

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96145015

※ 申請日期：96.11.8

※IPC 分類：~~C07D~~A61K<sup>31/7125</sup> (2006.01),  
A61K<sup>31/7088</sup> (2006.01),  
C07H<sup>21/00</sup> (2006.01),  
A61P<sup>3/06</sup> (2006.01),  
A61P<sup>9/10</sup> (2006.01),

## 一、發明名稱：(中文/英文)

治療高膽固醇血症之方法

METHODS FOR TREATING HYPERCHOLESTEROLEMIA

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商艾西思製藥公司

ISIS PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

B. 林奈 帕夏爾

PARSHALL, B. LYNNE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州卡斯本市魯勤佛路1896號

1896 RUTHERFORD ROAD, CARLSBAD, CA 92008, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蘇珊 M 弗瑞爾  
FREIER, SUSAN M.
2. 羅沙尼 M 庫魯克  
CROOKE, ROSANNE M.
3. 馬克 J 葛蘭姆  
GRAHAM, MARK J.
4. 克力斯汀那 萊莫尼迪斯 塔貝特  
TARBET, KRISTINA LEMONIDIS
5. 莎傑 哈那特  
BHANOT, SANJAY
6. 丹尼 翠伯  
TRIBBLE, DIANE
7. 安左 T 瓦特  
WATT, ANDREW T.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.



#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年11月27日；60/867,395
2. 美國；2007年04月19日；60/912,892
3. 美國；2007年11月07日；60/986,286
4. 美國；2007年11月14日；60/988,074

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明提供用於降低具有高LDL-C含量之個體中之LDL-C含量的方法。該等方法更適用於治療高膽固醇血症及降低患冠心病之風險。

### 【先前技術】

動脈粥樣硬化症為可引起冠心病(CHD)之動脈變性之複雜多基因病。在西方社會中，由動脈粥樣硬化症引起之併發症為最普遍的死亡原因。CHD之若干風險因素已得到確認且包括高含量之低密度脂蛋白-膽固醇(LDL-C)、低含量之高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)、吸煙、高血壓、年齡及早期CHD之家族史。若大量臨床資料及流行病學研究指明降低LDL-C對預防有害的冠狀動脈事件有益，則藥理學介入治療及預防CHD之主要目標係降低LDL-C。

在患有體染色體顯性高膽固醇血症(ADH)之個體中，高LDL-C含量係與編碼LDL-受體(LDL-R)、脂蛋白元B(apoB)或前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/西布曲明9型(PCSK9)之基因中之突變有關(Abifadel等人，Nat. Genet., 2003, 34:154-156)。PCSK9基因(亦稱作FH3；NARC1；NARC-1；及HCHOLA3)係位於位置1p32.3處之染色體1中。PCSK9被鑑定為與ADH相關之第三基因座，同時發現PCSK9中之獲得功能突變(gain-of-function mutations)與高LDL-C含量有關。ApoB-100參與富集三酸甘油酯之脂蛋白之細胞內組裝及分泌且為LDL-R之配位體。提出PCSK9可

降低肝中 LDL-R 之表現量。所減少之 LDL-R 表現引起含有 apoB-100 之循環脂蛋白之肝攝取率降低，此又會引起高膽固醇。

高脂蛋白血 (FH) 起因於 LDL-R 中數百種不同突變，且表現型特徵為血漿中高含量 LDL-C 以及腱、皮膚及動脈中 LDL-C 之沈積，從而引起早發心血管疾病。LDL-R 中之同型突變及異型突變與 FH 有關。同樣，PCSK9 之配位體結合域中之異型突變及同型突變與 FH 表現型有關。此基因中之突變與體染色體顯性 FH 之第三種形式相關。

在 PCSK9 遺傳不足的小鼠中，觀測到明顯增強之 LDL-R 表現及經提高之血漿 LDL 清除率。反之，小鼠中野生型 PCSK9 或某些 PCSK9 突變型之過度表現會引起 LDL-R 表現減少及 LDL-C 含量升高。

### 【發明內容】

本文中提供用於治療高膽固醇血症及/或動脈粥樣硬化症之方法，以及用於降低高 LDL-C 含量及 CHD 風險之方法。高膽固醇血症治療方法包含將靶向 PCSK9 核酸之反義化合物投與個體。在該等方法中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物可靶向如 GENBANK® 寄存第 NM\_174936.2 號、GENBANK® 寄存第 NT\_032977.8 號之核苷酸 25475000 至 25504000 或 GENBANK® 寄存第 AK124635.1 號所示之序列。

用於治療及/或預防動脈粥樣硬化症之方法包含將靶向 PCSK9 核酸之反義化合物投與個體。用於降低 LDL-C 含量

之方法包含將靶向PCSK9核酸之反義化合物投與個體。用於降低CHD風險之方法包含將靶向PCSK9核酸之反義化合物投與個體。該等方法可包含投與治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物。

本發明提供降低具有高LDL-C含量之個體中之LDL-C含量的方法，該方法包含將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸投與該個體，從而降低LDL-C含量。本發明亦提供降低個體中之LDL-C含量的方法，該方法包含選擇具有高LDL-C含量之個體；及將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與該個體；及另外監測LDL-膽固醇含量。本發明進一步提供治療個體之動脈粥樣硬化症的方法，該方法包含選擇經診斷患有動脈粥樣硬化症之個體；將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與該個體；及監測動脈粥樣硬化症。本發明亦提供降低冠心病風險之方法，該方法包含選擇具有高LDL-C含量及冠心病之一或多種其他適應症的個體；將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與該個體；及監測LDL-C含量。本發明另外提供治療高膽固醇血症之方法，該方法包含將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸投與經診斷患有高膽固醇血症之個體，從而降低膽固醇含量。

在所提供之任何方法中，PCSK9核酸可為SEQ ID NO: 1中所示之序列。因此該反義化合物可靶向如SEQ ID NO: 1中所示之PCSK9核酸。

本文中所提供之任何方法可進一步包含監測LDL-C含

量。

當個體呈現 100 mg/dL 以上、130 mg/dL 以上、160 mg/dL 以上或 190 mg/dL 以上之 LDL-C 含量時，可選擇該個體投與靶向 PCSK9 核酸之反義化合物。靶向 PCSK9 核酸之反義化合物之投與可使 LDL-C 含量降至 190 mg/dL 以下、160 mg/dL 以下、130 mg/dL 以下或 100 mg/dL 以下。

在上述任何方法中，反義化合物投與可包含非經腸投與。非經腸投與可進一步包含皮下或靜脈內投與。

在本文中所提供之任何方法中，反義化合物與 SEQ ID NO: 1 可具有至少 80%、至少 90% 或至少 95% 互補性。或者，該反義化合物與 SEQ ID NO: 1 可具有 100% 互補性。

本文中所提供且用於所述任何方法中之反義化合物可具有 8 至 80 個次單元之長度、12 至 50 個次單元之長度、12 至 30 個次單元之長度、15 至 30 個次單元之長度、18 至 24 個次單元之長度、19 至 22 個次單元之長度或 20 個次單元之長度。此外，用於所述任何方法中之反義化合物可為具有 8 至 80 個核苷酸之長度、12 至 50 個核苷酸之長度、12 至 30 個核苷酸之長度、15 至 30 個核苷酸之長度、18 至 24 個核苷酸之長度、19 至 22 個核苷酸之長度或 20 個核苷酸之長度的反義寡核苷酸。

在所提供之任何方法中，反義化合物可為反義寡核苷酸。此外，反義寡核苷酸可為間隙聚合體反義寡核苷酸。間隙聚合體反義寡核苷酸可包含具有十個 2'-去氧核苷酸之間隙片段，該間隙片段位於具有五個 2'-MOE 核苷酸之側翼

片段之間。間隙聚合體反義寡核苷酸可為包含具有十四個2'-去氧核苷酸之間隙片段的更寬間隙反義寡核苷酸，該間隙片段位於具有三個2'-MOE核苷酸之側翼片段之間。

在所提供之任何方法中，反義化合物可具有至少一個經修飾之核苷間鍵結。此外，各核苷間鍵結可為硫代磷酸酯核苷間鍵結。各胞嘧啶可為5-甲基胞嘧啶。

本文中亦提供靶向PCSK9核酸之反義化合物。本文中進一步提供靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸。該等反義化合物(包括反義寡核苷酸)可靶向PCSK9核酸，該等PCSK9核酸包括如 GENBANK® 寄存第 NM\_174936.2 號、GENBANK® 寄存第 NT\_032977.8 號之核苷酸 25475000 至 25504000 或 GENBANK® 寄存第 AK124635.1 號中所示之序列。該等反義化合物(包括反義寡核苷酸)可與PCSK9核酸具有至少70%、至少80%、至少90%或至少95%之互補性。該等反義化合物(包括反義寡核苷酸)可與PCSK9核酸具有99%的互補性。該等反義化合物(包括反義寡核苷酸)可與PCSK9核酸具有100%的互補性。對於所提供之任何反義化合物(包括反義寡核苷酸)，PCSK9核酸可為SEQ ID NO: 1 中所示之序列。

靶向PCSK9核酸之反義化合物可具有8至80個次單元之長度、12至50個次單元之長度、12至30個次單元之長度、15至30個次單元之長度、18至24個次單元之長度、19至22個次單元之長度或20個次單元之長度。靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸可具有8至80個次單元之長度、12至50個次

單元之長度、12至30個次單元之長度、15至30個次單元之長度、18至24個次單元之長度、19至22個次單元之長度或20個次單元之長度。

此外，該反義化合物可為間隙聚合體反義寡核苷酸。間隙聚合體反義寡核苷酸可包含具有十個2'-去氧核苷酸之間隙片段，該間隙片段位於具有五個2'-MOE核苷酸之側翼片段之間。間隙聚合體反義寡核苷酸可為包含具有十四個2'-去氧核苷酸之間隙片段的更寬間隙反義寡核苷酸，該間隙片段位於具有三個2'-MOE核苷酸之側翼片段之間。

靶向PCSK9核酸之反義化合物(包括反義寡核苷酸)可具有至少一個經修飾之核苷間鍵結。此外，各核苷間鍵結可為硫代磷酸酯核苷間鍵結。各胞嘧啶可為5-甲基胞嘧啶。

靶向PCSK9核酸之反義化合物(包括反義寡核苷酸)可具有至少一個經修飾之核苷。在某些實施例中，經修飾之核苷為經糖修飾之核苷。在某些該等實施例中，該等經糖修飾之核苷可進一步包含天然或經修飾之雜環鹼部分及/或天然或經修飾之核苷間鍵結，且可包括與該糖修飾無關之其他修飾。在某些實施例中，經糖修飾之核苷為2'-經修飾之核苷，其中該糖環係在天然核糖或2'-去氧核糖之2'碳處經修飾。

在某些實施例中，2'修飾核苷具有2'-F、2'-OCH<sub>2</sub>(2-OMe)或2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>(2'-O-甲氧基乙基或2'-MOE)取代基。

在某些實施例中，2'-修飾核苷具有雙環糖部分。在某些

該等實施例中，該雙環糖部分為具有 $\alpha$ 構型之D糖。在某些該等實施例中，該雙環糖部分為具有 $\beta$ 構型之D糖。在某些該等實施例中，該雙環糖部分為具有 $\alpha$ 構型之L糖。在某些該等實施例中，該雙環糖部分為具有 $\beta$ 構型之L糖。

在某些實施例中，該雙環糖部分包含位於2'-碳原子與4'-碳原子之間的橋基。在某些該等實施例中，該橋基包含1至8個鍵聯雙基。在某些實施例中，該雙環糖部分包含1至4個鍵聯雙基。在某些實施例中，該雙環糖部分包含2個或3個鍵聯雙基。在某些實施例中，該雙環糖部分包含2個鍵聯雙基。在某些實施例中，鍵聯雙基係選自： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}1)(\text{R}2)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}1)=\text{C}(\text{R}1)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}1)=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}1)-$ 、 $-\text{Si}(\text{R}1)(\text{R}2)-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 及 $-\text{C}(=\text{S})-$ ；其中R1及R2各自獨立地為H、羥基、C1-C12烷基、經取代之C1-C12烷基、C2-C12烯基、經取代之C2-C12烯基、C2-C12炔基、經取代之C2-C12炔基、C5-C20芳基、經取代之C5-C20芳基、雜環基團、經取代之雜環基團、雜芳基、經取代之雜芳基、C5-C7脂環基、經取代之C5-C7脂環基、鹵素、經取代之氧基( $-\text{O}-$ )、胺基、經取代之胺基、疊氮基、羧基、經取代之羧基、鹽基、經取代之鹽基、CN、硫醇、經取代之硫醇、磺鹽基( $\text{S}(=\text{O})_2-\text{H}$ )、經取代之磺鹽基、磺基( $\text{S}(=\text{O})-\text{H}$ )或經取代之磺基；且各取代基獨立地為鹵素、C1-C12烷基、經取代之C1-C12烷基、C2-C12烯基、經取代之C2-C12烯基、C2-C12炔基、經取代之C2-C12炔基、胺基、經取代之胺基、鹽基、經取



代之鹼基、C1-C12胺基烷基、C1-C12胺基烷氧基、經取代之C1-C12胺基烷基、經取代之C1-C12胺基烷氧基或保護基。

在有些實施例中，該雙環糖部分經由選自以下基團中之雙基橋接於2'碳原子與4'碳原子之間： $-O-(CH_2)_p-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH(\text{烷基})-$ 、 $-NH-(CH_2)_p-$ 、 $-N(\text{烷基})-(CH_2)_p-$ 、 $-O-CH(\text{烷基})-$ 、 $-(CH(\text{烷基}))-(CH_2)_p-$ 、 $-NH-O-(CH_2)_p-$ 、 $-N(\text{烷基})-O-(CH_2)_p-$ 或 $-O-N(\text{烷基})-(CH_2)_p-$ ，其中p為1、2、3、4或5且各烷基可進一步經取代。在某些實施例中，p為1、2或3。

在一態樣中，該等橋接各自獨立地為 $-[C(R_1)(R_2)]_n-$ 、 $-[C(R_1)(R_2)]_n-O-$ 、 $-C(R_1R_2)-N(R_1)-O-$ 或 $-C(R_1R_2)-O-N(R_1)-$ 。在另一態樣，該等橋接各自獨立地為4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-2'、4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2'、4'-CH<sub>2</sub>-O-2'、4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2'、4'-CH<sub>2</sub>-O-N(R<sub>1</sub>)-2'及4'-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>1</sub>)-O-2'，其中各R<sub>1</sub>獨立地為H、保護基或C1-C12烷基。

#### 定義

除非另有定義，否則本文中所使用之全部技術及科學術語具有的含義與熟習本發明所屬技術者通常所瞭解之含義相同。除非另外提供具體定義，否則本文中所述之用於分析化學、合成有機化學以及醫藥及藥物化學之命名以及程序及技術為此項技術中所熟知且常用之彼等命名以及程序及技術。標準技術可用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及傳遞以及受檢者之治療。某些該等技術及程序

可見於例如：Stanley Crooke 之 "Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications.", Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2008；Sangvi及Cook所編之 "Carbohydrate Modifications in Antisense Research ", American Chemical Society, Washington D.C., 1994；及 "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, Pa., 第18版，1990；且該等文獻以引用方式併入本文中以用於任何目的。若准許，則本文之完整揭示內容中所述及之全部專利、專利申請案、已公開申請案及公開案、GENBANK序列、網址及其他已公開資料以引用方式全文併入本文中，除非另有說明。GENBANK®寄存號中之所有序列以及其相關序列及有關該等序列之結構資料(包括可見於序列資料庫(諸如 National Center for Biotechnology Information(NCBI))中之基因組織及結構成分及SNP資訊)以引用方式全文併入本文中。若本文中之術語存在複數種定義，則以此部分中之彼等術語為準。應瞭解，在提及URL或其他該等標識符或地址之情況下，該等標識符可修改且特定資訊可在網際網路上傳遞，但等效資訊可藉由搜尋網際網路來獲得。提及其係證明該資訊之可得性及公開傳播性。

"醫藥組合物"意謂適於投與個體之物質之混合物。舉例而言，醫藥組合物可包含反義寡核苷酸及無菌水溶液。

"投與"意謂向個體提供藥劑，且包括(但不限於)醫學專門投與式投與及自投與式投與。

"個體"意謂選供醫治或治療的人類或非人類動物。

"持續時間"意謂活性或事件持續的時段。在某些實施例中，治療持續時間為各劑量藥劑之投與時段。

"非經腸投與"意謂經由注射或輸注投與。非經腸投與包括(但不限於)皮下投與、靜脈內投與或肌內投與。

"皮下投與"意謂僅在皮膚下投與。"靜脈內投與"意謂投與靜脈內。

"劑量"意謂以單次投與所提供之藥劑之特定數量。在某些實施例中，一定劑量可以兩次或兩次以上之快速注射、錠劑或注射投與。舉例而言，在某些實施例中，在需要皮下投與之情況下，單次注射不易提供所要劑量需要的量。在該等實施例中，可使用兩次或兩次以上的注射達成所要劑量。在某些實施例中，一定劑量可以兩次或兩次以上注射投與，以將個體之注射部位反應降至最小。

"給藥單元"意謂提供藥劑之形式。在某些實施例中，給藥單元為含有經凍乾之反義寡核苷酸的藥瓶。在某些實施例中，給藥單元為含有經復水之反義寡核苷酸的藥瓶。

"藥劑"意謂當投與個體時可提供治療益處的物質。舉例而言，在某些實施例中，靶向PCSK9之反義寡核苷酸為藥劑。

"稀釋劑"意謂組合物中無藥理學活性、但為醫藥學上所需或所要的成分。舉例而言，在注射之藥物中，稀釋劑可為液體，例如生理鹽水溶液。

"活性醫藥成分"意謂醫藥組合物中提供所要效果的物

質。

"醫藥學上可接受之載劑"意謂不干擾寡核苷酸之結構的介質或稀釋劑。該等載劑中之某些載劑能使醫藥組合物調配為例如受檢者經口可攝入之錠劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、液體、凝膠劑、糖漿、漿液、懸浮液及口含劑。

"治療有效量"意謂可為個體提供治療益處之藥劑之量。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物之治療有效量為使個體中之LDL-C減少的量。

"高膽固醇血症"意謂以高血清膽固醇為特徵的病狀。

"高脂血症"意謂以高血清脂質為特徵的病狀。

"高甘油三酯血症"意謂以高三酸甘油酯含量為特徵的病狀。

"非家族性高膽固醇血症"意謂並非單基因突變所致之以高膽固醇為特徵的病狀。

"多基因性高膽固醇血症"意謂因多種遺傳因素之影響所致之以高膽固醇為特徵的病狀。在某些實施例中，多基因性高膽固醇血症可因膳食性攝取脂質而加重。

"家族性高膽固醇血症(FH)"意謂體染色體顯性代謝病症，其特徵為LDL-受體(LDL-R)基因突變、明顯高之LDL-C及動脈粥樣硬化症之過早發作。當個體滿足以下標準中之一或多者時可診斷為家族性高膽固醇血症：遺傳測試證明2個LDL-受體基因突變；遺傳測試證明1個LDL-受體基因突變；大於500 mg/dL之不加熱血清LDL-膽固醇之記錄史；10歲之前存在腱黃瘤及/或皮膚黃瘤；或雙親記錄有

高血清LDL-膽固醇，在降脂療法之前，與異型家族性高膽固醇血症一致。

"同型家族性高膽固醇血症"或"HoFH"意謂以母系LDL-R基因突變與父系LDL-R基因突變為特徵的病狀。

"異型家族性高膽固醇血症"或"HeFH"意謂以母系LDL-R基因突變或父系LDL-R基因突變為特徵的病狀。

"混合性血脂異常"意謂以高血清膽固醇及高血清三酸甘油酯為特徵的病狀。

"糖尿病性血脂異常"或"伴隨血脂異常之II型糖尿病"意謂以II型糖尿病、低HDL-C、高血清三酸甘油酯及高小密度LDL顆粒為特徵的病狀。

"CHD風險等效因素"意謂具有患冠心病之高風險之臨床動脈粥樣硬化病之適應症，且包括臨床冠心病、症狀性頸動脈疾病、周圍動脈疾病及/或腹主動脈瘤。

"代謝性症候群"意謂以因代謝所致之一群脂質及非脂質心血管風險因素為特徵的病狀。在某些實施例中，代謝性症候群係藉由以下因素中之任意3者之存在來鑑別：男性腰圍大於102 cm或女性腰圍大於88 cm；至少150 mg/dL之血清三酸甘油酯；男性HDL-C小於40 mg/dL或女性HDL-C小於50 mg/dL；至少130/85 mmHg之血壓；及至少110 mg/dL之空腹葡萄糖。

"非酒精性脂肪肝病(NAFLD)"意謂以脂肪性肝炎為特徵、非因飲酒過度(例如每日消耗酒精逾20 g)所致之病狀。在某些實施例中，NAFLD與抗胰島素症及代謝性症候

群有關。

"非酒精性脂肪性肝炎(NASH)"意謂以肝炎及肝中脂肪及纖維組織之積聚為特徵、非因飲酒過度所致之病狀。NASH為NAFLD之極端形式。

"主要風險因素"意謂促成患冠心病之高風險的因素且包括(但不限於)吸煙、高血壓、低HDL-C、冠心病家族史及年齡。

"CHD風險因素"意謂CHD風險等效因素及主要風險因素。

"冠心病(CHD)"意謂向心臟供應血液及氧的小血管窄化，此通常為動脈粥樣硬化症之結果。

"減小之冠心病風險"意謂個體發展成冠心病之可能性減小。在某些實施例中，冠心病風險之減小係藉由一或多種CHD風險因素之改善(例如LDL-C含量降低)來量測。

"動脈粥樣硬化症"意謂影響大動脈及中動脈的動脈硬化且特徵為存在脂肪沈積。脂肪沈積稱作"動脈粥樣化"或"動脈粥樣斑"，其主要由膽固醇及其他脂肪、鈣及疤痕組織組成，且損傷動脈之內層。

"冠心病史"意謂在個體或個體家族成員之病史中存在臨床明顯冠心病。

"早期發作型冠心病"意謂在50歲之前診斷有冠心病。

"抑制素(statin)不耐受性個體"意謂由於抑制素治療而經歷肌酸激酶增加、肝功能測試異常、肌肉酸痛或中樞神經系統副作用中之一或多者的個體。

"功效"意謂產生所要效果的能力。舉例而言，降脂療法之功效可為 LDL-C、VLDL-C、IDL-C、非 HDL-C、ApoB、脂蛋白(a)或三酸甘油酯中之一或多者之濃度的降低。

"可接受之安全分布"意謂在臨床上可接受之限度內之副作用之模式。

"副作用"意謂因治療所致之除所要效果之外的生理反應。在某些實施例中，副作用包括(但不限於)注射部位反應、肝功能測試異常、腎功能異常、肝中毒、腎中毒、中樞神經系統異常及肌病。舉例而言，血清中轉胺酶含量升高可指示肝中毒或肝功能異常。舉例而言，膽紅素增加可指示肝中毒或肝功能異常。

"注射部位反應"意謂個體之注射部位處之皮膚發炎或異常發紅。

"個體順應性"意謂個體依附於推薦療法或指定療法。

"降脂療法"意謂為減少個體中之一或多種脂質而提供給個體的治療方案。在某些實施例中，提供降脂療法以減少個體中之 ApoB、總膽固醇、LDL-C、VLDL-C、IDL-C、非 HDL-C、三酸甘油酯、小密度 LDL 顆粒及 Lp(a) 中之一或多者。

"降脂藥劑"意謂為達成個體中之脂質降低而提供給個體的藥劑。舉例而言，在某些實施例中，向個體提供降脂藥劑以減少 ApoB、LDL-C、總膽固醇及三酸甘油酯中之一或多者。

"LDL-C標靶"意謂降脂療法後所要之LDL-C含量。

"順應"意謂個體依附推薦療法。

"推薦療法"意謂醫學專業人員所推薦之用於治療、改善或預防疾病之治療方案。

"低LDL-受體活性"意謂高不足以維持血流中LDL-C之臨床上可接受之含量的LDL-受體活性。

"心血管結果"意謂存在主要的不利心血管事件。

"經改善之心血管結果"意謂主要不利心血管事件或其風險之出現率減少。主要不利心血管事件之實例包括(但不限於)死亡、再梗塞、中風、心原性休克、肺水腫、心跳驟停及房性心律失常。

"心血管結果之替代標記"意謂心血管事件或其風險之間接指標。舉例而言，心血管結果之替代標記包括頸動脈內膜中膜厚度(CIMT)。心血管結果之替代標記之另一實例包括動脈粥樣化尺寸。動脈粥樣化尺寸可藉由血管內超音波(IVUS)測定。

"增加之HDL-C"意謂一段時間後，個體中之血清HDL-C增加。

"脂質降低"意謂一段時間後，個體中一或多種血清脂質減少。

"共投與"意謂將兩種或兩種以上藥劑投與個體。該等兩種或兩種以上藥劑可處於單一醫藥組合物中或可處於分開醫藥組合物中。該等兩種或兩種以上藥劑中之每一者可經由相同或不同投與途徑投與。共投與包括並行或依序投



與。

"伴隨投與"係指兩種藥劑在同一治療時間段內、以兩者之藥理學效應同時顯現於患者中之任何方式投與。伴隨投與不需要兩種藥劑以單一醫藥組合物、以相同劑型或藉由相同投與途徑投與。

"治療性之生活方式改變"意謂旨在降低膽固醇及減少患心臟病之風險的膳食及生活方式改變，且包括每日總熱量、總脂肪、飽和脂肪、多不飽和脂肪、單不飽和脂肪、碳水化合物、蛋白質、膽固醇、不溶性纖維之飲食攝入量推薦以及身體活動之推薦。

"抑制素"意謂抑制HMG-CoA還原酶之活性的藥劑。

"HMG-CoA還原酶抑制劑"意謂經由酶HMG-CoA還原酶之抑制而起作用的藥劑。

"膽固醇吸收抑制劑"意謂抑制自膳食中所獲取之外源性膽固醇之吸收的藥劑。

"LDL析離術"意謂一種析離術形式，藉由該分離術可將LDL-C自血液中移除。通常，將個體血液自靜脈移除，且分離成紅血球及血漿。將LDL-C自血漿中濾出後，再使血漿及紅血球返回個體。

"MTP抑制劑"意謂抑制酶微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質的藥劑。

"低密度脂蛋白-膽固醇(LDL-C)"意謂低密度脂蛋白顆粒中所運載之膽固醇。血清(或血漿)中LDL-C之濃度通常以mg/dL或nmol/L量化。"血清LDL-C"及"血漿LDL-C"分別意

謂血清及血漿中之LDL-C。

"極低密度脂蛋白-膽固醇(VLDL-C)"意謂與極低密度脂蛋白顆粒關聯的膽固醇。血清(或血漿)中VLDL-C之濃度通常以mg/dL或nmol/L量化。"血清VLDL-C"及"血漿VLDL-C"分別意謂血清或血漿中之VLDL-C。

"中等低密度脂蛋白-膽固醇(IDL-C)"意謂與中等密度脂蛋白關聯之膽固醇。血清(或血漿)中IDL-C之濃度通常以mg/mL或nmol/L量化。"血清IDL-C"及"血漿IDL-C"分別意謂血清或血漿中之IDL-C。

"非高密度脂蛋白-膽固醇(非HDL-C)"意謂與除高密度脂蛋白外之脂蛋白關聯之膽固醇且包括(但不限於)LDL-C、VLDL-C及IDL-C。

"高密度脂蛋白-C(HDL-C)"意謂與高密度脂蛋白顆粒關聯的膽固醇。血清(或血漿)中HDL-C之濃度通常以mg/dL或nmol/L量化。"血清HDL-C"及"血漿HDL-C"分別意謂血清及血漿中之HDL-C。

"總膽固醇"意謂所有類型之膽固醇，包括(但不限於)LDL-C、HDL-C、IDL-C及VLDL-C。血清(或血漿)中總膽固醇之濃度通常以mg/dL或nmol/L量化。

"脂蛋白(a)"或"Lp(a)"意謂包含LDL-C、脂蛋白元(a)顆粒及脂蛋白元B-100顆粒的脂蛋白顆粒。

"ApoA1"意謂血清中之脂蛋白元-A1蛋白。血清中ApoA1之濃度通常以mg/dL或nmol/L量化。

"ApoB:ApoA1比率"意謂ApoB濃度與ApoA1濃度之比

率。

"含有 ApoB 之脂蛋白"意謂具有脂蛋白元 B 作為其蛋白質組分的任何脂蛋白，且應瞭解可包括 LDL、VLDL、IDL 及脂蛋白(a)。

"小 LDL 顆粒"意謂 LDL 顆粒之亞類，其特徵為比其他 LDL 顆粒尺寸更小、更密。在某些實施例中，中等 LDL 顆粒的直徑為 23-27 nm。在某些實施例中，大 LDL 顆粒的直徑為 21.2-23 nm。在某些實施例中，小 LDL 顆粒的直徑為 18-21.2 nm。在某些實施例中，粒徑係藉由核磁共振分析量測。

"小 VLDL 顆粒"意謂 VLDL 顆粒之亞類，其特徵為比其他 VLDL 顆粒尺寸更小、更密。在某些實施例中，大 VLDL 顆粒的直徑大於 60 nm。在某些實施例中，中等 VLDL 顆粒的直徑為 35-60 nm。在某些實施例中，小 VLDL 顆粒的直徑為 27-35 nm。在某些實施例中，粒徑係藉由核磁共振分析量測。

"三酸甘油酯"意謂作為甘油之三酯的脂質。"血清三酸甘油酯"意謂存在於血清中之三酸甘油酯。"肝三酸甘油酯"意謂存在於肝組織中之三酸甘油酯。

"血清脂質"意謂血清中之膽固醇及三酸甘油酯。

"高總膽固醇"意謂推薦降脂療法療法之個體中總膽固醇之濃度，且包括(但不限於)"高 LDL-C"、"高 VLDL-C"、"高 IDL-C"及"高非 HDL-C"。在某些實施例中，小於 200 mg/dL、200-239 mg/dL 及大於 240 mg/dL 之總膽固醇濃度

可分別視為理想總膽固醇濃度、高邊界總膽固醇濃度及高總膽固醇濃度。在某些實施例中，100 mg/dL、100-129 mg/dL、130-159 mg/dL、160-189 mg/dL及大於190 mg/dL之LDL-C濃度分別視為最佳LDL-C濃度、接近最佳LDL-C濃度/超過最佳LDL-C濃度、高邊界LDL-C濃度、高LDL-C濃度及極高LDL-C濃度。

"高三酸甘油酯"意謂推薦降脂療法之血清或肝中三酸甘油酯之濃度，且包括"高血清三酸甘油酯"及"高肝三酸甘油酯"。在某些實施例中，150-199 mg/dL、200-499 mg/dL及大於或等於500 mg/dL之血清三酸甘油酯濃度分別視為高邊界血清三酸甘油酯濃度、高血清三酸甘油酯濃度及極高血清三酸甘油酯濃度。

"高小LDL顆粒"意謂推薦降脂療法之個體中之小LDL顆粒之濃度。

"高小VLDL顆粒"意謂推薦降脂療法之個體中小VLDL顆粒之濃度。

"高脂蛋白(a)"意謂推薦降脂療法之個體中之脂蛋白(a)之濃度。

"低HDL-C"意謂推薦降脂療法之個體中之HDL-C之濃度。在某些實施例中，當低HDL-C與高非HDL-C及/或高三酸甘油酯同時存在時，推薦降脂療法。在某些實施例中，小於40 mg/dL之HDL-C濃度視為低HDL-C濃度。在某些實施例中，小於50 mg/dL之HDL-C濃度視為低HDL-C濃度。

"ApoB"意謂脂蛋白元B-100蛋白。血清(或血漿)中ApoB

之濃度通常以mg/dL或nmol/L量化。"血清ApoB"及"血漿ApoB"分別意謂血清及血漿中之ApoB。

"LDL/HDL比率"意謂LDL-C與HDL-C之比率。

"氧化LDL"或"Ox-LDL-C"意謂暴露於自由基後被氧化的LDL-C。

"具有高LDL-C含量之個體"意謂已由醫學專業人員(例如醫師)根據醫學專業所認可之準則鑑定為具有接近或高於推薦治療性介入之含量之LDL-C含量的個體。該個體亦可視為"需要治療"以降低LDL-C含量。

"具有高apoB-100含量之個體"意謂根據醫學專業人員所認可之準則已鑑定為具有接近或低於推薦治療性介入之含量之apoB-100含量的個體。該個體亦可視為"需要治療"以降低apoB-100含量。

"高LDL-C含量之治療"意謂將靶向PCSK9核酸之反義化合物投與具有高LDL-C含量之個體中。

"動脈粥樣硬化症之治療"意謂將靶向PCSK9核酸之反義化合物投與基於醫師評價患有或可能會患有動脈粥樣硬化症的個體。"動脈粥樣硬化症之預防"意謂將靶向PCSK9核酸之反義化合物投與基於醫師評價易患動脈粥樣硬化症之個體。

"靶核酸"、"靶RNA"、"靶RNA轉錄物"及"核酸標靶"皆意謂能夠被反義化合物靶向的任何核酸。

"PCSK9核酸"意謂編碼PCSK9的任何核酸。舉例而言，在某些實施例中，PCSK9核酸包括(但不限於)編碼PCSK9

之DNA序列、自編碼PCSK9之DNA所轉錄之RNA序列及編碼PCSK9之mRNA序列。"PCSK9 mRNA"意謂編碼PCSK9蛋白的mRNA。

"靶向"意謂設計及選擇與靶核酸特異性雜交且誘發所要效應之反義化合物的方法。

"被靶向"意謂具有容許反義化合物與靶核酸特異性雜交以誘發所要效應的核鹼基序列。在某些實施例中，所要效應為靶核酸之減少。在某些該等實施例中，所要效應為PCSK9 mRNA之減少。

"反義抑制"意謂，與反義化合物不存在下之靶核酸含量相比，在與靶核酸互補之反義化合物之存在下之靶核酸含量減少。

"靶區域"意謂一或多種反義化合物所靶向之靶核酸之片段。

"靶片段"意謂反義化合物所靶向之靶核酸之核苷酸之序列。"5'靶點"係指靶片段之5'-端核苷酸。"3'靶點"係指靶片段之3'-端核苷酸。

"活性靶區域"意謂一或多種活性反義化合物所靶向之靶區域。"活性反義化合物"意謂可降低靶核酸含量之反義化合物。

"雜交"意謂互補核酸分子之黏接。在某些實施例中，互補核酸分子包括(但不限於)反義化合物及核酸標靶。在某些該等實施例中，互補核酸分子包括(但不限於)反義寡核苷酸及核酸標靶。

"嚴格雜交條件"意謂核酸分子(諸如反義化合物)與靶核酸序列進行雜交之條件，但在該條件下與其他序列雜交之數量極小。

"可特異性雜交"意謂與靶核酸雜交以誘發所要效應、而對非靶核酸呈現極小效應或無效的反義化合物。

"互補"意謂第一核酸之核鹼基與第二核酸之核鹼基之間的配對能力。

"完全互補"意謂第一核酸之各核鹼基能夠與第二核酸之各核鹼基配對。在某些實施例中，第一核酸為反義化合物且靶核酸為第二核酸。在某些該等實施例中，反義寡核苷酸為第一核酸且靶核酸為第二核酸。

"非互補核鹼基"意謂第一核酸中不能與靶核酸之對應核鹼基配對的核鹼基。"錯配"意謂第一核酸之核鹼基不能與靶核酸之對應核鹼基配對。

"部分"意謂靶核酸中確定數量之鄰接(亦即鍵聯)核鹼基。在某些實施例中，部分為靶核酸中確定數量之鄰接核鹼基。在某些實施例中，部分為反義化合物中確定數量之鄰接核鹼基。

"寡聚化合物"意謂鍵聯單體次單元之聚合體，其能夠與RNA分子之至少一區域雜交。

"反義化合物"意謂能夠經由氫鍵作用與靶核酸雜交的寡聚化合物。

"寡核苷酸"意謂鍵聯核苷之聚合體，各鍵聯核苷可彼此獨立地經修飾或不經修飾。

"寡核苷"意謂核苷間鍵結不含有磷原子的寡核苷酸。

"未經修飾之核苷酸"意謂由天然存在之核鹼基、糖部分及核苷間鍵結組成的核苷酸。在某些實施例中，未經修飾之核苷酸為RNA核苷酸(亦即 $\beta$ -D-核糖核苷)或DNA核苷酸( $\beta$ -D-去氧核糖核苷)。

"反義寡核苷酸"意謂具有容許與靶核酸之對應區域雜交之核鹼基序列的單股寡核苷酸。

"基元"意謂反義化合物中未經修飾及經修飾之核苷之型樣。

"嵌合型反義化合物"意謂具有至少2個化學相異區域(各區域具有複數個次單元)的反義化合物。"間隙聚合體"意謂一種反義化合物，其中具有複數個核苷酸且有利於RNaseH分裂的內部位置位於具有一或多個核苷酸之外部區域之間，該或該等核苷酸在化學上與內部區域之核苷不同。"間隙片段"意謂組成間隙聚合體之內部區域的複數個核苷酸。"側翼片段"意謂間隙聚合體之外部區域。

"寬間隙"意謂反義化合物具有12個或12個以上鄰接2'-去氧核糖核苷酸的間隙片段，該等2'-去氧核糖核苷酸位於具有一至六個核苷酸(具有經修飾之糖部分)之5'側翼片段與3'側翼片段之間。

"核苷"意謂與糖鍵聯之核鹼基。

"核鹼基"意謂能夠與另一核酸之鹼基配對的雜環鹼基部分。

"核苷酸"意謂具有磷酸酯基團之核苷，該磷酸酯基團與



核苷中之糖部分共價鍵結。

"核鹼基序列"意謂鄰接核鹼基之順序，其獨立於任何糖、鍵結及/或核鹼基修飾。

"經修飾之核苷酸"意謂獨立地具有經修飾之糖部分、經修飾之核苷間鍵結或經修飾之核鹼基的核苷酸。

"經修飾之核苷"意謂獨立地具有經修飾之糖部分或經修飾之核鹼基的核苷酸。

"鄰接核鹼基"意謂彼此間緊鄰的核鹼基。

"經修飾之寡核苷酸"意謂包含經修飾之核苷間鍵結、經修飾之糖及/或經修飾之核鹼基的寡核苷酸。

"單股經修飾之寡核苷酸"意謂不與互補股雜交之經修飾之寡核苷酸。

"核苷間鍵結"係指核苷之間之化學鍵。

"鍵聯核苷"意謂鍵合在一起的鄰接核苷。

"鍵聯去氧核苷"意謂經去氧核糖取代之核酸鹼基(A、G、C、T、U)，該等去氧核糖藉由磷酸酯鍵聯以形成核苷酸。

"天然存在之核苷間鍵結"意謂3'至5'磷酸二酯鍵結。

"經修飾之核苷間鍵結"意謂天然存在之核苷間鍵之取代及/或任何改變。在某些情況下，經修飾之核苷間鍵結係指磷酸二酯核苷間鍵。

"硫代磷酸酯鍵結"意謂核苷之間之鍵結，其中磷酸二酯鍵藉由用硫原子置換非橋氧原子中之一者而加以修飾。硫代磷酸酯鍵結為經修飾之核苷間鍵結。

"經修飾之糖部分"意謂天然糖部分之取代及/或任何改變。為本揭示案起見，"天然糖部分"為可見於DNA (2'-H) 或RNA (2'-OH)中之糖部分。

"經修飾之糖"係指天然糖之取代及/或任何改變。

"雙環糖"意謂藉由使兩個非變位環原子橋接而加以修飾之呋喃鹼基環。雙環糖為經修飾之糖。

"經修飾之核鹼基"意謂除腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸苷或尿嘧啶外的任何核鹼基。"未經修飾之核鹼基"意謂嘌呤鹼基腺嘌呤(A)及鳥嘌呤(G)，以及嘧啶鹼基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U)。

"經修飾之糖部分"意謂天然糖部分具有取代且/或任何改變的糖部分。

"天然糖部分"意謂可見於DNA (2'-H)或RNA (2'-OH)中的糖部分。

"2'-O-甲氧基乙基糖部分"意謂具有2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>(2'-O-甲氧基乙基或2'-MOE)取代基之2'-經取代之呋喃鹼基環。

"2'-O-甲氧基乙基核苷酸"意謂包含經2'-O-甲氧基乙基修飾之糖部分的核苷酸。

"2'-O-甲氧基乙基"係指呋喃鹼基環之2'位置經O-甲氧基-乙基修飾。經2'-O-甲氧基乙基修飾之糖為修飾糖。

"雙環核酸糖部分"意謂藉由使兩個非變位環原子橋接而加以修飾之呋喃鹼基環。

"5-甲基胞嘧啶"意謂經由甲基與5'位置連接而修飾的胞

嘧啶。5-甲基胞嘧啶為經修飾之核鹼基。

"前藥"意謂以非活性形式製備之治療劑，該非活性形式可在內源酶或其他化學品及/或條件之作用下、在體內或其細胞內轉化為活性形式(亦即藥物)。

"醫藥學上可接受之鹽"意謂反義化合物之生理學上及醫藥學上可接受之鹽，亦即保持親本寡核苷酸之所要生物活性且不會產生非所要毒物學效應之鹽。

"鹽"係指反義化合物之生理學上及醫藥學上可接受之鹽，亦即保持親本寡核苷酸之所要生物活性且不會產生非所要毒物學效應之鹽。

"治癒"意謂恢復健康或對疾病進行處方治療之方法或過程。

"減緩進展"意謂減輕該疾病之進展。

"帽結構"或"末端帽部分"意謂已合併在反義化合物之末端的化學修飾。

"ISIS 301012"意謂為具有序列"GCCTCAGTCTGCTTCGCACC"(SEQ ID NO: 457)之反義寡核苷酸的降脂藥劑，其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結，各胞嘧啶為5-甲基胞嘧啶，核苷酸6-15為2'-去氧核苷酸，且核苷酸1-5及16-20為2'-O-甲氧基乙基核苷酸。

#### 概述

高含量之LDL-膽固醇(HDL-C)被認為是冠心病(CHD)之主要獨立風險因素。即使在用現有降膽固醇藥劑進行侵入性治療以降低LDL-膽固醇(LDL-C)含量的個體中，冠狀動

脈事件仍然存在，且高LDL-C含量仍為該等個體之冠心病之主要風險因素。此外，很多經歷降LDL療法的個體未達成其靶LDL-C含量，且因而仍處於CHD之風險中。因此，需要其他降LDL-C藥劑。

本文中所提供之反義化合物及方法可用於治療高膽固醇血症。高膽固醇血症之治療包括產生臨床上所要結果之治療性方案。舉例而言，本文中所提供之反義化合物及方法可用於治療高膽固醇，諸如高LDL-C。此外，在呈現CHD之一或多種風險因素之個體中，本文中所提供之反義化合物及方法可用於降低CHD之風險。此外，本文中所提供之反義化合物及方法可用於治療及/或預防動脈粥樣硬化症。

如本文中所說明，將靶向PCSK9之反義寡核苷酸投與餵食高脂肪性膳食之動物(高脂血症之實驗模型)，形成PCSK9之反義抑制、LDL-R之上調、LDL-C含量之降低及肝三酸甘油酯之減少。從而說明，在高脂血症之實驗模型中，PCSK9之反義抑制作用會導致LDL-C含量降低。因此，本文中提供經由投與靶向PCSK9核酸之反義化合物來降低LDL-C含量的治療方法。LDL-C含量升高可視為CHD之風險因素，且亦與動脈粥樣硬化症相關。因此，本文中亦提供降低CHD風險之方法及預防及/或治療動脈粥樣硬化症之方法。本文中亦提供治療以高肝三酸甘油酯為特徵之病狀(諸如肝性脂肪變性)之方法。

某些適應症

在某些實施例中，本發明提供治療個體之方法，其包含投與本發明之一或多種醫藥組合物。在某些實施例中，該個體具有高膽固醇血症、混合性血脂異常、動脈粥樣硬化症、患動脈粥樣硬化症之風險、冠心病、冠心病史、早期發作型冠心病、冠心病之一或多種風險因素、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、血脂異常、高甘油三酯血症、高脂血症、高脂肪酸血症、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病。

降脂療法準則由美國國家膽固醇教育計劃(National Cholesterol Education Program ; NCEP)之成人治療組 III(Adult Treatment Panel III ; ATP III)制定於2001年，且於2004年更新(Grundy等人，Circulation, 2004, 110, 227-239)。該等準則包括通常在空腹9至12小時後獲取完整脂蛋白分布，用於LDL-C、總膽固醇及HDL-C含量之測定。根據最近所制定之準則，130-159 mg/dL、160-189 mg/dL及大於或等於190 mg/dL之LDL-C含量可分別視為高邊界LDL-C含量、高LDL-C含量及極高LDL-C含量。200-239 mg/dL及大於或等於240 mg/dL之總膽固醇含量可分別視為高邊界總膽固醇含量及高總膽固醇含量。小於40 mg/dL之HDL-C含量可視為低HDL-C含量。

在某些實施例中，個體鑑別為需要降脂療法。在某些該等實施例中，根據美國膽固醇教育計劃(NCEP)之成人治療組 III(ATP III)制定於2001年且更新於2004年之準則(Grundy等人，Circulation, 2004, 110, 227-239)，個體鑑別

為需要降脂療法。在某些該等實施例中，需要降脂療法之個體具有高於190 mg/dL之LDL-C。在某些該等實施例中，需要降脂療法之個體具有高於160 mg/dL之LDL-C。在某些該等實施例中，需要降脂療法之個體具有高於130 mg/dL之LDL-C。在某些該等實施例中，需要降脂療法之個體具有高於100 mg/dL之LDL-C。在某些該等實施例中，需要降脂療法之個體應使LDL-C維持在160 mg/dL以下。在某些該等實施例中，需要降脂療法之個體應使LDL-C維持在130 mg/dL以下。在某些該等實施例中，需要降脂療法之個體應使LDL-C維持在100 mg/dL以下。在某些該等實施例中，個體應使LDL-C維持在70 mg/dL以下。

在某些實施例中，本發明提供減少個體中之ApoB的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之含ApoB脂蛋白的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之LDL-C的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之VLDL-C的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之IDL-C的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之非HDL-C的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之Lp(a)的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之血清三酸甘油酯的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之肝三酸甘油酯的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之Ox-LDL-C的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之小LDL顆粒的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之小

VLDL顆粒的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之磷脂的方法。在某些實施例中，本發明提供減少個體中之氧化磷脂的方法。

在某些實施例中，本發明所提供之方法不會降低HDL-C。在某些實施例中，本發明所提供之方法不會引起脂質積聚於肝中。

在一實施例中，降低LDL-C含量之方法或治療高膽固醇血症之方法為將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與罹患高LDL-C含量之個體。在另一實施例中，降低LDL-C含量之方法包含選擇需要降低LDL-C含量之個體及將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與該個體。在另一實施例中，降低冠心病風險之方法包括選擇具有高LDL-C含量及冠心病風險之一或多種其他適應症的個體，及將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與該個體。

在其他實施例中，LDL-C含量為100-129 mg/dL、130至159 mg/dL、160-189 mg/dL或大於或等於190 mg/dL。

在一實施例中，在投與治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物的同時，監測個體血清中之LDL-C含量，以判定個體對投與反義化合物之反應。個體對投與反義化合物之反應由醫師用於判定治療性介入之量及持續時間。

在一實施例中，投與靶向PCSK9核酸之反義化合物可使LDL-C含量降至190 mg/dL以下、160 mg/dL以下、130 mg/dL以下或100 mg/dL以下。在另一實施例中，投與靶向

PCSK9核酸之反義化合物可使LDL-C降低至少15%、至少25%、至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。

具有高LDL-C含量之個體亦可呈現低HDL-C含量及/或高總膽固醇含量。因此，在一實施例中，將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與具有高LDL-C含量、亦具有低HDL-C含量及/或高總膽固醇含量的個體。

具有高LDL-C含量之個體亦可呈現高三酸甘油酯含量。因此，在一實施例中，將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與具有高LDL-C含量且亦具有高三酸甘油酯含量的個體。

動脈粥樣硬化症可導致冠心病、中風或周圍血管疾病。高LDL-C含量可視為動脈粥樣硬化症之發展及進展中之風險因素。因此，在一實施例中，將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與患有動脈粥樣硬化症之個體。在另一實施例中，將治療有效量之靶向PCSK9核酸之反義化合物投與易患動脈粥樣硬化症之個體。動脈粥樣硬化症經由常規成像技術(諸如揭示頸動脈內膜中膜厚度的超音波成像技術)直接評估。因此，動脈粥樣硬化症之治療及/或預防進一步包括經由常規成像技術監測動脈粥樣硬化症。在一實施例中，如動脈之頸動脈內膜中膜厚度減少之結果顯示，投與靶向PCSK9核酸之反義化合物可減輕動脈粥樣硬化症之嚴重程度。

膽固醇、脂蛋白及三酸甘油酯之量測係利用自個體所收



集之血清或血漿達成。獲取血清或血漿樣本之方法為常規方法，製備供分析膽固醇、三酸甘油酯及其他血清標記之血清樣本的方法亦為常規方法。

在或多或少需要侵入性降LDL療法之情況下，醫師可對個體判定治療性介入之必要。本文中之實施方法可適用於由NCEP或制定醫師用於治療本文中所列舉之任何疾病或病狀、用於判定冠心病風險及診斷代謝性症候群之準則的其他實體所提供之任何變動準則。

在一實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物之投與為非經腸投與。非經腸投與可為靜脈內或皮下投與。因此，在另一實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物之投與為靜脈內或皮下投與。投與可包括多次劑量之靶向PCSK9核酸之反義化合物。

在某些實施例中，包含靶向PCSK9之反義化合物的醫藥組合物可供治療之用。在某些實施例中，該治療為減少個體中之LDL-C、ApoB、VLDL-C、IDL-C、非HDL-C、Lp(a)、血清三酸甘油酯、肝三酸甘油酯、Ox-LDL-C、小LDL顆粒、小VLDL、磷脂或氧化磷脂。在某些實施例中，該治療為以下病症之治療：高膽固醇血症、混合性血脂異常、動脈粥樣硬化症、患動脈粥樣硬化症之風險、冠心病、冠心病史、早期發作型冠心病、冠心病之一或多種風險因素、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、血脂異常、高甘油三酯血症、高脂血症、高脂肪酸血症、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病。

在其他實施例中，該治療為降低CHD風險。在某些實施例中，該治療為預防動脈粥樣硬化症。在某些實施例中，該治療為預防冠心病。

在某些實施例中，包含靶向PCSK9之反義化合物的醫藥組合物係用於製備用於減少個體中之以下者之藥物：LDL-C、ApoB、VLDL-C、IDL-C、非HDL-C、Lp(a)、血清三酸甘油酯、肝三酸甘油酯、Ox-LDL-C、小LDL顆粒、小VLDL、磷脂或氧化磷脂。在某些實施例中，包含靶向PCSK9之反義化合物的醫藥組合物係用於製備供降低冠心病風險之用的藥物。在某些實施例中，靶向PCSK9之反義化合物係用於製備供治療以下病症之用的藥物：高膽固醇血症、混合性血脂異常、動脈粥樣硬化症、患動脈粥樣硬化症之風險、冠心病、冠心病史、早期發作型冠心病、冠心病之一或多種風險因素、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、血脂異常、高甘油三酯血症、高脂血症、高脂肪酸血症、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病。

#### 某些組合療法

在某些實施例中，本發明之一或多種醫藥組合物可與一或多種其他藥劑共投與。在某些實施例中，一或多種其他藥劑設計成治療與本發明之一或多種醫藥組合物相同疾病或病狀。在某些實施例中，一或多種其他藥劑設計成可治療與本發明之一或多種醫藥組合物不同的疾病或病狀。在某些實施例中，該等一或多種其他藥劑設計成可治療本發

明之一或多種醫藥組合物之不良作用。在某些實施例中，本發明之一或多種醫藥組合物係與另一種藥劑共投與以治療其他藥劑之不良作用。在某些實施例中，本發明之一或多種醫藥組合物與一或多種其他藥劑同時投與。在某些實施例中，本發明之一或多種醫藥組合物與一或多種其他藥劑在不同時間投與。在某些實施例中，本發明之一或多種醫藥組合物與一或多種其他藥劑一起製成單一調配物。在某些實施例中，本發明之一或多種醫藥組合物與一或多種其他藥劑分開製備。

在某些實施例中，可與本發明之醫藥組合物共投與之藥劑包括降脂藥劑。在某些該等實施例中，可與本發明之醫藥組合物共投與之藥劑包括(但不限於)阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、羅蘇伐他汀(rosuvastatin)及依澤替米貝(ezetimibe)。在某些該等實施例中，降脂藥劑係在本發明之醫藥組合物投與之前投與。在某些該等實施例中，降脂藥劑係在本發明之醫藥組合物投與之後投與。在某些該等實施例中，降脂藥劑係與本發明之醫藥組合物同時投與。在某些該等實施例中，降脂藥劑共投與之劑量與降脂藥劑單獨投與時所投與之劑量相同。在某些該等實施例中，降脂藥劑共投與之劑量比降脂藥劑單獨投與時所投與之劑量低。在某些該等實施例中，降脂藥劑共投與之劑量比降脂藥劑單獨投與時所投與之劑量大。

在某些實施例中，共投與之降脂藥劑為HMG-CoA還原

酶抑制劑。在某些該等實施例中，HMG-CoA還原酶抑制劑為抑制素。在某些該等實施例中，抑制素係選自阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)及羅蘇伐他汀。

在某些實施例中，共投與之降脂藥劑為膽固醇吸收抑制劑。在某些該等實施例中，膽固醇吸收抑制劑為依澤替米貝。

在某些實施例中，共投與之降脂藥劑為共調配之HMG-CoA還原酶抑制劑及膽固醇吸收抑制劑。在某些該等實施例中，共調配之降脂藥劑為依澤替米貝/辛伐他汀。

在某些實施例中，共投與之降脂藥劑為微粒體三酸甘油酯轉移蛋白抑制劑(MTP抑制劑)。

在某些實施例中，共投與之降脂藥劑為靶向ApoB之寡核苷酸。

在某些實施例中，共投與之藥劑為膽汁酸螯合劑。在某些該等實施例中，膽汁酸螯合劑係選自消膽胺(cholestyramine)、考來替潑(colestipol)及考來維侖(colesevelam)。

在某些實施例中，共投與之藥劑為菸鹼酸。在某些該等實施例中，菸鹼酸係選自速釋型菸鹼酸、延長釋放型菸鹼酸及持續釋放型菸鹼酸。

在某些實施例中，共投與之藥劑為纖維酸(fibric acid)。在某些該等實施例中，纖維酸係選自吉非貝齊(gemfibrozil)、非諾貝特(fenofibrate)、氯貝特(clofibrate)、

苯紫貝特(bezafibrate)及環丙貝特(ciprofibrate)。

可與本發明之醫藥組合物共投與之藥劑之其他實例包括(但不限於)：皮質類固醇，包括(但不限於)潑尼松(prednisone)；免疫球蛋白，包括(但不限於)靜脈內免疫球蛋白(IVIg)；止痛藥(例如乙醯胺苯酚(acetaminophen))；消炎劑，包括(但不限於)非類固醇消炎藥(例如布洛芬(ibuprofen)、COX-1抑制劑及COX-2抑制劑)；水楊酸鹽；抗生素；抗病毒劑；抗真菌劑；抗糖尿病藥劑(例如雙胍(biguanide)、葡萄糖苷酶抑制劑、胰島素、磺醯脲及噻唑啉二酮(thiazolidinedione))；腎上腺素能調節劑；利尿劑；激素(例如促脂肪合成類固醇、雄激素、雌激素、抑鈣素、孕激素、生長抑素及甲狀腺激素)；免疫調節劑；肌肉鬆弛藥；抗組織胺；骨質疏鬆症藥劑(例如雙膦酸鹽、抑鈣素及雌激素)；前列腺素；抗腫瘤藥劑；心理治療藥劑；鎮靜劑；毒橡(poison oak)或毒漆樹(poison sumac)產物；抗體；及疫苗。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可配合降脂療法投與。在某些該等實施例中，降脂療法為治療性生活方式改變。在某些該等實施例中，降脂療法為LDL析離術。

#### 反義化合物

寡聚化合物包括(但不限於)寡核苷酸、寡核苷、寡核苷酸類似物、寡核苷酸模擬物、反義化合物、反義寡核苷酸及siRNA。寡聚化合物可"反義"於靶核酸，意謂能夠經由氫鍵作用與靶核酸雜交。

在某些實施例中，反義化合物具有當以5'至3'方向書寫時包含所靶向之靶核酸之靶片段之反向互補序列的核鹼基序列。在某些該等實施例中，反義寡核苷酸具有當以5'至3'方向書寫時包含所靶向之靶核酸之靶片段之反向互補序列的核鹼基序列。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物具有8至80、12至50、12至30或15至30個次單元之長度。換而言之，反義化合物具有8至80、12至50、12至30或15至30個鍵聯次單元。在某些該等實施例中，反義化合物具有12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個次單元之長度。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有12至30個核苷酸之長度。在某些該等實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸之長度。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物具有15至30個次單元之長度。換而言之，反義化合物具有15至30個鍵聯次單元。在某些該等實施例中，反義化合物具有15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個次單元之長度。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有15至30個核苷酸之長度。在某些該等實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有15、16、17、18、19、

20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸之長度。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物具有18至24個次單元之長度。換而言之，反義化合物具有18至24個鍵聯次單元。在一實施例中，反義化合物具有18、19、20、21、22、23或24個次單元之長度。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有18至24個核苷酸之長度。在某些該等實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有18、19、20、21、22、23或24個核苷酸之長度。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物具有19至22個次單元之長度。換而言之，反義化合物具有19至22個鍵聯次單元。此包括具有19、20、21或22個次單元長度之反義化合物。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有19至22個核苷酸之長度。在某些該等實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有19、20、21或22個核苷酸之長度。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物具有20個次單元之長度。在某些該等實施例中，反義化合物具有20個鍵聯次單元之長度。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有20個核苷酸之長度。在某些該等實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有20個鍵聯核苷酸之長度。

在某些實施例中，反義化合物靶向PCSK9核酸中之一區段。在某些實施例中，該等化合物共同含有至少一個8核苷酸核心序列。在某些實施例中，該等共有至少一個8核苷酸核心序列之化合物靶向本文中所鑑別之區域。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物可靶向SEQ ID NO: 1中之以下核苷酸區域：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-996、977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-1371、1354-1377、1380-1406、1389-1416、1400-1426、1409-1434、1465-1491、1465-1602、1474-1499、1482-1519、1513-1540、1523-1549、1526-1602、1526-1624、1532-1558、1541-1568、1552-1579、



1560-1587、1561-1589、1564-1591、1565-1592、1566-1592、1567-1592、1570-1597、1571-1599、1605-1706、1628-1706、1640-1666、1672-1698、1681-1706、1735-1761、1735-1765、1740-1765、1849-1876、1849-1879、1850-1877、1851-1877、1852-1878、1852-1879、1853-1879、1854-1879、1905-1955、1915-1942、1916-1943、1917-1944、1918-1945、1919-1946、1920-1939、1920-1947、1921-1948、1922-1949、1923-1950、1924-1951、1925-1952、1926-1952、1927-1952、1928-1955、1962-2059、2040-2126、2100-2126、2100-2139、2100-2206、2101-2126、2305-2332、2305-2354、2306-2333、2307-2334、2308-2334、2309-2334、2310-2334、2410-2434、2504-2528、2509-2528、2582-2625、2606-2668、2828-2855、2832-2851、2900-2927、2900-2929、2902-2927、2983-3007、2983-3013、3227-3252、3227-3456、3472-3496或3543-3569。

在某些實施例中，反義化合物靶向PCSK9核酸中之一區段。在某些實施例中，該等化合物共同含有至少一個8核苷酸核心序列。在某些實施例中，該等共有至少一個8核苷酸核心序列之化合物靶向SEQ ID NO: 1中之以下核苷酸區域：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-

684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、  
835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-  
895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-  
1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-  
1117、970-996、977-1004、985-1011、989-1016、992-  
1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-  
1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、  
1005-1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-  
1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、  
1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-  
1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-1371、  
1354-1377、1380-1406、1389-1416、1400-1426、1409-  
1434、1465-1491、1465-1602、1474-1499、1482-1519、  
1513-1540、1523-1549、1526-1602、1526-1624、1532-  
1558、1541-1568、1552-1579、1560-1587、1561-1589、  
1564-1591、1565-1592、1566-1592、1567-1592、1570-  
1597、1571-1599、1605-1706、1628-1706、1640-1666、  
1672-1698、1681-1706、1735-1761、1735-1765、1740-  
1765、1849-1876、1849-1879、1850-1877、1851-1877、  
1852-1878、1852-1879、1853-1879、1854-1879、1905-  
1955、1915-1942、1916-1943、1917-1944、1918-1945、  
1919-1946、1920-1939、1920-1947、1921-1948、1922-  
1949、1923-1950、1924-1951、1925-1952、1926-1952、  
1927-1952、1928-1955、1962-2059、2040-2126、2100-

2126、2100-2139、2100-2206、2101-2126、2305-2332、  
2305-2354、2306-2333、2307-2334、2308-2334、2309-  
2334、2310-2334、2410-2434、2504-2528、2509-2528、  
2582-2625、2606-2668、2828-2855、2832-2851、2900-  
2927、2900-2929、2902-2927、2983-3007、2983-3013、  
3227-3252、3227-3456、3472-3496或3543-3569。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物可靶向  
SEQ ID NO: 2中之以下核苷酸區域：2274-2400、2274-  
2575、2433-2570、2433-2579、2549-2575、2552-2579、  
2585-2638、2605-2638、3056-3075、4150-5159、4306-  
4325、5590-5618、5667-5686、6444-6463、6482-6518、  
6492-6518、6528-6555、6528-6623、6534-6561、6535-  
6562、6536-6563、6537-6563、6538-6565、6539-6565、  
6540-6567、6541-6567、6542-6569、6546-6573、6557-  
6584、6575-6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、  
6652-6671、7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-  
8967、9099-9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、  
9207-9235、9209-9235、10252-10271、10633-10652、  
11308-11491、12715-12734、12928-12947、13681-  
13700、13746-13779、13816-13847、13903-13945、  
13977-14141、14179-14198、14267-14286、14397-  
14423、14441-14460、14494-14513、14494-14543、  
14524-14543、14601-14650、14670-14700、14675-  
14700、14801-14828、14877-14912、14877-14915、

14877-14973 、 14916-14943 、 14916-14973 、 14925-  
14951 、 14934-14963 、 14946-14973 、 14979-14998 、 15254-  
15280 、 15254-15328 、 15264-15290 、 15279-15305 、 15291-  
15318 、 15292-15319 、 15293-15320 、 15294-15321 、  
15294-15321 、 15295-15322 、 15296-15323 、 15297-  
15323 、 15298-15323 、 15299-15323 、 15300-15323 、  
15301-15328 、 15330-15355 、 15330-15490 、 15339-  
15366 、 15358-15490 、 16134-16153 、 16668-16687 、  
17267-17286 、 18377-18427 、 18561-18580 、 18591-  
18618 、 18591-18646 、 18591-18668 、 18695-18746 、  
18705-18730 、 18709-18736 、 18719-18746 、 19203-  
20080 、 19931-19952 、 19954-19981 、 19964-19990 、  
19973-19999 、 19982-20009 、 19992-20016 、 20016-  
20042 、 20025-20052 、 20036-20062 、 20045-20070 、  
20100-20119 、 20188-20207 、 20624-20650 、 20624-  
20759 、 20629-20804 、 20633-20660 、 20635-20781 、  
20643-20662 、 20657-20676 、 20670-20697 、 20680-  
20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、  
20709-20736 、 20717-20744 、 20718-20745 、 20719-  
20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、  
20727-20752 、 20735-20759 、 20762-21014 、 20785-  
21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、  
21118-21144 、 21127-21152 、 21181-21209 、 21181-21211 、  
21183-21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、 21692-

21719 、 22000-22227 、 22096-22115 、 22096-22223 、  
22096-22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、 22134-  
22161 、 22135-22162 、 22136-22163 、 22137-22163 、  
22138-22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、 22199-  
22227 、 22200-22227 、 22201-22228 、 22202-22229 、  
22203-22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、 22206-  
22233 、 22207-22234 、 22208-22235 、 22209-22236 、  
22210-22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、 22212-  
22239 、 22292-22311 、 23985-24054 、 24035-24134 、  
24095-24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、 25413-  
25432 、 25994-26013 、 26112-26139 、 26112-26161 、  
26112-27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、 26115-  
26141 、 26116-26141 、 26117-26141 、 26117-26475 、  
26118-26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、 26142-  
26161 、 26217-26241 、 26311-26335 、 26389-26432 、  
26456-26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、 26707-  
26736 、 26790-26820 、 27034-27263 、 27279-27303 或  
27350-27376 。

在某些實施例中，反義化合物靶向PCSK9核酸中之一區段。在某些實施例中，該等化合物共同含有至少一個8核苷酸核心序列。在某些實施例中，該等共有至少一個8核苷酸核心序列之化合物靶向SEQ ID NO: 2中之以下核苷酸區域：2274-2400、2274-2575、2433-2570、2433-2579、2549-2575、2552-2579、2585-2638、2605-2638、3056-

3075、4150-5159、4306-4325、5590-5618、5667-5686、  
6444-6463、6482-6518、6492-6518、6528-6555、6528-  
6623、6534-6561、6535-6562、6536-6563、6537-6563、  
6538-6565、6539-6565、6540-6567、6541-6567、6542-  
6569、6546-6573、6557-6584、6575-6602、6585-6611、  
6594-6621、6596-6623、6652-6671、7099-7118、7556-  
7584、8836-8855、8948-8967、9099-9118、9099-9168、  
9130-9168、9207-9233、9207-9235、9209-9235、10252-  
10271、10633-10652、11308-11491、12715-12734、  
12928-12947、13681-13700、13746-13779、13816-  
13847、13903-13945、13977-14141、14179-14198、  
14267-14286、14397-14423、14441-14460、14494-  
14513、14494-14543、14524-14543、14601-14650、  
14670-14700、14675-14700、14801-14828、14877-  
14912、14877-14915、14877-14973、14916-14943、14916-  
14973、14925-14951、14934-14963、14946-14973、14979-  
14998、15254-15280、15254-15328、15264-15290、  
15279-15305、15291-15318、15292-15319、15293-  
15320、15294-15321、15294-15321、15295-15322、  
15296-15323、15297-15323、15298-15323、15299-  
15323、15300-15323、15301-15328、15330-15355、  
15330-15490、15339-15366、15358-15490、16134-  
16153、16668-16687、17267-17286、18377-18427、  
18561-18580、18591-18618、18591-18646、18591-

18668 、 18695-18746 、 18705-18730 、 18709-18736 、  
18719-18746 、 19203-20080 、 19931-19952 、 19954-  
19981 、 19964-19990 、 19973-19999 、 19982-20009 、  
19992-20016 、 20016-20042 、 20025-20052 、 20036-  
20062 、 20045-20070 、 20100-20119 、 20188-20207 、  
20624-20650 、 20624-20759 、 20629-20804 、 20633-  
20660 、 20635-20781 、 20643-20662 、 20657-20676 、  
20670-20697 、 20680-20706 、 20683-20781 、 20689-  
20715 、 20698-20725 、 20709-20736 、 20717-20744 、  
20718-20745 、 20719-20746 、 20720-20747 、 20721-  
20748 、 20722-20749 、 20727-20752 、 20735-20759 、  
20762-21014 、 20785-21014 、 21082-21107 、 21082-  
21152 、 21091-21114 、 21118-21144 、 21127-21152 、 21181-  
21209 、 21181-21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、  
21589-21608 、 21692-21719 、 22000-22227 、 22096-  
22115 、 22096-22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、  
22133-22163 、 22134-22161 、 22135-22162 、 22136-  
22163 、 22137-22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、  
22199-22226 、 22199-22227 、 22200-22227 、 22201-  
22228 、 22202-22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、  
22205-22232 、 22206-22233 、 22207-22234 、 22208-  
22235 、 22209-22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、  
22211-22236 、 22212-22239 、 22292-22311 、 23985-  
24054 、 24035-24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、

24907-24926 、 25413-25432 、 25994-26013 、 26112-26139 、 26112-26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、 26115-26141 、 26116-26141 、 26117-26141 、 26117-26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、 26142-26161 、 26217-26241 、 26311-26335 、 26389-26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、 26707-26736 、 26790-26820 、 27034-27263 、 27279-27303 或 27350-27376 。

在 某些 實施 例 中 ， 靶向 PCSK9 核 酸 之 反 義 化 合 物 可 靶 向 SEQ ID NO: 3 中 之 以 下 核 苷 酸 區 域 ： 220-253 、 290-321 、 377-419 、 451-615 、 653-672 、 741-760 、 871-897 、 915-934 、 968-1017 、 1075-1124 、 1075-1174 、 1144-1174 、 1275-1302 、 1315-1341 、 1351-1389 、 1351-1447 、 1365-1439 、 1390-1417 、 1390-1429 、 1390-1439 、 1399-1425 、 1408-1435 、 1420-1447 、 1453-1482 、 1490-1516 、 1490-1564 、 1500-1526 、 1515-1541 、 1527-1553 、 1527-1554 、 1528-1554 、 1529-1555 、 1529-1556 、 1530-1556 、 1530-1557 、 1531-1557 、 1532-1558 、 1533-1559 、 1534-1559 、 1535-1559 、 1536-1559 、 1537-1564 、 1566-1602 、 1566-1681 、 1606-1626 、 1618-1645 、 1626-1653 、 1684-1703 、 1730-1781 、 1740-1767 、 1749-1775 、 1758-1781 、 1820-1847 、 1820-1877 、 1822-2198 、 1830-1856 、 1839-1865 、 1840-1867 、 1898-1924 、 1898-2035 、 1903-2127 、 1907-1934 、 1911-1938 、 1946-1971 、 1954-1980 、 1959-2035 、



1959-2057、1963-1988、1967-2035、1972-1999、1982-2008、1991-2018、1993-2019、1995-2022、1996-2023、1997-2024、1998-2025、1999-2025、2000-2025、2009-2035、2038-2139、2061-2139、2073-2099、2078-2104、2105-2131、2112-2139、2168-2198、2170-2177、2245-2284、2295-2394、2355-2381、2355-2394、2405-2461、2560-2587、2560-2609、2561-2588、2562-2589、2563-2589、2564-2589、2565-2589、2566-2589、2567-2589、2568-2589、2665-2689、2759-2783、2837-2880、2904-2923、3005-3024、3005-3174、3083-3110、3155-3184、3238-3268、3482-3711或3727-3751或3798-3824。

在某些實施例中，反義化合物靶向PCSK9核酸中之一區段。在某些實施例中，該等化合物共同含有至少一個8核苷酸核心序列。在某些實施例中，該等共有至少一個8核苷酸核心序列之化合物靶向SEQ ID NO: 3中之以下核苷酸區域：220-253、290-321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-1556、1530-1556、1530-1557、1531-1557、1532-1558、1533-1559、1534-1559、1535-1559、1536-1559、1537-

1564、1566-1602、1566-1681、1606-1626、1618-1645、  
 1626-1653、1684-1703、1730-1781、1740-1767、1749-  
 1775、1758-1781、1820-1847、1820-1877、1822-2198、  
 1830-1856、1839-1865、1840-1867、1898-1924、1898-  
 2035、1903-2127、1907-1934、1911-1938、1946-1971、  
 1954-1980、1959-2035、1959-2057、1963-1988、1967-  
 2035、1972-1999、1982-2008、1991-2018、1993-2019、  
 1995-2022、1996-2023、1997-2024、1998-2025、1999-  
 2025、2000-2025、2009-2035、2038-2139、2061-2139、  
 2073-2099、2078-2104、2105-2131、2112-2139、2168-  
 2198、2170-2177、2245-2284、2295-2394、2355-2381、  
 2355-2394、2405-2461、2560-2587、2560-2609、2561-  
 2588、2562-2589、2563-2589、2564-2589、2565-2589、  
 2566-2589、2567-2589、2568-2589、2665-2689、2759-  
 2783、2837-2880、2904-2923、3005-3024、3005-3174、  
 3083-3110、3155-3184、3238-3268、3482-3711，或3727-  
 3751，或3798-3824。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物可靶向  
 SEQ ID NO: 1中之以下核苷酸區域：320-405、441-445、  
 527-544、582-590、744-781、811-820、918-922、953-  
 959、1034-1036、1152-1153、1174-1199、1251-1272、  
 1445-1464、1603-1604、1625-1627、1707-1734、1766-  
 1811、1832-1848、1880-1904、1956-1961、1982-1939、  
 2030-2039、2060-2099、2140-2149、2170-2186、2207-

2304、2355-2409、2435-2503、2529-2581、2626-2648、  
2669-2749、2770-2827、2856-2876、2891-2899、2930-  
2982、3014-3226、3253-3436、3457-3471、3497-3542。

在某些實施例中，反義化合物靶向PCSK9核酸中之一區段。在某些實施例中，該等化合物共同含有至少一個8核苷酸核心序列。在某些實施例中，該等共有至少一個8核苷酸核心序列之化合物靶向SEQ ID NO: 1中之以下核苷酸區域：320-405、441-445、527-544、582-590、744-781、811-820、918-922、953-959、1034-1036、1152-1153、1174-1199、1251-1272、1445-1464、1603-1604、1625-1627、1707-1734、1766-1811、1832-1848、1880-1904、1956-1961、1982-1939、2030-2039、2060-2099、2140-2149、2170-2186、2207-2304、2355-2409、2435-2503、2529-2581、2626-2648、2669-2749、2770-2827、2856-2876、2891-2899、2930-2982、3014-3226、3253-3436、3457-3471、3497-3542。

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之縮短或截短反義化合物可具有單個缺失5'端之次單元(5'截短型)或單個缺失3'端之次單元(3'截短型)。靶向PCSK9核酸之縮短或截短反義化合物可具有反義化合物之兩個缺失5'端之次單元，或可具有反義化合物之兩個缺失3'端之次單元。或者，缺失核苷可分配於整個反義化合物中，例如分配於具有一個缺失5'端之核苷及一個缺失3'端之核苷的反義化合物中。

當加長反義化合物中存在另一單個次單元時，該另一次

單元可位於反義化合物之5'端或3'端。當存在兩個或兩個以上的其他次單元時，所添加之次單元可彼此鄰近於例如具有兩個添加至反義化合物之5'端(5'添加)或3'端(3'添加)之次單元的反義化合物中。或者，所添加之次單元可分配在整個反義化合物中，例如具有一個添加至5'端之次單元及一個添加至3'端之次單元的反義化合物。

可增加或減少反義化合物(諸如反義寡核苷酸)之長度，及/或引入錯配鹼基而不失去活性。舉例而言，Woolf等人(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992)在卵母細胞注射模型中對一系列具有13-25個核鹼基長度之反義寡核苷酸測試其誘導靶RNA分裂的能力。靠近反義寡核苷酸末端具有8或11個錯配鹼基之長度為25個核鹼基之反義寡核苷酸能夠引導靶mRNA之特異性分裂，儘管引導分裂之程度比不含錯配之反義寡核苷酸小。類似地，靶特異性分裂係使用13個核鹼基反義寡核苷酸(包括具有1或3個錯配之彼等寡核苷酸)達成。

Gautschi等人(J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, 2001年3月)證明與bcl-2 mRNA具有100%互補性且與bcl-xL mRNA具有3個錯配之寡核苷酸在活體外及在活體內減少bcl-2與bcl-xL之表現的能力。此外，此寡核苷酸證明具有活體內之強抗腫瘤活性。

Maher及Dolnick(Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988)在兔網織紅細胞檢定中對一系列具有14個核鹼基之串列反義寡核苷酸及具有28個及42個核鹼基之反義寡核苷酸(包含

該等串列反義寡核苷酸中之兩者或三者之序列)分別測試其阻止人類 DHFR 之轉譯的能力。三種僅具有 14 個核鹼基之反義寡核苷酸中每一者單獨能夠抑制轉譯，儘管抑制程度比具有 28 或 42 個核鹼基之反義寡核苷酸更緩和。

PCT/US2007/068404 描述將經化學修飾之高親和力核苷酸併入具有約 8-16 個核鹼基長度之短反義化合物中，且該等化合物可用於減少動物中之靶 RNA，從而增強效能及改良治療指數。

在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物為短反義化合物。在某些實施例中，該等短反義化合物為寡核苷酸化合物。在某些實施例中，該等短反義化合物具有約 8 至 16 個、較佳 9 至 15 個、更佳 9 至 14 個、更佳 10 至 14 個核苷酸之長度且在每一側包含藉由側翼所側接之間隙區域，其中每一側翼獨立地由 1 至 3 個核苷酸組成。較佳基元包括(但不限於)選自 3-10-3、2-10-3、2-10-2、1-10-1、2-8-2、1-8-1、3-6-3 或 1-6-1 之側翼-去氧間隙-側翼基元。

靶向 PCSK9 核酸之反義化合物可活體外合成且不包括生物來源之反義組合物，或設計遺傳載體構築體以引導反義分子之活體內合成。

在某些實施例中，反義化合物可靶向 PCSK9 核酸中不含單核苷酸多態性(SNP)之區域。在某些實施例中，反義化合物可靶向 PCSK9 核酸中含有單核苷酸多態性(SNP)的區域。單核苷酸多態性係指因單核苷酸變化或存在兩種或兩種以上替代序列(例如其可為基因之不同等位形式)所致

之多態現象。多態現象可包含一或多個鹼基改變，包括例如插入、重複或缺失。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸在以下位置與SNP重疊：428、432、449、996、1011、1044、1317、1565、1617、1618、1671、1711、1722、1836、1911。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸中含有一或多個SNP之區域的本文中所提供之化合物含有適當的鹼基取代、插入、重複或缺失以使得該化合物與經改變之PCSK9核酸序列完全互補。

### 反義化合物基元

在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物具有以型樣或基元排列之經化學修飾之次單元，以賦予反義化合物以下特性：諸如增強之抑制活性、增強之對於靶核酸之結合親和性，或抵抗活體內核酸酶降解。

嵌合型反義化合物通常含有至少一個經修飾之區域以便賦予以下特性：增強之抗核酸酶降解性、增強之細胞攝入、增強之對於靶核酸之結合親和性及/或增強之抑制活性。嵌合型反義化合物之第二區域可作為分裂RNA:DNA雙股體中之RNA股之細胞內切核酸酶RNase H之底物。

具有間隙聚合體基元的反義化合物可視為嵌合型反義化合物。在間隙聚合體中，有利於RNaseH分裂、具有複數個核苷酸的內部位置位於具有在化學上與該內部區域之核苷不同之複數個核苷酸的外部區域之間。在具有間隙聚合體基元之反義寡核苷酸之情況下，間隙片段一般用作內切核酸酶分裂之底物，而側翼片段包含經修飾之核苷。間隙

聚合體之區域藉由組成各不同區域之糖部分之類型來辨別。用於辨別間隙聚合體之區域的糖部分之類型在有些實施例中可包括 $\beta$ -D-核糖核苷、 $\beta$ -D-去氧核糖核苷、2'-修飾核苷(該等2'-修飾核苷尤其可包括2'-MOE及2'-O-CH<sub>3</sub>)及經雙環糖修飾之核苷(該等經雙環糖修飾之核苷可包括具有4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-2'橋之彼等物，其中n=1或n=2)。一般而言，各不同區域包含一致的糖部分。側翼-間隙-側翼基元常描述為"X-Y-Z"，其中"X"表示5'側翼區域之長度，"Y"表示間隙區域之長度，且"Z"表示3'側翼區域之長度。

在有些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物具有寬間隙基元。在其他實施例中，靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸具有寬間隙基元。

本文所述之寬間隙反義寡核苷酸可具有多種側翼-間隙-側翼基元，其選自：1-16-1、2-15-1、1-15-2、1-14-3、3-14-1、2-14-2、1-13-4、4-13-1、2-13-3、3-13-2、1-12-5、5-12-1、2-12-4、4-12-2、3-12-3、1-11-6、6-11-1、2-11-5、5-11-2、3-11-4、4-11-3、1-17-1、2-16-1、1-16-2、1-15-3、3-15-1、2-15-2、1-14-4、4-14-1、2-14-3、3-14-2、1-13-5、5-13-1、2-13-4、4-13-2、3-13-3、1-12-6、6-12-1、2-12-5、5-12-2、3-12-4、4-12-3、1-11-7、7-11-1、2-11-6、6-11-2、3-11-5、5-11-3、4-11-4、1-18-1、1-17-2、2-17-1、1-16-3、1-16-3、2-16-2、1-15-4、4-15-1、2-15-3、3-15-2、1-14-5、5-14-1、2-14-4、4-14-2、3-14-3、1-13-6、6-13-1、2-13-5、5-13-2、3-13-4、4-13-

3、1-12-7、7-12-1、2-12-6、6-12-2、3-12-5、5-12-3、4-12-4、1-11-8、8-11-1、2-11-7、7-11-2、3-11-6、6-11-3、4-11-5、5-11-4、1-18-1、1-17-2、2-17-1、1-16-3、3-16-1、2-16-2、1-15-4、4-15-1、2-15-3、3-15-2、1-14-5、2-14-4、4-14-2、3-14-3、1-13-6、6-13-1、2-13-5、5-13-2、3-13-4、4-13-3、1-12-7、7-12-1、2-12-6、6-12-2、3-12-5、5-12-3、4-12-4、1-11-8、8-11-1、2-11-7、7-11-2、3-11-6、6-11-3、4-11-5、5-11-4、1-19-1、1-18-2、2-18-1、1-17-3、3-17-1、2-17-2、1-16-4、4-16-1、2-16-3、3-16-2、1-15-5、2-15-4、4-15-2、3-15-3、1-14-6、6-14-1、2-14-5、5-14-2、3-14-4、4-14-3、1-13-7、7-13-1、2-13-6、6-13-2、3-13-5、5-13-3、4-13-4、1-12-8、8-12-1、2-12-7、7-12-2、3-12-6、6-12-3、4-12-5、5-12-4、2-11-8、8-11-2、3-11-7、7-11-3、4-11-6、6-11-4、5-11-5、1-20-1、1-19-2、2-19-1、1-18-3、3-18-1、2-18-2、1-17-4、4-17-1、2-17-3、3-17-2、1-16-5、2-16-4、4-16-2、3-16-3、1-15-6、6-15-1、2-15-5、5-15-2、3-15-4、4-15-3、1-14-7、7-14-1、2-14-6、6-14-2、3-14-5、5-14-3、4-14-4、1-13-8、8-13-1、2-13-7、7-13-2、3-13-6、6-13-3、4-13-5、5-13-4、2-12-8、8-12-2、3-12-7、7-12-3、4-12-6、6-12-4、5-12-5、3-11-8、8-11-3、4-11-7、7-11-4、5-11-6、6-11-5、1-21-1、1-20-2、2-20-1、1-20-3、3-19-1、2-19-2、1-18-4、4-18-1、2-18-3、3-18-2、1-17-5、2-17-4、4-17-2、3-17-3、1-16-6、6-16-1、2-16-5、5-16-



2、3-16-4、4-16-3、1-15-7、7-15-1、2-15-6、6-15-2、3-15-5、5-15-3、4-15-4、1-14-8、8-14-1、2-14-7、7-14-2、3-14-6、6-14-3、4-14-5、5-14-4、2-13-8、8-13-2、3-13-7、7-13-3、4-13-6、6-13-4、5-13-5、1-12-10、10-12-1、2-12-9、9-12-2、3-12-8、8-12-3、4-12-7、7-12-4、5-12-6、6-12-5、4-11-8、8-11-4、5-11-7、7-11-5、6-11-6、1-22-1、1-21-2、2-21-1、1-21-3、3-20-1、2-20-2、1-19-4、4-19-1、2-19-3、3-19-2、1-18-5、2-18-4、4-18-2、3-18-3、1-17-6、6-17-1、2-17-5、5-17-2、3-17-4、4-17-3、1-16-7、7-16-1、2-16-6、6-16-2、3-16-5、5-16-3、4-16-4、1-15-8、8-15-1、2-15-7、7-15-2、3-15-6、6-15-3、4-15-5、5-15-4、2-14-8、8-14-2、3-14-7、7-14-3、4-14-6、6-14-4、5-14-5、3-13-8、8-13-3、4-13-7、7-13-4、5-13-6、6-13-5、4-12-8、8-12-4、5-12-7、7-12-5、6-12-6、5-11-8、8-11-5、6-11-7或7-11-6。在某些較佳實施例中，寬間隙基元包括(但不限於)2-13-5、3-14-3、3-14-4間隙聚合體基元。

在一實施例中，靶向PCSK9核酸之寬間隙反義寡核苷酸具有位於具有三個經化學修飾之核苷之側翼片段之間、具有十四個2'-去氧核糖核苷酸的間隙片段。在一實施例中，該化學修飾包含2'-糖修飾。在另一實施例中，該化學修飾包含2'-MOE糖修飾。

在一實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物具有5-10-5間隙聚合體基元。

### 靶核酸、靶區域及核苷酸序列

編碼 PCSK9 之核苷酸序列包括(但不限於)以下：  
GENBANK®寄存第 NM\_174936.2 號，2003 年 6 月 1 日首次寄存於 GENBANK®，且以 SEQ ID NO: 1 併入本文中；  
GENBANK®寄存第 NT\_032977.8 號之核苷酸 25475000 至 25504000，2006 年 2 月 26 日首次寄存於 GENBANK®，且以 SEQ ID NO: 2 併入本文中；及 GENBANK®寄存第 AK124635.1 號，2003 年 9 月 8 日首次寄存於 GENBANK®，且以 SEQ ID NO: 3 併入本文中。

應瞭解該等核苷酸序列之某些部分可共有一致序列。舉例而言，SEQ ID NO: 1 之部分與 SEQ ID NO: 2 之部分一致；SEQ ID NO: 1 之部分與 SEQ ID NO: 3 之部分一致；且 SEQ ID NO: 2 之部分與 SEQ ID NO: 3 之部分一致。因此，靶向 SEQ ID NO: 1 之反義化合物亦可靶向 SEQ ID NO: 2 及/或 SEQ ID NO: 3；靶向 SEQ ID NO: 2 之反義化合物亦可靶向 SEQ ID NO: 1 及/或 SEQ ID NO: 3；且靶向 SEQ ID NO: 3 之反義化合物亦可靶向 SEQ ID NO: 1 及/或 SEQ ID NO: 2。該等反義化合物之實例展示於以下表中。

在某些實施例中，反義化合物靶向具有 GENBANK®寄存第 NM\_174936.2 號 (2003 年 6 月 1 日首次寄存於 GENBANK®，且以 SEQ ID NO: 1 併入本文中) 之序列的 PCSK9 核酸。在某些該等實施例中，反義寡核苷酸靶向 SEQ ID NO: 1。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之反義寡核苷酸與 SEQ ID NO: 1 為至少 90% 互補。在某些

該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之反義寡核苷酸與SEQ ID NO: 1為至少95%互補。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之反義寡核苷酸與SEQ ID NO: 1為100%互補。在某些實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之反義寡核苷酸包含選自表1中所示之核苷酸序列的核苷酸序列。

表1：靶向NM\_174936.2(SEQ ID NO: 1)之核苷酸序列

SEQ ID NO	SEQ ID NO: 1之5'靶點	SEQ ID NO:1之3'靶點	序列(5'-3')
4	135	154	GCGCGGAATCCTGGCTGGGA
5	242	261	GAGGAGACCTAGAGGCCGTG
159	294	313	GCCTGGAGCTGACGGTGCCC
160	298	317	GACCGCCTGGAGCTGACGGT
6	300	319	AGGACCGCCTGGAGCTGACG
162	406	425	AAGGCTAGCACCAGCTCCTC
163	407	426	CAAGGCTAGCACCAGCTCCT
164	408	427	GCAAGGCTAGCACCAGCTCC
165	409	428	CGCAAGGCTAGCACCAGCTC
7	410	429	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT
166	411	430	AACGCAAGGCTAGCACCAGC
167	412	431	GAACGCAAGGCTAGCACCAG
168	413	432	GGAACGCAAGGCTAGCACCA
169	414	433	CGGAACGCAAGGCTAGCACC
8	417	436	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC
170	421	440	TCCTCCTCGGAACGCAAGGC
171	446	465	GTGCTCGGGTGCTTCGGCCA
172	466	485	TGGAAGGTGGCTGTGGTTCC
9	480	499	CCTTGGCGCAGCGGTGGAAG
173	482	501	ATCCTTGGCGCAGCGGTGGA
174	484	503	GGATCCTTGGCGCAGCGGTG
175	488	507	CCACGGATCCTTGGCGCAGC
176	507	526	CGTAGGTGCCAGGCAACCTC
177	545	564	TGACTGCGAGAGGTGGGTCT
178	555	574	CAGTGCGCTCTGACTGCGAG
179	557	576	GGCAGTGCGCTCTGACTGCG
180	559	578	CGGGCAGTGCGCTCTGACTG
10	561	580	GGCGGGCAGTGCGCTCTGAC
181	562	581	CGGCGGGCAGTGCGCTCTGA
182	591	610	ATCCCCGGCGGGCAGCCTGG
183	595	614	AGGTATCCCCGGCGGGCAGC
184	597	616	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA
185	598	617	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC
186	599	618	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG

11	600	619	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG
187	601	620	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG
188	602	621	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC
189	603	622	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG
190	604	623	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG
191	605	624	GATCTTGGTGAGGTATCCCC
12	606	625	GGATCTTGGTGAGGTATCCC
192	607	626	AGGATCTTGGTGAGGTATCC
193	609	628	GCAGGATCTTGGTGAGGTAT
194	611	630	ATGCAGGATCTTGGTGAGGT
195	613	632	ACATGCAGGATCTTGGTGAG
13	615	634	AGACATGCAGGATCTTGGTG
196	617	636	GAAGACATGCAGGATCTTGG
14	620	639	ATGGAAGACATGCAGGATCT
197	628	647	AGAAGGCCATGGAAGACATG
198	638	657	GAAGCCAGGAAGAAGGCCAT
15	646	665	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG
199	648	667	TCTTCACCAGGAAGCCAGGA
16	651	670	TCATCTTCACCAGGAAGCCA
200	653	672	ACTCATCTTCACCAGGAAGC
201	655	674	CCACTCATCTTCACCAGGAA
202	657	676	CGCCACTCATCTTCACCAGG
203	659	678	GTCGCCACTCATCTTCACCA
204	661	680	AGGTCGCCACTCATCTTCAC
205	663	682	GCAGGTCGCCACTCATCTTC
206	665	684	CAGCAGGTCGCCACTCATCT
207	667	686	TCCAGCAGGTCGCCACTCAT
208	685	704	GGCAACTTCAAGGCCAGCTC
17	705	724	CCTCGATGTAGTCGACATGG
209	724	743	GCAAAGACAGAGGAGTCCTC
210	782	801	TTCATCCGCCCGGTACCGTG
211	784	803	TATTCATCCGCCCGGTACCG
18	785	804	GTATTCATCCGCCCGGTACC
212	787	806	TGGTATTCATCCGCCCGGTA
213	789	808	GCTGGTATTCATCCGCCCGG
214	791	810	GGGCTGGTATTCATCCGCC
215	821	840	ATACACCTCCACCAGGCTGC
216	832	851	GTGTCTAGGAGATACACCTC
19	835	854	CTGGTGTCTAGGAGATACAC
217	837	856	TGCTGGTGTCTAGGAGATAC
20	840	859	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA
21	860	879	GATTTCGCCGGTGGTCACTCT
218	862	881	TCGATTTCGCCGGTGGTCACT
219	863	882	CTCGATTTCGCCGGTGGTCAC
220	864	883	CCTCGATTTCGCCGGTGGTCA
221	865	884	CCCTCGATTTCGCCGGTGGTC
22	866	885	GCCCTCGATTTCGCCGGTGGT
222	867	886	TGCCCTCGATTTCGCCGGTGG
223	868	887	CTGCCCTCGATTTCGCCGGTG
224	869	888	CCTGCCCTCGATTTCGCCGGT

225	870	889	CCCTGCCCTCGATTTC
226	874	893	ATGACCCTGCCCTCGATTTC
227	876	895	CCATGACCCTGCCCTCGATT
228	878	897	GACCATGACCCTGCCCTCGA
23	880	899	GTGACCATGACCCTGCCCTC
229	882	901	CGGTGACCATGACCCTGCCC
230	884	903	GTCGGTGACCATGACCCTGC
231	886	905	AAGTCGGTGACCATGACCCT
232	888	907	CGAAGTCGGTGACCATGACC
24	890	909	CTCGAAGTCGGTGACCATGA
233	898	917	GGCACATTCTCGAAGTCGGT
25	923	942	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT
234	933	952	TGGCCTGTCTGTGGAAGCGG
235	960	979	GGTGGGTGCCATGACTGTCA
236	963	982	CCAGGTGGGTGCCATGACTG
237	967	986	CCTGCCAGGTGGGTGCCATG
26	970	989	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC
238	972	991	CCACCCCTGCCAGGTGGGTG
27	975	994	TGACCACCCCTGCCAGGTGG
239	977	996	GCTGACCACCCCTGCCAGGT
240	985	1004	TCCCGGCCGCTGACCACCC
241	989	1008	GGCATCCCGGCCGCTGACCA
242	992	1011	GCCGGCATCCCGGCCGCTGA
243	997	1016	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
244	998	1017	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
245	999	1018	TGGCCACGCCGGCATCCCGG
246	1000	1019	TTGGCCACGCCGGCATCCCG
247	1001	1020	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
248	1002	1021	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
249	1003	1022	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
28	1004	1023	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
447	1004	1023	ACCCTTGGTCACGCCGGCAT
250	1005	1024	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
251	1006	1025	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
252	1007	1026	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
253	1008	1027	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
254	1009	1028	CTGGCACCCTTGGCCACGCC
255	1010	1029	GCTGGCACCCTTGGCCACGC
256	1015	1034	CGCATGCTGGCACCCTTGGC
257	1036	1055	CAGTTGAGCACGCGCAGGCT
258	1038	1057	GGCAGTTGAGCACGCGCAGG
29	1040	1059	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA
259	1042	1061	CCTTGGCAGTTGAGCACGCG
30	1045	1064	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC
260	1047	1066	CCTTCCCTTGGCAGTTGAGC
261	1051	1070	GTGCCCTTCCCTTGGCAGTT
262	1053	1072	CCGTGCCCTTCCCTTGGCAG
263	1064	1083	GGTGCCGCTAACCGTGCCCT
264	1076	1095	CAGGCCTATGAGGGTGCCGC
31	1077	1096	CCAGGCCTATGAGGGTGCCG

458	1079	1092	GCCTATGAGGGTGC
459	1084	1097	TCCAGGCCTATGAG
265	1088	1107	CCGAATAAACTCCAGGCCTA
266	1096	1115	TGGCTTTTCCGAATAAACTC
32	1098	1117	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC
267	1100	1119	CAGCTGGCTTTTCCGAATAA
268	1102	1121	ACCAGCTGGCTTTTCCGAAT
269	1104	1123	GGACCAGCTGGCTTTTCCGA
270	1108	1127	GGCTGGACCAGCTGGCTTTT
271	1119	1138	GTGGCCCCACAGGCTGGACC
272	1132	1151	AGCAGCACCACAGTGGCCC
273	1154	1173	GCTGTACCCACCCGCCAGGG
274	1200	1219	CGACCCCAGCCCTCGCCAGG
33	1210	1229	GTGACCAGCACGACCCCAGC
275	1212	1231	CGGTGACCAGCACGACCCCA
276	1214	1233	AGCGGTGACCAGCACGACCC
277	1216	1235	GCAGCGGTGACCAGCACGAC
278	1218	1237	CGGCAGCGGTGACCAGCACG
279	1219	1238	CCGGCAGCGGTGACCAGCAC
280	1222	1241	TTGCCGGCAGCGGTGACCAG
281	1224	1243	AGTTGCCGGCAGCGGTGACC
282	1226	1245	GAAGTTGCCGGCAGCGGTGA
283	1228	1247	CGGAAGTTGCCGGCAGCGGT
284	1230	1249	CCCGGAAGTTGCCGGCAGCG
285	1232	1251	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG
286	1273	1292	ATGACCTCGGGAGCTGAGGC
287	1283	1302	CCCAACTGTGATGACCTCGG
288	1295	1314	GGCATTGGTGGCCCCAACTG
149	1297	1316	TGGGCATTGGTGGCCCCAAC
289	1305	1324	GCTGGTCTTGGGCATTGGTG
290	1318	1337	CCCAGGGTCACCGGCTGGTC
291	1320	1339	TCCCCAGGGTCACCGGCTGG
292	1322	1341	AGTCCCCAGGGTCACCGGCT
293	1324	1343	AAAGTCCCCAGGGTCACCGG
34	1326	1345	CCAAAGTCCCCAGGGTCACC
294	1328	1347	CCCCAAAGTCCCCAGGGTCA
128	1330	1349	GTCCCCAAAGTCCCCAGGGT
295	1333	1352	TTGGTCCCCAAAGTCCCCAG
35	1335	1354	AGTTGGTCCCCAAAGTCCCC
296	1337	1356	AAAGTTGGTCCCCAAAGTCC
36	1340	1359	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG
297	1342	1361	CGGCCAAAGTTGGTCCCCAA
298	1344	1363	AGCGGCCAAAGTTGGTCCCC
299	1346	1365	ACAGCGGCCAAAGTTGGTCC
300	1348	1367	ACACAGCGGCCAAAGTTGGT
301	1350	1369	CCACACAGCGGCCAAAGTTG
37	1352	1371	GTCCACACAGCGGCCAAAGT
302	1354	1373	AGGTCCACACAGCGGCCAAA
303	1356	1375	AGAGGTCCACACAGCGGCCA
304	1358	1377	AAAGAGGTCCACACAGCGGC

38	1361	1380	GGCAAAGAGGTCCACACAGC
305	1380	1399	CAATGATGTCCTCCCCTGGG
306	1387	1406	GAGGCACCAATGATGTCCTC
39	1389	1408	TGGAGGCACCAATGATGTCC
307	1391	1410	GCTGGAGGCACCAATGATGT
308	1393	1412	TCGCTGGAGGCACCAATGAT
309	1395	1414	AGTCGCTGGAGGCACCAATG
310	1397	1416	GCAGTCGCTGGAGGCACCAA
40	1400	1419	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC
311	1402	1421	GTGCTGCAGTCGCTGGAGGC
312	1404	1423	AGGTGCTGCAGTCGCTGGAG
313	1406	1425	GCAGGTGCTGCAGTCGCTGG
314	1407	1426	AGCAGGTGCTGCAGTCGCTG
315	1409	1428	AAAGCAGGTGCTGCAGTCGC
41	1411	1430	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC
316	1413	1432	ACACAAAGCAGGTGCTGCAG
317	1415	1434	TGACACAAAGCAGGTGCTGC
318	1425	1444	TCCCACTCTGTGACACAAAG
101	1465	1484	ATGGCTGCAATGCCAGCCAC
319	1467	1486	TCATGGCTGCAATGCCAGCC
42	1470	1489	GCATCATGGCTGCAATGCCA
320	1472	1491	CAGCATCATGGCTGCAATGC
321	1474	1493	GACAGCATCATGGCTGCAAT
322	1476	1495	CAGACAGCATCATGGCTGCA
43	1478	1497	GGCAGACAGCATCATGGCTG
323	1480	1499	TCGGCAGACAGCATCATGGC
324	1482	1501	GCTCGGCAGACAGCATCATG
325	1484	1503	CGGCTCGGCAGACAGCATCA
326	1486	1505	TCCGGCTCGGCAGACAGCAT
327	1500	1519	CGGCCAGGGTGAGCTCCGGC
328	1513	1532	CTCTGCCTCAACTCGGCCAG
329	1515	1534	GTCTCTGCCTCAACTCGGCC
330	1517	1536	CAGTCTCTGCCTCAACTCGG
331	1519	1538	ATCAGTCTCTGCCTCAACTC
332	1521	1540	GGATCAGTCTCTGCCTCAAC
333	1523	1542	GTGGATCAGTCTCTGCCTCA
334	1525	1544	AAGTGGATCAGTCTCTGCCT
44	1526	1545	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC
335	1528	1547	GAGAAGTGGATCAGTCTCTG
336	1530	1549	CAGAGAAGTGGATCAGTCTC
337	1532	1551	GGCAGAGAAGTGGATCAGTC
45	1534	1553	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG
338	1536	1555	CTTTGGCAGAGAAGTGGATC
46	1539	1558	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG
339	1541	1560	GACATCTTTGGCAGAGAAGT
340	1543	1562	ATGACATCTTTGGCAGAGAA
47	1545	1564	TGATGACATCTTTGGCAGAG
341	1547	1566	ATTGATGACATCTTTGGCAG
342	1549	1568	TCATTGATGACATCTTTGGC
48	1552	1571	GCCTCATTGATGACATCTTT

343	1554	1573	AGGCCTCATTGATGACATCT
344	1556	1575	CCAGGCCTCATTGATGACAT
345	1558	1577	AACCAGGCCTCATTGATGAC
346	1560	1579	GGAACCAGGCCTCATTGATG
347	1561	1580	GGGAACCAGGCCTCATTGAT
348	1562	1581	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
349	1563	1582	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
49	1564	1583	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
49	1564	1583	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
350	1565	1584	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
351	1566	1585	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
352	1567	1586	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
353	1568	1587	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
50	1569	1588	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
354	1570	1589	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
355	1571	1590	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
356	1572	1591	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
357	1573	1592	CGCTGGTCCTCAGGGAACCA
87	1576	1595	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA
358	1578	1597	GTACCCGCTGGTCCTCAGGG
359	1580	1599	CAGTACCCGCTGGTCCTCAG
51	1583	1602	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT
119	1605	1624	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG
360	1628	1647	ACCTGCCCCATGGGTGCTGG
52	1640	1659	AAACAGCTGCCAACCTGCCC
361	1642	1661	CAAAACAGCTGCCAACCTGC
53	1645	1664	CTGCAAAACAGCTGCCAAC
362	1647	1666	TCCTGCAAAACAGCTGCCAA
363	1649	1668	AGTCCTGCAAAACAGTGCC
364	1660	1679	GCTGACCATACAGTCCTGCA
365	1672	1691	GGCCCCGAGTGTGCTGACCA
54	1675	1694	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA
366	1677	1696	GTGTAGGCCCCGAGTGTGCT
367	1679	1698	CCGTGTAGGCCCCGAGTGTG
368	1681	1700	ATCCGTGTAGGCCCCGAGTG
369	1683	1702	CCATCCGTGTAGGCCCCGAG
370	1685	1704	GGCCATCCGTGTAGGCCCCG
371	1687	1706	GTGGCCATCCGTGTAGGCCC
372	1735	1754	CTGGAGCAGCTCAGCAGCTC
460	1735	1748	CAGCTCAGCAGCTC
373	1737	1756	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC
55	1740	1759	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC
374	1742	1761	GGAGAAACTGGAGCAGCTCA
375	1744	1763	CTGGAGAAACTGGAGCAGCT
56	1746	1765	TCCTGGAGAAACTGGAGCAG
57	1812	1831	CGTTGTGGGCCCCGGCAGACC
376	1849	1868	CACCTGGCAATGGCGTAGAC
377	1850	1869	GCACCTGGCAATGGCGTAGA
378	1851	1870	AGCACCTGGCAATGGCGTAG
379	1852	1871	CAGCACCTGGCAATGGCGTA



380	1853	1872	GCAGCACCTGGCAATGGCGT
381	1854	1873	GGCAGCACCTGGCAATGGCG
382	1855	1874	AGGCAGCACCTGGCAATGGC
383	1856	1875	CAGGCAGCACCTGGCAATGG
384	1857	1876	GCAGGCAGCACCTGGCAATG
58	1858	1877	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT
385	1859	1878	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA
386	1860	1879	GTAGCAGGCAGCACCTGGCA
387	1905	1924	TGGCCTCAGCTGGTGGAGCT
388	1915	1934	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC
389	1916	1935	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG
390	1917	1936	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA
391	1918	1937	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC
392	1919	1938	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT
59	1920	1939	CACGGGTCCCCATGCTGGCC
59	1920	1939	CACGGGTCCCCATGCTGGCC
393	1921	1940	ACACGGGTCCCCATGCTGGC
394	1922	1941	GACACGGGTCCCCATGCTGG
395	1923	1942	GGACACGGGTCCCCATGCTG
396	1924	1943	TGGACACGGGTCCCCATGCT
397	1925	1944	GTGGACACGGGTCCCCATGC
398	1926	1945	AGTGGACACGGGTCCCCATG
399	1927	1946	CAGTGGACACGGGTCCCCAT
400	1928	1947	GCAGTGGACACGGGTCCCCA
401	1929	1948	GGCAGTGGACACGGGTCCCC
402	1930	1949	TGGCAGTGGACACGGGTCCC
403	1931	1950	GTGGCAGTGGACACGGGTCC
404	1932	1951	GGTGGCAGTGGACACGGGTCT
405	1933	1952	TGGTGGCAGTGGACACGGGT
406	1936	1955	TGTTGGTGGCAGTGGACACG
407	1962	1981	AGCTGCAGCCTGTGAGGACG
408	1990	2009	GTGCCAAGGTCCTCCACCTC
409	2010	2029	TCAGCACAGGCGGCTTGTGG
410	2040	2059	CCACGCACTGGTTGGGCTGA
60	2100	2119	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
411	2101	2120	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
412	2102	2121	GACTTTGCATTCCAGACCTG
413	2103	2122	TGACTTTGCATTCCAGACCT
414	2104	2123	TTGACTTTGCATTCCAGACC
61	2105	2124	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
415	2107	2126	TCCTTGACTTTGCATTCCAG
416	2120	2139	CGGGATTCCATGCTCCTTGA
417	2150	2169	GCAGGCCACGGTCACCTGCT
418	2187	2206	GGAGGGCACTGCAGCCAGTC
419	2305	2324	CAGATGGCAACGGCTGTCAC
420	2306	2325	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
421	2307	2326	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
422	2308	2327	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
423	2309	2328	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
62	2310	2329	GGCAGCAGATGGCAACGGCT

424	2311	2330	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
425	2312	2331	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
426	2313	2332	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
427	2314	2333	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
428	2315	2334	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA
429	2325	2344	CCAGGTGCCGGCTCCGGCAG
430	2335	2354	GAGGCCTGCGCCAGGTGCCG
154	2410	2429	TTTTAAAGCTCAGCCCCAGC
63	2415	2434	AACCATTTTAAAGCTCAGCC
64	2504	2523	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC
65	2509	2528	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA
122	2582	2601	GGAGGGAGCTTCCTGGCACC
66	2597	2616	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG
67	2606	2625	AATGGTGAAATGCCCCACAG
153	2649	2668	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC
68	2750	2769	CATGGGAAGAATCCTGCCTC
431	2828	2847	ATGAGGGCCATCAGCACCTT
432	2829	2848	GATGAGGGCCATCAGCACCT
433	2830	2849	AGATGAGGGCCATCAGCACC
434	2831	2850	GAGATGAGGGCCATCAGCAC
69	2832	2851	GGAGATGAGGGCCATCAGCA
435	2833	2852	TGGAGATGAGGGCCATCAGC
436	2834	2853	CTGGAGATGAGGGCCATCAG
437	2835	2854	GCTGGAGATGAGGGCCATCA
438	2836	2855	AGCTGGAGATGAGGGCCATC
461	2877	2890	TTAATCAGGGAGCC
70	2900	2919	TAGATGCCATCCAGAAAGCT
439	2902	2921	GCTAGATGCCATCCAGAAAG
440	2903	2922	GGCTAGATGCCATCCAGAAA
441	2904	2923	TGGCTAGATGCCATCCAGAA
442	2905	2924	CTGGCTAGATGCCATCCAGA
71	2906	2925	TCTGGCTAGATGCCATCCAG
443	2907	2926	CTCTGGCTAGATGCCATCCA
444	2908	2927	CCTCTGGCTAGATGCCATCC
445	2909	2928	GCCTCTGGCTAGATGCCATC
446	2910	2929	AGCCTCTGGCTAGATGCCAT
72	2983	3002	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG
73	2988	3007	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT
135	2994	3013	TAGCACAGCCTGGCATAGAG
112	3227	3246	GAAGAGGCTTGGCTTCAGAG
74	3233	3252	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT
75	3437	3456	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT
76	3472	3491	AAAGATAAATGTCTGCTTGC
77	3477	3496	ACCCAAAAGATAAATGTCTG
78	3543	3562	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA
99	3550	3569	ATAAATATCTTCAAGTTACA

在某些實施例中，間隙聚合體反義化合物靶向PCSK9核  
 酸。在某些該等實施例中，間隙聚合體反義化合物靶向  
 SEQ ID NO: 1。在某些該等實施例中，表1中所說明之核  
 苷酸序列具有5-10-5間隙聚合體基元。表2說明具有5-10-5  
 基元、靶向SEQ ID NO: 1的間隙聚合體反義化合物，其中  
 間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-  
 甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，  
 且胞核苷(cytidine)為5-甲基胞核苷。

**表2：具有5-10-5基元、靶向SEQ ID NO: 1的間隙聚合體  
 反義化合物**

Isis No	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 1之 5'靶點	SEQ ID NO: 1之 3'靶點	錯配	序列(5'-3')
395149	5-10-5	4	135	154	0	GCGCGGAATCCTGGCTGGGA
395150	5-10-5	5	242	261	0	GAGGAGACCTAGAGGCCGTG
395151	5-10-5	6	300	319	0	AGGACCGCCTGGAGCTGACG
395152	5-10-5	7	410	429	0	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT
399793	5-10-5	8	417	436	0	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC
395153	5-10-5	9	480	499	0	CCTTGGCGCAGCGGTGGAAG
395154	5-10-5	10	561	580	0	GGCGGGCAGTGCCTCTGAC
395155	5-10-5	11	600	619	0	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG
399794	5-10-5	12	606	625	0	GGATCTTGGTGAGGTATCCC
399795	5-10-5	13	615	634	0	AGACATGCAGGATCTTGGTG
395156	5-10-5	14	620	639	0	ATGGAAGACATGCAGGATCT
395157	5-10-5	15	646	665	0	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG
399796	5-10-5	16	651	670	0	TCATCTTACCAGGAAGCCA
395158	5-10-5	17	705	724	0	CCTCGATGTAGTCGACATGG
395159	5-10-5	18	785	804	0	GTATTCATCCGCCCGGTACC
395160	5-10-5	19	835	854	0	CTGGTGTCTAGGAGATACAC
399797	5-10-5	20	840	859	0	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA
395161	5-10-5	21	860	879	0	GATTCCCCGGTGGTCACTCT
399798	5-10-5	22	866	885	0	GCCCTCGATTTCCCGGTGGT
399799	5-10-5	23	880	899	0	GTGACCATGACCCTGCCCTC
395162	5-10-5	24	890	909	0	CTCGAAGTCGGTGACCATGA
395163	5-10-5	25	923	942	0	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT
395164	5-10-5	26	970	989	0	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC
399800	5-10-5	27	975	994	0	TGACCACCCCTGCCAGGTGG
395165	5-10-5	28	1004	1023	0	ACCCCTGGCCACGCCGGCAT
395166	5-10-5	29	1040	1059	0	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA

399801	5-10-5	30	1045	1064	0	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC
395167	5-10-5	31	1077	1096	0	CCAGGCCTATGAGGGTGCCG
395168	5-10-5	32	1098	1117	0	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC
395169	5-10-5	33	1210	1229	0	GTGACCAGCACGACCCCAGC
395170	5-10-5	149	1297	1316	0	TGGGCATTGGTGGCCCCAAC
395171	5-10-5	34	1326	1345	0	CCAAAGTCCCCAGGGTCACC
395172	5-10-5	128	1330	1349	0	GTCCCCAAAGTCCCCAGGGT
399802	5-10-5	35	1335	1354	0	AGTTGGTCCCCAAAGTCCCC
395173	5-10-5	36	1340	1359	0	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG
399803	5-10-5	37	1352	1371	0	GTCCACACAGCGGCCAAAGT
395174	5-10-5	38	1361	1380	0	GGCAAAGAGGTCCACACAGC
395175	5-10-5	39	1389	1408	0	TGGAGGCACCAATGATGTCC
399804	5-10-5	40	1400	1419	0	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC
399805	5-10-5	41	1411	1430	0	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC
395176	5-10-5	101	1465	1484	0	ATGGCTGCAATGCCAGCCAC
399806	5-10-5	42	1470	1489	0	GCATCATGGCTGCAATGCCA
399807	5-10-5	43	1478	1497	0	GGCAGACAGCATCATGGCTG
399808	5-10-5	44	1526	1545	0	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC
395177	5-10-5	45	1534	1553	0	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG
399809	5-10-5	46	1539	1558	0	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG
399810	5-10-5	47	1545	1564	0	TGATGACATCTTTGGCAGAG
399811	5-10-5	48	1552	1571	0	GCCTCATTGATGACATCTTT
399812	5-10-5	49	1564	1583	0	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
395178	5-10-5	50	1569	1588	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
395179	5-10-5	87	1576	1595	0	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA
399813	5-10-5	51	1583	1602	0	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT
395180	5-10-5	119	1605	1624	0	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG
395181	5-10-5	52	1640	1659	0	AAACAGCTGCCAACCTGCCC
399814	5-10-5	53	1645	1664	0	CTGCAAAACAGCTGCCAAC
395182	5-10-5	54	1675	1694	0	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA
399815	5-10-5	55	1740	1759	0	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC
399816	5-10-5	56	1746	1765	0	TCCTGGAGAAACTGGAGCAG
395183	5-10-5	57	1812	1831	0	CGTTGTGGGCCCCGGCAGACC
395184	5-10-5	58	1858	1877	0	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT
395185	5-10-5	59	1920	1939	0	CACGGGTCCCCATGCTGGCC
395186	5-10-5	60	2100	2119	0	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
399817	5-10-5	61	2105	2124	0	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
395187	5-10-5	62	2310	2329	0	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
395188	5-10-5	154	2410	2429	0	TTTTAAAGCTCAGCCCCAGC
399818	5-10-5	63	2415	2434	0	AACCATTTTAAAGCTCAGCC
395189	5-10-5	64	2504	2523	0	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC
399819	5-10-5	65	2509	2528	0	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA
399820	5-10-5	122	2582	2601	0	GGAGGGAGCTTCCTGGCACC
395190	5-10-5	66	2597	2616	0	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG
395191	5-10-5	67	2606	2625	0	AATGGTGAAATGCCCCACAG
395192	5-10-5	153	2649	2668	0	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC
395193	5-10-5	68	2750	2769	0	CATGGGAAGAATCCTGCCTC
395194	5-10-5	69	2832	2851	0	GGAGATGAGGGCCATCAGCA
395195	5-10-5	70	2900	2919	0	TAGATGCCATCCAGAAAGCT
399821	5-10-5	71	2906	2925	0	TCTGGCTAGATGCCATCCAG
395196	5-10-5	72	2983	3002	0	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG
399822	5-10-5	73	2988	3007	0	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT

399823	5-10-5	135	2994	3013	0	TAGCACAGCCTGGCATAGAG
395197	5-10-5	112	3227	3246	0	GAAGAGGCTTGGCTTCAGAG
399824	5-10-5	74	3233	3252	0	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT
395198	5-10-5	75	3437	3456	0	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT
395199	5-10-5	76	3472	3491	0	AAAGATAAATGTCTGCTTGC
399825	5-10-5	77	3477	3496	0	ACCCAAAAGATAAATGTCTG
395200	5-10-5	78	3543	3562	0	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA
399826	5-10-5	99	3550	3569	0	ATAAATATCTTCAAGTTACA
405861	5-10-5	162	406	425	0	AAGGCTAGCACCAGCTCCTC
405862	5-10-5	163	407	426	0	CAAGGCTAGCACCAGCTCCT
405863	5-10-5	164	408	427	0	GCAAGGCTAGCACCAGCTCC
405864	5-10-5	165	409	428	0	CGCAAGGCTAGCACCAGCTC
405865	5-10-5	166	411	430	0	AACGCAAGGCTAGCACCAGC
405866	5-10-5	167	412	431	0	GAACGCAAGGCTAGCACCAG
405867	5-10-5	168	413	432	0	GGAACGCAAGGCTAGCACCA
405868	5-10-5	169	414	433	0	CGGAACGCAAGGCTAGCACC
405869	5-10-5	218	862	881	0	TCGATTTCCCGGTGGTCACT
405870	5-10-5	219	863	882	0	CTCGATTTCCCGGTGGTCAC
405871	5-10-5	220	864	883	0	CCTCGATTTCCCGGTGGTCA
405872	5-10-5	221	865	884	0	CCCTCGATTTCCCGGTGGTC
405873	5-10-5	222	867	886	0	TGCCCTCGATTTCCCGGTGG
405874	5-10-5	223	868	887	0	CTGCCCTCGATTTCCCGGTG
405875	5-10-5	224	869	888	0	CCTGCCCTCGATTTCCCGGT
405876	5-10-5	225	870	889	0	CCCTGCCCTCGATTTCCCGG
405877	5-10-5	246	1000	1019	0	TTGGCCACGCCGGCATCCCCG
405878	5-10-5	247	1001	1020	0	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
405879	5-10-5	248	1002	1021	0	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
405880	5-10-5	249	1003	1022	0	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
405881	5-10-5	250	1005	1024	0	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
405882	5-10-5	251	1006	1025	0	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
405883	5-10-5	252	1007	1026	0	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
405884	5-10-5	253	1008	1027	0	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
405885	5-10-5	346	1560	1579	0	GGAACCAGGCCTCATTGATG
405886	5-10-5	347	1561	1580	0	GGGAACCAGGCCTCATTGAT
405887	5-10-5	348	1562	1581	0	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
405888	5-10-5	349	1563	1582	0	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
405889	5-10-5	350	1565	1584	0	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
405890	5-10-5	351	1566	1585	0	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
405891	5-10-5	352	1567	1586	0	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
405892	5-10-5	353	1568	1587	0	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
405893	5-10-5	431	2828	2847	0	ATGAGGGCCATCAGCACCTT
405894	5-10-5	432	2829	2848	0	GATGAGGGCCATCAGCACCT
405895	5-10-5	433	2830	2849	0	AGATGAGGGCCATCAGCAC
405896	5-10-5	434	2831	2850	0	GAGATGAGGGCCATCAGCAC
405897	5-10-5	435	2833	2852	0	TGGAGATGAGGGCCATCAGC
405898	5-10-5	436	2834	2853	0	CTGGAGATGAGGGCCATCAG
405899	5-10-5	437	2835	2854	0	GCTGGAGATGAGGGCCATCA
405900	5-10-5	438	2836	2855	0	AGCTGGAGATGAGGGCCATC
405901	5-10-5	439	2902	2921	0	GCTAGATGCCATCCAGAAAG
405902	5-10-5	440	2903	2922	0	GGCTAGATGCCATCCAGAAA
405903	5-10-5	441	2904	2923	0	TGGCTAGATGCCATCCAGAA
405904	5-10-5	442	2905	2924	0	CTGGCTAGATGCCATCCAGA

405905	5-10-5	443	2907	2926	0	CTCTGGCTAGATGCCATCCA
405906	5-10-5	444	2908	2927	0	CCTCTGGCTAGATGCCATCC
405907	5-10-5	445	2909	2928	0	GCCTCTGGCTAGATGCCATC
405908	5-10-5	446	2910	2929	0	AGCCTCTGGCTAGATGCCAT
405909	5-10-5	267	1100	1119	0	CAGCTGGCTTTTCCGAATAA
405910	5-10-5	268	1102	1121	0	ACCAGCTGGCTTTTCCGAAT
405911	5-10-5	269	1104	1123	0	GGACCAGCTGGCTTTTCCGA
405912	5-10-5	270	1108	1127	0	GGCTGGACCAGCTGGCTTTT
405913	5-10-5	275	1212	1231	0	CGGTGACCAGCACGACCCCA
405914	5-10-5	276	1214	1233	0	AGCGGTGACCAGCACGACCC
405915	5-10-5	277	1216	1235	0	GCAGCGGTGACCAGCACGAC
405916	5-10-5	278	1218	1237	0	CGGCAGCGGTGACCAGCACG
405917	5-10-5	280	1222	1241	0	TTGCCGGCAGCGGTGACCAG
405918	5-10-5	281	1224	1243	0	AGTTGCCGGCAGCGGTGACC
405919	5-10-5	282	1226	1245	0	GAAGTTGCCGGCAGCGGTGA
405920	5-10-5	283	1228	1247	0	CGGAAGTTGCCGGCAGCGGT
405921	5-10-5	284	1230	1249	0	CCCGGAAGTTGCCGGCAGCG
405922	5-10-5	285	1232	1251	0	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG
405923	5-10-5	288	1295	1314	0	GGCATTGGTGGCCCCAACTG
405924	5-10-5	290	1318	1337	0	CCCAGGGTCACCGGCTGGTC
405925	5-10-5	292	1322	1341	0	AGTCCCCAGGGTCACCGGCT
405926	5-10-5	293	1324	1343	0	AAAGTCCCCAGGGTCACCGG
405927	5-10-5	294	1328	1347	0	CCCCAAAGTCCCCAGGGTCA
405928	5-10-5	295	1333	1352	0	TTGGTCCCCAAAGTCCCCAG
405929	5-10-5	296	1337	1356	0	AAAGTTGGTCCCCAAAGTCC
405930	5-10-5	297	1342	1361	0	CGGCCAAAGTTGGTCCCCAA
405931	5-10-5	298	1344	1363	0	AGCGGCCAAAGTTGGTCCCC
405932	5-10-5	299	1346	1365	0	ACAGCGGCCAAAGTTGGTCC
405933	5-10-5	300	1348	1367	0	ACACAGCGGCCAAAGTTGGT
405934	5-10-5	301	1350	1369	0	CCACACAGCGGCCAAAGTTG
405935	5-10-5	302	1354	1373	0	AGGTCCACACAGCGGCCAAA
405936	5-10-5	304	1358	1377	0	AAAGAGGTCCACACAGCGGC
405937	5-10-5	306	1387	1406	0	GAGGCACCAATGATGTCCTC
405938	5-10-5	307	1391	1410	0	GCTGGAGGCACCAATGATGT
405939	5-10-5	308	1393	1412	0	TCGCTGGAGGCACCAATGAT
405940	5-10-5	309	1395	1414	0	AGTCGCTGGAGGCACCAATG
405941	5-10-5	310	1397	1416	0	GCAGTCGCTGGAGGCACCAA
405942	5-10-5	311	1402	1421	0	GTGCTGCAGTCGCTGGAGGC
405943	5-10-5	312	1404	1423	0	AGGTGCTGCAGTCGCTGGAG
405944	5-10-5	314	1407	1426	0	AGCAGGTGCTGCAGTCGCTG
405945	5-10-5	315	1409	1428	0	AAAGCAGGTGCTGCAGTCGC
405946	5-10-5	316	1413	1432	0	ACACAAAGCAGGTGCTGCAG
405947	5-10-5	317	1415	1434	0	TGACACAAAGCAGGTGCTGC
405948	5-10-5	319	1467	1486	0	TCATGGCTGCAATGCCAGCC
405949	5-10-5	320	1472	1491	0	CAGCATCATGGCTGCAATGC
405950	5-10-5	321	1474	1493	0	GACAGCATCATGGCTGCAAT
405951	5-10-5	322	1476	1495	0	CAGACAGCATCATGGCTGCA
405952	5-10-5	323	1480	1499	0	TCGGCAGACAGCATCATGGC
405953	5-10-5	325	1484	1503	0	CGGCTCGGCAGACAGCATCA
405954	5-10-5	326	1486	1505	0	TCCGGCTCGGCAGACAGCAT
405955	5-10-5	328	1513	1532	0	CTCTGCCTCAACTCGGCCAG
405956	5-10-5	329	1515	1534	0	GTCTCTGCCTCAACTCGGCC

405957	5-10-5	330	1517	1536	0	CAGTCTCTGCCTCAACTCGG
405958	5-10-5	331	1519	1538	0	ATCAGTCTCTGCCTCAACTC
405959	5-10-5	332	1521	1540	0	GGATCAGTCTCTGCCTCAAC
405960	5-10-5	333	1523	1542	0	GTGGATCAGTCTCTGCCTCA
405961	5-10-5	334	1525	1544	0	AAGTGGATCAGTCTCTGCCT
405962	5-10-5	335	1528	1547	0	GAGAAGTGGATCAGTCTCTG
405963	5-10-5	337	1532	1551	0	GGCAGAGAAGTGGATCAGTC
405964	5-10-5	338	1536	1555	0	CTTTGGCAGAGAAGTGGATC
405965	5-10-5	339	1541	1560	0	GACATCTTTGGCAGAGAAGT
405966	5-10-5	340	1543	1562	0	ATGACATCTTTGGCAGAGAA
405967	5-10-5	341	1547	1566	0	ATTGATGACATCTTTGGCAG
405968	5-10-5	342	1549	1568	0	TCATTGATGACATCTTTGGC
405969	5-10-5	343	1554	1573	0	AGGCCTCATTGATGACATCT
405970	5-10-5	344	1556	1575	0	CCAGGCCTCATTGATGACAT
405971	5-10-5	355	1571	1590	0	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
405972	5-10-5	357	1573	1592	0	CGCTGGTCCTCAGGGAACCA
405973	5-10-5	358	1578	1597	0	GTACCCGCTGGTCCTCAGGG
405974	5-10-5	359	1580	1599	0	CAGTACCCGCTGGTCCTCAG
405975	5-10-5	361	1642	1661	0	CAAAACAGCTGCCAACCTGC
405976	5-10-5	362	1647	1666	0	TCCTGCAAAACAGCTGCCAA
405977	5-10-5	363	1649	1668	0	AGTCCTGCAAAACAGCTGCC
405978	5-10-5	365	1672	1691	0	GGCCCCGAGTGTGCTGACCA
405979	5-10-5	366	1677	1696	0	GTGTAGGCCCCGAGTGTGCT
405980	5-10-5	367	1679	1698	0	CCGTGTAGGCCCCGAGTGTG
405981	5-10-5	368	1681	1700	0	ATCCGTGTAGGCCCCGAGTG
405982	5-10-5	370	1685	1704	0	GGCCATCCGTGTAGGCCCCG
405983	5-10-5	371	1687	1706	0	GTGGCCATCCGTGTAGGCCC
405984	5-10-5	372	1735	1754	0	CTGGAGCAGCTCAGCAGCTC
405985	5-10-5	373	1737	1756	0	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC
405986	5-10-5	374	1742	1761	0	GGAGAAACTGGAGCAGCTCA
405987	5-10-5	375	1744	1763	0	CTGGAGAAACTGGAGCAGCT
405988	5-10-5	381	1854	1873	0	GGCAGCACCTGGCAATGGCG
405989	5-10-5	383	1856	1875	0	CAGGCAGCACCTGGCAATGG
405990	5-10-5	386	1860	1879	0	GTAGCAGGCAGCACCTGGCA
405991	5-10-5	394	1922	1941	0	GACACGGGTCCCCATGCTGG
405992	5-10-5	396	1924	1943	0	TGGACACGGGTCCCCATGCT
405993	5-10-5	398	1926	1945	0	AGTGGACACGGGTCCCCATG
405994	5-10-5	400	1928	1947	0	GCAGTGGACACGGGTCCCCA
405995	5-10-5	402	1930	1949	0	TGGCAGTGGACACGGGTCCC
405996	5-10-5	412	2102	2121	0	GACTTTGCATTCCAGACCTG
405997	5-10-5	415	2107	2126	0	TCCTTGACTTTGCATTCCAG
405998	5-10-5	426	2313	2332	0	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
405999	5-10-5	160	298	317	0	GACCGCCTGGAGCTGACGGT
406000	5-10-5	173	482	501	0	ATCCTTGCGCAGCGGTGGA
406001	5-10-5	174	484	503	0	GGATCCTTGCGCAGCGGTG
406002	5-10-5	175	488	507	0	CCACGGATCCTTGCGCAGC
406003	5-10-5	178	555	574	0	CAGTGCGCTCTGACTGCGAG
406004	5-10-5	179	557	576	0	GGCAGTGCGCTCTGACTGCG
406005	5-10-5	180	559	578	0	CGGGCAGTGCGCTCTGACTG
406006	5-10-5	181	562	581	0	CGGCGGGCAGTGCGCTCTGA
406007	5-10-5	183	595	614	0	AGGTATCCCCGGCGGGCAGC
406008	5-10-5	188	602	621	0	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC

406009	5-10-5	190	604	623	0	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG
406010	5-10-5	193	609	628	0	GCAGGATCTTGGTGAGGTAT
406011	5-10-5	194	611	630	0	ATGCAGGATCTTGGTGAGGT
406012	5-10-5	195	613	632	0	ACATGCAGGATCTTGGTGAG
406013	5-10-5	196	617	636	0	GAAGACATGCAGGATCTTGG
406014	5-10-5	199	648	667	0	TCTTCACCAGGAAGCCAGGA
406015	5-10-5	200	653	672	0	ACTCATCTTCACCAGGAAGC
406016	5-10-5	201	655	674	0	CCACTCATCTTCACCAGGAA
406017	5-10-5	203	659	678	0	GTCGCCACTCATCTTCACCA
406018	5-10-5	204	661	680	0	AGGTCGCCACTCATCTTCAC
406019	5-10-5	205	663	682	0	GCAGGTCGCCACTCATCTTC
406020	5-10-5	206	665	684	0	CAGCAGGTCGCCACTCATCT
406021	5-10-5	210	782	801	0	TTCATCCGCCCCGGTACCGTG
406022	5-10-5	211	784	803	0	TATTCATCCGCCCCGGTACCG
406023	5-10-5	212	787	806	0	TGGTATTCATCCGCCCCGGTA
406024	5-10-5	213	789	808	0	GCTGGTATTCATCCGCCCCGG
406025	5-10-5	216	832	851	0	GTGTCTAGGAGATACACCTC
406026	5-10-5	217	837	856	0	TGCTGGTGTCTAGGAGATAC
406027	5-10-5	226	874	893	0	ATGACCCTGCCCTCGATTTC
406028	5-10-5	227	876	895	0	CCATGACCCTGCCCTCGATT
406029	5-10-5	228	878	897	0	GACCATGACCCTGCCCTCGA
406030	5-10-5	229	882	901	0	CGGTGACCATGACCCTGCC
406031	5-10-5	230	884	903	0	GTCGGTGACCATGACCCTGC
406032	5-10-5	232	888	907	0	CGAAGTCGGTGACCATGACC
406033	5-10-5	237	967	986	0	CCTGCCAGGTGGGTGCCATG
406034	5-10-5	238	972	991	0	CCACCCCTGCCAGGTGGGTG
406035	5-10-5	239	977	996	0	GCTGACCACCCCTGCCAGGT
406036	5-10-5	241	989	1008	0	GGCATCCCGGCCGCTGACCA
406037	5-10-5	242	992	1011	0	GCCGGCATCCCGGCCGCTGA
406038	5-10-5	245	999	1018	0	TGGCCACGCCGGCATCCCGG
406039	5-10-5	257	1036	1055	0	CAGTTGAGCACGCGCAGGCT
406040	5-10-5	258	1038	1057	0	GGCAGTTGAGCACGCGCAGG
406041	5-10-5	259	1042	1061	0	CCTTGGCAGTTGAGCACGCG
406042	5-10-5	260	1047	1066	0	CCTTCCCTTGGCAGTTGAGC
406043	5-10-5	261	1051	1070	0	GTGCCCTTCCCTTGGCAGTT
406044	5-10-5	262	1053	1072	0	CCGTGCCCTTCCCTTGGCAG
406045	5-10-5	266	1096	1115	0	TGGCTTTTCCGAATAAACTC
408642	5-10-5	264	1076	1095	0	CAGGCCTATGAGGGTGCCGC
408653	5-10-5	354	1570	1589	0	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
409126	5-10-5	447	1004	1023	1	ACCCTTGGTCACGCCGGCAT
410529	5-10-5	184	597	616	0	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA
410530	5-10-5	185	598	617	0	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC
410531	5-10-5	186	599	618	0	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG
410532	5-10-5	187	601	620	0	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG
410533	5-10-5	189	603	622	0	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG
410534	5-10-5	191	605	624	0	GATCTTGGTGAGGTATCCCC
410535	5-10-5	192	607	626	0	AGGATCTTGGTGAGGTATCC
410536	5-10-5	243	997	1016	0	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
410537	5-10-5	244	998	1017	0	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
410538	5-10-5	254	1009	1028	0	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC
410539	5-10-5	255	1010	1029	0	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC
410540	5-10-5	356	1572	1591	0	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG



410541	5-10-5	376	1849	1868	0	CACCTGGCAATGGCGTAGAC
410542	5-10-5	377	1850	1869	0	GCACCTGGCAATGGCGTAGA
410543	5-10-5	378	1851	1870	0	AGCACCTGGCAATGGCGTAG
410544	5-10-5	379	1852	1871	0	CAGCACCTGGCAATGGCGTA
410545	5-10-5	380	1853	1872	0	GCAGCACCTGGCAATGGCGT
410546	5-10-5	382	1855	1874	0	AGGCAGCACCTGGCAATGGC
410547	5-10-5	384	1857	1876	0	GCAGGCAGCACCTGGCAATG
410548	5-10-5	385	1859	1878	0	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA
410549	5-10-5	388	1915	1934	0	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC
410550	5-10-5	389	1916	1935	0	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG
410551	5-10-5	390	1917	1936	0	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA
410552	5-10-5	391	1918	1937	0	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC
410553	5-10-5	392	1919	1938	0	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT
410554	5-10-5	393	1921	1940	0	ACACGGGTCCCCATGCTGGC
410555	5-10-5	395	1923	1942	0	GGACACGGGTCCCCATGCTG
410556	5-10-5	397	1925	1944	0	GTGGACACGGGTCCCCATGC
410557	5-10-5	399	1927	1946	0	CAGTGGACACGGGTCCCCAT
410558	5-10-5	401	1929	1948	0	GGCAGTGGACACGGGTCCCC
410559	5-10-5	403	1931	1950	0	GTGGCAGTGGACACGGGTCC
410560	5-10-5	404	1932	1951	0	GGTGGCAGTGGACACGGGTC
410561	5-10-5	405	1933	1952	0	TGGTGGCAGTGGACACGGGT
410562	5-10-5	411	2101	2120	0	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
410563	5-10-5	413	2103	2122	0	TGACTTTGCATTCCAGACCT
410564	5-10-5	414	2104	2123	0	TTGACTTTGCATTCCAGACC
410565	5-10-5	419	2305	2324	0	CAGATGGCAACGGCTGTCAC
410566	5-10-5	420	2306	2325	0	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
410567	5-10-5	421	2307	2326	0	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
410568	5-10-5	422	2308	2327	0	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
410569	5-10-5	423	2309	2328	0	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
410570	5-10-5	424	2311	2330	0	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
410571	5-10-5	425	2312	2331	0	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
410572	5-10-5	427	2314	2333	0	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
410573	5-10-5	428	2315	2334	0	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA
410730	5-10-5	202	657	676	0	CGCCACTCATCTTACCAGG
410731	5-10-5	207	667	686	0	TCCAGCAGGTCGCCACTCAT
410732	5-10-5	214	791	810	0	GGGCTGGTATTCATCCGCCC
410733	5-10-5	231	886	905	0	AAGTCGGTGACCATGACCCT
410734	5-10-5	279	1219	1238	0	CCGGCAGCGGTGACCAGCAC
410735	5-10-5	291	1320	1339	0	TCCCCAGGGTCACCGGCTGG
410736	5-10-5	303	1356	1375	0	AGAGGTCCACACAGCGGCCA
410737	5-10-5	313	1406	1425	0	GCAGGTGCTGCAGTCGCTGG
410738	5-10-5	324	1482	1501	0	GCTCGGCAGACAGCATCATG
410739	5-10-5	336	1530	1549	0	CAGAGAAGTGGATCAGTCTC
410740	5-10-5	345	1558	1577	0	AACCAGGCCTCATTGATGAC
410741	5-10-5	369	1683	1702	0	CCATCCGTGTAGGCCCCGAG
410742	5-10-5	159	294	313	0	GCCTGGAGCTGACGGTGCCC
410743	5-10-5	170	421	440	0	TCCTCCTCGGAACGCAAGGC
410744	5-10-5	171	446	465	0	GTGCTCGGGTGCTTCGGCCA
410745	5-10-5	172	466	485	0	TGGAAGGTGGCTGTGGTTCC
410746	5-10-5	176	507	526	0	CGTAGGTGCCAGGCAACCTC
410747	5-10-5	177	545	564	0	TGACTGCGAGAGGTGGGTCT
410748	5-10-5	182	591	610	0	ATCCCCGGCGGGCAGCCTGG

410749	5-10-5	197	628	647	0	AGAAGGCCATGGAAGACATG
410750	5-10-5	198	638	657	0	GAAGCCAGGAAGAAGGCCAT
410751	5-10-5	208	685	704	0	GGCAACTTCAAGGCCAGCTC
410752	5-10-5	209	724	743	0	GCAAAGACAGAGGAGTCCTC
410753	5-10-5	215	821	840	0	ATACACCTCCACCAGGCTGC
410754	5-10-5	233	898	917	0	GGCACATTCTCGAAGTCGGT
410755	5-10-5	234	933	952	0	TGGCCTGTCTGTGGAAGCGG
410756	5-10-5	235	960	979	0	GGTGGGTGCCATGACTGTCA
410757	5-10-5	240	985	1004	0	TCCCGGCCGCTGACCACCCC
410758	5-10-5	256	1015	1034	0	CGCATGCTGGCACCCTTGGC
410759	5-10-5	263	1064	1083	0	GGTGCCGCTAACCGTGCCCT
410760	5-10-5	265	1088	1107	0	CCGAATAAACTCCAGGCCTA
410761	5-10-5	271	1119	1138	0	GTGGCCCCACAGGCTGGACC
410762	5-10-5	272	1132	1151	0	AGCAGCACCACCAGTGGCCC
410763	5-10-5	273	1154	1173	0	GCTGTACCCACCCGCCAGGG
410764	5-10-5	274	1200	1219	0	CGACCCAGCCCTCGCCAGG
410765	5-10-5	286	1273	1292	0	ATGACCTCGGGAGCTGAGGC
410766	5-10-5	287	1283	1302	0	CCCAACTGTGATGACCTCGG
410767	5-10-5	289	1305	1324	0	GCTGGTCTTGGGCATTGGTG
410768	5-10-5	305	1380	1399	0	CAATGATGTCTCCCCTGGG
410769	5-10-5	318	1425	1444	0	TCCCACTCTGTGACACAAAG
410770	5-10-5	327	1500	1519	0	CGGCCAGGGTGAGCTCCGGC
410771	5-10-5	360	1628	1647	0	ACCTGCCCCATGGGTGCTGG
410772	5-10-5	364	1660	1679	0	GCTGACCATACAGTCCTGCA
410773	5-10-5	387	1905	1924	0	TGGCCTCAGCTGGTGGAGCT
410774	5-10-5	406	1936	1955	0	TGTTGGTGGCAGTGGACACG
410775	5-10-5	407	1962	1981	0	AGCTGCAGCCTGTGAGGACG
410776	5-10-5	408	1990	2009	0	GTGCCAAGGTCTCCACCTC
410777	5-10-5	409	2010	2029	0	TCAGCACAGGCGGCTTGTGG
410778	5-10-5	410	2040	2059	0	CCACGCACTGGTTGGGCTGA
410779	5-10-5	416	2120	2139	0	CGGGATTCCATGCTCCTTGA
410780	5-10-5	417	2150	2169	0	GCAGGCCACGGTCACCTGCT
410781	5-10-5	418	2187	2206	0	GGAGGGCACTGCAGCCAGTC
410782	5-10-5	429	2325	2344	0	CCAGGTGCCGGCTCCGGCAG
410783	5-10-5	430	2335	2354	0	GAGGCCTGCGCCAGGTGCCG

在某些實施例中，寬間隙反義化合物靶向PCSK9核酸。

在某些該等實施例中，寬間隙反義化合物靶向SEQ ID NO:

1。在某些該等實施例中，表1中所說明之核苷酸序列具有

3-14-3寬間隙基元。表3說明具有3-14-3基元、靶向SEQ ID

NO: 1的寬間隙反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷

酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。

核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

表 3：具有 3-14-3 基元、靶向 SEQ ID NO: 1 的間隙聚合體  
反義化合物

Isis No	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO:1之 5'靶點	SEQ ID NO: 1之 3'靶點	錯配	序列(5'-3')
399871	3-14-3	4	135	154	0	GCGCGGAATCCTGGCTGGGA
399872	3-14-3	5	242	261	0	GAGGAGACCTAGAGGCCGTG
399873	3-14-3	6	300	319	0	AGGACCGCCTGGAGCTGACG
399874	3-14-3	7	410	429	0	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT
399949	3-14-3	8	417	436	0	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC
399875	3-14-3	9	480	499	0	CCTTGGCGCAGCGGTGGAAG
399876	3-14-3	10	561	580	0	GGCGGGCAGTGCCTCTGAC
399877	3-14-3	11	600	619	0	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG
399950	3-14-3	12	606	625	0	GGATCTTGGTGAGGTATCCC
399951	3-14-3	13	615	634	0	AGACATGCAGGATCTTGGTG
399878	3-14-3	14	620	639	0	ATGGAAGACATGCAGGATCT
399879	3-14-3	15	646	665	0	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG
399952	3-14-3	16	651	670	0	TCATCTTACCAGGAAGCCA
399880	3-14-3	17	705	724	0	CCTCGATGTAGTCGACATGG
399881	3-14-3	18	785	804	0	GTATTCATCCGCCCGGTACC
399882	3-14-3	19	835	854	0	CTGGTGTCTAGGAGATACAC
399953	3-14-3	20	840	859	0	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA
399883	3-14-3	21	860	879	0	GATTTCCTGGTGCTCACTCT
399954	3-14-3	22	866	885	0	GCCCTCGATTTCCCGGTGGT
399955	3-14-3	23	880	899	0	GTGACCATGACCCTGCCCTC
399884	3-14-3	24	890	909	0	CTCGAAGTCGGTGACCATGA
399885	3-14-3	25	923	942	0	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT
399886	3-14-3	26	970	989	0	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC
399956	3-14-3	27	975	994	0	TGACCACCCCTGCCAGGTGG
399887	3-14-3	28	1004	1023	0	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
399888	3-14-3	29	1040	1059	0	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA
399957	3-14-3	30	1045	1064	0	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC
399889	3-14-3	31	1077	1096	0	CCAGGCCTATGAGGGTGCCG
399890	3-14-3	32	1098	1117	0	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC
399891	3-14-3	33	1210	1229	0	GTGACCAGCACGACCCACGC
399892	3-14-3	149	1297	1316	0	TGGGCATTGGTGGCCCAAC
399893	3-14-3	34	1326	1345	0	CCAAAGTCCCCAGGGTCACC
399894	3-14-3	128	1330	1349	0	GTCCCCAAAGTCCCCAGGGT
399958	3-14-3	35	1335	1354	0	AGTTGGTCCCCAAAGTCCCC
399895	3-14-3	36	1340	1359	0	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG
399959	3-14-3	37	1352	1371	0	GTCCACACAGCGGCCAAAGT
399896	3-14-3	38	1361	1380	0	GGCAAAGAGGTCCACACAGC
399897	3-14-3	39	1389	1408	0	TGGAGGCACCAATGATGTCC
399960	3-14-3	40	1400	1419	0	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC
399961	3-14-3	41	1411	1430	0	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC
399898	3-14-3	101	1465	1484	0	ATGGCTGCAATGCCAGCCAC
399962	3-14-3	42	1470	1489	0	GCATCATGGCTGCAATGCCA
399963	3-14-3	43	1478	1497	0	GGCAGACAGCATCATGGCTG
399964	3-14-3	44	1526	1545	0	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC
399899	3-14-3	45	1534	1553	0	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG

399965	3-14-3	46	1539	1558	0	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG
399966	3-14-3	47	1545	1564	0	TGATGACATCTTTGGCAGAG
399967	3-14-3	48	1552	1571	0	GCCTCATTGATGACATCTTT
399968	3-14-3	49	1564	1583	0	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
399900	3-14-3	50	1569	1588	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
399901	3-14-3	87	1576	1595	0	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA
399969	3-14-3	51	1583	1602	0	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT
399902	3-14-3	119	1605	1624	0	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG
399903	3-14-3	52	1640	1659	0	AAACAGCTGCCAACCTGCCC
399970	3-14-3	53	1645	1664	0	CTGCAAAACAGCTGCCAACCC
399904	3-14-3	54	1675	1694	0	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA
399971	3-14-3	55	1740	1759	0	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC
399972	3-14-3	56	1746	1765	0	TCCTGGAGAACTGGAGCAG
399905	3-14-3	57	1812	1831	0	CGTTGTGGGCCCCGGCAGACC
399906	3-14-3	58	1858	1877	0	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT
399907	3-14-3	59	1920	1939	0	CACGGGTCCCCATGCTGGCC
399908	3-14-3	60	2100	2119	0	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
399973	3-14-3	61	2105	2124	0	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
399909	3-14-3	62	2310	2329	0	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
399910	3-14-3	154	2410	2429	0	TTTTAAAGCTCAGCCCCAGC
399974	3-14-3	63	2415	2434	0	AACCATTTTAAAGCTCAGCC
399911	3-14-3	64	2504	2523	0	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC
399975	3-14-3	65	2509	2528	0	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA
399976	3-14-3	122	2582	2601	0	GGAGGGAGCTTCCTGGCACC
399912	3-14-3	66	2597	2616	0	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG
399913	3-14-3	67	2606	2625	0	AATGGTGAAATGCCCCACAG
399914	3-14-3	153	2649	2668	0	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC
399915	3-14-3	68	2750	2769	0	CATGGGAAGAATCCTGCCTC
399916	3-14-3	69	2832	2851	0	GGAGATGAGGGCCATCAGCA
399917	3-14-3	70	2900	2919	0	TAGATGCCATCCAGAAAGCT
399977	3-14-3	71	2906	2925	0	TCTGGCTAGATGCCATCCAG
399918	3-14-3	72	2983	3002	0	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG
399978	3-14-3	73	2988	3007	0	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT
399979	3-14-3	135	2994	3013	0	TAGCACAGCCTGGCATAGAG
399919	3-14-3	112	3227	3246	0	GAAGAGGCTTGCTTCAGAG
399980	3-14-3	74	3233	3252	0	AAGTAAGAAGAGGCTTGCT
399920	3-14-3	75	3437	3456	0	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT
399921	3-14-3	76	3472	3491	0	AAAGATAAATGTCTGCTTGC
399981	3-14-3	77	3477	3496	0	ACCCAAAAGATAAATGTCTG
399922	3-14-3	78	3543	3562	0	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA
399982	3-14-3	99	3550	3569	0	ATAAATATCTTCAAGTTACA
410574	3-14-3	184	597	616	0	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA
410575	3-14-3	185	598	617	0	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC
410576	3-14-3	186	599	618	0	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG
410577	3-14-3	187	601	620	0	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG
410578	3-14-3	188	602	621	0	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC
410579	3-14-3	189	603	622	0	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG
410580	3-14-3	190	604	623	0	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG
410581	3-14-3	191	605	624	0	GATCTTGGTGAGGTATCCCC
410582	3-14-3	192	607	626	0	AGGATCTTGGTGAGGTATCC
405604	3-14-3	236	963	982	0	CCAGGTGGGTGCCATGACTG
410583	3-14-3	243	997	1016	0	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
410584	3-14-3	244	998	1017	0	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
410585	3-14-3	245	999	1018	0	TGGCCACGCCGGCATCCCGG

410586	3-14-3	246	1000	1019	0	TTGGCCACGCCGGCATCCCCG
410587	3-14-3	247	1001	1020	0	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
410588	3-14-3	248	1002	1021	0	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
410589	3-14-3	249	1003	1022	0	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
410590	3-14-3	250	1005	1024	0	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
410591	3-14-3	251	1006	1025	0	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
410592	3-14-3	252	1007	1026	0	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
410593	3-14-3	253	1008	1027	0	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
410594	3-14-3	254	1009	1028	0	CTGGCACCCTTGGCCACGCC
410595	3-14-3	255	1010	1029	0	GCTGGCACCCTTGGCCACGC
410596	3-14-3	348	1562	1581	0	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
410597	3-14-3	349	1563	1582	0	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
410598	3-14-3	350	1565	1584	0	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
410599	3-14-3	351	1566	1585	0	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
410600	3-14-3	352	1567	1586	0	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
410601	3-14-3	353	1568	1587	0	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
410602	3-14-3	354	1570	1589	0	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
410603	3-14-3	355	1571	1590	0	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
410604	3-14-3	356	1572	1591	0	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
405641	3-14-3	373	1737	1756	0	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC
410605	3-14-3	376	1849	1868	0	CACCTGGCAATGGCGTAGAC
410606	3-14-3	377	1850	1869	0	GCACCTGGCAATGGCGTAGA
410607	3-14-3	378	1851	1870	0	AGCACCTGGCAATGGCGTAG
410608	3-14-3	379	1852	1871	0	CAGCACCTGGCAATGGCGTA
410609	3-14-3	380	1853	1872	0	GCAGCACCTGGCAATGGCGT
410610	3-14-3	381	1854	1873	0	GGCAGCACCTGGCAATGGCG
410611	3-14-3	382	1855	1874	0	AGGCAGCACCTGGCAATGGC
410612	3-14-3	383	1856	1875	0	CAGGCAGCACCTGGCAATGG
410613	3-14-3	384	1857	1876	0	GCAGGCAGCACCTGGCAATG
410614	3-14-3	385	1859	1878	0	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA
410615	3-14-3	388	1915	1934	0	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC
410616	3-14-3	389	1916	1935	0	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG
410617	3-14-3	390	1917	1936	0	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA
410618	3-14-3	391	1918	1937	0	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC
410619	3-14-3	392	1919	1938	0	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT
410620	3-14-3	393	1921	1940	0	ACACGGGTCCCCATGCTGGC
410621	3-14-3	394	1922	1941	0	GACACGGGTCCCCATGCTGG
410622	3-14-3	395	1923	1942	0	GGACACGGGTCCCCATGCTG
410623	3-14-3	396	1924	1943	0	TGGACACGGGTCCCCATGCT
410624	3-14-3	397	1925	1944	0	GTGGACACGGGTCCCCATGC
410625	3-14-3	398	1926	1945	0	AGTGGACACGGGTCCCCATG
410626	3-14-3	399	1927	1946	0	CAGTGGACACGGGTCCCCAT
410627	3-14-3	400	1928	1947	0	GCAGTGGACACGGGTCCCCA
410628	3-14-3	401	1929	1948	0	GGCAGTGGACACGGGTCCCC
410629	3-14-3	402	1930	1949	0	TGGCAGTGGACACGGGTCCC
410630	3-14-3	403	1931	1950	0	GTGGCAGTGGACACGGGTCC
410631	3-14-3	404	1932	1951	0	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC
410632	3-14-3	405	1933	1952	0	TGGTGGCAGTGGACACGGGT
410633	3-14-3	411	2101	2120	0	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
410634	3-14-3	412	2102	2121	0	GACTTTGCATTCCAGACCTG
410635	3-14-3	413	2103	2122	0	TGACTTTGCATTCCAGACCT
410636	3-14-3	414	2104	2123	0	TTGACTTTGCATTCCAGACC
410637	3-14-3	419	2305	2324	0	CAGATGGCAACGGCTGTAC
410638	3-14-3	420	2306	2325	0	GCAGATGGCAACGGCTGTCA

410639	3-14-3	421	2307	2326	0	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
410640	3-14-3	422	2308	2327	0	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
410641	3-14-3	423	2309	2328	0	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
410642	3-14-3	424	2311	2330	0	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
410643	3-14-3	425	2312	2331	0	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
410644	3-14-3	426	2313	2332	0	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
410645	3-14-3	427	2314	2333	0	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
410646	3-14-3	428	2315	2334	0	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA

在某些實施例中，寬間隙反義化合物靶向PCSK9核酸。

在某些該等實施例中，寬間隙反義化合物靶向SEQ ID NO: 1。

在某些該等實施例中，表1中所說明之核苷酸序列具有2-13-5寬間隙基元。表4說明具有2-13-5基元、靶向SEQ ID NO: 1的寬間隙反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

**表4：具有2-13-5基元、靶向SEQ ID NO: 1的間隙聚合體反義化合物**

Isis 編號	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 1之5' 起始位點	SEQ ID NO: 1之3' 起始位點	錯配	序列(5'至3')
410647	2-13-5	184	597	616	0	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA
410648	2-13-5	185	598	617	0	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC
410649	2-13-5	186	599	618	0	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG
410650	2-13-5	11	600	619	0	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG
410651	2-13-5	187	601	620	0	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG
410652	2-13-5	188	602	621	0	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC
410653	2-13-5	189	603	622	0	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG
410654	2-13-5	190	604	623	0	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG
410655	2-13-5	191	605	624	0	GATCTTGGTGAGGTATCCCC
410656	2-13-5	12	606	625	0	GGATCTTGGTGAGGTATCCC
410657	2-13-5	192	607	626	0	AGGATCTTGGTGAGGTATCC
410658	2-13-5	243	997	1016	0	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
410659	2-13-5	244	998	1017	0	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
410660	2-13-5	245	999	1018	0	TGGCCACGCCGGCATCCCGG
410661	2-13-5	246	1000	1019	0	TTGGCCACGCCGGCATCCCG
410662	2-13-5	247	1001	1020	0	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
410663	2-13-5	248	1002	1021	0	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
410664	2-13-5	249	1003	1022	0	CCCTTGGCCACGCCGGCATC

410665	2-13-5	28	1004	1023	0	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
410666	2-13-5	250	1005	1024	0	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
410667	2-13-5	251	1006	1025	0	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
410668	2-13-5	252	1007	1026	0	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
410669	2-13-5	253	1008	1027	0	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
410670	2-13-5	254	1009	1028	0	CTGGCACCCTTGGCCACGCC
410671	2-13-5	255	1010	1029	0	GCTGGCACCCTTGGCCACGC
410672	2-13-5	348	1562	1581	0	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
410673	2-13-5	349	1563	1582	0	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
410674	2-13-5	49	1564	1583	0	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
410675	2-13-5	350	1565	1584	0	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
410676	2-13-5	351	1566	1585	0	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
410677	2-13-5	352	1567	1586	0	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
410678	2-13-5	353	1568	1587	0	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
410679	2-13-5	50	1569	1588	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
410680	2-13-5	354	1570	1589	0	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
410681	2-13-5	355	1571	1590	0	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
410682	2-13-5	356	1572	1591	0	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
410683	2-13-5	376	1849	1868	0	CACCTGGCAATGGCGTAGAC
410684	2-13-5	377	1850	1869	0	GCACCTGGCAATGGCGTAGA
410685	2-13-5	378	1851	1870	0	AGCACCTGGCAATGGCGTAG
410686	2-13-5	379	1852	1871	0	CAGCACCTGGCAATGGCGTA
410687	2-13-5	380	1853	1872	0	GCAGCACCTGGCAATGGCGT
410688	2-13-5	381	1854	1873	0	GGCAGCACCTGGCAATGGCG
410689	2-13-5	382	1855	1874	0	AGGCAGCACCTGGCAATGGC
410690	2-13-5	383	1856	1875	0	CAGGCAGCACCTGGCAATGG
410691	2-13-5	384	1857	1876	0	GCAGGCAGCACCTGGCAATG
410692	2-13-5	58	1858	1877	0	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT
410693	2-13-5	385	1859	1878	0	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA
410694	2-13-5	388	1915	1934	0	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC
410695	2-13-5	389	1916	1935	0	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG
410696	2-13-5	390	1917	1936	0	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA
410697	2-13-5	391	1918	1937	0	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC
410698	2-13-5	392	1919	1938	0	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT
410699	2-13-5	59	1920	1939	0	CACGGGTCCCCATGCTGGCC
410700	2-13-5	393	1921	1940	0	ACACGGGTCCCCATGCTGGC
410701	2-13-5	394	1922	1941	0	GACACGGGTCCCCATGCTGG
410702	2-13-5	395	1923	1942	0	GGACACGGGTCCCCATGCTG
410703	2-13-5	396	1924	1943	0	TGGACACGGGTCCCCATGCT
410704	2-13-5	397	1925	1944	0	GTGGACACGGGTCCCCATGC
410705	2-13-5	398	1926	1945	0	AGTGGACACGGGTCCCCATG
410706	2-13-5	399	1927	1946	0	CAGTGGACACGGGTCCCCAT
410707	2-13-5	400	1928	1947	0	GCAGTGGACACGGGTCCCCA
410708	2-13-5	401	1929	1948	0	GGCAGTGGACACGGGTCCCC
410709	2-13-5	402	1930	1949	0	TGGCAGTGGACACGGGTCCC
410710	2-13-5	403	1931	1950	0	GTGGCAGTGGACACGGGTCC
410711	2-13-5	404	1932	1951	0	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC
410712	2-13-5	405	1933	1952	0	TGGTGGCAGTGGACACGGGT
410713	2-13-5	60	2100	2119	0	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
410714	2-13-5	411	2101	2120	0	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
410715	2-13-5	412	2102	2121	0	GACTTTGCATTCCAGACCTG
410716	2-13-5	413	2103	2122	0	TGACTTTGCATTCCAGACCT
410717	2-13-5	414	2104	2123	0	TTGACTTTGCATTCCAGACC
410718	2-13-5	61	2105	2124	0	CTTGACTTTGCATTCCAGAC

410719	2-13-5	419	2305	2324	0	CAGATGGCAACGGCTGTCAC
410720	2-13-5	420	2306	2325	0	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
410721	2-13-5	421	2307	2326	0	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
410722	2-13-5	422	2308	2327	0	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
410723	2-13-5	423	2309	2328	0	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
410724	2-13-5	62	2310	2329	0	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
410725	2-13-5	424	2311	2330	0	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
410726	2-13-5	425	2312	2331	0	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
410727	2-13-5	426	2313	2332	0	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
410728	2-13-5	427	2314	2333	0	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
410729	2-13-5	428	2315	2334	0	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA

在某些實施例中，寬間隙反義化合物靶向PCSK9核酸。

在某些該等實施例中，寬間隙反義化合物靶向SEQ ID NO: 1。

在某些該等實施例中，表1中所說明之核苷酸序列具有3-13-4寬間隙基元。表5說明具有3-13-4基元、靶向SEQ ID NO: 1的寬間隙反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

**表5：具有3-13-4基元、靶向SEQ ID NO: 1的間隙聚合體反義化合物**

寡核苷酸	基元	SEQ ID NO:	5'起始位點	3'起始位點	錯配	寡核苷酸序列
405526	3-13-4	236	963	982	0	CCAGGTGGGTGCCATGACTG
405557	3-13-4	50	1569	1588	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
405564	3-13-4	373	1737	1756	0	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC

以下實施例闡述PCSK9核酸之靶區域。亦說明靶向靶區域之反義化合物之實例。應瞭解各SEQ ID NO中所示之序列獨立於對糖部分、核苷間鍵結或核鹼基之任何修飾。因此，由SEQ ID NO定義之反義化合物可獨立地包含對糖部分、核苷間鍵結或核鹼基之一或多個修飾。由Isis編號



(Isis No)描述之反義化合物指示核鹼基序列與基元之組合。

在某些實施例中，反義化合物靶向PCSK9核酸中之一區段。在某些實施例中，該等化合物共同含有至少一個8核苷酸核心序列。在某些實施例中，該等共有至少一個8核苷酸核心序列之化合物靶向SEQ ID NO: 1中之以下核苷酸區域：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-996、977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-1371、1354-1377、1380-1406、1389-1416、1400-1426、1409-1434、1465-1491、1465-1602、1474-1499、1482-1519、1513-1540、1523-1549、1526-1602、1526-1624、1532-

1558、1541-1568、1552-1579、1560-1587、1561-1589、  
1564-1591、1565-1592、1566-1592、1567-1592、1570-  
1597、1571-1599、1605-1706、1628-1706、1640-1666、  
1672-1698、1681-1706、1735-1761、1735-1765、1740-  
1765、1849-1876、1849-1879、1850-1877、1851-1877、  
1852-1878、1852-1879、1853-1879、1854-1879、1905-  
1955、1915-1942、1916-1943、1917-1944、1918-1945、  
1919-1946、1920-1939、1920-1947、1921-1948、1922-  
1949、1923-1950、1924-1951、1925-1952、1926-1952、  
1927-1952、1928-1955、1962-2059、2040-2126、2100-  
2126、2100-2139、2100-2206、2101-2126、2305-2332、  
2305-2354、2306-2333、2307-2334、2308-2334、2309-  
2334、2310-2334、2410-2434、2504-2528、2509-2528、  
2582-2625、2606-2668、2828-2855、2832-2851、2900-  
2927、2900-2929、2902-2927、2983-3007、2983-3013、  
3227-3252、3227-3456、3472-3496或3543-3569。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸294-317。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸294-317。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 159或160之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸294-317的反義化合物係選自ISIS第410742號或第405999號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸406-440。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之

核苷酸 406-440。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 7、8、162、163、164、165、166、167、168、169 或 170 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 406-440 之反義化合物係選自 ISIS 第 405861 號、第 405862 號、第 405863 號、第 405864 號、第 395152 號、第 399874 號、第 405865 號、第 405866 號、第 405867 號、第 405868 號、第 399793 號、第 399949 號或第 410743 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 406-526。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 406-526。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 7、8、9、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175 或 176 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 406-526 的反義化合物係選自 ISIS 第 405861 號、第 405862 號、第 405863 號、第 405864 號、第 395152 號、第 399874 號、第 405865 號、第 405866 號、第 405867 號、第 405868 號、第 399793 號、第 399950 號、第 410743 號、第 410744 號、第 410745 號、第 395153 號、第 399875 號、第 406000 號、第 406001 號、第 406002 號或第 410746 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 410-436。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 410-436。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反

義化合物包含選自 SEQ ID NO: 7、8、166、167、168、169 或 169 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 410-436 的反義化合物係選自 ISIS 第 395152 號、第 399874 號、第 405865 號、第 405866 號、第 405867 號、第 405868 號或第 399793 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 410-499。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 410-499。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 7、8、9、166、167、169、170、171 或 172 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 410-499 的反義化合物係選自 ISIS 第 395152 號、第 399874 號、第 405865 號、第 405866 號、第 405867 號、第 405868 號、第 399793 號、第 399949 號、第 410743 號、第 410744 號、第 410745 號、第 395153 號或第 399875 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 446-526。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 446-526。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 9、171、172、173、174、175 或 176 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 446-526 的反義化合物係選自 ISIS 第 410744 號、第 410745 號、第 395153 號、第 399875 號、第 406000 號、第 406001 號、第 406002 號或第 410746 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 545-

581。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸545-581。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 10、177、178、179、180或181之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸545-581的反義化合物係選自ISIS第410747號、第406003號、第406004號、第406005號、第395154號、第399876號或第406006號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸591-619。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸591-619。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 11、182、183、184、185或186的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸591-619的反義化合物係選自ISIS第410748號、第406007號、第410529號、第410574號、第410647號、第410530號、第410575號、第410648號、第410531號、第410576號、第410649號、第395155號、第399877號或第410650號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸591-704。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸591-704。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 11、12、13、14、15、16、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207或208的核苷酸序

列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸591-704的反義化合物係選自ISIS第410748號、第406007號、第410529號、第410574號、第410647號、第410530號、第410575號、第410648號、第410531號、第410576號、第410649號、第395155號、第399877號、第410650號、第410532號、第410577號、第410651號、第406008號、第410578號、第410652號、第410533號、第410579號、第410653號、第406009號、第410580號、第410654號、第410534號、第410581號、第410655號、第399794號、第399950號、第410656號或第410751號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸591-743。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸591-743。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 11、12、13、14、15、16、17、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸591-743的反義化合物係選自ISIS第410748號、第406007號、第410529號、第410574號、第410647號、第410530號、第410575號、第410648號、第410531號、第410576號、第410649號、第395155號、第399877號、第410650號、第410532號、第410577號、第410651號、第406008號、第410578號、第410652號、第410533號、第

410579 號、第 410653 號、第 406009 號、第 410580 號、第 410654 號、第 410534 號、第 410581 號、第 410655 號、第 399794 號、第 399950 號、第 410656 號或第 410752 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 595-622。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 595-622。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 11、183、184、185、186、187、188 或 189 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 595-622 的反義化合物係選自 ISIS 第 406007 號、第 410529 號、第 410574 號、第 410647 號、第 410530 號、第 410575 號、第 410648 號、第 410531 號、第 410576 號、第 410649 號、第 395155 號、第 399877 號、第 410650 號、第 410532 號、第 410577 號、第 410651 號、第 406008 號、第 410578 號、第 410652 號、第 410533 號、第 410579 號或第 410653 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 600-626。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 600-626。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 11、12、87、188、189、190、191 或 192 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 600-626 的反義化合物係選自 ISIS 第 395155 號、第 399877 號、第 410650 號、第 410532 號、第 410577 號、第 410651 號、第 406008 號、第 410578 號、第 410652 號、第 410533 號、第 410579 號、第 410653 號、第

406009 號、第 410580 號、第 410654 號、第 410534 號、第 410581 號、第 410655 號、第 399794 號、第 399950 號、第 410656 號、第 410535 號、第 410582 號或第 410657 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 600-639。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 600-639。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 11、12、13、14、187、188、189、190、191、192、193、194、195 或 196 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 600-639 的反義化合物係選自 ISIS 第 395155 號、第 399877 號、第 410650 號、第 410532 號、第 410577 號、第 410651 號、第 406008 號、第 410578 號、第 410652 號、第 410533 號、第 410579 號、第 410653 號、第 406009 號、第 410580 號、第 410654 號、第 410534 號、第 410581 號、第 410655 號、第 399794 號、第 399950 號、第 410656 號、第 410535 號、第 410582 號、第 410657 號、第 406010 號、第 406011 號、第 406012 號、第 399795 號、第 399951 號、第 406013 號、第 395156 號或第 399878 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 600-670。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 600-670。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 11、12、13、14、15、16、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198 或 199 的核苷酸序列。在某些該等實施例



中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸600-670的反義化合物係選自ISIS第395155號、第399877號、第410650號、第410532號、第410577號、第410651號、第406008號、第410578號、第410652號、第410533號、第410579號、第410653號、第406009號、第410580號、第410654號、第410534號、第410581號、第410655號、第399794號、第399950號、第410656號、第410535號、第410582號、第410657號、第406010號、第406011號、第406012號、第399795號、第399951號、第406013號、第395156號、第399878號或第399952號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸601-628。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸601-628。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 12、187、188、189、190、191、192或193的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸601-628的反義化合物係選自ISIS第410532號、第410577號、第410651號、第406008號、第410578號、第410652號、第410533號、第410579號、第410653號、第406009號、第410580號、第410654號、第410534號、第410581號、第410655號、第399794號、第399950號、第410656號、第410535號、第410582號、第410657號或第406010號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸602-628。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之

核苷酸 602-628。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 12、188、189、190、191、192 或 193 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 602-628 的反義化合物係選自 ISIS 第 406008 號、第 410578 號、第 410652 號、第 410533 號、第 410579 號、第 410653 號、第 406009 號、第 410580 號、第 410654 號、第 410534 號、第 410581 號、第 410655 號、第 399794 號、第 399950 號、第 410656 號、第 410535 號、第 410582 號、第 410657 號或第 406010 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 603-630。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 603-630。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 12、189、190、191、192、193 或 194 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 603-630 的反義化合物係選自 ISIS 第 410533 號、第 410579 號、第 410653 號、第 406009 號、第 410580 號、第 410654 號、第 410534 號、第 410581 號、第 410655 號、第 399794 號、第 399950 號、第 410656 號、第 410535 號、第 410582 號、第 410657 號、第 406010 號或第 406011 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 611-636。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 611-636。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 13、194、195 或 196 之核苷酸

序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸611-636的反義化合物係選自ISIS第406011號、第406012號、第399795號、第399951號或第406013號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸620-647。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸620-647。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 14或197之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸620-647的反義化合物係選自ISIS第395156號、第399878號或第410749號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸638-665。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸638-665。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 15或198之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸638-665的反義化合物係選自ISIS第410750號、第395157號或第399879號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸648-674。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸648-674。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 16、199、200或201的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸648-674的反義化合物係選自ISIS第406014號、第399796號、第399952號、第406015號或第406016號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸657-684。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸657-684。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 202、203、204、205或206的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸657-684的反義化合物係選自ISIS第410730號、第406017號、第406018號、第406019號或第406020號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸705-743。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸705-743。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 17或209之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸705-743的反義化合物係選自ISIS第395158號、第399880號或第410752號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸782-810。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸782-810。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 18、210、211、212、213或214的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸782-810的反義化合物係選自ISIS第406021號、第406022號、第395159號、第399881號、第406023號、第406024號或第410732號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸821-859。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之

核苷酸 821-859。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 19、20、215、216 或 217 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 821-859 的反義化合物係選自 ISIS 第 410753 號、第 406025 號、第 395160 號、第 399882 號、第 406026 號、第 399797 號或第 399953 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 835-859。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 835-859。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 19、20 或 217 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 835-859 的反義化合物係選自 ISIS 第 395160 號、第 399882 號、第 406026 號、第 399797 號或第 399953 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 835-917。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 835-917。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、24、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232 或 233 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 835-917 的反義化合物係選自 ISIS 第 395160 號、第 399882 號、第 406026 號、第 399797 號、第 399953 號、第 395161 號、第 399883 號、第 405869 號、第 405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 399798 號、第 399954 號、第 405873

號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 406027 號、第 406028 號、第 406029 號、第 399799 號、第 399955 號、第 406030 號、第 406031 號、第 410733 號、第 406032 號、第 395162 號、第 399884 號或第 410754 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 835-942。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 835-942。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、24、25、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232 或 233 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 835-942 的反義化合物係選自 ISIS 第 395160 號、第 399882 號、第 406026 號、第 399797 號、第 399953 號、第 395161 號、第 399883 號、第 405869 號、第 405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 399798 號、第 399954 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 406027 號、第 406028 號、第 406029 號、第 399799 號、第 399955 號、第 406030 號、第 406031 號、第 410733 號、第 406032 號、第 395162 號、第 399884 號、第 410754 號、第 395163 號或第 399885 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 860-887。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 860-887。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 21、22、218、219、220、

221、222或223的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸860-887的反義化合物係選自ISIS第395161號、第399883號、第405869號、第405870號、第405871號、第405872號、第399798號、第399954號、第405873號或第405874號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸860-899。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸860-899。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 21、22、23、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227或228的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸860-899的反義化合物係選自ISIS第395161號、第399883號、第405869號、第405870號、第405871號、第405872號、第399798號、第399954號、第405873號、第405874號、第405875號、第405876號、第406027號、第406028號、第406029號、第399799號或第399955號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸860-909。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸860-909。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 21、22、23、24、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231或232的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸860-909的反義化合物係選自ISIS第395161號、第399883號、第405869號、第

405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 399798 號、第 399954 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 406027 號、第 406028 號、第 406029 號、第 399799 號、第 399955 號、第 406030 號、第 406031 號、第 410733 號、第 406032 號、第 395162 號或第 399884 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 860-917。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 860-917。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 21、22、23、24、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232 或 233 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 860-917 的反義化合物係選自 ISIS 第 395161 號、第 399883 號、第 405869 號、第 405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 399798 號、第 399954 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 406027 號、第 406028 號、第 406029 號、第 399799 號、第 399955 號、第 406030 號、第 406031 號、第 410733 號、第 406032 號、第 395162 號、第 399884 號或第 410754 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 869-895。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 869-895。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 224、225、226 或 227 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核



苷酸 869-895 的反義化合物係選自 ISIS 第 405875 號、第 405876 號、第 406027 號或第 406028 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 878-905。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 878-905。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 23、228、229、230 或 231 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 878-905 的反義化合物係選自 ISIS 第 406029 號、第 399799 號、第 399955 號、第 406030 號、第 406031 號或第 410733 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 888-909。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 888-909。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 24 或 232 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 888-909 的反義化合物係選自 ISIS 第 406032 號、第 395162 號或第 399884 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 923-952。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 923-952。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 25 或 234 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 923-952 的反義化合物係選自 ISIS 第 395163 號、第 399885 號或第 410755 號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸960-1034。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸960-1034。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 26、27、28、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255或256的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸960-1034的反義化合物係選自ISIS第410756號、第405526號、第405604號、第406033號、第395164號、第399886號、第406034號、第399800號、第399956號、第406035號、第410757號、第406036號、第406037號、第410536號、第410583號、第410658號、第410537號、第410584號、第410659號、第406038號、第410585號、第410660號、第405877號、第410586號、第410661號、第405878號、第410587號、第410662號、第405879號、第410588號、第410663號、第405880或第410758號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸960-1173。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸960-1173。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 26、27、28、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272或273之核苷酸序列。在

某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸960-1173的反義化合物係選自ISIS第410756號、第405526號、第405604號、第406033號、第395164號、第399886號、第406034號、第399800號、第399956號、第406035號、第410757號、第406036號、第406037號、第410536號、第410583號、第410658號、第410537號、第410584號、第410659號、第406038號、第410585號、第410660號、第405877號、第410586號、第410661號、第405878號、第410587號、第410662號、第405879號、第410588號、第410663號、第405880或第410763號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸960-986。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸960-986。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 235、236或237的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸960-986的反義化合物係選自ISIS第410756號、第405526號、第405604號或第406033號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸967-991。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸967-991。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 237或238的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸967-991的反義化合物係選自ISIS第406033號或第406034號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸970-

1023。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸970-1023。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 26、27、28、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248或249的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸970-1023的反義化合物係選自ISIS第395164號、第399886號、第406034號、第399800號、第399956號、第406035號、第410757號、第406036號、第406037號、第410536號、第410583號、第410658號、第410537號、第410584號、第410659號、第406038號、第410585號、第410660號、第405877號、第410586號、第410661號、第405878號、第410587號、第410662號、第405879號、第410588號、第410663號、第405880號、第410589號、第410664號、第395165號、第399887或第410665號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸970-1064。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸970-1064。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 26、27、28、29、30、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、149、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262或263之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸970-1064的反義化合物係選自ISIS第395164號、第399886號、第406034號、第399800號、第399956號、第406035號、第410757

號、第 406036 號、第 406037 號、第 410536 號、第 410583 號、第 410658 號、第 410537 號、第 410584 號、第 410659 號、第 406038 號、第 410585 號、第 410660 號、第 405877 號、第 410586 號、第 410661 號、第 405878 號、第 410587 號、第 410662 號、第 405879 號、第 410588 號、第 410663 號、第 405880 號、第 410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 或第 399957 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 970-1117。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 970-1117。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 26、27、28、29、30、31、32、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、149、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265 或 266 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 970-1117 的反義化合物係選自 ISIS 第 395164 號、第 399886 號、第 406034 號、第 399800 號、第 399956 號、第 406035 號、第 410757 號、第 406036 號、第 406037 號、第 410536 號、第 410583 號、第 410658 號、第 410537 號、第 410584 號、第 410659 號、第 406038 號、第 410585 號、第 410660 號、第 405877 號、第 410586 號、第 410661 號、第 405878 號、第 410587 號、第 410662 號、第 405879 號、第 410588 號、第 410663 號、第 405880 號、第 410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 或第 399890 號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸970-996。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸970-996。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 26、27或238的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸970-996的反義化合物係選自ISIS第395164號、第399886號、第406034號、第399800號、第399956號或第406035號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸977-1004。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸977-1004。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 239或240之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸977-1004的反義化合物係選自ISIS第406035號或第410757號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸985-1011。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸985-1011。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 240、241或242的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸985-1011的反義化合物係選自ISIS第410757號、第406036號或第406037號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸989-1016。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸989-1016。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反

義化合物包含選自 SEQ ID NO: 241、242或243的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸989-1016的反義化合物係選自 ISIS第406036號、第406037號、第410536號、第410583號或第410658號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸992-1019。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸992-1019。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 242、243、244、245或246的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸992-1019的反義化合物係選自 ISIS第406037號、第410536號、第410583號、第410658號、第410537號、第410584號、第410659號、第406038號、第410585號、第410660號、第405877號、第410586號或第410661號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸997-1024。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸997-1024。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 243、244、245、246、247、248、249或250的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸997-1024的反義化合物係選自 ISIS第410536號、第410583號、第410658號、第410537號、第410584號、第410659號、第406038號、第410585號、第410660號、第405877號、第410586號、第410661號、第405878號、第410587號、第410662號、第405879號、第410588號、第410663號、第405880號、第

410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 號、第 409126 號、第 410665 號、第 405881 號、第 410590 號或第 410666 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 997-1024。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 997-1024。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 243、244、245、246、247、248、249 或 250 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 997-1024 的反義化合物係選自 ISIS 第 410536 號、第 410583 號、第 410658 號、第 410537 號、第 410584 號、第 410659 號、第 406038 號、第 410585 號、第 410660 號、第 405877 號、第 410586 號、第 410661 號、第 405878 號、第 410587 號、第 410662 號、第 405879 號、第 410588 號、第 410663 號、第 405880 號、第 410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 號、第 409126 號、第 410665 號、第 405881 號、第 410590 號或第 410666 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 998-1025。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 998-1025。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、244、245、246、247、248、249、250 或 251 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 998-1025 的反義化合物係選自 ISIS 第 410537 號、第 410584 號、第 410659 號、第



406038 號、第 410585 號、第 410660 號、第 405877 號、第 410586 號、第 410661 號、第 405878 號、第 410587 號、第 410662 號、第 405879 號、第 410588 號、第 410663 號、第 405880 號、第 410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 號、第 410665 號、第 405881 號、第 410590 號、第 410666 號、第 405882 號、第 410591 號或第 410667 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 999-1026。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 999-1026。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、245、246、247、248、249、250、251 或 252 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 999-1026 的反義化合物係選自 ISIS 第 406038 號、第 410585 號、第 410660 號、第 405877 號、第 410586 號、第 410661 號、第 405878 號、第 410587 號、第 410662 號、第 405879 號、第 410588 號、第 410663 號、第 405880 號、第 410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 號、第 410665 號、第 405881 號、第 410590 號、第 410666 號、第 405882 號、第 410591 號、第 410667 號、第 405833 號、第 410592 號或第 410668 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1000-1027。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1000-1027。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、246、247、248、249、250、251、252 或 253 的核苷酸序列。在某些該

等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1000-1027的反義化合物係選自ISIS第405877號、第410586號、第410661號、第405878號、第410587號、第410662號、第405879號、第410588號、第410663號、第405880號、第410589號、第410664號、第395165號、第399887號、第410665號、第405881號、第410590號、第410666號、第405882號、第410591號、第410667號、第405833號、第410592號、第410668號、第405884號、第410593號或第410669號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1001-1028。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1001-1028。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 28、247、248、249、250、251、252、253或254的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1001-1028的反義化合物係選自ISIS第405878號、第410587號、第410662號、第405879號、第410588號、第410663號、第405880號、第410589號、第410664號、第395165號、第399887號、第410665號、第405881號、第410590號、第410666號、第405882號、第410591號、第410667號、第405833號、第410592號、第410668號、第405884號、第410593號、第410669號、第410538號、第410594號或第410670號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸

1002-1029。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1002-1029。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、248、249、250、251、252、253、254 或 255 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1002-1029 的反義化合物係選自 ISIS 第 405879 號、第 410588 號、第 410663 號、第 405880 號、第 410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 號、第 410665 號、第 405881 號、第 410590 號、第 410666 號、第 405882 號、第 410591 號、第 410667 號、第 405833 號、第 410592 號、第 410668 號、第 405884 號、第 410593 號、第 410669 號、第 410538 號、第 410594 號、第 410670 號、第 410539 號、第 410595 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1003-1029。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1003-1029。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、249、250、251、252、253、254 或 255 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1003-1029 的反義化合物係選自 ISIS 第 405880 號、第 410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 號、第 409126 號、第 410665 號、第 405881 號、第 410590 號、第 410666 號、第 405882 號、第 410591 號、第 410667 號、第 405883 號、第 410592 號、第 410668 號、第 405884 號、第 410593 號、第 410669 號、第

410538 號、第 410594 號、第 410670 號、第 410539 號、第 410595 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1004-1029。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1004-1029。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、250、251、252、253、254 或 255 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1004-1029 的反義化合物係選自 ISIS 第 395165 號、第 399887 號、第 409126 號、第 410665 號、第 405881 號、第 410590 號、第 410666 號、第 405882 號、第 410591 號、第 410667 號、第 405883 號、第 410592 號、第 410668 號、第 405884 號、第 410593 號、第 410669 號、第 410538 號、第 410594 號、第 410670 號、第 410539 號、第 410595 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1005-1029。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1005-1029。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 250、251、252、253、254 或 255 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1005-1029 的反義化合物係選自 ISIS 第 410665 號、第 405881 號、第 410590 號、第 410666 號、第 405882 號、第 410591 號、第 410667 號、第 405883 號、第 410592 號、第 410668 號、第 405884 號、第 410593 號、第 410669 號、第 410538 號、第 410594 號、第 410670

號、第410539號、第410595號或第410671號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1006-1029。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1006-1029。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 251、252、253、254或255的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1006-1029的反義化合物係選自ISIS第405882號、第410591號、第410667號、第405883號、第410592號、第410668號、第405884號、第410593號、第410669號、第410538號、第410594號、第410670號、第410539號、第410595號或第410671號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1007-1034。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1007-1034。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 252、253、254、255或256的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1007-1034的反義化合物係選自ISIS第405883號、第410592號、第410668號、第405884號、第410593號、第410669號、第410538號、第410594號、第410670號、第410539號、第410595號、第410671號或第410758號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1036-1061。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1036-1061。在某些實施例中，靶向PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 29、257、258 或 259 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1036-1061 的反義化合物係選自 ISIS 第 406039 號、第 406040 號、第 395166 號、第 399888 號或第 406041 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1045-1072。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1045-1072。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 30、260、261 或 262 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1045-1072 的反義化合物係選自 ISIS 第 399801 號、第 399957 號、第 406042 號、第 406043 號或第 406044 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1076-1096。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1076-1096。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 31 或 264 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1076-1096 的反義化合物係選自 ISIS 第 408642 號、第 395167 號或第 399889 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1088-1115。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1088-1115。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 265 或 266 的核苷

酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1088-1115的反義化合物係選自ISIS第410760號或第406045號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1098-1123。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1098-1123。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 32、267、268或269的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1098-1123的反義化合物係選自ISIS第395168號、第399890號、第405909號、第405910號或第405911號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1200-1251。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1200-1251。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 33、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284或285之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1200-1251的反義化合物係選自ISIS第410764號、第395169號、第399891號、第405913號、第405914號、第405915號、第405916號、第410734號、第405917號、第405918號、第405919號、第405920號、第405921號或第405922號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1210-1237。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID

NO: 1之核苷酸1210-1237。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 33、275、276、277或278的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1210-1237的反義化合物係選自ISIS第395169號、第399891號、第405913號、第405914號、第405915號或第405916號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1219-1245。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1219-1245。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 279、280、281或282的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1219-1245的反義化合物係選自ISIS第410734號、第405917號、第405918號或第405919號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1228-1251。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1228-1251。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 283、284或285的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1228-1251的反義化合物係選自ISIS第405920號、第405921號或第405922號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1273-1444。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1273-1444。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 34、35、36、



37、38、39、40、41、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、316或318之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1273-1444的反義化合物係選自ISIS第410765號、第410766號、第405923號、第395170號、第399892號、第410767號、第405924號、第410735號、第405925號、第405926號、第395171號、第399893號、第405927號、第395172號、第399894號、第405928號、第399802號、第399958號、第405929號、第395173號、第399895號、第405930號、第405931號、第405932號、第405933號、第405934號、第399803號、第399959號、第405935號、第410736號、第405936號、第395174號或第410769號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1295-1316。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1295-1316。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 149或288的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1295-1316的反義化合物係選自ISIS第405923號、第395170號或第399892號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1318-1345。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1318-1345。在某些實施例中，靶向PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 34、290、291、292或293的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 1318-1345的反義化合物係選自 ISIS 第 405924 號、第 410735 號、第 405925 號、第 405926 號、第 395171 號或第 399893 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1之核苷酸 1328-1354。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 1328-1354。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 35、128、294或295的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 1328-1354的反義化合物係選自 ISIS 第 405927 號、第 395172 號、第 399894 號、第 405928 號、第 399802 號或第 399958 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1之核苷酸 1337-1361。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 1337-1361。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 36、296或297的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 1337-1361的反義化合物係選自 ISIS 第 405929 號、第 395173 號、第 399895 號或第 405930 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1之核苷酸 1344-1371。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 1344-1371。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 37、298、299、

300或301的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1344-1371的反義化合物係選自ISIS第405931號、第405932號、第405933號、第405934號、第399803號或第399959號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1354-1377。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1354-1377。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 302、303或304的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1354-1377的反義化合物係選自ISIS第405935號、第410736號或第405936號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1380-1406。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1380-1406。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 305或306的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1380-1406的反義化合物係選自ISIS第410768號或第405937號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1389-1416。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1389-1416。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 39、307、308、309或310的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1389-1416的反義化合物係選自ISIS第

395175 號、第 399897 號、第 405938 號、第 405939 號、第 405940 號或第 405941 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1400-1426。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1400-1426。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 40、311、312、313 或 314 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1400-1426 的反義化合物係選自 ISIS 第 399804 號、第 399960 號、第 405942 號、第 405943 號、第 410737 號或第 405944 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1409-1434。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1409-1434。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 41、315、316 或 317 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1409-1434 的反義化合物係選自 ISIS 第 405945 號、第 399805 號、第 399961 號、第 405946 號或第 405947 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1465-1491。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1465-1491。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 42、101、319 或 320 的核苷酸序列。在某些該等實施例，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1465-1491 的反義化合物係選自 ISIS 第 395176

號、第399898號、第405948號、第399806號、第399962號或第405949號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1465-1602。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1465-1602。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、87、101、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358或359之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1465-1602的反義化合物係選自ISIS第395176號、第399898號、第405948號、第399806號、第399962號、第405949號、第405950號、第405951號、第399807號、第399963號、第405952號、第410738號、第405953號、第405954號、第410770號、第405955號、第405956號、第405957號、第405958號、第405959號、第405960號、第405961號、第399808號、第399964號、第405962號、第410739號、第405963號、第395177號、第399899號、第405964號、第399809號、第399965號或第399969號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1474-1499。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1474-1499。在某些實施例中，靶向PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 43、321、322 或 323 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1474-1499 的反義化合物係選自 ISIS 第 405950 號、第 405951 號、第 399807 號、第 399963 號或第 405952 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1482-1519。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1482-1519。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 324、325、326 或 327 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1482-1519 的反義化合物係選自 ISIS 第 410738 號、第 405953 號、第 405954 號或第 410770 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1513-1540。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1513-1540。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 328、329、330、331 或 332 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1513-1540 的反義化合物係選自 ISIS 第 405955 號、第 405956 號、第 405957 號、第 405958 號或第 405959 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1523-1549。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1523-1549。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 44、333、334、

335或336的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1523-1549的反義化合物係選自ISIS第405960號、第405961號、第399808號、第399964號、第405962號或第410739號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1526-1602。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1526-1602。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 44、45、46、47、48、49、50、51、87、335、336、337、338、339、340、341、342、343、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358或359之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1526-1602的反義化合物係選自ISIS第399808號、第399964號、第405962號、第410739號、第405963號、第395177號、第399899號、第405964號、第399809號、第399965號、第405965號、第405966號、第399810號、第399966號、第405967號、第405968號、第399811號、第399967號、第405969號、第405970號、第410740號、第405885號、第405886號、第405887號、第410596號、第410672號、第405888號、第410597號、第410673號、第399812號、第399968號、第410674號或第399969號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1526-1624。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1526-1624。在某些實施例中，靶向PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 44、45、46、47、48、49、50、51、87、119、335、336、337、338、339、340、341、342、343、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358或359之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1526-1624的反義化合物係選自 ISIS第399808號、第399964號、第405962號、第410739號、第405963號、第395177號、第399899號、第405964號、第399809號、第399965號、第405965號、第405966號、第399810號、第399966號、第405967號、第405968號、第399811號、第399967號、第405969號、第405970號、第410740號、第405885號、第405886號、第405887號、第410596號、第410672號、第405888號、第410597號、第410673號、第399812號、第399968號、第410674號或第399902號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1532-1558。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1532-1558。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 45、46、337或338之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1532-1558的反義化合物係選自 ISIS第405963號、第395177號、第399899號、第405964號、第399809號或第399965號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1541-1568。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID



NO: 1之核苷酸1541-1568。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 47、340、341或342的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1541-1568的反義化合物係選自ISIS第405965號、第405966號、第399810號、第399966號、第405967號或第405968號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1552-1579。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1552-1579。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 48、343、344、345或346的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1552-1579的反義化合物係選自ISIS第399811號、第399967號、第405969號、第405970號、第410740號或第405885號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1560-1587。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1560-1587。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 49、346、347、348、349、350、351、352或353的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1560-1587的反義化合物係選自ISIS第405885號、第405886號、第405887號、第410596號、第410672號、第405888號、第410597號、第410673號、第399812號、第399968號、第410674號、第405889號、第410598號、第410675號、第405890

號、第 410599 號、第 410676 號、第 405891 號、第 410600 號、第 410677 號、第 405892 號、第 410601 號或第 410678 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1561-1589。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1561-1589。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 49、50、346、347、348、349、350、351、352、353 或 354 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1561-1589 的反義化合物係選自 ISIS 第 405886 號、第 405887 號、第 410596 號、第 410672 號、第 405888 號、第 410597 號、第 410673 號、第 399812 號、第 399968 號、第 410674 號、第 405889 號、第 410598 號、第 410675 號、第 405890 號、第 410599 號、第 410676 號、第 405891 號、第 410600 號、第 410677 號、第 405892 號、第 410601 號、第 410678 號、第 395178 號、第 399900 號、第 405557 號、第 410679 號、第 408653 號、第 410602 號或第 410680 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1564-1591。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1564-1591。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 49、50、350、351、352、353、354、355 或 356 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1564-1591 的反義化合物係選自 ISIS 第 399812 號、第 399968 號、第 410674

號、第 405889 號、第 410598 號、第 410675 號、第 405890 號、第 410599 號、第 410676 號、第 405891 號、第 410600 號、第 410677 號、第 405892 號、第 410601 號、第 410678 號、第 395178 號、第 399900 號、第 405557 號、第 410679 號、第 408653 號、第 410602 號、第 410680 號、第 405971 號、第 410603 號、第 410681 號、第 410540 號、第 410604 號或第 410682 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1565-1592。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1565-1592。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 50、350、351、352、353、354、355、356 或 357 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1565-1592 的反義化合物係選自 ISIS 第 405889 號、第 410598 號、第 410675 號、第 405890 號、第 410599 號、第 410676 號、第 405891 號、第 410600 號、第 410677 號、第 405892 號、第 410601 號、第 410678 號、第 395178 號、第 399900 號、第 405557 號、第 410679 號、第 408653 號、第 410602 號、第 410680 號、第 405971 號、第 410603 號、第 410681 號、第 410540 號、第 410604 號、第 410682 號或第 405972 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1566-1592。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1566-1592。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 50、351、352、

353、354、355、356或357的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1566-1592的反義化合物係選自ISIS第405890號、第410599號、第410676號、第405891號、第410600號、第410677號、第405892號、第410601號、第410678號、第395178號、第399900號、第405557號、第410679號、第408653號、第410602號、第410680號、第405971號、第410603號、第410681號、第410540號、第410604號、第410682號或第405972號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1567-1592。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1567-1592。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 50、352、353、354、355、356或357的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1567-1592的反義化合物係選自ISIS第405891號、第410600號、第410677號、第405892號、第410601號、第410678號、第395178號、第399900號、第405557號、第410679號、第408653號、第410602號、第410680號、第405971號、第410603號、第410681號、第410540號、第410604號、第410682號或第405972號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1570-1597。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1570-1597。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 354、355、356、

357或358的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1570-1597的反義化合物係選自ISIS第408653號、第410602號、第410680號、第405971號、第410603號、第410681號、第410540號、第410604號、第410682號、第405972號或第405973號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1571-1599。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1571-1599。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 87、356、357、358或359的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1571-1599的反義化合物係選自ISIS第405971號、第410603號、第410681號、第410540號、第410604號、第410682號、第405972號、第395179號、第399901號、第405973號或第405974號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1605-1706。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1605-1706。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 52、53、54、119、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370或371之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1605-1706的反義化合物係選自ISIS第395180號、第399902號、第410771號、第395181號、第399903號、第405975號、第399814號、第399970號、第405976號、第405977號、第410772號、第405978

號、第 395182 號、第 399904 號、第 405979 號、第 405980 號、第 405981 號、第 410741 號、第 405982 號或第 405983 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1628-1706。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1628-1706。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 52、53、54、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370 或 371 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1628-1706 的反義化合物係選自 ISIS 第 410771 號、第 395181 號、第 399903 號、第 405975 號、第 399814 號、第 399970 號、第 405976 號、第 405977 號、第 410772 號、第 405978 號、第 395182 號、第 399904 號、第 405979 號、第 405980 號、第 405981 號、第 410741 號、第 405982 號或第 405983 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1640-1666。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1640-1666。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 52、53、361 或 362 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1640-1666 的反義化合物係選自 ISIS 第 395181 號、第 399903 號、第 405975 號、第 399814 號、第 399970 號或第 405976 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸

1672-1698。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1672-1698。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 54、365、366 或 367 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1672-1698 的反義化合物係選自 ISIS 第 405978 號、第 395182 號、第 399904 號、第 405979 號或第 405980 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1681-1706。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1681-1706。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 368、369、370 或 371 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1681-1706 的反義化合物係選自 ISIS 第 405981 號、第 410741 號、第 405982 號或第 405983 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1735-1761。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1735-1761。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 55、372、373 或 374 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1735-1761 的反義化合物係選自 ISIS 第 405984 號、第 405564 號、第 405641 號、第 405985 號、第 399815 號、第 399971 號或第 405986 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1735-1765。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID

NO: 1之核苷酸1735-1765。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 55、56、372、373、374或375的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1735-1765的反義化合物係選自ISIS第405984號、第405564號、第405641號、第405985號、第399815號、第399971號、第405986號、第405987號、第399816號或第399972號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1740-1765。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1740-1765。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 55、56、374或375的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1740-1765的反義化合物係選自ISIS第399815號、第399971號、第405986號、第405987號、第399816號或第399972號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1849-1876。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1849-1876。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 376、377、378、379、380、381、382、383或384的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1849-1876的反義化合物係選自ISIS第410541號、第410605號、第410683號、第410542號、第410606號、第410684號、第410543號、第410607號、第410685號、第410544號、第410608



號、第 410686 號、第 410545 號、第 410609 號、第 410687 號、第 405988 號、第 410610 號、第 410688 號、第 410546 號、第 410611 號、第 410689 號、第 405989 號、第 410612 號、第 410690 號、第 410547 號、第 410613 號或第 410691 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1849-1879。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1849-1879。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 58、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385 或 386 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1849-1879 的反義化合物係選自 ISIS 第 410541 號、第 410605 號、第 410683 號、第 410542 號、第 410606 號、第 410684 號、第 410543 號、第 410607 號、第 410685 號、第 410544 號、第 410608 號、第 410686 號、第 410545 號、第 410609 號、第 410687 號、第 405988 號、第 410610 號、第 410688 號、第 410546 號、第 410611 號、第 410689 號、第 405989 號、第 410612 號、第 410690 號、第 410547 號、第 410613 號、第 395184 號、第 410691 號、第 399906 號、第 410692 號、第 410548 號、第 410614 號或第 405990 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1850-1877。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1850-1877。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 58、377、378、

379、380、381、382、383或384的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1850-1877的反義化合物係選自ISIS第410542號、第410606號、第410684號、第410543號、第410607號、第410685號、第410544號、第410608號、第410686號、第410545號、第410609號、第410687號、第405988號、第410610號、第410688號、第410546號、第410611號、第410689號、第405989號、第410612號、第410690號、第410547號、第410613號、第395184號、第410691號、第399906號或第410692號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1851-1877。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1851-1877。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 58、378、379、380、381、382、383或384的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1851-1877的反義化合物係選自ISIS第410543號、第410607號、第410685號、第410544號、第410608號、第410686號、第410545號、第410609號、第410687號、第405988號、第410610號、第410688號、第410546號、第410611號、第410689號、第405989號、第410612號、第410690號、第410547號、第410613號、第395184號、第410691號、第399906號或第410692號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸

1852-1878。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1852-1878。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 58、379、380、381、382、383、384 或 385 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1852-1878 的反義化合物係選自 ISIS 第 410544 號、第 410608 號、第 410686 號、第 410545 號、第 410609 號、第 410687 號、第 405988 號、第 410610 號、第 410688 號、第 410546 號、第 410611 號、第 410689 號、第 405989 號、第 410612 號、第 410690 號、第 410547 號、第 410613 號、第 395184 號、第 410691 號、第 399906 號、第 410692 號、第 410548 號、第 410614 號或第 410693 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1852-1879。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1852-1879。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 58、379、380、381、382、383、384、385 或 386 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1852-1879 的反義化合物係選自 ISIS 第 410544 號、第 410608 號、第 410686 號、第 410545 號、第 410609 號、第 410687 號、第 405988 號、第 410610 號、第 410688 號、第 410546 號、第 410611 號、第 410689 號、第 405989 號、第 410612 號、第 410690 號、第 410547 號、第 410613 號、第 395184 號、第 410691 號、第 399906 號、第 410692 號、第 410548 號、第 410614

號、第 410693 號或第 405990 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1853-1879。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1853-1879。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 58、380、381、382、383、384、385 或 386 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1853-1879 的反義化合物係選自 ISIS 第 410545 號、第 410609 號、第 410687 號、第 405988 號、第 410610 號、第 410688 號、第 410546 號、第 410611 號、第 410689 號、第 405989 號、第 410612 號、第 410690 號、第 410547 號、第 410613 號、第 395184 號、第 410691 號、第 399906 號、第 410692 號、第 410548 號、第 410614 號、第 410693 號或第 405990 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1854-1879。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1854-1879。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 58、381、382、383、384、385 或 386 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1854-1879 的反義化合物係選自 ISIS 第 405988 號、第 410610 號、第 410688 號、第 410546 號、第 410611 號、第 410689 號、第 405989 號、第 410612 號、第 410690 號、第 410547 號、第 410613 號、第 395184 號、第 410691 號、第 399906 號、第 410692 號、第 410548 號、第 410614 號、第 410693 號或第 405990 號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1905-1955。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1905-1955。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405或406之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1905-1955的反義化合物係選自ISIS第410773號、第410549號、第410615號、第410694號、第410550號、第410616號、第410695號、第410551號、第410617號、第410696號、第410552號、第410618號、第410697號、第410553號、第410619號、第410698號、第395185號、第399907號、第410699號、第410554號、第410620號、第410700號、第405991號、第410621號、第410701號、第410555號、第410622號、第410702號、第405992號、第410623號、第410703號、第410556號或第410774號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1915-1942。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1915-1942。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、388、389、390、391、392、393、394或395的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1915-1942的反義化合物係選自ISIS第410549號、第410615號、第410694號、第410550號、第410616號、第410695號、第410551

號、第 410617 號、第 410696 號、第 410552 號、第 410618 號、第 410697 號、第 410553 號、第 410619 號、第 410698 號、第 395185 號、第 399907 號、第 410699 號、第 410554 號、第 410620 號、第 410700 號、第 405991 號、第 410621 號、第 410701 號、第 410555 號、第 410622 號或第 410702 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1916-1943。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1916-1943。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 59、389、390、391、392、393、394、395 或 396 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1916-1943 的反義化合物係選自 ISIS 第 410550 號、第 410616 號、第 410695 號、第 410551 號、第 410617 號、第 410696 號、第 410552 號、第 410618 號、第 410697 號、第 410553 號、第 410619 號、第 410698 號、第 395185 號、第 399907 號、第 410699 號、第 410554 號、第 410620 號、第 410700 號、第 405991 號、第 410621 號、第 410701 號、第 410555 號、第 410622 號、第 410702 號、第 405992 號、第 410623 號或第 410703 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1917-1944。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1917-1944。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 59、390、391、

392、393、394、395、396或397的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1917-1944的反義化合物係選自ISIS第410551號、第410617號、第410696號、第410552號、第410618號、第410697號、第410553號、第410619號、第410698號、第395185號、第399907號、第410699號、第410554號、第410620號、第410700號、第405991號、第410621號、第410701號、第410555號、第410622號、第410702號、第405992號、第410623號、第410703號、第410556號、第410624號或第410704號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1918-1945。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1918-1945。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、391、392、393、394、395、396、397或398的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1918-1945的反義化合物係選自ISIS第410552號、第410618號、第410697號、第410553號、第410619號、第410698號、第395185號、第399907號、第410699號、第410554號、第410620號、第410700號、第405991號、第410621號、第410701號、第410555號、第410622號、第410702號、第405992號、第410623號、第410703號、第410556號、第410624號、第410704號、第405993號、第410625號或第410705號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1919-1946。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1919-1946。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、392、393、394、395、396、397或399的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1919-1946的反義化合物係選自ISIS第410553號、第410619號、第410698號、第395185號、第399907號、第410699號、第410554號、第410620號、第410700號、第405991號、第410621號、第410701號、第410555號、第410622號、第410702號、第405992號、第410623號、第410703號、第410556號、第410624號、第410704號、第405993號、第410625號、第410705號、第410557號、第410626號或第410706號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1920-1939。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1920-1939。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1920-1939的反義化合物係選自ISIS第395185號、第399907號或第410699號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1920-1947。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1920-1947。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、393、394、



395、396、397、398、399或400的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1920-1947的反義化合物係選自ISIS第395185號、第399907號、第410699號、第410554號、第410620號、第410700號、第405991號、第410621號、第410701號、第410555號、第410622號、第410702號、第405992號、第410623號、第410703號、第410556號、第410624號、第410704號、第405993號、第410625號、第410705號、第410557號、第410626號、第410706號、第405944號、第410627號或第410707號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1921-1948。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1921-1948。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 393、394、395、396、397、398、399、400或401的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1921-1948的反義化合物係選自ISIS第410554號、第410620號、第410700號、第405991號、第410621號、第410701號、第410555號、第410622號、第410702號、第405992號、第410623號、第410703號、第410556號、第410624號、第410704號、第405993號、第410625號、第410705號、第410557號、第410626號、第410706號、第405944號、第410627號、第410707號、第410558號、第410628號或第410708號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1922-1949。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1922-1949。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 394、395、396、397、398、399、400、401或402的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1922-1949的反義化合物係選自ISIS第405991號、第410621號、第410701號、第410555號、第410622號、第410702號、第405992號、第410623號、第410703號、第410556號、第410624號、第410704號、第405993號、第410625號、第410705號、第410557號、第410626號、第410706號、第405944號、第410627號、第410707號、第410558號、第410628號、第410708號、第405995號、第410629號或第410709號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1923-1950。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1923-1950。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 395、396、397、398、399、400、401、402或403的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1923-1950的反義化合物係選自ISIS第410555號、第410622號、第410702號、第405992號、第410623號、第410703號、第410556號、第410624號、第410704號、第405993號、第410625號、第410705號、第410557號、第410626號、第410706

號、第 405944 號、第 410627 號、第 410707 號、第 410558 號、第 410628 號、第 410708 號、第 405995 號、第 410629 號、第 410709 號、第 410559 號、第 410630 號或第 410710 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1924-1951。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1924-1951。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 396、397、398、399、400、401、402、403 或 404 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1924-1951 的反義化合物係選自 ISIS 第 405992 號、第 410623 號、第 410703 號、第 410556 號、第 410624 號、第 410704 號、第 405993 號、第 410625 號、第 410705 號、第 410557 號、第 410626 號、第 410706 號、第 405994 號、第 410627 號、第 410707 號、第 410558 號、第 410628 號、第 410708 號、第 405995 號、第 410629 號、第 410709 號、第 410559 號、第 410630 號、第 410710 號、第 410560 號、第 410631 號或 410711 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1925-1952。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1925-1952。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 397、398、399、400、401、402、403、404 或 405 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1925-1952 的反義化合物係選自 ISIS 第 410556 號、第 410624 號、第 410704

號、第 405993 號、第 410625 號、第 410705 號、第 410557 號、第 410626 號、第 410706 號、第 405994 號、第 410627 號、第 410707 號、第 410558 號、第 410628 號、第 410708 號、第 405995 號、第 410629 號、第 410709 號、第 410559 號、第 410630 號、第 410710 號、第 410560 號、第 410631 號、第 410711 號、第 410561 號、第 410632 號或第 410712 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1926-1952。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1926-1952。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 398、399、400、401、402、403、404 或 405 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1926-1952 的反義化合物係選自 ISIS 第 405993 號、第 410625 號、第 410705 號、第 410557 號、第 410626 號、第 410706 號、第 405994 號、第 410627 號、第 410707 號、第 410558 號、第 410628 號、第 410708 號、第 405995 號、第 410629 號、第 410709 號、第 410559 號、第 410630 號、第 410710 號、第 410560 號、第 410631 號、第 410711 號、第 410561 號、第 410632 號或第 410712 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1927-1952。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 1927-1952。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 399、400、401、

402、403、404或405的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1927-1952的反義化合物係選自ISIS第410557號、第410626號、第410706號、第405994號、第410627號、第410707號、第410558號、第410628號、第410708號、第405995號、第410629號、第410709號、第410559號、第410630號、第410710號、第410560號、第410631號、第410711號、第410561號、第410632號或第410712號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1928-1955。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1928-1955。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 400、401、402、403、404、405或406的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1928-1955的反義化合物係選自ISIS第405994號、第410627號、第410707號、第410558號、第410628號、第410708號、第405995號、第410629號、第410709號、第410559號、第410630號、第410710號、第410560號、第410631號、第410711號、第410561號、第410632號、第410712號或第410774號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸1962-2059。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸1962-2059。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 407、408、409或410的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID

NO: 1之核苷酸1962-2059的反義化合物係選自ISIS第410775號、第410776號、第410777號或第410778號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2040-2126。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2040-2126。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 60、61、410、411、412、413、414或415的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2040-2126的反義化合物係選自ISIS第410778號、第395186號、第399908號、第410713號、第410562號、第410633號、第410714號、第405996號、第410634號、第410715號、第410563號、第410635號、第410716號、第410564號、第410636號、第410717號、第399817號、第399973號、第410718號或第405997號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2100-2126。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2100-2126。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 60、61、411、412、413、414或415的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2100-2126的反義化合物係選自ISIS第395186號、第399908號、第410713號、第410562號、第410633號、第410714號、第405996號、第410634號、第410715號、第410563號、第410635號、第410716號、第410564號、第410636號、第410717號、第

399817號、第399973號、第410718號或第405997號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2100-2139。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2100-2139。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 60、61、411、412、413、414、415或416的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2100-2139的反義化合物係選自ISIS第395186號、第399908號、第410713號、第410562號、第410633號、第410714號、第405996號、第410634號、第410715號、第410563號、第410635號、第410716號、第410564號、第410636號、第410717號、第399817號、第399973號、第410718號、第405997號或第410779號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2100-2206。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2100-2206。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 60、61、411、412、413、414、415、416、417或418的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2100-2206的反義化合物係選自ISIS第395186號、第399908號、第410713號、第410562號、第410633號、第410714號、第405996號、第410634號、第410715號、第410563號、第410635號、第410716號、第410564號、第410636號、第410717號、第399817號、第399973號、第410718號、第

405997號、第405997號、第410780號或第410781號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2101-2126。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2101-2126。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 61、411、412、413、414或415的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2101-2126的反義化合物係選自ISIS第410562號、第410633號、第410714號、第405996號、第410634號、第410715號、第410563號、第410635號、第410716號、第410564號、第410636號、第410717號、第399817號、第399973號、第410718號或第405997號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2305-2332。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2305-2332。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 62、419、420、421、422、423、424、425或426的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2305-2332的反義化合物係選自ISIS第410565號、第410637號、第410719號、第410566號、第410638號、第410720號、第410567號、第410639號、第410721號、第410568號、第410640號、第410722號、第410569號、第410641號、第410723號、第395187號、第399909號、第410724號、第410570號、第410642號、第410725號、第410571號、第410643



號、第 410726 號、第 405998 號、第 410644 號或第 410727 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2305-2354。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2305-2354。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429 或 430 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2305-2354 的反義化合物係選自 ISIS 第 410565 號、第 410637 號、第 410719 號、第 410566 號、第 410638 號、第 410720 號、第 410567 號、第 410639 號、第 410721 號、第 410568 號、第 410640 號、第 410722 號、第 410569 號、第 410641 號、第 410723 號、第 395187 號、第 399909 號、第 410724 號、第 410570 號、第 410642 號、第 410725 號、第 410571 號、第 410643 號、第 410726 號、第 405998 號、第 410644 號、第 410727 號、第 410572 號、第 410645 號、第 410728 號、第 410573 號、第 410646 號或第 410783 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2306-2333。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2306-2333。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、420、421、422、423、424、425、426 或 427 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2306-2333 的反義化合物係選自 ISIS 第 410566 號、第 410638 號、第 410720

號、第 410567 號、第 410639 號、第 410721 號、第 410568 號、第 410640 號、第 410722 號、第 410569 號、第 410641 號、第 410723 號、第 395187 號、第 399909 號、第 410724 號、第 410570 號、第 410642 號、第 410725 號、第 410571 號、第 410643 號、第 410726 號、第 405998 號、第 410644 號、第 410727 號、第 410572 號、第 410645 號或第 410728 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2307-2334。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2307-2334。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、421、422、423、424、425、426、427 或 428 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2307-2334 的反義化合物係選自 ISIS 第 410567 號、第 410639 號、第 410721 號、第 410568 號、第 410640 號、第 410722 號、第 410569 號、第 410641 號、第 410723 號、第 395187 號、第 399909 號、第 410724 號、第 410570 號、第 410642 號、第 410725 號、第 410571 號、第 410643 號、第 410726 號、第 405998 號、第 410644 號、第 410727 號、第 410572 號、第 410645 號、第 410728 號、第 410573 號、第 410646 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2308-2334。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2308-2334。在某些實施例中，靶向 PCSK9

核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 62、422、423、424、425、426、427或428的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2308-2334的反義化合物係選自ISIS第410568號、第410640號、第410722號、第410569號、第410641號、第410723號、第395187號、第399909號、第410724號、第410570號、第410642號、第410725號、第410571號、第410643號、第410726號、第405998號、第410644號、第410727號、第410572號、第410645號、第410728號、第410573號、第410646號或第410729號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2309-2334。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2309-2334。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 62、423、424、425、426、427或428的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2309-2334的反義化合物係選自ISIS第410569號、第410641號、第410723號、第395187號、第399909號、第410724號、第410570號、第410642號、第410725號、第410571號、第410643號、第410726號、第405998號、第410644號、第410727號、第410572號、第410645號、第410728號、第410573號、第410646號或第410729號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2310-2334。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID

NO: 1之核苷酸2310-2334。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 62、424、425、426、427或428的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2310-2334的反義化合物係選自ISIS第395187號、第399909號、第410724號、第410570號、第410642號、第410725號、第410571號、第410643號、第410726號、第405998號、第410644號、第410727號、第410572號、第410645號、第410728號、第410573號、第410646號或第410729號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2410-2434。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2410-2434。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 63或154的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2410-2434的反義化合物係選自ISIS第395188號、第399910號、第399818號或第399974號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2504-2528。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2504-2528。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 64或65之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2504-2528的反義化合物係選自ISIS第395189號、第399911號、第399819號或第399975號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸

2509-2528。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2509-2528。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 65 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2509-2528 的反義化合物係選自 ISIS 第 399819 號或第 399975 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2582-2625。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2582-2625。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 66、67 或 122 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2582-2625 的反義化合物係選自 ISIS 第 399820 號、第 399976 號、第 395190 號、第 399912 號、第 395191 號或第 399913 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2606-2668。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2606-2668。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 67 或 153 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2606-2668 的反義化合物係選自 ISIS 第 395191 號、第 399913 號、第 395192 號或第 399914 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2828-2855。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 2828-2855。在某些實施例中，靶向 PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 69、431、432、433、434、435、436、437或438的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 2828-2855的反義化合物係選自 ISIS第 405893號、第 405894號、第 405895號、第 405896號、第 395194號、第 399916號、第 405897號、第 405898號、第 405899號或第 405900號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1之核苷酸 2832-2851。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 2832-2851。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 69的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 2832-2851的反義化合物係選自 ISIS第 395194號或第 399916號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1之核苷酸 2900-2927。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 2900-2927。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 70、71、439、440、441、442、443或444的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸 2900-2927的反義化合物係選自 ISIS第 395195號、第 399917號、第 405901號、第 405902號、第 405903號、第 405904號、第 399821號、第 399977號、第 405905號或第 405906號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 1之核苷酸 2900-2929。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID

NO: 1之核苷酸2900-2929。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 70、71、439、440、441、442、443、444、446或446的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2900-2929的反義化合物係選自ISIS第395195號、第399917號、第405901號、第405902號、第405903號、第405904號、第399821號、第399977號、第405905號、第405906號、第405907號或第405908號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2902-2927。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2902-2927。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 71、439、440、441、442、443或444的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2902-2927的反義化合物係選自ISIS第405901號、第405902號、第405903號、第405904號、第399821號、第399977號、第405905號或第405906號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2983-3007。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2983-3007。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 72或73的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2983-3007的反義化合物係選自ISIS第395196號、第399918號、第399822號或第399978號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸2983-3013。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2983-3013。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 72、73或135的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸2983-3013的反義化合物係選自ISIS第395196號、第399918號、第399822號、第399978號、第399823號或第399979號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸3227-3252。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸3227-3252。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 74或112的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸3227-3252的反義化合物係選自ISIS第395197號、第399919號、第399824號或第399980號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸3227-3456。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸3227-3456。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 74、75或112的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸3227-3456的反義化合物係選自ISIS第395197號、第399919號、第399824號、第399980號、第395198號或第399920號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸



3472-3496。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 1之核苷酸3472-3496。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 76或77的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸3472-3496的反義化合物係選自ISIS第395199號、第399921號、第399825號或第399981號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 1之核苷酸3543-3569。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸3543-3569。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 78或99的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸3543-3569的反義化合物係選自ISIS第395200號、第399922號、第399826號或第399982號。

在某些實施例中，反義化合物靶向具有GENBANK®寄存第NT\_032977.8號(2006年2月26日首次寄存於GENBANK®，且以SEQ ID NO: 2併入本文中)之核苷酸25475000至25504000之序列的PCSK9核酸。在某些該等實施例中，反義寡核苷酸靶向SEQ ID NO: 2。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之反義寡核苷酸與SEQ ID NO: 2為至少90%互補。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之反義寡核苷酸與SEQ ID NO: 2為至少95%互補。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之反義寡核苷酸與SEQ ID NO: 1為100%互補。在某些該等實施例中，反義寡核苷酸包含選自表6中所示之核苷酸序列的核苷酸序列。

表 6：靶向 NT\_032977.8 (SEQ ID NO : 2) 之反義序列

SEQ ID NO	SEQ ID NO: 2 之5'起始位點	SEQ ID NO: 2 之3'起始位點	序列(5'至3')
4	2274	2293	GCGCGGAATCCTGGCTGGGA
5	2381	2400	GAGGAGACCTAGAGGCCGTG
159	2433	2452	GCCTGGAGCTGACGGTGCCC
160	2437	2456	GACCGCCTGGAGCTGACGGT
6	2439	2458	AGGACCGCCTGGAGCTGACG
162	2545	2564	AAGGCTAGCACCAGCTCCTC
163	2546	2565	CAAGGCTAGCACCAGCTCCT
164	2547	2566	GCAAGGCTAGCACCAGCTCC
165	2548	2567	CGCAAGGCTAGCACCAGCTC
7	2549	2568	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT
166	2550	2569	AACGCAAGGCTAGCACCAGC
167	2551	2570	GAACGCAAGGCTAGCACCAG
168	2552	2571	GGAACGCAAGGCTAGCACCA
169	2553	2572	CGGAACGCAAGGCTAGCACC
8	2556	2575	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC
170	2560	2579	TCCTCCTCGGAACGCAAGGC
171	2585	2604	GTGCTCGGGTGCTTCGGCCA
172	2605	2624	TGGAAGGTGGCTGTGGTTCC
9	2619	2638	CCTTGGCGCAGCGGTGGAAG
107	3056	3075	CCCACTATAATGGCAAGCCC
80	4306	4325	AACCCAGTTCTAATGCACCT
106	5140	5159	CCAGTCAGAGTAGAACAGAG
102	5590	5609	ATGTGCAGAGATCAATCACA
121	5599	5618	GGAGCCTACATGTGCAGAGA
94	5667	5686	AGCATGGCACCAGCATCTGC
176	6444	6463	CGTAGGTGCCAGGCAACCTC
177	6482	6501	TGACTGCGAGAGGTGGGTCT
178	6492	6511	CAGTGCGCTCTGACTGCGAG
179	6494	6513	GGCAGTGCGCTCTGACTGCG
180	6496	6515	CGGGCAGTGCGCTCTGACTG
10	6498	6517	GGCGGGCAGTGCGCTCTGAC
181	6499	6518	CGGCGGGCAGTGCGCTCTGA
182	6528	6547	ATCCCCGGCGGGCAGCCTGG
183	6532	6551	AGGTATCCCCGGCGGGCAGC
184	6534	6553	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA
185	6535	6554	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC
186	6536	6555	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG
11	6537	6556	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG
187	6538	6557	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG
188	6539	6558	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC
189	6540	6559	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG
190	6541	6560	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG
191	6542	6561	GATCTTGGTGAGGTATCCCC
12	6543	6562	GGATCTTGGTGAGGTATCCC

192	6544	6563	AGGATCTTGGTGAGGTATCC
193	6546	6565	GCAGGATCTTGGTGAGGTAT
194	6548	6567	ATGCAGGATCTTGGTGAGGT
195	6550	6569	ACATGCAGGATCTTGGTGAG
13	6552	6571	AGACATGCAGGATCTTGGTG
196	6554	6573	GAAGACATGCAGGATCTTGG
14	6557	6576	ATGGAAGACATGCAGGATCT
197	6565	6584	AGAAGGCCATGGAAGACATG
198	6575	6594	GAAGCCAGGAAGAAGGCCAT
15	6583	6602	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG
199	6585	6604	TCTTCACCAGGAAGCCAGGA
16	6588	6607	TCATCTTCACCAGGAAGCCA
200	6590	6609	ACTCATCTTCACCAGGAAGC
201	6592	6611	CCACTCATCTTCACCAGGAA
202	6594	6613	CGCCACTCATCTTCACCAGG
203	6596	6615	GTCGCCACTCATCTTCACCA
204	6598	6617	AGGTCGCCACTCATCTTCAC
205	6600	6619	GCAGGTCGCCACTCATCTTC
206	6602	6621	CAGCAGGTCGCCACTCATCT
207	6604	6623	TCCAGCAGGTCGCCACTCAT
108	6652	6671	CCCAGCCCTATCAGGAAGTG
144	7099	7118	TGACATCCAGGAGGGAGGAG
91	7556	7575	AGACTGATGGAAGGCATTGA
131	7565	7584	GTGTTGAGCAGACTGATGGA
145	8836	8855	TGACATCTTGTCTGGGAGCC
90	8948	8967	AGACTAGGAGCCTGAGTTTT
125	9099	9118	GGCCTGCAGAAGCCAGAGAG
17	9130	9149	CCTCGATGTAGTCGACATGG
209	9149	9168	GCAAAGACAGAGGAGTCCTC
210	9207	9226	TTCATCCGCCCCGGTACCGTG
211	9209	9228	TATTCATCCGCCCCGGTACCG
18	9210	9229	GTATTCATCCGCCCCGGTACC
212	9212	9231	TGGTATTCATCCGCCCCGGTA
213	9214	9233	GCTGGTATTCATCCGCCCCGG
214	9216	9235	GGGCTGGTATTCATCCGCCCC
148	10252	10271	TGGCAGCAACTCAGACATAT
127	10633	10652	GGTGGTAATTTGTACAGCA
84	11308	11327	AAGGTCACACAGTTAAGAGT
79	11472	11491	AAATGCAGGGGCTAAAATCAC
88	12715	12734	ACTGGATACATTGGCAGACA
111	12928	12947	CTAGAGGAACCACTAGATAT
85	13681	13700	ACAAATTCCCAGACTCAGCA
100	13746	13765	ATCTCAGGACAGGTGAGCAA
116	13760	13779	GAGTAGAGATTCTCATCTCA
129	13816	13835	GTGCCATCTGAACAGCACCT
117	13828	13847	GAGTCTTCTGAAGTGCCATC
81	13903	13922	AAGCAGGGCCTCAGGTGGAA
110	13926	13945	CCTGGAACCCCTGCAGCCAG
152	13977	13996	TTCAGGCAGGTTGCTGCTAG
83	13986	14005	AAGGAAGACTTCAGGCAGGT

140	13998	14017	TCAGCCAGGCCAAAGGAAGA
137	14112	14131	TAGGGAGAGCTCACAGATGC
136	14122	14141	TAGGAGAAAGTAGGGAGAGC
132	14179	14198	TAAAAGCTGCAAGAGACTCA
139	14267	14286	TCAGAGAAAACAGTCACCGA
92	14397	14416	AGAGACAGGAAGCTGCAGCT
142	14404	14423	TCATTTTAGAGACAGGAAGC
113	14441	14460	GAATAACAGTGATGTCTGGC
138	14494	14513	TCACAGCTCACCGAGTCTGC
98	14524	14543	AGTGTAATAAAGCCCCTA
96	14601	14620	AGGACCCAAGTCATCCTGCT
124	14631	14650	GGCCATCAGCTGGCAATGCT
82	14670	14689	AAGGAAAGGGAGGCCTAGAG
133	14675	14694	TAGACAAGGAAAGGGAGGCC
103	14681	14700	ATTCATAGACAAGGAAAGG
155	14801	14820	CTTATAGTTAACACACAGAA
156	14809	14828	AAGTCAACCTTATAGTTAAC
215	14877	14896	ATACACCTCCACCAGGCTGC
216	14888	14907	GTGTCTAGGAGATACACCTC
19	14891	14910	CTGGTGTCTAGGAGATACAC
217	14893	14912	TGCTGGTGTCTAGGAGATAC
20	14896	14915	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA
21	14916	14935	GATTTCCCGGTGGTCACTCT
218	14918	14937	TCGATTTCCCGGTGGTCACT
219	14919	14938	CTCGATTTCCCGGTGGTCAC
220	14920	14939	CCTCGATTTCCCGGTGGTCA
221	14921	14940	CCCTCGATTTCCCGGTGGTC
22	14922	14941	GCCCTCGATTTCCCGGTGGT
222	14923	14942	TGCCCTCGATTTCCCGGTGG
223	14924	14943	CTGCCCTCGATTTCCCGGTG
224	14925	14944	CCTGCCCTCGATTTCCCGGT
225	14926	14945	CCCTGCCCTCGATTTCCCGG
226	14930	14949	ATGACCCTGCCCTCGATTTC
227	14932	14951	CCATGACCCTGCCCTCGATT
228	14934	14953	GACCATGACCCTGCCCTCGA
23	14936	14955	GTGACCATGACCCTGCCCTC
229	14938	14957	CGGTGACCATGACCCTGCCC
230	14940	14959	GTCGGTGACCATGACCCTGC
231	14942	14961	AAGTCGGTGACCATGACCCT
232	14944	14963	CGAAGTCGGTGACCATGACC
24	14946	14965	CTCGAAGTCGGTGACCATGA
233	14954	14973	GGCACATTCTCGAAGTCGGT
25	14979	14998	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT
235	15254	15273	GGTGGGTGCCATGACTGTCA
236	15257	15276	CCAGGTGGGTGCCATGACTG
237	15261	15280	CCTGCCAGGTGGGTGCCATG
26	15264	15283	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC
238	15266	15285	CCACCCCTGCCAGGTGGGTG
27	15269	15288	TGACCACCCCTGCCAGGTGG
239	15271	15290	GCTGACCACCCCTGCCAGGT

240	15279	15298	TCCCGGCCGCTGACCACCCC
241	15283	15302	GGCATCCCGGCCGCTGACCA
242	15286	15305	GCCGGCATCCCGGCCGCTGA
243	15291	15310	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
244	15292	15311	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
245	15293	15312	TGGCCACGCCGGCATCCCGG
246	15294	15313	TTGGCCACGCCGGCATCCCG
247	15295	15314	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
248	15296	15315	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
249	15297	15316	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
28	15298	15317	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
447	15298	15317	ACCCTTGGTCACGCCGGCAT
250	15299	15318	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
251	15300	15319	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
252	15301	15320	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
253	15302	15321	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
254	15303	15322	CTGGCACCCTTGGCCACGCC
255	15304	15323	GCTGGCACCCTTGGCCACGC
256	15309	15328	CGCATGCTGGCACCCTTGGC
257	15330	15349	CAGTTGAGCACGCGCAGGCT
258	15332	15351	GGCAGTTGAGCACGCGCAGG
29	15334	15353	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA
259	15336	15355	CCTTGGCAGTTGAGCACGCG
30	15339	15358	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC
260	15341	15360	CCTTCCCTTGGCAGTTGAGC
261	15345	15364	GTGCCCTTCCCTTGGCAGTT
262	15347	15366	CCGTGCCCTTCCCTTGGCAG
263	15358	15377	GGTGCCGCTAACCCTGCCCT
86	15471	15490	ACAGCATTCTTGGTTAGGAG
97	16134	16153	AGTCAAGCTGCTGCCCAGAG
120	16668	16687	GCTAGTTATTAAGCACCTGC
150	17267	17286	TGTGAGCTCTGGCCCAGTGG
115	18377	18396	GAGTAAGGCAGGTTACTCTC
134	18408	18427	TAGATGTGACTAACATTTAA
157	18561	18580	AGGAACAAAGCCAAGGTCAC
266	18591	18610	TGGCTTTTCCGAATAAACTC
32	18593	18612	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC
267	18595	18614	CAGCTGGCTTTTCCGAATAA
268	18597	18616	ACCAGCTGGCTTTTCCGAAT
269	18599	18618	GGACCAGCTGGCTTTTCCGA
270	18603	18622	GGCTGGACCAGCTGGCTTTT
271	18614	18633	GTGGCCCCACAGGCTGGACC
272	18627	18646	AGCAGCACCACAGTGGCCC
273	18649	18668	GCTGTACCCACCCGCCAGGG
274	18695	18714	CGACCCCAGCCCTCGCCAGG
33	18705	18724	GTGACCAGCACGACCCCAGC
275	18707	18726	CGGTGACCAGCACGACCCCA
276	18709	18728	AGCGGTGACCAGCACGACCC
277	18711	18730	GCAGCGGTGACCAGCACGAC
278	18713	18732	CGGCAGCGGTGACCAGCACG

279	18714	18733	CCGGCAGCGGTGACCAGCAC
280	18717	18736	TTGCCGGCAGCGGTGACCAG
281	18719	18738	AGTTGCCGGCAGCGGTGACC
282	18721	18740	GAAGTTGCCGGCAGCGGTGA
283	18723	18742	CGGAAGTTGCCGGCAGCGGT
284	18725	18744	CCCGGAAGTTGCCGGCAGCG
285	18727	18746	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG
105	19203	19222	CACATTAGCCTTGCTCAAGT
151	19913	19932	TGTGATGACCTGGAAAGGTG
288	19931	19950	GGCATTGGTGGCCCCAACTG
149	19933	19952	TGGGCATTGGTGGCCCCAAC
289	19941	19960	GCTGGTCTTGGGCATTGGTG
290	19954	19973	CCCAGGGTCACCGGCTGGTC
291	19956	19975	TCCCCAGGGTCACCGGCTGG
292	19958	19977	AGTCCCCAGGGTCACCGGCT
293	19960	19979	AAAGTCCCCAGGGTCACCGG
34	19962	19981	CCAAAGTCCCCAGGGTCACC
294	19964	19983	CCCCAAAGTCCCCAGGGTCA
128	19966	19985	GTCCCCAAAGTCCCCAGGGT
295	19969	19988	TTGGTCCCCAAAGTCCCCAG
35	19971	19990	AGTTGGTCCCCAAAGTCCCC
296	19973	19992	AAAGTTGGTCCCCAAAGTCC
36	19976	19995	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG
297	19978	19997	CGGCCAAAGTTGGTCCCCAA
298	19980	19999	AGCGGCCAAAGTTGGTCCCC
299	19982	20001	ACAGCGGCCAAAGTTGGTCC
300	19984	20003	ACACAGCGGCCAAAGTTGGT
301	19986	20005	CCACACAGCGGCCAAAGTTG
37	19988	20007	GTCCACACAGCGGCCAAAGT
302	19990	20009	AGGTCCACACAGCGGCCAAA
303	19992	20011	AGAGGTCCACACAGCGGCCA
304	19994	20013	AAAGAGGTCCACACAGCGGC
38	19997	20016	GGCAAAGAGGTCCACACAGC
305	20016	20035	CAATGATGTCCTCCCCTGGG
306	20023	20042	GAGGCACCAATGATGTCCTC
39	20025	20044	TGGAGGCACCAATGATGTCC
307	20027	20046	GCTGGAGGCACCAATGATGT
308	20029	20048	TCGCTGGAGGCACCAATGAT
309	20031	20050	AGTCGCTGGAGGCACCAATG
310	20033	20052	GCAGTCGCTGGAGGCACCAA
40	20036	20055	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC
311	20038	20057	GTGCTGCAGTCGCTGGAGGC
312	20040	20059	AGGTGCTGCAGTCGCTGGAG
313	20042	20061	GCAGGTGCTGCAGTCGCTGG
314	20043	20062	AGCAGGTGCTGCAGTCGCTG
315	20045	20064	AAAGCAGGTGCTGCAGTCGC
41	20047	20066	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC
316	20049	20068	ACACAAAGCAGGTGCTGCAG
317	20051	20070	TGACACAAAGCAGGTGCTGC
318	20061	20080	TCCCACTCTGTGACACAAAG

158	20100	20119	GTGGTGACTTACCAGCCACG
109	20188	20207	CCCCTGCACAGAGCCTGGCA
141	20624	20643	TCATGGCTGCAATGCCTGGT
320	20629	20648	CAGCATCATGGCTGCAATGC
321	20631	20650	GACAGCATCATGGCTGCAAT
322	20633	20652	CAGACAGCATCATGGCTGCA
43	20635	20654	GGCAGACAGCATCATGGCTG
323	20637	20656	TCGGCAGACAGCATCATGGC
324	20639	20658	GCTCGGCAGACAGCATCATG
325	20641	20660	CGGCTCGGCAGACAGCATCA
326	20643	20662	TCCGGCTCGGCAGACAGCAT
327	20657	20676	CGGCCAGGGTGAGCTCCGGC
328	20670	20689	CTCTGCCTCAACTCGGCCAG
329	20672	20691	GTCTCTGCCTCAACTCGGCC
330	20674	20693	CAGTCTCTGCCTCAACTCGG
331	20676	20695	ATCAGTCTCTGCCTCAACTC
332	20678	20697	GGATCAGTCTCTGCCTCAAC
333	20680	20699	GTGGATCAGTCTCTGCCTCA
334	20682	20701	AAGTGGATCAGTCTCTGCCT
44	20683	20702	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC
335	20685	20704	GAGAAGTGGATCAGTCTCTG
336	20687	20706	CAGAGAAGTGGATCAGTCTC
337	20689	20708	GGCAGAGAAGTGGATCAGTC
45	20691	20710	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG
338	20693	20712	CTTTGGCAGAGAAGTGGATC
46	20696	20715	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG
339	20698	20717	GACATCTTTGGCAGAGAAGT
340	20700	20719	ATGACATCTTTGGCAGAGAA
47	20702	20721	TGATGACATCTTTGGCAGAG
341	20704	20723	ATTGATGACATCTTTGGCAG
342	20706	20725	TCATTGATGACATCTTTGGC
48	20709	20728	GCCTCATTGATGACATCTTT
343	20711	20730	AGGCCTCATTGATGACATCT
344	20713	20732	CCAGGCCTCATTGATGACAT
345	20715	20734	AACCAGGCCTCATTGATGAC
346	20717	20736	GGAACCAGGCCTCATTGATG
347	20718	20737	GGAACCAGGCCTCATTGAT
348	20719	20738	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
349	20720	20739	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
49	20721	20740	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
350	20722	20741	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
351	20723	20742	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
352	20724	20743	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
353	20725	20744	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
50	20726	20745	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
354	20727	20746	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
355	20728	20747	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
356	20729	20748	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
357	20730	20749	CGCTGGTCCTCAGGGAACCA
87	20733	20752	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA

358	20735	20754	GTACCCGCTGGTCCTCAGGG
359	20737	20756	CAGTACCCGCTGGTCCTCAG
51	20740	20759	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT
119	20762	20781	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG
360	20785	20804	ACCTGCCCCATGGGTGCTGG
93	20995	21014	AGAGAGGAGGGCTTAAAGAA
95	21082	21101	AGCTGCCAACCTGCAAAAAG
361	21088	21107	CAAAACAGCTGCCAACCTGC
53	21091	21110	CTGCAAAACAGCTGCCAACCC
362	21093	21112	TCCTGCAAAACAGCTGCCAA
363	21095	21114	AGTCCTGCAAAACAGCTGCC
364	21106	21125	GCTGACCATACAGTCCTGCA
365	21118	21137	GGCCCCGAGTGTGCTGACCA
54	21121	21140	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA
366	21123	21142	GTGTAGGCCCCGAGTGTGCT
367	21125	21144	CCGTGTAGGCCCCGAGTGTG
368	21127	21146	ATCCGTGTAGGCCCCGAGTG
369	21129	21148	CCATCCGTGTAGGCCCCGAG
370	21131	21150	GGCCATCCGTGTAGGCCCCG
371	21133	21152	GTGGCCATCCGTGTAGGCCCC
372	21181	21200	CTGGAGCAGCTCAGCAGCTC
460	21181	21194	CAGCTCAGCAGCTC
373	21183	21202	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC
55	21186	21205	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC
374	21188	21207	GGAGAAACTGGAGCAGCTCA
375	21190	21209	CTGGAGAAACTGGAGCAGCT
56	21192	21211	TCCTGGAGAAACTGGAGCAG
143	21481	21500	TGAAAATCCATCCAGCACTG
89	21589	21608	AGAACCATGGAGCACCTGAG
448	21692	21711	CTGCCCTTCCACCAAATGC
449	21693	21712	ACTGCCCTTCCACCAAATG
450	21694	21713	CACTGCCCTTCCACCAAAT
451	21695	21714	GCACTGCCCTTCCACCAAAA
123	21696	21715	GGCACTGCCCTTCCACCAAA
452	21697	21716	GGGCACTGCCCTTCCACCAA
453	21698	21717	TGGGCACTGCCCTTCCACCA
454	21699	21718	CTGGGCACTGCCCTTCCACC
455	21700	21719	GCTGGGCACTGCCCTTCCAC
57	22096	22115	CGTTGTGGGCCCCGGCAGACC
376	22133	22152	CACCTGGCAATGGCGTAGAC
377	22134	22153	GCACCTGGCAATGGCGTAGA
378	22135	22154	AGCACCTGGCAATGGCGTAG
379	22136	22155	CAGCACCTGGCAATGGCGTA
380	22137	22156	GCAGCACCTGGCAATGGCGT
381	22138	22157	GGCAGCACCTGGCAATGGCG
382	22139	22158	AGGCAGCACCTGGCAATGGC
383	22140	22159	CAGGCAGCACCTGGCAATGG
384	22141	22160	GCAGGCAGCACCTGGCAATG
58	22142	22161	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT
385	22143	22162	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA



386	22144	22163	GTAGCAGGCAGCACCTGGCA
387	22189	22208	TGGCCTCAGCTGGTGGAGCT
388	22199	22218	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC
389	22200	22219	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG
390	22201	22220	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA
391	22202	22221	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC
392	22203	22222	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT
59	22204	22223	CACGGGTCCCCATGCTGGCC
393	22205	22224	ACACGGGTCCCCATGCTGGC
394	22206	22225	GACACGGGTCCCCATGCTGG
395	22207	22226	GGACACGGGTCCCCATGCTG
396	22208	22227	TGGACACGGGTCCCCATGCT
397	22209	22228	GTGGACACGGGTCCCCATGC
398	22210	22229	AGTGGACACGGGTCCCCATG
399	22211	22230	CAGTGGACACGGGTCCCCAT
400	22212	22231	GCAGTGGACACGGGTCCCCA
401	22213	22232	GGCAGTGGACACGGGTCCCC
402	22214	22233	TGGCAGTGGACACGGGTCCC
403	22215	22234	GTGGCAGTGGACACGGGTCC
404	22216	22235	GGTGGCAGTGGACACGGGTG
405	22217	22236	TGGTGGCAGTGGACACGGGT
406	22220	22239	TGTTGGTGGCAGTGGACACG
126	22292	22311	GGTGCATAAGGAGAAAGAGA
408	23985	24004	GTGCCAAGGTCCTCCACCTC
409	24005	24024	TCAGCACAGGCGGCTTGTGG
410	24035	24054	CCACGCACTGGTTGGGCTGA
60	24095	24114	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
411	24096	24115	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
412	24097	24116	GACTTTGCATTCCAGACCTG
413	24098	24117	TGACTTTGCATTCCAGACCT
414	24099	24118	TTGACTTTGCATTCCAGACC
61	24100	24119	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
415	24102	24121	TCCTTGACTTTGCATTCCAG
416	24115	24134	CGGGATTCCATGCTCCTTGA
147	24858	24877	TGAGTTCATTTAAGAGTGGA
118	24907	24926	GCACCATCCAGACCAGAATC
114	25413	25432	GAGAGGTTTCAGATCCAGGCC
418	25994	26013	GGAGGGCACTGCAGCCAGTC
419	26112	26131	CAGATGGCAACGGCTGTAC
420	26113	26132	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
421	26114	26133	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
422	26115	26134	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
423	26116	26135	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
62	26117	26136	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
424	26118	26137	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
425	26119	26138	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
426	26120	26139	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
427	26121	26140	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
428	26122	26141	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA
429	26132	26151	CCAGGTGCCGGCTCCGGCAG

430	26142	26161	GAGGCCTGCGCCAGGTGCCG
154	26217	26236	TTTAAAGCTCAGCCCCAGC
63	26222	26241	AACCATTTTAAAGCTCAGCC
64	26311	26330	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC
65	26316	26335	CCCACTCAAGGGGCCAGGCCA
122	26389	26408	GGAGGGAGCTTCCTGGCACC
66	26404	26423	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG
67	26413	26432	AATGGTGAAATGCCCCACAG
153	26456	26475	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC
68	26557	26576	CATGGGAAGAATCCTGCCTC
431	26635	26654	ATGAGGGCCATCAGCACCTT
432	26636	26655	GATGAGGGCCATCAGCACCT
433	26637	26656	AGATGAGGGCCATCAGCACC
434	26638	26657	GAGATGAGGGCCATCAGCAC
69	26639	26658	GGAGATGAGGGCCATCAGCA
435	26640	26659	TGGAGATGAGGGCCATCAGC
436	26641	26660	CTGGAGATGAGGGCCATCAG
437	26642	26661	GCTGGAGATGAGGGCCATCA
438	26643	26662	AGCTGGAGATGAGGGCCATC
461	26684	26697	TTAATCAGGGAGCC
70	26707	26726	TAGATGCCATCCAGAAAGCT
439	26709	26728	GCTAGATGCCATCCAGAAAG
440	26710	26729	GGCTAGATGCCATCCAGAAA
441	26711	26730	TGGCTAGATGCCATCCAGAA
442	26712	26731	CTGGCTAGATGCCATCCAGA
71	26713	26732	TCTGGCTAGATGCCATCCAG
443	26714	26733	CTCTGGCTAGATGCCATCCA
444	26715	26734	CCTCTGGCTAGATGCCATCC
445	26716	26735	GCCTCTGGCTAGATGCCATC
446	26717	26736	AGCCTCTGGCTAGATGCCAT
72	26790	26809	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG
73	26795	26814	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT
135	26801	26820	TAGCACAGCCTGGCATAGAG
112	27034	27053	GAAGAGGCTTGGCTTCAGAG
74	27040	27059	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT
75	27244	27263	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT
76	27279	27298	AAAGATAAATGTCTGCTTGC
77	27284	27303	ACCCAAAAGATAAATGTCTG
78	27350	27369	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA
99	27357	27376	ATAAATATCTTCAAGTTACA

在某些實施例中，間隙聚合體反義化合物靶向PCSK9核  
酸。在某些該等實施例中，間隙聚合體反義化合物靶向  
SEQ ID NO: 2。在某些該等實施例中，表6中所說明之核  
苷酸序列具有5-10-5間隙聚合體基元。表7說明具有5-10-5

基元、靶向SEQ ID NO: 2的間隙聚合體反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

表7：具有5-10-5基元、靶向SEQ ID NO: 2的間隙聚合體反義化合物

Isis No	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 2之5'靶點	SEQ ID NO: 2之3'靶點	錯配	序列(5'-3')
395149	5-10-5	4	2274	2293	0	GCGCGGAATCCTGGCTGGGA
395150	5-10-5	5	2381	2400	0	GAGGAGACCTAGAGGCCGTG
395151	5-10-5	6	2439	2458	0	AGGACCGCCTGGAGCTGACG
395152	5-10-5	7	2549	2568	0	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT
399793	5-10-5	8	2556	2575	0	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC
395153	5-10-5	9	2619	2638	0	CCTTGGCGCAGCGGTGGAAG
399837	5-10-5	107	3056	3075	0	CCCACTATAATGGCAAGCCC
399838	5-10-5	80	4306	4325	0	AACCCAGTTCTAATGCACCT
399839	5-10-5	106	5140	5159	0	CCAGTCAGAGTAGAACAGAG
395221	5-10-5	102	5590	5609	0	ATGTGCAGAGATCAATCACA
399840	5-10-5	121	5599	5618	0	GGAGCCTACATGTGCAGAGA
399841	5-10-5	94	5667	5686	0	AGCATGGCACCAGCATCTGC
395154	5-10-5	10	6498	6517	0	GGCGGGCAGTGCCTCTGAC
395155	5-10-5	11	6537	6556	0	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG
399794	5-10-5	12	6543	6562	0	GGATCTTGGTGAGGTATCCC
399795	5-10-5	13	6552	6571	0	AGACATGCAGGATCTTGGTG
395156	5-10-5	14	6557	6576	0	ATGGAAGACATGCAGGATCT
395157	5-10-5	15	6583	6602	0	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG
399796	5-10-5	16	6588	6607	0	TCATCTTACCAGGAAGCCA
399842	5-10-5	108	6652	6671	0	CCCAGCCCTATCAGGAAGTG
399843	5-10-5	144	7099	7118	0	TGACATCCAGGAGGGAGGAG
399844	5-10-5	91	7556	7575	0	AGACTGATGGAAGGCATTGA
399845	5-10-5	131	7565	7584	0	GTGTTGAGCAGACTGATGGA
399846	5-10-5	145	8836	8855	0	TGACATCTTGTCTGGGAGCC
399847	5-10-5	90	8948	8967	0	AGACTAGGAGCCTGAGTTTT
399848	5-10-5	125	9099	9118	0	GGCCTGCAGAAGCCAGAGAG
395158	5-10-5	17	9130	9149	0	CCTCGATGTAGTCGACATGG
395159	5-10-5	18	9210	9229	0	GTATTCATCCGCCCGGTACC
399849	5-10-5	148	10252	10271	0	TGGCAGCAACTCAGACATAT
395222	5-10-5	127	10633	10652	0	GGTGGTAATTTGTCACAGCA
395223	5-10-5	84	11308	11327	0	AAGGTCACACAGTTAAGAGT
399850	5-10-5	79	11472	11491	0	AAATGCAGGGCTAAAATCAC
399851	5-10-5	88	12715	12734	0	ACTGGATACATTGGCAGACA
399852	5-10-5	111	12928	12947	0	CTAGAGGAACCACTAGATAT
395201	5-10-5	85	13681	13700	0	ACAAATTCCCAGACTCAGCA
399827	5-10-5	100	13746	13765	0	ATCTCAGGACAGGTGAGCAA

399828	5-10-5	116	13760	13779	0	GAGTAGAGATTCTCATCTCA
395202	5-10-5	129	13816	13835	0	GTGCCATCTGAACAGCACCT
399829	5-10-5	117	13828	13847	0	GAGTCTTCTGAAGTGCCATC
399830	5-10-5	81	13903	13922	0	AAGCAGGGCCTCAGGTGGAA
395203	5-10-5	110	13926	13945	0	CCTGGAACCCCTGCAGCCAG
395204	5-10-5	152	13977	13996	0	TTCAGGCAGGTTGCTGCTAG
399831	5-10-5	83	13986	14005	0	AAGGAAGACTTCAGGCAGGT
395205	5-10-5	140	13998	14017	0	TCAGCCAGGCCAAAGGAAGA
399832	5-10-5	137	14112	14131	0	TAGGGAGAGCTCACAGATGC
395206	5-10-5	136	14122	14141	0	TAGGAGAAAAGTAGGGAGAGC
395207	5-10-5	132	14179	14198	0	TAAAAGCTGCAAGAGACTCA
395208	5-10-5	139	14267	14286	0	TCAGAGAAAACAGTCACCGA
399833	5-10-5	92	14397	14416	0	AGAGACAGGAAGCTGCAGCT
395209	5-10-5	142	14404	14423	0	TCATTTTAGAGACAGGAAGC
395210	5-10-5	113	14441	14460	0	GAATAACAGTGATGTCTGGC
395211	5-10-5	138	14494	14513	0	TCACAGCTCACCGAGTCTGC
395212	5-10-5	98	14524	14543	0	AGTGTAATAAAGCCCCTA
395213	5-10-5	96	14601	14620	0	AGGACCCAAGTCATCCTGCT
395214	5-10-5	124	14631	14650	0	GGCCATCAGCTGGCAATGCT
399834	5-10-5	82	14670	14689	0	AAGGAAAGGGAGGCCTAGAG
395215	5-10-5	133	14675	14694	0	TAGACAAGGAAAGGGAGGCC
395216	5-10-5	103	14681	14700	0	ATTTCATAGACAAGGAAAGG
395217	5-10-5	155	14801	14820	0	CTTATAGTTAACACACAGAA
399835	5-10-5	156	14809	14828	0	AAGTCAACCTTATAGTTAAC
395160	5-10-5	19	14891	14910	0	CTGGTGTCTAGGAGATACAC
399797	5-10-5	20	14896	14915	0	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA
395161	5-10-5	21	14916	14935	0	GATTTCCCGGTGGTCACTCT
399798	5-10-5	22	14922	14941	0	GCCCTCGATTTCCTGGTGGT
399799	5-10-5	23	14936	14955	0	GTGACCATGACCCTGCCCTC
395162	5-10-5	24	14946	14965	0	CTCGAAGTCGGTGACCATGA
395163	5-10-5	25	14979	14998	0	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT
395164	5-10-5	26	15264	15283	0	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC
399800	5-10-5	27	15269	15288	0	TGACCACCCCTGCCAGGTGG
395165	5-10-5	28	15298	15317	0	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
395166	5-10-5	29	15334	15353	0	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA
399801	5-10-5	30	15339	15358	0	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC
399853	5-10-5	86	15471	15490	0	ACAGCATTCTTGGTTAGGAG
399854	5-10-5	97	16134	16153	0	AGTCAAGCTGCTGCCAGAG
399855	5-10-5	120	16668	16687	0	GCTAGTTATTAAGCACCTGC
399856	5-10-5	150	17267	17286	0	TGTGAGCTCTGGCCCAGTGG
399857	5-10-5	115	18377	18396	0	GAGTAAGGCAGGTTACTCTC
399858	5-10-5	134	18408	18427	0	TAGATGTGACTAACATTAA
395224	5-10-5	157	18561	18580	0	AGGAACAAAGCCAAGGTCAC
395168	5-10-5	32	18593	18612	0	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC
395169	5-10-5	33	18705	18724	0	GTGACCAGCACGACCCAGC
399859	5-10-5	105	19203	19222	0	CACATTAGCCTTGCTCAAGT
399860	5-10-5	151	19913	19932	0	TGTGATGACCTGGAAAGGTG
395170	5-10-5	149	19933	19952	0	TGGGCATTGGTGGCCCAAC
395171	5-10-5	34	19962	19981	0	CCAAAGTCCCCAGGGTCACC
395172	5-10-5	128	19966	19985	0	GTCCCCAAAGTCCCCAGGGT
399802	5-10-5	35	19971	19990	0	AGTTGGTCCCCAAAGTCCCC
395173	5-10-5	36	19976	19995	0	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG
399803	5-10-5	37	19988	20007	0	GTCCACACAGCGGCCAAAGT
395174	5-10-5	38	19997	20016	0	GGCAAAGAGGTCCACACAGC

395175	5-10-5	39	20025	20044	0	TGGAGGCACCAATGATGTCC
399804	5-10-5	40	20036	20055	0	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC
399805	5-10-5	41	20047	20066	0	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC
399861	5-10-5	158	20100	20119	0	GTGGTGACTTACCAGCCACG
399862	5-10-5	109	20188	20207	0	CCCCTGCACAGAGCCTGGCA
399863	5-10-5	141	20624	20643	0	TCATGGCTGCAATGCCTGGT
399807	5-10-5	43	20635	20654	0	GGCAGACAGCATCATGGCTG
399808	5-10-5	44	20683	20702	0	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC
395177	5-10-5	45	20691	20710	0	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG
399809	5-10-5	46	20696	20715	0	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG
399810	5-10-5	47	20702	20721	0	TGATGACATCTTTGGCAGAG
399811	5-10-5	48	20709	20728	0	GCCTCATTGATGACATCTTT
399812	5-10-5	49	20721	20740	0	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
395178	5-10-5	50	20726	20745	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
395179	5-10-5	87	20733	20752	0	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA
399813	5-10-5	51	20740	20759	0	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT
395180	5-10-5	119	20762	20781	0	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG
399864	5-10-5	93	20995	21014	0	AGAGAGGAGGGCTTAAAGAA
399865	5-10-5	95	21082	21101	0	AGCTGCCAACCTGCAAAAAG
399814	5-10-5	53	21091	21110	0	CTGCAAAACAGCTGCCAACC
395182	5-10-5	54	21121	21140	0	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA
399815	5-10-5	55	21186	21205	0	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC
399816	5-10-5	56	21192	21211	0	TCCTGGAGAACTGGAGCAG
399866	5-10-5	143	21481	21500	0	TGAAAATCCATCCAGCACTG
399867	5-10-5	89	21589	21608	0	AGAACCATGGAGCACCTGAG
399868	5-10-5	123	21696	21715	0	GGCACTGCCCTTCCACCAAA
395183	5-10-5	57	22096	22115	0	CGTTGTGGGCCCGGCAGACC
395184	5-10-5	58	22142	22161	0	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT
395185	5-10-5	59	22204	22223	0	CACGGGTCCCCATGCTGGCC
395225	5-10-5	126	22292	22311	0	GGTGCATAAGGAGAAAGAGA
395186	5-10-5	60	24095	24114	0	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
399817	5-10-5	61	24100	24119	0	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
395226	5-10-5	147	24858	24877	0	TGAGTTCATTTAAGAGTGGA
399869	5-10-5	118	24907	24926	0	GCACCATCCAGACCAGAATC
399870	5-10-5	114	25413	25432	0	GAGAGGTTTCAGATCCAGGCC
395187	5-10-5	62	26117	26136	0	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
395188	5-10-5	154	26217	26236	0	TTTTAAAGCTCAGCCCCAGC
399818	5-10-5	63	26222	26241	0	AACCATTTTAAAGCTCAGCC
395189	5-10-5	64	26311	26330	0	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC
399819	5-10-5	65	26316	26335	0	CCCACTCAAGGGGCCAGGCCA
399820	5-10-5	122	26389	26408	0	GGAGGGAGCTTCCTGGCACC
395190	5-10-5	66	26404	26423	0	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG
395191	5-10-5	67	26413	26432	0	AATGGTGAAATGCCCCACAG
395192	5-10-5	153	26456	26475	0	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC
395193	5-10-5	68	26557	26576	0	CATGGGAAGAATCCTGCCTC
395194	5-10-5	69	26639	26658	0	GGAGATGAGGGCCATCAGCA
395195	5-10-5	70	26707	26726	0	TAGATGCCATCCAGAAAGCT
399821	5-10-5	71	26713	26732	0	TCTGGCTAGATGCCATCCAG
395196	5-10-5	72	26790	26809	0	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG
399822	5-10-5	73	26795	26814	0	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT
399823	5-10-5	135	26801	26820	0	TAGCACAGCCTGGCATAGAG
395197	5-10-5	112	27034	27053	0	GAAGAGGCTTGGCTTCAGAG
399824	5-10-5	74	27040	27059	0	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT
395198	5-10-5	75	27244	27263	0	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT

395199	5-10-5	76	27279	27298	0	AAAGATAAATGTCTGCTTGC
399825	5-10-5	77	27284	27303	0	ACCCAAAAGATAAATGTCTG
395200	5-10-5	78	27350	27369	0	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA
399826	5-10-5	99	27357	27376	0	ATAAATATCTTCAAGTTACA
405861	5-10-5	162	2545	2564	0	AAGGCTAGCACCAGCTCCTC
405862	5-10-5	163	2546	2565	0	CAAGGCTAGCACCAGCTCCT
405863	5-10-5	164	2547	2566	0	GCAAGGCTAGCACCAGCTCC
405864	5-10-5	165	2548	2567	0	CGCAAGGCTAGCACCAGCTC
405865	5-10-5	166	2550	2569	0	AACGCAAGGCTAGCACCAGC
405866	5-10-5	167	2551	2570	0	GAACGCAAGGCTAGCACCAG
405867	5-10-5	168	2552	2571	0	GGAACGCAAGGCTAGCACCA
405868	5-10-5	169	2553	2572	0	CGGAACGCAAGGCTAGCACC
405869	5-10-5	218	14918	14937	0	TCGATTTCCTGGTGGTCACT
405870	5-10-5	219	14919	14938	0	CTCGATTTCCTGGTGGTCAC
405871	5-10-5	220	14920	14939	0	CCTCGATTTCCTGGTGGTCA
405872	5-10-5	221	14921	14940	0	CCCTCGATTTCCTGGTGGTC
405873	5-10-5	222	14923	14942	0	TGCCCTCGATTTCCTGGTGG
405874	5-10-5	223	14924	14943	0	CTGCCCTCGATTTCCTGGTG
405875	5-10-5	224	14925	14944	0	CCTGCCCTCGATTTCCTGGT
405876	5-10-5	225	14926	14945	0	CCCTGCCCTCGATTTCCTGG
405877	5-10-5	246	15294	15313	0	TTGGCCACGCCGGCATCCCG
405878	5-10-5	247	15295	15314	0	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
405879	5-10-5	248	15296	15315	0	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
405880	5-10-5	249	15297	15316	0	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
405881	5-10-5	250	15299	15318	0	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
405882	5-10-5	251	15300	15319	0	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
405883	5-10-5	252	15301	15320	0	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
405884	5-10-5	253	15302	15321	0	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
405885	5-10-5	346	20717	20736	0	GGAACCAGGCCTCATTGATG
405886	5-10-5	347	20718	20737	0	GGGAACCAGGCCTCATTGAT
405887	5-10-5	348	20719	20738	0	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
405888	5-10-5	349	20720	20739	0	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
405889	5-10-5	350	20722	20741	0	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
405890	5-10-5	351	20723	20742	0	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
405891	5-10-5	352	20724	20743	0	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
405892	5-10-5	353	20725	20744	0	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
405893	5-10-5	431	26635	26654	0	ATGAGGGCCATCAGCACCTT
405894	5-10-5	432	26636	26655	0	GATGAGGGCCATCAGCACCT
405895	5-10-5	433	26637	26656	0	AGATGAGGGCCATCAGCAC
405896	5-10-5	434	26638	26657	0	GAGATGAGGGCCATCAGCAC
405897	5-10-5	435	26640	26659	0	TGGAGATGAGGGCCATCAGC
405898	5-10-5	436	26641	26660	0	CTGGAGATGAGGGCCATCAG
405899	5-10-5	437	26642	26661	0	GCTGGAGATGAGGGCCATCA
405900	5-10-5	438	26643	26662	0	AGCTGGAGATGAGGGCCATC
405901	5-10-5	439	26709	26728	0	GCTAGATGCCATCCAGAAAG
405902	5-10-5	440	26710	26729	0	GGCTAGATGCCATCCAGAAA
405903	5-10-5	441	26711	26730	0	TGGCTAGATGCCATCCAGAA
405904	5-10-5	442	26712	26731	0	CTGGCTAGATGCCATCCAGA
405905	5-10-5	443	26714	26733	0	CTCTGGCTAGATGCCATCCA
405906	5-10-5	444	26715	26734	0	CCTCTGGCTAGATGCCATCC
405907	5-10-5	445	26716	26735	0	GCCTCTGGCTAGATGCCATC
405908	5-10-5	446	26717	26736	0	AGCCTCTGGCTAGATGCCAT
405909	5-10-5	267	18595	18614	0	CAGCTGGCTTTTCCGAATAA
405910	5-10-5	268	18597	18616	0	ACCAGCTGGCTTTTCCGAAT

405911	5-10-5	269	18599	18618	0	GGACCAGCTGGCTTTTCCGA
405912	5-10-5	270	18603	18622	0	GGCTGGACCAGCTGGCTTTT
405913	5-10-5	275	18707	18726	0	CGGTGACCAGCACGACCCCA
405914	5-10-5	276	18709	18728	0	AGCGGTGACCAGCACGACCC
405915	5-10-5	277	18711	18730	0	GCAGCGGTGACCAGCACGAC
405916	5-10-5	278	18713	18732	0	CGGCAGCGGTGACCAGCACG
405917	5-10-5	280	18717	18736	0	TTGCCGGCAGCGGTGACCAG
405918	5-10-5	281	18719	18738	0	AGTTGCCGGCAGCGGTGACC
405919	5-10-5	282	18721	18740	0	GAAGTTGCCGGCAGCGGTGA
405920	5-10-5	283	18723	18742	0	CGGAAGTTGCCGGCAGCGGT
405921	5-10-5	284	18725	18744	0	CCCGGAAGTTGCCGGCAGCG
405922	5-10-5	285	18727	18746	0	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG
405923	5-10-5	288	19931	19950	0	GGCATTGGTGGCCCCAACTG
405924	5-10-5	290	19954	19973	0	CCCAGGGTCACCGGCTGGTC
405925	5-10-5	292	19958	19977	0	AGTCCCCAGGGTCACCGGCT
405926	5-10-5	293	19960	19979	0	AAAGTCCCCAGGGTCACCGG
405927	5-10-5	294	19964	19983	0	CCCCAAAGTCCCCAGGGTCA
405928	5-10-5	295	19969	19988	0	TTGGTCCCCAAAGTCCCCAG
405929	5-10-5	296	19973	19992	0	AAAGTTGGTCCCCAAAGTCC
405930	5-10-5	297	19978	19997	0	CGGCCAAAGTTGGTCCCCAA
405931	5-10-5	298	19980	19999	0	AGCGGCCAAAGTTGGTCCCC
405932	5-10-5	299	19982	20001	0	ACAGCGGCCAAAGTTGGTCC
405933	5-10-5	300	19984	20003	0	ACACAGCGGCCAAAGTTGGT
405934	5-10-5	301	19986	20005	0	CCACACAGCGGCCAAAGTTG
405935	5-10-5	302	19990	20009	0	AGGTCCACACAGCGGCCAAA
405936	5-10-5	304	19994	20013	0	AAAGAGGTCCACACAGCGGC
405937	5-10-5	306	20023	20042	0	GAGGCACCAATGATGTCCTC
405938	5-10-5	307	20027	20046	0	GCTGGAGGCACCAATGATGT
405939	5-10-5	308	20029	20048	0	TCGCTGGAGGCACCAATGAT
405940	5-10-5	309	20031	20050	0	AGTCGCTGGAGGCACCAATG
405941	5-10-5	310	20033	20052	0	GCAGTCGCTGGAGGCACCAA
405942	5-10-5	311	20038	20057	0	GTGCTGCAGTCGCTGGAGGC
405943	5-10-5	312	20040	20059	0	AGGTGCTGCAGTCGCTGGAG
405944	5-10-5	314	20043	20062	0	AGCAGGTGCTGCAGTCGCTG
405945	5-10-5	315	20045	20064	0	AAAGCAGGTGCTGCAGTCGC
405946	5-10-5	316	20049	20068	0	ACACAAAGCAGGTGCTGCAG
405947	5-10-5	317	20051	20070	0	TGACACAAAGCAGGTGCTGC
405949	5-10-5	320	20629	20648	0	CAGCATCATGGCTGCAATGC
405950	5-10-5	321	20631	20650	0	GACAGCATCATGGCTGCAAT
405951	5-10-5	322	20633	20652	0	CAGACAGCATCATGGCTGCA
405952	5-10-5	323	20637	20656	0	TCGGCAGACAGCATCATGGC
405953	5-10-5	325	20641	20660	0	CGGCTCGGCAGACAGCATCA
405954	5-10-5	326	20643	20662	0	TCCGGCTCGGCAGACAGCAT
405955	5-10-5	328	20670	20689	0	CTCTGCCTCAACTCGGCCAG
405956	5-10-5	329	20672	20691	0	GTCTCTGCCTCAACTCGGCC
405957	5-10-5	330	20674	20693	0	CAGTCTCTGCCTCAACTCGG
405958	5-10-5	331	20676	20695	0	ATCAGTCTCTGCCTCAACTC
405959	5-10-5	332	20678	20697	0	GGATCAGTCTCTGCCTCAAC
405960	5-10-5	333	20680	20699	0	GTGGATCAGTCTCTGCCTCA
405961	5-10-5	334	20682	20701	0	AAGTGGATCAGTCTCTGCCT
405962	5-10-5	335	20685	20704	0	GAGAAGTGGATCAGTCTCTG
405963	5-10-5	337	20689	20708	0	GGCAGAGAAGTGGATCAGTC
405964	5-10-5	338	20693	20712	0	CTTTGGCAGAGAAGTGGATC
405965	5-10-5	339	20698	20717	0	GACATCTTTGGCAGAGAAGT



405966	5-10-5	340	20700	20719	0	ATGACATCTTTGGCAGAGAA
405967	5-10-5	341	20704	20723	0	ATTGATGACATCTTTGGCAG
405968	5-10-5	342	20706	20725	0	TCATTGATGACATCTTTGGC
405969	5-10-5	343	20711	20730	0	AGGCCTCATTGATGACATCT
405970	5-10-5	344	20713	20732	0	CCAGGCCTCATTGATGACAT
405971	5-10-5	355	20728	20747	0	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
405972	5-10-5	357	20730	20749	0	CGCTGGTCCTCAGGGAACCA
405973	5-10-5	358	20735	20754	0	GTACCCGCTGGTCCTCAGGG
405974	5-10-5	359	20737	20756	0	CAGTACCCGCTGGTCCTCAG
405975	5-10-5	361	21088	21107	0	CAAAACAGCTGCCAACCTGC
405976	5-10-5	362	21093	21112	0	TCCTGCAAAACAGCTGCCAA
405977	5-10-5	363	21095	21114	0	AGTCCTGCAAAACAGCTGCC
405978	5-10-5	365	21118	21137	0	GGCCCCGAGTGTGCTGACCA
405979	5-10-5	366	21123	21142	0	GTGTAGGCCCCGAGTGTGCT
405980	5-10-5	367	21125	21144	0	CCGTGTAGGCCCCGAGTGTG
405981	5-10-5	368	21127	21146	0	ATCCGTGTAGGCCCCGAGTG
405982	5-10-5	370	21131	21150	0	GGCCATCCGTGTAGGCCCCG
405983	5-10-5	371	21133	21152	0	GTGGCCATCCGTGTAGGCCC
405984	5-10-5	372	21181	21200	0	CTGGAGCAGCTCAGCAGCTC
405985	5-10-5	373	21183	21202	0	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC
405986	5-10-5	374	21188	21207	0	GGAGAAACTGGAGCAGCTCA
405987	5-10-5	375	21190	21209	0	CTGGAGAAACTGGAGCAGCT
405988	5-10-5	381	22138	22157	0	GGCAGCACCTGGCAATGGCG
405989	5-10-5	383	22140	22159	0	CAGGCAGCACCTGGCAATGG
405990	5-10-5	386	22144	22163	0	GTAGCAGGCAGCACCTGGCA
405991	5-10-5	394	22206	22225	0	GACACGGGTCCCCATGCTGG
405992	5-10-5	396	22208	22227	0	TGGACACGGGTCCCCATGCT
405993	5-10-5	398	22210	22229	0	AGTGGACACGGGTCCCCATG
405994	5-10-5	400	22212	22231	0	GCAGTGGACACGGGTCCCCA
405995	5-10-5	402	22214	22233	0	TGGCAGTGGACACGGGTCCC
405996	5-10-5	412	24097	24116	0	GACTTTGCATTCCAGACCTG
405997	5-10-5	415	24102	24121	0	TCCTTGACTTTGCATTCCAG
405998	5-10-5	426	26120	26139	0	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
405999	5-10-5	160	2437	2456	0	GACCGCCTGGAGCTGACGGT
406003	5-10-5	178	6492	6511	0	CAGTGCGCTCTGACTGCGAG
406004	5-10-5	179	6494	6513	0	GGCAGTGCGCTCTGACTGCG
406005	5-10-5	180	6496	6515	0	CGGGCAGTGCGCTCTGACTG
406006	5-10-5	181	6499	6518	0	CGGCGGGCAGTGCGCTCTGA
406007	5-10-5	183	6532	6551	0	AGGTATCCCCGGCGGGCAGC
406008	5-10-5	188	6539	6558	0	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC
406009	5-10-5	190	6541	6560	0	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG
406010	5-10-5	193	6546	6565	0	GCAGGATCTTGGTGAGGTAT
406011	5-10-5	194	6548	6567	0	ATGCAGGATCTTGGTGAGGT
406012	5-10-5	195	6550	6569	0	ACATGCAGGATCTTGGTGAG
406013	5-10-5	196	6554	6573	0	GAAGACATGCAGGATCTTGG
406014	5-10-5	199	6585	6604	0	TCTTACCAGGAAGCCAGGA
406015	5-10-5	200	6590	6609	0	ACTCATCTTACCAGGAAGC
406016	5-10-5	201	6592	6611	0	CCACTCATCTTACCAGGA
406017	5-10-5	203	6596	6615	0	GTCGCCACTCATCTTACCA
406018	5-10-5	204	6598	6617	0	AGGTCGCCACTCATCTTAC
406019	5-10-5	205	6600	6619	0	GCAGGTCGCCACTCATCTT
406020	5-10-5	206	6602	6621	0	CAGCAGGTCGCCACTCATCT
406021	5-10-5	210	9207	9226	0	TTCATCCGCCCGGTACCGTG
406022	5-10-5	211	9209	9228	0	TATTCATCCGCCCGGTACCG



406023	5-10-5	212	9212	9231	0	TGGTATTCATCCGCCCCGGTA
406024	5-10-5	213	9214	9233	0	GCTGGTATTCATCCGCCCCGG
406025	5-10-5	216	14888	14907	0	GTGTCTAGGAGATACACCTC
406026	5-10-5	217	14893	14912	0	TGCTGGTGTCTAGGAGATAC
406027	5-10-5	226	14930	14949	0	ATGACCCTGCCCTCGATTTC
406028	5-10-5	227	14932	14951	0	CCATGACCCTGCCCTCGATT
406029	5-10-5	228	14934	14953	0	GACCATGACCCTGCCCTCGA
406030	5-10-5	229	14938	14957	0	CGGTGACCATGACCCTGCCC
406031	5-10-5	230	14940	14959	0	GTCGGTGACCATGACCCTGC
406032	5-10-5	232	14944	14963	0	CGAAGTCGGTGACCATGACC
406033	5-10-5	237	15261	15280	0	CCTGCCAGGTGGGTGCCATG
406034	5-10-5	238	15266	15285	0	CCACCCCTGCCAGGTGGGTG
406035	5-10-5	239	15271	15290	0	GCTGACCACCCCTGCCAGGT
406036	5-10-5	241	15283	15302	0	GGCATCCCGGCCGCTGACCA
406037	5-10-5	242	15286	15305	0	GCCGGCATCCCGGCCGCTGA
406038	5-10-5	245	15293	15312	0	TGGCCACGCCGGCATCCCGG
406039	5-10-5	257	15330	15349	0	CAGTTGAGCACGCGCAGGCT
406040	5-10-5	258	15332	15351	0	GGCAGTTGAGCACGCGCAGG
406041	5-10-5	259	15336	15355	0	CCTTGGCAGTTGAGCACGCG
406042	5-10-5	260	15341	15360	0	CCTTCCCTTGGCAGTTGAGC
406043	5-10-5	261	15345	15364	0	GTGCCCTTCCCTTGGCAGTT
406044	5-10-5	262	15347	15366	0	CCGTGCCCTTCCCTTGGCAG
406045	5-10-5	266	18591	18610	0	TGGCTTTTCCGAATAAACTC
406478	5-10-5	448	21692	21711	0	CTGCCCTTCCACCAAAATGC
406479	5-10-5	449	21693	21712	0	ACTGCCCTTCCACCAAAATG
406480	5-10-5	450	21694	21713	0	CACTGCCCTTCCACCAAAAT
406481	5-10-5	451	21695	21714	0	GCACTGCCCTTCCACCAAAA
406482	5-10-5	452	21697	21716	0	GGGCACTGCCCTTCCACCAA
406483	5-10-5	453	21698	21717	0	TGGGCACTGCCCTTCCACCA
406484	5-10-5	454	21699	21718	0	CTGGGCACTGCCCTTCCACC
406485	5-10-5	455	21700	21719	0	GCTGGGCACTGCCCTTCCAC
408653	5-10-5	354	20727	20746	0	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
409126	5-10-5	447	15298	15317	1	ACCCTTGGTCACGCCGGCAT
410529	5-10-5	184	6534	6553	0	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA
410530	5-10-5	185	6535	6554	0	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC
410531	5-10-5	186	6536	6555	0	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG
410532	5-10-5	187	6538	6557	0	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG
410533	5-10-5	189	6540	6559	0	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG
410534	5-10-5	191	6542	6561	0	GATCTTGGTGAGGTATCCCC
410535	5-10-5	192	6544	6563	0	AGGATCTTGGTGAGGTATCC
410536	5-10-5	243	15291	15310	0	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
410537	5-10-5	244	15292	15311	0	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
410538	5-10-5	254	15303	15322	0	CTGGCACCCCTTGCCACGCC
410539	5-10-5	255	15304	15323	0	GCTGGCACCCCTTGCCACGC
410540	5-10-5	356	20729	20748	0	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
410541	5-10-5	376	22133	22152	0	CACCTGGCAATGGCGTAGAC
410542	5-10-5	377	22134	22153	0	GCACCTGGCAATGGCGTAGA
410543	5-10-5	378	22135	22154	0	AGCACCTGGCAATGGCGTAG
410544	5-10-5	379	22136	22155	0	CAGCACCTGGCAATGGCGTA
410545	5-10-5	380	22137	22156	0	GCAGCACCTGGCAATGGCGT
410546	5-10-5	382	22139	22158	0	AGGCAGCACCTGGCAATGGC
410547	5-10-5	384	22141	22160	0	GCAGGCAGCACCTGGCAATG
410548	5-10-5	385	22143	22162	0	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA
410549	5-10-5	388	22199	22218	0	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC

410550	5-10-5	389	22200	22219	0	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG
410551	5-10-5	390	22201	22220	0	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA
410552	5-10-5	391	22202	22221	0	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC
410553	5-10-5	392	22203	22222	0	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT
410554	5-10-5	393	22205	22224	0	ACACGGGTCCCCATGCTGGC
410555	5-10-5	395	22207	22226	0	GGACACGGGTCCCCATGCTG
410556	5-10-5	397	22209	22228	0	GTGGACACGGGTCCCCATGC
410557	5-10-5	399	22211	22230	0	CAGTGGACACGGGTCCCCAT
410558	5-10-5	401	22213	22232	0	GGCAGTGGACACGGGTCCCC
410559	5-10-5	403	22215	22234	0	GTGGCAGTGGACACGGGTCC
410560	5-10-5	404	22216	22235	0	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC
410561	5-10-5	405	22217	22236	0	TGGTGGCAGTGGACACGGGT
410562	5-10-5	411	24096	24115	0	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
410563	5-10-5	413	24098	24117	0	TGACTTTGCATTCCAGACCT
410564	5-10-5	414	24099	24118	0	TTGACTTTGCATTCCAGACC
410565	5-10-5	419	26112	26131	0	CAGATGGCAACGGCTGTCAC
410566	5-10-5	420	26113	26132	0	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
410567	5-10-5	421	26114	26133	0	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
410568	5-10-5	422	26115	26134	0	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
410569	5-10-5	423	26116	26135	0	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
410570	5-10-5	424	26118	26137	0	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
410571	5-10-5	425	26119	26138	0	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
410572	5-10-5	427	26121	26140	0	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
410573	5-10-5	428	26122	26141	0	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA
410730	5-10-5	202	6594	6613	0	CGCCACTCATCTTCACCAGG
410731	5-10-5	207	6604	6623	0	TCCAGCAGGTCGCCACTCAT
410732	5-10-5	214	9216	9235	0	GGGCTGGTATTCATCCGCCC
410733	5-10-5	231	14942	14961	0	AAGTCGGTGACCATGACCCT
410734	5-10-5	279	18714	18733	0	CCGGCAGCGGTGACCAGCAC
410735	5-10-5	291	19956	19975	0	TCCCCAGGGTCACCGGCTGG
410736	5-10-5	303	19992	20011	0	AGAGGTCCACACAGCGGCCA
410737	5-10-5	313	20042	20061	0	GCAGGTGCTGCAGTCGCTGG
410738	5-10-5	324	20639	20658	0	GCTCGGCAGACAGCATCATG
410739	5-10-5	336	20687	20706	0	CAGAGAAGTGGATCAGTCTC
410740	5-10-5	345	20715	20734	0	AACCAGGCCTCATTGATGAC
410741	5-10-5	369	21129	21148	0	CCATCCGTGTAGGCCCCGAG
410742	5-10-5	159	2433	2452	0	GCCTGGAGCTGACGGTGCCC
410743	5-10-5	170	2560	2579	0	TCCTCCTCGGAACGCAAGGC
410744	5-10-5	171	2585	2604	0	GTGCTCGGGTGCTTCGGCCA
410745	5-10-5	172	2605	2624	0	TGGAAGGTGGCTGTGGTTCC
410746	5-10-5	176	6444	6463	0	CGTAGGTGCCAGGCAACCTC
410747	5-10-5	177	6482	6501	0	TGACTGCGAGAGGTGGGTCT
410748	5-10-5	182	6528	6547	0	ATCCCCGGCGGGCAGCCTGG
410749	5-10-5	197	6565	6584	0	AGAAGGCCATGGAAGACATG
410750	5-10-5	198	6575	6594	0	GAAGCCAGGAAGAAGGCCAT
410752	5-10-5	209	9149	9168	0	GCAAAGACAGAGGAGTCCTC
410753	5-10-5	215	14877	14896	0	ATACACCTCCACCAGGCTGC
410754	5-10-5	233	14954	14973	0	GGCACATTCTCGAAGTCGGT
410756	5-10-5	235	15254	15273	0	GGTGGGTGCCATGACTGTCA
410757	5-10-5	240	15279	15298	0	TCCCGGCCGCTGACCACCCC
410758	5-10-5	256	15309	15328	0	CGCATGCTGGCACCCCTTGGC
410759	5-10-5	263	15358	15377	0	GGTGCCGCTAACCGTGCCCT
410761	5-10-5	271	18614	18633	0	GTGGCCCCACAGGCTGGACC
410762	5-10-5	272	18627	18646	0	AGCAGCACCACCAGTGGCCC

410763	5-10-5	273	18649	18668	0	GCTGTACCCACCCGCCAGGG
410764	5-10-5	274	18695	18714	0	CGACCCAGCCCTCGCCAGG
410767	5-10-5	289	19941	19960	0	GCTGGTCTTGGGCATTGGTG
410768	5-10-5	305	20016	20035	0	CAATGATGTCCTCCCCCTGGG
410769	5-10-5	318	20061	20080	0	TCCCACTCTGTGACACAAAG
410770	5-10-5	327	20657	20676	0	CGGCCAGGGTGAGCTCCGGC
410771	5-10-5	360	20785	20804	0	ACCTGCCCCATGGGTGCTGG
410772	5-10-5	364	21106	21125	0	GCTGACCATACAGTCCTGCA
410773	5-10-5	387	22189	22208	0	TGGCCTCAGCTGGTGGAGCT
410774	5-10-5	406	22220	22239	0	TGTTGGTGGCAGTGGACACG
410776	5-10-5	408	23985	24004	0	GTGCCAAGGTCCTCCACCTC
410777	5-10-5	409	24005	24024	0	TCAGCACAGGCGGCTTGTGG
410778	5-10-5	410	24035	24054	0	CCACGCACTGGTTGGGCTGA
410779	5-10-5	416	24115	24134	0	CGGGATTCCATGCTCCTTGA
410781	5-10-5	418	25994	26013	0	GGAGGGCACTGCAGCCAGTC
410782	5-10-5	429	26132	26151	0	CCAGGTGCCGGCTCCGGCAG
410783	5-10-5	430	26142	26161	0	GAGGCCTGCGCCAGGTGCCG

在某些實施例中，寬間隙反義化合物靶向PCSK9核酸。

在某些該等實施例中，寬間隙反義化合物靶向SEQ ID NO: 2。在某些該等實施例中，表6中所說明之核苷酸序列具有3-14-3寬間隙基元。表8說明具有3-14-3基元、靶向SEQ ID NO: 2的寬間隙反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

**表8：具有3-14-3基元、靶向SEQ ID NO: 2的間隙聚合體反義化合物**

Isis No	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 2之5'靶點	SEQ ID NO: 2之3'靶點	錯配	序列(5'-3')
399871	3-14-3	4	2274	2293	0	GCGCGGAATCCTGGCTGGGA
399872	3-14-3	5	2381	2400	0	GAGGAGACCTAGAGGCCGTG
399873	3-14-3	6	2439	2458	0	AGGACCGCCTGGAGCTGACG
399874	3-14-3	7	2549	2568	0	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT
399875	3-14-3	9	2619	2638	0	CCTTGGCGCAGCGGTGGAAG
399876	3-14-3	10	6498	6517	0	GGCGGGCAGTGCCTCTGAC
399877	3-14-3	11	6537	6556	0	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG
399878	3-14-3	14	6557	6576	0	ATGGAAGACATGCAGGATCT
399879	3-14-3	15	6583	6602	0	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG

399880	3-14-3	17	9130	9149	0	CCTCGATGTAGTCGACATGG
399881	3-14-3	18	9210	9229	0	GTATTCATCCGCCCGGTACC
399882	3-14-3	19	14891	14910	0	CTGGTGTCTAGGAGATACAC
399883	3-14-3	21	14916	14935	0	GATTTCCCGGTGGTCACTCT
399884	3-14-3	24	14946	14965	0	CTCGAAGTCGGTGACCATGA
399885	3-14-3	25	14979	14998	0	GTGGAAGCGGGTCCCGTCTT
399886	3-14-3	26	15264	15283	0	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC
399887	3-14-3	28	15298	15317	0	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
399888	3-14-3	29	15334	15353	0	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA
399890	3-14-3	32	18593	18612	0	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC
399891	3-14-3	33	18705	18724	0	GTGACCAGCACGACCCCAGC
399892	3-14-3	149	19933	19952	0	TGGGCATTGGTGGCCCCAAC
399893	3-14-3	34	19962	19981	0	CCAAAGTCCCCAGGGTCACC
399894	3-14-3	128	19966	19985	0	GTCCCCAAAGTCCCCAGGGT
399895	3-14-3	36	19976	19995	0	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG
399896	3-14-3	38	19997	20016	0	GGCAAAGAGGTCCACACAGC
399897	3-14-3	39	20025	20044	0	TGGAGGCACCAATGATGTCC
399899	3-14-3	45	20691	20710	0	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG
399900	3-14-3	50	20726	20745	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
399901	3-14-3	87	20733	20752	0	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA
399902	3-14-3	119	20762	20781	0	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG
399904	3-14-3	54	21121	21140	0	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA
399905	3-14-3	57	22096	22115	0	CGTTGTGGGCCCGGCAGACC
399906	3-14-3	58	22142	22161	0	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT
399907	3-14-3	59	22204	22223	0	CACGGGTCCCCATGCTGGCC
399908	3-14-3	60	24095	24114	0	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
399909	3-14-3	62	26117	26136	0	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
399910	3-14-3	154	26217	26236	0	TTTTAAAGCTCAGCCCCAGC
399911	3-14-3	64	26311	26330	0	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC
399912	3-14-3	66	26404	26423	0	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG
399913	3-14-3	67	26413	26432	0	AATGGTGAAATGCCCCACAG
399914	3-14-3	153	26456	26475	0	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC
399915	3-14-3	68	26557	26576	0	CATGGGAAGAATCCTGCCTC
399916	3-14-3	69	26639	26658	0	GGAGATGAGGGCCATCAGCA
399917	3-14-3	70	26707	26726	0	TAGATGCCATCCAGAAAGCT
399918	3-14-3	72	26790	26809	0	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG
399919	3-14-3	112	27034	27053	0	GAAGAGGCTTGGCTTCAGAG
399920	3-14-3	75	27244	27263	0	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT
399921	3-14-3	76	27279	27298	0	AAAGATAAATGTCTGCTTGC
399922	3-14-3	78	27350	27369	0	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA
399923	3-14-3	85	13681	13700	0	ACAAATTCCCAGACTCAGCA
399924	3-14-3	129	13816	13835	0	GTGCCATCTGAACAGCACCT
399925	3-14-3	110	13926	13945	0	CCTGGAACCCCTGCAGCCAG
399926	3-14-3	152	13977	13996	0	TTCAGGCAGGTTGCTGCTAG
399927	3-14-3	140	13998	14017	0	TCAGCCAGGCCAAAGGAAGA
399928	3-14-3	136	14122	14141	0	TAGGAGAAAGTAGGGAGAGC
399929	3-14-3	132	14179	14198	0	TAAAAGCTGCAAGAGACTCA
399930	3-14-3	139	14267	14286	0	TCAGAGAAAACAGTCACCGA
399931	3-14-3	142	14404	14423	0	TCATTTTAGAGACAGGAAGC
399932	3-14-3	113	14441	14460	0	GAATAACAGTGATGTCTGGC
399933	3-14-3	138	14494	14513	0	TCACAGCTCACCGAGTCTGC
399934	3-14-3	98	14524	14543	0	AGTGTAATAAAGCCCCTA
399935	3-14-3	96	14601	14620	0	AGGACCCAAGTCATCCTGCT
399936	3-14-3	124	14631	14650	0	GGCCATCAGCTGGCAATGCT

399937	3-14-3	133	14675	14694	0	TAGACAAGGAAAGGGAGGCC
399938	3-14-3	103	14681	14700	0	ATTTCATAGACAAGGAAAGG
399939	3-14-3	155	14801	14820	0	CTTATAGTTAACACACAGAA
399943	3-14-3	102	5590	5609	0	ATGTGCAGAGATCAATCACA
399944	3-14-3	127	10633	10652	0	GGTGGTAATTTGTACAGCA
399945	3-14-3	84	11308	11327	0	AAGGTCACACAGTTAAGAGT
399946	3-14-3	157	18561	18580	0	AGGAACAAAGCCAAGGTCAC
399947	3-14-3	126	22292	22311	0	GGTGCATAAGGAGAAAGAGA
399948	3-14-3	147	24858	24877	0	TGAGTTCATTTAAGAGTGGA
399949	3-14-3	8	2556	2575	0	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC
399950	3-14-3	12	6543	6562	0	GGATCTTGGTGAGGTATCCC
399951	3-14-3	13	6552	6571	0	AGACATGCAGGATCTTGGTG
399952	3-14-3	16	6588	6607	0	TCATCTTCACCAGGAAGCCA
399953	3-14-3	20	14896	14915	0	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA
399954	3-14-3	22	14922	14941	0	GCCCTCGATTTCCCGGTGGT
399955	3-14-3	23	14936	14955	0	GTGACCATGACCCTGCCCTC
399956	3-14-3	27	15269	15288	0	TGACCACCCCTGCCAGGTGG
399957	3-14-3	30	15339	15358	0	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC
399958	3-14-3	35	19971	19990	0	AGTTGGTCCCCAAAGTCCCC
399959	3-14-3	37	19988	20007	0	GTCCACACAGCGGCCAAAGT
399960	3-14-3	40	20036	20055	0	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC
399961	3-14-3	41	20047	20066	0	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC
399963	3-14-3	43	20635	20654	0	GGCAGACAGCATCATGGCTG
399964	3-14-3	44	20683	20702	0	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC
399965	3-14-3	46	20696	20715	0	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG
399966	3-14-3	47	20702	20721	0	TGATGACATCTTTGGCAGAG
399967	3-14-3	48	20709	20728	0	GCCTCATTGATGACATCTTT
399968	3-14-3	49	20721	20740	0	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
399969	3-14-3	51	20740	20759	0	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT
399970	3-14-3	53	21091	21110	0	CTGCAAAACAGCTGCCAACC
399971	3-14-3	55	21186	21205	0	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC
399972	3-14-3	56	21192	21211	0	TCCTGGAGAAACTGGAGCAG
399973	3-14-3	61	24100	24119	0	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
399974	3-14-3	63	26222	26241	0	AACCATTTTAAAGCTCAGCC
399975	3-14-3	65	26316	26335	0	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA
399976	3-14-3	122	26389	26408	0	GGAGGGAGCTTCCTGGCACC
399977	3-14-3	71	26713	26732	0	TCTGGCTAGATGCCATCCAG
399978	3-14-3	73	26795	26814	0	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT
399979	3-14-3	135	26801	26820	0	TAGCACAGCCTGGCATAGAG
399980	3-14-3	74	27040	27059	0	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT
399981	3-14-3	77	27284	27303	0	ACCCAAAAGATAAATGTCTG
399982	3-14-3	99	27357	27376	0	ATAAATATCTTCAAGTTACA
399983	3-14-3	100	13746	13765	0	ATCTCAGGACAGGTGAGCAA
399984	3-14-3	116	13760	13779	0	GAGTAGAGATTCTCATCTCA
399985	3-14-3	117	13828	13847	0	GAGTCTTCTGAAGTGCCATC
399986	3-14-3	81	13903	13922	0	AAGCAGGGCCTCAGGTGGAA
399987	3-14-3	83	13986	14005	0	AAGGAAGACTTCAGGCAGGT
399988	3-14-3	137	14112	14131	0	TAGGGAGAGCTCACAGATGC
399989	3-14-3	92	14397	14416	0	AGAGACAGGAAGCTGCAGCT
399990	3-14-3	82	14670	14689	0	AAGGAAAGGGAGGCCTAGAG
399991	3-14-3	156	14809	14828	0	AAGTCAACCTTATAGTTAAC
399993	3-14-3	107	3056	3075	0	CCCACTATAATGGCAAGCCC
399994	3-14-3	80	4306	4325	0	AACCCAGTTCTAATGCACCT
399995	3-14-3	106	5140	5159	0	CCAGTCAGAGTAGAACAGAG

399996	3-14-3	121	5599	5618	0	GGAGCCTACATGTGCAGAGA
399997	3-14-3	94	5667	5686	0	AGCATGGCACCAGCATCTGC
399998	3-14-3	108	6652	6671	0	CCCAGCCCTATCAGGAAGTG
399999	3-14-3	144	7099	7118	0	TGACATCCAGGAGGGAGGAG
400000	3-14-3	91	7556	7575	0	AGACTGATGGAAGGCATTGA
400001	3-14-3	131	7565	7584	0	GTGTTGAGCAGACTGATGGA
400002	3-14-3	145	8836	8855	0	TGACATCTTGTCTGGGAGCC
400003	3-14-3	90	8948	8967	0	AGACTAGGAGCCTGAGTTTT
400004	3-14-3	125	9099	9118	0	GGCCTGCAGAAGCCAGAGAG
400005	3-14-3	148	10252	10271	0	TGGCAGCAACTCAGACATAT
400006	3-14-3	79	11472	11491	0	AAATGCAGGGCTAAAATCAC
400007	3-14-3	88	12715	12734	0	ACTGGATACATTGGCAGACA
400008	3-14-3	111	12928	12947	0	CTAGAGGAACCACTAGATAT
400009	3-14-3	86	15471	15490	0	ACAGCATTCTTGTTAGGAG
400010	3-14-3	97	16134	16153	0	AGTCAAGCTGCTGCCCAGAG
400011	3-14-3	120	16668	16687	0	GCTAGTTATTAAGCACCTGC
400012	3-14-3	150	17267	17286	0	TGTGAGCTCTGGCCCAGTGG
400013	3-14-3	115	18377	18396	0	GAGTAAGGCAGGTTACTCTC
400014	3-14-3	134	18408	18427	0	TAGATGTGACTAACATTTAA
400015	3-14-3	105	19203	19222	0	CACATTAGCCTTGCTCAAGT
400016	3-14-3	151	19913	19932	0	TGTGATGACCTGGAAAGGTG
400017	3-14-3	158	20100	20119	0	GTGGTGACTTACCAGCCACG
400018	3-14-3	109	20188	20207	0	CCCCTGCACAGAGCCTGGCA
400019	3-14-3	141	20624	20643	0	TCATGGCTGCAATGCCTGGT
400020	3-14-3	93	20995	21014	0	AGAGAGGAGGGCTTAAAGAA
400021	3-14-3	95	21082	21101	0	AGCTGCCAACCTGCAAAAAG
400022	3-14-3	143	21481	21500	0	TGAAAATCCATCCAGCACTG
400023	3-14-3	89	21589	21608	0	AGAACCATGGAGCACCTGAG
400024	3-14-3	123	21696	21715	0	GGCACTGCCCTTCCACCAAA
400025	3-14-3	118	24907	24926	0	GCACCATCCAGACCAGAATC
400026	3-14-3	114	25413	25432	0	GAGAGGTTTCCAGATCCAGGCC
405604	3-14-3	236	15257	15276	0	CCAGGTGGGTGCCATGACTG
405641	3-14-3	373	21183	21202	0	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC
410574	3-14-3	184	6534	6553	0	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA
410575	3-14-3	185	6535	6554	0	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC
410576	3-14-3	186	6536	6555	0	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG
410577	3-14-3	187	6538	6557	0	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG
410578	3-14-3	188	6539	6558	0	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC
410579	3-14-3	189	6540	6559	0	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG
410580	3-14-3	190	6541	6560	0	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG
410581	3-14-3	191	6542	6561	0	GATCTTGGTGAGGTATCCCC
410582	3-14-3	192	6544	6563	0	AGGATCTTGGTGAGGTATCC
410583	3-14-3	243	15291	15310	0	GCCACGCCGGCATCCCCGGCC
410584	3-14-3	244	15292	15311	0	GGCCACGCCGGCATCCCCGGC
410585	3-14-3	245	15293	15312	0	TGGCCACGCCGGCATCCCCGG
410586	3-14-3	246	15294	15313	0	TTGGCCACGCCGGCATCCCCG
410587	3-14-3	247	15295	15314	0	CTTGGCCACGCCGGCATCCCC
410588	3-14-3	248	15296	15315	0	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
410589	3-14-3	249	15297	15316	0	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
410590	3-14-3	250	15299	15318	0	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
410591	3-14-3	251	15300	15319	0	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
410592	3-14-3	252	15301	15320	0	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
410593	3-14-3	253	15302	15321	0	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
410594	3-14-3	254	15303	15322	0	CTGGCACCCTTGGCCACGCC

410595	3-14-3	255	15304	15323	0	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC
410596	3-14-3	348	20719	20738	0	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
410597	3-14-3	349	20720	20739	0	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
410598	3-14-3	350	20722	20741	0	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
410599	3-14-3	351	20723	20742	0	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
410600	3-14-3	352	20724	20743	0	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
410601	3-14-3	353	20725	20744	0	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
410602	3-14-3	354	20727	20746	0	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
410603	3-14-3	355	20728	20747	0	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
410604	3-14-3	356	20729	20748	0	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
410605	3-14-3	376	22133	22152	0	CACCTGGCAATGGCGTAGAC
410606	3-14-3	377	22134	22153	0	GCACCTGGCAATGGCGTAGA
410607	3-14-3	378	22135	22154	0	AGCACCTGGCAATGGCGTAG
410608	3-14-3	379	22136	22155	0	CAGCACCTGGCAATGGCGTA
410609	3-14-3	380	22137	22156	0	GCAGCACCTGGCAATGGCGT
410610	3-14-3	381	22138	22157	0	GGCAGCACCTGGCAATGGCG
410611	3-14-3	382	22139	22158	0	AGGCAGCACCTGGCAATGGC
410612	3-14-3	383	22140	22159	0	CAGGCAGCACCTGGCAATGG
410613	3-14-3	384	22141	22160	0	GCAGGCAGCACCTGGCAATG
410614	3-14-3	385	22143	22162	0	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA
410615	3-14-3	388	22199	22218	0	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC
410616	3-14-3	389	22200	22219	0	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG
410617	3-14-3	390	22201	22220	0	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA
410618	3-14-3	391	22202	22221	0	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC
410619	3-14-3	392	22203	22222	0	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT
410620	3-14-3	393	22205	22224	0	ACACGGGTCCCCATGCTGGC
410621	3-14-3	394	22206	22225	0	GACACGGGTCCCCATGCTGG
410622	3-14-3	395	22207	22226	0	GGACACGGGTCCCCATGCTG
410623	3-14-3	396	22208	22227	0	TGGACACGGGTCCCCATGCT
410624	3-14-3	397	22209	22228	0	GTGGACACGGGTCCCCATGC
410625	3-14-3	398	22210	22229	0	AGTGGACACGGGTCCCCATG
410626	3-14-3	399	22211	22230	0	CAGTGGACACGGGTCCCCAT
410627	3-14-3	400	22212	22231	0	GCAGTGGACACGGGTCCCCA
410628	3-14-3	401	22213	22232	0	GGCAGTGGACACGGGTCCCC
410629	3-14-3	402	22214	22233	0	TGGCAGTGGACACGGGTCCC
410630	3-14-3	403	22215	22234	0	GTGGCAGTGGACACGGGTCC
410631	3-14-3	404	22216	22235	0	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC
410632	3-14-3	405	22217	22236	0	TGGTGGCAGTGGACACGGGT
410633	3-14-3	411	24096	24115	0	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
410634	3-14-3	412	24097	24116	0	GACTTTGCATTCCAGACCTG
410635	3-14-3	413	24098	24117	0	TGACTTTGCATTCCAGACCT
410636	3-14-3	414	24099	24118	0	TTGACTTTGCATTCCAGACC
410637	3-14-3	419	26112	26131	0	CAGATGGCAACGGCTGTCAC
410638	3-14-3	420	26113	26132	0	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
410639	3-14-3	421	26114	26133	0	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
410640	3-14-3	422	26115	26134	0	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
410641	3-14-3	423	26116	26135	0	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
410642	3-14-3	424	26118	26137	0	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
410643	3-14-3	425	26119	26138	0	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
410644	3-14-3	426	26120	26139	0	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
410645	3-14-3	427	26121	26140	0	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
410646	3-14-3	428	26122	26141	0	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA



在某些實施例中，寬間隙反義化合物靶向PCSK9核酸。

在某些該等實施例中，寬間隙反義化合物靶向SEQ ID NO: 2。在某些該等實施例中，表6中所說明之核苷酸序列具有2-13-5寬間隙基元。表9說明具有2-13-5基元、靶向SEQ ID NO: 2的寬間隙反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

**表9：具有2-13-5基元、靶向SEQ ID NO: 2的間隙聚合體反義化合物**

Isis No	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 2之5'靶點	SEQ ID NO: 2之3'靶點	錯配	序列(5'-3')
410647	2-13-5	184	6534	6553	0	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA
410648	2-13-5	185	6535	6554	0	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC
410649	2-13-5	186	6536	6555	0	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG
410650	2-13-5	11	6537	6556	0	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG
410651	2-13-5	187	6538	6557	0	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG
410652	2-13-5	188	6539	6558	0	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC
410653	2-13-5	189	6540	6559	0	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG
410654	2-13-5	190	6541	6560	0	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG
410655	2-13-5	191	6542	6561	0	GATCTTGGTGAGGTATCCCC
410656	2-13-5	12	6543	6562	0	GGATCTTGGTGAGGTATCCC
410657	2-13-5	192	6544	6563	0	AGGATCTTGGTGAGGTATCC
410658	2-13-5	243	15291	15310	0	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
410659	2-13-5	244	15292	15311	0	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
410660	2-13-5	245	15293	15312	0	TGGCCACGCCGGCATCCCGG
410661	2-13-5	246	15294	15313	0	TTGGCCACGCCGGCATCCCG
410662	2-13-5	247	15295	15314	0	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
410663	2-13-5	248	15296	15315	0	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
410664	2-13-5	249	15297	15316	0	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
410665	2-13-5	28	15298	15317	0	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
410666	2-13-5	250	15299	15318	0	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
410667	2-13-5	251	15300	15319	0	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
410668	2-13-5	252	15301	15320	0	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
410669	2-13-5	253	15302	15321	0	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
410670	2-13-5	254	15303	15322	0	CTGGCACCCTTGGCCACGCC
410671	2-13-5	255	15304	15323	0	GCTGGCACCCTTGGCCACGC
410672	2-13-5	348	20719	20738	0	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
410673	2-13-5	349	20720	20739	0	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
410674	2-13-5	49	20721	20740	0	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
410675	2-13-5	350	20722	20741	0	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT



410676	2-13-5	351	20723	20742	0	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
410677	2-13-5	352	20724	20743	0	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
410678	2-13-5	353	20725	20744	0	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
410679	2-13-5	50	20726	20745	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
410680	2-13-5	354	20727	20746	0	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
410681	2-13-5	355	20728	20747	0	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
410682	2-13-5	356	20729	20748	0	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
410683	2-13-5	376	22133	22152	0	CACCTGGCAATGGCGTAGAC
410684	2-13-5	377	22134	22153	0	GCACCTGGCAATGGCGTAGA
410685	2-13-5	378	22135	22154	0	AGCACCTGGCAATGGCGTAG
410686	2-13-5	379	22136	22155	0	CAGCACCTGGCAATGGCGTA
410687	2-13-5	380	22137	22156	0	GCAGCACCTGGCAATGGCGT
410688	2-13-5	381	22138	22157	0	GGCAGCACCTGGCAATGGCG
410689	2-13-5	382	22139	22158	0	AGGCAGCACCTGGCAATGGC
410690	2-13-5	383	22140	22159	0	CAGGCAGCACCTGGCAATGG
410691	2-13-5	384	22141	22160	0	GCAGGCAGCACCTGGCAATG
410692	2-13-5	58	22142	22161	0	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT
410693	2-13-5	385	22143	22162	0	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA
410694	2-13-5	388	22199	22218	0	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC
410695	2-13-5	389	22200	22219	0	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG
410696	2-13-5	390	22201	22220	0	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA
410697	2-13-5	391	22202	22221	0	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC
410698	2-13-5	392	22203	22222	0	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT
410699	2-13-5	59	22204	22223	0	CACGGGTCCCCATGCTGGCC
410700	2-13-5	393	22205	22224	0	ACACGGGTCCCCATGCTGGC
410701	2-13-5	394	22206	22225	0	GACACGGGTCCCCATGCTGG
410702	2-13-5	395	22207	22226	0	GGACACGGGTCCCCATGCTG
410703	2-13-5	396	22208	22227	0	TGGACACGGGTCCCCATGCT
410704	2-13-5	397	22209	22228	0	GTGGACACGGGTCCCCATGC
410705	2-13-5	398	22210	22229	0	AGTGGACACGGGTCCCCATG
410706	2-13-5	399	22211	22230	0	CAGTGGACACGGGTCCCCAT
410707	2-13-5	400	22212	22231	0	GCAGTGGACACGGGTCCCCA
410708	2-13-5	401	22213	22232	0	GGCAGTGGACACGGGTCCCC
410709	2-13-5	402	22214	22233	0	TGGCAGTGGACACGGGTCCC
410710	2-13-5	403	22215	22234	0	GTGGCAGTGGACACGGGTCC
410711	2-13-5	404	22216	22235	0	GGTGGCAGTGGACACGGGTG
410712	2-13-5	405	22217	22236	0	TGGTGGCAGTGGACACGGGT
410713	2-13-5	60	24095	24114	0	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
410714	2-13-5	411	24096	24115	0	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
410715	2-13-5	412	24097	24116	0	GACTTTGCATTCCAGACCTG
410716	2-13-5	413	24098	24117	0	TGACTTTGCATTCCAGACCT
410717	2-13-5	414	24099	24118	0	TTGACTTTGCATTCCAGACC
410718	2-13-5	61	24100	24119	0	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
410719	2-13-5	419	26112	26131	0	CAGATGGCAACGGCTGTCAC
410720	2-13-5	420	26113	26132	0	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
410721	2-13-5	421	26114	26133	0	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
410722	2-13-5	422	26115	26134	0	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
410723	2-13-5	423	26116	26135	0	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
410724	2-13-5	62	26117	26136	0	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
410725	2-13-5	424	26118	26137	0	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
410726	2-13-5	425	26119	26138	0	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
410727	2-13-5	426	26120	26139	0	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
410728	2-13-5	427	26121	26140	0	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
410729	2-13-5	428	26122	26141	0	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA

在某些實施例中，寬間隙反義化合物靶向PCSK9核酸。

在某些該等實施例中，寬間隙反義化合物靶向SEQ ID NO: 2。在某些該等實施例中，表6中所說明之核苷酸序列具有3-13-4寬間隙基元。表10說明具有3-13-4基元、靶向SEQ ID NO: 2的寬間隙反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

**表 10：具有 3-13-4 基元、靶向 SEQ ID NO: 2 的間隙聚合體反義化合物**

Isis No	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 2之 5'靶點	SEQ ID NO: 2之 3'靶點	錯配	序列(5'-3')
405526	3-13-4	236	15257	15276	0	CCAGGTGGGTGCCATGACTG
405557	3-13-4	50	20726	20745	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
405564	3-13-4	373	21183	21202	0	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC

以下實施例闡述PCSK9核酸之靶區域。亦說明靶向靶區域之反義化合物之實例。應瞭解各SEQ ID NO中所示之序列獨立於對糖部分、核苷間鍵結或核鹼基之任何修飾。因此，由SEQ ID NO定義之反義化合物可獨立地包含對糖部分、核苷間鍵結或核鹼基之一或多個修飾。由Isis編號(Isis No)描述之反義化合物指示核鹼基序列與基元之組合。

在某些實施例中，反義化合物靶向PCSK9核酸中之一區段。在某些實施例中，該等化合物共同含有至少一個8核苷酸核心序列。在某些實施例中，該等共有至少一個8核

苷酸核心序列的化合物靶向SEQ ID NO. 2中之以下核苷酸區域：2274-2400、2274-2575、2433-2570、2433-2579、2549-2575、2552-2579、2585-2638、2605-2638、3056-3075、4150-5159、4306-4325、5590-5618、5667-5686、6444-6463、6482-6518、6492-6518、6528-6555、6528-6623、6534-6561、6535-6562、6536-6563、6537-6563、6538-6565、6539-6565、6540-6567、6541-6567、6542-6569、6546-6573、6557-6584、6575-6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-8967、9099-9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、9207-9235、9209-9235、10252-10271、10633-10652、11308-11491、12715-12734、12928-12947、13681-13700、13746-13779、13816-13847、13903-13945、13977-14141、14179-14198、14267-14286、14397-14423、14441-14460、14494-14513、14494-14543、14524-14543、14601-14650、14670-14700、14675-14700、14801-14828、14877-14912、14877-14915、14877-14973、14916-14943、14916-14973、14925-14951、14934-14963、14946-14973、14979-14998、15254-15280、15254-15328、15264-15290、15279-15305、15291-15318、15292-15319、15293-15320、15294-15321、15294-15321、15295-15322、15296-15323、15297-15323、15298-15323、15299-15323、15300-15323、15301-15328、15330-15355、

15330-15490 、 15339-15366 、 15358-15490 、 16134-  
16153 、 16668-16687 、 17267-17286 、 18377-18427 、  
18561-18580 、 18591-18618 、 18591-18646 、 18591-  
18668 、 18695-18746 、 18705-18730 、 18709-18736 、  
18719-18746 、 19203-20080 、 19931-19952 、 19954-  
19981 、 19964-19990 、 19973-19999 、 19982-20009 、  
19992-20016 、 20016-20042 、 20025-20052 、 20036-  
20062 、 20045-20070 、 20100-20119 、 20188-20207 、  
20624-20650 、 20624-20759 、 20629-20804 、 20633-  
20660 、 20635-20781 、 20643-20662 、 20657-20676 、  
20670-20697 、 20680-20706 、 20683-20781 、 20689-  
20715 、 20698-20725 、 20709-20736 、 20717-20744 、  
20718-20745 、 20719-20746 、 20720-20747 、 20721-  
20748 、 20722-20749 、 20727-20752 、 20735-20759 、  
20762-21014 、 20785-21014 、 21082-21107 、 21082-  
21152 、 21091-21114 、 21118-21144 、 21127-21152 、 21181-  
21209 、 21181-21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、  
21589-21608 、 21692-21719 、 22000-22227 、 22096-  
22115 、 22096-22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、  
22133-22163 、 22134-22161 、 22135-22162 、 22136-  
22163 、 22137-22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、  
22199-22226 、 22199-22227 、 22200-22227 、 22201-  
22228 、 22202-22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、  
22205-22232 、 22206-22233 、 22207-22234 、 22208-

22235 、 22209-22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、  
22211-22236 、 22212-22239 、 22292-22311 、 23985-  
24054 、 24035-24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、  
24907-24926 、 25413-25432 、 25994-26013 、 26112-  
26139 、 26112-26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、  
26114-26141 、 26115-26141 、 26116-26141 、 26117-  
26141 、 26117-26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、  
26132-26151 、 26142-26161 、 26217-26241 、 26311-  
26335 、 26389-26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、  
26707-26734 、 26707-26736 、 26790-26820 、 27034-  
27263 、 27279-27303 或 27350-27376 。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2274-2400。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2274-2400。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 4 或 5 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2274-2400 的反義化合物係選自 ISIS 第 395149 號、第 399871 號、第 395150 號或第 399872 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2274-2575。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2274-2575。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 4、5、6、7、8、159、160、162、163、164、165、166、167、168 或 169 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之

核苷酸 2274-2575 的反義化合物係選自 ISIS 第 395149 號、第 399871 號、第 395150 號、第 399872 號、第 410742 號、第 405999 號、第 395151 號、第 399873 號、第 405861 號、第 405862 號、第 405863 號、第 405864 號、第 395152 號、第 399874 號、第 405865 號、第 405866 號、第 405867 號、第 405868 號、第 399793 號或第 399949 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2433-2570。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2433-2570。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 6、7、159、160、162、163、164、165、166 或 167 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2433-2570 的反義化合物係選自 ISIS 第 395151 號、第 395152 號、第 399873 號、第 399874 號、第 405861 號、第 405862 號、第 405863 號、第 405864 號、第 405865 號、第 405866 號、第 405999 號或第 410742 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2433-2579。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2433-2579。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 6、7、8、159、160、162、163、164、165、166、167、168、169 或 170 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2433-2579 的反義化合物係選自 ISIS 第 395151 號、第 395152 號、第 399793 號、第 399873 號、第 399874 號、第

399949 號、第 405861 號、第 405862 號、第 405863 號、第 405864 號、第 405865 號、第 405866 號、第 405867 號、第 405868 號、第 405999 號、第 410742 號或第 410743 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2549-2575。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2549-2575。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 7、8、166、167、168 或 169 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2549-2575 的反義化合物係選自 ISIS 第 395152 號、第 399793 號、第 399874 號、第 399949 號、第 405865 號、第 405866 號、第 405867 號或第 405868 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2552-2579。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2552-2579。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 8、168、169 或 170 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2552-2579 的反義化合物係選自 ISIS 第 399793 號、第 399949 號、第 405867 號、第 405868 號或第 410743 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2585-2638。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 2585-2638。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 9、171 或 172 的核

苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸2585-2638的反義化合物係選自ISIS第395153號、第399875號、第410744號或第410745號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸2605-2638。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸2605-2638。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 8、168或169的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸2605-2638的反義化合物係選自ISIS第410745號、第395153號或第399875號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸3056-3075。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸3056-3075。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 107的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸3056-3075的反義化合物係選自ISIS第399837號或第399993號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸4150-5159。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸4150-5159。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 106的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸4150-5159的反義化合物係選自ISIS第399839號或第399995號。



在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸4306-4325。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸4306-4325。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 80的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸4306-4325的反義化合物係選自ISIS第399838號或第399994號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸5590-5618。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸5590-5618。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 102或121的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸5590-5618的反義化合物係選自ISIS第395221號、第399840號、第399943號或第399996號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸5667-5686。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸5667-5686。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 94的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸5667-5686的反義化合物係選自ISIS第399841號或第399997號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸6444-6463。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6444-6463。在某些實施例中，靶向PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 176 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6444-6463 的反義化合物係選自 ISIS 第 410746 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6482-6518。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6482-6518。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 10、177、178、179、180 或 181 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6482-6518 的反義化合物係選自 ISIS 第 395154 號、第 399876 號、第 406003 號、第 406004 號、第 406005 號、第 406006 或 410747 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6492-6518。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6492-6518。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 10、178、179、180 或 181 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6492-6518 的反義化合物係選自 ISIS 第 395154 號、第 399876 號、第 406003 號、第 406004 號、第 406005 號或第 406006 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6528-6555。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6528-6555。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 182、183、184、185 或 186 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ

ID NO: 2之核苷酸6528-6555的反義化合物係選自ISIS第406007號、第410529號、第410530號、第410531號、第410574號、第410575號、第410576號、第410647號、第410648號、第410649號或第410748號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸6528-6623。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6528-6623。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 11、12、13、13、14、15、16、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206或207的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6528-6623的反義化合物係選自ISIS第395155號、第395156號、第395157號、第399794號、第399795號、第399796號、第399877號、第399878號、第399879號、第399950號、第399951號、第399952號、第406007號、第406008號、第406009號、第406010號、第406011號、第406012號、第406013號、第406014號、第406015號、第406016號、第406017號、第406018號、第406019號、第406020號、第410529號、第410530號、第410531號、第410532號、第410533號、第410534號、第410535號、第410574號、第410575號、第410576號、第410577號、第410578號、第410579號、第410580號、第410581號、第410582號、第410647號、第410648號、第

410649 號、第 410650 號、第 410651 號、第 410652 號、第 410653 號、第 410654 號、第 410655 號、第 410656 號、第 410657 號、第 410730 號、第 410731 號、第 410748 號、第 410749 號或第 410750 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6534-6561。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6534-6561。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 11、184、185、186、187、188、189、190 或 191 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6534-6561 的反義化合物係選自 ISIS 第 395155 號、第 399877 號、第 406008 號、第 406009 號、第 410529 號、第 410530 號、第 410531 號、第 410532 號、第 410533 號、第 410534 號、第 410574 號、第 410575 號、第 410576 號、第 410577 號、第 410578 號、第 410579 號、第 410580 號、第 410581 號、第 410647 號、第 410648 號、第 410649 號、第 410650 號、第 410651 號、第 410652 號、第 410653 號、第 410654 號或第 410655 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6535-6562。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6535-6562。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 11、12、185、186、187、188、189、190 或 191 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6535-6562 的反

義化合物係選自 ISIS 第 395155 號、第 399794 號、第 399877 號、第 399950 號、第 406008 號、第 406009 號、第 410530 號、第 410531 號、第 410532 號、第 410533 號、第 410534 號、第 410575 號、第 410576 號、第 410577 號、第 410578 號、第 410579 號、第 410580 號、第 410581 號、第 410648 號、第 410649 號、第 410650 號、第 410651 號、第 410652 號、第 410653 號、第 410654 號、第 410655 號或第 410656 號。

在 某 些 實 施 例 中 ， 靶 區 域 為 SEQ ID NO: 2 之 核 苷 酸 6536-6563。在 某 些 實 施 例 中 ， 反 義 化 合 物 靶 向 SEQ ID NO: 2 之 核 苷 酸 6536-6563。在 某 些 實 施 例 中 ， 靶 向 PCSK9 核 酸 之 反 義 化 合 物 包 含 選 自 SEQ ID NO: 11、12、186、187、188、189、190、191 或 192 的 核 苷 酸 序 列。在 某 些 該 等 實 施 例 中 ， 靶 向 SEQ ID NO: 2 之 核 苷 酸 6536-6563 的 反 義 化 合 物 係 選 自 ISIS 第 395155 號、第 399794 號、第 399877 號、第 399950 號、第 406008 號、第 406009 號、第 410531 號、第 410532 號、第 410533 號、第 410534 號、第 410535 號、第 410576 號、第 410577 號、第 410578 號、第 410579 號、第 410580 號、第 410581 號、第 410582 號、第 410649 號、第 410650 號、第 410651 號、第 410652 號、第 410653 號、第 410654 號、第 410655 號、第 410656 號或第 410657 號。

在 某 些 實 施 例 中 ， 靶 區 域 為 SEQ ID NO: 2 之 核 苷 酸 6537-6563。在 某 些 實 施 例 中 ， 反 義 化 合 物 靶 向 SEQ ID

NO: 2之核苷酸6537-6563。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 11、12、187、188、189、190、191或192的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6537-6563的反義化合物係選自ISIS第395155號、第399794號、第399877號、第399950號、第406008號、第406009號、第410532號、第410533號、第410534號、第410535號、第410577號、第410578號、第410579號、第410580號、第410581號、第410582號、第410650號、第410651號、第410652號、第410653號、第410654號、第410655號、第410656號或第410657號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸6538-6565。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6538-6565。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 12、187、188、189、190、191、192或193的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6538-6565的反義化合物係選自ISIS第399794號、第399950號、第406008號、第406009號、第406010號、第410532號、第410533號、第410534號、第410535號、第410577號、第410578號、第410579號、第410580號、第410581號、第410582號、第410651號、第410652號、第410653號、第410654號、第410655號、第410656號或第410657號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸

6539-6565。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6539-6565。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 12、188、189、190、191、192 或 193 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6539-6565 的反義化合物係選自 ISIS 第 399794 號、第 399950 號、第 406008 號、第 406009 號、第 406010 號、第 410533 號、第 410534 號、第 410535 號、第 410578 號、第 410579 號、第 410580 號、第 410581 號、第 410582 號、第 410652 號、第 410653 號、第 410654 號、第 410655 號、第 410656 號或第 410657 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6540-6567。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6540-6567。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 12、189、190、191、192、193 或 194 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6540-6567 的反義化合物係選自 ISIS 第 399794 號、第 399950 號、第 406009 號、第 406010 號、第 406011 號、第 410533 號、第 410534 號、第 410535 號、第 410579 號、第 410580 號、第 410581 號、第 410582 號、第 410653 號、第 410654 號、第 410655 號、第 410656 號或第 410657 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6541-6567。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6541-6567。在某些實施例中，靶向 PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 12、190、191、192、193 或 194 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6541-6567 的反義化合物係選自 ISIS 第 399794 號、第 399950 號、第 406009 號、第 406010 號、第 406011 號、第 410534 號、第 410535 號、第 410580 號、第 410581 號、第 410582 號、第 410654 號、第 410655 號、第 410656 號或第 410657 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6542-6569。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6542-6569。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 12、191、192、193、194 或 195 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6542-6569 的反義化合物係選自 ISIS 第 399794 號、第 399950 號、第 406010 號、第 406011 號、第 406012 號、第 410534 號、第 410535 號、第 410581 號、第 410582 號、第 410655 號、第 410656 號或第 410657 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6546-6573。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6546-6573。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 13、193、194、195 或 196 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6546-6573 的反義化合物係選自 ISIS 第 399795 號、第 399951 號、第 406010 號、第 406011 號、第



406012號或第406013號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸6557-6584。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6557-6584。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 14、197或198之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6557-6584的反義化合物係選自ISIS第395156號、第399878號、第410749號或第410750號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸6575-6602。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6575-6602。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 15或198之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6575-6602的反義化合物係選自ISIS第395157號、第399879號或第410750號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸6585-6611。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6585-6611。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 16、199、200或201的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸6585-6611的反義化合物係選自ISIS第399796號、第399952號、第406014號、第406015號或第406016號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸

6594-6621。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6594-6621。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 202、203、204、205 或 206 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6594-6621 的反義化合物係選自 ISIS 第 406017 號、第 406018 號、第 406019 號、第 406020 號或第 410730 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6596-6623。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6596-6623。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 203、204、205、206 或 207 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6596-6623 的反義化合物係選自 ISIS 第 406017 號、第 406018 號、第 406019 號、第 406020 號或第 410731 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6652-6671。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6652-6671。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 108 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 6652-6671 的反義化合物係選自 ISIS 第 399842 號或第 399998 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 7099-7118。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID

NO: 2之核苷酸7099-7118。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 114的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸7099-7118的反義化合物係選自ISIS第399843號或第399999號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸7556-7584。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸7556-7584。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 91或131的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸7556-7584的反義化合物係選自ISIS第399844號、第399845號、第400000號或第400001號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸8836-8855。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸8836-8855。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 145的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸8836-8855的反義化合物係選自ISIS第399846號或第400002號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸8948-8967。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸8948-8967。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 90的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸

8948-8967的反義化合物係選自ISIS第399847號或第400003號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸9099-9118。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸9099-9118。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 125的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸9099-9118的反義化合物係選自ISIS第399848號或第400004號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸9099-9168。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸9099-9168。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 17、125或209之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸9099-9168的反義化合物係選自ISIS第395158號、第399848號、第399880號、第400004號或第410752號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸9130-9168。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸9130-9168。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 17的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸9130-9168的反義化合物係選自ISIS第395158號或第399880號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸

9207-9233。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 9207-9233。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 18、210、211、212 或 213 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 9207-9233 的反義化合物係選自 ISIS 第 395159 號、第 399881 號、第 406021 號、第 406022 號、第 406023 號或第 406024 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 9207-9235。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 9207-9235。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 18、210、211、212、213 或 214 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 9207-9235 的反義化合物係選自 ISIS 第 395159 號、第 399881 號、第 406021 號、第 406022 號、第 406023 號、第 406024 號或第 410732 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 9209-9235。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 9209-9235。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 18、211、212、213 或 214 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 9209-9235 的反義化合物係選自 ISIS 第 395159 號、第 399881 號、第 406022 號、第 406023 號、第 406024 號或第 410732 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸

10252-10271。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸10252-10271。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 148的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸10252-10271的反義化合物係選自ISIS第399849號或第400005號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸10633-10652。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸10633-10652。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 127的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸10252-10271的反義化合物係選自ISIS第395222號或第399944號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸11308-11491。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸11308-11491。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 79或84的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸11308-11491的反義化合物係選自ISIS第395223號、第399850號、第399945號或第400006號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸12715-12734。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸12715-12734。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 88的核苷

酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸12715-12734的反義化合物係選自ISIS第399851號或第400007號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸12928-12947。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸12928-12947。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 111的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸12928-12947的反義化合物係選自ISIS第399852號或第400008號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸13681-13700。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13681-13700。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 85的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13681-13700的反義化合物係選自ISIS第395201號或第399923號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸13746-13779。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13746-13779。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 100或116的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13746-13779的反義化合物係選自ISIS第399827號、第399828號、第399983號或第399984號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸13816-13847。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13816-13847。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 117或129的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13746-13779的反義化合物係選自ISIS第395202號、第399829號、第399924號或第399985號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸13903-13945。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13903-13945。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 81或110的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13903-13945的反義化合物係選自ISIS第395203號、第399830號、第399925號或第399986號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸13977-14141。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13977-14141。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 83、136、137、140或152的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸13977-14141的反義化合物係選自ISIS第395204號、第395205號、第395206號、第399831號、第399832號、第399926號、第399927號、第399928號、第399987號或第399988號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸



14179-14198。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14179-14198。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 132的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14179-14198的反義化合物係選自ISIS第395207號或第399929號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14267-14286。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14267-14286。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 139的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14267-14286的反義化合物係選自ISIS第395208號或第399930號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14397-14423。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14397-14423。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 92或142的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14397-14423的反義化合物係選自ISIS第395209號、第399833號、第399931號或第399989號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14441-14460。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14441-14460。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 113的核苷

酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14441-14460的反義化合物係選自ISIS第395210號或第399932號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14494-14513。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14494-14513。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 138的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14494-14513的反義化合物係選自ISIS第395211號或第399933號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14494-14543。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14494-14543。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 98或138之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14494-14543的反義化合物係選自ISIS第395211號、第395212號、第399933號或第399934號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14524-14543。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14524-14543。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 98的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14524-14543的反義化合物係選自ISIS第395212號或第399934號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14601-14650。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14601-14650。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 96或124之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14601-14650的反義化合物係選自ISIS第395213號、第395214號、第399935號或第399936號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14670-14700。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14670-14700。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 82、103或133的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14670-14700的反義化合物係選自ISIS第395215號、第395216號、第399834號、第399937號、第399938號或第399990號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14675-14700。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14675-14700。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 103或133的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14675-14700的反義化合物係選自ISIS第395215號、第395216號、第399937號或第399938號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14801-14828。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID

NO: 2之核苷酸14801-14828。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 155或156的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14801-14828的反義化合物係選自ISIS第395217號、第399835號、第399939號或第399991號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之14877-14912。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14877-14912。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 19、215、216或217的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14877-14912的反義化合物係選自ISIS第395160號、第399882號、第406025號、第406026號或第410753號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之14877-14915。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14877-14915。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 19、20、215、216或217的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14877-14915的反義化合物係選自ISIS第395160號、第399797號、第399882號、第399953號、第406025號、第406026號或第410753號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之14877-14973。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14877-14973。在某些實施例中，靶向PCSK9核

酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、24、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232 或 233 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 14877-14973 的反義化合物係選自 ISIS 第 395160 號、第 395161 號、第 395162 號、第 399797 號、第 399798 號、第 399799 號、第 399882 號、第 399883 號、第 399884 號、第 399953 號、第 399954 號、第 399955 號、第 405869 號、第 405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 406025 號、第 406026 號、第 406027 號、第 406028 號、第 406029 號、第 406030 號、第 406031 號、第 406032 號、第 410733 號、第 410753 號或第 410754 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 14916-14943。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 14916-14943。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 21、22、218、219、220、221、222 或 223 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 14916-14943 的反義化合物係選自 ISIS 第 395161 號、第 399798 號、第 399883 號、第 399954 號、第 405869 號、第 405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 405873 號或第 405874 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 14916-14973。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID

NO: 2之核苷酸14916-14973。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 21、22、23、24、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232或223的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14916-14973的反義化合物係選自ISIS第395161號、第395162號、第399798號、第399799號、第399883號、第399884號、第399954號、第399955號、第405869號、第405870號、第405871號、第405872號、第405873號、第405874號、第405875號、第405876號、第406027號、第406028號、第406029號、第406030號、第406031號、第406032號、第410733號或第410754號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14925-14951。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14925-14951。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 224、225、226或227之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14925-14951的反義化合物係選自ISIS第405875號、第405876號、第406027號或第406028號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14934-14963。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14934-14963。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 23、228、

229、230、231或232之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14934-14963的反義化合物係選自ISIS第399799號、第399955號、第406029號、第406030號、第406031號、第406032號或第410733號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14946-14973。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14946-14973。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 24或233之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14946-14973的反義化合物係選自ISIS第395162號、第399884號或第410754號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸14979-14998。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14979-14998。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 25的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸14979-14998的反義化合物係選自ISIS第395163號或第399885號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸15254-15280。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15254-15280。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 235、236或237的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15254-15280的反義化合物係選自ISIS第

405526號、第405604號、第406033號或第410756號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸15254-15328。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15254-15328。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 26、27、28、235、236、237、238、239、240、241、242、243、243、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256或447的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15254-15328的反義化合物係選自ISIS第395164號、第395165號、第399800號、第399886號、第399887號、第399956號、第405526號、第405604號、第405877號、第405878號、第405879號、第405880號、第405881號、第405882號、第405883號、第405884號、第406033號、第406034號、第406035號、第406036號、第406037號、第406038號、第409126號、第410536號、第410537號、第410538號、第410539號、第410583號、第410584號、第410585號、第410586號、第410587號、第410588號、第410589號、第410590號、第410591號、第410592號、第410593號、第410594號、第410595號、第410658號、第410659號、第410660號、第410661號、第410662號、第410663號、第410664號、第410665號、第410666號、第410667號、第410668號、第410669號、第410670號、第410671號、第410756號、第410757或第410758號。



在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸15264-15290。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15264-15290。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 26、27、238或239的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15264-15290的反義化合物係選自ISIS第395164號、第399800號、第399886號、第399956號、第406034號或第406035號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸15279-15305。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15279-15305。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 240、241或242的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸15279-15305的反義化合物係選自ISIS第406036號、第406037號或第410757號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸15291-15318。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15291-15318。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 28、243、244、245、246、247、248、249、250或447的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15291-15318的反義化合物係選自ISIS第395165號、第399887號、第405877號、第405878號、第405879號、第405880號、第405881號、第406038號、第409126號、第

410536 號、第 410537 號、第 410583 號、第 410584 號、第 410585 號、第 410586 號、第 410587 號、第 410588 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410658 號、第 410659 號、第 410660 號、第 410661 號、第 410662 號、第 410663 號、第 410664 號、第 410665 號或第 410666 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15292-15319。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15292-15319。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、244、245、246、247、248、249、250 或 447 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15292-15319 的反義化合物係選自 ISIS 第 395165 號、第 399887 號、第 405877 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 406038 號、第 409126 號、第 410537 號、第 410584 號、第 410585 號、第 410586 號、第 410587 號、第 410588 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410659 號、第 410660 號、第 410661 號、第 410662 號、第 410663 號、第 410664 號、第 410665 號或第 410666 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15293-15320。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15293-15320。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、245、246、247、248、249、250、251、252 或 447 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸

15293-15320 的反義化合物係選自 ISIS 第 395165 號、第 399887 號、第 405877 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 406038 號、第 409126 號、第 410585 號、第 410586 號、第 410587 號、第 410588 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410660 號、第 410661 號、第 410662 號、第 410663 號、第 410664 號、第 410665 號、第 410666 號、第 410667 號或第 410668 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15294-15321。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15294-15321。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、246、247、248、249、250、251、252、253 或 447 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15294-15321 的反義化合物係選自 ISIS 第 395165 號、第 399887 號、第 405877 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 409126 號、第 410586 號、第 410587 號、第 410588 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410661 號、第 410662 號、第 410663 號、第 410664 號、第 410665 號、第 410666 號、第 410667 號、第 410668 號或第 410669 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15294-15321。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID

NO: 2之核苷酸15294-15321。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 28、246、247、248、249、250、251、252、253或447的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15294-15321的反義化合物係選自ISIS第395165號、第399887號、第405877號、第405878號、第405879號、第405880號、第405881號、第405882號、第405883號、第405884號、第409126號、第410586號、第410587號、第410588號、第410589號、第410590號、第410591號、第410592號、第410593號、第410661號、第410662號、第410663號、第410664號、第410665號、第410666號、第410667號、第410668號或第410669號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸15295-15322。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15295-15322。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 28、247、248、249、250、250、251、252、253、254或447的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15295-15322的反義化合物係選自ISIS第395165號、第399887號、第405878號、第405879號、第405880號、第405881號、第405882號、第405883號、第405884號、第409126號、第410538號、第410587號、第410588號、第410589號、第410590號、第410591號、第410592號、第410593號、第410594號、第410662號、第410663號、第

410664 號、第 410665 號、第 410666 號、第 410667 號、第 410668 號、第 410669 號或第 410670 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15296-15323。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15296-15323。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、248、249、250、251、252、253、254、255 或 447 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15296-15323 的反義化合物係選自 ISIS 第 395165 號、第 399887 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 409126 號、第 410538 號、第 410539 號、第 410588 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410594 號、第 410595 號、第 410663 號、第 410664 號、第 410665 號、第 410666 號、第 410667 號、第 410668 號、第 410669 號、第 410670 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15297-15323。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15297-15323。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、249、250、251、252、253、254、255 或 447 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15297-15323 的反義化合物係選自 ISIS 第 395165 號、第 399887 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883

號、第 405884 號、第 409126 號、第 410538 號、第 410539 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410594 號、第 410595 號、第 410664 號、第 410665 號、第 410666 號、第 410667 號、第 410668 號、第 410669 號、第 410670 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15298-15323。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15298-15323。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、250、251、252、253、254、255 或 447 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15298-15323 的反義化合物係選自 ISIS 第 395165 號、第 399887 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 409126 號、第 410538 號、第 410539 號、第 410590 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410594 號、第 410595 號、第 410665 號、第 410666 號、第 410667 號、第 410668 號、第 410669 號、第 410670 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15299-15323。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15299-15323。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 250、251、252、253、254 或 255 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15299-15323 的反義化合物係選自 ISIS 第 405881 號、第 405882 號、第 405883

號、第 405884 號、第 410538 號、第 410539 號、第 410590 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410594 號、第 410595 號、第 410666 號、第 410667 號、第 410668 號、第 410669 號、第 410670 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15300-15323。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15300-15323。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 251、252、253、254 或 255 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15300-15323 的反義化合物係選自 ISIS 第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 410538 號、第 410539 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410594 號、第 410595 號、第 410667 號、第 410668 號、第 410669 號、第 410670 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15301-15328。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15301-15328。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 252、253、254、255 或 256 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15301-15328 的反義化合物係選自 ISIS 第 405883 號、第 405884 號、第 410538 號、第 410539 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410594 號、第 410595 號、第 410668 號、第 410669 號、第 410670 號、第 410671 號或第 410758 號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸15330-15355。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15330-15355。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 29、257、258或259的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15330-15355的反義化合物係選自ISIS第395166號、第399888號、第406039號、第406040號或第406041號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸15330-15490。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15330-15490。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 29、30、86、257、258、259、260、261、262或263的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15330-15490的反義化合物係選自ISIS第395166號、第399801號、第399853號、第399888號、第399957號、第400009號、第406039號、第406040號、第406041號、第406042號、第406043號、第406044號或第410759號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸15339-15366。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15339-15366。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 30、260、261或262的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸15339-15366的反義化合物係選自ISIS第



399801 號、第 399957 號、第 406042 號、第 406043 號或第 406044 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15358-15490。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15358-15490。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 86 或 263 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 15358-15490 的反義化合物係選自 ISIS 第 399853 號、第 400009 號或第 410759 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 16134-16153。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 16134-16153。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 97 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 16134-16153 的反義化合物係選自 ISIS 第 399854 號或第 400010 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 16668-16687。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 16668-16687。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 120 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 16668-16687 的反義化合物係選自 ISIS 第 399855 號或第 400011 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸

17267-17286。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸17267-17286。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 150的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸17267-17286的反義化合物係選自ISIS第399856號或第400012號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸18377-18427。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18377-18427。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 115或134之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18377-18427的反義化合物係選自ISIS第399857號、第399858號、第400013號或第400014號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸18561-18580。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18561-18580。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 157的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸17267-17286的反義化合物係選自ISIS第395224號或第399946號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸18591-18618。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18591-18618。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 32、266、

267、268或269的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18591-18618的反義化合物係選自ISIS第395168號、第399890號、第405909號、第405910號、第405911號或第406045號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸18591-18646。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18591-18646。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 32、32、266、267、268、269、270、271或272的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18591-18646的反義化合物係選自ISIS第395168號、第399890號、第405909號、第405910號、第405911號、第405912號、第406045號、第410761號或第410762號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸18591-18668。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18591-18668。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 32、266、267、268、269、270、271、272或273的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18591-18668的反義化合物係選自ISIS第395168號、第399890號、第405909號、第405910號、第405911號、第405912號、第406045號、第410761號、第410762號或第410763號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸

18695-18746。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18695-18746。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 33、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284或285之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18695-18746的反義化合物係選自ISIS第395169號、第399891號、第405913號、第405914號、第405915號、第405916號、第405917號、第405918號、第405919號、第405920號、第405921號、第405922號、第410734號或第410764號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸18705-18730。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18705-18730。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 33、275、276或277的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18705-18730的反義化合物係選自ISIS第395169號、第399891號、第405913號、第405914號或第405915號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸18709-18736。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18709-18736。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 276、277、278、279或280的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸18709-18736的反義化合

物係選自 ISIS 第 405914 號、第 405915 號、第 405916 號、第 405917 號或第 410734 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 18719-18746。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 18719-18746。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 281、282、283、284 或 285 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 18719-18746 的反義化合物係選自 ISIS 第 405918 號、第 405919 號、第 405920 號、第 405921 號或第 405922 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 19203-20080。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 19203-20080。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 34、35、36、37、38、39、40、41、105、128、149、151、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317 或 318 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 19203-20080 的反義化合物係選自 ISIS 第 395170 號、第 395171 號、第 395172 號、第 395173 號、第 395174 號、第 395175 號、第 399802 號、第 399803 號、第 399804 號、第 399805 號、第 399859 號、第 399860 號、第 399892 號、第 399893 號、第 399894 號、第 399895 號、第 399896 號、第

399897 號、第 399958 號、第 399959 號、第 399960 號、第 399961 號、第 400015 號、第 400016 號、第 405923 號、第 405924 號、第 405925 號、第 405926 號、第 405927 號、第 405928 號、第 405929 號、第 405930 號、第 405931 號、第 405932 號、第 405933 號、第 405934 號、第 405935 號、第 405936 號、第 405937 號、第 405938 號、第 405939 號、第 405940 號、第 405941 號、第 405942 號、第 405943 號、第 405944 號、第 405945 號、第 405946 號、第 405947 號、第 410735 號、第 410736 號、第 410737 號、第 410767 號、第 410768 號或第 410769 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 19931-19952。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 19931-19952。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 149 或 188 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 19931-19952 的反義化合物係選自 ISIS 第 395170 號、第 399892 號或第 405923 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 19954-19981。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 19954-19981。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 34、290、291、292 或 293 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 19954-19981 的反義化合物係選自 ISIS 第 395171 號、第 399893 號、第 405924 號、第 405925

號、第405926號或第410735號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸19964-19990。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸19964-19990。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 35、128、128、294或295的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸19964-19990的反義化合物係選自ISIS第395172號、第399802號、第399894號、第399958號、第405927號或第405928號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸19973-19999。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸19973-19999。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 36、296、297或298的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸19973-19999的反義化合物係選自ISIS第395173號、第399895號、第405929號、第405930號或第405931號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸19982-20009。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸19982-20009。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 37、299、300、301或302的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸19982-20009的反義化合物係選自ISIS第399803號、第399959號、第405932號、第405933

號、第405934號或第405935號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸19992-20016。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸19992-20016。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 38、303或304的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸19992-20016的反義化合物係選自ISIS第395174號、第399896號、第405936號或第410736號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20016-20042。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20016-20042。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 305或306的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 1之核苷酸20016-20042的反義化合物係選自ISIS第405937號或第410768號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20025-20052。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20025-20052。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 39、307、308、309或310的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20025-20052的反義化合物係選自ISIS第395175號、第399897號、第405938號、第405939號、第405940號或第405941號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸



20036-20062。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20036-20062。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 40、311、312、313或314的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20036-20062的反義化合物係選自ISIS第399804號、第399960號、第405942號、第405943號、第405944號或第410737號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20045-20070。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20045-20070。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 41、315、316或317之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20045-20070的反義化合物係選自ISIS第399805號、第399961號、第405945號、第405946號或第405947號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20100-20119。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20100-20119。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 158的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20100-20119的反義化合物係選自ISIS第399861號或第400017號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20188-20207。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID

NO: 2之核苷酸20188-20207。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 109的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20188-20207的反義化合物係選自ISIS第399862號或第400018號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20624-20650。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20624-20650。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 141、320或321的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20624-20650的反義化合物係選自ISIS第399863號、第400019號、第405949號或第405950號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20624-20759。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20624-20759。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 43、44、45、46、47、48、49、50、51、87、141、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358或359之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20624-20759的反義化合物係選自ISIS第395177號、第395178號、第395179號、第399807號、第399808號、第

399809 號、第 399810 號、第 399811 號、第 399812 號、第 399813 號、第 399863 號、第 399899 號、第 399900 號、第 399901 號、第 399963 號、第 399964 號、第 399965 號、第 399966 號、第 399967 號、第 399968 號、第 399969 號、第 400019 號、第 405557 號、第 405885 號、第 405886 號、第 405887 號、第 405888 號、第 405889 號、第 405890 號、第 405891 號、第 405892 號、第 405949 號、第 405950 號、第 405951 號、第 405952 號、第 405953 號、第 405954 號、第 405955 號、第 405956 號、第 405957 號、第 405958 號、第 405959 號、第 405960 號、第 405961 號、第 405962 號、第 405963 號、第 405964 號、第 405965 號、第 405966 號、第 405967 號、第 405968 號、第 405969 號、第 405970 號、第 405971 號、第 405972 號、第 405973 號、第 405974 號、第 408653 號、第 410540 號、第 410596 號、第 410597 號、第 410598 號、第 410599 號、第 410600 號、第 410601 號、第 410602 號、第 410603 號、第 410604 號、第 410672 號、第 410673 號、第 410674 號、第 410675 號、第 410676 號、第 410677 號、第 410678 號、第 410679 號、第 410680 號、第 410681 號、第 410682 號、第 410738 號、第 410739 號、第 410740 號或第 410770 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20629-20804。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20629-20804。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 43、44、

45、46、47、48、49、50、51、87、119、320、321、  
322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、  
332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、  
342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、  
352、353、354、355、356、356、357、358、359或360之  
核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之  
核苷酸20629-20804的反義化合物係選自ISIS第395177號、  
第395178號、第395179號、第395180號、第399807號、第  
399808號、第399809號、第399810號、第399811號、第  
399812號、第399813號、第399899號、第399900號、第  
399901號、第399902號、第399963號、第399964號、第  
399965號、第399966號、第399967號、第399968號、第  
399969號、第405557號、第405885號、第405886號、第  
405887號、第405888號、第405889號、第405890號、第  
405891號、第405892號、第405949號、第405950號、第  
405951號、第405952號、第405953號、第405954號、第  
405955號、第405956號、第405957號、第405958號、第  
405959號、第405960號、第405961號、第405962號、第  
405963號、第405964號、第405965號、第405966號、第  
405967號、第405968號、第405969號、第405970號、第  
405971號、第405972號、第405973號、第405974號、第  
408653號、第410540號、第410596號、第410597號、第  
410598號、第410599號、第410600號、第410601號、第  
410602號、第410603號、第410604號、第410672號、第

410673 號、第 410674 號、第 410675 號、第 410676 號、第 410677 號、第 410678 號、第 410679 號、第 410680 號、第 410681 號、第 410682 號、第 410738 號、第 410739 號、第 410740 號、第 410770 號或第 410771 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20633-20660。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20633-20660。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 43、322、323、324 或 325 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20633-20660 的反義化合物係選自 ISIS 第 399807 號、第 399963 號、第 405951 號、第 405952 號、第 405953 號或第 410738 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20635-20781。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20635-20781。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 43、44、45、46、47、48、49、50、51、87、119、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358 或 359 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20635-20781 的反義化合物係選自 ISIS 第 395177 號、第 395178 號、第 395179 號、第 395180 號、第 399807 號、第 399808 號、第 399809

號、第 399810 號、第 399811 號、第 399812 號、第 399813 號、第 399899 號、第 399900 號、第 399901 號、第 399902 號、第 399963 號、第 399964 號、第 399965 號、第 399966 號、第 399967 號、第 399968 號、第 399969 號、第 405557 號、第 405885 號、第 405886 號、第 405887 號、第 405888 號、第 405889 號、第 405890 號、第 405891 號、第 405892 號、第 405952 號、第 405953 號、第 405954 號、第 405955 號、第 405956 號、第 405957 號、第 405958 號、第 405959 號、第 405960 號、第 405961 號、第 405962 號、第 405963 號、第 405964 號、第 405965 號、第 405966 號、第 405967 號、第 405968 號、第 405969 號、第 405970 號、第 405971 號、第 405972 號、第 405973 號、第 405974 號、第 408653 號、第 410540 號、第 410596 號、第 410597 號、第 410598 號、第 410599 號、第 410600 號、第 410601 號、第 410602 號、第 410603 號、第 410604 號、第 410672 號、第 410673 號、第 410674 號、第 410675 號、第 410676 號、第 410677 號、第 410678 號、第 410679 號、第 410680 號、第 410681 號、第 410682 號、第 410738 號、第 410739 號、第 410740 號或第 410770 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20643-20662。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20643-20662。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 326 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷

酸 20643-20662 的反義化合物係選自 ISIS 第 405954 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20657-20676。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20657-20676。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 327 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20657-20676 的反義化合物係選自 ISIS 第 410770 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20670-20697。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20670-20697。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 328、329、330、331 或 332 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20670-20697 的反義化合物係選自 ISIS 第 405955 號、第 405956 號、第 405957 號、第 405958 號或第 405959 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20680-20706。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20680-20706。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 44、333、334、335 或 336 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20680-20706 的反義化合物係選自 ISIS 第 399808 號、第 399964 號、第 405960 號、第 405961 號、第 405962 或第 410739 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸

20683-20781。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20683-20781。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 44、45、46、47、48、49、50、51、87、119、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358或359之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20683-20781的反義化合物係選自ISIS第395177號、第395178號、第395179號、第395180號、第399808號、第399809號、第399810號、第399811號、第399812號、第399813號、第399899號、第399900號、第399901號、第399902號、第399964號、第399965號、第399966號、第399967號、第399968號、第399969號、第405557號、第405885號、第405886號、第405887號、第405888號、第405889號、第405890號、第405891號、第405892號、第405962號、第405963號、第405964號、第405965號、第405966號、第405967號、第405968號、第405969號、第405970號、第405971號、第405972號、第405973號、第405974號、第408653號、第410540號、第410596號、第410597號、第410598號、第410599號、第410600號、第410601號、第410602號、第410603號、第410604號、第410672號、第410673號、第410674號、第410675號、第410676號、第410677號、第410678號、第410679號、第410680號、第410681號、第410682號、第



410739號或第410740號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20689-20715。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20689-20715。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 45、46、337或338之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20689-20715的反義化合物係選自ISIS第395177號、第399809號、第399899號、第399965號、第405963號或第405964號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20698-20725。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20698-20725。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 47、47、339、340、341或342的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20698-20725的反義化合物係選自ISIS第399810號、第399966號、第405965號、第405966號、第405967號或第405968號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20709-20736。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20709-20736。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 48、48、343、344、345或346的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20709-20736的反義化合物係選自ISIS第399811號、第399967號、第405885號、第

405969號、第405970號或第410740號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20717-20744。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20717-20744。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 49、346、347、348、349、350、351、352或353的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20717-20744的反義化合物係選自ISIS第399812號、第399968號、第405885號、第405886號、第405887號、第405888號、第405889號、第405890號、第405891號、第405892號、第410596號、第410597號、第410598號、第410599號、第410600號、第410601號、第410672號、第410673號、第410674號、第410675號、第410676號、第410677號或第410678號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸20718-20745。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20718-20745。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 49、50、347、348、349、350、351、352或353的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸20718-20745的反義化合物係選自ISIS第395178號、第399812號、第399900號、第399968號、第405557號、第405886號、第405887號、第405888號、第405889號、第405890號、第405891號、第405892號、第410596號、第410597

號、第 410598 號、第 410599 號、第 410600 號、第 410601 號、第 410672 號、第 410673 號、第 410674 號、第 410675 號、第 410676 號、第 410677 號、第 410678 號或第 410679 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20719-20746。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20719-20746。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 49、50、348、349、350、351、352、353 或 354 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20719-20746 的反義化合物係選自 ISIS 第 395178 號、第 399812 號、第 399900 號、第 399968 號、第 405557 號、第 405887 號、第 405888 號、第 405889 號、第 405890 號、第 405891 號、第 405892 號、第 408653 號、第 410596 號、第 410597 號、第 410598 號、第 410599 號、第 410600 號、第 410601 號、第 410602 號、第 410672 號、第 410673 號、第 410674 號、第 410675 號、第 410676 號、第 410677 號、第 410678 號、第 410679 號或第 410680 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20720-20747。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20720-20747。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 49、50、349、350、351、352、353、354 或 355 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20720-

20747的反義化合物係選自ISIS第395178號、第399812號、第399900號、第399968號、第405557號、第405888號、第405889號、第405890號、第405891號、第405892號、第405971號、第408653號、第410597號、第410598號、第410599號、第410600號、第410601號、第410602號、第410603號、第410673號、第410674號、第410675號、第410676號、第410677號、第410678號、第410679號、第410680號或第410681號。

在 某些 實施 例 中， 靶 區 域 為 SEQ ID NO: 2之核 苷 酸 20721-20748。在 某些 實施 例 中， 反 義 化 合 物 靶 向 SEQ ID NO: 2之核 苷 酸 20721-20748。在 某些 實施 例 中， 靶 向 PCSK9核 酸 之 反 義 化 合 物 包 含 選 自 SEQ ID NO: 49、50、350、351、352、353、354、355或356的核 苷 酸 序 列。在 某些 該 等 實 施 例 中， 靶 向 SEQ ID NO: 2之核 苷 酸 20721-20748的反義化合物係選自ISIS第395178號、第399812號、第399900號、第399968號、第405557號、第405889號、第405890號、第405891號、第405892號、第405971號、第408653號、第410540號、第410598號、第410599號、第410600號、第410601號、第410602號、第410603號、第410604號、第410674號、第410675號、第410676號、第410677號、第410678號、第410679號、第410680號、第410681號或第410682號。

在 某些 實施 例 中， 靶 區 域 為 SEQ ID NO: 2之核 苷 酸 20722-20749。在 某些 實施 例 中， 反 義 化 合 物 靶 向 SEQ ID

NO: 2 之核苷酸 20722-20749。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 50、350、351、352、353、354、355、356 或 357 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20722-20749 的反義化合物係選自 ISIS 第 395178 號、第 399900 號、第 405557 號、第 405889 號、第 405890 號、第 405891 號、第 405892 號、第 405971 號、第 405972 號、第 408653 號、第 410540 號、第 410598 號、第 410599 號、第 410600 號、第 410601 號、第 410602 號、第 410603 號、第 410604 號、第 410675 號、第 410676 號、第 410677 號、第 410678 號、第 410679 號、第 410680 號、第 410681 號或第 410682 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20727-20752。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20727-20752。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 87、354、355、356 或 357 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20727-20752 的反義化合物係選自 ISIS 第 395179 號、第 399901 號、第 405971 號、第 405972 號、第 408653 號、第 410540 號、第 410602 號、第 410603 號、第 410604 號、第 410680 號、第 410681 號或第 410682 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 20735-20759。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID

NO: 2之核苷酸 20735-20759。在某些實施例中，靶向 PCSK9核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 51、358或 359的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2之核苷酸 20735-20759的反義化合物係選自 ISIS 第 399813號、第 399969號、第 405973號或第 405974號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2之核苷酸 20762-21014。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2之核苷酸 20762-21014。在某些實施例中，靶向 PCSK9核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 93、119或 360的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2之核苷酸 20762-21014的反義化合物係選自 ISIS 第 395180號、第 399864號、第 399902號、第 400020號或第 410771號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2之核苷酸 20785-21014。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2之核苷酸 20785-21014。在某些實施例中，靶向 PCSK9核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 93或360的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2之核苷酸 20785-21014的反義化合物係選自 ISIS 第 399864號、第 400020號或第 410771號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2之核苷酸 21082-21107。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2之核苷酸 21082-21107。在某些實施例中，靶向 PCSK9核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 95或361的

核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21082-21107的反義化合物係選自ISIS第399865號、第400021號或第405975號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸21082-21152。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21082-21152。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 53、54、95、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370或371之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21082-21152的反義化合物係選自ISIS第395182號、第399814號、第399865號、第399904號、第399970號、第400021號、第405975號、第405976號、第405977號、第405978號、第405979號、第405980號、第405981號、第405982號、第405983號、第410741號或第410772號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸21091-21114。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21091-21114。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 53、362或363之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21091-21114的反義化合物係選自ISIS第399814號、第399970號、第405976號或第405977號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸21118-21144。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID

NO: 2之核苷酸21118-21144。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 54、365、366或367的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21118-21144的反義化合物係選自ISIS第395182號、第399904號、第405978號、第405979號或第405980號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸21127-21152。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21127-21152。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 368、369、370或371的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21127-21152的反義化合物係選自ISIS第405981號、第405982號、第405983號或第410741號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸21181-21209。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21181-21209。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 55、372、373、374或375的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21181-21209的反義化合物係選自ISIS第399815號、第399971號、第405564號、第405641號、第405984號、第405985號、第405986號或第405987號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸



21181-21211。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21181-21211。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 55、56、372、373、374或375的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21181-21211的反義化合物係選自ISIS第399815號、第399816號、第399971號、第399972號、第405564號、第405641號、第405984號、第405985號、第405986號或第405987號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸21183-21211。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21183-21211。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 55、56、373、374或375的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21183-21211的反義化合物係選自ISIS第399815號、第399816號、第399971號、第399972號、第405564號、第405641號、第405985號、第405986號或第405987號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸21481-21500。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21481-21500。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 143的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21481-21500的反義化合物係選自ISIS第399866號或第400022號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸21589-21608。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21589-21608。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 89的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21589-21608的反義化合物係選自ISIS第399867號或第400023號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸21692-21719。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21692-21719。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 123、448、449、450、451、452、453、454或455的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸21692-21719的反義化合物係選自ISIS第399868號、第400024號、第406478號、第406479號、第406480號、第406481號、第406482號、第406483號、第406484號或第406485號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22000-22227。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22000-22227。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、389、390、391、392、393、394、395或396的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22000-22227的反義化合物係選自ISIS第395185號、第399907

號、第 405991 號、第 405992 號、第 410550 號、第 410551 號、第 410552 號、第 410553 號、第 410554 號、第 410555 號、第 410616 號、第 410617 號、第 410618 號、第 410619 號、第 410620 號、第 410621 號、第 410622 號、第 410623 號、第 410695 號、第 410696 號、第 410697 號、第 410698 號、第 410699 號、第 410700 號、第 410701 號、第 410702 號或第 410703 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22096-22115。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22096-22115。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 57 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22096-22115 的反義化合物係選自 ISIS 第 395183 號或第 399905 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22096-22223。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22096-22223。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 57、58、59、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391 或 392 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22096-22223 的反義化合物係選自 ISIS 第 395183 號、第 395184 號、第 395185 號、第 399905 號、第 399906 號、第 399907 號、第 405988 號、第 405989 號、第 405990 號、第

410541 號、第 410542 號、第 410543 號、第 410544 號、第 410545 號、第 410546 號、第 410547 號、第 410548 號、第 410549 號、第 410550 號、第 410551 號、第 410552 號、第 410553 號、第 410605 號、第 410606 號、第 410607 號、第 410608 號、第 410609 號、第 410610 號、第 410611 號、第 410612 號、第 410613 號、第 410614 號、第 410615 號、第 410616 號、第 410617 號、第 410618 號、第 410619 號、第 410683 號、第 410684 號、第 410685 號、第 410686 號、第 410687 號、第 410688 號、第 410689 號、第 410690 號、第 410691 號、第 410692 號、第 410693 號、第 410694 號、第 410695 號、第 410696 號、第 410697 號、第 410698 號、第 410699 號或第 410773 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22096-22311。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22096-22311。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 57、58、59、126、126、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、401、401、402、402、402、403、403、403、404、404、404、405、405、405 或 406 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22096-22311 的反義化合物係選自 ISIS 第 395183 號、第 395184 號、第 395185 號、第 395225 號、第 399905 號、第 399906 號、第 399907 號、第

399947 號、第 405988 號、第 405989 號、第 405990 號、第 405991 號、第 405992 號、第 405993 號、第 405994 號、第 405995 號、第 410541 號、第 410542 號、第 410543 號、第 410544 號、第 410545 號、第 410546 號、第 410547 號、第 410548 號、第 410549 號、第 410550 號、第 410551 號、第 410552 號、第 410553 號、第 410554 號、第 410555 號、第 410556 號、第 410557 號、第 410558 號、第 410559 號、第 410560 號、第 410561 號、第 410605 號、第 410606 號、第 410607 號、第 410608 號、第 410609 號、第 410610 號、第 410611 號、第 410612 號、第 410613 號、第 410614 號、第 410615 號、第 410616 號、第 410617 號、第 410618 號、第 410619 號、第 410620 號、第 410621 號、第 410622 號、第 410623 號、第 410624 號、第 410625 號、第 410626 號、第 410627 號、第 410628 號、第 410629 號、第 410630 號、第 410631 號、第 410632 號、第 410683 號、第 410684 號、第 410685 號、第 410686 號、第 410687 號、第 410688 號、第 410689 號、第 410690 號、第 410691 號、第 410692 號、第 410693 號、第 410694 號、第 410695 號、第 410696 號、第 410697 號、第 410698 號、第 410699 號、第 410700 號、第 410701 號、第 410702 號、第 410703 號、第 410704 號、第 410705 號、第 410706 號、第 410707 號、第 410708 號、第 410709 號、第 410710 號、第 410711 號、第 410712 號、第 410773 號或第 410774 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸

22133-22160。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22133-22160。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 376、377、378、379、380、381、382、383或384的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22133-22160的反義化合物係選自ISIS第405988號、第405989號、第410541號、第410542號、第410543號、第410544號、第410545號、第410546號、第410547號、第410605號、第410606號、第410607號、第410608號、第410609號、第410610號、第410611號、第410612號、第410613號、第410683號、第410684號、第410685號、第410686號、第410687號、第410688號、第410689號、第410690號或第410691號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22133-22163。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22133-22163。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 58、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385或386的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22133-22163的反義化合物係選自ISIS第395184號、第399906號、第405988號、第405989號、第405990號、第410541號、第410542號、第410543號、第410544號、第410545號、第410546號、第410547號、第410548號、第410605號、第410606號、第410607號、第410608號、第

410609 號、第 410610 號、第 410611 號、第 410612 號、第 410613 號、第 410614 號、第 410683 號、第 410684 號、第 410685 號、第 410686 號、第 410687 號、第 410688 號、第 410689 號、第 410690 號、第 410691 號、第 410692 號或第 410693 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22134-22161。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22134-22161。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 58、377、378、379、380、381、382、383 或 384 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22134-22161 的反義化合物係選自 ISIS 第 395184 號、第 399906 號、第 405988 號、第 405989 號、第 410542 號、第 410543 號、第 410544 號、第 410545 號、第 410546 號、第 410547 號、第 410606 號、第 410607 號、第 410608 號、第 410609 號、第 410610 號、第 410611 號、第 410612 號、第 410613 號、第 410684 號、第 410685 號、第 410686 號、第 410687 號、第 410688 號、第 410689 號、第 410690 號、第 410691 號或第 410692 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22135-22162。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22135-22162。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 58、378、379、380、381、382、383、384 或 385 的核苷酸序列。在

某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22135-22162的反義化合物係選自ISIS第395184號、第399906號、第405988號、第405989號、第410543號、第410544號、第410545號、第410546號、第410547號、第410548號、第410607號、第410608號、第410609號、第410610號、第410611號、第410612號、第410613號、第410614號、第410685號、第410686號、第410687號、第410688號、第410689號、第410690號、第410691號、第410692號或第410693號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22136-22163。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22136-22163。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 58、379、380、381、382、383、384、385或386的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22136-22163的反義化合物係選自ISIS第395184號、第399906號、第405988號、第405989號、第405990號、第410544號、第410545號、第410546號、第410547號、第410548號、第410608號、第410609號、第410610號、第410611號、第410612號、第410613號、第410614號、第410686號、第410687號、第410688號、第410689號、第410690號、第410691號、第410692號或第410693號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22137-22163。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID



NO: 2之核苷酸22137-22163。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 58、380、381、382、383、384、385或386的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22137-22163的反義化合物係選自ISIS第395184號、第399906號、第405988號、第405989號、第405990號、第410545號、第410546號、第410547號、第410548號、第410609號、第410610號、第410611號、第410612號、第410613號、第410614號、第410687號、第410688號、第410689號、第410690號、第410691號、第410692號或第410693號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22138-22163。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22138-22163。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 58、381、382、383、384、385或386的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22138-22163的反義化合物係選自ISIS第395184號、第399906號、第405988號、第405989號、第405990號、第410546號、第410547號、第410548號、第410610號、第410611號、第410612號、第410613號、第410614號、第410688號、第410689號、第410690號、第410691號、第410692號或第410693號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22189-22239。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID

NO: 2之核苷酸22189-22239。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405或406之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22189-22239的反義化合物係選自ISIS第395185號、第399907號、第405991號、第405992號、第405993號、第405994號、第405995號、第410549號、第410550號、第410551號、第410552號、第410553號、第410554號、第410555號、第410556號、第410557號、第410558號、第410559號、第410560號、第410561號、第410615號、第410616號、第410617號、第410618號、第410619號、第410620號、第410621號、第410622號、第410623號、第410624號、第410625號、第410626號、第410627號、第410628號、第410629號、第410630號、第410631號、第410632號、第410694號、第410695號、第410696號、第410697號、第410698號、第410699號、第410700號、第410701號、第410702號、第410703號、第410704號、第410705號、第410706號、第410707號、第410708號、第410709號、第410710號、第410711號、第410712號、第410773號或第410774號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22199-22226。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22199-22226。在某些實施例中，靶向

PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、388、389、390、391、392、393、394或395的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22199-22226的反義化合物係選自ISIS第395185號、第399907號、第405991號、第410549號、第410550號、第410551號、第410552號、第410553號、第410554號、第410555號、第410615號、第410616號、第410617號、第410618號、第410619號、第410620號、第410621號、第410622號、第410694號、第410695號、第410696號、第410697號、第410698號、第410699號、第410700號、第410701號或第410702號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22199-22227。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22199-22227。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、388、389、390、391、392、393、394、395或396的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22199-22227的反義化合物係選自ISIS第395185號、第399907號、第405991號、第405992號、第410549號、第410550號、第410551號、第410552號、第410553號、第410554號、第410555號、第410615號、第410616號、第410617號、第410618號、第410619號、第410620號、第410621號、第410622號、第410623號、第410694號、第410695號、第410696號、第410697號、第410698號、第

410699 號、第 410700 號、第 410701 號、第 410702 號或第 410703 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22200-22227。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22200-22227。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 59、389、390、391、392、393、394、395 或 396 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22200-22227 的反義化合物係選自 ISIS 第 395185 號、第 399907 號、第 405991 號、第 405992 號、第 410550 號、第 410551 號、第 410552 號、第 410553 號、第 410554 號、第 410555 號、第 410616 號、第 410617 號、第 410618 號、第 410619 號、第 410620 號、第 410621 號、第 410622 號、第 410623 號、第 410695 號、第 410696 號、第 410697 號、第 410698 號、第 410699 號、第 410700 號、第 410701 號、第 410702 號或第 410703 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22201-22228。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22201-22228。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 59、390、391、392、393、394、395、396 或 397 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22201-22228 的反義化合物係選自 ISIS 第 395185 號、第 399907 號、第 405991 號、第 405992 號、第 410551 號、第 410552

號、第 410553 號、第 410554 號、第 410555 號、第 410556 號、第 410617 號、第 410618 號、第 410619 號、第 410620 號、第 410621 號、第 410622 號、第 410623 號、第 410624 號、第 410696 號、第 410697 號、第 410698 號、第 410699 號、第 410700 號、第 410701 號、第 410702 號、第 410703 號或第 410704 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22202-22229。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22202-22229。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 59、391、392、393、394、395、396、397 或 398 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22202-22229 的反義化合物係選自 ISIS 第 395185 號、第 399907 號、第 405991 號、第 405992 號、第 405993 號、第 410552 號、第 410553 號、第 410554 號、第 410555 號、第 410556 號、第 410618 號、第 410619 號、第 410620 號、第 410621 號、第 410622 號、第 410623 號、第 410624 號、第 410625 號、第 410697 號、第 410698 號、第 410699 號、第 410700 號、第 410701 號、第 410702 號、第 410703 號、第 410704 號或第 410705 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22203-22230。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22203-22230。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 59、392、

393、394、395、396、397、398或399的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22203-22230的反義化合物係選自ISIS第395185號、第399907號、第405991號、第405992號、第405993號、第410553號、第410554號、第410555號、第410556號、第410557號、第410619號、第410620號、第410621號、第410622號、第410623號、第410624號、第410625號、第410626號、第410698號、第410699號、第410700號、第410701號、第410702號、第410703號、第410704號、第410705號或第410706號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22204-22231。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22204-22231。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 59、393、394、395、396、397、398、399或400的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22204-22231的反義化合物係選自ISIS第395185號、第399907號、第405991號、第405992號、第405993號、第405994號、第410554號、第410555號、第410556號、第410557號、第410620號、第410621號、第410622號、第410623號、第410624號、第410625號、第410626號、第410627號、第410699號、第410700號、第410701號、第410702號、第410703號、第410704號、第410705號、第410706號或第410707號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22205-22232。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22205-22232。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 393、394、395、396、397、398、399、400或401的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22205-22232的反義化合物係選自ISIS第405991號、第405992號、第405993號、第405994號、第410554號、第410555號、第410556號、第410557號、第410558號、第410620號、第410621號、第410622號、第410623號、第410624號、第410625號、第410626號、第410627號、第410628號、第410700號、第410701號、第410702號、第410703號、第410704號、第410705號、第410706號、第410707號或第410708號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22206-22233。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22206-22233。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 394、395、396、397、398、399、400、401或402的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22206-22233的反義化合物係選自ISIS第405991號、第405992號、第405993號、第405994號、第405995號、第410555號、第410556號、第410557號、第410558號、第410621號、第410622號、第410623號、第410624號、第

410625 號、第 410626 號、第 410627 號、第 410628 號、第 410629 號、第 410701 號、第 410702 號、第 410703 號、第 410704 號、第 410705 號、第 410706 號、第 410707 號、第 410708 號或第 410709 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22207-22234。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22207-22234。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 395、396、397、398、399、400、401、402 或 403 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22207-22234 的反義化合物係選自 ISIS 第 405992 號、第 405993 號、第 405994 號、第 405995 號、第 410555 號、第 410556 號、第 410557 號、第 410558 號、第 410559 號、第 410622 號、第 410623 號、第 410624 號、第 410625 號、第 410626 號、第 410627 號、第 410628 號、第 410629 號、第 410630 號、第 410702 號、第 410703 號、第 410704 號、第 410705 號、第 410706 號、第 410707 號、第 410708 號、第 410709 號或第 410710 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22208-22235。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22208-22235。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 396、397、398、399、400、401、402、403 或 404 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸



22208-22235 的反義化合物係選自 ISIS 第 405992 號、第 405993 號、第 405994 號、第 405995 號、第 410556 號、第 410557 號、第 410558 號、第 410559 號、第 410560 號、第 410623 號、第 410624 號、第 410625 號、第 410626 號、第 410627 號、第 410628 號、第 410629 號、第 410630 號、第 410631 號、第 410703 號、第 410704 號、第 410705 號、第 410706 號、第 410707 號、第 410708 號、第 410709 號、第 410710 號或第 410711 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22209-22236。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22209-22236。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 397、398、399、400、401、402、403、404 或 405 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22209-22236 的反義化合物係選自 ISIS 第 405993 號、第 405994 號、第 405995 號、第 410556 號、第 410557 號、第 410558 號、第 410559 號、第 410560 號、第 410561 號、第 410624 號、第 410625 號、第 410626 號、第 410627 號、第 410628 號、第 410629 號、第 410630 號、第 410631 號、第 410632 號、第 410704 號、第 410705 號、第 410706 號、第 410707 號、第 410708 號、第 410709 號、第 410710 號、第 410711 號或第 410712 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 22210-22236。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID

NO: 2之核苷酸 22210-22236。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 398、399、400、401、402、403、404或405的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2之核苷酸 22210-22236的反義化合物係選自 ISIS 第 405993 號、第 405994 號、第 405995 號、第 410557 號、第 410558 號、第 410559 號、第 410560 號、第 410561 號、第 410625 號、第 410626 號、第 410627 號、第 410628 號、第 410629 號、第 410630 號、第 410631 號、第 410632 號、第 410705 號、第 410706 號、第 410707 號、第 410708 號、第 410709 號、第 410710 號、第 410711 號或第 410712 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2之核苷酸 22210-22239。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2之核苷酸 22210-22239。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 398、399、400、401、402、403、404、405或405的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2之核苷酸 22210-22239的反義化合物係選自 ISIS 第 405993 號、第 405994 號、第 405995 號、第 410557 號、第 410558 號、第 410559 號、第 410560 號、第 410561 號、第 410625 號、第 410626 號、第 410627 號、第 410628 號、第 410629 號、第 410630 號、第 410631 號、第 410632 號、第 410705 號、第 410706 號、第 410707 號、第 410708 號、第 410709 號、第 410710 號、第 410711 號、第 410712 號或第 410774 號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22211-22236。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22211-22236。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 399、400、401、402、403、404或405的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22211-22236的反義化合物係選自ISIS第405994號、第405995號、第410557號、第410558號、第410559號、第410560號、第410561號、第410626號、第410627號、第410628號、第410629號、第410630號、第410631號、第410632號、第410706號、第410707號、第410708號、第410709號、第410710號、第410711號或第410712號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22212-22239。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22212-22239。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 400、401、402、403、404、405或406的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22212-22239的反義化合物係選自ISIS第405994號、第405995號、第410558號、第410559號、第410560號、第410561號、第410627號、第410628號、第410629號、第410630號、第410631號、第410632號、第410707號、第410708號、第410709號、第410710號、第410711號、第410712號或第410774號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸22292-22311。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22292-22311。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 126的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸22292-22311的反義化合物係選自ISIS第395225號或第399947號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸23985-24054。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸23985-24054。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 408、409或410的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸23985-24054的反義化合物係選自ISIS第410776號、第410777號或第410778號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸24035-24134。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸24035-24134。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 60、61、410、411、412、413、414、415或416的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸24035-24134的反義化合物係選自ISIS第395186號、第399817號、第399908號、第399973號、第405996號、第405997號、第410562號、第410563號、第410564號、第410633號、第410634號、第410635號、第410636號、第410713

號、第 410714 號、第 410715 號、第 410716 號、第 410717 號、第 410718 號、第 410778 號或第 410779 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 24095-24121。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 24095-24121。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 60、61、411、412、413、414 或 415 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 24095-24121 的反義化合物係選自 ISIS 第 395186 號、第 399817 號、第 399908 號、第 399973 號、第 405996 號、第 405997 號、第 410562 號、第 410563 號、第 410564 號、第 410633 號、第 410634 號、第 410635 號、第 410636 號、第 410713 號、第 410714 號、第 410715 號、第 410716 號、第 410717 號或第 410718 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 24858-24877。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 24858-24877。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 147 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 24858-24877 的反義化合物係選自 ISIS 第 395226 號或第 399948 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 24907-24926。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 24907-24926。在某些實施例中，靶向

PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 118的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸24907-24926的反義化合物係選自ISIS第399869號或第400025號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸25413-25432。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸25413-25432。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 114的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸25413-25432的反義化合物係選自ISIS第399870號或第400026號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸25994-26013。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸25994-26013。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 418的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸25994-26013的反義化合物係選自ISIS第410781號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸26112-26139。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26112-26139。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 62、419、420、421、422、423、424、425或426的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26112-26139的反義化合物係選自ISIS第395187號、第399909

號、第 405998 號、第 410565 號、第 410566 號、第 410567 號、第 410568 號、第 410569 號、第 410570 號、第 410571 號、第 410637 號、第 410638 號、第 410639 號、第 410640 號、第 410641 號、第 410642 號、第 410643 號、第 410644 號、第 410719 號、第 410720 號、第 410721 號、第 410722 號、第 410723 號、第 410724 號、第 410725 號、第 410726 號或第 410727 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26112-26161。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26112-26161。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429 或 430 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26112-26161 的反義化合物係選自 ISIS 第 395187 號、第 399909 號、第 405998 號、第 410565 號、第 410566 號、第 410567 號、第 410568 號、第 410569 號、第 410570 號、第 410571 號、第 410572 號、第 410573 號、第 410637 號、第 410638 號、第 410639 號、第 410640 號、第 410641 號、第 410642 號、第 410643 號、第 410644 號、第 410645 號、第 410646 號、第 410719 號、第 410720 號、第 410721 號、第 410722 號、第 410723 號、第 410724 號、第 410725 號、第 410726 號、第 410727 號、第 410728 號、第 410729 號、第 410782 號或第 410783 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸

26112-27303。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26112-27303。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、112、122、135、153、154、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445 或 446 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26112-27303 的反義化合物係選自 ISIS 第 395187 號、第 395188 號、第 395189 號、第 395190 號、第 395191 號、第 395192 號、第 395193 號、第 395194 號、第 395195 號、第 395196 號、第 395197 號、第 395198 號、第 395199 號、第 399818 號、第 399819 號、第 399820 號、第 399821 號、第 399822 號、第 399823 號、第 399824 號、第 399825 號、第 399909 號、第 399910 號、第 399911 號、第 399912 號、第 399913 號、第 399914 號、第 399915 號、第 399916 號、第 399917 號、第 399918 號、第 399919 號、第 399920 號、第 399921 號、第 399974 號、第 399975 號、第 399976 號、第 399977 號、第 399978 號、第 399979 號、第 399980 號、第 399981 號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895 號、第 405896 號、第 405897 號、第 405898 號、第 405899 號、第 405900 號、第 405901 號、第 405902 號、第 405903 號、第 405904 號、第 405905 號、第 405906 號、第 405907 號、第 405908 號、第 405998



號、第 410565 號、第 410566 號、第 410567 號、第 410568 號、第 410569 號、第 410570 號、第 410571 號、第 410572 號、第 410573 號、第 410637 號、第 410638 號、第 410639 號、第 410640 號、第 410641 號、第 410642 號、第 410643 號、第 410644 號、第 410645 號、第 410646 號、第 410719 號、第 410720 號、第 410721 號、第 410722 號、第 410723 號、第 410724 號、第 410725 號、第 410726 號、第 410727 號、第 410728 號、第 410729 號、第 410782 號或第 410783 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26113-26140。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26113-26140。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、420、421、422、423、424、425、426 或 427 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26113-26140 的反義化合物係選自 ISIS 第 395187 號、第 399909 號、第 405998 號、第 410566 號、第 410567 號、第 410568 號、第 410569 號、第 410570 號、第 410571 號、第 410572 號、第 410638 號、第 410639 號、第 410640 號、第 410641 號、第 410642 號、第 410643 號、第 410644 號、第 410645 號、第 410720 號、第 410721 號、第 410722 號、第 410723 號、第 410724 號、第 410725 號、第 410726 號、第 410727 號或第 410728 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸

26114-26141。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26114-26141。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 62、421、422、423、424、425、426、427或248的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26114-26141的反義化合物係選自ISIS第395187號、第399909號、第405998號、第410567號、第410568號、第410569號、第410570號、第410571號、第410572號、第410573號、第410639號、第410640號、第410641號、第410642號、第410643號、第410644號、第410645號、第410646號、第410721號、第410722號、第410723號、第410724號、第410725號、第410726號、第410727號、第410728號或第410729號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸26115-26141。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26115-26141。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 62、422、423、424、425、426、427或248的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26115-26141的反義化合物係選自ISIS第395187號、第399909號、第405998號、第410568號、第410569號、第410570號、第410571號、第410572號、第410573號、第410640號、第410641號、第410642號、第410643號、第410644號、第410645號、第410646號、第410722號、第410723號、第

410724 號、第 410725 號、第 410726 號、第 410727 號、第 410728 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26116-26141。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26116-26141。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、423、424、425、426、427 或 428 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26116-26141 的反義化合物係選自 ISIS 第 395187 號、第 399909 號、第 405998 號、第 410569 號、第 410570 號、第 410571 號、第 410572 號、第 410573 號、第 410641 號、第 410642 號、第 410643 號、第 410644 號、第 410645 號、第 410646 號、第 410723 號、第 410724 號、第 410725 號、第 410726 號、第 410727 號或第 410728 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26117-26141。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26117-26141。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、424、425、426、427 或 428 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26117-26141 的反義化合物係選自 ISIS 第 395187 號、第 399909 號、第 405998 號、第 410570 號、第 410571 號、第 410572 號、第 410573 號、第 410642 號、第 410643 號、第 410644 號、第 410645 號、第 410646 號、第 410724 號、第 410725 號、第 410726 號、第

410727號、第410728號或第410729號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸26117-26475。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26117-26475。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 62、63、64、65、66、67、122、153、154、424、425、426、427、428、429或430的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26117-26475的反義化合物係選自ISIS第395187號、第395188號、第395189號、第395190號、第395191號、第395192號、第399818號、第399819號、第399820號、第399909號、第399910號、第399911號、第399912號、第399913號、第399914號、第399974號、第399975號、第399976號、第405998號、第410570號、第410571號、第410572號、第410573號、第410642號、第410643號、第410644號、第410645號、第410646號、第410724號、第410725號、第410726號、第410727號、第410728號、第410729號、第410782號或第410783號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸26118-26141。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26118-26141。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 424、425、426、427或428的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26118-26141的反義化合

物係選自 ISIS 第 405998 號、第 410570 號、第 410571 號、第 410572 號、第 410573 號、第 410642 號、第 410643 號、第 410644 號、第 410645 號、第 410646 號、第 410725 號、第 410726 號、第 410727 號、第 410728 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26120-26141。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26120-26141。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 426、427 或 428 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26120-26141 的反義化合物係選自 ISIS 第 405998 號、第 410572 號、第 410573 號、第 410644 號、第 410645 號、第 410646 號、第 410727 號、第 410728 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26132-26151。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26132-26151。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 429 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26132-26151 的反義化合物係選自 ISIS 第 410782 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26142-26161。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26142-26161。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 430 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸

酸 26142-26161 的反義化合物係選自 ISIS 第 410783 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26217-26241。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26217-26241。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 63 或 154 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26217-26241 的反義化合物係選自 ISIS 第 395188 號、第 399818 號或第 399910 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26311-26335。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26311-26335。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 64 或 65 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26311-26335 的反義化合物係選自 ISIS 第 395189 號、第 399819 號、第 399911 號或第 399975 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26389-26432。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26389-26432。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 66、67 或 122 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 2 之核苷酸 26389-26432 的反義化合物係選自 ISIS 第 395190 號、第 395191 號、第 399820 號、第 399912 號、第 399913 號或第 399976 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 2 之核苷酸

26456-26576。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26456-26576。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 68或153的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26456-26576的反義化合物係選自ISIS第395192號、第395193號、第399914號或第399915號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸26635-26662。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26635-26662。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 69、431、432、433、434、435、436、437或438的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26635-26662的反義化合物係選自ISIS第395194號、第399916號、第405893號、第405894號、第405895號、第405896號、第405897號、第405898號、第405899號或第405900號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸26707-26734。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26707-26734。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 70、71、439、440、441、442、443或444的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26707-26734的反義化合物係選自ISIS第395195號、第399821號、第399917號、第399977號、第405901號、第405902號、第

405903號、第405904號、第405905號或第405906號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸26707-26736。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26707-26736。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 70、71、439、440、441、442、443、444、445或446的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26707-26736的反義化合物係選自ISIS第395195號、第399821號、第399917號、第399977號、第405901號、第405902號、第405903號、第405904號、第405905號、第405906號、第405907號或第405908號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸26790-26820。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26790-26820。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 72、73或135的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸26790-26820的反義化合物係選自ISIS第395196號、第399822號、第399823號、第399918號、第399978號或第399979號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸27034-27263。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸27034-27263。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 74、75或112的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID



NO: 2之核苷酸27034-27263的反義化合物係選自ISIS第395197號、第395198號、第399824號、第399919號、第399920或第399980號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸27279-27303。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸27279-27303。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 76或77的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸27279-27303的反義化合物係選自ISIS第395199號、第399825號、第399921號或第399981號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 2之核苷酸27350-27376。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸27350-27376。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 78或99的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸27350-27376的反義化合物係選自ISIS第395200號、第399826號、第399922號或第399982號。

在某些實施例中，反義化合物靶向具有GENBANK®寄存第AK124635.1號(2003年9月8日首次寄存於GENBANK®，且以SEQ ID NO: 3併入本文中)之序列的PCSK9核酸。在某些該等實施例中，反義寡核苷酸靶向SEQ ID NO: 3。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之反義寡核苷酸與SEQ ID NO: 3為至少90%互補。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之反義寡核苷酸與SEQ

ID NO: 3 為至少 95% 互補。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之反義寡核苷酸與 SEQ ID NO: 3 為 100% 互補。在某些該等實施例中，反義寡核苷酸包含選自表 11 中所示之核苷酸序列的核苷酸序列。

**表 11：靶向 AK124635.1 (SEQ ID NO: 3) 之核苷酸序列**

SEQ ID NO	SEQ ID NO: 3 之 5' 靶點	SEQ ID NO: 3 之 3' 靶點	序列 (5'-3')
85	155	174	ACAAATTCCTCAGACTCAGCA
100	220	239	ATCTCAGGACAGGTGAGCAA
116	234	253	GAGTAGAGATTCTCATCTCA
129	290	309	GTGCCATCTGAACAGCACCT
117	302	321	GAGTCTTCTGAAGTGCCATC
81	377	396	AAGCAGGGCCTCAGGTGGAA
110	400	419	CCTGGAACCCCTGCAGCCAG
152	451	470	TTCAGGCAGGTTGCTGCTAG
83	460	479	AAGGAAGACTTCAGGCAGGT
140	472	491	TCAGCCAGGCCAAAGGAAGA
137	586	605	TAGGGAGAGCTCACAGATGC
136	596	615	TAGGAGAAAGTAGGGAGAGC
132	653	672	TAAAAGCTGCAAGAGACTCA
139	741	760	TCAGAGAAAACAGTCACCGA
92	871	890	AGAGACAGGAAGCTGCAGCT
142	878	897	TCATTTTAGAGACAGGAAGC
113	915	934	GAATAACAGTGATGTCTGGC
138	968	987	TCACAGCTCACCGAGTCTGC
98	998	1017	AGTGTAATAAAGCCCCTA
96	1075	1094	AGGACCCAAGTCATCCTGCT
124	1105	1124	GGCCATCAGCTGGCAATGCT
82	1144	1163	AAGGAAAGGGAGGCCTAGAG
133	1149	1168	TAGACAAGGAAAGGGAGGCC
103	1155	1174	ATTTCATAGACAAGGAAAGG
155	1275	1294	CTTATAGTTAACACACAGAA
156	1283	1302	AAGTCAACCTTATAGTTAAC
146	1315	1334	TGACATTTGTGGGAGAGGAG
161	1322	1341	TCCAAGGTGACATTTGTGGG
215	1351	1370	ATACACCTCCACCAGGCTGC
216	1362	1381	GTGTCTAGGAGATACACCTC
19	1365	1384	CTGGTGTCTAGGAGATACAC
217	1367	1386	TGCTGGTGTCTAGGAGATAC
20	1370	1389	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA
21	1390	1409	GATTTCCCGGTGGTCACTCT
218	1392	1411	TCGATTTCCCGGTGGTCACT
219	1393	1412	CTCGATTTCCCGGTGGTCAC

220	1394	1413	CCTCGATTTCCTGGTGGTCA
221	1395	1414	CCCTCGATTTCCTGGTGGTC
22	1396	1415	GCCCTCGATTTCCTGGTGGT
222	1397	1416	TGCCCTCGATTTCCTGGTGG
223	1398	1417	CTGCCCTCGATTTCCTGGTG
224	1399	1418	CCTGCCCTCGATTTCCTGGT
225	1400	1419	CCCTGCCCTCGATTTCCTGG
226	1404	1423	ATGACCCTGCCCTCGATTTC
227	1406	1425	CCATGACCCTGCCCTCGATT
228	1408	1427	GACCATGACCCTGCCCTCGA
23	1410	1429	GTGACCATGACCCTGCCCTC
229	1412	1431	CGGTGACCATGACCCTGCCC
230	1414	1433	GTCGGTGACCATGACCCTGC
231	1416	1435	AAGTCGGTGACCATGACCCT
232	1418	1437	CGAAGTCGGTGACCATGACC
24	1420	1439	CTCGAAGTCGGTGACCATGA
233	1428	1447	GGCACATTCTCGAAGTCGGT
25	1453	1472	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT
234	1463	1482	TGGCCTGTCTGTGGAAGCGG
235	1490	1509	GGTGGGTGCCATGACTGTCA
236	1493	1512	CCAGGTGGGTGCCATGACTG
237	1497	1516	CCTGCCAGGTGGGTGCCATG
26	1500	1519	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC
238	1502	1521	CCACCCCTGCCAGGTGGGTG
27	1505	1524	TGACCACCCCTGCCAGGTGG
239	1507	1526	GCTGACCACCCCTGCCAGGT
240	1515	1534	TCCCGGCCGCTGACCACCCC
241	1519	1538	GGCATCCCGGCCGCTGACCA
242	1522	1541	GCCGGCATCCCGGCCGCTGA
243	1527	1546	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
244	1528	1547	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
245	1529	1548	TGGCCACGCCGGCATCCCGG
246	1530	1549	TTGGCCACGCCGGCATCCCG
247	1531	1550	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
248	1532	1551	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
249	1533	1552	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
28	1534	1553	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
447	1534	1553	ACCCTTGGTCACGCCGGCAT
250	1535	1554	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
251	1536	1555	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
252	1537	1556	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
253	1538	1557	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
254	1539	1558	CTGGCACCCTTGGCCACGCC
255	1540	1559	GCTGGCACCCTTGGCCACGC
256	1545	1564	CGCATGCTGGCACCCTTGGC
257	1566	1585	CAGTTGAGCACGCGCAGGCT
258	1568	1587	GGCAGTTGAGCACGCGCAGG
29	1570	1589	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA
259	1572	1591	CCTTGGCAGTTGAGCACGCG
30	1575	1594	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC

260	1577	1596	CCTTCCCTTGGCAGTTGAGC
261	1581	1600	GTGCCCTTCCCTTGGCAGTT
262	1583	1602	CCGTGCCCTTCCCTTGGCAG
263	1594	1613	GGTGCCGCTAACCGTGCCCT
264	1606	1625	CAGGCCTATGAGGGTGCCGC
31	1607	1626	CCAGGCCTATGAGGGTGCCG
458	1609	1622	GCCTATGAGGGTGC
459	1614	1627	TCCAGGCCTATGAG
265	1618	1637	CCGAATAAACTCCAGGCCTA
266	1626	1645	TGGCTTTTCCGAATAAACTC
32	1628	1647	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC
267	1630	1649	CAGCTGGCTTTTCCGAATAA
268	1632	1651	ACCAGCTGGCTTTTCCGAAT
269	1634	1653	GGACCAGCTGGCTTTTCCGA
270	1638	1657	GGCTGGACCAGCTGGCTTTT
271	1649	1668	GTGGCCCCACAGGCTGGACC
272	1662	1681	AGCAGCACCACCAGTGGCCC
273	1684	1703	GCTGTACCCACCCGCCAGGG
274	1730	1749	CGACCCCAGCCCTCGCCAGG
33	1740	1759	GTGACCAGCACGACCCCAGC
275	1742	1761	CGGTGACCAGCACGACCCCA
276	1744	1763	AGCGGTGACCAGCACGACCC
277	1746	1765	GCAGCGGTGACCAGCACGAC
278	1748	1767	CGGCAGCGGTGACCAGCACG
279	1749	1768	CCGGCAGCGGTGACCAGCAC
280	1752	1771	TTGCCGGCAGCGGTGACCAG
281	1754	1773	AGTTGCCGGCAGCGGTGACC
282	1756	1775	GAAGTTGCCGGCAGCGGTGA
283	1758	1777	CGGAAGTTGCCGGCAGCGGT
284	1760	1779	CCCGGAAGTTGCCGGCAGCG
285	1762	1781	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG
306	1820	1839	GAGGCACCAATGATGTCCTC
39	1822	1841	TGGAGGCACCAATGATGTCC
307	1824	1843	GCTGGAGGCACCAATGATGT
308	1826	1845	TCGCTGGAGGCACCAATGAT
309	1828	1847	AGTCGCTGGAGGCACCAATG
310	1830	1849	GCAGTCGCTGGAGGCACCAA
40	1833	1852	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC
311	1835	1854	GTGCTGCAGTCGCTGGAGGC
312	1837	1856	AGGTGCTGCAGTCGCTGGAG
313	1839	1858	GCAGGTGCTGCAGTCGCTGG
314	1840	1859	AGCAGGTGCTGCAGTCGCTG
315	1842	1861	AAAGCAGGTGCTGCAGTCGC
41	1844	1863	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC
316	1846	1865	ACACAAAGCAGGTGCTGCAG
317	1848	1867	TGACACAAAGCAGGTGCTGC
318	1858	1877	TCCCACTCTGTGACACAAAG
101	1898	1917	ATGGCTGCAATGCCAGCCAC
319	1900	1919	TCATGGCTGCAATGCCAGCC
42	1903	1922	GCATCATGGCTGCAATGCCA

320	1905	1924	CAGCATCATGGCTGCAATGC
321	1907	1926	GACAGCATCATGGCTGCAAT
322	1909	1928	CAGACAGCATCATGGCTGCA
43	1911	1930	GGCAGACAGCATCATGGCTG
323	1913	1932	TCGGCAGACAGCATCATGGC
324	1915	1934	GCTCGGCAGACAGCATCATG
325	1917	1936	CGGCTCGGCAGACAGCATCA
326	1919	1938	TCCGGCTCGGCAGACAGCAT
327	1933	1952	CGGCCAGGGTGAGCTCCGGC
328	1946	1965	CTCTGCCTCAACTCGGCCAG
329	1948	1967	GTCTCTGCCTCAACTCGGCC
330	1950	1969	CAGTCTCTGCCTCAACTCGG
331	1952	1971	ATCAGTCTCTGCCTCAACTC
332	1954	1973	GGATCAGTCTCTGCCTCAAC
333	1956	1975	GTGGATCAGTCTCTGCCTCA
334	1958	1977	AAGTGGATCAGTCTCTGCCT
44	1959	1978	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC
335	1961	1980	GAGAAGTGGATCAGTCTCTG
336	1963	1982	CAGAGAAGTGGATCAGTCTC
337	1965	1984	GGCAGAGAAGTGGATCAGTC
45	1967	1986	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG
338	1969	1988	CTTTGGCAGAGAAGTGGATC
46	1972	1991	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG
339	1974	1993	GACATCTTTGGCAGAGAAGT
340	1976	1995	ATGACATCTTTGGCAGAGAA
47	1978	1997	TGATGACATCTTTGGCAGAG
341	1980	1999	ATTGATGACATCTTTGGCAG
342	1982	2001	TCATTGATGACATCTTTGGC
48	1985	2004	GCCTCATTGATGACATCTTT
343	1987	2006	AGGCCTCATTGATGACATCT
344	1989	2008	CCAGGCCTCATTGATGACAT
345	1991	2010	AACCAGGCCTCATTGATGAC
346	1993	2012	GGAACCAGGCCTCATTGATG
347	1994	2013	GGGAACCAGGCCTCATTGAT
348	1995	2014	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
349	1996	2015	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
49	1997	2016	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
350	1998	2017	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
351	1999	2018	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
352	2000	2019	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
353	2001	2020	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
50	2002	2021	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
354	2003	2022	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
355	2004	2023	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
356	2005	2024	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
357	2006	2025	CGCTGGTCCTCAGGGAACCA
87	2009	2028	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA
358	2011	2030	GTACCCGCTGGTCCTCAGGG
359	2013	2032	CAGTACCCGCTGGTCCTCAG
51	2016	2035	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT

119	2038	2057	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG
360	2061	2080	ACCTGCCCCATGGGTGCTGG
52	2073	2092	AAACAGCTGCCAACCTGCCC
361	2075	2094	CAAAACAGCTGCCAACCTGC
53	2078	2097	CTGCAAAACAGCTGCCAACC
362	2080	2099	TCCTGCAAAACAGCTGCCAA
363	2082	2101	AGTCCTGCAAAACAGCTGCC
104	2085	2104	CACAGTCCTGCAAAACAGCT
130	2095	2114	GTGCTGACCACACAGTCCTG
365	2105	2124	GGCCCCGAGTGTGCTGACCA
54	2108	2127	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA
366	2110	2129	GTGTAGGCCCCGAGTGTGCT
367	2112	2131	CCGTGTAGGCCCCGAGTGTG
368	2114	2133	ATCCGTGTAGGCCCCGAGTG
369	2116	2135	CCATCCGTGTAGGCCCCGAG
370	2118	2137	GGCCATCCGTGTAGGCCCCG
371	2120	2139	GTGGCCATCCGTGTAGGCCC
372	2168	2187	CTGGAGCAGCTCAGCAGCTC
460	2168	2181	CAGCTCAGCAGCTC
373	2170	2189	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC
55	2173	2192	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC
374	2175	2194	GGAGAAACTGGAGCAGCTCA
375	2177	2196	CTGGAGAAACTGGAGCAGCT
56	2179	2198	TCCTGGAGAAACTGGAGCAG
408	2245	2264	GTGCCAAGGTCCTCCACCTC
409	2265	2284	TCAGCACAGGCGGCTTGTGG
410	2295	2314	CCACGCACTGGTTGGGCTGA
60	2355	2374	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
411	2356	2375	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
412	2357	2376	GACTTTGCATTCCAGACCTG
413	2358	2377	TGACTTTGCATTCCAGACCT
414	2359	2378	TTGACTTTGCATTCCAGACC
61	2360	2379	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
415	2362	2381	TCCTTGACTTTGCATTCCAG
416	2375	2394	CGGGATTCCATGCTCCTTGA
417	2405	2424	GCAGGCCACGGTCACCTGCT
418	2442	2461	GGAGGGCACTGCAGCCAGTC
419	2560	2579	CAGATGGCAACGGCTGTAC
420	2561	2580	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
421	2562	2581	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
422	2563	2582	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
423	2564	2583	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
62	2565	2584	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
424	2566	2585	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
425	2567	2586	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
426	2568	2587	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
427	2569	2588	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
428	2570	2589	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA
429	2580	2599	CCAGGTGCCGGCTCCGGCAG
430	2590	2609	GAGGCCTGCGCCAGGTGCCG

154	2665	2684	TTTTAAAGCTCAGCCCCAGC
63	2670	2689	AACCATTTTAAAGCTCAGCC
64	2759	2778	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC
65	2764	2783	CCCACTCAAGGGGCCAGGCCA
122	2837	2856	GGAGGGAGCTTCCTGGCACC
66	2852	2871	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG
67	2861	2880	AATGGTGAAATGCCCCACAG
153	2904	2923	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC
68	3005	3024	CATGGGAAGAATCCTGCCTC
431	3083	3102	ATGAGGGCCATCAGCACCTT
432	3084	3103	GATGAGGGCCATCAGCACCT
433	3085	3104	AGATGAGGGCCATCAGCACC
434	3086	3105	GAGATGAGGGCCATCAGCAC
69	3087	3106	GGAGATGAGGGCCATCAGCA
435	3088	3107	TGGAGATGAGGGCCATCAGC
436	3089	3108	CTGGAGATGAGGGCCATCAG
437	3090	3109	GCTGGAGATGAGGGCCATCA
438	3091	3110	AGCTGGAGATGAGGGCCATC
461	3132	3145	TTAATCAGGGAGCC
70	3155	3174	TAGATGCCATCCAGAAAGCT
439	3157	3176	GCTAGATGCCATCCAGAAAG
440	3158	3177	GGCTAGATGCCATCCAGAAA
441	3159	3178	TGGCTAGATGCCATCCAGAA
442	3160	3179	CTGGCTAGATGCCATCCAGA
71	3161	3180	TCTGGCTAGATGCCATCCAG
443	3162	3181	CTCTGGCTAGATGCCATCCA
444	3163	3182	CCTCTGGCTAGATGCCATCC
445	3164	3183	GCCTCTGGCTAGATGCCATC
446	3165	3184	AGCCTCTGGCTAGATGCCAT
72	3238	3257	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG
73	3243	3262	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT
135	3249	3268	TAGCACAGCCTGGCATAGAG
112	3482	3501	GAAGAGGCTTGCTTCAGAG
74	3488	3507	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT
75	3692	3711	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT
76	3727	3746	AAAGATAAATGTCTGCTTGC
77	3732	3751	ACCCAAAAGATAAATGTCTG
78	3798	3817	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA
99	3805	3824	ATAAATATCTTCAAGTTACA

在某些實施例中，間隙聚合體反義化合物靶向PCSK9核  
酸。在某些該等實施例中，間隙聚合體反義化合物靶向  
SEQ ID NO: 3。在某些該等實施例中，表11中所說明之核  
苷酸序列具有5-10-5間隙聚合體基元。表12說明具有5-10-

5基元、靶向SEQ ID NO: 3的間隙聚合體反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

**表 12：具有 5-10-5 基元、靶向 SEQ ID NO: 3 的間隙聚合體反義化合物**

Isis No	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 3之5'靶點	SEQ ID NO: 3之3'靶點	錯配	序列(5'-3')
395201	5-10-5	85	155	174	0	ACAAATTCCTCAGACTCAGCA
399827	5-10-5	100	220	239	0	ATCTCAGGACAGGTGAGCAA
399828	5-10-5	116	234	253	0	GAGTAGAGATTCTCATCTCA
395202	5-10-5	129	290	309	0	GTGCCATCTGAACAGCACCT
399829	5-10-5	117	302	321	0	GAGTCTTCTGAAGTGCCATC
399830	5-10-5	81	377	396	0	AAGCAGGGCCTCAGGTGGAA
395203	5-10-5	110	400	419	0	CCTGGAACCCCTGCAGCCAG
395204	5-10-5	152	451	470	0	TTCAGGCAGGTTGCTGCTAG
399831	5-10-5	83	460	479	0	AAGGAAGACTTCAGGCAGGT
395205	5-10-5	140	472	491	0	TCAGCCAGGCCAAAGGAAGA
399832	5-10-5	137	586	605	0	TAGGGAGAGCTCACAGATGC
395206	5-10-5	136	596	615	0	TAGGAGAAAGTAGGGAGAGC
395207	5-10-5	132	653	672	0	TAAAAGCTGCAAGAGACTCA
395208	5-10-5	139	741	760	0	TCAGAGAAAACAGTCACCGA
399833	5-10-5	92	871	890	0	AGAGACAGGAAGCTGCAGCT
395209	5-10-5	142	878	897	0	TCATTTTAGAGACAGGAAGC
395210	5-10-5	113	915	934	0	GAATAACAGTGATGTCTGGC
395211	5-10-5	138	968	987	0	TCACAGCTCACCGAGTCTGC
395212	5-10-5	98	998	1017	0	AGTGTAATAAAGCCCCTA
395213	5-10-5	96	1075	1094	0	AGGACCCAAGTCATCCTGCT
395214	5-10-5	124	1105	1124	0	GGCCATCAGCTGGCAATGCT
399834	5-10-5	82	1144	1163	0	AAGGAAAGGGAGGCCCTAGAG
395215	5-10-5	133	1149	1168	0	TAGACAAGGAAAGGGAGGCC
395216	5-10-5	103	1155	1174	0	ATTTCATAGACAAGGAAAGG
395217	5-10-5	155	1275	1294	0	CTTATAGTTAACACACAGAA
399835	5-10-5	156	1283	1302	0	AAGTCAACCTTATAGTTAAC
395218	5-10-5	146	1315	1334	0	TGACATTTGTGGGAGAGGAG
395219	5-10-5	161	1322	1341	0	TCCAAGGTGACATTTGTGGG
395160	5-10-5	19	1365	1384	0	CTGGTGTCTAGGAGATACAC
399797	5-10-5	20	1370	1389	0	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA
395161	5-10-5	21	1390	1409	0	GATTTCCTGGTGGTCACTCT
399798	5-10-5	22	1396	1415	0	GCCCTCGATTTCCCGGTGGT
399799	5-10-5	23	1410	1429	0	GTGACCATGACCCTGCCCTC
395162	5-10-5	24	1420	1439	0	CTCGAAGTCGGTGACCATGA
395163	5-10-5	25	1453	1472	0	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT



395164	5-10-5	26	1500	1519	0	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC
399800	5-10-5	27	1505	1524	0	TGACCACCCCTGCCAGGTGG
395165	5-10-5	28	1534	1553	0	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
395166	5-10-5	29	1570	1589	0	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA
399801	5-10-5	30	1575	1594	0	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC
395167	5-10-5	31	1607	1626	0	CCAGGCCTATGAGGGTGCCG
395168	5-10-5	32	1628	1647	0	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC
395169	5-10-5	33	1740	1759	0	GTGACCAGCACGACCCCAGC
395175	5-10-5	39	1822	1841	0	TGGAGGCACCAATGATGTCC
399804	5-10-5	40	1833	1852	0	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC
399805	5-10-5	41	1844	1863	0	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC
395176	5-10-5	101	1898	1917	0	ATGGCTGCAATGCCAGCCAC
399806	5-10-5	42	1903	1922	0	GCATCATGGCTGCAATGCCA
399807	5-10-5	43	1911	1930	0	GGCAGACAGCATCATGGCTG
399808	5-10-5	44	1959	1978	0	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC
395177	5-10-5	45	1967	1986	0	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG
399809	5-10-5	46	1972	1991	0	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG
399810	5-10-5	47	1978	1997	0	TGATGACATCTTTGGCAGAG
399811	5-10-5	48	1985	2004	0	GCCTCATTGATGACATCTTT
399812	5-10-5	49	1997	2016	0	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
395178	5-10-5	50	2002	2021	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
395179	5-10-5	87	2009	2028	0	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA
399813	5-10-5	51	2016	2035	0	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT
395180	5-10-5	119	2038	2057	0	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG
395181	5-10-5	52	2073	2092	0	AAACAGCTGCCAACCTGCCC
399814	5-10-5	53	2078	2097	0	CTGCAAAACAGCTGCCAACCC
395220	5-10-5	104	2085	2104	0	CACAGTCCTGCAAAACAGCT
399836	5-10-5	130	2095	2114	0	GTGCTGACCACACAGTCCTG
395182	5-10-5	54	2108	2127	0	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA
399815	5-10-5	55	2173	2192	0	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC
399816	5-10-5	56	2179	2198	0	TCCTGGAGAAACTGGAGCAG
395186	5-10-5	60	2355	2374	0	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
399817	5-10-5	61	2360	2379	0	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
395187	5-10-5	62	2565	2584	0	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
395188	5-10-5	154	2665	2684	0	TTTAAAGCTCAGCCCCAGC
399818	5-10-5	63	2670	2689	0	AACCATTTTAAAGCTCAGCC
395189	5-10-5	64	2759	2778	0	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC
399819	5-10-5	65	2764	2783	0	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA
399820	5-10-5	122	2837	2856	0	GGAGGGAGCTTCCTGGCACC
395190	5-10-5	66	2852	2871	0	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG
395191	5-10-5	67	2861	2880	0	AATGGTGAAATGCCCCACAG
395192	5-10-5	153	2904	2923	0	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC
395193	5-10-5	68	3005	3024	0	CATGGGAAGAATCCTGCCTC
395194	5-10-5	69	3087	3106	0	GGAGATGAGGGCCATCAGCA
395195	5-10-5	70	3155	3174	0	TAGATGCCATCCAGAAAGCT
399821	5-10-5	71	3161	3180	0	TCTGGCTAGATGCCATCCAG
395196	5-10-5	72	3238	3257	0	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG
399822	5-10-5	73	3243	3262	0	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT
399823	5-10-5	135	3249	3268	0	TAGCACAGCCTGGCATAGAG
395197	5-10-5	112	3482	3501	0	GAAGAGGCTTGGCTTCAGAG
399824	5-10-5	74	3488	3507	0	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT
395198	5-10-5	75	3692	3711	0	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT

395199	5-10-5	76	3727	3746	0	AAAGATAAATGTCTGCTTGC
399825	5-10-5	77	3732	3751	0	ACCCAAAAGATAAATGTCTG
395200	5-10-5	78	3798	3817	0	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA
399826	5-10-5	99	3805	3824	0	ATAAATATCTTCAAGTTACA
405869	5-10-5	218	1392	1411	0	TCGATTTCCTGGTGGTCACT
405870	5-10-5	219	1393	1412	0	CTCGATTTCCTGGTGGTCACT
405871	5-10-5	220	1394	1413	0	CCTCGATTTCCTGGTGGTCA
405872	5-10-5	221	1395	1414	0	CCCTCGATTTCCTGGTGGTC
405873	5-10-5	222	1397	1416	0	TGCCCTCGATTTCCTGGTGG
405874	5-10-5	223	1398	1417	0	CTGCCCTCGATTTCCTGGTG
405875	5-10-5	224	1399	1418	0	CCTGCCCTCGATTTCCTGGT
405876	5-10-5	225	1400	1419	0	CCCTGCCCTCGATTTCCTGG
405877	5-10-5	246	1530	1549	0	TTGGCCACGCCGGCATCCCG
405878	5-10-5	247	1531	1550	0	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
405879	5-10-5	248	1532	1551	0	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
405880	5-10-5	249	1533	1552	0	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
405881	5-10-5	250	1535	1554	0	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
405882	5-10-5	251	1536	1555	0	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
405883	5-10-5	252	1537	1556	0	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
405884	5-10-5	253	1538	1557	0	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
405885	5-10-5	346	1993	2012	0	GGAACCAGGCCTCATTGATG
405886	5-10-5	347	1994	2013	0	GGGAACCAGGCCTCATTGAT
405887	5-10-5	348	1995	2014	0	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
405888	5-10-5	349	1996	2015	0	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
405889	5-10-5	350	1998	2017	0	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
405890	5-10-5	351	1999	2018	0	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
405891	5-10-5	352	2000	2019	0	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
405892	5-10-5	353	2001	2020	0	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
405893	5-10-5	431	3083	3102	0	ATGAGGGCCATCAGCACCTT
405894	5-10-5	432	3084	3103	0	GATGAGGGCCATCAGCACCT
405895	5-10-5	433	3085	3104	0	AGATGAGGGCCATCAGCACCT
405896	5-10-5	434	3086	3105	0	GAGATGAGGGCCATCAGCAC
405897	5-10-5	435	3088	3107	0	TGGAGATGAGGGCCATCAGC
405898	5-10-5	436	3089	3108	0	CTGGAGATGAGGGCCATCAG
405899	5-10-5	437	3090	3109	0	GCTGGAGATGAGGGCCATCA
405900	5-10-5	438	3091	3110	0	AGCTGGAGATGAGGGCCATC
405901	5-10-5	439	3157	3176	0	GCTAGATGCCATCCAGAAAG
405902	5-10-5	440	3158	3177	0	GGCTAGATGCCATCCAGAAA
405903	5-10-5	441	3159	3178	0	TGGCTAGATGCCATCCAGAA
405904	5-10-5	442	3160	3179	0	CTGGCTAGATGCCATCCAGA
405905	5-10-5	443	3162	3181	0	CTCTGGCTAGATGCCATCCA
405906	5-10-5	444	3163	3182	0	CCTCTGGCTAGATGCCATCC
405907	5-10-5	445	3164	3183	0	GCCTCTGGCTAGATGCCATC
405908	5-10-5	446	3165	3184	0	AGCCTCTGGCTAGATGCCAT
405909	5-10-5	267	1630	1649	0	CAGCTGGCTTTTCCGAATAA
405910	5-10-5	268	1632	1651	0	ACCAGCTGGCTTTTCCGAAT
405911	5-10-5	269	1634	1653	0	GGACCAGCTGGCTTTTCCGA
405912	5-10-5	270	1638	1657	0	GGCTGGACCAGCTGGCTTTT
405913	5-10-5	275	1742	1761	0	CGGTGACCAGCACGACCCCA
405914	5-10-5	276	1744	1763	0	AGCGGTGACCAGCACGACCC
405915	5-10-5	277	1746	1765	0	GCAGCGGTGACCAGCACGAC
405916	5-10-5	278	1748	1767	0	CGGCAGCGGTGACCAGCACG

405917	5-10-5	280	1752	1771	0	TTGCCGGCAGCGGTGACCAG
405918	5-10-5	281	1754	1773	0	AGTTGCCGGCAGCGGTGACC
405919	5-10-5	282	1756	1775	0	GAAGTTGCCGGCAGCGGTGA
405920	5-10-5	283	1758	1777	0	CGGAAGTTGCCGGCAGCGGT
405921	5-10-5	284	1760	1779	0	CCCGGAAGTTGCCGGCAGCG
405922	5-10-5	285	1762	1781	0	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG
405937	5-10-5	306	1820	1839	0	GAGGCACCAATGATGTCCTC
405938	5-10-5	307	1824	1843	0	GCTGGAGGCACCAATGATGT
405939	5-10-5	308	1826	1845	0	TCGCTGGAGGCACCAATGAT
405940	5-10-5	309	1828	1847	0	AGTCGCTGGAGGCACCAATG
405941	5-10-5	310	1830	1849	0	GCAGTCGCTGGAGGCACCAA
405942	5-10-5	311	1835	1854	0	GTGCTGCAGTCGCTGGAGGC
405943	5-10-5	312	1837	1856	0	AGGTGCTGCAGTCGCTGGAG
405944	5-10-5	314	1840	1859	0	AGCAGGTGCTGCAGTCGCTG
405945	5-10-5	315	1842	1861	0	AAAGCAGGTGCTGCAGTCGC
405946	5-10-5	316	1846	1865	0	ACACAAAGCAGGTGCTGCAG
405947	5-10-5	317	1848	1867	0	TGACACAAAGCAGGTGCTGC
405948	5-10-5	319	1900	1919	0	TCATGGCTGCAATGCCAGCC
405949	5-10-5	320	1905	1924	0	CAGCATCATGGCTGCAATGC
405950	5-10-5	321	1907	1926	0	GACAGCATCATGGCTGCAAT
405951	5-10-5	322	1909	1928	0	CAGACAGCATCATGGCTGCA
405952	5-10-5	323	1913	1932	0	TCGGCAGACAGCATCATGGC
405953	5-10-5	325	1917	1936	0	CGGCTCGGCAGACAGCATCA
405954	5-10-5	326	1919	1938	0	TCCGGCTCGGCAGACAGCAT
405955	5-10-5	328	1946	1965	0	CTCTGCCTCAACTCGGCCAG
405956	5-10-5	329	1948	1967	0	GTCTCTGCCTCAACTCGGCC
405957	5-10-5	330	1950	1969	0	CAGTCTCTGCCTCAACTCGG
405958	5-10-5	331	1952	1971	0	ATCAGTCTCTGCCTCAACTC
405959	5-10-5	332	1954	1973	0	GGATCAGTCTCTGCCTCAAC
405960	5-10-5	333	1956	1975	0	GTGGATCAGTCTCTGCCTCA
405961	5-10-5	334	1958	1977	0	AAGTGGATCAGTCTCTGCCT
405962	5-10-5	335	1961	1980	0	GAGAAGTGGATCAGTCTCTG
405963	5-10-5	337	1965	1984	0	GGCAGAGAAGTGGATCAGTC
405964	5-10-5	338	1969	1988	0	CTTTGGCAGAGAAGTGGATC
405965	5-10-5	339	1974	1993	0	GACATCTTTGGCAGAGAAGT
405966	5-10-5	340	1976	1995	0	ATGACATCTTTGGCAGAGAA
405967	5-10-5	341	1980	1999	0	ATTGATGACATCTTTGGCAG
405968	5-10-5	342	1982	2001	0	TCATTGATGACATCTTTGGC
405969	5-10-5	343	1987	2006	0	AGGCCTCATTGATGACATCT
405970	5-10-5	344	1989	2008	0	CCAGGCCTCATTGATGACAT
405971	5-10-5	355	2004	2023	0	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
405972	5-10-5	357	2006	2025	0	CGCTGGTCCTCAGGGAACCA
405973	5-10-5	358	2011	2030	0	GTACCCGCTGGTCCTCAGGG
405974	5-10-5	359	2013	2032	0	CAGTACCCGCTGGTCCTCAG
405975	5-10-5	361	2075	2094	0	CAAAACAGCTGCCAACCTGC
405976	5-10-5	362	2080	2099	0	TCCTGCAAAACAGCTGCCAA
405977	5-10-5	363	2082	2101	0	AGTCCTGCAAAACAGCTGCC
405978	5-10-5	365	2105	2124	0	GGCCCCGAGTGTGCTGACCA
405979	5-10-5	366	2110	2129	0	GTGTAGGCCCCGAGTGTGCT
405980	5-10-5	367	2112	2131	0	CCGTGTAGGCCCCGAGTGTG
405981	5-10-5	368	2114	2133	0	ATCCGTGTAGGCCCCGAGTG
405982	5-10-5	370	2118	2137	0	GGCCATCCGTGTAGGCCCCG

405983	5-10-5	371	2120	2139	0	GTGGCCATCCGTGTAGGCCC
405984	5-10-5	372	2168	2187	0	CTGGAGCAGCTCAGCAGCTC
405985	5-10-5	373	2170	2189	0	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC
405986	5-10-5	374	2175	2194	0	GGAGAACTGGAGCAGCTCA
405987	5-10-5	375	2177	2196	0	CTGGAGAACTGGAGCAGCT
405996	5-10-5	412	2357	2376	0	GACTTTGCATTCCAGACCTG
405997	5-10-5	415	2362	2381	0	TCCTTGACTTTGCATTCCAG
405998	5-10-5	426	2568	2587	0	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
406025	5-10-5	216	1362	1381	0	GTGTCTAGGAGATACACCTC
406026	5-10-5	217	1367	1386	0	TGCTGGTGTCTAGGAGATAC
406027	5-10-5	226	1404	1423	0	ATGACCCTGCCCTCGATTTC
406028	5-10-5	227	1406	1425	0	CCATGACCCTGCCCTCGATT
406029	5-10-5	228	1408	1427	0	GACCATGACCCTGCCCTCGA
406030	5-10-5	229	1412	1431	0	CGGTGACCATGACCCTGCCC
406031	5-10-5	230	1414	1433	0	GTCGGTGACCATGACCCTGC
406032	5-10-5	232	1418	1437	0	CGAAGTCGGTGACCATGACC
406033	5-10-5	237	1497	1516	0	CCTGCCAGGTGGGTGCCATG
406034	5-10-5	238	1502	1521	0	CCACCCCTGCCAGGTGGGTG
406035	5-10-5	239	1507	1526	0	GCTGACCACCCCTGCCAGGT
406036	5-10-5	241	1519	1538	0	GGCATCCCGGCCGCTGACCA
406037	5-10-5	242	1522	1541	0	GCCGGCATCCCGGCCGCTGA
406038	5-10-5	245	1529	1548	0	TGGCCACGCCGGCATCCCGG
406039	5-10-5	257	1566	1585	0	CAGTTGAGCACGCGCAGGCT
406040	5-10-5	258	1568	1587	0	GGCAGTTGAGCACGCGCAGG
406041	5-10-5	259	1572	1591	0	CCTTGGCAGTTGAGCACGCG
406042	5-10-5	260	1577	1596	0	CCTTCCCTTGGCAGTTGAGC
406043	5-10-5	261	1581	1600	0	GTGCCCTTCCCTTGGCAGTT
406044	5-10-5	262	1583	1602	0	CCGTGCCCTTCCCTTGGCAG
406045	5-10-5	266	1626	1645	0	TGGCTTTTCCGAATAAACTC
408642	5-10-5	264	1606	1625	0	CAGGCCTATGAGGGTGCCGC
408653	5-10-5	354	2003	2022	0	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
409126	5-10-5	447	1534	1553	1	ACCCTTGGTCACGCCGGCAT
410536	5-10-5	243	1527	1546	0	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
410537	5-10-5	244	1528	1547	0	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
410538	5-10-5	254	1539	1558	0	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC
410539	5-10-5	255	1540	1559	0	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC
410540	5-10-5	356	2005	2024	0	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
410562	5-10-5	411	2356	2375	0	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
410563	5-10-5	413	2358	2377	0	TGACTTTGCATTCCAGACCT
410564	5-10-5	414	2359	2378	0	TTGACTTTGCATTCCAGACC
410565	5-10-5	419	2560	2579	0	CAGATGGCAACGGCTGTAC
410566	5-10-5	420	2561	2580	0	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
410567	5-10-5	421	2562	2581	0	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
410568	5-10-5	422	2563	2582	0	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
410569	5-10-5	423	2564	2583	0	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
410570	5-10-5	424	2566	2585	0	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
410571	5-10-5	425	2567	2586	0	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
410572	5-10-5	427	2569	2588	0	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
410573	5-10-5	428	2570	2589	0	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA
410733	5-10-5	231	1416	1435	0	AAGTCGGTGACCATGACCCT
410734	5-10-5	279	1749	1768	0	CCGGCAGCGGTGACCAGCAC
410737	5-10-5	313	1839	1858	0	GCAGGTGCTGCAGTCGCTGG

410738	5-10-5	324	1915	1934	0	GCTCGGCAGACAGCATCATG
410739	5-10-5	336	1963	1982	0	CAGAGAAGTGGATCAGTCTC
410740	5-10-5	345	1991	2010	0	AACCAGGCCTCATTGATGAC
410741	5-10-5	369	2116	2135	0	CCATCCGTGTAGGCCCCGAG
410753	5-10-5	215	1351	1370	0	ATACACCTCCACCAGGCTGC
410754	5-10-5	233	1428	1447	0	GGCACATTCTCGAAGTCGGT
410755	5-10-5	234	1463	1482	0	TGGCCTGTCTGTGGAAGCGG
410756	5-10-5	235	1490	1509	0	GGTGGGTGCCATGACTGTCA
410757	5-10-5	240	1515	1534	0	TCCCGGCCGCTGACCACCCC
410758	5-10-5	256	1545	1564	0	CGCATGCTGGCACCCTTGGC
410759	5-10-5	263	1594	1613	0	GGTGCCGCTAACCGTGCCCT
410760	5-10-5	265	1618	1637	0	CCGAATAAACTCCAGGCCTA
410761	5-10-5	271	1649	1668	0	GTGGCCCCACAGGCTGGACC
410762	5-10-5	272	1662	1681	0	AGCAGCACCACCAGTGGCCC
410763	5-10-5	273	1684	1703	0	GCTGTACCCACCCGCCAGGG
410764	5-10-5	274	1730	1749	0	CGACCCAGCCCTCGCCAGG
410769	5-10-5	318	1858	1877	0	TCCCACTCTGTGACACAAAG
410770	5-10-5	327	1933	1952	0	CGGCCAGGGTGAGCTCCGGC
410771	5-10-5	360	2061	2080	0	ACCTGCCCCATGGGTGCTGG
410776	5-10-5	408	2245	2264	0	GTGCCAAGGTCCTCCACCTC
410777	5-10-5	409	2265	2284	0	TCAGCACAGGCGGCTTGTGG
410778	5-10-5	410	2295	2314	0	CCACGCACTGGTTGGGCTGA
410779	5-10-5	416	2375	2394	0	CGGGATTCCATGCTCCTTGA
410780	5-10-5	417	2405	2424	0	GCAGGCCACGGTCACCTGCT
410781	5-10-5	418	2442	2461	0	GGAGGGCACTGCAGCCAGTC
410782	5-10-5	429	2580	2599	0	CCAGGTGCCGGCTCCGGCAG
410783	5-10-5	430	2590	2609	0	GAGGCCTGCGCCAGGTGCCG

在某些實施例中，寬間隙反義化合物靶向PCSK9核酸。

在某些該等實施例中，寬間隙反義化合物靶向SEQ ID NO: 3。在某些該等實施例中，表11中所說明之核苷酸序列具有3-14-3寬間隙基元。表13說明具有3-14-3基元、靶向SEQ ID NO: 3的寬間隙反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

**表13：具有3-14-3基元、靶向SEQ ID NO: 3的間隙聚合體反義化合物**

Isis No	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 3之5'靶點	SEQ ID NO: 3之3'靶點	錯配	序列(5'-3')
399923	3-14-3	85	155	174	0	ACAAATTCCTCAGACTCAGCA
399983	3-14-3	100	220	239	0	ATCTCAGGACAGGTGAGCAA
399984	3-14-3	116	234	253	0	GAGTAGAGATTCTCATCTCA
399924	3-14-3	129	290	309	0	GTGCCATCTGAACAGCACCT
399985	3-14-3	117	302	321	0	GAGTCTTCTGAAGTGCCATC
399986	3-14-3	81	377	396	0	AAGCAGGGCCTCAGGTGGAA
399925	3-14-3	110	400	419	0	CCTGGAACCCCTGCAGCCAG
399926	3-14-3	152	451	470	0	TTCAGGCAGGTTGCTGCTAG
399987	3-14-3	83	460	479	0	AAGGAAGACTTCAGGCAGGT
399927	3-14-3	140	472	491	0	TCAGCCAGGCCAAAGGAAGA
399988	3-14-3	137	586	605	0	TAGGGAGAGCTCACAGATGC
399928	3-14-3	136	596	615	0	TAGGAGAAAGTAGGGAGAGC
399929	3-14-3	132	653	672	0	TAAAAGCTGCAAGAGACTCA
399930	3-14-3	139	741	760	0	TCAGAGAAAACAGTCACCGA
399989	3-14-3	92	871	890	0	AGAGACAGGAAGCTGCAGCT
399931	3-14-3	142	878	897	0	TCATTTTAGAGACAGGAAGC
399932	3-14-3	113	915	934	0	GAATAACAGTGATGTCTGGC
399933	3-14-3	138	968	987	0	TCACAGCTCACCGAGTCTGC
399934	3-14-3	98	998	1017	0	AGTGTAATAAAGCCCCTA
399935	3-14-3	96	1075	1094	0	AGGACCCAAGTCATCCTGCT
399936	3-14-3	124	1105	1124	0	GGCCATCAGCTGGCAATGCT
399990	3-14-3	82	1144	1163	0	AAGGAAAGGGAGGCCTAGAG
399937	3-14-3	133	1149	1168	0	TAGACAAGGAAAGGGAGGCC
399938	3-14-3	103	1155	1174	0	ATTCATAGACAAGGAAAGG
399939	3-14-3	155	1275	1294	0	CTTATAGTTAACACACAGAA
399991	3-14-3	156	1283	1302	0	AAGTCAACCTTATAGTTAAC
399940	3-14-3	146	1315	1334	0	TGACATTTGTGGGAGAGGAG
399941	3-14-3	161	1322	1341	0	TCCAAGGTGACATTTGTGGG
399882	3-14-3	19	1365	1384	0	CTGGTGTCTAGGAGATACAC
399953	3-14-3	20	1370	1389	0	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA
399883	3-14-3	21	1390	1409	0	GATTTCCCGGTGGTCACTCT
399954	3-14-3	22	1396	1415	0	GCCCTCGATTTCCCGGTGGT
399955	3-14-3	23	1410	1429	0	GTGACCATGACCCTGCCCTC
399884	3-14-3	24	1420	1439	0	CTCGAAGTCGGTGACCATGA
399885	3-14-3	25	1453	1472	0	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT
399886	3-14-3	26	1500	1519	0	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC
399956	3-14-3	27	1505	1524	0	TGACCACCCCTGCCAGGTGG
399887	3-14-3	28	1534	1553	0	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
399888	3-14-3	29	1570	1589	0	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA
399957	3-14-3	30	1575	1594	0	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC
399889	3-14-3	31	1607	1626	0	CCAGGCCTATGAGGGTGCCG
399890	3-14-3	32	1628	1647	0	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC
399891	3-14-3	33	1740	1759	0	GTGACCAGCACGACCCAGC
399897	3-14-3	39	1822	1841	0	TGGAGGCACCAATGATGTCC
399960	3-14-3	40	1833	1852	0	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC
399961	3-14-3	41	1844	1863	0	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC
399898	3-14-3	101	1898	1917	0	ATGGCTGCAATGCCAGCCAC
399962	3-14-3	42	1903	1922	0	GCATCATGGCTGCAATGCCA
399963	3-14-3	43	1911	1930	0	GGCAGACAGCATCATGGCTG
399964	3-14-3	44	1959	1978	0	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC
399899	3-14-3	45	1967	1986	0	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG

399965	3-14-3	46	1972	1991	0	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG
399966	3-14-3	47	1978	1997	0	TGATGACATCTTTGGCAGAG
399967	3-14-3	48	1985	2004	0	GCCTCATTGATGACATCTTT
399968	3-14-3	49	1997	2016	0	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
399900	3-14-3	50	2002	2021	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
399901	3-14-3	87	2009	2028	0	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA
399969	3-14-3	51	2016	2035	0	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT
399902	3-14-3	119	2038	2057	0	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG
399903	3-14-3	52	2073	2092	0	AAACAGCTGCCAACCTGCCC
399970	3-14-3	53	2078	2097	0	CTGCAAAACAGCTGCCAACCC
399942	3-14-3	104	2085	2104	0	CACAGTCCTGCAAAACAGCT
399992	3-14-3	130	2095	2114	0	GTGCTGACCACACAGTCCTG
399904	3-14-3	54	2108	2127	0	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA
399971	3-14-3	55	2173	2192	0	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC
399972	3-14-3	56	2179	2198	0	TCCTGGAGAACTGGAGCAG
399908	3-14-3	60	2355	2374	0	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
399973	3-14-3	61	2360	2379	0	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
399909	3-14-3	62	2565	2584	0	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
399910	3-14-3	154	2665	2684	0	TTTTAAAGCTCAGCCCCAGC
399974	3-14-3	63	2670	2689	0	AACCATTTTAAAGCTCAGCC
399911	3-14-3	64	2759	2778	0	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC
399975	3-14-3	65	2764	2783	0	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA
399976	3-14-3	122	2837	2856	0	GGAGGGAGCTTCTGGCACC
399912	3-14-3	66	2852	2871	0	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG
399913	3-14-3	67	2861	2880	0	AATGGTGAAATGCCCCACAG
399914	3-14-3	153	2904	2923	0	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC
399915	3-14-3	68	3005	3024	0	CATGGGAAGAATCCTGCCTC
399916	3-14-3	69	3087	3106	0	GGAGATGAGGGCCATCAGCA
399917	3-14-3	70	3155	3174	0	TAGATGCCATCCAGAAAGCT
399977	3-14-3	71	3161	3180	0	TCTGGCTAGATGCCATCCAG
399918	3-14-3	72	3238	3257	0	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG
399978	3-14-3	73	3243	3262	0	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT
399979	3-14-3	135	3249	3268	0	TAGCACAGCCTGGCATAGAG
399919	3-14-3	112	3482	3501	0	GAAGAGGCTTGGCTTCAGAG
399980	3-14-3	74	3488	3507	0	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT
399920	3-14-3	75	3692	3711	0	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT
399921	3-14-3	76	3727	3746	0	AAAGATAAATGTCTGCTTGC
399981	3-14-3	77	3732	3751	0	ACCCAAAAGATAAATGTCTG
399922	3-14-3	78	3798	3817	0	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA
399982	3-14-3	99	3805	3824	0	ATAAATATCTTCAAGTTACA
405604	3-14-3	236	1493	1512	0	CCAGGTGGGTGCCATGACTG
405641	3-14-3	373	2170	2189	0	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC
410583	3-14-3	243	1527	1546	0	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
410584	3-14-3	244	1528	1547	0	GGCCACGCCGGCATCCCGGC
410585	3-14-3	245	1529	1548	0	TGGCCACGCCGGCATCCCGG
410586	3-14-3	246	1530	1549	0	TTGGCCACGCCGGCATCCCG
410587	3-14-3	247	1531	1550	0	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
410588	3-14-3	248	1532	1551	0	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
410589	3-14-3	249	1533	1552	0	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
410590	3-14-3	250	1535	1554	0	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
410591	3-14-3	251	1536	1555	0	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
410592	3-14-3	252	1537	1556	0	GGCACCCTTGGCCACGCCGG
410593	3-14-3	253	1538	1557	0	TGGCACCCTTGGCCACGCCG
410594	3-14-3	254	1539	1558	0	CTGGCACCCTTGGCCACGCC



410595	3-14-3	255	1540	1559	0	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC
410596	3-14-3	348	1995	2014	0	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
410597	3-14-3	349	1996	2015	0	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
410598	3-14-3	350	1998	2017	0	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
410599	3-14-3	351	1999	2018	0	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
410600	3-14-3	352	2000	2019	0	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
410601	3-14-3	353	2001	2020	0	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
410602	3-14-3	354	2003	2022	0	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
410603	3-14-3	355	2004	2023	0	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
410604	3-14-3	356	2005	2024	0	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
410633	3-14-3	411	2356	2375	0	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
410634	3-14-3	412	2357	2376	0	GACTTTGCATTCCAGACCTG
410635	3-14-3	413	2358	2377	0	TGACTTTGCATTCCAGACCT
410636	3-14-3	414	2359	2378	0	TTGACTTTGCATTCCAGACC
410637	3-14-3	419	2560	2579	0	CAGATGGCAACGGCTGTAC
410638	3-14-3	420	2561	2580	0	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
410639	3-14-3	421	2562	2581	0	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
410640	3-14-3	422	2563	2582	0	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
410641	3-14-3	423	2564	2583	0	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
410642	3-14-3	424	2566	2585	0	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
410643	3-14-3	425	2567	2586	0	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
410644	3-14-3	426	2568	2587	0	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
410645	3-14-3	427	2569	2588	0	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
410646	3-14-3	428	2570	2589	0	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA

在某些實施例中，寬間隙反義化合物靶向PCSK9核酸。

在某些該等實施例中，寬間隙反義化合物靶向SEQ ID NO: 3。在某些該等實施例中，表11中所說明之核苷酸序列具有2-13-5寬間隙基元。表14說明具有2-13-5基元、靶向SEQ ID NO: 3的寬間隙反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核昔為5-甲基胞核昔。

**表14：具有2-13-5基元、靶向SEQ ID NO: 3的間隙聚合體反義化合物**

ISIS No	基元	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 3之5'靶點	SEQ ID NO: 3之3'靶點	錯配	序列(5'-3')
410658	2-13-5	243	1527	1546	0	GCCACGCCGGCATCCCGGCC
410659	2-13-5	244	1528	1547	0	GGCCACGCCGGCATCCCGGC



410660	2-13-5	245	1529	1548	0	TGGCCACGCCGGCATCCCCG
410661	2-13-5	246	1530	1549	0	TTGGCCACGCCGGCATCCCCG
410662	2-13-5	247	1531	1550	0	CTTGGCCACGCCGGCATCCC
410663	2-13-5	248	1532	1551	0	CCTTGGCCACGCCGGCATCC
410664	2-13-5	249	1533	1552	0	CCCTTGGCCACGCCGGCATC
410665	2-13-5	28	1534	1553	0	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT
410666	2-13-5	250	1535	1554	0	CACCCTTGGCCACGCCGGCA
410667	2-13-5	251	1536	1555	0	GCACCCTTGGCCACGCCGGC
410668	2-13-5	252	1537	1556	0	GGCACCTTGGCCACGCCGG
410669	2-13-5	253	1538	1557	0	TGGCACCTTGGCCACGCCG
410670	2-13-5	254	1539	1558	0	CTGGCACCTTGGCCACGCC
410671	2-13-5	255	1540	1559	0	GCTGGCACCTTGGCCACGC
410672	2-13-5	348	1995	2014	0	AGGGAACCAGGCCTCATTGA
410673	2-13-5	349	1996	2015	0	CAGGGAACCAGGCCTCATTG
410674	2-13-5	49	1997	2016	0	TCAGGGAACCAGGCCTCATT
410675	2-13-5	350	1998	2017	0	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT
410676	2-13-5	351	1999	2018	0	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA
410677	2-13-5	352	2000	2019	0	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC
410678	2-13-5	353	2001	2020	0	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT
410679	2-13-5	50	2002	2021	0	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC
410680	2-13-5	354	2003	2022	0	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC
410681	2-13-5	355	2004	2023	0	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG
410682	2-13-5	356	2005	2024	0	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG
410713	2-13-5	60	2355	2374	0	CTTTGCATTCCAGACCTGGG
410714	2-13-5	411	2356	2375	0	ACTTTGCATTCCAGACCTGG
410715	2-13-5	412	2357	2376	0	GACTTTGCATTCCAGACCTG
410716	2-13-5	413	2358	2377	0	TGACTTTGCATTCCAGACCT
410717	2-13-5	414	2359	2378	0	TTGACTTTGCATTCCAGACC
410718	2-13-5	61	2360	2379	0	CTTGACTTTGCATTCCAGAC
410719	2-13-5	419	2560	2579	0	CAGATGGCAACGGCTGTAC
410720	2-13-5	420	2561	2580	0	GCAGATGGCAACGGCTGTCA
410721	2-13-5	421	2562	2581	0	AGCAGATGGCAACGGCTGTC
410722	2-13-5	422	2563	2582	0	CAGCAGATGGCAACGGCTGT
410723	2-13-5	423	2564	2583	0	GCAGCAGATGGCAACGGCTG
410724	2-13-5	62	2565	2584	0	GGCAGCAGATGGCAACGGCT
410725	2-13-5	424	2566	2585	0	CGGCAGCAGATGGCAACGGC
410726	2-13-5	425	2567	2586	0	CCGGCAGCAGATGGCAACGG
410727	2-13-5	426	2568	2587	0	TCCGGCAGCAGATGGCAACG
410728	2-13-5	427	2569	2588	0	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC
410729	2-13-5	428	2570	2589	0	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA

以下實施例闡述PCSK9核酸之靶區域。亦說明靶向靶區域之反義化合物之實例。應瞭解各SEQ ID NO中所示之序列獨立於對糖部分、核苷間鍵結或核鹼基之任何修飾。因此，由SEQ ID NO定義之反義化合物可獨立地包含對糖部分、核苷間鍵結或核鹼基之一或多個修飾。由Isis編號

(Isis No)描述之反義化合物指示核鹼基序列與基元之組合。

在某些實施例中，反義化合物靶向PCSK9核酸中之一區段。在某些實施例中，該等化合物共同含有至少一個8核苷酸核心序列。在某些實施例中，該等共有至少一個8核苷酸核心序列的化合物靶向SEQ ID NO: 3中之以下核苷酸區域：220-253、290-321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-1556、1530-1556、1530-1557、1531-1557、1532-1558、1533-1559、1534-1559、1535-1559、1536-1559、1537-1564、1566-1602、1566-1681、1606-1626、1618-1645、1626-1653、1684-1703、1730-1781、1740-1767、1749-1775、1758-1781、1820-1847、1820-1877、1822-2198、1830-1856、1839-1865、1840-1867、1898-1924、1898-2035、1903-2127、1907-1934、1911-1938、1946-1971、1954-1980、1959-2035、1959-2057、1963-1988、1967-2035、1972-1999、1982-2008、1991-2018、1993-2019、1995-2022、1996-2023、1997-2024、1998-2025、1999-2025、2000-2025、2009-2035、2038-2139、2061-2139、

2073-2099、2078-2104、2105-2131、2112-2139、2168-2198、2170-2177、2245-2284、2295-2394、2355-2381、2355-2394、2405-2461、2560-2587、2560-2609、2561-2588、2562-2589、2563-2589、2564-2589、2565-2589、2566-2589、2567-2589、2568-2589、2665-2689、2759-2783、2837-2880、2904-2923、3005-3024、3005-3174、3083-3110、3155-3184、3238-3268、3482-3711或3727-3751，或3798-3824。

● 在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸290-321。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸290-321。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 117或129的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸290-321的反義化合物係選自ISIS第395202號、第399924號、第399829號或第399985號。

● 在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸220-253。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸220-253。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 100或116的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸220-253的反義化合物係選自ISIS第399827號、第399983號、第399828號或第399984號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸377-419。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之

核苷酸 377-419。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 81 或 110 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 377-419 的反義化合物係選自 ISIS 第 399830 號、第 399986 號、第 395203 號或第 399925 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 451-615。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 451-615。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 152、140、137 或 136 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 451-615 的反義化合物係選自 ISIS 第 395204 號、第 399926 號、第 399831 號、第 399987 號、第 395205 號、第 399927 號、第 399832 號、第 399988 號、第 395206 號或第 399928 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 653-672。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 653-672。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 132 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 653-672 的反義化合物係選自 ISIS 第 395207 號或第 399929 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 741-760。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 741-760。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 139 的核苷酸序列。在某些

該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸741-760的反義化合物係選自ISIS第395208號或第399930號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸871-897。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸871-897。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 92或142的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸871-897的反義化合物係選自ISIS第399833號、第399989號、第395209號或第399931號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸915-934。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸915-934。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 113的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸915-934的反義化合物係選自ISIS第395210號或第399932號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸968-1017。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸968-1017。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 98或138之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸968-1017的反義化合物係選自ISIS第395211號、第399933號、第395212號或第399934號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1075-1124。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID

NO: 3之核苷酸1075-1124。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 96或124之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1075-1124的反義化合物係選自ISIS第395213號、第399935號、第395214號或第399936號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1075-1174。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1075-1174。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 82、96、103、124或133的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1075-1174的反義化合物係選自ISIS第395213號、第399935號、第395214號、第399936號、第399834號、第399990號、第395215號、第399937號、第395216號或第399938號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1144-1174。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1144-1174。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 82、133或103的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1144-1174的反義化合物係選自ISIS第399834號、第399990號、第395215號、第399937號、第395216號或第399938號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1275-1302。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID

NO: 3之核苷酸1275-1302。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 155或156的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1275-1302的反義化合物係選自ISIS第395217號、第399939號、第399835號或第399991號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1315-1341。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1315-1341。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 146或161的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1315-1341的反義化合物係選自ISIS第395218號、第399940號、第395219號或第399941號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1315-1389。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1351-1389。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 215、216、19、217或20的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1351-1389的反義化合物係選自ISIS第410753號、第406025號、第395160號、第399882號、第406026號、第399797號或第399953號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1351-1447。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1351-1447。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 215、216、19、

217、20、21、218、219、220、221、22、222、223、224、225、226、227、228、23、229、230、231、232、24或233的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1351-1447的反義化合物係選自ISIS第410753號、第406025號、第395160號、第399882號、第406026號、第399797號、第399953號、第395161號、第399883號、第405869號、第405870號、第405871號、第405872號、第399798號、第399954號、第405873號、第405874號、第405875號、第405876號、第406027號、第406028號、第406029號、第399799號、第399955號、第406030號、第406031號、第410733號、第406032號、第395162號、第399884號或第410754號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1365-1439。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1365-1439。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、24、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231或232的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1365-1439的反義化合物係選自ISIS第395160號、第399882號、第406026號、第399797號、第399953號、第395161號、第399883號、第405869號、第405870號、第405871號、第405872號、第399798號、第399954號、第405873號、第405874號、第405875號、第405876號、第



406027 號、第 406028 號、第 406029 號、第 399799 號、第 399955 號、第 406030 號、第 406031 號、第 410733 號、第 406032 號、第 395162 號或第 399884 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1390-1417。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1390-1417。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 21、218、219、220、221、22、222 或 223 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1390-1417 的反義化合物係選自 ISIS 第 395161 號、第 399883 號、第 405869 號、第 405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 399798 號、第 399954 號、第 405873 號或第 405874 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1390-1429。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1390-1429。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 21、22、23、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227 或 228 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1390-1429 的反義化合物係選自 ISIS 第 395160 號、第 399882 號、第 406026 號、第 399797 號、第 399953 號、第 395161 號、第 399883 號、第 405869 號、第 405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 399798 號、第 399954 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 406027 號、第 406028 號、第 406029 號、第

399799或399955號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1390-1439。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1390-1439。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 21、22、23、24、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231或232的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1390-1439的反義化合物係選自ISIS第395160號、第399882號、第406026號、第399797號、第399953號、第395161號、第399883號、第405869號、第405870號、第405871號、第405872號、第399798號、第399954號、第405873號、第405874號、第405875號、第405876號、第406027號、第406028號、第406029號、第399799號、第399955號、第406030號、第406031號、第410733號、第406032號、第395162或399884號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1399-1425。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1399-1425。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 224、225、226或227之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1399-1425的反義化合物係選自ISIS第405875號、第405876號、第406027號或第406028號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸

1408-1435。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1408-1435。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 228、23、229、230 或 231 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1408-1435 的反義化合物係選自 ISIS 第 406029 號、第 399799 號、第 399955 號、第 406030 號、第 406031 號或第 410733 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1420-1447。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1420-1447。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 24 或 233 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1420-1447 的反義化合物係選自 ISIS 第 395162 號、第 399884 號或第 410754 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1453-1482。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1453-1482。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 25 或 234 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1453-1482 的反義化合物係選自 ISIS 第 395163 號、第 399885 號或第 410755 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1490-1516。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1490-1516。在某些實施例中，靶向 PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 235、236 或 237 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1490-1516 的反義化合物係選自 ISIS 第 410756 號、第 405604 號或第 406033 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1490-1564。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1490-1564。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 235、236、237、26、238、27、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、447、28、250、251、252、253、254、255 或 256 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1490-1564 的反義化合物係選自 ISIS 第 410756 號、第 405604 號、第 406033 號、第 395164 號、第 399886 號、第 406034 號、第 399800 號、第 399956 號、第 406035 號、第 410757 號、第 406036 號、第 406037 號、第 410536 號、第 410583 號、第 410658 號、第 410537 號、第 410584 號、第 410659 號、第 406038 號、第 410585 號、第 410660 號、第 405877 號、第 410586 號、第 410661 號、第 405878 號、第 410587 號、第 410662 號、第 405879 號、第 410588 號、第 410663 號、第 405880 號、第 410589 號或第 410758 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1500-1526。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1500-1526。在某些實施例中，靶向 PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 26、238、27 或 239 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1500-1526 的反義化合物係選自 ISIS 第 395164 號、第 399886 號、第 406034 號、第 399800 號、第 399956 號或第 406035 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1515-1541。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1515-1541。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 240、241 或 242 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1515-1541 的反義化合物係選自 ISIS 第 399886 號、第 406034 號、第 399800 號、第 399956 號或第 406035 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1527-1553。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1527-1553。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 243、244、245、246、247、248、249、250 或 251 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1527-1553 的反義化合物係選自 ISIS 第 410536 號、第 410583 號、第 410658 號、第 410537 號、第 410584 號、第 410659 號、第 406038 號、第 410585 號、第 410660 號、第 405877 號、第 410586 號、第 410661 號、第 405878 號、第 410587 號、第 410662 號、第 405879 號、第 410588 號、第 410663 號、第 405880 號、第 410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 號

或第410665號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1527-1554。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1527-1554。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 243、244、245、246、247、248、249、447、28或250的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1527-1554的反義化合物係選自ISIS第410536號、第410583號、第410658號、第410537號、第410584號、第410659號、第406038號、第410585號、第410660號、第405877號、第410586號、第410661號、第405878號、第410587號、第410662號、第405879號、第410588號、第410663號、第405880號、第410589號、第410664號、第395165號、第399887號、第405881號、第410590號、第410666號或第410665號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1528-1554。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1528-1554。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 244、245、246、247、248、249、447、28或250的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1528-1554的反義化合物係選自ISIS第410537號、第410584號、第410659號、第406038號、第410585號、第410660號、第405877號、第410586號、第410661號、第405878號、第410587

號、第 410662 號、第 405879 號、第 410588 號、第 410663 號、第 405880 號、第 410589 號、第 410664 號、第 395165 號、第 399887 號、第 409126 號、第 410665 號或第 405881 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1529-1555。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1529-1555。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 245、246、247、248、249、447、28、250 或 251 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1529-1555 的反義化合物係選自 ISIS 第 406038 號、第 395165 號、第 399887 號、第 405877 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 409126 號、第 410585 號、第 410586 號、第 410587 號、第 410588 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410591 號、第 410660 號、第 410661 號、第 410662 號、第 410663 號、第 410664 號、第 410665 號、第 410666 號、第 410667 號或第 410667 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1529-1556。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1529-1556。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 245、246、247、248、249、447、28、250、251 或 252 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1529-1556 的反義化合物係選自 ISIS 第 406038 號、第 395165 號、

第 399887 號、第 405877 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 409126 號、第 410585 號、第 410586 號、第 410587 號、第 410588 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410660 號、第 410661 號、第 410662 號、第 410663 號、第 410664 號、第 410665 號、第 410666 號、第 410667 號或第 410668 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1530-1556。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1530-1556。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 246、247、248、249、447、28、250、251 或 252 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1530-1556 的反義化合物係選自 ISIS 第 406038 號、第 395165 號、第 399887 號、第 405877 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 409126 號、第 410585 號、第 410586 號、第 410587 號、第 410588 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410660 號、第 410661 號、第 410662 號、第 410663 號、第 410664 號、第 410665 號、第 410666 號、第 410667 號、第 405884 號、第 410593 號、第 410669 號或第 410668 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1530-1557。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID



NO: 3之核苷酸1530-1557。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 28、246、247、248、249、250、251、252、253或447的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1530-1557的反義化合物係選自ISIS第395165號、第399887號、第405877號、第405878號、第405879號、第405880號、第405881號、第405882號、第405883號、第405884號、第409126號、第410586號、第410587號、第410588號、第410589號、第410590號、第410591號、第410592號、第410593號、第410661號、第410662號、第410663號、第410664號、第410665號、第410666號、第410667號、第410668號或第410669號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1531-1557。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1531-1557。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 28、247、248、249、250、251、252、253或447的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1531-1557的反義化合物係選自ISIS第395165號、第399887號、第405878號、第405879號、第405880號、第405881號、第405882號、第405883號、第405884號、第409126號、第410587號、第410588號、第410589號、第410590號、第410591號、第410592號、第410593號、第410662號、第410663號、第410664號、第410665號、第410666號、第410667

號、第410668號或第410669號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1532-1558。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1532-1558。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 28、248、249、250、251、252、253、254或447的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1532-1558的反義化合物係選自ISIS第405879號、第410588號、第410663號、第405880號、第410589號、第410664號、第395165號、第399887號、第410665號、第405881號、第410590號、第410666號、第405882號、第410591號、第410667號、第405883號、第410592號、第410668號、第405884號、第410593號、第410669號、第410538號、第410594號或第410670號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1533-1559。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1533-1559。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 28、249、250、251、252、253、254、255或447的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1533-1559的反義化合物係選自ISIS第405880號、第410589號、第410664號、第395165號、第399887號、第410665號、第405881號、第410590號、第410666號、第405882號、第410591號、第410667號、第405883號、第410592號、第410668

號、第 405884 號、第 410593 號、第 410669 號、第 410538 號、第 410594 號、第 410670 號、第 410539 號、第 410595 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1534-1559。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1534-1559。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 28、250、251、252、253、254、255 或 447 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1534-1559 的反義化合物係選自 ISIS 第 395165 號、第 399887 號、第 410665 號、第 405881 號、第 410590 號、第 410666 號、第 405882 號、第 410591 號、第 410667 號、第 405883 號、第 410592 號、第 410668 號、第 405884 號、第 410593 號、第 410669 號、第 410538 號、第 410594 號、第 410670 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1535-1559。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1535-1559。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 250、251、252、253、254、255 或 447 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1535-1559 的反義化合物係選自 ISIS 第 405881 號、第 410590 號、第 410666 號、第 405882 號、第 410591 號、第 410667 號、第 405883 號、第 410592 號、第 410668 號、第 405884 號、第 410593 號、第 410669 號、第 410538 號、第 410594 號或第 410671 號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1536-1559。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1536-1559。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 251、252、253、254或255的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1536-1559的反義化合物係選自ISIS第405882號、第410591號、第410667號、第405883號、第410592號、第410668號、第405884號、第410593號、第410669號、第410538號、第410594號、第410670號、第410539號、第410595號或第410671號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1537-1564。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1537-1564。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 251、252、253、254、255或256的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1537-1564的反義化合物係選自ISIS第405882號、第410591號、第410667號、第405883號、第410592號、第410668號、第405884號、第410593號、第410669號、第410538號、第410594號、第410670號、第410539號、第410595號、第410671號或第410758號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1566-1602。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1566-1602。在某些實施例中，靶向PCSK9

核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 29、30、31、32、257、258、259、260、261或262的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3之核苷酸1566-1602的反義化合物係選自 ISIS第395166號、第395167號、第395168號、第399801號、第399888號、第399889號、第399890號、第399957號、第405909號、第405910號、第405911號、第405912號、第406039號、第406040號、第406041號、第406042號、第406043號或第406044號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3之核苷酸1566-1681。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3之核苷酸1566-1681。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 29、30、31、32、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271或272的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3之核苷酸1566-1681的反義化合物係選自 ISIS第395166號、第395167號、第395168號、第399801號、第399888號、第399889號、第399890號、第399957號、第405909號、第405910號、第405911號、第405912號、第406039號、第406040號、第406041號、第406042號、第406043號、第406044號、第406045號、第408642號、第410759號、第410760號、第410761號或第410762號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3之核苷酸1606-1626。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID

NO: 3之核苷酸1606-1626。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 264或31的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1606-1626的反義化合物係選自ISIS第408642號、第395167號或第399889號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1618-1645。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1618-1645。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 265或266的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1618-1645的反義化合物係選自ISIS第410760號或第406045號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1626-1653。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1626-1653。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 32、266、267、268或269的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1626-1653的反義化合物係選自ISIS第395168號、第399890號、第405909號、第405910號、第405911號或第406045號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1684-1703。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1684-1703。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 273的核苷酸序

列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1684-1703的反義化合物係選自ISIS第410763號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1730-1781。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1730-1781。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 33、33、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284或285之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1730-1781的反義化合物係選自ISIS第395169號、第399891號、第405913號、第405914號、第405915號、第405916號、第405917號、第405918號、第405919號、第405920號、第405921號、第405922號、第410734號或第410764號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1740-1767。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1740-1767。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 33、275、276、277或278的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1740-1767的反義化合物係選自ISIS第395169號、第399891號、第405913號、第405914號、第405915號或第405916號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1749-1775。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1749-1775。在某些實施例中，靶向PCSK9

核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 279、280、281或282的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1749-1775的反義化合物係選自ISIS第410734號、第405917號、第405918號或第405919號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1758-1781。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1758-1781。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 283、284或285的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1758-1781的反義化合物係選自ISIS第405920號、第405921號或第405922號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1820-1847。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1820-1847。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 39、306、307、308或309的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1820-1847的反義化合物係選自ISIS第395175號、第399897號、第405937號、第405938號、第405939號或第405940號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1820-1877。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1820-1877。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 39、40、41、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、



316、317或318的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1820-1877的反義化合物係選自ISIS第395175號、第399804號、第399805號、第399897號、第399960號、第399961號、第405937號、第405938號、第405939號、第405940號、第405941號、第405942號、第405943號、第405944號、第405945號、第405946號、第405947號、第410737號或第410769號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1822-2198。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1822-2198。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 39、307、308、309、310、40、311、312、313、314、315、41、41、316、317、318、101、319、42、320、321、322、43、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、44、335、336、337、45、338、46、339、340、47、341、342、48、343、344、345、346、347、3或366之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1822-2198的反義化合物係選自ISIS第395175號、第399897號、第405938號、第405939號、第405940號、第405941號、第399804號、第399960號、第405942號、第405943號、第410737號、第405944號、第405945號、第399805號、第399961號、第405946號、第405947號、第410769號、第395176號、第399898號、第405948號、第399806號、第399962號、第405949號、第

405950 號、第 405951 號、第 399807 號、第 399963 號、第 405952 號、第 410738 號、第 405953 號、第 405954 號或第 405979 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1830-1856。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1830-1856。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 40、310、311 或 312 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1830-1856 的反義化合物係選自 ISIS 第 399804 號、第 399960 號、第 405941 號、第 405942 號或第 405943 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1839-1865。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1839-1865。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 41、313、314、315 或 316 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1839-1865 的反義化合物係選自 ISIS 第 399805 號、第 399961 號、第 405944 號、第 405945 號、第 405946 號或第 410737 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1840-1867。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1840-1867。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 314、315、316 或 317 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID

NO: 3 之核苷酸 1840-1867 的反義化合物係選自 ISIS 第 399961 號、第 405944 號、第 405945 號、第 405946 號、第 410737 號或第 405947 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1898-1924。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1898-1924。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 42、101、319 或 320 的核苷酸序列。在某些該等實施例，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1898-1924 的反義化合物係選自 ISIS 第 395176 號、第 399898 號、第 405948 號、第 399806 號、第 399962 號、第 405949 號或第 405949 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1898-2035。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1898-2035。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、87、101、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、348、348、349、349、349、350、350、350、351、351、351、3 或 359 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1898-2035 的反義化合物係選自 ISIS 第 395176 號、第 395177 號、第 395178 號、第 395179 號、第 399806 號、第 399807 號、第 399808 號、第 399809 號、第

399810 號、第 399811 號、第 399812 號、第 399813 號、第 399898 號、第 399899 號、第 399900 號、第 399901 號、第 399962 號、第 399963 號、第 399964 號、第 399965 號、第 399966 號、第 399967 號、第 399968 號、第 399969 號、第 405885 號、第 405886 號、第 405887 號、第 405888 號、第 405889 號、第 405890 號、第 405891 號、第 405892 號或第 410770 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1903-2127。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1903-2127。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 42、320、321、322、43、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、44、335、336、337、45、338、46、339、340、47、341、342、48、343、344、345、346、347、348、349、49、350、351、352、353、50、354、355、356、357、87、358、359、51、119、360 或 54 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1903-2127 的反義化合物係選自 ISIS 第 399806 號、第 399962 號、第 405949 號、第 405950 號、第 405951 號、第 399807 號、第 399963 號、第 405952 號、第 410738 號、第 405953 號、第 405954 號、第 410770 號、第 405955 號、第 405956 號、第 405957 號、第 405958 號、第 405959 號、第 405960 號、第 405961 號、第 399808 號、第 399964 號、第 405962 號、第 410739 號、第 405963 號、第 395177 號、第

399899 號、第 405964 號、第 399809 號、第 399965 號、第 405965 號、第 405966 號、第 399810 號或第 399967 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1907-1934。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1907-1934。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 43、321、322、323 或 324 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1907-1934 的反義化合物係選自 ISIS 第 405950 號、第 405951 號、第 399807 號、第 399963 號、第 405952 號或第 410738 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1911-1938。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1911-1938。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 43、323、324、325 或 326 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1911-1938 的反義化合物係選自 ISIS 第 399807 號、第 399963 號、第 405952 號、第 410738 號、第 405953 號或第 405954 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1946-1971。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1946-1971。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 328、329、330 或 331 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1946-1971 的反義化合物係選自 ISIS 第

405955號、第405956號、第405957號或第405958號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1954-1980。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1954-1980。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 44、332、333、334或335的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1954-1980的反義化合物係選自ISIS第405959號、第405960號、第405961號、第399808號、第399964號或第405962。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1959-2035。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1959-2035。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 44、335、336、337、45、338、46、339、340、47、341、342、48、343、344、345、346、347、348、349、49、350、351、352、353、50、354、355、356、357、87、358、359或51之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1959-2035的反義化合物係選自ISIS第399808號、第399964號、第405962號、第410739號、第405963號、第395177號、第399899號、第405964號、第399809號、第399965號、第405965號、第405966號、第399810號、第399966號、第405967號、第405968號、第399811號、第399967號、第405969號、第405970號、第410740號、第405885號、第405886號、第405887號、第410596號、第

410672 號、第 405888 號、第 410597 號、第 410673 號、第 399812 號、第 399968 號、第 410674 號或第 399969 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1959-2057。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1959-2057。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 44、335、336、337、45、338、46、339、340、47、341、342、48、343、344、345、346、347、348、349、49、350、351、352、353、50、354、355、356、357、87、358、359、51 或 119 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1959-2057 的反義化合物係選自 ISIS 第 399808 號、第 399964 號、第 405962 號、第 410739 號、第 405963 號、第 395177 號、第 399899 號、第 405964 號、第 399809 號、第 399965 號、第 405965 號、第 405966 號、第 399810 號、第 399966 號、第 405967 號、第 405968 號、第 399811 號、第 399967 號、第 405969 號、第 405970 號、第 410740 號、第 405885 號、第 405886 號、第 405887 號、第 410596 號、第 410672 號、第 405888 號、第 410597 號、第 410673 號、第 399812 號、第 399968 號、第 410674 號或第 399902 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1963-1988。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1963-1988。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 45、336、337 或

338之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1963-1988的反義化合物係選自ISIS第410739號、第405963號、第395177號、第399899號或第405964號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1967-2035。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1967-2035。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 45、338、46、339、340、47、341、342、48、343、344、345、346、347、348、349、49、350、351、352、353、50、354、355、356、357、87、358、359或51之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1967-2035的反義化合物係選自ISIS第395177號、第399899號、第405964號、第399809號、第399965號、第405965號、第405966號、第399810號、第399966號、第405967號、第405968號、第399811號、第399967號、第405969號、第405970號、第410740號、第405885號、第405886號、第405887號、第410596號、第410672號、第405888號、第410597號、第410673號、第399812號、第399968號、第410674號、第405889號、第410598號、第410675號、第405890號、第410599號或第399969號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1972-1999。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1972-1999。在某些實施例中，靶向PCSK9



核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 46、47、339、340或341的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3之核苷酸 1972-1999的反義化合物係選自 ISIS 第 399809號、第 399965號、第 405965號、第 405966號、第 399810號、第 399966號或第 405967號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3之核苷酸 1982-2008。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3之核苷酸 1982-2008。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 48、342、343或344的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3之核苷酸 1982-2008的反義化合物係選自 ISIS 第 405968號、第 399811號、第 399967號、第 405969號或第 405970號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3之核苷酸 1991-2018。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3之核苷酸 1991-2018。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 49、345、346、347、348、349、350或351的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3之核苷酸 1991-2018的反義化合物係選自 ISIS 第 399812號、第 399968號、第 405885號、第 405886號、第 405887號、第 405888號、第 405889號、第 405890號、第 410596號、第 410597號、第 410598號、第 410599號、第 410672號、第 410673號、第 410674號、第 410675號、第 410676號或第 410740號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1993-2019。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1993-2019。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 49、346、347、348、349、350或354的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1993-2019的反義化合物係選自ISIS第405885號、第405887號、第410596號、第410672號、第405888號、第410597號、第410673號、第399812號、第399968號、第410674號、第405889號、第410598號、第410675號、第405890號、第410599號、第410676號、第405891號、第410600號或第410677號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1995-2022。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1995-2022。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 348、349、350、351、352、353、50或351的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1995-2022的反義化合物係選自ISIS第405887號、第410596號、第410672號、第405888號、第410597號、第410673號、第399812號、第399968號、第410674號、第405889號、第410598號、第410675號、第405890號、第410599號、第410676號、第405891號、第410600號、第405892號、第410601號、第410678號、第395178號、第399900號、第410679號、第408653號、第410602號或第410680號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1996-2023。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1996-2023。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 49、50、349、350、351、352、353、354或355的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1996-2023的反義化合物係選自ISIS第395178號、第399812號、第399900號、第399968號、第405888號、第405889號、第405890號、第405891號、第405892號、第405971號、第408653號、第410597號、第410598號、第410599號、第410600號、第410601號、第410602號、第410603號、第410673號、第410674號、第410675號、第410676號、第410677號、第410678號、第410679號、第410680號或第410681號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸1997-2024。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1997-2024。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 49、50、350、351、352、353、354、355或356的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸1997-2024的反義化合物係選自ISIS第399812號、第399968號、第410674號、第405889號、第410598號、第410675號、第405890號、第410599號、第410676號、第405891號、第410600號、第410677號、第405892號、第410601號、第410678

號、第 395178 號、第 399900 號、第 410679 號、第 408653 號、第 410602 號、第 410680 號、第 405971 號、第 410603 號、第 410681 號、第 410540 號、第 410604 號或第 410682 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1998-2025。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1998-2025。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 50、350、351、352、353、354、355、356 或 357 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1998-2025 的反義化合物係選自 ISIS 第 405889 號、第 410598 號、第 410675 號、第 405890 號、第 410599 號、第 410676 號、第 405891 號、第 410600 號、第 410677 號、第 405892 號、第 410601 號、第 410678 號、第 395178 號、第 399900 號、第 410679 號、第 408653 號、第 410602 號、第 410680 號、第 405971 號、第 410603 號、第 410681 號、第 410540 號、第 410604 號、第 410682 號或第 405972 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1999-2025。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1999-2025。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 50、351、352、353、354、355、356 或 357 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 1999-2025 的反義化合物係選自 ISIS 第 405889 號、第 410598 號、第 410675 號、

第 405890 號、第 410599 號、第 410676 號、第 405891 號、第 410600 號、第 410677 號、第 405892 號、第 410601 號、第 410678 號、第 395178 號、第 399900 號、第 410679 號、第 408653 號、第 410602 號、第 410680 號、第 405971 號、第 410603 號、第 410681 號、第 410540 號、第 410604 號、第 410682 號或第 405972 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2000-2025。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2000-2025。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 351、352、353、354、355、356 或 357 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2000-2025 的反義化合物係選自 ISIS 第 405890 號、第 410599 號、第 410676 號、第 405891 號、第 410600 號、第 410677 號、第 405892 號、第 410601 號、第 410678 號、第 395178 號、第 399900 號、第 410679 號、第 408653 號、第 410602 號、第 410680 號、第 405971 號、第 410603 號、第 410681 號、第 410540 號、第 410604 號、第 410682 號或第 405972 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2009-2035。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2009-2035。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 51、87、358 或 359 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2009-2035 的反義化合物係選自 ISIS 第

395179 號、第 399813 號、第 399901 號、第 399969 號、第 405973 號或第 405974 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2038-2139。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2038-2139。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 52、53、54、104、119、130、360、361、362、363、365、366、367、368、369、370 或 371 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2038-2139 的反義化合物係選自 ISIS 第 395180 號、第 395181 號、第 395182 號、第 395220 號、第 399814 號、第 399836 號、第 399902 號、第 399903 號、第 399904 號、第 399942 號、第 399970 號、第 399992 號、第 405975 號、第 405976 號、第 405977 號、第 405978 號、第 405979 號、第 405980 號、第 405981 號、第 405982 號、第 405983 號、第 410741 號或第 410771 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2061-2139。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2061-2139。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 52、53、54、104、130、360、361、362、363、365、366、367、368、369、370 或 371 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2061-2139 的反義化合物係選自 ISIS 第 395181 號、第 395182 號、第 395220 號、第 399814 號、第 399836 號、第 399903 號、第 399904 號、第 399942

號、第 399970 號、第 399992 號、第 405975 號、第 405976 號、第 405977 號、第 405978 號、第 405979 號、第 405980 號、第 405981 號、第 405982 號、第 405983 號、第 410741 號或第 410771 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2073-2099。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2073-2099。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 52、53、361 或 362 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2073-2099 的反義化合物係選自 ISIS 第 395181 號、第 399814 號、第 399903 號、第 399970 號、第 405975 號或第 405976 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2078-2104。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2078-2104。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 53、104、362 或 363 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2078-2104 的反義化合物係選自 ISIS 第 395220 號、第 399814 號、第 399942 號、第 399970 號、第 405976 號或第 405977 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2105-2131。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2105-2131。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 54、365、366 或

367的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2105-2131的反義化合物係選自ISIS第395182號、第399904號、第405978號、第405979號或第405980號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸2112-2139。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2112-2139。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 367、368、369、370或371的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2112-2139的反義化合物係選自ISIS第405980號、第405981號、第410741號、第405982號或第405983號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸2168-2198。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2168-2198。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 55、56、372、373、374或375的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2168-2198的反義化合物係選自ISIS第399815號、第399816號、第399971號、第399972號、第405641號、第405984號、第405985號、第405986號或第405987號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸2170-2177。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2170-2177。在某些實施例中，靶向PCSK9



核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 55、373、374 或 375 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2170-2177 的反義化合物係選自 ISIS 第 399815 號、第 399971 號、第 405641 號、第 405985 號、第 405986 號或第 405987 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2245-2284。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2245-2284。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 408 或 409 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2245-2284 的反義化合物係選自 ISIS 第 410776 號或第 410777 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2295-2394。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2295-2394。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 60、61、410、411、412、413、414、415 或 416 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2295-2394 的反義化合物係選自 ISIS 第 395186 號、第 399817 號、第 399908 號、第 399973 號、第 405996 號、第 405997 號、第 410562 號、第 410563 號、第 410564 號、第 410633 號、第 410634 號、第 410635 號、第 410636 號、第 410713 號、第 410714 號、第 410715 號、第 410716 號、第 410717 號、第 410718 號、第 410778 號或第 410779 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2355-2381。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2355-2381。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 60、61、411、412、413、414 或 415 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2355-2381 的反義化合物係選自 ISIS 第 395186 號、第 399817 號、第 399908 號、第 399973 號、第 405996 號、第 405997 號、第 410562 號、第 410563 號、第 410564 號、第 410633 號、第 410634 號、第 410635 號、第 410636 號、第 410713 號、第 410714 號、第 410715 號、第 410716 號、第 410717 號或第 410718 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2355-2394。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2355-2394。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 60、61、411、412、413、414、415 或 416 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2355-2394 的反義化合物係選自 ISIS 第 395186 號、第 399817 號、第 399908 號、第 399973 號、第 405996 號、第 405997 號、第 410562 號、第 410563 號、第 410564 號、第 410633 號、第 410634 號、第 410635 號、第 410636 號、第 410713 號、第 410714 號、第 410715 號、第 410716 號、第 410717 號、第 410718 號或第 410779 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸

2405-2461。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2405-2461。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 417 或 418 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2405-2461 的反義化合物係選自 ISIS 第 410780 號或第 410781 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2560-2587。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2560-2587。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、419、420、421、422、423、424、425 或 426 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2560-2587 的反義化合物係選自 ISIS 第 395187 號、第 399909 號、第 405998 號、第 410565 號、第 410566 號、第 410567 號、第 410568 號、第 410569 號、第 410570 號、第 410571 號、第 410637 號、第 410638 號、第 410639 號、第 410640 號、第 410641 號、第 410642 號、第 410643 號、第 410644 號、第 410719 號、第 410720 號、第 410721 號、第 410722 號、第 410723 號、第 410724 號、第 410725 號、第 410726 號或第 410727 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2560-2609。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2560-2609。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 62、419、420、

421、422、423、424、425、426、427、428、429或430的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2560-2609的反義化合物係選自ISIS第395187號、第399909號、第405998號、第410565號、第410566號、第410567號、第410568號、第410569號、第410570號、第410571號、第410572號、第410573號、第410637號、第410638號、第410639號、第410640號、第410641號、第410642號、第410643號、第410644號、第410645號、第410646號、第410719號、第410720號、第410721號、第410722號、第410723號、第410724號、第410725號、第410726號、第410727號、第410728號或第410783號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸2561-2588。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2561-2588。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 420、421、422、423、424、425、426、427或62的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2561-2588的反義化合物係選自ISIS第410566號、第410638號、第410720號、第410567號、第410639號、第410721號、第410568號、第410640號、第410722號、第410569號、第410641號、第410723號、第395187號、第399909號、第410724號、第410570號、第410642號、第410725號、第410571號、第410643號、第410726號、第405988號、第405998號、第410644號、第410727號、第410572號、第410645號

或第410728號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸2562-2589。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2562-2589。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 62、421、422、423、424、425、426、427或428的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2562-2589的反義化合物係選自ISIS第395187號、第399909號、第405998號、第410567號、第410568號、第410569號、第410570號、第410571號、第410572號、第410573號、第410639號、第410640號、第410641號、第410642號、第410643號、第410644號、第410645號、第410646號、第410721號、第410722號、第410723號、第410724號、第410725號、第410726號、第410727號、第410728號或第410729號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸2563-2589。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2563-2589。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 422、423、424、425、426、427、428或62的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2563-2589的反義化合物係選自ISIS第410568號、第410640號、第410722號、第410569號、第410641號、第410723號、第395187號、第399909號、第410724號、第410570號、第410642號、第

410725 號、第 410571 號、第 410643 號、第 410726 號、第 405988 號、第 405998 號、第 410644 號、第 410727 號、第 410572 號、第 410645 號、第 410728 號、第 410573 號、第 410646 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2564-2589。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2564-2589。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 423、424、425、426、427、428 或 62 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2564-2589 的反義化合物係選自 ISIS 第 410569 號、第 410641 號、第 410723 號、第 395187 號、第 399909 號、第 410724 號、第 410570 號、第 410642 號、第 410725 號、第 410571 號、第 410643 號、第 410726 號、第 405988 號、第 405998 號、第 410644 號、第 410727 號、第 410572 號、第 410645 號、第 410728 號、第 410573 號、第 410646 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2565-2589。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2565-2589。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 424、425、426、427、428 或 62 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2565-2589 的反義化合物係選自 ISIS 第 395187 號、第 399909 號、第 410724 號、第 410570 號、第 410642 號、第 410725 號、第 410571 號、第 410643 號、第

410726 號、第 405988 號、第 405998 號、第 410644 號、第 410727 號、第 410572 號、第 410645 號、第 410728 號、第 410573 號、第 410646 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2566-2589。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2566-2589。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 424、425、426、427 或 428 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2566-2589 的反義化合物係選自 ISIS 第 410570 號、第 410642 號、第 410725 號、第 410571 號、第 410643 號、第 410726 號、第 405988 號、第 405998 號、第 410644 號、第 410727 號、第 410572 號、第 410645 號、第 410728 號、第 410573 號、第 410646 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2567-2589。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2567-2589。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 425、426、427 或 428 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2567-2589 的反義化合物係選自 ISIS 第 410571 號、第 410643 號、第 410726 號、第 405988 號、第 405998 號、第 410644 號、第 410727 號、第 410572 號、第 410645 號、第 410728 號、第 410573 號、第 410646 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸

2568-2589。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2568-2589。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 426、427 或 428 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2568-2589 的反義化合物係選自 ISIS 第 405988 號、第 405998 號、第 410644 號、第 410727 號、第 410572 號、第 410645 號、第 410728 號、第 410573 號、第 410646 號或第 410729 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2665-2689。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2665-2689。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 63 或 154 的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2665-2689 的反義化合物係選自 ISIS 第 395188 號、第 399910 號、第 399818 號或第 399974 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2759-2783。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2759-2783。在某些實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含選自 SEQ ID NO: 64 或 65 之核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2759-2783 的反義化合物係選自 ISIS 第 395189 號、第 399911 號、第 399819 號或第 399975 號。

在某些實施例中，靶區域為 SEQ ID NO: 3 之核苷酸 2837-2880。在某些實施例中，反義化合物靶向 SEQ ID



NO: 3之核苷酸2837-2880。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 66、67或122的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 2之核苷酸2837-2880的反義化合物係選自ISIS第399820號、第399976號、第395190號、第399912號、第395191號或第399913號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸2904-2923。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2904-2923。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 153的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸2904-2923的反義化合物係選自ISIS第395192號或第399914號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸3005-3024。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3005-3024。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 68的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3005-3024的反義化合物係選自ISIS第395193號或第399915號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸3005-3174。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3005-3174。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 68、431、432、433、434、69、435、436、437、438或70的核苷酸序列。

在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3005-3174的反義化合物係選自ISIS第395193號、第399915號、第405893號、第405894號、第405895號、第405896號、第395194號、第399916號、第405897號、第405898號、第405899號、第405900號、第395195號或第399917號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸3083-3110。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3083-3110。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 69、69、431、432、433、434、435、436、437或438的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3083-3110的反義化合物係選自ISIS第395194號、第399916號、第405893號、第405894號、第405895號、第405896號、第405897號、第405898號、第405899號或第405900號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸3155-3184。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3155-3184。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 70、71、439、440、441、442、443、444、445或446的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3155-3184的反義化合物係選自ISIS第395195號、第399821號、第399917號、第399977號、第405901號、第405902號、第405903號、第405904號、第405905號、第405906號、第405907號或第405908號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸3238-3268。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3238-3268。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 72、73或135的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3238-3268的反義化合物係選自ISIS第395196號、第399822號、第399823號、第399918號、第399978號或第399979號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸3482-3711。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3482-3711。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 74、75或112的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3482-3711的反義化合物係選自ISIS第395197號、第395198號、第399824號、第399919號、第399920或第399980號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸3727-3751。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3727-3751。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 76或77的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3727-3751的反義化合物係選自ISIS第395199號、第399921號、第399825號或第399981號。

在某些實施例中，靶區域為SEQ ID NO: 3之核苷酸

3798-3824。在某些實施例中，反義化合物靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3798-3824。在某些實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含選自SEQ ID NO: 78或99的核苷酸序列。在某些該等實施例中，靶向SEQ ID NO: 3之核苷酸3798-3824的反義化合物係選自ISIS第395200號、第399922號、第399826號或第399982號。

在某些實施例中，短間隙聚合體反義化合物靶向PCSK9核酸。在某些該等實施例中，間隙聚合體反義化合物靶向SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及/或SEQ ID NO: 3。在某些該等實施例中，表14.1中所說明之核苷酸序列具有2-10-2間隙聚合體基元。表14.1說明具有2-10-2基元、靶向SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及/或SEQ ID NO: 3的間隙聚合體反義化合物，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含含有2'-O-甲氧基乙基糖修飾的核苷酸。核苷間鍵結為硫代磷酸酯，且胞核苷為5-甲基胞核苷。

**表 14.1：具有2-10-2基元、靶向SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及/或SEQ ID NO: 3的間隙聚合體反義化合物**

靶SEQ ID NO	ISIS NO	基元	寡核苷酸序列	SEQ ID NO: 1之5'靶點	SEQ ID NO: 1之3'靶點	SEQ ID NO
1	406539	2-10-2	GCCTATGAGGGTGC	1079	1092	458
1	406540	2-10-2	TCCAGGCCTATGAG	1084	1097	459
1	406551	2-10-2	CAGCTCAGCAGCTC	1735	1748	460
1	406595	2-10-2	TTAATCAGGGAGCC	2877	2890	461
2	406551	2-10-2	CAGCTCAGCAGCTC	21181	21194	460
2	406595	2-10-2	TTAATCAGGGAGCC	26684	26697	461
3	406539	2-10-2	GCCTATGAGGGTGC	1609	1622	458
3	406540	2-10-2	TCCAGGCCTATGAG	1614	1627	459
3	406551	2-10-2	CAGCTCAGCAGCTC	2168	2181	460
3	406595	2-10-2	TTAATCAGGGAGCC	3132	3145	461

在某個實施例中，與20個核苷酸之化合物相比，短反義化合物具有更強之效能。在某個實施例中，該短反義化合物與20個核苷酸之化合物靶向相同區域。在某個實施例中，與含有短反義化合物之序列的20個核苷酸化合物相比，短反義化合物具有更強之效能。

在某些實施例中，所要效應為減少mRNA靶核酸量。在其他實施例中，所要效應為減少靶核酸所編碼之蛋白質的量或減少與靶核酸相關之表現型改變。

在一實施例中，靶區域為核酸之結構確定區域。舉例而言，靶區域可包含3'UTR、5'UTR、外顯子、內含子、編碼區、轉譯起始區、轉譯終止區或其他確定核酸區域。在其他實施例中，靶區域可包含自該靶區域內之一靶片段之5'靶點至該靶區域內之另一靶片段之3'靶點的序列。

靶向包括確定至少一個與反義化合物雜交之靶片段，以使得所要效應出現。靶區域可含有一或多個靶片段。靶區域內多個靶片段可重疊。或者，其可不重疊。在一實施例中，靶區域內之靶片段在靶核酸上相隔不超過約10個核苷酸。在另一實施例中，靶區域內之靶片段在靶核酸上相隔不超過約5個核苷酸。在其他實施例中，靶片段為鄰接的。

適當的靶片段可見於5'UTR、編碼區、3'UTR、內含子或外顯子內。含有起始密碼子或終止密碼子的靶片段亦為適當的靶片段。

適當靶片段之確定可包括將靶核酸之序列與整個基因組

中之其他序列進行比較。舉例而言，可利用BLAST演算法鑑別不同核酸之間的相似區域。此比較可防止選擇以非特異方式與除選定靶核酸以外之序列(亦即非靶序列或脫靶序列)雜交的反義化合物序列。

反義化合物之活性(例如，如定義為靶核酸量之減少百分比)在活性靶區域內可存在變化。在一實施例中，PCSK9 mRNA含量之減少係表示PCSK9表現受抑制。PCSK9蛋白之量之減少亦表示靶mRNA表現受抑制。此外，表現型變化表示PCSK9表現受抑制。舉例而言，LDL-C量之減少表示PCSK9表現受抑制。

#### 雜交

舉例而言，雜交可存在於本文中所揭示之反義化合物與PCSK9核酸之間。最普遍的雜交機制涉及核酸分子之互補性核鹼基之間的氫鍵鍵結(Watson-Crick、Hoogsteen或反向Hoogsteen氫鍵鍵結)。

雜交可在不同條件下發生。嚴格條件視序列而定且依待雜交之核酸分子之性質及組成判定。

判定序列是否與靶核酸可特異性雜交的方法已熟知於此項技術中。在一實施例中，本文中所提供之反義化合物可與PCSK9核酸特異性雜交。

#### 互補性

當反義化合物中有足夠數量之核鹼基可與靶核酸之對應核鹼基氫鍵鍵結時，反義化合物與靶核酸彼此間互補，使得發生所要效應(例如反義抑制靶核酸，諸如PCSK9核

酸)。

反義化合物與PCSK9核酸之間可允許存在非互補核鹼基，其限制條件為反義化合物仍能夠與靶核酸特異性雜交。此外，反義化合物可與PCSK9核酸之一或多個片段雜交以使得插入片段或鄰接片段不參與雜交事件(例如環結構、錯配或髮夾結構)。

在有些實施例中，本文中所提供之反義化合物與PCSK9核酸為至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%互補。反義化合物與靶核酸之互補百分比可利用常規方法測定。

在其他實施例中，本文中所提供之反義化合物與靶核酸為完全互補(亦即100%互補)。舉例而言，反義化合物可與PCSK9核酸完全互補。如本文中所使用，"完全互補"意謂反義化合物之每個核鹼基能夠與靶核酸之對應核鹼基準確地進行鹼基配對。

非互補核鹼基可位於反義化合物之5'端或3'端。或者，該或該等非互補核鹼基可位於反義化合物之內部位置。當存在兩個或兩個以上的非互補核鹼基時，其可鄰接(亦即鍵聯)或非鄰接。在一實施例中，非互補核鹼基位於間隙聚合體反義寡核苷酸之側翼片段中。

在一實施例中，長度多達20個核鹼基之反義化合物包含相對於靶核酸(諸如PCSK9核酸)不超過4個、不超過3個、不超過2個或不超過1個非互補核鹼基。

在另一實施例中，長度多達30個核鹼基之反義化合物包含相對於靶核酸(諸如 PCSK9 核酸)不超過6個、不超過5個、不超過4個、不超過3個、不超過2個或不超過1個非互補核鹼基。

本文中所提供之反義化合物亦包括與靶核酸之一部分互補的彼等物。如本文中所使用，"部分"係指靶核酸之區域或片段內的確定數量之鄰接(亦即鍵聯)核鹼基。"部分"亦可指反義化合物中確定數量之鄰接核鹼基。在一實施例中，反義化合物與靶片段中之至少一個8核鹼基部分互補。在另一實施例中，反義化合物與靶片段中之至少一個12核鹼基部分互補。在又一實施例中，反義化合物與靶片段中之至少一個15核鹼基部分互補。

#### 一致性

本文中所提供之反義化合物亦可與特定核苷酸序列 SEQ ID NO 或特定 Isis 編號所示之化合物具有確定百分比的一致性。如本文中所使用，若反義化合物與本文中所揭示之序列若具有相同的核鹼基配對能力，則其為一致。舉例而言，在所揭示之 DNA 序列中含有尿嘧啶替代胸苷的 RNA 可視為與該 DNA 序列一致，因為尿嘧啶與胸苷皆可與腺嘌呤配對。亦涵蓋本文中所述之反義化合物之縮短型及加長型以及相對於本文中所提供之反義化合物具有不一致鹼基的化合物。不一致鹼基可彼此間相鄰或分布於整個反義化合物中。反義化合物之一致性百分比係相對於其所比較之序列、根據鹼基配對一致之鹼基的數目計算。



在一實施例中，反義化合物與本文中所揭示之一或多種反義化合物為至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%一致。

### 修飾

核苷為鹼基-糖組合。核苷中之核鹼基(亦已知為鹼基)一般為雜環鹼基部分。核苷酸為進一步包括與核苷中之糖部分共價鍵聯之磷酸基的核苷。對於包括戊呋喃糖基糖的彼等核苷而言，磷酸基可與糖之2'、3'或5'羥基部分鍵聯。寡核苷酸經由相鄰核苷彼此間共價鍵聯而形成，以形成線性聚合體寡核苷酸。在寡核苷酸結構內，磷酸基通常稱為形成寡核苷酸之核苷間鍵結。

對反義化合物之修飾包含對核苷間鍵結、糖部分或核鹼基之取代或修改。經修飾之反義化合物通常因其所要特性(諸如細胞攝入增強、對核酸標靶之親和力增強、在核酸酶存在下之穩定性增強或抑制活性增強)而優於天然形式。

亦可利用經化學修飾之核苷增強縮短型或截短型反義寡核苷酸對其靶核酸之結合親和性。因此，用具有該等經化學修飾之核苷的較短反義化合物通常可得到同等結果。

### 經修飾之核苷間鍵結

RNA及DNA之天然存在之核苷間鍵結為3'至5'磷酸二酯鍵結。具有一或多個經修飾(亦即非天然存在)之核苷間鍵結的反義化合物通常因其所要特性(諸如細胞攝入增強、對靶核酸之親和性增強及在核酸酶存在下穩定性增強)從

而優於具有天然存在之核苷間鍵結的反義化合物而被選用。

具有經修飾之核苷間鍵結的寡核苷酸包括持留磷原子之核苷間鍵結以及不具有磷原子之核苷間鍵結。典型的含磷核苷間鍵結包括(但不限於)磷酸二酯、磷酸三酯、磷酸甲酯、胺基磷酸酯及硫代磷酸酯。含磷鍵結及不含磷鍵結之製備方法已熟知。

在一實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含一或多個經修飾之核苷間鍵結。在有些實施例中，經修飾之核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵結。在其他實施例中，反義化合物中之各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

#### 經修飾之糖部分

靶向PCSK9核酸之反義化合物可含有一或多個具有經修飾之糖部分的核苷酸。糖修飾可將核酸酶穩定性、結合親和性或某些其他有益的生物特性賦予反義化合物。核苷中之呋喃糖基糖環可以多種方式修飾，該等方式包括(但不限於)：添加取代基，尤其在2'位置；使兩個非變位環原子橋接，以形成雙環核酸(BNA)；及用諸如-S-、-N(R)-或-C(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)-之原子或基團取代4'-位置處之環氧。修飾糖包括(但不限於)：經取代之糖，尤其具有2'-F、2'-OCH<sub>2</sub>(2'-OMe)或2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>(2'-O-甲氧基乙基或2'-MOE)取代基之2'-經取代之糖；及具有4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-2'橋(其中n=1或n=2)之雙環修飾糖(BNA)，包括α-L-亞甲氧基(4'-CH<sub>2</sub>-O-2')BNA、β-D-亞甲氧基(4'-CH<sub>2</sub>-O-2')BNA及伸乙氧

基 (4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2')BNA。雙環修飾糖亦包括 (6'S)-6' 甲基 BNA、胺氧基 (4'-CH<sub>2</sub>-O-N(R)-2')BNA、氧胺基 (4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-2')BNA，其中 R 獨立地為 H、保護基或 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 烷基。2' 位置處之取代基亦可選自烯丙基、胺基、疊氮基、硫基、O-烯丙基、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、OCF<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>) 及 O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>)，其中各 R<sub>m</sub> 及 R<sub>n</sub> 獨立地為 H 或經取代或未經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基。在某些實施例中，該等 BNA 修飾核苷酸為高親和性核苷酸，且其併入反義化合物內可增強效能並提高治療指數。修飾糖之製備方法已熟知於熟習此項技術者。

在具有經修飾之糖部分的核苷酸中，保留可與適當核酸標靶雜交的核鹼基部分(天然、經修飾或其組合)。

在一實施例中，靶向 PCSK9 核酸之反義化合物包含一或多個具有經修飾之糖部分的核苷酸。在一適當實施例中，經修飾之糖部分為 2'-MOE。在其他實施例中，經 2'-MOE 修飾之核苷酸以間隙聚合體基元排列。

#### 經修飾之核鹼基

核鹼基(或鹼基)修飾或取代不僅在結構上可與天然存在之核鹼基或未經修飾之合成核鹼基區別開，而且在功能上可與其互換。天然核鹼基與經修飾之核鹼基皆能夠參與氫鍵鍵結。該等核鹼基修飾可將核酸酶穩定性、結合親和性或某些其他有益生物特性賦予反義化合物。經修飾之核鹼基包括合成及天然核鹼基，諸如 5-甲基胞嘧啶(5-me-C)。

某些核鹼基取代(包括 5-甲基胞嘧啶取代)尤其可用於增強

反義化合物對靶核酸之結合親和力。舉例而言，業已證明5-甲基胞嘧啶取代可使核酸雙股體穩定性增加0.6-1.2°C (Sanghvi, Y.S., Crooke, S.T. 及 Lebleu, B. 編, *Antisense Research and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 1993, 第276-278頁)。

其他未經修飾之核鹼基包括5-羥甲基胞嘧啶、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤及鳥嘌呤之6-甲基及其他烷基衍生物、腺嘌呤及鳥嘌呤之2-丙基及其他烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫胸嘧啶及2-硫胞嘧啶、5-鹵代尿嘧啶及5-鹵代胞嘧啶、嘧啶鹼基之5-丙炔基( $-C\equiv C-CH_3$ )尿嘧啶及5-丙炔基胞嘧啶及其他炔基衍生物、6-偶氮基尿嘧啶、6-偶氮基胞嘧啶及6-偶氮基胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶；8-鹵基、8-胺基、8-硫醇、8-硫烷基、8-羥基及其他8-經取代之腺嘌呤及鳥嘌呤；5-鹵基(尤其5-溴)、5-三氟甲基及其他5-經取代之尿嘧啶及胞嘧啶；7-甲基鳥嘌呤及7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-胺基-腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤及8-氮雜腺嘌呤、7-去氮鳥嘌呤及7-去氮腺嘌呤及3-去氮鳥嘌呤及3-去氮腺嘌呤。

雜環鹼基部分亦可包括嘌呤或嘧啶鹼基置換為其他雜環的彼等部分，舉例而言7-去氮-腺嘌呤、7-去氮鳥苷、2-胺基吡啶及2-吡啶酮。尤其可用於增強反義化合物之結合親和性的核鹼基包括5-經取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶及N-2、N-6及O-6經取代之嘌呤，包括2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶及5-丙炔基胞嘧啶。

在一實施例中，靶向PCSK9核酸之反義化合物包含一或多個經修飾之核鹼基。在另一實施例中，靶向PCSK9核酸之寬間隙反義寡核苷酸包含一或多個經修飾之核鹼基。在有些實施例中，經修飾之核鹼基為5-甲基胞嘧啶。在其他實施例中，各胞嘧啶為5-甲基胞嘧啶。

#### 用於調配醫藥組合物之組成及方法

反義寡核苷酸可與醫藥學上可接受之活性物質及/或惰性物質混合以製備醫藥組合物或調配物。用於調配醫藥組合物之組成及方法視多種標準而定，包括(但不限於)投與途徑、疾病程度或待投與之劑量。

靶向PCSK9核酸之反義化合物可藉由將反義化合物與適當之醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑組合而用於醫藥組合物中。醫藥學上可接受之稀釋劑包括磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。PBS為適用於非經腸傳遞之組合物中的稀釋劑。因此，在一實施例中，本文中所述之方法中使用含有靶向PCSK9核酸之反義化合物及醫藥學上可接受之稀釋劑的醫藥組合物。在一實施例中，該醫藥學上可接受之稀釋劑為PBS。在其他實施例中，該反義化合物為反義寡核苷酸。

包含反義化合物之醫藥組合物包含任何醫藥學上可接受之鹽、酯或該等酯之鹽，或投與動物(包括人類)後能夠(直接或間接)提供生物活性代謝物或其殘餘物的其他任何寡核苷酸。因此，舉例而言，亦揭示反義化合物之醫藥學上可接受之鹽、前藥、該等前藥之醫藥學上可接受之鹽及其他生物等效物。適當的醫藥學上可接受之鹽包括(但不限

於)鈉鹽及鉀鹽。

前藥可包括合併在反義化合物之一端或兩端的其他核苷，其在體內藉由內源核酸酶分裂，以形成活性反義化合物。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種寡核苷酸及一或多種賦形劑。在某些該等實施例中，賦形劑選自水、鹽溶液、乙醇、聚乙二醇、明膠、乳糖、澱粉酶、硬脂酸鎂、滑石粉、矽酸、黏石蠟、羥甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物係利用已知技術製備，該等技術包括(但不限於)混合、溶解、造粒、製丸、水磨、乳化、封裝、捕集或製錠方法。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物為液體(例如懸浮液、酏劑及/或溶液)。在某些該等實施例中，液體醫藥組合物係使用此項技術中已知之成分製備，該等成分包括(但不限於)水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑及著色劑。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物為固體(例如散劑、錠劑及/或膠囊)。在某些該等實施例中，包含一或多種寡核苷酸的固體醫藥組合物係使用此項技術中已知之成分製備，該等成分包括(但不限於)澱粉、糖、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物係調配為儲槽製劑。某些該等儲槽製劑通常比非儲槽製劑起作用時間更

長。在某些實施例中，該等製劑係藉由植入(例如皮下或肌內植入)或藉由肌內注射投與。在某些實施例中，儲槽製劑係使用適當聚合物質或疏水性物質(例如可接受之油中之乳液)或離子交換樹脂製備，或以微溶衍生物(例如微溶鹽)製備。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物包含傳遞系統。傳遞系統之實例包括(但不限於)微脂粒及乳液。某些傳遞系統可用於製備某些醫藥組合物，該等醫藥組合物包括包含疏水性化合物之彼等物。在某些實施例中，使用某些有機溶劑，諸如二甲亞碸。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種設計成將本發明之一或多種藥劑傳遞至特定組織或細胞類型的組織特異性傳遞分子。舉例而言，在某些實施例中，醫藥組合物包括塗有組織特異性抗體的微脂粒。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物包含輔溶劑系統。某些該等輔溶劑系統包含例如苺醇、非極性界面活性劑、水可混溶性有機聚合物及水相。在某些實施例中，該等輔溶劑系統可用於疏水性化合物。該輔溶劑系統之非限制實例為VPD輔溶劑系統，其為包含3% w/v苺醇、8% w/v非極性界面活性劑聚山梨醇酯80.TM.及65% w/v聚乙二醇300的無水乙醇溶液。該等輔溶劑系統之比例在不明顯改變其溶解性及毒性特性的情況下可廣為不同。此外，輔溶劑組分之一致性可改變，例如，可使用其他界面活性劑替代聚山梨醇酯80.TM.；聚乙二醇之分數大小可不同；例如

聚乙炔吡咯啉酮之其他生物相容性聚合物可置換聚乙二醇；且其他糖或多糖可取代右旋糖。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物包含持續釋放型系統。該持續釋放型系統之非限制實例為固體疏水性聚合物之半滲透性基質。在某些實施例中，持續釋放型系統可視其化學性質而定，在數小時、數日、數週或數月期間內釋放。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物製備成可經口投與。在某些該等實施例中，醫藥組合物係藉由將一或多種寡核苷酸與一或多種醫藥學上可接受之載劑組合來調配。某些該等載劑能夠使醫藥組合物調配為錠劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、膏劑、懸浮液及類似劑型，以便受檢者經口攝入。在某些實施例中，用於經口使用之醫藥組合物係藉由將寡核苷酸與一或多種固體賦形劑混合來製得。適當的賦形劑包括(但不限於)：填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙炔吡咯啉酮(PVP)。在某些實施例中，該混合物視需要加以研磨且視需要添加助劑。在某些實施例中，形成醫藥組合物以獲得錠劑或糖衣丸核心。在某些實施例中，添加崩解劑(例如交聯聚乙炔吡咯啉酮、瓊脂，或褐藻酸或其鹽，諸如褐藻酸鈉)。

在某些實施例中，提供具有包衣之糖衣丸核心。在某些



該等實施例中，可使用經濃縮之糖溶液，其視需要可含有阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適當的有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣丸包衣中。

在某些實施例中，用於經口投與之醫藥組合物為由明膠製成之配合-插入型膠囊。某些該等配合-插入型膠囊包含本發明之一或多種藥劑與一或多種填充劑(諸如乳糖)、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石粉或硬脂酸鎂)及視需要穩定劑之混合物。在某些實施例中，用於經口投與之醫藥組合物為由明膠及增塑劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成的軟密封膠囊。在某些軟膠囊中，本發明之一或多種藥劑可溶於或懸浮於適當液體(諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。此外，可添加穩定劑。

在某些實施例中，醫藥組合物製備成可經頰投與。某些該等醫藥組合物為以習知方式調配之錠劑或口含劑。

在某些實施例中，醫藥組合物製備成可藉由注射(例如靜脈內、皮下、肌內注射等)投與。在某些該等實施例中，醫藥組合物包含載劑且調配於水溶液中，諸如水或生理相容性緩衝劑，諸如亨克氏溶液(Hanks's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝劑。在某些實施例中，包括其他成分(例如有助於溶解或用作防腐劑的成分)。在某些實施例中，可注射懸浮液係使用適當液體載劑、懸浮劑及類似物製備。注射用之某些醫藥組合物係

以單元劑型(例如安瓶或多劑量容器)存在。注射用之某些醫藥組合物可為油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液且可含有調配藥劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。適用於供注射用之醫藥組合物中之某些溶劑包括(但不限於)親油性溶劑及脂肪油，諸如芝麻油、合成脂肪酸酯(諸如油酸乙酯或三酸甘油酯)，及微脂粒。水性注射懸浮液可含有增強懸浮液之黏性的彼等物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視需要，該等懸浮液亦可含有適當的穩定劑及/或增強藥劑之溶解性的藥劑以容許製備高濃度溶液。

在某些實施例中，醫藥組合物製備成可經黏膜投與。在某些該等實施例中，調配物中使用適於滲透障壁之滲透劑。該等滲透劑一般已知於此項技術中。

在某些實施例中，醫藥組合物製備成可藉由吸入投與。用於吸入之某些該等醫藥組合物係以氣溶膠噴霧之形式製備於壓縮包或噴霧器中。某些該等醫藥組合物包含推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當氣體。在使用壓縮氣溶膠之某些實施例中，劑量單位可用傳遞計量量之閥來判定。在某些實施例中，可調配為膠囊及濾筒供吸入器或吹入器之用。某些該等調配物包含本發明之藥劑與適當粉末基質(諸如乳糖或澱粉)的粉末混合物。

在某些實施例中，醫藥組合物製備成可經直腸投與，諸如栓劑或保留灌腸劑。某些該等醫藥組合物包含已知成

分，諸如可可脂及/或其他甘油酯。

在某些實施例中，醫藥組合物製備成可局部投與。某些該等醫藥組合物包含溫和的增濕基質，諸如軟膏劑或乳膏劑。例示性適當軟膏基質包括(但不限於)礦脂、礦脂外加揮發性聚矽氧、羊毛脂及油包水乳液，諸如購自 Beiersdorf(Cincinnati, Ohio)之 Eucerin.TM.。例示性適當乳膏基質包括(但不限於)Nivea.TM.乳膏劑(可購自 Beiersdorf(Cincinnati, Ohio))、冷霜(USP)、Purpose Cream.TM.(可購自 Johnson & Johnson(New Brunswick, N.J.))、親水性軟膏劑(USP)及 Lubriderm.TM.(可購自 Pfizer(Morris Plains, N.J.))。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物包含治療有效量之寡核苷酸。在某些實施例中，治療有效量足以預防、減緩或改善疾病之症狀或延長所治療之受檢者之存活期。治療有效量的判定係在熟習此項技術者之能力範圍內。

在某些實施例中，本發明之一或多種寡核苷酸係調配為前藥。在某些實施例中，前藥在活體內投與後，化學轉化為寡核苷酸之生物學上、醫藥學上或治療上更具活性之形式。在某些實施例中，前藥因其比相應活性形式更易投與而適用。舉例而言，在某些情況下，前藥之生物可利用性(例如經由經口投與)可比相應活性形式更強。在某些情況下，前藥可具有比相應活性形式更高之溶解性。在某些實施例中，前藥比相應活性形式更難溶於水。在某些情況下，該等前藥具有穿越細胞膜的優良傳遞性，其中水溶性

不利於移動性。在某些實施例中，前藥為酯。在某些該等實施例中，該酯可在投與後代謝性地水解為羧酸。在某些情況下，含有羧酸之化合物為相應活性形式。在某些實施例中，前藥包含結合酸基之短肽(多胺基酸)。在某些該等實施例中，投與後，肽分裂以形成相應活性形式。

在某些實施例中，前藥係藉由修飾醫藥學上之活性化合物以使得活體內投與後重新生成活性化合物來製備。前藥經設計可改變藥物之代謝穩定性或傳輸特性，遮蔽副作用或毒性，改良藥的味道或改變藥物之其他特性或性質。熟習此項技術者獲知醫藥學上之活性化合物後，可藉由對藥效學過程及活體內藥物代謝之瞭解，設計該化合物之前藥(參見例如 Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 第388-392頁)。

在某些實施例中，包含本發明之一或多種藥劑的醫藥組合物可用於治療哺乳動物及尤其人類受檢者之病狀或病症。適當的投與途徑包括(但不限於)經口、經直腸、經黏膜、腸內、經腸、局部、栓劑、經由吸入、鞘內、心室內、腹膜內、鼻內、眼內及非經腸(例如靜脈內、肌內、髓內及皮下)投與途徑。在某些實施例中，鞘內投與可達成局部暴露而非全身性暴露。舉例而言，醫藥組合物可直接注射於希望得到效應之區域(例如腎或心臟區域)。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物係以劑量單位之形式(例如錠劑、膠囊、大丸劑等)投與。在某些實施例中，該等醫藥組合物包含選自以下劑量之劑量的寡核苷

酸：25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、250 mg、255 mg、260 mg、265 mg、270 mg、270 mg、280 mg、285 mg、290 mg、295 mg、300 mg、305 mg、310 mg、315 mg、320 mg、325 mg、330 mg、335 mg、340 mg、345 mg、350 mg、355 mg、360 mg、365 mg、370 mg、375 mg、380 mg、385 mg、390 mg、395 mg、400 mg、405 mg、410 mg、415 mg、420 mg、425 mg、430 mg、435 mg、440 mg、445 mg、450 mg、455 mg、460 mg、465 mg、470 mg、475 mg、480 mg、485 mg、490 mg、495 mg、500 mg、505 mg、510 mg、515 mg、520 mg、525 mg、530 mg、535 mg、540 mg、545 mg、550 mg、555 mg、560 mg、565 mg、570 mg、575 mg、580 mg、585 mg、590 mg、595 mg、600 mg、605 mg、610 mg、615 mg、620 mg、625 mg、630 mg、635 mg、640 mg、645 mg、650 mg、655 mg、660 mg、665 mg、670 mg、675 mg、680 mg、685 mg、690 mg、695 mg、700 mg、705 mg、710 mg、715 mg、720 mg、725 mg、730 mg、735 mg、740 mg、745 mg、750

mg、755 mg、760 mg、765 mg、770 mg、775 mg、780 mg、785 mg、790 mg、795 mg及800 mg。在某些該等實施例中，本發明之醫藥組合物包含選自以下劑量之劑量的寡核苷酸：25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg及800 mg。在某些實施例中，醫藥組合物包含選自50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg及400 mg之劑量的寡核苷酸。在某些實施例中，該劑量可以如下範圍內之間隔時間投與：每日一次以上、每日一次、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每月一次至每三個月一次，只要維持所要效應所需要。

在另一態樣中，藥劑為經適當稀釋劑(例如無菌注射用水)復水之無菌凍乾寡核苷酸。復水產物可稀釋於生理鹽水中之後以皮下注射或以靜脈內輸注方式投與。凍乾藥品係由寡核苷酸組成，將該寡核苷酸製備於注射用水中，在製備期間用酸或鹼調整至pH 7.0-9.0且接著凍乾。凍乾寡核苷酸可為25-800 mg寡核苷酸。應瞭解此涵蓋25、50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775及800 mg凍乾寡核苷酸。凍乾藥品可包裝於2 mL的I型透明玻璃瓶(經硫酸銨處理)中，用溴化丁基橡膠蓋塞緊且用FLIP-OFF®鋁頂封密封。在一實施例中，凍乾藥劑包含ISIS 301012。

本發明之組合物另外可含有以此項技術既定之用量、習知存在於醫藥組合物中的其他輔助組分。因此，舉例而言，該等組合物可含有其他相容的醫藥活性物質，諸如止癢劑、收斂劑、局部麻醉劑或消炎劑，或可含有適用於實際上调配本發明之組合物之多種劑型的其他物質，諸如染料、調味劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、增稠劑及穩定劑。然而，該等物質當添加時不應對本發明組合物中之各組分之生物活性產生不當干擾。該等調配物可經滅菌且需要時可與助劑(例如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑、調味劑及/或芳香物質及類似物)混合，該等助劑不應與調配物中之寡核苷酸發生有害的相互作用。

#### 共軛反義化合物

反義化合物可與一或多個增強所得反義寡核苷酸之活性、細胞分布或細胞攝入的部分或共軛物共價鍵聯。典型共軛基團包括膽固醇部分及脂質部分。其他共軛基團包括碳水化合物、磷脂、生物素、啡嗪(phenazine)、葉酸酯、菲啉(phenanthridine)、蔥醌、吡啶(acridine)、螢光素、若丹明(rhodamine)、香豆素及染料。

反義化合物亦可經修飾以具有一或多個穩定基團，該等穩定基團通常與反義化合物之一端或兩端連接以增強諸如核酸酶穩定性之特性。穩定基團中包括帽結構。該等末端修飾可保護具有末端核酸之反義化合物不被外切核酸酶降解，且可有助於傳遞且/或定位於細胞內。此帽可存在於

5'-端(5'-帽)或存在於3'-端(3'-帽),或可存在於兩端。帽結構已熟知於此項技術中且包括例如倒置去氧非鹼基帽。可用於對反義化合物之一端或兩端封端以賦予核酸酶穩定性的其他3'及5'-穩定基團包括揭示於WO 03/004602(2003年1月16日)中之彼等基團。

#### 細胞培養及反義化合物處理

反義化合物對PCSK9核酸之含量、活性或表現的作用可以多種細胞類型、在活體外加以測試。用於該等分析之細胞類型可購自商業供應商(例如美國菌種保存中心(American Type Culture Collection), Manassus, VA; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, Walkersville, MD), 且使用市購試劑(例如Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA)、根據供應商說明書培養細胞。說明性細胞類型包括(但不限於)HepG2細胞、HepB3細胞及原代肝細胞。

#### 活體外測試反義寡核苷酸

本文中描述用反義寡核苷酸處理細胞之方法, 該方法經適當修改可用於用其他反義化合物處理。

一般而言, 當細胞在培養中達成約60-80%長滿時, 將該等細胞用反義寡核苷酸處理。

一種常用於將反義寡核苷酸引入培養細胞的試劑包括陽離子性脂質轉染試劑LIPOFECTIN®(Invitrogen, Carlsbad, CA)。將反義寡核苷酸與OPTI-MEM® 1中之LIPOFECTIN®(Invitrogen, Carlsbad, CA)混合以使反義寡核苷酸達成所要



最終濃度及每100 nM反義寡核苷酸通常在2至12 µg/mL範圍內之LIPOFECTIN®濃度。

用於將反義寡核苷酸引入培養細胞內之另一種試劑包括LIPOFECTAMINE®(Invitrogen, Carlsbad, CA)。將反義寡核苷酸與OPTI-MEM® 1還原血清培養基中之LIPOFECTAMINE®(Invitrogen, Carlsbad, CA)混合以使反義寡核苷酸達成所要最終濃度及每100 nM反義寡核苷酸通常在2至12 µg/mL範圍內之LIPOFECTAMINE®濃度。

將細胞藉由常規方法用反義寡核苷酸處理。通常在反義寡核苷酸處理後16-24小時採集細胞，此時藉由此項技術中已知且本文中所述之方法量測靶核酸之RNA或蛋白質含量。一般而言，當處理以多次重複實驗執行時，數據以多次重複處理之平均值呈現。

所用反義寡核苷酸之濃度因細胞株而異。判定用於特定細胞株之最佳反義寡核苷酸濃度的方法已熟知於此項技術中。反義寡核苷酸通常以1 nM至300 nM範圍內之濃度使用。

#### *RNA分離*

可對全部細胞RNA或poly(A)+mRNA執行RNA分析。RNA分離方法已熟知於此項技術中。RNA係利用此項技術中熟知之方法製備，例如使用TRIZOL®試劑(Invitrogen, Carlsbad, CA)、根據製造商推薦方案製備。

#### *對靶含量或表現之抑制之分析*

PCSK9核酸之含量或表現之抑制可以此項技術中已知之

多種方式檢定。舉例而言，靶核酸含量可藉由例如北方墨點分析法、競爭性聚合酶鏈反應法(PCR)或定量即時PCR加以測定。可對全部細胞RNA或poly(A)+mRNA執行RNA分析。RNA分離方法已熟知於此項技術中。北方墨點分析法在此項技術中亦為常規分析法。定量即時PCR可方便地使用市購ABI PRISM® 7600、7700或7900序列偵測系統(可購自PE-Applied Biosystems, Foster City, CA，且根據製造商說明書使用)達成。

#### 靶RNA含量之定量即時PCR分析

靶RNA含量之量化可使用ABI PRISM® 7600、7700或7900序列偵測系統(PE-Applied Biosystems, Foster City, CA)、根據製造商說明書、藉由定量即時PCR達成。定量即時PCR之方法已熟知於此項技術中。

即時PCR之前，使所分離之RNA經受逆轉錄酶(RT)反應，產生互補DNA(cDNA)，接著用作即時PCR擴增之底物。RT及即時PCR反應係依序執行於同一樣本孔中。RT及即時PCR試劑獲自Invitrogen(Carlsbad, CA)。RT、即時PCR反應可藉由熟習此項技術者熟知之方法執行。

利用表現恆定之基因(諸如GAPDH)之表現量，或藉由使用RIBOGREEN®(Invetrogen, Inc. Carlsbad, CA)將全部RNA量化，來將藉由即時PCR所獲得之基因(或RNA)標靶數量歸一化。GAPDH表現可藉由即時PCR、藉由與標靶同時多路操作或分開操作加以量化。全部RNA係使用RIBOGREEN® RNA量化試劑(Invetrogen, Inc. Eugene, OR)

加以量化。RIBOGREEN®之RNA量化方法揭示於Jones, L.J.等人(Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374)中。使用CYTOFLUOR® 4000儀器(PE Applied Biosystems)量測RIBOGREEN®螢光。

探針及引子設計成可與PCSK9核酸雜交。即時PCR探針及引子的設計方法已熟知於此項技術中且可包括使用軟體，諸如PRIMER EXPRESS®軟體(Applied Biosystems, Foster City, CA)。

### 分析蛋白質含量

PCSK9核酸之反義抑制可藉由量測PCSK9蛋白質含量來評價。PCSK9之蛋白質含量可以此項技術中熟知之多種方式評價或測定，諸如免疫沈澱法、西方墨點分析法(免疫墨點法)、酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、定量蛋白質檢定、蛋白質活性檢定(例如卡斯蛋白酶活性檢定)、免疫組織化學、免疫細胞化學或螢光激活細胞分選術(FACS)。針對標靶之抗體可加以鑑別且可獲自多種來源，諸如抗體之MSRS目錄(Aerie Corporation, Birmingham, MI)，或可經由此項技術中熟知之習知單株或多株抗體的產生方法製備。適用於偵測人類及大鼠PCSK9的抗體可市購。

### 活體內測試反義化合物

反義化合物(例如反義寡核苷酸)可於動物中測試以評價其抑制PCSK9之表現及產生表現型變化的能力，諸如LDL-C降低。測試可於正常動物中或於實驗性疾病模型中執行。用於投與動物的反義寡核苷酸係調配於醫藥學上可接

受之稀釋劑(諸如磷酸鹽緩衝鹽水)中。投與包括非經腸投與途徑，諸如腹膜內、靜脈內及皮下投與途徑。反義寡核苷酸劑量及給藥頻率之計算係在熟習此項技術者之能力範圍內，且視諸如投與途徑及動物體重之因素而定。用反義寡核苷酸處理一段時間後，將RNA自多種組織中分離且量測PCSK9核酸表現之變化。亦可量測PCSK9蛋白質含量之變化。

#### 動脈粥樣硬化症之動物模型

##### 【實施方式】

##### 非限制性揭示內容且以引用方式併入

以下實例僅用於說明所提供之方法、反義寡核苷酸及組合物且不希望對其構成限制。本申請案中所述之各參考文獻、GENBANK®寄存編號及類似者以引用方式全文併入本文中。

##### 實例

##### 實例1：反義抑制人類A549細胞之PCSK9

活體外測試靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸對PCSK9 mRNA之影響。將96孔板中以每孔4000個細胞之密度培養之A549細胞用60 nM反義寡核苷酸處理。處理約24小時後，將RNA自細胞中分離，且如本文中所述，藉由定量即時PCR量測PCSK9 mRNA含量。PCSK9 mRNA含量係根據如藉由RIBOGREEN®所量測之總RNA含量調整。結果係以相對於未處理過之對照細胞的PCSK9之抑制百分比形式呈現。呈現PCSK9表現至少30%抑制的反義寡核苷酸展示於

表 15 中。

基元行指示各反義寡核苷酸之側翼-間隙-側翼基元。反義寡核苷酸設計為 5-10-5 間隙聚合體，或設計為 3-14-3 間隙聚合體，其中間隙片段包含 2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含 2'-MOE 核苷酸。如表 15 中所說明，單核鹼基序列可表示為 5-10-5 基元以及 3-14-3 基元。"5'靶點"指示反義寡核苷酸所靶向之指定 GENBANK 寄存號上之 5'-端核苷酸。

表 15：反義抑制人類細胞(細胞類型 A549)中之 PCSK9

IsisNo	SEQ ID NO	5'靶點	靶核酸	序列	基元	抑制%
395150	5	242	NM_174936.2	GAGGAGACCTAGAGGCCGTG	5-10-5	57
395151	6	300	NM_174936.2	AGGACCGCCTGGAGCTGACG	5-10-5	77
395152	7	410	NM_174936.2	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT	5-10-5	81
395153	9	480	NM_174936.2	CCTTGGCGCAGCGGTGGAAG	5-10-5	51
395154	10	561	NM_174936.2	GCGGGCAGTGCCTCTGAC	5-10-5	40
395155	11	600	NM_174936.2	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG	5-10-5	79
395156	14	620	NM_174936.2	ATGGAAGACATGCAGGATCT	5-10-5	75
395157	15	646	NM_174936.2	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG	5-10-5	72
395158	17	705	NM_174936.2	CCTCGATGTAGTCGACATGG	5-10-5	61
395159	18	785	NM_174936.2	GTATTCATCCGCCCGGTACC	5-10-5	35
395160	19	835	NM_174936.2	CTGGTGTCTAGGAGATACAC	5-10-5	47
395161	21	860	NM_174936.2	GATTTCCCGGTGGTCACTCT	5-10-5	70
395162	24	890	NM_174936.2	CTCGAAGTCGGTGACCATGA	5-10-5	52
395163	25	923	NM_174936.2	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT	5-10-5	73
395164	26	970	NM_174936.2	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC	5-10-5	69
395165	28	1004	NM_174936.2	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT	5-10-5	81
395166	29	1040	NM_174936.2	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA	5-10-5	65
395167	31	1077	NM_174936.2	CCAGGCCTATGAGGGTGCCG	5-10-5	34
395168	32	1098	NM_174936.2	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC	5-10-5	69
395169	33	1210	NM_174936.2	GTGACCAGCACGACCCAGC	5-10-5	61
395171	34	1326	NM_174936.2	CCAAAGTCCCCAGGGTCACC	5-10-5	38
395173	36	1340	NM_174936.2	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG	5-10-5	64
395174	38	1361	NM_174936.2	GGCAAAGAGGTCCACACAGC	5-10-5	72
395175	39	1389	NM_174936.2	TGGAGGCACCAATGATGTCC	5-10-5	41
395177	45	1534	NM_174936.2	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG	5-10-5	41
395178	50	1569	NM_174936.2	GGTCCTCAGGAACCAGGCC	5-10-5	67
395181	52	1640	NM_174936.2	AAACAGCTGCCAACCTGCCC	5-10-5	37
395182	54	1675	NM_174936.2	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA	5-10-5	51
395183	57	1812	NM_174936.2	CGTTGTGGGCCCCGGCAGACC	5-10-5	74
395184	58	1858	NM_174936.2	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT	5-10-5	61
395185	59	1920	NM_174936.2	CACGGGTCCCCATGCTGGCC	5-10-5	73
395186	60	2100	NM_174936.2	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	5-10-5	83

395187	62	2310	NM_174936.2	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	5-10-5	80
395189	64	2504	NM_174936.2	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC	5-10-5	65
395190	66	2597	NM_174936.2	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG	5-10-5	60
395191	67	2606	NM_174936.2	AATGGTGAAATGCCCCACAG	5-10-5	76
395193	68	2750	NM_174936.2	CATGGGAAGAATCCTGCCTC	5-10-5	48
395194	69	2832	NM_174936.2	GGAGATGAGGGCCATCAGCA	5-10-5	64
395195	70	2900	NM_174936.2	TAGATGCCATCCAGAAAGCT	5-10-5	44
395196	72	2983	NM_174936.2	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG	5-10-5	39
395198	75	3437	NM_174936.2	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT	5-10-5	73
395199	76	3472	NM_174936.2	AAAGATAAATGTCTGCTTGC	5-10-5	83
395200	78	3543	NM_174936.2	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA	5-10-5	40
395202	129	13816	NT_032977.8	GTGCCATCTGAACAGCACCT	5-10-5	36
395203	110	13926	NT_032977.8	CCTGGAACCCCTGCAGCCAG	5-10-5	64
395204	152	13977	NT_032977.8	TTCAGGCAGGTTGCTGCTAG	5-10-5	55
395206	136	14122	NT_032977.8	TAGGAGAAAAGTAGGGAGAGC	5-10-5	45
395207	132	14179	NT_032977.8	TAAAAGCTGCAAGAGACTCA	5-10-5	49
395208	139	14267	NT_032977.8	TCAGAGAAAACAGTCACCGA	5-10-5	56
395209	142	14404	NT_032977.8	TCATTTTAGAGACAGGAAGC	5-10-5	73
395210	113	14441	NT_032977.8	GAATAACAGTGATGTCTGGC	5-10-5	82
395211	138	14494	NT_032977.8	TCACAGCTCACCGAGTCTGC	5-10-5	60
395212	98	14524	NT_032977.8	AGTGTAATAAAGCCCCTA	5-10-5	50
395213	96	14601	NT_032977.8	AGGACCCAAGTCATCCTGCT	5-10-5	57
395214	124	14631	NT_032977.8	GGCCATCAGCTGGCAATGCT	5-10-5	50
395215	133	14675	NT_032977.8	TAGACAAGGAAAGGGAGGCC	5-10-5	60
395216	103	14681	NT_032977.8	ATTTCATAGACAAGGAAAGG	5-10-5	51
395218	146	1315	AK124635.1	TGACATTTGTGGGAGAGGAG	5-10-5	35
395220	104	2085	AK124635.1	CACAGTCCTGCAAAACAGCT	5-10-5	54
395221	102	5590	NT_032977.8	ATGTGCAGAGATCAATCACA	5-10-5	69
395222	127	10633	NT_032977.8	GGTGGTAATTTGTACAGCA	5-10-5	64
395223	84	11308	NT_032977.8	AAGGTCACACAGTTAAGAGT	5-10-5	55
395226	147	24858	NT_032977.8	TGAGTTCATTTAAGAGTGGA	5-10-5	42
399793	8	417	NM_174936.2	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC	5-10-5	71
399794	12	606	NM_174936.2	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	5-10-5	42
399795	13	615	NM_174936.2	AGACATGCAGGATCTTGGTG	5-10-5	54
399796	16	651	NM_174936.2	TCATCTTACCAGGAAGCCA	5-10-5	50
399797	20	840	NM_174936.2	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA	5-10-5	38
399798	22	866	NM_174936.2	GCCCTCGATTTCCTGGTGGT	5-10-5	54
399799	23	880	NM_174936.2	GTGACCATGACCCTGCCCTC	5-10-5	75
399800	27	975	NM_174936.2	TGACCACCCCTGCCAGGTGG	5-10-5	67
399801	30	1045	NM_174936.2	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC	5-10-5	79
399802	35	1335	NM_174936.2	AGTTGGTCCCCAAAGTCCCC	5-10-5	71
399803	37	1352	NM_174936.2	GTCCACACAGCGGCCAAAGT	5-10-5	63
399804	40	1400	NM_174936.2	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC	5-10-5	46
399805	41	1411	NM_174936.2	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC	5-10-5	46
399806	42	1470	NM_174936.2	GCATCATGGCTGCAATGCCA	5-10-5	85
399807	43	1478	NM_174936.2	GGCAGACAGCATCATGGCTG	5-10-5	71
399808	44	1526	NM_174936.2	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC	5-10-5	38
399809	46	1539	NM_174936.2	CATCTTTGGCAGAGAAAGTGG	5-10-5	53
399810	47	1545	NM_174936.2	TGATGACATCTTTGGCAGAG	5-10-5	63
399811	48	1552	NM_174936.2	GCCTCATTGATGACATCTTT	5-10-5	61
399812	49	1564	NM_174936.2	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	5-10-5	46
399813	51	1583	NM_174936.2	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT	5-10-5	72
399814	53	1645	NM_174936.2	CTGCAAAACAGCTGCCAACC	5-10-5	88
399815	55	1740	NM_174936.2	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC	5-10-5	38

399816	56	1746	NM_174936.2	TCCTGGAGAACTGGAGCAG	5-10-5	51
399817	61	2105	NM_174936.2	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	5-10-5	84
399818	63	2415	NM_174936.2	AACCATTTTAAAGCTCAGCC	5-10-5	68
399819	65	2509	NM_174936.2	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA	5-10-5	87
399821	71	2906	NM_174936.2	TCTGGCTAGATGCCATCCAG	5-10-5	83
399822	73	2988	NM_174936.2	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT	5-10-5	70
399824	74	3233	NM_174936.2	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT	5-10-5	43
399825	77	3477	NM_174936.2	ACCCAAAAGATAAATGTCTG	5-10-5	61
399827	100	13746	NT_032977.8	ATCTCAGGACAGGTGAGCAA	5-10-5	81
399828	116	13760	NT_032977.8	GAGTAGAGATTCTCATCTCA	5-10-5	73
399829	117	13828	NT_032977.8	GAGTCTTCTGAAGTGCCATC	5-10-5	65
399831	83	13986	NT_032977.8	AAGGAAGACTTCAGGCAGGT	5-10-5	52
399833	92	14397	NT_032977.8	AGAGACAGGAAGCTGCAGCT	5-10-5	54
399834	82	14670	NT_032977.8	AAGGAAAGGGAGGCCTAGAG	5-10-5	44
399836	130	2095	AK124635.1	GTGCTGACCACACAGTCCTG	5-10-5	96
399837	107	3056	NT_032977.8	CCCACTATAATGGCAAGCCC	5-10-5	83
399838	80	4306	NT_032977.8	AACCCAGTTCTAATGCACCT	5-10-5	81
399839	106	5140	NT_032977.8	CCAGTCAGAGTAGAACAGAG	5-10-5	68
399840	121	5599	NT_032977.8	GGAGCCTACATGTGCAGAGA	5-10-5	46
399841	94	5667	NT_032977.8	AGCATGGCACCAGCATCTGC	5-10-5	59
399842	108	6652	NT_032977.8	CCCAGCCCTATCAGGAAGTG	5-10-5	67
399843	144	7099	NT_032977.8	TGACATCCAGGAGGGAGGAG	5-10-5	33
399844	91	7556	NT_032977.8	AGACTGATGGAAGGCATTGA	5-10-5	56
399845	131	7565	NT_032977.8	GTGTTGAGCAGACTGATGGA	5-10-5	48
399846	145	8836	NT_032977.8	TGACATCTTGTCTGGGAGCC	5-10-5	58
399847	90	8948	NT_032977.8	AGACTAGGAGCCTGAGTTTT	5-10-5	38
399849	148	10252	NT_032977.8	TGGCAGCAACTCAGACATAT	5-10-5	74
399851	88	12715	NT_032977.8	ACTGGATACATTGGCAGACA	5-10-5	62
399852	111	12928	NT_032977.8	CTAGAGGAACCACTAGATAT	5-10-5	66
399854	97	16134	NT_032977.8	AGTCAAGCTGCTGCCCAGAG	5-10-5	82
399855	120	16668	NT_032977.8	GCTAGTTATTAAGCACCTGC	5-10-5	71
399856	150	17267	NT_032977.8	TGTGAGCTCTGGCCCAGTGG	5-10-5	64
399857	115	18377	NT_032977.8	GAGTAAGGCAGGTTACTCTC	5-10-5	79
399858	134	18408	NT_032977.8	TAGATGTGACTAACATTTAA	5-10-5	57
399859	105	19203	NT_032977.8	CACATTAGCCTTGCTCAAGT	5-10-5	75
399860	151	19913	NT_032977.8	TGTGATGACCTGGAAAGGTG	5-10-5	36
399862	109	20188	NT_032977.8	CCCCTGCACAGAGCCTGGCA	5-10-5	59
399863	141	20624	NT_032977.8	TCATGGCTGCAATGCCTGGT	5-10-5	46
399864	93	20995	NT_032977.8	AGAGAGGAGGGCTTAAAGAA	5-10-5	30
399865	95	21082	NT_032977.8	AGCTGCCAACCTGCAAAAAG	5-10-5	75
399866	143	21481	NT_032977.8	TGAAAATCCATCCAGCACTG	5-10-5	74
399867	89	21589	NT_032977.8	AGAACCATGGAGCACCTGAG	5-10-5	84
399868	123	21696	NT_032977.8	GGCACTGCCCTTCCACCAAA	5-10-5	53
399869	118	24907	NT_032977.8	GCACCATCCAGACCAGAATC	5-10-5	49
399870	114	25413	NT_032977.8	GAGAGGTTTCAGATCCAGGCC	5-10-5	66
399871	4	135	NM_174936.2	GCGCGGAATCCTGGCTGGGA	3-14-3	40
399872	5	242	NM_174936.2	GAGGAGACCTAGAGGCCGTG	3-14-3	64
399873	6	300	NM_174936.2	AGGACCGCCTGGAGCTGACG	3-14-3	65
399874	7	410	NM_174936.2	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT	3-14-3	80
399875	9	480	NM_174936.2	CCTTGGCGCAGCGGTGGAAG	3-14-3	67
399876	10	561	NM_174936.2	GGCGGGCAGTGCGCTCTGAC	3-14-3	62
399877	11	600	NM_174936.2	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG	3-14-3	73
399878	14	620	NM_174936.2	ATGGAAGACATGCAGGATCT	3-14-3	54
399879	15	646	NM_174936.2	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG	3-14-3	75

399880	17	705	NM_174936.2	CCTCGATGTAGTCGACATGG	3-14-3	80
399881	18	785	NM_174936.2	GTATTCATCCGCCCGGTACC	3-14-3	63
399882	19	835	NM_174936.2	CTGGTGTCTAGGAGATACAC	3-14-3	66
399883	21	860	NM_174936.2	GATTTCCCGGTGGTCACTCT	3-14-3	59
399884	24	890	NM_174936.2	CTCGAAGTCGGTGACCATGA	3-14-3	71
399885	25	923	NM_174936.2	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT	3-14-3	73
399886	26	970	NM_174936.2	ACCCCTGCCAGGTGGGTGCC	3-14-3	76
399887	28	1004	NM_174936.2	ACCCTTGCCACGCCGGCAT	3-14-3	54
399888	29	1040	NM_174936.2	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA	3-14-3	75
399889	31	1077	NM_174936.2	CCAGGCCTATGAGGGTGCCG	3-14-3	84
399890	32	1098	NM_174936.2	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC	3-14-3	73
399891	33	1210	NM_174936.2	GTGACCAGCACGACCCCAGC	3-14-3	99
399892	149	1297	NM_174936.2	TGGGCATTGGTGGCCCCAAC	3-14-3	61
399893	34	1326	NM_174936.2	CCAAAGTCCCCAGGGTCACC	3-14-3	54
399894	128	1330	NM_174936.2	GTCCCCAAAGTCCCCAGGGT	3-14-3	80
399895	36	1340	NM_174936.2	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG	3-14-3	82
399896	38	1361	NM_174936.2	GGCAAAGAGGTCCACACAGC	3-14-3	83
399897	39	1389	NM_174936.2	TGGAGGCACCAATGATGTCC	3-14-3	70
399898	101	1465	NM_174936.2	ATGGCTGCAATGCCAGCCAC	3-14-3	37
399899	45	1534	NM_174936.2	TTGGCAGAGAAGTGGATCAG	3-14-3	64
399900	50	1569	NM_174936.2	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	3-14-3	82
399901	87	1576	NM_174936.2	ACCCGCTGGTCCTCAGGGAA	3-14-3	76
399902	119	1605	NM_174936.2	GCAGGGCGGCCACCAGGTTG	3-14-3	39
399903	52	1640	NM_174936.2	AAACAGCTGCCAACCTGCCC	3-14-3	73
399904	54	1675	NM_174936.2	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA	3-14-3	81
399905	57	1812	NM_174936.2	CGTTGTGGGCCCCGGCAGACC	3-14-3	80
399906	58	1858	NM_174936.2	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT	3-14-3	92
399907	59	1920	NM_174936.2	CACGGGTCCCCATGCTGGCC	3-14-3	95
399908	60	2100	NM_174936.2	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	3-14-3	84
399909	62	2310	NM_174936.2	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	3-14-3	73
399910	154	2410	NM_174936.2	TTTAAAGCTCAGCCCCAGC	3-14-3	57
399911	64	2504	NM_174936.2	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGC	3-14-3	82
399912	66	2597	NM_174936.2	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG	3-14-3	68
399913	67	2606	NM_174936.2	AATGGTGAAATGCCCCACAG	3-14-3	92
399914	153	2649	NM_174936.2	TTGGGAGCAGCTGGCAGCAC	3-14-3	59
399915	68	2750	NM_174936.2	CATGGGAAGAATCCTGCCTC	3-14-3	78
399916	69	2832	NM_174936.2	GGAGATGAGGGCCATCAGCA	3-14-3	71
399917	70	2900	NM_174936.2	TAGATGCCATCCAGAAAGCT	3-14-3	81
399918	72	2983	NM_174936.2	GGCATAGAGCAGAGTAAAGG	3-14-3	82
399919	112	3227	NM_174936.2	GAAGAGGCTTGGCTTCAGAG	3-14-3	57
399920	75	3437	NM_174936.2	GCTCAAGGAGGGACAGTTGT	3-14-3	84
399921	76	3472	NM_174936.2	AAAGATAAATGTCTGCTTGC	3-14-3	78
399922	78	3543	NM_174936.2	TCTTCAAGTTACAAAAGCAA	3-14-3	61
399923	85	13681	NT_032977.8	ACAAATTCCCAGACTCAGCA	3-14-3	82
399924	129	13816	NT_032977.8	GTGCCATCTGAACAGCACCT	3-14-3	84
399925	110	13926	NT_032977.8	CCTGGAACCCCTGCAGCCAG	3-14-3	73
399926	152	13977	NT_032977.8	TTCAGGCAGGTTGCTGCTAG	3-14-3	47
399927	140	13998	NT_032977.8	TCAGCCAGGCCAAAGGAAGA	3-14-3	78
399928	136	14122	NT_032977.8	TAGGAGAAAGTAGGGAGAGC	3-14-3	47
399929	132	14179	NT_032977.8	TAAAAGCTGCAAGAGACTCA	3-14-3	69
399930	139	14267	NT_032977.8	TCAGAGAAAACAGTCACCGA	3-14-3	82
399931	142	14404	NT_032977.8	TCATTTTAGAGACAGGAAGC	3-14-3	79
399932	113	14441	NT_032977.8	GAATAACAGTGATGTCTGGC	3-14-3	83
399933	138	14494	NT_032977.8	TCACAGCTCACCGAGTCTGC	3-14-3	78



399934	98	14524	NT_032977.8	AGTGTAATAAAGCCCCTA	3-14-3	79
399935	96	14601	NT_032977.8	AGGACCCAAGTCATCTGCT	3-14-3	89
399936	124	14631	NT_032977.8	GGCCATCAGCTGGCAATGCT	3-14-3	70
399937	133	14675	NT_032977.8	TAGACAAGGAAAGGGAGGCC	3-14-3	78
399938	103	14681	NT_032977.8	ATTTTCATAGACAAGGAAAGG	3-14-3	67
399940	146	1315	AK124635.1	TGACATTTGTGGGAGAGGAG	3-14-3	35
399942	104	2085	AK124635.1	CACAGTCCTGCAAAACAGCT	3-14-3	75
399943	102	5590	NT_032977.8	ATGTGCAGAGATCAATCACA	3-14-3	64
399944	127	10633	NT_032977.8	GGTGGTAATTTGTCACAGCA	3-14-3	73
399945	84	11308	NT_032977.8	AAGGTCACACAGTTAAGAGT	3-14-3	89
399947	126	22292	NT_032977.8	GGTGCATAAGGAGAAAAGAGA	3-14-3	70
399948	147	24858	NT_032977.8	TGAGTTCATTTAAGAGTGGA	3-14-3	46
399949	8	417	NM_174936.2	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC	3-14-3	74
399950	12	606	NM_174936.2	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	3-14-3	68
399951	13	615	NM_174936.2	AGACATGCAGGATCTTGGTG	3-14-3	67
399952	16	651	NM_174936.2	TCATCTTCACCAGGAAGCCA	3-14-3	74
399953	20	840	NM_174936.2	GTATGCTGGTGTCTAGGAGA	3-14-3	59
399954	22	866	NM_174936.2	GCCCTCGATTTCCCGGTGGT	3-14-3	83
399955	23	880	NM_174936.2	GTGACCATGACCCTGCCCTC	3-14-3	62
399956	27	975	NM_174936.2	TGACCACCCCTGCCAGGTGG	3-14-3	78
399957	30	1045	NM_174936.2	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC	3-14-3	82
399958	35	1335	NM_174936.2	AGTTGGTCCCCAAAGTCCCC	3-14-3	78
399959	37	1352	NM_174936.2	GTCCACACAGCGGCCAAAGT	3-14-3	89
399960	40	1400	NM_174936.2	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC	3-14-3	64
399961	41	1411	NM_174936.2	ACAAAGCAGGTGCTGCAGTC	3-14-3	63
399962	42	1470	NM_174936.2	GCATCATGGCTGCAATGCCA	3-14-3	68
399963	43	1478	NM_174936.2	GGCAGACAGCATCATGGCTG	3-14-3	70
399964	44	1526	NM_174936.2	GAAGTGGATCAGTCTCTGCC	3-14-3	70
399965	46	1539	NM_174936.2	CATCTTTGGCAGAGAAGTGG	3-14-3	49
399966	47	1545	NM_174936.2	TGATGACATCTTTGGCAGAG	3-14-3	78
399967	48	1552	NM_174936.2	GCCTCATTGATGACATCTTT	3-14-3	82
399968	49	1564	NM_174936.2	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	3-14-3	71
399969	51	1583	NM_174936.2	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT	3-14-3	82
399970	53	1645	NM_174936.2	CTGCAAAACAGCTGCCAACC	3-14-3	74
399971	55	1740	NM_174936.2	AGAAACTGGAGCAGCTCAGC	3-14-3	48
399972	56	1746	NM_174936.2	TCCTGGAGAAACTGGAGCAG	3-14-3	63
399973	61	2105	NM_174936.2	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	3-14-3	74
399974	63	2415	NM_174936.2	AACCATTTTAAAGCTCAGCC	3-14-3	71
399975	65	2509	NM_174936.2	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA	3-14-3	91
399976	122	2582	NM_174936.2	GGAGGGAGCTTCCTGGCACC	3-14-3	67
399977	71	2906	NM_174936.2	TCTGGCTAGATGCCATCCAG	3-14-3	89
399978	73	2988	NM_174936.2	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT	3-14-3	80
399979	135	2994	NM_174936.2	TAGCACAGCCTGGCATAGAG	3-14-3	83
399980	74	3233	NM_174936.2	AAGTAAGAAGAGGCTTGGCT	3-14-3	50
399981	77	3477	NM_174936.2	ACCCAAAAGATAAATGTCTG	3-14-3	55
399982	99	3550	NM_174936.2	ATAAATATCTTCAAGTTACA	3-14-3	36
399983	100	13746	NT_032977.8	ATCTCAGGACAGGTGAGCAA	3-14-3	96
399984	116	13760	NT_032977.8	GAGTAGAGATTCTCATCTCA	3-14-3	71
399985	117	13828	NT_032977.8	GAGTCTTCTGAAGTGCCATC	3-14-3	76
399986	81	13903	NT_032977.8	AAGCAGGGCCTCAGGTGGAA	3-14-3	68
399987	83	13986	NT_032977.8	AAGGAAGACTTCAGGCAGGT	3-14-3	59
399988	137	14112	NT_032977.8	TAGGGAGAGCTCACAGATGC	3-14-3	31
399989	92	14397	NT_032977.8	AGAGACAGGAAGCTGCAGCT	3-14-3	65
399990	82	14670	NT_032977.8	AAGGAAAGGGAGGCCTAGAG	3-14-3	59

399992	130	2095	AK124635.1	GTGCTGACCACACAGTCCTG	3-14-3	94
399993	107	3056	NT_032977.8	CCCACTATAATGGCAAGCCC	3-14-3	76
399994	80	4306	NT_032977.8	AACCCAGTTCTAATGCACCT	3-14-3	82
399995	106	5140	NT_032977.8	CCAGTCAGAGTAGAACAGAG	3-14-3	74
399996	121	5599	NT_032977.8	GGAGCCTACATGTGCAGAGA	3-14-3	65
399997	94	5667	NT_032977.8	AGCATGGCACCAGCATCTGC	3-14-3	77
399998	108	6652	NT_032977.8	CCCAGCCCTATCAGGAAGTG	3-14-3	78
399999	144	7099	NT_032977.8	TGACATCCAGGAGGGAGGAG	3-14-3	43
400000	91	7556	NT_032977.8	AGACTGATGGAAGGCATTGA	3-14-3	84
400001	131	7565	NT_032977.8	GTGTTGAGCAGACTGATGGA	3-14-3	73
400002	145	8836	NT_032977.8	TGACATCTTGTCTGGGAGCC	3-14-3	82
400003	90	8948	NT_032977.8	AGACTAGGAGCCTGAGTTTT	3-14-3	48
400004	125	9099	NT_032977.8	GGCCTGCAGAAGCCAGAGAG	3-14-3	45
400005	148	10252	NT_032977.8	TGGCAGCAACTCAGACATAT	3-14-3	73
400006	79	11472	NT_032977.8	AAATGCAGGGCTAAAATCAC	3-14-3	78
400007	88	12715	NT_032977.8	ACTGGATACATTGGCAGACA	3-14-3	77
400008	111	12928	NT_032977.8	CTAGAGGAACCACTAGATAT	3-14-3	78
400009	86	15471	NT_032977.8	ACAGCATTCTTGGTTAGGAG	3-14-3	73
400010	97	16134	NT_032977.8	AGTCAAGCTGCTGCCCAGAG	3-14-3	74
400011	120	16668	NT_032977.8	GCTAGTTATTAAGCACCTGC	3-14-3	75
400012	150	17267	NT_032977.8	TGTGAGCTCTGGCCCAGTGG	3-14-3	64
400013	115	18377	NT_032977.8	GAGTAAGGCAGGTTACTCTC	3-14-3	88
400014	134	18408	NT_032977.8	TAGATGTGACTAACATTTAA	3-14-3	58
400015	105	19203	NT_032977.8	CACATTAGCCTTGCTCAAGT	3-14-3	89
400018	109	20188	NT_032977.8	CCCCTGCACAGAGCCTGGCA	3-14-3	62
400019	141	20624	NT_032977.8	TCATGGCTGCAATGCCTGGT	3-14-3	47
400020	93	20995	NT_032977.8	AGAGAGGAGGGCTTAAAGAA	3-14-3	66
400021	95	21082	NT_032977.8	AGCTGCCAACCTGCAAAAAG	3-14-3	61
400022	143	21481	NT_032977.8	TGAAAATCCATCCAGCACTG	3-14-3	90
400023	89	21589	NT_032977.8	AGAACCATGGAGCACCTGAG	3-14-3	83
400024	123	21696	NT_032977.8	GGCACTGCCCTTCCACCAAA	3-14-3	79
400025	118	24907	NT_032977.8	GCACCATCCAGACCAGAATC	3-14-3	78
400026	114	25413	NT_032977.8	GAGAGGTTTCAGATCCAGGCC	3-14-3	81

具有以下 ISIS 編號的反義寡核苷酸呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 80% 抑制：399806、399814、399817、399819、399821、399827、399836、399837、399854、399867、399889、399891、399906、399907、399908、399913、399920、399924、399935、399945、399959、399975、399977、399983、399992、400000、400013、400015、400022 及 400023。該等反義寡核苷酸所靶向之靶片段為活性靶片段。該等反義寡核苷酸所靶向之靶區域為活性靶區域。

ISIS 第 399814 號、第 399819 號、第 399836 號、第 399891 號、第 399906 號、第 399907 號、第 399913 號、第 399935 號、第 399945 號、第 399959 號、第 399975 號、第 399977 號、第 399983 號、第 399992 號、第 400013 號、第 400015 號及第 400022 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 85% 抑制。

ISIS 第 399836 號、第 399891 號、第 399906 號、第 399907 號、第 399913 號、第 399975 號、第 399983 號、第 399992 號及第 400022 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 90% 抑制。

## **實例 2：反義抑制 HepG2 細胞中之人類 PCSK9**

測試反義寡核苷酸在經培養之 HepG2 細胞中抑制 PCSK9 mRNA 之表現的能力。將 96 孔板中以每孔 10000 個細胞之密度培養之 HepG2 細胞用 1500 nM 反義寡核苷酸處理。處理約 24 小時後，將 RNA 自細胞中分離，且如本文中所述，藉由定量即時 PCR 量測 PCSK9 mRNA 含量。PCSK9 mRNA 含量係根據如藉由 RIBOGREEN® 所量測之總 RNA 含量調整。結果係以相對於未處理過之對照細胞的 PCSK9 之抑制百分比形式呈現。

Isis 第 399819 號、第 395149 號、第 395150 號、第 395151 號、第 395152 號、第 395153 號、第 395154 號、第 395155 號、第 395156 號、第 395157 號、第 395158 號、第 395161 號、第 395162 號、第 395163 號、第 395164 號、第 395165 號、第 395166 號、第 395167 號、第 395168 號、第 395172

號、第 395173 號、第 395174 號、第 395178 號、第 395179  
號、第 395182 號、第 395183 號、第 395185 號、第 395186  
號、第 395187 號、第 395189 號、第 395190 號、第 395191  
號、第 395193 號、第 395194 號、第 395195 號、第 395198  
號、第 395199 號、第 395203 號、第 395207 號、第 395210  
號、第 395211 號、第 395213 號、第 395214 號、第 395221  
號、第 395222 號、第 399793 號、第 399794 號、第 399795  
號、第 399798 號、第 399801 號、第 399803 號、第 399804  
號、第 399806 號、第 399807 號、第 399812 號、第 399813  
號、第 399814 號、第 399816 號、第 399817 號、第 399820  
號、第 399821 號、第 399822 號、第 399823 號、第 399827  
號、第 399828 號、第 399829 號、第 399833 號、第 399834  
號、第 399836 號、第 399837 號、第 399841 號、第 399844  
號、第 399846 號、第 399848 號、第 399849 號、第 399851  
號、第 399852 號、第 399854 號、第 399855 號、第 399856  
號、第 399857 號、第 399862 號、第 399865 號、第 399867  
號、第 399868 號、第 399872 號、第 399873 號、第 399874  
號、第 399875 號、第 399876 號、第 399877 號、第 399879  
號、第 399880 號、第 399883 號、第 399884 號、第 399885  
號、第 399886 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399889  
號、第 399890 號、第 399891 號、第 399892 號、第 399894  
號、第 399895 號、第 399896 號、第 399900 號、第 399901  
號、第 399902 號、第 399904 號、第 399905 號、第 399906  
號、第 399907 號、第 399908 號、第 399909 號、第 399911

號、第 399912 號、第 399913 號、第 399915 號、第 399916  
號、第 399918 號、第 399920 號、第 399921 號、第 399924  
號、第 399925 號、第 399929 號、第 399931 號、第 399935  
號、第 399936 號、第 399937 號、第 399943 號、第 399944  
號、第 399945 號、第 399949 號、第 399950 號、第 399954  
號、第 399957 號、第 399959 號、第 399960 號、第 399962  
號、第 399963 號、第 399966 號、第 399967 號、第 399968  
號、第 399969 號、第 399970 號、第 399972 號、第 399973  
號、第 399975 號、第 399976 號、第 399977 號、第 399978  
號、第 399979 號、第 399983 號、第 399984 號、第 399985  
號、第 399986 號、第 399989 號、第 399990 號、第 399992  
號、第 399996 號、第 399997 號、第 399998 號、第 400000  
號、第 400001 號、第 400002 號、第 400004 號、第 400005  
號、第 400007 號、第 400008 號、第 400009 號、第 400010  
號、第 400012 號、第 400013 號、第 400015 號、第 400018  
號、第 400021 號、第 400023 號、第 400024 號、第 400025 號  
及第 400026 在此實驗中各自使 PCSK9 抑制至少 70%。該等  
反義寡核苷酸所靶向之靶片段為活性靶片段。該等反義寡  
核苷酸所靶向之靶區域為活性靶區域。

Isis 第 399819 號、第 395150 號、第 395152 號、第 395153  
號、第 395154 號、第 395155 號、第 395156 號、第 395158  
號、第 395163 號、第 395164 號、第 395165 號、第 395166  
號、第 395167 號、第 395168 號、第 395173 號、第 395178  
號、第 395183 號、第 395185 號、第 395186 號、第 395187

號、第 395189 號、第 395190 號、第 395193 號、第 395194  
號、第 395199 號、第 395203 號、第 395210 號、第 395213  
號、第 395214 號、第 399793 號、第 399798 號、第 399801  
號、第 399804 號、第 399806 號、第 399813 號、第 399816  
號、第 399820 號、第 399821 號、第 399822 號、第 399836  
號、第 399849 號、第 399856 號、第 399857 號、第 399862  
號、第 399868 號、第 399875 號、第 399877 號、第 399880  
號、第 399885 號、第 399886 號、第 399887 號、第 399888  
號、第 399889 號、第 399890 號、第 399894 號、第 399896  
號、第 399900 號、第 399901 號、第 399904 號、第 399905  
號、第 399906 號、第 399907 號、第 399911 號、第 399912  
號、第 399916 號、第 399920 號、第 399925 號、第 399935  
號、第 399936 號、第 399937 號、第 399945 號、第 399954  
號、第 399957 號、第 399959 號、第 399960 號、第 399962  
號、第 399968 號、第 399969 號、第 399973 號、第 399976  
號、第 399977 號、第 399978 號、第 399989 號、第 399992  
號、第 400002 號、第 400004 號、第 400007 號、第 400012  
號、第 400013 號、第 400023 號及第 400024 號在此實驗中各  
自使 PCSK9 抑制至少 80%。

Isis 第 399819 號、第 395152 號、第 395153 號、第 395155  
號、第 395156 號、第 395158 號、第 395163 號、第 395164  
號、第 395165 號、第 395166 號、第 395168 號、第 395178  
號、第 395183 號、第 395185 號、第 395187 號、第 395189  
號、第 395190 號、第 395194 號、第 395199 號、第 395203

號、第 395214 號、第 399793 號、第 399804 號、第 399813 號、第 399821 號、第 399822 號、第 399836 號、第 399856 號、第 399868 號、第 399877 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399890 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399905 號、第 399907 號、第 399911 號、第 399912 號、第 399916 號、第 399925 號、第 399936 號、第 399954 號、第 399960 號、第 399962 號、第 399969 號、第 399976 號、第 399977 號、第 399978 號、第 399989 號、第 399992 號、第 400012 號、第 400013 號、第 400023 號及第 400024 號在此實驗中各自使 PCSK9 抑制至少 85%。

Isis 第 399819 號、第 395165 號、第 395183 號、第 395185 號、第 399868 號、第 399900 號、第 399907 號、第 399911 號、第 399912 號、第 399916 號、第 399936 號、第 399969 號及第 400024 號在此實驗中各自使 PCSK9 抑制至少 90%。

### **實例 3：人類 PCSK9(HepB3 細胞)之反義抑制**

活體外測試靶向 PCSK9 核酸之反義寡核苷酸對 PCSK9 mRNA 之影響。將 96 孔板中以每孔 4000 個細胞之密度培養之 HepB3 細胞用 75 nM 反義寡核苷酸處理。處理約 24 小時後，將 RNA 自細胞中分離，且如本文中所述，藉由定量即時 PCR 量測 PCSK9 mRNA 含量。PCSK9 mRNA 含量係根據如藉由 RIBOGREEN® 所量測之總 RNA 含量調整。結果係以相對於未處理過之對照細胞的 PCSK9 之抑制百分比形式呈現。呈現 PCSK9 表現之至少 30% 抑制的反義寡核苷酸展示於表 16、17 及 18 中。

基元行指示各反義寡核苷酸之側翼-間隙-側翼基元。反義寡核苷酸設計為5-10-5間隙聚合體，或設計為3-14-3間隙聚合體，或2-13-5間隙聚合體，其中間隙片段包含2'-去氧核苷酸且各側翼片段包含2'-MOE核苷酸。如表16、17及18中所說明，單核鹼基序列可表示為5-10-5基元以及3-14-3基元以及2-13-5基元。"5'靶點"指示反義寡核苷酸所靶向之指定GENBANK寄存號之5'-端核苷酸。

**表16：靶向SEQ ID NO: 1、反義抑制人類細胞(HepB3)中之PCSK9**

Isis編號	SEQ ID NO: 1之5'靶點	SEQ ID NO: 1之3'靶點	序列5'-3'	基元	抑制%	SEQ ID NO
410742	294	313	GCCTGGAGCTGACGGTGCCC	5-10-5	75.1	159
405999	298	317	GACCGCCTGGAGCTGACGGT	5-10-5	70.3	160
395151	300	319	AGGACCGCCTGGAGCTGACG	5-10-5	57.3	6
405861	406	425	AAGGCTAGCACCAGCTCCTC	5-10-5	90.5	162
405862	407	426	CAAGGCTAGCACCAGCTCCT	5-10-5	92.3	163
405863	408	427	GCAAGGCTAGCACCAGCTCC	5-10-5	82.6	164
405864	409	428	CGCAAGGCTAGCACCAGCTC	5-10-5	91.8	165
395152	410	429	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT	5-10-5	93.3	7
405865	411	430	AACGCAAGGCTAGCACCAGC	5-10-5	84.6	166
405866	412	431	GAACGCAAGGCTAGCACCAG	5-10-5	81.8	167
405867	413	432	GGAACGCAAGGCTAGCACCA	5-10-5	74.0	168
405868	414	433	CGGAACGCAAGGCTAGCACC	5-10-5	76.8	169
399793	417	436	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC	5-10-5	77.9	8
410743	421	440	TCCTCCTCGGAACGCAAGGC	5-10-5	76.7	170
410744	446	465	GTGCTCGGGTGCTTCGGCCA	5-10-5	76.9	171
410745	466	485	TGGAAGGTGGCTGTGGTTCC	5-10-5	41.7	172
395153	480	499	CCTTGCGCAGCGGTGGAAG	5-10-5	81.1	9
406000	482	501	ATCCTTGCGCAGCGGTGGA	5-10-5	79.1	173
406001	484	503	GGATCCTTGCGCAGCGGTG	5-10-5	63.1	174
406002	488	507	CCACGATCCTTGCGCAGC	5-10-5	80.8	175
410746	507	526	CGTAGGTGCCAGGCAACCTC	5-10-5	44.8	176
410747	545	564	TGACTGCGAGAGGTGGGTCT	5-10-5	NA	177
406003	555	574	CAGTGCCTCTGACTGCGAG	5-10-5	84.2	178
406004	557	576	GGCAGTGCCTCTGACTGCG	5-10-5	56.4	179
406005	559	578	CGGCGAGTGCCTCTGACTG	5-10-5	83.4	180
406006	562	581	CGGCGGGCAGTGCCTCTGA	5-10-5	71.0	181
410748	591	610	ATCCCCGGCGGGCAGCCTGG	5-10-5	56.0	182
406007	595	614	AGGTATCCCCGGCGGGCAGC	5-10-5	76.3	183
410574	597	616	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA	3-14-3	69.1	184
410529	597	616	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA	5-10-5	77.4	184
410647	597	616	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA	2-13-5	90.7	184
410575	598	617	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC	3-14-3	71.5	185
410648	598	617	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC	2-13-5	82.8	185



410530	598	617	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC	5-10-5	83.2	185
410649	599	618	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG	2-13-5	53.5	186
410576	599	618	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG	3-14-3	56.2	186
410531	599	618	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG	5-10-5	63.6	186
410650	600	619	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG	2-13-5	86.1	11
399877	600	619	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG	3-14-3	92.6	11
395155	600	619	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG	5-10-5	92.7	11
410577	601	620	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG	3-14-3	62.4	187
410532	601	620	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG	5-10-5	63.5	187
410651	601	620	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG	2-13-5	75.5	187
410652	602	621	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC	2-13-5	81.2	188
410578	602	621	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC	3-14-3	83.3	188
406008	602	621	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC	5-10-5	95.2	188
410653	603	622	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG	2-13-5	68.9	189
410579	603	622	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG	3-14-3	74.0	189
410533	603	622	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG	5-10-5	79.0	189
410580	604	623	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG	3-14-3	62.3	190
410654	604	623	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG	2-13-5	65.2	190
406009	604	623	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG	5-10-5	90.7	190
410534	605	624	GATCTTGGTGAGGTATCCCC	5-10-5	59.8	191
410581	605	624	GATCTTGGTGAGGTATCCCC	3-14-3	72.9	191
410655	605	624	GATCTTGGTGAGGTATCCCC	2-13-5	77.4	191
399794	606	625	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	5-10-5	56.5	12
410656	606	625	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	2-13-5	68.0	12
399950	606	625	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	3-14-3	74.4	12
410535	607	626	AGGATCTTGGTGAGGTATCC	5-10-5	65.7	192
410582	607	626	AGGATCTTGGTGAGGTATCC	3-14-3	69.5	192
410657	607	626	AGGATCTTGGTGAGGTATCC	2-13-5	73.1	192
406010	609	628	GCAGGATCTTGGTGAGGTAT	5-10-5	56.9	193
406011	611	630	ATGCAGGATCTTGGTGAGGT	5-10-5	70.7	194
406012	613	632	ACATGCAGGATCTTGGTGAG	5-10-5	69.1	195
406013	617	636	GAAGACATGCAGGATCTTGG	5-10-5	77.4	196
395156	620	639	ATGGAAGACATGCAGGATCT	5-10-5	76.7	14
410749	628	647	AGAAGGCCATGGAAGACATG	5-10-5	59.4	197
410750	638	657	GAAGCCAGGAAGAAGGCCAT	5-10-5	57.5	198
399879	646	665	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG	3-14-3	91.9	15
406014	648	667	TCTTACCAGGAAGCCAGGA	5-10-5	94.0	199
406015	653	672	ACTCATCTTACCAGGAAGC	5-10-5	78.8	200
406016	655	674	CCACTCATCTTACCAGGAA	5-10-5	87.2	201
410730	657	676	CGCCACTCATCTTACCAGG	5-10-5	85.4	202
406017	659	678	GTCGCCACTCATCTTACCA	5-10-5	76.3	203
406018	661	680	AGGTCGCCACTCATCTTAC	5-10-5	63.2	204
406019	663	682	GCAGGTCGCCACTCATCTT	5-10-5	68.1	205
406020	665	684	CAGCAGGTCGCCACTCATCT	5-10-5	83.7	206
410731	667	686	TCCAGCAGGTCGCCACTCAT	5-10-5	72.9	207
410751	685	704	GGCAACTTCAAGGCCAGCTC	5-10-5	84.6	208
395158	705	724	CCTCGATGTAGTCGACATGG	5-10-5	93.9	17
410752	724	743	GCAAAGACAGAGGAGTCCTC	5-10-5	76.3	209
406021	782	801	TTCATCCGCCCGGTACCGTG	5-10-5	79.6	210
406022	784	803	TATTCATCCGCCCGGTACCG	5-10-5	78.7	211
406023	787	806	TGGTATTCATCCGCCCGGTA	5-10-5	92.5	212
406024	789	808	GCTGGTATTCATCCGCCCGG	5-10-5	69.7	213
410732	791	810	GGGCTGGTATTCATCCGCC	5-10-5	30.4	214
410753	821	840	ATACACCTCCACCAGGCTGC	5-10-5	72.8	215
406025	832	851	GTGTCTAGGAGATACACCTC	5-10-5	74.2	216
406026	837	856	TGCTGGTGTCTAGGAGATAC	5-10-5	80.5	217
405869	862	881	TCGATTTCGCCGTGGTCACT	5-10-5	87.6	218
405870	863	882	CTCGATTTCGCCGTGGTCAC	5-10-5	83.3	219
405871	864	883	CCTCGATTTCGCCGTGGTCA	5-10-5	87.0	220

405872	865	884	CCCTCGATTTCCTGGTGGTC	5-10-5	88.2	221
399798	866	885	GCCCTCGATTTCCTGGTGGT	5-10-5	84.3	22
399954	866	885	GCCCTCGATTTCCTGGTGGT	3-14-3	90.3	22
405873	867	886	TGCCCTCGATTTCCTGGTGG	5-10-5	90.0	222
405874	868	887	CTGCCCTCGATTTCCTGGTG	5-10-5	91.4	223
405875	869	888	CCTGCCCTCGATTTCCTGGT	5-10-5	93.5	224
405876	870	889	CCCTGCCCTCGATTTCCTGG	5-10-5	90.1	225
406027	874	893	ATGACCCTGCCCTCGATTTC	5-10-5	73.9	226
406028	876	895	CCATGACCCTGCCCTCGATT	5-10-5	92.3	227
406029	878	897	GACCATGACCCTGCCCTCGA	5-10-5	91.4	228
406030	882	901	CGGTGACCATGACCCTGCCC	5-10-5	95.6	229
406031	884	903	GTCGGTGACCATGACCCTGC	5-10-5	89.6	230
410733	886	905	AAGTCGGTGACCATGACCCT	5-10-5	65.7	231
406032	888	907	CGAAGTCGGTGACCATGACC	5-10-5	88.5	232
410754	898	917	GGCACATTCTCGAAGTCGGT	5-10-5	80.1	233
395163	923	942	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT	5-10-5	83.9	25
410755	933	952	TGGCCTGTCTGTGGAAGCGG	5-10-5	NA	234
410756	960	979	GGTGGGTGCCATGACTGTCA	5-10-5	67.1	235
406033	967	986	CCTGCCAGGTGGGTGCCATG	5-10-5	91.2	237
406034	972	991	CCACCCCTGCCAGGTGGGTG	5-10-5	59.3	238
406035	977	996	GCTGACCACCCCTGCCAGGT	5-10-5	91.7	239
410757	985	1004	TCCCGGCCGCTGACCACCCC	5-10-5	88.9	240
406036	989	1008	GGCATCCCGGCCGCTGACCA	5-10-5	84.0	241
406037	992	1011	GCCGGCATCCCGGCCGCTGA	5-10-5	55.9	242
410536	997	1016	GCCACGCCGGCATCCCGGCC	5-10-5	63.7	243
410658	997	1016	GCCACGCCGGCATCCCGGCC	2-13-5	82.0	243
410583	997	1016	GCCACGCCGGCATCCCGGCC	3-14-3	87.3	243
410537	998	1017	GGCCACGCCGGCATCCCGGC	5-10-5	58.5	244
410659	998	1017	GGCCACGCCGGCATCCCGGC	2-13-5	73.7	244
410584	998	1017	GGCCACGCCGGCATCCCGGC	3-14-3	79.5	244
410660	999	1018	TGGCCACGCCGGCATCCCGG	2-13-5	63.0	245
410585	999	1018	TGGCCACGCCGGCATCCCGG	3-14-3	73.2	245
406038	999	1018	TGGCCACGCCGGCATCCCGG	5-10-5	86.3	245
410661	1000	1019	TTGGCCACGCCGGCATCCCG	2-13-5	53.3	246
410586	1000	1019	TTGGCCACGCCGGCATCCCG	3-14-3	60.3	246
405877	1000	1019	TTGGCCACGCCGGCATCCCG	5-10-5	83.2	246
410587	1001	1020	CTTGGCCACGCCGGCATCCC	3-14-3	63.2	247
410662	1001	1020	CTTGGCCACGCCGGCATCCC	2-13-5	67.3	247
405878	1001	1020	CTTGGCCACGCCGGCATCCC	5-10-5	91.4	247
410588	1002	1021	CCTTGGCCACGCCGGCATCC	3-14-3	65.3	248
410663	1002	1021	CCTTGGCCACGCCGGCATCC	2-13-5	67.9	248
405879	1002	1021	CCTTGGCCACGCCGGCATCC	5-10-5	94.1	248
410589	1003	1022	CCCTTGGCCACGCCGGCATC	3-14-3	80.1	249
410664	1003	1022	CCCTTGGCCACGCCGGCATC	2-13-5	81.9	249
405880	1003	1022	CCCTTGGCCACGCCGGCATC	5-10-5	93.5	249
410665	1004	1023	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT	2-13-5	78.7	28
399887	1004	1023	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT	3-14-3	91.9	28
395165	1004	1023	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT	5-10-5	96.7	28
410590	1005	1024	CACCCTTGGCCACGCCGGCA	3-14-3	82.2	250
410666	1005	1024	CACCCTTGGCCACGCCGGCA	2-13-5	82.7	250
405881	1005	1024	CACCCTTGGCCACGCCGGCA	5-10-5	98.3	250
410667	1006	1025	GCACCCTTGGCCACGCCGGC	2-13-5	84.7	251
410591	1006	1025	GCACCCTTGGCCACGCCGGC	3-14-3	86.3	251
405882	1006	1025	GCACCCTTGGCCACGCCGGC	5-10-5	91.6	251
410668	1007	1026	GGCACCCTTGGCCACGCCGG	2-13-5	91.4	252
405883	1007	1026	GGCACCCTTGGCCACGCCGG	5-10-5	92.5	252
410592	1007	1026	GGCACCCTTGGCCACGCCGG	3-14-3	93.4	252
410669	1008	1027	TGGCACCCTTGGCCACGCCG	2-13-5	69.0	253
410593	1008	1027	TGGCACCCTTGGCCACGCCG	3-14-3	88.8	253

405884	1008	1027	TGGCACCCCTTGGCCACGCCG	5-10-5	90.8	253
410670	1009	1028	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC	2-13-5	74.9	254
410594	1009	1028	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC	3-14-3	75.2	254
410538	1009	1028	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC	5-10-5	78.2	254
410539	1010	1029	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC	5-10-5	61.9	255
410595	1010	1029	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC	3-14-3	83.1	255
410671	1010	1029	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC	2-13-5	83.3	255
410758	1015	1034	CGCATGCTGGCACCCCTTGGC	5-10-5	73.6	256
406039	1036	1055	CAGTTGAGCACGCGCAGGCT	5-10-5	91.2	257
406040	1038	1057	GGCAGTTGAGCACGCGCAGG	5-10-5	96.5	258
399888	1040	1059	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA	3-14-3	90.9	29
395166	1040	1059	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA	5-10-5	96.2	29
406041	1042	1061	CCTTGGCAGTTGAGCACGCG	5-10-5	96.6	259
399801	1045	1064	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC	5-10-5	95.6	30
406042	1047	1066	CCTTCCCTTGGCAGTTGAGC	5-10-5	92.0	260
406043	1051	1070	GTGCCCTTCCCTTGGCAGTT	5-10-5	91.9	261
406044	1053	1072	CCGTGCCCTTCCCTTGGCAG	5-10-5	95.4	262
410759	1064	1083	GGTGCCGCTAACCGTGCCCT	5-10-5	83.7	263
410760	1088	1107	CCGAATAAACTCCAGGCCCTA	5-10-5	96.7	265
406045	1096	1115	TGGCTTTTCCGAATAAACTC	5-10-5	88.4	266
395168	1098	1117	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC	5-10-5	91.9	32
405909	1100	1119	CAGCTGGCTTTTCCGAATAA	5-10-5	80.3	267
405910	1102	1121	ACCAGCTGGCTTTTCCGAAT	5-10-5	90.9	268
405911	1104	1123	GGACCAGCTGGCTTTTCCGA	5-10-5	88.0	269
405912	1108	1127	GGCTGGACCAGCTGGCTTTT	5-10-5	78.2	270
410761	1119	1138	GTGGCCCCACAGGCTGGACC	5-10-5	53.7	271
410762	1132	1151	AGCAGCACCACCAGTGGCCC	5-10-5	57.6	272
410763	1154	1173	GCTGTACCCACCCGCCAGGG	5-10-5	68.8	273
410764	1200	1219	CGACCCCAGCCCTCGCCAGG	5-10-5	66.3	274
399891	1210	1229	GTGACCAGCACGACCCCAGC	3-14-3	91.1	33
405913	1212	1231	CGGTGACCAGCACGACCCCA	5-10-5	93.8	275
405914	1214	1233	AGCGGTGACCAGCACGACCC	5-10-5	90.4	276
405915	1216	1235	GCAGCGGTGACCAGCACGAC	5-10-5	86.8	277
405916	1218	1237	CGGCAGCGGTGACCAGCACG	5-10-5	91.3	278
410734	1219	1238	CCGGCAGCGGTGACCAGCAC	5-10-5	65.8	279
405917	1222	1241	TTGCCGGCAGCGGTGACCAG	5-10-5	62.0	280
405918	1224	1243	AGTTGCCGGCAGCGGTGACC	5-10-5	33.5	281
405919	1226	1245	GAAGTTGCCGGCAGCGGTGA	5-10-5	68.2	282
405920	1228	1247	CGGAAGTTGCCGGCAGCGGT	5-10-5	86.2	283
405921	1230	1249	CCCGGAAGTTGCCGGCAGCG	5-10-5	85.5	284
405922	1232	1251	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG	5-10-5	86.0	285
410765	1273	1292	ATGACCTCGGGAGCTGAGGC	5-10-5	50.4	286
410766	1283	1302	CCCAACTGTGATGACCTCGG	5-10-5	70.6	287
405923	1295	1314	GGCATTGGTGGCCCCAACTG	5-10-5	94.3	288
410767	1305	1324	GCTGGTCTTGGGCATTGGTG	5-10-5	65.1	289
405924	1318	1337	CCCAGGGTCACCGGCTGGTC	5-10-5	93.1	290
410735	1320	1339	TCCCCAGGGTCACCGGCTGG	5-10-5	78.1	291
405925	1322	1341	AGTCCCCAGGGTCACCGGCT	5-10-5	93.5	292
405926	1324	1343	AAAGTCCCCAGGGTCACCGG	5-10-5	94.6	293
405927	1328	1347	CCCCAAAGTCCCCAGGGTCA	5-10-5	94.5	294
405928	1333	1352	TTGGTCCCCAAAGTCCCCAG	5-10-5	90.0	295
405929	1337	1356	AAAGTTGGTCCCCAAAGTCC	5-10-5	85.5	296
399895	1340	1359	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG	3-14-3	84.6	36
395173	1340	1359	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG	5-10-5	94.8	36
405930	1342	1361	CGGCCAAAGTTGGTCCCCAA	5-10-5	92.9	297
405931	1344	1363	AGCGGCCAAAGTTGGTCCCC	5-10-5	88.8	298
405932	1346	1365	ACAGCGGCCAAAGTTGGTCC	5-10-5	90.6	299
405933	1348	1367	ACACAGCGGCCAAAGTTGGT	5-10-5	NA	300
405934	1350	1369	CCACACAGCGGCCAAAGTTG	5-10-5	92.7	301

405935	1354	1373	AGGTCCACACAGCGGCCAAA	5-10-5	86.0	302
410736	1356	1375	AGAGGTCCACACAGCGGCCA	5-10-5	73.8	303
405936	1358	1377	AAAGAGGTCCACACAGCGGC	5-10-5	93.9	304
410768	1380	1399	CAATGATGTCTCCCCTGGG	5-10-5	79.7	305
405937	1387	1406	GAGGCACCAATGATGTCTC	5-10-5	77.7	306
405938	1391	1410	GCTGGAGGCACCAATGATGT	5-10-5	75.5	307
405939	1393	1412	TCGCTGGAGGCACCAATGAT	5-10-5	70.6	308
405940	1395	1414	AGTCGCTGGAGGCACCAATG	5-10-5	84.4	309
405941	1397	1416	GCAGTCGCTGGAGGCACCAA	5-10-5	90.1	310
399804	1400	1419	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC	5-10-5	80.8	40
399960	1400	1419	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC	3-14-3	82.4	40
405942	1402	1421	GTGCTGCAGTCGCTGGAGGC	5-10-5	69.8	311
405943	1404	1423	AGGTGCTGCAGTCGCTGGAG	5-10-5	83.6	312
410737	1406	1425	GCAGGTGCTGCAGTCGCTGG	5-10-5	49.8	313
405944	1407	1426	AGCAGGTGCTGCAGTCGCTG	5-10-5	80.7	314
405945	1409	1428	AAAGCAGGTGCTGCAGTCGC	5-10-5	41.1	315
405946	1413	1432	ACACAAAGCAGGTGCTGCAG	5-10-5	70.4	316
405947	1415	1434	TGACACAAAGCAGGTGCTGC	5-10-5	72.5	317
410769	1425	1444	TCCCACTCTGTGACACAAAG	5-10-5	84.9	318
405948	1467	1486	TCATGGCTGCAATGCCAGCC	5-10-5	45.9	319
399806	1470	1489	GCATCATGGCTGCAATGCCA	5-10-5	82.8	42
399962	1470	1489	GCATCATGGCTGCAATGCCA	3-14-3	86.1	42
405949	1472	1491	CAGCATCATGGCTGCAATGC	5-10-5	84.9	320
405950	1474	1493	GACAGCATCATGGCTGCAAT	5-10-5	76.9	321
405951	1476	1495	CAGACAGCATCATGGCTGCA	5-10-5	75.4	322
405952	1480	1499	TCGGCAGACAGCATCATGCG	5-10-5	85.1	323
410738	1482	1501	GCTCGGCAGACAGCATCATG	5-10-5	68.4	324
405953	1484	1503	CGGCTCGGCAGACAGCATCA	5-10-5	93.6	325
405954	1486	1505	TCCGGCTCGGCAGACAGCAT	5-10-5	87.5	326
410770	1500	1519	CGGCCAGGGTGAGCTCCGGC	5-10-5	68.5	327
405955	1513	1532	CTCTGCCTCAACTCGGCCAG	5-10-5	94.2	328
405956	1515	1534	GTCTCTGCCTCAACTCGGCC	5-10-5	94.3	329
405958	1519	1538	ATCAGTCTCTGCCTCAACTC	5-10-5	80.3	331
405959	1521	1540	GGATCAGTCTCTGCCTCAAC	5-10-5	95.4	332
405960	1523	1542	GTGGATCAGTCTCTGCCTCA	5-10-5	90.1	333
405961	1525	1544	AAGTGGATCAGTCTCTGCCT	5-10-5	88.8	334
405962	1528	1547	GAGAAGTGGATCAGTCTCTG	5-10-5	56.1	335
410739	1530	1549	CAGAGAAGTGGATCAGTCTC	5-10-5	NA	336
405963	1532	1551	GGCAGAGAAGTGGATCAGTC	5-10-5	59.7	337
405964	1536	1555	CTTTGGCAGAGAAGTGGATC	5-10-5	45.3	338
405965	1541	1560	GACATCTTTGGCAGAGAAGT	5-10-5	55.9	339
405966	1543	1562	ATGACATCTTTGGCAGAGAA	5-10-5	51.3	340
405967	1547	1566	ATTGATGACATCTTTGGCAG	5-10-5	64.4	341
405968	1549	1568	TCATTGATGACATCTTTGGC	5-10-5	74.6	342
399967	1552	1571	GCCTCATTGATGACATCTTT	3-14-3	80.1	48
405969	1554	1573	AGGCCTCATTGATGACATCT	5-10-5	63.0	343
405970	1556	1575	CCAGGCCTCATTGATGACAT	5-10-5	66.8	344
410740	1558	1577	AACCAGGCCTCATTGATGAC	5-10-5	46.8	345
405885	1560	1579	GGAACCAGGCCTCATTGATG	5-10-5	73.4	346
410596	1562	1581	AGGGAACCAGGCCTCATTGA	3-14-3	NA	348
410672	1562	1581	AGGGAACCAGGCCTCATTGA	2-13-5	NA	348
405887	1562	1581	AGGGAACCAGGCCTCATTGA	5-10-5	NA	348
410597	1563	1582	CAGGGAACCAGGCCTCATTG	3-14-3	NA	349
405888	1563	1582	CAGGGAACCAGGCCTCATTG	5-10-5	NA	349
410673	1563	1582	CAGGGAACCAGGCCTCATTG	2-13-5	NA	349
410674	1564	1583	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	2-13-5	60.7	49
399812	1564	1583	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	5-10-5	68.7	49
399968	1564	1583	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	3-14-3	84.5	49
410598	1565	1584	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT	3-14-3	74.5	350

410675	1565	1584	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT	2-13-5	76.9	350
405889	1565	1584	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT	5-10-5	80.2	350
410599	1566	1585	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA	3-14-3	70.6	351
410676	1566	1585	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA	2-13-5	77.8	351
405890	1566	1585	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA	5-10-5	87.7	351
410600	1567	1586	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC	3-14-3	76.5	352
410677	1567	1586	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC	2-13-5	88.4	352
405891	1567	1586	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC	5-10-5	96.1	352
405892	1568	1587	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT	5-10-5	71.4	353
410601	1568	1587	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT	3-14-3	72.7	353
410678	1568	1587	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT	2-13-5	75.0	353
395178	1569	1588	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	5-10-5	76.7	50
410679	1569	1588	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	2-13-5	77.6	50
399900	1569	1588	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	3-14-3	92.0	50
408653	1570	1589	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC	5-10-5	42.5	354
410602	1570	1589	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC	3-14-3	66.5	354
410680	1570	1589	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC	2-13-5	71.6	354
410603	1571	1590	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG	3-14-3	40.8	355
410681	1571	1590	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG	2-13-5	44.4	355
405971	1571	1590	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG	5-10-5	65.5	355
410540	1572	1591	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG	5-10-5	50.9	356
410682	1572	1591	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG	2-13-5	54.1	356
410604	1572	1591	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG	3-14-3	62.5	356
405972	1573	1592	CGCTGGTCCTCAGGGAACCA	5-10-5	77.6	357
405973	1578	1597	GTACCCGCTGGTCCTCAGGG	5-10-5	83.8	358
405974	1580	1599	CAGTACCCGCTGGTCCTCAG	5-10-5	89.0	359
399813	1583	1602	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT	5-10-5	72.4	51
399969	1583	1602	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT	3-14-3	93.4	51
410771	1628	1647	ACCTGCCCCATGGGTGCTGG	5-10-5	NA	360
395181	1640	1659	AAACAGCTGCCAACCTGCCC	5-10-5	87.5	52
405975	1642	1661	CAAAACAGCTGCCAACCTGC	5-10-5	77.4	361
405976	1647	1666	TCCTGCAAAACAGCTGCCAA	5-10-5	81.2	362
405977	1649	1668	AGTCCTGCAAAACAGCTGCC	5-10-5	89.5	363
410772	1660	1679	GCTGACCATACAGTCCTGCA	5-10-5	91.2	364
405978	1672	1691	GGCCCCGAGTGTGCTGACCA	5-10-5	95.3	365
399904	1675	1694	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA	3-14-3	92.6	54
405979	1677	1696	GTGTAGGCCCCGAGTGTGCT	5-10-5	85.5	366
405980	1679	1698	CCGTGTAGGCCCCGAGTGTG	5-10-5	86.5	367
405981	1681	1700	ATCCGTGTAGGCCCCGAGTG	5-10-5	77.8	368
410741	1683	1702	CCATCCGTGTAGGCCCCGAG	5-10-5	78.4	369
405982	1685	1704	GGCCATCCGTGTAGGCCCCG	5-10-5	86.7	370
405983	1687	1706	GTGGCCATCCGTGTAGGCCCC	5-10-5	73.1	371
405984	1735	1754	CTGGAGCAGCTCAGCAGCTC	5-10-5	83.4	372
405985	1737	1756	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC	5-10-5	50.7	373
405986	1742	1761	GGAGAAACTGGAGCAGCTCA	5-10-5	75.6	374
405987	1744	1763	CTGGAGAAACTGGAGCAGCT	5-10-5	88.0	375
399905	1812	1831	CGTTGTGGGCCCCGGCAGACC	3-14-3	91.2	57
395183	1812	1831	CGTTGTGGGCCCCGGCAGACC	5-10-5	93.1	57
410541	1849	1868	CACCTGGCAATGGCGTAGAC	5-10-5	46.1	376
410605	1849	1868	CACCTGGCAATGGCGTAGAC	3-14-3	67.4	376
410683	1849	1868	CACCTGGCAATGGCGTAGAC	2-13-5	71.8	376
410606	1850	1869	GCACCTGGCAATGGCGTAGA	3-14-3	74.3	377
410542	1850	1869	GCACCTGGCAATGGCGTAGA	5-10-5	75.5	377
410684	1850	1869	GCACCTGGCAATGGCGTAGA	2-13-5	78.7	377
410543	1851	1870	AGCACCTGGCAATGGCGTAG	5-10-5	76.4	378
410685	1851	1870	AGCACCTGGCAATGGCGTAG	2-13-5	76.9	378
410607	1851	1870	AGCACCTGGCAATGGCGTAG	3-14-3	77.1	378
410544	1852	1871	CAGCACCTGGCAATGGCGTA	5-10-5	62.7	379
410608	1852	1871	CAGCACCTGGCAATGGCGTA	3-14-3	69.6	379

410686	1852	1871	CAGCACCTGGCAATGGCGTA	2-13-5	81.0	379
410545	1853	1872	GCAGCACCTGGCAATGGCGT	5-10-5	75.5	380
410687	1853	1872	GCAGCACCTGGCAATGGCGT	2-13-5	79.2	380
410609	1853	1872	GCAGCACCTGGCAATGGCGT	3-14-3	83.2	380
410610	1854	1873	GGCAGCACCTGGCAATGGCG	3-14-3	67.5	381
410688	1854	1873	GGCAGCACCTGGCAATGGCG	2-13-5	89.3	381
405988	1854	1873	GGCAGCACCTGGCAATGGCG	5-10-5	95.9	381
410546	1855	1874	AGGCAGCACCTGGCAATGGC	5-10-5	74.8	382
410689	1855	1874	AGGCAGCACCTGGCAATGGC	2-13-5	83.9	382
410611	1855	1874	AGGCAGCACCTGGCAATGGC	3-14-3	88.2	382
410612	1856	1875	CAGGCAGCACCTGGCAATGG	3-14-3	72.8	383
410690	1856	1875	CAGGCAGCACCTGGCAATGG	2-13-5	74.8	383
405989	1856	1875	CAGGCAGCACCTGGCAATGG	5-10-5	88.1	383
410547	1857	1876	GCAGGCAGCACCTGGCAATG	5-10-5	63.0	384
410691	1857	1876	GCAGGCAGCACCTGGCAATG	2-13-5	70.2	384
410613	1857	1876	GCAGGCAGCACCTGGCAATG	3-14-3	76.7	384
395184	1858	1877	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT	5-10-5	68.5	58
410692	1858	1877	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT	2-13-5	69.1	58
399906	1858	1877	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT	3-14-3	94.2	58
410614	1859	1878	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA	3-14-3	36.6	385
410548	1859	1878	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA	5-10-5	75.0	385
410693	1859	1878	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA	2-13-5	82.0	385
405990	1860	1879	GTAGCAGGCAGCACCTGGCA	5-10-5	96.8	386
410773	1905	1924	TGGCCTCAGCTGGTGGAGCT	5-10-5	61.3	387
410549	1915	1934	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC	5-10-5	63.0	388
410615	1915	1934	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC	3-14-3	72.5	388
410694	1915	1934	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC	2-13-5	74.8	388
410550	1916	1935	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG	5-10-5	69.4	389
410616	1916	1935	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG	3-14-3	80.7	389
410695	1916	1935	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG	2-13-5	85.5	389
410551	1917	1936	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA	5-10-5	68.7	390
410696	1917	1936	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA	2-13-5	86.3	390
410617	1917	1936	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA	3-14-3	86.5	390
410552	1918	1937	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC	5-10-5	77.9	391
410618	1918	1937	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC	3-14-3	86.7	391
410697	1918	1937	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC	2-13-5	87.0	391
410553	1919	1938	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT	5-10-5	72.8	392
410619	1919	1938	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT	3-14-3	84.1	392
410698	1919	1938	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT	2-13-5	87.0	392
410699	1920	1939	CACGGGTCCCCATGCTGGCC	2-13-5	79.5	59
395185	1920	1939	CACGGGTCCCCATGCTGGCC	5-10-5	92.7	59
399907	1920	1939	CACGGGTCCCCATGCTGGCC	3-14-3	93.7	59
410620	1921	1940	ACACGGGTCCCCATGCTGGC	3-14-3	74.4	393
410554	1921	1940	ACACGGGTCCCCATGCTGGC	5-10-5	79.7	393
410700	1921	1940	ACACGGGTCCCCATGCTGGC	2-13-5	84.4	393
410621	1922	1941	GACACGGGTCCCCATGCTGG	3-14-3	76.0	394
410701	1922	1941	GACACGGGTCCCCATGCTGG	2-13-5	83.4	394
405991	1922	1941	GACACGGGTCCCCATGCTGG	5-10-5	91.9	394
410555	1923	1942	GGACACGGGTCCCCATGCTG	5-10-5	77.0	395
410622	1923	1942	GGACACGGGTCCCCATGCTG	3-14-3	79.8	395
410702	1923	1942	GGACACGGGTCCCCATGCTG	2-13-5	85.0	395
410703	1924	1943	TGGACACGGGTCCCCATGCT	2-13-5	70.4	396
410623	1924	1943	TGGACACGGGTCCCCATGCT	3-14-3	78.9	396
405992	1924	1943	TGGACACGGGTCCCCATGCT	5-10-5	89.3	396
410704	1925	1944	GTGGACACGGGTCCCCATGC	2-13-5	78.6	397
410556	1925	1944	GTGGACACGGGTCCCCATGC	5-10-5	81.4	397
410624	1925	1944	GTGGACACGGGTCCCCATGC	3-14-3	82.8	397
410625	1926	1945	AGTGGACACGGGTCCCCATG	3-14-3	64.4	398
410705	1926	1945	AGTGGACACGGGTCCCCATG	2-13-5	74.7	398



405993	1926	1945	AGTGGACACGGGTCCCCATG	5-10-5	85.5	398
410706	1927	1946	CAGTGGACACGGGTCCCCAT	2-13-5	70.8	399
410557	1927	1946	CAGTGGACACGGGTCCCCAT	5-10-5	74.2	399
410626	1927	1946	CAGTGGACACGGGTCCCCAT	3-14-3	76.8	399
410627	1928	1947	GCAGTGGACACGGGTCCCCA	3-14-3	71.4	400
410707	1928	1947	GCAGTGGACACGGGTCCCCA	2-13-5	72.8	400
405994	1928	1947	GCAGTGGACACGGGTCCCCA	5-10-5	95.2	400
410708	1929	1948	GGCAGTGGACACGGGTCCCC	2-13-5	79.0	401
410628	1929	1948	GGCAGTGGACACGGGTCCCC	3-14-3	88.1	401
410558	1929	1948	GGCAGTGGACACGGGTCCCC	5-10-5	88.9	401
410629	1930	1949	TGGCAGTGGACACGGGTCCC	3-14-3	66.5	402
410709	1930	1949	TGGCAGTGGACACGGGTCCC	2-13-5	66.9	402
405995	1930	1949	TGGCAGTGGACACGGGTCCC	5-10-5	92.4	402
410630	1931	1950	GTGGCAGTGGACACGGGTCC	3-14-3	54.1	403
410710	1931	1950	GTGGCAGTGGACACGGGTCC	2-13-5	61.4	403
410559	1931	1950	GTGGCAGTGGACACGGGTCC	5-10-5	77.5	403
410711	1932	1951	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC	2-13-5	NA	404
410631	1932	1951	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC	3-14-3	NA	404
410560	1932	1951	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC	5-10-5	42.5	404
410712	1933	1952	TGGTGGCAGTGGACACGGGT	2-13-5	NA	405
410632	1933	1952	TGGTGGCAGTGGACACGGGT	3-14-3	NA	405
410561	1933	1952	TGGTGGCAGTGGACACGGGT	5-10-5	NA	405
410774	1936	1955	TGTTGGTGGCAGTGGACACG	5-10-5	47.8	406
410775	1962	1981	AGCTGCAGCCTGTGAGGACG	5-10-5	36.3	407
410776	1990	2009	GTGCCAAGGTCCTCCACCTC	5-10-5	77.3	408
410777	2010	2029	TCAGCACAGGCGGCTTGTGG	5-10-5	40.0	409
410778	2040	2059	CCACGCACTGGTTGGGCTGA	5-10-5	52.7	410
399908	2100	2119	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	3-14-3	74.9	60
410713	2100	2119	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	2-13-5	84.9	60
395186	2100	2119	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	5-10-5	93.7	60
410714	2101	2120	ACTTTGCATTCCAGACCTGG	2-13-5	82.4	411
410633	2101	2120	ACTTTGCATTCCAGACCTGG	3-14-3	83.8	411
410562	2101	2120	ACTTTGCATTCCAGACCTGG	5-10-5	87.3	411
410715	2102	2121	GACTTTGCATTCCAGACCTG	2-13-5	80.5	412
410634	2102	2121	GACTTTGCATTCCAGACCTG	3-14-3	81.8	412
405996	2102	2121	GACTTTGCATTCCAGACCTG	5-10-5	91.0	412
410563	2103	2122	TGACTTTGCATTCCAGACCT	5-10-5	75.4	413
410635	2103	2122	TGACTTTGCATTCCAGACCT	3-14-3	75.9	413
410716	2103	2122	TGACTTTGCATTCCAGACCT	2-13-5	88.3	413
410636	2104	2123	TTGACTTTGCATTCCAGACC	3-14-3	61.3	414
410564	2104	2123	TTGACTTTGCATTCCAGACC	5-10-5	71.3	414
410717	2104	2123	TTGACTTTGCATTCCAGACC	2-13-5	76.7	414
410718	2105	2124	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	2-13-5	55.8	61
399973	2105	2124	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	3-14-3	82.1	61
399817	2105	2124	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	5-10-5	93.6	61
405997	2107	2126	TCCTTGACTTTGCATTCCAG	5-10-5	95.6	415
410779	2120	2139	CGGGATTCCATGCTCCTTGA	5-10-5	79.7	416
410780	2150	2169	GCAGGCCACGGTCACCTGCT	5-10-5	60.9	417
410781	2187	2206	GGAGGGCACTGCAGCCAGTC	5-10-5	66.0	418
410719	2305	2324	CAGATGGCAACGGCTGTCAC	2-13-5	61.0	419
410637	2305	2324	CAGATGGCAACGGCTGTCAC	3-14-3	66.0	419
410565	2305	2324	CAGATGGCAACGGCTGTCAC	5-10-5	71.6	419
410638	2306	2325	GCAGATGGCAACGGCTGTCA	3-14-3	71.9	420
410720	2306	2325	GCAGATGGCAACGGCTGTCA	2-13-5	75.1	420
410566	2306	2325	GCAGATGGCAACGGCTGTCA	5-10-5	77.7	420
410639	2307	2326	AGCAGATGGCAACGGCTGTC	3-14-3	67.7	421
410721	2307	2326	AGCAGATGGCAACGGCTGTC	2-13-5	68.8	421
410567	2307	2326	AGCAGATGGCAACGGCTGTC	5-10-5	72.1	421
410568	2308	2327	CAGCAGATGGCAACGGCTGT	5-10-5	54.2	422

410640	2308	2327	CAGCAGATGGCAACGGCTGT	3-14-3	57.7	422
410722	2308	2327	CAGCAGATGGCAACGGCTGT	2-13-5	59.2	422
410569	2309	2328	GCAGCAGATGGCAACGGCTG	5-10-5	57.7	423
410641	2309	2328	GCAGCAGATGGCAACGGCTG	3-14-3	66.1	423
410723	2309	2328	GCAGCAGATGGCAACGGCTG	2-13-5	81.1	423
399909	2310	2329	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	3-14-3	69.9	62
410724	2310	2329	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	2-13-5	87.4	62
395187	2310	2329	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	5-10-5	92.7	62
410642	2311	2330	CGGCAGCAGATGGCAACGGC	3-14-3	70.4	424
410725	2311	2330	CGGCAGCAGATGGCAACGGC	2-13-5	75.6	424
410570	2311	2330	CGGCAGCAGATGGCAACGGC	5-10-5	78.3	424
410571	2312	2331	CCGGCAGCAGATGGCAACGG	5-10-5	52.8	425
410643	2312	2331	CCGGCAGCAGATGGCAACGG	3-14-3	59.8	425
410726	2312	2331	CCGGCAGCAGATGGCAACGG	2-13-5	69.8	425
410644	2313	2332	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	3-14-3	59.0	426
410727	2313	2332	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	2-13-5	68.3	426
405998	2313	2332	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	5-10-5	75.6	426
410572	2314	2333	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC	5-10-5	40.9	427
410728	2314	2333	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC	2-13-5	56.4	427
410645	2314	2333	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC	3-14-3	70.2	427
410729	2315	2334	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA	2-13-5	67.7	428
410573	2315	2334	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA	5-10-5	71.8	428
410646	2315	2334	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA	3-14-3	72.8	428
410782	2325	2344	CCAGGTGCCGGCTCCGGCAG	5-10-5	43.2	429
410783	2335	2354	GAGGCTGCGCCAGGTGCCG	5-10-5	63.7	430
399819	2509	2528	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA	5-10-5	93.4	65
399912	2597	2616	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG	3-14-3	84.3	66
405893	2828	2847	ATGAGGGCCATCAGCACCTT	5-10-5	93.9	431
405894	2829	2848	GATGAGGGCCATCAGCACCT	5-10-5	93.9	432
405895	2830	2849	AGATGAGGGCCATCAGCACC	5-10-5	91.8	433
405896	2831	2850	GAGATGAGGGCCATCAGCAC	5-10-5	88.5	434
395194	2832	2851	GGAGATGAGGGCCATCAGCA	5-10-5	90.0	69
399916	2832	2851	GGAGATGAGGGCCATCAGCA	3-14-3	94.5	69
405897	2833	2852	TGGAGATGAGGGCCATCAGC	5-10-5	85.1	435
405898	2834	2853	CTGGAGATGAGGGCCATCAG	5-10-5	86.9	436
405899	2835	2854	GCTGGAGATGAGGGCCATCA	5-10-5	91.5	437
405900	2836	2855	AGCTGGAGATGAGGGCCATC	5-10-5	83.7	438
405901	2902	2921	GCTAGATGCCATCCAGAAAG	5-10-5	88.4	439
405902	2903	2922	GGCTAGATGCCATCCAGAAA	5-10-5	89.3	440
405903	2904	2923	TGGCTAGATGCCATCCAGAA	5-10-5	92.6	441
405904	2905	2924	CTGGCTAGATGCCATCCAGA	5-10-5	90.4	442
399821	2906	2925	TCTGGCTAGATGCCATCCAG	5-10-5	91.7	71
405905	2907	2926	CTCTGGCTAGATGCCATCCA	5-10-5	90.7	443
405906	2908	2927	CCTCTGGCTAGATGCCATCC	5-10-5	93.3	444
405907	2909	2928	GCCTCTGGCTAGATGCCATC	5-10-5	90.2	445
405908	2910	2929	AGCCTCTGGCTAGATGCCAT	5-10-5	83.3	446
399978	2988	3007	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT	3-14-3	96.4	73

呈現 PCSK9 mRNA 含量之小於 30% 抑制的反義寡核苷酸  
用 "NA" 標記。

具有以下 ISIS 編號的反義寡核苷酸呈現 PCSK9 mRNA 含  
量之至少 80% 抑制：395152 號、第 395153 號、第 395155



號、第 395158 號、第 395163 號、第 395165 號、第 395166  
號、第 395168 號、第 395173 號、第 395181 號、第 395183  
號、第 395185 號、第 395186 號、第 395187 號、第 395194  
號、第 399798 號、第 399801 號、第 399804 號、第 399806  
號、第 399817 號、第 399819 號、第 399821 號、第 399877  
號、第 399879 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399891  
號、第 399895 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399905  
號、第 399906 號、第 399907 號、第 399912 號、第 399916  
號、第 399954 號、第 399960 號、第 399962 號、第 399967  
號、第 399968 號、第 399969 號、第 399973 號、第 399978  
號、第 405861 號、第 405862 號、第 405863 號、第 405864  
號、第 405865 號、第 405866 號、第 405869 號、第 405870  
號、第 405871 號、第 405872 號、第 405873 號、第 405874  
號、第 405875 號、第 405876 號、第 405877 號、第 405878  
號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882  
號、第 405883 號、第 405884 號、第 405889 號、第 405890  
號、第 405891 號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895  
號、第 405896 號、第 405897 號、第 405898 號、第 405899  
號、第 405900 號、第 405901 號、第 405902 號、第 405903  
號、第 405904 號、第 405905 號、第 405906 號、第 405907  
號、第 405908 號、第 405909 號、第 405910 號、第 405911  
號、第 405913 號、第 405914 號、第 405915 號、第 405916  
號、第 405920 號、第 405921 號、第 405922 號、第 405923  
號、第 405924 號、第 405925 號、第 405926 號、第 405927

號、第 405928 號、第 405929 號、第 405930 號、第 405931  
 號、第 405932 號、第 405934 號、第 405935 號、第 405936  
 號、第 405940 號、第 405941 號、第 405943 號、第 405944  
 號、第 405949 號、第 405952 號、第 405953 號、第 405954  
 號、第 405955 號、第 405956 號、第 405958 號、第 405959  
 號、第 405960 號、第 405961 號、第 405973 號、第 405974  
 號、第 405976 號、第 405977 號、第 405978 號、第 405979  
 號、第 405980 號、第 405982 號、第 405984 號、第 405987  
 號、第 405988 號、第 405989 號、第 405990 號、第 405991  
 號、第 405992 號、第 405993 號、第 405994 號、第 405995  
 號、第 405996 號、第 405997 號、第 406002 號、第 406003  
 號、第 406005 號、第 406008 號、第 406009 號、第 406014  
 號、第 406016 號、第 406020 號、第 406023 號、第 406026  
 號、第 406028 號、第 406029 號、第 406030 號、第 406031  
 號、第 406032 號、第 406033 號、第 406035 號、第 406036  
 號、第 406038 號、第 406039 號、第 406040 號、第 406041  
 號、第 406042 號、第 406043 號、第 406044 號、第 406045  
 號、第 410530 號、第 410556 號、第 410558 號、第 410562  
 號、第 410578 號、第 410583 號、第 410589 號、第 410590  
 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410595  
 號、第 410609 號、第 410611 號、第 410616 號、第 410617  
 號、第 410618 號、第 410619 號、第 410624 號、第 410628  
 號、第 410633 號、第 410634 號、第 410647 號、第 410648  
 號、第 410650 號、第 410652 號、第 410658 號、第 410664

號、第 410666 號、第 410667 號、第 410668 號、第 410671 號、第 410677 號、第 410686 號、第 410688 號、第 410689 號、第 410693 號、第 410695 號、第 410696 號、第 410697 號、第 410698 號、第 410700 號、第 410701 號、第 410702 號、第 410713 號、第 410714 號、第 410715 號、第 410716 號、第 410723 號、第 410724 號、第 410730 號、第 410751 號、第 410754 號、第 410757 號、第 410759 號、第 410760 號、第 410769 號及第 410772 號。該等反義寡核苷酸所靶向之靶片段為活性靶片段。該等反義寡核苷酸所靶向之靶區域為活性靶區域。

ISIS 第 395152 號、第 395155 號、第 395158 號、第 395165 號、第 395166 號、第 395168 號、第 395173 號、第 395181 號、第 395183 號、第 395185 號、第 395186 號、第 395187 號、第 395194 號、第 399801 號、第 399817 號、第 399819 號、第 399821 號、第 399877 號、第 399879 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399891 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399905 號、第 399906 號、第 399907 號、第 399916 號、第 399954 號、第 399962 號、第 399969 號、第 399978 號、第 405861 號、第 405862 號、第 405864 號、第 405869 號、第 405871 號、第 405872 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 405890 號、第 405891 號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895 號、第 405896 號、第 405897

號、第 405898 號、第 405899 號、第 405901 號、第 405902  
號、第 405903 號、第 405904 號、第 405905 號、第 405906  
號、第 405907 號、第 405910 號、第 405911 號、第 405913  
號、第 405914 號、第 405915 號、第 405916 號、第 405920  
號、第 405921 號、第 405922 號、第 405923 號、第 405924  
號、第 405925 號、第 405926 號、第 405927 號、第 405928  
號、第 405929 號、第 405930 號、第 405931 號、第 405932  
號、第 405934 號、第 405935 號、第 405936 號、第 405941  
號、第 405952 號、第 405953 號、第 405954 號、第 405955  
號、第 405956 號、第 405959 號、第 405960 號、第 405961  
號、第 405974 號、第 405977 號、第 405978 號、第 405979  
號、第 405980 號、第 405982 號、第 405987 號、第 405988  
號、第 405989 號、第 405990 號、第 405991 號、第 405992  
號、第 405993 號、第 405994 號、第 405995 號、第 405996  
號、第 405997 號、第 406008 號、第 406009 號、第 406014  
號、第 406016 號、第 406023 號、第 406028 號、第 406029  
號、第 406030 號、第 406031 號、第 406032 號、第 406033  
號、第 406035 號、第 406038 號、第 406039 號、第 406040  
號、第 406041 號、第 406042 號、第 406043 號、第 406044  
號、第 406045 號、第 410558 號、第 410562 號、第 410583  
號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410611  
號、第 410617 號、第 410618 號、第 410628 號、第 410647  
號、第 410650 號、第 410668 號、第 410677 號、第 410688  
號、第 410695 號、第 410696 號、第 410697 號、第 410698

號、第 410702 號、第 410716 號、第 410724 號、第 410730 號、第 410757 號、第 410760 號及第 410772 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 85% 抑制。

ISIS 第 395152 號、第 395155 號、第 395158 號、第 395165 號、第 395166 號、第 395168 號、第 395173 號、第 395183 號、第 395185 號、第 395186 號、第 395187 號、第 395194 號、第 399801 號、第 399817 號、第 399819 號、第 399821 號、第 399877 號、第 399879 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399891 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399905 號、第 399906 號、第 399907 號、第 399916 號、第 399954 號、第 399969 號、第 399978 號、第 405861 號、第 405862 號、第 405864 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 405891 號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895 號、第 405899 號、第 405903 號、第 405904 號、第 405905 號、第 405906 號、第 405907 號、第 405910 號、第 405913 號、第 405914 號、第 405916 號、第 405923 號、第 405924 號、第 405925 號、第 405926 號、第 405927 號、第 405928 號、第 405930 號、第 405932 號、第 405934 號、第 405936 號、第 405941 號、第 405953 號、第 405955 號、第 405956 號、第 405959 號、第 405960 號、第 405978 號、第 405988 號、第 405990 號、第 405991 號、第 405994 號、第 405995 號、第 405996 號、第 405997 號、第 406008 號、第 406009

號、第 406014 號、第 406023 號、第 406028 號、第 406029 號、第 406030 號、第 406033 號、第 406035 號、第 406039 號、第 406040 號、第 406041 號、第 406042 號、第 406043 號、第 406044 號、第 410592 號、第 410647 號、第 410668 號、第 410760 號及第 410772 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 90% 抑制。

ISIS 第 395165 號、第 395166 號、第 399801 號、第 399978 號、第 405881 號、第 405891 號、第 405959 號、第 405978 號、第 405988 號、第 405990 號、第 405994 號、第 405997 號、第 406008 號、第 406030 號、第 406040 號、第 406041 號、第 406044 號及第 410760 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 95% 抑制。

**表 17：靶向 SEQ ID NO: 2、反義抑制人類細胞(HepB3)中之 PCSK9**

Isis 編號	SEQ ID NO: 2之 5'靶點	SEQ ID NO: 2之 3'靶點	序列5'-3'	基元	抑制%	SEQ ID NO:
410742	2433	2452	GCCTGGAGCTGACGGTGCCC	5-10-5	75.1	159
405999	2437	2456	GACCGCCTGGAGCTGACGGT	5-10-5	70.3	160
395151	2439	2458	AGGACCGCCTGGAGCTGACG	5-10-5	57.3	6
405861	2545	2564	AAGGCTAGCACCAGCTCCTC	5-10-5	90.5	162
405862	2546	2565	CAAGGCTAGCACCAGCTCCT	5-10-5	92.3	163
405863	2547	2566	GCAAGGCTAGCACCAGCTCC	5-10-5	82.6	164
405864	2548	2567	CGCAAGGCTAGCACCAGCTC	5-10-5	91.8	165
395152	2549	2568	ACGCAAGGCTAGCACCAGCT	5-10-5	93.3	7
405865	2550	2569	AACGCAAGGCTAGCACCAGC	5-10-5	84.6	166
405866	2551	2570	GAACGCAAGGCTAGCACCAG	5-10-5	81.8	167
405867	2552	2571	GGAACGCAAGGCTAGCACCA	5-10-5	74.0	168
405868	2553	2572	CGGAACGCAAGGCTAGCACC	5-10-5	76.8	169
399793	2556	2575	CCTCGGAACGCAAGGCTAGC	5-10-5	77.9	8
410743	2560	2579	TCCTCCTCGGAACGCAAGGC	5-10-5	76.7	170
410744	2585	2604	GTGCTCGGGTGCTTCGGCCA	5-10-5	76.9	171
410745	2605	2624	TGGAAGGTGGCTGTGGTTCC	5-10-5	41.7	172
395153	2619	2638	CCTTGCGCAGCGGTGGAAG	5-10-5	81.1	9
410746	6444	6463	CGTAGGTGCCAGGCAACCTC	5-10-5	44.8	176
410747	6482	6501	TGACTGCGAGAGGTGGGTCT	5-10-5	NA	177
406003	6492	6511	CAGTGCGCTCTGACTGCGAG	5-10-5	84.2	178

406004	6494	6513	GGCAGTGCCTCTGACTGCG	5-10-5	56.4	179
406005	6496	6515	CGGGCAGTGCCTCTGACTG	5-10-5	83.4	180
406006	6499	6518	CGGCGGGCAGTGCCTCTGA	5-10-5	71.0	181
410748	6528	6547	ATCCCCGGCGGGCAGCCTGG	5-10-5	56.0	182
406007	6532	6551	AGGTATCCCCGGCGGGCAGC	5-10-5	76.3	183
410574	6534	6553	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA	3-14-3	69.1	184
410529	6534	6553	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA	5-10-5	77.4	184
410647	6534	6553	TGAGGTATCCCCGGCGGGCA	2-13-5	90.7	184
410575	6535	6554	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC	3-14-3	71.5	185
410648	6535	6554	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC	2-13-5	82.8	185
410530	6535	6554	GTGAGGTATCCCCGGCGGGC	5-10-5	83.2	185
410649	6536	6555	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG	2-13-5	53.5	186
410576	6536	6555	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG	3-14-3	56.2	186
410531	6536	6555	GGTGAGGTATCCCCGGCGGG	5-10-5	63.6	186
410650	6537	6556	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG	2-13-5	86.1	11
399877	6537	6556	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG	3-14-3	92.6	11
395155	6537	6556	TGGTGAGGTATCCCCGGCGG	5-10-5	92.7	11
410577	6538	6557	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG	3-14-3	62.4	187
410532	6538	6557	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG	5-10-5	63.5	187
410651	6538	6557	TTGGTGAGGTATCCCCGGCG	2-13-5	75.5	187
410652	6539	6558	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC	2-13-5	81.2	188
410578	6539	6558	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC	3-14-3	83.3	188
406008	6539	6558	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC	5-10-5	95.2	188
410653	6540	6559	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG	2-13-5	68.9	189
410579	6540	6559	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG	3-14-3	74.0	189
410533	6540	6559	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG	5-10-5	79.0	189
410580	6541	6560	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG	3-14-3	62.3	190
410654	6541	6560	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG	2-13-5	65.2	190
406009	6541	6560	ATCTTGGTGAGGTATCCCCG	5-10-5	90.7	190
410534	6542	6561	GATCTTGGTGAGGTATCCCC	5-10-5	59.8	191
410581	6542	6561	GATCTTGGTGAGGTATCCCC	3-14-3	72.9	191
410655	6542	6561	GATCTTGGTGAGGTATCCCC	2-13-5	77.4	191
399794	6543	6562	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	5-10-5	56.5	12
410656	6543	6562	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	2-13-5	68.0	12
399950	6543	6562	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	3-14-3	74.4	12
410535	6544	6563	AGGATCTTGGTGAGGTATCC	5-10-5	65.7	192
410582	6544	6563	AGGATCTTGGTGAGGTATCC	3-14-3	69.5	192
410657	6544	6563	AGGATCTTGGTGAGGTATCC	2-13-5	73.1	192
406010	6546	6565	GCAGGATCTTGGTGAGGTAT	5-10-5	56.9	193
406011	6548	6567	ATGCAGGATCTTGGTGAGGT	5-10-5	70.7	194
406012	6550	6569	ACATGCAGGATCTTGGTGAG	5-10-5	69.1	195
406013	6554	6573	GAAGACATGCAGGATCTTGG	5-10-5	77.4	196
395156	6557	6576	ATGGAAGACATGCAGGATCT	5-10-5	76.7	14
410749	6565	6584	AGAAGGCCATGGAAGACATG	5-10-5	59.4	197
410750	6575	6594	GAAGCCAGGAAGAAGGCCAT	5-10-5	57.5	198
399879	6583	6602	TTCACCAGGAAGCCAGGAAG	3-14-3	91.9	15
406014	6585	6604	TCTTACCAGGAAGCCAGGA	5-10-5	94.0	199
406015	6590	6609	ACTCATCTTACCAGGAAGC	5-10-5	78.8	200
406016	6592	6611	CCACTCATCTTACCAGGAA	5-10-5	87.2	201
410730	6594	6613	CGCCACTCATCTTACCAGG	5-10-5	85.4	202
406017	6596	6615	GTCGCCACTCATCTTACCA	5-10-5	76.3	203
406018	6598	6617	AGGTCGCCACTCATCTTAC	5-10-5	63.2	204
406019	6600	6619	GCAGGTCGCCACTCATCTT	5-10-5	68.1	205
406020	6602	6621	CAGCAGGTCGCCACTCATCT	5-10-5	83.7	206
410731	6604	6623	TCCAGCAGGTCGCCACTCAT	5-10-5	72.9	207
395158	9130	9149	CCTCGATGTAGTCGACATGG	5-10-5	93.9	17
410752	9149	9168	GCAAAGACAGAGGAGTCCTC	5-10-5	76.3	209
406021	9207	9226	TTCATCCGCCCGGTACCGTG	5-10-5	79.6	210
406022	9209	9228	TATTCATCCGCCCGGTACCG	5-10-5	78.7	211

406023	9212	9231	TGGTATTCATCCGCCCGGTA	5-10-5	92.5	212
406024	9214	9233	GCTGGTATTCATCCGCCCGG	5-10-5	69.7	213
410732	9216	9235	GGGCTGGTATTCATCCGCC	5-10-5	30.4	214
399935	14601	14620	AGGACCCAAGTCATCCTGCT	3-14-3	81.1	96
399936	14631	14650	GGCCATCAGCTGGCAATGCT	3-14-3	89.0	124
410753	14877	14896	ATACACCTCCACCAGGCTGC	5-10-5	72.8	315
406025	14888	14907	GTGTCTAGGAGATACACCTC	5-10-5	74.2	216
406026	14893	14912	TGCTGGTGTCTAGGAGATAC	5-10-5	80.5	217
405869	14918	14937	TCGATTTCGCCGTGGTCACT	5-10-5	87.6	218
405870	14919	14938	CTCGATTTCGCCGTGGTCAC	5-10-5	83.3	219
405871	14920	14939	CCTCGATTTCGCCGTGGTCA	5-10-5	87.0	220
405872	14921	14940	CCCTCGATTTCGCCGTGGTC	5-10-5	88.2	221
399798	14922	14941	GCCCTCGATTTCGCCGTGGT	5-10-5	84.3	22
399954	14922	14941	GCCCTCGATTTCGCCGTGGT	3-14-3	90.3	22
405873	14923	14942	TGCCCTCGATTTCGCCGTGG	5-10-5	90.0	222
405874	14924	14943	CTGCCCTCGATTTCGCCGTG	5-10-5	91.4	223
405875	14925	14944	CCTGCCCTCGATTTCGCCGT	5-10-5	93.5	224
405876	14926	14945	CCCTGCCCTCGATTTCGCCG	5-10-5	90.1	225
406027	14930	14949	ATGACCCTGCCCTCGATTTC	5-10-5	73.9	226
406028	14932	14951	CCATGACCCTGCCCTCGATT	5-10-5	92.3	227
406029	14934	14953	GACCATGACCCTGCCCTCGA	5-10-5	91.4	228
406030	14938	14957	CGGTGACCATGACCCTGCC	5-10-5	95.6	229
406031	14940	14959	GTCGGTGACCATGACCCTGC	5-10-5	89.6	230
410733	14942	14961	AAGTCGGTGACCATGACCCT	5-10-5	65.7	231
406032	14944	14963	CGAAGTCGGTGACCATGACC	5-10-5	88.5	232
410754	14954	14973	GGCACATTCTCGAAGTCGGT	5-10-5	80.1	233
395163	14979	14998	GTGGAAGCGGGTCCCGTCCT	5-10-5	83.9	25
410756	15254	15273	GGTGGGTGCCATGACTGTCA	5-10-5	67.1	235
406033	15261	15280	CCTGCCAGGTGGGTGCCATG	5-10-5	91.2	237
406034	15266	15285	CCACCCCTGCCAGGTGGGTG	5-10-5	59.3	238
406035	15271	15290	GCTGACCACCCCTGCCAGGT	5-10-5	91.7	239
410757	15279	15298	TCCCGGCCGCTGACCACCCC	5-10-5	88.9	240
406036	15283	15302	GGCATCCCGGCCGCTGACCA	5-10-5	84.0	241
406037	15286	15305	GCCGGCATCCCGGCCGCTGA	5-10-5	55.9	242
410536	15291	15310	GCCACGCCGGCATCCCGGCC	5-10-5	63.7	243
410658	15291	15310	GCCACGCCGGCATCCCGGCC	2-13-5	82.0	243
410583	15291	15310	GCCACGCCGGCATCCCGGCC	3-14-3	87.3	243
410537	15292	15311	GGCCACGCCGGCATCCCGGC	5-10-5	58.5	244
410659	15292	15311	GGCCACGCCGGCATCCCGGC	2-13-5	73.7	244
410584	15292	15311	GGCCACGCCGGCATCCCGGC	3-14-3	79.5	244
410660	15293	15312	TGGCCACGCCGGCATCCCGG	2-13-5	63.0	245
410585	15293	15312	TGGCCACGCCGGCATCCCGG	3-14-3	73.2	245
406038	15293	15312	TGGCCACGCCGGCATCCCGG	5-10-5	86.3	245
410661	15294	15313	TTGGCCACGCCGGCATCCCG	2-13-5	53.3	246
410586	15294	15313	TTGGCCACGCCGGCATCCCG	3-14-3	60.3	246
405877	15294	15313	TTGGCCACGCCGGCATCCCG	5-10-5	83.2	246
410587	15295	15314	CTTGGCCACGCCGGCATCCC	3-14-3	63.2	247
410662	15295	15314	CTTGGCCACGCCGGCATCCC	2-13-5	67.3	247
405878	15295	15314	CTTGGCCACGCCGGCATCCC	5-10-5	91.4	247
410588	15296	15315	CCTTGGCCACGCCGGCATCC	3-14-3	65.3	248
410663	15296	15315	CCTTGGCCACGCCGGCATCC	2-13-5	67.9	248
405879	15296	15315	CCTTGGCCACGCCGGCATCC	5-10-5	94.1	248
410589	15297	15316	CCCTTGGCCACGCCGGCATC	3-14-3	80.1	249
410664	15297	15316	CCCTTGGCCACGCCGGCATC	2-13-5	81.9	249
405880	15297	15316	CCCTTGGCCACGCCGGCATC	5-10-5	93.5	249
410665	15298	15317	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT	2-13-5	78.7	28
399887	15298	15317	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT	3-14-3	91.9	28
395165	15298	15317	ACCCTTGGCCACGCCGGCAT	5-10-5	96.7	28
410590	15299	15318	CACCCTTGGCCACGCCGGCA	3-14-3	82.2	250



410666	15299	15318	CACCCTTGGCCACGCCGGCA	2-13-5	82.7	250
405881	15299	15318	CACCCTTGGCCACGCCGGCA	5-10-5	98.3	250
410667	15300	15319	GCACCCTTGGCCACGCCGGC	2-13-5	84.7	251
410591	15300	15319	GCACCCTTGGCCACGCCGGC	3-14-3	86.3	251
405882	15300	15319	GCACCCTTGGCCACGCCGGC	5-10-5	91.6	251
410668	15301	15320	GGCACCCCTTGGCCACGCCGG	2-13-5	91.4	252
405883	15301	15320	GGCACCCCTTGGCCACGCCGG	5-10-5	92.5	252
410592	15301	15320	GGCACCCCTTGGCCACGCCGG	3-14-3	93.4	252
410669	15302	15321	TGGCACCCCTTGGCCACGCCG	2-13-5	69.0	253
410593	15302	15321	TGGCACCCCTTGGCCACGCCG	3-14-3	88.8	253
405884	15302	15321	TGGCACCCCTTGGCCACGCCG	5-10-5	90.8	253
410670	15303	15322	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC	2-13-5	74.9	254
410594	15303	15322	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC	3-14-3	75.2	254
410538	15303	15322	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC	5-10-5	78.2	254
410539	15304	15323	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC	5-10-5	61.9	255
410595	15304	15323	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC	3-14-3	83.1	255
410671	15304	15323	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC	2-13-5	83.3	255
410758	15309	15328	CGCATGCTGGCACCCCTTGGC	5-10-5	73.6	256
406039	15330	15349	CAGTTGAGCACGCGCAGGCT	5-10-5	91.2	257
406040	15332	15351	GGCAGTTGAGCACGCGCAGG	5-10-5	96.5	258
399888	15334	15353	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA	3-14-3	90.9	29
395166	15334	15353	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA	5-10-5	96.2	29
406041	15336	15355	CCTTGGCAGTTGAGCACGCG	5-10-5	96.6	259
399801	15339	15358	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC	5-10-5	95.6	30
406042	15341	15360	CCTTCCCTTGGCAGTTGAGC	5-10-5	92.0	260
406043	15345	15364	GTGCCCTTCCCTTGGCAGTT	5-10-5	91.9	261
406044	15347	15366	CCGTGCCCTTCCCTTGGCAG	5-10-5	95.4	262
410759	15358	15377	GGTGCCGCTAACCGTGCCCT	5-10-5	83.7	263
406045	18591	18610	TGGCTTTTCCGAATAAACTC	5-10-5	88.4	266
395168	18593	18612	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC	5-10-5	91.9	32
405909	18595	18614	CAGCTGGCTTTTCCGAATAA	5-10-5	80.3	267
405910	18597	18616	ACCAGCTGGCTTTTCCGAAT	5-10-5	90.9	268
405911	18599	18618	GGACCAGCTGGCTTTTCCGA	5-10-5	88.0	269
405912	18603	18622	GGCTGGACCAGCTGGCTTTT	5-10-5	78.2	270
410761	18614	18633	GTGGCCCCACAGGCTGGACC	5-10-5	53.7	271
410762	18627	18646	AGCAGCACCACCACTGGCCC	5-10-5	57.6	272
410763	18649	18668	GCTGTACCCACCCGCCAGGG	5-10-5	68.8	273
410764	18695	18714	CGACCCCAGCCCTCGCCAGG	5-10-5	66.3	274
399891	18705	18724	GTGACCAGCACGACCCCAGC	3-14-3	91.1	33
405913	18707	18726	CGGTGACCAGCACGACCCCA	5-10-5	93.8	275
405914	18709	18728	AGCGGTGACCAGCACGACCC	5-10-5	90.4	276
405915	18711	18730	GCAGCGGTGACCAGCACGAC	5-10-5	86.8	277
405916	18713	18732	CGGCAGCGGTGACCAGCACG	5-10-5	91.3	278
410734	18714	18733	CCGGCAGCGGTGACCAGCAC	5-10-5	65.8	279
405917	18717	18736	TTGCCCGGCAGCGGTGACCAG	5-10-5	62.0	280
405918	18719	18738	AGTTGCCCGGCAGCGGTGACC	5-10-5	33.5	281
405919	18721	18740	GAAGTTGCCCGGCAGCGGTGA	5-10-5	68.2	282
405920	18723	18742	CGGAAGTTGCCCGGCAGCGGT	5-10-5	86.2	283
405921	18725	18744	CCCGBAAGTTGCCCGGCAGCG	5-10-5	85.5	284
405922	18727	18746	GTCCCGGAAGTTGCCCGGCAG	5-10-5	86.0	285
405923	19931	19950	GGCATTGGTGGCCCCAACTG	5-10-5	94.3	288
410767	19941	19960	GCTGGTCTTGGGCATTGGTG	5-10-5	65.1	289
405924	19954	19973	CCCAGGGTCAACCGGTGGTC	5-10-5	93.1	290
410735	19956	19975	TCCCCAGGGTCAACCGGTGG	5-10-5	78.1	291
405925	19958	19977	AGTCCCCAGGGTCAACCGGT	5-10-5	93.5	292
405926	19960	19979	AAAGTCCCCAGGGTCAACCGG	5-10-5	94.6	293
405927	19964	19983	CCCCAAAGTCCCCAGGGTCA	5-10-5	94.5	294
405928	19969	19988	TTGGTCCCCAAAGTCCCCAG	5-10-5	90.0	295
405929	19973	19992	AAAGTTGGTCCCCAAAGTCC	5-10-5	85.5	296

399895	19976	19995	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG	3-14-3	84.6	36
395173	19976	19995	GCCAAAGTTGGTCCCCAAAG	5-10-5	94.8	36
405930	19978	19997	CGGCCAAAGTTGGTCCCCAA	5-10-5	92.9	297
405931	19980	19999	AGCGGCCAAAGTTGGTCCCC	5-10-5	88.8	298
405932	19982	20001	ACAGCGGCCAAAGTTGGTCC	5-10-5	90.6	299
405933	19984	20003	ACACAGCGGCCAAAGTTGGT	5-10-5	NA	300
405934	19986	20005	CCACACAGCGGCCAAAGTTG	5-10-5	92.7	301
405935	19990	20009	AGGTCCACACAGCGGCCAAA	5-10-5	86.0	302
410736	19992	20011	AGAGGTCCACACAGCGGCCA	5-10-5	73.8	303
405936	19994	20013	AAAGAGGTCCACACAGCGGC	5-10-5	93.9	304
410768	20016	20035	CAATGATGTCCTCCCCTGGG	5-10-5	79.7	305
405937	20023	20042	GAGGCACCAATGATGTCCTC	5-10-5	77.7	306
405938	20027	20046	GCTGGAGGCACCAATGATGT	5-10-5	75.5	307
405939	20029	20048	TCGCTGGAGGCACCAATGAT	5-10-5	70.6	308
405940	20031	20050	AGTCGCTGGAGGCACCAATG	5-10-5	84.4	309
405941	20033	20052	GCAGTCGCTGGAGGCACCAA	5-10-5	90.1	310
399804	20036	20055	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC	5-10-5	80.8	40
399960	20036	20055	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC	3-14-3	82.4	40
405942	20038	20057	GTGCTGCAGTCGCTGGAGGC	5-10-5	69.8	311
405943	20040	20059	AGGTGCTGCAGTCGCTGGAG	5-10-5	83.6	312
410737	20042	20061	GCAGGTGCTGCAGTCGCTGG	5-10-5	49.8	313
405944	20043	20062	AGCAGGTGCTGCAGTCGCTG	5-10-5	80.7	314
405945	20045	20064	AAAGCAGGTGCTGCAGTCGC	5-10-5	41.1	315
405946	20049	20068	ACACAAAGCAGGTGCTGCAG	5-10-5	70.4	316
405947	20051	20070	TGACACAAAGCAGGTGCTGC	5-10-5	72.5	317
410769	20061	20080	TCCCACTCTGTGACACAAAG	5-10-5	84.9	318
405949	20629	20648	CAGCATCATGGCTGCAATGC	5-10-5	84.9	320
405950	20631	20650	GACAGCATCATGGCTGCAAT	5-10-5	76.9	321
405951	20633	20652	CAGACAGCATCATGGCTGCA	5-10-5	75.4	322
405952	20637	20656	TCGGCAGACAGCATCATGGC	5-10-5	85.1	323
410738	20639	20658	GCTCGGCAGACAGCATCATG	5-10-5	68.4	324
405953	20641	20660	CGGCTCGGCAGACAGCATCA	5-10-5	93.6	325
405954	20643	20662	TCCGGCTCGGCAGACAGCAT	5-10-5	87.5	326
410770	20657	20676	CGGCCAGGGTGAGCTCCGGC	5-10-5	68.5	327
405955	20670	20689	CTCTGCCTCAACTCGGCCAG	5-10-5	94.2	328
405956	20672	20691	GTCTCTGCCTCAACTCGGCC	5-10-5	94.3	329
405958	20676	20695	ATCAGTCTCTGCCTCAACTC	5-10-5	80.3	331
405959	20678	20697	GGATCAGTCTCTGCCTCAAC	5-10-5	95.4	332
405960	20680	20699	GTGGATCAGTCTCTGCCTCA	5-10-5	90.1	333
405961	20682	20701	AAGTGGATCAGTCTCTGCCT	5-10-5	88.8	334
405962	20685	20704	GAGAAGTGGATCAGTCTCTG	5-10-5	56.1	335
410739	20687	20706	CAGAGAAGTGGATCAGTCTC	5-10-5	NA	336
405963	20689	20708	GGCAGAGAAGTGGATCAGTC	5-10-5	59.7	337
405964	20693	20712	CTTTGGCAGAGAAGTGGATC	5-10-5	45.3	338
405965	20698	20717	GACATCTTTGGCAGAGAAGT	5-10-5	55.9	339
405966	20700	20719	ATGACATCTTTGGCAGAGAA	5-10-5	51.3	340
405967	20704	20723	ATTGATGACATCTTTGGCAG	5-10-5	64.4	341
405968	20706	20725	TCATTGATGACATCTTTGGC	5-10-5	74.6	342
399967	20709	20728	GCCTCATTGATGACATCTTT	3-14-3	80.1	48
405969	20711	20730	AGGCCTCATTGATGACATCT	5-10-5	63.0	343
405970	20713	20732	CCAGGCCTCATTGATGACAT	5-10-5	66.8	344
410740	20715	20734	AACCAGGCCTCATTGATGAC	5-10-5	46.8	345
405885	20717	20736	GGAACCAGGCCTCATTGATG	5-10-5	73.4	346
410596	20719	20738	AGGGAACCAGGCCTCATTGA	3-14-3	NA	348
410672	20719	20738	AGGGAACCAGGCCTCATTGA	2-13-5	NA	348
405887	20719	20738	AGGGAACCAGGCCTCATTGA	5-10-5	NA	348
410597	20720	20739	CAGGGAACCAGGCCTCATTG	3-14-3	NA	349
405888	20720	20739	CAGGGAACCAGGCCTCATTG	5-10-5	NA	349
410673	20720	20739	CAGGGAACCAGGCCTCATTG	2-13-5	NA	349

410674	20721	20740	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	2-13-5	60.7	49
399812	20721	20740	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	5-10-5	68.7	49
399968	20721	20740	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	3-14-3	84.5	49
410598	20722	20741	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT	3-14-3	74.5	350
410675	20722	20741	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT	2-13-5	76.9	350
405889	20722	20741	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT	5-10-5	80.2	350
410599	20723	20742	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA	3-14-3	70.6	351
410676	20723	20742	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA	2-13-5	77.8	351
405890	20723	20742	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA	5-10-5	87.7	351
410600	20724	20743	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC	3-14-3	76.5	352
410677	20724	20743	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC	2-13-5	88.4	352
405891	20724	20743	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC	5-10-5	96.1	352
405892	20725	20744	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT	5-10-5	71.4	353
410601	20725	20744	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT	3-14-3	72.7	353
410678	20725	20744	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT	2-13-5	75.0	353
395178	20726	20745	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	5-10-5	76.7	50
410679	20726	20745	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	2-13-5	77.6	50
399900	20726	20745	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	3-14-3	92.0	50
408653	20727	20746	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC	5-10-5	42.5	354
410602	20727	20746	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC	3-14-3	66.5	354
410680	20727	20746	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC	2-13-5	71.6	354
410603	20728	20747	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG	3-14-3	40.8	355
410681	20728	20747	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG	2-13-5	44.4	355
405971	20728	20747	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG	5-10-5	65.5	355
410540	20729	20748	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG	5-10-5	50.9	356
410682	20729	20748	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG	2-13-5	54.1	356
410604	20729	20748	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG	3-14-3	62.5	356
405972	20730	20749	CGCTGGTCCTCAGGGAACCA	5-10-5	77.6	357
405973	20735	20754	GTACCCGCTGGTCCTCAGGG	5-10-5	83.8	358
405974	20737	20756	CAGTACCCGCTGGTCCTCAG	5-10-5	89.0	359
399813	20740	20759	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT	5-10-5	72.4	51
399969	20740	20759	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT	3-14-3	93.4	51
410771	20785	20804	ACCTGCCCCATGGGTGCTGG	5-10-5	NA	360
405975	21088	21107	CAAAACAGCTGCCAACCTGC	5-10-5	77.4	361
405976	21093	21112	TCCTGCAAAACAGCTGCCAA	5-10-5	81.2	362
405977	21095	21114	AGTCCTGCAAAACAGCTGCC	5-10-5	89.5	363
410772	21106	21125	GCTGACCATACAGTCCTGCA	5-10-5	91.2	264
405978	21118	21137	GGCCCCGAGTGTGCTGACCA	5-10-5	95.3	365
399904	21121	21140	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA	3-14-3	92.6	54
405979	21123	21142	GTGTAGGCCCCGAGTGTGCT	5-10-5	85.5	366
405980	21125	21144	CCGTGTAGGCCCCGAGTGTG	5-10-5	86.5	367
405981	21127	21146	ATCCGTGTAGGCCCCGAGTG	5-10-5	77.8	368
410741	21129	21148	CCATCCGTGTAGGCCCCGAG	5-10-5	78.4	369
405982	21131	21150	GGCCATCCGTGTAGGCCCCG	5-10-5	86.7	370
405983	21133	21152	GTGGCCATCCGTGTAGGCC	5-10-5	73.1	371
405984	21181	21200	CTGGAGCAGCTCAGCAGCTC	5-10-5	83.4	372
405985	21183	21202	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC	5-10-5	50.7	373
405986	21188	21207	GGAGAACTGGAGCAGCTCA	5-10-5	75.6	374
405987	21190	21209	CTGGAGAACTGGAGCAGCT	5-10-5	88.0	375
399868	21696	21715	GGCACTGCCCTTCCACCAAA	5-10-5	85.8	123
399905	22096	22115	CGTTGTGGGCCCGGCAGACC	3-14-3	91.2	57
395183	22096	22115	CGTTGTGGGCCCGGCAGACC	5-10-5	93.1	57
410541	22133	22152	CACCTGGCAATGGCGTAGAC	5-10-5	46.1	376
410605	22133	22152	CACCTGGCAATGGCGTAGAC	3-14-3	67.4	376
410683	22133	22152	CACCTGGCAATGGCGTAGAC	2-13-5	71.8	376
410606	22134	22153	GCACCTGGCAATGGCGTAGA	3-14-3	74.3	377
410542	22134	22153	GCACCTGGCAATGGCGTAGA	5-10-5	75.5	377
410684	22134	22153	GCACCTGGCAATGGCGTAGA	2-13-5	78.7	377
410543	22135	22154	AGCACCTGGCAATGGCGTAG	5-10-5	76.4	378

410685	22135	22154	AGCACCTGGCAATGGCGTAG	2-13-5	76.9	378
410607	22135	22154	AGCACCTGGCAATGGCGTAG	3-14-3	77.1	378
410544	22136	22155	CAGCACCTGGCAATGGCGTA	5-10-5	62.7	379
410608	22136	22155	CAGCACCTGGCAATGGCGTA	3-14-3	69.6	379
410686	22136	22155	CAGCACCTGGCAATGGCGTA	2-13-5	81.0	379
410545	22137	22156	GCAGCACCTGGCAATGGCGT	5-10-5	75.5	380
410687	22137	22156	GCAGCACCTGGCAATGGCGT	2-13-5	79.2	380
410609	22137	22156	GCAGCACCTGGCAATGGCGT	3-14-3	83.2	380
410610	22138	22157	GGCAGCACCTGGCAATGGCG	3-14-3	67.5	381
410688	22138	22157	GGCAGCACCTGGCAATGGCG	2-13-5	89.3	381
405988	22138	22157	GGCAGCACCTGGCAATGGCG	5-10-5	95.9	381
410546	22139	22158	AGGCAGCACCTGGCAATGGC	5-10-5	74.8	382
410689	22139	22158	AGGCAGCACCTGGCAATGGC	2-13-5	83.9	382
410611	22139	22158	AGGCAGCACCTGGCAATGGC	3-14-3	88.2	382
410612	22140	22159	CAGGCAGCACCTGGCAATGG	3-14-3	72.8	383
410690	22140	22159	CAGGCAGCACCTGGCAATGG	2-13-5	74.8	383
405989	22140	22159	CAGGCAGCACCTGGCAATGG	5-10-5	88.1	383
410547	22141	22160	GCAGGCAGCACCTGGCAATG	5-10-5	63.0	384
410691	22141	22160	GCAGGCAGCACCTGGCAATG	2-13-5	70.2	384
410613	22141	22160	GCAGGCAGCACCTGGCAATG	3-14-3	76.7	384
395184	22142	22161	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT	5-10-5	68.5	58
410692	22142	22161	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT	2-13-5	69.1	58
399906	22142	22161	AGCAGGCAGCACCTGGCAAT	3-14-3	94.2	58
410614	22143	22162	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA	3-14-3	36.6	385
410548	22143	22162	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA	5-10-5	75.0	385
410693	22143	22162	TAGCAGGCAGCACCTGGCAA	2-13-5	82.0	385
405990	22144	22163	GTAGCAGGCAGCACCTGGCA	5-10-5	96.8	386
410773	22189	22208	TGGCCTCAGCTGGTGGAGCT	5-10-5	61.3	387
410549	22199	22218	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC	5-10-5	63.0	388
410615	22199	22218	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC	3-14-3	72.5	388
410694	22199	22218	GTCCCCATGCTGGCCTCAGC	2-13-5	74.8	388
410550	22200	22219	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG	5-10-5	69.4	389
410616	22200	22219	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG	3-14-3	80.7	389
410695	22200	22219	GGTCCCCATGCTGGCCTCAG	2-13-5	85.5	389
410551	22201	22220	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA	5-10-5	68.7	390
410696	22201	22220	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA	2-13-5	86.3	390
410617	22201	22220	GGGTCCCCATGCTGGCCTCA	3-14-3	86.5	390
410552	22202	22221	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC	5-10-5	77.9	391
410618	22202	22221	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC	3-14-3	86.7	391
410697	22202	22221	CGGGTCCCCATGCTGGCCTC	2-13-5	87.0	391
410553	22203	22222	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT	5-10-5	72.8	392
410619	22203	22222	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT	3-14-3	84.1	392
410698	22203	22222	ACGGGTCCCCATGCTGGCCT	2-13-5	87.0	392
410699	22204	22223	CACGGGTCCCCATGCTGGCC	2-13-5	79.5	59
395185	22204	22223	CACGGGTCCCCATGCTGGCC	5-10-5	92.7	59
399907	22204	22223	CACGGGTCCCCATGCTGGCC	3-14-3	93.7	59
410620	22205	22224	ACACGGGTCCCCATGCTGGC	3-14-3	74.4	393
410554	22205	22224	ACACGGGTCCCCATGCTGGC	5-10-5	79.7	393
410700	22205	22224	ACACGGGTCCCCATGCTGGC	2-13-5	84.4	393
410621	22206	22225	GACACGGGTCCCCATGCTGG	3-14-3	76.0	394
410701	22206	22225	GACACGGGTCCCCATGCTGG	2-13-5	83.4	394
405991	22206	22225	GACACGGGTCCCCATGCTGG	5-10-5	91.9	394
410555	22207	22226	GGACACGGGTCCCCATGCTG	5-10-5	77.0	395
410622	22207	22226	GGACACGGGTCCCCATGCTG	3-14-3	79.8	395
410702	22207	22226	GGACACGGGTCCCCATGCTG	2-13-5	85.0	395
410703	22208	22227	TGGACACGGGTCCCCATGCT	2-13-5	70.4	396
410623	22208	22227	TGGACACGGGTCCCCATGCT	3-14-3	78.9	396
405992	22208	22227	TGGACACGGGTCCCCATGCT	5-10-5	89.3	396
410704	22209	22228	GTGGACACGGGTCCCCATGC	2-13-5	78.6	397

410556	22209	22228	GTGGACACGGGTCCCCATGC	5-10-5	81.4	397
410624	22209	22228	GTGGACACGGGTCCCCATGC	3-14-3	82.8	397
410625	22210	22229	AGTGGACACGGGTCCCCATG	3-14-3	64.4	398
410705	22210	22229	AGTGGACACGGGTCCCCATG	2-13-5	74.7	398
405993	22210	22229	AGTGGACACGGGTCCCCATG	5-10-5	85.5	398
410706	22211	22230	CAGTGGACACGGGTCCCCAT	2-13-5	70.8	399
410557	22211	22230	CAGTGGACACGGGTCCCCAT	5-10-5	74.2	399
410626	22211	22230	CAGTGGACACGGGTCCCCAT	3-14-3	76.8	399
410627	22212	22231	GCAGTGGACACGGGTCCCCA	3-14-3	71.4	400
410707	22212	22231	GCAGTGGACACGGGTCCCCA	2-13-5	72.8	400
405994	22212	22231	GCAGTGGACACGGGTCCCCA	5-10-5	95.2	400
410708	22213	22232	GGCAGTGGACACGGGTCCCC	2-13-5	79.0	401
410628	22213	22232	GGCAGTGGACACGGGTCCCC	3-14-3	88.1	401
410558	22213	22232	GGCAGTGGACACGGGTCCCC	5-10-5	88.9	401
410629	22214	22233	TGGCAGTGGACACGGGTCCC	3-14-3	66.5	402
410709	22214	22233	TGGCAGTGGACACGGGTCCC	2-13-5	66.9	402
405995	22214	22233	TGGCAGTGGACACGGGTCCC	5-10-5	92.4	402
410630	22215	22234	GTGGCAGTGGACACGGGTCC	3-14-3	54.1	403
410710	22215	22234	GTGGCAGTGGACACGGGTCC	2-13-5	61.4	403
410559	22215	22234	GTGGCAGTGGACACGGGTCC	5-10-5	77.5	403
410711	22216	22235	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC	2-13-5	NA	404
410631	22216	22235	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC	3-14-3	NA	404
410560	22216	22235	GGTGGCAGTGGACACGGGTTC	5-10-5	42.5	404
410712	22217	22236	TGGTGGCAGTGGACACGGGT	2-13-5	NA	405
410632	22217	22236	TGGTGGCAGTGGACACGGGT	3-14-3	NA	405
410561	22217	22236	TGGTGGCAGTGGACACGGGT	5-10-5	NA	405
410774	22220	22239	TGTTGGTGGCAGTGGACACG	5-10-5	47.8	406
410776	23985	24004	GTGCCAAGGTCTCCACCTC	5-10-5	77.3	408
410777	24005	24024	TCAGCACAGGCGGCTTGTGG	5-10-5	40.0	409
410778	24035	24054	CCACGCACTGGTTGGGCTGA	5-10-5	52.7	410
399908	24095	24114	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	3-14-3	74.9	60
410713	24095	24114	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	2-13-5	84.9	60
395186	24095	24114	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	5-10-5	93.7	60
410714	24096	24115	ACTTTGCATTCCAGACCTGG	2-13-5	82.4	411
410633	24096	24115	ACTTTGCATTCCAGACCTGG	3-14-3	83.8	411
410562	24096	24115	ACTTTGCATTCCAGACCTGG	5-10-5	87.3	411
410715	24097	24116	GACTTTGCATTCCAGACCTG	2-13-5	80.5	412
410634	24097	24116	GACTTTGCATTCCAGACCTG	3-14-3	81.8	412
405996	24097	24116	GACTTTGCATTCCAGACCTG	5-10-5	91.0	412
410563	24098	24117	TGACTTTGCATTCCAGACCT	5-10-5	75.4	413
410635	24098	24117	TGACTTTGCATTCCAGACCT	3-14-3	75.9	413
410716	24098	24117	TGACTTTGCATTCCAGACCT	2-13-5	88.3	413
410636	24099	24118	TTGACTTTGCATTCCAGACC	3-14-3	61.3	414
410564	24099	24118	TTGACTTTGCATTCCAGACC	5-10-5	71.3	414
410717	24099	24118	TTGACTTTGCATTCCAGACC	2-13-5	76.7	414
410718	24100	24119	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	2-13-5	55.8	61
399973	24100	24119	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	3-14-3	82.1	61
399817	24100	24119	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	5-10-5	93.6	61
405997	24102	24121	TCCTTGACTTTGCATTCCAG	5-10-5	95.6	415
410779	24115	24134	CGGGATTCCATGCTCCTTGA	5-10-5	79.7	416
410781	25994	26013	GGAGGGCACTGCAGCCAGTC	5-10-5	66.0	418
410719	26112	26131	CAGATGGCAACGGCTGTCA	2-13-5	61.0	419
410637	26112	26131	CAGATGGCAACGGCTGTCA	3-14-3	66.0	419
410565	26112	26131	CAGATGGCAACGGCTGTCA	5-10-5	71.6	419
410638	26113	26132	GCAGATGGCAACGGCTGTCA	3-14-3	71.9	420
410720	26113	26132	GCAGATGGCAACGGCTGTCA	2-13-5	75.1	420
410566	26113	26132	GCAGATGGCAACGGCTGTCA	5-10-5	77.7	420
410639	26114	26133	AGCAGATGGCAACGGCTGTC	3-14-3	67.7	421
410721	26114	26133	AGCAGATGGCAACGGCTGTC	2-13-5	68.8	421

410567	26114	26133	AGCAGATGGCAACGGCTGTC	5-10-5	72.1	421
410568	26115	26134	CAGCAGATGGCAACGGCTGT	5-10-5	54.2	422
410640	26115	26134	CAGCAGATGGCAACGGCTGT	3-14-3	57.7	422
410722	26115	26134	CAGCAGATGGCAACGGCTGT	2-13-5	59.2	422
410569	26116	26135	GCAGCAGATGGCAACGGCTG	5-10-5	57.7	423
410641	26116	26135	GCAGCAGATGGCAACGGCTG	3-14-3	66.1	423
410723	26116	26135	GCAGCAGATGGCAACGGCTG	2-13-5	81.1	423
399909	26117	26136	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	3-14-3	69.9	62
410724	26117	26136	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	2-13-5	87.4	62
395187	26117	26136	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	5-10-5	92.7	62
410642	26118	26137	CGGCAGCAGATGGCAACGGC	3-14-3	70.4	424
410725	26118	26137	CGGCAGCAGATGGCAACGGC	2-13-5	75.6	424
410570	26118	26137	CGGCAGCAGATGGCAACGGC	5-10-5	78.3	424
410571	26119	26138	CCGGCAGCAGATGGCAACGG	5-10-5	52.8	425
410643	26119	26138	CCGGCAGCAGATGGCAACGG	3-14-3	59.8	425
410726	26119	26138	CCGGCAGCAGATGGCAACGG	2-13-5	69.8	425
410644	26120	26139	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	3-14-3	59.0	426
410727	26120	26139	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	2-13-5	68.3	426
405998	26120	26139	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	5-10-5	75.6	426
410572	26121	26140	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC	5-10-5	40.9	427
410728	26121	26140	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC	2-13-5	56.4	427
410645	26121	26140	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC	3-14-3	70.2	427
410729	26122	26141	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA	2-13-5	67.7	428
410573	26122	26141	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA	5-10-5	71.8	428
410646	26122	26141	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA	3-14-3	72.8	428
410782	26132	26151	CCAGGTGCCGGCTCCGGCAG	5-10-5	43.2	429
410783	26142	26161	GAGGCCTGCGCCAGGTGCCG	5-10-5	63.7	430
399819	26316	26335	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA	5-10-5	93.4	65
399912	26404	26423	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG	3-14-3	84.3	66
405893	26635	26654	ATGAGGGCCATCAGCACCTT	5-10-5	93.9	431
405894	26636	26655	GATGAGGGCCATCAGCACCT	5-10-5	93.9	432
405895	26637	26656	AGATGAGGGCCATCAGCACC	5-10-5	91.8	433
405896	26638	26657	GAGATGAGGGCCATCAGCAC	5-10-5	88.5	434
395194	26639	26658	GGAGATGAGGGCCATCAGCA	5-10-5	90.0	69
399916	26639	26658	GGAGATGAGGGCCATCAGCA	3-14-3	94.5	69
405897	26640	26659	TGGAGATGAGGGCCATCAGC	5-10-5	85.1	435
405898	26641	26660	CTGGAGATGAGGGCCATCAG	5-10-5	86.9	436
405899	26642	26661	GCTGGAGATGAGGGCCATCA	5-10-5	91.5	437
405900	26643	26662	AGCTGGAGATGAGGGCCATC	5-10-5	83.7	438
405901	26709	26728	GCTAGATGCCATCCAGAAAG	5-10-5	88.4	439
405902	26710	26729	GGCTAGATGCCATCCAGAAA	5-10-5	89.3	440
405903	26711	26730	TGGCTAGATGCCATCCAGAA	5-10-5	92.6	441
405904	26712	26731	CTGGCTAGATGCCATCCAGA	5-10-5	90.4	442
399821	26713	26732	TCTGGCTAGATGCCATCCAG	5-10-5	91.7	71
405905	26714	26733	CTCTGGCTAGATGCCATCCA	5-10-5	90.7	443
405906	26715	26734	CCTCTGGCTAGATGCCATCC	5-10-5	93.3	444
405907	26716	26735	GCCTCTGGCTAGATGCCATC	5-10-5	90.2	445
405908	26717	26736	AGCCTCTGGCTAGATGCCAT	5-10-5	83.3	446
399978	26795	26814	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT	3-14-3	96.4	73

呈現 PCSK9 mRNA 含量之小於 30% 抑制的反義寡核苷酸  
用 "NA" 標記。

具有以下 ISIS 編號的反義寡核苷酸呈現 PCSK9 mRNA 含

量之至少 80% 抑制：395152 號、第 395153 號、第 395155 號、第 395158 號、第 395163 號、第 395165 號、第 395166 號、第 395168 號、第 395173 號、第 395183 號、第 395185 號、第 395186 號、第 395187 號、第 395194 號、第 399798 號、第 399801 號、第 399804 號、第 399817 號、第 399819 號、第 399821 號、第 399868 號、第 399877 號、第 399879 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399891 號、第 399895 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399905 號、第 399906 號、第 399907 號、第 399912 號、第 399916 號、第 399935 號、第 399936 號、第 399954 號、第 399960 號、第 399967 號、第 399968 號、第 399969 號、第 399973 號、第 399978 號、第 405861 號、第 405862 號、第 405863 號、第 405864 號、第 405865 號、第 405866 號、第 405869 號、第 405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 405877 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 405889 號、第 405890 號、第 405891 號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895 號、第 405896 號、第 405897 號、第 405898 號、第 405899 號、第 405900 號、第 405901 號、第 405902 號、第 405903 號、第 405904 號、第 405905 號、第 405906 號、第 405907 號、第 405908 號、第 405909 號、第 405910 號、第 405911 號、第 405913 號、第 405914 號、第 405915 號、第 405916 號、第 405920 號、第 405921 號、第 405922 號、第 405923



號、第 405924 號、第 405925 號、第 405926 號、第 405927  
號、第 405928 號、第 405929 號、第 405930 號、第 405931  
號、第 405932 號、第 405934 號、第 405935 號、第 405936  
號、第 405940 號、第 405941 號、第 405943 號、第 405944  
號、第 405949 號、第 405952 號、第 405953 號、第 405954  
號、第 405955 號、第 405956 號、第 405958 號、第 405959  
號、第 405960 號、第 405961 號、第 405973 號、第 405974  
號、第 405976 號、第 405977 號、第 405978 號、第 405979  
號、第 405980 號、第 405982 號、第 405984 號、第 405987  
號、第 405988 號、第 405989 號、第 405990 號、第 405991  
號、第 405992 號、第 405993 號、第 405994 號、第 405995  
號、第 405996 號、第 405997 號、第 406003 號、第 406005  
號、第 406008 號、第 406009 號、第 406014 號、第 406016  
號、第 406020 號、第 406023 號、第 406026 號、第 406028  
號、第 406029 號、第 406030 號、第 406031 號、第 406032  
號、第 406033 號、第 406035 號、第 406036 號、第 406038  
號、第 406039 號、第 406040 號、第 406041 號、第 406042  
號、第 406043 號、第 406044 號、第 406045 號、第 410530  
號、第 410556 號、第 410558 號、第 410562 號、第 410578  
號、第 410583 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410591  
號、第 410592 號、第 410593 號、第 410595 號、第 410609  
號、第 410611 號、第 410616 號、第 410617 號、第 410618  
號、第 410619 號、第 410624 號、第 410628 號、第 410633  
號、第 410634 號、第 410647 號、第 410648 號、第 410650



號、第 410652 號、第 410658 號、第 410664 號、第 410666 號、第 410667 號、第 410668 號、第 410671 號、第 410677 號、第 410686 號、第 410688 號、第 410689 號、第 410693 號、第 410695 號、第 410696 號、第 410697 號、第 410698 號、第 410700 號、第 410701 號、第 410702 號、第 410713 號、第 410714 號、第 410715 號、第 410716 號、第 410723 號、第 410724 號、第 410730 號、第 410754 號、第 410757 號、第 410759 號、第 410769 號及第 410772 號。該等反義寡核苷酸所靶向之靶片段為活性靶片段。該等反義寡核苷酸所靶向之靶區域為活性靶區域。

ISIS 第 395152 號、第 395155 號、第 395158 號、第 395165 號、第 395166 號、第 395168 號、第 395173 號、第 395183 號、第 395185 號、第 395186 號、第 395187 號、第 395194 號、第 399801 號、第 399817 號、第 399819 號、第 399821 號、第 399868 號、第 399877 號、第 399879 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399891 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399905 號、第 399906 號、第 399907 號、第 399916 號、第 399936 號、第 399954 號、第 399969 號、第 399978 號、第 405861 號、第 405862 號、第 405864 號、第 405869 號、第 405871 號、第 405872 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 405890 號、第 405891 號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895 號、第 405896 號、第 405897

號、第 405898 號、第 405899 號、第 405901 號、第 405902  
號、第 405903 號、第 405904 號、第 405905 號、第 405906  
號、第 405907 號、第 405910 號、第 405911 號、第 405913  
號、第 405914 號、第 405915 號、第 405916 號、第 405920  
號、第 405921 號、第 405922 號、第 405923 號、第 405924  
號、第 405925 號、第 405926 號、第 405927 號、第 405928  
號、第 405929 號、第 405930 號、第 405931 號、第 405932  
號、第 405934 號、第 405935 號、第 405936 號、第 405941  
號、第 405952 號、第 405953 號、第 405954 號、第 405955  
號、第 405956 號、第 405959 號、第 405960 號、第 405961  
號、第 405974 號、第 405977 號、第 405978 號、第 405979  
號、第 405980 號、第 405982 號、第 405987 號、第 405988  
號、第 405989 號、第 405990 號、第 405991 號、第 405992  
號、第 405993 號、第 405994 號、第 405995 號、第 405996  
號、第 405997 號、第 406008 號、第 406009 號、第 406014  
號、第 406016 號、第 406023 號、第 406028 號、第 406029  
號、第 406030 號、第 406031 號、第 406032 號、第 406033  
號、第 406035 號、第 406038 號、第 406039 號、第 406040  
號、第 406041 號、第 406042 號、第 406043 號、第 406044  
號、第 406045 號、第 410558 號、第 410562 號、第 410583  
號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593 號、第 410611  
號、第 410617 號、第 410618 號、第 410628 號、第 410647  
號、第 410650 號、第 410668 號、第 410677 號、第 410688  
號、第 410695 號、第 410696 號、第 410697 號、第 410698

號、第 410702 號、第 410716 號、第 410724 號、第 410730 號、第 410757 號及第 410772 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 85% 抑制。

ISIS 第 395152 號、第 395155 號、第 395158 號、第 395165 號、第 395166 號、第 395168 號、第 395173 號、第 395183 號、第 395185 號、第 395186 號、第 395187 號、第 399801 號、第 399817 號、第 399819 號、第 399821 號、第 399877 號、第 399879 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399891 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399905 號、第 399906 號、第 399907 號、第 399916 號、第 399969 號、第 399978 號、第 405862 號、第 405864 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 405891 號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895 號、第 405899 號、第 405903 號、第 405906 號、第 405910 號、第 405913 號、第 405916 號、第 405923 號、第 405924 號、第 405925 號、第 405926 號、第 405927 號、第 405930 號、第 405934 號、第 405936 號、第 405953 號、第 405955 號、第 405956 號、第 405959 號、第 405978 號、第 405988 號、第 405990 號、第 405991 號、第 405994 號、第 405995 號、第 405996 號、第 405997 號、第 406008 號、第 406014 號、第 406023 號、第 406028 號、第 406029 號、第 406030 號、第 406033 號、第 406035 號、第 406039 號、第 406040 號、第 406041 號、第 406042 號、第 406043 號、第 406044 號、第 410592

號、第 410647 號、第 410668 號及第 410772 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 90% 抑制。

ISIS 第 395165 號、第 395166 號、第 399801 號、第 399978 號、第 405881 號、第 405891 號、第 405959 號、第 405978 號、第 405988 號、第 405990 號、第 405994 號、第 405997 號、第 406008 號、第 406030 號、第 406040 號、第 406041 號及第 406044 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 95% 抑制。

表 18：靶向 SEQ ID NO: 3、反義抑制人類細胞(HepB3)中之 PCSK9

Isis 編號	SEQ ID NO: 3 之 5' 靶點	SEQ ID NO: 3 之 3' 靶點	序列 5'-3'	基元	抑制%	SEQ ID NO:
399935	1075	1094	AGGACCCAAGTCATCTGCT	3-14-3	81.1	96
399936	1105	1124	GGCCATCAGCTGGCAATGCT	3-14-3	89.0	124
410753	1351	1370	ATACACCTCCACCAGGCTGC	5-10-5	72.8	215
406025	1362	1381	GTGTCTAGGAGATACACCTC	5-10-5	74.2	216
406026	1367	1386	TGCTGGTGTCTAGGAGATAC	5-10-5	80.5	217
405869	1392	1411	TCGATTTCCTGGTGGTCACT	5-10-5	87.6	218
405870	1393	1412	CTCGATTTCCTGGTGGTCAC	5-10-5	83.3	219
405871	1394	1413	CCTCGATTTCCTGGTGGTCA	5-10-5	87.0	220
405872	1395	1414	CCCTCGATTTCCTGGTGGTC	5-10-5	88.2	221
399798	1396	1415	GCCCTCGATTTCCTGGTGGT	5-10-5	84.3	22
399954	1396	1415	GCCCTCGATTTCCTGGTGGT	3-14-3	90.3	22
405873	1397	1416	TGCCCTCGATTTCCTGGTGG	5-10-5	90.0	222
405874	1398	1417	CTGCCCTCGATTTCCTGGTG	5-10-5	91.4	223
405875	1399	1418	CCTGCCCTCGATTTCCTGGT	5-10-5	93.5	224
405876	1400	1419	CCCTGCCCTCGATTTCCTGG	5-10-5	90.1	225
406027	1404	1423	ATGACCTGCCCTCGATTTC	5-10-5	73.9	226
406028	1406	1425	CCATGACCTGCCCTCGATT	5-10-5	92.3	227
406029	1408	1427	GACCATGACCTGCCCTCGA	5-10-5	91.4	228
406030	1412	1431	CGGTGACCATGACCTGCC	5-10-5	95.6	229
406031	1414	1433	GTCGGTGACCATGACCTGC	5-10-5	89.6	230
410733	1416	1435	AAGTCGGTGACCATGACCT	5-10-5	65.7	231
406032	1418	1437	CGAAGTCGGTGACCATGACC	5-10-5	88.5	232
410754	1428	1447	GGCACATTCTCGAAGTCGGT	5-10-5	80.1	233
395163	1453	1472	GTGGAAGCGGGTCCCCTCCT	5-10-5	83.9	25
410755	1463	1482	TGGCCTGTCTGTGGAAGCGG	5-10-5	NA	234
410756	1490	1509	GGTGGGTGCCATGACTGTCA	5-10-5	67.1	235
406033	1497	1516	CCTGCCAGGTGGGTGCCATG	5-10-5	91.2	237
406034	1502	1521	CCACCCCTGCCAGGTGGGTG	5-10-5	59.3	238
406035	1507	1526	GCTGACCACCCCTGCCAGGT	5-10-5	91.7	239
410757	1515	1534	TCCCGGCCGCTGACCACCC	5-10-5	88.9	240

406036	1519	1538	GGCATCCCGGCCGCTGACCA	5-10-5	84.0	241
406037	1522	1541	GCCGGCATCCCGGCCGCTGA	5-10-5	55.9	242
410536	1527	1546	GCCACGCCGGGCATCCCGGCC	5-10-5	63.7	243
410658	1527	1546	GCCACGCCGGGCATCCCGGCC	2-13-5	82.0	243
410583	1527	1546	GCCACGCCGGGCATCCCGGCC	3-14-3	87.3	243
410537	1528	1547	GGCCACGCCGGGCATCCCGGC	5-10-5	58.5	244
410659	1528	1547	GGCCACGCCGGGCATCCCGGC	2-13-5	73.7	244
410584	1528	1547	GGCCACGCCGGGCATCCCGGC	3-14-3	79.5	244
410660	1529	1548	TGGCCACGCCGGGCATCCCGG	2-13-5	63.0	245
410585	1529	1548	TGGCCACGCCGGGCATCCCGG	3-14-3	73.2	245
406038	1529	1548	TGGCCACGCCGGGCATCCCGG	5-10-5	86.3	245
410661	1530	1549	TTGGCCACGCCGGGCATCCCG	2-13-5	53.3	246
410586	1530	1549	TTGGCCACGCCGGGCATCCCG	3-14-3	60.3	246
405877	1530	1549	TTGGCCACGCCGGGCATCCCG	5-10-5	83.2	246
410587	1531	1550	CTTGGCCACGCCGGGCATCCC	3-14-3	63.2	247
410662	1531	1550	CTTGGCCACGCCGGGCATCCC	2-13-5	67.3	247
405878	1531	1550	CTTGGCCACGCCGGGCATCCC	5-10-5	91.4	247
410588	1532	1551	CCTTGGCCACGCCGGGCATCC	3-14-3	65.3	248
410663	1532	1551	CCTTGGCCACGCCGGGCATCC	2-13-5	67.9	248
405879	1532	1551	CCTTGGCCACGCCGGGCATCC	5-10-5	94.1	248
410589	1533	1552	CCCTTGGCCACGCCGGGCATC	3-14-3	80.1	249
410664	1533	1552	CCCTTGGCCACGCCGGGCATC	2-13-5	81.9	249
405880	1533	1552	CCCTTGGCCACGCCGGGCATC	5-10-5	93.5	249
410665	1534	1553	ACCCTTGGCCACGCCGGGCAT	2-13-5	78.7	28
399887	1534	1553	ACCCTTGGCCACGCCGGGCAT	3-14-3	91.9	28
395165	1534	1553	ACCCTTGGCCACGCCGGGCAT	5-10-5	96.7	28
410590	1535	1554	CACCCTTGGCCACGCCGGGCA	3-14-3	82.2	250
410666	1535	1554	CACCCTTGGCCACGCCGGGCA	2-13-5	82.7	250
405881	1535	1554	CACCCTTGGCCACGCCGGGCA	5-10-5	98.3	250
410667	1536	1555	GCACCCTTGGCCACGCCGGC	2-13-5	84.7	251
410591	1536	1555	GCACCCTTGGCCACGCCGGC	3-14-3	86.3	251
405882	1536	1555	GCACCCTTGGCCACGCCGGC	5-10-5	91.6	251
410668	1537	1556	GGCACCCTTGGCCACGCCGG	2-13-5	91.4	252
405883	1537	1556	GGCACCCTTGGCCACGCCGG	5-10-5	92.5	252
410592	1537	1556	GGCACCCTTGGCCACGCCGG	3-14-3	93.4	252
410669	1538	1557	TGGCACCCCTTGGCCACGCCG	2-13-5	69.0	253
410593	1538	1557	TGGCACCCCTTGGCCACGCCG	3-14-3	88.8	253
405884	1538	1557	TGGCACCCCTTGGCCACGCCG	5-10-5	90.8	253
410670	1539	1558	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC	2-13-5	74.9	254
410594	1539	1558	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC	3-14-3	75.2	254
410538	1539	1558	CTGGCACCCCTTGGCCACGCC	5-10-5	78.2	254
410539	1540	1559	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC	5-10-5	61.9	255
410595	1540	1559	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC	3-14-3	83.1	255
410671	1540	1559	GCTGGCACCCCTTGGCCACGC	2-13-5	83.3	255
410758	1545	1564	CGCATGCTGGCACCCCTTGGC	5-10-5	73.6	256
406039	1566	1585	CAGTTGAGCACGCGCAGGCT	5-10-5	91.2	257
406040	1568	1587	GGCAGTTGAGCACGCGCAGG	5-10-5	96.5	258
399888	1570	1589	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA	3-14-3	90.9	29
395166	1570	1589	TTGGCAGTTGAGCACGCGCA	5-10-5	96.2	29
406041	1572	1591	CCTTGGCAGTTGAGCACGCG	5-10-5	96.6	259
399801	1575	1594	TTCCCTTGGCAGTTGAGCAC	5-10-5	95.6	30
406042	1577	1596	CCTTCCCTTGGCAGTTGAGC	5-10-5	92.0	260
406043	1581	1600	GTGCCCTTCCCTTGGCAGTT	5-10-5	91.9	261
406044	1583	1602	CCGTGCCCTTCCCTTGGCAG	5-10-5	95.4	262
410759	1594	1613	GGTGCCGCTAACCGTGCCCT	5-10-5	83.7	263
410760	1618	1637	CCGAATAAACTCCAGGCCTA	5-10-5	96.7	265
406045	1626	1645	TGGCTTTTCCGAATAAACTC	5-10-5	88.4	266
395168	1628	1647	GCTGGCTTTTCCGAATAAAC	5-10-5	91.9	32
405909	1630	1649	CAGCTGGCTTTTCCGAATAA	5-10-5	80.3	267

405910	1632	1651	ACCAGCTGGCTTTTCCGAAT	5-10-5	90.9	268
405911	1634	1653	GGACCAGCTGGCTTTTCCGA	5-10-5	88.0	269
405912	1638	1657	GGCTGGACCAGCTGGCTTTT	5-10-5	78.2	270
410761	1649	1668	GTGGCCCCACAGGCTGGACC	5-10-5	53.7	271
410762	1662	1681	AGCAGCACCACCAGTGGCCC	5-10-5	57.6	272
410763	1684	1703	GCTGTACCCACCCGCCAGGG	5-10-5	68.8	273
410764	1730	1749	CGACCCAGCCCTCGCCAGG	5-10-5	66.3	274
399891	1740	1759	GTGACCAGCACGACCCAGC	3-14-3	91.1	33
405913	1742	1761	CGGTGACCAGCACGACCCCA	5-10-5	93.8	275
405914	1744	1763	AGCGGTGACCAGCACGACCC	5-10-5	90.4	276
405915	1746	1765	GCAGCGGTGACCAGCACGAC	5-10-5	86.8	277
405916	1748	1767	CGGCAGCGGTGACCAGCACG	5-10-5	91.3	278
410734	1749	1768	CCGGCAGCGGTGACCAGCAC	5-10-5	65.8	249
405917	1752	1771	TTGCCGGCAGCGGTGACCAG	5-10-5	62.0	280
405918	1754	1773	AGTTGCCGGCAGCGGTGACC	5-10-5	33.5	281
405919	1756	1775	GAAGTTGCCGGCAGCGGTGA	5-10-5	68.2	282
405920	1758	1777	CGGAAGTTGCCGGCAGCGGT	5-10-5	86.2	283
405921	1760	1779	CCCGGAAGTTGCCGGCAGCG	5-10-5	85.5	284
405922	1762	1781	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG	5-10-5	86.0	285
405937	1820	1839	GAGGCACCAATGATGTCCTC	5-10-5	77.7	306
405938	1824	1843	GCTGGAGGCACCAATGATGT	5-10-5	75.5	307
405939	1826	1845	TCGCTGGAGGCACCAATGAT	5-10-5	70.6	308
405940	1828	1847	AGTCGCTGGAGGCACCAATG	5-10-5	84.4	309
405941	1830	1849	GCAGTCGCTGGAGGCACCAA	5-10-5	90.1	310
399804	1833	1852	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC	5-10-5	80.8	40
399960	1833	1852	GCTGCAGTCGCTGGAGGCAC	3-14-3	82.4	40
405942	1835	1854	GTGCTGCAGTCGCTGGAGGC	5-10-5	69.8	311
405943	1837	1856	AGGTGCTGCAGTCGCTGGAG	5-10-5	83.6	312
410737	1839	1858	GCAGGTGCTGCAGTCGCTGG	5-10-5	49.8	313
405944	1840	1859	AGCAGGTGCTGCAGTCGCTG	5-10-5	80.7	314
405945	1842	1861	AAAGCAGGTGCTGCAGTCGC	5-10-5	41.1	315
405946	1846	1865	ACACAAAGCAGGTGCTGCAG	5-10-5	70.4	316
405947	1848	1867	TGACACAAAGCAGGTGCTGC	5-10-5	72.5	317
410769	1858	1877	TCCCACTCTGTGACACAAAG	5-10-5	84.9	318
405948	1900	1919	TCATGGCTGCAATGCCAGCC	5-10-5	45.9	319
399806	1903	1922	GCATCATGGCTGCAATGCCA	5-10-5	82.8	42
399962	1903	1922	GCATCATGGCTGCAATGCCA	3-14-3	86.1	42
405949	1905	1924	CAGCATCATGGCTGCAATGC	5-10-5	84.9	320
405950	1907	1926	GACAGCATCATGGCTGCAAT	5-10-5	76.9	321
405951	1909	1928	CAGACAGCATCATGGCTGCA	5-10-5	75.4	322
405952	1913	1932	TCGGCAGACAGCATCATGGC	5-10-5	85.1	323
410738	1915	1934	GCTCGGCAGACAGCATCATG	5-10-5	68.4	324
405953	1917	1936	CGGCTCGGCAGACAGCATCA	5-10-5	93.6	325
405954	1919	1938	TCCGGCTCGGCAGACAGCAT	5-10-5	87.5	326
410770	1933	1952	CGGCCAGGGTGAGCTCCGGC	5-10-5	68.5	327
405955	1946	1965	CTCTGCCTCAACTCGGCCAG	5-10-5	94.2	328
405956	1948	1967	GTCTCTGCCTCAACTCGGCC	5-10-5	94.3	329
405958	1952	1971	ATCAGTCTCTGCCTCAACTC	5-10-5	80.3	331
405959	1954	1973	GGATCAGTCTCTGCCTCAAC	5-10-5	95.4	332
405960	1956	1975	GTGGATCAGTCTCTGCCTCA	5-10-5	90.1	333
405961	1958	1977	AAGTGGATCAGTCTCTGCCT	5-10-5	88.8	334
405962	1961	1980	GAGAAGTGGATCAGTCTCTG	5-10-5	56.1	335
410739	1963	1982	CAGAGAAGTGGATCAGTCTC	5-10-5	NA	336
405963	1965	1984	GGCAGAGAAGTGGATCAGTC	5-10-5	59.7	337
405964	1969	1988	CTTTGGCAGAGAAGTGGATC	5-10-5	45.3	338
405965	1974	1993	GACATCTTTGGCAGAGAAGT	5-10-5	55.9	339
405966	1976	1995	ATGACATCTTTGGCAGAGAA	5-10-5	51.3	340
405967	1980	1999	ATTGATGACATCTTTGGCAG	5-10-5	64.4	341
405968	1982	2001	TCATTGATGACATCTTTGGC	5-10-5	74.6	342

399967	1985	2004	GCCTCATTGATGACATCTTT	3-14-3	80.1	48
405969	1987	2006	AGGCCTCATTGATGACATCT	5-10-5	63.0	343
405970	1989	2008	CCAGGCCTCATTGATGACAT	5-10-5	66.8	344
410740	1991	2010	AACCAGGCCTCATTGATGAC	5-10-5	46.8	345
405885	1993	2012	GGAACCAGGCCTCATTGATG	5-10-5	73.4	346
410596	1995	2014	AGGGAACCAGGCCTCATTGA	3-14-3	NA	348
410672	1995	2014	AGGGAACCAGGCCTCATTGA	2-13-5	NA	348
405887	1995	2014	AGGGAACCAGGCCTCATTGA	5-10-5	NA	348
410597	1996	2015	CAGGGAACCAGGCCTCATTG	3-14-3	NA	349
405888	1996	2015	CAGGGAACCAGGCCTCATTG	5-10-5	NA	349
410673	1996	2015	CAGGGAACCAGGCCTCATTG	2-13-5	NA	349
410674	1997	2016	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	2-13-5	60.7	49
399812	1997	2016	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	5-10-5	68.7	49
399968	1997	2016	TCAGGGAACCAGGCCTCATT	3-14-3	84.5	49
410598	1998	2017	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT	3-14-3	74.5	350
410675	1998	2017	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT	2-13-5	76.9	350
405889	1998	2017	CTCAGGGAACCAGGCCTCAT	5-10-5	80.2	350
410599	1999	2018	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA	3-14-3	70.6	351
410676	1999	2018	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA	2-13-5	77.8	351
405890	1999	2018	CCTCAGGGAACCAGGCCTCA	5-10-5	87.7	351
410600	2000	2019	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC	3-14-3	76.5	352
410677	2000	2019	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC	2-13-5	88.4	352
405891	2000	2019	TCCTCAGGGAACCAGGCCTC	5-10-5	96.1	352
405892	2001	2020	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT	5-10-5	71.4	353
410601	2001	2020	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT	3-14-3	72.7	353
410678	2001	2020	GTCCTCAGGGAACCAGGCCT	2-13-5	75.0	353
395178	2002	2021	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	5-10-5	76.7	50
410679	2002	2021	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	2-13-5	77.6	50
399900	2002	2021	GGTCCTCAGGGAACCAGGCC	3-14-3	92.0	50
408653	2003	2022	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC	5-10-5	42.5	354
410602	2003	2022	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC	3-14-3	66.5	354
410680	2003	2022	TGGTCCTCAGGGAACCAGGC	2-13-5	71.6	354
410603	2004	2023	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG	3-14-3	40.8	355
410681	2004	2023	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG	2-13-5	44.4	355
405971	2004	2023	CTGGTCCTCAGGGAACCAGG	5-10-5	65.5	355
410540	2005	2024	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG	5-10-5	50.9	356
410682	2005	2024	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG	2-13-5	54.1	356
410604	2005	2024	GCTGGTCCTCAGGGAACCAG	3-14-3	62.5	356
405972	2006	2025	CGCTGGTCCTCAGGGAACCA	5-10-5	77.6	357
405973	2011	2030	GTACCCGCTGGTCCTCAGGG	5-10-5	83.8	358
405974	2013	2032	CAGTACCCGCTGGTCCTCAG	5-10-5	89.0	359
399813	2016	2035	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT	5-10-5	72.4	51
399969	2016	2035	GGTCAGTACCCGCTGGTCCT	3-14-3	93.4	51
410771	2061	2080	ACCTGCCCCATGGGTGCTGG	5-10-5	NA	360
395181	2073	2092	AAACAGCTGCCAACCTGCCC	5-10-5	87.5	52
405975	2075	2094	CAAAACAGCTGCCAACCTGC	5-10-5	77.4	361
405976	2080	2099	TCCTGCAAAACAGCTGCCAA	5-10-5	81.2	362
405977	2082	2101	AGTCCTGCAAAACAGCTGCC	5-10-5	89.5	363
399992	2095	2114	GTGCTGACCACACAGTCCTG	3-14-3	92.6	130
405978	2105	2124	GGCCCCGAGTGTGCTGACCA	5-10-5	95.3	365
399904	2108	2127	GTAGGCCCCGAGTGTGCTGA	3-14-3	92.6	54
405979	2110	2129	GTGTAGGCCCCGAGTGTGCT	5-10-5	85.5	366
405980	2112	2131	CCGTGTAGGCCCCGAGTGTG	5-10-5	86.5	367
405981	2114	2133	ATCCGTGTAGGCCCCGAGTG	5-10-5	77.8	368
410741	2116	2135	CCATCCGTGTAGGCCCCGAG	5-10-5	78.4	369
405982	2118	2137	GGCCATCCGTGTAGGCCCCG	5-10-5	86.7	370
405983	2120	2139	GTGGCCATCCGTGTAGGCC	5-10-5	73.1	371
405984	2168	2187	CTGGAGCAGCTCAGCAGCTC	5-10-5	83.4	372
405985	2170	2189	AACTGGAGCAGCTCAGCAGC	5-10-5	50.7	373

405986	2175	2194	GGAGAAACTGGAGCAGCTCA	5-10-5	75.6	374
405987	2177	2196	CTGGAGAAACTGGAGCAGCT	5-10-5	88.0	375
410776	2245	2264	GTGCCAAGGTCCTCCACCTC	5-10-5	77.3	408
410777	2265	2284	TCAGCACAGGCGGCTTGTGG	5-10-5	40.0	409
410778	2295	2314	CCACGCACTGGTTGGGCTGA	5-10-5	52.7	410
399908	2355	2374	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	3-14-3	74.9	60
410713	2355	2374	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	2-13-5	84.9	60
395186	2355	2374	CTTTGCATTCCAGACCTGGG	5-10-5	93.7	60
410714	2356	2375	ACTTTGCATTCCAGACCTGG	2-13-5	82.4	411
410633	2356	2375	ACTTTGCATTCCAGACCTGG	3-14-3	83.8	411
410562	2356	2375	ACTTTGCATTCCAGACCTGG	5-10-5	87.3	411
410715	2357	2376	GACTTTGCATTCCAGACCTG	2-13-5	80.5	412
410634	2357	2376	GACTTTGCATTCCAGACCTG	3-14-3	81.8	412
405996	2357	2376	GACTTTGCATTCCAGACCTG	5-10-5	91.0	412
410563	2358	2377	TGACTTTGCATTCCAGACCT	5-10-5	75.4	413
410635	2358	2377	TGACTTTGCATTCCAGACCT	3-14-3	75.9	413
410716	2358	2377	TGACTTTGCATTCCAGACCT	2-13-5	88.3	413
410636	2359	2378	TTGACTTTGCATTCCAGACC	3-14-3	61.3	414
410564	2359	2378	TTGACTTTGCATTCCAGACC	5-10-5	71.3	414
410717	2359	2378	TTGACTTTGCATTCCAGACC	2-13-5	76.7	414
410718	2360	2379	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	2-13-5	55.8	61
399973	2360	2379	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	3-14-3	82.1	61
399817	2360	2379	CTTGACTTTGCATTCCAGAC	5-10-5	93.6	61
405997	2362	2381	TCCTTGACTTTGCATTCCAG	5-10-5	95.6	415
410779	2375	2394	CGGGATTCCATGCTCCTTGA	5-10-5	79.7	416
410780	2405	2424	GCAGGCCACGGTCACCTGCT	5-10-5	60.9	417
410781	2442	2461	GGAGGGCACTGCAGCCAGTC	5-10-5	66.0	418
410719	2560	2579	CAGATGGCAACGGCTGTCAC	2-13-5	61.0	419
410637	2560	2579	CAGATGGCAACGGCTGTCAC	3-14-3	66.0	419
410565	2560	2579	CAGATGGCAACGGCTGTCAC	5-10-5	71.6	419
410638	2561	2580	GCAGATGGCAACGGCTGTCA	3-14-3	71.9	420
410720	2561	2580	GCAGATGGCAACGGCTGTCA	2-13-5	75.1	420
410566	2561	2580	GCAGATGGCAACGGCTGTCA	5-10-5	77.7	420
410639	2562	2581	AGCAGATGGCAACGGCTGTC	3-14-3	67.7	421
410721	2562	2581	AGCAGATGGCAACGGCTGTC	2-13-5	68.8	421
410567	2562	2581	AGCAGATGGCAACGGCTGTC	5-10-5	72.1	421
410568	2563	2582	CAGCAGATGGCAACGGCTGT	5-10-5	54.2	422
410640	2563	2582	CAGCAGATGGCAACGGCTGT	3-14-3	57.7	422
410722	2563	2582	CAGCAGATGGCAACGGCTGT	2-13-5	59.2	422
410569	2564	2583	GCAGCAGATGGCAACGGCTG	5-10-5	57.7	423
410641	2564	2583	GCAGCAGATGGCAACGGCTG	3-14-3	66.1	423
410723	2564	2583	GCAGCAGATGGCAACGGCTG	2-13-5	81.1	423
399909	2565	2584	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	3-14-3	69.9	62
410724	2565	2584	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	2-13-5	87.4	62
395187	2565	2584	GGCAGCAGATGGCAACGGCT	5-10-5	92.7	62
410642	2566	2585	CGGCAGCAGATGGCAACGGC	3-14-3	70.4	424
410725	2566	2585	CGGCAGCAGATGGCAACGGC	2-13-5	75.6	424
410570	2566	2585	CGGCAGCAGATGGCAACGGC	5-10-5	78.3	424
410571	2567	2586	CCGGCAGCAGATGGCAACGG	5-10-5	52.8	425
410643	2567	2586	CCGGCAGCAGATGGCAACGG	3-14-3	59.8	425
410726	2567	2586	CCGGCAGCAGATGGCAACGG	2-13-5	69.8	425
410644	2568	2587	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	3-14-3	59.0	426
410727	2568	2587	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	2-13-5	68.3	426
405998	2568	2587	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	5-10-5	75.6	426
405988	2568	2587	TCCGGCAGCAGATGGCAACG	5-10-5	84.5	426
410572	2569	2588	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC	5-10-5	40.9	427
410728	2569	2588	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC	2-13-5	56.4	427
410645	2569	2588	CTCCGGCAGCAGATGGCAAC	3-14-3	70.2	427
410729	2570	2589	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA	2-13-5	67.7	428



410573	2570	2589	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA	5-10-5	71.8	428
410646	2570	2589	GCTCCGGCAGCAGATGGCAA	3-14-3	72.8	428
410782	2580	2599	CCAGGTGCCGGCTCCGGCAG	5-10-5	43.2	429
410783	2590	2609	GAGGCCTGCGCCAGGTGCCG	5-10-5	63.7	430
399819	2764	2783	CCCACTCAAGGGCCAGGCCA	5-10-5	93.4	65
399912	2852	2871	ATGCCCCACAGTGAGGGAGG	3-14-3	84.3	66
405893	3083	3102	ATGAGGGCCATCAGCACCTT	5-10-5	93.9	431
405894	3084	3103	GATGAGGGCCATCAGCACCT	5-10-5	93.9	432
405895	3085	3104	AGATGAGGGCCATCAGCAC	5-10-5	91.8	433
405896	3086	3105	GAGATGAGGGCCATCAGCAC	5-10-5	88.5	434
395194	3087	3106	GGAGATGAGGGCCATCAGCA	5-10-5	90.0	69
399916	3087	3106	GGAGATGAGGGCCATCAGCA	3-14-3	94.5	69
405897	3088	3107	TGGAGATGAGGGCCATCAGC	5-10-5	85.1	435
405898	3089	3108	CTGGAGATGAGGGCCATCAG	5-10-5	86.9	436
405899	3090	3109	GCTGGAGATGAGGGCCATCA	5-10-5	91.5	437
405900	3091	3110	AGCTGGAGATGAGGGCCATC	5-10-5	83.7	438
405901	3157	3176	GCTAGATGCCATCCAGAAAG	5-10-5	88.4	439
405902	3158	3177	GGCTAGATGCCATCCAGAAA	5-10-5	89.3	440
405903	3159	3178	TGGCTAGATGCCATCCAGAA	5-10-5	92.6	441
405904	3160	3179	CTGGCTAGATGCCATCCAGA	5-10-5	90.4	442
399821	3161	3180	TCTGGCTAGATGCCATCCAG	5-10-5	91.7	71
405905	3162	3181	CTCTGGCTAGATGCCATCCA	5-10-5	90.7	443
405906	3163	3182	CCTCTGGCTAGATGCCATCC	5-10-5	93.3	444
405907	3164	3183	GCCTCTGGCTAGATGCCATC	5-10-5	90.2	445
405908	3165	3184	AGCCTCTGGCTAGATGCCAT	5-10-5	83.3	446
399978	3243	3262	AGCCTGGCATAGAGCAGAGT	3-14-3	96.4	73

呈現 PCSK9 mRNA 含量之小於 30% 抑制的反義寡核苷酸用 "NA" 標記。

具有以下 ISIS 編號的反義寡核苷酸呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 80% 抑制：395163 號、第 395165 號、第 395166 號、第 395168 號、第 395181 號、第 395186 號、第 395187 號、第 395194 號、第 399798 號、第 399801 號、第 399804 號、第 399806 號、第 399817 號、第 399819 號、第 399821 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399891 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399912 號、第 399916 號、第 399935 號、第 399936 號、第 399954 號、第 399960 號、第 399962 號、第 399967 號、第 399968 號、第 399969 號、第 399973 號、第 399978 號、第 399992 號、第 405869 號、第 405870 號、第 405871 號、第 405872 號、第 405873 號、第 405874

號、第 405875 號、第 405876 號、第 405877 號、第 405878  
號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882  
號、第 405883 號、第 405884 號、第 405889 號、第 405890  
號、第 405891 號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895  
號、第 405896 號、第 405897 號、第 405898 號、第 405899  
號、第 405900 號、第 405901 號、第 405902 號、第 405903  
號、第 405904 號、第 405905 號、第 405906 號、第 405907  
號、第 405908 號、第 405909 號、第 405910 號、第 405911  
號、第 405913 號、第 405914 號、第 405915 號、第 405916  
號、第 405920 號、第 405921 號、第 405922 號、第 405940  
號、第 405941 號、第 405943 號、第 405944 號、第 405949  
號、第 405952 號、第 405953 號、第 405954 號、第 405955  
號、第 405956 號、第 405958 號、第 405959 號、第 405960  
號、第 405961 號、第 405973 號、第 405974 號、第 405976  
號、第 405977 號、第 405978 號、第 405979 號、第 405980  
號、第 405982 號、第 405984 號、第 405987 號、第 405988  
號、第 405996 號、第 405997 號、第 406026 號、第 406028  
號、第 406029 號、第 406030 號、第 406031 號、第 406032  
號、第 406033 號、第 406035 號、第 406036 號、第 406038  
號、第 406039 號、第 406040 號、第 406041 號、第 406042  
號、第 406043 號、第 406044 號、第 406045 號、第 410562  
號、第 410583 號、第 410589 號、第 410590 號、第 410591  
號、第 410592 號、第 410593 號、第 410595 號、第 410633  
號、第 410634 號、第 410658 號、第 410664 號、第 410666

號、第 410667 號、第 410668 號、第 410671 號、第 410677 號、第 410713 號、第 410714 號、第 410715 號、第 410716 號、第 410723 號、第 410724 號、第 410754 號、第 410757 號、第 410759 號、第 410760 號及第 410769 號。該等反義寡核苷酸所靶向之靶片段為活性靶片段。該等反義寡核苷酸所靶向之靶區域為活性靶區域。

ISIS 第 395165 號、第 395166 號、第 395168 號、第 395181 號、第 395186 號、第 395187 號、第 395194 號、第 399801 號、第 399817 號、第 399819 號、第 399821 號、第 399887 號、第 399888 號、第 399891 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399916 號、第 399936 號、第 399954 號、第 399962 號、第 399969 號、第 399978 號、第 399992 號、第 405869 號、第 405871 號、第 405872 號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876 號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881 號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 405890 號、第 405891 號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895 號、第 405896 號、第 405897 號、第 405898 號、第 405899 號、第 405901 號、第 405902 號、第 405903 號、第 405904 號、第 405905 號、第 405906 號、第 405907 號、第 405910 號、第 405911 號、第 405913 號、第 405914 號、第 405915 號、第 405916 號、第 405920 號、第 405921 號、第 405922 號、第 405941 號、第 405952 號、第 405953 號、第 405954 號、第 405955 號、第 405956 號、第 405959 號、第 405960 號、第 405961 號、第 405974

號、第 405977 號、第 405978 號、第 405979 號、第 405980  
號、第 405982 號、第 405987 號、第 405996 號、第 405997  
號、第 406028 號、第 406029 號、第 406030 號、第 406031  
號、第 406032 號、第 406033 號、第 406035 號、第 406038  
號、第 406039 號、第 406040 號、第 406041 號、第 406042  
號、第 406043 號、第 406044 號、第 406045 號、第 410562  
號、第 410583 號、第 410591 號、第 410592 號、第 410593  
號、第 410668 號、第 410677 號、第 410716 號、第 410724  
號、第 410757 號及第 410760 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量  
之至少 85% 抑制。

ISIS 第 395165 號、第 395166 號、第 395168 號、第 395186  
號、第 395187 號、第 395194 號、第 399801 號、第 399817  
號、第 399819 號、第 399821 號、第 399887 號、第 399888  
號、第 399891 號、第 399900 號、第 399904 號、第 399916  
號、第 399954 號、第 399969 號、第 399978 號、第 399992  
號、第 405873 號、第 405874 號、第 405875 號、第 405876  
號、第 405878 號、第 405879 號、第 405880 號、第 405881  
號、第 405882 號、第 405883 號、第 405884 號、第 405891  
號、第 405893 號、第 405894 號、第 405895 號、第 405899  
號、第 405903 號、第 405904 號、第 405905 號、第 405906  
號、第 405907 號、第 405910 號、第 405913 號、第 405914  
號、第 405916 號、第 405941 號、第 405953 號、第 405955  
號、第 405956 號、第 405959 號、第 405960 號、第 405978  
號、第 405996 號、第 405997 號、第 406028 號、第 406029

號、第 406030 號、第 406033 號、第 406035 號、第 406039 號、第 406040 號、第 406041 號、第 406042 號、第 406043 號、第 406044 號、第 410592 號、第 410668 號及第 410760 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 90% 抑制。

ISIS 第 395165 號、第 395166 號、第 399801 號、第 399978 號、第 405881 號、第 405891 號、第 405959 號、第 405978 號、第 405997 號、第 406030 號、第 406040 號、第 406041 號、第 406044 號及第 410760 號各自呈現 PCSK9 mRNA 含量之至少 95% 抑制。

#### **實例 4：劑量反應實驗：反義抑制 HepG2 細胞中之人類 PCSK9**

靶向 PCSK9 之反義寡核苷酸係以各種劑量、於 HepG2 細胞中加以測試。將細胞以每孔 10,000 個細胞之密度塗覆且用如表 19 及 20 中所示之 nM 濃度之反義寡核苷酸處理。處理約 24 小時後，將 RNA 自細胞中分離，且如本文中所述，藉由定量即時 PCR 量測 PCSK9 mRNA 含量。使用兩組不同的人類 PCSK9 引子探針量測 mRNA 含量。引子探針組 2740 之結果展示於表 19 中，且使用引子探針組 2823 所量測到的 mRNA 含量展示於表 20 中。PCSK9 mRNA 含量係根據如藉由 RIBOGREEN® 所量測之總 RNA 含量調整。結果係以相對於未處理過之對照細胞的 PCSK9 之抑制百分比形式呈現。如表 19 及 20 中所說明，PCSK9 mRNA 含量以劑量依賴性方式減少。

**表 19：HepG2 細胞中 PCSK9 之反義抑制，引子探針組 2740**

Isis編號	6.25 nM	12.5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM
399819	93	113	84	71	26	12
395185	81	64	50	35	24	13
399916	65	56	41	18	20	25
399907	68	66	42	26	30	25
399954	71	63	38	22	16	15
395165	71	67	47	29	21	10
399936	65	51	31	20	30	28
399793	61	57	44	31	39	15
399969	57	54	40	27	25	19
395152	75	58	58	49	24	28

**表 20：HepG2細胞中 PCSK9 之反義抑制，引子探針組 2823**

Isis編號	6.25 nM	12.5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM
399819	80	264	87	85	34	15
395185	86	66	57	45	29	22
399916	75	47	45	20	30	45
399907	67	72	47	29	31	32
399954	59	50	35	17	22	27
395165	74	54	41	37	26	22
399936	62	41	33	32	28	42
399793	62	51	38	36	44	27
399969	73	40	58	28	29	35
395152	78	53	64	49	22	35

### **實例 5：劑量反應實驗：反義抑制 HepB3 細胞中之人類 PCSK9**

靶向 PCSK9 之反義寡核苷酸係以各種劑量、於 HepB3 細胞中加以測試。將細胞以每孔 4,500 個細胞之密度塗覆且用如表 21 中所示之 nM 濃度之反義寡核苷酸處理。處理約 24 小時後，將 RNA 自細胞中分離，且如本文中所述，藉由定量即時 PCR 量測 PCSK9 mRNA 含量。使用兩組不同的人類 PCSK9 引子探針量測 mRNA 含量。引子探針組 2740 之結果展示於表 21 中。PCSK9 mRNA 含量係根據如藉由 RIBOGREEN® 所量測之總 RNA 含量調整。結果係以相對於

未處理過之對照細胞的PCSK9之抑制百分比形式呈現。如表 21 中所說明，PCSK9 mRNA 含量以劑量依賴性方式減少。

**表 21：HepB3細胞中PCSK9之反義抑制，引子探針組 2740**

Isis編號	2.78 nM	8.33 nM	25.0 nM	75.0 nM
399819	127.5	85.0	36.1	21.9
405891	133.7	111.4	40.2	27.2
406008	144.6	108.3	49.9	17.7
395186	124.4	106.4	42.2	30.7
395185	150.7	106.6	53.6	38.1
405994	141.9	101.2	49.3	30.8
405988	148.1	117.4	47.8	25.2
406033	138.1	109.9	62.4	35.3
395187	133.0	115.6	59.9	31.6
405995	124.1	109.2	57.8	42.9
406023	130.0	103.5	67.1	28.0
399900	131.2	95.7	81.1	30.9
301012	121.2	100.1	63.8	49.6
395165	113.2	86.9	41.6	13.3
405879	124.6	88.8	44.1	13.1
405991	100.6	101.4	95.9	41.0
405923	130.4	115.0	68.9	35.1
395152	143.8	98.6	61.3	59.0
405881	100.7	77.4	50.2	4.5
141923	131.4	131.9	144.0	167.3

#### 實例 6：劑量反應實驗：反義抑制希拉細胞(HeLa cells)中之人類 PCSK9

靶向PCSK9之反義寡核苷酸係以各種劑量、於希拉細胞中加以測試。將細胞以每孔 5,000 個細胞之密度塗覆且用如表 22 中所示之 nM 濃度之反義寡核苷酸處理。處理約 24 小時後，將 RNA 自細胞中分離，且如本文中所述，藉由定量即時 PCR 量測 PCSK9 mRNA 含量。使用兩組不同的人類 PCSK9 引子探針量測 mRNA 含量。引子探針組 2740 之結果展示於表 22 中。PCSK9 mRNA 含量係根據如藉由

RIBOGREEN®所量測之總RNA含量調整。結果係以相對於未處理過之對照細胞的PCSK9之抑制百分比形式呈現。如表22中所說明，PCSK9 mRNA含量以劑量依賴性方式減少。

**表22：希拉細胞中PCSK9之反義抑制，引子探針組2740**

Isis編號	2.963 nM	8.8889 nM	26.6667 nM	80.0 nM
399819	57	32	16	14
405891	57	46	17	18
406008	45	27	11	5.3
395186	40	28	11	6.6
395185	53	32	21	17
405994	48	34	20	13
405988	44	32	12	7.3
406033	61	42	25	12
395187	42	35	12	6.6
405995	54	39	21	15
406023	76	46	25	6.2
399900	85	48	23	6.4
301012	121	109	76	65
395165	61	30	10	2
405879	64	32	9.7	1
405991	64	35	24	10
405923	71	45	22	5
395152	73	34	13	3.1
405881	58	33	19	2.8
141923	122	118	131	140

#### 實例7：原代肝細胞中PCSK9之反義抑制

對靶向PCSK9之反義寡核苷酸測試反義抑制人類原代肝細胞中之PCSK9。人類原代肝細胞購自商業供應商且根據常規培養程序培養。將細胞用10 nM、25 nM、50 nM、150 nM或300 nM反義寡核苷酸處理24小時，之後分離RNA，且藉由如本文中所述之即時PCR量測PCSK9 mRNA。

於人類原代肝細胞中測試之反義寡核苷酸為 Isis



395152、395155、395165、395185、399819、399821、399916、399954、399978及399992。反義寡核苷酸以劑量依賴性方式抑制人類原代肝細胞中之PCSK9。

將猴原代肝細胞類似地用10 nM、25 nM、50 nM、150 nM或300 nM濃度之靶向PCSK9之反義寡核苷酸處理。於猴原代肝細胞中所測試之反義寡核苷酸為Isis 395152、395155、395165、395185、399819、399821、399916、399954、399978及399992。該等反義寡核苷酸中之每一者與猴PCSK9核酸完全互補。反義寡核苷酸以劑量依賴性方式抑制猴原代肝細胞中之PCSK9。

#### **實例8：原代肝細胞中PCSK9之其他反義抑制**

對靶向PCSK9之反義寡核苷酸測試反義抑制人類原代肝細胞中之PCSK9。人類原代肝細胞購自商業供應商且根據常規培養程序培養。將細胞用10 nM、25 nM、50 nM、150 nM或300 nM反義寡核苷酸處理24小時，之後分離RNA，且藉由如本文中所述之即時PCR量測PCSK9 mRNA。

於人類原代肝細胞中所測試的反義寡核苷酸為Isis 395165、395185、395186、395187、405879、405881、405891、405988、405994及406008。反義寡核苷酸如表23中所示以劑量依賴性方式抑制人類原代肝細胞中之PCSK9。

**表23：人類原代肝細胞中人類PCSK9 mRNA表現之劑量依賴性減少**

Isis編號	10 nM	25 nM	50 nM	150 nM	300 nM
395165	16.2	20.2	22.5	48.7	76
395185	15.7	25.5	52.6	42.9	74.5
395186	19.9	21	34.4	58.3	123.8
395187	21.1	17.4	29.7	43.5	98.7
405879	47.7	48.4	64.9	176.6	119.2
405881	79.3	22.3	49.5	115.3	222.4
405891	48.7	86.9	73.9	138.7	169.9
405988	43.8	43.9	67.8	105.4	85.2
405994	10.5	24.6	43.5	83.3	95.7
406008	32.4	41.7	116	101.7	155

### 實例 9：反義抑制犬原代肝細胞中之 PCSK9

對靶向 PCSK9 之反義寡核苷酸測試反義抑制人類犬原代肝細胞中之 PCSK9。人類犬原代肝細胞購自商業供應商且根據常規培養程序培養。將細胞用 10 nM、25 nM、50 nM、150 nM 或 300 nM 反義寡核苷酸處理 24 小時，之後分離 RNA，且藉由如本文中所述之即時 PCR 量測 PCSK9 mRNA。

於人類原代肝細胞中所測試的反義寡核苷酸為 Isis 395165、395185、395186、395187、405879、405881、405891、405988、405994 及 406008。反義寡核苷酸如表 24 中所示以劑量依賴性方式抑制人類原代肝細胞中之 PCSK9。

**表 24：犬原代肝細胞中之劑量依賴性 PCSK9 mRNA 的抑制**

Isis編號	10 nM	25 nM	50 nM	150 nM	300 nM
395165	36.3	29.9	14.9	8.6	3.2
395185	65.0	31.9	35.1	16.6	12.0
395186	65.8	42.3	21.6	23.3	16.7
395187	61.3	32.9	13.2	7.7	9.02
405879	24.3	21.9	7.7	7.1	3.0
405881	75.0	33.5	26.5	11.2	4.9
405891	52.4	24.8	11.2	10.8	6.7
405988	59.4	23.7	22.5	10.7	8.2
405994	64.8	52.7	22.2	7.9	6.5
406008	56.3	28.2	26.5	13.4	13.3

**實例10：活體外反義抑制小鼠PCSK9**

反義寡核苷酸設計成靶向鼠PCSK9，且評價其減少原代小鼠肝細胞中PCSK9 mRNA之能力。

將原代小鼠肝細胞用50 nM、150 nM或300 nM劑量之反義寡核苷酸處理24小時。RNA係使用QIAGEN® RNeasy分離套組分離且使用市購試劑(Invitrogen, Carlsbad, CA)使其經受定量即時PCR。PCSK9 mRNA含量係使用小鼠PCSK9引子探針組量測，且歸一化為G3PDH mRNA含量及/或RIBOGREEN®含量。

ISIS 394814(GAGCAACTTCGGAGGCAGC，SEQ ID NO：456)經鑑定為小鼠PCSK9之強抑制劑。用原代小鼠肝細胞培育24小時後，ISIS 394814在25 nM之濃度下使PCSK9 mRNA含量減少50%(亦即25 nM之IC<sub>50</sub>)。觀測到對所培養之細胞存活力無影響。

**實例11：高脂肪饋食小鼠的高脂血症之動物模型中PCSK9之反義抑制****治療**

通常使用饋食高脂肪膳食之C57BL/6小鼠作為高脂血症之動物模型以及動脈粥樣硬化症之動物模型。因此，為評價PCSK9反義抑制在活體內對血清脂質含量的影響，在饋食高脂肪膳食之C57BL/6小鼠中對ISIS 394814進行評價。自Jackson Laboratory獲得4-5週齡C57BL/6小鼠，且以由60%脂肪組成之膳食供養。5隻小鼠之治療組各係如下：ISIS 394814治療組；生理鹽水治療對照組；及與任何已知

基因序列不互補之寡核苷酸(ISIS 141923)治療對照組。寡核苷酸或生理鹽水係腹膜內投與6週時間，每週兩次；寡核苷酸劑量為50 mg/kg。治療期之後，收集全血用於分析血清參數，且收集全肝用於RNA分析、蛋白質分析及組織學評價。統計分析包括對實驗樣本(ISIS 394814)與對照樣本(生理鹽水或對照寡核苷酸)進行非參數性雙尾t-檢定比較。

#### RNA 分析

分離肝RNA用於PCSK9、LDL-受體及脂蛋白元B mRNA含量之即時PCR分析。用ISIS 394814治療使得PCSK9 mRNA含量降低92%，而經ISIS 141923治療或經生理鹽水治療之小鼠中之PCSK9 mRNA含量未觀測到明顯降低。PCSK9表現之反義抑制對肝LDL-受體或肝脂蛋白元B mRNA含量的影響不明顯。

#### 蛋白質分析

執行免疫墨點法以評價PCSK9反義抑制對LDL-受體蛋白質及脂蛋白元B含量的影響。使自小鼠肝中所分離之蛋白質經受電泳，轉移至聚偏二氟乙烯膜上，且隨後用抗小鼠LDL-受體抗體及清道夫受體B1(SR-B1)抗體探測。使小鼠血漿類似地經受電泳，且使用抗小鼠脂蛋白元B抗體經受免疫墨點法。使用與過氧化酶共軛之第二抗體偵測第一抗體。使用ECL外加西方墨點偵測套組(Amersham Biosciences, UK)顯現蛋白質帶，且使用ImageQuant™分析軟體(MolecularDynamics, Santa Clara, CA)量化。

儘管 LDL-受體 mRNA 含量不受明顯影響，但 PCSK9 之反義抑制使得肝 LDL-受體蛋白質之含量相對於 141923 治療對照組增加約 2 倍。未觀測到 SR-B1 蛋白質變化。此外，相對於 141923 治療對照組，血清 apoB-100 含量明顯降低 50%。相對於 141923 治療對照組，血清 apoB-48 含量明顯增加約 3 倍。相對於 141923 治療對照組，未觀測到 apoA-I 蛋白質有明顯變化。

亦量測 RNA 編輯酶 apobec-1 之 mRNA 含量。Apobec-1 係鼠肝及鼠腸中產生 apoB-48 之 RNA 編輯的原因。人類 apobec-1 僅受表現於腸細胞中，因此該等細胞為人類中 apoB-48 之來源。PCSK9 之反義抑制使得鼠肝 apobec-1 mRNA 含量與生理鹽水治療對照組相比增加約 2.7 倍。

#### 血清脂質分析

總膽固醇、LDL-C、HDL-C、游離膽固醇、三酸甘油酯、葡萄糖、酮類、轉胺酶及磷脂之血漿濃度係使用自動臨床化學分析儀(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)量測。血清脂蛋白及膽固醇分布量測係使用 Beckman System Gold 126 HPLC 系統、507e 製冷自動取樣器、126 光電二極體陣列偵測器(Beckman Instruments, Fullerton, CA)及 Superose 6 HR 10/30 管柱(Pfizer, Chicago, IL)、如 Crooke 等人(>Lipid Res., 2005, 46, 872-884)所述加以執行。HDL、LDL 及 VLDL 溶離份係以 505 nm 波長量測且用膽固醇校準套組(Sigma)核實。

投與 ISIS 394814 使得總膽固醇(生理鹽水：183

mg/dL $\pm$ 18；ISIS 141923：194 mg/dL $\pm$ 14；ISIS 394814：87 mg/dL $\pm$ 19， $p<0.005$ )減少52%，且使得LDL-C(生理鹽水：22 mg/dL $\pm$ 4；ISIS 141923：25 mg/dL $\pm$ 2；ISIS 394814：14 mg/dL $\pm$ 2， $p<0.005$ )降低36%。血清游離膽固醇減少25%(生理鹽水：41 mg/dL $\pm$ 10；ISIS 141923：58 mg/dL $\pm$ 3；ISIS 394814：31 mg/dL $\pm$ 5， $p<0.005$ )，且磷脂減少54%(生理鹽水：354 mg/dL $\pm$ 29；ISIS 141923：383 mg/dL $\pm$ 21；ISIS 394814：169 mg/dL $\pm$ 35， $p<0.0001$ )。HDL-C亦減少約54%(生理鹽水：183 mg/dL $\pm$ 18；ISIS 141923：194 mg/dL $\pm$ 14；ISIS 394814：87 mg/dL $\pm$ 19； $p<0.0001$ )。HPLC分布證明LDL及HDL脂質類別減少。

#### 肝三酸甘油酯分析

肝三酸甘油酯含量係根據常規實驗程序(例如根據Desai等人, Diabetes, 2001, 50:2287-2295所述之程序)量測。

反義抑制PCSK9 6週使肝三酸甘油酯含量相對於生理鹽水對照組減少約65%( $p=0.01$ )。未觀測到141923治療後肝三酸甘油酯含量之統計上顯著之變化。

因此，一實施例為經由投與靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸來降低LDL-C含量的方法。另一實施例包括經由投與靶向PCSK9核酸之反義寡核苷酸來降低總膽固醇的方法。另一實施例為藉由投與靶向PCSK9靶核酸之反義寡核苷酸來降低肝三酸甘油酯。

#### 實例12：LDL-R不足/apoB-100動物中PCSK9之反義抑制

LDL-受體(LDL-R)不足/apoB-100動物不表現LDL-R基因

而僅表現apoB之apoB-100形式。將PCSK9反義寡核苷酸投與LDL-R不足/apoB-100小鼠，以評價PCSK9之反義抑制在缺乏LDL-R之情況下之影響。將4-5週齡小鼠以標準小鼠膳食供養。5隻小鼠之治療組各係如下：ISIS 394814治療組；生理鹽水治療對照組；及與任何已知基因序列不互補之寡核苷酸(ISIS 141923)治療對照組。腹膜內投與寡核苷酸或生理鹽水6週時間，每週兩次；寡核苷酸劑量為50 mg/kg(總共100 mg/kg/wk)。如C57Bl/6研究所述，執行肝mRNA之即時PCR及血清分析。

PCSK9之反義抑制相對於生理鹽水對照組使肝PCSK9 mRNA減少約90%。然而，未觀測到血清膽固醇減少。在該等小鼠中，肝三酸甘油酯含量不受PCSK9之反義抑制之影響。觀測到肝apobec1 mRNA含量增加80%(相對於生理鹽水對照組)。該等數據說明，經由PCSK9反義抑制減少膽固醇及肝三酸甘油酯需要功能性LDL-R。

### 實例13：反義抑制小鼠原代肝細胞中之PCSK9

對靶向PCSK9之反義寡核苷酸測試反義抑制小鼠原代肝細胞中之PCSK9。小鼠原代肝細胞購自商業供應商且根據常規培養程序培養。將細胞用6.25 nM、12.5 nM、25 nM、50 nM、100 nM或200 nM反義寡核苷酸處理24小時，之後分離RNA，且藉由如本文中所述之即時PCR量測PCSK9 mRNA。

於人類原代肝細胞中所測試的反義寡核苷酸為Isis 395165、395185、395186、395187、405879、405881、

405891、405988、405994及406008。反義寡核苷酸如表25  
 中所示以劑量依賴性方式抑制人類原代肝細胞中之  
 PCSK9。

**表25：小鼠原代肝細胞中之劑量依賴性PCSK9 mRNA抑制**

ISIS編號	6.25 nM	12.5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM
395165	95.2	94.9	81.7	66.3	57.5	29.9
395185	109.2	100	90.5	81.2	64.7	35.8
395186	101.9	91.5	77.8	59.1	39.5	13.7
395187	102.4	96.1	83.9	66.4	40	15.3
405879	107.3	97.5	87.8	76.6	63	43.1
405881	104.8	102.1	98.1	84.9	68.7	48.9
405891	104.9	103.3	101.5	88.9	79.6	49.5
405988	97.3	101.1	91.7	82.3	61.2	34.8
405994	110.2	101	111.6	94.4	80.1	57.7
406008	99.5	91.3	83.9	73.7	61.8	39.4
157700	97.8	98.3	96.2	94.3	83.2	76.4
141923	84.3	80	79.9	77.3	98.8	64.2



## 五、中文發明摘要：

本文中揭示用於減少具有高LDL-C之個體中之LDL-C的反義化合物及方法。本發明另外揭示用於治療高膽固醇血症或用於治療或預防動脈粥樣硬化症之反義化合物及方法。本發明進一步揭示用於降低冠心病風險之反義化合物及方法。該等方法包括將靶向PCSK9核酸之反義化合物投與需要治療之個體中。所投反義化合物包括間隙聚合體反義寡核苷酸。

## 六、英文發明摘要：

Disclosed herein are antisense compounds and methods for decreasing LDL-C in an individual having elevated LDL-C. Additionally disclosed are antisense compounds and methods for treating hypercholesterolemia, or alternatively for treating or preventing atherosclerosis. Further disclosed are antisense compounds and methods for decreasing coronary heart disease risk. Such methods include administering to an individual in need of treatment an antisense compound targeted to a PCSK9 nucleic acid. The antisense compounds administered include gapmer antisense oligonucleotides.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種包含經修飾之寡核苷酸的化合物，該經修飾之寡核苷酸由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含由至少8個與SEQ ID NO:1下示位置等長之部分互補之鄰接核鹼基組成之部分：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-996、977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-1371、1354-1377、1380-1406、1389-1416、1400-1426、1409-1434、1465-1491、1465-1602、1474-1499、1482-1519、1513-1540、1523-1549、1526-1602、1526-1624、1532-1558、1541-1568、1552-1579、1560-1587、1561-

1589 、 1564-1591 、 1565-1592 、 1566-1592 、 1567-1592 、 1570-1597 、 1571-1599 、 1605-1706 、 1628-1706 、 1640-1666 、 1672-1698 、 1681-1706 、 1735-1761 、 1735-1765 、 1740-1765 、 1849-1876 、 1849-1879 、 1850-1877 、 1851-1877 、 1852-1878 、 1852-1879 、 1853-1879 、 1854-1879 、 1905-1955 、 1915-1942 、 1916-1943 、 1917-1944 、 1918-1945 、 1919-1946 、 1920-1939 、 1920-1947 、 1921-1948 、 1922-1949 、 1923-1950 、 1924-1951 、 1925-1952 、 1926-1952 、 1927-1952 、 1928-1955 、 1962-2059 、 2040-2126 、 2100-2126 、 2100-2139 、 2100-2206 、 2101-2126 、 2305-2332 、 2305-2354 、 2306-2333 、 2307-2334 、 2308-2334 、 2309-2334 、 2310-2334 、 2410-2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-3252 、 3227-3456 、 3472-3496 或 3543-3569 ， 且 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 之 核 鹼 基 序 列 與 SEQ ID NO: 1 為 至 少 90% 互 補 。

2. 如 請 求 項 1 之 化 合 物 ， 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 與 SEQ ID NO: 1 為 至 少 95% 互 補 。
3. 如 請 求 項 2 之 化 合 物 ， 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 與 SEQ ID NO: 1 為 100% 互 補 。
4. 如 請 求 項 1 之 化 合 物 ， 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 僅 在 SEQ

ID NO: 1下示位置內與之雜交：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-996、977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-1371、1354-1377、1380-1406、1389-1416、1400-1426、1409-1434、1465-1491、1465-1602、1474-1499、1482-1519、1513-1540、1523-1549、1526-1602、1526-1624、1532-1558、1541-1568、1552-1579、1560-1587、1561-1589、1564-1591、1565-1592、1566-1592、1567-1592、1570-1597、1571-1599、1605-1706、1628-1706、1640-1666、1672-1698、1681-1706、1735-1761、1735-1765、1740-1765、1849-1876、1849-

1879 、 1850-1877 、 1851-1877 、 1852-1878 、 1852-1879 、 1853-1879 、 1854-1879 、 1905-1955 、 1915-1942 、 1916-1943 、 1917-1944 、 1918-1945 、 1919-1946 、 1920-1939 、 1920-1947 、 1921-1948 、 1922-1949 、 1923-1950 、 1924-1951 、 1925-1952 、 1926-1952 、 1927-1952 、 1928-1955 、 1962-2059 、 2040-2126 、 2100-2126 、 2100-2139 、 2100-2206 、 2101-2126 、 2305-2332 、 2305-2354 、 2306-2333 、 2307-2334 、 2308-2334 、 2309-2334 、 2310-2334 、 2410-2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-3252 、 3227-3456 、 3472-3496 或 3543-3569 ， 且該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 1 為至少 90% 互補。

5. 如請求項 2 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在 SEQ ID NO: 1 下示位置內與之雜交：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-

1023 、 970-1064 、 970-1117 、 970-996 、 977-1004 、 985-  
1011 、 989-1016 、 992-1019 、 997-1024 、 997-1024 、 998-  
1025 、 999-1026 、 1000-1027 、 1001-1028 、 1002-1029 、  
1003-1029 、 1004-1029 、 1005-1029 、 1006-1029 、 1007-  
1034 、 1036-1061 、 1045-1072 、 1076-1096 、 1088-1115 、  
1098-1123 、 1200-1251 、 1210-1237 、 1219-1245 、 1228-  
1251 、 1273-1444 、 1295-1316 、 1318-1345 、 1328-  
1354 、 1337-1361 、 1344-1371 、 1354-1377 、 1380-  
1406 、 1389-1416 、 1400-1426 、 1409-1434 、 1465-  
1491 、 1465-1602 、 1474-1499 、 1482-1519 、 1513-  
1540 、 1523-1549 、 1526-1602 、 1526-1624 、 1532-  
1558 、 1541-1568 、 1552-1579 、 1560-1587 、 1561-  
1589 、 1564-1591 、 1565-1592 、 1566-1592 、 1567-  
1592 、 1570-1597 、 1571-1599 、 1605-1706 、 1628-  
1706 、 1640-1666 、 1672-1698 、 1681-1706 、 1735-  
1761 、 1735-1765 、 1740-1765 、 1849-1876 、 1849-  
1879 、 1850-1877 、 1851-1877 、 1852-1878 、 1852-  
1879 、 1853-1879 、 1854-1879 、 1905-1955 、 1915-  
1942 、 1916-1943 、 1917-1944 、 1918-1945 、 1919-  
1946 、 1920-1939 、 1920-1947 、 1921-1948 、 1922-  
1949 、 1923-1950 、 1924-1951 、 1925-1952 、 1926-  
1952 、 1927-1952 、 1928-1955 、 1962-2059 、 2040-  
2126 、 2100-2126 、 2100-2139 、 2100-2206 、 2101-  
2126 、 2305-2332 、 2305-2354 、 2306-2333 、 2307-

2334 、 2308-2334 、 2309-2334 、 2310-2334 、 2410-2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-3252 、 3227-3456 、 3472-3496 或 3543-3569 ， 且 其 中 該 經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 1 為至少 90% 互補。

6. 如請求項3之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在 SEQ ID NO: 1 下示位置內與之雜交：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-996、977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-1371、1354-1377、1380-

1406 、 1389-1416 、 1400-1426 、 1409-1434 、 1465-  
1491 、 1465-1602 、 1474-1499 、 1482-1519 、 1513-  
1540 、 1523-1549 、 1526-1602 、 1526-1624 、 1532-  
1558 、 1541-1568 、 1552-1579 、 1560-1587 、 1561-  
1589 、 1564-1591 、 1565-1592 、 1566-1592 、 1567-  
1592 、 1570-1597 、 1571-1599 、 1605-1706 、 1628-  
1706 、 1640-1666 、 1672-1698 、 1681-1706 、 1735-  
1761 、 1735-1765 、 1740-1765 、 1849-1876 、 1849-  
1879 、 1850-1877 、 1851-1877 、 1852-1878 、 1852-  
1879 、 1853-1879 、 1854-1879 、 1905-1955 、 1915-  
1942 、 1916-1943 、 1917-1944 、 1918-1945 、 1919-  
1946 、 1920-1939 、 1920-1947 、 1921-1948 、 1922-  
1949 、 1923-1950 、 1924-1951 、 1925-1952 、 1926-  
1952 、 1927-1952 、 1928-1955 、 1962-2059 、 2040-  
2126 、 2100-2126 、 2100-2139 、 2100-2206 、 2101-  
2126 、 2305-2332 、 2305-2354 、 2306-2333 、 2307-  
2334 、 2308-2334 、 2309-2334 、 2310-2334 、 2410-  
2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-  
2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-  
2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-  
3252 、 3227-3456 、 3472-3496 或 3543-3569 ， 且 其 中 該 經  
修 飾 之 寡 核 苷 酸 之 核 鹼 基 序 列 與 SEQ ID NO: 1 為 至 少  
90% 互 補 。

7. 一 種 包 含 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 的 化 合 物 ， 該 經 修 飾 之 寡 核



苷酸由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含由至少8個與SEQ ID NO: 1下示位置等長之部分完全互補之鄰接核鹼基組成之部分：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-996、977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-1371、1354-1377、1380-1406、1389-1416、1400-1426、1409-1434、1465-1491、1465-1602、1474-1499、1482-1519、1513-1540、1523-1549、1526-1602、1526-1624、1532-1558、1541-1568、1552-1579、1560-1587、1561-1589、1564-1591、1565-1592、1566-1592、1567-1592、1570-1597、1571-1599、1605-1706、1628-

1706 、 1640-1666 、 1672-1698 、 1681-1706 、 1735-1761 、 1735-1765 、 1740-1765 、 1849-1876 、 1849-1879 、 1850-1877 、 1851-1877 、 1852-1878 、 1852-1879 、 1853-1879 、 1854-1879 、 1905-1955 、 1915-1942 、 1916-1943 、 1917-1944 、 1918-1945 、 1919-1946 、 1920-1939 、 1920-1947 、 1921-1948 、 1922-1949 、 1923-1950 、 1924-1951 、 1925-1952 、 1926-1952 、 1927-1952 、 1928-1955 、 1962-2059 、 2040-2126 、 2100-2126 、 2100-2139 、 2100-2206 、 2101-2126 、 2305-2332 、 2305-2354 、 2306-2333 、 2307-2334 、 2308-2334 、 2309-2334 、 2310-2334 、 2410-2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-3252、3227-3456、3472-3496或3543-3569，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與SEQ ID NO: 1為至少90%互補。

8. 如請求項7之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸與SEQ ID NO: 1為至少95%互補。
9. 如請求項7之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸與SEQ ID NO: 1為100%互補。
10. 如請求項7之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在SEQ ID NO: 1下示位置內與之雜交：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、

591-704 、 591-743 、 595-622 、 600-626 、 600-639 、 600-670 、 601-628 、 602-628 、 603-630 、 611-636 、 620-647 、 638-665 、 648-674 、 657-684 、 705-743 、 782-810 、 821-859 、 835-859 、 835-917 、 835-942 、 860-887 、 860-899 、 860-909 、 860-917 、 869-895 、 878-905 、 888-909 、 923-952 、 960-1034 、 960-1173 、 960-986 、 967-991 、 970-1023 、 970-1064 、 970-1117 、 970-996 、 977-1004 、 985-1011 、 989-1016 、 992-1019 、 997-1024 、 997-1024 、 998-1025 、 999-1026 、 1000-1027 、 1001-1028 、 1002-1029 、 1003-1029 、 1004-1029 、 1005-1029 、 1006-1029 、 1007-1034 、 1036-1061 、 1045-1072 、 1076-1096 、 1088-1115 、 1098-1123 、 1200-1251 、 1210-1237 、 1219-1245 、 1228-1251 、 1273-1444 、 1295-1316 、 1318-1345 、 1328-1354 、 1337-1361 、 1344-1371 、 1354-1377 、 1380-1406 、 1389-1416 、 1400-1426 、 1409-1434 、 1465-1491 、 1465-1602 、 1474-1499 、 1482-1519 、 1513-1540 、 1523-1549 、 1526-1602 、 1526-1624 、 1532-1558 、 1541-1568 、 1552-1579 、 1560-1587 、 1561-1589 、 1564-1591 、 1565-1592 、 1566-1592 、 1567-1592 、 1570-1597 、 1571-1599 、 1605-1706 、 1628-1706 、 1640-1666 、 1672-1698 、 1681-1706 、 1735-1761 、 1735-1765 、 1740-1765 、 1849-1876 、 1849-1879 、 1850-1877 、 1851-1877 、 1852-1878 、 1852-1879 、 1853-1879 、 1854-1879 、 1905-1955 、 1915-

1942 、 1916-1943 、 1917-1944 、 1918-1945 、 1919-1946 、 1920-1939 、 1920-1947 、 1921-1948 、 1922-1949 、 1923-1950 、 1924-1951 、 1925-1952 、 1926-1952 、 1927-1952 、 1928-1955 、 1962-2059 、 2040-2126 、 2100-2126 、 2100-2139 、 2100-2206 、 2101-2126 、 2305-2332 、 2305-2354 、 2306-2333 、 2307-2334 、 2308-2334 、 2309-2334 、 2310-2334 、 2410-2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-3252 、 3227-3456 、 3472-3496 或 3543-3569 ， 且 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 之 核 鹼 基 序 列 與 SEQ ID NO: 1 為 至 少 90% 互 補 。

11. 如 請 求 項 8 之 化 合 物 ， 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 僅 在 SEQ ID NO: 1 下 示 位 置 內 與 之 雜 交 ： 294-317 、 406-440 、 406-526 、 410-436 、 410-499 、 446-526 、 545-581 、 591-619 、 591-704 、 591-743 、 595-622 、 600-626 、 600-639 、 600-670 、 601-628 、 602-628 、 603-630 、 611-636 、 620-647 、 638-665 、 648-674 、 657-684 、 705-743 、 782-810 、 821-859 、 835-859 、 835-917 、 835-942 、 860-887 、 860-899 、 860-909 、 860-917 、 869-895 、 878-905 、 888-909 、 923-952 、 960-1034 、 960-1173 、 960-986 、 967-991 、 970-1023 、 970-1064 、 970-1117 、 970-996 、 977-1004 、 985-1011 、 989-1016 、 992-1019 、 997-1024 、 997-1024 、 998-

1025 、 999-1026 、 1000-1027 、 1001-1028 、 1002-1029 、  
1003-1029 、 1004-1029 、 1005-1029 、 1006-1029 、 1007-  
1034 、 1036-1061 、 1045-1072 、 1076-1096 、 1088-1115 、  
1098-1123 、 1200-1251 、 1210-1237 、 1219-1245 、 1228-  
1251 、 1273-1444 、 1295-1316 、 1318-1345 、 1328-  
1354 、 1337-1361 、 1344-1371 、 1354-1377 、 1380-  
1406 、 1389-1416 、 1400-1426 、 1409-1434 、 1465-  
1491 、 1465-1602 、 1474-1499 、 1482-1519 、 1513-  
1540 、 1523-1549 、 1526-1602 、 1526-1624 、 1532-  
1558 、 1541-1568 、 1552-1579 、 1560-1587 、 1561-  
1589 、 1564-1591 、 1565-1592 、 1566-1592 、 1567-  
1592 、 1570-1597 、 1571-1599 、 1605-1706 、 1628-  
1706 、 1640-1666 、 1672-1698 、 1681-1706 、 1735-  
1761 、 1735-1765 、 1740-1765 、 1849-1876 、 1849-  
1879 、 1850-1877 、 1851-1877 、 1852-1878 、 1852-  
1879 、 1853-1879 、 1854-1879 、 1905-1955 、 1915-  
1942 、 1916-1943 、 1917-1944 、 1918-1945 、 1919-  
1946 、 1920-1939 、 1920-1947 、 1921-1948 、 1922-  
1949 、 1923-1950 、 1924-1951 、 1925-1952 、 1926-  
1952 、 1927-1952 、 1928-1955 、 1962-2059 、 2040-  
2126 、 2100-2126 、 2100-2139 、 2100-2206 、 2101-  
2126 、 2305-2332 、 2305-2354 、 2306-2333 、 2307-  
2334 、 2308-2334 、 2309-2334 、 2310-2334 、 2410-  
2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-

2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-3252 、 3227-3456 、 3472-3496 或 3543-3569 ， 且 其 中 該 經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 1 為至少 90% 互補。

12. 如請求項 9 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在 SEQ ID NO: 1 下示位置內與之雜交：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-996、977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-1371、1354-1377、1380-1406、1389-1416、1400-1426、1409-1434、1465-1491、1465-1602、1474-1499、1482-1519、1513-

1540 、 1523-1549 、 1526-1602 、 1526-1624 、 1532-  
1558 、 1541-1568 、 1552-1579 、 1560-1587 、 1561-  
1589 、 1564-1591 、 1565-1592 、 1566-1592 、 1567-  
1592 、 1570-1597 、 1571-1599 、 1605-1706 、 1628-  
1706 、 1640-1666 、 1672-1698 、 1681-1706 、 1735-  
1761 、 1735-1765 、 1740-1765 、 1849-1876 、 1849-  
1879 、 1850-1877 、 1851-1877 、 1852-1878 、 1852-  
1879 、 1853-1879 、 1854-1879 、 1905-1955 、 1915-  
1942 、 1916-1943 、 1917-1944 、 1918-1945 、 1919-  
1946 、 1920-1939 、 1920-1947 、 1921-1948 、 1922-  
1949 、 1923-1950 、 1924-1951 、 1925-1952 、 1926-  
1952 、 1927-1952 、 1928-1955 、 1962-2059 、 2040-  
2126 、 2100-2126 、 2100-2139 、 2100-2206 、 2101-  
2126 、 2305-2332 、 2305-2354 、 2306-2333 、 2307-  
2334 、 2308-2334 、 2309-2334 、 2310-2334 、 2410-  
2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-  
2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-  
2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-  
3252 、 3227-3456 、 3472-3496 或 3543-3569 ， 且 其 中 該 經  
修 飾 之 寡 核 苷 酸 之 核 鹼 基 序 列 與 SEQ ID NO: 1 為 至 少  
90% 互 補 。

13. 如 請 求 項 1 之 化 合 物 ， 其 係 由 單 股 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 組  
成 。

14. 如 請 求 項 13 之 化 合 物 ， 其 中 至 少 一 個 核 苷 間 鍵 結 為 硫 代

磷酸酯核苷間鍵結。

15. 如請求項1之化合物，其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。
16. 如請求項15之化合物，其中至少一個核苷包含經修飾之糖。
17. 如請求項16之化合物，其中至少一個經修飾之糖為雙環糖。
18. 如請求項17之化合物，其中至少一個經修飾之糖包含2'-O-甲氧基乙基。
19. 如請求項15之化合物，其中至少一個核苷包含經修飾之核鹼基。
20. 如請求項19之化合物，其中該經修飾之核鹼基為5-甲基胞嘧啶。
21. 如請求項1之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含：
  - 由鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；
  - 由鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及
  - 由鍵聯核苷組成的3'側翼片段；其中該間隙片段位於該5'側翼片段與該3'側翼片段之間，且其中各側翼片段中之各核苷包含經修飾之糖。
22. 如請求項21之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含：
  - 由十個鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；
  - 由五個鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及
  - 由五個鍵聯核苷組成的3'側翼片段；其中該間隙片段位於該5'側翼片段與該3'側翼片段之



間，其中各側翼片段中之各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖；且其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵結。

23. 如請求項21之反義化合物，其中該反義化合物為由以下片段組成的嵌合型寡核苷酸：

由10至18個鍵聯2'-去氧核苷組成的間隙片段；

由1至5個鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及

由1至5個鍵聯核苷組成的3'側翼片段；

其中該5'側翼片段中之各核苷為經糖修飾之核苷，該3'側翼片段中之各核苷為經糖修飾之核苷，且各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

24. 如請求項2之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸係由20個鍵聯核苷組成。

25. 一種包含經修飾之寡核苷酸或其鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的組合物，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含選自SEQ ID NO:1下示位置核鹼基序列之至少8個鄰接核鹼基：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-

996、977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-1371、1354-1377、1380-1406、1389-1416、1400-1426、1409-1434、1465-1491、1465-1602、1474-1499、1482-1519、1513-1540、1523-1549、1526-1602、1526-1624、1532-1558、1541-1568、1552-1579、1560-1587、1561-1589、1564-1591、1565-1592、1566-1592、1567-1592、1570-1597、1571-1599、1605-1706、1628-1706、1640-1666、1672-1698、1681-1706、1735-1761、1735-1765、1740-1765、1849-1876、1849-1879、1850-1877、1851-1877、1852-1878、1852-1879、1853-1879、1854-1879、1905-1955、1915-1942、1916-1943、1917-1944、1918-1945、1919-1946、1920-1939、1920-1947、1921-1948、1922-1949、1923-1950、1924-1951、1925-1952、1926-1952、1927-1952、1928-1955、1962-2059、2040-2126、2100-2126、2100-2139、2100-2206、2101-2126、2305-2332、2305-2354、2306-2333、2307-2334、2308-2334、2309-

2334 、 2310-2334 、 2410-2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-3252 、 3227-3456 、 3472-3496 及 3543-3569 。

26. 如請求項25之組合物，其中該經修飾之寡核苷酸為單股寡核苷酸。

27. 如請求項25之組合物，其中該經修飾之寡核苷酸係由20個鍵聯核苷組成。

28. 一種包含將經修飾之寡核苷酸投與動物的方法，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含由至少8個與SEQ ID NO:1下示位置等長之部分互補之鄰接核鹼基組成之部分：SEQ ID NO: 1之294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-996、977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-

1029 、 1006-1029 、 1007-1034 、 1036-1061 、 1045-  
1072 、 1076-1096 、 1088-1115 、 1098-1123 、 1200-1251 、  
1210-1237 、 1219-1245 、 1228-1251 、 1273-1444 、 1295-  
1316 、 1318-1345 、 1328-1354 、 1337-1361 、 1344-  
1371 、 1354-1377 、 1380-1406 、 1389-1416 、 1400-  
1426 、 1409-1434 、 1465-1491 、 1465-1602 、 1474-  
1499 、 1482-1519 、 1513-1540 、 1523-1549 、 1526-  
1602 、 1526-1624 、 1532-1558 、 1541-1568 、 1552-  
1579 、 1560-1587 、 1561-1589 、 1564-1591 、 1565-  
1592 、 1566-1592 、 1567-1592 、 1570-1597 、 1571-  
1599 、 1605-1706 、 1628-1706 、 1640-1666 、 1672-  
1698 、 1681-1706 、 1735-1761 、 1735-1765 、 1740-  
1765 、 1849-1876 、 1849-1879 、 1850-1877 、 1851-  
1877 、 1852-1878 、 1852-1879 、 1853-1879 、 1854-  
1879 、 1905-1955 、 1915-1942 、 1916-1943 、 1917-  
1944 、 1918-1945 、 1919-1946 、 1920-1939 、 1920-  
1947 、 1921-1948 、 1922-1949 、 1923-1950 、 1924-  
1951 、 1925-1952 、 1926-1952 、 1927-1952 、 1928-  
1955 、 1962-2059 、 2040-2126 、 2100-2126 、 2100-  
2139 、 2100-2206 、 2101-2126 、 2305-2332 、 2305-  
2354 、 2306-2333 、 2307-2334 、 2308-2334 、 2309-  
2334 、 2310-2334 、 2410-2434 、 2504-2528 、 2509-  
2528 、 2582-2625 、 2606-2668 、 2828-2855 、 2832-  
2851 、 2900-2927 、 2900-2929 、 2902-2927 、 2983-

3007、2983-3013、3227-3252、3227-3456、3472-3496或3543-3569，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與SEQ ID NO: 1為至少90%互補。

29. 如請求項28之方法，其中該動物為人類。

30. 如請求項29之方法，其中投與該化合物可減緩以下病症之進展且/或改善以下病症：高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病、早期發作型冠心病、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症，或改善心血管結果或其任何組合。

31. 如請求項28之方法，其包含將該化合物與至少另一療法共投與。

32. 如請求項31之方法，其中該化合物與該另一療法可伴隨投與。

33. 如請求項31之方法，其中該化合物與該另一療法係在相同調配物中投與。

34. 如請求項31之方法，其中該另一療法為降脂療法。

35. 如請求項34之方法，其中該降脂療法為治療性生活方式變化、HMG-CoA還原酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、MTP抑制劑、以ApoB為標靶之反義化合物，或其任何組合。

36. 如請求項35之方法，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑係選

自阿托伐他汀(atorvastatin)、羅蘇伐他汀(rosuvastatin)或辛伐他汀(simvastatin)。

37. 如請求項35之方法，其中該膽固醇吸收抑制劑為依澤替米貝(ezetimibe)。
38. 如請求項35之方法，其中該另一降脂療法包含為辛伐他汀的HMG-CoA還原酶抑制劑及為依澤替米貝的膽固醇吸收抑制劑。
39. 如請求項35之方法，其中該反義化合物為ISIS 301012。
40. 如請求項28之方法，其中該投與為非經腸投與。
41. 如請求項40之方法，其中該非經腸投與包含皮下投與或靜脈內投與。
42. 如請求項28之方法，其中該投與包含經口投與。
43. 一種包含將治療有效量之包含經修飾之寡核苷酸的組合物投與患有以下病症之人類的方法：高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病、急性冠心症、早期發作型冠心病、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症、高ApoB、高膽固醇、高LDL-膽固醇、高VLDL-膽固醇或高非-HDL膽固醇，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含至少8個鄰接核鹼基且與SEQ ID NO: 1下示位置等長之部分互補：294-317、406-440、406-526、410-436、410-499、446-526、545-

581、591-619、591-704、591-743、595-622、600-626、  
600-639、600-670、601-628、602-628、603-630、611-  
636、620-647、638-665、648-674、657-684、705-743、  
782-810、821-859、835-859、835-917、835-942、860-  
887、860-899、860-909、860-917、869-895、878-905、  
888-909、923-952、960-1034、960-1173、960-986、  
967-991、970-1023、970-1064、970-1117、970-996、  
977-1004、985-1011、989-1016、992-1019、997-1024、  
997-1024、998-1025、999-1026、1000-1027、1001-  
1028、1002-1029、1003-1029、1004-1029、1005-  
1029、1006-1029、1007-1034、1036-1061、1045-  
1072、1076-1096、1088-1115、1098-1123、1200-1251、  
1210-1237、1219-1245、1228-1251、1273-1444、1295-  
1316、1318-1345、1328-1354、1337-1361、1344-  
1371、1354-1377、1380-1406、1389-1416、1400-  
1426、1409-1434、1465-1491、1465-1602、1474-  
1499、1482-1519、1513-1540、1523-1549、1526-  
1602、1526-1624、1532-1558、1541-1568、1552-  
1579、1560-1587、1561-1589、1564-1591、1565-  
1592、1566-1592、1567-1592、1570-1597、1571-  
1599、1605-1706、1628-1706、1640-1666、1672-  
1698、1681-1706、1735-1761、1735-1765、1740-  
1765、1849-1876、1849-1879、1850-1877、1851-  
1877、1852-1878、1852-1879、1853-1879、1854-

1879 、 1905-1955 、 1915-1942 、 1916-1943 、 1917-1944 、 1918-1945 、 1919-1946 、 1920-1939 、 1920-1947 、 1921-1948 、 1922-1949 、 1923-1950 、 1924-1951 、 1925-1952 、 1926-1952 、 1927-1952 、 1928-1955 、 1962-2059 、 2040-2126 、 2100-2126 、 2100-2139 、 2100-2206 、 2101-2126 、 2305-2332 、 2305-2354 、 2306-2333 、 2307-2334 、 2308-2334 、 2309-2334 、 2310-2334 、 2410-2434 、 2504-2528 、 2509-2528 、 2582-2625 、 2606-2668 、 2828-2855 、 2832-2851 、 2900-2927 、 2900-2929 、 2902-2927 、 2983-3007 、 2983-3013 、 3227-3252 、 3227-3456 、 3472-3496 或 3543-3569 ， 且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 1 為至少 90% 互補。

44. 如請求項 28 之方法，其中該動物患有高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病史、冠心病、急性冠心病、早期發作型冠心病、冠心病之一或多種風險因素、II 型糖尿病、伴隨血脂異常之 II 型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症、高 ApoB 或高膽固醇、高 LDL-膽固醇、高 VLDL-膽固醇、高 IDL-膽固醇，或高非-HDL 膽固醇。

45. 如請求項 44 之方法，其中該高 LDL-膽固醇含量比靶含量高，其為至少 100 mg/dL、130 mg/dL、160 mg/dL 或 190



mg/dL。

46. 如請求項44之方法，其中將該化合物投與該動物可減少LDL-膽固醇含量。
47. 如請求項46之方法，其中投與該化合物導致LDL-膽固醇含量比靶含量低，其為低於至少190 mg/dL、160 mg/dL、130 mg/dL或100 mg/dL。
48. 如請求項44之方法，其中該或該等風險因素係選自年齡、吸煙、高血壓、低HDL-膽固醇及早發冠心病家族史。
49. 如請求項44之方法，其中該動物在降脂療法後未達到LDL-膽固醇靶含量，不順應所推薦之療法，經歷療法之副作用，或其任何組合。
50. 如請求項49之方法，其中該降脂療法為抑制素。
51. 如請求項49之方法，其中該降脂療法為依澤替米貝。
52. 如請求項28之方法，其中投藥導致以下者之減少：  
ApoB、LDL-膽固醇、VLDL-膽固醇、Lp(a)、小LDL-顆粒、小VLDL-顆粒、非HDL-膽固醇、肝三酸甘油酯含量、血清三酸甘油酯、血清磷脂或其任何組合。
53. 如請求項52之方法，其中該ApoB減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。
54. 如請求項53之方法，其中該ApoB減少幅度係介於10%與

80%之間、介於20%與70%之間、介於30%與60%之間或介於30%與70%之間。

55. 如請求項52之方法，其中該LDL-膽固醇減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。
56. 如請求項52之方法，其中該VLDL-膽固醇減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。
57. 如請求項52之方法，其中該Lp(a)減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。
58. 如請求項52之方法，其中該小LDL-顆粒減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。
59. 如請求項52之方法，其中該小VLDL-顆粒減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至

少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

60. 如請求項 52 之方法，其中該非 HDL-膽固醇減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

61. 如請求項 52 之方法，其中該肝三酸甘油酯含量降低幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

62. 如請求項 52 之方法，其中投與該醫藥組合物導致血清三酸甘油酯減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

63. 如請求項 52 之方法，其中投與該醫藥組合物導致血清磷脂減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

64. 如請求項52或53之方法，其中該血清磷脂為血清氧化磷脂。
65. 如請求項28之方法，其中投藥使得冠心病風險降低，或減緩、阻止或預防動脈粥樣硬化症之進展，或其任何組合。
66. 如請求項28之方法，其中投藥使得人類之心血管效果改善。
67. 如請求項66之方法，其中該心血管效果改善為頸動脈內膜中膜厚度改善、動脈粥樣化厚度改善、HDL-膽固醇增加，或其任何組合。
68. 如請求項28之方法，其中投藥可改善肝性脂肪變性，引起脂質降低，改善LDL/HDL比例，或其任何組合。
69. 一種包含經修飾之寡核苷酸的化合物，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含由至少8個與SEQ ID NO:2下示位置等長之部分互補之鄰接核鹼基組成之部分：2274-2400、2274-2575、2433-2570、2433-2579、2549-2575、2552-2579、2585-2638、2605-2638、3056-3075、4150-5159、4306-4325、5590-5618、5667-5686、6444-6463、6482-6518、6492-6518、6528-6555、6528-6623、6534-6561、6535-6562、6536-6563、6537-6563、6538-6565、6539-6565、6540-6567、6541-6567、6542-6569、6546-6573、6557-6584、6575-6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、7099-7118、7556-

7584、8836-8855、8948-8967、9099-9118、9099-9168、  
9130-9168、9207-9233、9207-9235、9209-9235、10252-  
10271、10633-10652、11308-11491、12715-12734、  
12928-12947、13681-13700、13746-13779、13816-  
13847、13903-13945、13977-14141、14179-14198、  
14267-14286、14397-14423、14441-14460、14494-  
14513、14494-14543、14524-14543、14601-14650、  
14670-14700、14675-14700、14801-14828、14877-  
14912、14877-14915、14877-14973、14916-14943、  
14916-14973、14925-14951、14934-14963、14946-  
14973、14979-14998、15254-15280、15254-15328、  
15264-15290、15279-15305、15291-15318、15292-  
15319、15293-15320、15294-15321、15294-15321、  
15295-15322、15296-15323、15297-15323、15298-  
15323、15299-15323、15300-15323、15301-15328、  
15330-15355、15330-15490、15339-15366、15358-  
15490、16134-16153、16668-16687、17267-17286、  
18377-18427、18561-18580、18591-18618、18591-  
18646、18591-18668、18695-18746、18705-18730、  
18709-18736、18719-18746、19203-20080、19931-  
19952、19954-19981、19964-19990、19973-19999、  
19982-20009、19992-20016、20016-20042、20025-  
20052、20036-20062、20045-20070、20100-20119、  
20188-20207、20624-20650、20624-20759、20629-

20804 、 20633-20660 、 20635-20781 、 20643-20662 、  
20657-20676 、 20670-20697 、 20680-20706 、 20683-  
20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、 20709-20736 、  
20717-20744 、 20718-20745 、 20719-20746 、 20720-  
20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、 20727-20752 、  
20735-20759 、 20762-21014 、 20785-21014 、 21082-  
21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、 21118-21144 、  
21127-21152 、 21181-21209 、 21181-21211 、 21183-  
21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、 21692-21719 、  
22000-22227 、 22096-22115 、 22096-22223 、 22096-  
22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、 22134-22161 、  
22135-22162 、 22136-22163 、 22137-22163 、 22138-  
22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、 22199-22227 、  
22200-22227 、 22201-22228 、 22202-22229 、 22203-  
22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、 22206-22233 、  
22207-22234 、 22208-22235 、 22209-22236 、 22210-  
22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、 22212-22239 、  
22292-22311 、 23985-24054 、 24035-24134 、 24095-  
24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、 25413-25432 、  
25994-26013 、 26112-26139 、 26112-26161 、 26112-  
27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、 26115-26141 、  
26116-26141 、 26117-26141 、 26117-26475 、 26118-  
26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、 26142-26161 、  
26217-26241 、 26311-26335 、 26389-26432 、 26456-

26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、 26707-26736 、  
26790-26820 、 27034-27263 、 27279-27303 或 27350-  
27376，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與SEQ  
ID NO: 2為至少90%互補。

70. 如請求項69之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸與SEQ  
ID NO: 2為至少95%互補。

71. 如請求項70之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸與SEQ  
ID NO: 2為100%互補。

72. 如請求項69之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在  
SEQ ID NO: 2下示位置內與之雜交：2274-2400、2274-  
2575 、 2433-2570 、 2433-2579 、 2549-2575 、 2552-  
2579 、 2585-2638 、 2605-2638 、 3056-3075 、 4150-  
5159 、 4306-4325 、 5590-5618 、 5667-5686 、 6444-  
6463 、 6482-6518 、 6492-6518 、 6528-6555 、 6528-  
6623 、 6534-6561 、 6535-6562 、 6536-6563 、 6537-  
6563 、 6538-6565 、 6539-6565 、 6540-6567 、 6541-  
6567 、 6542-6569 、 6546-6573 、 6557-6584 、 6575-  
6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、  
7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-8967、9099-  
9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、9207-9235、  
9209-9235、10252-10271、10633-10652、11308-11491、  
12715-12734 、 12928-12947 、 13681-13700 、 13746-  
13779 、 13816-13847 、 13903-13945 、 13977-14141 、  
14179-14198 、 14267-14286 、 14397-14423 、 14441-

14460 、 14494-14513 、 14494-14543 、 14524-14543 、  
14601-14650 、 14670-14700 、 14675-14700 、 14801-  
14828 、 14877-14912 、 14877-14915 、 14877-14973 、  
14916-14943 、 14916-14973 、 14925-14951 、 14934-  
14963 、 14946-14973 、 14979-14998 、 15254-15280 、  
15254-15328 、 15264-15290 、 15279-15305 、 15291-  
15318 、 15292-15319 、 15293-15320 、 15294-15321 、  
15294-15321 、 15295-15322 、 15296-15323 、 15297-  
15323 、 15298-15323 、 15299-15323 、 15300-15323 、  
15301-15328 、 15330-15355 、 15330-15490 、 15339-  
15366 、 15358-15490 、 16134-16153 、 16668-16687 、  
17267-17286 、 18377-18427 、 18561-18580 、 18591-  
18618 、 18591-18646 、 18591-18668 、 18695-18746 、  
18705-18730 、 18709-18736 、 18719-18746 、 19203-  
20080 、 19931-19952 、 19954-19981 、 19964-19990 、  
19973-19999 、 19982-20009 、 19992-20016 、 20016-  
20042 、 20025-20052 、 20036-20062 、 20045-20070 、  
20100-20119 、 20188-20207 、 20624-20650 、 20624-  
20759 、 20629-20804 、 20633-20660 、 20635-20781 、  
20643-20662 、 20657-20676 、 20670-20697 、 20680-  
20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、  
20709-20736 、 20717-20744 、 20718-20745 、 20719-  
20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、  
20727-20752 、 20735-20759 、 20762-21014 、 20785-



21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、  
21118-21144 、 21127-21152 、 21181-21209 、 21181-  
21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、  
21692-21719 、 22000-22227 、 22096-22115 、 22096-  
22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、  
22134-22161 、 22135-22162 、 22136-22163 、 22137-  
22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、  
22199-22227 、 22200-22227 、 22201-22228 、 22202-  
22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、  
22206-22233 、 22207-22234 、 22208-22235 、 22209-  
22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、  
22212-22239 、 22292-22311 、 23985-24054 、 24035-  
24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、  
25413-25432 、 25994-26013 、 26112-26139 、 26112-  
26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、  
26115-26141 、 26116-26141 、 26117-26141 、 26117-  
26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、  
26142-26161 、 26217-26241 、 26311-26335 、 26389-  
26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、  
26707-26736 、 26790-26820 、 27034-27263 、 27279-  
27303或27350-27376，且其中該經修飾之寡核苷酸之核  
鹼基序列與SEQ ID NO: 2為至少90%互補。

73. 如請求項70之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在  
SEQ ID NO: 2下示位置內與之雜交： 2274-2400、2274-

2575 、 2433-2570 、 2433-2579 、 2549-2575 、 2552-  
2579 、 2585-2638 、 2605-2638 、 3056-3075 、 4150-  
5159 、 4306-4325 、 5590-5618 、 5667-5686 、 6444-  
6463 、 6482-6518 、 6492-6518 、 6528-6555 、 6528-  
6623 、 6534-6561 、 6535-6562 、 6536-6563 、 6537-  
6563 、 6538-6565 、 6539-6565 、 6540-6567 、 6541-  
6567 、 6542-6569 、 6546-6573 、 6557-6584 、 6575-  
6602 、 6585-6611 、 6594-6621 、 6596-6623 、 6652-6671 、  
7099-7118 、 7556-7584 、 8836-8855 、 8948-8967 、 9099-  
9118 、 9099-9168 、 9130-9168 、 9207-9233 、 9207-9235 、  
9209-9235 、 10252-10271 、 10633-10652 、 11308-11491 、  
12715-12734 、 12928-12947 、 13681-13700 、 13746-  
13779 、 13816-13847 、 13903-13945 、 13977-14141 、  
14179-14198 、 14267-14286 、 14397-14423 、 14441-  
14460 、 14494-14513 、 14494-14543 、 14524-14543 、  
14601-14650 、 14670-14700 、 14675-14700 、 14801-  
14828 、 14877-14912 、 14877-14915 、 14877-14973 、  
14916-14943 、 14916-14973 、 14925-14951 、 14934-  
14963 、 14946-14973 、 14979-14998 、 15254-15280 、  
15254-15328 、 15264-15290 、 15279-15305 、 15291-  
15318 、 15292-15319 、 15293-15320 、 15294-15321 、  
15294-15321 、 15295-15322 、 15296-15323 、 15297-  
15323 、 15298-15323 、 15299-15323 、 15300-15323 、  
15301-15328 、 15330-15355 、 15330-15490 、 15339-

15366 、 15358-15490 、 16134-16153 、 16668-16687 、  
17267-17286 、 18377-18427 、 18561-18580 、 18591-  
18618 、 18591-18646 、 18591-18668 、 18695-18746 、  
18705-18730 、 18709-18736 、 18719-18746 、 19203-  
20080 、 19931-19952 、 19954-19981 、 19964-19990 、  
19973-19999 、 19982-20009 、 19992-20016 、 20016-  
20042 、 20025-20052 、 20036-20062 、 20045-20070 、  
20100-20119 、 20188-20207 、 20624-20650 、 20624-  
20759 、 20629-20804 、 20633-20660 、 20635-20781 、  
20643-20662 、 20657-20676 、 20670-20697 、 20680-  
20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、  
20709-20736 、 20717-20744 、 20718-20745 、 20719-  
20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、  
20727-20752 、 20735-20759 、 20762-21014 、 20785-  
21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、  
21118-21144 、 21127-21152 、 21181-21209 、 21181-  
21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、  
21692-21719 、 22000-22227 、 22096-22115 、 22096-  
22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、  
22134-22161 、 22135-22162 、 22136-22163 、 22137-  
22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、  
22199-22227 、 22200-22227 、 22201-22228 、 22202-  
22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、  
22206-22233 、 22207-22234 、 22208-22235 、 22209-

22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、  
22212-22239 、 22292-22311 、 23985-24054 、 24035-  
24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、  
25413-25432 、 25994-26013 、 26112-26139 、 26112-  
26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、  
26115-26141 、 26116-26141 、 26117-26141 、 26117-  
26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、  
26142-26161 、 26217-26241 、 26311-26335 、 26389-  
26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、  
26707-26736 、 26790-26820 、 27034-27263 、 27279-  
27303或27350-27376，且其中該經修飾之寡核苷酸之核  
鹼基序列與SEQ ID NO: 2為至少90%互補。

74. 如請求項71之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在  
SEQ ID NO: 2下示位置內與之雜交： 2274-2400、2274-  
2575 、 2433-2570 、 2433-2579 、 2549-2575 、 2552-  
2579 、 2585-2638 、 2605-2638 、 3056-3075 、 4150-  
5159 、 4306-4325 、 5590-5618 、 5667-5686 、 6444-  
6463 、 6482-6518 、 6492-6518 、 6528-6555 、 6528-  
6623 、 6534-6561 、 6535-6562 、 6536-6563 、 6537-  
6563 、 6538-6565 、 6539-6565 、 6540-6567 、 6541-  
6567 、 6542-6569 、 6546-6573 、 6557-6584 、 6575-  
6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、  
7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-8967、9099-  
9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、9207-9235、

9209-9235、10252-10271、10633-10652、11308-11491、  
12715-12734、12928-12947、13681-13700、13746-  
13779、13816-13847、13903-13945、13977-14141、  
14179-14198、14267-14286、14397-14423、14441-  
14460、14494-14513、14494-14543、14524-14543、  
14601-14650、14670-14700、14675-14700、14801-  
14828、14877-14912、14877-14915、14877-14973、  
14916-14943、14916-14973、14925-14951、14934-  
14963、14946-14973、14979-14998、15254-15280、  
15254-15328、15264-15290、15279-15305、15291-  
15318、15292-15319、15293-15320、15294-15321、  
15294-15321、15295-15322、15296-15323、15297-  
15323、15298-15323、15299-15323、15300-15323、  
15301-15328、15330-15355、15330-15490、15339-  
15366、15358-15490、16134-16153、16668-16687、  
17267-17286、18377-18427、18561-18580、18591-  
18618、18591-18646、18591-18668、18695-18746、  
18705-18730、18709-18736、18719-18746、19203-  
20080、19931-19952、19954-19981、19964-19990、  
19973-19999、19982-20009、19992-20016、20016-  
20042、20025-20052、20036-20062、20045-20070、  
20100-20119、20188-20207、20624-20650、20624-  
20759、20629-20804、20633-20660、20635-20781、  
20643-20662、20657-20676、20670-20697、20680-

20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、  
20709-20736 、 20717-20744 、 20718-20745 、 20719-  
20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、  
20727-20752 、 20735-20759 、 20762-21014 、 20785-  
21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、  
21118-21144 、 21127-21152 、 21181-21209 、 21181-  
21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、  
21692-21719 、 22000-22227 、 22096-22115 、 22096-  
22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、  
22134-22161 、 22135-22162 、 22136-22163 、 22137-  
22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、  
22199-22227 、 22200-22227 、 22201-22228 、 22202-  
22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、  
22206-22233 、 22207-22234 、 22208-22235 、 22209-  
22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、  
22212-22239 、 22292-22311 、 23985-24054 、 24035-  
24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、  
25413-25432 、 25994-26013 、 26112-26139 、 26112-  
26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、  
26115-26141 、 26116-26141 、 26117-26141 、 26117-  
26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、  
26142-26161 、 26217-26241 、 26311-26335 、 26389-  
26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、  
26707-26736 、 26790-26820 、 27034-27263 、 27279-

27303或27350-27376，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與SEQ ID NO: 2為至少90%互補。

75. 一種包含經修飾之寡核苷酸的化合物，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含至少8個與SEQ ID NO: 2下示位置核鹼基等長之部分完全互補之鄰接核鹼基之部分：2274-2400、2274-2575、2433-2570、2433-2579、2549-2575、2552-2579、2585-2638、2605-2638、3056-3075、4150-5159、4306-4325、5590-5618、5667-5686、6444-6463、6482-6518、6492-6518、6528-6555、6528-6623、6534-6561、6535-6562、6536-6563、6537-6563、6538-6565、6539-6565、6540-6567、6541-6567、6542-6569、6546-6573、6557-6584、6575-6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-8967、9099-9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、9207-9235、9209-9235、10252-10271、10633-10652、11308-11491、12715-12734、12928-12947、13681-13700、13746-13779、13816-13847、13903-13945、13977-14141、14179-14198、14267-14286、14397-14423、14441-14460、14494-14513、14494-14543、14524-14543、14601-14650、14670-14700、14675-14700、14801-14828、14877-14912、14877-14915、14877-14973、14916-14943、14916-14973、14925-14951、14934-14963、14946-

14973 、 14979-14998 、 15254-15280 、 15254-15328 、  
15264-15290 、 15279-15305 、 15291-15318 、 15292-  
15319 、 15293-15320 、 15294-15321 、 15294-15321 、  
15295-15322 、 15296-15323 、 15297-15323 、 15298-  
15323 、 15299-15323 、 15300-15323 、 15301-15328 、  
15330-15355 、 15330-15490 、 15339-15366 、 15358-  
15490 、 16134-16153 、 16668-16687 、 17267-17286 、  
18377-18427 、 18561-18580 、 18591-18618 、 18591-  
18646 、 18591-18668 、 18695-18746 、 18705-18730 、  
18709-18736 、 18719-18746 、 19203-20080 、 19931-  
19952 、 19954-19981 、 19964-19990 、 19973-19999 、  
19982-20009 、 19992-20016 、 20016-20042 、 20025-  
20052 、 20036-20062 、 20045-20070 、 20100-20119 、  
20188-20207 、 20624-20650 、 20624-20759 、 20629-  
20804 、 20633-20660 、 20635-20781 、 20643-20662 、  
20657-20676 、 20670-20697 、 20680-20706 、 20683-  
20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、 20709-20736 、  
20717-20744 、 20718-20745 、 20719-20746 、 20720-  
20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、 20727-20752 、  
20735-20759 、 20762-21014 、 20785-21014 、 21082-  
21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、 21118-21144 、  
21127-21152 、 21181-21209 、 21181-21211 、 21183-  
21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、 21692-21719 、  
22000-22227 、 22096-22115 、 22096-22223 、 22096-



22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、 22134-22161 、  
22135-22162 、 22136-22163 、 22137-22163 、 22138-  
22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、 22199-22227 、  
22200-22227 、 22201-22228 、 22202-22229 、 22203-  
22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、 22206-22233 、  
22207-22234 、 22208-22235 、 22209-22236 、 22210-  
22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、 22212-22239 、  
22292-22311 、 23985-24054 、 24035-24134 、 24095-  
24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、 25413-25432 、  
25994-26013 、 26112-26139 、 26112-26161 、 26112-  
27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、 26115-26141 、  
26116-26141 、 26117-26141 、 26117-26475 、 26118-  
26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、 26142-26161 、  
26217-26241 、 26311-26335 、 26389-26432 、 26456-  
26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、 26707-26736 、  
26790-26820 、 27034-27263 、 27279-27303 或 27350-  
27376，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與SEQ  
ID NO: 2為至少90%互補。

76. 如請求項75之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸與SEQ  
ID NO: 2為至少95%互補。

77. 如請求項75之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸與SEQ  
ID NO: 2為100%互補。

78. 如請求項75之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在  
SEQ ID NO: 2下示位置內與之雜交： 2274-2400、2274-

2575 、 2433-2570 、 2433-2579 、 2549-2575 、 2552-  
2579 、 2585-2638 、 2605-2638 、 3056-3075 、 4150-  
5159 、 4306-4325 、 5590-5618 、 5667-5686 、 6444-  
6463 、 6482-6518 、 6492-6518 、 6528-6555 、 6528-  
6623 、 6534-6561 、 6535-6562 、 6536-6563 、 6537-  
6563 、 6538-6565 、 6539-6565 、 6540-6567 、 6541-  
6567 、 6542-6569 、 6546-6573 、 6557-6584 、 6575-  
6602 、 6585-6611 、 6594-6621 、 6596-6623 、 6652-6671 、  
7099-7118 、 7556-7584 、 8836-8855 、 8948-8967 、 9099-  
9118 、 9099-9168 、 9130-9168 、 9207-9233 、 9207-9235 、  
9209-9235 、 10252-10271 、 10633-10652 、 11308-11491 、  
12715-12734 、 12928-12947 、 13681-13700 、 13746-  
13779 、 13816-13847 、 13903-13945 、 13977-14141 、  
14179-14198 、 14267-14286 、 14397-14423 、 14441-  
14460 、 14494-14513 、 14494-14543 、 14524-14543 、  
14601-14650 、 14670-14700 、 14675-14700 、 14801-  
14828 、 14877-14912 、 14877-14915 、 14877-14973 、  
14916-14943 、 14916-14973 、 14925-14951 、 14934-  
14963 、 14946-14973 、 14979-14998 、 15254-15280 、  
15254-15328 、 15264-15290 、 15279-15305 、 15291-  
15318 、 15292-15319 、 15293-15320 、 15294-15321 、  
15294-15321 、 15295-15322 、 15296-15323 、 15297-  
15323 、 15298-15323 、 15299-15323 、 15300-15323 、  
15301-15328 、 15330-15355 、 15330-15490 、 15339-

15366 、 15358-15490 、 16134-16153 、 16668-16687 、  
17267-17286 、 18377-18427 、 18561-18580 、 18591-  
18618 、 18591-18646 、 18591-18668 、 18695-18746 、  
18705-18730 、 18709-18736 、 18719-18746 、 19203-  
20080 、 19931-19952 、 19954-19981 、 19964-19990 、  
19973-19999 、 19982-20009 、 19992-20016 、 20016-  
20042 、 20025-20052 、 20036-20062 、 20045-20070 、  
20100-20119 、 20188-20207 、 20624-20650 、 20624-  
20759 、 20629-20804 、 20633-20660 、 20635-20781 、  
20643-20662 、 20657-20676 、 20670-20697 、 20680-  
20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、  
20709-20736 、 20717-20744 、 20718-20745 、 20719-  
20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、  
20727-20752 、 20735-20759 、 20762-21014 、 20785-  
21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、  
21118-21144 、 21127-21152 、 21181-21209 、 21181-  
21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、  
21692-21719 、 22000-22227 、 22096-22115 、 22096-  
22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、  
22134-22161 、 22135-22162 、 22136-22163 、 22137-  
22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、  
22199-22227 、 22200-22227 、 22201-22228 、 22202-  
22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、  
22206-22233 、 22207-22234 、 22208-22235 、 22209-

22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、  
22212-22239 、 22292-22311 、 23985-24054 、 24035-  
24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、  
25413-25432 、 25994-26013 、 26112-26139 、 26112-  
26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、  
26115-26141 、 26116-26141 、 26117-26141 、 26117-  
26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、  
26142-26161 、 26217-26241 、 26311-26335 、 26389-  
26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、  
26707-26736 、 26790-26820 、 27034-27263 、 27279-  
27303或27350-27376，且其中該經修飾之寡核苷酸之核  
鹼基序列與SEQ ID NO: 2為至少90%互補。

79. 如請求項76之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在  
SEQ ID NO: 2下示位置內與之雜交： 2274-2400、2274-  
2575 、 2433-2570 、 2433-2579 、 2549-2575 、 2552-  
2579 、 2585-2638 、 2605-2638 、 3056-3075 、 4150-  
5159 、 4306-4325 、 5590-5618 、 5667-5686 、 6444-  
6463 、 6482-6518 、 6492-6518 、 6528-6555 、 6528-  
6623 、 6534-6561 、 6535-6562 、 6536-6563 、 6537-  
6563 、 6538-6565 、 6539-6565 、 6540-6567 、 6541-  
6567 、 6542-6569 、 6546-6573 、 6557-6584 、 6575-  
6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、  
7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-8967、9099-  
9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、9207-9235、

9209-9235、10252-10271、10633-10652、11308-11491、  
12715-12734、12928-12947、13681-13700、13746-  
13779、13816-13847、13903-13945、13977-14141、  
14179-14198、14267-14286、14397-14423、14441-  
14460、14494-14513、14494-14543、14524-14543、  
14601-14650、14670-14700、14675-14700、14801-  
14828、14877-14912、14877-14915、14877-14973、  
14916-14943、14916-14973、14925-14951、14934-  
14963、14946-14973、14979-14998、15254-15280、  
15254-15328、15264-15290、15279-15305、15291-  
15318、15292-15319、15293-15320、15294-15321、  
15294-15321、15295-15322、15296-15323、15297-  
15323、15298-15323、15299-15323、15300-15323、  
15301-15328、15330-15355、15330-15490、15339-  
15366、15358-15490、16134-16153、16668-16687、  
17267-17286、18377-18427、18561-18580、18591-  
18618、18591-18646、18591-18668、18695-18746、  
18705-18730、18709-18736、18719-18746、19203-  
20080、19931-19952、19954-19981、19964-19990、  
19973-19999、19982-20009、19992-20016、20016-  
20042、20025-20052、20036-20062、20045-20070、  
20100-20119、20188-20207、20624-20650、20624-  
20759、20629-20804、20633-20660、20635-20781、  
20643-20662、20657-20676、20670-20697、20680-

20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、  
20709-20736 、 20717-20744 、 20718-20745 、 20719-  
20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、  
20727-20752 、 20735-20759 、 20762-21014 、 20785-  
21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、  
21118-21144 、 21127-21152 、 21181-21209 、 21181-  
21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、  
21692-21719 、 22000-22227 、 22096-22115 、 22096-  
22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、  
22134-22161 、 22135-22162 、 22136-22163 、 22137-  
22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、  
22199-22227 、 22200-22227 、 22201-22228 、 22202-  
22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、  
22206-22233 、 22207-22234 、 22208-22235 、 22209-  
22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、  
22212-22239 、 22292-22311 、 23985-24054 、 24035-  
24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、  
25413-25432 、 25994-26013 、 26112-26139 、 26112-  
26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、  
26115-26141 、 26116-26141 、 26117-26141 、 26117-  
26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、  
26142-26161 、 26217-26241 、 26311-26335 、 26389-  
26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、  
26707-26736 、 26790-26820 、 27034-27263 、 27279-

27303 或 27350-27376，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 2 為至少 90% 互補。

80. 如請求項 77 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在 SEQ ID NO: 2 下示位置內與之雜交： 2274-2400、2274-2575、2433-2570、2433-2579、2549-2575、2552-2579、2585-2638、2605-2638、3056-3075、4150-5159、4306-4325、5590-5618、5667-5686、6444-6463、6482-6518、6492-6518、6528-6555、6528-6623、6534-6561、6535-6562、6536-6563、6537-6563、6538-6565、6539-6565、6540-6567、6541-6567、6542-6569、6546-6573、6557-6584、6575-6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-8967、9099-9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、9207-9235、9209-9235、10252-10271、10633-10652、11308-11491、12715-12734、12928-12947、13681-13700、13746-13779、13816-13847、13903-13945、13977-14141、14179-14198、14267-14286、14397-14423、14441-14460、14494-14513、14494-14543、14524-14543、14601-14650、14670-14700、14675-14700、14801-14828、14877-14912、14877-14915、14877-14973、14916-14943、14916-14973、14925-14951、14934-14963、14946-14973、14979-14998、15254-15280、15254-15328、15264-15290、15279-15305、15291-

15318 、 15292-15319 、 15293-15320 、 15294-15321 、  
15294-15321 、 15295-15322 、 15296-15323 、 15297-  
15323 、 15298-15323 、 15299-15323 、 15300-15323 、  
15301-15328 、 15330-15355 、 15330-15490 、 15339-  
15366 、 15358-15490 、 16134-16153 、 16668-16687 、  
17267-17286 、 18377-18427 、 18561-18580 、 18591-  
18618 、 18591-18646 、 18591-18668 、 18695-18746 、  
18705-18730 、 18709-18736 、 18719-18746 、 19203-  
20080 、 19931-19952 、 19954-19981 、 19964-19990 、  
19973-19999 、 19982-20009 、 19992-20016 、 20016-  
20042 、 20025-20052 、 20036-20062 、 20045-20070 、  
20100-20119 、 20188-20207 、 20624-20650 、 20624-  
20759 、 20629-20804 、 20633-20660 、 20635-20781 、  
20643-20662 、 20657-20676 、 20670-20697 、 20680-  
20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、  
20709-20736 、 20717-20744 、 20718-20745 、 20719-  
20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、  
20727-20752 、 20735-20759 、 20762-21014 、 20785-  
21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、  
21118-21144 、 21127-21152 、 21181-21209 、 21181-  
21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、  
21692-21719 、 22000-22227 、 22096-22115 、 22096-  
22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、  
22134-22161 、 22135-22162 、 22136-22163 、 22137-



22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、  
22199-22227 、 22200-22227 、 22201-22228 、 22202-  
22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、  
22206-22233 、 22207-22234 、 22208-22235 、 22209-  
22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、  
22212-22239 、 22292-22311 、 23985-24054 、 24035-  
24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、  
25413-25432 、 25994-26013 、 26112-26139 、 26112-  
26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、  
26115-26141 、 26116-26141 、 26117-26141 、 26117-  
26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、  
26142-26161 、 26217-26241 、 26311-26335 、 26389-  
26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、  
26707-26736 、 26790-26820 、 27034-27263 、 27279-  
27303 或 27350-27376 ， 且 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 之 核  
鹼 基 序 列 與 SEQ ID NO: 2 為 至 少 90% 互 補 。

81. 如請求項69之化合物，其係由單股經修飾之寡核苷酸組成。
82. 如請求項81之化合物，其中至少一個核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。
83. 如請求項69之化合物，其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。
84. 如請求項83之化合物，其中至少一個核苷包含經修飾之糖。

85. 如請求項84之化合物，其中至少一個經修飾之糖為雙環糖。
86. 如請求項85之化合物，其中至少一個經修飾之糖包含2'-O-甲氧基乙基。
87. 如請求項83之化合物，其中至少一個核苷包含經修飾之核鹼基。
88. 如請求項87之化合物，其中該經修飾之核鹼基為5-甲基胞嘧啶。
89. 如請求項69之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含：
- 由鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；
  - 由鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及
  - 由鍵聯核苷組成的3'側翼片段；
- 其中該間隙片段位於該5'側翼片段與該3'側翼片段之間，且其中各側翼片段中之各核苷包含經修飾之糖。
90. 如請求項89之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含：
- 由十個鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；
  - 由五個鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及
  - 由五個鍵聯核苷組成的3'側翼片段；
- 其中該間隙片段位於該5'側翼片段與該3'側翼片段之間，其中各側翼片段中之各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖；且其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵結。
91. 如請求項89之反義化合物，其中該反義化合物為由以下片段組成的嵌合型寡核苷酸：
- 由10至18個鍵聯2'-去氧核苷組成的間隙片段；

由1至5個鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及

由1至5個鍵聯核苷組成的3'側翼片段；

其中該5'側翼片段中之各核苷為經糖修飾之核苷，該3'側翼片段中之各核苷為經糖修飾之核苷，且各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

92. 如請求項70之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸係由20個鍵聯核苷組成。

93. 一種包含經修飾之寡核苷酸或其鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的組合物，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含選自SEQ ID NO: 2下示位置核鹼基序列之至少8個鄰接核鹼基：之2274-2400、2274-2575、2433-2570、2433-2579、2549-2575、2552-2579、2585-2638、2605-2638、3056-3075、4150-5159、4306-4325、5590-5618、5667-5686、6444-6463、6482-6518、6492-6518、6528-6555、6528-6623、6534-6561、6535-6562、6536-6563、6537-6563、6538-6565、6539-6565、6540-6567、6541-6567、6542-6569、6546-6573、6557-6584、6575-6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-8967、9099-9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、9207-9235、9209-9235、10252-10271、10633-10652、11308-11491、12715-12734、12928-12947、13681-13700、13746-13779、13816-13847、13903-13945、

13977-14141 、 14179-14198 、 14267-14286 、 14397-  
14423 、 14441-14460 、 14494-14513 、 14494-14543 、  
14524-14543 、 14601-14650 、 14670-14700 、 14675-  
14700 、 14801-14828 、 14877-14912 、 14877-14915 、  
14877-14973 、 14916-14943 、 14916-14973 、 14925-  
14951 、 14934-14963 、 14946-14973 、 14979-14998 、  
15254-15280 、 15254-15328 、 15264-15290 、 15279-  
15305 、 15291-15318 、 15292-15319 、 15293-15320 、  
15294-15321 、 15294-15321 、 15295-15322 、 15296-  
15323 、 15297-15323 、 15298-15323 、 15299-15323 、  
15300-15323 、 15301-15328 、 15330-15355 、 15330-  
15490 、 15339-15366 、 15358-15490 、 16134-16153 、  
16668-16687 、 17267-17286 、 18377-18427 、 18561-  
18580 、 18591-18618 、 18591-18646 、 18591-18668 、  
18695-18746 、 18705-18730 、 18709-18736 、 18719-  
18746 、 19203-20080 、 19931-19952 、 19954-19981 、  
19964-19990 、 19973-19999 、 19982-20009 、 19992-  
20016 、 20016-20042 、 20025-20052 、 20036-20062 、  
20045-20070 、 20100-20119 、 20188-20207 、 20624-  
20650 、 20624-20759 、 20629-20804 、 20633-20660 、  
20635-20781 、 20643-20662 、 20657-20676 、 20670-  
20697 、 20680-20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、  
20698-20725 、 20709-20736 、 20717-20744 、 20718-  
20745 、 20719-20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、

20722-20749 、 20727-20752 、 20735-20759 、 20762-  
21014 、 20785-21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、  
21091-21114 、 21118-21144 、 21127-21152 、 21181-  
21209 、 21181-21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、  
21589-21608 、 21692-21719 、 22000-22227 、 22096-  
22115 、 22096-22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、  
22133-22163 、 22134-22161 、 22135-22162 、 22136-  
22163 、 22137-22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、  
22199-22226 、 22199-22227 、 22200-22227 、 22201-  
22228 、 22202-22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、  
22205-22232 、 22206-22233 、 22207-22234 、 22208-  
22235 、 22209-22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、  
22211-22236 、 22212-22239 、 22292-22311 、 23985-  
24054 、 24035-24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、  
24907-24926 、 25413-25432 、 25994-26013 、 26112-  
26139 、 26112-26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、  
26114-26141 、 26115-26141 、 26116-26141 、 26117-  
26141 、 26117-26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、  
26132-26151 、 26142-26161 、 26217-26241 、 26311-  
26335 、 26389-26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、  
26707-26734 、 26707-26736 、 26790-26820 、 27034-  
27263 、 27279-27303及27350-27376 。

94. 如請求項93之組合物，其中該經修飾之寡核苷酸為單股寡核苷酸。

95. 如請求項93之組合物，其中該經修飾之寡核苷酸係由20個鍵聯核苷組成。

96. 一種包含將經修飾之寡核苷酸投與動物的方法，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含由至少8個鄰接核鹼基組成且與SEQ ID NO: 2下示位置等長之部分互補之部分：2274-2400、2274-2575、2433-2570、2433-2579、2549-2575、2552-2579、2585-2638、2605-2638、3056-3075、4150-5159、4306-4325、5590-5618、5667-5686、6444-6463、6482-6518、6492-6518、6528-6555、6528-6623、6534-6561、6535-6562、6536-6563、6537-6563、6538-6565、6539-6565、6540-6567、6541-6567、6542-6569、6546-6573、6557-6584、6575-6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-8967、9099-9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、9207-9235、9209-9235、10252-10271、10633-10652、11308-11491、12715-12734、12928-12947、13681-13700、13746-13779、13816-13847、13903-13945、13977-14141、14179-14198、14267-14286、14397-14423、14441-14460、14494-14513、14494-14543、14524-14543、14601-14650、14670-14700、14675-14700、14801-14828、14877-14912、14877-14915、14877-14973、14916-14943、14916-14973、14925-14951、14934-

14963 、 14946-14973 、 14979-14998 、 15254-15280 、  
15254-15328 、 15264-15290 、 15279-15305 、 15291-  
15318 、 15292-15319 、 15293-15320 、 15294-15321 、  
15294-15321 、 15295-15322 、 15296-15323 、 15297-  
15323 、 15298-15323 、 15299-15323 、 15300-15323 、  
15301-15328 、 15330-15355 、 15330-15490 、 15339-  
15366 、 15358-15490 、 16134-16153 、 16668-16687 、  
17267-17286 、 18377-18427 、 18561-18580 、 18591-  
18618 、 18591-18646 、 18591-18668 、 18695-18746 、  
18705-18730 、 18709-18736 、 18719-18746 、 19203-  
20080 、 19931-19952 、 19954-19981 、 19964-19990 、  
19973-19999 、 19982-20009 、 19992-20016 、 20016-  
20042 、 20025-20052 、 20036-20062 、 20045-20070 、  
20100-20119 、 20188-20207 、 20624-20650 、 20624-  
20759 、 20629-20804 、 20633-20660 、 20635-20781 、  
20643-20662 、 20657-20676 、 20670-20697 、 20680-  
20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、 20698-20725 、  
20709-20736 、 20717-20744 、 20718-20745 、 20719-  
20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、 20722-20749 、  
20727-20752 、 20735-20759 、 20762-21014 、 20785-  
21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、 21091-21114 、  
21118-21144 、 21127-21152 、 21181-21209 、 21181-  
21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、 21589-21608 、  
21692-21719 、 22000-22227 、 22096-22115 、 22096-

22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、 22133-22163 、  
 22134-22161 、 22135-22162 、 22136-22163 、 22137-  
 22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、 22199-22226 、  
 22199-22227 、 22200-22227 、 22201-22228 、 22202-  
 22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、 22205-22232 、  
 22206-22233 、 22207-22234 、 22208-22235 、 22209-  
 22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、 22211-22236 、  
 22212-22239 、 22292-22311 、 23985-24054 、 24035-  
 24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、 24907-24926 、  
 25413-25432 、 25994-26013 、 26112-26139 、 26112-  
 26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、 26114-26141 、  
 26115-26141 、 26116-26141 、 26117-26141 、 26117-  
 26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、 26132-26151 、  
 26142-26161 、 26217-26241 、 26311-26335 、 26389-  
 26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、 26707-26734 、  
 26707-26736 、 26790-26820 、 27034-27263 、 27279-  
 27303或27350-27376，且其中該經修飾之寡核苷酸之核  
 鹼基序列與SEQ ID NO: 2為至少90%互補。

97. 如請求項96之方法，其中該動物為人類。

98. 如請求項97之方法，其中投與該化合物可減緩以下病症  
 之進展且/或改善以下病症：高膽固醇血症、多基因性高  
 膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病、急性冠心症、  
 早期發作型冠心病、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型  
 糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精



性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症，或改善心血管效果或其任何組合。

99. 如請求項96之方法，其包含將該化合物與至少另一療法共投與。

100. 如請求項99之方法，其中該化合物與該另一療法可伴隨投與。

101. 如請求項99之方法，其中該化合物與該另一療法係在相同調配物中投與。

102. 如請求項99之方法，其中該另一療法為降脂療法。

103. 如請求項102之方法，其中該降脂療法為治療性生活方式變化、HMG-CoA還原酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、MTP抑制劑、以ApoB為標靶之反義化合物，或其任何組合。

104. 如請求項103之方法，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑係選自阿托伐他汀、羅蘇伐他汀或辛伐他汀。

105. 如請求項103之方法，其中該膽固醇吸收抑制劑為依澤替米貝。

106. 如請求項103之方法，其中該另一降脂療法包含為辛伐他汀的HMG-CoA還原酶抑制劑及為依澤替米貝的膽固醇吸收抑制劑。

107. 如請求項103之方法，其中該反義化合物為 ISIS 301012。

108. 如請求項96之方法，其中該投與為非經腸投與。

109. 如請求項108之方法，其中該非經腸投與包含皮下投與或靜脈內投與。

110. 如請求項96之方法，其中該投與包含經口投與。

111. 一種包含將治療有效量之包含經修飾之寡核苷酸的組合物投與患有以下病症之人類的方法：高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病、急性冠心症、早期發作型冠心病、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症、高ApoB、高膽固醇、高LDL-膽固醇、高VLDL-膽固醇或高非-HDL膽固醇，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含至少8個鄰接核鹼基且與SEQ ID NO: 2下示位置等長之部分互補： 2274-2400、2274-2575、2433-2570、2433-2579、2549-2575、2552-2579、2585-2638、2605-2638、3056-3075、4150-5159、4306-4325、5590-5618、5667-5686、6444-6463、6482-6518、6492-6518、6528-6555、6528-6623、6534-6561、6535-6562、6536-6563、6537-6563、6538-6565、6539-6565、6540-6567、6541-6567、6542-6569、6546-6573、6557-6584、6575-6602、6585-6611、6594-6621、6596-6623、6652-6671、7099-7118、7556-7584、8836-8855、8948-8967、9099-9118、9099-9168、9130-9168、9207-9233、

9207-9235 、 9209-9235 、 10252-10271 、 10633-10652 、  
11308-11491 、 12715-12734 、 12928-12947 、 13681-  
13700 、 13746-13779 、 13816-13847 、 13903-13945 、  
13977-14141 、 14179-14198 、 14267-14286 、 14397-  
14423 、 14441-14460 、 14494-14513 、 14494-14543 、  
14524-14543 、 14601-14650 、 14670-14700 、 14675-  
14700 、 14801-14828 、 14877-14912 、 14877-14915 、  
14877-14973 、 14916-14943 、 14916-14973 、 14925-  
14951 、 14934-14963 、 14946-14973 、 14979-14998 、  
15254-15280 、 15254-15328 、 15264-15290 、 15279-  
15305 、 15291-15318 、 15292-15319 、 15293-15320 、  
15294-15321 、 15294-15321 、 15295-15322 、 15296-  
15323 、 15297-15323 、 15298-15323 、 15299-15323 、  
15300-15323 、 15301-15328 、 15330-15355 、 15330-  
15490 、 15339-15366 、 15358-15490 、 16134-16153 、  
16668-16687 、 17267-17286 、 18377-18427 、 18561-  
18580 、 18591-18618 、 18591-18646 、 18591-18668 、  
18695-18746 、 18705-18730 、 18709-18736 、 18719-  
18746 、 19203-20080 、 19931-19952 、 19954-19981 、  
19964-19990 、 19973-19999 、 19982-20009 、 19992-  
20016 、 20016-20042 、 20025-20052 、 20036-20062 、  
20045-20070 、 20100-20119 、 20188-20207 、 20624-  
20650 、 20624-20759 、 20629-20804 、 20633-20660 、  
20635-20781 、 20643-20662 、 20657-20676 、 20670-

20697 、 20680-20706 、 20683-20781 、 20689-20715 、  
20698-20725 、 20709-20736 、 20717-20744 、 20718-  
20745 、 20719-20746 、 20720-20747 、 20721-20748 、  
20722-20749 、 20727-20752 、 20735-20759 、 20762-  
21014 、 20785-21014 、 21082-21107 、 21082-21152 、  
21091-21114 、 21118-21144 、 21127-21152 、 21181-  
21209 、 21181-21211 、 21183-21211 、 21481-21500 、  
21589-21608 、 21692-21719 、 22000-22227 、 22096-  
22115 、 22096-22223 、 22096-22311 、 22133-22160 、  
22133-22163 、 22134-22161 、 22135-22162 、 22136-  
22163 、 22137-22163 、 22138-22163 、 22189-22239 、  
22199-22226 、 22199-22227 、 22200-22227 、 22201-  
22228 、 22202-22229 、 22203-22230 、 22204-22231 、  
22205-22232 、 22206-22233 、 22207-22234 、 22208-  
22235 、 22209-22236 、 22210-22236 、 22210-22239 、  
22211-22236 、 22212-22239 、 22292-22311 、 23985-  
24054 、 24035-24134 、 24095-24121 、 24858-24877 、  
24907-24926 、 25413-25432 、 25994-26013 、 26112-  
26139 、 26112-26161 、 26112-27303 、 26113-26140 、  
26114-26141 、 26115-26141 、 26116-26141 、 26117-  
26141 、 26117-26475 、 26118-26141 、 26120-26141 、  
26132-26151 、 26142-26161 、 26217-26241 、 26311-  
26335 、 26389-26432 、 26456-26576 、 26635-26662 、  
26707-26734 、 26707-26736 、 26790-26820 、 27034-

27263、27279-27303或27350-27376，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與SEQ ID NO: 2為至少90%互補。

112. 如請求項96之方法，其中該動物患有高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病史、冠心病、急性冠心症、早期發作型冠心病、冠心病之一或多種風險因素、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症、高ApoB或高膽固醇、高LDL-膽固醇、高VLDL-膽固醇、高IDL-膽固醇，或高非-HDL膽固醇。
113. 如請求項112之方法，其中該高LDL-膽固醇含量比靶含量高，其為至少100 mg/dL、130 mg/dL、160 mg/dL或190 mg/dL。
114. 如請求項112之方法，其中將該化合物投與該動物可減少LDL-膽固醇含量。
115. 如請求項114之方法，其中投與該化合物導致LDL-膽固醇含量比靶含量低，其為低於至少190 mg/dL、160 mg/dL、130 mg/dL或100 mg/dL。
116. 如請求項112之方法，其中該或該等風險因素係選自年齡、吸煙、高血壓、低HDL-膽固醇及早發冠心病家族史。
117. 如請求項112之方法，其中該動物在降脂療法後未達到

LDL-膽固醇靶含量，不順應所推薦之療法，經歷療法之副作用，或其任何組合。

118. 如請求項117之方法，其中該降脂療法為抑制素。

119. 如請求項117之方法，其中該降脂療法為依澤替米貝。

120. 如請求項96之方法，其中投藥導致以下者之減少：

ApoB、LDL-膽固醇、VLDL-膽固醇、Lp(a)、小LDL-顆粒、小VLDL-顆粒、非HDL-膽固醇、肝三酸甘油酯含量、血清三酸甘油酯、血清磷脂或其任何組合。

121. 如請求項120之方法，其中該ApoB減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。

122. 如請求項121之方法，其中該ApoB減少幅度係介於10%與80%之間、介於20%與70%之間、介於30%與60%之間或介於30%與70%之間。

123. 如請求項120之方法，其中該LDL-膽固醇減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。

124. 如請求項120之方法，其中該VLDL-膽固醇減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至

少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

125. 如請求項 120 之方法，其中該 Lp(a) 減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

126. 如請求項 120 之方法，其中該小 LDL-顆粒減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

127. 如請求項 120 之方法，其中該小 VLDL-顆粒減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

128. 如請求項 120 之方法，其中該非 HDL-膽固醇減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

129. 如請求項 120 之方法，其中該肝三酸甘油酯含量降低幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少

30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

130. 如請求項 120 之方法，其中投與該醫藥組合物導致血清三酸甘油酯減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

131. 如請求項 120 之方法，其中投與該醫藥組合物導致血清磷脂減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

132. 如請求項 120 或 131 之方法，其中該血清磷脂為血清氧化磷脂。

133. 如請求項 96 之方法，其中投藥使得冠心病風險降低，或減緩、阻止或預防動脈粥樣硬化症之進展，或其任何組合。

134. 如請求項 96 之方法，其中投藥使得人類之心血管效果改善。

135. 如請求項 134 之方法，其中該心血管效果改善為頸動脈內膜中膜厚度改善、動脈粥樣化厚度改善、HDL-膽固醇增加，或其任何組合。



136. 如請求項96之方法，其中投藥可改善肝性脂肪變性，引起脂質降低，改善LDL/HDL比例，或其任何組合。

137. 一種包含經修飾之寡核苷酸的化合物，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含由至少8個鄰接核鹼基組成且與SEQ ID NO: 3下示位置等長之部分互補之部分：220-253、290-321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-1556、1530-1556、1530-1557、1531-1557、1532-1558、1533-1559、1534-1559、1535-1559、1536-1559、1537-1564、1566-1602、1566-1681、1606-1626、1618-1645、1626-1653、1684-1703、1730-1781、1740-1767、1749-1775、1758-1781、1820-1847、1820-1877、1822-2198、1830-1856、1839-1865、1840-1867、1898-1924、1898-2035、1903-2127、1907-1934、1911-1938、1946-1971、1954-1980、1959-2035、1959-2057、1963-1988、1967-2035、1972-1999、1982-2008、1991-2018、1993-2019、1995-2022、1996-2023、1997-2024、1998-2025、1999-2025、2000-

2025 、 2009-2035 、 2038-2139 、 2061-2139 、 2073-2099 、 2078-2104 、 2105-2131 、 2112-2139 、 2168-2198 、 2170-2177 、 2245-2284 、 2295-2394 、 2355-2381 、 2355-2394 、 2405-2461 、 2560-2587 、 2560-2609 、 2561-2588 、 2562-2589 、 2563-2589 、 2564-2589 、 2565-2589 、 2566-2589 、 2567-2589 、 2568-2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751 或 3798-3824 ， 且 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 之 核 鹼 基 序 列 與 SEQ ID NO: 3 為 至 少 90% 互 補 。

138. 如 請 求 項 137 之 化 合 物 ， 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 與 SEQ ID NO: 3 為 至 少 95% 互 補 。

139. 如 請 求 項 138 之 化 合 物 ， 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 與 SEQ ID NO: 3 為 100% 互 補 。

140. 如 請 求 項 137 之 化 合 物 ， 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 僅 在 SEQ ID NO: 3 下 示 位 置 內 與 之 雜 交 ： 220-253 、 290-321 、 377-419 、 451-615 、 653-672 、 741-760 、 871-897 、 915-934 、 968-1017 、 1075-1124 、 1075-1174 、 1144-1174 、 1275-1302 、 1315-1341 、 1351-1389 、 1351-1447 、 1365-1439 、 1390-1417 、 1390-1429 、 1390-1439 、 1399-1425 、 1408-1435 、 1420-1447 、 1453-1482 、 1490-1516 、 1490-1564 、 1500-1526 、 1515-1541 、 1527-1553 、 1527-1554 、 1528-1554 、 1529-1555 、 1529-

1556 、 1530-1556 、 1530-1557 、 1531-1557 、 1532-1558 、 1533-1559 、 1534-1559 、 1535-1559 、 1536-1559 、 1537-1564 、 1566-1602 、 1566-1681 、 1606-1626 、 1618-1645 、 1626-1653 、 1684-1703 、 1730-1781 、 1740-1767 、 1749-1775 、 1758-1781 、 1820-1847 、 1820-1877 、 1822-2198 、 1830-1856 、 1839-1865 、 1840-1867 、 1898-1924 、 1898-2035 、 1903-2127 、 1907-1934 、 1911-1938 、 1946-1971 、 1954-1980 、 1959-2035 、 1959-2057 、 1963-1988 、 1967-2035 、 1972-1999 、 1982-2008 、 1991-2018 、 1993-2019 、 1995-2022 、 1996-2023 、 1997-2024 、 1998-2025 、 1999-2025 、 2000-2025 、 2009-2035 、 2038-2139 、 2061-2139 、 2073-2099 、 2078-2104 、 2105-2131 、 2112-2139 、 2168-2198 、 2170-2177 、 2245-2284 、 2295-2394 、 2355-2381 、 2355-2394 、 2405-2461 、 2560-2587 、 2560-2609 、 2561-2588 、 2562-2589 、 2563-2589 、 2564-2589 、 2565-2589 、 2566-2589 、 2567-2589 、 2568-2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751 或 3798-3824 ， 且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 3 為至少 90% 互補。

141. 如請求項 138 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在 SEQ ID NO: 3 下示位置內與之雜交：220-253、290-

321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、  
915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-  
1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、  
1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-  
1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-  
1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-  
1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-  
1556、1530-1556、1530-1557、1531-1557、1532-  
1558、1533-1559、1534-1559、1535-1559、1536-  
1559、1537-1564、1566-1602、1566-1681、1606-  
1626、1618-1645、1626-1653、1684-1703、1730-  
1781、1740-1767、1749-1775、1758-1781、1820-  
1847、1820-1877、1822-2198、1830-1856、1839-  
1865、1840-1867、1898-1924、1898-2035、1903-  
2127、1907-1934、1911-1938、1946-1971、1954-1980、  
1959-2035、1959-2057、1963-1988、1967-2035、1972-  
1999、1982-2008、1991-2018、1993-2019、1995-  
2022、1996-2023、1997-2024、1998-2025、1999-  
2025、2000-2025、2009-2035、2038-2139、2061-  
2139、2073-2099、2078-2104、2105-2131、2112-2139、  
2168-2198、2170-2177、2245-2284、2295-2394、2355-  
2381、2355-2394、2405-2461、2560-2587、2560-  
2609、2561-2588、2562-2589、2563-2589、2564-  
2589、2565-2589、2566-2589、2567-2589、2568-

2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751 或 3798-3824 內雜交，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 3 為至少 90% 互補。

142. 如請求項 139 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在 SEQ ID NO: 3 下示位置內與之雜交： 220-253 、 290-321 、 377-419 、 451-615 、 653-672 、 741-760 、 871-897 、 915-934 、 968-1017 、 1075-1124 、 1075-1174 、 1144-1174 、 1275-1302 、 1315-1341 、 1351-1389 、 1351-1447 、 1365-1439 、 1390-1417 、 1390-1429 、 1390-1439 、 1399-1425 、 1408-1435 、 1420-1447 、 1453-1482 、 1490-1516 、 1490-1564 、 1500-1526 、 1515-1541 、 1527-1553 、 1527-1554 、 1528-1554 、 1529-1555 、 1529-1556 、 1530-1556 、 1530-1557 、 1531-1557 、 1532-1558 、 1533-1559 、 1534-1559 、 1535-1559 、 1536-1559 、 1537-1564 、 1566-1602 、 1566-1681 、 1606-1626 、 1618-1645 、 1626-1653 、 1684-1703 、 1730-1781 、 1740-1767 、 1749-1775 、 1758-1781 、 1820-1847 、 1820-1877 、 1822-2198 、 1830-1856 、 1839-1865 、 1840-1867 、 1898-1924 、 1898-2035 、 1903-2127 、 1907-1934 、 1911-1938 、 1946-1971 、 1954-1980 、 1959-2035 、 1959-2057 、 1963-1988 、 1967-2035 、 1972-1999 、 1982-2008 、 1991-2018 、 1993-2019 、 1995-

2022 、 1996-2023 、 1997-2024 、 1998-2025 、 1999-2025 、 2000-2025 、 2009-2035 、 2038-2139 、 2061-2139 、 2073-2099 、 2078-2104 、 2105-2131 、 2112-2139 、 2168-2198 、 2170-2177 、 2245-2284 、 2295-2394 、 2355-2381 、 2355-2394 、 2405-2461 、 2560-2587 、 2560-2609 、 2561-2588 、 2562-2589 、 2563-2589 、 2564-2589 、 2565-2589 、 2566-2589 、 2567-2589 、 2568-2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751 或 3798-3824 內雜交，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 3 為至少 90% 互補。

143. 一種包含經修飾之寡核苷酸的化合物，該經修飾之寡核苷酸係由 12 至 30 個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含與 SEQ ID NO: 3 下示位置等長之部分完全互補之至少 8 個鄰接核鹼基之部分：220-253、290-321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-1556、1530-1556、1530-1557、1531-1557、1532-1558、1533-

1559 、 1534-1559 、 1535-1559 、 1536-1559 、 1537-1564 、 1566-1602 、 1566-1681 、 1606-1626 、 1618-1645 、 1626-1653 、 1684-1703 、 1730-1781 、 1740-1767 、 1749-1775 、 1758-1781 、 1820-1847 、 1820-1877 、 1822-2198 、 1830-1856 、 1839-1865 、 1840-1867 、 1898-1924 、 1898-2035 、 1903-2127 、 1907-1934 、 1911-1938 、 1946-1971 、 1954-1980 、 1959-2035 、 1959-2057 、 1963-1988 、 1967-2035 、 1972-1999 、 1982-2008 、 1991-2018 、 1993-2019 、 1995-2022 、 1996-2023 、 1997-2024 、 1998-2025 、 1999-2025 、 2000-2025 、 2009-2035 、 2038-2139 、 2061-2139 、 2073-2099 、 2078-2104 、 2105-2131 、 2112-2139 、 2168-2198 、 2170-2177 、 2245-2284 、 2295-2394 、 2355-2381 、 2355-2394 、 2405-2461 、 2560-2587 、 2560-2609 、 2561-2588 、 2562-2589 、 2563-2589 、 2564-2589 、 2565-2589 、 2566-2589 、 2567-2589 、 2568-2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751 或 3798-3824 ， 且 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 之 核 鹼 基 序 列 與 SEQ ID NO: 3 為 至 少 90% 互 補 。

144. 如 請 求 項 143 之 化 合 物 ， 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 與 SEQ ID NO: 3 為 至 少 95% 互 補 。

145. 如 請 求 項 143 之 化 合 物 ， 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 與 SEQ

ID NO: 3 為 100% 互補。

146. 如請求項 143 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在  
SEQ ID NO: 3 下示位置內與之雜交：220-253、290-  
321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、  
915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-  
1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、  
1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-  
1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-  
1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-  
1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-  
1556、1530-1556、1530-1557、1531-1557、1532-  
1558、1533-1559、1534-1559、1535-1559、1536-  
1559、1537-1564、1566-1602、1566-1681、1606-  
1626、1618-1645、1626-1653、1684-1703、1730-  
1781、1740-1767、1749-1775、1758-1781、1820-  
1847、1820-1877、1822-2198、1830-1856、1839-  
1865、1840-1867、1898-1924、1898-2035、1903-  
2127、1907-1934、1911-1938、1946-1971、1954-1980、  
1959-2035、1959-2057、1963-1988、1967-2035、1972-  
1999、1982-2008、1991-2018、1993-2019、1995-  
2022、1996-2023、1997-2024、1998-2025、1999-  
2025、2000-2025、2009-2035、2038-2139、2061-  
2139、2073-2099、2078-2104、2105-2131、2112-2139、  
2168-2198、2170-2177、2245-2284、2295-2394、2355-



2381 、 2355-2394 、 2405-2461 、 2560-2587 、 2560-2609 、 2561-2588 、 2562-2589 、 2563-2589 、 2564-2589 、 2565-2589 、 2566-2589 、 2567-2589 、 2568-2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751或3798-3824，且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與SEQ ID NO: 3為至少90%互補。

147. 如請求項144之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在SEQ ID NO: 3下示位置內與之雜交：220-253、290-321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-1556、1530-1556、1530-1557、1531-1557、1532-1558、1533-1559、1534-1559、1535-1559、1536-1559、1537-1564、1566-1602、1566-1681、1606-1626、1618-1645、1626-1653、1684-1703、1730-1781、1740-1767、1749-1775、1758-1781、1820-1847、1820-1877、1822-2198、1830-1856、1839-1865、1840-1867、1898-1924、1898-2035、1903-

2127、1907-1934、1911-1938、1946-1971、1954-1980、  
1959-2035、1959-2057、1963-1988、1967-2035、1972-  
1999、1982-2008、1991-2018、1993-2019、1995-  
2022、1996-2023、1997-2024、1998-2025、1999-  
2025、2000-2025、2009-2035、2038-2139、2061-  
2139、2073-2099、2078-2104、2105-2131、2112-2139、  
2168-2198、2170-2177、2245-2284、2295-2394、2355-  
2381、2355-2394、2405-2461、2560-2587、2560-  
2609、2561-2588、2562-2589、2563-2589、2564-  
2589、2565-2589、2566-2589、2567-2589、2568-  
2589、2665-2689、2759-2783、2837-2880、2904-  
2923、3005-3024、3005-3174、3083-3110、3155-3184、  
3238-3268、3482-3711、3727-3751或3798-3824，且其中  
該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與SEQ ID NO: 3為至  
少90%互補。

148. 如請求項145之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸僅在  
SEQ ID NO: 3下示位置內與之雜交：220-253、290-  
321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、  
915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-  
1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、  
1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-  
1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-  
1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-  
1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-

1556 、 1530-1556 、 1530-1557 、 1531-1557 、 1532-1558 、 1533-1559 、 1534-1559 、 1535-1559 、 1536-1559 、 1537-1564 、 1566-1602 、 1566-1681 、 1606-1626 、 1618-1645 、 1626-1653 、 1684-1703 、 1730-1781 、 1740-1767 、 1749-1775 、 1758-1781 、 1820-1847 、 1820-1877 、 1822-2198 、 1830-1856 、 1839-1865 、 1840-1867 、 1898-1924 、 1898-2035 、 1903-2127 、 1907-1934 、 1911-1938 、 1946-1971 、 1954-1980 、 1959-2035 、 1959-2057 、 1963-1988 、 1967-2035 、 1972-1999 、 1982-2008 、 1991-2018 、 1993-2019 、 1995-2022 、 1996-2023 、 1997-2024 、 1998-2025 、 1999-2025 、 2000-2025 、 2009-2035 、 2038-2139 、 2061-2139 、 2073-2099 、 2078-2104 、 2105-2131 、 2112-2139 、 2168-2198 、 2170-2177 、 2245-2284 、 2295-2394 、 2355-2381 、 2355-2394 、 2405-2461 、 2560-2587 、 2560-2609 、 2561-2588 、 2562-2589 、 2563-2589 、 2564-2589 、 2565-2589 、 2566-2589 、 2567-2589 、 2568-2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751 或 3798-3824 ， 且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 3 為至少 90% 互補。

149. 如請求項 137 之化合物，其係由單股經修飾之寡核苷酸組成。

150. 如請求項 149 之化合物，其中至少一個核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

151. 如請求項 137 之化合物，其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

152. 如請求項 151 之化合物，其中至少一個核苷包含經修飾之糖。

153. 如請求項 152 之化合物，其中至少一個經修飾之糖為雙環糖。

154. 如請求項 153 之化合物，其中至少一個經修飾之糖包含 2'-O-甲氧基乙基。

155. 如請求項 151 之化合物，其中至少一個核苷包含經修飾之核鹼基。

156. 如請求項 155 之化合物，其中該經修飾之核鹼基為 5-甲基胞嘧啶。

157. 如請求項 137 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含：

由鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；

由鍵聯核苷組成的 5'側翼片段；及

由鍵聯核苷組成的 3'側翼片段；

其中該間隙片段位於該 5'側翼片段與該 3'側翼片段之間，且其中各側翼片段中之各核苷包含經修飾之糖。

158. 如請求項 157 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含：

由十個鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；

由五個鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及

由五個鍵聯核苷組成的3'側翼片段；

其中該間隙片段位於該5'側翼片段與該3'側翼片段之間，其中各側翼片段中之各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖；且其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵結。

159. 如請求項157之反義化合物，其中該反義化合物為由以下片段組成的嵌合型寡核苷酸：

由10至18個鍵聯2'-去氧核苷組成的間隙片段；

由1至5個鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及

由1至5個鍵聯核苷組成的3'側翼片段；

其中該5'側翼片段中之各核苷為經糖修飾之核苷，該3'側翼片段中之各核苷為經糖修飾之核苷，且各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

160. 如請求項137之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸係由20個鍵聯核苷組成。

161. 一種包含經修飾之寡核苷酸或其鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的組合物，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含選自SEQ ID NO: 3下示位置核鹼基序列之至少8個鍵聯核鹼基：220-253、290-321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-1425、1408-1435、1420-1447、1453-

1482 、 1490-1516 、 1490-1564 、 1500-1526 、 1515-1541 、 1527-1553 、 1527-1554 、 1528-1554 、 1529-1555 、 1529-1556 、 1530-1556 、 1530-1557 、 1531-1557 、 1532-1558 、 1533-1559 、 1534-1559 、 1535-1559 、 1536-1559 、 1537-1564 、 1566-1602 、 1566-1681 、 1606-1626 、 1618-1645 、 1626-1653 、 1684-1703 、 1730-1781 、 1740-1767 、 1749-1775 、 1758-1781 、 1820-1847 、 1820-1877 、 1822-2198 、 1830-1856 、 1839-1865 、 1840-1867 、 1898-1924 、 1898-2035 、 1903-2127 、 1907-1934 、 1911-1938 、 1946-1971 、 1954-1980 、 1959-2035 、 1959-2057 、 1963-1988 、 1967-2035 、 1972-1999 、 1982-2008 、 1991-2018 、 1993-2019 、 1995-2022 、 1996-2023 、 1997-2024 、 1998-2025 、 1999-2025 、 2000-2025 、 2009-2035 、 2038-2139 、 2061-2139 、 2073-2099 、 2078-2104 、 2105-2131 、 2112-2139 、 2168-2198 、 2170-2177 、 2245-2284 、 2295-2394 、 2355-2381 、 2355-2394 、 2405-2461 、 2560-2587 、 2560-2609 、 2561-2588 、 2562-2589 、 2563-2589 、 2564-2589 、 2565-2589 、 2566-2589 、 2567-2589 、 2568-2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751 或 3798-3824 。

162. 如請求項161之組合物，其中該經修飾之寡核苷酸為單

股寡核苷酸。

163. 如請求項161之組合物，其中該經修飾之寡核苷酸係由20個鍵聯核苷組成。

164. 一種包含將經修飾之寡核苷酸投與動物的方法，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含由至少8個鄰接核鹼基組成且與SEQ ID NO: 3下示位置等長之部分互補之部分：220-253、290-321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-1556、1530-1556、1530-1557、1531-1557、1532-1558、1533-1559、1534-1559、1535-1559、1536-1559、1537-1564、1566-1602、1566-1681、1606-1626、1618-1645、1626-1653、1684-1703、1730-1781、1740-1767、1749-1775、1758-1781、1820-1847、1820-1877、1822-2198、1830-1856、1839-1865、1840-1867、1898-1924、1898-2035、1903-2127、1907-1934、1911-1938、1946-1971、1954-1980、1959-2035、1959-2057、1963-1988、1967-2035、1972-1999、1982-2008、1991-2018、1993-2019、1995-

2022 、 1996-2023 、 1997-2024 、 1998-2025 、 1999-2025 、 2000-2025 、 2009-2035 、 2038-2139 、 2061-2139 、 2073-2099 、 2078-2104 、 2105-2131 、 2112-2139 、 2168-2198 、 2170-2177 、 2245-2284 、 2295-2394 、 2355-2381 、 2355-2394 、 2405-2461 、 2560-2587 、 2560-2609 、 2561-2588 、 2562-2589 、 2563-2589 、 2564-2589 、 2565-2589 、 2566-2589 、 2567-2589 、 2568-2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751 或 3798-3824 ， 且 其 中 該 經 修 飾 之 寡 核 苷 酸 之 核 鹼 基 序 列 與 SEQ ID NO: 3 為 至 少 90% 互 補 。

165. 如 請 求 項 164 之 方 法 ， 其 中 該 動 物 為 人 類 。

166. 如 請 求 項 165 之 方 法 ， 其 中 投 與 該 化 合 物 可 減 緩 以 下 病 症 之 進 展 且 / 或 改 善 以 下 病 症 ： 高 膽 固 醇 血 症 、 多 基 因 性 高 膽 固 醇 血 症 、 混 合 性 血 脂 異 常 、 冠 心 病 、 急 性 冠 心 症 、 早 期 發 作 型 冠 心 病 、 II 型 糖 尿 病 、 伴 隨 血 脂 異 常 之 II 型 糖 尿 病 、 肝 性 脂 肪 變 性 、 非 酒 精 性 脂 肪 性 肝 炎 、 非 酒 精 性 脂 肪 肝 病 、 高 甘 油 三 酯 血 症 、 高 脂 肪 酸 血 症 、 高 脂 血 症 、 代 謝 性 症 候 群 、 動 脈 粥 樣 硬 化 症 ， 或 改 善 心 血 管 效 果 或 其 任 何 組 合 。

167. 如 請 求 項 164 之 方 法 ， 其 包 含 將 該 化 合 物 與 至 少 另 一 療 法 共 投 與 。

168. 如 請 求 項 167 之 方 法 ， 其 中 該 化 合 物 與 該 另 一 療 法 可 伴



隨投與。

169.如請求項167之方法，其中該化合物與該另一療法係在相同調配物中投與。

170.如請求項167之方法，其中該另一療法為降脂療法。

171.如請求項170之方法，其中該降脂療法為治療性生活方式變化、HMG-CoA還原酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、MTP抑制劑、以ApoB為標靶之反義化合物，或其任何組合。

172.如請求項171之方法，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑係選自阿托伐他汀、羅蘇伐他汀或辛伐他汀。

173.如請求項171之方法，其中該膽固醇吸收抑制劑為依澤替米貝。

174.如請求項171之方法，其中該另一降脂療法包含為辛伐他汀的HMG-CoA還原酶抑制劑及為依澤替米貝的膽固醇吸收抑制劑。

175.如請求項171之方法，其中該反義化合物為ISIS 301012。

176.如請求項164之方法，其中該投與為非經腸投與。

177.如請求項176之方法，其中該非經腸投與包含皮下投與或靜脈內投與。

178.如請求項164之方法，其中該投與包含經口投與。

179.一種包含將治療有效量之包含經修飾之寡核苷酸的組合物投與患有以下病症之人類的方法：高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病、早期

發作型冠心病、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症、高ApoB、高膽固醇、高LDL-膽固醇、高VLDL-膽固醇或高非-HDL膽固醇，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含至少8個鄰接核鹼基且與SEQ ID NO: 3下示位置等長之部分互補：220-253、290-321、377-419、451-615、653-672、741-760、871-897、915-934、968-1017、1075-1124、1075-1174、1144-1174、1275-1302、1315-1341、1351-1389、1351-1447、1365-1439、1390-1417、1390-1429、1390-1439、1399-1425、1408-1435、1420-1447、1453-1482、1490-1516、1490-1564、1500-1526、1515-1541、1527-1553、1527-1554、1528-1554、1529-1555、1529-1556、1530-1556、1530-1557、1531-1557、1532-1558、1533-1559、1534-1559、1535-1559、1536-1559、1537-1564、1566-1602、1566-1681、1606-1626、1618-1645、1626-1653、1684-1703、1730-1781、1740-1767、1749-1775、1758-1781、1820-1847、1820-1877、1822-2198、1830-1856、1839-1865、1840-1867、1898-1924、1898-2035、1903-2127、1907-1934、1911-1938、1946-1971、1954-1980、1959-2035、1959-2057、1963-1988、1967-2035、1972-1999、1982-

2008 、 1991-2018 、 1993-2019 、 1995-2022 、 1996-2023 、 1997-2024 、 1998-2025 、 1999-2025 、 2000-2025 、 2009-2035 、 2038-2139 、 2061-2139 、 2073-2099 、 2078-2104 、 2105-2131 、 2112-2139 、 2168-2198 、 2170-2177 、 2245-2284 、 2295-2394 、 2355-2381 、 2355-2394 、 2405-2461 、 2560-2587 、 2560-2609 、 2561-2588 、 2562-2589 、 2563-2589 、 2564-2589 、 2565-2589 、 2566-2589 、 2567-2589 、 2568-2589 、 2665-2689 、 2759-2783 、 2837-2880 、 2904-2923 、 3005-3024 、 3005-3174 、 3083-3110 、 3155-3184 、 3238-3268 、 3482-3711 、 3727-3751 或 3798-3824 ， 且其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 SEQ ID NO: 3 為至少 90% 互補。

180. 如請求項 164 之方法，其中該動物患有高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病史、冠心病、急性冠心症、早期發作型冠心病、冠心病之一或多種風險因素、II 型糖尿病、伴隨血脂異常之 II 型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症、高 ApoB 高膽固醇、高 LDL-膽固醇、高 VLDL-膽固醇、高 IDL-膽固醇或高非-HDL 膽固醇。

181. 如請求項 180 之方法，其中該高 LDL-膽固醇含量比靶含量高，其為至少 100 mg/dL 、 130 mg/dL 、 160 mg/dL 或

190 mg/dL。

182.如請求項180之方法，其中將該化合物投與該動物可減少LDL-膽固醇含量。

183.如請求項182之方法，其中投與該化合物導致LDL-膽固醇含量比靶含量低，其低於至少190 mg/dL、160 mg/dL、130 mg/dL或100 mg/dL。

184.如請求項180之方法，其中該或該等風險因素係選自年齡、吸煙、高血壓、低HDL-膽固醇及早發冠心病家族史。

185.如請求項180之方法，其中該動物在降脂療法後未達到LDL-膽固醇靶含量，不順應所推薦之療法，經歷療法之副作用，或其任何組合。

186.如請求項185之方法，其中該降脂療法為抑制素。

187.如請求項185之方法，其中該降脂療法為依澤替米貝。

188.如請求項164之方法，其中投藥導致以下者之減少：

ApoB、LDL-膽固醇、VLDL-膽固醇、Lp(a)、小LDL-顆粒、小VLDL-顆粒、非HDL-膽固醇、肝三酸甘油酯含量、血清三酸甘油酯、血清磷脂或其任何組合。

189.如請求項188之方法，其中該ApoB減少幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。

190.如請求項189之方法，其中該ApoB減少幅度係介於10%

與 80% 之間、介於 20% 與 70% 之間、介於 30% 與 60% 之間  
或介於 30% 與 70% 之間。

191. 如請求項 188 之方法，其中該 LDL-膽固醇減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 100%。

192. 如請求項 188 之方法，其中該 VLDL-膽固醇減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 100%。

193. 如請求項 188 之方法，其中該 Lp(a) 減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 100%。

194. 如請求項 188 之方法，其中該小 LDL-顆粒減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 100%。

195. 如請求項 188 之方法，其中該小 VLDL-顆粒減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至

少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

196. 如請求項 188 之方法，其中該非 HDL-膽固醇減少幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

197. 如請求項 188 之方法，其中該肝三酸甘油酯含量降低幅度為至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

198. 如請求項 188 之方法，其中投與該醫藥組合物導致血清三酸甘油酯減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

199. 如請求項 188 之方法，其中投與該醫藥組合物導致血清磷脂減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 100%。

200. 如請求項188或199之方法，其中該血清磷脂為血清氧化磷脂。
201. 如請求項164之方法，其中投藥使得冠心病風險降低，或減緩、阻止或預防動脈粥樣硬化症之進展，或其任何組合。
202. 如請求項164之方法，其中投藥使得人類之心血管效果改善。
203. 如請求項202之方法，其中該心血管效果改善為頸動脈內膜中膜厚度改善、動脈粥樣化厚度改善、HDL-膽固醇增加，或其任何組合。
204. 如請求項164之方法，其中投藥可改善肝性脂肪變性，引起脂質降低，改善LDL/HDL比例，或其任何組合。
205. 一種包含經修飾之寡核苷酸的化合物，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含選自SEQ ID NOs: 4-457中所述之核鹼基序列之至少12個鄰接核鹼基。
206. 如請求項205之化合物，其係由單股經修飾之寡核苷酸組成。
207. 如請求項206之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與選自SEQ ID NOs: 1-3中所述之核酸序列之編碼人類PCSK9之核酸序列為80%互補。
208. 如請求項206之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與選自SEQ ID NOs: 1-3中所述之核酸序列之編碼人類PCSK9之核酸序列為85%互補。

209. 如請求項 206 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與選自 SEQ ID NOs: 1-3 中所述之核酸序列之編碼人類 PCSK9 之核酸序列為 90% 互補。
210. 如請求項 206 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與選自 SEQ ID NOs: 1-3 中所述之核酸序列之編碼人類 PCSK9 之核酸序列為 95% 互補。
211. 如請求項 206 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與選自 SEQ ID NOs: 1-3 中所述之核酸序列之編碼人類 PCSK9 之核酸序列為 99% 互補。
212. 如請求項 206 之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與選自 SEQ ID NOs: 1-3 中所述之核酸序列之編碼人類 PCSK9 之核酸序列為 100% 互補。
213. 如請求項 206 之化合物，其中至少一個核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。
214. 如請求項 213 之化合物，其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。
215. 如請求項 206 之化合物，其中至少一個核苷包含經修飾之糖。
216. 如請求項 215 之化合物，其中至少一個經修飾之糖為雙環糖。
217. 如請求項 215 之化合物，其中至少一個經修飾之糖包含 2'-O-甲氧基乙基。
218. 如請求項 206 之化合物，其中至少一個核苷包含經修飾之核鹼基。



219. 如請求項218之化合物，其中該經修飾之核鹼基為5-甲基胞嘧啶。

220. 如請求項205之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含：

由鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；

由鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及

由鍵聯核苷組成的3'側翼片段；

其中該間隙片段位於該5'側翼片段與該3'側翼片段之間，且各側翼片段中之各核苷包含經修飾之糖。

221. 如請求項220之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含：

由十個鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；

由五個鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及

由五個鍵聯核苷組成的3'側翼片段；

其中該間隙片段位於該5'側翼片段與該3'側翼片段之間，其中各側翼片段中之各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖；且其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵結。

222. 如請求項220之反義化合物，其中該反義化合物為由以下片段組成的嵌合型寡核苷酸：

由10至18個鍵聯2'-去氧核苷組成的間隙片段；

由1至5個鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及

由1至5個鍵聯核苷組成的3'側翼片段；

其中該5'側翼片段中之各核苷為經糖修飾之核苷，該3'側翼片段中之各核苷為經糖修飾之核苷，且各核苷間

鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

223. 如請求項206之化合物，其中該經修飾之寡核苷酸係由20個鍵聯核苷組成。
224. 一種包含經修飾之寡核苷酸或其鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的組合物，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含選自SEQ ID NOs: 4-457中所述之核鹼基序列之至少12個鄰接核鹼基。
225. 如請求項224之組合物，其中該經修飾之寡核苷酸為單股寡核苷酸。
226. 如請求項224之組合物，其中該經修飾之寡核苷酸係由20個鍵聯核苷組成。
227. 一種包含將包含經修飾之寡核苷酸的化合物投與動物的方法，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個鍵聯核苷組成，且其核鹼基序列包含選自SEQ ID NOs: 4-457中所述之核鹼基序列之至少12個鄰接核鹼基。
228. 如請求項227之方法，其中該動物為人類。
229. 如請求項228之方法，其中投與該化合物可減緩以下病症之進展且/或改善以下病症：高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病、急性冠心病、早期發作型冠心病、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症，或可改善心血管效果，或其任何組合。

230. 如請求項 228 之方法，其包含將該化合物與至少另一療法共投與。
231. 如請求項 230 之方法，其中該化合物與該另一療法可伴隨投與。
232. 如請求項 230 之方法，其中該化合物與該另一療法係在相同調配物中投與。
233. 如請求項 230 之方法，其中該另一療法為降脂療法。
234. 如請求項 233 之方法，其中該降脂療法為治療性生活方式變化、HMG-CoA 還原酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、MTP 抑制劑、以 ApoB 為標靶之反義化合物，或其任何組合。
235. 如請求項 234 之方法，其中該 HMG-CoA 還原酶抑制劑係選自阿托伐他汀、羅蘇伐他汀或辛伐他汀。
236. 如請求項 234 之方法，其中該膽固醇吸收抑制劑為依澤替米貝。
237. 如請求項 234 之方法，其中該反義化合物為 ISIS 301012。
238. 如請求項 227 之方法，其中該投與為非經腸投與。
239. 如請求項 228 之方法，其中該非經腸投與包含皮下投與或靜脈內投與。
240. 如請求項 227 之方法，其中該投與包含經口投與。
241. 如請求項 227 之方法，其中該動物患有高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病史、冠心病、急性冠心症、早期發作型冠心病、冠心病之一

或多種風險因素、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症、高ApoB、高膽固醇、高LDL-膽固醇、高VLDL-膽固醇、高LDL-膽固醇或高非-HDL膽固醇，或其任何組合。

242. 如請求項241之方法，其中該高LDL-膽固醇含量比靶含量高，其為至少100 mg/dL、至少130 mg/dL、至少160 mg/dL或至少190 mg/dL。

243. 如請求項241之方法，其中該或該等風險因素係選自年齡、吸煙、高血壓、低HDL-膽固醇及早發冠心病家族史。

244. 如請求項227之方法，其中該動物在降脂療法後未達到LDL-膽固醇靶含量，不順應所推薦之療法，經歷療法之副作用，或其任何組合。

245. 如請求項244之方法，其中該降脂療法為抑制素或依澤替米貝。

246. 如請求項227之方法，其中投藥導致以下者之減少：ApoB、LDL-膽固醇、VLDL-膽固醇、Lp(a)、小LDL-顆粒、小VLDL-顆粒、非HDL-膽固醇、肝三酸甘油酯含量、血清三酸甘油酯、血清磷脂或其任何組合。

247. 如請求項246之方法，其中投與該化合物引起LDL-膽固醇含量降低至靶含量以下，其為低於至少190 mg/dL、至少160 mg/dL、至少130 mg/dL或至少100 mg/dL。

248. 如請求項247之方法，其中該降低幅度為至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。

249. 如請求項248之方法，其中該降低幅度係介於10%與80%之間、介於20%與70%之間、介於30%與60%之間或介於30%與70%之間。

250. 如請求項246之方法，其中該血清磷脂為血清氧化磷脂。

251. 如請求項229之方法，其中該心血管效果改善為頸動脈內膜中膜厚度改善、動脈粥樣化厚度改善、HDL-膽固醇增加，或其任何組合。

252. 如請求項227-251中任一項之方法，其包含每日、每2日、每3日、每4日、每5日、每6日或每7日投與該醫藥組合物。

253. 如請求項227-251中任一項之方法，其包含每週、每2週、每3週或每4週投與該醫藥組合物。

254. 如請求項227-251中任一項之方法，其包含每個月、每2個月、每3個月、每4個月或每6個月投與該醫藥組合物。

255. 如請求項227-251中任一項之方法，其中該劑量為25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、

140、145、150、155、160、165、170、175、180、  
185、190、195、200、205、210、215、220、225、  
230、235、240、245、250、255、260、265、270、  
270、280、285、290、295、300、305、310、315、  
320、325、330、335、340、345、350、355、360、  
365、370、375、380、385、390、395、400、405、  
410、415、420、425、430、435、440、445、450、  
455、460、465、470、475、480、485、490、495、  
500、505、510、515、520、525、530、535、540、  
545、550、555、560、565、570、575、580、585、  
590、595、600、605、610、615、620、625、630、  
635、640、645、650、655、660、665、670、675、  
680、685、690、695、700、705、710、715、720、  
725、730、735、740、745、750、755、760、765、  
770、775、780、785、790、795或800 mg。

256. 如請求項227-251中任一項之方法，其中該劑量為100、  
105、110、115、120、125、130、135、140、145、  
150、155、160、165、170、175、180、185、190、  
195、200、205、210、215、220、225、230、235、  
240、245、250、255、260、265、270、270、280、  
285、290、295或300 mg。

257. 如請求項227-251中任一項之方法，其中該劑量為100、  
125、150、175、200、225、250、275、300、325、  
350、375或400 mg。

258. 如請求項227-251中任一項之方法，其中該醫藥組合物包含約 50 mg/ml、約 75 mg/ml、約 100 mg/ml、約 125 mg/ml、約 150 mg/ml、約 175 mg/ml、約 200 mg/ml、約 225 mg/ml或約 250 mg/ml濃度之反義寡核苷酸。
259. 一種抑制人類細胞或組織中PCSK9之表現的方法，該方法包含使該等細胞或組織與包含經修飾之寡核苷酸的化合物接觸，該經修飾之寡核苷酸係由12至30個靶向編碼人類PCSK9之核酸分子之鍵聯核苷組成。
260. 一種治療以下病症之方法：高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病史、冠心病、急性冠心病、早期發作型冠心病、冠心病之一或多種風險因素、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、高ApoB、高膽固醇、高LDL-膽固醇、高VLDL-膽固醇、高LDL-膽固醇、動脈粥樣硬化症、高非HDL膽固醇或其任何組合，該方法為將包含經修飾之寡核苷酸的化合物投與患有以下病症之人類：高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病史、冠心病、急性冠心病、早期發作型冠心病、冠心病之一或多種風險因素、II型糖尿病、伴隨血脂異常之II型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、動脈粥樣硬化症、高ApoB、高膽固醇、

高 LDL-膽固醇、高 VLDL-膽固醇、高 ILDL-膽固醇、高非 HDL 膽固醇或其任何組合，該經修飾之寡核苷酸係由 12 至 30 個靶向編碼人類 PCSK9 之核酸分子之鍵聯核苷組成。

261. 如請求項 259 之方法，其中治療可導致減緩以下病症之進展且/或改善以下病症：高膽固醇血症、多基因性高膽固醇血症、混合性血脂異常、冠心病史、冠心病、急性冠心症、早期發作型冠心病、冠心病之一或多種風險因素、II 型糖尿病、伴隨血脂異常之 II 型糖尿病、肝性脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、高甘油三酯血症、高脂肪酸血症、高脂血症、代謝性症候群、高 ApoB、高膽固醇、高 LDL-膽固醇、高 VLDL-膽固醇、高 IDL-膽固醇、動脈粥樣硬化症、高非-HDL 膽固醇，或其任何組合。

262. 如請求項 259 方法，其中該化合物與選自 SEQ ID NOs: 1-3 中所述之編碼人類 PCSK9 的核酸序列為 80% 互補。

263. 如請求項 259 方法，其中該化合物與選自 SEQ ID NOs: 1-3 中所述之編碼人類 PCSK9 的核酸序列為 85% 互補。

264. 如請求項 259 方法，其中該化合物與選自 SEQ ID NOs: 1-3 中所述之編碼人類 PCSK9 的核酸序列為 90% 互補。

265. 如請求項 259 方法，其中該化合物與選自 SEQ ID NOs: 1-3 中所述之編碼人類 PCSK9 的核酸序列為 95% 互補。

266. 如請求項 259 方法，其中該化合物與選自 SEQ ID NOs: 1-3 中所述之編碼人類 PCSK9 的核酸序列為 99% 互補。



267. 如請求項259方法，其中該化合物與選自SEQ ID NOs: 1-3中所述編碼人類PCSK9的核酸序列為100%互補。

268. 如請求項259方法，其中該化合物係由單股經修飾之寡核苷酸組成。

269. 如請求項259之化合物，其中該化合物包含至少一個硫代磷酸酯核苷間鍵結。

270. 如請求項269之化合物，其中該化合物中之各核苷間鍵結為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

271. 如請求項259之方法，其中該化合物包含經修飾之糖。

272. 如請求項271之方法，其中該經修飾之糖為雙環糖。

273. 如請求項272之方法，其中該經修飾之糖為2'-O-甲氧基乙基。

274. 如請求項259之方法，其中該化合物中之至少一個核苷包含經修飾之核鹼基。

275. 如請求項274之方法，其中該經修飾之核鹼基為5-甲基胞嘧啶。

276. 如請求項259之方法，其中該經修飾之寡核苷酸包含：

由鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；

由鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及

由鍵聯核苷組成的3'側翼片段；

其中該間隙片段位於該5'側翼片段與該3'側翼片段之間，且其中各側翼片段中之各核苷包含經修飾之糖。

277. 如請求項259之方法，其中該經修飾之寡核苷酸包含：

由十個鍵聯去氧核苷組成的間隙片段；

由五個鍵聯核苷組成的5'側翼片段；及

由五個鍵聯核苷組成的3'側翼片段；

其中該間隙片段位於該5'側翼片段與該3'側翼片段之間，其中各側翼片段中之各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖；且其中各核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵結。

278.如請求項259之方法，其中該經修飾之寡核苷酸係由20個鍵聯核苷組成。

279.如請求項259之方法，其中該投與為非經腸投與。

280.如請求項259之方法，其中該非經腸投與包含皮下投與或靜脈內投與。

281.如請求項259之方法，其中該投與為經口投與。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)