1～5個の結合された3'領域ヌクレオシドからなる3'領域とを含む糖モチーフを有し、

前記5'領域、前記3'領域及び前記中央領域の前記ヌクレオシドは、連続しており、前記中央領域ヌクレオシドのそれぞれは、非修飾2'-デオキシ糖部分を含む、請求項104～112のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項114〕

前記5'領域ヌクレオシドのそれぞれ及び前記3'領域ヌクレオシドのそれぞれが修飾糖部分を含む、請求項113に記載の二本鎖。

〔項 1 1 5〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの前記 5' 領域ヌクレオシド及び前記 3' 領域ヌクレオシドが、F-RNA 修飾ヌクレオシド、2'-MOE 修飾ヌクレオシド、LNA ヌクレオシド及び cEt ヌクレオシドから選択される、請求項 1 1 4 に記載の二本鎖。

〔項 1 1 6〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、2'-デオキシヌクレオシド及び 2'-MOE 修飾ヌクレオシドを交互に含む糖モチーフを有する、請求項 1 0 4 ~ 1 1 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 1 1 7〕

前記第 2 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、請求項 1 0 3 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 1 1 8〕

前記第 2 の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、請求項 1 1 7 に記載の二本鎖。

〔項 1 1 9〕

前記第 2 の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ロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 1 1 7 または 1 1 8 に記載の二本鎖。

〔項 1 2 0〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項 1 1 7 または 1 1 9 に記載の二本鎖。

〔項 1 2 1〕

前記第 2 のオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、非修飾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 2 0 に記載の二本鎖。

〔項 1 2 2〕

前記第 2 の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、請求項 1 1 8 に記載の二本鎖。

〔項 1 2 3〕

前記第 2 のオリゴヌクレオチドが、非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む中央領域を有する、請求項 1 1 7 または 1 1 9 ~ 1 2 1 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 1 2 4〕

前記第 2 のオリゴヌクレオチドが、一端または両端に、1 または 2 個の末端ホスホロチオエート結合を有する、請求項 1 2 3 に記載の二本鎖。

〔項 1 2 5〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾核酸塩基を含む、請求項 1 0 3 ~ 1 2 4 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 1 2 6〕

前記第 2 の修飾核酸塩基が 5-メチルシトシンである、請求項 1 2 5 に記載の二本鎖。

〔項 1 2 7〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドの各核酸塩基が、非修飾核酸塩基であるか、5-メチルシトシンであるかのいずれかである、請求項 1 0 3 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 1 2 8〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 2 2 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 0 3 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 1 2 9〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 2 0 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 0 3 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 1 3 0〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 4 ~ 2 0 個の結合されたヌクレオシドからなる

る、請求項 103 ~ 127 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 131〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、16 ~ 20 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 103 ~ 127 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 132〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、18 ~ 20 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 103 ~ 127 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 133〕

前記第 2 の修飾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る、請求項 103 ~ 127 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 134〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、19 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 103 ~ 127 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 135〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、18 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 103 ~ 127 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 136〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、17 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 103 ~ 127 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 137〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、16 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 103 ~ 127 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 138〕

前記コンジュゲートリンカーが 1 ~ 5 個のリンカーヌクレオシドを含む、請求項 1 ~ 137 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 139〕

前記コンジュゲートリンカーが 3 個のリンカーヌクレオシドを含む、請求項 138 に記載の二本鎖。

〔項 140〕

前記 3 個のリンカーヌクレオシドが TCA モチーフを有する、請求項 139 に記載の二本鎖。

〔項 141〕

1 ~ 5 個のリンカーヌクレオシドが TCA モチーフを含まない、請求項 138 に記載の二本鎖。

〔項 142〕

前記コンジュゲート基がリンカーヌクレオシドを含まない、請求項 1 ~ 137 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 143〕

前記コンジュゲートリンカーがヘキシルアミノ基を含む、請求項 1 ~ 142 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 144〕

前記コンジュゲートリンカーがポリエチレングリコール基を含む、請求項 1 ~ 143 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 145〕

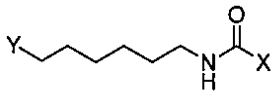
前記コンジュゲートリンカーがトリエチレングリコール基を含む、請求項 1 ~ 144 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 146〕

前記コンジュゲートリンカーがリン酸基を含む、請求項 1 ~ 145 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 147〕

前記コンジュゲートリンカーが、  
【化 1】



を含み、

X は、前記コンジュゲート部分に直接的または間接的に結合し、

Y は、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドに直接的または間接的に結合している、請求項 1 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 1 4 8〕

X が O を含む、請求項 1 4 7 に記載の二本鎖。

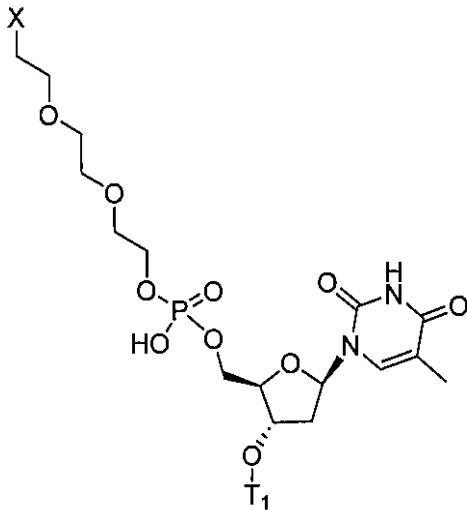
〔項 1 4 9〕

Y がリン酸基を含む、請求項 1 4 7 または 1 4 8 に記載の二本鎖。

〔項 1 5 0〕

前記コンジュゲートリンカーが、

【化 2】



を含み、

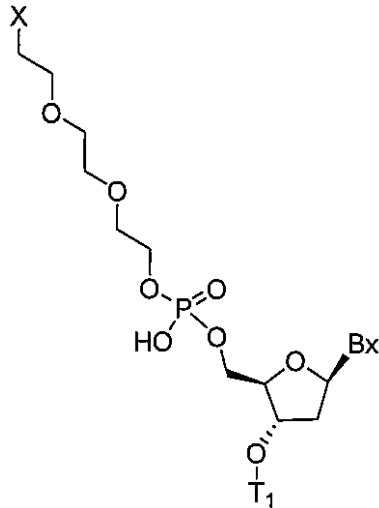
X は、前記コンジュゲート部分に直接的または間接的に結合し、

T<sub>1</sub> は、結合基、ヌクレオシドまたは修飾オリゴヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 1 5 1〕

前記コンジュゲートリンカーが、

## 【化 3】



を含み、

Xは、前記コンジュゲート部分に直接的または間接的に結合し、

T<sub>1</sub>は、ヌクレオチドまたは修飾オリゴヌクレオチドを含み、B<sub>x</sub>は、修飾または非修飾核酸塩基である、請求項1～146のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項152〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの5'末端で第3の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～151のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項153〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの5'末端で第4の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～151のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項154〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの5'末端で第5の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～151のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項155〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの3'末端で第3の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～151のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項156〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの3'末端で第4の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～151のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項157〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの3'末端で第5の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～151のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項158〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの5'末端で第6の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～151のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項159〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの3'末端で第6の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～151のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項160〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの非修飾ヌクレオシドに結合している、請求項1～151のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項161〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの5'末端で前記第2の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～160のいずれか一項に記載の二本

鎖。

〔項 162〕

前記コンジュゲート基が、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの3'末端で前記第2の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項1～160のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 163〕

末端基を含む、請求項1～162のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 164〕

請求項1～163のいずれか一項に記載の二本鎖からなる、アンチセンス化合物。

〔項 165〕

請求項1～163のいずれか一項に記載の二本鎖を含む、アンチセンス化合物。

〔項 166〕

RNase Hアンチセンス化合物である、請求項164または165に記載のアンチセンス化合物。

〔項 167〕

RNAiアンチセンス化合物である、請求項164または165に記載のアンチセンス化合物。

〔項 168〕

前記肝外核酸標的の量または活性を、標準セルアッセイで1.0 nMの濃度で試験したとき、少なくとも20%減少させることができる、請求項164～167のいずれか一項に記載のアンチセンス化合物。

〔項 169〕

前記肝外核酸標的の量または活性を、標準セルアッセイで少なくとも40%減少させることができる、請求項168に記載のアンチセンス化合物。

〔項 170〕

前記肝外核酸標的の量または活性を、標準セルアッセイで少なくとも80%減少させることができる、請求項168に記載のアンチセンス化合物。

〔項 171〕

前記肝外核酸標的の肝外組織における量または活性を、標準動物実験で100 mg/kgの用量で与えたとき、少なくとも20%減少させることができる、請求項164～170のいずれか一項に記載のアンチセンス化合物。

〔項 172〕

前記肝外核酸標的の前記肝外組織における量または活性を少なくとも40%減少させることができる、請求項171に記載のアンチセンス化合物。

〔項 173〕

前記肝外核酸標的の前記肝外組織における量または活性を少なくとも80%減少させることができる、請求項171に記載のアンチセンス化合物。

〔項 174〕

前記肝外核酸標的のRNAプロセッシングを変更する、請求項164または165に記載のアンチセンス化合物。

〔項 175〕

請求項1～163のいずれか一項に記載の二本鎖に細胞を接触させることを含む、方法。

〔項 176〕

請求項164～174のいずれか一項に記載のアンチセンス化合物に細胞を接触させることを含む、方法。

〔項 177〕

細胞中の肝外核酸標的の量または活性を調節する方法であって、前記細胞を請求項1～174のいずれか一項に記載の二本鎖またはアンチセンス化合物に接触させることを含む、それにより、前記細胞中の前記肝外核酸標的の量または活性を調節する、前記方法。



[ 項 1 7 8 ]

前記肝外核酸標的の前記量または活性が減少する、請求項 1 7 7 に記載の方法。

[ 項 1 7 9 ]

前記細胞が *in vitro* である、請求項 1 7 5 ~ 1 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項 1 8 0 ]

前記細胞が動物内にある、請求項 1 7 5 ~ 1 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

[ 項 1 8 1 ]

前記動物がヒトである、請求項 1 8 0 に記載の方法。

[ 項 1 8 2 ]

細胞中の肝臓核酸標的の量または活性を調節する方法であって、前記細胞を請求項 1 ~ 1 7 4 のいずれか一項に記載の二本鎖またはアンチセンス化合物に接触させることを含み、それにより、前記細胞中の前記肝臓核酸標的の量または活性を調節する、前記方法。

[ 項 1 8 3 ]

前記肝外核酸標的の前記量または活性が減少する、請求項 1 8 2 に記載の方法。

[ 項 1 8 4 ]

前記細胞が *in vitro* である、請求項 1 8 2 または 1 8 3 に記載の方法。

[ 項 1 8 5 ]

前記細胞が動物内にある、請求項 1 8 2 または 1 8 3 に記載の方法。

[ 項 1 8 6 ]

前記動物がヒトである、請求項 1 8 5 に記載の方法。

[ 項 1 8 7 ]

請求項 1 ~ 1 6 3 のいずれか一項に記載の二本鎖と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

[ 項 1 8 8 ]

請求項 1 6 4 ~ 1 7 4 のいずれか一項に記載のアンチセンス化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

[ 項 1 8 9 ]

請求項 1 8 7 または 1 8 8 に記載の医薬組成物を動物に投与することを含む、方法。

[ 項 1 9 0 ]

肝外核酸標的に関連する疾患を治療する方法であって、前記肝外核酸標的に関連する疾患を発症している個体またはそのリスクのある個体に、治療上有効な量の請求項 1 8 7 または 1 8 8 に記載の医薬組成物を投与することを含み、これにより、前記肝外核酸標的に関連する疾患を治療する、前記方法。

[ 項 1 9 1 ]

前記肝外核酸標的が、ATGL、CD40、CD36、DMPK、DNM2、DMD、DUX4、LMNA、ZFN9、SGLT2 または GCCR から選択される、請求項 1 9 0 に記載の方法。

[ 項 1 9 2 ]

前記肝外核酸標的の転写産物が、アンドロゲン受容体 (AR)、ANGPTL3、DGAT2、eIF4E、第 XI 因子、FGFR4、GCCR、GCGR、GHR、PTP1B、SMRT、STAT3、Them1、TRPV4、FTO、MC4R、TMEM18、KCTD15、GNPDA2、SH2B1、MTCH2、NEGR1、BDNF、ETV5、レプチン、レプチン受容体、FAIM2、KCNMA1、MAF、NRXN3、TFAP2B、MSRA、AGPAT2、BSC12、AKT2、PPAR、LMNA、ZMPSTE24、DGAT1、TNF、IL-6、レジスチン、PAI-1、TBC1D1、METAP2、VEGF、AIF-1、JNK1、CB1、RIP140、TIF2、ANGPT1、ANGPT2、EIF4EBP2、CDK5、SLC13A5、ペリリピン1、ペリリピン2、ペリリピン3、ペリリピン4、HGF、GDF3、TNKS、KATNA1、ChREBP、ATF4、BASP-1、NNMT から選択される、請

求項 190 に記載の方法。

〔項 193〕

前記肝外核酸標的の転写産物が、アンドロゲン受容体 (AR)、ANGPTL3、DGAT2、EIF4E、第 XI 因子、FGFR4、GCCR、GCCR、GHR、PTP1B、SMRT、STAT3、Them1、TRPV4、FTO、MC4R、TMEM18、KCTD15、GNPDA2、SH2B1、MTCH2、NEGR1、BDNF、ETV5、レプチン、レプチン受容体、FAIM2、KCNMA1、MAF、NRXN3、TFAP2B、MSRA、AGPAT2、BSC12、AKT2、PPAR、LMNA、ZMPSTE24、DGAT1、TNF、IL-6、レジスチン、PAI-1、TBC1D1、METAP2、VEGF、AIF-1、JNK1、CB1、RIP140、TIF2、ANGPT1、ANGPT2、EIF4EBP2、CDK5、SLC13A5、ペリリピン1、ペリリピン2、ペリリピン3、ペリリピン4、HGF、GDF3、TNKS、KATNA1、ChREBP、ATF4、BASP-1、NNMT から選択されない、請求項 190 に記載の方法。

〔項 194〕

肝外核酸標的に関連する疾患の少なくとも 1 つの症状が改善する、請求項 190 ~ 193 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 195〕

前記疾患が、糖尿病、メタボリックシンドローム、心臓病、筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィーまたは眼咽頭型筋ジストロフィーから選択される、請求項 190 ~ 194 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 196〕

前記肝外核酸標的の量または活性が、肝臓以外の少なくとも 1 種の組織種で調節される、請求項 189 ~ 195 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 197〕

前記肝外核酸標的の量または活性が、少なくとも 2 種の組織種で調節される、請求項 196 に記載の方法。

〔項 198〕

前記少なくとも 2 種の組織種のうちの少なくとも 1 種が、肝臓、骨格筋、心筋、平滑筋、脂肪、白色脂肪、脾臓、骨、腸、副腎、精巣、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、皮膚、子宮、膀胱、脳、糸球体、遠位尿細管上皮、乳房、肺、心臓、腎臓、神経節、前頭皮質、脊髄、三叉神経節、座骨神経、後根神経節、副睾丸脂肪、横隔膜及び結腸から選択される、請求項 197 に記載の方法。

〔項 199〕

少なくとも 2 種の組織種が、肝臓、骨格筋、心筋、平滑筋、脂肪、白色脂肪、脾臓、骨、腸、副腎、精巣、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、皮膚、子宮、膀胱、脳、糸球体、遠位尿細管上皮、乳房、肺、心臓、腎臓、神経節、前頭皮質、脊髄、三叉神経節、座骨神経、後根神経節、副睾丸脂肪、横隔膜及び結腸から選択される、請求項 198 に記載の方法。

〔項 200〕

治療上有効な量の請求項 187 または 188 に記載の医薬組成物を対象に投与することを含み、これにより、2 種以上の組織中の標的核酸の量または活性を調節する、多組織疾患または病態を治療する方法。

〔項 201〕

治療上有効な量の請求項 187 または 188 に記載の医薬組成物を対象に投与することを含み、これにより、2 種以上の細胞型中の標的核酸の量または活性を調節する、疾患または病態を治療する方法。

〔項 202〕

治療上有効な量の請求項 187 または 188 に記載の医薬組成物を対象に投与すること

を含み、これにより、2種以上の細胞型中の標的核酸の量または活性を調節する、多組織疾患または病態を治療する方法。

〔項203〕

前記2種以上の細胞型が、肝細胞、白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞、脂肪細胞、マクロファージ、がん細胞、腫瘍細胞、平滑筋細胞、リンパ球及び心筋細胞から選択される、請求項201または202に記載の方法。

〔項204〕

前記医薬組成物が皮下投与される、請求項189～203のいずれか一項に記載の方法。

〔項205〕

前記医薬組成物が静脈内投与される、請求項189～203のいずれか一項に記載の方法。

〔項206〕

前記医薬組成物が非経口投与される、請求項189～203のいずれか一項に記載の方法。

〔項207〕

前記医薬組成物が腹腔内投与される、請求項189～203のいずれか一項に記載の方法。

〔項208〕

第1のオリゴマー化合物及び第2のオリゴマー化合物を含む二本鎖であって、前記第1のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオシドからなる第1の修飾オリゴヌクレオチドを含み、かつ前記第2のオリゴマー化合物の核酸塩基配列及びCNSまたは神経系で発現している肝外核酸標的に相補的な核酸塩基配列を有し、前記第2のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオシド及びコンジュゲート基からなる第2の修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記コンジュゲート基は、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、前記コンジュゲート部分は、脂質、ビタミン、ステロイド、 $C_5 \sim C_{30}$  飽和アルキル基、 $C_5 \sim C_{30}$  不飽和アルキル基、脂肪酸及び親油基から選択され、前記コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの切断可能部分を含む、前記二本鎖。

〔項209〕

第1のオリゴマー化合物及び第2のオリゴマー化合物を含む二本鎖であって、前記第1のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオシドからなる第1の修飾オリゴヌクレオチドを含み、かつ前記第2のオリゴマー化合物の核酸塩基配列、ならびにCNSまたは神経系及び肝細胞で発現している肝外核酸標的に相補的な核酸塩基配列を有し、前記第2のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオシド及びコンジュゲート基からなる第2の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は

5'末端の1～4個の2'-Oメチル-修飾ヌクレオシド；

それぞれが非修飾RNA糖部分を含む10～15個の中央ヌクレオシド；及び

3'末端の1～4個の2'-Oメチル-修飾ヌクレオシド以外の糖モチーフを有し、

前記コンジュゲート基は、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、

前記コンジュゲート部分は、脂質、ビタミン、ステロイド、 $C_5 \sim C_{30}$  飽和アルキル基、 $C_5 \sim C_{30}$  不飽和アルキル基、脂肪酸及び親油基から選択され、前記コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの切断可能部分を含む、前記二本鎖。

〔項210〕

第1のオリゴマー化合物及び第2のオリゴマー化合物を含む二本鎖であって、前記第1のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオシドからなる第1の修飾オリゴヌクレオチドを含み、かつ前記第2のオリゴマー化合物の核酸塩基配列及びCNSまたは神経系で発現している肝外核酸標的または肝臓核酸標的に相補的な核酸塩基配

列を有し、

前記第2のオリゴマー化合物は、10～30個の結合されたヌクレオシド及びコンジュゲート基からなる第2の修飾オリゴヌクレオチドを含み、

前記コンジュゲート基は、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、

前記コンジュゲート部分は、脂質、ステロイド、 $C_5 \sim C_{30}$  飽和アルキル基、 $C_5 \sim C_{30}$  不飽和アルキル基、脂肪酸、及びビタミン以外の親油基から選択され、前記コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの切断可能部分を含む、前記二本鎖。

〔項211〕

前記肝外核酸標的が、肝臓で有意なレベルで発現していない、請求項208～210のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項212〕

前記肝外核酸標的が、肝臓で有意なレベルで発現している、請求項208～211のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項213〕

前記肝外核酸標的が、少なくとも2種の肝外細胞型で発現している、請求項208～212のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項214〕

前記肝外核酸標的が、少なくとも3種の肝外細胞型で発現している、請求項208～213のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項215〕

前記肝外核酸標的が、少なくとも4種の肝外細胞型で発現している、請求項208～214のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項216〕

前記肝外核酸標的がマクロファージで発現している、請求項208～215のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項217〕

前記肝外核酸標的ががん細胞で発現している、請求項208～215のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項218〕

前記肝外核酸標的が腫瘍細胞で発現している、請求項208～215のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項219〕

前記肝外核酸標的がリンパ球で発現している、請求項208～215のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項220〕

前記肝外核酸標的が、神経節、前頭皮質、脊髄、三叉神経節、座骨神経または後根神経節から選択される少なくとも1種の肝外組織で発現している、請求項208～219のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項221〕

前記肝外核酸標的が脳で発現している、請求項208～219のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項222〕

前記肝外核酸標的が糸球体で発現している、請求項208～219のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項223〕

前記肝外核酸標的が遠位尿細管上皮で発現している、請求項208～219のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項224〕

前記肝外核酸標的が神経節で発現している、請求項208～219のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 2 5〕

前記肝外核酸標的が前頭皮質で発現している、請求項 2 0 8 ~ 2 1 9 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 2 6〕

前記肝外核酸標的が脊髄で発現している、請求項 2 0 8 ~ 2 1 9 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 2 7〕

前記肝外核酸標的が三叉神経節で発現している、請求項 2 0 8 ~ 2 1 9 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 2 8〕

前記肝外核酸標的が座骨神経で発現している、請求項 2 0 8 ~ 2 1 9 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 2 9〕

前記肝外核酸標的が後根神経節で発現している、請求項 2 0 8 ~ 2 1 9 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 3 0〕

前記肝外核酸標的が内因性 RNA 転写産物である、請求項 2 0 8 ~ 2 2 9 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 3 1〕

前記 RNA 転写産物が pre-mRNA である、請求項 2 3 0 に記載の二本鎖。

〔項 2 3 2〕

前記 RNA 転写産物が mRNA である、請求項 2 3 0 に記載の二本鎖。

〔項 2 3 3〕

前記 RNA 転写産物が毒性 RNA である、請求項 2 3 0 に記載の二本鎖。

〔項 2 3 4〕

前記 RNA 転写産物が非コード RNA である、請求項 2 3 0 に記載の二本鎖。

〔項 2 3 5〕

前記 RNA 転写産物が microRNA である、請求項 2 3 0 に記載の二本鎖。

〔項 2 3 6〕

前記肝外核酸標的がウイルス核酸である、請求項 2 0 8 ~ 2 3 0 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 3 7〕

前記肝外核酸標的が、ATGL、CD40、TNF-、CD36、DMPK、DNM2、DMD、DUX4、LMNA、ZFN9、SGLT2 及びGCCR から選択される、請求項 2 0 8 ~ 2 3 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 3 8〕

前記肝外核酸標的が、アンドロゲン受容体 (AR)、ANGPTL3、DGAT2、EIF4E、第 XI 因子、FGFR4、GCCR、GCGR、GHR、PTP1B、SMRT、STAT3、Them1、TRPV4、FTO、MC4R、TMEM18、KCTD15、GNPDA2、SH2B1、MTCH2、NEGR1、BDNF、ETV5、レプチン、レプチン受容体、FAIM2、KCNMA1、MAF、NRXN3、TFAP2B、MSRA、AGPAT2、BSC12、AKT2、PPAR、LMNA、ZMPSTE24、DGAT1、TNF、IL-6、レジスチン、PAI-1、TBC1D1、METAP2、VEGF、AIF-1、JNK1、CB1、RIP140、TIF2、ANGPT1、ANGPT2、EIF4EBP2、CDK5、SLC13A5、ペリリピン1、ペリリピン2、ペリリピン3、ペリリピン4、HGF、GDF3、TNKS、KATNA1、ChREBP、ATF4、BASP-1、NNMT から選択される、請求項 2 0 8 ~ 2 3 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 3 9〕

前記肝外核酸標的が、アンドロゲン受容体 (AR)、ANGPTL3、DGAT2、e

IF4E、第XI因子、FGFR4、GCCR、GCGR、GHR、PTP1B、SMRT、STAT3、Them1、TRPV4、FTO、MC4R、TMEM18、KCTD15、GNPDA2、SH2B1、MTCH2、NEGR1、BDNF、ETV5、レプチン、レプチン受容体、FAIM2、KCNMA1、MAF、NRXN3、TFAP2B、MSRA、AGPAT2、BSC12、AKT2、PPAR、LMNA、ZMPSTE24、DGAT1、TNF、IL-6、レジスチン、PAI-1、TBC1D1、METAP2、VEGF、AIF-1、JNK1、CB1、RIP140、TIF2、ANGPT1、ANGPT2、EIF4EBP2、CDK5、SLC13A5、ペリリピン1、ペリリピン2、ペリリピン3、ペリリピン4、HGF、GDF3、TNKS、KATNA1、ChREBP、ATF4、BASP-1、NNMTのいずれか以外である、請求項208～238のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項240〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、前記肝外核酸標的の核酸塩基配列に対して、前記修飾オリゴヌクレオチドの全核酸塩基配列にわたって比較したとき、少なくとも80%相補的である核酸塩基配列を有する、請求項208～239のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項241〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、前記肝外核酸標的の核酸塩基配列に対して、前記修飾オリゴヌクレオチドの全核酸塩基配列にわたって比較したとき、少なくとも90%相補的である核酸塩基配列を有する、請求項240に記載の二本鎖。

〔項242〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、前記肝外核酸標的の核酸塩基配列に対して、前記修飾オリゴヌクレオチドの全核酸塩基配列にわたって比較したとき、100%相補的である核酸塩基配列を有する、請求項240に記載の二本鎖。

〔項243〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも8個の連続した核酸塩基を有する、請求項208～230のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項244〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも9個の連続した核酸塩基を有する、請求項208～230のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項245〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも10個の連続した核酸塩基を有する、請求項208～230のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項246〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる、請求項208～230のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項247〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23の核酸塩基配列のいずれかのうちの少なくとも12個の連続した核酸塩基を有する、請求項208～230のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項248〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、いかなる2'-デオキシヌクレオシドも有していない、請求項208~247のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項249〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項208~248のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項250〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項249に記載の二本鎖。

〔項251〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項250に記載の二本鎖。

〔項252〕

前記第1の修飾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修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、前記2'-4'架橋は、 $-O-CH_2-$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、請求項251に記載の二本鎖。

〔項253〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾非二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項249~252のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項254〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、2'-MOEまたは2'-O-メチル修飾糖部分を含む非二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項253に記載の二本鎖。

〔項255〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項248~254のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項256〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ、PNA、F-HNA、THPまたは修飾THPから選択される糖代替物を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも1つ含む、請求項255に記載の二本鎖。

〔項257〕

前記第1の修飾オリゴヌクレオチドが、  
1~5個の結合された5'-ヌクレオシドからなる5'領域と、  
6~10個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、  
1~5個の結合された3'領域ヌクレオシドからなる3'領域とを有する糖モチーフを含み、  
前記5'領域、前記3'領域及び前記中央領域の前記ヌクレオシドは、連続しており、前記中央領域ヌクレオシドのそれぞれは、非修飾DNA糖部分を含む、請求項208~256のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項258〕

前記5'領域ヌクレオシドのそれぞれ及び前記3'領域ヌクレオシドのそれぞれが修飾糖部分を含む、請求項257に記載の二本鎖。

〔項259〕

前記第1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、請求項208~258のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項260〕

前記第1の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、請求項259に記載の二本鎖。

〔項261〕

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、請求項258または259に記載の二本鎖。

〔項 2 6 2〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項 2 5 9 または 2 6 1 に記載の二本鎖。

〔項 2 6 3〕

各ヌクレオシド間結合が、非修飾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 2 6 2 に記載の二本鎖。

〔項 2 6 4〕

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、請求項 2 6 1 に記載の二本鎖。

〔項 2 6 5〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾核酸塩基を含む、請求項 2 0 8 ~ 2 6 4 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 6 6〕

前記第 1 の修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、請求項 2 6 5 に記載の二本鎖。

〔項 2 6 7〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドの各核酸塩基が、非修飾核酸塩基であるか、5 - メチルシトシンであるかのいずれかである、請求項 2 0 8 ~ 2 6 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 6 8〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 2 2 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 6 9〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 2 0 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 7 0〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 4 ~ 2 0 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 7 1〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 6 ~ 2 0 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 7 2〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 8 ~ 2 0 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 7 3〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、2 0 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 7 4〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 9 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 7 5〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 8 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 7 6〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 7 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 7 7〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、1 6 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 0 8 ~ 2 6 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 2 7 8〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、いかなる 2 ' デオキシヌクレオシドも有してい



ない、請求項 208 ~ 277 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 279〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 208 ~ 277 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 280〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 279 に記載の二本鎖。

〔項 281〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 280 に記載の二本鎖。

〔項 282〕

前記第 2 の修飾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修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、前記 2' - 4' 架橋は、 $-O-CH_2-$  及び  $-O-CH(CH_3)-$  から選択される、請求項 281 に記載の二本鎖。

〔項 283〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、修飾非二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 279 ~ 282 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 284〕

前記第 1 の修飾オリゴヌクレオチドが、2' - MOE または 2' - O - メチル修飾を含む非二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 283 に記載の二本鎖。

〔項 285〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、2' - OMe を含むヌクレオシドを全く含まない、請求項 278 ~ 284 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 286〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 278 ~ 285 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 287〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ、PNA、F-HNA、THP または修飾 THP から選択される糖代替物を含む修飾ヌクレオシドを少なくとも 1 つ含む、請求項 286 に記載の二本鎖。

〔項 288〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、  
1 ~ 5 個の結合された 5' - ヌクレオシドからなる 5' 領域と、  
6 ~ 10 個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、  
1 ~ 5 個の結合された 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域とを有する糖モチーフを含み、

前記 5' 領域、前記 3' 領域及び前記中央領域の前記ヌクレオシドは、連続しており、前記中央領域ヌクレオシドのそれぞれは、非修飾 2' - デオキシ糖部分を含む、請求項 287 ~ 287 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 289〕

前記 5' 領域ヌクレオシドのそれぞれ及び前記 3' 領域ヌクレオシドのそれぞれが修飾糖部分を含む、請求項 288 に記載の二本鎖。

〔項 290〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの前記 5' 領域ヌクレオシド及び前記 3' 領域ヌクレオシドが、F-RNA 修飾ヌクレオシド、2' - MOE 修飾ヌクレオシド、LNA ヌクレオシド及び cEt ヌクレオシドから選択される、請求項 289 に記載の二本鎖。

〔項 291〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、2' - デオキシヌクレオシド及び 2' - MOE 修飾ヌクレオシドを交互に含む糖モチーフを有する、請求項 287 ~ 284 のいずれか一

項に記載の二本鎖。

〔項 292〕

前記第2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、請求項287～291のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 293〕

前記第2の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、請求項292に記載の二本鎖。

〔項 294〕

前記第2の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ロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項292または293に記載の二本鎖。

〔項 295〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項292または294に記載の二本鎖。

〔項 296〕

前記第2のオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、非修飾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295に記載の二本鎖。

〔項 297〕

前記第2の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、請求項294に記載の二本鎖。

〔項 298〕

前記第2のオリゴヌクレオチドが、非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む中央領域を有する、請求項294または296に記載の二本鎖。

〔項 299〕

前記第2のオリゴヌクレオチドが、一端または両端に、1または2個の末端ホスホロチオエート結合を有する、請求項298に記載の二本鎖。

〔項 300〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾核酸塩基を含む、請求項243～299のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 301〕

前記第2の修飾核酸塩基が5-メチルシトシンである、請求項300に記載の二本鎖。

〔項 302〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドの各核酸塩基が、非修飾核酸塩基であるか、5-メチルシトシンであるかのいずれかである、請求項243～301のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 303〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、12～22個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項243～302のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 304〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、12～20個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項243～302のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 305〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、14～20個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項243～302のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 306〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、16～20個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項243～302のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 307〕

前記第2の修飾オリゴヌクレオチドが、18～20個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項243～302のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 0 8 〕

前記第 2 の修飾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る、請求項 2 4 3 ~ 3 0 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 0 9 〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、19 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 4 3 ~ 3 0 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 1 0 〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、18 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 4 3 ~ 3 0 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 1 1 〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、17 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 4 3 ~ 3 0 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 1 2 〕

前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドが、16 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 2 4 3 ~ 3 0 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 1 3 〕

前記コンジュゲートリンカーが 1 ~ 5 個のリンカーヌクレオシドを含む、請求項 2 0 8 ~ 3 1 2 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 1 4 〕

前記コンジュゲートリンカーが 3 個のリンカーヌクレオシドを含む、請求項 3 1 3 に記載の二本鎖。

〔項 3 1 5 〕

前記 3 個のリンカーヌクレオシドが T C A モチーフを有する、請求項 3 1 4 に記載の二本鎖。

〔項 3 1 6 〕

1 ~ 5 個のリンカーヌクレオシドが T C A モチーフを含まない、請求項 3 1 3 に記載の二本鎖。

〔項 3 1 7 〕

前記コンジュゲート基がリンカーヌクレオシドを含まない、請求項 2 0 8 ~ 3 1 6 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 1 8 〕

前記コンジュゲートリンカーがヘキシルアミノ基を含む、請求項 2 0 8 ~ 3 1 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 1 9 〕

前記コンジュゲートリンカーがポリエチレングリコール基を含む、請求項 2 0 8 ~ 3 1 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 2 0 〕

前記コンジュゲートリンカーがトリエチレングリコール基を含む、請求項 2 0 8 ~ 3 1 7 のいずれか一項に記載の二本鎖。

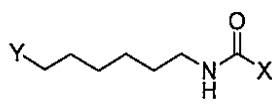
〔項 3 2 1 〕

前記コンジュゲートリンカーがリン酸基を含む、請求項 2 0 8 ~ 3 2 1 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 3 2 2 〕

前記コンジュゲートリンカーが、

【化 4 〕



を含み、

Xは、前記コンジュゲート部分に直接的または間接的に結合し、

Yは、前記第2の修飾オリゴヌクレオチドに直接的または間接的に結合している、請求項208～318のいずれか一項に記載の二本鎖。

[項323]

XがOを含む、請求項322に記載の二本鎖。

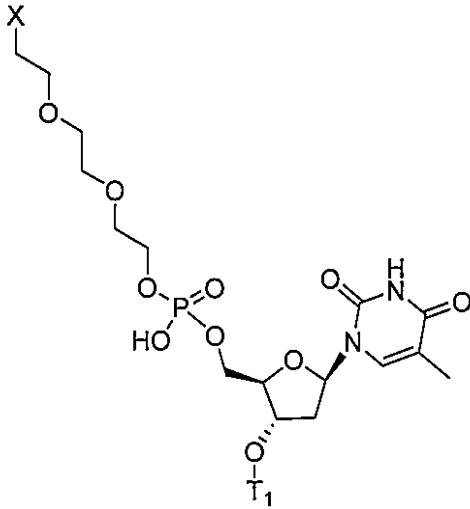
[項324]

Yがリン酸基を含む、請求項322または323に記載の二本鎖。

[項325]

前記コンジュゲートリンカーが、

【化5】



を含み、

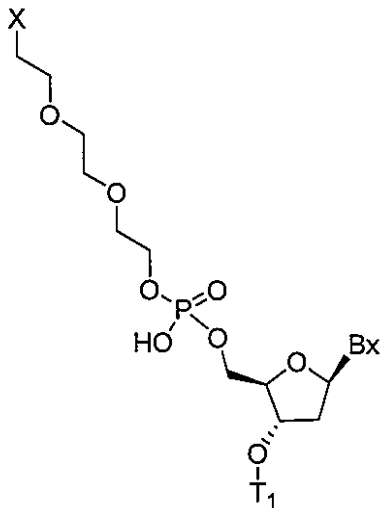
Xは、前記コンジュゲート部分に直接的または間接的に結合し、

T<sub>1</sub>は、結合基、ヌクレオチドまたは修飾オリゴヌクレオチドを含む、請求項208～317のいずれか一項に記載の二本鎖。

[項326]

前記コンジュゲートリンカーが、

【化6】



を含み、

Xは、前記コンジュゲート部分に直接的または間接的に結合し、

T<sub>1</sub>は、ヌクレオチドまたは修飾オリゴヌクレオチドを含み、B<sub>x</sub>は、修飾または非修飾

核酸塩基である、請求項 208 ~ 117 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 327〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で第 3 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 328〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で第 4 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 329〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で第 5 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 330〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端で第 3 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 331〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端で第 4 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 332〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端で第 5 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 333〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で第 6 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 334〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端で第 6 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 335〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの非修飾ヌクレオシドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 336〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

〔項 337〕

前記コンジュゲート基が、前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端で前記第 2 の修飾オリゴヌクレオチドに結合している、請求項 208 ~ 326 のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

〔項 338〕

末端基を含む、請求項 208 ~ 337 のいずれか一項に記載の二本鎖。

〔項 339〕

請求項 208 ~ 338 のいずれか一項に記載の二本鎖からなる、アンチセンス化合物。

〔項 340〕

請求項 208 ~ 338 のいずれか一項に記載の二本鎖を含む、アンチセンス化合物。

〔項 3 4 1〕

R N a s e H アンチセンス化合物である、請求項 3 3 9 または 3 4 0 に記載のアンチセンス化合物。

〔項 3 4 2〕

R N A i アンチセンス化合物である、請求項 3 3 9 または 3 4 0 に記載のアンチセンス化合物。

〔項 3 4 3〕

前記肝外核酸標的の量または活性を、標準セルアッセイで 1 . 0 n M の濃度で試験したとき、少なくとも 2 0 % 減少させることができる、請求項 3 3 9 ~ 3 4 2 のいずれか一項に記載のアンチセンス化合物。

〔項 3 4 4〕

前記肝外核酸標的の量または活性を、標準セルアッセイで少なくとも 4 0 % 減少させることができる、請求項 3 4 3 に記載のアンチセンス化合物。

〔項 3 4 5〕

前記肝外核酸標的の量または活性を、標準セルアッセイで少なくとも 8 0 % 減少させることができる、請求項 3 4 3 に記載のアンチセンス化合物。

〔項 3 4 6〕

前記肝外核酸標的の肝外組織における量または活性を、標準動物実験で 1 0 0 m g / k g の用量で与えたとき、少なくとも 2 0 % 減少させることができる、請求項 3 4 0 ~ 3 4 5 のいずれか一項に記載のアンチセンス化合物。

〔項 3 4 7〕

前記肝外核酸標的の前記肝外組織における量または活性を少なくとも 4 0 % 減少させることができる、請求項 3 4 6 に記載のアンチセンス化合物。

〔項 3 4 8〕

前記肝外核酸標的の前記肝外組織における量または活性を少なくとも 8 0 % 減少させることができる、請求項 3 4 6 に記載のアンチセンス化合物。

〔項 3 4 9〕

前記肝外核酸標的の R N A プロセッシングを変更する、請求項 3 3 9 または 3 4 0 に記載のアンチセンス化合物。

〔項 3 5 0〕

請求項 2 0 8 ~ 3 3 8 のいずれか一項に記載の二本鎖に細胞を接触させることを含む、方法。

〔項 3 5 1〕

請求項 3 3 9 ~ 3 5 0 のいずれか一項に記載のアンチセンス化合物に細胞を接触させることを含む、方法。

〔項 3 5 2〕

細胞中の肝外核酸標的の量または活性を調節する方法であって、前記細胞を請求項 2 0 8 ~ 3 4 9 のいずれか一項に記載の二本鎖またはアンチセンス化合物に接触させることを含み、それにより、前記細胞中の前記肝外核酸標的の量または活性を調節する、前記方法。

〔項 3 5 3〕

前記肝外核酸標的の前記量または活性が減少する、請求項 3 5 2 に記載の方法。

〔項 3 5 4〕

前記細胞が *i n v i t r o* である、請求項 3 5 0 ~ 3 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 3 5 5〕

前記細胞が動物内にある、請求項 3 5 0 ~ 3 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

〔項 3 5 6〕

前記動物がヒトである、請求項 3 5 5 に記載の方法。

〔項 3 5 7〕

細胞中の肝臓核酸標的の量または活性を調節する方法であって、前記細胞を請求項 208 ~ 349 のいずれか一項に記載の二本鎖またはアンチセンス化合物に接触させることを含み、それにより、前記細胞中の前記肝臓核酸標的の量または活性を調節する、前記方法。

〔項 358〕

前記肝外核酸標的の前記量または活性が減少する、請求項 357 に記載の方法。

〔項 359〕

前記細胞が *in vitro* である、請求項 357 または 358 に記載の方法。

〔項 360〕

前記細胞が動物内にある、請求項 357 または 358 に記載の方法。

〔項 361〕

前記動物がヒトである、請求項 360 に記載の方法。

〔項 362〕

請求項 208 ~ 338 のいずれか一項に記載の二本鎖と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

〔項 363〕

請求項 339 ~ 349 のいずれか一項に記載のアンチセンス化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

〔項 364〕

請求項 362 または 363 に記載の医薬組成物を動物に投与することを含む、方法。

〔項 365〕

肝外核酸標的に関連する疾患を治療する方法であって、前記肝外核酸標的に関連する疾患を発症している個体またはそのリスクのある個体に、治療上有効な量の請求項 362 または 363 に記載の医薬組成物を投与することを含み、これにより、前記肝外核酸標的に関連する疾患を治療する、前記方法。

〔項 366〕

前記肝外核酸標的が、ATGL、CD40、CD36、DMPK、DNM2、DMD、DUX4、LMNA、ZFN9、SGLT2 または GCCR から選択される、請求項 365 に記載の方法。

〔項 367〕

前記肝外核酸標的の転写産物が、アンドロゲン受容体 (AR)、ANGPTL3、DGAT2、EIF4E、第 XI 因子、FGFR4、GCCR、GCGR、GHR、PTP1B、SMRT、STAT3、Them1、TRPV4、FTO、MC4R、TMEM18、KCTD15、GNPDA2、SH2B1、MTCH2、NEGR1、BDNF、ETV5、レプチン、レプチン受容体、FAIM2、KCNMA1、MAF、NRXN3、TFAP2B、MSRA、AGPAT2、BSC12、AKT2、PPAR、LMNA、ZMPSTE24、DGAT1、TNF、IL-6、レジスチン、PAI-1、TBC1D1、METAP2、VEGF、AIF-1、JNK1、CB1、RIP140、TIF2、ANGPT1、ANGPT2、EIF4EBP2、CDK5、SLC13A5、ペリリピン1、ペリリピン2、ペリリピン3、ペリリピン4、HGF、GDF3、TNKS、KATNA1、ChREBP、ATF4、BASP-1、NNMT から選択される、請求項 365 に記載の方法。

〔項 368〕

前記肝外核酸標的の転写産物が、アンドロゲン受容体 (AR)、ANGPTL3、DGAT2、EIF4E、第 XI 因子、FGFR4、GCCR、GCGR、GHR、PTP1B、SMRT、STAT3、Them1、TRPV4、FTO、MC4R、TMEM18、KCTD15、GNPDA2、SH2B1、MTCH2、NEGR1、BDNF、ETV5、レプチン、レプチン受容体、FAIM2、KCNMA1、MAF、NRXN3、TFAP2B、MSRA、AGPAT2、BSC12、AKT2、PPAR、LMNA、ZMPSTE24、DGAT1、TNF、IL-6、レジスチン、PAI-1、TBC

1 D 1、M E T A P 2、V E G F、A I F - 1、J N K 1、C B 1、R I P 1 4 0、T I F 2、A N G P T 1、A N G P T 2、E I F 4 E B P 2、C D K 5、S L C 1 3 A 5、ペリリピン1、ペリリピン2、ペリリピン3、ペリリピン4、H G F、G D F 3、T N K s、K A T N A 1、C h R E B P、A T F 4、B A S P - 1、N N M Tから選択されない、請求項365に記載の方法。

〔項369〕

肝外核酸標的に関連する疾患の少なくとも1つの症状が改善する、請求項365～368のいずれか一項に記載の方法。

〔項370〕

治療上有効な量の請求項362または363に記載の医薬組成物を対象に投与することを含み、これにより、2種以上の組織中の標的核酸の量または活性を調節する、多組織疾患または病態を治療する方法。

〔項371〕

治療上有効な量の請求項362または363に記載の医薬組成物を対象に投与することを含み、これにより、2種以上の細胞型中の標的核酸の量または活性を調節する、疾患または病態を治療する方法。

〔項372〕

治療上有効な量の請求項362または363に記載の医薬組成物を対象に投与することを含み、これにより、2種以上の細胞型中の標的核酸の量または活性を調節する、多組織疾患または病態を治療する方法。

〔項373〕

前記2種以上の細胞型が、肝細胞、白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞、脂肪細胞、マクロファージ、がん細胞、腫瘍細胞、平滑筋細胞、リンパ球及び心筋細胞から選択される、請求項371または372に記載の方法。

〔項374〕

前記医薬組成物が皮下投与される、請求項370～373のいずれか一項に記載の方法。

〔項375〕

前記医薬組成物が静脈内投与される、請求項370～373のいずれか一項に記載の方法。

〔項376〕

前記医薬組成物が非経口投与される、請求項370～373のいずれか一項に記載の方法。

〔項377〕

前記医薬組成物が腹腔内投与される、請求項370～373のいずれか一項に記載の方法。