

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年1月18日 (2018.1.18)

【公表番号】特表2017-518278(P2017-518278A)

【公表日】平成29年7月6日 (2017.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-025

【出願番号】特願2016-565461(P2016-565461)

【国際特許分類】

C 07 H 21/04 (2006.01)

C 12 N 15/113 (2010.01)

A 61 P 5/06 (2006.01)

A 61 P 19/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 K 48/00 (2006.01)

A 61 K 31/7088 (2006.01)

A 61 K 31/711 (2006.01)

A 61 K 31/712 (2006.01)

A 61 K 31/7125 (2006.01)

A 61 K 31/7115 (2006.01)

A 61 K 47/50 (2017.01)

A 61 K 47/34 (2017.01)

【F I】

C 07 H 21/04 Z N A B

C 12 N 15/00 G

A 61 P 5/06

A 61 P 19/00

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 P 43/00 1 2 3

A 61 K 45/00

A 61 K 48/00

A 61 K 31/7088

A 61 K 31/711

A 61 K 31/712

A 61 K 31/7125

A 61 K 31/7115

A 61 K 47/48

A 61 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成29年12月4日 (2017.12.4)

【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】

修飾オリゴヌクレオチドと共役基を含む化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチド

は、10～30個の連結されたヌクレオシド長であり、配列番号2の核酸塩基153921～153940、72107～72126、153004～153019、155597～155612、155594～155613、159252～159267、213425～213440、または248223～248363の長さが等しい部分に100%相補的な少なくとも8個の連続する核酸塩基の部分を含む、前記化合物。

【請求項2】

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連結部、少なくとも1つの修飾糖、または少なくとも1つの修飾核酸塩基を含み、場合により該修飾ヌクレオシド間連結部がホスホロチオエートヌクレオシド間連結部である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

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連結部を含む、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

修飾糖が、(a) 2'-O-メトキシエチル又は(b)二環式糖であり、場合により該二環式糖が、4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2'(LNA)、4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2'(ENA)、及び4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'(cet)からなる群より選択される、請求項2に記載の化合物。

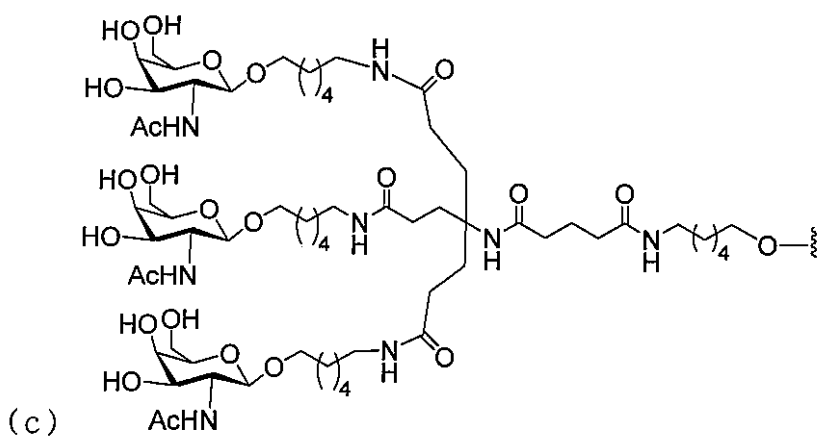
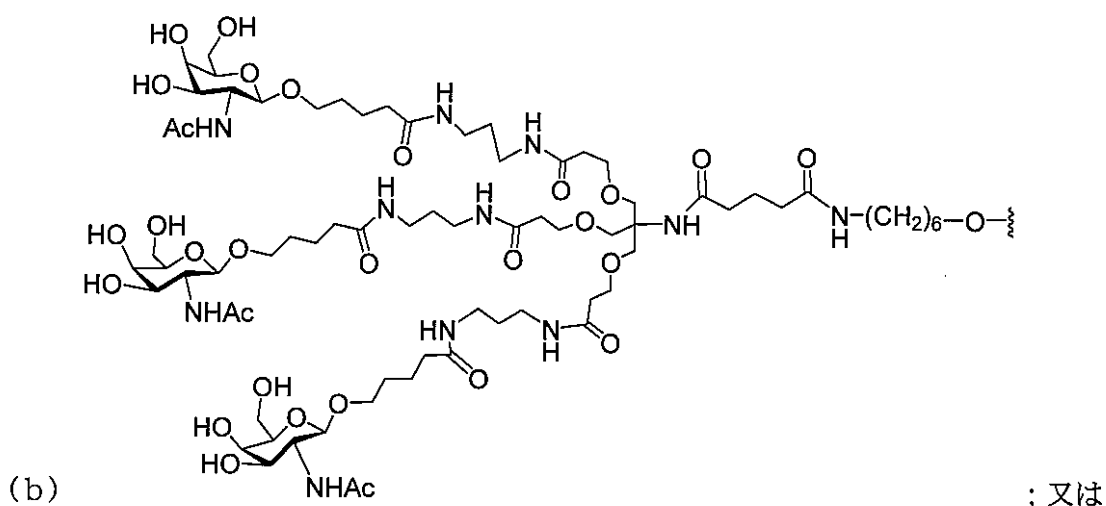
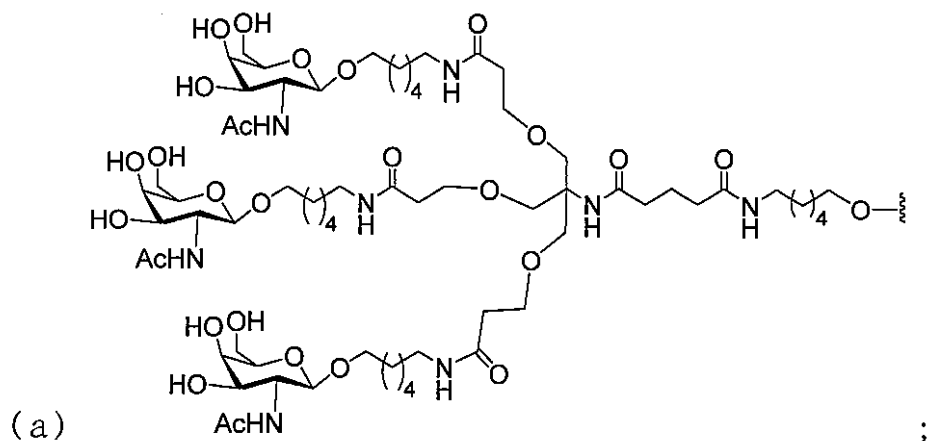
【請求項5】

修飾核酸塩基が5-メチルシトシンである、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

共役基が、

## 【化 1】



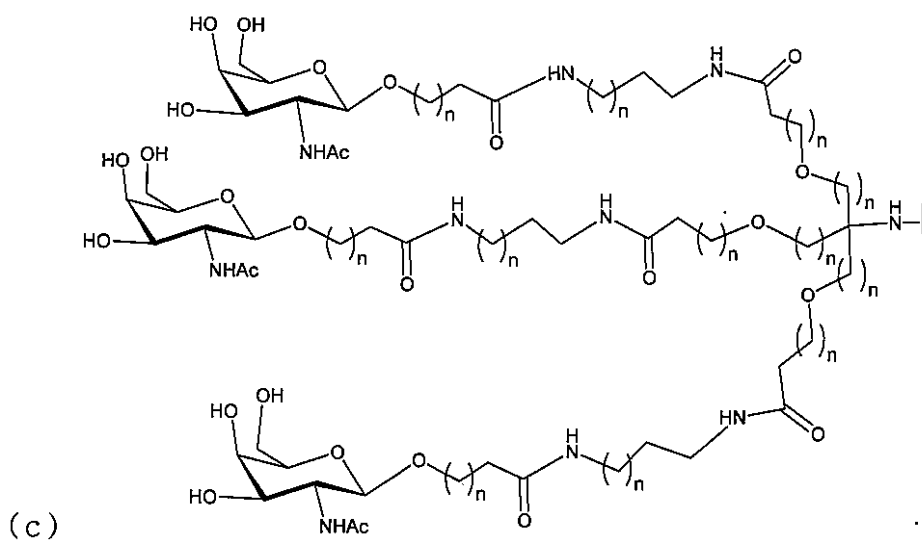
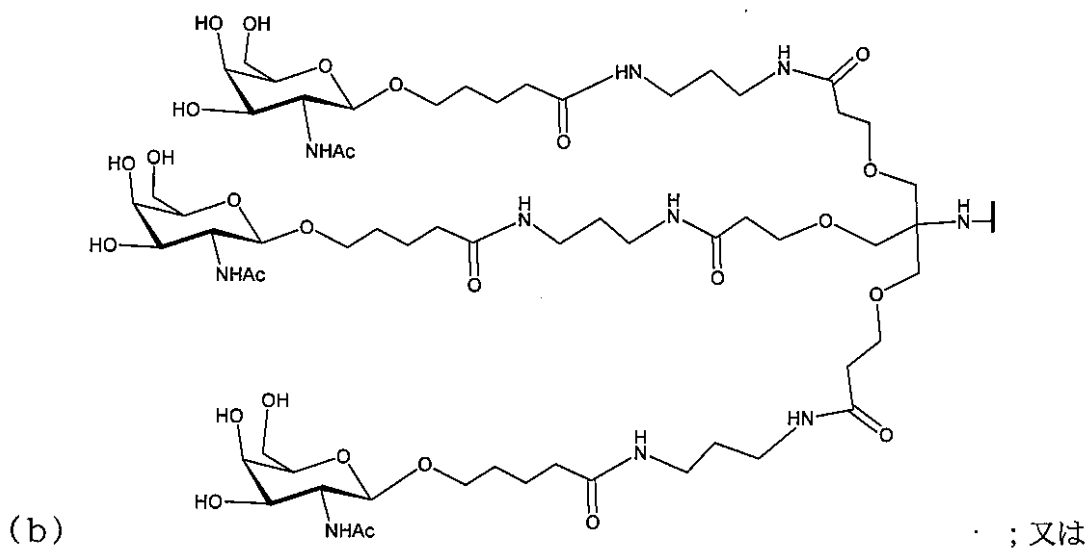
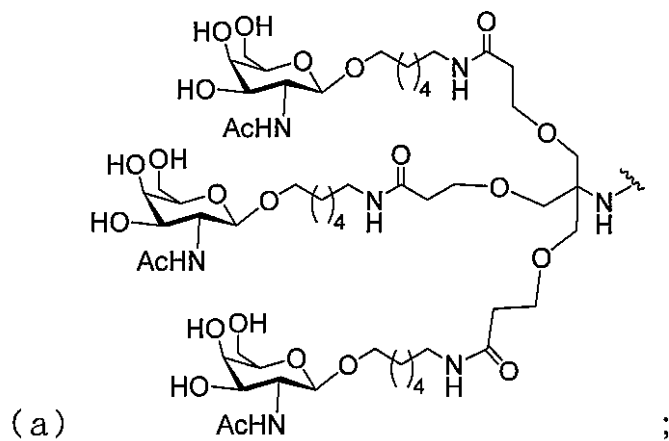
を含む、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

共役基が、

- (i) 少なくとも 1 つのリン連結基または中性連結基を含む、
- (i i) 修飾オリゴヌクレオチドに共有結合で取り付けられている、又は
- (i i i) 細胞ターゲティング部分を含み、場合により該細胞ターゲティング部分が

## 【化 2】



[ 式中、各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である ] を含む、  
請求項 1 に記載の化合物。

共役基が、

(c) アミド切断可能部分を含む、又は

(d) エステル切断可能部分を含む、

【請求項 9】

以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

「式中、

A = アデニン、

m C = 5' - メチルシトシン、

G = グアニン、

T = チミン、

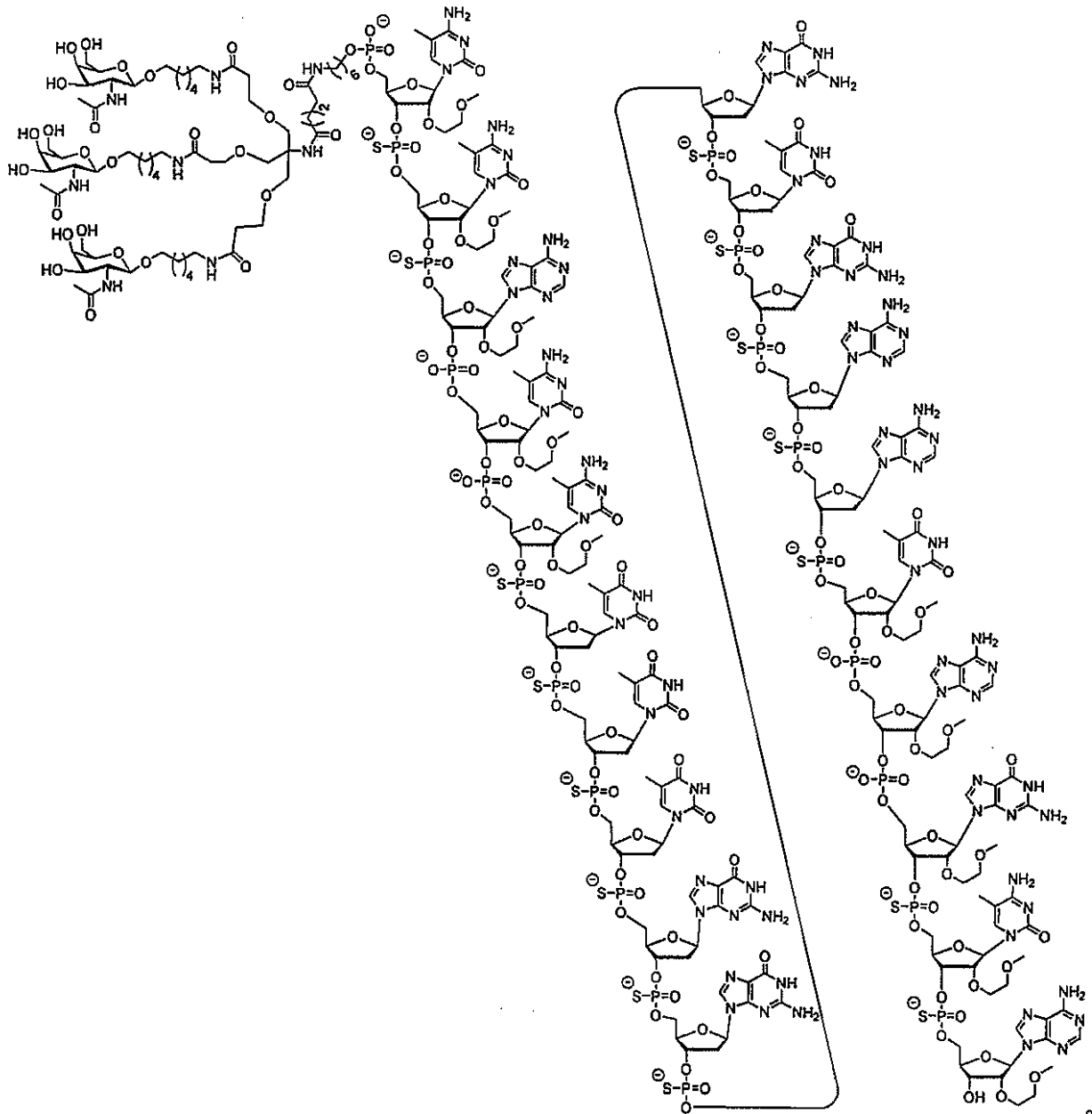
e = 2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオシド、

d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホ口チオエートヌクレオシド間連結部]。

以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

## 【化 3】



## 【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む、プロドラッグ。

## 【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 1 1 に記載のプロドラッグ、又はそれらの塩、及び少なくとも 1 つの薬剂的に許容される担体又は希釈剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

動物に投与するための、場合により該動物はヒトである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、請求項 1 1 に記載のプロドラッグ、又は請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

ヒトの過剰な成長ホルモンと関連する疾患を処置するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、請求項 1 1 に記載のプロドラッグ、又は請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、  
該処置が、該化合物、該プロドラッグ、又は該医薬組成物の治療的有効量をヒトに投与し

、それによって過剰な成長ホルモンと関連する疾患を処置することを含み、場合により、  
 (a) 過剰な成長ホルモンと関連する疾患が先端巨大症である、及び / 又は  
 (b) 該処置が IGF-1 レベルを低減させる、  
 前記化合物、前記プロドラッグ、又は前記医薬組成物。

【請求項 15】

ヒトの成長ホルモン受容体 (GHR) レベルを低減させるための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、請求項 11 に記載のプロドラッグ、又は請求項 12 に記載の医薬組成物であって、

GHR レベルの低減が、該化合物、該プロドラッグ、又は該医薬組成物の治療的有効量をヒトに投与し、それによって前記ヒトの GHR レベルを低減させることを含み、場合により、

(a) ヒトが過剰な成長ホルモンと関連する疾患を有する、及び / 又は

(b) 過剰な成長ホルモンと関連する疾患が先端巨大症である、

前記化合物、前記プロドラッグ、又は前記医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1717

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1717】

【表 236】

表 244 : 6 週目における CD-1 マウスの重量

	mg/kg/ 週	体重 (g)	肝臓 (%体重)	腎臓 (%体重)	脾臓 (%体重)
PBS	-	40	3.0	1.0	0.2
ISIS 766720	25	41	3.4	0.8	0.2
	50	41	3.3	0.8	0.2
	100	40	4.8	0.8	0.2

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

[ 態様 1 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 1 の核酸塩基 30 ~ 51、63 ~ 82、103 ~ 118、143 ~ 159、164 ~ 197、206 ~ 259、361 ~ 388、554 ~ 585、625 ~ 700、736 ~ 776、862 ~ 887、923 ~ 973、978 ~ 996、1127 ~ 1142、1170 ~ 1195、1317 ~ 1347、1360 ~ 1383、1418 ~ 1449、1492 ~ 1507、1524 ~ 1548、1597 ~ 1634、1641 ~ 1660、1683 ~ 1698、1744 ~ 1768、1827 ~ 1860、1949 ~ 2002、2072 ~ 2092、2095 ~ 2110、2306 ~ 2321、2665 ~ 2683、2685 ~ 2719、2739 ~ 2770、2859 ~ 2880、2941 ~ 2960、2963 ~ 2978、3037 ~ 3052、3205 ~ 3252、3306 ~ 3332、3371 ~ 3386、3518 ~ 3542、3975 ~ 3990、4041 ~ 4087、4418 ~ 4446、4528 ~ 4546、7231 ~ 7246、7570 ~ 7585、8395 ~ 8410、9153 ~ 9168、9554 ~ 9569、9931 ~ 9946、10549 ~ 10564、11020 ~ 11035、11793 ~ 11808、12214 ~ 12229、12474 ~ 12489、12905 ~ 12920、13400 ~ 13415、13717 ~ 13732、14149 ~ 14164、14540 ~ 14555、15264 ~ 15279、15849 ~ 15864、16530 ~ 16545、17377 ~ 17392、17581 ~ 17596、17943 ~ 17958、1

8 3 5 3 ~ 1 8 3 6 8、1 8 6 3 6 ~ 1 8 6 5 1、1 9 2 5 6 ~ 1 9 2 7 1、1 9 8 1 4  
~ 1 9 8 2 9、2 0 3 6 5 ~ 2 0 3 8 0、2 0 9 7 9 ~ 2 0 9 9 4、2 1 5 6 6 ~ 2 1 5  
8 1、2 2 1 5 0 ~ 2 2 1 6 5、2 2 8 0 3 ~ 2 2 8 1 8、2 9 0 4 9 ~ 2 9 0 6 4、2  
9 5 5 4 ~ 2 9 5 6 9、3 0 2 4 5 ~ 3 0 2 6 0、3 0 5 5 0 ~ 3 0 5 6 5、3 0 9 1 5  
~ 3 0 9 3 0、3 1 4 6 8 ~ 3 1 4 8 3、3 2 3 6 6 ~ 3 2 3 8 1、3 2 8 9 7 ~ 3 2 9  
1 2、3 3 1 8 7 ~ 3 3 2 0 2、3 3 7 8 0 ~ 3 3 7 9 5、3 4 4 0 7 ~ 3 4 4 2 2、3  
4 8 4 6 ~ 3 4 8 6 1、3 5 6 6 9 ~ 3 5 6 8 4、3 6 3 1 2 ~ 3 6 3 2 7、3 6 8 1 2  
~ 3 6 8 2 7、3 7 5 0 4 ~ 3 7 5 1 9、3 8 8 4 1 ~ 3 8 8 5 6、4 0 2 5 0 ~ 4 0 2  
6 5、4 0 7 0 6 ~ 4 0 7 2 1、4 0 9 2 2 ~ 4 0 9 3 7、4 1 4 2 4 ~ 4 1 4 3 9、4  
1 9 9 9 ~ 4 2 0 1 4、4 2 4 8 1 ~ 4 2 4 9 6、4 2 7 0 0 ~ 4 2 7 1 5、4 3 2 9 1  
~ 4 3 3 0 6、4 3 5 0 0 ~ 4 3 5 1 5、4 3 9 4 7 ~ 4 3 9 6 2、4 4 4 4 8 ~ 4 4 4  
6 3、4 5 1 6 2 ~ 4 5 1 7 7、4 6 0 1 0 ~ 4 6 0 2 5、4 6 4 7 6 ~ 4 6 4 9 1、4  
7 4 4 7 ~ 4 7 4 6 2、4 7 7 5 2 ~ 4 7 7 6 7、4 8 0 0 1 ~ 4 8 0 1 6、4 8 4 2 3  
~ 4 8 4 3 8、5 0 1 9 5 ~ 5 0 2 1 0、5 0 4 7 0 ~ 5 0 4 8 5、5 1 1 0 4 ~ 5 1 1  
1 9、5 1 7 5 6 ~ 5 1 7 7 1、5 2 0 1 5 ~ 5 2 0 3 0、5 2 2 3 0 ~ 5 2 2 4 5、5  
2 5 8 8 ~ 5 2 6 0 3、5 3 5 3 2 ~ 5 3 5 4 7、または5 4 6 4 5 ~ 5 4 6 6 0 内で相  
補的な8 ~ 8 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ前記修飾オリゴヌクレオチド  
が、配列番号1に対して少なくとも8 5 %、9 0 %、9 5 %、または1 0 0 %相補的であ  
る、前記化合物。

[ 態様2 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、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が、配列番号1の核酸塩基3 0 ~ 5 1、6 3  
~ 8 2、1 0 3 ~ 1 1 8、1 4 3 ~ 1 5 9、1 6 4 ~ 1 9 7、2 0 6 ~ 2 5 9、3 6 1 ~  
3 8 8、5 5 4 ~ 5 8 5、6 2 5 ~ 7 0 0、7 3 6 ~ 7 7 6、8 6 2 ~ 8 8 7、9 2 3 ~  
9 7 3、9 7 8 ~ 9 9 6、1 1 2 7 ~ 1 1 4 2、1 1 7 0 ~ 1 1 9 5、1 3 1 7 ~ 1 3 4  
7、1 3 6 0 ~ 1 3 8 3、1 4 1 8 ~ 1 4 4 9、1 4 9 2 ~ 1 5 0 7、1 5 2 4 ~ 1 5 4  
8、1 5 9 7 ~ 1 6 3 4、1 6 4 1 ~ 1 6 6 0、1 6 8 3 ~ 1 6 9 8、1 7 4 4 ~ 1 7 6  
8、1 8 2 7 ~ 1 8 6 0、1 9 4 9 ~ 2 0 0 2、2 0 7 2 ~ 2 0 9 2、2 0 9 5 ~ 2 1 1  
0、2 3 0 6 ~ 2 3 2 1、2 6 6 5 ~ 2 6 8 3、2 6 8 5 ~ 2 7 1 9、2 7 3 9 ~ 2 7 7  
0、2 8 5 9 ~ 2 8 8 0、2 9 4 1 ~ 2 9 6 0、2 9 6 3 ~ 2 9 7 8、3 0 3 7 ~ 3 0 5  
2、3 2 0 5 ~ 3 2 5 2、3 3 0 6 ~ 3 3 3 2、3 3 7 1 ~ 3 3 8 6、3 5 1 8 ~ 3 5 4  
2、3 9 7 5 ~ 3 9 9 0、4 0 4 1 ~ 4 0 8 7、4 4 1 8 ~ 4 4 4 6、4 5 2 8 ~ 4 5 4  
6、7 2 3 1 ~ 7 2 4 6、7 5 7 0 ~ 7 5 8 5、8 3 9 5 ~ 8 4 1 0、9 1 5 3 ~ 9 1 6  
8、9 5 5 4 ~ 9 5 6 9、9 9 3 1 ~ 9 9 4 6、1 0 5 4 9 ~ 1 0 5 6 4、1 1 0 2 0 ~  
1 1 0 3 5、1 1 7 9 3 ~ 1 1 8 0 8、1 2 2 1 4 ~ 1 2 2 2 9、1 2 4 7 4 ~ 1 2 4 8  
9、1 2 9 0 5 ~ 1 2 9 2 0、1 3 4 0 0 ~ 1 3 4 1 5、1 3 7 1 7 ~ 1 3 7 3 2、1 4  
1 4 9 ~ 1 4 1 6 4、1 4 5 4 0 ~ 1 4 5 5 5、1 5 2 6 4 ~ 1 5 2 7 9、1 5 8 4 9 ~  
1 5 8 6 4、1 6 5 3 0 ~ 1 6 5 4 5、1 7 3 7 7 ~ 1 7 3 9 2、1 7 5 8 1 ~ 1 7 5 9  
6、1 7 9 4 3 ~ 1 7 9 5 8、1 8 3 5 3 ~ 1 8 3 6 8、1 8 6 3 6 ~ 1 8 6 5 1、1 9  
2 5 6 ~ 1 9 2 7 1、1 9 8 1 4 ~ 1 9 8 2 9、2 0 3 6 5 ~ 2 0 3 8 0、2 0 9 7 9 ~  
2 0 9 9 4、2 1 5 6 6 ~ 2 1 5 8 1、2 2 1 5 0 ~ 2 2 1 6 5、2 2 8 0 3 ~ 2 2 8 1  
8、2 9 0 4 9 ~ 2 9 0 6 4、2 9 5 5 4 ~ 2 9 5 6 9、3 0 2 4 5 ~ 3 0 2 6 0、3 0  
5 5 0 ~ 3 0 5 6 5、3 0 9 1 5 ~ 3 0 9 3 0、3 1 4 6 8 ~ 3 1 4 8 3、3 2 3 6 6 ~  
3 2 3 8 1、3 2 8 9 7 ~ 3 2 9 1 2、3 3 1 8 7 ~ 3 3 2 0 2、3 3 7 8 0 ~ 3 3 7 9  
5、3 4 4 0 7 ~ 3 4 4 2 2、3 4 8 4 6 ~ 3 4 8 6 1、3 5 6 6 9 ~ 3 5 6 8 4、3 6  
3 1 2 ~ 3 6 3 2 7、3 6 8 1 2 ~ 3 6 8 2 7、3 7 5 0 4 ~ 3 7 5 1 9、3 8 8 4 1 ~  
3 8 8 5 6、4 0 2 5 0 ~ 4 0 2 6 5、4 0 7 0 6 ~ 4 0 7 2 1、4 0 9 2 2 ~ 4 0 9 3  
7、4 1 4 2 4 ~ 4 1 4 3 9、4 1 9 9 9 ~ 4 2 0 1 4、4 2 4 8 1 ~ 4 2 4 9 6、4 2  
7 0 0 ~ 4 2 7 1 5、4 3 2 9 1 ~ 4 3 3 0 6、4 3 5 0 0 ~ 4 3 5 1 5、4 3 9 4 7 ~  
4 3 9 6 2、4 4 4 4 8 ~ 4 4 4 6 3、4 5 1 6 2 ~ 4 5 1 7 7、4 6 0 1 0 ~ 4 6 0 2  
5、4 6 4 7 6 ~ 4 6 4 9 1、4 7 4 4 7 ~ 4 7 4 6 2、4 7 7 5 2 ~ 4 7 7 6 7、4 8



001～48016、48423～48438、50195～50210、50470～50485、51104～51119、51756～51771、52015～52030、52230～52245、52588～52603、53532～53547、または54645～54660のうちの長さが等しい部分に100%相補的な少なくとも8個の連続する核酸塩基部分を含む核酸塩基配列を有する8～80個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号1に対して少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的である、前記化合物。

[ 態様3 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号2の核酸塩基2571～2586、2867～3059、3097～3116、3341～3695、4024～4039、4446～4894、5392～5817、6128～6265、6499～6890、7231～7246、8395～8410、9153～9168、9554～9569、9931～9946、10549～10564、10660～10679、11020～11035、11793～12229、12469～12920、13351～13415、13717～13732、14149～14164、14361～14555、14965～15279、15849～16001、16253～16272、16447～16545、17130～17149、17377～17669、17927～17958、18353～18368、18636～18773、19661～19918、20288～20470、20979～20994、21215～21606、21820～21837、22150～22165、22518～22536、22803～22818、26494～26522、29049～29069、29323～29489、30550～30565、30915～31191、31468～31483、32363～32382、32827～33202、33635～33795、34138～34157、34407～34422、34845～34864、35466～35485、35669～35684、36023～36042、36266～36327、36721～36827、37032～37130、37276～37295、37504～37675、38094～38118、38841～38856、39716～40538、40706～40937、41164～41183、41342～41439、42141～42164、42700～42760、43173～43537、43765～46025、46476～46532、48423～48438、50072～50210、50470～50485、50719～51234、51747～51797、52015～52143、52230～52245、52573～52652、53466～54660、54886～54901、63751～64662、64882～65099、65363～65378、65600～65615、65988～66183、66566～66581、66978～67080、67251～67270、67662～67929、68727～68742、69203～69242、69565～69620、69889～70145、70352～70584、70925～71071、71314～71329、71617～71769、72107～72241、72584～72670、73061～73076、73350～73369、73689～73723、74107～74131、74317～74557、74947～75009、75192～75207、75979～76066、76410～77095、77292～77307、77638～77869、78122～78326、79006～79021、79478～79505、80277～80292、80575～80939、81207～81222、81524～81543、81761～81776、82233～82248、82738～83198、83330～83416、83884～84063、84381～85964、86220～86392、86554～86655、86901～86920、87181～87262、88063～88082、88293～88308、88605～88967、89160～89175、89940～90255、90473～90528、91073～91088、91273～91292、91647～91662、91930～92126、92356～92371、93190～93443、93762～94111

、 9 4 3 7 4 ~ 9 4 3 8 9、 9 4 5 8 1 ~ 9 4 6 5 3、 9 4 8 3 9 ~ 9 4 8 5 8、 9 5 2  
9 2 ~ 9 5 5 8 3、 9 5 8 2 9 ~ 9 5 8 4 4、 9 6 1 3 7 ~ 9 6 5 0 3、 9 6 7 9 3 ~ 9  
7 0 1 3、 9 7 5 3 9 ~ 9 7 5 5 4、 9 7 8 0 0 ~ 9 7 8 8 9、 9 8 1 3 2 ~ 9 8 1 5 1  
、 9 8 6 2 4 ~ 9 8 6 7 2、 9 8 8 1 0 ~ 9 9 1 1 5、 9 9 2 5 8 ~ 9 9 2 7 3、 9 9 4  
7 8 ~ 9 9 5 0 3、 9 9 7 9 1 ~ 9 9 8 5 8、 1 0 0 2 8 1 ~ 1 0 0 3 0 0、 1 0 0 4 0  
6 ~ 1 0 0 4 2 1、 1 0 0 7 4 2 ~ 1 0 0 8 2 8、 1 0 1 0 8 0 ~ 1 0 1 1 0 3、 1 0 1  
2 4 2 ~ 1 0 1 3 2 0、 1 0 1 7 8 8 ~ 1 0 1 9 0 6、 1 0 2 5 4 9 ~ 1 0 2 5 6 8、 1  
0 3 5 6 6 ~ 1 0 3 6 2 5、 1 0 4 0 6 7 ~ 1 0 4 0 8 6、 1 0 4 2 7 7 ~ 1 0 4 8 5 8  
、 1 0 5 2 5 5 ~ 1 0 5 2 7 4、 1 0 6 1 4 7 ~ 1 0 6 3 6 4、 1 0 6 6 3 2 ~ 1 0 6 6  
4 7、 1 0 6 9 6 4 ~ 1 0 7 7 3 5、 1 0 8 5 1 4 ~ 1 0 8 7 8 8、 1 0 9 3 3 6 ~ 1 0  
9 5 0 5、 1 0 9 8 4 9 ~ 1 0 9 8 6 4、 1 1 0 4 0 3 ~ 1 1 0 4 4 2、 1 1 0 7 0 1 ~  
1 1 0 9 7 4、 1 1 1 2 0 3 ~ 1 1 1 3 2 2、 1 1 2 0 3 0 ~ 1 1 2 0 4 9、 1 1 2 4 9  
9 ~ 1 1 2 5 1 4、 1 1 2 8 4 2 ~ 1 1 2 8 6 1、 1 1 3 0 2 8 ~ 1 1 3 0 5 6、 1 1 3  
6 4 6 ~ 1 1 3 6 6 5、 1 1 3 8 9 6 ~ 1 1 3 9 1 1、 1 1 4 4 4 6 ~ 1 1 4 4 6 5、 1  
1 5 0 8 7 ~ 1 1 5 1 0 6、 1 1 9 2 6 9 ~ 1 1 9 2 8 4、 1 1 9 6 5 9 ~ 1 1 9 7 0 3  
、 1 2 0 3 7 6 ~ 1 2 0 4 9 7、 1 2 0 7 3 8 ~ 1 2 0 8 4 5、 1 2 1 2 0 9 ~ 1 2 1 2  
2 8、 1 2 1 8 2 3 ~ 1 2 2 0 1 3、 1 2 2 1 8 0 ~ 1 2 2 1 9 9、 1 2 2 5 8 8 ~ 1 2  
2 7 7 0、 1 2 3 0 3 1 ~ 1 2 3 0 5 0、 1 2 3 1 5 2 ~ 1 2 3 1 6 7、 1 2 3 6 7 1 ~  
1 2 4 0 5 5、 1 2 4 4 1 3 ~ 1 2 4 6 0 8、 1 2 5 1 7 8 ~ 1 2 5 1 9 7、 1 2 5 5 3  
3 ~ 1 2 5 6 1 6、 1 2 6 3 5 7 ~ 1 2 6 4 3 4、 1 2 6 7 3 6 ~ 1 2 6 7 5 1、 1 2 6  
9 9 8 ~ 1 2 7 2 3 6、 1 2 7 4 5 4 ~ 1 2 7 6 8 2、 1 2 8 4 6 7 ~ 1 2 8 4 8 2、 1  
2 8 8 1 3 ~ 1 2 9 1 1 1、 1 2 9 9 7 6 ~ 1 3 0 0 1 3、 1 3 0 3 0 8 ~ 1 3 0 3 2 3  
、 1 3 1 0 3 6 ~ 1 3 1 0 5 6、 1 3 1 2 8 6 ~ 1 3 1 3 0 5、 1 3 1 6 7 6 ~ 1 3 1 6  
9 1、 1 3 2 1 7 1 ~ 1 3 2 5 1 7、 1 3 3 1 6 8 ~ 1 3 3 2 4 1、 1 3 3 5 2 2 ~ 1 3  
3 8 7 7、 1 3 4 0 8 6 ~ 1 3 4 1 0 1、 1 3 4 2 4 0 ~ 1 3 4 2 5 9、 1 3 4 4 4 1 ~  
1 3 4 6 1 7、 1 3 5 0 1 5 ~ 1 3 5 0 3 0、 1 3 5 4 3 1 ~ 1 3 5 5 1 9、 1 3 5 8 1  
8 ~ 1 3 5 8 7 4、 1 3 6 1 1 1 ~ 1 3 6 1 3 0、 1 3 6 2 8 2 ~ 1 3 6 5 9 5、 1 3 6  
9 9 6 ~ 1 3 7 1 5 2、 1 3 7 3 7 2 ~ 1 3 7 3 8 7、 1 3 7 7 5 0 ~ 1 3 7 7 6 5、 1  
3 8 0 4 8 ~ 1 3 8 0 6 7、 1 3 8 7 8 2 ~ 1 3 9 8 4 0、 1 4 0 3 4 3 ~ 1 4 0 3 5 8  
、 1 4 0 5 9 3 ~ 1 4 0 7 0 1、 1 4 1 1 1 6 ~ 1 4 1 1 3 1、 1 4 1 5 9 1 ~ 1 4 1 7  
1 9、 1 4 2 1 1 3 ~ 1 4 2 3 4 2、 1 4 3 0 2 1 ~ 1 4 3 0 4 8、 1 4 3 1 8 5 ~ 1 4  
3 4 8 6、 1 4 3 8 3 6 ~ 1 4 4 1 0 9、 1 4 4 5 5 8 ~ 1 4 4 6 5 0、 1 4 4 9 9 0 ~  
1 4 5 0 7 8、 1 4 5 4 2 8 ~ 1 4 5 5 2 5、 1 4 5 9 3 7 ~ 1 4 5 9 5 2、 1 4 6 2 3  
5 ~ 1 4 6 3 8 6、 1 4 7 0 2 8 ~ 1 4 7 0 4 3、 1 4 7 2 5 9 ~ 1 4 7 2 8 4、 1 4 7  
6 7 1 ~ 1 4 7 6 8 6、 1 4 8 0 5 9 ~ 1 4 8 1 5 4、 1 4 8 5 6 4 ~ 1 4 8 5 7 9、 1  
4 8 9 0 4 ~ 1 4 9 0 8 4、 1 4 9 4 9 1 ~ 1 4 9 5 0 6、 1 4 9 7 8 7 ~ 1 4 9 8 7 7  
、 1 5 0 2 3 6 ~ 1 5 0 2 5 1、 1 5 0 5 8 8 ~ 1 5 1 1 3 9、 1 5 1 3 7 3 ~ 1 5 1 6  
5 9、 1 5 2 2 0 1 ~ 1 5 2 3 8 8、 1 5 2 5 4 9 ~ 1 5 2 7 7 1、 1 5 3 0 0 1 ~ 1 5  
3 0 2 6、 1 5 3 3 4 9 ~ 1 5 3 3 6 4、 1 5 3 8 3 1 ~ 1 5 4 1 1 2、 1 5 4 1 7 1 ~  
1 5 4 1 8 6、 1 5 4 5 0 2 ~ 1 5 4 5 2 1、 1 5 4 7 2 4 ~ 1 5 4 8 2 8、 1 5 5 2 8  
3 ~ 1 5 5 3 0 4、 1 5 5 5 9 1 ~ 1 5 5 6 1 6、 1 5 5 8 8 9 ~ 1 5 5 9 9 2、 1 5 6  
2 3 3 ~ 1 5 6 6 1 2、 1 5 6 8 4 7 ~ 1 5 6 9 0 7、 1 5 7 1 9 8 ~ 1 5 7 2 2 3、 1  
5 7 3 3 0 ~ 1 5 7 3 4 9、 1 5 7 5 5 2 ~ 1 5 7 5 6 7、 1 5 7 9 2 7 ~ 1 5 8 0 2 9  
、 1 5 8 5 4 2 ~ 1 5 8 6 3 1、 1 5 9 2 1 6 ~ 1 5 9 2 6 7、 1 5 9 5 3 9 ~ 1 5 9 7  
9 3、 1 6 0 3 5 2 ~ 1 6 0 4 2 9、 1 6 0 8 1 2 ~ 1 6 0 8 2 7、 1 6 1 2 4 8 ~ 1 6  
1 2 6 7、 1 6 1 4 6 1 ~ 1 6 1 6 0 7、 1 6 1 8 2 1 ~ 1 6 1 9 6 9、 1 6 2 0 6 4 ~  
1 6 2 0 8 3、 1 6 2 1 3 2 ~ 1 6 2 1 4 7、 1 6 2 5 3 1 ~ 1 6 2 7 7 0、 1 6 3 0 1  
9 ~ 1 6 3 5 5 7、 1 6 4 8 3 9 ~ 1 6 5 0 5 9、 1 6 5 4 1 9 ~ 1 6 5 5 7 5、 1 6 5  
8 5 6 ~ 1 6 5 8 7 5、 1 6 6 2 4 1 ~ 1 6 6 4 5 0、 1 6 6 8 3 7 ~ 1 6 6 8 5 2、 1  
6 7 1 0 7 ~ 1 6 7 1 2 2、 1 6 8 0 0 4 ~ 1 6 8 0 1 9、 1 6 8 7 6 0 ~ 1 6 8 8 2 3

、 1 6 9 0 6 2 ~ 1 6 9 0 9 2、 1 6 9 1 3 4 ~ 1 6 9 1 5 3、 1 6 9 6 0 1 ~ 1 6 9 7  
1 1、 1 7 0 0 8 1 ~ 1 7 0 2 9 1、 1 7 0 4 0 7 ~ 1 7 0 4 2 6、 1 7 0 7 0 3 ~ 1 7  
0 8 1 4、 1 7 1 0 2 1 ~ 1 7 1 0 3 6、 1 7 1 2 0 7 ~ 1 7 1 2 2 6、 1 7 1 4 3 1 ~  
1 7 1 5 6 8、 1 7 1 9 2 6 ~ 1 7 1 9 4 5、 1 7 2 4 4 7 ~ 1 7 2 4 6 2、 1 7 2 7 3  
3 ~ 1 7 2 9 5 6、 1 7 3 0 4 5 ~ 1 7 3 7 5 6、 1 7 4 1 2 2 ~ 1 7 4 8 8 5、 1 7 5  
0 1 4 ~ 1 7 7 8 3 0、 1 7 8 8 9 5 ~ 1 8 0 5 3 9、 1 8 1 5 1 4 ~ 1 8 7 6 4 4、 1  
8 7 8 5 7 ~ 1 8 9 9 0 4、 1 9 0 1 0 9 ~ 1 9 4 1 5 9、 1 9 4 4 2 5 ~ 1 9 5 7 2 3  
、 1 9 6 5 3 6 ~ 1 9 6 8 7 3、 1 9 7 3 2 6 ~ 1 9 7 9 6 1、 1 9 8 1 4 5 ~ 1 9 8 1  
7 0、 1 9 8 3 0 7 ~ 1 9 8 3 8 1、 1 9 8 7 1 5 ~ 1 9 9 0 0 7、 1 9 9 5 0 6 ~ 1 9  
9 5 6 3、 1 9 9 8 1 6 ~ 1 9 9 8 3 8、 2 0 0 2 4 9 ~ 2 0 0 6 3 5、 2 0 1 2 5 8 ~  
2 0 1 8 6 1、 2 0 2 0 7 9 ~ 2 0 2 0 9 4、 2 0 2 3 8 2 ~ 2 0 2 7 1 7、 2 0 3 0 9  
8 ~ 2 0 3 9 3 4、 2 0 4 1 8 1 ~ 2 0 4 7 4 0、 2 0 5 5 4 9 ~ 2 0 5 9 1 5、 2 0 6  
4 1 2 ~ 2 0 6 7 6 4、 2 0 7 5 1 0 ~ 2 0 7 5 3 2、 2 0 9 9 9 9 ~ 2 1 0 0 1 4、 2  
1 0 1 8 9 ~ 2 1 0 2 9 6、 2 1 0 5 0 2 ~ 2 1 0 5 8 3、 2 1 0 9 2 0 ~ 2 1 1 4 1 8  
、 2 1 1 8 3 6 ~ 2 1 2 2 2 3、 2 1 2 6 0 6 ~ 2 1 2 8 1 6、 2 1 3 0 2 5 ~ 2 1 3 0  
4 4、 2 1 3 4 2 5 ~ 2 1 3 4 4 0、 2 1 3 8 2 5 ~ 2 1 3 9 3 3、 2 1 4 4 7 9 ~ 2 1  
4 4 9 8、 2 1 4 6 2 2 ~ 2 1 4 6 4 7、 2 1 4 8 8 4 ~ 2 1 4 9 5 1、 2 1 5 4 4 6 ~  
2 1 5 5 0 8、 2 1 5 9 3 2 ~ 2 1 5 9 5 1、 2 1 6 1 9 2 ~ 2 1 7 5 9 5、 2 1 8 1 3  
2 ~ 2 1 8 2 4 8、 2 1 8 5 2 6 ~ 2 1 8 5 4 1、 2 1 8 7 3 4 ~ 2 1 2 1 9 0 3 7、 2  
1 9 3 4 2 ~ 2 1 9 6 3 3、 2 1 9 8 8 6 ~ 2 2 0 7 0 5、 2 2 1 0 4 4 ~ 2 2 1 0 5 9  
、 2 2 1 4 8 3 ~ 2 2 1 6 0 7、 2 2 1 9 4 7 ~ 2 2 1 9 6 2、 2 2 2 5 6 9 ~ 2 2 2 5  
8 4、 2 2 2 9 1 4 ~ 2 2 2 9 9 8、 2 2 3 4 3 6 ~ 2 2 3 4 5 1、 2 2 3 9 4 8 ~ 2 2  
4 1 2 2、 2 2 4 4 0 9 ~ 2 2 4 4 3 0、 2 2 4 7 1 7 ~ 2 2 4 7 6 9、 2 2 5 1 3 3 ~  
2 2 5 1 4 8、 2 2 5 4 3 6 ~ 2 2 5 7 6 1、 2 2 6 7 8 5 ~ 2 2 6 8 9 8、 2 2 7 0 2  
5 ~ 2 2 7 0 4 0、 2 2 7 2 1 8 ~ 2 2 7 2 5 1、 2 2 7 4 8 5 ~ 2 2 7 5 0 0、 2 2 7  
9 1 4 ~ 2 2 8 8 3 7、 2 2 9 1 7 4 ~ 2 2 9 1 8 9、 2 2 9 4 2 3 ~ 2 2 9 4 3 8、 2  
2 9 6 1 5 ~ 2 2 9 6 4 0、 2 3 0 0 4 2 ~ 2 3 0 0 5 7、 2 3 0 3 1 3 ~ 2 3 0 5 9 5  
、 2 3 1 2 1 8 ~ 2 3 1 3 4 5、 2 3 1 8 1 7 ~ 2 3 2 0 3 7、 2 3 2 0 8 8 ~ 2 3 2 4  
0 8、 2 3 2 8 2 3 ~ 2 3 2 8 4 8、 2 3 2 8 8 4 ~ 2 3 2 8 9 9、 2 3 3 2 1 0 ~ 2 3  
3 2 2 5、 2 3 3 6 2 3 ~ 2 3 3 6 4 6、 2 3 4 4 4 7 ~ 2 3 4 4 6 6、 2 3 4 8 7 6 ~  
2 3 4 9 1 8、 2 3 5 2 5 8 ~ 2 3 5 3 2 8、 2 3 5 7 7 0 ~ 2 3 5 7 8 5、 2 3 6 0 7  
1 ~ 2 3 6 2 1 3、 2 3 6 6 8 4 ~ 2 3 7 1 9 6、 2 3 7 5 8 5 ~ 2 3 7 6 9 8、 2 3 7  
9 4 9 ~ 2 3 7 5 5 7、 2 4 4 8 7 3 ~ 2 4 4 8 9 7、 2 4 5 3 1 9 ~ 2 4 5 3 3 4、 2  
4 5 7 0 1 ~ 2 4 5 7 8 0、 2 4 6 1 5 2 ~ 2 4 6 5 2 3、 2 4 6 9 3 6 ~ 2 4 7 0 3 1  
、 2 4 7 2 0 3 ~ 2 4 7 2 4 0、 2 4 7 4 3 1 ~ 2 4 7 4 5 0、 2 4 7 6 4 4 ~ 2 4 7 6  
5

9、 2 4 8 2 2 3 ~ 2 4 8 3 6 3、 2 4 8 6 9 4 ~ 2 4 8 7 6 2、 2 4 9 4 9 4 ~ 2 4 9  
5 0 9、 2 5 0 0 0 1 ~ 2 5 0 0 2 0、 2 5 0 6 9 3 ~ 2 5 0 7 0 8、 2 5 1 2 1 4 ~ 2  
5 1 2 3 3、 2 5 1 6 0 1 ~ 2 5 1 6 3 7、 2 5 1 9 5 0 ~ 2 5 2 0 6 0、 2 5 2 6 6 5  
~ 2 5 2 6 8 0、 2 5 2 8 3 8 ~ 2 5 2 8 6 3、 2 5 3 1 4 0 ~ 2 5 3 1 6 6、 2 5 3 5  
9 4 ~ 2 5 3 8 1 9、 2 5 4 0 3 6 ~ 2 5 4 0 8 3、 2 5 4 2 4 6 ~ 2 5 4 3 4 5、 2 5  
4 6 4 1 ~ 2 5 4 6 6 0、 2 5 4 9 0 5 ~ 2 5 4 9 2 0、 2 5 5 3 9 7 ~ 2 5 5 4 2 2、  
2 5 5 6 1 8 ~ 2 5 5 6 3 3、 2 5 5 9 9 2 ~ 2 5 6 7 0 4、 2 5 7 0 1 8 ~ 2 5 7 0 9  
2、 2 5 7 3 1 7 ~ 2 5 7 3 3 2、 2 5 7 8 1 8 ~ 2 5 9 3 0 5、 2 5 9 5 0 0 ~ 2 5 9  
5 1 5、 2 6 1 2 9 4 ~ 2 6 1 6 5 6、 2 6 2 0 2 1 ~ 2 6 2 0 3 6、 2 6 2 4 5 3 ~ 2  
6 2 7 7 9、 2 6 3 3 3 8 ~ 2 6 6 5 1 8、 2 6 6 8 6 1 ~ 2 6 7 1 3 1、 2 6 7 3 7 5  
~ 2 6 8 0 5 1、 2 6 8 3 6 6 ~ 2 6 9 4 4 7、 2 7 0 0 3 8 ~ 2 7 1 8 5 0、 2 7 1 9  
5 0 ~ 2 7 1 9 6 9、 2 7 2 6 3 1 ~ 2 7 4 1 4 5、 2 7 4 2 0 5 ~ 2 7 5 7 4 7、 2 7  
5 8 0 8 ~ 2 7 6 6 3 6、 2 7 6 9 3 2 ~ 2 7 7 0 6 4、 2 7 7 3 9 1 ~ 2 7 8 3 8 0、

278932～279063、279303～281001、281587～281610、282229～283668、290035～290474、290924～292550、292860～294408、295475～297012、297587～298115、298161～298418、298489～298738、299082～299187、299276～299669、299723～299749、299788～300504、または300835～301295内で相補的な8～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号2に対して少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的である、前記化合物。

[ 態様4 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号2の核酸塩基2571～2586、2867～3059、3097～3116、3341～3695、4024～4039、4446～4894、5392～5817、6128～6265、6499～6890、7231～7246、8395～8410、9153～9168、9554～9569、9931～9946、10549～10564、10660～10679、11020～11035、11793～12229、12469～12920、13351～13415、13717～13732、14149～14164、14361～14555、14965～15279、15849～16001、16253～16272、16447～16545、17130～17149、17377～17669、17927～17958、18353～18368、18636～18773、19661～19918、20288～20470、20979～20994、21215～21606、21820～21837、22150～22165、22518～22536、22803～22818、26494～26522、29049～29069、29323～29489、30550～30565、30915～31191、31468～31483、32363～32382、32827～33202、33635～33795、34138～34157、34407～34422、34845～34864、35466～35485、35669～35684、36023～36042、36266～36327、36721～36827、37032～37130、37276～37295、37504～37675、38094～38118、38841～38856、39716～40538、40706～40937、41164～41183、41342～41439、42141～42164、42700～42760、43173～43537、43765～46025、46476～46532、48423～48438、50072～50210、50470～50485、50719～51234、51747～51797、52015～52143、52230～52245、52573～52652、53466～54660、54886～54901、63751～64662、64882～65099、65363～65378、65600～65615、65988～66183、66566～66581、66978～67080、67251～67270、67662～67929、68727～68742、69203～69242、69565～69620、69889～70145、70352～70584、70925～71071、71314～71329、71617～71769、72107～72241、72584～72670、73061～73076、73350～73369、73689～73723、74107～74131、74317～74557、74947～75009、75192～75207、75979～76066、76410～77095、77292～77307、77638～77869、78122～78326、79006～79021、79478～79505、80277～80292、80575～80939、81207～81222、81524～81543、81761～81776、82233～82248、82738～83198、83330～83416、83884～84063、84381～85964、86220～86392、86554～86655、86901～86920、87181～87262、88063～88082、88293～88308、88605～88967、89160～89175、89940～90255、90473～90528、91073～91088、91273～91292、91647～91662、91930～9

2 1 2 6、9 2 3 5 6 ~ 9 2 3 7 1、9 3 1 9 0 ~ 9 3 4 4 3、9 3 7 6 2 ~ 9 4 1 1 1  
、9 4 3 7 4 ~ 9 4 3 8 9、9 4 5 8 1 ~ 9 4 6 5 3、9 4 8 3 9 ~ 9 4 8 5 8、9 5 2  
9 2 ~ 9 5 5 8 3、9 5 8 2 9 ~ 9 5 8 4 4、9 6 1 3 7 ~ 9 6 5 0 3、9 6 7 9 3 ~ 9  
7 0 1 3、9 7 5 3 9 ~ 9 7 5 5 4、9 7 8 0 0 ~ 9 7 8 8 9、9 8 1 3 2 ~ 9 8 1 5 1  
、9 8 6 2 4 ~ 9 8 6 7 2、9 8 8 1 0 ~ 9 9 1 1 5、9 9 2 5 8 ~ 9 9 2 7 3、9 9 4  
7 8 ~ 9 9 5 0 3、9 9 7 9 1 ~ 9 9 8 5 8、1 0 0 2 8 1 ~ 1 0 0 3 0 0、1 0 0 4 0  
6 ~ 1 0 0 4 2 1、1 0 0 7 4 2 ~ 1 0 0 8 2 8、1 0 1 0 8 0 ~ 1 0 1 1 0 3、1 0 1  
2 4 2 ~ 1 0 1 3 2 0、1 0 1 7 8 8 ~ 1 0 1 9 0 6、1 0 2 5 4 9 ~ 1 0 2 5 6 8、1  
0 3 5 6 6 ~ 1 0 3 6 2 5、1 0 4 0 6 7 ~ 1 0 4 0 8 6、1 0 4 2 7 7 ~ 1 0 4 8 5 8  
、1 0 5 2 5 5 ~ 1 0 5 2 7 4、1 0 6 1 4 7 ~ 1 0 6 3 6 4、1 0 6 6 3 2 ~ 1 0 6 6  
4 7、1 0 6 9 6 4 ~ 1 0 7 7 3 5、1 0 8 5 1 4 ~ 1 0 8 7 8 8、1 0 9 3 3 6 ~ 1 0  
9 5 0 5、1 0 9 8 4 9 ~ 1 0 9 8 6 4、1 1 0 4 0 3 ~ 1 1 0 4 4 2、1 1 0 7 0 1 ~  
1 1 0 9 7 4、1 1 1 2 0 3 ~ 1 1 1 3 2 2、1 1 2 0 3 0 ~ 1 1 2 0 4 9、1 1 2 4 9  
9 ~ 1 1 2 5 1 4、1 1 2 8 4 2 ~ 1 1 2 8 6 1、1 1 3 0 2 8 ~ 1 1 3 0 5 6、1 1 3  
6 4 6 ~ 1 1 3 6 6 5、1 1 3 8 9 6 ~ 1 1 3 9 1 1、1 1 4 4 4 6 ~ 1 1 4 4 6 5、1  
1 5 0 8 7 ~ 1 1 5 1 0 6、1 1 9 2 6 9 ~ 1 1 9 2 8 4、1 1 9 6 5 9 ~ 1 1 9 7 0 3  
、1 2 0 3 7 6 ~ 1 2 0 4 9 7、1 2 0 7 3 8 ~ 1 2 0 8 4 5、1 2 1 2 0 9 ~ 1 2 1 2  
2 8、1 2 1 8 2 3 ~ 1 2 2 0 1 3、1 2 2 1 8 0 ~ 1 2 2 1 9 9、1 2 2 5 8 8 ~ 1 2  
2 7 7 0、1 2 3 0 3 1 ~ 1 2 3 0 5 0、1 2 3 1 5 2 ~ 1 2 3 1 6 7、1 2 3 6 7 1 ~  
1 2 4 0 5 5、1 2 4 4 1 3 ~ 1 2 4 6 0 8、1 2 5 1 7 8 ~ 1 2 5 1 9 7、1 2 5 5 3  
3 ~ 1 2 5 6 1 6、1 2 6 3 5 7 ~ 1 2 6 4 3 4、1 2 6 7 3 6 ~ 1 2 6 7 5 1、1 2 6  
9 9 8 ~ 1 2 7 2 3 6、1 2 7 4 5 4 ~ 1 2 7 6 8 2、1 2 8 4 6 7 ~ 1 2 8 4 8 2、1  
2 8 8 1 3 ~ 1 2 9 1 1 1、1 2 9 9 7 6 ~ 1 3 0 0 1 3、1 3 0 3 0 8 ~ 1 3 0 3 2 3  
、1 3 1 0 3 6 ~ 1 3 1 0 5 6、1 3 1 2 8 6 ~ 1 3 1 3 0 5、1 3 1 6 7 6 ~ 1 3 1 6  
9 1、1 3 2 1 7 1 ~ 1 3 2 5 1 7、1 3 3 1 6 8 ~ 1 3 3 2 4 1、1 3 3 5 2 2 ~ 1 3  
3 8 7 7、1 3 4 0 8 6 ~ 1 3 4 1 0 1、1 3 4 2 4 0 ~ 1 3 4 2 5 9、1 3 4 4 4 1 ~  
1 3 4 6 1 7、1 3 5 0 1 5 ~ 1 3 5 0 3 0、1 3 5 4 3 1 ~ 1 3 5 5 1 9、1 3 5 8 1  
8 ~ 1 3 5 8 7 4、1 3 6 1 1 1 ~ 1 3 6 1 3 0、1 3 6 2 8 2 ~ 1 3 6 5 9 5、1 3 6  
9 9 6 ~ 1 3 7 1 5 2、1 3 7 3 7 2 ~ 1 3 7 3 8 7、1 3 7 7 5 0 ~ 1 3 7 7 6 5、1  
3 8 0 4 8 ~ 1 3 8 0 6 7、1 3 8 7 8 2 ~ 1 3 9 8 4 0、1 4 0 3 4 3 ~ 1 4 0 3 5 8  
、1 4 0 5 9 3 ~ 1 4 0 7 0 1、1 4 1 1 1 6 ~ 1 4 1 1 3 1、1 4 1 5 9 1 ~ 1 4 1 7  
1 9、1 4 2 1 1 3 ~ 1 4 2 3 4 2、1 4 3 0 2 1 ~ 1 4 3 0 4 8、1 4 3 1 8 5 ~ 1 4  
3 4 8 6、1 4 3 8 3 6 ~ 1 4 4 1 0 9、1 4 4 5 5 8 ~ 1 4 4 6 5 0、1 4 4 9 9 0 ~  
1 4 5 0 7 8、1 4 5 4 2 8 ~ 1 4 5 5 2 5、1 4 5 9 3 7 ~ 1 4 5 9 5 2、1 4 6 2 3  
5 ~ 1 4 6 3 8 6、1 4 7 0 2 8 ~ 1 4 7 0 4 3、1 4 7 2 5 9 ~ 1 4 7 2 8 4、1 4 7  
6 7 1 ~ 1 4 7 6 8 6、1 4 8 0 5 9 ~ 1 4 8 1 5 4、1 4 8 5 6 4 ~ 1 4 8 5 7 9、1  
4 8 9 0 4 ~ 1 4 9 0 8 4、1 4 9 4 9 1 ~ 1 4 9 5 0 6、1 4 9 7 8 7 ~ 1 4 9 8 7 7  
、1 5 0 2 3 6 ~ 1 5 0 2 5 1、1 5 0 5 8 8 ~ 1 5 1 1 3 9、1 5 1 3 7 3 ~ 1 5 1 6  
5 9、1 5 2 2 0 1 ~ 1 5 2 3 8 8、1 5 2 5 4 9 ~ 1 5 2 7 7 1、1 5 3 0 0 1 ~ 1 5  
3 0 2 6、1 5 3 3 4 9 ~ 1 5 3 3 6 4、1 5 3 8 3 1 ~ 1 5 4 1 1 2、1 5 4 1 7 1 ~  
1 5 4 1 8 6、1 5 4 5 0 2 ~ 1 5 4 5 2 1、1 5 4 7 2 4 ~ 1 5 4 8 2 8、1 5 5 2 8  
3 ~ 1 5 5 3 0 4、1 5 5 5 9 1 ~ 1 5 5 6 1 6、1 5 5 8 8 9 ~ 1 5 5 9 9 2、1 5 6  
2 3 3 ~ 1 5 6 6 1 2、1 5 6 8 4 7 ~ 1 5 6 9 0 7、1 5 7 1 9 8 ~ 1 5 7 2 2 3、1  
5 7 3 3 0 ~ 1 5 7 3 4 9、1 5 7 5 5 2 ~ 1 5 7 5 6 7、1 5 7 9 2 7 ~ 1 5 8 0 2 9  
、1 5 8 5 4 2 ~ 1 5 8 6 3 1、1 5 9 2 1 6 ~ 1 5 9 2 6 7、1 5 9 5 3 9 ~ 1 5 9 7  
9 3、1 6 0 3 5 2 ~ 1 6 0 4 2 9、1 6 0 8 1 2 ~ 1 6 0 8 2 7、1 6 1 2 4 8 ~ 1 6  
1 2 6 7、1 6 1 4 6 1 ~ 1 6 1 6 0 7、1 6 1 8 2 1 ~ 1 6 1 9 6 9、1 6 2 0 6 4 ~  
1 6 2 0 8 3、1 6 2 1 3 2 ~ 1 6 2 1 4 7、1 6 2 5 3 1 ~ 1 6 2 7 7 0、1 6 3 0 1  
9 ~ 1 6 3 5 5 7、1 6 4 8 3 9 ~ 1 6 5 0 5 9、1 6 5 4 1 9 ~ 1 6 5 5 7 5、1 6 5  
8 5 6 ~ 1 6 5 8 7 5、1 6 6 2 4 1 ~ 1 6 6 4 5 0、1 6 6 8 3 7 ~ 1 6 6 8 5 2、1

6 7 1 0 7 ~ 1 6 7 1 2 2、1 6 8 0 0 4 ~ 1 6 8 0 1 9、1 6 8 7 6 0 ~ 1 6 8 8 2 3  
、1 6 9 0 6 2 ~ 1 6 9 0 9 2、1 6 9 1 3 4 ~ 1 6 9 1 5 3、1 6 9 6 0 1 ~ 1 6 9 7  
1 1、1 7 0 0 8 1 ~ 1 7 0 2 9 1、1 7 0 4 0 7 ~ 1 7 0 4 2 6、1 7 0 7 0 3 ~ 1 7  
0 8 1 4、1 7 1 0 2 1 ~ 1 7 1 0 3 6、1 7 1 2 0 7 ~ 1 7 1 2 2 6、1 7 1 4 3 1 ~  
1 7 1 5 6 8、1 7 1 9 2 6 ~ 1 7 1 9 4 5、1 7 2 4 4 7 ~ 1 7 2 4 6 2、1 7 2 7 3  
3 ~ 1 7 2 9 5 6、1 7 3 0 4 5 ~ 1 7 3 7 5 6、1 7 4 1 2 2 ~ 1 7 4 8 8 5、1 7 5  
0 1 4 ~ 1 7 7 8 3 0、1 7 8 8 9 5 ~ 1 8 0 5 3 9、1 8 1 5 1 4 ~ 1 8 7 6 4 4、1  
8 7 8 5 7 ~ 1 8 9 9 0 4、1 9 0 1 0 9 ~ 1 9 4 1 5 9、1 9 4 4 2 5 ~ 1 9 5 7 2 3  
、1 9 6 5 3 6 ~ 1 9 6 8 7 3、1 9 7 3 2 6 ~ 1 9 7 9 6 1、1 9 8 1 4 5 ~ 1 9 8 1  
7 0、1 9 8 3 0 7 ~ 1 9 8 3 8 1、1 9 8 7 1 5 ~ 1 9 9 0 0 7、1 9 9 5 0 6 ~ 1 9  
9 5 6 3、1 9 9 8 1 6 ~ 1 9 9 8 3 8、2 0 0 2 4 9 ~ 2 0 0 6 3 5、2 0 1 2 5 8 ~  
2 0 1 8 6 1、2 0 2 0 7 9 ~ 2 0 2 0 9 4、2 0 2 3 8 2 ~ 2 0 2 7 1 7、2 0 3 0 9  
8 ~ 2 0 3 9 3 4、2 0 4 1 8 1 ~ 2 0 4 7 4 0、2 0 5 5 4 9 ~ 2 0 5 9 1 5、2 0 6  
4 1 2 ~ 2 0 6 7 6 4、2 0 7 5 1 0 ~ 2 0 7 5 3 2、2 0 9 9 9 9 ~ 2 1 0 0 1 4、2  
1 0 1 8 9 ~ 2 1 0 2 9 6、2 1 0 5 0 2 ~ 2 1 0 5 8 3、2 1 0 9 2 0 ~ 2 1 1 4 1 8  
、2 1 1 8 3 6 ~ 2 1 2 2 2 3、2 1 2 6 0 6 ~ 2 1 2 8 1 6、2 1 3 0 2 5 ~ 2 1 3 0  
4 4、2 1 3 4 2 5 ~ 2 1 3 4 4 0、2 1 3 8 2 5 ~ 2 1 3 9 3 3、2 1 4 4 7 9 ~ 2 1  
4 4 9 8、2 1 4 6 2 2 ~ 2 1 4 6 4 7、2 1 4 8 8 4 ~ 2 1 4 9 5 1、2 1 5 4 4 6 ~  
2 1 5 5 0 8、2 1 5 9 3 2 ~ 2 1 5 9 5 1、2 1 6 1 9 2 ~ 2 1 7 5 9 5、2 1 8 1 3  
2 ~ 2 1 8 2 4 8、2 1 8 5 2 6 ~ 2 1 8 5 4 1、2 1 8 7 3 4 ~ 2 1 2 1 9 0 3 7、2  
1 9 3 4 2 ~ 2 1 9 6 3 3、2 1 9 8 8 6 ~ 2 2 0 7 0 5、2 2 1 0 4 4 ~ 2 2 1 0 5 9  
、2 2 1 4 8 3 ~ 2 2 1 6 0 7、2 2 1 9 4 7 ~ 2 2 1 9 6 2、2 2 2 5 6 9 ~ 2 2 2 5  
8 4、2 2 2 9 1 4 ~ 2 2 2 9 9 8、2 2 3 4 3 6 ~ 2 2 3 4 5 1、2 2 3 9 4 8 ~ 2 2  
4 1 2 2、2 2 4 4 0 9 ~ 2 2 4 4 3 0、2 2 4 7 1 7 ~ 2 2 4 7 6 9、2 2 5 1 3 3 ~  
2 2 5 1 4 8、2 2 5 4 3 6 ~ 2 2 5 7 6 1、2 2 6 7 8 5 ~ 2 2 6 8 9 8、2 2 7 0 2  
5 ~ 2 2 7 0 4 0、2 2 7 2 1 8 ~ 2 2 7 2 5 1、2 2 7 4 8 5 ~ 2 2 7 5 0 0、2 2 7  
9 1 4 ~ 2 2 8 8 3 7、2 2 9 1 7 4 ~ 2 2 9 1 8 9、2 2 9 4 2 3 ~ 2 2 9 4 3 8、2  
2 9 6 1 5 ~ 2 2 9 6 4 0、2 3 0 0 4 2 ~ 2 3 0 0 5 7、2 3 0 3 1 3 ~ 2 3 0 5 9 5  
、2 3 1 2 1 8 ~ 2 3 1 3 4 5、2 3 1 8 1 7 ~ 2 3 2 0 3 7、2 3 2 0 8 8 ~ 2 3 2 4  
0 8、2 3 2 8 2 3 ~ 2 3 2 8 4 8、2 3 2 8 8 4 ~ 2 3 2 8 9 9、2 3 3 2 1 0 ~ 2 3  
3 2 2 5、2 3 3 6 2 3 ~ 2 3 3 6 4 6、2 3 4 4 4 7 ~ 2 3 4 4 6 6、2 3 4 8 7 6 ~  
2 3 4 9 1 8、2 3 5 2 5 8 ~ 2 3 5 3 2 8、2 3 5 7 7 0 ~ 2 3 5 7 8 5、2 3 6 0 7  
1 ~ 2 3 6 2 1 3、2 3 6 6 8 4 ~ 2 3 7 1 9 6、2 3 7 5 8 5 ~ 2 3 7 6 9 8、2 3 7  
9 4 9 ~ 2 3 7 5 5 7、2 4 4 8 7 3 ~ 2 4 4 8 9 7、2 4 5 3 1 9 ~ 2 4 5 3 3 4、2  
4 5 7 0 1 ~ 2 4 5 7 8 0、2 4 6 1 5 2 ~ 2 4 6 5 2 3、2 4 6 9 3 6 ~ 2 4 7 0 3 1  
、2 4 7 2 0 3 ~ 2 4 7 2 4 0、2 4 7 4 3 1 ~ 2 4 7 4 5 0、2 4 7 6 4 4 ~ 2 4 7 6  
5

9、2 4 8 2 2 3 ~ 2 4 8 3 6 3、2 4 8 6 9 4 ~ 2 4 8 7 6 2、2 4 9 4 9 4 ~ 2 4 9  
5 0 9、2 5 0 0 0 1 ~ 2 5 0 0 2 0、2 5 0 6 9 3 ~ 2 5 0 7 0 8、2 5 1 2 1 4 ~ 2  
5 1 2 3 3、2 5 1 6 0 1 ~ 2 5 1 6 3 7、2 5 1 9 5 0 ~ 2 5 2 0 6 0、2 5 2 6 6 5  
~ 2 5 2 6 8 0、2 5 2 8 3 8 ~ 2 5 2 8 6 3、2 5 3 1 4 0 ~ 2 5 3 1 6 6、2 5 3 5  
9 4 ~ 2 5 3 8 1 9、2 5 4 0 3 6 ~ 2 5 4 0 8 3、2 5 4 2 4 6 ~ 2 5 4 3 4 5、2 5  
4 6 4 1 ~ 2 5 4 6 6 0、2 5 4 9 0 5 ~ 2 5 4 9 2 0、2 5 5 3 9 7 ~ 2 5 5 4 2 2、  
2 5 5 6 1 8 ~ 2 5 5 6 3 3、2 5 5 9 9 2 ~ 2 5 6 7 0 4、2 5 7 0 1 8 ~ 2 5 7 0 9  
2、2 5 7 3 1 7 ~ 2 5 7 3 3 2、2 5 7 8 1 8 ~ 2 5 9 3 0 5、2 5 9 5 0 0 ~ 2 5 9  
5 1 5、2 6 1 2 9 4 ~ 2 6 1 6 5 6、2 6 2 0 2 1 ~ 2 6 2 0 3 6、2 6 2 4 5 3 ~ 2  
6 2 7 7 9、2 6 3 3 3 8 ~ 2 6 6 5 1 8、2 6 6 8 6 1 ~ 2 6 7 1 3 1、2 6 7 3 7 5  
~ 2 6 8 0 5 1、2 6 8 3 6 6 ~ 2 6 9 4 4 7、2 7 0 0 3 8 ~ 2 7 1 8 5 0、2 7 1 9  
5 0 ~ 2 7 1 9 6 9、2 7 2 6 3 1 ~ 2 7 4 1 4 5、2 7 4 2 0 5 ~ 2 7 5 7 4 7、2 7

5 8 0 8 ~ 2 7 6 6 3 6、2 7 6 9 3 2 ~ 2 7 7 0 6 4、2 7 7 3 9 1 ~ 2 7 8 3 8 0、  
2 7 8 9 3 2 ~ 2 7 9 0 6 3、2 7 9 3 0 3 ~ 2 8 1 0 0 1、2 8 1 5 8 7 ~ 2 8 1 6 1  
0、2 8 2 2 2 9 ~ 2 8 3 6 6 8、2 9 0 0 3 5 ~ 2 9 0 4 7 4、2 9 0 9 2 4 ~ 2 9 2  
5 5 0、2 9 2 8 6 0 ~ 2 9 4 4 0 8、2 9 5 4 7 5 ~ 2 9 7 0 1 2、2 9 7 5 8 7 ~ 2  
9 8 1 1 5、2 9 8 1 6 1 ~ 2 9 8 4 1 8、2 9 8 4 8 9 ~ 2 9 8 7 3 8、2 9 9 0 8 2  
~ 2 9 9 1 8 7、2 9 9 2 7 6 ~ 2 9 9 6 6 9、2 9 9 7 2 3 ~ 2 9 9 7 4 9、2 9 9 7  
8 8 ~ 3 0 0 5 0 4、または 3 0 0 8 3 5 ~ 3 0 1 2 9 5 のうちの長さが等しい部分に 1  
0 0 % 相補的な少なくとも 8 個の連続する核酸塩基部分を含む核酸塩基配列を有する 8 ~  
8 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸  
塩基配列は、配列番号 2 に対して少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % 相  
補的である、前記化合物。

〔態様 5〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドが G H R 核酸のイントロンを標的とする、前記化合物。

〔態様 6〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドは、配列番号 2 のヌクレオチド 7 2 1 0 7 ~ 7 2 1 2 6、1 5 3 0 0 4 ~ 1 5  
3 0 1 9、1 5 3 9 2 1 ~ 1 5 3 9 4 0、1 5 5 5 9 7 ~ 1 5 5 6 1 2、1 5 5 5 9 4 ~  
1 5 5 6 1 3、1 5 9 2 5 2 ~ 1 5 9 2 6 7、2 1 3 4 2 5 ~ 2 1 3 4 4 0、または 2 4  
8 2 3 4 ~ 2 4 8 2 4 9 内で相補的な 8 ~ 8 0 個の連結されたヌクレオシドからなる、前  
記化合物。

〔態様 7〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドが、配列番号 4 7 9、7 0 3、9 1 8、1 8 0 0、1 9 0 4、2 1 2 2、2 1  
2 7、及び 2 1 9 4 のいずれか一つを含む核酸塩基配列を有する 8 ~ 8 0 個の連結された  
ヌクレオシドからなる、前記化合物。

〔態様 8〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドが、配列番号 4 7 9、7 0 3、9 1 8、1 8 0 0、1 9 0 4、2 1 2 2、2 1  
2 7、及び 2 1 9 4 のいずれか一つを含む核酸塩基配列を有する、前記化合物。

〔態様 9〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドが 1 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2 2  
9 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 8 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列  
を有する、前記化合物。

〔態様 10〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴ  
ヌクレオチドが 1 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 9 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配  
列を有する、前記化合物。

〔態様 11〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴ  
ヌクレオチドが 1 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 1 0 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基  
配列を有する、前記化合物。

〔態様 12〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴ  
ヌクレオチドが 1 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 1 1 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基  
配列を有する、前記化合物。

〔態様 13〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴ  
ヌクレオチドが 1 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 1 2 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基  
配列を有する、前記化合物。

〔態様 14〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴ  
ヌクレオチドが 1 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、前記化合物。

〔態様 15〕修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴ

ヌクレオチドが配列番号 20 ~ 2295 の核酸塩基配列からなる、前記化合物。

[ 態様 16 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 479、703、918、1800、1904、2122、2127 及び 2194 のいずれか一つの少なくとも 8 核酸塩基部分を含む核酸塩基配列を有する、前記化合物。

[ 態様 17 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 479、703、または 918 に記載された配列からなる核酸塩基配列を有する 20 個の連結されたヌクレオシドからなり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10 個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

5 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメント、及び

5 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメント

を含み、前記ギャップセグメントは前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントの間に配置されており、前記 5' ウイングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、前記 3' ウイングセグメントの各ヌクレオシドは 2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結部はホスホロチオエート連結部であり、かつ、各シトシンは 5-メチルシトシンである、前記化合物。

[ 態様 18 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 1800、1904、2122、2127、または 2194 に記載された配列からなる核酸塩基配列を有する 16 個の連結されたヌクレオシドからなり、前記修飾オリゴヌクレオチドは各ヌクレオシドが MOE 糖修飾、(S)-cet 糖修飾またはデオキシ修飾のいずれかを有することを含み、各ヌクレオシド間連結部はホスホロチオエート連結部であり、各シトシンは 5-メチルシトシンである、前記化合物。

[ 態様 19 ] 前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1 または配列番号 2 に少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 % または 100 % 相補的である、態様 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 20 ] 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連結部、少なくとも 1 つの修飾糖、または少なくとも 1 つの修飾核酸塩基を含む、態様 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 21 ] 前記修飾ヌクレオシド間連結部がホスホロチオエートヌクレオシド間連結部である、態様 20 に記載の化合物。

[ 態様 22 ] 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連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 態様 23 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 2 つのホスホジエステルヌクレオシド間連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 態様 24 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 3 つのホスホジエステルヌクレオシド間連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 態様 25 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 4 つのホスホジエステルヌクレオシド間連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 態様 26 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 5 つのホスホジエステルヌクレオシド間連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 態様 27 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 6 つのホスホジエステルヌクレオシド間連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 態様 28 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 7 つのホスホジエステルヌクレオシド間連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 態様 29 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間連結部が、ホスホジエステルヌクレオシド間連結部及びホスホロチオエートヌクレオシド間連結部から選択される、態様 22 ~ 28 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 30 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間連結部がホスホロチオエートヌクレオシド間連結部を含むである、態様 20 に記載の化合物。



[ 態様 3 1 ] 前記修飾糖が二環式糖である、態様 2 0 ~ 3 0 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 3 2 ] 前記二環式糖が、 $4' - (CH_2) - O - 2' (LNA)$ 、 $4' - (CH_2)_2 - O - 2' (ENA)$ 、及び  $4' - CH(CH_3) - O - 2' (cet)$  からなる群より選択される、態様 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 3 3 ] 前記修飾糖が  $2' - O -$  メトキシエチルである、態様 2 0 ~ 3 0 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 3 4 ] 前記修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、態様 2 0 ~ 3 3 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 3 5 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが

( a ) 連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

( b ) 連結されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメント、及び

( c ) 連結されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメント；

を含み、前記ギャップセグメントが前記 5' ウイングセグメント及び前記 3' ウイングセグメントに直接隣り合うように、前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、態様 1 ~ 3 4 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 3 6 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、MOE 糖修飾、( S ) - cet 糖修飾またはデオキシ修飾のいずれかを含むヌクレオシドからなり、各ヌクレオシド間連結部はホスホロチオエート連結部であり、各シトシンは 5 - メチルシトシンである、態様 1 ~ 3 4 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 3 7 ] 一本鎖である、態様 1 ~ 3 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 3 8 ] 二本鎖である、態様 1 ~ 3 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 3 9 ] リボヌクレオチドを含む、態様 1 ~ 3 8 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 4 0 ] デオキシリボヌクレオチドを含む、態様 1 ~ 3 8 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 4 1 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 1 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 4 0 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 4 2 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 1 2 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 4 0 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 4 3 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 1 5 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 4 0 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 4 4 ] ISIS 5 2 3 7 2 3、ISIS 5 3 2 2 5 4、ISIS 5 3 2 4 0 1、ISIS 5 4 1 7 6 7、ISIS 5 4 1 8 7 5、ISIS 5 4 2 1 1 2、ISIS 5 4 2 1 1 8、または ISIS 5 4 2 1 8 5 と共役基とからなる化合物。

[ 態様 4 5 ] 前記共役基が前記修飾オリゴヌクレオチドの 5' 端で前記修飾オリゴヌクレオチドに連結されている、態様 1 ~ 4 4 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 4 6 ] 前記共役基が前記修飾オリゴヌクレオチドの 3' 端で前記修飾オリゴヌクレオチドに連結されている、態様 1 ~ 4 4 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 4 7 ] 前記共役基が厳密に 1 つのリガンドを含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 4 8 ] 前記共役基が厳密に 2 つのリガンドを含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 4 9 ] 前記共役基が 3 つ以上のリガンドを含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 5 0 ] 前記共役基が厳密に 3 つのリガンドを含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれかーに記載の化合物。

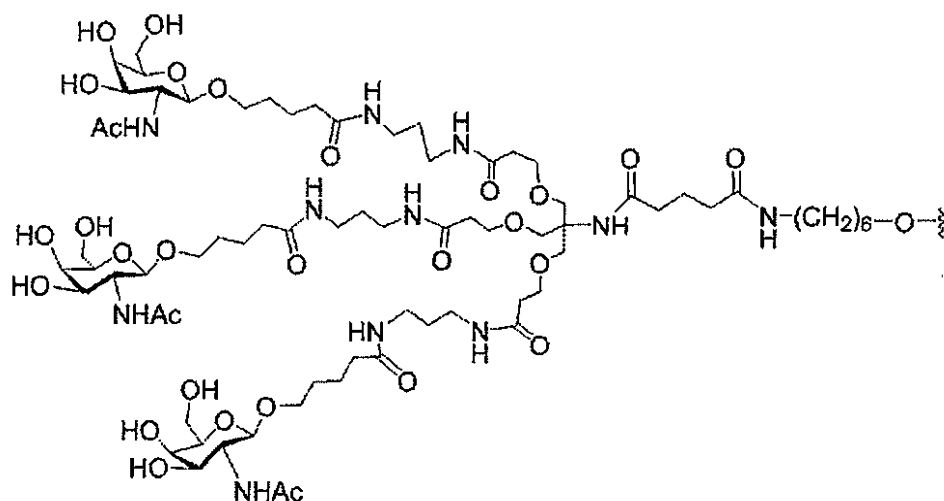
[ 態様 5 1 ] 各リガンドが多糖、修飾多糖、マンノース、ガラクトース、マンノース誘導体、ガラクトース誘導体、D - マンノピラノース、L - マンノピラノース、D - アラビノース、L - ガラクトース、D - キシロフラノース、L - キシロフラノース、D - グルコー

ス、L - グルコース、D - ガラクトース、L - ガラクトース、 - D - マンノフラノース、  
 、 - D - マンノフラノース、 - D - マンノピラノース、 - D - マンノピラノース、  
 - D - グルコピラノース、 - D - グルコピラノース、 - D - グルコフラノース、  
 - D - グルコフラノース、 - D - フルクトフラノース、 - D - フルクトピラノース、  
 - D - ガラクトピラノース、 - D - ガラクトピラノース、 - D - ガラクトフラノース、  
 - D - ガラクトフラノース、グルコサミン、シアル酸、 - D - ガラクトサミン、  
 N - アセチルガラクトサミン、2 - アミノ - 3 - O - [ ( R ) - 1 - カルボキシエチル ]  
 - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノース、2 - デオキシ - 2 - メチルアミノ - L - グ  
 ルコピラノース、4 , 6 - ジデオキシ - 4 - ホルムアミド - 2 , 3 - ジ - O - メチル - D  
 - マンノピラノース、2 - デオキシ - 2 - スルホアミノ - D - グルコピラノース、N - グ  
 リコロイル - - ノイラミン酸、5 - チオ - - D - グルコピラノース、メチル 2 , 3 ,  
 4 - トリ - O - アセチル - 1 - チオ - 6 - O - トリチル - - D - グルコピラノシド、4  
 - チオ - - D - ガラクトピラノース、エチル 3 , 4 , 6 , 7 - テトラ - O - アセチル -  
 2 - デオキシ - 1 , 5 - ジチオ - - D - グルコ - ヘプトピラノシド、2 , 5 - アンヒド  
 ロ - D - アロノニトリル、リボース、D - リボース、D - 4 - チオリボース、L - リボ  
 ース、L - 4 - チオリボースのなかから選択される、態様 47 ~ 50 のいずれかに記載の  
 化合物。

[ 態様 52 ] 各リガンドが N - アセチルガラクトサミンである、態様 51 に記載の化合物  
 。

[ 態様 53 ] 前記共役基が、

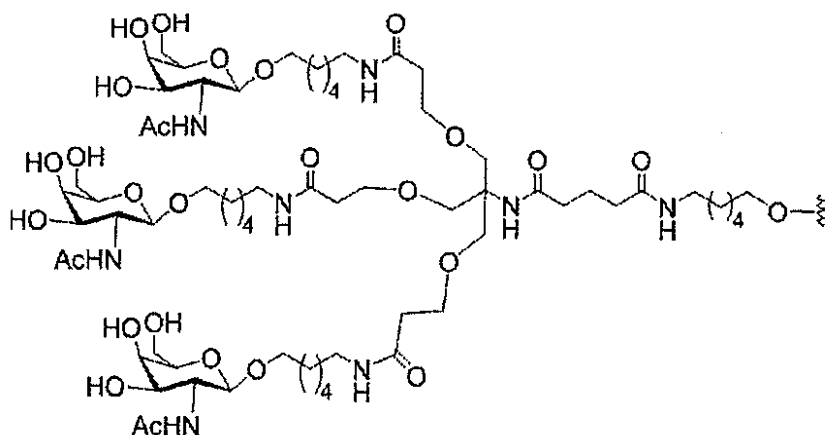
【化 275】



を含む、態様 1 ~ 46 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 54 ] 前記共役基が

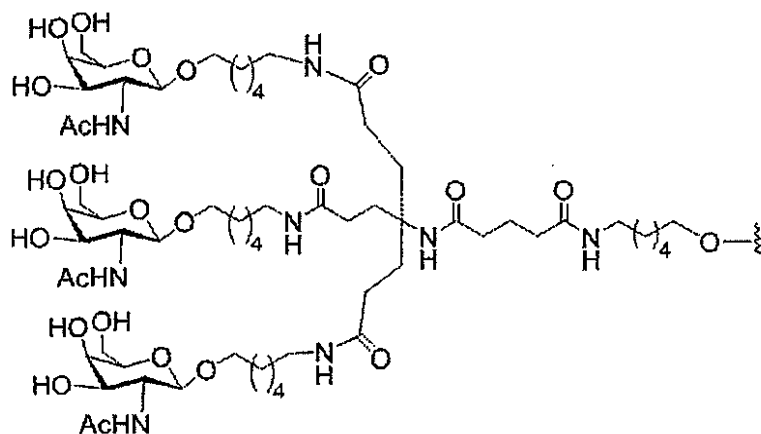
【化 276】



を含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 5 5 ] 前記共役基が

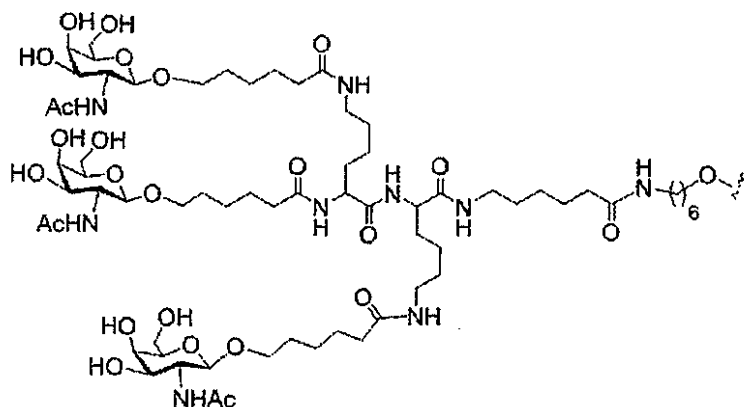
【化 2 7 7】



を含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 5 6 ] 前記共役基が

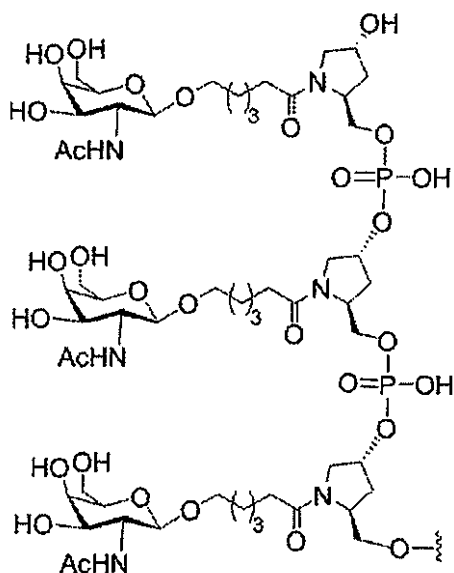
【化 2 7 8】



を含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 5 7 ] 前記共役基が

【化 2 7 9】

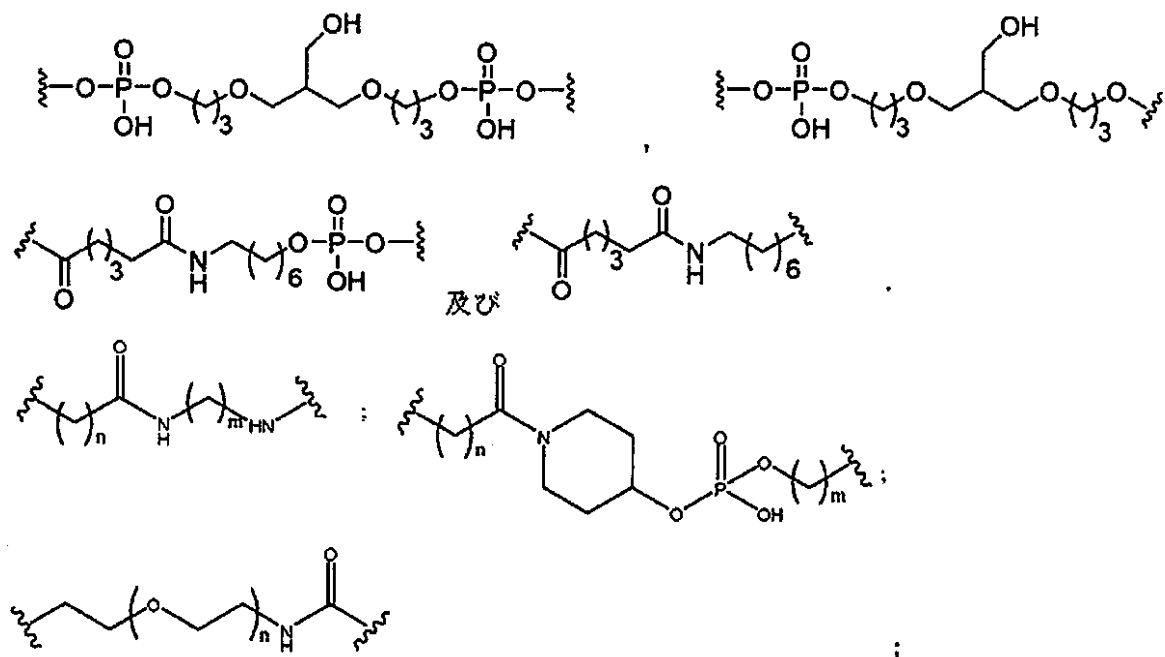


を含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 5 8 ] 前記共役基が少なくとも 1 つのリン連結基または中性連結基を含む、態様 4 6 ~ 5 2 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 5 9 ] 前記共役基が

【化 2 8 0】



[ 式中、

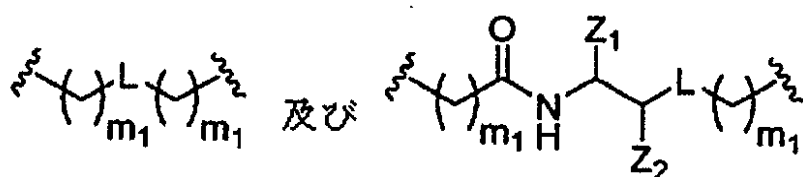
n は 1 ~ 12 であり、かつ

m は 1 ~ 12 である]

のなかから選択される構造を含む、態様 1 ~ 52 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 6 0 ] 前記共役基が

【化 2 8 1】



[ 式中、

L は、リン連結基または中性連結基のどちらかであり、

Z<sub>1</sub> は、C(=O)O-R<sub>2</sub> であり、

Z<sub>2</sub> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルまたは置換 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキであり、

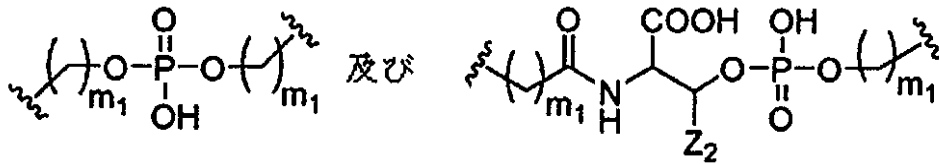
R<sub>2</sub> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルまたは置換 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキであり、かつ

各 m<sub>1</sub> は、独立して、0 ~ 20 であって、各テザーにつき少なくとも 1 つの m<sub>1</sub> は 0 より大きい]

のなかから選択される構造を有するテザーを有する、態様 1 ~ 52 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 6 1 ] 前記共役基が、

## 【化 2 8 2】



[ 式中、

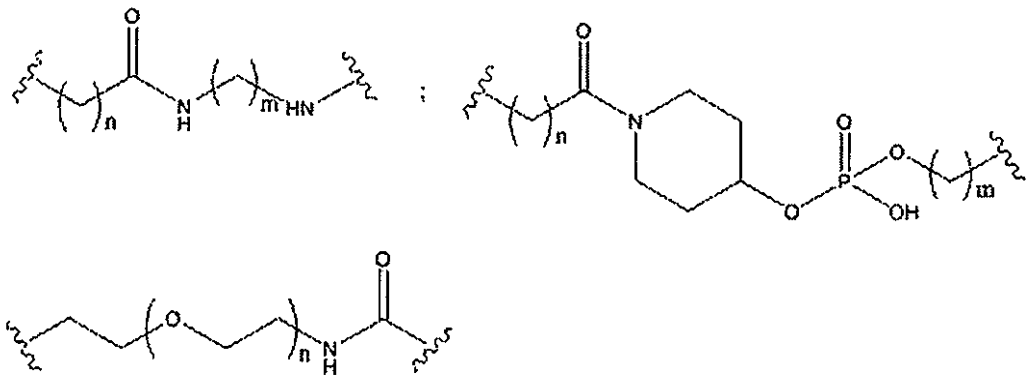
$Z_2$  は、H または  $CH_3$  であり、かつ

各  $m_1$  は、独立して、0 ~ 20 であって、各テザーにつき少なくとも 1 つの  $m_1$  は 0 より大きい]

のなかから選択される構造を有するテザーを有する、態様 60 に記載の化合物。

[ 態様 6 2 ] 前記共役基が

## 【化 2 8 3】



[ 式中、

$n$  は 1 ~ 12 であり、かつ

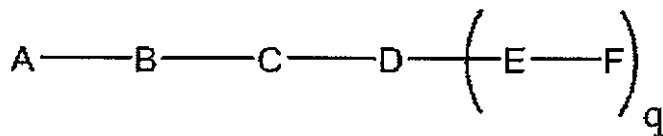
$m$  は 1 ~ 12 である]

のなかから選択される構造を有するテザーを有する、態様 45 ~ 52 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 6 3 ] 前記共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドに共有結合で取り付けられている、態様 1 ~ 6 2 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 6 4 ] 式：

## 【化 2 8 4】



[ 式中、

A は前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は前記切断可能部分であり、

C は前記共役リンカーであり、

D は前記分岐基であり、

各 E はテザーであり、

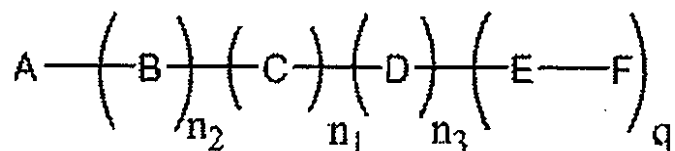
各 F はリガンドであり、かつ

$q$  は 1 と 5 の間の整数である]

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 6 3 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 6 5 ] 式：

【化 2 8 5】



[ 式中、

A は前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は前記切断可能部分であり、

C は前記共役リンカーであり、

D は前記分岐基であり、

各 E はテザーであり、

各 F はリガンドであり、

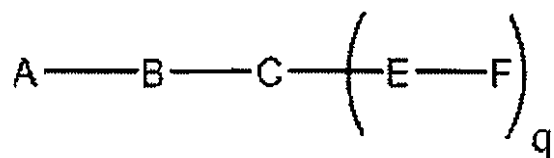
各 n は独立して 0 または 1 であり、かつ

q は 1 と 5 の間の整数である ]

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 6 3 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 6 6 ] 式：

【化 2 8 6】



[ 式中、

A は前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は前記切断可能部分であり、

C は前記共役リンカーであり、

各 E はテザーであり、

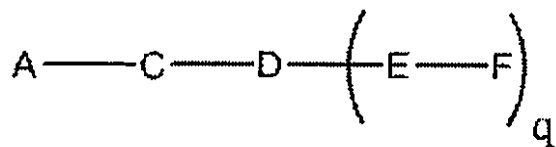
各 F はリガンドであり、かつ

q は 1 と 5 の間の整数である ]

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 6 3 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 6 7 ] 式：

【化 2 8 7】



[ 式中、

A は前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

C は前記共役リンカーであり、

D は前記分岐基であり、

各 E はテザーであり、

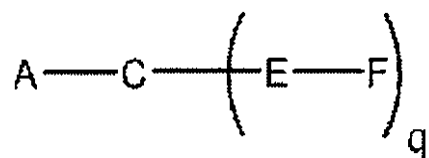
各 F はリガンドであり、かつ

q は 1 と 5 の間の整数である ]

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 6 3 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 6 8 ] 式：

【化 2 8 8】



[ 式中、

A は前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

C は前記共役リンカーであり、

各 E はテザーであり、

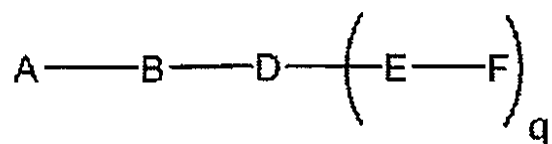
各 F はリガンドであり、かつ

q は 1 と 5 の間の整数である ]

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 6 3 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 6 9 ] 式：

【化 2 8 9】



[ 式中、

A は前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は前記切断可能部分であり、

D は前記分岐基であり、

各 E はテザーであり、

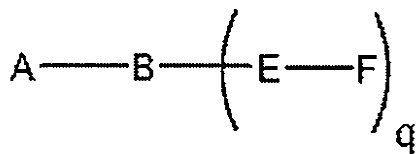
各 F はリガンドであり、かつ

q は 1 と 5 の間の整数である ]

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 6 3 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 7 0 ] 式：

【化 2 9 0】



[ 式中、

A は前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は前記切断可能部分であり、

各 E はテザーであり、

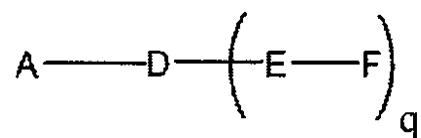
各 F はリガンドであり、かつ

q は 1 と 5 の間の整数である ]

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 6 3 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 7 1 ] 式：

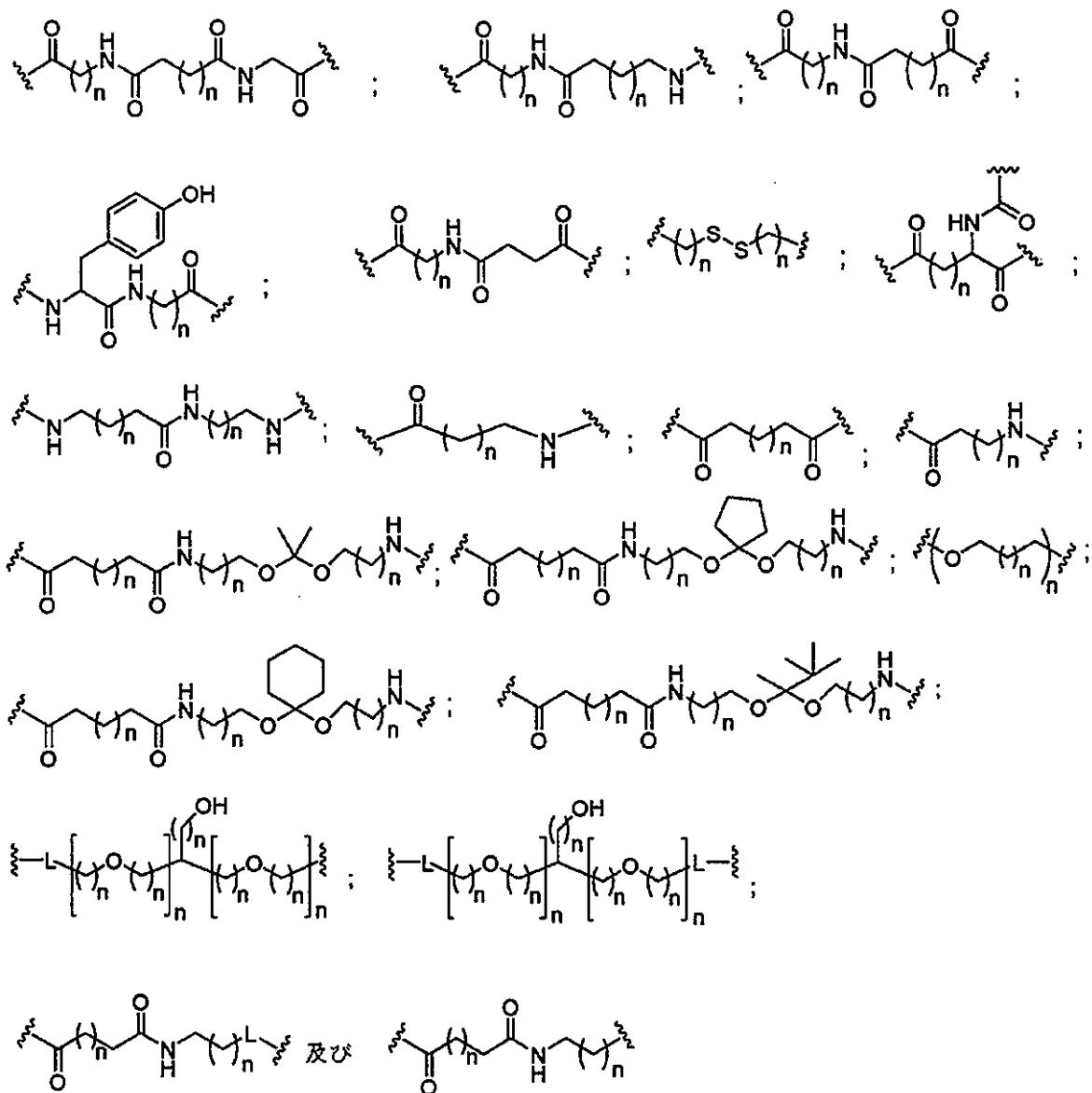
【化 2 9 1】



[ 式中、

$q$  は 1 と 5 の間の整数である 1

【化 2 9 2】

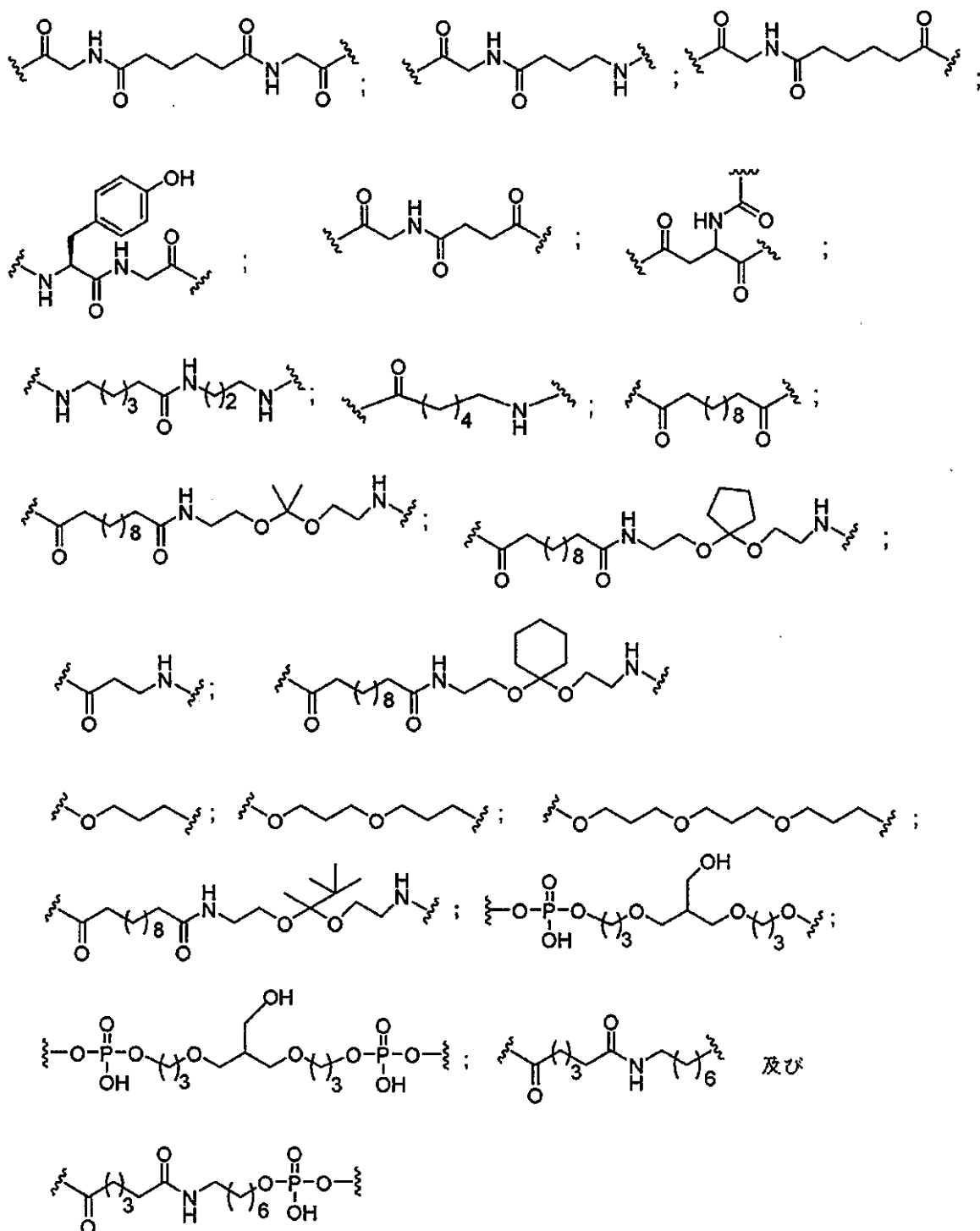


各  $n$  は、独立して、 $1 \sim 20$  である]

[ 態様 7 3 ] 前記共役リンカーが



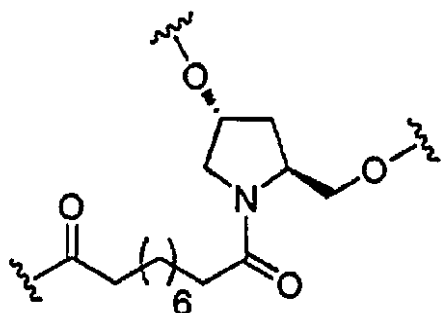
【化 2 9 3】



のなかから選択される構造を有する、態様 6 4 ~ 7 2 のいずれかーに記載の化合物。

〔態様 7 4〕前記共役リンカーが以下の構造を有する、態様 6 4 ~ 7 2 のいずれかーに記載の化合物：

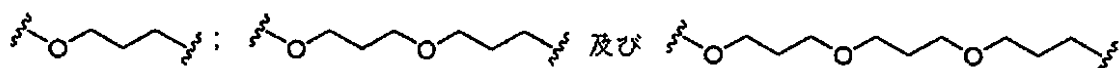
【化 2 9 4】



。

[ 態様 7 5 ] 前記共役リンカーが

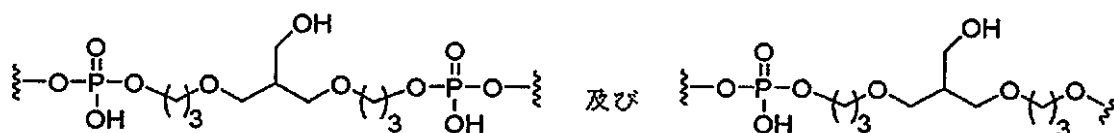
【化 2 9 5】



のなかから選択される構造を有する、態様 6 4 ~ 7 2 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 7 6 ] 前記共役リンカーが

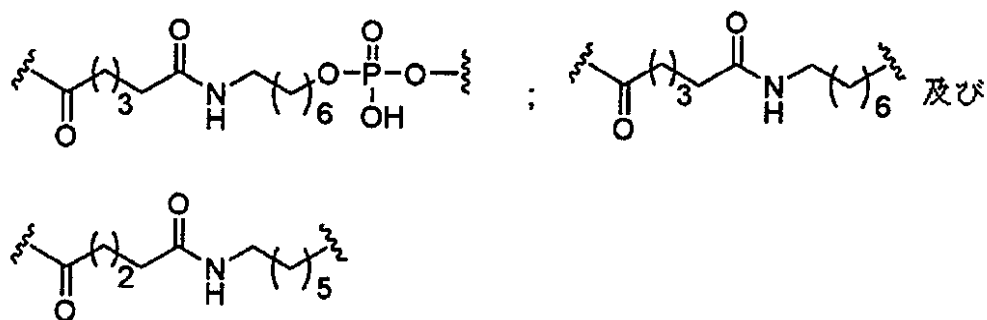
【化 2 9 6】



のなかから選択される構造を有する、態様 6 4 ~ 7 2 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 7 7 ] 前記共役リンカーが

【化 2 9 7】



のなかから選択される構造を有する、態様 6 4 ~ 7 2 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 7 8 ] 前記共役リンカーがピロリジンを含む、態様 6 4 ~ 7 7 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 7 9 ] 前記共役リンカーがピロリジンを含まない、態様 6 4 ~ 7 7 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 8 0 ] 前記共役リンカーが P E G を含む、態様 6 4 ~ 7 9 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 8 1 ] 前記共役リンカーがアミドを含む、態様 6 4 ~ 8 0 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 8 2 ] 前記共役リンカーが少なくとも 2 つのアミドを含む、態様 6 4 ~ 8 0 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 8 3 ] 前記共役リンカーがアミドを含まない、態様 6 4 ~ 8 0 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 8 4 ] 前記共役リンカーがポリアミドを含む、態様 6 4 ~ 8 3 のいずれかーに記載

の化合物。

[ 態様 8 5 ] 前記共役リンカーがアミンを含む、態様 6 4 ~ 8 4 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 8 6 ] 前記共役リンカーが 1 つ以上のジスルフィド結合を含む、態様 6 4 ~ 8 5 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 8 7 ] 前記共役リンカーがタンパク質結合部分を含む、態様 6 4 ~ 8 6 のいずれかに記載の化合物。

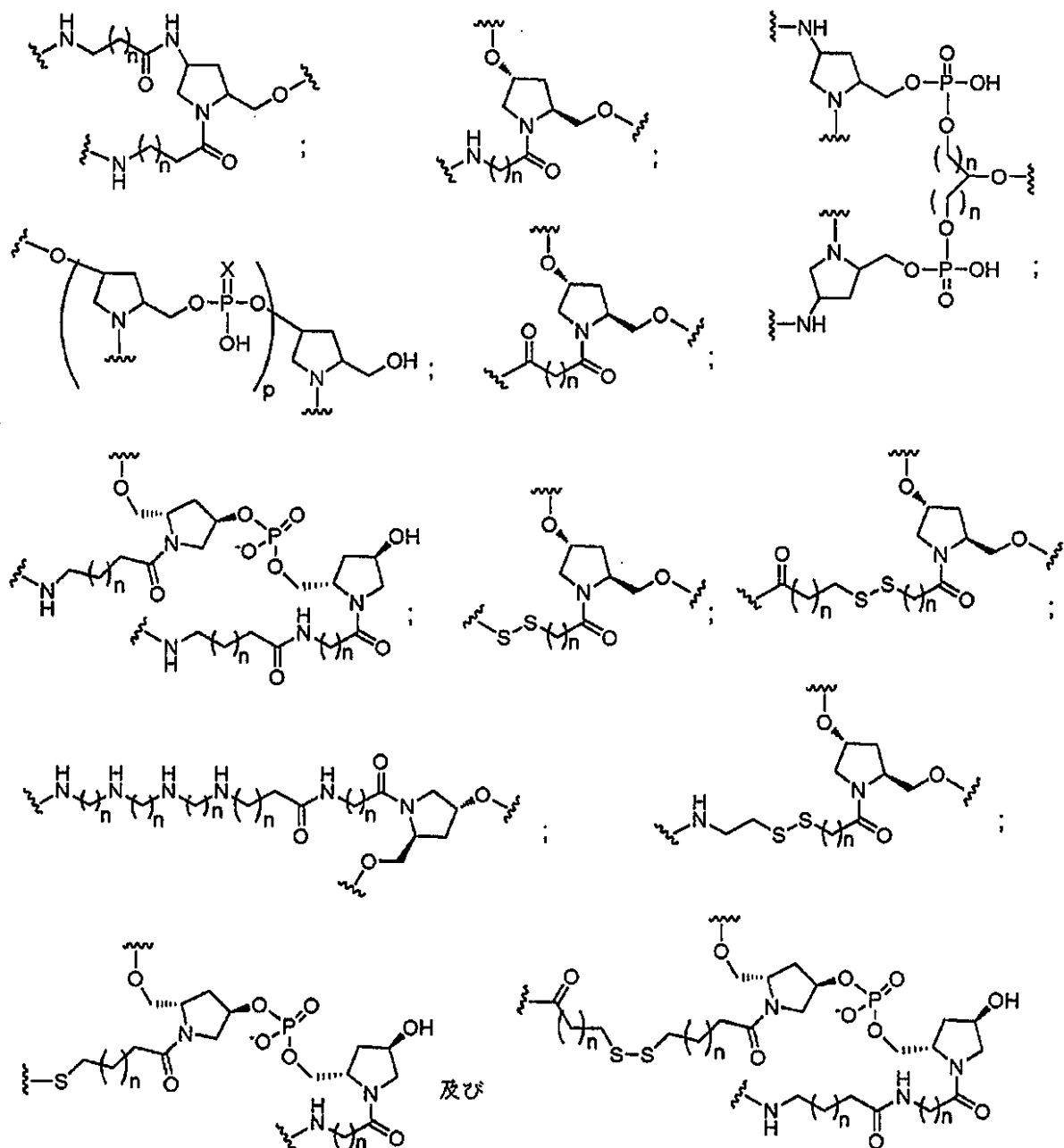
[ 態様 8 8 ] 前記タンパク質結合部分が脂質を含む、態様 8 7 に記載の化合物。

[ 態様 8 9 ] 前記タンパク質結合部分が、コレステロール、コール酸、アダマンタン酢酸、1 - ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、1, 3 - ビス - O (ヘキサデシル) グリセロール、ゲラニルオキシヘキシル基、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、1, 3 - プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、O 3 - (オレオイル) リトコール酸、O 3 - (オレオイル) コレン酸、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジン)、ビタミン (例えば葉酸、ビタミン A、ビタミン E、ビオチン、ピリドキサル)、ペプチド、炭水化物 (例えば単糖、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、多糖)、エンドソーム溶解成分、ステロイド (例えばウバオール、ヘシゲニン (h e c i g e n i n)、ジオスゲニン)、テルペン (例えばトリテルペン、例えばサルササボゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸)、またはカチオン性脂質のなかから選択される、態様 8 7 に記載の化合物。

[ 態様 9 0 ] 前記タンパク質結合部分が、C 1 6 ~ C 2 2 長鎖飽和または不飽和脂肪酸、コレステロール、コール酸、ビタミン E、アダマンタンまたは 1 - ペンタフルオロプロピルのなかから選択される、態様 8 7 に記載の化合物。

[ 態様 9 1 ] 前記共役リンカーが

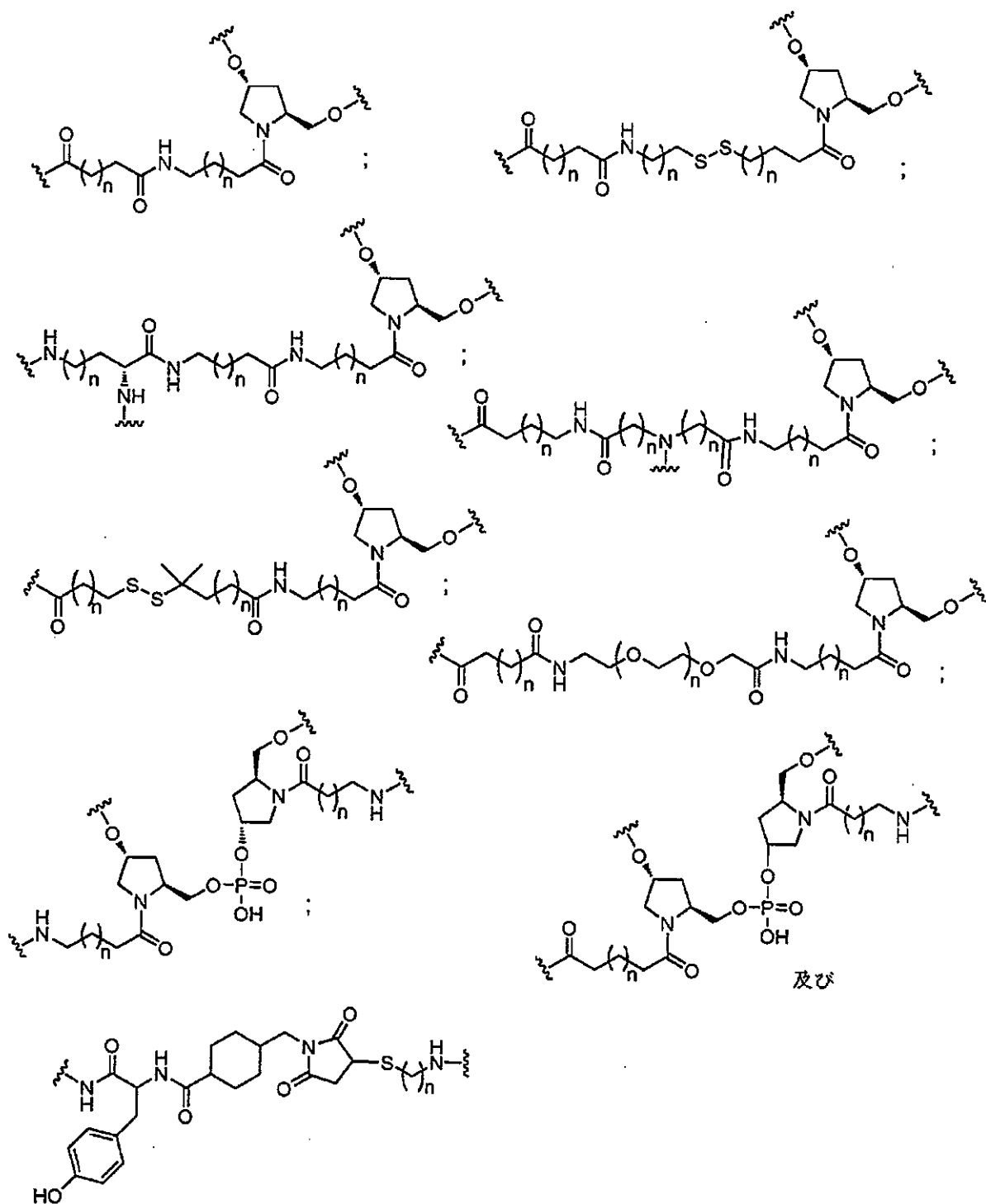
## 【化 2 9 8】



[ 式中、各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 であり、かつ  $p$  は 1 ~ 6 である ] のなかから選択される構造を有する、態様 67 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 92 ] 前記共役リンカーが

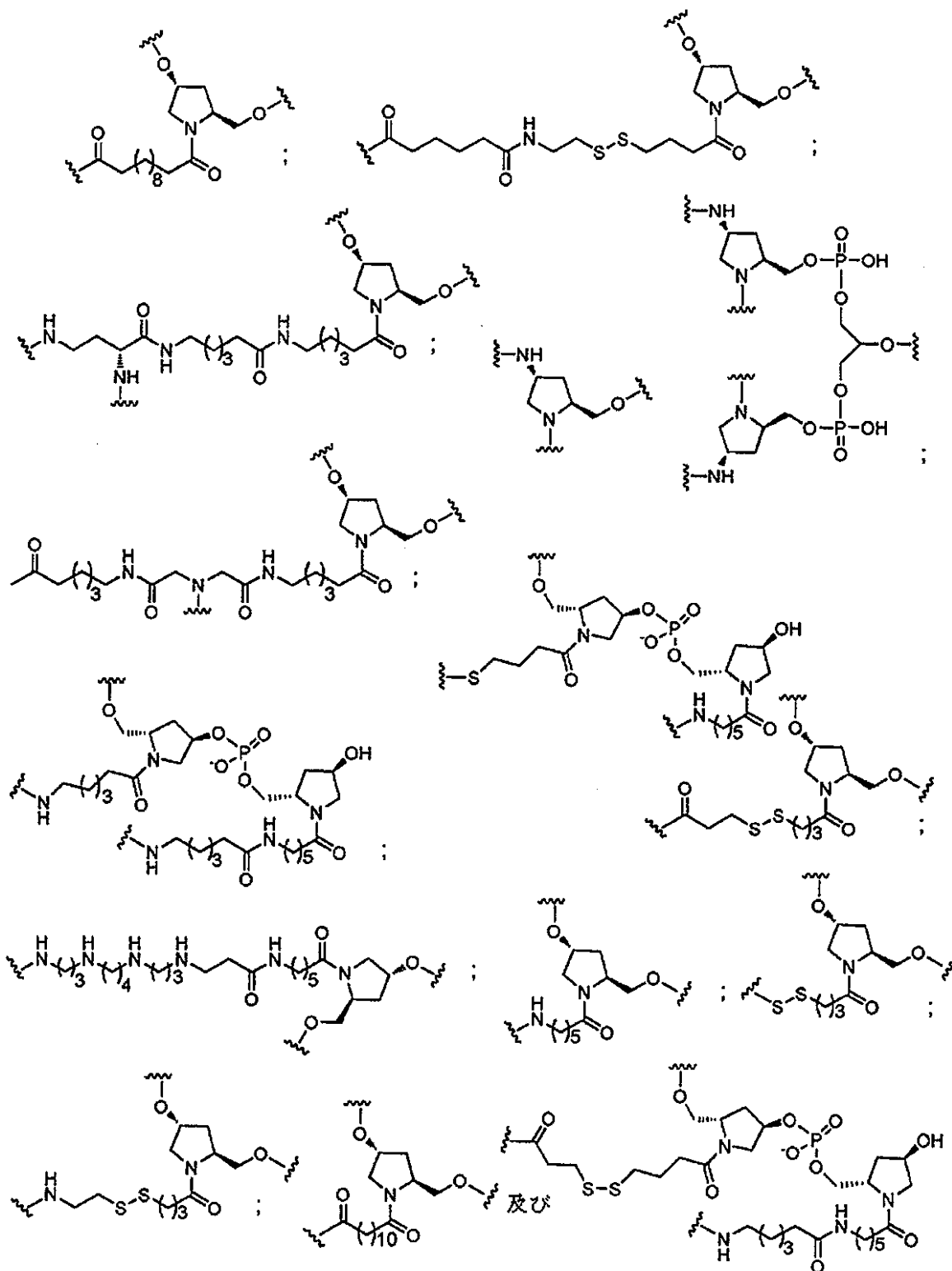
【化 2 9 9】

[ 式中、各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である ]

のなかから選択される構造を有する、態様 64 ~ 91 のいずれかーに記載の化合物。

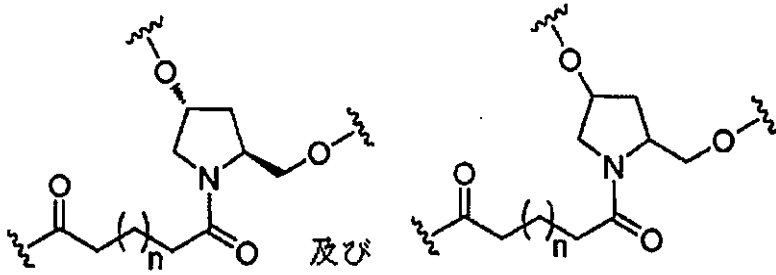
[ 態様 93 ] 前記共役リンカーが

【化 3 0 0】



のなかから選択される構造を有する、態様 6 4 ~ 9 2 のいずれかに記載の化合物。  
 [ 態様 9 4 ] 前記共役リンカーが

## 【化 3 0 1】

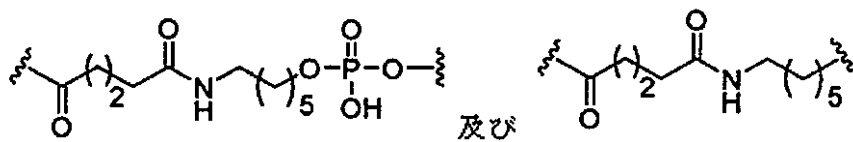


[ 式中、 $n$  は 1 ~ 20 である ]

のなかから選択される構造を有する、態様 64 ~ 92 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 95 ] 前記共役リンカーが

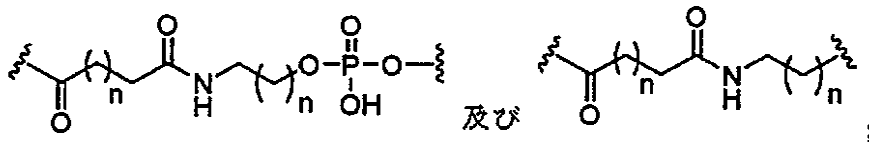
## 【化 3 0 2】



のなかから選択される構造を有する、態様 64 ~ 92 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 96 ] 前記共役リンカーが

## 【化 3 0 3】

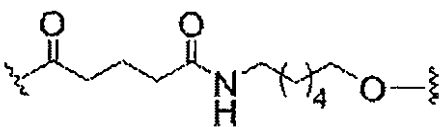


[ 式中、各  $n$  は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、または 7 である ]

のなかから選択される構造を有する、態様 64 ~ 92 のいずれかーに記載の化合物。

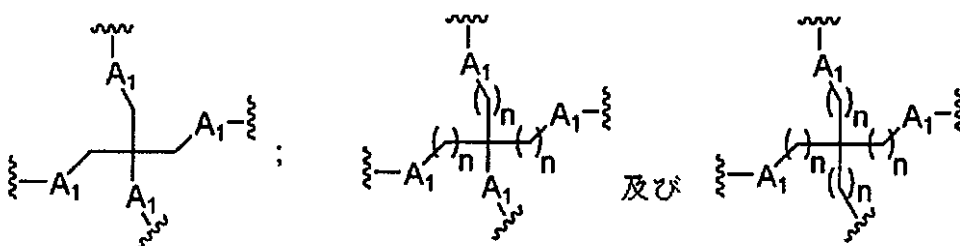
[ 態様 97 ] 前記共役リンカーが以下の構造を有する、態様 64 ~ 92 のいずれかーに記載の化合物：

## 【化 3 0 4】



[ 態様 98 ] 前記分岐基が以下の構造のうちの一つを有する、態様 64 ~ 97 のいずれかーに記載の化合物：

## 【化 3 0 5】



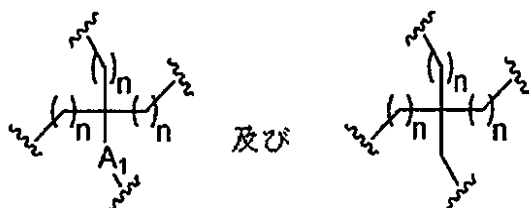
[ 式中、

各  $A_1$  は、独立して、O、S、C = O または NH であり、かつ

各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である】。

[ 態様 99 ] 前記分岐基が以下の構造のうちの一つを有する、態様 64 ~ 97 のいずれかに記載の化合物：

【化 306】



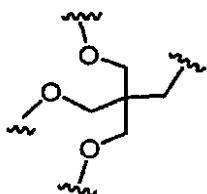
[ 式中、

各  $A_1$  は、独立して、O、S、C=O または NH であり、かつ

各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である】。

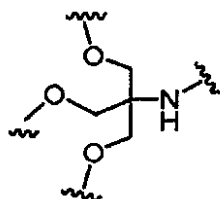
[ 態様 100 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 64 ~ 97 のいずれかに記載の化合物：

【化 307】



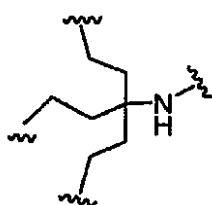
。[ 態様 101 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 64 ~ 97 のいずれかに記載の化合物：

【化 308】



。[ 態様 102 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 64 ~ 97 のいずれかに記載の化合物：

【化 309】



。[ 態様 103 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 64 ~ 97 のいずれかに記載の化合物：



○

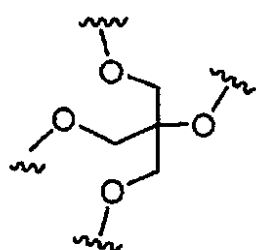
[ 態様 1 0 5 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 6 4 ~ 9 7 のいずれかーに記載の化合物：

[illegible]

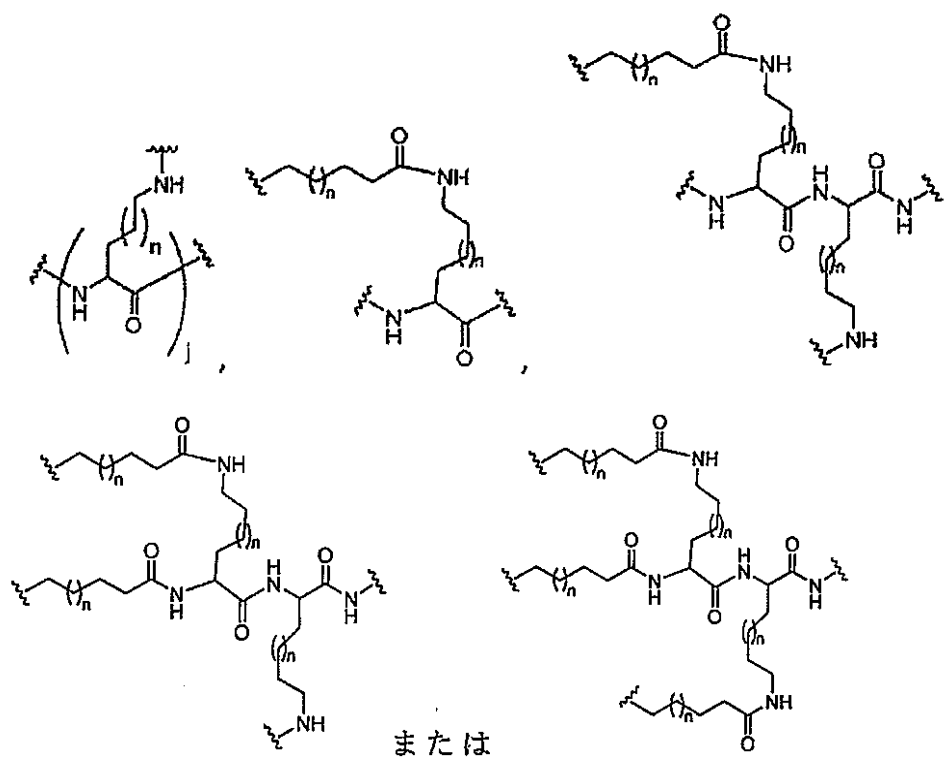
[ 態様 1 0 6 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 6 4 ~ 9 7 のいずれか一に記載の化合物：

[illegible]

【化 3 1 3】



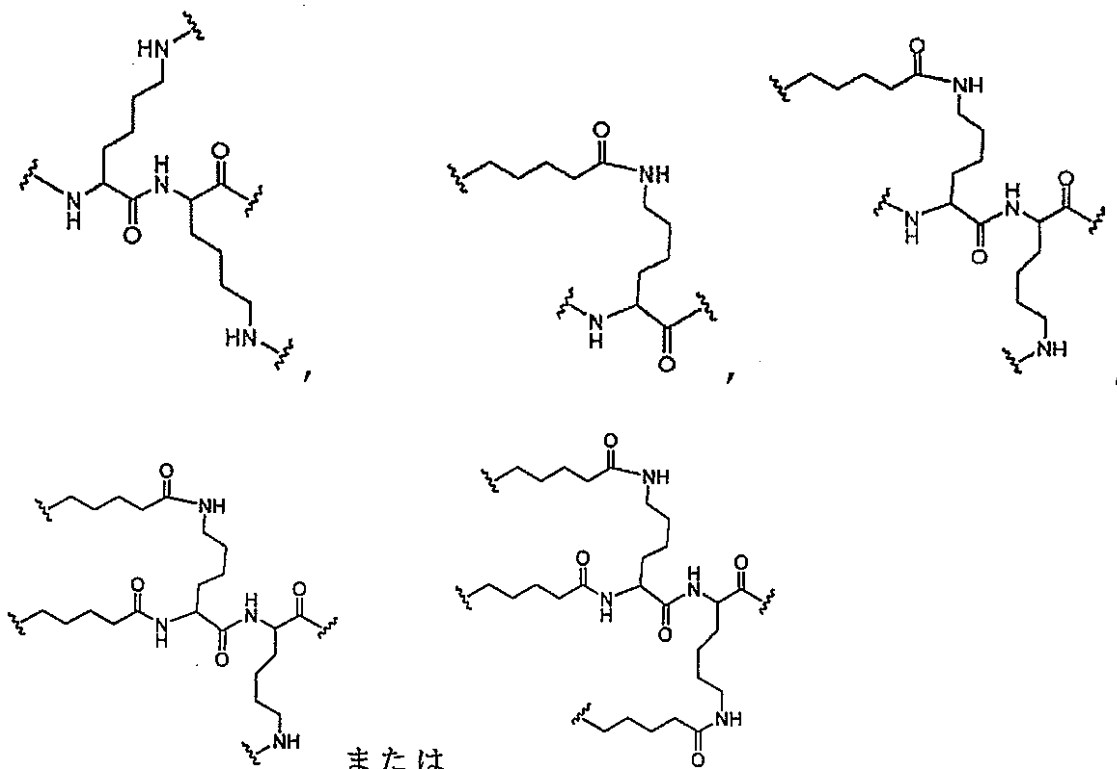
【化 3 1 4】



[ 式中、各  $j$  は 1 ~ 3 の整数であり、かつ各  $n$  は 1 ~ 20 の整数である ]  
 を含む、態様 64 ~ 97 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 109 ] 前記分岐基が

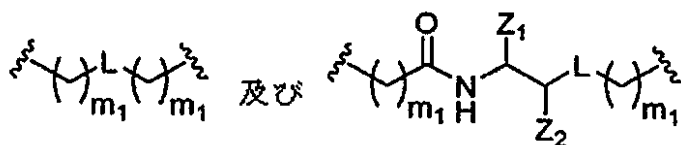
【化 315】



を含む、態様 64 ~ 97 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 110 ] 各テザーが

【化 316】



[ 式中、

$L$  は、リン連結基及び中性連結基から選択され、

$Z_1$  は、 $C(=O)O-R_2$  であり、

$Z_2$  は、 $H$ 、 $C_1-C_6$  アルキルまたは置換  $C_1-C_6$  アルキであり、

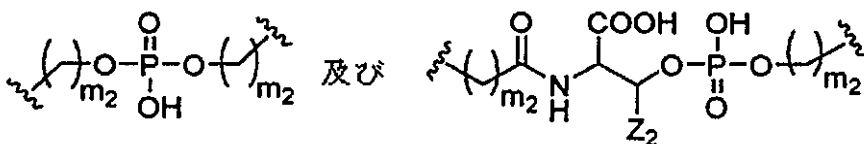
$R_2$  は、 $H$ 、 $C_1-C_6$  アルキルまたは置換  $C_1-C_6$  アルキであり、かつ

各  $m_1$  は、独立して、0 ~ 20 であって、各テザーにつき少なくとも 1 つの  $m_1$  は 0 より大きい ]

のなかから選択される、態様 64 ~ 109 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 111 ] 各テザーが

【化 317】

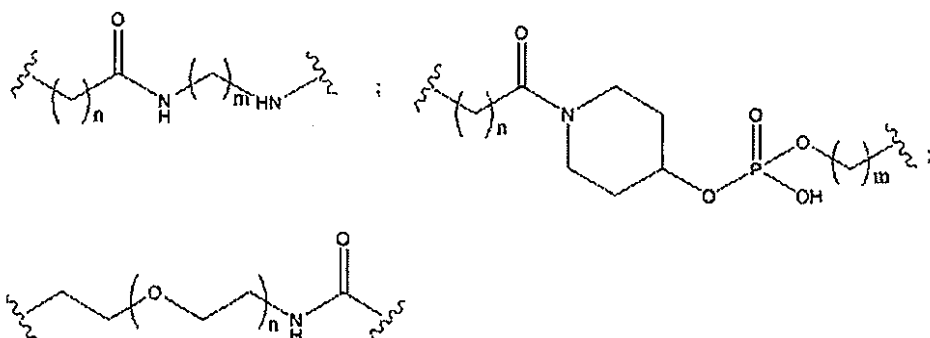


[ 式中、

$Z_2$  は、 $H$  または  $CH_3$  であり、

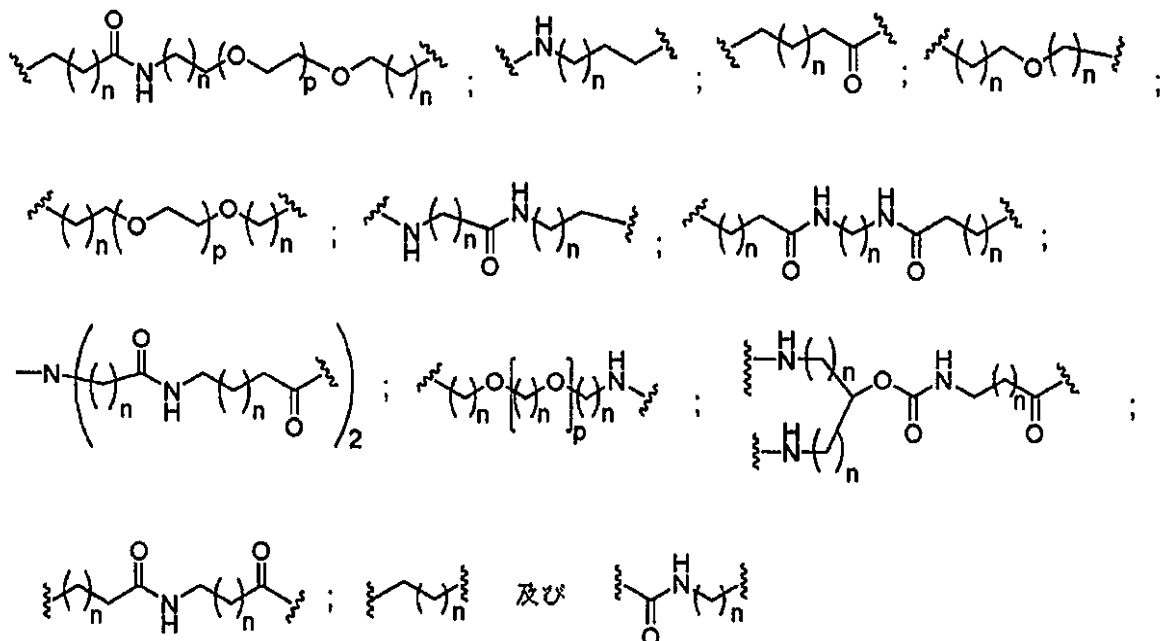
のなかから選択される、態様 64 ~ 109 のいずれか一に記載の化合物。

【化 3 1 8】



$m$  は  $1 \sim 12$  である

【化 3 1 9】



[ 式中、

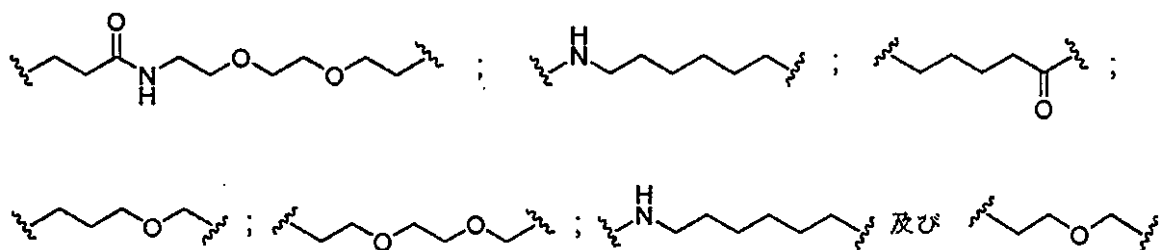
各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 であり、かつ

各  $p$  は 1 ~ 約 6 である]

のなかから選択される、態様 64 ~ 109 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 120 ] 各テザーが

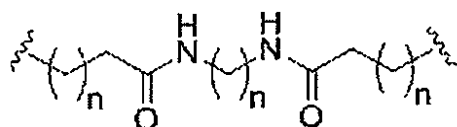
【化 320】



のなかから選択される、態様 64 ~ 109 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 121 ] 各テザーが以下の構造を有する、態様 64 ~ 109 のいずれかーに記載の化合物：

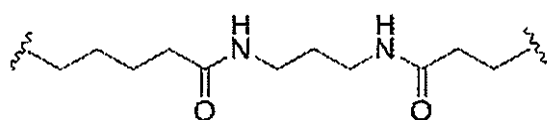
【化 321】



[ 式中、各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である ]。

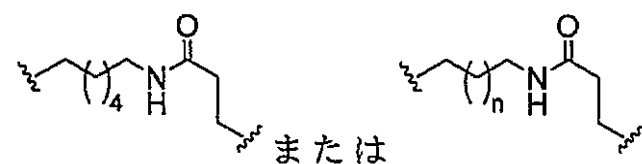
[ 態様 122 ] 各テザーが以下の構造を有する、態様 64 ~ 109 のいずれかーに記載の化合物：

【化 322】



[ 態様 123 ] 前記テザーが、

【化 323】

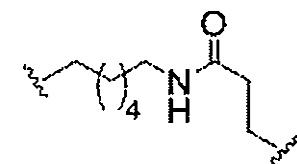


[ 式中、各  $n$  は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、または 7 である ]

のなかから選択される構造を有する、態様 64 ~ 109 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 124 ] 前記テザーが：

【化 324】

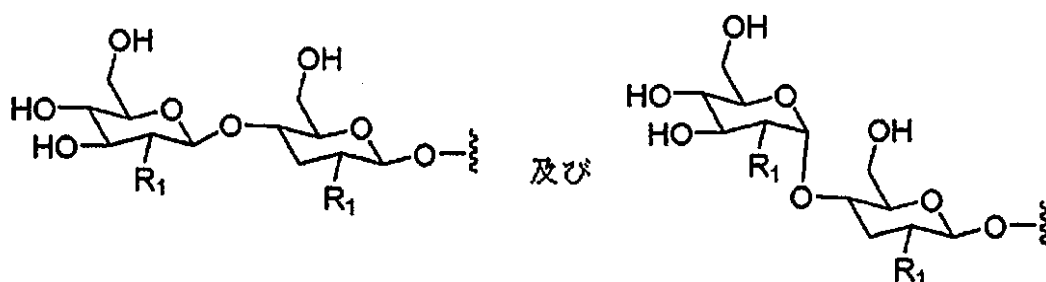


から選択される構造を有する、態様 64 ~ 109 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 125 ] 前記リガンドがガラクトースである、態様 121 ~ 124 のいずれかーに記載の化合物。

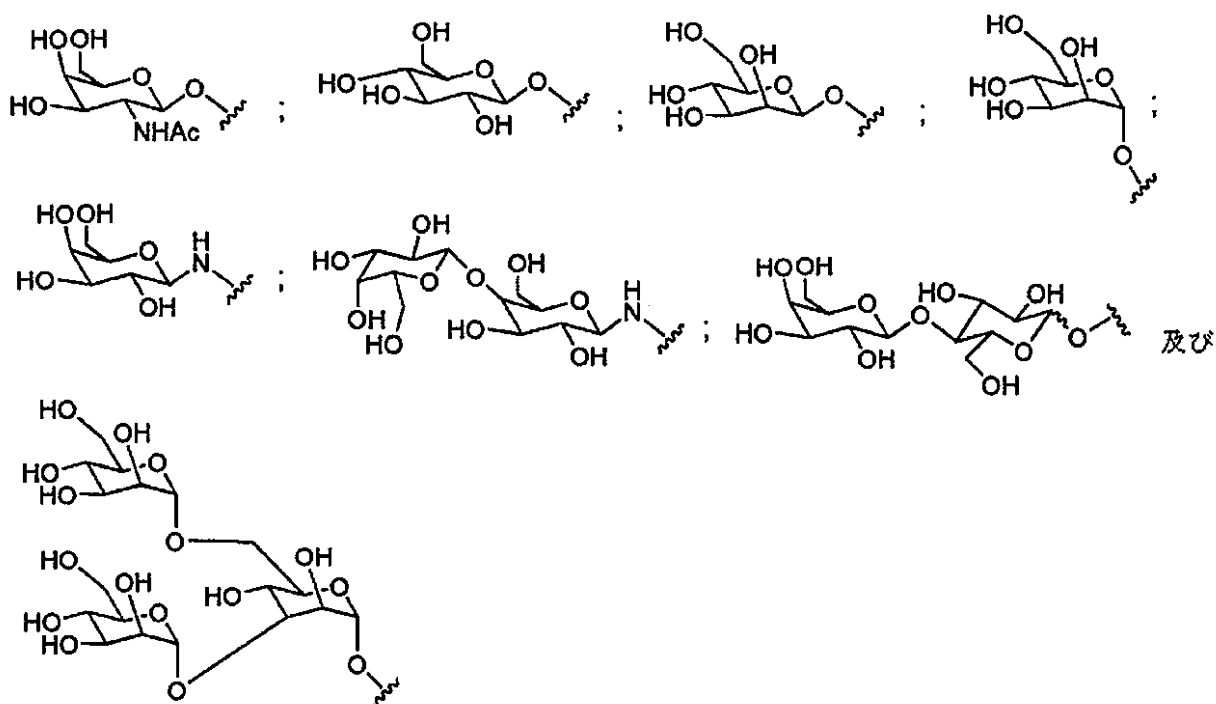
[ 態様 126 ] 前記リガンドがマンノース - 6 - ホスフェートである、態様 121 ~ 124 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 1 2 7 ] 各リガンドが、  
【化 3 2 5】



[ 式中、各  $R_1$  は  $OH$  及び  $NHCOOH$  から選択される ]  
 のなかから選択される、態様 1 2 1 ~ 1 2 4 のいずれかーに記載の化合物。

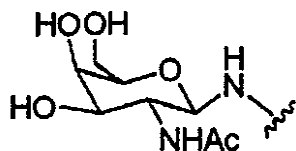
[ 態様 1 2 8 ] 各リガンドが、  
【化 3 2 6】



のなかから選択される、態様 1 2 1 ~ 1 2 4 のいずれかーに記載の化合物。

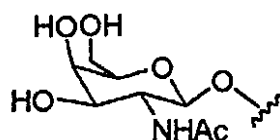
[ 態様 1 2 9 ] 各リガンドが以下の構造を有する、態様 1 2 1 ~ 1 2 4 のいずれかーに記載の化合物：

【化 3 2 7】



。  
 [ 態様 1 3 0 ] 各リガンドが以下の構造を有する、態様 1 2 1 ~ 1 2 4 のいずれかーに記載の共役アンチセンス化合物：

【化 3 2 8】

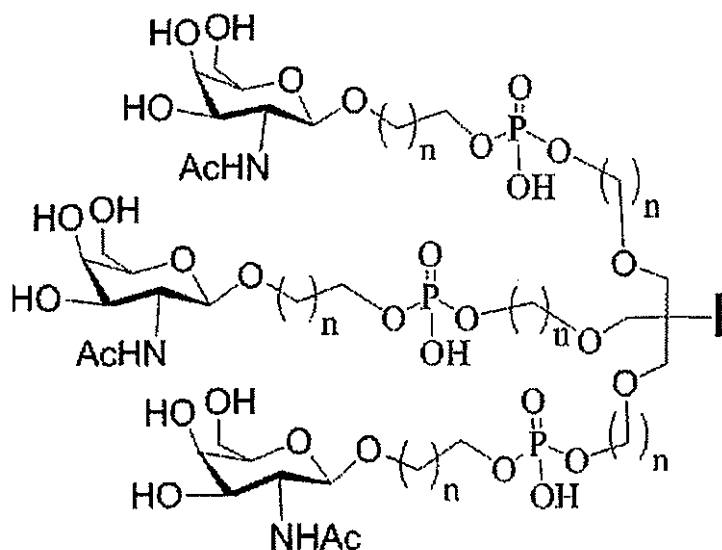


。

[ 態様 1 3 1 ] 前記共役基が細胞ターゲティング部分を含む、態様 1 ~ 1 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 1 3 2 ] 前記共役基が以下の構造を有する細胞ターゲティング部分を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物：

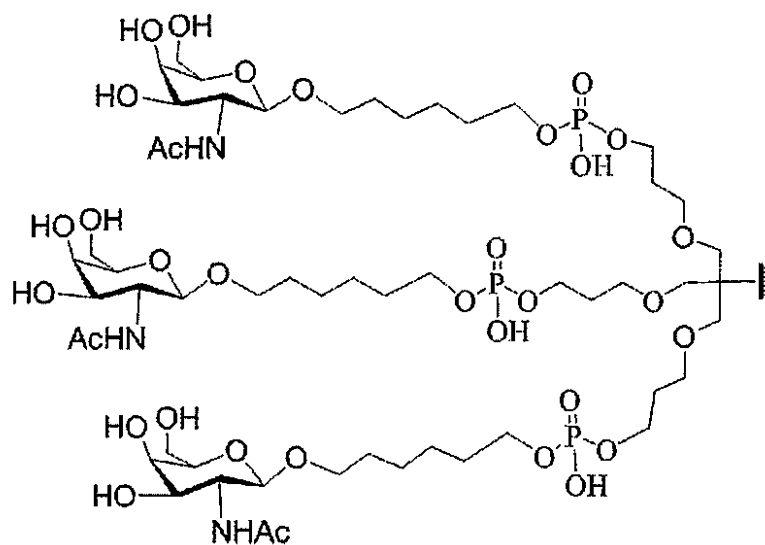
【化 3 2 9】



[ 式中、各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である ]。

[ 態様 1 3 3 ] 前記細胞ターゲティング部分が

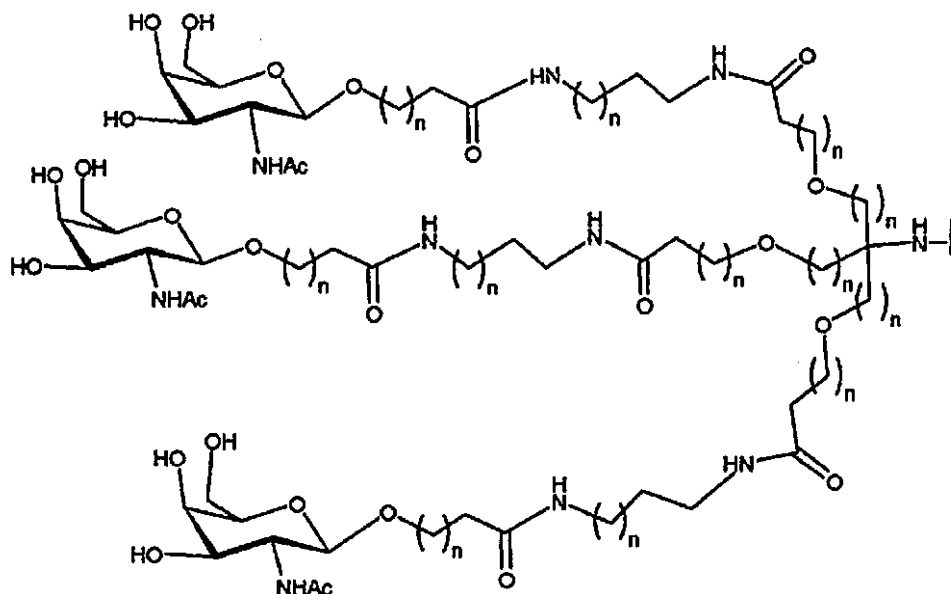
【化 3 3 0】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 3 4 ] 前記細胞ターゲティング部分が

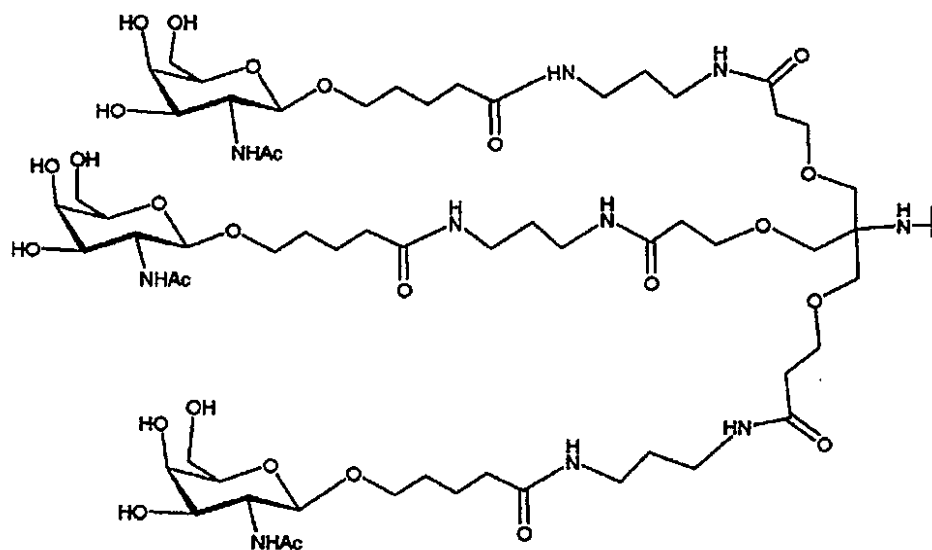
## 【化 3 3 1】



[ 式中、各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である ] を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 3 5 ] 前記細胞ターゲティング部分が

## 【化 3 3 2】

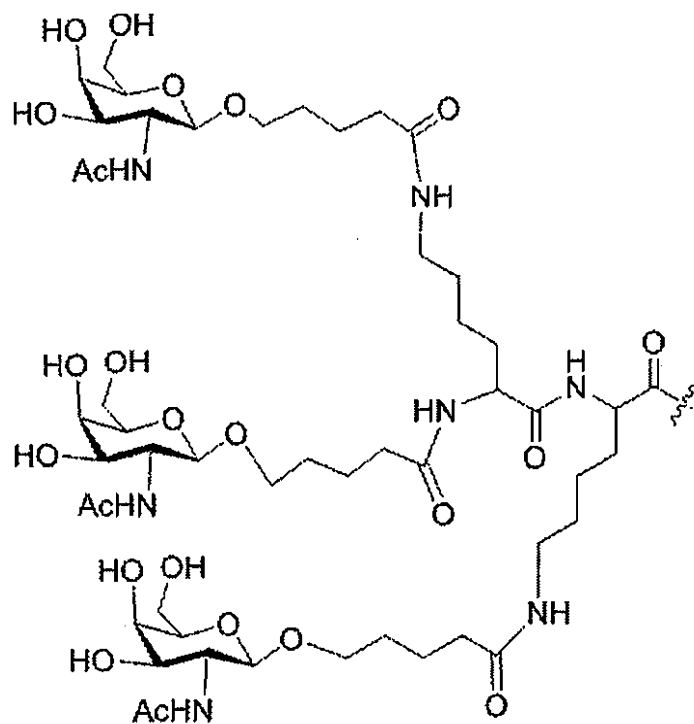


を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 3 6 ] 前記細胞ターゲティング部分が



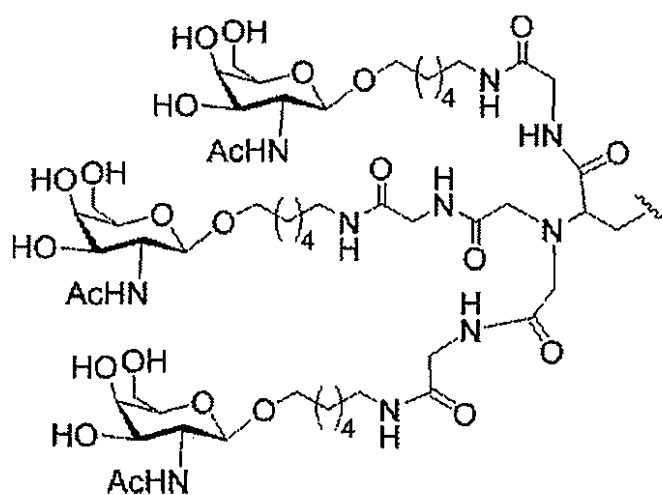
【化 3 3 3】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 3 7 ] 前記細胞ターゲティング部分が

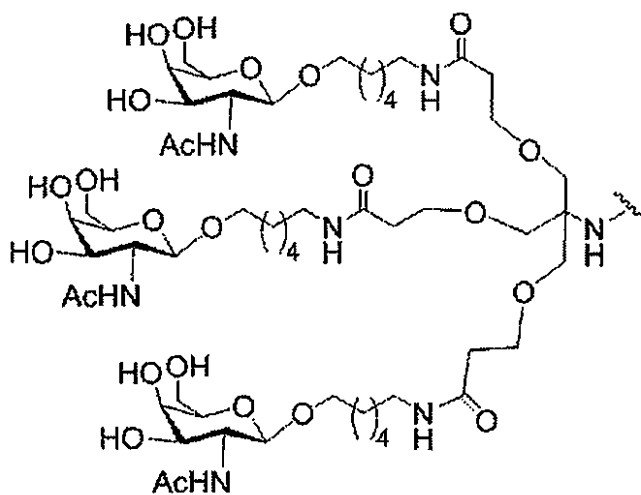
【化 3 3 4】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 3 8 ] 前記細胞ターゲティング部分が

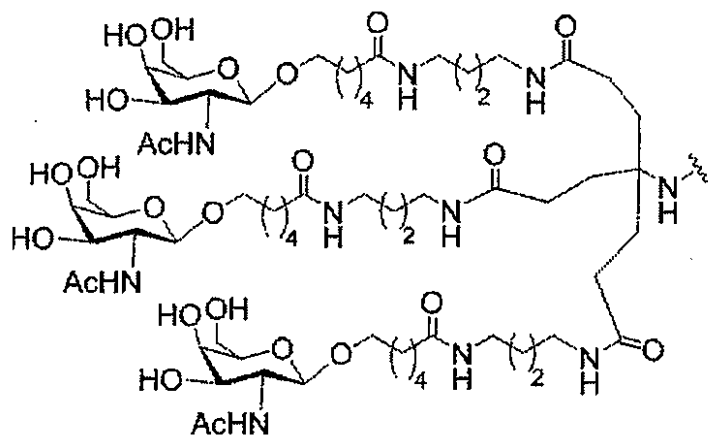
## 【化 3 3 5】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 3 9 ] 前記細胞ターゲティング部分が

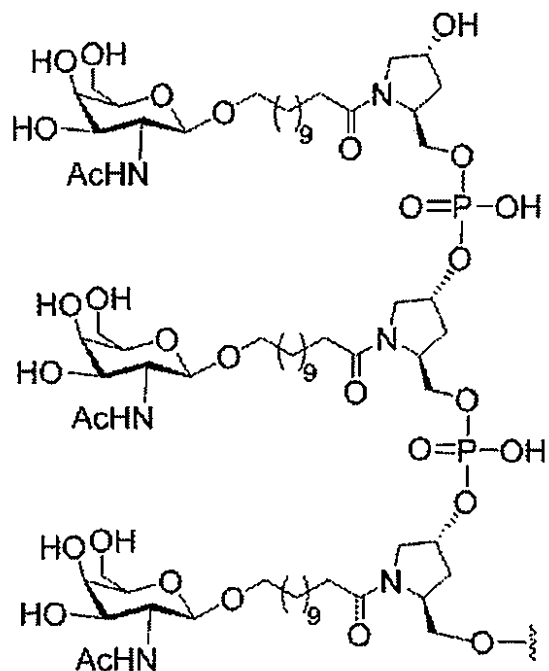
## 【化 3 3 6】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 4 0 ] 前記細胞ターゲティング部分が

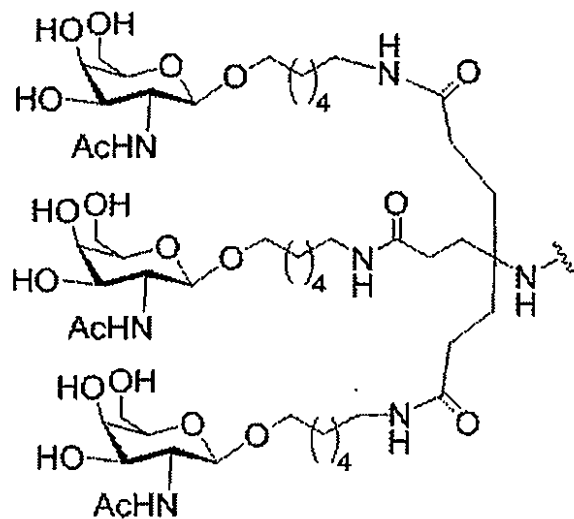
## 【化 3 3 7】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 4 1 ] 前記細胞ターゲティング部分が

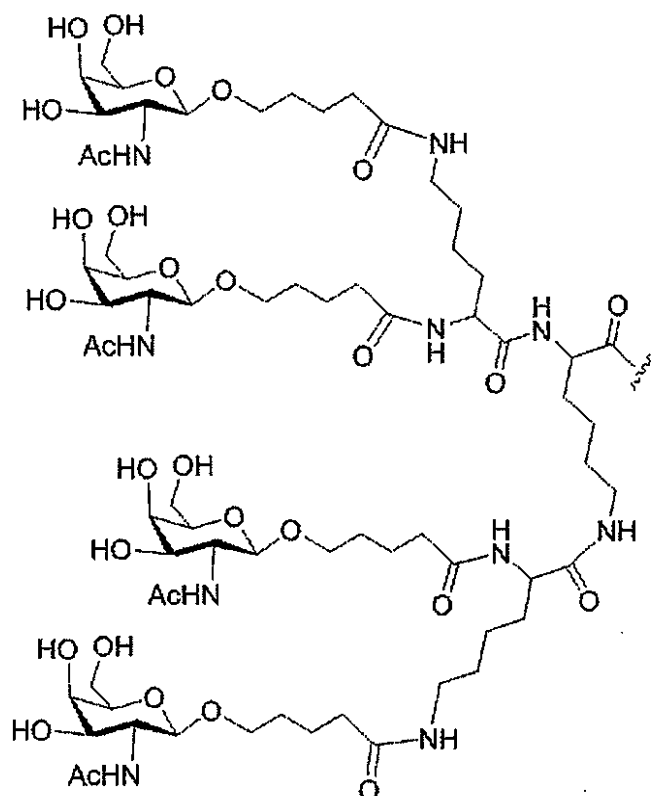
## 【化 3 3 8】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

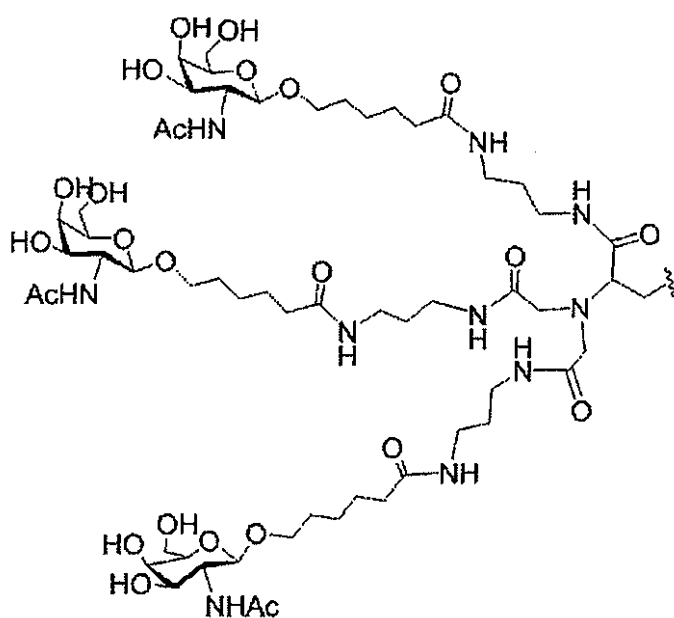
[ 態様 1 4 2 ] 前記細胞ターゲティング部分が

## 【化 3 3 9】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

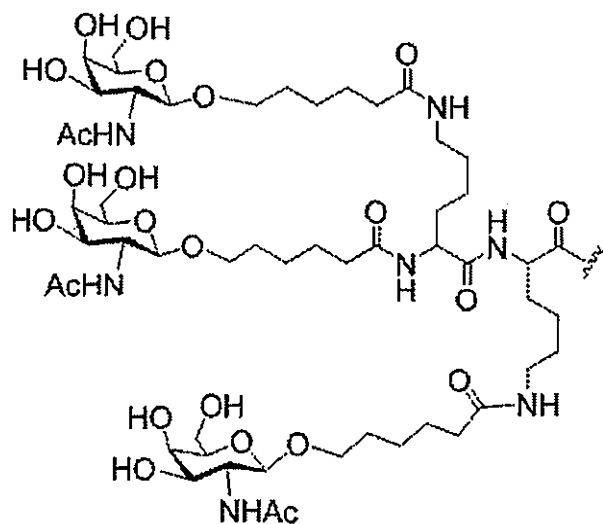
[ 態様 1 4 3 ] 前記細胞ターゲティング部分が  
【化 3 4 0】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 4 4 ] 前記細胞ターゲティング部分が

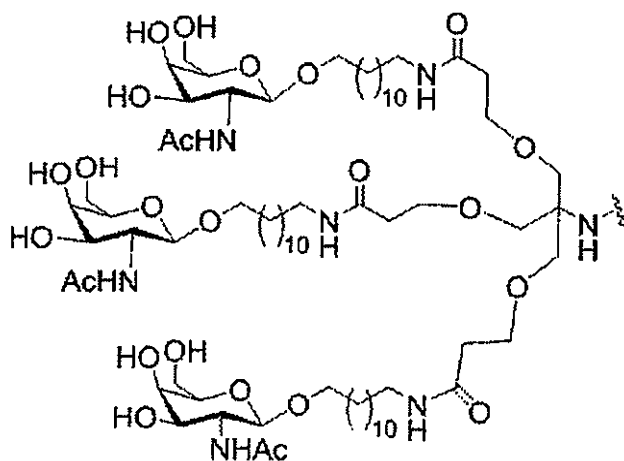
## 【化 3 4 1】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 4 5 ] 前記細胞ターゲティング部分が

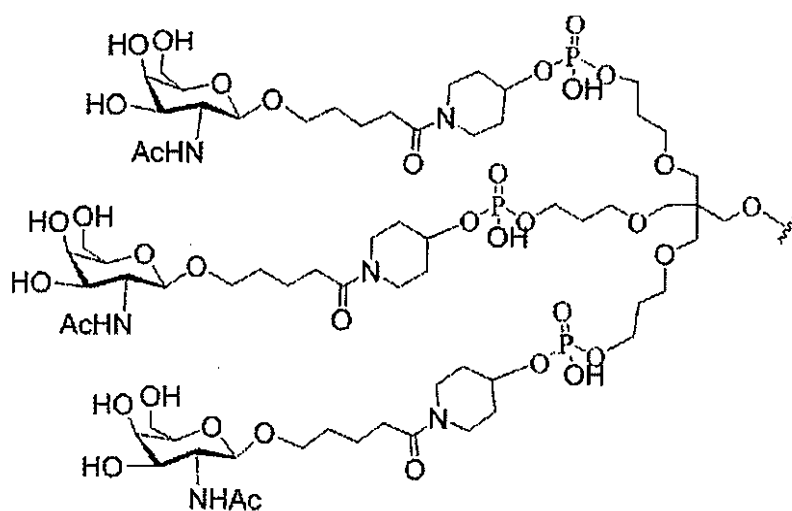
## 【化 3 4 2】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

前記細胞ターゲティング部分が

## 【化 3 4 3】

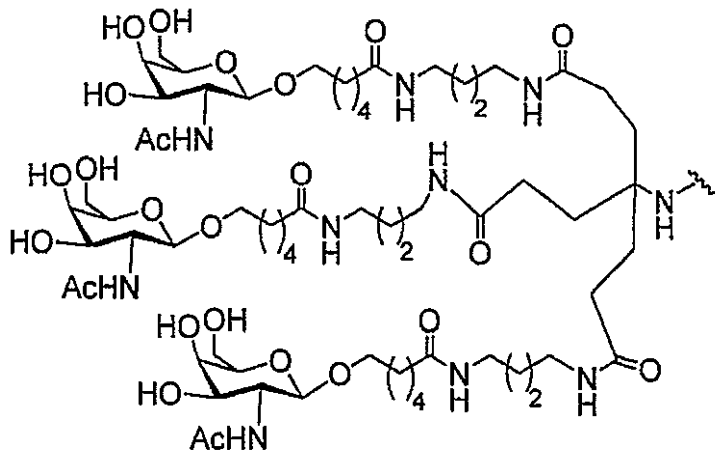


を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 4 6 ] 前記細胞ターゲティング部分が以下の構造を有する、態様 1 3 1 に記載の

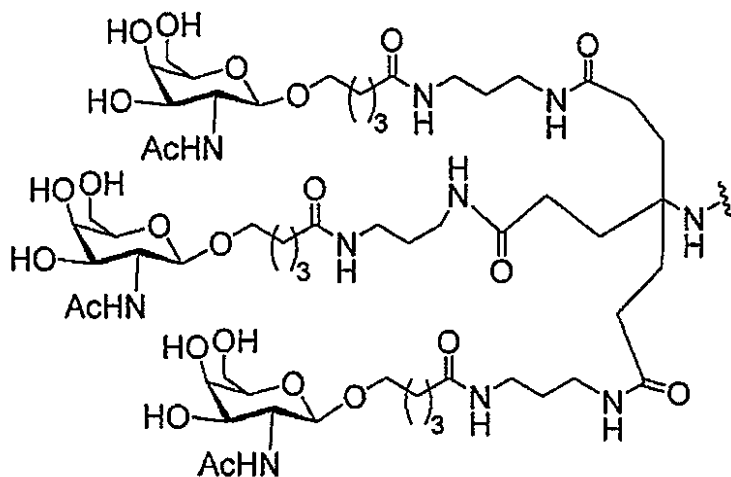
化合物：

【化 3 4 4】



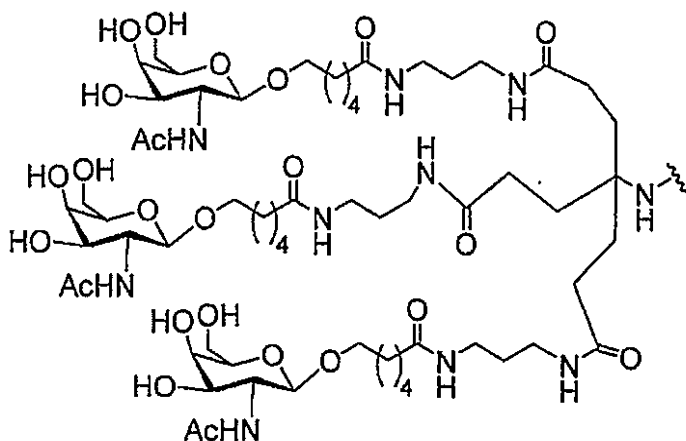
〔態様 1 4 7〕前記細胞ターゲティング部分が以下の構造を有する、態様 1 3 1 に記載の化合物：

【化 3 4 5】



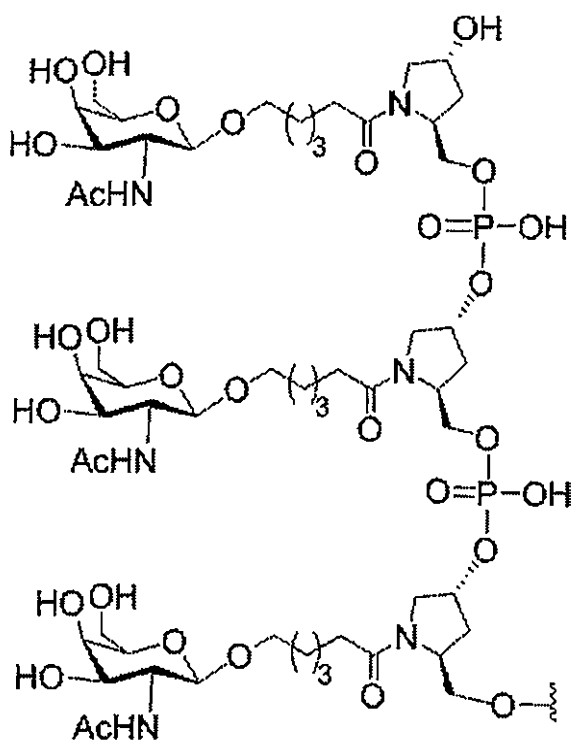
〔態様 1 4 8〕前記細胞ターゲティング部分が以下の構造を有する、態様 1 3 1 に記載の化合物：

【化 3 4 6】



〔態様 1 4 9〕前記細胞ターゲティング部分が

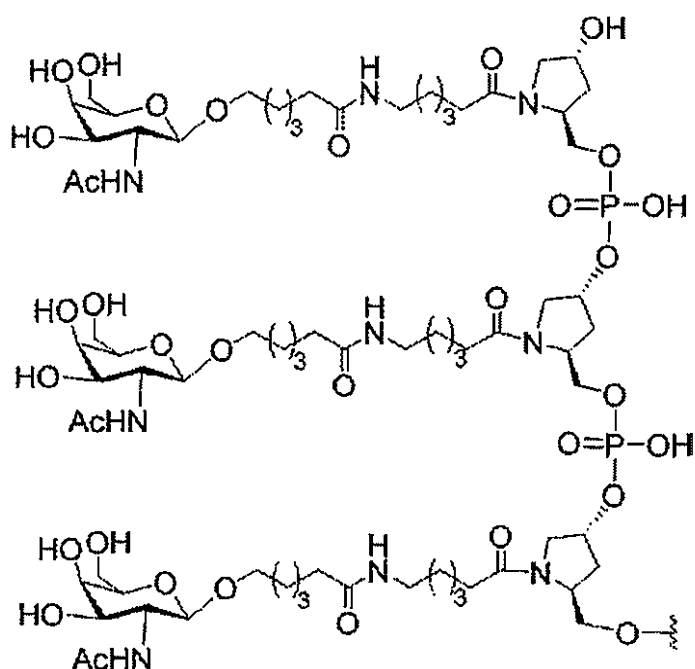
【化 3 4 7】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 5 0 ] 前記細胞ターゲティング部分が

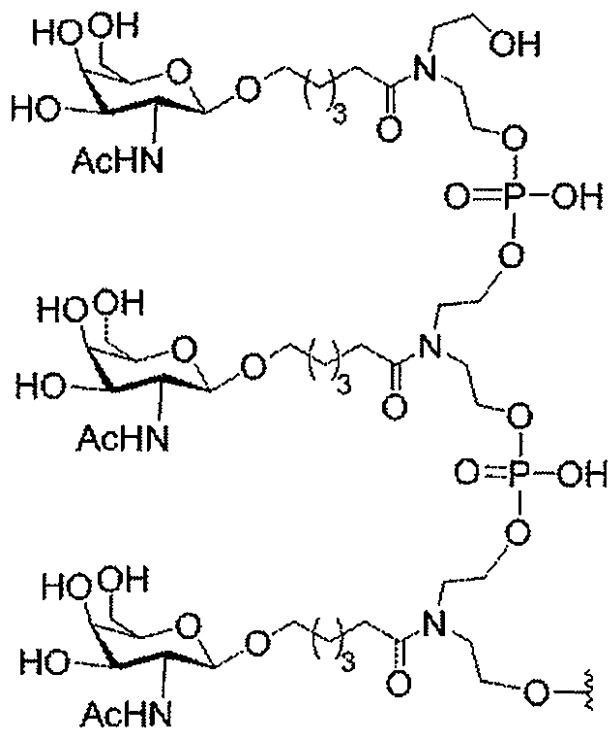
【化 3 4 8】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 5 1 ] 前記細胞ターゲティング部分が

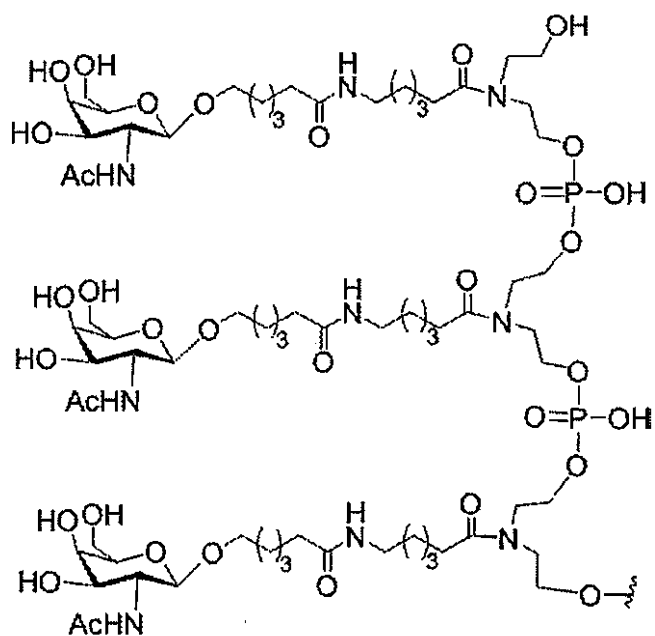
【化 3 4 9】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 5 2 ] 前記細胞ターゲティング部分が

【化 3 5 0】

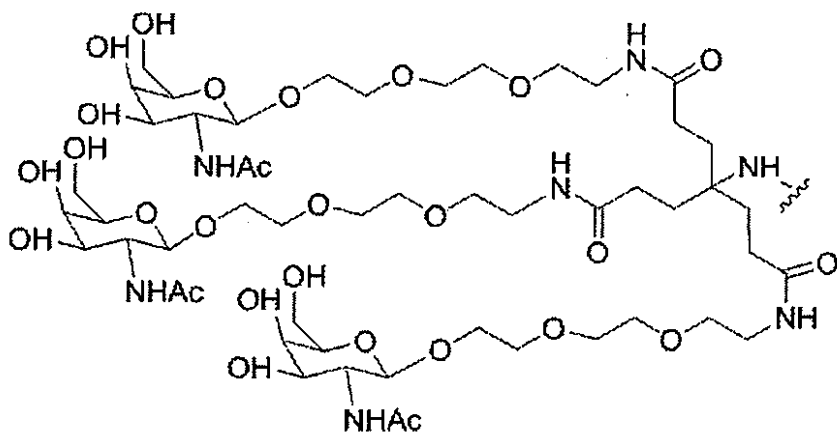


を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 5 3 ] 前記細胞ターゲティング部分が



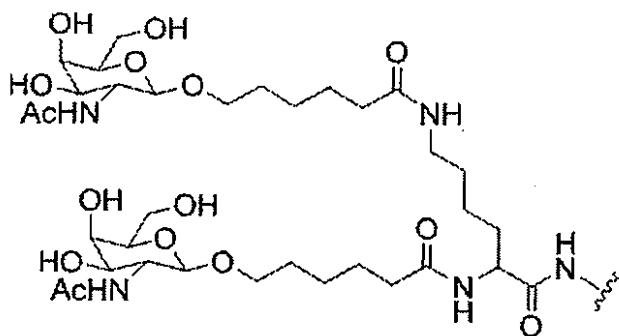
## 【化 3 5 1】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 5 4 ] 前記細胞ターゲティング部分が

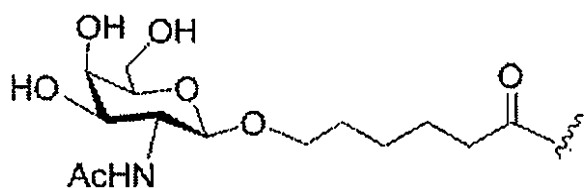
## 【化 3 5 2】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 5 5 ] 前記細胞ターゲティング部分が

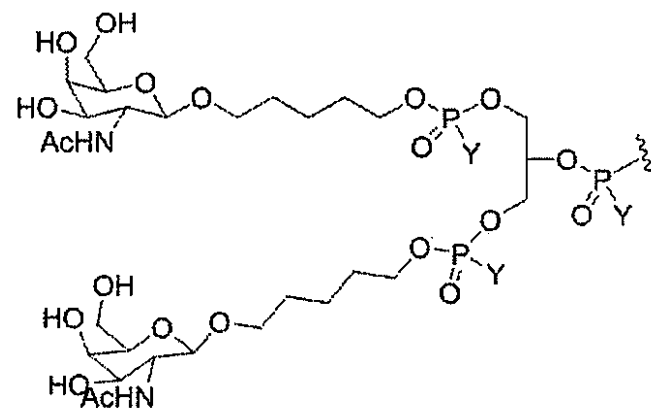
## 【化 3 5 3】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 5 6 ] 前記細胞ターゲティング部分が

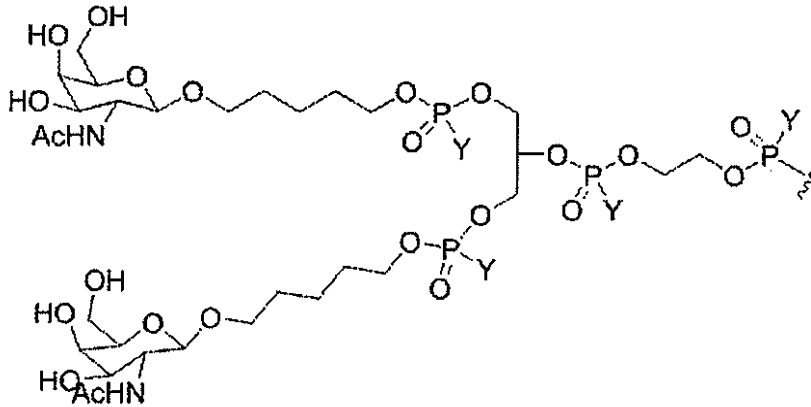
## 【化 3 5 4】



[ 式中、各 Y は、O、S、置換または無置換  $C_1 - C_{10}$  アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニルまたはアルキニルから選択される ] を含む、態様 131 に記載の化合物。

[ 態様 157 ] 前記共役基が

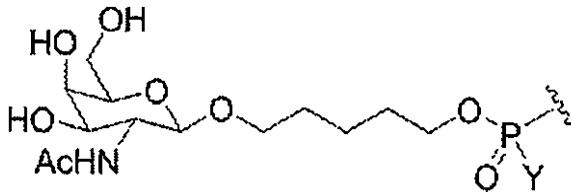
【化 355】



[ 式中、各 Y は、O、S、置換または無置換  $C_1 - C_{10}$  アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニルまたはアルキニルから選択される ] を含む、態様 131 に記載の化合物。

[ 態様 158 ] 前記細胞ターゲティング部分が以下の構造を有する、態様 131 に記載の化合物：

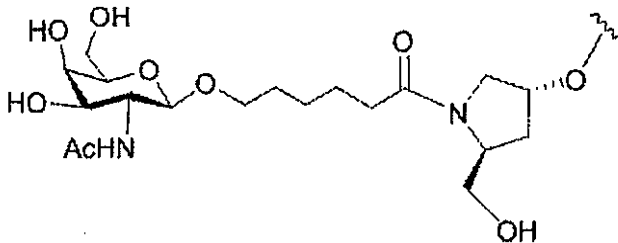
【化 356】



[ 式中、各 Y は、O、S、置換または無置換  $C_1 - C_{10}$  アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニルまたはアルキニルから選択される ]。

[ 態様 159 ] 前記共役基が

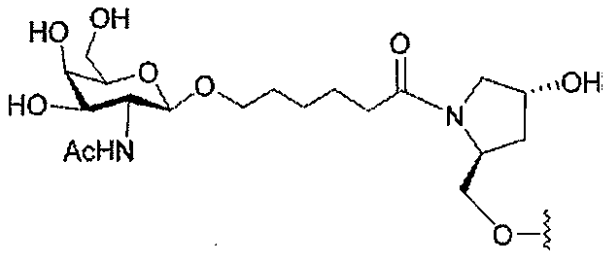
【化 357】



を含む、態様 1 ~ 158 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 160 ] 前記共役基が

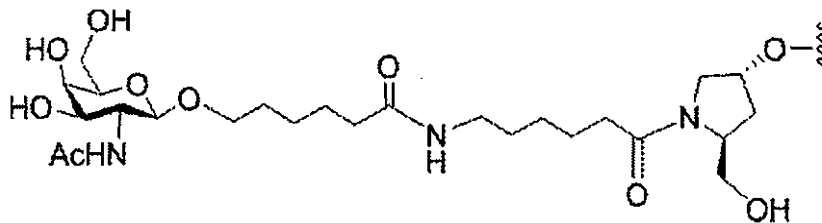
## 【化 3 5 8】



を含む、態様 1 ~ 1 5 9 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 1 6 1 ] 前記共役基が

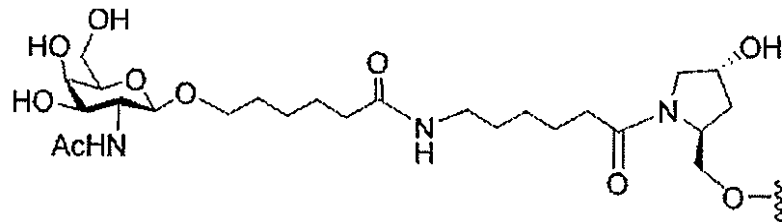
## 【化 3 5 9】



を含む、態様 1 ~ 1 6 0 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 1 6 2 ] 前記共役基が

## 【化 3 6 0】



を含む、態様 1 ~ 1 6 1 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 1 6 3 ] 前記共役基が、ホスホジエステル、アミド、またはエステルから選択される切断可能部分を含む、態様 1 ~ 1 6 2 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 1 6 4 ] 前記共役基がホスホジエステル切断可能部分を含む、態様 1 ~ 1 6 3 のいずれかーに記載の化合物。

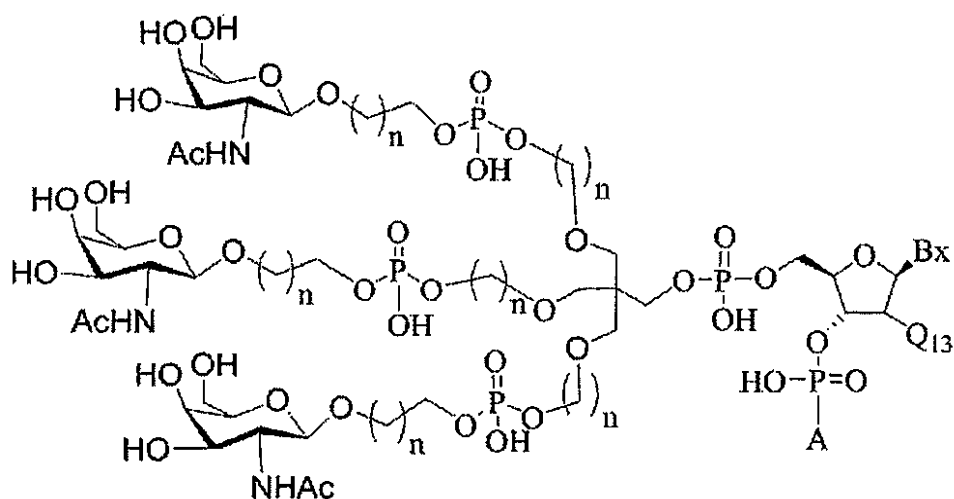
[ 態様 1 6 5 ] 前記共役基が切断可能部分を含まず、かつ前記共役基が前記共役基と前記オリゴヌクレオチドとの間にホスホロチオエート連結部を含む、態様 1 ~ 1 6 4 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 1 6 6 ] 前記共役基がアミド切断可能部分を含む、態様 1 ~ 1 6 5 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 1 6 7 ] 前記共役基がエステル切断可能部分を含む、態様 1 ~ 1 6 6 のいずれかーに記載の化合物。

[ 態様 1 6 8 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 1 6 7 のいずれかーに記載の化合物：

## 【化 3 6 1】



[ 式中、

各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 であり、

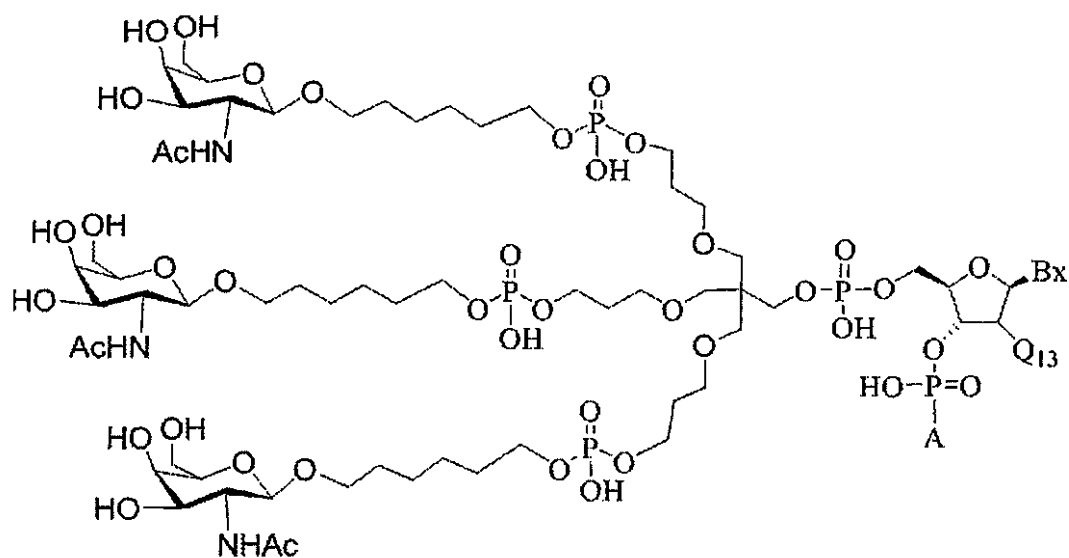
$Q_{13}$  は、H または  $O(CH_2)_2 - OCH_3$  であり、

A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である ]。

[ 態様 169 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 168 のいずれかに記載の化合物：

## 【化 3 6 2】



[ 式中、

各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 であり、

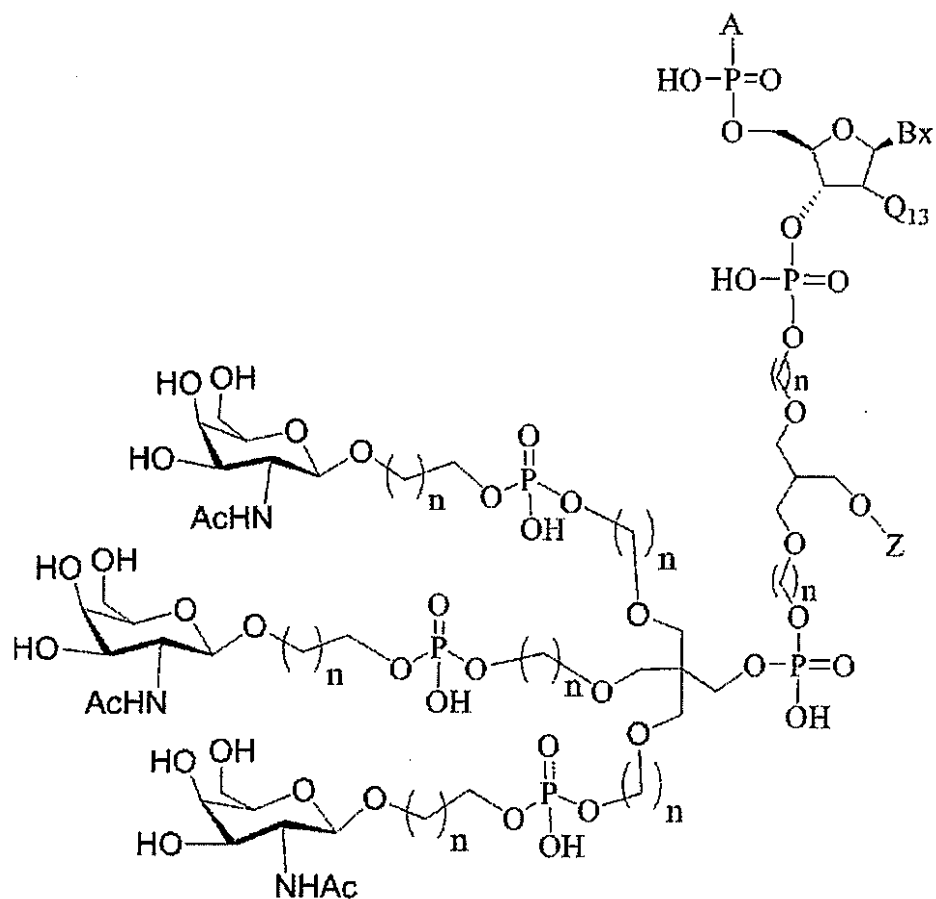
$Q_{13}$  は、H または  $O(CH_2)_2 - OCH_3$  であり、

A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である ]。

[ 態様 170 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 169 のいずれかに記載の化合物：

【化 3 6 3】



[ 式中、

各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 であり、 $Q_{13}$  は、H または  $O(CH_2)_2 - OCH_3$  であり、

A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Z は、H または連結された固体支持体であり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である ]。

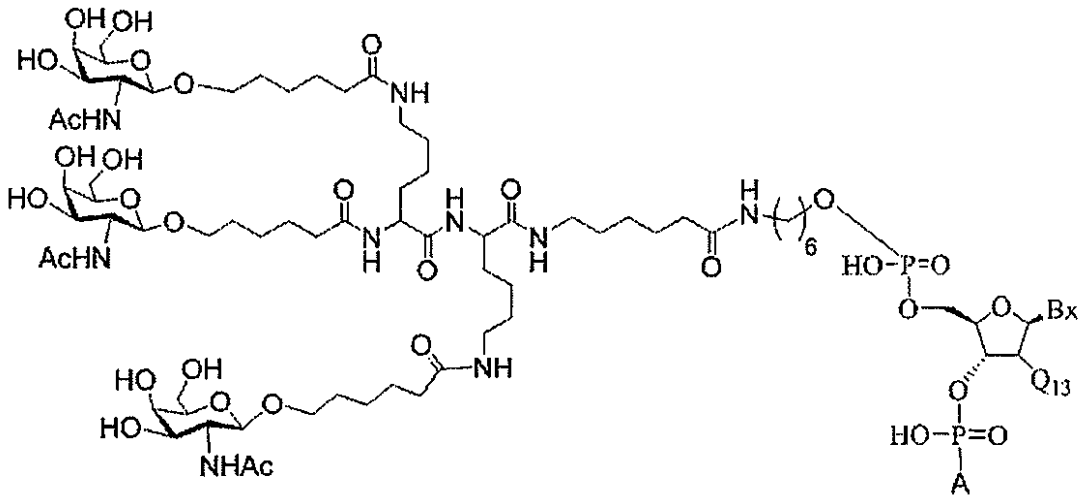
[ 態様 171 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 170 のいずれかーに記載の化合物：

[illegible][illegible]

Q<sub>13</sub> は、H または O (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - OCH<sub>3</sub>、

A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ  
B x は、複素環式塩基部分である】。

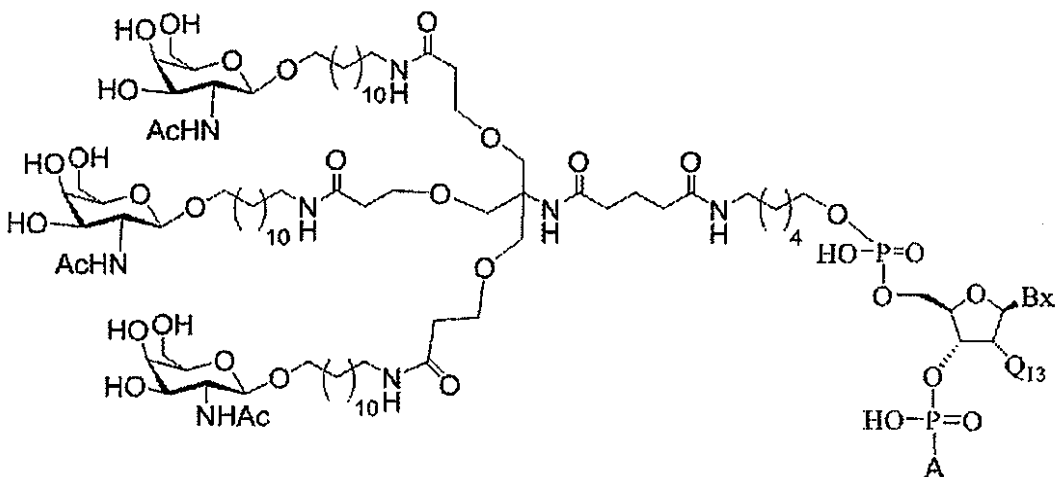
[ 態様 1 7 3 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 1 7 2 のいずれかーに記載の化合物：  
【化 3 6 6】



[ 式中、

Q<sub>13</sub> は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、  
A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ  
B x は、複素環式塩基部分である】。

[ 態様 1 7 4 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 1 7 3 のいずれかーに記載の化合物：  
【化 3 6 7】



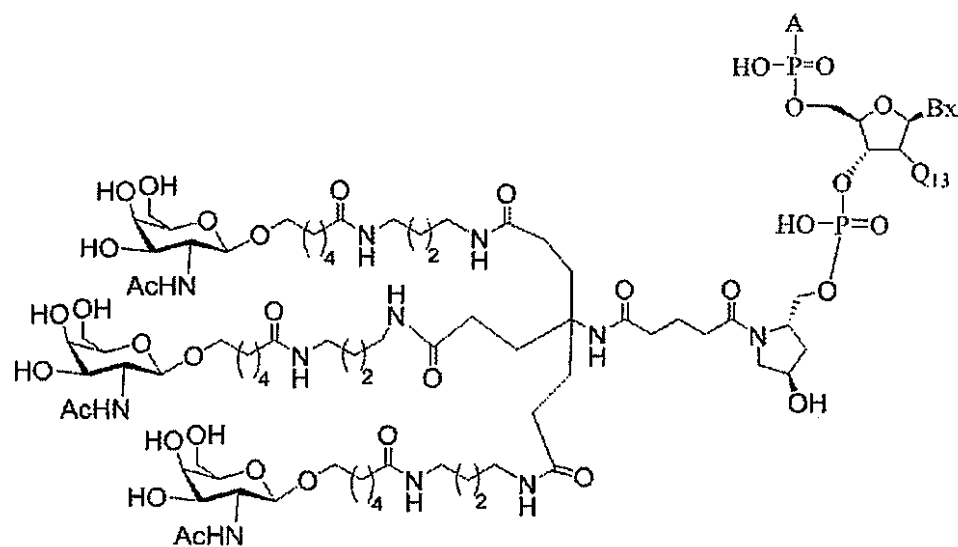
[ 式中、

Q<sub>13</sub> は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、  
A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ  
B x は、複素環式塩基部分である】。

[ 態様 1 7 5 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 1 7 4 のいずれかーに記載の化合物：

[illegible]

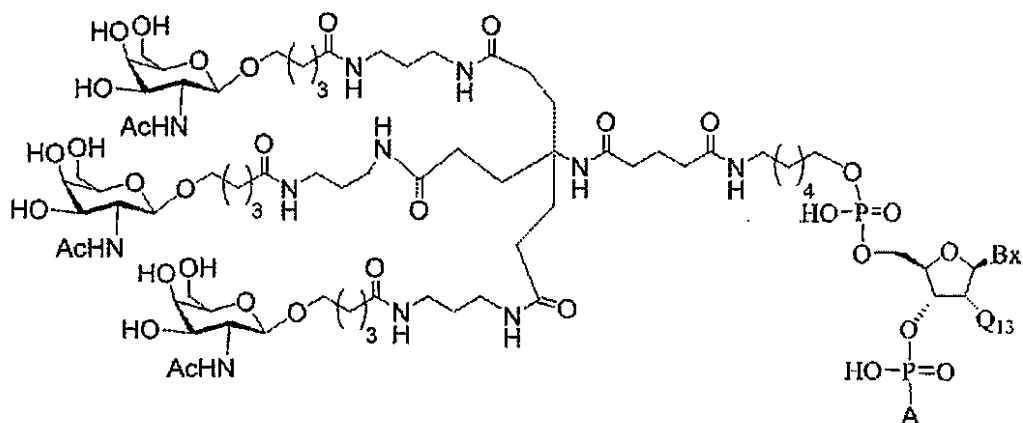
【化 3 6 9】



[ 態様 1 7 7 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 1 7 6 のいずれか一に記載の化合物：



【化 3 7 0】



[ 式中、

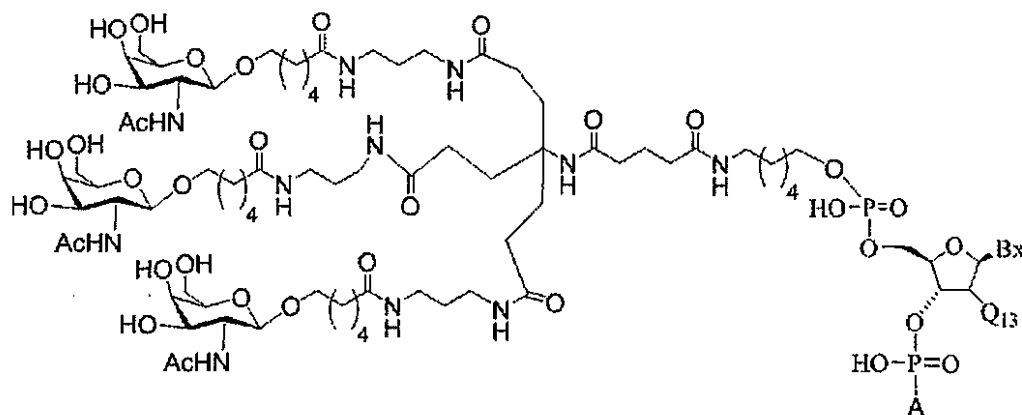
Q<sub>13</sub> は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、

A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B x は、複素環式塩基部分である ]。

[ 態様 1 7 8 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 1 7 7 のいずれかーに記載の化合物：

【化 3 7 1】



[ 式中、

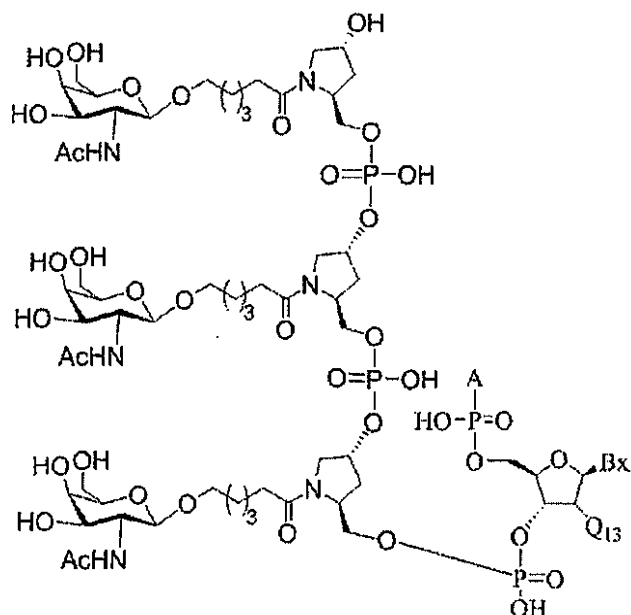
Q<sub>13</sub> は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、

A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B x は、複素環式塩基部分である ]。

[ 態様 1 7 9 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 1 7 8 のいずれかーに記載の化合物：

## 【化 3 7 2】

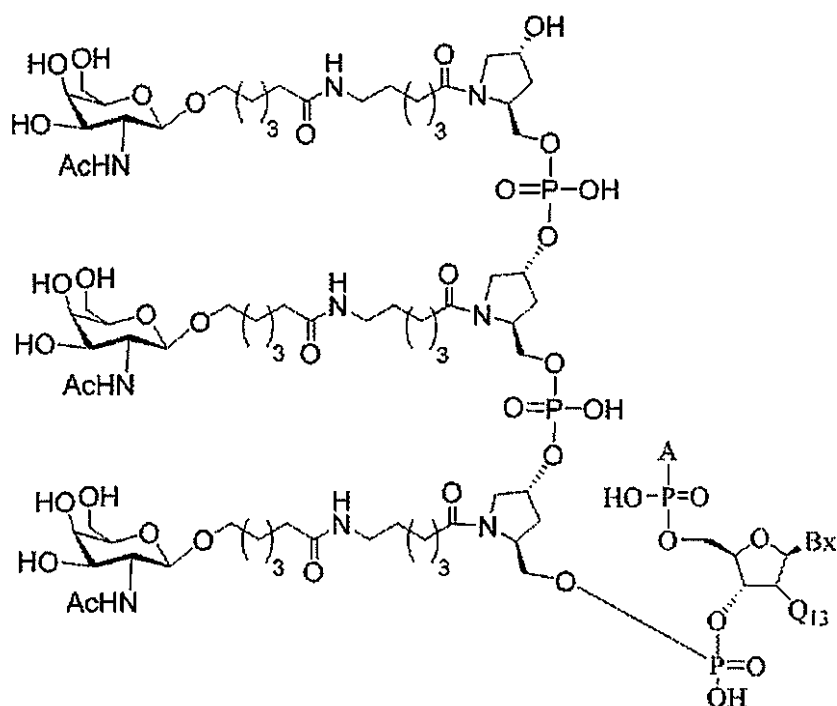


[ 式中、

$Q_{13}$  は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、  
 A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ  
 Bx は、複素環式塩基部分である ]。

[ 態様 180 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 179 のいずれかーに記載の化合物：

## 【化 3 7 3】

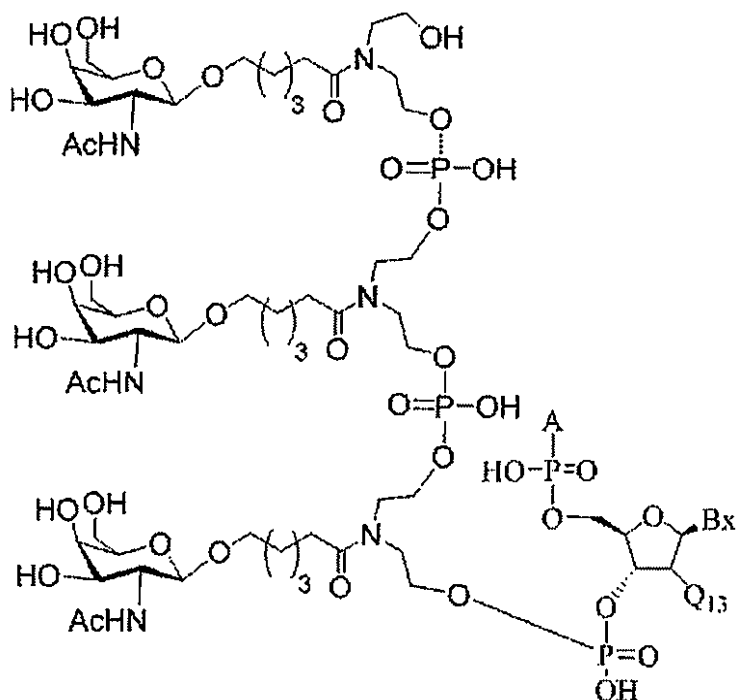


[ 式中、

$Q_{13}$  は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、  
 A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ  
 Bx は、複素環式塩基部分である ]。

[ 態様 181 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 180 のいずれかーに記載の化合物：

## 【化 3 7 4】



[ 式中、

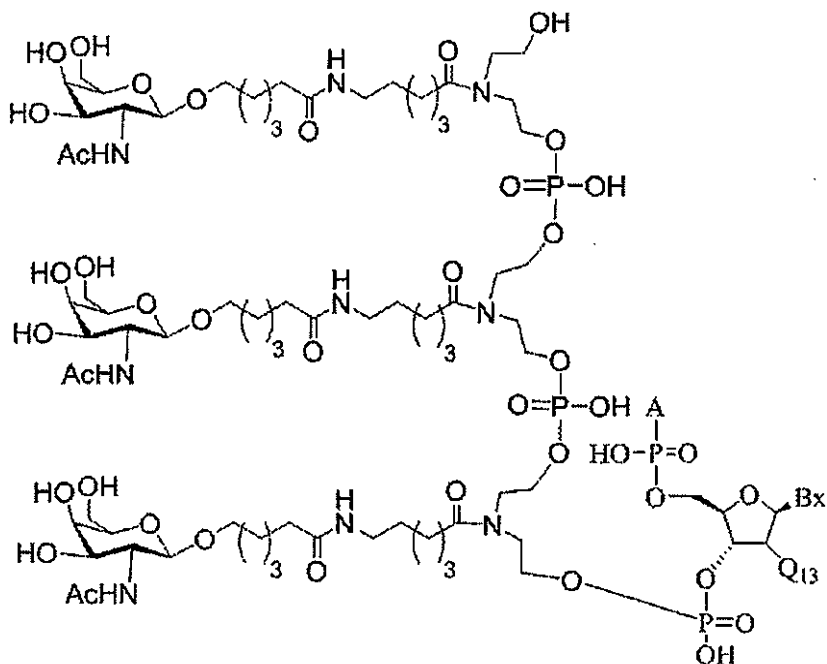
Q<sub>13</sub> は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、

A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である ]。

[ 態様 1 8 2 ] 以下の構造を有する、態様 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物：

## 【化 3 7 5】



[ 式中、

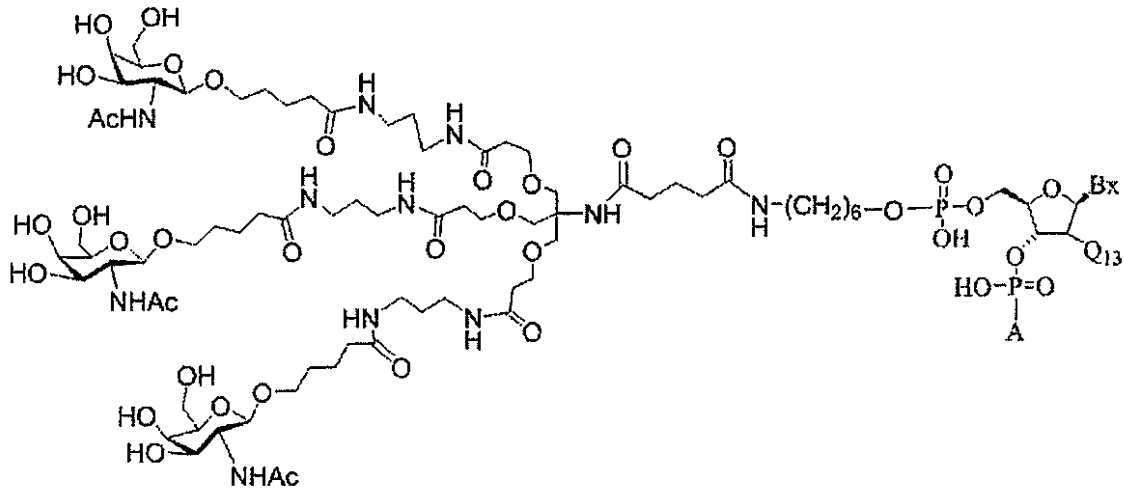
Q<sub>13</sub> は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、

A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である ]。

[ 態様 1 8 3 ] 前記共役基が

## 【化 3 7 6】



[ 式中、

$Q_{13}$  は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、

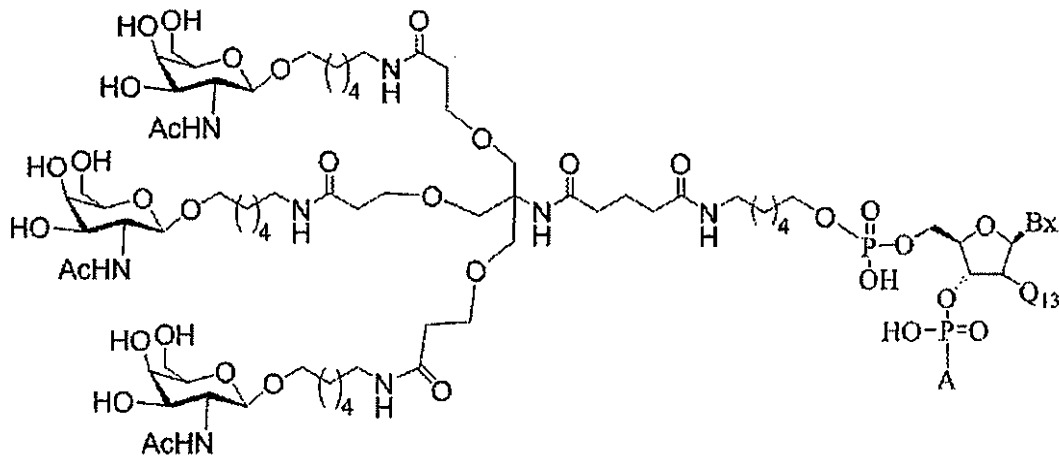
A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である]

を含む、態様 1 ~ 182 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 184 ] 前記共役基が

## 【化 3 7 7】



[ 式中、

$Q_{13}$  は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、

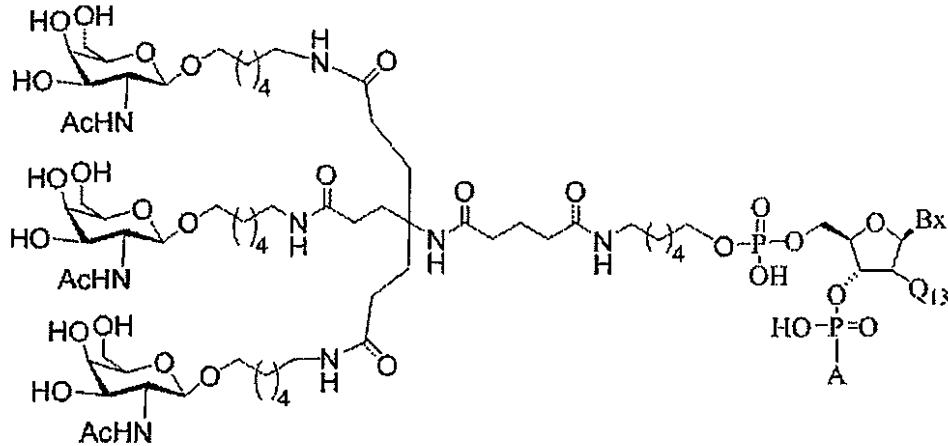
A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である]

を含む、態様 1 ~ 183 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 185 ] 前記共役基が

## 【化 3 7 8】



[ 式中、

$Q_{13}$  は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、  
 A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ  
 Bx は、複素環式塩基部分である]

を含む、態様 1 ~ 184 のいずれかに記載の化合物：

[ 態様 186 ] Bx が、アデニン、グアニン、チミン、ウラシル、またはシトシンもしくは 5 - メチルシトシンのなかから選択される、態様 1 ~ 185 のいずれかに記載の化合物。

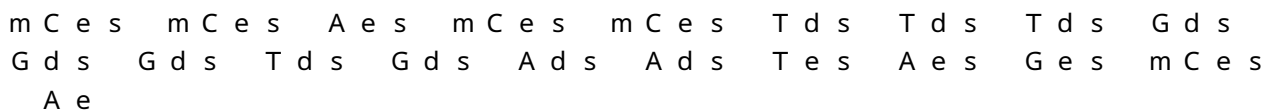
[ 態様 187 ] Bx がアデニンである、態様 1 ~ 186 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 188 ] Bx がチミンである、態様 1 ~ 187 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 189 ]  $Q_{13}$  が $O(CH_2)_2-OCH_3$ である、態様 1 ~ 188 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 190 ]  $Q_{13}$  がHである、態様 1 ~ 189 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 191 ] 以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

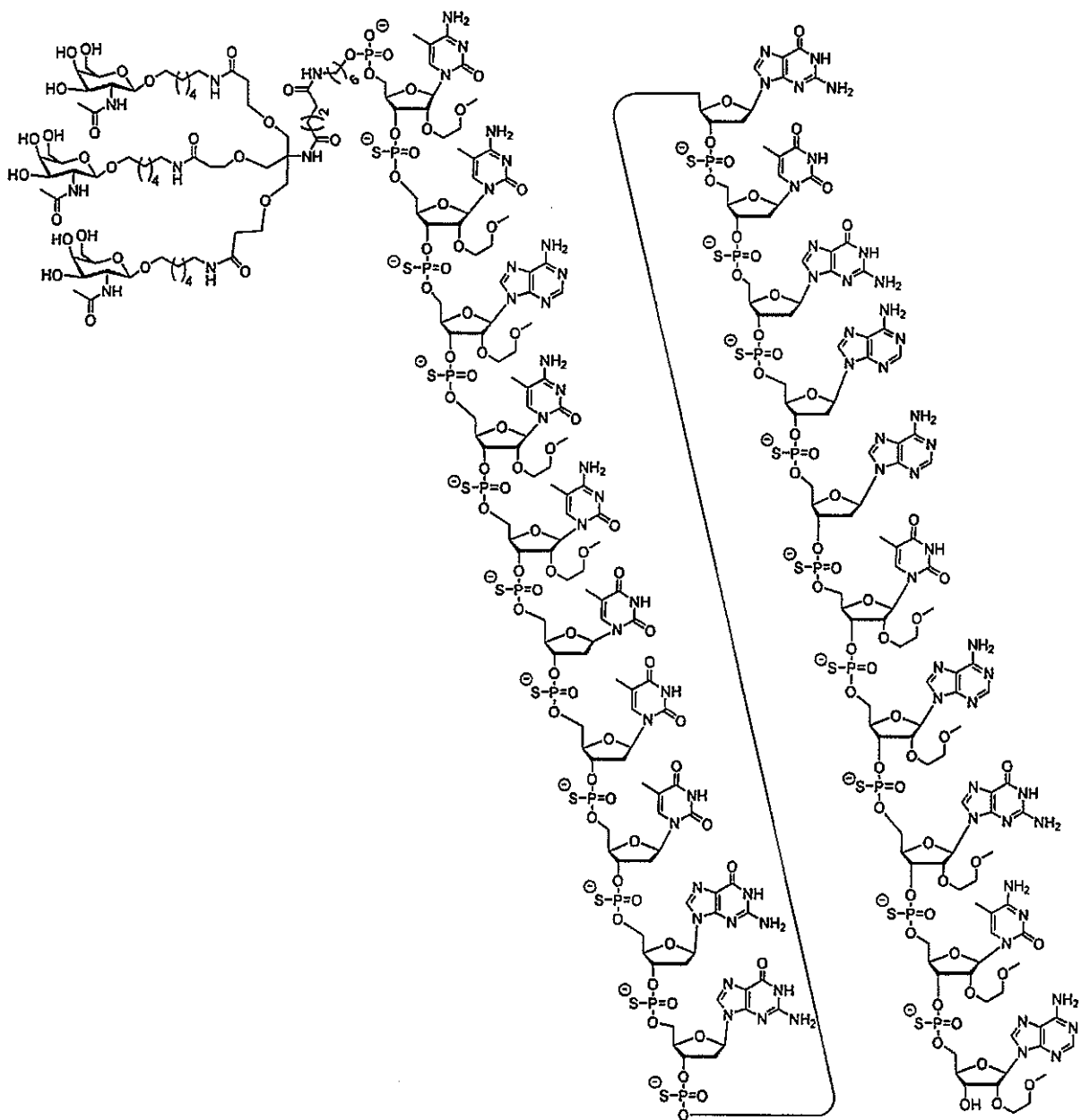


[ 式中、

A = アデニン、  
 mC = 5' - メチルシトシン、  
 G = グアニン、  
 T = チミン、  
 e = 2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオシド、  
 d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ  
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間連結部]。

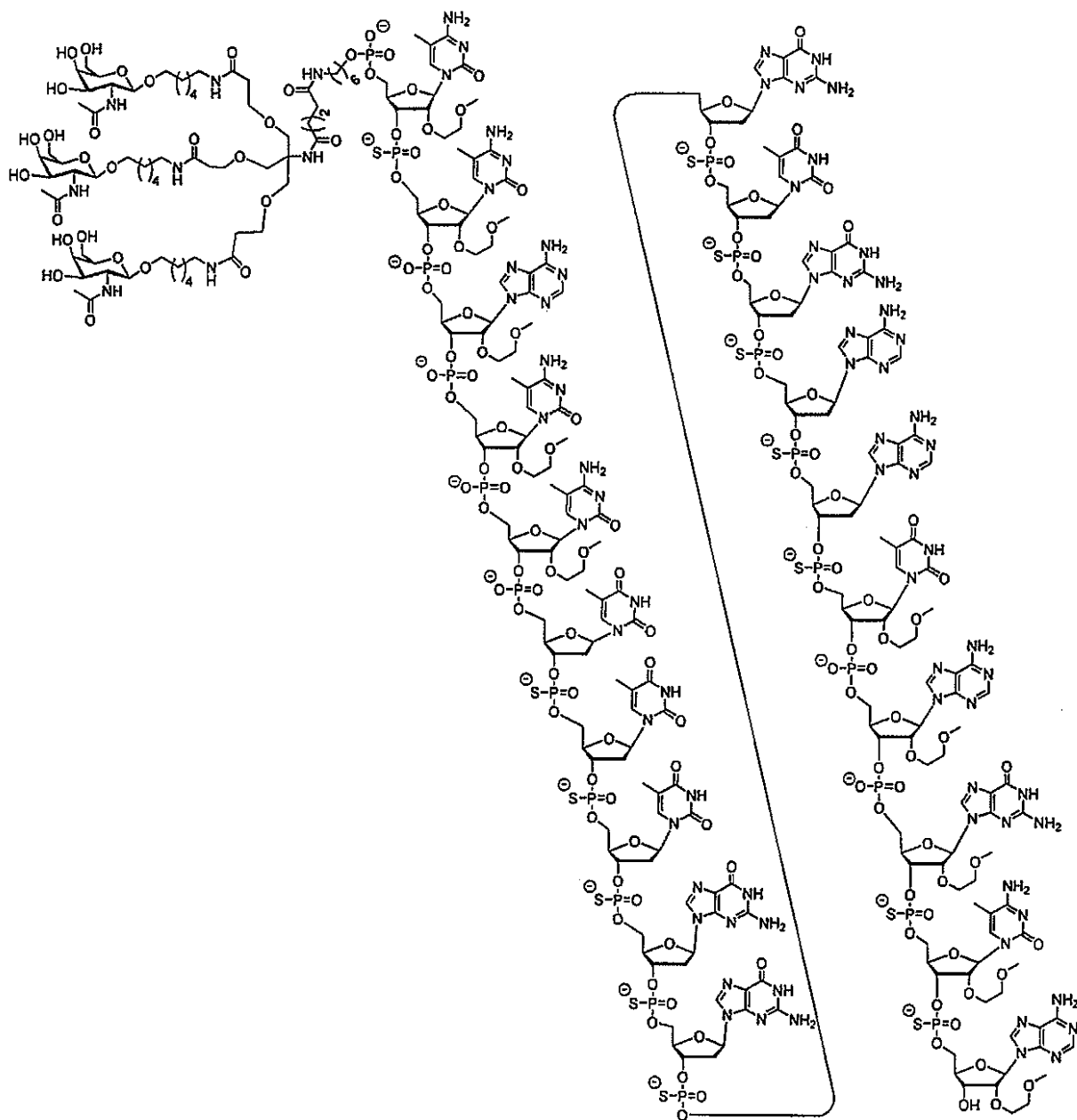
[ 態様 192 ] 以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

【化 3 7 9】



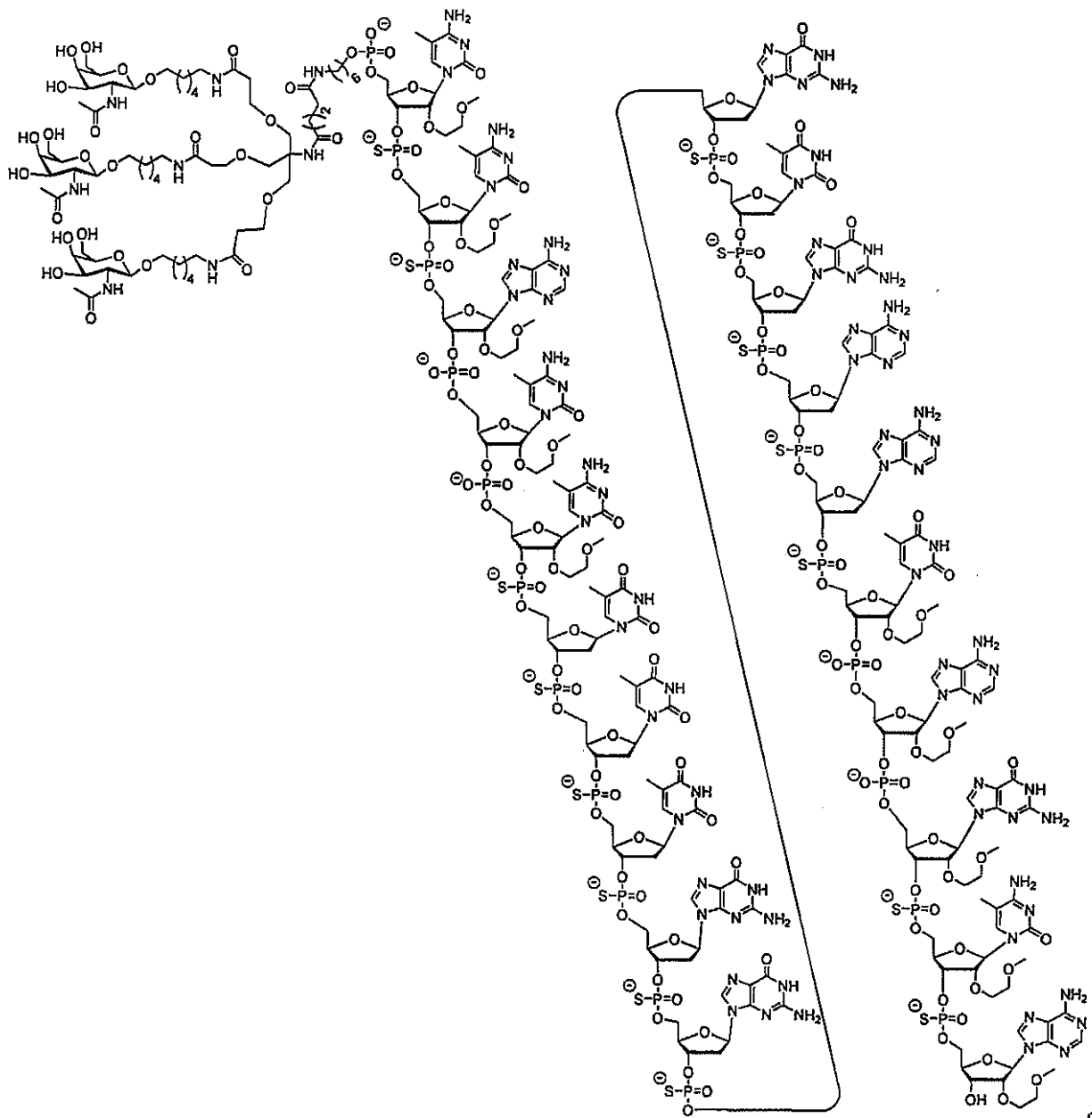
[ 態 様 1 9 3 ] 以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

【化 3 8 0】



[ 態 様 1 9 4 ] 以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

## 【化 3 8 1】



〔態様 195〕態様 1 ～ 194 のいずれかーに記載の化合物またはそれらの塩かつ少なくとも 1 つの薬剂的に許容される担体または希釈剤を含む組成物。

〔態様 196〕態様 1 ～ 195 のいずれかーに記載の化合物を含むプロドラッグ。

〔態様 197〕態様 1 ～ 196 のいずれかーに記載の化合物またはそれらの塩かつ少なくとも 1 つの薬剂的に許容される担体または希釈剤を含む組成物。

〔態様 198〕態様 1 ～ 197 のいずれかーに記載の化合物または組成物を含むプロドラッグ。

〔態様 199〕態様 1 ～ 198 のいずれかーに記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む方法。

〔態様 200〕前記動物はヒトである、態様 198 に記載の方法。

〔態様 201〕ヒトの過剰な成長ホルモンと関連する疾患の処置方法であって、態様 1 ～ 200 のいずれかーに記載の化合物または組成物の治療的有效量を前記ヒトに投与し、それによって過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患を処置することを含む、前記処置方法。

〔態様 202〕過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患が先端巨大症である、態様 200 に記載の方法。



[ 態様 2 0 3 ] 前記治療が I G F - 1 レベルを低減させる、態様 2 0 0 に記載の方法。

[ 態様 2 0 4 ] ヒトの過剰な成長ホルモンと関連する疾患の防止方法であって、態様 1 ~ 2 0 3 のいずれかーに記載の化合物または組成物の治療的有効量を前記ヒトに投与し、それによって過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患を防止することを含む、前記防止方法。

[ 態様 2 0 5 ] 過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患が先端巨大症である、態様 2 0 3 に記載の方法。

[ 態様 2 0 6 ] 前記化合物または組成物及び第 2 薬剤を同時投与することを含む、態様 1 9 8 ~ 2 0 4 のいずれかーに記載の方法。

[ 態様 2 0 7 ] 前記化合物または組成物及び前記第 2 薬剤が同時に投与される、態様 2 0 5 に記載の方法。

[ 態様 2 0 8 ] ヒトの成長ホルモン受容体 ( G H R ) レベルを低減させる方法であって、態様 1 ~ 2 0 7 のいずれかーに記載の化合物または組成物の治療的有効量を前記ヒトに投与し、それによって前記ヒトの G H R レベルを低減させることを含む、前記方法。

[ 態様 2 0 9 ] 前記ヒトが過剰な成長ホルモンと関連する疾患を有する、態様 2 0 7 に記載の方法。

[ 態様 2 1 0 ] 過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患が先端巨大症である、態様 2 0 7 に記載の方法。

[ 態様 2 1 1 ] 前記化合物または組成物及び第 2 薬剤を同時投与することを含む、態様 2 0 6 ~ 2 0 9 のいずれかーに記載の方法。

[ 態様 2 1 2 ] 前記化合物または組成物及び前記第 2 薬剤が同時に投与される、態様 2 1 0 に記載の方法。

[ 態様 2 1 3 ] 過剰な成長ホルモンと関連する疾患を処置し、防止し、または改善するための、態様 1 ~ 2 1 2 のいずれかーに記載の化合物または組成物の使用。

[ 態様 2 1 4 ] 過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患が先端巨大症である、態様 2 1 2 に記載の使用。