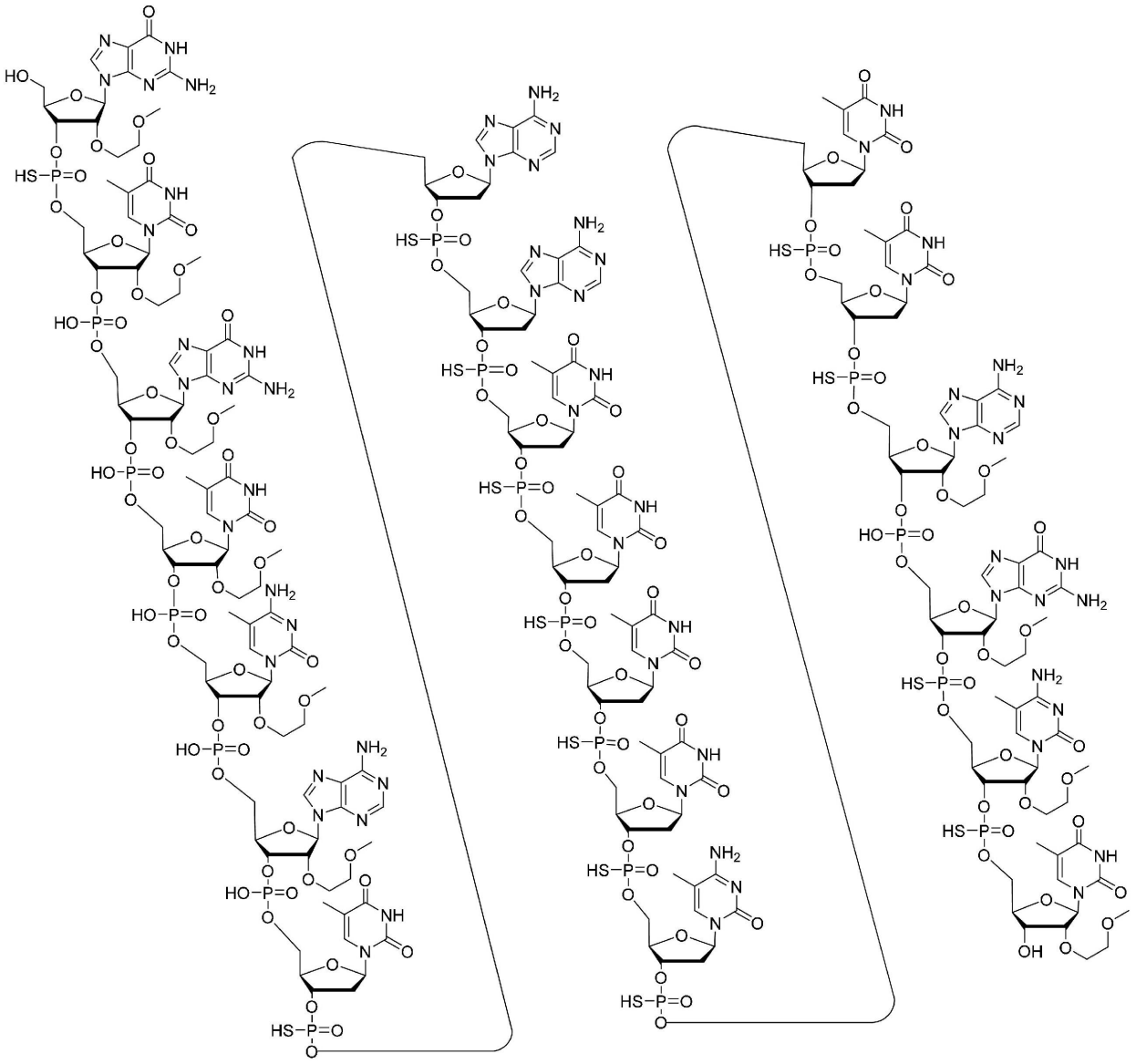
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第１区分
【発行日】令和4年11月25日(2022.11.25)

【国際公開番号】WO2020/106996
【公表番号】特表2022-509625(P2022-509625A)
【公表日】令和4年1月21日(2022.1.21)
【年通号数】公開公報(特許)2022-011
【出願番号】特願2021-528408(P2021-528408)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ 15/113(2010.01)
Ｃ０７Ｋ 14/47(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/28(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/16(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/7088(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/12(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ 15/113　　ＺＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ 14/47
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 25/28
Ａ６１Ｐ 25/16
Ａ６１Ｋ 31/7088
Ｃ１２Ｎ 15/12

【手続補正書】
【提出日】令和4年11月16日(2022.11.16)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の化学構造の修飾オリゴヌクレオチド：

【化１】



（配列番号２３０２）、またはその塩。

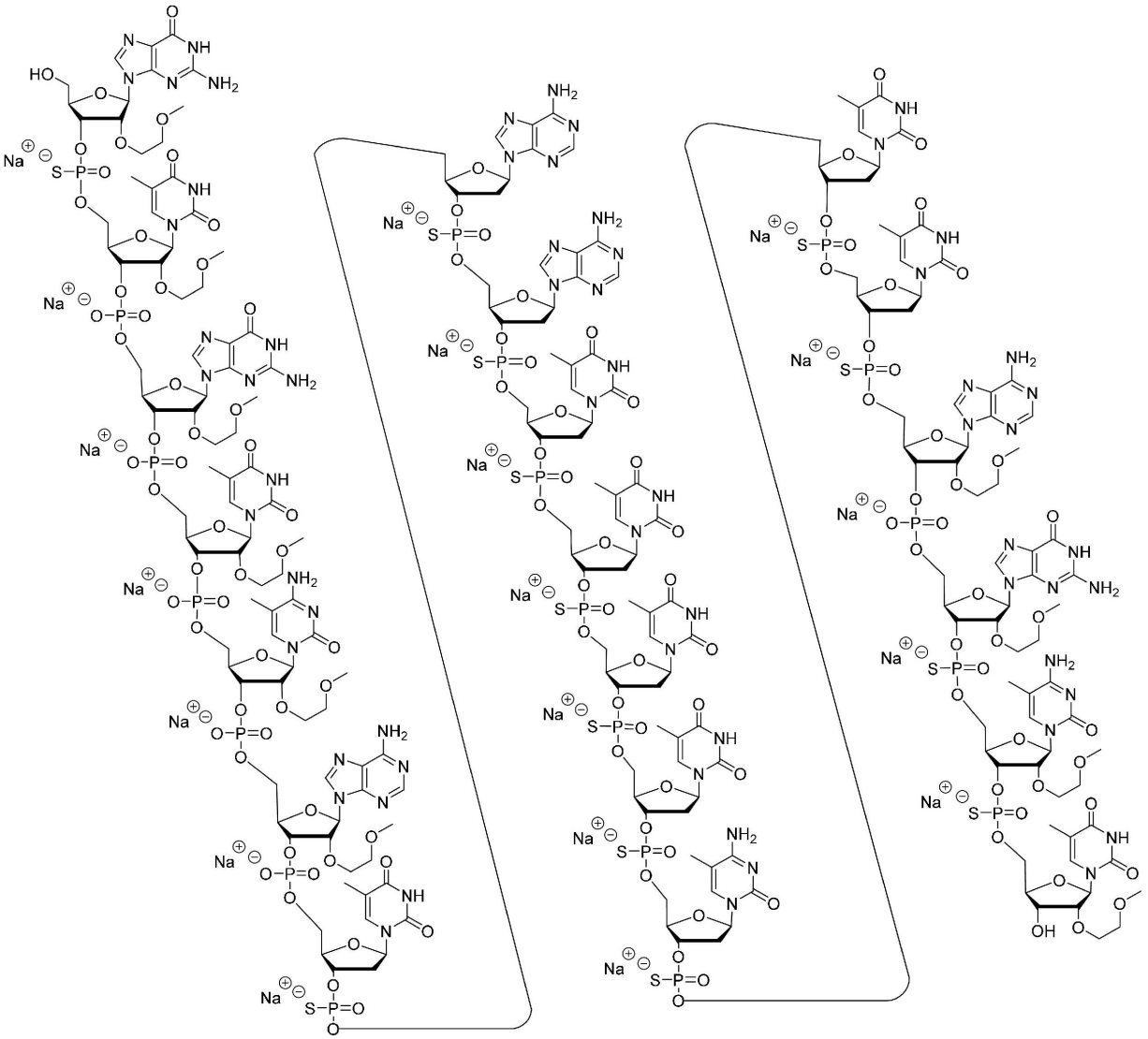
【請求項２】

ナトリウム塩、カリウム塩、またはそれらの組合せである、請求項１に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項３】

以下の化学構造の修飾オリゴヌクレオチド：

【化２】



（配列番号２３０２）。

【請求項４】

以下の化学表記により表わされる修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物：Ｇｅｓ Ｔｅｏ Ｇｅｏ Ｔｅｏ ^{m}Ｃｅｏ Ａｅｏ Ｔｄｓ Ａｄｓ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ ^{m}Ｃｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ａｅｏ Ｇｅｓ ^{m}Ｃｅｓ Ｔｅ（配列番号２３０２）、ここで、

Ａ＝アデニン核酸塩基

^{m}Ｃ＝５－メチルシトシン核酸塩基

Ｇ＝グアニン核酸塩基

Ｔ＝チミン核酸塩基

ｅ＝２’－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$リボシル糖部分

ｄ＝２’－β－Ｄデオキシリボシル糖部分

ｓ＝ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、および

ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【請求項５】

コンジュゲート基を含む、請求項４に記載のオリゴマー化合物。

【請求項６】

前記修飾オリゴヌクレオチドの全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合がステレ

オランダムである、請求項１～３のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団、または請求項４または請求項５に記載のオリゴマー化合物の集団。
【請求項７】
請求項１～３のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチド、請求項４または請求項５に記載のオリゴマー化合物、または請求項６に記載の修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物の集団と、医薬的に許容される希釈剤とを含む、医薬組成物。
【請求項８】
前記医薬的に許容される希釈剤が人工脳脊髄液である、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記医薬的に許容される希釈剤がリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）である、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物と、人工脳脊髄液とから本質的になる、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物と、ＰＢＳとから本質的になる、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物の集団と、人工脳脊髄液とから本質的になる、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物の集団と、ＰＢＳとから本質的になる、請求項９に記載の医薬組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３６０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３６０】
実施例１０：ヒトＰＲＮＰに相補的な修飾オリゴヌクレオチドを用いたヒト臨床試験
ヒトＰＲＮＰに相補的な修飾オリゴヌクレオチドの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び有効性は、臨床試験設定で評価される。試験期間中は患者の安全性を綿密にモニタリングする。安全性及び忍容性の評価には、身体検査、標準的な神経学的評価、バイタルサイン、心電図、有害事象及び併用薬剤、脳脊髄液の安全性の臨床検査、血漿の臨床検査、ならびに尿検査が含まれる。
国際出願時の特許請求の範囲
〔項１〕
１２～３０個の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、ＰＲＮＰ核酸の等長部分に対して少なくとも９０％相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖、糖代替物、及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。
〔項２〕
１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号２７～２７４４のいずれかの少なくとも１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。
〔項３〕
１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号２７４５～２７６６のいずれかの少なくとも１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

〔項４〕
１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号２７６７～２７８０のいずれかの少なくとも１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。
〔項５〕
１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号２７８１～２８０２のいずれかの少なくとも１２、１３、１４、１５、１６、または１７個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。
〔項６〕
１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号２８０３～２８０６のいずれかの少なくとも１２、１３、１４、１５、または１６個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。
〔項７〕
１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または少なくとも２０個の連続した核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記部分が、以下：
配列番号２の核酸塩基５６３５～５６７７の等長部分、
配列番号２の核酸塩基５７９１～５８２６の等長部分、または
配列番号２の核酸塩基１４３６６～１４４１０の等長部分
に相補的である、前記オリゴマー化合物。
〔項８〕
１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、または少なくとも１８個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記核酸塩基配列が、以下：
配列番号５３０、６０７、６８４、７６１、８３８、９１５、１９１４、１９９２、２０６９、２１４６、２２３７、２３０１、２３０２、２５３６、２６４０、２７５０、２７５９、２７６０、２７６４、２７８８～２７９３；
配列番号１２２５、１３０２、１３７９、１４５６、２２４０、２３０７、２３０８、２３８３、２４７１、２５３７、２５６８、２６４７、２７３６～２７３９、２７９８～２８０１；または
配列番号５５５、６３２、７０９、７８６、８６３、９４０、１０１７、１８６２、１９３９、２０１７、２０９４、２１７１、２２５７、２３３４、２４０７、２４０８、２４８８、２５０８、２５４３、２６１２、２６５９、２６７７、２７５７、２７６６、２７９４～２７９７
から選択される、前記オリゴマー化合物。
〔項９〕
１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または少なくとも２０個の連続した核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記部分が、以下：
配列番号２の核酸塩基４９０２～４９２９の等長部分、
配列番号２の核酸塩基５０００～５０２６の等長部分、
配列番号２の核酸塩基５０７３～５１００の等長部分、

配列番号２の核酸塩基５５１５～５５５９の等長部分、
配列番号２の核酸塩基５５９５～５６３２の等長部分、
配列番号２の核酸塩基５６６６～５６９０の等長部分、
配列番号２の核酸塩基５８５７～５８８１の等長部分、
配列番号２の核酸塩基９３５２～９３７７の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１１３３１～１１３５８の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１６２９２～１６３２８の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１７１２０～１７１５１の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１７２１１～１７２４１の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１７２８１～１７３３１の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１７４１０～１７４４５の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１７６０１～１７６４１の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１７６３５～１７６７０の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１７６６３～１７７１２の等長部分、
配列番号２の核酸塩基１７７５３～１７７８１の等長部分、または
配列番号２の核酸塩基１７９８５～１８０１６の等長部分
に相補的である、前記オリゴマー化合物。

〔項１０〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、前記修飾オリゴヌクレオチドの全核酸塩基配列にわたって測定された場合に、配列番号１、配列番号２、配列番号３、または配列番号４の核酸塩基配列に対し、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％相補的である核酸塩基配列を有する、請求項１～９のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項１１〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも１個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項１～１０のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項１２〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む少なくとも１個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項１１に記載のオリゴマー化合物。

〔項１３〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、２環式糖部分を含む少なくとも１個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項１２に記載のオリゴマー化合物。

〔項１４〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、２’－４’架橋を有する２環式糖部分を含む少なくとも１個の修飾ヌクレオシドを含み、前記２’－４’架橋が、－Ｏ－CH_2－及び－Ｏ－ＣＨ（CH_3）－から選択される、請求項１３に記載のオリゴマー化合物。

〔項１５〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、非２環式修飾糖部分を含む少なくとも１個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項１１～１４のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項１６〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、２’－ＭＯＥ修飾糖または２’－ＯＭｅ修飾糖を含む非２環式修飾糖部分を含む少なくとも１個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項１７に記載のオリゴマー化合物。

〔項１７〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む少なくとも１個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項１１～１６のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項１８〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ及びＰＮＡから選択される糖代替物を含む少なくとも１個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項１５に記載のオリゴマー化合物。

〔項１９〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが２環式糖部分を含まない、請求項１～１２または１５～

１８のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項２０〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
１～７個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
６～１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
１～７個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項１～１９のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項２１〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
４個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
８個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
４個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖またはｃＥｔ修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項２２〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
４個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
８個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
５個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖またはｃＥｔ修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項２３〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
５個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
８個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
５個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を有し、
前記５’領域の各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項２４〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
５個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
９個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
５個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を有し、
前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖またはｃＥｔ修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項２５〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

５個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
９個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
５個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項２６〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
６個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
４個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項２７〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
６個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
４個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖またはｃＥｔ修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項２８〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
５個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
５個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項２９〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
５個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
５個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖またはｃＥｔ修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項３０〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
４個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
６個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修

飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項３１〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
３個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
７個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項３２〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
７個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
３個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が２’－デオキシリボシル糖を含む、
請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
〔項３３〕
前記２’－デオキシリボシル糖が２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖である、請求項２０～３２のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項３４〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
１～６個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
６～１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
１～６個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が修飾糖を含み、
前記中央領域が、以下の式：
（Ｎｄ）（Ｎｘ）（Ｎｄ）ｎ
を有し、式中、Ｎｘが２’－ＯＭｅヌクレオシドであり、各Ｎｄが２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシドであり、
ｎが６～８である、
請求項１～１９のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項３５〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
５個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
８個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
５個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、
前記中央領域が、以下の式：
（Ｎｄ）（Ｎｘ）（Ｎｄ）ｎ
を有し、式中、Ｎｘが２’－ＯＭｅ糖を含むヌクレオシドであり、各Ｎｄが２’－デオキシリボシル糖を含むヌクレオシドであり、
ｎが６である、
請求項３４に記載のオリゴマー化合物。

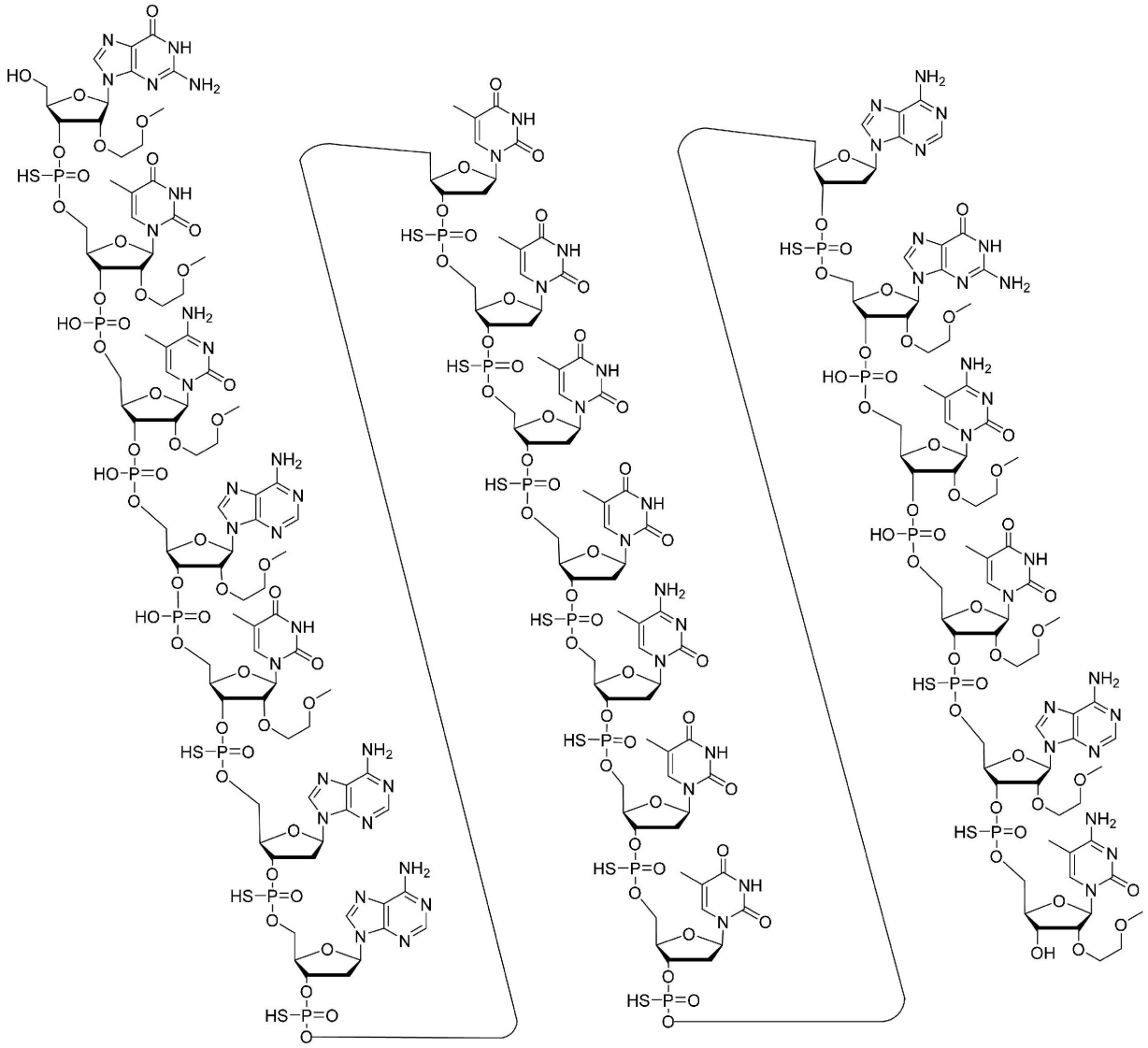
〔項３６〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
５個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
８個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
５個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、
前記中央領域が、以下の式：
（Ｎｄ）（Ｎｘ）（Ｎｄ）ｎ
を有し、式中、Ｎｘが２’－ＯＭｅ糖を含むヌクレオシドであり、各Ｎｄが２’－デオキシリボシル糖を含むヌクレオシドであり、
ｎが６である、
請求項３４に記載のオリゴマー化合物。
〔項３７〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
５個の結合５’領域ヌクレオシドからなる５’領域、
１０個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
５個の結合３’領域ヌクレオシドからなる３’領域
を含む糖モチーフを有し、
前記５’領域ヌクレオシドの各々及び前記３’領域ヌクレオシドの各々が２’－ＭＯＥ修飾糖を含み、
前記中央領域が、以下の式：
（Ｎｄ）（Ｎｘ）（Ｎｄ）ｎ
を有し、式中、Ｎｘが２’－ＯＭｅ糖を含むヌクレオシドであり、各Ｎｄが２’－デオキシリボシル糖を含むヌクレオシドであり、
ｎが８である、
請求項３４に記載のオリゴマー化合物。
〔項３８〕
前記２’－デオキシリボシル糖が２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖である、請求項３４～３７のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項３９〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも１つの修飾ヌクレオシド間結合を含む、請求項１～３８のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項４０〕
前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が修飾ヌクレオシド間結合である、請求項３９に記載のオリゴマー化合物。
〔項４１〕
少なくとも１つのヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項３９または４０に記載のオリゴマー化合物。
〔項４２〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも１つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項３９または４１に記載のオリゴマー化合物。
〔項４３〕
各ヌクレオシド間結合が独立的に、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項３９、４１、または４２のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項４４〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも１個の修飾核酸塩基を含む、請求項１～４３のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項４５〕
前記修飾核酸塩基が５－メチルシトシンである、請求項４４に記載のオリゴマー化合物。
〔項４６〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、１２～３０個、１２～２２個、１２～２０個、１４～２０個、１５～２５個、１６～２０個、１８～２２個、または１８～２０個の結合ヌクレオシドからなる、請求項１～４５のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項４７〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが１６個の結合ヌクレオシドからなる、請求項１～２１、３３、３４、または３８～４６のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項４８〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが１７個の結合ヌクレオシドからなる、請求項１～２０、２２、３３、３４、または３８～４６のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項４９〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが１８個の結合ヌクレオシドからなる、請求項１～２０、２３、３３、３４～３６または３８～４６のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項５０〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが１９個の結合ヌクレオシドからなる、請求項１～２０、２４、２５、３３、３４、または３８～４６のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項５１〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが２０個の結合ヌクレオシドからなる、請求項１～２０、２６～３４、または３７～４６のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項５２〕
前記修飾オリゴヌクレオチドが、ヌクレオシド間結合モチーフｓｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｏｏｏｓｓ、ｓｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｏｓｓ、ｓｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓｓ、ｓｏｏｏｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｓｓ、ｓｓｏｏｏｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｓ、ｓｏｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓ、ｓｏｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓｓ、ｓｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓｓ、ｓｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓｓ、またはｓｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓ（このとき、「ｓ」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「ｏ」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す）を有する、請求項３９に記載のオリゴマー化合物。
〔項５３〕
前記修飾オリゴヌクレオチドからなる、請求項１～５２のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項５４〕
コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基を含む、請求項１～５２のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項５５〕
前記コンジュゲート基が、１～３個のＧａｌＮＡｃリガンドを含むＧａｌＮＡｃクラスターを含む、請求項５４に記載のオリゴマー化合物。
〔項５６〕
前記コンジュゲートリンカーが単結合からなる、請求項５４または５５に記載のオリゴマー化合物。
〔項５７〕
前記コンジュゲートリンカーが切断可能である、請求項５４に記載のオリゴマー化合物。
〔項５８〕
前記コンジュゲートリンカーが、１～３個のリンカーヌクレオシドを含む、請求項５４に記載のオリゴマー化合物。
〔項５９〕

前記コンジュゲート基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの５’末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに接続している、請求項５４～５８のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項６０〕
前記コンジュゲート基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの３’末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに接続している、請求項５４～５８のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項６１〕
末端基を含む、請求項１～６０のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項６２〕
前記オリゴマー化合物が１本鎖オリゴマー化合物である、請求項１～６１のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項６３〕
前記オリゴマー化合物がリンカーヌクレオシドを含まない、請求項１～５７または５９～６２のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
〔項６４〕
請求項１～６１または６３のいずれかに記載のオリゴマー化合物を含む、オリゴマー二重鎖。
〔項６５〕
請求項１～６３のいずれかに記載のオリゴマー化合物または請求項６４に記載のオリゴマー二重鎖を含むまたはそれからなる、アンチセンス化合物。
〔項６６〕
請求項１～６３のいずれかに記載のオリゴマー化合物または請求項６４に記載のオリゴマー二重鎖と、医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。
〔項６７〕
医薬的に許容される希釈剤を含む請求項６６に記載の医薬組成物であって、前記医薬的に許容される希釈剤がリン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液である、前記医薬組成物。
〔項６８〕
前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドと、リン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液とから本質的になる、請求項６７に記載の医薬組成物。
〔項６９〕
動物に、請求項６６～６８のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
〔項７０〕
ＰＲＮＰに関連する疾患を治療する方法であって、ＰＲＮＰに関連する疾患を有するまたは発症するリスクのある個体に、請求項６６～６８のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含み、それによってＰＲＮＰに関連する疾患を治療する、前記方法。
〔項７１〕
ＰＲＮＰに関連する疾患を有するまたは発症するリスクのある個体のＣＳＦ中のＰｒＰタンパク質を低減する方法であって、請求項６６～６８のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量によってＣＳＦ中のＰｒＰタンパク質を低減する、前記方法。
〔項７２〕
前記ＰｒＰタンパク質がPrP^{C}である、請求項７１に記載の方法。
〔項７３〕
前記ＰｒＰタンパク質がPrP^{Sc}である、請求項７１に記載の方法。
〔項７４〕
前記ＰｒＰタンパク質がPrP^{C}及びPrP^{Sc}の両方である、請求項７１に記載の方法。
〔項７５〕
前記投与することが髄腔内投与によって行われる、請求項７０または７１に記載の方法。

〔項７６〕
前記ＰＲＮＰに関連する疾患が神経変性疾患である、請求項７０または請求項７１に記載の方法。
〔項７７〕
前記神経変性疾患が、プリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病（ＣＪＤ）、バリアントクロイツフェルト・ヤコブ病（ｖＣＪＤ）、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（ｆＣＪＤ）、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、またはパーキンソン病から選択される、請求項７６に記載の方法。
〔項７８〕
前記神経変性疾患の少なくとも１つの症状または特徴が改善する、請求項７０～７７のいずれかに記載の方法。
〔項７９〕
前記症状または特徴が、脳における海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発生、ニューロン喪失、ニューロン喪失のマーカー、急速に進行する認知症、または死亡のいずれかである、請求項７８に記載の方法。
〔項８０〕
細胞内のＰＲＮＰ　ＲＮＡを低減する方法であって、前記細胞を、請求項１～６３のいずれかに記載のオリゴマー化合物、請求項６４に記載のオリゴマー二重鎖、または請求項６５に記載のアンチセンス化合物に接触させることを含み、それによって前記細胞内のＰＲＮＰ　ＲＮＡを低減する、前記方法。
〔項８１〕
細胞におけるＰｒＰタンパク質を低減する方法であって、前記細胞を、請求項１～６３のいずれかに記載のオリゴマー化合物、請求項６４に記載のオリゴマー二重鎖、または請求項６５に記載のアンチセンス化合物に接触させることを含み、それによって前記細胞内のＰｒＰを低減する、前記方法。
〔項８２〕
前記ＰｒＰタンパク質がPrP^{C}である、請求項８１に記載の方法。
〔項８３〕
前記ＰｒＰタンパク質がPrP^{Sc}である、請求項８１に記載の方法。
〔項８４〕
前記ＰｒＰタンパク質がPrP^{C}及びPrP^{Sc}の両方である、請求項８１に記載の方法。
〔項８５〕
前記細胞が動物内に存在する、請求項８０～８４のいずれかに記載の方法。
〔項８６〕
以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化１ａ】

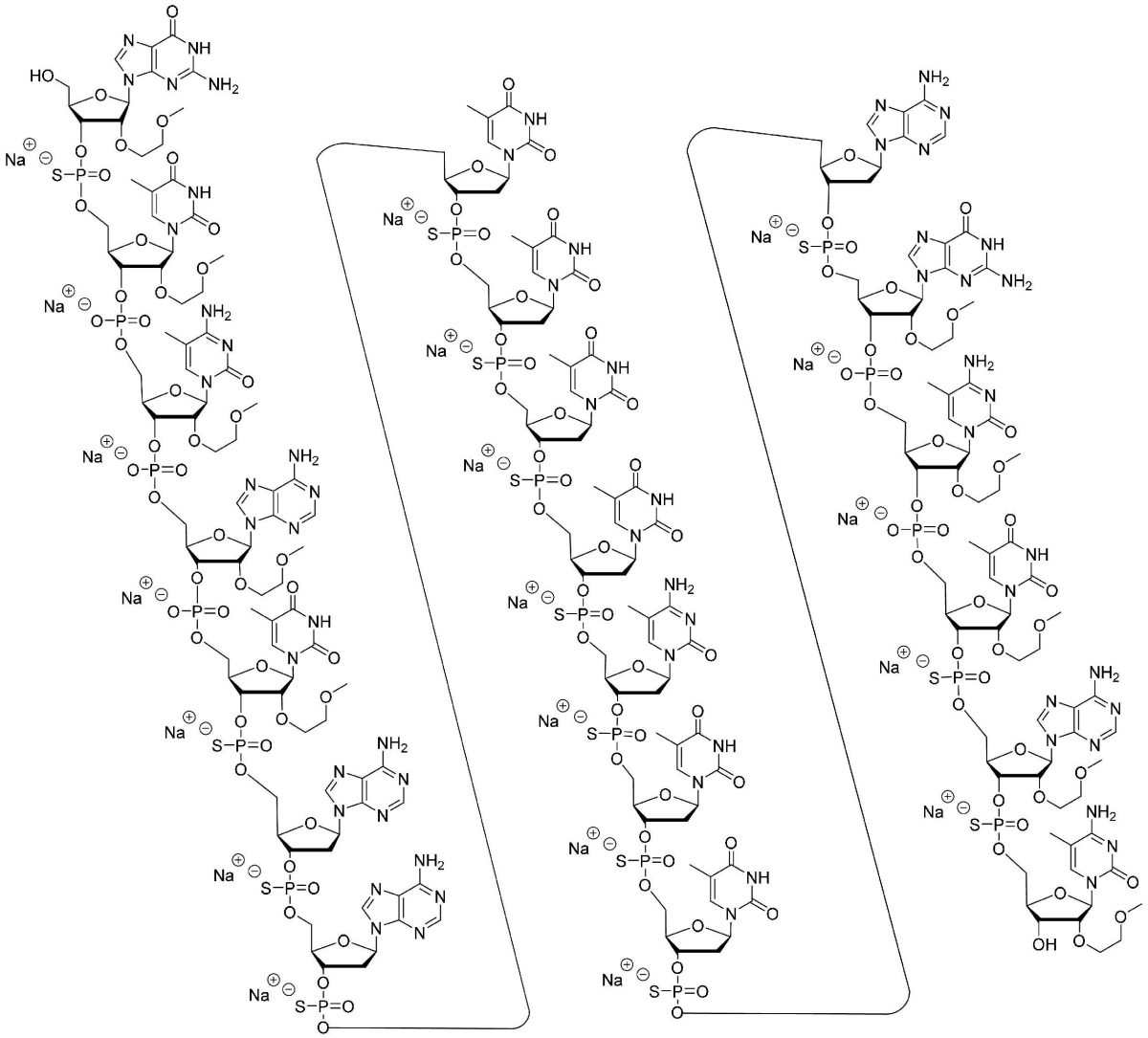


（配列番号１９１４）、またはその塩。

〔項８７〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化２ａ】

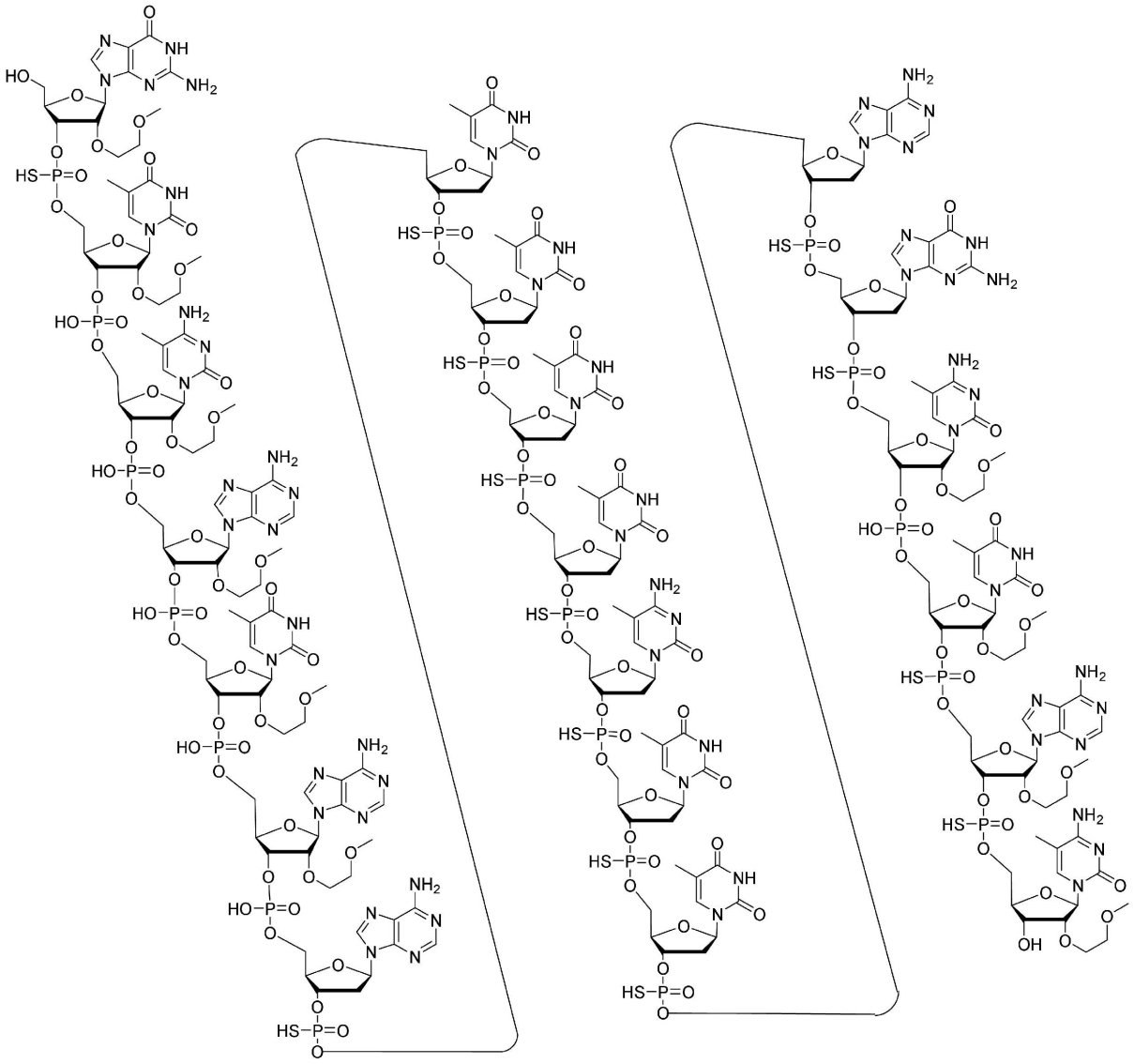


（配列番号１９１４）。

〔項８８〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化３ａ】

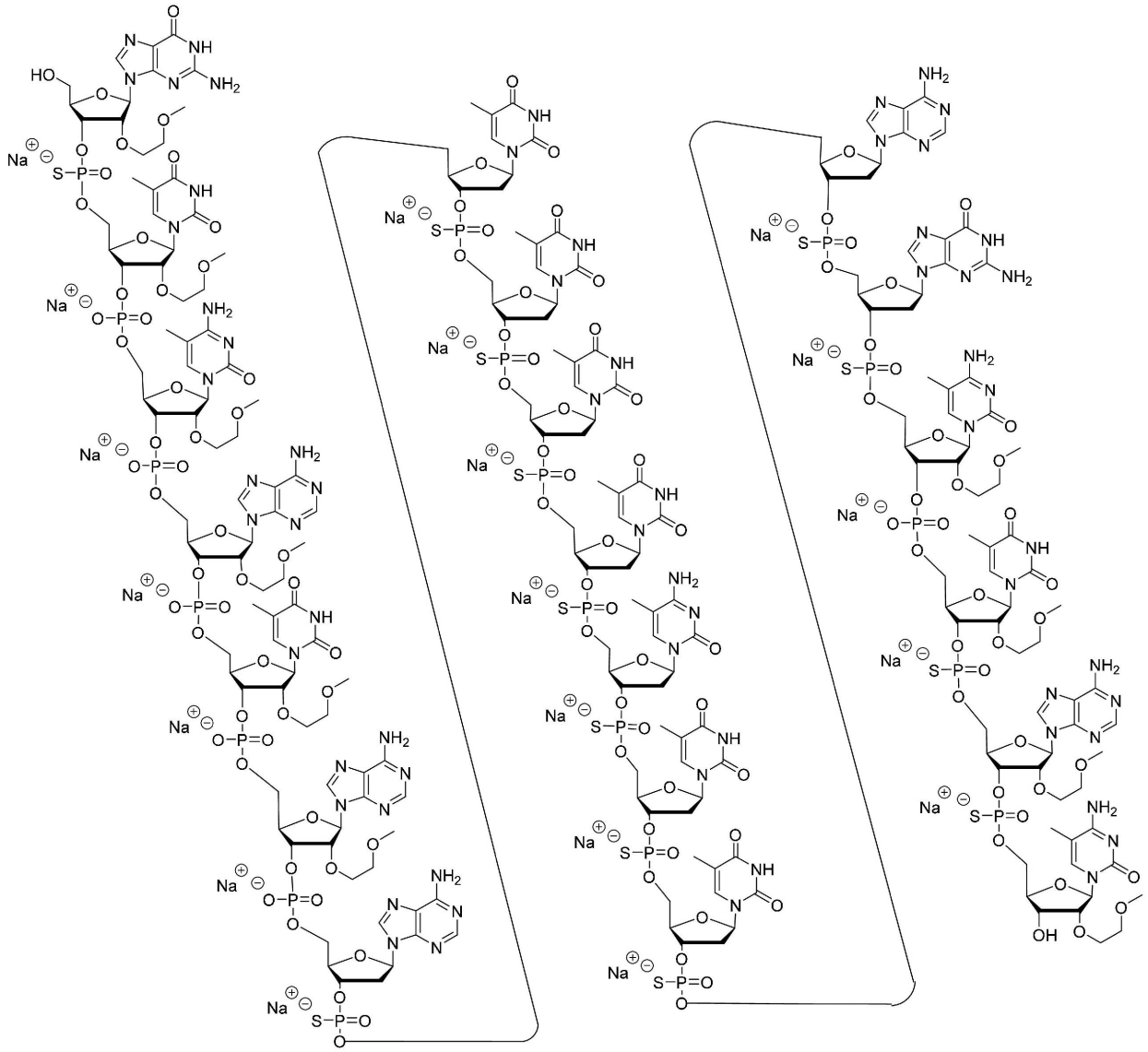


（配列番号１９１４）、またはその塩。

〔項８９〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化４ａ】

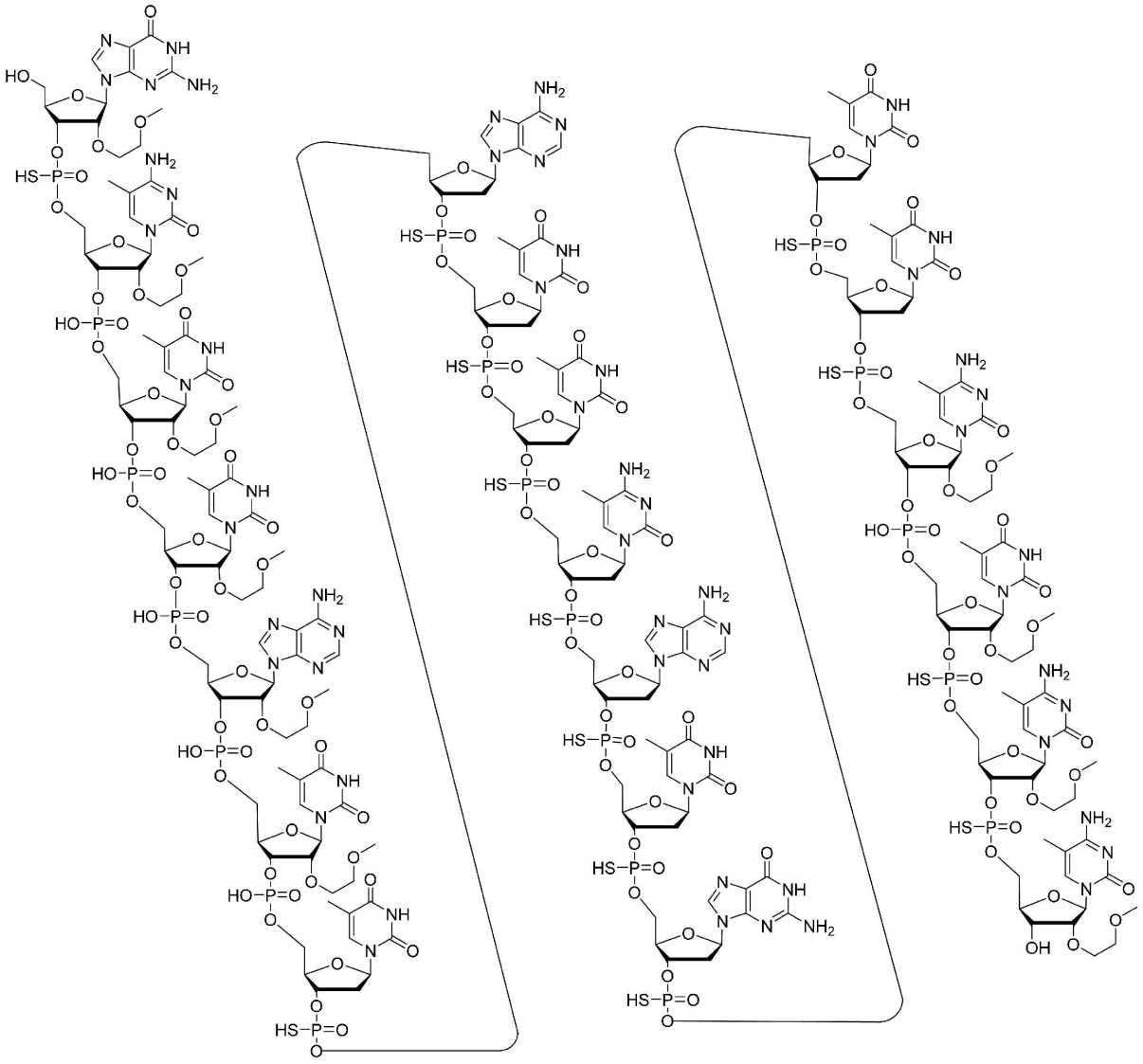


（配列番号１９１４）。

〔項９０〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化５ａ】

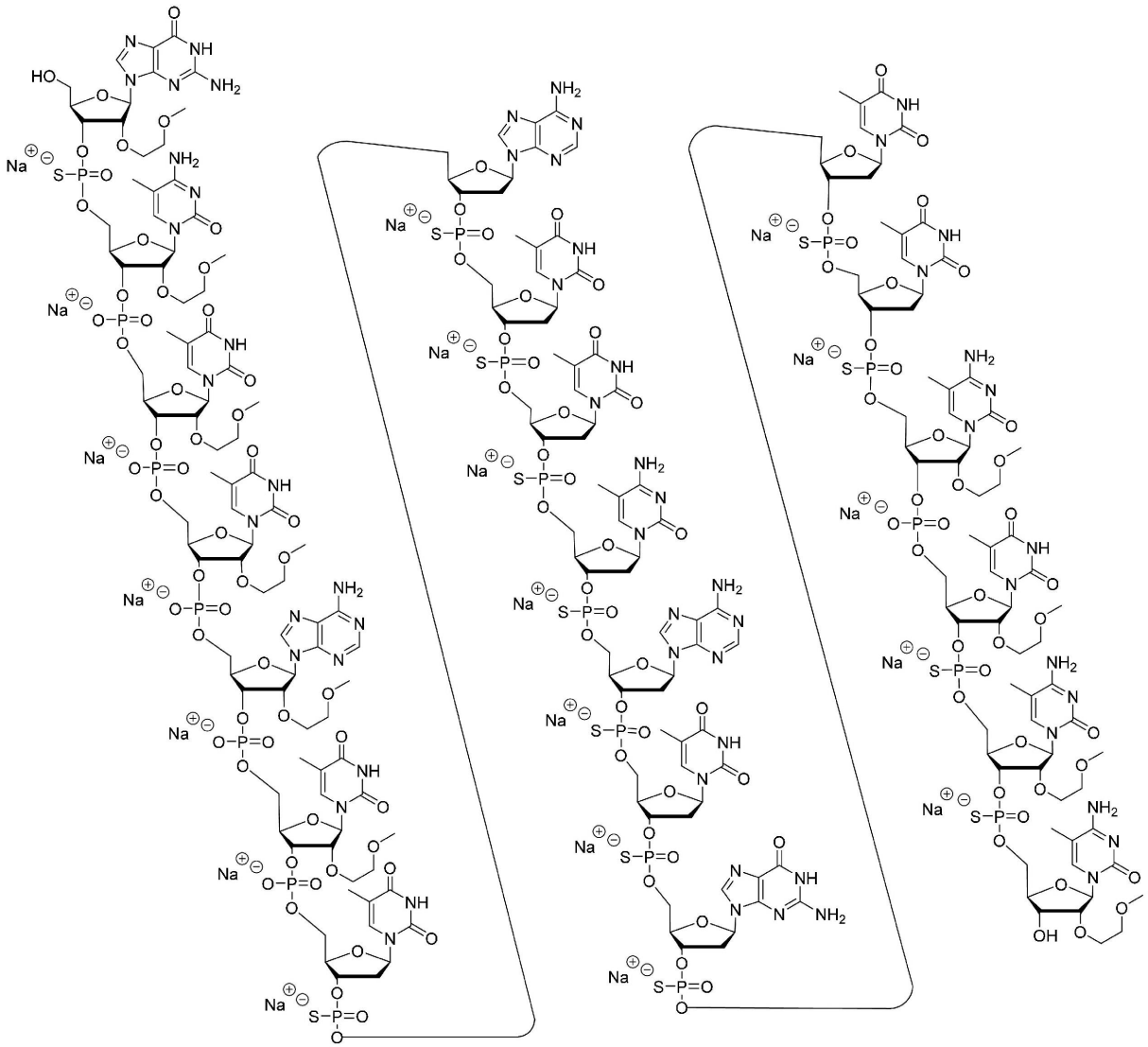


（配列番号１９３９）、またはその塩。

〔項９１〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化６ａ】

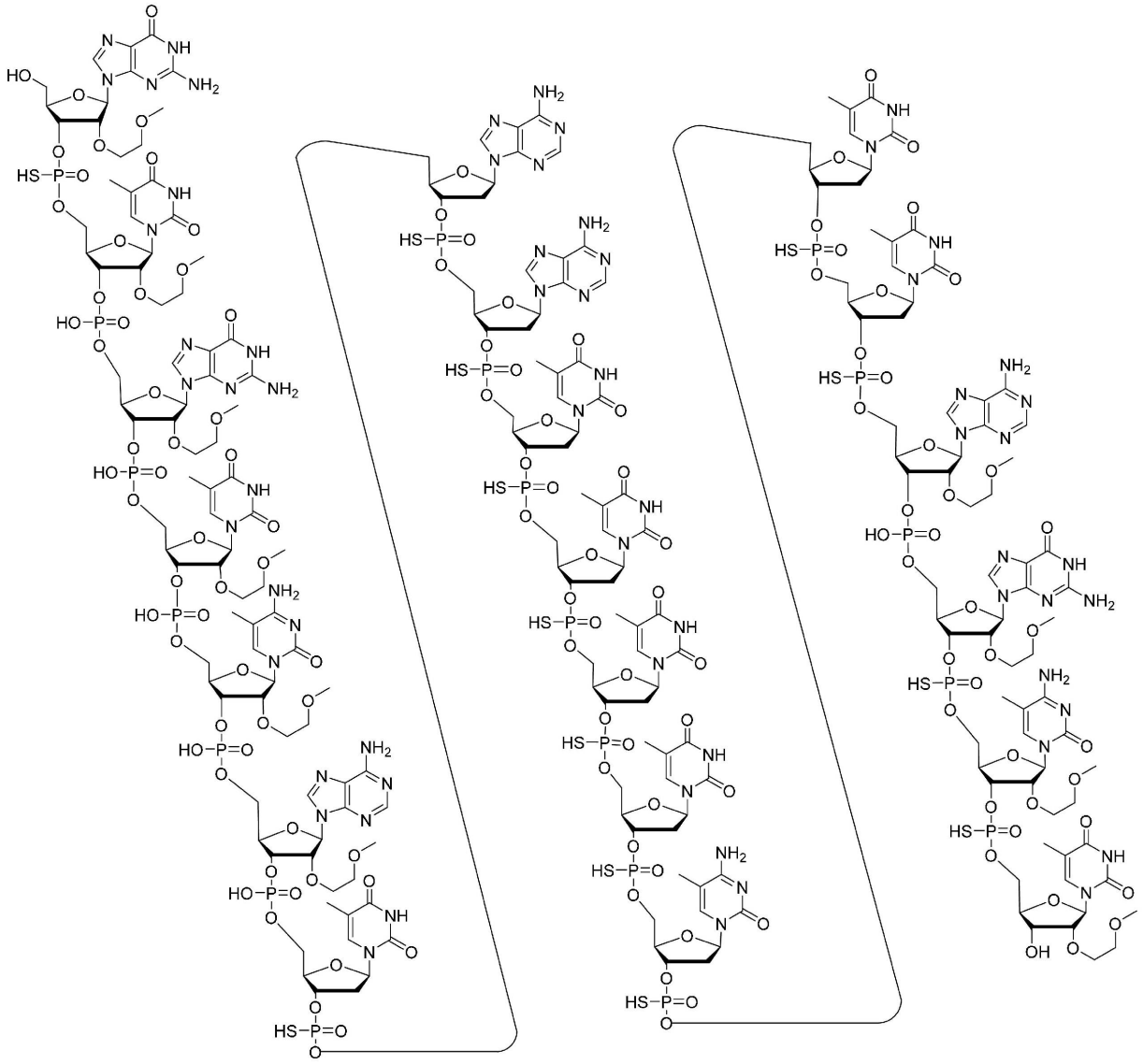


（配列番号１９３９）。

〔項９２〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化７ａ】

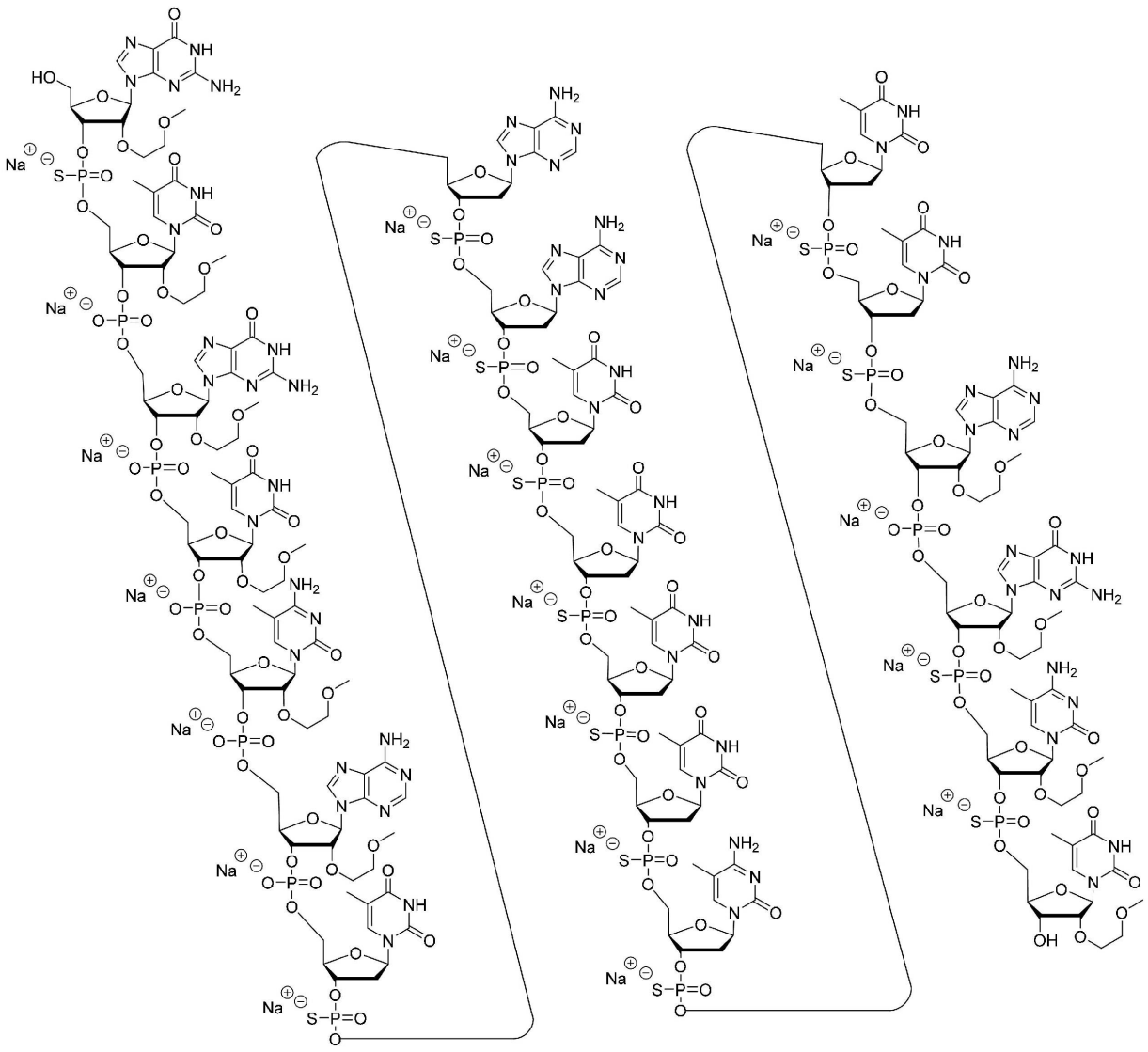


（配列番号２３０２）、またはその塩。

〔項９３〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化８ａ】

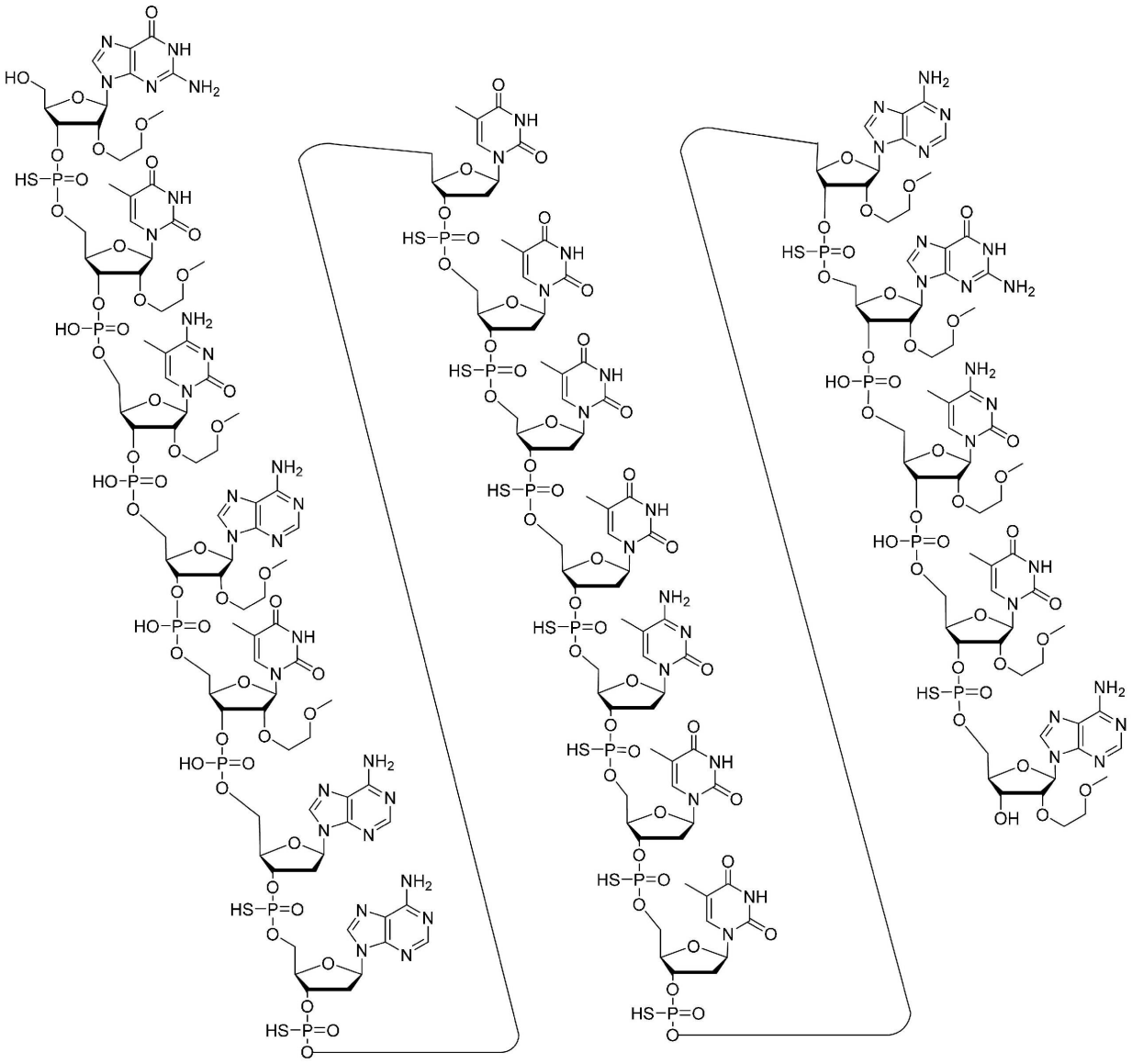


（配列番号２３０２）。

〔項９４〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化９ａ】

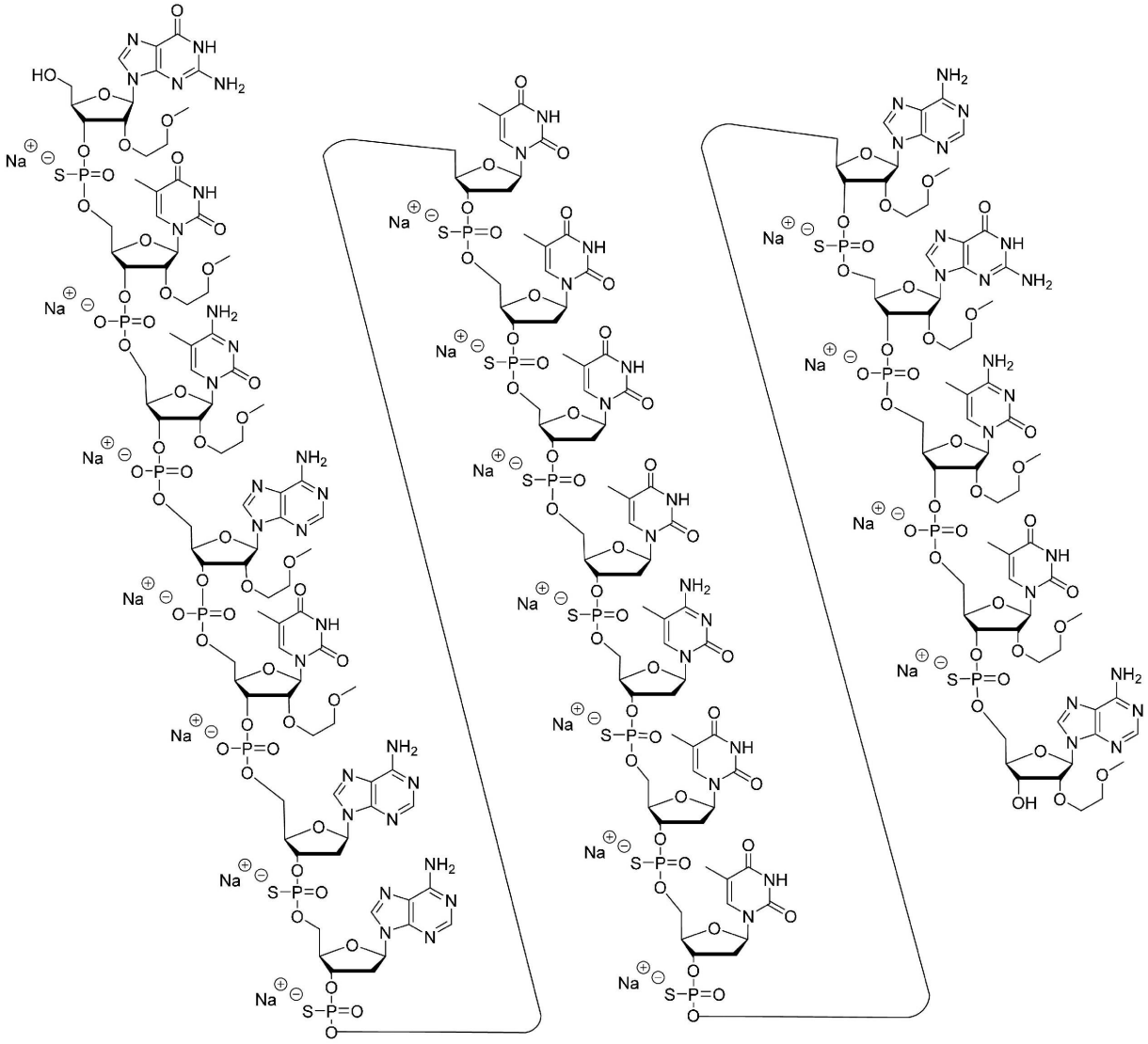


（配列番号２７５０）、またはその塩。

〔項９５〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化１０ａ】

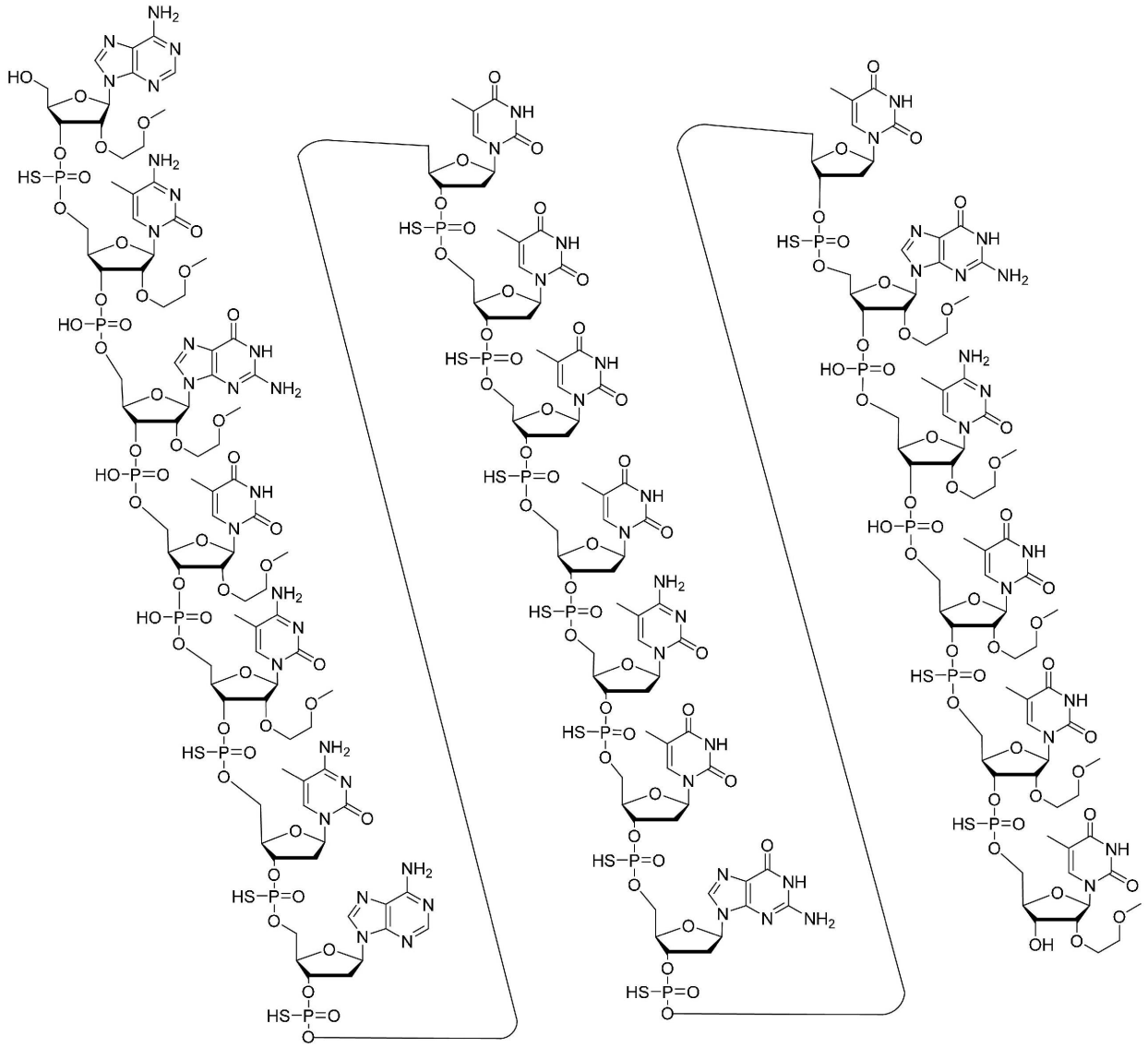


（配列番号２７５０）。

〔項９６〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化１１ａ】

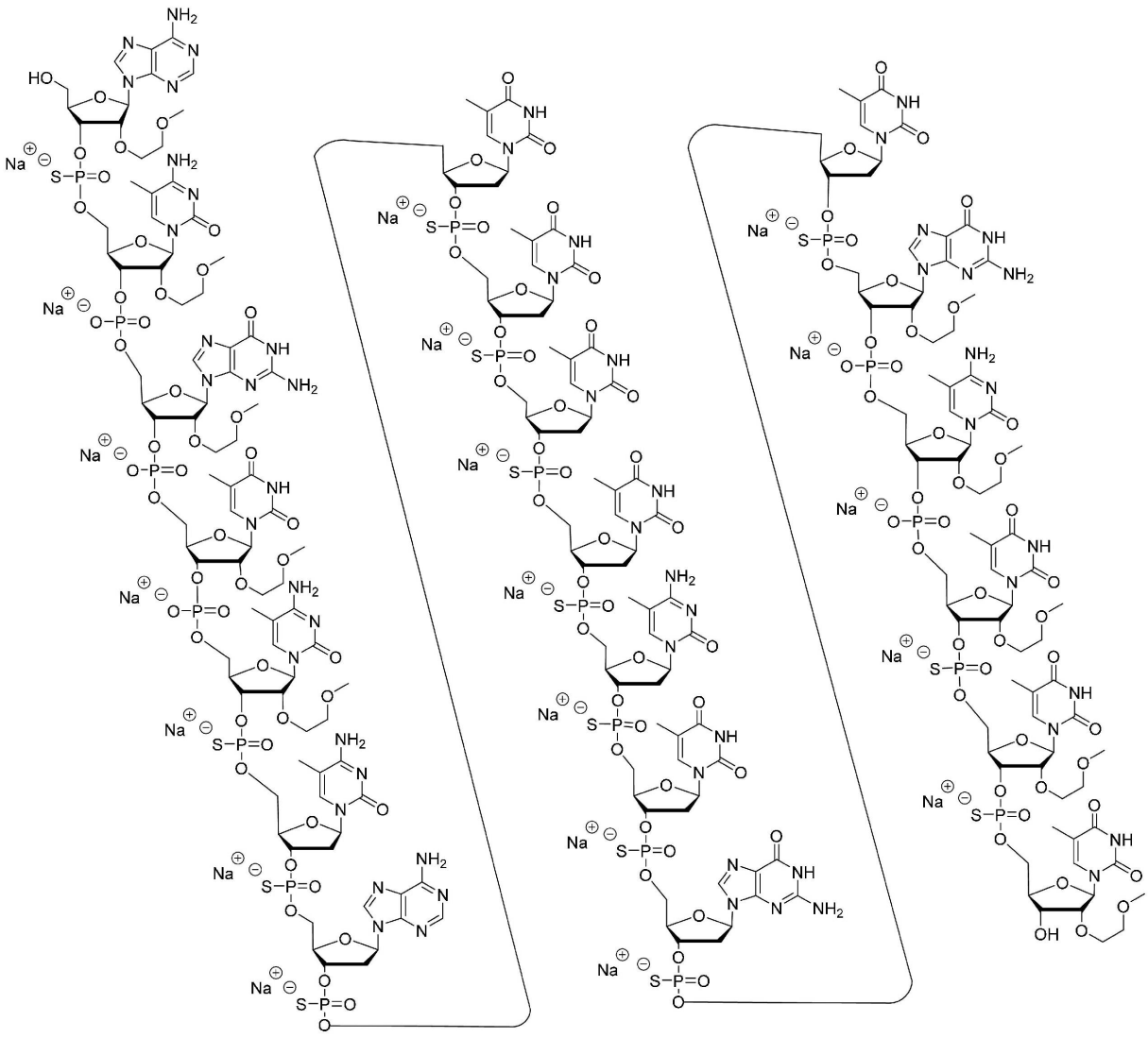


（配列番号２７３９）、またはその塩。

〔項９７〕

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化１２ａ】



（配列番号２７３９）。

〔項９８〕

前記化学構造のナトリウム塩である、請求項８６、８８、９０、９２、９４、または９６に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

〔項９９〕

以下の化学表記：Ｇｅｓ Ｔｅｏ ｍＣｅｏ Ａｅｏ Ｔｅｓ Ａｄｓ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ ｍＣｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ａｄｓ Ｇｅｏ ｍＣｅｏ Ｔｅｓ Ａｅｓ ｍＣｅ（配列番号１９１４）に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。（このとき、

Ａ＝アデニン核酸塩基

ｍＣ＝５－メチルシトシン核酸塩基

Ｇ＝グアニン核酸塩基

Ｔ＝チミン核酸塩基

ｅ＝２’－ＭＯＥ修飾糖

ｄ＝２’－β－Ｄデオキシリボシル糖

ｓ＝ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合である）

〔項１００〕
以下の化学表記：Ｇｅｓ Ｔｅｏ ｍＣｅｏ Ａｅｏ Ｔｅｏ Ａｅｏ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ ｍＣｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ａｄｓ Ｇｄｓ ｍＣｅｏ Ｔｅｓ Ａｅｓ ｍＣｅ（配列番号１９１４）に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。（このとき、
Ａ＝アデニン核酸塩基
ｍＣ＝５－メチルシトシン核酸塩基
Ｇ＝グアニン核酸塩基
Ｔ＝チミン核酸塩基
ｅ＝２’－ＭＯＥ修飾糖
ｄ＝２’－β－Ｄデオキシリボシル糖
ｓ＝ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合である）
〔項１０１〕
以下の化学表記：Ｇｅｓ ｍＣｅｏ Ｔｅｏ Ｔｅｏ Ａｅｏ Ｔｅｏ Ｔｄｓ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ ｍＣｄｓ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｇｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ ｍＣｅｏ Ｔｅｓ ｍＣｅｓ ｍＣｅ（配列番号１９３９）に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。（このとき、
Ａ＝アデニン核酸塩基
ｍＣ＝５－メチルシトシン核酸塩基
Ｇ＝グアニン核酸塩基
Ｔ＝チミン核酸塩基
ｅ＝２’－ＭＯＥ修飾糖
ｄ＝２’－β－Ｄデオキシリボシル糖
ｓ＝ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合である）
〔項１０２〕
以下の化学表記：Ｇｅｓ Ｔｅｏ Ｇｅｏ Ｔｅｏ ｍＣｅｏ Ａｅｏ Ｔｄｓ Ａｄｓ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ ｍＣｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ａｅｏ Ｇｅｓ ｍＣｅｓ Ｔｅ（配列番号２３０２）に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。（このとき、
Ａ＝アデニン核酸塩基
ｍＣ＝５－メチルシトシン核酸塩基
Ｇ＝グアニン核酸塩基
Ｔ＝チミン核酸塩基
ｅ＝２’－ＭＯＥ修飾糖
ｄ＝２’－β－Ｄデオキシリボシル糖
ｓ＝ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合である）
〔項１０３〕
以下の化学表記：Ｇｅｓ Ｔｅｏ ｍＣｅｏ Ａｅｏ Ｔｅｏ Ａｄｓ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ ｍＣｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ａｅｓ Ｇｅｏ ｍＣｅｏ Ｔｅｓ Ａｅ（配列番号２７５０）に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。（このとき、
Ａ＝アデニン核酸塩基
ｍＣ＝５－メチルシトシン核酸塩基
Ｇ＝グアニン核酸塩基
Ｔ＝チミン核酸塩基
ｅ＝２’－ＭＯＥ修飾糖
ｄ＝２’－β－Ｄデオキシリボシル糖
ｓ＝ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合である）
〔項１０４〕
以下の化学表記：Ａｅｓ ｍＣｅｏ Ｇｅｏ Ｔｅｏ ｍＣｅｓ ｍＣｄｓ Ａｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ Ｔｄｓ ｍＣｄｓ Ｔｄｓ Ｇｄｓ Ｔｄｓ Ｇｅｏ ｍＣｅｏ Ｔｅｓ Ｔｅｓ Ｔｅ（配列番号２７３９）に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。（このとき、
Ａ＝アデニン核酸塩基
ｍＣ＝５－メチルシトシン核酸塩基
Ｇ＝グアニン核酸塩基
Ｔ＝チミン核酸塩基
ｅ＝２’－ＭＯＥ修飾糖
ｄ＝２’－β－Ｄデオキシリボシル糖
ｓ＝ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
ｏ＝ホスホジエステルヌクレオシド間結合である）
〔項１０５〕
コンジュゲート基に共有結合した前記修飾オリゴヌクレオチドを含む、請求項９９～１０４のいずれかに記載の化合物。
〔項１０６〕
請求項８６～１０５のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドのキラル濃縮集団であって、特定の立体化学配置を有する少なくとも１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、前記キラル濃縮集団。
〔項１０７〕
前記集団が、（Ｓｐ）または（Ｒｐ）配置を有する少なくとも１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項１０６に記載のキラル濃縮集団。
〔項１０８〕
前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合における特定の独立的に選択された立体化学配置を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項１０６に記載のキラル濃縮集団。
〔項１０９〕
前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において（Ｓｐ）または（Ｒｐ）配置を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項１０６に記載のキラル濃縮集団。
〔項１１０〕
前記集団が、１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合における（Ｒｐ）配置及び残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々における（Ｓｐ）配置を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項１０６に記載のキラル濃縮集団。
〔項１１１〕
前記集団が、Ｓｐ、Ｓｐ、及びＲｐ配置において５’から３’方向に少なくとも３つの連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項１０６または１０８に記載のキラル濃縮集団。
〔項１１２〕
前記修飾オリゴヌクレオチドの全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合がステレオランダムである、請求項８６～１０５のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団。
〔項１１３〕
請求項１０６～１１２のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団と、医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。
〔項１１４〕

請求項８６～１０５のいずれかに記載の医薬組成物、及び医薬的に許容される希釈剤または担体。

〔項１１５〕

医薬的に許容される希釈剤を含む請求項１１４に記載の医薬組成物であって、前記医薬的に許容される希釈剤がリン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液である、前記医薬組成物。

〔項１１６〕

前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドと、リン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液とから本質的になる、請求項１１５に記載の医薬組成物。