

【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】令和7年2月20日(2025.2.20)

【国際公開番号】WO2022/174000
 【公表番号】特表2024-508714(P2024-508714A)
 【公表日】令和6年2月28日(2024.2.28)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-037
 【出願番号】特願2023-548609(P2023-548609)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 48/00(2006.01)
 C 1 2 N 5/10(2006.01)
 A 6 1 K 31/713(2006.01)
 A 6 1 P 25/28(2006.01)
 A 6 1 P 25/16(2006.01)
 A 6 1 P 25/00(2006.01)
 C 1 2 N 15/113(2010.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00
 C 1 2 N 5/10 Z N A
 A 6 1 K 31/713
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/00
 C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

20

【手続補正書】

【提出日】令和7年2月10日(2025.2.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

30

【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】

二本鎖領域を形成する、センス鎖とアンチセンス鎖とを含む、二本鎖リボ核酸(d s R N A)剤またはその薬学的に許容可能な塩であって、

a) 前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5'-V P u s d C s u g d G a d T a g a g d G a U f u a a a g u g s a - 3'(配列番号1369)から4塩基以下だけ異なり；

40

b) 前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5'-V P u s d C s u g d G a d T a g a g d G a U f u a a a g u g s a s g - 3'(配列番号12)から3塩基以下だけ異なり；

c) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5'-c s a s c u u (U h d) a a U f C f C f u c u a u c c a s g s a - 3'(配列番号11)から4塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5'-V P u s d C s u g d G a d T a g a g d G a U f u a a a g u g s a s g - 3'(配列番号12)から4塩基以下だけ異なり、

d) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5'-c s a s g g u (C h d) c u C f A f C f u u u a a u c c s u s a - 3'(配列番号13)から4塩基以下

50

だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d A s g g d A u d T a a a g d T g A f g g a c c u g s c s g - 3' (配列番号 14) から 4 塩基以下だけ異なり、

e) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - u s u s c g a g (C h d) a G f A f A f g g a a a g u a s a s a - 3' (配列番号 15) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s u a d C u (T g n) u c c u u c U f g C f u c g a a s a s u - 3' (配列番号 16) から 4 塩基以下だけ異なり、

f) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - g s a s a a g (U h d) a a U f G f G f a c c a g u g a s a s a - 3' (配列番号 17) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s u c d A c (T g n) g g u c c a U f u A f c u u u c s c s u - 3' (配列番号 18) から 4 塩基以下だけ異なり、

g) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s g s g a (U h d) g a a G f A f G f a g g c a u g u s u s a - 3' (配列番号 19) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s A f s a c d A u (G 2 p) c c u c u c U f u C f a u c c u s u s u - 3' (配列番号 20) から 4 塩基以下だけ異なり、

h) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (A h d) a g U f A f A f u g g a c c a g s u s a - 3' (配列番号 21) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d A s c u d G g (T g n) c c a u d T a C f u u u c c u u s c s u - 3' (配列番号 22) から 4 塩基以下だけ異なり、

i) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s u s c a a (U h d) u u C f G f A f g c a g a a g g s a s a - 3' (配列番号 23) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s c c d T u (C 2 p) u g c u c g A f a A f u u g a u s g s g - 3' (配列番号 24) から 4 塩基以下だけ異なり、

j) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s c s u c a (C h d) u u U f A f A f u c c u c u a u s c s a - 3' (配列番号 25) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d G s a u d A g (A g n) g g a u d T a A f a g u g a g g s a s c - 3' (配列番号 26) から 4 塩基以下だけ異なり、

k) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (U h d) g a A f G f A f g a g g c a u g s u s a - 3' (配列番号 27) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s A f s c a d T g (C 2 p) c u c u c u U f c A f u c c u u s u s g - 3' (配列番号 28) から 4 塩基以下だけ異なり、

l) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s u u u (C h d) g a G f C f A f g a a g g a a a s g s a - 3' (配列番号 29) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s C f s u u d T c (C 2 p) u u c u g c U f c G f a a a u u s g s g - 3' (配列番号 30) から 4 塩基以下だけ異なり、

式中、

V P は、5' - ビニルホスホネートであり、

(A h d) は、2' - O - ヘキサデシル - アデノシン - 3' - ホスフェートであり、

(C h d) は、2' - O - ヘキサデシル - シチジン - 3' - ホスフェートであり、

(U h d) は、2' - O - ヘキサデシル - ウリジン - 3' - ホスフェートであり、

(A g n) は、アデノシン - グリコール核酸 (G N A)、S 異性体であり、

(T g n) は、チミジン - グリコール核酸 (G N A)、S 異性体であり、

10

20

30

40

50

(C 2 p) は、シチジン - 2 ' - ホスフェートであり、

(G 2 p) は、グアノシン - 2 ' - ホスフェートであり、

s は、ホスホロチオエート連結であり、

a、g、c、およびuは、2' - O - メチル (2' - O M e) A、G、C、およびUであり、

d A、d C、d G、およびd Tは、2' - デオキシ A、C、G、およびTであり、

A f、C f、G f、およびU fは、2' - デオキシ - 2' - フルオロ (2' - F) A、C、G、およびUである；または

m) 前記センス鎖は、配列番号1のヌクレオチド201~223、204~226、20

7~229、216~238、219~241、328~350、333~355、33

6~358、372~394、または373~395のヌクレオチド配列のいずれか一つ

から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号2

の対応するヌクレオチド配列から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含み、

(i) 少なくとも一つのヌクレオチドがヌクレオチド修飾を含み、

(i i) 前記二本鎖領域は、15~30ヌクレオチド対の長さであり、かつ

(i i i) 前記センス鎖または前記アンチセンス鎖が、一つまたは複数の親油性部分に

コンジュゲートされている、d s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

ナトリウム塩である、請求項1に記載のd s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩

【請求項3】

前記センス鎖の前記ヌクレオチドのすべておよび前記アンチセンス鎖の前記ヌクレオチドのすべてが、ヌクレオチド修飾を含む、請求項1 m) または2に記載のd s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

前記ヌクレオチド修飾のうちの一つが、デオキシ - ヌクレオチド修飾、3' - 末端デオキシ - チミジン (d T) ヌクレオチド修飾、2' - O - メチルヌクレオチド修飾、2' - フルオロヌクレオチド修飾、2' - デオキシ - ヌクレオチド修飾、2' - 5' - 連結リボヌクレオチド (3' - R N A) ヌクレオチド修飾、ロックヌクレオチド修飾、アンロックヌクレオチド修飾、立体配座的に制限されたヌクレオチド修飾、拘束エチルヌクレオチド修飾、脱塩基ヌクレオチド修飾、2' - アミノ - ヌクレオチド修飾、2' - O - アリル - ヌクレオチド修飾、2' - C - アルキル - ヌクレオチド修飾、2' - メトキシエチルヌクレオチド修飾、2' - O - アルキル - ヌクレオチド修飾、モルホリノヌクレオチド修飾、ホスホロアミダートヌクレオチド修飾、非天然塩基を含むヌクレオチド修飾、テトラヒドロピランヌクレオチド修飾、1, 5 - アンヒドロヘキシトールヌクレオチド修飾、シクロヘキセニルヌクレオチド修飾、5' - ホスホロチオエート修飾を含むヌクレオチド、5' - メチルホスホネート修飾を含むヌクレオチド、5' - ホスフェートまたは5' - ホスフェート模倣体修飾を含むヌクレオチド、ビニルホスホネート修飾を含むヌクレオチド、グリコール核酸 (G N A) 修飾、グリコール核酸S異性体 (S - G N A) 修飾、2 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロフラン - 5 - ホスフェート修飾を含むヌクレオチド、2' - デ

【請求項5】

少なくとも一つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結をさらに含む、請求項1 m) および2~4のいずれか一項に記載のd s R N A 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

少なくとも一つの鎖が少なくとも1ヌクレオチドの3' オーバーハングを含む、または

10

20

30

40

50

少なくとも一つの鎖が少なくとも2ヌクレオチドの3'オーバーハングを含む請求項1 m)および2~5のいずれか一項に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

前記二本鎖領域は、17~23ヌクレオチド対、19~21ヌクレオチド対、または21~23ヌクレオチド対の長さである、請求項1 m)および2~6のいずれか一項に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

各鎖が、19~30ヌクレオチドの長さである、請求項1 m)および2~7のいずれか一項に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項9】

前記一つまたは複数の親油性部分が、少なくとも一つの鎖における一つまたは複数の内側位置にコンジュゲートされる、請求項1 m)および2~8のいずれか一項に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項10】

一つの親油性部分が、各鎖の5'末端から数えて、前記センス鎖上の4~8位および13~18位ならびに前記アンチセンス鎖上の6~10位および15~18位からなる群から選択される内側位置にコンジュゲートされる、請求項9に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項11】

前記親油性部分は、脂肪族化合物、脂環式化合物、または多脂環式の化合物である、請求項9または10に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項12】

前記親油性部分は、飽和または不飽和C4~C30炭化水素鎖と、ヒドロキシル、アミン、カルボン酸、スルホネート、ホスフェート、チオール、アジド、およびアルキンからなる群から選択される随意の官能基とを含有する、請求項11に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項13】

前記薬剤が、前記アンチセンス鎖の5'末端においてホスフェートまたはホスフェート模倣体をさらに含む、請求項1 m)および2~12のいずれか一項に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項14】

請求項1~13のいずれか一項に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩を含有する、細胞。

【請求項15】

請求項1~13のいずれか一項に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項16】

細胞内においてSOD1遺伝子の発現を阻害するインビトロ方法であって、

(a) 前記細胞を、請求項1~13のいずれか一項に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩、または請求項15に記載の医薬組成物と接触させることと、

40

(b) 工程(a)において産生された前記細胞を、SOD1遺伝子のmRNA転写物の分解を得るのに十分な時間にわたって維持し、それによって前記細胞内においてSOD1遺伝子の発現を阻害することと、を含む、方法。

【請求項17】

SOD1関連神経変性疾患と診断された対象を治療するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項1~13のいずれか一項に記載のdsRNA剤またはその薬学的に許容可能な塩、または請求項15に記載の医薬組成物を含む、医薬組成物。

【請求項18】

前記SOD1関連神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病

50

(A D)、パーキンソン病 (P D)、およびダウン症候群 (D S) からなる群から選択される、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記 S O D 1 関連神経変性疾患が遺伝性家族性筋萎縮性側索硬化症 (f A L S) である、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記対象がヒトである、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記医薬組成物が、前記対象に髄腔内または脳室内投与される、請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 8 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 8 1 7】

図 1 1 A は、A D - 1 3 9 5 7 6 2、A D - 1 3 9 5 7 5 6、または A D - 1 3 9 5 7 3 1 の単回 7 0 m g 用量の髄腔内投与後に試験された組織における m R N A 残存量対 s i R N A 曝露量を示す一連のグラフを示す。データの分析は、A D - 1 3 9 5 7 6 2、A D - 1 3 9 5 7 5 6、または A D - 1 3 9 5 7 3 1 の単回 7 0 m g 用量の髄腔内投与後の前頭前野皮質および胸髄の両試料において、s i R N A 曝露量に対する m R N A とタンパク質の両方の減少の間に強い相関があることを示した (図 1 1 B)。

20

本開示は例えば以下を提供する。

[項 1]

二本鎖領域を形成する、センス鎖とアンチセンス鎖とを含む、二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤またはその薬学的に許容可能な塩であって、

a) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - c s a s c u u (U h d) a a U f C f C f u c u a u c c a s g s a - 3 ' (配列番号 1 1) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - V P u s d C s u g d G a d T a g a g d G a U f u a a a g u g s a s g - 3 ' (配列番号 1 2) から 4 塩基以下だけ異なり、

30

b) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - c s a s g g u (C h d) c u C f A f C f u u u a a u c c s u s a - 3 ' (配列番号 1 3) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - V P u s d A s g g d A u d T a a a g d T g A f g g a c c u g s c s g - 3 ' (配列番号 1 4) から 4 塩基以下だけ異なり、

c) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - u s u s c g a g (C h d) a G f A f A f g g a a a g u a s a s a - 3 ' (配列番号 1 5) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - V P u s U f s u a d C u (T g n) u c c u u c U f g C f u c g a a s a s u - 3 ' (配列番号 1 6) から 4 塩基以下だけ異なり、

40

d) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - g s a s a a g (U h d) a a U f G f G f a c c a g u g a s a s a - 3 ' (配列番号 1 7) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - V P u s U f s u c d A c (T g n) g g u c c a U f u A f c u u u c s c s u - 3 ' (配列番号 1 8) から 4 塩基以下だけ異なり、

e) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - a s g s g a (U h d) g a a G f A f G f a g g c a u g u s u s a - 3 ' (配列番号 1 9) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5 ' - V P u s A f s a c d A u (G 2 p) c c u c u c U f u C f a u c c u s u s u - 3 ' (配

50

列番号 20) から 4 塩基以下だけ異なり、

f) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (A h d) a g U f A f A f u g g a c c a g s u s a - 3' (配列番号 21) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d A s c u d G g (T g n) c c a u d T a C f u u u c c u u s c s u - 3' (配列番号 22) から 4 塩基以下だけ異なり、

g) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s u s c a a (U h d) u u C f G f A f g c a g a a g g s a s a - 3' (配列番号 23) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s c c d T u (C 2 p) u g c u c g A f a A f u u g a u s g s g - 3' (配列番号 24) から 4 塩基以下だけ異なり、

h) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s c s u c a (C h d) u u U f A f A f u c c u c u a u s c s a - 3' (配列番号 25) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d G s a u d A g (A g n) g g a u d T a A f a g u g a g g s a s c - 3' (配列番号 26) から 4 塩基以下だけ異なり、

i) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (U h d) g a A f G f A f g a g g c a u g s u s a - 3' (配列番号 27) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s A f s c a d T g (C 2 p) c u c u c u U f c A f u c c u u s u s g - 3' (配列番号 28) から 4 塩基以下だけ異なり、または

j) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s u u u (C h d) g a G f C f A f g a a g g a a a s g s a - 3' (配列番号 29) から 4 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s C f s u u d T c (C 2 p) u u c u g c U f c G f a a a u u s g s g - 3' (配列番号 30) から 4 塩基以下だけ異なり、

式中、

V P は、5' - ビニルホスホネートであり、

(A h d) は、2' - O - ヘキサデシル - アデノシン - 3' - ホスフェートであり、

(C h d) は、2' - O - ヘキサデシル - シチジン - 3' - ホスフェートであり、

(U h d) は、2' - O - ヘキサデシル - ウリジン - 3' - ホスフェートであり、

(A g n) は、アデノシン - グリコール核酸 (G N A)、S 異性体であり、

(T g n) は、チミジン - グリコール核酸 (G N A)、S 異性体であり、

(C 2 p) は、シチジン - 2' - ホスフェートであり、

(G 2 p) は、グアノシン - 2' - ホスフェートであり、

s は、ホスホオチオエート連結であり、

a、g、c、および u は、2' - O - メチル (2' - O M e) A、G、C、および U であり、

d A、d C、d G、および d T は、2' - デオキシ A、C、G、および T であり、

A f、C f、G f、および U f は、2' - デオキシ - 2' - フルオロ (2' - F) A、C、G、および U である、二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 剤またはその薬学的に許容可能な塩。

[項 2]

a) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s a s c u u (U h d) a a U f C f C f u c u a u c c a s g s a - 3' (配列番号 11) から 3 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d C s u g d G a d T a g a g d G a U f u a a a g u g s a s g - 3' (配列番号 12) から 3 塩基以下だけ異なり、

b) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s a s g g u (C h d) c u C f A f C f u u u a a u c c s u s a - 3' (配列番号 13) から 3 塩基以

10

20

30

40

50

下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d A s g g d A u d T a a a g d T g A f g g a c c u g s c s g - 3' (配列番号 14) から 3 塩基以下だけ異なり、

c) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - u s u s c g a g (C h d) a G f A f A f g g a a a g u a s a s a - 3' (配列番号 15) から 3 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s u a d C u (T g n) u c c u u c U f g C f u c g a a s a s u - 3' (配列番号 16) から 3 塩基以下だけ異なり、

d) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - g s a s a a g (U h d) a a U f G f G f a c c a g u g a s a s a - 3' (配列番号 17) から 3 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s u c d A c (T g n) g g u c c a U f u A f c u u u c s c s u - 3' (配列番号 18) から 3 塩基以下だけ異なり、

e) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s g s g a (U h d) g a a G f A f G f a g g c a u g u s u s a - 3' (配列番号 19) と 3 塩基以下だけ異なり、

前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s A f s a c d A u (G 2 p) c c u c u c U f u C f a u c c u s u s u - 3' (配列番号 20) から 3 塩基以下だけ異なり、

f) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (A h d) a g U f A f A f u g g a c c a g s u s a - 3' (配列番号 21) から 3 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d A s c u d G g (T g n) c c a u d T a C f u u u c c u u s c s u - 3' (配列番号 22) から 3 塩基以下だけ異なり、

g) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s u s c a a (U h d) u u C f G f A f g c a g a a g g s a s a - 3' (配列番号 23) から 3 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s c c d T u (C 2 p) u g c u c g A f a A f u u g a u s g s g - 3' (配列番号 24) から 3 塩基以下だけ異なり、

h) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s c s u c a (C h d) u u U f A f A f u c c u c u a u s c s a - 3' (配列番号 25) から 3 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d G s a u d A g (A g n) g g a u d T a A f a g u g a g g s a s c - 3' (配列番号 26) から 3 塩基以下だけ異なり、

i) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (U h d) g a A f G f A f g a g g c a u g s u s a - 3' (配列番号 27) から 3 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s A f s c a d T g (C 2 p) c u c u c u U f c A f u c c u u s u s g - 3' (配列番号 28) から 3 塩基以下だけ異なり、または

j) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s u u u (C h d) g a G f C f A f g a a g g a a a s g s a - 3' (配列番号 29) から 3 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s C f s u u d T c (C 2 p) u u c u g c U f c G f a a a u u s g s g - 3' (配列番号 30) から 3 塩基以下だけ異なる、項 1 に記載の d s R N A 剤、またはその薬学的に許容可能な塩。

[項 3]

a) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s a s c u u (U h d) a a U f C f C f u c u a u c c a s g s a - 3' (配列番号 11) から 2 塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d C s u g d G a d T a g a g d G a U f u a a a g u g s a s g - 3' (配列番号

10

20

30

40

50

12) から2塩基以下だけ異なり、

b) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - c s a s g g u (C h d) c u C f A f C f u u u a u a u c c s u s a - 3' (配列番号13) から2塩基以下だけ異なり、

前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s d A s g g d A u d T a a a g d T g A f g g a c c u g s c s g - 3' (配列番号14) から2塩基以下だけ異なり、

c) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - u s u s c g a g (C h d) a G f A f A f g g a a a g u a s a s a - 3' (配列番号15) から2塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s U f s u a d C u (T g n) u c c u u c U f g C f u c g a a s a s u - 3' (配列番号16) から2塩基以下だけ異なり、

d) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - g s a s a a g (U h d) a a U f G f G f a c c a g u g a s a s a - 3' (配列番号17) から2塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s U f s u c d A c (T g n) g g u c c a U f u A f c u u u c s c s u - 3' (配列番号18) から2塩基以下だけ異なり、

e) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s g s g a (U h d) g a a G f A f G f a g g c a u g u s u s a - 3' (配列番号19) から2塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s A f s a c d A u (G 2 p) c c u c u c U f u C f a u c c u s u s u - 3' (配列番号20) から2塩基以下だけ異なり、

f) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s a s g g a (A h d) a g U f A f A f u g g a c c a g s u s a - 3' (配列番号21) から2塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s d A s c u d G g (T g n) c c a u d T a C f u u u c c u u s c s u - 3' (配列番号22) から2塩基以下だけ異なり、

g) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s u s c a a (U h d) u u C f G f A f g c a g a a g g s a s a - 3' (配列番号23) から2塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s U f s c c d T u (C 2 p) u g c u c g A f a A f u u g a u s g s g - 3' (配列番号24) から2塩基以下だけ異なり、

h) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - c s c s u c a (C h d) u u U f A f A f u c c u c u a u s c s a - 3' (配列番号25) から2塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s d G s a u d A g (A g n) g g a u d T a A f a g u g a g g s a s c - 3' (配列番号26) から2塩基以下だけ異なり、

i) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s a s g g a (U h d) g a A f G f A f g a g g c a u g s u s a - 3' (配列番号27) から2塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s A f s c a d T g (C 2 p) c u c u c u U f c A f u c c u u s u s g - 3' (配列番号28) から2塩基以下だけ異なり、または

j) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s a s u u u (C h d) g a G f C f A f g a a g g a a a s g s a - 3' (配列番号29) から2塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s C f s u u d T c (C 2 p) u u c u g c U f c G f a a a u u s g s g - 3' (配列番号30) から2塩基以下だけ異なる、項1に記載のdsRNA剤、またはその薬学的に許容可能な塩。

[項 4]

a) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - c s a s c u u (U

10

20

30

40

50

h d) a a U f C f C f u c u a u c c a s g s a - 3' (配列番号11) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s d C s u g d G a d T a g a g d G a U f u a a a g u g s a s g - 3' (配列番号12) から1塩基以下だけ異なり、

b) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - c s a s g g u (C h d) c u C f A f C f u u u a a u c c s u s a - 3' (配列番号13) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s d A s g g d A u d T a a a g d T g A f g g a c c u g s c s g - 3' (配列番号14) から1塩基以下だけ異なり、

c) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - u s u s c g a g (C h d) a G f A f A f g g a a a g u a s a s a - 3' (配列番号15) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s U f s u a d C u (T g n) u c c u u c U f g C f u c g a a s a s u - 3' (配列番号16) から1塩基以下だけ異なり、

d) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - g s a s a a g (U h d) a a U f G f G f a c c a g u g a s a s a - 3' (配列番号17) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s U f s u c d A c (T g n) g g u c c a U f u A f c u u u c s c s u - 3' (配列番号18) から1塩基以下だけ異なり、

e) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s g s g a (U h d) g a a G f A f G f a g g c a u g u s u s a - 3' (配列番号19) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s A f s a c d A u (G 2 p) c c u c u c U f u C f a u c c u s u s u - 3' (配列番号20) から1塩基以下だけ異なり、

f) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s a s g g a (A h d) a g U f A f A f u g g a c c a g s u s a - 3' (配列番号21) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s d A s c u d G g (T g n) c c a u d T a C f u u u c c u u s c s u - 3' (配列番号22) から1塩基以下だけ異なり、

g) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s u s c a a (U h d) u u C f G f A f g c a g a a g g s a s a - 3' (配列番号23) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s U f s c c d T u (C 2 p) u g c u c g A f a A f u u g a u s g s g - 3' (配列番号24) から1塩基以下だけ異なり、

h) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - c s c s u c a (C h d) u u U f A f A f u c c u c u a u s c s a - 3' (配列番号25) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s d G s a u d A g (A g n) g g a u d T a A f a g u g a g g s a s c - 3' (配列番号26) から1塩基以下だけ異なり、

i) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s a s g g a (U h d) g a A f G f A f g a g g c a u g s u s a - 3' (配列番号27) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s A f s c a d T g (C 2 p) c u c u c u U f c A f u c c u u s u s g - 3' (配列番号28) から1塩基以下だけ異なり、または

j) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - a s a s u u u (C h d) g a G f C f A f g a a g g a a a s g s a - 3' (配列番号29) から1塩基以下だけ異なり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列5' - V P u s C f s u u d T c (C 2 p) u u c u g c U f c G f a a a u u s g s g - 3' (配列番号30) から1塩基以下だけ異なる、項1に記載の dsRNA 剤、またはその薬学的に許容可能な塩。

[項 5]

a) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s a s c u u (U h d) a a U f C f C f u c u a u c c a s g s a - 3' (配列番号 11) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d C s u g d G a d T a g a g d G a U f u a a a g u g s a s g - 3' (配列番号 12) を含み、

b) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s a s g g u (C h d) c u C f A f C f u u u a a u c c s u s a - 3' (配列番号 13) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d A s g g d A u d T a a a g d T g A f g g a c c u g s c s g - 3' (配列番号 14) を含み、

c) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - u s u s c g a g (C h d) a G f A f A f g g a a a g u a s a s a - 3' (配列番号 15) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s u a d C u (T g n) u c c u u c U f g C f u c g a a s a s u - 3' (配列番号 16) を含み、

d) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - g s a s a a g (U h d) a a U f G f G f a c c a g u g a s a s a - 3' (配列番号 17) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s u c d A c (T g n) g g u c c a U f u A f c u u u c s c s u - 3' (配列番号 18) を含み、

e) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s g s g a (U h d) g a a G f A f G f a g g c a u g u s u s a - 3' (配列番号 19) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s A f s a c d A u (G 2 p) c c u c u c U f u C f a u c c u s u s u - 3' (配列番号 20) を含み、

f) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (A h d) a g U f A f A f u g g a c c a g s u s a - 3' (配列番号 21) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d A s c u d G g (T g n) c c a u d T a C f u u u c c u u s c s u - 3' (配列番号 22) を含み、

g) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s u s c a a (U h d) u u C f G f A f g c a g a a g g s a s a - 3' (配列番号 23) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s c c d T u (C 2 p) u g c u c g A f a A f u u g a u s g s g - 3' (配列番号 24) を含み、

h) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s c s u c a (C h d) u u U f A f A f u c c u c u a u s c s a - 3' (配列番号 25) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d G s a u d A g (A g n) g g a u d T a A f a g u g a g g s a s c - 3' (配列番号 26) を含み、

i) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (U h d) g a A f G f A f g a g g c a u g s u s a - 3' (配列番号 27) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s A f s c a d T g (C 2 p) c u c u c u U f c A f u c c u u s u s g - 3' (配列番号 28) を含み、

または

j) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s u u u (C h d) g a G f C f A f g a a g g a a a s g s a - 3' (配列番号 29) を含み、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s C f s u u d T c (C 2 p) u u c u g c U f c G f a a a u u s g s g - 3' (配列番号 30) を含む、

項 1 に記載の d s R N A 剤、またはその薬学的に許容可能な塩。

[項 6]

a) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s a s c u u (U h d) a a U f C f C f u c u a u c c a s g s a - 3' (配列番号 11) からなり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d C s u g d G a d T a g a g d G a U f u a a a g u g s a s g - 3' (配列番号 12) からなり、

b) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s a s g g u (C h d) c u C f A f C f u u u a a u c c s u s a - 3' (配列番号 13) からなり、前

10

20

30

40

50

記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d A s g g d A u d T a a a g d T g A f g g a c c u g s c s g - 3' (配列番号 14) からなり、

c) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - u s u s c g a g (C h d) a G f A f A f g g a a a g u a s a s a - 3' (配列番号 15) からなり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s u a d C u (T g n) u c c u u c U f g C f u c g a a s a s u - 3' (配列番号 16) からなり、

d) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - g s a s a a g (U h d) a a U f G f G f a c c a g u g a s a s a - 3' (配列番号 17) からなり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s u c d A c (T g n) g g u c c a U f u A f c u u u c s c s u - 3' (配列番号 18) からなり、

e) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s g s g a (U h d) g a a G f A f G f a g g c a u g u s u s a - 3' (配列番号 19) からなり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s A f s a c d A u (G 2 p) c c u c u c U f u C f a u c c u s u s u - 3' (配列番号 20) からなり、

f) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (A h d) a g U f A f A f u g g a c c a g s u s a - 3' (配列番号 21) からなり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d A s c u d G g (T g n) c c a u d T a C f u u u c c u u s c s u - 3' (配列番号 22) からなり、

g) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s u s c a a (U h d) u u C f G f A f g c a g a a g g s a s a - 3' (配列番号 23) からなり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s U f s c c d T u (C 2 p) u g c u c g A f a A f u u g a u s g s g - 3' (配列番号 24) からなり、

h) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - c s c s u c a (C h d) u u U f A f A f u c c u c u a u s c s a - 3' (配列番号 25) からなり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s d G s a u d A g (A g n) g g a u d T a A f a g u g a g g s a s c - 3' (配列番号 26) からなり、

i) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s g g a (U h d) g a A f G f A f g a g g c a u g s u s a - 3' (配列番号 27) からなり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s A f s c a d T g (C 2 p) c u c u c u U f c A f u c c u u s u s g - 3' (配列番号 28) からなり、または

j) 前記センス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - a s a s u u u (C h d) g a G f C f A f g a a g g a a a s g s a - 3' (配列番号 29) からなり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、ヌクレオチド配列 5' - V P u s C f s u u d T c (C 2 p) u u c u g c U f c G f a a a u u s g s g - 3' (配列番号 30) からなる、項 1 に記載の dsRNA 剤、またはその薬学的に許容可能な塩。

[項 7]

ナトリウム塩である、項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 8]

スーパーオキシドジスムターゼ 1 (S O D 1) の発現を阻害する二本鎖リボ核酸 (dsRNA) 剤であって、前記 dsRNA 剤が、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖は、配列番号 1 のヌクレオチド 201 ~ 223、204 ~ 226、207 ~ 229、216 ~ 238、219 ~ 241、328 ~ 350、333 ~ 355、336 ~ 358、372 ~ 394、または 373 ~ 395 のヌクレオチド配列の

10

20

30

40

50

いずれか一つから少なくとも15の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖は、配列番号2の対応するヌクレオチド配列から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含み、

(i) 前記 dsRNA 剤は、少なくとも一つの修飾ヌクレオチドを含み、

(i i) 前記二本鎖領域は、15 ~ 30ヌクレオチド対の長さであり、

(i i i) 前記センス鎖または前記アンチセンス鎖が、一つまたは複数の親油性部分にコンジュゲートされている、二本鎖リボ核酸 (dsRNA) 剤。

[項 9]

前記センス鎖が、配列番号1のヌクレオチド207 ~ 229、219 ~ 241、328 ~ 350、または336 ~ 358のいずれか一つのヌクレオチド配列から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号2の対応するヌクレオチド配列から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む、項8に記載の dsRNA 剤。

10

[項 10]

前記センス鎖が、配列番号1のヌクレオチド207 ~ 229、328 ~ 350、または336 ~ 358のいずれか一つのヌクレオチド配列から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号2の対応するヌクレオチド配列から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む、項8に記載の dsRNA 剤。

[項 11]

前記センス鎖が、配列番号1のヌクレオチド336 ~ 358から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号2の対応するヌクレオチド配列から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む、項8に記載の dsRNA 剤。

20

[項 12]

前記アンチセンス鎖が、AD - 1395762、AD - 1395756、AD - 1395731、AD - 1395743、AD - 1395771、AD - 1395738、AD - 1395718、AD - 1395760、AD - 1395764、またはAD - 1395724からなる群から選択される二重鎖のうちの前記アンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つから少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む、項8に記載の dsRNA 剤。

[項 13]

前記アンチセンス鎖が、AD - 1395762、AD - 1395756、AD - 1395731、およびAD - 1395743からなる群から選択される二重鎖のうちの前記アンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つから少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む、項8に記載の dsRNA 剤。

30

[項 14]

前記アンチセンス鎖が、AD - 1395762、AD - 1395756、およびAD - 1395731からなる群から選択される二重鎖のうちの前記アンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか一つから少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む、項8に記載の dsRNA 剤。

[項 15]

前記アンチセンス鎖が、二重鎖AD - 1395762の前記アンチセンス鎖ヌクレオチド配列から少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む、項8に記載の dsRNA 剤。

40

[項 16]

前記センス鎖の前記ヌクレオチドのすべておよび前記アンチセンス鎖の前記ヌクレオチドのすべてが、修飾を含む、項8 ~ 15のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 17]

前記修飾ヌクレオチドのうちの一つは、デオキシ - ヌクレオチド、3' - 末端デオキシ - チミジン (dT) ヌクレオチド、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、2' - デオキシ - 修飾ヌクレオチド、2' - 5' - 連結リボヌクレオチド (3' - RNA)、ロックヌクレオチド、アンロックヌクレオチド、立体配座

50

的に制限されたヌクレオチド、拘束エチルヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2'-アミノ-修飾ヌクレオチド、2'-O-アリル-修飾ヌクレオチド、2'-C-アルキル-修飾ヌクレオチド、2'-メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2'-O-アルキル-修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホロアミダート、非天然塩基を含むヌクレオチド、テトラヒドロピラン修飾ヌクレオチド、1,5-アンヒドロヘキシトール修飾ヌクレオチド、シクロヘキセニル修飾ヌクレオチド、5'-ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、5'-メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、5'ホスフェートまたは5'ホスフェート模倣体を含むヌクレオチド、ビニルホスホネートを含むヌクレオチド、グリコール核酸(GNA)、グリコール核酸S異性体(S-GNA)、2-ヒドロキシメチル-テトラヒドロフラン-5-ホスフェートを含むヌクレオチド、2'-デオキシチミジン-3'ホスフェートを含むヌクレオチド、2'-デオキシグアノシン-3'-ホスフェートを含むヌクレオチド、およびコレステリル誘導体に連結する末端ヌクレオチド、およびドデカン酸ビスデシルアミド基、およびそれらの組み合わせである群から選択される、項8~16のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項18]

前記修飾ヌクレオチドは、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ-修飾ヌクレオチド、3'-末端デオキシチミジンヌクレオチド(dT)、ロックヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2'-アミノ-修飾ヌクレオチド、2'-アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホロアミダート、および非天然塩基を含むヌクレオチドからなる群から選択される、項17に記載のdsRNA剤。

[項19]

前記ヌクレオチド上の前記修飾は、独立して、2'-デオキシ修飾、2'-O-メチル修飾、3'-RNA修飾、GNA修飾、S-GNA修飾、および2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾からなる群から選択される、項17に記載のdsRNA剤。

[項20]

少なくとも一つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結をさらに含む、項8~19のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項21]

前記dsRNA剤は、6~8のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、項20に記載のdsRNA剤。

[項22]

少なくとも一つの鎖は、少なくとも1ヌクレオチドの3'オーバーハングを含む、項8~21のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項23]

少なくとも一つの鎖は、2ヌクレオチドの3'オーバーハングを含む、項22に記載のdsRNA剤。

[項24]

前記二本鎖領域は、17~23ヌクレオチド対の長さである、項8~23のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項25]

前記二本鎖領域は、19~21ヌクレオチド対の長さである、項24に記載のdsRNA剤。

[項26]

前記二本鎖領域は、21~23ヌクレオチド対の長さである、項24に記載のdsRNA剤。

[項27]

各鎖が、19~30ヌクレオチドを有する、項8~26のいずれか一項に記載のdsRNA剤。

[項28]

前記一つまたは複数の親油性部分が、少なくとも一つの鎖における一つまたは複数の内

10

20

30

40

50

側位置にコンジュゲートされる、項 8 ~ 27 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 29]

一つの親油性部分が、各鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖上の 4 ~ 8 位および 13 ~ 18 位ならびに前記アンチセンス鎖上の 6 ~ 10 位および 15 ~ 18 位からなる群から選択される内側位置にコンジュゲートされる、項 28 に記載の dsRNA 剤。

[項 30]

前記内側位置が、前記鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖上の 5、6、7、15、および 17 位からなる群から選択される、項 29 に記載の dsRNA 剤。

[項 31]

前記内側位置が、前記鎖の 5' 末端から数えて、前記アンチセンス鎖上の 15 および 17 位からなる群から選択される、項 29 に記載の dsRNA 剤。 10

[項 32]

前記内側位置が、前記センス鎖の 6 および 7 位からなる群から選択される、項 29 に記載の dsRNA 剤。

[項 33]

前記親油性部分は、脂肪族化合物、脂環式化合物、または多脂環式 (polyalicyclic) の化合物である、項 28 ~ 32 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 34]

前記親油性部分は、飽和または不飽和 C4 ~ C30 炭化水素鎖と、ヒドロキシル、アミン、カルボン酸、スルホネート、ホスフェート、チオール、アジド、およびアルキンからなる群から選択される随意の官能基とを含有する、項 33 に記載の dsRNA 剤。 20

[項 35]

前記親油性部分は、飽和または不飽和 C6 ~ C18 炭化水素鎖を含有する、項 33 に記載の dsRNA 剤。

[項 36]

前記親油性部分は、飽和または不飽和 C16 炭化水素鎖を含有する、項 33 に記載の dsRNA 剤。

[項 37]

前記飽和または不飽和 C16 炭化水素鎖は、前記センス鎖の 5' 末端から数えて、前記センス鎖の 6 または 7 位にコンジュゲートされる、項 33 に記載の dsRNA 剤。 30

[項 38]

前記薬剤が、前記アンチセンス鎖の 5' 末端においてホスフェートまたはホスフェート模倣体をさらに含む、項 8 ~ 37 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 39]

前記ホスフェート模倣体が、5' - ビニルホスホネート (VP) である、項 38 に記載の dsRNA 剤。

[項 40]

前記ホスフェート模倣体が、5' - E - ビニルホスホネート (VP) である、項 38 に記載の dsRNA 剤。

[項 41]

二重鎖の前記アンチセンス鎖の 5' 末端の 1 つの位置における塩基対が、AU 塩基対である、項 8 ~ 40 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。 40

[項 42]

前記センス鎖が、合計 21 ヌクレオチドを有し、また前記アンチセンス鎖が、合計 23 ヌクレオチドを有する、項 8 ~ 41 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤。

[項 43]

項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤を含有する、細胞。

[項 44]

項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の dsRNA 剤と薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。 50

[項 4 5]

細胞内において S O D 1 遺伝子の発現を阻害する方法であって、

(a) 前記細胞を、項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤、または項 4 4 に記載の医薬組成物と接触させることと、

(b) 工程 (a) において産生された前記細胞を、S O D 1 遺伝子の m R N A 転写物の分解を得るのに十分な時間にわたって維持し、それによって前記細胞内において S O D 1 遺伝子の発現を阻害することと、を含む、方法。

[項 4 6]

前記細胞が、ヒト対象内にある、項 4 5 に記載の方法。

[項 4 7]

前記対象が、S O D 1 関連神経変性疾患の少なくとも一つの診断基準を満たすか、または S O D 1 関連神経変性疾患と診断されている、項 4 6 に記載の方法。

[項 4 8]

前記 S O D 1 関連神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、アルツハイマー病 (A D)、パーキンソン病 (P D)、およびダウン症候群 (D S) からなる群から選択される、項 4 7 に記載の方法。

[項 4 9]

S O D 1 関連神経変性疾患と診断された対象を治療する方法であって、項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤、または項 4 4 に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与し、それによって前記対象を治療することを含む、方法。

[項 5 0]

治療することは、前記疾患の少なくとも一つの兆候または症状の改善を含む、項 4 9 に記載の方法。

[項 5 1]

治療することは、前記疾患の進行の予防を含む、項 4 9 に記載の方法。

[項 5 2]

前記 S O D 1 関連神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、アルツハイマー病 (A D)、パーキンソン病 (P D)、およびダウン症候群 (D S) からなる群から選択される、項 4 9 に記載の方法。

[項 5 3]

S O D 1 関連神経変性疾患の少なくとも一つの診断基準を満たす対象において S O D 1 関連神経変性疾患の発症を予防する方法であって、項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の d s R N A 剤、または項 4 4 に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与し、それによって、S O D 1 関連神経変性疾患に対する少なくとも一つの診断基準を満たす前記対象における S O D 1 関連神経変性疾患の発症を予防することを含む、方法。

[項 5 4]

前記対象がヒトである、項 4 9 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 5]

前記対象が、S O D 1 関連神経変性疾患と診断されている、項 5 4 に記載の方法。

[項 5 6]

前記 S O D 1 関連神経変性疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、アルツハイマー病 (A D)、パーキンソン病 (P D)、およびダウン症候群 (D S) からなる群から選択される、項 5 5 に記載の方法。

[項 5 7]

前記 d s R N A 剤が、前記対象に髄腔内または脳室内投与される、項 4 9 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50